

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

**MĚŘENÍ ADHEZE
OLIGOESTEROVÝCH NOSIČŮ II.**

Diplomová práce

Hradec Králové 2007

Šárka Podzimková

Děkuji PharmDr. Evě Šnejdrové, Ph.D. za cenné rady a odbornou pomoc při vypracování diplomové práce.

Šárka Podzimková

OBSAH

1. ÚVOD	5
2. CÍL PRÁCE	6
3. SEZNAM ZKRATEK	7
4. TEORETICKÁ ČÁST	8
4.1. BIOADHEZE	8
4.1.1. TEORIE BIOADHEZE	8
4.1.2. MECHANISMUS BIOADHEZE	10
4.1.3. BIOADHEZIVNÍ POLYMERY.....	12
4.1.4. SUBSTRÁTY PRO BIOADHEZI.....	14
4.1.5. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ BIOADHEZI.....	15
4.1.6. MUKOADHEZE	17
4.2. APLIKAČNÍ FORMY BIOADHEZIV	21
4.2.1. SLIZNICE GITu	21
4.2.2. SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ.....	21
4.2.3. SLIZNICE OKA	22
4.2.4. SLIZNICE NOSU	22
4.2.5. VAGINÁLNÍ SLIZNICE	23
4.3. TESTOVÁNÍ BIOADHEZE	24
4.3.1. METODY IN VIVO	24
4.3.2. METODY IN VITRO	24
4.3.3. METODY EX VIVO (IN SITU)	25
4.3.4. DALŠÍ METODY.....	25
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
5.1. POUŽITÉ SUROVINY	27
5.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE	27
5.2.1. MATERIÁLOVÝ ZKUŠEBNÍ STROJ T1-FR050TH.A1K FIRMY Zwick/Roell	27
5.2.2. BROOKFIELDŮV DIGITÁLNÍ VISKOZIMETR MODEL DV-E.....	29
5.3. PŘÍPRAVA VZORKŮ	31

5.3.1. PLASTIFIKOVANÉ OLIGOESTERY	31
5.3.2. PLASTIFIKOVANÉ OLIGOESTERY S ACIKLOVIREM.....	31
5.3.3. PLASTIFIK. OLIGOESTERY PO 24 HOD. BOBTNÁNÍ V PUFRU.....	32
5.3.4. GEL METHYLCELULOSY 6%	32
5.3.5. GEL KARBOMERŮ 1%.....	32
5.4. POSTUP MĚŘENÍ	33
5.4.1. MĚŘENÍ ADHEZE	33
5.4.2. MĚŘENÍ VISKOZITY	33
5.5. VYHODNOCENÍ.....	34
5.5.1. MĚŘENÍ ADHEZE	34
5.5.2. MĚŘENÍ VISKOZITY	36
6. VÝSLEDKY.....	37
6.1. TABULKY.....	37
6.1.1. MĚŘENÍ ADHEZE	37
6.1.2. MĚŘENÍ VISKOZITY	55
6.2. GRAFY	57
6.2.1. MĚŘENÍ ADHEZE	57
6.2.2. MĚŘENÍ VISKOZITY	87
7. DISKUZE	90
7.1. ADHEZIVITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ.....	90
7.1.1. VLIV DOBY KONTAKTU	90
7.1.2. VLIV KONTAKTNÍ SÍLY	91
7.1.3. VLIV RYCHLOSTI ODTRŽENÍ	91
7.2. DYNAMICKÁ VISKOZITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ ..	91
7.2.1. VLIV INKORPOROVANÉHO LÉČIVA NA DYNAMICKOU VISKOZITU PLASTIFIKOVANÉHO OLIGOESTERU.....	92
7.2.2. VISKOZITA PLASTIFIK. OLIGOESTERŮ PO 24 HOD. BOBTNÁNÍ ..	92
8. ZÁVĚR	93
9. SOUHRN.....	94
10. LITERATURA	95

1. ÚVOD

Termín bioadheze je často používán pro celou skupinu jevů odehrávajících se mezi adhezivem a substrátem, přičemž minimálně jedna ze zúčastněných složek se musí vyskytovat v živém systému. Pro bioadhezi je nezbytná přítomnost vody, na rozdíl od technické adheze, která je vodou inhibována. Bioadheze se velmi často vyskytuje v přírodě. Například lastury a řasy se mohou přichytit k trupům lodí pozoruhodnou silou, mikroorganismy jsou schopné adherovat k většině vlhkých povrchů, což je nezbytné např. pro patogenitu bakterií (adheze mikroorganismů k zubům, sliznici GITu).

Bioadheze je intenzivněji zkoumána už bezmála 20 let. První bioadhezivní studie se zabývaly nescifickými adhezivními polymery první generace, které postrádají ideální fyzikálně-chemické a specifické vlastnosti pro řízené uvolňování léčiv. Alternativou k této nescifické adhezi se stala cílená bioadheziva specifická k mukóznímu povrchu, využívající nosičů jako poly(N-2-hydroxypropyl methacrylamid)(PHPMAm), lektiny a fimbriální proteiny. Neustálý vývoj v této oblasti tak přinesl generaci adhezivních polymerů se zlepšenými vlastnostmi. Jejich hlavními výhodami jsou delší kontaktní čas v tělní tkáni mající za následek prodloužení dávkovacího intervalu a dále těsnější kontakt mezi adherujícím léčivem a cílovou tkání, který vytváří strmý koncentrační spád s návaznou zvýšenou absorpční rychlostí. To vede ke zvýšení biodostupnosti léčiv a jejich řízenému uvolňování. Finálně se zvýší compliance pacienta a je umožněno podání jinak pouze parenterálně aplikovatelných léčiv. Vysoká specifčnost v místě účinku je využívána při léčbě lokálních onemocnění. Velkým přínosem je v neposlední řadě využití biodegradabilních adheziv, která jsou v organismu enzymaticky nebo hydrolyticky odbourána a neškodné degradační produkty snadno vyloučeny z organismu.

2. CÍL PRÁCE

Cílem diplomové práce je studium reologických a adhezivních vlastností větvených terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a mannitolu (resp. dipentaerythritolu).

Úkol diplomové práce je možno rozdělit do těchto dílčích kroků:

1. Připravit vzorky pro měření viskozity a adheze: pro plastifikaci oligoesterů použít triethylcitrát v koncentraci 30%.
2. Na viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé množství vzorku změřit viskozitu plastifikovaných oligoesterů při zvolené teplotě a za použití hřídele vhodné velikosti.
3. Na materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell měřit adhezivní vlastnosti připravených vzorků jako maximální sílu F_{max} v jednotkách Newton, potřebnou pro odtržení vzorku od podkladu.
4. Zjistit vliv podmínek měření na hodnotu F_{max} , zejména vliv doby kontaktu adhezivního materiálu s podkladem a vliv rychlosti odtržení od podkladu.
5. Porovnat adhezivitu plastifikovaných oligoesterů s hydrogely methylcelulosity a karbomeru.

3. SEZNAM ZKRATEK

3D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 3% dipentaerythritolu
3M	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 3% mannitolu
3M-8D + 30%TEC.....	oligoestery plastifikované 30% triethylcitrátu
5D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 5% dipentaerythritolu
5M	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 5% mannitolu
8D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 8% dipentaerythritolu
8M	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 8% mannitolu
1K.....	gel karbomerů 1%
6MC.....	gel methylcelulosity 6%
BDDS	bioadhesive drug delivery systems – bioadhezivní terapeutické systémy léčiv
CMC	karmelosa sodná sůl
F_{max}	síla potřebná k odtržení vzorku od podkladu
GIT	gastrointestinální trakt
RPM	počet otáček vřetena za minutu
TEC	triethylcitrát

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. BIOADHEZE

Bioadheze je definována jako přilnutí syntetického nebo přírodního materiálu – *adheziva* – k mukóznímu či k epiteliálnímu povrchu živého organismu – *biologickému substrátu* – na určitou dobu.¹ Bioadheze je pojem obecný. Při bioadhezi k membráně pokryté vrstvou hlenu hovoříme o mukoadhezi, při buněčně specifické bioadhezi pak o cytoadhezi.

4.1.1. TEORIE BIOADHEZE

Úplná a komplexní teorie, která by na základě chemických a fyziologických vlastností adhezivního polymeru přesně popisovala bioadhezi, zatím není dostupná. Nicméně v současné době existuje šest obecných teorií adheze, které byly použity při výzkumu a výkladu bioadheze.

Elektronová teorie

Adhezivní povrchy polymeru a substrátu se liší svou elektronovou strukturou. V důsledku toho dochází při kontaktu obou adhezivních povrchů k elektronovému transferu, jehož výsledkem je vytvoření elektrické dvojvrstvy na mezipovrchu. Následná adheze je způsobena přitažlivými silami elektronového transferu přes dvojvrstvu.^{2,3,4}

Adsorpční teorie

Bioadhezivní polymery adherují k substrátu působením sekundárních povrchových sil (konkrétně van der Waalsových a vodíkových vazeb) mezi atomy obou povrchů.

Podskupinou této teorie je tzv. chemisorpční teorie, která říká, že interakce na mezipovrchu je dána silnými kovalentními vazbami.^{2,3,4}

Difúzní teorie

Podstatou této teorie je vzájemná interdifúze a interpenetrace řetězců adheziva a substrátu do dostatečné hloubky s následným vytvořením semipermanentní adhezivní vazby. Hnací silou interpenetrace je koncentrační gradient na mezifázi. Rychlost

penetrace závisí na difúzním koeficientu obou interagujících polymerů, který je dán molekulovou hmotností a hustotou zesítní. Neméně významnou roli hraje pohyblivost segmentů řetězce, flexibilita bioadhezivního polymeru i mukózního glykoproteinu a rozprostírací schopnost obou systémů.^{5,6} Hloubka interpenetrace je ovlivněna difúzním koeficientem a dobou kontaktu.

Teorie smáčení

Tato teorie byla prvotně aplikována na kapalně systémy a uvažuje povrchovou a mezipovrchovou energii. Zahrnuje schopnost kapaliny rozprostřít se spontánně po povrchu substrátu v důsledku těsného kontaktu obou povrchů, což je nezbytné pro adhezi.^{2,3,4} Míra rozprostření je udávána *rozprostíracím koeficientem* S , který je hnací silou procesu smáčení. Rozprostírací koeficient S lze vypočítat ze vztahu:

$$S_{B/A} = \gamma_A - (\gamma_{AB} + \gamma_B) \quad (1)$$

kde γ_B je povrchové napětí kapaliny (bioadheziva), γ_A je povrchové napětí pevné látky (substrátu) a γ_{AB} je mezipovrchové napětí mezi kapalinou a pevnou látkou. Hodnota $S_{B/A}$ při rozprostírání musí být kladná.

Pro *adhezivní práci* W_A , definovanou jako energie nutná pro odtržení obou fází, platí:

$$W_A = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB} \quad (2)$$

Afinita kapaliny k povrchu je hodnocena měřením *kontaktního úhlu* α kapaliny k povrchu substrátu, přičemž platí, že nižší hodnota kontaktního úhlu α má za následek vyšší afinitu kapaliny k substrátu,^{2,3,4} čili kontaktní úhel α mezi polymerem a buňkami se musí blížit nule.

Smáčený povrch je ovlivněn strukturální podobností, stupněm zesítní adhezivního polymeru nebo užitím surfaktantu.⁷

Mechanická teorie

Jedná se o tzv. *koncept zámeč-klíč*. Adheze vzniká mechanickým „zapadáním“ kapalného adheziva do nepravidelností hrubého povrchu substrátu, který zajišťuje větší mezipovrch přístupný pro interakce⁴ spolu s lepším smáčením. Navíc vzrůstající drsnost povrchu zvyšuje i viskoelastickou a plastickou energii při porušeném nebo nedostatečném spoji.

Teorie lomu

Tato teorie se poněkud liší od předchozích pěti teorií tím, že adhezivní sílu vztahuje k silám nutným k odtržení dvou povrchů po adhezi. Předpokládá lom (porušení) adhezivní síly na linii mezipovrchu, nikoli uvnitř nejslabšího komponentu, což je obvykle kohezivní linie uvnitř jednoho adherujícího povrchu.

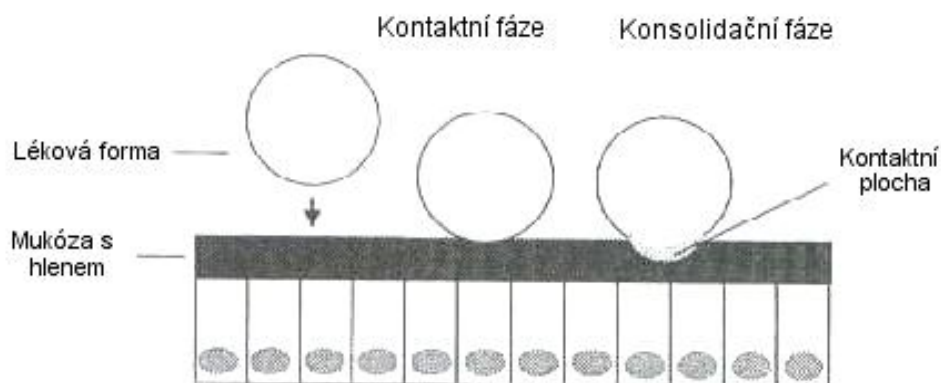
4.1.2. MECHANISMUS BIOADHEZE

Kompletní vysvětlení, jak a proč se určitá molekula substrátu přilepí k povrchu adheziva, dosud neexistuje, ale dílčí kroky tohoto procesu jsou jasné: ^{8,9}

- bioadhezivum se musí rozetřít po substrátu, aby došlo k těsnému kontaktu a ke zvětšení kontaktního povrchu;
- následuje vmezeření řetězce adheziva do substrátu pro vytvoření většího kontaktního povrchu;
- dochází ke konfrontaci přitažlivých a odpudivých sil, přičemž pro úspěšnou bioadhezi je nutná převaha sil přitažlivých.

Každý z těchto kroků může být usnadněn výběrem vhodného adheziva a způsobem aplikace. Vyšší aplikační tlak přispívá k užšímu kontaktu působením viskoelastické deformace na mezipovrchu a tím zvýšení bioadheze.

V současné době je mechanismus bioadheze popisován ve dvou základních fázích, kontaktní a konsolidační. (Obr.1)



Obr. 1: Fáze bioadheze ¹⁰

Kontaktní fáze zahrnuje těsný, bezprostřední povrchový kontakt (smáčení) mezi adhezivem a substrátem. Jedná se o mezifázový jev ovlivněný povrchovou energií (napětím) a rozprostíráním.

Intimní kontakt mezi oběma povrchy je nutný pro silnou adhezivní vazbu. Je popisován prostřednictvím *rozprostíracího koeficientu* S , hnací síly celého procesu smáčení. Rozprostírací koeficient vyjadřuje rozdíl mezi *adhezivní prací* W_a (síla působící mezi molekulami různých látek) a *kohezivní prací* W_c (síla působící mezi molekulami jedné látky) v jedné ze dvou fází procesu.

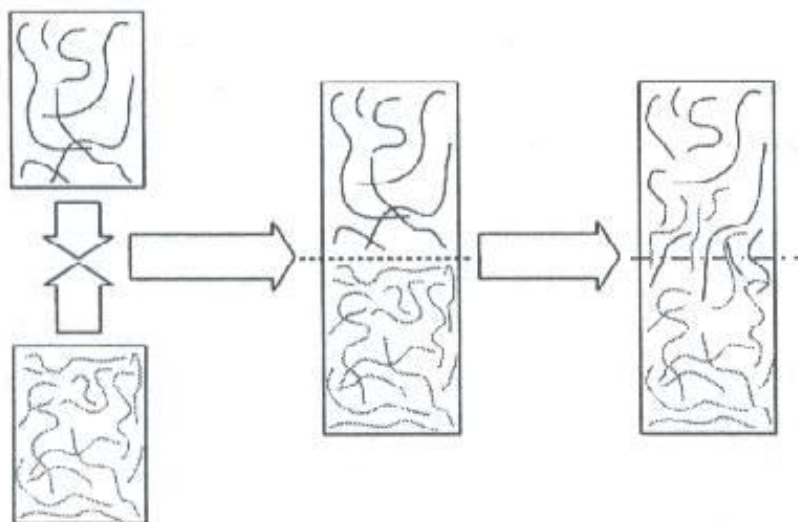
$$S = W_a - W_c \quad (3)$$

K rozprostírání adheziva po substrátu dochází pouze tehdy, je-li $S \geq 0$.¹¹

Konsolidační fáze zahrnuje interdifúzi a interpenetraci, vzájemné propletení řetězců obou fází na značné vzdálenosti, což má za následek zvětšení adhezivní síly. Vzdálenost interpenetrace je dána rovnicí:

$$s = \sqrt{2Dt} \quad (4)$$

kde s je difúzní vzdálenost, D je difúzní koeficient a t je kontaktní čas.¹¹



Obr. 2: Mechanismus bioadheze¹⁰

Na molekulární úrovni dochází při bioadhezi k vytvoření vazeb mezi adhezivem a substrátem prostřednictvím vodíkových můstků, elektrostatických, hydrofóbních a van der Waalsových sil. Funkčními skupinami podporujícími adhezi jsou skupiny karboxylové, hydroxylové, amidové a sulfátové.

Podstatou bioadheze je interakce mezi adhezivem a substrátem s následným uplatněním molekulárních odpudivých a převažujících přitažlivých sil. Odpudivé síly vznikají účinkem osmotického tlaku jako následek interpenetrace dvojitou elektrickou vrstvou, sférických efektů a elektrostatických interakcí mezi případně stejně nabitým povrchem a částicí. Přitažlivé síly vznikají působením van der Waalsových sil, účinkem povrchové energie a elektrostatickými interakcemi mezi případně opačně nabitým povrchem a částicí. Výsledná síla daná rozdílem těchto opačně působících sil se mění v závislosti na vlastnostech adheziva, poměrech v místě aplikace, vzdálenosti adheziva a substrátu.

4.1.3. BIOADHEZIVNÍ POLYMERY

Jsou to vysokomolekulární látky, které musí pro dostatečnou bioadhezivitu splňovat následující tři základní podmínky :

- Vysoká molekulová hmotnost – pro každou látku existuje optimální rozmezí molekulové hmotnosti, obecným předpokladem je ale molekulová hmotnost větší než 100 000 (např. PEO ~ 750000, dextran ~ $2 \cdot 10^5$ – $2 \cdot 10^7$, ...).
- Dostatečný stupeň polarita – vysoká polarita je dána přítomností většího množství hydrofilních funkčních skupin (především karboxylových, hydroxylových, amidových a sulfátových) vážících se k substrátu různými interakcemi, hlavně vodíkovými můstky; tyto funkční skupiny podmiňují bobtnání polymeru a tím obsazení maximální adhezivní plochy.
- Flexibilita polymerního řetězce – důležitá především pro interpenetraci; výhodná konformace je dvojitá šroubovice.

Z dalších vlastností důležitých pro adhezivní polymery je stupeň zesítnění, nepřímo úměrný stupni bobtnání; nižší stupeň bobtnání negativně ovlivňuje bioadhezi.

Významný vliv má i elektrický náboj polymeru. Dle náboje dělíme adhezivní polymery na *anionické polymery* (vážící se na mucus vodíkovými můstky; síla adheze roste v kyselém prostředí) a *kationické polymery* (vážící se na povrch mucinu při pH 7,4 zřejmě elektrostatickými interakcemi). Kationické polymery jsou v důsledku buněčné agregace toxickejší, proto jsou preferovány anionické polymery.

První studované a široce používané adhezivní polymery tzv. první generace jsou stále více vytlačovány modernějšími adhezivními polymery dalších generací.

Zatímco *první generace* adheziv je charakterizována nižší specifitou účinku, tj. vazbou k jakémukoli mukóznímu povrchu či omezeným použitím pro bioadhezivní systémy, *adheziva druhé generace* jsou využívána pro cílenou distribuci léčiv – targeting – díky specifickým ligandům, jako jsou např. lektiny, AK, protilátky...

Z důvodu snadnější registrace látek se jako adheziva používají známé farmaceutické pomocné látky, protože velké množství široce užívaných farmaceutických polymerů má za určitých podmínek bioadhezivní vlastnosti. Jedná se hlavně o polosyntetické či syntetické polymery tvořící hydrogely, např. :

- *deriváty celulosy* (methyl-, hydroxypropyl-, karboxymethyl-,...)
- *deriváty polyakrylové kyseliny s vyšší molekulovou hmotností* (polycarbophil, carbomera,...),

z novějších adhezivních polymerů zahrnujících polysacharidy pak :

- *chitosan*
- *hyaluronová kyselina* a další.

Adhezivní polymery můžeme dělit i na základě rozpustnosti ve vodě. *Ve vodě rozpustné polymery* jsou většinou látky lineární nebo nepravidelné struktury (např. deriváty polyakrylové kyseliny), jejichž doba kontaktu na povrchu substrátu je dána rychlostí rozpouštění daného polymeru. *Ve vodě nerozpustné polymery* jsou převážně bobtnajícím systémem v důsledku většího stupně zesílení, systém je tvořen kovalentními nebo iontovými vazbami (např. polycarbophil), kde doba kontaktu je dána rychlostí přeměny mukózy nebo tkáně.

Vhodnou inkorporací léčiva do adhezivního polymeru v průběhu syntézy tohoto polymeru, nebo saturací adheziva léčivem pomocí bobtnání polymeru v roztoku léčiva lze získat účinné bioadhezivní přípravky umožňující řízené uvolňování léčiv do mukózní membrány nebo přes ni, cílené lokální podání léčiv, systémovou aplikaci léčiv špatně se absorbujících z GITu, bezprostřední prodloužený kontakt v místě aplikace a s ním spojenou vysokou koncentrací léčiva v absorpčním okně, vyloučení first-pass efektu (efektu prvního průchodu játry), vyšší absorpci a vyšší biologickou dostupnost léčiva.

Místem aplikace bioadhezivních přípravků jsou GIT, oči, děloha, pochva, dutina ústní a nosní.

Tab. 1: Porovnání bioadheziv – vztaženo k pektinu (100%) ¹¹

Testovaný polymer	Průměrná adhezivní síla [%]	Kvalita adheze
Polycarbophil	≥ 200	výborná
Karbomelosa sodná sůl	192,4	
Polyakrylová kyselina	185,0	
Tragant	154,4	
Polyethylen oxid	128,6	
Polymethylvinylether co-maleinový anhydrid	147,7	
Methylcelulosa	128,0	
Alginát sodný	126,2	vyhovující
Hydroxypropylmethylcelulosa	125,2	
Karayová guma	125,2	
Methylethylcelulosa	117,4	docela dobrá
Rozpustný škrob	117,2	
Želatina	115,8	
Pektin	100,0	slabá
Povidon	97,6	
Polyethylenglykol	96,	
Polyvinylalkohol	94,8	
Polyhydroxyethylmethakrylát	88,4	
Hydroxypropylcelulosa	87,1	

4.1.4. SUBSTRÁTY PRO BIOADHEZI

Epiteliální membrána

Buněčná membrána je tvořena dvojitou vrstvou fosfolipidů, do níž jsou vmezeřeny makromolekuly bílkovin a polysacharidů. Je stále popisována tzv. *modelem tekuté mozaiky*. V tomto modelu se mohou proteiny a sacharidy pohybovat v membránové lipidové dvojvrstvě. Některé z nich jsou volně připojeny k membráně.

Hlavními složkami membrány jsou lipidy (cholesterol, fosfolipidy a sfingolipidy), proteiny a sacharidy. Sacharidy jsou připojeny k proteinům nebo lipidům a vytvářejí s nimi glykoproteiny nebo glykolipidy.

Struktury na vnějším povrchu buněk tvořené polysacharidy jsou nazývány *glykokalyx*. Lektiny jsou schopny se specificky vázat na glykokalyx nebo na polysacharidy glykoproteinů. Předpokládá se, že tyto proteiny jsou částečně zodpovědné za komunikační proces mezi buňkami. Protože pouze malá část lipidů nese kladný náboj, buněčná membrána má (stejně jako hlen) celkově náboj záporný. Z toho vyplývá, že adhezivní síly mezi membránou a vrstvou hlenu musí být tak silné, že překonají odpudivé síly. Dochází ke vzniku indukovaného dipólu, což vede k velké adhezivní síle mezi tkání a hlenem.⁴³

Modelové biologické tkáně

Pro testování bioadheze se nejčastěji používá myší peritoneum, krysí střevo, králičí žaludek, hovězí sublinguální sliznice a vepřová bukální sliznice. Nevýhodou je však obtížné získání sliznic s jednotným povrchem a konzistencí, která by poskytla reprodukovatelné výsledky.

4.1.5. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ BIOADHEZI

Vlastnosti polymeru

→ *Molekulová hmotnost M_w* ¹²

Optimální molekulová hmotnost pro maximální bioadhezi závisí na typu bioadhezivního polymeru. Je ale všeobecně známo, že vhodná molekulová hmotnost pro úspěšnou bioadhezi je minimálně 100 000.

Pro lineární polymery platí skutečnost, že bioadhezivita roste se zvyšující se molekulovou hmotností. Naopak bioadhezivní vlastnosti nelineárních struktur mají opačný trend v důsledku např. helixové konformace molekuly dextransu, která stíní ostatním adhezivním skupinám.

→ *Flexibilita polymerního řetězce*^{13,14}

Ohebnost polymerních řetězců je velmi důležitá pro interpenetraci a zapletení řetězců (entanglement). Platí, že zvýšená hustota zesílení způsobuje nižší flexibilitu polymerního řetězce a tím i nižší bioadhezivní vlastnosti.

→ *Koncentrace a konformace*¹⁵

Pro každou skupinu polymerů existuje určité optimální rozmezí koncentrací, při kterém je adheze maximální. Ve vysoce koncentrovaných systémech, překračujících toto rozmezí, klesá významně adhezivní vlastnost v důsledku stočení molekul s následnou separací látky od média a konečným omezením interpenetrace.

Podmínky v místě aplikace

→ *pH*^{16,17}

Hodnota pH má velký vliv na náboj povrchu hleny i ionizaci bioadhezivních polymerů. Mucus může mít různou hustotu náboje v závislosti na pH, danou rozdílnou disociací funkčních skupin na sacharidové části a aminokyselin na hlavním polypeptidovém řetězci. Podle některých studií je pH média důležité pro stupeň hydratace zesíťovaných polyakrylových kyselin. Vzrůst hydratace nastává od pH 4,0 do 7,0 a poté dochází k náhlému poklesu úměrnému vzrůstu pH a iontové síle. Při vyšším pH jsou díky elektrostatickým silám karboxylových anionů tyto řetězce plně rozprostřeny.

→ *Doba kontaktu*¹⁸

Kontaktní čas mezi bioadhezivem a substrátem určuje stupeň bobtnání a interpenetrace bioadhezivních polymerních řetězců. Bioadhezivní síla roste se vzrůstající dobou kontaktu. V gastrointestinálním traktu však nelze tyto faktory ovlivnit.

→ *Stupeň bobtnání*^{19,20}

Stupeň bobtnání je závislý na koncentraci polymeru, iontové síle a přítomnosti vody. V experimentech probíhajících in vitro je maximální bioadheze úměrná optimálnímu množství vody. Nadměrná hydratace způsobuje tvorbu slizu a snížení či ztrátu adhezivní síly.

Fyziologické faktory

→ *Vlastnosti mucinu a přeměna mucinu, patologické stavy*²¹

U mnoha způsobů podání dochází k interakcím mezi adhezivem a substrátem ještě před dosažením cílové tkáně. Míra těchto interakcí mezi polymerem a hlenem závisí na viskozitě hleny, stupni propletení řetězců a obsahu vody. Kontaktní doba adheziva a substrátu je dána rozpustností polymeru ve vodě a rychlostí přeměny mucinu. Odhady rychlosti přeměny mucinu se velmi liší podle místa a metod měření v rozmezí hodin až dnů.

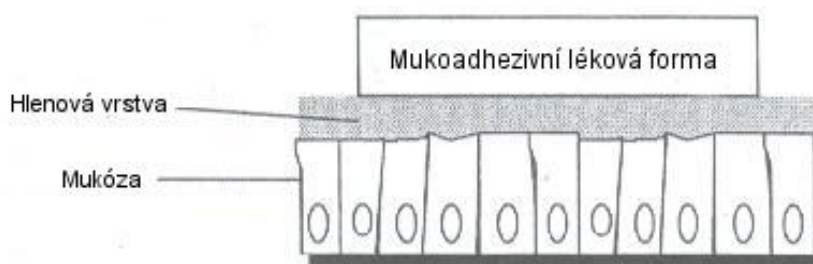
Faktory negativně ovlivňující bioadhezi

- *Rychlá obměna hlenové vrstvy* - řádově v hodinách, způsobí zkrácenou dobu kontaktu adheziva na substrátu s následnou nižší absorpcí léčivé látky
- *Nedostatečná specifita adheze* - především u první generace adheziv
- *Dynamika v místě aplikace*
- *Nemožnost ovlivnit např. kontaktní dobu a kontaktní čas u aplikace do GIT*

4.1.6. MUKOADHEZE

Zatímco *bioadheze* je obecně jev, kdy dva materiály, z nichž alespoň jeden je přírodního původu, jsou k sobě připojeny po určitý čas prostřednictvím mezipovrchové síly, *mukoadheze* probíhá mezi adhezivem a substrátem, kterým je buď mukus (hlen) nebo mukózní membrána (mukóza).²² Mukózní gelová vrstva tak působí jako spojující článek mezi epiteliálním tkáňovým povrchem a adhezivem.

Na rozdíl od některých chirurgických tkáňových adheziv založených na kyanoakrylátech je adheze známých nebo popisovaných mukoadheziv zprostředkována sekundárními (nekovalentními) chemickými vazbami. Vazba mukoadhezivních polymerů je většinou až na výjimky nespecifická, tzn. nezprostředkována specifickými receptor-ligandovými interakcemi.



Obr.3: Mukoadheze ¹⁰

Mukoadheze je v popředí zájmu už přes více než 20 let, a to pro její potenciál optimalizovat lokalizované podání léčiva udržením léčkové formy v místě účinku nebo doručit složité molekuly jako bílkoviny a oligonukleotidy do systémové cirkulace.

Adheze hydratací suchých polymerů = adheze prostřednictvím hydratace

Při kontaktu suchého materiálu a vlhkého mukózního povrchu dochází ke spontánní adhezi. Odnímá-li toto adhezivum vodu ze substrátu adsorpcí, bobtnáním nebo kapilární silou, je adhezivní vazba značně silná.²³ Tento typ adheze může být spontánně zastaven přidávkou dostatečného množství vody, protože nadměrná hydratace způsobí vytvoření kluzké vrstvy na rozhraní a následné oslabení adhezivní vazby. Pokud je však množství nebo kapacita bobtnání adheziva velká a přístup vody do tkání omezen vhodnou formulací léčivého přípravku, adheze může přetrvávat delší dobu. Tento mechanismus se využívá u BDDS pro bukalní, nasální nebo vaginální podání ve formě suchého polymerního filmu, tablet nebo prášku.

Známým příkladem tohoto typu mukoadhezivní formulace jsou např. Orahesive[®] powder a Orabase[®] paste, které jsou tvořeny stejnou směsí pektinu, želatiny a sodné soli karmelosy, inkorporované v polyethylen a minerálním olejovém gelovém základu.²⁴

Již v roce 1970 vědci Chen a Cyr²⁵ pojmenovali tento mechanismus adheze substrátu k vlhkému mukóznímu povrchu adhezí prostřednictvím (během) hydratace. Současně zjistili, že tyto hydrokoloidní směsi nejsou adhezivní při aplikaci v prehydratovaném stavu.

Mukoadhezivní hydrogely

Zatímco adheze prostřednictvím hydratace je výhodná v případě aplikace na snadno dostupnou tkáň (bukální, nasální, vaginální), v ostatních případech budou mukoadhezivní polymery hydratovány ještě před dosažením cílové tkáně. To je pravděpodobně nezbytné pro oční lékové formy a nevyhnutelné pro perorální podání, kde je velké množství vody přítomné v lumenálním obsahu a sekretech. Množství látek schopných adherovat k substrátu po předešlé hydrataci médiem je, na rozdíl od předešlého typu, značně omezeno.

Mukoadhezivní hydrogely jsou tvořeny polymery odvozenými od kyseliny polyakrylové, kyselinou hyaluronovou a chitosany o vyšší M_w . V některých studiích, např. v práci Mortzava a Smarta,²⁶ sice bylo naznačeno, že přestup vody z hlenu do mukoadhezivních hydrogelů je úměrný vzrůstající viskozitě hlenu a polymerní vazebné síle, nebo v jiných pracích bylo uvedeno, že viskozita hlenového gelu vzrůstá po smíchání s mukoadhezivními hydrogely,²⁷ avšak současné znalosti o mechanismu a strukturálních požadavcích těchto mukoadhezivních hydrogelů jsou zatím velmi malé.

Je ale jasné, že vysoká M_w , velká, ale ne neomezená bobtnavost, či schopnost tvořit vodíkové vazby jsou předpokladem mukoadheze polymerních hydrogelů.

4.1.6.1. MUKOADHEZIVNÍ POLYMERY

Jsou to hydrofilní molekuly obsahující početné skupiny tvořící vodíkové vazby. Přítomnost skupiny hydroxylové, karboxylové a aminoskupiny zajišťuje adhezi.

Mukoadhezivní polymery jsou buď syntetické nebo přírodní makromolekuly vyznačující se významnou vazbou k hlenu a mukóznímu povrchu za daných podmínek. Síla těchto interakcí je velká a bývá obvykle měřena mechanickými peelingovými nebo smykovými zkouškami.

4.1.6.2. SUBSTRÁTY PRO MUKOADHEZI

Mukózní membrána (mucosa, mukóza) je vlhký povrch ohraničující stěny tělních dutin, GITu a respiračního traktu. Je tvořena třemi různými vrstvami – nejnižší položeným pojivem (lamina propria), nad ní se vyskytující epitelální vrstvou (*jednovrstevná*, typická pro žaludek, střevo, průdušky, nebo *vícevrstevná/stratifikovaná* vyskytující se v jícnu, vagíně, rohovce) a povrchovou vlhkou mukózní vrstvou (mukózou).²⁸

Hlen (mucus) je průhledný, visko-elastický hydrogel,²⁸ secernovaný specializovanými epitelálními buňkami (pohárkovými buňkami), buď roztroušenými mezi enterocyty (v GIT) nebo organizovanými do specializovaných žláz, (např. slinné žlázy) ústících na epitelální povrch.

Obsahuje 95-99 % vody, 1-5 % ve vodě nerozpustných glykoproteinů a velké množství dalších složek, jako proteinů, elektrolytů, nukleových kyselin a enzymů, vyskytujících se v malém množství. Složení hlenu se velmi liší v závislosti na místě sekrece a typu sekrečních buněk. V důsledku obsahu velkého množství vody je hlen vysoce hydratovaným systémem.²⁸ Mucinové glykoproteiny jsou důležitou strukturální složkou hlenu zajišťující jeho charakteristické gelové vlastnosti nutné pro funkci hlenu, kohezivní a adhezivní vlastnosti.²⁹

Hlen je produkován oční, ušní, nosní a ústní sliznicí, vyplňuje také respirační trakt, reprodukční trakt a GIT.^{30,31} Jeho hlavní funkcí je ochrana epitelálních buněk před fyzikálním a chemickým poškozením, lubrikace epitelu, regulace obsahu vody. Množství secernovaného hlenu je různé.

Hlenový gel je tvořen velkými glykoproteinovými molekulami navzájem spojenými nekovalentními vazbami. Soudržnost tohoto gelu je jednak natolik slabá, že je schopen

toku, ale současně natolik silná, že je schopen odolávat solubilizaci a osmotickému tlaku. Struktura hleny vzniká díky disulfidovým vazbám, fyzikálnímu propletení a sekundárním vazbám, např. elektrostatickým a vodíkovým vazbám a hydrofobním interakcím.⁴³

Kartáčová struktura vysokomolekulárního mucinového glykoproteinu je složena z proteinového jádra (12-17% celkové hmotnosti molekuly) a postranních oligosacharidových řetězců, tvořících vysoce glykosylovaný makromolekulární systém.³² Větvené oligosacharidy jsou navázány pouze k 63% proteinového jádra, zatímco zbytek jádra je tvořen neglykosylovanými terminálními oblastmi,³⁰ které jsou náchylné k proteolytickému štěpení.³¹ Postranní oligosacharidové řetězce obsahují 5 střídajících se složek. Vedle N-acetylgalaktosaminu se jedná o N-acetylglukosamin, galaktosu, fruktosu a N-acetyl/N-glykolyneuraminovou kyselinu.³⁰ Terminální konce oligosacharidů jsou tvořeny zbytky kyseliny sialové a sulfátu, které jsou při pH < 2,6 plně ionizované, což uděluje molekule negativní náboj. Kromě toho více než 50% oligosacharidů obsahuje další kyselé skupiny. Tento celkový negativní náboj se významně podílí na bioadhezi.

4.2. APLIKAČNÍ FORMY BIOADHEZIV

Koncept BDDS zahrnuje hlavně „lepící“ lékové formy tvořené mukoadhezivními polymery, působící na určitém místě, především na sliznici oka, nosu, úst, pochvy nebo GITu:

4.2.1. SLIZNICE GITu

Perorální aplikace léčiv je nepochybně nejpobulárnějším, ale současně velmi komplikovaným způsobem podání v důsledku přítomnosti hlenu na povrchu epitelu a jeho rychlé obměně, proměnlivého pH, degradace při absorpci, first-pass efektu, delšího času k docílení terapeutické koncentrace v krvi, rychlého enzymatického štěpení či v důsledku variabilit mezi jedinci.³³

Myšlenka bioadheziv vznikla na základě potřeby lokalizovat léčivo na určité místo GITu. Primárním cílem tak bylo prodloužit residenční čas a snížit dávkování. Bylo studováno mnoho jednodávkových lékových forem založených na bioadhezivech (tablety s prodlouženým uvolňováním, polotuhé formy, prášky a mikro- a nanočástice). Přesto výhodný systém, který by byl zadržen v humánním GITu po žádoucí čas, ještě vyvinut nebyl. Jako alternativa lektinů byly studovány PHPMAM systémy a bioadheziva - inhibitory konjugovaných systémů.

Příkladem užívaných lékových forem jsou:

- *Tablety* - mnohovrstevnaté tablety poskytují rozmanitost v geometrickém uspořádání. Ty, jež jsou tvořeny polymery kyseliny akrylové nebo celulosou, vykazují okamžitou vysokou adhezi na určitém místě po delší čas.
- *Mikro- a nanočástice*
- *Kapsle*

4.2.2. SLIZNICE DUTINY ÚSTNÍ

Ačkoliv je tento způsob podání do značné míry omezen malým povrchem dutiny ústní, relativně nízkou permeabilitou bukalní tkáně a krátkým rezidenčním časem, je tato aplikace velmi atraktivní. Zejména z hlediska vyloučení first-pass efektu, větší permeability tkáně oproti kůži v důsledku přítomnosti nekeratinizovaného epitelu, hladkého a relativně nepohyblivého povrchu sliznice a snadné dostupnosti léčiva. Tento způsob podání je výhodný především pro léčiva s krátkým biologickým poločasem,

malou permeabilitou a léčiva buď citlivá k enzymové inaktivaci nebo špatně rozpustná.³⁴

- *Gely* – užití polymerů tvořící gely, jako např. deriváty kyseliny polyakrylové, umožňuje prodloužené uvolňování a zlepšení biodostupnosti v porovnání s roztoky.
- *Náplasti* – bylo zjištěno, že trojvrstevná bukalní náplast (tvořená z nepermeabilní vrchní, rychlost limitující střední a základní membrány, obsahující polycarbophil) může setrvat v cílovém místě lidského těla až 15 hodin bez ohledu na přítomnost potravy.³⁵
- *Tablety* – matricové adhezivní tablety, umožňující setrvat na jazyku nebo v dutině ústní po dobu nejméně 30min, vytváří vysokou koncentraci léčivé látky v místě podání.
- *Masti* – zatím malý význam.

4.2.3. SLIZNICE OKA³⁶

Při tomto podání hraje roli přítomnost dvou vrstev – spojivky a rohovky. Hlen je produkován pohárkovými spojivkovými buňkami, proto budou bioadhezivní polymery Inout především k tomuto hlenu.

- *Kapalné systémy* – roztoky a suspenze s obsahem polymerů.
- *In situ gelující systémy* – po aplikaci kapalné formy dochází ke zgelovatění/ztuhnutí lékové formy ve spojivkovém vaku. Tento fázový přechod může být ovlivněn změnou pH, teploty, iontové síly nebo specifickými ionty.
- *Dispergující systémy* – v důsledku nízké viskozity jsou tyto koloidní systémy založené na nanočásticích používaných jako oční kapky. Enkapsulované částice léčiva jsou příčinou vyšší koncentrace léčiva na oční tkáni.
- *Pevné systémy* – jedná se o oční inserty. Při optimální velikosti a tvaru mohou být vkládány do spojivkového vaku pro topické nebo systémové podání léčiv. Inserty založené na bioadhezivních polymerech tvoří homogenní viskózní roztoky zajišťující vyšší koncentraci léčiva v oční tkáni.

4.2.4. SLIZNICE NOSU³⁷

Aplikace léčiva na nosní mukózu je považována za výhodný způsob systémového podání léčiv, a to z důvodu většího povrchu sliznice, vysoké hustoty cév a relativně permeabilních membrán, následně i dobré absorpce a vyloučení first-pass efektu.

Nevýhodou je však potenciální lokální toxicita nebo iritace, relativně nízká permeabilita pro velké molekuly, rychlá mukociliární clearance, přítomnost proteolytických enzymů nebo vliv patologických podmínek (rýma, alergie). Na základě mnoha výzkumů se jeví jako pozitivní kombinace bioadhezivního polymeru a permeačního enhanceru, finálně zlepšující nasální biodostupnost.

- Suché prášky (pudr) – jedná se o méně užívaný způsob aplikace. Prvně byla tato formulace zkoumána Nagaiem - ve vodě nerozpustné deriváty celulosy byly smíchány s inzulínem a aplikovány v suché formě na nosní sliznici. Produkt zbobtnal a vytvořil gel s prolongovaným residenčním časem v dutině nosní.
- Mikrosféry – prolongovaný účinek léčiva.
- Roztoky

4.2.5. VAGINÁLNÍ SLIZNICE ³⁸

Lamina propria je pokryta vrstevnatým dlaždicovým vaginálním epitelem. Povrch vagíny zvětšují epiteliální rýhy a hřbety na povrchu epitelu. Vaginální stěna je pokryta vlhkým filmem, tvořeným převážně cervikálním hlenem a tekutinou vylučovanou z lamina propria. Objem, viskozita a pH cervikálního hlenu jsou ovlivněny věkem a hormonální hladinou pacientky, což může ovlivňovat absorpci léčiv. Permeabilita vaginálního epitelu se může lišit během estru nebo menstruačního cyklu.

- Tradičními vaginálními dávkovými formami jsou roztoky, suspenze, gely, mikročástice, krémy, pěny, tablety. Všechny tyto lékové formy ale mají relativně krátký rezidenční čas.
- Např. bioadhezivní systém pro cervikální, potažmo vaginální podání léčiv byl užit pro podání antikancerogenních agens ve formě tablet, obsahujících hydroxypropylcelulosu a Carbopol 934. Jiné studie využívají pro systémovou terapii gel s obsahem bioadhezivního polycarbophilu, který zůstal na vaginální tkáni po 3-4 dny.

4.3. TESTOVÁNÍ BIOADHEZE

Testování bioadheze je nezbytné při screeningu velkého množství potenciálních adheziv a při studiu mechanismu působení těchto látek. Potenciální bioadheziva jsou hodnocena na základě svých adhezivních vlastností, stálosti a biologické inertnosti.³¹

Pro měření bioadheze zatím nebyly vyvinuty žádné univerzální, standardní metody, proto výsledky testů různých výzkumných týmů obvykle nemohou být přímo porovnány. Je tedy nutné zohlednit malé odlišnosti v experimentálních proměnných, jako je počáteční zatížení, kontaktní čas, rychlost testu a substráty pro adhezi, jež mají významný vliv na výsledky měření.³⁹

Metody *in vitro*, které jako substrát využívají sliznici, jsou velmi vhodné ke studiu destrukce mukoadhezivního rozhraní a k měření skutečné adhezivní vazebné síly.

4.3.1. METODY IN VIVO

Gamma scintigrafie

Přímé pozorování pomocí endoskopie

Rentgenové kontrastní techniky (transitní studie s radioaktivně nebo fluorescenčně značenými dávkovými formami)

4.3.2. METODY IN VITRO

Tahové zkoušky

Jedná se o nejpoužívanější metodu. Podstatou je měření adhezivní síly bioadheziv, čili síly potřebné k odtržení adhezivního materiálu od substrátu. Podle směru, ve kterém je adhezivum odděleno od substrátu, se tato síla nazývá odtrhávací, smyková nebo tažná. Testovacími faktory ovlivňujícími velikost adhezivní síly jsou rychlost odtržení adheziva od substrátu, doba kontaktu adheziva se substrátem a velikost kontaktní síly.

Vyhodnocení tahových zkoušek je možné na základě zjištění parametrů - práce adheze a píku tahové síly. Práce adheze je dána plochou pod křivkou síla/dráha. Pík síly nutné k odtržení je maximální síla potřebná pro oddělení adheziva od substrátu.

Tahovými zkouškami se zabývá mnoho vědců ve svých studiích:

- Např. Forrester⁴⁰ používal tahové zkoušky ke studiu adheze hydrofobních polymerů na parenchymatické tkáni izolované z krysy.
- Smart⁴¹ zkoumal variability, které, jak se domníval, mohou ovlivňovat bioadhezi. Jako substrát použil mukózu, testovací látkou byly tablety obsahující

bioadhezivum. Z výsledku studie vyplývá, že kontaktní čas a zatížení nehrají významnou roli. Ovlivňujícím faktorem je pouze rychlost aplikované tažné síly. Nejlepší výsledky byly získány pro zesíťovanou kyselinu polyakrylovou a carbopol EX 55.

→ Bioadhezivní vlastnosti kopolymerů kyseliny polyakrylové a methylmethakrylátu byly měřeny na základě síly nutné k odtržení bioadheziva od žaludeční mukózy králíka ve studii Gurnyho.⁴²

Reologické testy

Průtokové techniky

4.3.3. METODY EX VIVO (IN SITU)

Tyto metody využívají izolované orgány a tkáně s cílem napodobit podmínky v živém organismu. Pomocí difúzních komor, ve kterých je membrána nahrazena živou tkání, může být např. simulován transport léčiva po nazální, bukální, rektální a vaginální aplikaci z mukoadhezivních peptidových náplastí.⁴³

4.3.4. DALŠÍ METODY

Měření viskozity

Role viskozity v bioadhezi byla zkoumána několika skupinami vědců. Reologické vlastnosti některých bioadhezivních formulací korelovaly s rychlostí uvolňování léčiva.

→ Bottenberg a kol.⁴⁴ zjistili, že viskozita klesá se vzrůstem iontové koncentrace.

Obecně tedy viskozita jen velmi málo ovlivňuje mukoadhezi.

Měření kontaktního úhlu

Toto měření se provádí pro charakterizaci povrchové polarizace adheziva a výpočet jeho rozdělovacího koeficientu

Teplota skelného přechodu

→ Boddé a kol.⁴⁵ porovnávali teplotu skelného přechodu jako funkci složení polymeru s polaritou povrchu polymeru měřením kontaktního úhlu vody. Tato měření využívala suché hydrogely. Výsledky měření nebyly přímo srovnatelné s měřením adhezivních vlastností in vivo nebo ex vivo. Srovnání mezi vypočteným mezipovrchovým napětím a adhezivními vlastnostmi jsou prezentovány v jiných studiích.⁴⁶

Vizualizační techniky využívající fluorescenční záření

Bylo provedeno několik spektroskopických měření k charakterizaci různých typů hlenů a ke studiu interfaciálního kontaktu a interpenetrace mezi hlenem a bioadhezivním polymerem.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. POUŽITÉ SUROVINY

3M = Oligoester kyseliny D,L-mléčné, glykolové a 3% mannitolu (FaF UK HK)

5M = Oligoester kyseliny D,L-mléčné, glykolové a 5% mannitolu (FaF UK HK)

8M = Oligoester kyseliny D,L-mléčné, glykolové a 8% mannitolu (FaF UK HK)

3D= Oligoester kys. D,L-mléčné, glykolové a 3% dipentaerythritolu (FaF UK HK)

5D = Oligoester kys. D,L-mléčné, glykolové a 5% dipentaerythritolu (FaF UK HK)

8D = Oligoester kys. D,L-mléčné, glykolové a 8% dipentaerythritolu (FaF UK HK)

Aciklovir (Pliva Lachema)

Čištěná voda (FaF UK HK)

Azid sodný (Fluka)

Karbomera 940 (Jan Kulich)

Hydrogenfosforečnan disodný dodekahydrát p.a. (Lach-Ner, s.r.o.)

Kyselina citronová bezvodá p.a. (Lach-Ner, s.r.o.)

Methylcelulosa (Jan Kulich)

Hydroxid sodný (Jan Kulich)

Triethylcitrát (Merck)

5.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E

Digitální váhy KERN 440-33, max. 200g, d = 0,01g

Materiálový zkušební stroj T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell

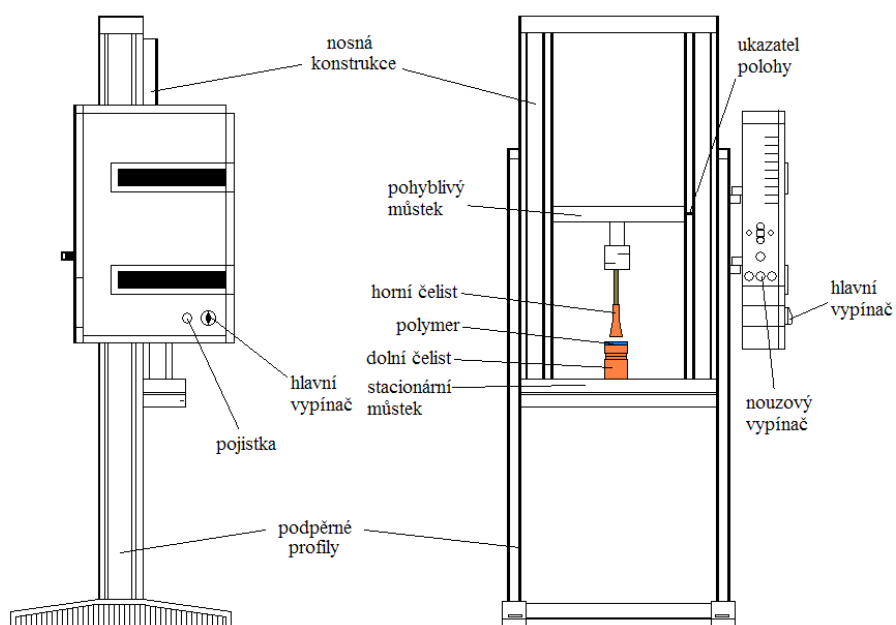
Mikrovlnná trouba, Le Cygne electronic, model LCE-2034M

5.2.1. MATERIÁLOVÝ ZKUŠEBNÍ STROJ T1-FR050TH.A1K FIRMY Zwick/Roell

Tento stroj (Obr.4) má univerzální použití. Lze ho uzpůsobit téměř pro všechny požadavky národních a mezinárodních standardů. Je použitelný pro rutinní testování i pro studium mechanických vlastností materiálů, umožňuje tlakové, tahové a ohybové testy materiálu. Software Master test lze předem definovat pro nejčastěji používané zkoušky nebo komplexní testy.



Obr. 4: Materiálový zkušební stroj T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell ⁴³



Obr. 5: Schéma materiálového zkušebního stroje T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell se zařízením k měření adheze ⁴³

V softwaru Master test byla servisním technikem vytvořena šablona *Adheze 2 kN* pro měření adheze materiálu. V šabloně jsou předem definovány tyto parametry:

- Typ zkoušky: zkouška tlakem
- Horní SW limit: 1400,000 mm
- Dolní SW limit: 597,168 mm
- Dolní limit síly: - 10 000,000 N
- Horní limit síly: 10 000,000 N
- Metoda měření: diferenční dráha
- Okamžik vynulování dráhy: na předtížení
- Odlehčení – zkušební cyklus: standardní síla -1000 N
- Volba výsledků – F_{max} : [N], desetinná místa: 2
- Prodleva na předzatížení: bez prodlevy
- Čas na dosažení předzatížení: 60s
- Vzdálenost čelistí LE: 25 mm
- Rychlost nastavení LE: 25 mm/min

Některé parametry, zejména ty, které mají vliv na testování adheze, se **mění**:

- Zatížení – zkušební cyklus: standardní síla 10 N
- Rychlost cyklů: dráha příčnicku: 10 mm/min
- Definování síly pro zatížení: 10 N
- Předzatížení: 3N
- Rychlost předzatěžování: 10 mm/min
- Zkušební vzdálenost čelistí: 5 mm
- Rychlost pro volnou dráhu: 100 mm/min
- Zatížení – zkušební cyklus: standardní síla: 5N, 10 N, 20 N
- Jiná rychlost pro odlehčení: 10 mm/min, 100 mm/min
- Prodleva na referenční hodnotu síly při zatěžování: 5s, 10s, 30s

5.2.2. BROOKFIELDŮV DIGITÁLNÍ VISKOZIMETR MODEL DV-E

Jedná se o rotační viskozimetr, měřící viskozitu, snímáním kroučícího momentu, nutného pro rotaci vřetena ponořeného do vzorku tekutiny konstantní rychlostí. Kroučící moment je úměrný viskóznímu tahu ponořeného vřetena a tím viskozitě kapaliny. Výhodami jsou jednak kontinuální rotace vřetena, umožňující nepřerušované měření po dlouhou dobu (dovolující analyzovat tak na čase závislé vlastnosti tekutiny) nebo



možnost měření newtonovské i neneutronovské kapaliny. Za zmínku stojí i jednoduchost, přesnost, správnost a flexibilita vlastního měření. Měřicí systém je tvořen Brookfieldovým digitálním viskozimetrem, adaptérem pro malé objemy vzorků a vodní lázní s cirkulací.



Obr. 6 a 7: Brookfieldův rotační viskozimetr a příslušenství.⁴⁷

5.3. PŘÍPRAVA VZORKŮ

5.3.1. PLASTIFIKOVANÉ OLIGOESTERY

Jedná se o rozvětvené terpolymery mannitolu, D,L-mléčné kyseliny a kyseliny glykolové. (viz. Tab.2).

Oligoester.....7,0 g

Triethylcitrát.....3,0 g

Oligoester jsem navážila do malé kádinky a zahřívala v mikrovlnné troubě do změknutí. Poté jsem přidala triethylcitrát a směs zhomogenizovala. Hotový vzorek jsem zakryla alobalem a označila.

Tab. 2: Charakterizace použitých terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a mannitolu LA/GA/M(D)

Označení polymeru	Poměr LA/GA/M(D) [%]	M _n [g/mol]	M _w [g/mol]	M _w /M _n	T _g (°C)
3M	48,5/48,5/3,0	2600	3800	1,5	23,7
5M	47,5/47,5/5,0	1600	2200	1,4	21,0
8M	46/46/8,0	1400	1500	1,1	19,2
3D	48,5/48,5/3,0	3600	5300	1,5	27,3
5D	47,5/47,5/5,0	1900	2300	1,2	16,3
8D	46/46/8,0	1400	1700	1,2	12,5

5.3.2. PLASTIFIKOVANÉ OLIGOESTERY S

ACIKLOVIREM

Oligoester.....6,72 g

Triethylcitrát.....2,88 g

Aciklovir.....0,4g

Oligoester jsem navážila do malé kádinky a zahřívala v mikrovlnné troubě do změknutí. Poté jsem přidala triethylcitrát a směs zhomogenizovala. Do směsi jsem přidala aciklovir a promíchala. Hotový vzorek jsem zakryla alobalem a označila.

5.3.3. PLASTIFIKOVANÉ OLIGOESTERY PO 24 HODINOVÉM BOBTNÁNÍ V PUFRU

Oligoester.....7,0 g

Triethylcitrát.....3,0 g

Fosfát-citrátový pufr.....*q.s.*

Oligoester jsem navážila do malé kádinky a zahřívala v mikrovlnné troubě do změknutí. Poté jsem přidala triethylcitrát a směs zhomogenizovala. Nakonec jsem vychladlý vzorek zalila fosfát-citrátovým pufrům pH 6,0 a nechala bobtnat 24hodin. Hotový vzorek jsem zakryla alobalem a označila.

5.3.4. GEL METHYLCELULOSY 6%

Methylcelulosum.....3,0 g

Aqua purificata.....47,0 g

Poloviční množství předepsané vody jsem zahřála na 80°C. Methylcelulosu jsem nasypala na hladinu vody a nechala hydratovat. Potom jsem přidala zbytek vody pokojové teploty a míchala do vychladnutí. Vzorek jsem uložila do chladničky do té doby, než se methylcelulosa zcela rozpustila.

5.3.5. GEL KARBOMERŮ 1%

Carbomerum 940.....0,5 g

Solutio natrii hydroxidi.....*q.s.*

Aqua purificata.....*ad 50,0 g*

Do třenky s asi polovičním množstvím vody jsem nasypala Karbomera 940 a soustavu nechala bobtnat. Poté jsem po kapkách přidávala roztok hydroxidu sodného do dosažení hodnoty pH 7,0, kterou jsem kontrolovala indikátorovým papírkem. Směs jsem ponechala stát asi 15 minut pro ustálení pH. Hodnota pH se nezměnila, tak jsem soustavu doplnila vodou do požadované hmotnosti a vzorek označila.

5.4. POSTUP MĚŘENÍ

5.4.1. MĚŘENÍ ADHEZE

Po zapnutí zkušebního stroje a k němu připojeného počítače jsem nejdříve zkontrolovala předem navolené parametry měření a poté jsem nastavila požadované proměnné parametry.

Na očištěnou spodní plochu jsem nanesla v tenké kompaktní vrstvičce měřený vzorek. Ovládáním pomocí PC jsem nastavila výchozí vzdálenost horní a dolní plochy (LE), vynulovala sílu a spustila vlastní zkoušku. Horní plocha se pohybovala směrem dolů (pohyb z výchozí pozice LE 25 mm rychlostí 25 mm/min do okamžiku, kdy se přiblíží na zkušební vzdálenost čelistí 5 mm, po dosažení této vzdálenosti rychlostí 10 mm/min), až se plochy dostaly do kontaktu. Následovala doba kontaktu 5, 10 nebo 30 s, zatížení 5N, 10 N nebo 20 N dle nastavení proměnných a poté se horní čelist odtrhla rychlostí 10 nebo 100 mm/min. Snímač síly zaznamenal maximální sílu nutnou pro odtržení obou ploch F_{max} . Po ukončení zkoušky jsem opět nastavila výchozí polohu obou ploch LE 25 mm. Mezi každým měřením jsem odstranila z horní plochy veškeré zbytky vzorku pomocí acetonu a znovu vytvořila požadovanou vrstvu vzorku na spodní ploše. Prováděla jsem vždy 5 měření pro stejný vzorek za daných proměnných podmínek.

5.4.2. MĚŘENÍ VIZKOZITY

Termostat vodní lázně s cirkulací jsem nastavila na 37°C a nechala temperovat. Do viskozimetru jsem našroubovala vřeteno č.15. Měřený vzorek jsem umístila do válce, který je součástí adaptéru pro malé objemy vzorků, a upevnila do dvouplášťového obalu. Vzorek jsem nechala 15 minut temperovat. Zapnula jsem viskozimetr a na displeji navolila velikost použitého vřetena. Nastavila jsem rychlost rotace - hodnotu RPM (počet otáček vřetena za minutu) - na nejnižší hodnotu, konkrétně 0,3 a spustila motor. Hřídel jsem v měřeném vzorku nechala pětkrát otočit. Potom jsem na displeji odečetla hodnotu dynamické viskozity v mPa.s. Pro dosažení přesnosti měření se vynechávají údaje pod 10% kroutícího momentu. Zvýšila jsem rychlost otáčení hřídele a postup opakovala. Viskozitu vzorku jsem proměřila v celém rozsahu RPM. Změřený vzorek jsem odstranila, vyčistila válec i vřeteno. Tímto způsobem jsem proměřila všechny vzorky. Do tabulky jsem zaznamenala hodnoty dynamické viskozity při daných rychlostech otáčení vřetene. Sestrojila jsem viskozitní křivky (závislost

viskozity na RPM) a graficky porovnávala viskozitu jednotlivých vzorků, vliv přidavku léčiva a změnu viskozity po 24 hodinovém bobtnání vzorku v pufru.

Tab. 3: Přehled provedených zkoušek

		1K	6MC	3M	5M	8M	3D	5D	8D	
Měření viskozity (Vřeteno č.15)		Samotný vzorek								
		S aciklovirem								
		Po 24 hodinovém bobtnání v pufru								
Měření adheze	10 mm/min	Rychlost odtržení								
	100 mm/min									
	5s	Doba kontaktu								
	10s									
	30s									
	5N	Kontaktní síla								
	10N									
	15N									

5.5. VYHODNOCENÍ

5.5.1. MĚŘENÍ ADHEZE

Adhezivní vlastnosti jsou hodnoceny pomocí maximální síly F_{\max} potřebné k odtržení horní čelisti od adhezivního materiálu. Z každého měření je počítačem vytvořen graf závislosti síly F na čase. Série zkoušek zahrnuje 5 měření za stejných podmínek, pro něž počítač vypočte průměrnou hodnotu F_{\max} a příslušnou směrodatnou odchylku s . S těmito hodnotami jsem dále pracovala.

Zk. parametry:

Zkoušel(a) : DP 07
 Materiál : 3D+30%TEC
 Snímač síly : 2,5kN
 Zatížení-zk. cyklus : 5 N
 Předzatížení : 3 N
 Jiná rychlost pro odlehčení : 100 mm/min
 Prodeleva na ref. hodn. síly při zatěžování: 1:30

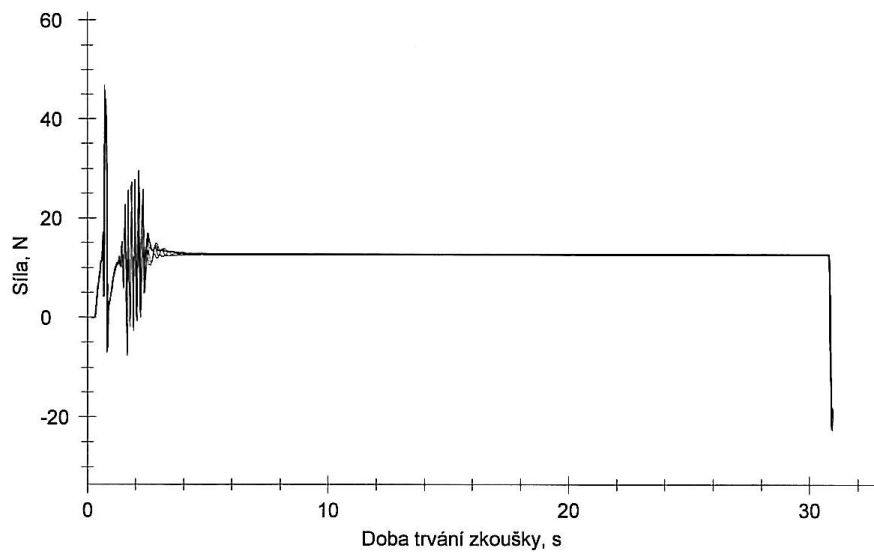
Výsledky:

Nr	Fa max. N
1	-22,19
2	-22,25
3	-22,55
4	-22,12
5	-22,40

Statistika:

Série n = 5	Fa max. N
\bar{x}	-22,30
s	0,17
v	-0,77

Grafické záznamy zkoušek:



5.5.2. MĚŘENÍ VISKOZITY

Viskozita, jež je jednou z reologických vlastností, je definována jako míra vnitřního tření. Viskozitní vlastnosti jsou měřeny pomocí kroutivého momentu, který je nepřímo úměrný viskozitě kapaliny. Přístroj zaznamenával pro každou RPM hodnotu kroutivého momentu v % a velikost dynamické viskozity v mPa.s. Pro další zpracování jsem používala hodnoty dynamické viskozity při kroutícím momentu vyšším než 10%.

6. VÝSLEDKY

6.1. TABULKY

6.1.1. MĚŘENÍ ADHEZE

Tab.4: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	20,50	19,76	0,66
	2	18,87		
	3	20,30		
	4	19,40		
	5	19,71		
5M	1	22,03	22,38	0,88
	2	22,03		
	3	22,04		
	4	23,95		
	5	21,85		
8M	1	21,47	20,90	0,65
	2	21,34		
	3	21,10		
	4	19,84		
	5	20,76		
6% hydrogel methylcelulosy	1	17,55	16,94	0,59
	2	16,59		
	3	16,79		
	4	16,21		
	5	17,54		
1% gel sodné soli karbomeru	1	15,75	16,30	0,78
	2	17,47		
	3	15,44		
	4	16,41		
	5	16,44		

Tab.5: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	18,53	18,03	0,84
	2	16,66		
	3	17,82		
	4	18,48		
	5	18,67		
5M	1	16,33	17,00	0,41
	2	17,01		
	3	17,00		
	4	17,37		
	5	17,28		
8M	1	18,35	18,29	0,34
	2	18,65		
	3	18,46		
	4	18,22		
	5	17,74		
6% hydrogel methylcelulosity	1	17,18	17,37	0,78
	2	17,83		
	3	18,44		
	4	16,96		
	5	16,43		
1% gel sodné soli karbomeru	1	18,11	17,59	0,64
	2	17,49		
	3	17,11		
	4	16,87		
	5	18,36		

Tab.6: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	19,05	19,88	0,79
	2	20,23		
	3	20,55		
	4	19,00		
	5	20,56		
5M	1	22,25	22,43	0,41
	2	23,15		
	3	22,22		
	4	22,29		
	5	22,23		
8M	1	26,93	26,78	0,52
	2	26,12		
	3	26,86		
	4	27,49		
	5	26,48		
6% hydrogel methylcelulosity	1	20,65	20,90	0,39
	2	20,36		
	3	20,97		
	4	21,31		
	5	21,18		
1% gel sodné soli karbomeru	1	18,19	18,05	0,53
	2	17,34		
	3	18,81		
	4	18,03		
	5	17,87		

Tab.7: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	20,40	19,96	0,72
	2	19,62		
	3	18,85		
	4	20,57		
	5	20,35		
5M	1	22,23	21,73	0,30
	2	21,59		
	3	21,71		
	4	21,43		
	5	21,68		
8M	1	28,09	28,61	0,30
	2	28,63		
	3	28,87		
	4	28,68		
	5	28,78		
6% hydrogel methylcelulosity	1	20,70	20,38	0,55
	2	20,18		
	3	20,04		
	4	19,81		
	5	21,18		
1% gel sodné soli karbomeru	1	17,58	18,15	0,42
	2	17,96		
	3	18,71		
	4	18,12		
	5	18,36		

Tab.8: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	33,33	33,76	0,95
	2	32,65		
	3	33,38		
	4	35,06		
	5	34,37		
5M	1	30,04	30,99	0,72
	2	30,70		
	3	31,36		
	4	30,91		
	5	31,95		
8M	1	28,96	28,02	0,56
	2	27,99		
	3	27,95		
	4	27,43		
	5	27,80		
6% hydrogel methylcelulosity	1	21,59	21,61	0,20
	2	21,35		
	3	21,91		
	4	21,67		
	5	21,54		
1% gel sodné soli karbomeru	1	19,18	18,69	0,56
	2	19,22		
	3	17,98		
	4	18,85		
	5	18,23		

Tab.9: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	20,92	20,52	0,77
	2	20,36		
	3	20,19		
	4	19,54		
	5	21,59		
5M	1	23,32	22,98	0,40
	2	23,39		
	3	23,00		
	4	22,45		
	5	22,72		
8M	1	33,17	32,14	0,62
	2	31,55		
	3	32,04		
	4	32,16		
	5	31,78		
6% hydrogel methylcelulosity	1	22,53	23,18	0,38
	2	23,43		
	3	23,32		
	4	23,19		
	5	23,44		
1% gel sodné soli karbomeru	1	19,15	19,05	0,23
	2	19,09		
	3	19,29		
	4	19,03		
	5	18,67		

Tab.10: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	18,20	18,65	0,46
	2	19,38		
	3	18,64		
	4	18,33		
	5	18,69		
5M	1	17,99	18,25	0,42
	2	18,02		
	3	18,20		
	4	18,98		
	5	18,07		
8M	1	19,49	19,68	0,59
	2	19,11		
	3	19,22		
	4	20,49		
	5	20,08		
6% hydrogel methylcelulosy	1	21,44	21,71	0,21
	2	21,83		
	3	21,64		
	4	21,64		
	5	22,00		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,81	20,72	0,43
	2	21,12		
	3	19,98		
	4	20,86		
	5	20,84		

Tab.11: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	20,82	20,93	0,32
	2	21,38		
	3	20,66		
	4	21,12		
	5	20,66		
5M	1	19,00	19,60	0,46
	2	19,92		
	3	19,47		
	4	19,41		
	5	20,18		
8M	1	22,71	22,54	0,18
	2	22,74		
	3	22,44		
	4	22,32		
	5	22,50		
6% hydrogel methylcelulosity	1	22,40	22,26	0,28
	2	22,28		
	3	22,62		
	4	22,09		
	5	21,89		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,36	20,31	0,09
	2	20,34		
	3	20,35		
	4	20,14		
	5	20,34		

Tab.12: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	24,96	24,94	0,22
	2	25,05		
	3	24,59		
	4	24,97		
	5	25,16		
5M	1	25,77	25,61	0,39
	2	25,28		
	3	26,24		
	4	25,37		
	5	25,41		
8M	1	25,34	25,44	0,23
	2	25,38		
	3	25,77		
	4	25,55		
	5	25,15		
6% hydrogel methylcelulosy	1	25,42	25,96	0,35
	2	26,02		
	3	25,89		
	4	26,13		
	5	26,36		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,68	20,70	0,28
	2	20,85		
	3	21,01		
	4	20,26		
	5	20,73		

Tab.13: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	32,72	32,93	0,34
	2	33,36		
	3	32,52		
	4	32,86		
	5	33,19		
5M	1	32,62	31,20	0,86
	2	31,24		
	3	30,41		
	4	31,08		
	5	30,66		
8M	1	30,29	29,34	0,78
	2	29,68		
	3	29,64		
	4	28,31		
	5	28,80		
6% hydrogel methylcelulosy	1	23,71	23,82	0,16
	2	24,04		
	3	23,95		
	4	23,77		
	5	23,65		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,70	20,36	0,37
	2	19,88		
	3	20,44		
	4	20,07		
	5	20,70		

Tab.14: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	33,46	33,98	1,07
	2	33,72		
	3	35,56		
	4	32,73		
	5	34,41		
5M	1	33,73	32,36	0,80
	2	32,32		
	3	31,70		
	4	31,90		
	5	32,19		
8M	1	29,81	29,25	0,36
	2	29,34		
	3	29,19		
	4	29,03		
	5	28,86		
6% hydrogel methylcelulosy	1	23,92	24,02	0,22
	2	23,76		
	3	23,92		
	4	24,32		
	5	24,16		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,38	20,23	0,19
	2	19,96		
	3	20,46		
	4	20,18		
	5	20,18		

Tab.15: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	37,07	37,31	0,36
	2	37,13		
	3	37,94		
	4	37,17		
	5	37,22		
5M	1	37,46	36,96	0,72
	2	37,02		
	3	37,81		
	4	36,52		
	5	36,01		
8M	1	32,72	32,67	0,32
	2	32,73		
	3	32,35		
	4	33,14		
	5	32,39		
6% hydrogel methylcelulosy	1	25,68	25,57	0,18
	2	25,59		
	3	25,76		
	4	25,30		
	5	25,54		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,87	20,71	0,17
	2	20,56		
	3	20,54		
	4	20,90		
	5	20,69		

Tab.16: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	21,67	22,21	0,63
	2	21,62		
	3	22,01		
	4	23,04		
	5	22,68		
5M	1	23,57	22,87	0,47
	2	23,03		
	3	22,77		
	4	22,31		
	5	22,64		
8M	1	23,93	23,18	0,70
	2	23,64		
	3	23,22		
	4	23,01		
	5	22,09		
6% hydrogel methylcelulosy	1	24,59	24,37	0,35
	2	24,04		
	3	24,50		
	4	24,74		
	5	23,96		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,34	20,89	0,53
	2	20,67		
	3	21,71		
	4	20,63		
	5	21,12		

Tab.17: Adhezivní síla F_{max} naměřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	\bar{F}_{max} [N]	S
3M	1	25,15	25,31	0,49
	2	25,91		
	3	25,51		
	4	24,58		
	5	25,40		
5M	1	24,64	24,51	0,15
	2	24,61		
	3	24,50		
	4	24,27		
	5	24,51		
8M	1	24,27	24,99	0,73
	2	24,29		
	3	25,20		
	4	25,21		
	5	26,00		
6% hydrogel methylcelulosity	1	25,88	26,26	0,55
	2	26,49		
	3	25,50		
	4	26,75		
	5	26,69		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,45	20,67	0,23
	2	20,45		
	3	20,78		
	4	20,98		
	5	20,67		

Tab.18: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	28,34	29,55	0,95
	2	30,12		
	3	28,73		
	4	30,50		
	5	30,05		
5M	1	27,45	28,25	0,90
	2	27,29		
	3	28,84		
	4	28,24		
	5	29,41		
8M	1	28,16	29,98	1,05
	2	30,55		
	3	30,01		
	4	30,50		
	5	30,70		
6% hydrogel methylcelulosy	1	30,30	30,38	0,89
	2	29,17		
	3	31,44		
	4	29,96		
	5	31,03		
1% gel sodné soli karbomeru	1	21,83	21,75	0,24
	2	22,12		
	3	21,59		
	4	21,52		
	5	21,67		

Tab.19: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	42,67	41,27	1,43
	2	39,97		
	3	40,10		
	4	42,95		
	5	40,67		
5M	1	40,34	40,21	1,31
	2	39,02		
	3	41,33		
	4	38,75		
	5	41,63		
8M	1	31,56	31,00	0,67
	2	31,71		
	3	31,04		
	4	30,60		
	5	30,09		
6% hydrogel methylcelulosy	1	24,99	24,55	0,27
	2	24,35		
	3	24,46		
	4	24,34		
	5	24,64		
1% gel sodné soli karbomeru	1	21,18	20,54	0,42
	2	20,64		
	3	20,52		
	4	20,02		
	5	20,36		

Tab.20: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	37,53	39,13	1,39
	2	40,17		
	3	39,91		
	4	40,34		
	5	37,69		
5M	1	38,22	38,91	1,28
	2	37,13		
	3	39,39		
	4	39,31		
	5	40,49		
8M	1	31,18	31,58	0,48
	2	31,00		
	3	31,85		
	4	32,16		
	5	31,69		
6% hydrogel methylcelulosy	1	24,94	25,03	0,24
	2	24,81		
	3	24,91		
	4	25,44		
	5	25,06		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,33	20,91	0,55
	2	20,72		
	3	20,91		
	4	21,82		
	5	20,76		

Tab.21: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**

Adhezivum	Měření č.	F_{max} [N]	$\bar{\varnothing} F_{max}$ [N]	S
3M	1	40,86	43,31	1,51
	2	43,05		
	3	43,59		
	4	44,61		
	5	44,41		
5M	1	45,36	43,55	1,26
	2	42,33		
	3	44,23		
	4	43,27		
	5	42,56		
8M	1	34,08	33,76	0,27
	2	33,63		
	3	33,67		
	4	33,43		
	5	34,00		
6% hydrogel methylcelulosity	1	26,85	26,80	0,43
	2	27,46		
	3	26,56		
	4	26,32		
	5	26,79		
1% gel sodné soli karbomeru	1	20,89	21,30	0,48
	2	20,74		
	3	21,60		
	4	21,89		
	5	21,38		

6.1.2. MĚŘENÍ VISKOZITY

Tab.22: Zdánlivá dynamická viskozita při teplotě 37°C měřená **vřetenem 15**

RPM	Zdánlivá dynamická viskozita [Pa.s]					
	3M	5M	8M	3D	5D	8D
0,3	-	-	-	146,00	-	-
0,6	-	-	-	145,00	-	-
1	-	-	-	144,60	-	-
1,5	-	74,00	39,70	144,20	-	-
2	-	73,80	39,50	-	-	-
2,5	132,20	73,60	39,40	-	24,00	-
3	131,80	73,30	39,50	-	23,70	16,70
4	-	72,90	39,40	-	23,50	16,60
5	-	72,70	39,20	-	23,60	16,50
6	-	72,42	39,17	-	23,58	16,42
10	-	-	38,80	-	23,50	16,40
20	-	-	-	-	23,30	16,40
30	-	-	-	-	-	16,35
Ø	132,00	73,24	39,33	144,95	23,60	16,48

RPM..... počet otáček vřetena za minutu

3M, 5M, 8M..... oligoestery kys. mléčné a glykolové
se 3%, 5% nebo 8% mannitolu

3D, 5D, 8D..... oligoestery kys. mléčné a glykolové
se 3%, 5% nebo 8% dipentaerythritolu

Tab.23: Zdánlivá dynamická viskozita vzorků **acyklovirem**
při teplotě 37°C měřená **vřetenem 15**

RPM	Zdánlivá dynamická viskozita [Pa.s]					
	3M	5M	8M	3D	5D	8D
0,6	120,00	-	-	208,30	-	-
1	110,00	-	61,00	207,00	-	-
1,5	106,70	45,30	60,00	205,00	-	-
2	105,80	45,30	59,30	203,30	32,50	-
2,5	105,00	45,00	58,60	195,40	32,40	-
3	104,00	44,50	57,80	-	32,30	
4	103,00	44,00	56,40	-	32,10	14,00
5	-	44,30	54,80	-	32,00	13,90
6	-	43,17	53,42	-	32,00	13,92
10	-	42,00	49,50	-	31,60	13,70
20	-	-	-	-	-	13,10
30	-	-	-	-	-	12,80
Ø	107,78	44,20	56,76	203,80	32,13	13,57

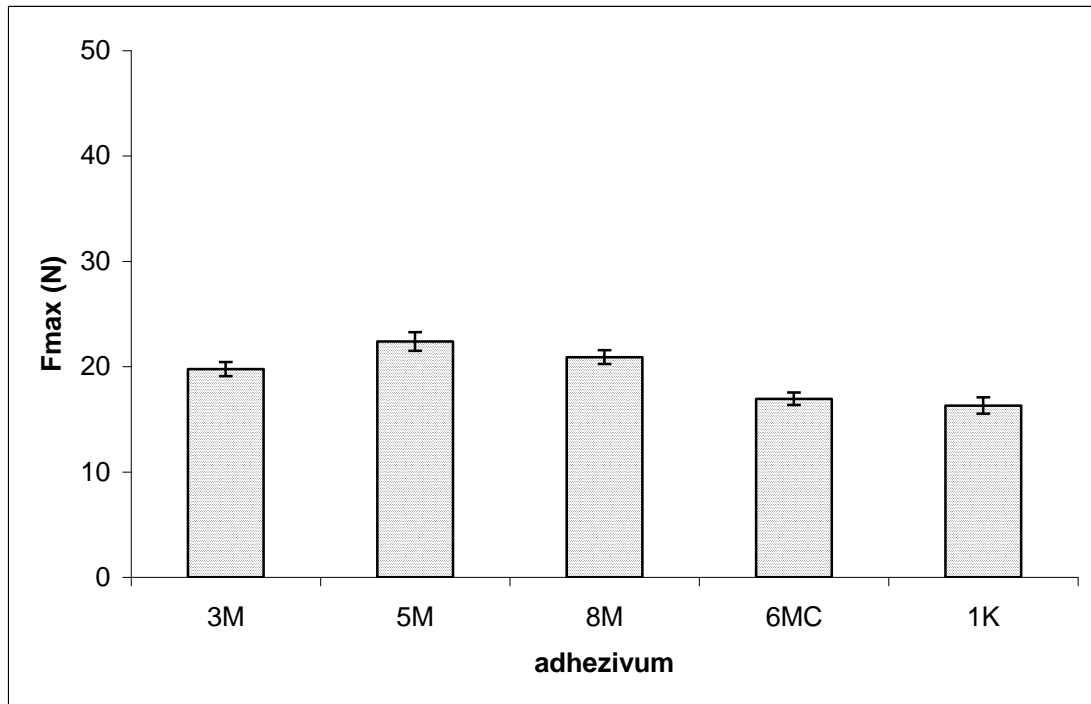
Tab.24: Zdánlivá dynamická viskozita vzorků **po 24 hod. bobtnání v pufru**
při teplotě 37°C měřená **vřetenem 15**

RPM	Zdánlivá dynamická viskozita [Pa.s]					
	3M	5M	8M	3D	5D	8D
3	-	-	-	16,80	-	-
4	-	-	-	16,80	-	-
5	-	10,00	-	16,60	-	-
6	-	9,83	-	16,42	-	-
10	7,30	9,60	6,75	16,20	6,35	-
20	7,10	9,30	6,68	15,70	6,88	-
30	7,02	9,17	6,70	15,00	6,75	1,80
50	6,78	9,05	6,64	-	6,60	1,80
60	6,61	-	6,55	-	6,48	1,78
100		-	-	-	-	1,78
Ø	6,96	9,49	6,66	16,22	6,61	1,79

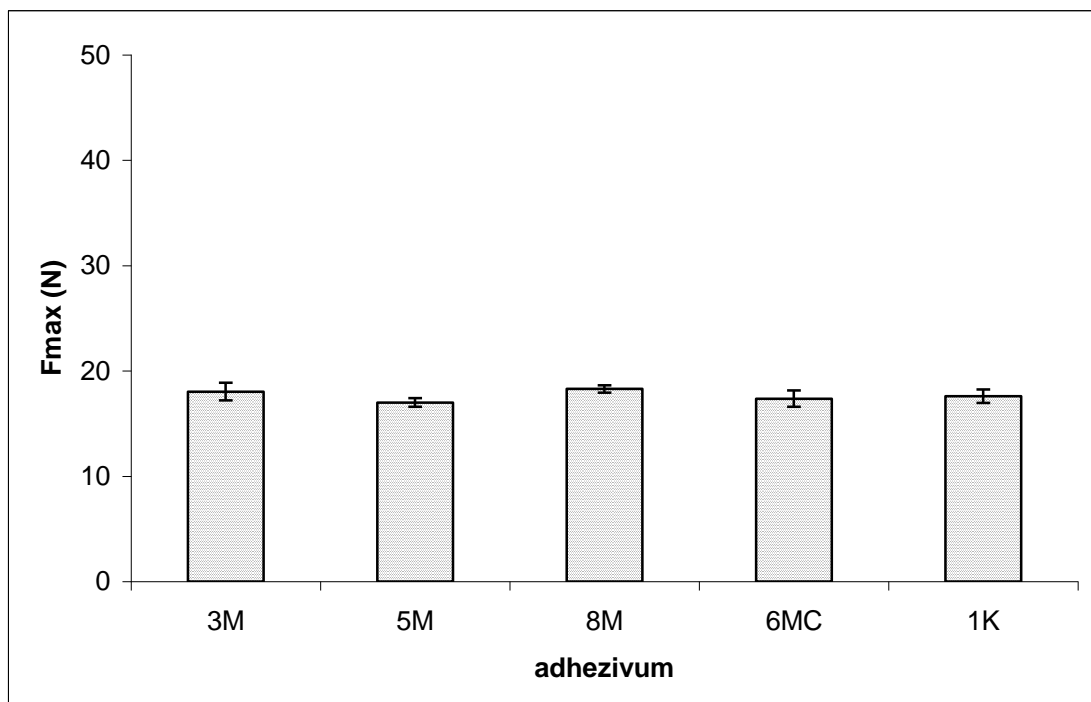
6.2. GRAFY

6.2.1. MĚŘENÍ ADHEZE

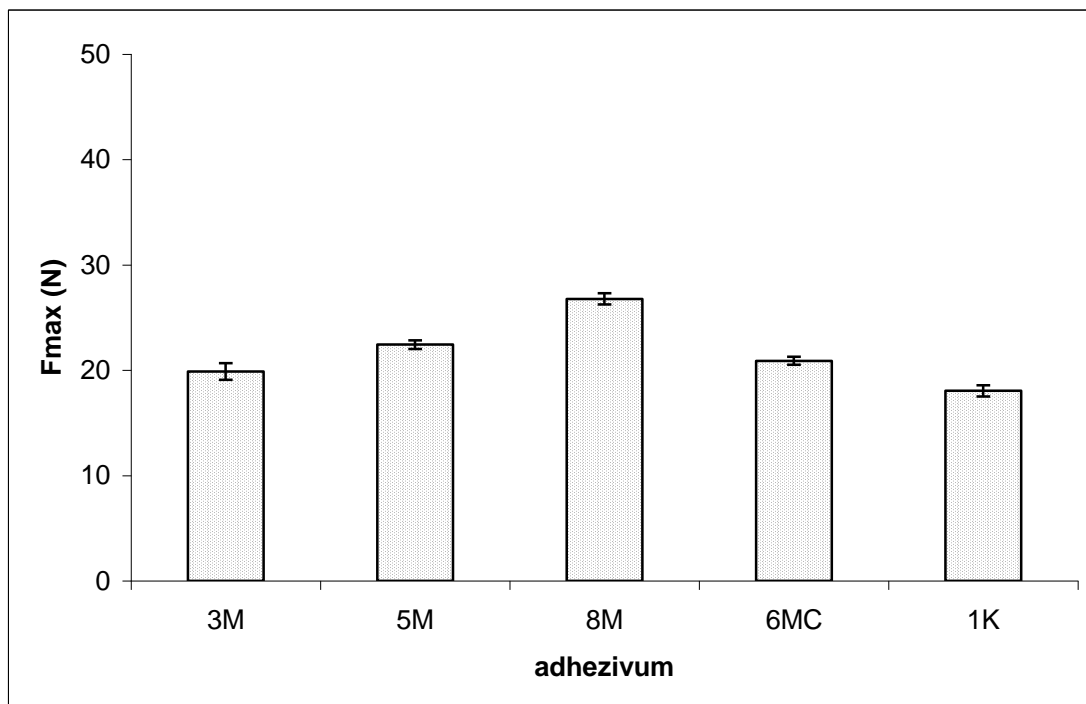
Obr. 8: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



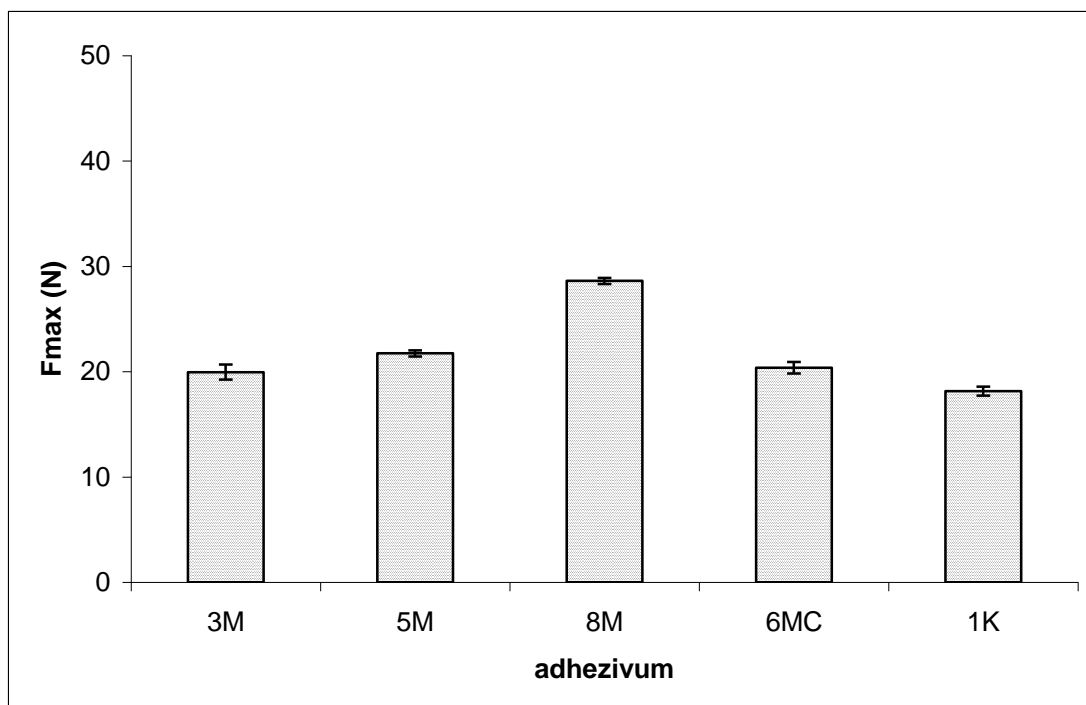
Obr. 9: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **5 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



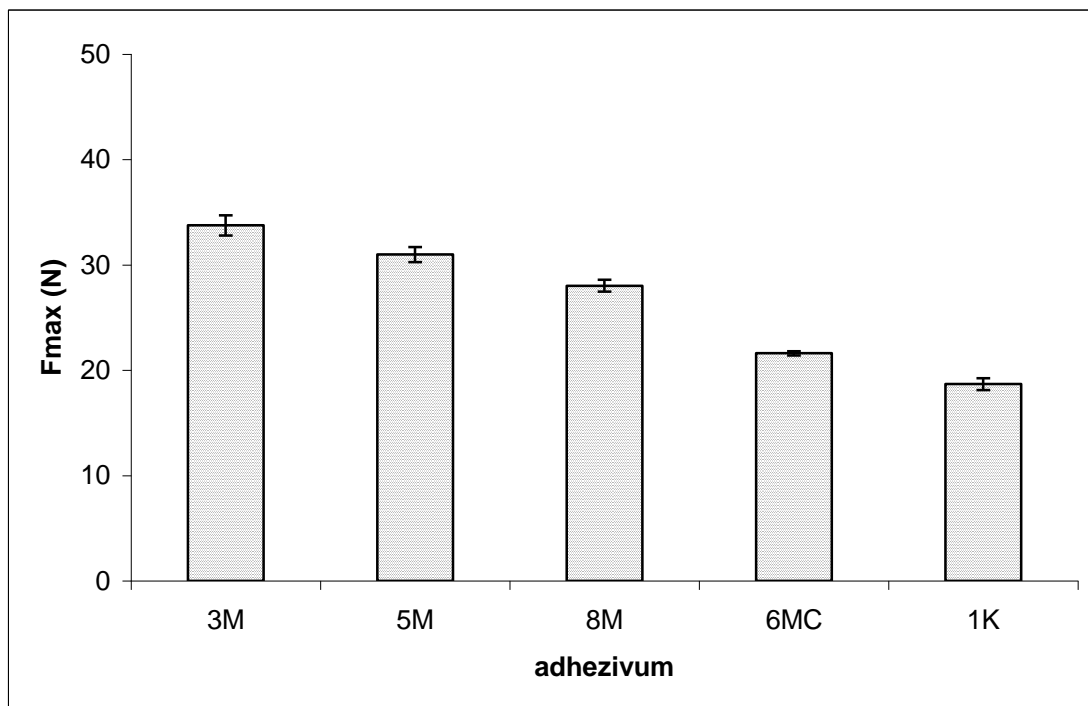
Obr. 10: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 10 mm/min



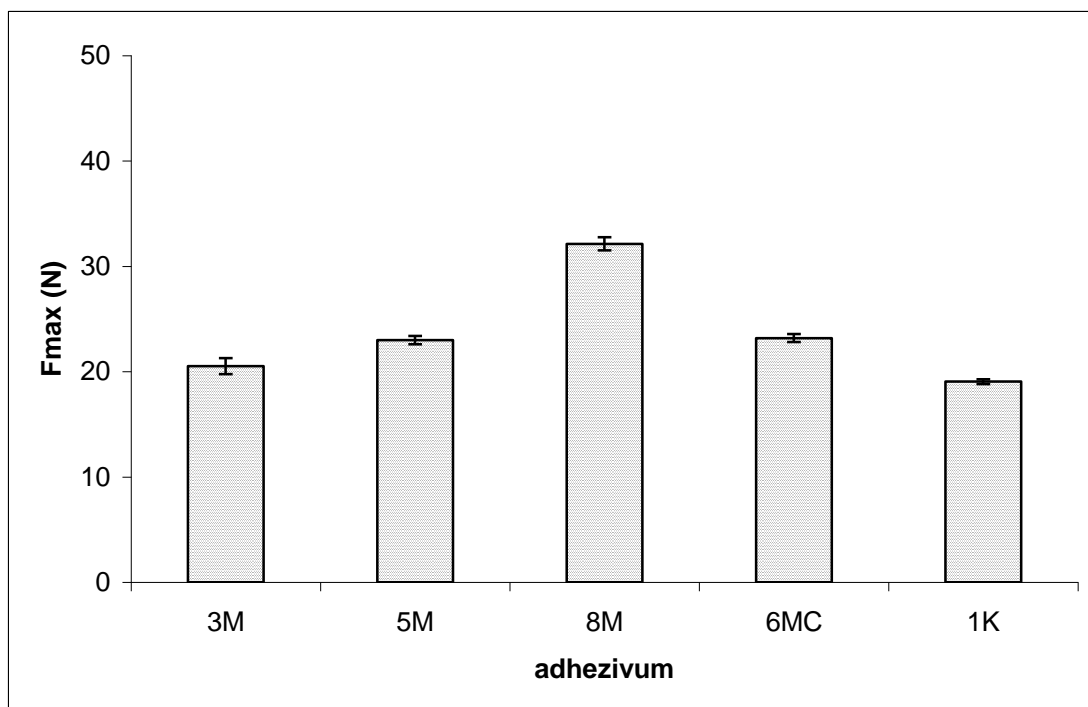
Obr. 11: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 5 s a rychlosti odtržení 100 mm/min



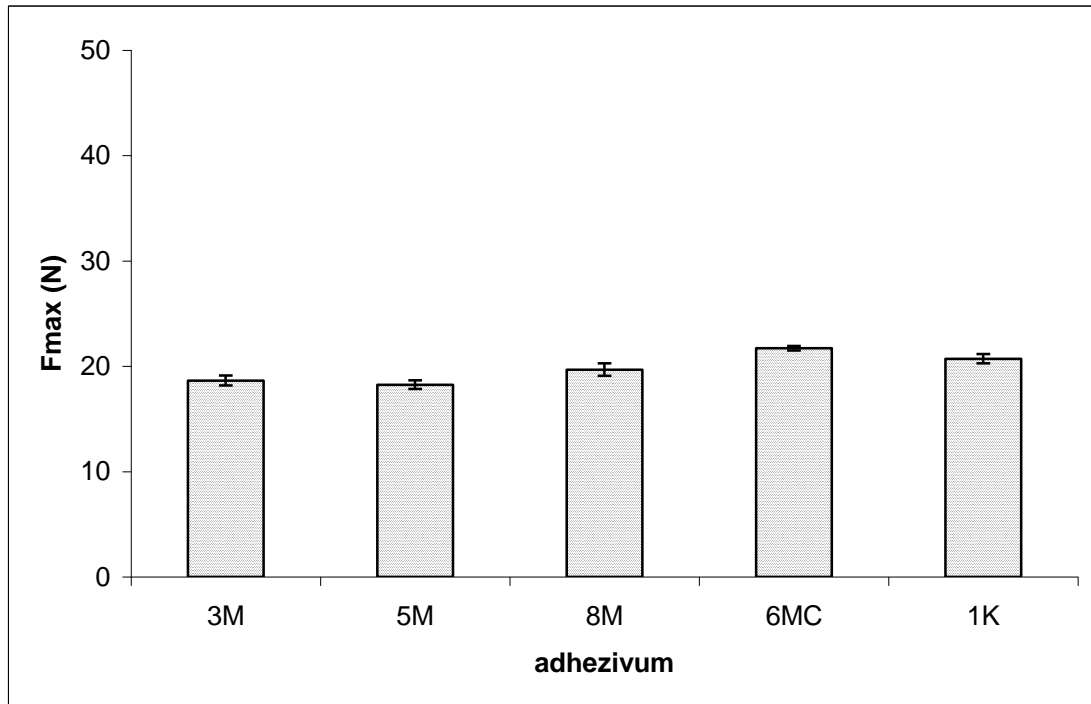
Obr. 12: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 10 s a rychlosti odtržení 100 mm/min



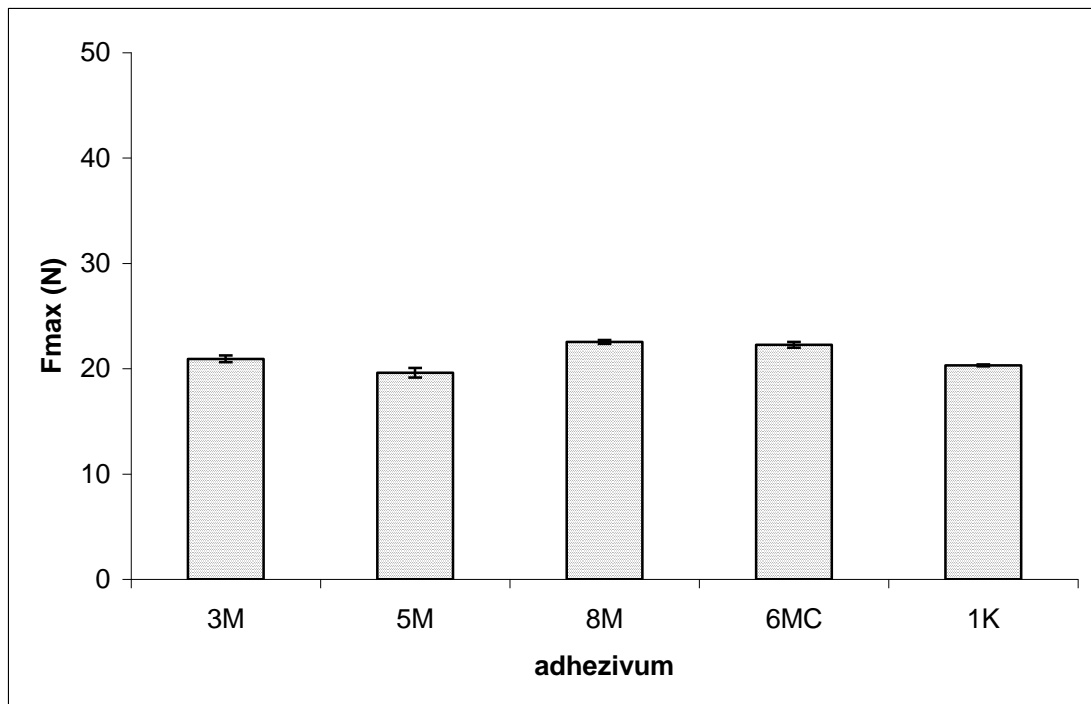
Obr. 13: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 100 mm/min



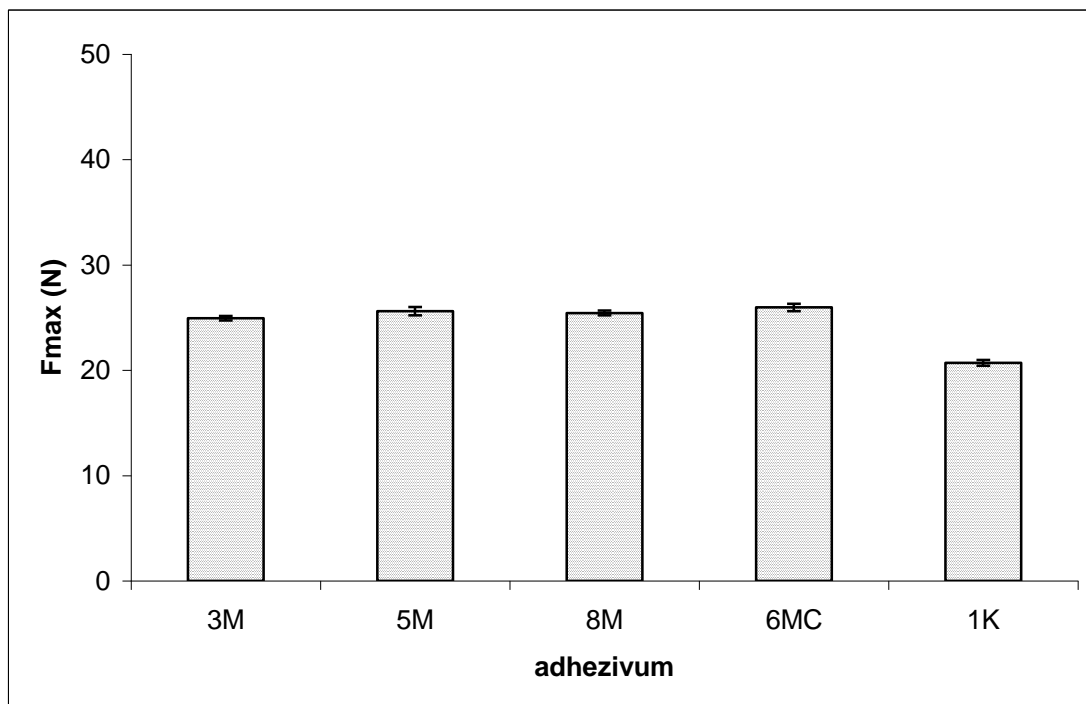
Obr. 14: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



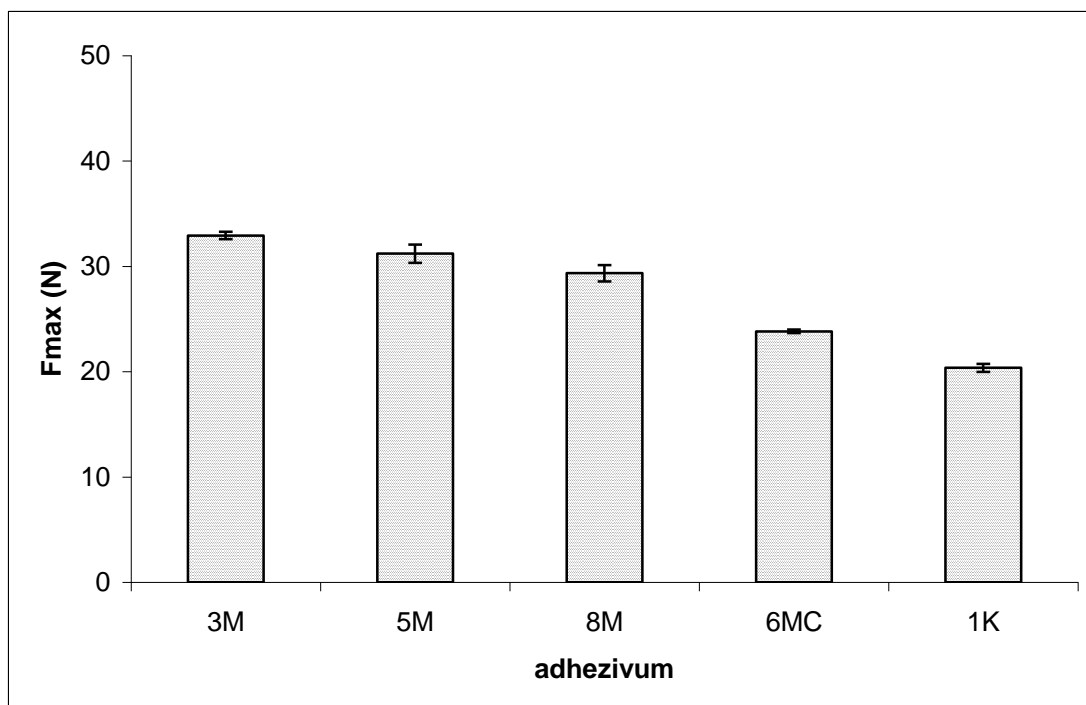
Obr. 15: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



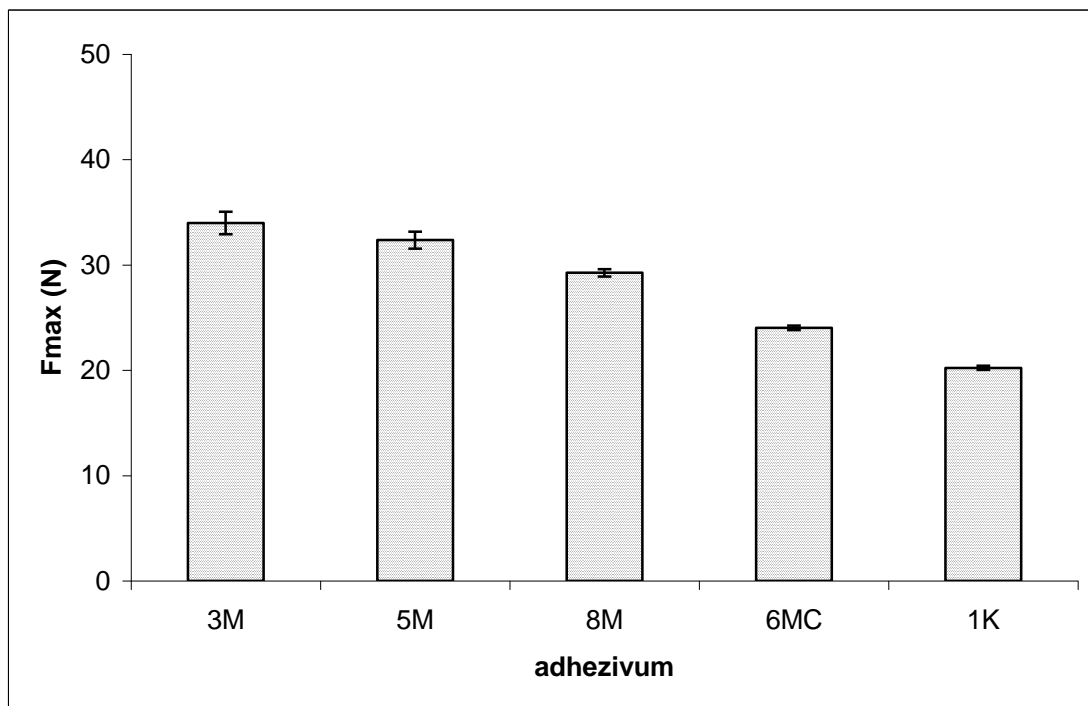
Obr. 16: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **30 s** a rychlosti odtržení **10 mm/min**



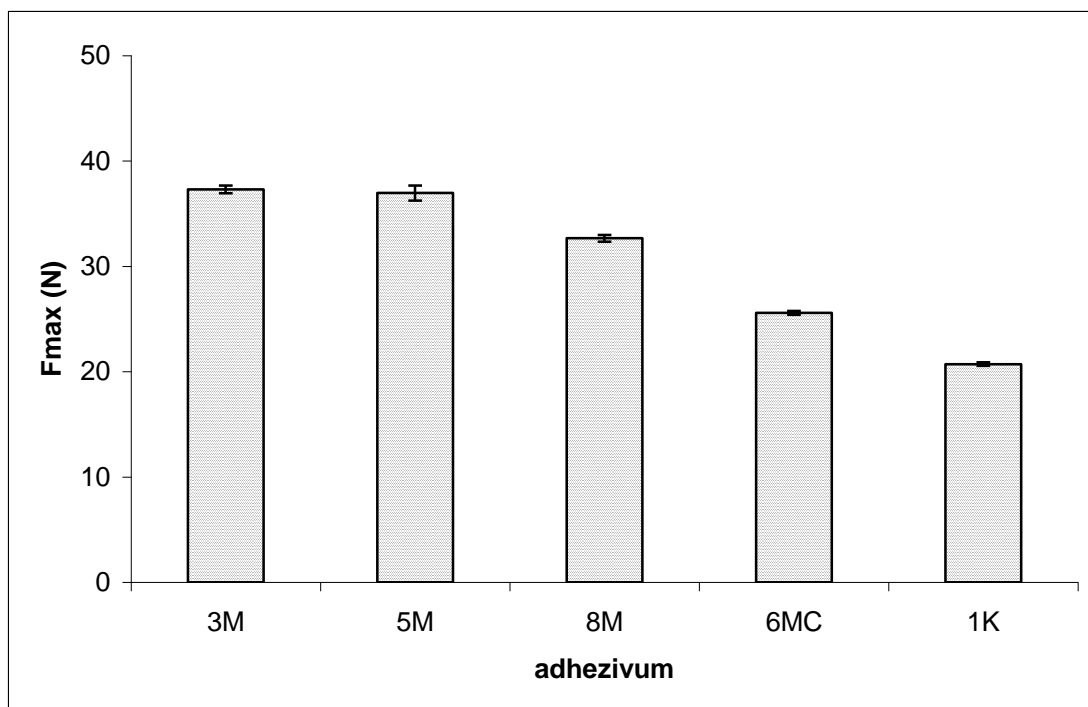
Obr. 17: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **5 s** a rychlosti odtržení **100 mm/min**



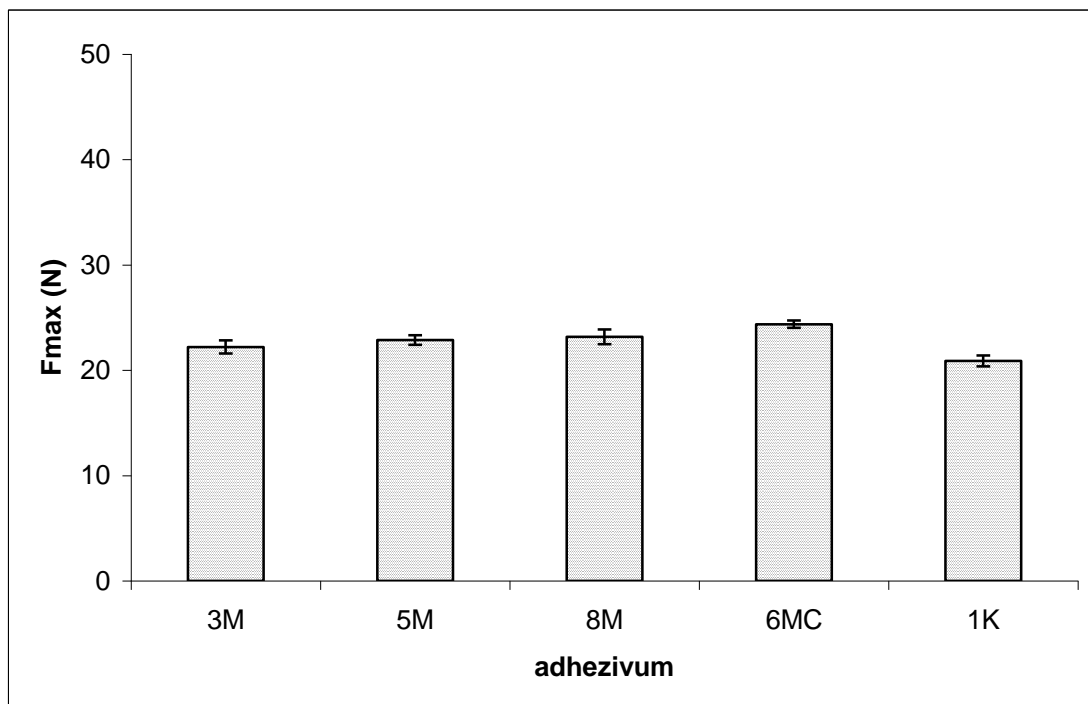
Obr.18: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**



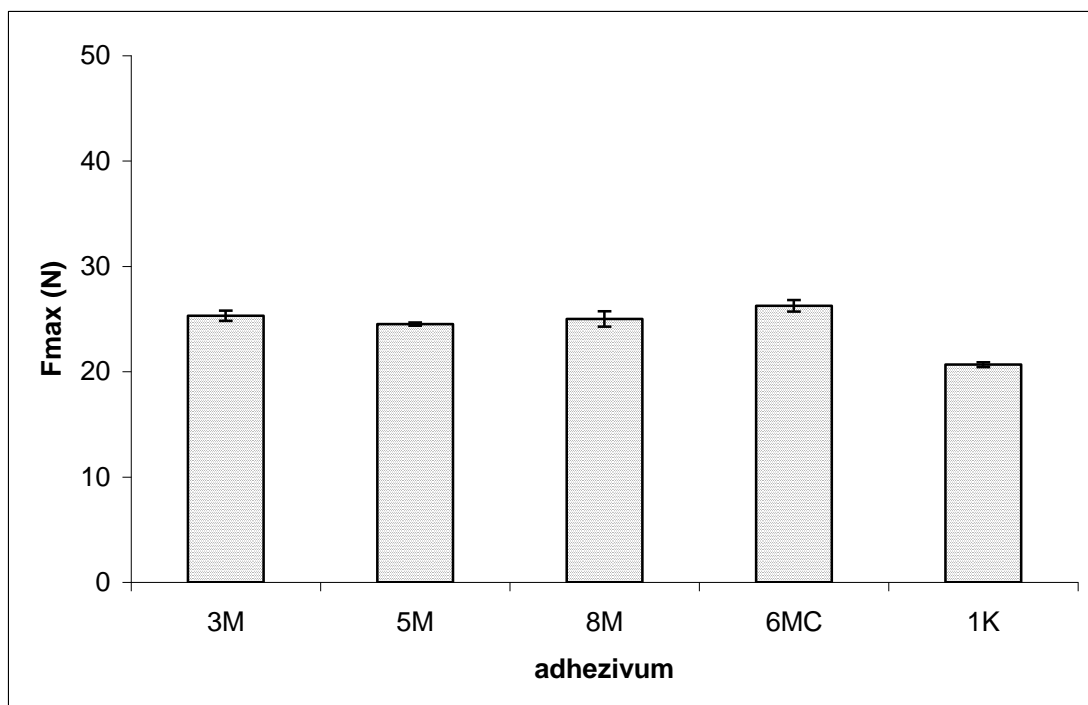
Obr. 19: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **10 N**, době kontaktu **30 s**
a rychlosti odtržení **100 mm/min**



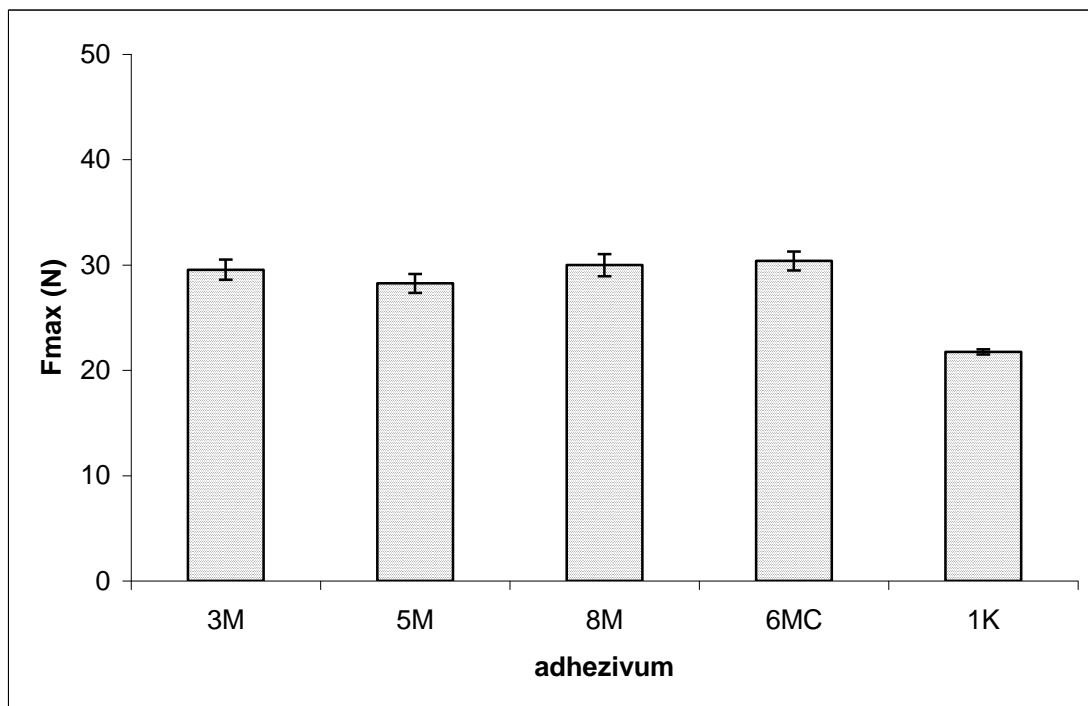
Obr. 20: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **5 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



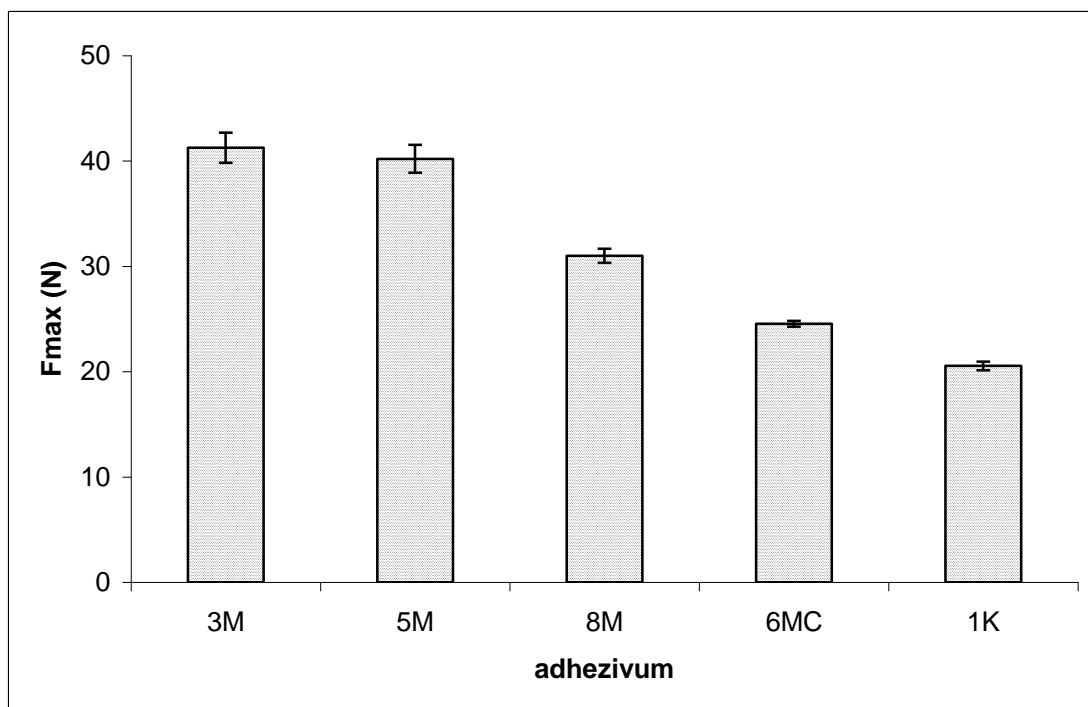
Obr. 21: Adhezivní síla F_{max} naměřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **10 s**
a rychlosti odtržení **10 mm/min**



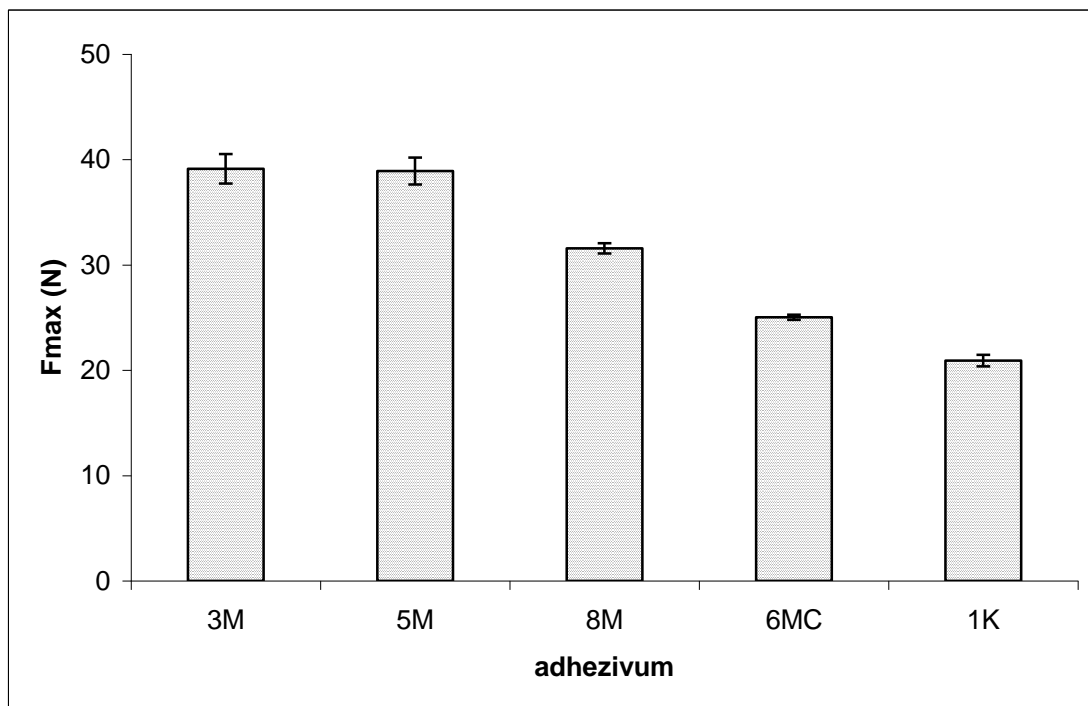
Obr. 22: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **30 s** a rychlosti odtržení **10 mm/min**



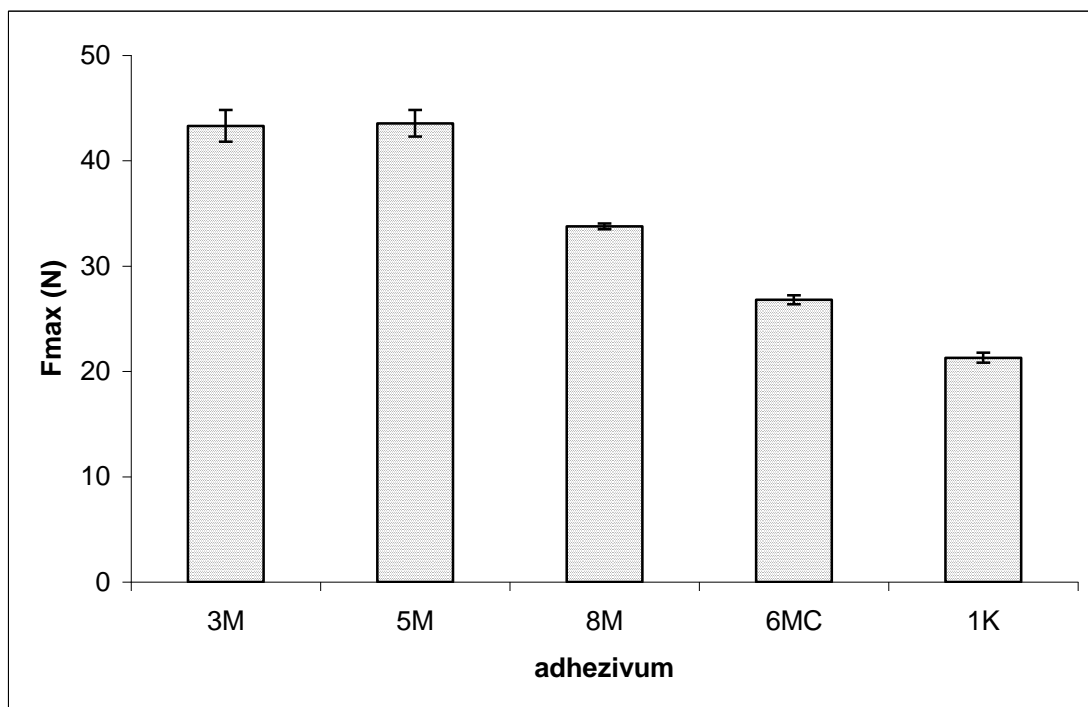
Obr. 23: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **5 s** a rychlosti odtržení **100 mm/min**



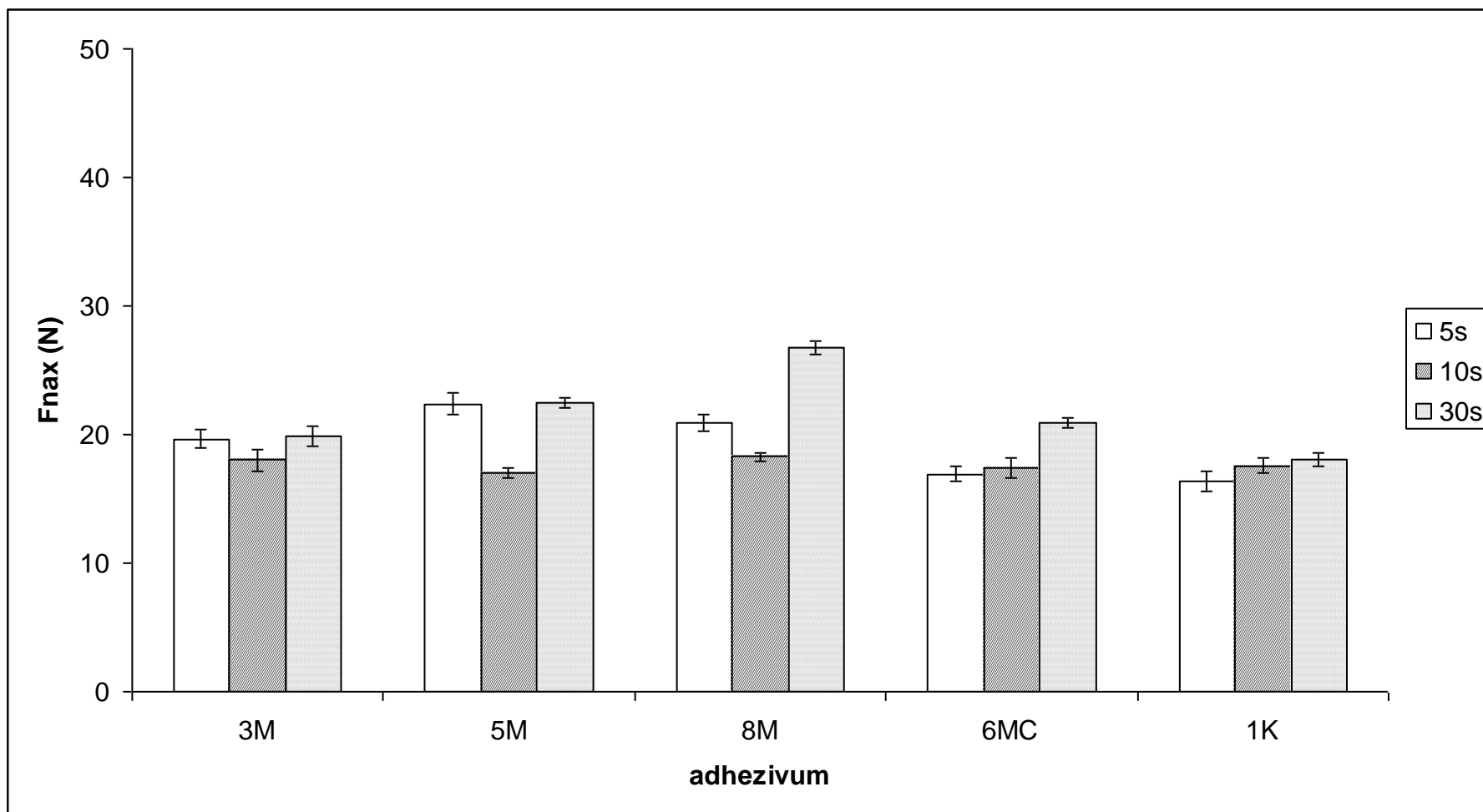
Obr. 24: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **10 s** a rychlosti odtržení **100 mm/min**



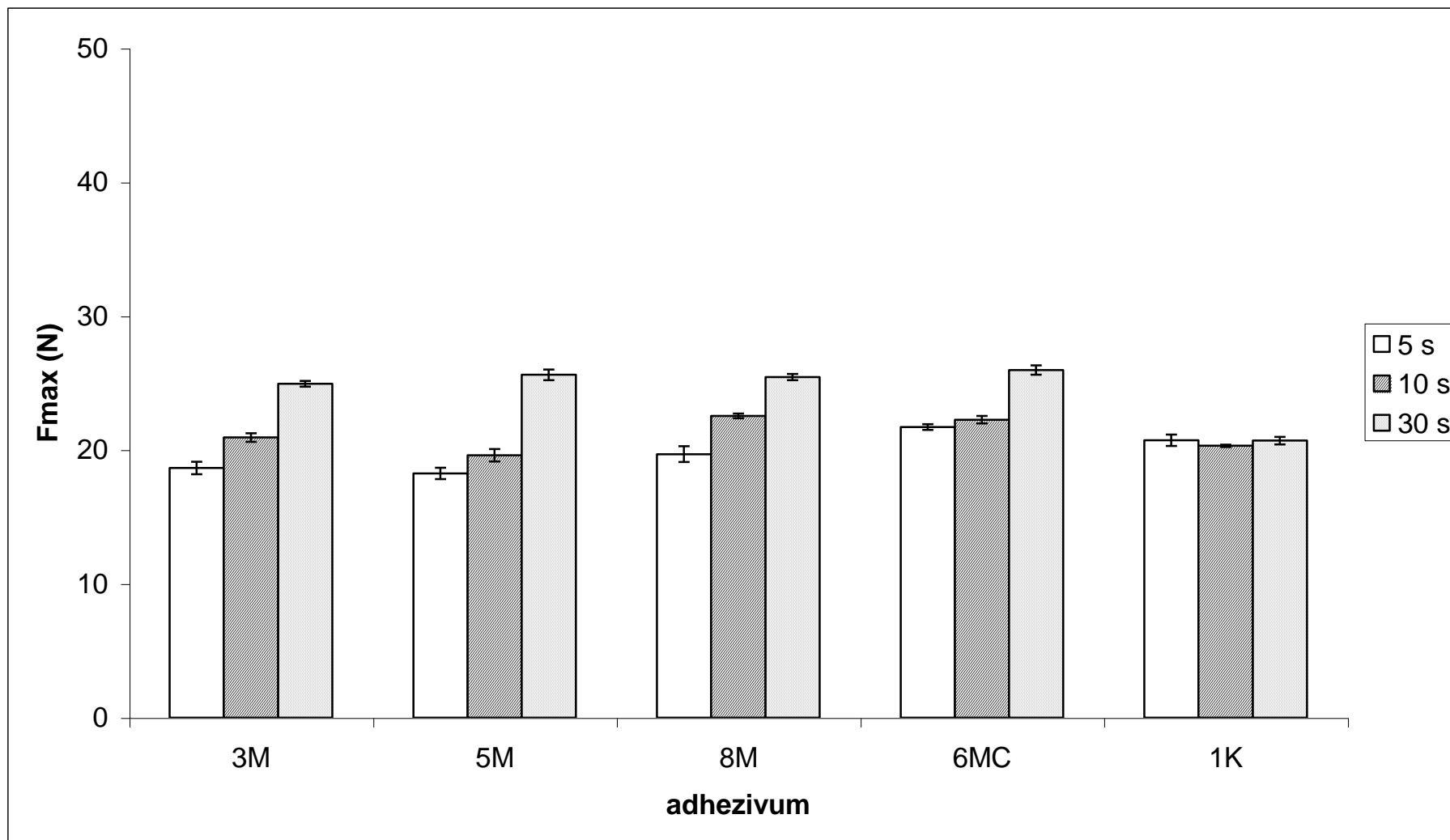
Obr. 25: Adhezivní síla F_{max} měřená při kontaktní síle **20 N**, době kontaktu **30 s** a rychlosti odtržení **100 mm/min**



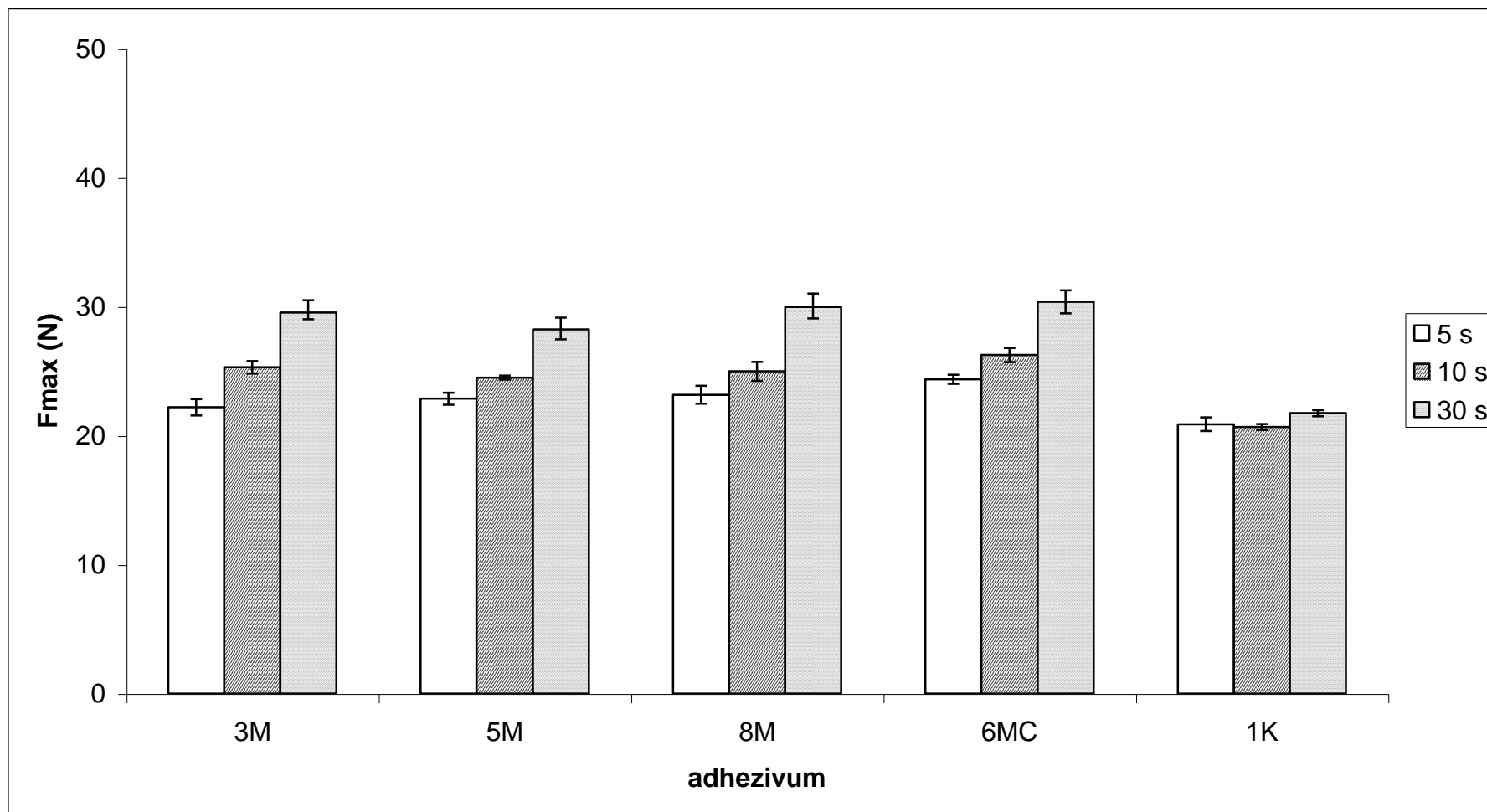
Obr.26: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **5 N**, rychlost odtržení **10 mm/min**



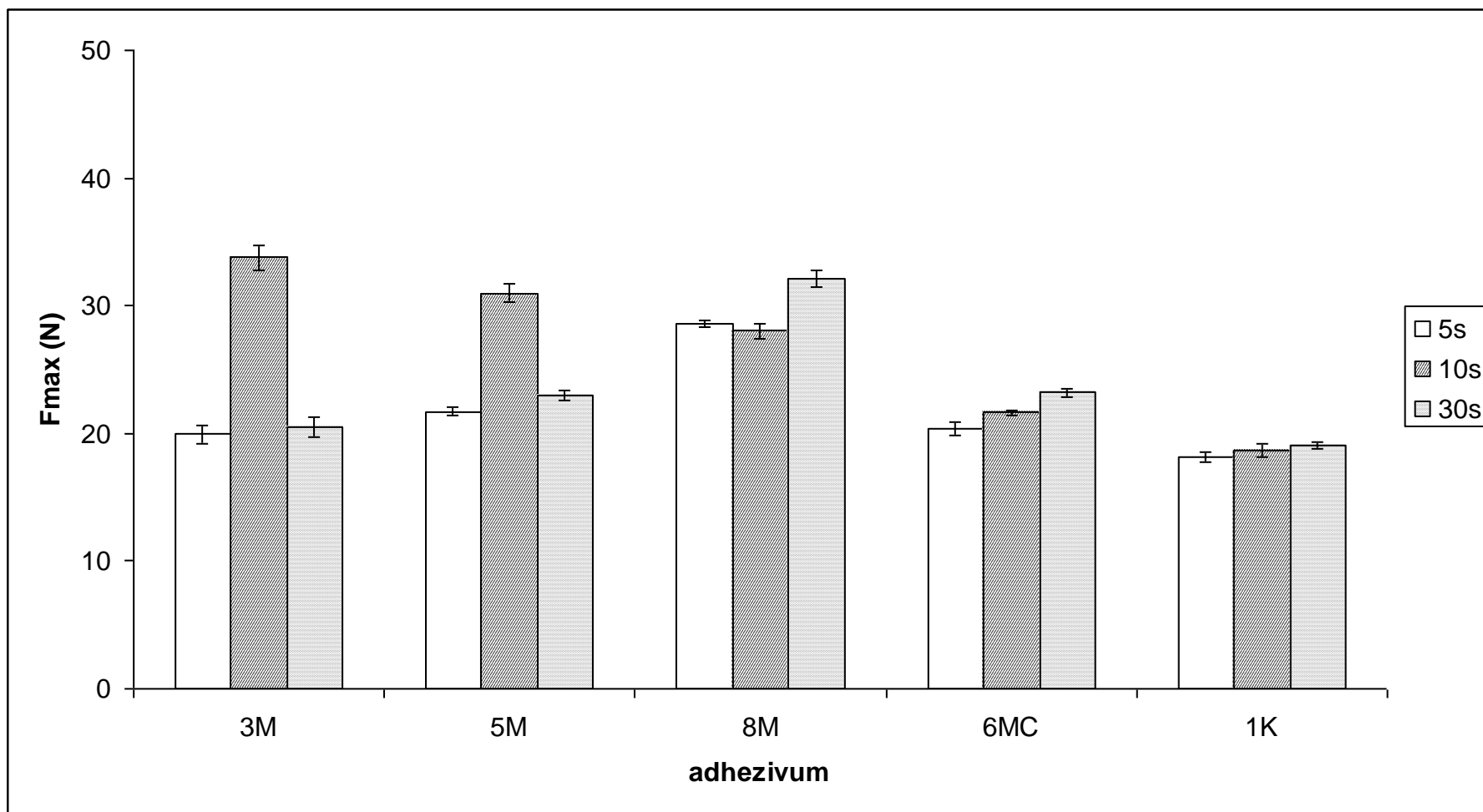
Obr.27: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **10 N**, rychlost odtržení **10 mm/min**



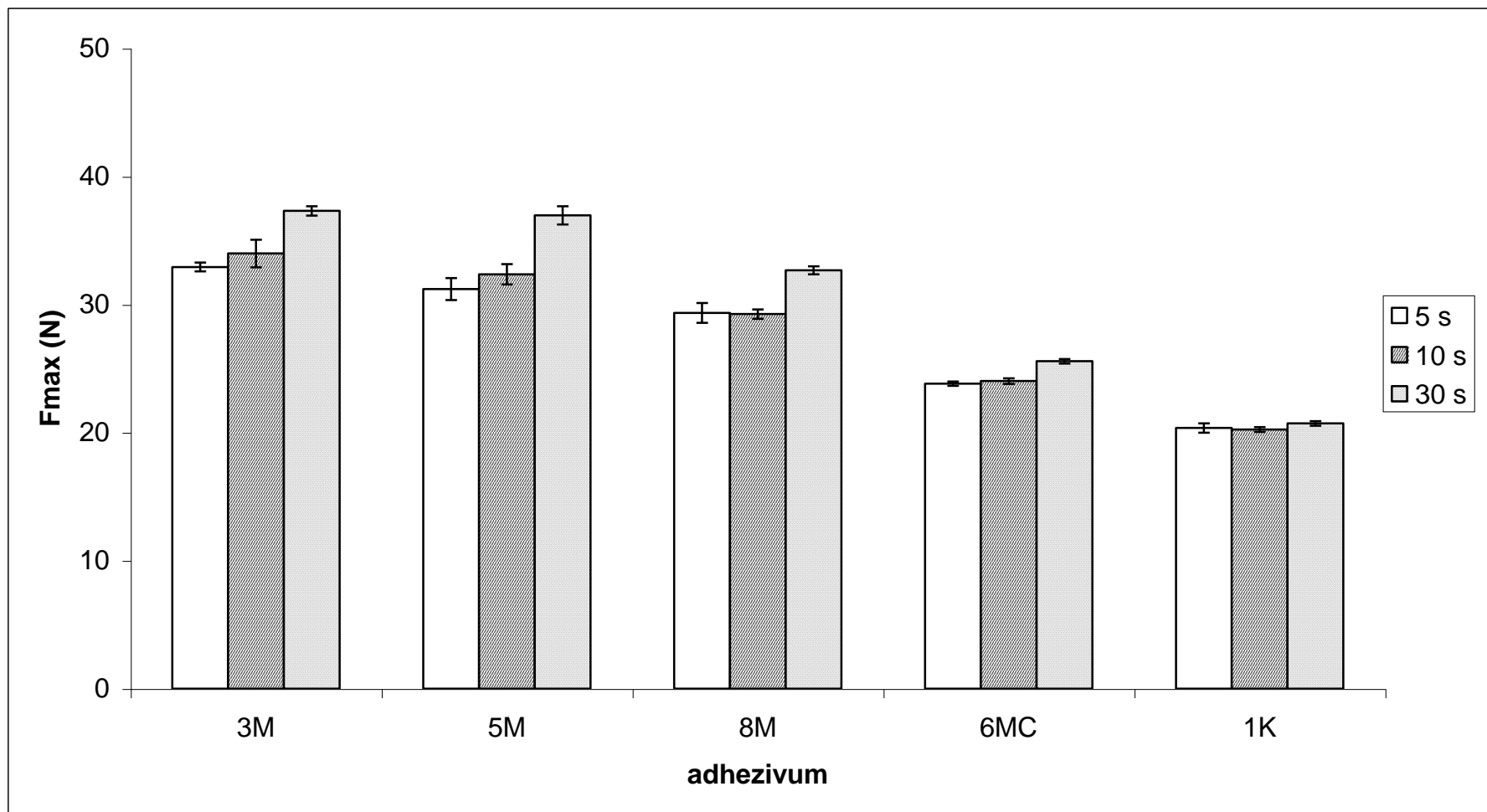
Obr.28: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **20 N**, rychlost odtržení **10 mm/min**



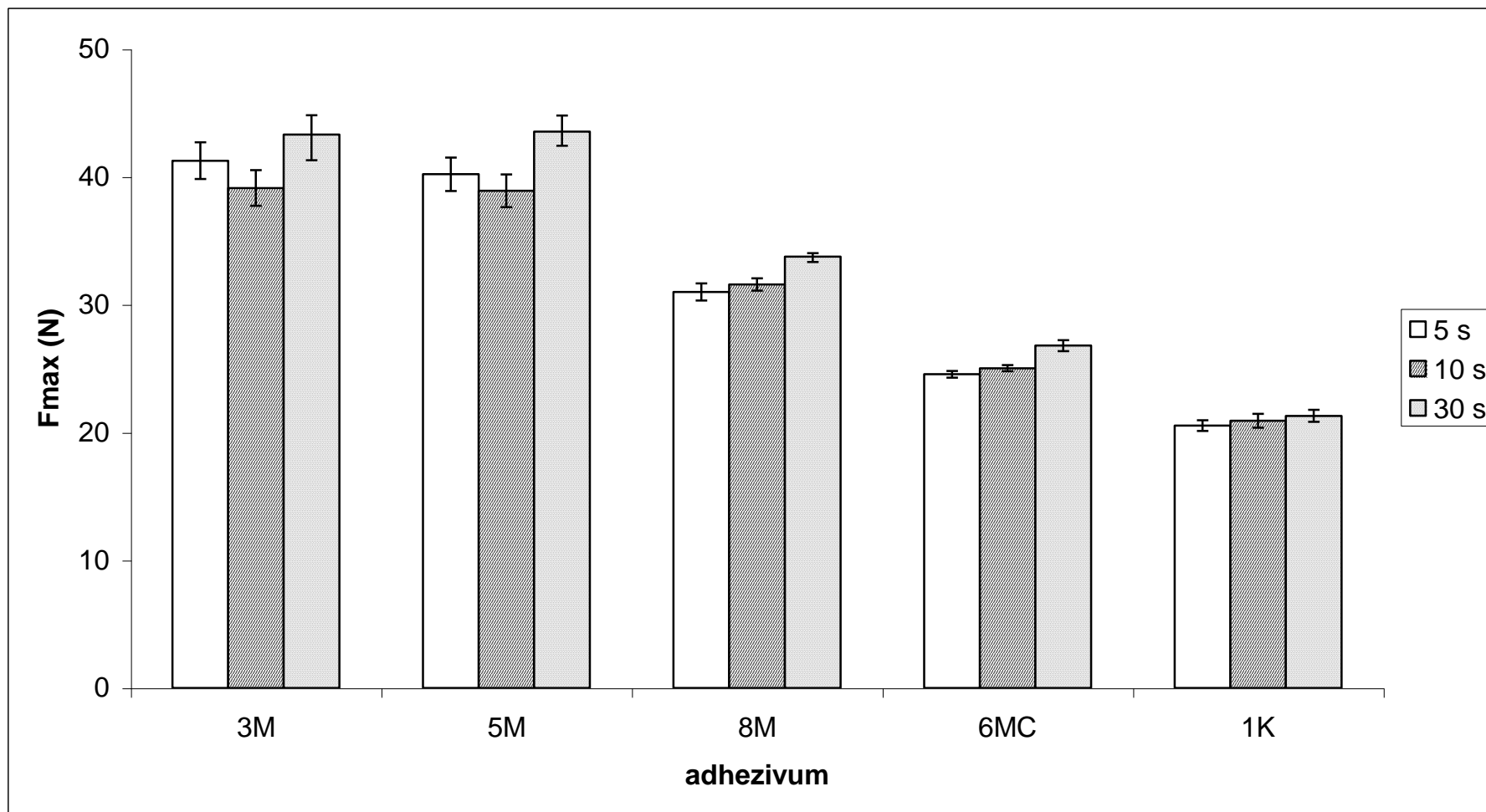
Obr.29: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **5 N**, rychlost odtržení **100 mm/min**



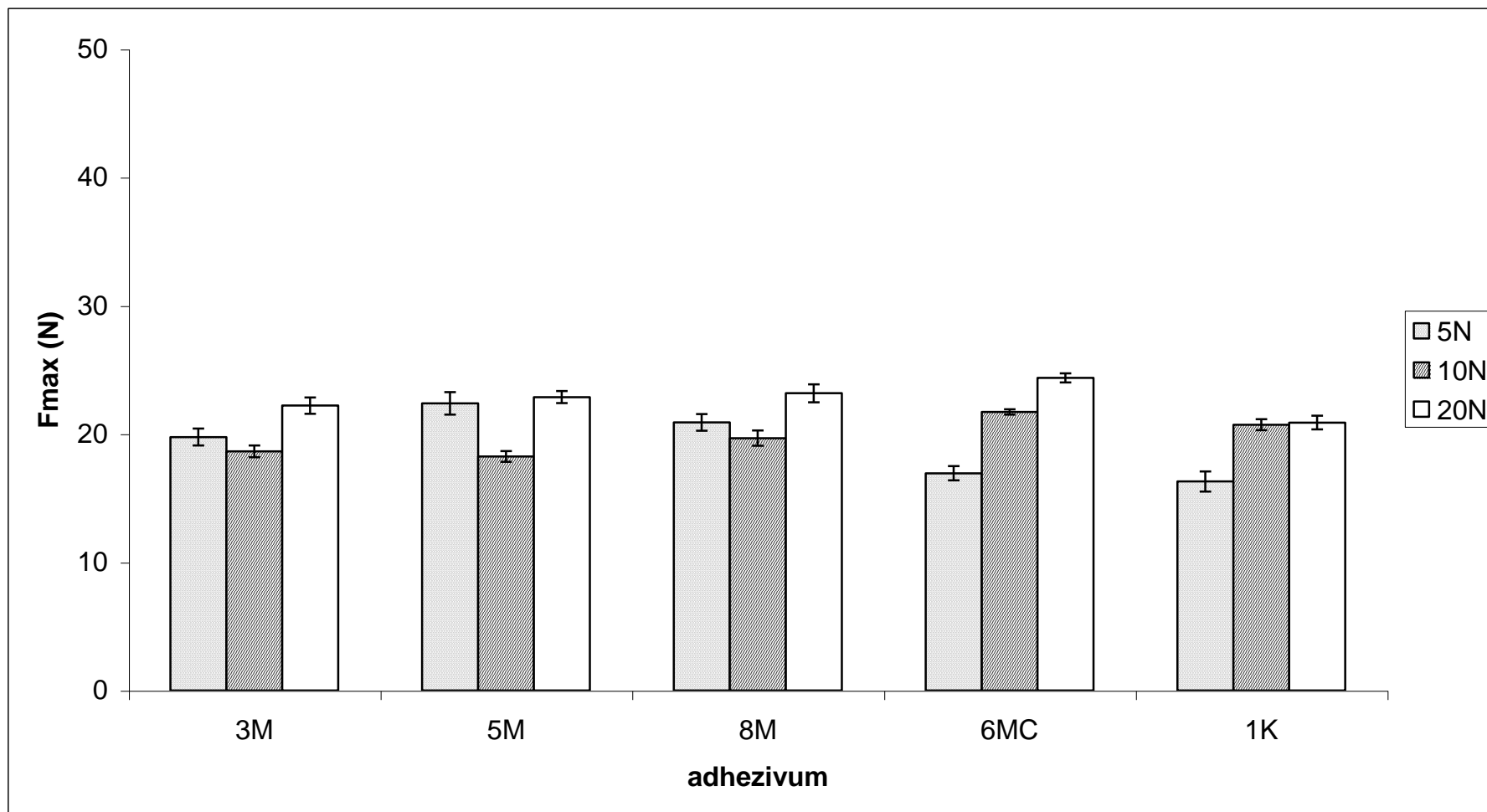
Obr.30: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **10 N**, rychlost odtržení **100 mm/min**



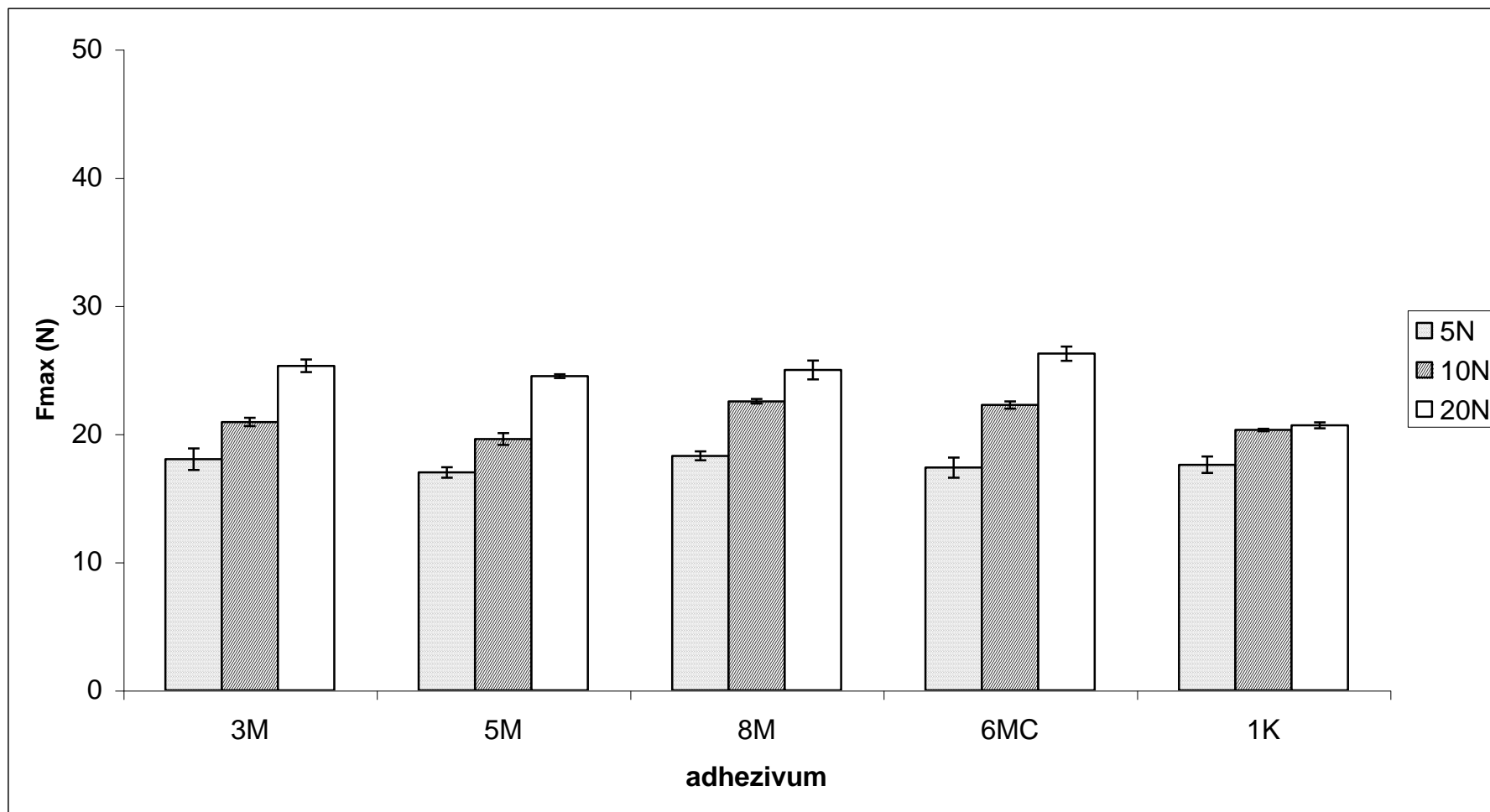
Obr.31: Vliv **doby kontaktu** na velikost adhezivní síly – kontaktní síla **20 N**, rychlost odtržení **100 mm/min**



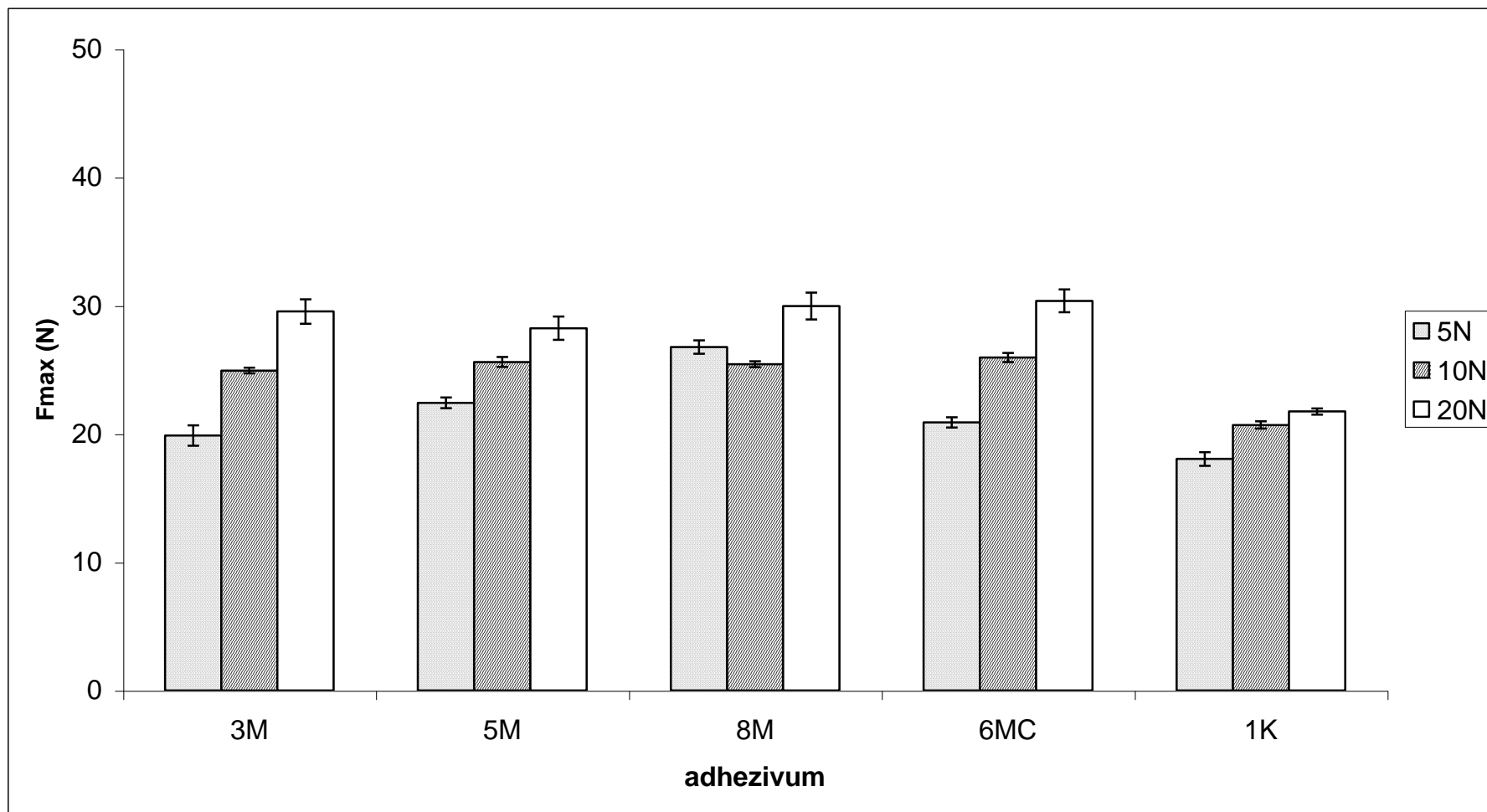
Obr.32: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **5 s**, rychlost odtržení **10 mm/min**



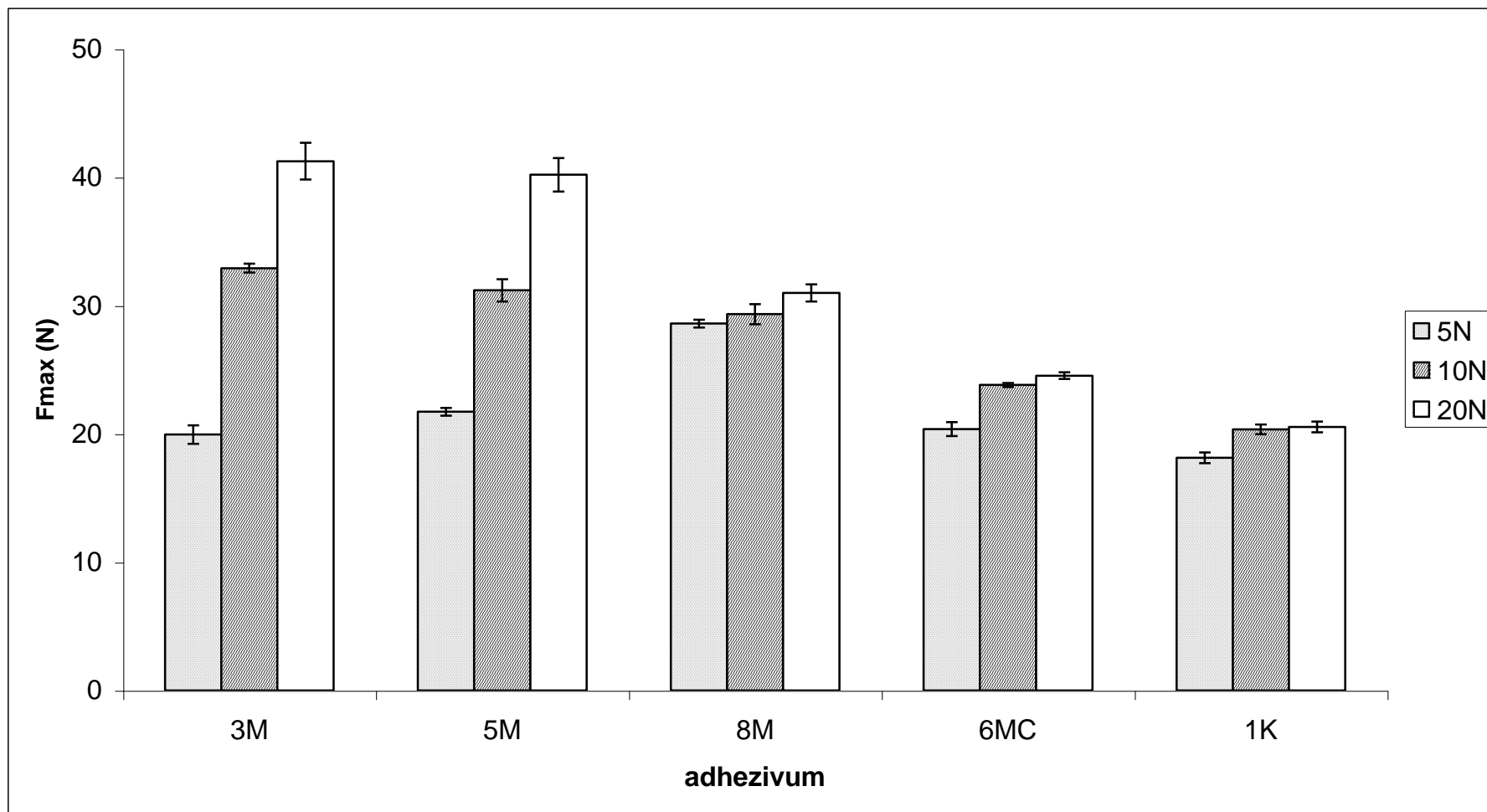
Obr.33: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **10 s**, rychlost odtržení **10 mm/min**



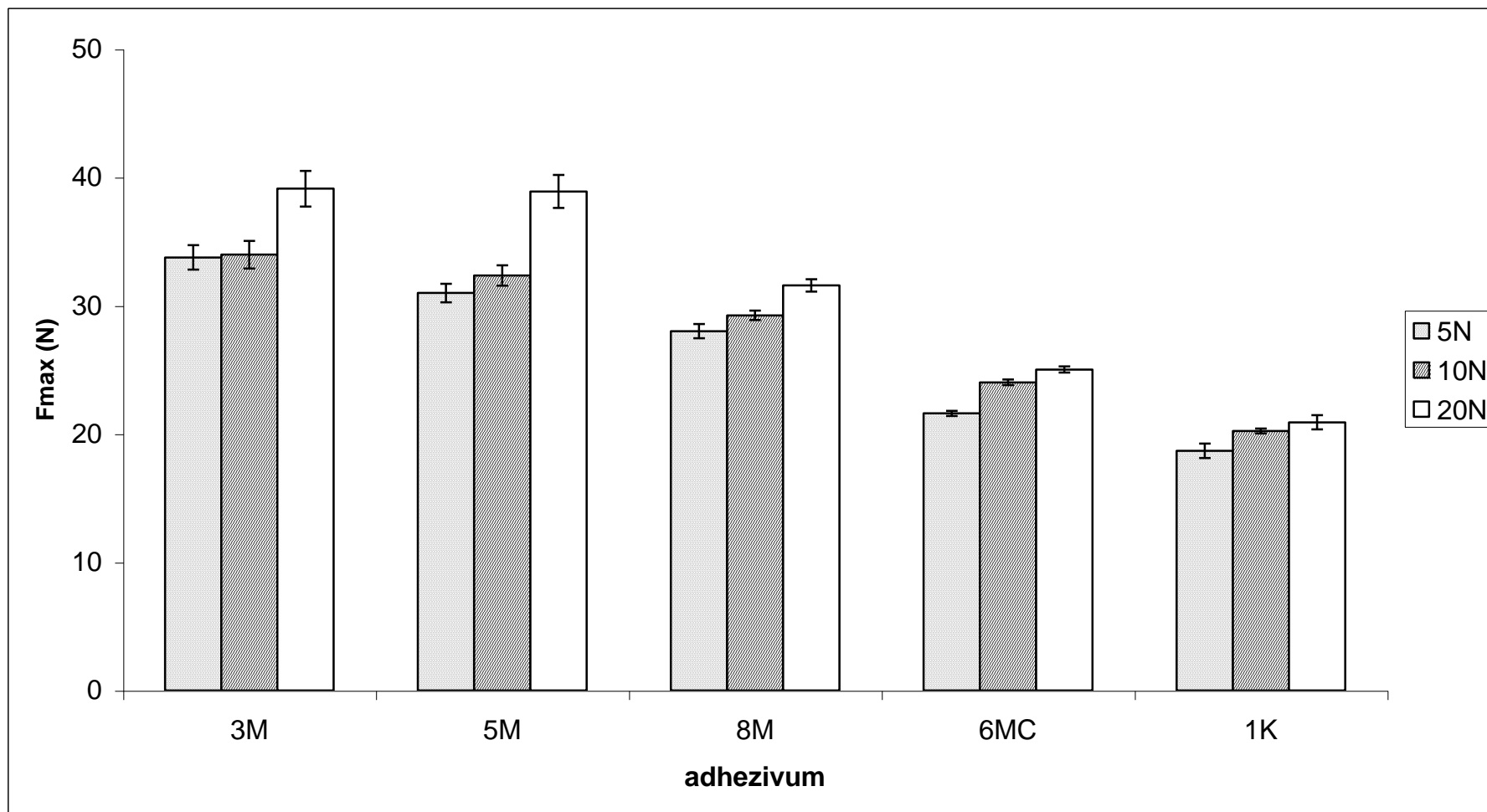
Obr.34: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **30 s**, rychlost odtržení **10 mm/min**



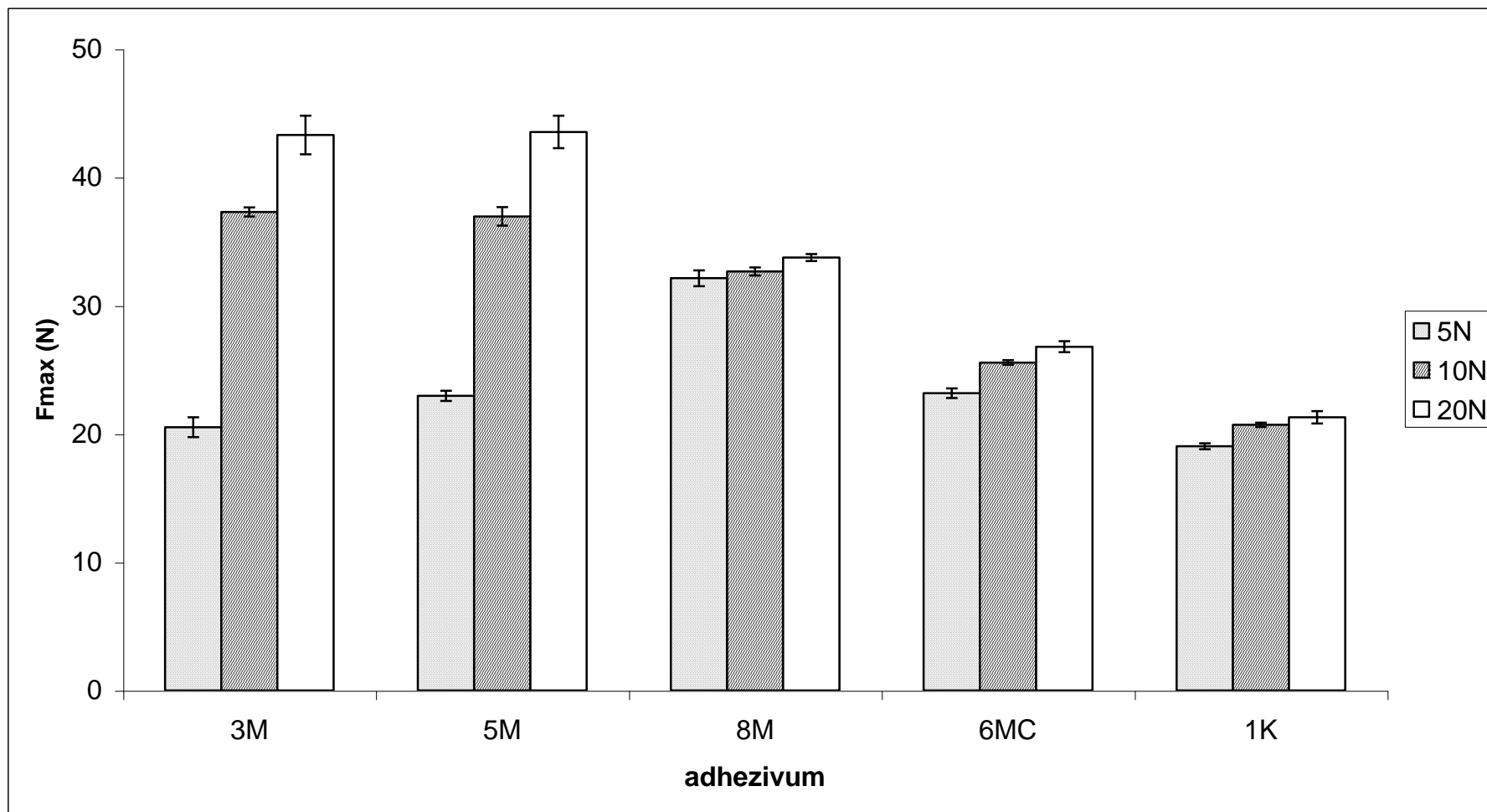
Obr.35: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **5 s**, rychlost odtržení **100 mm/min**



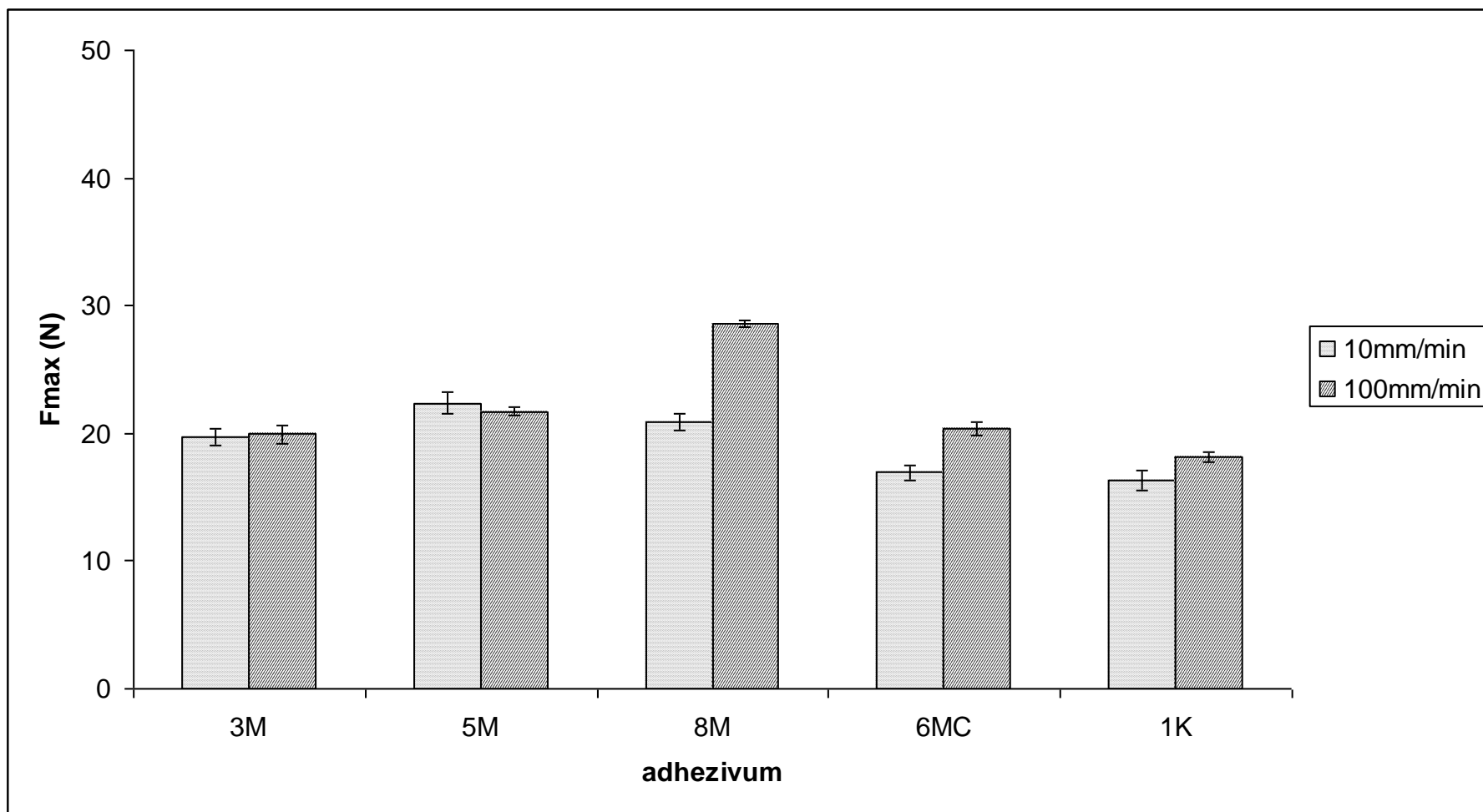
Obr.36: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **10 s**, rychlost odtržení **100 mm/min**



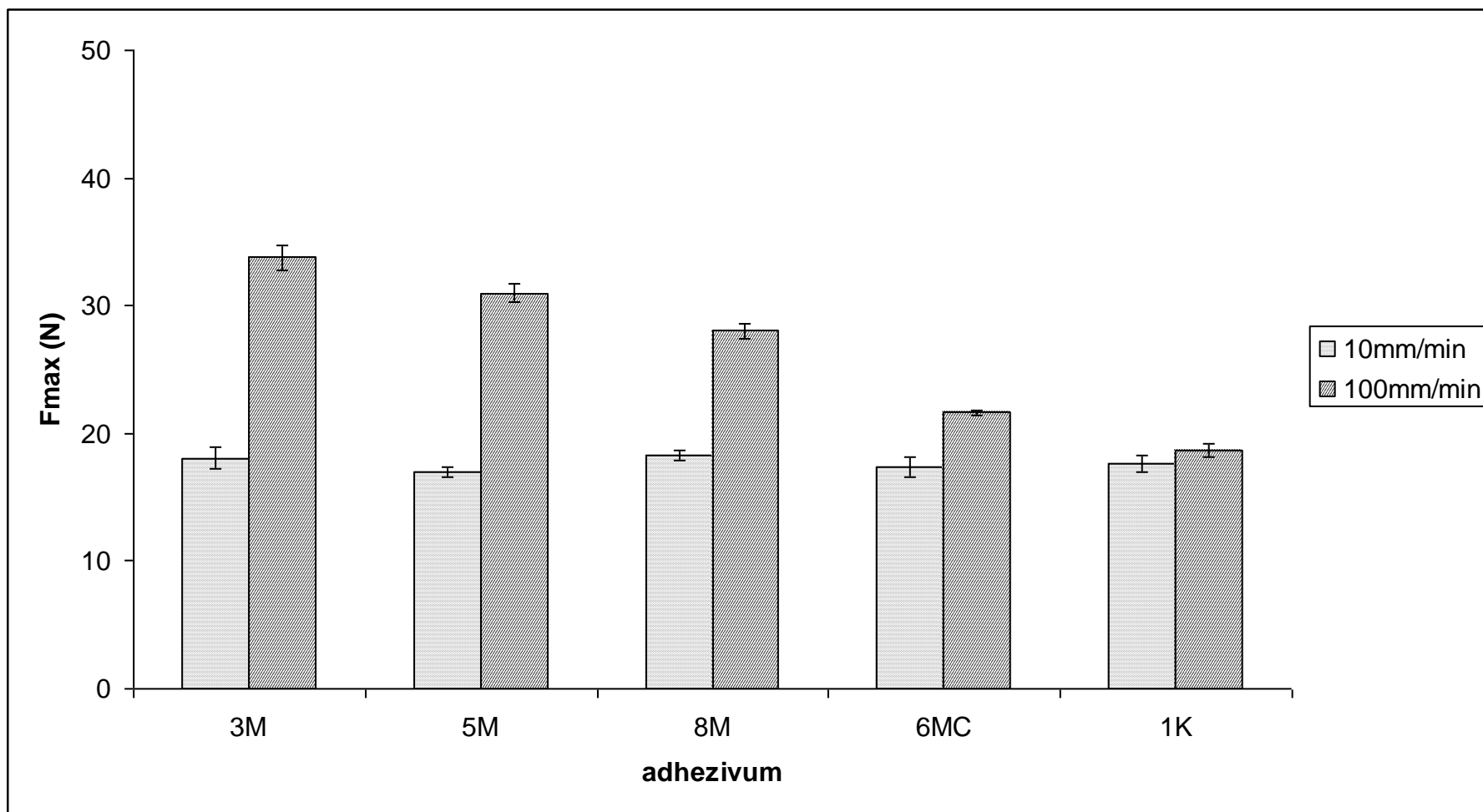
Obr.37: Vliv **kontaktní síly** na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **30 s**, rychlost odtržení **100 mm/min**



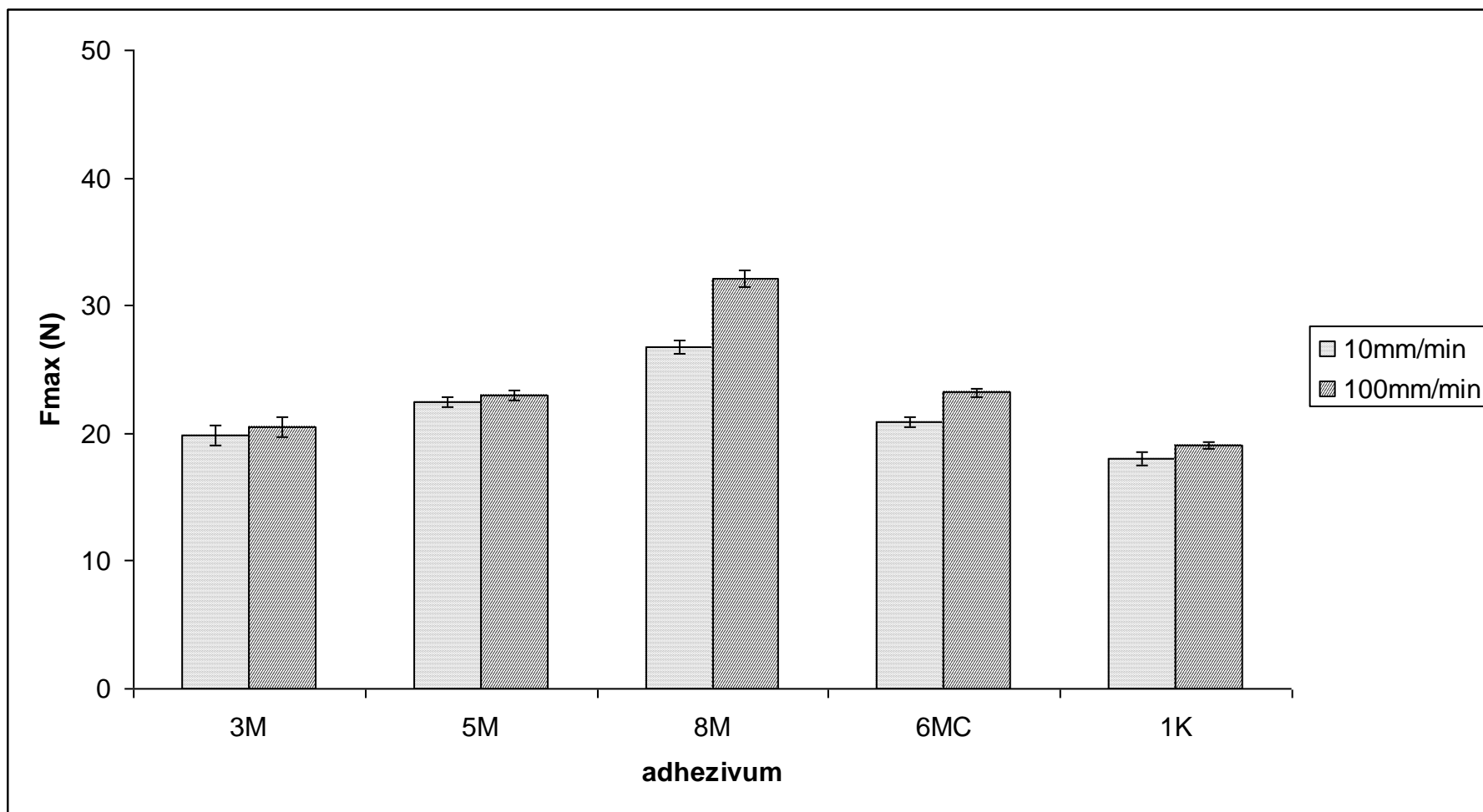
Obr.38: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 5 N



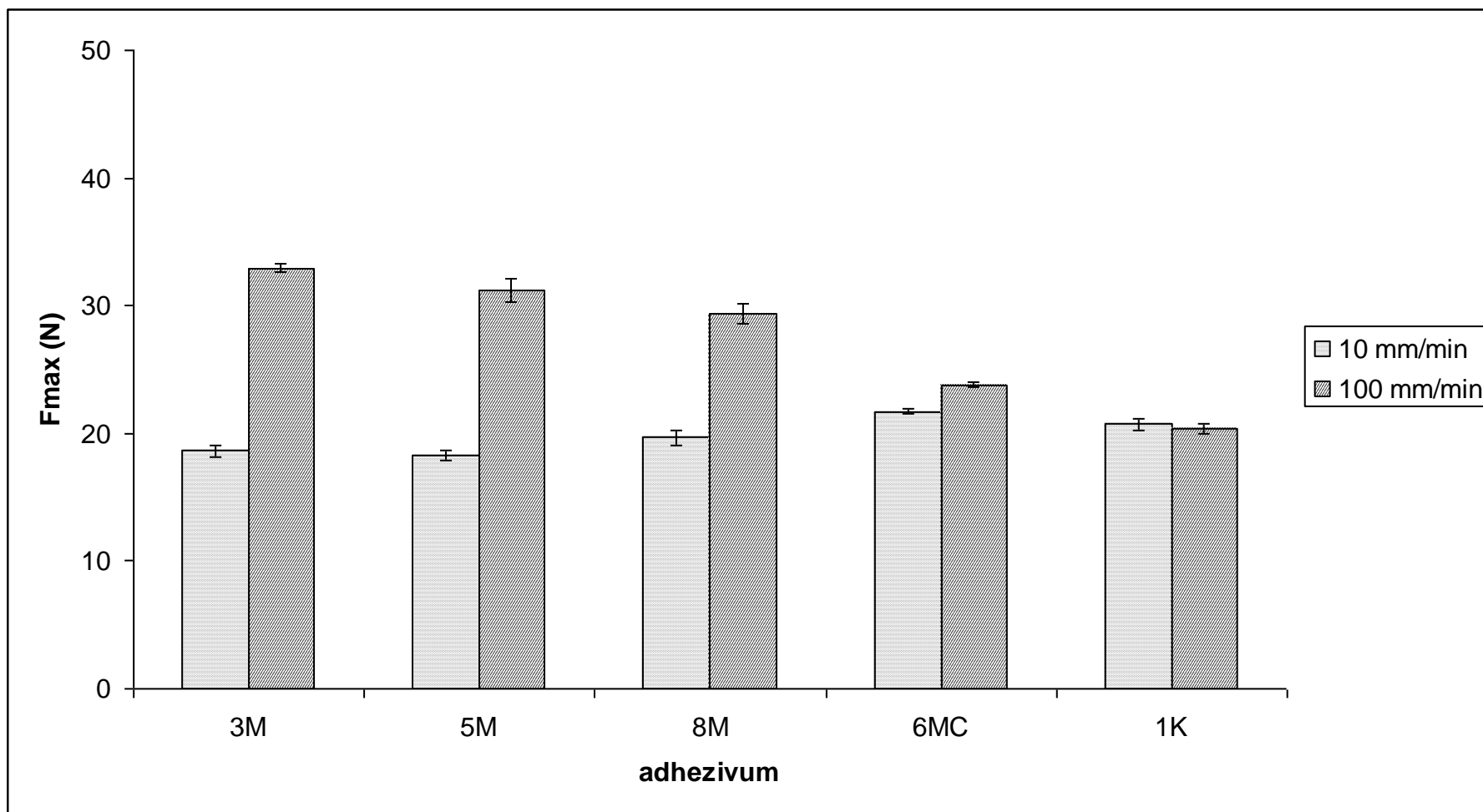
Obr.39: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **10 s**, kontaktní síla **5 N**



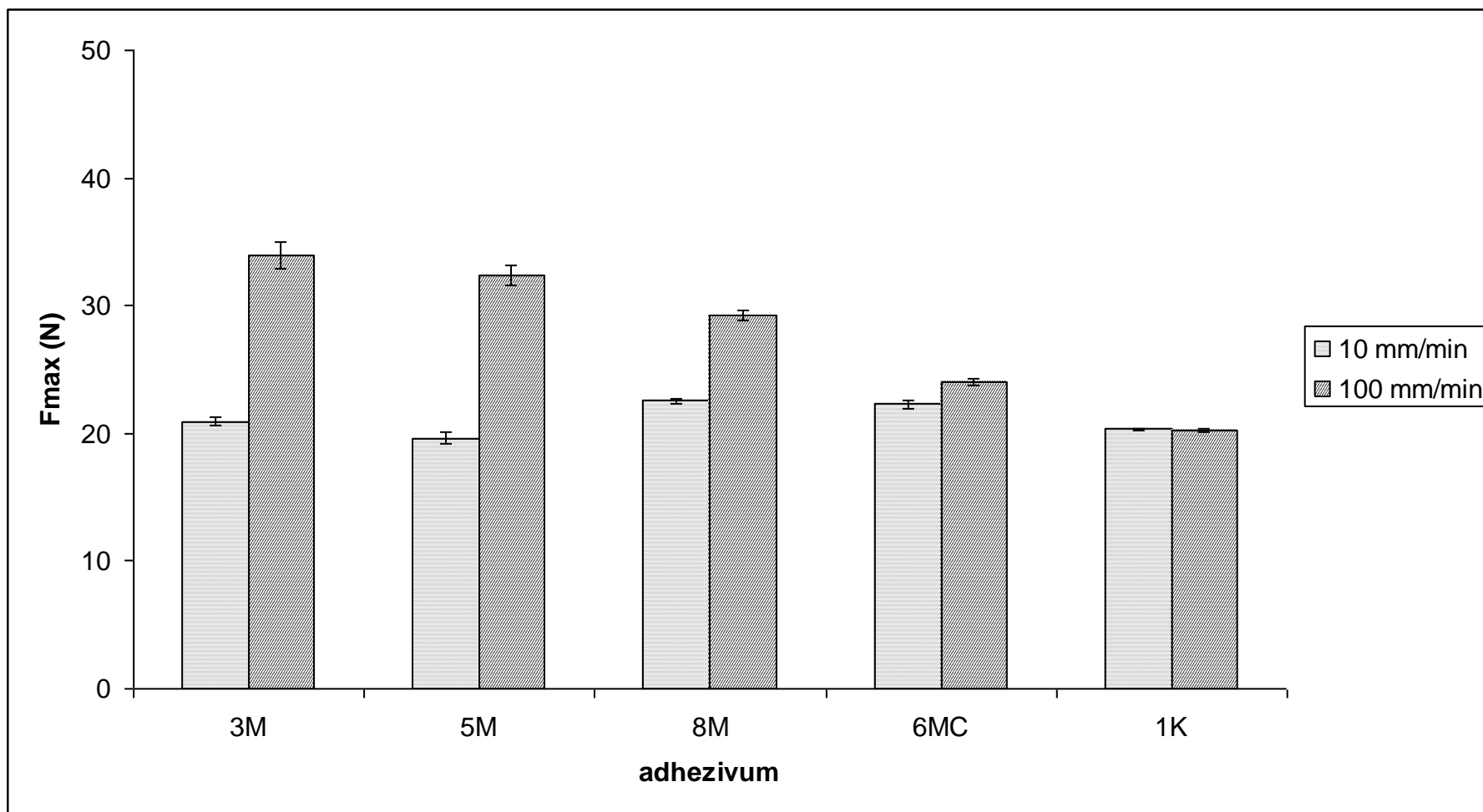
Obr.40: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 5 N



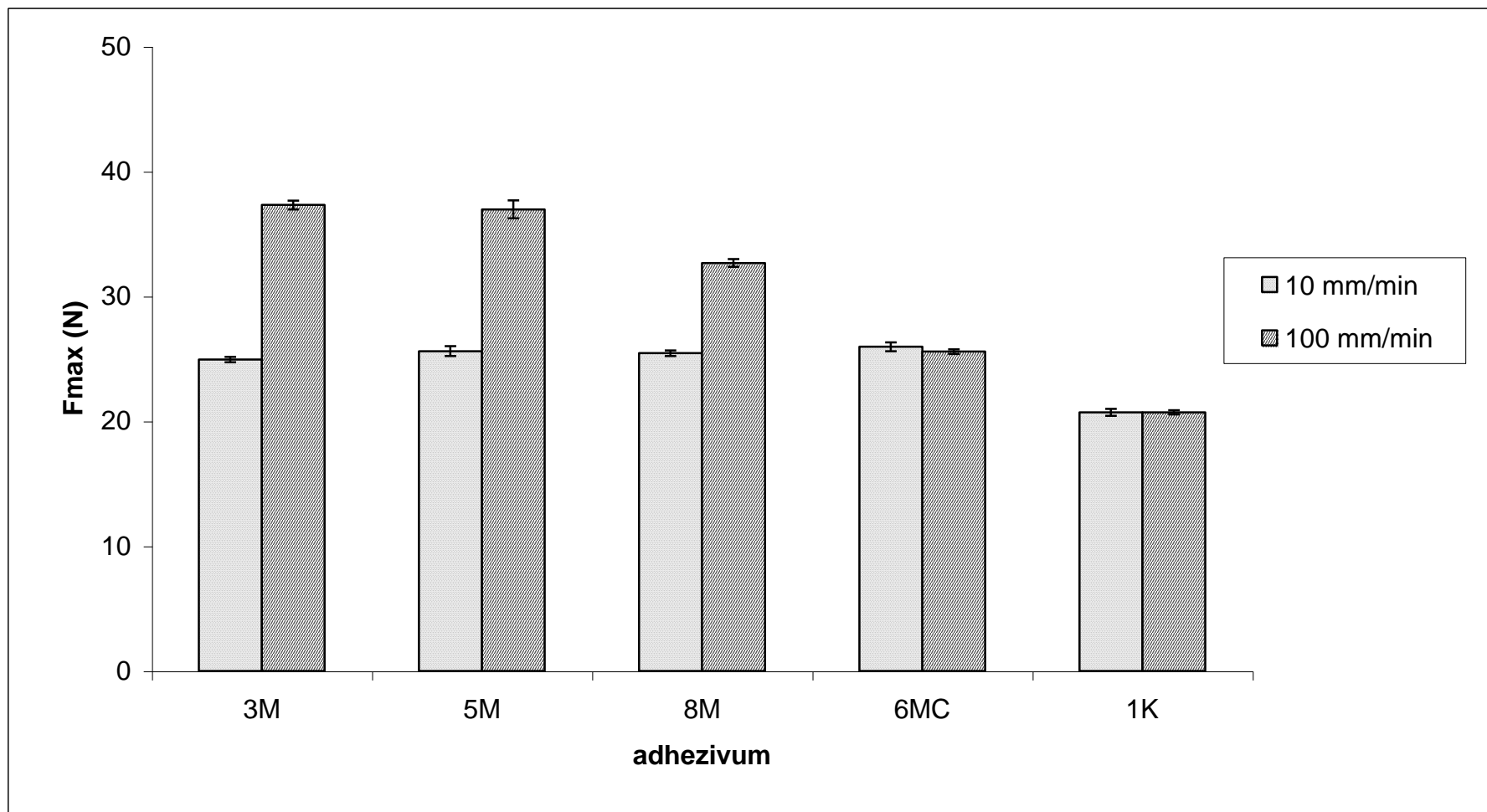
Obr.41: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 10 N



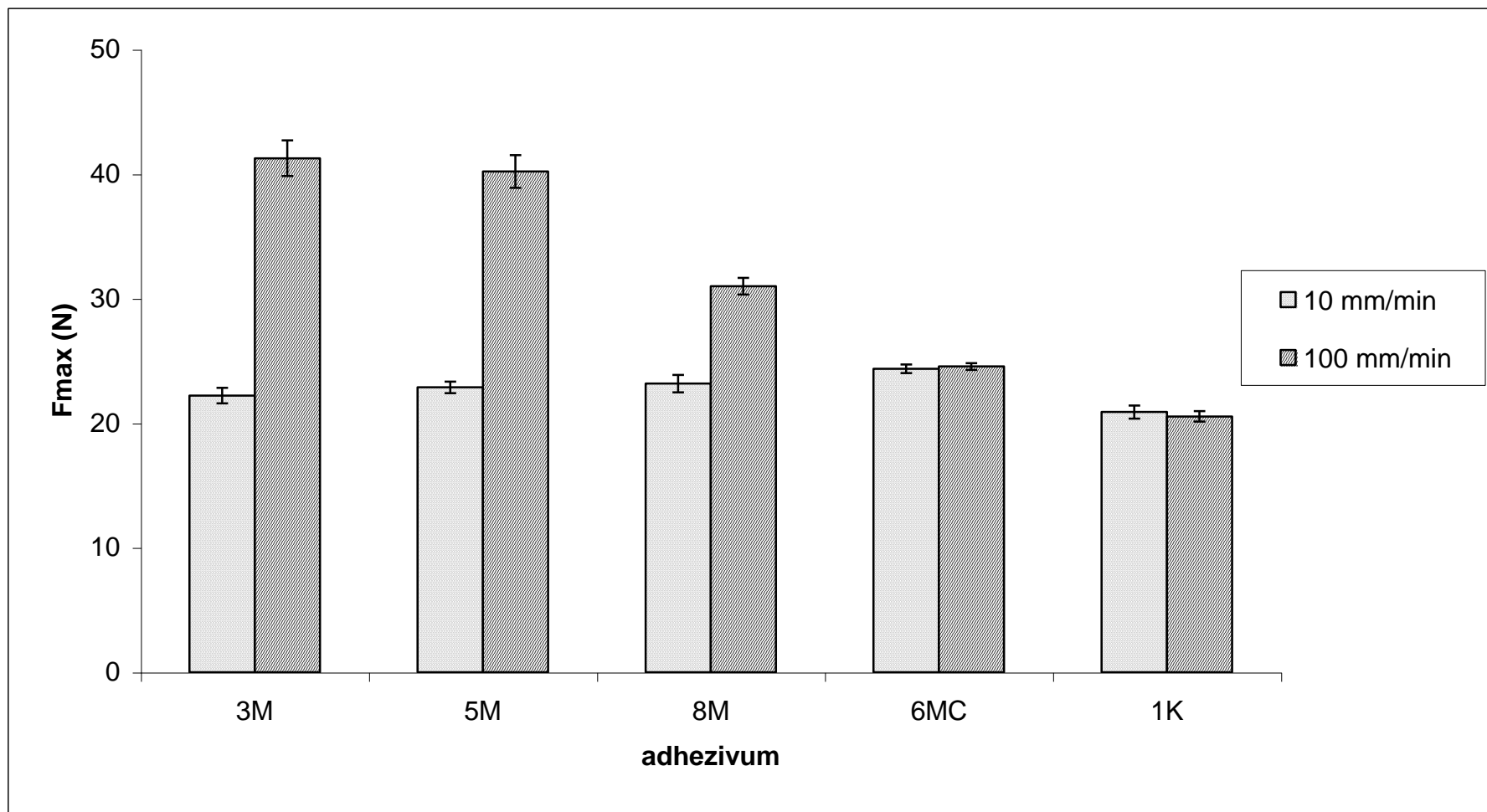
Obr.42: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **10 s**, kontaktní síla **10 N**



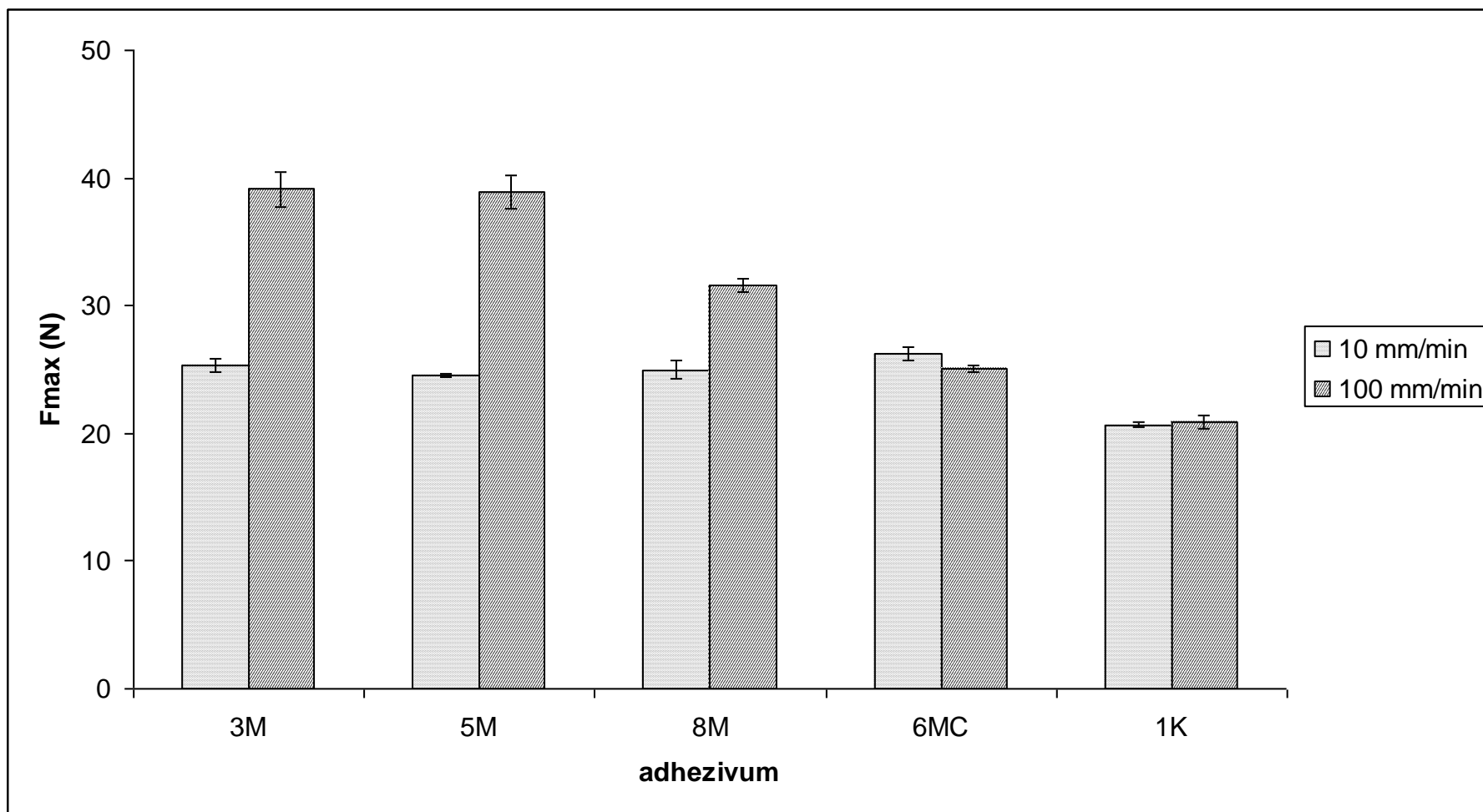
Obr.43: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 10 N



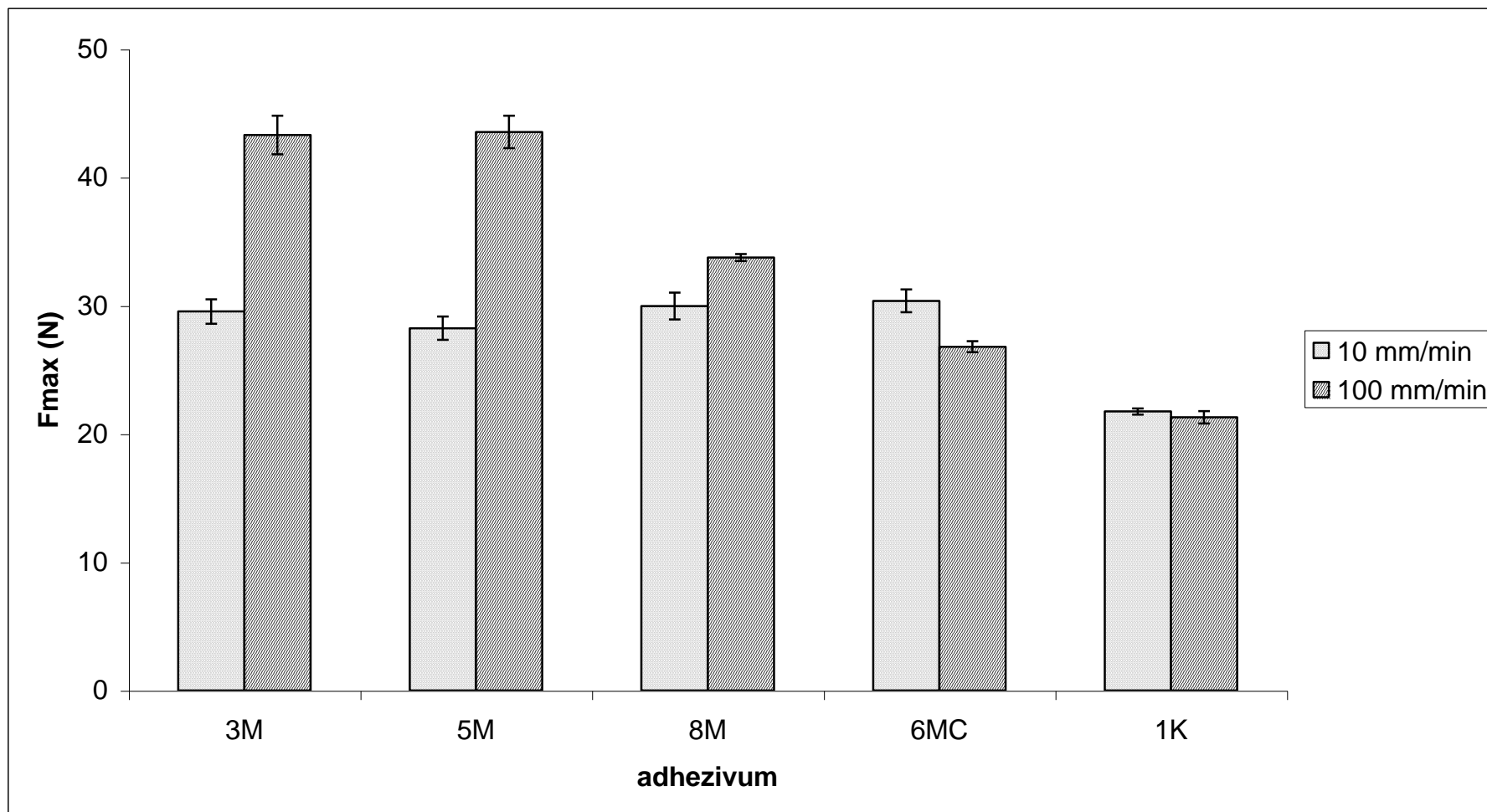
Obr.44: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 20 N



Obr.45: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu **10 s**, kontaktní síla **20 N**

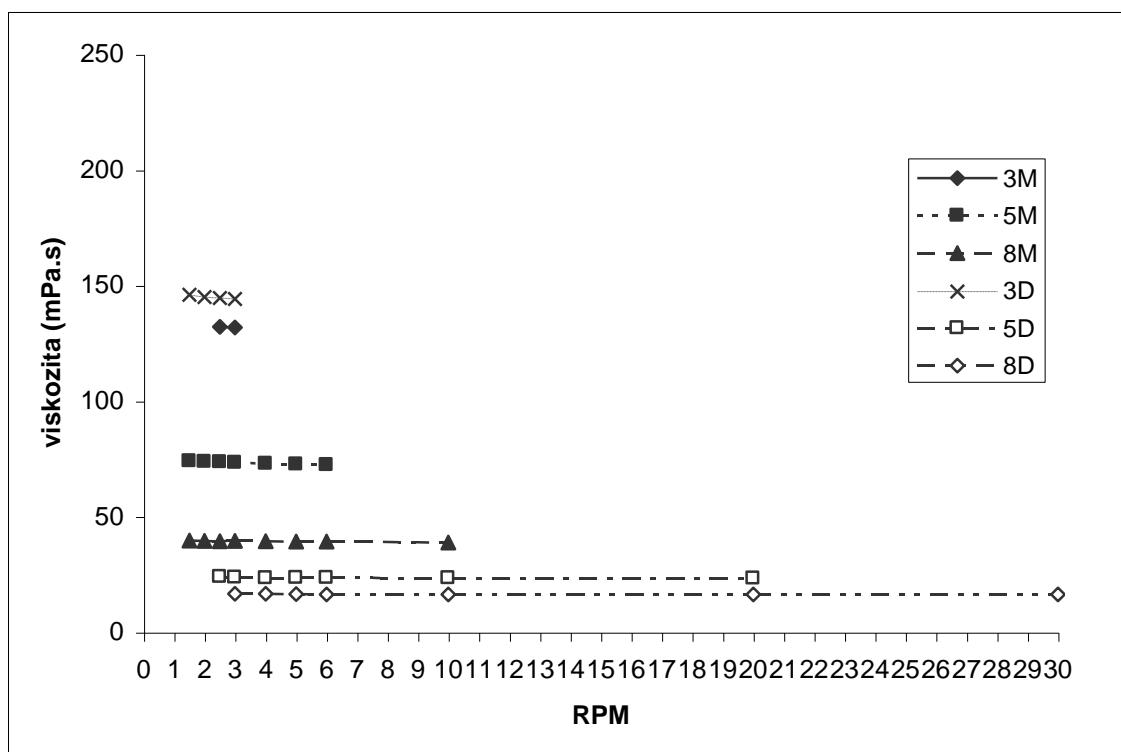


Obr.46: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 20 N

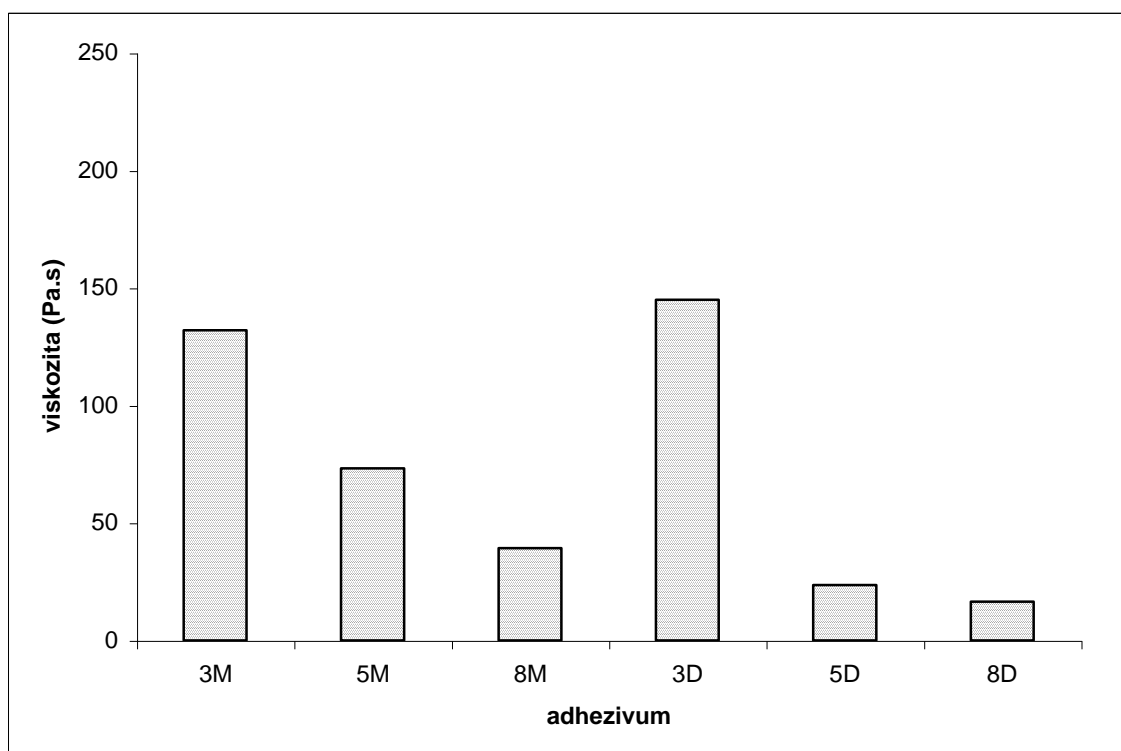


6.2.2. MĚŘENÍ VISKOZITY

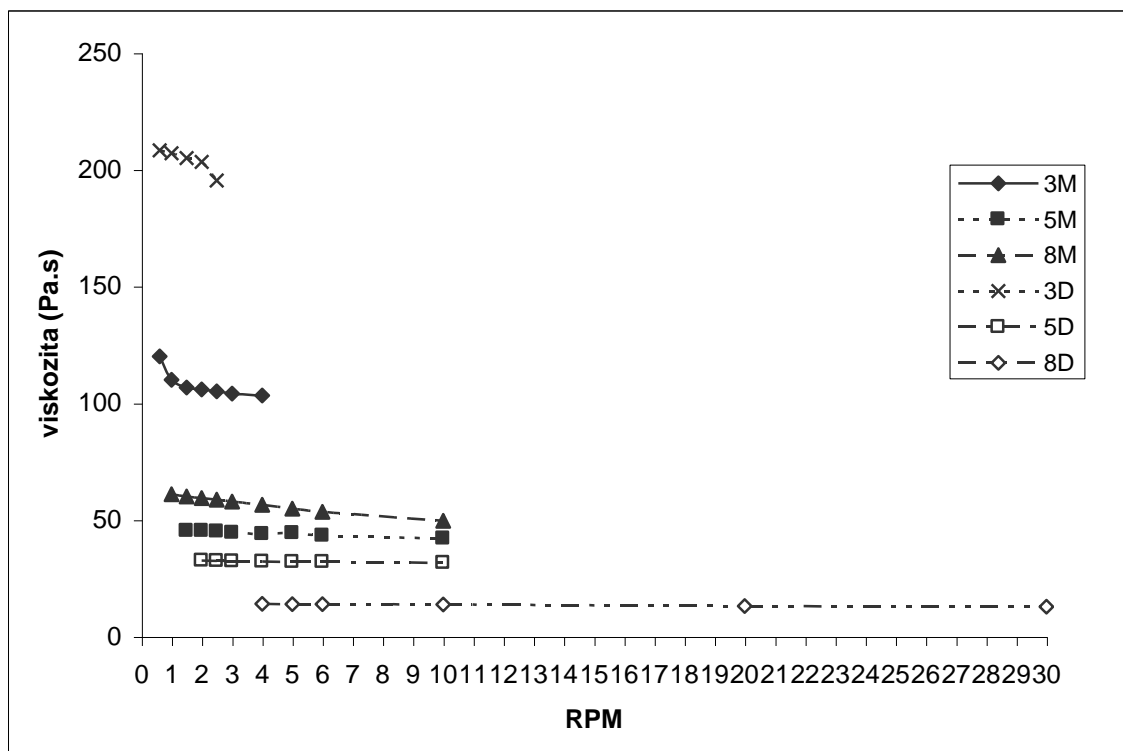
Obr. 47: Vizkozitní křivky plastifikovaných oligoesterů



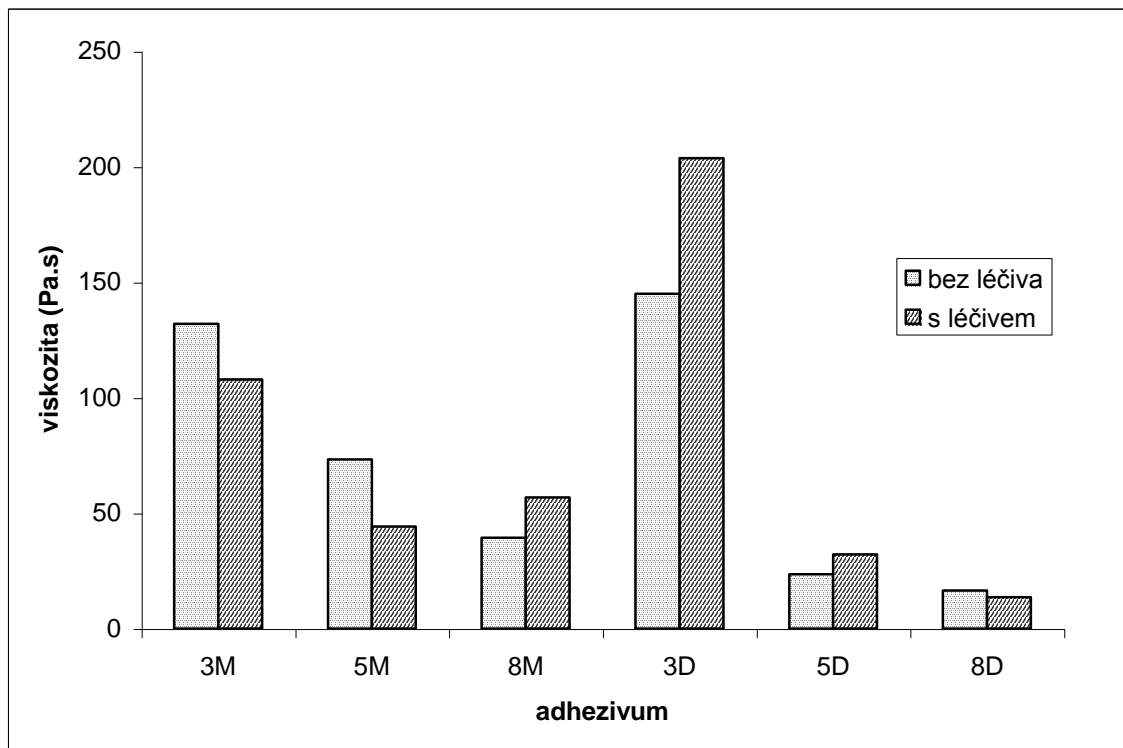
Obr. 48: Porovnání dynamické viskozity plastifikovaných oligoesterů



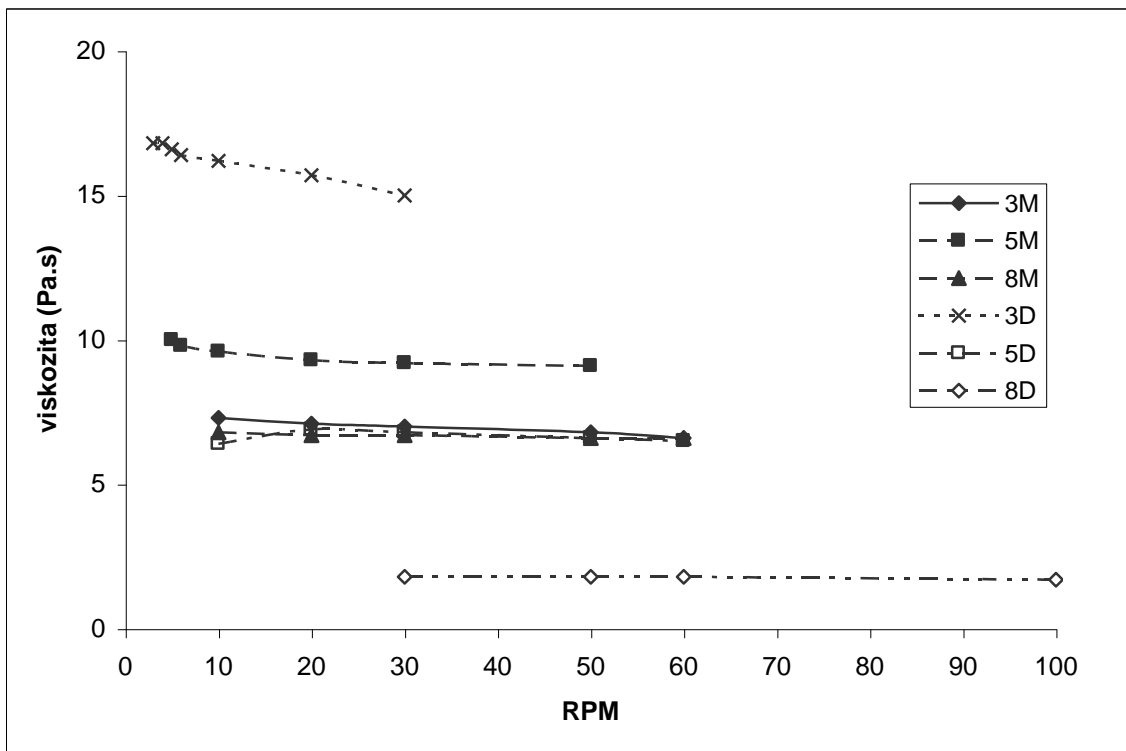
Obr. 49: Viskozitní křivky plastifikovaných oligoesterů s inkorporovaným léčivem



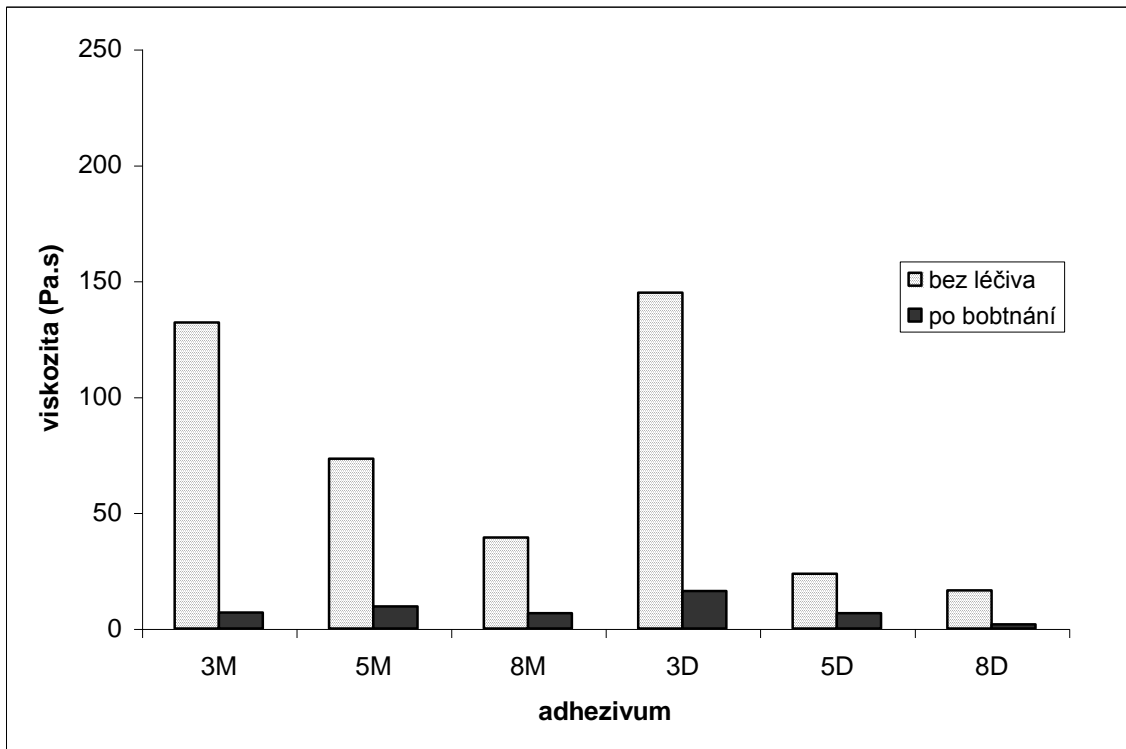
Obr. 50: Vliv inkorporovaného léčiva na dynamickou viskozitu plastifikovaných oligoesterů



Obr.51 : Viskozitní křivky plastifikovaných oligoesterů po 24-hodinovém bobtnání v pufru



Obr.52: Porovnání dynamické viskozity plastifikovaných oligoesterů před bobtnáním a po 24-hodinovém bobtnání



7. DISKUZE

7.1. ADHEZIVITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ

Byla měřena síla potřebná k odtržení vzorku od podkladu F_{\max} jako míra adhezivních vlastností. Testy adheze byly realizovány při třech různých dobách kontaktu vzorku s podkladem (5 s, 10 s, 30 s), třech různých kontaktních silách (5 N, 10 N, 20 N) a dvou různých rychlostech odtržení vzorku od podkladu (10 mm/min, 100 mm/min). Byl zjišťován vliv těchto testovacích podmínek na adhezivitu větvených oligoesterů. Pro porovnání byla za stejných podmínek testována adhezivita 1K a 6MC.

Adhezivita větvených oligoesterů v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity byla většinou vyšší nebo minimálně srovnatelná. Adhezivita jednotlivých testovaných oligoesterů lišících se koncentrací mannitolu, větvicí složky, byla srovnatelná. Výraznější rozdíly v F_{\max} jednotlivých oligoesterů se projevily zejména při větší rychlosti odtržení vzorku od podkladu (Obr.11-13). Absolutně nejvyšší hodnoty F_{\max} byly naměřeny při rychlosti odtržení 100 mm/min, kontaktní síla 20N, a to bez ohledu na dobu kontaktu (Obr. 23-25).

7.1.1. VLIV DOBY KONTAKTU

Byl zjišťován vliv doby kontaktu adheziva s podkladem na velikost adhezivní síly F_{\max} větvených oligoesterů. Vzorek plastifikovaného oligoesteru byl ponechán v kontaktu s podkladem po dobu 5 s, 10 s nebo 30 s. Po dobu kontaktu byla aplikována síla 5 N, 10 N nebo 20 N. Následně byl vzorek od podkladu odtržen rychlostí 10 mm/min nebo 100 mm/min.

Vliv doby kontaktu na F_{\max} není jednoznačný. Při pomalém odtržení rychlostí 10 mm/min byla u všech testovaných vzorků naměřena nejvyšší adhezivní síla při nejdelší době kontaktu (Obr.26-28). Při kontaktních silách 10 N a 20 N adhezivní síla rostla s rostoucí dobou kontaktu (Obr. 27 a 28), při kontaktní síle 5 N byla nejnižší F_{\max} při kontaktu po dobu 10 s (Obr.26).

Při odtržení vzorku od podkladu rychlostí 100 mm/min byla rovněž naměřena nejvyšší F_{\max} při nejdelší době kontaktu, ale rozdíly v F_{\max} při různých dobách kontaktu byly menší (Obr.29-31). U kontrolních vzorků 6MC a 1K byly rozdíly v F_{\max} při různé době

kontaktu minimální. Významně vyšší byla pouze F_{\max} 6MC při rychlosti odtržení 10 mm/min, a to u všech testovaných kontaktních sil (5 N, 10 N, 20 N).

7.1.2. VLIV KONTAKTNÍ SÍLY

Byl testován vliv kontaktní síly (5 N, 10 N nebo 20 N) na F_{\max} při různé době kontaktu vzorku s podkladem a různé rychlosti odtržení. Téměř u všech vzorků se hodnota F_{\max} zvyšovala s rostoucí kontaktní silou (Obr. 32-37). Výjimkou jsou hodnoty F_{\max} naměřené při krátké době kontaktu (5 s) a malé rychlosti odtržení (10 mm/min). Za těchto zkušebních podmínek byla při 5 N naměřena vyšší síla než při 10 N (Obr.32).

7.1.3. VLIV RYCHLOSTI ODTRŽENÍ

Byl testován vliv rychlosti odtržení vzorku od substrátu. Při různých dobách kontaktu (5 s, 10 s nebo 30 s) a různých kontaktních silách (5 N, 10 N nebo 20 N) byl odtrháván vzorek od podkladu relativně nízkou rychlostí 10 mm/min nebo relativně rychle – 100 mm/min. Pouze u vzorků 3M a 5M nebyl zjištěn vliv rychlosti odtržení na F_{\max} při nízké kontaktní síle (5 N) a době kontaktu 5 s a 30 s (Obr.38 a 40). V ostatních případech byla zjištěna významně vyšší F_{\max} při vyšší rychlosti odtržení (Obr.39, 41-46).

7.2. DYNAMICKÁ VISKOZITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ

Dynamická viskozita byla měřena na digitálním viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé objemy vzorků. Bylo použito vřeteno č.15. Vzorky byly temperovány na 37°C. Značné rozdíly ve viskozitě oligoesterů plastifikovaných 30% triethylcitrátu způsobily, že při dané teplotě a zvoleném vřetenu nebylo možné všechny vzorky proměřit v celé škále otáček vřetena (RPM 0,3 až 100). Hodnoty dynamické viskozity plastifikovaných oligoesterů jsou uvedeny v Tab.22. Se zvyšující se rychlostí otáčení vřetena se hodnoty viskozity prakticky nemění. Z toho vyplývá, že se jedná o newtonské systémy, u kterých je viskozita konstantní. Graficky je tato skutečnost vyjádřena pomocí viskozitních křivek, přesněji přímkou, rovnoběžek s osou x (Obr.47).

Nejvyšší dynamickou viskozitu mají oligoestery 3D (145 Pa.s) a 3M (132 Pa.s). Přibližně poloviční hodnota viskozity byla naměřena u oligoesteru 5M (74 Pa.s), ale oligoester 5D měl viskozitu třikrát nižší (24 Pa.s). Nejnižší viskozita byla naměřena u vzorku 8D (Obr.48).

Z výsledků měření dynamické viskozity větvených oligoesterů plastifikovaných 30% triethylcitrátu vyplývá, že s rostoucí koncentrací větvící složky v molekule oligoesteru viskozita klesá. Oligoestery se 3% větvící složky mají viskozitu navzájem srovnatelnou, ale viskozita oligoesterů větvených 5% a 8% mannitolu je vždy několikanásobně vyšší než u oligoesterů větvených stejnou koncentrací dipentaerythritolu.

7.2.1. VLIV INKORPOROVANÉHO LÉČIVA NA DYNAMICKOU VISKOZITU PLASTIFIKOVANÉHO OLIGOESTERU

Větvené oligoestery jsou využívány jako nosiče léčiv, proto byla rovněž měřena dynamická viskozita po inkorporaci 4% acikloviru. Z Tab.23 a Obr.50 je patrné, že léčivo mělo na viskozitu oligoesteru nejednotný vliv. U oligoesterů 3D, 8M a 5D se viskozita zvýšila přibližně o třetinu. U ostatních vzorků se viskozita po inkorporaci léčiva snížila. Největší pokles byl zjištěn u oligoesteru 5M, nejmenší u oligoesteru 8D. Vysvětlení této skutečnosti není jednoduché a pro vyvození nějaké hypotézy bude jistě nezbytné měření zopakovat s důrazem na zajištění a kontrolu homogenity v průběhu měření.

7.2.2. VISKOZITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ PO 24 HODINOVÉM BOBTNÁNÍ

V závislosti na molekulové hmotnosti a stupni větvení dochází ve vodném prostředí k bobtnání oligoesterů a ke změnám jejich fyzikálně chemických vlastností. Plastifikované oligoestery byly ponechány po dobu 24 hodin ve fosfát-citrátovém pufru pH 6,0. Poté byl pufr odlit a byla měřena viskozita při 37°C vřetenem 15.

Jak se dalo předpokládat, nabobtnáním se viskozita oligoesterů výrazně snížila (Tab.24). Oligoester 3D, který měl nejvyšší hodnotu viskozity před bobtnáním, si zachoval nejvyšší viskozitu i po 24hodinovém bobtnání. Nejvyšší pokles viskozity byl zaznamenán u oligoesteru 3M. Viskozita se snížila téměř dvacetkrát (Obr.52).

8. ZÁVĚR

Na základě provedených experimentů lze učinit tyto závěry:

1. Větvené oligoestery plastifikované 30% triethylcitrátu jsou newtonské systémy, u kterých je viskozita konstantní.
2. Nejvyšší dynamickou viskozitu mají oligoestery větvené 3% dipentaerythritolu a 3% mannitolu.
3. S rostoucí koncentrací větvicí složky v molekule oligoesteru viskozita klesá.
4. Po inkorporaci 4% acikloviru do plastifikovaného oligoesteru se u oligoesterů 3D, 8M a 5D viskozita zvýšila přibližně o třetinu, u ostatních vzorků se viskozita po inkorporaci léčiva snížila.
5. Po 24hodinovém bobtnání oligoesterů ve fosfát-citrátovém purfu pH 6,0 se viskozita řádově snížila.
6. Adhezivita větvených oligoesterů v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity byla většinou vyšší nebo alespoň srovnatelná.
7. Adhezivita jednotlivých testovaných oligoesterů, lišících se koncentrací mannitolu, byla srovnatelná.
8. Vliv doby kontaktu na F_{\max} není jednoznačný. Byl zjištěn vzrůst adhezivní síly s rostoucí dobou kontaktu, ale vliv mají i další proměnné parametry, zejména rychlost odtržení.
9. Téměř u všech vzorků se hodnota F_{\max} zvyšovala s rostoucí kontaktní silou.
10. Byla zjištěna významně vyšší F_{\max} při vyšší rychlosti odtržení.

9. SOUHRN

Teoretická část diplomové práce je zaměřena především na základní charakteristiku bioadheze – obecné teorie, mechanismy, vlastnosti používaných polymerů a substrátů, faktory ovlivňující bioadhezi, detailněji je přiblížena i mukoadheze. V návaznosti na tuto problematiku je zařazena kapitola praktického využití bioadheze – aplikační formy bioadheziv. Teoretickou část práce uzavírá základní přehled bioadhezivních testovacích metod.

Experiment práce se zabývá studiem reologických a adhezivních vlastností větvených terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a mannitolu (resp. dipentaerythritolu). Tyto plastifikované oligoestery byly použity ve dvou experimentech, a to při měření adheze a viskozity. V případě testování bioadheze byla na materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell měřena jako míra adhezivních vlastností síla F_{max} (síla potřebná k odtržení vzorku od podkladu). Byl zjišťován vliv testovacích podmínek na hodnotu F_{max} – zejména vliv doby kontaktu adheziva s podkladem, vliv rychlosti odtržení vzorku od podkladu a vliv kontaktní síly. Pro porovnání byla za stejných podmínek testována adhezivita 1K a 6MC.

Viskozita byla měřena na viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé množství vzorku při zvolené teplotě a za použití hřídele vhodné velikosti. Proměřovány byly nejprve čisté plastifikované oligoestery, poté s inkorporovaným aciklovirem a nakonec nabobtnalé plastifikované oligoestery.

Z výsledků měření adheze vyplývá, že adhezivita větvených oligoesterů v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity byla většinou vyšší nebo alespoň srovnatelná. Vliv doby kontaktu na F_{max} není jednoznačný. Téměř u všech vzorků se hodnota F_{max} zvyšovala s rostoucí kontaktní silou, vyšší F_{max} byly také naměřeny při vyšší rychlosti odtržení.

Z výsledků měření dynamické viskozity větvených oligoesterů plastifikovaných 30% triethylcitrátu lze vyvodit, že s rostoucí koncentrací větvící složky v molekule oligoesteru viskozita klesá, přičemž oligoestery se 3% větvící složky mají viskozitu navzájem srovnatelnou, ale viskozita oligoesterů větvených 5% a 8% mannitolu je vždy několikanásobně vyšší než u oligoesterů větvených stejnou koncentrací dipentaerythritolu. Po inkorporaci 4% acikloviru do plastifikovaného oligoesteru se u oligoesterů 3D, 8M a 5D viskozita zvýšila přibližně o třetinu, u ostatních vzorků se viskozita po inkorporaci léčiva snížila. Nabobtnáním se viskozita oligoesterů výrazně snížila

10. LITERATURA

1. Longer, M. A., Robinson, J. R.: Fundamental aspects of bioadhesion. *Pharm. Int.*, 7, 1986, 114-117.
2. Ahuja, Khar, R. P., Ali, J.: Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 1997, 489-515.
3. Mathiowitz, E., Chickering, D. E.: Definitions, mechanisms and theories of bioadhesion. In: Mathiowitz, E., Chickering, D. E., Lehr, C. M. (Eds.): *Bioadhesive Drug Delivery Systems - Fundamentals, Novel Approaches and Development*. Marcel Dekker, New York, 1999, 1-10.
4. Peppas, N. A., Sahlin, J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials - a review. *Biomaterials*, 17, 1996, 1553-1561.
5. Voyutskii, S. S.: Autohesion and adhesion of high polymers. In: Mark, H. F., Immergut, E. H., editors: *Polymer reviews*. John Wiley & Sons, New York, 1963, 140-147.
6. Wake, W. C.: Theories of adhesion and uses of adhesive - a review. *Polymer*, 19, 1978, 291-308.
7. Helfand, E., Tagami, Y.: Theory of the interface between immiscible polymers. *J. Chem. Phys.*, 57, 1972, 1812-1813.
8. Allen, A., Pain, R. H., Robson, T. R.: Model for the structure of the gastric mucous gel. *Nature*, 264, 1976, 88-89.
9. Mikos, A. G., Peppas, N. A.: Scaling concepts and molecular theories of the adhesion of synthetic polymers to glycoproteins. In: Lenaerts, V., Gurny, R., editors: *Bioadhesive drug delivery systems*. Boca Raton, 1990, 25-42.
10. Smart, J. D.: The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 2005, 1556-68.
11. Junginger, H. E.: Mucoadhesive Hydrogels. *Pharm. Ind.*, 53, 1991, 1056 – 1065.
12. Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N. A.: Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 14, 1988, 283-318.
13. Park, H.: On the mechanism of bioadhesion. Ph. D. Thesis, Pharmaceutics, School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison, 1986.

-
14. Barrer, R. M., Barrie, J. A., Wong, P. S. L.: The diffusion and solution of gases in highly crosslinked copolymers. *Polymer*, 9, 1968, 609-627.
 15. Gurny, R., Meyer, J. M., Peppas, N. A.: Bioadhesive intraoral release systems: design, testing and analysis. *Biomaterials*, 5, 1984, 336-340.
 16. Park, K., Robinson J. R.: Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery: Method to study bioadhesion. *Int. J. Pharm.*, 19, 1984, 107-127.
 17. Ch'ng, H. S., Park, H., Kelly, P., Robinson, J. R.: Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II: Synthesis and evaluation of some swelling water-insoluble bioadhesive polymers. *J. Pharm. Sci.*, 74, 1985, 399-405.
 18. Kamath, K. R., Park, K.: Mucosal adhesive preparations. In: Swarbrick, J., Boylan, J. C., editors: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, 1994, New York, 133-163.
 19. Chen, J. L., Cyr, G. N.: Composition producing adhesion through hydration. In: Manly, R. S., editor: *Adhesion in Biological System*. Academic. Press., New York, 163-181.
 20. Gurny, R., Peppas, N. A.: Semisolid dosage forms as buccal bioadhesives. In: Lenaerts, V., Gurny, R., editors: *Bioadhesive Drug Delivery System*. Boca. Raton., FL: CRC, 1990, 153-168.
 21. Lehr, C. M., Poelma, F. G. J., Junginger, H. E., Tukker, J. J.: An estimate of turnover time of intestinal mucus gel layer in the rat in situ loop. *Int. J. Pharm.*, 70, 1991, 235-240.
 22. Gu, J. M., Robinson, J. R., Leung, S. H. S.: Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure property relationships. *Crit. Rev. Ther. Drug. Carr. Syst.*, 5, 1988, 21-67.
 23. Swisher, D. A., Sendelbeck, S. L., Fara, J. W.: Adherence of various oral dosage forms to the esophagus. *Int. J. Pharm.*, 22, 1984, 219.
 24. Kutscher, A. H., Zegarelli, E. V., Beube, F. E., Chilton, N. W., Berman, C., Mercadente, J. L., Stern, I. B., Roland, N.: A new vehicle (orabase) for the application of drugs to the oral mucous membran. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, 12, 1959, 1080.
 25. Chen, J. L., Cyr, G. N.: Compositions producing adhesion through hydration. In Manly, R. S., Ed.: *Adhesion in Biological System*. Academic. Press. London, 1970, 162.

-
26. Mortazavi, S. A., Smart, J. D.: An investigation into the role of water movement and mucus gel dehydration in mucoadhesion. *J. Control Rel.*, 25, 1993, 197.
 27. Hassan, E. E., Gallo, J. M.: A simple method for the in vitro assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharm. Res.*, 5, 1990, 491.
 28. Marriott, C., Gregory, N. P.: Mucus physiology and pathology. In: Lanaerts, V., Gurny, R.: *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. CRC Press., Florida, 1990, 1-24.
 29. Allen, A., Cunliffe, W. J., Pearson, J. P., Venables, C. W.: The adherent gastric mucus gel barrier in man and changes in peptic ulceration. *J. Intern. Med.*, 228, 1990, 83-90.
 30. Marriott, C., Hughes, D. R. L.: Mucus physiology and pathology. In: Gurny, R., Junginger, H. E., eds: *Bioadhesion-Possibilities and Future Trends*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1990, 29-47.
 31. Peppas, N. A., Buri, P. A.: Surface, interfacial and molecular aspects of bioadhesion on soft tissues. *J. Control. Rel.*, 2, 1985, 257-275.
 32. Allen, A., Hutton, D. A., Pearson, J. P., Sellers, L. A.: Mucus glycoprotein structure, gel formation and gastrointestinal mucus function. *Mucus and Mucosa*. Ciba Foundation Symposium, 109, 1984, 137-156.
 33. Deshpande, A. A., Rhodes, C. T., Shah, N. H., Malick, A. W.: Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22, 1996, 531-539.
 34. Gandhi, R. B., Robinson, J. R.: Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 13, 1994, 43-74.
 35. Robinson, J. R., Longer, M. A., Veillard, M.: Bioadhesive polymers for controlled drug delivery. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 507, 1987, 307-314.
 36. Le Burlais, C. A., Treupel-Acar, L., Rhodes, C. T., Sado, P. A., Leverage, R.: New ophthalmic drug delivery systems. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 21, 1995, 19-59.
 37. Dondeti, P., Zia, H., Needham, T. E.: Bioadhesive and formulation parameters affecting nasal absorption. *Int. J. Pharm.*, 127, 1996, 115-133.
 38. Robinson, J. R., Bologna, W. J.: Vaginal and reproductive-system treatments using a bioadhesive polymer. *J. Controlled Release*, 28, 1994, 87-94.
 39. Park, K., Park, H.: Test methods of bioadhesion. In: Lanaerts, B., Gurny, R., eds.: *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. Boca Raton, FL: C. R. C. Press., 1990, 43-64.

-
40. Wang, P.Y., Forrester, R. D. H.: Conditions for the induced adhesion of hydrophobic polymers to soft tissue. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 20, 1974, 504-507.
 41. Smart, J. D.: An in vitro assessment of some mucoadhesive dosage forms. *Int. J. Pharm.*, 73, 1991, 69-74.
 42. Gurny, R., Meyer, J. M., Peppas, N. A.: Bioadhesive intraoral release systems: design, testing and analysis. *Biomaterials*, 5, 1984, 336-340.
 43. Prokelová, I.: Adhezivní vlastnosti větvených oligoesterů, Rigorózní práce. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, 2005, 90 str.
 44. Bottenberg, P., Herman, J., Coomans, D.: Bioadhesion of fluoride-containing slow-release tablets on porcine oral mucosa in vitro. *S. T. P. Pharma*, 5, 1989, 863-866.
 45. Boddé, H. E., De Vries, M. E., Junginger, H. E.: Mucoadhesive polymers for the buccal delivery of peptides, structure-adhesiveness relationships. *J. Control. Rel.*, 13, 1990, 225-231.
 46. Lehr, C.-M., Bouwstra, J. A., Boddé, H. E., Junginger, H. E.: A surface energy analysis of mucoadhesion: contact angle measurements on polycarbophil and pig intestinal mucosa in physiologically relevant fluids. *Pharm. Res.*, 9, 1992, 70-75.
 47. Manuál k viskozimetru Brookfield, Brookfield engineering laboratories, INC, Middelboro, USA, 43 stran.