

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

Studijní obor: farmacie

**Nanočástice a jejich využití pro měření nanoviskozity  
v koloidních disperzích HPMC**

**Nanoparticles and their utilization for nanoviscosity measurement in  
colloid dispersions of HPMC**

Diplomová práce

Autor: Olga Wanková  
Vedoucí diplomové práce: Mgr. Pavel Berka

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

.....  
podpis diplomanta

Děkuji vedoucímu diplomové práce Mgr. Pavlu Berkovi za odborné vedení, hodnotné rady a čas, který mé práci věnoval.

Děkuji svým blízkým za podporu během celého studia.

# OBSAH

<b>ABSTRAKT</b> .....	- 6 -
<b>ABSTRACT</b> .....	- 7 -
<b>1 ZADÁNÍ PRÁCE</b> .....	- 8 -
<b>2 ÚVOD</b> .....	- 9 -
<b>3 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	- 10 -
3.1 Nanočástice .....	- 10 -
3.1.1 Nanočástice oxidů .....	- 10 -
3.1.2 Uhlíkové nanočástice .....	- 11 -
3.1.3 Kovy .....	- 11 -
3.1.4 Organické polymerní nanočástice .....	- 11 -
3.1.5 Supramolekulární agregáty .....	- 11 -
3.1.6 Ostatní .....	- 13 -
3.2 Příprava nanočástic .....	- 13 -
3.2.1 Precipitační metoda .....	- 13 -
3.2.2 Emulzně-difúzní metoda .....	- 13 -
3.2.3 Metoda dvojité emulze .....	- 13 -
3.2.4 Emulzně-koacervační metoda .....	- 14 -
3.2.5 Metoda potahu polymerem .....	- 14 -
3.3 Vlastnosti a využití nanočástic .....	- 14 -
3.4 Disperzní systémy .....	- 14 -
3.4.1 Suspenze .....	- 15 -
3.4.2 Nanosuspenze .....	- 15 -
3.4.3 Příprava nanosuspenzí .....	- 15 -
3.5 Mikroreologie .....	- 16 -
3.5.1 Aktivní mikroreologie .....	- 17 -
3.5.2 Pasivní mikroreologie .....	- 18 -
3.6 Dynamický rozptyl světla (DLS) .....	- 19 -
3.6.1 Princip .....	- 19 -
3.6.2 Přístrojové vybavení .....	- 20 -
3.6.3 Výhody metody .....	- 21 -
3.7 Difúzní vlnová spektroskopie .....	- 22 -

3.8	Měření viskozity kapilárním viskozimetrem .....	- 23 -
3.9	Hypromelosa .....	- 24 -
<b>4</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>- 26 -</b>
4.1	Suroviny a materiál .....	- 26 -
4.2	Přístroje a pomůcky .....	- 27 -
4.3	Příprava koloidních roztoků HPMC .....	- 28 -
4.3.1	Příprava základní koloidní disperze HPMC .....	- 28 -
4.3.2	Příprava koloidních roztoků o nižších koncentracích .....	- 28 -
4.3.3	Příprava vzorků pro DLS .....	- 28 -
4.4	Podmínky DLS měření .....	- 29 -
4.5	Měření hustoty pyknometricky .....	- 30 -
4.6	Stanovení makroviskozity kapilární viskozimetří .....	- 30 -
4.7	Stanovení relativní nanoviskozity .....	- 30 -
<b>5</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>- 31 -</b>
5.1	Hustota .....	- 31 -
5.2	Relativní makroviskozita .....	- 33 -
5.3	Velikost částic .....	- 34 -
5.4	Relativní nanoviskozita .....	- 37 -
5.5	Srovnání relativní makroviskozity a relativní nanoviskozity .....	- 39 -
<b>6</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>- 45 -</b>
<b>7</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>- 46 -</b>
<b>8</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>- 47 -</b>

## ABSTRAKT

Teoretická část této práce pojednává o nanočásticích, jejich přípravě i využití. Podává stručný přehled o mikrereologických metodách, především DLS. Charakterizuje hypromelosu (HPMC), její vlastnosti a využití ve farmacii.

V experimentální části této práce byla použita metoda dynamického rozptylu světla (DLS), pro zjištění difúzních koeficientů částic o velikosti 20 nm, 60 nm a 100 nm v disperzním prostředí koloidních roztoků HPMC. Konkrétně byly sledovány: polymery O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> a O<sub>4</sub> v koncentracích 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% a 0,03125%. Relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  jednotlivých vzorků, která byla vypočtena na základě hodnot difúzních koeficientů  $D_i$ , získaných DLS měřeními, byla porovnávána s relativní makroviskozitou  $\eta_{rel}$ , stanovenou na základě výsledků získaných kapilární viskozimetrií.

V disperzním prostředí koloidních roztoků HPMC se pro chování polystyrenových částic použitých velikostí zdá být relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  významnější než relativní makroviskozita  $\eta_{rel}$ . Relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  se mění v závislosti na použitém disperzním prostředí i velikosti nanočástic.

Klíčová slova: nanočástice, DLS, hypromelosa, relativní (makro-)viskozita, relativní nanoviskozita.

## ABSTRACT

Theoretical part of this thesis deals with nanoparticles, their preparation and utilization. It briefly summarizes microrheological methods, especially DLS. It describes hypromellose (HPMC), its properties and utilization in pharmacy.

In the experimental part of the thesis a method of dynamic light scattering (DLS) was used to assess diffusion coefficients of particles sized 20 nm, 60 nm, and 100 nm in dispersion medium of colloid solutions of HPMC. These were studied: polymers O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and O<sub>4</sub> in concentration 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625% and 0,03125%. Relative nanoviscosity  $\eta_{n-rel}$  of individual samples which was based upon values of diffusion coefficient  $D_i$  measured by DLS was compared with relative macroviscosity  $\eta_{rel}$  assigned upon results measured by capillary viscosimetry.

Relative nanoviscosity  $\eta_{n-rel}$  is more significant than relative macroviscosity  $\eta_{rel}$  for the behavior of polystyrene particles of used sizes in dispersion medium of colloid solutions of HPMC. Relative nanoviscosity  $\eta_{n-rel}$  is changing depending on used dispersion medium and size of nanoparticles.

Key words: nanoparticles, DLS, hypromellose, relative (macro-)viscosity, relative nanoviscosity.

# 1 ZADÁNÍ PRÁCE

1. V teoretické části podat základní přehled o nanočásticích, jejich přípravě a využití v oboru. V návaznosti na experimentální část stručně charakterizovat mikroeologické metody, především DLS, disperzní systémy a HPMC jako farmaceuticky významnou surovinu.
2. V experimentální části:
  - 2.1. Připravit koloidní roztoky 4 polymerů v 5-ti koncentracích.
  - 2.2. Stanovit hustoty používaných polymerních koloidních roztoků daných koncentrací.
  - 2.3. Zjistit kinematické viskozity všech připravených roztoků kapilární viskozimetrií.
  - 2.4. Vypočítat dynamickou viskozitu a relativní makroviskozitu pro disperze jednotlivých polymerů u všech koncentrací.
  - 2.5. Pomocí metody DLS zjistit difúzní koeficienty částic v disperzích polymerů.
  - 2.6. Vypočítat relativní nanoviskozitu pro disperze jednotlivých polymerů u všech koncentrací.
  - 2.7. Popsat hlavní rozdíly v makroviskozitě a nanoviskozitě koloidních disperzí HPMC.



## 2 ÚVOD

Oblasti nanotechnologií procházejí v současné době celosvětovým vývojem v mnoha oblastech. Pokroky v nanomedicině a farmakoterapii ohlašují příchod několika inovativních materiálů, které jsou nastaveny i na oblasti podávání léků. Díky tomu tyto technologie vytvářejí nové možnosti a aplikace.

Vzhledem k velkému potenciálu nanočástic a nanotechnologií se stala tato oblast předmětem zájmu na katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové.

Koncepce využití mikroskopických částic jako sond pro měření mechanických vlastností se datuje od počátku 20. století, kdy byly magnetické částice použity ke studiu pružnosti gelů želatiny. V posledních desetiletích došlo k rychlému rozvoji v této oblasti. Zpočátku mohla být mikrореologie považována za techniku podobnou těm, které jsou prováděné na konvenčním mechanickém reometru s nepatrným množstvím vzorku.

Měření byla prováděna na řadě modelových systémů, zvyšovala se strukturální i časová složitost pomocí sledování více částic. Byla sledována různá viskózní média, polymerní roztoky i polysacharidové gely. Dnes mikrореologie nabízí nové způsoby jak zkoumat struktury měkkých materiálů, jako např. společné využití nanočástic, mikrореologických a spektroskopických metod pro stanovení viskozity vzorku.

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 Nanočástice

V posledních desetiletích došlo ke zvýšenému zájmu o využití nanočástic (NČ) pro aplikaci léčiv. NČ jsou částice koloidní velikosti, které mají v průměru 1-1000 nm. Léčivo (LČ) v nich může být rozptýleno, uzavřeno nebo adsorbováno na povrchu<sup>1</sup>.

Přilákaly velkou pozornost, protože stále narůstá naše schopnost syntetizovat je a manipulovat s nimi. Dnes nachází využití v mnoha oblastech – v elektronice, kosmetice, medicíně apod. Do široké palety NČ patří řada materiálů – např. lipidy, polymery, anorganické materiály, které se používají k tvorbě systémů, lišících se ve svých fyzikálně-chemických vlastnostech a proto i aplikací.

Existuje mnoho způsobů jak popsat systém NČ pomocí několika klasifikací a na základě několika doplňujících se kritérií, jako je jejich:

- *Původ* (syntetické nanočástice a přírodní-anorganické, organické, nebo smíšené)
- *Homogenita* (homogenní, nebo hybridní složení)<sup>1, 2, 3</sup>.

Mezi nejrozšířenější NČ v dnešní době patří:

- a. NČ oxidů
- b. uhlíkové NČ (hlavně fullereny a uhlíkové nanotrubičky)
- c. kovy
- d. organické polymerní NČ
- e. supramolekulární agregáty
- f. ostatní<sup>4</sup>.

#### 3.1.1 Nanočástice oxidů

Celá řada oxidů přitahuje velkou pozornost, vzhledem k jejich všestranným fyzikálně-chemickým vlastnostem, snadné syntéze, dobré biokompatibilitě, nízké cytotoxicitě a funkcionalizaci povrchů. Mezi tyto NČ patří:

- a. NČ oxidu křemičitého
- b. superparamagnetické částice oxidu železitého.

*Monodisperzní NČ křemene* mohou být snadno připraveny v laboratoři a jsou široce používány v kosmetice a dalších oborech. S jejich dobře definovanými silanolovými skupinami na povrchu a vhodnou chemickou úpravou nabízejí mnoho možností pro systémy pro podání LČ.

*Superparamagnetické NČ* jsou z oxidu železitého ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) nebo oxidu železnato-železitého ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ )<sup>5</sup>.

### 3.1.2 Uhlíkové nanočástice

*Fullereny* jsou uhlíkové kuličky o velikosti 1 nm. Přestože jsou hydrofobního původu, mohou se stát hydrofilnějšími připojením hydrofilní části molekuly. Jsou schopné nést geny, proteiny a jiné biomolekuly.

*Uhlíkové nanotrubičky* jsou dalšími slibnými systémy pro cílenou distribuci léčiv, bílkovin i genů, jelikož jsou dobře biokompatibilní, mají nízkou cytotoxicitu, unikátní fyzikálně-chemické, optické, elektrické, mechanické vlastnosti. Poskytují některé výhody oproti sférickým nanočásticím. Např. mají velký vnitřní objem a vnější povrch může být chemicky upraven<sup>5</sup>.

### 3.1.3 Kovy

*NČ zlata* jsou využívány jako vektory pro intracelulární cílení, protože lze snadno přizpůsobit jejich velikost a jejich povrch. Ten může být upraven tak, aby byl biokompatibilní. Mohou zhaset viditelné světlo, což umožňuje sledovat jejich trajektorii v buňkách. Mohou být konjugovány s vhodnými bílkovinami a peptidy pro cílení do jádra buňky.

Byly navrženy i *bikovové nanotrubičky* (tj. Au/Ni) jako nevirové vektory pro dodání genů<sup>5</sup>.

### 3.1.4 Organické polymerní nanočástice

Jsou částice, které jsou připraveny z přírodních, nebo syntetických polymerů. Přírodní polymery (např. proteiny nebo polysacharidy) nejsou pro tento účel široce využívány, jelikož mohou být rozdíly v jejich čistotě. Syntetické polymery získaly v této oblasti daleko větší pozornost. Nejčastěji používané jsou PLA, PGA a jejich kopoly-mery, jako PLGA<sup>6</sup>.

### 3.1.5 Supramolekulární agregáty

#### *Micely*

Jejich velikost se pohybuje v rozmezí 10-100 nm a jsou charakterizovány strukturou, ve které je vnitřní jádro složené z hydrofobních oblastí, a vytváří tak prostor pro rozpuštění lipofilních léků. Jádro je obklopeno hydrofilními bloky, které se dobře váží s vodou a tím vytváří různé konformace<sup>1</sup>.

### *Nanosféry*

Jsou matricové systémy, pevné koloidní částice, v nichž je LČ rozpuštěno, uzavřeno, chemicky navázáno nebo adsorbováno na polymerní matrici. LČ je fyzikálně a rovnoměrně rozložené.

Tyto částice jsou obvykle větší než micely, s průměrem mezi 100-200 nm<sup>1,7</sup>.

### *Nanokapsuly a polymersomy*

Jsou koloidní částice, vesikulární systémy, u nichž je LČ uvnitř dutiny obklopené polymerní membránou. Existují dvě varianty v závislosti na jádře a struktuře okolního polymeru<sup>1</sup>.

Nanokapsuly jsou systémy, které mají jádro s LČ, které je v zásobníku nebo uvnitř dutiny a je obklopené polymerní membránou. Dutina může obsahovat účinnou látku v kapalně nebo pevně formě. Stejně tak může být rezervoár lipofilní nebo hydrofilní podle metody přípravy a použitých polymerů. S přihlédnutím na metody přípravy může nanokapsula nést účinnou látku na svém povrchu, nebo v polymerní membráně<sup>8</sup>.

Případně, pokud je jádrem vodná fáze a okolní vrstva je polymerní dvojvrstva, částice se označuje jako polymersom. Tyto „měchýřky“ jsou analogické s lipozomy a našly uplatnění pro zapouzdření a distribuci ve vodě rozpustných LČ. Od lipozomů se liší tím, že vnější dvojvrstva se skládá z amfifilních kopolymerů. Tyto materiály jsou bioinertní a i biodegradabilní<sup>1</sup>.

### *Liposomy*

Jsou fosfolipidové měchýřky lamelární struktury, které se tvoří samovolně z disperze fosfolipidů ve vodném prostředí. Jejich velikost se pohybuje od 0,6-2 μm, s tloušťkou membrány 5 nm. Stěna lipozomu je tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou (lamelou). Obě vrstvy fosfolipidů jsou uspořádány tak, aby hydrofobní konce směřovaly dovnitř membrány a tvořily lipofilní vnitřek, kdežto polární skupiny jsou na povrchu membrány a v jádře liposomu. Tedy jádro i povrch jsou hydrofilní<sup>9</sup>.

### *Niosomy*

Jsou amfifilní vezikuly tvořené z neiontových tenzidů. Jsou analogem lipozomů a mohou mít podobu unilamelární i multilamelární<sup>9</sup>.

### 3.1.6 Ostatní

#### *Kvantové tečky*

Jsou anorganické nanokrystaly, které mají unikátní vlastnosti. Mohou být spojeny s různými biologickými materiály, jako jsou nukleové kyseliny a proteiny. Mají potenciál jako intravaskulární sondy pro diagnostiku a terapii (např. podávání léků)<sup>5</sup>.

## 3.2 Příprava nanočástic

Existuje několik klasických metod pro přípravu NČ.

### 3.2.1 Precipitační metoda

Technika, která spočívá v rozpuštění polymeru v organickém, s vodou mísitelném rozpouštědle. Do této fáze se přidává fáze vodná za přítomnosti nebo nepřítomnosti povrchově aktivní látky. Po přidání vodné fáze se organické rozpouštědlo ihned šíří mimo tuto oblast, což vede k vysrážení polymeru a tvorbě NČ.

Při této metodě je tedy potřeba rozpouštědla a nerozpouštěla (srážedla). Obecně rozpouštědlem bývá organické médium a srážedlem především voda<sup>1, 8</sup>.

### 3.2.2 Emulzně-difúzní metoda

Příprava touto metodou umožňuje zapouzdření jak lipofilních, tak hydrofilních účinných látek.

Když je cílem nanoenkapsulovat lipofilní účinnou látku, organická fáze obsahuje polymer, účinnou látku, oleje a organické rozpouštědlo částečně mísitelné s vodou. Vodná fáze je obvykle voda. Organická fáze je emulgována za stálého míchání do fáze vodné. Následné doplnění vody do systému způsobuje šíření rozpouštědla do vnější fáze a končí formulací nanokapsul. Rozpouštědlo může být odstraněno např. destilací<sup>8</sup>.

### 3.2.3 Metoda dvojité emulze

Dvojitě emulze jsou komplexní systémy, které lze rozdělit do dvou hlavních typů, V/O/V a O/V/O. Obvykle jsou připraveny dvoukrokovou emulzifikací pomocí dvou povrchově aktivních látek. Hydrofobní, navržené pro stabilizaci mezifázového rozhraní V/O vnitřní emulze, a hydrofilní, stabilizující vnější rozhraní V/O/V.

Nejprve je připravena primární emulze pomocí ultrazvuku a povrchově aktivní látky, která stabilizuje rozhraní vnitřní emulze V/O. Sekundární emulze se tvoří také po-

mocí ultrazvuku. Rozpouštědlo se odstraňuje extrakcí ve vakuu, nebo odpařením. Tím vzniknou nanokapsuly<sup>8</sup>.

### 3.2.4 Emulzně-koacervační metoda

Je postup pro přípravu nanokapsul především z přírodních polymerních materiálů. Postup zahrnuje emulzifikaci organické fáze (olej, léčivá látka a další účinné složky) s fází vodnou (polymer, voda, stabilizátor) mechanicky nebo ultrazvukem za tvorby emulze O/V. Proces koacervace je pak proveden přidáním elektrolytů, např. NaCl. Pak nastává síťování, které umožní získat pevné nanokapsuly<sup>8</sup>.

### 3.2.5 Metoda potahu polymerem

Existují různé metody k uložení tenké vrstvy polymeru na povrch NČ. Toho může být dosaženo adsorpcí polymeru na předlisované NČ, které jsou inkubovány v polymerní disperzi podle předem stanovených podmínek<sup>8</sup>.

## 3.3 Vlastnosti a využití nanočástic

- Velikost, která umožňuje podání do oběhového systému<sup>10</sup>.
- Možnost zabudování většího množství LČ, dobré uvolňování LČ.
- Umožňují dlouhodobou cirkulaci LČ.
- Jsou schopny hromadit se v patologickém místě v těle.
- Minimalizují degradaci LČ a zvyšují jeho biologickou aktivitu.
- Jsou kompatibilní s různými tkáněmi.
- Mohou hrát významnou roli v diagnostice a terapii<sup>6, 8, 11</sup>.
- Mikroreologické měření<sup>12</sup>.

## 3.4 Disperzní systémy

Tyto systémy jsou charakterizovány tím, že částice jedné fáze jsou rozptýleny ve fázi druhé. Skládají se tedy ze dvou fází. Spojité (kontinuální), která se označuje jako dispergující fáze (prostředí, médium), a fáze dispergované (nespojité), tvořené rozptýlenými částicemi. Podle skupenství se pak disperzní systémy dělí na plynné, pevné a kapalné.

*Koloidní disperzní systémy* se vytvářejí dispergováním částic o velikosti 1-500 nm. Systémy s velikostí dispergovaných částic nad 500 nm se považují za *hrubé disperze*<sup>9</sup>.

### 3.4.1 Suspenze

Jsou charakterizovány jako disperzní soustavy pevné látky rozptýlené v kapalině. Jsou to zpravidla polydisperzní systémy, u nichž se průměrná velikost částic pohybuje okolo 10  $\mu\text{m}$ . Mezi hlavní nevýhody suspenzí patří projevy mechanické a termodynamické nestability v důsledku rozdílné velikosti částic dispergovaných ve spojitě kapalně fázi, jako je sedimentace a různé aglomerační změny<sup>9</sup>.

### 3.4.2 Nanosuspenze

Jsou definovány jako koloidní disperze submikronových částic, které jsou stabilizovány povrchově aktivní látkou. Velikost částic se pohybuje v rozmezí 200-600 nm. Mohou sloužit pro perorální, topické, parenterální nebo plicní aplikace. Staly se slibnými kandidáty pro zlepšení rozpustnosti LČ špatně rozpustných ve vodě. Stabilita částic v nanosuspenzi je dána jejich jednotnou velikostí, které je dosaženo různými výrobními procesy<sup>13</sup>.

### 3.4.3 Příprava nanosuspenzí

Existují dvě hlavní techniky přípravy nanosuspenzí:

- konvenční (nedestruktivní) – precipitační metoda
- desintegrační (destruktivní technologie).

Jsou preferovány desintegrační metody oproti precipitačním. Zahrnují mletí, vysokotlakou homogenizaci, kombinaci precipitace a vysokotlaké homogenizace.

#### **Konvenční (precipitační) metoda**

LČ je rozpuštěno v rozpouštědle. K tomuto roztoku se přidá srážedlo, které urychlí tvorbu krystalů. Využívá se i přidání povrchově aktivní látky, aby se zabránilo tvorbě mikročástic<sup>14</sup>.

#### **Desintegrační metody**

##### *Mletí*

Při této technice jsou nanosuspenze připraveny mletím mlecího média, vody, LČ a stabilizátorů při kontrolované teplotě po dobu několika dnů. Mlecí, neboli frézovací médium se skládá ze skla, oxidu zirkoničitého. Důsledkem mletí je lámání mikročástic na NČ. U této metody hrozí poškození materiálu<sup>14</sup>.

### *Vysokotlaká homogenizace*

U této metody se musí LČ nejprve mikronizovat mletím na částice menší než 25  $\mu\text{m}$ , aby se zabránilo blokadě homogenizační spáry. Suspenze je přiváděna pod vysokým tlakem. V pístu homogenizátoru je mezera, která umožní zmenšit velikost částic. Vysokotlakou homogenizaci lze provádět ve vodném i nevodném prostředí, v závislosti na typu LČ. Metodu lze provést při pokojové teplotě, 0°C nebo pod bodem mrazu<sup>14</sup>.

### *Kombinace precipitace a vysokotlaké homogenizace*

Vysrážené LČ ve formě NČ má tendenci pokračovat v růstu krystalů. To způsobuje problémy s dlouhodobou stabilitou. Proto se vysrážené částice následně homogenizují. Díky tomu se zachová původní velikost částic získaných metodou precipitace<sup>14</sup>.

## **3.5 Mikroreologie**

Mikroreologie (MR) je rozvíjející se experimentální technika, která má značný potenciál v koloidní oblasti disperzí a gelů. Na rozdíl od konvenční reologie (studium toku materiálů na makroskopické úrovni) se zabývá studiem viskoelastických vlastností materiálů prostřednictvím sledování pohybu mikroskopických částic. Ty slouží jako sondy pro měření viskoelastických vlastností komplexní tekutiny v rozsahu  $\mu\text{m}$  délky<sup>15,16</sup>.

Nanoreologie využívá částice o velikosti 1 nm až 1000 nm a také se těší rychlému rozvoji. Hlavně nanoreologie v kombinaci se spektroskopií<sup>17</sup>.

Pomocí NČ se měří vztah mezi napětím a deformací materiálu. Z těchto veličin lze odvodit reologické vlastnosti média. MR poskytuje informace o struktuře a nehomogenitách v mikro- a nanoměřítku měkké hmoty, které obvykle nejsou přístupné pomocí konvenčních mechanických reometrů. Pokud je sonda kulatá, můžeme zjistit viskozitu z naměřených difúzních koeficientů pomocí Stokes-Einsteinova vztahu<sup>12, 17, 18</sup>.



MR nezahrnuje jen jedinou konkrétní techniku, ale různé přístupy, které se snaží překonat některá omezení tradiční reologie.

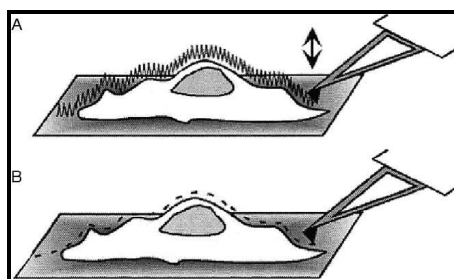
MR metody se dělí do dvou kategorií, aktivní a pasivní, v závislosti na existenci vnější síly působící na zkoumanou oblast<sup>17, 19, 20</sup>.

### 3.5.1 Aktivní mikroreologie

Nejdříve byla založena na manipulaci magnetickými kuličkami vnějším magnetickým polem. Mezi tyto metody je řazena např. mikroskopie atomárních sil, optická pinzeta a magnetická pinzeta<sup>12</sup>.

#### *Mikroskopie atomárních sil*

AFM (z anglického Atomic force microscopy) je metoda, kterou lze získat informace o povrchu materiálu. Využívá velmi ostrou špičku. Deformace na špičce je pak zaznamenána optickým systémem detekce. Metoda může probíhat ve dvou režimech. V přerušovaném kontaktu, kdy špička jen letmo vibruje na vzorku (**Obr. 1. A**). Tento typ lze využít pro křehké vzorky. Druhou možností je kontaktní režim, kdy špička je v nepřetržitém kontaktu se vzorkem (**Obr. 1. B**)<sup>21</sup>.



**Obrázek 1: AFM-zobrazovací režimy: A-přerušovaný kontakt, B-nepřetržitý kontakt<sup>21</sup>**

*Optická pinzeta* (laserová pinzeta, nebo optická past)

Umožňuje mikromanipulaci objektů pomocí optického záření. Zdrojem světla je infračervený laserový paprsek, který je zaměřen na vzorek. Pohybem paprsku a pozorováním odpovědi částic mohou být určeny místní reologické vlastnosti média. Tato metoda se používá pro manipulaci živých buněk, buněčných organel atd<sup>12, 22, 23</sup>.

### *Magnetická pinzeta*

Tato metoda umožňuje většinu funkcí optické pinzety, ale navíc pozorování částic v různých úhlech. Systém pro měření obsahuje řadu elektromagnetů, které umožňují 3D zobrazení sledovaných částic<sup>24</sup>.

### **3.5.2 Pasivní mikrereologie**

Pasivní mikrereologie se zabývá měřením pohybu částic, který je vyvolán tepelným pohybem, nebo slabě indukovaným napětím. Využívá Brownova pohybu částic. Výhodou tohoto přístupu je to, že není vyžadována žádná vnější síla (pasivní metoda). Jedná se o nedestruktivní techniku. Dochází pouze k lineární viskoelastické odezvě média. U aktivních metod může struktura snadno prasknout. Mezi pasivní mikrereologické metody patří především metoda DLS<sup>12, 25, 26</sup>.

#### **Výhody mikrereologického měření**

- Použití malého množství vzorku.
- Mikrostruktura vzorku není zničena během měření (pasivní metoda).
- Možnost studovat nehomogenní materiály, nepřístupné makrereologickému měření<sup>17, 20</sup>.
- Vzorky mohou mít velmi nízkou viskozitu (jako voda) a velmi nízkou elasticitu (jako jemné gely).
- Nízké náklady<sup>25</sup>.

Tyto výhody udělaly mikrereologické měření velmi populárním a otevřely nové oblasti výzkumu v posledních deseti letech<sup>25</sup>.

#### **Nevýhody mikrereologického měření**

- Nutnost materiálů, které jsou světlé nebo alespoň částečně průhledné.
- Potřeba množství vzorku větší než 1 ml, a to brání studiu vzácných a drahých materiálů, které je obtížné získat ve větším množství<sup>17</sup>.

### 3.6 Dynamický rozptyl světla (DLS)

Dynamický rozptyl světla - DLS (nebo-li foton-korelační spektroskopie – PCS, nebo kvazielastický rozptyl světla - QELS) je technika pro měření velikosti částic a distribuce velikosti částic typicky v submikronovém regionu.

Je nejjednodušší a nejrychlejší technikou pro zjištění velikosti částic v koloidní suspenzi nebo emulzi<sup>27, 28</sup>.

#### 3.6.1 Princip

Částice ve vzorku podstupují Brownův pohyb. Jsou-li osvětleny laserovým paprskem, intenzita rozptýleného světla odpovídá rychlosti, která je závislá na velikosti částic. Malé částice se pohybují rychleji než velké. Čím větší částice, tím pomalejší Brownův pohyb. Tato metoda analyzuje kolísání intenzity světla rozptýleného v měřeném systému<sup>28, 29, 30</sup>.

Velké částice rozptýlí světlo v úzkém úhlu, ale s vysokou intenzitou, zatímco malé částice rozptýlí laserový paprsek v širším úhlu, ale s nižší intenzitou. S klesající velikostí částic pozorovaný úhel rozptylu roste logaritmicky. Když se částice pohybují pomaleji, pomaleji kolísá i intenzita rozptýleného světla. Jestliže jsou částičky malé ve srovnání s vlnovou délkou laseru, pak rozptyl částic bude stejný ve všech směrech<sup>28, 31</sup>.

Pokud chceme při DLS měření zjišťovat viskozitu, je nutné znát přesnou teplotu, za které měření probíhá, protože na ní závisí viskozita kapaliny. Teplota během měření musí být stále stejná, jinak konvekční proudy ve vzorku způsobí nenáhodné pohyby, které neumožní správnou interpretaci velikosti částic.

Rychlost Brownova pohybu je definována vlastností známou jako translační difúzní koeficient, který se obvykle označuje symbolem  $D$ . Velikost částic se vypočte z translačního difúzního koeficientu pomocí Stokes-Einsteinovy rovnice:

**Rovnice 1:**

$$d(H) = \frac{kT}{3\pi\eta D}$$

kde je:  $d$  (H)...velikost částice

$D$ ...translační difúzní koeficient

$K$ ...Boltzmannova konstanta

$T$ ...absolutní teplota

$\eta$ ...viskozita

$D$  závisí nejen na velikosti částic, ale i na jejich tvaru a povrchové struktuře, koncentraci a druhu iontů v médiu<sup>28</sup>.

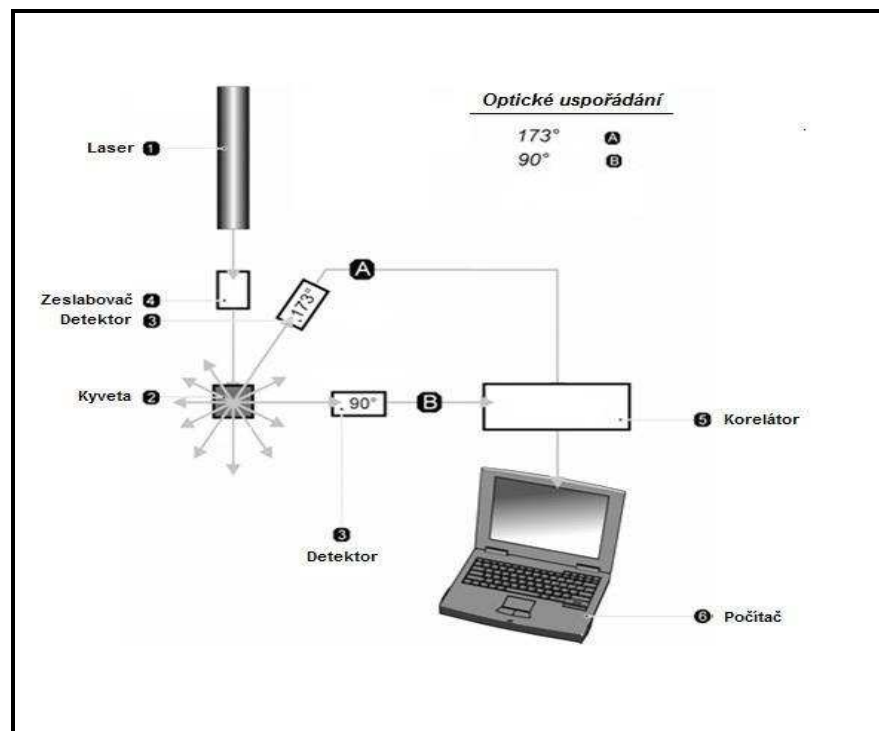
### 3.6.2 Přístrojové vybavení

System pro DLS měření se skládá z šesti hlavních komponentů (viz **Obr. 2**). *Laseru*, který slouží jako zdroj monochromatického světla o konstantní vlnové délce, k osvětlení vzorku, který je umístěn v *kyvetě*. *Detektoru*, který měří rozptýlené světlo buď pod úhlem  $90^\circ$ , nebo  $173^\circ$  v závislosti na konkrétním modelu.

Intenzita rozptýleného světla musí být v určitém rozmezí, aby ji mohl detektor úspěšně změřit. Pokud je detekováno příliš mnoho světla, pak hrozí přesycení detektoru. K překonání tohoto problému jsou použity zeslabovače (*atenuátory*), které sníží intenzitu laserového zdroje a tím i intenzitu rozptylu<sup>28</sup>.

Interakce dopadajícího paprsku světla a souboru dispergovaných částic vede k vytvoření difrakčního obrazce s rozdílnou intenzitou světla v různých úhlech. Celková úhlová distribuce intenzity je soustředěna na detektor<sup>32</sup>.

Rozptyl intenzity signálu je předán z detektoru k digitálnímu zpracování *korelátoru*. Ten porovnává rozptyl intenzity v po sobě jdoucích intervalech a určuje míru, v jaké se intenzita různí. Informace z korelátoru je pak předána *počítači*, kde software analyzuje data a odvodí informace o velikosti částic<sup>28</sup>.



Obrázek 2: Systém pro DLS měření s optickým uspořádáním detektoru A pod úhlem 173° nebo B pod úhlem 90°<sup>28</sup>

### 3.6.3 Výhody metody

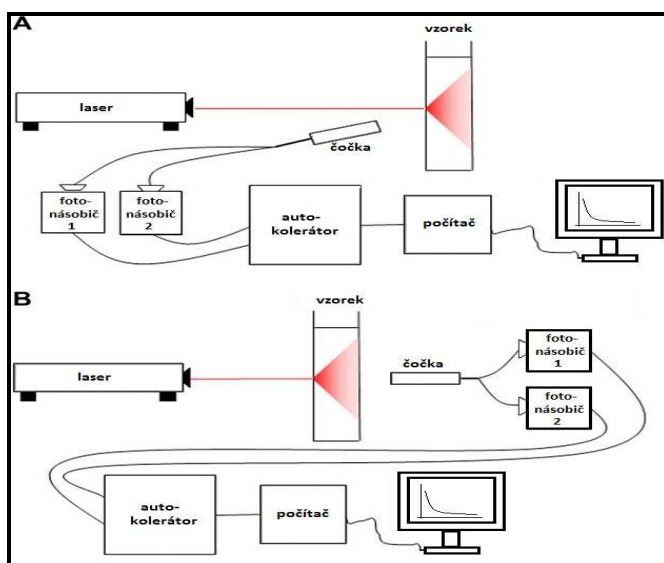
- Krátká doba trvání experimentu.
- Měření v přirozeném materiálu.
- Jednoduchá nebo žádná příprava vzorku.
- Měření velikosti částic < 1nm.
- Měření velikosti částic s molekulovou hmotností < 1000 Da<sup>29</sup>.
- Plně automatizované měření (není nutná rozsáhlá praxe pro rutinní měření), nízké náklady.
- Možnost analyzovat vzorky velmi odlišné molekulové hmotnosti (např. bílkoviny).
- Možnost získat informace o různých parametrech (velikost částic, molekulová hmotnost)<sup>33</sup>.

### 3.7 Difúzní vlnová spektroskopie

Tradiční DLS je omezena na zcela transparentní vzorky, které vyžadují prostup více než 90% světla, aby se předešlo komplikacím mnohonásobného rozptylu a interakci mezi částicemi. Toto je jedním z omezení pro studium komplexních kapalin.

Rozšíření dynamického rozptylu světla k neprůhledným (mlhavým) systémům, s využitím difúzní vlnové spektroskopie (DWS), dovolilo studium dynamiky past a pěn. DWS je velmi podobná tradiční DLS. Obě metody sledují časové výkyvy intenzity rozptýleného světla. Při této metodě jsou využitelné dva režimy měření. Režim předního a zadního rozptylu. Jsou si formálně podobné. Hlavní rozdíl je v umístění optiky.

V prvním případě je čočka a detektor na stejné straně jako laser. Fotony, které prošly hluboko do vzorku, jsou zachyceny spolu s těmi, které byly zpětně odraženy a prodělaly několik rozptylů. V druhém případě je čočka s detektorem umístěna na opačné straně dopadajícího světla, tzn., že světlo musí projít celou tloušťkou vzorku než je detekováno a analyzováno (**Obr. 3**). Nevýhodou této metody je spotřeba většího množství vzorku (několik ml) a také nelze získat informace o jednotlivých částicích v médiu<sup>25, 34</sup>.



**Obrázek 3: Přístrojové vybavení pro DWS měření: A-uspořádání pro měření předního rozptylu, B-systém pro měření zadního rozptylu<sup>34</sup>**

### 3.8 Měření viskozity kapilárním viskozimetrem

Stanovení viskozity se provádí pomocí vhodného kapilárního viskozimetru (viz **Obr. 4**) při teplotě  $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$ , není-li předepsáno jinak. Měří se čas, kdy hladina kapaliny klesne od jedné značky ke druhé, s přesností na jednu pětinu sekundy. Měření je platné, pokud se dvě po sobě jdoucí měření neliší o více než 1 %. Vypočítá se průměr nejméně ze tří měření doby průtoku zkoušené kapaliny. Naměřené hodnoty jsou použity k výpočtu kinematické a dynamické viskozity.

**Dynamická viskozita  $\eta$  (Pa·s)** se vypočítá podle vzorce<sup>32</sup>:

**Rovnice 2:**  $\eta = k\rho t$

v němž značí:

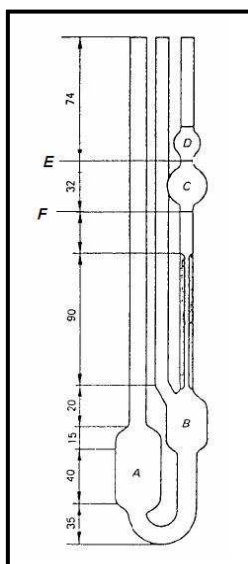
k - konstantu viskozimetru vyjádřenou v milimetrech čtverečných na sekundu na druhou ( $\text{mm}^2/\text{s}^2$ )

$\rho$  - hustotu kapaliny vyjádřenou v miligramech na mililitr krychlový ( $\text{mg}/\text{mm}^3$ )

t - dobu průtoku zkoušené kapaliny v sekundách

**Kinematická viskozita  $\nu$  ( $\text{mm}^2/\text{s}$ )** vypočítá podle vztahu<sup>32</sup>:

**Rovnice 3:**  $\nu = kt$

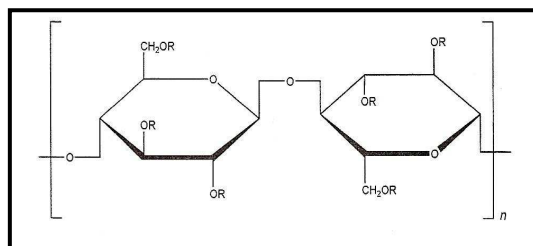


**Obrázek 4: Ubbelohdeho kapilární viskozimetr<sup>32</sup>**

### 3.9 Hypromelosa

*Synonyma:* Hydroxypropylmethylceluloza, HPMC, Methocel, metylhydroxypropylceluloza, Metolosa, Tylopur.

Evropský lékopis 2005 popisuje hypromelosu jako částečně O-methyl a O-(2-hydroxypropyl) celulózu. Ta je k dispozici v několika stupních, které se liší v rozsahu viskozity a substituce.



kde R je H,  $\text{CH}_3$ , nebo  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$

**Obrázek 5: Hypromelosa<sup>35</sup>**

HPMC vzniká čištěním celulózy, získané z druhořadé bavlny nebo buničiny, která se nechá zreagovat s roztokem hydroxidu sodného za tvorby nabobtnalé alkalické celulózy. Ta je pak zpracována s chlormethanem a propylenoxidem za tvorby methylhydroxypropyl etheru celulózy. Reakčním produktem jsou vlákna, která jsou následně čištěna a mleta na jemný, stejnoměrný prášek nebo granule.

*Vlastnosti:* bílý nebo krémově bílý prášek nebo vlákna bez vůně a chuťi. Je rozpustná ve studené vodě, za tvorby viskózních koloidních roztoků, prakticky nerozpustná v chloroformu, ethanolu (95%), etheru, ale rozpustná ve směsích ethanolu a dichlormethanu, methanolu a dichlormethanu, vody a alkoholu. Jisté typy HPMC jsou rozpustné ve vodných acetonových roztocích, směsích dichlormethanu a propan-2-olu a dalších organických rozpouštědlech.

HPMC je schopna po zahřátí na  $50\text{-}90^\circ\text{C}$  reversibilní přeměny sol-gel a po ochlazení naopak.

*Funkční kategorie:* potahový materiál, filmotvorná látka, polymer kontrolující rychlost uvolňování léčiv, stabilizátor, pojivo tablet, látka zvyšující viskozitu.



*Využití:* HPMC je široce využívána při přípravě perorálních, očních i topických lékových forem.

- V orálních produktech je primárně využívána jako pojivo tablet, filmotvorná látka a matrix pro tvorbu systémů s prodlouženým uvolňováním léčiv.
- V koncentraci mezi 2-5% může být použita jako pojivo pro vlhkou nebo suchou granulaci.
- Také má využití jako viskozifiant v kožních přípravcích.
- Ve srovnání s methylcelulózou vytváří vodné roztoky větší čirosti, a je proto preferována při formulaci očních přípravků. V koncentraci 0,45-1% může být použita jako viskozifiant při přípravě očních kapek a umělých slz.
- Emulgátor a stabilizátor v lokálních gelech a mazáních, kde jako ochranný koloid může zabránit koalescenci a aglomeraci částic a tím inhibovat sedimentaci.
- Široce používaný produkt v kosmetice a potravinářství.

*Stabilita:* HPMC je stabilní materiál, ačkoliv je hygroskopická po vysušení. Její roztoky jsou stabilní při pH 3-11. Vodné roztoky jsou náchylné k mikrobiálnímu napadení a měly by být chráněny antimikrobiální přísadou<sup>35</sup>.

## 4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 4.1 Suroviny a materiál

SUROVINY	VÝROBCE (resp. DODAVATEL)
Polymer O <sub>1</sub> (viskozita dle EP deklarovaná výrobcem: 3324 mPas)	Colorcon, Midland, USA
Polymer O <sub>2</sub> (viskozita dle EP deklarovaná výrobcem: 7920 mPas)	Colorcon, Midland, USA
Polymer O <sub>3</sub> (viskozita dle EP deklarovaná výrobcem: 18922 mPas)	Colorcon, Midland, USA
Polymer O <sub>4</sub> (viskozita dle EP deklarovaná výrobcem: 16800 mPas)	Syntapharm, Mühlheim, Germany
Voda pro injekce	Ardeapharma, Ševětín, ČR
Suspenze polystyrenových nanočástic (20 nm) č. šarže: 33496	Duke Scientific Corporation, Palo Alto, USA
Suspenze polystyrenových nanočástic (60 nm) č. šarže: 33237	Duke Scientific Corporation, Palo Alto, USA
Suspenze polystyrenových nanočástic (100 nm) č. šarže: 33115	Duke Scientific Corporation, Palo Alto, USA

*Pozn. Výše uvedené suroviny odpovídaly deklarované jakosti dle platných norem výrobců a dodavatelů.*

*Z důvodu ochrany získaných výsledků jsou konkrétní typy polymerů k dispozici k nahlédnutí u autorky této práce a školitele.*

## 4.2 Přístroje a pomůcky

<b>PŘÍSTROJE</b>	<b>VÝROBCE</b>
Analytické váhy - Pioneer PA413	Ohaus, Pine Brook, USA
Fotoaparát Canon Powershot A540	Canon, Selangor, Malaysia
Jednorázové polystyrenové kyvety	Brand, Wertheim, Germany
Ubbelohdeho kapilární viskozimetry (0 <sub>a</sub> , I, II)	Sklárny Kavalier, Držkov, ČR
Pyknometry	Sklárny Kavalier, Držkov, ČR
Zetasizer Nano ZS	Malvern, Malvern, UK
Předvážky Kern 440 - 45-N	Kern & Sohn, Balingen, Germany
Vodní lázeň JB 5	Grant Instruments, Cambridge, UK
Vortexová míchačka MS 3 digital	IKA, Wilmington, USA
Pipeta Transferpette S	Brand, Wertheim, Germany
Magnetická míchačka Hotplate magnetic stirrer 34532	Snijders Scientific, Tilburg, Netherlands
Biologický termostat BT 120	Laboratorní přístroje Praha, ČR

### 4.3 Příprava koloidních roztoků HPMC

K dispozici byly čtyři typy polymerů. Polymer O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>4</sub>. Koloidní roztoky byly připraveny vždy stejným způsobem podle postupu, který je uveden níže.

#### 4.3.1 Příprava základní koloidní disperze HPMC

konkrétně: 50g 0,5% roztoku HPMC:

SUROVINA	MNOŽSTVÍ (g)
HPMC	0,25
Aqua pro injectione	49,75

1. Voda pro injekce byla zahřáta na magnetické míchače na teplotu 90-100°C.
2. Do kádinky byla za stálého míchání po částech přidávána HPMC.
3. Po vychladnutí byl roztok doplněn vodou pro injekce na požadovanou hmotnost.
4. Kádinka byla překryta parafilmem a řádně označena.
5. Vzorek byl přemístěn do termostatu s teplotou 37°C na 24 hodin.

#### 4.3.2 Příprava koloidních roztoků o nižších koncentracích

konkrétně: 0,25%, 0,125%, 0,0625%, 0,03125%:

1. Bylo naváženo 25,0g 0,5% roztoku HPMC.
2. Na požadovanou hmotnost 50,0g byl roztok doplněn vodou pro injekce.
3. Byl míchán 5-10 minut na magnetické míchače.

Tímto postupem byl připraven 0,25% roztok. Ostatní koncentrace byly připraveny stejným způsobem vždy z předcházejícího roztoku o vyšší koncentraci.

#### 4.3.3 Příprava vzorků pro DLS

1. Pro účely měření byly použity jednorázové kyvety, které byly před použitím promyty vodou pro injekce.
2. Byly osušeny odstředivou silou.
3. Do vytárované kyvety bylo naváženo 1,0 až 1,1g vzorku.
4. Od každé koncentrace roztoku byly tímto způsobem připraveny 3 vzorky (dohromady 15 kyvet).

5. Do první kyvety bylo k roztoku HPMC přidáno 20  $\mu\text{l}$  latexových částic o velikosti 20 nm, do druhé kyvety částice o velikosti 60 nm a do třetí kyvety o velikosti 100 nm.
6. Kyvety byly řádně označeny, překryty parafilmem a protřepány po dobu deseti sekund na vortexové míchačce při 1000 - 1500 otáčkách za minutu.
7. Vzorky byly umístěny na 1 hodinu do termostatu s teplotou 37°C.
8. Stejným způsobem byly připraveny i vzorky, kde byla jako disperzní prostředí využita voda pro injekce.

*Pozn.* V některých vzorcích po temperaci v termostatu byly patrné aglomeráty (viz **Obr. 6**). Byly znovu protřepány na vortexové míchačce a poté znovu proměřeny.



**Obrázek 6: Aglomeráty patrné ve vzorku s polymerem  $\text{O}_3$  v koncentraci 0,5% s NČ o velikosti 60 nm**

#### **4.4 Podmínky DLS měření**

Všechny vzorky byly proměřeny v přístroji Zetasizer Nano ZS v jednorázových polystyrenových kyvetách. Měření probíhalo za předem definovaných podmínek: vzorky byly dotemperovány po dobu 5 min na teplotu 37°C a jako disperzní prostředí byla nastavena voda. Každý vzorek byl automaticky proměřen třikrát.

#### 4.5 Měření hustoty pyknometricky

Bylo provedeno stanovení hustoty pyknometricky u vzorků s koncentrací HPMC 0,5 %, 0,125 % a 0,03125 %. Pyknometr byl naplněn nejprve vodou pro injekce, poté temperován 10 minut na vodní lázni při 37°C a pak zvážen na analytických vahách. Takto získaná hmotnost byla použita pro zjištění přesného objemu pyknometru. Pro vlastní výpočet byla použita tabulková hustota vody 0,99337 g/cm<sup>3</sup><sup>36</sup>. Stejným způsobem byly proměřeny i vzorky s polymerem. Pro každý vzorek bylo měření provedeno třikrát.

Ze tří měření byla vypočtena průměrná hodnota hustoty vzorku a směrodatné odchylky.

#### 4.6 Stanovení makroviskozity kapilární viskozimetrií

Před vlastním měřením byla vodní lázeň vytemperována na teplotu 37°C. Kapilární viskozimetr naplněný vzorkem polymeru o dané koncentraci HPMC byl temperován v této lázni po dobu 20 minut. Měřil se čas průtoku kapaliny mezi dvěma ryskami viskozimetru s přesností na jednu pětinu sekundy.

Pro každý vzorek bylo měření provedeno třikrát, přičemž naměřené hodnoty se nesměly lišit o více než 1%. Ze tří měření byla následně zjištěna průměrná hodnota kinematické viskozity, která byla použita pro stanovení viskozity dynamické. Výsledné hodnoty byly využity pro výpočet relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$ .

Vlastní výpočet pro relativní makroviskozitu  $\eta_{rel}$  vychází ze Stokes-Einsteiny rovnice (**Rovnice 1**). Po úpravě<sup>37</sup>:

**Rovnice 4:** 
$$\eta_{rel} = \frac{\eta_i}{\eta_0}$$

kde značí:  $\eta_i$  - dynamickou viskozitu polymeru

$\eta_0$  - dynamickou viskozitu vody

#### 4.7 Stanovení relativní nanoviskozity

Pro stanovení relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  je potřeba znát difúzní koeficient částic předem definované velikosti. Byly použity hodnoty získané DLS měřením ve vodním prostředí ( $D_0$ ) a disperzním prostředí polymerů daných koncentrací ( $D_i$ ).

Vlastní výpočet relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  je odvozen opět ze Stokes-Einsteinovy rovnice. Po úpravě<sup>37</sup>:

Rovnice 5: 
$$\eta_{n-rel} = \frac{D_0}{D_t}$$

## 5 VÝSLEDKY A DISKUZE

### 5.1 Hustota

Hustota byla zjišťována jen u vzorků o koncentraci: 0,5 %, 0,125 %, 0,03125 %. V tabulce 1 až 4 jsou uvedeny hodnoty z jednotlivých měření, průměry a směrodatné odchylky ( $\sigma$ ) pro výše uvedené koncentrace polymerů O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, O<sub>4</sub>.

Tabulka 1: Hodnoty hustot, jejich průměry a směrodatné odchylky-polymer O<sub>1</sub>

Koncentrace [%]	n=3			$\bar{\rho}$	$\sigma$	$\sigma$ [%]
	1. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	2. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	3. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]			
0,5	0,9956	0,9986	0,9884	0,9942	0,0052	0,53
0,125	0,9935	0,9965	0,9954	0,9951	0,0015	0,15
0,03125	0,9918	0,9931	0,9928	0,9926	0,0007	0,07

Tabulka 2: Hodnoty hustot, jejich průměry a směrodatné odchylky-polymer O<sub>2</sub>

Koncentrace [%]	n=3			$\bar{\rho}$	$\sigma$	$\sigma$ [%]
	1. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	2. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	3. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]			
0,5	0,9962	0,9959	0,9959	0,9960	0,0002	0,02
0,125	1,0076	0,9881	0,9934	0,9964	0,0101	1,01
0,03125	0,9913	0,9944	0,9938	0,9932	0,0016	0,17

**Tabulka 3: Hodnoty hustot, jejich průměry a směrodatné odchylky-polymer O<sub>3</sub>**

Koncentrace [%]	n=3			Ø	σ	σ [%]
	1. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	2. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	3. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]			
0,5	0,9965	0,9973	0,9973	0,9970	0,0005	0,05
0,125	1,0107	1,0107	1,0118	1,0111	0,0006	0,06
0,03125	0,9708	0,9712	0,9714	0,9711	0,0003	0,03

**Tabulka 4: Hodnoty hustot, jejich průměry a směrodatné odchylky-polymer O<sub>4</sub>**

Koncentrace [%]	n=3			Ø	σ	σ [%]
	1. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	2. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]	3. Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]			
0,5	0,9957	0,9958	0,9964	0,9960	0,0004	0,04
0,125	0,9935	0,9938	0,9937	0,9937	0,0002	0,02
0,03125	0,9939	0,9931	0,9938	0,9935	0,0004	0,04

Všechny pyknometricky naměřené hodnoty hustot byly pro jednotlivé polymery porovnány nepárovým t-testem s tabulkovou hodnotou hustoty vody při 37°C ( $\rho_{\text{voda}} = 0,99337 \text{ g/cm}^3$ ) v programu GraphPad Prism v.5.02.

Se spolehlivostí  $p = 0,95$  bylo zjištěno, že se od ní v polovině případů statisticky významně neliší. Navíc v několika případech měly naměřené hodnoty hustot větší rozpětí (polymer O<sub>2</sub> v koncentraci 0,125 %, 0,03125 % a polymer O<sub>1</sub> v koncentraci 0,5 %, 0,125 %), což mohlo být způsobeno nepřesností měření.

Proto, aby do dalších výpočtů nebyla zanesena chyba měření pyknometrického stanovení hustot, bylo pro účely dalších výpočtů počítáno s tabulkovou hodnotou hustoty vody  $0,99337 \text{ g/cm}^3$ <sup>36</sup>.



## 5.2 Relativní makroviskozita

Z výsledků měření, které byly získány klasickou kapilární viskozimetrií, byla vy počítána kinematická viskozita a následně zjištěna hodnota dynamické viskozity. Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v **tabulkách 5 až 8**.

Pro vlastní stanovení relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$  byla pro výpočet použita tabulková hodnota dynamické viskozity vody  $\eta_0 = 0,692 \text{ mPa/s}$  <sup>36</sup>.

Získané hodnoty  $\eta_{rel}$  uvádím v **tabulkách 14 až 17**.

**Tabulka 5: Dynamická viskozita a kinematická viskozita se směrodatnými odchylkami - polymer O<sub>1</sub>**

Koncentrace [%]	Konstanta viskozimetru [mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> ]	∅ kinematické viskozity [mm <sup>2</sup> /s] n=3	Dynamická viskozita [mPa·s]
0,5	0,0985	11,43 ± 0,10	11,35 ± 0,10
0,25	0,00998	3,150 ± 0,189	3,129 ± 0,187
0,125	0,00998	1,557 ± 0	1,547 ± 0
0,0625	0,002995	1,028 ± 0,005	1,021 ± 0,005
0,03125	0,002995	0,8416 ± 0,0208	0,8360 ± 0,0206

**Tabulka 6: Dynamická viskozita a kinematická viskozita se směrodatnými odchylkami - polymer O<sub>2</sub>**

Koncentrace [%]	Konstanta viskozimetru [mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> ]	∅ kinematické viskozity [mm <sup>2</sup> /s] n=3	Dynamická viskozita [mPa·s]
0,5	0,0985	28,24 ± 0,49	28,05 ± 0,48
0,25	0,00998	5,053 ± 0,012	5,019 ± 0,011
0,125	0,00998	1,979 ± 0,006	1,966 ± 0,006
0,0625	0,002995	1,236 ± 0,002	1,228 ± 0,002
0,03125	0,002995	0,9524 ± 0,0060	0,9457 ± 0,0061

**Tabulka 7: Dynamická viskozita a kinematická viskozita se směrodatnými odchylkami - polymer O<sub>3</sub>**

Koncentrace [%]	Konstanta viskozimetru [mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> ]	∅ kinematické viskozity [mm <sup>2</sup> /s] n=3	Dynamická viskozita [mPa·s]
0,5	0,0985	74,79 ± 0,70	74,29 ± 0,69
0,25	0,00998	9,741 ± 0,017	9,675 ± 0,017
0,125	0,00998	2,705 ± 0	2,687 ± 0
0,0625	0,002995	1,485 ± 0,005	1,475 ± 0,005
0,03125	0,002995	1,046 ± 0,004	1,039 ± 0,003

**Tabulka 8: Dynamická viskozita a kinematická viskozita se směrodatnými odchylkami - polymer O<sub>4</sub>**

Koncentrace [%]	Konstanta viskozimetru [mm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> ]	∅ kinematické viskozity [mm <sup>2</sup> /s] n=3	Dynamická viskozita [mPa·s]
0,5	0,0985	57,20 ± 0,66	56,82 ± 0,65
0,25	0,00998	8,120 ± 0,067	8,066 ± 0,066
0,125	0,00998	2,498 ± 0,078	2,482 ± 0,077
0,0625	0,002995	1,411 ± 0,005	1,401 ± 0,005
0,03125	0,002995	1,033 ± 0,008	1,026 ± 0,008

### 5.3 Velikost částic

Dále uvádím přehled velikosti částic. Používány byly NČ o velikosti 20 nm, 60 nm a 100 nm. V **tabulce 9** je možné porovnat velikost částic získanou DLS měřením v rámci této práce a velikost částic deklarovanou výrobcem.

**Tabulka 9: Přehled velikosti používaných NČ**

Označení	Velikost částic deklarovaná výrobcem	Hydrodynamický průměr částic deklarovaný výrobcem	Hydrodynamický průměr částic naměřený DLS
20	21 nm ± 1,5 nm	---	22,47 ± 0,1484
60	59 nm ± 2,5 nm	58 - 65 nm	71,43 ± 0,1453
100	97 nm ± 3 nm	97 - 106 nm	110,67 ± 0,9504

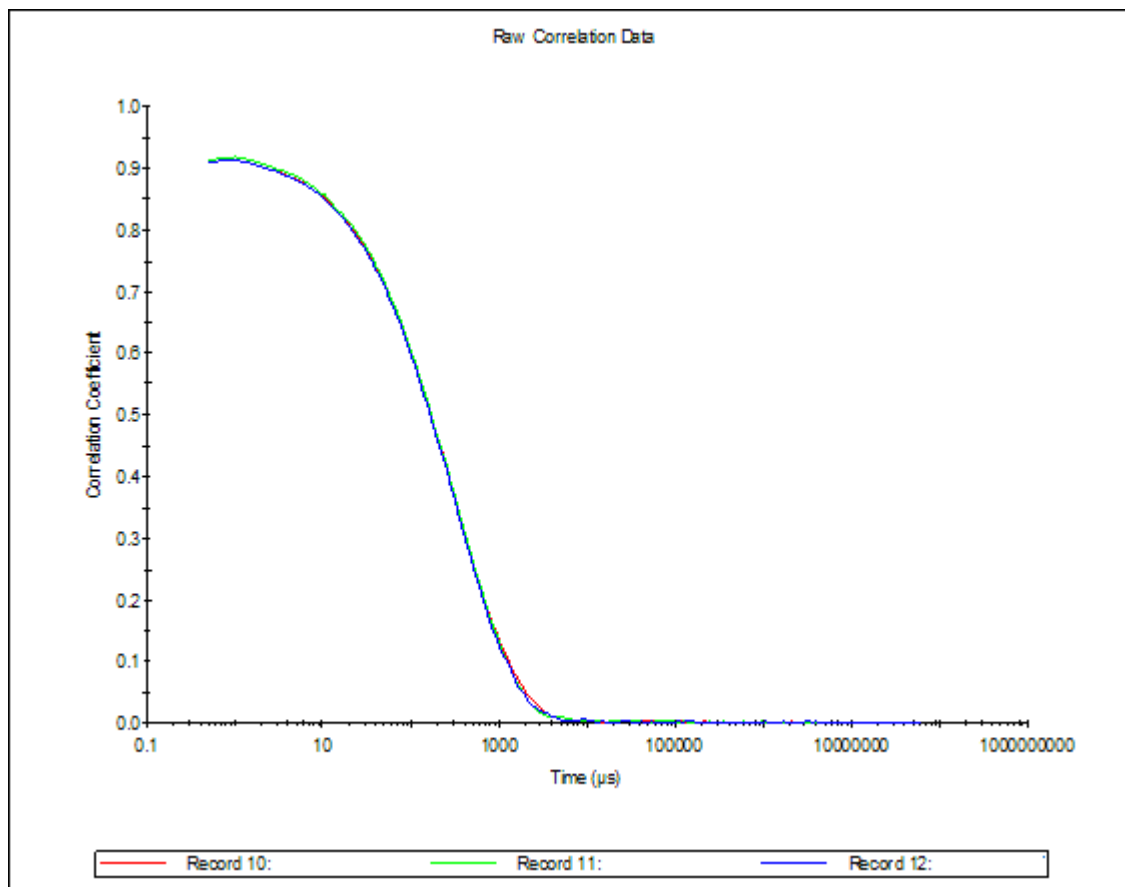
Stabilita suspenze polystyrenových nanosfér je zajištěna přidavkem surfaktantu a konzervační látky. Tyto přísady mohou způsobit změnu solvatačního obalu kolem jednotlivých částic.

Vzorky měřené DLS byly připraveny dispergací 20 µl suspenze NČ v 1g roztoku polymeru, byly tedy zředěny přibližně 50x. Příčinou nesouladu velikosti částic deklarovaných výrobcem a velikostí naměřenou DLS může být právě pokles koncentrace stabilizátorů a tím i možné zvětšení solvatačního obalu.

## 5.4 Korelogramy (DLS)

V **grafu 1** uveden ukázkový korelogram naměřený přístrojem Zetasizer Nano ZS.

**Graf. 1. Korelogram vzorku polymeru O<sub>1</sub> o koncentraci 0,25 % s NČ o velikosti 20 nm**

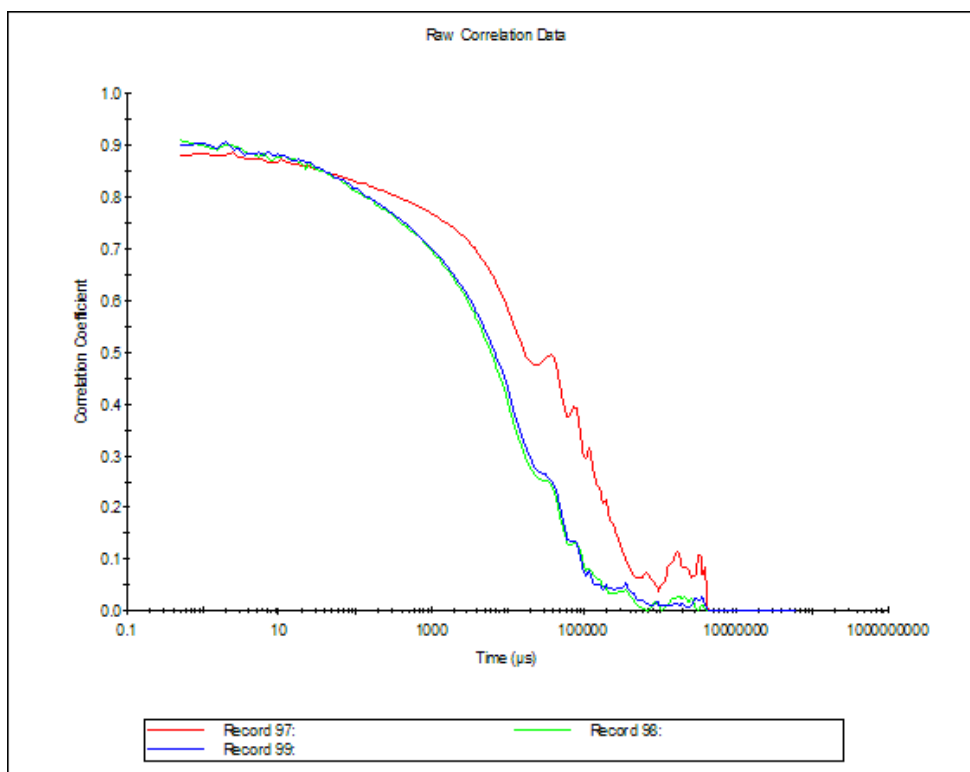


Z **grafu 1** je patrné, že korelogramy naměřené v po sobě jdoucích měřeních jsou si velmi podobné. Naměřené hodnoty se překrývají ve stejné linii. Korelační koeficienty pro nejkratší časové intervaly v levé části křivky se pohybují nad hodnotou 0,9.

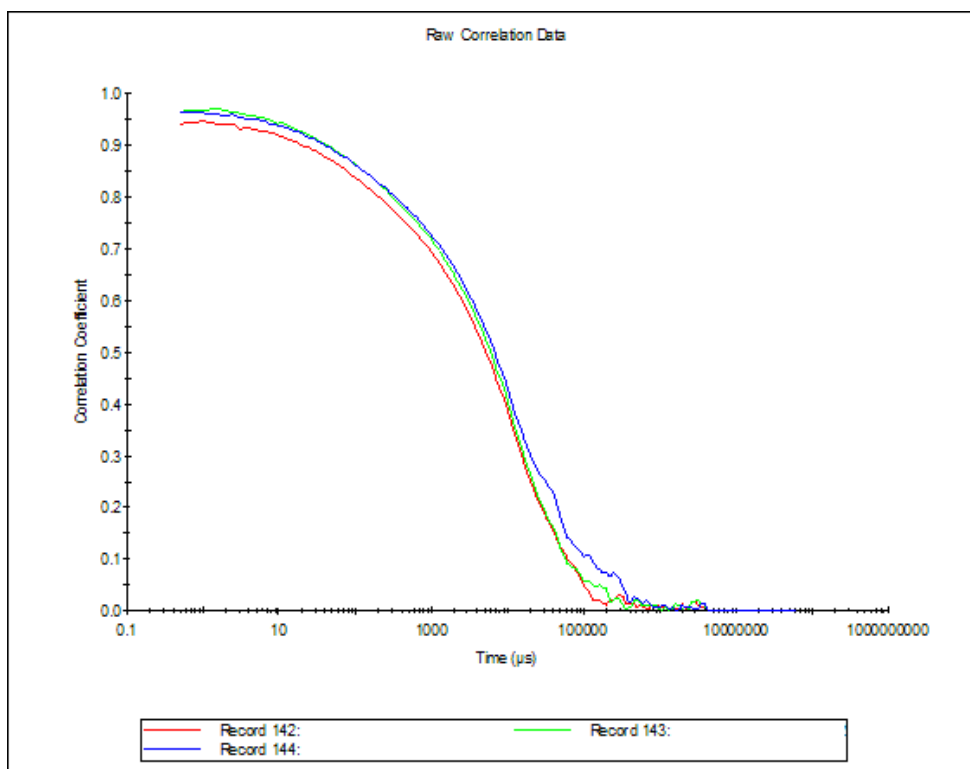
Naproti tomu v **grafu 2** je znázorněn vzorek, kde se v následujících měřeních jednotlivé korelogramy různí. Nejvíce se odchyluje první z naměřených průběhů (červená linka).

U tohoto vzorku bylo provedeno další měření s časovým odstupem jednoho týdne. Vzorek byl po tuto dobu uchováván v termostatu při 37°C. Znovu byl proměřen ve třech následujících intervalech (viz **Graf 3**).

**Graf. 2. Korelogram vzorku polymeru O<sub>4</sub> v koncentraci 0,5 % s NČ o velikosti 60 nm**



**Graf. 3. Korelogram vzorku polymeru O<sub>4</sub> v koncentraci 0,5 % s NČ o velikosti 60 nm - po týdnu**



**Graf 3:** V tomto případě se naměřené korelogramy téměř neliší. Dosažení lepších výsledků po týdnu temperace může být vysvětleno zlepšením dispergace NČ v disperzním prostředí polymeru, případně sedimentací agregátů.

Pro účely dalších výpočtů byly použity hodnoty získané opakovaným měřením. Prvně naměřené výsledky byly vyloučeny.

### 5.5 Relativní nanoviskozita

V **tabulkách 10 až 13** jsou uvedeny průměry a směrodatné odchylky vypočtené ze tří naměřených hodnot difúzních koeficientů u polymeru dané koncentrace a s částicemi definované velikosti.

Relativní nanoviskozita vyjadřuje, kolikrát pomaleji se pohybují částice v disperzním prostředí polymeru oproti vodě. Proto je zde pro srovnání uveden i difúzní koeficient částic v disperzním prostředí vody (koncentrace 0 %).

**Tabulka 10: Průměry a směrodatné odchylky difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] částic definované velikosti v koloidních roztocích polymeru O<sub>1</sub>**

	Ø difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] v polymeru		
Koncentrace [%]	20 nm ± $\sigma$	60 nm ± $\sigma$	100 nm ± $\sigma$
<b>0,5</b>	1,67 ± 0,13	0,18 ± 0,02	0,16 ± 0,02
<b>0,25</b>	2,69 ± 0,03	0,76 ± 0,06	0,67 ± 0,04
<b>0,125</b>	3,94 ± 0,06	1,60 ± 0,03	1,12 ± 0,04
<b>0,0625</b>	3,94 ± 0,05	2,05 ± 0,09	1,73 ± 0,02
<b>0,03125</b>	5,18 ± 0,01	1,99 ± 0,04	2,03 ± 0,04
<b>0</b>	29,47 ± 0,21	9,27 ± 0,02	5,98 ± 0,05

**Tabulka 11: Průměry a směrodatné odchylky difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] částic definované velikosti v koloidních roztocích polymeru  $\text{O}_2$**

	$\varnothing$ difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] v polymeru		
Koncentrace [%]	20 nm $\pm \sigma$	60 nm $\pm \sigma$	100 nm $\pm \sigma$
0,5	1,05 $\pm$ 0,22	0,19 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,00
0,25	2,49 $\pm$ 0,13	0,35 $\pm$ 0,01	0,48 $\pm$ 0,01
0,125	3,48 $\pm$ 0,22	1,40 $\pm$ 0,11	1,04 $\pm$ 0,01
0,0625	3,84 $\pm$ 0,07	2,00 $\pm$ 0,04	1,32 $\pm$ 0,02
0,03125	4,53 $\pm$ 0,04	1,65 $\pm$ 0,03	1,79 $\pm$ 0,03
0	29,47 $\pm$ 0,21	9,27 $\pm$ 0,02	5,98 $\pm$ 0,05

**Tabulka 12: Průměry a směrodatné odchylky difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] částic definované velikosti v koloidních roztocích polymeru  $\text{O}_3$**

	$\varnothing$ difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] v polymeru		
Koncentrace [%]	20 nm $\pm \sigma$	60 nm $\pm \sigma$	100 nm $\pm \sigma$
0,5	0,72 $\pm$ 0,06	0,12 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,00
0,25	1,30 $\pm$ 0,21	0,19 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,02
0,125	1,50 $\pm$ 0,38	0,68 $\pm$ 0,12	0,77 $\pm$ 0,10
0,0625	1,84 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,14	1,40 $\pm$ 0,05
0,03125	3,40 $\pm$ 0,06	1,47 $\pm$ 0,03	1,25 $\pm$ 0,20
0	29,47 $\pm$ 0,21	9,27 $\pm$ 0,02	5,98 $\pm$ 0,05

**Tabulka 13: Průměry a směrodatné odchylky difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] částic definované velikosti v koloidních roztocích polymeru  $\text{O}_4$**

	$\varnothing$ difúzních koeficientů [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] v polymeru		
Koncentrace [%]	20 nm $\pm \sigma$	60 nm $\pm \sigma$	100 nm $\pm \sigma$
0,5	0,66 $\pm$ 0,09	0,16 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,01
0,25	1,70 $\pm$ 0,04	0,31 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,04
0,125	3,10 $\pm$ 0,12	0,92 $\pm$ 0,08	0,89 $\pm$ 0,03
0,0625	3,04 $\pm$ 0,16	1,73 $\pm$ 0,03	1,50 $\pm$ 0,06
0,03125	3,71 $\pm$ 0,40	1,65 $\pm$ 0,12	1,75 $\pm$ 0,07
0	29,47 $\pm$ 0,21	9,27 $\pm$ 0,02	5,98 $\pm$ 0,05

## 5.6 Srovnání relativní makroviskozity a relativní nanoviskozity

Hodnoty relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$  a relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  pro danou koncentraci polymeru s částicemi definované velikosti jsou uvedeny v následujících tabulkách (14 až 17) a grafech (4 až 7).

*Pozn.* Níže uvedené hodnoty byly získány vždy ze tří měření.

**Tabulka 14: Relativní makroviskozita ( $\eta_{rel}$ ) a relativní nanoviskozita ( $\eta_{n-rel}$ ) se směrodatnou odchylkou ( $\sigma$ ) - polymer  $\text{O}_1$**

			$\eta_{n-rel}$					
			20 nm		60 nm		100 nm	
Koncentrace [%]	$\eta_{rel} (\varnothing)$	$\sigma$	$\varnothing$	$\sigma$	$\varnothing$	$\sigma$	$\varnothing$	$\sigma$
0,5	16,40	$\pm$ 0,14	17,68	$\pm$ 1,37	51,94	$\pm$ 5,97	37,03	$\pm$ 3,94
0,25	4,51	$\pm$ 0,27	10,97	$\pm$ 0,12	12,27	$\pm$ 1,00	8,93	$\pm$ 0,56
0,125	2,23	$\pm$ 0	7,49	$\pm$ 0,10	5,79	$\pm$ 0,10	5,36	$\pm$ 0,18
0,0625	1,48	$\pm$ 0,01	7,49	$\pm$ 0,10	4,53	$\pm$ 0,19	3,46	$\pm$ 0,03
0,03125	1,21	$\pm$ 0,03	5,69	$\pm$ 0,01	4,66	$\pm$ 0,08	2,95	$\pm$ 0,06

Tabulka 15: Relativní makroviskozita ( $\eta_{rel}$ ) a relativní nanoviskozita ( $\eta_{n-rel}$ ) se směrodatnou odchylkou ( $\sigma$ ) - polymer O<sub>2</sub>

			$\eta_{n-rel}$					
			20 nm		60 nm		100 nm	
Koncentrace [%]	$\eta_{rel} (\emptyset)$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$
0,5	40,53	± 0,69	29,04	± 6,86	48,68	± 6,25	66,43	± 2,36
0,25	7,25	± 0,02	11,84	± 0,62	26,36	± 0,93	12,52	± 0,38
0,125	2,84	± 0,01	8,49	± 0,54	6,65	± 0,50	5,75	± 0,06
0,0625	1,77	± 0	7,68	± 0,14	4,63	± 0,08	4,52	± 0,05
0,03125	1,37	± 0,01	6,50	± 0,05	5,62	± 0,12	3,35	± 0,06

Tabulka 16: Relativní makroviskozita ( $\eta_{rel}$ ) a relativní nanoviskozita ( $\eta_{n-rel}$ ) se směrodatnou odchylkou ( $\sigma$ ) - polymer O<sub>3</sub>

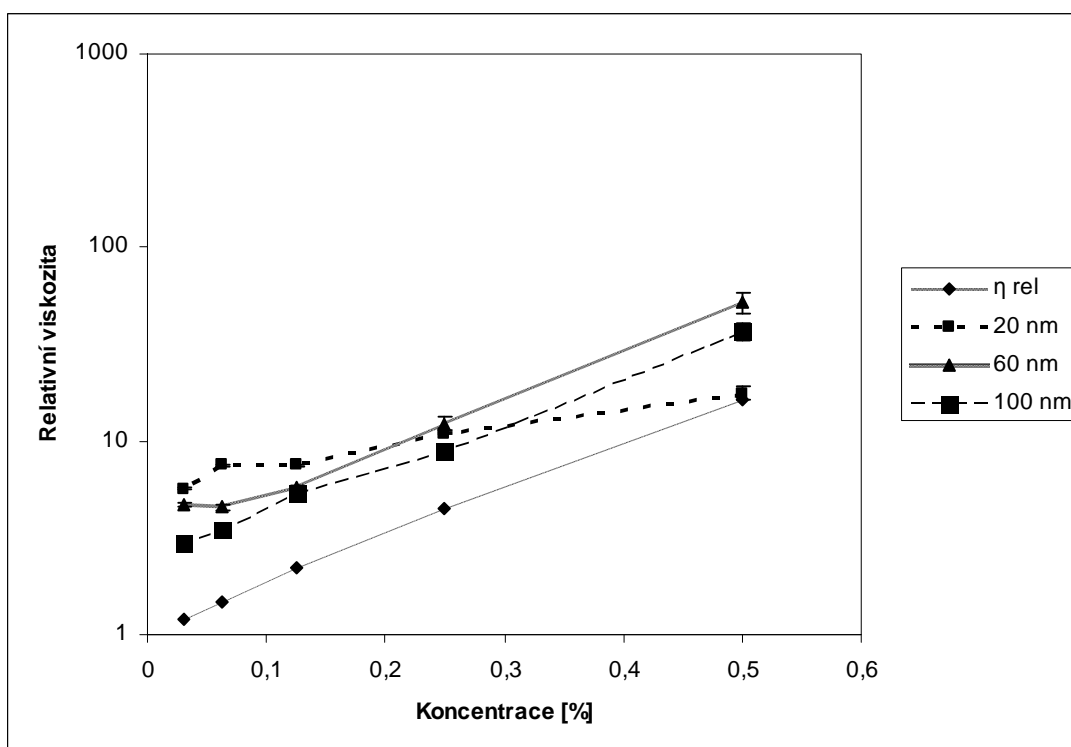
			$\eta_{n-rel}$					
			20 nm		60 nm		100nm	
Koncentrace [%]	$\eta_{rel} (\emptyset)$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$
0,5	107,37	± 1,00	41,08	± 3,16	80,30	± 8,75	105,07	± 4,95
0,25	13,98	± 0,02	23,12	± 4,12	50,60	± 6,64	29,27	± 2,59
0,125	3,88	± 0	20,50	± 4,75	13,96	± 2,69	7,90	± 1,01
0,0625	2,13	± 0,01	16,08	± 0,91	5,64	± 0,47	4,26	± 0,15
0,03125	1,50	± 0	8,68	± 0,14	6,29	± 0,14	4,86	± 0,87



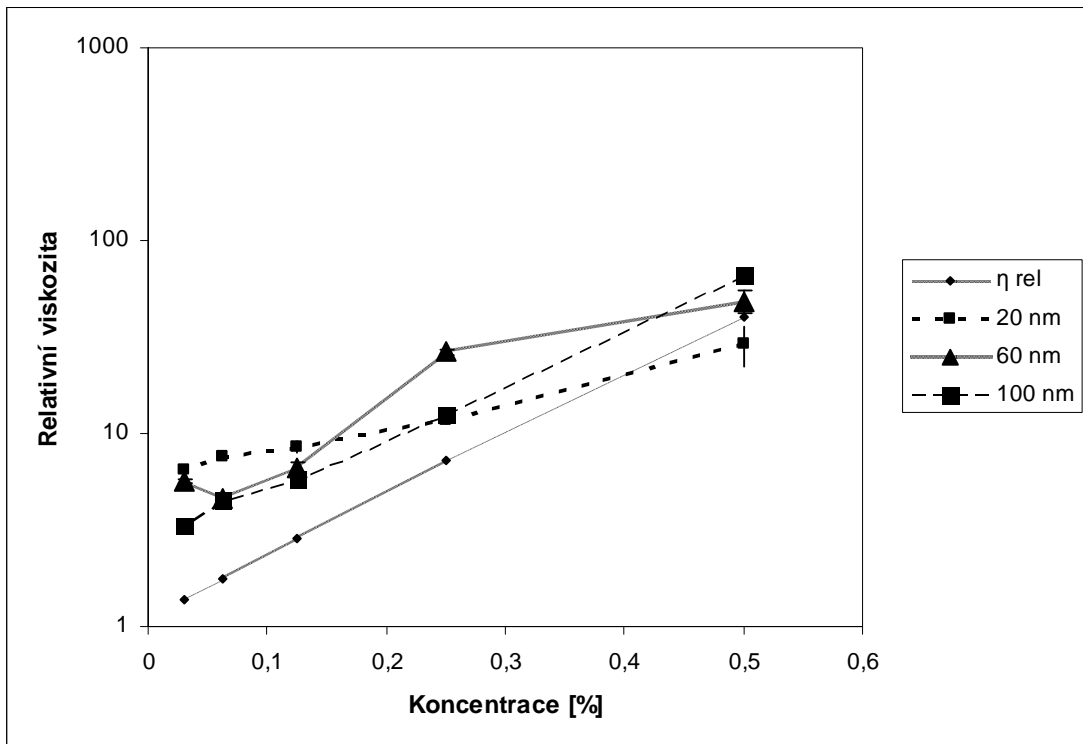
Tabulka 17: Relativní makroviskozita ( $\eta_{rel}$ ) a relativní nanoviskozita ( $\eta_{n-rel}$ ) se směrodatnou odchylkou ( $\sigma$ ) – polymer O<sub>4</sub>

Koncentrace [%]	$\eta_{n-rel}$							
	$\eta_{rel} (\emptyset)$	$\sigma$	20 nm		60 nm		100 nm	
			$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$	$\emptyset$	$\sigma$
0,5	82,10	± 0,94	45,09	± 6,18	56,72	± 4,12	84,49	± 8,99
0,25	11,66	± 0,10	17,34	± 0,41	30,38	± 1,49	17,45	± 2,07
0,125	3,59	± 0,11	9,52	± 0,36	10,14	± 0,96	6,76	± 0,25
0,0625	2,02	± 0,01	9,71	± 0,51	5,36	± 0,11	3,98	± 0,16
0,03125	1,48	± 0,01	8,02	± 0,91	5,65	± 0,43	3,43	± 0,13

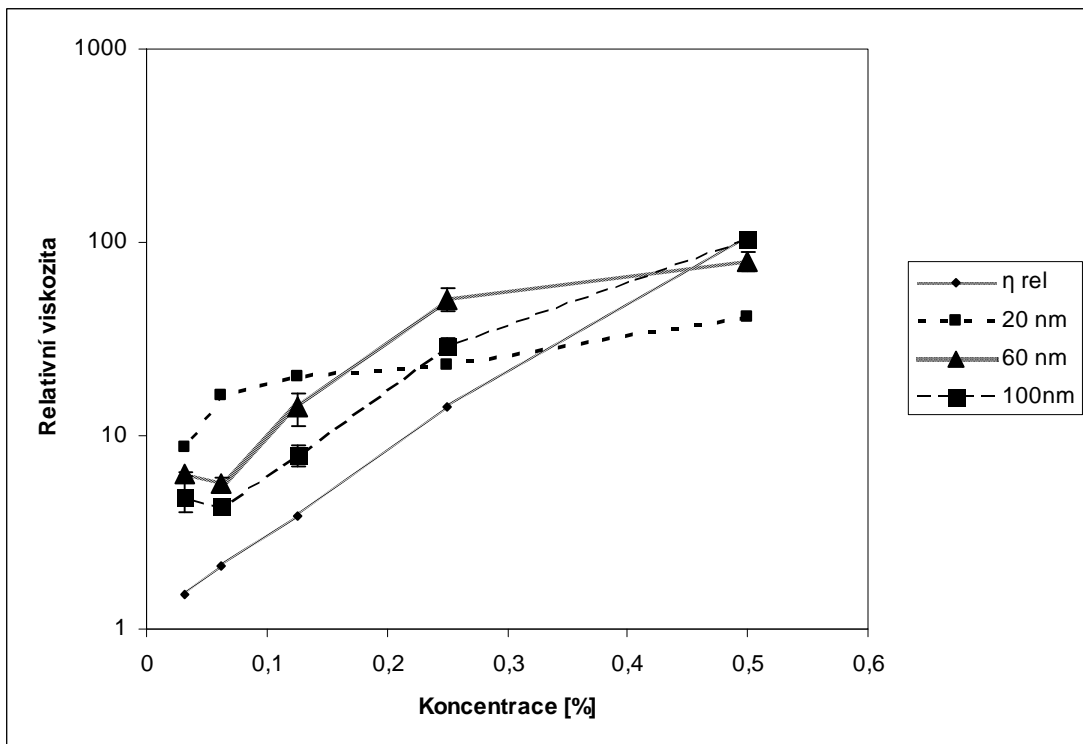
Graf 4: Závislost relativní viskozity na koncentraci polymeru O<sub>1</sub>



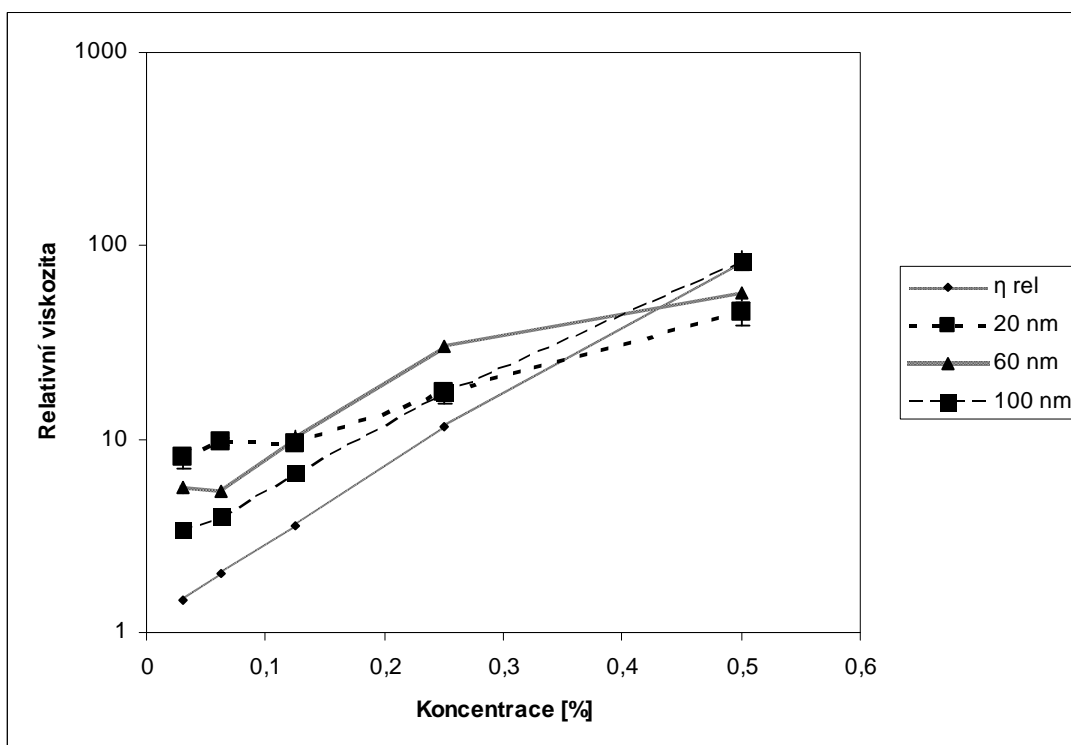
Graf 5: Závislost relativní viskozity na koncentraci polymeru O<sub>2</sub>



Graf 6: Závislost relativní viskozity na koncentraci polymeru O<sub>3</sub>



**Graf 7: Závislost relativní viskozity na koncentraci polymeru O<sub>4</sub>**



*Pozn.* Pro lepší znázornění byly jednotlivé grafy vyhotoveny v semilogaritmickém měřítku

Z výše uvedených grafů je patrné, že relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  se mění v závislosti na koncentraci polymeru a velikosti použitých NČ. Křivka relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$  narůstá plynule.

Od nejnižší koncentrace 0,03125 % po koncentraci 0,25 % leží ve všech případech křivka relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  nad relativní makroviskozitou  $\eta_{rel}$ . V tomto rozsahu koncentrací je pohyb NČ zpomalen více, než by odpovídalo makroviskozitě disperzní soustavy. U polymeru O<sub>1</sub> toto platí i u koncentrace 0,5 %.

Od koncentrace 0,25 % až do 0,5 % dochází k mírnému zlomu, kdy křivka nenarůstá tak rapidně jako u nižších koncentrací. U polymeru O<sub>2</sub> v koncentraci 0,5% převyšují relativní makroviskozitu  $\eta_{rel}$  částice s velikostí 60 nm a 100 nm, výjimkou jsou pouze 20nm částice, jejichž relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  v této oblasti klesá až pod úroveň relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$ .

U polymeru O<sub>3</sub> v koncentraci 0,5% relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  klesá pod úroveň relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$ , ale pouze u částic s velikostí 20 a 60 nm. U částic s velikostí 100 nm se relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  v této koncentraci sbíhá téměř ve stejném bodě s relativní makroviskozitou  $\eta_{rel}$ . U polymeru O<sub>4</sub> platí totéž, co u polymeru O<sub>3</sub> s drobným rozdílem, že průměrná hodnota relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  u 100nm NČ vychází mírně vyšší než relativní makroviskozita  $\eta_{rel}$ . Rozdíl ale patrně nebude statisticky významný.

U vzorků s koncentrací 0,5% klesá relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  s velikostí částic v pořadí 100 nm, 60 nm, 20 nm. Výjimkou je polymer O<sub>1</sub>, kde klesá v pořadí 60 nm, 100 nm, 20 nm. U polymerů O<sub>1</sub> a O<sub>4</sub> s koncentrací 0,25% je pokles v pořadí 60 nm, 20 nm, 100 nm. Výjimkou je polymer O<sub>3</sub>, kde relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  100nm částic nepatrně převyšuje 20nm částice, tedy relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  klesá s pořadím částic 60 nm, 100 nm, 20 nm. U polymeru O<sub>2</sub> v této koncentraci je relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  60nm částic vyšší, než u částic s velikostí 100 nm a 20 nm, jejichž relativní nanoviskozita je téměř ve stejné úrovni. Při koncentraci 0,125% je pokles ve směru 20 nm, 60 nm a 100 nm. Výjimkou je polymer O<sub>4</sub>, kde klesá relativní nanoviskozita s velikostí částic ve směru 60 nm, 20 nm a 100 nm. U nejnižších koncentrací 0,0625% a 0,03125% je viditelný pokles ve směru 20 nm, 60 nm a 100 nm.

Relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  se oproti relativní makroviskozitě  $\eta_{rel}$  mění nepravidelně s disperzním prostředím a velikostí použitých NČ. Naproti tomu relativní makroviskozita  $\eta_{rel}$  jednotlivých polymerů v semilogaritmickém měřítku narůstá se zvyšující se koncentrací téměř lineárně. Nejsou patrné nepravidelnosti ani žádné větší zlomy.

## 6 ZÁVĚR

1. Hodnoty hustoty koloidních roztoků polymerů, získané pyknometricky, byly pro účely dalších výpočtů nahrazeny tabulkovou hodnotou hustoty vody. Důvodem byly možné nepřesnosti způsobené vlastním měřením.
2. Pořadí polymerů podle viskozit deklarovaných výrobcí odpovídá pořadí viskozit naměřených kapilární viskozimetrií. Jako nejméně viskózní byl deklarován polymer O<sub>1</sub>, nejvíce viskózní polymer O<sub>3</sub>. Polymer O<sub>3</sub> a polymer O<sub>4</sub>, lišící se výrobcem, mají deklarován stejný viskozitní stupeň, ale vykazují rozdílnou viskozitu.
3. Pro pohyb částic v disperzním prostředí se zdá být nanoviskozita významnější než makroviskozita. NČ vykazují v koloidních roztocích polymerů většinou pomalejší pohyb, než odpovídá relativní makroviskozitě  $\eta_{rel}$ . Křivky relativní nanoviskozity  $\eta_{n-rel}$  jsou daleko rozmanitější než křivky relativní makroviskozity  $\eta_{rel}$ . Relativní nanoviskozita  $\eta_{n-rel}$  se mění různě s použitým disperzním prostředím a velikostí částic, kdežto relativní makroviskozita  $\eta_{rel}$  se zvyšující se koncentrací polymerů, v semilogaritmickém měřítku roste téměř lineárně.

## 7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>AFM</b>	mikroskopie atomárních sil
<b>DLS</b>	dynamický rozptyl světla (Dynamic light scattering)
<b>DWS</b>	difúzní vlnová spektroskopie (Diffusing wave spectroscopy)
<b>EP</b>	Evropský lékopis
<b>HPMC</b>	hydroxypropylmethylceluloza
<b>LČ</b>	léčivo
<b>MR</b>	mikroreologie
<b>NČ</b>	nanočástice
<b>PLA</b>	kyselina polymléčná
<b>PGA</b>	kyselina polyglykolová
<b>PLGA</b>	kopolymer kyseliny mléčné a glykolové
<b><math>\eta_{rel}</math></b>	relativní makroviskozita
<b><math>\eta_{n-rel}</math></b>	relativní nanoviskozita
<b><math>\sigma</math></b>	směrodatná odchylka
<b><math>\emptyset</math></b>	průměr
<b>V/O</b>	emulze typu voda v oleji
<b>O/V</b>	emulze typu olej ve vodě
<b>V/O/V</b>	dvojitá emulze typu voda – olej – voda
<b>O/V/O</b>	dvojitá emulze typu olej – voda – olej

## 8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] LETCHFORD, K., BURT, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. [online]. 2007, Vol. 65, Iss. 3, s. 259–269.
- [2] NOWACK, B.; BUCHELI, T.D. Occurrence, behavior and effects of nanoparticles in the environment. *Environmental Pollution*. [online]. 2007, Vol. 150, Iss. 1, s. 5-22. DOI:10.1016/j.envpol.2007.06.006
- [3] LUCENA, R., et al. Potential of nanoparticles in sample preparation. *Journal of Chromatography A*. [online]. 2011, Vol. 1218, Iss. 4, s. 620-637. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.10.069
- [4] VALCÁRCEL, M.; SIMONET, B.M.; CÁRDENAS, S. Analytical nanoscience and nanotechnology today and tomorrow. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. [online]. 2008, Vol. 391, Iss. 5, s. 1881-1887. DOI: 10.1007/s00216-008-2130-9
- [5] XU, Z.P., et al. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chemical Engineering Science*. [online]. 2006, Vol. 61, Iss. 3, s. 1027-1040. DOI:10.1016/j.ces.2005.06.019
- [6] HANS, M.L.; LOWMAN, A.M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. [online]. 2002, Vol. 6, Iss. 4, s. 319-327.
- [7] MOHANRAJ, V.J.; CHEN, Y. Nanoparticles – A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. [online]. 2006, Vol. 5, Iss. 1, s. 561-573.
- [8] MORA-HUERTAS, C.E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. [online]. 2010, Vol. 385, Iss. 1-2, s. 113-142. DOI:10.1016/j.ijpharm.2009.10.018

- [9] KOMÁREK, P.; RABIŠKOVÁ, M. et al. *Technologie léků*. 3. Praha: Galén, 2006. 399 s., s. 9, 68, 184, 186, 217. ISBN 80-7262-423-7
- [10] PATNI, S.; BHATIA, A.L. Nanotechnology: A Double Edged Sword. *Asian Journal of experimental sciences*. [online]. 2008, Vol. 22, Iss. 2, s. 153-166.
- [11] TORCHILIN, V.P. *Nanoparticulates as drug carriers*. [online]. London: Imperial College Press, 2006. 724 s., [cit. 2011-04-15]. Dostupné z: <http://books.google.com>. ISBN: 1-86094-630-5
- [12] BREEDVELD, V.; PINE, D.J. Microrheology as a tool for high-throughput screening . *Journal of Materials Science*. [online]. 2003, Vol. 38, Iss. 22, s. 4461-4470. DOI: 10.1023/A:1027321232318
- [13] CHINGUNPITUK, J. Nanosuspension Technology for Drug Delivery. *Walailak J Sci & Tech*. [online]. 2007, Vol. 4, Iss. 2, s. 139-153.
- [14] RAVICHANDRAN, R. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems . *Nanobiotechnology*. [online]. 2009, Vol. 5, Iss. 1-4, s. 17-33. DOI: 10.1007/s12030-009-9028-2
- [15] DICKINSON, E. Food colloids research: Historical perspective and outlook. *Advances in Colloid and Interface Science*. [online]. 2010, Article in press. [2011-04-28]. DOI: 10.1016/j.cis.2010.05.007.
- [16] OPPONG, F.K.; BRUYN, J.R. Microrheology and dynamics of an associative polymer. *The European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*. [online]. 2010, Vol. 31, Iss. 1, s. 25-35. DOI: 10.1140/epje/i2010-10545-y
- [17] MUKHOPADHYAY, A.; GRANICK, S. Micro-and nanorheology. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. [online]. 2001, Vol. 6, Iss. 5-6, s. 423-429.



- [18] RAGHU, A.; ANANTHAMURTHY, S. Nanorheology of regenerated silk fibroin solution. *Bulletin of Materials Science*. [online]. 2008, Vol. 31, Iss. 3, s. 359-365. DOI: 10.1007/s12034-008-0056-7
- [19] MACKINTOSHA, F.C.; SCHMIDT, C.F. Microrheology. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. [online]. 1999, Vol. 4, Iss. 4, s. 300-307.
- [20] KANG, H.; AHN K.H.; LEE, S.J. Rheological properties of dilute polymer solutions determined by particle tracking microrheology and bulk rheometry. *Korea-Australia Rheology Journal*. [online]. 2010, Vol. 22, Iss. 1, s. 11-19.
- [21] SIMON, A.; DURRIEU, M.CH. Strategies and results of atomic force microscopy in the study of cellular adhesion. *Micron*. [online]. 2006, Vol. 37, Iss. 1, s. 1-13. DOI: 10.1016/j.micron.2005.06.006
- [22] WRIGHT, G.D., et al. Optical tweezer micromanipulation of filamentous fungi. *Fungal Genetics and Biology*. [online]. 2007, Vol. 44, Iss. 1, s. 1-13. DOI:10.1016/j.fgb.2006.07.002
- [23] FÄLLMAN, E., et al. Optical tweezers based force measurement system for quantitating binding interactions: system design and application for the study of bacterial adhesion. *Biosensors and Bioelectronics*. [online]. 2004, Vol. 19, Iss. 11, s. 1429-1437. DOI: 10.1016/j.bios.2003.12.029
- [24] GOSSE, CH.; CROQUETTE, V. Magnetic Tweezers: Micromanipulation and Force Measurement at the Molecular Level. *Biophysical Journal*. [online]. 2002, Vol. 82, Iss. 6, s. 3314-3329.
- [25] CICUTA, P.; DONALD, A.M. Microrheology: a review of the method and applications. *The Royal Society of Chemistry 2007*. [online]. 2007, Iss. 3, s. 1449–1455. DOI: 10.1039/b706004c.
- [26] WILLIAMS, M.A.K., et al. Microrheological studies offer insights into polysaccharide gels. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. [online]. 2008, Vol. 149, Iss. 1-3, s. 63-70. DOI: 10.1016/j.jnnfm.2007.05.006

- [27] HORNE, D.S.; DAVIDSON, C.M. Application of diffusing-wave spectroscopy to particle sizing in concentrated dispersions. *Colloids and Surfaces A: Physico-chemical and Engineering Aspects*. [online]. 1993, Vol. 77, Iss. 1, s. 1-8.
- [28] [Www.malvern.com](http://www.malvern.com): [online]. 2007 [cit. 2011-01-09]. Dynamic Light Scattering: An Introduction in 30 Minutes. Dostupné z: <http://www.malvern.com/common/downloads/campaign/MRK656-01.pdf>
- [29] [Www.malvern.com](http://www.malvern.com): [online]. 2011 [cit. 2011-01-09]. Dynamic Light Scattering (DLS). Dostupné z: [http://www.malvern.com/LabEng/technology/dynamic\\_light\\_scattering/dynamic\\_light\\_scattering.htm](http://www.malvern.com/LabEng/technology/dynamic_light_scattering/dynamic_light_scattering.htm)
- [30] SCHEFFOLD, F., et al. New trends in optical microrheology of complex fluids and gels . *Progress in Colloid and Polymer Science*. [online]. 2004, Vol. 123, s. 141-146. DOI: 10.1007/978-3-540-36462-7\_32
- [31] [Www.malvern.com](http://www.malvern.com): [online]. 2011 [cit. 2011-01-09]. Laser Diffraction Particle Sizing. Dostupné z: [http://www.malvern.com/LabEng/technology/laser\\_diffraction/particle\\_sizing.htm](http://www.malvern.com/LabEng/technology/laser_diffraction/particle_sizing.htm)
- [32] Ministerstvo zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Praha: Grada, 2009. 3968 s., s. 86, 87, 370. ISBN 978-80-247-2994-7
- [33] SARTOR, M. Dynamic light scattering to determine the radius of small beads in Brownian motion in a solution. University of Kalifornia, San Diego, CA, [online]. 2003. [cit. 2011-02-07]. Dostupné z: [http://physics.ucsd.edu/neurophysics/courses/physics\\_173\\_273/dynamic\\_light\\_scattering\\_03.pdf](http://physics.ucsd.edu/neurophysics/courses/physics_173_273/dynamic_light_scattering_03.pdf)
- [34] CORREDIG, M.; ALEXANDER, M. Food emulsions studied by DWS: recent advances. *Trends in Food Science & Technology*. [online]. 2008, Vol. 19, Iss. 2, s. 67-75. DOI: 10.1016/j.tifs.2007.07.014

- [35] ROWE, R.C., et al. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 2006. 918 s., s. 346, 347, 348. ISBN: 0-85369-618-7.
- [36] [www.thermexcel.com](http://www.thermexcel.com): [online]. 2003 [cit. 2011-05-02]. Physical characteristics of water (at the atmospheric pressure). Dostupné z: [http://www.thermexcel.com/english/tables/eau\\_atm.htm](http://www.thermexcel.com/english/tables/eau_atm.htm)
- [37] SMIDT, J.H.; CROMMELIN, D.J.A. Viscosity measurement in aqueous polymer solutions by dynamic light scattering. *International Journal of Pharmaceutics*. 1991, Vol. 77, s. 261-264.