

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

**OLIGOESTERY VĚTVENÉ DIPENTAERYTHRITOLEM
A PLASTIFIKOVANÉ ETHYLPYRUVÁTEM JAKO
NOSIČE LÉČIV**

Rigorózní práce

Mgr. Kateřina Doležalová

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. 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“.

Děkuji PharmDr. Evě Šnejdové Ph.D za odborné vedení při vypracování rigorózní práce.

1. Obsah

1.	Obsah	3
2.	Abstrakt.....	4
3.	Abstract.....	5
4.	Zadání práce.....	6
5.	Úvod.....	7
6.	Seznam zkratk	8
7.	Teoretická část	9
7.1.	Přehled polymerů využívaných ve farmacii a medicíně.....	9
7.1.1.	Polyestery.....	10
7.1.2.	Polyanhydridy	11
7.1.3.	Polyhydroxyalkanoáty	12
7.1.4.	Polyiminokarbonáty	12
7.1.5.	Polyfosfoazeny.....	13
7.1.6.	Polyfosfoestery	14
7.1.7.	Polykyanoakryláty	14
7.1.8.	Polymery připravené z alkandikarboxylových kyselin.....	15
7.2.	Kyselina polymléčná.....	15
7.2.1.	Degradace a hydrolyza.....	17
7.2.2.	Úpravy vlastností PLA.....	19
7.2.3.	Využití PLA v biomedicínkové aplikaci.....	22
7.3.	Plastifikátory	23
7.3.1.	Třídění plastifikátorů	23
7.3.2.	Teorie plastifikace.....	24
7.3.3.	Plastifikátory pro biologicky rozložitelné polymery.	27
8.	Experimentální část.....	32
8.1.	Použité suroviny	32
8.2.	Použité přístroje	32
8.3.	Plastifikace oligoesterů	33
8.4.	Příprava matric s léčivem	33
8.5.	Příprava disolučního media	33
8.6.	Kalibrační přímka acikloviru a flukonazolu	34
8.7.	Disoluční test	35
8.8.	Měření adheze.....	36
8.9.	Měření reologických charakteristik	37
9.	Výsledky	39
10.	Diskuse.....	50
10.1.	Liberace léčiv z plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem.....	50
10.2.	Viskozita plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem.....	55
10.3.	Adhezivita plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem ..	56
11.	Závěry	60
	Seznam literatury	61

2. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Kandidát: Mgr. Kateřina Doležalová

Konzultant: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D

Název rigorózní práce: Oligoestery větvené dipentaerythritolem a plastifikované ethylpyruvátém jako nosiče léčiv

Tato práce se zabývá studiem liberace acikloviru a flukonazolu z oligoesterů kyseliny mléčné a glykolové, větvených dipentaerythritolem, jejich adhezivními a reologickými charakteristikami. Teoretická část studuje polyestery využívané ve farmacii a medicíně, kyselinu polymléčnou a plastifikátory používané v biomedicíně aplikaci. Byla měřena dynamická viskozita plastifikovaných oligoesterů na Brookfieldově digitálním viskozimetru modelu DV-E. Adhezivní vlastnosti nosičů byly měřeny na materiálovém testovacím stroji Zwick/Roel T1-FR050TH.A1, měřenou veličinou byla maximální síla nutná k odtržení vzorku od substrátu. Adhezivita oligoesterů plastifikovaných ethylpyruvátém se pohybovala v rozmezí 59,17–84,94 mN/mm². Liberace léčiv probíhala při teplotě 37 °C do fosfát-citrátového pufru, obsah uvolněného léčiva byl hodnocen spektrofotometricky. Rychlost uvolňování acikloviru z větvených oligoesterů se s molární hmotností snižuje. Nejvhodnější pro prodloužené uvolňování léčiv byl nosič větvený dipentaerythritolem v koncentraci 3 %. Z tohoto nosiče se uvolnilo za 17 dní 80 % acikloviru a rovněž liberace flukonazolu z něj byla nejrovnoměrnější. Tyto větvené plastifikované oligoestery jsou newtonské soustavy s dynamickou viskozitou od 3 Pa.s do 25 Pa.s v závislosti na molární hmotnosti a stupni větvení oligoesteru

Klíčová slova: bioadheze, liberace flukonazolu, liberace acikloviru, větvené polyestery, plastifikace

3. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical technology

Candidate: Mgr. Kateřina Doležalová

Consultant: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Title of Thesis: Release, adhesive and rheological properties of branched oligoesters plasticized with dipentaerythritol

The aim of this rigorous thesis was the study of acyclovir and fluconazole release from oligoesters of lactic and glycolic acids, branched usig dipentaerythritol, and their adhesive and rheological characteristics. The theoretical part describes polyesters used in pharmacy and medicine, polylactic acid and plasticizers used in biomedical application. Dynamic viscozity were measured by Brookfield digital viscometer model DV-E. Adhezive properties were measured using material testing machine Zwick/Roel T1-FR050TH.A1K. The maximum force, required to detach the polymer carrier from substrate, was measured for studying this material. Adhezivity of oligoesters plasticized with etylpyruvate was 59,17–84,94 mN/mm². Liberation was tested at 37°C to the phosphate-citrate medium, concentration of drug in medium was measured by spectrophotometer. There was a decrease of drug liberation from branched oligoesters with increased molar weight. Carrier branched by dipenthaerythritol in concentration of 3 % shown the most sufficient properties to prolonged drug release. 80 % of acyclovir was released from this carrier during 17days. Also the dissolution of fluconazol has uniform level. This branched plasticized oligoesters are Newtonian systems with dynamic viscosity ranged from 3 Pa.s to 25 Pa.s in relation with molar weight and branching.

Keywords: bioadhesion, fluconazole release, acyclovir release, branched polyesters, plastification

4. Zadání práce

Rigorózní práce byla zaměřena na hodnocení disolučních, adhezivních a reologických charakteristik plastifikovaných oligoesterů obsahujících aciklovir (ACV) a flukonazol (FLU). Oligoestery kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové, větvené dipentaerythritolem (D) v množství 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % a 8 % v reakční směsi byly plastifikovány 20 % ethylpyruvátu (EP).

Zadání práce lze rozdělit do těchto dílčích úkolů:

1. Měření reologických charakteristik plastifikovaných oligoesterů na Brookfieldově digitální viskozimetru Brookfield model DV-E za použití adaptéru pro malé množství vzorku.
2. Měření adhezivních vlastností plastifikovaných oligoesterů na materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell.
3. Inkorporace léčiv do plastifikovaných oligoesterů v množství 4 %.
4. Studium liberace ACV, FLU do fosfát-citrátového pufru pH 7,0 ve statickém disolučním testu při 37° C.
5. Stanovení množství uvolněného ACV, FLU měřením absorbance proti pufru při 256 nm (ACV) a 261 nm (FLU).
6. Vyhodnocení výsledků měření viskozity, adhezivity a průběhu liberace léčiv ve formě tabulek a grafů. Statistické vyhodnocení pomocí programu Excel.
7. Vyhotovení spisu rigorózní práce.

5. Úvod

Na biomateriály je soustředěna pozornost již řadu let. V biomedicíncké aplikaci nachází uplatnění, polymery přírodní i synteticky připravené. Díky lability esterové vazby mají důležitou roli biodegradabilní oligoestery a polyestery. Vlastnosti polymerů, včetně polyesterů lze upravovat mnoha metodami, jako je kopolymerizace, mísení s jinými látkami, či úpravy povrchu. Pro zlepšení pružnosti a zpracovatelnosti polymerů se používají plastifikátory. Plastifikátory upravují viskozitu, teplotu skelného přechodu, tvrdost, křehkost. Pro plastifikaci degradabilních polymerů používaných in vivo je třeba zajistit biokompatibilitu. Tu splňují estery kyseliny citronové, polyoly a jejich estery a další. Ve farmacii a medicíně se polymery používají jako biodegradabilní nosiče léčiv, součásti systémů řízeného uvolňování léčiv, součásti mikročástic, tkáňové lešení, nebo různé chirurgické implantáty atd.

Práce tématicky navazuje na předchozí kvalifikační práce, realizované na Katedře farmaceutické technologie Faf UK.^{1, 2, 3}

6. Seznam zkratek

0,5D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 0,5 % dipentaerythritolu
1D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 1 % dipentaerythritolu
2D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 2 % dipentaerythritolu
3D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 3 % dipentaerythritolu
5D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 5 % dipentaerythritolu
8D	oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 8 % dipentaerythritolu
ACV	aciklovir
EP	ethypyruvát
F_{\max}	adhezivní síla
F/S	adhezivní síla vztažená ke kontaktní ploše
FLU	flukonazol
$S_{F_{\max}}$	směrodatná odchylka měření F_{\max}
$S_{F/S}$	směrodatná odchylka síly vztažené na plochu adheze
S	kontaktní plocha adheze
\bar{F}_{\max}	aritmetický průměr F_{\max}
PLA	kyselina polymléčná
PLLA	poly(L-laktid)
PHA	polyhydroxyalkanoáty
PACA	polykyanoakryláty
PHB	polyhydroxybutyrát
PCL	polykaprolakton
TPS	termoplastický škrob
T_g	teplota skelného přechodu
T_m	teplota tání
TEC	triethylcitrát

7. Teoretická část

7.1. Přehled polymerů využívaných ve farmacii a medicíně

Ve farmacii a medicíně jsou polymery využívány zejména jako nosiče léčiv a různé implantáty. Nové oblasti využití, jako je tkáňové inženýrství, genová terapie, regenerativní medicína, novější systémy uvolňování léčiv a nanotechnologie však vedou k hledání dalších materiálů použitelných v této aplikaci. Nové materiály jsou hledány v prozkoumaných oblastech chemie, ale jsou vytvářeny i zcela inovativní. Také se využívají již známé látky, nebo se různým způsobem upravují. Nehledají se jen nové materiály, ale i nová technologická zpracování, např. nanosféry, vlákna, stáčená vlákna, tkaniny, filmy, houby a injektabilní částice.

Hlavní kritéria pro použití polymeru jako biomateriálu jsou vhodné mechanické vlastnosti, doba degradace a další požadavky vyplývající z daného použití. Ideální polymer používaný jako biomateriál by měl mít tyto vlastnosti:

- nezpůsobovat zánět ani toxickou reakci
- snadná metabolizovatelnost produktů rozkladu, žádné zbytky se nesmí hromadit v organismu
- snadná zpracovatelnost do formy použití
- přijatelná trvanlivost
- snadná sterilizovatelnost⁴

Biomateriály pochází z přírodních zdrojů, nebo jsou vytvořeny synteticky. Mezi přírodní biomateriály patří: proteiny, polyaminokyseliny, kolagen, elastin, albumin, fibrin, polysacharidy jsou chitosan a chitin.⁵

Ve farmacii a medicíně se používají tyto skupiny syntetických biomateriálů:

- Polyestery, zejména poly(α -hydroxyestery), polylaktidy, polyglykolidy, polykaprolaktony atd.
- Polyanhydridy
- Polyhydroxyalkanoaty, které mají využití jako absorbovatelné stehy a vlákna
- Polyiminokarbonáty, které zahrnují nově syntetizované pseudo-polyaminokyseliny

- Fosfor obsahující biodegradabilní polymery- polyfosfoestery a polyfosfazeny
- Polykyanoakryláty mohou být použity jako adheziva na kůži, či chirurgická lepidla
- Polymery připravené z alkandikarboxylových kyselin, které se používají samotně, nebo jako kopolymery ⁶

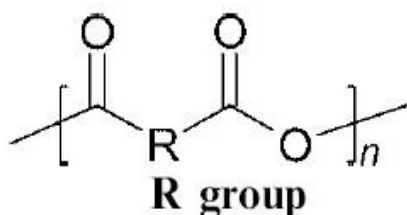
7.1.1. Polyestery

Polyestery zahrnují biologicky rozložitelné estery jako je kyselina polymlečná (PLA), polykaprolaktonová, polyglykolová, poly(3-hydroxybutyrát) a další. První poly(α -hydroxy estery) byly syntetizovány již v první polovině 20. století. Od jejich výroby se upustilo, protože se rychle rozkládaly. Díky této zdánlivé nevýhodě se však od roku 1960, kdy bylo schváleno použití prvního polyesteru, využívají v biomedicíně aplikaci. Dnes je jich pro biomedicíně použití schválena řada, avšak každý z těchto esterů má určité nedostatky, které omezují jeho využití. Alifatické polyestery jsou používány, jako tkáňové fixace (kostní šrouby, dlahy), jako součást systémů řízeného uvolňování léčiv, ošetření ran (umělá kůže), uzavírání ran (šicí materiály). Předpokládá se, že v současnosti využívané kovové kostní šrouby a dlahy budou plně nahrazeny poly(D,-L-laktid-co-glykolidovými). Jejich výraznou výhodou oproti kovu je odstranění nutnosti reoperace, protože není třeba je z těla vyoperovat. Odstraní se nejen stres reoperace, ale i riziko opětovné zlomeniny v důsledku vyjmutí implantátu. Navíc implantát může obsahovat antibiotikum. Výběr materiálu pro orthopedické použití závisí na mechanických vlastnostech polymeru na počátku implantace i během degradace v organismu. Další využití nachází, jako součásti systémů uvolňování léčiv např. implantáty, mikrosféry s obsahem léčiva atd. Například mikrosféry tvořené poly(D,-L-laktid-co-glykolidem) lze použít pro zvýšení účinku peptidových léčiv.⁷ Používají se polymery amorfni i semikrystalické. Semikrystalické polymery mají pravidelně se opakující jednotky, které umožňují vzájemné rovnoběžné zarovnání. Tyto části pak působí, jako spojení a udávají polymeru větší pevnost a tuhost. Žádný polymer není čistě krystalický, vždy obsahuje amorfni části. Poly(L-laktid) (PLLA) lze použít též na úpravu povrchu kopolymery poly(propylenoxid-co-ethylenoxid), který se používá na implantáty, které budou v kontaktu s krví po dlouhou dobu. Samotný upravovaný kopolymer adsorbuje proteiny krve a tím způsobuje nežádoucí efekty. Úprava povrchu hydrofilnějším materiálem tyto potíže minimalizuje.⁸ Polyestery mohou být zpracovány většinou postupů vhodných pro plasty jako je

lisování, vstřikování, komprese atd. Problémem při zpracování je pokles molekulové hmotnosti v důsledku hydrolytické citlivosti. Proto je nutné udržovat během zpracování co nejnižší vlhkost a pracovat s již vysušeným polymerem. Tyto materiály jsou však přirozeně hygroskopické. Zpracováváný polymer by měl obsahovat co nejméně monomeru, protože monomery mohou katalyzovat hydrolýzu. Dále je vhodné je zpracovávat za co nejmírnějších podmínek, aby nedocházelo k rozkladu. Sterilizace by neměla být prováděna v autoklávu, ani suchým teplem, protože by docházelo k rozkladu materiálu. Vhodné je použít ethylenoxid, nebo γ -záření. Při delší expozici záření taktéž dochází ke snížení molekulové hmotnosti polymeru. Při použití ethylenoxidu je nutné veškeré jeho zbytky odstranit. Sterilizace musí probíhat pod T_g (teplota skelného přechodu), aby se neměnil tvar sterilizovaného předmětu. Polyestery degradují hydrolýzou a enzymaticky. Nejdříve je degradována amorfní část a později krystalická. Následuje enzymatický atak. Polyestery se rozkládají na neškodné látky. Produktem rozkladu PLA je kyselina mléčná, která je přirozeným produktem svalové práce. Konečným produktem je CO_2 a H_2O . Polyglykolová kyselina rozkladem dává kyselinu glykolovou, která může být vyloučena močí, nebo být přetvářena na glycin. Tyto polyestery jsou biokompatibilní. Byly hodnoceny dvě skupiny pacientů, jedna s kovovým implantátem, druhá z PLA implantátem. Mezi oběma skupinami nebyl statistický rozdíl v hojení zlomeniny. Při použití implantátů z polyesterů se objevil určitý otok, který pravděpodobně souvisí s rozměrem tělesa, a hromaděním kyselých produktů v okolí implantátu.⁹

7.1.2. Polyanhydridy

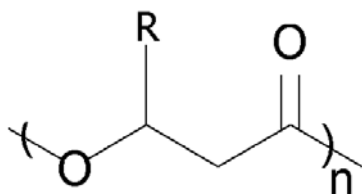
Polyanhydridům, jako biomateriálu je věnována značná pozornost. Alifatické polyanhydridy jsou hydrolyticky nestabilní díky labilní anhydridové vazbě. Hydrolyticky labilní hlavní řetězec spolu s hydrofobicitou polymeru brání vnikání vody do matrice. Proto dochází hlavně k povrchové erozi. Produkty rozkladu nejsou toxické ani nijak negativně neovlivňují živé káň. Polyanhydridy se používají jako nosiče v řízeném uvolňování léčiv. Samotné je nelze použít jako orthopedické implantáty, protože mají nedostatečnou pevnost.



Obr. 1: Obecný vzorec polyanhydridu¹⁰

7.1.3. Polyhydroxyalkanoáty

Polyhydroxyalkanoáty (PHA) jsou skupinou polyesterů, které se vyrábí biotechnologicky pomocí mikroorganismů. Nejznámější z nich je termoplastický poly(R-3-hydroxybutyrát) (P [3HB]).



Obr. 2: Obecná struktura polyhydroxyalkanoátů¹¹

Bakterie vyrábí PHA pomocí klíčového enzymu PHA-syntházy. Jejich stále širší využití vede k použití rekombinantních DNA technologií. PHA se rozkládají za vzniku 3-hydroxyalkanoátů, které se přirozeně vyskytují v organismu savců. PHA jsou nadějnými adepty pro náhradu některých petrochemických plastů, protože mají množství vlastností podobných polyethylenu. Funkční skupiny PHA mohou být různě upravovány, což umožňuje použití v biomedicíncké aplikaci. První použití PHA, jako biopolymeru se datují kolem roku 1960, avšak jeho další využití bylo limitováno vysokou cenou. Dnes již existují efektivní procesy získávání PHA, což jeho výrobu zlevňuje. Konkrétní využití nachází PHA v tkáňovém inženýrství, nebo jako materiály v kardiovaskulární chirurgii. Ve fázi výzkumu je použití PHA pro systémy řízeného uvolňování léčiv. Díky tomu, že do PHA lze začlenit širokou paletu monomerů, lze připravit PHA s potřebnými vlastnostmi.¹²

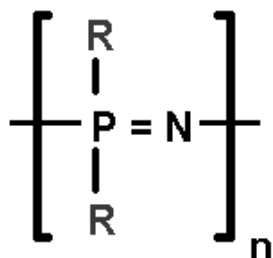
7.1.4. Polyiminokarbonáty

Pseudopolyaminokyseliny obsahují aminokyseliny jako monomery, ale vazby v hlavním řetězci nejsou jen peptidové. Zajímavou skupinou pseudopolyaminokyselin jsou polymery odvozené od tyrozinu – polyakryláty a polykarbonáty a jejich

kopolymery. Tyrozin je aminokyselina s fenolickou skupinou. Tato skupina umožňuje použití tyrozinových dipeptidů jako motivu pro tvorbu difenolických monomerů, které jsou stavebními bloky pro biologicky rozložitelné polymery. Vlastnosti polymeru jako je T_g , a mechanické vlastnosti lze snadno kontrolovat molekulovou hmotností a substitucí na základní řetězci. In vivo jsou tyto polykarbonáty rozkládány na L-tyrozin a alkoholy. Polykarbonáty odvozené od tyrozinu jsou vhodné pro dlouhodobé řízené uvolňování léčiv, zkouší se dlouhodobé uvolňování dopaminu. V Evropě jsou zkoušeny jako hemokompatibilní materiály pro úpravu povrchu implantátů, které mají přicházet do styku s krví (lze je smísit s antikoagulačními látkami). Kopolymery polyiminokarbonátů odvozených od tyrozinu s PEG jsou vhodné pro formulaci mikrosfér.¹³

7.1.5. Polyfosfoazeny

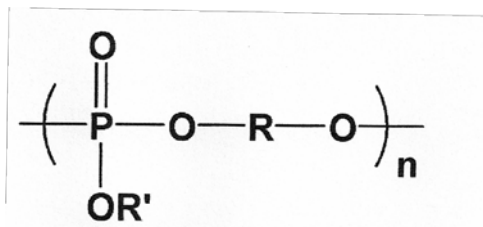
Polyfosfoazeny, neboli polyfosfazeny je nová třída biokompatibilních, biodegradabilních polymerů. Jejich široká strukturální rozmanitost umožňuje škálu využití. Uplatňují se jako pomocné látky pro vakcíny, pro mikroenkapsulaci, lešení pro tkáňové inženýrství, nosiče léčiv, šicí vlákna. Zpracovávají se různými metodami, jako je lisování, odlévání, sprejové sušení, odpařování rozpouštědel. Pokud jsou používány jako biodegradabilní nosiče léčiv, lze kinetiku uvolňování upravovat pomocí začlenění hydrofilních a hydrofobních skupin. Jde o polymery s anorganickým hlavním řetězcem tvořeným alternujícími atomy dusíku a fosforu spojenými jednoduchými a dvojnými vazbami. Aminované polyfosfazeny jsou hydrolyticky senzitivní, proto jsou nejvíce používány jako biomateriály. Produkty degradace jsou netoxické amonné sloučeniny a fosfáty.¹⁴



Obr. 3: Obecný vzorec polyfosfoazenu¹⁵

7.1.6. Polyfosfoestery

Polyfosfoestery jsou třídou látek, kterou lze připravit polymerizací za otevírání kruhů, polyadící, polykondenzací. Obr. 4 ukazuje obecnou strukturu polyfosfoesterů. R a R' mohou být různé, díky tomu lze připravit polymer žádaných vlastností.



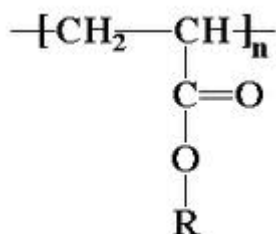
Obr. 4: Obecná struktura polyfosfoesterů¹⁶

Hlavní řetězec polyfosfoesterů je hydrolyticky štěpen, za vzniku netoxických produktů. Fosfor je pětivazný, proto na něj lze navázat léčivo a vytvořit tak proléčivo. Kopolymery s PLA jsou hydrofilnější, degradace probíhá dvoufázově. Lze do nich začlenit léčivo. Zkouší se mikrosféry s paklitaxelem pro terapii nádorů vaječníků a plic. Ve vodě rozpustné kationty polyfosfoestrů jsou potencionálními nosiči genů. Tyto polymery váží plazmidovou DNA. Tvoří se komplexy díky elektrostatické interakci mezi kationickým polymerem a záporně nabitou DNA. Slibné je i využití v tkáňovém inženýrství.¹⁶

7.1.7. Polykyanoakryláty

Již v 60. letech byly používány alkylykanoakryláty jako adheziva, díky své schopnosti tvořit pevné vazby s polárními substráty včetně živých tkání a kůže. Monomery alkylykanoakrylátů jsou čisté bezbarvé kapaliny, které velmi snadno polymerizují již za přítomnosti vlhkosti. Jako iniciátory polymerace působí aniony Γ^- , CH_3COO^- , Br^- , OH^- . Tyto monomery také mají schopnost uzavírat rány, používají se jako tkáňová lepidla a jako embolytické materiály v endovaskulární chirurgii. Prvním alkylykanoakrylátem používaným v biomedicíně aplikaci byl methylkyanoakrylát, který se dnes již téměř nevyužívá, pro svou příliš rychlou degradaci a schopnost vyvolat zánět. Polykyanoakryláty (PACA) se používají jako nosiče nanočástic o velikosti několika desítek až stovek nanometrů. Pro zacílení léčby lze do PACA nanočástic začlenit léčiva, a to i málo stabilní sloučeniny jako peptidy, nukleové kyseliny. Dnes jsou nanočástice tvořené PACA považovány za velmi slibné systémy pro podávání léků v terapii nádorů. PACA se používají na vytváření filmů. Pro výrobu těchto filmů lze použít monomery a polymerizace proběhne až při tvorbě filmu. Tyto filmy jsou schopné

tvořit bariéru hojící se tkáni před vlivy vnějšího prostředí. PACA biodegradují hydrolýzou esterových vazeb na postranním řetězci. Vznikne alkylalkohol a kyanoakrylová kyselina, které jsou eliminovány močí.¹⁷



Obr. 5: Obecná struktura poly(alkylkyanoakrylátu)¹⁸

7.1.8. Polymery připravené z alkandikarboxylových kyselin

Polymery s esterovou vazbou v hlavním řetězci tvoří širokou skupinu látek s velkou rozmanitostí vlastností a použití. Polyestery, jejichž monomery tvoří dikarboxylové kyseliny lze používat samotné, nebo jako kopolymery s amidy anhydridy, urethany, imidy a estery. Připravují se postupnou kondenzací difunkčních monomerů, dikarboxylových kyselin. Nejčastější monomery jsou kyselina malonová, jantarová, glutarová, adipová, azelaová, sebaková, ftalová, fumarová, malienová a další. Pokud by byly použity vícefunkční monomery lze připravit zesíťovaný polymer. Tyto polymery jsou pro labilitu esterové vazby nadějnými biomateriály.¹⁹

7.2. Kyselina polyléčná

Kyselina polyléčná (PLA) je alifatický polyester kyseliny mléčné. Tento termoplast je biologicky odbouratelný a lze jej vytvořit z obnovitelných zdrojů, jako jsou škroby. Historicky byl využíván hlavně v biomedicínské oblasti, jako biodegradabilní materiál. Dnes lze novými metodami připravit PLA s vysokou molekulovou hmotností (větší než ~ 100.000), což otevírá další možnosti využití.²⁰

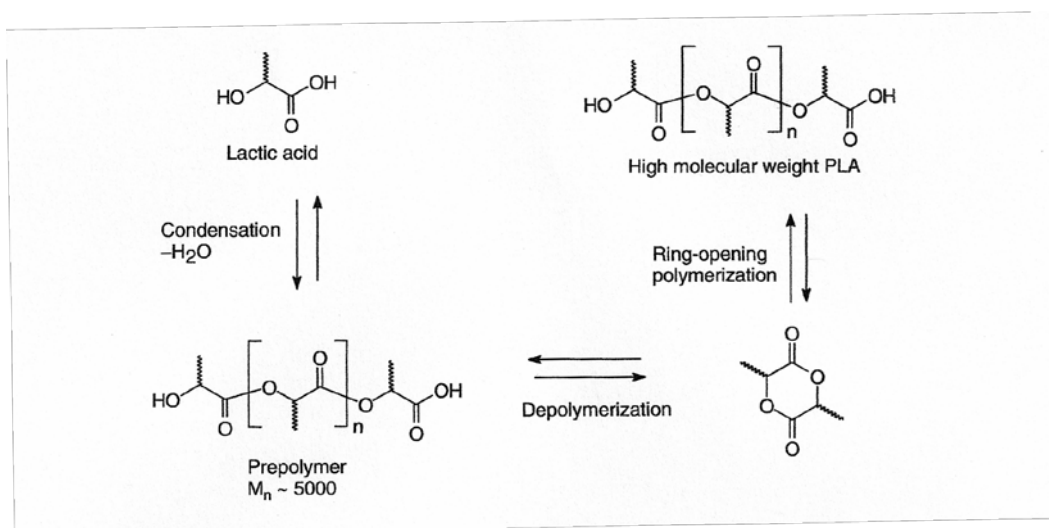
Kyselina mléčná je opticky aktivní. Polymery mohou vznikat z její D- i L-formy. Optická čistota PLA má výrazný vliv na strukturální, teplotní, bariérové a mechanické vlastnosti toho polymeru. PLA s obsahem L- formy vyšší než 90 % bývá krystalická, zatímco PLA s nižší optickou čistotou je amorfní. S klesajícím obsahem L-formy klesá teplota tání i T_g .²¹ PLA má relativně vysokou T_g (kolem 60 °C) a nízkou T_m (teplota tání) ve srovnání s ostatními termoplasty (kolem 150° C). Přesná T_g a T_m je

závislá na optické čistotě a molekulové hmotnosti. Nejvyšší možnou T_m PLA lze získat u čisté D-, nebo L- formy a to kolem 180°C . Přítomnost D- formy v nadbytku L- formy může snížit teplotu tání až o 50°C . T_g roste s molekulovou hmotností.²²

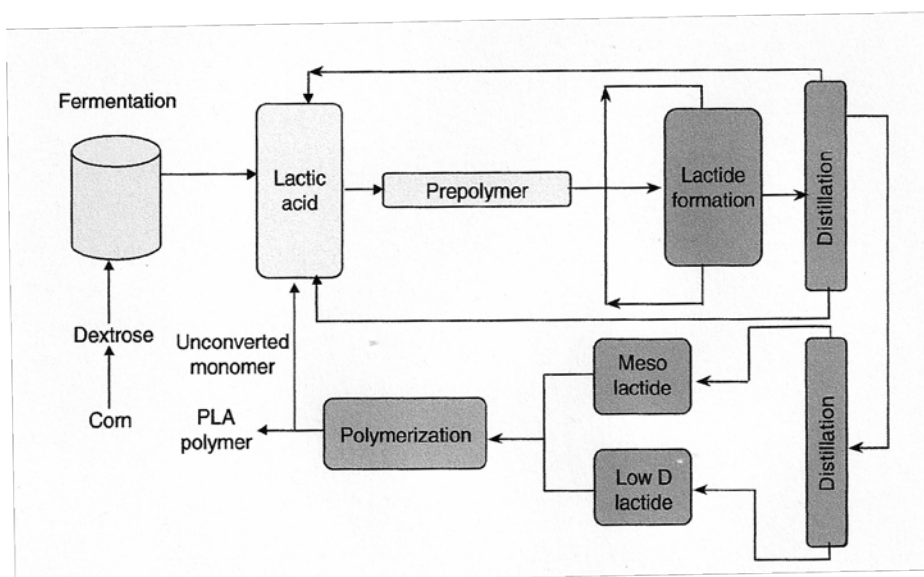
Dynamická viskozita vysokomolekulární PLA (M_w kolem 100 000) se pohybuje v rozmezí 500–1000 Pa.s, při smykové rychlosti $10\text{--}50\text{ s}^{-1}$. Taveniny PLA s vysokou molekulovou hmotností se chovají jako neneutonské kapaliny. Naopak taveniny PLA s nízkou molekulovou hmotností (kolem 40 000D) jsou newtonovské kapaliny.²³

Jednou z důležitých nevýhod PLA je její tepelná nestabilita. Rychlost rozkladu PLA závisí na teplotě, době působení zvýšené teploty a dalších faktorech. PLA se rozkládá dle podmínek různými mechanismy: hydrolýzou za přítomnosti vody, oxidativním náhodným rozdělením hlavního řetězce, intramolekulární transesterifikací a následným vznikem cyklických dimerů či krátkých oligomerů, pyrolýzou i radikálovou degradací. Se zvyšující se teplotou dochází ke zvýšení pravděpodobnosti těchto reakcí.²⁴

Vysokomolekulární PLA lze získat dvěma způsoby: přímou kondenzací kyseliny mléčné, nebo z cyklických dimerů. Při přímé kondenzaci je nutno použít rozpouštědla a vysoké vakuum na odstranění vznikající vody. Vzniklý polymer má nízkou molekulovou hmotnost (asi 2000 - 10 000). Nízká molekulová hmotnost je způsobena především přítomností vody a dalších nečistot. Vznikající voda není nikdy dokonale odstraněna, proto dochází k racemizaci kyseliny mléčné a nežádoucím změnám barvy.²⁵ Příprava za vzniku cyklických dimerů začíná výrobou kyseliny mléčné fermentací (např. z dextrosy), po ní následuje kontinuální kondenzační reakce za vzniku nízkomolekulárního prepolymeru. Nízkomolekulární oligomery jsou znovu uvedeny do směsi s monomery a podrobeny polymeraci. Nutné je použití katalyzátorů za účelem zvýšení rychlosti a selektivity reakce. Roztavená směs laktidů je potom čištěna vakuovou destilací. Při této přípravě není nutno používat rozpouštědla. Nastavením podmínek (doba, teplota, typ katalyzátoru a jeho koncentrace) je možné získat PLA o různé molekulové hmotnosti a poměru D- a L- formy.²⁶



Obr. 6: Zobecněné schéma katalyzované syntézy PLA²⁶



Obr. 7: Schéma reakcí vzniku PLA cestou prepolymeru²⁶

7.2.1. Degradace a hydrolýza

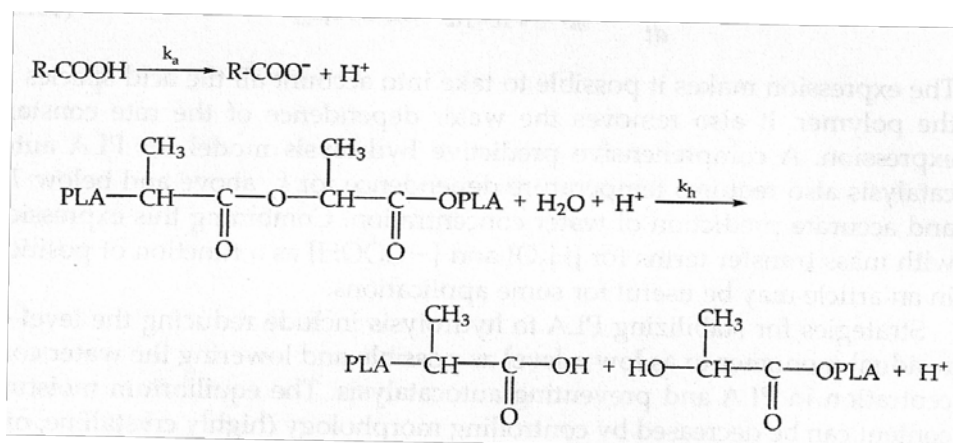
In vivo se za vhodných podmínek PLA se rozkládá velmi rychle, řádově během několika týdnů až měsíců. Během prvního kroku dojde k hydrolýze vysokomolekulárního polymeru na kratší oligomerní části. Rychlost této hydrolýzy je závislá na přítomnosti kyselin, zásad, teplotě a vlhkosti. Rozměr tělesa, složení a krystalinita též ovlivňují rychlost rozkladu. Rozklad PLA je rychlý v aerobním i anaerobním prostředí.

Stádium	Molekulová hmotnost	Rychlost snížení M_w	Hydrolytické reakce	Degradační mechanismus
I.	vysoká (do 20 000)	nízká	neenzymatické	objemový
II.	nízká	vysoká	Neenzymatické i enzymatické	objemový i povrchový

Tab. 1: Rozklad PLA v prvním a druhém kroku

Hydrolyza probíhá náhodným štěpením uvnitř řetězce, nebo na koncové skupině. Hydrolyza koncové skupiny v kyselém prostředí probíhá asi 10x rychleji než náhodné štěpení. V neutrálním a bazickém prostředí je hydrolyza koncové skupiny zanedbatelná, potom dochází k hydrolyze uvnitř řetězce (počet esterových skupin uvnitř řetězce je mnohem vyšší než konců řetězce). Krystalické oblasti PLA hydrolyzují mnohem pomaleji než amorfní. Rychlost hydrolyzy je mnohem vyšší nad teplotou skelného přechodu než pod ní.²⁶

Rozklad PLA je autokatalytický vzhledem ke vzniku karboxylových skupin na koncích, které katalyzují další hydrolyzu. Matrice tvořená PLA ponořená do pufru o pH 7,4 degraduje převážně k objemovou (bulk) hydrolyzou. Toto způsobí pufr, který na povrchu inaktivuje karboxylové skupiny, zatímco uvnitř matrice se tento efekt neprojeví.



Obr. 8: Schéma autokatalytického rozkladu PLA.²⁷

Rychlost rozkladu velmi závisí na molekulové hmotnosti. Nízkomolekulární PLA, nebo oligomery se rozkládají rychleji, než vysokomolekulární. Přítomnost laktidu zvyšuje hydrolyzu. Amorfní části jsou více náchylné k hydrolyze než krystalické,

protože do amorfních částí lépe proniká voda. Krystalická část hydrolyzuje převážně povrchově, méně objemově (bulk). Fakt, že hydrolyza probíhá pomaleji povrchově, než objemově, vedl k myšlence použít menší částičky. Tím by se zpomalila objemová hydrolyza v pevné části. Při teplotách kolem T_g se rychlost degradace výrazně zvyšuje. Během studia filmů tvořených PLLA vystavených teplotě 97° C v pufru o pH 7,4 probíhá hydrolyza převážně na řetězcích amorfni části. U PLA též záleží na tom, jak byl tento materiál zpracováván. Máme-li dva vzorky, kde jeden z nich krystalizoval izotermicky a druhý neizotermicky mají odlišnou degradaci. Při izotermické krystalizaci vznikají větší krystaly, které jsou k hydrolyze odolnější.²⁸

7.2.2. Úpravy vlastností PLA

Z hlediska využití PLA bylo zaznamenáno několik problematických oblastí. Jednou z nich je pomalá rychlost degradace a některé mechanické vlastnosti. Toto bylo podkladem pro studium modifikací vlastností tohoto polymeru.

Stereochemická úprava a zpracování

Kyselina mléčná může vytvářet tři stereoizomery: L-laktid, D-laktid a mesolaktid (D-L-forma). Stereochemické složení má významný vliv na bod tání, krystalizaci a mechanické vlastnosti. Dokonale čistá D-, nebo L- PLA by měla teplotu tání 207° C, nicméně v praxi se díky malým nedokonalým, krystalkům a racemizaci, pohybují hodnoty teploty tání v intervalu 170 – 180° C.²⁹

Kopolymerizace

Vlastnosti PLA můžeme upravit vytvořením kopolymeru. PLA se nejčastěji kopolymeruje s dalšími polyestery, ale lze připravit i kopolymery za použití jiných monomerů. Příprava může probíhat polykondenzací kyseliny mléčné a dalších monomerů. Takto vzniklé polymery mají nižší molekulovou hmotnost. Dále lze využít polymerizaci za otevírání kruhů, kde se využije cyklický monomer např. při výrobě poly(laktidu-co-glykolidu), poly(valerolaktonu-co-glykolidu), poly(kaprolaktonu-co-glykolidu). Tyto polymery mají vyšší molekulovou hmotnost.³⁰

Mísení

Mísení je důležitá metodika úpravy vlastností PLA. PLA lze mísit s různými plastifikátory, biologicky rozložitelnými, nebo biologicky nerozložitelnými polymery. Největším problémem je stárnutí PLA spojené se ztrátou houževnatosti. Úprava PLA by měla ideálně vést k trvalé houževnatosti a lepší zpracovatelnosti, aniž by došlo k výraznému ovlivnění biokompatibility a biologické rozložitelnosti.

1. Mísení s plastifikátory

PLA je sklovitý polymer s nízkou tažností. Ke snížení T_g , zlepšení zpracovatelnosti a tvárnosti bylo použito mnoho plastifikátorů. Pro dosažení požadovaného efektu plastifikátoru můžeme manipulovat s jeho molekulovou hmotností, polaritou, a koncovými skupinami. Plastifikátor by se měl s PLA dobře mísit za vzniku homogenní směsi, neměl by rychle putovat k povrchu plastifikového tělesa, aby se jím nekontaminovalo okolní prostředí. Plastifikátor nesmí být příliš těkavý, aby se neodpařoval v průběhu zpracování PLA za vyšších teplot. Vhodnými plastifikátory PLA jsou estery kyseliny citronové, monoestery glukózy, částečné estery mastných kyselin. Tyto nízkomolekulární látky však mají tendenci migrovat materiálem. Výhodné jsou proto výšemolekulární plastifikátory, např. poly(3-hydroxybutyrát), polyethylenglykol, tributyl citrát-oligoester a polypropylenglykol.³¹

2. Mísení s biologicky nerozložitelným polymerem

PLA lze pro úpravu vlastností též mísit s biologicky nerozložitelným polymerem. Směs PLA a polyethylenu s nízkou hustotou má vyšší pevnost a elasticitu. Specializované firmy dnes vyrábí polymery, které jsou designované přímo pro úpravu vlastností PLA. Obvykle se používají v nízké koncentraci (3-5 %). PLA byla mísená také s oxidy kovů. Použity byly oxidy titanu, hliníku. Takto upravená PLA byla použita v orthopedických aplikacích. Pro zlepšení termických vlastností se PLA mísila též s anorganickými plnivými, jako je CaCO_3 . Obecně jsou směsi PLA a biologicky nerozložitelného polymeru studovány méně, než směsi s biologicky rozložitelným polymerem. Obsah biologicky nerozložitelné složky omezuje využití PLA jako biomateriálu.³²

3. Mísení s biologicky rozložitelným polymerem

Směsi PLA a biologicky rozložitelných polymerů jsou intenzivně studovány, právě pro možnou úpravu nevýhodných vlastností čisté PLA bez výrazného ovlivnění biodegradace. Ve směsi se často používá polyhydroxybutyrát (PHB) a jeho kopolymery. Homopolymer PHB má velmi vysokou krystalinitu, je křehký. Také jeho teplota tání je vysoká (kolem 170°C) a blízká teplotě, při které se rozkládá. Používá se kompozit obsahující kolem 20 % PHB v PLA. Byla snaha připravit kompozit obsahující PLA a škrob. Tato směs by byla levná a biokompatibilní, avšak mechanické vlastnosti PLA se

zhoršily. Snížila se zejména houževnatost. Velmi zajímavým systémem je směs PLA a PCL (polykaprolakton). PCL je kaučukovitý polymer s nízkou T_g , který se rozkládá enzymaticky i hydrolyticky. Prostá směs PLA s PCL nemá příliš zajímavé vlastnosti. V nižších koncentracích PCL dochází dokonce ke ztrátě pevnosti v tahu. Významné jsou až směsi obsahující nad 60 % PCL. Lepší vlastnosti než prostá směs PLA s PCL má směs PLA s PLA/PCL blokovým kopolymerem obsahující nad 80 % PLA. Tato směs má lepší houževnatost, pružnost. Z přírodních polymerů byl pro tyto účely použit dextran. Dextran je biodegradabilní, biokompatibilní polysacharid. Ve směsi s PLA zvyšuje hydrofilitu avšak snižuje pevnost.³³

Důležitým biomateriálem tvořící filmy a používaným ve směsi s PLA je termoplastický škrob (TPS). TPS se vytváří ze škrobu nativního. Škrob je přirozeně se vyskytující polymer tvořený amylozou a amylopektinem. Amyloza i amylopektin jsou polymery tvořené D-glukosou. Amyloza je ve vodě rozpustná, a tvoří menší část škrobu. Jde o lineární polysacharid s relativní molekulovou hmotností 106. Amylopektin je ve vodě nerozpustný, větvený polysacharid (Mr 108), který tvoří větší část škrobu. Krystalická struktura škrobu mizí při zahřátí nad 70-90°C v přítomnosti plastifikátorů jako je voda, nebo glycerol. Tato transformace se jmenuje želatizace a vede ke vzniku termoplastického škrobu. Želatizace a současného snížení molekulové hmotnosti lze dosáhnout pomocí technologie extruze za předpokladu dodání tepla, smykového tření materiálu, tlaku. Dochází pak ke změně krystalické struktury k semikrystalické až amorfní. Želatizovaný škrob se chová jako polymer vhodný k lití a extruzi. První práce studující směsi PLA/škrob se zaměřovaly na mísení suchého nativního škrobu s PLA. Hlavním účelem bylo snížení nákladů na výrobu samotné PLA při zachování biologické rozložitelnosti. Škrob tu působil jako výplň. Takto upravená PLA měla vyšší tuhost, ale vyšší křehkost.³⁴ Nevýhodné vlastnosti kompozitu PLA-škrob lze obejít použitím TPS místo nativního škrobu. TPS je lépe zpracovatelný, dobře deformovatelný, lépe dispergovatelný. Nevýhodou je jeho citlivost na vlhko, nízká tepelná odolnost, migrace plastifikátoru a rekrystalizace v průběhu stárnutí. Tyto nevýhodné vlastnosti lze odstranit mísením TPS s hydrofobní polymerní maticí. Byly zkoumány směsi TPS a PLA s přísadkou glycerolu, jako plastifikátoru. Se zvyšujícím se podílem plastifikátoru se zvyšovala i pružnost a tvárnost. Avšak bylo zjištěno, že do matrice PLA lze přidat pouze 10 % TPS pro zachování vlastností.³⁵

7.2.3. Využití PLA v biomedicínkové aplikaci

PLA je materiál s velmi dobrou biokompatibilitou, a proto má široké použití v medicínské aplikaci. Mezi nejčastější použití patří chirurgické šicí materiály. Mechanické vlastnosti vlákna souvisí s molekulovou hmotností polymeru, krystalinitou, teplotou skelného přechodu. Vlastnosti vláken tvořených pouze PLA nejsou zcela ideální z důvodu vysoké krystalinity (nad 40 %), rigidity a pomalé degradace. To jsou důvody k využití kopolymerů kyseliny mléčné s dalšími biologicky rozložitelnými monomery. Nejčastěji se používá jako druhý monomer kyselina glykolová. Využívá se poměru 90:10 kyseliny glykolové a mléčné. Tento kopolymer má nižší teplotu skelného přechodu (v závislosti na poměru kyseliny mléčné a glykolové), je rychleji degradován.³⁶

Vlastnosti PLA umožňují její využití jako součásti systémů umožňující řízené uvolňování léčiv. Léčivo se uvolňuje postupně za rozkladu tělesa. Druhou možností jsou implantáty, kde je léčivo ve formě roztoku a k jeho uvolňování dochází přes polymerní membránu. Zkoušena jsou též dutá vlákna tvořená PLA, která mají v dutině vlákna účinnou látku levonorgestrel. Stěna dutého vlákna byla 0,3-0,4 mm a léčivo se z něj uvolňovalo po dobu 60 dní konstantně. Implantáty z PLA degradují 10 měsíců až 3 roky v závislosti na chemickém složení, pórovitosti materiálu a krystalinitě. Využití nachází též jako implantáty a náhrady, při dlouhodobém hojení zlomenin kostí a po osteotomii. Vlákná tvořená PLA byla úspěšně použita též při hojení vazů.³⁷

Tkáňové inženýrství je interdisciplinární pole medicíny, které se zaměřuje na vývoj biologických náhrad, jejich cílem je udržet, obnovit, nebo zlepšit funkci tkáně. Lešení z biokompatibilního materiálu vytváří podklad pro růst živých buněk. Z počátku byly používány biologicky stabilní materiály. Nyní se využívá hlavně biologicky degradabilních, biokompatibilních materiálů, u nichž lze změnou různých vlastností získat polymer s požadovanými parametry. Důležitým a hojně využívaným lešením jsou právě struktury z PLA. Mohou být vláknité, porézní, filmovité atd. Lešení tvořené vlákny má, na rozdíl od lešení tvořeného filmem, výhodu v tom, že jsou zde poměrně velké póry a ty umožňují snadnější množení buněk a vaskularizaci. Vlákná mohou být spletena do různých provazců, tkaniv, nebo samotná bez další úpravy.³⁸

7.3. *Plastifikátory*

Primární role těchto látek je zlepšení pružnosti a zpracovatelnosti polymerů. Zlepšeny jsou zejména tyto vlastnosti: teplota skelného přechodu, viskozita, tvrdost, hustota, pohyblivost polymerních řetězců, křehkost.³⁹ První cílené využití různých látek ve funkci plastifikátorů lze datovat již v 19. století. Při přípravě celuloidu byl pro zlepšení zpracovatelnosti použit ricinový olej, přírodní kafr. Tyto prvotní plastifikátory však neměly uspokojivé vlastnosti. Po roce 1920 byly použity estery kyseliny ftalové, což odstartovalo éru esterových plastifikátorů, které mají široké použití do dnes. Dobré fyzikální vlastnosti ftalátů jsou však v rozporu s jejich účinky na lidské zdraví, proto byla nutnost hledat další látky použitelné v této oblasti. Estery mastných kyselin, benzoany, tartráty a chlorované uhlovodíky, estery adipové, azelaové a sebakové, jsou dnes kromě ftalátů nejpoužívanějšími plastifikátory. V současnosti je velký zájem o plastifikátory na bázi přírodních látek s nízkou toxicitou a nízkou migrací materiálem. Tato skupina zahrnuje epoxidované triglyceridy rostlinných olejů (sójového oleje, lněného oleje, ricinového oleje, slunečnicového oleje, a estery mastných kyselin.⁴⁰

Plastifikátory používané ve farmacii jsou specifické, musí být zejména netoxické (včetně produktů degradace), podle potřeby biologicky degradovatelné. Plastifikátory jsou obecně kapaliny s vysokým bodem varu, molekulové hmotnosti 300-600. Mohou být lineární, i cyklické (14-40 uhlíků). Nižší molekulová hmotnost usnadňuje „obsadit“ prostor mezi řetězci plastifikovaného polymeru a tím snížit mezimolekulové síly mezi nimi. Dochází ke změně prostorového uspořádání řetězců polymeru, redukuje se potřeba energie pro jejich pohyb. Výběr konkrétního plastifikátoru se odvíjí od kompatibility obou složek, jejich tepelných, mechanických a elektrických vlastností. Důležitá je koncentrace plastifikátoru, potřebná pro plastifikaci polymeru, nízký stupeň migrace a extrakce, dobrá mísitelnost s polymerem. Inkompatibilita polymeru s plastifikátorem se projevuje oddělováním fází, na povrchu polymeru se vytváří kapičky plastifikátoru.⁴¹

7.3.1. **Třídění plastifikátorů**

Vnější plastifikátory se přidávají do polymerů, kde interagují s řetězci, ale nejsou chemicky vázány. Lze je odstranit odpařením, extrakcí, snadněji migrují materiálem.

Výhody vnějších plastifikátorů:

- široký výběr vnějších plastifikátorů
- snadná regulace množství ve směsi (možnost odpaření, extrakce)
- nedochází k ovlivnění chemické struktury plastifikovaného polymeru

Naopak *vnitřní plastifikátory* jsou součástí molekuly polymeru, jako kopolymery, nebo se začlení reakcí s polymerovými řetězci. Efekt vnitřní plastifikátorů je dán značnou velikostí jejich molekul. Způsobuje oddálení řetězců polymeru a tím nižší interakce.

Výhody vnitřních plastifikátorů

- přidáním nízkomolekulární látky se zlepší zpracovatelnost
- vazba na plastifikovaný polymer eliminuje migraci materiálem a těkavost
- vlastnosti polymeru mohou být navázáním plastifikátoru modifikovány

Primární plastifikátory jsou ty, ve kterých je polymer rozpustný i ve vysoké koncentraci. Mohou být použity i samostatně. *Sekundární plastifikátory* nejsou neomezeně mísitelné s polymery. Lze je použít jen v limitovaném množství, používají se ve směsi s primárními. Obecně jsou primární plastifikátory používány častěji.

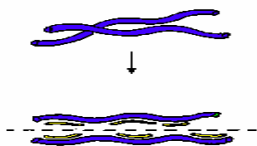
Univerzální plastifikátory mají širokou škálu aplikací a technik zpracování. *Specifické plastifikátory* mají určitou jedinečnou vlastnost, která je činí použitelnými v úzkém spektru aplikací.

7.3.2. Teorie plastifikace

Klasickými teoriemi vysvětlujícími mechanismus funkce plastifikátoru jsou teorie lubrikace a gelová teorie. Tyto teorie vznikly současně a mají určité společné rysy. Kombinací těchto teorií vznikl Moorsheadovův empirický přístup. Novějším vysvětlením je teorie volného objemu.

Teorie lubrikace

Teorie lubrikace předpokládá, že polymerní řetězce jsou navzájem přes sebe zohýbané. Tato síť má jen určitou pohyblivost. Plastifikátor lubrikuje tyto řetězce, usnadňuje jejich vzájemný posun. Předpokladem tohoto efektu je přítomnost funkčních skupin zajišťujících afinitu k polymeru i plastifikátoru. Tyto skupiny k sobě musí být vhodně orientované, aby mohlo dojít k interakci. Dalším důležitým předpokladem jsou dostatečné prostory mezi řetězci, do kterých se může plastifikátor vmezeřit.



Obr. 9: Zobrazení plastifikace na základě lubrikační teorie⁴²

Gelová teorie

Gelová teorie předpokládá, že polymery tvoří třídimenziální strukturu díky slabým vazbám mezi řetězci. Existuje tu určitá solvatačně-desolvatační a agregačně-deagregační rovnováha mezi polymerem a plastifikátorem. Předpokládá se, že plastifikátor redukuje slabé vazby mezi řetězci polymeru a tím narušuje původní síťovitou strukturu. Tyto slabé vazby jsou rozrušeny, a na funkční skupiny tvořící původní vazby se naváže plastifikátor. Nebo opětovnému vytvoření slabých vazeb plastifikátor brání stericky. Tuhost polymeru tedy závisí na přítomnosti slabých vazeb.

Moorsheadovův empirický přístup

Moorsheadovův empirický přístup kombinuje poznatky obou výše uvedených teorií. Úkolem této teorie bylo vysvětlit rozdíly v efektivitě plastifikace různých polymerů. Předpokládá průnik plastifikátoru do hmoty polymeru. Polymer musí mít dostatečně dlouhé řetězce s vzájemnými vazbami, které lze plastifikátorem rozrušit. Řetězce vysoce zesíťovaných a vysoce krystalických polymerů jsou k sobě hojně vázány, takže plastifikátor tyto síly nepřekoná. Pro dobrou kompatibilitu jsou důležité polární skupiny plastifikátoru. Po začlenění plastifikátoru do molekuly polymeru dojde k oddělení řetězců malými „tekutými“ molekulami plastifikátoru. Molekuly plastifikátoru jsou schopné se seřadit podél polymerního řetězce na základě dipólů. Takto obklopené řetězce mají mnohem větší pohyblivost. Plastifikátor může mít i nepolární a nepolarizované části. Tyto pak oddělují řetězce polymeru bez dalších interakcí. Lze říci, že polární i nepolární části plastifikátoru přispívají k jeho funkci. Nedostatek polárních skupin snižuje možnou gelaci a zvyšuje těkavost a migraci plastifikátoru polymerem. Větvení plastifikátoru snižuje jeho schopnost chránit dipóly polymerů. Zvýšením molekulové hmotnosti se zpravidla zhorší plastifikační schopnosti.

Teorie volného objemu

Teorie volného objemu je z uvedených teorií nejmladší, její definování souvisí s poznáváním teplotní závislosti viskozity, specifického objemu a teplotní roztažnosti polymerů. Závislost mezi těmito vlastnostmi a dalšími proměnnými souvisí se strukturou polymeru, zejména s molekulovou hmotností, koncovými funkčními skupinami, a samozřejmě na přítomnosti plastifikátoru. Účinky plastifikátoru lze studovat pomocí pozorování změn T_g , při které se mění stav polymeru z křehkého sklovitého na kaučukovitý. Předpokládá se, že při T_g mají všechny polymery stejný volný frakční objem. Již dříve bylo zjištěno, že objem polymeru klesá lineárně v závislosti na teplotě až do T_g . Pod T_g se objem polymeru s klající teplotou také zmenšuje, ale méně. Dále bylo zjištěno, že pokud jsou teplotně-objemové křivky kapalného skupenství nad přechodovou teplotou extrapolovány, schází se všechny ve stejném bodu - absolutní nule ($v(0)_{liq} = 0.7674 \text{ cm}^3/\text{g}$). Tento objem je považován, za prostor, který mezi atomy zůstane, pokud se přestanou úplně hýbat. Rozdíl mezi objemem materiálu v absolutní nule a přechodové teplotě je u všech polymerů konstantní - $0,0646 \text{ cm}^3/\text{g}$. Tento objem odpovídá prostoru, ve kterém dochází ke kmitům molekul. Z toho vyplývá zjištění, že mezi atomy není nic jiného než volný objem. Volný objem tedy lze definovat jako rozdíl mezi objemem materiálu v dané teplotě a objemem v absolutní nule.

$$V_f = V_t - V_0$$

v_f volný objem polymeru

v_t specifický objem při teplotě t

v_0 specifický objem při absolutní nule (0 K)

Volný objem lze rozdělit na dvě frakce. Souvislá část, která je dána kmitáním molekul a s teplotou se zvětšuje méně. Nesouvislá část, jsou tzv. díry a jejich objem je teplotě více závislý. Pokles objemu materiálu souvisí se zmenšením prostoru mezi atomy a molekulami. Se změnou teploty dále dochází ke změnám polohy řetězců oproti ostatním z jedné konfigurace do další. Nad T_g mají molekuly dostatek energie k pohybu, mohou se různě ohýbat a točit. Se snižováním teploty se rigidita zvyšuje a volný objem snižuje. Pod T_g jsou segmenty dosti zhuštěné, takže volný objem se zmenšuje mnohem pomaleji. Protože efekt plastifikátorů souvisí s pohyblivostí molekul, podle této teorie pak souvisí i s volným objemem. Plastifikátory jsou látky, které zvětšují volný objem, tím usnadňují pohyby molekul. Volný objem vychází ze tří hlavních zdrojů:

- pohybu hlavního řetězce polymeru
- pohybu vedlejších řetězců
- pohybu koncových skupin.

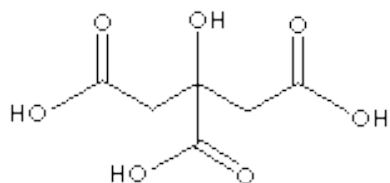
Tyto pohyby mohou být zvýšeny

- zvýšením počtu koncových skupin (tedy snížením molekulové hmotnosti),
- zvýšením počtu postranních řetězců a jejich zkrácením (vnitřní plastifikace),
- zvýšením počtu segmentů v hlavním řetězci, které mají minimální intramolekulární interakce a nízké sterické působení,
- začlenění kompatibilní sloučeniny s nízkou molekulovou hmotností do řetězce polymeru, která zajistí výše zmíněné efekty, zvýšení teploty.⁴³

7.3.3. Plastifikátory pro biologicky rozložitelné polymery.

Plastifikátory pro biologicky rozložitelné polymery musí splňovat řadu kritérií. Výběr závisí na několika aspektech. Plastifikátor a polymer musí být kompatibilní. Pokud je správně vybrán plastifikátor, tvoří s polymerem homogenní směs během celého procesu zpracování. Pro dosažení kompatibility je nutné, aby polymer a plastifikátor měly podobnou polaritu. Vybraný plastifikátor musí být stabilní po celou dobu zpracování a použití. Pro polymery, které budou vystaveny jen nižším teplotám, nebo tělesa jimi tvořená, která mají malý povrch, lze použít těkavější plastifikátory.⁴⁴ Plastifikátor musí vyhovovat z hlediska stability vůči vnějším vlivům (světlo, voda, chemikálie), ekonomické náročnosti. Odolnost směsi plastifikátor-polymer závisí na těkavosti plastifikátoru, migraci plastifikátoru materiálem. Plastifikátory pro biologicky rozložitelné polymery by měly být též biologicky rozložitelné. Samotné plastifikátory ani jejich degradační produkty nesmí být toxické. Nejčastěji používanými plastifikátory pro biologicky rozložitelné polymery jsou estery kyseliny citronové, polyoly a estery polyolů.⁴⁵

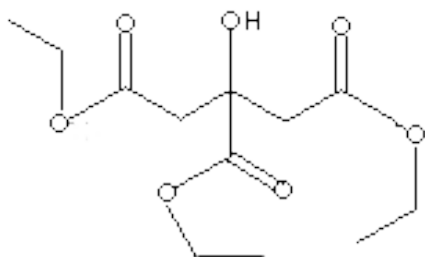
Estery kyseliny citronové



Obr. 10: Strukturální vzorec kyseliny citronové⁴⁶

Kyselina citronová je bezbarvá krystalická látka. Přirozeně se vyskytuje v rostlinách i živočiších. Je součástí důležité biochemické dráhy – Krebsova cyklu. Komerčně se využívá jako konzervant a antioxidant. Získává se fermentací glukózy pomocí *Aspergillu*. Dále má díky svým třem karboxylům pufovací schopnosti. Esterifikací lze získat mono-, di- a tri- estery kyseliny citronové. Estery kyseliny citronové jsou velice důležitými plastifikátory, jsou jednou z hlavních skupin, které alespoň částečně nahradí ftaláty. Plastifikátory odvozené od kyseliny citronové jsou použitelné v potravinářství, medicíně, farmacii a kosmetice. Rozkládají se na kyselinu citronovou, která vstupuje do citrátového cyklu (Krebsova cyklu) alkoholy, které taktéž tělo snadno odbourá. Nejpoužívanější plastifikátory této skupiny jsou triethylcitrát, acethyl-triethylcitrát a acethyl-tributhylcitrát.⁴⁶

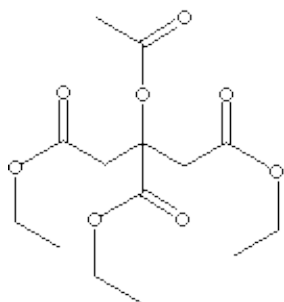
Triethylcitrát



Obr. 11: Strukturní vzorec triethylcitrátu.

Triethylcitrát je čirá kapalina o molekulové hmotnosti 276,28. Její bod tání je -55° C, bod varu 295° C. Používá se jako vysokovroucí rozpouštědlo, plastifikátor pro přírodní i vinylové pryskyřice a deriváty celulosy. Pro svou nízkou toxicitu se používá i v potravinářství, medicíně a farmacii. V kosmetice nachází uplatnění jako antioxidant, deodorant, plastifikátor, rozpouštědlo, dezodorační přísada, přísada snižující výskyt bakterií na pokožce. Komerční název triethylcitrátu je Citroflex 2.

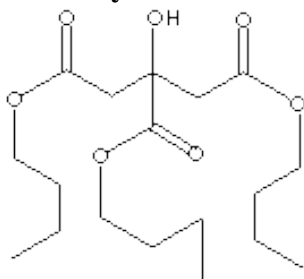
Acethyl-triethylcitrát



Obr. 12: Strukturní vzorec acethyl-triethylcitrátu

Acetyl-triethylcitát je viskózní, málo těkavá, čirá kapalina s molekulovou hmotností 318,32. Její bod varu je 132° C. LD₅₀ =1150 mg/kg. Používá se jako rozpouštědlo a plastifikátor celulosových pryskyřic (zejména ethylcelulosity), polyvinylchloridu. Významnou vlastností je jeho stálost na světle, proto se používá jako plastifikátor laků. Je vhodný pro styk s potravinami, zdravotnickým materiálem. Používá se i ve farmacii či textilním průmyslu. V kosmetice nachází uplatnění v lacích na vlasy, parfumerii, v potravinářství upravuje chuť.

Tributhylcitrát

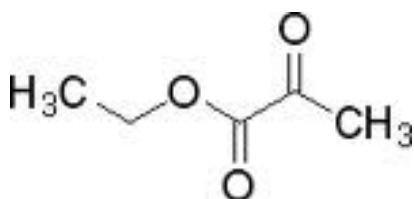


Obr. 13: Strukturální vzorec tributhylcitrátu⁴⁷

Tato čirá viskózní kapalina má molekulovou hmotnost 402,88. Bod tání má -80° C, bod varu je 172-174° C, je ve vodě nerozpustná. Tributhylcitrát se používá jako plastifikátor obalových materiálů a ve farmacii. Tato látka je zcela bez zápachu, což umožňuje použití i u citlivých materiálů. V kosmetice nachází využití jako součást laků na vlasy, jako surovina pro syntézu aromatických látek. Má vynikající pružnost i při nízkých teplotách, tepelnou stabilitu. Má stabilizující vliv na mnoho plastifikovaných materiálů. Díky tomu, že nemá žádný zápach a je netoxický, lze ho použít i jako plastifikátor v hračkách pro malé děti. Vyrábí se z něj lepidla.⁴⁷

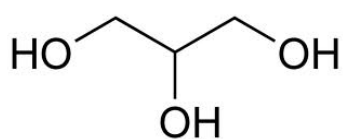
Etylpyruvát

Etylpyruvát je nažloutlá kapalina molekulové hmotnosti 116,12. Bod tání má -58° C, bod varu 148-150° C. V organismu se rozkládá na netoxické produkty.



Obr. 14: Strukturální vzorec ethylpyruvátu

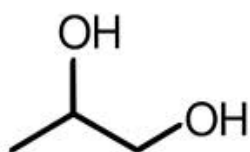
Glycerol



Obr. 15: strukturní vzorec glycerolu⁴⁸

Glycerol je bezbarvá viskozní, sladká kapalina molekulové hmotnosti 92,02. Bod tání je 18° C, bod varu 290° C (při této teplotě se rozkládá). Je ve vodě rozpustný, bez zápachu, minimálně toxický (LD₅₀ = 1,5 g/kg). Používá se v kosmetice jako látka vážící vodu. Je hojně používán jako rozpouštědlo, sladidlo, při výrobě akrylových pryskyřic, dynamitu, nitroglycerinu, mýdel, parfémů, zubních past, součást nemrznoucích směsí a konzervans. Glycerol má široké použití jako plastifikátor (např. i PLA).⁴⁹

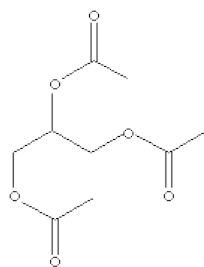
Propylenglykol



Obr. 16: Strukturní vzorec propylenglykolu⁵⁰

Propylenglykol je bezbarvá, nasládlá, viskozní kapalina bez barvy a zápachu. Je hygroskopický a mísitelný s vodou, acetonem a chloroformem. Velké množství propylenglykolu je používáno v průmyslu polymerů pro výrobu polyesterových vláken a pryskyřice. Je používán jako zvlhčující látka v kosmetice a potravinářství. Lze ho použít jako plastifikátor.⁵⁰

Triacetin



Obr. 17: Strukturní vzorec triacetinu⁵¹

Tento ester glycerolu je olejovitá čirá kapalina. Teplotu tání má -78°C a teplotu varu 258°C . Ve vodě je částečně rozpustný, dobře rozpustný v ethanolu a etheru. Má velmi mírný zápach a hořkou chuť. Je dobrým plastifikátorem derivátů celulózy a polyvinylchloridu. V kosmetice má místo jako ustalovač v parfémeh. Má antimykotické účinky.⁵¹

8. Experimentální část

8.1. Použité suroviny

Aceton čistý (Penta, výrobní divize Chrudim)

Aciklovir (Pliva Lachema)

Azid sodný (Fluka)

Čištěná voda (FaF UK HK)

Ethylpyruvát (Sigma-Aldrich, USA)

Flukonazol (Zentiva a.s. Praha)

Hydrogenfosforečnan disodný dodekahydrát (Lach-Ner Neratovice)

Kyselina citronová monohydrát (Penta, výrobní divize Praha)

Mucin z prasečích žaludků, typ III (Sigma-Aldrich, USA)

Terpolymery kyseliny D,L - mléčné, glykolové a dipenthaerytholu, označené dle koncentrace dipentaerythritolu v reakční směsi jako 0,5D; 1D; 2D; 3D; 5D a 8D (katedra Farmaceutické technologie, FaF UK HK)

8.2. Použité přístroje

Analytické digitální váhy KERN ABS 220-4 (max. 220 g, d = 0,0001 mg)

Biologický termostat BT 120

Brookfieldův digitální rotační viskozimetr model DV-E

Digitální pH-metr HANNA pH 221

Digitální váhy KERN 440 – 33 (max. 200 g, d = 0,01 g)

Digitální váhy KERN 440 – 35 (max. 400 g, d = 0,01 g)

Horkovzdušná sušárna ULE 400, Memmert

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

Spektrofotometr HELIOS GAMA (UV/VIS), Unicam

8.3. Plastifikace oligoesterů

Oligoestery byly plastifikovány 20 % EP. Na přípravu 10,00 g plastifikovaného oligoesteru bylo použito 8,00 g oligoesteru a 2,00 g ethylpyruvátu. Před plastifikací se navážený oligoester nahřál v sušárně, která byla nastavena na 80° C. Nahřátím oligoester změkl a mohl být k němu za postupné homogenizace dovážen ethylpyruvát. Homogenizace probíhala kovovou kopistkou v skleněné kádince.

8.4. Příprava matric s léčivem

Bylo připraveno 3,00 g plastifikovaného oligoesteru s léčivem (aciklovir a flukonazol). Na analytických vahách bylo do kádinky naváženo 2,88 g plastifikovaného oligoesteru a 0,12 g léčiva. Tato směs se mírně nahřála v sušárně při 80° C a zhomogenizovala pomocí kovové kopistky.

Pro disoluční test byly připraveny od každého plastifikovaného oligoesteru s léčivem tři matrice. Plastifikovaný oligoester s léčivem byl nahříván v sušárně nastavené na 80° C, aby změkl. Na dno scintilační lahvičky se na analytických vahách pomocí malé kovové kopistky navážilo 150 mg plastifikovaného oligoesteru s léčivem. Matrice měly podobu malých čočkovitých útvarů uprostřed dna scintilační lahvičky. Dno scintilační lahvičky bylo mírně zahřáto, aby se docílilo stejné plochy.

8.5. Příprava disolučního media

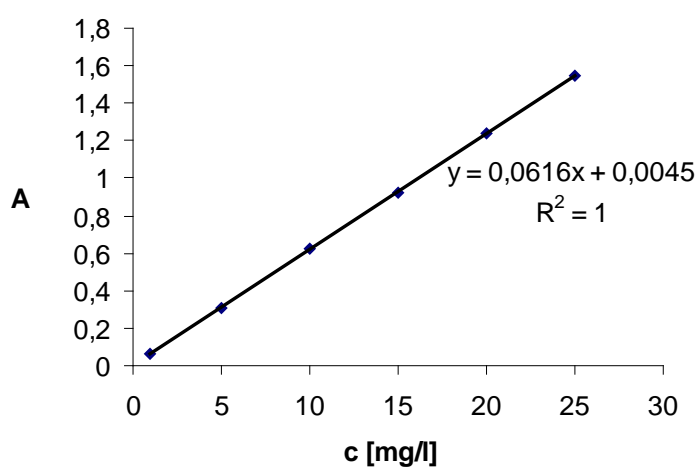
Jako medium pro disoluční test byl zvolen fosfát-citrátový pufr pH 7,0. Pufr byl připraven dle chemických tabulek. Byl složen z roztoku A a roztoku B. Roztok A má obsahovat 3,99 g monohydrátu kyseliny citrónové v 190 ml vody, roztok B 28,84 g dihydrátu hydrogenfosforečnanu disodného v 810 ml vody. K dispozici byl však dodekahydrát hydrogenfosforečnanu disodného, proto musela být hmotnost přepočítána na dodekahydrát (M_m dihydrátu hydrogenfosforečnanu disodného je 178,14 g/mol; M_m dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu disodného je 358,14 g/mol). Roztok B tedy obsahoval 57,97 g dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu disodného v 810 ml vody. Požadované pH 7,0 bylo kontrolováno měřením na pH metru HANNA pH 221, případná korekce pH se prováděla dodáním roztoku dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu disodného nebo monohydrátu kyseliny citrónové. Pufr byl protimikrobně stabilizován 0,02 % azidu sodného.

8.6. Kalibrační přímka acikloviru a flukonazolu

Pro vyhodnocení liberačních testů bylo třeba sestavit kalibrační přímky léčiv. Byla měřena série vzorků o různé koncentraci léčiva ve fosfát-citrátovém pufru pH 7,0. Měření bylo prováděno při absorpčním maximu 256 nm pro aciklovir a 261 nm pro flukonazol. Byla proměřena řada roztoků o rostoucí koncentraci. Z naměřených hodnot byla sestrojena kalibrační přímka, vyjádřena rovnice regrese a hodnota spolehlivosti R^2 .

Koncentrace acikloviru mg/l	A
25	1,91
20	1,53
15	1,16
10	0,79
5	0,44
1	0,14

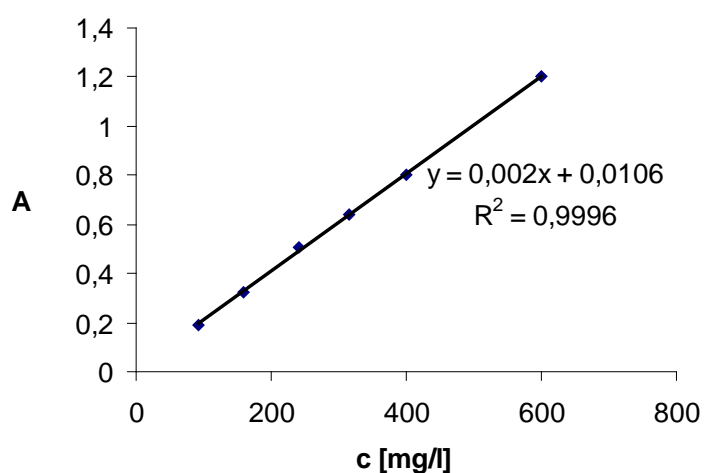
Tab. 2: Absorbance roztoků ACV o klesající koncentraci



Obr. 18: Kalibrační přímka ACV při 256 nm

Koncentrace flukonazolu mg/l	A
400	0,78
316	0,62
242	0,49
159	0,32
93	0,19

Tab. 3: Absorbance roztoků FLU o klesající koncentraci



Obr. 19: Kalibrační přímka FLU

8.7. Disoluční test

Matrice ve scintilačních lahvíčkách byly zality 15 g fosfát-citrátového pufru pH 7,0. Uzavřené lahvičky byly termostatovány na 37° C. V daných intervalech byly odebírány vzorky disoluční tekutiny a stanoveno množství uvolněného léčiva. Zbylá část disolučního média byla slita a vzorek opět zalit 15,0 g fosfát-citrátového pufru. Obsah uvolněného léčiva v disoluční tekutině byl analyzován spektrofotometricky pro ACV při 256 nm, pro FLU při 261 nm. Absorbance byla měřena proti čistému fosfát-citrátovému pufru. V některých případech bylo třeba vzorky disoluční tekutiny pro měření absorbance ředit. Ředění bylo prováděno objemově disolučním médiem. Vzorky disoluční tekutiny byly odebírány v čase 3 hod, 6 hod, 24 hod, 48 hod, 72 hod a dále po 3 dnech, dokud se neuvolnilo veškeré léčivo, nebo se léčivo uvolňovat přestalo.

8.8. Měření adheze

Na materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell byly hodnoceny adhezivní vlastnosti. Na horní kontaktní plochu byl nanesen plastifikovaný oligoester a na dolní kontaktní plochu byl jako modelový substrát pro adhezi nanesen hydrogel mucinu z prasečích žaludků. Hydrogel mucinu byl připraven takto: do kádinky se navázilo 1,00 g mucinu, mucin se převedl do třenky, kde se hydratoval 7,0 ml fosfát-citrátového pufru pH 7,0.

Při testu adheze se horní mobilní plocha zvolenou rychlostí pohybovala k dolní fixní ploše, až došlo ke vzájemnému kontaktu. Rychlost přibližování obou kontaktních ploch byla 25 mm/min do vzdálenosti obou kontaktních ploch 5 mm. Dále se obě kontaktní plochy přibližovaly rychlostí 10 mm/min až do vzniku kontaktu. Kontaktní síla byla 5 N po dobu 60 s. Poté došlo k odtržení horní kontaktní plochy. Variabilní parametry v průběhu testu adheze byly zvoleny takto:

LE (výchozí vzdálenost horní a dolní plochy)	25 mm
Rychlost pohybu horní plochy z pozice LE do pozice 5 mm	25 mm/min
Rychlost horní plochy při testu	10 mm/min
Rychlost odtržení horní kontaktní plochy	100 mm/min
Kontaktní síla	5 N
Doba kontaktu	60 s
Kontaktní plocha	317,63 mm ²

Za daných podmínek bylo provedeno 5 měření. Mezi jednotlivými zkouškami se kontaktní plochy čistily acetonem a vodou. Měřenou veličinou byla maximální síla při odtržení testovaných nosičů od substrátu F_{max} . Z naměřených hodnot přístroj vypočítal průměr a směrodatnou odchylku. Tyto hodnoty byly použity pro další zpracování. Obr. 20 uvádí příklad protokolu měření. V záhlaví se nachází popis zkušebních parametrů např. zkoušející, materiál, rychlost a odlehčení. Dále protokol obsahuje výsledky měření a jejich statistické zpracování a grafický záznam zkoušky. Pro zjištění rozdílu v hodnotách adhezivní síly a vlivu typu nosiče na adhezivitu byl použit odhad rozdílu průměrů (nepárový t-test) a jednofaktorová analýza rozptylu (F-test).

Zk. parametry:

Zkoušel(a) : KD
 Materiál : 2D s EP
 Snímač síly : 2,0kN
 Jiná rychlost pro odlehčení : 100 mm/min
 Prodleva na ref. hodn. síly při zatěžování: 1:120
 Definování síly pro zatížení : 1:5

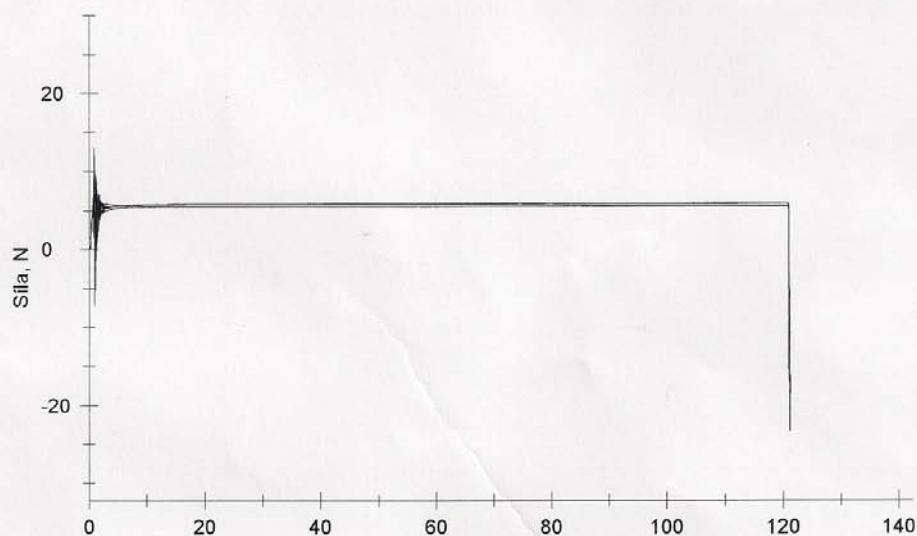
Výsledky:

Nr	Fa max. N
1	-23,09
2	-22,33
3	-23,46
4	-22,38
5	-22,26

Statistika:

Série n = 5	Fa max. N
x	-22,70
s	0,54
v	-2,37

Grafické záznamy zkoušek:



Obr. 20: Příklad protokolu měření adhezivivity materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell

8.9. Měření reologických charakteristik

Měření viskozity bylo realizováno na Brookfieldově digitálním viskozimetru modelu DV-E. Měřený vzorek byl umístěn do válce adaptéru pro měření malých objemů vzorků. Pro měření bylo použito vřeteno 14. Před měřením se vzorek nechal 15 min temperovat. Byla nastavena rychlost rotace vřetena. Vřeteno se ponechalo otočit

ve vzorku alespoň pětkrát a poté byla odečtena hodnota dynamické viskozity. Údaje pod a nad 10 % kroučícího momentu nebyly z důvodu citlivosti měření zaznamenány. Po odečtení dynamické viskozity při dané rychlosti otáčení byl postup zopakován při vyšší rychlosti rotace. Takto byly proměřeny všechny vzorky v celém rozsahu rychlosti rotace. Mezi měřeními jednotlivých vzorků byly válec i vřeteno očištěny acetonem a vodou.

9. Výsledky

Tab. 4: Množství ACV uvolněného z nosiče 1D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV [%]	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]			
3 hod	0,742	10	1,796	28,89	28,74	28,74
	0,610	10	1,474	24,35		
	0,831	10	2,013	32,99		
6 hod	0,298	15	1,072	17,25	14,42	43,17
	0,218	15	0,780	12,88		
	0,224	15	0,802	13,14		
24 hod	0,846	2	0,410	6,59	9,42	52,59
	0,699	5	0,846	13,96		
	0,391	5	0,471	7,71		
48 hod	0,305	10	0,732	11,77	12,01	64,60
	0,423	10	1,019	16,83		
	0,191	10	0,454	7,44		
3 dny	0,696	2	0,337	5,42	6,52	71,13
	0,921	2	0,446	7,37		
	0,571	3	0,414	6,78		
6 dnů	0,301	10	0,722	11,62	9,77	80,90
	0,230	10	0,549	9,07		
	0,221	10	0,527	8,64		
9 dnů	0,372	10	0,895	14,40	13,89	94,80
	0,354	10	0,851	14,05		
	0,336	10	0,807	13,23		
13 dnů	0,355	1	0,085	1,37	1,05	95,85
	0,206	1	0,049	0,81		
	0,246	1	0,059	0,96		
17 dnů	0,113	1	0,026	0,43	0,32	96,16
	0,063	1	0,014	0,24		
	0,078	1	0,018	0,29		
24 dnů	0,155	1	0,037	0,59	0,59	96,75
	0,146	1	0,034	0,57		
	0,154	1	0,036	0,60		
31 dnů	0,056	1	0,013	0,20	0,21	96,96
	0,054	1	0,012	0,20		
	0,065	1	0,015	0,24		

Tab. 5: Množství ACV uvolněného z nosiče 2D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV [%]	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]			
3 hod	0,729	10	1,764	29,17	29,44	29,44
	0,741	10	1,793	29,81		
	0,742	10	1,796	29,32		
6 hod	0,536	2	0,259	4,28	2,95	32,39
	0,342	2	0,164	2,73		
	0,236	2	0,113	1,84		
24 hod	0,269	10	0,644	10,65	9,64	42,03
	0,211	10	0,503	8,36		
	0,254	10	0,608	9,92		
48 hod	0,995	1	0,241	3,99	2,84	44,87
	0,856	1	0,207	3,45		
	0,275	1	0,066	1,08		
3 dny	0,318	2	0,153	2,52	2,69	47,56
	0,365	2	0,176	2,92		
	0,666	1	0,161	2,63		
6 dnů	0,463	10	1,116	18,46	18,84	66,39
	0,440	10	1,060	17,63		
	0,518	10	1,250	20,42		
9 dnů	0,225	10	0,537	8,88	10,98	77,38
	0,307	10	0,737	12,24		
	0,302	10	0,724	11,83		
13 dnů	0,306	10	0,734	12,14	9,85	87,22
	0,214	10	0,510	8,48		
	0,229	10	0,547	8,93		
17 dnů	0,705	1	0,171	2,82	2,58	89,81
	0,506	1	0,122	2,03		
	0,733	1	0,177	2,90		
24 dnů	0,275	1	0,066	1,09	1,37	91,18
	0,249	1	0,060	0,99		
	0,519	1	0,125	2,05		
31 dnů	0,044	1	0,010	0,16	0,22	91,40
	0,042	1	0,009	0,15		
	0,090	1	0,021	0,34		

Tab. 6: Množství ACV uvolněného z nosiče 3D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV [%]	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]			
3 hod	0,304	2	0,146	2,40	3,46	3,46
	0,579	2	0,280	4,58		
	0,423	2	0,204	3,39		
6 hod	0,594	1	0,144	2,36	2,49	5,95
	0,444	1	0,107	1,75		
	0,833	1	0,202	3,36		
24 hod	0,348	5	0,418	6,88	6,84	12,79
	0,345	5	0,415	6,79		
	0,342	5	0,411	6,84		
48 hod	0,731	2	0,354	5,82	4,50	17,29
	0,473	2	0,228	3,74		
	0,979	1	0,237	3,95		
3 dny	0,318	2	0,153	2,51	2,69	19,98
	0,365	2	0,176	2,88		
	0,666	1	0,161	2,68		
6 dnů	0,314	10	0,754	12,40	11,26	31,24
	0,286	10	0,685	11,23		
	0,255	10	0,610	10,15		
9 dnů	0,271	10	0,649	10,68	10,44	41,68
	0,263	10	0,629	10,31		
	0,259	10	0,620	10,31		
13 dnů	0,461	10	1,112	18,30	17,56	59,24
	0,472	10	1,138	18,65		
	0,393	10	0,946	15,75		
17 dnů	0,582	10	1,406	23,14	22,14	81,39
	0,524	10	1,265	20,72		
	0,561	10	1,355	22,56		
24 dnů	0,500	10	1,207	19,86	19,91	101,30
	0,455	10	1,097	17,97		
	0,545	10	1,316	21,91		
31 dnů	0,392	1	0,094	1,55	2,93	104,23
	0,998	1	0,242	3,96		
	0,815	1	0,197	3,28		

Tab. 7: Množství ACV uvolněného z nosiče 5D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]	[%]		
3 hod	0,897	10	2,173	36,08	31,17	31,17
	0,513	15	1,857	30,19		
	0,461	15	1,667	27,25		
6 hod	0,366	15	1,320	21,92	27,43	58,60
	0,523	15	1,894	30,78		
	0,500	15	1,810	29,57		
24 hod	0,414	15	1,496	24,83	19,79	78,38
	0,296	15	1,065	17,31		
	0,293	15	1,054	17,22		
48 hod	0,699	2	0,338	5,61	5,59	83,97
	0,590	2	0,285	4,64		
	0,823	2	0,399	6,51		
3 dny	0,836	2	0,405	6,72	3,43	87,40
	0,611	1	0,148	2,40		
	0,295	1	0,071	1,16		
6 dnů	0,383	1	0,092	1,53	0,98	88,38
	0,179	1	0,042	0,69		
	0,186	1	0,044	0,72		
9 dnů	0,060	1	0,014	0,22	0,16	88,54
	0,024	1	0,005	0,08		
	0,053	1	0,012	0,19		

Tab. 8: Množství ACV uvolněného z nosiče 8D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV [%]	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]			
3 hod	0,746	15	2,708	44,49	33,29	33,29
	0,479	15	1,733	28,79		
	0,448	15	1,620	26,59		
6 hod	0,552	15	2,000	32,85	35,16	68,45
	0,637	15	2,310	38,38		
	0,576	15	2,087	34,27		
24 hod	0,245	15	0,878	14,43	18,43	86,88
	0,283	15	1,017	16,90		
	0,404	15	1,459	23,95		
48 hod	0,357	1	0,086	1,41	1,53	88,41
	0,181	1	0,043	0,71		
	0,623	1	0,151	2,47		
3 dny	0,364	1	0,088	1,44	1,52	89,93
	0,135	1	0,032	0,53		
	0,654	1	0,158	2,60		
6 dnů	0,061	1	0,014	0,23	0,25	90,18
	0,030	1	0,006	0,10		
	0,108	1	0,025	0,41		
9 dnů	0,030	1	0,006	0,10	0,11	90,29
	0,016	1	0,003	0,05		
	0,048	1	0,011	0,17		
13 dnů	0,007	1	0,001	0,01	0,01	90,29
	0,007	1	0,001	0,01		
	0,005	1	0,000	0,00		

Tab. 9: Množství FLU uvolněného z nosiče 2D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]	[%]		
3 hod	0,421	1	3,185	52,45	53,04	53,04
	0,435	1	3,295	53,36		
	0,425	1	3,216	53,32		
6 hod	0,121	1	0,816	13,44	15,46	68,50
	0,155	1	1,085	17,56		
	0,135	1	0,927	15,37		
24 hod	0,121	1	0,816	13,44	12,46	80,96
	0,102	1	0,666	10,79		
	0,118	1	0,793	13,14		
48 hod	0,096	1	0,619	10,19	10,72	91,68
	0,102	1	0,666	10,79		
	0,103	1	0,674	11,18		
3 dny	0,099	1	0,643	10,58	3,75	95,42
	0,018	1	0,005	0,08		
	0,022	1	0,035	0,58		
6 dní	0,019	1	0,011	0,18	1,75	97,17
	0,022	1	0,035	0,56		
	0,052	1	0,272	4,50		
9 dní	0,025	1	0,058	0,96	0,32	97,49
	0,007	1	0,000	0,00		
	0,014	1	0,000	0,00		
13 dní	0,018	1	0,003	0,05	0,02	97,51
	0,009	1	0,000	0,00		
	0,006	1	0,000	0,00		

Tab. 10: Množství FLU uvolněného z nosiče 3D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]	[%]		
3 hod	0,121	1	0,816	13,42	21,71	21,71
	0,230	1	1,677	27,84		
	0,203	1	1,464	23,89		
6 hod	0,126	1	0,856	14,07	14,62	36,33
	0,161	1	1,132	18,79		
	0,103	1	0,674	11,00		
24 hod	0,218	1	1,582	26,00	27,90	64,24
	0,256	1	1,882	31,24		
	0,223	1	1,622	26,46		
48 hod	0,144	1	0,998	16,40	18,09	82,33
	0,201	1	1,448	24,04		
	0,125	1	0,848	13,84		
3 dny	0,151	1	1,053	17,31	14,90	97,23
	0,125	1	0,848	14,08		
	0,121	1	0,816	13,32		
6 dní	0,056	1	0,303	4,98	5,25	102,48
	0,056	1	0,303	5,03		
	0,062	1	0,351	5,72		
9 dní	0,032	1	0,114	1,87	2,14	104,61
	0,045	1	0,216	3,59		
	0,025	1	0,058	0,95		

Tab. 11: Množství FLU uvolněného z nosiče 5D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]	[%]		
3 hod	0,421	1	3,185	52,90	56,83	56,83
	0,453	1	3,437	57,18		
	0,486	1	3,698	60,42		
6 hod	0,092	1	0,587	9,76	10,76	67,59
	0,113	1	0,753	12,53		
	0,095	1	0,611	9,98		
24 hod	0,122	1	0,824	13,69	14,05	81,64
	0,116	1	0,777	12,92		
	0,138	1	0,951	15,53		
48 hod	0,100	1	0,651	10,81	11,58	93,22
	0,111	1	0,737	12,26		
	0,108	1	0,714	11,66		
3 dny	0,085	1	0,532	8,84	8,31	101,53
	0,075	1	0,453	7,54		
	0,084	1	0,524	8,57		
6 dní	0,024	1	0,051	0,84	2,53	104,06
	0,048	1	0,240	3,99		
	0,039	1	0,169	2,76		
9 dní	0,021	1	0,027	0,45	0,15	104,21
	0,017	1	0,000	0,00		
	0,015	1	0,000	0,00		
13 dní	0,004	1	0,000	0,00	0,38	104,59
	0,023	1	0,043	0,71		
	0,021	1	0,027	0,44		
24 dní	0,083	1	0,516	8,58	7,89	112,48
	0,079	1	0,485	8,06		
	0,072	1	0,429	7,02		
31 dní	0,047	1	0,232	3,86	4,36	116,83
	0,052	1	0,272	4,52		
	0,054	1	0,287	4,70		

Tab. 12: Množství FLU uvolněného z nosiče 8D, plastifikovaného 20 % EP

čas	A	ředění	ACV	ACV [%]	průměr	kumulativní %
			[mg/15ml]			
3 hod	0,322	1	2,403	39,84	41,47	41,47
	0,354	1	2,656	43,77		
	0,332	1	2,482	40,80		
6 hod	0,242	1	1,772	29,37	27,36	68,83
	0,213	1	1,543	25,42		
	0,228	1	1,661	27,30		
24 hod	0,204	1	1,472	24,40	22,24	91,08
	0,176	1	1,251	20,61		
	0,185	1	1,322	21,72		
48 hod	0,073	1	0,437	7,25	7,78	98,85
	0,078	1	0,477	7,86		
	0,081	1	0,501	8,23		
3 dny	0,023	1	0,043	0,71	2,44	101,29
	0,052	1	0,272	4,48		
	0,034	1	0,129	2,13		

Tab. 13: Zdánlivá dynamická viskozita při teplotě 37° C měřená

ot/min	Dynamická viskozita [Pa.s]					
	0,5D	1D	2D	3D	5D	8D
6	21,30	24,40	-	-	-	-
10	21,50	24,50	-	14,40	-	-
12	21,70	24,50	-	14,50	-	-
20	21,88	24,44	9,31	14,69	8,13	-
30	21,92	24,42	9,46	14,63	8,38	-
50	21,83	24,2	9,48	14,5	8,35	3,28
60	-	-	9,46	14,46	8,33	3,25
100	-	-	9,44	-	8,26	3,26
průměr	21,69	24,41	9,43	14,53	8,29	3,26

Tab. 14: Adhezivita oligoesterů větvených dipentaerythritolem a plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu

adhezivum	měření	F_{\max} [N]	průměr F_{\max} [N]	s F_{\max} [N]	F/S [mN/mm ²]	s F/S [mN/mm ²]
0,5D+EP	1.	26,72	26,98	0,64	84,94	2,01
	2.	26,24				
	3.	27,82				
	4.	27,44				
	5.	26,66				
1D+EP	1.	26,81	26,54	0,93	83,57	2,93
	2.	27,62				
	3.	25,15				
	4.	26,96				
	5.	26,17				
2D+EP	1.	23,09	22,7	0,54	71,48	1,7
	2.	22,33				
	3.	23,46				
	4.	22,38				
	5.	22,26				
3D+EP	1.	25,19	25,01	0,61	78,75	1,92
	2.	24,89				
	3.	25,17				
	4.	24,07				
	5.	25,74				
5D+EP	1.	23,87	23,37	0,54	73,58	1,7
	2.	23,01				
	3.	22,74				
	4.	23,24				
	5.	23,99				
8D+EP	1.	17,26	18,79	1,22	59,17	3,84
	2.	20,64				
	3.	18,94				
	4.	18,43				
	5.	18,69				

10. Diskuse

10.1. *Liberace léčiv z plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem*

Na katedře farmaceutické technologie Faf UK byly syntetizovány větvené oligoestery stupňovou kopolymerací z reakční směsi tvořené kyselinou glykolovou, kyselinou mléčnou v poměru 1:1 a dipentaerythritolu jako větvicí složky v koncentraci 1 %, 2 %, 3 %, 5 % nebo 8 %. V tabulce 15 jsou uvedeny molární hmotnosti, teplota skelného přechodu a stupeň větvení oligoesterů testovaných v rámci předložené rigorózní práce.⁵²

Jako nosiče léčiv se uplatňují větvené polymery s nižší molární hmotností, a to zejména z důvodu kratší doby degradace, řádově několik hodin až několik dnů. Analýza nosičů gelovou permeační chromatografií s on-line rozptylovým fotometrem a viskozimetrem ukázala, že při použití 3 %, 5 % nebo 8 % dipentaerythritolu molární hmotnost nosičů s rostoucí koncentrací větvicí složky klesá.⁵³ To lze vysvětlit vzrůstajícím přebytkem hydroxylů. Stupeň větvení nosičů vyjádřený jako poměr hmotnostního průměru stanoveného pomocí konvenční SEC, $M_w(\text{SEC})$ ke skutečné hodnotě M_w stanovené pomocí SEC-MALS s rostoucí koncentrací dipentaerythritolu vzrůstá. Ve snaze získat nosiče s vyšší molární hmotností byla v reakční směsi snížena koncentrace dipentaerythritolu (pouze 0,5 %, 1,0 % nebo 2,0 %). Při analýze těchto nosičů byl stupeň větvení vyjádřen jako větvicí poměr g' stanovený z vnitřní viskozity lineárního a větveného polymeru při shodné molární hmotnosti.

Tab. 15: Charakteristika oligoesterových nosičů větvených dipentaerythritolem

Označení nosiče	Poměr LA/GA/P(D)(T) [%]	M_n [g/mol]	M_w [g/mol]	T_g [°C]	$M_w(SEC)/M_w$	g'
0,5D	49,75/49,75/0,5	2200	4000	17,7	-	0,70
1D	49,5/49,5/1,0	2500	5700	16,1	-	0,58
2D	49,0/49,0/2,0	4300	6600	17,9	-	0,52
3D	49,5/49,5/1,0	3 600	5 300	27,3	1,19	-
5D	48,5/48,5/3,0	1 900	2 300	16,3	1,04	-
8D	47,5/47,5/5,0	1 400	1 700	12,5	0,94	-

M_n [g/mol] je číselně střední molární hmotnost M_w [g/mol] je hmotnostně střední molární hmotnost

T_g [°C] je teplota skelného přechodu $g' = \eta_{br}/\eta_{lin}$ je větvicí poměr stanovený z vnitřní viskozity lineárního (lin) a větveného (br) polymeru při shodné molární hmotnosti (lineární PLGA má $g'=1,0$)

poměr $M_w(SEC)/M_w$ vyjadřuje stupeň větvení (nižší hodnota znamená vyšší stupeň větvení, lineární PLGA má hodnotu 1,5)

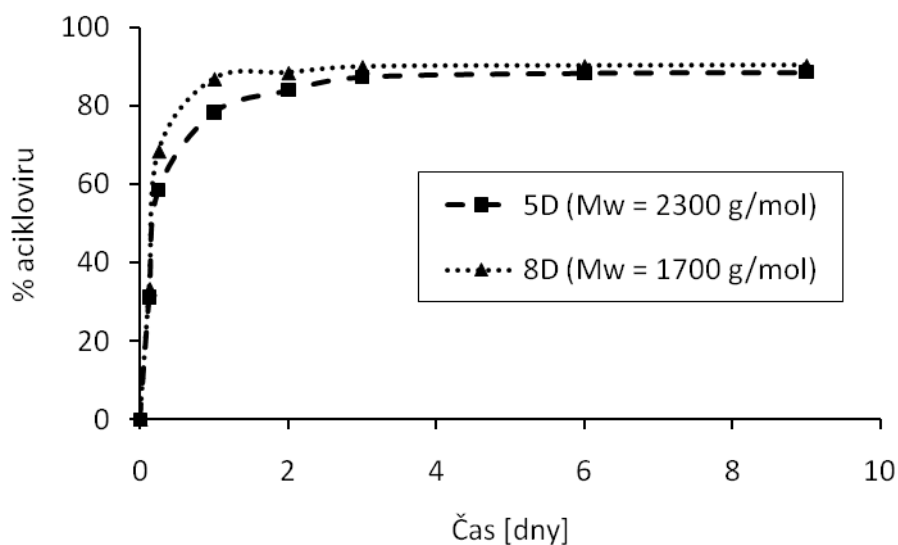
Matrice byly připraveny již dříve vyzkoušenou metodou tavení nosičů v horkovzdušné sušárně při teplotě do 80° C. Jako plastifikátor byl použit ethylpyruvát v koncentraci 20 %, u kterého se kromě plastifikačních účinků uvádějí v literatuře rovněž účinky terapeutické. Dokázáno je snížené uvolňování mediátorů zánětu při poranění a snížení plicní permeability. Dále působí jako antioxidant, snižuje orgánové poškození při ischemii, snižuje sekundární poškození mozku po poranění snížením aktivace drah, jejichž produktem jsou endogenní cytotoxické látky.^{53,54,55} Shodný povrch všech matric byl zajištěn nahřátím dna scintilační lahvičky, čímž se matrice rovnoměrně rozprostřely v tenké vrstvě. Disolučním médiem pro liberaci léčiv byl zvolen fosfát citrátový pufr pH 7,0. V časových intervalech vhodně zvolených tak, aby byl zachycen celý průběh uvolňování léčiv, byly odebrány vzorky disolučního média a spektrofotometricky stanoveno množství uvolněného léčiva.

Větvené alifatické oligoestery relativně rychle hydrolyzují. Chemická nestabilita sloučenin je příčinou jednak nerovnovážného bobtnání, jednak eroze. Větvené oligoestery alifatických hydroxykyselin erodují působením vodného média již v počátečním stádiu disolučního testu. Dalším specifikem je eroze tělísek při zachování

jejich integrity. S rostoucím stupněm větvení klesá stupeň bobtnání nosičů. Průběh jejich bobtnání a eroze má rozhodující vliv na liberaci léčivých látek z oligoesterových nosičů. Pokud nosič bobtná ve velkém rozsahu, probíhá liberace difúzí molekul nebo iontů léčiva, případně desorpcí. Při nižším stupni bobtnání se projevují obstrukční efekty. Pokud nosič nebobtná, průběh liberace se realizuje erozí a rozpouštěním matricového systému.

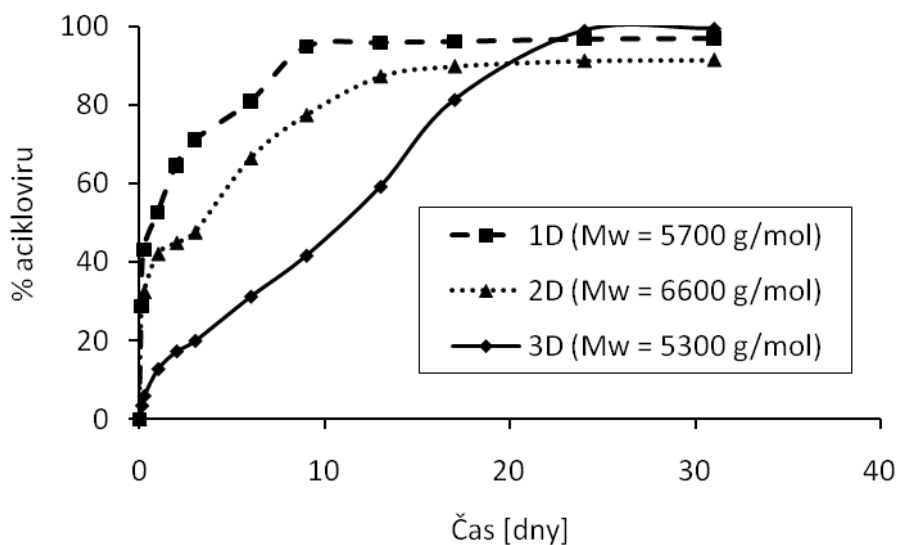
Na Obr. 21 je znázorněn průběh liberace acikloviru z nízkomolárních nosičů 5D a 8D. Po třech hodinách se z obou nosičů uvolnilo přibližně 30 % léčiva. Další průběh liberace až do 3. dne byl mírně rychlejší v případě nosiče 8D s nižší molární hmotností. Za 24 hod se z nosiče 5D uvolnilo 78 % acikloviru, z nosiče 8D 87 % acikloviru. Po třech dnech bylo z obou nosičů uvolněno shodně přibližně 90 % inkorporovaného léčiva.

Obr. 21: Liberace acikloviru z nízkomolárních oligoesterů 5D a 8D



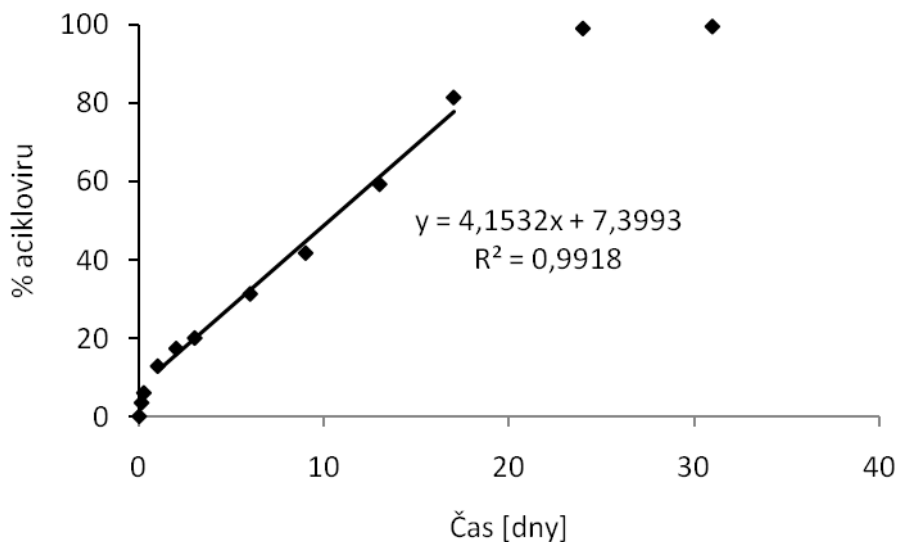
Liberace acikloviru z oligoesterů s vyšší molární hmotností probíhala pomaleji a na průběhu se výrazně projevilo stupeň větvení nosiče (Obr. 22). Oligoestery 1D a 2D mají různou M_w , ale téměř stejný stupeň větvení. Liberace acikloviru z těchto nosičů probíhala shodně po dobu 17 dnů, ale v průběhu liberace acikloviru z nosiče s vyšší M_w (2D) došlo v intervalu 1 den až 3 dny ke zpomalení.

Obr. 22: Liberace acikloviru z výšmolárních oligoesterů 1D, 2D a 3D



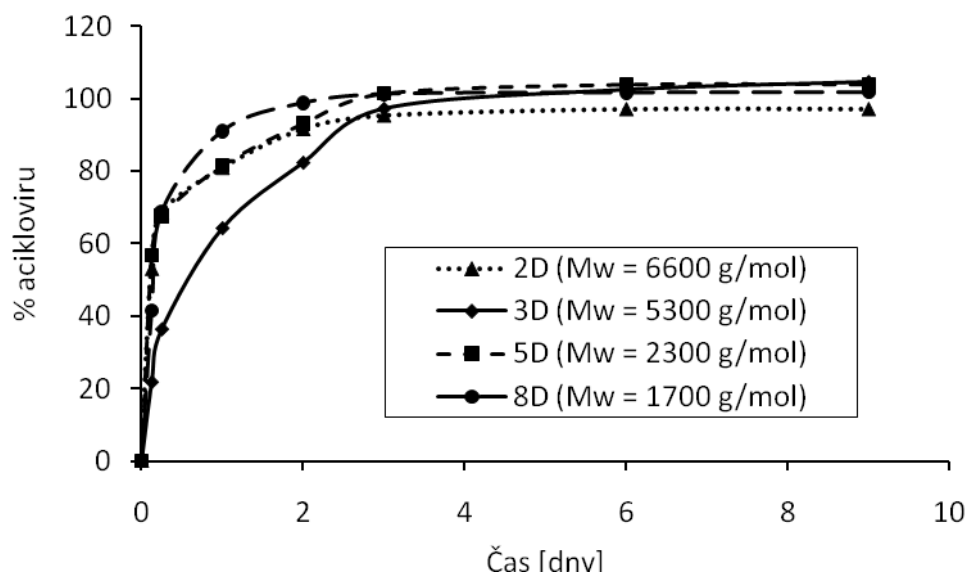
Zcela jiný profil liberace byl zaznamenán z nosiče 3D, který má srovnatelnou molární hmotnost s nosiči 1D a 2D, ale nižší stupeň větvení. Za 24 hod. se uvolnilo z tohoto nosiče asi 13 % acikloviru, poté až do 17. dne probíhala liberace lineárně a uvolnilo se celkově 80 % léčiva. Zbylé množství acikloviru se uvolnilo do 24. dne (Obr. 23).

Obr. 23: Lineární fáze liberace acikloviru z nosiče 3D



Liberace flukonazolu z oligoesterových nosičů plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu probíhala rychleji, než tomu bylo u acikloviru. Celková doba liberace byla ze všech oligoesterů byla 3 dny. Z oligoesterů 2D, 5D a 8D se polovina inkorporovaného flukonazolu uvolnila již za 4 hodiny, z oligoesteru 3D byla liberace pomalejší. Počáteční burst efekt byl přibližně 20 %, za 24 hod se uvolnilo 64 % flukonazolu a zbytek léčiva se uvolňoval rovnoměrně po dobu 2 dnů (Obr. 24).

Obr. 24: Liberace flukonazolu z oligoesterových nosičů



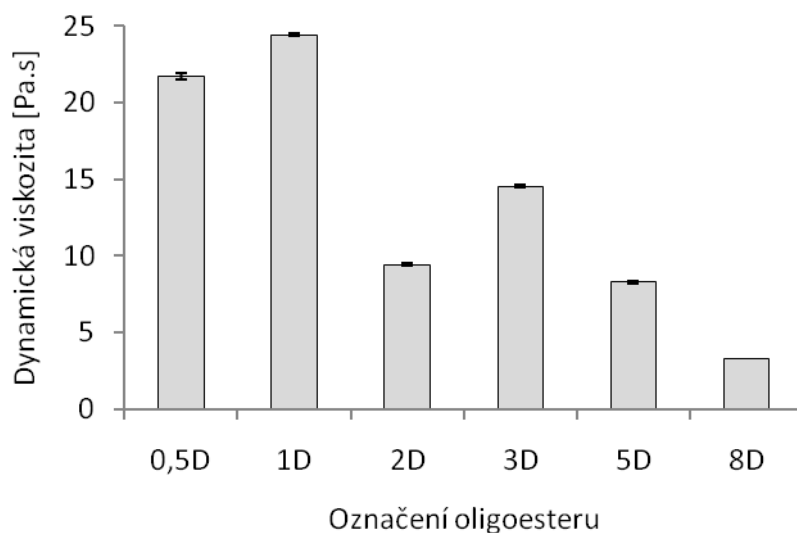
Během testu liberace ACV z nosiče 0,5D a FLU z nosiče 0,5D a 1D došlo ke vzniku mléčného zákalu, který nešel odfiltrovat. Tento zákal způsobil extrémně vysoké hodnoty absorbance, takže další pokračování v tomto testu nebylo realizováno.

10.2. Viskozita plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem

Byla měřena viskozita oligoesterů větvených dipentaerythritolem a plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu na Brookfieldově digitálním viskozimetru modelu DV-E s využitím adaptéru pro měření malých objemů vzorků, větvenem 14, při teplotě 37° C. Naměřené hodnoty dynamické viskozity jsou uvedeny v Tab. 13. Hodnoty viskozity nejsou závislé na rychlosti otáčení větene, jedná se tedy o newtonské soustavy s konstantní hodnotou viskozity. Nepárovým t-testem byl prokázán rozdíl v hodnotách viskozity jednotlivých testovaných oligoesterů.

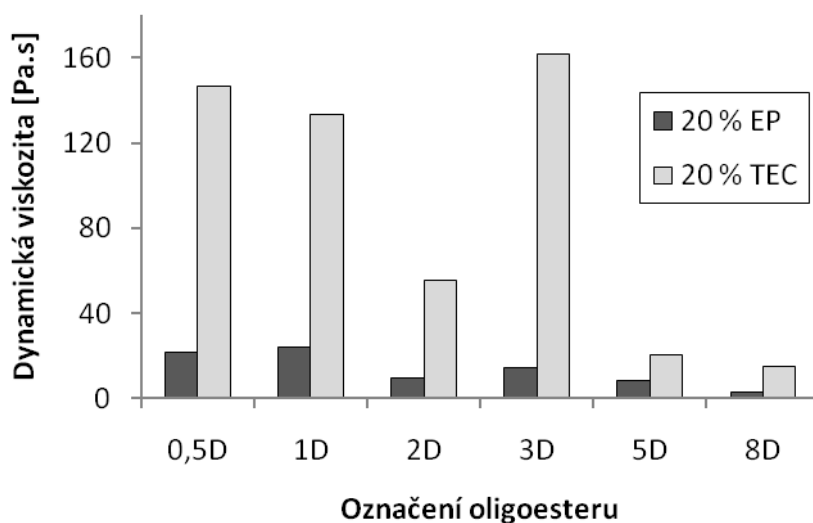
Z Obr. 25 je patrné, že nejnižší viskozitu měly oligoestery 5D a 8D, které mají nízkou, přibližně poloviční molární hmotnost oproti ostatním testovaným oligoesterům. Molární hmotnost má na hodnotu viskozity prvořadý vliv. U nosičů s vyšší molární hmotností se uplatňuje i stupeň větvení.

Obr. 25: Dynamická viskozita oligoesterů větvených dipentaerythritolem, plastifikovaných 20% ethylpyruvátu, měřená při 37°C



Byla porovnána viskozita oligoesterů plastifikovaných 20 % EP s viskozitou oligoesterů plastifikovaných 20 % TEC (triethylcitrát), která byla měřena v rámci diplomové práce.

Obr. 26: Porovnání dynamické viskozity plastifikovaných oligoesterů při použití 20% ethylpyruvátu a 20 % triethylcitrátu



Účinnějším plastifikátorem při snižování viskozity je ethylpyruvát než triethylcitrát. Při stejné koncentraci plastifikátoru je viskozita oligoesterů plastifikovaných ethylpyruvátem několikanásobně nižší než při plastifikaci triethylcitrátem. U oligoesterů s nízkou molární hmotností, a tedy i nízkou viskozitou (5D a 8D), bylo snížení 2,5- násobné a 4,5- násobné. U oligoesterů 1D a 2D s vyšší molární hmotností a vyšším stupněm větvení bylo zaznamenáno přibližně pětinasobné snížení viskozity. Nejvyšší účinnost byla zjištěna u oligoesterů 0,5D a 3D, které mají v porovnání s ostatními testovanými oligoestery vyšší molární hmotnost, ale nízký stupeň větvení.

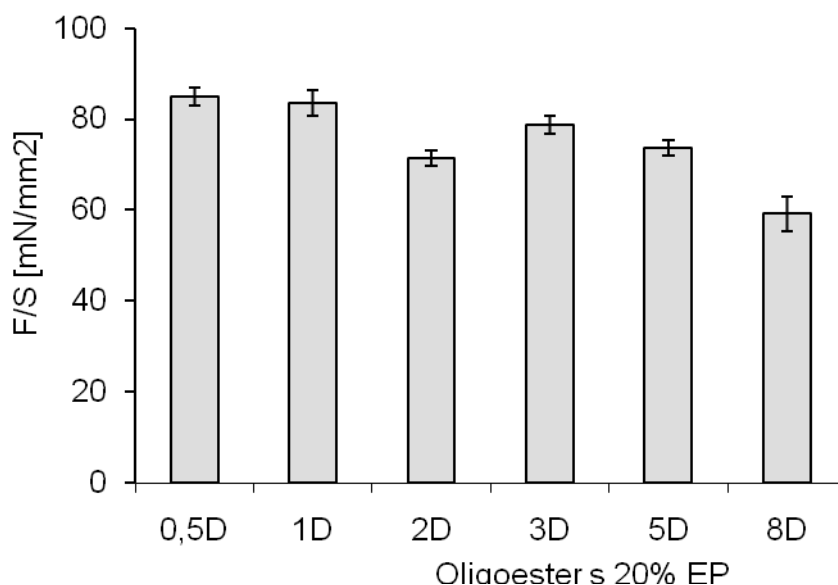
10.3. Adhezivita plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem

Byla měřena adhezivita oligoesterů větvených dipentaerythritolem a plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu jako maximální síla při odtržení vzorku od modelového substrátu tvořeného gelem mucinu z prasečích žaludků. Test adheze byl realizován při kontaktní síle 5 N, kontaktní době 60 s a rychlosti odtržení vzorku od podkladu 100 mm/min. Při nastavených zkušebních parametrech byla zkouška provedena 5x. Síla potřebná k odtržení adheziva od substrátu byla vyjádřena jako F_{max} v jednotkách Newton. Záporné znaménko vyjadřuje zpětný pohyb horní kontaktní plochy se vzorkem při odtržení od podkladu. S kladným znaménkem stroj registruje tlakovou sílu při kontaktu ploch. Naměřená maximální síla při odtržení adheziva od podkladu byla vztahena k velikosti kontaktní plochy a vyjádřena v jednotkách mN/mm^2 .

Je tak možno porovnávat výsledky získané testováním adheze na různých kontaktních plochách.

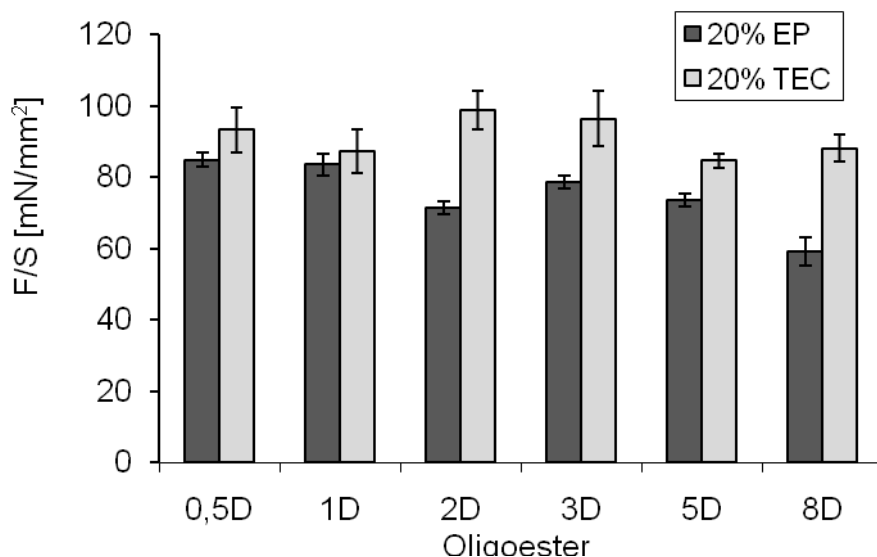
Adhezivita testovaných oligoesterů je porovnána na Obr. 31. Všechny oligoestery při plastifikaci 20 % ethylpyruvátu vykazovaly vysokou adhezivitu. Jednofaktorovou analýzou rozptylu byl prokázán vliv typu oligoesteru na adhezivitu. Jednoznačný vliv molární hmotnosti a stupně větvení na adhezivitu však nelze konstatovat. Nejnižší adhezivita byla naměřena u nosičů s nejnižší molární hmotností (5D a 8D), ale rovněž u nosiče 2D s nejvyšší molární hmotností a nejvyšším stupněm větvení.

Obr. 27: Porovnání adhezivity oligoesterů větvených dipentaerythritolem a plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu



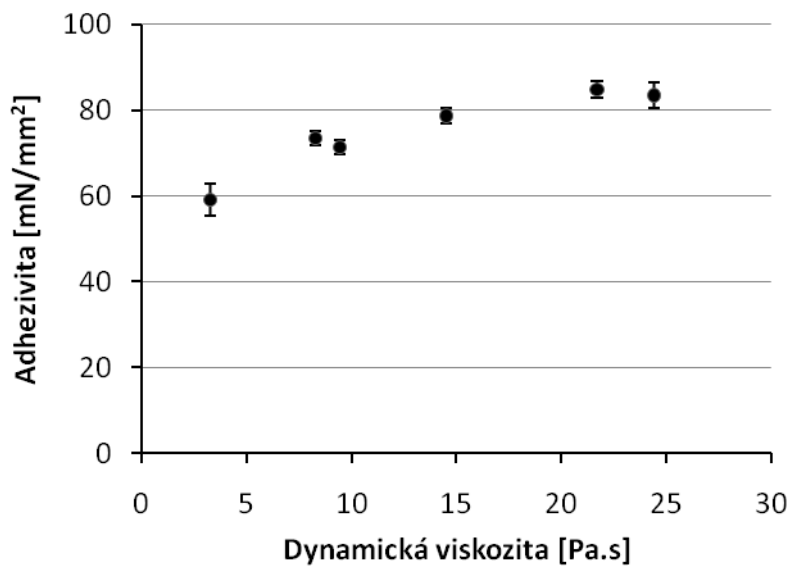
Byla porovnána adhezivita oligoesterů plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu a 20 % triethylcitrátu, která byla měřena v rámci mé diplomové práce⁵⁶ (Obr. 28). Při použití ethylpyruvátu byla zjištěna nižší adhezivita.

Obr. 28: Porovnání adhezivity oligoesterů plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu a 20% triethylcitrátu



Adhezi testovaných plastifikovaných oligoesterů jako viskózních soustav vysvětluje teorie smáčení. Podle této teorie jsou adhezivní vlastnosti materiálu dány schopností rozprostřít se po substrátu a vytvořit s ním těsný kontakt. Proto je adhezivita úzce spojena s viskozitou. Existuje určité rozmezí hodnot dynamické viskozity, při kterých je adhezivita maximální. Pokud je viskozita příliš nízká, soustava nevykazuje dostatečné adhezivní vlastnosti a naopak pokud je viskozita extrémně vysoká a soustava se nerozprostře po podkladu, není adhezivní síla naměřitelná. Lze tedy konstatovat, že plastifikované polymery, jejichž adhezivita je dána schopností rozprostřít se po podkladu, vykazují adhezivní vlastnosti v určitém rozmezí hodnot dynamické viskozity. Testované oligoestery plastifikované 20 % ethylpyruvátu mají viskozitu v rozmezí 3 Pa.s až 25 Pa.s, což zajišťuje vysokou míru adheze (Obr. 29).

Obr. 29: Vztah mezi adhezivitou a viskozitou oligoesterů větvených dipentaerythritolem a plastifikovaných 30 % triethylcitrátu



11. Závěry

Bylo zjištěno, že průběh liberace acikloviru z větvených oligoesterů, plastifikovaných 20 % ethylpyruvátu, je ovlivněn molární hmotností a stupněm větvení. Z oligoesterů s M_w do 5000 g/mol se aciklovir uvolnil za tři dny. Z oligoesterů s M_w nad 5000 g/mol se aciklovir uvolňoval pomaleji a průběh liberace byl ovlivněn rovněž stupněm větvení. Vhodným nosičem pro prodloužené uvolňování acikloviru se ukázal oligoester 3D, který má v porovnání s ostatními testovanými oligoestery střední molární hmotnost a nejnižší stupeň větvení. Z tohoto oligoesteru se za 24 hod. uvolnilo 13 % acikloviru. Do 17. dne probíhala liberace lineárně a uvolnilo se celkově 80 % léčiva, zbylé množství acikloviru se uvolnilo do 24. dne od počátku liberace.

Liberace flukonazolu z testovaných oligoesterů probíhala po dobu 3 dnů, přičemž z oligoesteru 3D byla liberace nejrovnoměrnější.

Větvené oligoestery, plastifikované 20 % ethylpyruvátu, jsou newtonské soustavy s hodnotou dynamické viskozity od 3 Pa.s do 25 Pa.s v závislosti na molární hmotnosti a stupni větvení oligoesteru. Jako plastifikátor snižující viskozitu byl ethylpyruvát nejúčinnější u oligoesterů s nízkou molární hmotností (8D a 5D) a u oligoesteru s nejvyšším stupněm větvení (2D). Při porovnání viskozity oligoesterů plastifikovaných ethylpyruvátem a triethylcitrátem se jako účinnější ukázal ethylpyruvát.

Všechny testované oligoestery vykazovaly při plastifikaci 20 % ethylpyruvátu vysokou adhezivitu. Nejnižší adhezivita byla naměřena u nosičů s nejnižší molární hmotností (5D a 8D), ale rovněž u nosiče 2D s nejvyšší molární hmotností a nejvyšším stupněm větvení. Jednoznačný vliv molární hmotnosti a stupně větvení na adhezivitu tedy konstatovat nelze.

Adhezivitu plastifikovaných oligoesterů jako viskózních soustav lze vysvětlit teorií smáčení, proto je adhezivita úzce spojena s viskozitou. Lze tedy konstatovat, že plastifikované polymery, jejichž adhezivita je dána schopností rozprostřít se po podkladu, vykazují adhezivní vlastnosti v určitém rozmezí hodnot dynamické viskozity. Testované oligoestery plastifikované 20 % ethylpyruvátu mají viskozitu v rozmezí od 3 Pa.s do 25 Pa.s, což zajišťuje vysokou míru adheze.

Seznam literatury

- ¹ DOLEŽALOVÁ, K. Oligoestery větvené dipentaerithritolem jako adhezivní nosiče léčiv. *Diplomová práce*, Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK, 2010. s. 58.
- ² PRAISLEROVÁ, D. Oligoestery větvené pentaerythritolem a tripentaerythritolem jako adhezivní nosiče léčiv. *Diplomová práce*. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK, 2010. s. 77.
- ³ TŘEŠŇÁKOVÁ, J.: Vlastnosti oligoesterových nosičů plastifikovaných 10 % triethylcitrátu. *Diplomová práce*. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK, 2009. s. 58.
- ⁴ MIDDLETON, J. C., and TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic device. *Biomaterials*, December 2000, vol. 21, P. 2335-2346.
- ⁵ NAIR, L. S., LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog. Polym. Sci.*, June 2007, vol 32, p. 762–798.
- ⁶ KELLER, J., DOMB, A. J. Recent developments with biodegradable polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, April 2003, vol. 55 , p. 445–446.
- ⁷ SO YEON, K., IL GYUN, S., and YOUNG MOO, L. Preparation and characterization of biodegradable nanospheres composed of methoxy poly(ethylene glycol) and DL-lactide block copolymer as novel drug carriers. *J. Control. Release*, December 1998, vol. 56, p.197-208.
- ⁸ CHIEN-CHUNG, C., JU-YU, C., and HOW T., et al. Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends. *Biomaterials*, March 2003, vol. 24, p.1167–1173.
- ⁹ BARBER, F. A., BURTON, F. E., and MCGIRE, D. A., et al. Preliminary results of an absorbable interference screw. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*, October 1995, vol. 11, p.537-548.
- ¹⁰ http://www.diytrade.com/china/4/products/7915273/Polysebacic_Polyanhydride.html
6.3.2011
- ¹¹ <http://bioplasticsonline.net/2010/06/polyhydroxyalkanoate-pha-bioplastic-overview/>
5.9.2011
- ¹² BASTOLI, C. Handbook of biodegradable polymers, 2005, p.ISBN 219-2411-85957-389-4
- ¹³ BOURKE, S. J., KOHN, J. P. Polymers derived from the amino acid L-tyrosine: polycarbonates, polyarylates and copolymers with poly(ethylene glycol). *Adv. Drug Del. Rev.*, January 2003, vol. 55, p. 447–466.

-
- ¹⁴ LAKSHIMI, K., KATTI, D., LAURENCIN, C. T. Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications. *Adv. Drug Del. Rev.*, January 2003, vol.55, p. 467-482.
- ¹⁵ <http://www.parallelolutionsinc.com/Polyphosphazenes.html> 5.9.2011
- ¹⁶ ZHAO, Z., WANG, J., and MAO, H., et al. Polyphosphoesters in drug and gene delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, January 2003, vol. 55, p. 483–499.
- ¹⁷ VAUTHIER, CH., DUBERNET, C., and FATTAL, E., et al. Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv. Drug Del. Rev.*, January 2003, vol.55. p. 519-548.
- ¹⁸ <http://wires.wiley.com/WileyCDA/WiresArticle/wisId-WNAN15.html> 20.3.2011
- ¹⁹ EDLUND, U., ALBERTSSON, A. C. Polyesters based on diacid monomers. *Adv. Drug Del. Rev.*, January 2003, vol. 55, p. 585–609.
- ²⁰ DATTA, R., and HENRY, M. Lactic acid: recent advances in products, processes and technologies - a review. *J. Chem. Technik. Biotechnic*, July 2006, vol. 81, p.1119–29.
- ²¹ TSUJI, H., OKINO, R., and DAIMON, et al. Water vapor permeability of poly(lactide)s: effects of molecular characteristics and crystallinity. *J. Appl. Polym. Sci.*, March 2006, vol. 99, p. 2245–52.
- ²² DORGAN, J. R., JANSN, J., and CLAYTON, M., P. Melt rheology of variable l-content poly(lactic acid). *J. Rheol.*, May 2005, vol. 49, p. 607–19.
- ²³ DORGAN, J. R , LEHERMEIER, H. J., and MANG, M. : Thermal and rheological properties of commercial-grade poly(lactic acid)s; *J. Polym. Environ.*, January 2000, vol. 8, p. 1–9.
- ²⁴ SUGAYA, N., NAKAGAWA, T., and SAJURAI, et al. Analysis of aldehydes in water by headspace-GC/MS. *J. Health Sci.*, February 2001, vol. 47, p. 21–27.
- ²⁵ Aura, R., Harte, B., Selke, S. : An overview of polylactides as packaging materials; *Macromol. Biosci.* September 2004, vol. 4, p. 835–64.
- ²⁶ SOO-HONG, L., SOO HYUN, K., and YOUNG HA, K., et al. Synthesis and degradation of end-group-functionalized polylactide. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, April 2001, vol. 39, p. 973-985.
- ²⁷ LUNT, J. Large-scale production, properties and commercial applications of polylactic acid polymers. *Polym. Degrad. Sta.* January 1998, vol. 59, p.145-152.
- ²⁸ Grizzi, I., Garreau, H., Li, S., and Vert, M. Hydrolytic degradation of devices based on poly(DL-lactic acid) size-dependence. *Biomaterials*, March 1995, vol. 16, p.305-311.
- ²⁹ TSUJI, H., HORII, F., and HYON et al. Stereocomplex formation between enantiomeric poly(lactic acid)s. 2. Stereocomplex formation in concentrated solutions. *Macromolecules*. May 1991, vol. 24, p. 2719–24.

-
- ³⁰ PARK, S. D., TODO, M., ARAKAWA, K., and KOGANEMARU, M. Effect of crystallinity and loading-rate on mode I fracture behavior of poly(lactic acid). *Polymer*, February 2006, vol. 47, p. 1357–63.
- ³¹ OKAMOTO, K., ICHIKAWA, T., and YOKOHARA, T., et al. Miscibility, mechanical and thermal properties of poly(lactic acid)/ polyester-diol blends. *Eur. Polym. J.*, August 2009, vol. 45, p. 2304–2312.
- ³² KASUGA, T., FUJIKAWA, H., and ABE, Y. Preparation of polylactic acid composites containing β -Ca(PO₃)₂ fibers. *J. Mater. Res.*, February 1999, vol. 14, p. 418–24.
- ³³ SHIBATA, M., INOUE, Y., and MIYOSHI, M. Mechanical properties, morphology, and crystallization behavior of blends of poly(l-lactide) with poly(butylene succinate-co-l-lactate) and poly(butylene succinate). *Polymer*, May 2006, vol. 47, p. 3557–64.
- ³⁴ AURA, R., HARTE, B., and SELKE, S. An overview of polylactides as packaging material. *Macromol Biosci*, September 2004, vol. 4, p. 835–64.
- ³⁵ MARTIN, O., and AVEROUS, L. Poly(lactic acid): Plasticization and properties of biodegradable multiphase système. *Polymer*, June 2001, vol. 42, p. 6209–6219.
- ³⁶ ZONG, X. H., WANG, Z. H., and HSIAO, B., S., et al. Structure and morphology changes in absorbable poly(glycolide) and poly(glycolide-co-lactide) during in vitro degradation. *Macromolecules*, November 1999, vol. 32, p. 8107–14.
- ³⁷ LAITINEN, O., TORMALA, P., and TAURIO, R., et al. Mechanical properties of biodegradable ligament augmentation device of poly(L-lactide) in vitro and in vivo. *Biomaterials*, June 1992, vol. 13, p. 1012–6.
- ³⁸ GIFFITH, L., G., and NAUGHTON, G. Tissue engineering-- current challenges and expanding opportunities. *Science*, February 2002, vol. 295, p. 1009–14.
- ³⁹ SUNNY, M. C, RAMESH, P., and GEORGE KE. Use of polymeric plasticizers in polyvinyl chloride to reduce conventional plasticizer migration for critical applications. *J Elastomers Plast*, January 2004, vol. 36, p. 19–31.
- ⁴⁰ BALTACIOGLU, H., and BALKOSE, D., Effect of zinc stearate and/or epoxidized soybean oil on gelation and thermal stability of PVC-DOP plastigels. *J Appl Polym Sci*, September 1999, vol. 74, p. 2488–98.
- ⁴¹ VAN OOSTERHOUT, J. T., and GILBERT, M., Interactions between PVC and binary or ternary blends of plasticizers. Part I. PVC/plasticizer compatibility. *Polymer*, December 2003, vol. 44, p. 8081–94.
- ⁴² http://www.hallstar.com/techdocs/The_Function-Selection_Ester_Plasticizers.pdf
12.4.2011

-
- ⁴³ MARCILLA, A., BELTRÁN, M. *Handbook of Plasticizers*. 1st ed. Toronto : ChemTec Publishing, 2004. Mechanism of Plasticizer Action, s. 107-108. ISBN 1-895198-29-1.
- ⁴⁴ <http://www.cosmetoscope.com/2010/03/triethyl-citrate/12.8.2011>
- ⁴⁵ CHOI, J. S., and PARK, W. H., Effect of biodegradable plasticizers on thermal and mechanical properties of poly(3-hydroxybutyrate). *Polymer Testing*, June 2004, vol. 23, p. 455–460.
- ⁴⁶ <http://chemicalland21.com/> 12.4.2011
- ⁴⁷ <http://www.cbceurope.it/images/stories/file/chemical/citroflexdep.pdf> 12.4.2011
- ⁴⁸ KULINSKY, Z., and PIORKOWSKA, E., Crystallization, structure and properties of plasticized poly(L-lactide). *Polymer*, November 2005, vol. 46, p. 10290-10300.
- ⁴⁹ <http://chemicalland21.com/lifescience/foco/GLYCEROL.htm> 12.4.2011
- ⁵⁰ <http://chemicalland21.com/petrochemical/propylene%20glycol.htm> 12.4.2011
- ⁵¹ <http://chemicalland21.com/industrialchem/plasticizer/triacetin.htm> 12.4.2011
- ⁵² PODZIMEK, Š. Stanovení molární hmotnosti polyesterů metodou SEC-MALS. Synpo a.s. Pardubice, 2005, 8.
- ⁵³ GUAN-HONG, S., DIAN-JIE, L., WEI, X. et al. Ethyl pyruvate reduces mortality in an endotoxin-induced severe acute lung injury mouse model. *Respiratory research*, October 2009, vol. 10, art. No. 91.
- ⁵⁴ XINGFEN, S., HANDONG, W., JINBING, Z., et al. Beneficial Effects of Ethyl Pyruvate through Inhibiting High-Mobility Group Box 1 Expression and TLR4/NF- κ B Pathway after Traumatic Brain Injury in the Rat. *Mediators of inflammation*, March 2011, vol. 2011, p. 1-10.
- ⁵⁵ MICHAEL, C. and MITCHELL, P. Bench-to-bedside review: Amelioration of acute renal impairment using ethyl pyruvate. *Critical Care*, December 2005, vol. 9. No.6.
- ⁵⁶ JIRÁKOVÁ, I. Vlastnosti větvených oligoesterů plastifikovaných 20% triethylcitrátu, *Diplomová práce*, Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK, 2009, s. 56.