

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Optimalizace mikroemulzních koncentrátů vhodných pro enkapsulaci do  
měkkých želatinových tobolek.

Optimization of microemulsion pre-concentrates suitable for encapsulation  
into soft gelatin capsules.

Hradec Králové 2011

Kateřina Kocurová

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

Kateřina Kocurová

Dále bych ráda poděkovala Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. a PharmDr. Tomáši Andrýskovi, Ph.D., MBA za odborné vedení, cenné rady a připomínky při vypracovávání této diplomové práce.

# Obsah

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1       | Abstrakt .....  | 5  |
| 2       | Abstract .....  | 6  |
| 3       | Zadání .....  | 7  |
| 4       | Úvod .....  | 8  |
| 5       | Teoretická část.....                                    | 9  |
| 5.1     | Mikroemulze .....                                       | 9  |
| 5.2     | Polyglycerolestery .....                                | 12 |
| 5.3     | Samodispergovatelne systémy a tekuté krystaly .....     | 17 |
| 5.4     | Tobolky (Capsulae) .....                                | 22 |
| 5.4.1   | Tvrde želatinové tobolky .....                          | 23 |
| 5.4.2   | Měkké želatinové tobolky .....                          | 23 |
| 5.4.2.1 | Pomocné látky pro výrobu měkkých tobolek .....          | 24 |
| 5.4.2.2 | Výroba měkkých tobolek .....                            | 24 |
| 5.5     | Měření velikosti částic metodou laserové difrakce ..... | 25 |
| 5.6     | Měření viskozity .....                                  | 26 |
| 6       | Experimentální část .....                               | 30 |
| 6.1     | Použité suroviny .....                                  | 30 |
| 6.1.1   | Glyceromakrogol-hydroxystearát (Cremophor RH 40) .....  | 30 |
| 6.1.2   | Polyglycerol-3-oleat (Emulsifier TS-T 122) .....        | 30 |
| 6.1.3   | Glycerol-monolinolát (Maisine 35-1) .....               | 30 |
| 6.1.4   | Ethanol 96% .....                                       | 31 |
| 6.1.5   | Propylenglykol .....                                    | 31 |
| 6.2     | Použitá zařízení .....                                  | 32 |
| 6.3     | Příprava vzorků .....                                   | 32 |
| 6.4     | Měření viskozity .....                                  | 35 |
| 6.5     | Měření velikosti částic metodou laserové difrakce ..... | 36 |
| 7       | Výsledky.....   | 38 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 7.1   | Výsledky měření velikosti částic metodou laserové difrakce ..... | 38 |
| 7.2   | Výsledky měření viskozity rotačním viskozimetrem .....           | 48 |
| 8     | Diskuze .....  | 56 |
| 8.1   | Měření velikosti částic metodou laserové difrakce .....          | 56 |
| 8.1.1 | Specifický povrch částic .....                                   | 56 |
| 8.1.2 | Objemová distribuce .....  | 57 |
| 8.1.3 | Span a Uniformity .....  | 58 |
| 8.2   | Měření viskozity .....   | 59 |
| 9     | Závěr .....  | 61 |
| 10    | Použitá literatura .....   | 62 |

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

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

PharmDr. Tomáš Andryšek Ph.D., MBA

Posluchač: Kateřina Kocurová

Název diplomové práce: Optimalizace mikroemulzních koncentrátů  
vhodných pro enkapsulaci do měkkých  
želatinových tobolek.

V teoretické části práce seznamuje s mikroemulzemi, tekutými krystaly a želatinovými tobolkami. Náplní experimentální části byla příprava směsi pro měkké želatinové tobolky, která obsahuje Maizin 35-1 a/nebo Polyglycerol-3-oleat jako lipofilní složku v různých množstvích. Byla měřena velikost částic a disperzita jednotlivých směsí metodou laserové difrakce (Mastersizer S) a dále zjišťována viskozita směsí na rotačním viskozimetru (Brookfield DV-II+ RV). Na základě výsledků měření fyzikálních vlastností směsí a jejich porovnání bylo zjištěno, že nejvhodnější lipofilní komponentou pro vemulgování do mikroemulzního koncentrátu pro měkké želatinové tobolky je Polyglycerol-3-oleat v koncentraci 42,07 %. Vytváří poměrně malé částice, s úzkou distribucí a malou polydisperzitou. Ve směsi se 40 % vody vytváří vysoce viskózní soustavu, vhodnou k využití v měkkých želatinových tobolkách.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

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

PharmDr. Tomáš Andryšek Ph.D., MBA

Student: Kateřina Kocurová

Title of Thesis: Optimalization of microemulsion pre-concentrates suitable for encapsulation into soft gelatin capsules.

The theoretical part of this study focuses on microemulsions, liquid crystals and gelatin capsules. The scope of the experimental part was the preparation of a mixture for soft gelatin capsules. The mixture contained Maizin 35-1 and/or Polyglycerol-3-oleate as a lipophilic component in various amounts. The size of particles and the dispersity of the individual mixtures was measured by laser diffraction method (Mastersizer S). Furthermore, viscosity of the mixtures was investigated using rotational viscometer (Brookfield DV-II+ RV). Based on the results of the measurements of physical properties of the mixtures and their comparison, it was recognized that Polyglycerol-3-oleate in 42,07 % concentration is the best lipophilic component for emulgation into the microemulsion pre-concentrates for soft gelatin capsules. This concentration produces relatively small particles which have a narrow distribution and a small polydispersity. In the mixture with 40 % of water, Polyglycerol-3-oleate in 42,07 % concentration produces a highly viscous system usable in soft gelatin capsules.

### **3 Zadání**

V teoretické části je zpracována literární rešerše zaměřená na mikroemulze, tekuté krystaly a tobolky.

Cílem experimentální části je formulace mikroemulzní směsi pro náplň měkkých želatinových tobolek s využitím dvou lipofilních komponent, Maizinu 35-1 a Polyglycerol-3-oleatu. Pomocí měření velikosti částic laserovou difrakcí a viskozity rotačním viskozimetrem budou porovnány jejich vlastnosti a vliv množství obou složek na fyzikální parametry finální mikroemulzní směsi.

## 4 Úvod

Mikroemulze (Microemulsiones) jsou transparentní, opticky izotropní a termodynamicky stálé disperze dvou vzájemně nemísitelných kapalin (olej, voda) a povrchově aktivních látek (tenzid, kotenzid).<sup>1</sup>

Malá velikost kapiček dovoluje mikroemulzím, aby byly využity jako nosiče pro léčiva, která jsou špatně rozpustná ve vodě a tudíž mají nízkou biologickou dostupnost. Mikroemulze jsou velmi dobrými rozpouštědly léčiv, včetně těch, která jsou relativně nerozpustná v hydrofilních i hydrofobních rozpouštědlech. Hydrofilní i hydrofobní léčiva lze aplikovat v jedné mikroemulzi nebo je můžeme použít jako ochranné nosiče proteinových složek, enzymů, či monoklonálních protilátek. Další výhodou mikroemulzí je v technologii přípravy, která je jednoduchá a není potřeba velké množství energie. Mikroemulze je možné sterilizovat filtrací. Autooxidace lipidů je nižší než v emulzích či micelárních roztocích.<sup>1</sup>

Mikroemulze avšak mají i svá omezení. Je důležité brát v potaz biokompatibilitu jednotlivých složek a množství tenzidu a kotenzidu, kvůli nežádoucím účinkům, které může nadměrné množství těchto látek vyvolat. Strukturu mikroemulzí může ovlivnit obsah solí, na něž jsou citlivé. Termodynamická stabilita by měla být zachována v rozmezí teplot od 4 do 40°C.

Mikroemulze mohou být využity pro lokální, transdermální, perorální, parenterální aplikace a také v oftalmologii<sup>1</sup>.

V této práci se zabývám úpravou mikroemulzní směsi pro měkké želatinové tobolky k perorálnímu užití.



## 5 Teoretická část

### 5.1 Mikroemulze

Mikroemulze jsou průhledné soustavy. Je to proto, že průměrná velikost částic koloidního systému mikroemulzí je menší než vlnová délka dopadajícího viditelného světla a díky tomu nedochází k rozptylu světla částicemi. Průměr částic mikroemulze se pohybuje v rozmezí od 10 do 100 nm.<sup>2</sup>

Jsou to viskózní navenek homogenní systémy s vnitřní heterogenní strukturou. Mikroemulze jsou snadno odlišitelné od emulzí, které jsou mléčně zakalené, dvoufázové hrubé disperze, časově nestálé a ke vzniku potřebují intenzivní míchání, právě díky své transparentnosti, nízké viskozitě, termodynamické stabilitě a schopnosti vznikat spontánně po smísení jednotlivých složek.

Mohou být typu olej ve vodě (o/v), voda v oleji (v/o) nebo bikontinuální, které tvoří přechod mezi těmito dvěma typy, dále iontové, nebo neiontové. Iontové mikroemulze jsou stabilizovány iontovým tenzidem samotným nebo v převážné míře v kombinaci s oleofilním kotenzidem, obvykle alkoholem se středně dlouhým uhlíkovým řetězcem. Neiontové mikroemulze obsahují obvykle jeden neiontový tenzid s optimálními vlastnostmi.<sup>1</sup> Mikroemulze vyžadují vyšší obsah tenzidů než emulze. Obsah tenzidů se přizpůsobuje množství oleje, obvykle tvoří 20-30 % hmotnosti oleje, někdy je však značně vyšší.<sup>1</sup>

Často jsou mikroemulze chápány pouze jako emulze s průměrem kapek v oblasti nanometrů. Dle toho je pak usuzováno, že stupeň disperzity je zodpovědný za dobrou penetraci těchto systémů. Tento pohled je však velmi zjednodušený. Vysoký stupeň disperzity by znamenal velmi velkou plochu vnitřní fáze, a to by na základě vysoké mezifázové energie vedlo k okamžité destabilizaci, což by se muselo projevit ve spojení těchto malých kapek. A již by se nejednalo o mikroemulzi. Mikroemulze jsou však termodynamicky stálé, při pokojové teplotě tvoří průzračný až opalizující, olejovitý, mírně viskózní systém, který má jak vlastnosti emulze (pomocí laserového rozptylu u nich lze

měřit částice), tak i roztoků (jsou termodynamicky stálé, mají koncentraci nasyceného roztoku a žádné mezifázové napětí).<sup>1</sup> Vlastnosti roztoků mikroemulzí zajišťují tenzidy a kotenzidy, jelikož dokážou snížit mezifázové napětí až k nule.

Tenzidem se rozumí amfifilní organická sloučenina, která se ve vodě alespoň částečně rozpouští na pravý roztok. Od určité koncentrace, tzv. kritické micelární koncentrace, se molekuly tenzidů shlukují na koloidní micely. Zředěním na nižší koncentraci vznikne opět pravý molekulární roztok. Typickou vlastností tenzidů, pro kterou jsou využívány, je schopnost snižovat povrchová a mezipovrchová napětí kapalin a zvyšovat smáčivost tuhých látek. Jelikož se jedná o amfifilní molekuly, skládají se z lipofilní a hydrofilní části. Lipofilní složka tenzidu je tvořena většinou uhlovodíkovou strukturou. Menší hydrofilní část je tvořena dle typu tenzidu buď neiontovými polárními skupinami (neiontové tenzidy), nebo iontovou skupinou (kationtové, aniontové tenzidy). Ve farmaceutických aplikacích se nejčastěji používají neiontové tenzidy.<sup>3</sup>

Často je třeba upravovat hydrofilně-lipofilní rovnováhu tenzidu a polaritu olejové fáze, aby došlo k interakci jednotlivých složek mikroemulze. Proto se používají tzv. kotenzidy, látky rozpustné v olejích doplňující tenzid. K iontogením tenzidům se přidávají většinou středně dlouhé alifatické alkoholy, k neiontogením tenzidům se přidávají například vyšší alifatické alkoholy nebo estery sorbitanu.<sup>1</sup>

Vzniku mikroemulze je možné dosáhnout dvěma způsoby. Buď vznikne přidáním kotenzidu do emulze stabilizované tenzidem. Kotenzid se adsorbuje na mezipovrchu a způsobuje snížení mezifázového napětí při spontánním vzniku transparentní mikroemulze. Nebo vznikají z micelárních roztoků díky tenzidům, které samotné nebo v kombinaci s kotenzidem v oblasti nad kritickou micelární koncentrací solubilizují hydrofobní částice oleje až vytváří submikroskopická jádra v agregátech micel. Tím vznikají tzv. "swollen

micelles", neboli nabobtnalé micely.<sup>1</sup> Tyto způsoby vzniku mikroemulzí potvrzují fakt, že jde o termodynamicky stabilní systémy.

Vodná fáze mikroemulzí je tvořena polární kapalinou. Vodnou fází farmaceutických mikroemulzí představuje většinou voda, a to samotná nebo v kombinaci s propylenglykolem. Obsah vody ovlivňuje fyzikálně-chemické parametry systému a také biologickou dostupnost léčiva obsaženého v tomto systému<sup>1</sup>. Další složkou jsou oleje, případně vosky a jiné látky, které při vyšších teplotách ztekutí. Často jde o alifatické uhlovodíky, syntetické estery alkoholů s vyššími nasycenými alifatickými kyselinami, dále cyklohexan, benzen, toluen, xylen, tekutý parafín, éterické a minerální oleje. V poslední době roste zájem o triacylglyceroly nebo estery alifatických kyselin.<sup>1</sup>

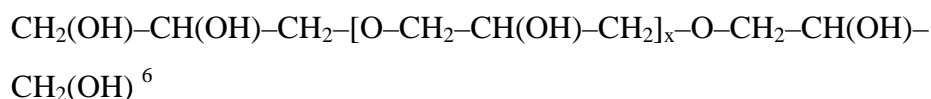
Z ionogenních anionaktivních tenzidů jsou přítomny in situ připravovaná mýdla (sodná, draselná), alkylsírany (natriumlaurylsulfat, natriumcetylsulfat), z kationaktivních kvarterní amoniové zásady (didodecyldimethylamoniumbromid, decyldodecyldimethylamoniumbromid). V současnosti se stále více používají amfolytické tenzidy lecitiny, hlavně fosfatidylcholin, který je součástí buněčné membrány ve všech organismech, tudíž zvyšuje bezpečnost a omezuje toxicitu a dráždivost přípravků, v nichž je obsažen. Z neionogenních tenzidů se používají polyoxyetylované sloučeniny (polysorbáty - Tweeny), estery sorbitanu s vyššími alifatickými kyselinami (Spany), propylenoxid, butylenoxid a jejich kopolymery, vyšší alifatické alkoholy, parciální estery vícesytných alkoholů či steroly<sup>4</sup>. Pro organismus příznivé jsou estery mastných kyselina se sacharosou<sup>1</sup>.

Parciální estery vícesytných alkoholů, konkrétně polyglycerolestery, jako neionogenní tenzidy jsou součástí perorálního samodispergovatelného přípravku s obsahem cyclosporinu, Equoral<sup>®</sup>. Tyto látky existují v různých skupenstvích s různou teplotou tání a rozpustností a mají schopnost tvořit lyotropní tekuté krystaly, i méně uspořádané gelovité struktury s vysokou viskozitou a bioadhezí.

## 5.2 Polyglycerolestery

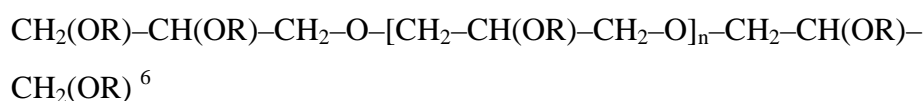
Polyglycerolestery se syntetizují esterifikací polyglycerolového řetězce mastnými kyselinami, nasycenými, či nenasycenými. Nejprve musí být připraven polymer polyglycerol tvořený glycerolovými molekulami spojenými éterovými vazbami. Příprava polyglycerolu spočívá v termální dehydrataci glycerolu v přítomnosti katalyzátorů, kyselých či alkalických, v inertní atmosféře oxidu uhličitého nebo dusíku při teplotě od 250 do 275 °C. Vznikají tak polyglyceroly o 2 až 30 podjednotkách. V případě, že reagují pouze primární hydroxylové skupiny, je pravděpodobnější vznik lineárních polyglycerolů. Dodatečnou dehydratací pak mohou vzniknout cyklické.<sup>5</sup>

Obecný vzorec polyglycerolu:



Při následné syntéze polyglycerolesterů esterifikací polyglycerolu mastnou kyselinou při teplotě 190 – 220 °C se radikál mastné kyseliny může navázat na každou volnou hydroxylovou skupinu, nejvíce však reagují primární hydroxylové skupiny. Katalyzátory jsou, stejně jako při syntéze polyglycerolu, především bazické. Kyseliny k esterifikaci polyglycerolu mohou být nasycené, nenasycené, rozvětvené, nerozvětveném substituované, v čisté formě, nebo směsi mastných kyselin. Nejčastěji se jedná o kyselinu palmitovou, stearovou, myristovou, olejovou, linolovou, laurovou, ricinoolejovou. Každý ester polyglycerolu charakterizuje číslo zmýdelnění, stupeň polymerizace pak číslo hydroxylové.<sup>5</sup>

Obecný vzorec polyglycerolesterů:



Polyglycerolestery kyseliny laurové, palmitové a stearové se vyskytují v pevném skupenství, polyglycerolestery kyseliny olejové v kapalně nebo pevně formě s nízkou teplotou tání. S rostoucím stupněm polymerizace a snižující se délkou řetězce mastných kyselin se snižuje teplota tání jednotlivých polyglycerolesterů. Co se týká rozpustnosti polyglycerolesterů, většinou mají tendenci dispergovat v rozpouštědle ve formě koloidních částic. Ve vodě jsou tedy většinou pouze dispergovatelné, rozpustný je například dekahydroxyol monolaurát. Rozpustnost polyglycerolesterů v minerálních olejích záleží na podílu hydroxylových a éterových skupin v molekule. Mnohé jsou také pouze dispergovatelné. Lepší je rozpustnost polyglycerolesterů v aromatických uhlovodících. Většinou jsou rozpustné v benzenu. Jelikož se jedná o povrchově aktivní látky, které tvoří micely, nejsou pro ně údaje o rozpustnosti tak významné jako u látek, které micely netvoří.<sup>7</sup>

Jelikož se molekula polyglycerolesterů skládá z hydrofilní i lipofilní části, předurčuje to jejich amfifilní charakter. Hydrofilní část představují hydroxylové skupiny glycerolových jednotek a lipofilní mastná kyselina. Stupeň polymerizace glycerolu, délka a typ mastné kyseliny a stupeň esterifikace ovlivňuje hydrofilně-lipofilní rovnováhu (HLR). Ta klesá se snižující se stupněm polymerizace glycerolu, zvyšující se délkou řetězce mastných kyselin a se stupněm esterifikace mastných kyselin. Polyglycerolestery mají hodnoty HLR v rozmezí od 3 do 14.<sup>5, 8, 9</sup> HLR je bezrozměrné číslo, určuje poměr hydrofilní a lipofilní složky v molekule, čím je vyšší, tím je látka hydrofilnější. Dnes už se neměří, ale počítá dohodnutým způsobem sumace tabulkových hydrofilních a lipofilních skupin molekuly. Neiontové tenzidy mají hodnotu HLR od 1 do 20, iontové od 20 do 50. Tenzid s HLR 10 má vyrovnané hydrofilní i lipofilní vlastnosti.<sup>3</sup>

Polyglycerolestery se vyznačují antimikrobiální aktivitou. Nejúčinnější jsou estery kyseliny laurové. Polyglycerolestery s kratším polyglycerolovým řetězcem působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, ovšem pouze ve větším množství. Zjistilo se, že antimikrobiální efekt zvyšuje nízká hodnota pH, přítomnost EDTA ve směsi a určitá koncentrace NaCl. Aplikací těchto poznatků a jejich kombinací pak může být množství polyglycerolesteru v přípravku mnohem nižší při zachování antimikrobiální aktivity.<sup>10</sup>

Polyglycerolestery mastných kyselin jsou nedráždivé a netoxické. Toxikologické studie prokázaly, že jejich dlouhodobější podávání nemá vliv na růst, příjem potravy či reprodukci, že se výrazně nemění hodnoty biochemických a hematologických parametrů. Histologická analýza neprokázala poškození orgánů. Nebyly dokázány karcinogenní účinky. Podávání polyglycerolesterů nebylo spojováno s výskytem nežádoucích účinků.<sup>11, 12, 13</sup>

Polyglycerolestery nasycených mastných kyselin jsou směsí esterů získané parciální esterifikací polyglycerolu s nasycenými mastnými kyselinami nebo transesterifikací hydrogenovaných rostlinných olejů za přítomnosti polyglycerolu. Každý polyglycerolester nasycené mastné kyseliny je charakterizován svou teplotou skápnutí, číslem zmýdelnění a skladbou mastných kyselin. Polyglycerolestery nasycených mastných kyselin jsou světle žluté nebo hnědé, pastovité až voskovité pevné látky, které jsou dispergovatelné až rozpustné ve vodě a rozpustné v dichlormethanu. Zkoušky totožnosti se provádějí pomocí infračervené absorpční spektrofotometrie.<sup>14</sup>

Polyglycerolestery nenasyčených mastných kyselin jsou směsí esterů polyglycerolu získané parciální esterifikací polyglycerolu s nenasyčenými mastnými kyselinami, nebo transesterifikací rostlinných olejů za použití polyglycerolu. Každý polyglycerolester nenasyčené mastné kyseliny je charakterizován svým jodovým číslem a číslem zmýdelnění. Jde o olejovité nebo viskózní světle žluté nebo hnědé tekutiny, které mohou částečně

krystalizovat při 20°C. Jsou dispergovatelné až rozpustné ve vodě a rozpustné v dichlormethanu. Zkoušky totožnosti se provádějí pomocí infračervené absorpční spektrofotometrie a plynové chromatografie.<sup>14</sup>

Kvalita polyglycerolesterů se většinou hodnotí dle čísla kyselosti, zmýdelnění, jodového a hydroxylového čísla a dle výsledků chromatografických zkoušek, které dostatečně informují o složení a čistotě směsi.

Polyglycerolestery nasycených i nenasycených mastných kyselin se mají uchovávat ve zcela naplněných a dobře uzavřených nádobách. Na štítku se uvádí hydroxylové číslo, jodové číslo a číslo zmýdelnění u polyglycerolesterů nenasycených mastných kyselin, teplota skápnutí, hydroxylové číslo, číslo zmýdelnění a zastoupení mastných kyselin u polyglycerolesterů nasycených mastných kyselin.<sup>14</sup>

Tab. 1: Srovnání výsledků zkoušek totožnosti a zkoušek na čistotu dvou velkých skupin polyglycerolesterů<sup>14</sup>

|                                     | <b>Polyglyceroly nenasycených mastných kyselin</b> | <b>Polyglyceroly nasycených mastných kyselin</b> |
|-------------------------------------|--|--|
| Index lomu                          | 1,450 – 1,500                                      | –  |
| Teplota skápnutí                    | –  | 40 – 70 °C                                       |
| Číslo kyselosti                     | max. 6   | max. 6   |
| Číslo hydroxylové                   | nebyl navržen limit                                | nebyl navržen limit                              |
| Číslo jodové                        | 50 – 110   | mx. 3  |
| Číslo zmýdelnění                    | 100 – 180  | 120 – 180  |
| Obsah sodných solí mastných kyselin | < 2 %<br>(vyjádřené jako oleát sodný)              | < 2 %<br>(vyjádřené jako stearát sodný)          |
| Těžké kovy                          | max. 10 ppm  | max. 10 ppm                                      |
| Voda                                | max. 2 %   | max. 2 %   |
| Celkový popel                       | max. 1 %   | max. 1 %   |

Polyglycerolestery se v současnosti používají jako pomocné látky, slouží jako emulgátory, stabilizátory a solubilizátory ve vodě těžce rozpustných nebo nerozpustných léčiv. Zároveň ovlivňují rychlost uvolňování léčiv, tedy jejich biodostupnost. Polyglycerolestery umožnily přípravu samodispergovatelných nosičových systémů léčiv, u kterých není rozhodujícím kritériem pro

biodostupnost léčiva velikost částic. Polyglycerolestery také ovlivňují rychlost uvolňování některých léčiv z různých lékových forem. Jsou využitelné v lékových formách perorálních (mikroemulze) i parenterálních (například rektální čípky, subkutánní implantáty, masti, krémy, gely, emulze). Polyglyceroly jsou také využitelné v potravinářském i kosmetickém průmyslu.<sup>6</sup>

V této práci se jedná o dva konkrétní glycerolestery, a to Polyglycerol-3-oleat a glycerol-monolinolát. Oba jsou to estery nenasycených mastných kyselin a mají stejný vzhled. Jsou to světle žluté nebo žlutohnědé olejovité kapaliny, které mohou mít při teplotě místnosti polotuhou konzistenci.<sup>15, 16</sup>

Polyglycerol-3-oleat i glycerol-monolinolát je olejový nosič používaný v samoemulgujících přípravcích pro emulgaci tuků k získání hrubé disperze, tzn. emulze, nebo jemné disperze, tzn. mikroemulze. Zvyšuje biologickou dostupnost, je dobrým rozpouštědlem pro aktivní farmaceutické substance (API). Je vhodný pro přípravu tvrdých a měkkých želatinových tobolek, pro adsorpci na neutrální nosiče prášků, které se zpracují do lékové formy tablet nebo tobolek.

V následující tabulce srovnání obou látek.

Tab. 2: Srovnání polyglycerolesterů<sup>15, 16</sup>

|                              | <b>Polyglycerol-3-oleat</b> | <b>Glycerol-monolinolát</b> |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Číslo jodové                 | 55 – 70                     | 100 – 140                   |
| Číslo zmýdelnění             | 130 – 145                   | 160 – 180                   |
| Číslo peroxidové             | max. 10                     | max. 12                     |
| Fyzikální forma (skupenství) | kapalina                    | kapalina                    |
| HLR                          | 6,5                         | 4                           |

Jde o podobné látky, viz tabulky, proto je třeba zjistit, která je vhodnější s konkrétními pomocnými látkami v dané lékové formě. Byla zjišťována velikost částic, které tyto látky vytvářejí ve směsích, a také viskozita směsí s těmito polyglycerolestery.



### **5.3 Samodispergovatelné systémy a tekuté krystaly**

Mikroemulzní koncentráty patří do skupiny kapalných samodispergovatelných systémů. Obecně lze říci, že kapalně samodispergující systémy jsou takové směsi pomocných látek, které mají ve vodě omezenou rozpustnost, a které po aplikaci do gastro-intestinálního traktu nevytvářejí pravý roztok. Kapalně samodispergovatelné systémy pro perorální aplikaci zažily v posledním desetiletí výrazný rozvoj a staly se nedílnou součástí standardních vývojových protokolů při vývoji nových léčivých přípravků, jelikož umožňují jednak úspěšně solubilizovat těžce rozpustné léčivé látky v gastro-intestinálním traktu a jednak řídit místo absorpce nebo fungovat jako nosičový systém, který přenáší léčivo přes biologickou bariéru<sup>17</sup>. Proto je jejich využití možné také u perorálních lékových forem.

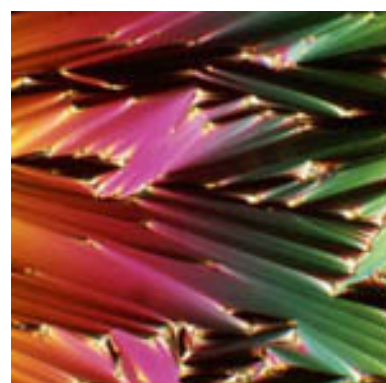
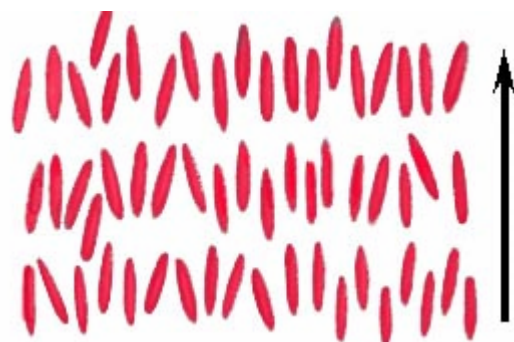
Rozšířenost kapalných samodispergujících systémů je pravděpodobně založena na úspěchu již zmíněného přípravku Sandimmune<sup>®</sup>, posléze nahrazeném přípravkem Neoral<sup>®</sup> - Novartis, které se drží velice úspěšně na trhu již cca 20 let. Tyto přípravky s obsahem těžce rozpustné účinné látky cyklosporinu A, jsou ve formě samoemulgujícího (resp. samomikroemulgujícího) roztoku pro perorální aplikaci, který může být ještě sekundárně naplněn do měkkých želatinových tobolek.<sup>17</sup> Většina těchto samodispergujících systémů je ve farmacii využita ve formě želatinových tobolek.

Z fyzikálně-chemického hlediska představují samodispergovatelné systémy tzv. kapalně neboli tekuté krystaly. Tekuté krystaly jsou mezistupněm mezi pevným a kapalným skupenstvím některých organických látek. Jsou to sloučeniny s podlouhlou tyčinkovitou molekulou, nebo molekulou plochého tvaru a přitom výrazně nesymetrickou, například tenzidy, jako jsou soli kyseliny stearové, estery a deriváty cholesterolu, lecitin.<sup>3</sup> Dané krystalické látky nejdříve při teplotě tání tají na viskózní zakalenou kapalinu (anizotropní), která má zčásti zachovanou krystalickou strukturu, a dalším zahřátím taveniny se krystalické uspořádání rozruší a vznikne izotropní kapalina.

Na anizotropní kapalinu se pohlíží jako na samostatnou fázi označovanou jako mezomorfní fáze, mezifáze či fáze tekutých krystalů.<sup>18</sup> Také mesogenní stav je synonymem pro tekuté krystaly<sup>19</sup>. Tento stav spojuje vlastnosti kapalin a tuhých látek. Látky tvořící kapalně krystalický stav se nazývají mezogenní a jednotlivé stavební jednotky, molekuly, ionty a jejich shluky tvořící mřížku kapalného krystalu pak mezogeny.<sup>3</sup> Mezofáze vzniká z krystalického stavu dané látky, případně ze směsi tuhých látek, buď zvýšením teploty, tzv. termotropní transformací, nebo přidáním či změnou podílu rozpouštědla, tzv. lyotropní transformací, a též spojením obou postupů<sup>3</sup>.

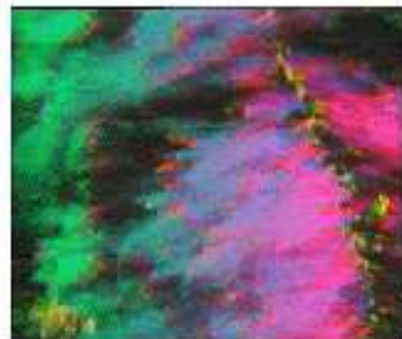
Termotropní tekuté krystaly se vyskytují nad teplotou tání některých látek. Když tyto krystaly zahřejeme, přechází do smektické a dále nematické fáze. Dalším zahřátím pak přechází na izotropní kapalinu.<sup>18</sup> Slovo „smectic“ je odvozeno z řeckého výrazu pro mýdlo.<sup>19</sup> Smektický stav je charakterizován tyčinkovitými molekulami seskupenými paralelně do rovinných vrstev, jejichž tloušťka se rovná délce jedné molekuly. Molekuly jsou buď kolmo ke smektické vrstvě (viz Obr. 1) nebo se smektickou rovinou svírají určitý konstantní úhel (viz Obr. 2). Při toku po sobě jednotlivé vrstvy kloužou, dá se říci, že se chovají jako dvojrozměrná kapalina.<sup>3,19</sup>

Obr. 1 Molekuly kolmé na smektickou vrstvu schematicky (vlevo) a v polarizačním mikroskopu (vpravo)<sup>20</sup>



*Photo courtesy of  
Dr. Mary Neubert LCI-KSU*

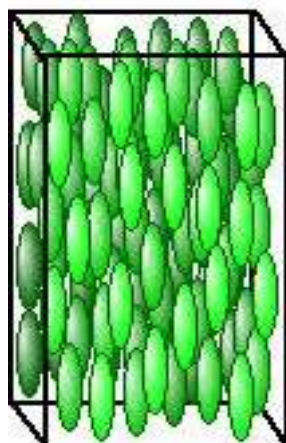
Obr. 2 Molekuly svírající určitý úhel se smectickou vrstvou schematicky a v polarizačním mikroskopu<sup>20</sup>



*Photo courtesy Dr. Mary Neubert LCI-KSU*

V nematické fázi nemají molekuly vrstevnou strukturu a jsou pohyblivější. Nevykazují boční soudržnost, ale zachovávají směr pohybu. Tvoří vláknité svazky, které se pohybují podélně (viz Obr. 3).<sup>3, 19</sup>

Obr. 3: Molekuly v nematické fázi schematicky (vlevo) a v polarizačním mikroskopu (vpravo)<sup>20</sup>



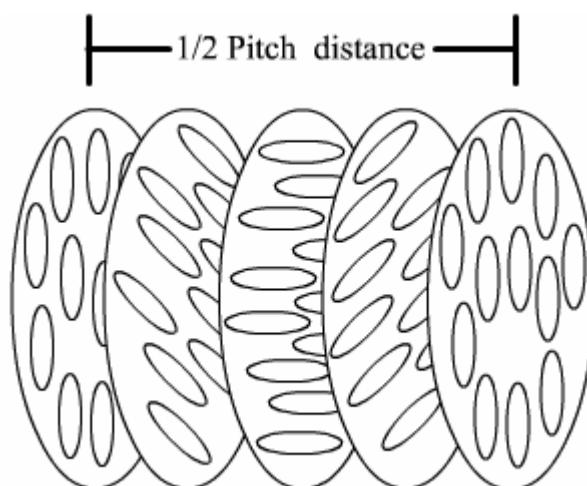
A schematic representation of the nematic phase (left) and a photo of a nematic liquid crystal (above).

*Photo courtesy Dr. Mary Neubert LCI-KSU*

Speciální třídu nematických tekutých krystalů tvoří chirální nematika. Jedná se většinou o nesymetrické ploché molekuly esterů cholesterolu. Proto se tato mezifáze nazývá cholesterická. Podélné osy molekul v sousedních vrstvách jsou o určitý úhel vzájemně pootočený, takže molekuly nad sebou jsou jakoby

stočeny do spirály. Tato se chová jako optická mřížka, která je mimořádně citlivá na změny teploty, jelikož se mění vzdálenosti molekul a tím i schopnost interferovat s dopadajícím světlem.<sup>3, 19, 21</sup>

Obr. 4: Uspořádání molekul v cholesterické fázi<sup>20</sup>



Hlavní typy lyotropních tekutých krystalů jsou lamelární, hexagonální a kubická mezofáze. Lamelární fáze je tvořena při malém obsahu rozpouštědla z tyčinkovitých amfifilních mezogenů uspořádaných do plošných vrstev tak, že jedna strana je polární, druhá nepolární. Do polární roviny lze zabudovat vodu a vodné roztoky polárních léčiv, v nepolární rovině mohou být nepolární léčiva. Lamelární fáze je považována za jakýsi mezník, po který je systém považován za disperzi tenzidu ve vodném prostředí, tedy systém o/v. fáze s menším podílem rozpouštědla jsou považovány za disperze typu v/o a jsou reverzním obrazem fází v oblasti o/v.<sup>3</sup>

Hexagonální fáze má oproti lamelární větší obsah rozpouštědla. Mezogeny mají kuželovitý tvar. S polárním rozpouštědlem vzniká fáze o/v, při obsahu nepolárního rozpouštědla vzniká reverzní (inverzní) systém v/o, tzv. reverzní hexagonální fáze. Omezeně se do hexagonální fáze může zabudovat polární i nepolární roztok léčiva.<sup>3</sup>

Kubická fáze má termodynamicky stabilní strukturu podobnou biologickým membránám.<sup>22</sup> Vykazuje složité diskontinuální uspořádání sférických nebo elipsoidních micel mezogenů. Kubická fáze vzniká lyotropní, častěji však termotropní přeměnou jiných lyotropních fází. Vykazuje velkou schopnost přijímat léčiva či roztoky léčiv.<sup>3</sup>

Většina tekutých krystalů vykazuje polymorfii, kdy se daná sloučenina vlivem vnějších faktorů, teploty, tlaku a podmínek krystalizace vyskytuje současně ve více než jedné fázi tekutého krystalu. Jednotlivé formy, které mohou díky změnám teplot, tlaku přecházet jedna v druhou, se nazývají polymorfy či polymorfní modifikace.<sup>3,19</sup>

Lyotropní mezofáze jsou ve farmacii rozšířené a široce využívané. Nalézají uplatnění při formulaci všech typů léčiv. Jejich vlastnosti způsobují vyšší stabilitu léčiv, umožňují řízené uvolňování léčiv, targeting a delší dobu působení léčiva.<sup>18</sup>

Tekuté krystaly jako tvarově nspecifické směsi je možno zformulovat do tvarově specifické formy, například tobolek.

Jak již bylo řečeno, samodispergující systémy zlepšující biologickou dostupnost léčiv mohou být obsaženy v měkkých želatinových tobolkách. V řadě systémů, například v mikroemulzích, s řízeným uvolňováním jsou hlavním faktorem, který určuje agregátní stav, koloidní struktury a mezofáze, které vytvářejí tenzidy.<sup>3</sup>

## **5.4 Tobolky (*Capsulae*)**

Tobolky, jak měkké, tak tvrdé, jsou v dnešní době nepostradatelnou lékovou formou na farmaceutickém trhu. Důvody, které vedou k přípravě tobolek, jsou různé. Je to maskování nepříjemné chuti léčivé látky, snížení dráždivosti sliznice dutiny ústní, jícnu nebo žaludku, zabránění nežádoucímu rozkladu léčivé látky při kyselém pH žaludku, ochrana léčivé látky před vlivem kyslíku, oxidu uhličitého, či světla nebo požadované místo účinku léčivé látky je až ve střevě. V neposlední řadě mají velmi dobrou biologickou dostupnost. Rozpouštějí se do 10 minut a uvolněná jemná disperze práškové látky nebo kapaliny má velmi dobré předpoklady pro absorpci.<sup>23</sup> K dalším výhodám želatinových tobolek patří menší formulační problémy oproti tabletám, nižší spotřeba pomocných látek, přesné a rovnoměrné dávkování, racionální a hygienická výroba. Pacienti rádi přijímají želatinové tobolky, které mají neutrální chuť, lehce se polykají, dobře identifikují lék a tím pádem u nich vzbuzují důvěru.<sup>23</sup>

Tobolky jsou pevné, dávkované lékové formy, které se celé polykají. Léčivá látka je uzavřena v želatinovém obalu, který je tvrdý nebo měkký. Léčivá látka se díky tomu uvolňuje a absorbuje v žaludku nebo až ve střevě, pokud je povrch tobolek upraven vhodnou pomocnou látkou jako acidorezistentní. Podle typu obalu rozlišujeme tvrdé a měkké želatinové tobolky.

Tobolky mohou být pro lepší identifikaci a rozlišení potištěné názvem či logem výrobce, přiřazeným státním číselným kódem léčiva nebo složením. Měly by být jednotného vzhledu, aby se pak při jejich vizuální nebo elektronické kontrole zjistila každá odlišnost a vadné tobolky pak mohly být vyřazeny.

V průmyslové výrobě se tobolky počítají automatizovanými přístroji, které je hned převedou do obalů. Obaly jsou mechanicky uzavřeny, vizuálně nebo elektronicky zkontrolovány, označeny a ještě jednou zkontrolovány. Tobolky jsou balené ve skleněných nebo plastových obalech, některé se sušidlem kvůli nadměrné vlhkosti. Nejčastější aplikace tobolek je perorální, přičemž je

důležité je dostatečně zapít. Při polykání tobolek bez tekutiny či v nevhodné poloze (vleže) hrozí nebezpečí uvíznutí v jícnu, následkem čehož může dojít k ulceraci jícnu<sup>24</sup>. Je také třeba vzít v úvahu stravu a některé nápoje, které mohou ovlivnit biologickou dostupnost a účinnost některých léčiv. Lékárník má mít toto na paměti a pacienta vždy řádně poučit.

Někteří pacienti preferují polykání tobolek zvlhčené vodou nebo slinami, protože vlhká tableta klouže hrdlem rychleji než suchá. Tablety však nesmí být žvýkány, rozbity, nebo rozdrceny. Jen ve výjimečných případech, při podání dětem a starým lidem, se tableta otevře a obsah smíchá s jídlem nebo pitím. Záleží však na uvážení lékárníka, zda tento způsob použití doporučí, nebo navrhne alternativu v podobě jiné vhodné léčivé formy.

#### **5.4.1 Tvrdé želatinové tablety**

Tvrdé želatinové tablety (Capsulae durae) se skládají ze dvou částí, z těla tablety a kratšího víčka<sup>24</sup>. Tyto části se po spojení překrývají. Užší tělo tablety se naplní léčivou látkou a překryje mírně širším víčkem, které brání nežádoucímu otevření a uvolnění obsahu tablety.

Tablety Coni – snap a Coni – snap Supro mají části obalu spojené přes drážky ve stěnách obalů, které tak tvoří pojistný kroužek. Drážky do sebe zapadnou a tím spolehlivě zajistí uzavření tablety. U Coni – snap Supro tobolek jejich víčko překrývá skoro celé tělo tak, že je vidět jen kulatý okraj těla tablety. Otevření této tablety je obtížné a nedojde k němu bez porušení obalu. Obsah tablety je tak lépe zabezpečen.<sup>24</sup>

Dále mohou být tablety vyrobeny se zúženým koncem těla i víčka, tedy oválné.

Hmota pro výrobu tobolek může být bezbarvá nebo barevná.

#### **5.4.2 Měkké želatinové tablety**

Měkké želatinové tablety (Capsulae molle) se snadno polykají. Jejich obal je silnější než u tvrdých tobolek. Je tvořen jednou částí, která může mít různý tvar, protáhlý, oválný nebo kulatý. Měkké tablety mohou být jednobarevné,

dvoubarevné, průhledné nebo neprůhledné, s označením nebo bez. Používají se k enkapsulaci a vzduchotěsnému uzavření tekutiny (velmi často), suspenze, pastovité hmoty nebo pevné látky (suchá náplň).

#### **5.4.2.1 Pomocné látky pro výrobu měkkých tobolek**

Surovinami pro výrobu měkkých tobolek jsou voda, želatina a k ní přidány vícesytný alkohol, např. glycerol nebo sorbitol. Protože tyto tobolky obsahují více vlhkosti než tvrdé tobolky, musí obsahovat také protimikrobní látky, a to methylparaben nebo propylparaben.<sup>24</sup>

Tekutiny obsažené v měkkých želatinových tobolkách jsou s vodou nemísitelné, těkavé, nebo netěkavé (např. alifatické uhlovodíky, chlorované uhlovodíky, silice, étery, estery, alkoholy, organické kyseliny), dále s vodou mísitelné a netěkavé (např. polyethylenglykoly, neionické povrchově aktivní látky jako polysorbát 80) nebo s vodou mísitelné a relativně netěkavé (např. propylenglykol, isopropylalkohol)<sup>24</sup>. Jako náplň měkkých tobolek nejsou vhodné tekutiny, které prostupují přes obal tobolek. Jsou to látky, které obsahují nad 5 % vody a nízkomolekulární organické sloučeniny jako alkoholy, ketony, kyseliny, aminy, estery.

Pevné látky jsou plněny do měkkých tobolek s přídavkem vhodného rozpouštědla, aby vznikl roztok, nebo jako suspenze, suché prášky, granule, kuličky, nebo malé tabletky.

#### **5.4.2.2 Výroba měkkých tobolek**

Pro výrobu těchto tobolek je třeba zpravidla 44 % želatiny, 24 % glycerolu a 32 % vody. Želatina se nechá nabobtnat ve vodě, přidají se další součásti a směs se rozpustí, zabarvuje, konzervuje antimikrobní látkou či látkami a zbaví vzduchu.<sup>23</sup>

Měkké tobolky se obvykle formují, plní a uzavírají v jednom pracovním procesu. Pro použití ex tempore se však může obal vyrobít předem. Léčivá látka může být součástí materiálu obalu. Kapaliny mohou být uzavřeny přímo, pevné látky se většinou rozpustí nebo dispergují ve vhodném vehikulu na



roztok nebo disperzi pastovité konzistence. Vzhledem k vlastnostem materiálů a kontaktních povrchů může docházet k částečné migraci složek z obsahu tobolky do obalu a naopak.<sup>25</sup>

Tyto tobolky se vyrábějí metodou desky, při které se používá sada forem, nebo účinnějším a produktivnějším rotačním lisovacím procesem.

Metoda desky je starší způsob výroby měkkých želatinových tobolek. Na spodní desku formy je umístěn teplý arch želatiny a na něj je rovnoměrně lita kapalina obsahující léčivou látku. Na ni je umístěn druhý arch želatiny a vrchní deska formy. Tlakem na formu se tobolky formují, plní a uzavírají zároveň. Poté jsou vyjmuty a promyty v inertním rozpouštědle.

Většina tobolek je připravována rotačním lisovacím procesem. Tekutá želatina je formována do dvou pásů. Když jsou oba pásy otáčivými válci přeneseny mezi dvojité rotující válce, je mezi ně, přesně v momentě, kdy válce z pásů želatiny tvoří kapsy, vstříknuta tekutá náplň tobolek. Tlakem a teplem jsou tyto dvě části tobolky uzavřené a oddělené z pásů. Tobolky padají do chlazených nádrží, které zabrání jejich lepení na sebe. Pokud je každý pásek želatiny jiné barvy, výsledkem jsou dvoubarevné tobolky.

### **5.5 Měření velikosti částic metodou laserové difrakce**

Metodou laserové difrakce se stanoví distribuce velikosti částic. Jde o analýzu difrakčního obrazce vzniklého po dopadu laserového paprsku světla na částice nebo jejich shluky. Paprsek monochromatického světla prochází vzorkem, který je dispergován v tomto případě ve vhodné kapalině, a vlivem přítomných částic dochází k jeho ohybu (difrakci) pod úhlem, který je nepřímo úměrný jejich velikosti. Rozptýlené světlo detekuje víceprvkový detektor, který zaznamenává číselné hodnoty představující difrakční obrazec. Následně tato data vyhodnocuje.

Většina vzorků obsahuje nejen jednotlivé částice, ale také jejich shluky. Tyto je třeba rozrušit před vlastním měřením, protože není možné rozlišit, zda k difrakci došlo na jednotlivých částicích, nebo na shlucích částic. Někdy může

být ovšem dokonce žádoucí, aby shluky byly zachovány beze změny. Dispergační pomocné látky musí splňovat určitá kritéria. Musí být transparentní při vlnové délce laseru a bez vzdušných bublinek a částic. Musí mít jiný index lomu, než zkoušený materiál, mít vhodnou viskozitu usnadňující recirkulaci, míchání a filtraci, být kompatibilní s materiály použitými v přístroji, umožnit snadnou tvorbu a stabilitu disperze. Nesmí rozpouštět zkoušený materiál, měnit velikost částic zkoušeného materiálu.<sup>26</sup>

Metoda předpokládá kulovitý tvar částic. Pro nekulovité částice je stanoveno ekvivalentní rozdělení odpovídající kulovitým částicím. Rozdělení velikosti částic touto metodou se může odlišovat od stanovení jinou fyzikální metodou.

Přístroj se skládá ze zdroje laserového světla, optiky upravující průstup laserového paprsku, zóny pro měření vzorku, Fourierovy čočky, víceprvkového detektoru pro zachycení difrakčního obrazce a systému pro sběr, zpracování a analýzu dat a k uvedení výsledků. Pro měření kapalných disperzí je využíván systém cirkulace tvořený optickou měřicí celou, lázní pro disperzi (disperzní jednotka) s míchadlem a ultrazvukovými prvky, čerpadlem a hadičkami.<sup>26</sup>

Přístroj je nutné umístit tak, aby nebyl vystaven působení elektrického šumu, mechanickým vibracím, kolísání teplot, vlhkosti či přímému jasnému světlu.

## **5.6 Měření viskozity**

Kapaliny se vyznačují odporem vnitřních sil proti vzájemnému posouvání vnitřních vrstev kapaliny, tedy vnitřním třením. Toto vnitřní tření je vyjádřeno fyzikální veličinou viskozita. O kapalinách pak říkáme, že jsou, více či méně, viskózní. Reologie je nauka, který se zabývá tokovými vlastnostmi kapalin. Grafickým znázorněním chování těchto kapalin je toková křivka neboli reogram.<sup>3</sup>

Viskozita připravované směsi je faktorem ovlivňující vlastnosti přípravku. Ovlivňuje stabilitu, rychlost uvolňování léčiva. Pomocné látky s vyšší viskozitou zvyšují stabilitu lékové formy, zlepšují biologickou dostupnost léčiva a modifikují rychlost uvolňování léčiva z lékové formy. Vyšší viskozita

totiž zajišťuje dostatečnou homogenitu disperzní směsi v době od protřepání až do doby aplikace. Viskóznější prostředí zabrání rychlé sedimentaci částic a umožní opakované podání stejnoměrné dávky. Ke zvýšení viskozity se používají makromolekulární pomocné látky. Použijeme-li při přípravě lékové formy pomocné látky o určité viskozitě, můžeme dosáhnout prodlouženého, pulzního nebo cíleného uvolňování léčiva.

Měření viskozity se používá k určování konzistence, stability a homogenity surovin, meziproduktů i finálních přípravků, ke kontrole dodržování výrobních postupů, k hodnocení jakosti. Změna viskozity v závislosti na čase ukazuje na změny v systému. Měření viskozity tedy může dát informaci o vnitřním uspořádání systému. Hodnoty viskozity mohou být porovnávány s hodnotami elektrické vodivosti, s mikroskopickým a makroskopickým hodnocením systému, s výsledky měření velikosti částic. U disperzí závisí viskozita na tvaru a velikosti vznikajících částic, na jejich charakteru a množství. Například výrazné zvýšení viskozity může být způsobené tvorbou uspořádaných struktur. Znalost viskozity je pomocníkem v preformulačních studiích při hledání vhodných technologických postupů. Pokud viskozita ovlivňuje vlastnosti konečného produktu, je možné pomocí látek či směsí s definovanou viskozitou připravit lékovou formu s požadovanými vlastnostmi. Viskozita a reologická měření mají ve farmaceutickém průmyslu obrovský význam, někdy také nahrazují analytické metody.<sup>27, 28</sup>

Tokové vlastnosti ideálně viskózní kapaliny vyjadřuje Newtonova rovnice<sup>3</sup>:

$$\tau = \eta \cdot dv/dy \quad (1)$$

kde  $\tau$  je tečné (posuvné) napětí mezi dvěma přiléhajícími tenkými vrstvami kapaliny s příčnou vzdáleností  $dy$ ,

$dy$  je rozdíl rychlosti pohybu těchto vrstev neboli rychlost jejich vzájemného posouvání,

$\eta$ , koeficient úměrnosti, je dynamickou viskozitou dané kapaliny.

Dynamická viskozita, neboli koeficient viskozity, je tangenciální síla připadající na jednotku povrchu potřebná k tomu, aby se dvě rovnoběžné

vrstvy kapaliny o ploše jeden čtverečný metr navzájem posunuly o vzdálenost jeden metr rychlostí jeden metr za sekundu. Podíl rozdílu rychlosti pohybu a příčné vzdálenosti dvou vrstev kapaliny je rychlostní gradient  $D$  vyjádřený v reciprokových sekundách<sup>3</sup>:

$$D = dv/dy \quad (2)$$

Pro dynamickou viskozitu v Pa.s pak platí vztah<sup>3</sup>:

$$\eta = \tau/D \quad (3)$$

Protože se ideálně viskózní kapaliny řídí při svém toku uvedenou Newtonovou rovnicí, označují se též jako newtonovské kapaliny. Newtonovské kapaliny jsou například běžná rozpouštědla, voda, ethanol a roztoky nízkomolekulárních látek v těchto rozpouštědlech.

Podíl dynamické viskozity a hustoty dané kapaliny je kinematická viskozita, která se obvykle vyjadřuje v  $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ <sup>3</sup>:

$$\nu = \eta/\rho \quad (4)$$

Strukturně viskózní, neneutronovské či viskózně anomální kapaliny jsou takové kapaliny, jejichž viskozita závisí i na působícím tečném (posuvném) napětí.

Viskozita newtonovských kapalin se stanovuje kapilárními nebo tělískovými viskozimetry. Viskozita newtonovských i neneutronovských kapalin se měří rotačním viskozimetrem.<sup>3, 29</sup>

Principem metody je měření síly působící na rotor (torzní síla), který se otáčí v kapalině při konstantní úhlové rychlosti (rychlosti otáčení). Rotační viskozimetry se dělí na absolutní, které mají výsledky v absolutních hodnotách, a relativní viskozimetry, které mají výsledky v relativních hodnotách. Mezi absolutní viskozimetry patří soustředné válcové viskozimetry, viskozimetry kužel-deska. Zástupce relativních viskozimetrů jsou vřetenovité viskozimetry. Právě na tomto viskozimetru bylo měřeno v experimentální části. Viskozita se stanoví otáčením válcovitého nebo diskovitého vřetene ponořeného do kapaliny umístěné ve válcové nádobě. Po ponoření vřetena kapalina vytváří vrstvu tvaru mezikruží ve štěrbině mezi dvěma hladkými válcovými plochami. Vřeteno se pomocí motorku roztočí, čímž je vrstva kapaliny mezi dvěma

hladkými plochami smykově namáhána, takže se v ní vytvoří rychlostní gradient.<sup>3, 30</sup>

## 6 Experimentální část

### 6.1 Použité suroviny

#### 6.1.1 Glyceromakrogol-hydroxystearát<sup>31</sup> (Cremophor RH 40<sup>32</sup>)

USP: Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil<sup>32</sup>

BP: Hydrogenated polyoxyl castor oil<sup>32</sup>

ČL 2009: Glyceromacrogoli hydroxystearas<sup>31</sup>

Definice: jde o polyoxyetylovaný hydrogenovaný ricinový olej, který obsahuje hlavně tris(hydroxystearyl)glycerol oxyetylovaný 7 až 60 molekulami ethylenoxidu. Vzniká reakcí hydrogenovaného ricinového oleje s ethylenoxidem.<sup>31</sup>

Vzhled: bílá nebo nažloutlá hmota polotuhé nebo pastovité konzistence<sup>31</sup>

Funkce: emulgátor, smáčedlo<sup>32</sup>

#### 6.1.2 Polyglycerol-3-oleat<sup>16</sup> (Emulsifier TS-T 122<sup>16</sup>)

Tato látka není lékopisná.

Definice: jedná se o polyglycerol ester vyrobený z jedlých čištěných rostlinných olejů, kde polyglycerolovou část tvoří hlavně di-, tri- a tetraglycerol.<sup>16</sup>

Vzhled: světle žlutá nebo žlutohnědá olejovitá kapalina<sup>16</sup>

Funkce: olejový nosič používaný v samoemulgujících přípravcích a zvyšující biologickou dostupnost emulzí, mikroemulzí, farmaceutický masťový základ<sup>16</sup>

#### 6.1.3 Glycerol-monolinolát<sup>15</sup> (Maisine 35-1<sup>33</sup>)

USP: Glyceryl monolinoleate<sup>33</sup>

BP: Glycerol monolinoleate<sup>33</sup>

ČL 2009: Glyceroli monolinoleas<sup>15</sup>

Definice: je to směs monoacylglycerolů, hlavně monooleyl- a monolinoleylglycerolu, spolu s proměnlivým množstvím di- a triacylglycerolů.

Získává se částečnou glycerolýzou rostlinných olejů obsahujících hlavně triacylglyceroly kyseliny linolové.<sup>15</sup>

Vzhled: jantarově žlutá olejovitá kapalina, která může mít při teplotě místnosti polotuhou konzistenci.<sup>15</sup>

Funkce: olejový nosič pro použití v samoemulgujících přípravcích, vhodný pro přípravu měkkých i tvrdých želatinových tobolek, dobré rozpouštědlo pro lipofilní farmaceutické substance.<sup>33</sup>

#### **6.1.4 Ethanol 96%**<sup>34</sup>

USP: Alcohol<sup>35</sup>

BP: Ethanol (96%)<sup>35</sup>

ČL 2009: Ethanolum 96% (V/V)<sup>34</sup>

Definice: 95,1 % (V/V) až 96,9 % (V/V) sloučeniny C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O při 20°C, voda<sup>34</sup>

Vzhled: čirá, bezbarvá, těkavá, snadno zápalná, hygroskopická kapalina mírného charakteristického zápachu a pálivé chuti<sup>34, 35</sup>

Funkce: rozpouštědlo, antimikrobní a dezinfekční prostředek<sup>35</sup>

#### **6.1.5 Propylenglykol**<sup>36</sup>

USP: Propylene glycol<sup>37</sup>

BP: Propylene glycol<sup>37</sup>

ČL 2009: Propylenglycolum<sup>36</sup>

Definice: Je to (RS)-propan-1,2-diol<sup>36</sup>

Vzhled: viskózní, čirá, bezbarvá, hygroskopická tekutina prakticky bez zápachu se sladkou lehce štiplavou chutí podobnou glycerolu<sup>36, 37</sup>

Funkce: antimikrobiální a dezinfekční látka, smáčedlo, plastifikátor, rozpouštědlo, stabilizátor pro vitamíny<sup>37</sup>

## 6.2 Použitá zařízení

Viskozimetr Brookfield DV-II+ RV Viscometer Version: 3.0, Brookfield Engineering labs.inc. Stoughton , MA 02072 U.S.A.

Analyzátor velikosti částic Mastersizer S, Malvern Instruments, Spring Lane South, Malvern, U.K.

Digitální laboratorní váhy Sartorius, přesnost 0,01 g, Německo

Vodní lázeň HS – B 20 digital IKA labortechnik STAUFEN, Německo

## 6.3 Příprava vzorků

Základní formulaci tvoří čtyři, resp. pět látek, které se mísí v různém poměru. Jedná se o Cremophor RH 40 (CR), Maizin 35-1 (M) nebo Polyglycerol-3-oleat (P), ethanol (EtOH) a propylenglykol (PG). Připravovala jsem dvě sady vzorků. Jedna sada obsahovala dva typy vzorků. Jeden typ obsahoval jako olejovou složku Maizin 35-1, druhý Polyglycerol-3-oleat. Dle použité olejové složky jsem zvolila označení vzorků (M nebo P).

Pro první sadu vzorků jsem si připravila dvě směsi, které obsahovaly fixní poměr daných látek. Směs 1 byla tvořena 53,25 % tenzidu (Cremophor RH 40) a 46,75 % olejové složky (Maizin 35-1 nebo Polyglycerol-3-oleat). Směs 2 byla tvořena rozpouštědly (složená z 50 % ethanolu a 50 % propylenglykolu). Tyto směsi jsem pak mísila v různých poměrech, jak uvádí tabulka 1.

Tab. 3: Složení a označení první sady hodnocených vzorků

| vzorek | poměr CR+M/P : EtOH+PG |
|--------|------------------------|
| M1, P1 | 6 : 4                  |
| M2, P2 | 6,5 : 3,5              |
| M3, P3 | 7 : 3                  |
| M4, P4 | 7,5 : 2,5              |
| M5, P5 | 8 : 2                  |
| M6, P6 | 8,5 : 1,5              |
| M7, P7 | 9 : 1                  |
| M8, P8 | 9,5 : 0,5              |

Připravila jsem 100 g každého vzorku, celkem 16 vzorků. Vzorky byly homogenizovány ve vodní lázni při teplotě 37°C.



Tab. 4: Rozpis složení vzorků s obsahem Maizinu 35-1

| vzorek | Cremophor RH 40 [%] | Maizin 35-1 [%] | EtOH [%] | PG [%] |
|--------|---------------------|-----------------|----------|--------|
| M1     | 31,95               | 28,05           | 20,0     | 20,0   |
| M2     | 34,61               | 30,39           | 17,5     | 17,5   |
| M3     | 37,28               | 32,72           | 15,0     | 15,0   |
| M4     | 39,94               | 35,06           | 12,5     | 12,5   |
| M5     | 42,60               | 37,4            | 10,0     | 10,0   |
| M6     | 45,26               | 39,74           | 7,5      | 7,5    |
| M7     | 47,93               | 42,07           | 5,0      | 5,0    |
| M8     | 50,59               | 44,41           | 2,5      | 2,5    |

Tab. 5: Rozpis složení vzorků s obsahem Polyglycerol-3-oleatu

| vzorek | Cremophor RH 40 [%] | Polyglycerol-3-oleat [%] | EtOH [%] | PG [%] |
|--------|---------------------|--------------------------|----------|--------|
| P1     | 31,95               | 28,05                    | 20,0     | 20,0   |
| P2     | 34,61               | 30,39                    | 17,5     | 17,5   |
| P3     | 37,28               | 32,72                    | 15,0     | 15,0   |
| P4     | 39,94               | 35,06                    | 12,5     | 12,5   |
| P5     | 42,60               | 37,40                    | 10,0     | 10,0   |
| P6     | 45,26               | 39,74                    | 7,5      | 7,5    |
| P7     | 47,93               | 42,07                    | 5,0      | 5,0    |
| P8     | 50,59               | 44,41                    | 2,5      | 2,5    |

Druhá sada vzorků obsahovala opět dva typy vzorků, s Maizinem 35-1 a Polyglycerol-3-oleatem. Zde jsem v různém poměru mísila tenzid (Cremophor RH 40), olejovou složku (Maizin 35-1 nebo Polyglycerol-3-oleat) a směs rozpouštědel (opět 50 % ethanolu a 50 % propylenglykolu). Značení vzorků jsem zvolila dle olejové složky a poměru tenzidu a této složky. Těchto vzorků jsem připravila 18.

Tab. 6: Složení a označení druhé sady hodnocených vzorků

| vzorek             | poměr CR : M/P : EtOH : PG |
|--------------------|----------------------------|
| M17, P17           | 1 : 7 : 1 : 1              |
| M26, P26           | 2 : 6 : 1 : 1              |
| M35, P35           | 3 : 5 : 1 : 1              |
| M3,5;4,5, P3,5;4,5 | 3,5 : 4,5 : 1 : 1          |
| M44, P44           | 4 : 4 : 1 : 1              |
| M4,5;3,5, P4,5;3,5 | 4,5 : 3,5 : 1 : 1          |
| M53, P53           | 5 : 3 : 1 : 1              |
| M62, P62           | 6 : 2 : 1 : 1              |
| M71, P71           | 7 : 1 : 1 : 1              |

Tab. 7: Procentuální zastoupení Cremophoru RH 40 a Maizinu 35-1 ve vzorcích

| vzorek   | Cremophor RH 40 [%] | Maizin 35-1 [%] | EtOH [%] | PG [%] |
|----------|---------------------|-----------------|----------|--------|
| M17      | 10                  | 70              | 10       | 10     |
| M26      | 20                  | 60              | 10       | 10     |
| M35      | 30                  | 50              | 10       | 10     |
| M3,5;4,5 | 35                  | 45              | 10       | 10     |
| M44      | 40                  | 40              | 10       | 10     |
| M4,5;3,5 | 45                  | 35              | 10       | 10     |
| M53      | 50                  | 30              | 10       | 10     |
| M62      | 60                  | 20              | 10       | 10     |
| M71      | 70                  | 10              | 10       | 10     |

Tab. 8: Procentuální zastoupení Cremophoru RH 40 a Polyglycerol-3-oleatu ve vzorcích

| vzorek   | Cremophor RH 40 [%] | Polyglycerol-3-oleat [%] | EtOH [%] | PG [%] |
|----------|---------------------|--------------------------|----------|--------|
| P17      | 10                  | 70                       | 10       | 10     |
| P26      | 20                  | 60                       | 10       | 10     |
| P35      | 30                  | 50                       | 10       | 10     |
| P3,5;4,5 | 35                  | 45                       | 10       | 10     |
| P44      | 40                  | 40                       | 10       | 10     |
| P4,5;3,5 | 45                  | 35                       | 10       | 10     |
| P53      | 50                  | 30                       | 10       | 10     |
| P62      | 60                  | 20                       | 10       | 10     |
| P71      | 70                  | 10                       | 10       | 10     |

## **6.4 Měření viskozity**

### **Postup měření**

Přístroj je třeba před měřením vynulovat. Dále následuje nasazení vřetena. Vybrané vřeteno se uloží do paměti viskozimetru a zvolí se rychlost otáčení vřetena. Pak se naplní válcová nádoba na vzorek zkoušeným materiálem, v němž musí být vřeteno zcela ponořeno. Před samotným měřením je třeba určitý čas na stabilizaci. Ten je závislý na rychlosti, na kterou je viskozimetr nastaven, a vlastnostech vzorku.

Nejprve se vzorky M1, M5 a M26 postupně ředily vodou, takže se měřily při obsahu vody od 0 do 90 %, tedy celkem 30 měření u těchto tří vzorků. Po vyhodnocení se pak všechny vzorky s Maizinem 35-1 i Polyglycerol-3-oleatem měřily ve složení voda: vzorek 30 : 70 a 40 : 60.

### **Zjišťované parametry**

Přístroj vyhodnocuje čtyři parametry. Kromě viskozity v mPa.s je to otáčivý moment v procentech, smykové napětí značeno SS v  $\text{N/m}^2$  a rychlostní gradient označen SR v  $\text{s}^{-1}$ . Moment otáčení by neměl při měření klesnout pod 10 %. Vřeteno i nádoba na vzorek musí být vždy řádně očištěny před přidáním nového vzorku.<sup>38</sup>

## **6.5 Měření velikosti částic metodou laserové difrakce**

### **Postup měření**

Postup zahrnuje měření slepého vzorku, dávkování vzorku, jeho rozptýlení v mediu a měření následované čištěním dispergační cely.<sup>39</sup>

Před měřením připraveného vzorku se provádí měření slepého vzorku, tedy dispergačního media bez vzorku, v našem případě se jedná o čištěnou vodu. Naměřené údaje se ukládají a poté se odečítají od údajů získaných měřením vzorku.<sup>26</sup> Po změření slepého vzorku se do dispergačního media přidá vzorek tak, aby jeho koncentrace přesáhla minimální úroveň a zároveň byla pod úrovní maximální. Koncentrační rozsah slouží k dosažení přijatelného poměru signálu k šumu a je ovlivněn šířkou laserového paprsku, délkou měřicí zóny, optickými vlastnostmi částic a citlivostí prvků detektoru.<sup>26</sup> V tomto případě šlo o minimální koncentraci 5 % a maximální 25 %.

Disperzní jednotka přístroje obsahuje elektromotor, který pohání míchadlo a čerpadlo v disperzní nádrži. Do nádrže se vpraví 100 ml čištěné vody, za použití odměrného válce, po změření tohoto slepého vzorku se pak přidá množství vzorku dle potřeby, maximálně však 30 ml, pomocí jednorázové plastové pipety. Míchadlo usnadňuje pravidelné rozptýlení vzorku v disperzním prostředí, tato homogenizace trvala vždy dvě minuty. Čerpadlo pak hadičkami odvede vzorek do měřicí cely přístroje. Po změření je vzorek veden zpět do disperzní nádrže. Po ukončení měření se tato nádrž vyprázdí a celý systém propláchně čistící kapalinou, používáno bylo cca 100 ml ethanolu 60%. Přístroj je řízen softwarem Malvern.<sup>40</sup>

### **Zjišťované parametry**

Koncentrace – v objemových procentech

S.S.A. – specific surface areas, specifický povrch částic (v  $\text{m}^2/\text{g}$ ), celkový povrch částic vztažený na jejich jednotkovou hmotnost

$D(v, 0.5)$  – distribuce částic dle jejich velikosti  $v$  mikrometrech, hodnota vyjadřuje velikost částic, kdy 50 % částic je menších a 50 % větších, jde o medián dělicí plochu frekvenční křivky na dvě stejné části<sup>39</sup>

$D(v, 0.1)$ ,  $D(v, 0.9)$  – udává velikost částic  $v$  mikrometrech, pod níž se nachází 10, resp. 90 % částic, charakterizuje tak okraje distribuce<sup>39</sup>

$D[4, 3]$ ,  $D[3, 2]$  – průměr částice  $v$  mikrometrech vztažený k objemu, resp. velikosti povrchu částice<sup>39</sup>

Span – span neboli rozpětí vyjadřuje šířku distribuce velikosti částic, čím je jeho hodnota nižší, tím užší je distribuce částic<sup>6</sup>

$$\text{Span} = \frac{D[v, 0.9] - D[v, 0.1]}{D[v, 0.5]} \quad 41$$

Uniformity – vyjadřuje homogenitu měřeného vzorku, rozsah absolutní odchylky od mediánu

Obscuration – zastínění pozadím (zde vodou), v procentech, měla by se pohybovat v rozmezí 5 až 25 %

Residual – musí být co nejnižší, je v procentech

Residual a obscuration jsou parametry, jež nám ukazují podmínky, za kterých bylo měřeno.

### **Vývoj metody**

Dobu měření, dobu odečítání z detektoru a pořizovací frekvenci je třeba určit experimentálně.<sup>26</sup> K tomu byl použit vzorek M6. Nejprve se měřilo při rychlosti 1500 rpm po době jedné minuty, pak při rychlosti 2000 rpm také po jedné minutě, pak 2500 rpm po třech minutách a nakonec 2500 rpm po jedné minutě. Tato poslední varianta se zvolila jako nejlepší pro měření.

Při rychlosti míchadla 2500 rpm a době dispergace tři minuty byl v grafu jasně zřetelný jeden pík, který se nezměnil při kratší době dispergace, a to jednu minutu. Proto byly zvoleny podmínky měření stejné jako v posledním případě měření.

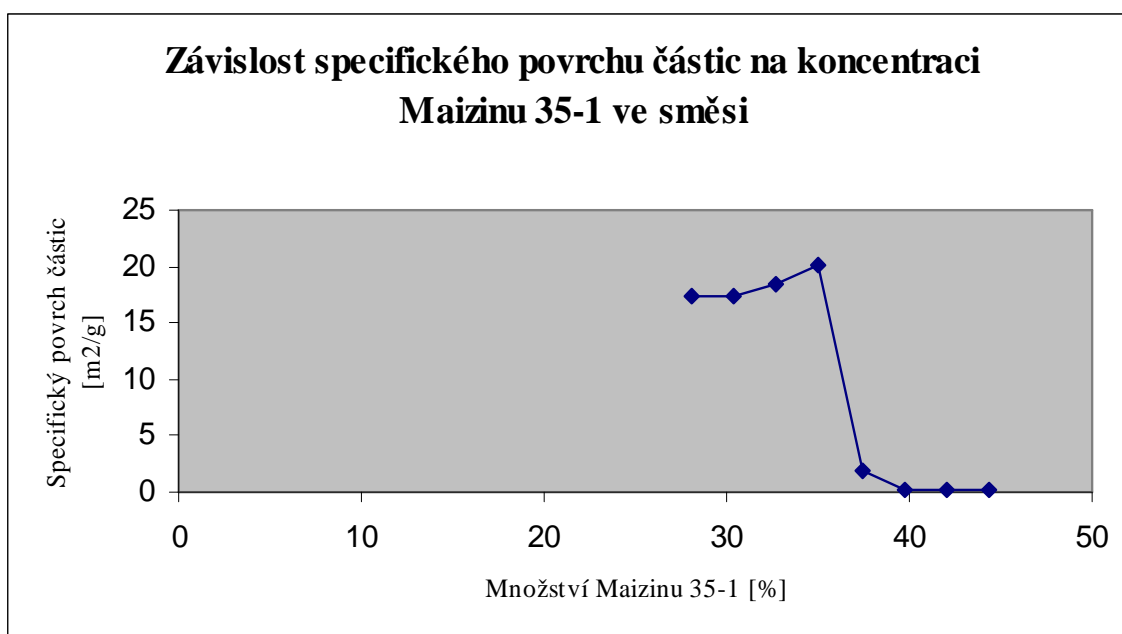
## 7 Výsledky

### 7.1 Výsledky měření velikosti částic metodou laserové difrakce

Tab. 9: Závislost specifického povrchu částic na obsahu Maizinu 35-1

| vzorek | Maizin 35-1 [%] | S.S.A. [m <sup>2</sup> /g] |
|--------|-----------------|----------------------------|
| M1     | 28,05           | 17,3451                    |
| M2     | 30,39           | 17,3355                    |
| M3     | 32,72           | 18,4118                    |
| M4     | 35,06           | 20,2074                    |
| M5     | 37,40           | 1,9745                     |
| M6     | 39,74           | 0,2500                     |
| M7     | 42,07           | 0,2297                     |
| M8     | 44,41           | 0,1939                     |

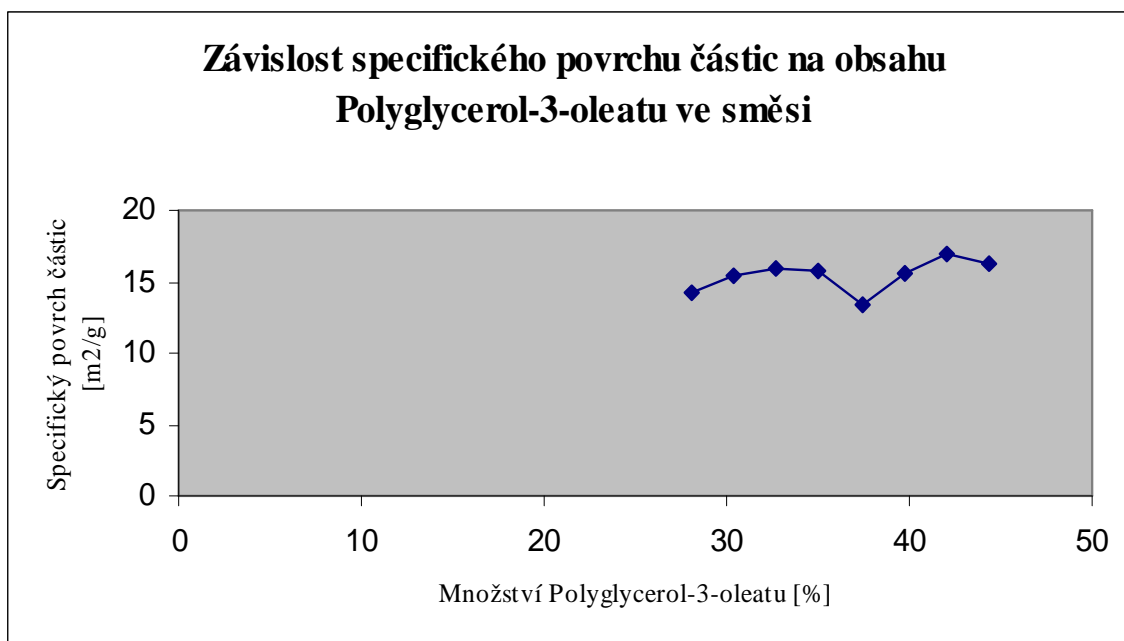
Obr. 5: Závislost specifického povrchu částic na obsahu Maizinu 35-1 ve směsi



Tab. 10: Závislost specifického povrchu částic na obsahu Polyglycerol-3-oleatu

| <b>vzorek</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>S.S.A. [m<sup>2</sup>/g]</b> |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>P1</b>     | 28,05                           | 14,2751                         |
| <b>P2</b>     | 30,39                           | 15,4062                         |
| <b>P3</b>     | 32,72                           | 15,9483                         |
| <b>P4</b>     | 35,06                           | 15,8086                         |
| <b>P5</b>     | 37,40                           | 13,3880                         |
| <b>P6</b>     | 39,74                           | 15,6768                         |
| <b>P7</b>     | 42,07                           | 16,9879                         |
| <b>P8</b>     | 44,41                           | 16,2469                         |

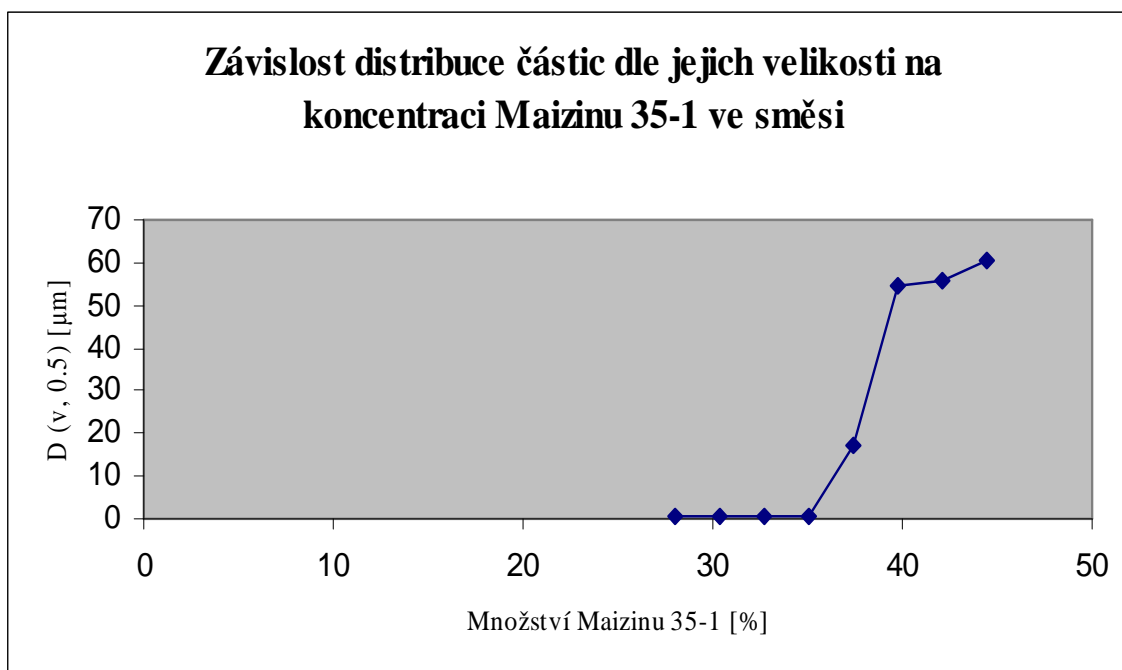
Obr. 6: Závislost specifického povrchu částic na obsahu Polyglycerol-3-oleatu ve směsi



Tab. 11: Distribuce částic ve směsi obsahující Maizin 35-1

| <b>vzorek</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>D(v, 0.5) <math>\mu\text{m}</math></b> |
|---------------|------------------------|---|
| <b>M1</b>     | 28,05                  | 0,35                                      |
| <b>M2</b>     | 30,39                  | 0,35                                      |
| <b>M3</b>     | 32,72                  | 0,34                                      |
| <b>M4</b>     | 35,06                  | 0,32                                      |
| <b>M5</b>     | 37,40                  | 17,28                                     |
| <b>M6</b>     | 39,74                  | 54,86                                     |
| <b>M7</b>     | 42,07                  | 55,50                                     |
| <b>M8</b>     | 44,41                  | 60,30                                     |

Obr. 7: Závislost distribuce částic dle jejich velikosti na obsahu Maizinu 35-1 ve směsi

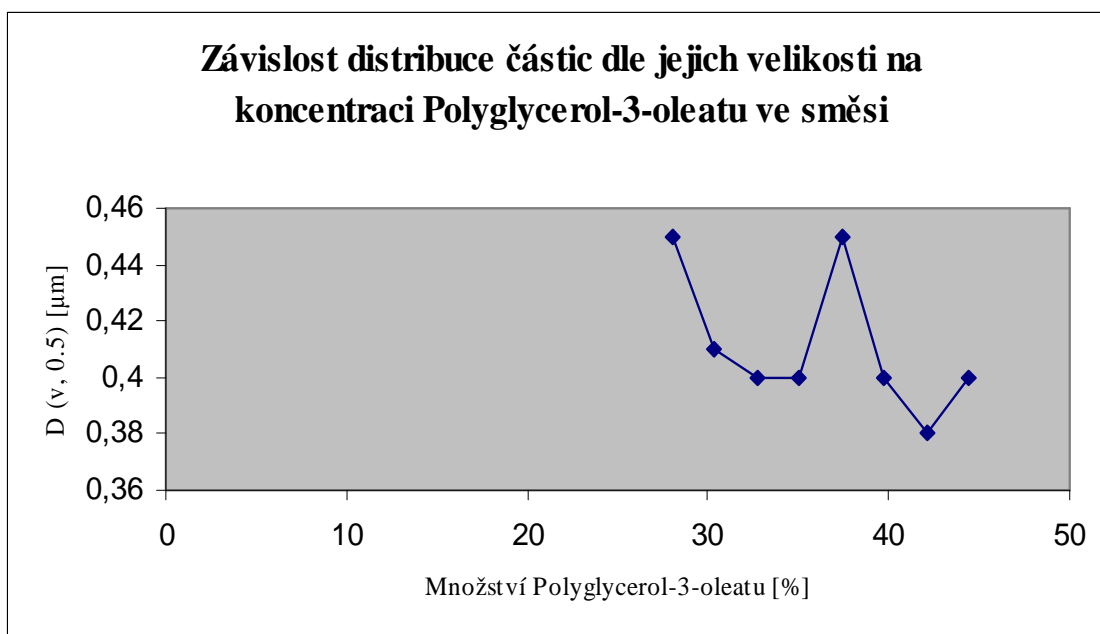




Tab. 12: Distribuce částic ve směsi obsahující Polyglycerol-3-oleat

| <b>vzorek</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>D(v, 0.5) <math>\mu\text{m}</math></b> |
|---------------|---------------------------------|---|
| <b>P1</b>     | 28,05                           | 0,45                                      |
| <b>P2</b>     | 30,39                           | 0,41                                      |
| <b>P3</b>     | 32,72                           | 0,40                                      |
| <b>P4</b>     | 35,06                           | 0,40                                      |
| <b>P5</b>     | 37,40                           | 0,45                                      |
| <b>P6</b>     | 39,74                           | 0,40                                      |
| <b>P7</b>     | 42,07                           | 0,38                                      |
| <b>P8</b>     | 44,41                           | 0,40                                      |

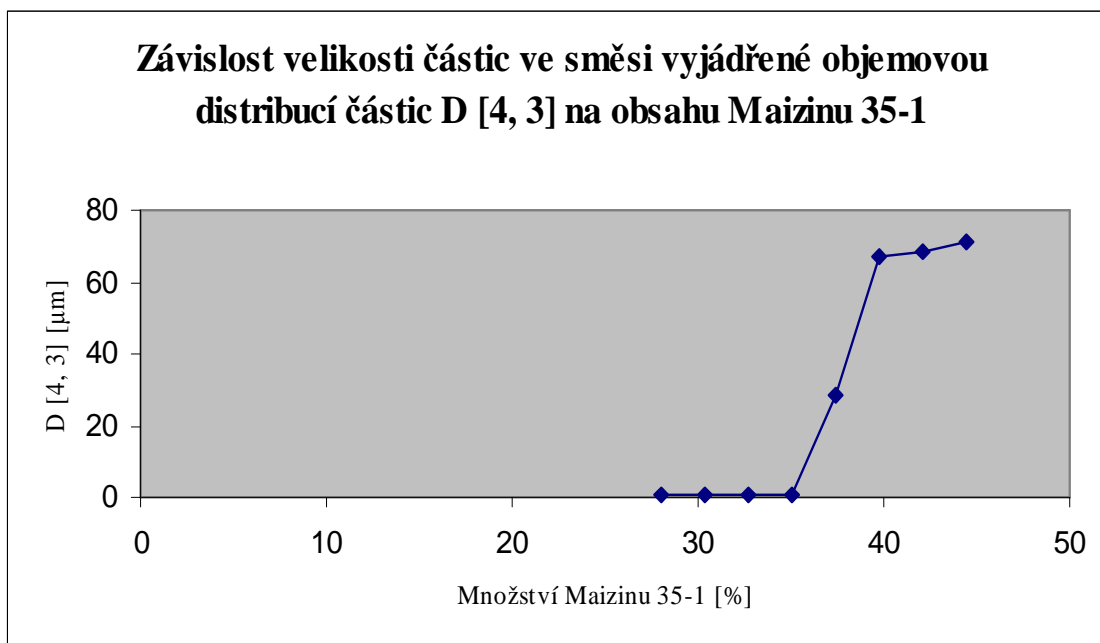
Obr. 8: Závislost distribuce částic dle jejich velikosti na obsahu Polyglycerol-3-oleatu ve směsi



Tab. 13: Objemová distribuce částic ve směsi obsahující Maizin 35-1

| <b>vzorek</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>D[4, 3] <math>\mu\text{m}</math></b> |
|---------------|------------------------|---|
| <b>M1</b>     | 28,05                  | 0,49                                    |
| <b>M2</b>     | 30,39                  | 0,44                                    |
| <b>M3</b>     | 32,72                  | 0,35                                    |
| <b>M4</b>     | 35,06                  | 0,45                                    |
| <b>M5</b>     | 37,40                  | 28,30                                   |
| <b>M6</b>     | 39,74                  | 67,13                                   |
| <b>M7</b>     | 42,07                  | 68,22                                   |
| <b>M8</b>     | 44,41                  | 71,35                                   |

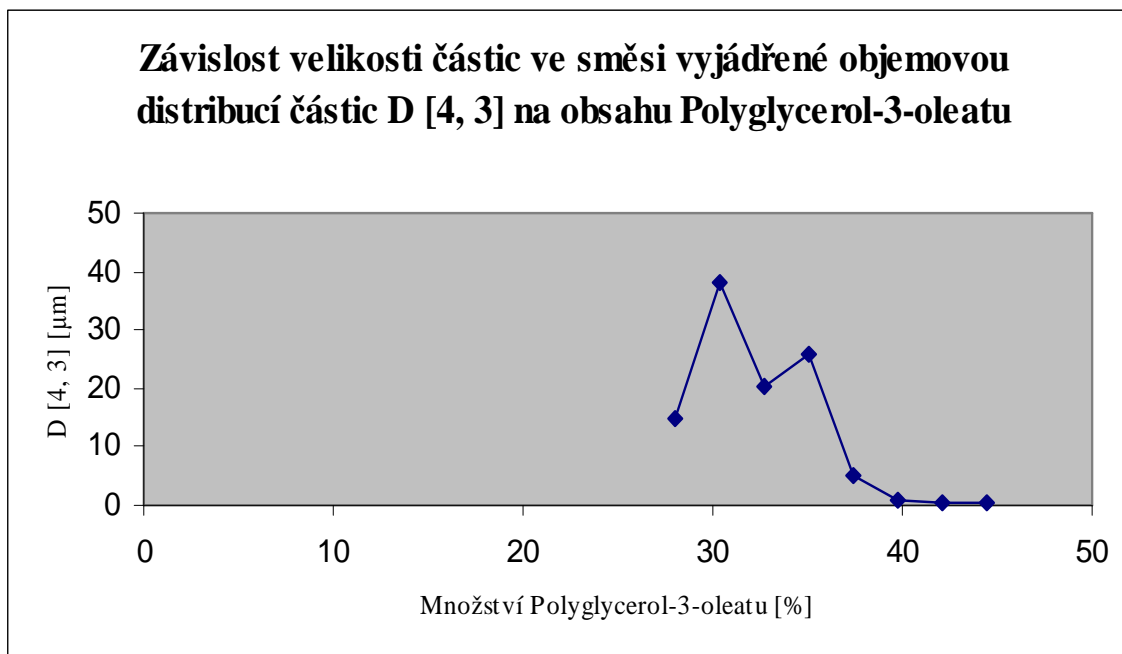
Obr. 9: Závislost velikosti částic vyjádřené pomocní objemové distribuce D [4, 3] na obsahu Maizinu 35-1



Tab 14: Objemová distribuce částic ve směsi obsahující Polyglycerol-3-oleat

| <b>vzorek</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>D[4, 3] <math>\mu\text{m}</math></b> |
|---------------|---------------------------------|---|
| <b>P1</b>     | 28,05                           | 14,80                                   |
| <b>P2</b>     | 30,39                           | 38,29                                   |
| <b>P3</b>     | 32,72                           | 20,29                                   |
| <b>P4</b>     | 35,06                           | 25,70                                   |
| <b>P5</b>     | 37,40                           | 5,29                                    |
| <b>P6</b>     | 39,74                           | 0,67                                    |
| <b>P7</b>     | 42,07                           | 0,47                                    |
| <b>P8</b>     | 44,41                           | 0,59                                    |

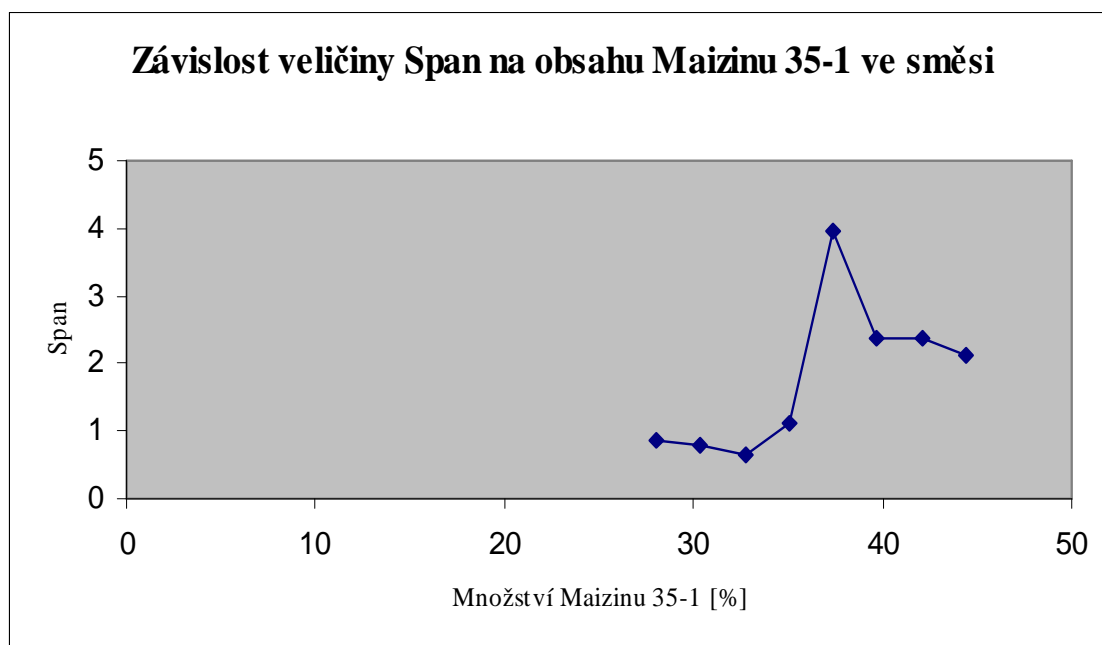
Obr. 10: Závislost velikosti částic vyjádřené pomocní objemové distribuce D [4, 3] na obsahu Polyglycerol-3-oleatu



Tab. 15: Závislost veličiny Span na obsahu Maizinu 35-1 ve vzorku

| <b>vzorek</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>Span</b> |
|---------------|------------------------|-------------|
| <b>M1</b>     | 28,05                  | 0,8487      |
| <b>M2</b>     | 30,39                  | 0,7796      |
| <b>M3</b>     | 32,72                  | 0,6421      |
| <b>M4</b>     | 35,06                  | 1,1280      |
| <b>M5</b>     | 37,40                  | 3,9430      |
| <b>M6</b>     | 39,74                  | 2,3650      |
| <b>M7</b>     | 42,07                  | 2,3590      |
| <b>M8</b>     | 44,41                  | 2,1330      |

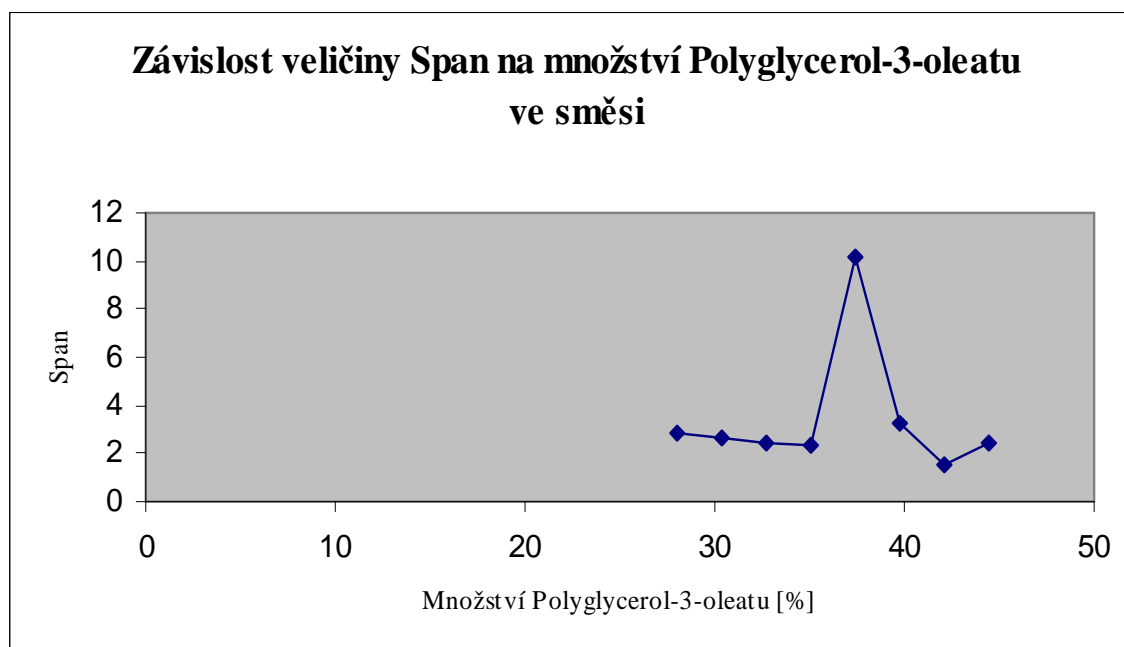
Obr.11: Závislost veličiny Span na obsahu Maizinu 35-1 ve vzorku



Tab. 16: Závislost veličiny Span na obsahu Polyglycerol-3-oleatu ve vzorku

| <b>vzorek</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>Span</b> |
|---------------|---------------------------------|-------------|
| <b>P1</b>     | 28,05                           | 2,872       |
| <b>P2</b>     | 30,39                           | 2,643       |
| <b>P3</b>     | 32,72                           | 2,485       |
| <b>P4</b>     | 35,06                           | 2,294       |
| <b>P5</b>     | 37,40                           | 10,180      |
| <b>P6</b>     | 39,74                           | 3,230       |
| <b>P7</b>     | 42,07                           | 1,497       |
| <b>P8</b>     | 44,41                           | 2,463       |

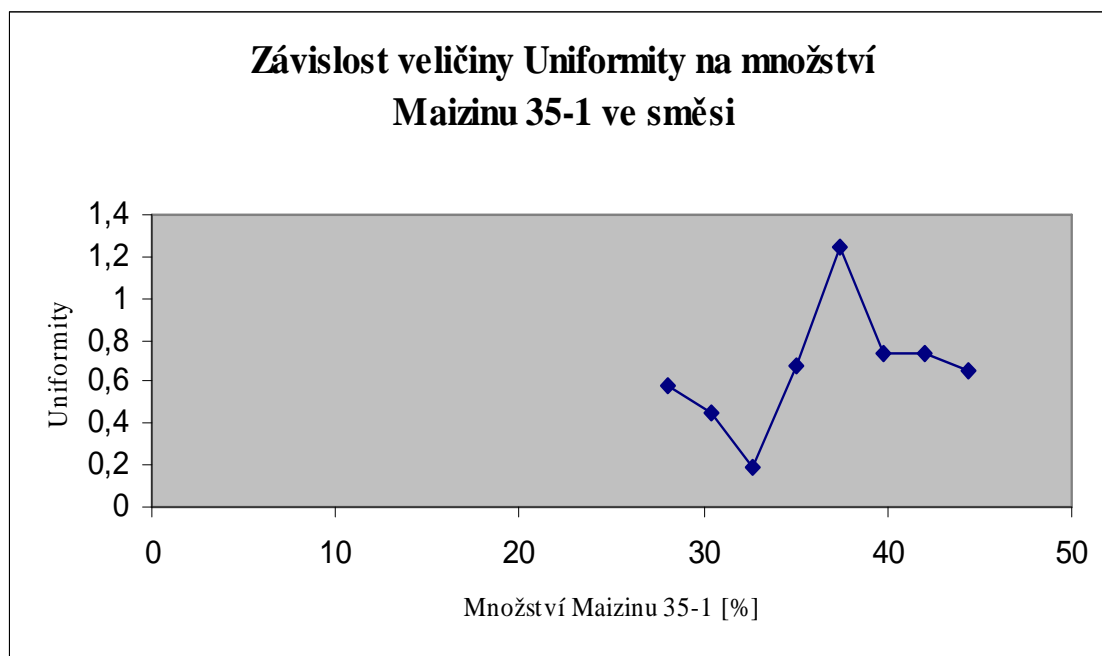
Obr. 12: Závislost veličiny Span na množství Polyglycerol-3-oleatu ve směsi



Tab. 17: Závislost veličiny Uniformity na obsahu Maizinu 35-1

| <b>vzorek</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>Uniformity</b> |
|---------------|------------------------|-------------------|
| <b>M1</b>     | 28,05                  | 0,5809            |
| <b>M2</b>     | 30,39                  | 0,4519            |
| <b>M3</b>     | 32,72                  | 0,1925            |
| <b>M4</b>     | 35,06                  | 0,6721            |
| <b>M5</b>     | 37,40                  | 1,2420            |
| <b>M6</b>     | 39,74                  | 0,7345            |
| <b>M7</b>     | 42,07                  | 0,7315            |
| <b>M8</b>     | 44,41                  | 0,6582            |

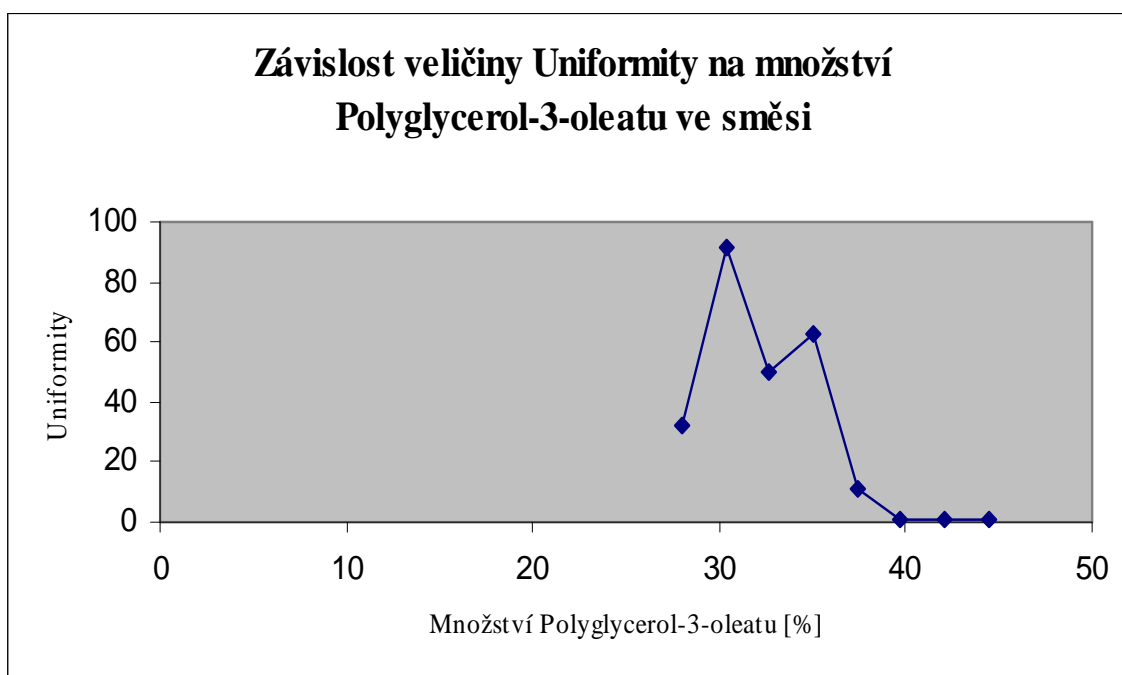
Obr. 13: Závislost veličiny Uniformity na obsahu Maizinu 35-1 ve směsi



Tab. 18: Závislost veličiny Uniformity na obsahu Polyglycerol-3-oleatu

| <b>vzorek</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>Uniformity</b> |
|---------------|---------------------------------|-------------------|
| <b>P1</b>     | 28,05                           | 32,29             |
| <b>P2</b>     | 30,39                           | 91,70             |
| <b>P3</b>     | 32,72                           | 49,74             |
| <b>P4</b>     | 35,06                           | 62,95             |
| <b>P5</b>     | 37,40                           | 11,15             |
| <b>P6</b>     | 39,74                           | 0,9631            |
| <b>P7</b>     | 42,07                           | 0,5149            |
| <b>P8</b>     | 44,41                           | 0,7732            |

Obr. 14: Závislost veličiny Uniformity na obsahu Polyglycerol-3-oleatu ve směsi

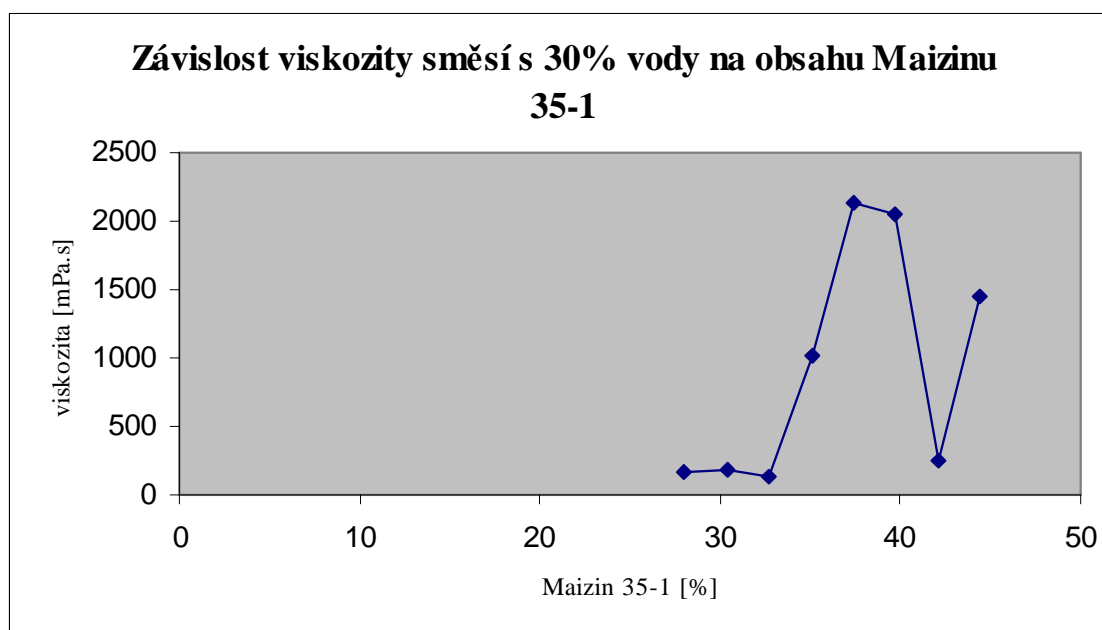


## 7.2 Výsledky měření viskozity rotačním viskozimetrem

Tab. 19: Závislost viskozity směsí s Maizinem 35-1 a 30 % vody

| vzorek se 30 % vody | viskozita [mPa.s] | Cremophor RH 40 [%] | Maizin 35-1 [%] | EtOH [%] | PG [%] |
|---------------------|-------------------|---------------------|-----------------|----------|--------|
| M1                  | 160               | 31,95               | 28,05           | 20,0     | 20,0   |
| M2                  | 191               | 34,61               | 30,39           | 17,5     | 17,5   |
| M3                  | 129               | 37,28               | 32,72           | 15,0     | 15,0   |
| M4                  | 1024              | 39,94               | 35,06           | 12,5     | 12,5   |
| M5                  | 2130              | 42,60               | 37,40           | 10,0     | 10,0   |
| M6                  | 2050              | 45,26               | 39,74           | 7,5      | 7,5    |
| M7                  | 246               | 47,93               | 42,07           | 5,0      | 5,0    |
| M8                  | 1450              | 50,59               | 44,41           | 2,5      | 2,5    |

Obr. 15: Závislost viskozity směsí s Maizinem 35-1 a 30 % vody

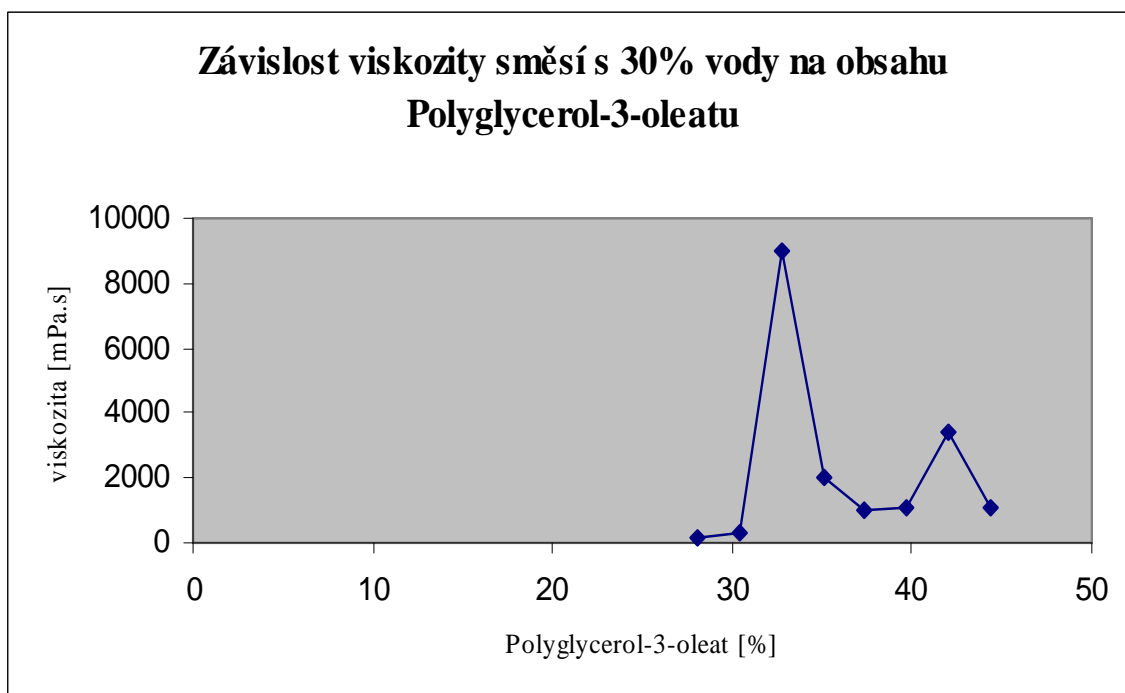




Tab. 20: Závislost viskozity směsí s Polyglycerol-3-oleatem a 30 % vody

| <b>vzorek se 30 % vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>P1</b>                  | 140                      | 31,95                      | 28,05                           | 20,0            | 20,0          |
| <b>P2</b>                  | 322                      | 34,61                      | 30,39                           | 17,5            | 17,5          |
| <b>P3</b>                  | 8960                     | 37,28                      | 32,72                           | 15,0            | 15,0          |
| <b>P4</b>                  | 2012                     | 39,94                      | 35,06                           | 12,5            | 12,5          |
| <b>P5</b>                  | 1010                     | 42,60                      | 37,40                           | 10,0            | 10,0          |
| <b>P6</b>                  | 1048                     | 45,26                      | 39,74                           | 7,5             | 7,5           |
| <b>P7</b>                  | 3420                     | 47,93                      | 42,07                           | 5,0             | 5,0           |
| <b>P8</b>                  | 1100                     | 50,59                      | 44,41                           | 2,5             | 2,5           |

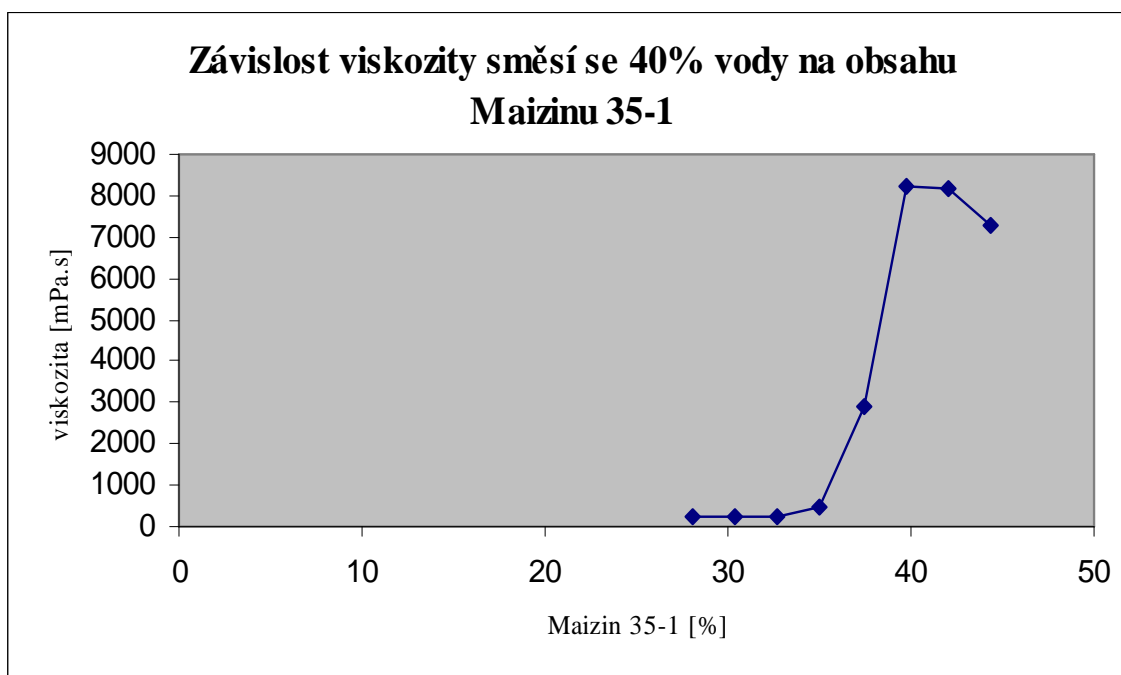
Obr. 16: Závislost viskozity směsí s Polyglycerol-3-oleatem a 30 % vody



Tab. 21: Závislost viskozity směsí s Maizinem 35-1 a 40 % vody

| <b>vzorek se 40 % vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|---------------|
| <b>M1</b>                  | 217                      | 31,95                      | 28,05                  | 20,0            | 20,0          |
| <b>M2</b>                  | 219                      | 34,61                      | 30,39                  | 17,5            | 17,5          |
| <b>M3</b>                  | 263                      | 37,28                      | 32,72                  | 15,0            | 15,0          |
| <b>M4</b>                  | 464                      | 39,94                      | 35,06                  | 12,5            | 12,5          |
| <b>M5</b>                  | 2920                     | 42,60                      | 37,40                  | 10,0            | 10,0          |
| <b>M6</b>                  | 8240                     | 45,26                      | 39,74                  | 7,5             | 7,5           |
| <b>M7</b>                  | 8180                     | 47,93                      | 42,07                  | 5,0             | 5,0           |
| <b>M8</b>                  | 7280                     | 50,59                      | 44,41                  | 2,5             | 2,5           |

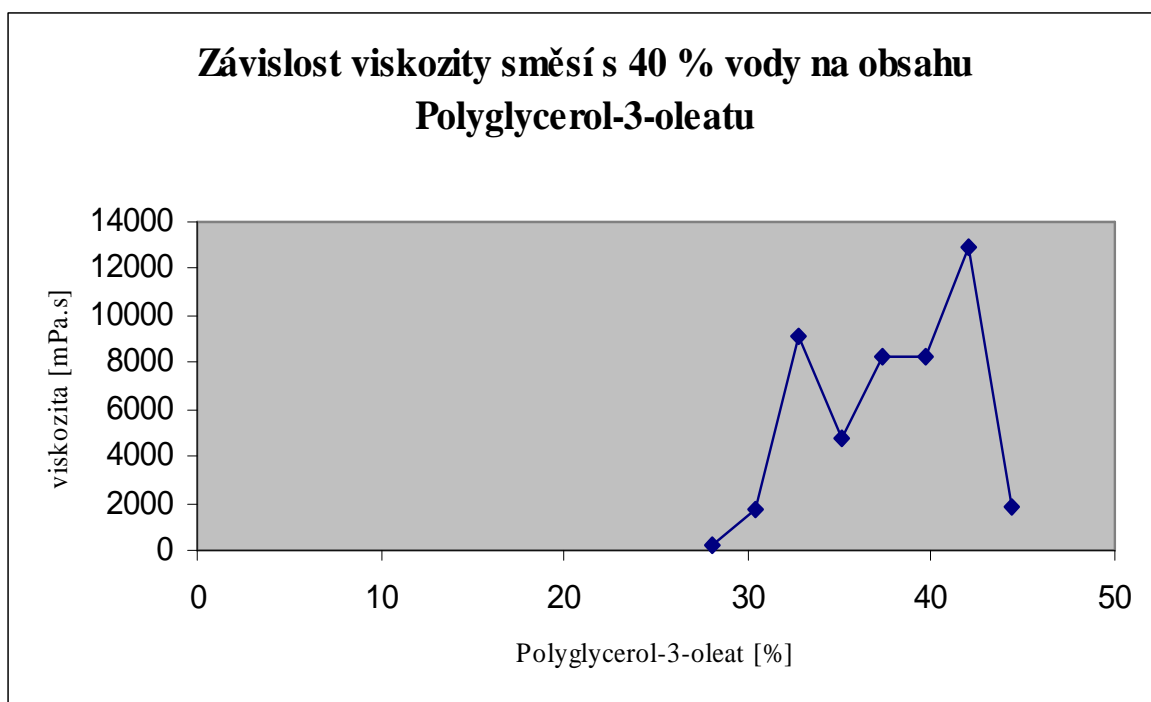
Obr. 17: Závislost viskozity směsí s Maizinem 35-1 a 40 % vody



Tab. 22: Závislost viskozity směsí s Polyglycerol-3-oleatem a 40 % vody

| <b>vzorek se 40 % vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>P1</b>                  | 266                      | 31,95                      | 28,05                           | 20,0            | 20,0          |
| <b>P2</b>                  | 1730                     | 34,61                      | 30,39                           | 17,5            | 17,5          |
| <b>P3</b>                  | 9070                     | 37,28                      | 32,72                           | 15,0            | 15,0          |
| <b>P4</b>                  | 4760                     | 39,94                      | 35,06                           | 12,5            | 12,5          |
| <b>P5</b>                  | 8220                     | 42,60                      | 37,40                           | 10,0            | 10,0          |
| <b>P6</b>                  | 8230                     | 45,26                      | 39,74                           | 7,5             | 7,5           |
| <b>P7</b>                  | 12940                    | 47,93                      | 42,07                           | 5,0             | 5,0           |
| <b>P8</b>                  | 1864                     | 50,59                      | 44,41                           | 2,5             | 2,5           |

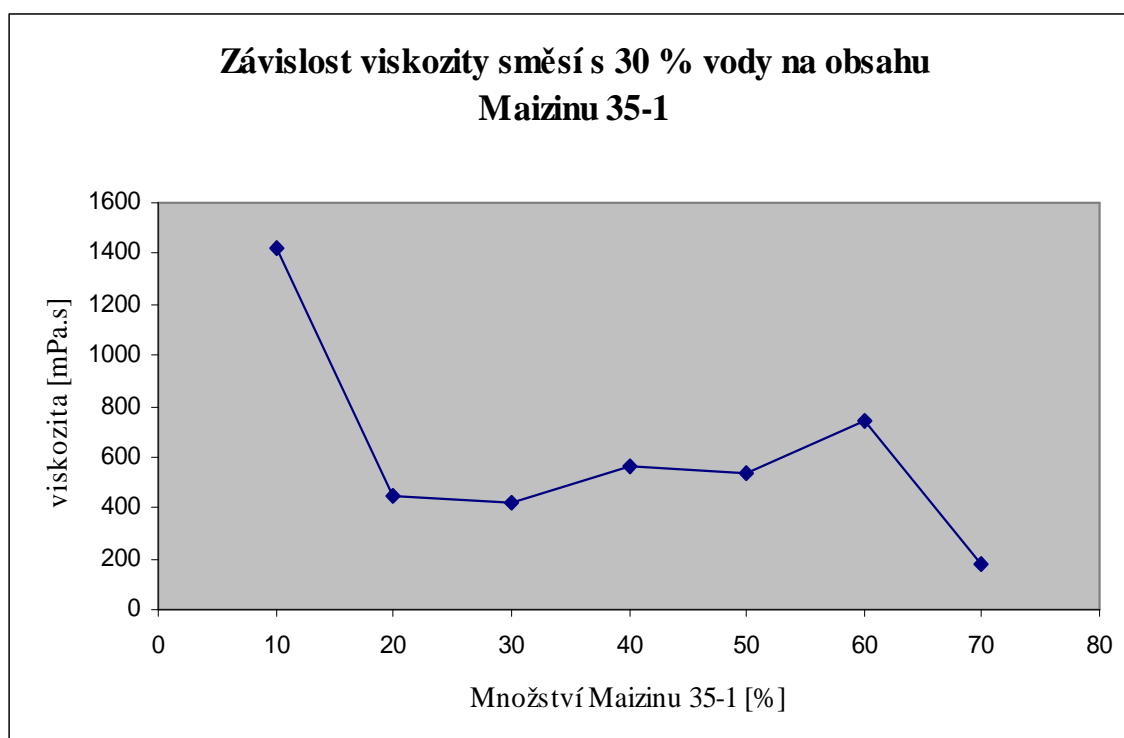
Obr. 18: Závislost viskozity směsí s Polyglycerol-3-oleatem a 40 % vody



Tab. 23: Závislost viskozity směsí s 30 % vody na obsahu Maizinu 35-1

| <b>vzorek se 30 % vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|---------------|
| <b>M17</b>                 | 181                      | 10                         | 70                     | 10              | 10            |
| <b>M26</b>                 | 746                      | 20                         | 60                     | 10              | 10            |
| <b>M35</b>                 | 537                      | 30                         | 50                     | 10              | 10            |
| <b>M44</b>                 | 563                      | 40                         | 40                     | 10              | 10            |
| <b>M53</b>                 | 417                      | 50                         | 30                     | 10              | 10            |
| <b>M62</b>                 | 443                      | 60                         | 20                     | 10              | 10            |
| <b>M71</b>                 | 1420                     | 70                         | 10                     | 10              | 10            |

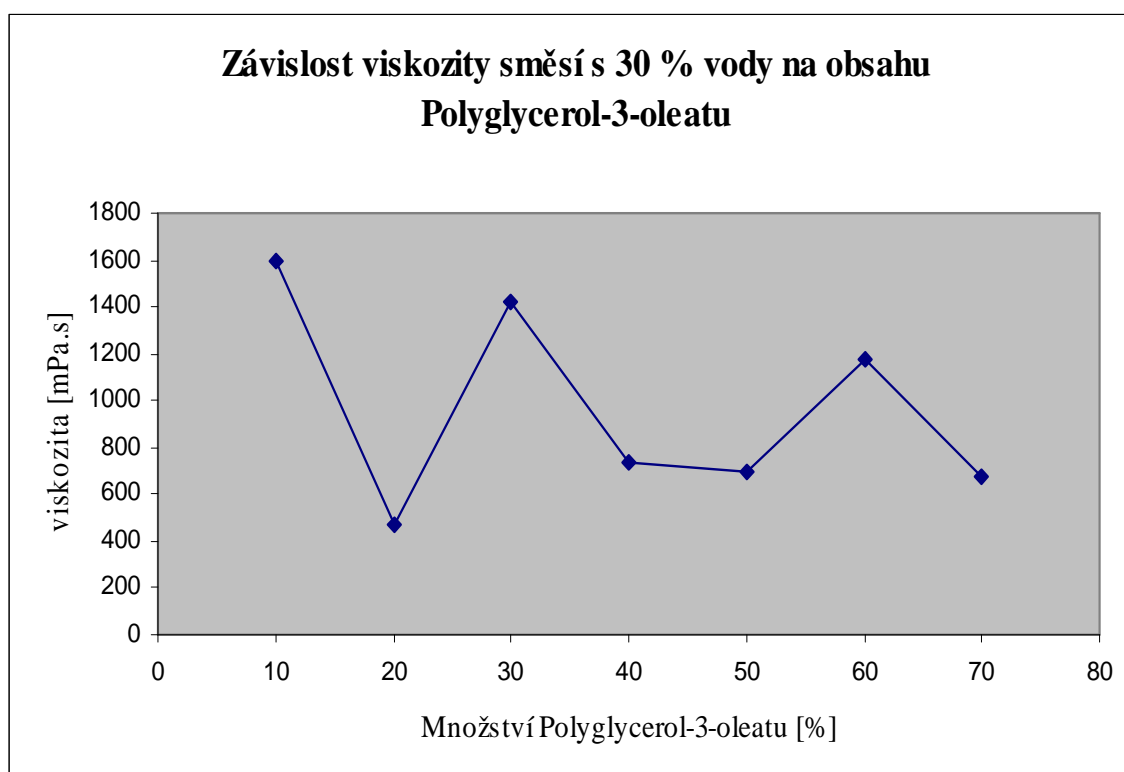
Obr. 19: Závislost viskozity směsí s 30 % vody na obsahu Maizinu 35-1



Tab. 24: Závislost viskozity směsí s 30 % vody na obsahu Polyglycerol-3-oleatu

| <b>vzorek se 30% vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Polyglycerol-3-oleat [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>P17</b>                | 678                      | 10                         | 70                              | 10              | 10            |
| <b>P26</b>                | 1180                     | 20                         | 60                              | 10              | 10            |
| <b>P35</b>                | 700                      | 30                         | 50                              | 10              | 10            |
| <b>P44</b>                | 734                      | 40                         | 40                              | 10              | 10            |
| <b>P53</b>                | 1420                     | 50                         | 30                              | 10              | 10            |
| <b>P62</b>                | 474                      | 60                         | 20                              | 10              | 10            |
| <b>P71</b>                | 1600                     | 70                         | 10                              | 10              | 10            |

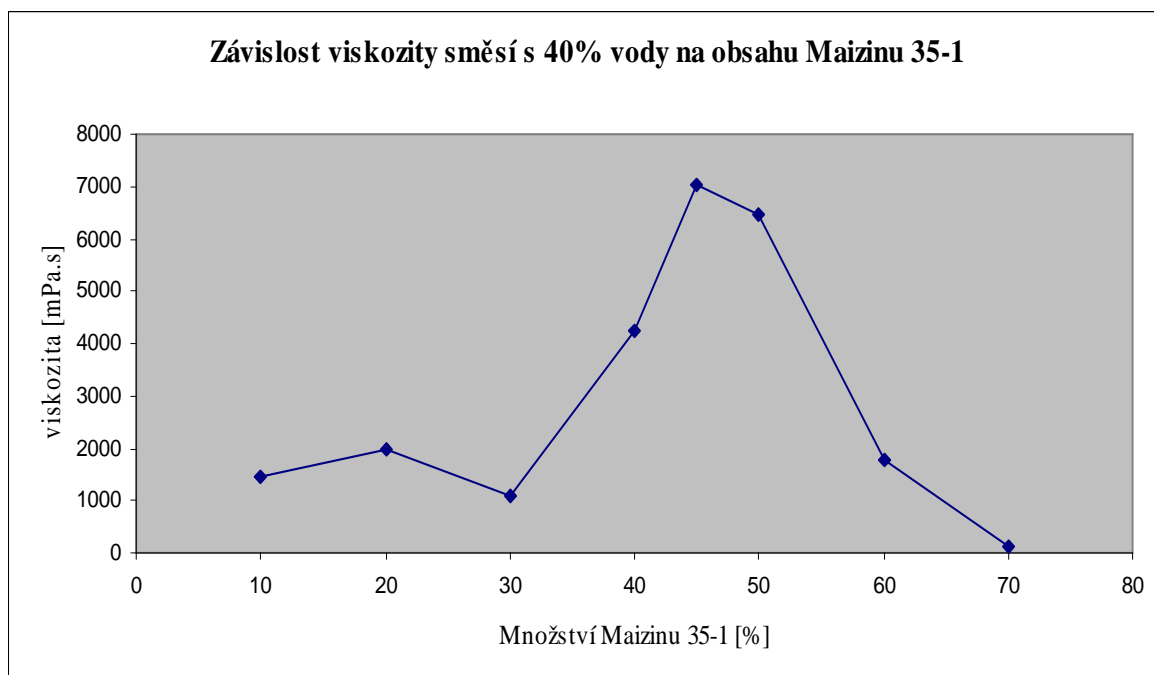
Obr. 20: Závislost viskozity směsí s 30 % vody na obsahu Polyglycerol-3-oleatu



Tab. 25: Závislost viskozity směsí s 40 % vody na obsahu Maizinu 35-1

| <b>vzorek se 40% vody</b> | <b>Viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Maizin 35-1 [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------|---------------|
| <b>M17</b>                | 140                      | 10                         | 70                     | 10              | 10            |
| <b>M26</b>                | 1760                     | 20                         | 60                     | 10              | 10            |
| <b>M35</b>                | 6470                     | 30                         | 50                     | 10              | 10            |
| <b>M3,5;4,5</b>           | 7020                     | 35                         | 45                     | 10              | 10            |
| <b>M44</b>                | 4230                     | 40                         | 40                     | 10              | 10            |
| <b>M53</b>                | 1110                     | 50                         | 30                     | 10              | 10            |
| <b>M62</b>                | 1970                     | 60                         | 20                     | 10              | 10            |
| <b>M71</b>                | 1460                     | 70                         | 10                     | 10              | 10            |

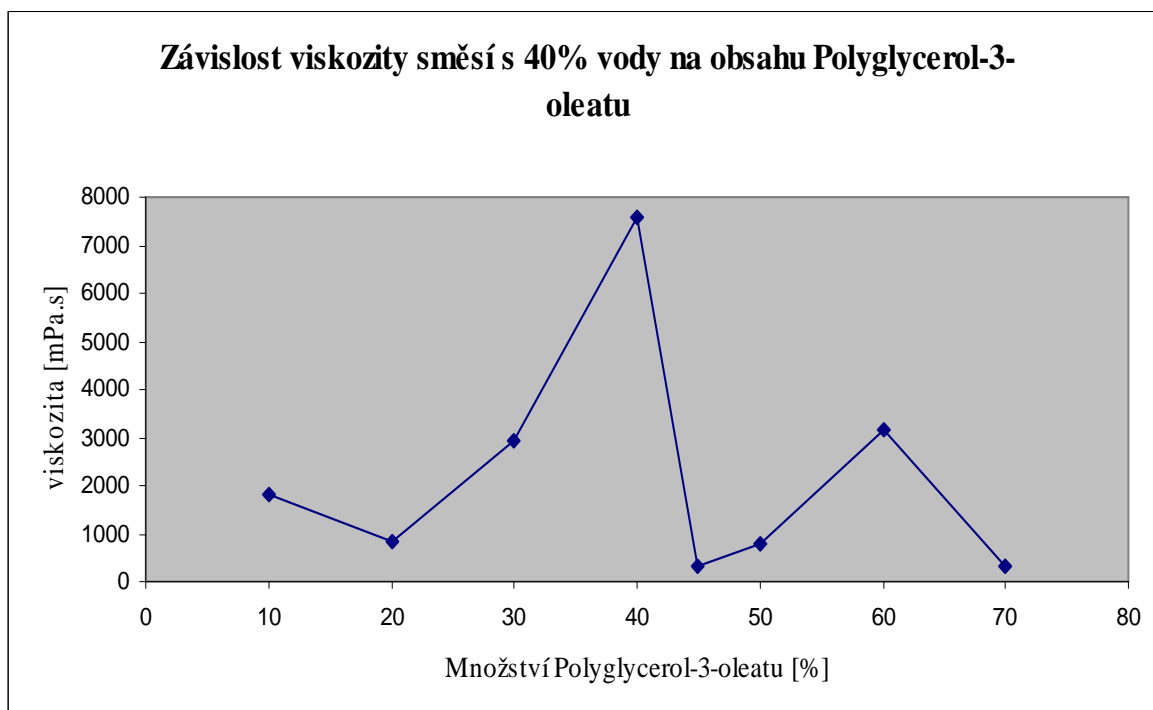
Obr. 21: Závislost viskozity směsí s 40 % vody na obsahu Maizinu 35-1



Tab. 26: Závislost viskozity směsí s 40 % vody na obsahu Polyglycerol-3-oleatu

| <b>vzorek s 40% vody</b> | <b>viskozita [mPa.s]</b> | <b>Cremophor RH 40 [%]</b> | <b>Polyglycerol -3-oleat [%]</b> | <b>EtOH [%]</b> | <b>PG [%]</b> |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>P17</b>               | 322                      | 10                         | 70                               | 10              | 10            |
| <b>P26</b>               | 3180                     | 20                         | 60                               | 10              | 10            |
| <b>P35</b>               | 790                      | 30                         | 50                               | 10              | 10            |
| <b>P3,5;4,5</b>          | 336                      | 35                         | 45                               | 10              | 10            |
| <b>P44</b>               | 7560                     | 40                         | 40                               | 10              | 10            |
| <b>P53</b>               | 2940                     | 50                         | 30                               | 10              | 10            |
| <b>P62</b>               | 849                      | 60                         | 20                               | 10              | 10            |
| <b>P71</b>               | 1810                     | 70                         | 10                               | 10              | 10            |

Obr. 22: Závislost viskozity směsí s 40 % vody na obsahu Polyglycerol-3-oleatu



## 8 Diskuze

Měkké želatinové tobolky jsou oblíbenou lékovou formou. Jsou plněny léčivými látkami převážně v kapalně formě. Jejich výhodou je, že se v jedné operaci formují, plní a uzavírají. Dále zajišťují ochranu léčiva před nepříznivými vlivy, jako kyslík, světlo, a umožňují přesné dávkování léčivé látky. Lze ovlivnit místo uvolnění léčiva (tobolky enterosolventní), řídit uvolňování léčiva z tobolek. Jejich výroba je dražší ve srovnání s tabletami a také produktivita zařízení na výrobu měkkých tobolek je nižší než u tabletovacích zařízení.

Mikroemulze mají výhodu, že jsou dobrými rozpouštědly léčiv a tudíž mohou posloužit jako nosiče léčiv špatně rozpustných nebo nerozpustných ve vodě. Mají vysokou solubilizační schopnost. Jejich výhodou je také homogenní charakter, který zajišťuje přesnější dávkování léčiv. U mikroemulzí je nutný obsah tenzidů a kotenzidů, z čehož mohou vyplývat nekompatibilita jednotlivých složek mezi sebou a nežádoucí účinky výsledného přípravku.<sup>1</sup>

V této diplomové práci byla řešena příprava mikroemulzních koncentrátů pro měkké želatinové tobolky. Cílem bylo zjistit, která látka a v jaké koncentraci je pro přípravu nejvhodnější. Kriteria hodnocení vhodnosti získané směsi byla údaje získané měřením částic jednotlivých směsí laserovou difrakcí a měřením viskozity.

### **8.1 Měření velikosti částic metodou laserové difrakce**

Menší částice snadněji procházejí biologickými membránami, proto je snaha nalézt takové složení směsi, u něhož mají částice co nejmenší velikost, a která zároveň vyhovuje i z hlediska dalších parametrů, které jsou důležité pro vstřebávání účinné látky z dané směsi.

#### **8.1.1 Specifický povrch částic**

Tab. 9 a Obr. 5 prezentují výsledky měření vzorků, které obsahovaly Maizin 35-1. U prvních čtyř vzorků se specifický povrch zvětšoval od hodnoty



17,3355 m<sup>2</sup>/g k hodnotě 20,2074 m<sup>2</sup>/g u vzorku M4. Rostl tedy do koncentrace Maizinu 35-1 35,06 %. Při vyšších koncentracích nastal prudký pokles specifického povrchu částic. Ve vzorku M5 byl zaznamenán tento pokles specifického povrchu částic, a to na hodnotu 1,9745 m<sup>2</sup>/g. Poslední tři vzorky vykazují nadále klesající hodnotu specifického povrchu částic od 0,2500 po 0,1939 m<sup>2</sup>/g. Ze studované série vzorků byl tedy zaznamenán největší specifický povrch částic ve vzorku M4, který obsahoval 35,06 % Maizinu 35-1. Tento vzorek tedy obsahuje nejmenší částice z měřených směsí.

V Tab. 10 a na Obr. 6 najdeme přehled měření specifického povrchu u vzorků s Polyglycerol-3-oleatem. Graf zde má jinou podobu, než u Maizinu 35-1, protože hodnoty specifického povrchu jsou si blízké. První vzorek má nižší specifický povrch částic, 14,2751 m<sup>2</sup>/g, hodnoty se u dalších dvou vzorků zvyšují až k hodnotě 15,9483 m<sup>2</sup>/g u vzorku P3. U dvou následujících vzorků specifický povrch klesá k nejnižší hodnotě 13,3880 m<sup>2</sup>/g u vzorku P5. V dalších vzorcích opět stoupá k nejvyšší hodnotě 16,9879 m<sup>2</sup>/g u vzorku P6. Nejvyšší koncentrace Polyglycerol-3-oleatu vykazuje o něco nižší velikost specifického povrchu částic, a to 16,2469 m<sup>2</sup>/g. Z těchto údajů vyplývá, že vzorek P6 s 39,74 % Polyglycerol-3-oleatu obsahuje nejmenší částice.

### **8.1.2 Objemová distribuce**

Jak ukazuje Tab. 11 a Obr. 7 první čtyři vzorky obsahující Maizin 35-1 vykazují malé rozdíly ve střední hodnotě distribuce částic. První dva vzorky mají hodnotu 0,35 μm, třetí 0,34 μm a čtvrtý 0,32 μm. Vzorek M5 tvoří se svou rostoucí velikostí částic, 17,28 μm, přechod mezi dvěma skupinami směsí. První s malou hodnotou a druhá počínaje vzorkem M6 a střední hodnotou distribuce částic 54,86 μm zvyšující se k hodnotě 60,30 μm u vzorku M8. Nyní tedy vidíme, že vzorek s nejvyšší koncentrací Maizinu 35-1, 44,41 %, obsahuje částice největší. Nejmenší částice obsahuje vzorek M4 s 35,06 % Maizinu 35-1.

Dle Tab. 12 a Obr 8 od prvního vzorku, který má střední hodnotu distribuce částic 0,45 μm tato hodnota klesá. Vzorky P3 a P4 mají shodně 0,40 μm. Od

vzorku P5 a jeho hodnoty střední distribuce částic 0,45  $\mu\text{m}$  opět tato hodnota klesá k 0,38  $\mu\text{m}$  vzorku P7. U vzorku P8 je to 0,40  $\mu\text{m}$ . Z tohoto výkladu tedy vychází, že nejmenší částice má vzorek P7 se 42,07 % Polyglycerol-3-oleatu.

### 8.1.3 Span a Uniformity

V Tab. 15 a Obr. 11 můžeme pozorovat hodnoty šířky distribuce velikosti částic ve směsi. V prvních třech vzorcích se span od hodnoty 0,8487 snižoval k hodnotě 0,6421. Vzorek M4 vykazuje vyšší hodnotu, 1,1280 a vzorek M5 ještě vyšší, 3,9430. V dalších vzorcích se hodnota spanu již snižuje k hodnotě 2,1330. Největší různorodost ve velikosti částic vykazuje tedy vzorek M5 obsahující 37,40 % Maizinu 35-1. Nejmenší pak vzorek M3 s 32,72 % Maizinu 35-1. Čím nižší je hodnota spanu, tím menší je rozdíl ve velikosti mezi jednotlivými částicemi a tím menší je polydisperzita.

V Tab. 16 a na Obr. 12 vidíme, že hodnota spanu prvních čtyř vzorků, které obsahují Polyglycerol-3-oleat, je velmi podobná a má klesající tendenci, od 2,872 po 2,294. Vzorek P5 vytváří pík grafu hodnotou spanu 10,180. V dalších vzorcích je span 3,230, 1,497 a 2,463. Největší polydisperzitou se vyznačuje vzorek P5 obsahující 37,40 %. Nejmenší polydisperzitu vykazuje vzorek P7 s 42,07 % Polyglycerol-3-oleatu.

Tab. 17 a Obr. 13 ukazuje, že rozdíly v homogenitě jednotlivých vzorků nejsou velké. Vzorek s nejmenším obsahem Maizinu 35-1 má hodnotu veličiny uniformity 0,5809. Se vzrůstajícím obsahem Maizinu 35-1 se uniformity snižuje přes 0,4519 u vzorku M2 k hodnotě 0,1925 u vzorku M3. Vzorek M4 má o něco vyšší uniformitu než první vzorek, a to 0,6721. Vzorek M5 vykazoval uniformity 1,2420, dále hodnota této veličiny klesala. Od 0,7345 u vzorku M6 k 0,6582 vzorku M8. Vzorek M5 obsahující 37,40 % Maizinu 35-1 je nejvíce homogenní. Čím více homogenní směs, tím je pak lepší biodostupnost přípravku. S nejnižší homogenitou máme vzorek M3 obsahující 32,72 % Maizinu 35-1. Zde bude vstřebávání obsažených látek zřejmě různé a méně předvídatelné.

Z Tab. 18 a Obr. 14 vidíme, že rozsah hodnot veličiny uniformity u vzorků obsahující Polyglycerol-3-oleat je mnohem širší než u vzorků s Maizinem 35-1. Vzorek P1 má tuto hodnotu 32,29. P2 91,70, další hodnoty jsou již pak nižší. Vzorek P3 má 49,74, P4 62,95, P5 11,15. Poslední tři vzorky mají hodnotu uniformity pod 1,0. Mezi těmito vzorky je jasně nejvíce homogenní směs P2 s 30,39 % Polyglycerol-3-oleatu. Nejméně pak vzorek P7 s 42,07 % Polyglycerol-3-oleatu. Jeho hodnota uniformity je 0,5149.

## **8.2 Měření viskozity**

Jak již bylo řečeno, vyšší viskozita ovlivňuje výsledné vlastnosti přípravku, zajišťuje jeho vyšší stabilitu, modifikuje uvolňování léčiva z daného přípravku a zlepšuje biologickou dostupnost léčiva či léčiv. Pro dávkování léčiv je důležitá homogenita směsi, ze které se léčivo uvolňuje. Vyšší viskozita zaručuje homogenitu směsi a tím přesnější podání dávky.

Z Tab. 19 a na Obr. 15 můžeme vidět, že viskozita směsi se se vzrůstajícím množstvím Maizinu 35-1 a 30 % vody zvyšuje od hodnoty 160 mPa.s u vzorku M1 k hodnotě 2130 mPa.s vzorku M5, s výjimkou vzorku M3, kde je zaznamenán slabý pokles viskozity, na 129 mPa.s. U vzorku M6 je viskozita také poměrně vysoká, 2050 mPa.s. Viskozita vzorku M7 dost poklesla, na hodnotu 246 mPa.s, a vzorek M8 měl viskozitu vyšší, 1450 mPa.s. Nejvyšší viskozitu měly vzorky M5 a M6, které obsahovaly 37,40 % a 39,74 % Maizinu 35-1.

U vzorků, které obsahují Polyglycerol-3-oleat a 30 % vody, se dle Tab. 20 a Obr. 16 u prvních dvou hodnota viskozity pohybuje ve stovkách mPa.s, 140 mPa.s a 322 mPa.s. Nejvyšší viskozitu pak vykazuje vzorek P3, a to 8960 mPa.s, který v grafu vytváří zřetelný pík, na rozdíl od vzorku s Maizinem 35-1, kde pík vytváří dva výsledky. Další vzorky pak mají viskozitu pod 3500 mPa.s. Vzorek s nejvyšší viskozitou obsahuje 32,72 % Polyglycerol-3-oleatu.

Podle Tab. 21 a Obr. 17 vzorky s Maizinem 35-1 a 40 % vody vykazují vyšší hodnoty viskozity. U prvních třech vzorků je viskozita podobná, 217 až 263 mPa.s. Další vzorek, M4, má vyšší viskozitu, 464 mPa.s. Vzorek M5 2920 mPa.s a konečně vzorek M6 8240 mPa.s. Vzorek M7 má hodnotu viskozity blízko, 8180 mPa.s. A vzorek M8 vykazuje také vysokou hodnotu viskozity, a to 7280 mPa.s. U těchto směsí tedy není zcela jednoznačné, která koncentrace Maizinu 35-1 by byla nejvhodnější. Podobnou viskozitu mají koncentrace Maizinu 35-1 39,74 a 42,07 % ve směsi.

Tab. 22 a Obr. 18 nám dává poněkud jasnější přehled o viskozitě vzorků s Polyglycerol-3-oleatem se 40 % vody. První pík vytváří vzorek P3 s viskozitou 9070 mPa.s. Pak přichází pokles viskozity na 4760 mPa.s u vzorku P4. Dále se viskozita zvyšuje až k hodnotě 12940 mPa.s u vzorku P7, která vytváří zřetelný pík. Tento vzorek obsahuje 42,07 % Polyglycerol-3-oleatu.

Tab. 23 a Obr. 19 dávají přehled viskozity vzorků, u nichž je sledován poměr Cremophoru RH 40 a Maizinu 35-1 a obsahují 30 % vody. Nejvyšší viskozitu, 1420 mPa.s, má vzorek M71 s 10 % Maizinu 35-1, tedy s nejnižší koncentrací Maizinu 35-1. Vzorky ostatní měly viskozitu od 181 až 746 mPa.s.

Podle Tab. 24 a Obr. 20 u vzorků s Polyglycerol-3-oleatem a 30 % vody má, stejně jako u vzorků s Maizinem 35-1, nejvyšší viskozitu, 1600 mPa.s, vzorek P71 s nejnižší koncentrací Polyglycerol-3-oleatu, a to 10 %. Další pík vytváří vzorek P53 s 30 % Polyglycerol-3-oleatu s naměřenou viskozitou 1420 mPa.s. Viskozita dalších vzorků se pohybuje v rozmezí od 474 do 1180 mPa.s.

Změřené vzorky obsahující Maizin 35-1 a 40 % vody, viz Tab. 25 a Obr. 21, opět nemají jasný pík. Dva po sobě jdoucí vzorky M35 a M3,5;4,5 vykazují nejvyšší hodnoty viskozity. M3,5;4,5 s 45 % Maizinu 35-1 7020 mPa.s. M35 s 50 % Maizinu 35-1 6470 mPa.s.

Vzorky s Polyglycerol-3-oleatem a 40 % vody daly jasný pík, viz Tab. 26 a Obr. 22 . Tento vzorek, P44, má viskozitu 7560 mPa.s a obsahuje 40 % Polyglycerol-3-oleatu.

## 9 Závěr

Z výsledků experimentálního hodnocení vlastností připravených mikroemulzních koncentrátů pro měkké želatinové tobolky vyplynuly následující závěry:

1. Pro Maizin 35-1 byly nejmenší částice, se střední velikostí částic 0,32  $\mu\text{m}$ , zjištěny při použité koncentraci 35,06 %, zatímco při koncentraci 44,41 % byly částice největší, střední velikost částic 60,30  $\mu\text{m}$ .
2. Na základě výsledků je ze směsí s Maizinem 35-1 možné za nejvhodnější pro formulaci léčivých látek považovat koncentraci s 37,4 % Maizinu 35-1, která poskytla nejvíce homogenní směs. Tato koncentrace Maizinu s 30 % vody má zároveň i nejvyšší viskozitu, 2130 mPa.s. Střední velikost částic této koncentrace Maizinu 35-1 je 17,28  $\mu\text{m}$ . Při zvýšení koncentrace Maizinu 35-1 i vody se viskozita zvyšuje.
3. Polyglycerol-3-oleat vytváří nejmenší částice, se střední hodnotou velikosti 0,38  $\mu\text{m}$ , při koncentraci 42,07 %, největší, 0,45  $\mu\text{m}$ , pak při koncentraci 37,4 %. Částice jsou při koncentraci 42,07 % také nejvíce homogenní. Nejvyšší viskozita, 12 940 mPa.s, byla zaznamenána při koncentraci Polyglycerol-3-oleatu 42,07 % po přidání 40 % vody. Viskozita této směsi byla mnohem vyšší než viskozita směsi obsahující Maizin 35-1. ten měl nejvyšší viskozitu pouze 8240 mPa.s, a to při obsahu vody 40 % a koncentraci 39,47 %.
4. Podle výsledků je možno soudit, že Polyglycerol-3-oleat v koncentraci 42,07 % je nejvhodnější na přípravu mikroemulzní směsi pro měkké želatinové tobolky. Zvyšuje viskozitu směsi, která je díky tomu déle stabilní a zachovává si homogenní charakter.

## 10 Použitá literatura

---

- 1 ŽABKA, M., MÜLLER, R. H., HILDEBRAND, G. E.: *Moderní lékové formy ve farmaceutické technologii*, 2001, SAP - Slovak Academic Press, Bratislava, 486 s., ISBN: 80-88908-84-1, ŽABKA, M.: *Mikroemulze – technologické aspekty a perspektivy dalšího vývoje*, s. 161-174.
- 2 *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3<sup>rd</sup> Ed., 2007, Informa Healthcare USA, Inc., New York, 4128 s., ISBN: 0-8493-9396-5, ORRIGAN, O. I., HEALY, A. M.: *Surfactants in pharmaceuticals products and systems*, s. 3583-3596.
- 3 CHALABALA M. ET AL.: *Technologie léků*, druhé vydání, 2001, Galén, Praha, 408 s., ISBN: 80-7262-128-9, *Fyzikální a fyzikálně-chemické teorie léků a jejich forem. Kinetika léků.*, s. 21-93.
- 4 CHALABALA M. ET AL.: *Technologie léků*, druhé vydání, 2001, Galén, Praha, 408 s., ISBN: 80-7262-128-9, *Pomocné látky stabilizující kapalně disperzní systémy*, s. 133 – 170.
- 5 KUČERA, J., MANDÁK, M.: Farmaceutické pomocné látky ze skupiny polyglycerolesterů. I Studium některých fyzikálně chemických vlastností esterů dekglycerolu. *Českosl. Farm.*, 1969, 18 (1), s. 22 – 27
- 6 ŠRUBAŘOVÁ, I.: *Využití polyglycerolesterů v lékových formách*. Diplomová práce. 2003. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Brno, 71 s.
- 7 YAMAGATA, Y., IGA, K., OGAWA, Y.: Novel sustained-release dosage forms of protein usány polyglycerol ester sof fatty acids. *J. Control. Rel.*, 2000, 63, s. 319 – 329.
- 8 HEMKER, W.: Associative Structures of Polyglycerol Esters in Food Emulsions. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1981, 58 (2), s. 114 – 119.
- 9 Firemní materiály firmy Abitec

- 
- 10 RAZAVI-ROHANI, S. M.: The Effect of Mono and Polyglycerol Laurate on Spoilage and Pathogenic Bakteria Associated with Foods. *J. Food Safety*, 1994, 14 (2), s. 365 – 370.
- 11 KING, W. R., MICHAEL, W. R., COOTS, R. H.: Subacute Oral Toxicity of Polyglycerol Ester. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 1971, 20 (3), s. 327 – 333.
- 12 SMITH, M. R., WILSON, R., HEPBURN, P. A.: Assessment of the Carcinogenic Potential of Polyglycerol Polyricinoleate (PGPR) in Rats and Mice. *Food Chem. Toxicol.*, 1998, 36 (9 – 10), s. 747 – 754.
- 13 WILSON, R., SMITH, M. R.: Human Studies on Polyglycerol Polyricinoleate (PGPR). *Food Chem. Toxicol.*, 1998, 36 (9-10), s. 743 – 745.
- 14 *Pharmeuropa*, 1994, 6 (3), s. 299 – 300.
- 15 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, Glyceroli monolinoleas, s. 2200.
- 16 Materiály společnosti Danisco ingredients
- 17 ANDRÝSEK, T.: *Studium samodispergovatelných kapalných systémů s obsahem cyklosporinu*. Disertační práce. 2005. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, 163 s.
- 18 HAVLAS, T.: *Využití technologie tekutých krystalů pro farmaceutické účely*. Bakalářská práce. 2010. Ostravská univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ostrava, 42 s.
- 19 Virtual Textbook, k 21.6. 2011  
<http://plc.cwru.edu/tutorial/enhanced/files/textbook.htm>
- 20 Virtual Textbook, k 21.6. 2011  
<http://plc.cwru.edu/tutorial/enhanced/files/LC/phase/phase.htm>
- 21 LÁZNIČKOVÁ, A., KUBÍČEK, V.: *Základy fyzikální chemie, Vybrané kapitoly pro posluchače Farmaceutické fakulty*, 2004, Karolinum, Praha, 172 s., ISBN: 80-246-0220-2, 6. Struktura a vlastnosti látek., s. 141-171.

- 
- 22 SHAH, J. C., SADHALE, Y., CHILUKURI, D. M.: Cubic phase gels as drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2001, 47 (2-3), s. 229 – 250.
- 23 CHALABALA M. ET AL.: *Technologie léků*, druhé vydání, 2001, Galén, Praha, 408 s., ISBN: 80-7262-128-9, *Léky jako aplikační systémy*, s. 199-319.
- 24 ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery system* 2005, 8<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, 738 s., ISBN: 0-7817-4612-4, *Capsules*, s. 204-226.
- 25 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, *Capsulae*, s. 793 – 794.
- 26 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009 – Doplněk 2010*. 2010, Grada Publ., Praha, 1424 s. (strany 3945 – 5357), ISBN: 978-80-247-3436-1, 2.9.31 *Analýza velikosti částic laserovou difrakcí*, s. 4095 – 4099
- 27 DJORDJEVIC, L.: Characterization of Capryocaproyl Macrogolglycerides Based Microemulsion Drug Delivery Vehicles for an Amphiphilic Drug. *Int. J. Pharm.*, 2004, 271, s. 11 – 19.
- 28 ŠRUBAŘOVÁ, I.: *Studium viskozity směsí polyglycerolesterů, Cremophor RH 40 a bezvodého ethanolu*. Rigorózní práce. 2004. Karlova Univerzita, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, 91 s.
- 29 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, 2.2.8. *Viskozita*, s. 86.
- 30 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, 2.2.10 *Viskozita – měření rotačním viskozimetrem*, s. 87 – 89.
- 31 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, *Glyceromacrogoli hydroxystearas*, s. 2211 – 2212.



---

32 KIBBE, A. H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3<sup>th</sup> Ed., 2000, Am. Pharm. Assoc., Washington, USA, 665 s., ISBN: 0-917330-96-X, *Polyoxyethylene Castor Oil Derivatives*, s. 412-415.

33 Online popis přípravku, firma Gattefossé, francouzská společnost zabývající se tvorbou, vývojem, výrobou a prodejem speciálních přísad pro zdraví, k 20. 7. 2011,

<http://www.gattefosse.com/node.php?articleid=169>

34 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, *Ethanolum 96% (V/V)*, s. 2030-2032

35 KIBBE, A. H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3<sup>th</sup> Ed., 2000, Am. Pharm. Assoc., Washington, USA, ISBN: 0-917330-96-X, *Alcohol*, s. 7-9.

36 MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968 s., ISBN: 978-80-247-2994-7, *Propylenglycolum*, s. 3023.

37 KIBBE, A. H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3<sup>th</sup> Ed., 2000, Am. Pharm. Assoc., Washington, USA, ISBN: 0-917330-96-X, *Propylene Glycol*, s. 442-444.

38 BROOKFIELD DIGITAL VISCOMETER, Model DV-II+, Operating Instructions, Manual No. **M/92-161-I496**, k 20.2.2011

[http://www.brookfieldengineering.com/download/files/DV2pDigital\\_Manual.pdf](http://www.brookfieldengineering.com/download/files/DV2pDigital_Manual.pdf)

39 VYSOKÁ ŠKOLA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ V PRAZE, E-verze návodů laboratorních prací pro předměty v nových akreditovaných programech, Měření distribuce velikosti částic metodou laserové difrakce – teorie, postup práce, k 30. 4. 2011,

<http://www.vscht.cz/sch/www321/18T.html>

40 Malvern Instruments Ltd. 1995, 1997, Manuál pro práci s přístrojem Mastersizer S

---

41 Stránky dánské společnosti GEA Niro, analytické metody, GEA Niro  
metoda č. 8d, k 16. 7. 2011,

<http://www.niro.com/niro/cmsdoc.nsf/webdoc/ndkw6u9by4>