

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Diplomová práce

Termická analýza plastifikovaných polyesterů

Hradec Králové 2013

Lucie Dobešová

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

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

Lucie Dobešová

ABSTRAKT

Teoretická část diplomové práce je věnována studiu polyesterů α -hydroxykyselin jako nosičů léčiv ve farmacii, liberaci léčiv z těchto polymerních soustav a faktorům, které rychlost uvolňování léčiv i degradaci polyesterů ovlivňují. Dále je studován vliv plastifikátorů na mechanické vlastnosti polyesterů. Experimentální část je zaměřená na termickou analýzu polyesterových nosičů. Diferenciální skenovací kalorimetrií byly zjištěny teploty skelného přechodu lineárního kopolymeru kyseliny D,L-méčné a kyseliny glykolové 50/50 a větvených terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a 3 %, 5 % a 8 % mannitolu jako větvicí složky. Soustavy byly změřeny bez plastifikace a plastifikované 10 % a 20 % triacetinu, 30 % triethylcitrátu, 20 % ethylsalicylátu, 20 % methylsalicylátu a 20 % ethylpyruvátu. K významnému snížení teploty skelného přechodu došlo u neplastifikovaných soustav vlivem větvení, přičemž nebyl zjištěn výrazný rozdíl v teplotách skelného přechodu polyesterů s různým stupněm větvení. Snížení teploty skelného přechodu bylo dosaženo použitím všech plastifikátorů. Při použití většího množství plastifikátoru se teplota skelného přechodu snížila více. Nejúčinnějším plastifikátorem byl triethylcitrát a ethylpyruvát.

Klíčová slova: větvené polyestery, plastifikátory, teplota skelného přechodu, liberace léčiv

ABSTRACT

Title of diploma thesis: **Thermal analysis of plasticized polyesters**

Consultant: PharmDr. Eva Šnejdřová, Ph.D.

Theoretical part of this thesis deals with the poly- α -hydroxy-acids as drug delivery systems in pharmacy, drug release from these polyesters and the factors affecting the rate of drug release and polymer degradation. Then, the influence of plasticizers on mechanical properties of polyesters is researched. The practical part is focused on the thermal analysis of these polyesters. The glass transition temperatures of linear poly(D,L-lactide-co-glycolide) 50/50 and terpolymers consist of poly(D,L-lactide-co-glycolide) branching with 3 %, 5 % and 8 % mannitol were measured by differential scanning calorimetry. Systems were measured without plasticization and with plasticization of 10 % and 20 % triacetin, 30 % triethylcitrate, 20 % ethylsalicylate, 20 % methylsalicylate and 20 % ethylpyruvate. The glass transition temperatures of non-plasticized systems significantly decreased with branching while no significant differences between the glass transition temperatures of polyesters with different degree of branching were observed. Using of all plasticizers resulted in decrease of the glass transition temperatures of polyesters. The glass transition temperature decreased while the concentration of plasticizer increased. The most effective plasticizers were triethylcitrate and ethylpyruvate.

Keywords: branched polyesters, plasticizers, glass transition temperature, drug release

OBSAH

1	Zadání práce.....	6
2	Seznam zkratk	7
3	Úvod.....	8
4	Teoretická část	9
4.1	Polyestery α -hydroxykyselin	9
4.2	Liberacelčiv z polyesterových matric.....	12
4.3	Plastifikátory.....	15
4.3.1	Triacetin.....	20
4.3.2	Triethylcitrát	21
4.3.3	Methylsalicylát.....	22
4.3.4	Ethylsalicylát.....	23
4.3.5	Ethylpyruvát	24
5	Experimentální část.....	25
5.1	Použité suroviny.....	25
5.2	Použité přístroje	25
5.3	Příprava plastifikovaných polyesterů.....	26
5.4	Měření na DSC	27
5.5	Určení T_g	27
6	Výsledky.....	29
7	Diskuze	44
7.1	Vliv stupně větvení na skelný přechod.....	45
7.2	Vliv typu plastifikátoru na skelný přechod.....	45
8	Závěr.....	47
9	Seznam literatury	48

1 ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem diplomové práce bylo provést termickou analýzu polyesterů kyseliny mléčné a glykolové a studovat vliv plastifikace na hodnotu teploty skelného přechodu.

Zadání experimentální části práce lze formulovat následovně:

- Připravit vzorky lineárního polyesteru kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové a oligoesterů kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové větvených 3 %, 5 % nebo 8 % mannitolu v reakční směsi pro termickou analýzu.
- Připravit vzorky plastifikovaných polymerů pro termickou analýzu. Polymery plastifikovat zadaným typem a množstvím plastifikátoru: 10 % triacetinu, 20 % triacetinu, 30 % triethylcitrátu, 20 % ethylsalicylátu, 20 % methylsalicylátu a 20 % ethylpyruvátu.
- Experimentálně stanovit teplotu skelného přechodu polyesterů PLGA, 3M, 5M a 8M bez plastifikátoru a po plastifikaci zadaným typem a množstvím plastifikátoru.
- Vyhodnotit účinnost použitých plastifikátorů a jejich vhodnost při formulaci polyesterových matric s léčivem.

2 SEZNAM ZKRATEK

3M.....	oligoester PLGA a 3 % mannitolu
5M.....	oligoester PLGA a 5 % mannitolu
8M.....	oligoester PLGA a 8 % mannitolu
DSC.....	diferenciální skenovací kalorimetrie
EP.....	ethylpyruvát
ES.....	ethylsalicylát
LHRH.....	hormon uvolňující luteinizační hormon
MS.....	methylnsalicylát
M_w	hmotnostně střední molární hmotnost [g/mol]
PGA.....	kyselina polyglykolová
PLA.....	kyselina polymléčná
PLGA.....	kopolymer kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové
TA.....	triacetin
TEC.....	triethylcitrát
T_g	teplota skelného přechodu [°C]

3 ÚVOD

Na Katedře farmaceutické technologie se dlouhodobě věnuje pozornost degradabilním nosičům léčiv, založených na kopolymerech kyseliny mléčné a glykolové, a to jednak lineárním strukturám, tak strukturám větveným. Jako větvicí monomer se používá vícesytný alkohol, např. pentaerythritol, dipentaerythritol, tripentaerythritol, mannitol. Větvené nízkomolekulární polymery mají oproti lineárním tu výhodu, že mají nižší viskozitu v tavenině či roztoku, což umožňuje snadnější zpracovatelnost. Také mají výhodnější kinetiku uvolňování léčivých látek, což je dáno jejich kontinuální a rychlejší degradací.^{1,2}

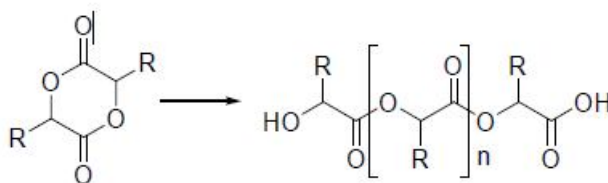
Tato práce je zaměřena na využití kopolymerů kyseliny mléčné a glykolové jako nosičů léčiv ve farmacii, na jejich charakterizaci a parametry, které mohou ovlivnit jejich vlastnosti důležité pro aplikaci, pro schopnost nést inkorporovanou léčivou látku, požadovanou dobu ji uvolňovat a za určitý čas se rozložit na látky tělu vlastní, což je vlastnost zvaná biodegradabilita. Důraz je kladen zejména na vliv plastifikace těchto terapeutických systémů na jejich vlastnosti včetně teploty skelného přechodu. Experimentální část je zaměřena na termickou analýzu těchto polyesterových soustav. Termické analýze metodou diferenciální skenovací kalorimetrie byly podrobeny kopolymery kyseliny mléčné a glykolové lineární i s různým stupněm větvení mannitolem a plastifikované triacetinem, triethylcitrátem, methylsalicylátem, ethylsalicylátem a ethylpyruvátem.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 POLYESTERY α -HYDROXYKYSSELIN

Mezi polyestery α -hydroxykyselin lze zařadit polymery kyseliny mléčné (PLA), polymery kyseliny glykolové (PGA) a kopolymery kyselin DL-mléčné a glykolové (PLGA). Jedná se o lineární vysokomolekulární sloučeniny syntetizované nejčastěji polymerací za otevření laktonového kruhu v přítomnosti katalyzátorů, a to zejména alkoxidů kovů. V průběhu polymerace se monomerní jednotky, tj. laktidy a glykolidy, spojují esterovými vazbami za vzniku lineárních alifatických polyesterů.¹

Obr. 1: Schéma polymerace za otevření kruhu alifatických α -hydroxykyselin.¹



R=H, glykolid; R=CH₃, laktid

Společnou vlastností PLA, PGA a PLGA je biodegradabilita. Biodegradace je definována Albertssonem a Karlssonem³ jako děj, který se koná za přítomnosti enzymů a/nebo chemický rozklad spojený s živými organismy (bakterie, houby, atd.) nebo jejich sekrečními produkty. Degradace polyesterů α -hydroxykyselin se děje vlivem hydrolyzy, jejíž rychlost je závislá na mnoha faktorech, a to jak na vlastnostech samotného polymeru, tak i na vlastnostech okolního prostředí. K vlastnostem prostředí patří pH, okolní teplota, disoluční médium, přítomnost biokatalyzátorů, enzymů. Mezi důležité vlastnosti polymeru ovlivňující rychlost degradace patří chemické složení (tj. struktura monomerů, poměr monomerů v kopolymeru, přimísené plastifikátory), molekulová hmotnost, forma, hydrofilita, krystalinita a teplota skelného přechodu.^{4,5}

Vlivem hydrolyzy dochází v polyesteru ke štěpení esterových vazeb, v důsledku čehož vznikají kratší oligomery a v konečné fázi monomery. Vzniklé fragmenty jsou schopné se rozpustit ve vodném prostředí a být dále metabolizovány přirozenými

procesy v organismu.⁶ PLA, PGA a jejich kopolymery se tedy degradují enzymatickým a hydrolytickým štěpením esterových vazeb polymerního řetězce, přičemž vzniká kyselina mléčná a kyselina glykolová. Tyto naprosto netoxické degradační produkty jsou dále metabolizovány v Krebsově cyklu, jehož konečnými produkty jsou oxid uhličitý a voda.⁷

Polyestery α -hydroxykyselin mají široké uplatnění v medicíně a farmacii. Využívají se jako vstřebatelný šicí materiál, jako nosiče léčiv v různých lékových formách (implantáty, mikročástice), jako podpora pro růst a fixaci buněk, jako cévní transplantáty, kožní náhrady, krytí ran a specifický obalový materiál pro farmaceutické produkty.⁸

Rozvoj používání PLA, PGA a PLGA v chirurgii jako vstřebatelný šicí materiál se datuje od konce 60. let 20. století. Tento materiál se používá pro svou výhodnou pevnost a rychlou degradabilitu v řádu několika dnů. Mezi nejpoužívanější vstřebatelný šicí materiál patří Dexon[®] (mnohovláknitý homopolymer PGA), Vicryl[®] (kopolymer PLLA-co-PGA 8:92) a PDS[®] (poly(*p*-dioxan)). Polyestery α -hydroxykyselin se dále v chirurgii hojně používají jako náhrady kovových implantátů k fixaci zlomenin kostí a kloubů. Pro tento účel se již používá kolem čtyřiceti různých biodegradabilních polymerů. Jejich výhodou oproti kovovým implantátům je bezesporu nižší výskyt alergií. Zejména nikl je schopen vyvolat u mnoha pacientů přecitlivělost.^{8,9}

Jako nosiče léčiv se PLA a PLGA používají v terapii různých chorob. Jsou nejdéle schválenými polyestery pro medicínální použití v parenterálních lékových formách s řízeným uvolňováním léčiva. Díky jejich dokonale prověřené a vysoké bezpečnosti se používají v této indikaci již více než 40 let.⁶ Osvědčily se jako implantáty, mikročástice či nanočástice podané perorálně i parenterálně za účelem řízeného uvolňování léčiva inkorporovaného v nosiči či za účelem cílené distribuce léčiva k určité tkáni nebo orgánu.^{10,7} Použití léčiv s pozvolným či zpožděným uvolňováním je v určitých indikacích mnohem výhodnější než jejich neretardované formy. Injekční mikrosféry, jejichž matricí je PLGA, se používají pro léčiva typu hormonů, např. leuprorelin acetát (přípravek Lupron Depot[®]) a agonista LHRH v léčbě karcinomu prostaty či endometritidy. Aplikují se v měsíčních až čtvrtletních

intervalech. Dále se v těchto formách s postupným uvolňováním používá kontraceptivum progesteron, růstový hormon při poruchách růstu (přípravek Nutropin Depot[®]), doxycyklin při onemocnění dásní (přípravek Atridox[®]),^{7,11} naltrexon v léčbě drogově závislých pacientů (implantát GoMedical obsahující tablety slisované z mikrosfér z PLGA a léčiva), gentamycin ve formě resorbovatelného implantátu k prevenci zánětu po hnisavých infekcích kostí a měkkých tkání způsobeného úrazem a následném chirurgickém vyčištění hnisavého ložiska. Dalším přípravkem používaným v ortopedii je implantát InductOs[®], obsahující rekombinantní lidský kostní morfogenní protein-2 (rhBMP-2), který podporuje hojení kostí. PLGA našla uplatnění také jako biodegradabilní oční inzert Surodex[®] (peleta z PLGA s dexamethazonem), který je již v některých zemích používán v klinické praxi k prevenci zánětů po operacích oka.¹²

Implantáty s obsahem léčiva mají velký potenciál jako léková forma budoucnosti, kde by mohly konkurovat dnešním nejvíce používaným standardním formám. Výzkum v této oblasti je tak intenzivní, že během posledních let je uveden na trh každoročně alespoň jeden takovýto preparát a jejich používání v klinické praxi neustále roste.¹²

4.2 LIBERACE LÉČIV Z POLYESTEROVÝCH MATRIC

Uvolňování léčiv z polymerního systému tvořeného PLA či PLGA může probíhat difúzí, degradací polymeru či oběma mechanismy souběžně. Podrobná znalost degradačního procesu polyesteru je velmi důležitá pro schopnost řízeného uvolňování inkorporovaných léčiv. Rychlost hydrolytického rozkladu polymeru tedy blízce souvisí s rychlostí uvolňování léčiva z polymerního nosiče.⁷

Rychlost uvolňování léčiv z mikrotobolek může být nastavena použitím různé tloušťky polymerní membrány obklopující jádro s léčivem. Rychlost uvolňování léčiv difúzí z mikrosféry, ve které je léčivo rozpuštěné, lze vyjádřit následujícími rovnicemi:

$$\frac{dM_t}{dt} = 2M_\infty \sqrt{\frac{D}{\pi l^2 t}} \quad (1)$$

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{8DM_\infty}{l^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 Dt}{l^2}\right) \quad (2)$$

M_t je množství léčiva uvolněného v čase t

M_∞ je celkové množství léčiva rozpuštěného v mikrosféře

D je difúzní koeficient

l je tloušťka mikrosféry

Podle rovnice (1) lze vypočítat pravděpodobná rychlost uvolňování léčiva pro prvních 60%, poté je rychlost počítána podle rovnice (2). Pokud je léčivo dispergované v mikrosféře, kinetika uvolňování může být popsána podle následující rovnice:⁷

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A}{2} \sqrt{\frac{2DC_s C_0}{t}}$$

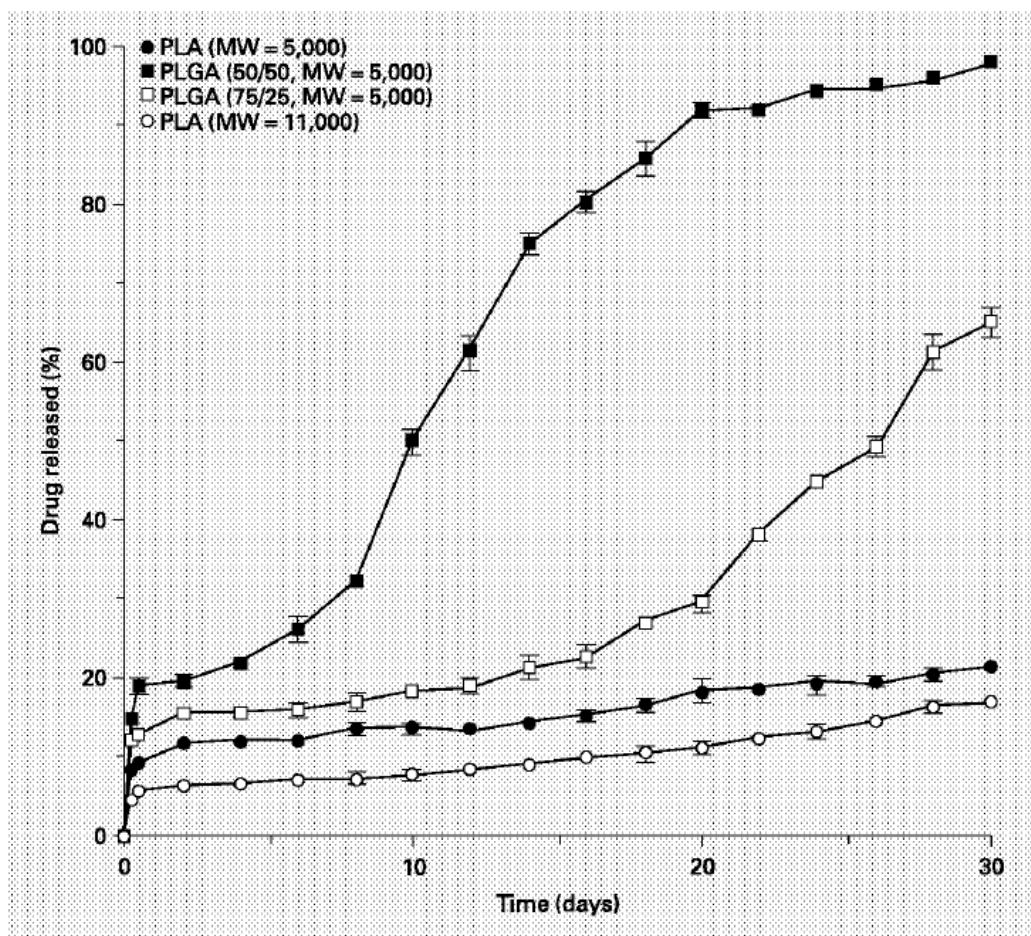
A je plocha

C_s je rozpustnost léčiva v polymeru

C_0 je počáteční koncentrace léčiva v polymeru, přičemž musí platit $C_0 \gg C_s$

Na degradaci PLGA a na rychlost uvolňování léčiva inkorporovaného do této polymerní soustavy má vliv mnoho faktorů. Kromě rozpustnosti léčiva v polymeru, jeho použité koncentrace a tloušťky polymerní mikrosféry či filmu vyplývající z rovnic uvedených výše patří mezi faktory ovlivňující rychlost uvolňování porozita a krystalinita polymeru, teplota, přítomnost plastifikátorů, zbytkových rozpouštědel i dalších aditiv.¹³ Vliv plastifikace na rychlost uvolňování je popsán v následující kapitole předložené diplomové práce. Rychlost uvolňování léčiva z terapeutických systémů tvořených PLGA závisí dále na molekulové hmotnosti polymeru, poměru monomerů v kopolymeru a na způsobu inkorporace léčiva do polymerní soustavy. Se vzrůstající molekulovou hmotností se rychlost uvolňování léčiva snižuje. Z obr. 2 vyplývá, že nejvyšší rychlost uvolňování léčiva byla dosažena z polymerní soustavy tvořené PLGA s poměrem monomerů 50/50.⁷ Bylo prokázáno, že PLGA syntetizovaná z 50 % kyseliny mléčné a z 50 % kyseliny glykolové je mnohem rychleji hydrolyzována při degradaci než při jakémkoliv jiném poměru monomerů.² Rychlost uvolňování léčiv z mikrosfér může být zpočátku vyšší, neboť léčivo uvolněné z povrchu polymeru dává vzniku kanálkům naplněným vodou uvnitř matrix. Hydrolyza způsobí rozpad mikrosféry na menší fragmenty, z nichž se potom léčiva uvolňují pomalu pravděpodobně v závislosti na rychlosti degradace polymeru.⁷

Obr. 2: Srovnání rychlosti uvolňování léčiva z různých druhů mikrosfér.⁷



Hlavní faktory, které vedou ke zrychlení degradace a tím i ke zrychlení uvolňování léčiva z polyesterové soustavy PLGA mohou být shrnuty takto:¹³

- hydrofilita: vyšší obsah kyseliny glykolové, $M_w < 100\,000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, amorfní stav
- aditiva: plastifikátory, bazická léčiva
- tloušťka mikrosféry $> 0,2\text{mm}$
- pH média v rozmezí 5-8
- teplota při zpracování $> T_g$, teplota okolního vzduchu a teplota při extruzi

4.3 PLASTIFIKÁTORY

Plastifikátory jsou chemické látky, které tvoří v dnešní době asi třetinu aditiv obsažených v plastech.¹⁴ Smísením s polymerem se plastifikátor inkorporuje do amorfni části polymeru, přičemž krystalická fáze zůstává netknutá.¹⁵ Plastifikátory snižují modul pružnosti v tahu, mechanickou pevnost, tvrdost, hustotu, viskozitu, teplotu skelného přechodu, elektrostatický náboj, měrný odpor polymeru a zároveň zvyšují flexibilitu, odolnost proti lomu, houževnatost, dielektrickou konstantu a elektrickou vodivost.¹⁶

Hlavní účinek plastifikátorů je snížení teploty skelného přechodu (T_g) polymerů. T_g je jednou ze základních charakteristik všech polymerů. Souvisí především s mechanickými a difuzními vlastnostmi materiálů a je závislá na molekulové hmotnosti polymeru. Při dosažení T_g se stav polymeru mění z vysoce viskózního, křehkého (u semikrystalických polymerů), sklovitého (u amorfni polymerů) na stav houževnatý, respektive kaučukovitý (nad T_g), který je charakteristický vyšší pružností, roztažitelností a tekutostí, tedy nižší viskozitou. Při T_g dochází vlivem tepelných pohybů k překonání interakcí mezi celými velkými částmi polymerního řetězce a vyvolání volné pohyblivosti těchto segmentů. Nižší viskozita polymeru umožňuje lepší zpracovatelnost, např. formulaci do matric, potahování při výrobě mikrotobolek, ale je žádaná také při aplikaci terapeutických systémů injekčně podkožně nebo ve formě spreje na pokožku či sliznici.^{17,18,19}

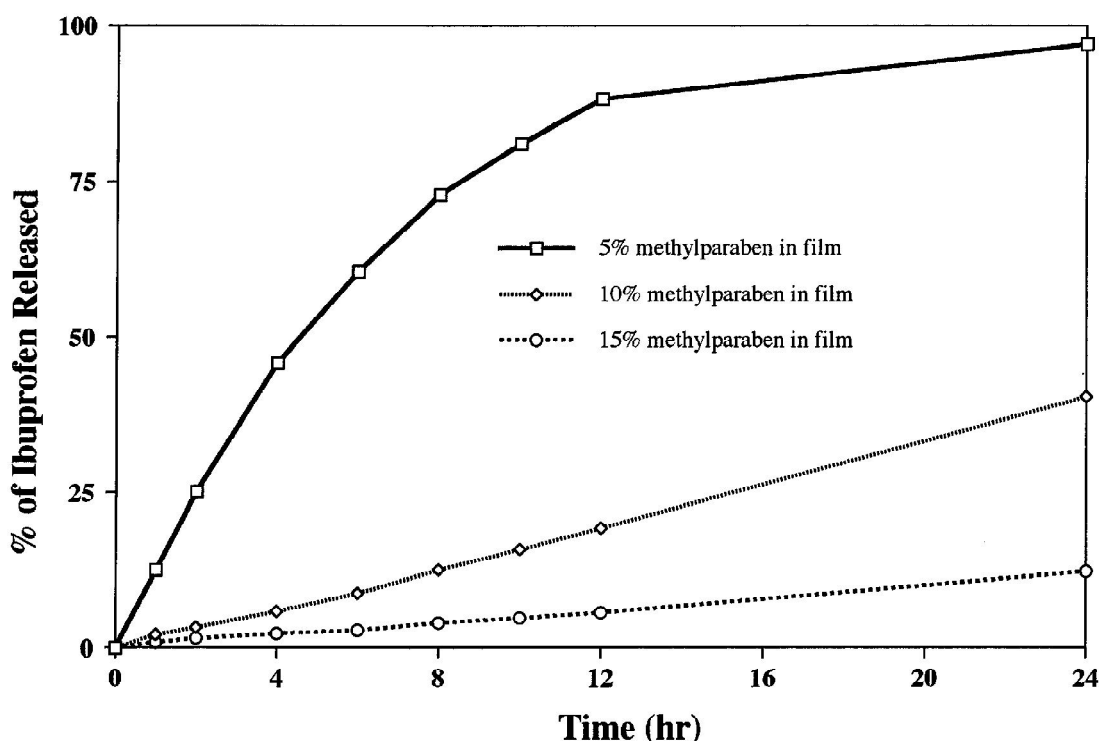
Plastifikátory pro farmaceutické a lékařské účely by měly mimo již zmíněné vlastnosti splňovat tyto základní požadavky: měly by být vysoce kompatibilní s polymerem a pokud je polymer biodegradovatelný, pak by měl tuto vlastnost mít i plastifikátor. Dále musí splňovat požadavky na bezpečnost a stabilitu, které platí pro terapeutický systém, jehož jsou součástí, a to při výrobě, skladování, distribuci i aplikaci. Měl by být dostatečně účinný v širokém teplotním rozmezí, ne příliš drahý, odolný vůči vysokým i nízkým teplotám okolí, vůči působení UV záření a nemělo by docházet k jeho evaporaci.²⁰

Ve farmacii a medicíně se používají přednostně tzv. vnější plastifikátory, které se nevážou k polymerním řetězcům kovalentními vazbami a nezpůsobují tak jejich modifikaci. U externích plastifikátorů však může docházet k jejich evaporaci,

extrakci nebo migraci, což je nevýhodou oproti vnitřním plastifikátorům. Použití interních plastifikátorů je však ve farmacii problematické a jsou tedy preferovány vnější plastifikátory.¹⁸ Při studiu migrace plastifikátorů bylo zjištěno, že ji lze snížit větvením polymeru. Větvená polymerní struktura totiž působí jako bariéra proti masovému transportu molekul plastifikátoru a zajišťuje tak určitou ochranu vůči evaporaci plastifikátoru.²¹ Větvení ale zároveň snižuje účinnost plastifikace. Tento efekt je tím výraznější, čím blíže jsou rozvětvené polymerní segmenty polárním skupinám a čím víc se zkrátí základní řetězec vlivem rozvětvení.²⁰

Účinnost plastifikátoru se odvíjí od jeho chemické struktury, tedy chemického složení, molekulové hmotnosti a funkčních skupin. Plastifikátory s nízkou molekulovou hmotností a malým počtem polárních skupin obvykle poskytují vyšší pružnost a tím mají lepší plastifikační schopnost.²² Při hledání nejvhodnějšího plastifikátoru je ale také bezpochyby důležité, jak spolu s polymerem vzájemně interagují a jaké množství plastifikátoru je použito.²⁵ Čím větší množství plastifikátoru je v polymerním filmu obsaženo, tím vzniká větší zákal a tím víc se sníží rychlost uvolňování léčiva.^{23,24} Tuto tezi potvrzuje studie rychlosti uvolňování ibuprofenu z pelet potažených Eudragitem[®] RS 30 D obsahujících různé množství methylparabenu ve funkci multifunkčního plastifikátoru. Z obr. 3 vyplývá, že rychlost uvolňování ibuprofenu se snížila se zvyšujícím se obsahem methylparabenu v polymerním filmu od 5 % do 15 %.²⁵

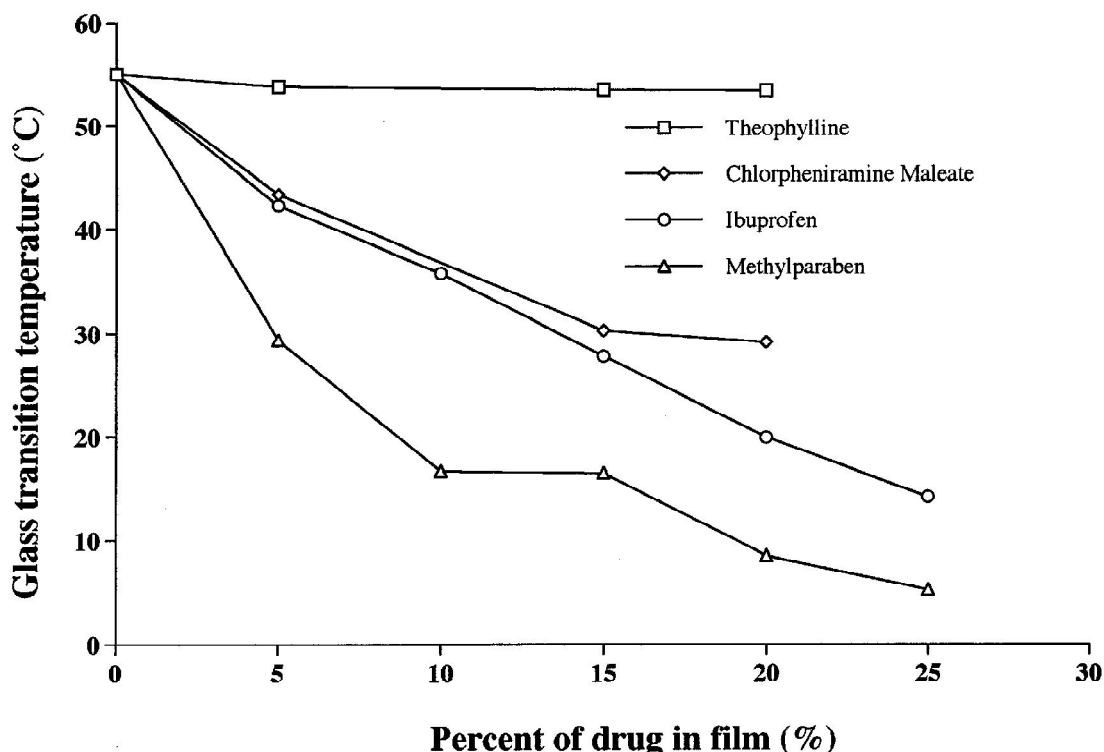
Obr. 3: Disoluční profily pelet z ibuprofenu potažených Eudragitem® RS 30 D obsahujících různé množství methylparabenu ve funkci plastifikátoru polymerního filmu²⁵



Plastifikační schopnosti mají i některé pomocné a účinné látky používané ve farmacii. Takovéto látky se označují jako netradiční či multifunkční plastifikátory. Jedná se např. o již zmíněný methylparaben - používaný jako protimikrobní přísada²⁵, chlorfenylamin maleát - H₁ antihistaminikum na léčbu alergické rýmy, kopřivky a astmatu^{25,26}, ibuprofen - nesteroidní antiflogistikum, antipyretikum a analgetikum²⁵, glycerol a jiné polyoly - konzervační přísady a korigencia chuti^{20,27}, triacetin - lokální antimykotikum při onemocnění kůže a nehtů³⁷, triethylcitrát - kromě funkce plastifikátoru využíváný jako vysokovroucí rozpouštědlo³⁸, methylsalicylát a ethylsalicylát se využívají pro své antiseptické, protizánětlivé a analgetické účinky^{40,43} a v neposlední řadě ethylpyruvát používaný jako antioxidant.⁴⁵ Vliv tří různých léčivých látek (teofylinu, chlorfenylamin maleátu, ibuprofenu) a jedné pomocné látky (methylparabenu) na teplotu skelného přechodu (T_g) polymerního filmu Eudragit® RS 30 D je zobrazen na obr. 4. Jak je patrné, s větším obsahem methylparabenu, ibuprofenu a chlorfenylamin maleátu došlo k většímu snížení T_g polymerního filmu a potvrzení, že tyto látky mají kromě svých původních terapeutických či pomocných účinků také plastifikační účinky a řadí se

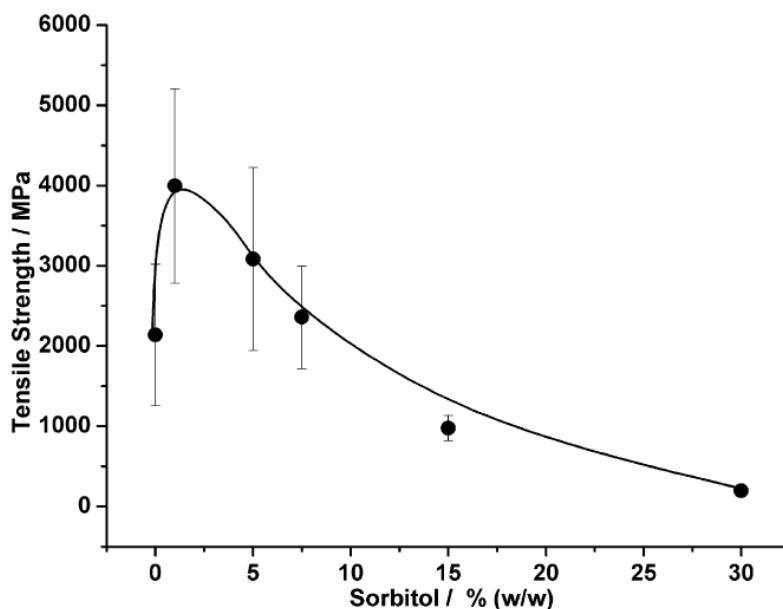
tak k multifunkčním plastifikátorům. Nejúčinnějším plastifikátorem Eudragitu® RS 30 D byl methylparaben a nulový plastifikační efekt byl zjištěn u teofylinu, kde se i přes jeho vysokou hladinu v polymerním filmu neprojevila žádná změna teploty skelného přechodu.²⁵

Obr. 4: Účinek různých léčiv a methylparabenu na teplotu skelného přechodu [°C] Eudragitu® RS 30 D ve formě tenkého filmu²⁵



Je zajímavé, že pokud je plastifikátor použit v nízké koncentraci, jeho účinek je přesně opačný, než by se dalo očekávat. Nízká koncentrace plastifikátoru je často příčinou zvýšení mechanické pevnosti a tuhosti polymeru a až po překročení kritické koncentrace plastifikátoru lze dosáhnout kýženého změkčujícího efektu. Z obr. 5 vyplývá, že sorbitol v nízkých koncentracích působil na nosič z rozpustného škrobu antiplastifikačně tím, že zvýšil mechanickou pevnost soustavy. Tato pevnost dosáhla maxima při obsahu sorbitolu 2,5 % až 5 %. Podobných výsledků bylo dosaženo u modulu pružnosti v tahu (Youngova modulu). Práh plastifikace, tj. koncentrace plastifikátoru, kdy je pevnost v tahu stejná jako u neplastifikovaného polymeru, je v rozmezí 6 % až 8 % obsahu sorbitolu.²⁸

Obr. 5: Pevnost v tahu polymerního systému z rozpustného škrobu v závislosti na obsahu sorbitolu²⁸



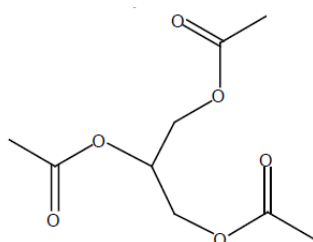
Plastifikátor je schopný zvyšovat pevnost v tahu polymeru tak dlouho, dokud se zcela nezaplní prázdná místa mezi polymerními řetězci. Při vyšší koncentraci už plastifikátor zasahuje do interakcí polymer-polymer a tím působí změkčujícím efektem.²⁸ Antiplastifikační efekt našel své využití v potravinářském průmyslu např. při výrobě cereálních nebo bramborových lupínků.^{29,30} Ve farmacii by mohl být uplatněn při formulaci terapeutických systémů, jejich mechanických a transportních vlastností včetně permeability. Antiplastifikační efekt a s ním spojená vyšší pevnost polymerních materiálů by byla výhodná zejména při skladování těchto produktů.²⁸

Antiplastifikační i plastifikační vlastnosti byly nalezeny i u vody. K uvolňování léčiva z terapeutického systému dochází v přítomnosti fyziologické tekutiny – vody. Hydratace je tedy klíčovým a velmi významným krokem ke spuštění kaskády reakcí vedoucích k disoluci léčiva, jeho difúzi skrz polymerní soustavu až k jeho účinku. Voda je také esenciální pro schopnost biodegradace polymerního systému. Pokud je uvnitř matrix polymeru absorbovaná voda, pak účinkuje jako plastifikátor a mění fyzikálně-chemické vlastnosti amorfního polymeru. Bylo však zjištěno, že tento účinek je reverzibilní a po vysušení polymerních soustav se T_g vrací do původních hodnot. Přídavkem molekul vody do polymerní matrix se zvětší volný objem dutin polymeru, což má za následek snížení T_g . Po přidání určitého množství vody dochází

k maximálnímu plastifikačnímu efektu a přidavkem další vody už k dalšímu snížení T_g nedochází.^{17,31,32} Na druhou stranu však voda jako sloučenina schopná tvořit vodíkové můstky má i efekt antiplastifikační, tzn. zvyšuje T_g polymeru.³³ Vodíkové můstky vznikají interakcí molekul vody s hydrofilními skupinami C=O a COO⁻ polymeru.¹⁷

4.3.1 Triacetin

Obr. 6: Strukturální vzorec triacetinu³⁴

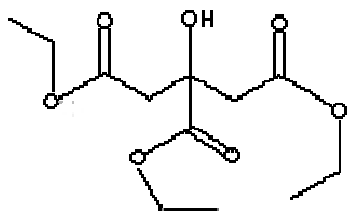


triviální název	TRIACETIN
sumární vzorec	C ₉ H ₁₄ O ₆
molekulová hmotnost	218,21 g/mol
teplota varu	258 °C
teplota tání	3 °C
bod vzplanutí	148 °C
rozpustnost ve vodě	58 g/l (25 °C)
hustota	1161 kg/m ³ (20 °C)
viskozita	21 – 24 mPa.s (20 °C)

Triacetin neboli 1,2,3-propantriyl-triacetát je čirá slabě viskózní olejovitá kapalina hořké chuti. Je dobře rozpustný ve vodě, mísitelný s ethanolem a toluenem. V medicíně a farmacii se využívá jeho plastifikačních vlastností v lékových systémech s modifikovaným uvolňováním a antifungálních vlastností při léčbě mykotického onemocnění kůže a nehtů.^{34,35,36,37}

4.3.2 Triethylcitrát

Obr. 7: Strukturální vzorec triethylcitrátu³⁸

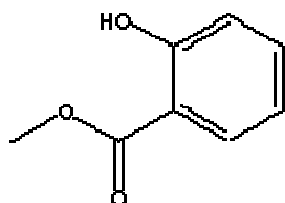


triviální název	TRIETHYLCITRÁT
sumární vzorec	C ₁₂ H ₂₀ O ₇
molekulová hmotnost	276,29 g/mol
teplota varu	294 °C
teplota tání	-55 °C
bod vzplanutí	178 °C
rozpustnost ve vodě	58,1 g/l (20 °C)
hustota	1140 kg/m ³ (20 °C)
viskozita	32,17 mm ² /s (20 °C)

Triethylester kyseliny citrónové neboli 2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylové je čirá viskózní bezbarvá nebo téměř bezbarvá hygroskopická kapalina. Je dobře rozpustný ve vodě, mísitelný s ethanolem 96 % a s etherem, těžce rozpustný v mastných olejích. Kromě funkce plastifikátoru se používá jako vysokovroucí rozpouštědlo.^{35,38,39}

4.3.3 Methylsalicylát

Obr. 8: Strukturální vzorec methylsalicylátu⁴⁰

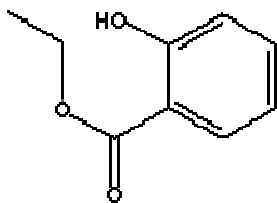


triviální název	METHYLSALICYLÁT
sumární vzorec	$C_8H_8O_3$
molekulová hmotnost	152,15 g/mol
teplota varu	221 °C
teplota tání	-8,3 °C
bod vzplanutí	99 °C
rozpustnost ve vodě	0,63 g/l (30 °C)
hustota	1184 kg/m ³ (20 °C)
viskozita	1,535 mPa.s (20 °C)

Methylsalicylát neboli methylester kyseliny 2-hydroxybenzoové je bezbarvá nebo slabě nažloutlá kapalina charakteristického pachu. Je velmi těžce rozpustný ve vodě, mísitelný s ethanolem, acetonem, chloroformem, s tuky a silicemi. Díky jeho protizánětlivým a analgetickým účinkům je v lékařství využíván v topických lékových formách na léčbu revmatizmu, bolestí zad a svalů. Používá se i jako chuťové a čichové korigens.^{35,40,41,42}

4.3.4 Ethylsalicylát

Obr. 9: Strukturní vzorec ethylsalicylátu⁴³

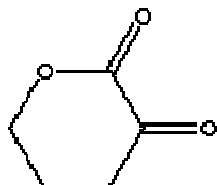


triviální název	ETHYLSALICYLÁT
sumární vzorec	$C_9H_{10}O_3$
molekulová hmotnost	166,17 g/mol
teplota varu	231 – 234 °C
teplota tání	1 – 3 °C
bod vzplanutí	100 °C
rozpustnost ve vodě	0,25 g/l (20 °C)
hustota	1131 kg/m ³ (20 °C)

Ethylsalicylát neboli ethylester kyseliny 2-hydroxybenzoové je čirá kapalina velmi těžce rozpustná ve vodě.^{43,44} Má antiseptické, protizánětlivé a analgetické účinky.¹⁸

4.3.5 Ethylpyruvát

Obr. 10: Strukturální vzorec ethylpyruvátu⁴⁵



triviální název	ETHYLPYRUVÁT
sumární vzorec	$C_5H_8O_3$
molekulová hmotnost	116,12 g/mol
teplota varu	148 – 150 °C
teplota tání	-58 °C
bod vzplanutí	45 °C
rozpustnost ve vodě	10 g/l (25 °C)
hustota	1045 kg/m ³ (20 °C)
viskozita	1,405 mPa.s (20 °C)

Ethylpyruvát neboli ethyl 2-oxopropanoát je bezbarvá nebo slabě nažloutlá kapalina. Má protizánětlivé a antioxidační účinky, inhibuje tvorbu volných radikálů.^{18,45}

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 POUŽITÉ SUROVINY

Ethylpyruvát (EP) (Sigma-Aldrich, USA)

Ethylsalicylát (ES) (Sigma-Aldrich, USA)

Methylsalicylát (MS) (Sigma-Aldrich, USA)

Oligoester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a 3 % mannitolu jako větvicí složky (3M) (Faf UK HK)

Oligoester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a 5 % mannitolu jako větvicí složky (5M) (Faf UK HK)

Oligoester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a 8 % mannitolu jako větvicí složky (8M) (Faf UK HK)

Poly(mléčná-co-glykolová) kyselina - kopolymer kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové 50/50 (PLGA) (Faf UK HK)

Triacetin (TA) (Sigma-Aldrich, USA)

Triethylcitrát (TEC) (Merck, SRN)

5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Analytické digitální váhy KERN ABS, max. 220 g, d = 0,1 mg

Digitální váhy CAHN 26 automatic elektrobalance[®], Cahn instruments, výr. číslo 39 562, USA

DSC 200 F3 MAIA[®], Netzsch

Horkovzdušná sušárna HS 61A

5.3 PŘÍPRAVA PLASTIFIKOVANÝCH POLYESTERŮ

Plastifikace byla provedena tavením polymeru a přimísením plastifikátoru. Polymerem byl lineární kopolymer kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové, nebo terpolymery kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a mannitolu. Každé polymerní soustavy bylo připraveno 5,0 g.

Do 7 malých kádinek bylo na analytických vahách naváženo množství polymeru (PLGA, 3M, 5M nebo 8M) podle tabulky č. 1. Kádinky s polymerem byly přikryty hliníkovou fólií a umístěny asi na 25 minut do horkovzdušné sušárny vyhřáté na 90 °C. Po jejich roztavení byly postupně přikapávány plastifikátory EP, ES, MS, TA nebo TEC zahřáté na stejnou teplotu jako polymery. Použité množství plastifikátoru udává tabulka č. 1. Po každém přikapnutí plastifikátoru byla směs zhomogenizována důkladným zamícháním, kádinka uzavřena kouskem hliníkové fólie a vrácena do horkovzdušné sušárny k opětovnému tavení.

Tab. 1: Složení plastifikovaných oligoesterových soustav

Kádinka č.	Navážka polymeru (PLGA / 3M / 5M / 8M)	Množství plastifikátoru a jeho název
1	5,0 g	-
2	4,5 g	0,5 g TA
3	4,0 g	1,0 g TA
4	3,5 g	1,5 g TEC
5	4,0 g	1,0 g ES
6	4,0 g	1,0 g MS
7	4,0 g	1,0 g EP

Z takto připravených vychladnutých soustav byly odváženy vzorky k měření teploty skelného přechodu na DSC. Z každé kádinky bylo na předem vykalibrovaných vahách Cahn 26 automatic elektrobance[®] odváženo cca 3 – 5 mg do hliníkového odmaštěného kelímku, který byl poté hermeticky uzavřen. Byla zapsána přesná

navážka vzorku a váha prázdného kelímku. Takto připravené vzorky byly změřeny při definovaných podmínkách na DSC.

5.4 MĚŘENÍ NA DSC

Přístroj byl zapnut minimálně 60 minut před začátkem měření a proplachován inertním dusíkem. Po vložení kelímku se vzorkem a prázdného (porovnávacího) kelímku do měřicí cely byla zcela uzavřena kryty. V počítačovém programu pro měření na DSC byla zadána hmotnost vzorku, hmotnost prázdného kelímku a nastaveny podmínky měření.

Vzorky byly nejdříve chlazeny na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté zahřívány na $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1. ohřev) a udržovány při této teplotě po dobu 5 min. Poté byly vzorky chlazeny na $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a zahřívány na $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2. ohřev). Ohřevy i chlazení probíhaly rychlostí $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, kromě druhého ohřevu, pro který byla nastavena rychlost $20\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

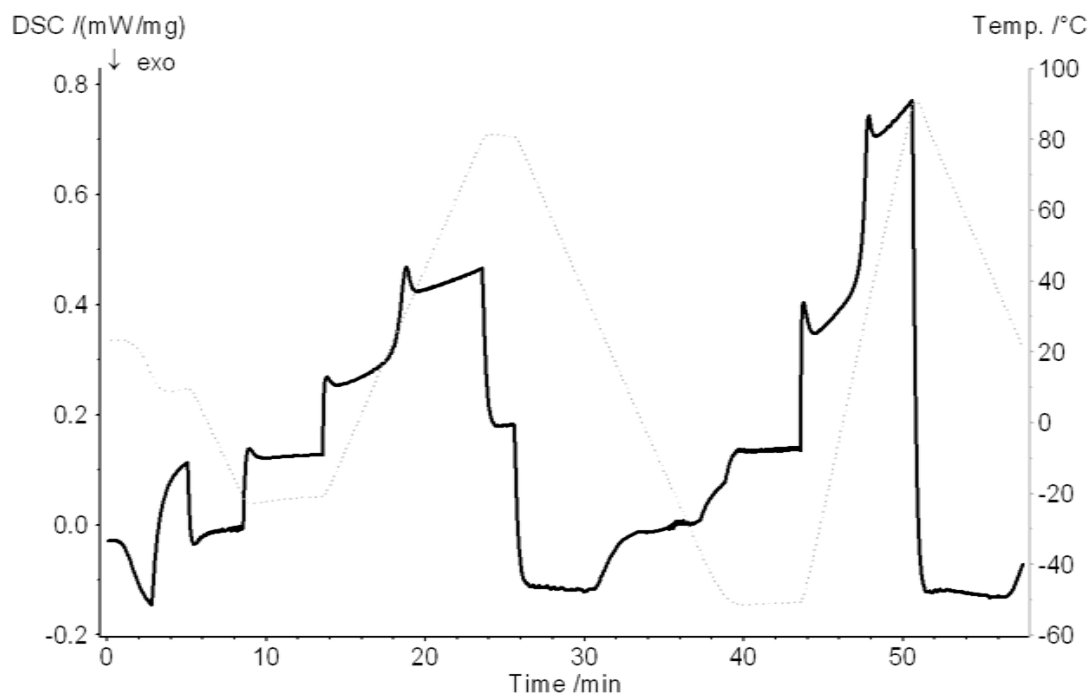
Vzorky byly změřeny i za jiných podmínek. Rychlost 1. chlazení na teplotu $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla snížena na polovinu, tedy z $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ na $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Rychlost 2. chlazení na teplotu $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla taktéž snížena na polovinu, tedy z $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ na $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Rychlost 2. ohřevu byla snížena na polovinu, tedy z $20\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ na $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, a byla prodloužena izoterma před 2. ohřevem z 5 min na 10 min.

Pro některé ze vzorků byly nastaveny ještě jiné podmínky, které se od naposledy použitých liší pouze rychlostí 2. ohřevu, která byla snížena na $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

5.5 URČENÍ T_g

Vzorky byly změřeny za definovaných podmínek proti porovnávacímu vzorku (prázdnému kelímku), u výsledných grafů byla v programu Netzsch Proteus[®] Software (verze 5.2.0.) přeměněna na ose x časová stupnice na teplotní a vymezen druhý ohřev zahrnující co největší lineární část křivky před i za skelným přechodem. V inflexním bodě termogramu byla odečtena hodnota teploty skelného přechodu (T_g).

Obr. 11: Ukázka záznamu DSC



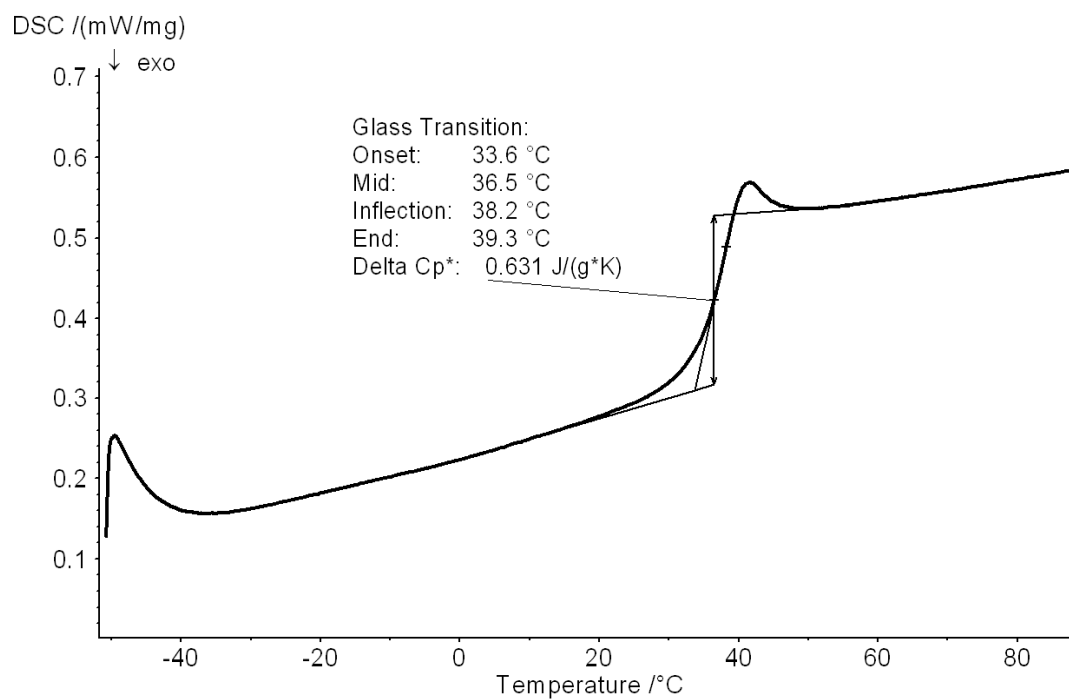
6 VÝSLEDKY

Tab. 2: Teplota skelného přechodu T_g [°C] polymerů PLGA, 3M, 5M a 8M bez plastifikace a s různými typy a množstvím plastifikátorů.

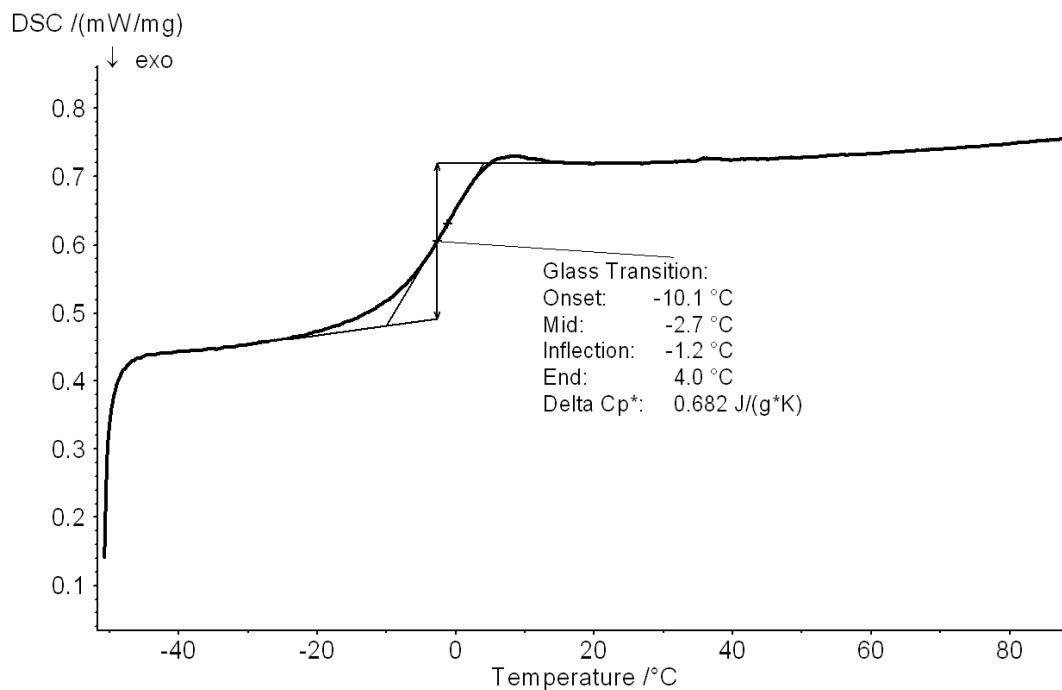
	PLGA	3M	5M	8M
bez plastifikátoru	36,5	22,3	22,7	22,8
+ 10% TA	N*	0,6	1,8	-4,1
+ 20% TA	-2,7	-6,1	-12,3	-7,2
+ 30% TEC	-18,7	-18,7	-24,1	-23,1
+ 20% ES	N*	-7,9	-7,4	-8,9
+ 20% MS	N*	-7,3	-14,0	-18,1
+ 20% EP	-16,7	-20,9	-9,9	-27,3

N* neměřeno

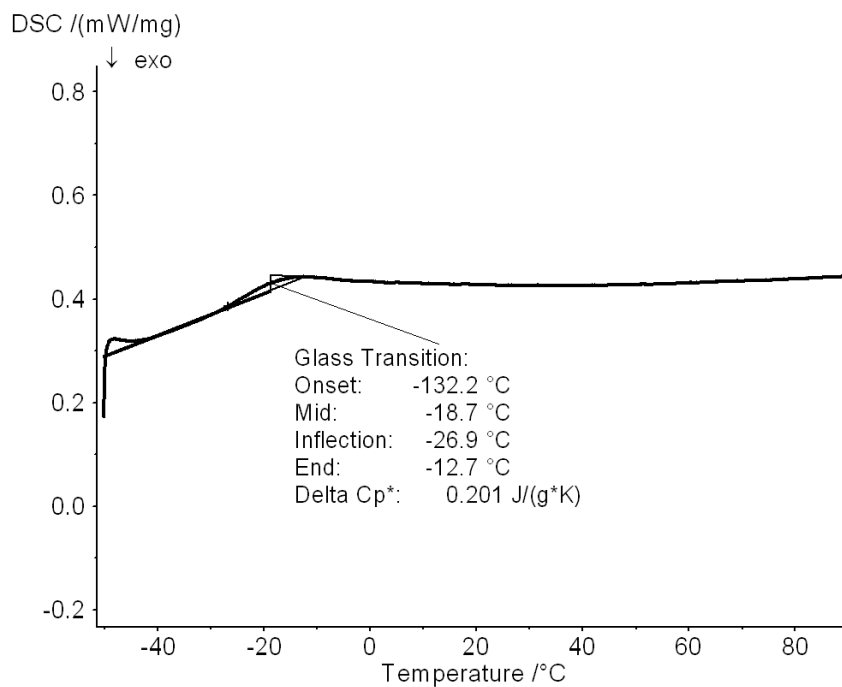
Obr. 12: Teplota skelného přechodu polymeru PLGA



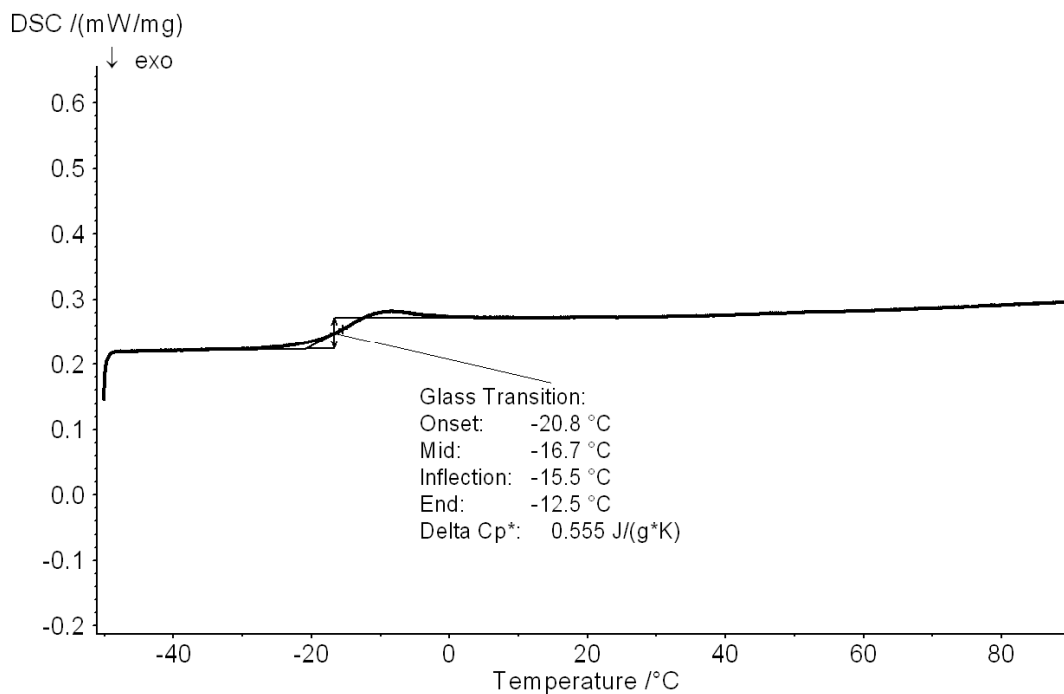
Obr. 13: Teplota skelného přechodu polymeru PLGA plastifikovaného 20 % TA



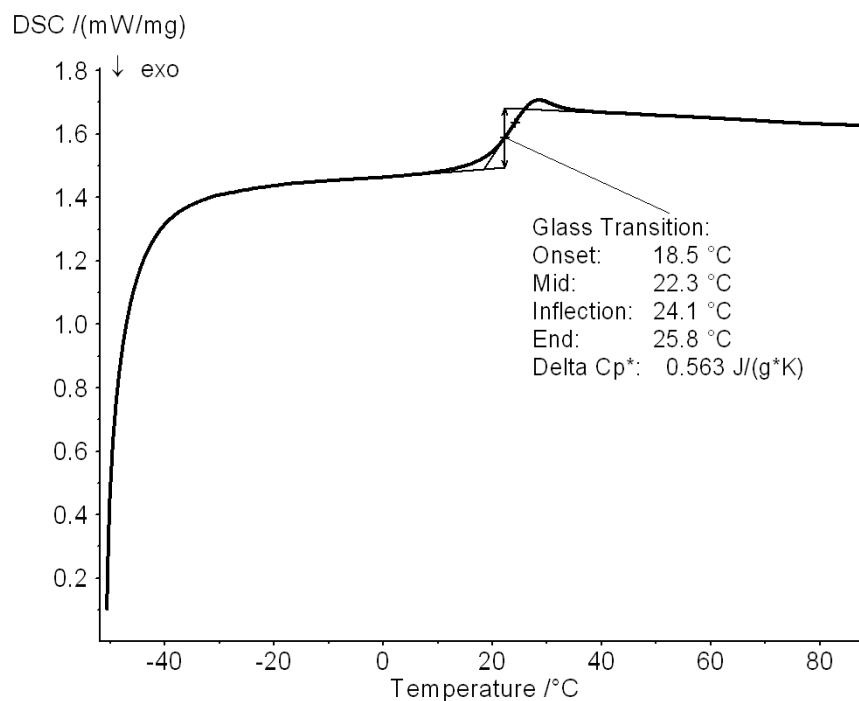
Obr. 14: Teplota skelného přechodu polymeru PLGA plastifikovaného 30 % TEC



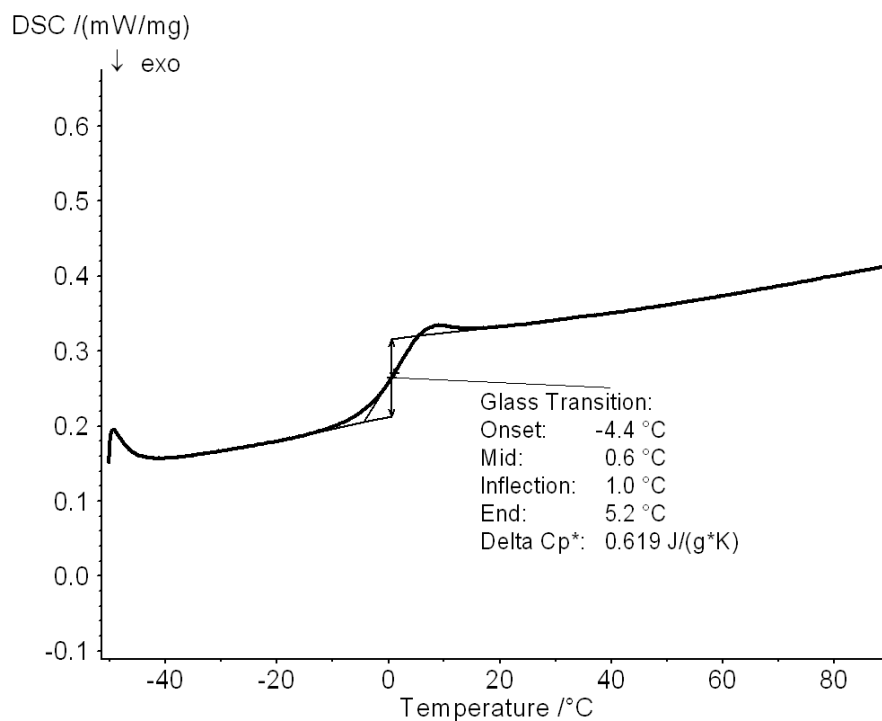
Obr. 15: Teplota skelného přechodu polymeru PLGA plastifikovaného 20 % EP



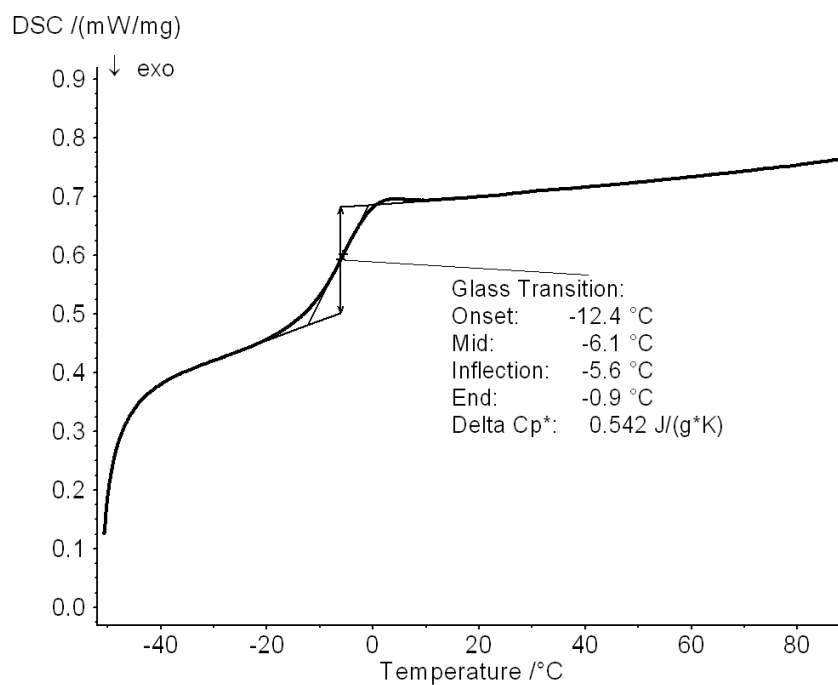
Obr. 16: Teplota skelného přechodu polymeru 3M



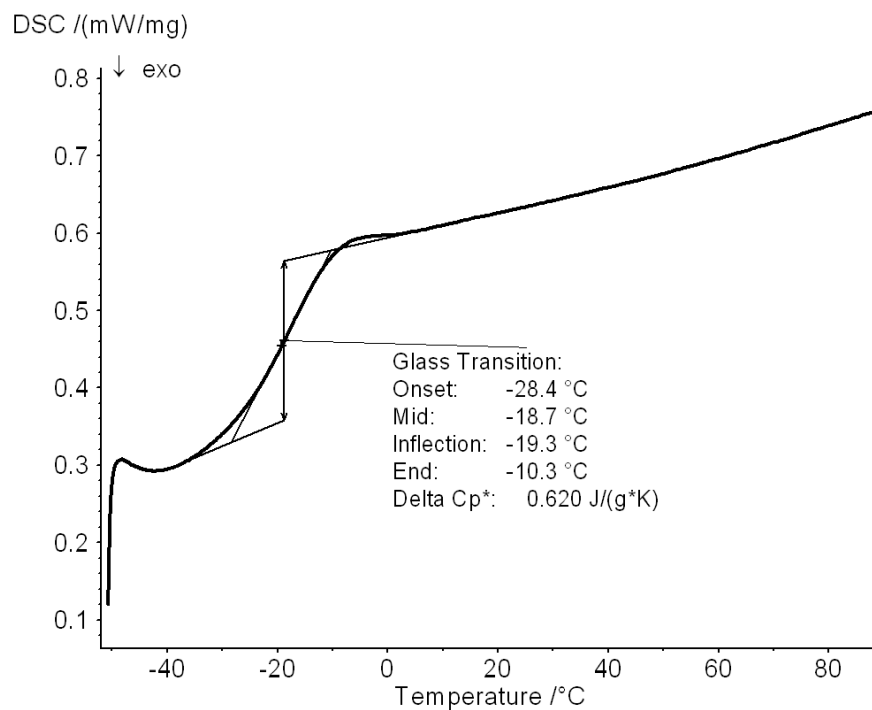
Obr. 17: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 10 % TA



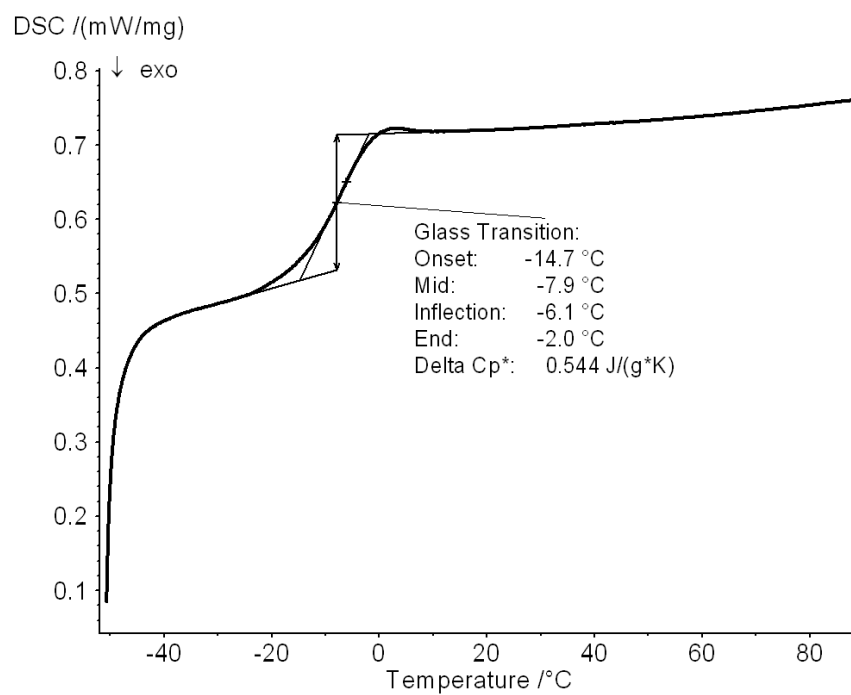
Obr. 18: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 20 % TA



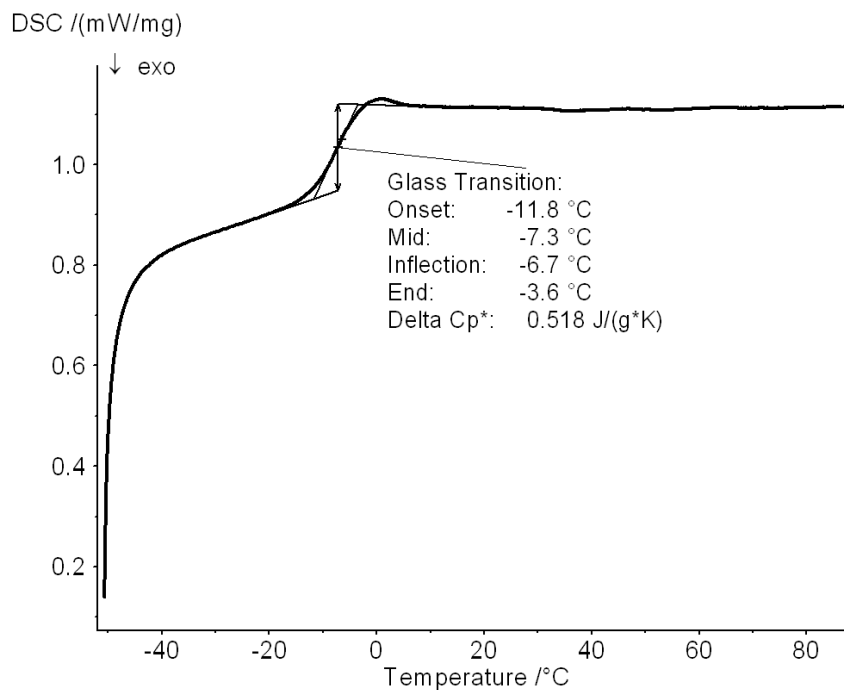
Obr. 19: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 30 % TEC



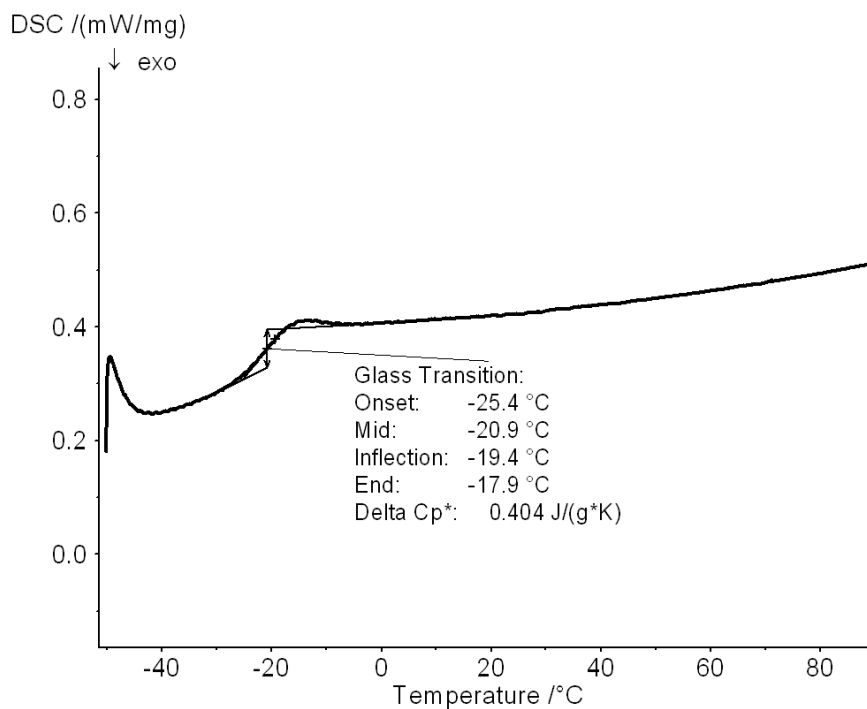
Obr. 20: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 20% ES



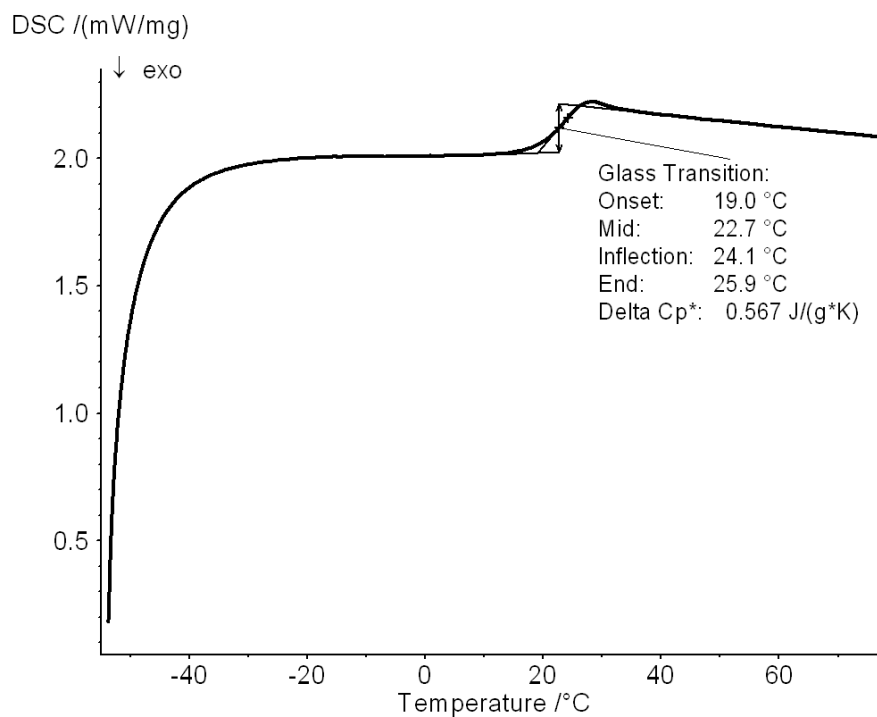
Obr. 21: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 20 % MS



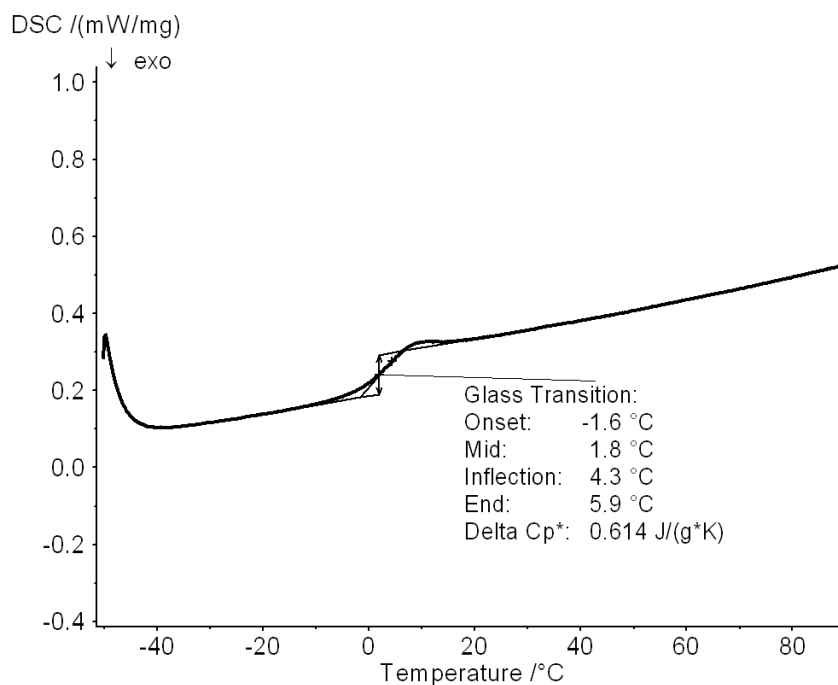
Obr. 22: Teplota skelného přechodu polymeru 3M plastifikovaného 20 % EP



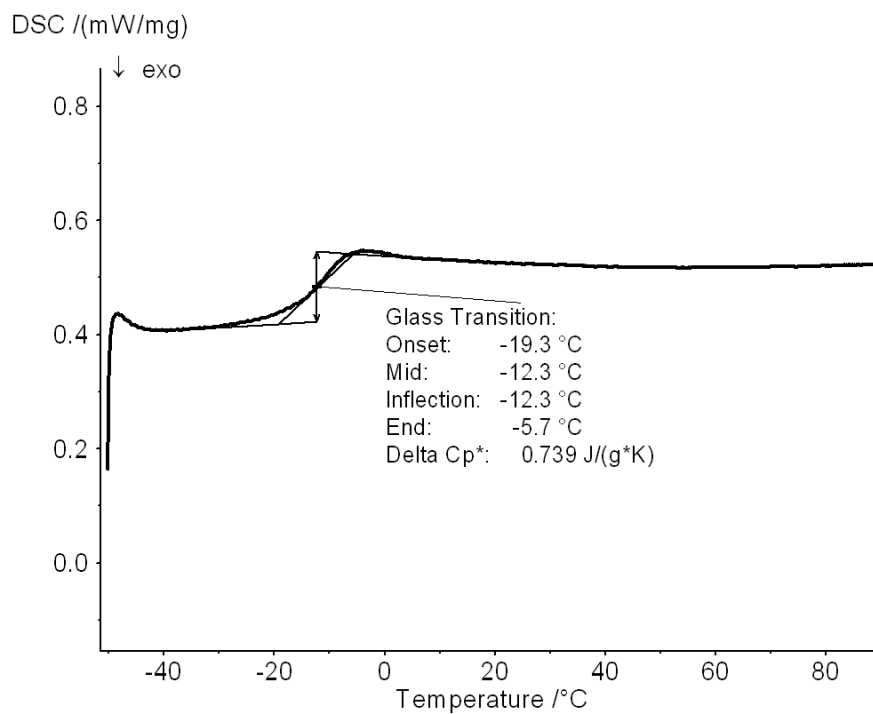
Obr. 23: Teplota skelného přechodu polymeru 5M



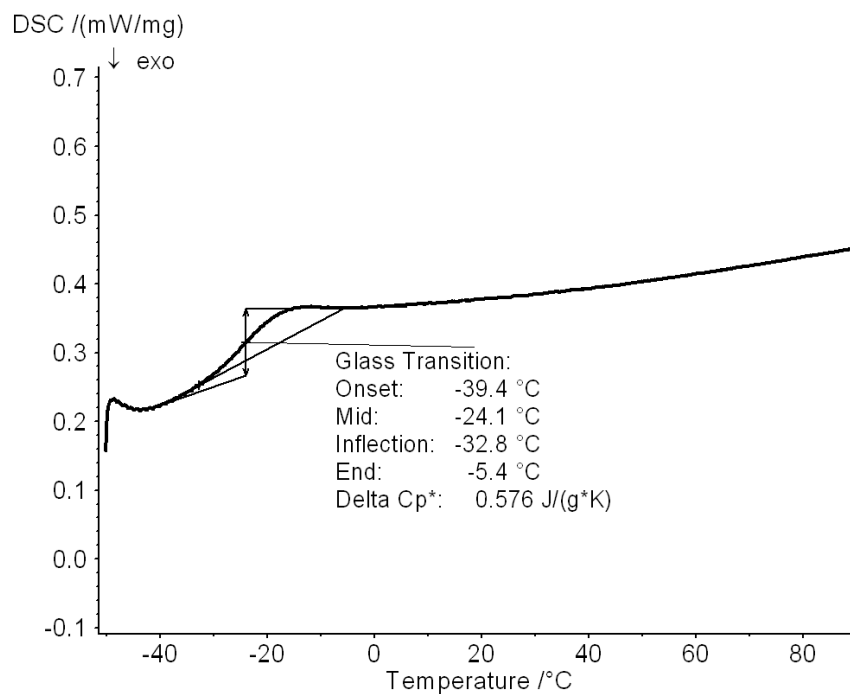
Obr. 24: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 10 % TA



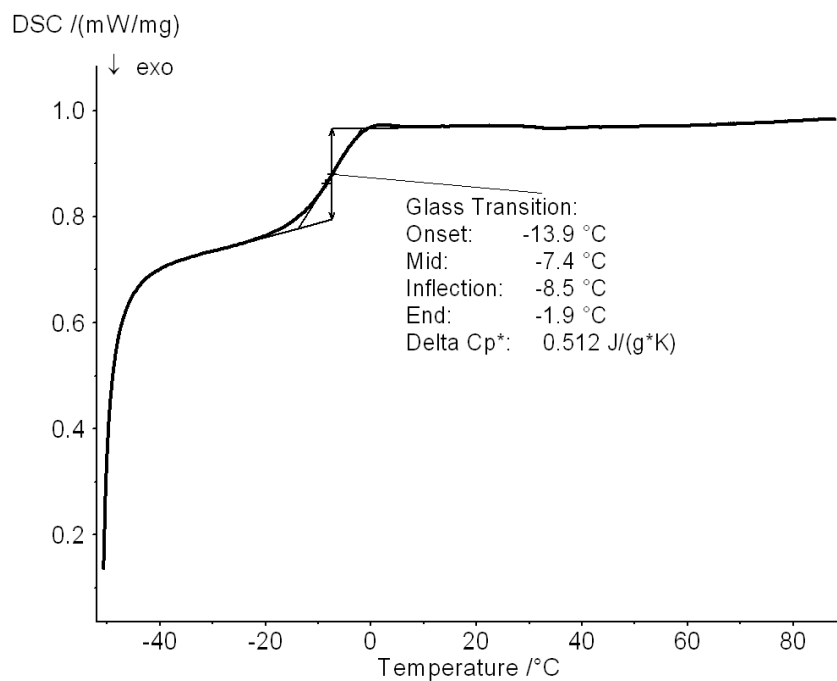
Obr. 25: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 20 % TA



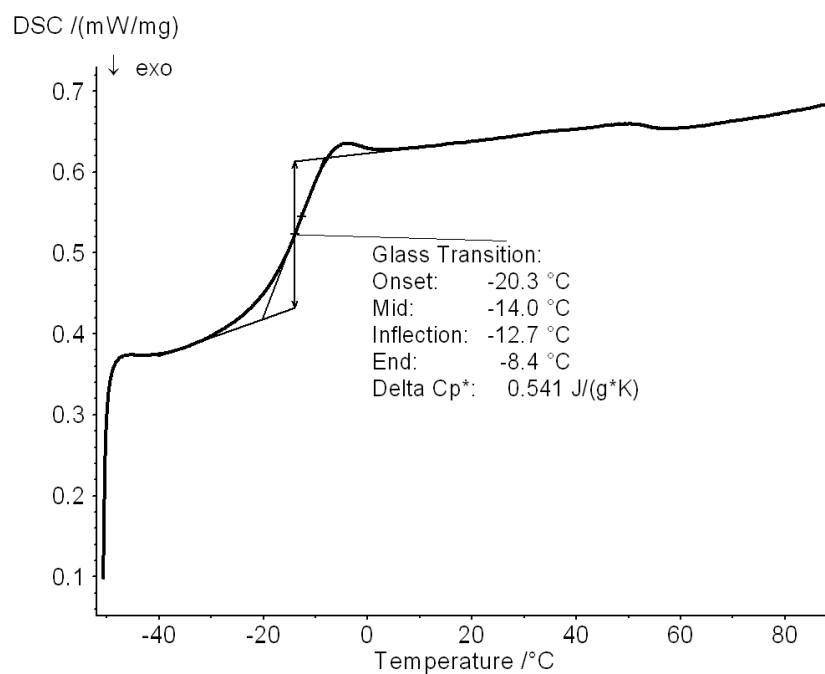
Obr. 26: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 30 % TEC



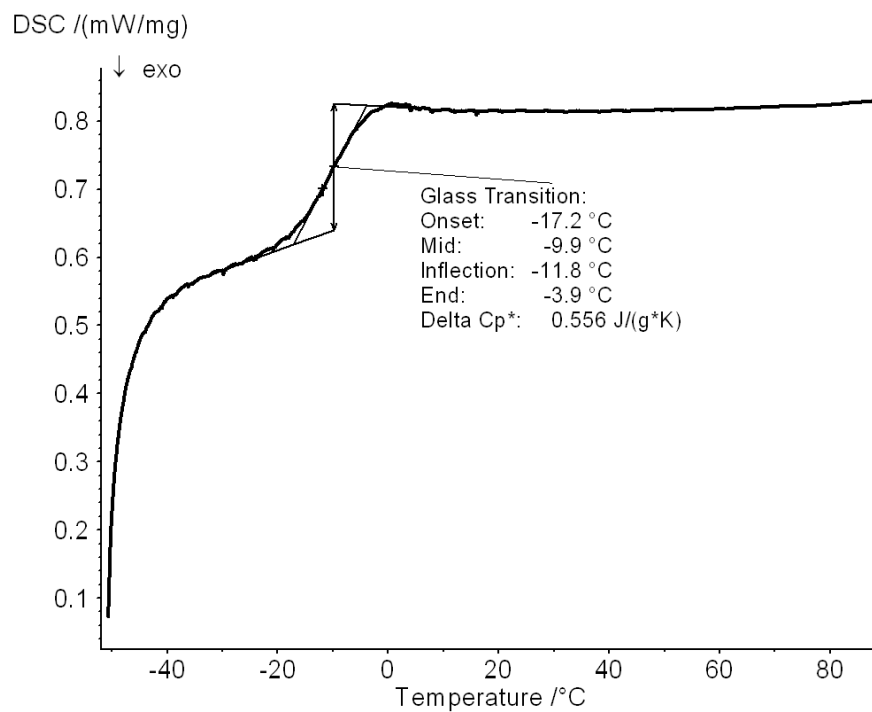
Obr. 27: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 20 % ES



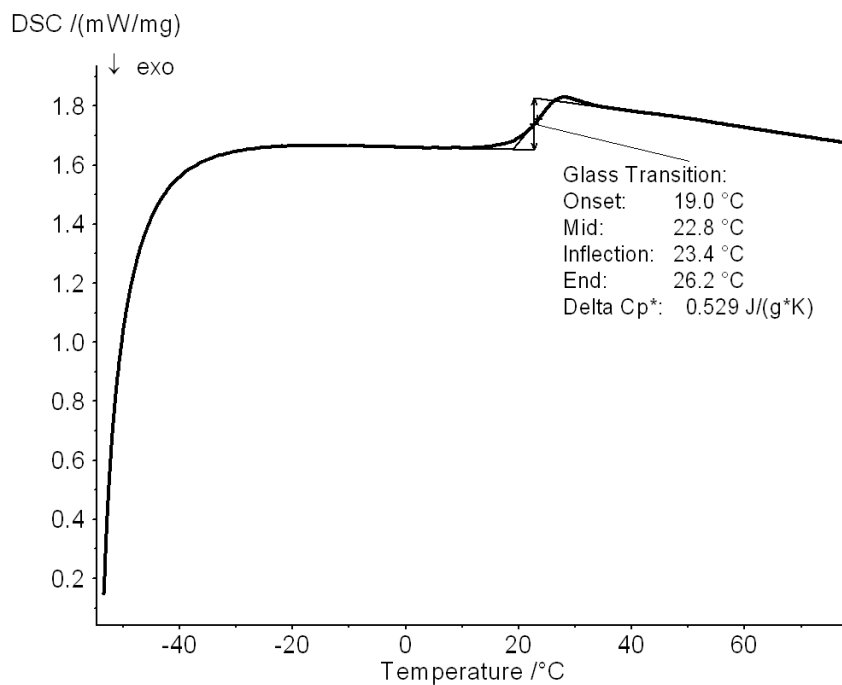
Obr. 28: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 20 % MS



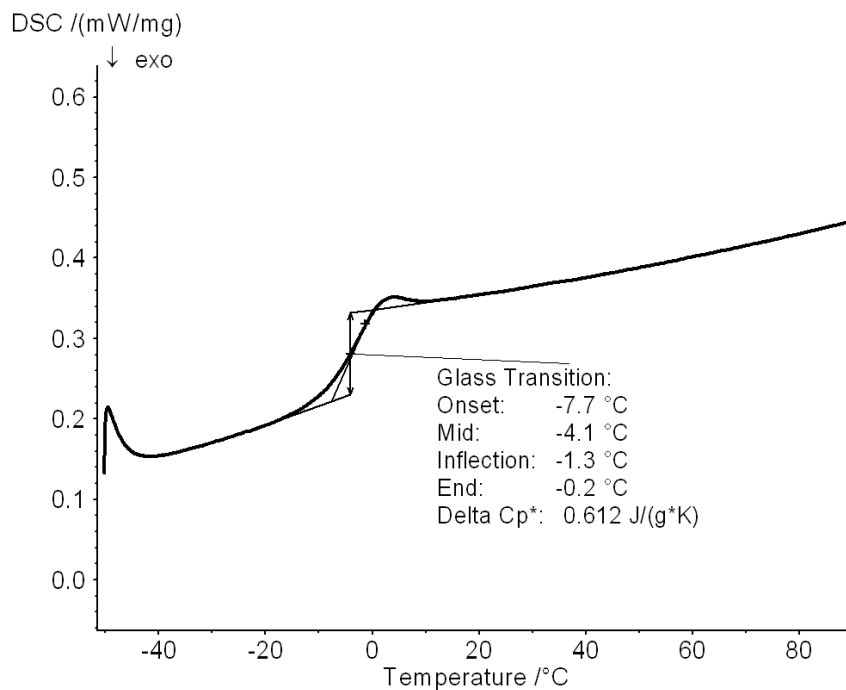
Obr. 29: Teplota skelného přechodu polymeru 5M plastifikovaného 20 % EP



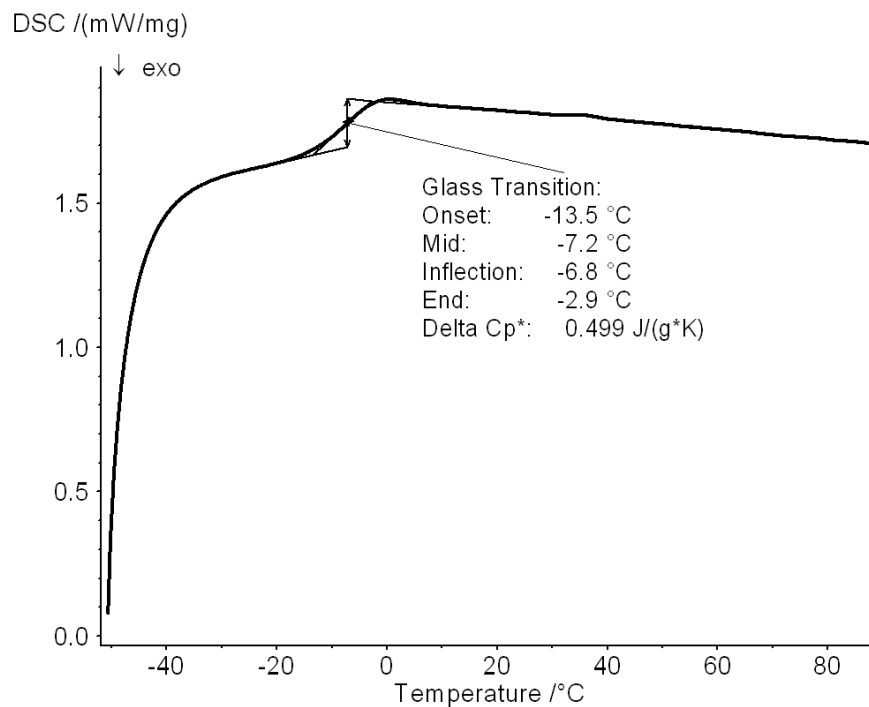
Obr. 30: Teplota skelného přechodu polymeru 8M



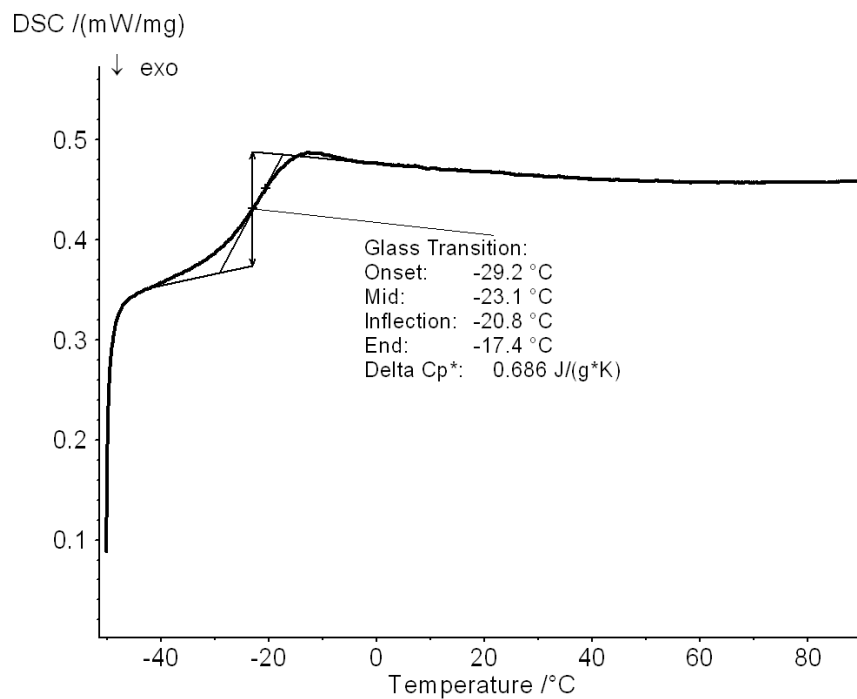
Obr. 31: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 10 % TA



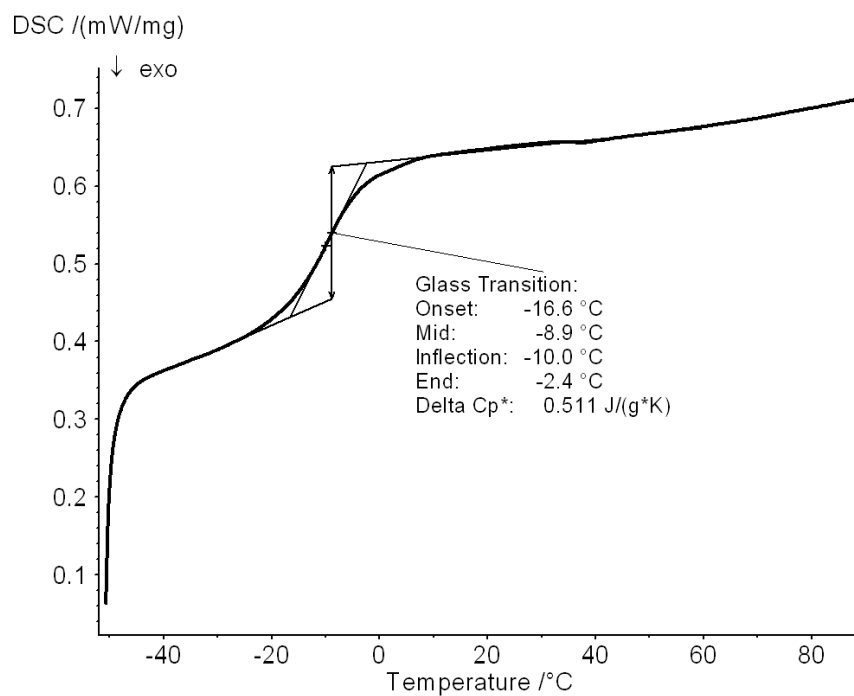
Obr. 32: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 20 % TA



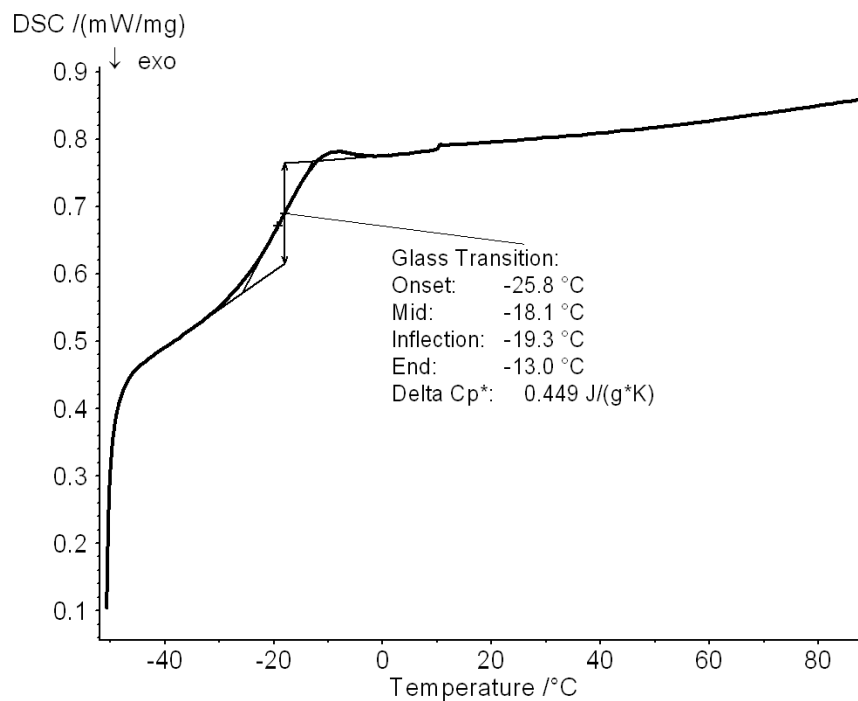
Obr. 33: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 30 % TEC



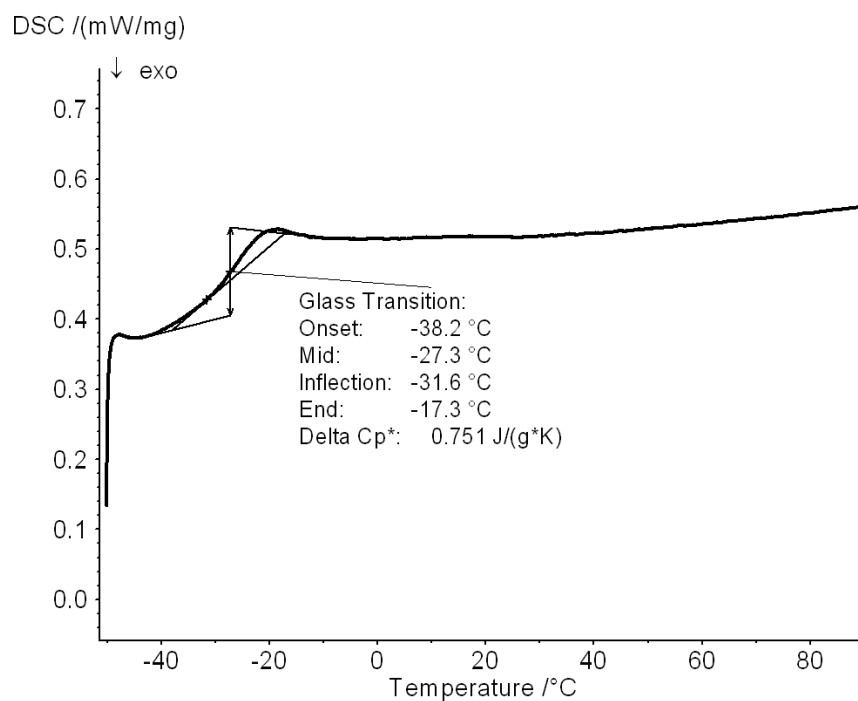
Obr. 34: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 20 % ES



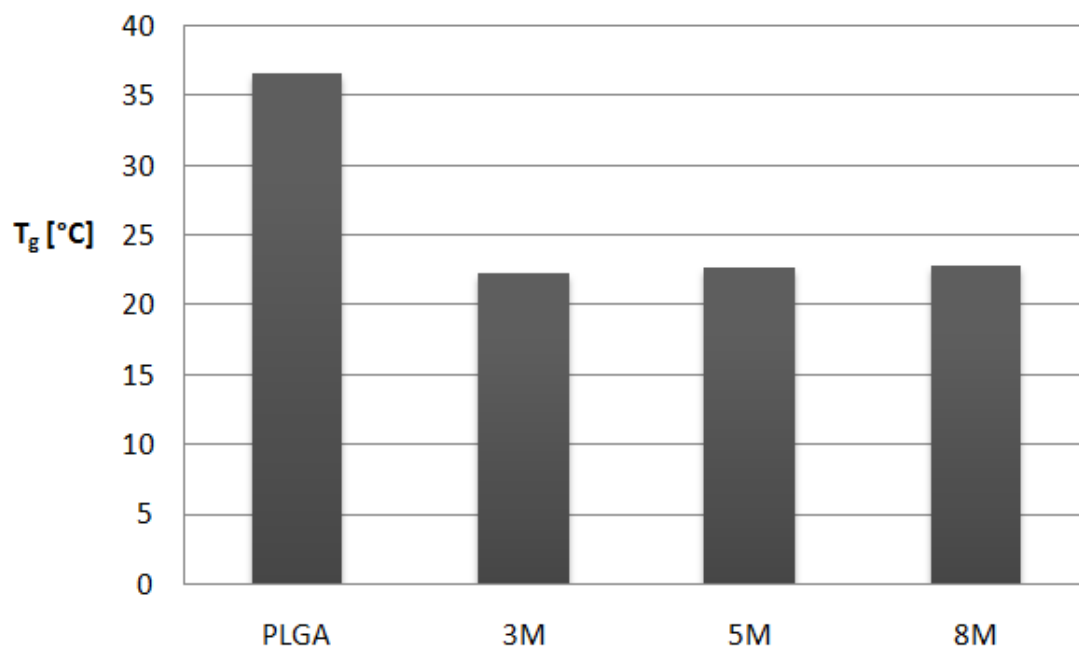
Obr. 35: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 20 % MS



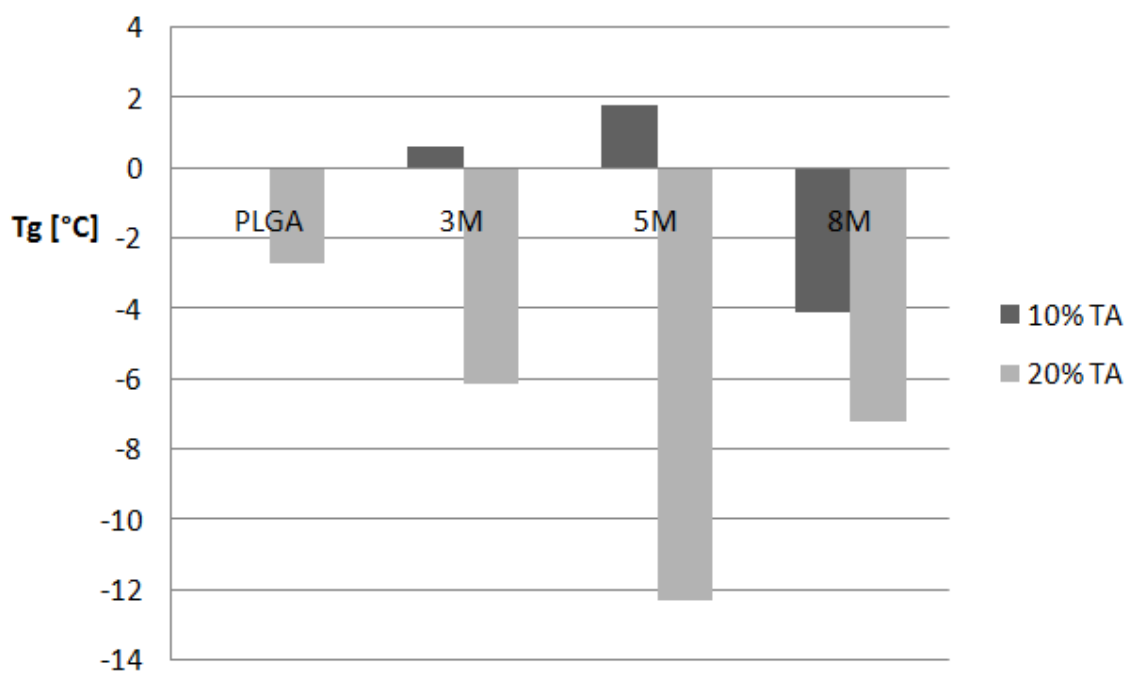
Obr. 36: Teplota skelného přechodu polymeru 8M plastifikovaného 20 % EP



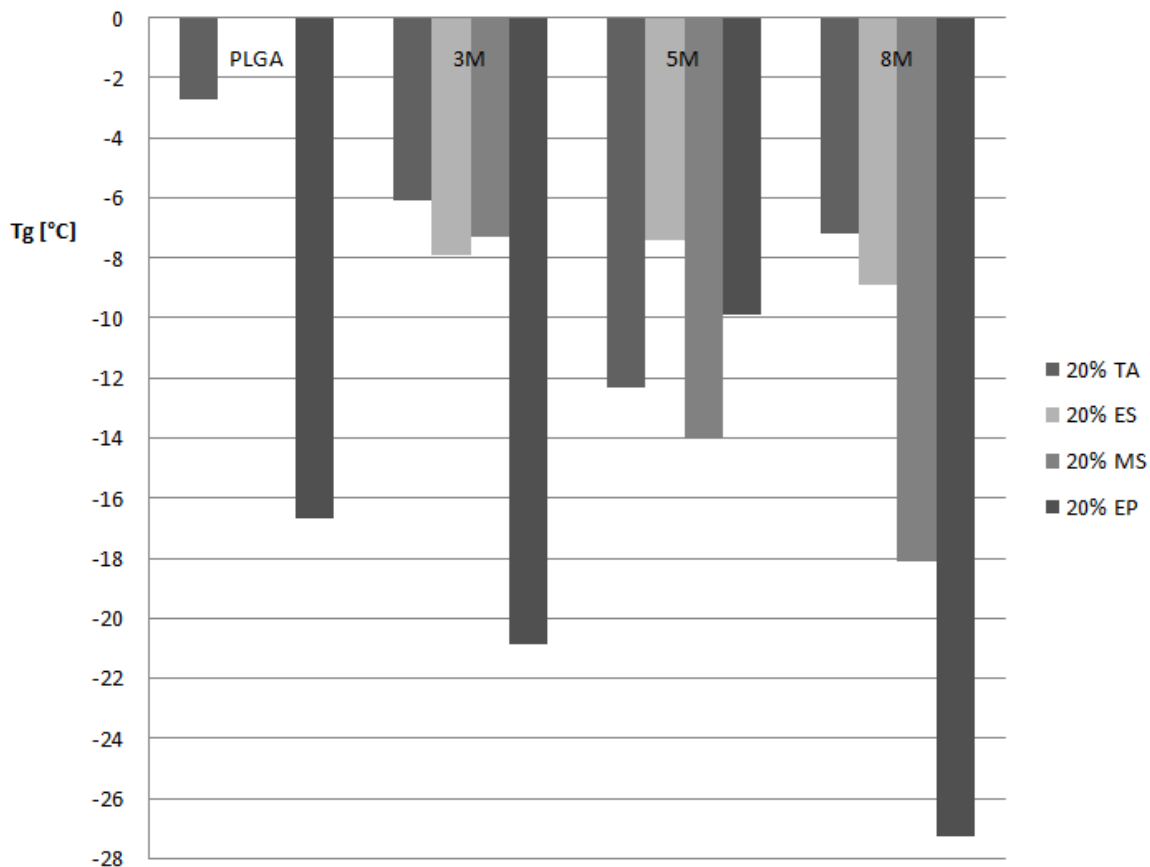
Obr. 37: Porovnání teplot skelného přechodu neplastifikovaných polymerů



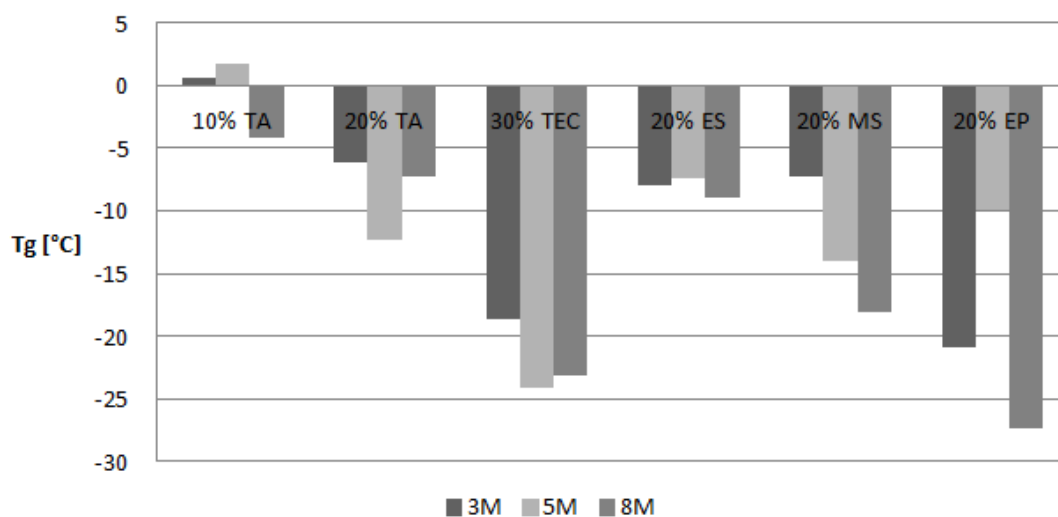
Obr. 38: Porovnání teplot skelného přechodu polymerů plastifikovaných 10 % a 20 % TA



Obr. 39: Porovnání teplot skleného přechodu polymerů plastifikovaných triacetinem, ethylsalicylátém, methylsalicylátém a ethylpyruvátém v koncentraci 20 %



Obr. 40: Vliv typu polymeru na teplotu skelného přechodu



7 DISKUZE

V předložené diplomové práci byla experimentálně zjišťována teplota skelného přechodu čtyř různých polyesterů syntetizovaných na Katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK. Jedná se o lineární kopolymer kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové 50/50 (PLGA) a větvené terpolymery syntetizované z reakční směsi kyseliny mléčné a kyseliny glykolové v poměru 1:1 a 3 % (3M), 5 % (5M), respektive 8 % (8M) mannitolu. Základní charakteristiky těchto polyesterů jsou uvedeny v tab. 3. Byla změřena teplota skelného přechodu polyesterů neplastifikovaných a plastifikovaných 10 % a 20 % triacetinu (TA), 30 % triethylcitrátu (TEC), 20 % ethylsalicylátu (ES), 20 % methylsalicylátu (MS) a 20 % ethylpyruvátu (EP).

Tab. 3: Charakteristiky testovaných polyesterů

Označení polymeru	Poměr LA/GA/M [%]	M_n [g/mol]	M_w [g/mol]	$M_{w(SEC)}/M_w$
PLGA	50/50/0	4600	7100	-
3M	48,5/48,5/3,0	2600	3800	1,08
5M	47,5/47,5/5,0	1600	2200	1,36
8M	46/46/8,0	1400	1600	1,38

M_n [g/mol] je číselně střední molární hmotnost

M_w [g/mol] je hmotnostně střední molární hmotnost

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

Po nastavení podmínek měření na DSC, tedy rychlosti ohřevu a chlazení, a změření vzorků bylo zjištěno, že křivka termogramu u většiny vzorků před skelným přechodem nebyla dostatečně lineární a tyto vzorky tedy nebylo možné hodnotit. Řešením bylo prodloužit část termogramu před skelným přechodem. Rychlost prvního i druhého chlazení a druhého ohřevu byly sníženy na polovinu a izoterma

před druhým ohřevem byla prodloužena na dvojnásobek původní doby. Tato změna podmínek měření však stále u některých vzorků nevyvolala v termogramu prodloužení lineární části před skelným přechodem, proto musely být tyto vzorky přeměřeny potřetí, a to navíc s dalším snížením rychlosti druhého ohřevu na polovinu.

7.1 VLIV STUPNĚ VĚTVENÍ NA SKELNÝ PŘECHOD

Při porovnání hodnot teploty skelného přechodu (T_g) neplastifikovaných polyesterů (obr. 37) byl zjištěn vliv větvení polymeru mannitolem na T_g , kdy větvené polyestery 3M, 5M a 8M měly výrazně nižší hodnoty T_g (konkrétně 22,3 °C; 22,7 °C a 22,8 °C) než lineární polyester PLGA (36,5 °C). Z těchto výsledků lze vyvodit, že větvením lineárního polyesteru lze docílit snížení T_g , přičemž nebyl zjištěn vliv různé koncentrace mannitolu v reakční směsi. Ve všech třech případech došlo ke snížení T_g přibližně o 14 °C. Pokud by byla okolní (laboratorní) teplota 25 °C, tedy vyšší než T_g polyesterů větvených mannitolem, bylo by možné je zpracovat. Okolní teplota však byla nižší a tyto polyestery se tudíž nacházely ve stavu sklovitém. Pouze větvení mannitolem tedy nepomohlo k takovému snížení T_g , aby bylo možné s nimi pracovat.

7.2 VLIV TYPU PLASTIFIKÁTORU NA SKELNÝ PŘECHOD

Při studiu vlivu plastifikace na T_g polyesterů byl posuzován typ plastifikátoru a použitá koncentrace. Všechny použité plastifikátory vyvolaly snížení T_g a viskozity¹⁸ polyesterů. T_g všech plastifikovaných polyesterů byla mnohem nižší než teplota místnosti, což umožnilo zpracovatelnost těchto polyesterových systémů.

Triacetin byl použit ve dvou koncentracích (10 % a 20 %). Z výsledků (obr. 38) bylo zjištěno, že triacetin má již při koncentraci 10 % výraznou plastifikační schopnost. V množství 10 % nejvíce snížil T_g polyesteru 8M, při použití 20 % jevil nejvyšší účinek u polyesteru 5M. Bylo potvrzeno, že plastifikátor ve vyšší koncentraci více snižuje T_g polyesterů, ale nebyla zjištěna lineární závislost.

Srovnání účinnosti čtyř druhů plastifikátorů, použitých v koncentraci 20 %, ukazuje obr. 39. Jako nejúčinnější se jeví ethylpyruvát, a to u všech testovaných polymerů kromě polymeru 5M. Polyester 5M byl nejúčinněji plastifikován methylsalicylátem.

Na obr. 40 je porovnána plastifikační účinnost testovaných plastifikátorů u jednotlivých polymerů. Bez ohledu na použitou koncentraci lze konstatovat, že se jako nejúčinnější jevílo použití 30 % triethylcitrátu a 20 % ethylpyruvátu. U ethylpyruvátu je nutno vzít v úvahu jeho možný hmotnostní úbytek při zahřívání na 80 °C v porovnání s jinými plastifikátory.⁴⁶ U terpolymeru s nejvyšším stupněm větvení, tj. 3M, se na základě poznatku o rušivém vlivu stupně větvení na plastifikační efekt²⁰ prokázalo, že nejmarkantněji ze všech terpolymerů snižuje plastifikační účinky polymer 3M, a to téměř u všech použitých plastifikátorů.

Na DSC nebyly naměřeny tyto vzorky: PLGA s 10 % triacetinu, 20 % ethylsalicylátu a 20 % methylsalicylátu. Při použití těchto plastifikátorů v dané koncentraci nebyla viskozita soustavy dostatečně snížena, aby byla umožněna důkladná homogenizace polyesteru s plastifikátorem a následné odvažování vzorků pro termickou analýzu.

8 ZÁVĚR

Z výsledků získaných v experimentální části předložené diplomové práce lze vyvodit tyto závěry:

1. Termickou analýzou neplastifikovaných lineárních a větvených polymerů bylo prokázáno, že větvení polyesterů vede ke snížení teploty skelného přechodu. Hodnoty skelného přechodu soustav s různým stupněm větvení byly obecně nižší než u polyesteru lineárního, ale nebyla zjištěna lineární závislost mezi stupněm větvení a teplotou skelného přechodu.
2. Všechny použité plastifikátory vyvolaly snížení teploty skelného přechodu testovaných polyesterů.
3. Byl zjištěn vliv koncentrace plastifikátoru na teplotu skelného přechodu soustav. Triacetin použitý v koncentraci 10 % byl u všech testovaných polymerů méně účinný než v koncentraci 20 %.
4. Jako nejúčinnější plastifikátor pro testované polyestery se jevil triethylcitrát v koncentraci 30 % a ethylpyruvát v koncentraci 20 %.

9 SEZNAM LITERATURY

¹ ŠNEJDROVÁ, E., DITTRICH, M.: Poly(α -hydroxykyseliny) jako nosiče léčiv. *Chemické Listy*, 2011, 105, s. 27-33.

² LÜ, J.-M., WANG, X. et al.: Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. *Expert reviews*, 2009, 9(4), s. 325-341.

³ ALBERTSSON, A.-C., KARLSSON, S.: Chemistry and Technology of Biodegradable Polymers, Blackie, Glasgow, 1994, kap. 2, s. 48.

⁴ PIETRO, L. et al.: The microscopical characterization of membranes poly(L-glycolic-co-lactic acid) with and without added plasticizer: an in vivo study. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 2008, 19, s. 1069-1074.

⁵ YOSHIOKA, T., KAMADA, F. et al.: Structural changes and biodegradation of PLLA, PCL, and PLGA sponges during in vitro incubation. *Polymer Engineering and Science*, 2010, 50(10).

⁶ KÖRBER, M.: PLGA erosion: solubility- or diffusion-controlled?. *Pharm. Res.*, 2010, 27, s. 2414-2420.

⁷ KIMURA, H., OGURA, Y.: Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica*, 2001, 215(3), s. 143-155.

⁸ AMASS, W. et al.: A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies. *Polym. Int.*, 1998, 47(2), s. 89-144.

⁹ NIEUWENHUIS, J.: Synthesis of polylactides, polyglycolides and their copolymers. *Clinical Materials*, 1992, 10, s. 59-67.

¹⁰ RABIŠKOVÁ, M.: Od Galéna k lékovým systémům. *Remedia*, 2006, 16(4), s. 427-431.

¹¹ ULBRICH, K.: *Transport léčiv na polymerních nosičích* [online] [cit. 19.4.2013]
Dostupné z:

<http://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CEU>

QFjAC&url=http%3A%2F%2Fwww.vscht.cz%2Fipl%2Fipl%2Fosobni%2Fsvorcik%2Fskripta%2FVSCHT%2520Biomat%25202010_Ulbrich.ppt&ei=rV9xUeX1LKK64ASgloCoDw&usg=AFQjCNF-38KSFoL6dgreDPryKnBdETCJ2Q&bvm=bv.45373924,d.bGE&cad=rja

¹² MASTEIKOVÁ, R. et al.: Implantáty jako lékové transportní systémy – klinické uplatnění implantátů obsahujících léčivo. *Remedia*, 2008, 18(4), s. 316-322.

¹³ ALEXIS, F.: Review factors affecting the degradation and drug-release mechanism of poly(lactic acid) and poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)]. *Polym. Int.*, 2005, 54, s. 36-46.

¹⁴ SENICHEV, V. Y., TERESHATOV, V. V.: *Handbook of Plasticizers*. 2012, Wypych G., ed., New York, kap. 10.6, Elsevier.

¹⁵ FEDORKO, P., DJURADO, D. et al.: Insulator-metal transition in polyaniline induced by plasticizers. *Synth. Metals*, 2003, 327(8), s. 135-136.

¹⁶ MATTHEWS, G.: *PVC: production, properties and uses*. 1996, London, England: Institute of Metals.

¹⁷ BLASI, P., D'SOUZA, S. S. et al.: Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). *Journal of Controlled Release*, 2005, 108, s. 1-9.

¹⁸ ŠNEJDROVÁ, E., DRASTÍK, M., DITTRICH, M.: Výběr plastifikátoru pro větvené oligoestery používané jako nosiče léčiv. *Chem. Listy*, 2013, 107, s. 178-181.

¹⁹ LÁZNÍČKOVÁ, A. et al.: *Fyzikální chemie pro posluchače farmacie – II. díl*. 1997, Karolinum Publ., Praha, 126 s., ISBN: 80-7184-447-0.

²⁰ RAHMAN, M., BRAZEL, CH. S.: The plasticizer market: an assessment of traditional plasticizers and research trends to meet new challenges. *Prog. Polym. Sci.*, 2004, 29, s. 1223-1248.

²¹ AUDIC, J. L. et al.: Cold plasma surface modification of conventionally and nonconventionally plasticized poly(vinyl chloride)-based flexible films: global and specific migration of additives into isooctane. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2001, 79(8), s. 1384-1393.

-
- ²² MORENO, R.: The role of slip additives in tape casting technology. 2. Binders and plasticizers. *Am. Ceram. Soc. Bull.*, 1992, 71, s. 1647-1657.
- ²³ GOODHART, F. W. et al.: An evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled release. *Pharm. Tech.*, 1984, 8, s. 64-71.
- ²⁴ HUTCHINGS, D., SAKR, A.: Influence of pH and plasticizers on drug release from ethylcellulose pseudolatex coated pellets. *J. Pharm. Sci.*, 1994, 10, s. 1386-1390.
- ²⁵ WU, CH., MCGINITY, J. W.: Non-traditional plasticization of polymeric films. *Int. J. Pharm.*, 1999, 177, s. 15-27.
- ²⁶ Chemicalland21.com [online] [cit. 12.8.2013] Chlorpheniramine maleate.
Dostupné z:
<http://www.chemicalland21.com/lifescience/uh/CHLORPHENIRAMINE%20MALEATE.htm>
- ²⁷ Chemicalland21.com [online] [cit. 12.8.2013] Glycerol. Dostupné z:
<http://www.chemicalland21.com/lifescience/foco/GLYCEROL.htm>
- ²⁸ CHAMARTHY, S. P., PINAL, R.: Plasticizer concentration and the performance of a diffusion-controlled polymeric drug delivery system. *Colloids and Surface A: Physicochem. Eng. Aspects*, 2008, 331, s. 25-30.
- ²⁹ SEOW, C. C., CHEAH, P. B., CHANG, Y. P.: Antiplasticization by water in reduced-moisture food systems. *J. Food Sci.*, 1999, 64, s. 576-581.
- ³⁰ GONDEK, E., LEWICKI, P. P.: Antiplasticization of cereal-based products by water. Part II. Breakfast cereals. *J. Food Eng.*, 2006, 77, s. 644-652.
- ³¹ CHEN, T., FOWLER, A., TONER, M.: Literature review: supplemented phase diagram of the trehalose-water binary mixture. *Cryobiology*, 2000, 40, s. 277-282.
- ³² HANCOCK, B. C., ZOGRAFI, G.: The relationship between the glass transition temperature and water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm. Res.*, 1994, 11, s. 471-477.

-
- ³³ HATAKEYAMA, H., HATAKEYAMA, T.: Interaction between water and hydrophilic polymers. *Thermochimica Acta*, 1998, 308, s. 3-22.
- ³⁴ Inchem.org [online] [cit. 29.7.2013] Triacetin. Dostupné z: www.inchem.org/documents/sids/sids/102761.pdf
- ³⁵ MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*. 2009, Grada Publ., Praha, 3968s., ISBN: 978-80-247-2994-7.
- ³⁶ Echa.europa.eu [online] [cit. 4.8.2013] Triacetin. Dostupné z: http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d9daa3d-ddf4-5a81-e044-00144f67d249/DISS-9d9daa3d-ddf4-5a81-e044-00144f67d249_DISS-9d9daa3d-ddf4-5a81-e044-00144f67d249.html
- ³⁷ Chemicalland21.com [online] [cit. 12.8.2013] Triacetin. Dostupné z: <http://www.chemicalland21.com/industrialchem/plasticizer/TRIACETIN.htm>
- ³⁸ Chemicalland21.com [online] [cit. 29.7.2013] Triethyl citrate. Dostupné z: <http://chemicalland21.com/specialtychem/perchem/TRIETHYL%20CITRATE.htm>
- ³⁹ Echa.europa.eu [online] [cit. 4.8.2013] Triethyl citrate. Dostupné z: http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-d6b1b5bc-510b-606b-e044-00144f67d031/DISS-d6b1b5bc-510b-606b-e044-00144f67d031_DISS-d6b1b5bc-510b-606b-e044-00144f67d031.html
- ⁴⁰ Chemicalland21.com [online] [cit. 29.7.2013] Methyl salicylate. Dostupné z: <http://www.chemicalland21.com/lifescience/foco/METHYL%20SALICYLATE.htm>
- ⁴¹ Rhodia.com [online] [cit. 4.8.2013] Methyl salicylate. Dostupné z: http://www.rhodia.com/en/binaries/GPS_2011_12_v2_Methyl_salicylate_gb.pdf
- ⁴² Echa.europa.eu [online] [cit. 4.8.2013] Methyl salicylate. Dostupné z: http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9c815b70-b98d-5533-e044-00144f67d249/DISS-9c815b70-b98d-5533-e044-00144f67d249_DISS-9c815b70-b98d-5533-e044-00144f67d249.html
- ⁴³ Chemicalland21.com [online] [cit. 29.7.2013] Ethyl salicylate. Dostupné z: <http://www.chemicalland21.com/lifescience/phar/ETHYL%20SALICYLATE.htm>

⁴⁴ Merckmillipore.com [online] [cit. 29.8.2013] Ethylsalicylát. Dostupné z:

http://www.merckmillipore.com/czech-republic/chemicals/ethylsalicylat/MDA_CHEM-841018/p_GSub.s1Lc8MAAAEWi.EfVhTl

⁴⁵ Chemicalland21.com [online] [cit. 29.7.2013] Ethylpyruvate. Dostupné z:
<http://chemicalland21.com/industrialchem/IUH/ETHYL%20PYRUVATE.htm>

⁴⁶ MATOUŠKOVÁ, M.: *Plastifikátory větvených polyesterů*. Diplomová práce. 2011. Farmaceutická fakulta UK. Hradec Králové, 61 s.