

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2007**

**SYLVA PÁBLOVÁ**

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

**MĚŘENÍ ADHEZE OLIGOESTEROVÝCH NOSIČŮ I**

**Diplomová práce**

**Hradec Králové 2007**

**Sylva Páblová**

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

Sylva Páblová

# 1. OBSAH

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. OBSAH</b> .....                         | <b>1</b>  |
| <b>2. ABSTRAKT</b> .....                      | <b>4</b>  |
| <b>3. ÚVOD</b> .....                          | <b>5</b>  |
| <b>4. CÍL PRÁCE</b> .....                     | <b>7</b>  |
| <b>5. SEZNAM ZKRATEK</b> .....                | <b>8</b>  |
| <b>6. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....               | <b>9</b>  |
| <b>6.1. Bioadheze</b> .....                   | <b>9</b>  |
| 6.1.1. Pojem bioadheze .....                  | 9         |
| 6.1.2. Biologický substrát .....              | 9         |
| 6.1.2.1. Mucus.....                           | 9         |
| 6.1.2.2. Epiteliální povrchy .....            | 10        |
| 6.1.2.3. Modelové biologické tkáně.....       | 10        |
| 6.1.3. Bioadhezivní polymery .....            | 10        |
| 6.1.4. Teorie bioadheze.....                  | 12        |
| 6.1.4.1. Elektronová teorie .....             | 12        |
| 6.1.4.2. Adsorpční teorie .....               | 12        |
| 6.1.4.3. Difúzní teorie .....                 | 13        |
| 6.1.4.4. Teorie smáčení .....                 | 13        |
| 6.1.4.5. Mechanická teorie .....              | 14        |
| 6.1.4.6. Teorie lomu .....                    | 14        |
| 6.1.5. Mechanismus bioadheze .....            | 14        |
| 6.1.6. Faktory ovlivňující bioadhezi .....    | 16        |
| 6.1.6.1. Vlastnosti polymeru .....            | 16        |
| 6.1.6.2. Faktory se vztahem k prostředí ..... | 17        |
| 6.1.6.3. Fyziologické faktory .....           | 17        |
| <b>6.2. Testování bioadheze</b> .....         | <b>18</b> |
| 6.2.1. Metody in vitro .....                  | 18        |
| 6.2.2. Metody in vivo .....                   | 22        |
| 6.2.3. Metody ex vivo (in situ).....          | 22        |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.2.4. Další metody .....  | 22        |
| <b>7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>7.1. Použité suroviny .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>7.2. Použité přístroje .....</b>  | <b>23</b> |
| 7.2.1. Materiálový zkušební stroj T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell .....   | 23        |
| 7.2.2. Brookfieldův digitální viskozimetr .....                            | 25        |
| <b>7.3. Pracovní postup .....</b>  | <b>26</b> |
| 7.3.1. Příprava vzorků .....   | 26        |
| 7.3.1.1. Plastifikované oligoestery .....                                  | 26        |
| 7.3.1.2. Plastifikované oligoestery s Aciklovirem .....                    | 27        |
| 7.3.1.3. Plastifikované oligoestery po 24hodinovém bobtnání v puftru ..... | 27        |
| 7.3.1.4. Gel methylcelulosity 6% .....                                     | 28        |
| 7.3.1.5. Gel karbomerů 1% .....  | 28        |
| 7.3.2. Postup měření .....   | 29        |
| 7.3.2.1. Měření adheze .....   | 29        |
| 7.3.2.2. Měření viskozity .....  | 29        |
| <b>7.4. Vyhodnocení .....</b>  | <b>30</b> |
| 7.4.1.1. Adhezivní vlastnosti .....  | 30        |
| 7.4.1.2. Viskozitní vlastnosti .....                                       | 30        |
| <b>8. VÝSLEDKY .....</b>   | <b>31</b> |
| <b>8.1. Tabulky .....</b>  | <b>31</b> |
| 8.1.1. Měření adheze .....   | 31        |
| 8.1.2. Měření viskozity .....  | 49        |
| <b>8.2. Grafy .....</b>  | <b>51</b> |
| 8.2.1. Měření adheze .....   | 51        |
| 8.2.2. Měření viskozity .....  | 82        |
| <b>9. DISKUZE .....</b>  | <b>86</b> |
| <b>9.1. Dynamická viskozita plastifikovaných oligoesterů .....</b>         | <b>86</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 9.1.1. Vliv inkorporovaného léčiva na dynamickou viskozitu plastifikovaného oligoesteru..... | 86        |
| 9.1.2. Viskozita plastifikovaných oligoesterů po 24-hodinovém bobtnání .....                 | 87        |
| <b>9.2. Adhezivita oligoesterů větvených dipentaerythritolem .....</b>                       | <b>87</b> |
| 9.2.1. Vliv doby kontaktu .....  | 88        |
| 9.2.2. Vliv rychlosti odtržení .....   | 88        |
| 9.2.3. Vliv kontaktní síly .....   | 88        |
| <b>10. ZÁVĚRY .....</b>  | <b>89</b> |
| <b>11. SOUHRN .....</b>  | <b>90</b> |
| <b>12. SEZNAM LITERATURY .....</b>   | <b>91</b> |

## 2. ABSTRAKT

V diplomové práci byly studovány adhezivní a reologické vlastnosti větvených terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a mannitolu (resp. dipentaerythritolu). Na Materiálovém testovacím stroji Zwick/Roell T1-FR050TH.A1 byla měřena síla  $F_{\max}$  v jednotkách Newton potřebná k odtržení vzorku od podkladu jako míra adhezivních vlastností oligoesterů. Dynamické viskozity těchto materiálů byly měřeny digitálním viskozimetrem Brookfield DV-R s využitím adaptéru pro malé množství vzorků.

Výsledky prokázaly, že adhezivita větvených oligoesterů byla v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity vyšší, nebo aspoň srovnatelná.  $F_{\max}$  se zvyšovala spolu s rostoucí kontaktní silou i s dobou kontaktu téměř u všech vzorků.  $F_{\max}$  byla také významně vyšší při vyšší rychlosti odtržení. Dynamická viskozita polymerů klesala s rostoucí koncentrací větvící složky v molekule. Inkorporací léčiva se u oligoesterů 3M a 5M viskozita snížila, u ostatních vzorků se zvýšila. Nabobtnáním polymerů viskozita řádově klesla.

*The aim of this graduation theses was to study the adhesiveness of branched oligoesters under various testing conditions using Material testing machine Zwick/Roell T1-FR050TH.A1K and rheological properties using Brookfield digital viscosimeter DV-E. The maximum force ( $F_{\max}$ ) required to detaching the polymer systems from substrate was measured for determination of adhesiveness of oligoesters.*

*It was found that  $F_{\max}$  of branched oligoesters was significantly higher in comparison with Carbomera or Methylcellulose hydrogels. The increase of the maximal adhesive force is due to the growing consolidation force, the contact time and sample detachment velocity. There was a decrease of the viscosity of the adhesive polymers caused by increasing concentration of the branching component. The incorporation of the drug had a different effect on the viscosity of the various samples. The swelling of the adhesive polymers led to the decrease of the viscosity.*

### 3. ÚVOD

Termín bioadheze je vhodný pro všechny adhezivní jevy, kde jsou buď substrát, adhezivum nebo obě tyto složky součástí živého organismu. Proto také tento proces vyžaduje přítomnost vody, čímž se liší od adheze technické, kterou právě voda, ať už jen ve formě vlhkého vzduchu, ruší.<sup>1</sup>

V přírodě je možné pozorovat mnoho příkladů adheze, od komunikace mezi buňkami během vývoje diferencovaného epitelu, po lastury a řasy velmi pevně přilepené ke skalám i trupům lodí či bójkám.

V lékařských vědách panuje skutečný zájem o bioadhezi v bakteriologii, například adheze bakterií ústní dutiny k zubům a dentálním implantátům<sup>2</sup> nebo adheze a kolonizace patogenních i nepatogenních mikroorganismů uvnitř GIT.<sup>3</sup> Jiná tradiční oblast bioadheze je spojena s přijímáním chirurgických implantátů tkáněmi hostitele nebo vyvarování se trombogeneze indukované povrchem např. umělé srdeční chlopně při proudění krve.<sup>4</sup>

Ve farmaceutické oblasti se první průkopnické publikace o možnostech využití bioadheze v podání léčiv objevily před více než dvaceti lety.<sup>5,6</sup> Od té doby se myšlenka bioadhezivních systémů podání léčiv (Bioadhesive Drug Delivery System-BDDS) stala středem značného zájmu.<sup>7,8,9</sup> Postupně byla vyvinuta bioadheziva se specifickými fyzikálně-chemickými i strukturálními vlastnostmi, která umožňují cílené podání léčiv přímo do místa jejich absorpce. Takové nosiče léčiv poskytují značné výhody. Například zadržení přípravku v místě absorpce nebo vznik strmějšího koncentračního gradientu, omezujícího premukozální clearance, a tím zvýšení biodostupnosti léčiva díky velmi těsnému kontaktu se sliznicí. Zmíněné příklady a ještě další přednosti přispívají nejen k menší potřebné dávce léčiva, ale i prodloužení dávkovacího intervalu a v neposlední řadě (možná hlavně) ke zlepšení compliance pacienta při takovéto léčbě. Velkou předností bioadhezivních materiálů je také biodegradabilita, díky níž jsou bioadheziva enzymaticky odbourávána na neškodné degradační produkty, které se snadno vylučují, takže aplikovaný preparát není nutné z organismu odstraňovat.

Kromě "klasických léčiv" jsou v současnosti v diagnostice a terapii nejrozličnějších onemocnění využívány také makromolekulární peptidy a proteiny, nové polysacharidy (např. deriváty heparinu) nebo polynukleotidy (antisense agents, genová terapie).<sup>10</sup> Tyto látky však musí být, vzhledem k své vysoké citlivosti vůči předčasné degradaci,



podávány injekčně. Proto je cílem vědců vyvinout nové strategie pro výhodné, bezpečné a efektivní podání těchto léčiv jiným způsobem, např. transdermální, nazální, pulmonální, bukální, okulární, vaginální, rektální a perorální aplikací, právě díky možnostem bioadheze.

## 4. CÍL PRÁCE

Cílem diplomové práce je studium reologických a adhezivních vlastností terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a dipentaerythritolu.

Úkol diplomové práce je možno rozdělit do těchto dílčích kroků:

1. Připravit vzorky pro měření viskozity a adheze: pro plastifikaci oligoesterů použít triethylcitrát v koncentraci 30%.
2. Na viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé množství vzorku změřit viskozitu plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem nebo mannitolem při teplotě 37° C a za použití hřídele č. 14.
3. Na materiálovém zkušebním stroji T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell měřit adhezivní vlastnosti plastifikovaných oligoesterů větvených dipentaerythritolem jako maximální sílu  $F_{max}$  v [N] potřebnou pro odtržení vzorku od podkladu.
4. Zjistit vliv podmínek měření na hodnotu  $F_{max}$ , zejména vliv doby kontaktu adhezivního materiálu s podkladem a vliv rychlosti odtržení od podkladu.
5. Porovnat adhezivitu plastifikovaných oligoesterů s adhezivitou 6% hydrogelu methylcelulosity a 1% gelu sodné soli karbomerů.

## 5. SEZNAM ZKRATEK

GIT.....gastrointestinální trakt

BDDS....bioadhesive drug delivery systems – bioadhezivní systémy pro podání léčiv

$F_{\max}$ .....maximální síla v [N] potřebná pro odtržení adhezivního materiálu

K.....gel sodné soli karbomeru

LE.....vzdálenost mezi horní a dolní adhezivní plochou

MC .....vodná disperze methylcelulosity

s.....směrodatná odchylka

TEC.....triethylcitrát

3D.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 3% dipentaerythritolu

5D.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 5% dipentaerythritolu

8D.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 8% dipentaerythritolu

3D...8D + 30%TEC.....oligoestery plastifikované z 30% triethylcitrátem

3M.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 3% mannitolu

5M.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 5% mannitolu

8M.....oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové a 8% mannitolu

3M...8M + 30%TEC.....oligoestery plastifikované z 30% triethylcitrátem

FaF UKHK.....Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

## 6. TEORETICKÁ ČÁST

### 6.1. BIOADHEZE

#### 6.1.1. Pojem bioadheze

Bioadheze je definována jako přilnutí syntetického nebo přírodního materiálu - *adheziva* k mukóznímu či epiteliálnímu povrchu živého organismu – *biologickému substrátu* na určitou dobu<sup>11</sup>. Je to pojem obecný, při adhezi k membráně pokryté vrstvou hlenu hovoříme o mukoadhezi, při buněčně specifické bioadhezi pak o cytoadhezi.

#### 6.1.2. Biologický substrát

##### 6.1.2.1. Mucus

Mucus neboli hlen je plně hydratovaný viskoelastický gel, který kryje povrchy sliznic (oka, nosu, úst, respiračního, reprodukčního nebo gastrointestinálního traktu). Jeho hlavními funkcemi jsou ochrana buněk epitelu před fyzikální a chemickou destrukcí, zajištění lubrikace, regulace obsahu vody ve spodních vrstvách a úloha smáčecího agens.

Je tvořen mucinovými glykoproteiny (jsou barvitelné), lipidy, anorganickými solemi a vodou (z více než 95%) a také surfaktanty, enzymy a Ig A protilátkami. Molekuly glykoproteinů drží při sobě nekovalentními vazbami, nejvíce vodíkovými můstky. Soudržnost tohoto přilnavého gelu je dostatečně slabá na to, aby umožnila jeho tok, ale zároveň dostatečně silná, aby odolal solubilizaci a osmotickým tlakům. Většina z glykoproteinů hlenu nese negativní náboj.

Tloušťka vrstvy hlenu se u člověka pohybuje od méně než 1 $\mu$ m v ústní dutině po přibližně 450 $\mu$ m v žaludku.<sup>12</sup> Rychlost obměny hlenu se může významně lišit v závislosti na jeho lokalizaci, věku a pohlaví jedince nebo na metodě měření od několika málo po 24hodin. Hlen je kontinuálně obnovován exocytotickou sekrecí z několika zdrojů. Tím hlavním zdrojem jsou pohárkové buňky, kromě toho je produkován také gastrickými žlázami a submukózními žlázami v dýchacím traktu.

#### 6.1.2.2. Epiteliální povrchy

Buněčná membrána je složena z lipidové dvojvrstvy se zakotvenými proteiny a polysacharidy. Ke znázornění její struktury se stále používá *model fluidní mozaiky*. V tomto modelu se mohou proteiny a bílkoviny lipidickou dvojvrstvou membrány volně pohybovat, jen některé z nich jsou z části připevněné k membráně.

Hlavní komponenty membrány zahrnují lipidy (cholesterol, fosfolipidy a sfingolipidy), proteiny a sacharidy. Sacharidy jsou navázány na proteiny nebo lipidy jako glykoproteiny a glykolipidy.

Struktury, vyskytující se na vnějším povrchu buňky a obsahující polysacharidy, jsou nazývány glykokalyx. Buněčné membránové proteinové receptory zvané lektiny jsou schopny se na glykokalyx nebo polysacharidy na glykoproteinech specificky vázat. Předpokládá se, že tyto proteinové receptory mohou být zodpovědné za komunikaci mezi buňkami navzájem a mezi buňkami a prostředím.

Protože pouze málo lipidů nese kladný náboj, buněčná membrána je nabitá záporně stejně jako mucin. Z toho vyplývá, že adhezivní síly mezi membránou a hlenovou vrstvou musí být dostatečně silné k překonání repulzních sil. Vytvoření indukovaného dipólu pak vede k zesílení adhezivní síly mezi tkání a mucinem.<sup>13</sup>

#### 6.1.2.3. Modelové biologické tkáně

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

### **6.1.3. Bioadhezivní polymery**

Bioadhezivní materiály jsou vysokomolekulární polymery přírodního, polosyntetického nebo syntetického původu. Aby dosáhly požadovaných bioadhezivních vlastností, musí splňovat některé parametry.

- Vysoká molekulová hmotnost – pro každou látku existuje optimální rozmezí molekulové hmotnosti, obecným předpokladem je ale molekulová hmotnost větší než 100 000 (např. PEO ~ 750000, dextran ~  $2 \cdot 10^5$  –  $2 \cdot 10^7$ , ...).<sup>14</sup>

- Dostatečný stupeň polarita – vysoké polarita je dosaženo přítomností většího množství hydrofilních funkčních skupin (především karboxylových, hydroxylových, amidových a sulfátových) vážících se k substrátu různými interakcemi, hlavně vodíkovými vazbami, které podmiňují bobtnání polymeru a tím obsazení maximální adhezivní plochy.
- Flexibilita polymerního řetězce – je důležitá především pro interpenetraci, výhodná je konformace dvojité šroubovice.<sup>15</sup>
- Stupeň zesílení polymeru – je nepřímo úměrný stupni bobtnání. Nižší hustota zesílení znamená vyšší flexibilitu a stupeň hydratace, větší povrch polymeru a lepší bioadhezi.
- Elektrický náboj – podle něj dělíme adhezivní polymery na *anionické* (vážou se na mucus vodíkovými můstky, síla adheze roste v kyselém prostředí) a *kationické* (vážou se na povrch negativně nabitého mucinu při pH 7,4 zřejmě elektrostatickými interakcemi), přičemž platí, že kationické polymery jsou v důsledku buněčné agregace toxičtější, takže jsou preferovány anionické polymery.<sup>5</sup>

*Bioadheziva první generace* vzešla ze surovin, které mají ve farmacii již tradiční využití jako různé masťové základy a jiné pomocné látky. Postrádají však schopnost vázat se k povrchu sliznic specificky a jejich využití v bioadhezivních systémech pro podání léčiv je omezené. Dnes jsou proto již téměř nahrazena modernějšími materiály.

*Bioadheziva druhé generace* dovolují na rozdíl od svých předchůdců specifitu, prolongaci a intenzifikaci adheze, ale také možnost zvýšení penetrace hlenu a inhibici proteolytických enzymů. Bioadheziva druhé generace jsou také typická svou schopností cílené distribuce léčiv – targetingem - nebo specifickými ligandy, jako např. lektiny, aminokyselinami, protilátkami, atd.

Některými z hojně využívaných farmaceutických polosyntetických nebo syntetických polymerů tvořících hydrogely jsou např.:

- deriváty celulosy (methyl-, hydroxypropyl-, karboxymethylcelulosa,...)<sup>16</sup>
- deriváty polyakrylové kyseliny s vyšší molekulovou hmotností (polykarbophil, karbomer,...),

z novějších adhezivních polymerů zahrnujících polysacharidy:

- chitosan<sup>17</sup>
- hyaluronová kyselina<sup>18</sup> a další.

Podle jiné klasifikace můžeme adheziva rozdělit na ve vodě rozpustná a nerozpustná. *Ve vodě rozpustné* polymery jsou obvykle lineární nebo nepravidelné struktury (deriváty polyakrylové kyseliny), jejichž doba kontaktu s povrchem substrátu je dána rychlostí rozpouštění daného polymeru. *Ve vodě nerozpustné polymery* jsou v důsledku vyššího stupně zesílení převážně bobtnajícím systémem, tvořeným kovalentními nebo iontovými vazbami (polykarbophil), kde je doba kontaktu dána rychlostí obnovy hlenu nebo dané tkáně.<sup>19</sup>

Cílem využití bioadhezivních materiálů je tvorba vysoce speciálních systémů pro podání léčiv, které umožní řízené uvolňování léčiv v požadovaném místě absorpce, prodloužený těsný kontakt se sliznicí a zvýšení koncentrace léčiva v absorpčním okně, vyšší biologickou dostupnost léčiva, vyloučení jaterního first-pass efektu, systémovou aplikaci léčiv špatně se absorbujících z GIT i cílenou lokální aplikaci léčiv. Možnými místy aplikace takových systémů jsou nosní a ústní dutina, oko, GIT, děloha nebo pochva.

#### **6.1.4. Teorie bioadheze**

Úplná a komplexní bioadhezivní teorie, která by předpověděla průběh adheze na základě chemických nebo fyzikálních vlastností jednotlivých polymerů, stále neexistuje. K popisu tohoto procesu se proto používá šest obecných teorií, které byly pro tento účel upraveny.

##### **6.1.4.1. Elektronová teorie**

Adherující povrchy mají různou elektronovou strukturu. Následkem toho dochází při jejich vzájemném kontaktu k transferu elektronů a posléze k vytvoření elektrické dvojvrstvy na mezipovrchu. Výsledná adheze je způsobena přitažlivými silami tohoto transferu přes dvojvrstvu.<sup>20,21,22</sup>

##### **6.1.4.2. Adsorpční teorie**

Bioadhezivní polymery adherují k substrátu působením sekundárních povrchových interakcí, nejčastěji to jsou van der Waalovy síly, vodíkové vazby a hydrofobní

interakce.<sup>23</sup> (Právě výskyt hydrofobních interakcí vysvětluje fakt, že se bioadheziva mohou vázat pevněji k hydrofobním povrchům než k těm hydrofilním.)

Pododdílem této teorie, teorie chemisorpce, předpokládá, že interakce napříč mezipovrchem jsou výsledkem pevných kovalentních vazeb.<sup>21,22,23</sup>

#### 6.1.4.3. Difúzní teorie

Podstatou této teorie je vzájemná interdifuze a interpenetrace řetězců adheziva a substrátu do dostatečné hloubky s následným vytvořením semipermanentní adhezivní vazby. Stupeň penetrace závisí na difúzních koeficientech obou interagujících polymerů, které závisí na molekulární hmotnosti a hustotě zesílení. Hnací silou interpenetrace je koncentrační gradient na mezifázi. Kromě toho je potřeba vzít v úvahu také dobu kontaktu, flexibilitu bioadhezivního polymeru, hlenového glykoproteinu a expanzivitu obou systémů.<sup>24,25</sup>

#### 6.1.4.4. Teorie smáčení

Tato teorie je primárně aplikována na kapalně bioadhezivní systémy a bere v úvahu povrchové a mezipovrchové energie. Předpokladem vzniku adheze je schopnost kapaliny rozprostřít se spontánně na povrchu substrátu.<sup>21,22,23</sup> Afinita kapaliny k povrchu je hodnocena měřením *kontaktního úhlu*  $\alpha$  kapaliny k povrchu a platí pro ní, že je tím větší, čím je kontaktní úhel menší. Míra rozprostření je udávána *rozprostíracím koeficientem*  $S_{AB}$ , který lze vypočítat z povrchových energií pevné fáze a kapaliny použitím rovnice:

$$S_{AB} = \gamma_A - \gamma_B - \gamma_{AB},$$

kde  $\gamma_A$  je povrchové napětí (energie) kapaliny A,  $\gamma_B$  je povrchové napětí pevné fáze B a  $\gamma_{AB}$  je mezipovrchové napětí mezi kapalinou a pevnou fází. Hodnota  $S_{AB}$  musí být pro spontánní rozprostírání kapaliny kladná.

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

$$W_A = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB}.$$

Čím větší jsou jednotlivá povrchová napětí pevné a kapalně fáze vzhledem k mezipovrchovému napětí, tím je adhezivní práce větší.<sup>21,22,23</sup>



Smáčený povrch lze ovlivnit použitím adheziva se strukturou podobnou substrátu, stupněm zesílení adhezivního polymeru nebo přítomností surfaktantu.<sup>26</sup>

#### 6.1.4.5. Mechanická teorie

Jedná se o tzv. *koncept zámek-klíč*. Adheze vzniká mechanickým vmezeřením kapalného adheziva do nepravidelností hrubého povrchu substrátu, který tak zajišťuje větší plochu mezipovrchu přístupného pro interakce.<sup>23</sup>

#### 6.1.4.6. Teorie lomu

Tato teorie se zabývá opačným procesem, když dává do spojitosti adhezivní sílu a síly potřebné pro oddělení dvou příslušných povrchů po adhezi. Předpokládá, že zánik adhezivní vazby nastane na mezipovrchu, což však není běžné. Selhání totiž nastává v nejslabším místě a bývá jím selhání koheze uvnitř jednoho z adherujících povrchů.

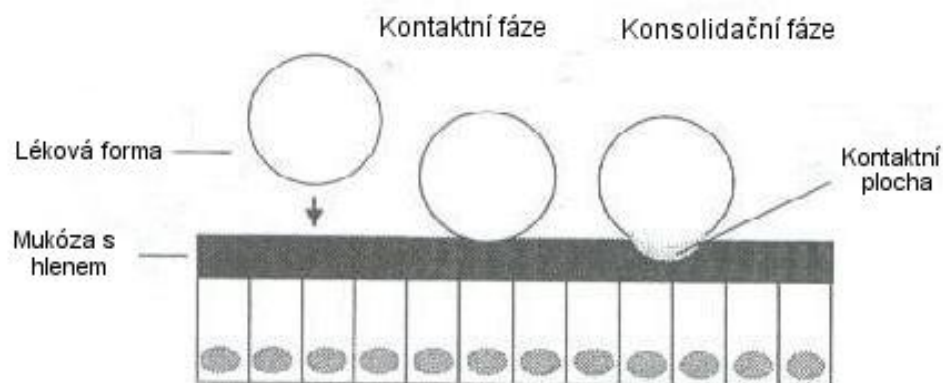
### **6.1.5. Mechanismus bioadheze**

Úplné pochopení toho, jak a proč se určité makromolekuly přilepí k povrchu substrátu, není dosud možné, ale určité kroky tohoto procesu jsou jasné.<sup>27,28</sup>

- bioadhezivum se musí rozprostřít po povrchu substrátu, aby tak iniciovalo těsný kontakt a zvětšilo jeho plochu
- řetězce adheziva interdifundují do určité hloubky v substrátu, aby opět zvětšily kontaktní plochu
- dochází k rozvoji přitažlivých a odpudivých sil, pro úspěšnou bioadhezi musí převažovat ty přitažlivé<sup>29</sup>

Každý z těchto kroků může být usnadněn povahou lékové formy a tím, jak byla podána. (Vyšší tlak při aplikaci přispívá k těsnosti kontaktu a následné adhezi vznikem viskoelastické deformace na mezipovrchu. Navíc částečně hydratovaný polymer bude přitahován k substrátu atrakcí vody tímto povrchem.)

Je nepravděpodobné, že bude bioadheze probíhat vždy stejným způsobem, obecně však můžeme pozorovat dva základní kroky,<sup>24</sup> které při tomto procesu nastanou. Je to kontaktní a následně konsolidační (upevňovací) fáze. (Obr. 1)



Obr. 1: Fáze bioadheze<sup>30</sup>

Kontaktní fáze. Během tohoto kroku se uplatňují účinky povrchové energie a rozprostírací proces obou fází, hleny a mukoadhezivního materiálu. Bezprostředního kontaktu je dosaženo, pokud je *rozprostírací koeficient*  $S$  jedné ze dvou fází pozitivní. Rozprostírací koeficient vyjadřuje rozdíl mezi *adhezivní prací*  $W_a$  (síla působící mezi molekulami různých látek) a *kohezivní prací*  $W_c$  (síla působící mezi molekulami jedné látky) v jedné ze dvou fází procesu:

$$S = W_a - W_c .$$

Při  $S \geq 0$  dochází k rozprostírání adheziva na substrátu, tj. adhezní práce je větší než práce kohezní, přitažlivé síly mezi molekulami různých kapalin jsou větší než přitažlivé síly mezi molekulami v jednotlivých kapalinách.

Konsolidační (upevňovací) fáze. Tento krok bioadheze zahrnuje vzájemné propletení řetězců obou fází. Výsledkem tohoto procesu je ještě větší vzrůst adhezivní síly. Hloubku interpenetrace popisuje následující rovnice:

$$s = \sqrt{2Dt} ,$$

kde  $s$  je difúzní vzdálenost,  $D$  je difúzní koeficient a  $t$  je kontaktní čas<sup>31</sup>.

Na molekulární úrovni dochází k vytvoření vazeb mezi adhezivem a substrátem. Uplatňují se elektrostatické<sup>32</sup> a hydrofobní interakce, vodíkové vazby a van der Waalovy síly<sup>19</sup>. Funkčními skupinami, které usnadňují adsorpci tvorbou vodíkových vazeb jsou karboxylové, hydroxylové, amidové a sulfátové skupiny. Polyanionty jsou

upřednostňovány před polykationty<sup>11</sup> a karboxylové skupiny jsou pro bioadhezi výhodnější než neutrální skupiny<sup>33</sup>.

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

## **6.1.6. Faktory ovlivňující bioadhezi**

### 6.1.6.1. Vlastnosti polymeru

#### ***Molekulová hmotnost $M_w$*** <sup>7</sup>

Nízká molekulová hmotnost je výhodná pro interpenetraci molekul polymeru. Naopak vyšší hodnota je důležitá pro fyzikální propletení řetězců. Za optimální (mez bioadhezivitu) se považuje molekulová hmotnost nejméně 100 000, existují však rozdíly podle typu jednotlivých polymerů.

#### ***Flexibilita polymerního řetězce***<sup>34</sup>

Ohebnost polymerních řetězců je velmi důležitá pro interpenetraci a zapletení řetězců (entanglement). Platí, že zvýšená hustota zesílení polymeru flexibilitu snižuje a vede k omezení bioadhezivních vlastností.

#### ***Koncentrace a konformace***<sup>35</sup>

Koncentrace polymeru zajišťující úspěšnou bioadhezi se liší v závislosti na typu a skupenství adheziv. Pevné polymery mají při vyšší koncentraci vyšší bioadhezivní vlastnosti, naopak u tekutých bioadheziv může vyšší koncentrace způsobit svinutí molekul a jejich separaci od substrátu.

### 6.1.6.2. Faktory se vztahem k prostředí

#### ***pH***<sup>5,19,36</sup>

Hodnota pH má velký vliv na náboj povrchu hleny i ionizaci bioadhezivních polymerů. Povrchový náboj mucinu se mění s pH v závislosti na rozdílech v disociaci funkčních skupin na cukerné části molekuly a aminokyselinách polypeptidové kostry. Povrchový náboj na polymeru ovlivňuje stupeň hydratace, např. polykarbophil vykazuje bioadhezivní vlastnosti při pH nižším než 5, kdy neionizované karboxylové skupiny tvoří vodíkové vazby s řetězcem mucinu. Při vyšším pH jsou díky elektrostatickým silám karboxylových anionů tyto řetězce plně rozprostřeny.

#### ***Doba kontaktu***<sup>37</sup>

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

#### ***Stupeň bobtnání***<sup>14,38</sup>

Stupeň bobtnání závisí na koncentraci polymeru, iontové síle a přítomnosti vody. Nadměrná hydratace však způsobuje tvorbu kluzkého slizu bez vnější adheze.

### 6.1.6.3. Fyziologické faktory

#### ***Obměna mucinové vrstvy***<sup>39</sup>

Tento neustále se opakující proces limituje dobu setrvání bioadhezivního materiálu na mukózní membráně. Jeho rychlost se liší podle místa i metod měření v rozsahu několika hodin až dne. V gastrointestinálním traktu závisí tato doba také na přítomnosti potravy.

#### ***Patologické stavy***

Nemoci jako např. vředová žaludeční choroba, ulcerózní kolitida, cystická fibróza, bakteriální a houbové infekce, záněty, ale i běžné nachlazení, mohou způsobit změny vlastností mukózy, a tak i její funkce jako substrátu pro bioadhezi.

## 6.2. TESTOVÁNÍ BIOADHEZE

Donedávna pocházela většina dostupných informací o bioadhezivech z experimentů *in vitro*. *In vivo* techniky představují konečné zkoušení pro bioadheziva, která se zdají být slibná z předešlého testování *in vitro*.

### Vztah mezi *in vitro* a *in vivo*

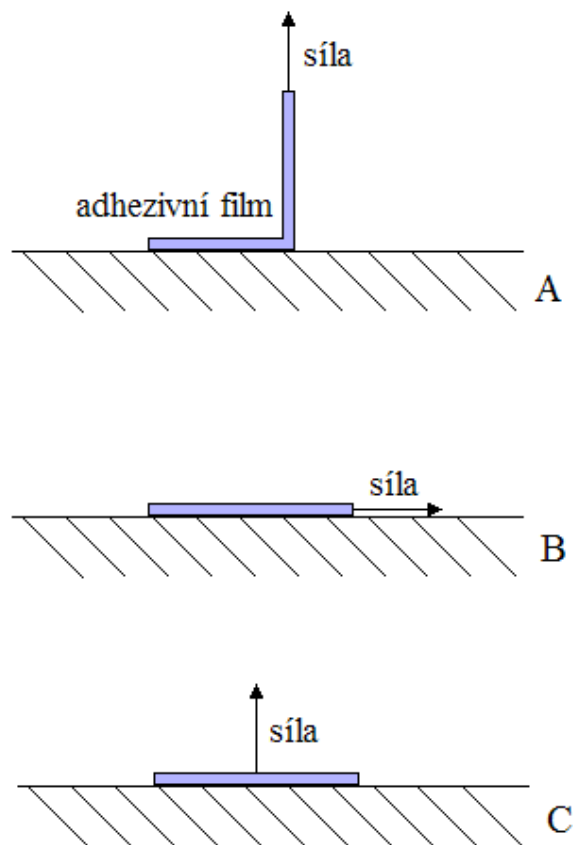
Stupeň a pevnost vazby se obecně odhaduje pomocí testů *in vitro*. Ačkoli je k dispozici množství zkušebních metod, žádná z nich nemá univerzální charakter. Každá totiž měří pouze jednu určitou vlastnost bioadheziva.

Úvaha o tom, že čím vyšší je bioadhezivní síla měřená *in vitro* zkušebními metodami, tím vyšší bude adheze a tedy delší doba zadržení/residenční čas, není jednoznačně přesná. *In vitro* systém je čistým systémem poskytujícím definovaný stupeň obsahu vody a tedy předpověditelný a reprodukovatelný stupeň bobtnání a adhezivního času a uvolňování léčiva, nepostihuje však situaci v živém organismu. *In vitro* techniky jsou tak používány spíše ke srovnávání než k měření absolutní adhezivní síly<sup>40</sup>

### 6.2.1. Metody *in vitro*

Tyto metody byly zpočátku vytvořeny ke screeningu potenciálních bioadheziv s úmyslem pokračovat testy *in vivo*, budou-li úspěšné. V současnosti je kladen větší důraz na objasnění přesnosti mechanismů bioadheze, protože vyhodnocení bioadhezivních vlastností je základem pro vývoj nových materiálů.

K nejčastěji používaným *in vitro* metodám patří **tahové zkoušky**<sup>41</sup>. Podstatou je měření adhezivní síly, čili síly potřebné k odtržení adhezivního materiálu od substrátu. Podle směru, ve kterém je adhezivum odděleno, se tato síla nazývá odtrhávací, smyková nebo tažná. (Obr. 2) Obvykle se k měření tažné síly používají upravené váhy, tenziometry nebo tahové testery.<sup>42</sup>



Obr. 2: Tahové testovací systémy podle směru působení oddělovací síly:

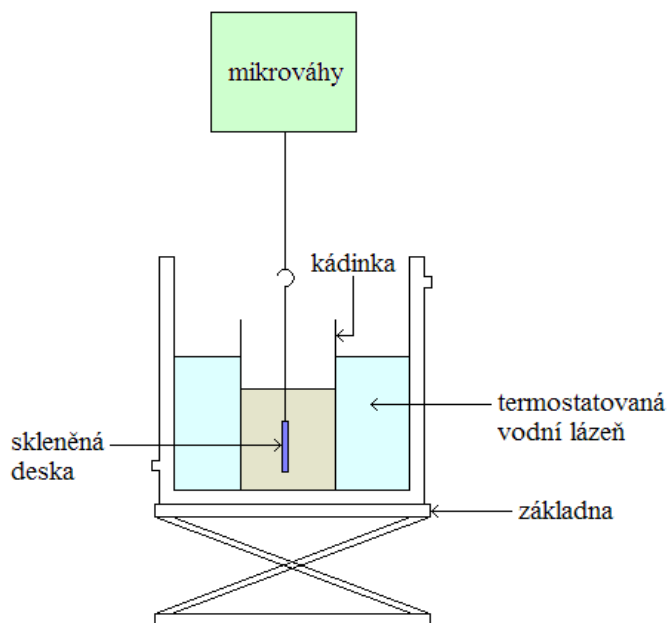
A – odtrhávací, B – smyková, C – tažná<sup>43</sup>

Proměnnými, které ovlivňují naměřené hodnoty, jsou rychlost odtržení adheziva od substrátu, doba kontaktu a velikost kontaktní síly.

Vyhodnocení tahových zkoušek probíhá na základě zjištění parametrů - práce adheze (je určena plochou pod křivkou v grafu závislosti síly na vzdálenosti kontaktní plochy) a píku tahové síly (odpovídá maximální síle). Oba tyto parametry poskytují o vazebné síle stejnou informaci.

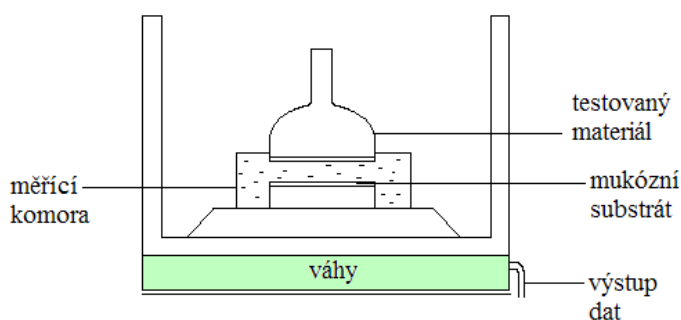
Kellaway a kol.<sup>44</sup> použili tzv. metodu „Wilhelmy plate“ (Obr. 3). Přístroj se skládá ze skleněné desky zavěšené na mikrováhách, kádinky se zředěným hlenovým roztokem uložené v termostatované vodní lázni a základny, na níž celý přístroj spočívá. Skleněná deska, pokrytá tenkou vrstvou polymeru, je ponořena do hleny. Základna je potom

pomalu snižována, dokud nedojde k úplnému vymoření desky s polymerem. Maximální síla zaznamenaná mikrováhami závisí na adhezivní síle mezi polymerem a hlenem.



Obr. 3: Schéma přístroje pro měření mukoadheze použitého Kellawayem

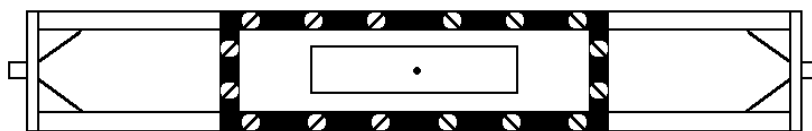
Další metoda (Obr. 4) vyvinutá touto skupinou<sup>45</sup> je vhodná pro větvené hydrogely, které nelze analyzovat jinak. Je opět založena na oddělení testovaného materiálu od hleny nebo slizničního substrátu. Komora je umístěna na citlivých vahách vybavených výstupem dat do počítače. Výhodou tohoto postupu je rychlost, snadná obsluha a univerzálnost pro jakoukoli formu bioadheziva.



Obr. 4: Schéma přístroje pro měření mukoadheze použitého Kellawayem

Metoda vyvinutá Mikosem a Peppasem<sup>46</sup> (Obr. 5) se snaží simulovat skutečné chování bioadhezivních forem v kontaktu s hlenem. K hodnocení bioadheze mikročástic polymeru je zde použit plochý kanál ze skla nebo plexiskla, přičemž jeho horní část je snímatelná. Po jejím odstranění je 0,4 cm hluboká dutina naplněna hlenovým gelem

nebo sliznicí a na vrchol je umístěna jediná mikročástice polymeru. Kanál je spojen přes sadu ventilů s plynovým válcem. Rychlost volumetrického toku je postupně zvyšována do okamžiku, kdy se částice, která je pozorována optickým mikroskopem, oddělí od povrchu hleny. Adhezivní síla mezi částicí a hlenem je spočítána z hydrodynamické síly a kroučící síly potřebné k oddělení částice. Pomocí fotografování pohybu částice, určení rychlosti a dalších důležitých parametrů je studováno její statické i dynamické bioadhezivní chování. Nedostatkem této metody je nepřítomnost kapaliny, která by simulovala tělní tekutiny jako jsou sliny nebo žaludeční šťáva. Tato nepřítomnost má za následek odlišný vzhled i vlastnosti povrchů a fázových rozhraní, než jaké by byly v přítomnosti tekutin.



Obr. 5: Schéma přístroje pro měření mukoadheze použitého Mikosem a Peppasem

Široce používaná a výhodná je metoda využívající materiálův testovací stroj. Slouží ke zkoušení fyzikálních vlastností bioadhezivních lékových forem určením těchto parametrů: *tvrdost* (síla potřebná k dosažení dané deformace), *adhezivita* (práce potřebná k překonání přitažlivých sil mezi povrchem vzorku a povrchem sondy), *stlačitelnost* (práce potřebná k deformaci během prvního stlačení sondy), *elasticita* (poměr času potřebného k dosažení maximální strukturální deformace během druhého kompresního cyklu k času potřebnému k jejímu dosažení během prvního kompresního cyklu, kde jsou po sobě následující komprese odděleny určitou regenerační pauzou), *kohezivita* (poměr plochy pod křivkou závislosti síly na čase při druhém kompresním cyklu k té při prvním kompresním cyklu).

Mnoho výzkumů popisuje použití přístroje s názvem „Stable Micro Systems TA-XT2 texture analyzer. Jsou jím hodnoceny orální adhezivní tablety, gely, masti, náplasti a filmy.

Dalším široce využívaným typem testování bioadhezivních polymerů jsou **reologické testy**.<sup>47</sup>



Novější metodou je „**atomic force microscopy**“ (**AFM**)<sup>48</sup>. AFM je citlivá metoda pro zobrazení přítomnosti adsorbovaného bioadhezivního polymeru na buněčném povrchu (za minimální přípravy vzorku). Změny v povrchové topografii indikují přítomnost vazby polymeru.

### **6.2.2. Metody in vivo**

Dosud většina studií využívá techniku gamma scintigrafie<sup>13</sup>. Mezi další metody patří rentgen- kontrastní techniky (tranzitní studie s radiově značenými nebo fluorescenčními lékovými formami)<sup>49</sup> a v některých případech přímé pozorování pomocí endoskopie nebo tzv. isolated loop techniques (izolované smyčkové/cyklové techniky).

### **6.2.3. Metody ex vivo (in situ)**

Při testování se využívají izolované orgány a tkáně s cílem napodobit co nejvěrněji podmínky v živém organismu. Pomocí difúzních komor, ve kterých je membrána nahrazena živou tkání, může být např. simulován transport léčiva po nazální, bukalní, rektální nebo vaginální aplikaci mukoadhezivních peptidových náplastí.<sup>31</sup>

### **6.2.4. Další metody**

**Měření kontaktního úhlu** lze využít k charakterizaci povrchové polaritě materiálu a výpočtu jeho rozdělovacího koeficientu, **zjišťování teploty skelného přechodu** slouží k určení pohyblivosti molekul a **vizualizačními technikami využívajícími fluorescenční značení** je možné studovat interfaciální kontakt a interpenetraci mezi hlenem a bioadhezivním polymerem.<sup>13</sup>

## 7. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 7.1. POUŽITÉ SUROVINY

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

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

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

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

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

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

Aciklovir (Pliva Lachema)

Čištěná voda (FaF UK HK)

Azid sodný (Fluka)

Karbomera 940 (Jan Kulich)

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

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

Methylcelulosa (Jan Kulich)

Hydroxid sodný (Jan Kulich)

Triethylcitrát (Merck)

### 7.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE

Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E

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

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

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

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

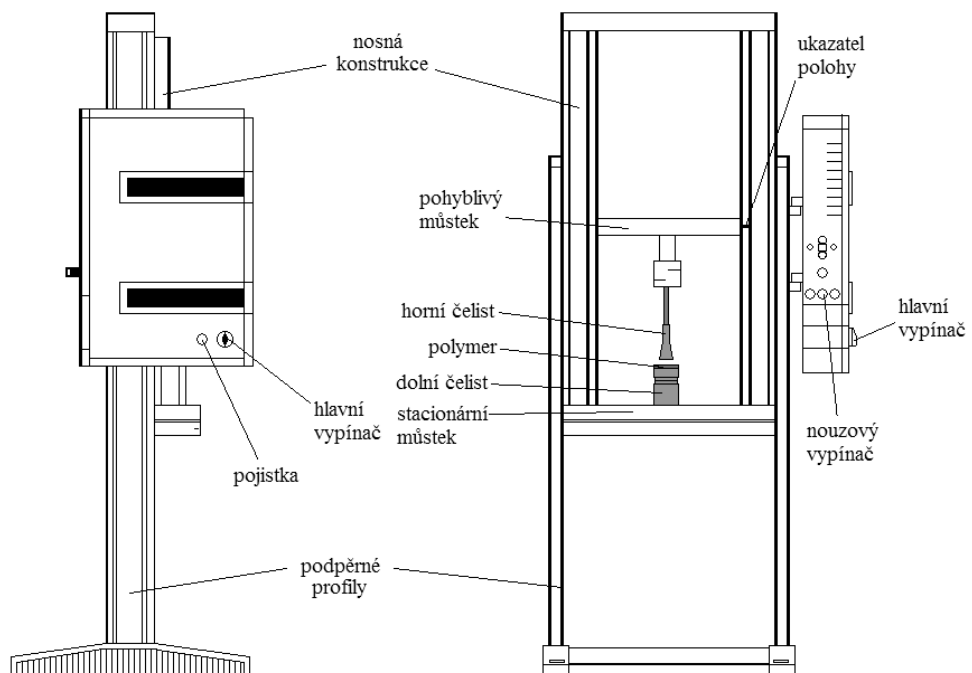
Použití tohoto stroje (Obr. 6, 7) je mnohostranné. Lze s ním pracovat při rutinním testování i při studiu mechanických vlastností látek. Umožňuje tlakové, tahové a ohybové testy materiálu. (Software Master test lze předem definovat pro nejčastěji používané zkoušky nebo komplexní testy.) Přístroj má elektromechanické ovládání, je

propojený s počítačem pro vyhodnocování výsledků měření, kontrolu a monitorování práce přístroje<sup>13</sup>.

Obr. 6: Materiálový zkušební stroj T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell



Obr. 7: Schéma materiálového zkušebního stroje T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell se zařízením k měření adheze



V softwaru Mater test byla servisním technikem vytvořena šablona *Adheze 50 kN* pro měření adheze materiálu. V této šabloně jsou předem definovány **parametry**, které se při testování **nemění**:

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

Některé parametry, zejména ty, které mají vliv na velikost adhezivní síly, se mění:

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

### **7.2.2. Brookfieldův digitální viskozimetr**

Jedná se o rotační viskozimetr, měřící tuto reologickou veličinu snímáním kroutícího momentu, nutného pro rotaci vřetena ponořeného do vzorku tekutiny konstantní rychlostí. Kroutící moment je úměrný viskóznímu tahu ponořeného vřetena, a tím

viskozitě kapaliny. Výhodami použití tohoto přístroje jsou jednak kontinuální rotace vřetena, umožňující nepřerušované měření po dlouhou dobu (dovolující analyzovat tak na čase závislé vlastnosti tekutiny), nebo možnost měření Newtonovské i Nenevtonovské kapaliny. Za zmínku stojí i jednoduchost, přesnost, správnost a flexibilita vlastního měření.

Měřicí systém je tvořen vlastním Brookfieldovým digitálním viskozimetrem a k němu připojenou temperovací lázní.<sup>50</sup> (Obr. 8)

Obr. 8: Brookfieldův rotační viskozimetr a příslušenství.



## 7.3. PRACOVNÍ POSTUP

### 7.3.1. Příprava vzorků

#### 7.3.1.1. Plastifikované oligoestery

Použité oligoestery byly syntetizovány na katedře farmaceutické technologie. Jedná se o rozvětvené terpolymery dipentaerythritolu/mannitolu, D,L-kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (viz Tab. 1). Vzhledem k nevhodné viskozitě samotných oligoesterů byly tyto plastifikovány přísávkem třiceti procent triethylcitrátu.

|                |       |
|----------------|-------|
| Oligoester     | 7,0 g |
| Triethylcitrát | 3,0 g |

7,0 g oligoesteru bylo naváženo do malé kádinky. Poté byl oligoester taven v mikrovlnné troubě, dokud se dostatečně nesnížila jeho viskozita. Dále byly přidány 3,0 g triethylcitrátu a směs byla homogenizována. Takto připravený vzorek byl přikryt alobalem a označen podle použitého polymeru.

### 7.3.1.2. Plastifikované oligoestery s Aciklovirem

|                |       |
|----------------|-------|
| Oligoester     | 6,6 g |
| Triethylcitrát | 3,0 g |
| Aciclovirum    | 0,4 g |

6,6 g oligoesteru bylo naváženo do malé kádinky. Poté byl oligoester taven v mikrovlnné troubě, dokud se dostatečně nesnížila jeho viskozita. Dále byly přidány 3,0 g triethylcitrátu a směs byla homogenizována. K takto připravenému vzorku bylo přidáno 0,4 g acikloviru, směs byla opět homogenizována, kádinka přikryta alobalem a vzorek označen.

### 7.3.1.3. Plastifikované oligoestery po 24hodinovém bobtnání v pufru

|   |       |
|---|-------|
| Oligoester                              | 6,6 g |
| Triethylcitrát                          | 3,0 g |
| Roztok fosfát- citrátového pufru pH 6,0 |       |

7,0 g oligoesteru bylo naváženo do malé kádinky. Poté byl oligoester taven v mikrovlnné troubě, dokud se dostatečně nesnížila jeho viskozita. Dále byly přidány 3,0 g triethylcitrátu a směs byla homogenizována. K takto připravenému vzorku byl přidán roztok pufru, kádinka přikryta alobalem, označena a vzorek byl ponechán bobtnání v pufru po dobu 24 hodin.

#### 7.3.1.4. Gel methylcelulosy 6%

|                  |        |
|------------------|--------|
| Methylcellulosum | 3,0 g  |
| Aqua purificata  | 48,5 g |

Na přípravu byla použita metoda řízeného bobtnání. Voda byla zahřata v kádince na teplotu přibližně 60°C a na hladinu bylo nasypáno g methylcelulosy. Po úplném nabobtnání byl gel pomocí míchačky homogenizován. Takto bylo připraveno 50,0 g vzorku.

#### 7.3.1.5. Gel karbomerů 1%

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| Carbomerum                   | 0,5 g     |
| Solutio natrii hydroxidi 10% | q.s.      |
| Aqua purificata              | ad 50,0 g |

Prášek karbomeru byl v porcelánové třence rozptýlen asi v polovině celkové hmotnosti vody. Po dostatečném zbobtnání polymeru byl k soustavě přidáván roztok hydroxidu sodného. Po dosažení hodnoty pH 7,0 (za kontroly indikátorovými papírky) bylo přidávání hydroxidu ukončeno. Směs byla ponechána v klidu 15 minut, poté bylo opět změřeno pH. Další hydroxid už poté přidán nebyl, protože pH bylo vyšší než 6. Soustava byla doplněna vodou do požadované hmotnosti 50,0 g.

Tab. 1: Charakterizace použitých terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové a mannitolu LA/GA/M(D)

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

## 7.3.2. Postup měření

### 7.3.2.1. Měření adheze

Nejprve byl uveden do chodu přístroj, poté zapnut počítač, provedena kontrola nastavení fixních parametrů a zvoleny parametry proměnné. Na dolní čelist byl v rovnoměrné kompaktní vrstvě nanesen vzorek a zkouška byla spuštěna. Dále byl přístroj ovládán pomocí počítače. *Horní čelist* se pohybovala směrem *dolů* z *výchozí pozice LE 25 mm* rychlostí *25 mm/min* a to do okamžiku, kdy se plochy přiblížily na *zkušební vzdálenost 5 mm*. Po dosažení této vzdálenosti se rychlost snížila na *10 mm/min*, klesání pokračovalo, dokud se k sobě obě čelisti nepřilepily. *Doba kontaktu* byla nastavována na *5, 10* nebo *30 s*, *zatížení* na *5, 10* nebo *20 N*. Po této době se *horní čelist od vzorku odtrhla* rychlostí *10* nebo *100 mm/min*. Snímač síly zaznamenal  $F_{max}$  a zkouška byla ukončena v okamžiku, kdy hodnota síly poklesla na polovinu maxima. Výchozí vzdálenost čelistí (LE) pro další test se nastavila automaticky.

Po každém měření bylo nutné kopistkou odstranit použitý vzorek a acetonem očistit horní i dolní plochu. S každým vzorkem bylo provedeno při nastavení stejných parametrů pět měření. Adhezivní vlastnosti byly hodnoceny pomocí síly potřebné k odtržení horní čelisti od testovaného materiálu  $F_{max}^{13}$ .

### 7.3.2.2. Měření viskozity

Teplota temperovací lázně, připojené k adaptéru pro malé množství vzorku, byla nastavena na  $37^{\circ}\text{C}$  (simulace teploty živého organismu). K viskozimetru byla našroubována měřící hřídel č. 14, do válce viskozimetru umístěn měřený vzorek a ponechán temperovat po dobu cca 15 minut.

Na ovládacím panelu přístroje byla zadána velikost použitého vřetena (č.14), rychlost rotace - hodnota *RPM* (počet otáček vřetena za minutu) byla nastavena na nejnižší hodnotu, konkrétně 0,3, a byl spuštěn motor. V té chvíli nastalo rotací vřetena v hřídeli se vzorkem vlastní měření. Po ustálení procentuální hodnoty (*kroucí moment*) byla zaznamenána hodnota *dynamické viskozity* (mPa.s) zobrazená na displeji.

Měření pokračovalo nastavením vyšší hodnoty *RPM*. Pro dosažení přesnosti výsledků nebyly započítávány údaje pod 10% kroucího momentu. Po proměření celé možné škály *RPM* bylo vřeteno zastaveno, měřený vzorek vyjmut, hřídel i vřeteno vyčištěno a vpraven další vzorek. Stejným způsobem byly proměřeny všechny další vzorky.



Aby bylo dosaženo vždy správných a přesných výsledků, je nutné provádět opakovaně kalibraci přístroje, a to nejméně dvakrát za rok. Jsou k tomu využívány viskozitní kapalně standardy (newtonovské kapaliny vykazující stejnou viskozitu bez ohledu na rychlost rotace vřeten), nejčastěji při teplotě  $25^{\circ}\text{C} \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ , není-li uvedeno jinak.

## 7.4. VYHODNOCENÍ

### 7.4.1.1. Adhezivní vlastnosti

Adhezivní vlastnosti testovaných polymerů byly hodnoceny pomocí síly, kterou bylo nutné vyvinout k odtržení horní čelisti stroje od těchto materiálů. Pro dosažení dostatečné správnosti a přesnosti výsledků byl každý vzorek zkoušen v sérii (tj. vždy pětkrát při nastavení určitých podmínek). Po jejím ukončení byl počítačem zhotoven grafický záznam průběhu zkoušky, závislost vyvinuté síly (N) na *době trvání zkoušky* (s), a vypočítány hodnoty průměru *maximální síly*  $F_{max}$  (N) a *směrodatné odchylky*  $s$ . Poslední dvě zmíněné charakteristiky byly použity pro zpracování výsledků měření.

### 7.4.1.2. Viskozitní vlastnosti

Viskozita je jednou z reologických vlastností látek a je definována jako míra vnitřního tření. Viskozitní vlastnosti testovaných vzorků byly hodnoceny pomocí *krouticího momentu*, který je nepřímo úměrný viskozitě kapaliny. Používaný přístroj registroval pro každou RPM (počet otáček vřetena za minutu) hodnotu *krouticího momentu* (%) a velikost *dynamické viskozity* (mPa.s). RPM a *dynamická viskozita* byly použity pro další zpracování výsledků (kvůli možné nepřesnosti do nich nebyly zahrnuty hodnoty viskozity při krouticím momentu nižším než 10%).

## 8. VÝSLEDKY

### 8.1. TABULKY

#### 8.1.1. Měření adheze

Tab. 2: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 5 s a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 21,40         | 21,31                           | 0,11 |
|                             | 2         | 21,27         |                                 |      |
|                             | 3         | 21,44         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,30         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,16         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 23,17         | 23,41                           | 0,42 |
|                             | 2         | 23,22         |                                 |      |
|                             | 3         | 22,98         |                                 |      |
|                             | 4         | 24,01         |                                 |      |
|                             | 5         | 23,66         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 20,20         | 19,80                           | 0,86 |
|                             | 2         | 19,72         |                                 |      |
|                             | 3         | 19,85         |                                 |      |
|                             | 4         | 18,46         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,79         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 17,55         | 16,94                           | 0,59 |
|                             | 2         | 16,59         |                                 |      |
|                             | 3         | 16,79         |                                 |      |
|                             | 4         | 16,21         |                                 |      |
|                             | 5         | 17,54         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 15,75         | 16,30                           | 0,78 |
|                             | 2         | 17,47         |                                 |      |
|                             | 3         | 15,44         |                                 |      |
|                             | 4         | 16,41         |                                 |      |
|                             | 5         | 16,44         |                                 |      |

Tab. 3: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 10 s  
a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                      | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|--------------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                             | 1         | 20,32         | 18,95               | 1,38 |
|                                | 2         | 19,60         |                     |      |
|                                | 3         | 19,88         |                     |      |
|                                | 4         | 17,30         |                     |      |
|                                | 5         | 17,64         |                     |      |
| 5D                             | 1         | 19,26         | 19,61               | 0,21 |
|                                | 2         | 19,70         |                     |      |
|                                | 3         | 19,78         |                     |      |
|                                | 4         | 19,70         |                     |      |
|                                | 5         | 19,60         |                     |      |
| 8D                             | 1         | 20,74         | 20,55               | 0,18 |
|                                | 2         | 20,52         |                     |      |
|                                | 3         | 20,27         |                     |      |
|                                | 4         | 20,67         |                     |      |
|                                | 5         | 20,57         |                     |      |
| 6% gel<br>methylcelulosity     | 1         | 17,18         | 17,37               | 0,78 |
|                                | 2         | 17,83         |                     |      |
|                                | 3         | 18,44         |                     |      |
|                                | 4         | 16,96         |                     |      |
|                                | 5         | 16,43         |                     |      |
| 1% gel sodné<br>soli karbomeru | 1         | 18,11         | 17,59               | 0,64 |
|                                | 2         | 17,49         |                     |      |
|                                | 3         | 17,11         |                     |      |
|                                | 4         | 16,87         |                     |      |
|                                | 5         | 18,36         |                     |      |

Tab. 4: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 21,86         | 21,58               | 0,23 |
|                             | 2         | 21,66         |                     |      |
|                             | 3         | 21,66         |                     |      |
|                             | 4         | 21,48         |                     |      |
|                             | 5         | 21,26         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 24,75         | 25,14               | 0,33 |
|                             | 2         | 25,61         |                     |      |
|                             | 3         | 25,04         |                     |      |
|                             | 4         | 25,00         |                     |      |
|                             | 5         | 25,29         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 27,99         | 28,40               | 0,45 |
|                             | 2         | 28,06         |                     |      |
|                             | 3         | 28,60         |                     |      |
|                             | 4         | 28,25         |                     |      |
|                             | 5         | 29,09         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 20,65         | 20,90               | 0,39 |
|                             | 2         | 20,36         |                     |      |
|                             | 3         | 20,97         |                     |      |
|                             | 4         | 21,31         |                     |      |
|                             | 5         | 21,18         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 18,19         | 18,05               | 0,53 |
|                             | 2         | 17,34         |                     |      |
|                             | 3         | 18,81         |                     |      |
|                             | 4         | 18,03         |                     |      |
|                             | 5         | 17,87         |                     |      |

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

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 21,70         | 21,43                           | 0,46 |
|                             | 2         | 21,65         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,89         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,00         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,94         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 24,30         | 24,31                           | 0,21 |
|                             | 2         | 24,42         |                                 |      |
|                             | 3         | 23,97         |                                 |      |
|                             | 4         | 24,53         |                                 |      |
|                             | 5         | 24,33         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 27,95         | 27,16                           | 0,56 |
|                             | 2         | 27,44         |                                 |      |
|                             | 3         | 27,11         |                                 |      |
|                             | 4         | 26,77         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,52         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 20,70         | 20,38                           | 0,55 |
|                             | 2         | 20,18         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,04         |                                 |      |
|                             | 4         | 19,81         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,18         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 17,58         | 18,15                           | 0,42 |
|                             | 2         | 17,96         |                                 |      |
|                             | 3         | 18,71         |                                 |      |
|                             | 4         | 18,12         |                                 |      |
|                             | 5         | 18,36         |                                 |      |

Tab. 6: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 10 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 31,45         | 30,84                           | 1,89 |
|                             | 2         | 33,20         |                                 |      |
|                             | 3         | 27,96         |                                 |      |
|                             | 4         | 30,85         |                                 |      |
|                             | 5         | 30,72         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 27,60         | 27,64                           | 0,20 |
|                             | 2         | 27,77         |                                 |      |
|                             | 3         | 27,73         |                                 |      |
|                             | 4         | 27,31         |                                 |      |
|                             | 5         | 27,80         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 26,99         | 26,72                           | 0,29 |
|                             | 2         | 27,07         |                                 |      |
|                             | 3         | 26,50         |                                 |      |
|                             | 4         | 26,50         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,54         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 21,59         | 21,61                           | 0,20 |
|                             | 2         | 21,35         |                                 |      |
|                             | 3         | 21,91         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,67         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,54         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 19,18         | 18,69                           | 0,56 |
|                             | 2         | 19,22         |                                 |      |
|                             | 3         | 17,98         |                                 |      |
|                             | 4         | 18,85         |                                 |      |
|                             | 5         | 18,23         |                                 |      |

Tab. 7: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 5 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 22,19         | 22,30                           | 0,17 |
|                             | 2         | 22,25         |                                 |      |
|                             | 3         | 22,55         |                                 |      |
|                             | 4         | 22,12         |                                 |      |
|                             | 5         | 22,40         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 25,54         | 26,37                           | 0,50 |
|                             | 2         | 26,46         |                                 |      |
|                             | 3         | 26,63         |                                 |      |
|                             | 4         | 26,38         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,86         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 29,55         | 29,21                           | 0,21 |
|                             | 2         | 29,17         |                                 |      |
|                             | 3         | 29,21         |                                 |      |
|                             | 4         | 29,13         |                                 |      |
|                             | 5         | 28,99         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 22,53         | 23,18                           | 0,38 |
|                             | 2         | 23,43         |                                 |      |
|                             | 3         | 23,32         |                                 |      |
|                             | 4         | 23,19         |                                 |      |
|                             | 5         | 23,44         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 19,15         | 19,05                           | 0,23 |
|                             | 2         | 19,09         |                                 |      |
|                             | 3         | 19,29         |                                 |      |
|                             | 4         | 19,03         |                                 |      |
|                             | 5         | 18,67         |                                 |      |

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

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 17,27         | 17,35               | 0,32 |
|                             | 2         | 16,98         |                     |      |
|                             | 3         | 17,13         |                     |      |
|                             | 4         | 17,60         |                     |      |
|                             | 5         | 17,75         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 20,96         | 20,94               | 0,33 |
|                             | 2         | 20,59         |                     |      |
|                             | 3         | 21,24         |                     |      |
|                             | 4         | 21,29         |                     |      |
|                             | 5         | 20,62         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 21,58         | 21,88               | 0,25 |
|                             | 2         | 21,85         |                     |      |
|                             | 3         | 21,70         |                     |      |
|                             | 4         | 22,15         |                     |      |
|                             | 5         | 22,12         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 21,44         | 21,71               | 0,21 |
|                             | 2         | 21,83         |                     |      |
|                             | 3         | 21,64         |                     |      |
|                             | 4         | 21,64         |                     |      |
|                             | 5         | 22,00         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,81         | 20,72               | 0,43 |
|                             | 2         | 21,12         |                     |      |
|                             | 3         | 19,98         |                     |      |
|                             | 4         | 20,86         |                     |      |
|                             | 5         | 20,84         |                     |      |



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

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 20,17         | 20,34                           | 0,23 |
|                             | 2         | 20,08         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,63         |                                 |      |
|                             | 4         | 20,51         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,32         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 22,81         | 23,52                           | 0,50 |
|                             | 2         | 23,79         |                                 |      |
|                             | 3         | 24,13         |                                 |      |
|                             | 4         | 23,28         |                                 |      |
|                             | 5         | 23,61         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 23,89         | 23,91                           | 0,38 |
|                             | 2         | 24,06         |                                 |      |
|                             | 3         | 24,09         |                                 |      |
|                             | 4         | 23,27         |                                 |      |
|                             | 5         | 24,25         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 22,40         | 22,26                           | 0,28 |
|                             | 2         | 22,28         |                                 |      |
|                             | 3         | 22,62         |                                 |      |
|                             | 4         | 22,09         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,89         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,36         | 20,31                           | 0,09 |
|                             | 2         | 20,34         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,35         |                                 |      |
|                             | 4         | 20,14         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,34         |                                 |      |

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

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 24,60         | 24,54               | 0,19 |
|                             | 2         | 24,75         |                     |      |
|                             | 3         | 24,25         |                     |      |
|                             | 4         | 24,47         |                     |      |
|                             | 5         | 24,62         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 30,00         | 29,27               | 0,61 |
|                             | 2         | 28,96         |                     |      |
|                             | 3         | 29,83         |                     |      |
|                             | 4         | 28,61         |                     |      |
|                             | 5         | 28,94         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 27,06         | 26,77               | 0,47 |
|                             | 2         | 27,30         |                     |      |
|                             | 3         | 26,84         |                     |      |
|                             | 4         | 26,10         |                     |      |
|                             | 5         | 26,54         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 25,42         | 25,96               | 0,35 |
|                             | 2         | 26,02         |                     |      |
|                             | 3         | 25,89         |                     |      |
|                             | 4         | 26,13         |                     |      |
|                             | 5         | 26,36         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,68         | 20,70               | 0,28 |
|                             | 2         | 20,85         |                     |      |
|                             | 3         | 21,01         |                     |      |
|                             | 4         | 20,26         |                     |      |
|                             | 5         | 20,73         |                     |      |

Tab. 11: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 10 N, době kontaktu 5 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 36,08         | 36,39               | 0,89 |
|                             | 2         | 36,79         |                     |      |
|                             | 3         | 37,73         |                     |      |
|                             | 4         | 35,92         |                     |      |
|                             | 5         | 35,44         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 29,14         | 28,95               | 0,23 |
|                             | 2         | 28,61         |                     |      |
|                             | 3         | 29,10         |                     |      |
|                             | 4         | 28,81         |                     |      |
|                             | 5         | 29,11         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 27,56         | 27,48               | 0,10 |
|                             | 2         | 27,46         |                     |      |
|                             | 3         | 27,35         |                     |      |
|                             | 4         | 27,59         |                     |      |
|                             | 5         | 27,43         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 23,71         | 23,82               | 0,16 |
|                             | 2         | 24,04         |                     |      |
|                             | 3         | 23,95         |                     |      |
|                             | 4         | 23,77         |                     |      |
|                             | 5         | 23,65         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,70         | 20,36               | 0,37 |
|                             | 2         | 19,88         |                     |      |
|                             | 3         | 20,44         |                     |      |
|                             | 4         | 20,07         |                     |      |
|                             | 5         | 20,70         |                     |      |

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

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 41,25         | 40,10                           | 0,73 |
|                             | 2         | 39,86         |                                 |      |
|                             | 3         | 39,78         |                                 |      |
|                             | 4         | 39,32         |                                 |      |
|                             | 5         | 40,31         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 29,32         | 29,50                           | 0,43 |
|                             | 2         | 29,46         |                                 |      |
|                             | 3         | 28,99         |                                 |      |
|                             | 4         | 30,16         |                                 |      |
|                             | 5         | 29,56         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 28,26         | 27,82                           | 0,28 |
|                             | 2         | 27,80         |                                 |      |
|                             | 3         | 27,51         |                                 |      |
|                             | 4         | 27,86         |                                 |      |
|                             | 5         | 27,68         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 23,92         | 24,02                           | 0,22 |
|                             | 2         | 23,76         |                                 |      |
|                             | 3         | 23,92         |                                 |      |
|                             | 4         | 24,32         |                                 |      |
|                             | 5         | 24,16         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,38         | 20,23                           | 0,19 |
|                             | 2         | 19,96         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,46         |                                 |      |
|                             | 4         | 20,18         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,18         |                                 |      |

Tab. 13: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 10 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 40,14         | 40,38               | 0,32 |
|                             | 2         | 40,10         |                     |      |
|                             | 3         | 40,79         |                     |      |
|                             | 4         | 40,21         |                     |      |
|                             | 5         | 40,67         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 31,84         | 31,76               | 0,37 |
|                             | 2         | 32,02         |                     |      |
|                             | 3         | 32,19         |                     |      |
|                             | 4         | 31,37         |                     |      |
|                             | 5         | 31,38         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 31,04         | 30,47               | 0,35 |
|                             | 2         | 30,57         |                     |      |
|                             | 3         | 30,29         |                     |      |
|                             | 4         | 30,15         |                     |      |
|                             | 5         | 30,32         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 25,68         | 25,57               | 0,18 |
|                             | 2         | 25,59         |                     |      |
|                             | 3         | 25,76         |                     |      |
|                             | 4         | 25,30         |                     |      |
|                             | 5         | 25,54         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,87         | 20,71               | 0,17 |
|                             | 2         | 20,56         |                     |      |
|                             | 3         | 20,54         |                     |      |
|                             | 4         | 20,90         |                     |      |
|                             | 5         | 20,69         |                     |      |

Tab. 14: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 5 s a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 23,07         | 22,25               | 0,81 |
|                             | 2         | 22,90         |                     |      |
|                             | 3         | 22,34         |                     |      |
|                             | 4         | 21,88         |                     |      |
|                             | 5         | 21,06         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 24,71         | 24,58               | 0,58 |
|                             | 2         | 24,23         |                     |      |
|                             | 3         | 23,92         |                     |      |
|                             | 4         | 25,45         |                     |      |
|                             | 5         | 24,61         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 24,27         | 23,98               | 0,35 |
|                             | 2         | 24,19         |                     |      |
|                             | 3         | 23,38         |                     |      |
|                             | 4         | 24,05         |                     |      |
|                             | 5         | 24,00         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 24,59         | 24,37               | 0,35 |
|                             | 2         | 24,04         |                     |      |
|                             | 3         | 24,50         |                     |      |
|                             | 4         | 24,74         |                     |      |
|                             | 5         | 23,96         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,34         | 20,89               | 0,53 |
|                             | 2         | 20,67         |                     |      |
|                             | 3         | 21,71         |                     |      |
|                             | 4         | 20,63         |                     |      |
|                             | 5         | 21,12         |                     |      |

Tab. 15: Adhezivní síla  $F_{max}$  naměřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 10 s a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 23,15         | 22,44                           | 0,60 |
|                             | 2         | 23,00         |                                 |      |
|                             | 3         | 21,86         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,97         |                                 |      |
|                             | 5         | 22,20         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 26,54         | 26,00                           | 0,36 |
|                             | 2         | 25,61         |                                 |      |
|                             | 3         | 26,11         |                                 |      |
|                             | 4         | 25,73         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,03         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 26,19         | 25,69                           | 0,37 |
|                             | 2         | 25,75         |                                 |      |
|                             | 3         | 25,50         |                                 |      |
|                             | 4         | 25,21         |                                 |      |
|                             | 5         | 25,80         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 25,88         | 26,26                           | 0,55 |
|                             | 2         | 26,49         |                                 |      |
|                             | 3         | 25,50         |                                 |      |
|                             | 4         | 26,75         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,69         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,45         | 20,67                           | 0,23 |
|                             | 2         | 20,45         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,78         |                                 |      |
|                             | 4         | 20,98         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,67         |                                 |      |

Tab. 16: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 10 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{F}_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------|------|
| 3D                          | 1         | 23,67         | 24,02               | 0,51 |
|                             | 2         | 23,39         |                     |      |
|                             | 3         | 24,37         |                     |      |
|                             | 4         | 24,64         |                     |      |
|                             | 5         | 24,04         |                     |      |
| 5D                          | 1         | 31,00         | 30,62               | 0,78 |
|                             | 2         | 29,43         |                     |      |
|                             | 3         | 31,55         |                     |      |
|                             | 4         | 30,43         |                     |      |
|                             | 5         | 30,70         |                     |      |
| 8D                          | 1         | 31,89         | 31,48               | 0,89 |
|                             | 2         | 32,53         |                     |      |
|                             | 3         | 30,29         |                     |      |
|                             | 4         | 31,82         |                     |      |
|                             | 5         | 30,85         |                     |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 30,30         | 30,38               | 0,89 |
|                             | 2         | 29,17         |                     |      |
|                             | 3         | 31,44         |                     |      |
|                             | 4         | 29,96         |                     |      |
|                             | 5         | 31,03         |                     |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 21,83         | 21,75               | 0,24 |
|                             | 2         | 22,12         |                     |      |
|                             | 3         | 21,59         |                     |      |
|                             | 4         | 21,52         |                     |      |
|                             | 5         | 21,67         |                     |      |



Tab. 17: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 5 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 45,27         | 42,41                           | 1,83 |
|                             | 2         | 42,05         |                                 |      |
|                             | 3         | 42,18         |                                 |      |
|                             | 4         | 42,39         |                                 |      |
|                             | 5         | 40,18         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 31,72         | 30,96                           | 0,87 |
|                             | 2         | 32,00         |                                 |      |
|                             | 3         | 30,74         |                                 |      |
|                             | 4         | 29,98         |                                 |      |
|                             | 5         | 30,37         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 28,23         | 28,24                           | 0,15 |
|                             | 2         | 28,05         |                                 |      |
|                             | 3         | 28,31         |                                 |      |
|                             | 4         | 28,16         |                                 |      |
|                             | 5         | 28,46         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 24,99         | 24,55                           | 0,27 |
|                             | 2         | 24,35         |                                 |      |
|                             | 3         | 24,46         |                                 |      |
|                             | 4         | 24,34         |                                 |      |
|                             | 5         | 24,64         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 21,18         | 20,54                           | 0,42 |
|                             | 2         | 20,64         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,52         |                                 |      |
|                             | 4         | 20,02         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,36         |                                 |      |

Tab. 18: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 10 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 45,62         | 46,67                           | 1,10 |
|                             | 2         | 47,29         |                                 |      |
|                             | 3         | 46,68         |                                 |      |
|                             | 4         | 48,16         |                                 |      |
|                             | 5         | 45,60         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 32,57         | 30,72                           | 1,70 |
|                             | 2         | 31,00         |                                 |      |
|                             | 3         | 31,61         |                                 |      |
|                             | 4         | 30,38         |                                 |      |
|                             | 5         | 28,04         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 29,43         | 29,37                           | 0,14 |
|                             | 2         | 29,42         |                                 |      |
|                             | 3         | 29,42         |                                 |      |
|                             | 4         | 29,11         |                                 |      |
|                             | 5         | 29,44         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosy       | 1         | 24,94         | 25,03                           | 0,24 |
|                             | 2         | 24,81         |                                 |      |
|                             | 3         | 24,91         |                                 |      |
|                             | 4         | 25,44         |                                 |      |
|                             | 5         | 25,06         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,33         | 20,91                           | 0,55 |
|                             | 2         | 20,72         |                                 |      |
|                             | 3         | 20,91         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,82         |                                 |      |
|                             | 5         | 20,76         |                                 |      |

Tab. 19: Adhezivní síla  $F_{max}$  měřená při kontaktní síle 20 N, době kontaktu 30 s a rychlosti odtržení 100 mm/min

| Adhezivum                   | Měření č. | $F_{max}$ [N] | $\bar{\varnothing} F_{max}$ [N] | S    |
|-----------------------------|-----------|---------------|---------------------------------|------|
| 3D                          | 1         | 49,93         | 47,97                           | 2,00 |
|                             | 2         | 48,95         |                                 |      |
|                             | 3         | 49,31         |                                 |      |
|                             | 4         | 46,09         |                                 |      |
|                             | 5         | 45,54         |                                 |      |
| 5D                          | 1         | 33,07         | 33,84                           | 1,12 |
|                             | 2         | 34,58         |                                 |      |
|                             | 3         | 33,18         |                                 |      |
|                             | 4         | 35,44         |                                 |      |
|                             | 5         | 32,90         |                                 |      |
| 8D                          | 1         | 32,60         | 32,22                           | 0,41 |
|                             | 2         | 32,02         |                                 |      |
|                             | 3         | 32,63         |                                 |      |
|                             | 4         | 32,18         |                                 |      |
|                             | 5         | 31,64         |                                 |      |
| 6% gel methylcelulosity     | 1         | 26,85         | 26,80                           | 0,43 |
|                             | 2         | 27,46         |                                 |      |
|                             | 3         | 26,56         |                                 |      |
|                             | 4         | 26,32         |                                 |      |
|                             | 5         | 26,79         |                                 |      |
| 1% gel sodné soli karbomeru | 1         | 20,89         | 21,30                           | 0,48 |
|                             | 2         | 20,74         |                                 |      |
|                             | 3         | 21,60         |                                 |      |
|                             | 4         | 21,89         |                                 |      |
|                             | 5         | 21,38         |                                 |      |

### 8.1.2. Měření viskozity

Tab. 20: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C, vřeteno č.14

| RPM           | 3M            | 5M           | 8M           | 3D            | 5D           | 8D           |
|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| ot./min.      | Pa.s          | Pa.s         | Pa.s         | Pa.s          | Pa.s         | Pa.s         |
| 1,0           | 136,00        |              |              | 153,00        |              |              |
| 1,5           | 135,00        |              |              | 153,30        |              |              |
| 2,0           | 135,60        | 75,00        |              | 153,80        |              |              |
| 2,5           | 136,00        | 75,00        |              | 153,50        |              |              |
| 3,0           | 136,30        | 75,40        |              | 153,30        |              |              |
| 4,0           | 135,90        | 75,60        | 38,40        | 152,80        |              |              |
| 5,0           | 135,80        | 75,30        | 38,30        | 152,50        |              |              |
| 6,0           | 136,00        | 75,20        | 38,10        | 152,30        | 24,60        |              |
| 10,0          |               | 75,00        | 38,00        |               | 24,60        | 16,00        |
| 20,0          |               |              | 37,81        |               | 24,56        | 16,00        |
| 30,0          |               |              | 37,79        |               | 24,75        | 16,08        |
| 50,0          |               |              |              |               | 24,63        | 16,08        |
| 60,0          |               |              |              |               |              | 16,00        |
| <b>průměr</b> | <b>135,83</b> | <b>75,21</b> | <b>38,07</b> | <b>153,06</b> | <b>24,63</b> | <b>16,03</b> |

Tab. 21: Viskozita oligoesterů se 4% acikloviru při teplotě 37°C, vřeteno č.14

| RPM           | 3M            | 5M           | 8M           | 3D            | 5D           | 8D           |
|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| ot./min.      | Pa.s          | Pa.s         | Pa.s         | Pa.s          | Pa.s         | Pa.s         |
| 1,0           |               |              |              | 188,00        |              |              |
| 1,5           | 109,20        |              |              | 187,50        |              |              |
| 2,0           | 108,80        |              |              | 186,30        |              |              |
| 2,5           | 107,50        | 50,00        | 57,00        | 185,00        |              |              |
| 3,0           | 106,70        | 48,30        | 56,70        | 183,80        |              |              |
| 4,0           | 105,30        | 46,90        | 56,30        | 180,90        | 34,10        |              |
| 5,0           | 104,30        | 46,00        | 55,80        | 177,80        | 33,80        |              |
| 6,0           | 103,30        | 46,30        | 55,00        | 174,20        | 33,80        | 20,80        |
| 10,0          | 99,90         | 45,40        | 53,50        |               | 33,50        | 20,30        |
| 20,0          |               | 43,00        | 50,13        |               | 32,88        | 19,75        |
| 30,0          |               |              |              |               | 32,38        | 19,50        |
| 50,0          |               |              |              |               |              | 19,23        |
| 60,0          |               |              |              |               |              | 19,04        |
| <b>průměr</b> | <b>105,63</b> | <b>46,56</b> | <b>54,92</b> | <b>182,94</b> | <b>33,41</b> | <b>19,77</b> |

Tab. 22: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C po 24hod. bobtnání v pufru, vřeteno č.14

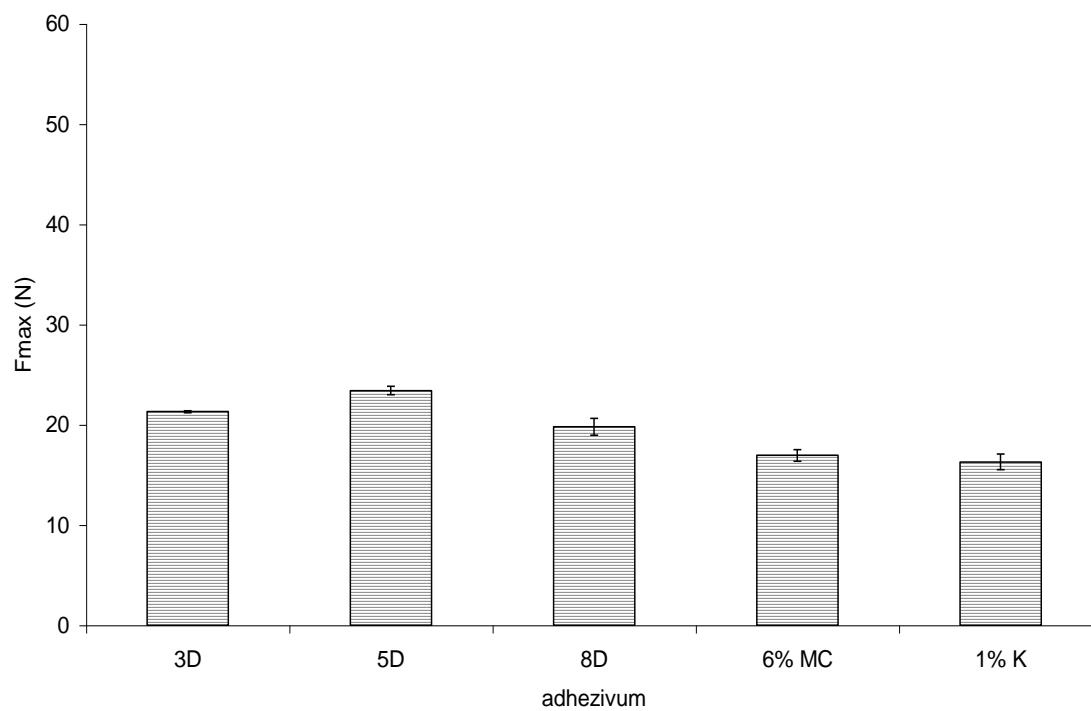
| RPM           | 3M          | 5M          | 8M          | 3D           | 5D          | 8D          |
|---------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| ot./min.      | Pa.s        | Pa.s        | Pa.s        | Pa.s         | Pa.s        | Pa.s        |
| 4,0           |             |             |             | 31,30        |             |             |
| 5,0           |             |             |             | 29,10        |             |             |
| 6,0           |             |             |             | 28,30        |             |             |
| 10,0          |             |             |             | 27,80        |             |             |
| 20,0          | 8,06        | 9,25        | 8,19        | 27,00        | 9,06        |             |
| 30,0          | 8,08        | 9,25        | 8,29        | 26,63        | 8,88        |             |
| 50,0          | 7,90        | 9,20        | 8,20        |              | 8,75        |             |
| 60,0          | 7,71        | 9,13        | 8,10        |              | 8,69        |             |
| 100,0         | 7,50        | 8,89        | 8,03        |              | 8,64        | 1,70        |
| <b>průměr</b> | <b>7,85</b> | <b>9,14</b> | <b>8,16</b> | <b>28,36</b> | <b>8,80</b> | <b>1,70</b> |

## 8.2. GRAFY

### 8.2.1. Měření adheze

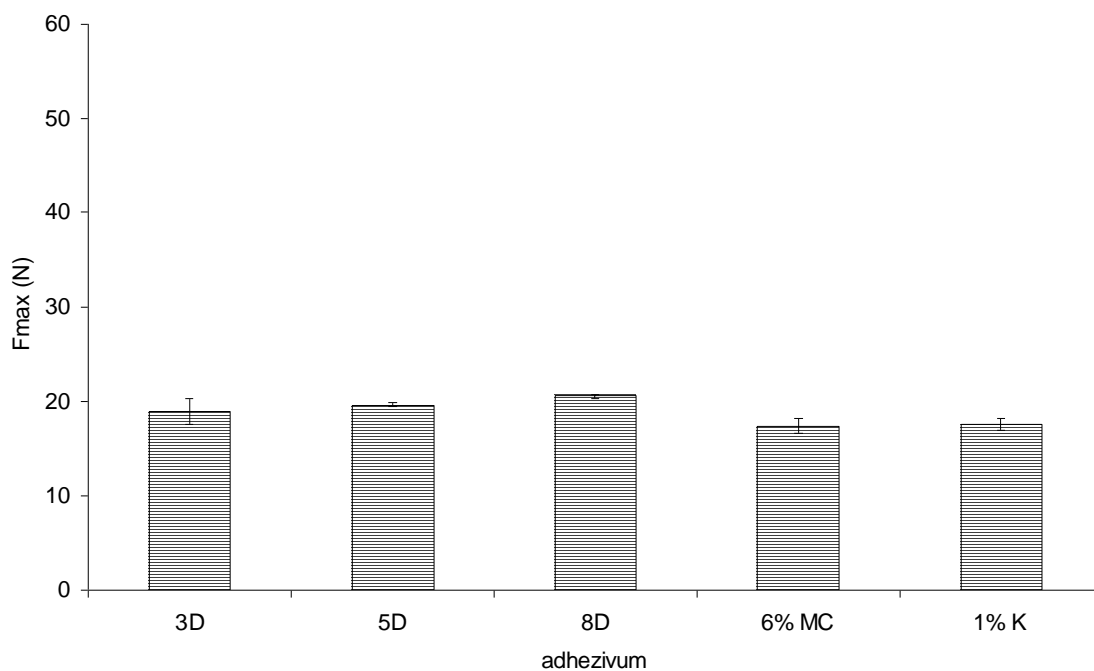
Obr. 9: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 5 s



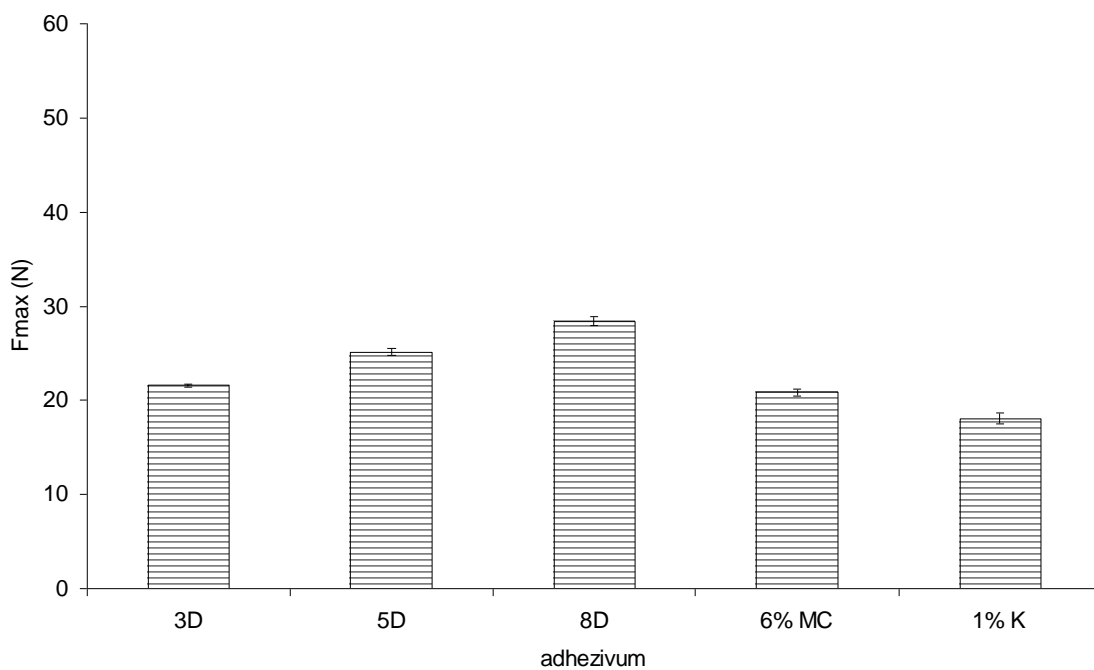
Obr. 10: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 10 s



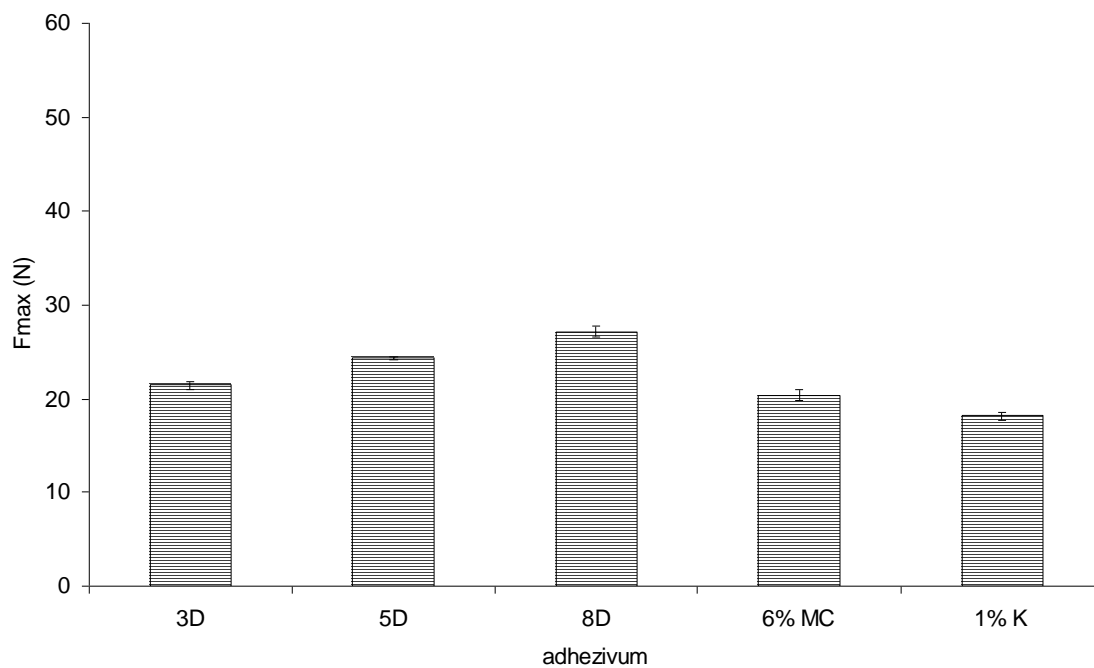
Obr. 11: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 30 s



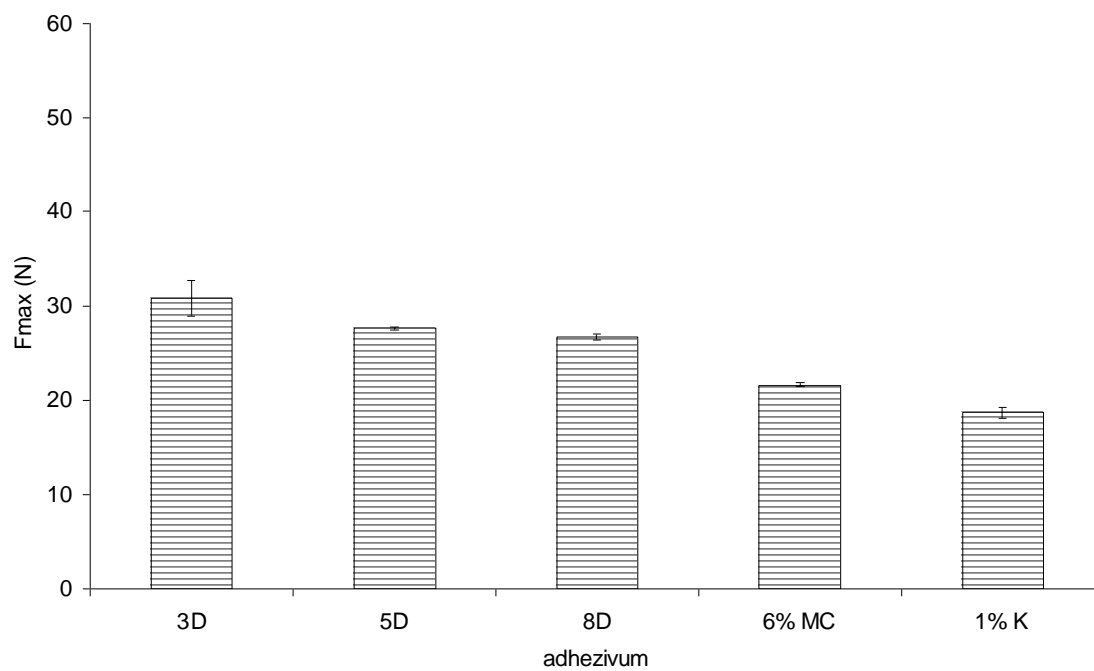
Obr. 12: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 5 s



Obr. 13: Adhezivní vlastnosti polymerů

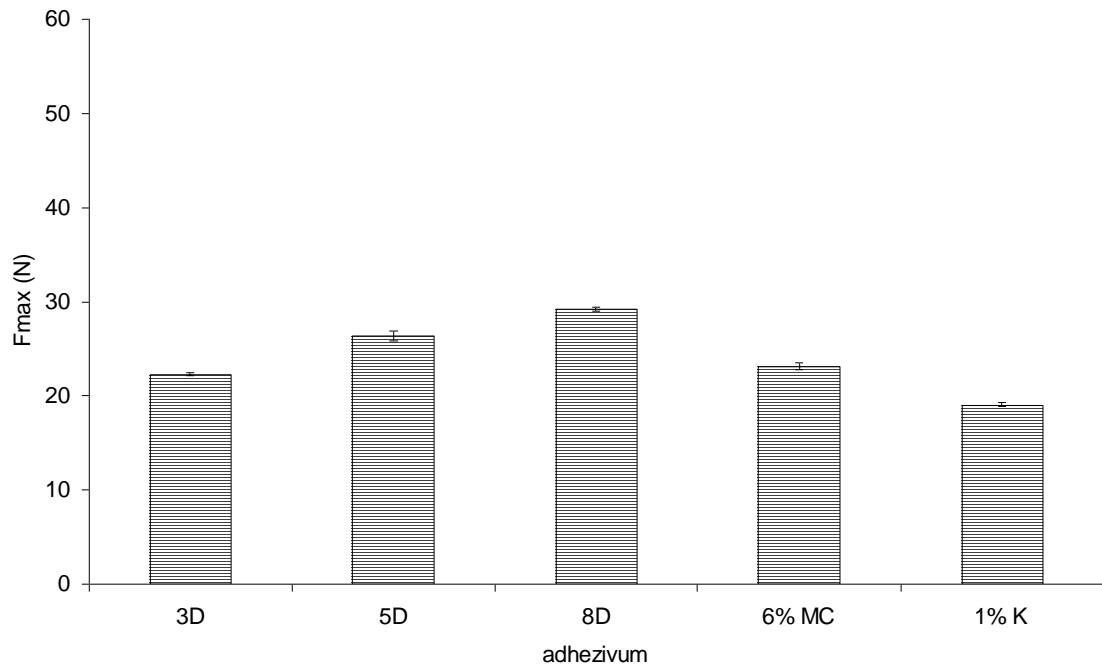
kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 10 s





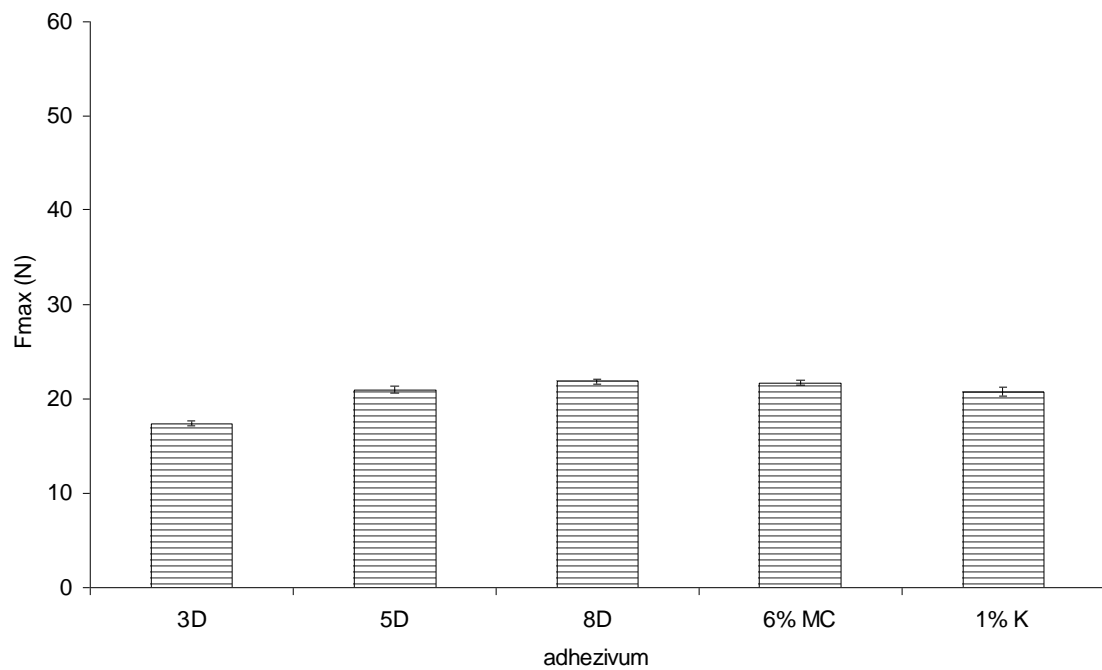
Obr. 14: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 30 s



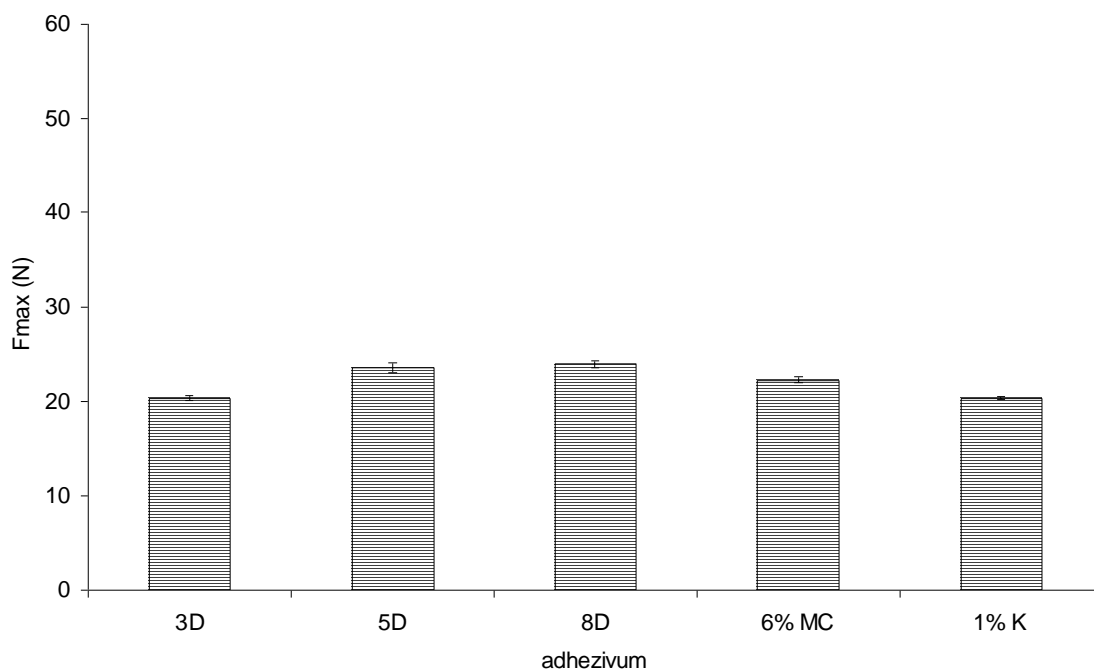
Obr. 15: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 5 s



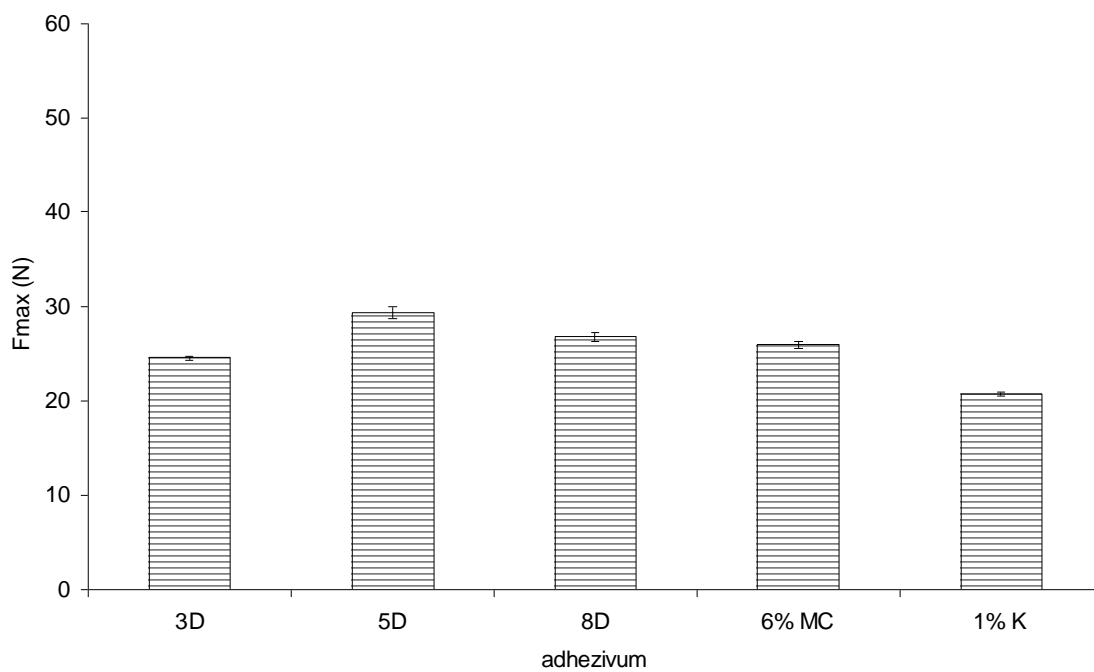
Obr. 16: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 10 s



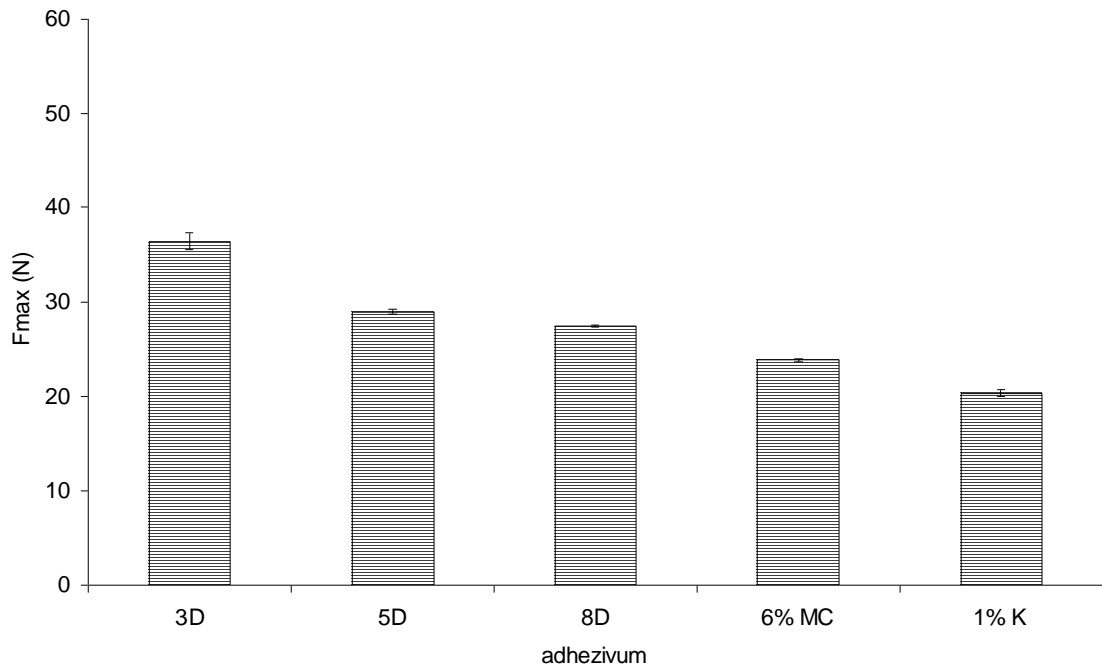
Obr. 17: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 30 s



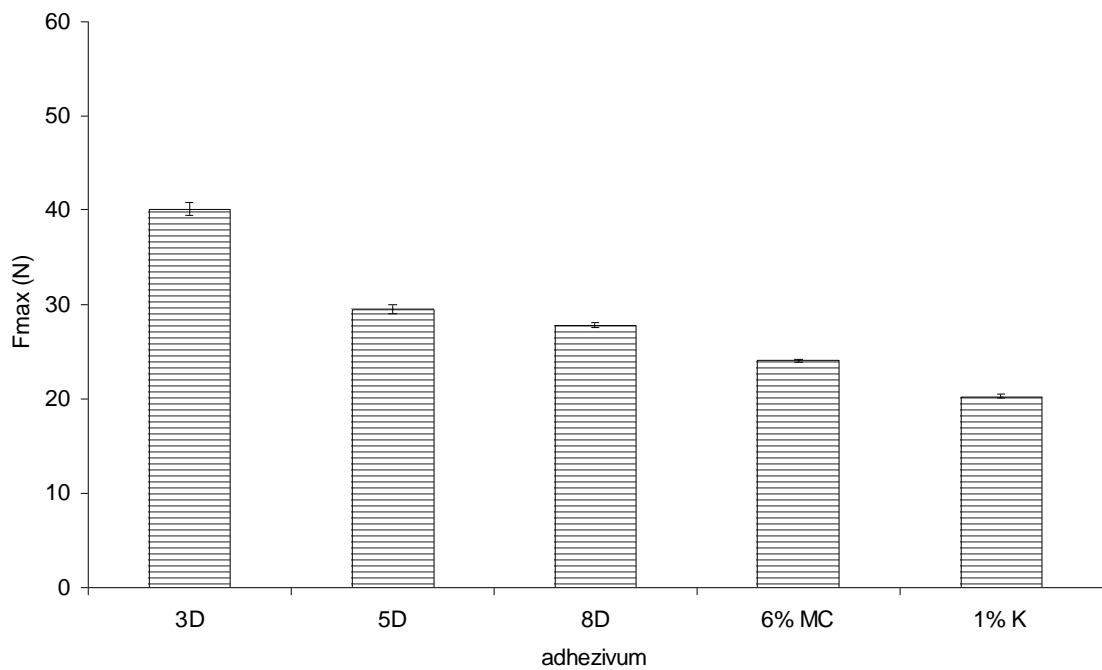
Obr. 18: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 5 s



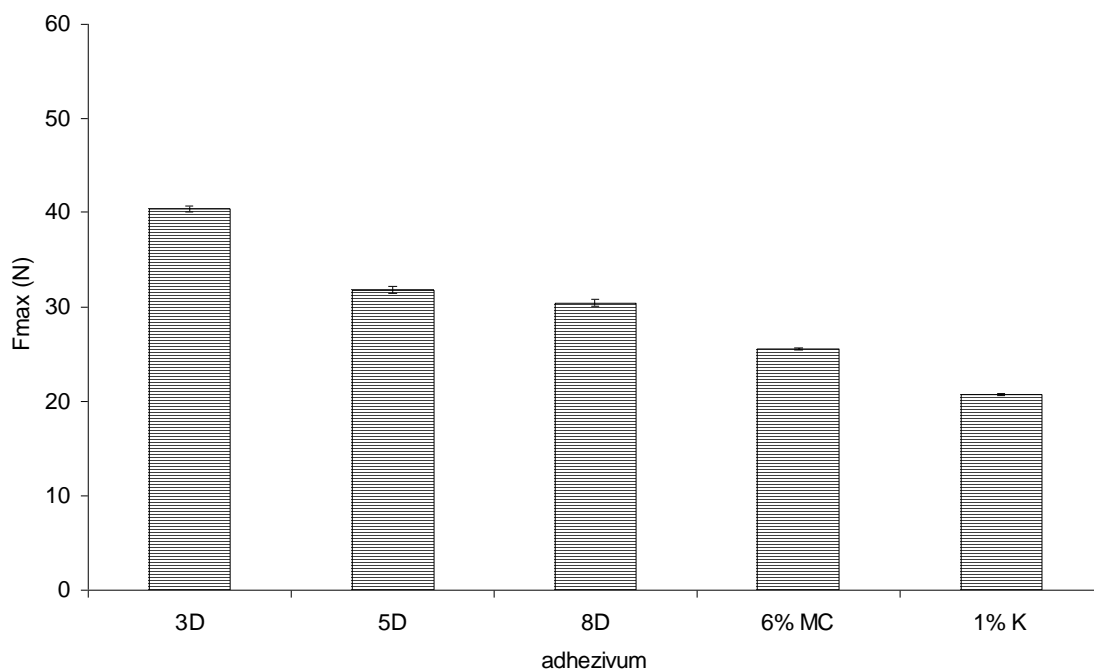
Obr. 19: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 10 s



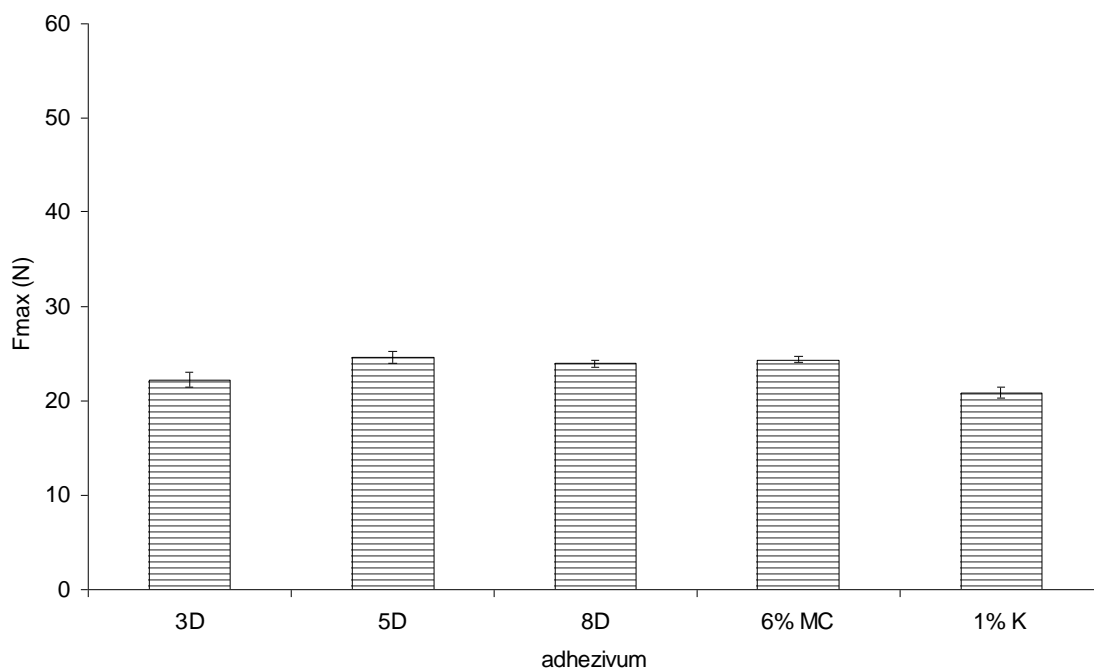
Obr. 20: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 30 s



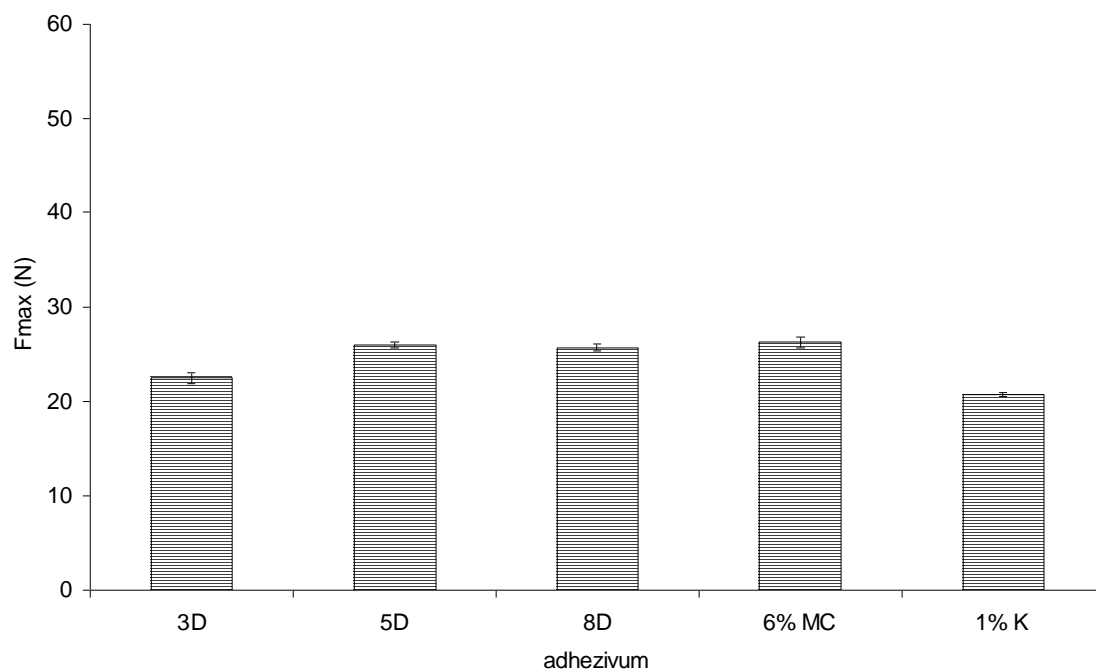
Obr. 21: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 5 s



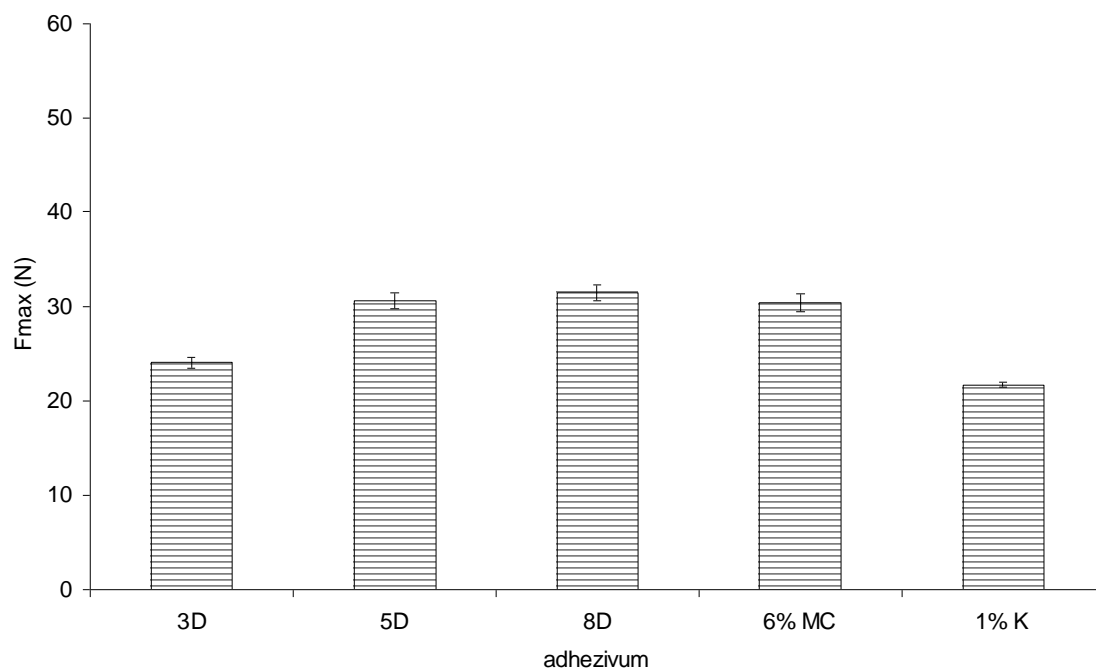
Obr. 22: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 10 s



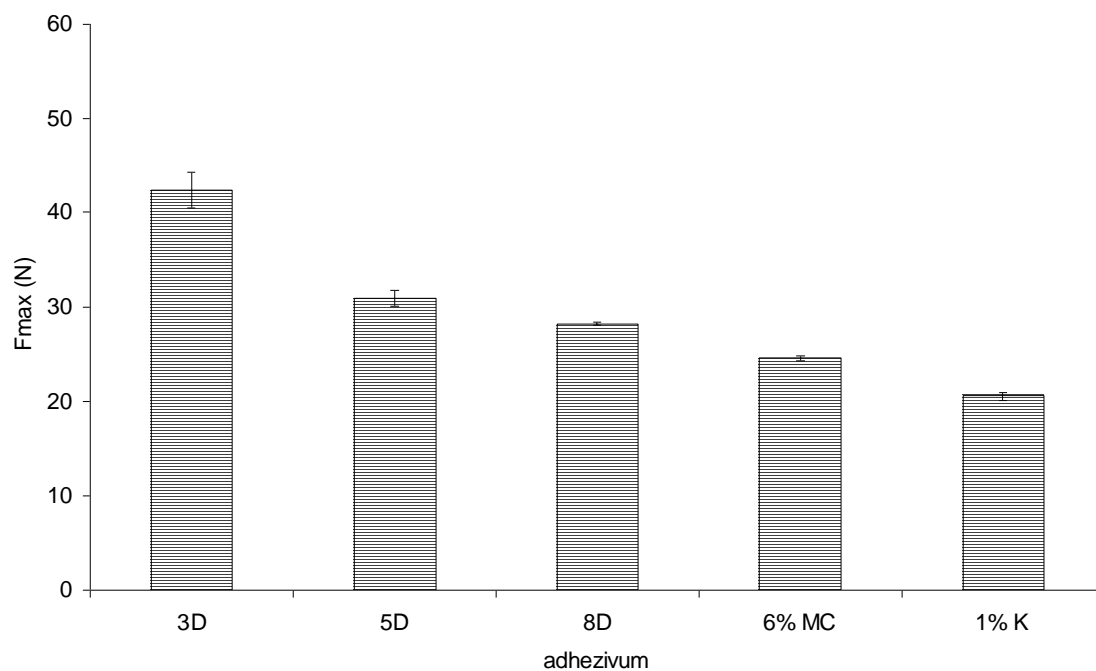
Obr. 23: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 10 mm/min, doba kontaktu 30 s



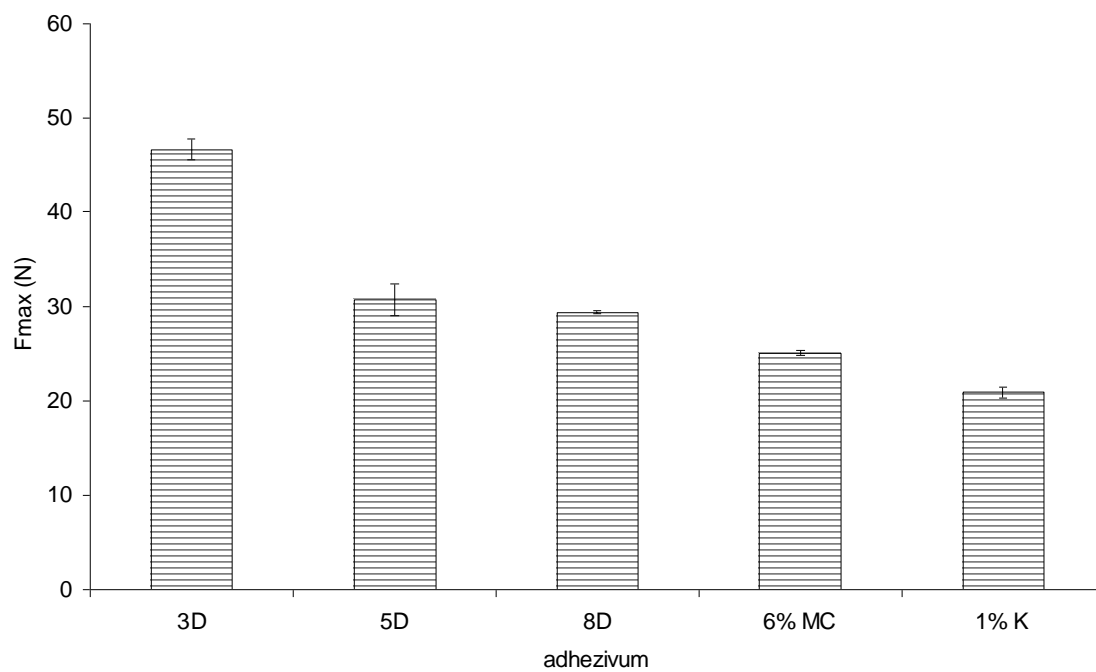
Obr. 24: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 5 s



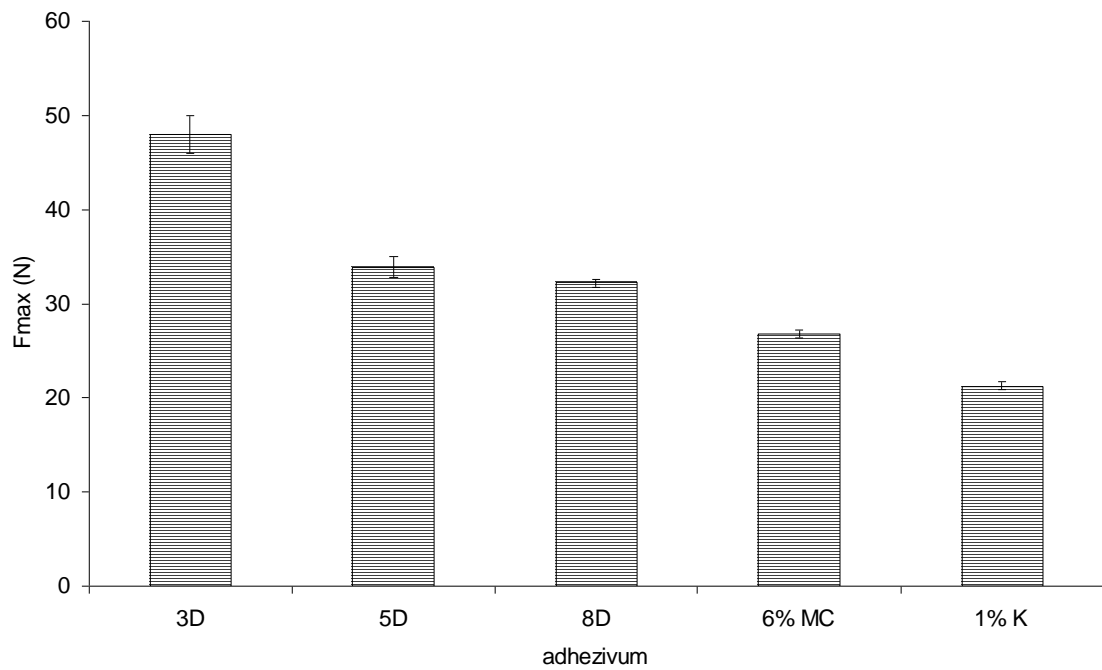
Obr. 25: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 10 s

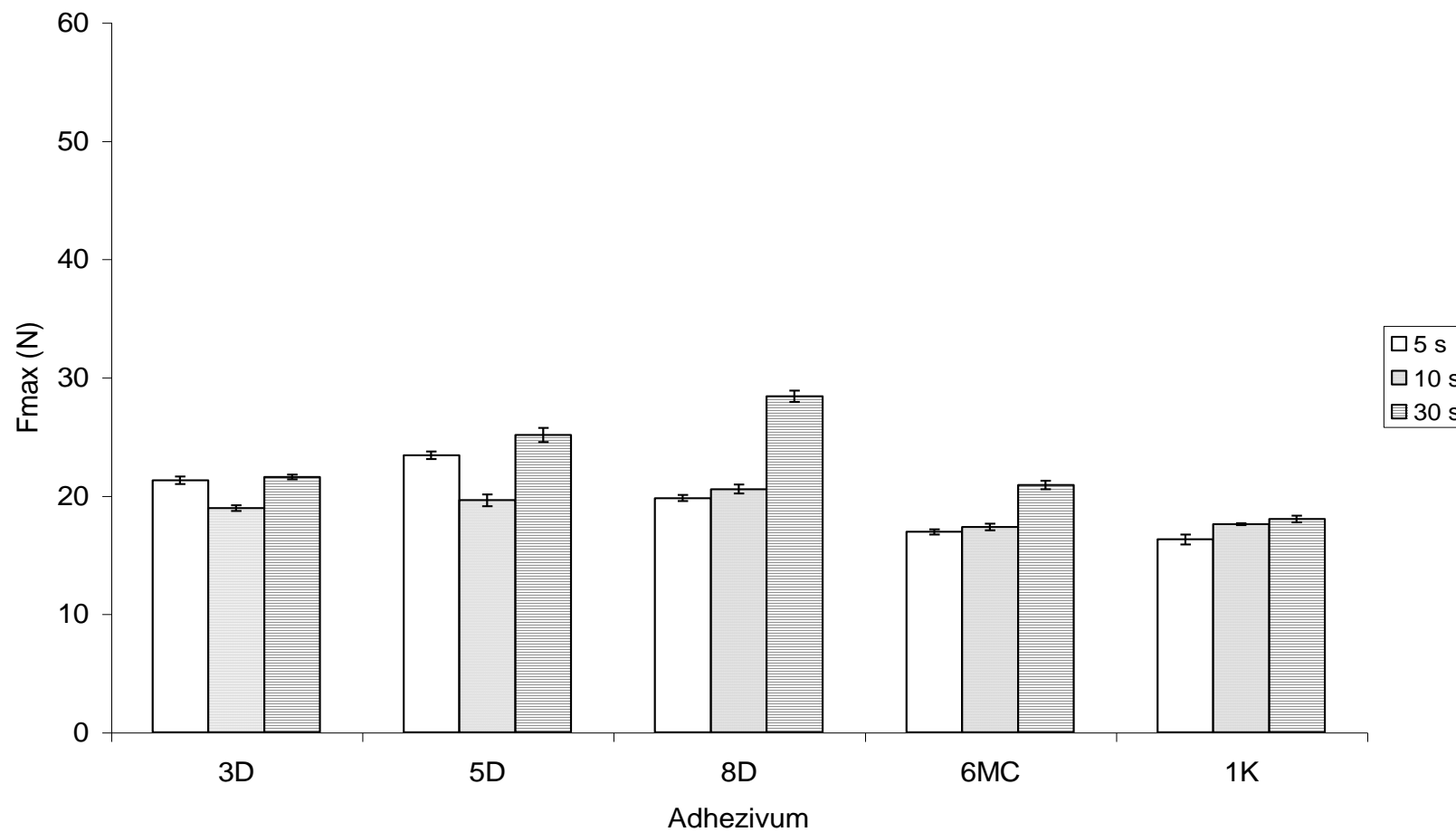


Obr. 26: Adhezivní vlastnosti polymerů

kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 100 mm/min, doba kontaktu 30 s

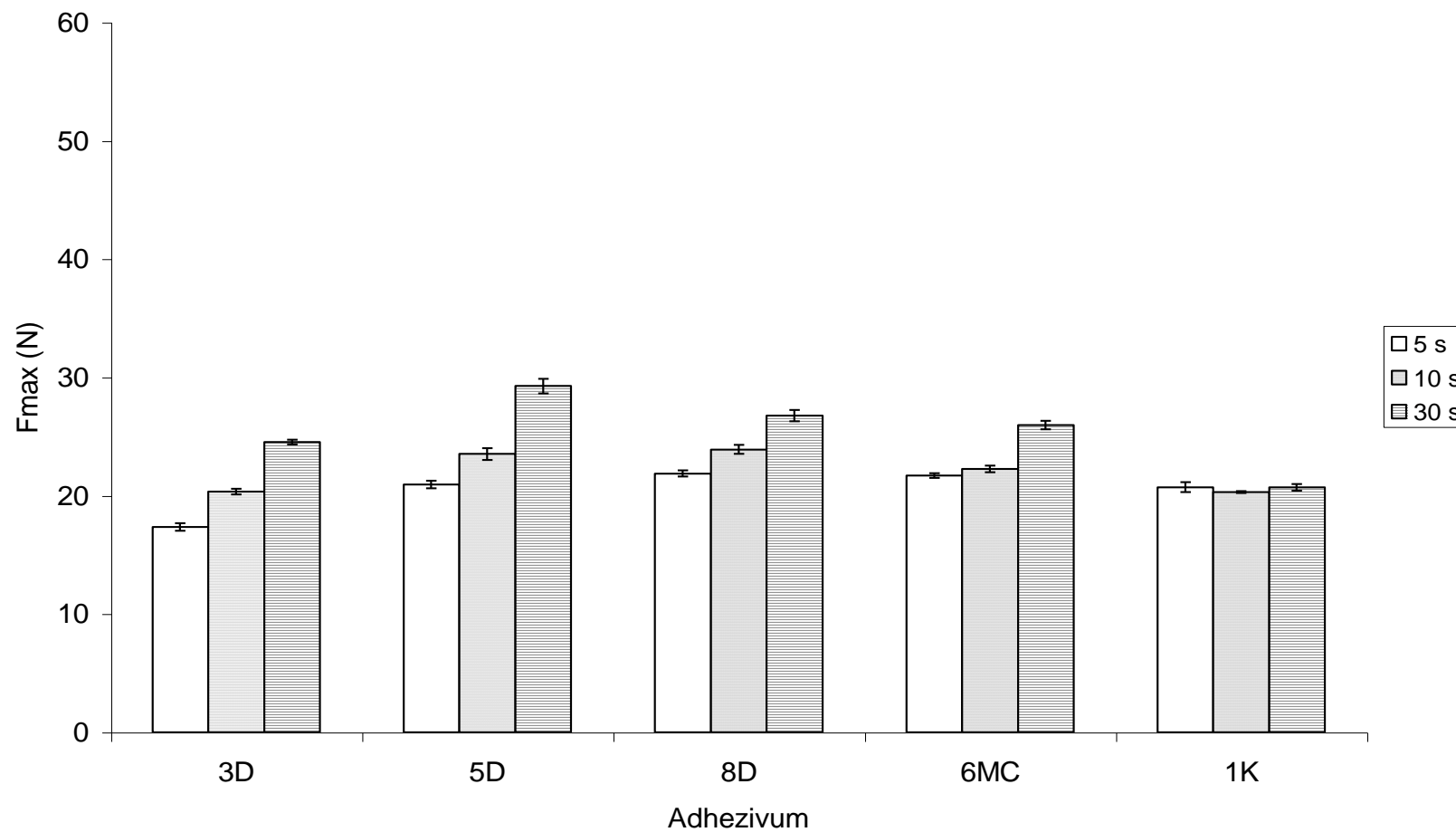


Obr. 27: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 10 mm/min

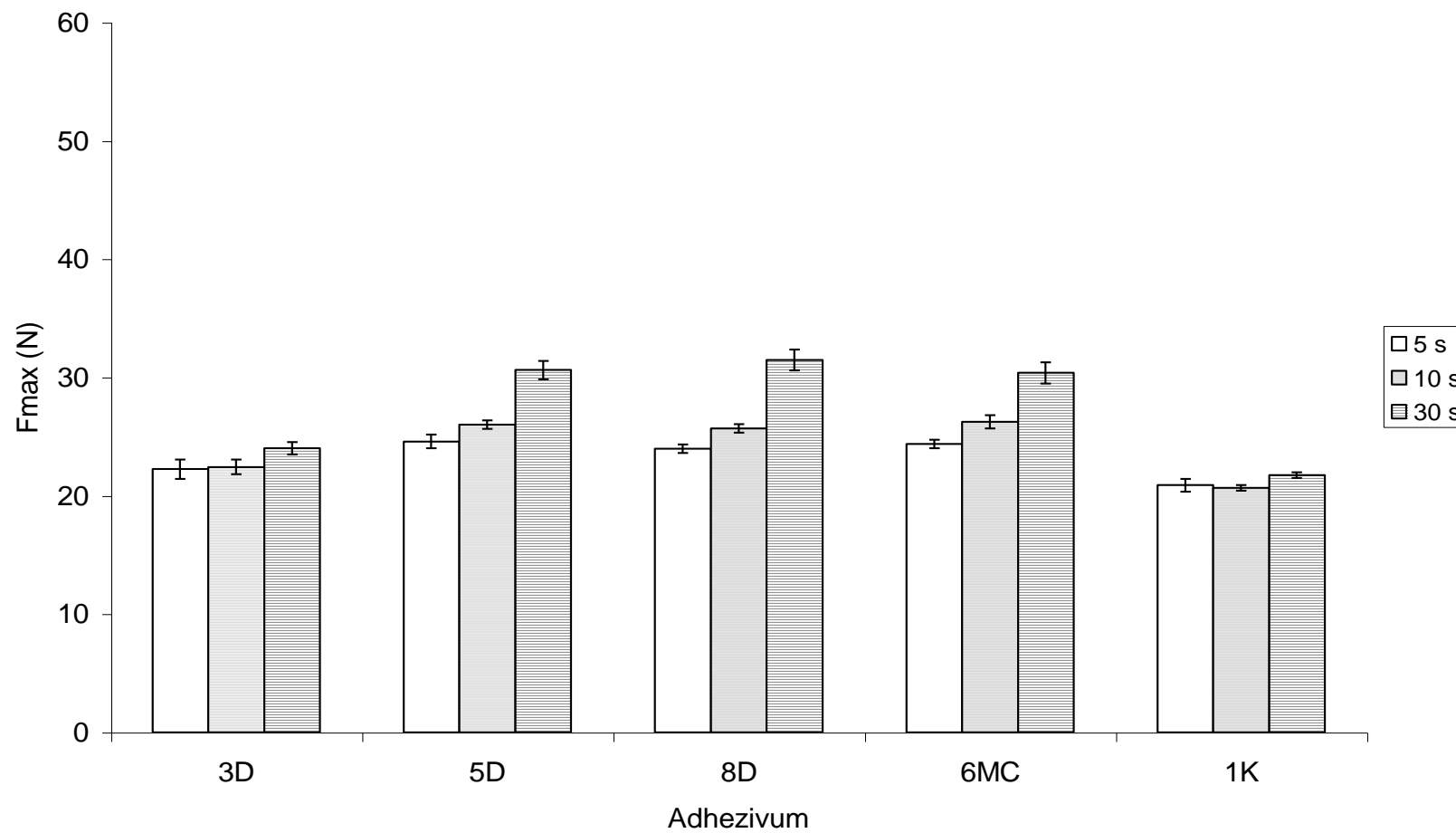




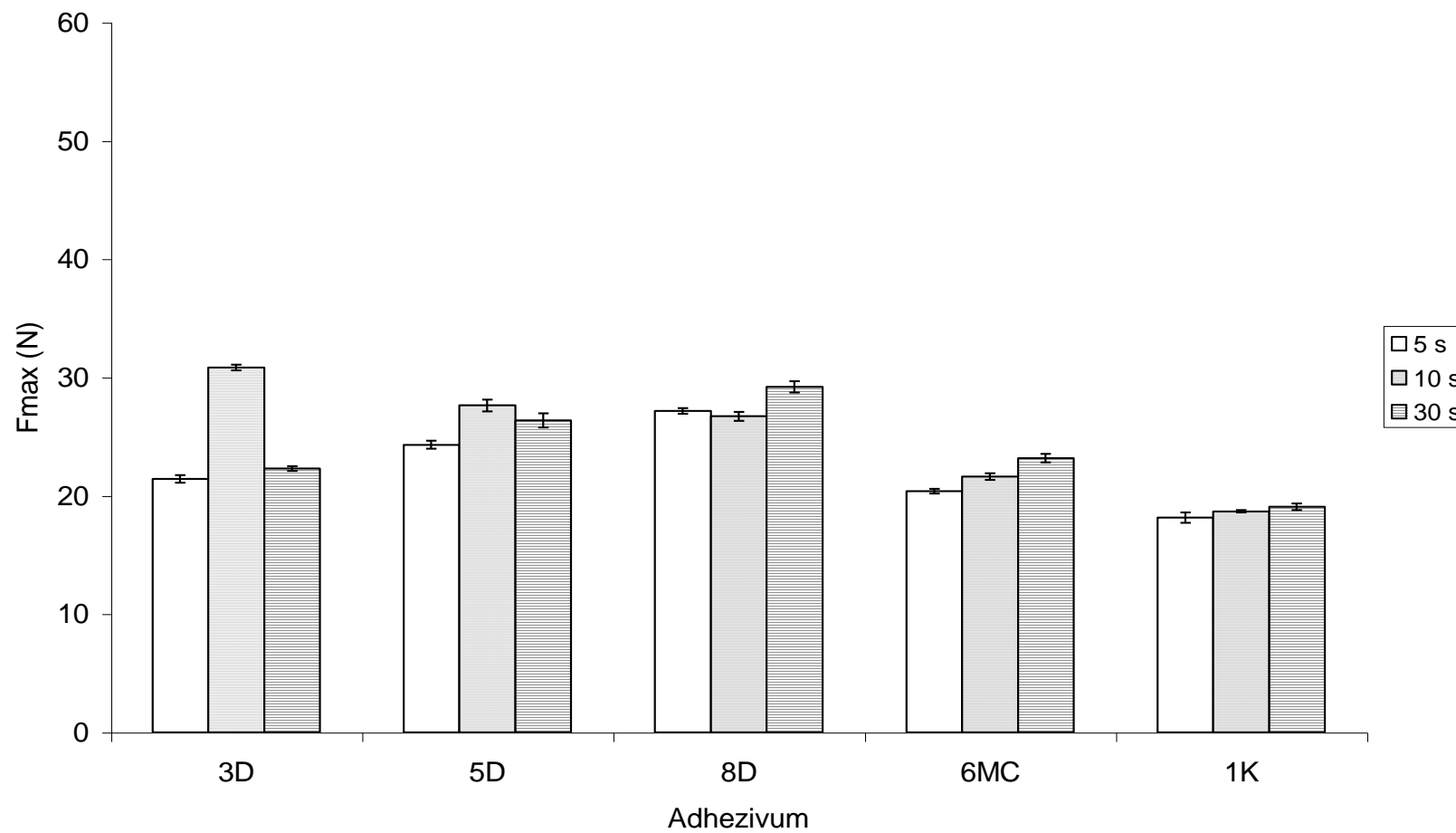
Obr. 28: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 10 mm/min



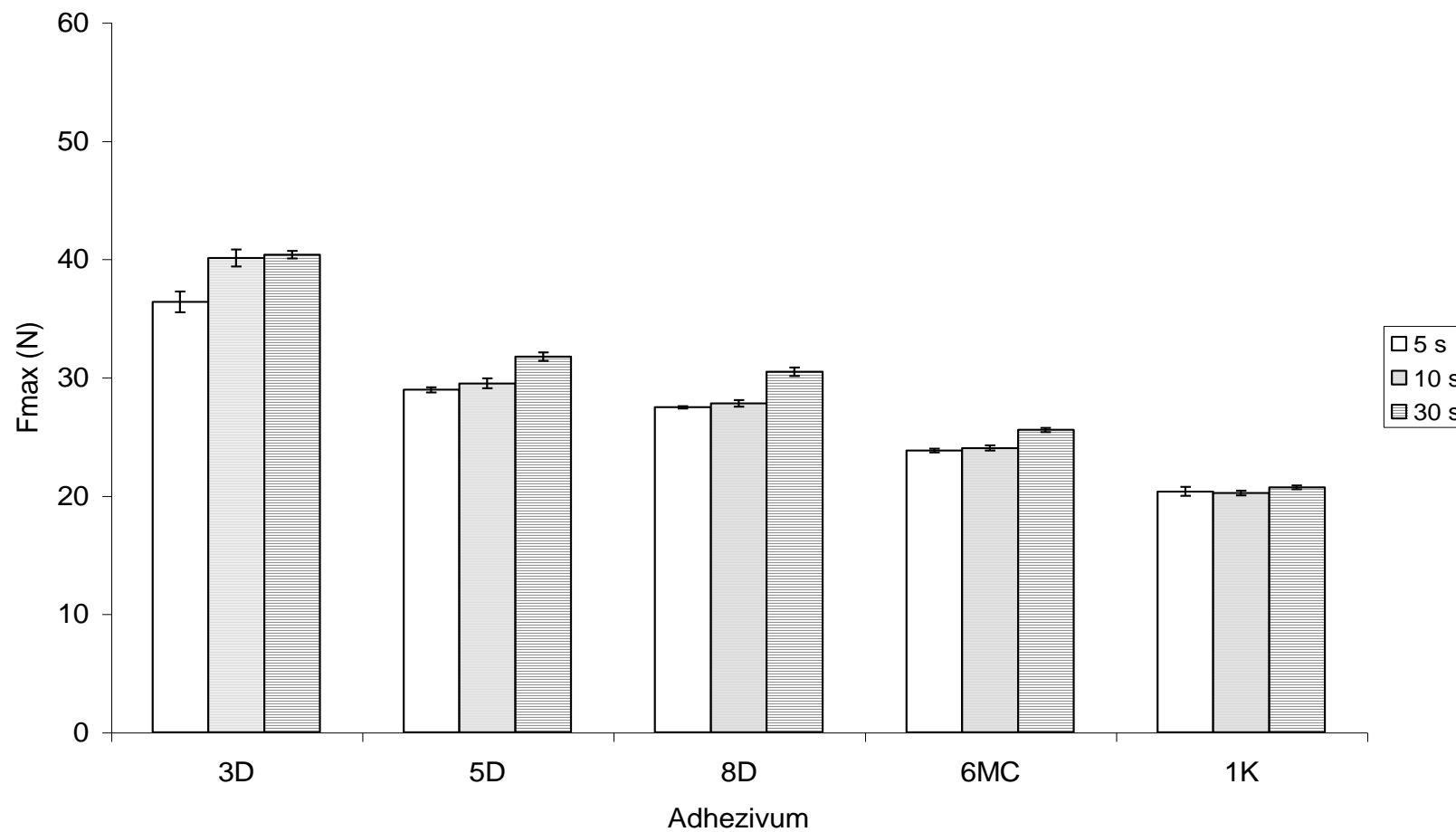
Obr. 29: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 10 mm/min



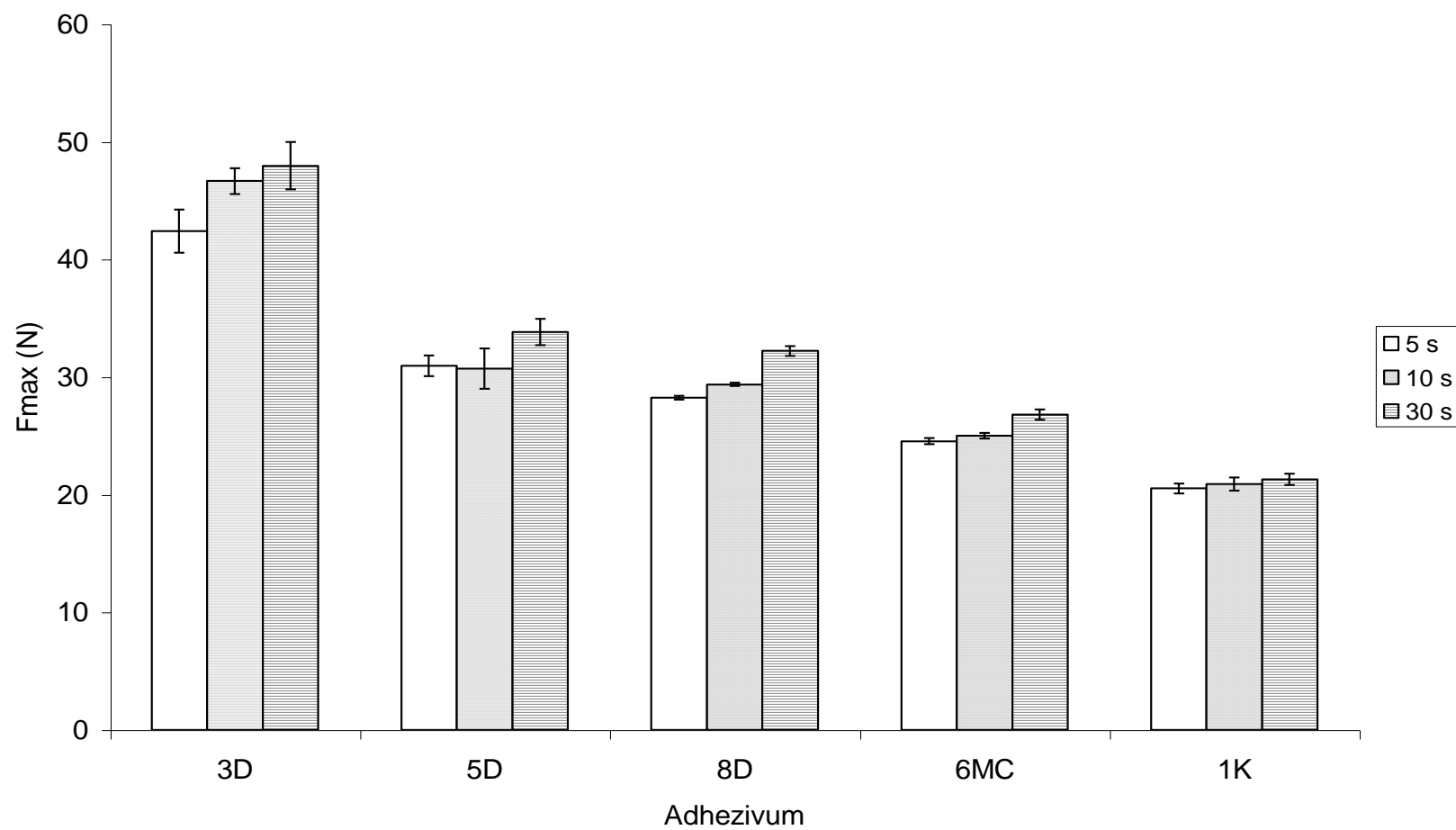
Obr. 30: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 5 N, rychlost odtržení 100 mm/min



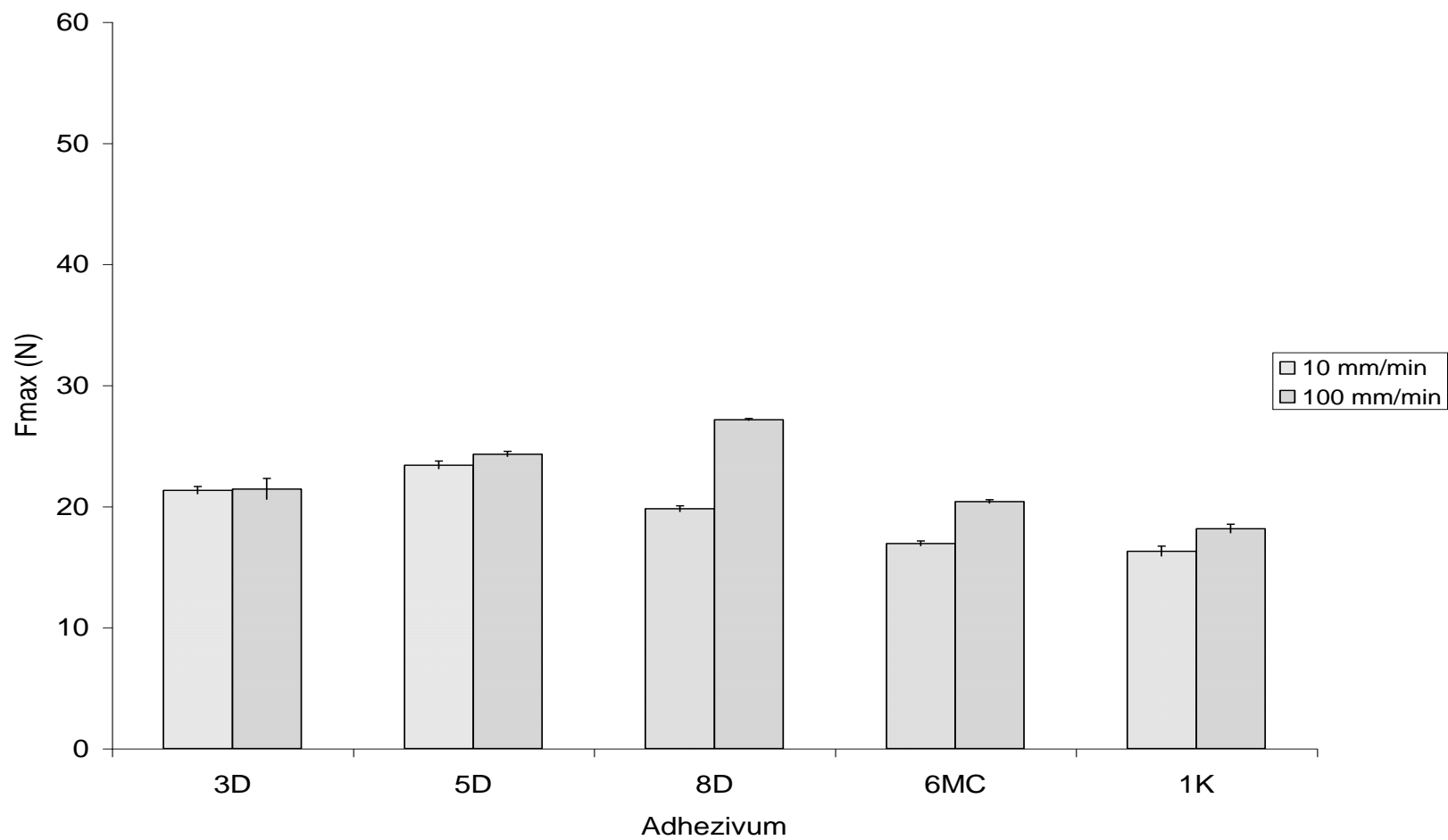
Obr. 31: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 10 N, rychlost odtržení 100 mm/min



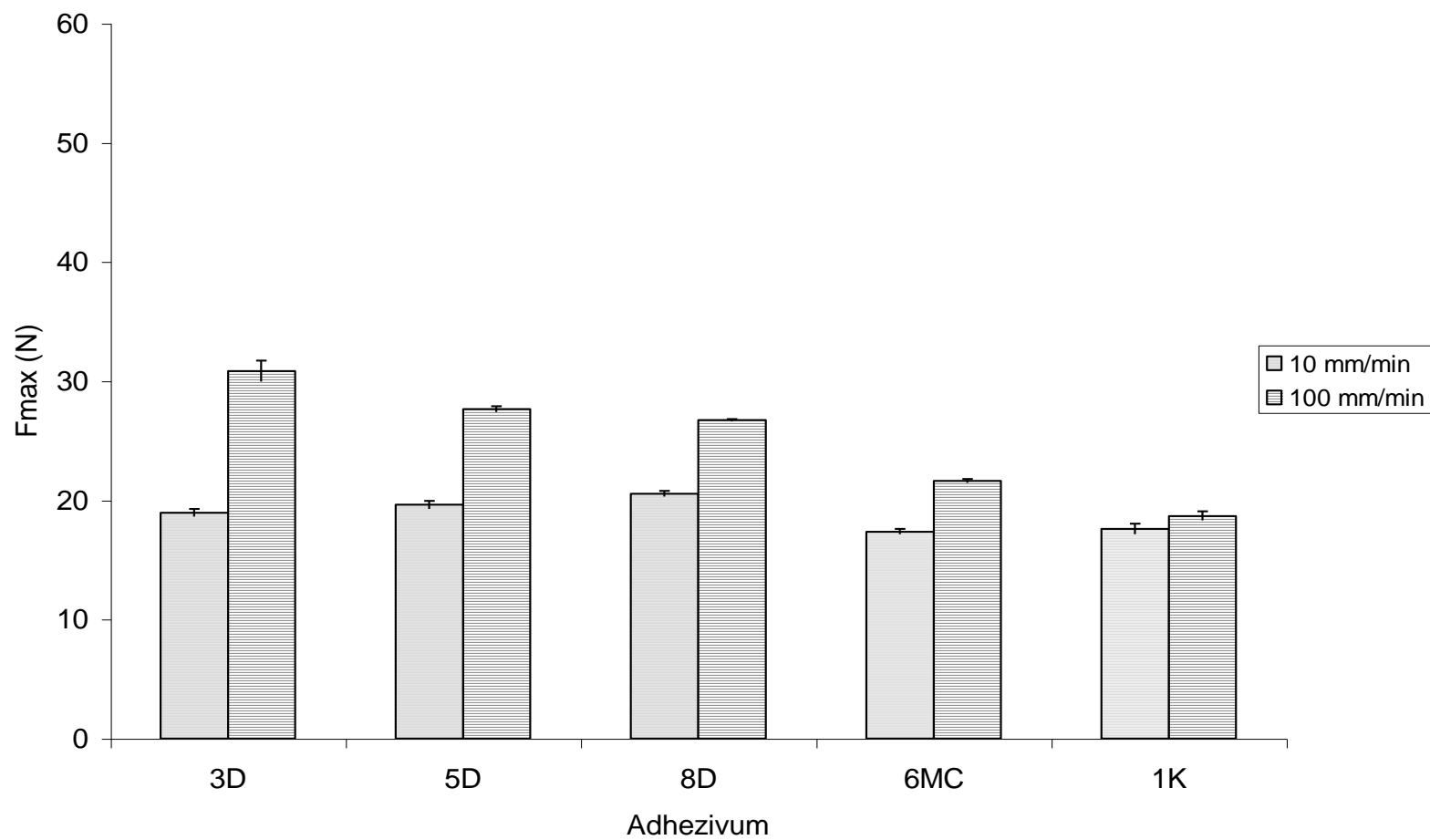
Obr. 32: Vliv doby kontaktu na velikost adhezivní síly – kontaktní síla 20 N, rychlost odtržení 100 mm/min



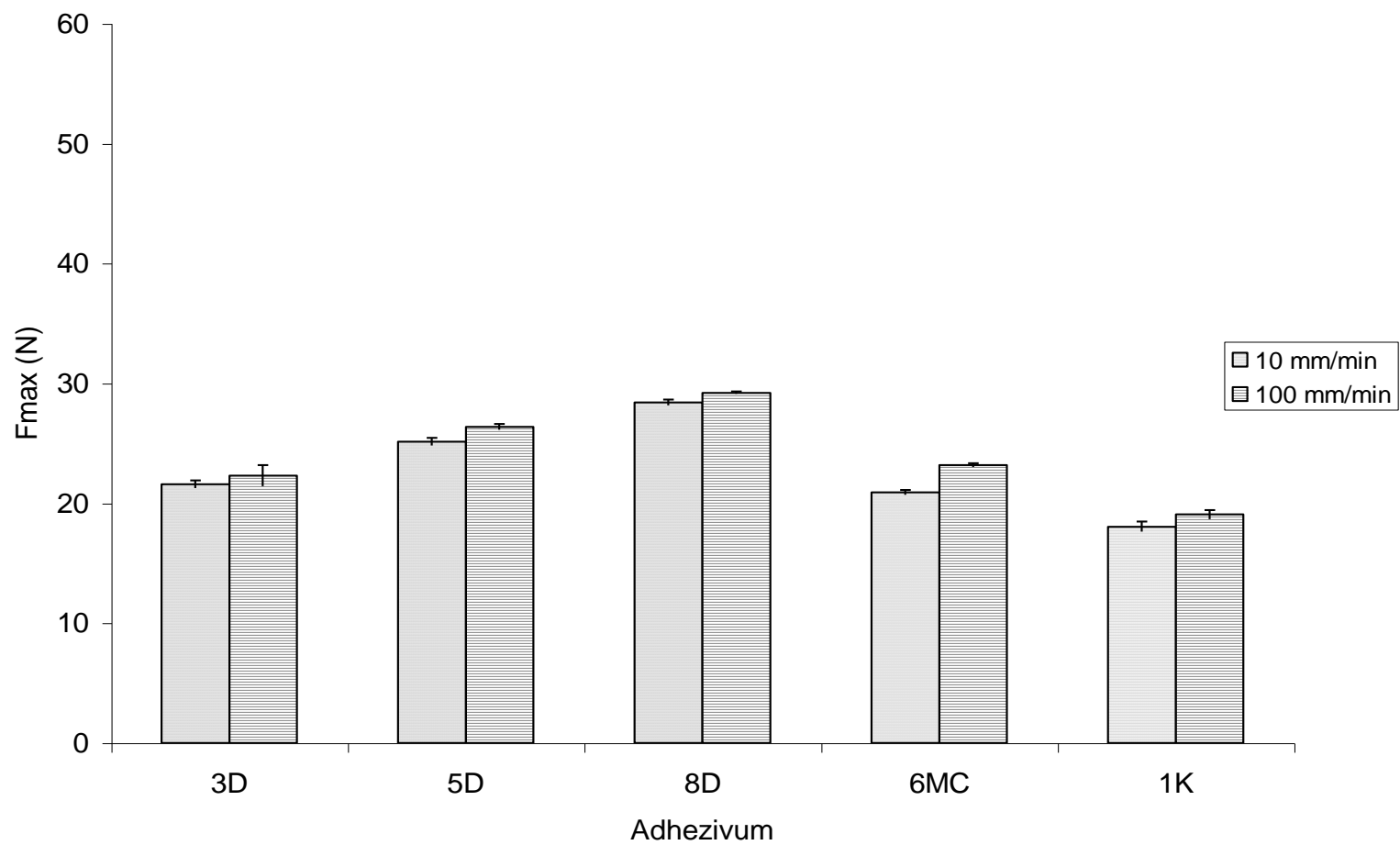
Obr. 33: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 5 N



Obr. 34: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 10 s, kontaktní síla 5 N

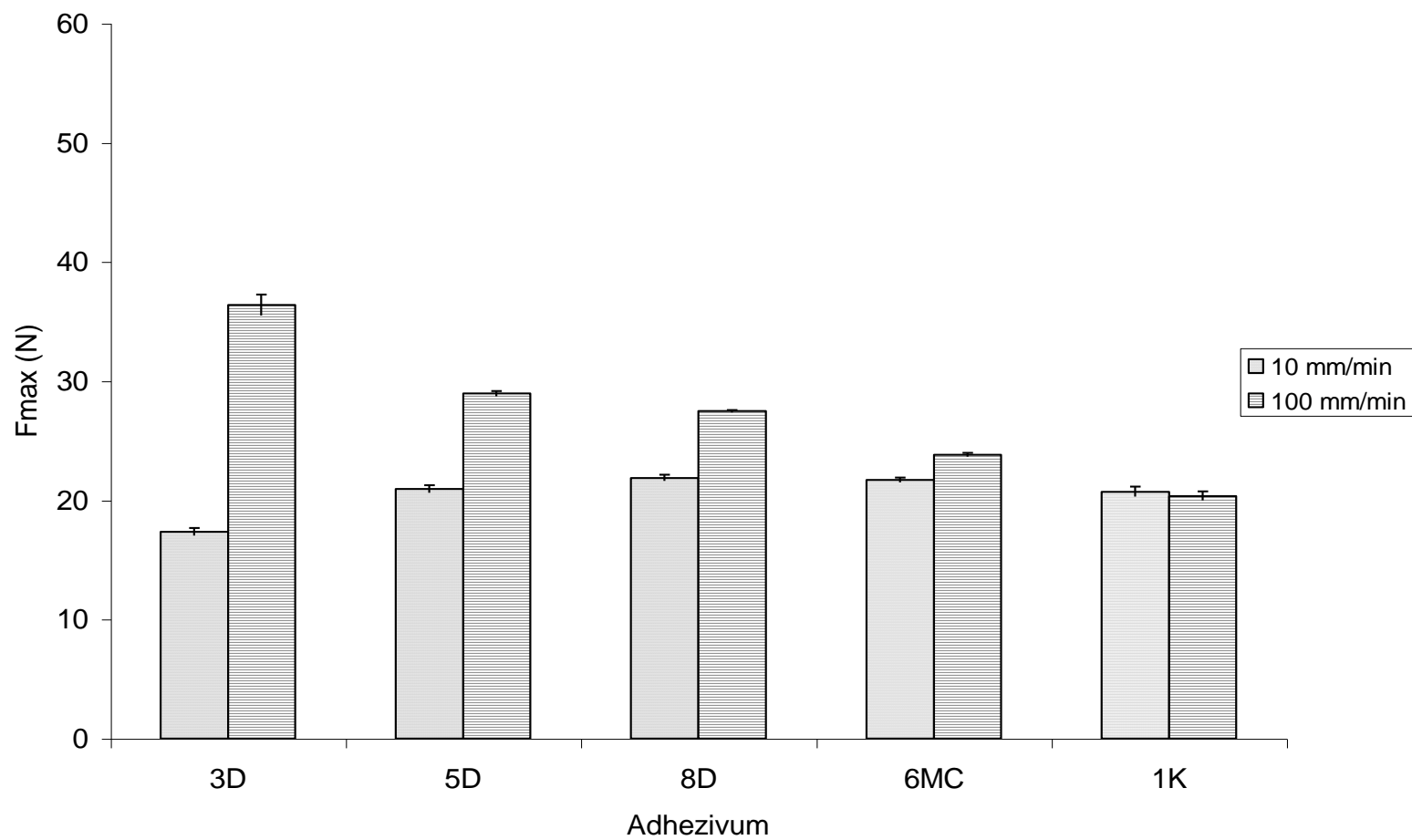


Obr. 35: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 5 N

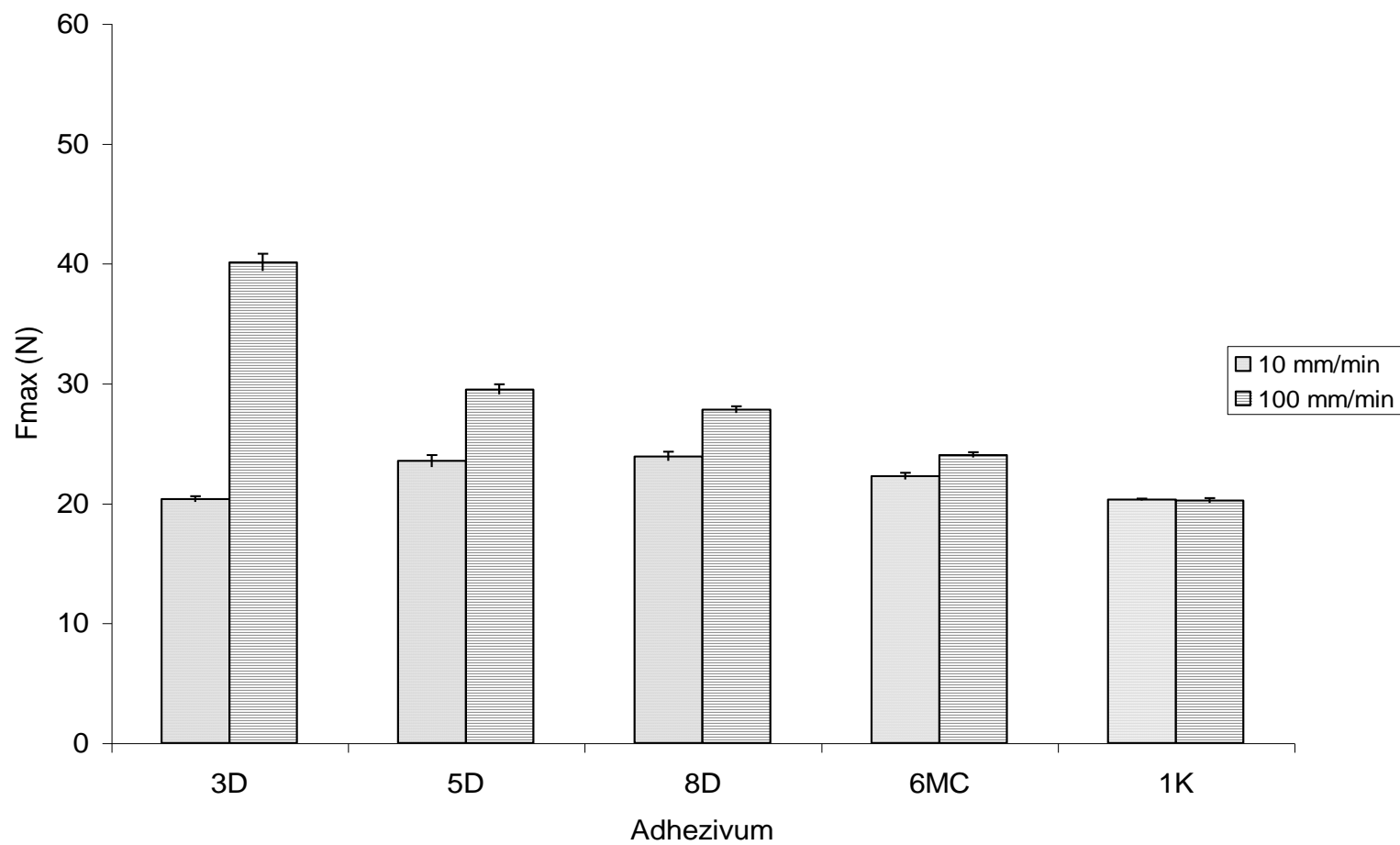




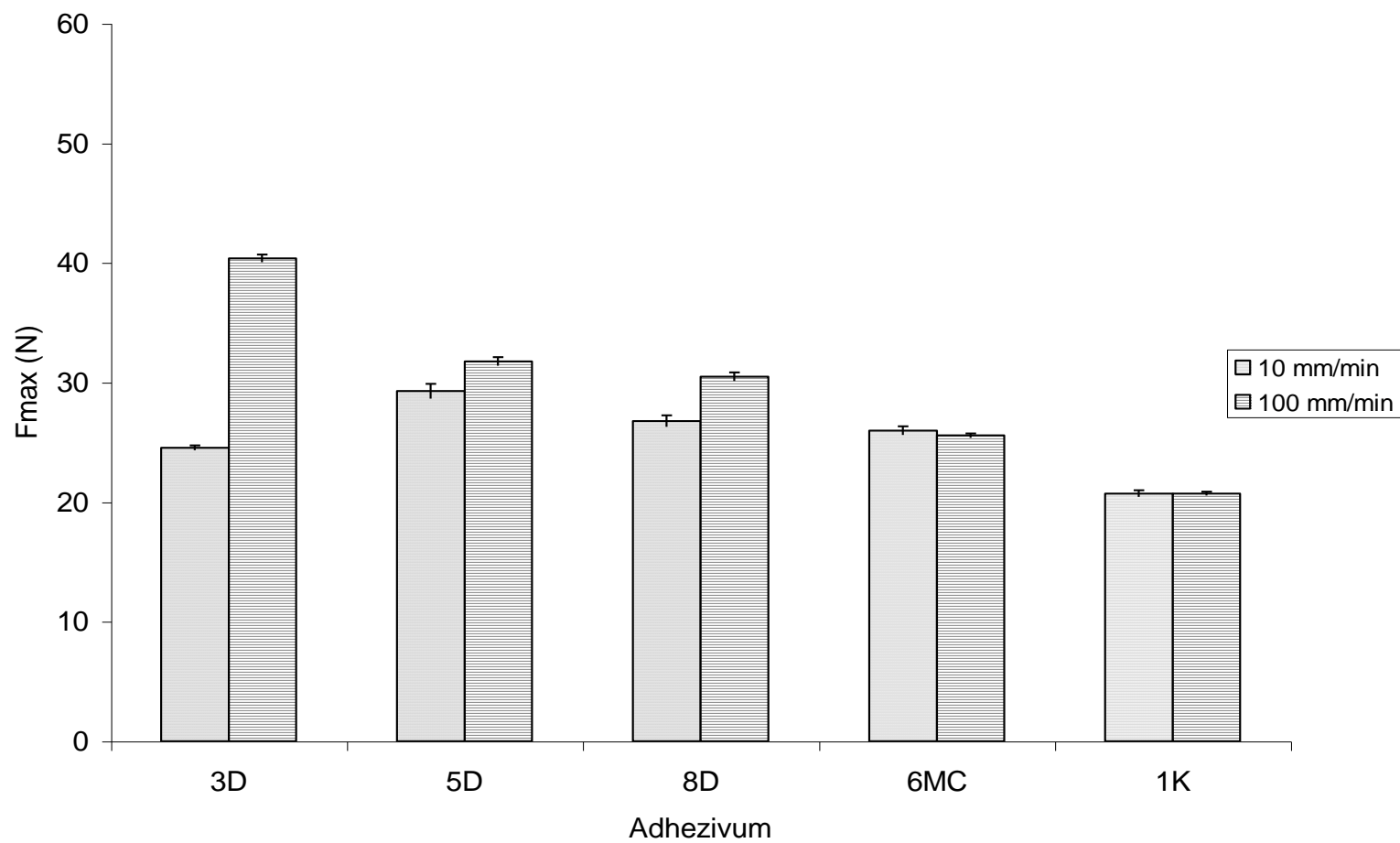
Obr. 36: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 10 N



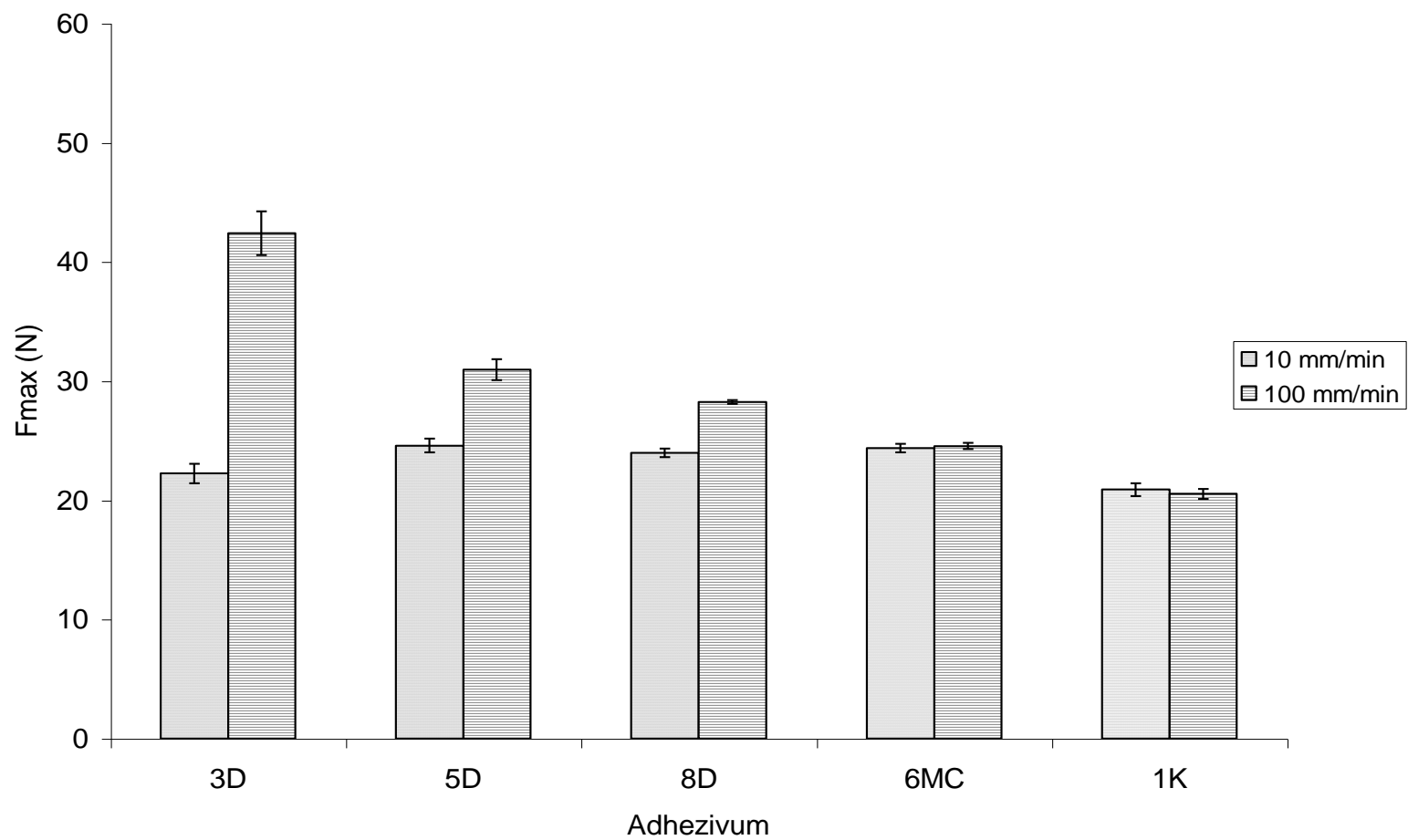
Obr. 37: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 10 s, kontaktní síla 10 N



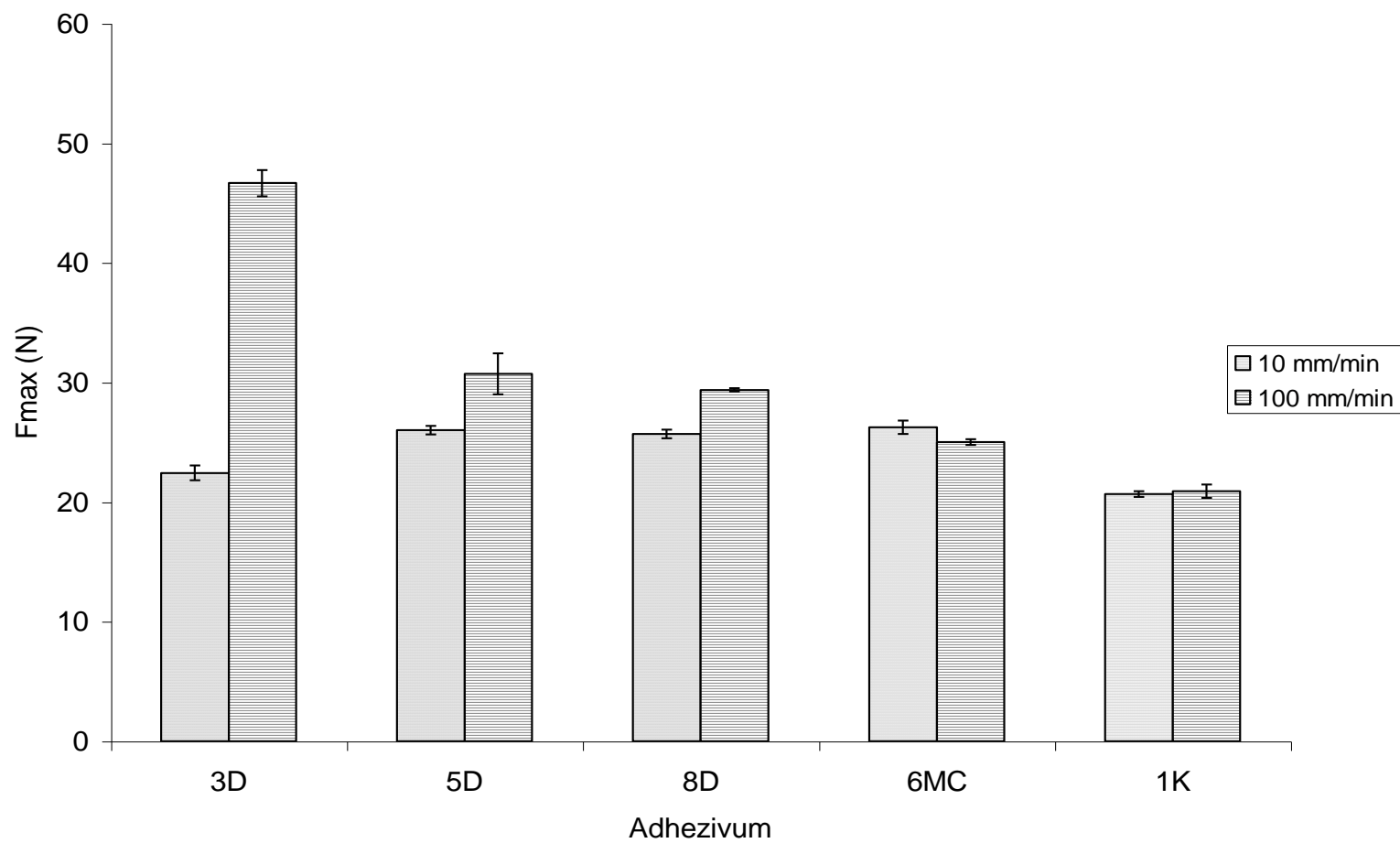
Obr. 38: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 10 N



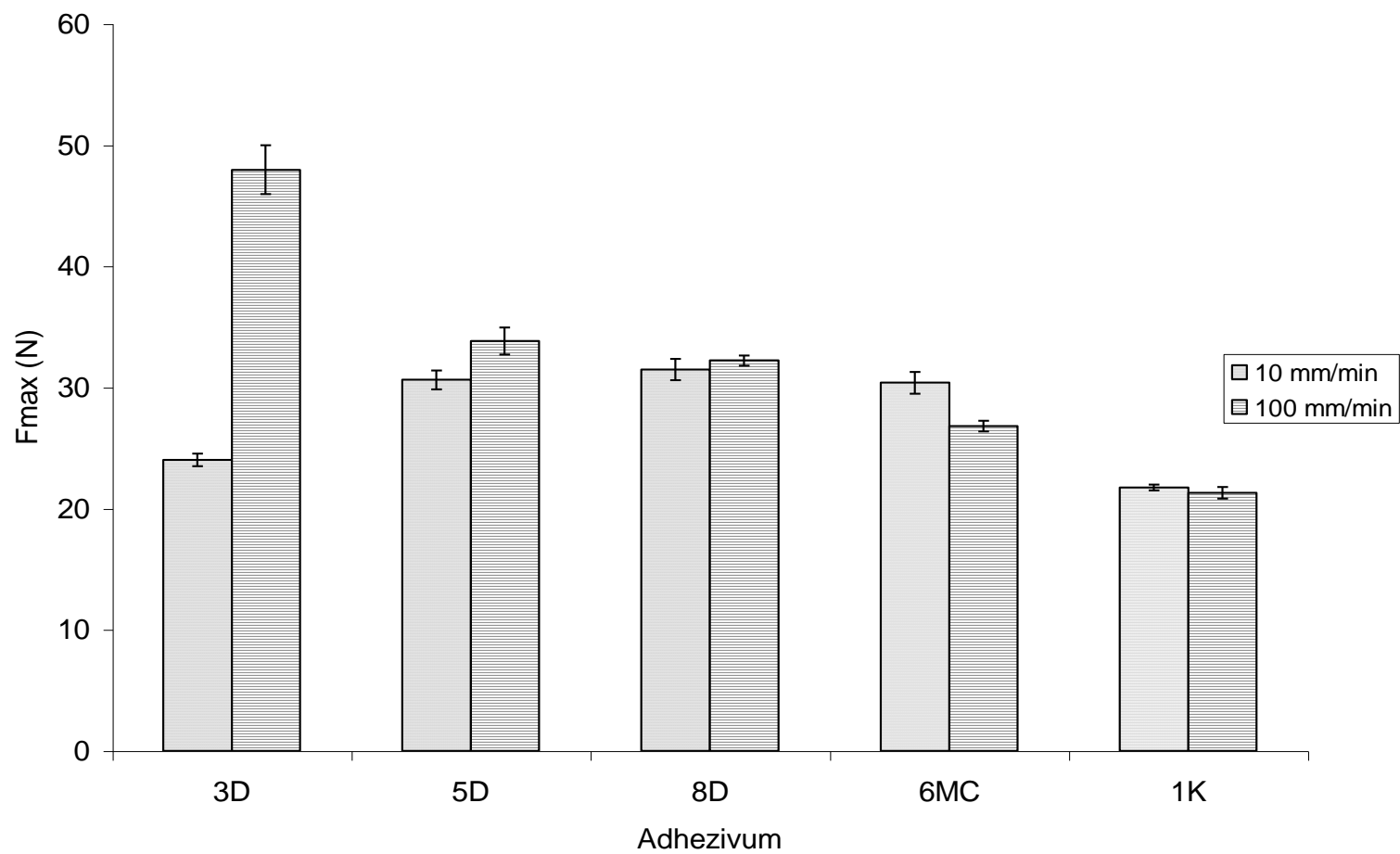
Obr. 39: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, kontaktní síla 20 N



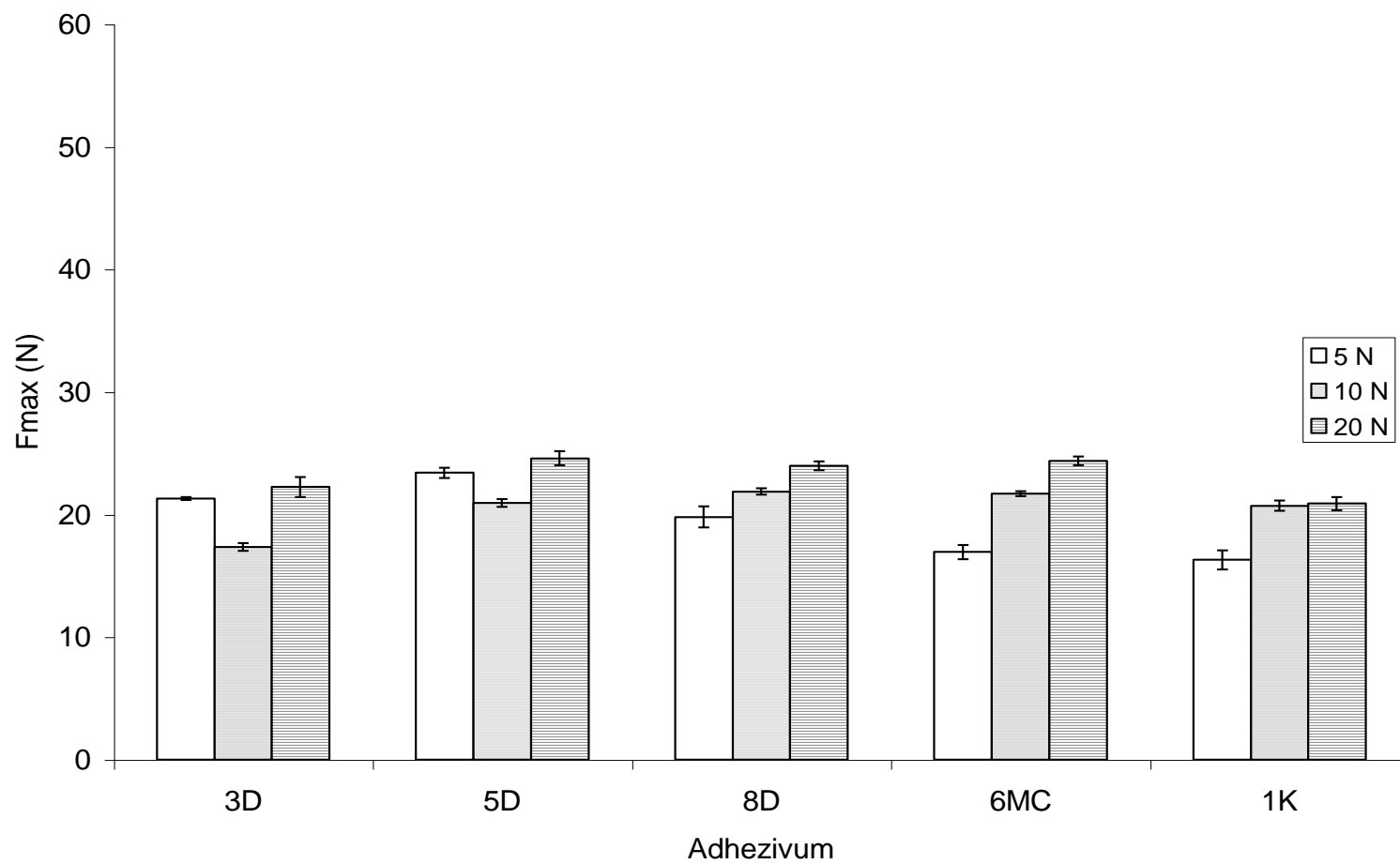
Obr. 40: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 10 s, kontaktní síla 20 N



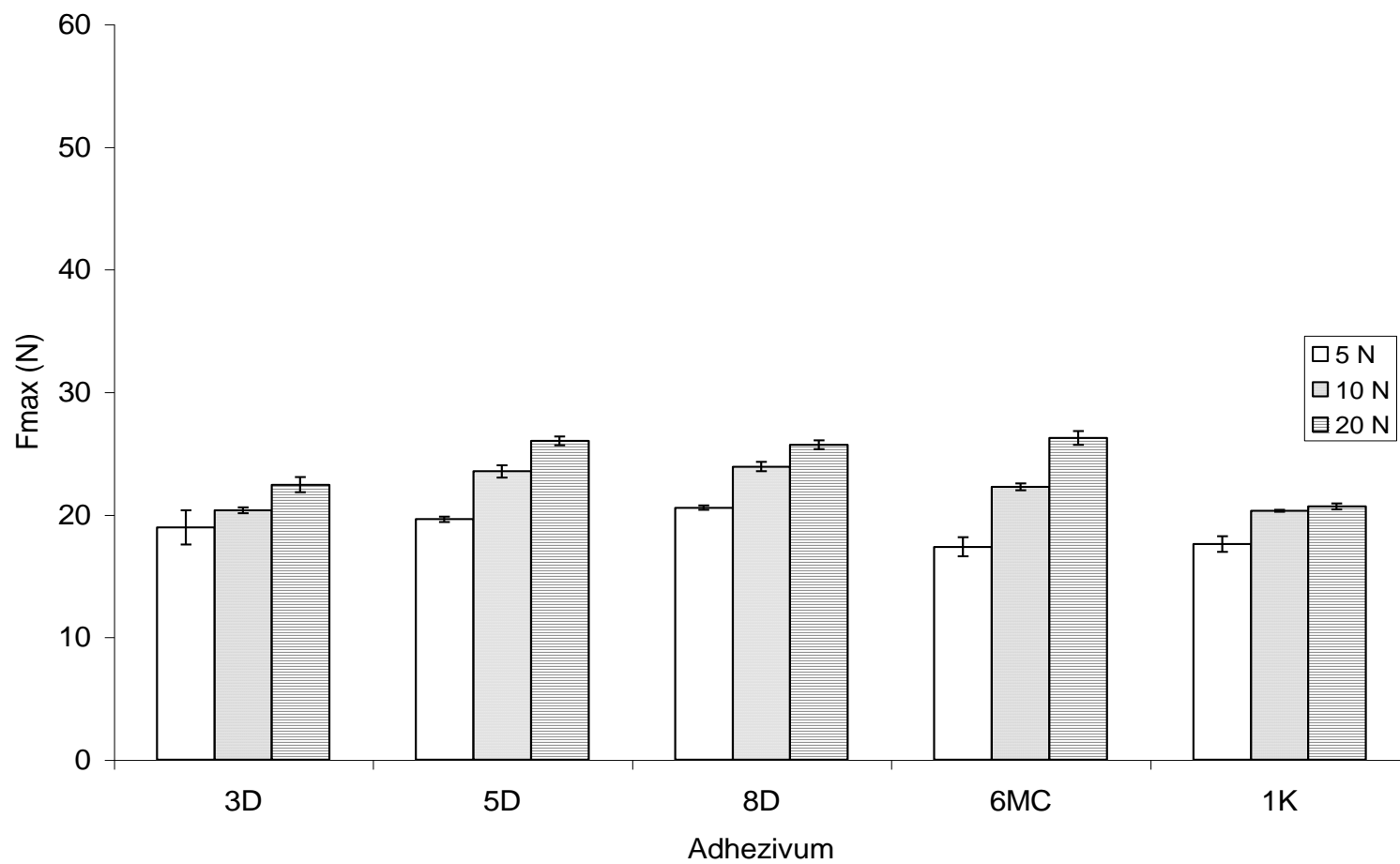
Obr. 41: Vliv rychlosti odtržení na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, kontaktní síla 20 N



Obr. 42: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, rychlost odtržení 10 mm/min

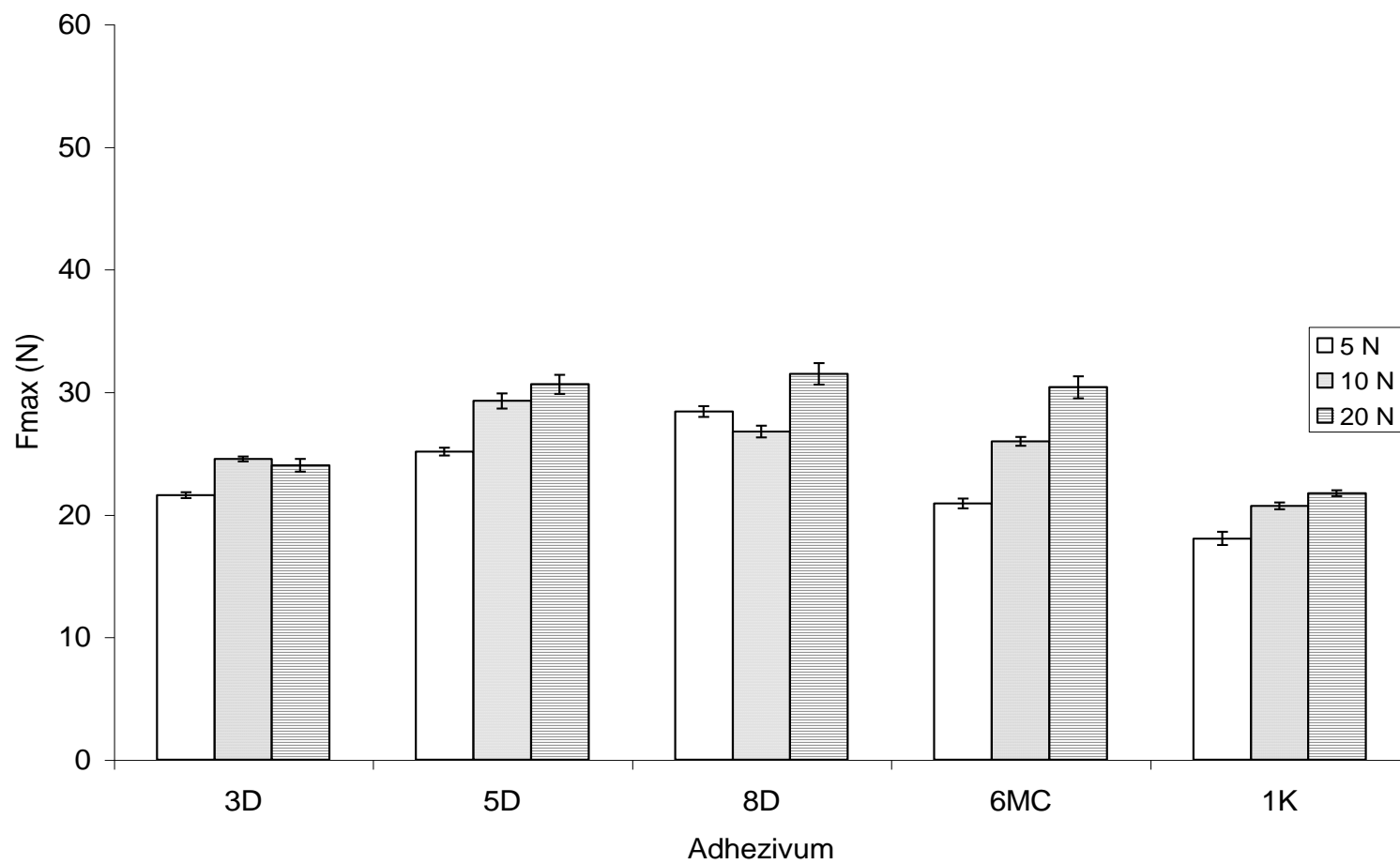


Obr. 43: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 10 s, rychlost odtržení 10 mm/min

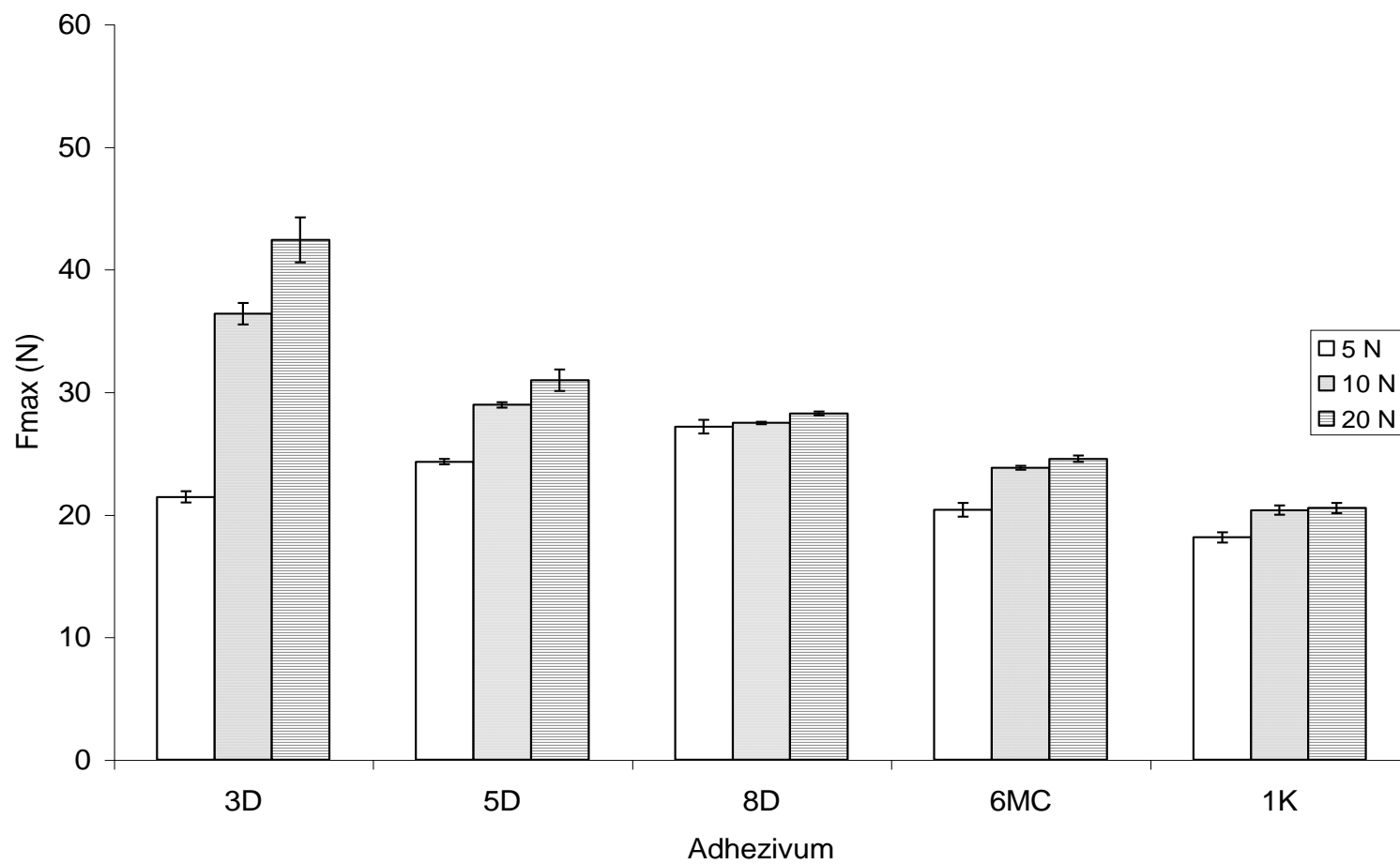




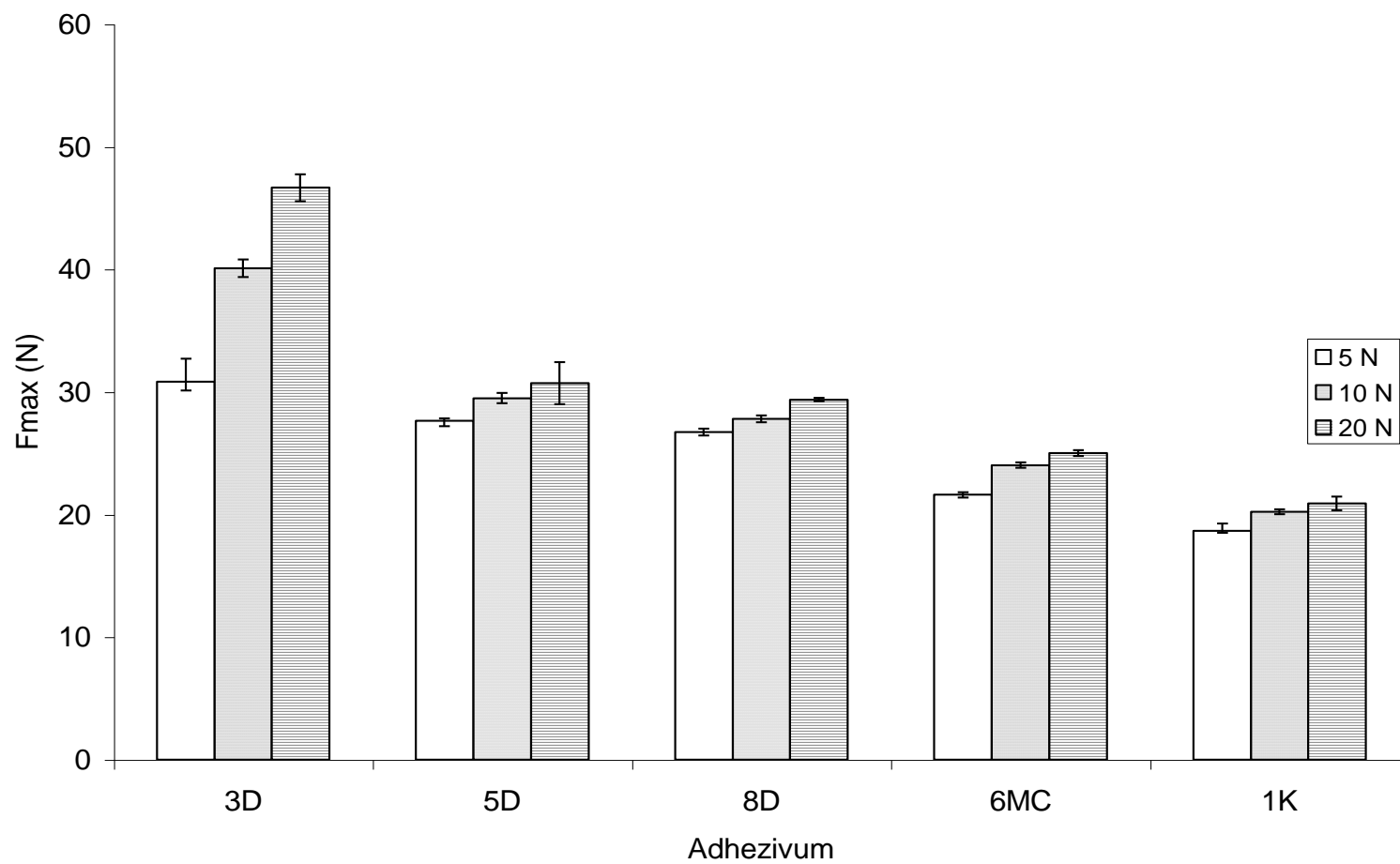
Obr. 44: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, rychlost odtržení 10 mm/min



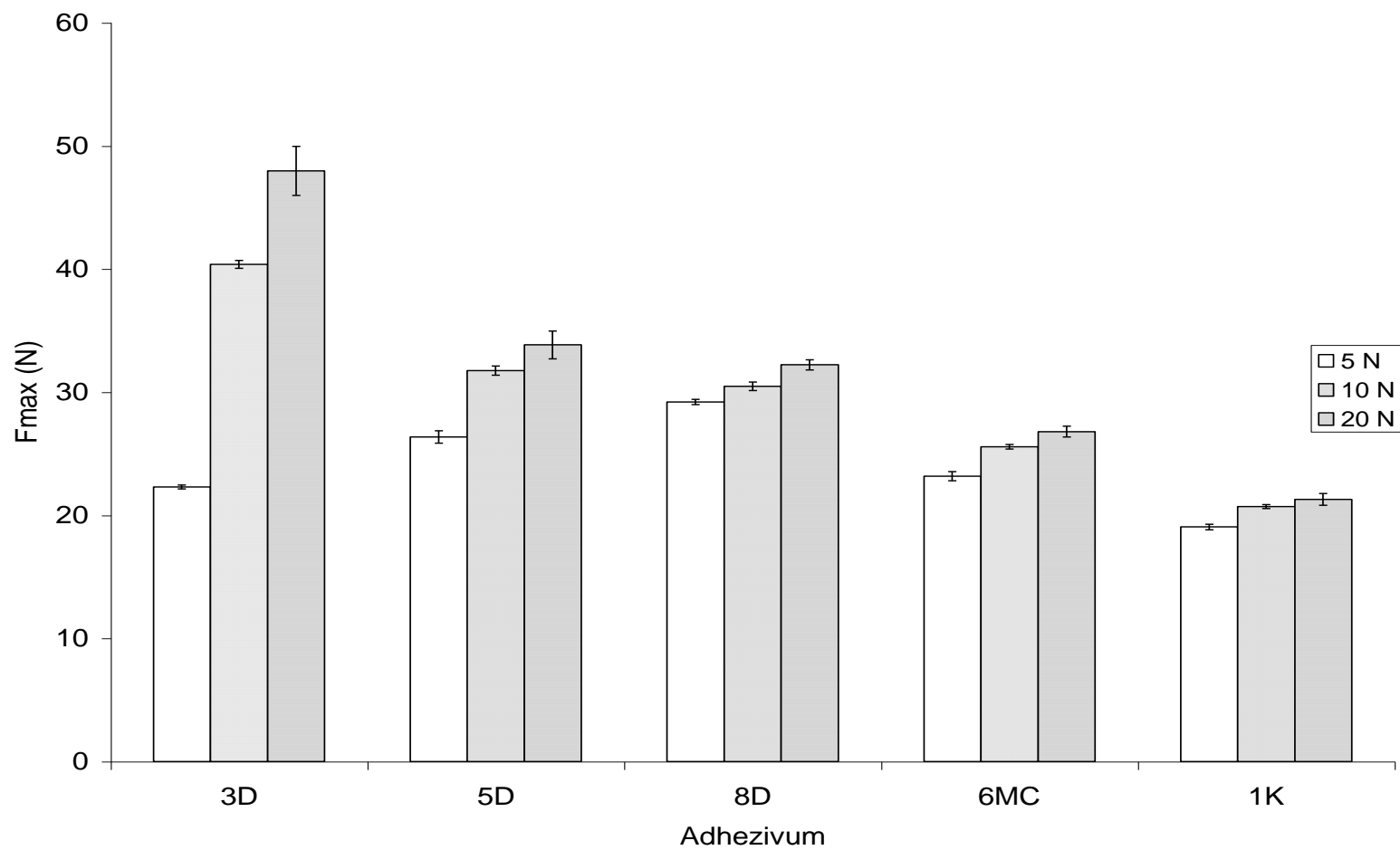
Obr. 45: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 5 s, rychlost odtržení 100 mm/min



Obr. 46: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 10 s, rychlost odtržení 100 mm/min

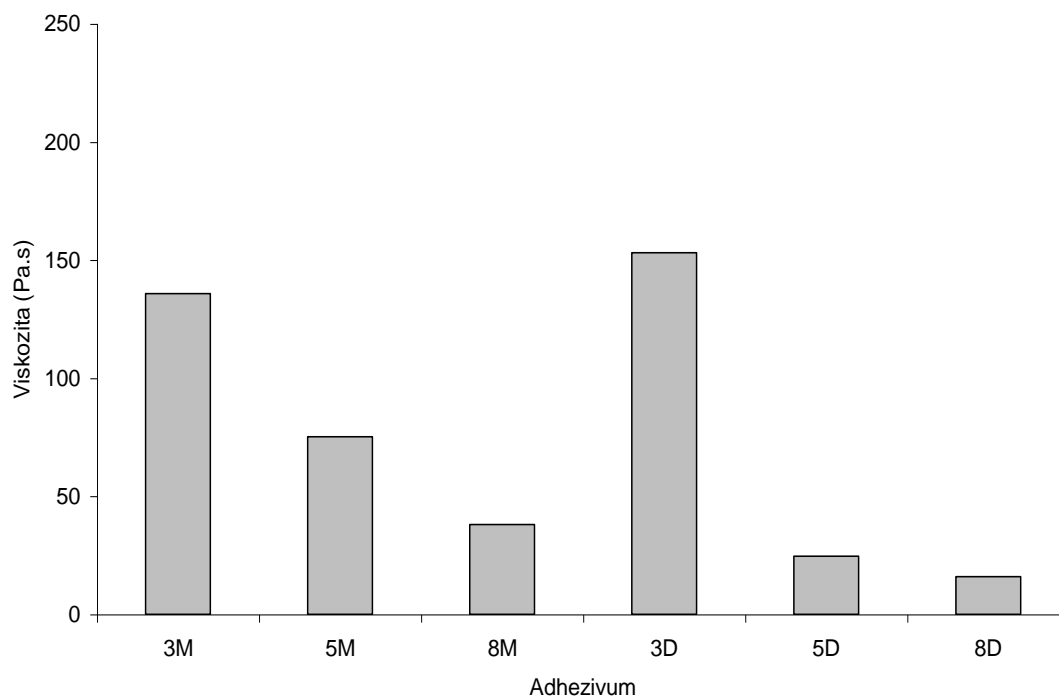


Obr. 47: Vliv kontaktní síly na velikost adhezivní síly – doba kontaktu 30 s, rychlost odtržení 100 mm/min

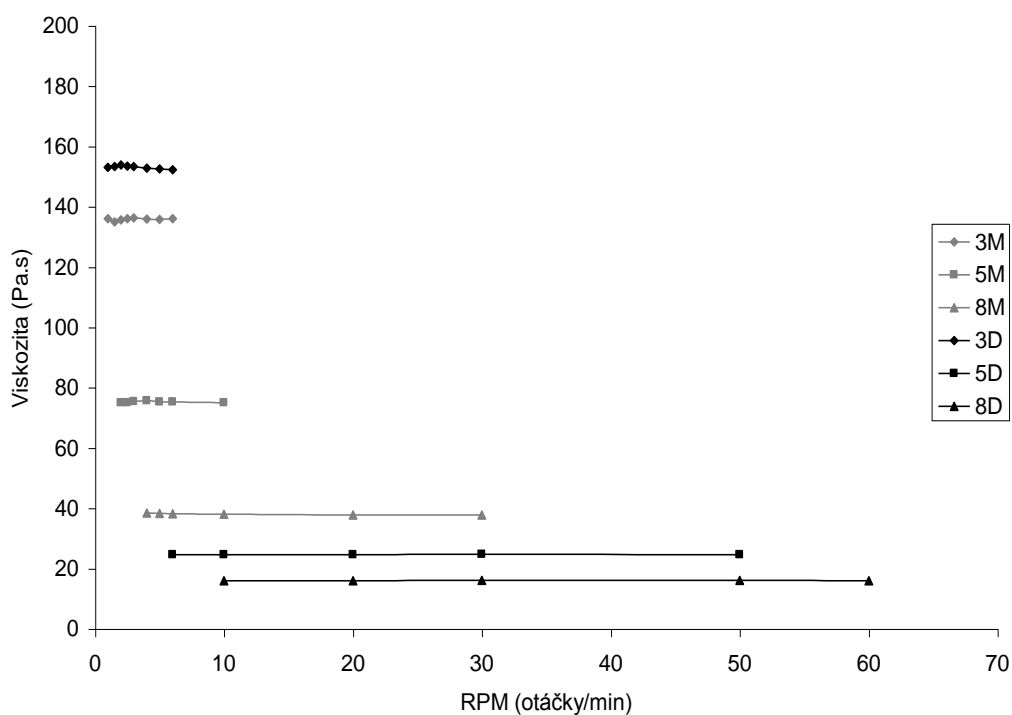


## 8.2.2. Měření viskozity

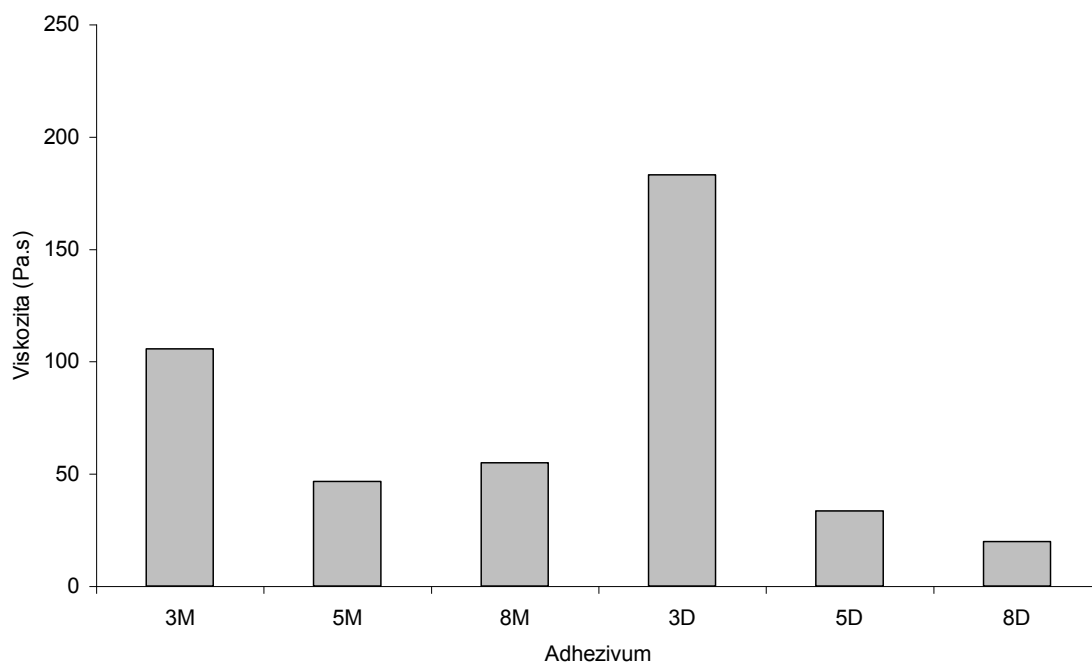
Obr. 48: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C, vřeteno č.14



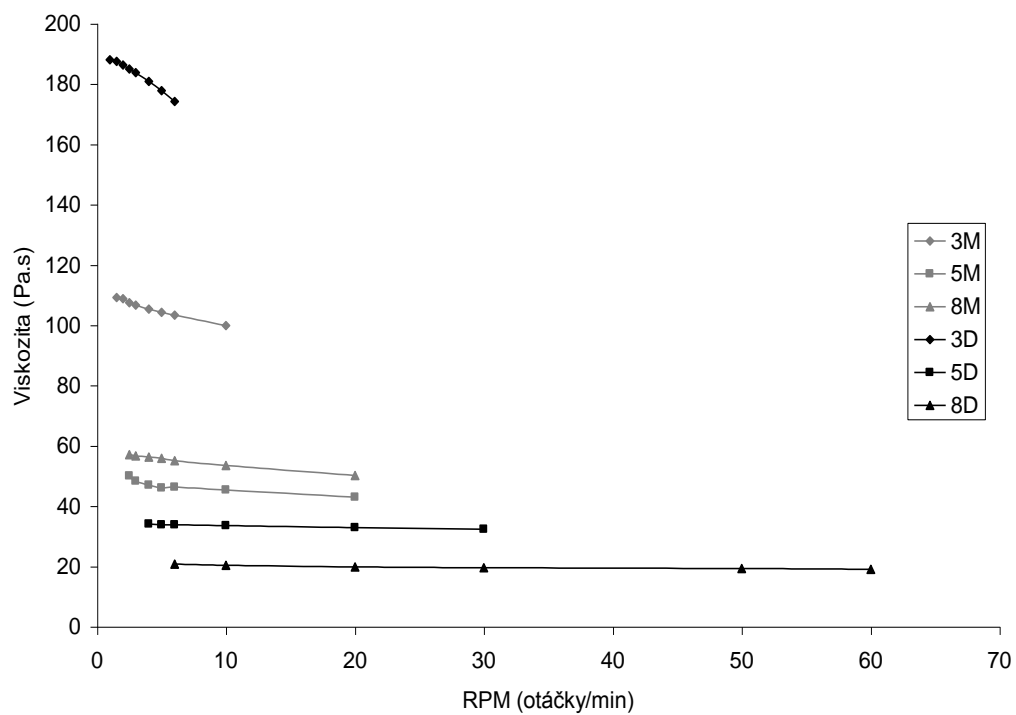
Obr. 49: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C v závislosti na RPM vřeteno č.14



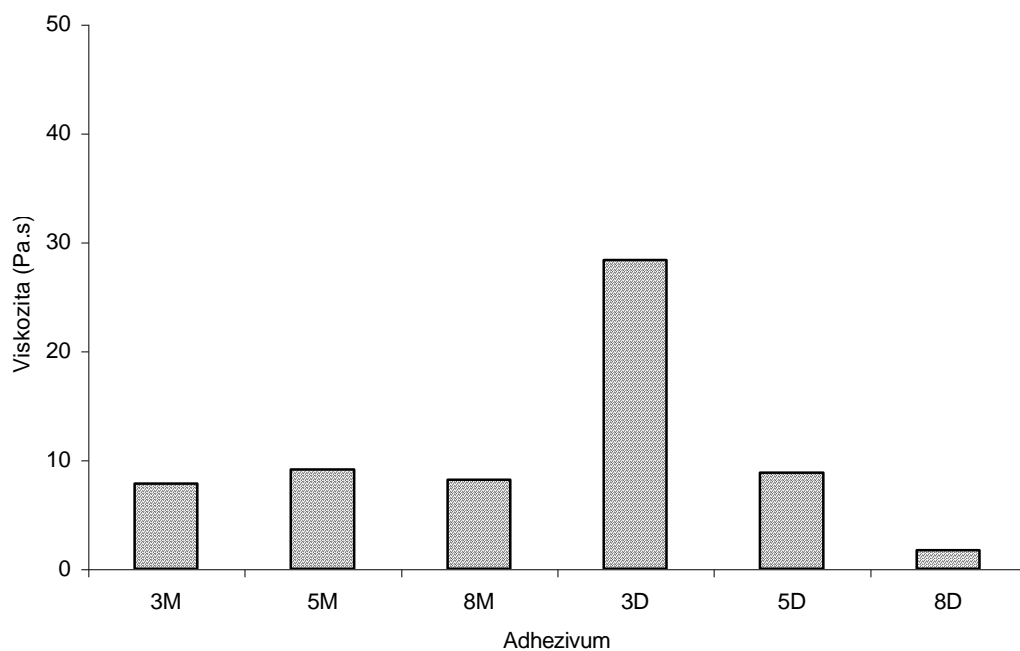
Obr. 50: Viskozita oligoesterů se 4% acikloviru při teplotě 37°C, vřeteno č.14



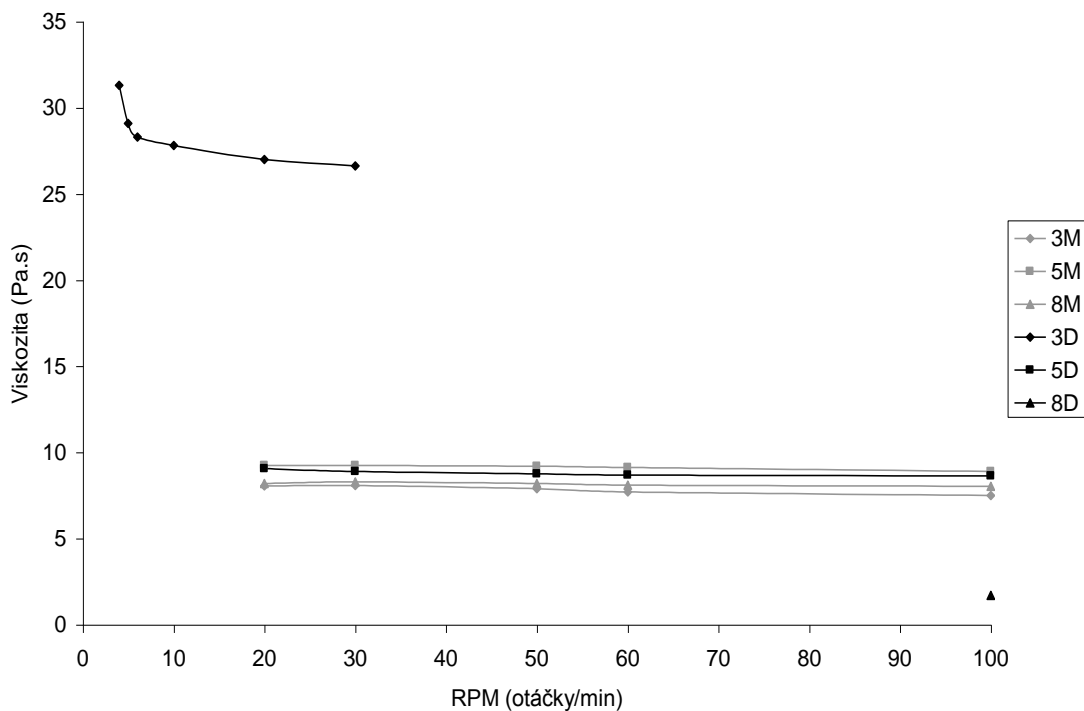
Obr. 51: Viskozita oligoesterů se 4% acikloviru při teplotě 37°C v závislosti na RPM vřeteno č.14



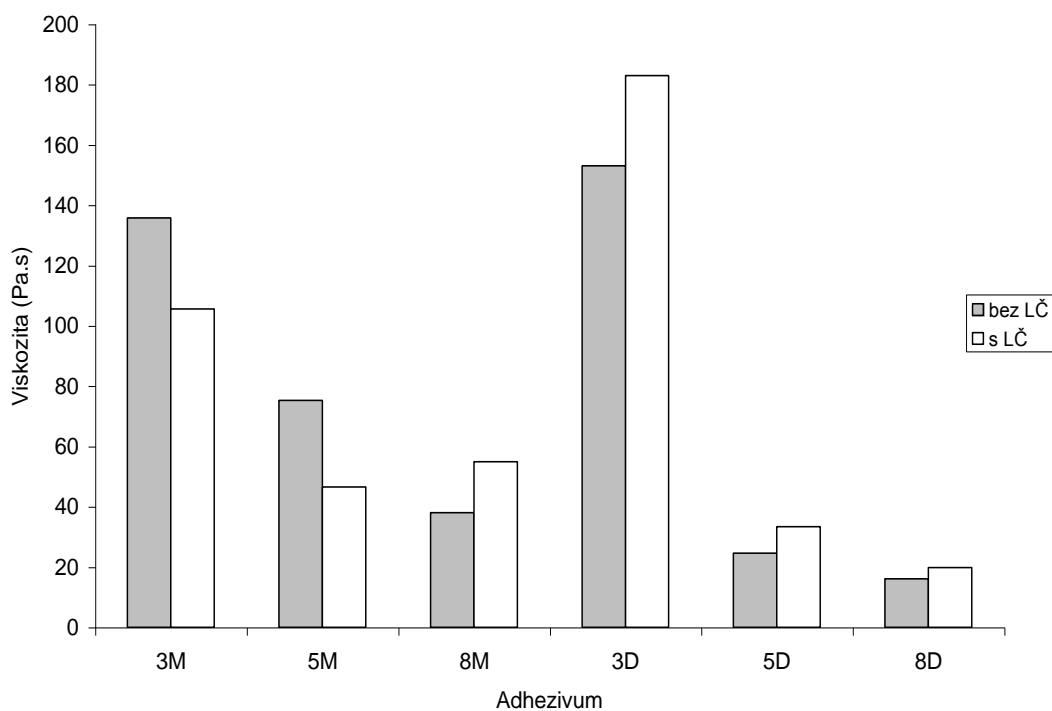
Obr. 52: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C po 24hod. bobtnání v pufru, vřeteno č.14



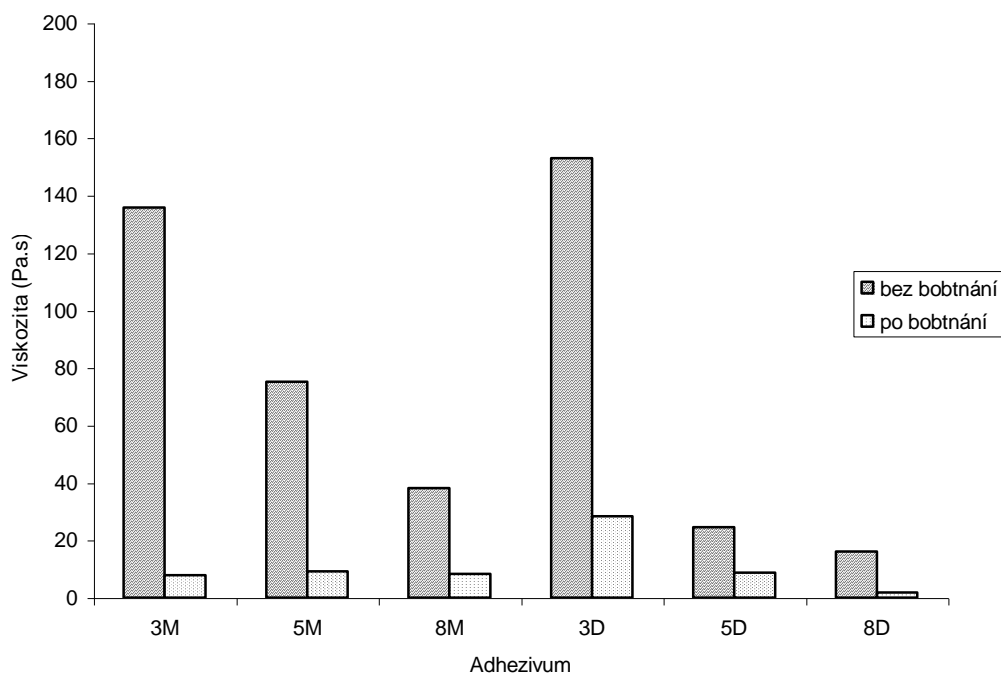
Obr. 53: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C po 24hod. bobtnání v pufru, vřeteno č.14



Obr. 54: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C bez léčiva/s léčivem vřeteno č.14



Obr. 55: Viskozita oligoesterů při teplotě 37°C bez bobtnání/po bobtnání vřeteno č.14





## 9. DISKUZE

### 9.1. DYNAMICKÁ VISKOZITA PLASTIFIKOVANÝCH OLIGOESTERŮ

Dynamická viskozita byla měřena na digitálním viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé objemy vzorků. Bylo použito vřetenno č.14. Vzorky byly temperovány na 37°C. Značné rozdíly ve viskozitě oligoesterů plastifikovaných 30% triethylcitrátu způsobily, že při dané teplotě a zvoleným vřetenem nebylo možné všechny vzorky proměřit v celé škále otáček vřetenno (RPM 0,3 až 100). Hodnoty dynamické viskozity plastifikovaných oligoesterů jsou uvedeny v Tab.20. Se zvyšující se rychlostí otáčení vřetenno se hodnoty viskozity prakticky neměnily. Z toho vyplývá, že se jedná o newtonské systémy, u kterých je viskozita konstantní. Graficky je tato skutečnost vyjádřena pomocí viskozitních křivek, přesněji přímkou, rovnoběžek s osou x (Obr.49).

Nejvyšší dynamickou viskozitu měly oligoestery větvené 3% dipentaerythritolu (153 Pa.s) a 3% mannitolu (136 Pa.s). V porovnání s oligoesterem 3M byla viskozita oligoesteru 5M méně než poloviční (136 Pa.s x 74 Pa.s), ale u oligoesterů 3D a 5D byl rozdíl viskozit šestinásobný (153 Pa.s x 25 Pa.s) (Tab.20). Nejnižší viskozita byla naměřena u vzorku 8D (Obr.48). Z výsledků měření dynamické viskozity větvených oligoesterů plastifikovaných 30% triethylcitrátu vyplývá, že s rostoucí koncentrací větvicí složky v molekule oligoesteru viskozita klesala.

Oligoestery se 3% větvicí složky (3D a 3M) měly viskozitu navzájem přibližně srovnatelnou. Viskozita oligoesteru větveného 5% mannitolu (5M) byla třikrát vyšší než u oligoesteru větveného stejnou koncentrací dipentaerythritolu (5D). Podobně viskozita oligoesteru 8M byla přibližně dvakrát vyšší než viskozita vzorku 8D (Tab.20).

#### 9.1.1. Vliv inkorporovaného léčiva na dynamickou viskozitu plastifikovaného oligoesteru

Větvené oligoestery jsou využívány jako nosiče léčiv, proto byla rovněž měřena dynamická viskozita po inkorporaci 4% acikloviru. Z Tab.21 a Obr.54 je patrný nejednoznačný vliv inkorporovaného léčiva na viskozitu plastifikovaných oligoesterů. U oligoesterů 3M a 5M se viskozita snížila, u vzorků 8M a všech oligoesterů s dipentaerythritolem se viskozita po inkorporaci léčiva zvýšila. Vysvětlení této

skutečnosti není jednoduché a pro vyvození nějaké hypotézy bude jistě nezbytné měření zopakovat s důrazem na zajištění a kontrolu homogenity v průběhu měření.

### **9.1.2. Viskozita plastifikovaných oligoesterů po 24-hodinovém bobtnání**

V závislosti na molekulové hmotnosti a stupni větvení dochází ve vodném prostředí k bobtnání oligoesterů a ke změnám jejich fyzikálně chemických vlastností. Plastifikované oligoestery byly ponechány po dobu 24 hodin ve fosfát citrátovém pufru pH 6,0. Poté byl pufr odlit a byla měřena viskozita při 37°C vřetenem č.14.

Jak se dalo předpokládat, nabobtnáním se viskozita oligoesterů výrazně snížila (Tab.22). Oligoester 3D, který měl nejvyšší hodnotu viskozity před bobtnáním, si zachoval nejvyšší viskozitu i po 24-hodinovém bobtnání. Nejvyšší pokles viskozity byl zaznamenán u oligoesteru 3M (Obr.55).

## **9.2. ADHEZIVITA OLIGOESTERŮ VĚTVENÝCH DIPENTAERYTHRITOLEM**

Byla měřena síla potřebná k odtržení oligoesterů 3D, 5D a 8D od podkladu  $F_{max}$  jako míra adhezivních vlastností. Testy adheze byly realizovány při třech různých dobách kontaktu vzorku s podkladem (5 s, 10 s, 30 s), třech různých kontaktních silách (5 N, 10 N, 20 N) a dvou různých rychlostech odtržení vzorku od podkladu (10 mm/min, 100 mm/min). Byl zjišťován vliv těchto testovacích podmínek na adhezivitu oligoesterů větvených dipentaerythritolem. Pro porovnání byla za stejných podmínek testována adhezivita 1% gelu karbomerů a 6 % gelu methylcelulosity.

Adhezivní síla  $F_{max}$  větvených oligoesterů byla v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity vyšší, anebo minimálně srovnatelná. Adhezivita jednotlivých testovaných oligoesterů, lišících se koncentrací dipentaerythritolu, závisela na testovacích parametrech. Výraznější rozdíly v  $F_{max}$  jednotlivých oligoesterů se projeví zejména při větší rychlosti odtržení vzorku od podkladu. Absolutně nejvyšší hodnoty  $F_{max}$  byly naměřeny při rychlosti odtržení 100 mm/min, kontaktní síle 20N, a to při všech testovaných dobách kontaktu (Obr.24-26). Nebyla zjištěna jednoznačná závislost mezi koncentrací větvící složky a adhezivní silou.

### 9.2.1. Vliv doby kontaktu

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

Vliv doby kontaktu na  $F_{\max}$  není jednoznačný. Při pomalém odtržení rychlostí 10 mm/min byla u všech testovaných vzorků naměřena nejvyšší adhezivní síla při nejdelší době kontaktu. Při kontaktních silách 10 N a 20 N adhezivní síla rostla s rostoucí dobou kontaktu (Obr. 28 a 29), při kontaktní síle 5 N byla nejnižší  $F_{\max}$  při kontaktu po dobu 10 s (Obr.27). Stejné závislosti byly pozorovány při rychlosti odtržení vzorku od podkladu 100 mm/min (Obr.30-32). Nejvyšší  $F_{\max}$  byla rovněž naměřena při nejdelší době kontaktu, ale rozdíly v  $F_{\max}$  při různých dobách kontaktu byly menší. U kontrolního vzorku 6% MC (6% methylcelulosový hydrogel) byly rozdíly v  $F_{\max}$  při různé době kontaktu minimální. Významně vyšší byla pouze  $F_{\max}$  6% MC při rychlosti odtržení 10 mm/min, a to u všech testovaných kontaktních sil (5 N, 10 N, 20 N).

### 9.2.2. Vliv rychlosti odtržení

Byl testován vliv rychlosti odtržení vzorku od substrátu. Při různých dobách kontaktu (5 s, 10 s nebo 30 s) a různých kontaktních silách (5 N, 10 N nebo 20 N) byl odtrháván vzorek od podkladu relativní nízkou rychlostí 10 mm/min nebo relativně rychle – 100 mm/min.

Byla zjištěna významně vyšší  $F_{\max}$  při vyšší rychlosti odtržení (Obr.34, 36-41). Pouze při nízké kontaktní síle 5 N a kontaktních dobách 5 s a 30 s nebyla zjištěna statisticky významně vyšší síla při vyšší rychlosti odtržení (Obr.33 a 35).

### 9.2.3. Vliv kontaktní síly

Byl testován vliv kontaktní síly (5 N, 10 N nebo 20 N) na  $F_{\max}$  při různé době kontaktu vzorku s podkladem a různé rychlosti odtržení. Téměř u všech vzorků se hodnota  $F_{\max}$  zvyšovala s rostoucí kontaktní silou (Obr. 42-77). Výjimkou jsou hodnoty  $F_{\max}$  naměřené při krátké době kontaktu (5 s) a malé rychlosti odtržení (10 mm/min). Za těchto zkušebních podmínek byla při 5 N naměřena vyšší síla než při 10 N (Obr.42).

## 10. ZÁVĚRY

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

## 11. SOUHRN

Teoretická část diplomové práce je zaměřena na základní charakteristiku bioadheze – vlastnosti bioadhezivních polymerů a substrátů, obecné teorie, mechanismus a faktory ovlivňující bioadhezi. Závěrem jsou uvedeny hlavní metody testování bioadheze.

Experiment práce se zabývá studiem adhezivních a reologických vlastností větvených terpolymerů kyseliny D,L-mléčné, glykolové a mannitolu (resp. dipentaerythritolu). Pro měření adhezivních vlastností, vyjádřených silou  $F_{\max}$  (síla potřebná k odtržení vzorku od podkladu), byl použit Materiálový zkušební stroj T1-FR050TH.A1K firmy Zwick/Roell. Byl sledován vliv testovacích podmínek na hodnotu  $F_{\max}$  - vliv doby kontaktu adheziva s podkladem, vliv rychlosti odtržení vzorku od podkladu a vliv kontaktní síly. Jako porovnávací byly za stejných podmínek proměřeny vzorky 1% gelu karbomerů a 6 % gelu methylcelulosity.

Viskozita byla měřena při zvolené teplotě na viskozimetru Brookfield DV-E s adaptérem pro malé množství vzorku za použití hřídele vhodné velikosti. Testovány byly čisté plastifikované oligoestery, oligoestery s inkorporovaným aciklovirem a plastifikované oligoestery vystavené 24hod. bobtnání v pufru.

Z výsledků měření adheze vyplývá, že adhezivita větvených oligoesterů byla v porovnání s hydrogely karbomerů nebo methylcelulosity vyšší, nebo aspoň srovnatelná.  $F_{\max}$  se zvyšovala spolu s rostoucí kontaktní silou i s dobou kontaktu téměř u všech vzorků.  $F_{\max}$  byla také významně vyšší při vyšší rychlosti odtržení.

Z výsledků měření dynamické viskozity vyplývá, že nejvyšších hodnot dosáhly oligoestery větvené 3% dipentaerythritolu a 3% mannitolu (s rostoucí koncentrací větvicí složky v molekule oligoesteru viskozita klesá). Po inkorporaci 4% acikloviru se u oligoesterů 3M a 5M viskozita snížila, u ostatních vzorků se zvýšila. Nabobtnáním polymerů viskozita řádově klesla.

## 12. SEZNAM LITERATURY

---

- <sup>1</sup> **Waite, J. H.:** Nature's underwater adhesive specialist. *Int. J. Adhesion Adhesiv.*, 7, 1987, 9.
- <sup>2</sup> **Baier, R. E., Meier A. M.:** Future directions in surface preparation of dental implants. *J. Dent. Ed.*, 52, 1988, 788.
- <sup>3</sup> **Karlsson, K. A., Angström, J., Teneberg, S.:** Characteristics of the recognition of host cell carbohydrates by viruses and bacteria. in *Molecular Pathogenesis of Gastrointestinal Infections*. Waldström, T., Mäkelä, P. H., Svennerholm, A. M., Wolf-Watz, H., Eds. Plenum Press, New York, 1991, 9.
- <sup>4</sup> **Baier, R. E., Meier A. M.:** Aspects of bioadhesion. in *Fundamentals of Adhesion*. Lee, L.-H., Ed. Plenum Press, New York, 1991, 407.
- <sup>5</sup> **Park, K., Robinson, J. R.:** Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery: Metod to study bioadhesion. *Int. J. Pharm.*, 19, 1984, 107.
- <sup>6</sup> **Nagai, T.:** Adhesive topical drug delivery systems. *J. Control. Rel.*, 2, 1985, 121.
- <sup>7</sup> **Duchene, D., Touchard, F., Peppas, N. A.:** Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. *Drug Devel. Ind. Pharm.*, 14, 1988, 283.
- <sup>8</sup> **Gurny, R. E., Junginger H. E.:** Bioadhesion- Possibilities and future trends. *Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart*, 1990.
- <sup>9</sup> **Lenaerts, V. M., Gurny, R.:** Bioadhesive Drug Delivery Systems. *CRC Press, Cleveland*, 1990.
- <sup>10</sup> **Davis, S. S.:** Delivery systems for biopharmaceuticals. *J. Pharm. Pharmacol.*, 44 (Suppl.1), 1992, 186.
- <sup>11</sup> **Longer, M. A., Robinson, J. R.:** Fundamental aspects of bioadhesion. *Pharm Int.*, 7, 1986, 114-117.
- <sup>12</sup> **Kerss, S., Allen, A., Garner A.:** A simple method for measuring the thickness of the mucus gel layer adherent to rat, frog, and human gastric mucosa: influence of feeding, prostaglandin, N-acetylcysteine and other agents. *Clin. Sci.*, 63, 1982, 187-195.
- <sup>13</sup> **Prokelová, I.:** Adhezivní vlastnosti větvených oligoesterů. Rigorózní práce, *Farmaceutická fakulta v Hradci Králové*, 2005, 90s.

- 
- <sup>14</sup> **Chen, J. L., Cyr, G. N.:** Compositions producing adhesions through hydration, in: *Adhesive Biological Systems*. Manly, R. S., Chapter 10, Academic Press, Oxford-New York, 1970.
- <sup>15</sup> **Nefee, N. A., Ismail, F. A., Boraie, N. A., Mortada, L. M.:** Mucoadhesive delivery systems. I. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 30, 2004, 985–993.
- <sup>16</sup> **Repka, M. A., McGinity, J. W.:** Bioadhesive properties of hydroxypropylcellulose topical films produced by hot-melt extrusion. *J. Control Release*, 70 (3), 2001, 341-351.
- <sup>17</sup> **Yamada, T., Onishi, H., Machida, Y.:** In vitro and in vivo evaluation of sustained release chitosan-coated ketoprofen microparticles. *Yakugaku Zusshi*, 121 (3), 2001, 239-245.
- <sup>18</sup> **Takayama, K., Hirata, M., Machida, Y. et al.:** Effect on interpolymer complex formation on bioadhesive property and drug release phenomenon of compressed tablet consisting of chitosan and sodium hyaluronate. *Chem. Phar. Bull.*, 38 (7), 1990, 1993-1997.
- <sup>19</sup> **Ch'ng H. S., Park, H., Kelly, P., Robinson, J. R.:** Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II: Synthesis and evaluation of some swelling water-insoluble bioadhesive polymers. *J. Pharm. Sci.*, 74, 1985, 399-405.
- <sup>20</sup> **Ahuja, A., Khar, R. K., Ali, J.:** Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 1997, 489-515.
- <sup>21</sup> **Mathiowitz, E., Chickering, D. E.:** Definitions, mechanisms and theories of bioadhesion. in: Mathiowitz, E., Chickering, D. E., Lehr C.-M. (Eds.): *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*. 1999, Marcel Dekker, New York, 1990, 1-10.
- <sup>22</sup> **Peppas, N. A., Sahlin, J. J.:** Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials*, 17, 1996, 1553-1561.
- <sup>23</sup> **Wu, S.:** *Polymer interface and adhesion*. Marcel Dekker, New York, 1982. 29-65.
- <sup>24</sup> **Campion, R. P.:** The influence of structure on autohesion (self-tack) and other forms of diffusion into polymers. *J. Adhesion*, 7, 1975, 1-23.
- <sup>25</sup> **Wake, W. C.:** Theories of adhesion and uses of adhesive: a review. *Polymer*, 19, 1978, 291-308.
- <sup>26</sup> **Helfand, E., Tagami Y.:** Theory of the interface between immiscible polymers. *J. Chem. Phys.*, 57, 1972, 1812-1813.

- 
- <sup>27</sup> **Allen A., Pain R. H, Robson, T. R.:** Model for the structure of the gastric mucous gel. *Nature*, 264, 1976, 88-89.
- <sup>28</sup> **Mikos, A. G., Peppas, N. A.:** Scaling concepts and molecular theories of the adhesion of synthetic polymers to glycoproteins. in Lenaerts, V., Gurny, R., editors : *Bioadhesive drug delivery systems*. CRC Press, Boca Raton, Florida., 1990, 25-42.
- <sup>29</sup> **Peppas, N. A., Mikos, A. G.:** Kinetics of Mucus-Polymer interaction, *Bioadhesion Possibilities and Future Trends*. Gurny, R., Junginger, H. E., Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1990.
- <sup>30</sup> **Smart, J. D.:** The basics and underlying mechanism of mucoadhesion. *Adv. Drug Del. Rev.*, 57, 2005, 1556-1568.
- <sup>31</sup> **Junginger, H. E.:** Mucoadhesive hydrogels. *Pharm. Ind.*, 53, 1991, 1056-1065.
- <sup>32</sup> **Derjaguin, B. V., Smilga, V. P.:** *Adhesion: Fundamentals and Practise*. McLaren, London, 1969.
- <sup>33</sup> **Leung, S. S., Robinson, J. R.:** Polymer structure features contributing to mucoadhesion II. *J. Control. Rel.*, 12, 1990, 187.
- <sup>34</sup> **Park, H.:** On the mechanism of bioadhesion. Ph. D. Thesis. *Pharmaceutics*, School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison, 1986.
- <sup>35</sup> **Gurny, R., Meyer, J. M., Peppas, N. A.:** Bioadhesive intraoral release systems: design, testing and analysis. *Biomaterials*, 5, 1984, 336-340.
- <sup>36</sup> **Park, H., Robinson, J. R.:** Physico-chemical properties of water insoluble polymers important to mucin epithelial adhesion. *J. Controlled Release*, 2, 1985, 47-57.
- <sup>37</sup> **Kamath, K. R., Park, K.:** Mucosal adhesive preparations. in Swarbrick, J., Boylan, J. C., editors: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York, 1994, 133-163.
- <sup>38</sup> **Gurny, R., Peppas, N.A.:** Semisolid dosage forms as buccal bioadhesives. in Lenaerts, V., Gurny, R., editors: *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1990, 153-168.
- <sup>39</sup> **Lehr, C. M., Poelma, F. G. J., Junginger, H. E., Tukker, J. J.:** An estimate of turnover time of intestinal mucus gel layer in rat in situ loop. *Int. J. Pharm.*, 70, 1991, 235-240.
- <sup>40</sup> **Gandhi, R. B., Robinson, J. R.:** Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 13, 1994, 43-74.



- 
- <sup>41</sup> **Lehr, C. M., Bouwstra, J. A., Schacht, E. H., Junginger, H. E.:** *In vitro* evaluation of mukoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. *Int. J. Pharm.*, 78, 1992, 43-48.
- <sup>42</sup> **Bruschi, M. C., de Freitas, O.:** Oral Bioadhesive Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 2005, 293-310.
- <sup>43</sup> **Vries de, M. E.:** Ph. D. Thesis, Leiden University, 1991.
- <sup>44</sup> **Smart, J. D., Kellaway, I. W., Worthington, H. E. C.:** An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 1984, 295-299.
- <sup>45</sup> **Hunt, G., Kearney, P., Kellaway, I. W., Johnson, P., Lloyd-Jones, J. G.:** *Drug Delivery Systems*. Ellis Horwood, Chichester, 1987.
- <sup>46</sup> **Peppas, N. A., Mikos, A. G.:** Bioadhesive analysis of controlled-release systems.IV: An experimental method for testing the adhesion of microparticles with mucus. *J. Control. Rel.*, 12, 1990, 31-37.
- <sup>47</sup> **Hassan E. E., Gallo, J. M.:** Simple rheological method for the *in vitro* assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharm. Res.*, 7, 1990, 491-495.
- <sup>48</sup> **Patel, D., Smith, J. R., Smith, A. W., Grist, N., Barnett, P., Smart, J. D.:** An atomic force microscopy investigation of bioadhesive polymer adsorption onto human buccal cells. *Int. J. Pharm.*, 200 (2), 2000, 271-277.
- <sup>49</sup> **Qaqish, R. B., Amiji, M. M.:** Synthesis of a fluorescent chitosan derivate and its application for the study of chitosan-mucin interactions. *Carbohydr. Polym.*, 38 (2), 1999, 99-107.
- <sup>50</sup> **Manuál k viskozimetru Brookfield.** Brookfield engineering laboratories, inc., Middleboro. USA, 1999, 43s.