

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

REOLOGICKÉ VLASTNOSTI GELŮ

Rigorózní práce

Hradec Králové 2019

Mgr. Michaela Flanderková

Prohlašuji, že jsem rigorózní práci na téma Reologické vlastnosti gelů vypracovala pod odborným vedením PharmDr. Evy Šnejdrové, Ph.D. samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále prohlašuji, že tato rigorózní práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Ráda bych poděkovala PharmDr. Evě Šnejdrové, Ph.D. za cenné rady, věcné připomínky a vstřícnost při konzultacích a vypracování rigorózní práce.

Mgr. Michaela Flanderková

OBSAH

1	ABSTRAKT	5
2	ABSTRACT.....	6
3	ZADÁNÍ PRÁCE	7
4	ÚVOD.....	8
5	ZKRATKY	9
6	TEORETICKÁ ČÁST	10
6.1	Gely	10
6.1.1	Charakterizace gelů	10
6.1.2	Rozdělení gelů.....	10
6.1.3	Stabilita gelů:.....	12
6.2	Gely jako viskoelastické soustavy.....	13
6.3	Gely ve farmaceutické technologii	16
6.3.1	Magistraliter příprava gelů	17
6.4	HVLP gely.....	23
6.5	Jizvy – vznik, typy, způsob hojení a léčby	26
6.6	Reometrie gelů.....	28
6.6.1	Rovnovážná toková křivka.....	29
6.6.2	Nerovnovážné toková křivka	30
6.6.3	Vyhodnocení adheze pomocí tahových testů	31
6.6.4	Charakterizace gelu pomocí oscilačního testu	32
7	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
7.1	Použité přístroje.....	35
7.2	Testované gely.....	35
7.3	Přehled testů na reometru Kinexus Pro+	35
7.4	Postup měření na reometru Kinexus Pro+.....	35
7.5	Rotační testy	36
7.5.1	Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve	36
7.6	Oscilační testy – měření viskoelastických profilů	37
7.6.1	rSolution_0008 Characterising gel properties using oscillation testing.....	37

7.7	Měření adheze.....	37
7.7.1	rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test	37
8	VÝSLEDKY	39
8.1	Tokové vlastnosti.....	39
8.2	Viskoelastické vlastnosti	46
8.3	Test adheze	53
9	DISKUZE	55
9.1	Tokové vlastnosti.....	55
9.2	Viskoelastické vlastnosti	58
9.3	Test adheze	60
10	ZÁVĚR.....	63
11	SEZNAM LITERATURY	64

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Kandidátka Mgr. Michaela Flanderková

Konzultantka PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Název rigorózní práce **Reologické vlastnosti gelů**

Rigorózní práce se zabývá hodnocením reologických a adhezivních vlastností gelů na rotačním reometru. Teoretická část práce se zabývá charakterizací gelů, jsou uvedeny stručné informace o jizvách a možnostech jejich léčby a jsou popsány principy a vyhodnocení rotačních, oscilačních a adhezivních testů realizovaných v experimentální části. Hodnoceny byly komerční gely různého složení, způsobu a místa aplikace (Fenistil gel, Voltaren Forte gel, Nexcare gel, Vidisic gel, Strataderm) a dva nově formulované gely k hojení jizev. Z výsledků rotačních testů vyplývá, že u gelů vykazujících vyšší konzistenci dochází při namáhání k většímu poklesu viskozity než u gelů s nižší konzistencí. Pro hodnocení gelů jsou vhodnější oscilační testy, při kterých jsou testované vzorky vystaveny menšímu namáhání. Síla relaxace K^* a relaxační exponent n^* jsou exaktními charakteristikami reologického chování gelů. Z testovaných gelů pouze Nexcare a Scar treatment gel B vykazovaly nízkou sílu relaxace a zároveň nízký relaxační exponent. Nejvyšší adhezivitu má Voltaren forte, nejnižší Nexcare gel. Výsledky adhezivních testů korelují s výsledky rotačních i oscilačních testů. Gely vykazující vysokou konzistenci a tuhost mají i vysokou adhezivitu. Reologickým vlastnostem originálního přípravku Strataderm je ekvivalentní vzorek s označením Scar treatment gel A.

Klíčová slova: gely, viskoelasticita, adheze, jizvy, reometrie

2 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Candidate Mgr. Michaela Flanderková

Consultant PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Title of Rigorous Thesis **Rheological properties of gels**

This thesis deals with evaluation of rheological and adhesion properties of the gels using rotational rheometer. The theoretical part outlines the characterization of gels and their rheological properties, and there is brief information on scars and their treatment options. The principles of the rotational, oscillation, and adhesive tests carried out in the experimental section are also listed. The commercial gels with different composition, type and place of application (Fenistil gel, Voltaren Forte gel, Nexcare gel, Vidisic gel, Strataderm) as well as two newly formulated scar healing gels were evaluated. The results of the rotation tests reveal that the gels with high consistency show the bigger viscosity decrease in comparison to the gels with lower consistency. The oscillation tests are more suitable as the samples are less exposed to a stress. The relaxation strength K^* and relaxation exponent n^* are the exact characteristics of rheological behaviour of the gels. Only the Nexcare a Scar treatment gel B showed a low relaxation strength and at the same time the low relaxation exponent. Voltaren forte have had the highest adhesive force, and Nexcare gel the lowest one. The results of the adhesive tests are in correlation with the results of the rotational and oscillations tests. Gels exhibiting high consistency and stiffness also have high adhesion. The rheological property of the original Strataderm is an equivalent sample labeled Scar treatment gel A.

Keywords: gels, viscoelasticity, adhesion, scars, rheometry

3 ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem rigorózní práce bylo vytvořit metodiku hodnocení reologických vlastností gelů, použitelnou při ekvivalenčních studiích nově formulovaných generických přípravků. Pro testování byly použity komerční gely různého složení a způsobu použití a dva vzorky gelů ve stadiu vývoje nového přípravku. Testy byly realizovány na absolutním reometru Kinexus Pro⁺ Malvern Instruments a vyhodnoceny SW r-Space for Kinexus 1.75.

U vzorků gelů bylo zadáno provést tyto testy:

1. Měření tokových a viskozitních křivek v zadaném rozsahu rychlostního spádu. Hodnocení pomocí reologických modelů.
2. Měření viskoelastických vlastností gelů oscilačními testy. Výběr charakteristik vhodných pro porovnání přípravků.
3. Měření adhezivních vlastností, studium vlivu testovaných podmínek a výběr vhodných charakteristik pro porovnání přípravků.
4. Srovnání testovaných gelů na základě zvolených reologických charakteristik.

4 ÚVOD

Gely se řadí mezi bikoherentní polotuhé přípravky s plastickým tokem, které se chovají jako tekutina až po překonání určité hodnoty napětí. Tento jev je nazýván mezí toku. Reologické vlastnosti gelů jsou na pomezí ideálně elastických a ideálně viskózních soustav a jsou důležité pro jejich zpracování a aplikaci. Složení a postup přípravy gelů má také vliv na jejich reologické vlastnosti. Při změně technologického postupu přípravy může docházet např. k odlišnému uvolňování účinných látek z gelů. Při formulaci nových generických polotuhých přípravků je nutné testovat reologické vlastnosti, které se srovnávají s originálním přípravkem. Řadíme mezi ně např. roztíratelnost, adhezivitu a také celkovou konzistenci přípravku. Jejich znalost je důležitá při HVLP výrobě, pro potenciální podmínky skladování, pro magistraliter přípravu a také pro komfort při běžném používání gelů jako léčivých přípravků.

Rigorózní práce se zabývá měřením a hodnocením reologických vlastností, které jsou měřeny na absolutním reometru Kinexus Pro+ od společnosti Malvern a jsou vyhodnocovány SW rSpace. Pro experimentální část bylo vybráno pět HVLP gelů odlišného složení i místa aplikace a dva nově formulované gely na hojení jizev, které jsou ve fázi vývoje. Pomocí rotačních, oscilačních a adhezivních testů byly hodnoceny jejich reologické vlastnosti. Byly získány viskoelastické profily, tokové a viskozitní křivky. Z oscilačních a rotačních testů jsou získávány informace o tokovém chování při měnícím se rychlostním spádu. Je určována viskozita a mez toku testovaného přípravku. Míra adheze/koheze je určována pomocí tahových testů, kdy je určována odpověď vzorku pod napětím v tahu. Charakterizována je normálovou silou a časem potřebným k jejímu snížení o 90%.

5 ZKRATKY

D - rychlostní spád (s^{-1})

G' - elastický modul (Pa)

G'' - viskózní modul (Pa)

K - index konzistence (Pa.s)

K* - relaxační síla (Pa)

LVER - oblast lineárního viskoelastického chování

n - index tokového chování, vyjadřuje citlivost k namáhání (míru neneutonského chování)

n* - relaxační exponent, vyjadřuje míru relaxace struktury gelu

v* - komplexní viskozita na mezi toku (%)

τ - posuvné napětí (Pa)

η_{10} - viskozita při rychlostním spádu $10 s^{-1}$ (Pa.s)

σ' - napětí potřebné k rozrušení struktury gelu (Pa)

ω - úhlová rychlost ($rad \cdot s^{-1}$)

δ - fázový úhel ($^{\circ}$)

6 TEORETICKÁ ČÁST

6.1 Gely

6.1.1 Charakterizace gelů

Gely jsou charakterizovány jako bikoherentní soustavy tvořené sítí, která vytváří souvislou strukturu v disperzním prostředí^{1,2} nebo jako polotuhé disperzní systémy složené z kapalného vehikula a bobtnající látky.³ Skládají se z kapalné a tuhé fáze, nebo mohou existovat jako jednofázové soustavy. Gel může být tvořen malými anorganickými částicemi nebo velkými organickými částicemi penetrovanými v tekutině.⁴ Ve farmaceutické technologii je řadíme mezi polotuhé viskoelastické soustavy, které se používají jako základy pro léčiva působící lokálně. Největší uplatnění nacházejí v dermatologii, ale také v onkologii (např. gely do úst po radioterapii) a stomatologii. Aplikují se na kůži a sliznice. Z fyzikálně-chemického hlediska mají strukturu gelů např. i krémy, masti, čípky, globule, transdermální náplasti, nebo hydrofilní matricové systémy. Ceněnou vlastností gelů je jejich mukoadhezivita. Z hlediska místa aplikace mají využití v očních, nosních, oromukosálních, vaginálních či rektálních přípravcích.³

Existují dva základní způsoby vzniku gelů. Tím prvním je gelace, kdy dochází ke spojování molekul kovalentními vazbami do trojrozměrné síťovité struktury při skokovém vzrůstu viskozity.² Gelace může být i reverzibilní, kdy dochází k návratu do méně organizované struktury roztoku polymeru.² Druhým typem vzniku gelu je bobtnání, kdy gel vzniká tokem rozpouštědla do polymeru na základě osmózy, hydratace nebo např. relaxace molekul za zvětšování jeho objemu. Bobtnání může skončit v rovnováze gelu (omezené bobtnání), nebo může pokračovat procesem rozpouštění za vzniku slizu (neomezené bobtnání).^{2,22,4}

6.1.2 Rozdělení gelů

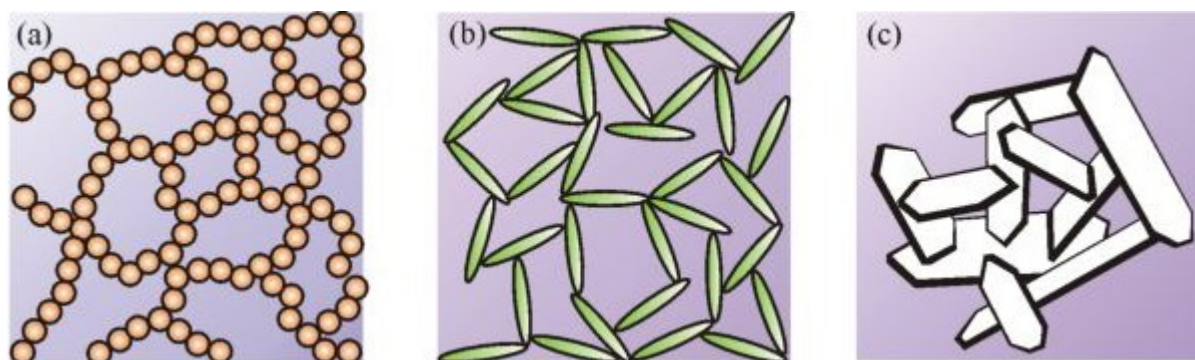
Základní rozdělení gelů je na čtyři skupiny. Jedná se o gely polymerů jednofázové, gely polymerů vícefázové, gely asociační micelární a gely částicové. Existuje mnoho dalších klasifikací gelů – z hlediska koloidních fází, použitého rozpouštědla, fyzikální povahy nebo podle reologických vlastností. Vazby uvnitř gelů v jejich trojrozměrné síti mohou být tvořeny chemickými vazbami nebo fyzikálními reakcemi. Nejčastějšími chemickými vazbami jsou kovalentní vazby, vodíkové vazby či van der Waalsovy vazby. Mezi fyzikální reakce řadíme elektrostatické interakce, interakce dipól-dipól a hydrofobní interakce.^{4,5}

1. *Gely polymerů jednofázové*: Jedna složka gelu tvoří trojrozměrnou síť z jednotlivých vzájemně propojených polymerních řetězců. Ve většině případů se jedná o polymery syntetické. Vazby v trojrozměrné síti jsou kovalentní. Jednofázové gely polymerů mohou vznikat syntézou z bifunkčních monomerů nebo síťováním roztoků. Příkladem jednofázového gelu je gel želatiny.^{22,2}

2. *Gely polymerů vícefázové*: V tomto typu gelu je tvořena pevná fáze trámci nebo svazky, které jsou tvořeny mnoha lineárně uspořádanými řetězci polymeru. Trámce jsou přitahovány fyzikálními silami, které jsou vyvolány tepelnými změnami roztoků gelů. Příkladem je gel bentonitu ve vodě.²²

3. *Gely asociační tenzidové*: Gely jsou tvořeny asociací molekul tenzidu, které mohou být orientované v dvojvrstvých lamelárních micelách.⁴ Jsou tvořeny alespoň dvěma tenzidy, z nichž jeden musí být hydrofilní ($HLB > 10$) a druhý hydrofobní ($HLB < 4$). Příkladem asociačního gelu je gel sodného mýdla.²²

4. *Gely částicové*: Částice zde vytváří nadmolekulární trojrozměrnou strukturu. Může se jednat o jehličky (a), destičky (b) nebo anizometrické nanočástice (c) (Obr. 1).⁶



Obrázek 1 - Tvar částic v částicových gelech

Gely se také dělí na reverzibilní a ireverzibilní podle změny svého objemu při sušení. Reverzibilní gely při sušení zmenšují svůj objem a vznikají xerogely, které jsou schopné se vracet do původního stavu bobtnáním. Mohou vznikat také gelací lineárních polymerů. Naopak ireverzibilní gely svůj objem vysoušením příliš nemění, jsou porézní. Při styku ireverzibilního gelu s rozpouštědlem jsou schopny absorbovat určitou část, ale xerogel již nevzniká (systém obsahující kapalně disperzní prostředí). Tudíž přeměna takového gelu na xerogel je nevratná. Vznikají gelací lyofobních solů.^{1,2}

Další rozdělení gelů je podle chemického složení disperzní složky gelu, a to na gely organické (jednofázové) a anorganické (dvoufázové). U gelů anorganických nejsou částice rozpuštěny,

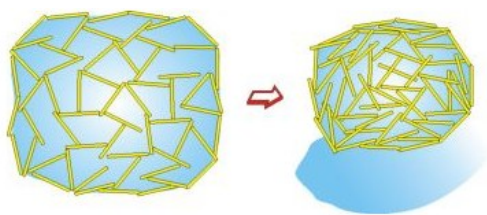
ale dispergovány v tekutině. Gely organické se skládají z makromolekul rozpuštěných v tekutině. Polymery mohou být jak přírodního, tak syntetického charakteru.⁴

Gely můžeme také dále rozdělovat na základě povahy rozpouštědla/vehikula, a to na hydrogely a oleogely. Hydrogely jsou tvořeny sítí polymerních řetězců s vysokým obsahem vody s přísadou dalších vehikul, jako je např. glycerol, líh nebo propylenglykol.^{3,2,7} Gelotvornou látkou může být škrob, deriváty celulosy, karbomery nebo různé křemičitany. Mají vysoký stupeň elasticity a i pro tuto vlastnost se využívají jako velice účinné krytí ran (tzv. hydrogelové krytí)⁸, dále mají využití v tkáňovém inženýrství. Mají také chladivý efekt. Hydrogely je vhodné používat především na sliznice, kde dochází k prodloužení kontaktního času setrvání léčivé látky na požadovaném místě. Používají se při akutních, svědivých a mírně zánětlivých kožních projevech. Vhodná je aplikace do vlasové pokožky, naopak nevhodná je dlouhodobá aplikace na suchou kůži, protože mají vysušující účinek. Využívají se také jako základy pro kožní implantáty, kdy dochází k postupnému uvolňování léčiva a následné degradaci polymeru na odbouratelné a neškodné látky.³ Využití mají také ve výrobě kontaktních čoček. Nevýhodou je snadná kontaminace bakteriemi, kvasinkami či plísněmi. Proto je doporučeno přidávat protimikrobní látky. Velmi častým hydrogelovým základem je karbomerový gel, který obsahuje 0,5-1% karbomeru.^{2,3} Dalšími příklady hydrogelů jsou bentonitová magma nebo poloxamerový gel.⁴

Oleogel je složený z nepolární kapalně fáze, která je zachycená uvnitř trojrozměrné sítě. Je to nekrytalický, pevný a termoplastický materiál.⁹ Kapalinou může být např. rostlinný olej, organické rozpouštědlo, nebo minerální olej (např. tekutý parafín). Rozpustnost a velikost částic jsou významnými faktory ovlivňující elasticitu a pevnost organogelu.^{4,10} Jsou využívány jako nosiče při topickém i perorálním užití léčivých přípravků. V individuální přípravě v lékárnách se oproti hydrogelům uplatňují minimálně.³

6.1.3 Stabilita gelů:

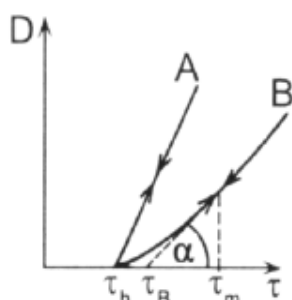
Gely jsou termodynamicky nestálé soustavy. Příkladem nestability může být synereze gelů, kdy dojde ke smrštění síťovité struktury a k následné expresi kapaliny z tuhé fáze – tzv. vytékání gelů (Obr. 2).¹¹ Tento jev se vyskytuje nejčastěji u čerstvých gelů, které jsou v termodynamické nerovnováze. Dochází k ní díky relaxaci elastických sil, nebo při přeskupení vazeb ve struktuře gelu při jeho stárnutí. Dalším destabilizujícím faktorem může být zvyšování teploty nebo přidávkem elektrolytu. Vlivem gravitace také může dojít k sedimentaci sítě, která je častá u gelů škrobů.^{2,1,12}



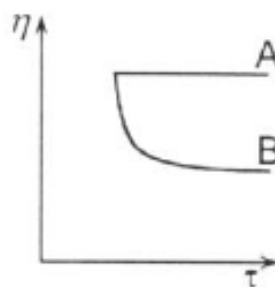
Obrázek 2 - Synereze gelů

6.2 Gely jako viskoelastické soustavy

U ideální (newtonské) soustavy je napětí přímo úměrné jeho deformaci. To znamená, že při maximální deformaci je maximální napětí. Gely jsou nenewtonské viskoelastické soustavy, u kterých dochází k fázovému posunu mezi napětím a deformací. Reologické vlastnosti gelů jsou na pomezí ideálně elastických a ideálně viskózních soustav. Viskozita gelů není konstantní, mění se s tečným napětím τ resp. rychlostním spádem D . Pro gely jako polotuhé soustavy je typický plastický tok, charakterizovaný mezí toku (Obr. 32) a poklesem viskozity s rostoucím posuvným napětím (Obr. 4²).

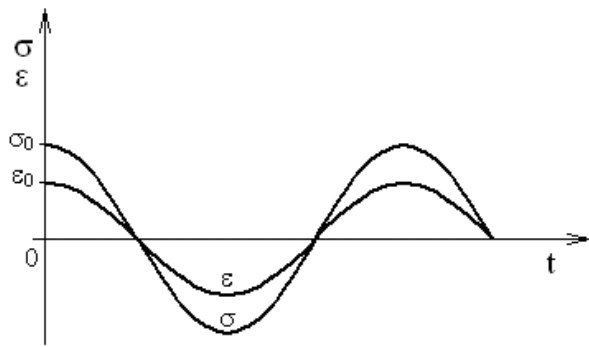


Obrázek 3 - Reogram plastické soustavy



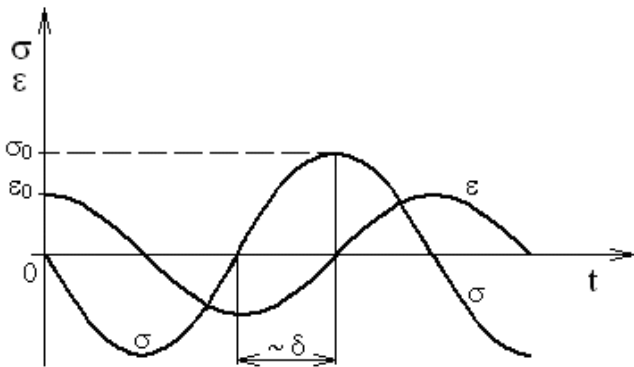
Obrázek 4 - Viskozitní křivka plastické soustavy

Při nízkém posuvném napětí se plastické soustavy chovají jako tuhé látky, dochází u nich k elastické deformaci. Při zvyšujícím se napětí dochází k rozrušování struktury soustavy, až dojde k trvalé deformaci a soustava se začne chovat jako kapalina. Tento jev se nazývá mez toku.¹³ Při namáhání ideálně elastických soustav nedochází k disipaci energie v teplo. Fázový posun mezi napětím a deformací je nulový. (Obr. 5¹⁴)



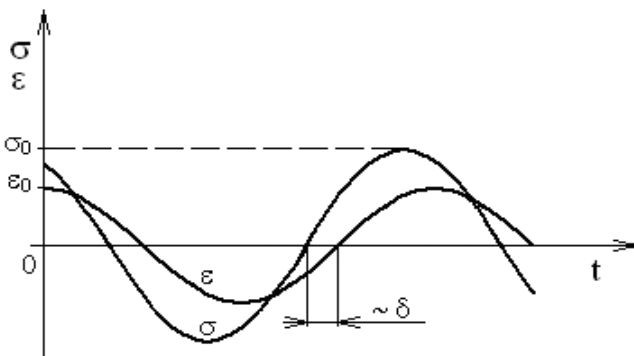
Obrázek 5 - Vztah mezi napětím a deformací u ideálně elastické soustavy

Naopak při namáhání ideálně viskózních látek se všechna energie vynaložená při deformaci disipuje v teplo. Fázový posun mezi napětím a deformací je 90° (Obr. 6¹⁴).



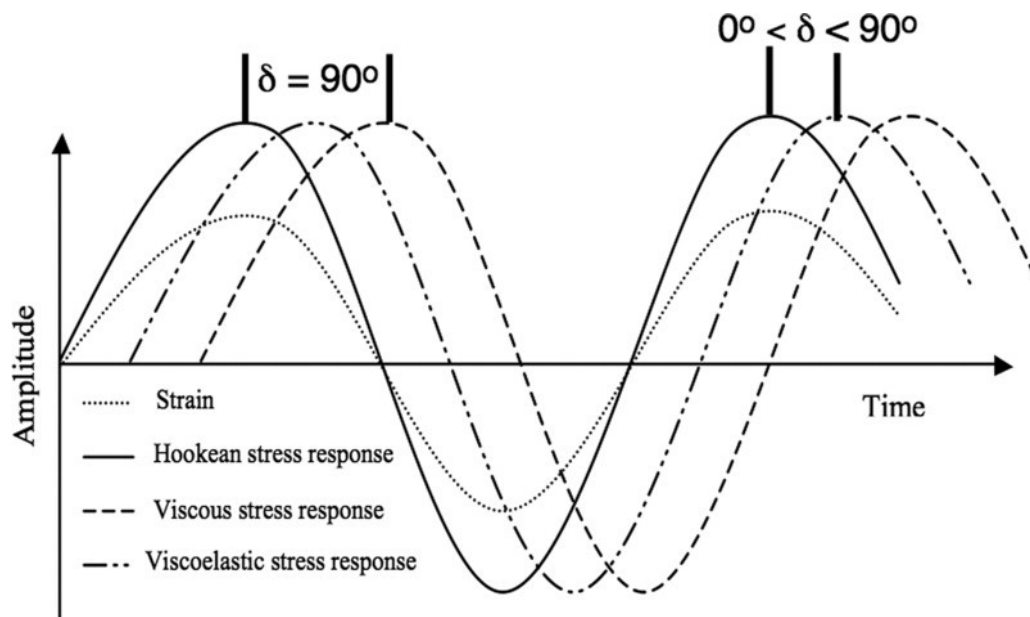
Obrázek 6 - Fázový posun u ideálně viskózních látek

Viskoelastické soustavy jsou na pomezí mezi elastickými a viskózními soustavami. Při namáhání dochází pouze částečnému využití vložené energie při zpětném odlehčení soustavy. Zbylá část energie se disipuje v teplo. Fázový posun je v rozmezí od 0° do 90° . (Obr. 7).¹⁴



Obrázek 7 - Fázový posun u viskoelastické soustavy

Na obrázku 8¹⁵ jsou srovnány fázové posuny u elastické pevné látky, viskózní kapaliny a viskoelastické látky.

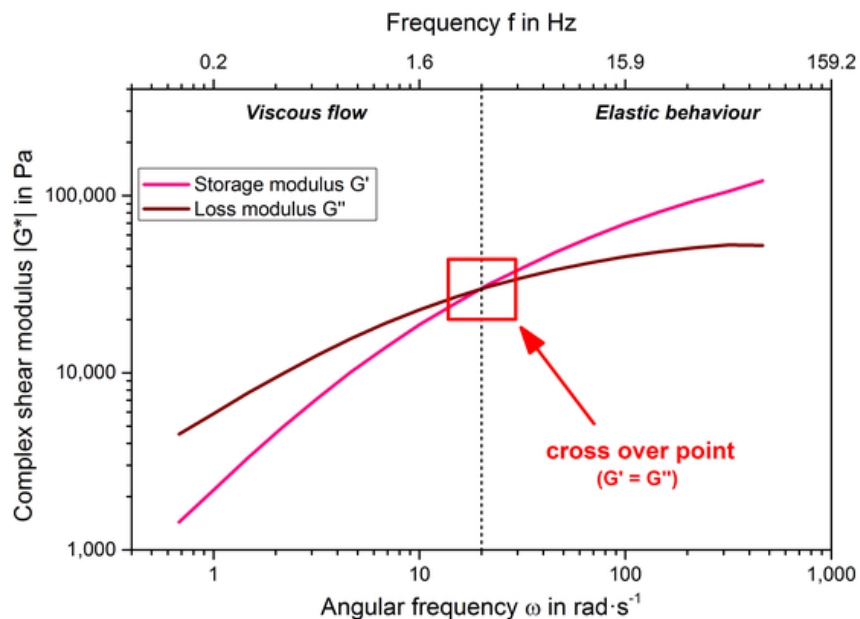


Obrázek 8 - Srovnání fázových posunů

Elastický modul G' (*storage modul*) označuje elastickou složku soustavy, viskózní nebo-li ztrátový modul G'' (*loss modul*) charakterizuje viskózní složku. Vztah mezi oběma moduly lze vyjádřit jako *ztrátový úhel* δ .¹⁶

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad (1)$$

Ideálně elastický materiál má nulový ztrátový úhel, ideálně viskózní materiál má fázový úhel 90° . Fázový úhel viskoelastického materiálu je v rozmezí 0° a 90° .⁴⁸ Když se modul pružnosti G' a modul viskozity G'' rovnají, nastává mez toku soustavy. Graficky je mez toku znázorněna v bodu překřížení křivek elastického a viskózního modulu, tzv. *cross-over point*. (Obr. 9).¹⁷



Obrázek 9 – Cross-over point

6.3 Gely ve farmaceutické technologii

Podle Českého lékopisu jsou gely definovány jako soustavy, které jsou tvořeny tekutinou, která gelovává v přítomnosti vhodné gelotvorné látky.¹⁸ V Českém lékopise se o gelech pojednává ve článku *Preparata semisolida ad usum cutaneum* a dále podle způsobu aplikace i v těchto obecných člancích lékových forem - *Ocularia*, *Oromucosalia*, *Vaginalia*, *Nasalia*, *Rectalia*.¹⁸ Národní část Českého lékopisu 2017 obsahuje tyto gely: Bentoniti magma, Gelatum holt, Natrii tetraboritas globulus a Zinci oxidi gelatina mollis.

Jako kapalně prostředí se při přípravě gelů používá nejčastěji čištěná voda nebo roztoky polyhydričkových alkoholů. Pro zlepšení rozpustnosti léčivé látky se může použít ethanol, glycerol 85 %, propylenglykol nebo kapalně makrogoly. Při nutnosti nastavení hodnoty pH gelu se můžou použít pufr. V praxi se využívá např. citrátový nebo fosfátový pufr. Dále se při přípravě gelů mohou používat různé antioxidanty (např. disiričitan sodný) a konzervanty (fenoly, parabeny).^{4,12,22}

6.3.1 *Magistraliter příprava gelů*

V lékárnách je stále aktuální i magistraliter příprava gelů. Nejpoužívanější gelotvornou látkou jsou karbomery, které disponují bioadhezivními vlastnostmi. Používají se jako hydrogelový základ, nebo samostatně jako lubrikant (např. gel pro sonografie).

Karbomery jsou vysokomolekulární polymery kyseliny akrylové síťované s polyalkenylethery cukrů nebo polyalkoholů.^{2,19} Gely karbomerů jsou stabilní, přičemž se musí ale chránit konzervační přísadou. Nejsou kompatibilní s látkami se silnými kyselinami (např. kyselina askorbová, kyselina salicylová),³ kationovými polymery a fenolem.¹⁹ Karbomery tvoří gely v neutrálním prostředí. K neutralizaci se používají organické i anorganické zásady (např. hydroxidu sodný, trolamin), hodnota pH se v průběhu přípravy musí kontrolovat.²⁰ Polotuhý transparentní gel vzniká již při nízkých koncentracích karbomerů. Obvyklá koncentrace karbomerů je 0,5 %, běžně nepřekračuje 1%. Základní složení karbomerového gelu uvádí příklad 1.

Příklad 1:

Carbomera	0,5
Natrii hydroxidi solutio 10%	q.s.
Ethanolum 96%	q.s.
Methylparabenum	0,07
Propylparabenum	0,03
Aqua purificata	ad 100,0

Methylparaben a propylparaben se rozpustí v malém množství ethanolu 96%. Ke karbomerům se postupně přidává čištěná voda. Po dostatečném nabobtnání karbomerů (až vymizí bílé částice polymeru) se po kapkách přidává roztok hydroxidu sodného a kontroluje se pH pomocí pH papírků do hodnoty 7. Směs se nechá 15 minut stát a poté se opět zkontroluje pH, pokud je nižší než 6, přidá se ještě roztok hydroxidu sodného. Nakonec se do gelu přidá zbývající část vody a roztok parabenů.

V praxi se můžeme setkat i s 0,7% gelem sodné soli karbomerů neutralizovaný pomocí trolaminu. Tyto karbomerové gely se používají jako nosiče léčivých látek. Jsou komerčně dostupné pod firemními názvy u dodavatelů surovin pro lékárny, kde je uvedena hodnota pH karbomerového gelu 4,5, což je zvláštní s ohledem na to, že karbomery tvoří gely v neutrálním prostředí.²¹ Do karbomerového gelu lze inkorporovat např. indometacin. Tento

gel se používá při zánětech šlach nebo bolestech kloubů. Má výrazný antiflogistický, analgetický a antirevmatický účinek. Působí také chladivě. Při léčbě alergických kožních projevů se používá karbomerový gel s kafrem, který působí chladivě, slabě antiflogisticky a protisvědivě.³

Jako disperzní prostředí pro suspenze s oxidem zinečnatým ve formě 5% vodné koloidní disperze^{19,23} se v magistraliter přípravě používá Bentoniti magma neboli Gel bentonitu ve vodě (příklad 2). Jedná se o tixotropní gel bentonitu ve vodě. Tixotropie je výhodná vlastnost přeměny gel-sol-gel, kdy po protřepání soustavy dojde ke snížení viskozity vlivem rozrušení vnitřní struktury. Obnova a návrat na původní hodnotu viskozity dochází až po určitém čase. Bentoniti magma je lékopisným gelem, který je uveden v Národní části ČL 2017.¹⁸ Bentonit je přírodní zemina, která obsahuje vysoký podíl montmorillonitu (hydratovaného křemičitanu hlinitého). Některé atomy hliníku a křemíku mohou být nahrazeny jinými, např. železa nebo hořčíku.^{2,18,19} Je nerozpustný ve vodě a vodných roztocích²³, ale s vodou a alkáliemi tvoří tixotropní gel v koncentraci 10 – 12%.² U tohoto gelu převládají viskózní vlastnosti, nedojde ke vzniku polotuhé konzistence, zůstává kapalný. Základní podstata gelu, tvorba bikoherentní struktury, je ovšem zachována.

Příklad 2:

Bentonitum	5,0
Aqua conservans	95,0

V porcelánové třence se k bentonitu přidá malé množství horké vody a nechá se nabobtnat. Postupně za stálého míchání se přidává zbytek vody.^{22,18}

Gel bentonitu ve vodě může být nahrazen gelem koloidního oxidu křemičitého v případě problému s mikrobiální kontaminací bentonitu.

Mezi další gelotvorné látky řadíme pšeničný škrob. V praxi se můžeme setkat s glycerolovou mastí, která obsahuje pšeničný škrob jako gelotvornou látku.²³ Jedná se o glycerogel škrobu (příklad 3) stabilizovaný protimikrobní látkou. Velikost částic škrobu se pohybuje v rozmezí 2 až 45 μm .¹⁹ Škroby se skládají ze dvou druhů polysacharidů. Prvním je lineární amylosa a druhým je větvený amylopektin. Strukturu gelu tvoří nabobtnalý nerozpustný amylopektin, mezi jehož částicemi jsou asociované molekuly rozpustné amylosy. Škrob je nerozpustný ve studené vodě a ethanolu 96%.

Příklad 3:

Glycerolum 85%	90,0
Methylparabenum	0,2
Ethanolum 96%	1,0
Tritici amyllum (125)	10,0
Aqua purificata	15,0

V kádince se promísí škrob s vodou, vzniká suspenze škrobu s vodou. Na vodní lázni se glycerol 85% ohřeje na 70°C, poté se do horkého glycerolu 85% přidá suspenze škrobu s vodou a směs se míchá do zhoustnutí a zprůsvitnění. Vzniká škrobový glycerogel. Existuje i odlišný způsob přípravy glycerolové masti, přičemž se opět promísí škrob s vodou v kádince. Tato suspenze se zahřívá na vodní lázni, dokud nedojde k jeho zhoustnutí a zprůhlednění. Následně se do horké suspenze škrobu s vodou přidá glycerol 85% a ethanolický roztok methylparabenu a za stálého míchání se soustava zahřívá do zhoustnutí. Tento postup je méně efektivní a pomalejší oproti prvnímu postupu, kdy se suspenze škrobu a vody přidává do horkého glycerolu 85%. Mimo jiné se na vodní lázni odpaří příliš velké množství vody a suspenze škrobu s vodou se nalepí na stěny třenky. Vzniká nehomogenní směs s aglomeráty škrobu a dochází k velice špatné manipulaci se směsí. Glycerogel škrobu lze dobře připravovat i v mikrovlnné troubě.

Dalším příkladem gelu magistraliter přípravy je Gelatum Holt neboli Holtův gel (příklad 4). Je to hydrofilní gel draselných a sodných solí mastných kyselin, tuku z ovčí vlny a pšeničného škrobu ve vodném roztoku glycerolu a ethanolu. Holtův gel je lékopisným gelem.¹⁸ Podporuje tvorbu nových buněk pokožky, dále se používá při povrchových zarudnutích kůže pro svůj zklidňující účinek a také při ekzémech.^{24,18}

Příklad 4:

Natrii tetraboras decahydricus	0,4
Kalii carbonas	0,8
Tritici amyllum (125)	1,0
Adeps lanae	4,0
Glycerolum 85%	6,0
Acidum stearicum	20,0

Aqua conservans	61,5
Levomentholum	0,1
Geranii etheroleum	0,2
Tinctura carbonis detergens	6,0

Tetraboritan sodný a uhličitan draselný se za tepla rozpustí ve 30 g konzervační vody. Roztok se přivede k varu a odstaví se. K tomuto roztoku se za stálého míchání přidává roztavená směs tuku z ovčí vlny a kyseliny stearové a 30 min se zahřívá na vodní lázni. Odpařená voda se nahradí čištěnou vodou a míchá se do vychladnutí. Ve druhé třence se promíchá přesátý pšeničný škrob s konzervační vodou. Na vodní lázni se zahřeje glycerol 85% na 70 °C a do horkého glycerolu 85% se přidá suspenze škrobu s vodou a důkladně se promíchá. Vzniká průhledný glycerogel škrobu. Doplní se odpařená voda, přimíchá se obsah první třenky, roztok mentholu v tinktuře s kamenouhelným dehtem a geraniová silice.¹⁸

Poznámka k přípravě: Při přípravě dochází k reakci kyseliny stearové s alkalickým roztokem tetraboritou sodného a uhličitanu draselného, kdy vzniká měkké draselné mýdlo. Podstatou vzniku je chemická reakce *in situ* mezi zásaditým roztokem a volnými vyššími alifatickými kyselinami, které jsou obsažené v kyselině stearové. Gel vzniká smísením škrobové suspenze s vodou a zahřátého glycerolu 85%, obdobně jako v glycerolové masti.

Další gelotvornou látkou je methylcelulosa. Využívá se v gelech jako nosiče léčiv, nebo samostatně jako methylcelulosový gel pro SONO vyšetření. Methylcelulosa je neiontová sloučenina, která snáší dobře změny pH i teploty. Do methylcelulosového gelu lze vmístit většinu látek, ale inkompatibilní je např. s fenoly. Gelotvorná koncentrace je vyšší, při nižší koncentraci tvoří methylcelulosa sliz.^{19,25} Gely methylcelulosity jsou adhezivní a čiré.² Methylcelulosa je nerozpustná v horké vodě, které se využívá při postupu přípravy řízeným bobtnáním (viz. příprava níže), kdy dochází k tvorbě aglomerátů za nevhodných podmínek. Je to interakce částic gelotvorné látky s rozpouštědlem při maximálně velkém mezipovrchu částic polymeru a rozpouštědla při vhodném teplotním režimu.

Methylcelulosový gel lze připravit také za studena, protože methylcelulosa je rozpustná ve studené vodě. K methylcelulose se přidává po kapkách studená voda až do vzniku průhledného gelu. Tento typ přípravy je lékopisným postupem, je ale pomalejší než metoda řízeného bobtnání, nebo při použití dispergačního agens (složky v tuhém skupenství).²²

Sliz z methylcelulosy patří mezi lékopisné slizy (*Methycellulosi mucilago*), koncentrace methylcelulosy je 2,5%.¹⁸

V praxi se často do methylcelulosového gelu inkorporuje nystatin (příklad 5), gel je určen pro lokální užití na sliznici dutiny ústní. Používá se k léčbě orálních, ezofageálních, případně i střevních kandidóz.²⁶

Příklad 5:

Nystatinum	5 000 000 IU
Methylcellulosum	2,1
Glycerolum 85%	1,5
Aqua purificata	ad 50,0

V kádince se methylcelulosa smísí s horkou vodou (85°C), methylcelulosa se nechá hydratovat a sedimentovat. Směs se poté umístí do chladničky, kde dojde vlivem změny teploty k rozpuštění a téměř úplnému vyjasnění. Vzniká průhledný gel. Podstatou přípravy je řízené bobtnání pomocí vhodného teplotního režimu. Nystatin se v třence rozetře s glycerolem a po částech se přidává studený methylcelulosový sliz až vznikne žlutý stejnorodý gel.^{3,26}

Při magistraliter přípravě se jako gelotvorný agens využíván také agar. Je to suchý, hydrofilní, přírodní koloidní polysacharidový komplex extrahovaný z agarocytů červených řas kmenu *Rhodophyceae* z rodu *Gracilaria* a *Gelidiaceae*.^{27,28} Strukturu tvoří komplex polysacharidových řetězců obsahující vazby $\alpha(1\rightarrow3)$ a $\beta(1\rightarrow4)$, které se střídají. Agar obsahuje gelotvornou složku agarosu a sulfatovanou frakci agaropektin, který je negelující složkou. Využívá se jako agens zvyšující viskozitu nebo jako emulgační přísada nebo stabilizátor.

Agar je rozpustný v horké vodě (85°C), přičemž gelace nastává mezi 30°C - 40°C, vzniká tuhý, křehký gel. Naopak nerozpustný je ve studené vodě a ethanolu 96%. Nejstabilnější gely agaru vznikají při pH 4-10. Inkompatibilitu vykazuje se silně oxidujícími látkami a ethanolickými roztoky.¹⁹ Gelotvorná koncentrace agaru je nízká, obvykle se pohybuje v řádech desetin procenta. Níže uvedená receptura ukazuje základní agarový gel (příklad 6).

Příklad 6:

Agar	1,20
------	------

Methylparabenum	0,20
Propylparabenum	0,05
Glycerolum 85%	4,50
Aqua purificata	ad 100,00

Agar se nasype na hladinu vody s parabeny a směs se zahřívá do doby, než dojde k úplnému rozpuštění agaru. Po mírném ochlazení se doplní voda a přidá se glycerol 85%.

V praxi se dříve připravoval např. agarový gel s prokainem, kdy se výsledná hmota vylila do formy na vaginální globule, která byla vymazaná tekutým parafinem. Tento gel sloužil na sliznici dutiny ústní pro lokální znecitlivění. V dnešní době je prokain nahrazen lidokainem.²⁹ Gel mohl také obsahovat ještě např. antibiotika nebo antimykotika. Do globulí se také přidává chuťový korigens, nejčastěji je to pomerančový sirup nebo sacharosa.²³

Dalším základem, který je používán k přípravě gelů řazena želatina. Je to souhrnný název pro směs čištěných proteinových frakcí získanou pomocí kyselá a zásadité hydrolyzy ze živočišného kolagenu z kůže (hovězí, vepřový nebo rybí kolagen). Pomocí hydrolyzy vzniká z nerozpustného kolagenu rozpustná želatina, přičemž kyselou hydrolyzou vzniká želatina typu A a alkalickou hydrolyzou vzniká typ B. Oba typy mají jiné hodnoty pH i izoelektrický bod, tudíž mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti, s čímž souvisí jejich následná kompatibilita s ostatními látkami.²³ Proteinová frakce želatiny se skládá pouze z aminokyselin, které jsou vázány pomocí amidových vazeb do lineárního polymeru. Molekulová hmotnost želatiny se pohybuje od 15 000 do 250 000. Želatina bobtná ve studené vodě, po zahřátí tvoří koloidní roztok, který po vychladnutí tvoří gel.^{19,22}

Gely želatiny jsou stálé pouze pod podmínkou skladování v chladu a sterilních podmínkách. Jinak snadno podléhají mikrobiální kontaminaci, proto se do gelů želatiny přidávají protimikrobní látky. Při teplotě 50°C dochází k depolymeraci. Je inkompatibilní se silnými kyselinami a zásadami (alkoholy, fenoly, ether, kyselina taninová,...) a dochází k její precipitaci.¹⁹

V praxi je nečastěji používán glycerogel želatiny (příklad 7) jako základ pro vaginální globule, které jsou uvedené i v Národní části ČL 2017 jako Natrii tetraboratis globulus (Vaginální kulička s tetraboritanem sodným), které se používají při kvasinkových infekcích. Dalším lékopisným gelem je také Zinci oxidi gelatina mollis (Měkká zinková želatina). Je to želatinový glycerogel s oxidem zinečnatým¹⁸. Používá se ve formě zinkoklíhového obinadla

k ortopedickému vyšetření žil nebo při zlomenině bérce.²³ Koncentrace želatiny v glycerogelu je 12,5%, obecně je potřeba větší koncentrace, než u jiných gelotvorných látek.

Příklad 7:

Gelatina	12,5
Aqua conservans	25,0
Glycerolum 85%	62,5

Želatina se nasype na hladinu konzervační vody a nechá se 15 minut bobtnat. Přidá se glycerol 85% a směs zahřejeme na 70°C, než dojde k rozpuštění želatiny. Na konec se doplní odpařená voda. Glycerol 85% zde slouží jako plastifikátor, zvyšuje elasticitu gelu a naopak zvyšuje křehkost a tuhost. Bez plastifikátoru by docházelo k trhání gelu.

6.4 HVLP gely

Podle databáze SÚKL je v České republice registrováno jako léčivý přípravek přibližně 75 gelů. Další gely jsou také registrovány jako zdravotnické prostředky.³¹ Gely se v lékárnách dále vyskytují ve formě lubrikačních gelů, masážních gelů a také gely jako kosmetické přípravky. Nejčastěji jsou gely, které jsou léčivými přípravky, určeny k topické či vaginální aplikaci. Jsou adjustovány v hliníkových nebo plastových tubách s ochranou vnitřní vrstvou se šroubovacím uzávěrem, který může mít na víčku hrot ve vnitřní části pro snadné otevření tub. Gely mohou být také adjustovány do šroubovacích plastových kelímků. Některé gely obsahují i aplikátory pro přesné dávkování, např. oční gely, nebo gely se silně účinnými látkami (separanda), např. s kortikoidy. Po prvním otevření je doba použitelnosti v rozmezí od 3 týdnů do 3 měsíců v závislosti na konkrétním složení léčivého přípravku.³¹

V předložené práci jsou testovány tyto HVLP gely: Fenistil gel, Voltaren Forte 2,32% gel, Vidisic gel, Nexcare gel a Strataderm. Níže jsou uvedeny základní charakteristiky složení, vzhledu a použití, které jsou převzaté a neupravené ze souhrnu údajů daného léčivého přípravku. Je nutno podotknout, že některé informace jsou nepřesné či zavádějící.

Fenistil gel

LL: dimetinden maleas 1 mg

- PL: benzalkonium-chlorid, propylenglykol, dihydrát dinatrium-edetátu, karbomer 974 P, roztok hydroxidu sodného 300 g/l, čištěná voda
- Vzhled: Homogenní bezbarvý, čirý až slabě opalescentní gel.
- Použití: Zmírnění svědění u dermatóz, urtikarií, štípnutí hmyzem, při spálení pokožky od slunce a u povrchových popálenin.
- Výrobce: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.

Na českém trhu jsou registrovány i další léčivé přípravky s účinnou látkou dimetindenmaleinmát od jiných výrobců. Konkrétně se jedná o léčivý přípravek Dimestyl 1mg/g od výrobce RosenPharma a.s. a nosní gel Vibrocil vyráběný od GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.

Voltaren Forte 2,32% gel

- LL: diclofenacum diethylaminum 23,2 mg (odpovídá diclofenacum natricum 20 mg)
- PL: butylhydroxytoluen (E 321), karbomer, kokoyl-oktanodekanoát, diethylamin Isopropylalkohol, tekutý parafin (E 905a), cetostearomakrogol, oleylalkohol, propylenglykol (E 1520), parfém Eucalyptus Sting, čištěná voda
- Vzhled: Bílý až téměř bílý, lehký homogenní gel
- Použití: poranění měkkých tkání, např. pourazových (záněty šlach, vazů, svalů a kloubů), bolesti zad a lokalizované formy revmatizmu měkkých tkání
- Výrobce: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.

Na českém trhu existuje několik HVLP registrovaných s touto léčivou látkou. Jejich přehled je v tabulce 1.³¹

Tabulka 1 – HVLP gely s účinnou látkou diklofenak

Název LP	Výrobce
Voltaren Emulgel	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o
Almiral gel	MEDOCHEMIE Ltd
Diclofenac Dr. Müller Pharma 10 mg/g gel	Dr. Müller Pharma s.r.o.,
Diclofenac Galmed 1% gel	Galmed a.s
Dicloziaja 11,6 mg/g	ZIAJA Ltd,

Flector EP	IBSA Slovakia s.r.o
Olfen gel	Teva Pharmaceuticals CR s.r.o
Veral 10mg/g gel	Herbacos Recordati s.r.o

Nexcare gel

PL:	ethanolum, isopropylalkohol
Vzhled:	čirá, bezbarvá kapalina
Použití:	dezinfekční gel na ruce
Výrobce:	3M Česko, spol. s r.o. ³⁰

Vidisic 2mg/g, oční gel

PL:	carbomerum 980 2 mg, cetrimid, sorbitol, voda na injekci a hydroxid sodný
Vzhled:	čirý, bezbarvý gel
Použití:	syndromu suchého oka, náhrada slz ³¹
Výrobce:	Dr. Gerhard Mann

Na českém trhu je ještě s touto účinnou látkou registrován Oftagel 2,5mg/g od výrobce Santen Oy.³¹

Strataderm

PL:	polydimetylsiloxan, siloxan, alkylmetylsilikon
Vzhled:	průhledný gel
Použití:	léčba starých i nových hypertrofických a keloidních jizev
Výrobce:	Stratpharma AG

Pro přehled jsou v tabulce 2³¹ uvedené vybrané HVLP gely seřazené podle gelotvorné látky.

Tabulka 2 – Vybrané HVLP gely dle gelotvorné látky

Gelotvorná Látka	Název LP	Výrobce
Karbomer	Lioton 100 000 gel	A.Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.r.l.
	Mirvaso	Galderma International Tour Europlaza
	Oftagel 2,5 mg/g oční gel	Santen Oy
	Reparil – gel N gel	Mylan IRE Healthcare Limited
	Thrombocid gel	bene-Arzneimittel GmbH
	Veral 10 mg/g gel	Herbacos Recordati s.r.o
	Virgan 1,5 mg/g oční gel	Laboratoires THEA 12

Hyetelosa	Diclofenac Dr. Müller Pharma 10 mg/g gel	Dr. Müller Pharma s.r.o
	Diclofenac Galmed 1% gel	Galmed a.s
	Elmex geleé dentální gel	CP GABA GmbH
	Ibalgin gel	Sanofi-aventis, s.r.o
	Mesocain 10 mg/g + 2 mg/g gel	Zentiva, a. s
Viru-merz 10 mg/g gel	Merz Pharmaceuticals	
Xanthanová klovatina	Ameluz 78 mg/g gel	Biofrontera Bioscience
	Contractubex gel	Merz Pharmaceuticals GmbH
Kyselina polyakrylová	Flector EP 10 mg/g gel	IBSA Slovakia s.r.o.
	Mobilat gel	Stada Arzneimittel AG
	Psilo-Balsam 10 mg/g gel	Stada Arzneimittel AG
Poloxamer	Dolgit gel	Dolorgiet GmbH & Co. KG
	Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel	GALDERMA INTERNATIONAL Tour Europlaza 20
	Linoseptic 1 mg/g + 10 mg/g gel	Dr. August Wolff GmbH & Co. KG
Hyprolosa	Ledaga 160 µg/g gel	Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
	Mundisal 87,1 mg/g orální gel	Mundipharma Gesellschaft m.b.H
	Panretin 0,1% gel	Eisai GmbH
	Vibrocil, nosní gel	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o

6.5 Jizvy – vznik, typy, způsob hojení a léčby

Nejčastější příčinou vzniku jizev jsou řezné rány a jiná traumata, chirurgické zákroky nebo po prodělání zánětlivého onemocnění kůže. Při poranění kůže okamžitě začínají hojivé procesy, jejichž cílem je uzavření rány. Při hojení dochází k vyplnění rány novými reparačními buňkami. V tomto místě je nejprve kůže červená, to je dáno přítomností kapilár, a postupem

času bledne. Jizva dozrává za 2 až 6 měsíců, některé až několik let. Jizvy se liší jak morfologicky, tak funkčně.³² V ideálním případě by se jizva neměla odlišovat od okolní tkáně barvou, měla by být hladká a funkčně by neměla omezovat pohyblivost.³³

Nejčastějším typem jizvy je *atrofická jizva*. Vzniká po traumatu, injekčnímu podávání léčiv³², po akné nebo také po neštovicích. Dochází k úbytku kolagenu vlivem zánětlivých změn a následným smrštěním podkoží. Jizva má vkleslý vzhled. Atrofické jizvy se dělí podle tvaru a velikosti, například na jizvy tvaru ledové špičky nebo tvaru nákladního vagónu.³³ Nejčastějšími místy vzniku jsou hýždě, břicho, záda a ramena.³² Druhým typem jsou *jizvy hypertrofické*, které jsou naopak zvýšené oproti okolní kůži. Příčinou vzniku je nadměrná proliferace kolagenu v kůži. Během prvních týdnů a měsíců výrazně roste a postupem času (12-18 měsíců) regreduje, nezasahuje ale do okolní zdravé tkáně.^{32,33} Třetím typem jsou *jizvy keloidní*. Charakterizujeme je jako benigní kožní léze. Na rozdíl od hypertrofických jizev nikdy nepřerůstají do zdravé tkáně. Tvoří se především na hlavě, krku, hrudníku a zádech. Mohou být provázeny svěděním i bolestí a nemají tendenci ke spontánní regresi.^{32,33,34}

Proces hojení jizev je velmi komplexní děj s mnoha mechanismy. Bezprostředně po poranění dochází k hemostázi. Poté následuje fáze zánětlivá, kdy dochází k aktivaci komplementu. V této fázi hojení dochází k akumulaci neutrofilů. V ráně působí preventivně proti infekci a zároveň ránu čistí. Druhou fází je proliferace, které se účastní především makrofágy produkující cytosiny. Ty přenášejí působnost na keratinocyty a fibroblasty produkující kolagen, který stimuluje vznik granulační tkáně. Poslední fází je remodelace jizvy, tzv. dozrávání jizvy. Dochází ke stahování a získávání pevnosti jizvy. Tato fáze může trvat až rok.³³

Existuje několik postupů léčby jizev. Nejčastějším způsobem je aplikace přípravků obsahujících silikony. Dostupné jsou ve formě náplastí nebo gelů. Silikonové krytí můžeme nanášet na jizvu dlouhodobě v rádech měsíců. Zabraňují zbytnění tkáně a podporují hydrataci epidermis. V distribuční síti je dostupná Contractubex noční intenzivní náplast od výrobce Merz Pharmaceuticals GmbH, která se aplikuje na jizvu po dobu 6 – 12 hodin přes noc.³⁵ Silikonové gely se nanášejí v tenké vrstvě dvakrát denně, ráno a večer. Vytvářejí transparentní, voděodolnou vrstvu, která je propustná pro vzduch. Existuje několik možných výrobců silikonových gelů na hojení jizev. Pro příklad uvádím jen některé vybrané gely: Flamigel (FlenHealth)³⁶, Contratubex (Merz Pharmaceuticals GmbH)³⁵, Dermatrix (Mylan Pharmaceuticals, s.r.o.)³⁷ a Rystora (Fortune Medical Instrument Corp)³⁸, která je dostupná ve slovenské distribuční síti.

Obrázek 10 ukazuje proces hojení jizvy po 3 měsíční aplikaci silikonového gelu. Dochází ke změkčování, vyhlazování a nárůstu elasticity jizvy. Je vidět blednutí jizvy a celkové sjednocování okolní kůže s jizvou, která není tolik citlivá na dotek.



Obrázek 10 – Hojení jizvy pomocí silikonového gelu

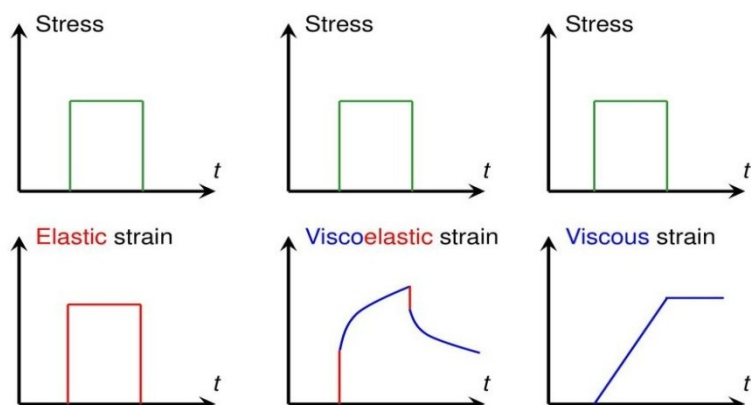
Další variantou je léčba pomocí tlakových masáží nebo bandáží. Využívají se jako prevence před vznikem velkých jizev zhruba měsíc po traumatu. Nevýhodou může být macerace rány, možnost vzniku ekzémů a zápach. U menších poranění jsou proto výhodnější tlakové masáže, které si pacient může provádět sám doma. Dochází ke snížení proliferace fibroblastů a syntézy kolagenu.

Existují i další možnosti léčby jizev jako je použití laseru a také užívání léčivých přípravků s obsahem kortikosteroidů. Využívá se jejich protizánětlivého, imunosupresivního a vazokonstrikčního účinku.^{33,39} Dále je u keloidních jizev možná kryoterapie, radioterapie.^{34,40}

6.6 Reometrie gelů

Gely jsou neneutonské polotuhé soustavy, při deformaci se chovají jako viskoelastické soustavy. Při změně napětí u nich dochází ke zpoždění deformace, a proto se opoždí dosažení deformační mechanické rovnováhy. Na obrázku 11⁴¹ je znázorněn tvar deformační křivky elastické, viskózní a viskoelastické těles. Při namáhání dochází k pružné odezvě, poté nastává lineární tok až maximální dosažitelné deformaci. Po něm nastává zpětný pružný

odskok a zpětný tok. Viskoelastická tělesa se vyznačují obnovou struktury po úplném odstranění zátěže.^{2,42}



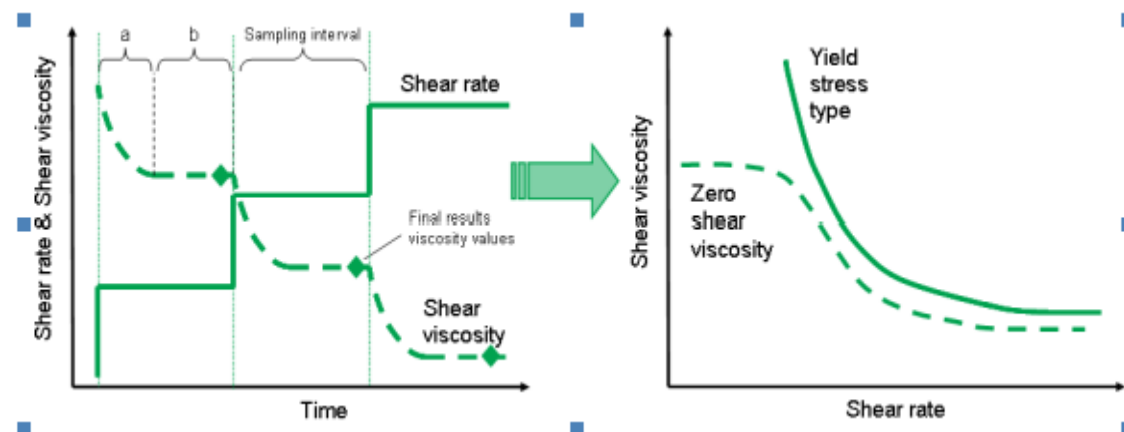
Obrázek 11 – Časový průběh deformace elastických, viskoelastických a viskózních těles

K měření reologických vlastností gelů se využívají rotační reometry. Principem je měření síly, která působí na otáčející se rotor při konstantní úhlové rychlosti v kapalině. Tyto viskozimetry lze rozdělit na absolutní a relativní viskozimetry. Rozdílem je proudění v měřící geometrii, kdy u absolutních je proudění dobře definováno a výsledky lze porovnávat, zatímco u relativních proudění není definováno a výsledky nelze srovnávat s absolutními hodnotami. Existuje více typů rotačních viskozimetrů, které se liší geometrií. Patří mezi ně např. soustředné válcové viskozimetry (absolutní viskozimetr), kde se viskozita měří mezi vnitřním a vnějším válcem, z nichž se otáčí pouze jeden z nich. Dalším typem absolutních viskozimetrů je typ geometrie kužel-deska. Testovaná soustava je mezi plochým diskem a kuželem, které svírají přesně definovaný úhel. Měření se provádí pomocí otáčení kužele nebo disku. U relativních viskozimetrů existuje např. vřetenový viskozimetr. Viskozita je měřena pomocí otáčení vřetena v soustavě. Vřetena mohou mít různý tvar, např. diskovitý nebo válcovitý.^{18,2,43}

6.6.1 Rovnovážná toková křivka

Test je určen pro měření rovnovážných tokových a viskozitních křivek. Měří se viskozita v rovnovážném stavu při logaritmickém zvyšování rychlostního spádu v daném rozsahu (*table of shear rates*). Podle tvaru křivky při nízkých hodnotách rychlostního spádu lze určit, zda se bude soustava chovat jako pevná látka („solid-like at rest“) nebo jako tekutina („liquid-like at rest“). Tzv. newtonské plato (*Zero shear viscosity*) charakterizuje kapaliny, mez toku (*Yield stress type*) pevné látky (Obr. 12⁴⁴). Tokové chování při nízkých hodnotách rychlostního spádu vypovídá o stabilitě materiálu při skladování, při středních hodnotách reflektuje

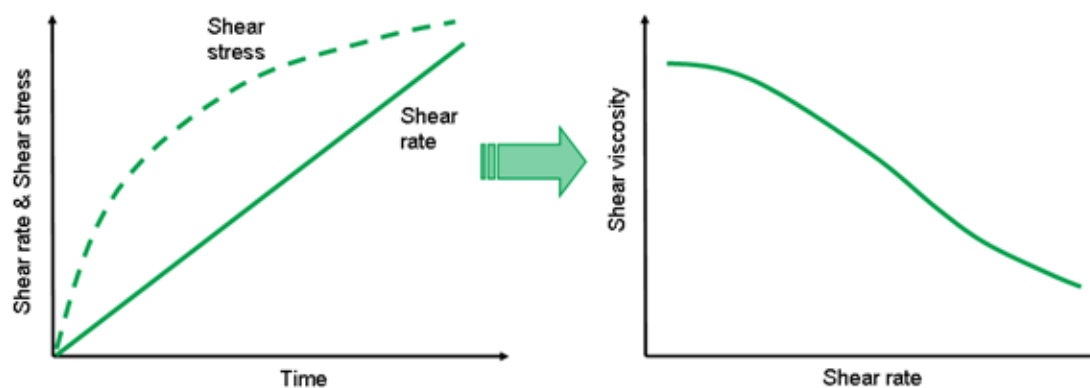
chování při magistraliter přípravě, při aplikaci (roztírání polotuhých přípravků, vytlačování z tub) a při vysokém rychlostním spádu charakterizuje chování při homogenizaci, injekční a sprejové aplikaci, sprejovém sušení apod. Před spuštěním testu se v SW zadá teplota, rozsah rychlostního spádu a frekvence vzorkování (*number of samples per decade*).⁴⁴



Obrázek 12 *Toolkit V001 – Table of Shear Rate/Equilibrium Flow Curve* – časový průběh namáhání vzorku a viskozitní křivky

6.6.2 *Nerovnovážné toková křivka*

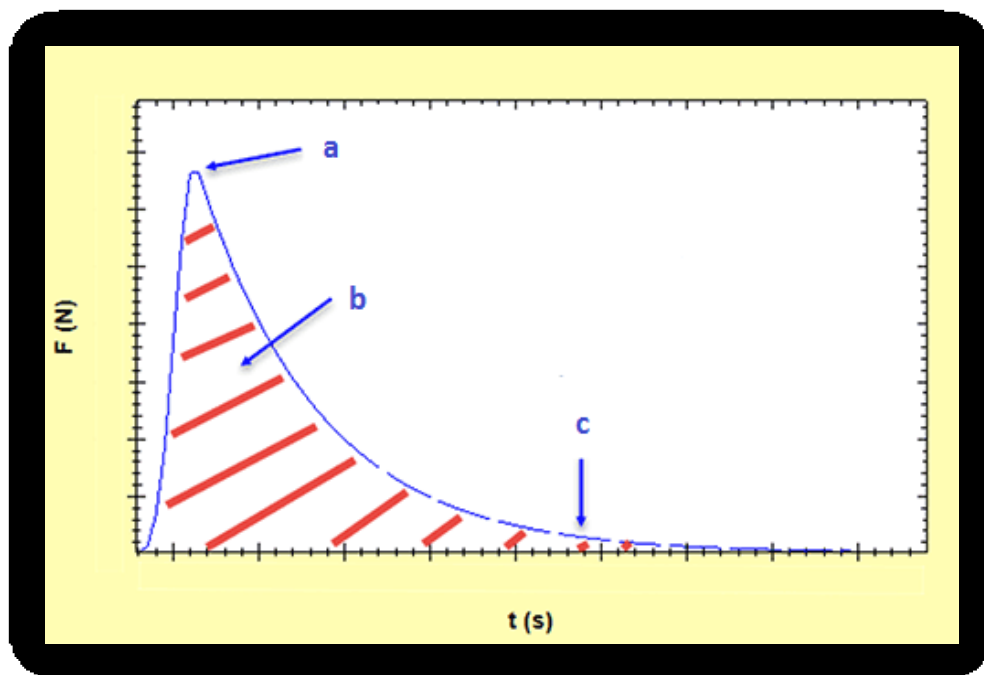
Test slouží jako rychlá analýza tokových vlastností materiálu. Je určen pro stanovení tzv. alternativních (nerovnovážných) tokových a viskozitních křivek. V průběhu testu se rychlostní spád v daném rozsahu zvyšuje plynule (*shear rate ramp*), aniž by se čekalo na ustálení rovnovážného stavu. Plynulé zvyšování rychlostního spádu lépe reflektuje způsob namáhání materiálu v praxi. Naměřené hodnoty viskozity jsou obvykle vyšší než u testu, kde se čeká na rovnovážný stav, a to zejména u nízkého rychlostního spádu. Před spuštěním testu se nastaví teplota, rozsah rychlostního spádu a interval (*ramp time*), a frekvence vzorkování (*number of samples per decade*).⁴⁴



Obrázek 13 – Nerovnovážné tokové a viskozitní křivky

6.6.3 Vyhodnocení adheze pomocí tahových testů

Test zjišťuje adhezivitu na základě síly potřebné k odtržení vzorku od podkladu. Jedná se o obecný tahový test, pomocí kterého se určuje odpověď vzorku pod napětím v tahu. Výsledky vypovídají o adhezi a kohezi vzorku. Používá se geometrie deska – deska, pro viskóznější vzorky se používá menší průměr horní desky. Testovaný adhezivní materiál je nanesen na dolní geometrii. Horní geometrie je danou rychlostí uvedena do kontaktu se vzorkem, dokud není dosažena požadovaná kontaktní síla. Za danou kontaktní (konsolidační) dobu se horní geometrie oddálí od vzorku a je zaznamenán časový průběh síly. Výsledek testu se vyjadřuje pomocí (a) píku normálové síly vyjadřující adhezi materiálu, (b) plochy pod křivkou, která je mírou adhezivní/kohezivní síly, (c) času potřebného ke snížení normálové síly o 90 %, tzv. odlehčení (Obr. 13⁴⁵)⁴⁴



Obrázek 14 – Časový průběh normálové síly v průběhu adhezivního testu

Existují různé modifikace tohoto základního tahového testu více testů adheze, lze zadat kontaktní sílu (*contact force*), kontaktní čas (*contact time*), rychlost odtažení horní geometrie od spodní (*pull away speed*), teplotu a hmotnost vzorku. Test se nejčastěji vyhodnocuje určením píku normálové síly (*peak tension*), resp. maximální silou potřebnou pro odtržení vzorku od podkladu. Dále pak pomocí plochy pod křivkou, která je mírou adhezivní/kohezivní síly, nebo časem potřebným ke snížení normálové síly o 90 % (*decay time*), tedy dobou potřebnou pro odlehčení.

6.6.4 Charakterizace gelu pomocí oscilačního testu

Tento komplexní test se používá pro reologickou charakterizaci gelů pomocí oscilačních (kmitavých) pohybů horní geometrie a je kombinací několika základních sekvencí a oscilačních testů:

- *Load sample* pro správné nanesení vzorku.
- *Amplitude sweep strain controlled* je oscilační test v zadaném rozsahu amplitudy oscilací při konstantní frekvenci
- *LVER Analysis* pro určení lineární oblasti viskoelastického chování (LVER)
- *Frequency sweep strain controlled* je oscilační test v zadaném rozsahu frekvence oscilací při konstantní amplitudě

- *Power law model fit - G' vs. Angular Frequency* pro vyhodnocení parametrů mocninného vztahu
- *Amplitude sweep with yield stress analysis* pro určení meze toku
- *Save data options* pro uložení naměřených dat
- *Unload sample plates and cones* pro odstranění změřeného vzorku

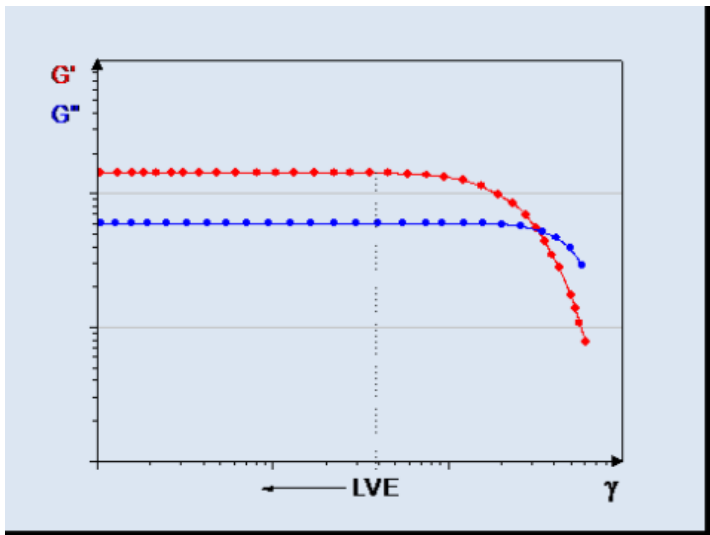
Prvním je „*amplitude sweep*“ test, kdy dochází k oscilacím v zadaném rozsahu amplitudy. Pokračuje se testem k určení oblasti lineárního viskoelastického chování (LVER), kdy má vzorek ještě neporušenou vnitřní strukturu. Při nízké deformaci jsou elastický modul G' a viskózní modul G'' konstantní. Při zvětšování deformace se rozrušuje struktura vzorku a lineární fáze viskoelastického chování končí (Obr. 14⁴⁶). Modul G' určuje míru elasticity (resp. tuhost) soustavy v klidu a modul G'' určuje míru viskozity vzorku v klidu. Hodnota modulů dává informace o charakteru soustavy. Pokud je $G' > G''$, tak se soustava chová jako pevná viskoelastická soustava, naopak pokud je $G'' > G'$, tak se soustava chová jako viskoelastická tekutina.

Druhým testem je oscilační test za proměnné frekvence (*frequency sweep*). Tento oscilační test provádí také analýzu G' a G'' , kde je následně určena mez toku v bodě překřížení modulů (Obr. 15⁴⁷). Parametr G' určuje opět elastický modul vzorku a parametr G'' určuje viskózní modul. Mohou nastat dvě situace. Pokud je $G' > G''$, znamená to, že síť je tvořena sekundárními vazbami a chová se jako soustava pevná (převažuje elastický charakter). Nebo může nastat situace kdy je $G' \leq G''$, to značí převažující složku viskózní. Chová se tedy jako kapalná soustava.⁴⁸ Výsledky z těchto testů se vyhodnocují pomocí parametrů mocninného vztahu a hodnoty meze toku. Mocninný vztah pro oscilační testy je funkcí *power law*, kde je elastický modul G' definován vztahem:

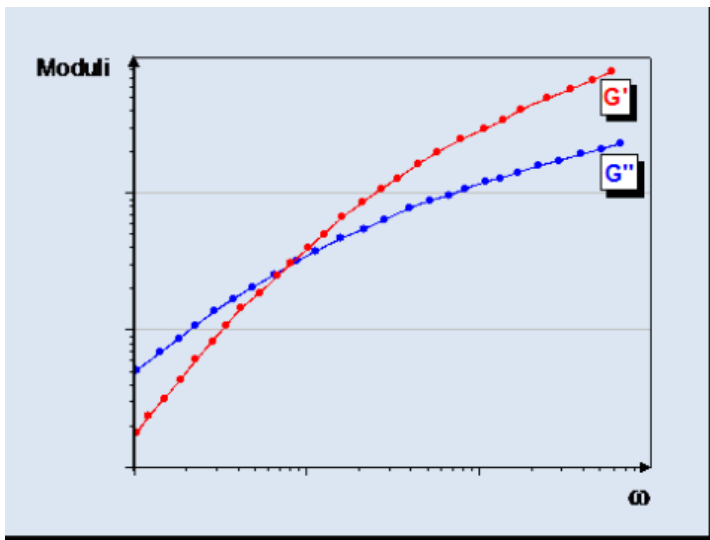
$$G' \approx K * \omega^n \quad (2)$$

K je síla relaxace (*relaxation strenght*) a číselně se rovná elastickému modulu G' při dané úhlové rychlosti. Určuje tuhost gelu, čím větší hodnota K , tím více je gel tuhý. Veličina n je označována jako relaxační exponent (*relaxation exponent*). Pro ideálně elastický gel se $n = 0$, což znamená, že u gelu nedochází ke strukturní relaxaci

Před spuštěním testu se nastaví požadované parametry, jako je teplota, rozmezí posuvného napětí („shear strain“), rozmezí frekvence a čas vzorkování.⁴⁴



Obrázek 15 – Určení oblasti lineárního viskoelastického chování (LVER)



Obrázek 16 – Určení mez toku v bodě překřížení modulů

7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

7.1 Použité přístroje

Absolutní reometr Kinexus Pro⁺, Malvern Instruments Ltd, Anamet Praha

Váhy Helago s.r.o., max. 120 g, EK 120 g, d = 0,01

Termostat, Fisher Scientific, spol. s.r.o.,

7.2 Testované gely

Voltaren Forte 2,32% gel, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.,

Vidisic gel, Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH, Německo

Fenistil gel, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Czech Republic s.r.o.

Nexcare gel, 3M Česko, Česká republika

Strataderm gel, Stratapharma AG, CH4051 Basilej, Švýcarsko

Scar treatment gel A a B - vzorky ve fázi formulačních studií

7.3 Přehled testů na reometru Kinexus Pro+

V tabulce 3 jsou uvedeny metodiky, které byly zvoleny pro testování reologického chování gelů. Jejich popis je uveden v kap. 5.5.2 až 5.5.4.

Tabulka 3 – Realizované testy

Geometrie	PU40 : PL65 (horní deska 40 mm – dolní deska 65 mm)
Sekvence	<i>Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve</i>
	<i>rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test</i>
	<i>rSolution_0008 Characterising gel properties using oscillation testing</i>

7.4 Postup měření na reometru Kinexus Pro+

Reologické charakteristiky byly měřeny na absolutním rotačním reometru Kinexus Pro⁺ Malvern. Před zapnutím přístroje byl zkontrolován přívod stlačeného vzduchu. Po zapnutí reometru a spuštění softwaru rSpace na počítači se čeká na ustálení a spárování obou přístrojů. Po počáteční inicializaci se nastaví vybraná geometrie pro měření. Když je přístroj připraven k měření, je možno spustit vybraný test. Začíná se nanesením vzorku na dolní

geometrii podle pokynů v sekvenci *Load Sample*. Po stlačení vzorku vrchní geometrií se provede tzv. „trimování“ (očistění okolí geometrie), pokud nanesené množství vzorku vyhovuje, zakryje se vzorek termostabilní kapsou. Spustí se vybraný test, přičemž se nejprve čeká na ustálení vzorku a teploty. Po uplynutí této doby začíná vlastní měření. Po dokončení se naměřená data uloží a následně se vyhodnocují pomocí softwaru rSpace. Změřený vzorek se odstraní z dolní i horní geometrie dle pokynů v sekvenci *Unload Sample*.

Všechna měření byla provedena triplicitně.

7.5 Rotační testy

7.5.1 *Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve*

Byly získány alternativní (nerovnovážné) tokové a viskozitní křivky pomocí testu *Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve*. Byla zvolena měřicí geometrie, teplota, rozsah rychlostního spádu, velikost štěrbin a frekvence měření. Následovalo správné nanesení vzorku do středu spodního dílu geometrie a zakrytí vzorku termostabilní kapsou. Úplné podmínky měření jsou uvedeny v tabulce 4. Tokové vlastnosti testovaných gelů byly vyhodnocena pomocí hodnoty viskozity při rychlostním spádu 1 s^{-1} (η_{10}) a parametrů K a n mocninného modelu.

Tabulka 4: Podmínky měření

Geometry: PU40 : PL65	Type of geometry: parallel plate
Temperature: 25 °C	Shear rate range: 0,1-100 s^{-1}
Gap: 1 mm	Samples per decade: 10

Viskozitní křivky byly analyzovány pomocí mocninného vztahu (*Power law model*):

$$\tau = K \cdot D^n \quad (3)$$

τ posuvné napětí (Pa)

D rychlostní spád (s^{-1})

K index konzistence daný viskozitou při rychlostním spádu 1 s^{-1} (Pa·s)

n index tokového chování jako míra odlišnosti od newtonského modelu

7.6 Oscilační testy – měření viskoelastických profilů

7.6.1 *rSolution_0008 Characterising gel properties using oscillation testing*

Hodnocení viskoelastických vlastností gelů byla použita sekvence *rSolution_0008 Characterising gel properties using oscillation testing*. Byla zvolena geometrie a nastaveny tyto parametry: teplota a velikost štěrby, u testu s konstantní amplitudou („amplitude sweep“) rozsah smykového napětí, frekvence a čas vzorkování, u testu se zvyšující se frekvencí oscilačních pohybů („frequency sweep“) rozsah frekvence a čas vzorkování. Následuje správné nanesení vzorku do středu spodního dílu geometrie, pokud je potřeba, tak se provede trimování a zakrytí geometrie termostabilním krytem. Přehled zadaných parametrů uvádí tabulka 5.

Tabulka 5: *rSolution_0008 Characterising gel properties using oscillation testing* - podmínky měření

Geometry: PU40 : PL65	Type of geometry: parallel plate
Temperature: 25 °C	Start sheat strain: 0,01 Pa
Gap: 0,2 mm	End sheat strain: 100,00 Pa
Frequency: 1 Hz	Samples per decade: 10
Start frequency: 10 Hz	End frequency: 0,1 Hz

7.7 Měření adheze

7.7.1 *rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test*

Adhezivní vlastnosti byly testovány tahovými zkouškami pomocí sekvence *rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test*. Byla použita horní geometrie PU 40, zvolena teplota, rychlost odtažení vrchního dílu geometrie, velikost štěrby, ze které dojde k přiblížení geometrií a velikost koncové štěrby (tabulka 6). Následovalo správné nanesení 1,0 g vzorku do středu spodního dílu geometrie.

Tabulka 6: *rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test - podmínky měření*

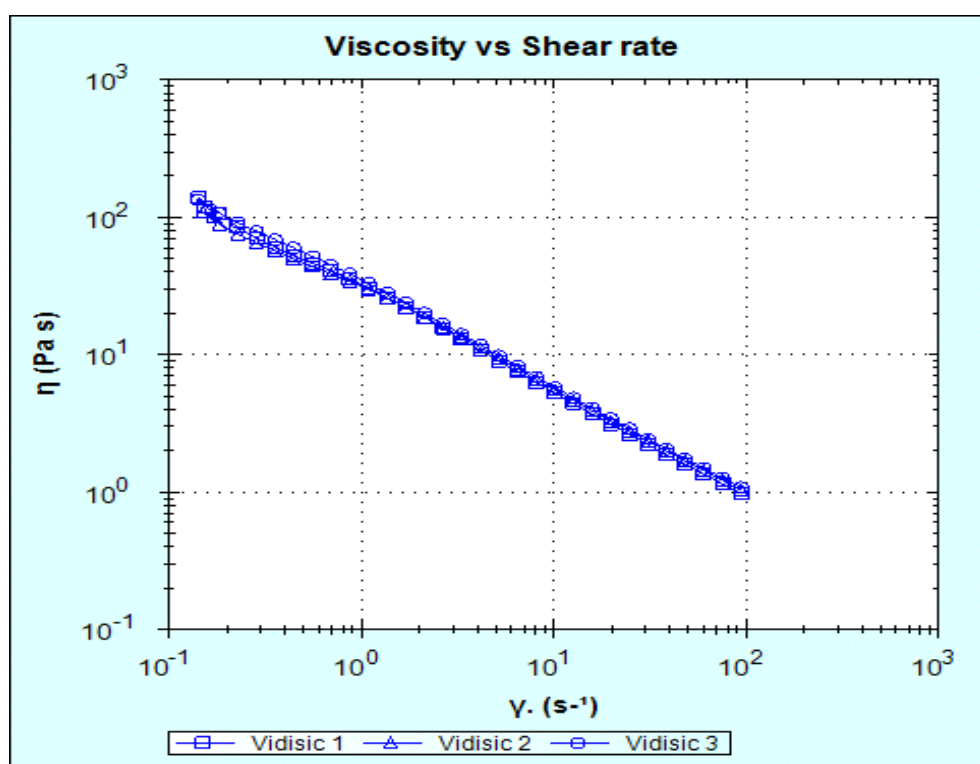
Geometry: PU40 : PL65	Type of geometry: parallel plate
Temperature: 25°C	Gap speed: 5,0 mm/s
Final gap: 0,2 mm	Gap: 100,000 mm

8 VÝSLEDKY

8.1 Tokové vlastnosti

Tabulka 7 - Vidisic gel – tokové vlastnosti

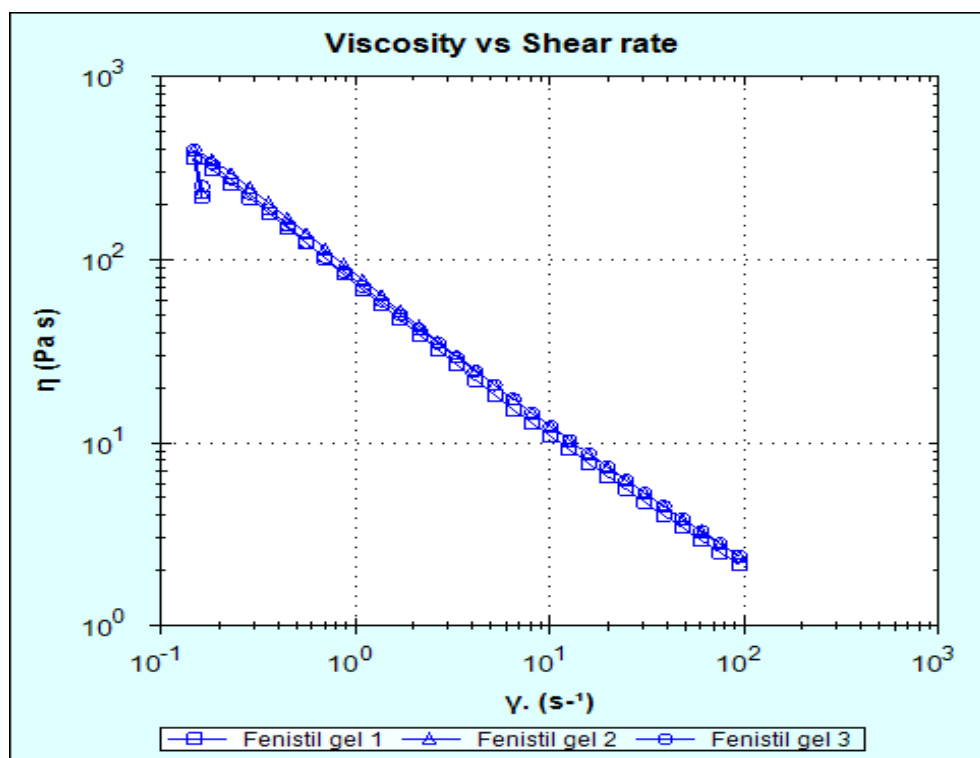
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Vidisic 1	5,25	30,29	0,2464	0,9946
Vidisic 2	5,53	29,05	0,2791	0,9926
Vidisic 3	5,76	32,60	0,2541	0,9950
Průměr ± SD	5,51 ± 0,25	30,65 ± 1,80	0,2599 ± 0,0171	



Obrázek 17 –Vidisic gel – viskozitní křivky

Tabulka 8 – Fenistil gel - tokové vlastnosti

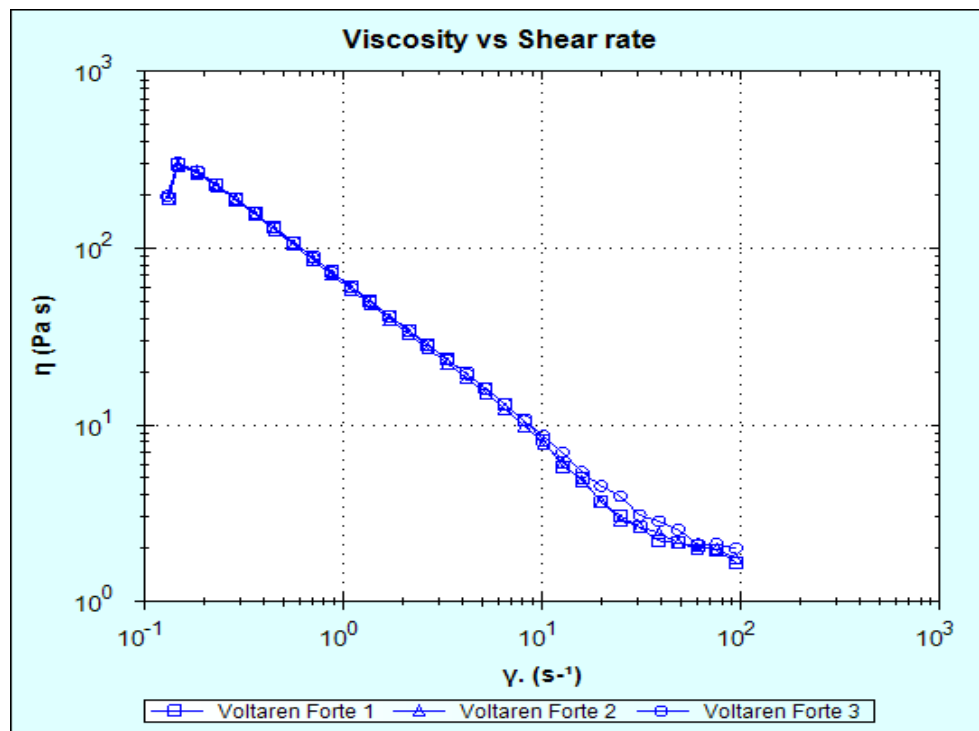
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Fenistil gel 1	10,84	72,96	0,2020	0,9791
Fenistil gel 2	12,25	82,13	0,2010	0,9740
Fenistil gel 3	12,22	78,56	0,2541	0,9862
Průměr ± SD	11,77 ± 0,81	77,88 ± 4,62	0,2190 ± 0,0304	



Obrázek 18 – Fenistil gel – viskozitní křivky

Tabulka 9 - Voltaren Forte 2,32% gel - tokové vlastnosti

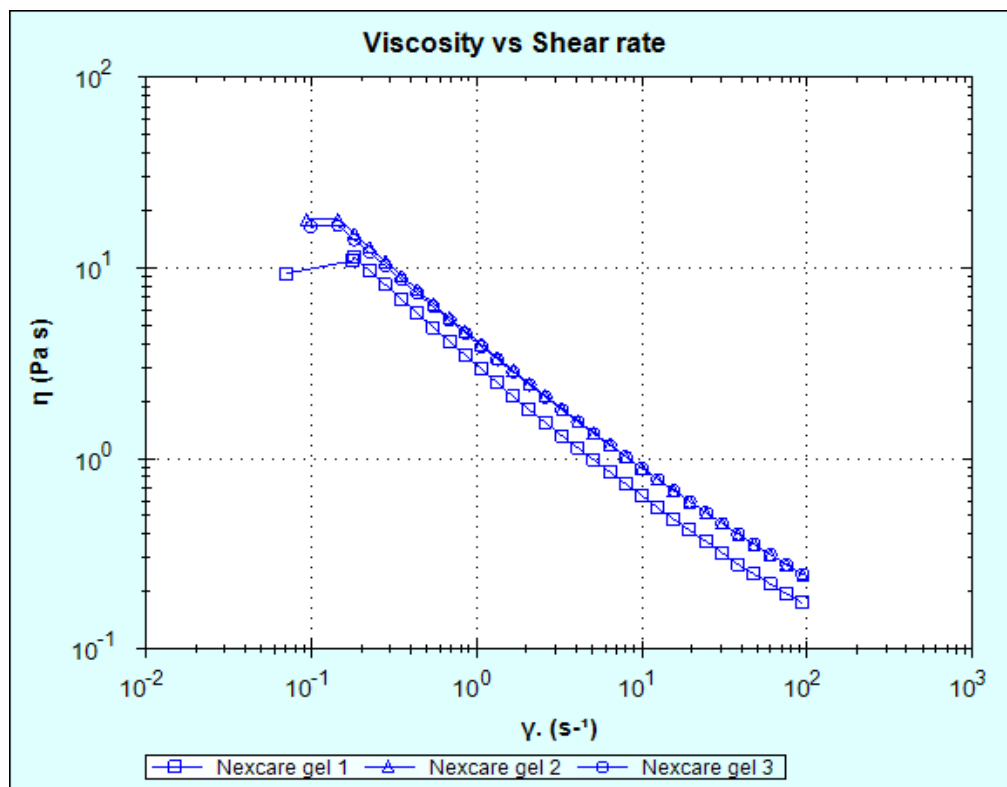
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Voltaren forte 1	8,12	61,69	0,1780	0,9313
Voltaren forte 2	7,85	60,65	0,1480	0,8704
Voltaren forte 3	8,66	59,93	0,1550	0,8850
Průměr ± SD	8,21 ± 0,41	60,76 ± 0,88	0,1603 ± 0,0157	



Obrázek 19 - Voltaren Forte 2,32% gel – viskozitní křivky

Tabulka 10 - Nexcare gel - tokové vlastnosti

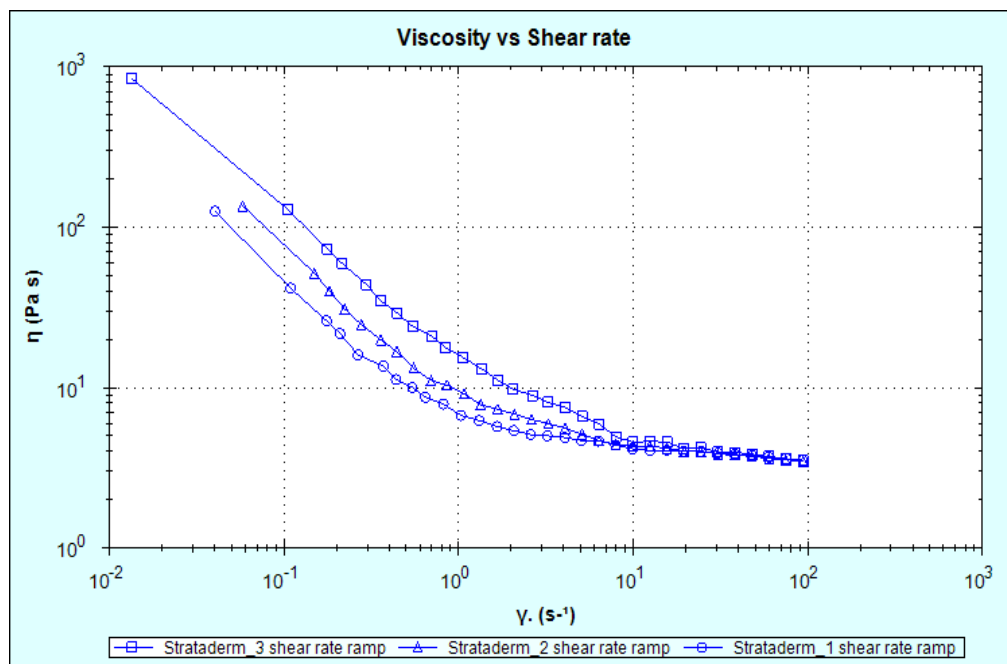
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Nexcare gel 1	0,64	3,04	0,3460	0,9811
Nexcare gel 2	0,89	4,17	0,3507	0,9956
Nexcare gel 3	0,89	4,31	0,3399	0,9940
Průměr ± SD	0,81 ± 0,14	3,84 ± 0,69	0,3456 ± 0,0054	



Obrázek 20 –Nexcare gel – viskozitní křivky

Tabulka 11 – Strataderm - tokové vlastnosti

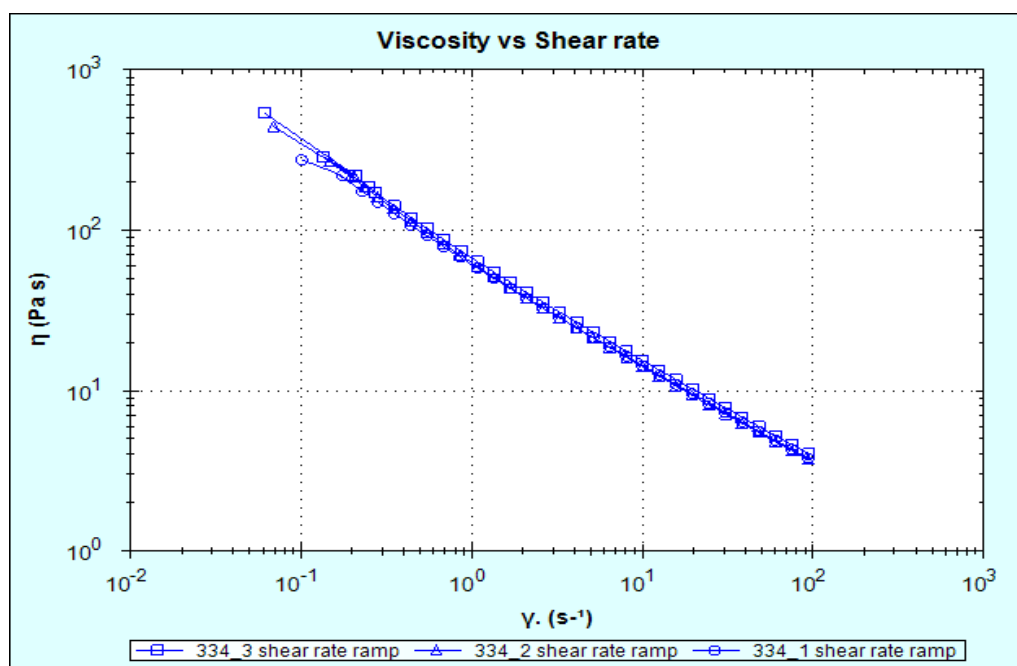
		<i>Power law model</i>		
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Strataderm 1	0,65	21,95	0,4445	0,9247
Strataderm 2	0,59	13,35	0,5879	0,9565
Strataderm 3	0,44	10,48	0,6527	0,9611
Průměr ± SD	0,56 ± 0,11	15,26 ± 5,97	0,5617 ± 0,1100	
<i>Sisko model</i>				
Vzorek	Limitní viskozita (Pa·s)	K2	n	Corr.
Strataderm 1	3,944	5,128	1,142	0,9995
Strataderm 2	3,995	2,820	1,1719	0,9999
Strataderm 3	2,866	13,58	0,9572	0,9999
Průměr ± SD	3,602 ± 0,638	7,176 ± 5,665	1,090 ± 0,116	



Obrázek 21 –Strataderm – viskozitní křivky

Tabulka 12 - Scar treatment gel A - tokové vlastnosti

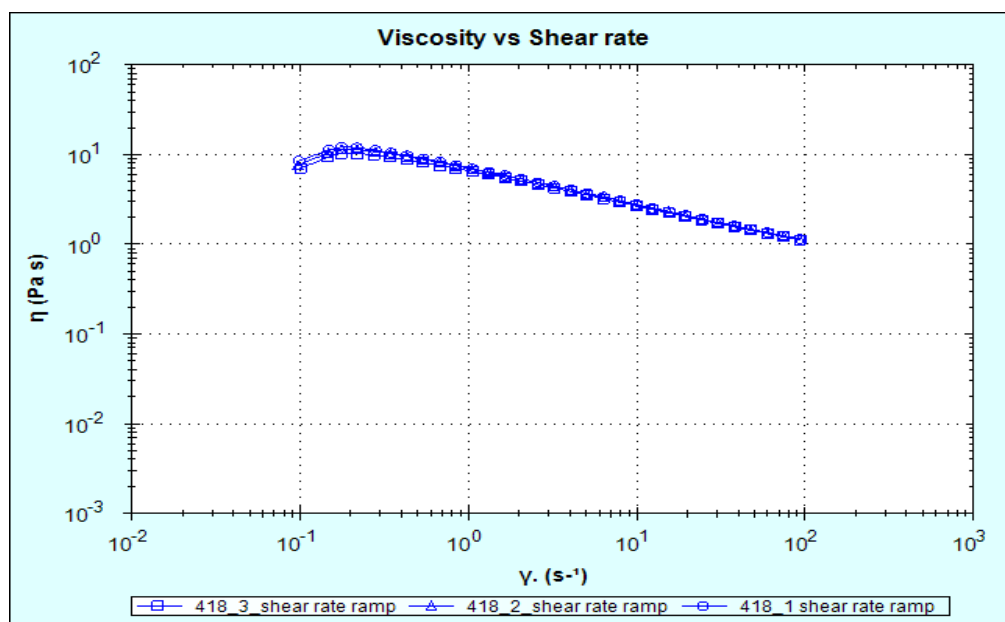
Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Scar treatment gel A/1	0,35	71,45	0,3456	0,9959
Scar treatment gel A/2	0,34	66,96	0,3385	0,9952
Scar treatment gel A/3	0,36	63,85	0,3617	0,9978
Průměr ± SD	0,35 ± 0,01	67,42 ± 3,82	0,3486 ± 0,0097	



Obrázek 22 - Scar treatment gel A – viskozitní křivky

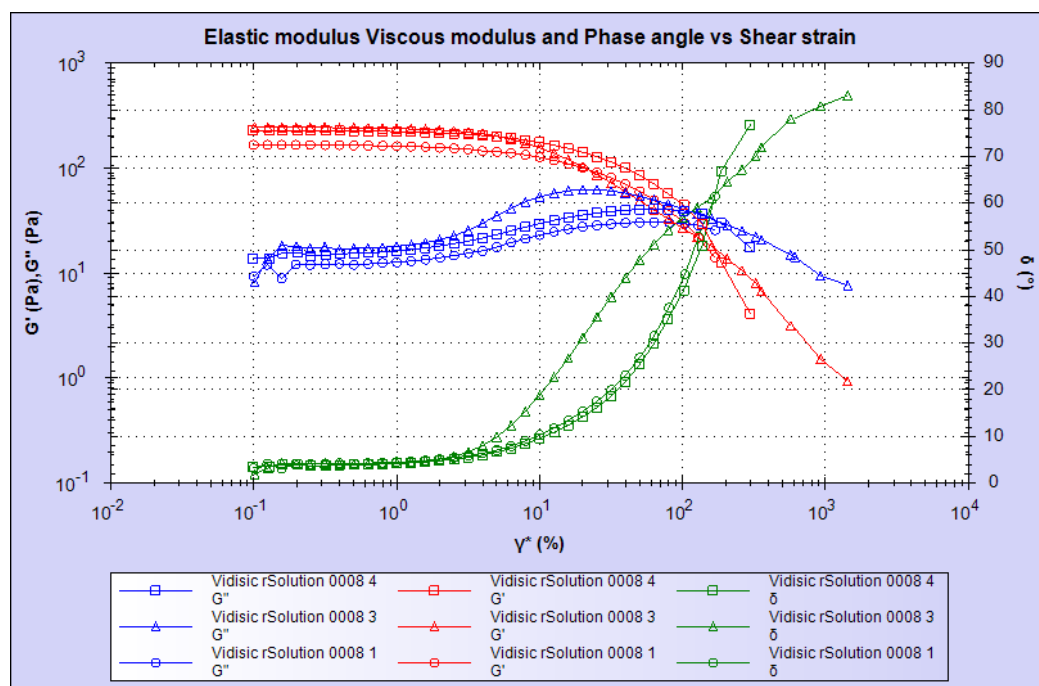
Tabulka 13 - Scar treatment gel B – tokové vlastnosti

Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	n	Corr.
Scar treatment gel B/1	0,65	5,89	0,6529	0,9944
Scar treatment gel B/2	0,64	6,31	0,6378	0,9939
Scar treatment gel B/3	0,63	6,50	0,6312	0,9952
Průměr ± SD	0,64 ± 0,01	6,23 ± 0,31	0,6406 ± 0,0100	



Obrázek 23 - Scar treatment gel B – viskozitní křivky

8.2 Viskoelastické vlastnosti



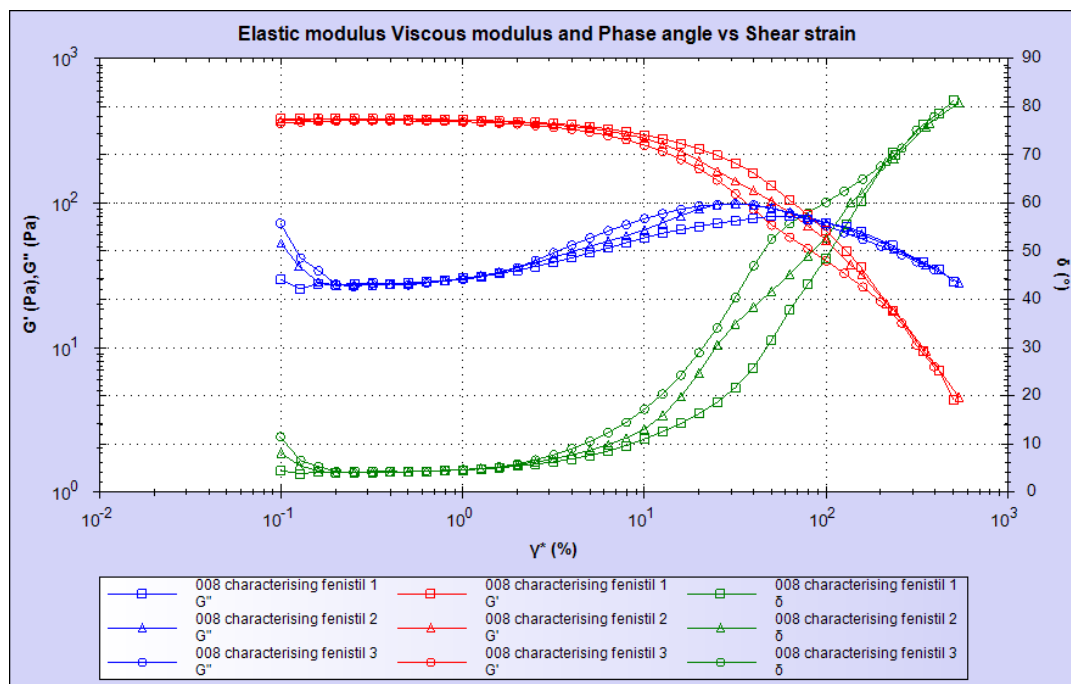
Obrázek 24 - Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Vidisic

Tabulka 14 – Parametry mocninného vztahu - Vidisic

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	Corr.
Vidisic 1	156,2	0,04318	0,9889
Vidisic 2	229,7	0,03766	0,9773
Vidisic 3	213,9	0,03744	0,9563
Průměr ± SD	$199,9 \pm 31,6$	$0,039427 \pm 0,002565$	

Tabulka 15 – Analýza meze toku - Vidisic

Vzorek	γ^* (%)	σ^* (Pa)
Vidisic 1	80,7641	31,71
Vidisic 2	182,104	24,06
Vidisic 3	87,2300	28,50
Průměr ± SD	$116,6994 \pm 46,3233$	$28,09 \pm 3,14$



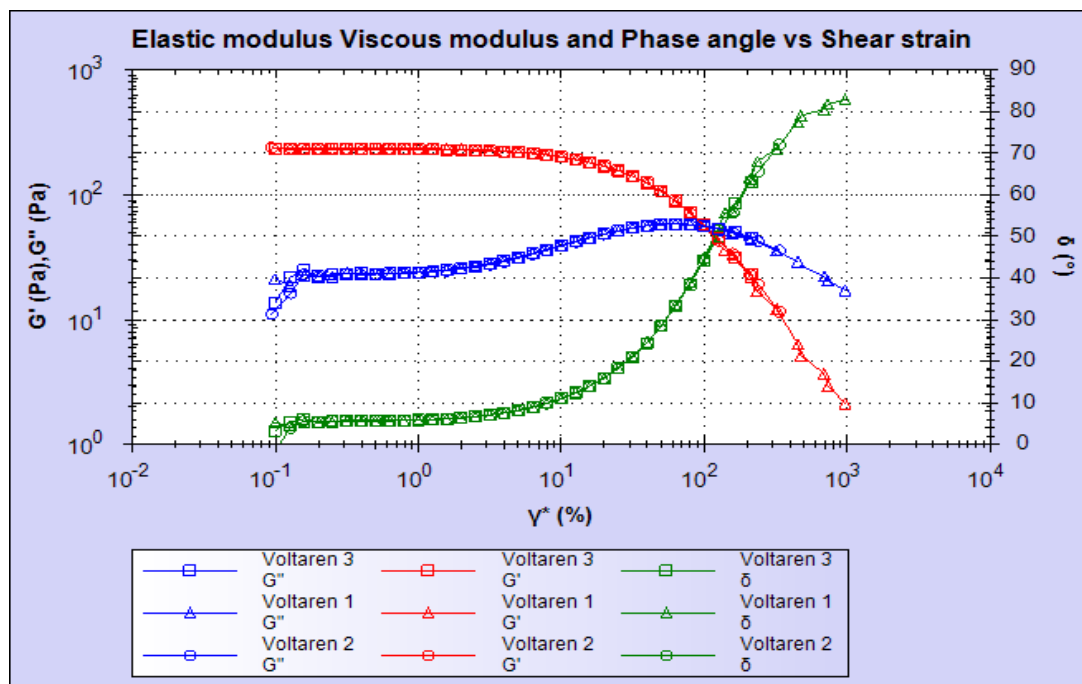
Obrázek 25 - Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Fenistil gel

Tabulka 16 - Parametry mocninného vztahu – Fenistil gel

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	Corr.
Fenistil 1	358,6	0,04094	0,9401
Fenistil 2	360,3	0,03454	0,9694
Fenistil 3	352,6	0,03364	0,9730
Průměr ± SD	$357,2 \pm 3,3$	$0,036373 \pm 0,00325$	

Tabulka 17 - Analýza meze toku – Fenistil gel

Vzorek	ν^* (%)	σ' (Pa)
Fenistil 1	66,4164	65,88
Fenistil 2	91,4940	55,53
Fenistil 3	171,043	41,82
Průměr ± SD	$109,6511 \pm 44,6015$	$54,4 \pm 9,85$



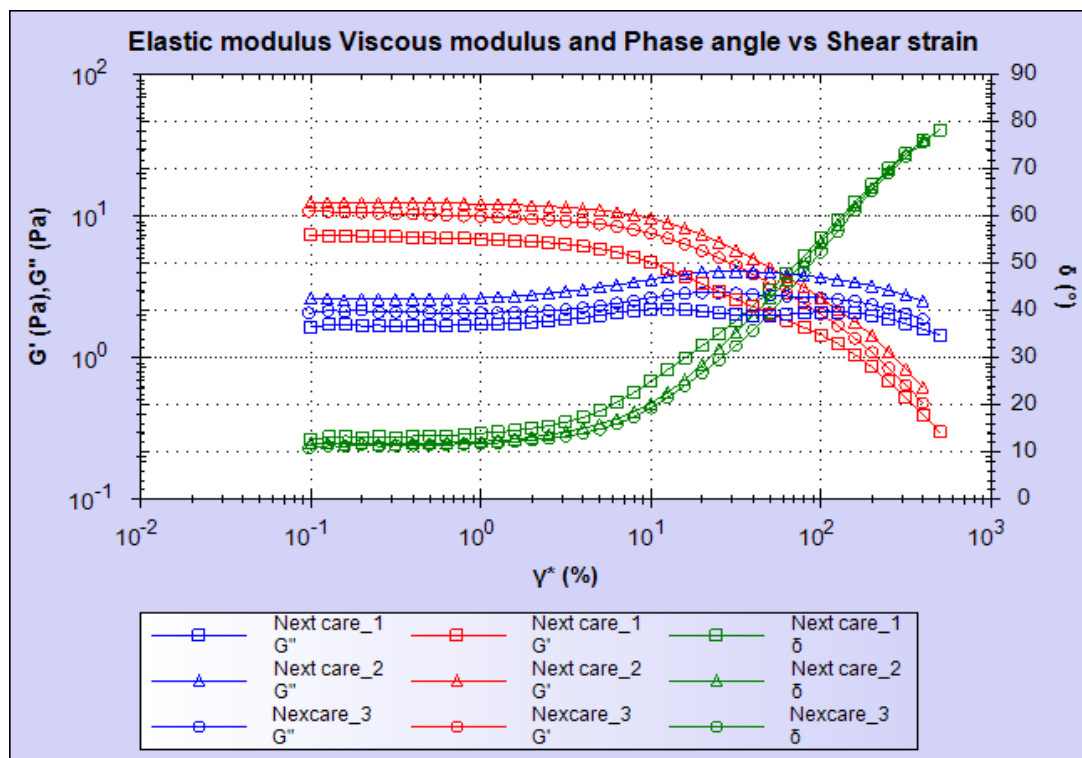
Obrázek 26 Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Voltaren Forte 2,32% gel

Tabulka 18- Parametry mocinného vztahu – Voltaren Forte 2,32% gel

Vzorek	K* (Pa)	n*	Corr.
Voltaren 1	215,8	0,05177	0,9616
Voltaren 2	216,7	0,05147	0,9703
Voltaren 3	211,4	0,05596	0,9780
Průměr ± SD	214,6 ± 2,32	0,053067 ± 0,00205	

Tabulka 19 - Analýza meze toku – Voltaren Forte 2,32% gel

Vzorek	v* (%)	σ' (Pa)
Voltaren 1	56,53	85,6929
Voltaren 2	56,90	90,2479
Voltaren 3	57,89	93,6830
Průměr ± SD	57,11 ± 0,57	89,8746 ± 3,2726



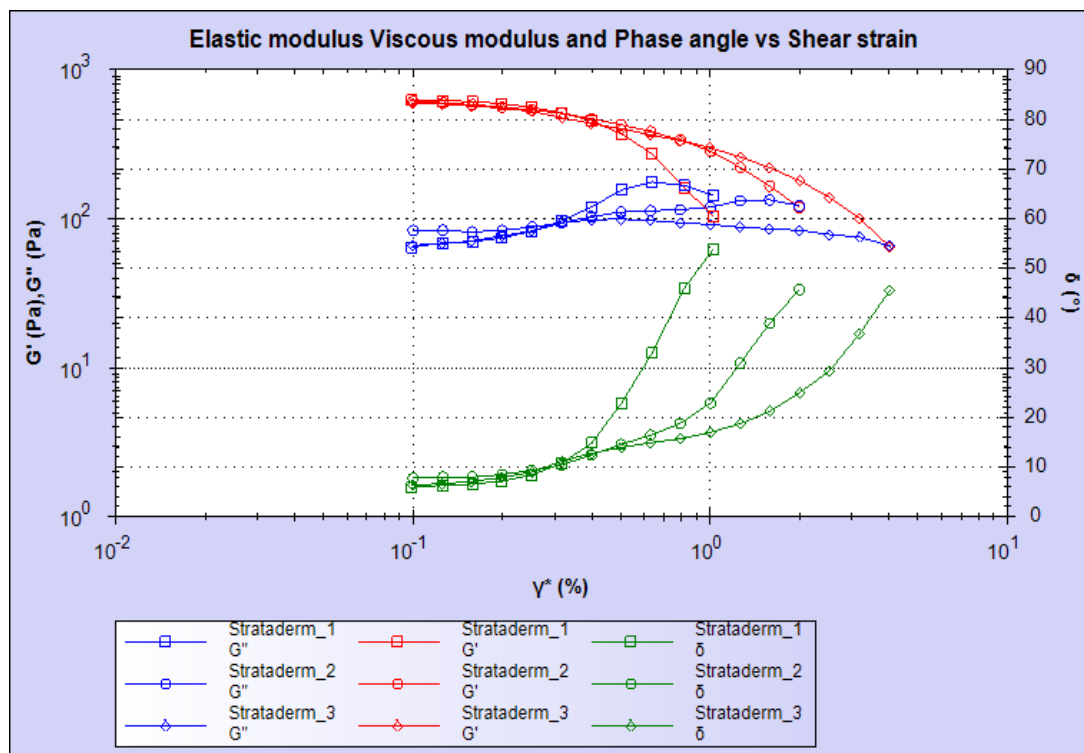
Obrázek 27 - Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Nexcare gel

Tabulka 20 - Parametry mocninného vztahu – Nexcare gel

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	Corr.
Nexcare gel 1	6,227	0,1551	0,9685
Nexcare gel 2	10,75	0,1167	0,9654
Nexcare gel 3	10,04	0,1325	0,9742
Průměr ± SD	$9,005 \pm 2,432$	$0,1347 \pm 0,0193$	

Tabulka 21 – Analýza meze toku – Nexcare gel

Vzorek	ν^* (%)	σ' (Pa)
Nexcare gel 1	232,007	1,711
Nexcare gel 2	192,634	2,868
Nexcare gel 3	185,485	2,182
Průměr ± SD	$203,375 \pm 25,052$	$2,253 \pm 0,581$



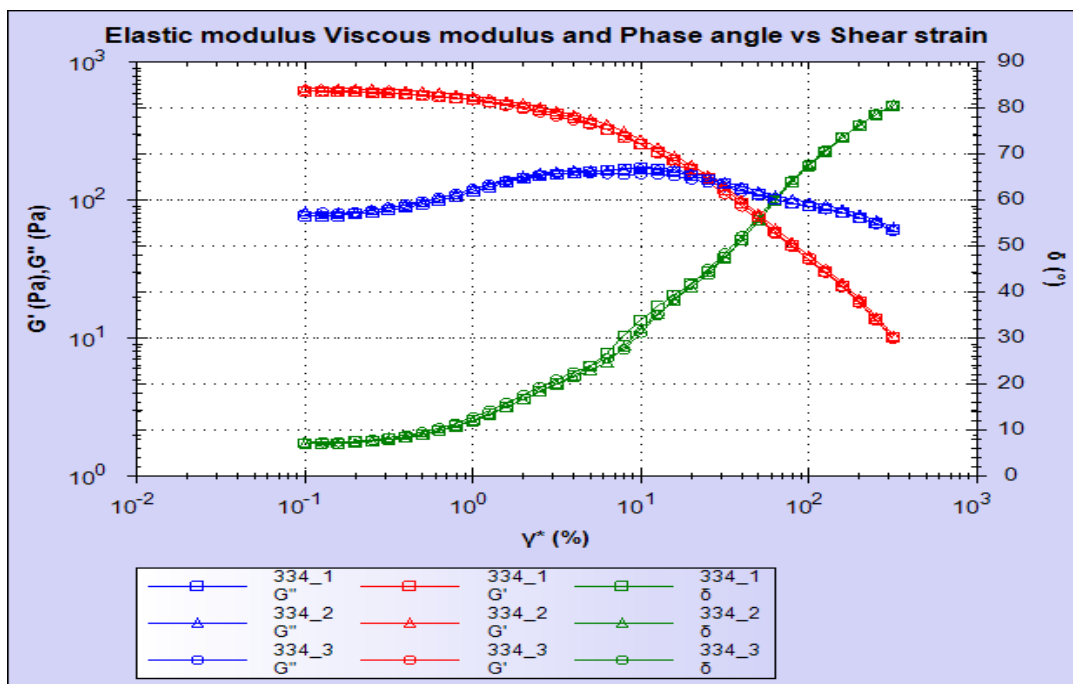
Obrázek 28 – Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Strataderm

Tabulka 22 - Parametry mocninného vztahu - Strataderm

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	Corr.
Strataderm_1	615,0	0,02880	0,8298
Strataderm_2	646,4	0,02876	0,6137
Strataderm_3	614,5	0,00987	0,4437
Průměr ± SD	625,3 ± 18,27	0,0224 ± 0,0109	

Tabulka 23 – Analýza meze toku - Strataderm

Vzorek	ν^* (%)	σ' (Pa)
Strataderm_1	1,2055	2,6620
Strataderm_2	1,2560	2,8170
Strataderm_3	1,3431	2,6900
Průměr ± SD	1,2682 ± 0,0696	2,7230 ± 0,0826



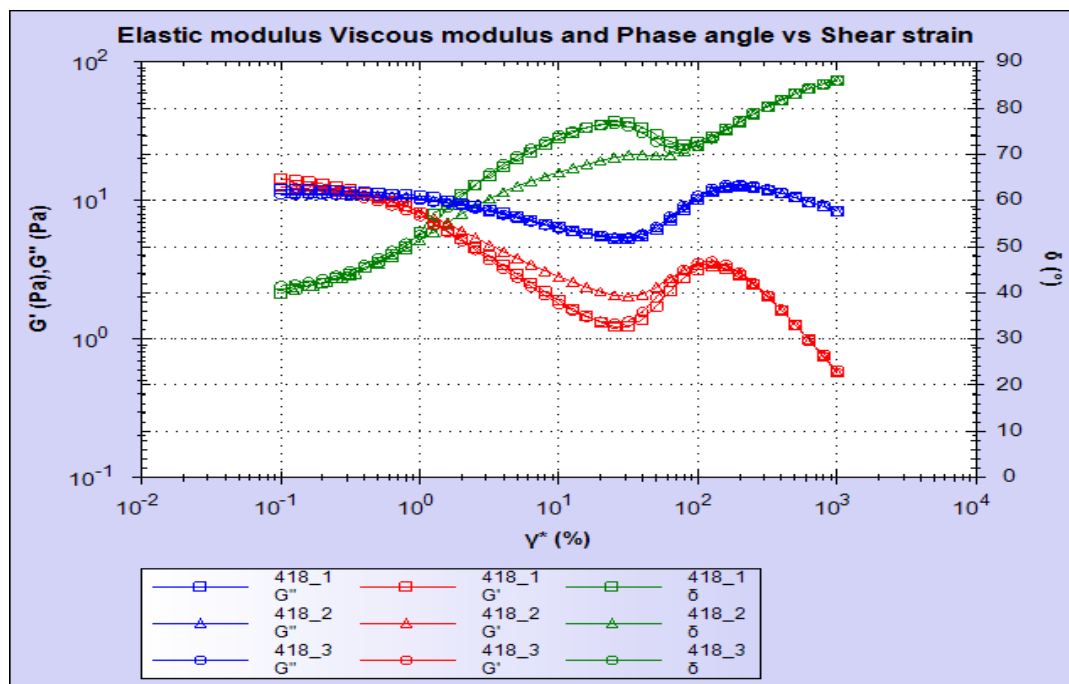
Obrázek 29 – Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Scar treatment gel A

Tabulka 24 - Parametry mocninného vztahu – Scar treatment gel A

Vzorek	$K^* \text{ (Pa)}$	n^*	Corr.
Scar treatment gel A/1	644,4	0,08414	0,9683
Scar treatment gel A/2	627,4	0,07252	0,9951
Scar treatment gel A/3	663,8	0,07837	0,9760
Průměr ± SD	$645,2 \pm 14,9$	$0,07834 \pm 0,00474$	

Tabulka 25 – Analýza meze toku - Scar treatment gel A

Vzorek	$\gamma^* \text{ (}\%\text{)}$	$\sigma' \text{ (Pa)}$
Scar treatment gel A/1	105,821	47,88
Scar treatment gel A/2	113,053	43,78
Scar treatment gel A/3	114,299	47,56
Průměr ± SD	$111,058 \pm 3,738$	$46,41 \pm 1,86$



Obrázek 30 – Viskoelastické vlastnosti – mez toku - Scar treatment gel B

Tabulka 26 - Parametry mocninného vztahu - Scar treatment gel B

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	Corr.
Scar treatment gel B/1	10,410	0,2232	0,9860
Scar treatment gel B/2	7,617	0,3519	0,9762
Scar treatment gel B/3	7,915	0,3115	0,9732
Průměr ± SD	8,647 ± 1,252	0,2955 ± 0,0574	

Tabulka 27 – Analýza meze toku - Scar treatment gel B

Vzorek	v^* (%)	σ' (Pa)
Scar treatment gel B/1	429,896	6,410
Scar treatment gel B/2	392,887	6,466
Scar treatment gel B/3	370,380	6,509
Průměr ± SD	397,721 ± 24,537	6,462 ± 0,041

8.3 Test adheze

Tabulka 28 – Test adheze – Vidisic gel

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Vidisic gel 1	7,965	0,523	1,945
Vidisic gel 2	7,949	0,534	1,376
Vidisic gel 3	7,930	0,511	1,585
Průměr ± SD	7,948 ± 0,018	0,523 ± 0,011	1,635 ± 0,288

Tabulka 29 – Test adheze – Fenistil gel

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Fenistil gel 1	16,28	0,8042	7,413
Fenistil gel 2	16,68	0,8967	8,979
Fenistil gel 3	16,72	0,9240	9,485
Průměr ± SD	16,56 ± 0,2	0,875 ± 0,051	8,626 ± 0,882

Tabulka 30 – Test adheze – Voltaren Forte 2,32% gel

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Voltaren Forte 2,32% gel 1	18,830	0,915	14,050
Voltaren Forte 2,32% gel 2	18,080	0,920	13,430
Voltaren Forte 2,32% gel 3	18,850	1,111	19,870
Průměr ± SD	18,587 ± 0,439	0,982 ± 0,112	15,783 ± 3,553

Tabulka 31 – Test adheze – Nexcare gel

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Nexcare gel 1	1,188	0,516	0,664
Nexcare gel 2	1,662	0,052	0,838
Nexcare gel 3	1,818	0,522	0,952
Průměr ± SD	1,556 ± 0,328	0,363 ± 0,270	0,818 ± 0,145

Tabulka 32 – Test adheze - Strataderm

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Strataderm 1	17,280	0,806	7,826
Strataderm 2	17,760	0,854	8,778
Strataderm 3	18,070	0,816	8,138
Průměr ± SD	17,703 ± 0,398	0,825 ± 0,025	8,247 ± 0,485

Tabulka 33 – Test adheze – Scar treatment gel A

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Scar treatment gel A/1	18,630	1,360	18,360
Scar treatment gel A/2	18,630	1,367	18,530
Scar treatment gel A/3	18,420	1,206	15,290
Průměr ± SD	18,560 ± 0,121	1,311 ± 0,091	17,393 ± 1,824

Tabulka 34- Test adheze – Scar treatment gel B

Vzorek	F _{max} (N)	Time (s)	Area (N/s)
Scar treatment gel B/1	7,350	0,543	1,918
Scar treatment gel B/2	7,382	0,541	2,148
Scar treatment gel B/3	8,798	0,528	1,749
Průměr ± SD	7,843 ± 0,827	0,538 ± 0,008	1,938 ± 0,200

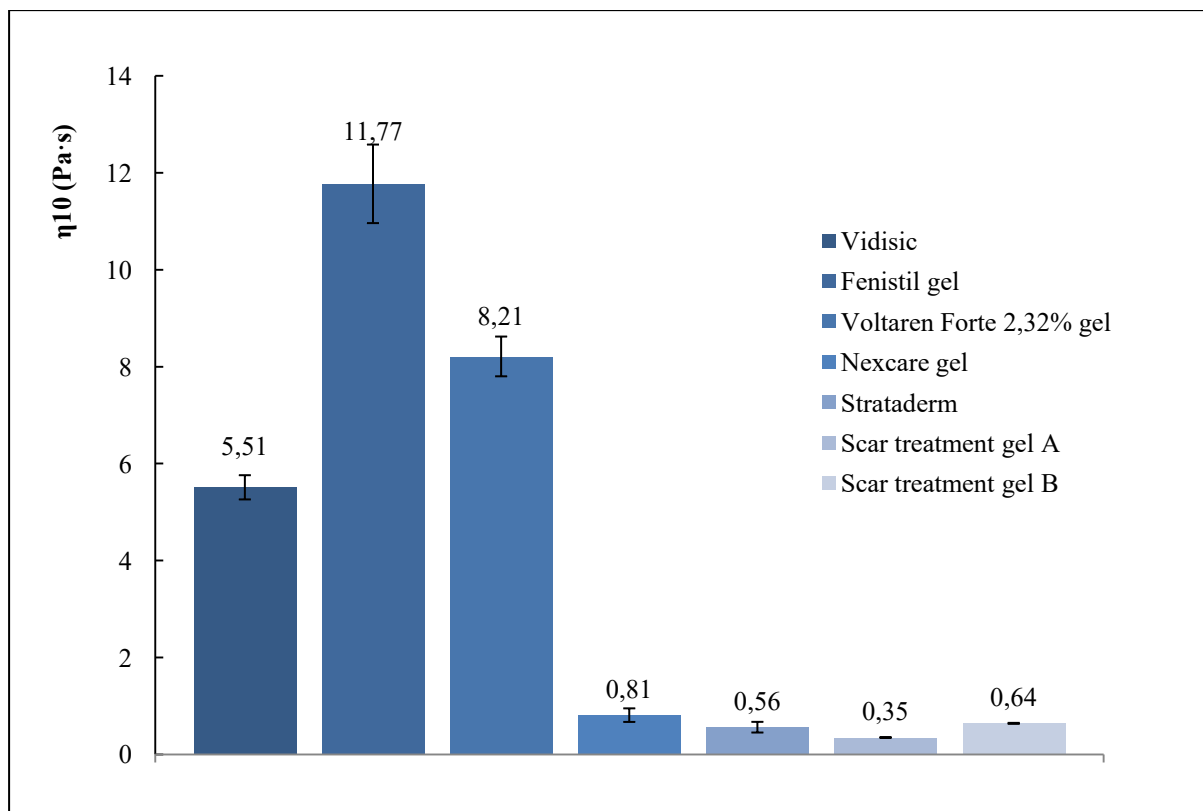
9 DISKUZE

Cílem práce bylo vytvořit metodiku hodnocení reologických a adhezivních vlastností gelů. Byl použit absolutní rotační reometr Kinexus Pro⁺ Malvern Instruments vybavený SW r-Space for Kinexus 1.75. Pro testování byly použity HVLP gely různého složení a způsobu použití a dva vzorky gelů ve stadiu vývoje nového přípravku. Konkrétně se jedná o Voltaren Forte 2,32 % gel, Vidisic gel, Nexcare gel, Fenistil gel, Strataderm gel, který byl brán jako standard pro další dva vzorky gelů na hojení jizev s označením Scar treatment gel A a Scar treatment gel B. Byly hodnoceny tokové vlastnosti pomocí rotačních testů, viskoelastické vlastnosti pomocí oscilačních testů a adhezivní vlastnosti pomocí tahových zkoušek. Měření probíhalo při 25°C.

9.1 Tokové vlastnosti

Tokové chování gelů bylo charakterizováno rotačními testy pomocí sekvence *Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve*. Byly získány nerovnovážné viskozitní křivky (Obr. 17 - 23). Z průběhu viskozitních křivek je patrné, že viskozita vzorků klesá s rostoucím zatížením. Není patrné newtonské plató, tzv. *zero shear viscosity* při nízkých hodnotách rychlostního spádu, typické pro kapalnou soustavu (viz. Obr. 12). Jedná se tedy o strukturovanou soustavu vykazující pravděpodobně mez toku. Odlišný průběh viskozitních křivek byl zjištěn u Stratadermu (Obr. 21), na což poukazuje i nižší hodnota koeficientu determinace pro mocninný vztah. Vhodnější než Power law model je pro popis tokového chování Stratadermu Sisko model (Tab. 11). Při rychlostním spádu 10 s⁻¹ dosáhne viskozita gelu limitní hodnoty 3,6 Pa·s a k dalšímu poklesu viskozity již nedochází.

Pro charakterizaci tokových vlastností testovaných gelů byla rovněž použita hodnota viskozity při rychlostním spádu 10 s⁻¹ (η_{10}). Rychlostní spád 10 s⁻¹ představuje mírné namáhání, kterému je soustava vystavena např. při magistraliter přípravě nebo aplikaci na pokožku roztíráním. Jak je vidět na obrázku 31, Vidisic, Fenistil a Voltaren Forte gel mají konzistenci vyjádřenou hodnotou η_{10} řádově desetkrát vyšší než ostatní testované gely. Nevypovídá to ovšem o konzistenci či viskozitě vzorků bez namáhání, ani o chování při vyšších hodnotách rychlostního spádu, které jsou dosahovány při různých technologických operacích či např. aplikaci očních gelů vytlačováním z tuby opatřené aplikátorem.



Obrázek 31 - Porovnání viskozity gelů při rychlostním spádu 10 s^{-1}

Pro matematický popis viskozitních křivek byl použit mocninný vztah (*power law model*) (rovnice 3) a byly vyjádřeny koeficienty K a n . Koeficient K je číselně roven viskozitě při rychlostním spádu 1 s^{-1} . Reflektuje tzv. konzistenci soustavy, nebo viskozitu soustavy v klidu, relativně bez namáhání. Veličina n v mocninném vztahu vyjadřuje citlivosti materiálu k namáhání, míru newtonského chování. Pro newtonské soustavy je $n = 1$. Čím více se jeho hodnota blíží k nule, tím rychleji klesá dynamická viskozita s rostoucím namáháním.

Přehledně jsou všechny charakteristiky, použité pro hodnocení tokové chování gelů, uvedeny v tabulce 35.

Tabulka 35: Přehled charakteristik tokových vlastností gelů

Vzorek	η_{10} (Pa·s)	K (Pa·s)	Poměr K/η_{10}	n
Vidisic	$5,51 \pm 0,25$	$30,65 \pm 1,80$	5,56	$0,2599 \pm 0,0171$
Fenistil gel	$11,77 \pm 0,81$	$77,88 \pm 4,62$	6,62	$0,2190 \pm 0,0304$
Voltaren forte	$8,21 \pm 0,41$	$60,76 \pm 0,88$	7,40	$0,1603 \pm 0,0157$
Nexcare gel	$0,81 \pm 0,14$	$3,84 \pm 0,69$	4,74	$0,3456 \pm 0,0054$
Strataderm	$0,56 \pm 0,11$	$15,26 \pm 5,97$	27,17	$0,5617 \pm 0,11$
Scar treatment gel A	$0,35 \pm 0,01$	$68,42 \pm 5,45$	196,27	$0,3486 \pm 0,01$
Scar treatment gel B	$0,64 \pm 0,01$	$6,23 \pm 0,31$	9,72	$0,6406 \pm 0,01$

Nejvyšší koeficient konzistence byl naměřen u Fenistil gelu. Rovněž hodnota dynamické viskozity při rychlostním spádu 10 s^{-1} je nejvyšší ze všech testovaných gelů. Z toho vyplývá, že Fenistil gel má nejvyšší konzistenci jak v klidu, tak při nízkém namáhání jako je např. aplikace gelu na pokožku. Nejnižší index konzistence K má Nexcare gel, nejnižší hodnotu η_{10} Scar treatment gel A. Obecně nízká viskozita gelu aplikovaných na pokožku není žádoucí z důvodu stékání z místa aplikace a možnosti sedimentace inkorporovaných léčiv. Nexcare gel se aplikuje jako desinfekční gel na ruce a měl by mít dobrou roztíratelnost a není žádoucí vysoká adhezivita. U Scar treatment gelu A je nízká viskozita při mírném namáhání nevhodná.

Zajímavá charakteristika je poměr K a η_{10} (viz. Tab. 35). Vysoká hodnota znamená, že gel má vysokou viskozitu, pokud není namáhán, ale již při mírné zátěži viskozita velice rychle klesá. Pro popis chování gelů při namáhání je vhodný index tokového chování n získaný z mocninného vztahu. Čím je n menší než jedna, tím více klesá viskozita při namáhání. Nejnižší hodnotu n má Voltaren Forte. Naopak k nejmenšímu poklesu viskozity při namáhání nastává u vzorku Scar treatment B.

Byly hodnoceny tokové vlastnosti nově formulovaného gelu na jizvy v různé fázi formulace (Scar treatment gel A a B) a výsledky porovnány s komerčně dostupným přípravkem (Strataderm). Originální přípravek má dostatečně vysokou viskozitu v klidu, danou hodnotou $K = 15,26 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. Při mírném namáhání ($D = 10 \text{ s}^{-1}$) se viskozita sníží asi 27 krát, čemuž odpovídá i hodnota $n = 0,56$. Gel je dobře roztíratelný.

V porovnání s tím má Scar treatment gel A více než čtyřnásobnou hodnotu K , ale přibližně poloviční viskozitu η_{10} i hodnotu indexu n než standart Strataderm (Tab. 11 – 13). Jedná se tedy o relativně vysoce viskózní gel, jehož viskozita prudce klesá při namáhání. Tomu odpovídá nízká hodnota $n = 0,35$. Scar treatment gel B má oproti originálnímu přípravku naopak nižší viskozitu v klidu, která při mírném namáhání klesne pouze 10 krát. Potvrzuje to vyšší hodnota $n = 0,64$. Z těchto výsledků srovnání gelů na hojení jizev pomocí rotačního testu lze konstatovat, že se standardu více blíží Scar treatment gel B. Disponuje sice nižší konzistencí, ale při namáhání dochází k menšímu poklesu viskozity.

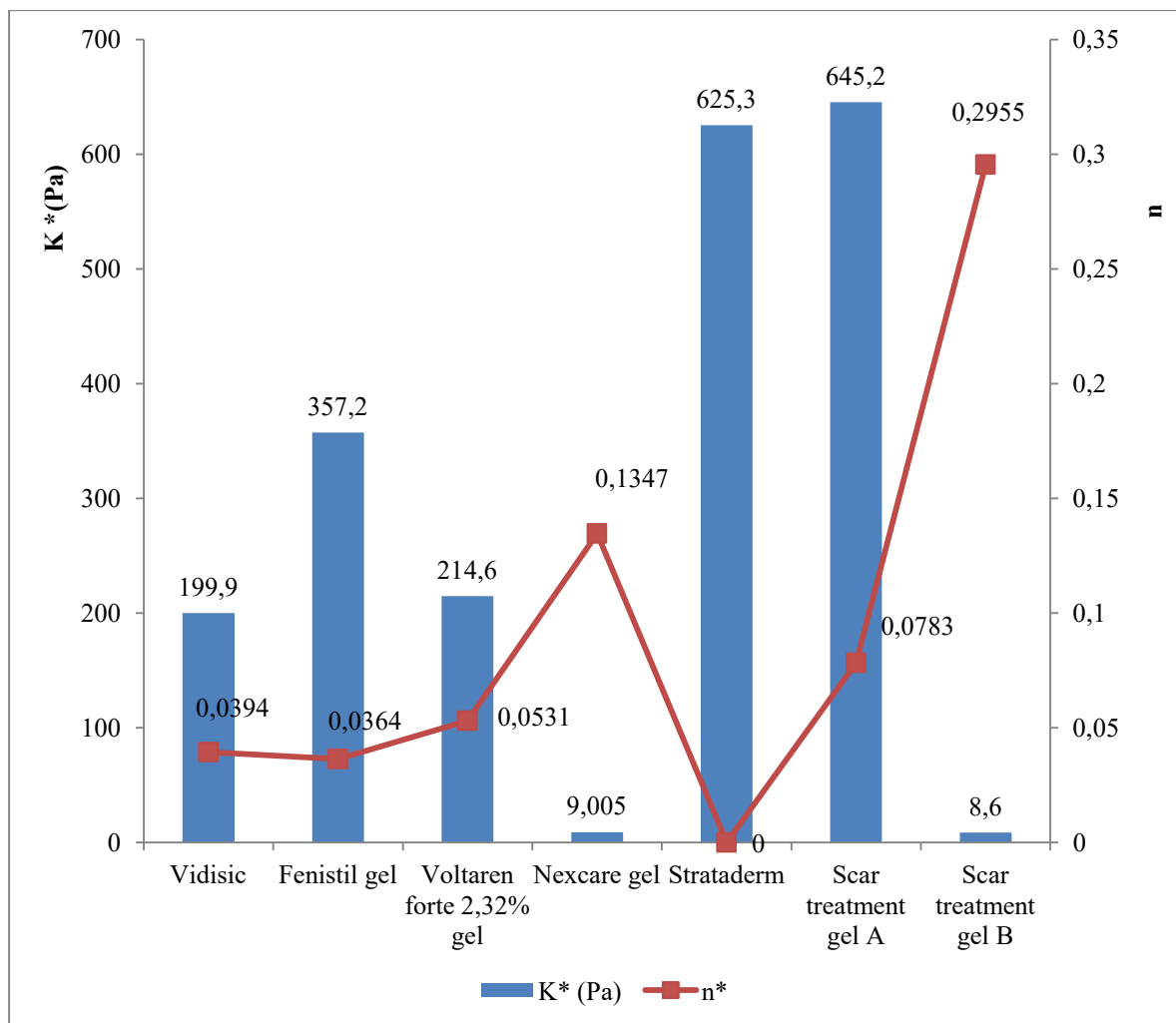
9.2 Viskoelastické vlastnosti

Pro hodnocení reologických charakteristik gelů jako viskoelastických soustav jsou vhodnější oscilační testy, při kterých je testovaný vzorek vystaven menšímu namáhání. Byla použita kombinace testů a analýz *rSolution _0008 Characterising gel properties using oscillation testing*, která je součástí SW r-Space 1.75 pro reometr Kinexus. Byly získány průběhy elastického modulu, viskózního modulu a fázového úhlu v závislosti na oscilačním namáhání testovaných gelů (Obr. 24 – 30). Všechny testované gely se chovají jako viskoelastické tuhé látky, protože v oblasti LVER mají vyšší hodnoty elastického modulu G' než hodnoty viskózního modulu G'' .

Pro charakterizaci viskoelastických vlastností byly použity hodnoty K^* a n^* z mocninného vztahu pro oscilační testy (rovnice 2). K^* je síla relaxace (*relaxation strenght*) a číselně se rovná elastickému modulu G' při dané úhlové rychlosti. Určuje tuhost gelu, čím je hodnota vyšší, tím je gel tužší. Koeficient n^* je označován jako relaxační exponent (*relaxation exponent*). Pro ideálně elastický gel se $n^* = 0$, což znamená, že u gelu nedochází ke strukturní relaxaci. V tabulce 36 jsou přehledně uvedeny charakteristiky viskoelastického chování testovaných gelů. Porovnání síly relaxace K^* a relaxačního exponentu n^* je na obrázku 32. Dle hodnot síly relaxace K^* se kromě Nexcare gelu a Scar treatment gelu B jedná o tuhé gely. Oba tyto gely mají rovněž vysoký relaxační exponent n^* , což znamená, že při namáhání dochází snadněji k relaxaci jeho struktury a poklesu viskozity.

Tabulka 36: Přehledová tabulka výsledků oscilačních testů

Vzorek	K^* (Pa)	n^*	σ' (Pa)
Vidisic	$199,9 \pm 31,6$	0,0394	$28,1 \pm 3,1$
Fenistil gel	$357,2 \pm 3,3$	0,0364	$54,4 \pm 9,9$
Voltaren gel	$214,6 \pm 2,3$	0,0531	$89,9 \pm 3,3$
Nexcare gel	$9,0 \pm 2,4$	0,1347	$2,3 \pm 0,6$
Strataderm	$625,3 \pm 18,3$	0,0288	$2,7 \pm 0,1$
Scar treatment gel A	$645,2 \pm 14,9$	0,0783	$46,4 \pm 1,9$
Scar treatment gel B	$8,6 \pm 1,3$	0,2955	$6,5 \pm 0,1$



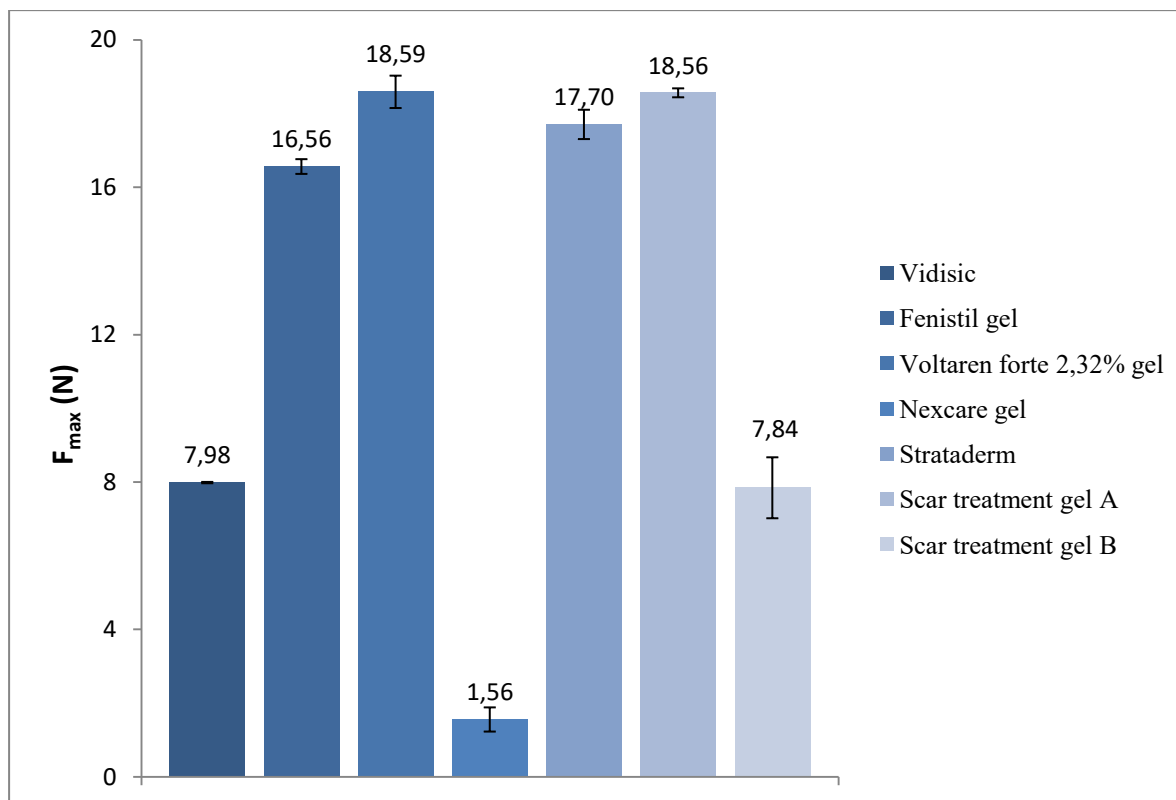
Obrázek 32 – Porovnání síly relaxace K^* a relaxační exponent n^* získaných z oscilačních testů pro testované gely

Oscilační testy byly vyhodnoceny rovněž hodnotami meze toku (*yield stress*) σ' jako napětí, které je potřebné k rozrušení 3D struktury gelu. Čím větší je hodnota σ' , tím většího napětí je potřeba k vyvolání toku. Dané hodnotě meze toku odpovídá hodnota komplexní viskozity na mezi toku v^* . Po překročení meze toku se viskoelastická tuhá látka začne chovat jako viskoelastická kapalina. Na obr. 24 – 30 je mez toku v bodu překřížení křivek elastického a viskozního modulu, kdy $G' = G''$. Hodnoty σ' a v^* pro všechny testované gely jsou uvedené v Tab. 36. Nejvyšší hodnota meze toku byla zjištěna u Voltarenu Forte. Nejnižší mez toku mají Nexcare gel a Strataderm.

Ze srovnání gelů na hojení jizev pomocí síly relaxace K^* a relaxační exponent n^* můžeme konstatovat, že originálnímu přípravku Strataderm se blíží Scar treatment gel A. Tento gel má však asi 17 krát vyšší hodnotu napětí na mezi toku σ' oproti standardu.

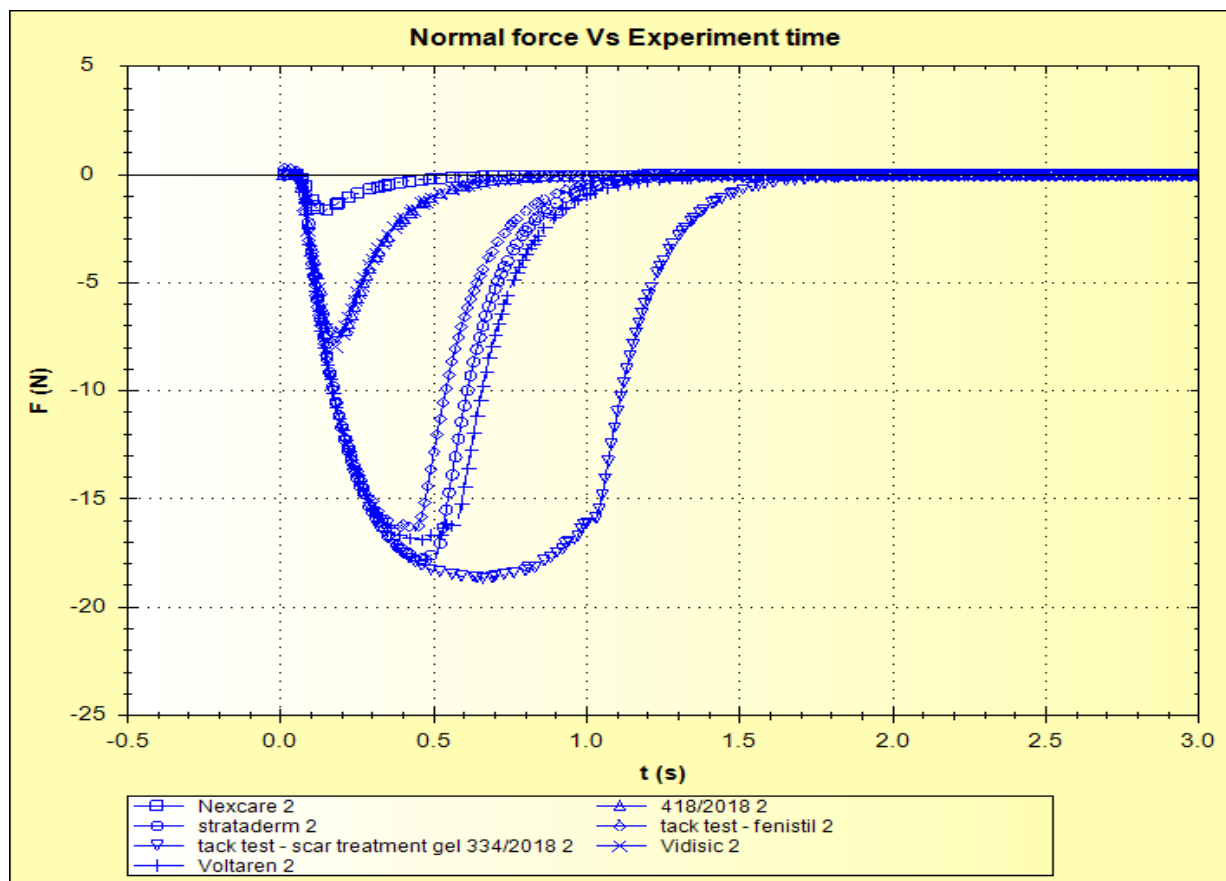
9.3 Test adheze

Adhezivní vlastnosti byly testovány tahovými zkouškami pomocí sekvence *rSolution_0020 Evaluating tackiness and adhesion using a pull away test*. Tahovými testy byla určena F_{\max} , čas a plocha zaujatá křivkou (Tab. 28 – 34). Pro hodnocení adhezivních vlastností byla vybrána F_{\max} , maximální síla pro odtržení (Obr. 33) a plocha pod křivkou (Obr. 34). Jak je patrné z Obr. 33, nejvyšší adhezivitu mají Voltaren Forte a Scar treatment gel A. Nižší adhezi vykazují Vidisic a Scar treatment B a nejnižší adhezivita byla zjištěna u Nexcare gelu. Tento výsledek není překvapivý vzhledem ke konzistenci tohoto vzorku, který se vyznačoval nízkou viskozitou. Tato vlastnost je ovšem u Nexcare gelu žádoucí, vzhledem k jeho způsobu použití. U Fenistil gelu, který se aplikuje pouze na malá ložiska, je vysoká adhezivita žádoucí. U Voltaren Forte gelu, který je určený k aplikaci na větší plochu pokožky, může vysoká adhezivita zhoršovat jeho roztíratelnost. Výsledky adhezivních testů korelují s výsledky rotačních i oscilačních testů. Gely vykazující vysokou konzistenci a tuhost mají i vysokou adhezivitu.



Obrázek 33 – Porovnání hodnot F_{max} (N)

Pro hodnocení míry adhezivních a kohezivních vlastností gelů lze také použít hodnotu plochy pod křivkou síla/čas (Obr. 34). Největší plocha pod křivkou normálové síly byla naměřena u Scar treatment gelu A a Voltarenu Forte. Nejmenší plocha pod křivkou je u Nexcare gelu a Fenistil gelu. U těchto dvou gelů hodnoty plochy pod křivkou korelují s hodnotami F_{max} . Toto však nemusí být pravidlem, při stejném píku síly může být velikost plochy různá, což je dáno různou kohezivitou vzorku. Příkladem je Fenistil gel, který má nízkou hodnotu plochy pod křivkou při vysoké hodnotě síly potřebné k odtržení od podkladu. Srovnání gelů na hojení jizev pomocí F_{max} se blíží ke standardu mnohem více Scar treatment gel A. Scar treatment gel B má poloviční sílu potřebnou k odtržení než standard i Scar treatment gel A.



Obrázek 34 – Porovnání ploch pod křivkou – síla/čas

10 ZÁVĚR

Z výsledků experimentální části práce lze vyvodit tyto závěry:

1. Z průběhu tokových křivek vyplývá, že testované vzorky jsou strukturované soustavy vykazující plastický tok.
2. Hodnota viskozity při konkrétní hodnotě rychlostního spádu je pro charakterizaci gelů jako viskoelastických soustav nedostačující. Tokové křivky je nutno popsat vhodným matematickým vztahem a pro porovnání gelů použít parametry daného modelu.
3. U gelů vykazujících vyšší konzistenci (Fenistil, Scar treatment gel A, Voltaren forte) dochází při namáhání k většímu poklesu viskozity než u gelů s nižší konzistencí (Strataderm, Scar treatment gel B).
4. Pro hodnocení gelů jsou vhodnější oscilační testy, při kterých jsou testované vzorky vystaveny menšímu namáhání. Síla relaxace K^* a relaxační exponent n^* jsou exaktními charakteristikami reologického chování gelů.
5. Z testovaných gelů pouze Nexcare gel a Scar treatment gel B vykazovaly nízkou sílu relaxace a zároveň nízký relaxační exponent. Tyto gely jsou málo tuhé a při namáhání dochází snadno k rozrušení jejich vnitřní struktury.
6. Z výsledků adhezivních testů lze soudit, že nejvyšší adhezivitu má Voltaren forte, nejnižší Nexcare gel. Výsledky korelují s výsledky rotačních i oscilačních testů. Gely vykazující vysokou konzistenci a tuhost mají vysokou adhezivitu.
7. Pro ekvivalenční studii gelů na hojení jizev lze doporučit oscilační testy a vyhodnocení na základě síly relaxace K^* a relaxačního exponentu n^* . Reologickým vlastnostem originálního přípravku Strataderm je ekvivalentní vzorek pod označením Scar treatment gel A.

11 SEZNAM LITERATURY

- ¹Dostupné z: https://vydavatelstvi-old.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/gel.html, datum náhledu 18. 2. 2019
- ²Komárek, J.; Rabišková, M.: Technologie léků, třetí přepracované vydání, Galén **2006**, s. 10, 15, 24, 57, 132, 133, 150, ISBN: 80-7262-423-7
- ³ Sklenář, Z. et al.: Magistraliter receptura v dermatologii, Galén, **2009**; s. 29,30, ISBN: 978-80-7262-588-8
- ⁴ Rathod, H.J.; Mehta, D.P.: A Review on Pharmaceutical Gel, *Int.J.Pharm.Sci.*, **2015**, 1.1, s. 33-47
- ⁵ Bajerová, M.; Gajdziok, J.; Dvořáčková, K.; Masteiková, R.; Kollár, P.: Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů, *Čes. slov. Farm.*, **2008**; 57, s. 63–69
- ⁶ Dostupné z: https://vydavatelstvi-old.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/ireverzibilni_gel.html, datum náhledu 18. 2. 2019
- ⁷ Calupová, Z.; Masteiková, R.; Savickas, A.: Farmaceutické hydrofilní gely, *Čes. slov. Farm.*, **2004**; 54, s. 55–59
- ⁸ Koutná, M.; Šalová, R.; Pokorná, A.: Využití terapeutických materiálů při hojení ran v gynekologii, *Prakt Gyn*, **2014**; 18(3), s. 204–209
- ⁹ Mujawar, N.K.; Sangramsinh L.; G. and Yeligar, V. C.: Organogel: Factors and its Importance, *IJPCBS*, **2014**, 4(3), s.758-773
- ¹⁰Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Organogels>, datum náhledu 18.2.2019
- ¹¹Dostupné z: https://vydavatelstvi-old.vscht.cz/knihy/uid_es-001/hesla/synereze.html, datum náhledu 18. 2. 2019
- ¹² Santanu, R.; Hussan, S.D.; Rajesh, G.; Daljit, M.: A Review on Pharmaceutical Gel, *IJPRBS*, **2012**, 1(5), s. 21-36
- ¹³ Rahimi, S.; Peretz, A.; Natan, B.: On Shear Rheology of Gel Propellants, *Prop., Explos., Pyrotech.*, **2007**, 32(2), s.165 – 174
- ¹⁴Dostupné z: http://ufmi.ft.utb.cz/texty/env_fyzika/EF_06.pdf, datum náhledu 3. 3. 2019
- ¹⁵ Jones, D.S.; Tian, Y.; Abu-Diak, O.; Andrews, G.P.: Pharmaceutical applications of dynamic mechanical thermal analysis, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2012**, 64, s. 440–448
- ¹⁶ Siska, B.; Snejdrova, E.; Machac, I.; Dolecek, P.; Martiska, J.: Contribution to the rheological testing of pharmaceutical semisolids, *Pharm. Dev. Technol.*, **2019**, 24:1, s.80-88

-
- ¹⁷Dostupné z: <http://www.skz.de/en/research/technicalfacilities/pruefverfahren1/rheolog-eigenschaften1/4863.Rotational-rheometer.html>, datum náhledu 3. 3. 2019
- ¹⁸Český lékopis 2017, První vydání, Grada Publishing a.s., **2017**, ISBN: 859-404-924-045-6
- ¹⁹ Rowe, R., C.; Sheskey, P.J.; Quinn, M.E.: Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, **2009**, s. 14, 15, 58, 111, 462, 725. ISBN: 0 85369 618 7
- ²⁰ Islam, M.T.; Rodriguez-Hornedo, N.; Ciotti, S.; Ackermann, C.: Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharm. Res.* **2004**; 21, s. 1192–1199
- ²¹ Dostupné z: https://shop.fagron.cz/cs-cz/product/1573/ivlp/cat_100617/carbopolov-c3-bd-gel.aspx, datum náhledu 29.4.2019
- ²² Řehula, M. et al.: Návody k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie. Praha: Karolinum, **2013**, s. 46-50. ISBN 978-80-246-2378-8
- ²³Šnejdrová, E.; Černá, I.; Sajková, D.: Přírodní polymery v magistraliter přípravě, *Prakt. lékáren.* **2015**; 11(5), s. 175–179
- ²⁴Dostupné z: <http://obchod.vakosxt.cz/>, datum náhledu 3. 3. 2019
- ²⁵ Šnejdrová, E.; Sajková, D.; Černá, I.: Deriváty celulosy v individuální přípravě léčiv, *Prakt. lékáren.* **2015**; 11(4), s. 133–136
- ²⁶ Sklenář, Z.; Hašek, J.: Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin, *Prakt. lékáren.* **2010**; 6(1), s. 30–35
- ²⁷ Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Agar>, datum náhledu 28.4.2019
- ²⁸ Praiboon, J.; Chirapart, A.; Akakabe, Y.; Bhumibhamond, O.; Kajiwarac, T.: Physical and Chemical Characterization of Agar Polysaccharides Extracted from the Thai and Japanese Species of Gracilaria, *ScienceAsia*, **2006**, 32(1), s. 11-17
- ²⁹ Sklenář, Z.; Horáčková, K.; Kraus, J.; Ščigel, V.; Slanař, O.: Současné možnosti magistraliter přípravy v otorinolaryngologii; *Otorinolaryng. a Foniát.*, **2013**, 62(1), s. 19–25
- ³⁰ Dostupné z: https://www.3mcesko.cz/3M/cs_CZ/company-ctl/all-3m-products/~3M-Nexcare-Dezinfekční-gel-na-ruce-25ml/?N=5002385+8709316+8709385+8710669+8711017+8711124+8720668+3291838223&rt=rud, datum náhledu: 27. 2. 2019
- ³¹ Dostupné z: www.sukl.cz/, datum náhledu 19. 2. 2019
- ³² Smičková, E.: Péče o jizvy, *Med. Pro Praxi* **2011**; 8(1), s 31–33
- ³³ Stumpfová, A.: Jak správně pečovat o jizvy a strie, *Dermatol. praxi* **2015**; 9(4), s. 191–194
- ³⁴ Urbánek, J.: Keloidní jizvy, *Dermatol. praxi* **2015**; 9(2), s. 84–85

-
- ³⁵ Dostupné z: <https://www.contractubex.cz/contractubex-gel-na-jizvy.php>, datum náhledu 30.4.2019
- ³⁶ Dostupné z: https://flenpharma.com/products_flamigel_indications.html, datum náhledu 30.4.2019
- ³⁷ Dostupné z: <http://www.dermatix.net/>, datum náhledu 30.4.2019
- ³⁸ Dostupné z: <https://www.rystora.com/index.php/en/>, datum náhledu 30.4.2019
- ³⁹ Dostupné z: <http://martinmolitor.cz/sluzba/proces-hojeni-ran-a-pece-o-jizvy/>, datum náhledu 23. 2. 2019
- ⁴⁰ Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/wiki/Scar>, datum náhledu 23. 2. 2019
- ⁴¹ Dostupné z: <https://slideplayer.com/slide/12167194/>, datum náhledu 24.4.2019
- ⁴² Misra, S.; Ramesh, K.T.; Okamura, A.: Modeling of Tool-Tissue Interactions for Computer-Based Surgical Simulation: A Literature Review, *Presence (Cambridge, Mass.)*, **2008**, 17(5), s. 463-491
- ⁴³ Picout, D.R.; Ross-Murphy, S.B.: Rheology of biopolymer solutions and gels, *Sci. World J.*, **2003**, 3, s. 105–121
- ⁴⁴ rSpace for Kinexus version 1.75, Malvern Instruments Application Note
- ⁴⁵ Malvern Instruments Application Note, A. Determination of pressure sensitive tack and adhesion using axial measurements on a rotational rheometer; **2015**
- ⁴⁶ Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/rheology/rheology-and-adhesion-of-polymer-gels>, datum náhledu 6. 3. 2019
- ⁴⁷ Dostupné z: <http://www.wee-solve.de/en/frequency-sweep.html>, datum náhledu 9. 3. 2019
- ⁴⁸ Callens, C.; Ceulemans, J.; Ludwig, A.; Foreman, P.; Remon, J.P.: Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2003**, 55, s. 323-328