

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

*Katedra farmaceutické technologie*

**HODNOCENÍ REOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ DLE LÉKOPISU**

*Diplomová práce*

*Hradec Králové 2011*

*Petra Pohlová*

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

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

Petra Pohlová

# 1 OBSAH

1	OBSAH.....	3
2	ABSTRAKT .....	5
3	ABSTRACT.....	6
4	ÚVOD.....	7
5	CÍL PRÁCE .....	8
6	TEORETICKÁ ČÁST .....	9
6.1	Reologie a reometrie.....	9
6.1.1	Definice viskozity .....	11
6.1.2	Newtonské soustavy .....	11
6.1.3	Nenewtonské soustavy.....	11
6.1.4	Využití tixotropie a dalších reologických vlastností ve farmaceutické technologii .....	14
6.1.5	Viskozita zředěných roztoků polymerů .....	17
6.2	Hodnocení reologických vlastností.....	18
6.2.1	Měření kapilárními viskozimetry.....	19
6.2.2	Měření viskozimetry s padající kuličkou.....	20
6.2.3	Měření rotačními viskozimetry.....	21
6.2.4	Vibrační viskozimetr.....	25
6.2.5	Konzistence polotuhých soustav a její měření.....	26
6.3	Reologické hodnocení dle Lékopisu.....	27
6.3.1	Zkušební metody.....	28
6.3.2	Obecné články lékových forem v ČL 2009 .....	33
6.3.3	Články (monografie).....	33
6.3.4	ČL 2009 Národní část .....	36
7	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	37
7.1	Použité suroviny .....	37
7.2	Použité přístroje .....	38
7.3	Přehled vzorků .....	39
7.4	Příprava vzorků.....	40
7.5	Měření viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru.....	43
7.6	Měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2.....	43

7.7	Měření viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E.....	44
7.8	Měření konzistence mast'ových základů, mastí a krémů .....	44
8	VÝSLEDKY .....	45
8.1	Měření na rotačním viskozimetru .....	45
8.2	Měření na kapilárním viskozimetru .....	60
8.3	Měření na vřetenovém viskozimetru .....	61
8.4	Měření konzistence penetrometricky.....	74
9	DISKUZE .....	76
9.1	Komentář k přípravě vzorků pro měření reologických vlastností .....	76
9.2	Požadavky Lékopisu na viskozitu vybraných pomocných látek .....	79
9.3	Volba typu přístroje pro měření reologických vlastností.....	80
9.4	Měření reologických vlastností dle ČL 2009.....	81
9.4.1	Karmelosa sodná sůl .....	81
9.4.2	Methylcelulosa, Hypromelosa, Hyetelosa .....	81
9.4.3	Karbomery .....	84
9.4.4	Xanthanová klovatina .....	85
9.4.5	Celacefát .....	87
9.5	Měření konzistence penetrometricky.....	88
10	ZÁVĚRY .....	90
11	SEZNAM LITERATURY .....	93

## 2 ABSTRAKT

V práci jsou studovány reologické vlastnosti vybraných pomocných látek a léčivých přípravků. V teoretické části jsou uvedeny základní reologické pojmy, shrnuty faktory ovlivňující reologické chování a metody a přístroje používané k měření reologických charakteristik. Experimentální část se zabývá měřením a hodnocením viskozity vybraných pomocných látek a léčivých přípravků dle ČL 2009. Měření bylo prováděno na kapilárním Ubbelohdeho viskozimetru, rotačním viskozimetru Rheotest 2 a Brookfieldově viskozimetru typu DVE. Byla měřena penetrometricky konzistence žluté a bílé vazelíny, masti s alkoholy z tuku ovčí vlny a cetanolové masti. Z výsledků práce lze vyvodit závěry, které by mohly posloužit jako podklad pro korekci textů ČL 2009, zejména zkoušky Viskozita nebo Zdánlivá viskozita, uvedených v monografiích některých látek. Některé nepřesnosti jsou dány pouze nesprávným překladem anglického originálu. Z výsledků měření konzistence penetrometricky nelze usuzovat na reologické chování přípravků, vypovídací úroveň zkoušky je nízká, přístrojové vybavení je nákladné, zachování zkoušky konzistence penetrometricky v současně platném Evropském Lékopise je sporné.

Klíčová slova: viskozita, zdánlivá viskozita, konzistence, penetrometrie

### **3 ABSTRACT**

The rheological properties of some excipients and formulations are studied in this diploma thesis. The theoretical part deals with basic rheological terms, factors affecting the rheological behaviour, methods and instruments used for measurements of the rheological parameters.

The experimental part deals with the measurement of viscosity of some excipients and formulations according to Czech Pharmacopoeia 2009. The measurements were done using Ubbelohdeho capillary viscometer, rotational viscometer Rheotest 2 and digital Brookfield viscometer type DVE. The measurements of consistency by penetrometry of some ointment bases, ointments and creams according to Czech Pharmacopoeia were done. Conclusions of this work could serve for specification of the Pharmacopoeian instructions concerning the measurements of apparent viscosity and consistency.

Keywords: viscosity, apparent viscosity, consistency, penetrometry

## 4 ÚVOD

Mezi důležité vlastnosti některých léčivých přípravků patří jejich reologické chování, které ovlivňuje technologické, aplikační a terapeutické vlastnosti (např. konzistenci léčivého přípravku, snadnost aplikace, uvolňování léčiva). Reologické vlastnosti jsou ovlivňovány řadou faktorů jako je teplota, čas, tlak, podmínky měření, mechanické namáhání. Vliv těchto faktorů na reologické chování je důležité znát u přípravků, které by jimi mohly být ovlivněny v průběhu přípravy, skladování nebo dalšího zpracování.

Patně nejčastěji měřenou reologickou veličinou je viskozita. Přístroje využívané k jejímu měření lze rozdělit na kapilární viskozimetry, viskozimetry s padající kuličkou a rotační viskozimetry. Kapilární viskozimetry se používají k měření newtonovských kapalin; lze jimi měřit jenom tekuté vzorky. Rotační viskozimetry se mohou rozdělit do dvou skupin, a to na absolutní a relativní viskozimetry, které se používají pro měření newtonských i neneutronských kapalin. U absolutních viskozimetrů lze výsledky měření v absolutních hodnotách viskozity porovnávat s jakýmkoliv jinými absolutními hodnotami. U relativních viskozimetrů jsou výsledky měření v relativních hodnotách viskozity, které nelze srovnávat s absolutními hodnotami nebo s jinými relativními hodnotami, pokud nejsou stanoveny stejnou metodou s relativním viskozimetrem.

Znalost reologických vlastností se využívá při přípravě léčiv s řízeným uvolňování. K ovlivnění reologického chování se využívají polymerní pomocné látky. Mezi často používané přírodní polymery ve farmaceutické technologii patří celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karmelosy, hypromelosa, guar galaktomannan, hyetelosa, xanthanová klovatina a algináty. Mezi používané syntetické polymery řadíme polyvinylalkohol, povidon, karbomery, makrogoly, kyselinu polyakrylovou a její deriváty.

Mezi důležité ukazatele kvality mastí, krémů, past, ale i pomocných látek jako je vazelína a vosky, patří konzistence. Měření konzistence se provádí penetrometricky. Informace o kinematické a dynamické viskozitě a přístrojích používaných k měření viskozity a konzistence jsou uvedeny v Lékopise. V ČL 2009 v monografiích některých pomocných látek nalezneme požadavky na viskozitu či zdánlivou viskozitu.

## 5 CÍL PRÁCE

Cílem předložení diplomové práce bylo shrnout lékopisné metody hodnocení reologických vlastností a pomocné látky a léčivé přípravky uvedené v ČL 2009, u kterých je reologické hodnocení předepsáno.

Úkol práce lze rozdělit do následujících bodů:

1. Ze současně platného ČL 2009 vybrat pomocné látky a léčivé přípravky, u kterých je předepsáno reologické hodnocení.
2. Připravit vzorky pro měření viskozity a konzistence.
3. Měřit viskozitu na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru.
4. Měřit viskozitu na rotačním viskozimetru Rheotest 2 a Brookfieldově viskozimetru typu DV-E.
5. Měřit konzistenci penetromericky.



## 6 TEORETICKÁ ČÁST

### 6.1 Reologie a reometrie

Reologie je nauka o přetváření materiálů, deformaci a toku v širším slova smyslu. Zabývá se zejména dynamikou těchto procesů. Uplatnění reologie je zejména v popisu mechanického chování viskoelastických těles, která se pod vlivem deformujících napětí chovají do jisté míry jako kapaliny (reagují tokem) a do jisté míry jako tělesa pružná (reagují částečně elasticky). Do reologie zahrnujeme i popis chování kapalin, zejména neneutonských. Termínem reologie se v lékařské literatuře označuje nauka o měření proudění, zejména proudění krve. Jako reometry se pak označují přístroje určené k měření rychlosti proudění.<sup>1</sup>

Ve farmaceutické technologii se reologie uplatňuje při vývoji, výrobě a hodnocení přípravků (roztoků, emulzí, suspenzí, čípků obalených tablet). Při výrobě polotuhých přípravků se využívá ke zjištění a dodržení optimální konzistence a roztíratelnosti za různých podmínek. Prostřednictvím reologie můžeme hodnotit stabilitu některých přípravků zjištěním, zda během doby skladování nedošlo k nežádoucí změně viskozity. Znalost reologických parametrů je nutná při volbě optimálního homogenizačního zařízení, při řešení vhodného transportu látek, při plnění produktů do obalů nebo při jejich opětovném vyprazdňování z obalů.<sup>2</sup>

Jeden z nejvýraznějších faktorů mající vliv na reologické chování materiálu je teplota. Některé materiály jsou poměrně citlivé na teplotu, a relativně malé změny mají za následek výrazné změny viskozity. Jiné materiály jsou relativně necitlivé. Vliv teploty na viskozitu je nutné posoudit zejména u materiálů, které budou v průběhu použití nebo zpracování podrobeny teplotním rozdílům.

U neneutonských tekutin, které jsou dnes v praxi velmi rozšířené, je nutná znalost vlivu rychlostního spádu na viskozitu. Pokud má být materiál při zpracování nebo používání vystaven různým rychlostním spádům, je nezbytné znát jeho viskozitu při předpokládaném rychlostním spádu. Často je velmi obtížné stanovit předpokládané hodnoty rychlostního spádu, protože tyto hodnoty většinou spadají mimo rozsah viskozimetru. V tomto případě je nutné provést měření několika rychlostních spádů a extrapolovat údaje o předpokládaných hodnotách. Není to sice nejpřesnější metoda, ale často je to jediná alternativa, která je k dispozici, zejména když předpokládané hodnoty rychlostního spádu jsou velmi vysoké.

Stav materiálu při měření viskozity může mít podstatný vliv na výsledky těchto měření. Proměnné jako je typ viskozimetru, kombinace vřetene a rychlosti, velikost nádoby pro vzorky, použití ochranného rámu, technika přípravy vzorku mají vliv nejen na přesnost měření, ale i na naměřenou hodnotu viskozity. Dalším faktorem, který může ovlivnit měření viskozity je homogenita vzorků. Někdy má materiál tendence se rozdělovat do nehomogenních vrstev. Potom je potřeba věnovat dostatečnou péči míchání nebo třepání vzorku.

Tixotropní a reopexní materiály mají viskozitu závislou na čase, který uplynul od skončení smykového namáhání. Ke změně viskozity těchto materiálů dochází, i když materiál není smykově namáhán.

Významně může výsledek měření viskozity ovlivnit „historie materiálu“, tedy to, co se dělo se vzorkem před měřením viskozity. Tlak, podmínky skladování a příprava vzorků aj. musí probíhat tak, aby se minimalizovaly jejich účinky na následné viskozitní testy. Zejména tixotropní materiály jsou citlivé na předchozí zacházení.

Složení přípravku je dalším důležitým faktorem ovlivňujícím jeho viskozitu. Pokud dojde ke změně složení buď změnou poměru jednotlivých složek přípravku<sup>3</sup> nebo přidáním jiných složek, je velice pravděpodobné, že dojde ke změně viskozity.

Měřením reologických vlastností látek se zabývá reometrie. Jejím úkolem je experimentální stanovení funkční závislosti mezi tečným napětím a gradientem rychlosti pro daný vzorek kapaliny. To znamená závislosti zdánlivé viskozity na tečném napětí nebo gradientu rychlosti. Základní reologické veličiny tečné napětí a rychlostní spád nejsou přímo měřitelné. Pro kvantitativní stanovení tokových vlastností je nutný laminární tok kapaliny. Měření se realizuje při zadané teplotě, obvykle při 20° C popřípadě při 25° C.<sup>2,4</sup>

### 6.1.1 Definice viskozity

Viskozita je fyzikální veličina, udávající poměr mezi tečným napětím a změnou rychlosti v závislosti na vzdálenosti mezi sousedními vrstvami při proudění reálné kapaliny. Charakterizuje vnitřní tření a závisí především na přitažlivých silách mezi částicemi. Kapaliny s větší přitažlivou silou mají větší viskozitu, větší viskozita znamená větší brzdění pohybu kapaliny nebo těles v kapalině. Pro ideální kapalinu má viskozita nulovou hodnotu. Kapaliny s nenulovou viskozitou se označují jako viskózní.<sup>5</sup>

### 6.1.2 Newtonské soustavy

Newtonské soustavy jsou ideálně viskózní látky, u kterých je rychlostní spád přímo úměrný smykovému napětí. Konstantou úměrnosti je viskozita. Viskozita je nezávislou látkovou konstantou, nezávisí na velikosti rychlostního spádu, ani na době působení smykového napětí. Reogramem je přímka vycházející ze souřadnicového počátku a převrácená hodnota směrnice se rovná viskozitě ( $\eta$ ), která zde nezávisí na tečném napětí.<sup>2,6</sup>

### 6.1.3 Neneutonské soustavy

Látky jejichž viskozita závisí na působícím tečném napětí, se nazývají strukturně viskózní, neneutonské nebo viskózně anomální kapaliny. Viskozita těchto soustav je závislá na velikosti a době působení smykového namáhání a nazývá se jako zdánlivá viskozita. Reogramy neneutonských soustav jsou nelineární, různým způsobem zakřivené. Podle tvaru a polohy tokové křivky se rozlišují na soustavy s časově nezávislým tokem a soustavy s časově závislým tokem.

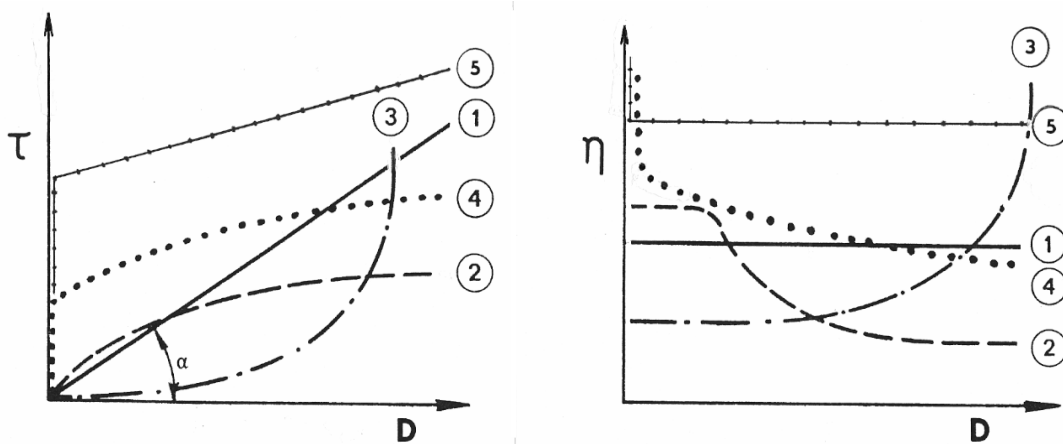
*Kapaliny s časově nezávislým tokem* jsou ty, u kterých při opakovaném měření viskozity získáme stejné hodnoty, nedochází u nich k takové změně vnitřní struktury, která by vyžadovala delší časovou potřebu pro obnovení struktury, viskozita se zde mění pouze s tečným napětím nikoliv s časem; řadíme sem pseudoplastické, plastické a dilatantní kapaliny. Pseudoplastické systémy viskozitu s rostoucím smykovým namáháním snižují. Reogram vychází ze souřadnicového počátku, tzn., že se jedná o kapalnou soustavu. *Pseudoplastický tok* se pozoruje u suspenzí s anizometrickými částicemi a u koloidních roztoků makromolekul s dlouhými řetězci.

*Dilatantní systémy* svoji viskozitu s rostoucím smykovým namáháním zvyšují. Reogram vychází ze souřadnicového počátku. Dilatantní tok mají hlavně suspenze

s vysokým podílem tuhé fáze a těž pasty. Dilatantní chování je v technologii polotuhých soustav nevýhodné, protože při zvýšené viskozitě se látky obtížně míchají.

*Plastické soustavy* začínají téci až po překonání určité hodnoty smykového namáhání, nazývané mezí toku nebo hraničním napětím ( $\tau_h$ ). Reogram proto nevychází ze souřadnicového počátku, ale z bodu ( $\tau_h$ ). Při  $\tau$  nižším než  $\tau_h$  má soustava vlastnosti elastického tělesa. Viskozita s rostoucím smykovým namáháním klesá. Plastické látky s přímkovou tokovou křivkou nazýváme jako ideálně plastické, nebo – li binghamské plastické látky. Plastický tok je typický pro krémy, masti, gely.<sup>6</sup>

Obr. 1: Tokové a viskozitní charakteristiky neneutonských kapalin<sup>4</sup>



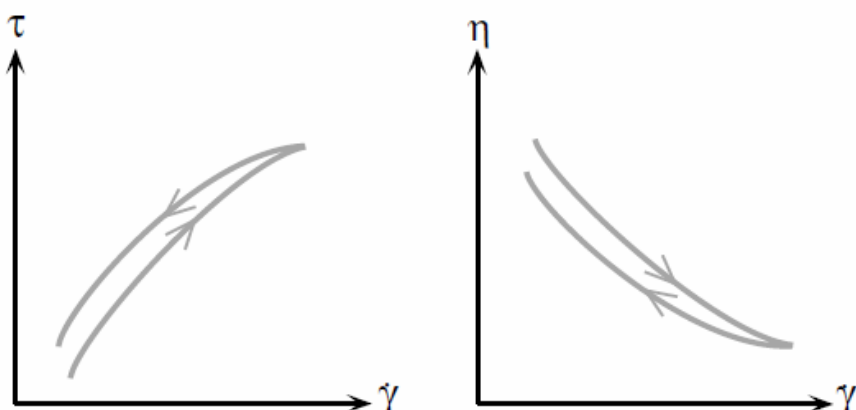
1- newtonská soustava 2- pseudoplastická soustava 3- dilatantní soustava  
4- plastická soustava (pseudoplastická s mezí toku) 5- binghamská soustava

Mezi *soustavy s časově závislým tokem* patří tixotropie a reopexie kapaliny, kde je viskozita funkcí tečného napětí i času, po které toto namáhání působí. Působením smykového napětí mění strukturně viskózní materiály svoji strukturu, viskozitu a tokové vlastnosti. Po ukončeném namáhání se však jejich struktura neregeneruje ihned, ale až po určitém prodlení; tento jev označujeme jako hystereze.

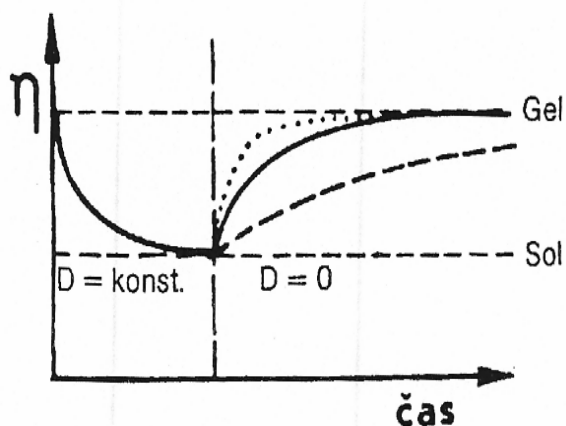
*Reologickou tixotropií* se rozumí izotermní reverzibilní a mechanickým namáháním zapříčiněné snížení viskozity. Jiným způsobem se může tixotropie definovat jako reverzibilní přeměna gelu v sol a zpět na gel. Reverzibilní a izotermní přeměna znamená, že bez změny teploty získají tixotropní systémy po určitém čase regenerace svoje původní vlastnosti a viskozitu jakou měly před působením mechanického namáhání.

Tixotropní systémy jsou z hlediska technologie léků výhodné. Suspenze s tixotropní disperzní fází má při stání v klidu vysokou viskozitu, která brání sedimentaci částic a stabilizuje kinetické vlastnosti suspenze. Protřepáním se viskozita značně sníží, takže suspenze se ztekutí, dobře se dávkuje a aplikuje. Po určité době stání se viskozita suspenze obnoví. Opoždění regenerace struktury, nebo – li hystereze, se kvantifikuje plochou hysterezní smyčky, kterou ohraničují obě větve křivky reogramu. Čím je tato plocha větší, tím větší je časová závislost toku. Důležitou charakteristikou tixotropních systémů je rovnovážná viskozita, což je nejnižší viskozita, kterou systém získá opakovanou aplikací konstantního namáhání. Zjišťuje se z grafického znázornění závislosti viskozity na čase působení namáhání.<sup>6</sup>

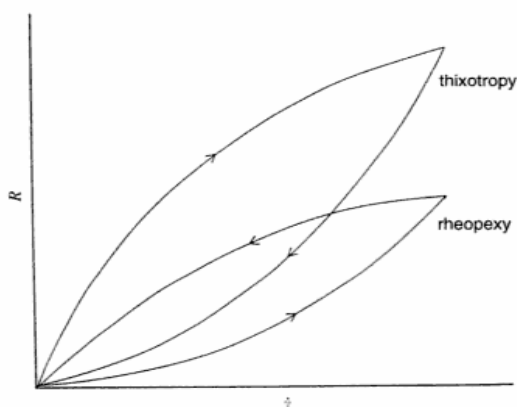
Obr. 2: Toková a viskozitní křivka tixotropní soustavy<sup>3</sup>



Obr. 3: Časová závislost viskozity charakteristická pro tixotropní soustavu<sup>4</sup>



Obr. 4: Tixotropie a reopexie–reogramy<sup>3</sup>



#### **6.1.4 Využití tixotropie a dalších reologických vlastností ve farmaceutické technologii**

Tixotropní vlastnosti hrají důležitou roli při vymezení terapeutické účinnosti farmaceutických přípravků a přispívají k prodloužení doby působení a ke zlepšení systémové biologické dostupnosti přípravků.

Jednou z metod jak dosáhnout řízeného uvolňování léčiv, je využití reologických vlastností pro přípravu léčiv, kterého se dosáhne přidáním gelotvorné látky a následného vytvoření gelu s vysoce propojenou strukturou.<sup>7</sup> Byla použita směs karbomeru a polyvinyl – fenolu k vytvoření viskózní bariéry kolem léčiva, a tím byl ovlivněn čas potřebný k úplnému uvolnění léčiva ze systému. Čím je tloušťka bariéry větší tím pomaleji se léčivo bude uvolňovat viskózního obalu.<sup>8</sup>

Pochva díky svým ochranným mechanismům umožňuje pouze krátkodobý kontakt léčiva s poševní sliznicí a tím snižuje terapeutickou účinnost léčiv. Proto léčiva určená k aplikaci do pochvy, musí být upravena tak, aby došlo k prodloužení kontaktu léčiva s poševní sliznicí. Reologické chování vaginálních gelů je často závislé na typu použité gelotvorné látky, která ovlivňuje šíření a zadržení přípravku na daném místě. Reverzibilní tixotropní vlastnosti polymeru umožňují snadnou aplikaci přípravku do pochvy a vytvoření bezprostředního kontaktu s její povrchem před tím než se vytvoří neoukluzivní gel vlivem změny pH.<sup>9</sup> Tixotropní přípravky vyvinuté pro intravaginální podávání mikrobicidních léčiv proti pohlavně přenosným nemocem mají přijatelné vlastnosti jako je snadná aplikace, a prodloužená doba působení v místě aplikace.<sup>10</sup> Z mukoadhezivních polymerů se pro využití k přípravě vaginálních přípravků testovali zejména polykarbophil, karbopol, hydroxypropylcelulosa a povidon.<sup>11</sup>

Léčivé látky podávané v očních kapkách jsou neracionálně využívány. Po vkápnutí přípravku do oka kolýrium rychle stéká do spojivkového vaku, který pro svůj malý objem může přijmout pouze 1/5 jedné kapky. Při vkápnutí kolýria se zvýší vylučování slz, a tak se v krátkém čase větší část přípravku z oka eliminuje. Z tohoto důvodu je účelné prodloužit čas styku přípravku s rohovkou, což je možné zvýšením viskozity přípravku. Viskozita slz je nízká (1,02 – 1,93 mPa.s). Viskozita kolýrií se může zvyšovat na hodnoty (25 – 30 mPa.s). Přípravky s vyšší viskozitou vyvolávají nepříjemné pocity a při hodnotách 40 – 50 mPa.s se zcpávají slzné kanálky. Pomocné látky na úpravu očních kapek musí být chemicky inertní, ve vodě rozpustné a čiré, kompatibilní s léčivými látkami obsaženými v očních kapkách, mikrobiálně nezávadné. Osvědčili se methylcelulosa a hyetelosa, které dosahují žádané viskozity při nízkých koncentracích (0,5 – 2 %). Jsou vhodné pro většinu oftalmologicky používaných léčivých látek, mohou však způsobit těžkosti při filtraci kolýrií membránovým filtrem. Dále se používají polyvinylalkohol a povidon, jsou potřebné ve vyšších koncentracích (2 – 5 %), dobře se rozpouští ve vodě a roztoky se mohou sterilizovat v autoklávu, nevýhodou je, že mají tendence vázat konzervační látky a snižují tak mikrobiální stabilitu kolýria.<sup>12</sup>

Jedním z cílů biomedicíny je objevit hydrogel, který bude schopen bez změny struktury projít injekční jehlou. Ideální tixotropní kapalina by měla mít vysokou soudržnost v rámci skladovacích podmínek, neměla by se usazovat na dně nádoby, po zatřepání by se měla snadno ztekutit a poté se vrátit na svoji potřebnou konzistenci. Výhodou tixotropní kapaliny je, že po skončení třepání, se zvýší viskozita systému a tím dojde ke zpomalení sedimentace části, což je užitečný jev pro stabilizaci systému a zvýšení účinnosti parenterálních léčiv.

Poly(ethyleneoxide)-poly[ $\alpha$ -3-hydroxybutyrate]-poly(ethyleneoxide) a  $\alpha$ -cyklodextrin jsou nové biodegradabilní, bioabsorbční, supramolekulární hydrogely používané jako nové injekční systémy.<sup>13,14</sup> Hydrogely z hyaluronátu a alginátu jsou používány k injekčnímu podávání různých bioaktivních látek (léčiva, proteiny, vakcíny nebo plazmidové DNA) a dále jsou využívány v tkáňovém inženýrství nových tkání. Pro injekční podávání léku s řízeným uvolňováním byl vyvinut hydrogelový systém s tixotropními vlastnostmi, který obsahuje guar galaktomannan. Hydrogel guaru galaktomannanu má maximální absorpci vody v kyselém a zásaditém prostředí, ve kterém má voda nejlepší přístup k hydrofilním skupinám řetězců polymerů a nejlépe tak

vníká do struktury gelu. Rychlost uvolňování metronidazolu z hydrogelu guaru galaktomannanu je závislá na pH a rychlosti proudění tekutiny do struktury gelu.<sup>15</sup>

U topických polotuhých přípravků musí být zajištěno rovnoměrné rozdělení a dlouhodobé působení obsaženého léku nebo polymerního materiálu na kůži. Kyselina polyakrylová se vzhledem ke svému vysokým mukoadhezivním a silným gelatinizačním vlastnostem jeví jako slibný nosič lipidových nanočástic se zabudovaným léčivem, patří sem tuhé lipidické nanočástice (SLN) a nanostrukturované lipidické nanočástice (NLC). Polotuhé přípravky založené na SLN a NLC připravené pomocí Karbopolu 934 mají pseudoplastické a tixotropní vlastnosti a jeví se jako užitečné nosiče např. pro antimykotikum imidazol.<sup>16</sup> Hydrogel založený na amidickém derivátu karboxymethylcelulosity vytváří trojrozměrnou síť zajišťující tixotropní vlastnosti lineárních polysacharidů.<sup>17</sup> Amfifilní derivát alginátu sodného se používá při obalování proteinových mikrosfér jako je BSA, lidský hemoglobin nebo proteinová vakcína (*H.pylori* ureázy).<sup>18</sup>

K výrobě mastí, emulzí a suspenzí o potřebné viskozitě se využívají pomocné látky zvyšující viskozitu, které změní newtonské soustavy na tixotropní. Mikroemulze jsou ve farmaceutické technologii ve velké míře využívány jako systémy určené k podávání vitamínů. Mikroemulze jsou tvořeny izotropní směsí oleje a vody, připravují se za použití homogenizačního procesu a jsou termodynamicky stabilní. Mikroemulze typu o/v nebo v/o určené pro kožní podání vitamínu C a E zajišťují vyšší stabilitu těchto vitamínů v porovnání s tradičními přípravky včetně vodných či nevodných roztoků.<sup>19</sup>

Opalovací krémy jsou stále více žádané produkty farmaceutického trhu. Opalovací krém musí mít pseudoplastické chování, aby mohl vytvořit jednotnou ochrannou vrstvu na povrchu kůže.<sup>20</sup> Mezi požadavky kladené na opalovací krémy patří tloušťka filmu, neprůhlednost a stejnorodost, které zajistí ochranu proti slunečnímu záření. Dále jsou kladeny požadavky na stabilitu výrobku, proto řada výrobků v dnešní době obsahuje enzymy a vitamíny, které mají antioxidační vlastnosti.

Hlavním kritériem při výběru ochrany proti slunečnímu záření je ochranný sluneční faktor (SPF).<sup>21</sup> U opalovacích krémů je potřebné najít optimální hodnotu tixotropie, protože krémy s nižším i vyšším rozsahem tixotropie jsou špatně roztíratelné a vytvářejí nerovnoměrnou ochrannou bariéru na pokožce.<sup>22</sup>

Hlavním limitujícím faktorem pro podávání léků nosní sliznicí je její mukociliární clearance. Tixotropní roztoky obsahující deriváty methylcelulosity snižují rychlost clearance a zlepšují biologickou dostupnost podávaných léčiv a znehybňují



virus.<sup>23</sup> Reologické vlastnosti kortikoidních nosních sprejů s obsahem triamcinolon acetátu nebo mometason furonátu mají na čase závislou reverzibilní ztrátu viskozity v závislosti na smykovém namáhání. Při protřepání dojde ke ztekucení přípravku, pak následuje zvýšení viskozity, které potlačí odstranění přípravku z nosní dutiny.<sup>24,25</sup>

Přípravky s tixotropními vlastnostmi se mohou využívat při léčbě zánětu dásní nebo parodontitidy, při které dochází k zanícení a tvorbě zubního plaku v hlubších tkáních, dojde k vytvoření váčku nebo k odhalení zubních kořenů. Využívá se bioadhezivní systém z polyethylenového gelu obsahující různá množství sodné soli karmelosy. Při styku s vodou vykazuje tixotropní vlastnosti a je účinný při ústním podání lokálního anestetika jako je febuverin hydrochlorid.<sup>26</sup> Želatinové mikročástice obsahující propolis s protimikrobiálními, protizánětlivými a antioxidačními vlastnostmi v kombinaci s povrchově aktivními látkami, isopropyl myristátem a vodou, mají pseudoplastický a tixotropní charakter a jsou často využívány k léčbě nemocí parodontu.<sup>27,28</sup> Koloidní oxid křemičitý je gelotvorná látka, která způsobuje významné změny v kapalných krystalických fázích a modifikuje reologické vlastnosti. In vivo studie prokázaly, že se zvýšením koncentrace Aerosilu se zvyšuje viskozita a bioadhezivita a zpomaluje se rychlost uvolňování léčiva. V zubním lékařství se dále používá alginát vápenatý jako otiskovací hmota, rychlost zgelovatění je závislá především na charakteru a velikosti částic alginátu a síranu vápenatého. Po smočení ve vodě spolu oba komponenty reagují za vzniku tuhého gelu.<sup>29</sup>

### **6.1.5 Viskozita zředěných roztoků polymerů**

Pro reologické hodnocení zředěných roztoků polymerů se využívají veličiny<sup>30</sup>:

*Relativní viskozita* ( $\eta_r$ ) se nazývá také jako viskozitní poměr, je to bezrozměrná veličina, která se vypočítá podle vztahu:

$$\eta_r = \frac{\eta}{\eta_0}$$

jako poměr viskozity roztoku polymeru o stanovené koncentraci ( $\eta$ ), viskozity čistého rozpouštědla ( $\eta_0$ ).

*Inkrement relativní viskozity* (viskozitní poměr minus 1) se nazývá také jako specifická viskozita nebo inkrement viskozitního poměru, je to bezrozměrná veličina, která se vypočítá podle vztahu:

$$\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right) - 1 = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$$

*Redukovaná viskozita (l)* se nazývá také jako viskozitní číslo, rozměry redukované viskozity jsou  $L^3M^{-1}$ , jednotky redukované viskozity jsou  $m^3/kg$ , stanovuje se zpravidla při nízké koncentraci (menší než  $5kg/m^3$ ), s výjimkou polymerů o nízké molekulové hmotnosti, u nichž je zapotřebí použít vyšší koncentrace. Vypočítá se podle vztahu:

$$l = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c}$$

jako poměr inkrementu viskozitního poměru a koncentrace polymeru (c) v roztoku

*Inherentní viskozita* se nazývá také jako logaritmické viskozitní číslo, rozměry a jednotky jsou stejné jako u redukované viskozity, stanovuje se zpravidla při nízké koncentraci (menší než  $5kg/m^3$ ), s výjimkou polymerů o nízké molekulové hmotnosti, u nichž je zapotřebí použít vyšší koncentraci. Vypočítá se podle vztahu:

$$\frac{\ln\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right)}{c}$$

jako poměr přirozeného logaritmu viskozitního poměru a koncentrace polymeru v roztoku

*Vnitřní viskozita ( $\eta$ )* se nazývá také jako limitní viskozitní číslo, rozměry a jednotky jsou stejné jako u redukované viskozity. Vypočítá se podle vztahu:

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \left( \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c} \right)$$

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\ln\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right)}{c}$$

jako limitní hodnota redukované viskozity nebo inherentní viskozity při nekonečném zředění.

## 6.2 Hodnocení reologických vlastností

Mezi běžně používané přístroje pro měření viskozity patří kapilární viskozimetry, viskozimetry s padající kuličkou, rotační viskozimetry, novým typem je viskozimetr vibrační a pro stanovení konzistence polotuhých přípravků se nejčastěji využívají

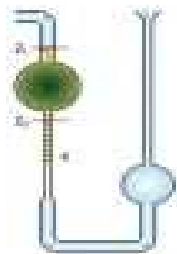
penetrometry. Kapilární viskozimetr lze používat pro stanovení newtonských kapalin a rotační viskozimetr pro stanovení viskozity newtonských i neneutronských kapalin. Rotační viskozimetry se dělí do dvou skupin, a to na absolutní a relativní viskozimetry. Přístroje zaznamenávají v průběhu měření zvýšení nebo snížení viskozity, což se projevuje i ve výsledné změně struktury přípravku. Postupné změny v polotuhé struktuře, které mohou nastat jsou často nestálé a po promíchání systému dojde k obnově jeho původní struktury. Případné nevratné změny v reologickém chování jsou projevem nízké fyzikální stability přípravku.<sup>31</sup>

### 6.2.1 Měření kapilárními viskozimetry

Kapilární viskozimetr se zakládá na zákoně Hagenově–Poisseulově. Podle něho je při konstantním tlakovém spádu doba průtoku určitého objemu kapaliny trubicí stanovené délky a průměru přímo úměrná dynamické viskozitě, podmínkou je laminární proudění kapaliny. Laminární proudění nastává při pomalém proudění kapaliny tenkou trubicí–kapilárou. V kapilárních viskozimetrech, kde je tlakový spád daný hydrostatickým tlakem měřené kapaliny, je však doba průtoku přímo úměrná kinematické viskozitě a pro stanovení dynamické viskozity je potřeba znát též hustotu kapaliny.<sup>6</sup> Kapilární viskozimetry měří s přesností na 0,01 – 0,1 %, avšak nemohou být použity pro neneutronské kapaliny, neboť rychlostní gradient není konstantní–roste se vzdáleností od osy kapiláry. Měřit lze pouze tekuté vzorky.<sup>32</sup>

Při měření na *Ostwaldově viskozimetru* se nejprve nasaje měřená kapalina do levého ramene Ostwaldova viskozimetru, potom se měří doba, kterou potřebuje k průtoku kapilárou množství kapaliny obsažené mezi značkami. Tato doba se porovnává s dobou průtoku kapaliny o známé viskozitě.<sup>33</sup>

Obr. 5: Ostwaldův viskozimetr<sup>33</sup>



*Tlakový kapilárový viskozimetr rheotest LK 2.1* nasává vzorek pístem přes kalibrovanou ocelovou kapiláru. Měření je tlak a teplota vzorku. Z diferenčního tlaku na kapiláře je stanovena viskozita vzorku a zobrazena na displeji. Hodnota je vždy kompenzovaná ke zvolené referenční teplotě. Proto je nutno buď vzorek temperovat na

tuto teplotu, a nebo je teplotní závislost viskozity vzorku známá a tato závislost je zadaná do paměti přístroje. Přístroj umožňuje rychlé opakované měření vzorku. Výsledek měření je po 25 s, čištění kapiláry je automatické proplachem.<sup>34</sup>

Obr. 6: Tlakový kapilárový viskozimetr Rheotest LK2.1.<sup>34</sup>

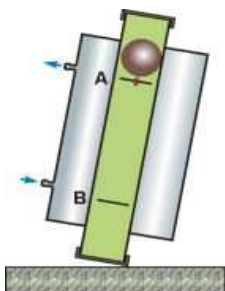


### 6.2.2 Měření viskozimetry s padající kuličkou

Tento typ viskozimetru se nazývá také jako tělískový viskozimetr. Je založen na Stokesovu vztahu, podle něhož je odporová síla kapaliny proti pohybu tělesa přímo úměrná dynamické viskozitě, podmínkou je opět laminární proudění, a tedy pomalý pohyb tělesa. Rychlost pádu kuličky v kapalině a nebo stoupání bubliny kapalinou je potom nepřímo úměrná dynamické viskozitě. Vzhledem na nezbytnost kalibrace viskozimetrů se někdy měří pouze relativní viskozita, je to poměr viskozity sledované kapaliny k viskozitě kalibrační kapaliny, zpravidla vody.<sup>6</sup>

Častou variantou kuličkových viskozimetrů je *viskozimetr Hőpplerův*. Svým provedením neodpovídá úplně Stokesovu zákonu, takže podobně jako u kapilárních viskozimetrů je zde potřebná kalibrace a též znalost hustoty kuličky a kapaliny. Kulička se valí skleněnou trubicí o přesném vnitřním průměru, skloněnou v úhlu  $10^\circ$ , naplněnou měřenou kapalinou, obklopenou temperančním pláštěm. Měří se čas, potřebný k průchodu kuličky mezi horní ryskou A a spodní ryskou B. Viskozimetr může být použit pouze pro průhledné newtonské kapaliny.<sup>32</sup>

Obr. 7: Hőpplerův viskozimetr<sup>32</sup>



*Kuličkový vtláčovací viskozimetr KD2* je vhodný pro ty případy, kdy je požadováno fyzikální měření kuličkovým viskozimetrem, ale ulpívání vzorku na stěnách neumožňuje alternativní použití viskozimetru, a nebo je vzorek neprůhledný (nelze sledovat pád kuličky). Kulička je vtláčována do vzorku tenkou kovovou tyčkou. Je možné přesně regulovat a měřit vtláčovací sílu na kuličku a polohu kuličky ve vzorku z délky zanoření tyčky. Možnost regulace vtláčovací síly a měření rychlosti protlačování umožňuje měřit reologické vlastnosti i neneutonských kapalin, a to v rozsahu konzistence velmi řídkých kapalin až po velmi tuhá mazadla. Měřicí nádobku je možné temperovat jakýmkoliv oběhovým termostatem. Přehledný displej zobrazuje teplotu vzorku a hodnotu dynamické viskozity.<sup>34</sup>

Obr. 8: Kuličkový vtláčovací viskozimetr KD2<sup>34</sup>



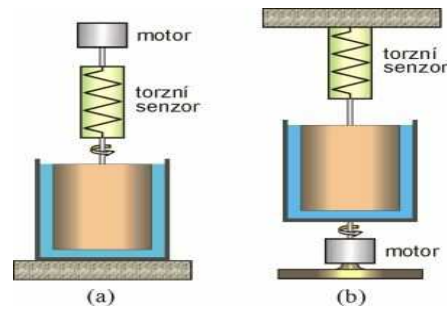
### **6.2.3 Měření rotačními viskozimetry**

Rotační viskozimetr umožňuje měření viskozity newtonovských soustav i tokových křivek neneutonských soustav. Rotační viskozimetry se dělí na:

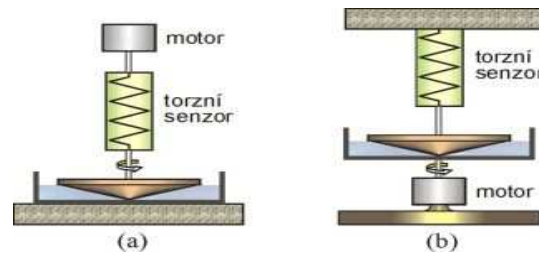
#### Absolutní viskozimetry

Absolutní rotační viskozimetry lze rozdělit na CS viskozimetry, u kterých se nastavuje tečné napětí a měří se výsledný rychlostní spád a CR viskozimetry, u kterých se nastavuje rychlostní spád a měří se výsledné tečné napětí. Typ CR pak bývá konstruován s otáčivým vnitřním válcem – typ Searle nebo s otáčivou vnější nádobou – typ Couette. Existují přístroje s uspořádáním válec – válec, kužel – deska nebo deska – deska. Vzorek je při měření umístěn ve štěrbině mezi dvěma válci, mezi kuželem a deskou nebo mezi dvěma deskami. Jedna část je poháněna motorem a druhá přinucena k otáčení rotací první části. Mírou viskozity je úhlová odchylka válce (desky) přinuceného k otáčení, což odpovídá momentu síly vyjádřenému v Newtonech.<sup>32,34</sup>

Obr. 9: Schéma rotačního viskozimetru se dvěma soustředěnými válci: a) Systém Searle s otáčivým vnitřním válcem; b) Systém Couett s otáčivým vnějším válcem<sup>32</sup>

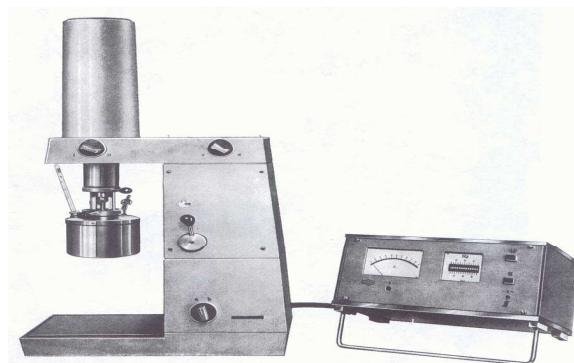


Obr. 10: Schéma rotačního viskozimetru kužel – deska: a) Systém Searle s otáčivým kuželem ; b) Systém Couett s otáčivou deskou<sup>32</sup>



Vzorek je při měření na rotačním viskozimetru *Rheotest 2* umístěn v prstencové štěrbině mezi rotujícím vnitřním válcem a stacionárním vnějším válcem. Vnější válec je v ohřívací nádobě napojené na termostat. Vzorek je temperován na předepsanou teplotu. Rychlost otáčení vnitřního válce se mění nastavením stupňů 1 – 12 v řadě a nebo b. Konkrétní hodnotu rychlostního spádu pro jednotlivé stupně 1 – 12 udává výrobce přístroje. Při měření se zaznamenávají stupně  $\alpha$  úměrné posuvnému napětí  $\tau$ . Posuvné napětí se vypočítá jako součin hodnoty  $\alpha$  a konstanty  $z$ , kterou pro každý měřicí systém dvou válců udává výrobce.<sup>2</sup>

Obr. 11: Rotační viskozimetr Rheotest 2.1<sup>35</sup>



*Rotační viskozimetr rheotest RN 4.1* měří s vysokou přesností a reprodukovatelností, je funkčně plnohodnotnou alternativou podstatně dražších velkých viskozimetrů na vzduchových ložiscích. V příslušenství jsou měřicí systémy válec-válec i kužel-deska, celkový viskozitní rozsah je od 1 do  $10^7$  mPa.s. Základní přístroj nemá žádný displej ani ovládací prvky, protože je řízen počítačem. Viskozimetr má v základním provedení ve výbavě stativ a software pro CR testy, v rozšířeném provedení má navíc možnost řízení vnějších termostatů přes rozhraní RS 232 a software pro CS testy. Kromě viskozity, tokových křivek je tedy možné i stanovení meze toku a jiných speciálních vlastností.<sup>34</sup>

Obr. 12: Rotační viskozimetr Rheotest RN 4.1<sup>34</sup>



#### Relativní viskozimetry

Jedná se o vřetenové viskozimetry, vřeteno může mít tvar válcovitý, diskovitý, tyčinkovitý nebo lopatkovitý. Vřetenové viskozimetry lze dělit na 3 základní typy: analogové, digitální a programovatelné. Digitální a analogový viskozimetr jsou si v mnoha ohledech funkčně podobné. Hlavní rozdíl mezi nimi spočívá ve způsobu interpretace viskozity. Analogový typ zaznamenává výchylku ukazatele na stupnici. Je cenově dostupný, jeho využití je vhodné pro rutinní měření během krátkého časového období a nejsou vyžadovány podrobné záznamy o reologickém chování. Digitální viskozimetr má dvouřádkový LCD displej a 0 – 10 mV výstup, který lze připojit k různým zařízením, jako jsou vzdálené displeje, ovladače a rekordéry. Digitální viskozimetr zajišťuje kontinuální snímání a zobrazování výsledků, je proto vhodný pro dlouhodobé viskozitní testy, při kterých potřebujeme získat trvalé a podrobné záznamy o reologickém chování. Přesnost výsledků, kterou oba typy nabízejí je srovnatelná. Měření se provádí v nádobách, které nemají přesně definované rozměry, není zde zaručen laminární tok a pro vřetena není uvedena hodnota rychlostního spádu. Adapter pro malé vzorky je speciálně navržen pro měření malých vzorků. Nádoba má stanovený rozměr a je zde definovaný rychlostní spád. Součástí přístroje s adapterem pro malé vzorky je vodní lázeň s cirkulací, která umožňuje temperovat měřený vzorek až do 100° C. Kódy vřetena jsou konstanty, které souvisí s počtem otáček viskozimetru za

minutu (RPM) a jsou používány pro převod hodnoty kroutícího momentu uvedeného na displeji viskozimetru na jednotky viskozity.<sup>3</sup>

*Analogový rotační viskozimetr model 801* je ideálním přístrojem pro stanovení průměrné viskozity různých typů kapalin. Je vybaven 4 vřeteny, které umožňují uživateli vybrat nejvhodnější podle předpokládané viskozity kapaliny. Rozsah měřené viskozity je 10–100000 cP.<sup>36</sup>

Obr. 13: Analogový rotační viskozimetr model 801<sup>36</sup>



*Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E* je rotační viskozimetr, který měří viskozitu kapaliny na základě snímání kroutícího momentu, nutného pro rotaci vřetena konstantní rychlostí ponořeného do kapaliny. Kroutící moment je úměrný viskóznímu tahu ponořeného vřetena a tím viskozitě kapaliny. Mezi několik výhod rotačního viskozimetru patří: kontinuální rotace vřetena umožňující nepřerušované měření po dlouhou dobu, což dovoluje analyzovat na čase závislé vlastnosti tekutiny, dále umožňuje měřit viskozitu newtonských i neneutronských kapalin. Rotační vřeteno se otáčí několika odlišnými rychlostmi, v závislosti na smykovém chování analyzované viskózní kapaliny. Viskozimetr průběžně zobrazuje viskozitu v cP nebo mPa.s a umožňuje navolit 18 rychlostí otáčení od 0,3 do 100 ot/min. Součástí přístroje je také adapter pro malé objemy vzorků a vodní lázeň s cirkulací.<sup>37</sup>

Obr. 14: Brookfieldův viskozimetr model DV-E<sup>37</sup>





Nový rotační viskozimetr typ Brookfield ELCOMETER 2300 slouží k měření viskozity kapalin v souladu s několika normami. Pomocí rotačních viskozimetrů mohou být přesně měřeny vlastnosti kapalin a jejich odolnost vůči stékání. Je dostupný ve 4 verzích s širokou škálou rychlostí, včetně a příslušenství. Tento rozsah příslušenství zajišťuje velmi snadné měření viskozity a gradientu rychlosti. Jasný osvětlený LCD displej slouží k zobrazení viskozity v cP nebo mPa, rychlosti včetně, % točivého momentu, teploty vzorku, automatického rozsahu. Rychloupínací včetně umožňují rychlé a snadné připojení k jakémukoliv viskozimetru Elcometer 2300. Součástí přístroje je výkonný a snadno ovladatelný software navržený pro maximalizaci všestrannosti viskozimetru, slouží k ukládání dat s fotografiemi, zapisování dat a dalších důležitých informací o průběhu testů.<sup>38</sup>

Obr. 15: Elcometer 2300<sup>38</sup>



Ruční rotační viskozimetr digitální VT1 Plus A VT2 Plus je jednotlačítkový, ruční, rychlý, přesný a spolehlivý rotační viskozimetr s LCD displejem. Modely se od sebe liší rozsahem měření viskozity. Teplotní rozsah je do 150° C. Pevně nastavená rychlost otáčení 62,5 ot./min.<sup>39</sup>

Obr. 16: Ruční rotační viskozimetr digitální VT1plus<sup>39</sup>



#### 6.2.4 Vibrační viskozimetr

Nově vytvořený vibrační viskozimetr SV-1/SV-10/SV-100 umožňuje vysokou přesnost a široký rozsah měření bez nutnosti výměny snímacích částí. Vibrační viskozimetr série SV měří viskozitu zjištěním hodnoty budícího elektrického proudu potřebného pro rezonanci dvou snímacích částí při konstantní frekvenci 30 Hz a amplitudě nižší než 1mm. Měření neneutonských kapalin. Tenké snímací destičky

způsobují pouze minimální změnu struktury vzorku, což umožňuje měření stabilních hodnot viskozity. Měření pěnových a pěnivých vzorků, tekoucích vzorků, včetně tekutin v turbulentním proudění, koloidních roztoků a gelů. U škrobů může být prováděno měření v průběhu změny materiálových charakteristik. Jednotlivé modely se liší rozsahem měření dynamické viskozity.<sup>40</sup>

Obr. 17: Vibrační viskozimetr<sup>40</sup>



### **6.2.5 Konzistence polotuhých soustav a její měření**

Mezi důležité ukazatele kvality polotuhých materiálů patří konzistence, která jednoznačně souvisí s jejich mechanickými vlastnostmi. Bohužel neexistuje její jednotná a obecně přijatelná definice. Konzistenci lze definovat např. jako nejasně vymezenou a subjektivně hodnocenou charakteristiku materiálu závislou na vztahu napětí a deformace (toku). Toto pojetí konzistence zohledňuje úzký vztah s reologií polotuhých materiálů. Jiná definice konzistence vychází z definice tvrdosti jako schopnosti pevného materiálu klást odpor proti změnám tvaru.

Konzistence a roztíratelnost patří ve farmaceutické technologii mezi obvyklé označení reologických veličin. Při jejich zjišťování se modelově napodobuje situace doprovázející aplikační či technologický jev, mezi který řadíme vytlačení z tuby, roztírání a míchání. Získané výsledky jsou závislé na použité metodě měření. Jejich určení je ovlivňováno subjektivním pocitem. Při měření roztíratelnosti mastí porovnáváme mezi sebou sadu vzorků a hodnotíme, která mast se lépe roztírá. Konzistence a roztíratelnost masti ovlivňuje její přilnavost na kůži a má vliv na průnik látek do pokožky. V neposlední řadě ovlivňuje výběr masti spotřebitelem. Těžce roztíratelné masti nepatří mezi oblíbené aplikační formy.

Konzistenci lze měřit několika způsoby. Jednoduché a rychlé testy se využívají pro účely kontroly jakosti a zlepšování kvality výrobků zejména v průmyslu. Testy jsou obvykle empirické povahy a patří mezi ně penetrometrické měření konzistence, které je využíváno nejčastěji, metody vytlačování nebo jednoduché tlakové testy. Exaktní

vztahy mezi napětím, deformací a časem lze však zjistit jen za použití složitých reologických měření.<sup>41</sup>

Mezi přístroje určené k měření tvrdosti, konzistence a jiných parametrů polotuhých masťových základů patří Penetrometr. Díky nízkým pořizovacím nákladům na vybavení a jednoduchou obsluhou přístroje je v praxi velmi často využíván. Při proniknutí penetračního tělesa vzorkem dochází k narušení vrchních a spodních vrstev materiálu a ke vzniku variabilního a neznámého rychlostního spádu.

Polotuhé uhlovodíky, mezi které patří vazelína a jiné příbuzné materiály, jsou široce využívány ve farmaceutickém, kosmetickém, potravinářském průmyslu, textilním a papírenském průmyslu. Žlutá a bílá vazelína se od sebe liší pouze barvou; bílá vazelína vzniká bělením vazelíny žluté. Vazelína obsahuje n-, iso- a cyklické uhlovodíky, dále pak nenasycené a aromatické uhlovodíky. Obsah těchto složek se mezi jednotlivými šaržemi vazelín může výrazně lišit.

Podle dostupných údajů lze vazelínu díky její koherentní trojrozměrné struktuře uzavírající imobilizovanou tekutou fází připodobnit ke gelovému skupenství. Konečné vlastnosti vazelíny jsou závislé na poměru kapalné a tuhé fáze. Tyto skutečnosti ukazují na to, že vazelína je velmi variabilní materiál. Dle terminologie koloidní chemie však vazelína není gel, protože se nevytváří bikoherentní struktura. Ve fázi sólu, tj. v roztaveném stavu, nedochází k vazbám mezi pevnou a kapalnou fází, protože tuhé uhlovodíky jsou roztavené či rozpuštěné v tekutých uhlovodících.<sup>42</sup>

### **6.3 Reologické hodnocení dle Lékopisu**

V ČL 2009 v kapitole zkušební metody najdeme v rámci fyzikálních a fyzikálně-chemických metod definici dynamické a kinematické viskozity, postup měření kapilárním a rotačním viskozimetrem a viskozimetrem s padající kuličkou, v rámci metod farmaceutické technologie Lékopis poskytuje informace o penetrometrickém měření konzistence, nalezneme zde popis přístroje, postup přípravy vzorku, stanovení penetrace a vyjádření výsledků. V lékopisných monografiích pomocných látek, u kterých je požadováno reologické hodnocení, najdeme požadavky na přípravu vzorků, teplotu měřených vzorků a typ viskozimetru, u vřetenového viskozimetru je uveden počet otáček vřetene za minutu, u absolutních viskozimetrů je uvedena smyková rychlost, při které má být viskozita vzorku stanovena. Při stanovení konzistence je u lékopisného článku uvedena přípustná hodnota konzistence, měření je prováděno pomocí penetrometru. Požadavky na provedení reologického hodnocení nenalezneme

u lékopisných článků lékových forem. Další požadavky na stanovení viskozity jsou uvedeny u některých lékopisných monografií léčivých přípravků v Národní části Lékopisu.

### 6.3.1 Zkušební metody

V podkapitole fyzikální a fyzikálně–chemické metody najdeme informace o dynamické a kinematické viskozitě a způsobu jejího měření.<sup>43</sup>

Dynamická viskozita  $\eta$  je tangenciální síla připadající na jednotku povrchu vyjádřená jako *smykové napětí*  $\tau$  v [Pa], potřebná k tomu, aby se dvě rovnoběžné vrstvy kapaliny o ploše 1 čtverečný metr navzájem posunuly o vzdálenost 1 metr ( $x$ ) rychlostí 1 metr za sekundu ( $v$ ). Rychlostní gradient  $dv/dx$  udává smykový poměr  $D$  a vyjadřuje se v reciprokových sekundách [ $s^{-1}$ ].

Dynamická viskozita  $\eta$  [Pa.s] se vypočítá podle vztahu:

$$\eta = \frac{\tau}{D}$$

kde  $\tau$ [Pa] je hodnota posuvného napětí a  $D$  [1/s] je rychlostní spád

Nejpoužívanější menší jednotkou je milipascalsekunda [mPa.s.]

Kinematická viskozita vyjádřená v metrech čtverečních za sekundu [ $m^2/s$ ] je poměr dynamické viskozity  $\eta$  a hustoty  $\rho$  [ $kg/m^3$ ] kapaliny měřené při stejné teplotě.

Pro kinematickou viskozitu platí vztah:

$$v = \eta/\rho$$

Na kapilárním viskozimetru se provádí měření tekutých vzorků newtonských soustav. Stanovení viskozity pomocí vhodného kapilárního viskozimetru se provádí při teplotě  $20 \pm 0,1^\circ C$ , není-li předepsáno jinak. Čas potřebný k tomu, aby hladina kapaliny klesla od jedné značky ke druhé, se měří stopkami s přesností na jednu pětinu sekundy. Měření je platné pokud se dvě po sobě jdoucí měření neliší o více než 1 %. Vypočítá se průměr nejméně ze tří měření doby průtoku zkoušené kapaliny. Minimální doba průtoku pro velikost číslo 1 má být 350 s; pro všechny další velikost 200 s.

Dynamická viskozita  $\eta$  se vypočítá podle vzorce:

$$\eta = k\rho t$$

kde  $k$  je konstanta viskozimetru vyjádřená v  $mm^2/s^2$ ,  $\rho$  je hustota kapaliny vyjádřená v  $mg/mm^3$ ,  $t$  je doba průtoku zkoušené kapaliny v sekundách.

Kinematická viskozita  $v$  se vypočítá podle vzorce:

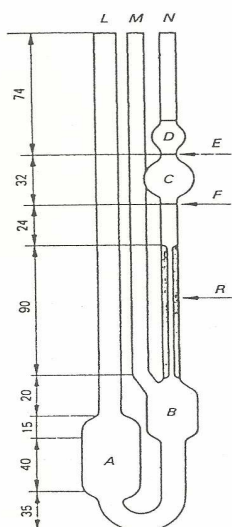
$$v = kt$$

Konstanta  $k$  se stanoví za použité vhodné viskozimetrické kalibrační kapaliny uvedené v tabulce.

Tab. 1: Parametry kapilárních viskozimetrů<sup>44</sup>

Číslo velikosti	Nominální konstanta viskozimetru $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$	Rozmezí kinematické viskozity $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$	Vnitřní průměr trubice $R$ $\text{mm} (\pm 2 \%)$	Objem části $C$ $\text{ml} (\pm 5 \%)$	Vnitřní průměr trubice $N$ $\text{mm}$
1	0,01	3,5 až 10	0,64	5,6	2,8 až 3,2
1A	0,03	6 až 30	0,84	5,6	2,8 až 3,2
2	0,1	20 až 100	1,15	5,6	2,8 až 3,2
2A	0,3	60 až 300	1,51	5,6	2,8 až 3,2
3	1,0	200 až 1000	2,06	5,6	3,7 až 4,3
3A	3,0	600 až 3000	2,74	5,6	4,6 až 5,4
4	10	2000 až 10 000	3,70	5,6	4,6 až 5,4
4A	30	6000 až 30 000	4,07	5,6	5,6 až 6,4
5	100	20 000 až 10 0000	6,76	5,6	6,8 až 7,5

Obr. 18: Kapilární viskozimetr<sup>44</sup>



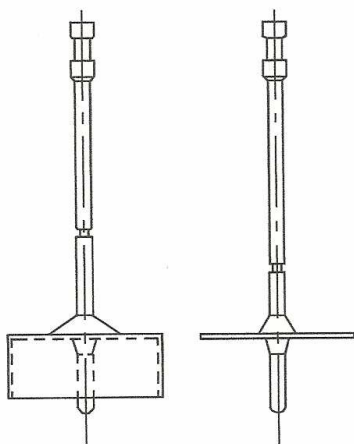
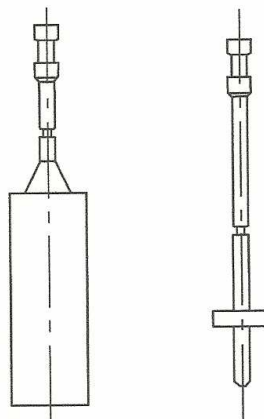
Při vlastním měření se naplní trubicí (L) část A dostatečným množstvím zkoušené kapaliny vytemperované na teplotu  $20^\circ \text{C}$ , není – li uvedeno jinak. Hladina kapaliny v části B nesmí zasahovat do ústí ventilační trubice (M). Viskozimetr se ponoří do vodní lázně o teplotě  $20 \pm 0,1^\circ \text{C}$ , není – li uvedeno jinak, ve svislé poloze a nechá se temperovat nejméně 30 minut, aby se teploty vyrovnaly. Trubice (M) se uzavře a hladina kapaliny v trubici (N) se vytlačí nad značku (E). Při vlastním měření se otevře trubice (N) a s přesností na jednu pětinu sekundy se změří stopkami časový interval mezi poklesem hladiny kapaliny od značky (E) po značku (F).

Principem metody měření rotačním viskozimetrem je měření síly působící na rotor, který se otáčí při konstantní úhlové rychlosti. Rotační viskozimetry se používají pro měření viskozity newtonských (smykově nezávislých viskozit) nenewtonských (smykově závislých nebo zdánlivých viskozit).

Rotační viskozimetry se dělí do dvou skupin na absolutní a relativní viskozimetry. U absolutních viskozimetrů je proudění v měřicí geometrii dobře definováno. Výsledky měření v absolutních hodnotách viskozity mohou být srovnávány s jakýmkoliv jinými absolutními hodnotami. V relativních viskozimetrech není proudění v měřicí geometrii definováno. Výsledky měření jsou v relativních hodnotách viskozity, které nemohou být srovnávány s absolutními nebo s jinými relativními hodnotami, pokud nejsou stanoveny stejnou metodou s relativním viskozimetrem.

Lékopis uvádí tři typy přístrojů: Soustředěné válcové viskozimetry a viskozimetry kužel – deska, které patří mezi absolutní viskozimetry a viskozimetry vřetenové patří mezi relativní viskozimetry. V *soustředěných válcových viskozimetrech* se viskozita měří tak, že se kapalina umístí mezi vnitřní a vnější válec. Měření viskozity se může provádět otáčením vnitřního válce (viskozimetr typu Searle) nebo otáčením vnějšího válce (viskozimetr typu Couette). Ve *viskozimetru kužel – deska* se kapalina umístí do prostoru mezi plochý disk a kužel svírající přesně vymezený úhel. Měření viskozity se může provádět otáčením kužele nebo plochého disku. Ve *vřetenových viskozimetrech* se viskozita stanoví otáčením vřetene. Relativní hodnoty viskozity se mohou přímo vypočítat za použití přepočítávacích faktorů odečtením ze stupnice při dané rychlosti otáčení.

Pokud se pro měření viskozity použije absolutní viskozimetr, uvede se úhlová rychlost nebo smykový poměr, při kterém se měření provádí. Pokud není možné získat uvedený smykový poměr přesně, použije se smykový poměr poněkud vyšší a nižší a provede se interpolace. S relativními viskozimetry není smykový poměr ve všech částech vzorku stejný, a proto nemůže být definován. Viskozita nenewtonských kapalin má relativní charakter a závisí na typu vřetene, úhlové rychlosti, rozměrech nádoby na vzorek a hloubce ponořeného tělesa. Získané hodnoty jsou porovnatelné jen při postupu za přesně stejných experimentálních podmínek.

Obr. 19: Vřeteno diskovitého tvaru<sup>45</sup>Obr. 20: Vřeteno válcovitého tvaru<sup>45</sup>

Měření viskozimetrem s padající kuličkou se stanovuje dynamická viskozita newtonských kapalin při  $20 \pm 0,1^\circ \text{C}$ , není – li uvedeno jinak. Viskozimetr s padající kuličkou se skládá ze skleněné trubice vložené do pláště, který umožňuje přesné udržování teploty, ze šesti kuliček vyrobených ze skla, ze slitiny niklu se železem nebo z oceli, které mají různé hustoty a průměry. Trubice má dvě kruhové značky určující vzdálenost, kterou má kulička urazit. Při měření se čistá, suchá trubice viskozimetru vytemperovaná na  $20 \pm 0,1^\circ \text{C}$ , se naplní zkoušenou kapalinou tak, aby se nevytvořily bublinky. Vloží se kulička vhodná pro rozsah viskozity kapaliny, aby doba pádu nebyla menší než 30 s. Trubice se uzavře a roztok se nechá 15 min temperovat. Kulička se nechá padat kapalinou mezi dvěma značkami nejprve jednou bez měření. Pak se nechá padat znovu a stopkami se měří s přesností na pětinu sekundy čas potřebný k tomu, aby kulička spadla od horní k dolní kruhové značce. Měření se opakuje nejméně třikrát. Měření je platné, není – li určeno jinak, když se dvě po sobě následující měření neliší o více než 1,5 %.

Dynamická viskozita  $\eta$  v [mPa.s.] se vypočítá podle vzorce:

$$\eta = k(\rho_1 - \rho_2)t$$

kde  $k$  je konstanta vyjádřená v  $\text{mm}^2/\text{s}^2$ ,  $\rho_1$  je hustota použité kuličky v  $\text{g}/\text{cm}^3$ ,  $\rho_2$  je hustota zkoušené kapaliny v  $\text{g}/\text{cm}^3$ , vypočítanou vynásobením její relativní hustoty číslem 0,9982,  $t$  je doba pádu kuličky v sekundách.

Měření konzistence penetrometricky je uvedeno ve zkušebních metodách v podkapitole farmaceutické technologie uvedené v Lékopise. Při měření se určuje hloubka průniku tělesa určeného tvaru a hmotnosti při stanovené teplotě a době průniku. Měření se provádí v nádobce specifikovaného tvaru a velikosti. Výsledky jsou udávány v penetračních stupních ( $1^\circ = 0,1 \text{ mm}$ ).

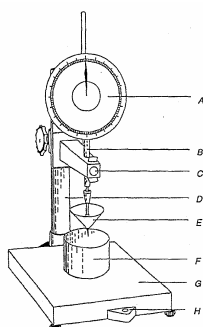
Přístroj se skládá z penetrometru, který je připevněn na stojanu a z penetrujícího tělesa. Mezi hlavní součásti penetrometru patří penetrační těleso, držák, který přidržuje a zároveň vede penetrační těleso, stolek, na který se vkládá nádoba s měřeným vzorkem, stupnice znázorňující hloubku průniku, zařízení, které přidržuje a automaticky uvolňuje penetrační těleso a vodováha pro kontrolu horizontální polohy stolku. Penetrující těleso je vyrobeno z vhodného materiálu, má hladký povrch a je charakterizováno tvarem, velikostí a hmotností.

Přípravu zkoušených vzorků lze uskutečnit 3 způsoby, podle toho jak velký objem vzorku budeme měřit a jaká je konzistence měřených vzorků:

- 1) Pečlivě naplníme 3 nádoby po okraj, který uhladíme do roviny a vzorky uchováváme při teplotě 25° C po dobu 24 h, pokud není předepsáno jinak.
- 2) Tři vzorky uchováváme 24 h při teplotě 25° C, není-li předepsáno jinak. Poté vzorky mícháme vhodným způsobem po dobu 5 minut. Pečlivě naplníme 3 nádoby po okraj a uhladíme povrch do roviny.
- 3) Tři vzorky roztavíme a pečlivě a zcela je naplníme do 3 nádobek. Vzorky uchováváme 24 h při teplotě 25° C, není-li předepsáno jinak.

Při plnění nádoby je potřeba dbát na to, aby zde nevznikaly vzduchové bubliny, které by zkreslovaly naměřený výsledek, pro kontrolu stejnoměrnosti naplnění nádoby je vhodné zjistit zda nádoby s naplněným vzorkem mají přibližně stejnou hmotnost. Při velkých hmotnostních odchylkách se prokáže výskyt vzduchových bublin. Vlastní měření se provádí se třemi vzorky a konzistence se vyjádří jako průměr měření 3 vzorků. Jestliže se některý výsledek odchyluje od průměru více než o 3 %, je třeba provést měření s dalšími 3 vzorky a konzistenci vyjádřit jako průměr šesti měření s relativní směrodatnou odchylkou.

Obr. 21: Penetrometr<sup>46</sup>





### 6.3.2 *Obecné články lékových forem v ČL 2009*

V této kapitole Lékopisu<sup>47</sup> jsou lékové formy rozčleněny dle aplikačního hlediska. Lékopisný článek Praeparata semisolidi ad usum cutaneum zahrnuje masti, krémy, gely, pasty, kataplazmata a náplasti s léčivými. Masti jsou rozděleny na hydrofilní, hydrofobní a masti emulgující s vodou; krémy a gely na hydrofilní a hydrofobní. Masti, krémy a gely vykazují podle své struktury viskoelastické vlastnosti a jsou newtonovského charakteru tj. plastického, pseudoplastického nebo tixotropního typu toku při vysoké smykové rychlosti. Pasty často vykazují roztažnost. *Masti* jsou tvořené jednofázovým základem, v němž mohou být dispergované pevné nebo kapalné látky. *Krémy* jsou vícefázové přípravky obsahující lipofilní a vodnou fázi. *Pasty* jsou polotuhé přípravky pro kožní použití obsahující vysoký podíl pevné látky jemně dispergované v základu. *Gely* jsou tvořeny tekutinami, které gelovají za přítomnosti vhodných gelotvorných látek.

Polotuhé přípravky pro kožní použití jsou polotuhé přípravky určené k místnímu účinku, k transdermálnímu přenosu léčivých látek nebo mají změkčovací, popřípadě ochranný účinek. Polotuhé přípravky, suspenze a emulze různé viskozity najdeme i v dalších článcích lékových forem, protože je můžeme využít i v jiných způsobech aplikace. Patří sem články Auricularia, Nasalia, Ocularia, Liquida cutanea, Oromucosalia, Rectalia a Vaginalia. V každém článku je uvedena definice lékové formy a dále jsou zde stanoveny požadavky na výrobu, zkoušení, skladování a označování těchto přípravků.

### 6.3.3 *Články (monografie)*

Ve 2. a 3. díle ČL 2009<sup>48</sup> jsou uvedeny lékopisné monografie pomocných látek a léčivých látek, u některých z těchto pomocných látek lékopis hodnotí reologické vlastnosti.

U žluté a bílé vazelíny je Lékopisem předepsané penetrometrické stanovení konzistence. Bílá vazelína musí dle Lékopisu mít konzistenci v rozmezí 60 až 300, žlutá vazelína 100 až 300.

U celulosy mikrokrystalické a karmelosy sodné soli, karbomery, kopolymeru methakrylátu butylovaného bazického, chitosan – hydrochloridu a xanthanové klovatiny Lékopis vyžaduje stanovení viskozity pomocí relativního (vřetenového) viskozimetru.

U alginové kyseliny Lékopis vyžaduje stanovení viskozity rotačním viskozimetrem, jelikož v lékopisném článku není uvedeno zda má být viskozita měřena absolutním nebo relativním viskozimetrem, je provedení stanovení viskozity prakticky nerealizovatelné.

U arabské klovatiny a arabské klovatiny usušené rozprášením Lékopis vyžaduje stanovení viskozity pomocí kapilárního nebo rotačního viskozimetru, není uvedeno zda rotační viskozimetr má být absolutní nebo relativní, v případě kapilárního viskozimetru lze měření provést, jelikož u rotačního viskozimetru nejsou uvedeny bližší podmínky měření, je provedení stanovení viskozity prakticky nerealizovatelné.

U guaru, guaru galaktomannanu, hytelosy, hymtelosy, hyprolosy, karmelosy sodné soli, polyakrylátové disperze 30 %, polyvinyl – acetátové disperze 30 % Lékopis vyžaduje stanovení viskozity pomocí absolutního rotačního viskozimetru.

Viskozita celacefátu, dimetikonu, ftalátu hypromelosy, glyceromakrogolu-oktanodekanoátu, kopovidonu, makrogolů, parafínu tekutého, parafínu tekutého lehkého a povidonu se dle požadavku Lékopisu stanovuje kapilárním viskozimetrem.

Makrogoly jsou směsi polymerů, typ makrogolu je definován číslem, které udává průměrnou relativní molekulovou hmotnost. Makrogoly o molekulové hmotnosti 300 – 600, jsou čiré viskózní bezbarvé nebo téměř bezbarvé hygroskopické tekutiny, při molekulové hmotnosti nad 1000 jsou to tuhé látky. V lékopisné monografii Macrogola se nachází tabulka, ve které je uveden typ makrogolu, u každého typu makrogolu je uveden rozsah kinematické a dynamické viskozity a odpovídající hustota daného typu makrogolu. Hustota je důležitá pro výpočet dynamické viskozity.

Tab. 2: Makrogoly<sup>49</sup>

Typ makrogolu	Kinematická viskozita (mm <sup>2</sup> · s <sup>-1</sup> )	Dynamická viskozita (mPa · s)	Hustota* (g/cm <sup>3</sup> )
300	71 – 94	80 – 105	1,120
400	94 – 116	105 – 130	1,120
600	13,9 – 18,5	15 – 20	1,080
1000	20,4 – 27,7	22 – 30	1,080
1500	31 – 46	34 – 50	1,080
3000	69 – 93	75 – 100	1,080
3350	76 – 110	83 – 120	1,080
4000	102 – 158	110 – 170	1,080
6000	185 – 250	200 – 270	1,080
8000	240 – 472	260 – 510	1,080
20 000	2500 – 3200	2700 – 3500	1,080
35 000	10 000 – 13 000	11 000 – 14 000	1,080

\* Hustota látky u makrogolů 300 a 400. Hustota 50% roztoků u ostatních makrogolů.

U povidonu a kopovidonu je viskozita vyjádřena jako  $K$  – hodnota. Pro povidon s deklarovanou hodnotou 18 nebo nižší se použije roztok 50 g/l, pro hodnotu 18 – 95 roztok 10 g/l, a pro hodnotu vyšší než 95 se použije roztok 10 g/l. Pro stanovení viskozity povidonu a kopovidonu se použije viskozimetr č.1 s minimální dobou průtoku 100 s,  $K$  – hodnota se vypočítá podle vzorce uvedeného v Lékopise u lékopisného článku Povidonum a Kopovidonum.

U celulosy mikrokrystalické a celulosy práškové se stanovuje stupeň polymerace. Mikrokrystalická celuloza má stupeň polymerace nejvýše 350, celuloza prášková má stupeň polymerace větší než 440. Nejprve se připraví vzorek obsahující celulosu práškovou nebo mikrokrystalickou podle postupu uvedeného v lékopisném článku. Stanovení doby průtoku vzorku  $t_1$  se provádí pomocí kapilárního viskozimetru, vypočítá se kinematická viskozita  $v_1$ . Potom se připraví druhý vzorek tvořený vhodným objemem hydroxidu bis(ethylendiamin)měďnatého RS, který se zředí stejným objemem vody R, změří se doba průtoku  $t_2$  a vypočítá se kinematická viskozita  $v_2$ . Stanoví se relativní viskozita ( $\eta_{rel}$ ) zkoušené látky podle vzorce:  $v_1/v_2$ . Pak se stanoví vnitřní viskozita ( $[\eta]_c$ ) interpolací pomocí tabulky vnitřní viskozity uvedené v Lékopise u příslušného lékopisného článku a podle uvedeného vzorce se vypočítá stupeň polymerace (P).

U polyvinyl – acetátu Lékopis vyžaduje stanovení viskozity pomocí viskozimetru s padající kuličkou.

U hypromelosity a methylcelulosity Lékopis uvádí 2 metody měření. Metoda 1 se používá pro látku s viskozitou nižší než 600 mPa.s, připravuje se 2 % vzorek methylcelulosity resp. hypromelosity, jehož viskozita se měří na kapilárním viskozimetru. Metoda 2 se používá pro látku s viskozitou rovnou nebo vyšší než 600 mPa.s, připravuje se také 2 % vzorek methylcelulosity, resp. hypromelosity, jehož viskozita se měří jednoválcovým vřetenovým viskozimetrem. V Lékopise je uvedena tabulka, ve které najdeme požadavky na měření vzorku s různou předpokládanou viskozitou, tzn. velikost vřetene, rychlost otáčení (RPM) a násobící faktor. Násobící faktor se využívá u analogového vřetenového viskozimetru pro výpočet výsledné viskozity vzorku.

Tab. 3: Podmínky měření zdánlivé viskozity methylcelulosity pomocí analogového jednoválcového vřetenového viskozimetru.<sup>50</sup>

Jmenovitá viskozita* (mPa · s)	Číslo rotoru	Rychlost otáčení (ot/min)	Násobící faktor
600 až méně než 1400	3	60	20
1400 až méně než 3500	3	12	100
3500 až méně než 9500	4	60	100
9500 až méně než 99 500	4	6	1000
99 500 nebo více	4	3	2000

#### 6.3.4 ČL 2009 Národní část

V Národní části ČL 2009<sup>51</sup> jsou v rámci Speciální části uvedeny lékopisné monografie léčivých přípravků, které jsou používány pouze v rámci České republiky. V lékopisných monografiích léčivých přípravků jsou stanoveny požadavky na přípravu, vlastnosti, skladování, označování, případně pokyny k vydávání, zkoušky na čistotu a totožnost léčivých přípravků. V této části Lékopisu je vyžadováno reologické hodnocení u následujících lékopisných monografií léčivých přípravků: Infuzní roztok dextransu 40, Infuzní roztok dextransu 70, Oční kapky s jodidem draselným a sodným, Oční kapky viskózní izotonické a Makrogolová mast. U Infuzního roztoku dextransu 40 se stanovuje kinematická viskozita pomocí kapilárního viskozimetru o konstantě 0,01 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, hodnota kinematické viskozity může být nejvýše 5,5 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>. U Infuzního roztoku dextransu 70 se stanovuje kinematická viskozita pomocí kapilárního viskozimetru o konstantě 0,01 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>, hodnota kinematické viskozity může být nejvýše 4,0 mm<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>. Obě stanovení se provádí při teplotě 25 ± 0,1° C. Oční kapky s jodidem draselným a sodným musí mít viskozitu v rozmezí 12 mPa.s až 23 mPa.s. Oční kapky viskózní izotonické musí mít viskozitu v rozmezí 15 mPa.s až 26 mPa.s. Makrogolová mast musí mít viskozitu v rozmezí 16 mPa.s až 21 mPa.s, měří se 50 % vodný roztok zkoušeného přípravku při 25° C.

## 7 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 7.1 Použité suroviny

Acetinum (Lach – ner s.r.o. Neratovice)  
Adeps lanae (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Alcohol cetylicus (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Alcoholum adipis lanae (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Aqua purificata (FaF UK HK)  
Carbomera (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Carmellosum natricum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Cellacefatum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Hyetellosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Hypromellosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Kalii chloridum (Lach – ner s.r.o.)  
Methylcellulosum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Natrii hydroxidum (Lach – ner s.r.o.)  
Vaselinum album (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Vaselinum flavum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)  
Xanthani gummi (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)

## ***7.2 Použité přístroje***

Ubbelohdeho kapilární viskozimetr Fisher Scientific

Rheotest 2 OFD VEB Feinmess Dresden

Penetrometr OFD VEB Feinmess Dresden

Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E SYNPO a.s. Pardubice

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

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

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

Horkovzdušná sušárna ULE 400, Memmert

Termostat Fisher Scientific

Infračervená lampa Helaggo

Digitální pH - metr HANNA pH 221 Fisher Scientific

### 7.3 Přehled vzorků

Tab. 4: Přehled vzorků

Hodnocená látka			Přístroj použitý pro reologické hodnocení
Karmelosa sodná sůl	vzorek 1	1 % roztok	kapilární viskozimetr
		2 % roztok	soustředný válcový viskozimetr
	vzorek 2	1 % roztok	kapilární viskozimetr
		2 % roztok	soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
Methylcelulosa	vzorek 1	1 % roztok	kapilární viskozimetr
		2 % roztok	soustředný válcový viskozimetr
	vzorek 2	1 % roztok	kapilární viskozimetr
		2 % roztok	kapilární viskozimetr soustředný válcový viskozimetr
Hypromelosa	2% roztok		soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
Hyetelosa	2% roztok		soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
Karbomer 940	0,5 % gel		soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
Xanthanová klovatina	vzorek 1		soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
	vzorek 2		soustředný válcový viskozimetr vřetenový viskozimetr
Celacefát			kapilární viskozimetr
Cetanolový krém			vřetenový viskozimetr penetrometr
Krém s alkoholy z tuku ovčí vlny			vřetenový viskozimetr penetrometr
Bílá vazelína Žlutá vazelína Mast s alkoholy z tuku ovčí vlny Cetanolová mast			penetrometr

## **7.4 Příprava vzorků**

### **Příprava 1 % resp. 2 % vzorku sodné soli karmelosy**

1,00 g resp. 2,00 g vysušené látky jsem za stálého míchání přisypávala do 50 ml vody R zahřáté na 90° C. Potom jsem směs ochladila a zředila vodou R na 100 ml. Míchala jsem roztok do úplného rozpuštění látky. Provedla jsem stanovení viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru, na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2.

### **Příprava 2% vzorku methylcelulosy**

Nejdříve jsem navázila asi 15,0 g práškové methylcelulosy do kádinky a nechala jsem ji vysušit v sušárně při 120° C 20 min. Pak jsem navázila 4,000 g vysušené látky, převedla do kádinky a doplnila vodou na 200,0 g. Roztok v kádince jsem nechala mechanicky míchat rychlostí 400 (+/- 50) ot./min. 15 min. do úplného zvlhčení a dispergování částic. Poté jsem pokračovala v míchání ve vodní lázni udržované při teplotě nižší než 5° C dalších 40 min. Provedla jsem stanovení viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru, na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2.

### **Příprava 1% vzorku methylcelulosy metodou řízeného bobtnání.**

Na hladinu horké vody jsem postupně nasypala předem zvážené a vysušené 2,0 g methylcelulosy. Částičky látky sedimentují ke dnu kádinky. Po úplném rozptýlení a hydrataci částiček látky v horké vodě jsem doplnila množství roztoku do 200,0 g studenou vodou a pomocí automatické míchačky jsem míchala roztok do vytvoření slizu. Provedla jsem stanovení viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru.

### **Příprava 1% resp. 2% vzorku hypromelosy**

Přesně zvážené 1,0 g resp. 2,0 g vysušené látky jsem vpravila do lékovky a doplnila horkou vodou do 100,0 g. Roztok v kádince jsem nechala mechanicky míchat 15 minut při 400 (+/- 50) ot./min. do úplného zvlhčení a dispergování částic. Pak jsem pokračovala v míchání při stejné rychlosti otáček ve vodní lázni udržované na teplotu 10° C dalších 30 min do rozpuštění. Provedla jsem stanovení zdánlivé viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2.



### **Příprava 0,5% vzorku karbomery**

Před použitím jsem látku sušila 1 h při 80° C v sušárně. 1,25 g takto vysušené látky jsem opatrně přidala za stálého míchání rychlostí 1000 (+/- 50) ot./min. do 250 ml vody R v kádince. Vysušenou látku jsem přidávala během 45 s–90 s konstantní rychlostí, tak aby se rozrušily volné shluky prášku a v míchání jsem pokračovala dalších 15 min při 1000 (+/- 50) ot./min. Míchadlo jsem vyjmula a kádinku jsem umístila na 30 min do termostatu vyhřátého na 25° C. Pak jsem míchadlo opět ponořila do roztoku a míchala rychlostí 300 ot/min a za míchání jsem pH směsi upravila přidávkem roztoku hydroxidu sodného R (180 g/l) na hodnotu 7,3-7,8. Hodnotu pH jsem stanovila pomocí pH metru HANNA. Zneutralizovanou směs jsem vložila na 1 h do vodní lázně o teplotě 25° C a pak ihned provedla měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2 a stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E.

### **Příprava vzorku xanthanové klovatiny**

Nejdříve jsem si připravila 250 ml roztoku chloridu draselného R rozpuštěním 3 g chloridu draselného v 250 ml vody. Do tohoto roztoku jsem v průběhu 90 s , za stálého míchání při rychlosti otáčení 300 ot./min., přisypávala předem zvážené 3,0 g xanthanové klovatiny, tak aby nevznikly shluky. Pak jsem přidala dalších 44 ml vody , tak abych odstranila zbytky zkoušené látky ulpívající na stěnách kádinky. Roztok se míchá 2 h při 300 ot./min. při 24° C. Do 15 min. jsem provedla měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2 a stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E.

### **Příprava 2% vzorku hyetelosy**

Do kádinky s 50 g vody R jsem za stálého míchání nasypala 2,0 g předem vysušené látky. Pak jsem doplnila množství vody R do 100,0 g a míchala do úplného rozpuštění látky. Provedla jsem měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2 a stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E.

### **Příprava vzorku celacefátu**

Do kádinky jsem nasypala předem zvážených 7,5 g celacefátu, který jsem následně nechala rozpustit v 42,5 g směsi tvořené 0,17 g vody a 42,33 g acetonu. Provedla jsem stanovení viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru.

### **Příprava cetanolové masti**

V třence s těrkou jsem roztavila předem navážené 2,0 g cetylalkoholu, 15,0 g tuku z ovčí vlny a 83,0 g bílé vazelíny. Směs jsem míchala do vychladnutí. Provedla jsem stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a penetrometrické stanovení konzistence.

### **Příprava masti s alkoholy tuku z ovčí vlny**

V třence s těrkou jsem roztavila předem navážených 10,0 g alkoholu tuku z ovčí vlny a 90,0 g žluté vazelíny. Směs jsem míchala do vychladnutí. Provedla jsem stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a penetrometrické stanovení konzistence.

### **Příprava cetanolového krému**

V třence jsem pod infračervenou lampou nechala roztavit 60,0 g cetanolové masti. K tavenině jsem po částech vmíchala na přibližně stejnou teplotu zahřátou čištěnou vodu v množství 40,0 g. Směs jsem míchala do vychladnutí. Provedla jsem stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a penetrometrické stanovení konzistence.

### **Příprava krému s alkoholy tuku z ovčí vlny**

V třence jsem pod infračervenou lampou nechala roztavit 50,0 g masti s alkoholy tuku z ovčí vlny. K tavenině jsem po částech vmíchala na přibližně stejnou teplotu zahřátou čištěnou vodu v množství 50,0 g. Směs jsem míchala do vychladnutí. Provedla jsem stanovení viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E a penetrometrické stanovení konzistence.

### **Příprava vzorků pro měření konzistence penetrometricky**

Pečlivě jsem naplnila vždy 3 kelímky na masti po okraj tak , aby se nevytvořily vzduchové bubliny. Povrch jsem uhladila do roviny. Vzorky se uchovávají 24 h při teplotě 25° C. Penetrometrické stanovení konzistence jsem provedla u bílé a žluté vazelíny, cetanolové masti a cetanolového krému, masti s alkoholy tuku z ovčí vlny a krému s alkoholy tuku z ovčí vlny.

## 7.5 Měření viskozity na Ubbelohdeho kapilárním viskozimetru

Připravené vzorky jsem nechala vytemperovat na 25° C po dobu 30 min. Ve svislé poloze jsem nechala vytemperovat na teplotu 25° C i viskozimetr. Pomocí malé nálevky umístěné do plnicí trubice jsem viskozimetr naplnila dostatečným množstvím vzorku. Uzavřela jsem ventilační trubici a pomocí hadičky a nástavce na pipety nasazeného na ústí měřicí trubice jsem do viskozimetru nasála vzorek tak, by jeho hladina vystoupala do baňky nad horní rysku. Při vlastním měření jsem otevřela měřicí trubici a s přesností na 0,2 s jsem změřila stopkami interval mezi poklesem hladiny kapaliny od horní rysky po rysku dolní. Měření jsem provedla 3x u všech výše uvedených vzorků. Měření bylo platné pokud se dvě po sobě jdoucí měření nelišila o více než 1 %. Naměřené hodnoty jsem zaznamenala do tabulky.

## 7.6 Měření tokových křivek na rotačním viskozimetru Rheotest 2

Nejdříve jsem zapnula termostat a vodní lázeň jsem nechala vytemperovat na 25° C. Odvážila jsem 25,0 g vzorku a naplnila jsem ho do vnějšího válce přístroje. Válec jsem upevnila k přístroji, připojila jsem ohřívací nádobu a nechala vzorek temperovat 15 min. Na Rheotestu 2 jsem si zvolila hodnotu rychlostního spádu postupným řazením rychlostí rotace 1a až 10a. Poté jsem stiskla tlačítko rotace a vyčkala 30 s. Po 30 s jsem zapnula tlačítko stupnice a odečetla posuvné napětí ve stupních  $\alpha$ . Vypnula jsem tlačítko stupnice i tlačítko rotace a zvolila další stupeň rychlostního spádu a měření jsem zopakovala. Když mi nestačil rozsah stupnice 1-100, vypnula jsem rotaci vnitřního válce a přepnula přístroj z polohy I do polohy II a pokračovala v měření v rozsahu 100 – 200. Tímto způsobem jsem proměřila všechny výše uvedené vzorky. Při měření jsem zaznamenávala stupně  $\alpha$  úměrné posuvnému napětí  $\tau [Pa]$  do připravené tabulky. Sestrojila jsem graf závislosti posuvného napětí (osa x) na rychlostním spádu (osa y). Hodnoty posuvného napětí  $\tau [Pa]$  jsem vypočítala ze vztahu:

$$\tau = z \alpha$$

kde  $z$  je konstanta, kterou pro každý měřicí systém udává výrobce, v případě Rheotestu 2 měla konstanta hodnotu 0,564 a stupeň  $\alpha$  je naměřená hodnota při daném rychlostním stupni 1a až 10a. Konkrétní hodnotu rychlostního spádu  $D [1/s]$  pro jednotlivé rychlostní stupně 1a až 10a udává výrobce přístroje.

## **7.7 Měření viskozity na Brookfieldově viskozimetru typu DV-E**

Do viskozimetru jsem našroubovala vřeteno vhodné pro měření viskozity dané látky. Dle velikosti vřetene jsem zvolila velikost nádoby, ve které byl umístěn vzorek při měření. Měřené vzorky byly před měřením uchovávány v termostatu při požadované teplotě. Po zapnutí viskozimetru jsem na displeji nastavila kód vřetene. Rychlost rotace v ot/min (RPM) jsem nastavila buď na nejnižší hodnotu (0,3 ot/min), nebo požadovanou hodnotu dle zkušební metody a spustila jsem motor. Vřeteno jsem nechala pětkrát otočit a poté jsem na displeji odečetla hodnotu dynamické viskozity v mPa.s. Takto jsem provedla měření při předepsané hodnotě RPM nebo v určitém rozsahu hodnot RPM. Pro zachování přesnosti měření jsem vynechala údaje pod 10% a nad 80 % kroutícího momentu. Nakonec jsem změřený vzorek odstranila a vyčistila vřeteno. Do tabulky jsem zaznamenala naměřené hodnoty dynamické viskozity v mPa.s. Sestrojila jsem graf závislosti viskozity na RPM. Reogram ani viskozitní křivky při měření vřeteny 1 – 7 sestrojít nelze, neboť nejsou známy hodnoty rychlostního spádu v s<sup>-1</sup>.

## **7.8 Měření konzistence mast'ových základů, mastí a krémů**

Nádobu se vzorkem jsem umístila na stolek penetrometru, kolmo k penetračnímu tělesu. Pohybem stolku jsem nastavila vzorek tak, aby se povrch vzorku dotýkal hrotu penetračního tělesa. Na časovém spínači jsem nastavila 5 sekund a stisknutím zeleného tlačítka se uvolnila aretace tělesa. Po automatické aretaci tělesa jsem odečetla na stupnici hloubku průniku ( se zaokrouhlením na celé stupně ). Při uvolněné aretaci se těleso vrátilo z pět do nulové polohy. Stolek jsem posunula dolů a odstranila jsem změřený vzorek. Penetrační těleso jsem opatrně očistila buničitou vatou. Tímto postupem jsem proměřila 3 krát každý z výše uvedených vzorků. Konzistence se vyjádří jako průměr měření 3 vzorků. Žádný z výsledků se nesmí odchylovat od průměru o více než 3 %.

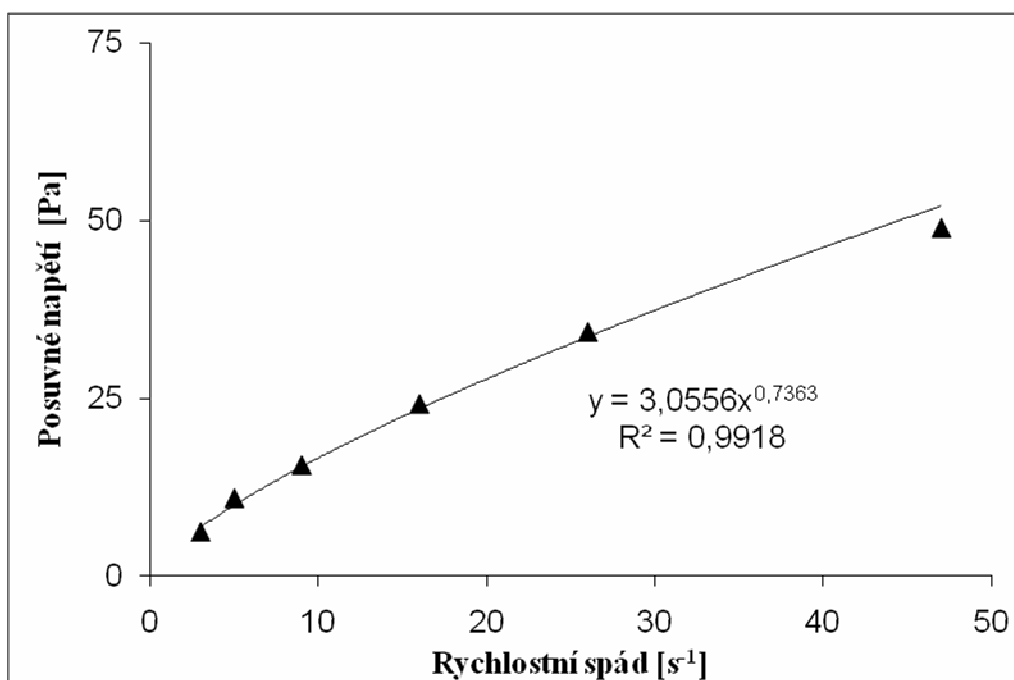
## 8 VÝSLEDKY

### 8.1 Měření na rotačním viskozimetru

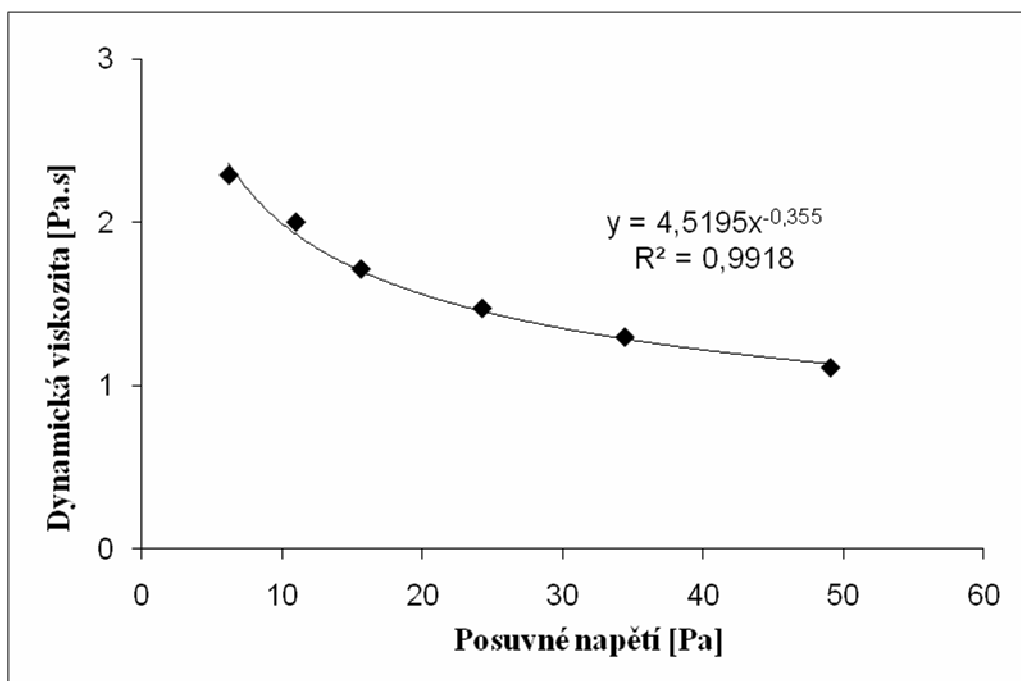
Tab. 5: Karmelosa sodná sůl 2% roztok – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

D [1/s]	Vzorek 1(KFT)		Vzorek 2 (Kulich)	
	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	6,204	2,287	37,224	18,846
5	12,972	1,999	50,196	11,666
9	18,612	1,712	61,476	6,718
16	24,252	1,471	62,604	3,914
26	34,404	1,294	64,296	2,481
47	49,068	1,107	65,988	1,423
79	61,476	0,965	68,244	0,874
143	63,168	0,826	71,064	0,500
238	65,424	0,722	73,884	0,310
428	68,244	0,618	77,832	0,179

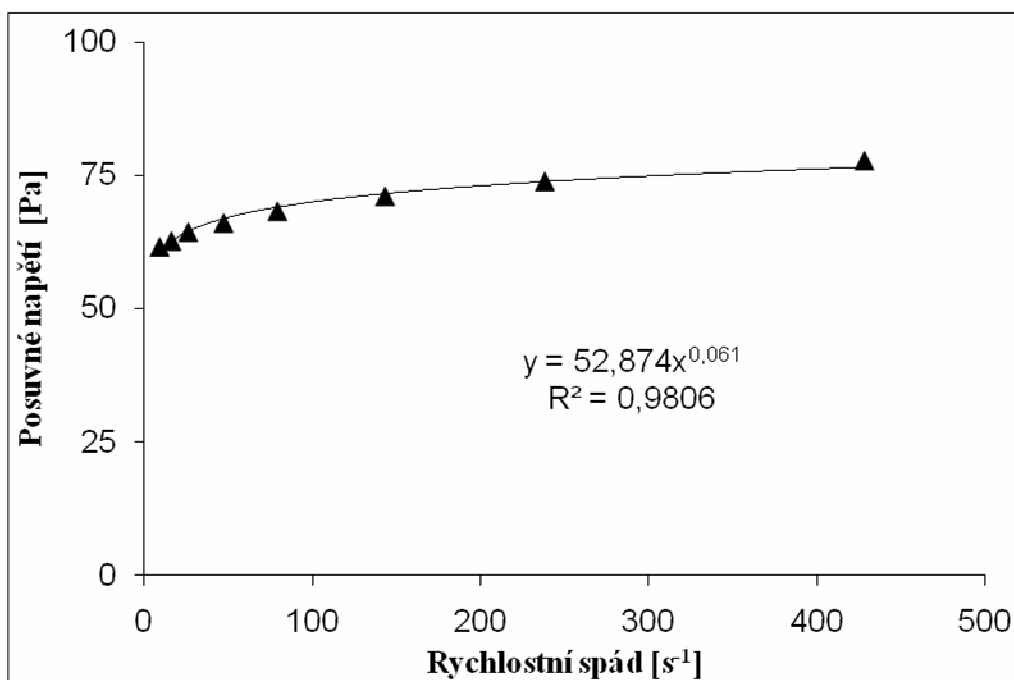
Obr. 22: Karmelosa sodná sůl 2% roztok, vzorek 1 – reogram



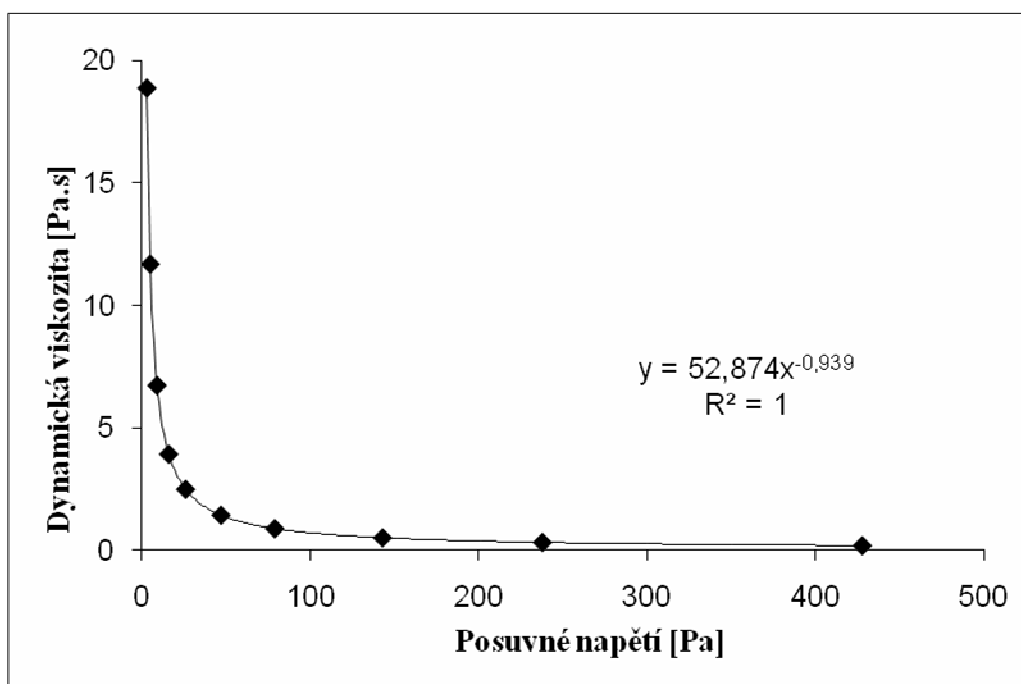
Obr. 23: Karmelosa sodná sůl 2% roztok, vzorek 1 – viskozitní křivka



Obr. 24: Karmelosa sodná sůl 2% roztok, vzorek 2 – reogram



Obr. 25: Karmelosa sodná sůl 2% roztok, vzorek 2 – viskozitní křivka

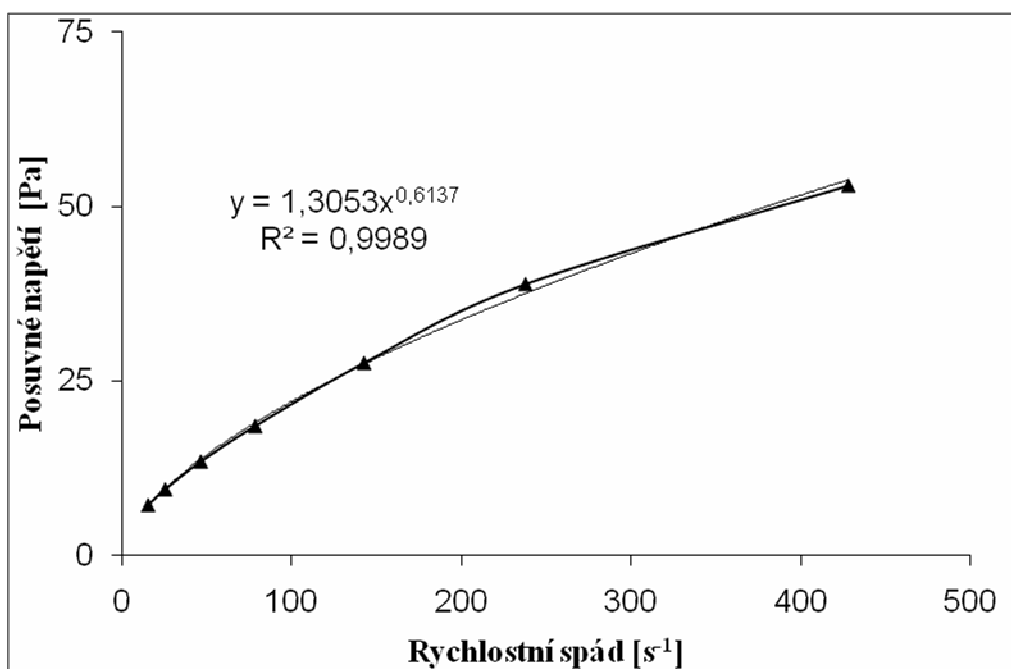


Tab. 6: Methylcelulosa 2 % roztok – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

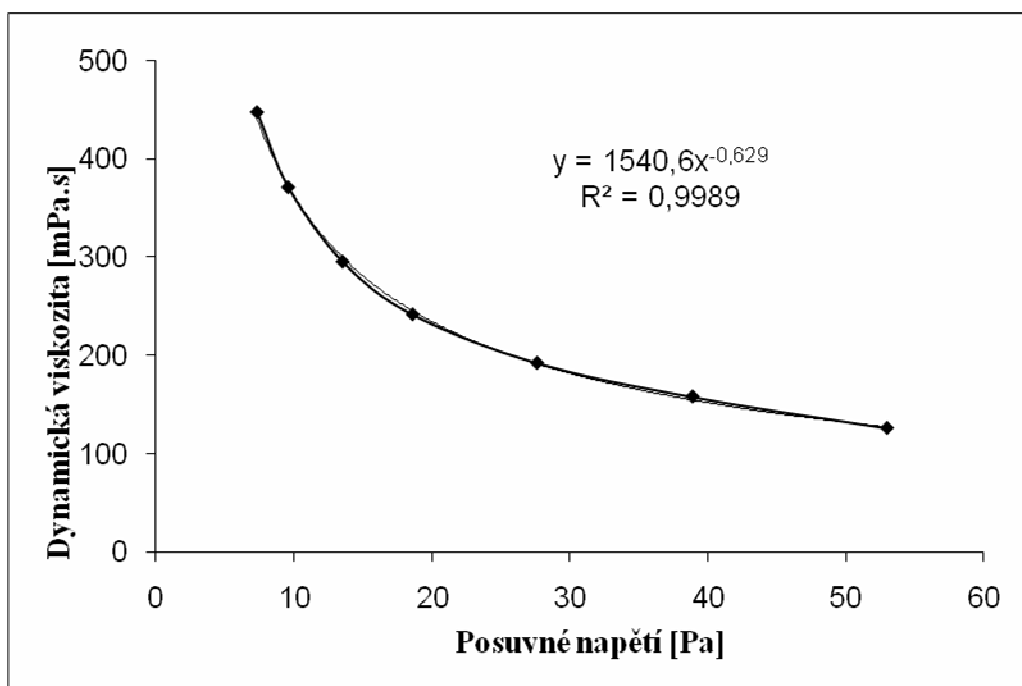
D [1/s]	Vzorek 1 (KFT)		Vzorek 2 (Kulich)	
	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	1,128	1,866	-	-
5	3,384	2,672	-	-
9	4,512	4,040	-	-
16	7,332	6,054	0,564	0,052
26	9,588	8,517	1,692	0,054
47	13,536	12,914	2,82	0,054
79	18,612	18,605	5,076	0,055
143	27,636	28,237	7,896	0,055
238	38,916	40,400	12,972	0,055
428	53,016	61,034	23,688	0,055



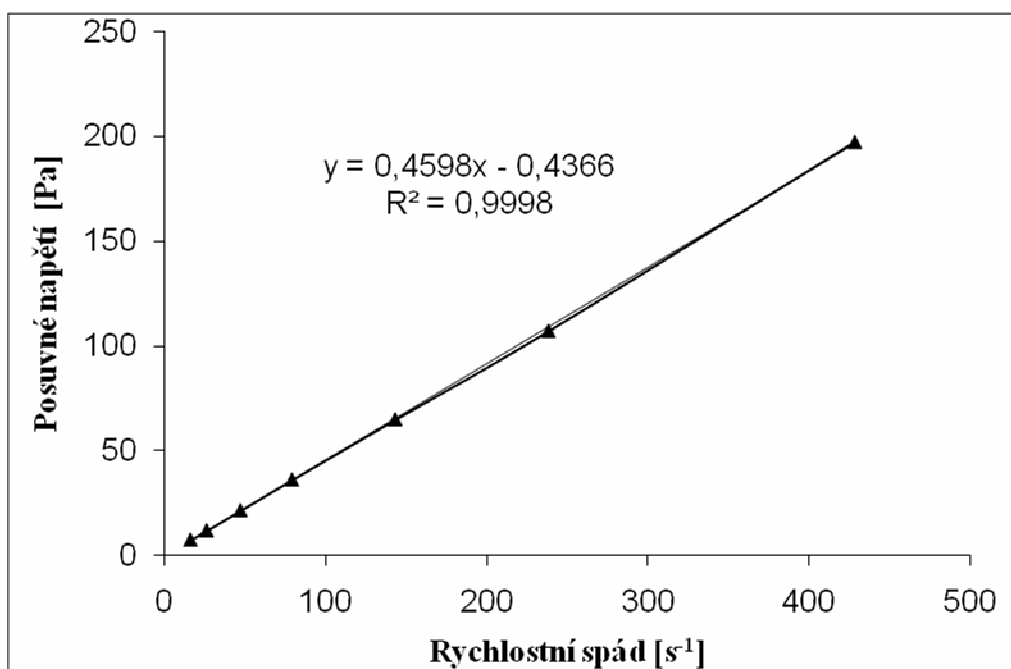
Obr. 26: Methylcelulosa 2% roztok, vzorek 1 – reogram



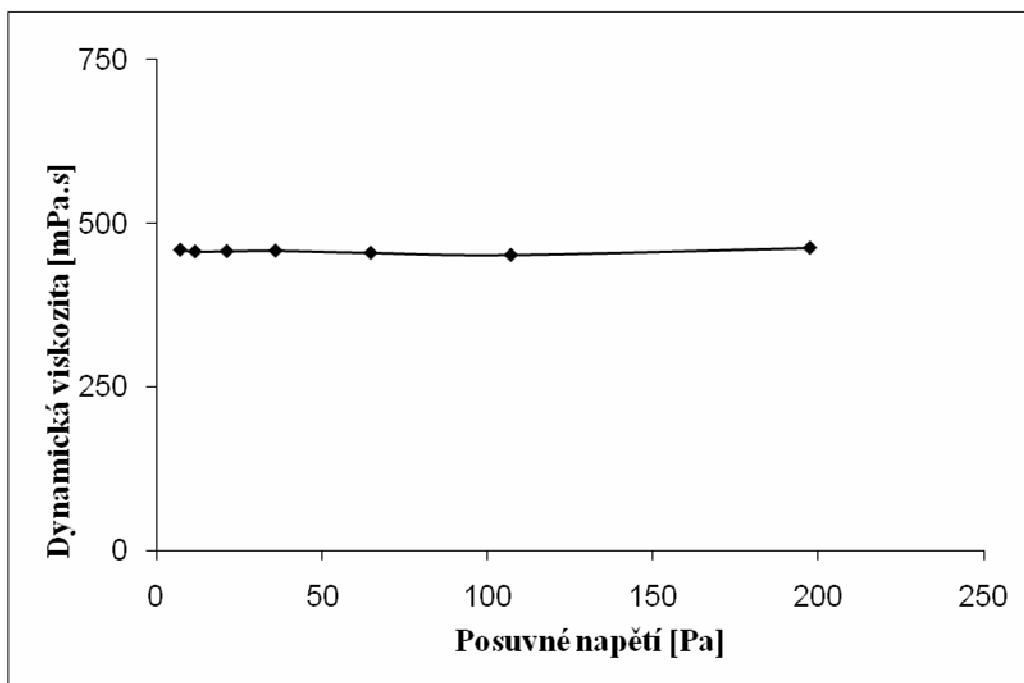
Obr. 27: Methylcelulosa 2% roztok, vzorek 1 – viskozitní křivka



Obr. 28: Methylcelulosa 2% roztok, vzorek 2 – reogram



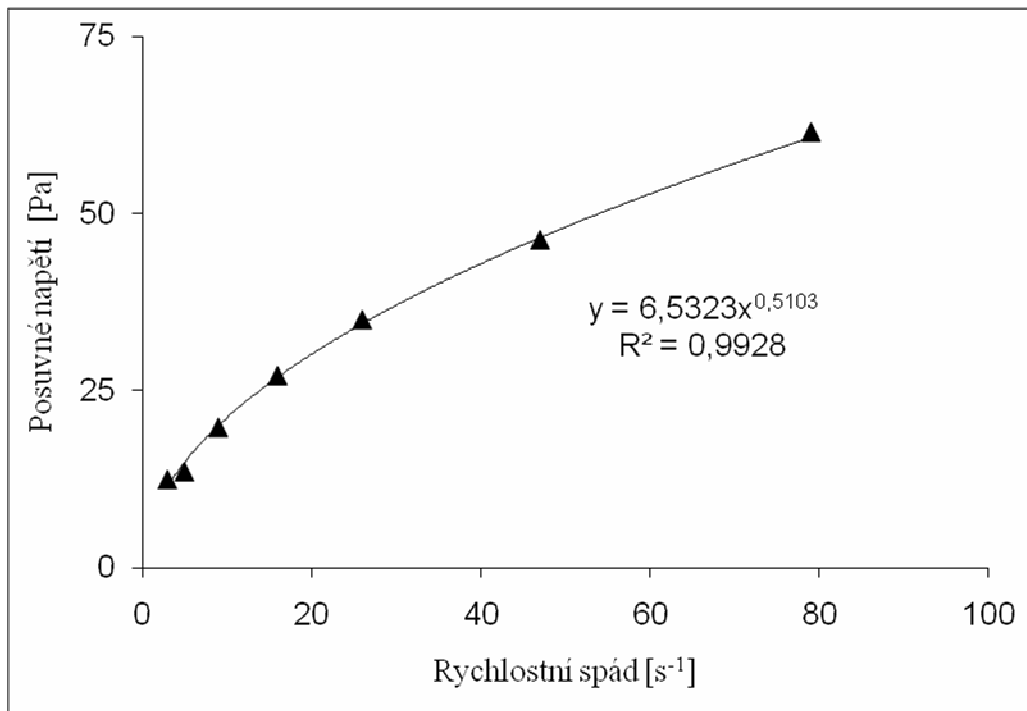
Obr. 29: Methylcelulosa 2% roztok, vzorek 2 – viskozitní křivka



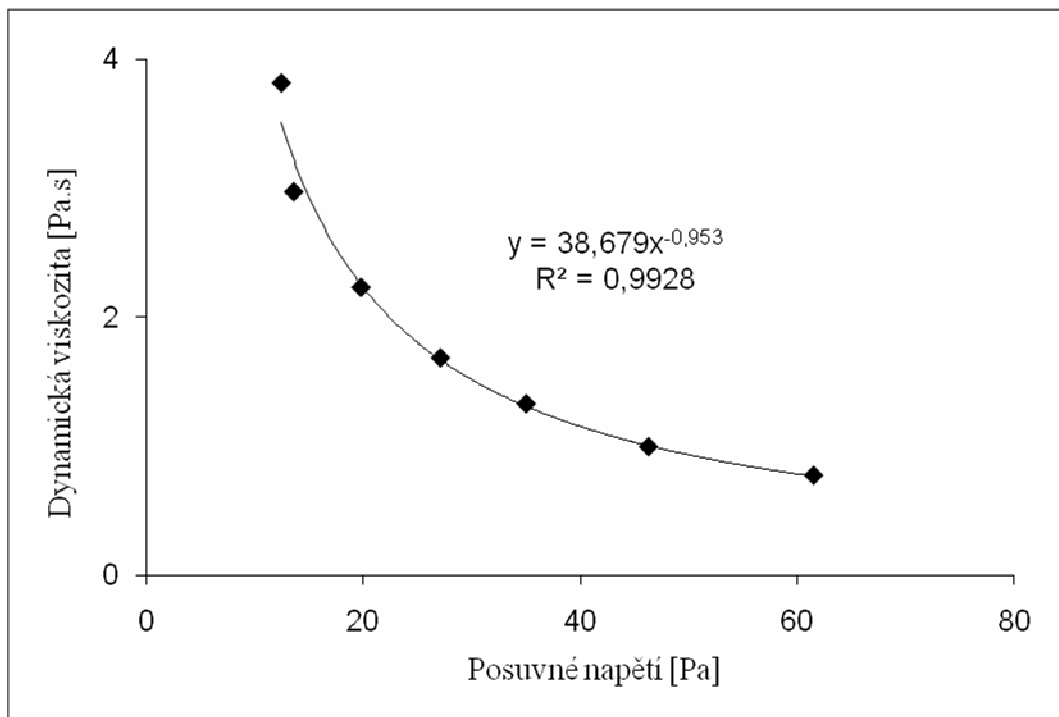
Tab. 7: Hypromelosa 2% roztok – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

D [1/s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	12,408	3,814
5	13,536	2,970
9	19,740	2,227
16	27,072	1,680
26	34,968	1,325
47	46,248	0,991
79	61,476	0,769
143	62,604	0,575
238	64,296	0,448
428	65,424	0,336

Obr. 30: Hypromelosa 2 % roztok – reogram



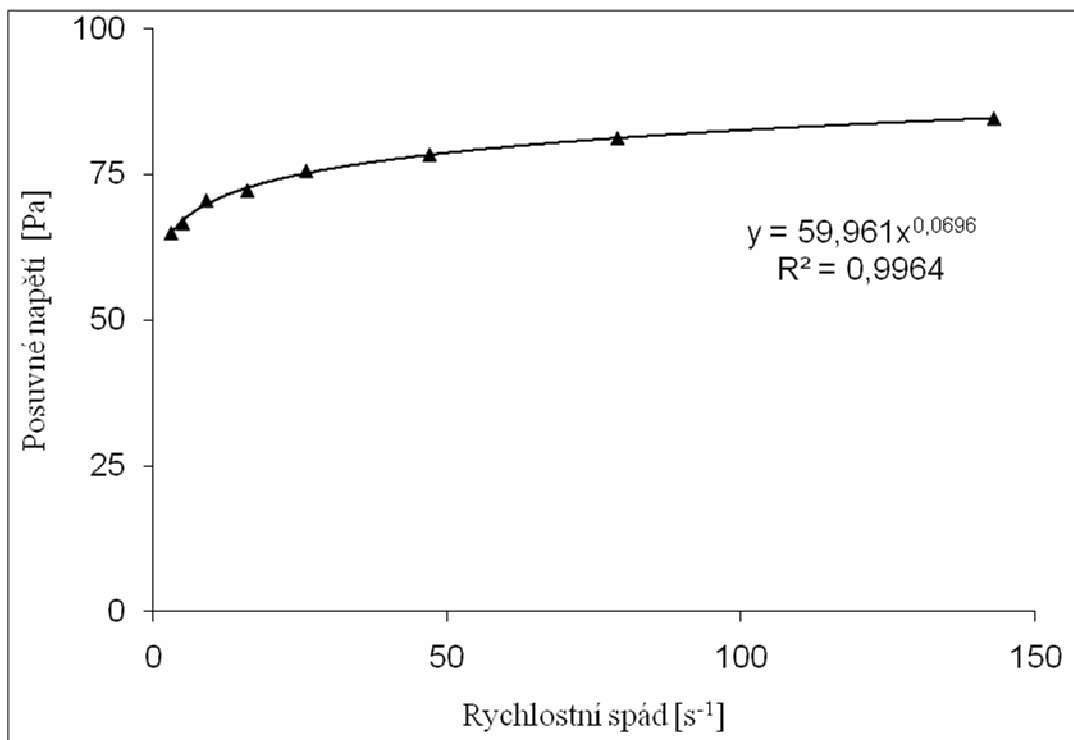
Obr. 31: Hypromelosa 2 % roztok – viskozitní křivka



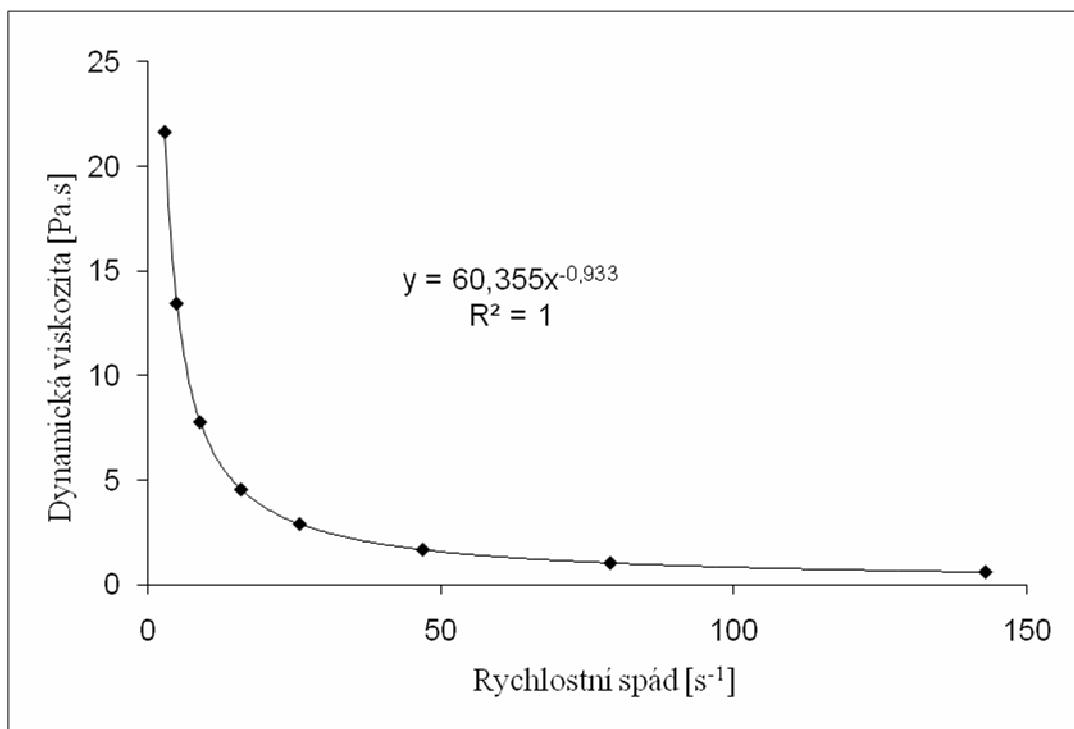
Tab. 8: Hyetelosa 2% roztok – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

D [1/s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	64,860	21,653
5	66,550	13,443
9	70,500	7,768
16	72,190	4,541
26	75,580	2,887
47	78,400	1,661
79	81,220	1,023
143	84,600	0,588

Obr. 32: Hyetelosa 2 % roztok – reogram



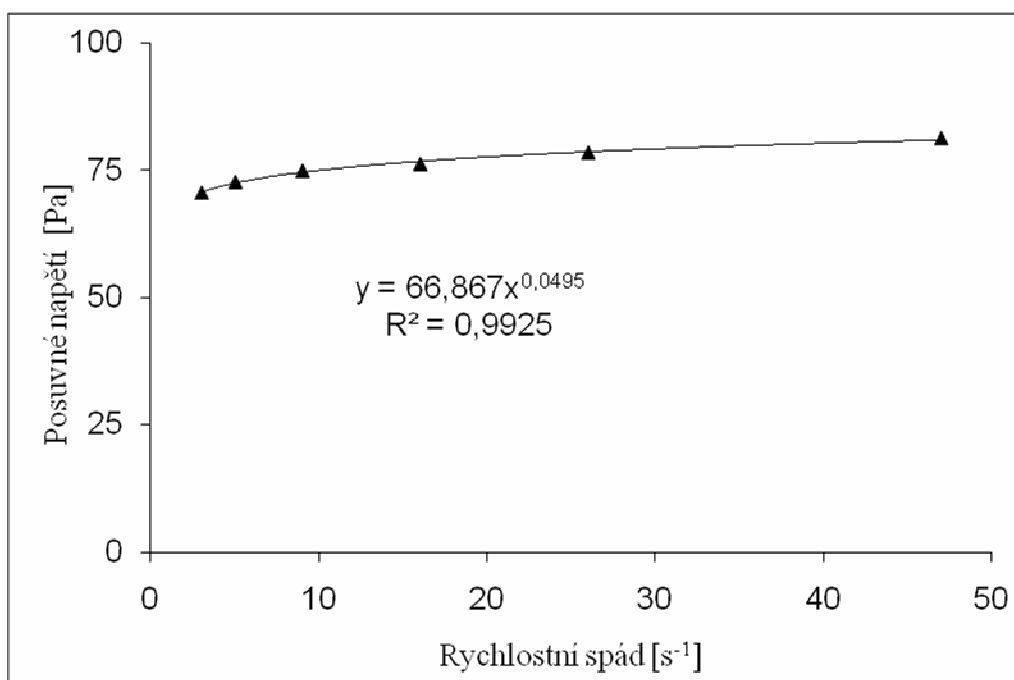
Obr. 33: Hyetelosa 2 % roztok – viskozitní křivka



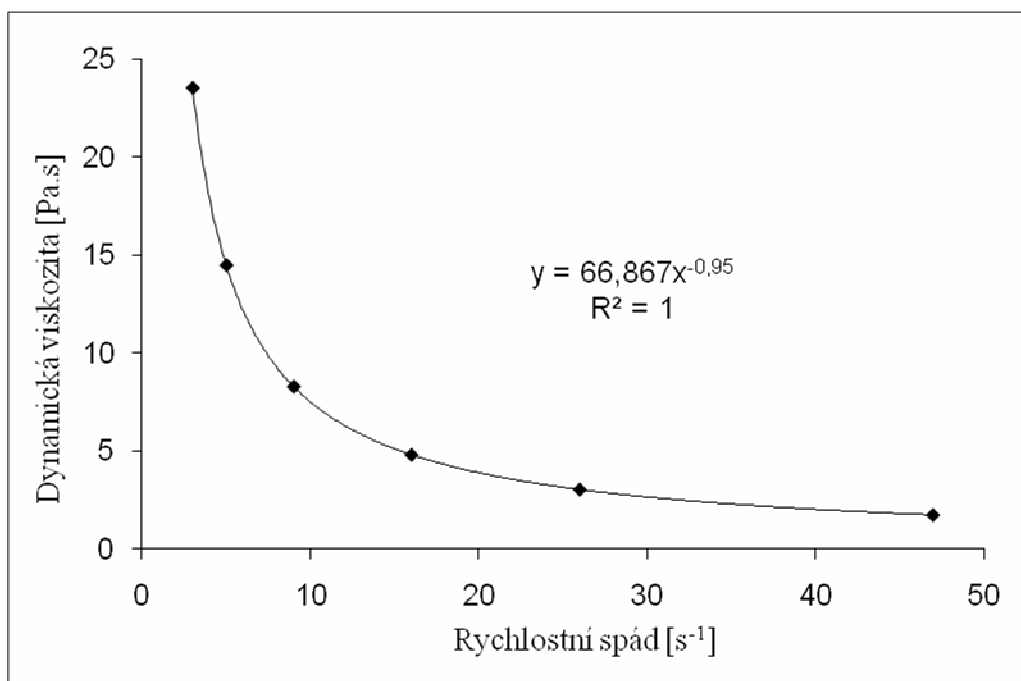
Tab. 9: Karbomery 0,5 % gel – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

D [1/s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	70,500	23,535
5	72,628	14,482
9	74,820	8,283
16	76,140	4,794
26	78,396	3,022
47	81,216	1,721
79	84,600	1,051
143	88,548	0,598
238	94,188	0,368
428	101,520	0,211

Obr. 34: Karbomery 0,5 % gel – reogram



Obr. 35: Karbomery 0,5 % gel – viskozitní křivka

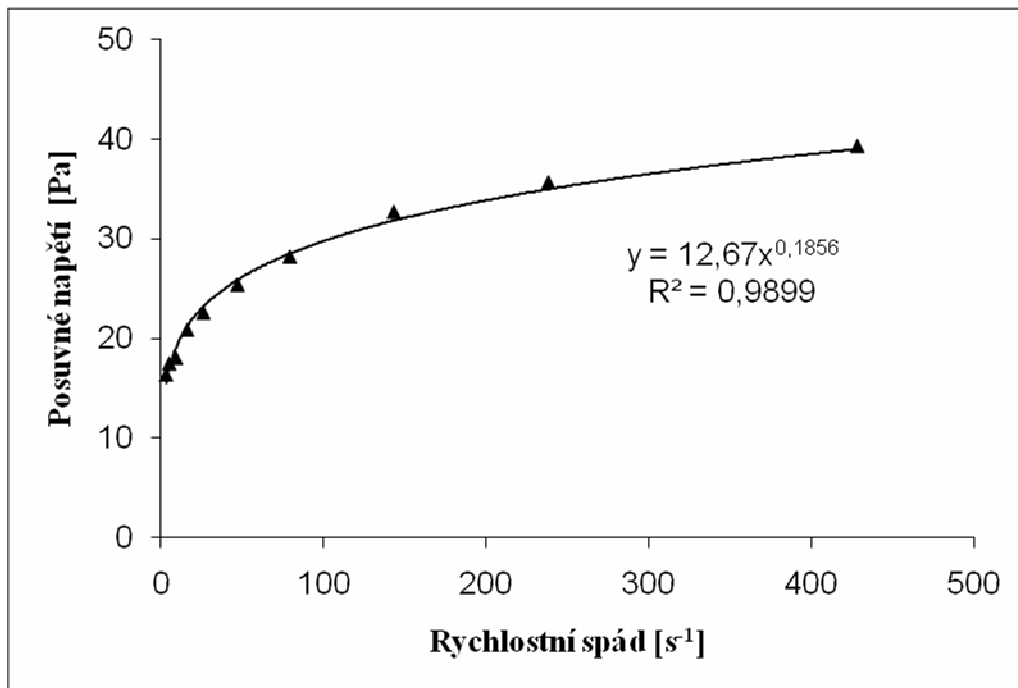




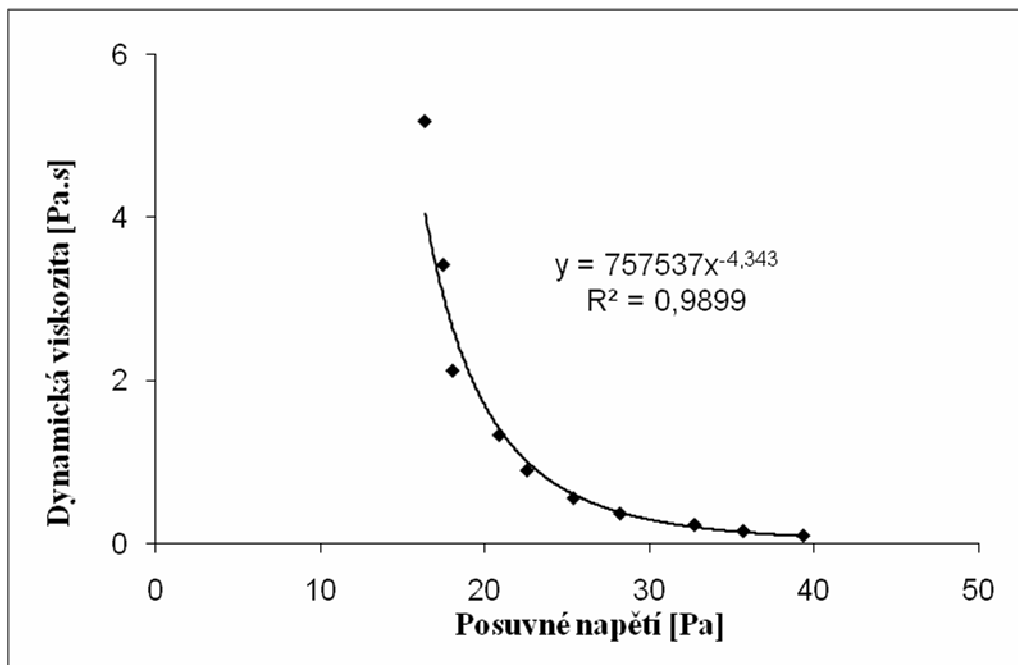
Tab. 10: Xanthanová klovatina – měření na rotačním viskozimetru Rheotest 2

D [1/s]	Vzorek 1		Vzorek 2	
	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]	$\tau$ [Pa]	$\eta$ [Pa.s]
3	16,360	5,179	15,790	5,328
5	17,480	3,416	17,480	3,420
9	18,050	2,117	18,050	2,054
16	20,870	1,325	20,000	1,247
26	22,560	0,892	22,000	0,818
47	25,380	0,551	23,120	0,489
79	28,200	0,361	24,250	0,312
143	32,710	0,223	25,940	0,186
238	35,660	0,147	28,200	0,120
428	39,300	0,091	31,580	0,072

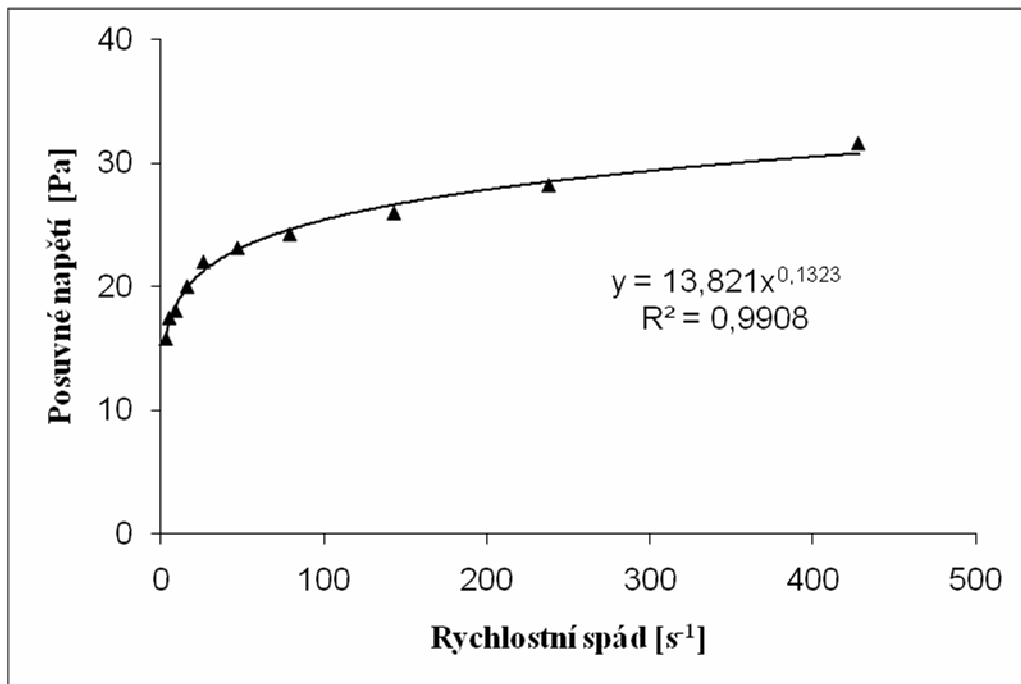
Obr. 36: Xanthanová klovatina, vzorek 1 – reogram



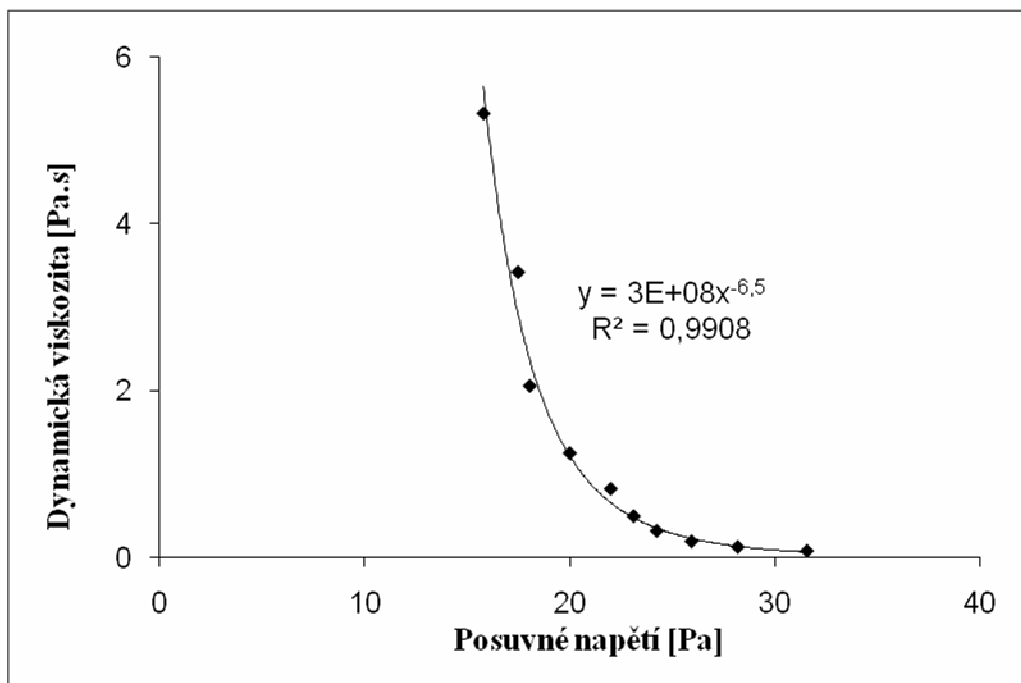
Obr. 37: Xanthanová klovatina, vzorek 1 – viskozitní křivka



Obr. 38: Xanthanová klovatina, vzorek 2 – reogram



Obr. 39: Xanthanová klovatina, vzorek 2 – viskozitní křivka



## 8.2 Měření na kapilárním viskozimetru

Tab. 11: Měření na Ubbelohdeho kapilárnímviskozimetru

Vzorek	Konstanta viskozimetru [mm <sup>2</sup> s <sup>-2</sup> ]	Hustota [g.cm <sup>-3</sup> ]	Čas průtoku [s]	průměr [s]	v [mm <sup>2</sup> s <sup>-1</sup> ]	η [mPa.s]
Methylcelulosa 1% roztok vzorek 1	0,3	1,032	284,1	287,6	86,3	89,1
			288,9			
			289,8			
Methylcelulosa 1% roztok vzorek 2	0,1	1,032	297,0	297,0	29,7	30,7
			297,0			
			297,0			
Methylcelulosa 2% roztok vzorek 2	1,0	1,035	419,9	418,6	418,6	433,2
			418,1			
			417,9			
Karmelosa sodná sůl, 1% roztok vzorek 1	3,0	1,033	110,0	110,7	332,1	343,1
			111,0			
			111,0			
Karmelosa sodná sůl 1% roztok vzorek 2	3,0	1,033	317,0	317,0	951	982,4
			316,0			
			318,0			
Celacefát	0,1	0,838	585,0	582,3	58,2	48,8
			579,0			
			583,0			

### 8.3 Měření na vřetenovém viskozimetru

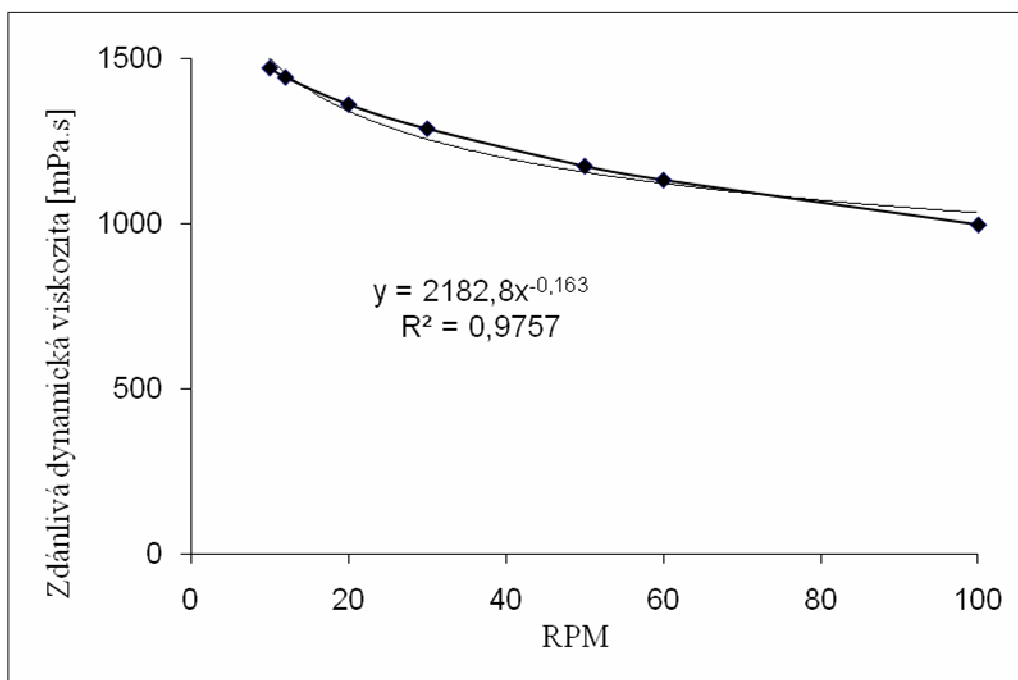
Tab. 12: Měření viskozity karmelosy sodné soli, vzorku (2) dle požadavků výrobce

Podmínky měření	Brookfield Digital Viscometer Model RVDV-E Vřeteno RV 3 Rychlost rotace vřetena 30RPM Teplota měření 25°C Koncentrace 1% ve vodě
Název suroviny	CARMELLOSUM NATRICUM
Viskozita deklarovaná výrobcem	1480 mPa.s
Povolené rozmezí hodnot	900 – 1500 mPa.s
Naměřená hodnota zdánlivé dynamické viskozity	1187 mPa.s
ZÁVĚR	VYHOVUJE

Tab. 13: Methylcelulosa 2% vzorek 1 – zdánlivá dynamická viskozita

RPM vřeteno 3	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
10	1500	1470	1440	1470
12	1450	1430	1446	1442
20	1370	1350	1360	1360
30	1320	1290	1251	1287
50	1180	1170	1172	1174
60	1140	1130	1126	1132
100	995	1000	996	997

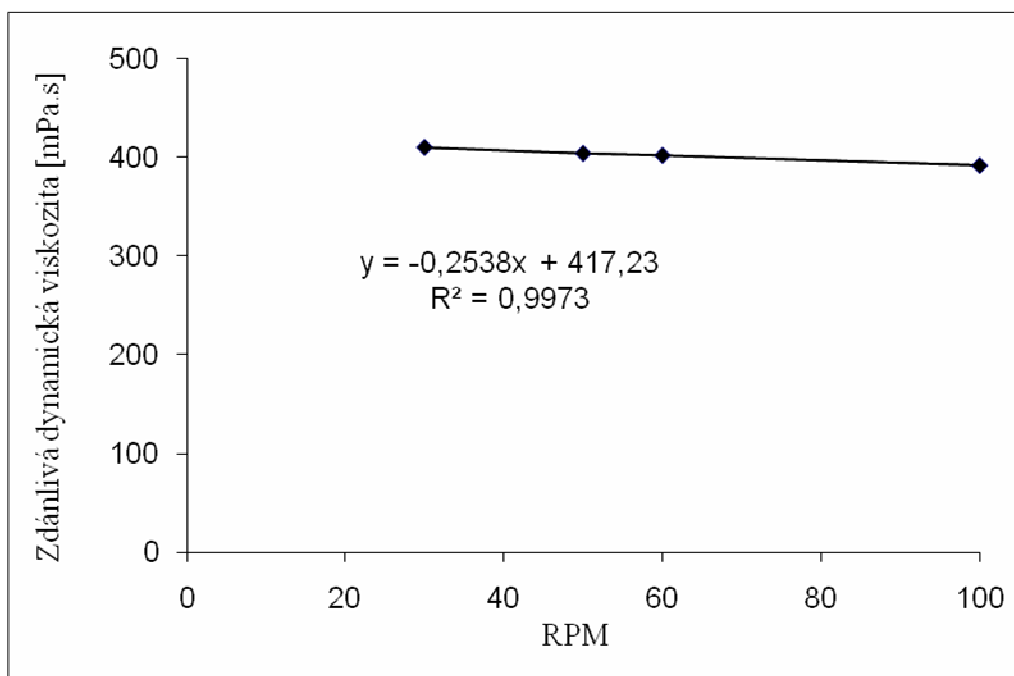
Obr. 40: Methylcelulosa 2% vzorek 1 – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



Tab. 14: Methylcelulosa 2% vzorek 2 – zdánlivá dynamická viskozita

RPM vřeteno 3	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
30	415	410	405	410
50	408	406	398	404
60	400	402	404	402
100	400	390	386	392

Obr. 41: Methylcelulosa 2% vzorek 2 – závislost viskozity na rychlosti otáčení vřetena

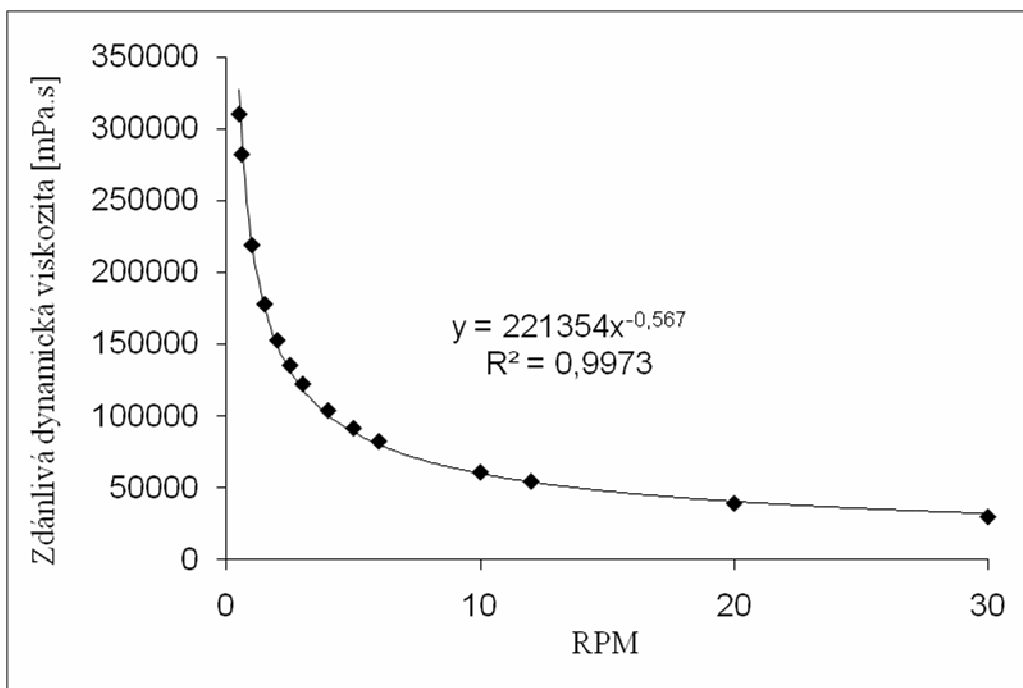


Tab. 15: Hytelosa 2% roztok – zdánlivá dynamická viskozita

RPM vřeteno 6	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
0,5	304000	308000	320000	310667
0,6	280000	283000	285000	282667
1	218000	220000	220000	219333
1,5	177300	178700	178700	178233
2	152000	153500	153500	153000
2,5	134400	136000	136400	135600
3	121300	123000	123300	122533
4	103000	104300	105000	104100
5	90800	91800	92600	91733
6	81700	82500	83500	82566
10	59800	60600	62600	61000
12	53420	54080	56250	54583
20	38350	38950	40450	39250
30	29270	29630	30730	29877



Obr. 42: Hyetelosa 2% - pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



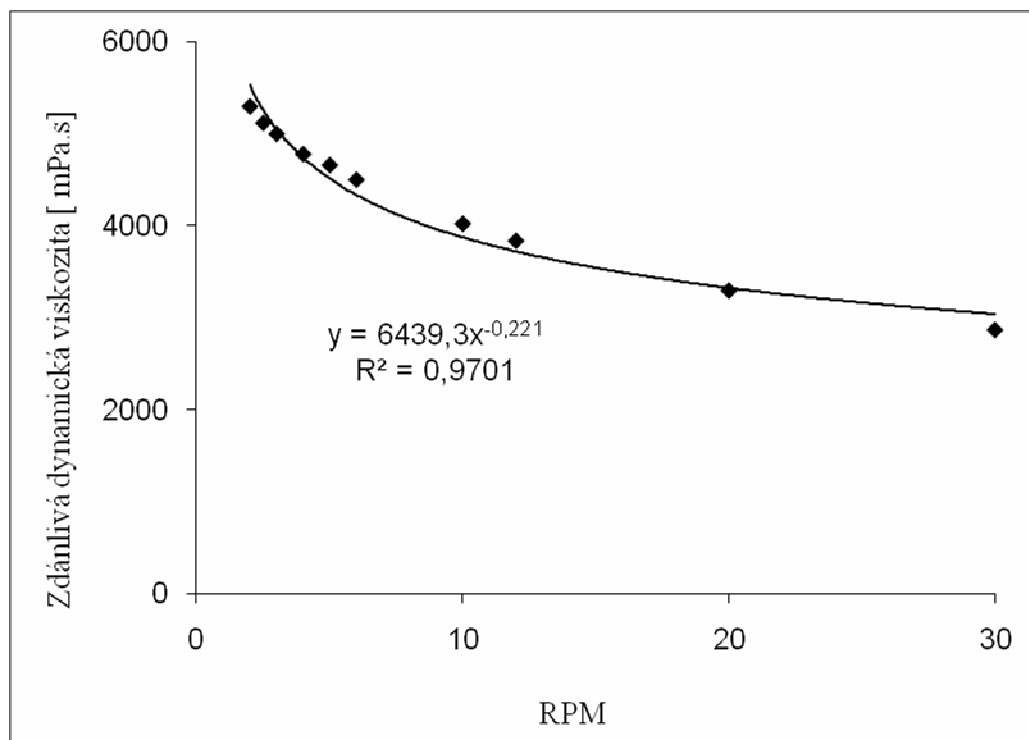
Tab. 16 : Zdánlivá viskozita hypromelosy

Viskozita deklarovaná výrobcem	4437 mPa.s		
Požadavek ČL 2009:	75 % - 140 % hodnoty deklarované výrobcem tj. 3328 - 6212mPa.s		
Podmínky měření	Brookfield Digital Viscometer RVDV-E Vřeteno RV 4 Rychlost rotace vřetena 6 RPM Teplota měření 20°C Koncentrace 2 % ve vodě		
Naměřené hodnoty:	4500 mPa.s	4550 mPa.s	4450 mPa.s
průměr:	4500 mPa.s		
Výsledek:	VYHOVUJE		

Tab. 17: Hypromelosa 2% - zdánlivá dynamická viskozita

RPM vřeteno 4	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
2,0	5350	5250	5300	5300
2,5	5150	5120	5090	5120
3	5100	5000	4900	5000
4	4820	4800	4720	4780
5	4700	4650	4630	4660
6	4500	4550	4450	4500
10	4050	4010	4000	4020
20	3310	3290	3270	3290
30	2870	2850	2860	2860

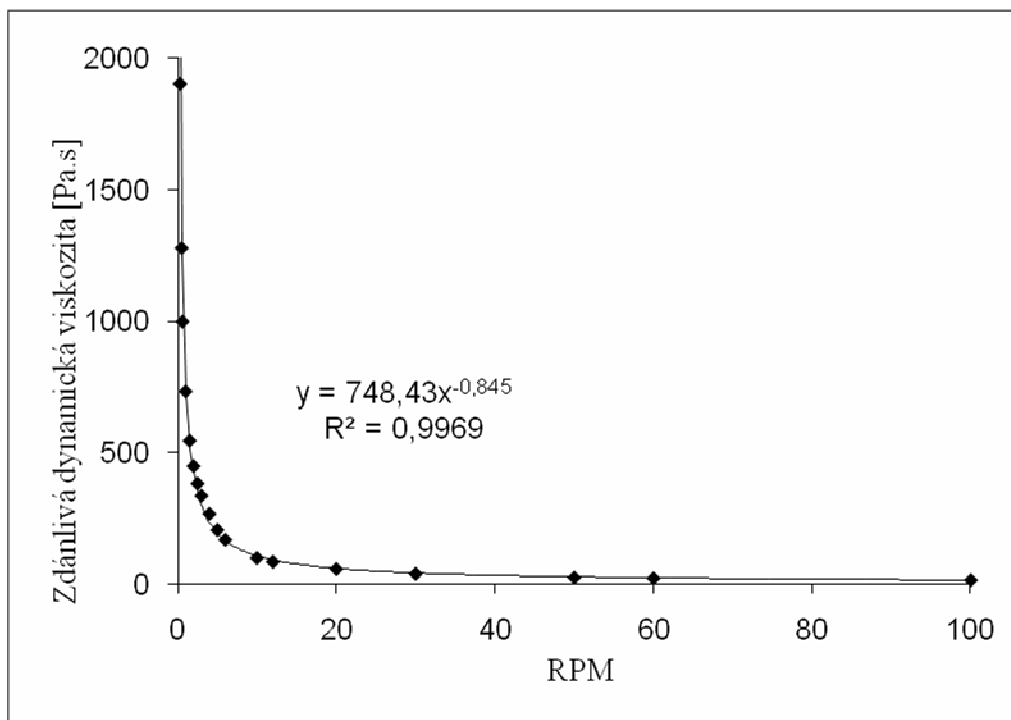
Obr. 43: Hypromelosa 2% - pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



Tab. 18: Karbomera 0,5% gel – zdánlivá dynamická viskozita

RPM vřeteno 7	Dynamická viskozita [Pa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
0,3	1890	1910	1915	1905
0,5	1280	1285	1275	1280
0,6	887	1111	1002	1000
1	716	733	753	734
1,5	528	530	581,5	546,5
2	438	449	463	450
2,5	370	382	398,5	383,5
3	325	340	346	337
4	260	270	274	268
5	214	205	201	206,8
6	187,3	159,3	161,3	169,3
10	120	99,5	81,1	100,2
12	104,7	80	71,8	85,5
20	69,4	57,5	47,4	58,1
30	50,3	40,5	28,6	39,8
50	32,2	25,6	18,24	25,4
60	28	22,2	16,7	22,3
100	17,2	14,3	15,7	15,7

Obr. 44: Karbomera 0,5% gel – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



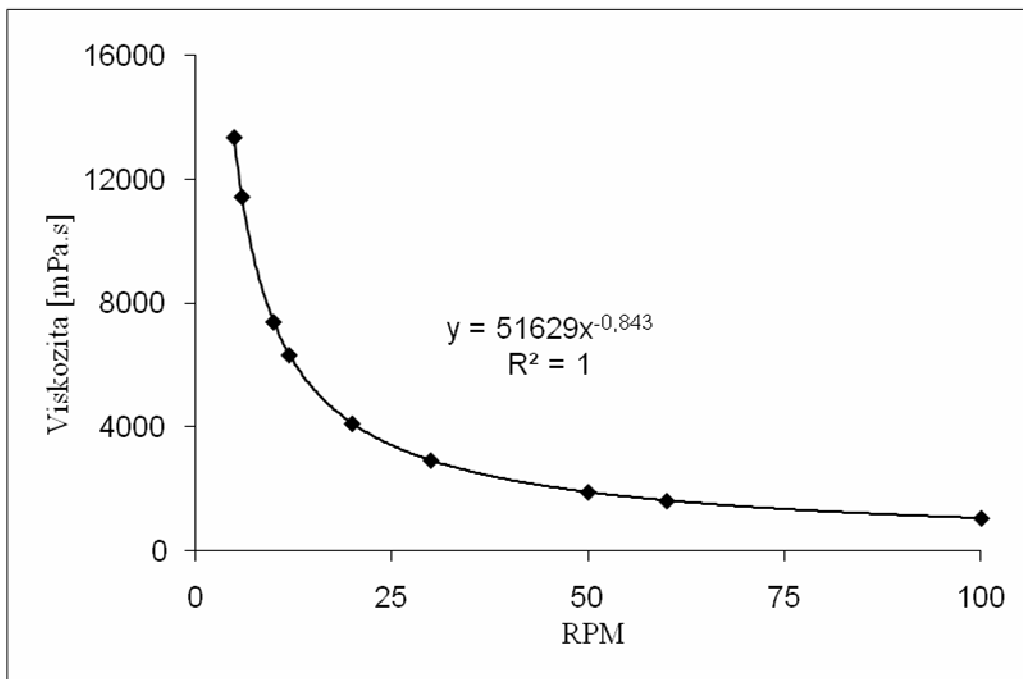
Tab. 19 : Zdánlivá viskozita Karbomerů dle ČL 2009

Podmínky měření	Brookfield Digital Viscometer Model RVDV-E Vřeteno RV 7 Rychlost rotace vřetena 20 RPM Teplota měření 25°C Koncentrace 0,5% ve vodě
Viskozita deklarovaná výrobcem	49 000 mPa.s
Povolené rozmezí dle ČL 2009 70% - 130% deklarované hodnoty	34 300 – 63 700 mPa.s
Naměřená hodnota zdánlivé dynamické viskozity	58 100 mPa.s
Výsledek	Vyhovuje požadavku ČL 2009

Tab. 20: Zdánlivá dynamická viskozita Xanthanové klovatiny vzorek 1

RPM vřeteno 3	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
5	13360	13350	13310	13340
6	11370	11400	11490	11420
10	7360	7350	7460	7390
12	6320	6315	6340	6325
20	4100	4110	4135	4115
30	2927	2930	2933	2930
50	1904	1910	1910	1908
<b>60</b>	<b>1630</b>	<b>1628</b>	<b>1620</b>	<b>1626</b>

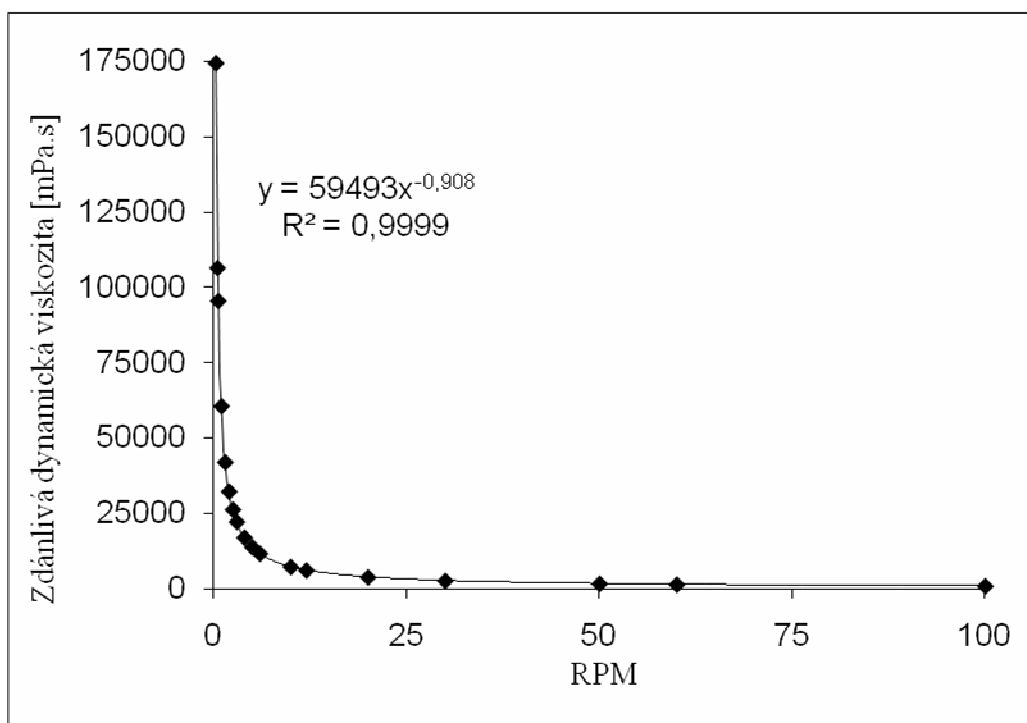
Obr. 45: Xanthanová klovatina vzorek 1 – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



Tab. 21: Zdánlivá dynamická viskozita Xanthanové klovatiny vzorek 2

RPM vřeteno 3	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
0,3	173300	175100	174500	174300
0,5	100400	112200	106600	106400
0,6	95300	95600	95600	95500
1	60600	60400	60800	60600
1,5	42000	41800	42200	42000
2	32300	32400	32200	32300
2,5	26320	26200	26320	26280
3	22330	22000	22465	22265
4	17050	17100	16925	17025
5	13880	13740	13960	13860
6	11730	11670	11700	11700
10	7360	7280	7260	7300
12	6200	6050	6230	6160
20	3850	3840	3875	3855
30	2680	2675	2676	2677
50	1704	1690	1688	1694
<b>60</b>	<b>1433</b>	<b>1440</b>	<b>1417</b>	<b>1430</b>
100	918	920	913	917

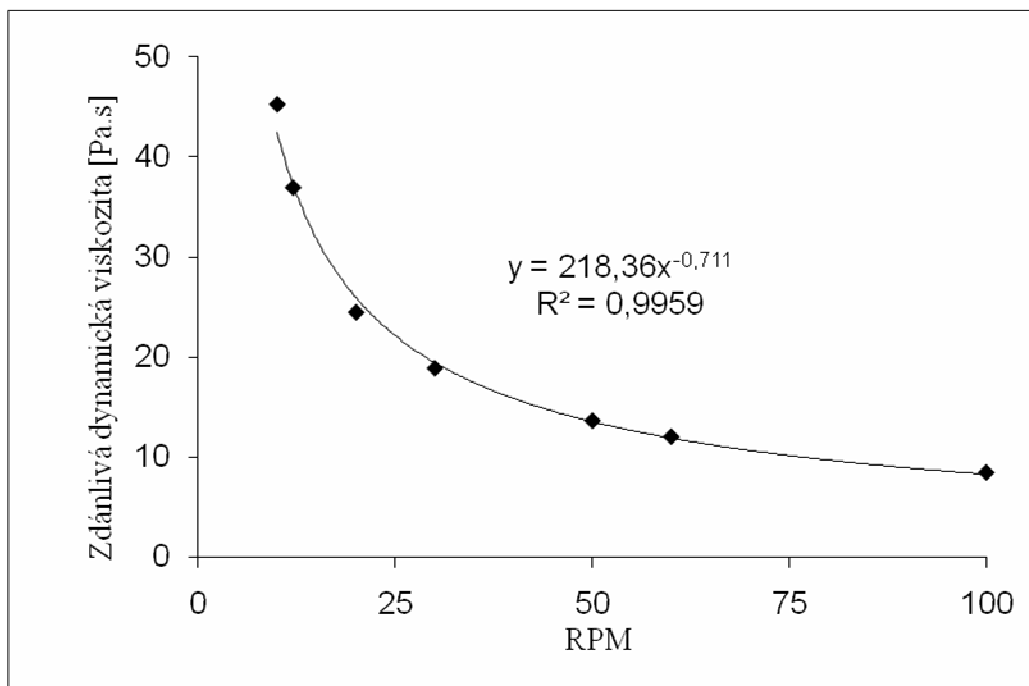
Obr. 46: Xanthanová klovatina vzorek 2 – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



Tab. 22: Zdánlivá viskozita Cetanolového krému

RPM vřeteno 7	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
10	46000	48400	40400	45267
12	38300	37300	35200	36933
20	24400	27400	21600	24467
30	18700	20700	17200	18867
50	13440	14480	12960	13627
60	11800	13070	11200	12023
100	8560	8960	7800	8440

Obr. 47: Cetanolový krém – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena

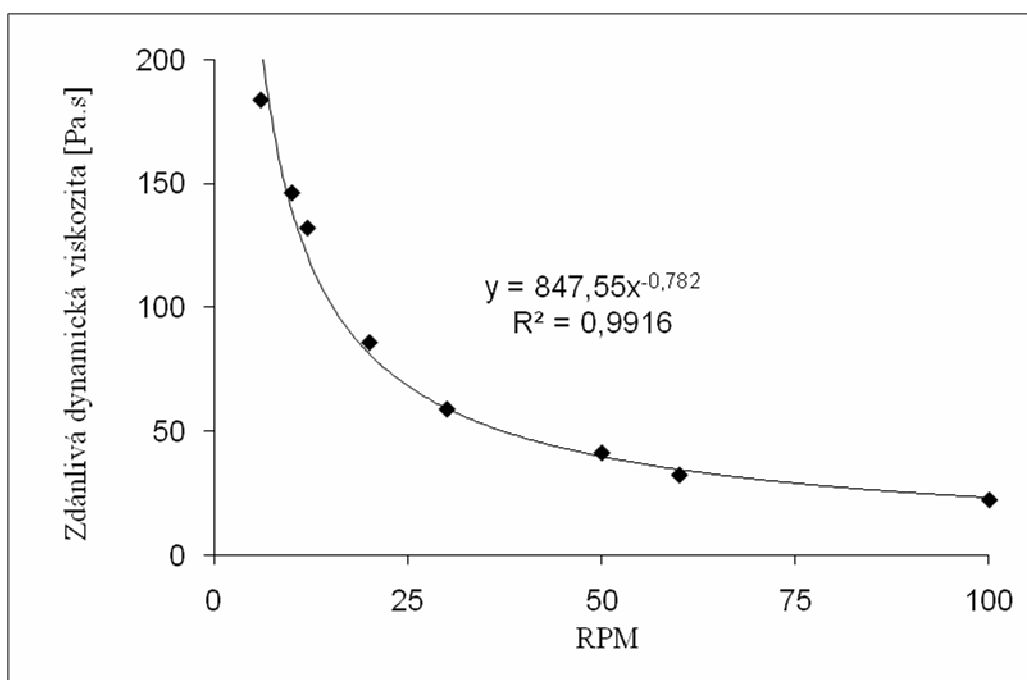




Tab. 23: Zdánlivá viskozita Krému s alkoholy tuku z ovčí vlny

RPM vřeteno 7	Dynamická viskozita [mPa.s]			
	měření 1	měření 2	měření 3	průměr
6	200000	184000	167300	183767
10	152000	158800	128000	146267
12	141300	142000	113000	132100
20	91600	90600	75600	85933
30	62700	64900	49500	59033
50	43280	44720	36240	41413
60	35400	32730	29330	32486
100	22280	24120	20870	22423

Obr. 48: Krém s alkoholy tuku z ovčí vlny – pokles viskozity s rostoucí rychlostí otáčení vřetena



## 8.4 Měření konzistence penetrometricky

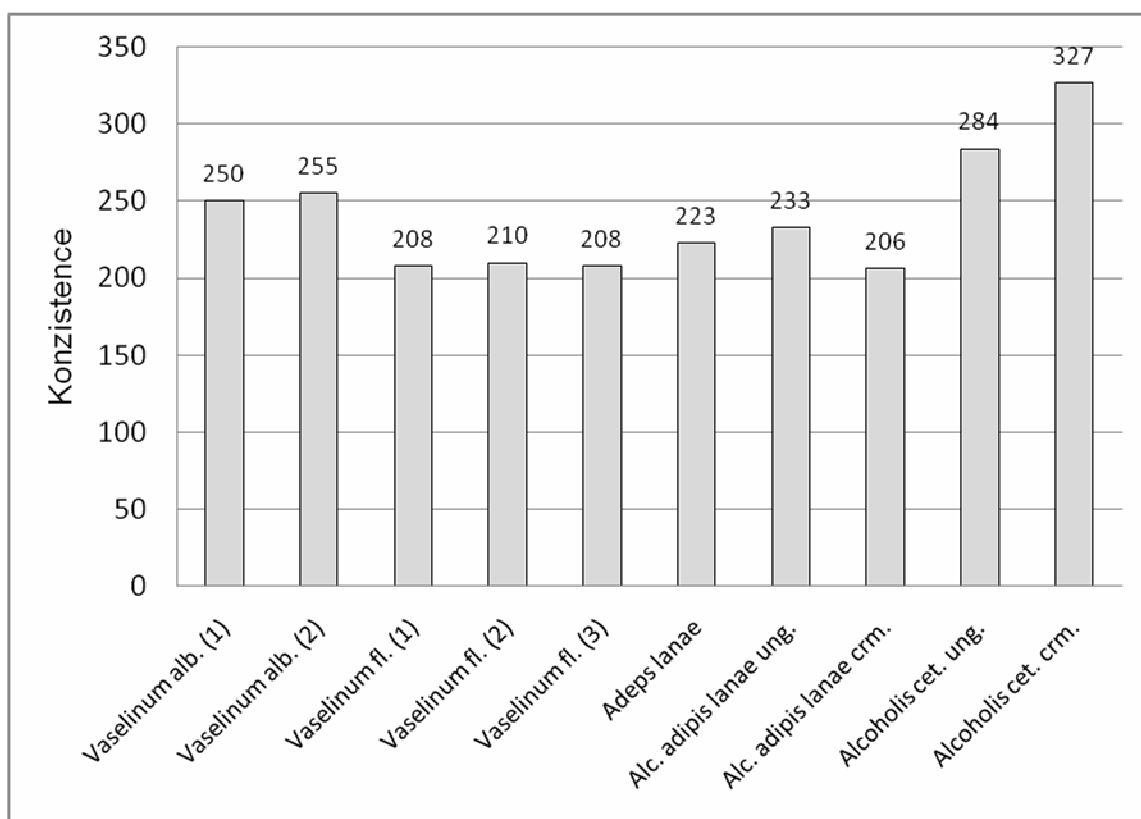
Tab. 24: Penetrometrické stanovení konzistence masťových základů

Vzorek	Hloubka průniku	Průměr	Rozmezí	Výsledek
Vaselineum album vzorek 1	252	249,7	242,2 - 257,2	Vyhovuje ČL 2009
	251			
	246			
Vaselineum album vzorek 2	259	255,3	247,6 - 263,0	Vyhovuje ČL 2009
	257			
	250			
Vaselineum flavum vzorek 1	209	208,3	202,1 - 214,5	Vyhovuje ČL 2009
	207			
	209			
Vaselineum flavum vzorek 2	212	210,3	204,0 - 216,6	Vyhovuje ČL 2009
	206			
	213			
Vaselineum flavum vzorek 3	208	207,7	201,5 - 213,9	Vyhovuje ČL 2009
	207			
	208			
Adeps lanae	222	223,0	216,3 - 229,7	-
	220			
	227			

Tab. 25: Penetrometrické stanovení konzistence masťů a krémů

Vzorek	Hloubka Průniku	Průměr	Rozmezí
Mast s alkoholy tuku z ovčí vlny	234	232,7	225,7-239,7
	235		
	229		
Krém s alkoholy tuku z ovčí vlny	201	206,3	212,5-200,1
	211		
	207		
Cetanolová mast	286	284,3	275,8-292,8
	286		
	281		
Cetanolový krém	323	226,7	336,5-316,9
	328		
	329		

Obr. 49: Porovnání konzistence testovaných polotuhých přípravků



## 9 DISKUZE

### 9.1 Komentář k přípravě vzorků pro měření reologických vlastností

Postup přípravy vzorků pro měření viskozity či jiných reologických vlastností musí být standardizován, protože manipulace se vzorky před měřením reologických vlastností je jeden z významných faktorů, který ovlivní výsledek měření. Postupuje se podle platného Lékopisu, nebo podle postupu, uvedeném v Certifikátu o analýze. Samozřejmě je nezbytné, aby vzorek, u kterého je měřena viskozita a vzorek, u kterého je deklarována viskozita, byly kvantitativně i kvalitativně stejné. Tento požadavek se zdá být logický, ovšem může se vyskytnout případ, že je na obalu suroviny či přímo v názvu suroviny uvedena viskozita 2 % roztoku, ale ve zkušebním protokolu je deklarována hodnota viskozity 1 % roztoku. Přepočet viskozity různě koncentrovaných roztoků není jednoduchý, protože mezi koncentrací a viskozitou není lineární závislost.<sup>52,53</sup>

Chemické složení a viskozitu dané suroviny lze mnohdy více či méně snadno vyčíst z jejího obchodního názvu. Např. ethery celulosy s obchodním označením Methocel™ mají v názvu velké písmeno vyjadřující typ celulosového etheru („A“ je methylcelulosa, „E“, „F“, „J“, „K“ jsou různé typy hydroxypropyl methylcelulosových produktů). Číslo v názvu Methocelu™ vyjadřuje hodnotu dynamické viskozity v mPa.s, měřenou u 2 % vodného roztoku při 20° C za použití Ubbelohdeho viskozimetru.

Pro vyjádření hodnoty viskozity se rovněž používá písmeno „C“, označující 100 nebo „M“ znamenající 1000. Konkrétně tedy Methocel™ A4C je methylcelulosový derivát s viskozitou 2 % vodného roztoku při 20° C 400 mPa.s

Při přípravě roztoků pro měření viskozity se podmínky rozpouštění volí s ohledem na vlastnosti rozpouštěné látky (teplota, přítomnost iontů, hodnota pH, rychlost míchání, typ míchadla). Při dispergaci látky se postupuje opatrně, aby nedocházelo ke tvorbě shluků. Mnohdy je určena doba, po kterou se má látka za stálého míchání rozpouštědla přisypávat (např. 45 s až 90 s). Při intenzivním míchání může dojít k tvorbě bublin, jejichž odstranění je z roztoků s relativně vysokou viskozitou obtížné. Pro přípravu se používá vždy vysušená látka, ale zkouška na obsah vlhkosti předepsána není; někde je určena doba či podmínky sušení.

Karbomery bobtnají ve vodě a v dalších polárních rozpouštědlech po neutralizaci roztokem hydroxidu sodného. Pro stanovení zdánlivé viskozity se připraví 0,5 % gel. V Lékopise je uveden požadavek, aby při dispergaci karbomerů ve vodě svírala tyč míchadla s jednou stěnou kádinky úhel 60°. Z důvodu vysoké zdánlivé viskozity některých karbomerů (až 115 000 mPa.s) je nutno při přípravě zamezit zavádění vzduchu do disperze. To se dle Lékopisu realizuje ponořením míchadla dostatečně hluboko a mícháním rychlostí pouze  $300 \pm 25$  ot/min. Případné odvzdušnění disperze ve vakuu či odstředěním (jako např. u hymetelosity) není předepsáno. Úprava pH vodné disperze se provádí přidavkem roztoku hydroxidu sodného (180 g/l) zaváděným pod povrch na hodnotu 7,3 až 7,8 za potenciometrického stanovení bodu ekvivalence. Lékopis uvádí přibližný objem roztoku NaOH, který je potřeba (asi 6,2 ml). Rozhodující je samozřejmě konečná hodnota pH; pokud převýší 7,8, postup se opakuje s menším množstvím roztoku NaOH.

V diplomové práci byl 0,5 % gel karbomerů připraven dle pokynů v Lékopise, hodnota pH byla kontrolována stolním digitálním pH-metrem HANNA pH 221. Nebyl dodržen požadavek naklonění kádinky při dispergaci karbomerů ve vodě. Je prakticky neproveditelné naklonit kádinku o objemu 1000 ml, ve které je 500 ml vody tak, aby tyč míchadla svírala se stěnou kádinky úhel 60°.

Karmelosa sodná sůl se snadno disperguje ve vodě za vzniku koloidních roztoků. Pro přípravu roztoku ke stanovení zdánlivé viskozity se použije množství zkoušené látky odpovídající 2,00 g vysušené látky, přičemž pro látky s nižší viskozitou je v Lékopise uveden zvláštní požadavek, že se použije, je-li třeba, odpovídající množství podle deklarace na obalu.<sup>54</sup> V rámci experimentu byl připraven vzorek přesně dle pokynů Lékopisu.

Celacefát je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno rozpustný v acetonu. Rozpouští se ve zředěných alkalických roztocích. Roztok pro měření viskozity se připraví rozpuštěním 15 g látky v 85 g směsi obsahující 1 díl vody a 249 dílů acetonu. Roztok celacefátu ve směsi acetonu a vody byl připraven dle Lékopisu.

Hyetelosa je dobře rozpustná v horké a ve studené vodě. Postup přípravy 2 % roztoku pro měření zdánlivé viskozity je v Lékopise uveden stručně, bez bližší specifikace teploty, způsobu a rychlosti míchání. Je uvedena pouze doba 10 minut, po kterou se má hyetelosa dispergovat v polovičním množství předepsané vody, než se přidá zbytek vody. Vzorek byl připraven dle Lékopisu.

Methylcelulosa a hypromelosa jsou po vysušení hygroskopické, prakticky nerozpustné v horké vodě, rozpouští se za vzniku koloidního roztoku ve studené vodě. Postupy přípravy roztoků pro měření viskozity, uvedené v Lékopisu, jsou shodné a poměrně složité. Nepoužívá se metoda řízeného bobtnání jako u hypromelosity.

Roztok methylcelulosity 2 % byl připraven rozpouštěním za studena dle Lékopisu, 1 % roztok metodou řízeného bobtnání disperzací za horka a následným chlazením, protože kontrola jakosti nebyla prováděna dle Lékopisu, ale dle certifikátu o analýze, dodaném se surovinou. Roztoky hypromelosity 1 % a 2 % byly připraveny dle Lékopisu.

Technologie přípravy kvalitní vodné disperze methylcelulosity nebo hypromelosity závisí na typu suroviny; zda se jedná o prášek, povrchově upravený prášek nebo granulát. Povrchově upravený prášek a granulát může být dispergován přímo ve vodě mírným protřepáním; rozpouští se v neutrálním prostředí postupně za tvorby viskózního roztoku. Povrchově neupravený prášek se rozpouští pouze ve studené vodě.

Před rozpouštěním musí být důkladně dispergován, aby se předešlo tvorbě shluků. Při přípravě metodou řízeného bobtnání (v literatuře označováno jako „hot/cold“ technika) se využívá nerozpustnosti methylcelulosity a hypromelosity v horké vodě. Látka se disperguje v 1/3 nebo 1/2 předepsaného množství vody 90° C teplé a doplní se zbytkem studené či ledové vody. Technologie přípravy jsou podrobně popsány v manuálech výrobců těchto surovin.<sup>52</sup> Pokud je v Lékopise uveden detailně postup přípravy vzorků pro měření zdánlivé viskozity, je závazný, ale nemusí být vhodný pro všechny komerčně dostupné typy methylcelulosity a hypromelosity.

Xanthanová klovatina se vyskytuje ve formě sodné, draselné nebo vápenaté soli. Je dobře rozpustná ve vodě za vzniku vysoce viskózního roztoku. Roztok pro měření viskozity se připraví rozpuštěním látky v roztoku chloridu draselného (12 g/l), patrně z důvodu standardizace a stabilizace. Je předepsán typ míchadla, rychlost míchání, doba míchání (2 hodiny), teplota a rovněž čas od přípravy vzorku po měření jeho viskozity (15 min.). V diplomové práci byl roztok xanthanové klovatiny připraven dle Lékopisu.

## 9.2 Požadavky Lékopisu na viskozitu vybraných pomocných látek

Pomocné látky, které ve vodě či jiných rozpouštědlech tvoří viskózní roztoky, se ve farmaceutické technologii využívají jako viskozifianty a strukturální stabilizátory. Nedílnou součástí kontroly jejich kvality je stanovení reologických vlastností. Pokud se jedná o látky lékopisné, hodnotu viskozity, nebo přesněji rozsah viskozity, uvádí Lékopis v monografiích, v části zkoušky na čistotu. U některých surovin, které jsou k dispozici v širokém sortimentu látek značně rozdílné viskozity, je pro látky s relativně nižší viskozitou uvedena jiná odchylka než u látek s relativně vyšší viskozitou. Záleží pravděpodobně na struktuře polymerní látky, zda je odchylka u níže viskózních typů nižší než u výše viskózním či naopak. Např. methylcelulosa s viskozitou nižší než 600 mPa.s se může od deklarované hodnoty lišit o  $\pm 20\%$ , zatímco vzorky s viskozitou 600 mPa.s a vyšší mohou mít viskozitu v rozmezí 75 % až 140 % deklarované hodnoty. U karbomerů je to obráceně, u níže viskózních je možná vyšší odchylka než u níže viskózních karbomerů. Karbomery s viskozitou 20 000 mPa.s nebo vyšší se mohou od deklarované hodnoty lišit o  $\pm 30\%$ , karbomery s viskozitou nižší než 20 000 mPa.s o  $\pm 50\%$ .

U látek s neneutonským tokovým chováním, jejichž viskozita není konstantní, ale s rychlostním spádem se mění, se stanoví *zdánlivá viskozita*. V monografii pro Hypromelosu, v části Zkoušky na čistotu, je uvedena Zdánlivá viskozita duplicitně (zkouška Stupeň substituce rovněž).<sup>55</sup> V monografii Celacefátu je místo pojmu zdánlivá viskozita použit pojem *zjevná viskozita*. Přitom se jedná pouze o jiný český překlad anglického originálu *apparent viscosity*. Pro méně zkušené pracovníky by to mohlo být matoucí. U Xanthanové klovatiny uvádí Lékopis pojem viskozita (nikoli zdánlivá viskozita ani zjevná viskozita). Znamenalo by to, že roztoky xanthanové klovatiny vykazují newtonské tokové chování, což nevykazují. Xanthanová klovatina je naopak vysoce pseudoplastická, více než mnoho jiných hydrokoloidů. Potvrzují to výsledky předložené diplomové práce (Tab. 10) a údaje ve firemní literatuře výrobců xanthanové klovatiny.<sup>56</sup>

### 9.3 Volba typu přístroje pro měření reologických vlastností

Dynamická viskozita je obecně funkcí teploty, rychlostního spádu, času, případně dalších veličin. Nejedná se tedy o univerzální materiálovou konstantu, a z toho důvodu je dynamická viskozita, stanovená za určitých konkrétních podmínek, označována jako *apparent viscosity* – zjevná, zdánlivá viskozita. Kinematická viskozita je definována jako podíl dynamické viskozity a hustoty. Důvodem používání hodnot kinematické viskozity je mj. to, že k jejímu měření se používají přístroje, u kterých je síla způsobující tok (smykové napětí) vyvolána různým způsobem, často tíhou kapaliny, závislou na hustotě. Viskozita je v takovém případě přímo úměrná době průtoku kapilárou nebo výtoku z kapiláry.

V závislosti na účelu měření a vlastnostech vzorků se používají různé metody a přístroje pro stanovení reologických vlastností. Měří se přímo viskozita, nebo měření zahrnuje stanovení rychlostního spádu či smykového napětí a následně výpočet viskozity. Pro kapaliny s chováním blízkým newtonskému se však často používá zjednodušený přístup – konstrukcí přístroje se zajistí, aby tok vzorku byl dostatečně pomalý, a tedy laminární; tehdy je průtok úměrný smykovému spádu a i neneutonské látky lze charakterizovat jednobodovou charakteristikou (hodnotou viskozity).

Vřetenové rotační viskozimetry existují v relativně jednoduchém provedení, vhodném pro běžná laboratorní nebo provozní stanovení. Pokud lze vhodnou volbou geometrie odvodit závislost mezi otáčkami a smykovým spádem a otáčky vřetene měnit, lze tyto přístroje použít i pro složitější reologická měření. Rotační reometry umožňují řídit buď smykové napětí, nebo smykový spád, měřit při neustálých otáčkách, oscilacích měřicího systému a podobně. Vyhodnocení výsledků takových experimentů pochopitelně není triviální a vymyká se prostému stanovení viskozity.

Tokové chování neneutonských soustav popisuje Ostwald de Waelův zákon (mocninový zákon - *Power law*):  $\tau = K \cdot D^n$ , kde  $K$  je index konzistence a  $n$  je index tokového chování (*Power Law Index, Flow Index*). Index konzistence  $K$  je číselně roven hodnotě viskozity (u viskozitní křivky) nebo hodnotě posuvného napětí (u reogramu) při rychlostním spádu  $D = 1 \text{ s}^{-1}$ . Index tokového chování je mírou odchylky neneutonské soustavy od newtonova zákona. Newtonské soustavy mají  $n = 1$ , u pseudoplastických soustav je hodnota indexu tokového chování mezi 0 a 1, u dilatantních je větší než 1.



## 9.4 Měření reologických vlastností dle ČL 2009

### 9.4.1 *Karmelosa sodná sůl*

Byla měřena zdánlivá viskozita 2 % roztoku dvou různých vzorků *Karmelosy sodné soli*. Z naměřených hodnot posuvného napětí a vypočtených hodnot zdánlivé viskozity (Tab. 5) byly sestrojeny reogramy (Obr. 22 a 24) a viskozitní křivky (Obr. 23 a 25). Vzorek (2) má výrazně vyšší index konzistence než vzorek (1), ale index tokového chování naopak výrazně nižší. Z toho vyplývá, že hodnoty zdánlivé dynamické viskozity vzorku (2) jsou vyšší při relativně nízkém rychlostním spádu (přibližně do  $50 \text{ s}^{-1}$ ). Při vysokých hodnotách rychlostního spádu má vyšší viskozitu vzorek (1). Tokové chování 2 % roztoků testovaných vzorků *karmelosy sodné soli* lze jednoznačně charakterizovat a porovnávat pouze pomocí reogramu, nikoli dle jednobodových charakteristik, jako např. hodnota viskozity při dané hodnotě rychlostního spádu (zdánlivá viskozita).

Na kapilárním viskozimetru byly měřeny 1 % roztoky *karmelosy sodné soli* (Tab. 11). Kinematická viskozita, a z ní na základě hustoty vypočítaná dynamická viskozita, byla u vzorku (2) téměř třikrát vyšší. Vzorek *karmelosy sodné soli* (2) byl pro účely diplomové práce dodán s certifikátem o analýze, kde je předepsáno měřit viskozitu 1 % roztoku při  $25^\circ\text{C}$  na Brookfieldově viskozimetru, vřetenem 3, při 30 ot/min. V certifikátu je uveden povolený rozsah viskozity a aktuální hodnota viskozity, deklarované výrobcem. Testovaný vzorek *karmelosy sodné soli* vyhovoval požadavkům (Tab. 12).

Při ověření jakosti dané suroviny, např. za účelem distribuce zdravotnickým zařízením a lékárnám, je ovšem požadována zkušební specifikace dle Lékopisu. Konkrétně v případě *karmelosy sodné soli* nastává obtížně řešitelný problém, daný rozporem požadavků Lékopisu a certifikátu o analýze dodaném výrobcem suroviny.

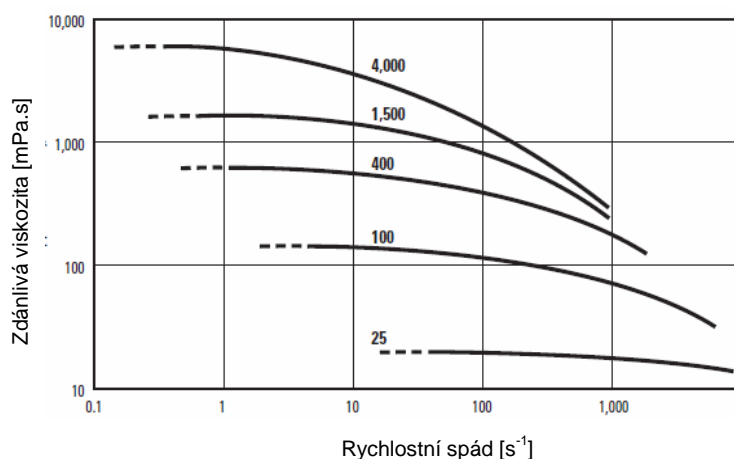
### 9.4.2 *Methylcelulosa, Hypromelosa, Hyetelosa*

Byla měřena viskozita dvou vzorků *methylcelulosity* na rotačním viskozimetru Rheotest (Tab. 6) a vřetenovém viskozimetru Brookfield (Tab. 13 a 14). U vzorku (1) nebyla deklarovaná viskozita známa, u vzorku (2) byla deklarovaná viskozita 368 mPa.s. Vzorek (1) vykazoval pseudoplastické tokové chování (Obr. 26). U vzorku (2) bylo zjištěno newtonské tokové chování (Obr. 28), viskozita se s rychlostí otáčení téměř neměnila (Obr. 29).

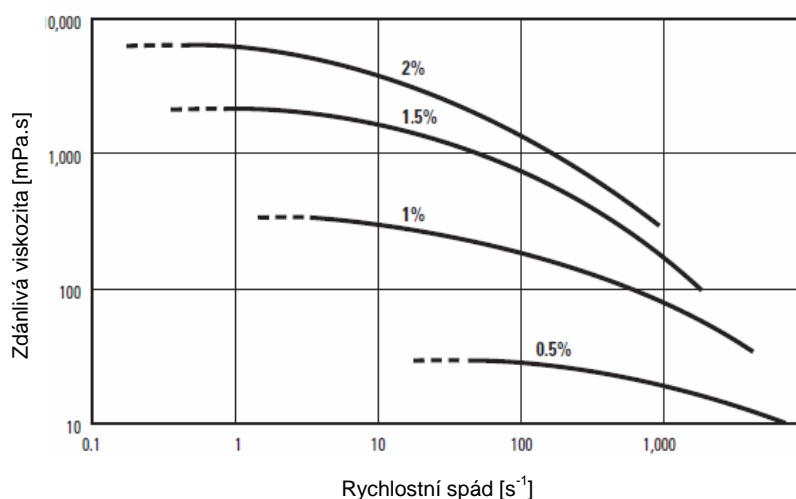
Dle ČL 2009 se zdánlivá viskozita vzorků methylcelulosity s deklarovanou viskozita nižší než 600 mPa.s stanoví kapilárním viskozimetrem. Naměřená hodnota musí být v rozmezí 80 % až 120 % hodnoty deklarované. Pomocí Ubbelohdeho viskozimetru byla zjištěna kinematická viskozita, odděleně stanovena hustota a vypočtena dynamická viskozita (Tab. 11). Vzorek (2) požadavkům Lékopisu vyhovoval, naměřená viskozita 433,2 mPa.s byla na horní hranici požadovaného rozmezí (118 % deklarované viskozity). Na kapilárním viskozimetru byly měřeny rovněž 1 % roztoky vzorků methylcelulosity (Tab. 11). Vzorek (1) měl trojnásobně vyšší viskozitu než vzorek (2).

Zdánlivá viskozita vodných roztoků methylcelulosity a hydroxymethylcelulosity je přímo úměrná molekulární hmotnosti nebo délce polymerního řetězce. Dále je ovlivněna koncentrací, teplotou a přítomností ostatních složek v roztoku. Obecně tyto roztoky vykazují pseudoplastické tokové chování. Pseudoplasticita se zvyšuje s rostoucí molekulovou hmotností nebo koncentrací. Při velmi nízkých hodnotách rychlostního spádu vykazují často newtonské chování. Na Obr. 50 je znázorněna závislost zdánlivé viskozity 2% roztoků Methocelů při 20° C na rychlostním spádu. Číslo nad křivkou označuje viskozitní typ. Na Obr. 51 jsou viskozitní křivky různě koncentrovaných roztoků Methocelu 4000 mPa.s. Čím je vyšší molekulová hmotnost derivátu nebo koncentrace vodného roztoku, tím vyšší je viskozita a nižší hodnota rychlostního spádu, při které se newtonský tok (znázorněno čárkovaně) mění na neneutronský (plná čára).<sup>52</sup>

Obr. 50 : Viskozitní křivky 2% roztoků Methocelů při 20° C<sup>57</sup>



Obr. 51 : Viskozitní křivky roztoků Methocelu 4000 mPa.s při 20° C <sup>57</sup>



Z výsledků měření viskozity dvou vzorků methylcelulosy vyplývá, že za předpokladu, že se jedná o látky chemicky stejné, je kvalita vzorku (2) výrazně horší než kvalita vzorku (1). Pokud se nejedná o chemicky stejné suroviny, představuje vzorek (1) viskozitně vyšší typ methylcelulosy, tedy methylcelulosový derivát s vyšší molekulovou hmotností či délkou polymerního řetězce.

Byla měřena zdánlivá viskozita 2 % roztoku hypromelosity. Deklarovaná hodnota viskozity dodavatelem suroviny byla 4437 mPa.s. Dle ČL 2009 se vzorky s viskozitou rovnou nebo vyšší než 600 mPa.s měří na jednoválcovém vřetenovém viskozimetru. Číslo vřetena (v Lékopise použit pojem *číslo rotoru*) a rychlost dle viskozity; v Lékopise je k tomu uvedena tabulka.<sup>55</sup> V této tabulce je bez bližšího vysvětlení uveden *násobící faktor*. Používá se při měření na analogovém vřetenovém viskozimetru pro vynásobení údajů zobrazených na stupnici. U vřetenových viskozimetrů digitálních se nastaví kód vřetene a na displeji se zobrazí přímo hodnoty viskozity v mPa.s na (nebo cP).

Pro předpokládanou viskozitu 4437 mPa.s má být použito vřeteno č. 4 a rychlost otáčení 60 ot/min. Maximální měřitelná viskozita při této kombinaci vřetene a rychlosti otáčení je však pouze 3 333 mPa.s (Tab. 29). Zkoušku zdánlivé viskozity hypromelosity nelze dle ČL 2009 provést.

Tab. 26: Podmínky měření zdánlivé viskozity Hypromelosity jednoválcovým vřetenovým viskozimetrem dle ČL 2009<sup>55</sup>

Deklarovaná viskozita [mPa.s]	Číslo vřetene	Rychlost otáčení [ot/min]	Max. viskozita* [mPa.s]
600 až méně než 1400	3	60	1 667
1400 až méně než 3500	3	12	8 333
3500 až méně než 9500	4	60	3 333
9500 až méně než 99500	4	6	33 330
99500 nebo více	4	3	66 670

\* horní limit měřitelnosti zdánlivé viskozity při použití daného vřetene a rychlosti otáčení

Podmínky měření proto byly upraveny, zdánlivá viskozita byla změřena vřetenem č. 4, ale při 6 ot/min. (Tab. 16). Dle pokynu v Lékopise se vřeteno nechá otáčet 2 min před zahájením měření. V manuálu pro obsluhu viskozimetru je požadavek, aby se vřeteno otočilo minimálně 5x, než se odečte naměřená hodnota. Časový interval je tedy různý dle rychlosti otáčení vřetene. Při vyšších otáčkách než 3 ot/min je požadovaná doba 2 min zbytečně dlouhá. Vzorek je nadměrně namáhán, díky svému pseudoplastickému chování klesá viskozita a je obtížné z displeje přístroje správně odečíst naměřenou hodnotu.

Pseudoplastický tok 2 % roztoku hypromelosity byl prokázán na vřetenovém viskozimetru při vzrůstající rychlosti otáčení vřetene (Tab. 17, Obr. 43) a měřením na Rheotestu (Tab. 7, Obr. 30 a 31).

Zdánlivá viskozita hyetelosity se dle ČL 2009 stanoví při 25° C měřením na rotačním viskozimetru při smykové rychlosti 100 s<sup>-1</sup>, 10 s<sup>-1</sup> nebo 1 s<sup>-1</sup> v závislosti na deklarované viskozitě. V diplomové práci byl měřen 2 % roztok hyetelosity na Rheotestu v rozsahu rychlostního spádu od 3 s<sup>-1</sup> do 143 s<sup>-1</sup> (Tab. 8). Z reogramu na Obr. 32 je patrné, že se jedná o pseudoplastický tok s relativně vysokou hodnotou indexu konzistence ( $K = 59,961 Pa.s^n$ ), ale s relativně nízkou mírou pseudoplasticity ( $n = 0,0696$ ). Testovaná hyetelosa je viskositně přibližně stejné kvality jako karmelosa sodná sůl, vzorek (2) (Tab. 28).

### 9.4.3 Karbomery

Zdánlivá viskozita 0,5 % gelu Karbomerů byla měřena na rotačním viskozimetru v rozmezí hodnot rychlostního spádu 3 s<sup>-1</sup> až 47 s<sup>-1</sup> a vřetenovým viskozimetrem v celém rozsahu hodnot RMP (0,3 ot/min až 100 ot/min). Byl prokázán plastický tok s hodnotou indexu konzistence  $K = 66,867 Pa.s^n$  a s indexem tokového chování

$n = 0,0495$  (Obr. 34 a 35). Karbomery tvoří v neutrálním prostředí transparentní gel již v koncentraci 0,5 %. Dle ČL 2009 se zdánlivá viskozita stanoví rotačním viskozimetrem s tělískem rotujícím rychlostí 20 ot/min, které je vhodné pro předpokládané rozmezí zdánlivé viskozity.<sup>58</sup> Tato formulace je nevhodně stručná v porovnání např. s textem v článku Hypromelosa nebo Xanthanová klovatina. Vřeteno je nazváno *rotující tělísko*, volba velikosti vřetene je limitována jen měřitelností při rychlosti otáčení 20 ot/min, přičemž uvedená rychlost otáčení je diskutabilní. Opět se jedná o příklad nejednotnosti v požadavcích Lékopisu pro jednotlivé polymery (např. v monografiích pro Methylcelulosu a Hypromelosu je pro volbu kombinace velikosti vřetene a rychlosti otáčení uvedeno pět možností dle hodnoty viskozity).

V postupu měření zdánlivé viskozity karbomerů není uvedeno, že by se měření mělo opakovat a počítat průměrnou hodnotu viskozity. Z tabulky 18 je patrné, že rozdíly v naměřených hodnotách zdánlivé viskozity za stejných podmínek mohou být velké. S ohledem na to, zdánlivá viskozita Karbomerů dle Lékopisu může mít značný rozsah (300 mPa.s až 115 000 mPa.s) a povolené odchylky rovněž ( $\pm 30$  % při viskozitě nad 20 00 mPa.s nebo dokonce  $\pm 50$  % při viskozitách), jedno měření je patrně dostačující.

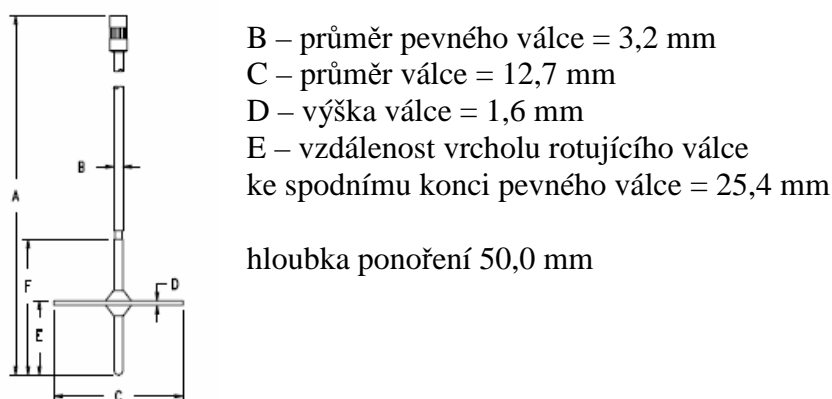
Zdánlivá viskozita byla rotačním viskozimetrem za použití vřetene č. 7, při rychlosti otáčení 20 ot/min změřena 3x a vypočten průměr (Tab. 19). Hodnota 58 100 mPa.s, tj. 118 % hodnoty viskozity deklarované výrobcem vyhovuje požadavkům Lékopisu. Pokud by se jako výsledek vzalo měření č. 1 (Tab. 18), při kterém byla naměřena zdánlivá viskozita 69 400 mPa.s, testované karbomery by nevyhovovaly. Odchylka od hodnoty deklarované v tomto případě činí 42 %, ale povoleno je pouze 30 %.

#### **9.4.4 Xanthanová klovatina**

Byla měřena zdánlivá viskozita dvou vzorků xanthanové klovatiny na rotačním viskozimetru při rychlostním spádu v rozmezí  $3 \text{ s}^{-1}$  až  $428 \text{ s}^{-1}$  (Tab. 10, Obr. 36 a 37). Byl zjištěn pseudoplastický tok, oba vzorky jsou viskozitně srovnatelné. Dle Lékopisu se měření viskozity má provést na rotačním viskozimetru při 60 ot/min. Vřeteno je v textu označováno jako *rotující válec*. To by mohlo vést k chybné domněnce, že se má měřit na absolutním rotačním viskozimetru. Je-li však rychlost otáčení udána v ot/min, nikoli jako rychlostní spád v jednotkách  $\text{s}^{-1}$ , měří se na relativním (vřetenovém)

viskozimetru. Dále jsou v Lékopise podrobně uvedeny rozměry vřetene (Obr. 53), které má být pro měření použito.<sup>59</sup>

Obr. 52: Rozměry vřetene pro měření viskozity Xanthanové klovatiny dle ČL 2009<sup>60</sup>



V manuálu k Brookfieldovu digitálnímu viskozimetru bylo nalezeno, že udané rozměry (s minimálními rozdíly) odpovídají vřetenu č. 3 (Tab. 27). V Lékopise by tedy mohlo být uvedeno přímo číslo vřetene, jako je to např. u methylcelulosity nebo jiných látek, jejichž zdánlivá viskozita se měří vřetenovým viskozimetrem.

Tab. 27: Rozměry vřetene č. 3 Brookfieldova digitálního viskozimetru RVDV-E

A	B	C	D	E	hloubka ponoření
115 mm	3,2 mm	12,6 mm	1,78 mm	25,6 mm	50,0 mm

ČL 2009 požaduje, aby viskozita (správně by mělo být zdánlivá viskozita–jedná se o neneutonský tok) Xanthanové klovatiny byla nejméně 600 mPa.s; odchylky od výrobcem deklarované viskozity nejsou uvedeny. Viskozita obou testovaných vzorků Xanthanové klovatiny vyhovuje požadavkům Lékopisu (Tab. 20 a 21). Viskozita měřená rotačním viskozimetrem za použití vřetene č. 3 při 60 ot/min je 1626 mPa.s u vzorku (1) a 1430 mPa.s u vzorku (2). Z hodnot viskozity v Tab. 21 je vidět, že s rostoucí rychlostí rotace vřetene prudce klesá viskozita. Při 0,3 ot/min je viskozita 10x vyšší než při 6 ot/min a 100x vyšší než při 50 ot/min. Lékopisem požadovaná rychlost otáčení vřetene 60 ot/min není pro xanthanovou klovatinu s vysokou viskozitou vhodná. U karbomerů je např. rychlost otáčení jen 20 ot/min, u hypromelosity jsou velikost a rychlost otáčení vřetene odstupňovány dle viskozity.

### 9.4.5 Celacefát

Byla měřena viskozita Celacefátu dle požadavků ČL 2009. Předepsáno je měření na kapilárním viskozimetru při 25° C. Byl použit Ubbelohdeho viskozimetr II. Kinematická viskozita byla 58,2 mm<sup>2</sup>s<sup>-1</sup>. Hustota měřeného vzorku zjištěná pyknometricky (0,838 g.cm<sup>-3</sup>) byla použita pro výpočet dynamické viskozity (48,8mPa.s). Dle Lékopisu má být *zjevná viskozita* v rozmezí 45 mPa.s až 90 mPa.s. Vzorek tedy vyhovuje požadavkům Lékopisu.

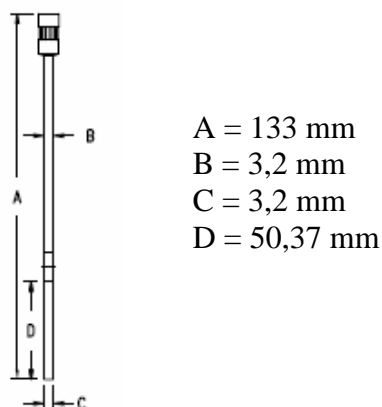
Tabulka 28 uvádí přehledně hodnoty indexů konzistence a tokového chování látek, jejichž zdánlivá viskozita byla měřena v rámci diplomové práce.

Tab. 28: Indexy konzistence a tokového chování testovaných látek

Vzorek	Index konzistence <i>K</i> [Pa.s]	Index tokového chování <i>n</i>	Reogram
Karmelosa sodná sůl (1)	3,0556	0,7363	Obr. 22
Karmelosa sodná sůl (2)	52,874	0,0610	Obr. 24
Methylcelulosy (1)	1,3053	0,6137	Obr. 26
Hypromelosa	6,5323	0,5103	Obr. 30
Hyetelosa	59,961	0,0696	Obr. 32
Karbomery	66,867	0,0495	Obr. 34
Xanthanová klovatina vzorek (1)	12,670	0,1856	Obr. 36
Xanthanová klovatina vzorek (2)	13,821	0,1323	Obr. 38

Na vřetenovém viskozimetru byla měřena zdánlivá viskozita Cetanolového krému a Krému s alkoholy tuku z ovčí vlny. Bylo použito vřeteno č. 7 a rychlost rotace vřetene v rozsahu 6 ot/min až 100 ot/min (Tab. 22 a 23). Vzorky krémů byly naplněny do plastové trubičky o průměru 15 mm a výšce 60 mm. Nádoba byla zvolena s ohledem na rozměry válcovitého vřetene č. 7 (Obr. 53).<sup>61</sup> Vyšší viskozita byla zjištěna u Krému s alkoholy tuku z ovčí vlny (Obr. 47 a 48).

Obr. 53: Cylindrické vřeteno RV 7 pro Brookfieldův Digitální Viskozimetr Model RVDV-E <sup>61</sup>



### 9.5 Měření konzistence penetrometricky

Důležitým parametrem kvality polotuhých přípravků je jejich konzistence, která bezprostředně ovlivňuje roztíratelnost, snadnost vytlačení z tuby či aplikaci z kelímku apod. Pro rutinní určení konzistence materiálu či porovnání konzistence podobných přípravků je možno využít jednoduché a rychlé zkoušky jako je penetrometrie. Za přesně definovaných podmínek se měří hloubka penetrace do vzorku testovaného materiálu. Penetrometrie je metoda empirická; vysoká korelace mezi výsledky penetračních měření s jinými reologickými parametry nutně neznamená příčinnou souvislost.

Při přípravě vzorků pro stanovení konzistence penetrometricky byla ze třech možných variant, uvedených v Lékopise, použita varianta první; polotuhá látka se naplnila do kelímků, zarovnal se povrch a ponechalo se 24 hod. v termostatu při 25° C. Tento postup se dá považovat za nejjednodušší a zároveň vysoce standardní. Při dalších dvou postupech uvedených v Lékopise se vzorky buď vhodným způsobem po dobu 5 minut míchají, nebo se taví a v tekutém stavu plní do nádob pro měření. Tyto technologie mohou být příčinou nestandardnosti připravených vzorků.

V českém překladu Evropského lékopisu je nepřesnost, díky které je prakticky nemožné měření konzistence penetrometricky správně vyhodnotit. Anglický text: *“The penetration is expressed in tenths of millimetre as the arithmetic mean of the 3 measurements.”*<sup>62</sup> To je nepřesně přeloženo: „Konzistence se vyjadřuje jako průměr tří penetrometrických měření s přesností na desetinu milimetru.“<sup>46</sup> Není tedy napsáno, na



rozdíl od anglického originálu, v jakých jednotkách se konzistence vyjadřuje. V praxi to znamená, že se dle ČL naměří desetkrát nižší hodnoty konzistence a testované látky nemohou vyhovovat požadavkům na konzistenci, uvedeným v monografiích. Např. konzistence bílé vazelíny má být dle ČL 2009 60 až 300 (jednotky se neuvádějí); znamená to hloubku průniku 60 až 300 desetin milimetru, nikoli 60,0 až 300,0 mm. Jako zkušební vzorek by nestačilo ani 3,5 kg balení vazelíny, protože je dodáváno v nádobě o výšce pouze 200 mm.

Důvodem, proč se tato chyba objevu od prvního českého překladu (ČL 1997) až dosud (ČL 2009), je patrně rutinní odečítání hloubky penetrace na stupnici penetrometrů, která je konstruovaná nikoli v mm, ale již přímo v desetinách milimetru. Závažný problém by tedy nastal jen v případě, že by penetrometr měl stupnici v milimetrech. Potom by i kvalitní suroviny nevyhovovaly Českému Lékopisu.

Na Obr. 49 je porovnána konzistence všech polotuhých masťových základů, masťů a krémů, testovaných v rámci experimentální části diplomové práce. Všechny testované látky jsou lékopisné, ale pouze bílá vazelína a žlutá vazelína mají v monografii předepsanu zkoušku konzistence. Konzistence bílé vazelíny má být 60 až 300, konzistence žluté vazelíny 100 až 300. Všechny testované vzorky vyhovují požadavkům ČL 2009 (Tab. 24). Tuk z ovčí vlny a testované krémové a masťové základy nemají ve svých monografiích předepsány žádné zkoušky související s reologickými vlastnostmi. Byla u nich měřena konzistence penetrometricky (Tab. 25) a porovnána s konzistencí bílé resp. žluté vazelíny, které tvoří podstatný podíl těchto přípravků (Obr. 49). Z výsledků měření konzistence penetrometricky nelze usuzovat na reologické chování přípravků, vypovídající úroveň zkoušky je nízká, není zavedeno ani slovní hodnocení konzistence, přístrojové vybavení je nákladné. Z těchto důvodů je zachování zkoušky konzistence penetrometricky v současně platném Evropském lékopise sporné.

## 10 ZÁVĚRY

Z výsledků předložené diplomové práce lze vyvodit závěry, které by mohly posloužit jako podklad pro korekci textů ČL 2009, týkajících se zejména zkoušky Viskozita nebo Zdánlivá viskozita, uvedených v monografiích některých látek. Některé nepřesnosti jsou dány pouze nesprávným překladem anglického originálu, v tom případě by byla oprava pravděpodobně možná a jednodušší než v případě, kdy nesrovnalost je i v anglicky psaném textu Evropského lékopisu.

1. V textech je patrná nesourodost, patrně z důvodů různého autorství textů.
2. Bezdůvodně je v Lékopise používán střídavě termín *zjevná viskozita*, *zdánlivá viskozita*, nebo jen *viskozita*, i když v anglickém originále je vždy *apparent viscosity*.
3. Obdobně je to u termínu *spindle*; ne vždy je překládán jako vřeteno, ale i rotor, válec. To by mohlo vést k chybné domněnce, že se má měřit na absolutním rotačním viskozimetru.
4. V postupech přípravy roztoků polymerů pro měření viskozity by mohly být více využity postupy, zohledňující specifické vlastnosti polymerů a sjednoceny postupy u polymerů stejných vlastností. U methylcelulosity a hypromelosity jsou postupy přípravy roztoků pro měření viskozity, uvedené v Lékopise, poměrně složité; nepoužívá se metoda řízeného bobtnání jako u hypromelosity.
5. Požadavek Lékopisu, aby při dispergaci karbomerů ve vodě svírala tyč míchadla s jednou stěnou kádinky úhel  $60^\circ$ , je prakticky neproveditelný.
6. Pokud je daná surovina k dispozici v širokém sortimentu látek značně rozdílné viskozity, je pro látky s relativně nižší viskozitou uvedena jiná odchylka než u látek s relativně vyšší viskozitou. Záleží pravděpodobně na struktuře polymerní látky.
7. V monografii pro Hypromelosu, v části Zkoušky na čistotu, je uvedena Zdánlivá viskozita duplicitně.
8. Pro kapaliny s chováním blízkým newtonskému se často používá zjednodušený přístup–konstrukcí přístroje se zajistí, aby tok vzorku byl dostatečně pomalý, a tedy laminární; tehdy je průtok úměrný smykovému spádu.
9. Tokové chování výrazně pseudoplastických látek lze jednoznačně charakterizovat a porovnávat pouze pomocí reogramu, nikoli dle jednobodových charakteristik, jako např. hodnota viskozity při dané hodnotě rychlostního spádu.

10. Obtížně řešitelný problém při stanovení viskozity nastává při nesouladu požadavků Lékopisu a certifikátu o analýze dodaném výrobcem suroviny, kde je deklarovaná hodnota viskozity.
11. Testovaný vzorek (1) methylcelulosy vykazoval pseudoplastické tokové chování, vzorek (2) newtonské tokové chování. Za předpokladu, že se jedná o látky chemicky stejné, je kvalita vzorku (2) výrazně horší než kvalita vzorku (1). Pokud se nejedná o chemicky stejné suroviny, představuje vzorek (1) viskozitně vyšší typ methylcelulosy, tedy methylcelulosový derivát s vyšší molekulovou hmotností či délkou polymerního řetězce.
12. V článku Hypromelosa, v tabulce pro volbu velikosti vřetene a rychlosti otáčení, je uveden pojem *násobící faktor* bez bližšího vysvětlení. Je potřebný pouze pro analogové vřetenové viskozimetry.
13. U hypromelosity s předpokládanou viskozitou 4437 mPa.s má být použito vřeteno č. 4 a rychlost otáčení 60 ot/min. Maximální měřitelná viskozita při této kombinaci vřetene a rychlosti otáčení je však pouze 3 333 mPa.s. Zkoušku zdánlivé viskozity hypromelosity nelze dle ČL 2009 provést.
14. Při měření zdánlivé viskozity hypromelosity a methylcelulosy Lékopis požaduje, aby se vřeteno nechalo otáčet jednotně 2 min před zahájením měření bez ohledu na rychlost otáčení. Při vyšších otáčkách než 3 ot/min je požadovaná doba 2 min zbytečně dlouhá. Vzorek je nadměrně namáhán, díky svému pseudoplastickému chování klesá viskozita a je obtížné z displeje správně odečíst naměřenou hodnotu.
15. U Xanthanové klovatiny jsou místo čísla vřetene, které má být použito pro měření zdánlivé viskozity, složitě uvedeny rozměry rotujícího válce v mm. ČL 2009 požaduje, aby *viskozita* (správně by mělo být zdánlivá viskozita – jedná se o neneutonský tok) Xanthanové klovatiny byla nejméně 600 mPa.s; odchylky od výrobcem deklarované viskozity nejsou uvedeny. Lékopisem požadovaná rychlost otáčení vřetene 60 ot/min není pro xanthanovou klovatinu s vysokou viskozitou vhodná.
16. Na vřetenovém viskozimetru byla měřena zdánlivá viskozita Cetanolového krému a Krému s alkoholy tuku z ovčí vlny. Bylo použito vřeteno č. 7 a rychlost rotace vřetene v rozsahu 6 ot/min až 100 ot/min, Vyšší viskozita byla zjištěna u Krému s alkoholy tuku z ovčí vlny.
17. Při přípravě vzorků pro měření konzistence penetrometricky se dá považovat za nejjednodušší a zároveň vysoce standardní první postup. Při dalších dvou

postupech, uvedených v Lékopise, se vzorky buď vhodným způsobem po dobu 5 minut míchají, nebo se taví a v tekutém stavu plní do nádob pro měření. Tyto technologie mohou být příčinou nestandardnosti připravených vzorků.

18. Anglický text v Evropském lékopise: *“The penetration is expressed in tenths of millimetre as the arithmetic mean of the 3 measurements”* je nepřesně přeložen jako „Konzistence se vyjadřuje jako průměr tří penetrometrických měření s přesností na desetinu milimetru.“ Je nemožné dle ČL měření konzistence penetrometricky správně vyhodnotit. Chyba se objevuje od prvního českého překladu (ČL 1997). Byla měřena konzistence penetrometricky u několika lékopisných masťových základů, mastí a krémů. Pouze bílá vazelína a žlutá vazelína mají v monografii předepsánu zkoušku konzistence.
19. Z výsledků měření konzistence penetrometricky nelze usuzovat na reologické chování přípravků, vypovídací úroveň zkoušky je nízká, přístrojové vybavení je nákladné. Z těchto důvodů je zachování zkoušky konzistence penetrometricky v současně platném Evropském lékopise je sporné.

## 11 SEZNAM LITERATURY

---

- <sup>1</sup> Lázníčková, A., Ďoubal, S., Gasparič, J., et al.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie – II.díl, Praha: Karolinum, 2000, 29, ISBN: 80-7184-447-0
- <sup>2</sup> Řehula, M., Ditrich, M., Mužíková, J., et al.: Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie. Praha: Karolinum, 2009, 43-49, ISBN 978-80-246-1706-0
- <sup>3</sup> Brookfield ISO 9001 Certified.: More solution to sticky problems: A guide to getting more from your Brookfield Viscometer. Brookfield engineering Labs., Inc. 11 Commerce Boulevard, Middleboro, MA 02346.
- <sup>4</sup> Pírk, S.: Základy reologie a reometrie kapalin [on-line], Pardubice: Univerzita Pardubice, Katedra aplikované fyziky a matematiky, [cit. 15. února 2011], dostupné na Internetu: <http://kf.upce.cz>, studijní literatura,
- <sup>5</sup> Wikipedia: Viskozita, [cit. 15. února 2011], dostupné na Internetu: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Viskozita>
- <sup>6</sup> Komárek, P., Rabišková, M.: Technologie léků, 3. vyd., Galen, 2006, 11-15, ISBN 80-7262-423-7
- <sup>7</sup> Daraio M.E., Francois N.J., Bernik D.L.: Correlation between gel structural properties and drug release pattern in scleroglucan matrice, Drug Delivery 10 (2), 2003, 79-85
- <sup>8</sup> Tan, Y. T. F., Peh, K. K., Al-Hanbali, O.: Effect of carbopol and polyvinylpyrrolidone on the mechanical, rheological, and release properties of bioadhesive polyethyleneglycol gels, AAPS PharmSciTech 1 (3), 2000, article 24.
- <sup>9</sup> Lee, Y., Khemka, A., Yoo, J. W., Lee, C. H.: An artificial neural networks approach forestimation of diffusion coefficient from mucoadhesive barrier devices, Int. J.Pharm. 351, 2008, 119–126.
- <sup>10</sup> Wang, Y., Lee, C. H.: In vitro release of sodium dodecyl sulfate from a female controlled drug delivery system, Int. J. Pharm. 282 (1–2), 2004, 173–181.
- <sup>11</sup> Chang, J. Y., Oh, Y. K., Choi, H. G., et al.: Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological condition, Int. J.Pharm. 241, 2002, 155–163.
- <sup>12</sup> Milan Chalabala at al. : Liekové formy, 2. Vydání, Martin: Osveta, 1992, 116 ISBN 80-217-0154-4

- 
- <sup>13</sup> Li, J., Ni, X., Leong, K. W.: Injectable drug-delivery systems based on supramolecular hydrogels formed by poly(ethylene oxide)s and alpha-cyclodextrin, *J. Biomed. Mater. Res. A* 65 (2), 2003, 196–202.
- <sup>14</sup> Li, J., Li, X., Ni, X., et al.: Leong, Self-assembled supramolecular hydrogels formed by biodegradable PEO-PHB-PEO triblock copolymers and acyclodextrin for controlled drug delivery, *Biomaterials* 27, 2006, 4132–4140.
- <sup>15</sup> Panariello, G., Favalaro, R., Forbicioni, M., et al.: Synthesis of a new hydrogel, based on guar gum, for controlled drug release, *Macromol. Symp.* 266 (1), 2008, 68–73.
- <sup>16</sup> Souto, E. B., Miller, R. H.: The use of SLN and NLC as topical particulate carriers for imidazole antifungal agents, *Pharmazie* 61 (5), 2006, 431–437
- <sup>17</sup> Leone G., Delfini, M., Di Cocco, M. E., et al.: The applicability of an amidated polysaccharide hydrogel as a cartilage substitute: articular and rheological characterization, *J. Mater Sci. Mater. Med.* 19 (8), 2008, 2873–2880
- <sup>18</sup> Leopard, M., De Boisseson, M. R., Hubert, P., et al.: Hydrophobically modified alginate hydrogels as protein carriers with specific controlled release properties, *J. Control Release* 98 (3), 2004, 395–405
- <sup>19</sup> Rozman B., Gäsperlin, M.: Stability of vitamins C and E in topical microemulsions for combined antioxidant therapy, *Drug Deliv*, 14, 2007, 235–245
- <sup>20</sup> Dahms, G. H.: Choosing emollients and emulsifiers for sunscreen products, *Cosmet. Toalet*, 109, 1994, 45–52
- <sup>21</sup> Hewitt, J., Dahms, G. H.: Rheology – its effects on physical SPF's, *Soap Perfume Cosmet*, 69, 1996, 23–25
- <sup>22</sup> Gaspar, L. R., P. M. B. G., Campos, M.: Rheological behavior and the SPF of sunscreens, *Int. J. Pharm*, 250, 2003, 35–44
- <sup>23</sup> Seiler, M. P., Luner, P., Moninger, T. O., et al: Thixotropic solutions enhance viral mediated gene transfer to airway epithelia, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 27, 2002, 133–140
- <sup>24</sup> Sharp, S. A., Sandweiss, V., Tuazon, J., et al.: Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions, *Drug Dev. Ind. Pharm* 29 (9), 2003, 1005–1012
- <sup>25</sup> Zitt, M., Kosoglou, T., Hubbell, J.: Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects, *Drug Safety* 30 (4), 2007, 317–326

- 
- <sup>26</sup> Quiñones, D., Ghaly, E. S.: Formulation and characterization of nystatin gel, *P. R. Health Sci. J.* 27 (1), 2008, 61–67
- <sup>27</sup> Fetissova, N., Blanvalet, C., Lambert, P., US patent: Oral compositions comprising propolis, Patent, 2005, No. 60/752, 617
- <sup>28</sup> Bruschi, M. L., Jones, D. S., Panzeri, H., et al.: Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural and mucoadhesive properties, *J. Pharm. Sci.* 96 (8), 2007, 2074–2089
- <sup>29</sup> Cook, W.: Alginate dental impression materials: chemistry, structure, and properties, *J. Biomed. Mater. Res.* 20 (1), 2004, 1–24
- <sup>30</sup> Norma ČSN EN ISO 1628–1: Plasty – Stanovení viskozity polymerů ve zředěných roztocích kapilárním viskozimetrem, Úřad pro technickou normalizaci, metrologii a státní zkušebnictví, 2009
- <sup>31</sup> Gilbert, S. Banker University of Iowa, Christopher, T. Rhodes University of Rhode Island ( eds. ): *Modern Pharmaceutics*, 3th ed, New York: Marcel Dekker. Inc., 1996, 292, ISBN 0-8247-9371-4
- <sup>32</sup> Martovská, L., Šišková, M.: Co je co v povrchové a koloidní chemii [online], Verze 1.0, 2005, VŠCHT v Praze, [cit. 15. února 2011], Dostupné na Internetu: [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_es-001/](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/)
- <sup>33</sup> Dostupné na Internetu: <http://leccos.com/index.php/clanky/viskozimetr>, [15. února 2011]
- <sup>34</sup> Dostupné na Internetu: <http://www.labo-ms.cz>, [15. února 2011]
- <sup>35</sup> Maxa, D.: Reologické vlastnosti ropných frakcí, Návod pro laboratorní práci, Laboratoř hodnocení ropných produktů N215014
- <sup>36</sup> Dostupné na Internetu : <http://www.quirumed.com/cz/Catalogo/articulo/22399/viscosaimetro-801>, [cit. 10. března 2011]
- <sup>37</sup> Dostupné na Internetu: <http://www.byk.com>, [cit. 15. února 2011]
- <sup>38</sup> Dostupné na Internetu: <http://www.gamin.cz>, [cit. 15. února 2011]
- <sup>39</sup> Dostupné na Internetu: <http://www.ilabo.cz>, [cit. 15. února 2011]
- <sup>40</sup> Dostupné na Internetu: <http://www.helago-cz.cz>, [cit. 15. února 2011]
- <sup>41</sup> Deman, J. M.: Consistency of Fats: A Review, Department of Food Science, University of Guelph, Guelph, Ontario N1G 2W1, Canada

- 
- <sup>42</sup> Barry, B. W., Grace, A. J.: Structural , rheological and textural properties of soft paraffins, School of Pharmacy, Portsmouth Polytechnic, Portsmouth, England, 1971
- <sup>43</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 2.2.8, 2.2.9, 2.2.10, 2.9.9, 2.2.49, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>44</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 87, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>45</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 89, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>46</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 337–338, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>47</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 790–832, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>48</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 1177–3440, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>49</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 2508, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>50</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 2591, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>51</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 3806– 3871, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>52</sup> Technical Handbook: Methocel Cellulose ethers, U.S.A.: Trademark of The Dow Chemical Company, 2002, No. 192-01060-0902 AMS
- <sup>53</sup> Šklubalová, Z., Zatloukal, Z.: Optimization of Regression Equation for Prediction of Viscosity of Aqueous Solutions of the Cellulose Derivatives, Pharmaceutical Development and Technology, 2008, 13:5, 359 – 365
- <sup>54</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 1592, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>55</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 2300, ISBN: 978-80-247-2994-7
- <sup>56</sup> Dostupné na Internetu:  
[http://www.jungbunzlauer.com/media/uploads/pdf/Xanthan\\_Gum/Xanthan\\_Gum\\_2006.pdf](http://www.jungbunzlauer.com/media/uploads/pdf/Xanthan_Gum/Xanthan_Gum_2006.pdf), [cit. 8. dubna 2011]



---

<sup>57</sup> Technical Handbook: Methocel Cellulose ethers, U.S.A.: Trademark of The Dow Chemical Company, 2002, 17, No. 192-01060-0902 AMS

<sup>58</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 1582, ISBN: 978-80-247-2994-7

<sup>59</sup> Ministerstvo Zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009: [CD-ROM ], Praha: Grada Publishing, 2009, 3439, ISBN: 978-80-247-2994-7

<sup>60</sup> Brookfield ISO 9001 Certified.: More solution to sticky problems: A guide to getting more from your Brookfield Viscometer. Brookfield engineering Labs., Inc. 11 Commerce Boulevard, Middleboro, MA 02346, 33

<sup>61</sup> Brookfield ISO 9001 Certified.: More solution to sticky problems: A guide to getting more from your Brookfield Viscometer. Brookfield engineering Labs., Inc. 11 Commerce Boulevard, Middleboro, MA 02346, 34

<sup>62</sup> European Pharmacopoea, 6.th ed, Germany: Druckerei C.H. Beck Nördlingen,2007, ISBN: 978-92-871-6054-6