

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

*Katedra farmaceutické technologie*

**Reologické vlastnosti větvených polyesterů  
plastifikovaných triacetinem**

*Diplomová práce*

*Hradec Králové 2012*

*Ester Zaoralová*

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

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

Ester Zaoralová

## **OBSAH**

1	ABSTRAKT .....	4
2	ABSTRACT.....	5
3	ÚVOD.....	6
4	ZADÁNÍ PRÁCE .....	7
5	TEORETICKÁ ČÁST .....	8
5.1	Bioadhezivní polymery .....	8
5.1.1	Polyestery.....	8
5.1.2	Karbomery .....	10
5.1.3	Polykarbofil .....	13
5.2	Viskozita .....	15
5.2.1	Základní pojmy .....	15
5.2.2	Měření viskozity .....	19
6	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	26
6.1	Použité suroviny.....	26
6.2	Použité přístroje .....	26
6.3	Příprava vzorků pro měření viskozity .....	26
6.3.1	Příprava plastifikovaných polyesterů.....	26
6.3.2	Příprava gelu polykarbofilu .....	27
6.3.3	Příprava gelu karbomerů.....	27
6.3.4	Příprava roztoku arabské klovatiny .....	28
6.4	Měření viskozity vřetenovým viskozimetrem.....	28
7	VÝSLEDKY .....	30
7.1	Grafy .....	38
8	DISKUZE .....	49
9	ZÁVĚRY .....	55
10	SEZNAM LITERATURY .....	56

# 1 ABSTRAKT

Práce se zabývá studiem reologického chování polymerů kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové, větvených tripentaerythritolem a plastifikovaných triacetinem. Teoretická část shrnuje základní údaje a pojmy z oblasti reologie, zmiňuje hlavní typy viskozimetrů a pojednává o významu reologického testování léčivých přípravků. Dále jsou zde popsány vlastnosti a využití polyesterů, karbomerů a polykarbofilu ve farmaceutické technologii. Byly připraveny plastifikované polyestery se třemi různými koncentracemi triacetinu (20 %, 30 %, 40 %) a měřena jejich viskozita na Brookfieldově viskozimetru při teplotě 37 °C a 50 °C. Pro porovnání se měřila viskozita vodných disperzí polykarbofilu, karbomerů a arabské klovatiny. Tokové chování bylo hodnoceno pomocí viskozitních křivek. Reologické chování bylo ovlivněno především koncentrací plastifikátoru, dále molární hmotností polyesteru a stupněm větvení. S rostoucí koncentrací plastifikátoru došlo k oslabení interakcí mezi řetězci polyesterů a snížení hodnot viskozity.

Klíčová slova: větvené polyestery, tripentaerythritol, triacetin, viskozita plastifikovaných polyesterů

## 2 ABSTRACT

This master thesis studies rheological behaviour of the polyesters of glycolic acid and lactic acid branched with tripentaerythritol and plasticized with triacetin. The theoretical part summarizes basic rheological facts, mentions main type of the viscometers and deals with importance of the rheological testing in the drug formulation. There are described properties and application of polyesters, polycarbophil and carbomers in the pharmaceutical technology. Plasticized polyesters with various concentrations of triacetin were prepared (20 %, 30 %, 40 %), their viscosity was measured by Brookfield viscometer at 37 and 50 °C. To compare, viscosity of the aqueous dispersion of polycarbophil, carbomers and acacia gum was measured too. Flow behaviour was evaluated by the viscosity curves. The rheological behaviour of plasticized polyesters was influenced particularly by plasticizer concentration, as well their molar weight and branched ratio. Interactions between polyester chains were significantly weakened with increasing concentration of triacetin and viscosity was decreased.

Key words: branched polyesters, tripentaerythritol, triacetin, viscosity of plasticized polyesters

### 3 ÚVOD

Reologie je vědní obor, který se zabývá studiem vnitřní reakce látky na působení vnějších sil, tedy jejich deformovatelností a tokovými vlastnostmi. Reologické chování je důležitou charakteristikou kapalných i tuhých látek a určuje jejich další vlastnosti, z kterých se vychází v technologii léčiv. Jeho znalost je nezbytná při formulaci, výrobě a kontrole jakosti léčivých přípravků, aby byl snadno aplikovatelný, měl správnou konzistenci, docílilo se požadované rychlosti uvolňování léčiva a místa, kde má působit a zůstal v místě potřeby po dostatečně dlouhou dobu.

Práce je věnována studiu reologických vlastností polyesterů kyseliny D, L-mléčné a kyseliny glykolové, větvených 1 % tripentaerythritolu (1T), 3 % tripentaerythritolu (3T) a 5 % tripentaerythritolu (5T). Tyto větvené polyestery byly syntetizovány na Katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Jedná se o látky za běžné teploty vysoce viskózní a tedy obtížně zpracovatelné. Ke zlepšení jejich vlastností dojde po homogenizaci polyesteru s vhodným množstvím plastifikátoru. V práci byl použit triacetin v koncentraci 20 %, 30 % a 40 %. V rámci dalších dvou souběžně obhajovaných prací byla studována adhezivita těchto polyesterů a vliv na liberaci léčiva.

Nízkomolekulární větvené polyestery lze výhodně použít jako nosiče pro řízené uvolňování léčiva. V těle jsou rozkládány neenzymatickou hydrolyzou, degradace trvá v závislosti na jejich molární hmotnosti několik dnů až týdnů. Zkoumání reologického chování má u léčivých přípravků s řízeným uvolňováním značný význam. Mikrostruktura polymeru ovlivňuje rychlost uvolnění léčiva z matrice do prostředí.

Předložená diplomová práce navazuje na diplomové a rigorózní práce, které byly na Katedře farmaceutické technologie vypracovány dříve a studovaly vlastnosti polyesterů 1T, 3T a 5T za použití jiných plastifikátorů (např. tricaprylin, tributyrin, triethylcitrát), nebo účinnost triacetinu při plastifikaci oligoesterů a polyesterů větvených jiným monomerem.<sup>1,2,3,4</sup>

## 4 ZADÁNÍ PRÁCE

V rámci teoretické části diplomové práce je zadáno shrnout poznatky o vybraných adhezivních polymerech, jejich využití ve farmaceutické technologii a věnovat se metodám hodnocení reologických vlastností. V experimentální části práce budou studovány reologické vlastnosti polyesterů kyseliny mléčné a glykolové, větvených trientaerythritolem a plastifikovaných triacetinem v koncentraci 20 %, 30 % nebo 40 %. Získané výsledky budou společně, s výsledky adhezivních a liberačních testů souběžně realizovaných diplomových prací, využity pro komplexní hodnocení větvených polyesterů jako potenciálních adhezivních nosičů léčiv.

Zadání experimentální části práce lze formulovat do následujících úkolů:

1. Větvené polyestery, označené dle použitého větvičího monomeru a jeho koncentrace v reakční směsi jako 1T, 3T a 5T, plastifikovat triacetinem v koncentraci 20 %, 30 % nebo 40 %.
2. Připravit gely vybraných polymerů, u nichž jsou známy adhezivní vlastnosti.
3. Na vřetenovém viskozimetru měřit viskozitu pomocí vhodného vřetena při teplotách 37 °C a 50 °C.
4. Tokové chování testovaných polymerů charakterizovat pomocí viskozitních křivek.
5. Zhodnotit vliv typu polyesteru a koncentrace plastifikátoru na reologické vlastnosti.

## 5 TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 Bioadhezivní polymery

#### 5.1.1 Polyestery

Nejznámější syntetické alifatické polyestery, kterými jsou polylaktidy (PLA) a polykaprolaktony (PCL), se připravují polymerizací s otevřením kruhu z příslušných cyklických monomerů. Tato metoda umožňuje dostatečnou kontrolu reakce, vznikají polymery s požadovanou molární hmotností a předem určenou koncovou skupinou. Novější, méně finančně náročnou metodou k získání alifatických polyesterů je jejich enzymatická polymerizace a bakteriální syntéza.<sup>5</sup> Většinou se jedná o biodegradovatelné sloučeniny, jsou kompatibilní s životním prostředím. Rychlost degradace stejně jako jejich fyzikální vlastnosti můžeme vhodně regulovat změnou jejich struktury. Nabízejí celou řadu možných použití, tvoří významný pokrok v oblasti biomedicíny a ekologie.<sup>6</sup>

Polyestery můžeme dělit na lineární a větvené. Větvené polymery jsou charakterizovány přítomností větvících bodů nebo přítomností více než dvou koncových funkčních skupin tvořících řadu polymerů mezi lineárními polymery a sítí polymerů. Větvení může být nežádoucím jevem při polymeračních reakcích, naopak kontrolované větvení umožňuje záměrně ovlivňovat výsledné vlastnosti látky. Zatímco alifatické polyestery, jako jsou polybutylenadipát (PBA) a polybutylensukcinát (PBS), se rozkládají již za přirozených podmínek prostředí a je tendence jimi nahrazovat jiné polymery, které působí ekologické problémy, zpracování těchto pryskyřic je často obtížné kvůli nevhodné viskozitě jejich taveniny. Proto se výzkum zabývá úpravou těchto nepříznivých vlastností alifatických polyesterů zvýšením stupně větvení. Větve z krátkých řetězců ovlivňují hlavně tepelné chování a mechanické vlastnosti, větve z dlouhých řetězců se používají ke kontrole reologických vlastností.<sup>7</sup>

Biodegradovatelné polyestery nacházejí uplatnění ve zdravotnictví. Jedná se o tzv. polymerní biomateriály, které jsou v přímém kontaktu s živými buňkami lidského těla (injekční stříkačka, krevní vak, katétr). Významné jsou v oblasti chirurgie, kde slouží jako vstřebatelná šicí vlákna, tmel na výplň, lepidlo nebo se z nich vyrábějí implantáty. Biologicky rozložitelné polyestery jsou zajímavé z ekologického pohledu, protože jimi můžeme nahradit jiné polymery a snížit tak odpad z plastů.<sup>8</sup>



### **Příprava mikro- a nano-částic**

Biodegradovatelné polyestery mají využití v oblasti farmaceutické technologie. Matrice z PCL, PLA a kopolymerů kyseliny mléčné a glykolové (PLGA) lze výhodně použít k řízenému uvolňování léčiva. Jsou netoxické, nevykazují imunogenicitu. Jejich výsledné fyzikálně-chemické a mechanické vlastnosti lze přizpůsobit zvolením molekulové hmotnosti polymeru, kopolymerací a funkcionalizací. Kopolyмеры kyseliny mléčné a glykolové se využívají k výrobě mikrosfér a nanočástic. V posledních letech se výzkum zaměřuje na vytvoření takových mikro- a nano-částic, které by lépe zajišťovaly řízené uvolňování léčiva a představovaly by cílený transport léčivé látky na tkáňové a buněčné úrovni. K dosažení požadovaného profilu uvolňování lze využít např. částice s vhodnou vnitřní porozitou. Úpravou povrchu mikročástic specifickým ligandem pak můžeme zajistit cílený transport a vazbu na dané buněčné receptory. Takové lékové formy pak budou cíleně působit např. na nádorové buňky a léčivo se bude podle potřeby uvolňovat pulsně a/nebo v časově zpožděném módu.

Mikrosféry se připravují z dvojitých emulzí. Porozitu částice ovlivňuje stabilita primární emulze. Pokud vyšším objemem olejové fáze nebo koncentrací polyesteru získáme viskóznější primární emulzi, během homogenizace vzniknou větší mikrosféry. Vysoká smyková rychlost a nízká molekulová hmotnost PLGA pak jejich velikost snižují. Vysoké koncentrace emulgátoru v průběhu sekundární emulze sniží odpařování rozpouštědla – vznikají menší mikrosféry.<sup>9</sup>

Větvením PLGA polyvinylalkoholy vznikají polyestery vhodné k tvorbě mikrosfér jak s malými molekulami léčiva, tak s makromolekulami jako jsou peptidy, proteiny a geny. Podle potřeby můžeme změnou struktury upravovat jejich molekulovou hmotnost, teplotou skelného přechodu, hydrofilitu. Mikroenkapsulace hydrofilních makromolekul probíhá z emulze voda-olej-voda.<sup>10</sup> Atraktivním využitím mikrosfér je jejich formulace s organickými léčivy (insulin) pro inhalační podání. Extrakcí z dvojité emulze a sušením v tryskové rozprašovací sušárně vznikly rifampicin-PLGA mikrosféry.<sup>11</sup> DEAPA-PVAL-g-PLGA [diethylaminopropylamino-polyvinylalkohol s kopolymerem kyseliny mléčné a glykolové] byl použit k přípravě nanočástic pro plicní aplikaci nebulizací. Takto vzniklé aniontové částice o velikosti od 70-250 nm jsou během nebulizace stabilní a představují široce využitelný nosič léčivé látky.<sup>12</sup>

Stejně tak kopolymerem kyseliny mléčné a glykolové s vinylsulfonátem a vinylalkoholem tvoří aniontové částice pro řízené uvolňování kladně nabitých molekul léčivých látek.

Rychlost degradace je ovlivněna počtem skupin sulfonátu, čím více jich obsahuje, tím rychleji se bude odbourávat, poločas je kolem 8 dní.<sup>13</sup>

Polyesterové nosiče lze podávat parenterálně. Interleukin 12 byl enkapsulován v polylaktidové nanočástici a aplikován injekčně do ložiska nádorové tkáně. Došlo k regresi nádoru a potlačení vzniku metastáz. Léčivo ve formě mikrosfér mělo vyšší účinnost než jiné lékové formy.<sup>14</sup>

### **5.1.2 Karbomery**

Jedná se o polymery kyseliny akrylové sítěné polyalkenylétery nebo divinylglykolem. Ve vodě bobtnají na tisícinásobek svého původního objemu za vzniku gelu při pH 4,0 - 6,0. Protože pKa těchto gelů je v rozmezí 0,5 až 6,0, karboxylové skupiny ve struktuře polymeru ionizují a mezi negativními náboji vznikají repulzní síly, tím je způsobeno lepší bobtnání. Teplota skelného přechodu karbomerového polymeru je 105 °C, po kontaktu polymeru s vodou tato hodnota významně klesá.<sup>15</sup>

Karbomerové polymery vykazují odlišné reologické vlastnosti, které závisí na velikosti částic, molekulové hmotnosti mezi sítěnými částmi, jejich distribuci a charakteru frakce ukončující řetězec včetně volných zakončení.<sup>16</sup> Vysoké smykové napětí může vyvolat destrukci nebo deformaci sítěné struktury, to závisí na síle vazeb ve struktuře polymeru. Tepelná energie působí destruktivně na mikrostrukturu gelu, zatímco nižší teplota obnovuje pevnost a tuhost gelu. Nárůst koncentrace polymeru a neutralizující složky pak mají stejný efekt jako snížení teploty. Počáteční přidání neutralizující složky výrazně zvýší konzistenci, další adice způsobí stupňovitější vzrůst. Zdánlivá viskozita gelů neutralizovaných různými bázemi nezávisí na použité bázi.

Karbomery snadno absorbující vodu, rychle bobtnající se používají v širokém rozsahu farmaceutických odvětví k dosažení:

1. řízeného uvolňování z tablet
2. bioadheze po bukálním, oftalmologickém, intestinálním, nasálním, vaginálním a rektálním podání
3. zvýšení viskozity pleťových roztoků, krémů a gelů, perorálních suspenzí a transdermálních gelových rezervoárů
4. permanentní suspenze nerozpustných součástí perorálních suspenzí a lokálních přípravků
5. permanentní emulze typu olej-ve-vodě a to i za vyšších teplot.<sup>17</sup>

Carbopol 934, 934P, 971P a 974P jsou obecně uznány jako bezpečné (GRAS). Prokázala se jejich nízká toxicita a dráždivost.<sup>18</sup>

Karbomery jsou pomocnými látkami při tvorbě matric, léčivo se v nich rovnoměrně disperguje. Když se karbomerová tableta dostane do kontaktu s disolučním médiem, vnější povrch tablety se začne hydratovat, bobtná a tvoří gelovou vrstvu (hydrogel), která dále řídí uvolňování léčiva. Vzhledem k síťované povaze karbomerů není hydrogel tvořen pouze pletencem řetězců, ale samostatnými mikrogely z mnoha karbomerových částic, v nichž je léčivo rozptýleno.

Je výhodné, že karbomery se ve vodě nerozpouští a nedochází ani k jejich degradaci, jak je tomu u lineárních polymerů. Když je hydrogel plně hydratován, působením osmotického tlaku se deformuje struktura a dochází k odlučování jednotlivých částí gelu. Rychlost uvolňování léčiva je ovlivněna rozdíly ve stupni hydratace a nabobtnání polymerového hydrogelu, které závisí na molekulové struktuře polymeru (hustota síťení, spletení řetězců, krystalinita karbomerové matrice). Dalším faktorem ovlivňujícím rychlost uvolňování léčiva je rozpustnost léčivé látky. Léčiva špatně rozpustné mají tendenci se hromadit v hydrofobnějších částech systému (akrylová páteř karbomerů), odkud se uvolňují téměř lineárně. Dobře rozpustné látky jsou transportovány hlavně difúzí. V případě vysoce síťovaných karbomerů (C974) je uvolňování rychlejší než difúze přes vodou naplněný intersticiální prostor mezi mikrogely. Karbomery 971 jsou naopak méně síťené, tedy mikrogely tvoří celistvější strukturu, která způsobuje pomalejší uvolňování léčiva.

Charakteristické pro některé vysoce viskózní gely, jako např. C974 jsou oblasti s makro- a mikroviskozitou (také nazývány „kanály“).

Předpokládá se, že mírně síťené karbomery (971) mají v hydratovaném stavu strukturu „rybářské sítě“. Protože je tu pouze pár propojených částí, které mění výslednou strukturu, zpřístupňuje se lépe v nízkých koncentracích. Hydratované mikročástice gelu jsou flexibilní. Intersticiální prostor mezi částicemi nabobtnalého gelu je eliminován a nejsou zde oblasti s výraznými odchylkami viskozity. Tento homogenní gel brání difúzi molekul léčiva, má tedy vyšší vliv na řízené uvolňování léčiva.

Struktura vysoce síťovaných karbomerů (974) je nazývána „fussball“. Obsahuje více spojů a proto je špatně přístupná. Je vyžadována vysoká koncentrace k vyplnění mezer mezi částicemi gelu. Karbomery 974 tvoří nejvíce rigidní gel, když jsou plně hydratovány.<sup>19</sup>

Karbomery lze kombinovat s hydrofilními kosolventy jako jsou polyethylenglykol (PEG) 400 nebo glycerol. Zkoumaly se vlastnosti gelace různých systémů za vyšších teplot s cílem získat takový karbomerový gel, který by nevyžadoval neutralizaci a rozpouštěly by se v něm léčiva ve vodě nerozpustná nebo špatně rozpustná. Reologické vlastnosti PEG 400 a glycerolu byly srovnávány s podobnými systémy prováděním oscilačních analýz a měřeními hlavních reologických parametrů. Pokud během přípravy zahříváme gel PEG 400 s C974 i C971 a vodný gel s C974 dochází ke zvýšení viskozity a jejich reologické vlastnosti odpovídají struktuře gelu. Zahřívání tedy lze použít jako alternativu neutralizace při přípravě vodného gelu a pro výrobu polyethylenglykolového gelu.<sup>20</sup>

Dalším s vodou mísitelným kosolventem, který lze použít k rozpuštění ve vodě nerozpustných nebo obtížně rozpustných léčiv, je tetraglykol. Dispergováním 0,5 - 4,0 % prášku C974 v tetraglykolu za pokojové teploty vzniká soustava, která je hlavní alternativou k tradičnímu vodnému gelu tam, kde pracujeme s léčivými látkami málo rozpustnými ve vodě.<sup>21</sup>

Stejně tak jsou karbomerové polymery využívány nejen ve vodných perorálních suspenzích, ale úspěšně byly připraveny i gely s více než 40 % alkoholu. Léčivou látkou, která tvoří s karbomerovým gelem stabilní suspenzi, je např. klarithromycin, domperidon, ibuprofen, nevirapin, nifuroxazid, nystatin.

Karbomery lze dobře použít k maskování hořké chuti aktivních přísad suspenze. D-methorphan reaguje s 934P za vzniku ve vodě nerozpustných produktů, které dispergací tvoří suspenzi. Polymery redukují hořkost makrolidových antibiotik (erytromycin, klarithromycin) tak, že slabými iontovými vazbami vznikají nerozpustné adsorbáty. Tyto adsorbáty se rychle po aplikaci rozkládají.<sup>22</sup>

Karbomery 934P v kombinaci s polyvinylpyrrolidinem (PVP) zlepšují mechanické a reologické vlastnosti polyethylenového gelu. Přídavek karbomerů významně zvyšuje stlačitelnost, tuhost a přilnavost gelu a tím usnadňuje vyjmutí gelu z obalu, jeho aplikaci na mukózní membránu. Lze je výhodně použít k prolongovanému uvolňování léčiva aplikovaného bukalně.<sup>23</sup> Z kombinace karbomeru a PVP můžeme také vytvořit interpolymerní pevné komplexy, jejichž vlastnosti se liší od vlastností prosté fyzikální směsi prášků těchto dvou čistých polymerů. Takovýto interpolymerní komplex PVP a karbomerů je schopen zadržet větší množství vody, ale také rychleji bobtná (maximum za 10-20 hod), rychleji tedy ve vodném médiu disperguje a tím se snižuje jeho účinek na řízené uvolňování léčiv. Další nevýhodou je, že tento interpolymerní

system potlačuje interakce mezi molekulami polymeru a membránou tkáně, což vede k redukci adhezivní síly.<sup>24</sup>

934P jako mukoadhezivní polymer s ethylcelulosou jako nosným polymerem a amoxicilinem jako léčivou látkou tvoří mikrosféry, které lze potenciálně použít k léčbě žaludečních a duodenálních vředů. Tyto mikrosféry k žaludeční mukóze adherují větší silou a mohou tak působit v gastrointestinálním traktu po delší časový úsek. Ve výsledku, prolongovaný účinek a vyšší stabilita amoxicilinu, zajistí lepší léčebný profit, než amoxicilin v prášku a je zde dobrá šance na kompletní eradikaci *Helicobacter pylori*.<sup>25</sup>

Tradičně se karbomery používají pro vytvoření ochranného filmu při syndromu suchého oka. Mají i další výhodu. Polymer 934P totiž vykazuje antioxidační působení, které vede ke snížení toxického efektu konzervačních látek. To umožňuje použít tento hydrogel také při povrchových poškozeních oka způsobených oxidačním stresem a v kombinaci s očními přípravky s cílem zvýšit jejich toleranci v místě působení.<sup>26</sup>

### **5.1.3 Polykarbofil**

Polykarbofil je vysokomolekulárním polymerem kyseliny akrylové sítěný divinylglykolem. Poskytuje excelentní bioadhezivní vlastnosti a je používán k dosažení prodlouženého uvolňování léčiva z lékové formy v produktech pro bukalní, vaginální, nasální, oční i rektální aplikaci. Uplatnění našel také v řízeném uvolňování léčiv u pevných perorálních lékových forem.<sup>27</sup>

Vápenatá sůl polykarbofilu je tradičně používaná k normalizaci stolice při léčbě zácpy, průjmů, abdominálním diskomfortu. Studoval se přínos soli polykarbofilu u pacientů se syndromem dráždivého tračníku (SDT). U nemocných s průjmovými projevy se stolice zahustila a snížil se výskyt abdominálních bolestí. Naopak u pacientů trpících zácpou se frekvence stolice zvýšila a došlo k usnadnění vyprazdňování střeva.<sup>28</sup> U lidí s SDT postižených zácpou je charakteristické zvýšení CRP, po terapii polykarbofilem byl pozorován pokles hladiny vysoce citlivého CRP. U lidí s průjmovými projevy SDT byly pozorovány vyšší hodnoty sérového MCP-1 (monocytový chemotaktický protein), po léčbě k jeho snížení nedošlo.<sup>29</sup> Prokázal se také příznivý vliv polykarbofilu na noční znečišťování únikem stolice u anální anastomózy při ulcerózní kolitidě.

Polykarbofil absorbuje desetinásobné množství vody své vlastní hmotnosti v kyselém prostředí, v neutrálním prostředí pak dosahuje sedmdesátinásobek své původní hmotnosti. Bobtnání polykarbofilu je ovlivněno iontovou silou, platí, že schopnost bobtnat s rostoucí iontovou silou klesá.<sup>30</sup>

#### **Užití polykarbofilu k efektivnějšímu transportu léčivých látek**

Olanzapin je neuroleptikem ze skupiny MARTA, má řadu nežádoucích účinků jako např. přibývání na váze, zadržování vody v těle, zácpu, sucho v ústech, neobvyklé pohyby, třes. Intranasální podání olanzapinu ve formě nanoemulze (0,5 % polykarbofilu a 0,5 % chitosanu) zajistí vysoký difúzní koeficient při transportu přímo do mozku a redukuje ciliární toxicitu. Uvolnění léčiva probíhá podle Higuchiho modelu. Přípravek je stabilní až po dobu tří měsíců.<sup>31</sup>

Oligonukleotidy aplikované perorálně jsou rychle odbourávány nukleázami. Systém polykarbofil-cystein/glutation poskytuje ochranu před enzymovou degradací a usnadňuje jejich permeaci přes střevní membránu.<sup>32</sup> Negativně nabitá molekula fondaparinuxu se po perorálním podání přes epiteliální membránu střeva vstřebává pouze málo. Proto je nutná aplikace subkutánní. Jako možná alternativa se nabízí perorální podání fondaparinuxu v systému polykarbofil-cystein/glutation/dekanoát sodný, který zvyšuje jeho biologickou dostupnost. Jedná se o vysoce účinný transportní systém tvořený malými částicemi zaměřený na absorpci ze střeva.<sup>33</sup>

#### **Užití polykarbofilu k řízenému uvolňování léčivých látek**

Již zavedeným přípravkem je gel Replens, který se používá u žen po menopauze ke zvlhčení suché sliznice. Obsahuje 1-3 % polykarbofilu, v pochvě přetrvává 3-4 dny. Polykarbofil je zajímavý také tím, že díky karboxylovým skupinám obsažených ve struktuře polymeru kontroluje pH ve vagíně, čímž brání růstu mikroorganismů a předchází zápachu. V kombinaci polykarbofilu s karbamidem peroxidu polymer vhodně snižuje pH a peroxid zvyšuje koncentraci kyslíku v takovém množství, že nedochází k narušení běžné vaginální mikroflóry. Antimykoticky pak působí komplexy s imidazolovými či triazolovými deriváty jako například ekonazol-polykarbofil, omokonazol-polykarbofil v propylenglykolovém gelu.<sup>34</sup>

Komplex polykarbofilu s chitosanem je vhodný jako matrice pro řízené uvolňování léčiv rozpustných ve vodě. Nověji se ukázalo, že matricové tablety polykarbofil-chitosan lze použít i pro léčiva špatně rozpustná ve vodě. Matrice dobře bobtnají, relativně málo erodují a difuzí pomalu uvolňují léčivo kinetikou, která se blíží nultému řádu.<sup>35</sup>

#### **Užití polykarbofilu ke zvýšení adhezivních vlastností**

Bylo testováno bukální podání thyrotropin uvolňujícího hormonu (TRH). Nejlepší adhezivní vlastnosti vykazoval systém s polykarbofilem, který také nejlépe bobtnal a pojal největší množství vody. Po přidání alginátu sodného se pozitivně zvýšilo množství ve struktuře uloženého TRH, po přidání polysacharidu se prodloužila doba uvolňování. Dobré výsledky polykarbofilu ukazují jeho možné použití v praxi, nezbytné je další testování.<sup>36</sup>

Příkladem lokálního použití je jeho kombinace s azithromycinem. Azithromycin je hydrofobní, ve vodě nestabilní makrolidové antibiotikum. Pro léčbu infekcí povrchu oka je nezbytná jeho topická aplikace. Polykarbofilový gel umožňuje rozpuštění azithromycinu i ve vysokých koncentracích ve vodném roztoku, chrání ho před degradací v průběhu výroby a skladování a prodloužuje retenci přípravku v oku.<sup>37</sup> Přípravkem již uvedeným na trh jsou oční kapky Azasite, Food and Drug Administration je v roce 2007 ve Spojených státech schválila k léčbě bakteriálních konjunktivid způsobených citlivými kmeny. Zajišťují vysokou koncentraci antibiotika v oční tkáni včetně rohovky, spojivky a zvláště očního víčka.<sup>38</sup>

## **5.2 Viskozita**

### **5.2.1 Základní pojmy**

**Reologie** je definována jako věda zabývající se tokem a deformací kapalin. Termín pochází z řeckého *rheo* – téct a *logos* – věda. Studuje změny tvaru a toku látky zahrnující elasticitu, viskozitu, plasticitu. **Reometrie** slouží k určení vztahů mezi deformací, smykovým napětím a časem. **Viskozita** vyjadřuje odpor kapaliny téct, vyšší viskozita znamená vyšší odpor.<sup>39</sup> Definujeme ji jako vnitřní tření kapaliny způsobené molekulovou přitažlivostí, které zapříčiňuje již zmíněný odpor k toku. Toto tření se projeví, když se vrstva kapaliny uvede do pohybu ve vztahu k jiné vrstvě. Čím vyšší je tření, tím vyšší musí být síla, aby rozpochovala kapalinu, jedná se o smykovou sílu.

Ke smyku dochází vždy, když je kapalina v pohybu jako např. při nalévání, stříkání, míchání, distribuci. Vysoce viskózní látky proto vyžadují k manipulaci vyšší sílu než ty, které jsou méně viskózní.

Isaac Newton definoval viskozitu (viz Obr. 1): Dvě paralelní vrstvy kapaliny o stejné velikosti „A“ jsou vzdálené „dx“ a pohybují se stejným směrem odlišnými rychlostmi „V<sub>1</sub>“ a „V<sub>2</sub>“. Newton předpokládal, že síla nutná k udržení tohoto rozdílu rychlostí je úměrná rozdílu rychlostního gradientu.

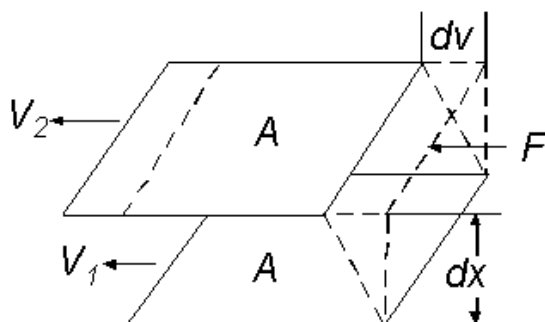
$$F/A = \eta \cdot dv/dx \quad (1)$$

Rychlostní gradient (dv/dx) popisuje smykové vlastnosti kapaliny, nazývá se **smyková rychlost**  $\gamma$  a jeho jednotka je  $s^{-1}$ . Termín F/A značí sílu na jednotku plochy potřebnou k utvoření smykového pohybu, jedná se o tzv. **smykové napětí**  $\tau$ , hodnota se uvádí v  $N/m^2$ . Viskozitu tedy můžeme matematicky definovat:

$$\eta = \tau/\gamma \quad (2)$$

Viskozita se udává v jednotkách Pascal-sekunda (Pa.s) nebo v poise (P). Platí, že 1 Pa.s = 10 P, 1 mPa.s = 1 cP.

Obr. 1: Grafické znázornění Newtonova zákona viskozity<sup>40</sup>



Newton dále předpokládal, že všechny látky mají za dané teploty viskozitu nezávislou na smykové rychlosti. Toto platí jen u některých kapalin, které nazýváme **newtonské**.<sup>41</sup> Jedná se o kapaliny s ideálním viskózním tokem. Toto chování je běžné pro homogenní nízkomolekulární tekutiny. U těchto vzorků stačí pro danou teplotu určit jednu hodnotu viskozity. K viskozitním měřením newtonských kapalin se běžně používá kapilární viskozimetr nebo viskozimetr s padající kuličkou. Přesnost těchto metod je v řádu desetin procenta a je tedy vyšší, než u rotačních reometrů.<sup>42</sup>

U tzv. **neneutronských** kapalin není poměr  $\tau/\gamma$  konstantní. Viskozita těchto kapalin se mění s měnící se smykovou rychlostí, jedná se o „zdanlivou viskozitu“. Tok je ovlivněn velikostí a tvarem jednotlivých částic kapaliny, tím, jak se mezi sebou vzájemně



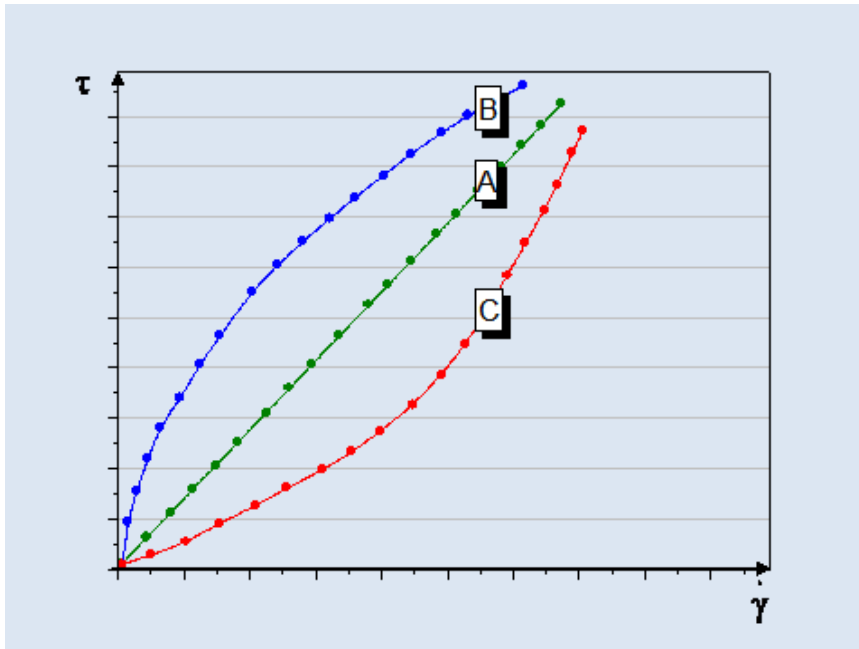
pohybují. Jejich velikost, tvar a soudržnost určuje velikost síly nutnou k pohybu. Při různých smykových rychlostech je uspořádání a zarovnání částic jiné a je vyžadována jiná síla.

Rozlišujeme **pseudoplastický tok** – viskozita se snižuje se zvyšující se smykovou rychlostí. Setkáme se s ním nejčastěji, vyskytuje se např. u roztoků polymerů. S rostoucí rychlostí dochází k narušení uspořádání částic, ty se přeskupí ve směru působení napětí a vykazují menší odpor.

**Dilatantní tok** – hodnota viskozity narůstá se zvyšující se smykovou rychlostí. Takové chování vykazují kapaliny s vysokým obsahem deflokulovaných pevných částic jako kukuřičný škrob ve vodě nebo písek ve vodě. V klidovém stavu nebo při malém smykovém namáhání jsou suspendované částice u sebe, mezi nimi je dostatečné množství dispergující kapaliny a dochází k toku. S rostoucím smykovým namáháním se zvyšuje vzdálenost mezi částicemi a objem kapaliny nestačí prostor mezi nimi vyplnit, vzniká odpor proti tečení.

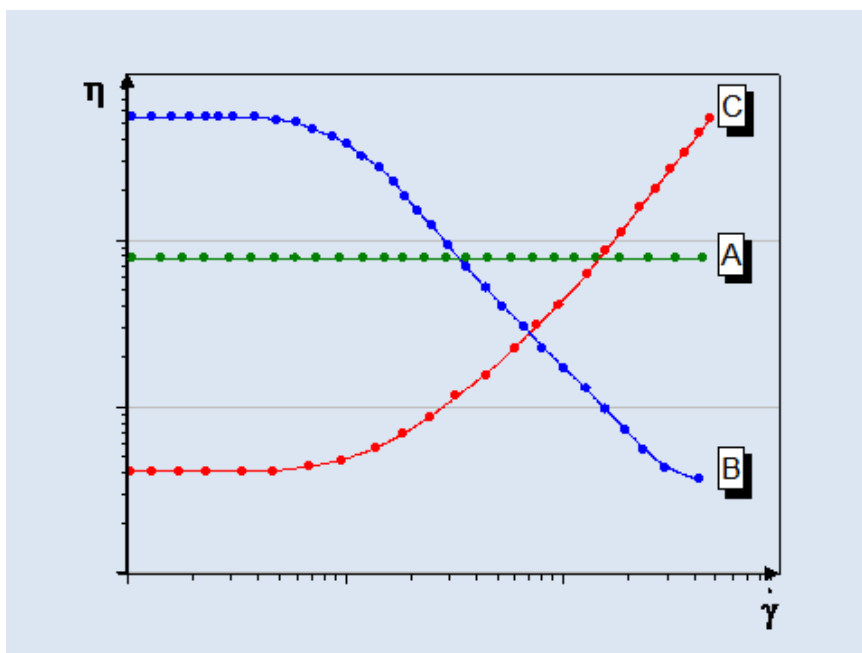
Obr. 2: Tokové křivky tekutých soustav<sup>42</sup>

A – ideálně viskózní kapaliny, B – pseudoplastický tok, C – dilatantní tok



Obr. 3: Viskozitní křivky tekutých soustav<sup>42</sup>

A – ideálně viskózní tok, B – pseudoplastický tok, C – dilatantní tok



**Plastický tok** – k toku dochází, pokud napětí působící na látku přesáhne tzv. mez toku, hraniční napětí ( $\tau_h$ ). Pokud je  $\tau$  nižší než  $\tau_h$  vykazuje látka elastické chování. Když se kapalina po dosažení hraničního napětí chová jako newtonská kapalina, nazýváme ji „binghamovou“ tekutinou.

U soustav *s časově závislým tokem* je viskozita funkcí tečného napětí a času. Vnitřní struktura systému je narušena působením napětí, regeneruje se až po určitém časovém prodloužení (hystereze) na rozdíl od časově nezávislých toků, u kterých dochází k regeneraci ihned. **Tixotropní systémy** jsou takové, kdy viskozita klesá působením smykového napětí, k její obnově na původní hodnotu nedojde okamžitě po té, co přestane smykové namáhání působit, ale až po daném čase. Charakterizujeme je rovnovážnou viskozitou, což je nejnižší hodnota viskozity, kterou systém smykovým namáháním může získat. Druhým časově závislým tokem je **reopexie** – zpočátku je zdánlivá viskozita malá, roste s dobou působení smykového napětí. Je-li systém ponechán v klidu, viskozita se postupně vrátí na původní nízkou hodnotu. Oba tyto děje jsou reverzibilní a isothermní.<sup>41</sup>

### 5.2.2 Měření viskozity

Mezi základní typy přístrojů používaných ke stanovení viskozity patří viskozimetry s padající kuličkou, kapilární a rotační viskozimetry. U viskozimetrů s **padající kuličkou** je měření založeno na Stokesově vztahu pro pád koule o poloměru  $r$  ve viskózním prostředí. Platí, že odporová síla kapaliny působící proti pohybu tělesa je přímo úměrná dynamické viskozitě, podmínkou je laminární proudění. Častou variantou kuličkových viskozimetrů je viskozimetr Höpplerův, u kterého se kulička valí skleněnou trubicí o přesném vnitřním průměru, skloněnou v úhlu  $10^\circ$ , naplněnou měřenou kapalinou, obklopenou temperačním pláštěm. Měří se čas, potřebný k průchodu kuličky mezi horní ryskou A a spodní ryskou B.

Měření viskozity **kapilárními viskozimetry** je založeno na Poiseuillově rovnici pro průtok kapaliny kapilárou o poloměru  $r$  a délce  $\ell$ . Při konstantním tlakovém spádu je doba průtoku určitého objemu kapaliny trubicí stanovené délky a průměru přímo úměrná dynamické viskozitě, podmínkou je laminární proudění kapaliny, které 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 i hustotu kapaliny. Kapilární viskozimetry jsou přesné (0,01 až 0,1 %), ale nemohou být použity pro newtonské kapaliny, neboť rychlostní gradient není konstantní – roste se vzdáleností od osy kapiláry. Nejznámějšími typy jsou viskozimetr Englerův, Ostwaldův, Kohlův a Ubbelohdeův.<sup>43</sup> Postup pro měření viskozity kapilárním viskozimetrem je popsán v ČL 2009 v kapitole Měření kapilárním viskozimetrem.

Zajímavým podtypem kapilárního viskozimetru užitečným ve farmaceutické technologii je mikro-kapilární reometr. Je tvořen mikro-kapilárou s vnitřním průměrem  $347\ \mu\text{m}$  a skleněnou injekční stříkačkou (1ml) napojenou na přístroj Instron, který řídí píst předem nastavenou rychlostí a měří výslednou sílu působící na píst. Změřená síla se použije k výpočtu smykové rychlosti a smykového napětí podle Hagen-Poiseuillovy rovnice. Testováním na kapalinách používaných jako newtonské standardy se prokázala přesnost a reprodukovatelnost naměřených hodnot. Viskozimetr byl vyvinut k měření reologických vlastností parenterálních přípravků, k lepšímu popsání toho, jak půjde obsah stříkačky vytlačit v místě podání léčiva.<sup>44</sup> U parenterálních suspenzí se mikro-

kapilárním viskozimetrem dá vyhodnotit negativní vliv koncentračních změn vzniklých sedimentací na injekční podání přípravku.<sup>45</sup>

**Rotační viskozimetry** můžeme rozdělit na relativní a absolutní. Relativní viskozimetry jsou vřetenové. Poskytují pouze relativní hodnoty, proudění v měřící geometrii není definováno. Viskozita závisí na typu vřetena, úhlové rychlosti, rozměrech nádoby na vzorek, hloubce ponoření vřetena, proto naměřené hodnoty můžeme porovnávat pouze s výsledky naměřenými za totožných podmínek. Vřeteno může mít různý tvar (diskovitý, válcovitý, lopatkovitý, tyčinkovitý) podle toho, jakou látku měříme.<sup>43</sup> Např. k testování viskoelastických materiálů je vhodné vřeteno ve tvaru větrníku, které při ponoření nenaruší strukturu vzorku.<sup>46</sup>

Absolutní viskozimetry poskytují výsledky srovnatelné s jakýmkoliv jinými absolutními hodnotami. Sestávají buď ze dvou soustředných válců, mezi nimiž je úzká mezera, vyplněná měřenou kapalinou, z kužele a desky nebo ze dvou paralelních desek. Rozlišujeme CS (controlled stress) reometry, kde se měří rychlostní spád při nastaveném napětí a CR (controlled rate) reometry, které měří posuvné napětí při zadaném rychlostním spádu.

Jsou založeny na měření torzní síly. Jeden z elementů se otáčí konstantní úhlovou rychlostí, vnitřním třením kapaliny je otáčivý moment přenášen na druhý element. Po ustavení rovnováhy se měří úhel pootočení elementu od původní polohy  $\varphi$ , který je úměrný úhlové rychlosti  $\omega$  a viskozitě kapaliny. Rotační viskozimetry jsou vhodné i ke studiu neneutonských kapalin, neboť umožňují měřit úhel pootočení (úměrný napětí) v závislosti na rychlosti otáčení (úměrná rychlosti deformace).<sup>43</sup>

Výhodou rotačních viskozimetrů je to, že lze snadno měnit na vzorek působící smykové namáhání, smykovou rychlost i dobu tohoto působení a kontrolovat teplotu měření.<sup>47</sup>

Mezi vřetenové rotační viskozimetry patří Brookfieldův viskozimetr DV-E, měří viskozitu kapaliny při daných deformačních gradientech. K rotaci vřetena dochází pomocí kalibrované pružiny. Unášecí efekt daný viskozitou kapaliny vůči vřetenu se měří deflexí (zkroucením) pružiny. Deflexe pružiny se měří rotujícím převodníkem, který poskytuje kroučící signál (signál kroučícího momentu). Měřící rozsah je určen rychlostí rotace vřetena, velikostí a tvarem vřetena, nádobkou v němž vřeteno právě rotuje a plným rozsahem kroučícího momentu kalibrované pružiny. Čím vyšší je kroučící moment pružiny, tím větší je rozsah měření.<sup>48</sup>

Novějším přístrojem je Brookfield DV-III Ultra, který kombinuje tradiční viskozitní měření v řadě smykových rychlostí, navíc umožňuje měření meze kluzu, tedy stanovení bodu, kdy látka začne téct.<sup>46</sup>

Při měření viskozimetry musíme myslet na to, co a za jakých podmínek měříme. Výsledek záleží na velikosti působícího smyku, době působení a na teplotě. Pokud se jedná o newtonskou kapalinu, viskozita bude stále stejná bez ohledu na měnící se smykovou rychlost. Ale u neneutonských kapalin je viskozita měnící se smykovou rychlostí ovlivněna.

Viskozita závisí na době, po kterou je materiál vystavený namáhání. Pokud začne na gel působit vysoký smyk, dojde k náhlému poklesu viskozity a po ukončení namáhání se rychle vrátí k původním rovnovážným hodnotám. Naopak u pasty bude viskozita klesat postupně s dobou působení smyku a po jeho ukončení se bude pomalu vracet k původním hodnotám, mluvíme o tixotropii.

Za předpokladu, že u materiálu za vyšší teploty nedochází ke gelaci nebo chemickým reakcím, bude viskozita s rostoucí teplotou klesat.

Látky mají různou vnitřní 3D strukturu, buď se jedná o asociaci částice-částice, kapička-kapička, polymer-částice nebo polymer-kapička nebo o polymerové spletení. Tato vnitřní struktura pak ovlivňuje mez kluzu, tedy napětí, které musíme vynaložit, aby látka začala téct. Mikrostruktura látky může měření viskozitních hodnot zkreslit. U suspenzí, kde částice sedimentují a migrují, dochází k významné změně jejich distribuce, zatímco je vystavujeme namáhání a to ovlivní hodnotu naměřeného točivého momentu. Podobně u koncentrovaných past dochází během namáhání ke strukturálním změnám, nerovnoměrné distribuci částic, vnitřním zlomům.<sup>49</sup>

Reologické hodnocení farmaceutických produktů je důležitým hlediskem pro jejich srovnávání a hledání toho z nich, který má k danému účelu nejvýhodnější vlastnosti. Viskozitním měřením získáme představu o jejich chování, jsme schopni předpovědět, jak se budou měnit při stárnutí, navrhnout nejvýhodnější postup výroby. Reologické hodnocení je také součástí kontroly. Tokové chování je pak nepřímým ukazatelem konzistence a kvality produktu. Dále zjistíme přímé hodnocení zpracovatelnosti produktu. Např. vysoce viskózní roztoky vyžadují vyšší čerpací sílu než méně viskózní. Změřením viskozity pouze v určitém bodě RPM ale nezískáme dostačující obraz o jejich chování. Často se stává, že dva různé produkty mají při jednobodovém měření

stejnou viskozitu a přitom na pohled vykazují jiné chování, když látku přelíváme, mícháme, nabere na lžici. Proto se používá vícebodová toková křivka, která se získá proměřením vzorku v celém rozsahu rychlostí. Ta odhalí rozdíly v chování dvou produktů, které by se jednobodovým změřením viskozity nezjistily. Tyto odlišnosti pak můžeme kvantifikovat jednoduchým reologickým modelem. Ostwaldův model dává do vztahu viskozitu ke smykovému namáhání nebo namáhání versus křivka smykové rychlosti v rozsahu od jedné po několik stovek  $s^{-1}$ :

$$\eta = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (3)$$

$\eta$  viskozita

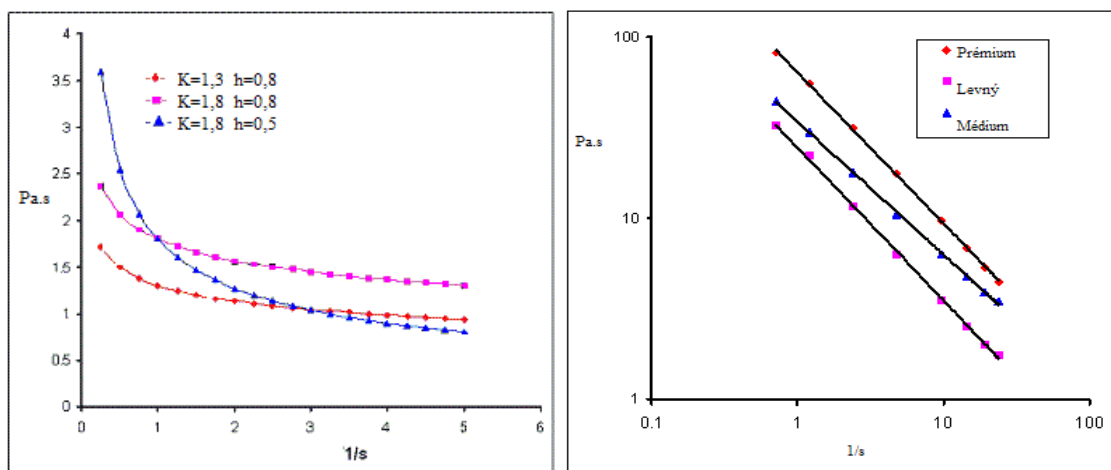
$\dot{\gamma}$  smyková rychlost

Tento model nám dává dva parametry. Prvním z nich je index tokového chování  $h$ , pro newtonovské kapaliny platí, že  $h = 1$ ; pro kapaliny, u kterých se smykovým namáháním viskozita klesá (pseudoplastické soustavy), je  $h$  mezi  $0 - 1$  a pro kapaliny, jejichž viskozita s namáháním roste (dilatantní soustavy), je  $h > 1$ .

Druhým parametrem je index konzistence  $K = \text{viskozita vzorku při smykovém namáhání } 1 \text{ s}^{-1}$ .

Činnosti jako je plnění, pumpování, roztírání na kůži probíhají za vyšší smykové rychlosti, nemůžeme tedy jejich chování předvídat z viskozity změřené při např.  $5 \text{ s}^{-1}$ . Reologické modely nám umožňují porozumět a kontrolovat chování produktů při jejich používání spotřebiteli k určeným účelům.<sup>50</sup>

Obr. 4: Srovnání reogramů krémů<sup>50</sup>



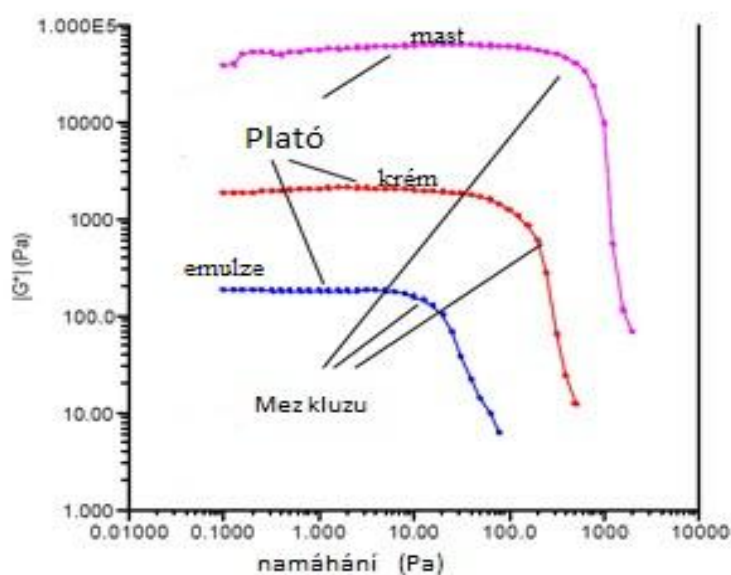
Pokud se změní hodnota smykové rychlosti, změní se vnitřní struktura vzorku a vzniklý rozdíl ve viskozitě lze pozorovat na viskozitní křivce.

Další charakteristiku produktu zjistíme podle toho, zda přípravek vykazuje tixotropii. Toto chování je výhodné např. u suspenzních polotuhých přípravků. U takových požadujeme, aby byly dostatečně tekuté při aplikaci, roztírání, ale zároveň musí mít během skladování dostatečnou tuhost, aby částice zůstávaly stejnoměrně dispergované. Proto je důležité navrhnout texturu přípravku tak, aby v klidu nedocházelo k sedimentaci a během aplikace na pokožce snadno vznikl stejnoměrný film.<sup>51</sup>

K popisu reologických vlastností krémů, mastí, emulzí se používají parametry komplexní modul  $G'$  a fázový úhel  $\delta$ . Měří se tak, že vzorek vystavíme vzrůstajícímu kmitavému namáhání. Komplexní modul udává odpor vzorku k deformaci. Jak oscilační namáhání stoupá, vzorek si udržuje svoji odolnost vůči deformaci, až namáhání dosáhne kritického bodu a dojde k rychlému poklesu modulu. Plató hodnoty ukazují značné rozdíly mezi produkty v průběhu namáhání, mluvíme o jejich tuhosti.

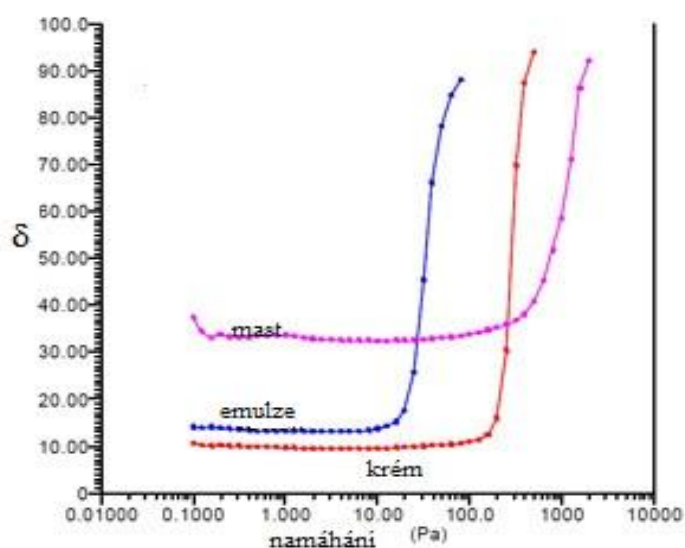
Mez kluzu je dalším užitečným parametrem. Ve skutečnosti, pokud na viskoelastické materiály jako masti, krémy, emulze budeme působit namáháním pod mezí kluzu, budou téct, ale pouze s velmi nízkou rychlostí proudění. Hodnoty meze kluzu budou výrazně nižší u emulzí než u mastí.

Obr. 5: Porovnání meze kluzu u masti, krému a emulze<sup>52</sup>



Fázový úhel udává zastoupení elastické (nebo gelovité) struktury v materiálu – nízká hodnota znamená vyšší elastické chování a naopak. Pokles komplexního modulu v průběhu namáhání je spojený s nárůstem fázového úhlu. To znamená, že pokud vzorek namáháme, dochází k rozbití jeho vnitřní elastické struktury. Mast má vyšší hodnotu komplexního modulu i meze kluzu, než krém a emulze, její fázový úhel ve stavu plató je také výrazně vyšší – vykazuje menší elasticitu, než struktura gelu.<sup>52</sup>

Obr. 6: Závislost fázového úhlu na rostoucím namáhání u masti, krému a emulze<sup>52</sup>



Požadované reologické chování je důležité nejen u topicky podávaných mastí, krému, ale u celé řady lékových forem. Byl navržen gel pro orální dlouhodobé uvolňování léčiva určený ke zlepšení compliance u geriatrických nebo dysfagických pacientů, kteří mají problémy s manipulací a polykáním perorálních lékových forem. Jako gelotvorná látka se použila methylcelulosa s přidavkem pektinu, vhodným poměrem se získal gel s viskozitou usnadňující podání dysfagickým pacientům a s řízeným uvolňováním léčiva.<sup>53</sup>

Intranasální podání gelu je výhodné u pacientů s alergickou rhinitidou. Účinek mometason furoátu je vyšší, než při tradičním podání ve formě suspenze. Viskozita gelu se porovnávala s viskozitou umělé nosní tekutiny pro dosažení nejvhodnějších reologických vlastností.<sup>54</sup> Nosní aplikace se upřednostňuje také u Radix Bupleuri, tradičně užívaného v čínské medicíně, ve formě in-situ gelu, který je tvořen esenciálním olejem z Radix Bupleuri, vhodným solubilizačním činidlem a látkou zvyšující viskozitu. Vzniklá soustava je jasná, světle žlutá kapalina s viskozitou 346 mPa.s.



Vyazuje lepší tlumení horečky, než při podání ve formě málo viskózního roztoku.<sup>55</sup> Viskozita vodné suspenze kortikosteroidů v nosním spreji klesá s rostoucím namáháním. Problémem je, že dostupné reologické metody jsou limitovány smykovou rychlostí kolem  $1000 \text{ s}^{-1}$  a proto viskozitní chování u nosních sprejů, kde je dosaženo až  $10^5 - 10^6 \text{ s}^{-1}$ , můžeme pouze odhadovat. Tři newtonovské kapaliny byly použity k odvození rovnice pro přibližné stanovení viskozity v trysce nosního spreje z korelace mezi plochou stříkacího otvoru a velikosti kapiček. Měřilo se s nosním sprejem Pfeiffer,  $100 \mu\text{l}$ .<sup>56</sup>

## 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 6.1 Použité suroviny

1T = polyester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové, větvený 1 %  
tripentaerythritolu (FaF UK HK)

3T = polyester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové, větvený 3 %  
tripentaerythritolu (FaF UK HK)

5T = polyester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové, větvený 5 %  
tripentaerythritolu (FaF UK HK)

Arabská klovatina (Dr. Kulich Pharma, HK)

Čištěná voda (FaF UK HK)

Hydroxid sodný 180 mg/l (Pliva Lachema)

Karbomery (Dr. Kulich Pharma, HK)

Polykarbofil USP (Lubrizol, USA)

Triacetin (Sigma-Aldrich, USA)

### 6.2 Použité přístroje

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

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

Digitální teploměr, Vario Therm

Digitální váhy KERN, max. 440-45 N, max. 1000 g, d=0,1 g

Horkovzdušná sušárna ULE 400, Memmert

Hřídlové míchadlo, IKA

Mikrovlnná trouba, ETA

Stolní digitální pH metr HANNA model pH 221, Fisher Scientific

Ubbelohdeho kapilární viskozimetr, Fisher Scientific

### 6.3 Příprava vzorků pro měření viskozity

#### 6.3.1 Příprava plastifikovaných polyesterů

Studované polyestery (1T, 3T, 5T) jsou za běžných podmínek obtížně zpracovatelné. Jejich plastifikací se významně sníží viskozita. Pro plastifikaci polyesterů se použil triacetin. Dané množství polyesterového nosiče se navážilo na analytických vahách do vytárané kádinky. Ta se nechala zahřívat v horkovzdušné sušárně vyhřáté

na 80 °C přibližně 30 min. Po roztavení polyesteru se přivázil na přibližně stejnou teplotu zahřátý triacetin a směs se důkladně promísila. Protože natavený polyester po vytáhnutí ze sušárny rychle chladl a vracel se do původního tuhého stavu, musel se po pár minutách míchání znovu nechat zahřát v sušárně. Asi po pěti minutách zahřívání se směs znovu zkusila opatrně promíchat. To se opakovalo až do úplné homogenizace, zapracování tekutého plastifikátoru do struktury polyesteru. Takto se připravily vzorky plastifikovaných polyesterů 1T, 3T a 5T, každý ve třech koncentracích - s 20, 30 a 40 % plastifikátoru, vždy s výslednou hmotností 5,0 g.

### **6.3.2 Příprava gelu polykarbofilu**

Dle dávkové disperzace z Dispersion Techniques for Lubrizol Pharmaceutical polymers, Bulletin4 (<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Literature/Bulletins.html>) se připravilo 100,0 g 0,2% a 2% gelu polykarbofilu. Pracovalo se s produktem Noveon AA-1 Polykarbofil USP, tedy bílým práškem lehce octového zápachu. Do kádinky se navázilo 99,80 g čištěné vody a umístila se pod hřídelové míchadlo. Za stálého míchání rychlostí 1100 ot./min (nejlepší výsledky solvatace jsou docíleny při mírném míchání přibližně mezi 800 – 1500 ot./min) se do vody postupně přisypával polykarbofil, celkem 0,20 g. Pozvolným přidáváním prášku do vodního víru se docílilo separování jednotlivých částic a zamezilo vzniku aglomerátů. Po zapracování celé navážky polymeru se směs nechala míchat ještě dalších 15 min, ale s rychlostí sníženou na 500 RPM. Vznikla homogenní disperze, u které se naměřila hodnota pH 5,7. Přikapáváním roztoku NaOH 180 mg/l a průběžným měřením digitálním stolním pH-metrem Hanna se hodnota upravila na výsledných 7,4. Takto vznikl 0,2% gel polykarbofilu.

Stejným postupem jen s jinými navážkami se připravil 2% gel. Použily se 2,00 g polykarbofilu s 98,00 g čištěné vody. pH vzniklého gelu se tentokrát upravilo z naměřené hodnoty 3,3 na 7,4.

Jako poslední se připravil 1,2% gel polykarbofilu a to postupem stejným jako u karbomerů, viz níže.

### **6.3.3 Příprava gelu karbomerů**

Bylo připraveno 300,0 g 1,2% gelů karbomerů a polykarbofilu podle návodu uvedeného v Bioadhesion, Bulletin23 (<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Literature/Bulletins.html>).

Ke 290,40 g čištěné vody se za stálého míchání rychlostí 1200 ot./min po částech přisypala navážka daného polymeru, 3,60 g. Rychlost se snížila na 800 ot./min a míchalo se, dokud disperze nebyla úplně hladká bez viditelných hrudek. Poté se ke směsi doplnilo 6,00 g čištěné vody. Za stálého míchání se ke gelům postupně přidávalo malé množství NaOH 180 mg/l, dokud nebyla dosažena hodnota pH 4,5.

#### **6.3.4 Příprava roztoku arabské klovatiny**

Bylo připraveno celkem 100,0 g 10% roztoku podle návodu do praktických cvičení z Farmaceutické technologie Doc. Dittricha, Slizy.

Do kádinky se navážilo 90,0 g čištěné vody a ta se v mikrovlnné troubě zahřála k varu. Za neustálého míchání se přisypala navážka arabské klovatiny, 10,00 g. Soustava se mísila do rozpuštění klovatiny. Podle potřeby se doplnila odpařená voda.

### **6.4 Měření viskozity vřetenovým viskozimetrem**

Měřilo se Brookfieldovým digitálním viskozimetrem, Model DV-E. K měření vzorků plastifikovaných polyesterů se využil speciální adaptér pro malé množství vzorků. Ty se nejdříve nechaly nahřát v sušárně při 80 °C po dobu 5 min, aby se usnadnilo jejich vpravení do adaptéru. K viskozimetru se přimontovalo vřeteno č. 14, po zapnutí přístroje se na displeji otočným knoflíkem nastavil dvouciferný kód vřetena. Adaptér se vzorkem se opatrně zasunul do vnějšího válce připevněného k viskozimetru tak, že vřeteno se ponořilo do vzorku. Vnější válec byl připojený na vodní lázeň, soustava se nechala 20 min temperovat. Digitálním teploměrem se kontrolovala teplota vzorku, první měření se provedlo při 50 °C, druhé při 37 °C. Přepnutím tlačítka speed/spindle se změnila volba vřetena do modu volby rychlosti. Otočným knoflíkem se navolila nejnižší rychlost 0,3 ot./min. po pátém otočení vřetene se zaznamenala hodnota viskozity v mPa.s. Vzorky se postupně proměřily při všech 18 rychlostech rotace, až po 100 ot./min. Na displeji se ukazovaly také hodnoty kroutícího momentu v %. Pod 10% a nad 90% se viskozita nezaznamenávala kvůli nízké přesnosti, takové měření bylo na hranici rozsahu přístroje.

Adaptér se použil také k měření 1,2% a 2% gelu polykarbofilu a 1,2% gelu karbomerů s vřetenem č. 14. Postupovalo se stejným způsobem, ale při teplotě 25 °C.

0,2% gel polykarbofilu se proměřoval většími vřeteny č. 4 a 5, adaptér se tedy nemohl použít. Vzorek se místo toho převedl do kádinky s vhodným průměrem vzhledem

k velikosti vřetena. Hladina gelu musela sahat po drážku na vřetenu vyznačující ponor. Měřilo se při teplotě 25 °C.

Ve vhodné kádince se měřil také roztok arabské klovatiny a to vřetenem č. 2 při teplotě 20 °C. U těch vzorků, kdy se k měření nepoužil adaptér s vnějším válcem temperovaný vodní lázní, se teplota vzorků udržovala jejich uchováváním v termostatu před měřením.

## 7 VÝSLEDKY

Tab. 1: Dynamická viskozita polyesteru 1T plastifikovaného 20 % triacetinu

RPM [ot./min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
0,3	0,12	3123,00	725,00
0,5	0,20	2301,00	706,00
0,6	0,24	2076,00	703,00
1,0	0,40	1249,00	694,00
1,5	0,60	833,30	690,80
2,0	0,80	625,00	624,40
2,5	1,00	500,00	499,50
3,0	1,20	416,70	416,30
4,0	1,60	312,50	312,50
5,0	2,00	-	250,00
6,0	2,40	-	208,30
10,0	4,00	-	125,00
12,0	4,80	-	104,20

Tab. 2: Dynamická viskozita polyesteru 1T plastifikovaného 30 % triacetinu

RPM [ot./min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
0,3	0,12	725,00	-
0,5	0,20	595,00	-
0,6	0,24	421,00	-
1,0	0,40	309,00	-
1,5	0,60	286,70	-
2,0	0,80	271,90	-
2,5	1,00	262,00	51,50
3,0	1,20	253,30	51,70
4,0	1,60	248,80	50,90
5,0	2,00	249,30	51,00
6,0	2,40	207,90	50,60
10,0	4,00	124,80	50,40
12,0	4,80	104,10	50,40
20,0	8,00	62,44	50,00
30,0	12,00	41,63	41,54
50,0	20,00	25,00	24,98
60,0	24,00	20,83	20,81
100,0	40,00	-	12,49

Tab. 3: Dynamická viskozita polyesteru 1T plastifikovaného 40 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
2,5	1,00	32,50	-
3,0	1,20	32,50	-
4,0	1,60	32,50	-
5,0	2,00	32,30	-
6,0	2,40	32,30	10,20
10,0	4,00	32,10	10,10
12,0	4,80	32,10	10,10
20,0	8,00	32,00	10,06
30,0	12,00	31,88	10,13
50,0	20,00	24,95	10,15
60,0	24,00	20,79	10,10
100,0	40,00	12,49	10,05

Tab. 4: Dynamická viskozita polyesteru 3T plastifikovaného 20 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
0,3	0,12	3025,00	558,00
0,5	0,20	2498,00	545,00
0,6	0,24	2079,00	542,00
1,0	0,40	1249,00	535,00
1,5	0,60	832,50	533,30
2,0	0,80	625,00	528,10
2,5	1,00	500,00	499,50
3,0	1,20	416,70	416,30
4,0	1,60	312,50	312,20
5,0	2,00	250,00	249,80
6,0	2,40	-	208,10
10,0	4,00	-	124,90
12,0	4,80	-	104,10

Tab. 5: Dynamická viskozita polyesteru 3T plastifikovaného 30 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
0,3	0,12	258,00	-
0,5	0,20	270,00	-
0,6	0,24	273,00	-
1,0	0,40	268,00	-
1,5	0,60	259,20	-
2,0	0,80	257,50	62,50
2,5	1,00	253,50	62,50
3,0	1,20	250,00	62,10
4,0	1,60	248,80	61,60
5,0	2,00	247,00	61,50
6,0	2,40	207,90	61,70
10,0	4,00	124,80	61,40
12,0	4,80	104,10	61,00
20,0	8,00	62,44	60,38
30,0	12,00	41,63	41,54
50,0	20,00	25,00	24,98
60,0	24,00	20,83	20,81
100,0	40,00	-	12,49

Tab. 6: Dynamická viskozita polyesteru 3T plastifikovaného 40 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
3,0	1,20	3,30	-
4,0	1,60	3,40	-
5,0	2,00	3,80	-
6,0	2,40	3,50	-
10,0	4,00	3,40	-
12,0	4,80	3,50	-
20,0	8,00	3,44	1,88
30,0	12,00	3,58	1,96
50,0	20,00	3,58	1,98
60,0	24,00	3,56	1,98
100,0	40,00	3,55	1,99
		Průměrná viskozita [Pa.s]	
		3,51	1,96



Tab. 7: Dynamická viskozita polyesteru 5T plastifikovaného 20 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
0,3	0,12	788,00	-
0,5	0,20	830,00	-
0,6	0,24	823,00	-
1,0	0,40	820,00	170,00
1,5	0,60	810,80	169,20
2,0	0,80	624,40	169,40
2,5	1,00	499,50	168,00
3,0	1,20	416,30	168,80
4,0	1,60	312,50	168,40
5,0	2,00	250,00	167,50
6,0	2,40	208,30	166,30
10,0	4,00	125,00	124,80
12,0	4,80	104,20	104,10
20,0	8,00	-	62,44
30,0	12,00	-	41,58
50,0	20,00	-	25,00
60,0	24,00	-	20,83

Tab. 8: Dynamická viskozita polyesteru 5T plastifikovaného 30 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
2,0	0,80	70,60	-
2,5	1,00	68,00	-
3,0	1,20	68,80	-
4,0	1,60	69,40	-
5,0	2,00	70,00	-
6,0	2,40	70,80	24,00
10,0	4,00	70,80	23,80
12,0	4,80	71,00	23,80
20,0	8,00	62,38	23,75
30,0	12,00	41,58	23,75
50,0	20,00	24,98	23,70
60,0	24,00	20,81	20,79
100,0	40,00	12,51	12,49

Tab. 9: Dynamická viskozita polyesteru 5T plastifikovaného 40 % triacetinu

RPM [ot/min]	D [s <sup>-1</sup> ]	Viskozita [Pa.s]	
		37 °C	50 °C
10,0	4,00	14,40	-
12,0	4,80	14,40	-
20,0	8,00	14,38	4,63
30,0	12,00	14,38	4,75
50,0	20,00	14,30	4,75
60,0	24,00	13,81	4,75
100,0	40,00	12,48	4,71
		Průměrná viskozita [Pa.s]	
		14,02	4,72

Tab. 10: Dynamická viskozita 0,2% gelu polykarbofilu

RPM [ot/min]	Viskozita [Pa.s]	
	Vřeteno 4	Vřeteno 5
0,3	112,00	113,00
0,5	82,40	76,00
0,6	74,00	66,70
1,0	52,60	46,00
1,5	39,30	33,60
2,0	32,30	27,20
2,5	27,52	23,00
3,0	24,13	20,10
4,0	19,50	16,10
5,0	16,60	13,68
6,0	14,47	12,00
10,0	9,88	8,24
12,0	8,63	7,27
20,0	5,89	4,98
30,0	4,41	3,80
50,0	3,07	2,69
60,0	2,68	2,56
100,0	1,85	1,80

Tab. 11: Dynamická viskozita 1,2% gelu polykarbofilu

<b>RPM [ot/min]</b>	<b>D [s<sup>-1</sup>]</b>	<b>Viskozita [Pa.s]</b>
0,3	0,12	446,00
0,5	0,20	298,00
0,6	0,24	258,00
1,0	0,40	174,00
1,5	0,60	142,20
2,0	0,80	96,90
2,5	1,00	81,00
3,0	1,20	69,60
4,0	1,60	55,00
5,0	2,00	46,00
6,0	2,40	42,30
10,0	4,00	28,30
12,0	4,80	24,50
20,0	8,00	16,13
30,0	12,00	11,79
50,0	20,00	7,95
60,0	24,00	6,88
100,0	40,00	4,66

Tab. 12: Dynamická viskozita 2% gelu polykarbofilu

<b>RPM [ot/min]</b>	<b>D [s<sup>-1</sup>]</b>	<b>Viskozita [Pa.s]</b>
0,3	0,12	623,00
0,5	0,20	430,00
0,6	0,24	375,80
1,0	0,40	244,00
1,5	0,60	176,00
2,0	0,80	140,30
2,5	1,00	118,00
3,0	1,20	100,70
4,0	1,60	80,90
5,0	2,00	67,70
6,0	2,40	58,75
10,0	4,00	39,65
12,0	4,80	34,46
20,0	8,00	23,50
30,0	12,00	16,60
50,0	20,00	9,98
60,0	24,00	8,32
100,0	40,00	4,99

Tab. 13: Dynamická viskozita 1,2% gelu karbomerů

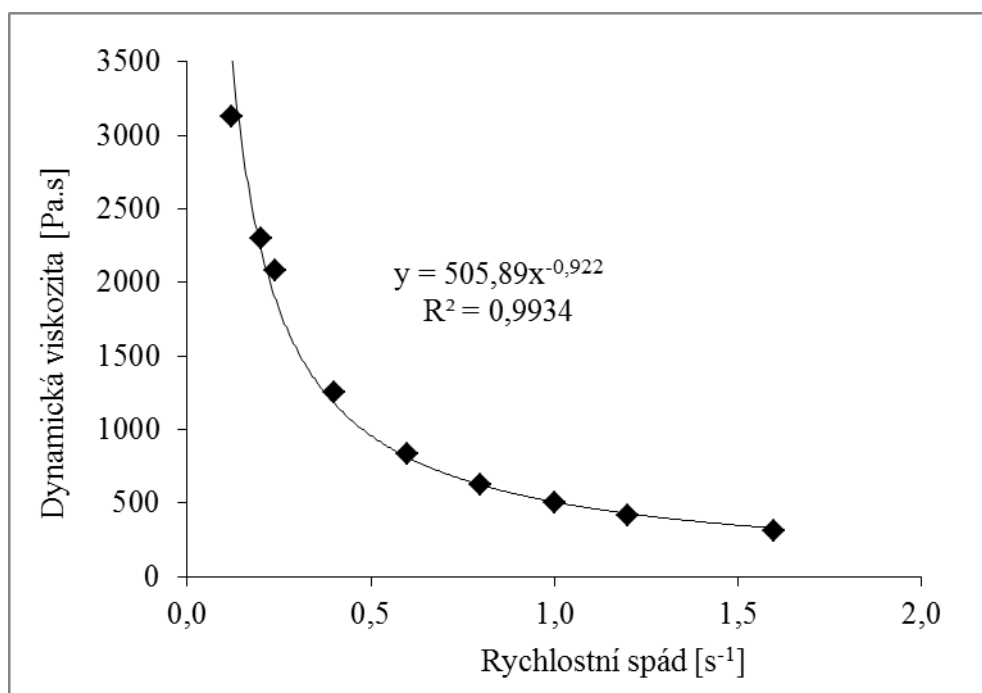
<b>RPM [ot/min]</b>	<b>D [s<sup>-1</sup>]</b>	<b>Viskozita [Pa.s]</b>
0,3	0,12	1054,00
0,5	0,20	713,00
0,6	0,24	623,00
1,0	0,40	424,00
1,5	0,60	298,30
2,0	0,80	226,30
2,5	1,00	178,50
3,0	1,20	148,80
4,0	1,60	111,30
5,0	2,00	86,00
6,0	2,40	77,10
10,0	4,00	41,50
12,0	4,80	38,40
20,0	8,00	21,13
30,0	12,00	13,58
50,0	20,00	6,25
60,0	24,00	5,31
100,0	40,00	3,30

Tab. 14: Dynamická viskozita 10% roztoku arabské klovatiny

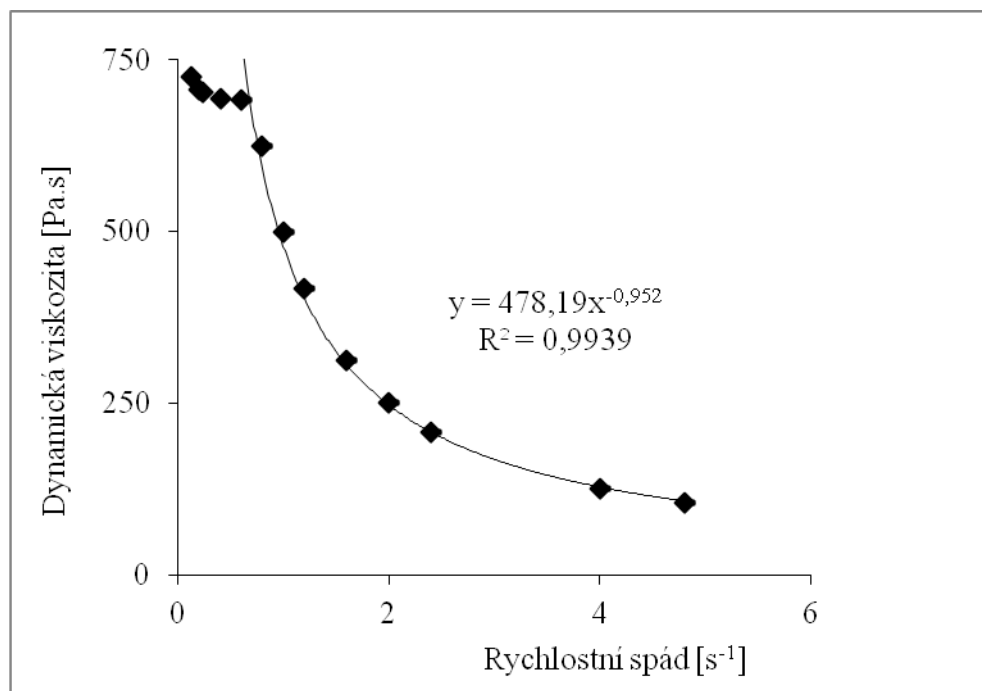
<b>RPM [ot./min]</b>	<b>Viskozita [Pa.s]</b>
1,0	0,320
1,5	0,160
2,0	0,180
2,5	0,130
3,0	0,110
4,0	0,080
5,0	0,056
6,0	0,053
10,0	0,040
12,0	0,037
20,0	0,028
30,0	0,027
50,0	0,029
60,0	0,030
100,0	0,033

## 7.1 Grafy

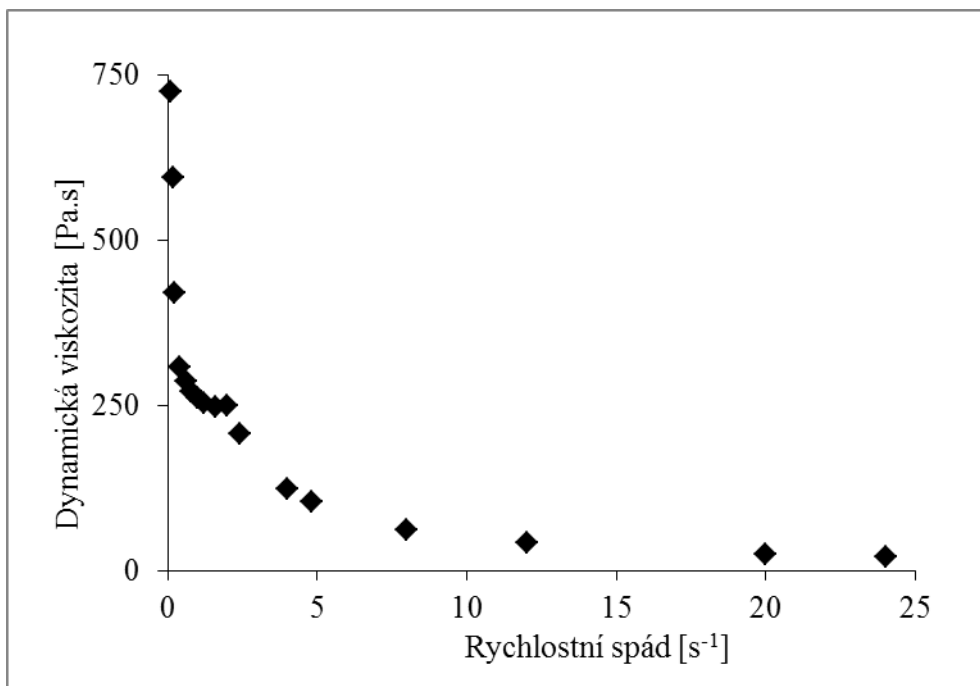
Obr. 7: Viskozitní křivka polyestru 1T plastifikovaného 20 % triacetinu (37 °C)



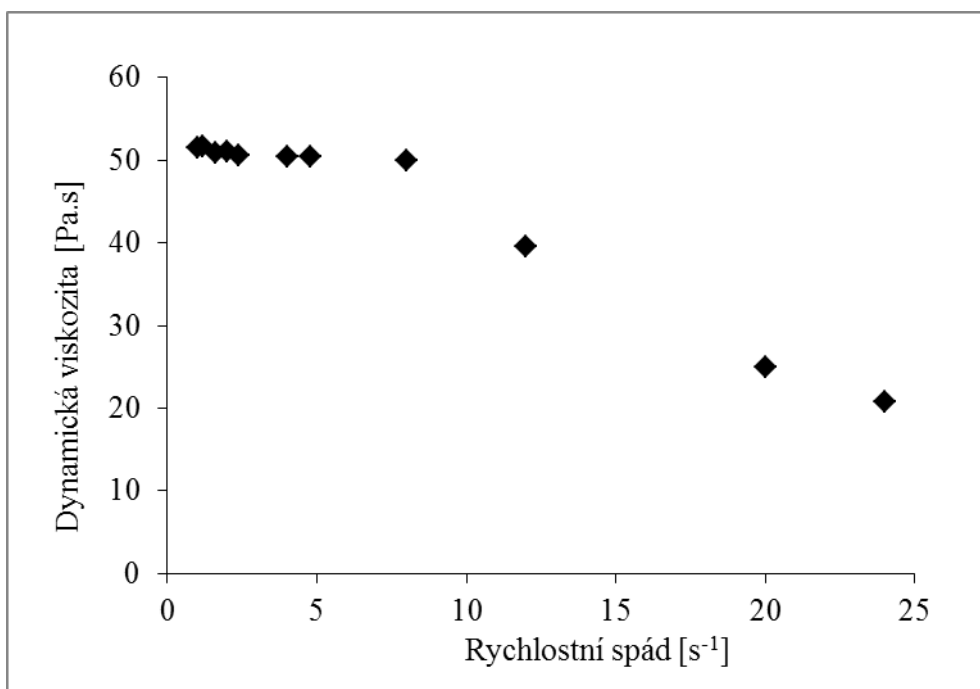
Obr. 8: Viskozitní křivka polyestru 1T plastifikovaného 20 % triacetinu (50 °C)



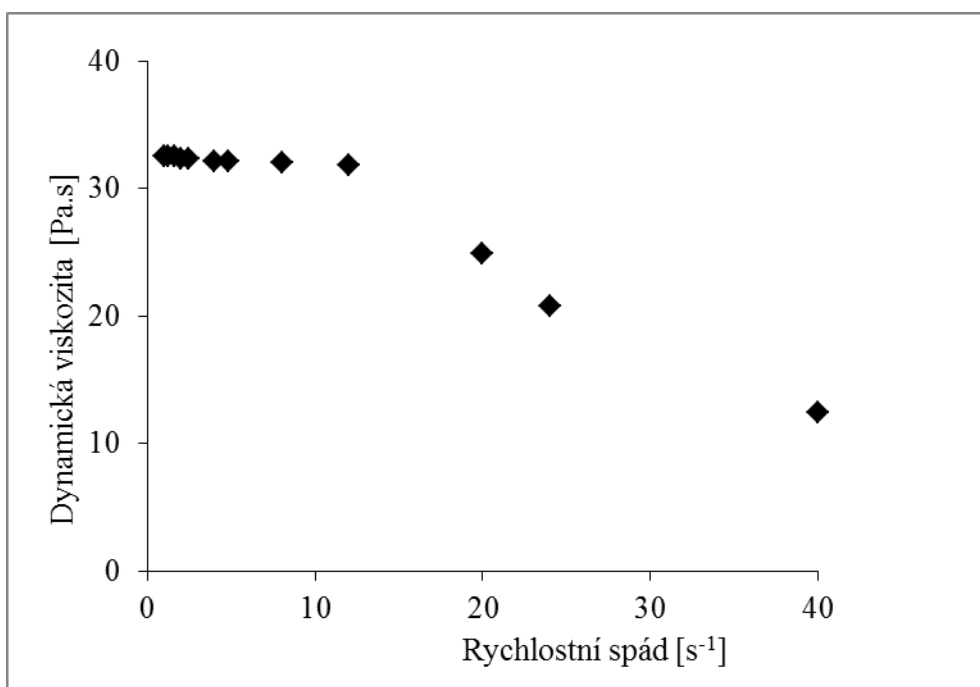
Obr. 9: Viskozitní křivka polyesteru 1T plastifikovaného 30 % triacetinu (37 °C)



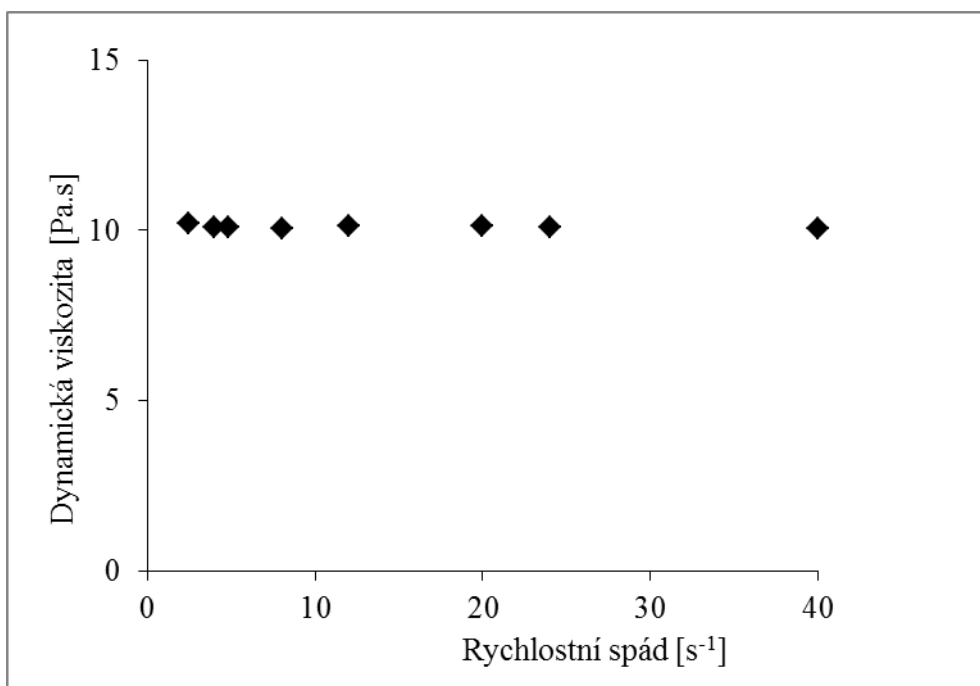
Obr. 10: Viskozitní křivka polyesteru 1T plastifikovaného 30 % triacetinu (50 °C)



Obr. 11: Viskozitní křivka polyesteru 1T plastifikovaného 40 % triacetinu (37 °C)

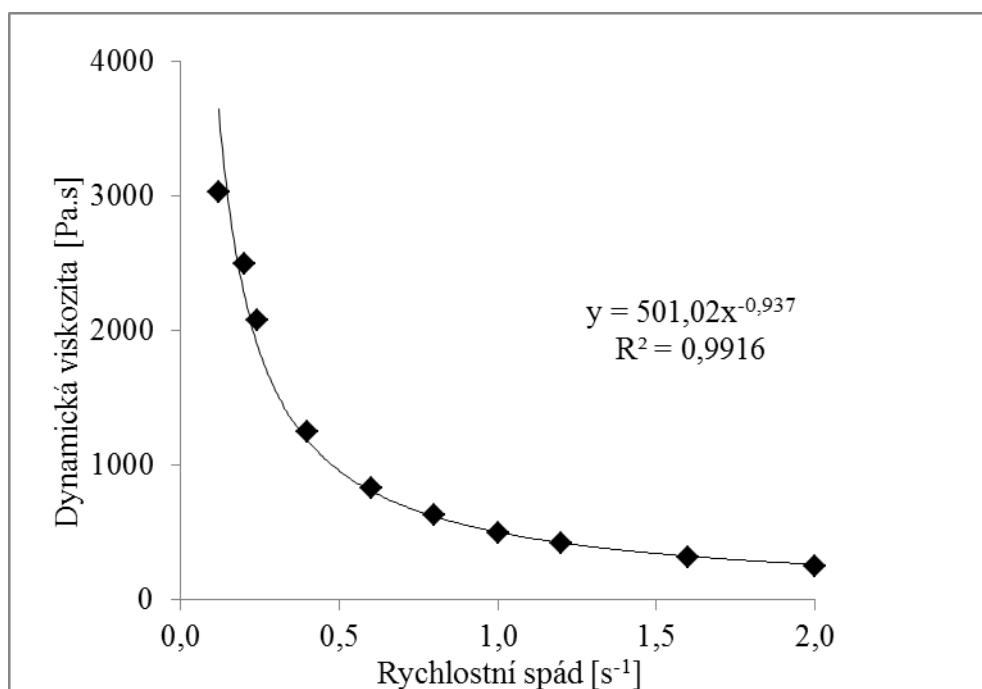


Obr. 12: Viskozitní křivka polyesteru 1T plastifikovaného 40 % triacetinu (50 °C)

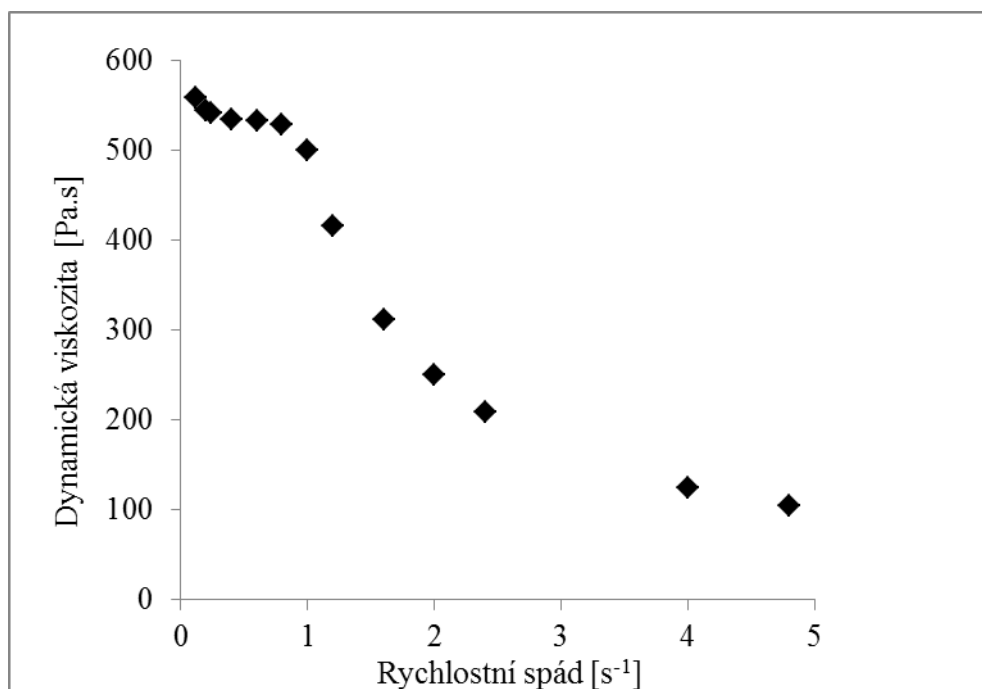




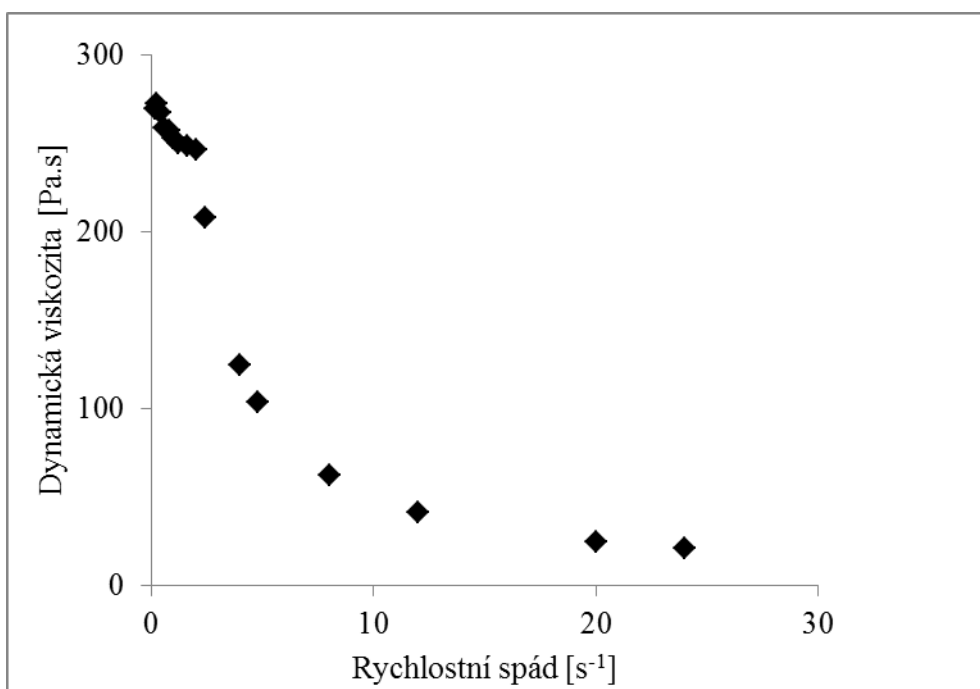
Obr. 13: Viskozitní křivka polyesteru 3T plastifikovaného 20 % triacetinu (37 °C)



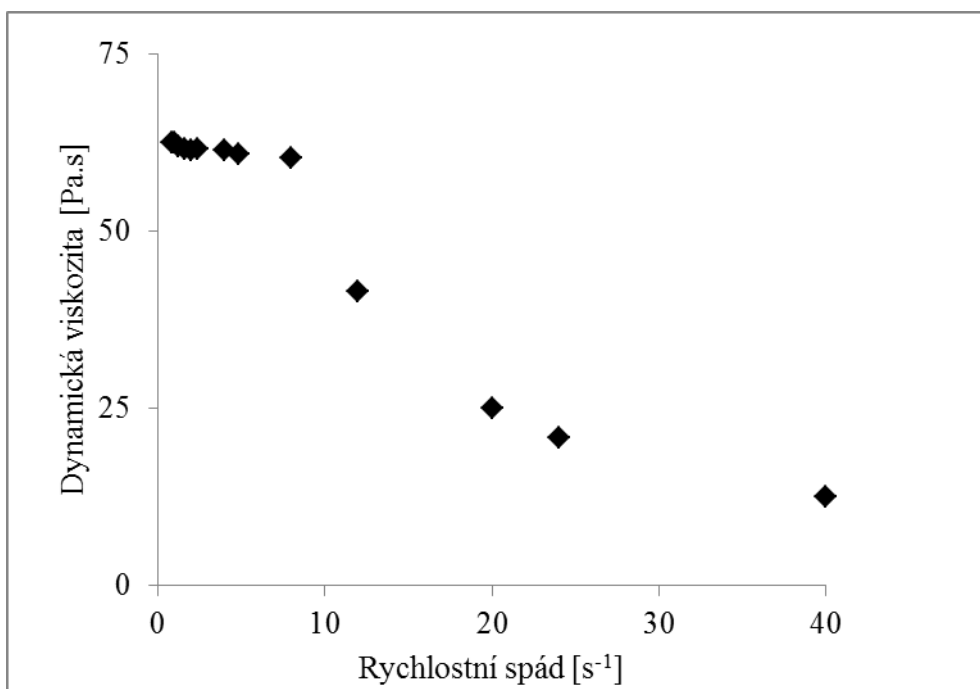
Obr. 14: Viskozitní křivka polyesteru 3T plastifikovaného 20 % triacetinu (50 °C)



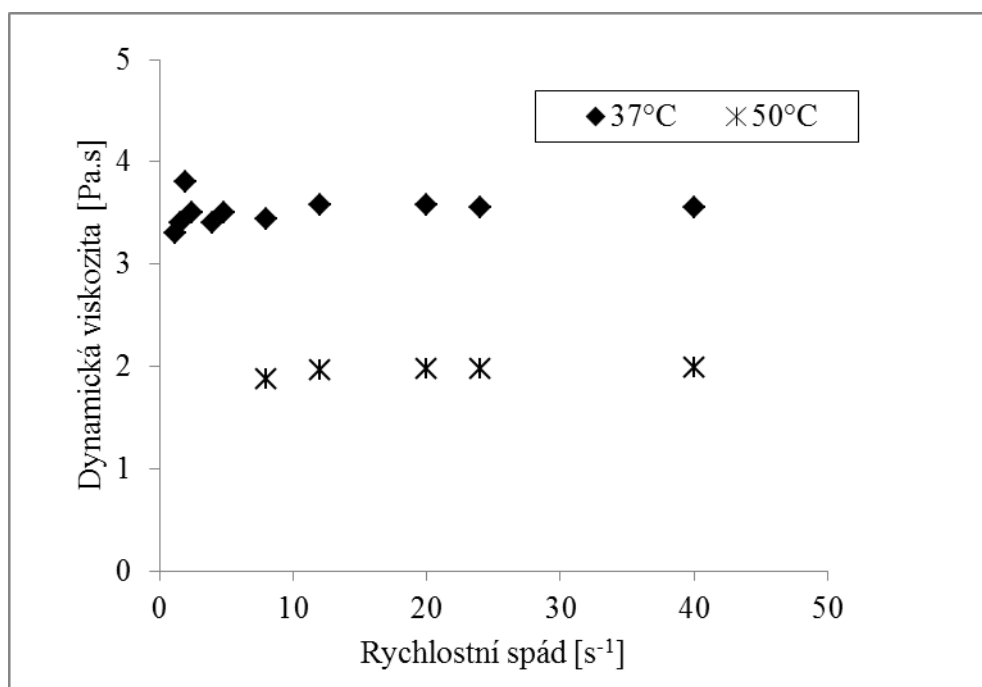
Obr. 15: Viskozitní křivka polyesteru 3T plastifikovaného 30 % triacetinu (37 °C)



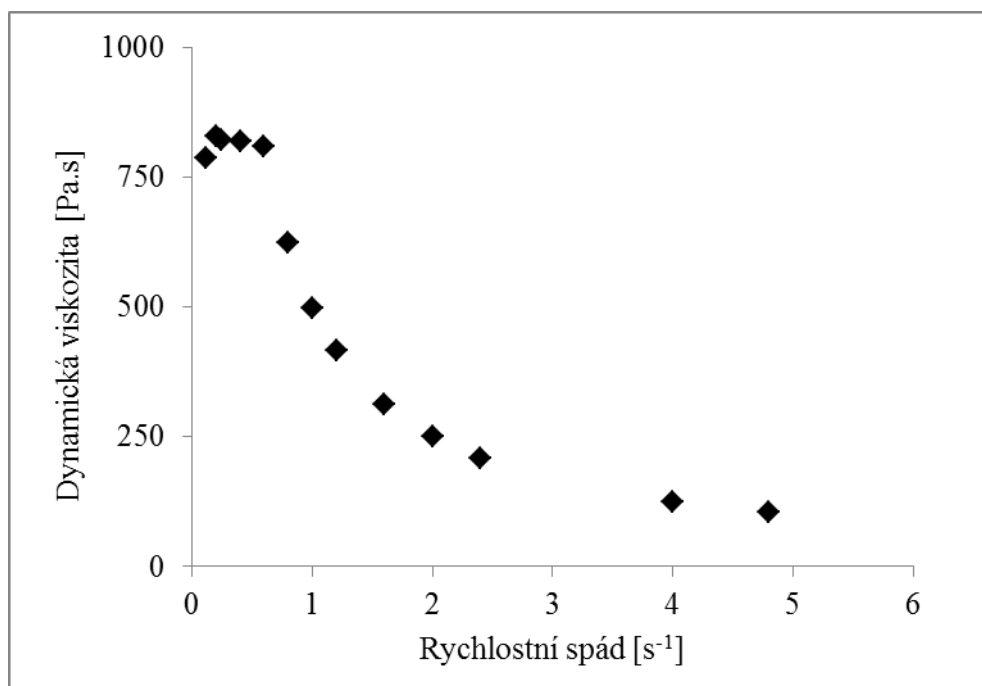
Obr. 16: Viskozitní křivka polyesteru 3T plastifikovaného 30 % triacetinu (50 °C)



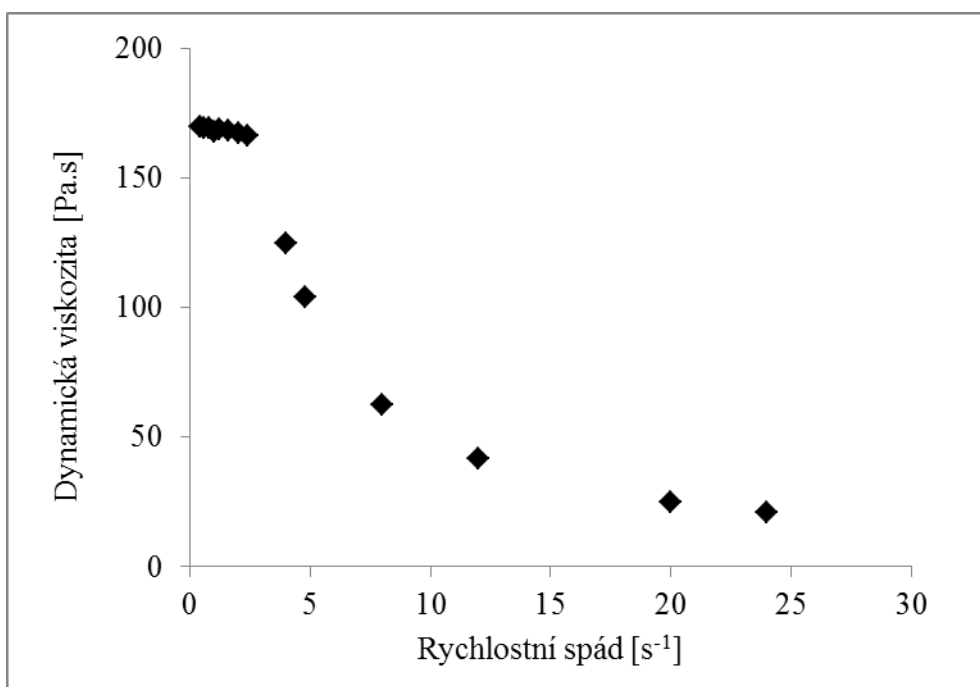
Obr. 17: Viskozitní přímka polyesteru 3T plastifikovaného 40 % triacetinu



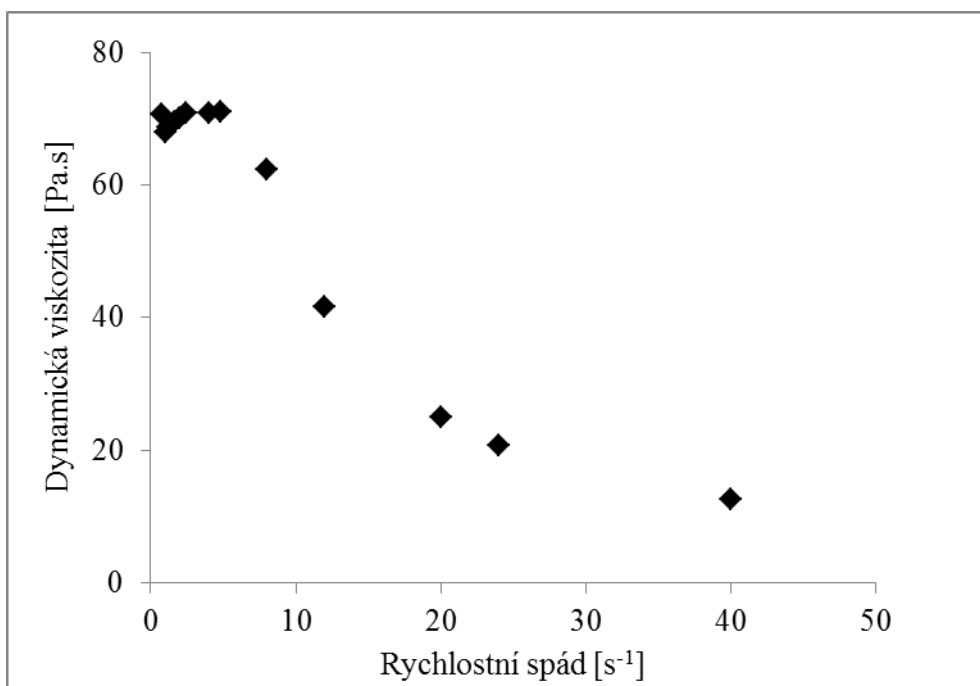
Obr. 18: Viskozitní křivka polyesteru 5T plastifikovaného 20 % triacetinu (37 °C)



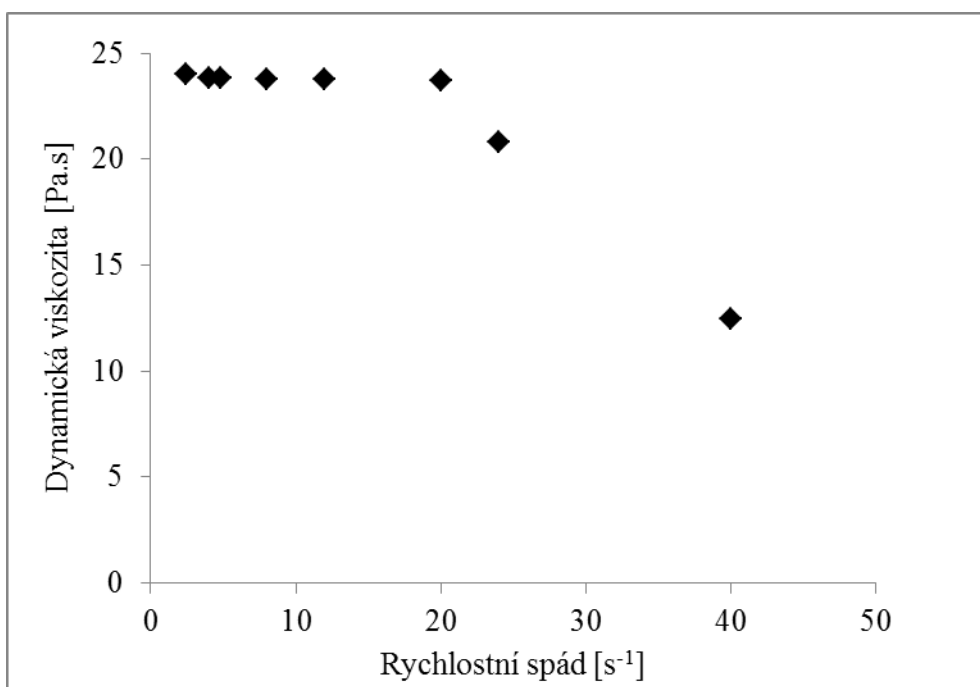
Obr. 19: Viskozitní křivka polyesteru 5T plastifikovaného 20 % triacetinu (50 °C)



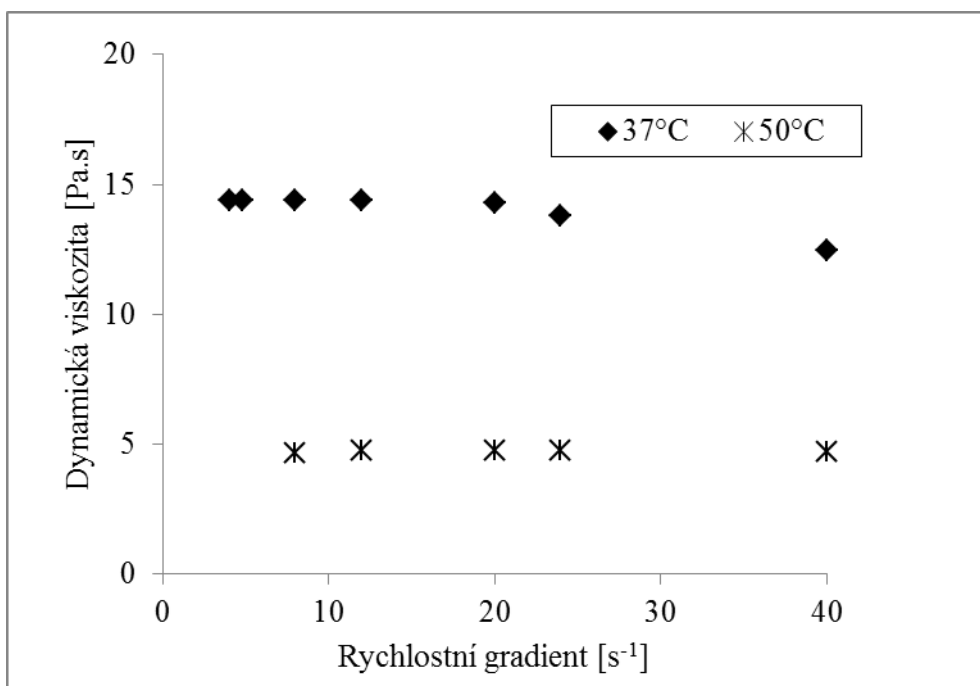
Obr. 20: Viskozitní křivka polyesteru 5T plastifikovaného 30 % triacetinu (37 °C)



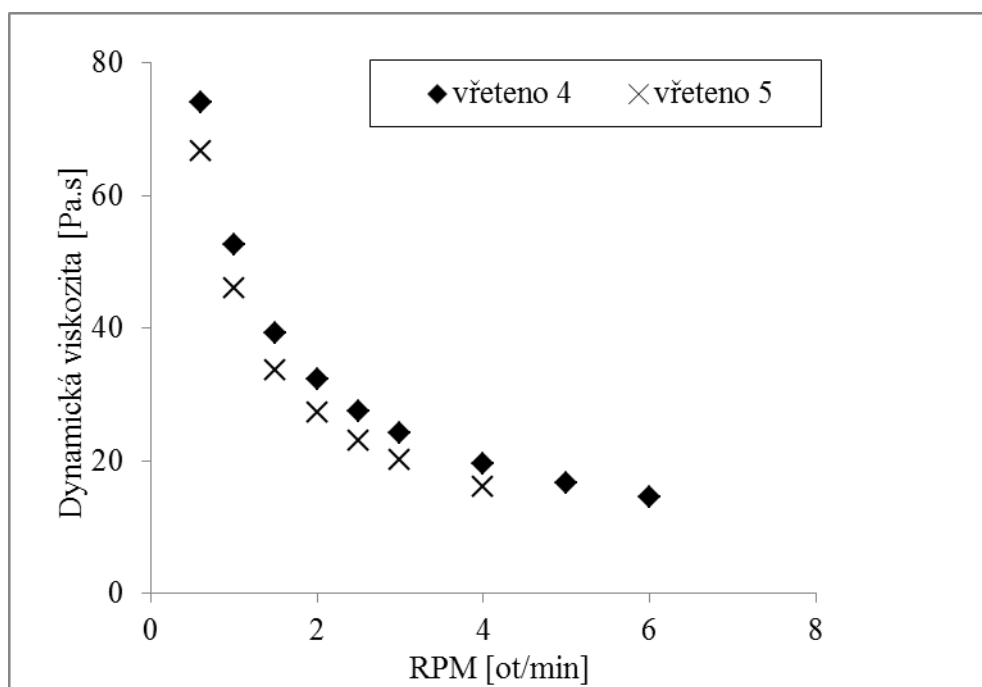
Obr. 21: Viskozitní křivka polyesteru 5T plastifikovaného 30 % triacetinu (50 °C)



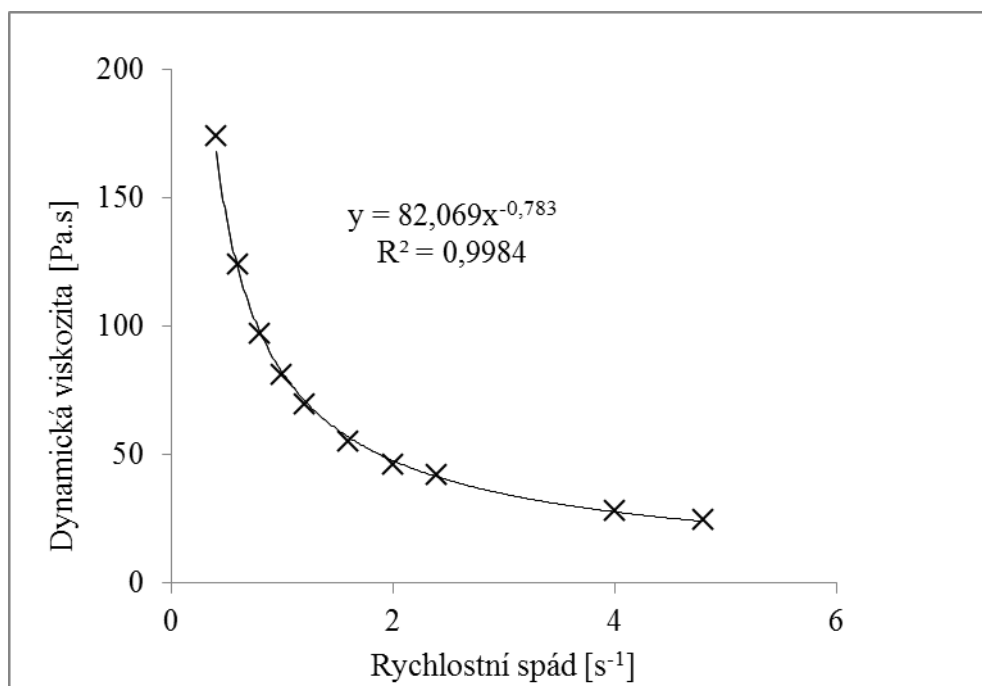
Obr. 22: Viskozitní křivka polyesteru 5T plastifikovaného 40 % triacetinu



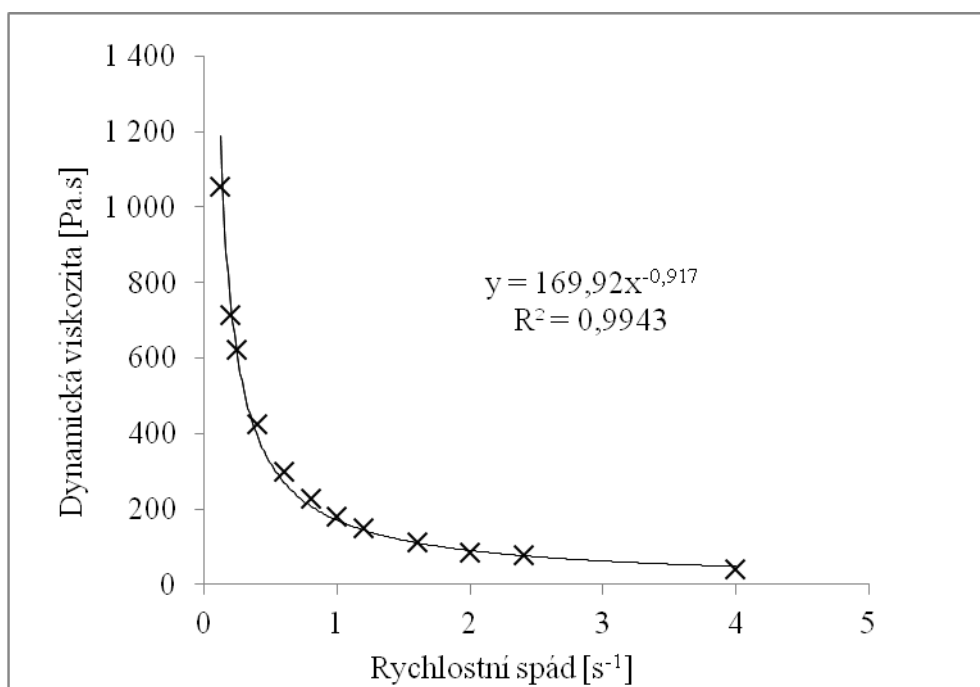
Obr. 23: Závislost dynamické viskozity polykarbofilu 0,2% na rychlosti otáčení vřetena



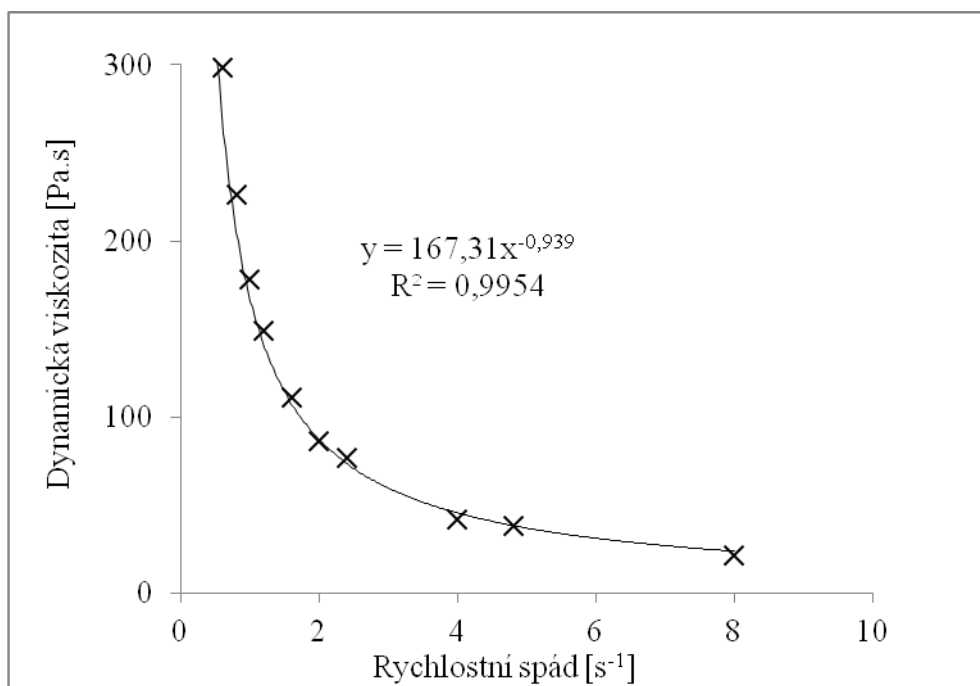
Obr. 24: Viskozitní křivka polykarbofilu 1,2%



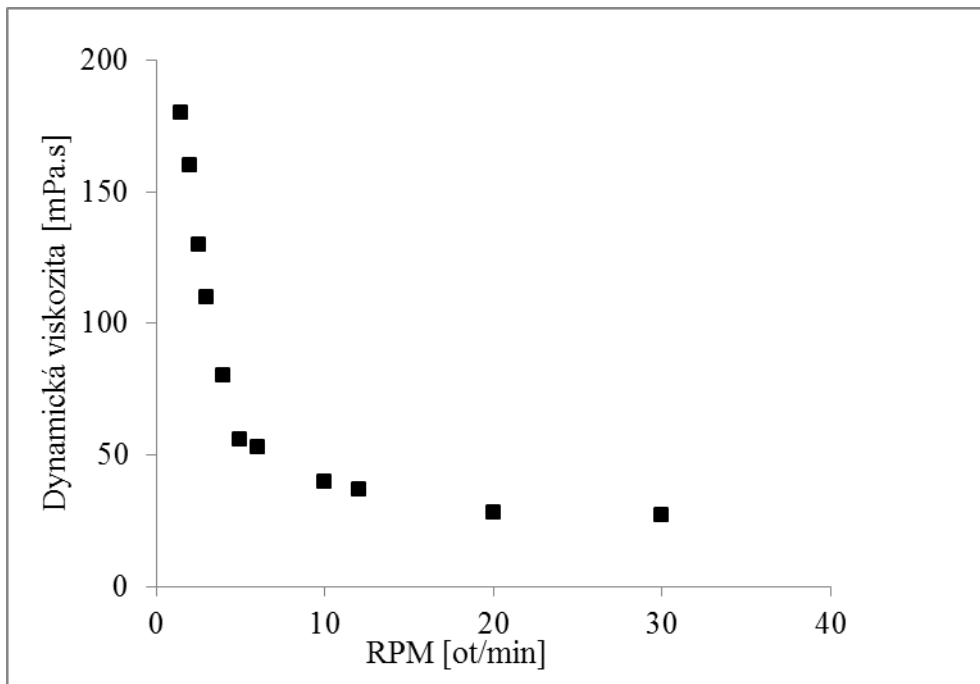
Obr. 25: Závislost dynamické viskozity polykarbofilu 2% na rychlosti otáčení vřetena



Obr. 26: Viskozitní křivka karbomerů 1,2%



Obr. 27: Závislost viskozity arabské klovatiny 10% na rychlosti otáčení vřetena





## 8 DISKUZE

Větvené polyestery, testované v předložené diplomové práci, byly syntetizovány stupňovou polykondenzací z reakční směsi tvořené ekvimolárním množstvím kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové, za přítomnosti tripentaerythritolu jako větvičího monomeru v koncentraci 1 %, 3 % nebo 5 %. Byly získány sloučeniny o různé molární hmotnosti a různém stupni větvení (Tab. 10).

Tab. 10: Charakteristiky testovaných polyesterů<sup>57</sup>

Poměr LA/GA/T [%]	$M_n$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$T_g$ (°C)	$g'$	Označení polyesteru
49,5/49,5/1,0	3 800	15 200	25,3	0,42	1T
48,5/48,5/3,0	7 900	20 600	21,7	0,31	3T
47,5/47,5/5,0	5 800	11 900	17,2	0,34	5T

$M_n$  číselný průměr molární hmotnosti

$M_w$  hmotnostní průměr molární hmotnosti

$T_g$  teplota skelného přechodu

$g'$  větvičí poměr stanovený z vnitřní viskozity lineárního a větveného polyesteru při shodné molární hmotnosti

Testované polyestery jsou za normální teploty vysoce viskózní soustavy, což činí problémy při jejich zpracování do aplikační formy. Proto se plastifikují vhodným plastifikátorem. Bylo vyzkoušeno již několik plastifikátorů v různých koncentracích.<sup>58,59,60</sup>

Nejen z hlediska snížení viskozity, ale i ovlivnění adhezivity a průběhu liberace léčiv inkorporovaných do plastifikovaných polyesterů, byl v dosud provedených studiích jako vhodný plastifikátor shledán triethylcitrát v koncentraci 30 %, ethylpyruvát v koncentraci 20 % nebo methylsalicylát a ethylsalicylát v koncentracích 20 % a 30 %. Některé z uvedených plastifikátorů mají rovněž terapeutický efekt. Naopak další testované plastifikátory, např. hexylsalicylát, se ukázaly jako nevhodné, a to zejména kvůli omezené mísitelnosti s větvenými polyestery.

Bylo studováno reologické chování polyesterů větvených tripentaerythritolem měřením na vřetenovém viskozimetru Brookfield s adaptérem pro malé množství vzorku. Tento

adaptér se skládá z válce, jehož rozměry jsou dané příslušným vřetenem. Válec je zasunut do dvouplášťové nádoby, termostatované pomocí připojené vodní lázně. Komplet tvořící vřeteno a válec má přesně definovanou geometrii, a lze tedy pomocí koeficientu, který pro dané vřeteno udává výrobce, přepočítat rychlost otáčení na hodnoty rychlostního spádu v jednotkách  $s^{-1}$ . Reologické chování testovaných polyesterů bylo hodnoceno pomocí viskozitních křivek, tj. závislosti dynamické viskozity  $\eta$  na rychlostním spádu  $\dot{\gamma}$  (popř.  $D$ ).

Vodné disperze některých testovaných adhezivních polymerů vykazovaly nižší hodnoty viskozity, a proto nemohl být použit adaptér pro malé množství vzorku a rychlost otáčení vřetena přepočítána na hodnoty rychlostního spádu. Jejich reologické chování bylo vyhodnoceno jako závislost viskozity na rychlosti otáčení vřetena.

Viskozita byla měřena jednak při fyziologické teplotě, jednak při teplotě 50 °C, zvolené jako nejvyšší snesitelná teplota pro injekční aplikaci implantátů.

Na Obr. 7 je znázorněna viskozitní křivka polyesteru 1T plastifikovaného 20% triacetinu při teplotě 37 °C. Vztah mezi rychlostním spádem a viskozitou je dán rovnicí:  $\eta = 505,89\dot{\gamma}^{-0,922}$  při hodnotě koeficientu korelace 0,9934. Při hodnotách rychlostního spádu blízkých se nule má vzorek vysokou viskozitu (Tab. 1), samovolně neteče. Z toho vyplývá, že polyester 1T plastifikovaný 20 % triacetinu při teplotě 37 °C vykazuje tok plastický.

Zvýšením teploty na 50 °C došlo k výraznému snížení viskozity vzorku (Tab. 1). Při hodnotách rychlostního spádu blízkých se nule vykazuje viskozitní křivka plató, vzorek teče i bez namáhání, jedná se o kapalnou soustavu. V rozsahu rychlostního spádu 0,60  $s^{-1}$  až 4,80  $s^{-1}$  je závislost viskozity na rychlostním spádu dána vztahem:  $\eta = 478,19\dot{\gamma}^{-0,952}$  při  $R^2 = 0,9939$  (Obr. 8).

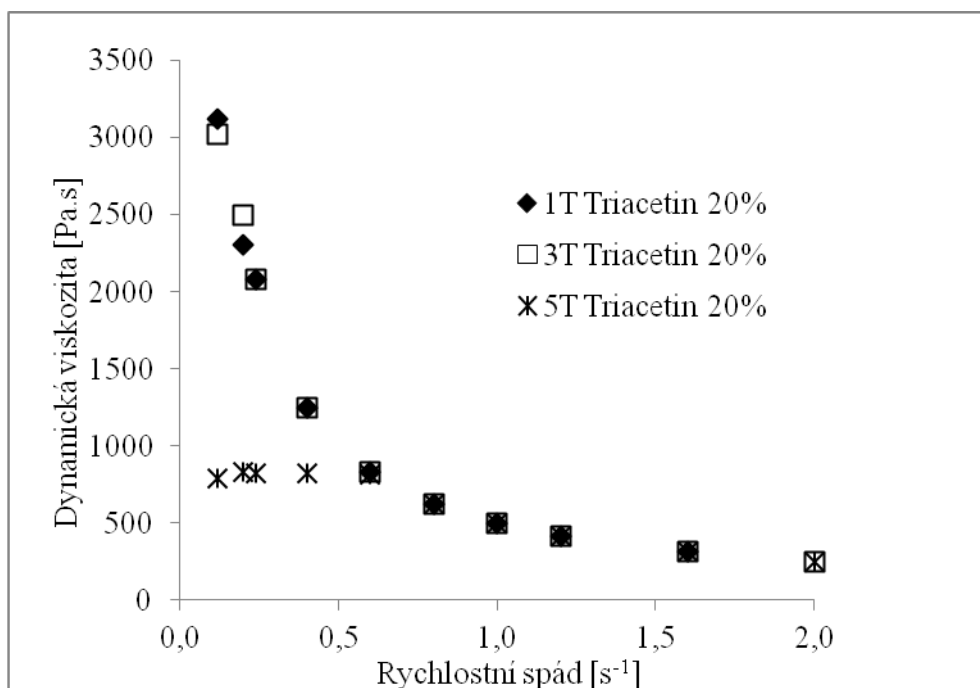
Ke snížení viskozity polyesteru 1T došlo zvýšením koncentrace plastifikátoru z 20 % na 30 % (Tab. 2). Při teplotě 37 °C jsou hodnoty viskozity vzorku v klidu vysoké, odpovídající pevné látce. Při hodnotách rychlostního spádu vyšších než 0,4  $s^{-1}$  začíná vzorek téci, přičemž jeho viskozita s rostoucím rychlostním spádem klesá. Jedná se tedy o plastickou soustavu (Obr. 9). Při teplotě 50 °C je na viskozitní křivce zřetelná lineární fáze až do hodnoty rychlostního spádu 8  $s^{-1}$ , viskozita soustavy je přibližně 50 Pa.s. Poté dochází k poklesu viskozity (Obr. 10). Soustavu lze vyhodnotit jako pseudoplastickou, popřípadě jako newtonskou za předpokladu, že pokles viskozity nastal až při vysokých

hodnotách rychlostního spádu, kdy se dá předpokládat vznik normálového napětí, které vyvolá destrukci soustavy.

Plastifikace polyesteru 1T 40 % triacetinu znamenala natolik výrazný pokles viskozity, že i při teplotě 37 °C se jedná o kapalnou soustavu s pseudoplastickým tokem (Obr. 11) a při teplotě 50 °C o newtonskou kapalinu. Na Obr. 12 je viskozita konstantní v celém rozsahu hodnot rychlostního spádu. To by vyvracelo teorii o vzniku normálového napětí při vyšších rychlostních spádech.

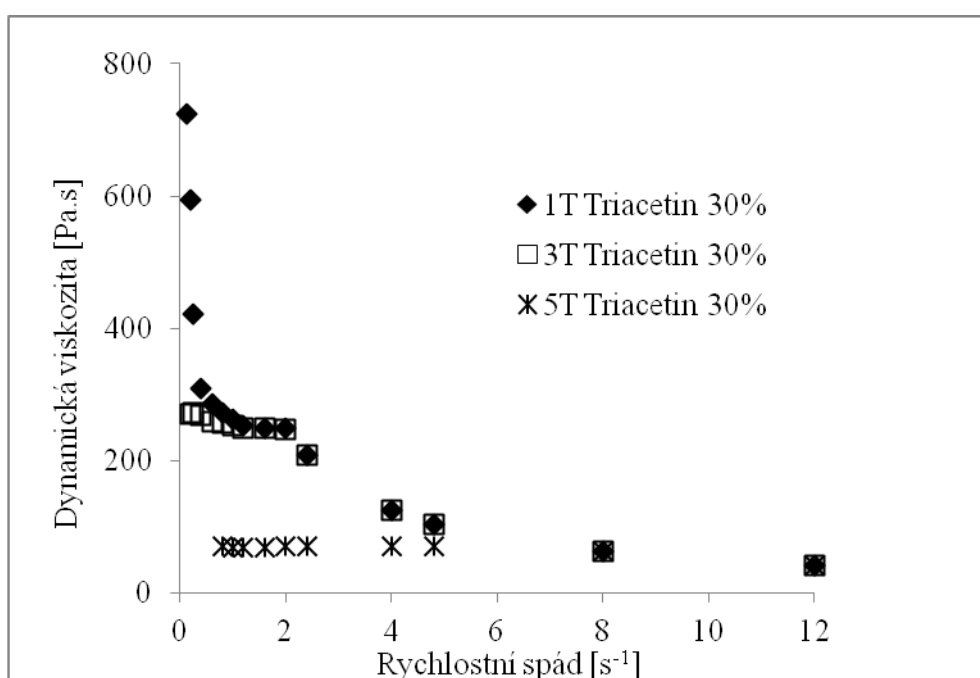
Testované polyestery se lišily molární hmotností a stupněm větvení. V zadání práce bylo zjistit vliv těchto faktorů na tokové chování. Na Obr. 28 jsou porovnány viskozitní křivky testovaných polyesterů plastifikovaných 20 % triacetinu při 37 °C. Průběh se liší při hodnotách rychlostního spádu do 0,60 s<sup>-1</sup>. Zatímco polyestery 1T a 3T vykazují plastický tok, polyester 5T, který má nejnižší molární hmotnost (viz. Tab. 10), vykazuje pseudoplastický tok.

Obr. 28: Viskozitní křivky polyesterů plastifikovaných 20 % triacetinu  
– měřeno při 37 °C



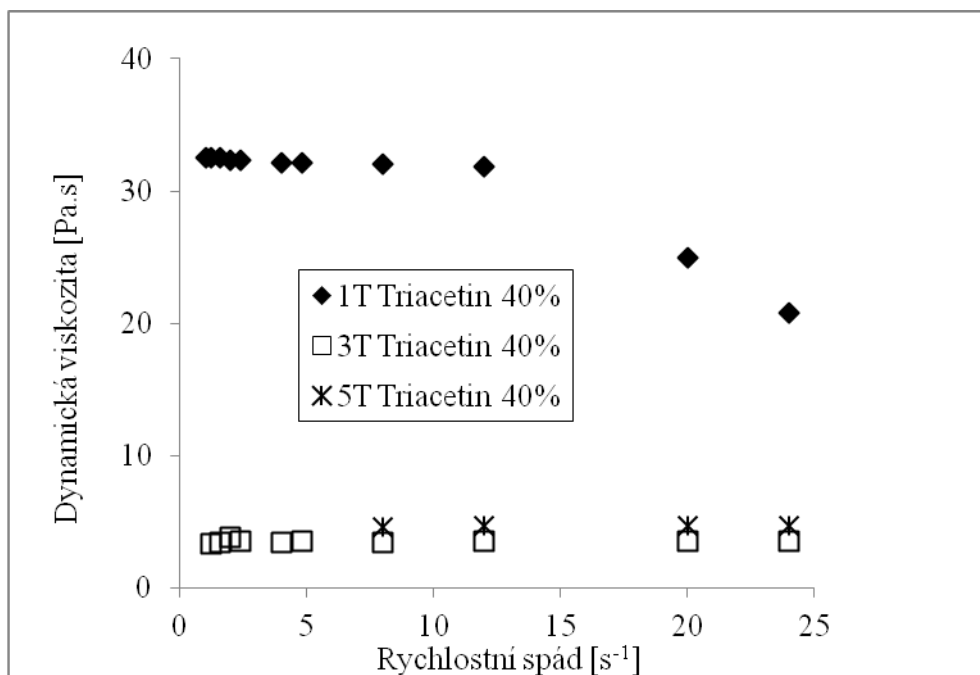
Při plastifikaci polyesterů 30 % triacetinu (Obr. 29) jsou vzájemné interakce polymerních řetězců vyšší koncentrací plastifikátoru oslabeny, a tím jsou hodnoty viskozit soustav sníženy. Tokové chování je ovlivněno molární hmotností polyesteru i stupněm větvení. Pseudoplastický tok má polyester 5T s nejnižší molární hmotností, ale i polyester 3T s nejvyšší molární hmotnost, neboť má nejvyšší stupeň větvení. Polyester 1T vykazuje tok plastický.

Obr. 29: Viskozitní křivky polyesterů plastifikovaných 30 % triacetinu  
– měřeno při 37 °C



Při koncentraci plastifikátoru 40 % jsou interakce polymerních řetězců natolik oslabeny vysokou koncentrací triacetinu, že je eliminován vliv molární hmotnosti a stupně větvení na reologické chování. Hodnoty viskozit se pohybují řádově v desítkách či jednotkách Pa.s. Polyester 1T má tok pseudoplastický, polyestery 3T a 5T tok newtonský. Viskozitní křivky jsou porovnány na Obr. 30.

Obr. 30: Viskozitní křivky polyesterů plastifikovaných 40 % triacetinu  
 – měřeno při 37 °C



Byla měřena dynamická viskozita třech různých disperzí polykarbofilu ve vodě, a to v koncentracích 0,2 %, 1,2% a 2 %. Viskozita 0,2 % disperze byla měřena vřetenem 4 a vřetenem 5; byly získány téměř shodné hodnoty (Tab. 10). Jedná se o neneutonskou kapalinu, jejíž viskozita klesá s rostoucí rychlostí otáčení vřeten (Obr. 23). Při zvýšení koncentrace polykarbofilu dojde k vytvoření bikoherentní gelové struktury a změně tokového chování na plastický tok (Obr. 24 a 25). Disperze 1,2 % karbomerů ve vodě je plastická soustava charakterizována viskozitní křivkou na Obr. 26. Hodnota indexu konzistence je vyšší než u gelu polykarbofilu stejné koncentrace, ale hodnota mocninného indexu je nižší. Struktura gelu karbomerů je citlivější vůči působení rychlostního spádu než gel polykarbofilu. Viskozita 10% disperze arabské klovatiny ve vodě byla měřena vřetenem 2. Jedná se o neneutonskou kapalinu, s rostoucí rychlostí otáčení vřeten klesá viskozita (Obr. 27). Arabská klovatina se ve vodě přímo rozpouští bez mezifáze tvorby gelu.

Získané výsledky studia tokového chování vodných disperzí vybraných adhezivních polymerů budou využity pro zjištění korelace mezi reologickými a adhezivními vlastnostmi. Studium adhezivních vlastností polyesterů větvených tripentaerythritolem a plastifikovaných 20 %, 30 % nebo 40 % triacetinu se zabývala diplomová práce Jany Valuchové.<sup>61</sup>

## 9 ZÁVĚRY

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

1. Tokové vlastnosti polyesterů větvených tripentaerythritolem a plastifikovaných triacetinem jsou ovlivněny především koncentrací triacetinu. S rostoucí koncentrací triacetinu klesá viskozita soustav a plastický tok se mění na pseudoplastický nebo newtonský.
2. Tokové vlastnosti testovaných polyesterů jsou ovlivněny jejich molární hmotností a stupněm větvení. Při 20% plastifikaci polyestery 1T a 3T vykazují plastický tok, polyester 5T, který má nejnižší molární hmotnost, vykazuje pseudoplastický tok. Při 30% a 40% koncentraci triacetinu jsou interakce polymerních řetězců na tolik oslabeny, že je vliv molární hmotnosti na tokové chování eliminován.
3. Disperze 0,2 % polykarbofilu ve vodě je pseudoplastická soustava, při zvýšení koncentrace na 1,2 % dojde k vytvoření bikoherentní gelové struktury a změně tokového chování na plastický tok. Gel karbomerů je citlivější vůči působení rychlostního spádu než gel polykarbofilu. 10 % disperze arabské klovatiny ve vodě vykazuje plastický tok.

## 10 SEZNAM LITERATURY

- 1 VESELÁ, L. *Měření adheze plastifikovaných oligoesterů in vitro*. Hradec Králové, 2008. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [61 s.]
- 2 DVOŘÁKOVÁ, P. *Měření adheze in vitro*. Hradec Králové, 2008. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [69 s.]
- 3 PODZIMKOVÁ, Š. *Adhezivní vlastnosti oligoesterů větvených pentaerythritolem a tripentaerythritolem*. Hradec Králové, 2008. Rigorózní práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [60 s.]
- 4 BACÍLKOVÁ, A. *Adhezivita a viskozita větvených oligoesterů*. Hradec Králové, 2010. Rigorózní práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [84 s.]
- 5 DUDA A., a S. PENCZEK. Mechanisms of aliphatic polyester formation, *Biopolymers online*, John Wiley and Sons, 2002, ISBN: 9783527600038
- 6 LEE S.-R., H.-M. PARK, H. LIM, T. KANG, X. LI, W.-J. CHO, a CH.-S. HA. Microstructure, tensile properties, and biodegradability of aliphatic polyester/clay nanocomposites. *Polymer*, April 2002, **43**(8), 2495-2500, ISSN: 0032-3861
- 7 MCKEE M.G., S. UNAL, G.L. WILKES, a T.E. LONG. Branched polyesters: recent advances in synthesis and performance, *Progress in polymer science*, January 2005, **30**, 507-539, ISSN: 0079-6700
- 8 IKADA Y., a H. TSUJI. Biodegradable polyesters for medical and ecological applications, *Macromolecular Rapid Communications*, February 2000, **21**(3), 117-132, ISSN: 1521-3927
- 9 MOHAMED F., a CH. F. van der WALLE. Engineering biodegradable polyester particles with specific drug targeting and drug release properties, *Journal of Pharmaceutical Science*, August 2007, **97**(1), 71-87, ISSN: 1520-6017
- 10 PISTEL K. F., A. BREITENBACH, R. ZANGE-VOLLAND, a T. KISSEL. Brush-like branched biodegradable polyesters, part III. Protein release from microspheres of poly(vinylalcohol)-graft-poly(D,L-lactic-co-glycolic acid), *Journal of Controlled Release*, 2001, **73**(1), 7-20, ISSN: 0168-3659
- 11 O'HARA P., a A.J. HICKEY. Respirable PLGA microspheres containing rifampicin for the treatment of tuberculosis: Manufacture and chracterization, *Pharmaceutical research*, August 2000, **17**(8), 955-961, ISSN: 0724-8741



- 12** DAILEY L.A., E. KLEEMAN, M. WITTMAR, T. GESLLER, T. SCHMEL, C. ROBERTS, W. SEEGER, a T. KISSEL. Surfactant-Free, Biodegradable Nanoparticles for Aerosol Therapy Based on the Branched Polyesters, *Pharmaceutical research*, December 2003, **20**(12), 2011-2020, ISSN: 0724-8741
- 13** WANG X. a kol. Biodegradable Branched Polyesters Poly(vinyl sulfonate-covinyl alcohol)-graft Poly(d,l-lactic-coglycolic acid) as a Negatively Charged Polyelectrolyte Platform for Drug Delivery: Synthesis and Characterization, *Macromolecules*, March 2008, **41**(8), 2791-2799, ISSN: 1520-5835
- 14** EGILMEZ N.K., Y.S. JONG, M.S. SABEL, J.S. JACOB, E. MATHIOWITZ, a R.B. BANKERT. In situ tumor vaccination with interleukin-12-encapsulated biodegradable microspheres: Induction of tumor regression and potent antitumor immunity, *Cancer Research*, July 2000, **60**(14), 3832-7, ISSN: 1538-7445
- 15** GUO J. Carbopol polymers for pharmaceutical drug delivery applications, *Drug development & delivery*, September 2003, **3**(6)
- 16** BARRY B.W., a M.C. MEYER. The rheological properties of carbopol gels I. Continuous shear and creep properties of carbopol gels, *International Journal of Pharmaceutics*, January-February 1979, **2**(1), 1-25, ISSN: 0378-5173
- 17** HOSMANI A.H., Y.S THORAT, a P.V. KASTURE. Carbopol and its pharmaceutical significance: A review, *Pharmaceutical reviews*, February 2006, **4**(1), ISSN: 19185561
- 18** American College of Toxicology. Final Report on the Safety Assessment of Carbomer, *International Journal of Toxicology*, 1982, **1**(2), 109-141, ISSN: 1091-5818
- 19** Dostupné na internetu:  
<http://www.lubrizol.com/WorkArea/linkit.aspx?LinkIdentifier=id&ItemID=33648>  
[cit. 2. ledna 2012]
- 20** BONACUCINA G., S. MARTELLI, a G.F. PALMIERI. Rheological, mucoadhesive and release properties of carbopol gels in hydrophilic cosolvents, *Internatiol Journal of Pharmaceutics*, September 2004, **282**(1-2), ISSN: 2249-1848
- 21** BONACUCINA G., M. CESPI, M. MISICI-FALZI, a G.F. PALMIERI. Rheological, adhesive and release characterisation of semisolid Carbopol/tetraglycol systems, *Internatiol Journal of Pharmaceutics*, January 2006, **307**(2), 129-140, ISSN: 2249-1848

**22** Dostupné na internetu:

<http://www.lubrizol.com/WorkArea/linkit.aspx?LinkIdentifier=id&ItemID=33642>

[cit. 2. ledna 2012]

**23** TAN Y.T.F., K.K. PEH, a O. AL-HANBALI. Effect of carbopol and polyvinylpyrrolidone on the mechanical, rheological, and release properties of bioadhesive polyethylene glycol gels, *AAPS PharmSciTech*, August 2000, **1**(3), 69-78, ISSN: 1530-9932

**24** TAN Y.T.F., K.K. PEH, a O. AL-HANBALI. Investigation of interpolymer complexation between Carbopol and various grades of polyvinylpyrrolidone and effects on adhesion strength and swelling properties, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, February 2001, **4**(1), 7-14, ISSN: 1482-1826

**25** PATEL J.K., a J.R. Chavda. Formulation and evaluation of stomach-specific amoxicillin-loaded carbopol-934P mucoadhesive microspheres for anti-Helicobacter pylori therapy, *Journal of Microencapsulation*, June 2009, **26**(4), 365-376, ISSN: 1464-5246

**26** DEBBASCH C., S.B. de La SALLE, F. BRIGNOLE, P. RAT, J.M. WARNET, a C. BAUDOIN. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and Carbomer 934P in ocular surface epithelial cells, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, November 2002, **43**(11), 3409-15, ISSN: 1552-5783

**27** Dostupné na internetu:

<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/NoveonAA-1Polycarbophil.html>

[cit. 2. ledna 2012]

**28** CHIBA T., N. KUDARA, M. SATO, R. CHISCHIMA, Y. ABIKO, M. INOMATA, S. ORII, a K. SUZUKI. Colonic transit, bowel movements, stool form, and abdominal pain in irritable bowel syndrome by treatments with calcium polycarbophil, *Hepato-gastroenterology*, September-October 2005, **52**(65), 1416-20, ISSN: 0172-6390

**29** CHIBA T., K. SATO, Y. TOYA, K. ENDO, Y. ABIKO, S. KASUGAI, S. SAITO, S. OANA, N. KUDARA, M. ENDO, a K. SUZUKI. Serial changes in cytokine expression in irritable bowel syndrome patients following treatment with calcium polycarbophil, *Hepato-Gastroenterology*, September-October 2011, **58**(110-111), 1527-1530 ISSN: 0172-6390

**30** SHIBATA C., Y. FUNAYAMA, K. FUKUSHIMA, K. TAKAHASHI, H. OGAWA, S. HANEDA, K. WATANABE, a K. KUDOH. Effect of calcium polycarbophil on bowel function after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: a randomized

controlled trial, *Digestive diseases and sciences*, March 2007, **52**(6), 1423-1426, ISSN: 1573-2568

**31** KUMAR M., A. MISRA, a K. PATHAK. Formulation and characterization of nanoemulsion of olanzapine for intranasal delivery, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, November-December 2009, **63**(6), 501-511, ISSN: 1948-2124

**32** MARTIEN R., H. HOVER, G. PERERA, a A.B. SCHNÜRCH. An oral oligonucleotide delivery system based on a thiolated polymer: Development and in vitro evaluation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, August 2011, **78**(3), 355-360, ISSN: 0939-6411

**33** VETTER A., G. PERERA, K. LEITHNER, G. KLIMA, a A. BERNKOP-SCHNÜRCH. A Development and in vivo bioavailability study of an oral fondaparinux delivery system, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, November 2010, **41**(3-4), 488-497 ISSN: 0928-0987

**34** JIMÉNEZ-CASTELLANOS M.R., H. ZIA, a C.T. RHODES. Mucoadhesive vaginal drug delivery systems, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, November 2009, **3**(3), 193-205, ISSN: 1872-2113

**35** LU Z., W. CHEN, a J.H. HAMMAN. Chitosan-polycarbophil interpolyelectrolyte complex as a matrix former for controlled release of poorly water-soluble drugs I: in vitro evaluation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, May 2010, **36**(5), 539-546, ISSN: 0363-9045

**36** CHINWALA M.G., a S. LIN. Application of hydrogel polymers for development of thyrotropin releasing hormone-loaded adhesive buccal patches, *Pharmaceutical Development and Technology*, June 2010, **15**(3), 311-327, ISSN: 1083-7450

**37** BOWMAN L.M., E. SI, J. PANG, R. ARCHIBALD, M. FRIEDLAENDER. Development of a topical polymeric mucoadhesive ocular delivery system for azithromycin, *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, April 2009, **25**(2), 133-139, ISSN: 1557-7732

**38** UTINE C.A. Update and critical appraisal of the use of topical azithromycin ophthalmic 1% (AzaSite) solution in the treatment of ocular infections, *Clinical Ophthalmology*, June 2011, 801-809, ISSN: 1177-5483

**39** MARTIN A. N. *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. Austin: Lippincott Williams & Wilkins, 1993. ISBN: 0812114388

- 40** Dostupné na internetu: <http://www.masterflex.com/techinfo/images/viscosity-figure1.gif> [cit. 20. února 2012]
- 41** Brookfield Engineering Laboratories, Inc. *More solution to sticky problems: A guide to getting more from your Brookfield Viscometer*. Middleboro, USA, 2005. Dostupné na internetu: <http://www.viscometers.org/PDF/Downloads/More%20Solutions.pdf> [cit. 5. ledna 2012]
- 42** Dostupné na internetu:  
<http://www.wee-solve.de/English/Rheologie/Methoden/Fliesskurve.htm>  
[cit. 24. února 2012]
- 43** BARTOVSKÁ L. a M. ŠIŠKOVÁ. *Co je co v povrchové a koloidní chemii*. Verze 1.0. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2005. Dostupné na Internetu: [http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid\\_es-001/](http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-001/) [cit. 3. dubna 2012]
- 44** ALLAHHAM A., D. MAINWARING, P. STEWART, a J. MARRIOTT. Development and application of a micro-capillary rheometer for in-vitro evaluation of parenteral injectability, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, June 2004, **56**(6), 709-716, ISSN: 2042-7158
- 45** ALLAHHAM A., P. STEWART, J. MARRIOTT, a D. E. MAINWARING. Flow and injection characteristics of pharmaceutical parenteral formulations using a micro-capillary rheometer, *International Journal of Pharmaceutics*, February 2004, **270**(1-2), 139-148, ISSN: 0378-5173
- 46** Dostupné na internetu:  
<http://www.brookfieldengineering.com/products/rheometers/laboratory.asp>  
[cit. 23. února 2012]
- 47** BARNES H. A., a D. BELL. Controlled-stress rotational rheometry: An historical review, *Korea-Australia Rheology Journal*, August 2003, **15**(4). 187-196, ISSN: 2093-7660
- 48** Brookfield Engineering Laboratories, Inc. *Manuál č. M/98-350*. Middleboro, USA, 1999.
- 49** ANCEY Ch. *Introduction to Fluid Rheology*. version 1.0. Lausanne, Suisse: Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, July 2005
- 50** Dostupné na internetu:  
[http://www.brookfieldengineering.com/education/rheology\\_papers\\_benchmark\\_product\\_s.asp](http://www.brookfieldengineering.com/education/rheology_papers_benchmark_product_s.asp) [cit. 23. února 2012]

**51** HERH P., J. TKACHUK, S. WU, M. BERNZEN, a B. RUDOLPH. The rheology of pharmaceutical and cosmetic semisolids, *ATS RheoSystems*, July 1998, 12-14

**52** Dostupné na internetu:

[http://www.rheologyschool.com/rheology\\_of\\_creams\\_lotions\\_and\\_ointments.html](http://www.rheologyschool.com/rheology_of_creams_lotions_and_ointments.html)

[cit. 4. dubna 2012]

**53** ITOH K., T. HATAKEYAMA, T. SHIMOYAMA, S. MIYAZAKI, A. D'EMANUELE, a D. ATTWOOD. In situ gelling formulation based on methylcellulose/pectin system for oral-sustained drug delivery to dysphagic patients. *Drug development and industrial pharmacy*, July 2011, **37**(7), 790-797, ISSN: 0363-9045

**54** CAO S.-L., X.-W. REN, Q.-Z. ZHANG, E. CHEN, F. XU, J. CHEN, L.-CH. LIU a X.-G. JIANG. In situ gel based on gellan gum as new carrier for nasal administration of mometasone furoate, *International Journal of Pharmaceutics*, January 2009, **365**(1-2), 109-115, ISSN: 0378-5173

**55** CAO S.-L., E. CHEN, Q.-Z. ZHANG, a X.-G. JIANG. A novel nasal delivery system of a chinese traditional medicine, Radix Bupleuri, based on the concept of ion-activated in situ gel, *Archives of Pharmacal Research*, September 2006, **30**(8), 1014-1019, ISSN: 1976-3786

**56** PENNINGTON J., P. PANDEY, H. TAT, J. WILLSON, a B. DONOVAN. Spray Pattern and Droplet Size Analyses for High-Shear Viscosity Determination of Aqueous Suspension Corticosteroid Nasal Sprays, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2008, **34**(9), 923-929, ISSN: 1520-5762

**57** PODZIMEK, Š. *Charakterizace větvených oligoesterů gelovou permeační chromatografií s on-line rozptylovým fotometrem a viskozimetrem*. Pardubice: Synpo a.s., 2006.

**58** JIRÁKOVÁ, I. *Vlastnosti větvených oligoesterů plastifikovaných 20 % triethylcitrátu*. Hradec Králové, 2009. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [56 s.]

**59** TŘEŠNÁKOVÁ, J. *Vlastnosti větvených oligoesterů plastifikovaných 10 % triethylcitrátu*. Hradec Králové, 2009. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [58 s.]

**60** PRAISLEROVÁ, D. *Větvené oligoestery plastifikované ethylpyruvátém jako adhezivní nosiče léčiv*. Hradec Králové, 2011. Rigorózní práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [89 s.]

**61** VALUCHOVÁ, J. *Adhezivní vlastnosti větvených polyesterů plastifikovaných triacetinem*. Hradec Králové, 2012. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. [62 s.]