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

Vliv plastifikace na reologické vlastnosti oligoesteru kyseliny mléčné a glykolové větveného dipentaerythritolem

Diplomová práce

Hradec Králové 2014 Klára Bílková

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla využita pro získání jiného nebo stejného kvalifikačního titulu.

Za pomoc a odborné vedení při vypracování diplomové práce děkuji PharmDr. Evě Šnejdrové, Ph.D.

Klára Bílková

Obsah

1 ABSTRAKT 5

2 ABSTRACT 6

3 ZADÁNÍ PRÁCE 7

4 ÚVOD 8

5 TEORETICKÁ ČÁST 9

5.1 Stručný úvod do reologie 9

5.2 Rotační viskozimetry 11

5.2.1 Obecné principy 11

5.2.2 Rozdělení viskozimetrů 12

5.2.3 Uspořádání absolutních viskozimetrů 14

5.3 Využití reologických měření při testování bioadheze 14

5.3.1 Viskozimetrická metoda 15

5.3.2 Dynamická oscilační reometrie 17

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 18

6.1 Použité přístroje 18

6.2 Použité suroviny 18

6.3 Příprava plastifikovaných oligoesterů 19

6.4 Měření viskozity vřetenovým rotačním viskozimetrem 19

6.5 Měření viskozity rotačním reometrem 20

6.5.1 Příprava přístroje pro měření 20

6.5.2 Nanesení vzorku 21

6.5.3 Měření 21

7 VÝSLEDKY 23

7.1 Výsledky měření na vřetenovém viskozimetru 23

7.2 Výsledky měření na rotačním reometru 27

8 DISKUZE 39

8.1 Hodnocení reologických vlastností plastifikovaného oligoesteru na vřetenovém viskozimetru 40

8.2 Hodnocení reologických vlastností plastifikovaného oligoesteru na rotačním reometru 41

8.3 Viskozita plastifikovaného oligoesteru při 37 °C a 50 °C 41

9 ZÁVĚR 43

10 SEZNAM LITERATURY 44

1 ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra Farmaceutické technologie

Jméno a příjmení: **Klára Bílková**

Název diplomové práce: **Vliv plastifikace na reologické vlastnosti oligoesteru kyseliny mléčné a glykolové větveného dipentaerythritolem**

Školitel: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Cílem této diplomové práce bylo studium reologického chování oligoesteru kyseliny D,L-mléčné a glykolové větveného 1 % dipentaerythritolu (1D) a plastifikovaného 6 různými plastifikátory ve vzestupných koncentracích.

Teoretická část byla věnována základům reologie a problematice měření viskozity pomocí rotačních viskozimetrů. Popisuje základní typy a konstrukce rotačních reometrů a shrnuje základní údaje a poznatky o bioadhezi a jejím testování s využitím reometrických metod.

V experimentální části byly připraveny matrice z oligoesteru 1D a plastifikátorů v koncentracích 20 %, 30 % a 40 %. Byly testovány tyto plastifikátory: ethylpyruvát, ethylsalicylát, methylsalicylát, triacetin, tributyrin a triethylcitrát. Reoligické hodnocení bylo provedeno pomocí vřetenového viskozimetru při 37 °C a rotačního reometru při teplotách 37 °C a 50 °C. Reologické chování bylo vyhodnoceno pomocí reogramů.

Všechny plastifikátory, kromě tributyrinu, byly s oligoesterem dobře mísitelné. Tokové chování plastifikovaného oligoesteru bylo ovlivněno zvoleným plastifikátorem a jeho koncentrací. Se vzrůstající koncentrací plastifikátoru klesaly hodnoty viskozity. Nejúčinějším plastifikátorem byl ethylpyruvát.

2 ABSTRACT

CHARLES UNIVERSITY IN PRAGUE
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of Pharmaceutical technology

Name of the student: **Klára Bílková**
Title of diploma thesis: **Influence of plastification on rheological properties of oligoester of lactic acid and glycolic acid branched with dipentaerythritole**
Consultant: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

The aim of this diploma thesis was the study of rheological properties of the oligoester of DL-lactic and glycolic acids branched with 1% of dipenthaerythritol (1D) and plasticized with 6 various plasticizers in increasing concentrations.

Theoretical part was devoted to fundamentals of rheology and measurements of viscosity using rotational viscometers. It describes basic types and constructions of rotational rheometers and summarizes basic facts about bioadhesion and use of rheological method for assessment of bioadhesion.

There were prepared matrices from oligoester 1D and plasticizers in concentrations of 20 %, 30 % and 40 % in the experimental part. These plasticizers were tested: ethyl pyruvate, ethyl salicylate, methyl salicylate, triacetin, tributyrin and triethyl citrate. Rheological properties were examinated at 37 °C using spindle viscometer and at 37 °C and 50 °C using rotational rheometer. Rheograms were used to characterize flow properties of tested matrices.

All plasticizers within tributyrin were miscible with the oligoester. Flow properties of plasticized oligoester were influenced by type and concentration of plasticizer. Increasing plasticizer concentrations resulted in a decrease of viscosity Ethyl pyruvate was the most effective plasticizer.

3 ZADÁNÍ PRÁCE

V rámci této diplomové práce je zadáno sledovat reologické chování oligoesteru kyseliny D,L-mléčné a glykolové větveného dipentaerythritolem a plastifikovaného vybranými plastifikátory v různých koncentracích.

Zadání experimentální práce lze shrnout do následujících úkolů:

1. Připravit matrice tvořené oligoesterem a plastifikátorem. Použít oligoester kyseliny D,L-mléčné a glykolové s přídavkem dipentaerythritolu jako větvící složky v koncentraci 1 %. Jako plastifikátor použít ethylpyruvát, ethylsalicylát, methylsalicylát, triacetin, tributyrin a triethylcitrát v koncentracích 20 %, 30 % a 40 %.
2. Změřit dynamickou viskozitu matric pomocí vřetenového viskozimetru při 37 °C a dále pomocí rotačního reometru při 37 °C a 50 °C.
3. Výsledky měření zpracovat do tabulek a grafů znázorňujících tokové chování jednotlivých matric.
4. Zhodnotit vliv jednotlivých plastifikátorů, jejich koncentrace a dále teploty na reologické vlastnosti plastifikovaného oligoesteru.

4 ÚVOD

Větvené oligoestery kyseliny mléčné a glykolové nacházejí své uplatnění ve farmacii jako biokompatibilní, biodegradovatelné a netoxické nosiče léčiv. Využívají se v lékových formách s řízeným uvolňováním nebo s cílenou distribucí léčiv. Lze je aplikovat topicky (kůže, dutina ústní) nebo parenterálně (ve formě injekce nebo implantátu in situ)[1]. Nevýhodou samotných oligoesterů kyseliny mléčné a glykolové je jejich vysoká křehkost a viskozita, která znesnadňuje jejich aplikaci. Přídavkem plastifikátoru lze tyto vlastnosti optimalizovat, a tím usnadnit jejich zpracování a aplikaci. Plastifikátor musí být dobře mísitelný s oligoesterem i ve vyšších koncentracích a vzhledem k použití musí být také biokompatibilní; výhodou je, pokud je biologicky odbouratelný. Plastifikátory použité v této práci jsou schváleny pro proužití ve farmacii a medicíně. Některé z nich vykazují vlastní farmakologický účinek. Ethylpyruvát vykazuje protizánětlivé účinky, inhibuje angiogenezi a potlačuje tvorbu reaktivních forem kyslíku.[2] Ethylsalicylát a methylsalicylát vykazují protizánětlivé, analgetické a antiseptické účinky.[3] Triacetin vykazuje účinky antifungální.

5 TEORETICKÁ ČÁST

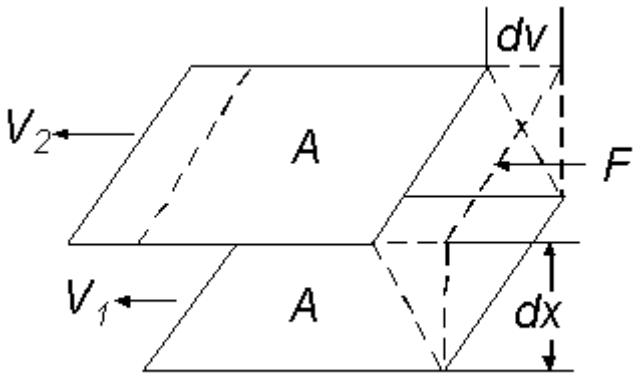
5.1 Stručný úvod do reologie

Reologie (z řeckého *rheo* - téci; *logos* - nauka, věda) je fyzikální odvětví, zabývající se studiem deformace a toku látek. Měřením deformace a tokových vlastností látek se zabývá reometrie.

Mezi základní reologické veličiny patří smykové napětí τ a smykový poměr D. Tyto veličiny jsou nepřímo měřitelné. Smykové napětí (též tečné nebo posuvné napětí) definujeme jako napětí (tj. síla F působící na jednotku plochy A), působící ve směru tečny k namáhanému tělesu. Jednotkou tečného napětí je pascal [Pa = $N.m^{-2}$].

$$\tau = \frac{F}{A}$$

Aplikací tečného napětí dochází k posuvu dvou pomyslných sousedních vrstev kapaliny vůči sobě - kapalina teče.



Obr. 1: Newtonův model znázorňující pohyb dvou sousedních vrstev kapaliny[4]

U reálných kapalin se jednotlivé vrstvy kapaliny vůči sobě pohybují s různou rychlostí a dochází mezi nimi k vnitřnímu tření. Fyzikální veličinou charakterizující vnitřní tření v kapalině je viskozita.

Ideálně viskózní kapaliny (newtonovské kapaliny) se řídí Newtonovým zákonem, podle kterého je rychlostní spád přímo úměrný smykovému napětí:

$$\tau = \eta . \frac{dv}{dx} = \eta . D$$

kde η je dynamická viskozita, dv je rozdíl rychlosti vrstev, dx je příčná vzdálenost mezi vrstvami, D je rychlostní spád (též označován jako rychlost deformace, smyková

rychlost). Dynamická viskozita η je konstantou úměrnosti a její jednotkou je pascalsekunda [Pa.s].

Kapaliny, jejichž tokové chování se neřídí dle newtonova zákona, označujeme jako nenewtonovské kapaliny. Jejich viskozita je závislá na působícím tečném napětí a označuje se jako zdánlivá viskozita η_z. Reologické chování takových kapalin vyjadřujeme pomocí tokových křivek (reogramů). Dle charakteru reogramu rozlišujeme soustavy s časově nezávislým tokem a soustavy s časově závislým tokem.

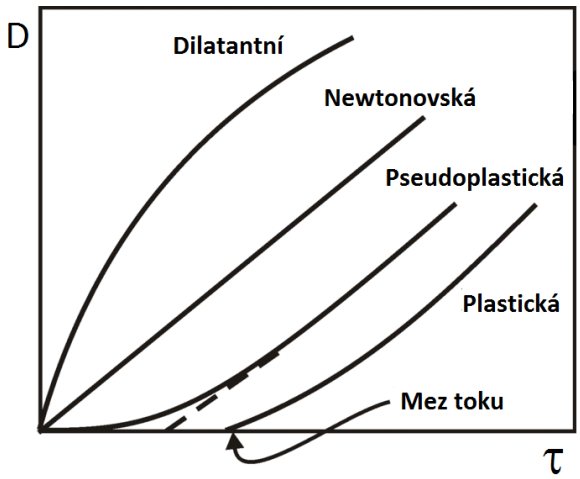
Soustavy s časově nezávislým tokem

Rozlišujeme tři typy reologického chování nezávislého na délce působení smykového namáhání – kapaliny s pseudoplastickým, plastickým a dilatantním tokem. Tokové vlastnosti těchto kapalin se mění s velikostí aplikovaného smykového napětí.

Pseudoplastické kapaliny vykazují pokles zdánlivé viskozity v závislosti na zvyšujícím se rychlostním spádu.

Plastické kapaliny vykazují viskoelastické vlastnosti. Bez smykového namáhání se chovají jako pevné látky, teprve překročí-li rychlost deformace určitou hodnotu označovanou jako mez toku, kapalina začne téct.

Dilatantní kapalina vykazuje při nižších hodnotách smykového napětí chování jako ideální kapalina, avšak se vzrůstajícím smykovým namáháním její viskozita roste.



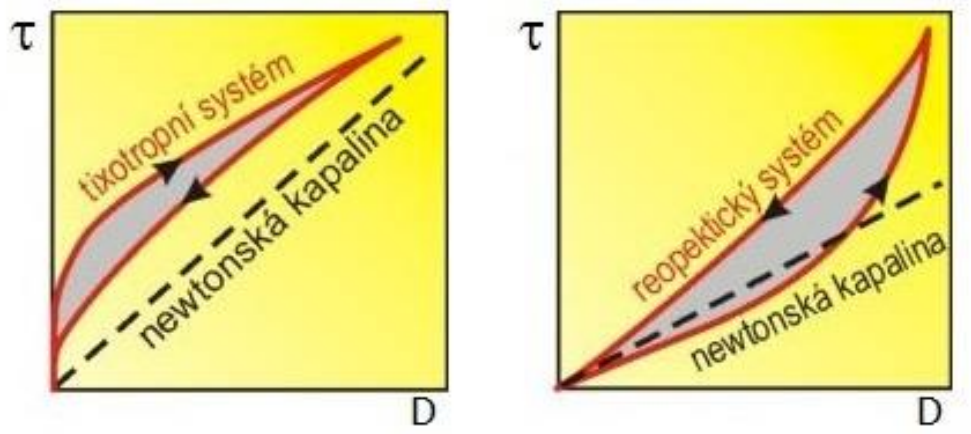
Obr. 2: Tokové charakteristiky kapalin s časově nezávislým tokem [5]

Soustavy s časově závislým tokem

Viskozita těchto soustav je funkcí nejen tečného napětí, ale též času.

Tixotropie je fenoménem, při kterém kapalina při aplikaci tečného napětí vykazuje pokles zdánlivé viskozity. Stáním se viskozita dané kapaliny postupně vrací k původním hodnotám. Jelikož návrat k původním hodnotám viskozity po ukončení smykového namáhání probíhá s určitým zpožděním, hovoříme o tzv. hysterezi. Dochází k reverzibilní přeměně gel-sol-gel.

O reopexii hovoříme v případě, že zdánlivá viskozita s dobou působení tečného napětí roste. Po ukončení smykového namáhání dochází opět k regeneraci původní struktury. Dochází k reverzibilní přeměně sol-gel-sol.



Obr. 3: Tokové charakteristiky kapalin s časově závislým tokem[6]

5.2 Rotační viskozimetry

5.2.1 Obecné principy

Rotační viskozimetry pracují na principu měření momentu síly, který vzniká při otáčení tělesa ponořeného do měřeného média. Při otáčení takového tělesa ve viskózním prostředí je toto těleso brzděno silou, která je přímo úměrná viskozitě daného prostředí.

V ustáleném stavu pak platí vztah:

$$M = K \,.\, \omega \,.\, \eta$$

kde M je moment síly vyvolaný třením tělesa ve viskózním médiu, K je konstanta přístroje v závislosti na použité geometrii (uvedena výrobcem), ω je úhlová rychlost otáčejícího se tělesa a η je dynamická viskozita.[6,7]

Viskozimetry jsou tvořeny soustavou dvou ploch s přesně definovanou geometrií, mezi nimiž vzniká štěrbina, která je vyplněna měřeným vzorkem. Jedno z těles je poháněno motorem a rotuje konstantní úhlovou rychlostí, zatímco druhé těleso je statické. Zařízení, měřící krouticí moment je spojeno s jednou z ploch tak, aby bylo možné stanovit krouticí moment potřebný k překonání viskózního odporu kapaliny. Viskozita měřené kapaliny vyvolává na tělese moment síly M, jehož velikost se projeví torzní deformací pružiny.[8]

Viskozita každé kapaliny je závislá na stavových veličinách - teplotě a tlaku. Se zvyšující se teplotou klade kapalina menší odpor proti proudění (zmenšuje se smykové napětí) a viskozita klesá. Tato závislost je velmi výrazná a proto je třeba měření provádět po celou dobu za konstantní předepsané teploty. Aby byla tato podmínka splněna, jsou rotační viskozimetry vybaveny zařízením pro řízení teploty vzorku. U většiny kapalin viskozita roste společně s tlakem. Tato závislost je zřetelnější především při nízkých teplotách a výraznější zvýšení viskozity se projeví až při vyšších tlacích (nad 100MPa).[9] Proto bývá vliv tlaku na viskozitu často zanedbáván, s výjimkou velmi vysokých tlaků.

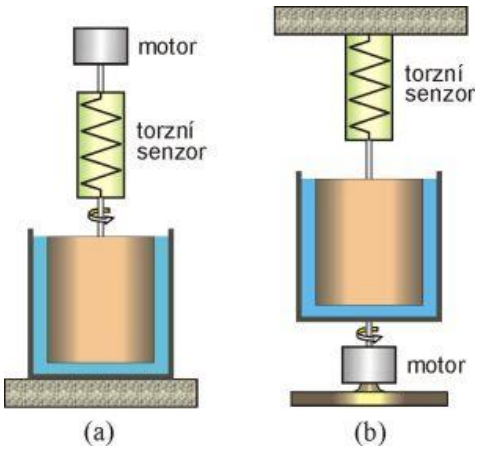
Rotační viskozimetry lze použít pro měření viskozity newtonovských kapalin, pro něž je viskozita při dané teplotě a tlaku materiálovou konstantou nezávislou na čase i na velikosti rychlostního spádu. Jelikož rotační viskozimetry umožňují určit hodnoty rychlostního spádu a jemu odpovídající hodnotu posuvného napětí, nalézají hlavní uplatnění především ve stanovení viskozity nenewtonovských kapalin. Viskozita nenewtonovských kapalin není látkovou konstantou a je závislá na posuvném napětí a rychlostním spádu. Takovou viskozitu označujeme jako zdánlivou viskozitu. U nenewtonovských kapalin je tedy třeba měřit celou viskozitní křívku, která udává grafickou závislost zdánlivé viskozity na smykovém napětí. Přístroje, jež umožňují stanovit tokovou křivku (reogram), která graficky charakterizuje tokové chování v závislosti na smykovém napětí a rychlostním spádu, se označují jako reometry.[9,10]

5.2.2 Rozdělení viskozimetrů

Podle možnosti definovat proudění v použité soustavě rozlišujeme viskozimetry absolutní a viskozimetry relativní. U absolutních viskozimetrů je, na rozdíl od viskozimetrů relativních, proudění dobře definováno a měřením získáme absolutní hodnoty viskozity,

které lze porovnávat s jakýmikoliv ostatními absolutními hodnotami, nezávisle na typu nebo značce použitého absolutního viskozimetru.[11] Výsledky získané při použití relativních viskozimetrů lze mezi sebou porovnávat pouze za předpokladu, že byly stanoveny stejnou metodou a za stejných experimentálních podmínek (tj. za použití stejné měřící soustavy, při stejné teplotě, stejné rychlosti otáčení a se stejným objemem vzorku).

Viskozimetry můžeme dále dělit dle možnosti řízení posuvného napětí nebo rychlostního spádu na tzv. CS a CR viskozimetry. U CS (controlled stress) viskozimetru je vkládáno posuvné napětí (zajistí se konstantní krouticí moment) a měří se rychlostní spád. Při CR (controlled rate) viskozimetru se nastaví rychlostní spád (zajistí konstantní rychlost otáčení) a měří se posuvné napětí.



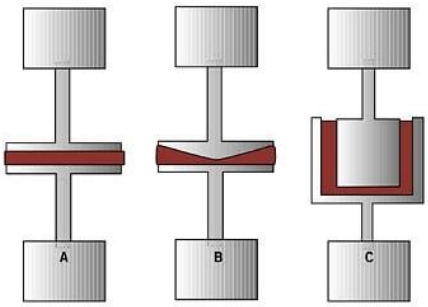
Obr. 4 : Rotační viskozimetr - rozdělení dle konstrukce

(a) typ Searle (b) typ Couette

Dále rozlišujeme podle konstrukce Couettův a Searlův typ viskozimetru. U typu Couette rotuje vnější válec, případně spodní geometrie viskozimetru. Horní geometrie je zavěšena na torzním vlákně a je donucena k otáčení rotací spodní geometrie. Měří se moment síly M, který odpovídá úhlové odchylce horní geometrie (zkroucení pružiny). U této konstrukce je obtížnější kontrola teploty vzorku. Tyto přístroje jsou vybaveny například uzavřenou komorou pro temperaci měřeného média.[12] Typ Searle se vyznačuje tím, že se otáčí vnitřní válec nebo horní geometrie. Výhodou toho uspořádání je snadná temperace vzorku pomocí oběhového termostatu zavedeného na nerotující vnější válec. Nevýhodou je riziko vzniku Taylorových vírů při měření nízkoviskózních kapalin při vysokých hodnotách rychlostního spádu. Tento jev vede k narušení laminárního proudění v kapalině a k nesprávné interpretaci výsledků.[11]

5.2.3 Uspořádání absolutních viskozimetrů

U absolutních viskozimetrů rozlišujeme následující uspořádání geometrií – válec-válec, kužel-deska a deska-deska. Výběr vhodné geometrie závisí především na předpokládané viskozitě měřené kapaliny.



Obr. 5: Typy geometrií: A- deska-deska, B- kužel-deska, C- válec-válec[13]

Uspořádání deska-deska

Obě geometrie mají podobu souběžných desek. Výhodou tohoto uspořádání je možnost nastavení šířky štěrbiny, spotřeba malého množství vzorku a rychlá temperace. Nevýhodou však je, že smyková rychlost v celém vzorku není jednotná. Nejvyšší smyková rychlost je na okraji desky, směrem ke středu geometrie rychlost deformace lineárně klesá až k nule.[14]

Uspořádání kužel-deska

Horní geometrie má podobu kužele s velmi malým úhlem. Úhel kužele je volen podle velikosti částic v měřeném médiu. Úhel,který svírá kužel s deskou je velmi malý (většinou 1-2°). Tím je zajištěno dosažení konstantní smykové rychlosti v celém vzorku. Toto uspořádání je vhodné pouze pro homogenní vzorky, případně pro disperzní směsi, kde střední velikost částic není větší než 1/10 šířky štěrbiny.[15]

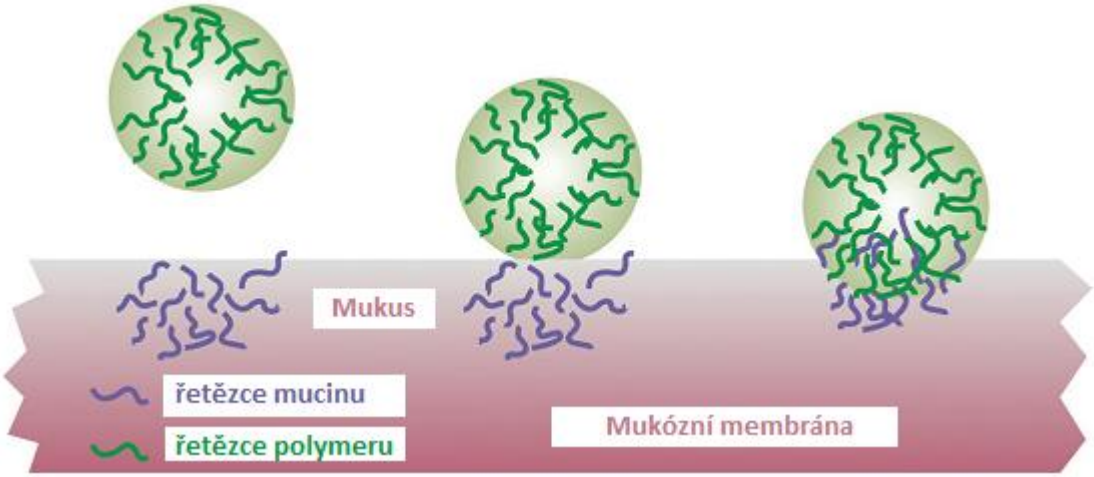
Uspořádání válec-válec

Tato geometrie je tvořena dvěma koaxiálními (souosými) válci. Tato sestava je volena především pro kapaliny s nízkou viskozitou, je vhodná pro disperzní soustavy s většími částicemi. Nevýhodou je potřeba většího množství vzorku a obtížnější údržba.

5.3 Využití reologických měření při testování bioadheze

Bioadhezi lze charakterizovat jako schopnost přírodního nebo syntetického materiálu přilnout k biologickému povrchu. Je-li tímto biologickým povrchem vrstva slizu pokrývající slizniční epitel, pak hovoříme o tzv. mukoadhezi.[16]

V současné době je přijímáno 6 teorií vysvětlujících mechanismus bioadheze. Řadíme mezi ně teorii smáčecí, difuzní, elektronovou, frakční (zlomovou) a adsorpční. Výsledky experimentálních reometrických studií podporují difuzní teorii mukoadheze.[17] Ta spočívá v zájemném prostoupení a propletení řetězců mukoadheziva a slizu a vzniku tzv. interpenetrační vrtvy. Efektivní bioadheze je většinou dosaženo, je-li tloušťka této vrstvy 0,2-0,5µm. Dále platí, že čím si je struktura mukoadhezivního polymeru a biologického substrátu bližší, tím vyšší bude síla bioadheze. Pro maximální difúzi a mukoadhezivní sílu je potřebné, aby parametry rozpustnosti mukoadheziva a mucinu byly podobné.[18]



Obr. 6: Znázornění difuzní teorie[19]

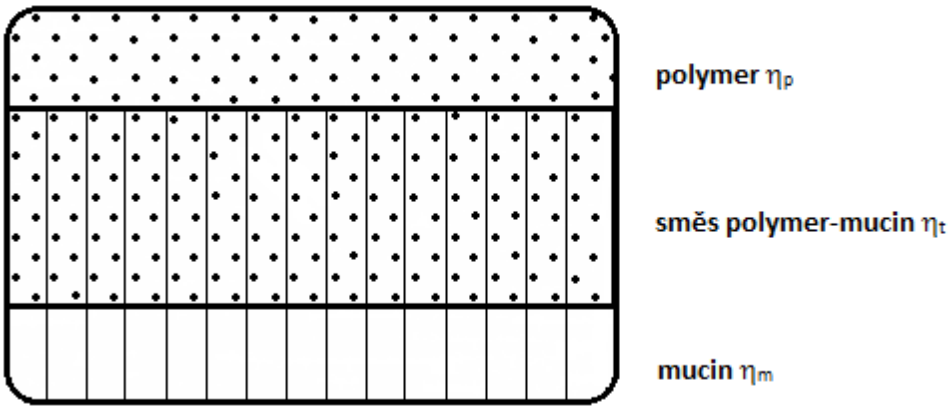
Mukoadhezivní lékové formy umožňují řízené uvolňování léčiva. Jsou určeny pro lokální i systémovou terapii. Prodloužený kontakt s biologickým substrátem zajišťuje vyšší koncentraci léčiva v místě aplikace a zvyšuje biologickou dostupnost léčivé látky. Řízeným uvolňováním lze optimalizovat dávkovací interval a celkovou podanou dávku léčiva, a tím zvýšit compliance pacienta a snížit riziko rozvoje nežádoucích účinků.[20] Některé mukoadhezivní polymery (např. chitosan, karbomery) vykazují též inhibiční účinek vůči proteolytickým enzymům a mohly by v budoucnu nalézt uplatnění v lékových formách určených pro perorální podávání látek s peptidovou strukturou.[21,22]

Znalost bioadhezivní síly je důležitá pro vývoj mukoadhezivních lékových forem a umožňuje nám též kvalitativně porovnávat různé typy bioadhezivních materiálů.[23]

5.3.1 Viskozimetrická metoda

První reologická metoda, navržená pro vyhodnocení mukoadhezivní interakce mezi vepřovým mucinem a vybranými polymery, byla představena v roce 1990 Hassanem

a Gallo.[24] Směs mucinu s polymerem zde simuluje interpenetrační vrstvu. Předpokládá se, že polymery se silnou schopností mukoadheze vykazují ve směsi s mucinem vyšší viskozitu než je součet viskozit jednotlivých komponent směsi. Tento jev, vysvětlovaný vzájemnými interakcemi mezi řetězci mukoadheziva a mucinu, bývá označován jako reologický synergismus.[25]



Obr. 4 : Znázornění principu reologické metody. Směs polymer-mucin simuluje interpenetrační vrstvu.[26]

Princip této metody spočívá v předpokladu, že během kontaktu mukoadheziva s biologickým substrátem (v tomto případě vepřovým mucinem) dochází k fyzikálním a chemickým interakcím, které podmiňují změnu reologických vlastností tohoto systému.[27] Celková viskozita směsi polymer-mucin, označovaná η_t (total), může být vyjádřena následující rovnicí

$$\eta_t = \eta_m + \eta_p + \eta_b$$

kde η_m je viskozita samotného mucinu a η_p odpovídá viskozitě samotného polymeru.

Tato metoda zavádí nový parametr η_b – tzv. komponentu bioadheze (component of bioadhesion) vyplývající z interakce mezi polymerem a mucinem:

$$\eta_b = \eta_t - \eta_m - \eta_p$$

Pomocí tohoto experimentálně zjištěného parametru lze následně odvodit sílu bioadheze F:

$$F = \eta_b . D$$

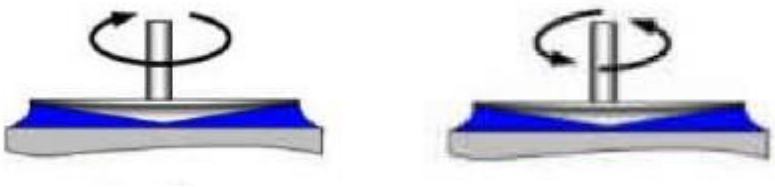
Kde D je rychlostní spád (v anglické literatuře též označovaný symbolem σ).

Měření viskozity musí probíhat za definovaných podmínek (stejná koncentrace, teplota, čas, rychlostní spád).

Touto metodou stanovili Hassan a Gallo sílu mukoadheze u různých polymerů s komerčně dotupným vepřovým mucinem. Nejvyšší síla mukoadheze byla pozorována u chitosanu a polyakrylové kyseliny při pH 5,5. Velmi slabé mukoadhezivní vlastnosti vykazovaly polymery s relativně malou molekulovou hmotností jako je polyethylenglykol, polyaspartová kyselina, polybren (hexadimetrin bromid) a heparin.[24]

5.3.2 Dynamická oscilační reometrie

Nevýhodou viskozimetrické metody je riziko destrukce analyzovaného vzorku kontinuálním smykovým namáháním. Proto další metoda využívá principu dynamické oscilační reometrie, kdy jedna z geometrí reometru osciluje a vznikající vibrace jsou přenášeny na testovaný vzorek. Tato metoda umožňuje stanovit viskoelastické chování vzorku, aniž by došlo k poškození jeho struktury. Proto je tato metoda v dnešní době preferována před metodou viskozimetickou.[28]



Obr. 7: Znázornění pohybu geometrie u rotačního a oscilačního reometru[35]

Měří se hodnoty elastického modulu pružnosti ve smyku G', který udává míru elasticity materiálu a dále hodnoty ztrátového modulu ve smyku G", který charakterizuje tokové vlastnosti testovaného materiálu.

Reologické metody jsou voleny především pro svoji jednoduchost. Nevýhodou však zůstává fakt, že se výsledky jednotlivých studií často velmi liší. To je přisuzováno především používáním rozdílných typů a koncentrací mucinu[29,30], tak různou koncentrací použitých polymerů[28,29,31]. Výsledky dále ovlivňuje sensitivita polymeru k přítomným iontům a jejich množství a též šíře štěrbiny použitého měřícího přístroje.[29] Proto je doporučováno aby reologická metoda nebyla používána jako jediné kritérium pro posouzení mukoadhezivních vlastností.

6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité přístroje

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

Brookfieldův digitální viskozimetr model DV-E, Brookfield Engineering Laboratories, USA

Digitální teploměr vpichový, Vario Therm

Horkovzdušná sušárna ULE 400, Memmert

Rotační reometr Kinexus, Malvern Instruments Ltd., UK

6.2 Použité suroviny

Aceton (Lachema, Brno)

Ethylpyruvát (EP) (Sigma-Aldrich, USA)

Ethylsalicylát (ES) (Sigma-Aldrich, USA)

Methylsalicylát (MS) (Sigma-Aldrich, USA)

Oligoester kyseliny D,L-mléčné, kyseliny glykolové, větvený 1 % dipentaerythritolu v reakční směsi (1D) (Katedra farmaceutické technologie, FAF UK HK)

Triacetin (TA) (Sigma-Aldrich, USA)

Tributyrin (TB) (Sigma-Aldrich, USA)

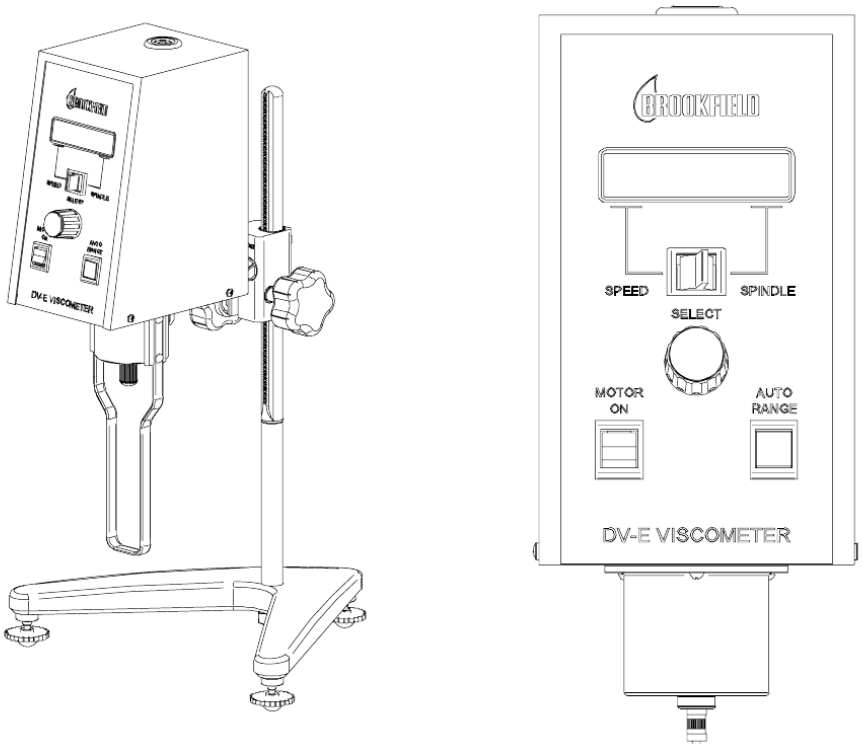
Triethylcitrát (TEC) (Merck, SRN)

6.3 Příprava plastifikovaných oligoesterů

Dezintegrovaný oligoester byl na analytických vahách navážen do vytárované kádinky v množství 2,000 g. Kádinka zakrytá alobalem byla vložena do horkovzdušné sušárny předem vyhřáté na 85 °C přibližně na dobu 25 minut. K natavenému oligoesteru bylo přiváženo 8,00 g plastifikátoru a směs byla důkladně zhomogenizována pomocí kovové kopistky. Tímto způsobem byly připraveny vzorky oligoesteru 1D s jednotlivými plastifikátory (EP, MS, ES, TA, TB, TEC) v koncentracích 20 % a následně analogickým způsobem vzorky s koncentrací plastifikátoru 30 % a 40 %.

6.4 Měření viskozity vřetenovým rotačním viskozimetrem

Měření byla provedena na viskozimetru Brookfield model DV-E. Použit byl speciální adaptér uzpůsobený pro malé objemy vzorků. Měření byla provedena při teplotě 37 °C. Temperace vzorků při měření byla realizována vodní lázní připojenou na vnější dvouplášťový válec viskozimetru. Do předem nahřátého adaptéru se vpravilo dostatečné množství vzorku roztaveného v horkovzdušné sušárně při 85 °C. Adaptér se vzorkem se umístil do vnějšího válce viskozimetru a ponechal se přibližně 20 minut temperovat na požadovanou teplotu. Teplota vzorku byla průběžně kontrolována pomocí digitálního vpichového teploměru. K měření bylo použito vřeteno 14. Po zapnutí přístroje se přepínač SPEED/SPINDLE nastavil do polohy SPINDLE a otočným kolečkem se nastavil kód použité vřetene (s14). Poté se přepínač přenastavil do polohy SPEED a otočným kolečkem se nastavila rychlost otáčení vřetene. Před měřením se přepínač SPEED/SPINDLE uvedl do neutrální polohy, aby během měření nedošlo nechtěné změně parametrů. Samotné měření se spustilo tlačítkem MOTOR ON, jímž se spustilo otáčení vřetene ve vzorku. Po pěti otočkách vřetene ve vzorku byla na displeji viskozimetru odečtena hodnota dynamické viskozity v hodnotách mPa.s. Takto byly proměřeny všechny vzorky při 18 rychlostech rotace od 0,3 ot/min po 100 ot/min. Dále se na displeji zobrazovaly hodnoty kroutícího momentu v %. Vzhledem k nízké přesnosti měření při hodnotách kroutícího momentu pod 10 % a nad 90 % nebyla viskozita naměřená v tomto rozsahu zaznamenávána. Po ukončení měření bylo vypnuto otáčení vřetene, z vnějšího válce byl odebrán adaptér se vzorkem a vřeteno bylo vyšroubováno z viskozimetru. Vzorek se odstranil a adaptér i vřeteno bylo důkladně očištěno pomocí acetonu. Po vysušení vřetene a adaptéru se pokračovalo v měření dalších vzorků.



Obr. 8: Brookfieldův viskozimetr model DV-E[32]

6.5 Měření viskozity rotačním reometrem

Bylo provedeno měření na přístroji Kinexus propojeného se softwarem (SW) rSpace. K měření byla použita geometrie typu kužel-deska CP 2/20, tj. úhel 2° a průměr 20 mm. Všechny vzorky byly proměřeny při teplotě 37 °C a 50 °C.

6.5.1 Příprava přístroje pro měření

Před zapnutím reometru bylo třeba ověřit, zda je zapnutý přívod vzduchu. Bylo zkontrolováno, zdali na levém tlakoměru dosahuje tlak vzduchu 4 bar, na pravém pak 3 bar. Dostatečný přívod stlačeného vzduchu na přístroj byl potvrzen zeleně svítícím indikátorem stlačeného vzduchu. Po této kontrole byl přístroj zapnut síťovým vypínačem a ponechal se napájen po dobu 5 minut, aby došlo k jeho stabilizaci. Dvojklikem na ikonu *rSpace* na ploše počítače byl spuštěn SW. Otevřelo se uvítací okno a následně dialogový rámeček vybízející k inicializaci přístroje. Ta se provedla po kliknutí na tlačítko *Next*. Následně bylo možné upevnit horní geometrii do upínacího sklíčidla přístroje. Použitá geometrie byla SW automaticky rozpoznána. Podle dalších pokynů SW byla nastavena nulová mezera (*zero gap*). Tímto okamžikem bylo možno přistoupit k nanesení vzorku.

6.5.2 Nanesení vzorku

Dvojklikem na ikonu *Load sample* na panelu nástrojů se otevřela nabídka, umožňující výběr typu použitého materiálu a jeho další případné specifikace. Po potvrzení údajů tlačítkem *Next* bylo možno přistoupit k samotnému nanesení vzorku. Vzorek bylo nutno nanášet v dostatečném množství tak, aby byl vzorek po přiblížení horní a dolní geometrie mezi nimi rovnoměrně rozprostřen. Aby bylo tohoto požadavku dosaženo, úmyslně se na spodní geometrii naneslo větší množství vzorku a po přiblížení geometrií byl přebytek vzorku opatrně odstraněn speciální plastovou stěrkou tak, aby nedošlo k poškození dolní geometrie. Poté byl na vzorek umístěn kryt.

Obr. 9: Správně nanesený vzorek[33]

6.5.3 Měření

Nejprve bylo nutné zvolit sekvenci měření. Kliknutím na ikonu *rFinder* na panelu nástrojů a následně na link *Run a sequences* se otevřela nabídka sekvencí. Dvojklikem byla spuštěna námi zvolená sekvence *Shear rate table*. Podle dalších pokynů SW byla nastavena požadovaná teplota (37 °C nebo 50 °C) a rozsah rychlostního spádu (0,1000 s^{-1} až 40,0 s^{-1}). Poté se spustilo vlastní měření. Naměřené hodnoty byly pomocí SW zaznamenány do tabulky a grafu. Po ukončení měření se po dvojkliku na ikonu *Unload sample* objevily pokyny k vyjmutí vzorku. Nejprve byl odstraněn kryt vzorku a poté došlo k oddálení geometrií. Horní geometrie byla vyjmuta a společně s dolní geometrií byla řádně očištěna pomocí buničiny a lihu. Poté byla horní geometrie vsazena zpět do upínacího sklíčidla a pokračovalo se v měření dalšího vzorku. Před každým novým měřením byla předchozí naměřená data uložena.

Obr. 10: Rheometr Kinexus[34]

7 VÝSLEDKY

7.1 Výsledky měření na vřetenovém viskozimetru

Tab. 1: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 20 % plastifikátoru při 37 °C

	η [Pa.s]					
D[s^{-1}]	20% TEC	20%MS	20%EP	20%ES	20%TA	20%TB
0,12	475,00	-	-	-	454,00	442,00
0,2	458,00	201,30	-	-	440,00	375,00
0,24	454,00	196,50	-	-	435,00	371,00
0,4	449,00	189,00	-	161,00	430,00	364,00
0,6	444,20	184,20	-	160,00	430,00	359,40
0,8	441,30	182,50	-	158,80	426,30	354,40
1	438,00	180,50	-	158,00	423,50	351,50
1,2	-	180,40	-	157,10	-	349,20
1,6	-	178,10	-	154,70	-	-
2	-	177,00	30,30	154,00	-	-
2,4	-	170,00	30,00	152,50	-	-
4	-	124,80	29,90	-	-	-
4,8	-	104,00	29,80	-	-	-
8	-	62,44	29,19	-	-	-
12	-	41,58	28,75	-	-	-
20	-	25,00	-	-	-	-
24	-	20,83	-	-	-	-
40	-	-	-	-	-	-
průměr	451,36	183,95 **	29,66	157,01	434,11	370,81 *

** Průměr je zde pouze orientační. Matrice s 20 % TB vykazuje výrazný pokles dynamické viskozity v závislosti na zvyšujícím se rychlostním spádu. Jde tedy o nenewtonovskou soustavu.*

*** Průměr soustavy s 20 % MS byl počítán z hodnot viskozity při rychlostním spádu od 0,12 po 2,4 s^{-1}. Při vyšších hodnotách rychlostního spádu dochází k výraznému poklesu dynamické viskozity, který je zřejmě způsoben destrukcí vzorku.*

Tab. 2: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 30 % plastifikátoru při 37 °C

	η [Pa.s]					
D[s^{-1}]	30% TEC	30%MS	30%EP	30%ES	30%TA	30%TB
0,12	-	-	-	-	-	-
0,2	-	-	-	-	-	278,00
0,24	-	-	-	-	-	254,00
0,4	-	-	-	-	-	221,00
0,6	-	-	-	-	-	200,00
0,8	-	-	-	-	-	187,50
1	55,00	-	-	-	-	179,00
1,2	54,60	-	-	-	-	173,30
1,6	54,70	-	-	-	34,70	167,20
2	54,50	-	-	-	35,00	163,80
2,4	54,20	-	-	-	34,80	161,90
4	53,40	15,00	-	-	34,80	-
4,8	53,00	15,10	-	10,80	34,90	-
8	51,70	15,13	-	10,25	34,75	-
12	-	15,08	4,46	10,25	34,54	-
20	-	14,93	4,50	10,23	-	-
24	-	14,92	4,48	10,19	-	-
40	-	-	4,46	10,1	-	-
průměr	55,00	15,03	4,48	10,30	34,78	198,57 *

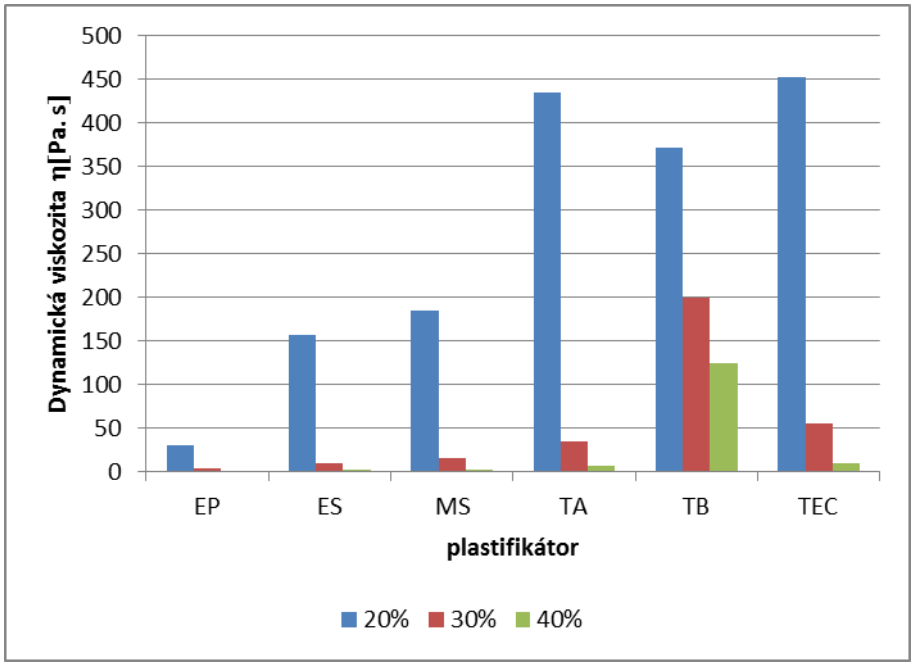
** Průměr je zde pouze orientační. Matrice s 30 % TB vykazuje výrazný pokles dynamické viskozity v závislosti na zvyšujícím se rychlostním spádu. Jde tedy o nenewtonovskou soustavu.*

Tab. 3: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 40 % plastifikátoru při 37 °C

	η [Pa.s]					
D[s^{-1}]	**40% TEC**	**40%MS**	**40%EP**	**40%ES**	**40%TA**	**40%TB**
0,12	-	-	-	-	-	233,00
0,2	-	-	-	-	-	166,00
0,24	-	-	-	-	-	147,50
0,4	-	-	-	-	-	124,50
0,6	-	-	-	-	-	116,70
0,8	-	-	-	-	-	98,80
1	-	-	-	-	-	92,40
1,2	-	-	-	-	-	93,00
1,6	-	-	-	-	-	85,80
2	-	-	-	-	-	80,60
2,4	9,58	-	-	-	-	-
4	9,45	-	-	-	7,45	-
4,8	9,42	-	-	-	7,46	-
8	9,40	-	-	-	7,40	-
12	9,40	2,05	-	2,07	7,37	-
20	-	2,05	-	2,09	7,32	-
24	-	2,04	-	2,08	7,28	-
40	-	2,03	0,69	2,05	-	-
průměr	9,45	2,04	0,69	2,07	7,38	123,83 *

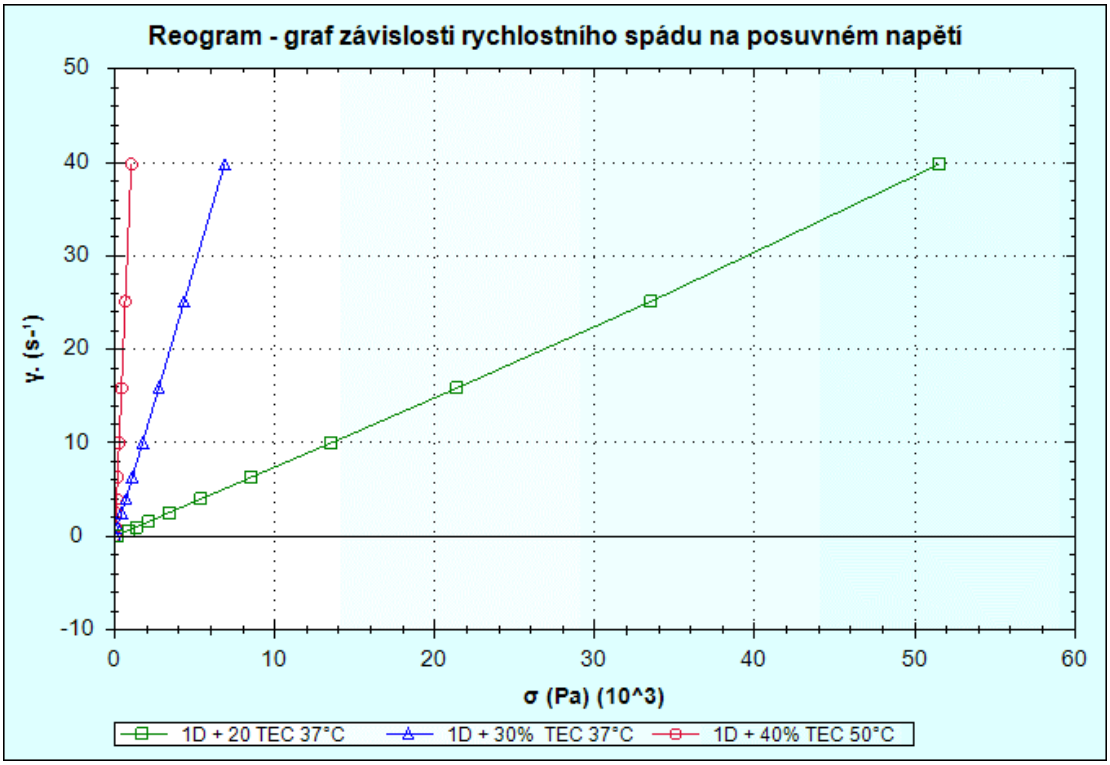
** Průměr je zde pouze orientační. Matrice s 40 % TB vykazuje výrazný pokles dynamické viskozity v závislosti na zvyšujícím se rychlostním spádu. Jde tedy o nenewtonovskou soustavu.*

Obr 11: Vliv koncentrace plastifikátoru na dynamickou viskozitu systému při 37 °C

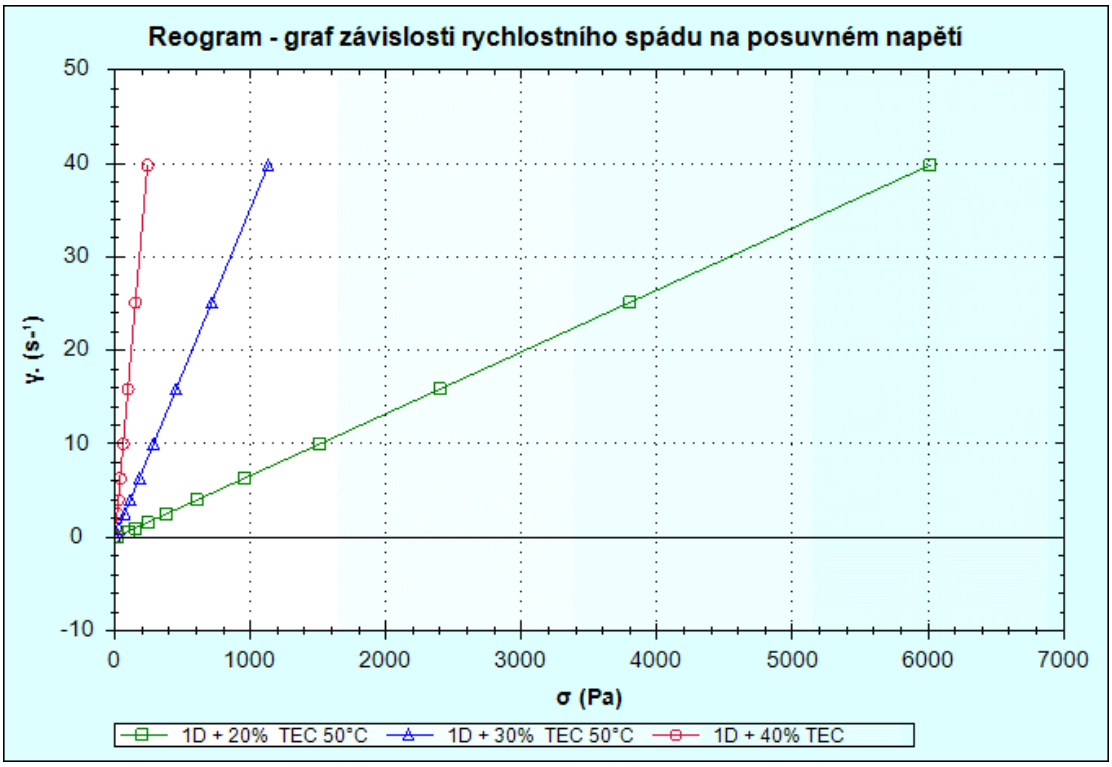


7.2 Výsledky měření na rotačním reometru

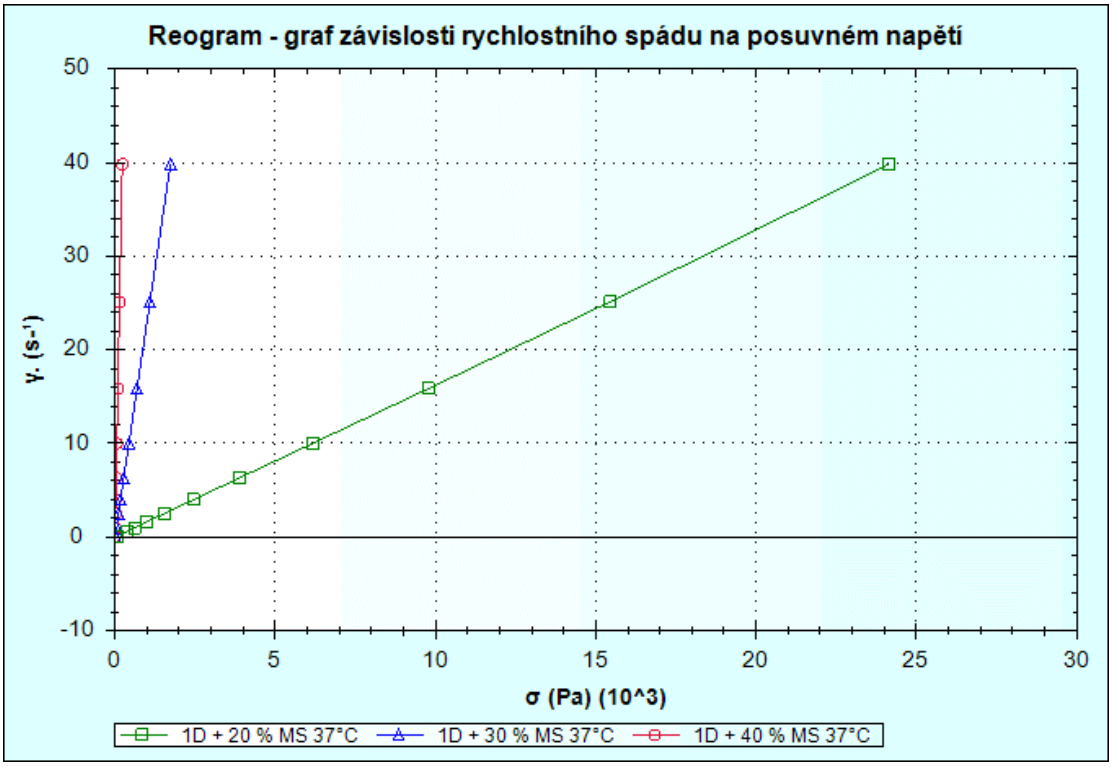
Obr. 12: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TEC při 37 °C



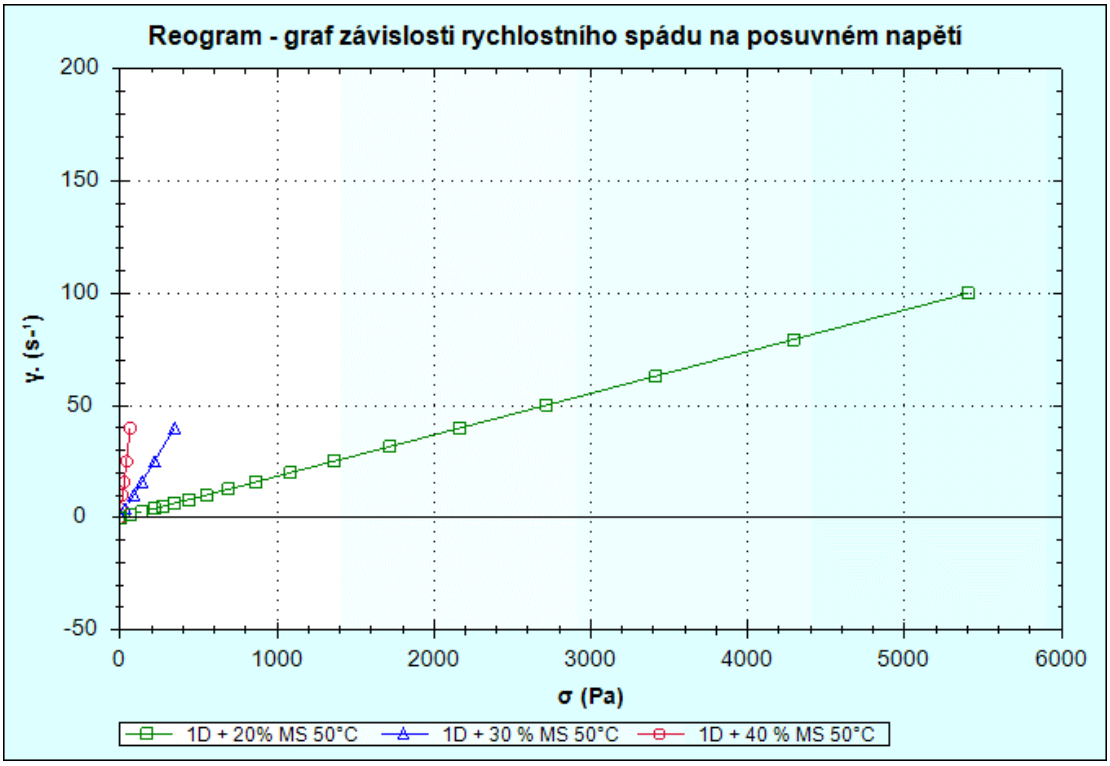
Obr 13: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TEC při 50 °C



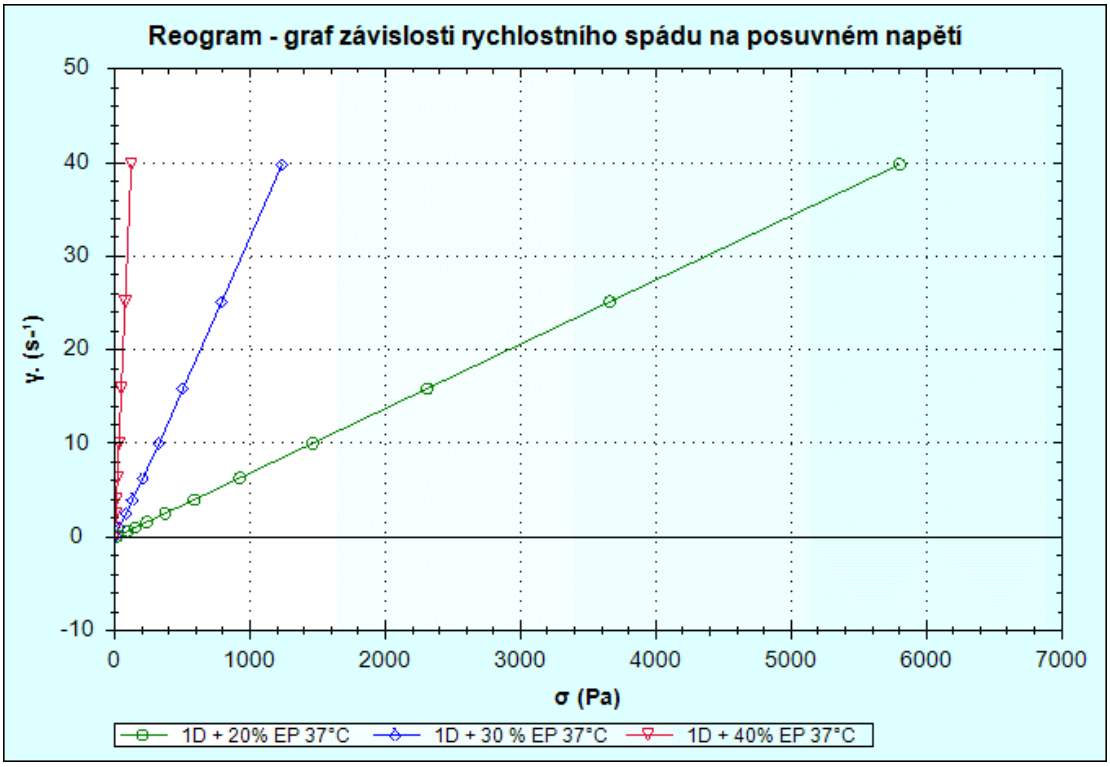
Obr 14: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací MS při 37 °C



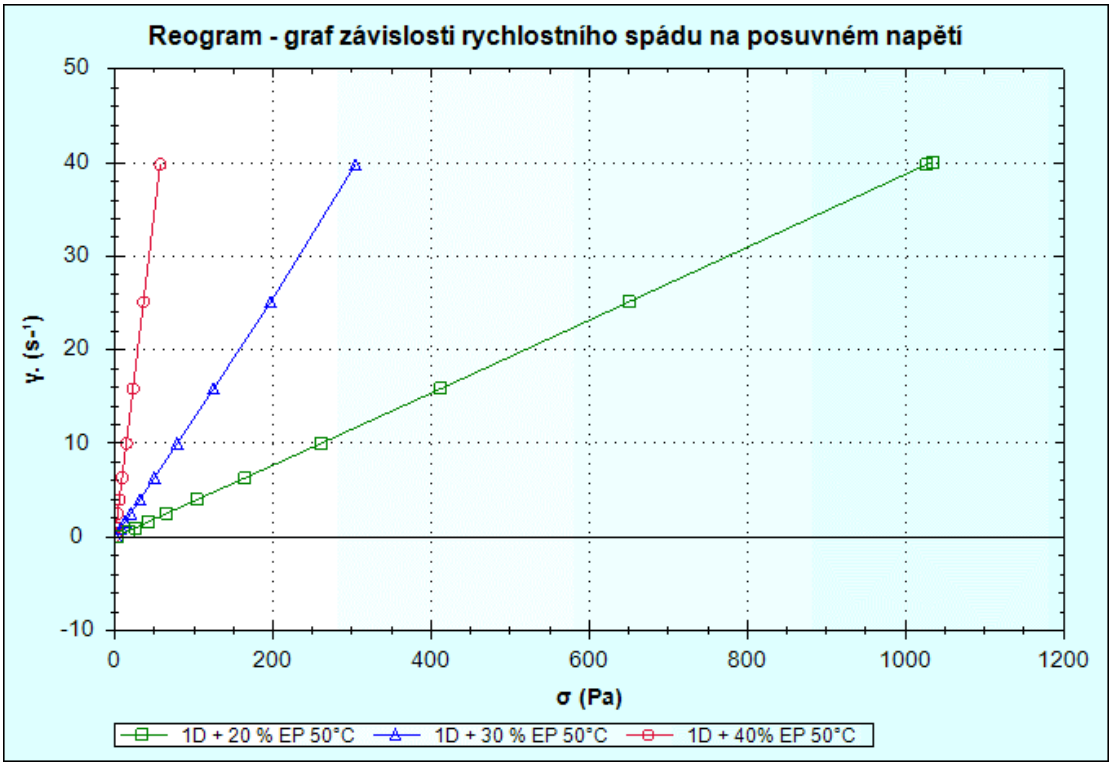
Obr 15: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací MS při 50 °C



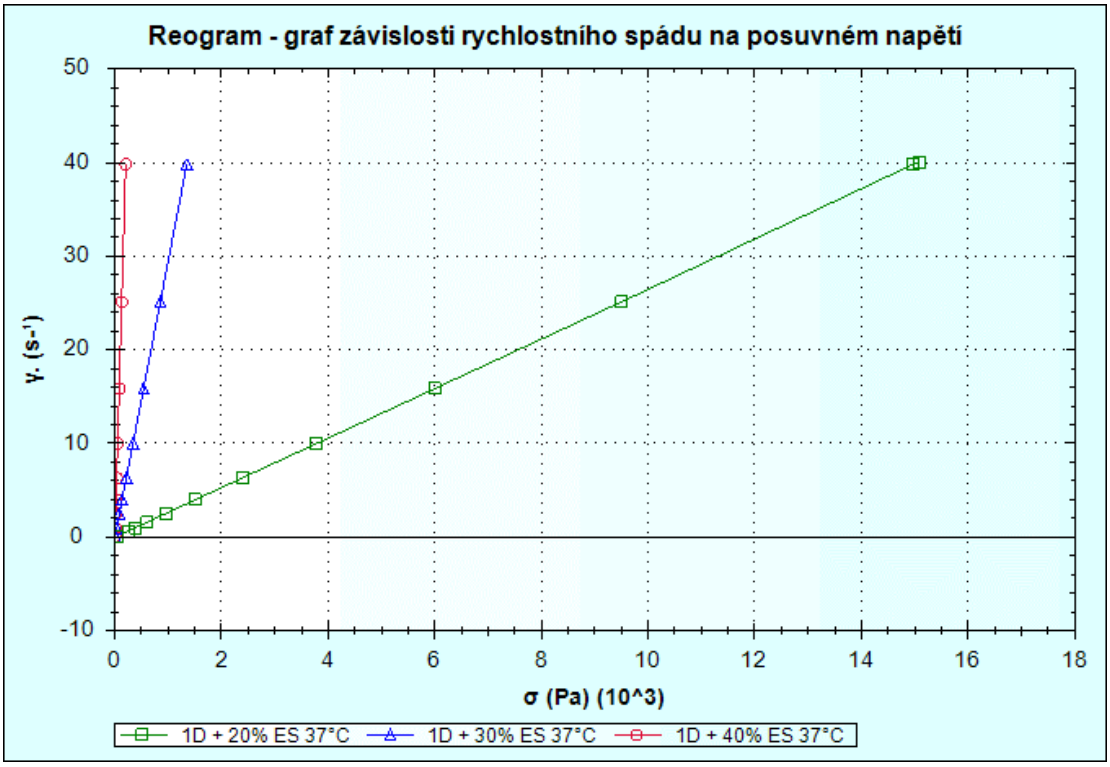
Obr 16: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací EP při 37 °C



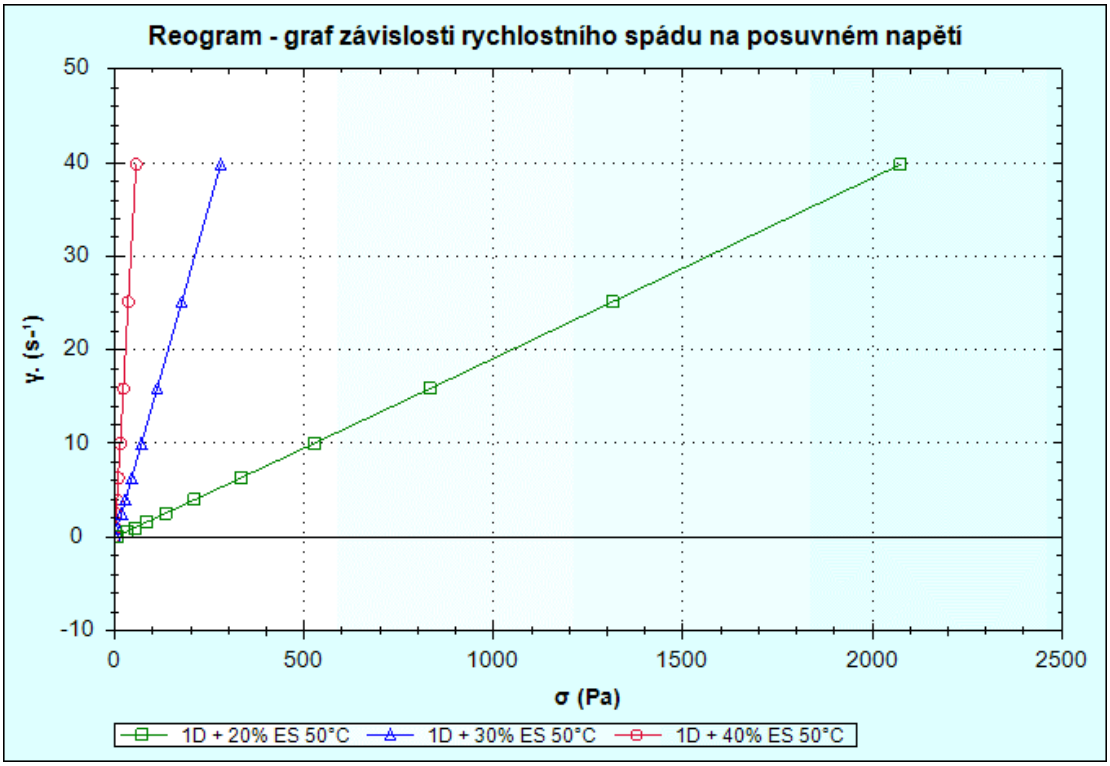
Obr. 17: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací EP při 50 °C



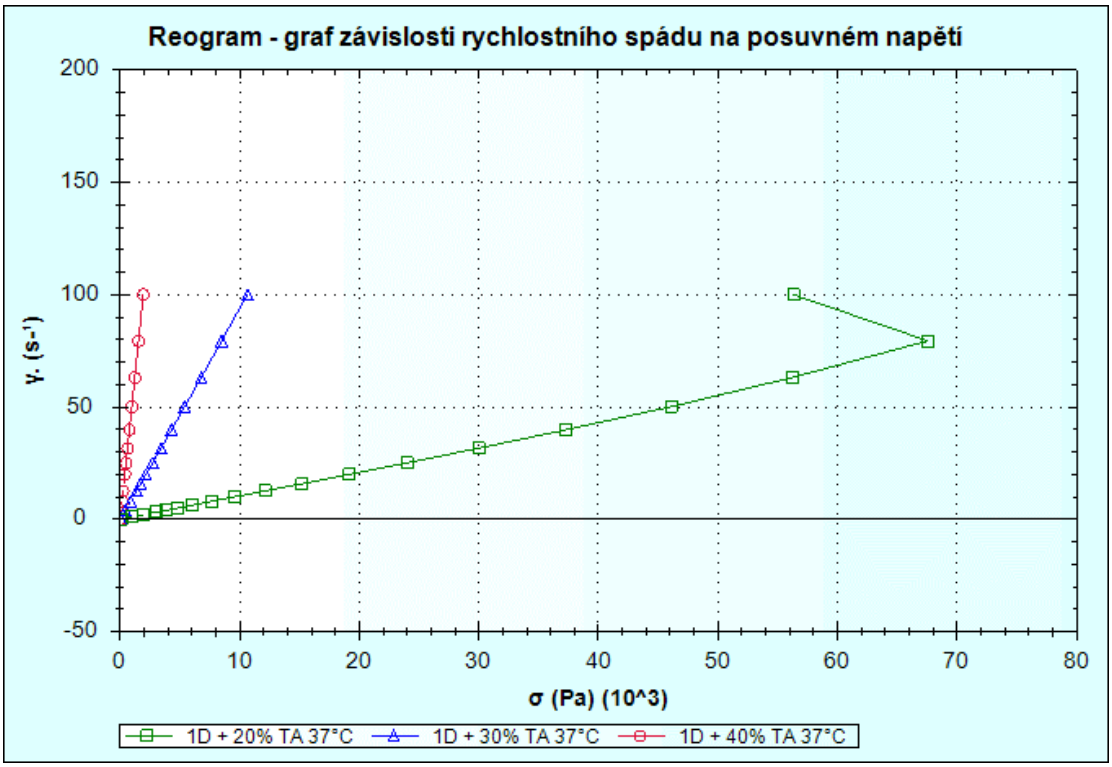
Obr. 18: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací ES při 37 °C



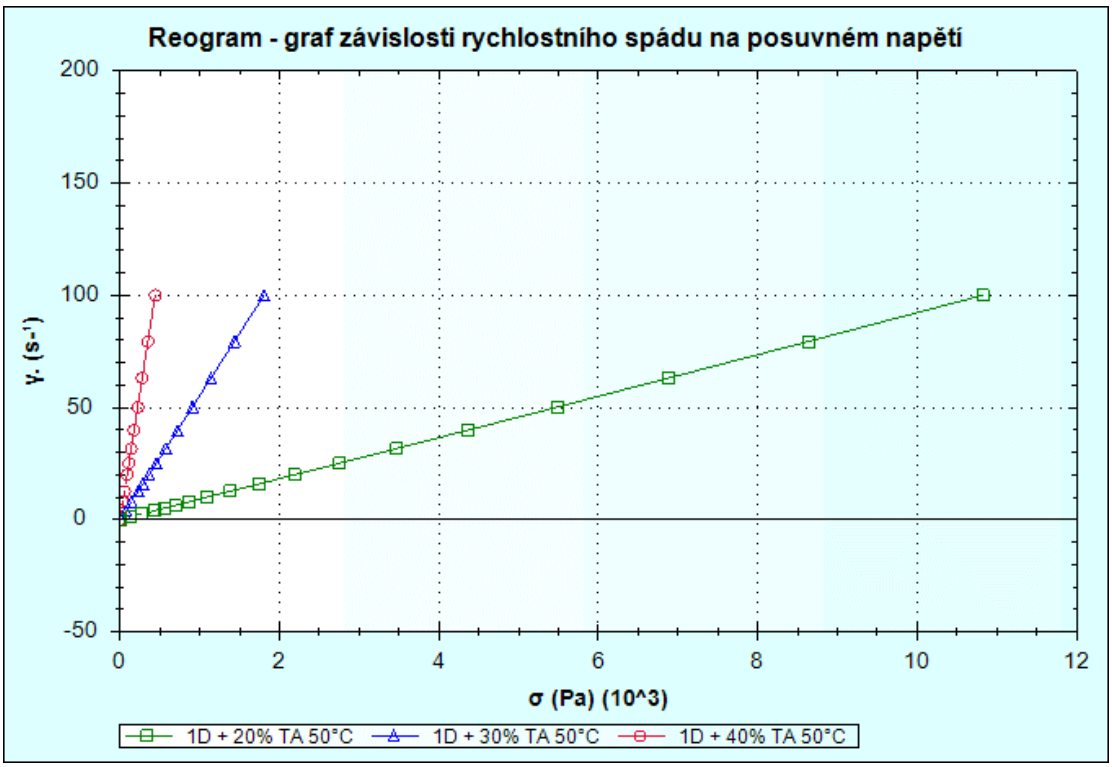
Obr. 19: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací ES při 50 °C



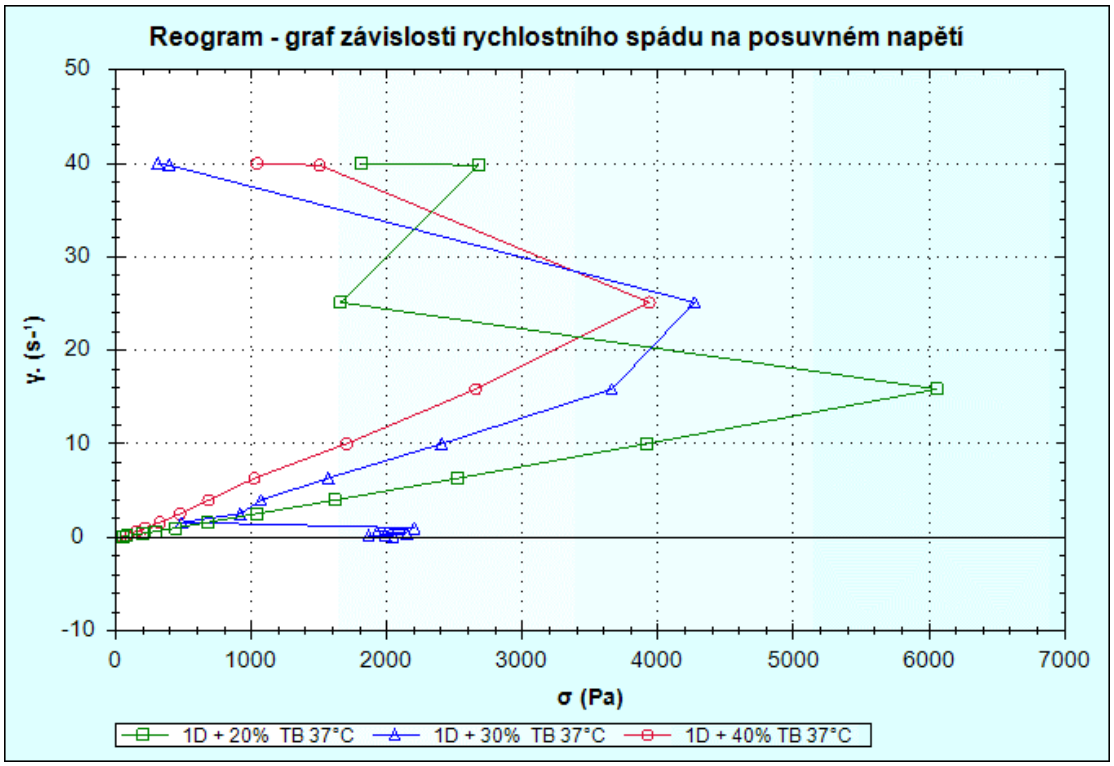
Obr. 20: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TA při 37 °C



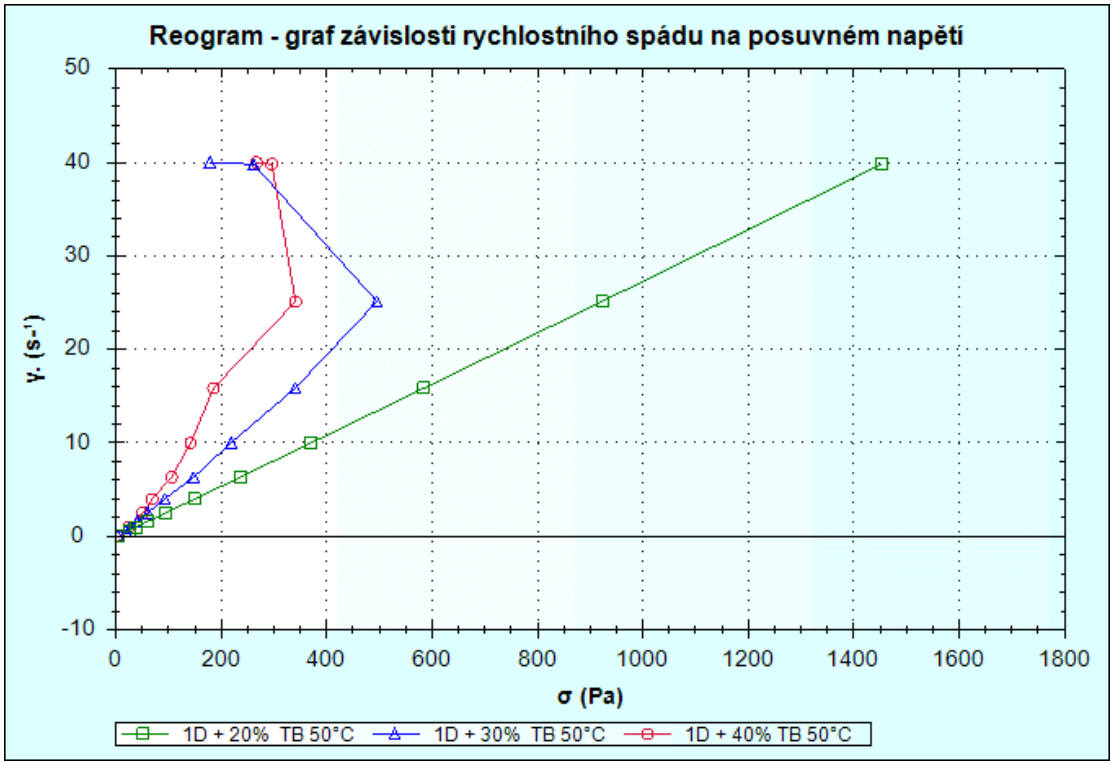
Obr. 21: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TA při 50 °C



Obr. 22: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TB při 37 °C



Obr. 23: Porovnání reogramů polyesteru 1D plastifikovaného různou koncentrací TB při 50 °C



Tab. 4: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 20 % plastifikátoru při 37 °C

37°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	20%EP	20%ES	20%MS	20%TA	20%TB	20%TEC
0,1	150,80	404,20	643,10	931,60	522,00	1350,00
0,1585	150,80	395,60	638,10	963,70	514,90	1350,00
0,2513	150,40	391,90	635,20	963,00	507,00	1350,00
0,3982	149,80	390,00	632,10	962,40	492,90	1350,00
0,631	149,30	388,10	628,60	960,60	469,10	1340,00
1	148,90	386,20	625,20	958,20	444,10	1340,00
1,585	148,60	383,80	621,00	957,50	424,90	1340,00
2,512	147,80	380,20	615,70	958,20	413,00	1340,00
3,981	147,30	378,80	615,40	958,10	406,10	1350,00
6,31	146,60	378,80	615,10	959,60	399,90	1350,00
10	146,10	378,80	616,50	961,70	391,50	1350,00
15,85	145,60	378,40	617,20	961,30	382,20	1350,00
25,12	145,60	378,30	614,80	955,40	65,89	1330,00
39,81	145,80	375,90	606,20	936,20	67,19	1290,00
40	146,40	377,20	608,20	938,40	45,18	1300,00
průměr	147,99	384,41	622,16	955,06	369,72 *	1338,67

Tab. 5: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 20 % plastifikátoru při 50 °C

50°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	20%EP	20%ES	20%MS	20%TA	20%TB	20%TEC
0,1	26,77	53,81	54,64	109,30	40,83	151,40
0,1585	26,65	53,70	55,70	108,90	40,28	151,90
0,2513	26,49	53,48	51,70	107,90	39,93	152,10
0,3982	26,40	53,35	52,16	106,60	39,47	152,30
0,631	26,35	53,28	51,00	106,10	39,02	152,30
1	26,36	53,19	47,34	106,60	38,61	152,30
1,585	26,26	53,12	46,66	107,40	38,18	152,20
2,512	26,15	52,99	41,25	108,00	37,82	151,80
3,981	26,04	52,84	45,30	109,20	37,54	151,40
6,31	26,09	52,71	44,75	109,30	37,30	151,40
10	26,09	52,63	42,62	109,40	37,08	151,40
15,85	26,03	52,52	41,90	109,60	36,89	151,30
25,12	25,89	52,30	42,87	109,70	36,71	151,30
39,81	25,79	52,12	40,40	109,60	36,48	151,10
40	25,85	52,11	42,10	109,40	36,39	151,40
průměr	26,21	52,94	46,69	108,47	38,17 *	151,71

Tab. 6: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 30 % plastifikátoru při 37 °C

37°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	30%EP	30%ES	30%MS	30%TA	30%TB	30%TEC
0,1	34,29	35,83	45,71	108,40	484,00	178,30
0,1585	34,09	35,66	45,91	108,40	467,20	176,20
0,2513	33,91	35,10	44,83	108,40	412,20	175,30
0,3982	33,66	34,94	44,47	108,50	390,70	175,00
0,631	33,55	34,68	44,35	108,30	327,70	174,50
1	33,58	34,61	44,23	108,30	370,40	174,10
1,585	33,46	34,52	44,12	108,10	305,80	173,60
2,512	33,35	34,36	43,96	108,70	365,20	173,20
3,981	33,03	34,20	43,89	108,50	268,80	173,00
6,31	32,91	34,11	43,79	108,40	248,00	172,80
10	32,75	34,03	43,72	108,30	240,50	172,90
15,85	31,83	33,97	43,61	108,20	230,90	172,90
25,12	31,44	33,94	43,56	108,20	169,90	172,70
39,81	31,05	33,88	43,50	107,90	9,89	172,40
40	31,04	33,97	43,54	107,70	7,74	172,50
průměr	32,93	34,52	44,21	108,29	286,60	173,96

Tab. 7: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 30 % plastifikátoru při 50 °C

50°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	30%EP	30%ES	30%MS	30%TA	30%TB	30%TEC
0,1	9,62	7,41	9,35	18,54	39,10	28,56
0,1585	8,98	7,39	9,24	18,41	36,91	28,58
0,2513	8,54	7,31	9,11	18,31	34,07	28,58
0,3982	8,28	7,23	9,06	18,30	31,01	28,52
0,631	8,19	7,18	8,93	18,31	29,79	28,53
1	8,08	7,15	8,84	18,27	27,51	28,57
1,585	8,01	7,12	8,80	18,23	25,47	28,62
2,512	7,97	7,09	8,78	18,22	23,98	28,57
3,981	7,94	7,09	8,76	18,20	23,28	28,56
6,31	7,91	7,09	8,75	18,15	23,31	28,56
10	7,90	7,07	8,74	18,12	21,84	28,54
15,85	7,88	7,04	8,73	18,10	21,46	28,50
25,12	7,85	7,04	8,71	18,08	19,72	28,45
39,81	7,64	7,02	8,69	18,06	6,57	28,42
40	7,60	7,03	8,69	18,05	4,46	28,43
průměr	8,16	7,15	8,88	18,22	24,56 *	28,53

Tab. 8: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 40 % plastifikátoru při 37 °C

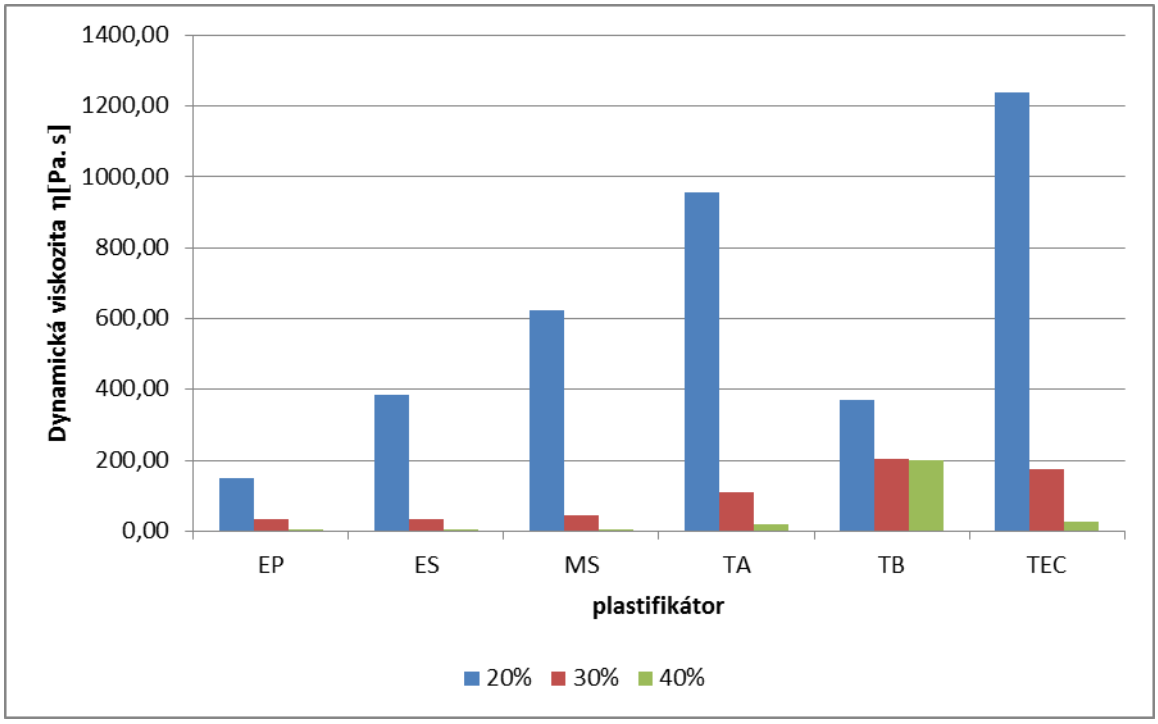
37°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	40%EP	40%ES	40%MS	40%TA	40%TB	40%TEC
0,1	3,26	5,62	6,19	21,62	358,50	30,18
0,1585	3,28	5,48	6,09	21,09	318,10	29,59
0,2513	3,11	5,42	6,02	20,76	302,10	29,12
0,3982	3,05	5,32	5,98	20,45	263,90	28,72
0,631	3,04	5,28	5,95	20,32	240,10	28,43
1	3,05	5,26	5,94	20,16	216,70	28,40
1,585	3,05	5,23	5,91	20,10	204,10	27,89
2,512	3,05	5,20	5,90	20,11	187,70	27,67
3,981	3,05	5,19	5,88	19,99	171,90	27,33
6,31	3,06	5,17	5,87	19,79	161,80	27,18
10	3,06	5,16	5,86	19,71	170,10	26,86
15,85	3,06	5,15	5,85	19,68	167,40	26,50
25,12	3,06	5,14	5,83	19,58	156,70	26,17
39,81	3,07	5,12	5,81	19,49	37,74	25,95
40	3,08	5,12	5,81	19,47	26,04	25,99
průměr	3,09	5,26	5,93	20,15	198,86 *	27,73

Tab. 9: Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 40 % plastifikátoru při 50 °C

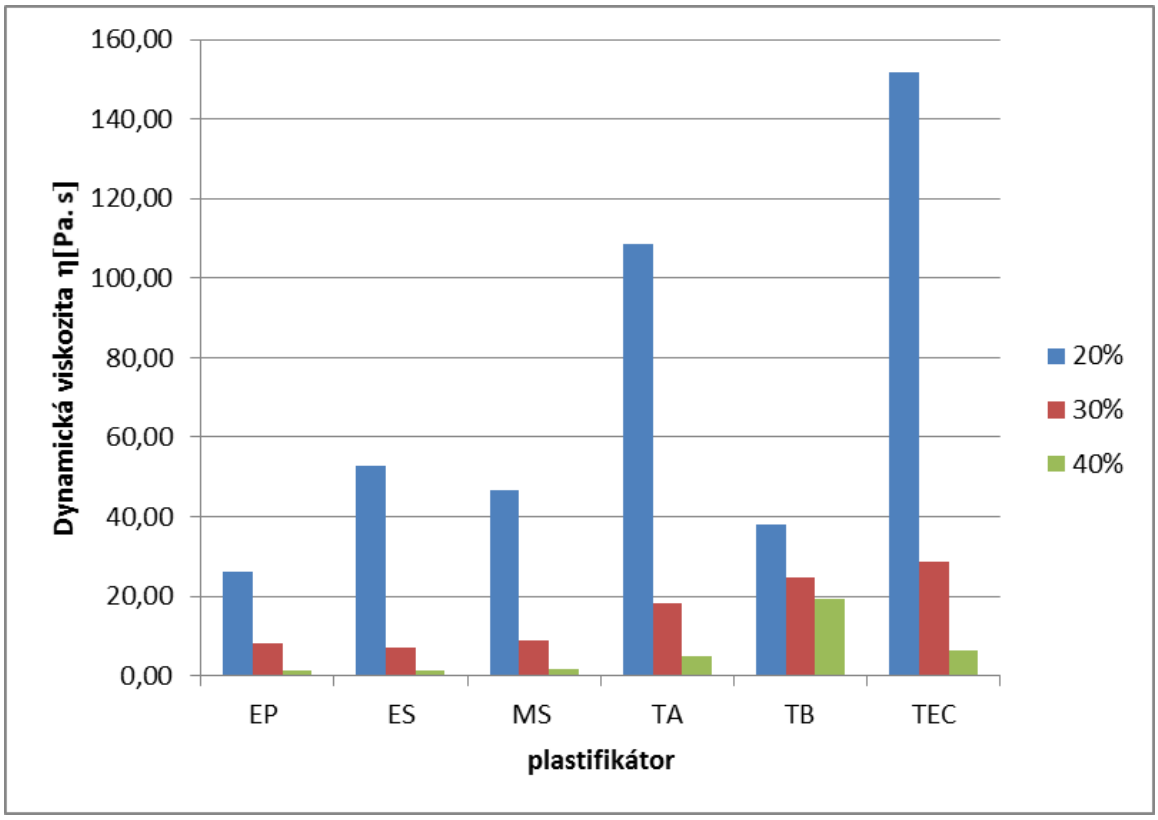
50°C	η [Pa.s]					
D [s^{-1}]	40%EP	40%ES	40%MS	40%TA	40%TB	40%TEC
0,1	1,66	1,59	1,84	8,15	20,50	7,47
0,1585	1,54	1,54	1,77	5,99	25,29	7,08
0,2513	1,49	1,49	1,73	5,46	30,32	6,79
0,3982	1,47	1,47	1,70	5,15	30,32	6,57
0,631	1,45	1,45	1,68	4,79	27,31	6,43
1	1,44	1,44	1,67	4,78	24,50	6,33
1,585	1,43	1,43	1,66	4,58	21,38	6,27
2,512	1,43	1,43	1,65	4,52	20,49	6,22
3,981	1,43	1,42	1,64	4,50	17,20	6,18
6,31	1,43	1,42	1,64	4,46	16,72	6,15
10	1,44	1,42	1,63	4,44	14,20	6,12
15,85	1,45	1,42	1,63	4,42	11,68	6,08
25,12	1,45	1,42	1,63	4,40	13,57	6,06
39,81	1,44	1,42	1,63	4,39	7,44	6,04
40	1,44	1,42	1,63	4,39	6,67	6,04
průměr	1,46	1,45	1,67	4,96	19,17 *	6,39

***** *Průměr je zde pouze orientační. Matrice s TB vykazují výrazný pokles dynamické viskozity v závislosti na zvyšujícím se rychlostním spádu. Jde tedy o nenewtonovskou soustavu. Toto analogicky platí pro tabulky 4-9.*

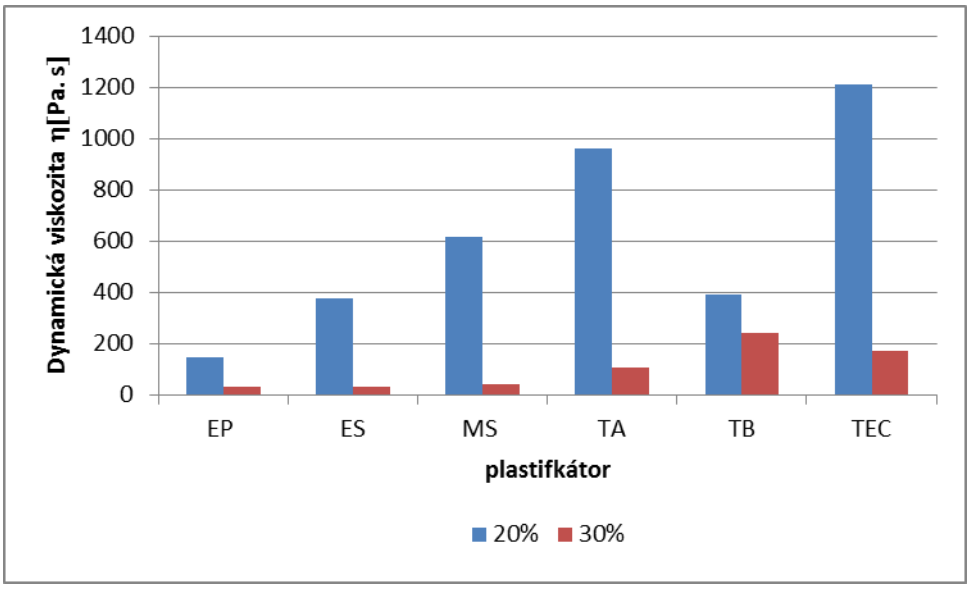
Obr. 24: Vliv koncentrace plastifikátoru na dynamickou viskozitu systému při 37 °C



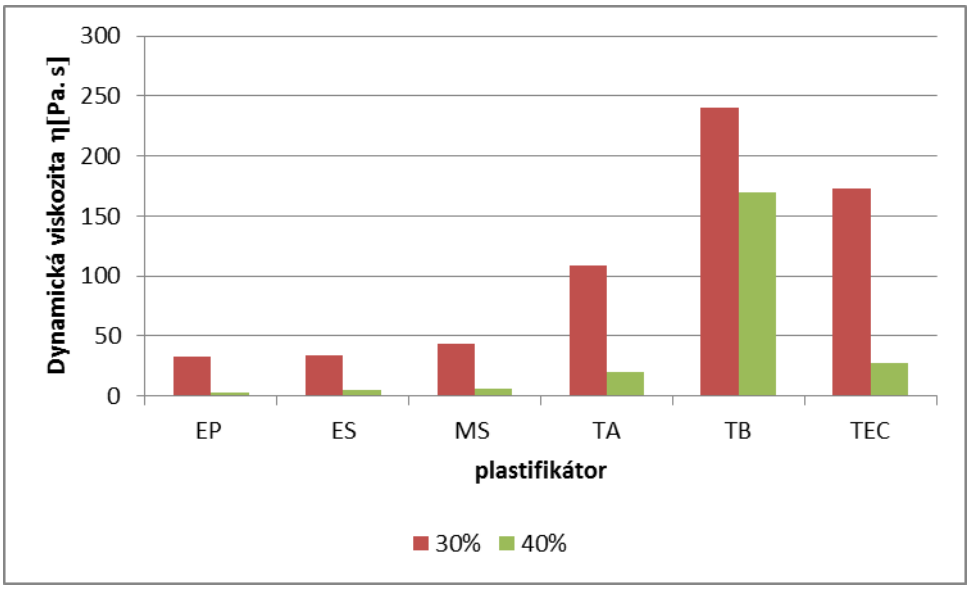
Obr. 25 : Vliv koncentrace plastifikátoru na dynamickou viskozitu systému při 50 °C



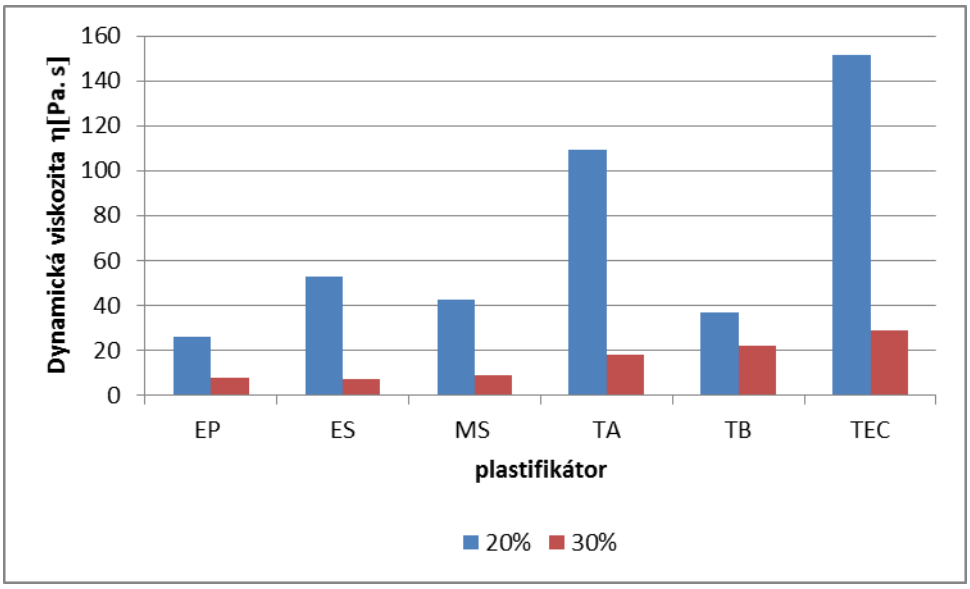
Obr. 26: Porovnání hodnot dynamické viskozity naměřených při 37 °C a rychlostním spádu 10 s^{-1} pro koncentrace plastifikátorů 20 % a 30 %



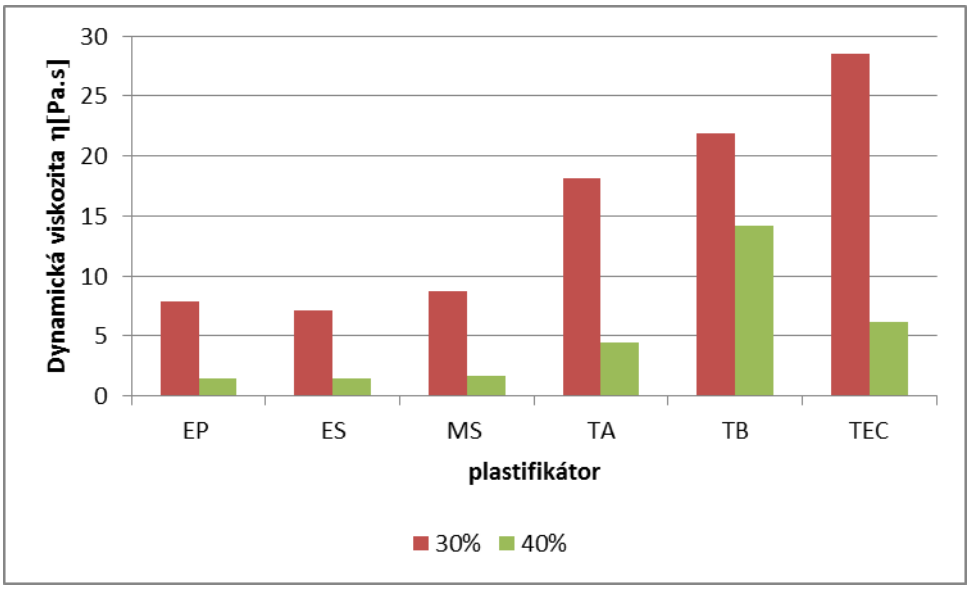
Obr. 27: Porovnání hodnot dynamické viskozity naměřených při 37 °C a rychlostním spádu 10 s^{-1} pro koncentrace plastifikátorů 30 % a 40 %



Obr. 28: Porovnání hodnot dynamické viskozity naměřených při 50 °C a rychlostním spádu 10 s^{-1} pro koncentrace plastifikátorů 20 % a 30 %



Obr. 29: Porovnání hodnot dynamické viskozity naměřených při 50 °C a rychlostním spádu 10 s^{-1} pro koncentrace plastifikátorů 30 % a 40 %



8 DISKUZE

Oligoester 1D byl syntetizován na katedře farmaceutické technologie FAF UK polykondenzační reakcí kyseliny D,L-mléčné a kyseliny glykolové v poměru 1:1 a větvící složky, zastoupené dipenthaerythritolem v koncentaci 1 %. Matrice byly připraveny metodou homogenizace plastifikátoru s oligoesterem nataveným v horkovzdušné sušárně při teplotě 85 °C. Osvědčil se postup, kdy byl nejprve samotný oligoester 1D rozmělněn, což umožnilo snadnější manipulaci při jeho navažování a teprve poté byl oligoester taven.

Plastifikátor by měl být s oligoesterem dobře mísitelný. Při přípravě matric s tributyrinem docházelo k obtížím při homogenizací směsi. Tributyrin se s oligoesterem dostatečně nemísil, což se projevilo viditelným oddělením fází po delším stání. To bylo nejvíce markantní u matrice s TB v koncentraci 40 %. Na obr. 22 a 23, kde jsou zaznamenány reogramy matric s 20 %, 30 % a 40 % TB, je zřetelné, že během měření docházelo ke „smyku“ v místech nehomogenity. Homogenizace amorfního oligoesteru s plastifikátorem vede ke zvýšení pohyblivosti řetězců oligoesteru. Řetězce se díky tomu snadněji orientují ve směru aplikovaného posuvného napětí a směs oligoester/plastifikátor poté vykazuje menší odpor vůči tečení – viskozita systému klesá.

Na začátku experimentální práce byl pro měření viskozity k dispozici Brookfieldův vřetenový viskozimetr. Mezi výhody tohoto relativního viskozimetru patří především jeho snadná obsluha a cenová dostupnost. Nevýhodou tohoto přístroje při měření je potřeba většího množství vzorku a jeho obtížné nanášení do použitého adaptéru. Další nevýhodou je nutnost manuálního nastavování rychlosti otáčení vřetene během měření a nepřesná kontrola teploty. Práci ztěžuje též fakt, že naměřená data musí být zpracovávána ručně.

V průběhu experimentu byl na katedru farmaceutické technologie pořízen rotační reometr Kinexus. Jedná se o absolutní reometr umožňující volbu mezi C/S a C/R módem a měří v relativně velkém rozsahu rychlostního spádu a teplot. Oproti vřetenovému viskozimetru je potřeba velmi malé množství vzorku a vzorek je snadněji nanášen. Nutností je zvládnutí práce se softwarem, který kromě ovládání přístroje umožňuje i zpracování výsledků.

8.1 Hodnocení reologických vlastností plastifikovaného oligoesteru na vřetenovém viskozimetru

Dynamická viskozita oligoesteru 1D s 20 %, 30 % a 40 % plastifikátoru (EP, ES, MS, TA, TB, TEC) byla měřena pomocí digitálního viskozimetru Brookfield modelové řady DV- E. Měření probíhalo při 37° C za použití adaptéru pro malé množství vzorku a vřetena č. 14. Vzorky byly měřeny ve škále otáčení vřetene od 0,3 do 100 otáček za minutu. Při použití vřetene č. 14 lze otáčky za minutu (RPM) převést na hodnoty rychlostního spádu D[s^{-1}] jednoduchým převodním vztahem D = 0,4 x RPM.

V Tab. 1., Tab. 2. a Tab. 3. jsou uvedeny naměřené hodnoty dynamické viskozity. Viskozita nebyla kvůli nepřesnostem měření zaznamenávána v oblastech kroutícího momentu pod 10% a nad 90%; to je v tabulkách znázorněno proškrtnutím (-).

Jak je vidět v Tab. 1., u matric z oligoesteru 1D s 20% EP a 20% ES dynamická viskozita s rostoucím rychlostním spádem mírně klesá, pokles však není vyšší než 5,3%. U matric obsahujících 20% TA je zřetelný pokles o 6,7% a u 20% TEC o 7,8%. O uváděných matricích tedy můžeme říct, že se viskozita příliš nemění, jedná se tedy o newtonovské systémy. U matrice tvořené oligoesterem 1D a 20% MS je vidět výrazný pokles viskozity z hodnoty 201,3 Pa.s až na hodnotu 20,8 Pa.s. Výrazný skok v hodnotách dynamické viskozity je viditelný při dosažení rychlostního spádu 10 s^{-1}. Tento prudký pokles je zřejmě způsoben destrukcí vzorku, která nastala při takto vysokých hodnotách rychlostního spádu. Matrice s obsahem 20 % TB se chová jako nenewtonovská kapalina - vykazuje výraznější pokles dynamické viskozity (o 21 %).

Z Tab. 2. a Tab. 3. je zřejmé, že matrice s 30 % a rovněž matrice s 40 % EP, ES, MS, TA, TEC vykazují téměř konstantní dynamickou viskozitu s ohledem na stoupající rychlostní spád - chovají se jako newtonovské kapaliny.

Je patrné, že nejefektivnějším plastifikátorem při snižování viskozity se jeví ethylpyruvát, a to ve všech testovaných koncentracích. (obr. 11)

8.2 Hodnocení reologických vlastností plastifikovaného oligoesteru na rotačním reometru

Dynamická viskozita matric tvořených oligoesterem 1D a plastifikátory EP, ES, MS, TA, TB a TEC byla měřena pomocí rotačního reometru Kinexus. Měření probíhalo při teplotě 37 °C a 50 °C.

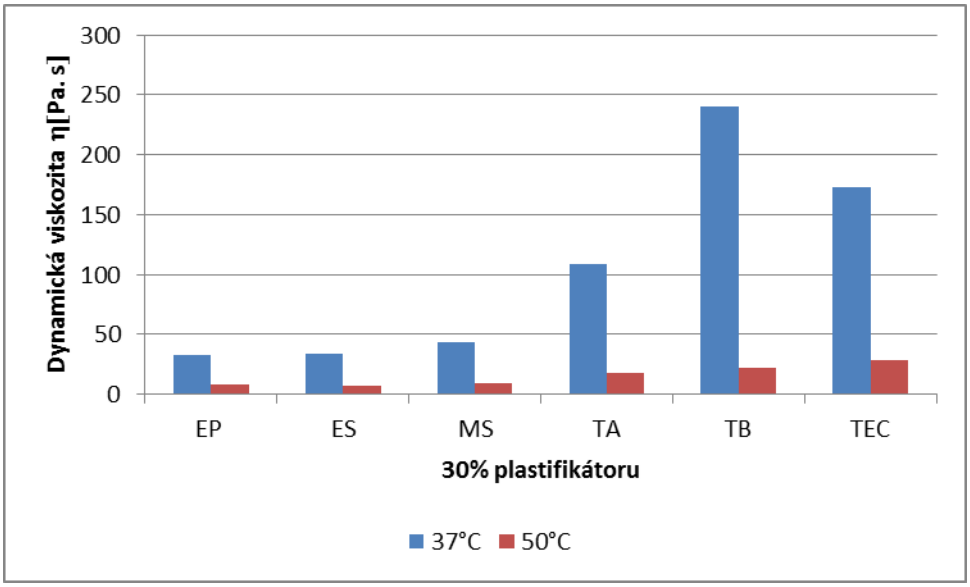
Z tabulek 4-9 lze vyčíst, že matrice tvořené oligoesterem 1D a plastifikátorem EP, ES, MS, TA a TEC v koncentraci 20 %, 30 % i 40 % vytvářejí při 37 °C i 50 °C newtonovské soustavy. Směs oligoester/tributyrin vykazuje výrazný pokles viskozity v souvislosti se zvyšujícím se rychlostním pádem ve všech třech koncentracích. Tyto matrice jsou tedy nenewtonovskými soustavami. Průměrná viskozita směsi oligoester/tributyrin v tabulkách 1-9 má pouze oreintační charakter. Jelikož se jedná o nenewtonovskou kapalinu, není vhodné počítat pro naměřené hodnoty průměr. Pro porovnání účinnosti plastifikátorů je v tomto případě vhodnější porovnávat hodnoty naměřené při určitém rychlostním spádu (Obr. 26-29). Jako nejúčinnější plastifikátor při snižování viskozity se opět ukázal ethylpyruvát.

8.3 Viskozita plastifikovaného oligoesteru při 37 °C a 50 °C

Viskozitu oligoesteru lze snížit nejen plastifikací, ale i zvýšením teploty. Toho lze využít především při zpracovávání oligoesteru. Samotná aplikace oligoesteru s inkorporovaným léčivem je však za zvýšené teploty omezena jednak stabilitou léčiva, ale též nejvyšší přípustnou teplotou pro injekční aplikaci implantátu, která je asi 50 °C.

Matrice s jednotlivými plastifikátory byly na reometru Kinexus měřeny při 37°C a 50°C. Zvýšením teploty dochází k výraznému poklesu dynamické viskozity. Tento trend je pozorován u všech plastifikátorů bez výjimky v koncentracích 20%, 30% i 40% (viz tabulky 1-9). Například při porovnání dynamických viskozit matric s 30% koncentrací plastifikátorů měřených při rychlostním spádu 10 s^{-1} (obr. 30) vidíme nejvýraznější snížení dynamické viskozity u vzorku s tributyrinem – dynamická viskozita při 50°C je 11krát nižší než při 37°C. Následují vzorky s TA s TEC, kde je snížení šestinásobné, MS a ES s pětinásobným snížením dynamické viskozity a EP, kde je dynamická viskozita vzorku při 50°C 4krát nižší než při 37°C.

Obr. 30: Vliv teploty na dynamickou viskozitu matric s 30% plastifikátoru při rychlostním spádu $10s^{-1}$



9 ZÁVĚR

Z výsledků získaných v experimentální části této diplomové práce je možné vyvodit následující závěry:

1. Všechny plastifikátory jsou s oligoesterem 1D dobře mísitelné kromě tributyrinu. Matrice s tributyrinem vykazují tendenci k odělování fází.

2. Všechny testované plastifikátory v použitých koncentracích výrazně snižují viskozitu oligoesteru 1D, a tím zlepšují zpracovatelnost a aplikovatelnost oligoesteru.

3. Ethylpyruvát, ethylsalicylát, methylsalicylát, triacetin a triethyl citrát vytvářejí ve všech testovaných koncentracích newtonovské systémy. Oligoester 1D plastifikovaný tributyrinem se chová jako nenewtonovská soustava.

4. Nejúčinnějším plastifikátorem při snižování dynamické viskozity oligoesteru 1D je ethylpyruvát.

5. Viskozita plastifikovaných soustav při teplotě 50 °C je v závislosti na použitém plastifikátoru čtyři krát až jedenáct krát nižší než při fyziologické teplotě 37 °C.

10 SEZNAM LITERATURY

1 Šnejdrová, E.; Dittrich, M. Měření adhezivních vlastností polymerů in vitor. *Česká a Slovenská farmacie* **2006**, *55* (6), 262–266. ISSN 1210-7816

2 Park, S. Y.; Yi, E. Y.; Jung, M.; Lee, Y. M. Ethyl pyruvate, an anti-inflammatory agent, inhibits tumor angiogenesis through inhibition of the NF-κB signaling pathway.. *Cancer Lett.* **2011**, *303* (2), 150–154. ISSN 0304-3835

3 Šnejdrová, E. Výběr plastifikátoru pro větvené oligoestery používané jako nosiče léčiv. *Chem. Listy* **2013**, *107* (2), 178–181. ISSN 1213-7103

4 Brookfield engineering laboratories: What is Viscosity. [online]. [cit. 2014-04-12]. Dostupné z: http://www.brookfieldengineering.com/education/what-is-viscosity.asp

5 Soft-Matter: Rheological behaviour [online]. [cit. 2014-04-20]. Dostupné z: http://soft-matter.seas.harvard.edu/index.php/Rheological_behavior

6 BARTOVSKÁ L.; ŠIŠKOVÁ M. *Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav* [online]. Verze 1.0. VŠCHT Praha, 2005; 143-144. [cit. 2014-04-08]

Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-80-7080-579-X/pages-img/001.html

7 PIRKL S. *Reologie a reometrie kapalin*.[online] Ústav aplikované fyziky a matematiky. Dostupné z: http://kf.upce.cz/ - záložka Studijní literatura [cit.2014-04-08]

8 Analýza léčiv: Měření fyzikálních konstant. [online]. [cit. 2014-04-12]. Dostupné z: http://anl.zshk.cz/vyuka/mereni-fyzikalnich-konstant.aspx

9 DVOŘÁK, L. *Vlastnosti tekutin*, 2010[online]. Vysoká škola Báňská-Katedra hydromechaniky a hydraulických zařízení. Dostupné z: http://www.338.vsb.cz/PDF/vlastnosti%20tekutin.pdf [cit. 2014-04-12]

10 ŘEHULA, M., et al. *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. 1st ed.; Nakladatelství Karolinum: Praha, 2009, 43-44 ISBN 978-80-246-1706-0

11 SCHRAMM, G. *A Practical Approach to Rheology and Rheometry*, 2nd ed.; Gebrueder HAAKE GmbH: Karlsruhe,Federal Republic of Germany, 2000, 35-39. Dostupné z: http://www.scribd.com/doc/57210238/HAAKE-Practical-Approach-to-Rheology-and-Rheometry-Schramm [cit. 2017-04-18]

12 MEZGER, T. G.; *The rheology handbook: For users of rotational and oscillatory rheometers*, 2nd ed.; Vincentz Network: Hannover, 2006. ISBN 3-87870-174-8

13 Ceramic industry: Using Rheology to Improve Manufacturing. [online]. [cit. 2014-09-02]. Dostupné z: http://www.ceramicindustry.com/articles/print/using-rheology-to-improve-manufacturing

14 Centre for industrial rheology: Rheology and Viscosity Testing Tips: Selecting the correct accessories for rheology and viscosity testing. [online]. [cit. 2014-09-02]. Dostupné z: http://www.rheologyschool.com/advice/rheology-tips/73-selecting-the-correct-accessories-for-rheology-and-viscosity-testing

15 School of rheology: Part I: Rotational Rheometry-How to measure Shear Viscosity correctly? [online] [cit 2014-8-06]. Dostupné z:

http://www.anamet.cz/sites/all/storage/school_of_rheology_part_1_rotational.pdf

16 Woodley, J. Bioadhesion. New Possibilities for Drug Administration?. Clin. Pharmacokinet. 2001, *40* (2), 78–84. ISSN 1179-1926

17 Sriamornsak, P. Rheological synergy in aqueous mixtures of pectin and mucin. *Carbohydr. Polym.* **2008**, *74* (3), 474–481. ISSN 0144-8617.

18 Mathiowitz, E.; Chickering III, D. E.; Lehr, C. M. *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches, and Development*, 1st ed.; Marcel Dekker: New York, 1999, 6-7. ISBN 978-0824719951

19 Carvalho, F. Ch.; Bruschi, M. L.; Evangelista, R. C.; Gremião, M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2010**, *46* (1), 1–17. ISSN 1984-8250

20 Kuna, M. Mukoadhezivní tablety. *Praktické lékárenství* **2008**, *4* (5), 242–245. ISSN 1803-5329

21 Luessen, H. L.; de Leeuw, B. J.; Langemeÿer, M. V.; de Boer, A. B.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery. VI. Carbomer and chitosan improve the intestinal absorption of the peptide drug buserelin in vivo. *Pharm. Res.* **1996**, *13* (11), 1668–1672. ISSN 1573-904X

22 Bai, J. P. Effects of polyacrylic polymers on the lumenal proteolysis of peptide drugs in the colon. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84* (11), 1291–1294. ISSN 0022-3549

23 Thirawong, N.; Kennedy, R. A.; Sriamornsak, P. Viscometric study of pectin – mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. *Carbohydrate Polymers* **2008**, *71* (2), 170–179.ISSN 0724-8741

24 Hassan, E. E.; Gallo, J. M. A simple rheological method for the in vitro assessment of mucin-polymer bioadhesive bond strength. *Pharm. Res.* **1990**, *7* (5), 491–495. ISSN 1573-904X

25 Hägerström, H.; Edsman, K. Limitations of the rheological mucoadhesion method: the effect of the choice of conditions and the rheological synergism parameter.. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *18* (5), 349–357. ISSN 0928-0987

26 Obrázek zpracován podle: Edsman, K.; Hägerström, H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57* (1), 3–22. ISSN 0022-3573

27 Rossi, S.; Ferrari, F.; Bonferoni, M. C.; Caramella, C. Characterization of chitosan hydrochloride – mucin rheological interaction: influence of polymer concentration and polymer:mucin weight ratio. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *12*, 479–485. ISSN 0928-0987

28 Madsen, F.; Eberth, K.; Smart, J. D. A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. *J. Controlled Release* **1998**, *50* (1-3), 167–178. ISSN 0168-3659

29 Hägerström, H.; Paulsson, M.; Edsmann, K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *9* (3), 301–309. ISSN 0928-0987

30 S. Rossi, M. C.; Bonferoni, G. Lippoli, M. Bertoni, F. Ferrari, C. Caramella, U. Conte; Influence of mucin type on polymer–mucin rheological interactions. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *18* (5), 349–357. ISSN 0928-0987

31 Mortazavi, S. A.; Smart, J. D. Factors influencing gel-strengthening at the mucoadhesive-mucus interface. *J. Pharm. Pharmacol* **1994**, *46* (2), 86–90. ISSN**:** 0022-3573

32 Brookfield Digital Viscometer Model DV-E: Operating instruction manual, Brookfield engineering laboratories Inc.

33 Reometr Kinexus a software rSpace: Příručka pro uživatele, MAN0380 vydání 1.0 Malvern Instruments Ltd. 2008

34 Malvern: Kinexus Pro+. [online]. [cit. 2014-09-02]. Dostupné z: http://www.malvern.com/en/products/product-range/kinexus-range/kinexus-pro-plus/default.aspx

35 Azom: Tests and Rheometers Available for the Rheological Characterization of Food by Anton Paar. [online]. [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: http://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=5539