

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

*Katedra farmaceutické technologie*

***HODNOCENÍ REOLOGICKÝCH A ADHEZIVNÍCH  
VLASTNOSTÍ POLOTUHÝCH EXCIPIENTŮ***

*Rigorózní práce*

*Hradec Králové 2017*

*Mgr. Anna Trhliková*

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

Ráda bych poděkovala PharmDr. Evě Šnejdrové, Ph.D. za odborné vedení a poskytnutí cenných připomínek a rad při vypracování rigorózní práce.

Mgr. Anna Trhlíková

# 1 OBSAH

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2     | ABSTRAKT .....  | 4  |
| 3     | ABSTRACT.....   | 5  |
| 4     | ZADÁNÍ PRÁCE .....  | 6  |
| 5     | ÚVOD.....   | 7  |
| 6     | SEZNAM ZKRATEK .....  | 8  |
| 7     | TEORETICKÁ ČÁST .....   | 9  |
| 7.1   | Bioadheze a mukoadheze .....  | 9  |
| 7.1.1 | Metody testování bioadheze .....                                      | 9  |
| 7.2   | Charakteristika polotuhých excipientů testovaných v práci.....        | 15 |
| 7.2.1 | Vazelína bílá .....   | 15 |
| 7.2.2 | Tuk z ovčí vlny .....   | 16 |
| 7.2.3 | Lanolin .....   | 17 |
| 7.2.4 | BasiFarm® krém.....   | 17 |
| 7.2.5 | Cetanolová mast a krém.....   | 19 |
| 7.3   | Metodika hodnocení reologických vlastností polotuhých excipientů..... | 20 |
| 7.3.1 | Reogram a viskozitní křivka .....                                     | 20 |
| 7.3.2 | Test adheze .....   | 22 |
| 8     | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....   | 24 |
| 8.1   | Použité suroviny.....   | 24 |
| 8.2   | Použité přístroje .....   | 24 |
| 8.4   | Vzorky a metody měření .....  | 25 |
| 8.5   | Postup přípravy vzorků pro reologické hodnocení .....                 | 25 |
| 8.6   | Reogramy a viskozitní křivky .....                                    | 26 |
| 8.7   | Měření adhezivních vlastností.....                                    | 27 |
| 9     | VÝSLEDKY A DISKUZE .....  | 29 |
| 9.1   | Konzistence a roztíratelnost polotuhých excipientů .....              | 29 |
| 9.2   | Adhezivní vlastnosti polotuhých excipientů .....                      | 37 |
| 10    | ZÁVĚRY .....  | 43 |
| 11    | SEZNAM LITERATURY .....   | 44 |

## 2 ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Kandidátka Mgr. Anna Trhlíková

Konzultantka PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Název rigorózní práce

### **Hodnocení reologických a adhezivních vlastností polotuhých excipientů**

Rigorózní práce se zabývá hodnocením reologických a adhezivních vlastností polotuhých excipientů na rotačním reometru Kinexus. V teoretické části je definována bioadheze, popsány metody testování bioadheze, charakteristiky polotuhých excipientů a metody testování reologických vlastností. Reologické chování polotuhých excipientů bylo charakterizováno tokovými a viskozitními křivkami a jejich analýzou dle Power law a Herschel – Bulkley modelu. K hodnocení adhezivních vlastností na rotačním reometru byl použit Squeeze and pull off test with analyses. Jako modelové excipienty byly použity Adeps lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor, Cremor basalis, Vaselinum album a Vaselinum album po přidání 5 % Cera alba, 10 % Cera alba, 5 % Paraffinum solidum. Konzistence charakterizovaná pomocí koeficientu  $K$  mocninného modelu klesá v pořadí Adeps lanae cum aqua, Adeps lanae, Vaselinum album, Cremor basalis. Roztíratelnost hodnocená pomocí indexu tokového chování  $n$  mocninného modelu klesá v pořadí Vaselinum album, Adeps lanae cum aqua, Cremor basalis. Adhezivita hodnocená pomocí maximální síly byla nejvyšší u Adeps lanae cum aqua, následuje Adeps lanae, Vaselinum album a Cremor basalis. Reologický test Shear rate table a analýza získaných křivek dle Power law a Herschel – Bulkley modelu mohou být použity k hodnocení konzistence a roztíratelnosti polotuhých excipientů. Konzistenci charakterizuje koeficient konzistence  $K$  a roztíratelnost index tokového chování  $n$ . Adhezivní vlastnosti lze hodnotit na rotačním reometru Kinexus pomocí testu Squeeze and pull off with analyses. Ze získaných výsledků je pro charakterizaci adhezivity nejvhodnější použít maximální sílu potřebnou pro odtržení.

**Klíčová slova:** polotuhé excipienty, adheze, roztíratelnost, reogram, viskozitní křivka, koeficient konzistence, index tokového chování.

### 3 ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Candidate Mgr. Anna Trhlíková

Consultant PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Title of Thesis

#### **Evaluation of rheological and adhesive properties of semisolid excipients**

Thesis deals with the evaluation of rheological and adhesive properties of semisolid excipients by rotary rheometer Kinexus. In the theoretical part, bioadhesion is defined, testing methods of bioadhesion of semisolid excipients are described, and methods for testing of rheological properties. Rheological behaviour of semisolid excipients was evaluated by flow and viscosity curves analysed using Power Law and Herschel - Bulkley model. Squeeze and pull off test with analyses was used to evaluate the adhesion properties on a rotary rheometer. As model excipients Adeps lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor, Cremor basalis, Vaselinum album and Vaselinum album after adding 5% of Cera alba, 10% of Cera alba, or 5% of Paraffinum solidum were used. Consistency characterized by a coefficient  $K$  of Power law model decreases in the order Adeps lanae cum aqua, Adeps lanae, Vaselinum album, Cremor basalis. Spreadability assessed by flow behaviour index  $n$  of Power law model decreases in the order Vaselinum album, Adeps lanae cum aqua, Cremor basalis. Adhesiveness assessed using the maximum force was the highest in Adeps lanae cum aqua, followed Adeps lanae, Vaselinum album and Cremor basalis. Rheological test Shear rate table with Power law model fit or Herschel - Bulkley model fit can be used to assess the consistency and spreadability of semisolid excipients. Consistency is characterized by consistency coefficient  $K$ , and spreadability by flow behaviour index  $n$ . The adhesive properties can be evaluated using a rotational rheometer Kinexus by Squeeze and pull off test with analyses. The maximum force is the best characterization of the adhesive properties of semisolid excipients.

**Keywords:** semisolid excipients, adhesion, spreadability, rheogram, viscosity curve, coefficient of consistency, index of flow behaviour

## 4 ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem práce bylo pomocí rotačního reometru hodnotit základní reologické charakteristiky a adhezivní vlastnosti polotuhých excipientů.

Zadání lze rozdělit do následujících kroků:

1. Připravit vzorky vybraných polotuhých excipientů.
2. V zadaném rozsahu rychlostního spádu získat reogramy a viskozitní křivky. Naměřené hodnoty analyzovat pomocí Power law a Herschel – Bulkley modelu. Porovnat průběhy viskozitních křivek, hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování. Zhodnotit roztíratelnost.
3. Adhezivní vlastnosti testovat pomocí sekvence Squeeze and pull off test a vyhodnotit maximální sílu pro odtržení horní geometrie od vzorku, plochu pod křivkou čas/maximální síla a dobu potřebnou k rozrušení adhezivních sil.
4. Výsledky měření zpracovat do tabulek a grafů.

## 5 ÚVOD

Při vývoji a kontrole kvality polotuhých topických léčivých přípravků jsou hodnoceny parametry, jako je konzistence, snadnost vytlačení přípravku z tuby, roztíratelnost na povrchu kůže či sliznici aj. Na účinek topických polotuhých léčivých přípravků má vliv také přilnavost v místě aplikace, viskozita nebo absorpce léčiv.<sup>1</sup>

Rigorózní práce navazuje na mou diplomovou práci, kde byla hodnocena konzistence a reologické vlastnosti vazelíny bílé po úpravě její konzistence tekutým nebo tuhým parafínem.<sup>2</sup> V rigorózní práci jsou hodnoceny reologické vlastnosti i jiných polotuhých excipientů používaných běžně v praxi. Je snaha hodnotit jejich roztíratelnost a adhezivní vlastnosti. Roztíratelnost je hodnocena pomocí koeficientu konzistence a indexu tokového chování a adhezivní vlastnosti pomocí testu adheze na rotačním reometru.

## 6 SEZNAM ZKRATEK

ACC.....Alcoholis cetylici cremor

ACU.....Alcoholis cetylici unguentum

AL.....Adeps lanae

CA.....Cera alba

CB.....Cremor basalis

L.....Lanolin/Adeps lanae cum aqua

PS.....Paraffinum solidum

VA.....Vaselinum album

A.....Plocha pod křivkou maximální síly

$F_{\max}$ .....Maximální síla pro odtržení horní geometrie od vzorku

K.....Koeficient konzistence

n.....Index tokového chování

t.....Čas při porušení adhezivních sil, kdy  $F = 0,1 \text{ N}$



## 7 TEORETICKÁ ČÁST

### 7.1 Bioadheze a mukoadheze

Bioadheze obecně může být definována jako stav, kdy dva materiály, adhezivum a substrát, z nichž aspoň jeden je biologického původu, jsou v bezprostředním kontaktu díky mezipovrchovým silám.<sup>3</sup> V případě adhezivních léčivých přípravků je adhezivem pomocná látka, obvykle polymer přírodního nebo syntetického původu, a substrátem je vrstva epitelu nebo vrstva mukózní. V případě, kdy se vazba tvoří mezi hlenem mukózní membrány a adhezivem hovoříme o mukoadhezi.<sup>4</sup> Bioadheze a mukoadheze probíhá obecně ve dvou fázích – kontaktní a konsolidační. V první fázi kontaktní dochází ke kontaktu (smáčení) substrátu adhezivem. V případě přítomnosti vody v místě adheze a má-li polymer schopnost nabobtnat, dochází k nabobtnání a rozprostření na povrchu sliznice. V druhé fázi konsolidační dochází vlivem různých fyzikálně chemických interakcí k upevnění a posílení adhezivních vazeb. Dochází k vzájemnému proplétání řetězců adheziva a substrátu. Kvalita těchto interakcí přitom závisí na mobilitě řetězců a jejich propletenosti řetězců adheziva a substrátu, hustotě příčných vazeb, bobtnavosti, pórovitosti, přítomnosti aditiv a kompatibilitě obou povrchů. Nejčastěji dochází k tvorbě slabších van der Waalsových a vodíkových vazeb.<sup>4,5,6</sup>

V 80. letech se bioadhezivní materiály začaly používat jako nosiče léčiv. Cílem je inkorporovat léčivo do adhezivní molekuly a zajistit tak úzký kontakt s absorpční tkání, čímž se zvýší biologická dostupnost a lokální nebo systémové účinky léčiva. Je možné prodloužit absorpci léčiva a zajistit jeho pozvolné uvolňování. Adheze přípravku na sliznici může být narušena mukociliárním clearance sliznice.<sup>7</sup> Bioadhezivní a mukoadhezivní léčivé přípravky mohou být použity k aplikaci oční, nosní, orální, vaginální, rektální nebo také k aplikaci na kůži.<sup>8</sup>

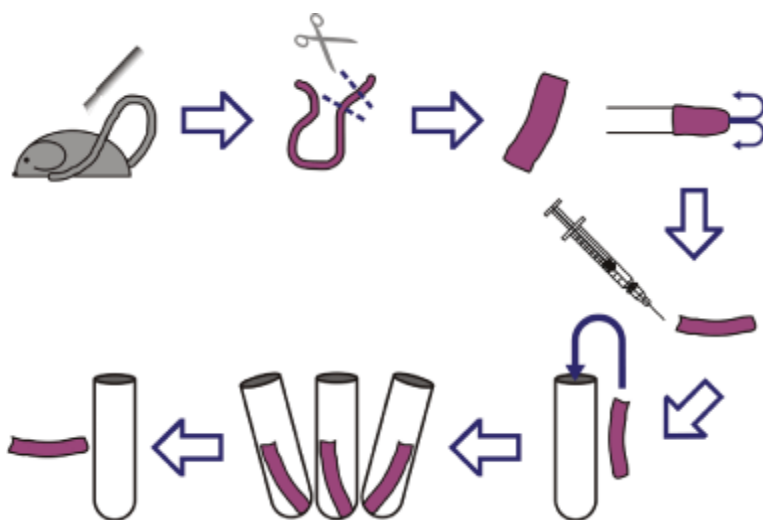
#### 7.1.1 Metody testování bioadheze

Hodnocení bioadhezivních vlastností je zásadní pro vývoj nových bioadhezivních léčivých přípravků. Analyzuje se velké množství bioadhezivních materiálů a zkoumá se jejich mechanismus bioadheze. Je k dispozici mnoho metod pro měření bioadheze, ale zatím není žádná standartní testovací metoda, která by byla vyvinuta speciálně pro měření bioadhezivních vlastností.<sup>9</sup>

Testování bioadheze můžeme rozdělit na metody *in vivo*, *ex vivo* a *in vitro*. Vzhledem k nákladům, časové náročnosti a etice je *in vivo* testování méně běžné než *in vitro*

testování. I přesto je *in vivo* testování důležité. Většinou se používá při analýze orálních mukoadhezivních lékových forem.<sup>10</sup> K testování bioadheze metodou *in vivo* se používá např. gamma scintigrafie, farmakoscintigrafie, elektronová paramagnetická resonance, barviva nebo radioizotopy. Úspěšné použití zmiňovaných indikátorů závisí na vlastnostech lékové formy, které po přidání látky zůstanou nezměněné. Léková forma se chová stejně jako bez přítomnosti indikátoru. Tím získané výsledky odpovídají skutečnosti.<sup>11,12</sup> *In vitro* a *ex vivo* testy jsou důležité pro rozvoj bioadhezivních systémů s řízeným uvolňováním, protože přispívají ke studiu permeace, uvolňování, kompatibility, mechanické a fyzikální stabilitě, povrchové interakce mezi přípravkem a mukózní membránou a ke studiu pevnosti bioadhezivních vazeb. Tyto testy mohou simulovat řadu způsobů podávání – orální, bukální, nasální, gastrointestinální, vaginální a rektální. Testování bioadheze metodou *ex vivo* probíhá na izolovaných orgánech nebo tkáních zvířat. Příkladem je metoda odstranění části střevní tkáně z potkana, tzv. metoda invertního střeva. Část střeva je převrácena naruby a jeden z konců je zašit a naplněn fyziologickým roztokem a takto dán do zkumavky obsahující analyzovanou látku o známé koncentraci. Vše je promícháno, inkubováno a následně je střevní vak oddělen. Procentuální množství navázané analyzované látky je vypočítáno z rozdílu hmotnosti navázané látky od původní hmotnosti. Postup metody je uveden na Obr. 1.<sup>7</sup>

Obr. 1: Metoda invertního střeva *ex vivo*<sup>7</sup>

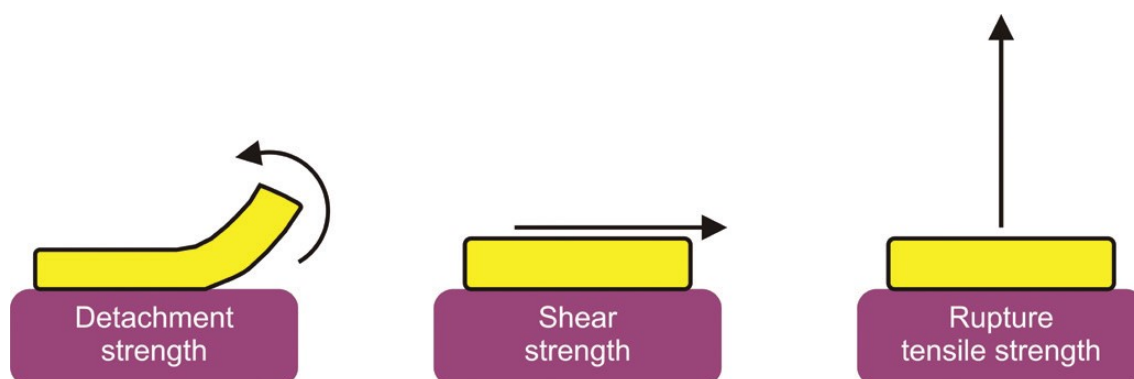


*In vitro* testy jsou nejčastěji používané pro stanovení bioadhezivních vlastností polymerů. Tyto zkoušky jsou založeny na měření adhezivní síly mezi testovanou látkou (adhezivem)

a substrátem. Původně byly testy navrženy pro testování potenciálních bioadheziv s cílem dalšího testování *in vivo*, v případě úspěšného testování *in vitro*. V současné době je kladen větší důraz na objasnění přesných mechanismů bioadheze, protože znalost biadhezivních vlastností je důležitá pro vývoj nových bioadheziv. V současné době existují různé metody testování adhezivní síly, jsou mnohem složitější a nákladnější než dříve. Nejčastěji se používají zkoušky tahové, reologické a průtokové.<sup>13,14</sup>

Zkoušky tahové jsou založeny na hodnocení adhezivní síly, která je důležitá k přerušení vazby mezi adhezivem a substrátem. V závislosti na směru, ve kterém je adhezivum odděleno od substrátu, rozlišujeme sílu odtrhávací, smykovou a tažnou (Obr. 2).<sup>7</sup>

Obr. 2: Různé síly hodnocené u tahových zkoušek<sup>7</sup>

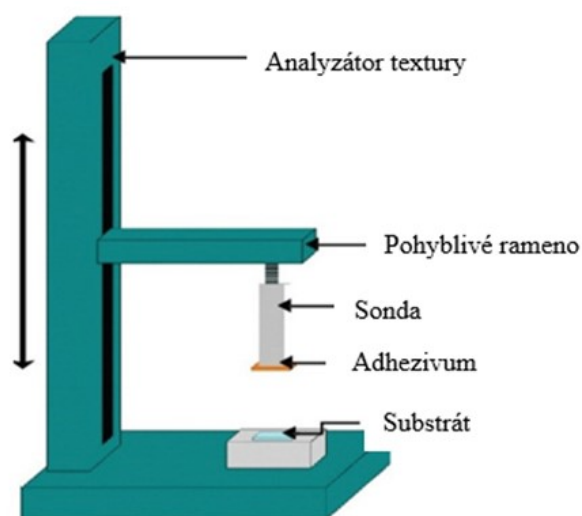


V případě měření síly smykové a tažné je síla rovnoměrně rozložena po celém adhezivním spoji, zatímco během měření síly odtrhávací je síla jen na okraji spoje. Měřením smykové a tažné síly jsou měřeny mechanické vlastnosti systému, zatímco pomocí odtrhávací síly se měří odolnost této síly.<sup>15</sup> Měření odtrhávací síly se převážně používá pro bukalní a transdermální náplasti. Měření síly smykové je široce využíváno, ale zdaleka nejčastější je měření síly tažné.<sup>11</sup>

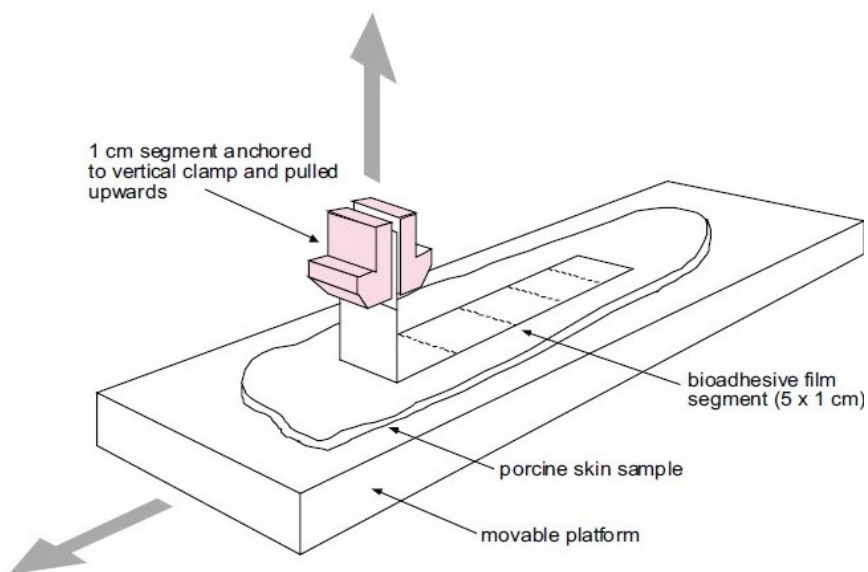
Tažná síla může být měřena pomocí univerzálního testovacího přístroje, tzv. analyzátoru textury (Obr. 3). Součástí tohoto přístroje je pohybuující se rameno ve směru nahoru a dolů, na které se připevňuje sonda se zkoumaným vzorkem. Výsledkem měření je graf závislosti síly na čase nebo dráze pohybu sondy.<sup>1</sup> Ve farmaceutickém průmyslu se tento přístroj začal používat až v několika posledních letech, ale dosud nebyly stanoveny standartní postupy. Používá se např. k hodnocení adhezivní potahových vrstev tablet, tokových vlastností prášků a granulátů, adhezivní a mechanických vlastností mukoadhezivních filmů<sup>16</sup> nebo také k hodnocení mechanických, reologických i

mukoadhezivních vlastností topických polotuhých lékových forem. Při testování polotuhých přípravků je měřicí sonda ponořena do zkoušeného přípravku ve dvou po sobě jdoucích cyklech. Zjištěné mechanické parametry jsou použity k hodnocení tvrdosti, síly adheze, stlačitelnosti přípravku. Analyzátor textury může také simulovat práci rukou pacienta při vytlačování přípravku z tuby, lze tedy změřit sílu, která je k tomu potřebná.<sup>1</sup> Analyzátor textury lze využít i k měření odtrhávací síly (Obr. 4), kdy je v pohybu jak horní sonda, tak spodní plošina.<sup>15</sup>

Obr. 3: Schéma analyzátoru textury<sup>15</sup>

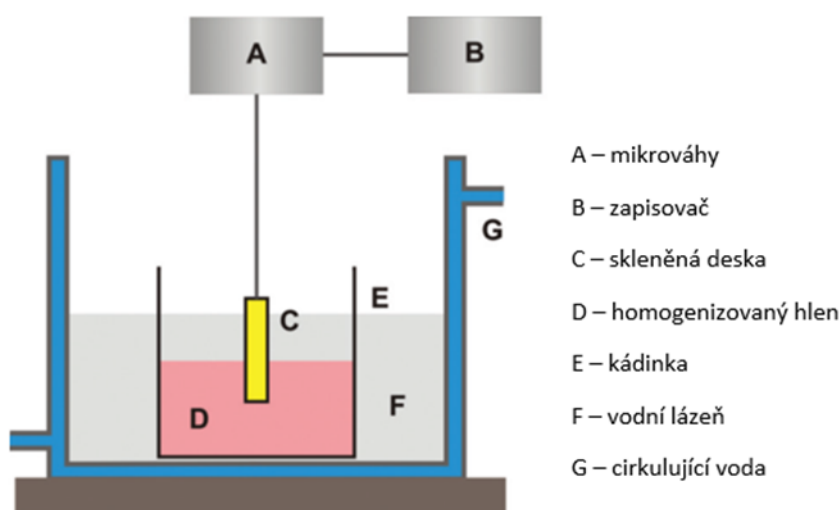


Obr. 4: Zjednodušené znázornění testování odtrhávací síly pomocí analyzátoru textury<sup>15</sup>



Při měření smykové síly je měřena síla, která je potřeba pro oddělení dvou paralelních skleněných destiček, které jsou pokryty polymerem a mukózní vrstvou. Toto může být rovněž provedeno pomocí Wilhelмова modelu (Obr. 5), ve kterém je skleněná deska ponořena do roztoku mukózy při kontrolované teplotě. Měří se síla potřebná k vytažení skleněné desky z roztoku mukózy.<sup>7</sup>

Obr. 5: Zařízení pro testování adheze Wilhelmovým modelem<sup>7</sup>

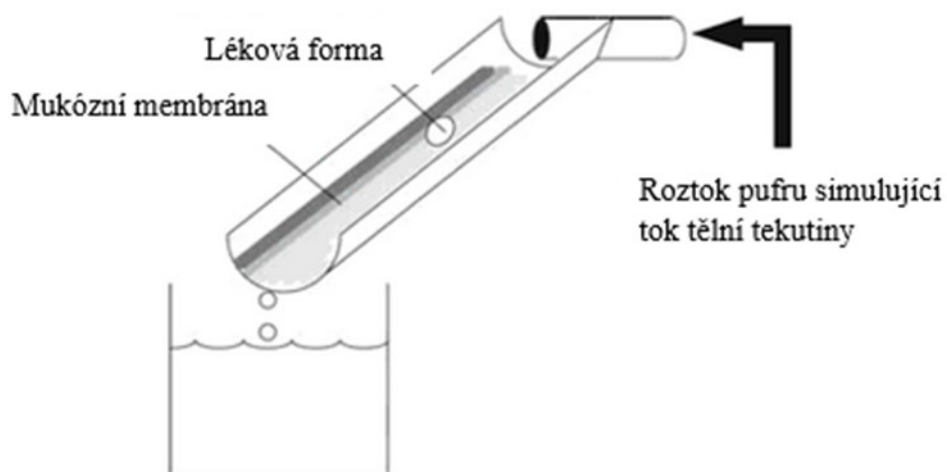


Zkoušky reologické poprvé popsal Hassan a Gallo (1990) použitím viskozimetrických testů. Z těchto testů je možné hodnotit adhezivní sílu sledováním viskozimetrických změn v systému skládající se ze směsi vybraného polymeru a mucinu. Polymer a mucin mezi sebou interagují. Energie fyzikálních a chemických vazeb mezi polymerem a mucinem může být přeměněna na energii mechanickou.<sup>7</sup> Výsledky získané reologickými metodami mohou být ovlivněny typem mucinu a koncentrací, ale také koncentrací polymeru. Z toho důvodu je doporučováno kombinovat zkoušky reologické i s jinými testy hodnotící adhezivní síly.<sup>15</sup>

Zkoušky průtokové poprvé popsal Rango Rao a Buri (1989). Používá se zejména pro hodnocení adhezivních vlastností lékových forem podávaných do určité části lidského těla. Simuluje proudění tělních tekutin s vlivem na slizniční tkáň. Například se používá pro testování gastrointestinálních, očních, nasálních nebo vaginálních přípravků. Tyto zkoušky jsou vhodné i pro hodnocení adhezivních vlastností polotuhých přípravků (např. gelů, krémů). Zkouška je schematicky znázorněna na Obr. 6. Mukózní membrána je

umístěna na ocelový kanálek a léková forma na mukózní membránu. Testování probíhá při teplotě 37 °C. Pufr je čerpán přes mukózní membránu a následně je kvantifikováno množství lékové formy, které zůstalo na membráně, případně množství účinné látky spektrofotometricky nebo za použití chromatografických metod.<sup>7,17</sup>

Obr. 6: Schéma průtokové zkoušky<sup>18</sup>



## 7.2 Charakteristika polotuhých excipientů testovaných v práci

### 7.2.1 Vazelína bílá

Vazelína bílá (Vaselinum album) je bílá nebo světle žlutě zbarvená, průsvitná, měkká, mastná hmota, dobře roztíratelná, bez chuti a zápachu, je nepolární a hydrofobní. Chemicky se jedná o čištěnou směs polotuhých nasycených uhlovodíků ( $C_nH_{2n+2}$ ) získaných z ropy, které jsou téměř nebo zcela odbarvené. Obsahuje n-uhlovodíky, iso-uhlovodíky, cyklické uhlovodíky, může obsahovat i nenasycené či aromatické uhlovodíky. Poměr těchto složek se značně liší v závislosti na původu vazelíny a způsobu zpracování. Teplota tání je v rozmezí 38 °C až 60 °C. Vazelína by neměla být zahřívána delší dobu nad teplotou tání. Vodné číslo je v rozmezí 7,8 až 15,6. Pro zpracování vody či vodných roztoků léčiv je nutné přidat emulgátor z důvodu stability emulzního systému.<sup>19,20,21</sup>

Vazelína má bikoherentní trojrozměrnou strukturu, kterou tvoří tekuté, mikrokrytalické a krytalické uhlovodíky. Mikrokrytalická část je převážně složena z iso-uhlovodíků a cyklických uhlovodíků. Podle terminologie koloidní chemie není vazelína gel. Ve fázi sólu (v roztaveném stavu) neexistuje rozhraní mezi pevnou a kapalnou fází, protože tuhé uhlovodíky jsou roztavené nebo rozpuštěné v tekutých uhlovodících.<sup>22</sup>

Vazelína je prakticky nerozpustná ve vodě, acetonu, ethanolu 96 % a glycerolu 85 %. Naopak dobře rozpustná je v chloroformu a etheru. Je to chemicky i fyzikálně velmi stálý základ. Na vzduchu neoxiduje. Stabilita ale může být ovlivněna přítomností malého množství nečistot. Na světle může dojít k oxidaci nečistot a nežádoucímu zápachu. K zabránění oxidace lze použít vhodné antioxidanty, např. butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, alfa-tokoferol.

Vazelínu je možné sterilizovat suchým teplem a také gama zářením. Toto záření však negativně ovlivňuje fyzikální vlastnosti vazelíny – reologické chování, barvu, zápach. Měla by být uchovávána v dobře uzavřené nádobě, chráněna před světlem a na chladném a suchém místě.<sup>20,21</sup>

Vazelína je široce využívaná nejen ve farmaceutickém, ale také v kosmetickém, potravinářském, textilním, papírenském průmyslu aj. Bílá vazelína je hlavní používanou složkou ve většině mastí a krémů spolu s vosky a oleji, které se přidávají za účelem úpravy konzistence a adhezivních vlastností přípravku.<sup>23</sup> Široké využití vazelíny je díky dobré roztíratelnosti a odolnosti vůči vodě.

Vazelína nemá vlastní farmakodynamický účinek. Byla a stále je používána na popáleniny nebo řezné rány, na promaštění suché pokožky, na popraskané ruce a rty, jako pomáda na vlasy. Je součástí mast'ového základu a mastí určených k aplikaci do očí nebo bércových vředů. Pokožkou není absorbována, vykazuje silný okluzivní účinek, omezuje odpařování vody z pokožky, udržuje ji vláčnou, brání bakteriím dostat se do rány a urychluje tak hojení ran.<sup>24</sup>

Je prakticky netoxická a nedráždivá. V některých případech je však hlášena alergická reakce. Při opakovaném použití na pokožku obličeje může dojít k rozvoji akné. Alergická reakce může být způsobena přítomností nečistot polycyklických aromatických uhlovodíků. Množství nečistot závisí na zdroji a stupni rafinace. Bílá vazelína obsahuje zpravidla méně nečistot než žlutá vazelína, a tak se více používá.<sup>20</sup>

### **7.2.2 Tuk z ovčí vlny**

Tuk z ovčí vlny (*Adeps lanae*) je definován jako čištěná bezvodá voskovitá látka získaná z ovčí vlny (*Ovis aries*), která byla vyčištěna, odbarvena a zbavena zápachu. Jedná se o směs esterů vyšších kyselin s alkoholy obsahující podíl volných kyselin a alkoholů. Po chemické stránce se jedná o vosk, nikoliv o tuk.<sup>25,26</sup> Surový tuk z ovčí vlny reaguje se slabou alkalickou látkou za vzniku zmýdelněné tukové emulze, ze které je centrifugací odstraněna vodná fáze obsahující mýdlový roztok. Z mýdlového roztoku je oddělen částečně čištěný tuk z ovčí vlny, který je dočištěn chloridem vápenatým. Reakcí s oxidem vápenatým vzniká bezvodý tuk z ovčí vlny, který je následně extrahován acetonem a rozpouštědlo je odstraněno destilací.

*Adeps lanae* nesmí obsahovat více než 0,25 % vody. Může obsahovat 0,02 % vhodného antioxidantu, nejvýše 200 µg/g butylhydroxytoluenu, aby se zabránilo autooxidaci během skladování. Měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách chráněný před světlem, na chladném a suchém místě. Doba použitelnosti je 2 roky.

*Adeps lanae* je světle žlutě zbarvená voskovitá látka s charakteristickým zápachem. Teplota tání je 38 °C až 44 °C. Tavenina je čirá nebo téměř čirá žlutá tekutina. Je snadno rozpustný v benzenu, chloroformu, diethyletheru a benzínu. Málo rozpustný ve studeném ethanolu 96 %, ale více rozpustný ve vřoucím ethanolu 96 %. Prakticky nerozpustný ve vodě.

V případě nadměrného zahřívání může dojít ke ztmavnutí a uvolnění silně žluklého zápachu. I přesto lze tuk z ovčí vlny sterilizovat suchým teplem při teplotě 150 °C. Oční masti s obsahem tuku z ovčí vlny lze sterilizovat filtrací nebo vystavením gama záření.



Adeps lanae je široce využíván v topických farmaceutických přípravcích a kosmetice. Používá se jako emulgátor typu v/o s HLB 4 až 8 k přípravě krémů a emulzních mastí. Je schopen pojmout větší množství vody, až dvojnásobek své hmotnosti. Vodné číslo je 185,6. Kvůli stabilitě se nedoporučuje inkorporovat více jak 40 % vody. Má zvláčňující účinky, a tak zlepšuje absorpci léčiv kůží. Samostatně se však nepoužívá, je příliš lepivý a špatně roztíratelný. Lepších reologických vlastností lze dosáhnout emulgací vody. I přesto, že je tuk z ovčí vlny považován za netoxický a nedráždivý, může dojít při kontaktu s kůží k hypersenzitivní reakci. Tato reakce je však velmi vzácná, může být způsobena volnými mastnými alkoholy nebo antioxidační látkou butylhydroxytoluenem.<sup>27,28</sup>

### 7.2.3 Lanolin

Lanolin, latinsky Adeps lanae cum aqua, je směs 75 % tuku z ovčí vlny a 25 % čištěné vody. Tuk z ovčí vlny se roztaví a za stálého míchání se postupně přidává čištěná voda zahřátá na přibližně stejnou teplotu. Lanolin může obsahovat antioxidant butylhydroxytoluen, nejvýše však 150 µg/g. Měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách, chráněný před světlem, na chladném a suchém místě. Doba použitelnosti je 2 roky. Lanolin je světle žlutě zbarvená mastná látka s nevýrazným charakteristickým zápachem. Během zahřívání na vodní lázni je důležité vyvarovat se rozdělení lanolinu na dvě vrstvy, olejovitou a vodnou, proto je vhodné lanolin úplně netavit. Je prakticky nerozpustný v chloroformu, etheru a vodě. Tuková složka lanolinu je rozpustná v organických rozpouštědlech. Je používán v topických farmaceutických přípravcích a kosmetice. Používá se jako emulgátor a mast'ový základ. Běžně se používá při přípravě emulzních mastí a krémů typu voda v oleji. Lanolin je považován za netoxický a nedráždivý, ale přesto může dojít k hypersenzitivní reakci.<sup>29,30</sup>

### 7.2.4 BasiFarm® krém

BasiFarm® krém (Basiscreme DAC) je neiontový hydrofilní krémový základ (emulze o/v), který se používá jako vehikulum při magistraliter přípravě polotuhých topických přípravků. BasiFarm® krém je dříve znám pod názvem Cremor basalis a je monografován v Německém farmaceutickém kodexu (Deutscher Arzneimittel-Codex, DAC). Krém má ambifilní charakter, umožňuje zapracování hydrofilních i lipofilních látek bez porušení emulzního systému. Lze zapracovat až 80 % vody a 15-20 % oleje. Jedná se o bílý, měkký, neokluzivní krém, snadno smývatelný vodou. Má mírně kyselé pH 5-6, proto je vhodný pro léčiva stabilní v mírně kyselém prostředí. Hodnotu pH krémového základu

lze upravit na požadovanou hodnotu puřrem či jinou látkou upravující pH. BasiFarm® krém neobsahuje běžné konzervační látky (parabeny, chlorhexidin, kyselinu sorbovou). Jako protimikrobní látka slouží propylenglykol v koncentraci 10 %. V případě přidání většího množství vody za účelem úpravy reologických vlastností hydrofilního krému či přípravy emulze je třeba upravit i koncentraci propylenglykolu, nebo přidat protimikrobní stabilizátory.

BasiFarm® krém obsahuje ve 100 g přípravku:

|                                   |        |
|-----------------------------------|--------|
| Glyceroli monostearas 60          | 4,0 g  |
| Alcohol cetylicus                 | 6,0 g  |
| Triglycerida saturata media       | 7,5 g  |
| Vaselinum album                   | 25,5 g |
| Macrogol 20 glyceroli monostearas | 7,0 g  |
| Propylenglycolum                  | 10,0 g |
| Aqua purificata                   | 40,0 g |

Primárním emulgátorem (o/v) je Macrogol 20 glyceroli monostearas s neionogenním charakterem a sekundární emulgátory (v/o) Glyceroli monostearas 60 a Alcohol cetylicus. Díky neiontového charakteru krému je kompatibilní s celou řadou látek i kationaktivních. Do základu lze zapracovat některá antiseptika (chlorhexidin, septonex) i antibiotika (neomycin, gentamicin). Dále lze do krému zapracovat i některé látky neionogenní (zejména lokální kortikosteroidy), ale i látky anionaktivní (tinktura z kamenouhelného dehtu, ichtamol). Naopak inkompatibilní je s látkami fenolického charakteru např. tаниnem, triklosanem, kyselinou salicylovou v koncentraci nad 5 %. V případě koncentrace kyseliny salicylové do 5 % je krém stabilní 6 měsíců.

Použití krému je velmi široké. Samostatně lze krém využít v péči o suchou pokožku, u subakutních a chronických dermatitid. Na rozdíl od jiných hydrofilních krémů má menší chladivý účinek na kůži. Používá se i ke zmírnění svědění způsobeného xerózou, dále jako emolieny při atopické dermatitidě či psoriáze. Tento krém lze použít u seboroického i sebostatického typu kůže. BasiFarm® krém však není vhodný používat u osob přecitlivělých na cetylalkohol a propylenglykol.<sup>31,32,33</sup>

### 7.2.5 Cetanolová mast a krém

Cetanolová mast (Alcoholis cetylici unguentum) je emulgující hydrofobní mast s cetylalkoholem. Přítomnými emulgátory jsou Adeps lanae a Alcohol cetylicus stabilizující soustavy typu v/o.

Cetanolová mast obsahuje ve 100 g přípravku:

|                   |        |
|-------------------|--------|
| Alcohol cetylicus | 2,0 g  |
| Adeps lanae       | 15,0 g |
| Vaselinum album   | 83,0 g |

Jednotlivé složky přípravku se roztaví a následně se směs míchá do vychladnutí. Do masti lze vmíchat omezené množství vody, zejména po zahřátí masti a postupným přidáváním vody stejné teploty za stálého míchání. Vodné číslo je nejméně 60. Mast je slabě žlutá, téměř bez zápachu. V 1 mm až 2 mm tloušťce vrstvy je průsvitná. Cetanolovou mast lze použít pro přípravu hydrofobních krémů nebo také jako ochranou, emolientní mast.<sup>34,35</sup>

Cetanolový krém (Alcoholis cetylici cremor) je hydrofobní krém s cetylalkoholem. Obsahuje 37,5 % až 42,5 % vodné fáze. Není třeba použít protimikrobní přísadu, neboť voda je ve vnitřní fázi.

Cetanolový krém obsahuje ve 100 g přípravku:

|                              |        |
|------------------------------|--------|
| Alcoholis cetylici unguentum | 60,0 g |
| Aqua purificata              | 40,0 g |

Do změkklé nebo roztavené cetanolové masti se postupně přidává stejně teplá čištěná voda a míchá se do vychladnutí. Krém lze připravit i z jednotlivých složek cetanolové masti. Krém je bílý, na povrchu nejsou viditelné kapky nebo souvislá vrstva vody. Do krému lze vmíchat další, avšak omezené množství vody. Cetanolový krém lze použít jako emolientní, čistící nebo ochranný krém.<sup>36,37</sup>

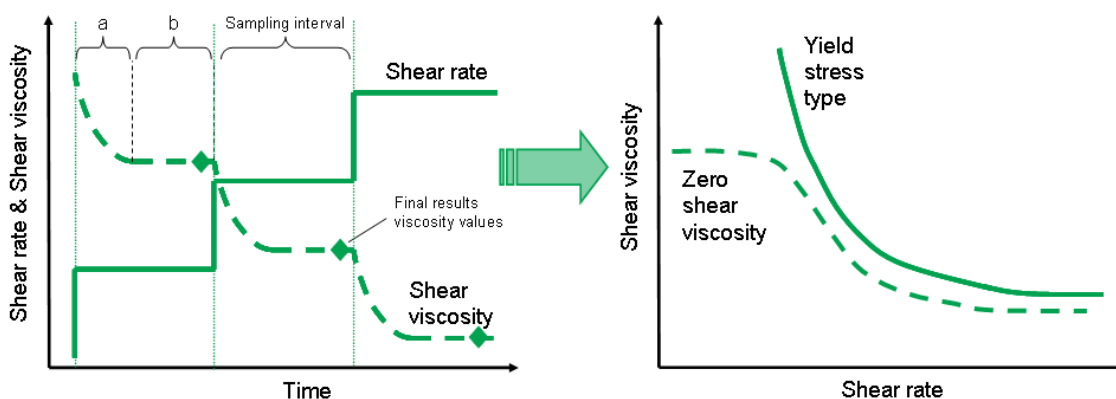
## 7.3 Metodika hodnocení reologických vlastností polotuhých excipientů

### 7.3.1 Reogram a viskozitní křivka

Toková křivka (reogram) a viskozitní křivka jednoznačně charakterizují reologické vlastnosti Newtonských soustav. Reogram je grafické znázornění závislosti posuvného napětí na rychlostním spádu, viskozitní křivka je závislost viskozity na rychlostním spádu. Tyto křivky lze získat měřením v sekvenci *Table of shear rates* v SW rSpace for Kinexus. Sekvence zaznamenává viskozitu a posuvné napětí v závislosti na postupném zvyšování rychlostního spádu v nastaveném rozsahu hodnot. Jedná se tedy o měření v CR modu (controlled rate). Rozsah hodnot rychlostního spádu má být zvolen dle reálných podmínek při technologickém zpracování, skladování, aplikaci apod. Například nižší rychlostní spád může odpovídat vlastnostem jako je sedimentace při skladování přípravku, zatímco střední rychlostní spád odpovídá roztírání či vytlačování. Vyšší hodnota rychlostního spádu pak odpovídá homogenizaci, sprejové aplikaci, protlačování aplikátorem u očních mastí apod.

Z průběhu viskozitní křivky při nízkých hodnotách rychlostního spádu lze určit, zda se jedná o pseudoplastickou látku („liquid like“) nebo plastickou („solid like“) viz. Obr. 7. Kapalně pseudoplastické soustavy při hodnotách rychlostního spádu blízkých se nule vykazují Newtonské plató („zero shear viscosity“). V případě látek s plastickou složkou deformace dochází ke změně struktury až po překročení určité hodnoty posuvného napětí, tj. meze toku („yield stress“). Zdánlivá viskozita klesá s rostoucím rychlostním spádem. Pro plastické soustavy je charakteristické, že při hodnotách rychlostního spádu blízkých se nule soustavy netečou a chovají se jako tuhé látky.

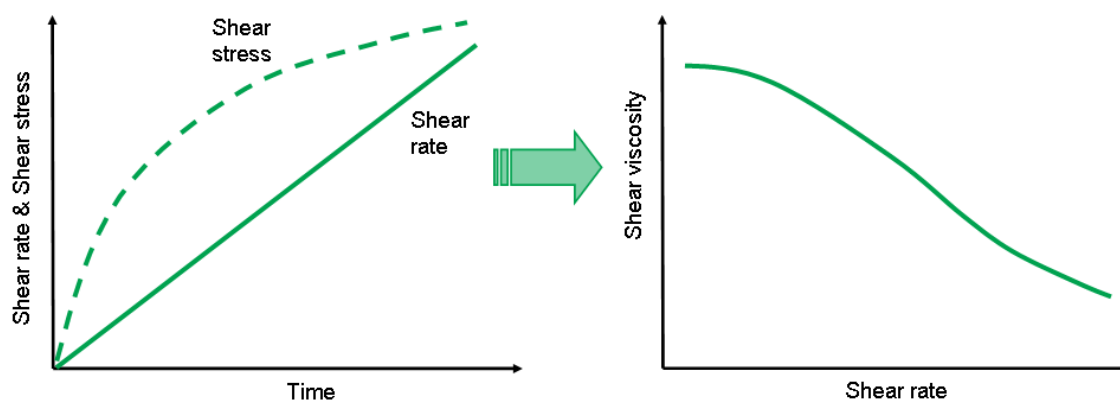
Obr. 7: Viskozitní křivky plastické („yield stress“) a pseudoplastické („zero shear viscosity“) soustavy<sup>38</sup>



Sekvence *Table of shear rates* předpokládá, že vzorek je nanesen správně dle instrukcí softwaru. Během měření dochází vždy k ustálení viskozity do rovnovážného stavu a zaznamenání naměřených dat, než dojde ke změně rychlostního spádu (Obr. 7). Takto získané tokové a viskozitní křivky jsou označovány jako rovnovážné (equilibrium flow/viscosity curves).<sup>2,38,39</sup>

Pro rychlou charakterizaci tokového chování lze použít sekvenci *Shear rate ramp*, kde v průběhu měření dochází ke kontinuálnímu zvyšování rychlostního spádu, aniž by se čekalo na dosažení ustáleného stavu. Získané tokové a viskozitní křivky (Obr. 8) se označují jako nerovnovážné či alternativní (alternative flow and viscosity curves).

Obr. 8: Průběh viskozitní křivky<sup>40</sup>



Obecně jsou naměřené hodnoty vyšší než ty, které jsou měřeny v ustáleném stavu, a to zejména při nízkých rychlostních spádech. Tento test lépe odpovídá skutečnosti, protože při technologických operacích, skladování, aplikaci a jiném namáhání materiálu se rychlostní spád rovněž zvyšuje kontinuálně.<sup>40</sup>

Data naměřená v sekvenci *Table of shear rates* lze analyzovat pomocí vhodného modelu (např. Power law model, Herschel – Bulkley model, Ellis model). Mocninný, nebo-li Ostwald-de Waelův zákon popisuje pseudoplastický tok. Matematicky lze zákon vyjádřit rovnicí:

$$\tau = K \cdot D^n$$

$\tau$  posuvné napětí (Pa)

K koeficient konzistence (Pa.s)

|   |                              |
|---|------------------------------|
| D | rychlostní spád ( $s^{-1}$ ) |
| n | index tokového chování       |

Koeficient konzistence charakterizuje viskozitu či konzistenci látky v klidu, resp. při nízkém namáhání. Odpovídá hodnotě viskozity při rychlostním spádu  $1 s^{-1}$ . Index tokového chování vyjadřuje míru „nenewtonského“ chování materiálu. Pro newtonské soustavy je roven jedné. Čím více se blíží nule, tím je látka citlivější na smykové namáhání. Koeficient konzistence a index tokového chování lze použít při hodnocení roztíratelnosti látek. Čím je napětí potřebné k rozetření nižší, tím je roztíratelnost snazší. Nižší hodnota koeficientu konzistence znamená nižší viskozitu, a proto je potřeba k rozetření materiálu menší namáhání. Stejně tak nižší hodnota indexu tokového chování představuje větší smykové řídnutí materiálu se snazší roztíratelností, kdy viskozita klesá s prodlužující dobou působení napětí. Můžeme tedy předpokládat, že materiály, s nízkou hodnotou koeficientu konzistence a případně i s nízkou hodnotou indexu tokového chování, mají lepší roztíratelnost.<sup>41</sup>

K analýze tokových a viskozitních křivek polotuhých materiálů je výstižnější použít model Herschel – Bulkley. Tento model počítá s mezí toku  $\tau_0$ , proto se mohou výsledky od předchozí sekvence lišit.<sup>42</sup>

$$\tau = \tau_0 + K \cdot D^n$$

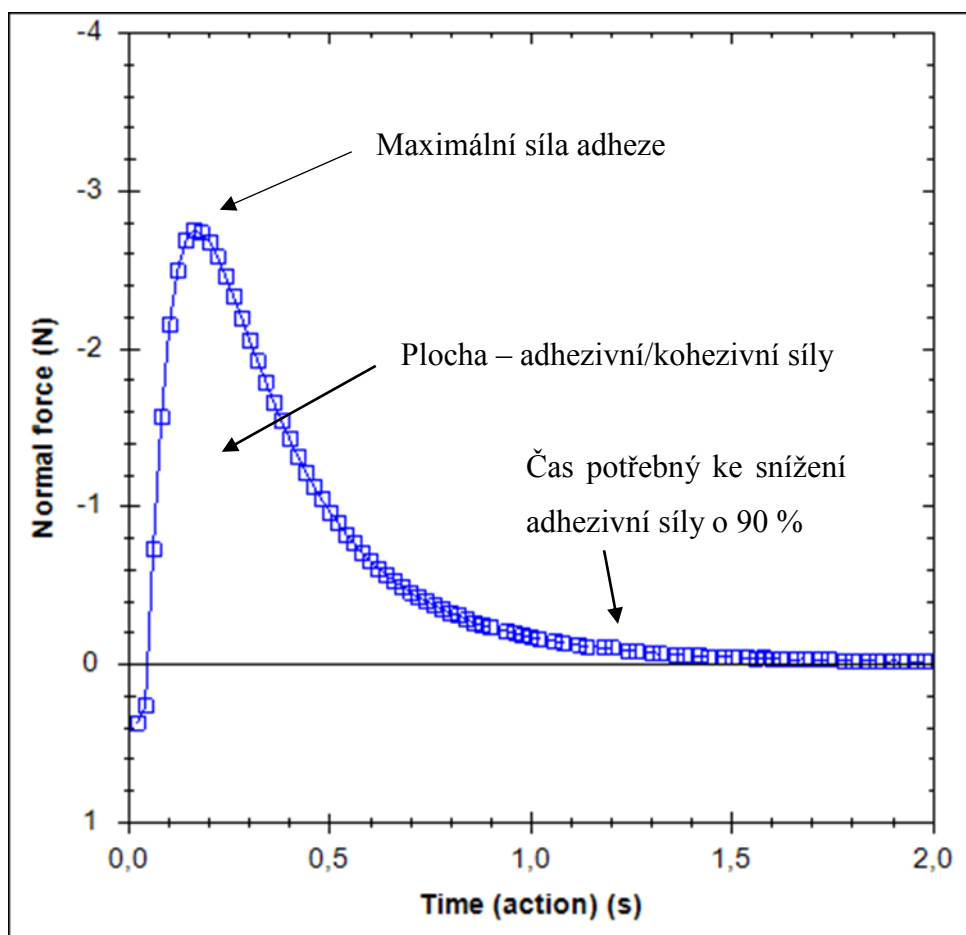
|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| $\tau_0$ | mez toku (Pa)                 |
| $\tau$   | posuvné napětí (Pa)           |
| K        | koeficient konzistence (PA.s) |
| D        | rychlostní spád ( $s^{-1}$ )  |
| n        | index tokového chování        |

### 7.3.2 Test adheze

Adhezivní vlastnosti polotuhých excipientů lze hodnotit na rotačním reometru Kinexus pomocí sekvence *Squeeze and pull off test with analysis*. Tento test probíhá ve dvou fázích. V první „squeeze“ fázi dochází ke stlačení materiálu horní geometrií na předdefinovanou tloušťku vrstvy a následně v druhé „tack“ fázi je horní geometrie odtržena. Je zaznamenána maximální síla stlačení, maximální síla potřebná k odtržení, plocha pod křivkou časového průběhu síly a čas potřebný k poklesu odtrhávací síly o

90 % (Obr. 9). Maximální síla stlačení charakterizuje roztíratelnost nebo snadnost vytlačení polotuhého přípravku z tuby. Maximální síla potřebná k odtržení je vhodná k hodnocení adheze či lepivosti. Plocha pod křivkou nebo čas potřebný k odlehčení (vynulování adhezivní síly) charakterizuje adhezivní a kohezivní síly v materiálu. <sup>43</sup>

Obr. 9: Časový průběh síly – grafické znázornění



## **8 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **8.1 Použité suroviny**

Adeps lanae (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)

Alcohol cetylicus (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)

Aqua purificata (FAF UK HK)

BasiFarm<sup>®</sup> krém (FAGRON, č.š.: 14F06-T03-015783)

Cera alba (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)

Paraffinum solidum (Dr. Kulich Pharma s.r.o.)

Vaselinum album (VAKOS XT a.s., č.š: 862620)

### **8.2 Použité přístroje**

Digitální váhy KERN 572-32 (max. 421 g, d=0,001 g), Fisher Scientific

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

Infralampa Heros, Fisher Scientific

Biologický termostat BT 50, Laboratorní přístroje Praha

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



## 8.4 Vzorky a metody měření

Tab. 1: Přehled testovaných vzorků a použitých sekvencí

|                        |  |  |
|------------------------|--|--|
| <b>Vzorky</b>          | Adeps lanae<br>Adeps lanae cum aqua<br>Alcoholis cetylici unguentum<br>Alcoholis cetylici cremor<br>Cremor basalis<br>Vaselinum album<br>Vaselinum album + 5 % Cera alba<br>Vaselinum album + 10 % Cera alba<br>Vaselinum album + 5 % Paraffinum solidum |  |
| <b>Přístroj</b>        | Rotační reometr Kinexus Pro+<br>SW r-Space for Kinexus 1.72  |  |
| <b>Horní geometrie</b> | CP 2°/20mm   | PU 20                                      |
| <b>Sekvence</b>        | Table of shear rates<br>with Power law model fit<br><br>Herschel – Bulkley model fit<br>for viscometry   | Squeeze and pull off test<br>with analysis |

## 8.5 Postup přípravy vzorků pro reologické hodnocení

### Cetanolová mast

V třence s těrkou bylo roztaveno 2,0 g cetylalkoholu, 15,0 g tuku z ovčí vlny a 83,0 g vazelíny bílé za použití infračervené lampy. Roztavená směs byla míchána do vychladnutí.

### Cetanolový krém

V třence s těrkou bylo roztaveno 60,0 g připravené cetanolové masti. Po částech bylo vmícháno 40,0 g čištěné vody zahřáté na přibližně stejnou teplotu. Připravená směs byla míchána do vychladnutí. Nakonec byla přidána čištěná voda na předepsanou hmotnost 100,0 g.

### Lanolin

K 75,0 g roztaveného tuku z ovčí vlny bylo přidáno 25,0 g čištěné vody zahřáté na přibližně stejnou teplotu. Směs byla míchána do vychladnutí. Nakonec byla přidána čištěná voda na předepsanou hmotnost 100,0 g.

### **Vazelína bílá s 5 % a 10 % bílého vosku**

Bylo připraveno 100,0 g vazelíny bílé s 5 % nebo 10 % bílého vosku. Příslušné množství vazelíny a bílého vosku bylo roztaveno pod infračervenou lampou a následně mícháno do vychladnutí.

### **Vazelína bílá s 5 % tvrdého parafínu**

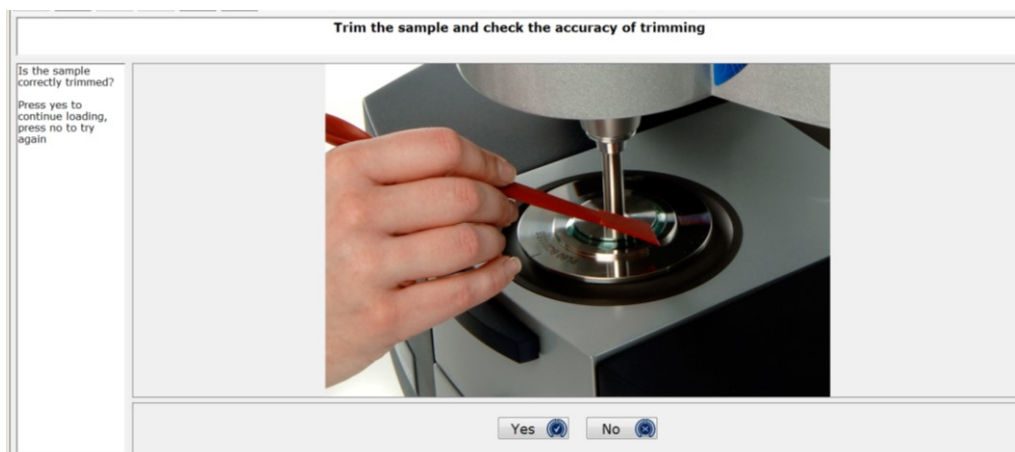
Nejdříve bylo roztaveno 5,0 g tvrdého parafínu pod infračervenou lampou. K roztavenému parafínu bylo přidáno 95,0 g vazelíny bílé a soustava byla za pomalého míchání dále zahřívána. Po roztavení byla směs odstavena a následně míchána do vychladnutí.

## **8.6 Reogramy a viskozitní křivky**

Měření bylo realizováno na absolutním reometru Kinexus Pro+. Nejprve bylo třeba zkontrolovat přívod stlačeného vzduchu, odstranit kryt vzduchového ložiska a kryt spodní geometrie. Po zapnutí byl reometr ponechán 5 minut, aby se stabilizoval. Po zapnutí počítače a softwaru a zkontrolování, zda reometr komunikuje se softwarem, byla nasazena zvolená geometrie.

Reogramy a viskozitní křivky byly vyhodnocovány v sekvenci *Table of shear rates with Power law model fit* při teplotě 25 °C. Zvolena byla geometrie CP 2°/20 (tj. úhel 2° a průměr 20 mm). Před spuštěním sekvence bylo třeba nanést vzorek. Byla vybrána ikona *Load sample* na panelu nástrojů a vzorek byl pojmenován. Podle pokynů softwaru se postupovalo při nanášení vzorku. Do středu spodní geometrie bylo aplikováno malé množství vzorku pomocí plastové kopistky. Po stlačení vzorku horní geometrií bylo přebytečné množství odstraněno plastovou kopistkou (Obr. 10). V případě použití gázy či buničiny by mohlo dojít k nasáknutí vzorku.

Obr. 10: Odstraňování přebytečného vzorku



Po správně naneseném vzorku byla spuštěna zvolená sekvence v ikoně *rFinder* a nastavena teplota 25 °C a rychlostní spád 0,1 – 100,0 s<sup>-1</sup> nebo 0,1 – 10 s<sup>-1</sup>. Rychlostní spád v rozmezí 0,1 – 10 s<sup>-1</sup> byl zvolen v případě, kdy při vysokých hodnotách rychlostního spádu docházelo k destrukci vzorku. Přehled nastavených parametrů uvádí Tab. 2.

Tab. 2: Přehled nastavených parametrů

|                  |  |
|------------------|--|
| Teplota          | 25 °C  |
| Rychlostní spád  | 0,1 – 100,0 s <sup>-1</sup> / 0,1 – 10 s <sup>-1</sup> |
| Frekvence měření | 5  |

Během měření byly zaznamenávány hodnoty viskozity a posuvného napětí v závislosti na postupně se zvyšujícím rychlostním spádu. Výsledky byly vyhodnoceny softwarem jako reogramy a viskozitní křivky. Touto sekvencí byly zjištěny i hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování, tyto parametry byly použity k hodnocení roztíratelnosti. Po změření byla sekvence ukončena kliknutím na ikonu *Close* a následovalo vyjmutí vzorku kliknutím na ikonu *Unload sample*. Obě geometrie byly očištěny a naměřené hodnoty uloženy. Naměřená data byla vyhodnocena rovněž modelem *Herschel – Bulkley*.

## 8.7 Měření adhezivních vlastností

Pro hodnocení adhezivních vlastností byl zvolen *Squeeze and pull off test*. Zvolená sekvence byla vybrána v ikoně *rFinder* na panelu nástrojů. Po spuštění sekvence dvojklikem bylo postupováno dle pokynů softwaru. Horní geometrie sjela dolů do

vzdálenosti 70 mm od spodní geometrie. Vzorek byl pojmenován a čekalo se na ustálení teploty na 25 °C. Byly nastaveny testovací parametry (Tab. 3).

Tab. 3: Přehled testovacích parametrů ve Squeeze and pull off testu

|                                       |         |
|---------------------------------------|---------|
| Rychlost                              | 10 mm/s |
| Vzdálenost geometrií ve fázi stlačení | 0,5 mm  |
| Počet opakování                       | 1       |
| Pracovní vzdálenost geometrií         | 5 mm    |

Horní geometrií byla nastavena nulová mezera. Byla vyjmuta spodní geometrie, vytárována a bylo naváženo přibližně 0,35 g vzorku do středu spodní geometrie. Dále bylo postupováno podle pokynů softwaru. Před vlastním měření bylo zadáno množství měřeného vzorku, tj. 0,35 g. Vždy před spuštěním nového měření bylo třeba vzorek odstranit a obě geometrie očistit. Naměřené hodnoty byly uloženy a každé měření ukončeno kliknutím na ikonu *Close*.

Obr. 11: Vážení vzorku v průběhu Squeeze and pull off testu



## 9 VÝSLEDKY A DISKUZE

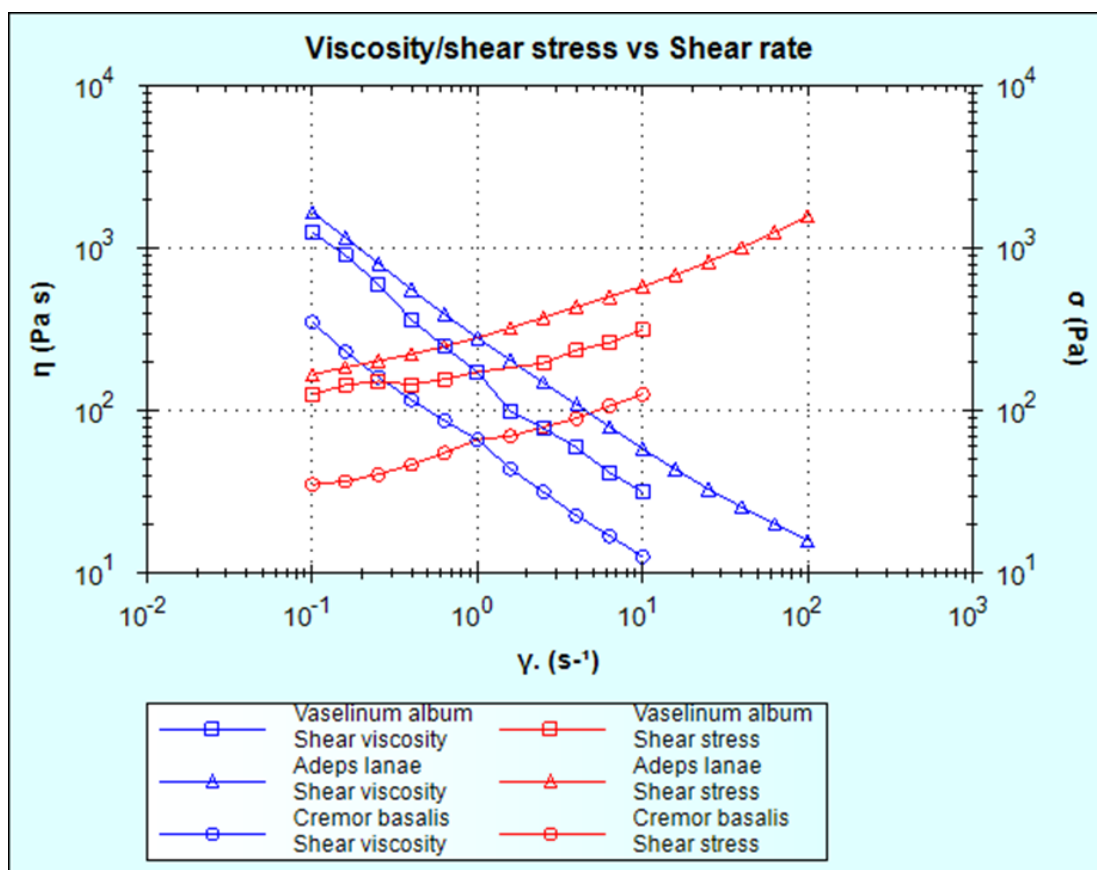
V rigorózní práci byly hodnoceny reologické a adhezivní vlastnosti v praxi běžně používaných mast'ových a krémových základů. Byly vybrány: Adeps lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor, Cremor basalis a Vaselinum album. Konzistence vazelíny bílé byla upravena přidávkem bílého vosku nebo tvrdého parafinu. Byla snaha nalézt vhodnou metodu k hodnocení konzistence, roztíratelnosti a adheze za použití rotačního reometru Kinexus. Jedná se o subjektivní vlastnosti polotuhých excipientů, které se obtížně objektivně kvantifikují. Testy byly provedeny při 25 ° C, což odpovídá horní hranici doporučené teploty skladování a tato teplota je předepsána v lékopisné zkoušce měření konzistence penetrometricky.

### 9.1 Konzistence a roztíratelnost polotuhých excipientů

Z hodnot rychlostního spádu, posuvného napětí a viskozity, získaných měřením v sekvenci *Shear rate table* v rozsahu 0,1 – 100,0 s<sup>-1</sup> byly získány reogramy a viskozitní křivky (Obr. 12 – 15). Z reogramů a viskozitních křivek je patrné, že se jedná o látky newtonské s plastickým tokem (*shear thinnig with yield stress*). Není přítomné newtonské plató typické pro kapalnou soustavu. Při hodnotách rychlostního spádu blízkých se nule soustavy netečou, ale chovají se jako tuhé látky. Až po překročení meze toku začínají soustavy snižovat svou viskozitu („téci“).

Na Obr. 12 jsou porovnány reogramy a viskozitní křivky vzorků Vaselinum album, Adeps lanae a Cremor basalis. Tyto vzorky představují polotuhé základy s výrazně odlišnými fyzikálně chemickými vlastnostmi. Bílá vazelína je příkladem uhlovodíkového hydrofobního neemulgujícího základu s okluzivními vlastnostmi. Tuk z ovčí vlny reprezentuje hydrofobní emulgující základ typu vosků a Cremor basalis hydrofilní základ/krém. Z polohy viskozitních křivek na Obr. 12 vyplývá, že viskozita klesá v pořadí Adeps lanae, Vaselinum album, Cremor basalis. Tomu odpovídají i hodnoty koeficientu konzistence  $K$  a indexu tokového chování  $n$  vypočtené jak z mocninného modelu, tak i Herschel – Bulkley modelu (Tab. 4).

Obr. 12: Reogramy a viskozitní křivky základů Vaselineum album, Adeps lanae a Cremor basalis

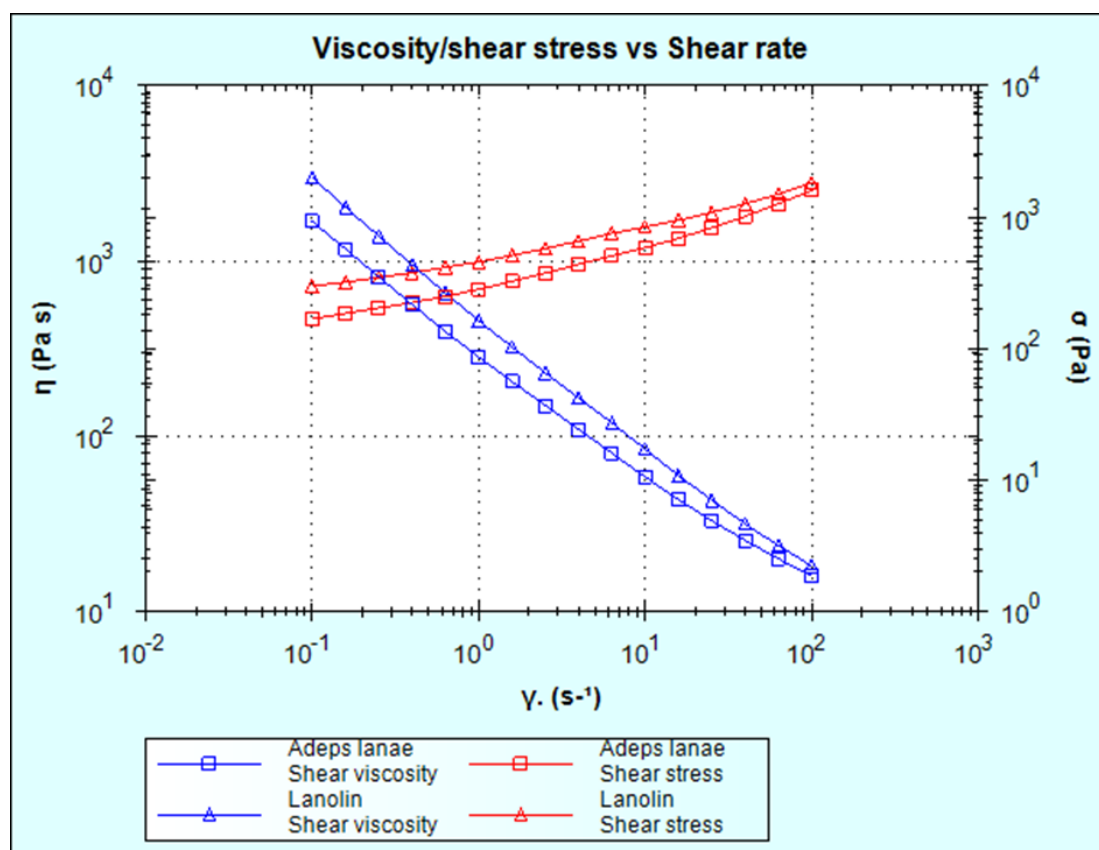


Tab. 4: Hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování základů Vaselineum album, Adeps lanae a Cremor basalis (průměr ± SD; n = 3)

|                  | Power law model |              | Herschel – Bulkley model |                |
|------------------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------|
|                  | K (Pa·s)        | n            | K (Pa·s)                 | n              |
| Adeps lanae      | 298,2 ± 6,5     | 0,321 ± 0,00 | 130,2 ± 8,6              | 0,5203 ± 0,013 |
| Vaselineum album | 170,8 ± 9,8     | 0,186 ± 0,01 | 63,0 ± 28,7              | 0,5400 ± 0,18  |
| Cremor basalis   | 63,2 ± 3,3      | 0,302 ± 0,02 | 53,4 ± 18,7              | 0,3858 ± 0,109 |

Byly porovnány reologické vlastnosti Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua (Obr. 13). Inkorporací 25 % vody do Adeps lanae dojde ke zvýšení viskozity. Při vyšších hodnotách rychlostního spádu se rozdíl ve viskozitě obou excipientů snižuje. Adeps lanae cum aqua má vyšší hodnotu koeficientu konzistence  $K$ , ale nižší index tokového chování  $n$ , a to v obou použitých modelech (Tab. 5).

Obr. 13: Reogram a viskozitní křivka základů Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua (Lanolin)

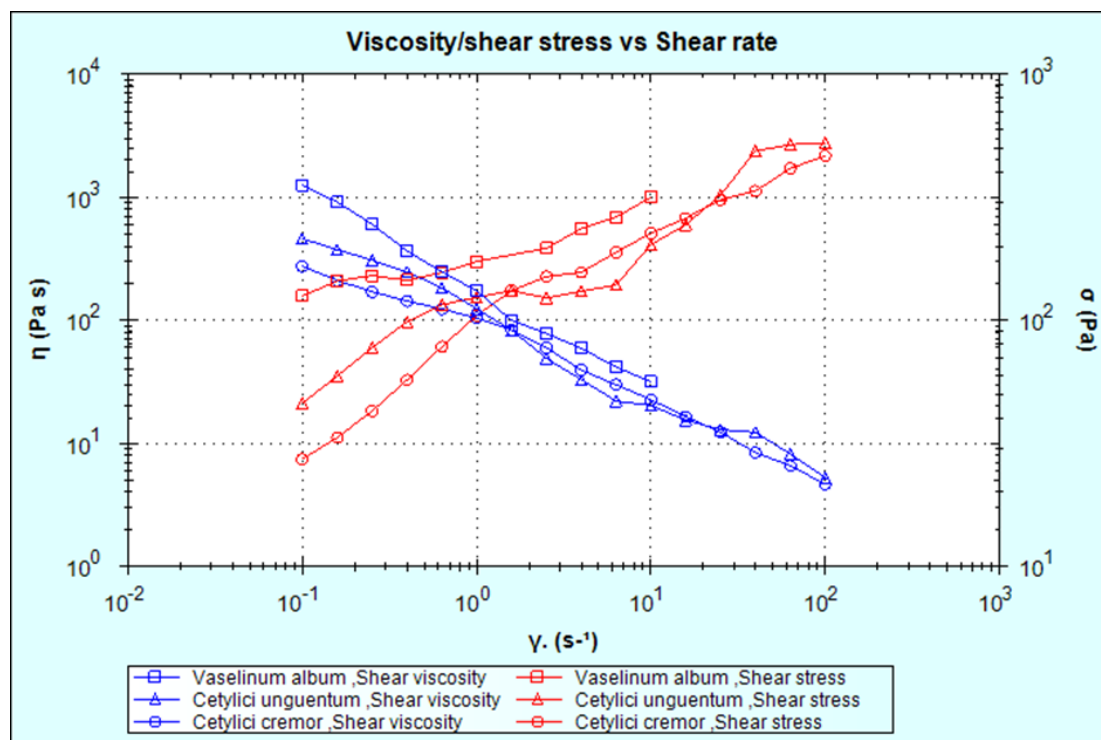


Tab. 5: Hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování základů Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua (Lanolin) (průměr  $\pm$  SD;  $n = 3$ )

|                      | Power law model                  |                   | Herschel – Bulkley model         |                   |
|----------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
|                      | $K$ ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ) | $n$               | $K$ ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ) | $n$               |
| Adeps lanae          | $298,2 \pm 6,5$                  | $0,321 \pm 0,001$ | $130,2 \pm 8,6$                  | $0,520 \pm 0,013$ |
| Adeps lanae cum aqua | $481,7 \pm 4,8$                  | $0,257 \pm 0,001$ | $225,7 \pm 10,6$                 | $0,420 \pm 0,009$ |

Na Obr. 14 jsou porovnány reogramy a viskozitní křivky vzorků Vaselinum album, Alcoholis cetylici unguentum a Alcoholis cetylici cremor.

Obr. 14: Reogramy a viskozitní křivky základů Vaselinum album, Alcoholis cetylici unguentum a Alcoholis cetylici cremor



Z průběhu a polohy viskozitních křivek je patrné, že viskozita klesá v pořadí Vaselinum album, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor. Přibližně od rychlostního spádu  $1 \text{ s}^{-1}$  se rozdíl mezi hodnotami viskozity eliminují. Toto chování je dáno složením základů (Tab. 6). Viskozita těchto základů se snižuje s klesajícím obsahem vazelíny. Zatímco inkorporací 25 % vody do tuku z ovčí vlny se viskozita zvýšila (tuk z ovčí vlny versus lanolin Obr. 13), cetanolový krém má nižší viskozitu než cetanolová mast, patrně díky nízkému podílu tuku z ovčí vlny v těchto základech. Stejně výsledky byly získány analýzou dle mocninného modelu. Dle Herschel – Bulkley modelu hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování neodpovídají průběhu viskozitních křivek a byla vysoká variabilita koeficientu  $K$  (Tab. 7).



Tab. 6: Porovnání procentuálního podílu složek v základech *Vaselineum album*, *Alcoholis cetylici unguentum* a *Alcoholis cetylici cremor*

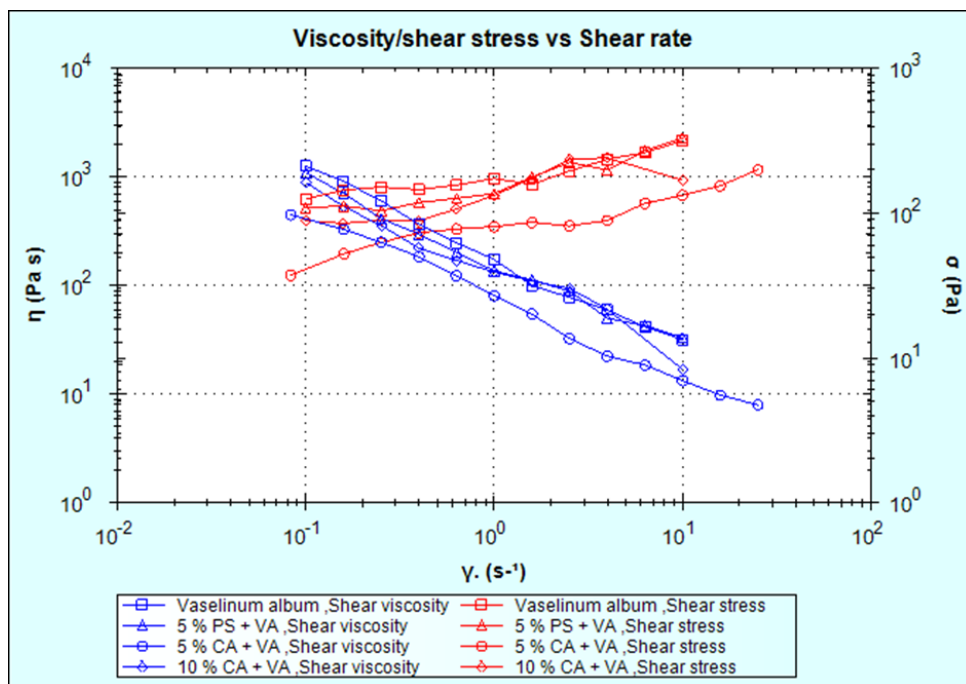
|                 | Vaselineum album | Alcoholis cetylici unguentum | Alcoholis cetylici cremor |
|-----------------|------------------|------------------------------|---------------------------|
| Bílá vazelína   | 100 %            | 83 %                         | 49,8 %                    |
| Cetanol         | -                | 2 %                          | 1,2 %                     |
| Tuk z ovčí vlny | -                | 15 %                         | 9,0 %                     |
| Čištěná voda    | -                | -                            | 40,0 %                    |

Tab. 7: Hodnoty koeficientu konzistence a indexu tokového chování základů *Vaselineum album*, *Alcoholis cetylici unguentum* a *Alcoholis cetylici cremor* (průměr ± SD; n = 3)

|                              | Power law model |                | Herschel – Bulkley model |                 |
|------------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|-----------------|
|                              | K (Pa·s)        | n              | K (Pa·s)                 | n               |
| Vaselineum album             | 170,8 ± 9,8     | 0,1856 ± 0,009 | 63,0 ± 28,7              | 0,5400 ± 0,1979 |
| Alcoholis cetylici unguentum | 108,8 ± 1,2     | 0,3279 ± 0,007 | 66,2 ± 3,1               | 0,4545 ± 0,0069 |
| Alcoholis cetylici cremor    | 84,6 ± 1,3      | 0,4087 ± 0,003 | 155,8 ± 12,7             | 0,2631 ± 0,0079 |

Vazelína jako uhlovodíkový základ není schopna trvale pojmout větší množství vody nebo hydrofilních roztoků léčiv. Zvýšení emulgačních vlastností se docílí přidavkem bílého nebo žlutého vosku. Předpokládá se, že zároveň dojde k úpravě konzistence (zvýšení viskozity) vazelíny. Pro tyto účely se v praxi rovněž používá přidavek tvrdého parafínu. Na Obr. 15 jsou porovnány reogramy a viskozitní křivky vazelíny bílé po přidavku 5 % tvrdého parafínu (PS) a 5 % nebo 10 % bílého vosku (CA). Výsledky nepotvrdily teoretické předpoklady. Inkorporací tvrdého parafínu a bílého vosku do bílé vazelíny v podmínkách magistraliter přípravy byly získány z reologického hlediska obtížně hodnotitelné heterogenní vzorky, což dokazují nízké hodnoty koeficientů korelace mocninného i Herschel – Bulkley modelu (Tab. 8 a 9). Důvodem může být i skluz v průběhu měření za použití hladkých geometrií. Řešení by v tomto případě bylo použít pískované nebo vroubkované geometrie. To však neodráží reálné podmínky při manipulaci s polotuhými přípravky v praxi.

Obr. 15: Reogramy a viskozitní křivky Vaselineum album a Vaselineum album s přidavkem Paraffinum solidum nebo Cera alba



Tab. 8: Analýza reogramů vzorků vazelíny dle mocninného modelu (Power law model)

| Vzorek                      | Koeficienty mocninného vztahu (průměr ± SD; n = 3) |                 |                     |
|-----------------------------|--|-----------------|---------------------|
|                             | K (Pa·s)   | n               | Koeficient korelace |
| Vaselineum album            | 170,8 ± 9,8  | 0,1856 ± 0,009  | 0,9422 ± 0,0073     |
| VA + 5 % Paraffinum solidum | 159,8 ± 9,5  | 0,2310 ± 0,0181 | 0,9619 ± 0,012      |
| VA + 5 % Cera alba          | 77,8 ± 11,3  | 0,2101 ± 0,0101 | 0,9468 ± 0,0158     |
| VA + 10 % Cera alba         | 133,4 ± 2,8  | 0,1721 ± 0,0442 | 0,7555 ± 0,1087     |

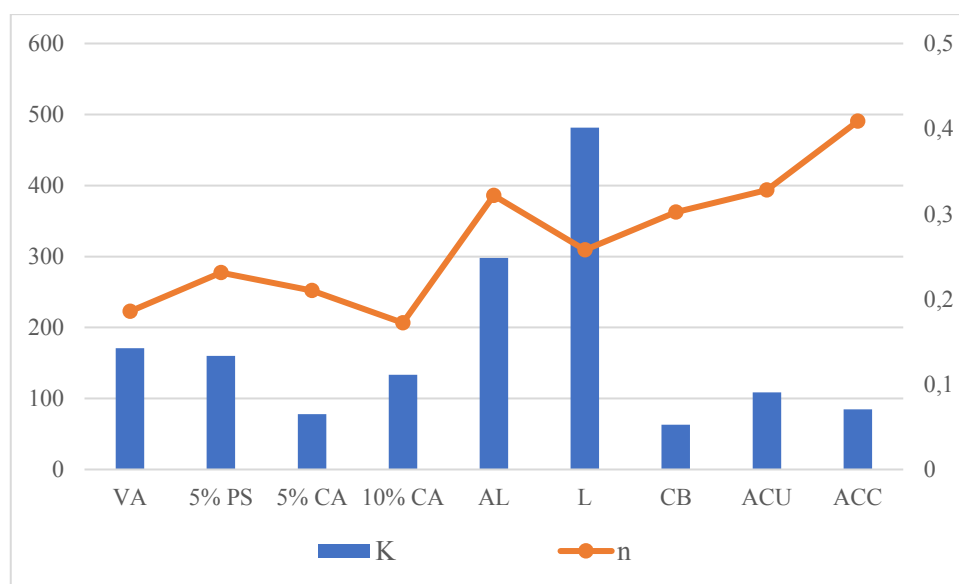
Tab. 9: Analýza reogramů vzorků vazelíny dle Herschel – Bulkley modelu

| Vzorek                      | Herschel – Bulkley model (průměr ± SD; n = 3) |                 |                     |
|-----------------------------|---|-----------------|---------------------|
|                             | K (Pa·s)                                      | n               | Koeficient korelace |
| Vaselineum album            | 63,0 ± 28,7                                   | 0,5400 ± 0,1979 | 0,9729 ± 0,0151     |
| VA + 5 % Paraffinum solidum | 56,9 ± 5,6                                    | 0,6385 ± 0,0767 | 0,9899 ± 0,0067     |
| VA + 5 % Cera alba          | 40,4 ± 9,3                                    | 0,3645 ± 0,0884 | 0,9494 ± 0,0121     |
| VA + 10 % Cera alba         | 69,3 ± 15,1                                   | 0,6426 ± 0,1061 | 0,9724 ± 0,0127     |

Reologický test *Shear rate table* a analýza získaných křivek dle Power law a Herschel – Bulkley modelu mohou být použity k hodnocení konzistence a roztíratelnosti testovaných polotuhých masťových základů. Pro polotuhé látky je vhodnější použít Herschel – Bulkley model, který zohledňuje mez toku materiálu. Přesto se v praxi častěji používá Power law model. Konzistenci může charakterizovat koeficient konzistence  $K$ , který odpovídá viskozitě materiálu, který není vystaven namáhání, tzv. „at-rest viscosity“. Index tokového chování  $n$  může charakterizovat roztíratelnost. Je mírou nelinearity mezi posuvným napětím a rychlostním spádem, „citlivosti“ materiálu k působícímu namáhání. Je-li  $n = 1$ , jedná se o newtonský tok s přímou úměrou mezi posuvným napětím  $\tau$  a rychlostním spádem  $D$ . Čím více se hodnota blíží nule, tím dochází při namáhání vzorku k rychlejšímu poklesu viskozity.<sup>41</sup>

Na Obr. 16 jsou porovnány průměrné hodnoty koeficientu konzistence  $K$  a indexu tokového chování  $n$  testovaných polotuhých materiálů, získané z tokových křivek pomocí mocninného modelu (*Power law model*).

Obr. 16: Porovnání koeficientu konzistence a indexu tokového chování testovaných vzorků dle *Power law modelu*

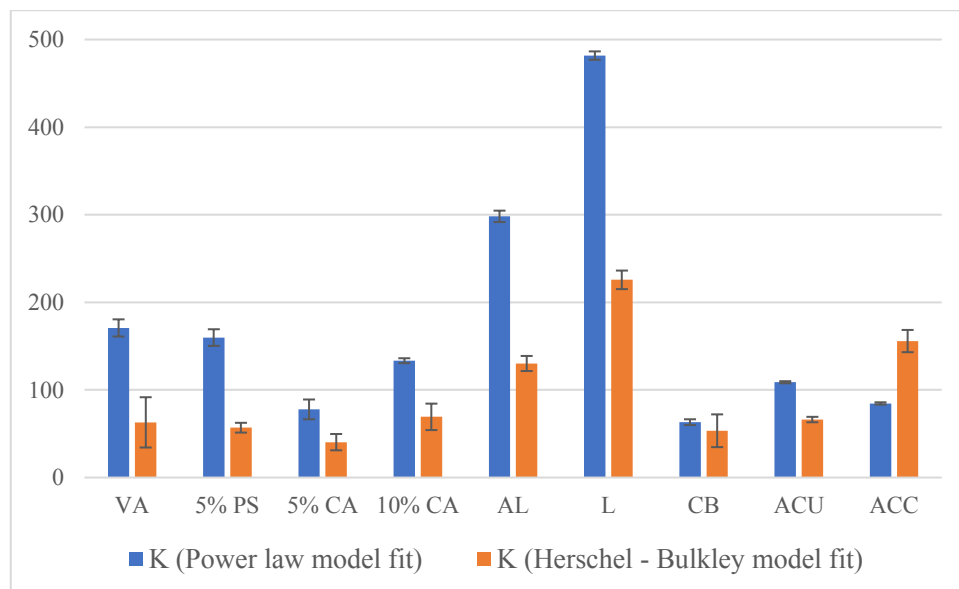


Lanolin a tuk z ovčí vlny mají z testovaných vzorků významně nejvyšší konzistenci, nejnižší konzistence vyšla u Cremor basalis. Z grafu vyplývají zajímavá srovnání. Lanolin má nečekaně vyšší konzistenci než Adeps lanae, ale lepší roztíratelnost než obtížně roztíratelný Adeps lanae. V porovnání s těmito základy má Vaselineum album o 65 % nižší koeficient konzistence, má ale lepší roztíratelnost. Cremor basalis má ze

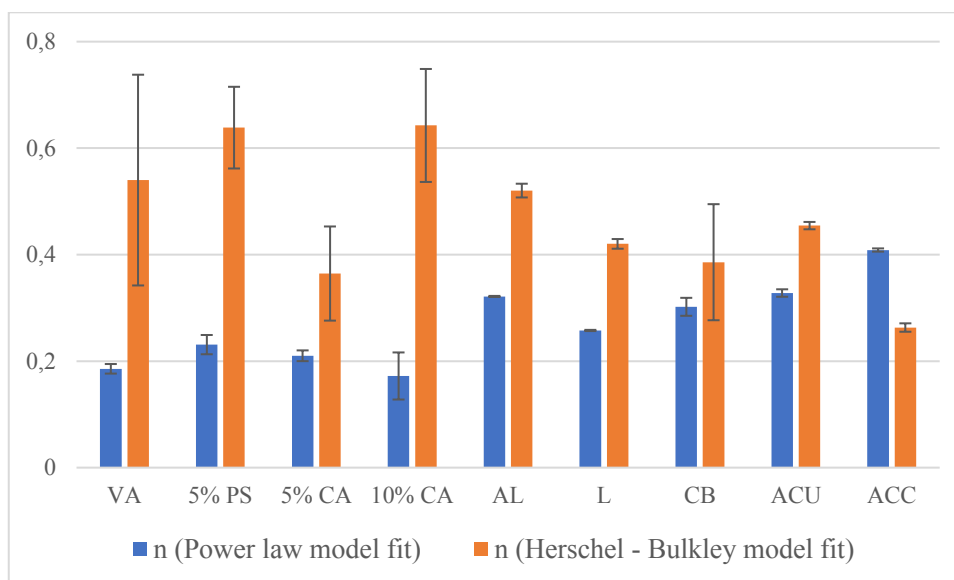
všech testovaných vzorků nejnižší konzistenci, ale zároveň patří mezi vzorky s horší roztíratelností.

Na Obr. 17 a 18 jsou porovnány dva použité modely pro analýzu tokových křivek polotuhých základů. Získané hodnoty z obou testů jsou značně rozdílné a rozcházejí se. Konzistence základů dle *Herschel – Bulkley modelu* je u většiny vzorků nižší, někdy i skoro poloviční ve srovnání s výsledky získanými v sekvenci *Power law model fit*, výjimku tvoří Alcoholis cetylici cremor. Hodnoty indexu tokového chování získané z *Herschel – Bulkley model fit* jsou téměř vždy vyšší, výjimku tvoří opět Alcoholis cetylici cremor. Byla zjištěna vysoká variabilita hodnot indexu tokového chování získaných analýzou dle *Herschel – Bulkley modelu*.

Obr. 17: Porovnání hodnot koeficientu konzistence testovaných vzorků v sekvenci *Power law model fit* a *Herschel – Bulkley model fit*



Obr. 18: Porovnání hodnot indexu tokového chování testovaných vzorků v sekvenci Power law model fit a Herschel – Bulkley model fit



## 9.2 Adhezivní vlastnosti polotuhých excipientů

Byly hodnoceny adhezivní vlastnosti polotuhých excipientů pomocí testu *Squeeze and pull off with analyses*. Použitý test probíhá ve dvou fázích. Nejprve dochází ke stlačení vzorku a následně k odtržení horní geometrie. Měřené hodnoty jsou vyhodnocovány jako maximální síla adheze nutná pro odtržení horní geometrie od vzorku, plocha pod křivkou časového průběhu síly a času, kdy dochází k přerušení adhezivních sil (Tab. 10). Pro hodnocení adhezivity testovaných polotuhých excipientů byla vybrána hodnota maximální síly, potřebné pro odtržení horní geometrie od vzorku (Obr. 19). Nejvyšší adheze ze všech testovaných základů byla zjištěna u *Adeps lanae cum aqua* a *Adeps lanae*. Téměř poloviční adhezivita ve srovnání s *Adeps lanae cum aqua* byla zjištěna u *Vaselinum album*. Ze všech testovaných masťových základů vyšel *Cremor basalis* jako základ s nejnižší adhezivitou. *Vaselinum album* má nejdelší čas, kdy dochází k porušení adhezivních sil (Tab. 10). Největší plocha pod křivkou adhezivní/kohezivní síly byla zjištěna u *Adeps lanae*, následuje *Vaselinum album* a pak *Cremor basalis*. Tyto výsledky korelují s konzistencí vyhodnocenou jako koeficient konzistence  $K$  z viskozitních křivek (Obr. 12, Tab. 4).

Tab. 10: Výsledky Squeeze and pull off testu polotuhých základů

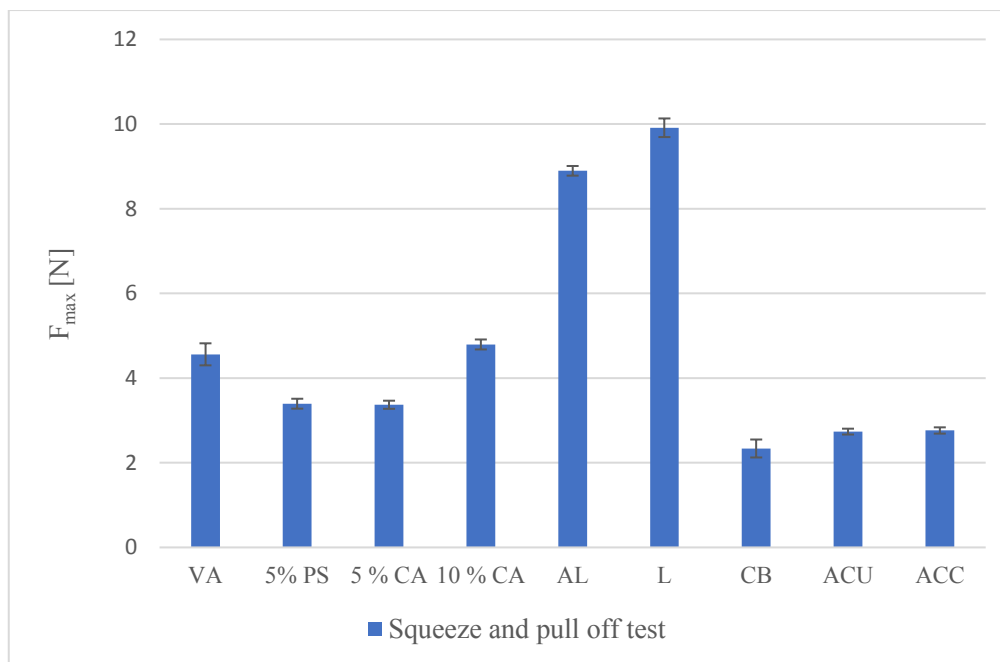
| Vzorek                       | Squeeze and pull off test (průměr ± SD; n = 5) |                |                    |
|------------------------------|--|----------------|--------------------|
|                              | $F_{\max}$ [N] <sup>a</sup>                    | A <sup>b</sup> | t [s] <sup>c</sup> |
| Vaselinum album              | 4,561 ± 0,260                                  | 2,123 ± 0,102  | 2,006 ± 0,038      |
| VA + 5 % Paraffinum solidum  | 3,395 ± 0,117                                  | 1,574 ± 0,059  | 1,554 ± 0,076      |
| VA + 5 % Cera alba           | 3,370 ± 0,096                                  | 1,565 ± 0,032  | 1,607 ± 0,048      |
| VA + 10 % Cera alba          | 4,794 ± 0,118                                  | 2,156 ± 0,046  | 1,729 ± 0,104      |
| Adeps lanae                  | 8,896 ± 0,114                                  | 3,266 ± 0,109  | 1,214 ± 0,024      |
| Adeps lanae cum aqua         | 9,913 ± 0,220                                  | 3,758 ± 0,168  | 1,351 ± 0,051      |
| Cremor basalis               | 2,337 ± 0,212                                  | 1,019 ± 0,076  | 1,093 ± 0,046      |
| Alcoholis cetylici unguentum | 2,736 ± 0,069                                  | 1,155 ± 0,023  | 1,225 ± 0,029      |
| Alcoholis cetylici cremor    | 2,762 ± 0,074                                  | 1,128 ± 0,038  | 1,056 ± 0,032      |

<sup>a</sup> Maximální síla pro odtržení horní geometrie od vzorku.

<sup>b</sup> Plocha pod křivkou maximální síly.

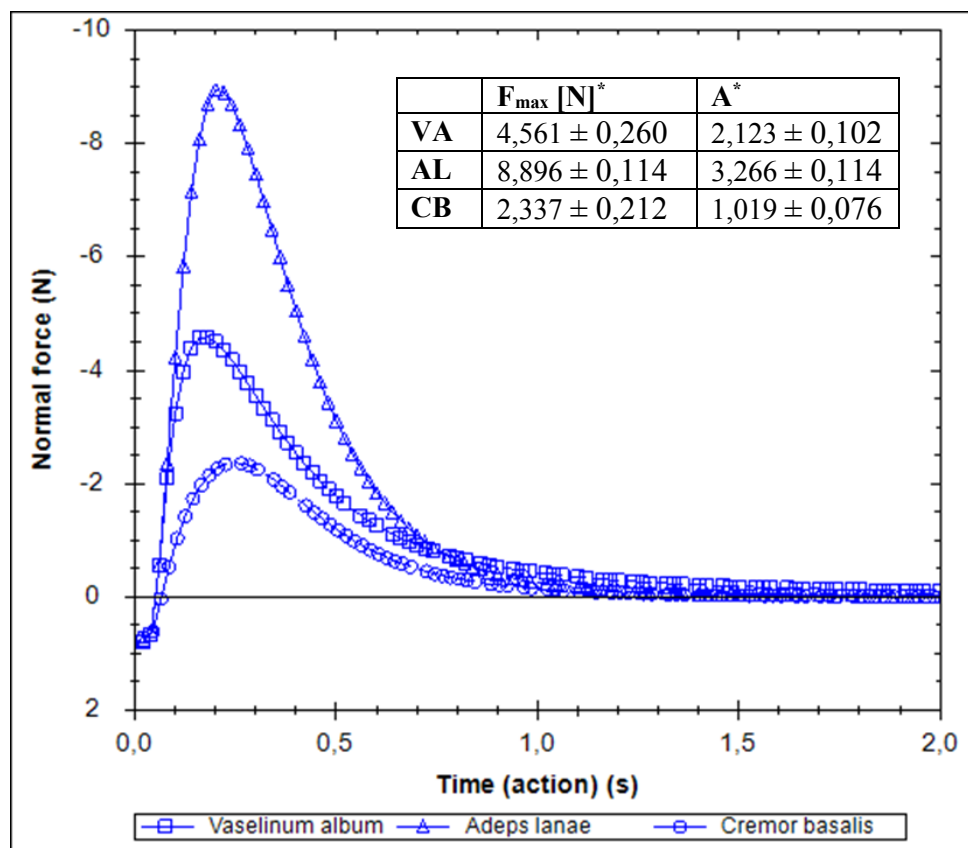
<sup>c</sup> Čas při porušení adhezivních sil, kdy  $F = 0,1$  N.

Obr. 19: Porovnání maximální síly adheze – Squeeze and pull off test



Adhezivita základů Vaselineum album, Adeps lanae a Cremor basalis je porovnána na Obr. 20. Adeps lanae v porovnání s Vaselineum album a Cremor basalis vykazuje velmi vysoké adhezivní vlastnosti. Vaselineum album (VA) má poloviční adhezivitu v porovnání s Adeps lanae (AL) a Cremor basalis (CB) pouze poloviční v porovnání s Vaselineum album.

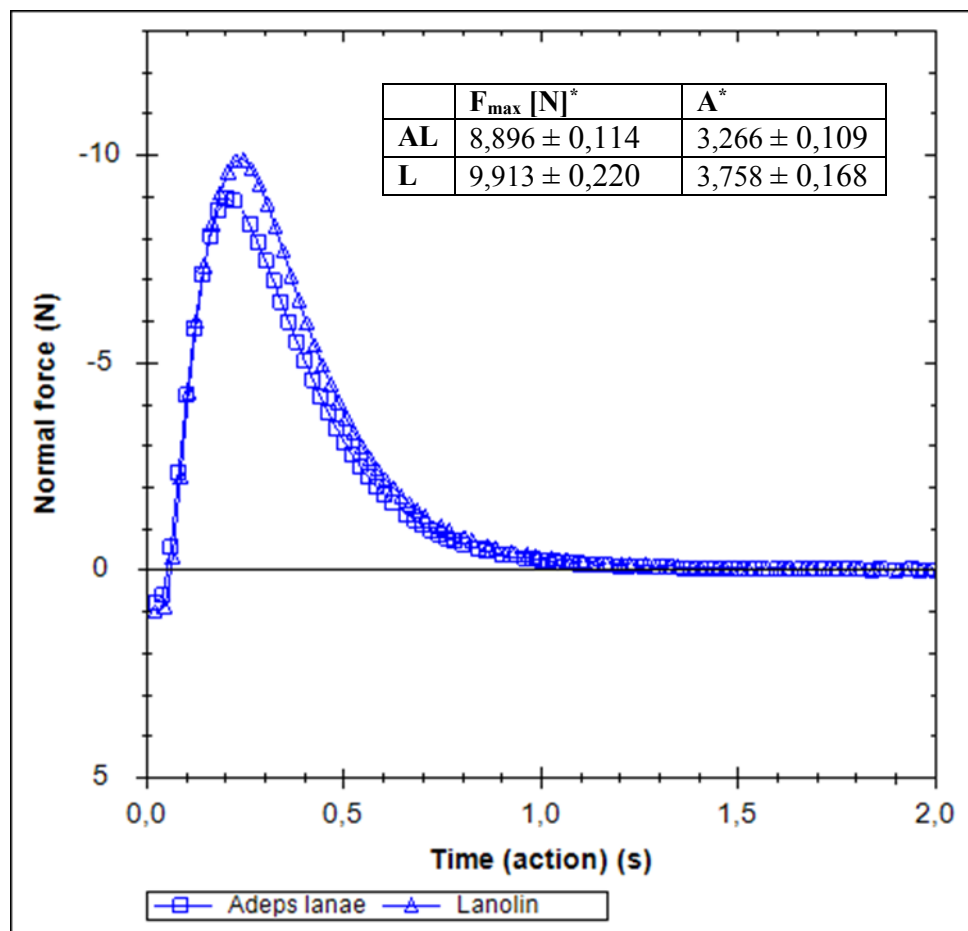
Obr. 20: Maximální síla adheze a plocha pod křivkou - Vaselineum album, Adeps lanae, Cremor basalis



\* průměr z 5 měření.

Na Obr. 21 jsou porovnány Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua. Hodnota adhezivní síly u Adeps lanae je 8,896 N. Přídavkem 25 % vody vzniká Adeps lanae cum aqua a adhezivní síla se zvýší. V korelaci s tím je i adhezivita hodnocená pomocí plochy pod křivkou časového průběhu síly.

Obr. 21: Maximální síla adheze a plocha pod křivkou - Adeps lanae, Adeps lanae cum aqua (Lanolin)

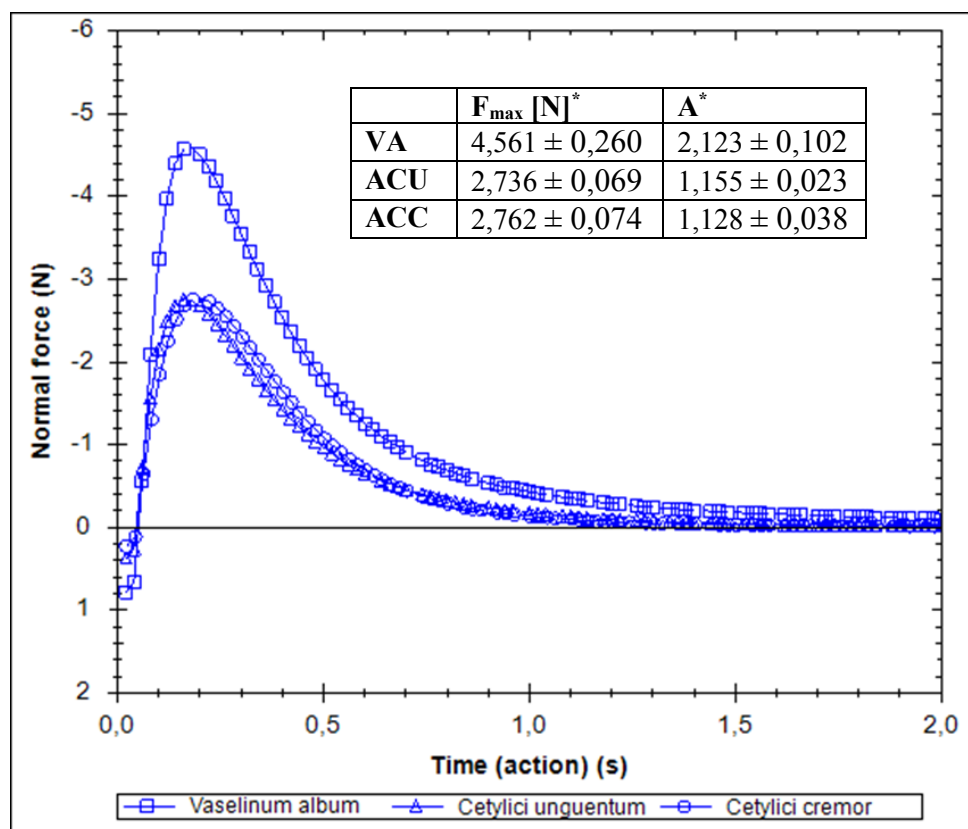


\* Průměr z 5 měření.



Na Obr. 22 je porovnána adhezivita cetanolové masti, cetanolového krému a bílé vazelíny. Alcoholis cetylici unguentum a cremor jsou masťové základy, které se liší 40 % inkorporované vody. Přesto mají téměř stejnou hodnotu maximální síly adheze. Alcoholis cetylici unguentum má sílu 2,736 N a Alcoholis cetylici cremor 2,762 N. Ve srovnání s Vaselinum album jsou jejich síly téměř poloviční, stejně tak jako jejich plochy pod křivkou (Obr. 22). Adheze u cetanolového krému je nepatrně vyšší v porovnání s mastí, ale konzistence odečtená z viskozitní křivky (Obr. 14, Tab. 7) tomu neodpovídá, konzistence je vyšší u cetanolové masti než u krému.

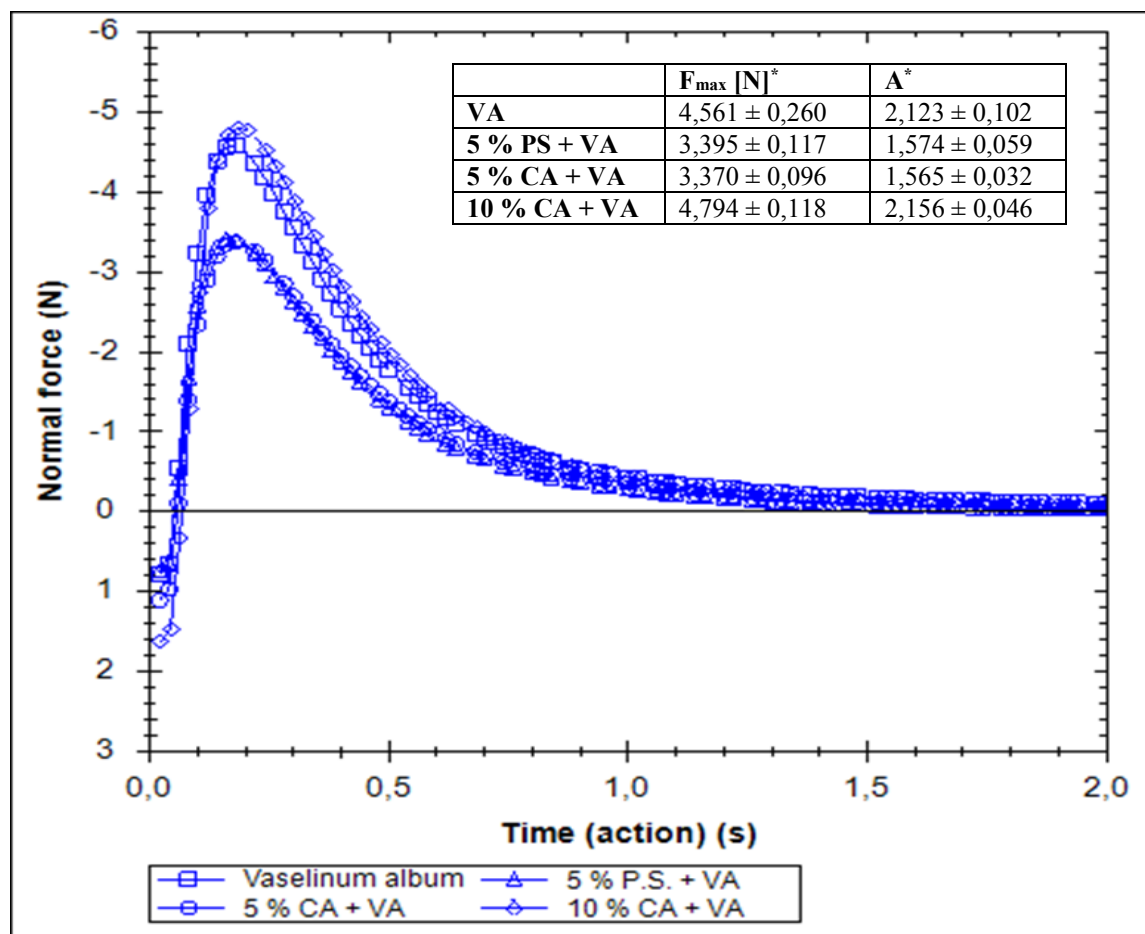
Obr. 22: Maximální síla adheze a plocha pod křivkou - Vaselinum album, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor



\* průměr z 5 měření

Na Obr. 23 je porovnána adheze Vaselinum album a Vaselinum album po úpravě konzistence. Předpokládá se, že inkorporací tuhého parafínu nebo vosku dojde ke zvýšení konzistence, zhoršení roztíratelnosti i adhezivních vlastností. Tento předpoklad se nenaplnil u vazelíny s 10 % bílého vosku, kde vyšla adhezivita dokonce vyšší než u samotné vazelíny.

Obr. 23: Maximální síla adheze a plocha pod křivkou - Vaselinum album a Vaselinum album s přídavkem Paraffinum solidum nebo Cera alba



\*průměr z 5 měření

## 10 ZÁVĚRY

Z výsledků experimentální části předložené rigorózní práce vyplývají tyto závěry:

1. Průběh tokových a viskozitních křivek potvrdil, že testované polotuhé excipienty jsou z reologického hlediska látky vykazující mez toku. Toto reologické chování je dáno existencí bikoherentní mikrostruktury a jejího rozrušení při namáhání.
2. Reologický test *Shear rate table* a analýza získaných křivek dle Power law a Herschel – Bulkley modelu mohou být použity k hodnocení konzistence a roztíratelnosti polotuhých excipientů. Konzistenci charakterizuje koeficient konzistence  $K$  a roztíratelnost index tokového chování  $n$ .
3. Adhezivní vlastnosti lze hodnotit na rotačním reometru Kinexus pomocí testu *Squeeze and pull off with analyses*. Ze získaných výsledků je pro charakterizaci adhezivity nejvhodnější použít maximální sílu potřebnou pro odtržení.

## 11 SEZNAM LITERATURY

---

- <sup>1</sup> PECHOVÁ, V. a J. GAJZIOK. *Texturní analýza jako moderní přístup k hodnocení lékových forem*. Brno, 2016. Studijní podklady. Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků.
- <sup>2</sup> HÁNOVÁ, A. *Reologické vlastnosti vazelíny bílé*. Hradec Králové, 2015. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
- <sup>3</sup> SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005, **57**(11), 1556-1560.
- <sup>4</sup> MATHIOWITZ, E., D. E. CHICKERING III a C. M. LEHR. *Bioadhesive drug delivery systems: fundamentals, novel approaches, and development*. New York: Marcel Dekker, 1999, s. 1. ISBN 0-8247-1995-6.
- <sup>5</sup> BODDUPALLI, B. M., Z. N. K. MOHAMMED, R. A. NATH a D. BANJI. Mucoadhesive drug delivery system: an overview. *J Adv Pharm Technol Res.* 2005, **1**(4), 382.
- <sup>6</sup> KUNA, M. Mukoadhezivní tablety. *Prakt. Lékáren.* 2008, **4**(5), 243.
- <sup>7</sup> CARVALHO, F. Ch., M. L. BRUSCHI, R. C. EVANGELISTA a M. P. D. GREMIAO. Mucoadhesive drug delivery system. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2010, **46**(1), 1-2, 8-10. ISSN 2175-9790.
- <sup>8</sup> SHIN, S.-Ch., J.-W. LEE, K.-H. YANG a Ch. H. LEE. Preparation and evaluation of bioadhesive benzocaine gels for enhanced local anesthetic effects. *Int J Pharm.* 2003, **260**(1), 77.
- <sup>9</sup> DONNELLY, R. F., R. SHAIKH, T. R. RAJ SINGH, M. J. GARLAND a A D. WOOLFSON. Mucoadhesive drug delivery systems. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011, **3**(1), 89-100.
- <sup>10</sup> ANDREWS, G.P., T.P. LAVERTY a D.S. JONES. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009, **71**(3), 515.
- <sup>11</sup> EDSMAN, K. a H. HAGERSTROM. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *J Pharm Pharmacol.* 2005, **57**(1), 7. ISSN 0022-3573.
- <sup>12</sup> KHAN, A. B., R. MAHAMANA a E. PAL. Review on Mucoadhesive Drug Delivery System: Novel Approaches in Modern Era. *RGUHS Pharm Sci.* 2014, **4**(4), 136.
- <sup>13</sup> LEE, J. W., J. H. PARK a J. R. ROBINSON. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *J Pharm Sci.* 2000, **89**(7), 856.

- 
- <sup>14</sup> ANDREWS, G. P., T. P. LAVERTY a D. S. JONES. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009, **71**, 513.
- <sup>15</sup> SHAIKH, R., T. R. R. SINGH, M. J. GARLAND, A. D. WOOLFSON a R. F. DONNELLY. Mucoadhesive drug delivery system. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011, **3**(1), 89 -100.
- <sup>16</sup> PĚČEK, D., M. ŠTÝBNAROVÁ, E. MAŠKOVÁ, P. DOLEŽEL, M. KEJDUŠOVÁ, D. VETCHÝ a K. DVOŘÁČKOVÁ. Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. *Chemické listy.* 2014, **108**, 1.
- <sup>17</sup> KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol. Biosci.* 2011, **11**, 754.
- <sup>18</sup> SCHAFER-KORTING, M. *Handbook of Experimental Pharmacology - Drug Delivery.* Berlin, 2010, s. 255. ISBN 978-3-642-00477-3.
- <sup>19</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009: 3. díl.* Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 3409. ISBN 978-80-247-2994-7.
- <sup>20</sup> ROWE, R., C., P., J. SHESKEY a M., E. QUINN. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, 481 - 483. ISBN 978-0-85369-792-3.
- <sup>21</sup> SKLENÁŘ, Z., et al. *Magistraliter receptura v dermatologii.* První vydání. Praha: Galén, 2009, s. 392-393. ISBN 978-80-7262-588-8.
- <sup>22</sup> BARRY, B. W. a A. J. GRACE. Structural, rheological and textural properties of soft paraffins. *J Texture Stud.* 1971, **2**(3), 259-261.
- <sup>23</sup> PENA, L. E., B. L. LEE a J. F. STEARNS. Structural rheology of a model ointment. *Pharm Res.* 1994, **11**(6), 875-881.
- <sup>24</sup> What is Petrolatum. *Dermasil labs* [online]. [cit. 2017-03-25]. Dostupné z: <http://www.dermasillabs.com/what-is-petrolatum.html>
- <sup>25</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009: 2. díl.* Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 1260. ISBN 978-80-247-2994-7.
- <sup>26</sup> ŘEHULA, M. et al. *Návody k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie.* Praha: Karolinum, 2013, s. 61. ISBN 978-80-246-2378-8.
- <sup>27</sup> ROWE, R., C., P., J. SHESKEY a M., E. QUINN. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, 378 - 380. ISBN 978-0-85369-792-3.
- <sup>28</sup> SKLENÁŘ, Z. et al. *Magistraliter receptura v dermatologii.* Praha: Galén, 2009, s. 351-352. ISBN 978-80-7262-588-8.

- 
- <sup>29</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009: 2. díl*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 1264. ISBN 978-80-247-2994-7.
- <sup>30</sup> ROWE, R., C., P., J. SHESKEY a M., E. QUINN. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, 380 - 381. ISBN 978-0-85369-792-3.
- <sup>31</sup> Cremor basalis/Basiscreme. *Fagron* [online]. [cit. 2017-02-28]. Dostupné z: [https://cz.fagron.com/sites/default/files/product/document/fagron-cremor\\_basalis.pdf](https://cz.fagron.com/sites/default/files/product/document/fagron-cremor_basalis.pdf)
- <sup>32</sup> KLOVRZOVÁ, S. a L. LÁZNIČKA. Nové možnosti magistraliter přípravy v dermatologii. *REMEDIA*. 2015, **25**(3/2015), 222-223.
- <sup>33</sup> HAŠEK, J. Basiscreme DAC - nový krémový základ pro magistraliter přípravu I. *Prakt. lékáren*. 2014, **10**(5), 185-186.
- <sup>34</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009: 3. díl*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 3811. ISBN 978-80-247-2994-7.
- <sup>35</sup> ŘEHULA, M. et al. *Návody k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Praha: Karolinum, 2013, s. 63-65. ISBN 978-80-246-2378-8.
- <sup>36</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Český lékopis 2009: 3. díl*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 3810. ISBN 978-80-247-2994-7.
- <sup>37</sup> ŘEHULA, M. et al. *Návody k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Praha: Karolinum, 2013, s. 73. ISBN 978-80-246-2378-8.
- <sup>38</sup> *Toolkit\_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve*. www.malvern.com
- <sup>39</sup> BARNES, H. A. The yield stress—a review or “παντα ροι”—everything flows? *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 1999, **81**, 133.
- <sup>40</sup> *Toolkit\_V005 Shear Rate Ramp / Alternative Flow curve*. www.malvern.com
- <sup>41</sup> *Evaluating product spreading characteristics on a rotational rheometer using the power law model*. Malvern Instruments Limited, 2014, 1-5. www.malvern.com
- <sup>42</sup> KOSÁR, P. *Reologie v technologii anorganických pojiv*. Brno, 2011. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická.
- <sup>43</sup> *Determination of pressure sensitive tack and adhesion using axial measurements on a rotational rheometer*. Malvern Instruments Limited, 2015, 1-2. www.malvern.com