

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

TIXOTROPNÍ TEST POLOTUHÝCH PŘÍPRAVKŮ

Diplomová práce

Hradec Králové 2017

Klára Tenorová

Čestně prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně s použitím zdrojů uvedených v seznamu použité literatury pod odborným vedením PharmDr. Evy Šnejdrové, Ph.D., které bych tímto chtěla zároveň poděkovat za cenné rady při vypracovávání diplomové práce. Tato práce nebyla ani nebude využita k získání jiného titulu.

Tenorová Klára

Obsah

1	ABSTRAKT	5
2	ABSTRACT	6
3	ZADÁNÍ PRÁCE	7
4	ÚVOD	8
5	TEORETICKÁ ČÁST	9
5.1	Polotuhé přípravky	9
5.1.1	Charakteristika masťových základů, mastí, krémů a past.....	9
	Základy pro masti, krémy a pasty	9
	Masti	11
	Krémy	12
	Pasty	12
	Gely	13
5.1.2	Charakteristika testovaných polotuhých excipientů	14
	Vaselinum album	14
	Adeps lanae	15
	Lanolin	17
	Cetanolová mast	18
	Cetanolový krém	18
5.2	Reologie polotuhých přípravků	18
5.2.1	Definice plastického toku	20
5.2.2	Tixotropie	21
	Reogram tixotropní soustavy	22
5.3	Reometrie	23
5.3.1	Tokové a viskozitní křivky	27
5.3.2	Tixotropní test	28
6	Experimentální část	32
6.1	Materiály	32
6.2	Přístroje a pomůcky	32
6.3	Příprava vzorků	32
6.4	Postup měření na reometru Kinexus Pro+	33
6.4.1	Toolkit_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve	34

6.4.2	Toolkit_V002 – Three Step Shear Rate / Thixotropy test	34
7	VÝSLEDKY	35
7.1	Viskozitní křivky	35
7.2	Tixotropní test	38
8	DISKUZE	43
8.1	Tokové a viskozitní křivky	43
8.2	Tixotropní test	46
9	ZÁVĚR	49
10	SEZNAM LITERATURY	50

1 ABSTRAKT

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Jméno a příjmení: Klára Tenorová

Název diplomové práce: Tixotropní test polotuhých přípravků

Školitel: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D

Tato práce se zabývá studiem tixotropních vlastností vybraných polotuhých přípravků, jimiž jsou Vaselineum album, Adep lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum a Alcoholis cetylici cremor. Teoretická část se zabývá charakterizací polotuhých přípravků a masťových základů, reologií, reometrií a popisem testů využitých při měření. Experimentální část se zabývá popisem viskozitních křivek a měřením časové závislosti tokového chování pomocí tixotropního testu. Modelové polotuhé soustavy vykazovaly neúplnou, tzv. falešnou tixotropii. Nejvyšší míra obnovy struktury byla zjištěna u Adeps lanae, 83 % při 25 °C a 79 % při 32 °C. Inkorporací vody se tokové vlastnosti mění v závislosti na charakteru polotuhého přípravku. Při teplotě 25 °C došlo k nižší míře obnovy viskozity než při 32 °C, a to u všech vzorků kromě Adeps lanae. Po emulgaci 25 % vody k Adeps lanae došlo k výraznému poklesu míry obnovy při obou teplotách, což znamená, že k obnově do původní struktury dochází u lanolinu pomaleji.

Klíčová slova: polotuhé přípravky, tixotropie, tixotropní test.

2 ABSTRACT

CHARLES UNIVERSITY

Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove

Department of Pharmaceutical technology

Name: Klára Tenorová

Title of diploma thesis: Thixotropy test of semisolid preparations

Supervisor: PharmDr. Eva Snejdova, Ph.D.

This thesis deals with the study of thixotropic properties of selected semi-solid preparations such as Vaseline album, Adep lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum and Alcoholis cetylici cremor. The theoretical part deals with characterization of semi-solid preparations and ointment bases, rheology, rheometry and description of the tests used in the measurement. The experimental part deals with the description of viscosity curves and with the measurement of time dependency of flow behaviour by thixotropic test. Model semi-solid samples show only partial recovery, i.e. false thixotropy. The highest recovery of the structure was shown by Adeps lanae, 83 % at 25 °C and 79 % at 32 °C. The flow behaviour are changed by incorporation of the water depending on the character of the semisolid preparation. At 25 ° C, the viscosity recovery rate was lower than at 32 ° C for all samples except Adeps lanae. After the emulsification of 25% water to Adeps lanae, the recovery rate at both temperatures was significantly reduced, which means that lanolin is slower to recover to the original structure.

Key words: semisolids, thixotropy, thixotropic test.

3 ZADÁNÍ PRÁCE

V rámci této diplomové práce je zadáno sledovat reologické chování vybraných polotuhých pomocných látek a základů, jimiž jsou Vaselinum album, Adeps lanae, Adeps lanae cum aqua, Alcoholis cetylici unguentum a Alcoholis cetylici cremor. Zadání experimentální části lze konkretizovat do následujících úkolů:

- příprava vzorků pro reometrická měření
- měření reologických charakteristik na rotačním reometru
- zpracování naměřených dat pomocí SW rSpace 1.72
- zhodnocení vlivu různých složek použitých v masťových základech při různých teplotách na reologické chování

4 ÚVOD

Předložená diplomová práce metodicky navazuje na práce zabývající se reologií, reometrií a reologickými vlastnostmi léčivých přípravků^{1 2} a je zaměřena i na vztahy mezi reologickými vlastnostmi tixotropních farmaceutických materiálů a jejich využití jako nosičů léčivých látek v léčivých přípravcích aplikovaných na pokožku pro vyvolání místního nebo systémového účinku. Tokové vlastnosti polotuhých excipientů ovlivňují nejen technologii zpracování (míchání, přeplňování, odstraňování z nádoby před podáním³), ale i aplikaci a účinek léčivých přípravků v místě podání. Z tohoto důvodu je nezbytná znalost tokových vlastností těchto formulací a zároveň i znalost faktorů ovlivňující jejich vlastnosti. Při výrobě farmaceutických mastí, krémů, kosmetických přípravků na ruce, zubních past a pomád je nezbytné, aby byla zachována schopnost reprodukce konzistence těchto produktů, a proto je nutné zajímat se i o metody pro kvantitativní stanovení jejich vlastností.⁴ Výsledná konzistence těchto newtonských materiálů je přičítána součtu mnoha složitých vlastností, jako je pružnost, hodnoty kluzu, textura, viskozita. Polotuhé přípravky např. *Adeps lanae* či *Vaselinum album* jsou důležitými složkami některých masťových základů. Používají se i jako samostatné základy určené k promazávání pokožky nebo jako ochranné, bariérové a emolientní masti a základy jako například *Adeps lanae cum aqua* nebo *Alcoholis cetylici unguentum*.

5 TEORETICKÁ ČÁST

5.1 Polotuhé přípravky

Polotuhé přípravky jsou určeny zejména ke kožnímu podání k vyvolání lokálního účinku či přenosu léčivých látek transdermálně. Jsou tvořeny jednoduchým nebo složeným základem, v němž je léčivá látka (či více léčivých látek) rozpuštěna nebo dispergována. Podle charakteru základu mohou vykazovat hydrofilní nebo hydrofobní vlastnosti. Pro udržení stability polotuhých přípravků se používají vhodné protimikrobní přísady, antioxidanty nebo stabilizátory. Průnik léčivé látky přes kůži nebo do hlubších vrstev kůže může být ovlivněn urychlovači penetrace, mezi které patří např. voda, deriváty močoviny či tenzidy. Polotuhé přípravky určené k ošetření silně poškozené kůže musí být sterilní, tedy připravované za aseptických podmínek a musí vyhovovat požadavkům na sterilitu. Polotuhé přípravky patří k neneutronovským soustavám a vykazují pseudoplastické, dilatantní, plastické a tixotropní chování. Mezi polotuhé přípravky patří masti, krémy, pasty a gely, které se od sebe liší vyšším podílem vody (krémy) nebo pevných částic (pasty) či postupem přípravy (gely). Připravují se buď průmyslově jako hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) nebo individuálně v lékárnách nejčastěji podle lékařského nebo technologického předpisu. Při přípravě polotuhých přípravků je vhodné řídit se správnými zásadami přípravy uvedenými v Českém lékopise 2009 (Národní část), technologickými předpisy nebo jinou odbornou literaturou. Magistraliter přípravky se adjustují do plastových kelímků nebo širokohrdlých lékovek se šroubovacím uzávěrem. Polepují se červenou signaturou s označením NEUŽÍVAT VNITŘNĚ! Při uchovávání musí být chráněny před světlem a skladovány při určité teplotě (8-15°C nebo 5-25). Doba použitelnosti individuálně připravovaných mastí, krémů a past obsahující léčivou látku bývá 1 měsíc u HVLP je doba použitelnosti delší.

5.1.1 Charakteristika masťových základů, mastí, krémů a past

Základy pro masti, krémy a pasty

V polotuhých léčivých přípravcích slouží základ jako nosič léčivých látek modifikující penetraci a permeaci léčiv kůží. Volba vhodného základu závisí na účelu použití mastí, krémů a past (například pro topickou nebo perkutánní absorpci). Složením by měl odpovídat intenzitě a stádiu onemocnění. Ideální základ musí být kompatibilní s kůží, léčivem a pomocnými látkami, fyzikálně, chemicky a mikrobiologicky stabilní,

poddajný, nedráždivý, nealergenní, inertní, dobře roztíratelný při normální teplotě a teplotě těla, snadno omyvatelný z místa aplikace a musí v čase potřeby uvolnit inkorponovanou léčivou látku.⁵ Základy, které se používají v očním lékařství, by měly být nedráždivé a hlavně sterilní. Jako sterilní emulgující základ pro oční masti se používá například Unguentum ophthalmicum simplex (Prostá oční mast), která se v konečné fázi přípravy filtruje přes tři vrstvy gázy a sterilizuje se suchým teplem 2 hodiny při 160 °C. Vzhledem k tomu, že neexistuje žádný masťový základ, který by měl všechny zmíněné vlastnosti, výzkum v této oblasti se neustále rozvíjí, což má za následek vývoj řady nových základů, které musely být rozděleny do několika skupin podle jejich složení a fyzikálních vlastností. Existují čtyři skupiny masťových základů: Hydrofobní bezvodé neemulgující, hydrofobní emulgující v/o nebo o/v, hydrofilní základy.⁶

Hydrofobní neemulgující základy

Tyto základy neobsahují vodu a emulgátory. Skládají se z olejů rostlinného původu, tuků získaných ze zvířat a polotuhých uhlovodíků získaných z ropy. Rostlinné oleje se používají hlavně ke snížení teploty tání nebo pro změkčení bází. Rostlinné oleje a živočišné tuky nejsou příliš vhodnými masťovými základy, protože jejich schopnost absorbovat vodu je nízká a mají tendenci žluknout. Proces žluknutí může být však potlačen hydrogenací. Uhlovodíkové základy zahrnují skupinou látek se širokou škálou teplot tání, jsou stabilní, jemné, chemicky inertní a kompatibilní prakticky se všemi léčivými látkami. Tyto základy jsou vynikající změkčovadla a používají pro přípravu ochranných a bariérových mastí nebo suspenzních mastí obsahující hydrolyzovatelná léčiva. Typickými příklady těchto základů jsou: Vaselinum album, Vaselinum flavum, Unguentum simplex.

Hydrofobní emulgující v/o základy

Tyto základy se označují též jako absorpční, přičemž termín absorpční charakterizuje emulgační vlastnosti základů, schopnost trvale pojmout vodu nebo hydrofilní roztok, nikoliv popis jejich působení na kůži. Základy tohoto typu jsou jednofázové (bezvodé), přičemž určité množství vody lze do nich vmíchat za vzniku emulzí typu v/o a přitom si zachovávají podobnou konzistenci. Tyto základy jsou vhodné pro vodné roztoky nehydrolyzovatelných léčivých látek a pro následnou přípravu hydrofobních krémových základů. Do této skupiny patří např. Adeps lanae, Alcoholis cetylici unguentum, Unguentum molle, Unguentum ophthalmicum simplex.

Hydrofobní emulgující o/v základy

Součástí těchto základů jsou emulgátory pro emulzní typ o/v, zejména tzv. komplexní emulgátory, které jsou tvořeny primárním hydrofilním a sekundárním hydrofobním emulgátorem. Jsou to jednofázové (bezvodé) základy umožňující začlenění určitého množství vody za vzniku emulzní soustavy typu o/v. Jejich výhodou je, že jsou snadno odstranitelné vodou z pokožky i oděvu. Emulzní soustavy typu o/v změkčují a chrání pokožku před vnějšími vlivy. Příkladem těchto základů jsou Unguentum emulsificans anionicum, Unguentum emulsificans nonionicum, Neoaquasorb.

Hydrofilní základy

Hydrofilní základy se vyznačují svou rozpustností ve vodě. Mezi tyto základy patří buď základy typu gelu připravované gelací (gel pšeničného škrobu), nebo makrogolové základy připravené z vyšších polymerů ethylenglykolu označované jako PEGs. Tyto polymery mají široký rozsah molekulové hmotnosti. PEGs s molekulovou hmotností v rozmezí od 200 do 700 jsou kapaliny obvykle jasné nebo světle žluté barvy. Jejich viskozita se zvyšuje se zvyšující se molekulovou hmotností. PEGs s molekulovou hmotností vyšší než 1000 jsou voskovité pevné látky obvykle bílé barvy a jsou k dispozici ve formě past nebo voskových vloček. PEG jsou ve vodě rozpustné, netěkavé, nedráždivé, snadno se umyjí z povrchu kůže, ale způsobují mastný pocit na kůži. Nehydrolyzují, nezhoršují ani nepodporují růst plísní. Tyto základy se používají pro přípravu hydrofilních mastí a krémů např. Unguentum macrogoli, Unguentum glyceroli, Unguentum solubile.

Masti

Masti jsou polotuhé přípravky určené pro místní aplikaci. Jsou tvořené jednofázovým základem, v němž je rozpuštěné, emulgované nebo suspendované dermatologické léčivo, jehož biologická dostupnost je 1 % až 3 %. Biologická dostupnost se snižuje s rozpustností léčivé látky v základu. Z reologického hlediska se jedná o soustavy s plastickým tokem. Nízké smykové napětí neindukuje tok polotuhých přípravků.⁷ Terapeuticky fungují jako ochranné a zvláčňující prostředky pro kůži a jsou vhodné tam, kde je kůže oslabena nebo je křehká a potřebuje zvláštní ochranu a dostatečnou hydrataci. Masti mohou být rovněž aplikovány do oka, očních víček, nosu, vagíny a konečníku. Masti určené pro aplikaci do oka nebo na silně poškozenou kůži musí být sterilní a připraveny za aseptických podmínek. Při aplikaci do spojivkového vaku prodlužují dobu působení léčiva, a tím zlepšují jeho absorpci přes oční tkáň.⁸

Nevýhodou očních mastí je, že mohou způsobovat rozmazané vidění, a proto je jejich aplikace nejlepší na noc. Podle charakteru použitého mast'ového základu se dělí na hydrofobní masti, schopné pojmout pouze malé množství vody, hydrofilní masti mísitelné s vodou a masti emulgující vodu za vzniku emulzní soustavy typu v/o nebo o/v. Podle rozpustnosti léčivých látek v základě se masti rozlišují na roztokové, emulzní, suspenzní a suspenzně emulzní lišící se postupem přípravy, který je důležitější než celková koncentrace léčivé látky.

Krémy

Krémy se od mastí liší vyšším obsahem vody, který zaujímá nejméně 10 % vodné fáze. Přítomnost vody v krémech působí jako emulze, a proto jsou krémy někdy označovány jako polotuhé emulze. Podle charakteru použitého základu se krémy dělí na hydrofilní a hydrofobní. Hydrofilní krémy obsahují velké množství vody obvykle 50 až 90 % v jejich vnější (kontinuální) fázi (např. Cremor anionicus). Mísí se s kožními sekrety a jsou vysychavé. Pro vysoký obsah vody musí být konzervovány pomocí protimikrobních látek, nejčastěji parabenů. Hydrofobní krémy obsahují obvykle do 50 % vody ve vnitřní fázi. (např. Lanolin, Cremor refrigerans). Krémy se na pohled zdají být oproti mastím jemnější, dají se lépe vyjmout z nádoby, lehce se roztírají a absorbují se v místě aplikace.⁹ Součástí krémů mohou být olejové složky, sacharidy, estery, vyšší alkoholy, neiontové povrchově aktivní látky. Dále mastné kyseliny, které se používají k emulgaci olejové složky. Polymery se přidávají ke zlepšení stabilizace, vícemocné alkoholy pro lepší hydrataci a hydroxidy k neutralizaci mastných kyselin. Krémy se používají pro ošetřování kůže na obličeji, rukou a jiných částí těla. Krémy stejně jako masti poskytují ochranu pokožky před působením vnějších faktorů (UV záření) zajišťují její hydrataci, bělení kůže a skvrn.¹⁰

Pasty

Pasty jsou polotuhé lékové formy, které obsahují jednu nebo více léčivých látek, určené k lokální aplikaci. Od mastí se liší vyšším obsahem tuhé fáze, který činí nejméně 25 % tuhých jemně dispergovaných částic rozptýlených v krémovém nebo mast'ovém základu. V důsledku toho jsou pasty tužší konzistence než masti, a proto je jejich odstranění z kůže obtížnější, avšak jejich výhodou je, že zůstávají v místě aplikace déle, kde prodlužují dobu kontaktu léčiva. Pasty se používají nejčastěji na mírně exsudativní kůži, kde jsou masti a krémy kontraindikovány.¹¹ Absorbují sekret z mokvajících rány a poskytují kůži ochrannou bariéru před nečistotami.

Gely

Gely patří mezi polotuhé přípravky, které obsahují malé anorganické částice nebo velké organické molekuly zakomponované do struktury pomocí kapaliny. Gely tvořené z anorganických částic jsou obvykle dvoufázové systémy, kde jsou malé částice rozptýlené v celém disperzním médiu. Pokud je velikost částic dispergované fáze větší, pak se tyto gely označují jako magmata. Gely tvořeny z organických molekul jsou jednofázové systémy, ve kterých nelze rozeznat hranici mezi disperzní fází a dispergačním médiem pouhým okem. Ve většině případů tvoří disperzní prostředí vodný roztok. Na rozdíl od disperzních systémů, jako jsou suspenze a emulze, je pohyb dispergované fáze v gelech omezen, kvůli solvatovaným organickým makromolekulám nebo vzájemně propojeným částicím do trojrozměrné sítě.

Gely jsou připravovány gelací gelotvorné složky, kterou mohou být polymery, které jsou schopny vytvářet trojrozměrnou síť, neboť mají vysoký stupeň zesítění, pokud jsou dispergovány nebo rozpuštěny v rozpouštědle. Gelotvorné činidlo, které se obvykle používá v koncentraci 0,5% až 10%, se váže s rozpouštědlem a znemožňuje pohyb jeho částic a tím dochází ke zvýšení viskozity.¹²

Gely vytvářejí čiré, bezbarvé, nemastné tixotropní hydrofilní základy, mísitelné s vodou. Účinné složky začleněné do běžně používaných gelových základů jsou v roztoku.¹³ Gely jsou lehce vtíratelné do kůže a nezanechávají na kůži s lepkavý a mastný pocit.

Gely jsou atraktivní aplikační systémy, protože jsou jednoduché na výrobu. Jsou vhodné pro podávání léčiv kožní, orální, bukalní, nasální, oční, ušní a vaginální cestou. Poskytují také těsný kontakt mezi léčivem a místem působení. Díky pokroku v polymerní vědě některé systémy založené na tvorbě gelu reagují na specifické biologické nebo vnější podněty, jako je změna pH nebo vedení elektrického proudu. Jsou konstruovány a dimenzovány tak, aby sloužili jako inteligentní lékové formy pro různé aplikace. Běžně používanou složkou gelů je například benzoyl peroxid, který se pro své antibakteriální účinky používá k léčbě pyodermie, folikulární hyperkeratózy nebo acne vulgaris.

5.1.2 Charakteristika testovaných polotuhých excipientů

Vaselineum album

Vazelína bílá (lat. Vaselineum album) je směs polotuhých uhlovodíků získaných z ropy s počtem uhlíkových atomů v molekule vyšším než 25. Surovina pro vazelínu byla objevena v roce 1859 v Titusville v Pennsylvánii v ropných vrtech pracovníky, kteří ji používali na rány a popáleniny pro urychlení hojení. Surovinou z ropy se zabýval chemik Robert Chesebrough, který zkoumal její vlastnosti. Chesebrough objevil, že destilací této suroviny, vzniká světle zbarvený produkt, kterému dal obchodní název Vaseline[®]. Tento proces výroby vazelíny si v roce 1872 nechal patentovat (americký patent č. 127,568). Proces výroby zahrnoval vakuovou destilaci surového materiálu s následnou filtrací destilačního zbytku přes živočišné uhlí. Kvůli tomu, aby lidem ukázal, že je jeho mast z vazelíny účinná, schválně si poškozoval kůži, aby postižená místa mohl mazat svou novou mastí a ukazovat tak její zázračné hojící účinky. První továrnu na výrobu mastí z vazelíny si Chesebrough otevřel v roce 1870 v Brooklynu.¹⁴ Bílá vazelína se vyrábí stejně jako žlutá, tedy čištěním směsi polotuhých uhlovodíků získaných z ropy s jediným rozdílem, že proces rafinace je prodloužen do doby, kdy jsou všechny odstíny žluté barvy odstraněny.

Vazelína je hořlavá polotuhá směs uhlovodíků s teplotou tání obvykle v rozmezí 38 - 75 °C. Je to bílá nebo téměř bílá, průsvitná, roztíratelná hmota (pokud není vysoce destilovaná je světle žlutá), měkká, mastná v čisté podobě bez chuti a zápachu. Na vzduchu neoxiduje a nereaguje snadno s chemickými reagenty. Prakticky nerozpustná ve vodě a v ethanolu, rozpustná v etheru, chloroformu, benzenu, sirouhlíku terpentýnu a ve většině pevných a těkavých olejů. V tenké vrstvě nebo po roztavení vykazuje mírnou fluorescenci. Konzistence je 100 – 300 (ČL 2009).

Vazelína nemá vlastní farmakodynamický účinek, ani není vstřebávána kůží. Její účinnost při zrychlování hojení ran a popálenin spočívá v podpoře reepitelizace, zabránění průniku mikrobů do rány a vysychání rány. Vazelína je nezbytnou složkou pro většinu hydratačních mastí a krémů, ve kterých udržuje v kůži teplo, zabraňuje ztrátě vody z povrchu kůže a zvyšuje percutánní absorpci. Do přípravků s vazelínou mohou být přidávány některé pomocné látky například voda, která snižuje mastný pocit na kůži nebo cetylalkohol, stearylalkohol a jiné stearáty ve funkci emulgátorů.¹⁵

Pro zajímavost na počátku 20. století byla vazelína, ať už čistá nebo jako složka mastí, populární jako pomáda na vlasy a při smísení se stejným dílem čistého včelího vosku se

používala k voskování knírů. Jelikož je vazelína bílá kompatibilní téměř se všemi léčivými látkami, ¹⁶ používá samotná nebo jako součást mastí pro léčení různých mírných nemocí, zánětů, popálenin, poranění pokožky a také pro kosmetické účely, například na popraskané ruce a rty, nehtovou plíseň, vyrážky na mužských genitáliích, krvácení z nosu, opruzení, nachlazení a k odstraňování make-upu. Pro své zbarvení se používá jako nosič bezbarvých léčivých látek a do očních mastí. Kvalita a funkce formulací obsahujících bílou vazelínu jsou značně závislé na reologických (nebo mechanických) vlastnostech samotné vazelíny. ¹⁷

Adeps lanae

Adeps lanae neboli tuk z ovčí vlny je vylučován mazovými žlázami ovčí. Tato tuku podobná látka může tvořit 5 až 25% hmotnosti ostříhané vlny, ¹⁸ kterou změkčuje a chrání ji před přírodními živly, např. před promočením vlny. Některé druhy ovčí produkují velká množství Adeps lanae, který lze získat lisováním vlny mezi válci. Z vlny se při zpracování (na přízi nebo plst) odstraňuje většina tuku nebo všechn tuk. Adeps lanae byl používán již dávnými Řeky 700 před naším letopočtem a způsob získávání Adeps lanae praním vlny popsal řecký lékař Dioscorides ve svém díle De materia medica. Adeps lanae a jeho početné deriváty jsou široce používány ve farmaceutickém a kosmetickém průmyslu po mnoho let jako nosiče aktivních složek a pro jejich blahodárné účinky na funkci pokožky. Čištěný tuk z ovčí vlny používá mnoho lidí bez problému, avšak se u něj vyskytují nejasnosti ohledně jeho možném alergenním potenciálu. Výskyt senzibilizace k čistému Adeps lanae v kosmetických a farmaceutických přípravcích byl u zdravých jedinců kompletně prozkoumán a zjistilo se, že je velmi nízký. V roce 1986 Barnett popsal chemickou strukturu tuku z ovčí vlny jako vosk obsahující komplexní směsi esterů, diesterů a hydroxyesterů vyšších alkoholů a kyselin s velkou molekulovou hmotností. ¹⁹ Jelikož se jedná o složitý přírodní produkt, jsou metody jeho zjemňování a čištění velmi důležité, protože určují jeho složení, vlastnosti a jakost. Je nezbytné mít na paměti, že rafinované vosky nemusí být vždy stejné. Pro velmi komplexní složení Adeps lanae jej není možné syntetizovat.

Lékopisný název Adeps lanae značí, že se jedná o tuk, ale dle chemické struktury se řadí mezi vosky, tudíž správný název by měl být Cera lanae. Předpokládá se, že vosk z narozených jehňat se skládá téměř výhradně z esterů, které mu dávají velmi bledou barvu. Tyto estery se hydrolyzují v alkalickém prostředí baktériemi přítomnými v pokožce a jejich hydrolyzáty mohou podstoupit dalším oxidacím a degradacím.

Výtěžek, kvalita a složení vylučovaného tuku závisí na fyziologických a environmentálních faktorech jako je věk ovcí, roční období, používání pesticidů a přítomnost látek znečišťujících ovzduší, proto někteří výrobci používají tuto surovinu pocházející z Nového Zélandu, kde platí přísné zákony týkající se užívání pesticidů a jsou relativně bez průmyslového znečištění ovzduší.

Staří Řekové extrahovali *Adeps lanae* z rouna ovcí ve vroucí vodě, později byly metody regenerace a rafinace vylepšeny a byly nalezeny prostředky pro odstranění nevyhovujících nečistot. Produkty degradace esterů vosku např. oxidovaný materiál je nežádoucí a je zdrojem nesprávné barvy a kyselosti. Výsledné rozkladné produkty zůstávají ve vodné fázi a mohou být odstraněny odstředěním za vzniku bezvodého vosku.

Adeps lanae je polotuhé konzistence s teplotou tání přibližně 36 °C až 42 °C. Je to směs velkého počtu různých esterů, diesterů, α - hydroxyesterů vyšších kyselin s alkoholy, obsahuje i příslušné kyseliny, volné alkoholy (stearinové alkoholy – cholesterol, dihydrocholesterol, lanosterol, agnosterol) a alifatické alkoholy s počtem uhlíků 12–36. Směs volných alkoholů představuje zhruba 12 % tuku z ovčí vlny kromě stopových množství volných kyselin a uhlovodíků.²⁰ Díky tomu má výrazné emulgační schopnosti a tvoří emulze typu v/o. Vzhledem k velmi složité povaze adepsu, skutečný počet různých esterů není znám. Kombinace mono- a cyklických diesterů může být vytvořena prostřednictvím dehydratace a inter- a intraesterifikací v důsledku zahřátí během výrobního procesu. Analýza adepsu je soustředěována především na obsah alkoholů a kyselin, získaných hydrolyzou, než na estery. Relativní podíl každé skupiny je 22% w/w alifatických alkoholů, 35% w/w sterolů, 25% w/w lanosterolů a 3% dihydrocholesterolů. Látka, která je zodpovědná za přecitlivělost na adeps, není objasněna, ale má afinitu k přírodním volným alkoholům. Počet kyselin s C_7 - C_{41} se pohybuje v rozmezí od 32 - 138. Kyseliny jsou rozděleny do čtyř hlavních tříd: +klasické, iso (omega-1 - methyl substituované) a anteiso (omega-2-methyl substituované) a alfa-hydroxykyseliny. V nepatrné množství obsahuje polyhydroxykyseliny (4,7% w/w) a nenasycené kyseliny (2,1% w/w). Hlavní složkou alkoholického podílu je cholesterol. Je to také základní složka lipidů rohové vrstvy kůže, která tvoří bariéru a podílí se tak na epidermální propustnosti.

V dvojité zaslepené studii bylo prokázáno, že přídavek vazelíny k adepsu zmírňuje projevy zimní xerózy. Studie se zúčastnily mladé i dospělé ženy, které si směs nanášeli 2x a 4x za den na postižené místo po dobu 21 dní. Studie byla vyhodnocena pomocí

vizuálního bodovacího systému a bylo prokázáno, že při mazání směsí 4x denně dochází k výraznějšímu zmírňování projevů zimní xerozy, než při aplikaci 2x denně.²¹ Blahodárné účinky Adeps lanae vzhledem k jeho mastné povaze má na rozdíl od minerálního, olivového oleje výrazné zvlhčující účinky. Studie prokázaly, že je Adeps lanae semiokluzivní a může snížit transepidermální ztrátu vody (TEWL). Aplikace Adeps lanae na povrch kůže paže snižuje TEWL o 32 a 22%. Bezvodý tuk z ovčí vlny zachycuje část vody z hlubší části pokožky a spontánně spolu tvoří emulzi, pokud je ponechán na kůži po dobu 5 minut. Měřením elektrické vodivosti bylo dokázáno, že přípravky obsahující Adeps lanae zvyšují povrchovou hydrataci kůže. Adeps lanae může také působit jako bariéra proti vstupu virových částic a iritantů do kůže a nemá negativní vliv na funkci epidermální homeostázy a hojení kůže.

V technologii se používá především jako viskozifiant stabilizující soustavy typu v/o. Samotný nemá dobré reologické vlastnosti, je obtížně roztíratelný a lepivý. Tuk z ovčí vlny se různě obměňuje a upravuje. Izolují se jeho podíly, které se modifikují acetylací, etoxylací, hydrogenací, esterifikací či neutralizací. Adeps lanae a jeho alkoholy jsou běžně používány ve formulacích, jako jsou krémy, masti, lotia nebo jako složky mast'ových základů, do kterých lze vmíchat určité množství vody. Např. Alcoholis cetylici unguentum, Unguentum molle, Unguentum ophthalmicum simplex, Unguentum constituens pro antibioticis.

Lanolin

Lanolin (lat. Adeps lanae cum aqua) je žlutavě bílá mastná hmota, charakteristického zápachu. Je prakticky nerozpustný ve vodě, rozpustný v etheru R, málo rozpustný ve vroucím ethanolu. Teplota tání je 36 až 44 °C. Lanolin vytváří hydrofobní emulze obsahující 75% w/w adeps lanae a 25% w/w čištěné vody. Číslo kyselosti není více než 0,8. Obsahuje hlavně estery cholesterolu a isocholesterolu s carnaubovou, olejovou, myristovou, palmitovou a lanopalmitovou kyselinou. Získává se postupným přidáváním vody k roztavenému tuku z ovčí vlny za stálého míchání. Může obsahovat nejvýše 150 µg/g butylhydroxytoluenu, který plní funkci antioxidantu.²² Lanolin se využívá zejména v kosmetice pro změkčení a zjemnění pokožky, má antibakteriální vlastnosti, podporuje hojení drobných ran a popálenin. Z velké části se používá jako nosič účinných látek pro krémy, které se mísí s kožními lipidy.

Cetanolová mast

Je to emulgující hydrofobní mast s cetylalkoholem, alkoholy tuku z ovčí vlny a vazelínou bílou. Lze do ní vmíchat omezené množství vody. Vodné číslo nejméně 60.²³ Latinský název pro tuto mast je *Alcoholis cetylici unguentum*.

Cetanolový krém

Cetanolový krém pod latinským názvem *Alcoholis cetylici cremor* obsahuje 40 % vody. Připravuje se z cetanolové masti připravené do zásoby nebo z výchozích složek.⁵

Hlavním excipientem pro přípravu cetanolové masti a krému je cetylalkohol (lat. *Alcohol cetylicus*). Je to směs tuhých alkoholů živočišného nebo rostlinného původu obsahující hlavně hexadekan-1-ol, jehož podíl cetylalkoholu činí 95 %. Běžně se vyskytuje v palmovém a kokosovém oleji. Dříve se získával hydrolýzou vorvaňoviny (*cetaceum*), která vyplňuje lebeční dutinu vorvaňů. Nejprve se alkoholickým louhem vorvanina lehce zmýdelnila a přidáním vody se vyloučil z mýdlového roztoku cetylalkohol. Náhradou za *cetaceum* se stal synteticky připravovaný cetylesteryový vosk a jojobový olej.

Je to bílá nebo téměř bílá mastná hmota ve formě prášku, vloček nebo granulí. Je prakticky nerozpustný ve vodě, snadno nebo mírně rozpustný v ethanolu 96%. Po roztavení je mísitelný s rostlinnými a živočišnými oleji, s tekutým parafinem a s roztaveným *Adeps lanae*.

Cetylalkohol má emolientní a emulgační vlastnosti, absorbuje vodu, zvyšuje stabilitu o/v emulze, zlepšuje texturu a zvyšuje konzistenci (viskozitu) přípravku.²⁴ Emolientní vlastnosti cetylalkoholu se projevují především v epidermis, jelikož je dobře absorbován a zadržován v kůži. Je nezbytnou složkou při výrobě emulzí a krémů typu voda v oleji nebo farmaceutických hydrofilních mastí. Směs vazelíny a cetylalkoholu v poměru 19:1, která je schopna absorbovat 40 – 50 % vody. Dnes téměř všechny komerčně dostupné krémy obsahují cetylalkohol.

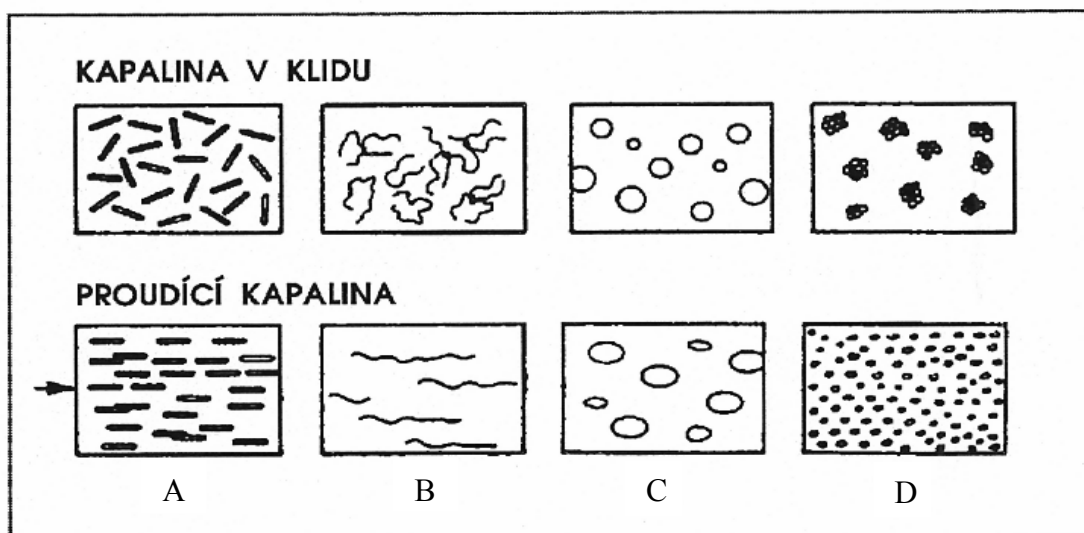
5.2 Reologie polotuhých přípravků

Reologie (z řeckého *rheo* - téci; *logos* - nauka, věda) je multidisciplinární věda zabývající studiem tokových vlastností a reakcí látek resp. jejich deformovatelností při působení vnějších sil. Reologické chování polotuhých materiálů hraje důležitou roli v řadě technologických operací. Znalost základních reologických veličin jako jsou viskozita, mez toku a moduly pružnosti je důležitá k charakterizování surovin event.

produktů. ²⁵ Hlavní překážkou reologického studia polotuhých přípravků byla nepřítomnost vhodného nástroje pro měření. Každý přístroj, který má být použit pro úspěšné stanovení reologické analýzy, musí být schopen měřit v několika smykových rychlostech. Pro měření všech vzorků musí být sestaven standardní postup. Reologická měření polotuhých přípravků jsou prováděna z mnoha důvodů, například pro pochopení základní povahy přípravku či jeho složek, pro kontrolu surovin, finálních výrobků a výrobních procesů (míchání, balení a plnění), ke studiu vlivu různých parametrů (doba a teplota skladování). ²⁶

Základní reologické veličiny, jimiž jsou smykové napětí τ a rychlostní spád D , se nedají měřit přímo. Matematickým vyjádřením tokových vlastností jsou reologické stavové rovnice, které zpravidla vyjadřují vztah mezi deformačním smykovým (tečným, stříhovým) napětím a deformací materiálu. Některé příčiny jsou schematicky znázorněny na obr. 1. ²⁷

Obr. 1: Vliv toku na uspořádání částic v nenewtonské kapalině
 A) orientace, B) napřímení, C) deformace, D) rozmělnění



Reologické chování nenewtonovských kapalin se vyjadřuje pomocí tokových křivek (reogramů). Dle charakteru reogramu rozlišujeme soustavy s časově nezávislým tokem a soustavy s časově závislým tokem.

Soustavy s časově nezávislým tokem se dělí na soustavy s pseudoplastickým, plastickým a dilatantním tokem. Tokové vlastnosti těchto soustav se mění s velikostí aplikovaného smykového napětí.

K vyjádření průběhu tokových křivek uvedených neneutonských kapalin se užívají rovnice empirické nebo poloempirické povahy, např. typu

$$D = K \cdot \tau^n \quad (n > 1 \text{ pro pseudoplasticitu a } n < 1 \text{ pro dilataci})$$

kde K , n jsou empirické látkové parametry charakterizující vlastnosti toku neneutonské kapaliny a závisejí pouze na teplotě. Parametr K se nazývá součinitel (koeficient) konzistence a parametr n je index (nebo exponent) toku.

Do soustav s časově závislou složkou deformace, které mění zdánlivou viskozitu s dobou působení tečného napětí, patří látky tixotropní a reopexní. Viskozita těchto soustav je funkcí nejen tečného napětí, ale i času. Jejich tokové křivky jsou hysterezní a průběh při zvyšování napětí se liší od průběhu při jeho snižování.⁸

U tixotropních látek zdánlivá viskozita klesá s prodlužující se dobou působení napětí. U látek reopektických zdánlivá viskozita během smykového namáhání s časem roste a po ukončení smykového namáhání dochází opět k regeneraci původní struktury.²⁸ Na rozdíl od tixotropie se s tímto chováním můžeme setkat jen zřídka (např. u suspenzí bentonitu).

Anomálie viskozity mohou být velmi různorodé a v praxi se můžeme setkat i s různými kombinacemi chování viskózního s elastickým (kapaliny viskoelastické nebo elastoviskózní). Do této skupiny kapalin se řadí např. velmi koncentrované suspenze a velmi koncentrované roztoky makromolekul.

5.2.1 Definice plastického toku

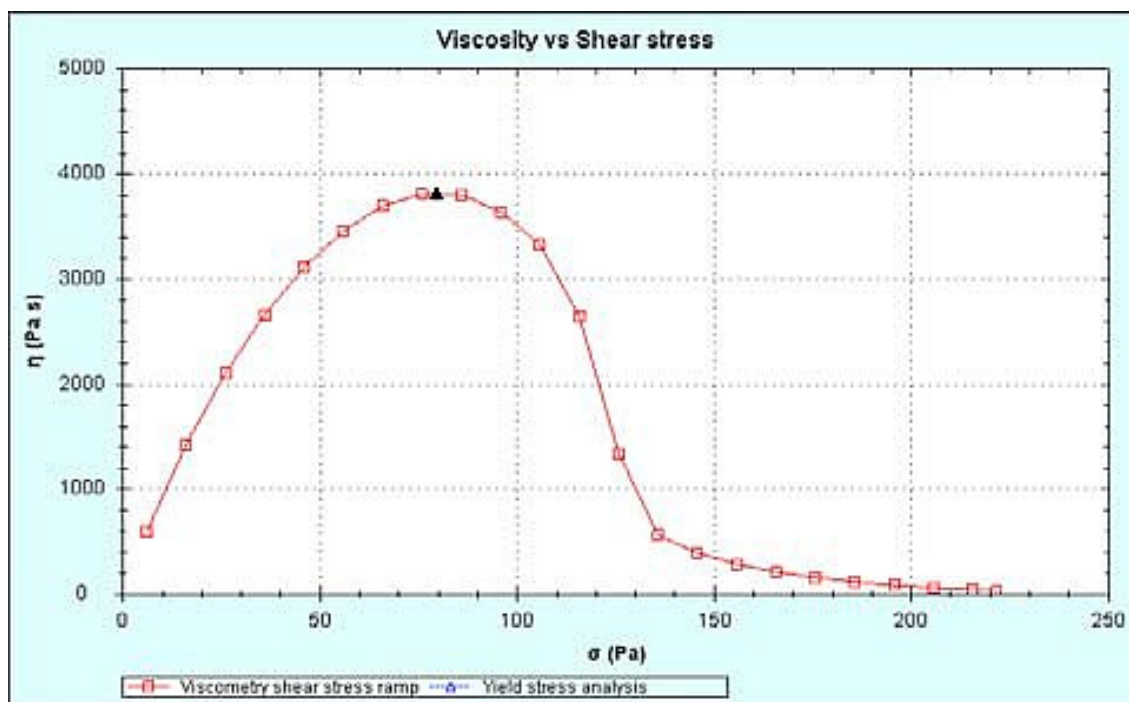
Plastické neboli Binghamské soustavy jsou soustavy s časově nezávislým tokem, které vykazují viskoelastické vlastnosti. Bez smykového namáhání se chovají jako pevné látky, avšak po překročení určitého prahového smykového napětí tzv. meze toku (kluzu) τ_k začnou téci (viz. obr. 3).⁸ Tento jev je pravděpodobně způsoben prostřednictvím tvorby trojrozměrné sítě z důvodů soustředění částic v celkovém objemu suspenze. Přídavek povrchově aktivních látek nebo deflokulačních činidel snižuje přitažlivé (Van DerWaals) síly a odpudivé síly mezi částicemi, a tudíž snižují nebo eliminují hodnotu kluzu.

$$\text{Pro tyto plastické kapaliny platí: } \tau - \tau_k = \eta_0 \times D$$

Typické plastické chování vykazují např. zubní pasty, masti, gely.

Na obrázku č. 2 můžeme pozorovat plastický tok polotuhého látky. Při určité hodnotě tečného napětí (např. 79,5 Pa) dochází k překročení prahového smykového napětí, tzv. meze toku a látka začíná téci.

Obr. 2: Křivka znázorňující mez toku polotuhé látky (zvýrazněný bod na křivce) v lineárním měřítku.²⁹



5.2.2 Tixotropie

Slovo tixotropie, které bylo poprvé představeno ve Freundlichově knize "Thixotropie"³⁰, vzniklo spojením dvou řeckých slov "thixis" (míchání, třepání) a "trepo" (soustružení, měnící se). Podle švédské národní encyklopedie (1989-1996)³¹ je tixotropie definována jako jev, při kterém kapalina při aplikaci vysokého tečného napětí vykazuje pokles zdánlivé viskozity, čímž dochází k rozrušení vnitřní struktury látky, která se za určitou dobu vrátí do původní podoby, jestliže vysoké tečné napětí přestane na látku působit. Je všeobecně známo, že tixotropie je fenoménem látek vykazující reverzibilní strukturální přechod (tj., konverze gel-sol-gel), který vzniká následkem časově závislých změn viskozity vyvolané teplotou, pH nebo jinými složkami bez jakýchkoliv změn v objemu systému³².

Tixotropie by neměla být zaměňována s rheodestrukci, což je děj také závislý na čase, ale struktury materiálů podrobené rheodestrukci se nevracejí zpátky do původního stavu. Fenomén tixotropie je ovlivněn několika faktory, jako je pH, teplota, koncentrace polymeru, modifikace polymeru nebo kombinace, přidáním kationtů nebo aniontů.³³ Thixotropní vlastnost hraje hlavní roli při definování terapeutické účinnosti farmaceutických přípravků tím, že přispívá k jejich prodloužené době retence v místě podání a ke zvýšené biologické dostupnosti. Neneutronovské chování tixotropního

systemu sol-gel je vyjádřeno hodnotami meze kluzu, které jsou nutné pro rozebrání pevné struktury a zahájení plastického tečení. Zvýšením hodnoty meze kluzu dochází k postupnému posilování trojrozměrné sítě tixotropních přípravků. Modifikace reologických vlastností farmaceutických formulací má vliv na řízené uvolňování léčiv z topických formulací tvořených smícháním gelotvorné nebo emulzní složky tvořící vysoce propojenou síť³⁴.

Tixotropie může být měřena v modu Controlled Rate (CR) nebo v Controlled Stress (CS). Hlavní rozdíl obou módů spočívá v citlivosti přístroje při nízkých smykových rychlostech. CS mód obvykle kombinuje vzduchové ložisko se špičkovým motorem, a proto poskytuje dobrou úroveň kontroly a měření velmi malých výchylek a také měření za vysokých otáček. Mód CR obecně nemá stejnou úroveň kontroly a detekce se provádí při nízkých otáčkách.²³

Existuje celá řada způsobů, jak kvantifikovat tixotropní chování materiálů:

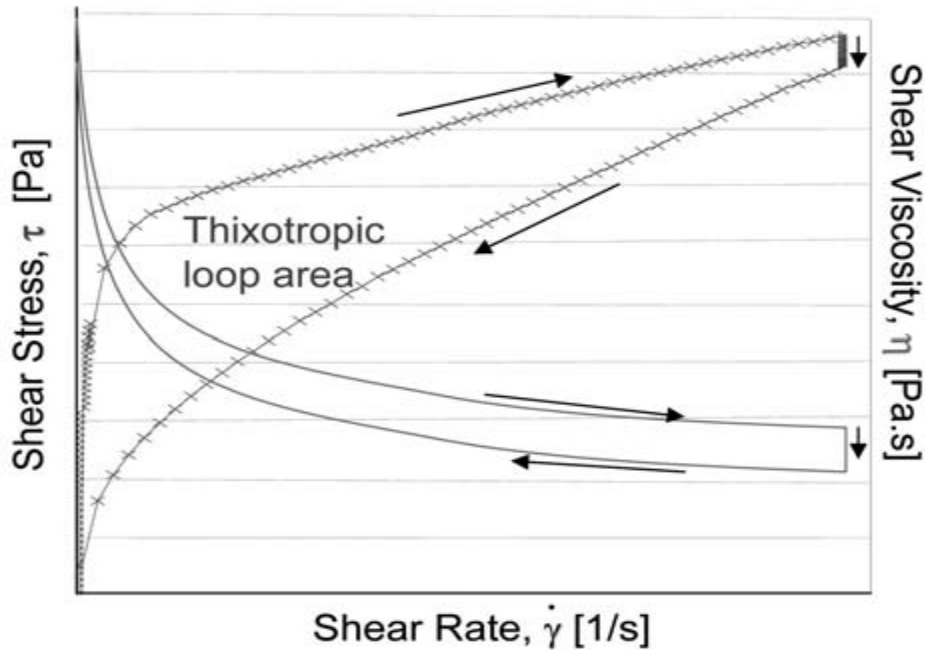
- Změření plochy uvnitř hysterezní smyčky z křivky smykové rychlosti,
- Použití viskometrů nebo rheometrů k vyhodnocení reologického chování při různých rychlostních spádech a smykových napětí,
- Použití analyzátoru textury pro charakterizaci strukturních a reologické profilů
- Použití číselných / počítačových modelů pro hodnocení reologických vlastností bioadhezivních gelů.

Reogram tixotropní soustavy

Nejvhodnějším způsobem pro měření tixotropie je popis odezvy materiálu, na který působí smykové napětí nebo smyková rychlost, a tím dochází k jeho deformaci.³⁵ Technika stanovení tixotropní smyčky zahrnuje přechod z nulové smykové rychlosti na maximální určenou smykovou rychlost (tzv. Up curve), která je konstantní po nějakou dobu (tento krok je někdy vynechán), a pak přechází plynule z maximální smykové rychlosti zpět na nulovou (tzv. Down curve).³⁶ Tato oblast ohraničená křivkou vedoucí nahoru a dolů je označována jako hysterezní smyčka. Dolní křivka bude ve většině případů přímkou a její sklon bude záviset na vzrůstající smykové rychlosti.³⁷ Někdy se stává, že reálný fyzikální význam změn v oblasti thixotropní smyčky není patrný. Změny experimentálního postupu měření nebo změny manipulace se vzorkem mohou významně změnit výsledky, a tudíž by thixotropní smyčka nebyla správně popsána, a proto by nebylo možné určit, jestli se jedná o thixotropní materiál nebo zda nedošlo k rheodestrukci. Tixotropie různých materiálů může být porovnávána pomocí plochy

ohraničené tixotropní smyčkou (obr. 3). Generované výsledky jsou jen relativní, nikoliv absolutní.

Obr. 3: Tixotropní smyčky²³



5.3 Reometrie

K měření tokových vlastností polotuhých soustav se nejčastěji používají rotační reometry a viskozimetry. Základním rozdílem mezi rotačním reometrem a viskozimetrem je možnost měření v širším rozsahu rychlostního spádu a jeho univerzálnost. Reometry jsou na rozdíl od viskozimetrů schopny vykonávat i oscilační testy a také umí provádět výrazné skokové změny rychlostního spádu i tečného napětí, což umožňuje provádění složitějších testů tokových vlastností či hodnocení viskoelasticity. Mnohem vyšší citlivost obzvláště pro materiály s nižší viskozitou vykazují reometry, které obvykle používají vzduchová ložiska s ultra nízkými hodnotami tření. V současnosti už i vzduchová ložiska začínají dosahovat svých limitů, a proto se začalo využívat elektromagnetických ložisek, což vedlo prakticky k úplné redukci tření. Magnetická ložiska rovněž umožňují provádět plynulejší operace, což umožňuje ještě přesnější a rychlejší charakterizaci látek. Základním a v praxi nevyhnutným je jednotka na kontrolu teploty (TCU), která umožňuje efektivní a rychlé nastavování požadovaných hodnot teploty. Rotační reometry umožňují komplexní měření napříč širokým spektrem látek, jsou dostatečně citlivé pro měření zředěných

roztoků polymerů a zároveň dostatečně odolné pro měření viskoelastivity různých kompozitních materiálů či polymerů.

Podle možnosti definování proudění v použité soustavě rozlišujeme viskozimetry absolutní a viskozimetry relativní. U absolutních viskozimetrů je proudění dobře definováno a měřením získáme absolutní hodnoty viskozity, které lze porovnávat s jakýmkoliv ostatními absolutními hodnotami, nezávisle na typu nebo značce použitého absolutního viskozimetru. 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 měřicí soustavy, při stejné teplotě, stejné rychlosti otáčení a se stejným objemem vzorku).

Z hlediska konstrukce můžeme rotační reometry a viskozimetry rozdělit na tzv. CS a CR typ. Typ CS (z anglického „controlled stress“) měří rychlostní spád při stanovených hodnotách posuvného napětí. Někdy se označuje i jako typ SH (single head). Typ CR (z anglického „controlled rate“) měří posuvné napětí při zadaných hodnotách rychlostního spádu. Kvůli těmto dvěma samostatným částem se označuje i jako DH (double head) typ. Některé nové přístroje jsou už kombinované a umožňují použití obou modů.³⁸ Materiály, které nemají žádné časově závislé změny viskozity, by měly vykazovat stejné tokové křivky, ať jsou měřené metodou CR nebo CS.

Viskozimetry i reometry se skládají z přesně definované horní a dolní geometrie, mezi nimiž vzniká štěrbina, která je vyplněna měřeným vzorkem. Horní geometrie je poháněna motorem a rotuje konstantní úhlovou rychlostí, zatímco dolní geometrie je statická. Zařízení, které měří 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. Aby byla splněna podmínka, že se měření bude provádět po celou dobu při konstantní předepsané teplotě, jsou viskozimetry i reometry vybaveny zařízením pro řízení teploty vzorku.

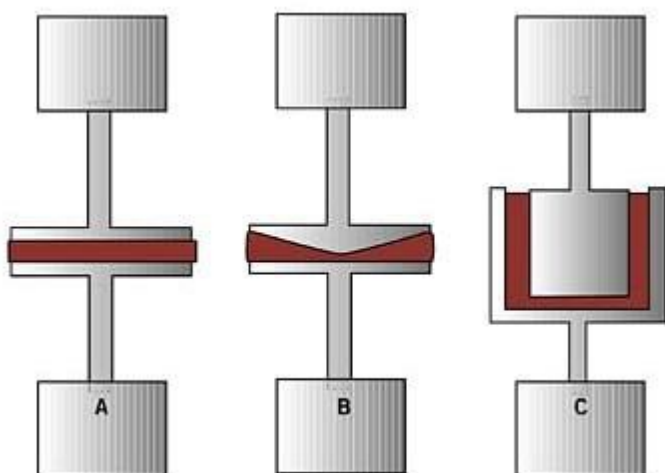
Při procesu měření hraje klíčovou roli výběr správné geometrie. V praxi se používají tři základní geometrická uspořádání: válec – válec, deska – deska a kužel – deska. Při výběru geometrie typu CP (kužel-deska) nebo CC (deska-deska) obecně platí, že čím vyšší je viskozita vzorku, tím větší průměr desky případně kužele musí být zvolen.

Použití geometrie typu CP je limitováno velikostí částic ve vzorku:

- 1° pro vzorky s max. velikostí částic 3 μm
- 2° pro vzorky s max. velikostí částic 7 μm (plastifikované polymery)
- 4° pro vzorky s max. velikostí částic 15 μm (sprchový gel)

Pro heterogenní soustavy, které mají větší částice, je lepší použít uspořádání deska-deska.

Obr. 4: Typy geometrií: A- deska-deska, B- kužel-deska, C- válec-válec³⁹



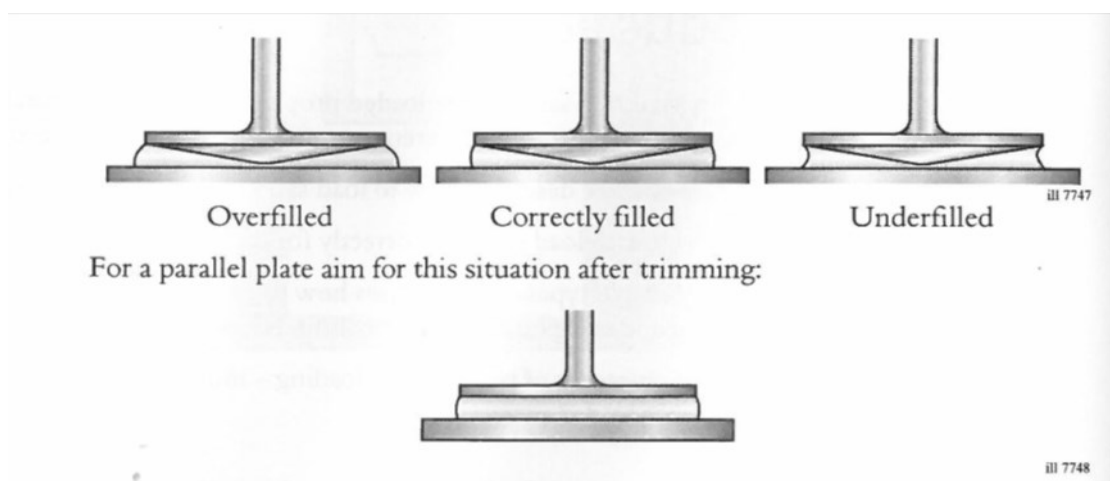
Uspořádání kužel – deska

Ve většině případů je deska dolní stacionární část a horní geometrie tvořící kužel rotuje kolem své osy stálou uhlovou rychlostí a je ukotvena v mobilní části přístroje. Používají se různé velikosti kužele většinou od 1° do 4°. Tím je zajištěno dosažení konstantní smykové rychlosti v celém vzorku. Výhodou uspořádání kužel – deska je fakt, že podmínky toku jsou přesně definovány, a tudíž je i spotřeba vzorku menší. V praxi se obvykle pracuje s množstvím vzorku radově desetiny mililitru.^{40 41} Další nespornou výhodou je konstantní hodnota rychlostního spádu v celé štěrbině, možnost použití v širokém rozsahu viskozity i snadné čištění. Nevýhodou je, že toto uspořádání je vhodné pouze pro homogenní vzorky, případně pro disperzní směsi, kde střední velikost částic není větší než 1/10 šířky štěrbinou.⁴²

Uspořádání deska-deska

Obě geometrie mají podobu souběžných desek.⁴³ Rychlostní spád je u tohoto uspořádání závislý na vzdálenosti od středu desek – h . Spotřeba vzorku závisí na vzdálenosti desek a je zpravidla vyšší, než při použití uspořádání kužel – deska.⁴⁴ Díky flexibilní štěrbině se s výhodou používá pro disperzní systémy, kde velikost částic brání použití typu kužel – deska. Výhodou tohoto uspořádání je možnost nastavení šířky štěrbině a rychlá temperace. Nevýhodou 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. Nejvýraznější nevýhodou však je nekonzistentní rychlostní spád. Oba typy kužel – deska i deska – deska mají široké využití. Nejčastěji se pomocí nich testují vysoce viskózní pasty, gely, koncentrované suspenze a i složitější polymerní struktury.

Obr. 5: Správně nanesený vzorek mezi geometriemi CP a CC



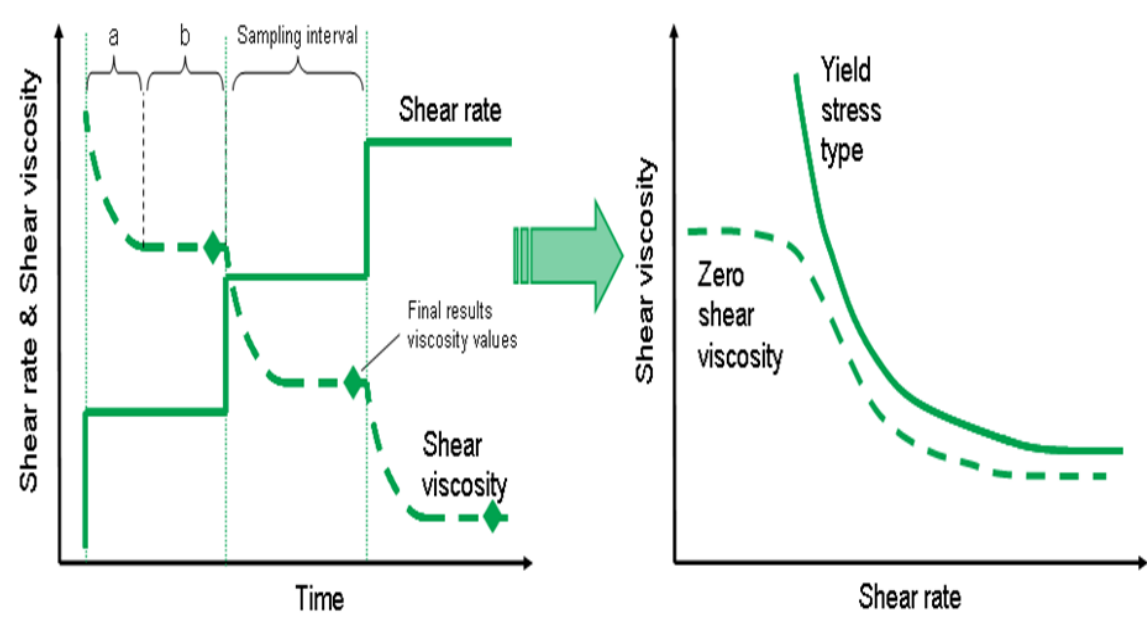
Válec – válec

Typ je obzvláště vhodný pro měření látek o nízké viskozitě. Stanovovaná látka je umístěna mezi dvěma válci. První válec, obvykle vnitřní, rotuje konstantní uhlovou rychlostí a druhý je stacionární. S poloměrem válce se mění rychlost smykové deformace. I toto konkrétní uspořádání se však dále dělí na různé subtypy, které se vzájemně značně liší.⁴⁵ Ke zmíněným subtypům patří například typ Brookfield.⁴⁶ Nevýhodou je potřeba většího množství vzorku a obtížnější údržba.

5.3.1 Tokové a viskozitní křivky

U Neneutonovských soustav je důležité znát závislost viskozity na tečném napětí, což znázorňuje viskozitní křivka, či závislost rychlostním spádu na tečném napětí, což značí toková křivka. Tokové a viskozitní křivky nám umožňují lépe pochopit chování různých materiálů, zejména zda jejich viskozita roste, klesá nebo se nemění vlivem působení tečného napětí. Například nízká smyková rychlost materiálu může mít vliv na jeho vlastnosti, jako je stabilita při skladování. S materiály se střední smykovou rychlostí se běžně setkáváme při roztírání na pokožku. Také v závislosti na tvaru tokové křivky je možné určit, zda daný materiál vykazuje mez kluzu (pevná látka), nebo má nulovou smykovou viskozitu (kapaliny)

Obr. 6: Grafy znázorňující průběh tohoto testu ⁴⁷



Tokové a viskozitní křivky v této práci byly získány pomocí testu rovnovážné tokové křivky, který probíhá ve Step modu, což znamená, že se nastaví požadovaný rozsah rychlostního spádu např. od $0,1 - 100 \text{ s}^{-1}$ a mezi jednotlivými přechody hodnot rychlostního spádu se vždy čeká na ustálený stav (obr. 6 a). Následující dosažení rovnováhy je definováno periodou integrace (Obr 6 b), kdy jsou zaznamenána pouze průměrná data a v záložce "Konečně výsledky" se zaznamenávají veškerá data před přechodem na další smykovou rychlost. Výsledky tohoto testu jsou sice věrohodné, ale neodpovídají reálným podmínkám. K tomu slouží podobný test, který probíhá v Ramp modu, kdy se nečeká na ustálený stav a měření probíhá kontinuálně. Výsledky obou testů se mohou od sebe lišit.

Před vlastním měření je třeba zvolit teplotu, při které bude měření probíhat, dále rozsah rychlostního spádu a interval testování.

Výsledky testu

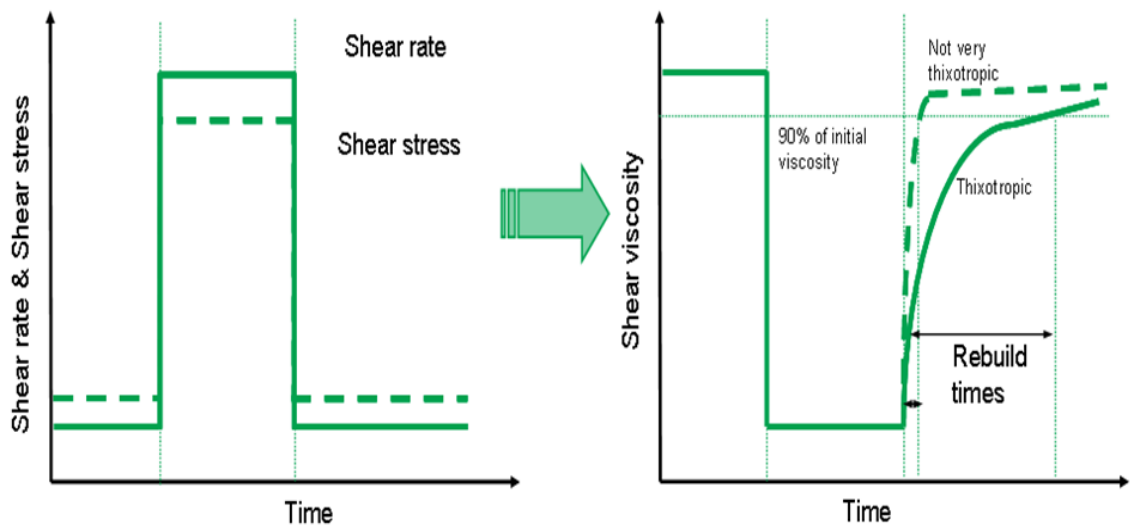
Smykové napětí a smyková rychlost v závislosti na čase jsou zobrazeny tak, aby bylo možné sledovat přechod do ustáleného stavu. Ustálený stav každého datového bodu je monitorován. Rovnovážný stav každého datového bodu ve vzorku by měl být co nejbližší k 1. Výsledky testu jsou zobrazeny formou tabulek a grafů.

5.3.2 Tixotropní test

Test se skládá ze tří kroků. Tyto kroky zahrnují volbu nízkého smykového spádu, vysokého smykového spádu a opět nízkého rychlostního spádu. Při nízkém rychlostním spádu v prvním kroku dochází k nízkému namáhání, viskozita je konstantní. Po prvním kroku působí na vzorek vysoké namáhání, čímž jsou rozrušeny vnitřní vazby molekul, a tím se rozrušuje jeho struktura, což vede ke snížení viskozity. Během posledního kroku dochází při nízkém namáhání a při delší časové prodlevě k návratu viskozity cca na 90% původní hodnoty a dochází i k obnově struktury vzorku. Dále se v tomto testu nastavuje testovací čas, po jaký budou probíhat jednotlivé kroky, přičemž čas v posledním kroku je nejdelší, teplota a doba vzorkování. Test umožňuje také sestavovat analýzy, které navrhnu čas, během kterého dojde k dosažení alespoň 90 % původní hodnoty viskozity. Pokud je zvolena kratší doba testování v posledním kroku, nemusí být dosaženo 90 % původních hodnot viskozity, ale jsou získávány nižší procentuální hodnoty.

Třístupňový tixotropní test se používá pro hodnocení materiálů vykazující tixotropní chování. Pokud na tyto materiály působí velké smykové síly, dochází buď k rozrušení, nebo vyrovnání jejich struktury. V závislosti na povaze mikrostruktury materiálu může být tento proces reverzibilní i nereverzibilní. Pokud je to reverzibilní děj, pak přestavba struktury není často okamžitá, ale nastane až po určitou dobu.

Obr. 7: Grafy znázorňující průběh třístupňového testu²⁶

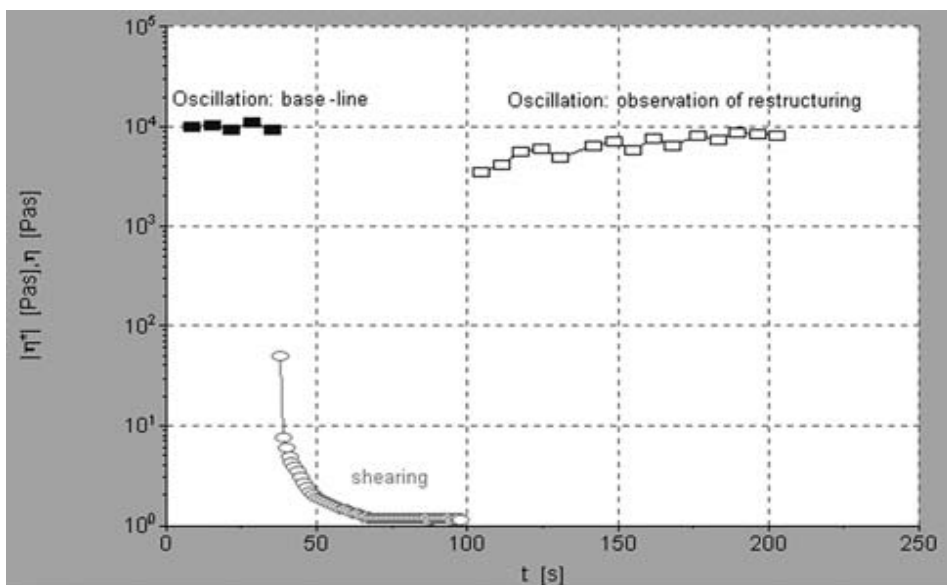


Thixotropní chování různých vzorků je možné porovnávat na základě různých časů potřebných k obnovení viskozity na 90% původní viskozity. Tuto dobu lze proto považovat za relativní měřítko pro tixotropii – kratší čas obnovy struktury znamená, že vzorek je méně tixotropní než vzorek s dlouhou dobou obnovy jeho struktury.

Konečné výsledky měření

Test vyobrazuje viskozitu v závislosti na čase, což je užitečné pro porovnávání změn viskozity po určitý čas u různých vzorků. Tento čas je zde použit pro určení času, který pak bude nastaven na nulu na začátku procesu smykové kroku a umožňuje, aby všechny tři stupně testu probíhaly v chronologickém pořadí, a byly vyobrazeny ve stejném grafu. Výsledky jsou opět znázorněny v podobě tabulek i grafů.

Obr. 8: Výsledek testu namáhání a obnovy⁵



Výhody tixotropního testu

Jako jediný z mála testů okamžitě podává informace o obnově struktury měřeného vzorku. Získaná data jsou snadno pochopitelná, zpracovatelná a aplikovatelná. Vhodně vybrané smykové rychlosti umožňují, aby testování proběhlo relativně rychle.

Při testování tixotropních vlastností se mohou vyskytnout některé potenciální problémy: velikost pevné frakce, včasné varování před problémy s technikou nebo měřením, regulace teploty, usazování materiálu, chaotický tok, uklouznutí.

Velikost pevné frakce

Ve vícefázových materiálech se často vyskytuje pevná frakce, jejíž částice jsou příliš velké. Pokud se tato velikost blíží velikosti měřicí mezery, potom jedna nebo více částic mohou vytvořit můstek s měřicí mezerou a způsobit uměle vysoké smykové napětí. Problém může být vyřešen volbou geometrie tak, aby maximální velikost částic byla větší než 1/3 velikosti mezery (desetiny pro koncentrované pasty). Někdy větší částice přispívají k celkovému tokovému chování materiálu a mohou být odstraněny bez větších postihů za použitelnosti měření.

Včasné varování před problémy s technikou nebo měřením

Údaje pro celý rozsah smykových rychlostí umožňuje uživateli prozkoumat možnost usazování, chaotické proudění v měřicí mezeře a skluz na stěnách geometrie. Data z měření jedné smykové rychlosti neposkytnou potřebné informace snadno, a to zejména pokud je vzato pouze několik datových bodů. Často se v těchto případech objeví usazující se materiály, které mohou být tixotropní, u nichž smykové napětí obecně klesá, když se materiál usazuje.

Regulace teploty

Při vysokých smykových rychlostech se může vyskytnout problém se smykovým zahříváním. Smykové zahřívání je způsobeno vnitřním třením, které je vytvořeno tekutými lamelami pohybujícími se jedna přes druhou. Je-li měřicí mezera malá, může být smykové zahřívání obvykle úspěšně kontrolováno, ale dlouhodobé vystavení vysokým smykovým rychlostem může být stále problémem. Vybrané konstantní

namáhání pro testování může snížit nebo odstranit pravděpodobnost smykového zahřívání.

Usazování materiálů

Pokud má materiál tendenci se usazovat, dlouhý testovací čas může snižovat pravděpodobnost úspěšnosti naměřených výsledků. Čím déle test trvá, tím je pravděpodobnější, že se pevná frakce usadí mimo měřicí prostor. Někdy je lepší prvně začít měřit od vysokých smykových rychlostí do nízkých, než naopak, protože tak může být materiál udržován v suspenzi déle. Alternativní použití modifikovaného testu s vysokými stupněm namáhání k resuspendaci materiálů může být také úspěšná. Klíčem k úspěchu je, aby tato technika byla v souladu s rozhodnutím a všechna data byla srovnatelná. Často se usazující materiály jeví jako tixotropní, kdy smykové napětí obecně klesá, zatímco dochází k usazování materiálu.

Chaotický tok

Jedním z hlavních předpokladů reologického měření je to, že proudění (tok) v měřicí mezeře je laminární. Příliš vysoké smykové rychlosti mohou způsobit, že se průtokový režim stane turbulentní a měření bude nespolehlivé. Začátek chaotického proudění může být překonán nebo zpožděn změnou geometrie nebo měřicí mezery.

Uklouznutí

Vícefázové systémy mají tendenci sklouznout na hranici geometrie. Hlavním předpokladem pro reologické měření je, že první vrstva materiálu "se lepí" na stěny geometrie. Stěny geometrií deska - deska nebo válec – válec mohou být zdrsňené nebo zoubkované, aby byl snížen či odstraněn tento jev.

6 Experimentální část

6.1 Materiály

Čištěná voda (Aqua purificata) – FaF UK HK, CAS: 7732-18-5

Cetylalkohol (Alcohol cetylicus) – CAS: 36653-82-4

Bílá vaselina (Vaselinum album) – CAS: 8009-03-8

Tuk z ovčí vlny (Adeps lanae) – CAS: 8006-54-0

6.2 Přístroje a pomůcky

Nerezová třenka s těrkou

Kádinka 50 ml

Digitální váhy

Infračervená lampa

Rotační reometer Kinexus pro+, Malvern Instruments

PC se softwarem rSpace for Kinexus version 1.72

6.3 Příprava vzorků

Adeps lanae cum aqua – 50,0 g

Adeps lanae 37,5 g

Aqua purificata 12,5 g

Do nerezové třenky bylo naváženo 37,5 gramů adeps lanae a roztaveno pod IČ lampou.

Do kádinky bylo odváženo 12,5 gramů čištěné vody, která byla ohřátá v mikrovlnné troubě a poté za stálého míchání postupně přidávána k roztavenému adeps lanae.

Hotový lanolín byl přeplněn do 50 ml kelímku.

Alcoholis cetylici unguentum – 50,0 g

Alcohol cetylicus 1,0 g

Adeps lanae 7,5 g

Vaselinum album 41,5 g

1,0 gramů cetylalkoholu bylo roztaveno pod IF lampou. K němu bylo přidáno 7,5 gramů adeps lanae a 41,5 gramů bílé vaseliny a opět dáno pod lamku k roztavení.

Roztavená směs byla míchána až do úplného vychladnutí. Takto připravená cetanolová mast byla adjustována do 50 ml kelímku.

Alcoholis cetylici cremor – 50,0 g	
Alcoholis cetylici unguentum	30, 0 g
Aqua purificata	20, 0 g

K 30, 0 gramům připravené cetanolové masti bylo postupně vmícháváno 20, 0 gramů čistěné vody. Připravený cetanolový krém byl přeplněn do 50 ml kelímlu.

Tyto tři připravované vzorky byly uchovávány v termostatu při teplotě 25 °C.

6.4 Postup měření na reometru Kinexus Pro+

Reologické charakteristiky vybraných vzorků byly měřeny na rotačním reometru Kinexus Pro+ firmy Malvern, který je řízený softwarem rSpace. Postup spouštění a práci s reometrem lze rozdělit do tří fází obsluhy přístroje.

První fáze – inicializace přístroje

Nejprve je potřeba zkontrolovat přívod stlačeného vzduchu. Pokud je vše v pořádku, zapne se přístroj a nechá se stabilizovat. Poté se zapne PC se software a zkontroluje se propojení s přístrojem. Jakmile se přístroj spojí s programem v PC, rozsvítí se na přístroji zelený indikátor. Pokud by indikátor svítil žlutě, není spuštěn SW nebo přístroj nekomunikuje s PC; pokud červeně, nelze měřit. Dále se oddělají kryty horní a dolní geometrie a zvolí se vhodná geometrie pro měření.

Druhá fáze – nanesení vzorku

Nanesení vzorku (load sample) probíhá podle pokynů sekvence a to tak, že se malé množství vzorku odebere špachtlí z kelímlu s vybraným vzorkem, a nanese se zhruba na střed dolní geometrie. Manipulace se vzorkem při nanášení na geometrii musí být standardní, aby nedošlo ke zkreslení výsledků. Jakmile horní geometrie sjede k dolní geometrii, přebytek vzorku se odstraní. Takto nanesený vzorek se zakryje krytem a nechá se 15 minut stabilizovat.

Třetí fáze – volba měřící sekvence

Třetí fáze závisí na typu zvolené sekvence, podle níž je nutno nastavit vhodné parametry pro danou sekvenci, kterými mohou být například teplota, rychlostní spád, posuvné napětí, čas, po který daná fáze sekvence probíhá.

6.4.1 Toolkit_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve

Pro získání viskozitních křivek byla použita sekvence Toolkit_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve. Pro měření byl vybrán typ geometrie Cone and plate o průměru 2 cm a úhlem 20 °. Velikost mezery mezi dolní a horní geometrií byla dána automaticky. Teplota při, které měření probíhalo, byla nastavena na 25 °C. Následně byl zvolen rozsah rychlostního spádu od 0,1 s⁻¹ do 100 s⁻¹ a čas vzorkování po 10 s.

6.4.2 Toolkit_V002 – Three Step Shear Rate / Thixotropy test

Test probíhal v modu CR. Pro tuto sekvenci byl vybrán typ geometrie Cone a plate o průměru 2 cm a úhlem 20 °. Velikost mezery mezi dolní a horní geometrií byla nastavena manuálně na 0,15 mm. Vzorčky byly měřeny při dvou teplotách 25 °C a 32 °C. Ostatní zvolené parametry jsou uvedeny v tabulce 1.

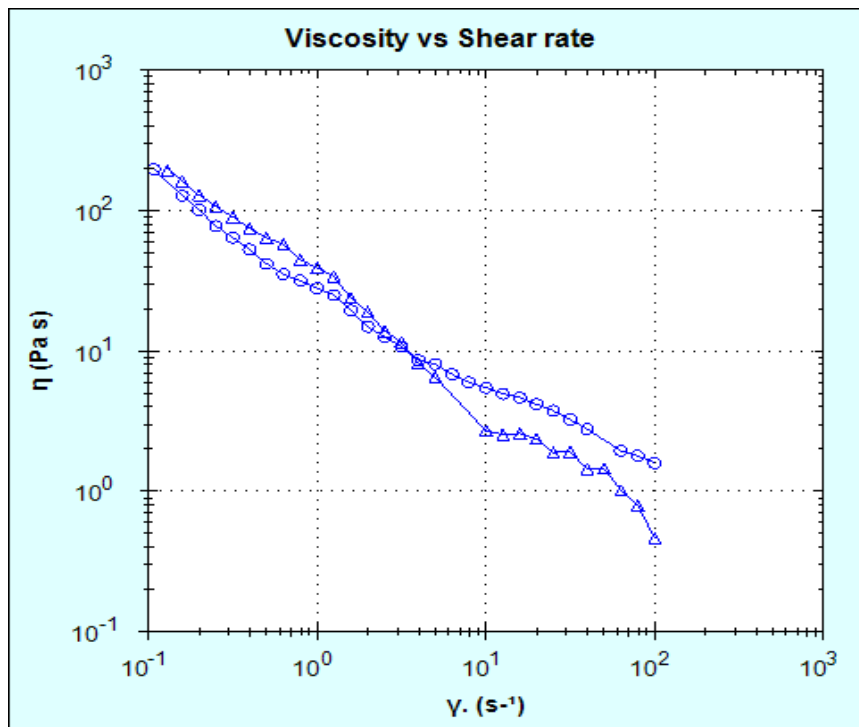
Tab. 1: Testovací parametry tixotropního testu

	1. fáze	2. fáze	3. fáze
Rychlostní spád	0,1 s ⁻¹	100 s ⁻¹	0,1 s ⁻¹
Čas testování	200 s	100 s	10 min
Interval vzorkování	2 s	2 s	2 s

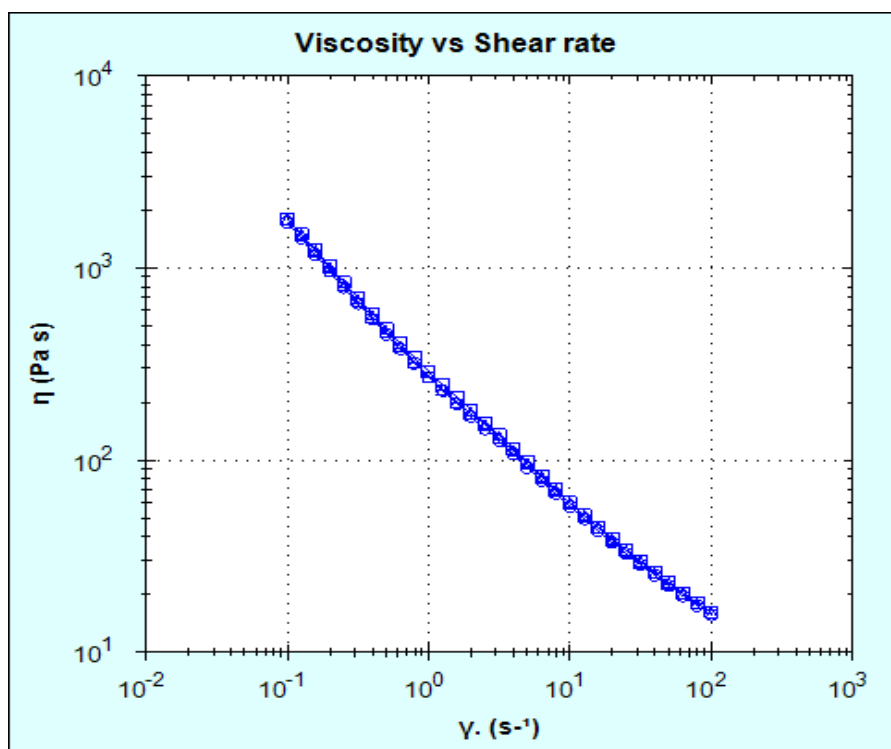
7 VÝSLEDKY

7.1 Viskozitní křivky

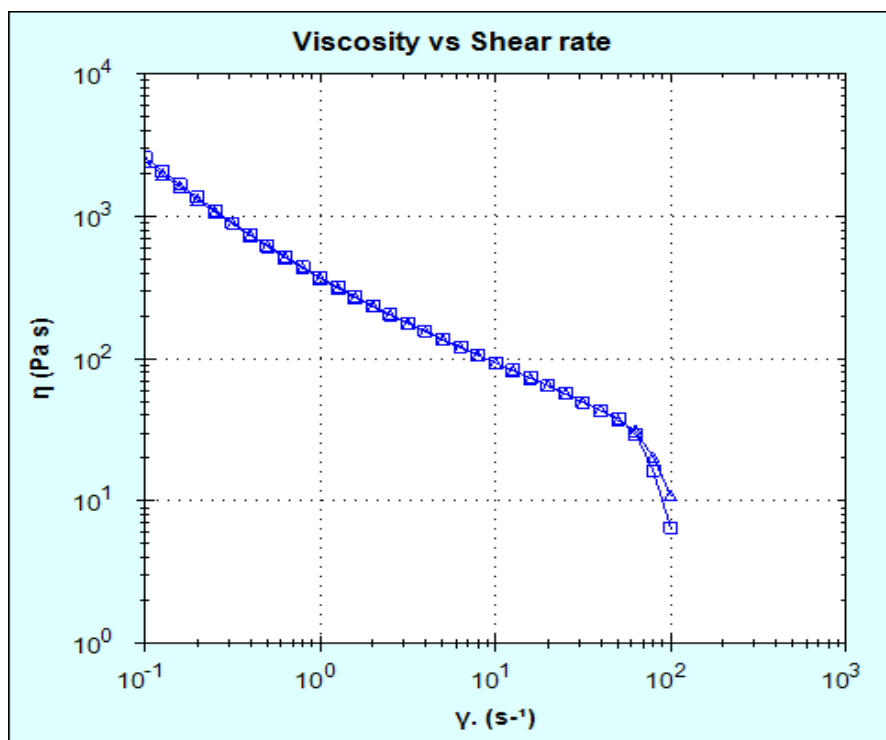
Obr. 9: Viskozitní křivka *Vaselinum album*



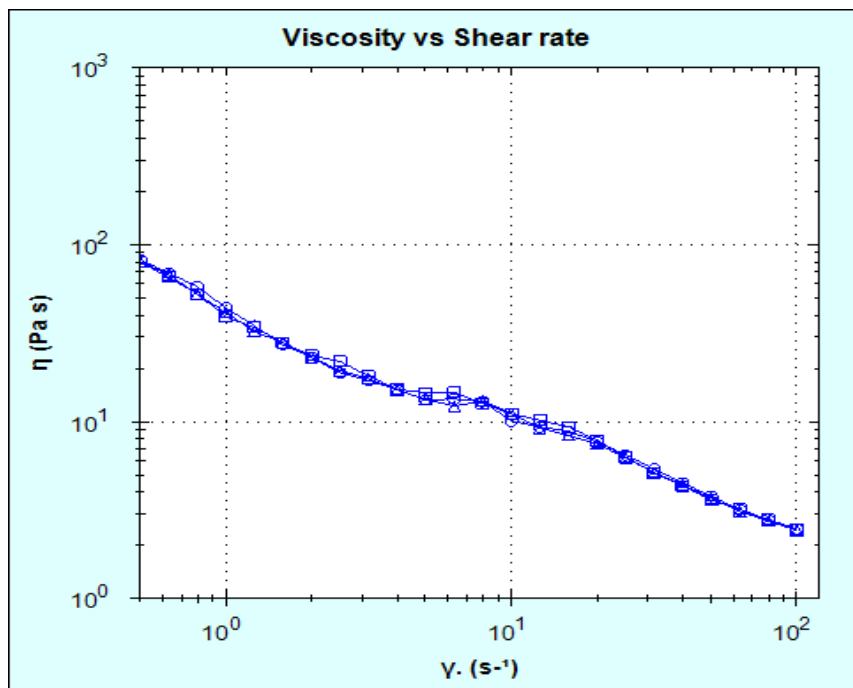
Obr. 10: Viskozitní křivka *Adeps lanae*



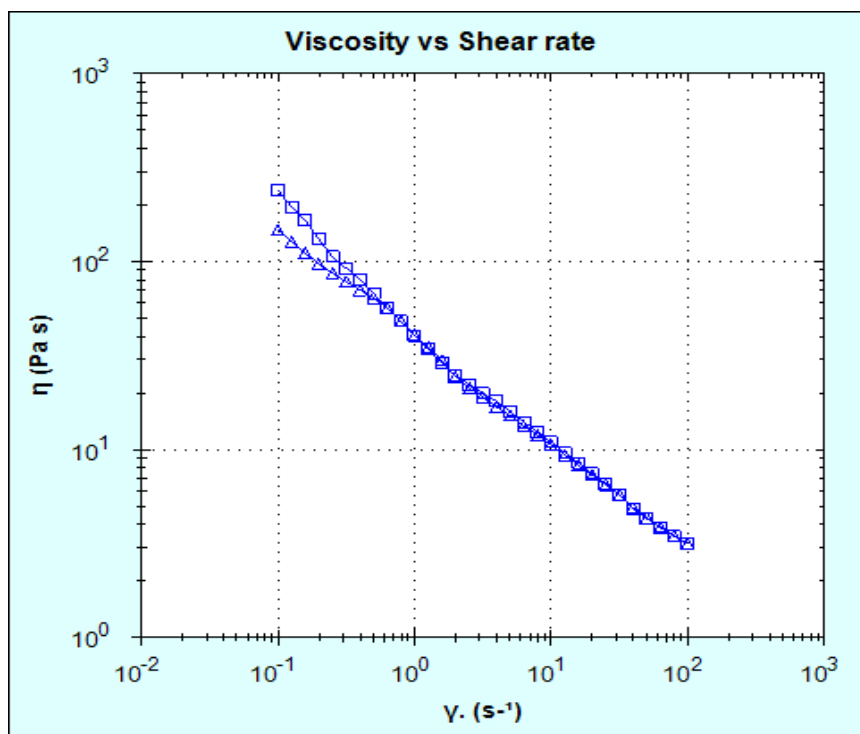
Obr. 11: Viskozitní křivka *Adeps lanae cum aqua*



Obr. 12: Viskozitní křivka Alcoholis cetylici unguentum



Obr. 13: Viskozitní křivka Alcoholis cetylici cremor



7.2 Tixotropní test

Tab. 2: *Vaselineum album* – výsledky tixotropního testu

Teplota	Vzorek	1. fáze viskozita (Pa·s)	2. fáze viskozita (Pa·s)	3. fáze viskozita (Pa·s)	Obnova (%)	Průměr (%)
25 °C	1	631,58	0,9309	81,23	13	14
	2	472,67	0,8593	65,11	14	
	3	520,94	1,0038	75,50	14	
32 °C	1	148,80	0,9768	94,80	64	58
	2	156,53	1,1894	81,39	52	
	3	152,67	1,0831	88,10	58	

Tab. 3: *Adeps lanae* – výsledky tixotropního testu

Teplota	Vzorek	1. fáze viskozita (Pa·s)	2. fáze viskozita (Pa·s)	3. fáze viskozita (Pa·s)	Obnova (%)	Průměr (%)
25 °C	1	1358,45	12,9527	1117,29	82	83
	2	1323,18	12,7636	1104,42	83	
	3	1340,82	12,8582	1110,86	83	
32 °C	1	610,15	5,8654	489,26	80	79
	2	607,33	5,6332	463,64	76	
	3	568,29	5,4595	458,81	81	

Tab. 4: *Adeps lanae cum aqua* – výsledky tixotropního testu

Teplota	Vzorek	1. fáze viskozita (Pa·s)	2. fáze viskozita (Pa·s)	3. fáze viskozita (Pa·s)	Obnova (%)	Průměr (%)
25 °C	1	2121,91	0,6003	120,07	6	5
	2	2048,09	0,5421	73,30	4	
	3	1924,45	0,4457	95,67	5	
32 °C	1	824,03	1,2171	225,73	27	33
	2	810,99	1,8191	319,64	39	
	3	817,51	1,5181	272,69	33	

Tab. 5: *Alcoholis cetylici unguentum* – výsledky tixotropního testu

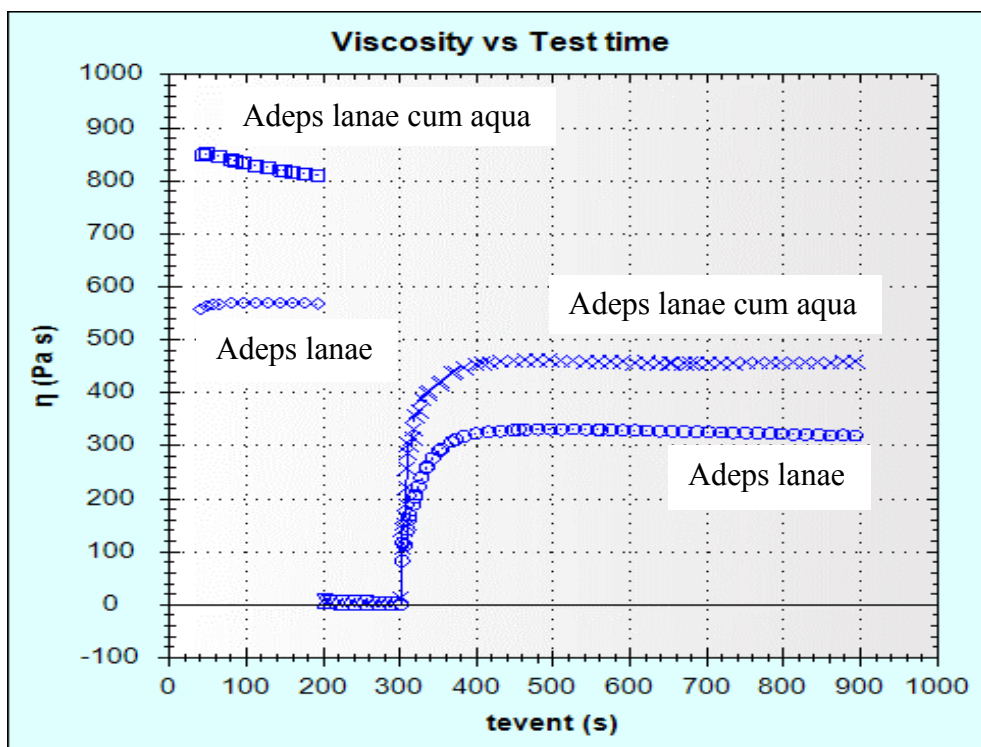
Teplota	Vzorek	1. fáze viskozita (Pa·s)	2. fáze viskozita (Pa·s)	3. fáze viskozita (Pa·s)	Obnova (%)	Průměr (%)
25 °C	1	123,99	1,2236	83,57	67	62
	2	110,07	1,7555	69,37	63	
	3	127,55	1,8199	72,91	57	
32 °C	1	85,87	0,9296	33,73	39	71*
	2	50,86	0,9015	33,66	66	
	3	46,41	0,7903	35,39	76	

- Průměr ze vzorků 2 a 3

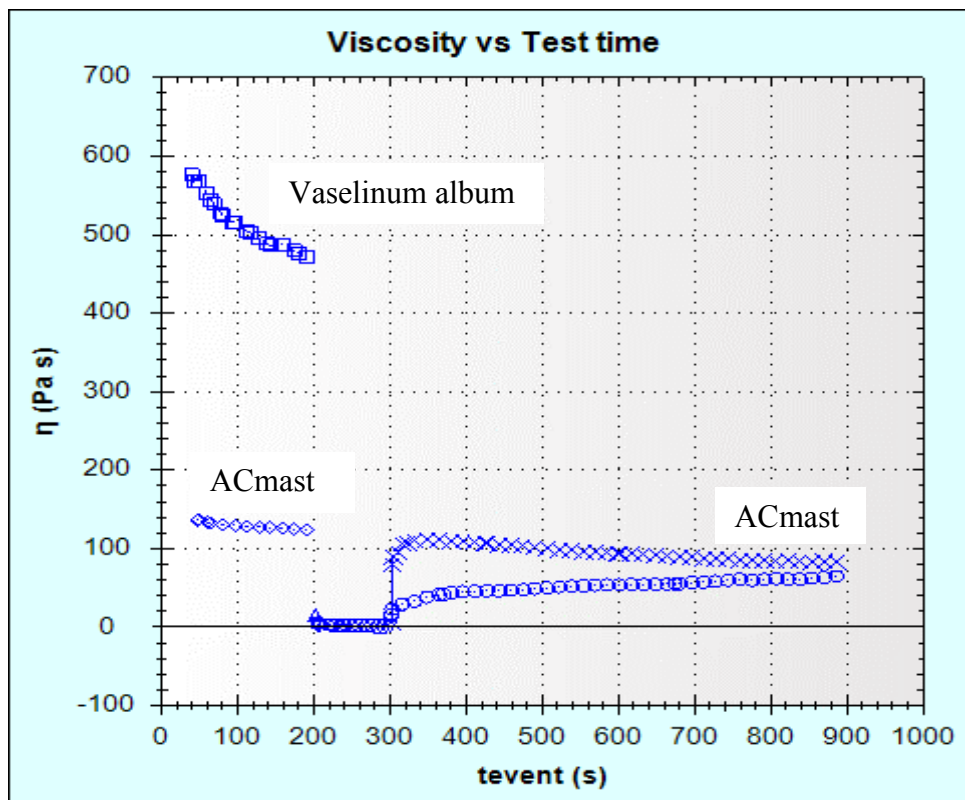
Tab. 6: *Alcoholis cetylici cremor* – výsledky tixotropního testu

Teplota	Vzorek	1. fáze viskozita (Pa·s)	2. fáze viskozita (Pa·s)	3. fáze viskozita (Pa·s)	Obnova v %	Průměr (%)
25 °C	1	176,34	1,0913	82,63	47	55
	2	156,88	1,2794	82,18	52	
	3	118,55	1,2794	77,15	65	
32 °C	1	83,09	0,7576	50,88	61	63
	2	76,94	0,7616	50,38	65	
	3	80,02	0,7596	50,62	63	

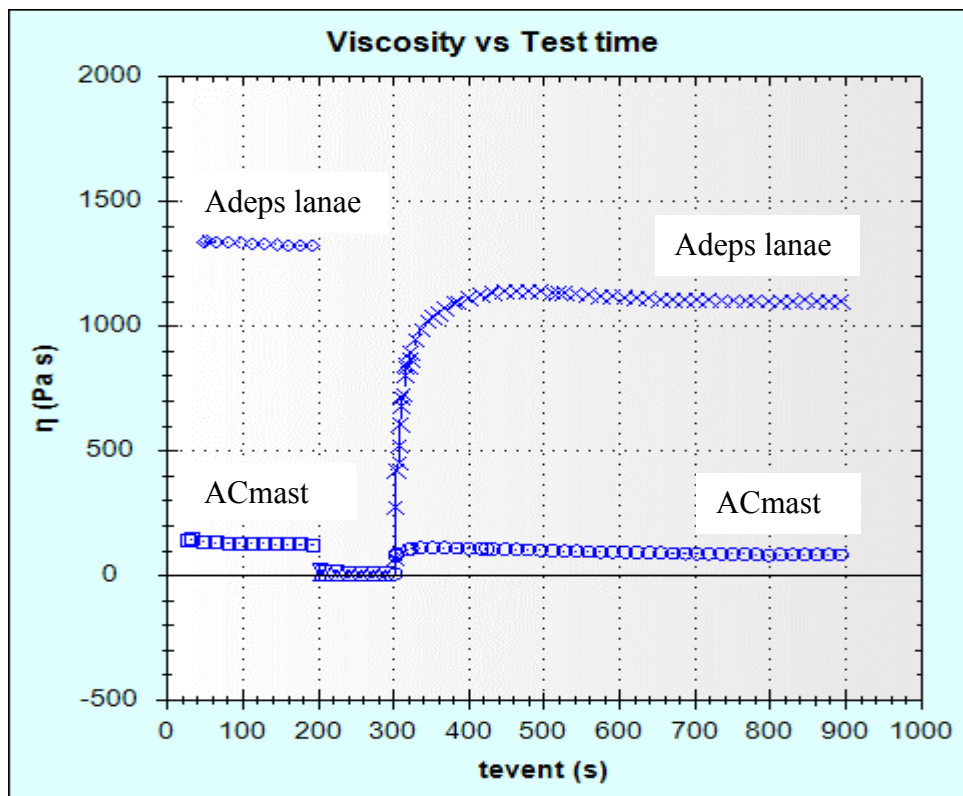
Obr. 14: Porovnání tixotropních vlastností *Adeps lanae* a *Adeps lanae cum aqua* při 32°C



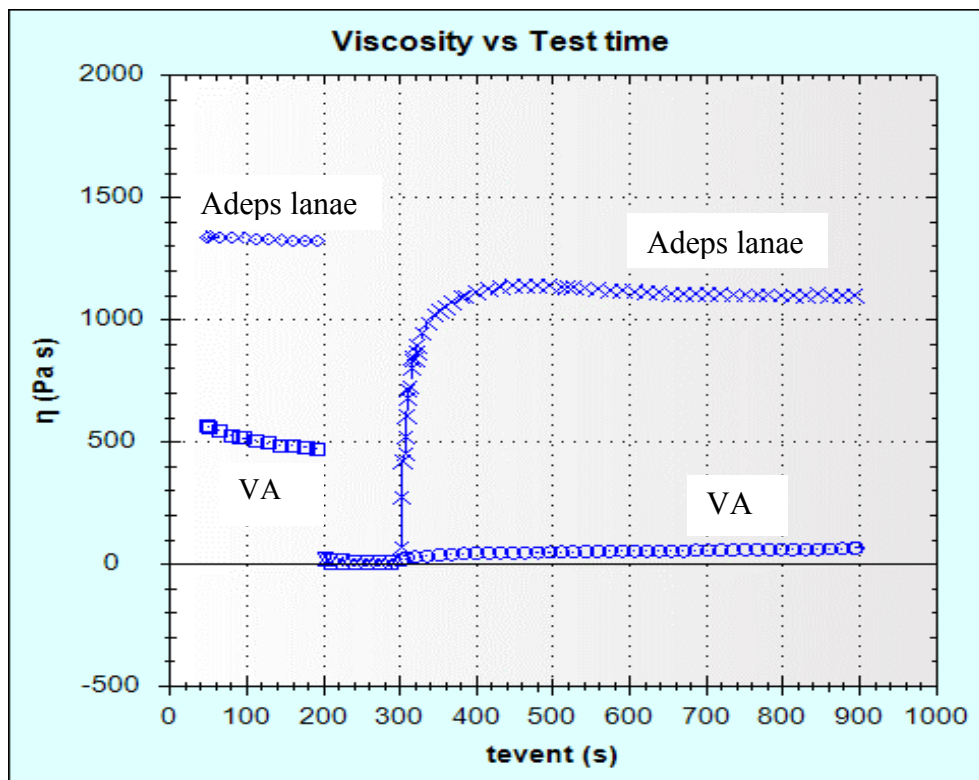
Obr. 15: Porovnání tixotropních vlastností *Vaselinum album* a *Alcoholis cetylici unguentum (ACmast)*



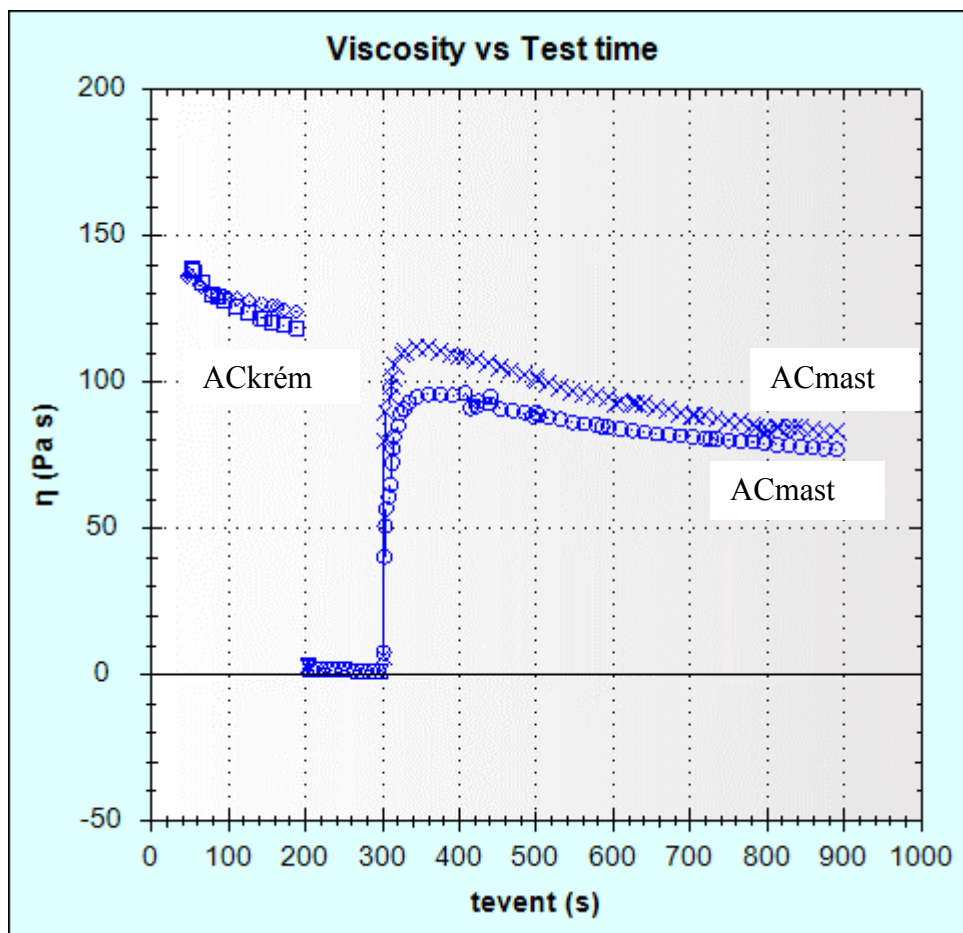
Obr. 16: Porovnání tixotropních vlastností *Alcoholis cetylici unguentum* (ACmast) a *Adeps lanae*



Obr. 17: Porovnání tixotropních vlastností *Adeps lanae* a *Vaselinum album* (VA).



Obr. 18: Porovnání tixotropních vlastností *Alcoholis cetylici unguentum* (ACmast) a *Alcoholis cetylici cremor* (ACkrém)



8 DISKUZE

Pro reologické hodnocení polotuhých excipientů a přípravků bylo zvoleno pět v praxi běžně používaných látek: 1) Vazelína bílá - uhlovodíkový masťový základ, 2) Tuk z ovčí vlny - excipient hydrofobních masťů, 3) Adeps lanae cum aqua - hydrofobní krémový základ, 4) Alcoholis cetylici unguentum - hydrofobní emulgující v/o základ, 5) Alcoholis cetylici cremor - hydrofobní krémový základ.

Byla provedena základní reologická charakterizace pomocí sekvence Table of Shear Rates/Equilibrium Flow Curve. V rozsahu rychlostního spádu 0,1 až 100 s^{-1} byly získány rovnovážné tokové a viskozitní křivky (Obr. 9-13). Měření probíhalo při teplotě $25 \text{ }^\circ\text{C}$ a byla zvolena geometrie CP 2/20. Mezera mezi dolní a horní geometrií byla nastavená automaticky danou sekvencí.

Pro stanovení tixotropního chování vybraných excipientů byla použita sekvence Toolkit_V002-1 - Three Step Shear Rate / Thixotropy test. Při hodnotách rychlostního spádu $0,1 \text{ s}^{-1}$, 100 s^{-1} a $0,1 \text{ s}^{-1}$ byly získány hodnoty viskozity, ze kterých se stanovovala procentuální hodnota obnovy původní struktury. Měření probíhalo při dvou teplotách $25 \text{ }^\circ\text{C}$ a $32 \text{ }^\circ\text{C}$. Byla použita geometrie CP 2/20 a mezera mezi dolní a horní geometrií byla nastavena manuálně na 0,15 mm.

Každý vzorek byl měřen 3 krát. Výsledek byl pak průměrem ze tří měření. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 2 – 6 a graficky znázorněny na obrázcích 14 – 18. Například viskozita 1. vzorku vaseliny bílé při $25 \text{ }^\circ\text{C}$ v první fázi byla 631, 58 Pa·s, ve druhé fázi 0, 9309 Pa·s a ve třetí fázi 81, 23 Pa·s. Obnova původní struktury tak činila 13 %.

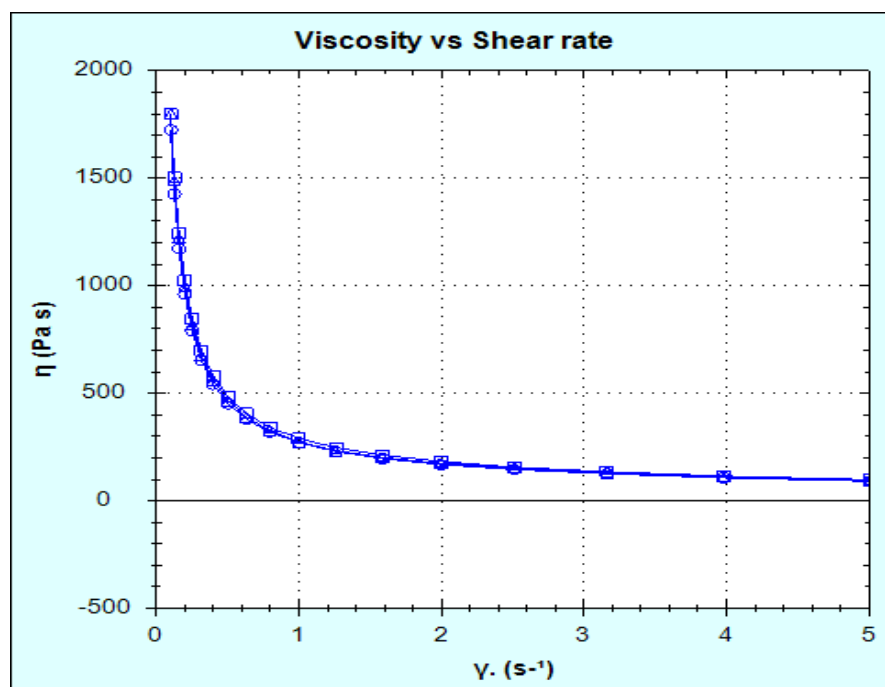
Byly mezi sebou porovnávány reologické vlastnosti běžně používaných základů zcela odlišného složení, vzhledu a konzistence v souvislosti s obsahovými složkami základů. Například Adeps lanae a Vaselinum album jako obsahové látky Alcoholis cetylici unguentum, Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua lišící se obsahem vody, Alcoholis cetylici unguentum a Alcoholis cetylici cremor, též lišící se obsahem vody.

8.1 Tokové a viskozitní křivky

Toková křivka znázorňuje fakt, že se jedná o plastickou soustavu (pseudoplastická soustava s mezí toku⁴⁸), kdy se napětí zvyšuje se vzrůstajícím rychlostním spádem a po překročení prahového napětí začne soustava téci a napětí klesá. Z uvedených tabulek jednoznačně vyplývá, že viskozita klesá se vzrůstajícím posuvným napětím a rychlostním spádem. Výše uvedené viskozitní křivky jsou v logaritmickém měřítku, pro srovnání je na obr. 19 je znázorněna viskozitní křivka Adeps lanae v lineárním

měřítku. Porovnávání viskozit testovaných vzorků bylo provedeno na základě viskozit naměřených při rychlostním spádu 1 s^{-1} (Obr. 20). Z výsledků vyplývá, že nejvyšší viskozitu vykazoval Adeps lanae cum aqua, jehož viskozita činila $343,70 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, avšak s velkou směrodatnou odchylkou, kvůli variabilitě přípravy, kdy kapky vody ve vnitřní fázi nemusí být zcela homogenně dispergovány. Naopak nejnižší hodnotu viskozity vykazovala vazelína bílá s hodnotou $35,18 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

Obr. 19: Viskozitní křivka Adeps lanae



Prvními porovnávanými excipienty byly Adeps lanae a Adeps lanae cum aqua. Po emulgaci 25 % vody k Adeps lanae, jehož viskozita byla $278,10 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, vznikl Adeps lanae cum aqua, který měl viskozitu $343,70 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, čemuž se můžeme divit, jelikož by se dalo očekávat, že po emulgaci vody k Adeps lanae vznikne krém, který bude mít nižší hodnotu viskozity a bude tekutější. Při aplikaci na pokožku se bude tedy lépe roztírat Adeps lanae než Adeps lanae cum aqua, u nějž budeme potřebovat větší intenzitu namáhání (mazání). Tento fakt je velice zvláštní, neboť při pohledu na Adeps lanae, který je velice lepkavý, bychom řekli, že to bude spíše naopak.

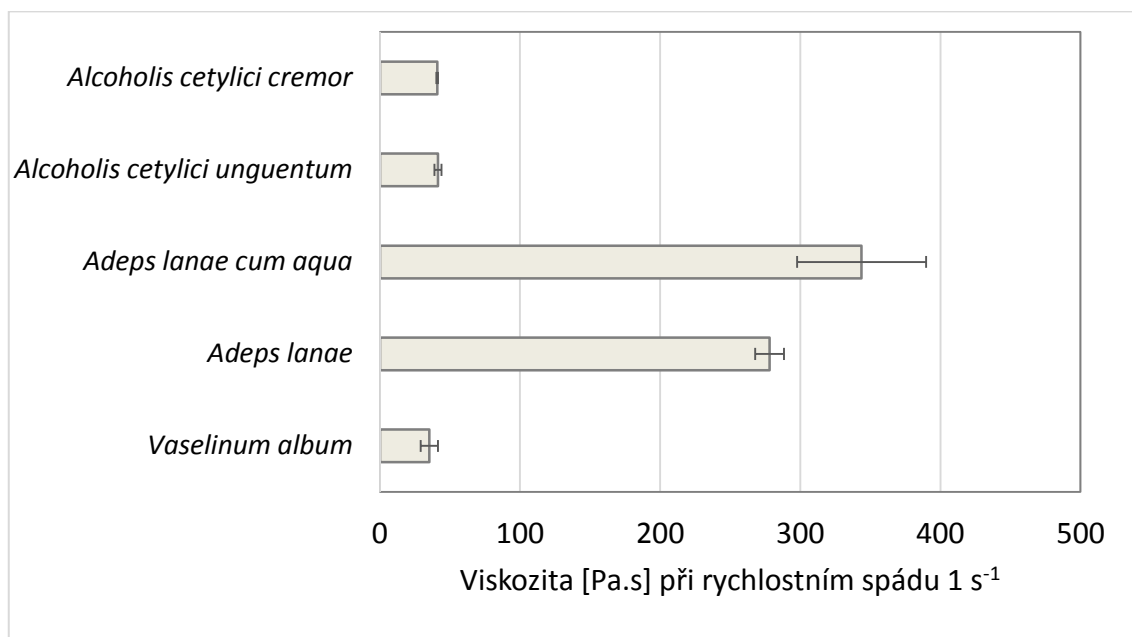
Dále byly porovnávány reologické vlastnosti vazelíny bílé a tuku z ovčí vlny. Hodnota viskozity Vaselinum album byla $35,18 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, což je 8 krát nižší hodnota oproti hodnotě viskozity Adeps lanae, která byla $278,10 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. Z uvedených hodnot se tedy dá říct, že

vazelína bílá je méně viskózní (tekutější) než tuk z ovčí vlny. Bude se tedy lépe aplikovat na pokožku a za použití menšího namáhání.

Následující porovnání jsem vybrala na základě toho, že tuk z ovčí vlny vazelína bílá tvoří hlavní složky cetanolové masti. Tuk z ovčí vlny, jehož viskozita byla 278,10 Pa·s, tvořil 15 % podíl cetanolové masti a bílá vazelína s hodnotou viskozity 35,18 Pa·s, zaujímal 83 % podíl. Z těchto hodnot viskozity lze usuzovat, že celková viskozita cetanolové masti bude něco mezi těmito dvěma hodnotami. Jelikož procentuální podíl vazelíny bílé v masti byl větší, výsledná viskozita masti, která byla 41,48 Pa·s, se přibližovala hodnotě viskozity vazelíny bílé, avšak byla o něco málo vyšší než viskozita vazelíny vlivem 15 % podílu tuku z ovčí vlny a také vlivem Alcohol cetylicus, který má v masti funkci emulgátoru zvyšující viskozitu vnější fáze. To znamená, že celkové reologické vlastnosti masti se z větší části budou podobat reologickým vlastnostem vazelíny bílé, avšak cetanolová mast se bude o trochu hůře aplikovat na pokožku než bílá vazelína, ale o mnohem lépe než tuk z ovčí vlny.

Posledními porovnávanými vzorky byli cetanolová mast a cetanolový krém. Jak již vyplývá z obrázku 20, hodnota viskozity masti byla 41,48 Pa·s a krému 40,84 Pa·s. Tudíž po inkorporaci 40 % vody do masti se viskozita o trochu snížila, čímž se vzniklý krém stal tekutějším, a tím se bude lépe roztírat na pokožce, respektive budeme muset vyvíjet menší intenzitu namáhání než u masti.

Obr. 20: Porovnání zdánlivé viskozity polotuhých excipientů a přípravků

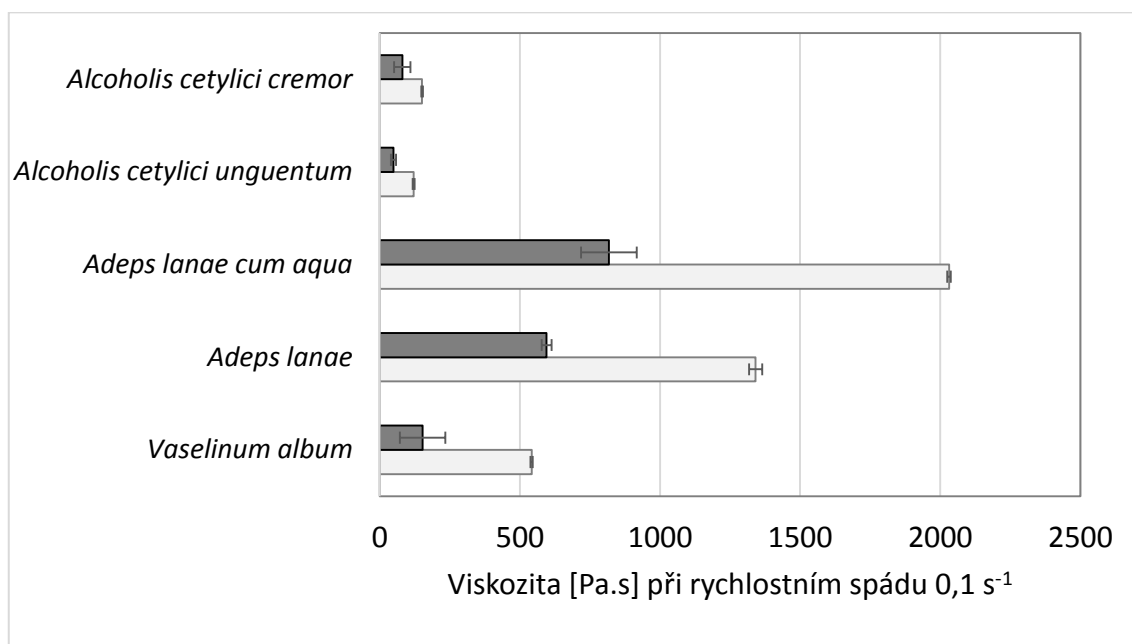


8.2 Tixotropní test

Vliv teploty

Závislost míry obnovy na teplotě u tixotropního testu byla porovnávána na základě průměrných hodnot viskozity naměřených v první fázi tixotropního testu při rychlostním spádu $0,1 \text{ s}^{-1}$ a při teplotě 25 °C a 32 °C . Nejvyšší vliv teploty na obnově vykazovala vazelína bílá, u níž byla viskozita v první fázi při teplotě 25 °C až o čtyřnásobek vyšší než viskozita v první fázi při teplotě 32 °C . Proto při vyšší teplotě, kdy je viskozita nižší, dochází k rychlejší obnově struktury do původní podoby, což je znázorněno na obrázku 21. Další již méně významný vliv teploty na obnově lze pozorovat u lanolinu, jehož viskozita byla v první fázi při teplotě 25 °C dva a půl krát vyšší, než viskozita v první fázi při teplotě 32 °C . U ostatních testovaných excipientů se hodnoty viskozity v první fázi naměřené při obou teplotách lišily zhruba o dvojnásobek, což výsledné procentuální hodnoty obnovy příliš neovlivnilo.

Obr. 21: Porovnání zdánlivých viskozit v závislosti na teplotě



Pomocí tixotropního testu bylo zjištěno, že ani jeden z vybraných excipientů nedosáhl po 10 minutách 90 % obnovy struktury. To znamená, že k dosažení této hodnoty potřebují delší časový interval, který závisí na struktuře daného excipientu a jeho tixotropních vlastnostech. Procentuální hodnota obnovy byla nejnižší u *Adeps lanae cum aqua*, jehož obnova při 25 °C byla 5 % a při 32 °C 33 %. Nejvyšší hodnotu vykazoval *Adeps lanae*, jehož obnova při 25 °C byla 83 % a při 32 °C 79 %.

Obnova lanolinu při teplotě 25 °C byla oproti obnově tuku z ovčí vlny až 16 krát nižší. To znamená, že po inkorporaci 25 % množství vody k *Adeps lanae* došlo ke zpomalení návratu struktury do původního stavu, a proto byla výsledná hodnota obnovy nižší.

Tixotropní vlastnosti tuku z ovčí vlny se projevovaly méně než u vazelíny bílé, protože u něj došlo k nejvyšší obnově struktury po 10 minách (viz tab.3). Hodnoty obnovy vazelíny bílé byly 14 % při 25 °C a při 32 °C 58 % po 10 minutách, tudíž pro dosažení vyšších hodnot potřebuje delší čas, po který se bude struktura vracet do původní podoby.

Pokud bychom brali v úvahu výsledné hodnoty tixotropního testu měřené při 32 °C, pak obnova u tuku z ovčí vlny byla 79 % a u bílé vazelíny 58 %. Z toho by se dalo očekávat, že, obnova u masti bude pohybovat opět mezi těmito hodnotami, a bude se blížit spíše hodnotě vazelíny, jejíž podíl v masti byl 83 %. Avšak tomu tak nebylo, jelikož hodnota obnovy masti byla 71 %, což je hodnota bližší hodnotě obnovy tuku z ovčí vlny, jehož podíl v masti byl 15 %. Z toho plyne, že i malý podíl viskóznější složky může mít vliv na tixotropní vlastnosti.

Co se týče obnovy u cetanolové masti a krému, hodnoty návratu původní struktury obou excipientů po 10 minutách se od sebe příliš nelišily. Avšak nižších hodnot bylo dosahováno při teplotě 25 °C, což znamená, že při této teplotě dochází k pomalejšímu návratu do původního stavu (viz. tab. 10 a 11). Z uvedeného vyplývá, že 40 % podíl čištěné vody v krému nehrál významnou roli ve změně tixotropních vlastností. Je třeba podotknouti, že hodnoty vzorku cetanolové masti č. 1, nebyly počítány do celkové průměrné hodnoty obnovy, jelikož naměřené hodnoty nebyly relevantní a příliš by zkreslovaly celkový výsledek.

9 ZÁVĚR

Z výsledků experimentální části předložené diplomové práci lze vyvodit tyto závěry.

1. Nejvyšší viskozitu při rychlostním spádu 1 s^{-1} má Adeps lanae cum aqua, následuje Adeps lanae, Alcoholis cetylici unguentum, Alcoholis cetylici cremor a Vaselinum album.
2. Výsledky tixotropního testu ukázaly, že k návratu viskozity na 90 % původní hodnoty nedošlo u žádného z testovaných excipientů. Jedná se tzv. neúplnou nebo falešnou tixotropii. Nejvyšší míra obnovy byla zjištěna u Adeps lanae; 83 % při 25 °C a 79 % při 32 °C. Nejnižší hodnoty obnovy měly Adeps lanae cum aqua a Vaselinum album.
3. Při teplotě 25 °C došlo k nižší míře obnovy viskozity než při 32 °C, a to u všech vzorků kromě Adeps lanae.
4. Po emulgaci 25 % vody k Adeps lanae došlo k výraznému poklesu míry obnovy při obou teplotách, což znamená, že k obnově do původní struktury dochází u lanolinu pomaleji.
5. Tixotropní vlastnosti Alcoholis cetylici unguentum jsou přibližně stejné jako u Adeps lanae, kterého je v mastí menší podíl, a to 15 %.
6. Po inkorporaci 40 % vody k Alcoholis cetylici unguentum se tixotropní vlastnosti téměř nezměnily.

10 SEZNAM LITERATURY

1 Hánová A. Reologické vlastnosti vazeliny bílé. Hradec Králové, 2015. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.

2 Mgr. Sajková D. Reologické vlastnosti polotuhých přípravků. Hradec Králové, 2014. Rigorózní práce. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.

3 Barnes H. A. Thixotropy — a review. *J Non-Newton Fluid*, 1997, 70 (1-2), 1-33, ISSN: 03770257.

4 Harry B., Kostenbauder B., Martin AN. A. Rheological Study of Some Pharmaceutical Semisolids. *J Amer Pharm Assoc*, 1954, 43: 401-407

5 Davis S. S. Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolids I: Ointment bases. *J Pharm Sci*, 1969, 58: 412-417

6 Remington J. P., Troy D. B., Beringer P. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st ed., University of the Science in Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2006, 1076-1079. ISBN: 978-07-817-4673-1

7 Dragicevic N., Maibach H. I. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects. Springer – Verlag Berlin Heidelberg, 2015, 32. ISBN: 978-36-624-5013-0

8 Barlett J. D. Clinical Ocular Pharmacology. 2nd ed, London: Elsevier, 2013, 40-42. ISBN: 978-14-831-9391-5

9 Gad S. C. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. Ney Jersey: John Wiley & Sons, 2008, 268-269. ISBN: 978-04-702-5980-1

10 Iwata H., Kunio Shimada K. Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics: Technology of Skin - and Hair-Care Products in Japan. Japan: Springer, 2012, 157-158. ISBN: 978-44-315-4060-1

11 Miller W. H., Griffin C. E., Campbell K. L. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed, St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2013, 120-121. ISBN: 978-03-232-4193-9

12 Mary Lee M., Archana Desai A. Gibaldi M., American Society of Health-System. Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care Pharmacists. USA: ASHP, 2007, 48-50. ISBN: 978-15-852-8136-7

13 Scott D. W., Miller Jr. W. H. Equine Dermatology. 2nd ed, Maryland Heights: Elsevier Health Sciences, 2010, 110-111. ISBN: 978-14-377-0921-6

14 Vazelina [online] [cit. 22. 07. 2016]. Dostupné z:
<https://cs.wikipedia.org/wiki/Vazel%C3%ADna>

15 Weston L. W., Lane T. A., Morelli G. J. Color Textbook of Pediatric Dermatology. 4th ed., New York: Elsevier Health Sciences, 2007, 415-416. ISBN: 978-03-23 -7600 -5.

16 Ogital Y, Takahashi Y, Iwata M, Sasatsu M, Onishi H, Hashimoto S, Machida Y (2010) Comparison of physical properties and drug-releasing characteristics of white petrolatums. Pharmazie 65: 801–804

17 Park E. K., Song K. W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body: Korea-Australia Rheology Journal, 2010, 22: 279-289

18 Lee B., Warshaw E. Lanolin Allergy: History, Epidemiology, Responsible Allergens, and Management, Dermatitis, 2008, 19(2):63-72

19 Barnett G. Lanolin and Derivatives. Cosmet Toiletries, 1986, 101: 21–44

20 Clark E. W. A brief history of lanolin. Pharm Hist, 1980, 10: 5–6

21 Loden M., Maibach I. H. Dry Skin and Moisturizers: Chemistry and Function, Dermatology: Clinical & Basic Science. New York: CRC Press, 1999, 259-261. ISBN: 978-08-493-7520-0

-
- 22 World Health Organization. The International Pharmacopoeia, svazek 1. Nonserial Publication. Geneva: World Health Organization, 2006, 55-56. ISBN 978-92-415-6301-7
- 23 Řehula M. a kolektiv. Návod k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie. Praha: Karolinum, 2013, 65-74. ISBN: 978-80-246-2378-8
- 24 Matijević E. Surface and Colloid Science, svazek 16. New York: Springer Science & Business Media, 2001, 2-4. ISBN: 978-03-064-6456-0
- 25 Rheology and viscosity – rheometers for measuring viscosity and viscoelasticity from formulation to product use [online]. [cit. 2016-07-20]. Dostupné z: <http://www.malvern.com/en/products/measurement-type/rheology-viscosity/>
- 26 Park E. K, Song K. W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations: Steady shear flow behavior. Arch Pharm Res, 2010, 33: 141-150
- 27 Holubová R. Základy reologie a reometrie kapalin. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, 23-27. ISBN: 978-80-244-4178-8
- 28 Juliusburger F., Pirquet A. Thixotropy and rheopexy of V₂O₅-sols. Trans. Faraday Soc., 1936, 32, 445. ISSN: 0956-5000
- 29 Viscometry_0002 - Shear stress ramp with yield stress analysis, rSpace for Kinexus (software), 28. 01. 2010
- 30 Freundlich H. Thixotropie. Paris: Hermann, 1935.
- 31 Wikipedia basic information on Nationalencyklopedin [online] [cit. 2016 08. 15]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Nationalencyklopedin>.
- 32 Mewis J, Wagner N. J. Advances in Colloid and Interface Science, Thixotropy. Elsevier, March-june 2009, vol. 147-148, 214-227. ISSN: 0001-8686.

33 Lee C. H., Moturi V., Lee Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. *J Control Release*, Elsevier B. V. All rights reserved, February 2009, vol. 136, 88-98. ISSN: 0168-3659.

34 Daraio M. E., François N. J., Bernik D. L., Correlation between gel structural properties and drug release pattern in scleroglucan matrices. *Drug Delivery*, April – June 10 (2), 2003, vol. 10, 79–85. ISSN: 1274-6053.

35 Cheng, D. C. - H. Thixotropy. *Int J Cosmetic Sci*, [online] 1987, vol. 9, 151–191. [cit. 2017 02. 27.]. doi:10.1111/j.1467-2494.1987.tb00472.x. ISSN: 1468-2494.

Dostupné z:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2494.1987.tb00472.x/pdf>

36 Tim's Top Tips – Rheology Solutions for the Polymer Industries. How To Measure Thixotropy For Polymer Industries. Rheology Solutions Pty Ltd, 2007 [online] [cit. 2016 08. 16.]. Dostupné z: <http://www.rheologysolutions.com/resources/industry-tips-tims-top-tips/polymer-industries-tims-top-tips-how-to-measure-thixotropy/>

37 Sinko P. J., Martin A. N. Measurement of thixotropy, *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5th ed, University of the Science in Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 475-780. ISBN 978-0-7817-9766-5

38 Franc A. J. Understanding Instrument Inertia Corrections in Oscillation [online]. *TA Instruments*, 2005 [cit. 2016-05-07]. Dostupné z: http://www.tainstruments.com/pdf/literature/APN006_Understanding_Instrument_Inertia_V1.pdf

39 Bílková K. Vliv plastifikace na reologické vlastnosti oligoesteru kyseliny mléčné a glykolové větveného dipentaerythritolem. Hradec Králové, 2014, 14. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.

40 Rotational Methods [online]. National Institute of Standards and Technology [cit. 2016-04-03]. Dostupné z: <http://ciks.cbt.nist.gov/~garbocz/SP946/node14.htm>

41 More Solutions to Sticky Problems [online]. Brookfield engineering, 2014 [cit. 2016-04-03]. Dostupné z:

<http://www.brookfieldengineering.com/support/documentation/solutions-to-sticky-problems.asp>

42 School of Rheology (přednáška), Lecture 2: Rotational rheology & Kinexus, Brno: Malvern Instruments Ltd., april 2015

43 Centre for industrial rheology: Rheology and Viscosity Testing Tips: Selecting the correct accessories for rheology and viscosity testing. [online]. [cit. 2016-08-02]. Dostupné z: <http://www.rheologyschool.com/advice/rheology-tips/73-selecting-the-correct-accessories-for-rheology-and-viscosity-testing>

44 Měření tokových vlastností. In: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně: Ústav fyziky a materiálového inženýrství [online]. [cit. 2016-08-02]. Dostupné z: http://ufmi.ft.utb.cz/texty/fyzika_pol/FP_05.pdf

45 Rheometry - rotational: Rotational rheometers for measuring viscosity and viscoelasticity [online]. [cit. 2016-07-20]. Dostupné z: <http://www.malvern.com/en/products/technology/rheometry-rotational/>

46 Martiška J. Reologické chování větvených polyesterů. Hradec Králové, 2016, 26. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.

47 Toolkit_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve, rSpace for Kinexus (software), 28. 01. 2010.

48 Šnejdrová E. Základy reologie kapalin. MOODLE [online]. Karlova univerzita v Praze, Farmaceutická fakulta, 5s. [cit. 2016-03-28]. Dostupné z: https://dl1.cuni.cz/pluginfile.php/275461/mod_resource/content/1/Z%C3%A1klady%20reologie%20kapalin.pdf