

UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

Hodnocení viskozity celulosových základů pro
magistraliter přípravu

Evaluation of viscosity of the cellulosis bases for
extemporaneous preparation

Rigorózní práce

Autor: Mgr. Lukáš Láznička

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Prohlášení

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

Praha, Hradec Králové

2018

Mgr. Lukáš Láznička

Poděkování

Poděkování za pomoc při tvorbě této rigorózní práce patří paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D.

Obsah

1	Abstrakt.....	1
2	Abstract.....	2
3	Zadání	3
4	Úvod.....	4
5	Teoretická část	5
5.1	Využití hydrogelů v lékových formách.....	5
5.1.1	Tradiční hydrogely.....	7
5.1.2	In situ gelující polymery	10
5.2	Deriváty celulosy	13
5.2.1	Příprava slizů a gelů z derivátů celulosy	14
5.2.2	Methylcelulosa.....	15
5.2.2.1	Charakteristika, vlastnosti	15
5.2.2.2	Použití.....	16
5.2.2.3	Inkompatibility	18
5.2.3	Hypromelosa	18
5.2.3.1	Charakteristika, vlastnosti	18
5.2.3.2	Použití.....	19
5.2.3.3	Inkompatibility	20
5.2.4	Karmelosa sodná sůl	21
5.2.4.1	Charakteristika, vlastnosti	21
5.2.4.2	Použití.....	21
5.2.4.3	Inkompatibility	22
5.3	Viskozita	23
5.3.1	Dynamická viskozita.....	23
5.3.2	Kinematická viskozita.....	24
5.3.3	Měření viskozity	27
6	Experimentální část.....	29
6.1	Použité suroviny.....	29
6.2	Použité přístroje	29
6.3	Použité metody.....	29

6.3.1	Příprava slizů	29
6.3.2	Měření viskozity	31
6.3.3	Měření hustoty	32
6.3.4	Zpracování dat	33
6.3.5	Ověření odhadu viskozity z parametrů rovnice	33
7	Výsledky	34
8	Diskuse.....	44
9	Závěr	47
10	Použitá literatura	48

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Mgr. Lukáš Láznička

Název rigorózní práce: Hodnocení viskozity celulosových základů pro magistraliter přípravu

Magistraliter příprava plní nezastupitelnou roli v individuální preskripci léčivých přípravků. Značnou část přípravků reprezentují viskózní přípravky s přídavkem hydrogelů. V této práci byl studován vztah mezi koncentrací a viskozitou derivátů celulosy s různým viskozitním číslem. Pro linearizaci byla využita empirická lineární regrese, ve které je viskozita transformována logaritmem a koncentrace druhou odmocninou. Získané aktuální parametry lineární regrese umožnily odhad koncentrace derivátu pro dosažení požadované viskozity tak, aby mohly být jednotlivé deriváty celulosy s různým viskozitním číslem mezi sebou zaměněny bez velkého vlivu na viskozitu výsledného magistraliter přípravku.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: Assoc. Prof. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Mgr. Lukáš Láznička

Title of Thesis: Evaluation of viscosity of the cellulosis bases for
 extemporaneous preparation

Extemporaneous preparation plays an important role in the individual prescription of medicinal products. Many preparations are viscous preparations with the addition of hydrogels. In this work, the relationship between concentration and viscosity of cellulose derivatives of various viscosity grades was studied. The empirically proposed linear regression in which the transformation of viscosity by logarithm and the concentration by square root was used. The actual parameters of the linear regression obtained allowed to estimate the concentration of the cellulose derivative to achieve the desired viscosity. This way, the individual derivatives of different viscosity grades can be replaced without the large impact on viscosity of the resulting medicinal product.

3 Zadání

Cílem této experimentální rigorózní práce bude v teoretické části zpracovat literární rešerši zaměřenou na využití hydrogelů v lékových formách, a především využití derivátů celulosy a jejich vlastnosti.

Experimentální část práce je soustředěna na praktické řešení zástupnosti různých druhů derivátů celulosy, dodávaných distributory. Proto je cílem:

1. Pomocí kapilární viskozimetrie změřit kinematickou viskozitu vzorků methylcelulosy, hypromelosy a karmelosy sodné soli s různým viskozitním číslem v závislosti na koncentraci.
2. Určit relativní hustotu vzorků methylcelulosy, hypromelosy a karmelosy sodné soli a následně dynamickou viskozitu vzorků.
3. Pomocí transformace veličin (viskozita logaritmem, koncentrace druhou odmocninou) získat rovnice umožňující využití aktuálních parametrů pro odhad koncentrace derivátu celulosy pro dosažení potřebné viskozity.
4. Ověřit platnost postupu a možnost využití derivátu s odlišným viskozitním číslem na praktickém recepturním přípravku.

4 Úvod

V technologii léků a zejména v magistraliter přípravě v lékárnách nacházejí gelové systémy vysokomolekulárních látek široké uplatnění. Mají řadu výhod, zejména nízkou toxicitu (bezpečnost), cenovou dostupnost, ojedinělé fyzikální vlastnosti, biokompatibilitu, mukoadhezivitu, nízké riziko mikrobiální kontaminace, minimum inkompatibilit a další. Především hydrofilní gelové systémy polosyntetických derivátů celulosy nacházejí uplatnění jak v oblasti lokálního, tak i celkového podání, v tvarově specifických i nespecifických lékových formách.¹

Předkládaná rigorózní práce má za cíl porovnat vlastnosti jednotlivých celulosových etherů, zejména jejich viskozitu tak, aby mohly být v magistraliter recepturách jednotlivé viskozitní druhy stejného derivátu nebo i různé deriváty celulosy s respektem k inkompatibilitám vzájemně zaměněny a aby výsledná viskozita magistraliter přípravku zůstala nezměněna nebo se případně změnila jen v malém rozsahu.

5 Teoretická část

5.1 Využití hydrogelů v lékových formách

Významná skupina gelů používaných ve farmacii jsou hydrofilní gely, hydrogely. Jsou tvořené obvykle hydrofilními polymery, které za určitých podmínek a koncentrace polymeru gelovatí. Jedná se o bikoherentní soustavy tvořené vnitřní fází z polymeru, který vytváří trojrozměrnou síťovitou strukturu, která fixuje kapalné vehikulum, jež je vnější fází. Pro hydrogely je charakteristická vysoká absorpce vody, která může být až tisícinásobkem suché hmotnosti polymeru.

Hydrogely lze klasifikovat podle různých kritérií:

1. Podle počtu fází na jedno a vícefázové
2. Podle fyzikální struktury sítě na amorfni, semikrystalické struktury s vodíkovými můstky, supermolekulární struktury a hydrokoloidní agregáty
3. Podle původu zesíťování na chemicky (kovalentně) zesíťované, fyzikálně síťované gely a gely, jejichž síť vzniká propletením makromolekul

Farmaceutické hydrogely jsou zastoupeny v řadě lékových forem. Strukturu gelu nalezneme v řadě krémů, mastí, past, čípků, globulí, insertů, implantátů, terapeutických systémů. Jako meziprodukt se gely uplatňují také v mnoha lékových formách, např. při výrobě želatinových tobolek, filmových obalů tablet, mikrotobolek a jako pojivo v granulátu.

Hydrogely se svými mechanickými a strukturálními vlastnostmi podobají živým tkáním, jsou biokompatibilní a netoxické, používají se v tkáňovém inženýrství. Slouží např. jako matrice pro reparaci a regeneraci různých druhů tkání a orgánů, ke zhotovení výstelek umělých srdcí, umělé kůže a svalů.

Klasické využití hydrogelů je při lokální aplikaci na kůži. Tyto přípravky jsou většinou složené z léčivé a gelotvorné látky, kapalného vehikula, protimikrobní přísady a dalších pomocných látek. Kapalným vehikulem bývá většinou voda nebo její kombinace s glycerolem a alkoholy. Přípravky tvoří jemný, hladký, nemastný a přilnavý film, který je z pokožky snadno smývatelný. Samotný hydrogel lze použít u svědivých, mírně zánětlivých afekcích nebo urtikáriích. Lokálně aplikované gely jsou vhodné pro inkorporaci léčiv s antiflogistickým, antiseboroickým, antiaknózním, antipruriginózním a antiseptickým účinkem.

U oční aplikace léčivých látek dochází po vkápnutí do oka k jejich rychlému odplavení do spojivkového vaku. Zároveň se zvýší vylučování slz a většina přípravku je v krátkém čase eliminována. Proto je účelné prodloužit čas styku přípravku s rohovkou, což je možné zvýšením viskozity přípravku. Využívají se zejména gely s bioadhezivními vlastnostmi, které vykazují adhezi na mucinovou vrstvu oka díky různým fyzikálním a chemickým mechanismům a tím zajistí prodloužení kontaktu s rohovkou a spojivkou. Vodné roztoky mukoadhezivních látek se pomalu rozpouští a jsou odplavovány slzami. Léčivé látky zůstávají v oku, dokud se mucinová vrstva neobnoví nebo přípravek není odstraněn mrkáním.² Tím se zlepšuje biodostupnost a snižují se vedlejší účinky. Novější přístup k úpravě viskozity očních přípravků je *in situ* gelace, kdy ke zvýšení viskozity dojde až po aplikaci na rohovku. Výhodou je snazší zpracování, aplikace a dávkování přípravku.^{3,4}

Hydrogely tvořící podkožní implantáty jsou biodegradabilní systémy představující terapeutický systém s řízeným uvolňováním. K přípravě se používají bobtnající polymery, které se nerozpouští ve vodě.^{1,5}

Mezi nové metody využití polymerů v oční aplikaci patří tzv. minitablety. Minitablety jsou biodegradabilní, pevné lékové formy, které po aplikaci do spojivkového vaku přechází do formy gelu, což prodlužuje dobu kontaktu mezi léčivou látkou a povrchem očního bulvu. Výsledkem je zvýšení biologické dostupnosti léčiva. Mezi výhody minitablet patří snadná aplikace do spojivkového vaku, odolnost proti obranným mechanismům (odplavení léčiva nasolakrimálním kanálkem) a postupné uvolňování aktivní složky v místě aplikace.

K vývoji minitablet se používají deriváty celulosy (hydroxypropylmethylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosity a ethylcelulosa), dále akryláty (kyselina polyakrylová a její zesíťované formy), carbopol nebo carbomer, chitosan a škroby (kukuřičný škrob). Z pomocných látek se uplatňuje mannitol, stearyl fumarát sodný a stearát hořečnatý. Minitablety se připravují metodou přímého lisování nebo tabletováním granulátu. Výhodou suché granulace je zvýšená tekutost prášků, které často obsahují bioadhezivní polymery a umožňují produkci minitablet ve větším měřítku, než je experimentální laboratorní příprava. Mezi léčiva, u nichž se zkouší aplikace ve formě minitablet patří piroxicam, timolol, ciprofloxacin, gentamicin a acyklovir.⁶

Při nasální aplikaci polotuhých přípravků se dává přednost gelům pro prodloužení kontaktního času se sliznicí a nízkou lokální dráždivost. Používají se také hydrogely s mukoadhezivními vlastnostmi, které při styku se sliznicí bobtnají a uvolňují léčivo pro lokální i systémový účinek.

Gely nachází uplatnění při výrobě parenterálních přípravků. Aplikují se parenterálně v tekutém stavu a teprve po aplikaci v tkáni tvoří gel, který slouží jako depo pro léčivo. Gely mohou vznikat změnou teploty nebo pH. Zajímavé je také použití gelů v rektálně aplikovaných přípravcích, kdy se připraví tekuté čípky, které gelovají při teplotě těla. Gelové lékové formy lze využít i u vaginálních přípravků.

5.1.1 Tradiční hydrogely

Mezi základy tradičních hydrogelů lze zahrnout přírodní i syntetické polymery, např. agar, karagenan, arabskou a xanthanovou klovatinu, pektin, makrogoly a další. Z červených řas (Rhodophyta) se extrahují zejména sulfonované glykany a O- methylované cukerné zbytky, z nichž nejdůležitější jsou karagenany a agar.

Agar je do lékáren dodáván jako světle žlutý, průsvitný, houževnatý, nesnadno lámavý, po usušení křehčí prášek nebo stlačené lamely. Agar je nosnou složkou buněčných stěn červených řas, z kterých je extrahován vařící vodou. Je tvořen dvěma odlišnými polysacharidy: agarosou a agaropektinem. Agarosa je lineární polysacharid, neionogenní, gelující složka agaru, agaropektin je ionogenní heterogenní směs menších molekul a gel netvoří. Obsah agarosy a agaropektinu se v různých typech agaru liší. Agaropektin je z některých komerčně dostupných typů agaru zcela odstraněn. Agar je rozpustný ve vroucí vodě, prakticky nerozpustný v ethanolu 96% a studené vodě. Vodné roztoky agaru jsou stabilní při pH 4–10. Ve farmaceutické technologii se agar používá pro zvýšení viskozity roztoků, stabilizaci suspenzí, jako základ gelů a čípků. Gel tvoří již v koncentraci 0,1%. Teplota tuhnutí gelu je 40 °C a teplota tání 90 °C. Nízká elasticita gelu, tuhost a křehkost gelu agaru znesnadňují některé jeho aplikace. Má široké využití v potravinářství jako stabilizátor a zahušťovadlo. Je součástí mražených výrobků, želé, pudinků apod. Používá se jako živné médium pro kultivaci mikroorganismů (upravený jako krevní nebo čokoládový

agar) a rostlin. Terapeuticky se dříve využíval v kombinaci s dalšími látkami jako laxativum.⁷

Karagen je lineární polymerní řetězec tvořený z jednotek D-galaktosy a 3,6-anhydro-D-galaktosy z 15–40 % esterifikovaných kyselinou sírovou. Jednotky 3,6-anhydro-D-galaktosy udělují karagenům hydrofobní charakter a snižují jejich rozpustnost ve vodě. Sulfátové zbytky naopak zvyšují hydrofilitu polymeru a zvyšují jeho rozpustnost ve vodě. Dle polohy sulfátové skupiny a obsahu galaktoanhydrosy se rozlišují tři základní typy karagenů: κ -, ι - a λ -. Karagenan typu κ - a ι - ve vodě bobtnají a vytváří gely. λ -karagenan vykazuje vyšší rozpustnost ve vodě, gely netvoří a používá se pouze na zvýšení viskozity. Běžně se používá v potravinářství jako náhrada tuků (výroba čokolády) a pro snadné spojení s mléčnými bílkovinami jako aditivum při zpracování mléčných výrobků a v kosmetice (zubní pasty, krémy, lubrikanty). Používá se pro zvyšování viskozity, stabilizaci suspenzí a emulzí, jako základ gelů, krémů. Samostatně, častěji však v kombinacích, jsou vhodné pro výrobu tablet s řízeným uvolňování léčiv.⁷ Popsaná je i široká škála biologických účinků (antivirové, antikoagulační, imunomodulační). Evropská unie dle výsledků nedávných studií však doporučila omezit množství karagenanu v potravinách pod 5 %.⁸

Pektiny jsou aniontové polysacharidy, které se nacházejí společně s celulosou v buněčných stěnách rostlin, kde celuloza zajišťuje zejména pevnost a pektiny flexibilitu. Základní stavební složkou pektinů je lineární řetězec kyseliny α -D-galakturonové. Určité procento karboxylových skupin kyseliny α -D-galakturonové je esterifikováno methanolem. Podle stupně esterifikace se pektiny dělí do dvou skupin: s vysokým (>50%) a nízkým (<50%) podílem methoxylových skupin. Stupeň esterifikace ovlivňuje vlastnosti pektinu, s narůstajícím stupněm esterifikace klesá rozpustnost ve vodě, resp. vzrůstá hydrofobní charakter. Přirozeně se pektiny vyskytují a extrahují z ovoce. Obecně platí, že čím je ovoce zralejší, tím obsahuje pektinů méně a naopak. Množství pektinů se také liší v jednotlivých druzích ovoce, některé jej mají přirozeně více a jiné méně. Mezi ovoce s vysokým podílem pektinů patří citrusové plody (zejména albedo) a jablka. Pektin se z nich extrahuje kyselou hydrolyzou při

teplotě 70–90 °C, kdy dochází k deesterifikaci a zvýšení rozpustnosti pektinu, který se z roztoku vysráží ethanolem, oddělí a vysuší.

Dispergováním pektinů ve vodě vznikají viskózní roztoky, disperze 1–2 % mají charakter slizů, při vyšších koncentracích vznikají gely. Tvorbu a konzistenci gelů výrazně ovlivňuje stupeň esterifikace pektinu, polymerizace a pH prostředí. Pektiny s nízkým stupněm esterifikace tvoří gely v přítomnosti dvojmocných kationtů, které provazují sousední řetězce pektinů za vzniku trojrozměrné sítě – gelu. Ve farmaceutické technologii se pektiny používají jako stabilizátory emulzí a suspenzí, gely jako masťové základy. Pektiny se uplatňují také při výrobě hydrofilních matricových tablet. Uvolňování léčiv z nich však může být ovlivněno typem použitého pektinu. Reakce mezi karboxylovými skupinami aniontových polysacharidů pektinů a aminoskupinami kationtového polysacharidu chitosanu vede v prostředí s pH 3–6 ke vzniku nerozpustného komplexu. Z tohoto důvodu dochází v horní části zažívacího traktu ke zpomalenému uvolňování léčiv. Kombinace pektinů a chitosanu lze proto využít v systémech určených pro cílený transport léčiv do tlustého střeva, ale i pro flotující lékové formy s uvolňováním léčiva v žaludku.^{7,9}

Xanthanová klovatina je bílý nebo žlutobílý sypký prášek, prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, dobře rozpustný ve vodě za vzniku vysoce viskózního roztoku. Viskozita 1% roztoku je přibližně 1000 mPa s. Chemicky se jedná o vysokomolekulární aniontový polysacharid, který se vyrábí fermentací sacharidů mikroorganismy. Vyskytuje se ve formě sodných, draselných nebo vápenatých solí. Xanthanová klovatina je fyzikálně i chemicky stabilní v rozmezí 10–80 °C a pH 2–12. Je vysoce mukoadhezivní a viskoelastická. Používá se ve farmacii, kosmetice a potravinářství jako stabilizátor, viskozifiant a emulgátor, pro topické, perorální i oční přípravky. Je vynikajícím stabilizátorem suspenzí (tekutých, suchých i s řízeným uvolňováním léčiv). Používá se často v kombinaci s jinými stabilizátory suspenzí, se kterými vykazuje synergický reologický účinek.^{7,9}

Arabská klovatina je bílý až nažloutlý prášek, bez chuti a zápachu. Jedná se o sušený exsudát, který samovolně vytéká nebo se získává nařezáním kůry dřevin *Acacia senegal* a *Acacia seyal* (*Fabaceae*). Chemicky jde o kyselinu arabinovou, polysacharid

složený z D-galaktosy, L-arabiny, L-ramnosy a kyseliny D-glukuronové. Arabská guma je dobře rozpustná ve vodě. Je možné připravit roztoky s více než 50% obsahem tohoto polymeru. Roztoky vykazují slabě kyselé pH s maximální viskozitou v oblasti neutrálního pH. Přídavkem solí nebo zvýšením teploty dochází k poklesu viskozity. Arabská guma se nerozpouští v lihu, v olejích a v mnoha organických rozpouštědlech. Používá se jako stabilizátor emulzí a suspenzí, pro perorální i topické podání. Slouží jako pojivo při výrobě tablet a pastilek a jako nosný polymer v tabletách s řízeným uvolňováním léčiv.^{7,9}

Mezi tradičně používané látky nejen pro magistraliter přípravu patří **makrogoly**, polyethylenglykoly. Jsou to směsi polymerů s obecným vzorcem $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ dále charakterizované průměrnou relativní molekulovou hmotností jmenovité hodnoty (n) uvedené v názvu. Vzhledově se jedná buď o čiré viskózní bezbarvé nebo téměř bezbarvé hygroskopické tekutiny (molekulová hmotnost 300–600), nebo bílé pevné látky voskového nebo parafinového vzhledu (molekulová hmotnost nad 1000). Jsou mísitelné nebo velmi snadno rozpustné ve vodě, v lihu 96% a v dichlormethanu, prakticky nerozpustné v mastných a minerálních olejích. Český lékopis uvádí makrogolovou mast, hydrofilní mast ze stejného poměru makrogolu 300 a 1500, jejich poměr se vzájemně může měnit až o 10 % dle požadované viskozity.¹⁰

5.1.2 In situ gelující polymery

Jedná se o polymerní látky vykazující reversibilní fázovou přeměnu „sol-gel“. K této přeměně, nazývané též gelace *in situ*, dochází při změně teploty (poloxamery, poloxamin, ethylhydroxyethylcelulosa), změně pH (karbomery, chitosan, celacefat) nebo při reakci s ionty fyziologických tekutin (algináty). Mechanismy gelace jsou různé. Vlivem pH a fyziologických iontů může dojít k neutralizaci řetězce polymeru. Změna teploty se většinou projeví změnou struktury nebo uspořádáním řetězce polymeru.⁴

Karbomery jsou často používané látky pro zvýšení viskozity hydrofilních přípravků, protože umožňují volbu širokého rozpětí viskozity s přímou závislostí na koncentraci, jsou

kompatibilní s řadou léčiv a vykazují dobrou mukoadhezivitu.¹¹ Chemicky se jedná o vysokomolekulární aniontové polymery akrylové kyseliny, které jsou zesítěné polyalkenylethery cukrů (sacharosa) nebo polyalkoholů (pentaerythritol). Ve vodě vytváří málo viskózní koloidní roztok s kyselým pH, který po neutralizaci (hydroxidy, aminy) vytváří gel. Gel je mísitelný s ethanolem a glycerolem. Inkompatibilní je s kyselinami, fenoly, vysokými koncentracemi solí. Používá se jako gelotvorná látka, stabilizátor suspenzí, emulzí a jako pojivo tablet.⁵

Gelanová klovatina (gelan) je anionaktivní polysacharid, který je produkován bakterií *Sphingomonas elodea*. Strukturálně je tvořený β -1,3-D-glukózou (60 %), kyselinou β -1,4-D-glukuronovou (20 %) a α -1,4-L-rhamnózou (20 %). Ve vodném prostředí mají vlákna polymeru tendenci k sobě adherovat a vytvářet objemnou prostorovou síť, ve které je zabudovaná voda. V přítomnosti kationtů vytváří pevný průhledný gel, který je stabilní při nízkém pH. Částečně deacetylovaná forma gelanu, komerčně dostupná pod označením jako Gelrite[®], vytváří reverzibilně gel již v koncentracích menších než 1%.⁴ Nicméně má špatnou mechanickou pevnost, špatnou stabilitu ve fyziologických podmínkách, vysokou teplotou gelace a úzké rozmezí teploty gelace. Proto se kombinuje s dalšími polymery, jako je agar, chitosan, celulóza, alginát sodný, škrob, pektin, polyvinylchlorid a xanthanová guma. Používá se pro formulaci lékových forem (mikročástice, oční kapky), pro přípravky na hojení ran a pro genovou terapii.¹²

Kyselina alginová je přírodní hydrofilní polysacharid. Jedná se o směs polyuronových kyselin, kyseliny D-mannuronové (M) a kyseliny L-guluronové (G), které jsou seřazeny buď v homopolymerní bloky (M-M, G-G), nebo v heteropolymerní bloky (M-G). Poměr M/G bloků, jejich rozložení a délka ovlivňují fyzikálně-chemické vlastnosti kyseliny alginové. Komerčně se získává z hnědých mořských řas rodu *Phaeophyceae*, ve kterých plní funkci stavební složky buněčných stěn. Bobtná ve vodě na 200 až 300násobek své hmotnosti, ale nerozpouští se. Viskozita vodných disperzí výrazně roste s koncentrací kyseliny alginové; při koncentraci 0,5 % je viskozita jen 20 mPa s, při koncentraci 2,0 % již 2000 mPa s. Kyselina alginová tvoří soli. V přítomnosti jednomocných kationtů pomalu vytváří čirý, viskózní roztok.

V přítomnosti vícemocných kationtů (mimo hořečnaté) viskozita disperze výrazně vzroste z důvodu zesílení a tvorby trojrozměrné sítě ionotropní hydrogelové matrice. Je to princip gelace *in situ*. Příčinou gelace nebo zesílení je interakce příslušného iontu s kyselinou guluronovou. Odlišné kationty vykazují rozdílnou afinitu ke kyselině alginové. Prakticky se pro výrobu solí používají pouze Ba^{2+} , Sr^{2+} a Ca^{2+} . Mechanická odolnost a porosita alginátového gelu je závislá na poměru G/M, typu iontového síťovadla, koncentraci a počáteční viskozitě roztoku.

Kyselina alginová a algináty se používají ve farmaceutickém, kosmetickém i potravinářském průmyslu (k zahuštění polévek a želé). Nejpoužívanější je sodná sůl kyseliny alginové, alginát sodný. Používá se jako pojivo, rozvolňovadlo, nosný polymer při výrobě hydrofilních matric.

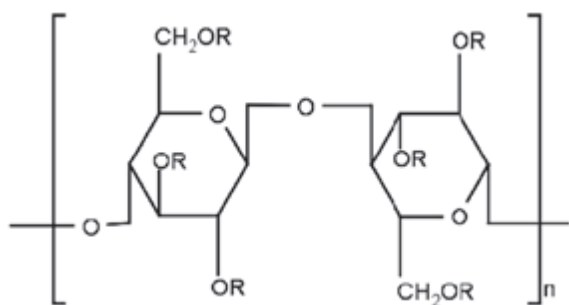
Jeho reakce s ionty Ca^{2+} například glukonanu vápenatého, který se přidává jako plnivo, lze využít ke zpomalení liberace léčiva ze zesíťované matrice. Slouží jako stěnotvorný polymer při výrobě mikrotobolek. Alginát sodný může tvořit také součást obsahu lipozomů či vehikula při jejich přípravě. Díky antioxidační aktivitě přispívá následně i ke stabilizaci lipozomových preparátů. Uplatňuje se jako stabilizátor při výrobě krémů, suspenzí, emulzí typu o/v, k zvyšování viskozity a maskování nepříjemné chuti léčivých látek. Alginát vápenatý se využívá pro jeho hemostatické vlastnosti, poutání exsudátu a snadného odstranění bez poškození tkáně k výrobě sterilních krytí na rány. Dále se používá při kultivaci buněk a v tkáňovém inženýrství¹³. Terapeutické využití kyseliny alginové, alginátu sodného a hořečnatého v kombinaci s antacidy je u gastroezofageálního refluxu, kdy reagují s žaludeční kyselinou za tvorby viskózního gelu, který plave na povrchu žaludečního obsahu a mechanicky tak brání průniku kyselého žaludečního obsahu do jícnu.¹⁴

Hyaluronát (syn. Hyaluronan, kyselina hyaluronová) tvoří jednu z hlavních složek mezibuněčné hmoty. Je součástí pojivových, epiteliálních a nervových tkání. Ve velkém množství se nachází v očním sklivci a komorové vodě, synoviální tekutině a kůži. Zředěné roztoky hyaluronátu sodného byly úspěšně zpracovány jako náhražky slz u suchého povrchu oka. Výhodné vlivy jsou připisovány unikátní viskoelasticitě, hygroskopičnosti a biofyzikálním vlastnostem podobným mucinu.¹⁵ Kyselina hyaluronová a karbomerové hydrogely nevykazují cytotoxické působení, naopak mají

antioxidační vlastnosti. Hyaluronová kyselina redukuje cytotoxicitu benzalkonium chloridu v důsledku iontových interakcí, vazbou na houbovitou síť hyaluronové sítě a přesun vazebné rovnováhy mimo interakci s buněčnými membránami. Hyaluronát a karbomerové hydrogely mohou být proto zajímavé nejen v terapii suchých očí, ale také při defektech rohovkového epitelu zahrnující oxidační stres.²

5.2 Deriváty celulosy

Ethery celulosy jsou ve vodě rozpustné polymery, které se běžně ve farmacii, potravinářství, kosmetickém průmyslu, zemědělství, při výrobě latexových barev, keramiky a v dalších oblastech používají více jak 50 let.



Obr. 1. Chemická struktura celulosy se znázorněnými pozicemi (R) pro chemickou modifikaci.

Běžně vyráběnými ethery celulosy jsou methylcelulosa (MC), ethylcelulosa (EC), karboxymethylcelulosa (CMC), hydroxyethylcelulosa (HEC), hydroxypropylcelulosa (HPC), karboxymethylcelulosa sodná (CMCNa) a vápenatá sůl (CMCCa) a směsné ethery hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC), hydroxyethylmethylcelulosa (HEMC) a carboxymethylhydroxyethylcelulosa. Ethery celulosy poskytují širokou škálu vlastností a rozpustností, které jsou výsledkem různých substitučních skupin a různých stupňů substituce.

Viskozitní číslo vodných roztoků etherů celulosy závisí na molekulové hmotnosti, resp. délce řetězce a charakterizuje tak konkrétní typ derivátu a je součástí jeho komerčního označení. Stanovuje se ve 2% vodném roztoku derivátu celulosy při teplotě 20 °C. Měření je prováděno na Ubbelohdeho viskozimetru. Jmenovitá zdánlivá

viskozita je potom přesně určena pro danou šarži produktu za stejných podmínek.¹⁶ Např. Methylcellulosum 1500, jmenovitá zdánlivá viskozita 1806 mPa·s

5.2.1 Příprava slizů a gelů z derivátů celulosy

Deriváty celulosy se rozpouštějí ve vodě procesem bobtnání a následnou hydratací. Postup přípravy slizů/gelů se liší, je-li k dispozici prášková substance, modifikovaný prášek nebo granulát. Pro rozpouštění je také zásadní chemická struktura derivátu, která ovlivňuje rozpustnost v závislosti na teplotě. Zatímco MC a HPMC se lépe rozpouštějí za nízké teploty, karmelosa se rozpouští ve vodě teplé. Chování je nutné zohlednit v procesu kontrolovaného (řízeného) bobtnání.

Do lékáren jsou deriváty celulosy dodávány pouze ve formě nemodifikovaných prášků a pro rychlejší přípravu jejich roztoků je nutno použít speciálních metod přípravy. V praxi běžným postupem, který urychluje přípravu, je proces řízeného bobtnání, jehož podstatou je interakce částic polymeru a rozpouštědla na co největším mezipovrchu. Pro deriváty celulosy rozpustné ve studené vodě je vhodná tzv. hot/cold metoda.¹⁶ Při dispergaci v horké vodě je maximální mezipovrch zajištěn postupným přechodem od kapaliny, která polymer smáčí, ale nerozpouští (termodynamicky horší rozpouštědlo), k termodynamicky dobrému rozpouštědlu pro polymer.

Druhou možností je využití dispergace v méně polární kapalině, tzv. mediátoru bobtnání, kterým může být glycerol 85%, propylenglykol, makrogol 300. Derivát celulosy se disperguje nejprve v této kapalině a teprve potom se postupně přidává voda. Tímto způsobem se připravuje i *Methylcellulosi mucilago 2%* uvedený v Českém lékopise.¹⁰

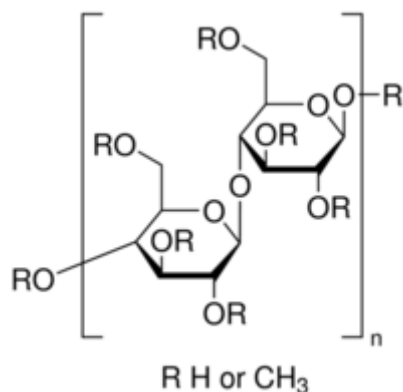
Dalším technologickým opatřením, které už ale spadá mimo postup řízeného bobtnání, je tzv. suché mísení, dry-blending. Jde o využití dispergačních agens v tuhém skupenství, kterými se předběžně smísí deriváty celulosy ještě před rozpuštěním v disperzní kapalině (vodě) v poměru 7:1–3:1. Tím dojde k separaci částic derivátu celulosy a po přidání vody obvyčejné teploty nedojde k nežádoucímu shlukování. Používají se látky v disperzní kapalině rozpustné (cukry, vícesytné alkoholy) nebo látky v ní nerozpustné (koloidní bezvodý oxid křemičitý, oxid zinečnatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, uhličitán vápenatý). S výhodou lze využít

k předmísení i práškové součásti léčivého přípravku (léčivou látku, protimikrobní přísadu).^{5,17}

Zahříváním roztoku MC a HPMC dochází postupně ke snižování rozpustnosti. Při teplotě cca 50–60 °C (v závislosti na aktuální struktuře polymeru), nastává tzv. bod gelace („cloud point“) a z roztoku polymeru se vysráží nerozpuštěný polymer. Tento děj je reversibilní, při zpětném ochlazení se polymer opět rozpustí. To je důležitý fakt např. při tepelné sterilizaci roztoků methylcelulosity a hypromelosity. Pro využití ve viskózních očních přípravcích je nezbytné, aby sterilní viskózní roztok (gel) neobsahoval žádné zbytky nerozpuštěného polymeru, které by mohly po aplikaci mechanicky dráždit.

5.2.2 Methylcelulosa

Methylcelulosa, první syntetický derivát celulosy, byl do praxe zaveden před více jak 60 lety.



Obr. 2: Chemická struktura methylcelulosity¹⁸

5.2.2.1 Charakteristika, vlastnosti

Methylcelulosa je po chemické stránce methyleter celulosy, částečně O-methylovaná celulosa. V praxi se používají i obchodní názvy Methocel[®], Metolose[®], Tylose[®] SL. Obsahuje asi 19–32 % methylovaných hydroxylových skupin. Průměrná molekulová hmotnost je v rozmezí 10–220 kDa. Jedná se o bílý, nažloutle bílý nebo šedobílý, slabě hygroskopický prášek nebo granule. Je prakticky nerozpustná v horké vodě, acetonu, ethanolu 96%, etheru a toluenu. Rozpouští se v ledové kyselině octové a ve studené vodě za vzniku koloidního roztoku. Bod gelace 2% roztoku leží kolem 50 °C a lze jej

snížit přidáním sacharosy, glycerolu, sorbitolu nebo elektrolytů. Je to dáno vyšší afinitou iontů k molekulám vody a dehydratací celulosového polymeru. Teplotu gelace naopak snižují ethanol, makrogol 300, propylenglykol. Slizy i gely jsou stabilní v rozmezí pH 3–11.¹⁶

Připravuje se zahříváním celulosových vláken v alkalickém roztoku a následnou reakcí s methylchloridem.¹⁹

Methylcelulosa vykazuje slabou povrchovou aktivitu (snižuje povrchové napětí o 20–30 %; povrchové napětí 0,1% roztoku MC je v rozmezí 42–64 mN/m, povrchové napětí vody je 72 mN/m, povrchové napětí typického surfaktantu je 30 mN/m), která je dána rozdílným rozložením methylace vlivem konformace v rámci jedné molekuly.¹⁶

Zajímavostí je, že methylcelulosa, jejíž teplota gelace je pro použití v in situ gelujících očních kapkách vysoká, přesto může být po modifikaci vhodná. Obecně platí, že vysoká koncentrace elektrolytů vede k vysolení a gelaci MC. Svědčí o tom preparát firmy Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd. (Tokyo, Japan), která vyvinula oční kapky s timolol maleátem pro terapii glaukomu (Rysmon® TG), které obsahují kombinaci methylcelulosity, citrátu sodného a polyethylenglykolu. Tato kombinace pomocných látek snižuje teplotu gelace na 32–34 °C.²⁰

5.2.2.2 Použití

Methylcelulosa je v různých koncentracích široce používanou pomocnou látkou, a to nejen ve farmacii, ale i v potravinářství, průmyslové výrobě, zemědělství a kosmetice.²¹ V magistraliter přípravě se používá zejména na úpravu viskozity v přípravcích pro perorální nebo topickou aplikaci. Díky povrchové aktivitě a zvýšení viskozity vnější fáze se využívá jako stabilizátor emulzí o/v a suspenzí. Methylcelulosa s nižším stupněm viskozity plní funkci pojiva při výrobě granulátů a tablet. Methylcelulosity s vyšším stupněm viskozity se používá pro přípravu slizů, gelů, hydrokrémů a jako rozvolňovadlo tablet.²² Zvyšuje kontaktní čas léčiv podaných na sliznici. Na nosní sliznici je vhodnější než emulze nebo oleomasti, které negativně ovlivňují činnost cílů. V očních přípravcích se dává přednost použití hypromelosity.

Novější lékové formy tvořené z kolagenu, tzv. kolosomy jsou malé částice kolagenu (1 mm×2 mm×0.1 mm) suspendované v 1% methylcelulosovém slizu. Kolosomy mají všechny výhody kolagenových očních matric (čoček) bez jejich nežádoucích účinků.⁶ Roztoky s nízkoviskózními deriváty mohou být připraveny v koncentraci 10–15 %, u vysokoviskózních produktů v koncentraci 2–3 %.¹⁶ Disperze methylcelulosity běžně dostupné v lékárnách pro magistraliter přípravu s obsahem do 2 % mají (v závislosti na viskozitním čísle) většinou charakter slizů a používají se ke zvýšení viskozity vodné fáze, s obsahem od 4 % mají charakter gelů. Roztoky mohou být sterilizovány v autoklávu.²³

Příklady nejpoužívanějších receptur:

1. Nystatinová suspenze isotonická²⁴

Rp.

Nystatini 10 MIU

Methylcellulosi (z. v. 1500) 1,5

Glyceroli 85 % 3,0

Aq. purif. ad 100,0

M. f. susp.

D. S. 5× denně 0,5–1 ml přípravku vstříknout stříkačkou do úst a rozetřít vatovou tyčinkou. Aplikovat po jídle.

2. Umělá slina s xylitolem – XYLOSAL RSP²⁵

Rp.

Methylcellulosi (z. v. 1500) 1,0

Glyceroli 85% 5,0

Xylitol 5,0

Natrii chlorati 0,5

Aq. purif. ad 100,0

M. f. sol.

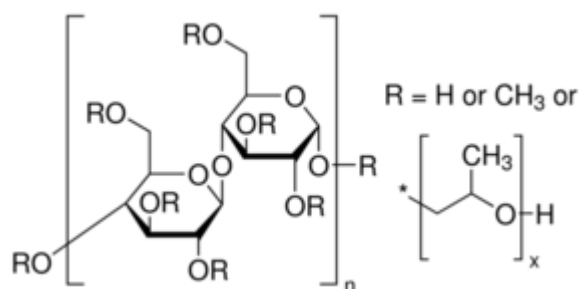
D. S. několik kapek nebo jeden vstřík ze sprejové lahvičky při pocitu sucha v ústech

5.2.2.3 Inkompatibility

Vzhledem k neionogennímu charakteru vykazuje methylcelulosa jen velmi málo interakcí. Inkompatibilní je s vyššími koncentracemi elektrolytů, kdy dochází ke koagulaci a vysolení methylcelulosity. Tento jev je výsledkem kompetice elektrolytu a methylcelulosity o molekuly vody a vede ke snížené hydrataci celulosity. Dále váže do komplexu parabeny (vznik zákalu a neúčinnost protimikrobní přísady)¹⁸ vyjma ethylparabenu.²⁶ Dále vykazuje inkompatibilitu s fenolickými látkami (fenol resorcinol, tanin), tríslovinami a s mnohými tenzidy. Inkompatibilní je také s dusičnanem stříbrným (což by mohlo vést k problémům při izotonizaci viskózních očních kapek), ichtamolem v koncentraci nad 5 % a silně kyselé a zásaditě reagujícími látkami, kdy může dojít k hydrolyze, snížení viskozity nebo vysrážení.¹⁸

5.2.3 Hypromelosa

Hypromelosa (hydroxypropylmethylcelulosa) je částečně O-methylovaná a O-(2-hydroxypropylenovaná) celulosa s průměrnou molekulovou hmotností 10–1500 kDa. Jedná se o bílý nebo naředlý prášek, bez chuti a zápachu. Připravuje se zahříváním celulóзовých vláken v alkalickém roztoku a následnou reakcí s methylchloridem a propylenoxidem.



Obr. 3: Chemická struktura hypromelosity¹⁸

5.2.3.1 Charakteristika, vlastnosti

Je prakticky nerozpustná v horké vodě, acetonu, ethanolu 96%, etheru, toluenu. Rozpouští se ve směsi vody a ethanolu nebo isopropylalkoholu při obsahu alkoholu nižším než 50 %. Roztoky jsou stálé při pH 3–11, odolné vůči působení enzymů. Roztoky je nutné konzervovat, substrátem bývají znečištěniny. Se zvyšující teplotou se snižuje viskozita roztoku. Nevykazuje emulgační vlastnosti, při kombinaci

s oleofilními léčivými je nutná přísada emulgátoru. Dělí se do několika skupin podle poměru substituce methoxylových a hydroxypropylenových skupin, stupně polymerace a z toho plynoucí molekulové hmotnosti a viskozity.²⁷ Roztoky mohou být sterilizovány v autoklávu.²⁸

5.2.3.2 Použití

Hypromelosa nachází uplatnění v perorálních, kožních, očních i vaginálních léčích. Samostatně se používá v mnoha typech očních kapek jako lubrikant při potížích se suchým okem. V porovnání s methylcelulosou jsou její roztoky průhlednější, s menším množstvím nedispergovaných vláken, proto je preferovanější v očních přípravcích. Velmi často se využívá jako mukoadhezivní polymer při formulaci lékových forem s cílem prodloužit jejich kontaktní čas se sliznicí (příkladem může být vaginální insert s clotrimazolem nebo mukoadhezivní orální tableta s nystatinem). Obdobně i v magistraliter přípravě jde o jednu z nejpoužívanějších látek v základech mukoadhezivních past. U perorálních léků se uplatňuje jako pojivo (2–5%) a filmotvorná látka (2–20%). Patří mezi nejčastěji používané polymerní látky pro tvorbu gelových matic.^{18,19}

Příklady nejpoužívanějších receptur:

1. Složená mukoadhezivní pasta s dexamethasonem, benzokainem a dexpanthenolem – DEXBEPAMAP RSP²⁵

Rp.

<i>Dexamethasoni acetatis</i>	0,01
<i>Benzocaini</i>	2,0
<i>Dexpanthenoli</i>	0,5
<i>Hypromellosi</i> (z. v. 17350)	2,4
<i>Menthae piperitae etherol.</i>	gtt. II
<i>Vaselini albi</i>	2,0
<i>Paraf. liq.</i>	ad 10,0
<i>M. f. pasta mucoadhaes.</i>	

D. S. Nanášet na jemně osušenou sliznici úst, jemně rozetřít prstem.

2. Lidokainová ústní voda 2%²⁹

Rp.

<i>Lidocaini</i>	2,0
<i>Natrii hydrogenosp. dodecahydr.</i>	0,25
<i>Hypromellosi</i> (z. v. 4000)	2,0
<i>Dexpanthenoli</i>	5,0
<i>Aq. conservantis</i>	ad 100,0

M. f. sol.

D.S. několikrát denně vyplachovat dutinu ústní po jídle

3. Gel s erythromycinem 4% na akné NRF11.84.³⁰

Rp.

<i>Erythromycini</i>	4,0
<i>Hypromellosi</i> (z. v. 4000)	3,0
<i>Glyceroli</i> 85%	2,0
<i>Acidi citrici monohydr.</i>	0,3
<i>Ethanolu</i> 96%	45,0
<i>Aq. purif.</i>	ad 100,0

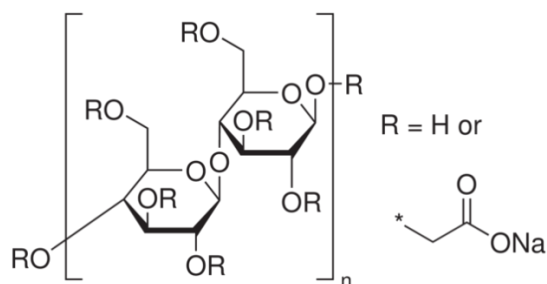
M. f. gelat.

D. S. lokálně na akné

5.2.3.3 Inkompatibility

Vzhledem ke svému neiontovému charakteru má jen velmi málo interakcí, nevytváří komplexy se solemi kovů a dalšími organickými solemi za vzniku nerozpustných sraženin. Hypromelosa je inkompatibilní s některými oxidačními činidly a benzalkonium chloridem.¹⁸

5.2.4 Karmelosa sodná sůl



Obr. 4: Chemická struktura sodné soli karmelosy¹⁸

5.2.4.1 Charakteristika, vlastnosti

Chemicky se jedná o O-karboxymethylovanou celulosu, aniontový lineární polymer s molekulovou hmotností v rozmezí 90–700 kDa. Vzhledově jde o bílý, šedý nebo nažloutlý zrnitý hydroskopický prášek, bez zápachu. Je rozpustná v teplé i studené vodě, lépe bobtná v horké vodě. Rozpouští se také ve směsi vody s nižšími alkoholy a glycerolem. Nerozpouští se v acetonu, ethanolu 96% a etheru. Vodné roztoky jsou stabilní při pH 2–10 i širokém rozmezí teplot 10–130 °C. Největší stabilitu a viskozitu má při pH 7. Při pH pod 2 precipituje, při pH nad 10 prudce klesá viskozita roztoku. U roztoku NaCMC při sterilizaci v autoklávu dochází ke snížení viskozity až o 25 %. Pokles viskozity při sterilizaci závisí na molekulové hmotnosti a stupni substituce molekuly NaCMC.¹⁸

Dodávána je ve třech druzích: vysoce, středně a nízkoviskózních stupních.

5.2.4.2 Použití

Karmelosa sodná sůl se používá ke stabilizaci emulzí, suspenzí a jako látka zvyšující viskozitu perorálních, parenterálních (dává falešně pozitivní výsledky LAL testů) a topických (očních, ušních, nosních, dermálních) přípravků. Používá se při výrobě tablet podle koncentrace jako pojivo v zesíťované formě (kroskarmelosa sodná sůl) i jako rozvolňovadlo tablet (kroskarmelosa sodná sůl patří i mezi superrozvolňovadla orodispergovatelných tablet).³¹ Další využití nachází jako základ gelových matric, ve kterých se používá samostatně, nebo v kombinaci s hypromelósou. Je součástí hydrokoloidních krytí na rány. Pro svou stabilitu v kyselém prostředí je vhodná pro formulaci vaginálních gelů. Je kompatibilní s tříslovinami, fenolickými látkami a peruánským balsámem.¹⁸

Příklady nejpoužívanějších receptur:

1. Omeprazolová suspenze 2 mg/ml viskózní, ochucená³²

Rp.

<i>Omeprazoli</i>	0,2
<i>Natrii hydrogencarbonatis</i>	8,0
<i>Carmellosi natrici</i>	1,5
<i>Dinatrii edetatis</i>	0,01
<i>Saccharini natrici</i>	0,1
<i>Polysorbati 80</i>	0,1
<i>Aq. purif.</i>	ad 108,0
<i>M. f. susp.</i>	
<i>D. S. 1–2x denně nalačno</i>	

2. Gel s latanoprostem³³

Rp.

<i>Latanoprosti</i>	0,005
<i>Carmellosi natrici</i>	1,8
<i>Polysorbati 20</i>	3,0
<i>Aq. conservantis</i>	ad 100,0
<i>M. f. gelat.</i>	
<i>D. S. 1x denně večer na řasy.</i>	

5.2.4.3 Inkompatibility

Díky svému aniontovému charakteru je inkompatibilní s kationtovými látkami. V závislosti na koncentraci tvoří s roztoky solí vícemocných kationtů (zejména zinku, vápníku, hliníku a železa) nerozpustné soli nebo nestabilní gely. Dále je inkompatibilní s xanthanovou klovatinou, ichtamolem v koncentraci nad 5%, ethanolem v celkové koncentraci nad 50 % se sráží.^{23,18}

5.3 Viskozita

Viskozita je fyzikální veličina, udávající poměr mezi tečným napětím a změnou rychlosti v závislosti na vzdálenosti mezi sousedními vrstvami při proudění skutečné kapaliny.

Viskozita je veličina charakterizující vnitřní tření a závisí především na přitažlivých silách mezi částicemi. Kapaliny s větší přitažlivou silou mají větší viskozitu. Větší viskozita znamená větší brzdění pohybu kapaliny nebo těles v kapalině. Při průtoku kapaliny trubicí se všechny její částice nepohybují stejnou rychlostí. Částice v blízkosti stěn trubice se prakticky nepohybují a částice vzdálenější od stěny se pohybují rychleji. Ve velmi zjednodušeném modelu si lze kapalinu představit jako soubor tenkých rovnoběžných vrstviček. Všechny částice jedné vrstvy se pohybují stejnou rychlostí, sousední rovnoběžné vrstvy se vůči sobě pohybují rozdílnou rychlostí. Pomalejší vrstvy se snaží brzdit rychlejší vrstvy, což se projevuje jako vnitřní tření v kapalině neboli viskozita.

Pro ideální kapalinu má viskozita nulovou hodnotu (taková kapalina se zařazuje jako další skupenství – tzv. supertekutina). Kapaliny s nenulovou viskozitou se označují jako viskózní (vazké).³⁴

Viskozita kapalin závisí na teplotě a tlaku. S rostoucí teplotou klesá, s rostoucím tlakem vzrůstá. Vliv tlaku je však většinou zanedbatelný, projevuje se až při velmi vysokých hodnotách.

5.3.1 Dynamická viskozita

Dynamická viskozita (koeficient viskozity, vnitřní tření) η je definovaná silou, kterou působí plošná jednotka vrstvy proudící kapaliny na sousední plošnou jednotku při jednotkovém rychlostním gradientu. Odpovídá tedy síle potřebné v určitém médiu k vzájemnému posunu dvou rovnoběžných vrstev kapaliny o ploše 1 m^2 rychlostí $1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ o vzdálenost 1 m . Jednotkou je pascalsekunda ($\text{Pa}\cdot\text{s} = \text{kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), ve farmaceutické praxi se častěji používá milipascalsekunda.

Dynamická viskozita se vypočítá podle vzorce¹⁰:

$$\eta = k \cdot \rho \cdot t \tag{1}$$

v němž je:

k – konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$)

ρ – hustota zkoušené kapaliny ($\text{mg} \cdot \text{mm}^{-3}$)

t – doba průtoku zkoušené kapaliny viskozimetrem v sekundách

Konstanta k je stanovena pro každý jednotlivý originální kus viskozimetru za použití vhodné viskozimetrické kalibrační kapaliny.

Převrácená hodnota dynamické viskozity se nazývá fluidita (tekutost)

$$\varphi' = 1/\eta \quad (2)$$

5.3.2 Kinematická viskozita

Kinematická viskozita (vazkost) ν je podílem dynamické viskozity η a hustoty kapaliny ρ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$) měřené při stejné teplotě.

$$\nu = \eta/\rho \quad (2)$$

v němž je:

ρ – hustota zkoušené kapaliny ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)

Proto je možné při znalosti hustoty kapaliny z dynamické viskozity vypočítat kinematickou viskozitu a naopak. Jednotkou je $\text{m}^2 \text{ s}^{-1}$, častěji se vyjadřuje v $\text{mm}^2 \text{ s}^{-1}$.

Uvedený vztah vychází z Newtonova zákona viskozity a platí pro většinu kapalin, které se pak nazývají newtonské tekutiny. Newtonské tekutiny jsou ideálně viskózní látky, u kterých je rychlostní spád přímo úměrný smykovému napětí. Viskozita závisí jen na teplotě, je splněna přímá úměrnost mezi smykovým napětím a gradientem rychlosti.³⁵

Zjišťování hodnoty kinematické viskozity probíhá pomocí měření na kapilárních viskozimetrech. Zjednodušený výpočet kinematické viskozity pro konkrétní měření je následující:

$$\nu = k \cdot t \quad (3)$$

v němž je:

k – konstanta viskozimetru deklarovaná výrobcem ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$)

t – doba průtoku zkoušené kapaliny mezi dvěma ryskami viskozimetru v sekundách

Vedle newtonských kapalin existují i kapaliny reologicky složitější, které se Newtonovým zákonem neřídí. Označují se proto jako neneutronské kapaliny a jsou to např. roztoky a taveniny polymerů, suspenze, různé pasty apod. Platí pro ně analogicky s Newtonovým zákonem rovnice $\tau = \eta \cdot D$, kde η je ovšem tzv. zdánlivá viskozita, která není látkovou konstantou, ale závisí na rychlosti deformace nebo tečném napětí. Reogramy neneutronských soustav jsou nelineární, podle tvaru a polohy tokové křivky se rozlišují na soustavy s časově nezávislým tokem a soustavy s časově závislým tokem.

Neneutronské kapaliny časově závislé – viskozita závisí na čase. Rozlišujeme kapaliny:

- tixotropní (s časem řídnu) – viskozita s časem klesá. Mícháním, třepáním apod. přecházejí z tuhého do kapalného stavu, např. isothermická reverzibilní přeměna gelu v sol a zpět na gel. Tixotropní systémy jsou z hlediska technologie léků výhodné. Suspenze s tixotropní disperzní fází má při stání v klidu vysokou viskozitu, která brání sedimentaci částic a stabilizuje kinetické vlastnosti suspenze. Protřepáním se viskozita značně sníží, takže suspenze se ztekutí, dobře se dává a aplikuje. Po určité době stání se viskozita suspenze obnoví. Proto se při výrobě mastí, emulzí a suspenzí o potřebné viskozitě využívají pomocné látky zvyšující viskozitu, které změní newtonské soustavy na tixotropní.³⁶
- rheopexní (s časem houstnou) – viskozita s časem roste. Mechanickým působením (protřepáním, mícháním) dochází k vzestupu viskozity až tuhnutí některých tekutin. Nevyskytují se tak často, příkladem je sádra.

Neneutronské kapaliny na čase nezávislé – viskozita závisí na teplotě. Rozlišujeme kapaliny:

- pseudoplastické (řídnu) – viskozita klesá se zvyšujícím se smykovým napětím. Příkladem jsou suspenze s anizometrickými částicemi a koloidní roztoky makromolekul s dlouhými řetězci (deriváty celulosy).
- dilatantní (houstnu) – viskozita roste se zvyšujícím se tečným napětím. Dilatantní tok mají hlavně suspenze s vysokým podílem tuhé fáze a pasty. Jejich vlastnosti nejsou v technologii polotuhých soustav výhodné, protože při zvýšené viskozitě se látky obtížně míchají.

- plastické – začínají téci až po překonání určité hodnoty smykového namáhání, nazývané mezí toku nebo hraničním napětím. Viskozita s rostoucím smykovým namáháním klesá. Plastický tok je typický pro krémy, masti, gely.³⁵

Závislost viskozity na teplotě lze obecně vyjádřit pomocí Arrheniovy rovnice:

$$\ln \eta = \ln A + \left(\frac{E}{R \cdot T}\right) \quad (4)$$

ve které je:

- A – konstanta rovnice
- T – absolutní teplota (K)
- E – aktivační energie (J.mol⁻¹)
- R – univerzální plynová konstanta (J.mol⁻¹.K⁻¹)

Vztah mezi viskozitou roztoku polymeru a koncentrací lze popsat rovnicí:

$$\eta^{1/8} = (c \cdot \alpha) + 1 \quad (5)$$

ve které je:

η – viskozita roztoku (mPa.s),

c – koncentrace roztoku (%)

α – konstanta úměrná molární hmotnosti polymeru

Číslo 1 označuje viskozitu vody při 20 °C.¹⁶

Podobná je linearizovaná modifikace rovnice dle Duggirala a DeLuca³⁷

$$\eta^{1/\gamma} - \eta_0 = \alpha \cdot c \quad (6)$$

ve které je:

η_0 – viskozita vody při teplotě měření

γ – konstanta charakteristická pro každý polymer; pro deriváty celulosy je doporučena hodnota $\gamma = 8$.

Vynesením závislosti $(\eta^{1/\gamma} - \eta_0)$ proti koncentraci je možné získat hodnotu α jako směrnici.

Kromě zmíněných závislostí, které popisují každý polymer (s různým viskozitním číslem) zvláště, byla publikována také linearizace závislosti $\ln \eta$ na přibližně druhé odmocnině koncentrace,³⁸ která byla detailněji zkoumána a ověřena pro methylcelulosu 400 a hypromelosu 4000.³⁹ Transformace koncentrace zjednodušeně druhou odmocninou poskytla odhad koncentrace polymeru s přesností 1,3–4,7 % v závislosti na koncentraci.

5.3.3 Měření viskozity

Pro měření viskozity kapalin slouží tzv. viskozimetry. Rozlišuje různé metody pro měření viskozity. Absolutní měření vychází z Hagen-Poiseuilleova zákona, kdy měříme všechny ostatní veličiny. Naproti tomu relativní měření je srovnání s kapalinou, jejíž dynamická viskozita je známa.

Měření viskozity kapalin je možno provádět na základě několika jejich fyzikálních projevů, rozlišujeme tak několik skupin viskozimetrů:

Kapilární (průtokové) viskozimetry jsou založeny na měření objemového průtoku měřené kapaliny trubicí definovaných rozměrů. Výchozím principem je Poiseuillova rovnice pro laminární proudění ve svisle umístěné kruhové kapiláře, kterou za určitý čas proteče kapalina o určitém objemu. Pomocí většiny kapilárních viskozimetrů tedy měříme kinematickou viskozitu, protože hnací silou toku přes kapiláru je síla gravitační. Příkladem konkrétních technických provedení kapilárních viskozimetrů je např. Fordův pohárek, Ostwaldův nebo Ubbelohdeho viskozimetr. Dají se použít pouze pro měření viskozity newtonských kapalin.

Kuličkové (pádové, tělískové) viskozimetry využívají Stokesova zákona při laminárním proudění okolo tělesa (kuličky), které lze použít pouze k měření newtonských kapalin. Dalším omezením je, aby měřená kapalina byla průhledná. Příkladem technické realizace je Stokesův nebo Höpplerův viskozimetr.

Principem metody stanovení viskozity rotačními viskozimetry je měření momentu síly, který musí překonávat rotující těleso ponořené do kapaliny, využívající Couettova proudění. Rotační viskozimetry se používají jak pro měření newtonských kapalin (smykově nezávislé viskozity), tak nenewtonských kapalin (smykově závislé viskozity nebo zdánlivé viskozity). Rotační viskozimetry se rozdělují na absolutní a relativní

viskozimetry. Nejběžnějšími typy technického provedení jsou soustředěné válcové viskozimetry, viskozimetry kužel-deska a vřetenové viskozimetry.^{10,35}

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Methylcellulosum 400 (jmenovitá zdánlivá viskozita 405 mPa·s), Ph. Eur. 7.0 – Dr. Kulich Pharma, s. r. o. (MC 400)

Methylcellulosum 1500 (jmenovitá zdánlivá viskozita 1806 mPa·s), Ph. Eur. 7.0 – Fagron a.s. (MC 1500)

Hypromellosem 4000 (jmenovitá zdánlivá viskozita 3354 mPa·s), Ph. Eur. 7.0 – Fagron a.s. (HPMC 4000)

Hypromellosem 100000 (jmenovitá zdánlivá viskozita 73867 mPa·s), Ph. Eur. 7.0 – Dr. Kulich Pharma, s. r. o. (HPMC 100000)

Carmellosum natricum (jmenovitá viskozita 679 mPa·s), Ph. Eur. 7.0 – Fagron a.s. (CMC)

Aqua purificata – Demiwa 10 rosa Watek – Lékárna Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

6.2 Použité přístroje

Viskozimetr UBBELOHDE, sklárny Kavalier, n.p. Sázava, Česká republika

Laboratorní váhy – Sartorius Excellence (d = 0,01 g)

Hustoměr DMA 4100M, Anton Paar, Rakousko

6.3 Použité metody

6.3.1 Příprava slizů

Při přípravě 2,0% w/v roztoků methylcelulosy a hypromelosity obou použitých zdánlivých viskozit jsem postupoval tzv. hot/cold metodou.²²

Práškovou substanci jsem za intenzivního míchání v kádince dispergoval v ½ celkového množství čištěné vody zahřáté na 95±1 °C. V míchání jsem pokračoval, dokud nebyly všechny částice dokonale smáčeny. Potom jsem přidal zbývající množství chladné čištěné vody. Míchal jsem do rozpuštění všech částic, což se projevilo zvýšením viskozity a vznikem průhledné disperze.

Následně jsem z tohoto roztoku přidáním adekvátního množství čištěné vody připravil řadu roztoků s nižší koncentrací:

- MC 400, MC 1500 a HPMC 4000 o koncentracích 1,5 %, 1 % a 0,5%,
- roztoků HPMC 78000 o koncentracích 1,0 %, 0,75 %, 0,5 % a 0,25 %

Jednotlivé vzorky jsem naplnil do širokohrdlé šroubovací lékovky 100 ml a ponechal 7 dní v lednici při teplotě 4 ± 1 °C k dorozpuštění částic MC nebo HMPC. Připravil jsem 2 šarže vzorků o stejných koncentracích.

Při přípravě 2,0% w/v roztoku sodné soli karmelosy jsem postupoval odlišným způsobem. Navrstvil jsem předepsané množství karmelosy na čištěnou vodu v kádince a míchal do rozpuštění všech částic, což se projevilo zvýšením viskozity a vznikem průhledné disperze. Následně jsem z tohoto roztoku přidáním adekvátního množství čištěné vody připravil řadu roztoků s nižší koncentrací (1,5%, 1,0% a 0,5%). Jednotlivé vzorky jsem naplnil do širokohrdlé šroubovací lékovky 100 ml a ponechal 7 dní v lednici při teplotě 4 ± 1 °C k dorozpuštění částic CMC. Připravil jsem 2 šarže vzorků o stejných koncentracích.

6.3.2 Měření viskozity

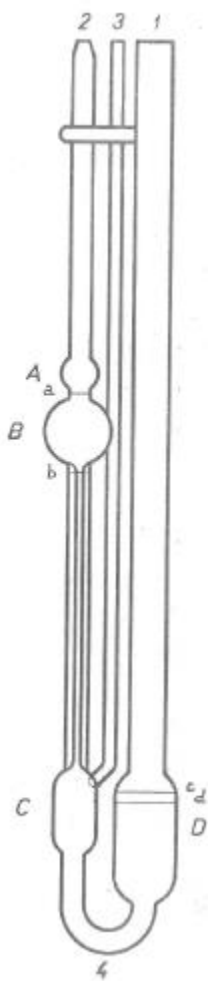
Stanovení viskozity jsem prováděl pomocí Ubbelohdeho viskozimetru. Používal jsem viskozimetry s průměry kapiláry $0,1 - 10,0 \text{ mm}^2\text{s}^{-2}$ pro různé rozsahy kinematické viskozity měřených vzorků. Před vlastním měřením jsem vzorky nechal temperovat 30 minut při pokojové teplotě.

Viskozimetr jsem (po odsátí vody) plnil trubicí 1 vzorky slizu pomocí hadičky a stříkačky do ohybu 4. Plnil jsem takové množství vzorku, aby hladina v nádobce D

byla mezi ryskami c–d. Naplněný viskozimetr v kovovém držáku jsem zavěsil na stojan, v přesně svislé poloze umístil do vodní lázně tak, aby se nedotýkal stěn ani dna a měřící baňka B byla minimálně 2 cm pod hladinou. Viskozimetr se vzorkem jsem nechal ve vodní lázni 30 minut temperovat.

Stanovení jsem prováděl při teplotě $25 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Po vytemperování vzorku jsem na konec trubice 2 nasadil pipetovací balonek, trubicí 3 utěsnil prstem a pomalu nasával vzorek asi 10 mm nad rysku a, nejvýše však do poloviny baňky A. Následně jsem uvolnil obě trubice a nechal vzorek volně vytékat.⁴⁰ Měřil jsem čas (na stopkách s přesností na dvě desetiny sekundy), za který klesla hladina vzorku od rysky a k rysce b.

Pro každý vzorek obou šarží jsem měření opakoval pětkrát s přesností na 0,1 sekundy. Těchto pět časů jsem zapsal do tabulky a vypočítal jsem průměrný čas průtoku a kinematickou viskozitu. Po ukončení práce jsem viskozimetr dokonale vymyl destilovanou vodou.



Obr. 5: Ubbelohdeho viskozimetr⁴⁰

Provedl jsem výpočet kinematické viskozity ν ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$) dle vztahu:⁴⁰

$$\nu = A \cdot \left(t - \frac{B}{t}\right) \quad (7)$$

v němž značí:

- A – konstantu viskozimetru deklarovaná výrobcem ($\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-2}$)
- t – průměrnou dobu průtoku zkoušené kapaliny mezi dvěma ryskami viskozimetru v sekundách
- podíl B/t – korekci na kinetickou energii použitého viskozimetru

Dynamickou viskozitu η ($\text{mPa} \cdot \text{s}$) jsem vypočítal ze součinu kinematické viskozity a hustoty dle vztahu:¹⁰

$$\eta = \nu \cdot \rho \quad (8)$$

v němž značí:

- ν – kinematickou viskozitu
- ρ – hustotu zkoušené kapaliny ($\text{mg} \cdot \text{mm}^{-3}$)

Výsledky měření jsou uvedeny v tabulkách 1-10.

6.3.3 Měření hustoty

Měření jsem prováděl na hustoměru DMA 4100M. Hustoměr jsem zapnul a nechal cca 15 minut stabilizovat. Do bočního vstupu jsem nasadil injekční stříkačku naplněnou odpěněnou ultračistou vodou. Měřicí trubici jsem propláchl a zkontroloval, zda je měřicí cela naplněná vzorkem bez bublin. Provedl jsem kontrolní měření a porovnal změřenou hustotu vody s požadovanou hodnotou. Nastavil jsem teplotu 20 °C.

Do injekční stříkačky jsem natáhl předem připravené vzorky derivátů celulosy. Roztokem jsem opatrně promyl měřicí trubici tak, aby v měřicí cele nebyly žádné bubliny vzduchu. Změřil jsem vzorky a zaznamenal naměřené hodnoty hustoty h ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$). U každého vzorku jsem provedl pět měření a vypočítal průměrnou hodnotu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 11.

6.3.4 Zpracování dat

Pro linearizaci závislosti dynamické viskozity na koncentraci jsem využil matematickou transformaci,³⁸ která umožnila získat linearizovanou závislost charakterizovanou koeficientem determinace R^2 a koeficientem korelace r :

$$\ln \eta = a \cdot \sqrt{c} + b \quad (9)$$

v němž značí:

- η – dynamickou viskozitu (mPa·s)
- c – koncentraci (%)

Parametry jednotlivých rovnic jsou uvedeny v tabulce 12.

6.3.5 Ověření odhadu viskozity z parametrů rovnice

Nakonec jsem provedl ověření získaných rovnic pro přípravek Nystatinová suspenze isotonická, který jsem připravil dle návodu s MC 1500 v koncentraci 1,5%.²⁴ Stanovil jsem kinematickou viskozitu tohoto přípravku pomocí Ubbelohdeho viskozimetru. Z parametrů rovnic přímky pro MC 400 a HMPC 4000 jsem vypočetl koncentraci každého z derivátů celulosy potřebnou pro přípravu suspenze s přibližně shodnou viskozitou podle rovnice:

$$c = [(\ln \eta - b)/a]^2 \quad (10)$$

Následně jsem tyto suspenze připravil a viskozitu ověřil měřením na Ubbelohdeho viskozimetru. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 18.

7 Výsledky

Tab. 1: Kinematická viskozita roztoků MC 1500 (šarže 1)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	321,1	195,4	84,3	48,4
	311,5	195,6	83,9	48,6
	312,2	195,1	84,7	48,7
	312,5	195,5	84,7	48,7
	312,5	195,7	84,7	48,7
Průměrná doba průtoku (s)	312,2	195,5	84,5	48,6
Směrodatná odchylka	0,37	0,21	0,32	0,12
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	2,997	1,0112	0,3006
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	935,54	585,79	85,40	14,61

Tab. 2: Kinematická viskozita roztoků MC 1500 (šarže 2)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	404,8	134,3	91,5	68,8
	403,8	133,5	91,8	68,5
	404,4	133,7	91,5	68,7
	403,8	133,6	91,5	68,8
	404,2	133,7	91,5	68,7
Průměrná doba průtoku (s)	404,2	133,8	91,6	68,7
Směrodatná odchylka	0,26	0,08	0,13	0,11
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	2,997	1,0112	0,3006
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	1211,39	400,88	92,59	20,65

Tab. 3: Kinematická viskozita roztoků MC 400 (šarže 1)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	94,0	104,8	118,3	71,3
	93,9	104,9	119,3	71,1
	94,3	104,8	118,6	71,7
	94,0	105,6	118,3	71,0
	93,3	105,4	118,3	70,8
Průměrná doba průtoku (s)	93,9	105,1	118,6	71,2
Směrodatná odchylka	0,33	0,33	0,39	0,31
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	1,0112	0,3006	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	281,42	106,28	35,64	7,02

Tab. 4: Kinematická viskozita roztoků MC 400 (šarže 2)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	93,1	114,4	114,6	73,2
	93,7	114,0	114,1	73,1
	93,4	113,6	114,1	73,6
	93,4	113,7	114,7	73,5
	93,3	114,0	113,9	73,0
Průměrná doba průtoku (s)	93,4	113,9	114,3	73,3
Směrodatná odchylka	0,15	0,18	0,30	0,25
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	1,0112	0,3006	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	279,86	115,22	34,35	7,27

Tab. 5: Kinematická viskozita roztoků CMC Na (šarže 1)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	151,5	146,1	187,4	163,6
	151,1	145,7	186,6	163,5
	152,0	146,7	186,9	163,3
	151,9	145,7	186,9	163,2
	151,2	146,6	187,3	163,4
Průměrná doba průtoku (s)	151,5	146,2	187,0	163,4
Směrodatná odchylka	0,36	0,43	0,29	0,14
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	2,997	0,3006	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	454,17	147,80	56,22	16,22

Tab. 6: Kinematická viskozita roztoků CMC Na (šarže 2)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	124,9	142,0	175,6	159,8
	124,1	142,1	176,4	159,4
	124,6	142,7	176,3	158,8
	123,9	142,2	176,4	159,8
	124,6	142,2	175,8	158,8
Průměrná doba průtoku (s)	124,4	142,2	176,1	159,3
Směrodatná odchylka	0,31	0,23	0,25	0,42
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	2,997	2,997	0,3006	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	372,89	143,83	52,94	15,81

Tab. 7: Kinematická viskozita roztoků HPMC 4000 (šarže 1)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	254,4	68,1	42,9	171,7
	255,0	68,9	43,3	171,7
	255,3	68,8	43,4	171,1
	254,9	68,8	43,6	171,2
	255,9	68,6	43,6	171,0
Průměrná doba průtoku (s)	255,1	68,6	43,4	171,3
Směrodatná odchylka	0,49	0,29	0,26	0,30
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	10,01	10,01	2,997	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	2576,51	693,26	129,95	17,13

Tab. 8: Kinematická viskozita roztoků HPMC 4000 (šarže 2)

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Doba průtoku (s)	289,8	89,6	48,9	146,3
	288,8	89,1	48,1	145,9
	289,4	90,2	48,1	145,9
	289,7	89,8	48,0	146,3
	289,0	89,7	47,9	145,7
Průměrná doba průtoku (s)	289,3	89,7	48,2	146,0
Směrodatná odchylka	0,35	0,39	0,08	0,22
Konstanta viskozimetru ($\text{mm}^2 \text{s}^{-2}$)	10,01	10,01	2,997	0,09926
Kinematická viskozita ($\text{mm}^2 \text{s}^{-1}$)	2896,29	897,70	144,46	14,49

Tab. 9: Kinematická viskozita roztoků HPMC 100 000 (šarže 1)

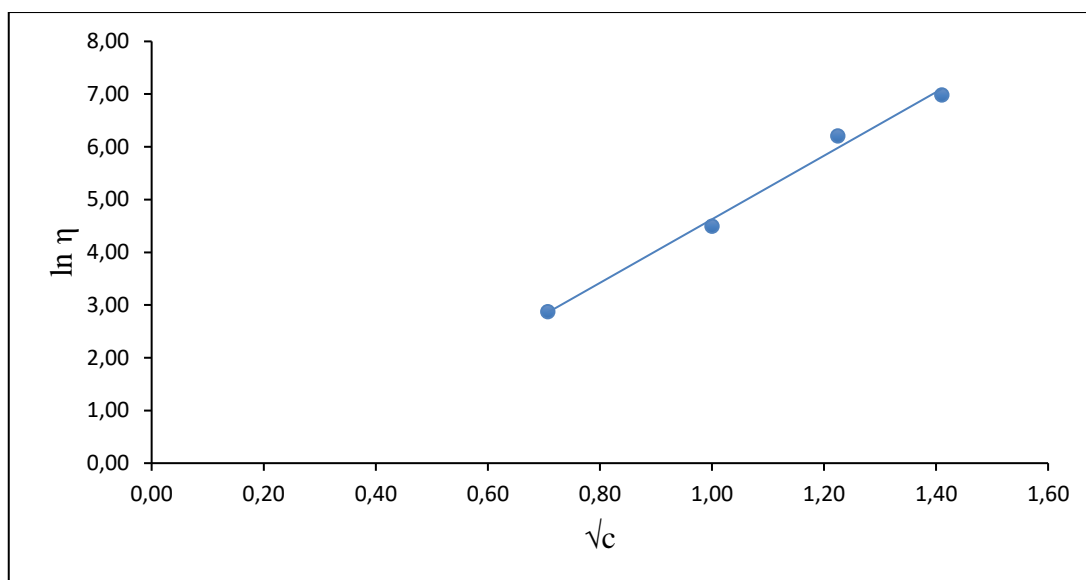
Koncentrace (%)	1,0	0,75	0,5	0,25
Doba průtoku (s)	506,6	95,7	97,7	201,2
	506,9	96,7	97,5	200,6
	506,0	96,0	97,8	201,4
	506,9	96,1	97,1	201,3
	506,2	95,6	97,7	201,2
Průměrná doba průtoku (s)	506,5	96,0	97,6	201,1
Směrodatná odchylka	0,37	0,39	0,25	0,28
Konstanta viskozimetru (mm ² s ⁻²)	10,01	10,01	1,0112	0,09926
Kinematická viskozita (mm ² s ⁻¹)	5070,27	961,16	98,65	19,96

Tab. 10: Kinematická viskozita roztoků HPMC 100 000 (šarže 2)

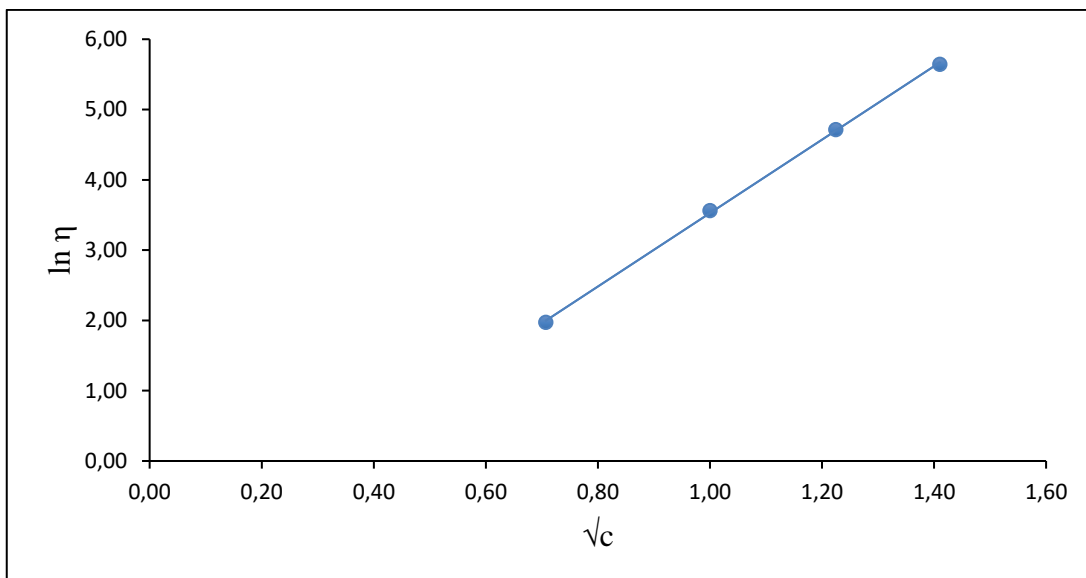
Koncentrace (%)	1,0	0,75	0,5	0,25
Doba průtoku (s)	245,0	53,5	111,9	117,0
	244,6	53,7	111,7	116,6
	245,1	53,9	111,5	117,1
	244,0	53,9	111,5	116,7
	245,9	54,0	111,2	111,6
Průměrná doba průtoku (s)	244,9	53,8	111,6	115,8
Směrodatná odchylka	0,70	0,11	0,18	2,26
Konstanta viskozimetru (mm ² s ⁻²)	10,01	10,01	1,0112	0,09926
Kinematická viskozita (mm ² s ⁻¹)	2451,65	538,54	112,81	11,49

Tab. 11: Hustota ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$) vzorků derivátů celulosy

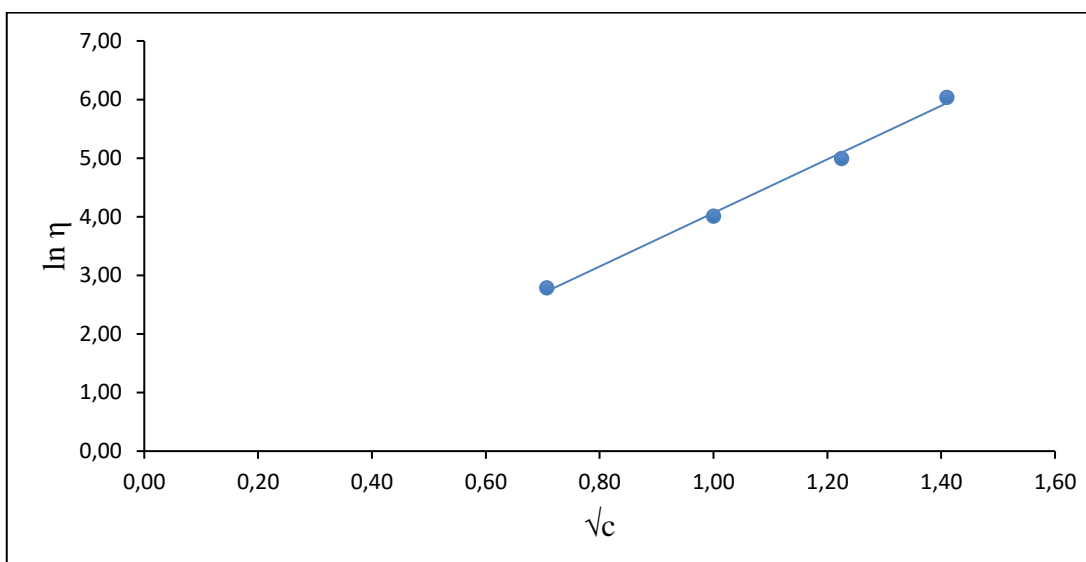
Derivát	MC 1500	MC 400	CMC Na	HPMC 4000	HPMC 100 000
Číslo měření					
1.	1,0060	1,0062	1,0114	1,0057	1,0005
2.	1,0061	1,0062	1,0115	1,0056	1,0005
3.	1,0062	1,0062	1,0115	1,0056	1,0006
4.	1,0062	1,0062	1,0115	1,0056	1,0005
5.	1,0062	1,0062	1,0114	1,0026	1,0005
průměr	1,0061	1,0062	1,0115	1,0050	1,0005



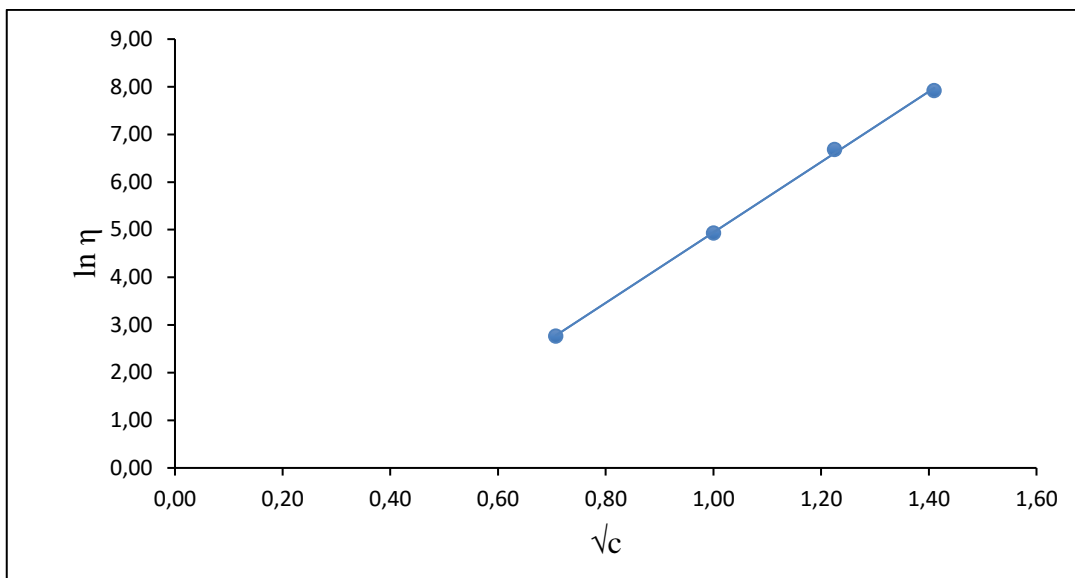
Obr. 6. Linearizovaná závislost viskozity (mPa.s) na koncentraci MC 1500 (%)



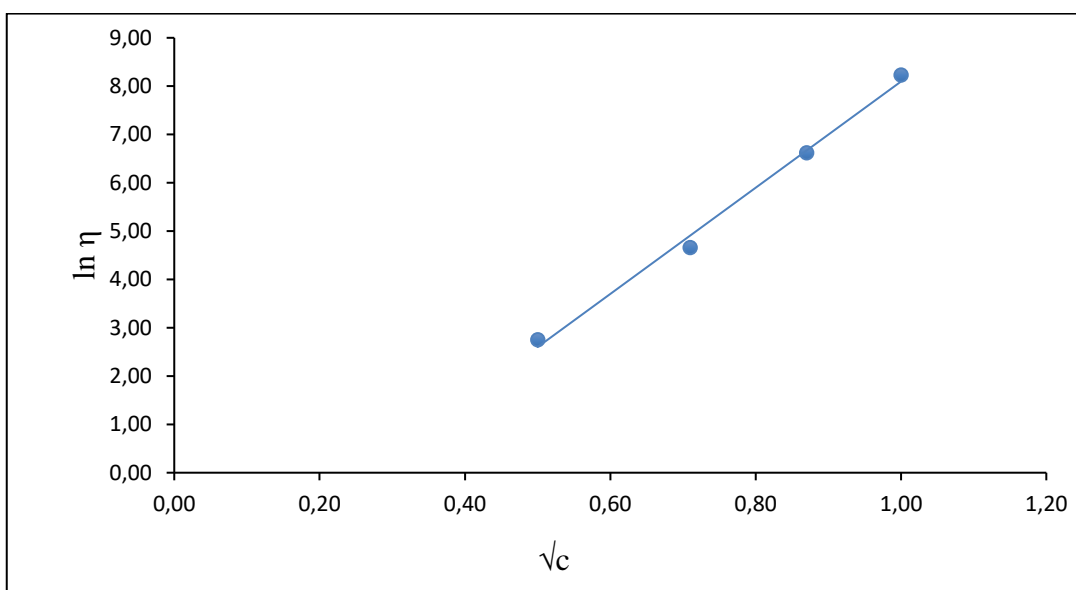
Obr. 7: Linearizovaná závislost viskozity (mPa.s) na koncentraci MC 400 (%)



Obr. 8: Linearizovaná závislost viskozity (mPa.s) na koncentraci CMC Na (%)



Obr. 9: Linearizovaná závislost viskozity (mPa.s) na koncentraci HPMC 4000 (%)



Obr. 10: Linearizovaná závislost viskozity (mPa.s) na koncentraci HPMC100000 (%)

Tab. 12: Parametry rovnice 3 pro deriváty celulosy a koeficient korelace r

Derivát celulosy	a	b	r
MC 1500	6,0301	-1,4050	0,9959
MC 400	5,2227	-1,6964	0,9998
CMC Na	4,5714	-0,5056	0,9978
HPMC 4000	7,3902	-2,4479	0,9997
HPMC 100 000	10,9890	-2,8943	0,9968

Tab. 13: Vlastnosti připravených vzorků MC 1500

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	1073,46	493,33	88,99	17,63
Dynamická viskozita (mPa.s)	1080,01	496,33	89,53	17,73
Hustota (g.cm⁻³)	1,0061			

Tab. 14: Vlastnosti připravených vzorků MC 400

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	280,64	110,75	35,00	7,14
Dynamická viskozita (mPa.s)	282,38	111,43	35,21	7,19
Hustota (g.cm⁻³)	1,0062			

Tab. 15: Vlastnosti připravených vzorků CMC Na

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	413,53	145,82	54,58	16,02
Dynamická viskozita (mPa.s)	418,28	147,49	55,21	16,20
Hustota (g.cm⁻³)	1,0115			

Tab. 16: Vlastnosti připravených vzorků HPMC 4000

Koncentrace (%)	2,0	1,5	1,0	0,5
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	2736,40	795,48	137,20	15,81
Dynamická viskozita (mPa.s)	2750,08	799,46	137,89	15,89
Hustota (g.cm⁻³)	1,0050			

Tab. 17: Vlastnosti připravených vzorků HPMC 100 000

Koncentrace (%)	1,0	0,75	0,5	0,25
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	3760,96	749,85	105,73	15,73
Dynamická viskozita (mPa.s)	3762,84	750,22	105,78	15,73
Hustota (g.cm⁻³)	1,0005			

Tab. 18: Hodnocení viskozity Nystatinové suspenze²⁵ z různých derivátů celulosy

Deriváty celulosy	MC 1500	MC 400	HPMC 4000
Vypočtená koncentrace (%)	1,50	2,04	1,24
Kinematická viskozita (mm² s⁻¹)	319,06	448,71	564,22

8 Diskuse

Hydrofilní polymery představují ve farmaceutické technologii frekventované pomocné látky. Jejich roztoky a hydrogely jsou častými protisedimentačními stabilizátory disperzních soustav (emulze, suspenze), upravují viskozitu a dobu kontaktu s tkání, což je významné např. u očních a nosních přípravků pro zvýšení biodostupnosti léčiv, ale také u dalších topických přípravků. Kromě toho se používají i při formulaci pevných lékových forem pro tvorbu hydrofilních matic s řízeným uvolňováním léčiva.

Deriváty celulosy jsou pro svoji rozpustnost ve vodě a relativně snadnou formulovatelnost hojně používány i při magistraliter přípravě v lékárně. Komerčně jsou k dispozici v širokém spektru viskozitních stupňů, což umožňuje vybrat vhodný produkt pro získání optimálního stupně viskozitních vlastností výsledného přípravku. Viskozitní číslo udává obecně kinematickou viskozitu 2% vodného roztoku.¹⁶ Problémem magistraliter přípravy je častá absence potřebného derivátu, na který je nastaveno složení a viskozita přípravku, což značně komplikuje rutinní přípravu.

V této práci byla studována viskozita tradičních derivátů celulosy využívaných v magistraliter přípravě v lékárnách pro úpravu viskozity léčivých přípravků. Cílem práce bylo zjistit a matematicky popsat koncentrační závislost viskozity tak, aby mohly být jednotlivé deriváty o rozdílné zdánlivé jmenovité viskozitě mezi sebou zaměňovány bez velkého rozdílu viskozity výsledného magistraliter přípravku.

Pro přípravu vodných roztoků methylcelulosy a hypromelosy v koncentračním rozmezí 0,5 – 2,0 % byla použita hot/cold metoda řízeného bobtnání, doporučená tradičním výrobcem derivátů.¹⁶ Pro derivát s viskozitním číslem 100 000 byla připravena řada 0,25 – 1,0 %. Roztoky karmelosy byly připraveny rozpuštěním za zvýšené teploty a mícháním do vychladnutí.

Po vychladnutí a rozpuštění polymeru (projasnění roztoku) byly roztoky uloženy v chladu, kde byly ponechány 7 dní při teplotě 2–8 °C. Tato doba je obecně doporučena pro rozpuštění zbytků částic polymeru, především u vyšších viskozitních čísel, kdy se dle literárních údajů dosahuje nejlepší interpretovatelnosti výsledků.²⁸ Pro posouzení standardnosti dodávky suroviny distributorem byly připraveny dvě šarže přípravků z různých šarží téže suroviny.

Pro měření kinematické viskozity jsem použil sadu Ubbelohdeho viskozimetrů s různými konstantami. Viskozimetr jsem při měření volil empiricky v souladu s pokyny výrobce na základě času průtoku roztoku kapilárou.⁴⁰ Měření jsem prováděl při teplotě $25 \pm 0,5$ °C, aby byly výsledky interpretovatelné pro práci v lékárně, kde se běžně pracuje se slizy nebo gely při teplotě místnosti. Po vyjmutí z chladu byly přípravky po dobu 30 minut temperovány ve vodní lázni.

Čas měření jsem přepočítal na kinematickou viskozitu s využitím faktoru pro korekci kinetické energie.⁴⁰ Zjištěné výsledky pěti měření kinematické viskozity (mm^2/s^2) jsou uvedeny v tabulkách 1–10.

Pro převedení kinematické viskozity na dynamickou viskozitu podle rovnice 2 je nezbytná znalost hustoty (g/ml). Hustotu přípravků jsem měřil pomocí automatického hustoměru při teplotě $20 \pm 0,1$ °C. Jak ukazují průměrné hodnoty 5 opakování měření, hustota nebyla výrazně odlišná od hustoty vody a po přepočtu a zaokrouhlení byly hodnoty kinematické a dynamické (mPa.s) viskozity prakticky stejné. Aproximace k teplotě 25 °C je snadná, hustota vody se při těchto teplotách liší o 0,0012 g/ml (0,9982 g/ml při 20 °C, 0,9970 g/ml při 25 °C), což je s ohledem na přesnost výsledku měření viskozity zanedbatelné.⁴¹

Závislost mezi viskozitou a koncentrací roztoku polymeru je nelineární. K její linearizaci se obecně používá transformace proměnných logaritmem. Tato závislost ale není považována za dostatečně přesnou, resp. není dostatečně lineární v celém rozpětí koncentrací. Mnohem lepší výsledky pro deriváty celulosy poskytuje transformace koncentrace (%) druhou odmocninou.^{38,39} Tato transformace byla použita také v této práci pro linearizaci koncentračních závislostí studovaných derivátů, jak ukazují obr. 6–11. Parametry rovnic pro jednotlivé deriváty a hodnoty koeficientů korelace r v rozmezí 0,9959 – 0,9998, potvrzující platnost empirické transformace, jsou uvedeny v tabulce 12.

Lékopisný článek Hypromellosem 4000 uvádí rozmezí viskozity 3000–5600 mPa.s. Viskozitní číslo podle světového výrobce methylcelulosy a hypromellose (Methocel, Dow Chemical Company) označuje kinematickou viskozitu vodného 2% roztoku. Pro magistraliter přípravu jsou ovšem obvykle výrobci neznámí; derivát je do lékáren dodáván distributorem, který deklaruje jeho shodu s lékopisnými požadavky, tj. v uvedeném širokém rozmezí viskozity.

Standardizace postupu podle pokynů výrobce přístroje (opakované měření do ustálení průtoku kapilárou a volba konstanty viskozimetru podle doby průtoku) a práce s rozpuštěným derivátem (dlouhodobá hydratace v chladu u MC a HPMC)³⁸ jsou předpokladem správného měření na Ubbelohdeho viskozimetru. Mezi deklarovanou zdánlivou viskozitou 3354 mPa.s (certifikát dodavatele – 2% m/m, 20 °C; vysušená látka) a skutečně naměřenou průměrnou hodnotou 2% roztoku HPMC 4000 obou šarží 2743 mPa.s byl zjištěn cca 18% rozdíl. Možný nesoulad může být zapříčiněn tím, že lékopis předepisuje pro měření vzorků s viskozitou rovnou nebo vyšší než 600 mPa.s jednoválcový vřetenový viskozimetr, který je v lékárně omezeně dostupný.

Možnost použití získaných parametrů pro odhad koncentrace derivátů celulosy o různém viskozitním čísle bez výrazné změny viskozity výsledného přípravku byla ověřena u nejčastěji připravovaného léčivého přípravku na Oddělení přípravy léčiv Nemocniční lékárny Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Jedná se o nystatinovou isotonickou suspenzi, která se používá k léčbě slizniční kandidové infekce (sooru) v dutině ústní a jícnu u nedonošenců, dětí, imunokompromitovaných pacientů (HIV pozitivních, pacientů léčených vysokodávkovou chemoterapií) a pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy.⁴² Její kinematická viskozita 321 mPa.s byla experimentálně určena. Z aktuálních parametrů lineární závislosti $\ln \eta - \sqrt{c}$ byly pro MC 400 a HPMC 4000 určeny podle rovnice 10 potřebné koncentrace 2 % resp. 1,2 % k dosažení přibližně stejné viskozity. Měření viskozity těchto přípravků potvrdilo možnost použití těchto parametrů v praxi. Vzhledem k obecné variabilitě měření viskozity je zpřesnění odhadu možné opakováním experimentu a zpřesněním škály vzorků (podrobnější koncentrační závislost).

9 Závěr

Z výsledků této experimentální práce studující vliv koncentrace derivátů celulosy: Methylcellulosum 400, Methylcellulosum 1500, Hypromellosem 4000, Hypromellosem 100000 a Carmellosum natricum na kinematickou a dynamickou viskozitu je možné shrnout následující závěry:

- Pro deriváty nerozpustné za zvýšené teploty (MC, HPMC) je vhodnou metodou přípravy smáčení a rozpouštění metodou kontrolovaného bobtnání (hot-cold) a následné uložení vodného roztoku/hydrogelu v chladu k dorozpuštění částic.
- Při dodržení požadavků na ustálení průtoku vzorku kapilárou je Ubbelohdeho viskozimetr pro měření kinematické viskozity použitých derivátů ve sledovaném koncentračním rozmezí vhodný. Volba konstanty viskozimetru se řídí časem průtoku kapilárou.
- Hustota vodných viskózních roztoků/hydrogelů ve sledovaném rozmezí koncentrace 0,5 – 2,0 %, případně 0,25 – 1,0 % pro HPMC 100 000, je srovnatelná s vodou. Proto je možné kinematickou viskozitu považovat za shodnou s viskozitou dynamickou. Odchytky jsou z pohledu magistraliter přípravy zanedbatelné.
- K linearizaci závislosti mezi koncentrací vodného roztoku/hydrogelu a dynamickou viskozitou je použitelná transformace viskozity logaritmem a empirická transformace koncentrace druhou odmocninou. Pro studované deriváty se koeficienty korelace pohybovaly v rozmezí 0,9959 – 0,9998.
- Aktuální parametry rovnice $\ln \eta - \sqrt{c}$ umožňují určit koncentraci polymeru pro dosažení požadované hodnoty viskozity.
- Zpřesnění odhadu (parametrů rovnice) pro vzájemné nahrazení derivátů celulosy s různým viskozitním číslem je možné zvýšením opakování experimentu pro různé šarže polymeru a rozšířením koncentrační řady vzorků.

10 Použitá literatura

1. CHALUPOVÁ, Z., MASTEIKOVÁ, R., SAVICKAS, A. *Farmaceutické hydrofilní gely*. Čes. slov. Farm., 2004; 54, 55-59
2. LUDWIG, A. *The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery*. Adv. Drug Del. Rev., 57 (11), 2005, 1595-1639
3. ROBINSON, J.R., MLYNEK, G.M. *Bioadhesive and phase-change polymers for ocular drug delivery*. Adv. Drug Del. Rev., 16 (8), 1995, 45-50
4. ŠKLUBALOVÁ, Z. *In situ gelující polymery pro oční kapky*. Čes. slov. Farm., 2005; 54, 4–10
5. DOLEŽAL, Pavel. *Technologie přípravy nesterilních léčiv: návody do praktických cvičení*. Praha: Karolinum, 2003. ISBN 80-246-0685-2.
6. BARANOWSKI, Przemysław, Bożena KAROLEWICZ, Maciej GAJDA a Janusz PLUTA. *Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods*. *The Scientific World Journal* [online]. 2014, **2014**, 1-14 [cit. 2018-02-06]. DOI: 10.1155/2014/861904. ISSN 2356-6140. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/861904/>
7. ŠNEJDROVÁ, E., ČERNÁ, I. SAJKOVÁ, D. *Přírodní polymery v magistraliter přípravě*. Prakt. Lékař. 2015; 11(5): 175-179.
8. STRUNECKÁ, Anna. *Jak přežít dobu jedovou?* Blansko: ALMI, 2013. ISBN 978-80-87494-07-3.
9. SEDLÁKOVÁ M., RABIŠKOVÁ M., SPILKOVÁ J. *Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet*. Čes. slov. Farm., 2006; 55, 4–11
10. *Český lékopis 2017*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2017. 4904 s. ISBN 859-404-924-045-6
11. BONACUCINA, G., MARTELLI, S., PALMIERI, G.F.: *Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents*. Int. J. Pharm., 282 (1-2), 2004, 115-130.
12. ZIA, Khalid Mahmood, Shazia TABASUM, Muhammad Faris KHAN, Nadia AKRAM, Naheed AKHTER, Aqdas NOREEN a Mohammad ZUBER. *Recent trends on gellan gum blends with natural and synthetic polymers: A review*. *International Journal of Biological Macromolecules* [online]. 2017 [cit. 2018-01-12]. DOI:

-
- 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.099. ISSN 01418130. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813017326752>
13. RINAUDO, Marguerite. Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. *Polymer International* [online]. 2008, **57**(3), 397-430 [cit. 2018-01-08]. DOI: 10.1002/pi.2378. ISSN 09598103. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pi.2378>
14. Mikro-verze AISLP 2018.1 [program] [cit. 2018-01-12].
15. RAH, Marjorie J. A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry - Journal of the American Optometric Association* [online]. 2011, **82**(1), 38-43 [cit. 2018-01-18]. DOI: 10.1016/j.optm.2010.08.003. ISSN 15291839. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1529183910005129>
16. Dow Chemical Company. Methocel Cellulose Ethers Technical Handbook. USA 2002; 32.
17. ŠNEJDROVÁ, E., SAJKOVÁ, D. ČERNÁ, I. *Deriváty celulosy v individuální přípravě léčiv*. Prakt. Lékař. 2015; 11(4): 133-136.
18. ROWE, Raymond C., Paul J. SHESKEY a Siân C. OWEN. *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Siân C. Owen*. 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2006. ISBN 0853696187.
19. MASTROPIETRO, David J. a Hossein OMIDIAN. Prevalence and trends of celluloses in pharmaceutical dosage forms. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2013, **39**(2), 382-392. DOI: 10.3109/03639045.2012.683874. ISSN 0363-9045.
20. JAIN, Dharmendra. Newer Trends in In Situ Gelling Systems for Controlled Ocular Drug Delivery. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research* [online]. 2016, **2**(3), - [cit. 2018-02-05]. DOI: 10.15406/japlr.2016.02.00022. ISSN 24730831. Dostupné z: <http://medcraveonline.com/JAPLR/JAPLR-02-00022.php>
21. BAJEROVÁ, M., GAJDZIOK, J., DVOŘÁČKOVÁ, K., MASTEIKOVÁ, R., KOLLÁR, P. *Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů*. Čes. slov. Farm., 2008; 57, 63-69.

-
22. Dow Chemical Company Wet and Dry Granulation Binder. A Technical Review. USA 2013; 11.
23. SKLENÁŘ, Z. *Magistraliter receptura v dermatologii*. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-588-8.
24. KLOVRZOVÁ, Sylva a Petr HORÁK. *Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii*. Praha: Galén, c2013. ISBN 9788074920646.
25. SKLENÁŘ, Zbyněk a Vladimír ŠČIGEL. *Magistraliter receptura ve stomatologii*. Praha: Havlíček Brain Team, 2012. Edice zubního lékařství (Havlíček Brain Team). ISBN 978-80-87109-30-4.
26. KRÓWCZYŃSKI, L., RYBACKI, E. *Interakcie vo farmaceutickej fáze*. Martin: Osveta, 1989; 248. ISBN 8021700815.
27. AKINOSHIO, H. HAWKINS, S. WICKER. L. *Hydroxypropyl methylcellulose substituent analysis and rheological properties*. Carbohydrate Polymers, 2013; 98, 276–281.
28. ZATLOUKAL, Zdenek a Zdenka ŠKLUBALOVÁ. Sterilized Ophthalmic Hydrogels with Hydroxypropyl Methylcellulose: Determination and Mathematical Treatment of Flow Properties. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2008, **12**(1), 55-60 [cit. 2017-03-16]. DOI: 10.1080/10837450601166593. ISSN 1083-7450. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450601166593>
29. NEDERLANDSE APOTHEKERS. *Formularium der Nederlandse apothekers*. Vijfde herziene druk. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie, 2013. ISBN 9789070605988.
30. HERAUSGEGEBEN VON DER BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE a BEARBEITET VON DER KOMMISSION DEUTSCHER ARZNEIMITTEL-CODEX. *Deutscher Arzneimittel-Codex, 2015: Ergänzungsbuch zum Arzneibuch*. Frankfurt am Main: Govi-Verlag, 2015. ISBN 9783774100442
31. STONIŠ, J., ŠKLUBALOVÁ, Z., HURYCHOVÁ, H., ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P. *Formulační aspekty orodispergovatelnych tablet*. Čes. slov. Farm. 2015; 64, 184–201.

-
32. PETRŽALOVÁ, M. HORÁK, P., HORDĚJČUKOVÁ, A., MATYSOVÁ, L. *Omeprazolová suspenze 2mg/ml – nová léková forma pro pediatrii*. Prakt. lékáren. 2017; 13(1): 18–20.
33. KLOVRZOVÁ, S. LÁZNIČKA, L. *Nové možnosti magistraliter přípravy v dermatologii*. Remedia 2015; 25: 221–224.
34. Wikipedia: Viskozita, [cit. 2018-02-13]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Viskozita>
35. HOLUBOVÁ, Renata. *Základy reologie a reometrie kapalin*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4178-8
36. KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN isbn80-7262-423-7.
37. DUGGIRALA, S., DELUCA P. P. Rheological characterization of cellulosic and alginate polymers. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, 1996;50 (5), 290-296.
38. ZATLOUKAL, Z. MÁTLOVÁ J. *Využití hydroxypropylmethylcelulózy pro viskózní oční kapky*. Čes. slov. Farm., 1989; 38, 49-52.
39. ŠKLUBALOVÁ, Zdenka a Zdenek ZATLOUKAL. Optimization of Regression Equation for Prediction of Viscosity of Aqueous Solutions of the Cellulose Derivatives. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2008, **13**(5), 359-365 [cit. 2018-02-13]. DOI: 10.1080/10837450802244728. ISSN 1083-7450. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10837450802244728>
40. Instrukce pro ústřední ověřování viskozimetrů I 13-50. Sklo Union Sklářny Kavalier. 1989.
41. ČMELÍK, M., MACHONSKÝ, L., ŠÍMA, Z. *Fyzikální tabulky*. Liberec: TU Liberec, 2001
42. BENEŠ, Jiří. *Infekční lékařství*. Praha: Galén, c2009. ISBN 9788072626441.