

Vliv vybraných látek užívaných v kosmetických prostředcích na stabilitu polymerních matric hydrogelů

Bc. Pavlína Jašková

Diplomová práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Pavlína Jašková**
Osobní číslo: **T12408**
Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**
Studijní obor: **Technologie a ekonomika výroby tuků, detergentů a kosmetiky**
Forma studia: **prezenční**
Téma práce: **Vliv vybraných látek užívaných v kosmetických prostředcích na stabilitu polymerních matic hydrogelů**

Zásady pro vypracování:

I. Teoretická část

1. Charakterizujte hydrogely – jejich rozdělení, vlastnosti a využití v kosmetickém průmyslu a zdravotnictví.
2. Definujte metody přípravy hydrogelů.
3. Klasifikujte složky ovlivňující stabilitu polymerních matic.
4. Popište metody stabilitní studie.

II. Praktická část

1. Sledujte stabilitu a viskozitu vzorků hydrogelů po přidavku účinných látek.
2. Stanovte interakce a maximální koncentrace jednotlivých složek.
3. Zhodnoťte vyrobené kombinace hydrogelů.

Rozsah diplomové práce: *98 stran*

Rozsah příloh:

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

[1] DATTA, A. Characterization of Polyethylene Glycol Hydrogels for Biomedical Applications. A Thesis The Department of Chemical Engineering. August, 2007

[2] HOARE, T. R., KOHANE, D. S. Hydrogels in drug delivery: Progress and Challenges: Polymer. 2008, Volume 49, Issue 8. s. 1993–2007. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.01.027

[3] BARBUCCI, R. Hydrogels: Biological properties and applications. Verlag Italia, Milan: Springer, 2009, ISBN 978-88-470-1103-8

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Věra Halabalová, Ph.D.**

Ústav fyziky a mater. inženýrství

Konzultant:

Ing. Zuzana Kolářová Rašková, Ph.D.

Datum zadání diplomové práce:

10. února 2014

Termín odevzdání diplomové práce:

26. května 2014

Ve Zlíně dne 10. února 2014


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




Ing. Martina Černeková, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: JASKOVA' PAVLINA

Obor: TEVTDK

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 26.5.2014

..... Pavlína Jasková'

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) *Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.*

(3) *Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.*

²⁾ *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:*

(3) *Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).*

³⁾ *zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:*

(1) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.*

(2) *Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užít či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.*

(3) *Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlédne k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.*

ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá vlivem vybraných látek užívaných v kosmetických prostředcích na stabilitu polymerních matic hydrogelů. Tento vliv byl sledován měřením viskozity pomocí rotačního viskozimetru a pH vpichovým pH-metrem. Vybrané vzorky byly poté vystaveny zátěžovým testům a mikrobiologické zkoušce. Bylo zjištěno, že dostačující koncentrace gelotvorné látky na bázi kyseliny polyakrylové pro přidavek dalších látek je 0,8 % hm. Přidavek tenzidu způsobuje snížení hodnot pH, stejně jako přidavek dvojmocných iontů. Přídavkem vyšší koncentrace dvojmocných iontů i některých tenzidů se tyto polymerní matrice rozpadnou. Vhodnou maticí pro systém obsahující větší podíl lipofilních složek je Stabylen a Ultrez. Gely podrobené vysoké organické zátěži vyžadují přidavek zahušťovadel.

Klíčová slova:

hydrogel, polymerní matrice, stabilitní studie, Stabylen, Synthalen, Sodium carboxymethyl cellulose (CMC), Ultrez 30

ABSTRACT

The diploma thesis deals with the influence of selected cosmetic ingredients effect on the hydrogel polymer matrices stability. This influence was studied by measuring the viscosity using a rotational viscometer and by measuring pH. Selected samples were exposed to stress tests and microbiological tests. It was found that sufficient concentration of gelling agents based on polyacrylic acid for the addition of other substances is 0,8 wt%. The addition of the surfactant causes a decrease pH, as well as addition of divalent ions. Addition of higher concentrations of divalent ions and certain surfactants such polymer matrix disintegrate. Suitable matrix for the system containing a large share of a lipophilic components is Stabylen and Ultrez. Gels subjected to high organic loads require the addition of thickeners.

Keywords:

Hydrogel, Polymer Matrix, Stability Studies, Stabylen, Synthalen, Sodium Carboxymethyl Cellulose (CMC), Ultrez 30

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí mé diplomové práce paní Ing. Věře Halabalové, Ph.D. za její odborné vedení, cenné rady, poskytnuté materiály a věnovaný čas pro konzultaci obou částí diplomové práce.

Za pomoc a konzultace mé poděkování taktéž patří paní Ing. Zuzaně Kolářové Raškové, Ph.D. a za cenné připomínky a rady při mikrobiologických zkouškách paní Ing. Daniele Veselé.

Ráda bych tímto poděkovala i své rodině a příteli za poskytnutí podmínek k vypracování této práce a za stálou podporu při studiu na vysoké škole.

Prohlašuji, že odevzdaná verze diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 HYDROGELY	12
1.1 KLASIFIKACE HYDROGELŮ	13
1.2 VLASTNOSTI HYDROGELŮ	14
1.3 HYDROGELY V KOSMETICKÉM PRŮMYSLU A ZDRAVOTNICTVÍ.....	16
1.3.1 Kosmetický průmysl	16
1.3.1.1 Gely často využívané v kosmetice.....	17
1.3.2 Lékařství a farmacie	20
1.3.3 Potravinářství	21
2 METODY PŘÍPRAVY HYDROGELŮ	22
2.1 CHEMICKY ZESÍTĚNÉ GELY	23
2.1.1 Zesítnění příčnými vazbami	24
2.1.2 Kopolymerační / síťovací reakce	24
2.1.3 Zesítnění vysoko energetickým zářením.....	24
2.1.4 Zesítnění za použití enzymů.....	25
2.2 FYZIKÁLNĚ ZESÍTĚNÉ GELY	25
2.2.1 Iontové interakce	25
2.2.2 Krystalizace	26
2.2.3 Vodíkové vazby	26
2.2.4 Koacervační komplexy.....	26
2.2.5 Interakce bílkovin.....	26
2.2.6 Zmrazování – rozmrazování	27
3 SLOŽKY OVLIVŇUJÍCÍ STABILITU POLYMERNÍCH MATRIC	28
3.1 VNĚJŠÍ VLIVY A ZÁKLADNÍ SLOŽKY MAJÍCÍ VLIV NA STABILITU GELU	28
3.1.1 Teplota a čas.....	28
3.1.2 Voda	28
3.1.3 Rozpouštědla	29
3.1.4 Kovové ionty	29
3.1.5 Povrchově aktivní látky.....	30
3.2 LÁTKY MAJÍCÍ VLIV NA STABILITU HYDROGELŮ POUŽÍVANÝCH V KOSMETICE	30
3.2.1 Neutralizátory.....	30
3.2.2 Konzervanty	32
3.2.3 Soli	33
3.2.4 Pomocná zahušťovadla	34
3.2.5 Povrchově aktivní látky.....	34
3.2.6 Další látky	36
4 METODY STABILITNÍ STUDIE	37
4.1 OBEČNÉ TESTY STABILITY	37
4.2 STRESOVÉ TESTY	38
4.3 DLOUHODOBÉ TESTY	38
4.4 ZRYCHLENÝ TESTY	39
5 CÍL PRÁCE	41

II PRAKTICKÁ ČÁST	42
6 MATERIÁL A ZAŘÍZENÍ	43
6.1 POUŽITÉ CHEMIKÁLIE	43
6.2 POUŽITÉ ZAŘÍZENÍ	47
7 METODIKA PRÁCE.....	49
7.1 PŘÍPRAVA HYDROGELŮ	49
7.1.1 Pracovní postup přípravy hydrogelu	49
7.1.2 Pracovní postup pro přípravu gelu s přídavkem dalších aktivních látek	50
7.1.2.1 Mithon, Sodium salicylate	50
7.1.2.2 Kyselina kaprylová a tenzidy	50
7.1.2.3 Dvojmocné ionty, kombinace solí	51
7.1.2.4 Gely s přídavkem rakytníkového oleje, TEA, NaOH, EDTA a zahušťovadel (Natrosol, Blanose, Benecel, Polysurf)	51
7.1.2.5 Gel s přídavkem kyseliny kaprylové, mléčné a salicylanu sodného.....	52
7.1.2.6 Gely s přídavkem salicylanu sodného, glycerinu, kyseliny kaprylové a mléčné	52
7.2 MĚŘENÍ VIZKOZITY A PH	52
7.3 STABILITNÍ STUDIE	54
7.4 MIKROBIOLOGICKÁ ZKOUŠKA	54
8 VÝSLEDKY A DISKUZE	56
8.1 VIZKOZITA HYDROGELŮ BEZ PŘÍDAVKU DALŠÍCH SLOŽEK.....	56
8.2 GEL S PŘÍDAVKEM DALŠÍCH SLOŽEK	59
9 ZÁVĚR.....	86
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	88
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	92
SEZNAM OBRÁZKŮ	94
SEZNAM TABULEK.....	97

ÚVOD

Hydrogely jsou trojrozměrné polymerní matrice schopné pojímat značné množství vody. Je pro ně charakteristická hydrofilní povaha a vysoká stabilita.

Hydrogely jsou díky svým specifickým vlastnostem, mezi které patří biokompatibilita, biodegradabilita, hydrofilita či schopnost pohlcovat kapaliny, skupinou materiálu, jež je stále častěji využíván ve farmaceutických a biomedicínských aplikacích či kosmetickém průmyslu. V kosmetickém průmyslu jsou tyto ve vodě rozpustné polymery používány např. jako zahušťovadla. Jsou součástí šamponů, kondicionérů, vlasových a tělových gelů, pleťových krémů a mnohých dalších. Použití daného hydrogelu je určeno jeho strukturou a vlastnostmi. Nemalý význam má taktéž jejich chemické či fyzikální zesílení. Z přírodních polymerů se nejvíce využívají polysacharidy a jejich chemické deriváty (např. CMC). Syntetické polymery jsou využívány zejména ty na bázi akrylátu.

Teoretická část diplomové práce se zabývá charakteristikou a vlastnostmi hydrogelu, jejich využitím v kosmetice, lékařství, farmacii a potravinářství. Zmíněny jsou taktéž metody přípravy hydrogelů. Pozornost je pak zvláště věnována jednotlivým typům gelotvorných látek, s nimiž se pracovalo v praktické části diplomové práce. Neméně je důraz kladen na složky ovlivňující stabilitu polymerních matric. Praktická část je zaměřena na sledování stability hydrogelu po přidavku účinné látky.

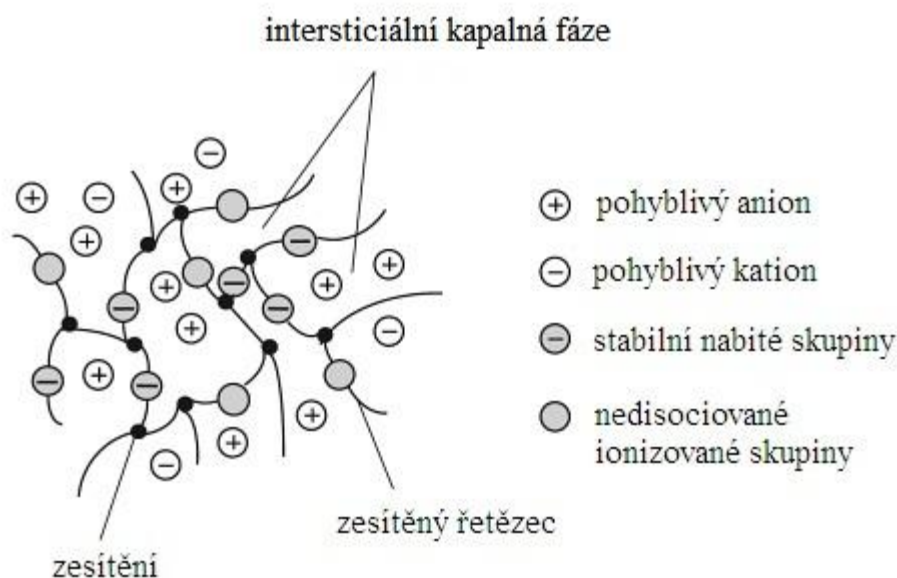
I. TEORETICKÁ ČÁST

1 HYDROGELY

Hydrogely lze definovat jako trojrozměrné polymerní matrice, které jsou schopny pojmát velké množství vody a biologických tekutin. Hydrogely se řadí mezi zesítěné polymery, které se vyznačují hydrofilní povahou. Tyto materiály se ve zbobtnalém stavu vyznačují středně vysokou fyzikální, chemickou a mechanickou stabilitou [1 s. 1–2] [2 s. 1].

Tyto polymerní sítě jsou tvořeny příčnými vazbami. Mohou být vyrobeny prakticky z jakýchkoliv ve vodě rozpustných polymerů, charakteristických širokou škálou fyzikálních a chemických vlastností. Kromě toho mohou tvořit různé fyzikální formy, zahrnující mikročástice, nanočástice, povlaky a filmy [3 s. 1994].

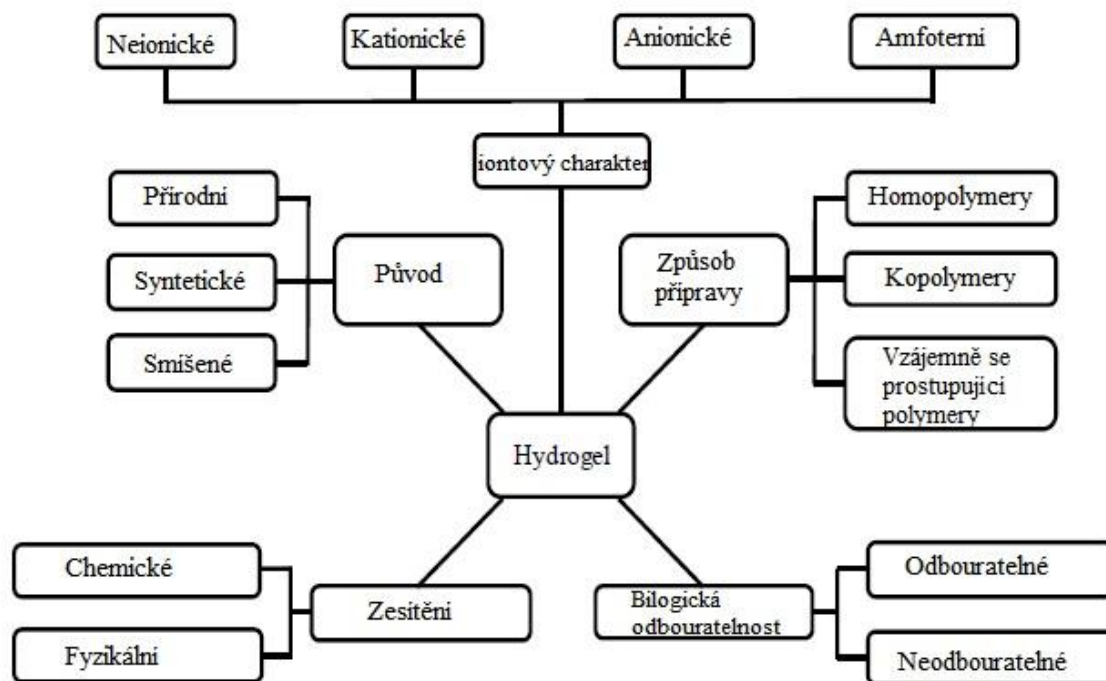
Dle jiné definice lze hydrogely považovat za určitou formu materiálu, která je obecně složená z hydrofilní vícefázové polymerní směsi. Tato směs může vykazovat vlastnosti jak pevné, tak kapalné látky. Jejich strukturu tvoří trojrozměrné sítě náhodně síťovaných polymerních řetězců, které spojují v celek tři odlišné fáze. Těmito fázemi jsou pevné polymerní sítě matrix, „meziprostorová voda“ (kapilární voda) či biologické tekutiny a určité druhy iontů. Schematický náčrt mikroskopické struktury hydrogelu je znázorněn na Obr. 1 [4 s. 1].



Obr. 1. Schematická mikroskopická struktura nabitého řetězce [4 s. 1]

1.1 Klasifikace hydrogelů

Hydrogely jsou vysoce bobtnavé, ve vodě rozpustné polymery, které jsou zesítěné pomocí chemických nebo fyzikálních vazeb. Pro konkrétní aplikaci je nesmírně důležitá struktura a vlastnosti daného hydrogelu. Hydrogely mohou být rozděleny na základě různých vlastností, jak je uvedeno na Obr. 2 [5 s. 9–10].



Obr. 2 Klasifikace hydrogelů [6 s. 12]

Rozdělení dle způsobu přípravy

Na základě způsobu přípravy, se dělí na homopolymerní hydrogely (homopolymery), multipolymerní hydrogely a kopolymerní hydrogely (kopolymery). Homopolymerní hydrogely jsou složeny z monomerů, z nichž alespoň jeden je hydrofilní. Kopolymerní hydrogely jsou tvořeny ze dvou typů monomerů, kdy alespoň jeden je hydrofilní. Multipolymerní hydrogely pak tvoří více než tři typy monomerů, z nichž alespoň jeden je hydrofilní [5 s. 9–12].

Rozdělení dle fyzikální struktury

Dle fyzikální struktury se dělí hydrogely na amorfní (řetězce jsou uspořádány náhodně), semi-krystalické hydrogely (hustě seskupené oblasti uspořádaných makromolekul, tj. krystalů, které mají vodíkovou vazbu, či jako supermolekulární struktury sítě a hydrokolooidních agregátů) [5s. 9–12].

Rozdělení dle charakteru zesítení

Hydrogely mohou být také klasifikovány na základě charakteru jejich zesítení. První skupinu tvoří chemické hydrogely, jež jsou zesítené kovalentními vazbami. Ty dosahují rovnovážného stavu nabobtnání, který závisí na interakci polymer – voda a na hustotě zesítení. Druhou skupinou jsou fyzikální hydrogely. Označují se také jako reverzibilní. Je pro ně charakteristické, že jsou drženy pohromadě buď slabými sekundárními vazbami, jako jsou van der Waalovy síly a elektrostatické interakce, nebo vodíkovými vazbami či pomocí molekulových spleť. Zániku těchto vazeb je zabráněno fyzikálními interakcemi, které existují mezi jednotlivými polymerními řetězci. Všechny tyto interakce jsou reverzibilní a mohou být narušeny změnami fyzikálních podmínek [5 s. 9–12] [7s. 118–119].

Rozdělení dle iontových nábojů (charakteru vedlejších skupin)

V souvislosti s charakterem vedlejších skupin se hydrogely rozdělují na neutrální (neionické) a iontové (ionické), jenž se dále dělí na anionické, kationické a amfolytické. V případě neutrálních hydrogelů, je bobtnání způsobeno termodynamickým mísením vody společně s elastickým polymerem za současného uvolnění energie. Bobtnání iontových hydrogelů je také ovlivněno iontovou interakcí mezi nabitými polymery a volnými ionty. Tyto hydrogely obsahují iontové skupiny, jako jsou karboxylové kyseliny, absorbující vyšší množství vody, z důvodu jejich zvýšené hydrofilnosti. Příkladem takových gelů je polyakrylová kyselina a polyaminy [1 s. 4] [5 s. 9–12].

1.2 Vlastnosti hydrogelů

Mezi charakteristické vlastnosti hydrogelů se řadí propustnost a schopnost zadržovat vodu. Polární hydrofilní skupiny jsou první, které při styku s vodou hydratují. To vede ke vzniku primárně vázané vody. V důsledku toho se zvětší síť a zpřístupní se hydrofobní skupiny, které jsou tak schopny interagovat s molekulami vody. To vede k tvorbě hydrofobně vázané vody, nazývané také jako "sekundární vázaná voda". Primární a sekundární vázaná voda se často kombinují v tzv. celkovou vázanou vodu [6 s. 118–119].

Hydrogely jsou polymerní matrice, které když se umístí do vodného prostředí, mají tendenci absorbovat vodu. Tato jejich schopnost bobtnání v biologických podmínkách je činí ideálními pro použití při výrobě léků a fixaci proteinů, peptidů a jiných biologických

látek. Vzhledem k jejich vysokému obsahu vody, se tyto gely velmi podobají živé tkáni mnohem více, než jiný typ syntetického biomateriálu. Tyto sítě hydrogelů mají trojrozměrnou strukturu. Jsou zesítěné buď fyzikálně (zapletení jednotlivých krystalů) nebo chemicky (vazebná místa). Právě tato jejich nerozpustná a zesítěná struktura umožňuje mnohem efektivnější zadržení aktivní látky a biomolekul [1 s. 2–3].

Proces bobtnání

Absorpce vody v hydrogelu závisí na mnoha faktorech. Mezi tyto faktory patří parametry sítě, charakter roztoku, struktura hydrogelů (porézní nebo bezpórová), techniky sušení, aj. Nejdůležitějším faktorem je hustota zesítení, která je dána koncentrací síťovadla použitého v procesu zesítení. Ta je určena vzdáleností (molární hmotností) mezi dvěma sítěmi na stejném konci polymerního řetězce. Čím kratší je tato vzdálenost, tím vyšší je hustota zesítení. Nicméně, hustota zesítení udává bobtnavost daného hydrogelu. Proces bobtnání lze považovat za difúzní proces, který je následovaný procesem relaxačním. Rychlost, při které voda sama o sobě difunduje do síťovité struktury, je stanovena už na začátku bobtnacího procesu. Závisí především na molární hmotnosti a teplotě rozpouštědla a mírou pórovitosti v rámci struktury hydrogelu. Druhý krok při procesu bobtnání je určen tím, jak rychle mohou polymerní řetězce relaxovat, s tím, že absorpce je pomalejší [2 s. 4–8].

Mechanické vlastnosti

Pro biologické aplikace je nezbytně nutné, aby si nosič gelové matrice zachoval fyzikální a mechanickou integritu. Mechanická stabilita daného gelu je zvláště důležitá při navrhování léčebných metod. Například léky a jiné biomolekuly musí být chráněny před pro ně škodlivým prostředím v lidském těle (jako je např. extrémní hodnota pH prostředí) a to až do okamžiku, než se uvolní na požadovaném místě působení. Za tímto účelem musí být nosič gelu schopen udržet si fyzickou integritu a mechanickou pevnost [1 s. 3].

Pevnost materiálu může být zvýšena zakomponováním síťovadla a komonomeru. Tím se zvýší míra zesíťování. Existuje nicméně jakýsi optimální stupeň zesítení. Pokud se překročí tento stupeň, vede to ke vzniku křehkosti a menší pružnosti. Pružnost gelu je důležitá, protože poskytuje flexibilitu zesíťovaného řetězce s cílem usnadnit pohyb zabudovaným bioaktivním látkám. Tudíž kompromis mezi mechanickou pevností a flexibilitou je pro vhodné využití těchto materiálů více než nutný [1 s. 3].

Biokompatibilní vlastnosti

Pro syntetické materiály, jako jsou hydrogely, je důležité, aby byly kompatibilní a netoxické. Děje se tak především proto, aby byly vhodné pro biomedicínské polymery. Většina polymerů využívaných pro biomedicínské aplikace musí projít celou řadou cytotoxických a *in-vivo* toxicitních testů. Nejvíce problémů spojených s toxicitou vzniká v důsledku nezreagovaných monomerů, oligomerů a iniciátorů, které se vyextrahují v průběhu použití. Snížení toxického účinku je možné a to vyloučením těchto iniciátorů za použití gama záření. Jedná se o opatření, kterými se vyloučí z hydrogelů nečistoty (opakované působení činidla) [1 s. 3–4].

1.3 Hydrogely v kosmetickém průmyslu a zdravotnictví

Hydrogely jsou materiály s širokým uplatněním. Vodou nabobtnalé zesítěné hydrogely se uplatňují v oblastech, jako je potravinářství, farmacie, biomedicína ale také kosmetika [1 s. 12–13] [8].

1.3.1 Kosmetický průmysl

Ve vodě rozpustné polymery jsou dnes v širokém rozsahu používány jako zahušťovadla a želírující látky v kosmetických přípravcích určených pro osobní péči. Příkladem jsou šampony, kondicionéry, vlasové a tělové gely, pleťové krémy, tekuté a krémové základy, zubní pasty, opalovací krémy a spreje aj. Řada polymerů je komerčně dostupná. Mezi tyto komerčně dostupné gely patří jak přírodní, tak syntetické polymery [9].

Příkladem přírodních polymerů jsou zejména polysacharidy a jejich chemické deriváty. Zahušťovadla na bázi sacharidů zahrnují guarovou gumu a její deriváty (hydroxypropyl-, karboxymethyl- a hydroxypropyltrimonium-), karubovou gumu, celulózy (karboxymethyl-, methyl-, methylhydroxypropyl-, hydroxyethyl-, kationtové a další) a xantanovou gumu [9].

Syntetické polymery používané v kosmetickém průmyslu jsou do značné míry na bázi akrylátu. Mohou být zesítěné, rozpustné v alkáliích či v bobtnajících formách [9].

1.3.1.1 Gely často využívané v kosmetice

ACRYLATES/VINYL ISODECANOATE CROSSPOLYMER

Acrylates/vinyl isodecanoate crosspolymer, chemicky Acrylic acid/vinyl ester copolymer či obchodně Stabylen 30 je bílý jemný prášek. Jedná se o zesítěný polymer, který se vyznačuje dobrou emulgační a zahušťovací vlastností v různém rozmezí pH. Poskytuje velmi stabilní emulze olej ve vodě (O/V) s jakoukoliv olejovou fází bez ohledu na hodnotu hydrofilně – lipofilní rovnováhy (HLB), dokonce i při pokojové teplotě. Díky své nízké citlivosti na soli, lze Stabylen použít jako suspenzační prostředek a zahušťovadlo pro povrchově aktivní činidla [10].

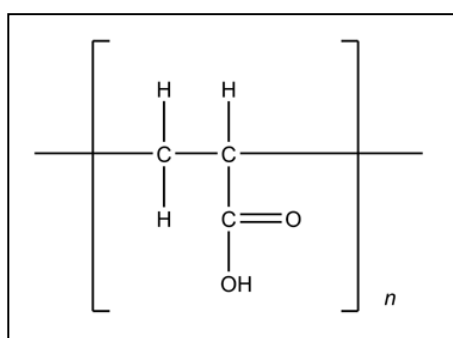
Běžné procento využití Stabyleny se pohybuje v rozmezí 0,1 až 1,5 % hm. v závislosti na typu přípravku a požadované konečné viskozitě výrobku. Neutralizace se může provádět pomocí anorganických zásad (např. NaOH, KOH, NH₄OH) nebo organických aminů, jako je triethylamin (TEA) nebo adenosinmonofosfát (AMP). Silnou zásadu je vhodné přidat do předem rozpuštěného Stabyleny ve vodě (v koncentraci ne vyšší než 10 % hm.). Během neutralizace je třeba zabránit delšímu vysokému smykovému namáhání. To by mohlo vést k trvalé ztrátě viskozity [10].

Pokud je Stabylen přidán do vody a následně vhodnou bází neutralizován, tvoří čirý gel. Disperze by měla být vyrobena pomalým přidáváním polymeru, aby se zabránilo tvorbě shluků. Zároveň by měla být míchána, dokud nebudou všechny částice zcela hydratovány. Bouřlivému míchání je třeba se vyvarovat. Je to z toho důvodu, aby se zabránilo možnému zachycení vzduchu, který by bylo následně velmi obtížné odstranit z konečného produktu [10].

Za normálních podmínek nejsou gely připravené ze Stabyleny napadeny plísní a bakteriemi. Nicméně pokud je gel vystaven nežádoucím podmínkám, stává se vhodným pro růst mikroorganismů a plísní a proto je přidávání vhodného konzervantu více než vhodné. Působením UV záření může dojít ke ztrátě viskozity gelu Stabylen. Přídavek ve vodě rozpustných UV-absorbentů, jako je UVASORB S5 (benzofenon-4), může přispět k prevenci degradace polymeru [10].

CARBOMER 940

Carbomer 940, chemicky Carboxyvinyl polymer (Obr. 3), či obchodně Polygel CA = Synthalen[®] K je syntetický polymer známý a široce používaný v kosmetickém průmyslu jako zahušťovadlo a suspenzní činidlo. Oblíbený je zejména díky své všestrannosti a bezpečnosti. Polygelové disperze se vyznačují vysokou viskozitou a čistotou. Také proto je vhodný pro tvorbu jasných, průzračných gelů, jakož i pro stabilizaci emulze. Běžné procento využití je v rozmezí od 0,1 - 1,5 % hm. v závislosti na typu přípravku a konečné požadované viskozitě [11] [12].



Obr. 3 Polymer kyseliny akrylové tvořící Carbomer [13 s. 112]

Rozptýlí-li se Synthalen ve vodě a následně neutralizuje vhodnou bází, vytvoří se čirý gel. Disperze se stejně, jako v případě Stabyleny, vytváří pomalým přidáním polymeru, aby se zabránilo tvorbě shluků. Dokud nedojde k tomu, že jsou všechny částice zcela hydratovány, doporučuje se disperzi míchat. Opět je potřebné se vyvarovat bouřlivému míchání, aby nedocházelo k vychytávání vzduchu, který by bylo následně obtížné odstranit [11] [12].

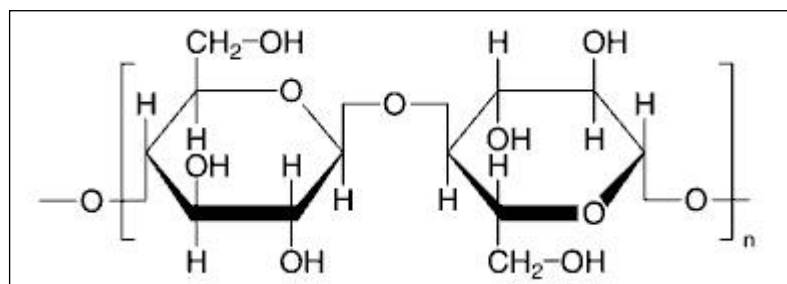
Neutralizace vytvořené disperze se provádí buď anorganickou bází (např. NaOH, KOH, NH₄OH) nebo organickými aminy (např. TEA, AMP). Silnou bází je vhodné přidávat v koncentraci nepřevyšující 10 % hm. Anorganických bivalentních bází je třeba se vyvarovat, protože iontové zesílení může způsobit vysrážení polymeru [11] [12].

Tento typ hydrogelu může reakcí s dalšími látkami ztrácet viskozitu. Její pokles je zaznamenán zvláště po přidavku dvoj- a trojmocných kationtů solí. Za normálních podmínek gely připravené z Polygelu nebrání ani nepodporují růst mikroorganismů, proto je vhodný přírůstek konzervačních činidel [11] [12].

Tak jako v případě Stabyleny, může UV záření způsobit ztrátu viskozity Polygelu. Degradaci polymeru může zabránit přídavek ve vodě rozpustných UV absorbentů (např. benzofenon-4) [11] [12].

SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE (CMC)

Celulóza je lineární polymer. Z důvodu přítomnosti četných vodíkových vazeb, které neumožňují molekulám dostatečný prostor k pohybu, není termoplastická. Celulóza je také komerčně modifikována acetylací. Komerčně připravovaný ether celulózy se označuje jako methylcelulóza. Tento materiál je rozpustný ve vodě již za nízkých koncentrací, za vzniku vysoce viskózního roztoku. Proto je široce používán jako zahušťovadlo pro latexové barvy a lepidla. Mimo to se hojně používá v kosmetice a pro potahování farmaceutických tablet [13 s. 19] [14s. 140].



Obr. 4 Sodium carboxymethyl cellulose [14 s. 140]

CMC (Obr. 4) slouží především k zahuštění a stabilizaci kosmetiky. Vzhledem k její polymerní struktuře, která působí jako činidlo tvořící film, se CMC používá také ke zlepšení hydratačního účinku kosmetického přípravku [15].

CMC se používá v péči o vlasy, krémech a pleťových vodách určených k čištění pleti, v přípravcích hydratujících pleť a tělo, gelových tužkách na oči, aj. Jednou z hlavních aplikací CMC v kosmetickém průmyslu je výroba zubních past [15].

Carboxymethyl cellulose je produktem interakce celulózy s kyselinou monochloroctovou. Obecně lze říci, že se jedná o sodnou sůl. Ta se vyznačuje tím, že při styku s vodou tvoří viskózní, bezbarvé roztoky, které se vyznačují pseudoplastickými a tixotropními vlastnostmi [16].

ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER

Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer známý také jako Ultrez 30 či Carbopol je hydrofobně modifikovaný zesíťovaný polyakrylátový polymer navržený tak, aby působil jako zahušťovadlo, stabilizátor a suspenzní přísada pro přípravky určené k osobní péči. Tento polymer umožňuje snadné a rychlé rozpuštění, bez potřeby míchání. Carbopol je bílý prášek, ve vodě vykazuje pH 3. Jeho výhodou je, že oproti jiným druhům Carbopolů, poskytuje Carbopol 30 efektivnější zahuštění a vyšší viskozitu. Vyznačuje se také vynikající tolerancí vůči elektrolytům, což vede k vyššímu stupni čirosti a viskozitě systému Carbopol – elektrolyt. K jeho vlastnostem patří také vysoký lesk a čistota, menší lepivost, aj. [17].

Ve většině případů se postupuje tak, že se Carbopol přidává do vody hned na začátku výrobního procesu. Tím se získá čas k důkladnému nabobtnání a rozptýlení. V tomto kroku je pH asi 3 a viskozita je velmi nízká. Typické je, že po neutralizaci viditelně zhoustne, proto je vhodné přidávat neutralizační činidlo až na konci šarže cyklu. Naopak v případě povrchově aktivních látek (PAL) a vysokého obsahu elektrolytů je přidání malého množství neutralizátoru na začátku procesu vhodné. Neutralizačními činidly jsou často NaOH, TEA (99%), AMP-95, Neutrol aj. [17].

Ultrez nepodporuje růst bakterií a plísní, jejich aktivita je podpořena přítomností živin ve vodě. Z tohoto důvodu se doporučuje přidávek konzervačního činidla [17].

Viskozita Carbopolových gelů je mírně citlivá na ionty. Zvýšená koncentrace monovalentních iontů, jako jsou např. sodíkové, má za následek snížení viskozity. Tento účinek je možné minimalizovat použitím draselných solí nebo aminových neutralizačních činidel [17].

1.3.2 Lékařství a farmacie

V důsledku schopnosti tvorby trojrozměrné sítě a ostatních vlastností jsou hydrogely běžně používány v klinické praxi a experimentální medicíně pro celou řadu aplikací. K těmto aplikacím lze zařadit tkáňové inženýrství a generativní medicínu, diagnostiku, buněčné znehybnění biomolekul nebo buněk a bariérové materiály regulující biologickou adhezi [5 s. 1–3].

Unikátními fyzikálními vlastnostmi se hydrogely zasloužily velkému zájmu v oblastech uvolňování léčiv. Jejich vysoce porézní struktura umožňuje vkládání léků do gelové

matrice a následné uvolňování léčiva v závislosti na difúzním koeficientu malé molekuly nebo makromolekuly skrze gelové sítě [5 s. 1–3].

V lékařství jsou syntetické hydrogely hojně využívány právě pro schopnost absorbovat vodu, díky kompatibilitě a flexibilitě. Také díky těmto vlastnostem jsou ideálními nosiči při vývoji nových farmaceutických přípravků sloužících k dávkování léků, proteinů a jiných činidel aplikovaných při dávkování léčiv. Síťovitá struktura a povaha jednotlivých komponent hraje zásadní roli v difúzním chování gelů. Uvedená struktura má vliv na stabilitu, změnu velikosti ok gelu aj. [1 s. 14–16].

Zvláštní skupinu tvoří hydrogely, které jsou citlivé na podněty zvenčí. Mezi tyto podněty patří pH, teplota a koncentrace iontů či konkrétní účinné látky. Tyto materiály jsou žádané zejména pro biomedicínská využití jako cílené uvolňování léčiv [8] [1 s. 14–16].

Hydrogely mimo jiné vykazují dobrou kompatibilitu s krví a jinými tělními tekutinami. Z tohoto důvodu jsou velmi významně a celosvětově využívány pro výrobu měkkých kontaktních čoček, obvazů na popáleniny či rány a jako obklad na živé povrchy. Přírodní a syntetické polymery se používají jako obvazy na rány, zapouzdření buněk a v poslední době také nově v oblasti tkáňového inženýrství jako matrice pro regeneraci a obnovu široké škály tkání a orgánů. V této oblasti jsou hydrogely považovány za ideální materiál [1 s. 14–21] [8].

V případě podávání léčiv jsou za hlavní třídu biomateriálů považovány hydrogely. Tyto hydrofilní sítě jsou schopny absorbovat velké množství vody, aniž by došlo ke změně jejich integrity. Jejich strukturální podobnost s extracelulárním matrix je činí biokompatibilními. Tyto syntetické polymery se těší širokému zájmu a patří ke špičce v oblasti výzkumu léčiv [1 s. 14–21].

Dalším odvětvím, kde jsou hojně hydrogely užívány, je výroba biomedicínských implantátů. Děje se tak zejména díky jejich již zmiňované biokompatibilitě, síťovité struktuře a molekulové stálosti zabudovaných bioaktivních látek [1 s. 14–21].

1.3.3 Potravinářství

Gely jsou v podstatě definovány jako zředěné zesíťené systémy a jsou rozděleny do dvou kategorií - na slabé a silné v závislosti na jejich toku v ustáleném stavu. Mezi tyto gely se řadí i želatiny, které jsou široce využívány v potravinářském průmyslu [7 s. 117].

2 METODY PŘÍPRAVY HYDROGELŮ

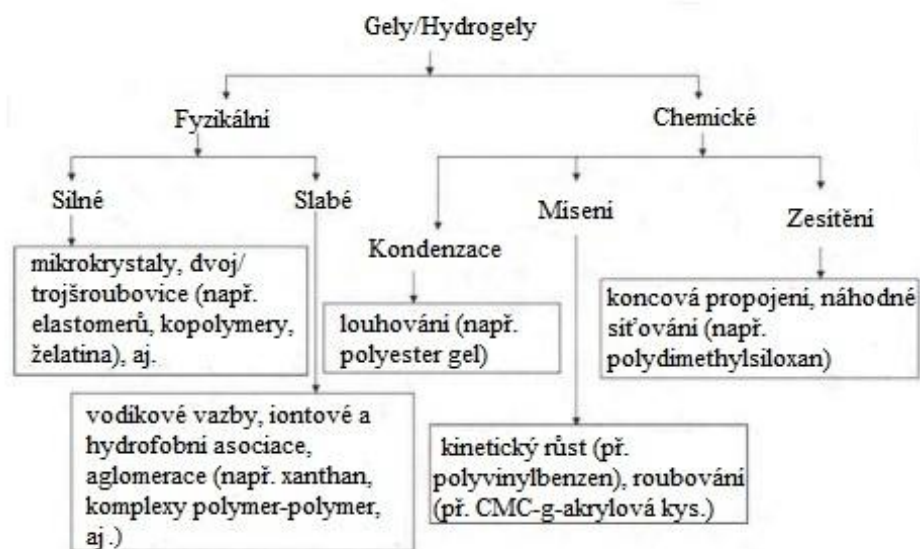
Jak již bylo řečeno, hydrogely jsou polymerní sítě. Polymery se řadí k nejuniverzálnějším materiálům používaným v kosmetickém průmyslu. Obecně se používají v malých koncentracích. Plní funkci zahušťovadel, konzervantů a vlasových kondicionérů aj. [18 s. 763–765] [1 s. 117–118].

Jako polymery se označují buď deriváty přirozeně se vyskytujících materiálů, nebo ty, které jsou vyrobeny synteticky. Přírodní polymery jsou produkovány živými organizmy. Dělí se na strukturální (keratinové proteiny, polysacharidy celulózy) a funkční (DNA: genetické, enzymy: metabolické) [18s. 763–765].

Polymery přírodního původu používané pro kosmetické formulace obsahují polysacharidy, proteiny a nukleové kyseliny. Za polysacharidy nejčastěji používané v kosmetickém průmyslu, se považuje celulóza, škroby, chitin, xantanová a guar guma. Za nejčastěji využívané přírodní polymery se považuje sodium carboxymethyl cellulose, cetyl hydroxyethylcellulose aj. Mezi přírodní zdroje bílkovin se pak řadí želatina, kolagen, sója, hedvábí a mléko. Nicméně tyto přírodní proteiny nejsou vhodné pro použití u přípravků určených pro osobní péči [18s. 763–765] [7s. 117–120].

Syntetické polymery se připravují reakcí monomerů, jako je například kyselina akrylová, vinyl pyrrolidin, ethylenoxid nebo propylenoxid. Příkladem těchto polymerů je acrylamide/sodium acrylate copolymer, acrylate kopolymer, carbomer, aj. [18s. 763–765].

Směs rozvětveného, rozpustného polydisperzního polymeru se nazývá jako "sol". Spojováním rozvětveného polymeru vzniká "nekonečný polymer", který se nazývá gel nebo také síť. Přechod ze systému s konečným rozvětveným polymerem v nekonečné molekuly se nazývá "sol-gel přechod", neboli gelovatění. Zesítení může probíhat buď fyzikálně, nebo chemicky (viz Obr. 5). Fyzikální gely se dělí do dvou kategorií, na slabé a silné. Silné fyzikální gely mají mezi polymerními řetězci pevné fyzikální vazby, které jsou za různých experimentálních podmínek v podstatě stálé. Z tohoto důvodu jsou analogické s gely chemickými. Příkladem slabých fyzikálních vazeb jsou vazby vodíkové, iontové aj. Naopak chemické gelovatění zahrnuje tvorbu kovalentních vazeb za vzniku silného gelu [7 s. 117–120] [1 s. 4–6].



Obr. 5. Klasifikace mechanismu gelovatění a relevantní příklady [7 s. 118]

Aby se zabránilo rozpadu polymerního hydrofilního řetězce ve vodném roztoku, musí být hydrogely zesíťovány. Hydrogely se nejčastěji používají k řízenému uvolňování biologicky aktivních látek a pro zapouzdření buněk a biomolekul. V mnoha z těchto případů se trojrozměrná struktura hydrogelů rozpadá na nezávadné netoxické produkty. Povaha produktů rozkladu může být ovlivněna správným výběrem hydrogelového základu. Pro přípravu biokompatibilních hydrogelů se v dnešní době používá celá řada fyzikálních a chemických síťovacích metod. Chemicky zesíťené gely mají mezi polymerními řetězci iontovou nebo kovalentní vazbu. Tato skutečnost vede k vyšší mechanické stabilitě. Některé z používaných síťovaných látek mohou být toxické a poskytnout tak nežádoucí reakce, čímž se gel stane pro biologické použití nevhodný. Tyto nežádoucí účinky mohou být odstraněny fyzikálním zesíťováním gelů [1 s. 4–6].

2.1 Chemicky zesíťené gely

Jak již bylo uvedeno výše, chemicky zesíťené gely jsou mechanicky velmi stabilní díky iontové a kovalentní vazbě, kterou tyto gely obsahují. V případě, že je směs toxická, vede přidavek síťujícího činidla k nežádoucím účinkům. Metody chemického zesíťování jsou: příčnými vazbami, kopolymeračními reakcemi, vysoko energetickým zářením, s využitím enzymů [1 s. 5–8] [19s. 90–91].

2.1.1 Zesítnění příčnými vazbami

V této metodě chemického zesítnění jsou příčné vazby gelů tvořené radikálovou polymerací s nízkou molekulovou hmotností monomerů, nebo rozvětvenými homopolymery nebo kopolymery v přítomnosti síťujícího činidla. Tato reakce se většinou provádí v roztoku určeném pro biomedicínské aplikace. Většina hydrofilních polymerů má připojenou hydroxylovou skupinu, a tak látky, jako jsou aldehydy, maleinová a šťavelová kyselina, dimethylmočovina, diisokyanát aj. kondenzují v případě, že jsou právě tyto organické hydroxylové skupiny využívány jako síťovací činidla. Pro tyto reakce je nejčastěji používaným rozpouštědlem voda. Lze použít ale i metanol, etanol či benzylalkohol. Uvedená rozpouštědla lze využít pouze v případě, že po vytvoření struktury sítě lze vyměnit rozpouštědlo za vodu. Konečné propojení a reakce vedoucí k zesítnění mohou nastat i v nepřítomnosti síťovadla. A to v případě, že je použit iniciátor volných radikálů [1 s. 5–8] [19s. 90–92].

2.1.2 Kopolymerační / síťovací reakce

Kopolymerační reakce jsou využívány k výrobě polymerních gelů. Tímto způsobem je vyrobeno mnoho hydrogelů, např. polyhydroxyalkyl methylakrylát. V uvedených reakcích se používají radikální a anionické iniciátory. Těmito iniciátory jsou např. azobisisobutyronitril (AIBN), benzoyl peroxid apod. Rozpouštědla mohou být přidána v průběhu reakce, čímž se sníží viskozita roztoku [1 s. 5–8].

2.1.3 Zesítnění vysoko energetickým zářením

Vysoko energetická záření, jako je gama záření a záření elektronových paprsků, mohou být použita pro polymeraci nenasyčených sloučenin. Ve vodě rozpustné polymery derivatizované vinylovými skupinami mohou být převedeny na hydrogely za použití vysoko energetického záření. Příkladem je polyethylenglykol (PEG) derivatizovaný UV zářením na polyethylenglykol diakrylát (PEGDA). Účinkem záření mohou být síťovány také polymery bez vinylových skupin. Působením záření gama nebo elektronových paprsků tvoří vodné roztoky polymerů radikály na polymeračním řetězci (např. hemolytické odštěpení C-H vazeb). Taktéž radiolýza molekul vody vyvolává tvorbu hydroxylových skupin. Tyto skupiny mohou atakovat polymerní řetězce, což vede k tvorbě mikro radikálů. Rekombinace těchto mikro radikálů v různých řetězcích vede k tvorbě kovalentních vazeb, což se nakonec projeví vznikem zesítněné struktury.

Bobtnavost a propustnost, charakteristické vlastnosti gelu, závisí na míře polymerace, funkci polymeru a radiační dávce. Obecně lze říci, že hustota zesíťení vzrůstá se zvyšující se dávkou záření. Výhodou použití tohoto postupu pro tvorbu gelu je to, že může být provedeno bez použití síťovacího činidla (za mírných podmínek). Nicméně existují i nevýhody použití této metody. Jednou z nich je možné poškození daného prostředku. V některých gelech, jako je např. PEG a polyvinylalkohol (PVA), je zesíťení způsobeno C–C vazbami, jež jsou biologicky odbouratelné [1 s. 5–8].

2.1.4 Zesíťení za použití enzymů

Zesíťení za použití enzymů je nová, nedávno publikovaná metoda, která je založená na syntéze hydrogelu PEG právě pomocí enzymu. Přídavkem glutaminylových skupin společně s translutaminázou a polylysin–cofenylaminu do roztoku PEG se tetrahydroxypolyethylenglykol stane funkčním. Tento enzym katalyzující reakci mezi γ -karboxamidovou skupinou PEG a ϵ -aminovou skupinou lysinu vytvoří amidovou vazbu mezi polymery. Vlastnosti polymeru je tak možno ovlivnit změnou poměru PEG a lysinu [1 s. 5–8].

2.2 Fyzikálně zesíťené gely

Chemicky zesíťené gely využívají síťující činidla, která jsou často toxická. Z důvodu toxicity je nutné síťovadlo z gelu odstranit, což může mít vliv na integritu gelu a proto jsou stále častěji využívány fyzikálně síťované gely. Mezi nejčastěji používané metody patří síťování pomocí iontových interakcí, krystalizace, vodíkových vazeb a bílkovinných interakcí [1 s. 8–10] [19s. 90–91].

2.2.1 Iontové interakce

Iontové polymery mohou být zesíťeny přidáním di- nebo tri- valentními protioionty. Tato metoda je založena na principu gelování polyelektrolytového roztoku (např. Na^+ alginate $^-$) s multivalentními ionty s opačnými náboji (např. $\text{Ca}^{2+} + 2\text{Cl}^-$) [7 s. 127–128].

Typickým příkladem zesíťení pomocí iontových interakcí je zesíťování alginátu. Alginát se skládá z reziduí kyseliny glukuronové a manuronové a dané kyseliny mohou být zesíťeny ionty vápníku. Síťování lze provádět při normálních podmínkách (teplota, tlak). Takto připravené gely se používají jako matrice k enkapsulaci buněk a uvolňování

proteinů. Taktéž chitosan na bázi hydrogelu, právě tak jako dextran na bázi hydrogelu a jiné gely, jsou zesítěny s ionty draslíku pomocí iontových interakcí. Kromě toho aniontové polymery se zesítují s ionty kovů, hydrogely tak mohou být získány komplexy polyaniontů a polykationtů [1 s. 8–10].

2.2.2 Krystalizace

Sítování krystalizací neboli chlazením roztoku polymeru (vodný roztok PVA, prochází procesem zmrazení-rozmrazení) umožňuje tvorbu vysoce elastického gelu. Vznik gelu je připisován vytvoření krystalů PVA, které způsobí fyzikální zesílení v síti. Vlastnosti gelu mohou být upraveny změnou koncentrace polymeru, teplotou a počtem cyklů zmrazení a rozmrazení. Tyto gely se ukázaly jako velmi užitečné pro uvolňování léčiv [1 s. 8–10] [7s. 119–120].

2.2.3 Vodíkové vazby

Polyakrylová a polymetakrylová kyselina tvoří komplexy s polyethylenglykolem vodíkovou vazbou mezi kyslíkem polyethylenglykolu a karboxylovou skupinou polymetakrylové kyseliny. Vodíkové vazby vznikají pouze tehdy, jestliže jsou karboxylové skupiny protonizovány. To znamená, že bobtnání gelů je závislé na pH. Sítování vodíkovými vazbami bylo nedávno využito při hybridizaci DNA. V této metodě byly spojeny oligodeoxyribonukleotidy s ve vodě rozpustnými polymery [1 str. 9–10] [7s. 128–130].

2.2.4 Koacervační komplexy

Komplexní koacervační gely mohou být vytvořeny smícháním polyaniontu a polykationtu. Základním principem této metody je to, že polymery s opačnými náboji drží pohromadě a tvoří rozpustné a nerozpustné komplexy v závislosti na koncentraci a pH. Příkladem je koacervační polyaniontový xanthan s polykationtovým chitosanem [7 s.128–129].

2.2.5 Interakce bílkovin

Přípravu hydrogelů využívá také odvětví zvané genetické inženýrství. Hlavní výhodou je to, že jak sekvence peptidů, tak i jeho fyzikální a chemické vlastnosti mohou být přesně řízeny a to správným návrhem genetického kódu v syntetické DNA sekvenci [1 s. 10].

2.2.6 Zmrazování – rozmrazování

Fyzikálního zesítní polymeru za vzniku hydrogelu může být dosaženo také pomocí cyklu zmrazování – rozmrazování, kdy se během tohoto procesu vytvoří mikrokrystaly. Příkladem tohoto typu fyzikálního zesítní je gelovatění polyvinylalkoholu a xanthanu. [7s. 130].

3 SLOŽKY OVLIVŇUJÍCÍ STABILITU POLYMERNÍCH MATRIC

Během zpracování hydrogelů, kdy jsou vystaveny teplu, kyslíku a mechanickému namáhání, se zhoršuje průběh reakcí. Na dobu životnosti daného gelu působí zejména kyslík a světlo, jakožto nejdůležitější degradační činitelé. Degradace hydrogelů mohou být indukovány také vysokoenergetickým zářením, ozonem, znečištěným ovzduším, mechanickým namáháním, biologickým účinkem, hydrolýzou a mnohými dalšími vlivy a látkami [20].

Tyto trojrozměrné gelové systémy mohou výrazně měnit svůj objem a fyzikální vlastnosti. Děje se tomu již při malých změnách vnějších parametrů, jako je teplota, typ rozpouštědla, pH, tlak apod. Teplotní citlivost těchto systémů je zajímavá pro mnoho aplikací v oborech, jako je medicína, biotechnologie, aj. Oproti jiným systémům hraje zásadní význam na stabilitu také časová závislost [21 s. 6–7].

3.1 Vnější vlivy a základní složky mající vliv na stabilitu gelu

3.1.1 Teplota a čas

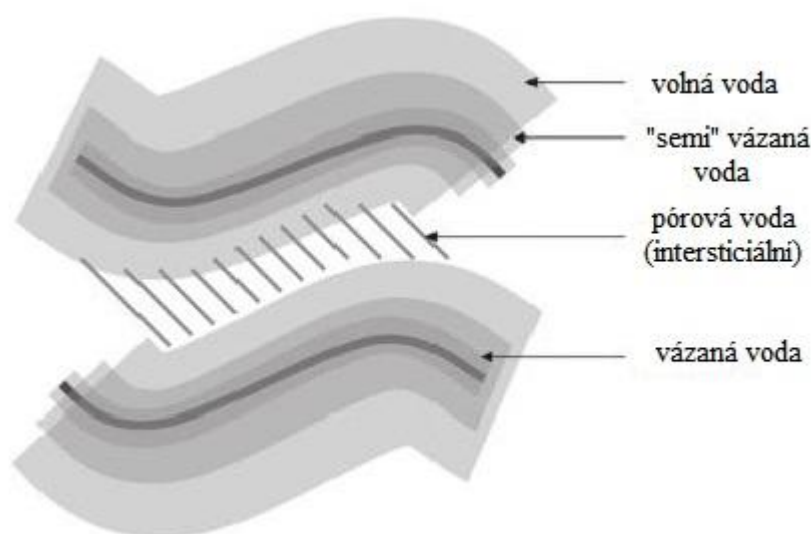
Teplota a čas jsou dvě proměnné, které spolu úzce souvisí. Obě uvedené veličiny patří k základním faktorům majícím vliv na stabilitu hydrogelu. Při vyšších teplotách je pohyb molekul natolik extrémní, že řetězce již nejsou tolik stálé. Proto platí, že se zvyšující se teplotou se v polymerních systémech zvyšuje pohyb molekul. Délka řetězce pro četnost pohybů molekul není zásadně významná. Nicméně z toho důvodu, že delší řetězce mají větší množství spletení než řetězce kratší, se dá předpokládat, že u polymerů s vyšší molární hmotností dojde k prudkému nástupu teploty [22].

3.1.2 Voda

Voda je nejrozšířenější složka kosmetických a toaletních přípravků. Zároveň se jedná o nejlepší změkčovadlo kůže, vlasů a nehtů. Destilovaná voda se připravuje destilací vody pitné. Takto vyrobená voda je čirá, bezbarvá a prostá zápachu. Někdy je při výrobě kosmetického přípravku použita místo destilované, voda deionizovaná nebo demineralizovaná. Jakákoliv z právě uvedených variant musí být použita ihned po zpracování, aby se zabránilo mikrobiální kontaminaci [18s. 1087].

Vodu, která tvoří strukturu hydrogelu, lze rozdělit na čtyři typy (jak je znázorněno na Obr. 6). V nejvrchnější vrstvě se nachází voda volná. Z hydrogelu může být snadno

odstraněna. Druhým typem je voda intersticiální (pórová). Je pro ni charakteristické, že není připojena k síti hydrogelu pevně. Na druhou stranu je poměrně silně držena fyzikálně hydratovanými polymerními řetězci. Třetí – voda vázaná, typická tím, že je nedílnou součástí struktury hydrogelů, může být oddělena pouze působením vysokých teplot. Čtvrtým typem je tzv. "semi-vázaná" voda. Jedná se o druh vody, která vykazuje vlastnosti jak volné, tak vázané vody. Volnou a intersticiální vodu lze odstranit centrifugací či mechanickou kompresí. Všechny typy výše uvedených vod přítomných v hydrogelu, mohou být identifikovány a blíže charakterizovány jednoduchým diferenčním skenovacím kalorimetrem [2 s. 7–8] [4 s. 28].



Obr. 6 Různé typy vod přítomné v hydrogelu [2 s. 7]

3.1.3 Rozpouštědla

Přídavek dalších rozpouštědel, kromě vody, do gelu, může mít vliv na jeho strukturu a na vodíkové vazby, jež se nacházejí mezi hydrogelem a vodou. Může tak dojít ke změně interakce polymer-polymer, polymer-rozpouštědlo, voda-rozpouštědlo a rozpouštědlo-rozpouštědlo. Přidání polymerního rozpouštědla do daného media může vést ke zvýšení vnějšího osmotického tlaku a v důsledku toho ke snížení míry intenzity přechodu daného hydrogelu. Na rozdíl od organických rozpouštědel mohou polymerní rozpouštědla ovlivňovat intenzitu přeměny hydrogelů [4 s. 26–27].

3.1.4 Kovové ionty

Na rozdíl od jednoduchých kationtů mají ionty těžkých kovů silnou afinitu k polárním skupinám. Přídavek iontů kovů může snížit nabobtnání hydrogelu. Adsorpcí těchto iontů

dojde k četnějšímu fyzikálnímu zesítnění řetězců hydrogelů. Nicméně kapacita adsorpce kovů klesá s rostoucí teplotou zesítnění. Děje se tak v důsledku pevnosti polymerních sítí [4 s. 27].

3.1.5 Povrchově aktivní látky

Pro objasnění principu změny objemu hydrogelu po přidavku povrchově aktivní látky, je nesmírně důležité pochopit interakci mezi hydrogelem a PAL, které mají mimo jiné amfoterní vlastnosti. Navázáním hydrogelu s ionickým surfaktantem k polymerní síti, může dojít k ionizaci hydrogelu. Děje se tak prostřednictvím hydrofobních interakcí. Komplex polymer-surfaktant se vytvoří, pokud dojde k překročení kritické agregační koncentrace (CAC). Obecně lze říci, že CAC je nižší než kritická micelární koncentrace (CMC) příslušné povrchově aktivní látky. Nabité koncové skupiny dané molekuly PAL jsou vázány na polymerní řetězce a způsobují elektrostatické odpuzování mezi těmito řetězci. To má za následek zvětšení objemu a dolní kritické rozpouštěcí teploty (LCST) hydrogelů. Přídavek anionického tenzidu dodecyl sulfátu sodného (SDS) v koncentraci do 0,5 % hmotnostních způsobí výrazné zvýšení bobtnání kopolymerního hydrogelu. Pokud koncentrace SDS překročí uvedená hmotnostní procenta, dojde k postupnému přechodu, tzv. dvojfázovému. V první fázi se dosáhne teploty 36 až 40 °C a ve druhé až 70 °C. Naproti tomu kationické surfaktanty se ve velmi zředěném roztoku chovají stejně jako jednoduché elektrolyty a vykazují vůči hydrogelům vysolovací účinek. To způsobí, že jsou hodnoty LCST zpočátku nižší, než v případě jiných tenzidů. [4 s. 26].

3.2 Látky mající vliv na stabilitu hydrogelů používaných v kosmetice

3.2.1 Neutralizátory

Sodium hydroxide

Sodium hydroxide, neboli hydroxid sodný je vysoce žíravá anorganická sloučenina, která způsobuje těžké podráždění očí, sliznic a kůže. Závažnost dopadu jeho účinku souvisí s jeho koncentrací, pH, délkou expozice a typu pleti. Největším rizikem je kontakt hydroxidu sodného, ať už v pevném stavu, či ve formě koncentrovaného roztoku, s kůží a sliznicemi. Způsobuje jejich destrukci. Používá se k výrobě mýdla, papíru, hedvábí, hliníku, ropných produktů, dále také k čištění kovů, cínování aj. [23 s. 2409–2411].

Sodium hydroxide se v oblasti kosmetiky a bytové chemie používá k regulaci hodnoty pH. V kosmetice a přípravcích určených pro osobní péči slouží jako pufrovací činidlo. V současné době je součástí barev na vlasy, make-upu, přípravků na nehty, koupacích, čistících, depilačních přípravků a v neposlední řadě produktů pro péči o pleť. Méně často se používá jako přísada do zubních past [23 s. 2409–2411][24].

V kosmetice a produktech osobní péče se NaOH používá v různých koncentracích: 5 % hm. v rozpouštědlech pro nehtovou kůžičku, 2 % hm. pro přípravky určené k narovnání vlasů pro běžné použití, 4,5 % hm. pro přípravky k narovnání vlasů určených pro profesionální použití, dále pak u depilačních přípravků až do hodnoty pH 12,7 [23 s. 2409–2411][24].

Triethanolamine (TEA)

Triethanolamine je silná báze, která má vlastnosti jak alkoholů, tak aminů. Jedná se o čirou, viskózní, bezbarvou kapalinu páchnoucí po amoniaku. TEA je hojně používán v kosmetickém průmyslu jako přísada např. do make-upů, očních stínů, řasenek, výrobků pro péči o vlasy a holicích, opalovacích krémů, přípravků v péči o pleť aj. [25].

TEA se vyznačuje tím, že snižuje povrchové napětí látek a tím napomáhá vytvoření emulze. Tak dochází ke vzniku emulzí olej ve vodě (O/V) či voda v oleji (V/O). Mimo to se používají pro úpravu pH kosmetických přípravků a výrobků osobní péče[25].

Ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA)

Ethylenediamine tetraacetic acid neboli kyselina ethylendiamin-tetraoctová je krystalický prášek často prodáváný jako vodný roztok [25].

V kosmetických přípravcích a výrobcích osobní péče je široce používaná. Hojně se vyskytuje v hydratačních přípravcích, výrobcích určených pro čištění pleti, koupelových mýdlech, šamponech, kondicionérech, barev na vlasy, vlasových bělidel a mnoho dalších [25].

Disodná sůl EDTA se váže na kovové ionty, které inaktivuje. Vyvázáním kovových iontů se zabraňuje zhoršení kvality kosmetických přípravků. Napomáhá to taktéž k udržení čistoty, ochraně vonných látek a zabraňuje žluknutí[25].

EDTA a její soli byly primárně vyvinuty proto, aby působily proti účinkům tvrdé vody, iontům těžkých kovů při výrobě textilií. Tato chelatační činidla jsou široce používána v kosmetických přípravcích a výrobcích osobní péče, v potravinách a lécích[25].

Tyto látky tvoří komplexy s vápníkem, hořčíkem a železem, které napomáhají k lepší pěnění a čistící aktivitě v kosmetických přípravcích [28].

3.2.2 Konzervanty

Konzervační látky obsažené v kosmetických přípravcích mají za úkol zajistit zdravotní nezávadnost a bezpečnost jejich použití. Chrání kosmetické přípravky před kontaminací mikroorganismy přítomnými ve vzduchu, vodě či na kůži [25].

Mithon

Mithon je roztok biologicky aktivních organických látek a inertních přísad. Jedná se o biocidní přípravek, bránící mikrobiální kontaminaci kosmetického přípravku. Je vysoce účinný proti bakteriím a kvasinkovým houbám. Jeho výhodou je vysoká účinnost již při malých koncentracích. Je dobře mísitelný s vodou, nižšími alkoholy a glykoly. Výhodou je také to, že neovlivňuje barvu ani vůni kosmetického přípravku. Mithon není doporučeno přidávat do přípravků přicházejícími do styku se sliznicemi. Příkladem takového výrobku je zubní pasta, rtěnka či přípravky používané v okolí očí [26].

Sodium salicylate

Sodium salicylate, jinak nazývaný jako salicylan sodný je lesklý, bílý, amorfní prášek. Může tvořit krystalické šupiny, které jsou stejně jako dříve zmíněné formy rozpustné ve vodě, alkoholu či glycerolu. Vyrábí se neutralizací kyseliny salicylové s hydroxidem sodným [23 s. 2413–2414].

Caprylic acid

Caprylic acid neboli kyselina kaprylová je mastná kyselina přirozeně se vyskytující v kravském, kozím a mateřském mléce a mléce kokosového ořechu. Vyznačuje se vysokým antimikrobiálním účinkem. Tato aktivita je podmíněna stupněm a typem nasycenosti, délkou řetězce a vlastnostmi rozpouštědla. Je hojně využívána v kosmetickém průmyslu. Ve značné míře se mimo to v kosmetice využívá i směsný ester kyseliny kaprylové a kaprinové, označovaný jako caprylic/capric triglyceride (CTT, frakcionovaný kokosový tuk). Kyselina kaprylová je nažloutlá, popř. bezbarvá olejovitá kapalina, která se těší kromě kosmetického průmyslu, zájmu také v potravinářství a medicíně [27 s. 31–35].

Lactic acid

Lactic acid či kyselina mléčná může být vyrobena dvěma způsoby. Buď chemickou syntézou, nebo fermentačními procesy. Taktéž se hojně používá v kosmetických přípravcích, kde působí proti plísním a bakteriím. Bylo zjištěno, že samotný nisin není dostatečná antibakteriální látka, avšak právě s kombinací kyseliny mléčné se antimikrobiální čistota hydrogelu zajistí [28] [29 s. 81–95] [30].

Ve srovnání s kyselinou citrónovou a glykolovou snižuje podráždění a poskytuje vysokou účinnost v omlazujících přípravcích a peelingu. Účinkuje již při koncentracích pod 2 % hm. Při použití v koncentracích vyšších než 2 % hm. plní tyto funkce: zlepšuje syntézu kolagenu a elastinu, zrychluje exfoliaci a obnovu buněk, odstraňuje korneocyty a mrtvé buňky svrchní vrstvy kůže čímž poskytuje její mladistvý vzhled [28] [29 s. 81–95].

Hippophae oil

Hippophae oil neboli rakytníkový olej se získává z rakytníku řešetlákového (*Hippophae rhamnoides L.*). Obsahuje řadu bioaktivních látek, jako jsou vitaminy, karotenoidy, steroly a polynenasycené mastné kyseliny (PUFA). Rakytníkový olej je vyhlášený zejména svými farmakologickými účinky – antimikrobní, antiaterogenní, kardioprotektivní, hepatoprotektivní, radioprotektivní a regenerační. Nedávné studie také potvrdily jeho léčebné účinky na popáleniny a vředy [31 s. 1011–1012].

3.2.3 Soli

Sodium chloride

Sodium chloride analogicky nazývaný jako chlorid sodný je anorganická sůl, která se při pokojové teplotě vyskytuje v pevném stavu. Chová se jako typický iontový halogenid. Lze jej vyrobit přímo z vápence. Velké množství je ale také vyráběno synteticky. Tato dvojmocná sůl se používá v různých kosmetických přípravcích určených pro osobní péči, včetně oleje do koupele, make-upu a očních stínů. V kosmetice a přípravcích osobní péče plní funkci adstringentního činidla. Kromě toho zvyšuje viskozitu přípravků [32].

Zinc chloride

Zinek je esenciální stopový prvek, který hraje důležitou roli v metabolismu člověka a ve správném fungování imunitního systému. Chlorid zinečnatý je bílá krystalická pevná látka, která se používá v kosmetických přípravcích a výrobcích určených pro osobní péči. Je součástí zubních past, ústních vod, přípravků určených pro péči o pleť, vlasových

kondicionérů aj. $ZnCl_2$ leští zuby, snižuje či odstraňuje zápach zubů a úst, vyvolává brnění na kůži, atd. Tím, že brání vzniku zápalu, inhibuje růst mikroorganismů. K dalším vlastnostem chloridu zinečnatého se řadí silná afinita k vlhkosti. Dokáže absorbovat relativně velké množství vody z atmosféry za tvorby roztoku [32].

Magnesium sulfate

Magnesium sulfate, taktéž nazývaný jako síran hořečnatý, epsomská sůl či hořká sůl, je bílá krystalická látka. Používá se ke zředění jiných pevných látek nebo ke zvýšení objemu daného produktu. V kosmetických přípravcích a přípravcích pro osobní péči umožňuje lepší zpracovatelnost nejrůznějších výrobků např. koupelových přípravků, osvěžovačů pokožky a čisticích prostředků, šamponů, vlasových a opalovacích přípravků, make-upu a produktů v péči o pleť [32].

3.2.4 Pomocná zahušťovadla

Jako pomocná zahušťovadla se ve velké míře používá hydrofobně upravená hydroxyethylcelulóza (HMHEC). Tato úprava je prováděna ve dvou krocích. V prvním kroku dochází ke standardní reakci celulózy s ethylenoxidem za vzniku hydroxyethylenoxidu (HEC). Druhým krokem je substituce skupinou cetyl-. Takto vzniklý neionogenní polymer se následně čistí a suší. HMHEC se používá pro přípravky určené k osobní péči a různým kosmetickým aplikacím. Prodává se pod názvem Natrosol či Polysurf. Kromě těchto dvou derivátů celulózy se v kosmetickém průmyslu také používá Benecel (nenionic cellulose ether) a Blanose (carboxymethylcellulose) [33].

HMHEC polymery jsou jedinečné v tom, že zahušťují vodné systémy nejen prostřednictvím spletní řetězců, ale také hydrofobními interakcemi. Těmito dvěma způsoby dochází k vytvoření trojrozměrných sítí. Pozitivní vlastností těchto látek je také to, že dodávají systému vysokou toleranci k soli a dlouhodobou stabilitu v širokém rozsahu pH (3,5-11). Kromě funkce zahušťovadel plní funkci stabilizátoru, pojiva, filmtvorného a suspenzního činidla [33].

3.2.5 Povrchově aktivní látky

Povrchově aktivní látky (PAL) se vyznačují schopností hromadit se na fázovém rozhraní a snižovat tak volnou mezifázovou, resp. povrchovou energii soustavy. PAL jsou využívány v řadě průmyslových odvětví. Výjimkou není ani průmysl kosmetický. PAL jsou součástí sprchových gelů, šamponů aj. V kosmetice plní funkci smáčedel,

solubilizátorů, zahušťovadel, pěnotvorných činidel, dále se pak podílí na tvorbě disperzních systémů (suspenze, emulze) [34s. 3–6] [35s. 4–10].

Benzalkonium chloride (BAC 50)

Benzalkonium chloride patří do skupiny kationických tenzidů. Jedná se o bílý či nažloutlý prášek. Je rozpustný ve vodě či alkoholu. V kosmetických přípravcích plní funkci konzervantů [35 s. 22]. Ve výrobcích osobní péče a v kosmetických přípravcích se BAC používá zejména v šamponech, přípravcích určených pro osobní čistotu, kůži, přípravky určené k čištění pleti a make-upu. K pozitivním vlastnostem patří to, že zabraňuje nebo zastavuje růst a množení mikroorganismů. Plní funkci detergentů, kdy napomáhá smísení vody s olejem. BAC se běžně používá jako konzervant do roztoků určených pro kontaktní čočky, jako přísada do antimikrobiálních mýdel a kožní dezinfekce [36].

Lauryl Glucoside

Lauryl Glucoside obchodně označovaný jako Plantacare 1200 UP je viskózní kalná kapalina, nažloutlé barvy, slabě zápachající a ve vodě dispergovatelný. Není slučitelný s kyselinami, louhy, žíravinami, halogeny a reaktivními chemikáliemi. Jeho negativní vlastností je dráždivost. Nebezpečným se stal zvláště proto, že způsobuje vážné poškození očí, na druhou stranu je ale velmi šetrný k pokožce. Planacare patří do skupiny neionogenních tenzidů, glukosidů. Vyznačuje se výbornou pěnicí schopností. Jedná se o velmi dobrý emulgátor [37].

C12–C14- alkohol polyetylene glykol ether (30 EO)

C12–C14- alkohol polyetylene glykol ether obchodně nazývaný jako Slovasol 257 je neionická povrchově aktivní látka. Řadí se do skupiny rozvětvených / částečně rozvětvených alkoholethoxylátů. Tato PAL je využívána pro průmyslové použití jako surovina pro prací a čisticí prostředky. Při požití je zdraví škodlivý. Způsobuje vážné poškození očí. Tento tenzid je kapalná, kalná látka, jehož hodnota pH se pohybuje v rozmezí 5–7. Je rozpustný ve vodě, alkoholu, acetonu, uhlovodících. Za normální teploty a tlaku okolního vzduchu je stabilní [38].

Hydroxyethyl laurdimonium chloride

Hydroxyethyl laurdimonium chloride neboli Praepagen HY je typickou kationickou PAL, jehož rozpustnost a hydrofilní vlastnosti jsou zvýšeny přítomností hydroxylových skupin.

Tato vlastnost umožňuje jeho použití v typických anionických formulacích. Napomáhá odstranění těžkých skvrn, jako jsou skvrny od oleje a tuku aj. Praepagen HY slouží tedy jako přídavný detergent pracích prášků a tekutých prášků. Doporučená dávka použití je 0,5–1,5 % hm. Tento tenzid se vyznačuje vysokou rozpustností ve vodě, dobrou snášenlivostí s anionickými, neionickými a amfoterními PAL. Při vysokých i nízkých teplotách je vysoce stabilní. Vyznačuje se dobrým odmašťovacím účinkem. K jeho výhodám se řadí zvýšení detergenčního účinku v přítomnosti anionického tenzidu, vysoké zvýšení viskozity po přidavku již malého množství elektrolytu (NaCl), někdy i stabilizační účinek. Mezi nevýhody patří možné podráždění kůže při použití vyšších koncentrací, nižší kompatibilita s alkylbenzen sulfonáty (LAS) [39].

Polysorbate 80

Polysorbate 80 neboli Tween 80 je neionický tenzid hojně využívaný v potravinářství a kosmetice. Polysorbát 80 je odvozen od polyethoxylovaného sorbitanu a kyseliny olejové. Používá se ke stabilizaci vodných roztoků léčiv. Kromě toho slouží také jako emulgátor [9].

3.2.6 Další látky

Humektanty

Příkladem humektantu použitého v praktické části diplomové práce je glycerin. Glycerin je cukerný alkohol získatelný z přírodních zdrojů či vyrobený synteticky. Glycerin, označovaný také jako glycerol, je součástí všech živočišných a rostlinných tuků a olejů. V kosmetickém průmyslu a výrobcích osobní péče je součástí mýdel, zubních past, holicích krémů a přípravků určených pro péči o vlasy. Glycerin je velmi často používán jako změkčovač a zvlhčovač v kosmetických výrobcích a výrobcích osobní péče [32].

Lecithin

Lecithin je přirozeně se vyskytující směs diglyceridů kyseliny stearové, palmitové a olejové vázaných na cholin ester kyseliny fosforečné. Lecitin ale také hydrogenovaný lecithin se používají na výrobu velkého množství kosmetických výrobků a výrobků osobní péče. Lecithin zlepšuje vzhled suché nebo poškozené kůže tím, že omezuje odlupování a obnovuje pružnost pokožky. Tyto látky také napomáhají tvorbě emulze a to tím způsobem, že snižují povrchové napětí látek [32].

4 METODY STABILITNÍ STUDIE

Stabilitní studie poskytují data využitelná v klinických studiích, komercializaci atd. Tyto testy dokumentují změny, jež mají vliv na kvalitu testovaných produktů vlivem vnějších faktorů. Existují různé typy stabilitních studií, které se využívají např. v procesu rozvoje léčiv, výrobě kosmetických přípravků aj. [40] [41 s. 9–11].

Účelem stabilitních testů je zajistit, aby daný přípravek splňoval fyzikální, chemické a mikrobiologické normy kvality. Stejně jako funkční a estetické vlastnosti při a po určité době skladování [40].

Stabilita je v případě farmaceutických a kosmetických výrobků rozhodující vlastností. Z tohoto důvodu hraje testování stability klíčovou roli v procesu vývoje léčiv. Cílem testování je poskytnutí důkazů o tom, jak se mění kvalita léčivé látky či kosmetického přípravku vlivem různých faktorů vnějšího prostředí, jako je teplota, vlhkost, světlo atd. [41 s. 9–11].

Metoda stabilitní studie tedy spočívá v tom, že přípravek či léčivo jsou vystaveny určitým degradačním podmínkám jako je vlhkost, kyslík, pH, teplota či světlo. Zjištěný výsledek stabilitní studie pak ovlivní druh obalu, označení a dobu trvanlivosti výrobku. Citlivost k těmto faktorům se pak odrazí na možném přídavku stabilizátorů, popř. lékové formě či obalu. [41 s. 9–11].

4.1 Obecné testy stability

Obecné stabilitní studie se uplatňují během výroby daného přípravku. Měly by být dokončeny před jeho uvedením na trh. Zpravidla jsou tyto studie prováděny při pokojové teplotě po dobu kratší než 1 rok. Výrobek je uložen v simulovaném balení, jako je např. dvojitý polyethylenový sáček či v plastových nádobách. Výsledky testování by měly být průběžně kontrolovány a to přibližně každé tři měsíce [41 s. 11–15].

Stabilitní studie jsou nezbytné zpravidla proto, že umožňují zjištění optimálních podmínek skladování, přepravy, aj. daného výrobku. Tyto metody jsou prováděny jak na balených, tak na nebalených přípravcích. V případě farmaceutických výrobků, jako jsou léky, se obvykle provádí dva typy studií, tepelné a zmrazovací [41 s. 11–15].

Testování v průběhu výroby

U materiálů, které jsou stabilní a určeny ke spotřebě do 30 dnů, není potřebné provádět žádné formální stabilitní studie. Pro nestabilní produkty nebo materiály, jejich výdrž je delší než 30 dnů, je provedení daných studií nezbytné. Danou metodou se ověří údržnost přípravku. Sleduje se, zda má doba v průběhu výrobního procesu vliv na kvalitu materiálu [41 s. 11–15].

Testování v průběhu užívání

Tento typ studie někdy označovaný jako „následný test stability“ se zabývá simulací použití daného přípravku v praxi s ohledem na jeho využití a skladování. Testování zahrnuje fyzikální, chemické a mikrobiologické testy. Cílem je zjistit změny, ke kterým dochází poté, co byl obal otevřen [41 s. 11–15].

4.2 Stresové testy

Význam stresových testů spočívá ve vystavení daného přípravku extrémní fyzikální a chemické zátěži. Účelem je urychlit rozklad aktivní látky, konzervantu, antioxidantů aj. Zmíněné stresové testy jsou obvykle zařazeny před registrací konkrétního výrobku a nejčastěji se provádí na jedné šarži přípravku [42 s. 26].

V případě stresových testů se zkoumá: vliv zvýšené teploty (s cílem určit teplotu, kdy je látka nestabilní, maximální teplota testování odpovídá 180 °C), účinek světla (ozařování přípravku stanoveným způsobem, např. xenonovou lampou), vliv pH (zjištění vlivu pH na 1 % roztok léčiva při 60 °C), vliv oxidace (vliv 0,3% roztoku peroxidu vodíku na 1% roztok léčiva, vliv atmosférického kyslíku), kompatibilita obalu a účinné látky a vliv vlhkosti [42 s. 26].

Stresový test obvykle trvá 3 měsíce. Uchovaná substance je přezkoumána po týdnech až měsících jejího uchování [42 s. 26].

4.3 Dlouhodobé testy

Stabilitní analýza kosmetických přípravků se provádí vizuálním hodnocením vzorků skladovaných při nízkých (+4 °C) a v okolí vysokých teplot (35-50 °C). Subjektivita těchto testů silně závisí na pozorovateli. Nedostatečné sledování přípravků vede k nekvalitním výsledkům. Závěry těchto testů proto mohou být značně subjektivní, navíc se jedná o časově velmi náročný proces [43].

Za účelem stanovení doby použitelnosti jsou prováděny dlouhodobé testy stability za doporučených podmínek skladování. Testování přípravků se provádí v originálním uzavřeném obalu. Cílem je zjistit změny, které ovlivní kvalitu, bezpečnost a účinnost výrobku či daného léčivého přípravku [42 s. 27–28].

Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) jsou jednotlivé země rozříděny do klimatických pásem (podle vlhkosti vzduchu a průměrných teplot daných oblastí). Jednotlivá klimatická pásma, jsou uvedena v Tab. 1 [42 s. 27–28].

Tab. 1 Klimatická pásma dle WHO [42]

Klimatické pásmo	Teplota [°C]	Relativní vlhkost [%]	Intervaly analýzy [měsíce]
I. a II. – mírné a subtropické	25 30	60 65	3, 6, 9, 12, 18, 24, (36,48, 60)
III. – horké, suché	30	35	3, 6, 9, 12, 18, 24, (36,48, 60)
IV. – horké, vlhké	30	65	3, 6, 9, 12, 18, 24, (36,48, 60)

Do klimatického pásma I spadá severní Evropa, Kanada, většina Ruska. II. klimatické pásmo tvoří USA, Japonsko a jižní Evropa. III. klimatické pásmo zahrnuje např. Irán a Súdán. Brazílie, Ghana a Indonésie spadají do pásma IV [42 s. 25–28].

4.4 Zrychlený testy

Bez ohledu na to, zda jsou stabilitní zkoušky prováděny v reálném čase či za podmínek zrychleného zátěžového testu, měla by být zajištěna: stabilita a fyzikální integrita kosmetického přípravku za vhodných podmínek skladování, přepravy a použití, chemická a mikrobiologická stabilita a kompatibilita mezi obalem a jeho obsahem. "Standardní" testy pro všechny výrobky vzhledem k široké škále kosmetických přípravků nelze stanovit ani předepsat [36 s. 11–15].

K hodnocení dlouhodobé stability gelů se často využívá postup zátěžového „zrychleného testu“. Tato metoda spočívá ve vystavení daného přípravku extrémním podmínkám za účelem urychlení chemického rozkladu či jeho fyzikálních změn [41 s. 11–15].

Zrychlené testy byly vyvinuty z důvodu relativně krátkého vývojového cyklu kosmetických výrobků. Výsledky těchto studií mohou být nápomocné při dalším zlepšování produktu a zpřesnění metodiky použité pro tyto zrychlené testy stability [41 s. 11–15].

Zjištěná data se využívají nejčastěji při výrobě konkrétních přípravků k výběru vhodné technologie, jeho konečného složení a pro stanovení skladovacích podmínek. Mimo to slouží k ověření stability při krátkodobém skladování výrobku [42 s. 26–27].

Doba studie a podmínky skladování by měly být dostatečné, aby se přípravek při skladování, distribuci a běžném užívání nestal závadným. Zrychlené testy se provádí nejčastěji po dobu šesti měsíců. Podmínky při provádění zrychleného testu a testu v přechodných podmínkách jsou uvedeny v Tab. 2 [42 s. 26–27].

Tab. 2 Podmínky provádění zrychleného testu a testu v přechodných podmínkách [42]

Typ studie	Podmínky skladování		Intervaly hodnocení [měsíce]	Celková délka studie [měsíce]	Minimální délka studie pro požadání o registraci [měsíce]
	Teplota [°C]	Relativní vlhkost [%]			
Zrychlená	40	75	0, (1, 2), 3, 6	6	6
Přechodné podmínky	30	65	0, (1, 2), 3, 6, 9, 12	12	6
Zrychlená s termolabilní látkou	25	60	0, (1, 2), 3, 6	6	6

5 CÍL PRÁCE

Cíle diplomové práce byly stanoveny následovně:

- vypracovat rešerši na zadané téma se zaměřením na charakterizaci hydrogelů a klasifikaci složek ovlivňujících stabilitu polymerních matic
- sledovat viskozitu vzorků hydrogelů po přidavku jednotlivých účinných látek
- stanovit interakci a maximální koncentrace jednotlivých složek majících vliv na stabilitu polymerních matic
- zhodnotit vyrobené kombinace hydrogelů
- výsledky přehledně zpracovat a diskutovat

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 MATERIÁL A ZAŘÍZENÍ

6.1 Použité chemikálie

CARBOMER 940

- název: Synthalen K, Polygel CA
- výrobce: 3V SIGMA S.P.A, Bergamo, Italy

CMC

- název: Sodium Carboxymethyl Cellulose, Sodium cellulose glycolate
- výrobce: Ashland, Wilmington, USA

STABYLEN 30

- název: Acrylic acid/Vinyl ester kopolymer, Acrylates/vinyl isodeconate crosspolymer
- výrobce: 3V SIGMA S.P.A, Bergamo, Italy

CARBOPOL

- název: Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, Ultrez 30 Polymer
- výrobce: Lubrizol, Brusel, Belgie

SODIUM HYDROXIDE

- název: Hydroxid sodný, louh sodný
- výrobce: IPL Uherský Brod

MITHON[®] TN

- obsahuje: 7–8 % hm. Trimethylolnitromethan, 1,5–1,6 % hm. směsi (3:1) (5-chlor-2-methylisothiazol-3(2H)-on : 2-methylisothiazol-3(2H)-on)
- výrobce: VUOS a.s., Rybitví

TEA

- název: Triethanolamine, Tris(2-hydroxyethyl)amine
- výrobce: Lach:ner, s.r.o., Neratovice

EDTA

- název: Ethylendiaminetetraacetic acid, Diaminoethane-tetraacetic acid
- výrobce: Lach:ner, s.r.o., Neratovice

SODIUM SALICYLATE

- název: Salicylan sodný, Monosodium salicylate
- výrobce: Chiromed Group, s.r.o, Zlín

CAPRYLIC ACID

- název: Kyselina kaprylová
- výrobce: Sigma – Aldrich, Německo
- čistota: 98%

LACTIC ACID

- název: Kyselina mléčná, 2-Hydroxypropanoic acid
- výrobce: Sigma – Aldrich, Německo
- čistota: 10%

CaCl₂

- název: Calcium chloride, chlorid vápenatý
- výrobce: PENTA, Ing. Petr Švec, Praha

ZnCl₂

- název: Zinc chloride, chlorid zinečnatý
- výrobce: PENTA, Ing. Petr Švec, Praha

MAGNESIUM SULFATE

- název: Epsom salt, síran hořečnatý
- výrobce: PENTA, Ing. Petr Švec, Praha

BAC 50

- název: Benzalconiumchloride, Alkyldimethylbenzylamoniumchlorid
- výrobce: Krátoška Chemin spol. s r.o., Praha
- koncentrace: 50%

PLANTACARE 1200 UP

- název: Lauryl Glucoside
- výrobce: Krátoška Chemin spol. s r.o., Praha
- koncentrace: 65%

SLOVASOL 257

- název: Alcohols, C12-15-branched and linear, ethoxylated
- výrobce: Sloveca, Sasol Slovakia, spol. s r.o., Bratislava
- koncentrace: 86%

PRAEPAGEN HY

- název: Hydroxyethyl laurdimonium chloride
- výrobce: Clariant Iberica, S.A., Via Augusta, Barcelona
- koncentrace: 65%

NATROSOL[®] PHARM

- název: Hydroxyethylcellulose
- výrobce: Ashland, Wilmington, USA

BLANOSE

- název: Carboxymethylcellulose
- výrobce: Ashland, Wilmington, USA

BENECEL

- název: Nonionic cellulose ether
- výrobce: Ashland, Wilmington, USA

POLYSURF

- název: Cetylhydroxyethylcellulose
- výrobce: Ashland, Wilmington, USA

GLYCEROL

- název: Glycerin
- výrobce: Ing. Petr Lukeš, Uherský Brod
- čistota: 99%

HIPPOPHAE OIL

- název: Rakytníkový olej
- výrobce: Virde, Holasovice
- čistota: 100%

LECITIN

- název: Lecithin, Lecitin sójový natural
- výrobce: Mogador, Zlín - Otrokovice

TWEEN 80

- název: Polysorbate 80, Polyoxyethylene sorbitan monooleate
- výrobce: Himedia[®], Vadhani, India

SA AGAR

- název: Sabouraud Dextrose Maltose
- výrobce: Himedia[®], Vadhani, India

TSA AGAR

- název: Soyabean Casein Digest Agar (Tryptone Soya Agar)
- výrobce: Himedia[®], Vadhani, India

6.2 Použité zařízení

pH METR

- název: vpichový pH metr EaterProof
- výrobce: pH Spear, USA

Laboratorní váhy

- název: Laboratorní váhy SI-234A
- výrobce: Denver Instrument, USA
- rozsah měření/přesnost: max. 230 g/0,0001 g

Viskozimetr

- název: Myr
- typ: Rotační viskozimetr V2-L
- výrobce: Maneko, spol. s.r.o., Praha 6

Ultrazvuk

- název/typ: Ultrasonic Compact Cleaner/ PS 03000A
- výrobce: Power Sonic, USA

Automatická pipeta

- název: Finnpipette
- výrobce: Thermo scientific, USA

Inkubátor

- název: Inkubátor INE 400 Memmert 531
- výrobce: Memmert

Climacell

- název: Climacell 0702, V1.11
- výrobce: BMT a.s., MMM group s.r.o., Brno

FlowBox

- název: Laminární box Hera Safe
- výrobce: Thermo scientific, USA

Dále bylo použito běžné laboratorní sklo a pomůcky.

7 METODIKA PRÁCE

7.1 Příprava hydrogelů

Podle níže popsaných postupů byly vyrobeny hydrogely, které se nechaly bobtnat. Po přidavku aktivních látek, byly vzniklé systémy dále zkoumány.

7.1.1 Pracovní postup přípravy hydrogelu

Pro testování byly vybrány gelotvorné látky: Stabylen 30, Synthalen/Carbomer 940, CMC a Carbopol – Ultrez 30. První tři zmíněné vzorky byly testovány v koncentracích 0,4–0,8 % hm. Vyšší koncentrace než uvedené, zkoušeny nebyly, a to proto, že dle předchozích studií prováděných v rámci testování výrobků firmy Chiromed s.r.o. bylo zjištěno, že vyšší koncentrace carbomeru mají za následek nesnadnou homogenizaci systému. Na posledním místě zmíněná gelotvorná látka, Ultrez 30, byla testována jen okrajově. Na konci měření byla srovnána se Stabylenovým gelem. S těmito dvěma vzorky byla provedena mikrobiologická zkouška. Základní postup přípravy hydrogelů byl ve všech případech identický.

Pracovní postup pro přípravu 100 g čistého gelu:

Nejprve bylo naváženo příslušné množství gelotvorné látky odpovídající daným hmotnostním procentům, ke kterému bylo odměrným válcem přidáno 100 ml destilované vody. Každý ze vzorků byl následně za laboratorních podmínek promíchán, aby se docílilo lepšího rozpuštění. Poté byl vzorek uzavřen a po dobu 24 hodin bobtnal v ledničce.

Po nabobtnání byl gel zahříván za stálého míchání v lázni o teplotě 60 °C, aby došlo k jeho homogenizaci. Po ochlazení na laboratorní teplotu a proměření pH byla u příslušných koncentrací daných vzorků pH hodnota upravena 10% hydroxidem sodným či TEA 20%.

Přídavkem neutralizátoru odpovídalo pH rozmezí přibližně 6,5–7,5. U takto upravených vzorků byla proměřena níže popsaným způsobem viskozita. Na základě těchto dat byly vybrány vzorky, jež se jevily jako stabilní. Ty byly následně vystaveny podmínkám Climacellu uvedených v kap. 7.3.

Po uplynutí stanovené doby, byly vzorky ze stabilizační komory vyndány a opět byla proměřena viskozita a pH. Na základě zjištěných hodnot a poté i po vizuálním hodnocení

byly vybrány vzorky o koncentracích, jež se jeví jako nejvhodnější pro přidavek dalších aktivních látek. Graficky byla porovnána viskozita a pH hydrogelu před a po této zkoušce (viz. Obr. 9 a Tab. 3).

7.1.2 Pracovní postup pro přípravu gelu s přidavkem dalších aktivních látek

7.1.2.1 Mithon, Sodium salicylate

Jako první byl přidán k základnímu čistému gelu Mithon a salicylan sodný, jež působí jako konzervanty. Zkouška byla provedena s hydrogely vyrobenými ze Stabyleny, Synthalenu a CMC. Cílem této části měření bylo zjistit, zda hydrogely o koncentraci 0,4 % hm. vydrží přidavek zmíněných konzervantů.

Pracovní postup pro přípravu gelu:

Základní postup přípravy hydrogelu byl proveden jako v případě přípravy čistého gelu, tzn. bylo naváženo příslušné množství vzorku, k němuž byla přidána destilovaná voda. Po nabobtnání bylo upraveno pH roztokem NaOH a proměřena viskozita. Následně byl do všech vzorků o koncentracích gelotvorné látky 0,4 % hm. přidán Mithon (cca 0,1 % hm.) a salicylan sodný, jehož množství se v každém vzorku lišilo (v rozmezí 0,5 až 1,5 % hm.). Po přidavku bylo opět proměřeno pH a viskozita. Skladovací nádoby byly uzavřeny a po uplynutí 24 hodin byla opět u všech vzorků proměřena viskozita a pH. Přidavkem salicylanu sodného gel viditelně zředl, proto byly vybrány vzorky jeví se jako stabilní a ty byly vystaveny podmínkám Climacellu. U nestabilních vzorků bylo nutné procentuální zastoupení gelotvorné látky navýšit. Následný postup byl stejný, jako v případě přípravy čistého gelu, jak je popsáno výše.

7.1.2.2 Kyselina kaprylová a tenzidy

Pro zkoumání směsi látek s kyselinou kaprylovou a danými tenzidy byly použity gely o koncentracích 0,8 % hm. (Stabylen, Synthalen) a 1,5 % hm. (CMC). Pro experiment byly použity čtyři druhy tenzidů, konkrétně: BAC 50, Plantacare, Praepagen a Slovasol. Nejdříve byl zkoumán čistý gel s přidavkem tenzidu Slovasolu. Následně byly k novým vzorkům čistého gelu přidány níže zmíněné aktivní látky a příslušná PAL.

Pracovní postup pro přípravu gelu:

Byl připraven čistý gel, u něhož bylo taktéž upraveno pH a proměřena viskozita. Po přidavku salicylanu sodného byla ke vzorkům gelu přidána samotná kyselina

kaprylová. Aby došlo k dobrému propojení celého systému gelu s kyselinou, byla nádoba s gelem umístěna do ultrazvukové lázně, kde došlo k homogenizaci a smísení všech složek gelu. Gel obsahující kyselinu kaprylovou nebyl již nadále skladován v lednici, ale pouze při laboratorních podmínkách. Následně byla proměřena opět viskozita a pH. Poté byl přimíchán tenzid. Cílem experimentální části v případě přidavku tenzidu bylo zjistit, zda gel o dané koncentraci gelotvorné látky v kombinaci s 0,5 % hm. salicylanu sodného udrží množství tenzidu 20 % hm. či jestli se rozpadne již dříve. Toto množství bylo k experimentu vybráno z důvodu spolupráce s firmou Topvet, jejímž požadavkem bylo zjistit kompatibilitu daného množství tenzidu s polymerními matricemi, čehož se chtělo využít pro výrobu veterinární kosmetiky.

7.1.2.3 Dvojmocné ionty, kombinace solí

Zkoušenými dvojmocnými ionty byl CaCl_2 a ZnCl_2 . Zkouška byla provedena s hydrogely vyrobenými ze Stabylen, Synthalen a CMC.

Pracovní postup pro přípravu gelu:

Byl proveden stejný postup přípravy a následné úpravy gelu jako v případě čistého vzorku. Po úpravě pH hydroxidem sodným byl přidán příslušný iont. Tento přídavek byl prováděn po velmi malých množstvích. Jelikož množstvím už 1 g se některé hydrogely rozpadly, musel se jejich přídavek následně snížit. Naopak k některým vzorkům bylo možné přidat dané soli více. Účelem bylo stanovit, jaké množství elektrolytů daný hydrogel udrží. Složení zkoušených vzorků je uvedeno v Tab. 9 a 10.

Stejný postup byl proveden při zkoušení kombinace solí. Byly vyzkoušeny přídavky CaCl_2 s MgSO_4 a ZnCl_2 s MgSO_4 . Požadavkem bylo stanovit maximální množství těchto solí, přičemž by se vyrobený gel co nejvíce podobal mořské vodě. Složení hydrogelů je uvedeno v Tab. 11 a Tab. 12.

7.1.2.4 Gely s přídavkem rakytníkového oleje, TEA, NaOH, EDTA a zahušťovadel (Natrosol, Blanose, Benecel, Polysurf)

Několikrát již výše zmíněným postupem byl připraven gel daných gelotvorných látek – Stabylen, Synthalen a CMC. Koncentrace hydrogelů se pohybovala v rozmezí 0,7–1,2 % hmotnostních. U vytvořených vzorků bylo změřeno pH a viskozita a následně byly vystaveny stabilizačním testům.

7.1.2.5 Gel s přidavkem kyseliny kaprylové, mléčné a salicylanu sodného

Podrobnější stabilitní studie byla provedena na vzorcích hydrogelů s obsahem kyseliny kaprylové, mléčné a salicylanu sodného. Jako gelotvorná látka byl použit Ultrez a Stabylen. Složení gelů je zobrazeno v Tab. 19.

7.1.2.6 Gely s přidavkem salicylanu sodného, glycerinu, kyseliny kaprylové a mléčné

V poslední části přípravy hydrogelů byla vyrobena směs obsahující salicylan sodný, glycerin, kyselinu kaprylovou a kyselinu mléčnou. Zkouška byla provedena s hydrogely vyrobenými ze Stabyleny a Ultrezy.

Pracovní postup pro přípravu gelu:

Do vyrobených hydrogelů byly přidány již zmíněné látky, jejichž použitá množství jsou uvedena v Tab. 20. Gely byly poté ponechány při laboratorních podmínkách a to až do doby, než byly podrobeny mikrobiologickému testu, jehož cílem bylo zjistit, do jaké míry je hydrogel mikrobiologicky nezávadný a jakou měrou působí konzervační činidla.

7.2 Měření viskozity a pH

Po přípravě a nabobtnání hydrogelu, úpravě pH, před a po každém přidavku účinné látky, byla u jednotlivých vzorků měřena dynamická viskozita a následně pH.

Měření viskozity

Toto měření probíhalo na rotačním viskozimetru (viz Obr. 7) značky Myr (metoda měření viskozity podle Brookfielda). Díky propojení přístroje s počítačem, bylo možné v programu ViskosoftPlus nastavit dané parametry (rychlost otáček a typ spindlu).

Vzorek gelu, vždy o stejném objemu, umístěný v plastové nádobě byl podroben měření viskozity za použití různých spindlů – PC, PD, PE či PF, použitých dle hustoty daného hydrogelu. Je důležité podotknout, že měření bylo prováděno v konstantní výšce, čímž byly vytvořeny identické podmínky pro měření všech gelů.

Do vzorku hydrogelu byl spuštěn příslušný spindl měřící viskozitu v daném rozsahu mPas. Po spuštění programu bylo započato měření. Rotačním otáčením spindlu dochází k měření momentu síly, který musí rotující těleso ponořené do hydrogelu překonat. Dle naměřených hodnot byly vybrány ty vzorky, jež se dle hodnot viskozity jeví jako stabilní.



Obr. 7 Rotační viskozimetr Myr

Měření pH

Do plastové nádoby byl po provedené kalibraci dle pokynů návodu k přístroji ponořen vpichový pH metr. Následně, po ustálení hodnot byla z digitálního displeje odečtena hodnota pH. Vpichový pH metr je zobrazen na Obr. 8.



Obr. 8 Vpichový pH metr

7.3 Stabilitní studie

Připravené a proměřené vzorky byly vloženy do stabilizační komory zvané Climacell. Jedná se o stabilizační komoru s chlazením a řízenou vlhkostí. Tato studie umožňuje urychlený chemický či fyzikální změny kosmetického přípravku.

Plastová nádoba se vzorkem byla vložena do klimatizovaného boxu Discovery 250 (ACS) a vystavena působení teploty 40 °C. Po uplynutí doby 24 hodin byl vzorek ochlazen na laboratorní teplotu. Tento krok trval 12 hodin. Následně došlo opět k zahřívání. Celý výše zmíněný postup tvořil jeden cyklus (tedy 36 hodin). Počet cyklů (25–50) byl nastaven programem. Po ukončení posledního cyklu byla proměřena opět viskozita a pH. V případě vzorku gelu s přísadami kyseliny kaprylové, mléčné a salicylanu sodného, jevící se jako nejvíce stabilní, byla viskozita měřena i v průběhu cyklů.

7.4 Mikrobiologická zkouška

U vybraných vzorků byla provedena mikrobiologická zkouška dle požadavků Českého lékopisu (ČL) 2005, část 5.1.3. [44]. Složení zkoušených vzorků je uvedeno v Tab. 18 a 20.

Mikrobiologická zkouška byla prováděna v laboratorním zařízení zvané FlowBox nebo také laminární box. Zařízení filtruje vzduch pomocí speciálních filtrů, čímž nabízí možnost práce ve stabilním prostředí bez přítomnosti mikroorganismů. Nejdříve bylo připraveno inokulum. Povrch živné půdy byl na Petriho misce naočkován příslušným zásobním mikroorganismem (MO). Narostlá kultura byla poté přenesena sterilní kličkou do zkumavky s fyziologickým roztokem (9 g NaCl/ 1 H₂O pro bakterie a kvasinky, pro plísně pak 9 g NaCl/ 1 H₂O + Tween 80 0,5 g/l) tak, aby obsahovala asi 10⁸ CFU/ml. Následně byl odebrán vzorek suspenze a stanoven počet jednotek tvořící kolonie – orientačně počítáním na Bürkerově počítací komůrce.

Před samotným naočkováním gelu suspenzí bylo nejprve odváženo 20 g zkoušeného hydrogelu. K tomuto množství bylo přidáno 0,2 ml bakteriální suspenze. Gel se suspenzí byl poté důkladně promíchán sterilní tyčinkou. Z takto připraveného vzorku byl následně odebrán 1 g gelu, který byl přenesen k připraveným 9 ml neutralizátoru (bakterie, kvasinky i plísně – Tween 80 (30 g/l), lecitin 3 g/l). Po promíchání na přístroji nazývaném vortex, byly ze vzniklého homogenního roztoku postupným ředěním

připraveny vzorky, jež byly následně očkované na Petriho misky (vždy 1 ml homogenního roztoku z předešlé řady + 9 ml fyziologického roztoku). Na Petriho misku bylo přeneseno množství 1 ml v případě bakterií a kvasinek a 0,2 ml v případě plísní. Takto byla prováděna vždy paralelně dvě stanovení vedle sebe. V případě bakterií a kvasinek se naředěná suspenze tvořená daným mikroorganizmem a hydrogelem agarovou půdou zalévala (bakterie – TSA agarem = Soyabean Casein Digest Agar (Tryptone Soya agar), kvasinky a plísně – SA agarem = Sabouraud Dextrose Maltose Agar). Naproti tomu vzorky obsahující plísně byly vysterilovanou, v ohni vyžíhanou hokejkou na příslušnou agarovou půdu rozstírány.

Takto naočkovaná půda byla následně skladována při předepsané teplotě a času odpovídající příslušnému mikroorganizmu – *Staphylococcus aureus* CCM 4516 (35 °C, 18–24 hod) °C) *Candida albicans* CCM 8215 (25 °C, 48 hod.), *Aspergillus niger* CCM 8222 (25 °C, po dobu 1 týdne nebo do dosažení dobré sporulace). Po již zmíněném časovém intervalu typickém pro daný MO byly odečteny vytvořené kolonie – bakterie *Staphylococcus aureus*, kvasinky *Candida* i plíseň *Aspergillus*.

Dle požadavků Českého lékopisu [44] byla po uplynutí 24 hodin zkouška opakována, stejným, výše uvedeným postupem.

8 VÝSLEDKY A DISKUZE

Praktická část práce byla zaměřena na sledování viskozity vzorků hydrogelů po přidavku jednotlivých účinných látek a stanovení interakce a maximální koncentrace jednotlivých složek, které mají vliv na stabilitu polymerních matic.

Jak již bylo řečeno, ve vodě rozpustné polymery jsou dnes používány v širokém rozsahu. V kosmetickém průmyslu se hojně používají gely, jako je Stabylen, Synthalen, CMC či Ultrez [9].

Dle kapitoly 7.1 byly připraveny vzorky hydrogelů. Z naměřených a odečtených výsledků viskozit, pH před a po zátěžovém testu byly sestaveny grafy.

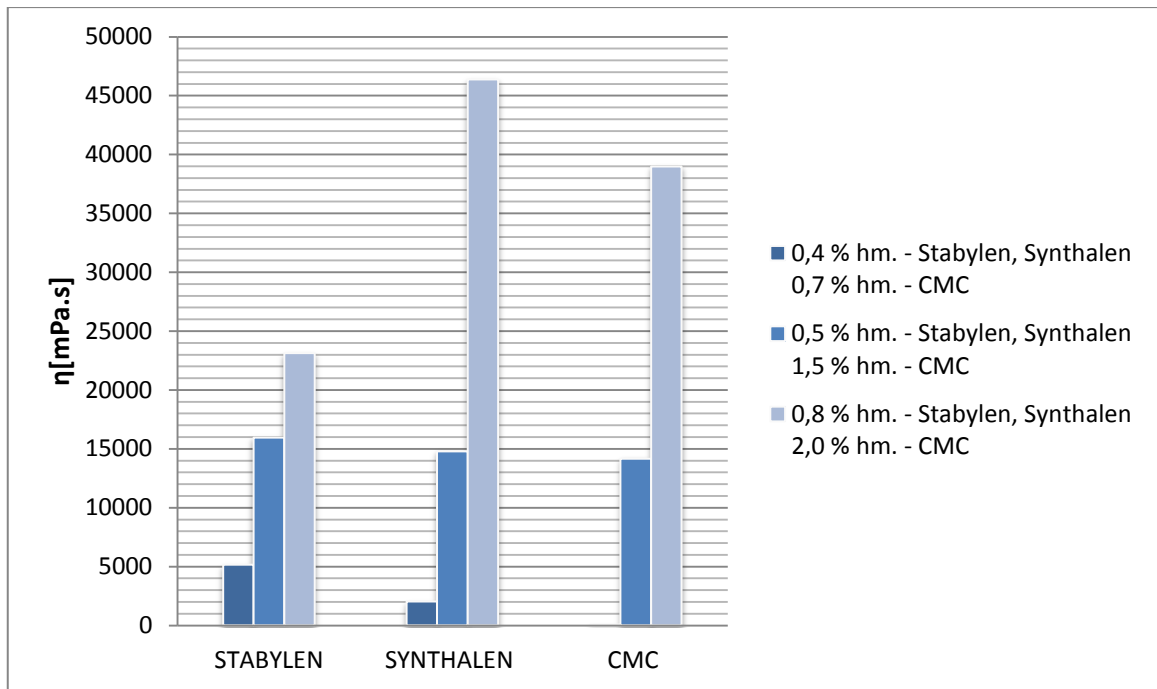
8.1 Viskozita hydrogelů bez přidavku dalších složek

Dle Tab. 3 byly připraveny hydrogely, ve které jsou uvedeny hodnoty pH na začátku a po přidavku NaOH, procentuální zastoupení gelotvorné látky ve zkoušených hydrogelech.

Tab. 3 Množství gelotvorné látky v a hodnoty pH před a po přidavku NaOH

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	pH _{POČÁTEČNÍ}	NaOH [% hm.]	pH _{KONEČNÉ}
STABYLEN	0,41	3,19	1,20	6,92
	0,52	2,99	1,20	6,14
	0,81	2,97	1,50	7,34
SYNTHALEN	0,40	3,30	1,20	6,30
	0,52	3,16	1,50	6,30
	0,81	2,93	2,50	6,29
CMC	0,71	6,56	—	6,56
	1,51	7,27	—	7,27
	2,17	6,94	—	6,94

Na Obr. 9 jsou znázorněny jednotlivé hodnoty viskozit charakteristické pro uvedené koncentrace hydrogelů. Z naměřených hodnot je patrné, že s narůstající koncentrací gelotvorné látky dochází ke zvýšení hodnot viskozity. Z grafu lze vyčíst, že koncentrace 0,4 % hm. byla zcela nevyhovující pro CMC. Naopak koncentrace 0,8 % hm. (Stabylen, Synthalen) a 2 % hm. (CMC) byly stanoveny jako nejvhodnější pro přidavek dalších látek hydrogelu.



Obr. 9 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků o koncentraci gelotvorné látky 0,4–0,8 % hm. (Stabylen, Synthalen), 0,7–2,0 % hm. (CMC)

Současně se zkoumáním viskozity gelů bez přidavku dalších látek byla provedena zkouška s přidavkem Mithonu a salicylanu sodného. Složení jednotlivých hydrogelů je uvedeno v Tab. 4. Zkouška byla provedena na vzorcích o koncentraci gelotvorné látky 0,4 % hm.

Tab. 4 Složení vzorků obsahující konzervanty Mithon a salicylan sodný

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	Mithon [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]
STABYLEN	0,40	1,10	0,15	0,51
	0,40	1,10	0,12	0,62
	0,42	1,20	0,12	1,01
	0,42	1,20	0,11	1,30
	0,40	1,20	0,10	1,53
SYNTHALEN	0,41	1,24	0,10	0,51
	0,42	1,10	0,11	0,62
	0,41	0,98	0,11	0,70
	0,40	1,40	0,10	0,81
CMC	0,40	—	0,11	0,51

Vizuálním hodnocením a proměřením viskozity po ukončení zátěžového testu bylo zjištěno, že nejvíce vhodný pro přidavek uvedených konzervantů. co se týče stability je Stabylen, který udržel koncentraci salicylanu sodného až 1,0 % hm. Ačkoliv hydrogel připravený ze Synthalenu unesl nejnižší zkoumanou hranici přidavku salicylanu sodného, tj. 0,5 % hm., tento gel se nejevil již při vizuálním hodnocení jako stabilní. Vhodné by bylo jeho použití jako balzámu. CMC byla již pouhým pohledem vyhodnocena jako zcela nestabilní – použitá koncentrace CMC se ukázala jako zcela nevyhovující pro přidavek jakékoliv další látky. Proto její množství bylo v dalším měření navýšeno.

8.2 Gel s přidavkem dalších složek

Kyselina kaprylová a tenzidy

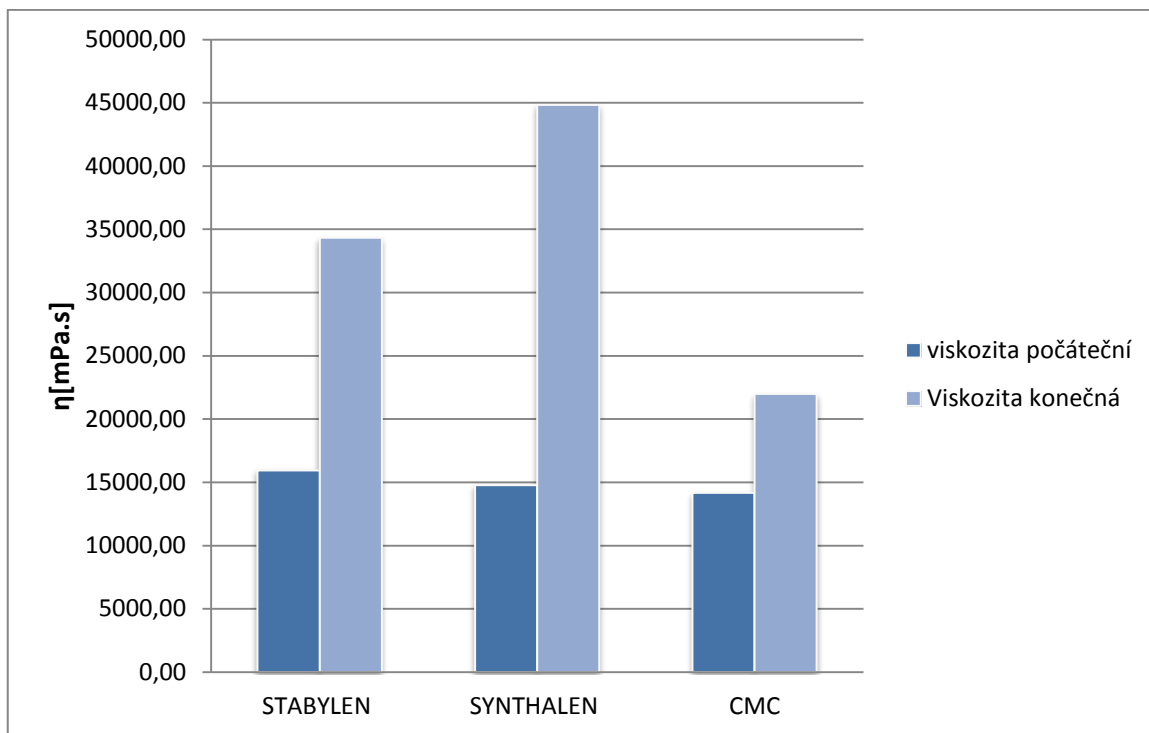
Hydrogely s přidavkem kyseliny kaprylové a daného druhu tenzidu obsahovaly gelotvornou látku o koncentraci 0,5 % hm. pro Stabylen a Synthalen a 1,5 % hm. pro CMC. Koncentrace kyseliny kaprylové v případě vzorků s tenzidy BAC 50, Praepagen a Plantacare byla 0,5 % hm. Zároveň byly testovány zmíněné gelotvorné látky s tenzidem Slovasolem. Tyto hydrogely neobsahovaly žádné množství kyseliny kaprylové ani salicylanu sodného. Zkoušené množství tenzidu bylo zkoumáno dle požadavků výrobce (využití k praktickým aplikacím). Složení jednotlivých gelů je uvedeno v Tab. 5–8.

Slovasol

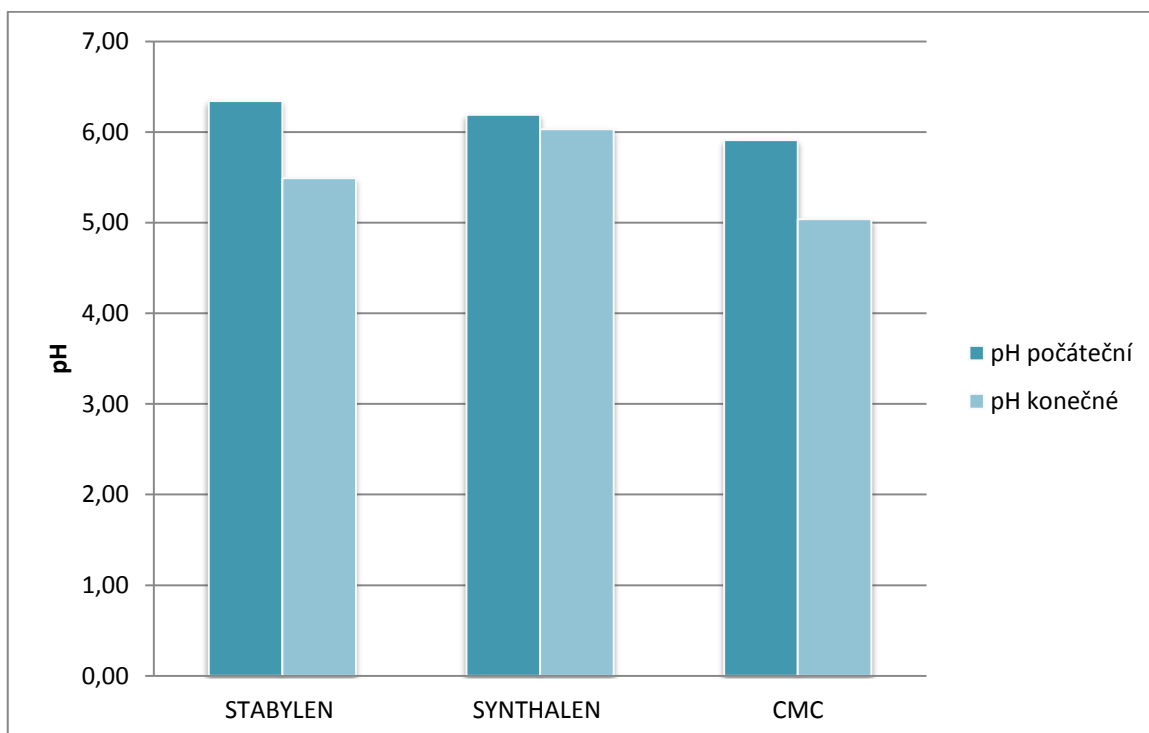
Složení hydrogelů s přidavkem tenzidu Slovasolu je uvedeno v Tab. 5. Tento neionický tenzid byl vyhodnocen, jako nejvhodnější ze všech zkoušených PAL. Na rozdíl od ostatních vzorků s přidavkem příslušných tenzidů, nebylo do vzorků se Slovasolem přidáno žádné množství salicylanu sodného a kyseliny kaprylové. Tato skutečnost pravděpodobně ovlivnila viskozitu hydrogelů (viz. Obr. 10). Změny hodnot pH jsou uvedeny na Obr. 11. Po zátěžovém testu u všech vzorků vzrostla viskozita, ale naopak pokleslo pH. Všechny tyto vzorky byly vyhodnoceny jako stabilní.

Tab. 5 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Slovasol

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Slovasol [% hm.]
STABYLEN	0,53	1,20	—	—	20,00
SYNTHALEN	0,52	1,50	—	—	20,00
CMC	1,51	—	—	—	20,00



Obr. 10 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem tenzidu Slovasolu



Obr. 11 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem tenzidu Slovasolu

BAC 50, Praepagen

Složení hydrogelu s přídavkem tenzidu BAC 50 a Praepagen je uvedeno v Tab. 6 a 7. Žádný z gelů s přídavkem 0,5 % hm. salicylanu sodného a 0,5 % hm. kyseliny kaprylové nevydržel přídavek kationického tenzidu BAC 50 ani Praepagen. Nejvyšší možný přídavek, který gel udržel, byl v případě prvně zmíněného tenzidu 0,5 % hm. a v případě Praepagenu pak 1,0 % hm.

Tab. 6 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL BAC 50

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	BAC 50 [% hm.]
STABYLEN	0,52	1,20	0,52	0,50	20,00
SYNTHALEN	0,53	1,50	0,50	0,50	20,00
CMC	1,54	—	0,52	0,50	20,00

Tab. 7 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Praepagen

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Praepagen [% hm.]
STABYLEN	0,51	1,30	0,52	0,50	20,00
SYNTHALEN	0,50	1,50	0,51	0,50	20,00
CMC	1,54	—	0,52	0,50	20,00

Plantacare

Všechny vzorky hydrogelů s přídavkem tenzidu Plantacare vydržely jeho koncentraci 20 % hm. Složení vzorků je uvedeno v Tab. 8. Vzorky s tímto přídavkem se nakonec ukázaly, jako nevhodné pro přídavek takového množství PAL. I když se vzorky zpočátku jevily jako stabilní, po ukončení zátěžového testu se všechny rozpadly. Po každém přídavku tenzidu došlo ve všech případech ke snížení hodnoty pH.

Tab. 8 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Plantacare

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Plantacare [% hm.]
STABYLEN	0,57	1,30	0,53	0,50	20,00
SYNTHALEN	0,50	1,50	0,50	0,50	20,00
CMC	1,56	—	0,51	0,50	20,00

Dvojmocné ionty

Pro zkoušku s přidavkem hydrogelů byly použity koncentrace gelotvorné látky 0,8 % hm. (Stabylen, Synthalen) a 2,0 % hm. (CMC) jak je uvedeno v Tab. 9–10.

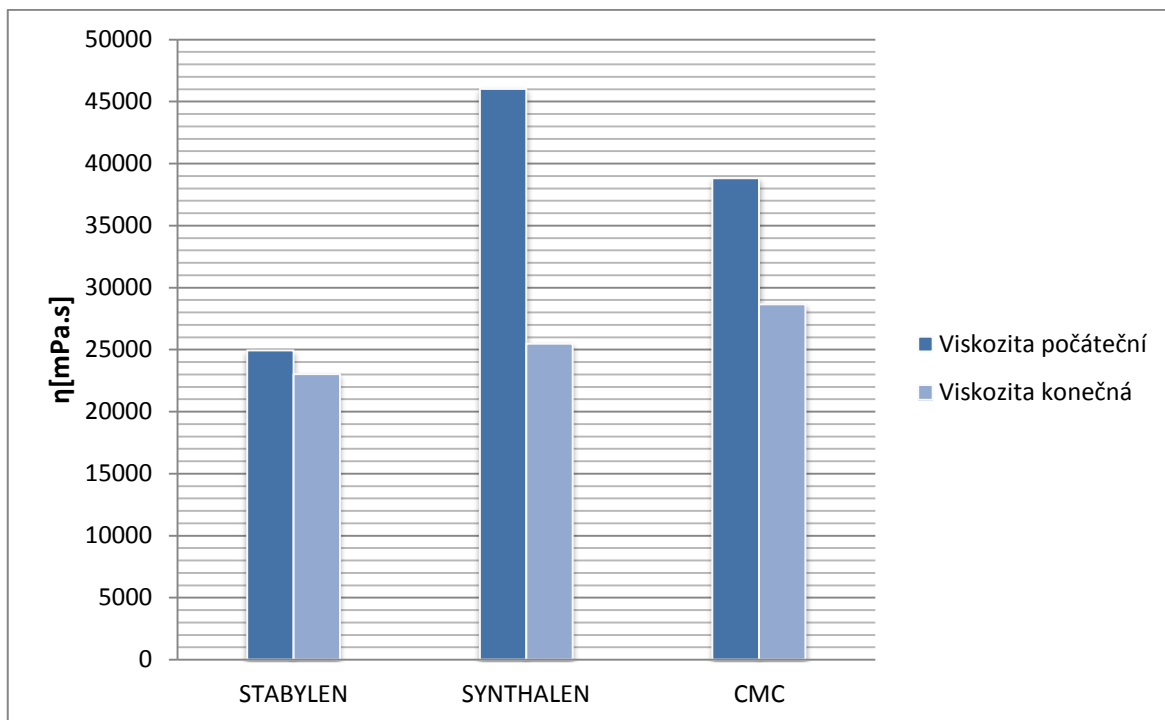
Tab. 9 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace CaCl_2

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	CaCl_2 [% hm.]
STABYLEN	0,85	1,50	1,02
	0,80	1,50	0,22
	0,81	1,50	0,06
SYNTHALEN	0,81	1,50	1,02
	0,82	2,50	0,20
	0,81	2,50	0,13
CMC	2,10	—	1,00
	2,14	—	3,50
	2,17	—	10,00

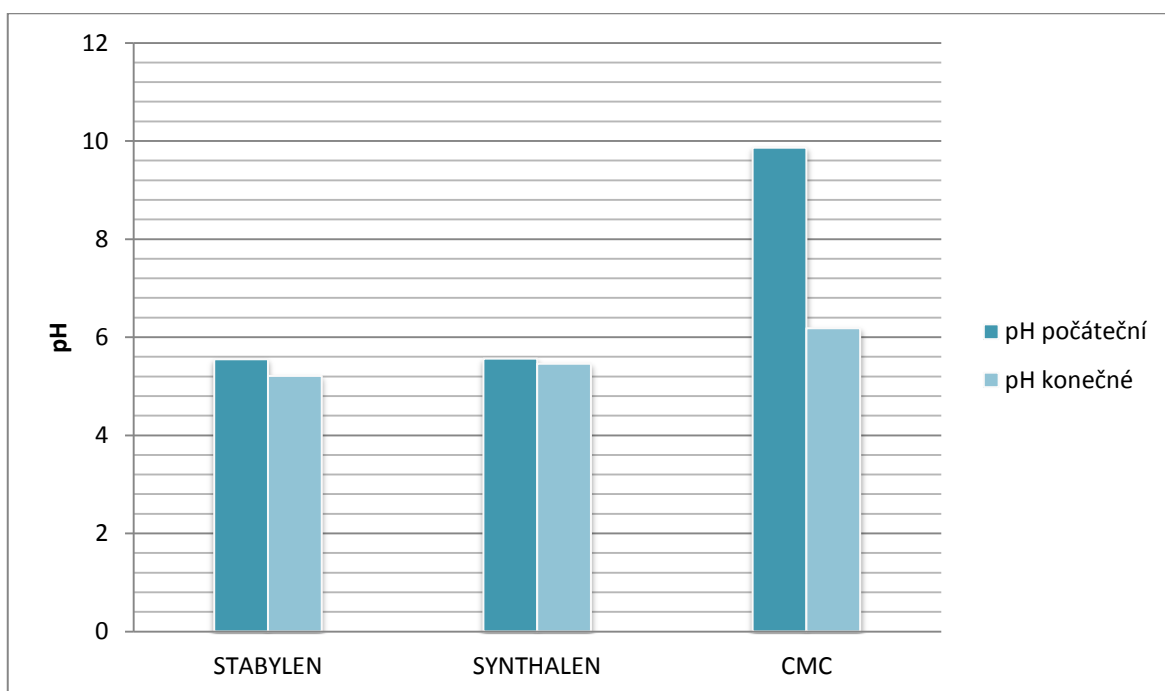
Tab. 10 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace $ZnCl_2$

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	$ZnCl_2$ [% hm.]
STABYLEN	0,86	1,50	1,02
	0,81	1,50	0,02
	0,80	1,50	0,03
SYNTHALEN	0,80	1,50	1,15
	0,80	2,50	0,03
	0,82	2,50	0,14
CMC	2,12	—	1,06
	2,04	—	0,10
	2,10	—	0,08

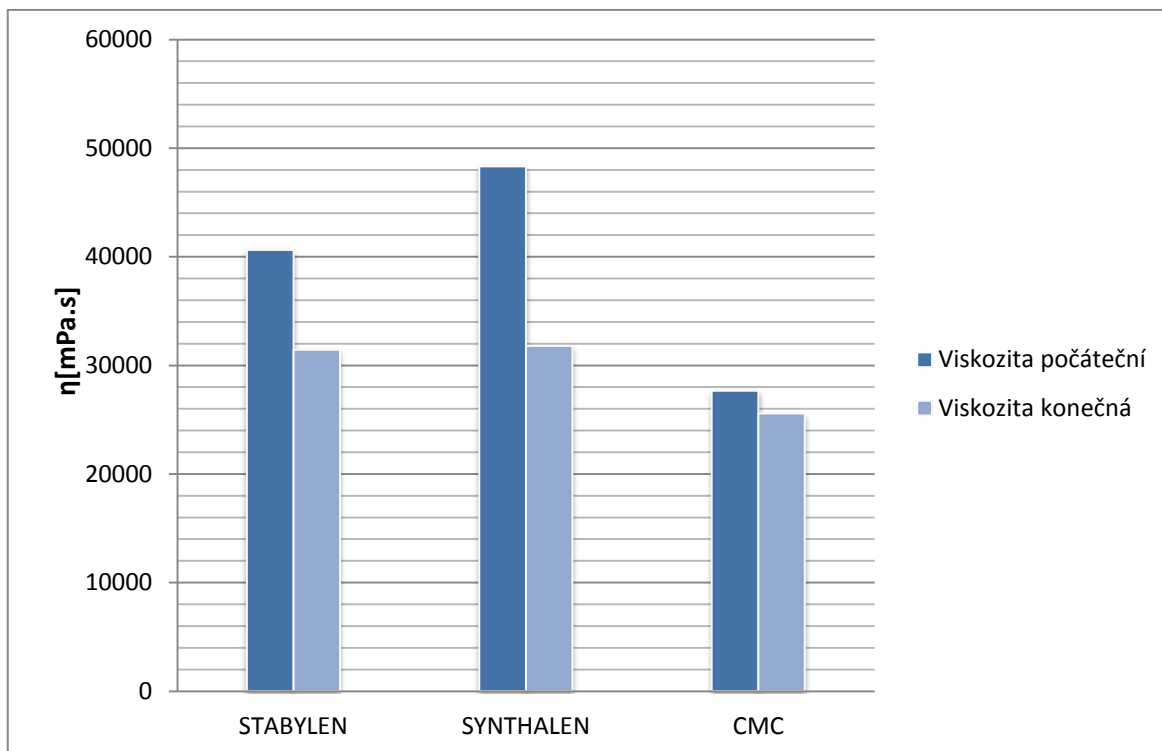
Bylo překvapivé, že hydrogely neunesou velký přídavek dvojmocných iontů. V případě Stabyleny byl maximální možný přídavek $CaCl_2$ 0,06 % hm. a $ZnCl_2$ pak 0,03 % hm. Hydrogel vyrobený ze Synthalenu udržel koncentraci $CaCl_2$ 0,13 % hm. a $ZnCl_2$ 0,14 % hm. Nejodbornější byl hydrogel CMC, jenž byl stabilní ještě při koncentraci 10,0 % hm. $CaCl_2$. Množství $ZnCl_2$ bylo pak srovnatelné s předešlými dvěma vzorky – 0,08 % hm. Ve všech případech došlo přidavkem dvojmocného iontu k poklesu jak viskozity, tak pH. Zátěžovým testem se pH již zásadně nezměnilo. Výjimku tvořil vzorek CMC s přidavkem $CaCl_2$, jehož pH kleslo o více než 3,5. Pokles viskozity i pH po přidavku vápenatých či zinečnatých iontů je uveden na Obr. 12–15.



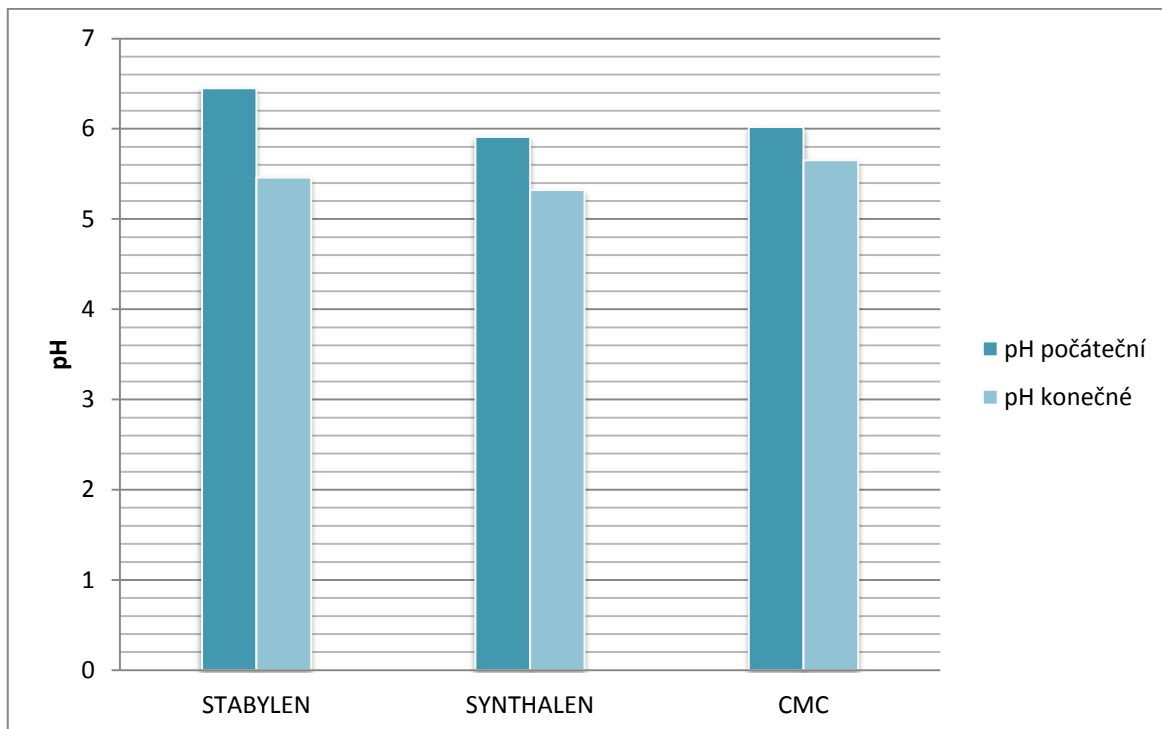
Obr. 12 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl_2



Obr. 13 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl_2



Obr. 14 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem $ZnCl_2$



Obr. 15 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem $ZnCl_2$

Kombinace solí

Dalším krokem praktické části diplomové práce bylo stanovit maximální koncentrace kombinací buď CaCl_2 nebo ZnCl_2 s MgSO_4 . Složení zkoušených vzorků je uvedeno v Tab. 11–12. Protože firmy vyrábějící polymerní matrice testují pouze soli jednomocných kovů (KCl , NaCl), byla zkoušena stabilita hydrogelů obsahující dvojmocné ionty. Zvolená kombinace chloridů se síranem byla vybrána proto, že dle požadavku nejmenované firmy, bylo cílem vyrobit hydrogel imitující složení mořské vody.

Tab. 11 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace kombinace solí ($\text{CaCl}_2 + \text{MgSO}_4$)

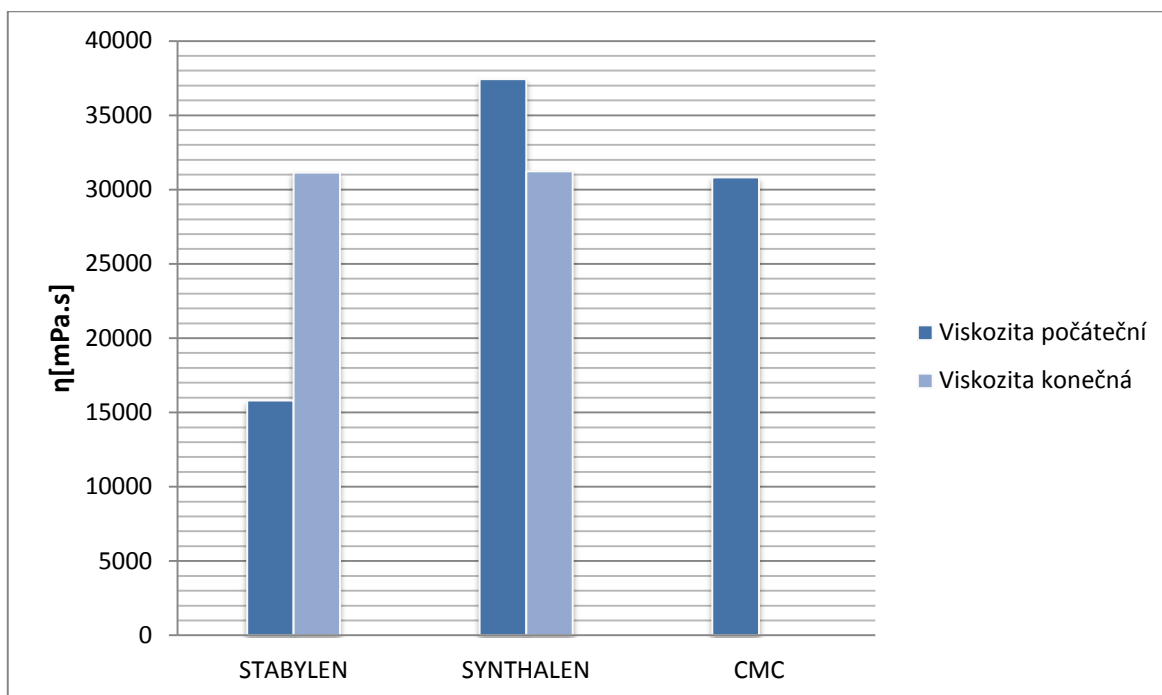
Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	CaCl_2 [% hm.]	MgSO_4 [% hm.]
STABYLEN	0,80	1,50	0,05	0,11
SYNTHALEN	0,81	2,50	0,01	0,10
CMC	2,05	—	7,00	1,50

Tab. 12 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace kombinace solí ($\text{ZnCl}_2 + \text{MgSO}_4$)

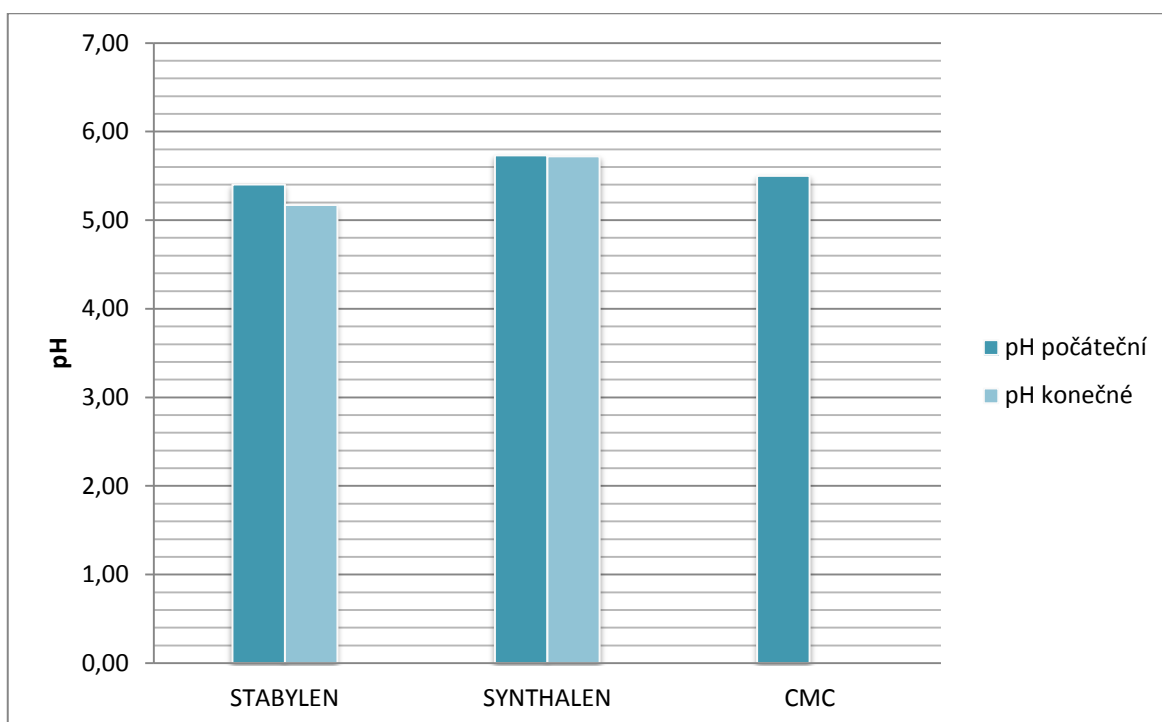
Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	NaOH [% hm.]	ZnCl_2 [% hm.]	MgSO_4 [% hm.]
STABYLEN	0,80	1,50	0,04	0,03
SYNTHALEN	0,83	2,50	0,10	0,10
CMC	2,02	—	0,80	5,00

Testováním bylo zjištěno, že hydrogel udrží jen velmi malý přídavek dvojmocných iontů. Tímto přídavkem dvojmocných iontů dochází k poklesu hodnot pH. Z Obr. 16 lze vyčíst, že po ukončení zátěžového testu se gel tvořený CMC s přídavkem CaCl_2 a MgSO_4 zcela rozpadl. Proto, i když se gel před počátkem stabilitní studie jevil jako stabilní, byl nakonec zhodnocen jako nevhodný. Hodnoty pH u gelů s přídavkem chloridu vápenatého

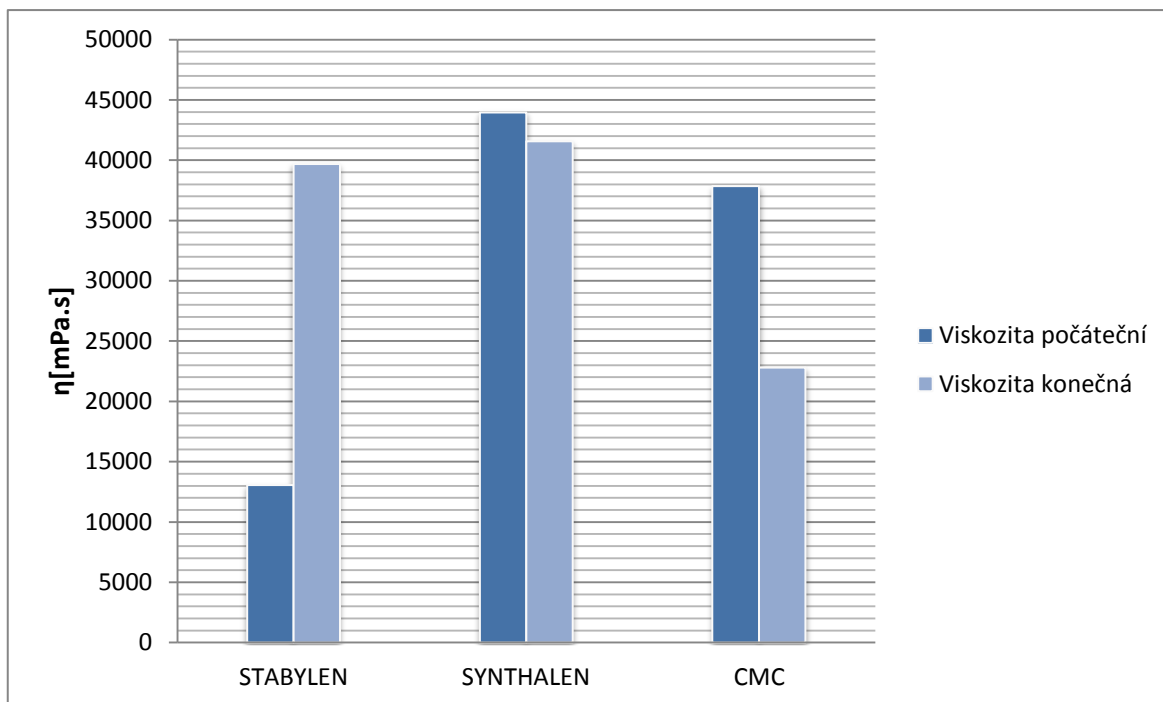
se po ukončení stabilitního testu téměř nezměnily. Naproti tomu u gelů s chloridem zinečnatým došlo k výraznějšímu poklesu (Obr. 19).



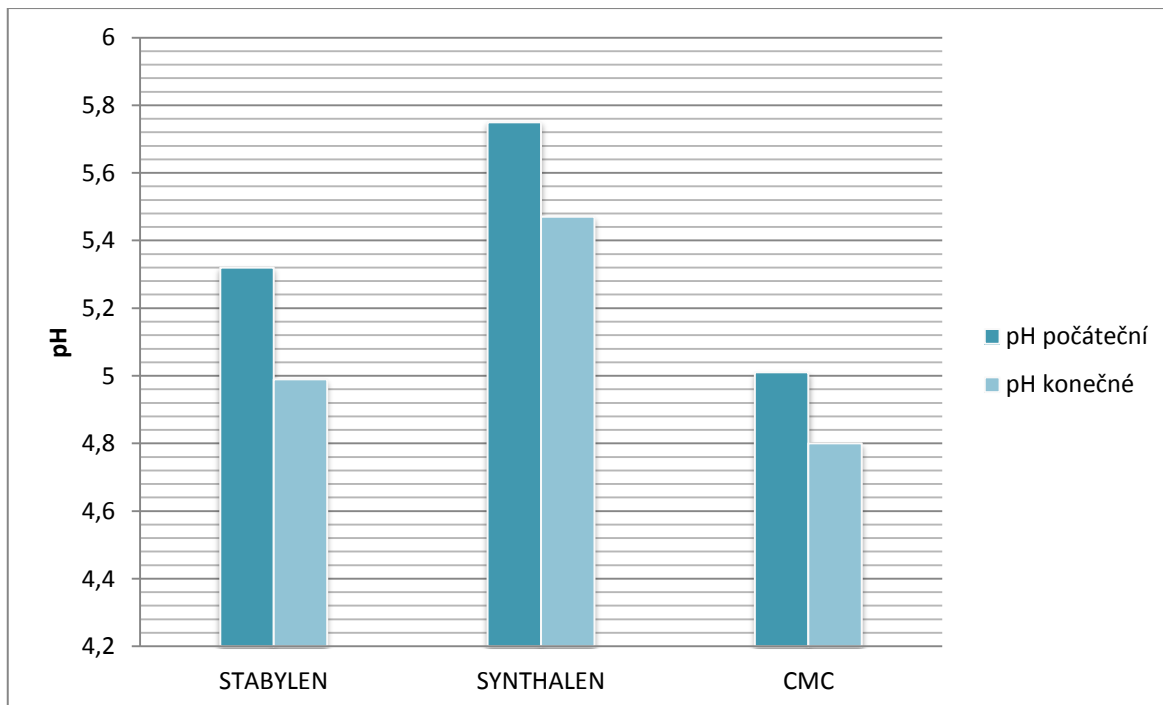
Obr. 16 Naměřené hodnoty viskozit jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl_2 a MgSO_4



Obr. 17 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl_2 a MgSO_4



Obr. 18 Naměřené hodnoty viskozit jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem $ZnCl_2$ a $MgSO_4$



Obr. 19 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem $ZnCl_2$ a $MgSO_4$

Směs látek

Dle Tab. 13–16 byly vyrobeny vzorky hydrogelu ze Synthalenu, CMC, Stablylenu a dalších přídatných látek. Vzhledem k tomu, že připravený systém byl vystaven vysoké organické zátěži (přítomnost přírodního extraktu známého pod názvem Mumio, obsahující aminokyseliny, huminové kyseliny, vitamíny a minerální látky), byla přidána další pomocná zahušťovadla. Do všech vzorků bylo přidáno identické množství extraktu Mumio a to 2% hm., což je zatím maximální zjištěná koncentrace, kterou polymerní gelový systém je schopen unést. Cílem bylo zjistit, který ze vzorků svým složením nejvíce ovlivní hodnoty viskozity zátěžovým testem. Požadavkem bylo dosáhnout co nejvyšších hodnot viskozit a současně jejich co nejnižšího poklesu po zátěžovém testu. Viskozita a hodnoty pH před a po zátěžovém testu jsou uvedeny na Obr. 20–29.

Tab. 13 Složení hydrogelů podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, TEA

Vzorek	Synthalen [% hm.]	CMC [% hm.]	Rakytníkový olej [% hm.]	TEA [% hm.]
1	1,2	—	1,0	1,3
2	0,7	1,0	1,0	1,3
3	0,8	1,0	1,0	1,3
4	1,0	1,0	1,0	1,3

Tab. 14 Složení hydrogelů podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, EDTA, NaOH

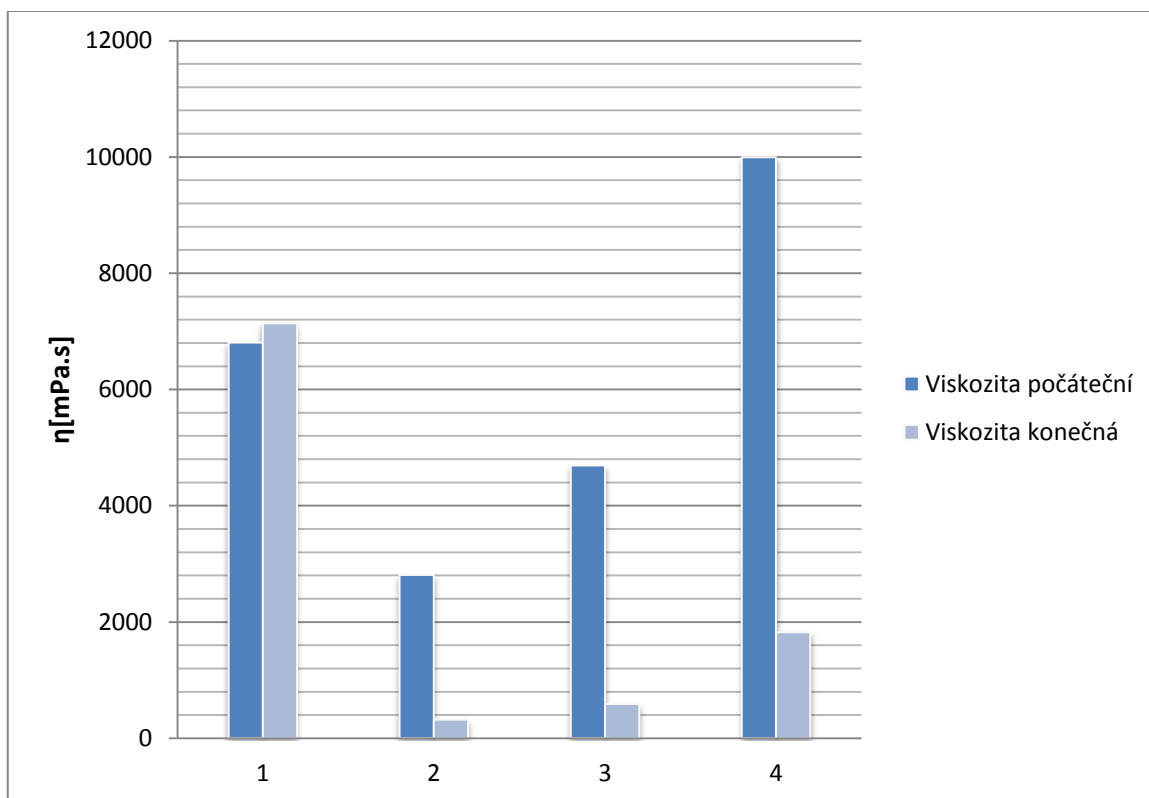
Vzorek	Synthalen [% hm.]	Stabylen [% hm.]	Rakytníkový olej [% hm.]	EDTA [% hm.]	NaOH [% hm.]
1	1,0	—	1,0	0,8	1,2
2	1,1	—	1,0	1,5	1,2
3	0,7	0,5	1,0	1,5	1,2
	Synthalen [% hm.]	CMC [% hm.]	Rakytníkový olej [% hm.]	EDTA [% hm.]	TEA [% hm.]
4	1,0	1,0	1,0	0,8	1,3
5	0,9	1,0	1,0	0,8	1,3

Tab. 15 Složení vzorků podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, EDTA a TEA

Vzorek	Synthalen [% hm.]	Natrosol [% hm.]	Rakytníkový olej [% hm.]	EDTA [% hm.]	TEA [% hm.]
1	0,8	1,0	1,0	0,8	1,3
2	0,9	0,7	1,0	0,8	1,3
3	0,9	0,8	1,0	1,5	1,3
4	0,9	1,0	0,5	—	1,3

Tab. 16 Složení vzorků podrobených zkoušce obsahující zahušťovadla, rakytníkový olej, EDTA, TEA

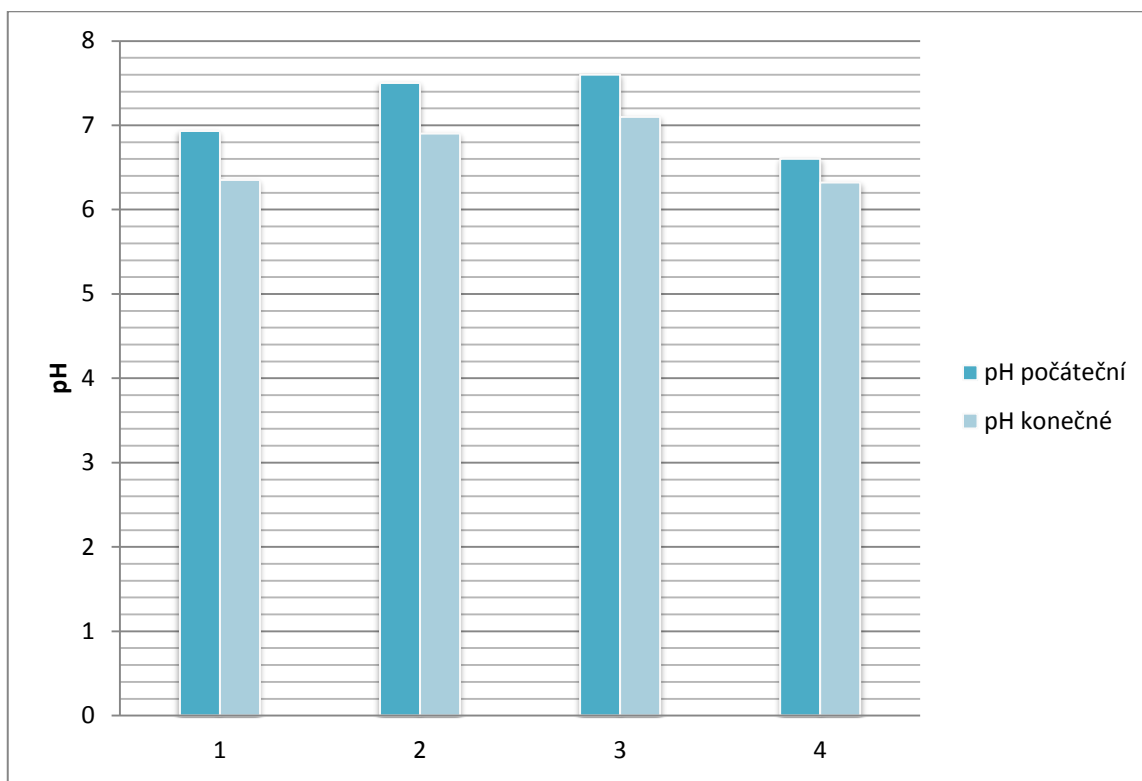
Vzorek	Synthalen [% hm.]	Blanose [% hm.]	Benecel [% hm.]	Polysurf [% hm.]	EDTA [% hm.]	Rakyt. olej [% hm.]	TEA [% hm.]
1	0,9	0,7	—	—	0,8	1,0	1,3
2	0,9	—	0,6	—	0,8	1,0	1,3
3	0,9	—	0,6	—	1,5	0,5	1,3
4	0,9	—	—	1,0	—	0,5	1,3



Obr. 20 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC (vyjma vz. 1), rakytníkový olej a TEA (složení viz. Tab. 13)

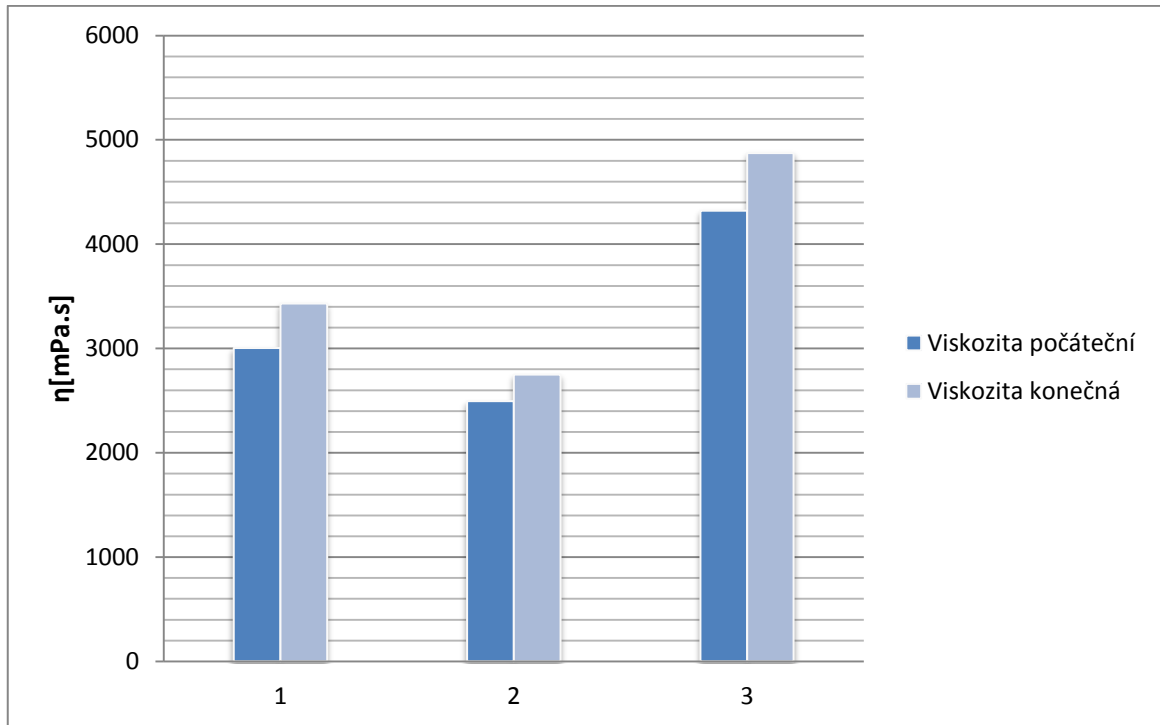
Z naměřených hodnot viskozit po uplynutí zátěžového testu zůstal stabilní jen vzorek (1), který neobsahoval žádné množství CMC. CMC byla proto vyhodnocena jako nevhodné

zahušťvadlo pro kombinaci s uvedenými látkami. Z Obr. 21 lze vyčíst, že u všech vzorků došlo pouze k minimálnímu poklesu pH.

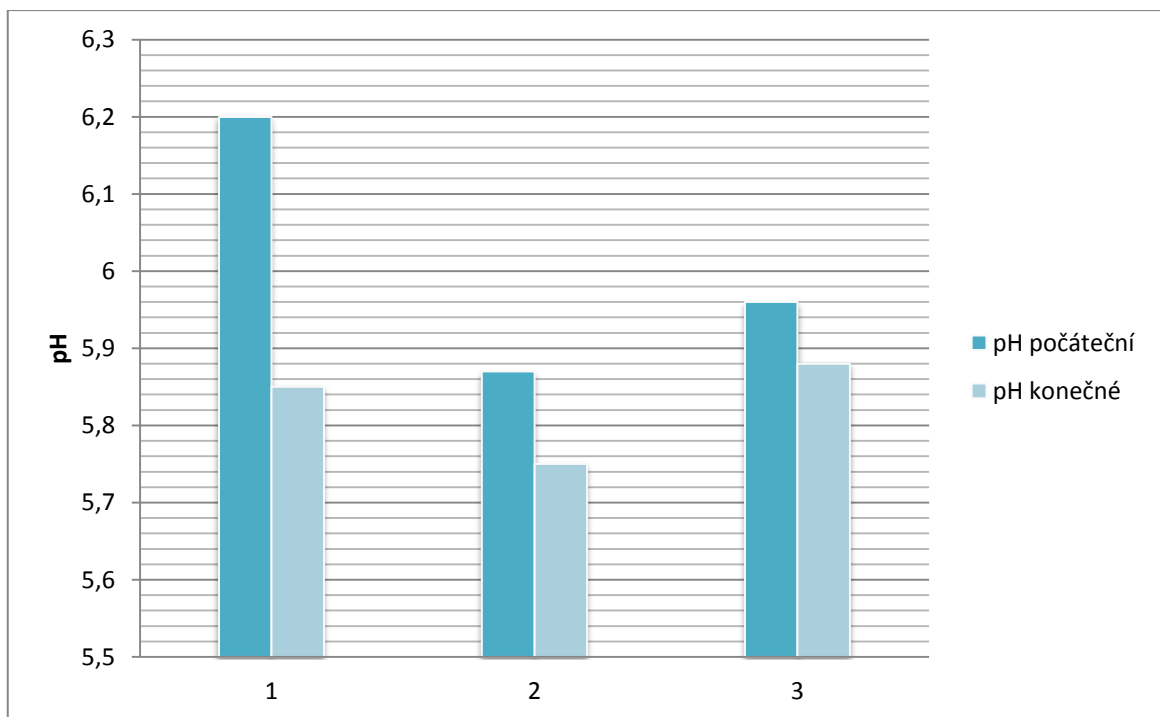


Obr. 21 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC (vyjma vz. 1), rakytníkový olej a TEA (složení viz. Tab. 13)

Do prvních tří vzorků, jejichž složení je uvedeno v první části Tab. 14 bylo přidáno identické množství NaOH i rakytníkového oleje. Všechny tyto tři vzorky lišící se množstvím Synthalenu, Stabyleny byly po zátěžovém testu vyhodnoceny jako poměrně stabilní. Druhá část Tab. 14 zobrazuje složení vzorku 4 a 5, jež obsahovaly Synthalen a CMC. Na Obr. 23 je znázorněn pokles pH hodnot před a po zátěžovém testu prvních tří vzorků a na Obr. 25 pak vzorku 4 a 5.

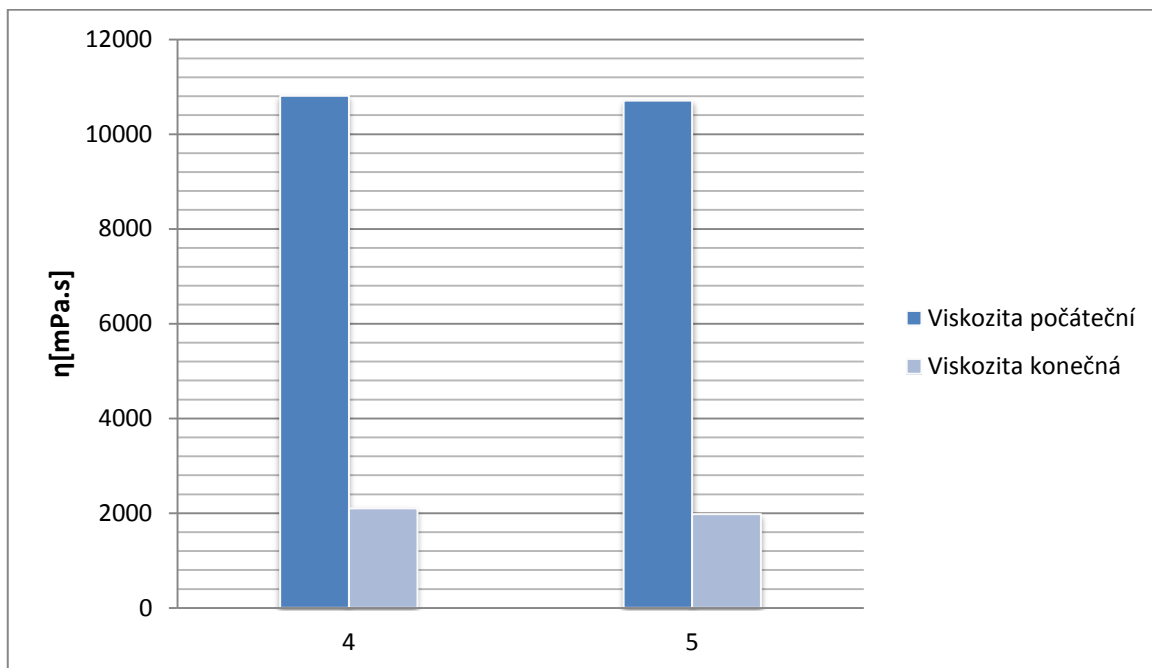


Obr. 22 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Stabylen (vyjma vz. 1, 2), rakytníkový olej, EDTA a NaOH (složení viz. Tab. 14)

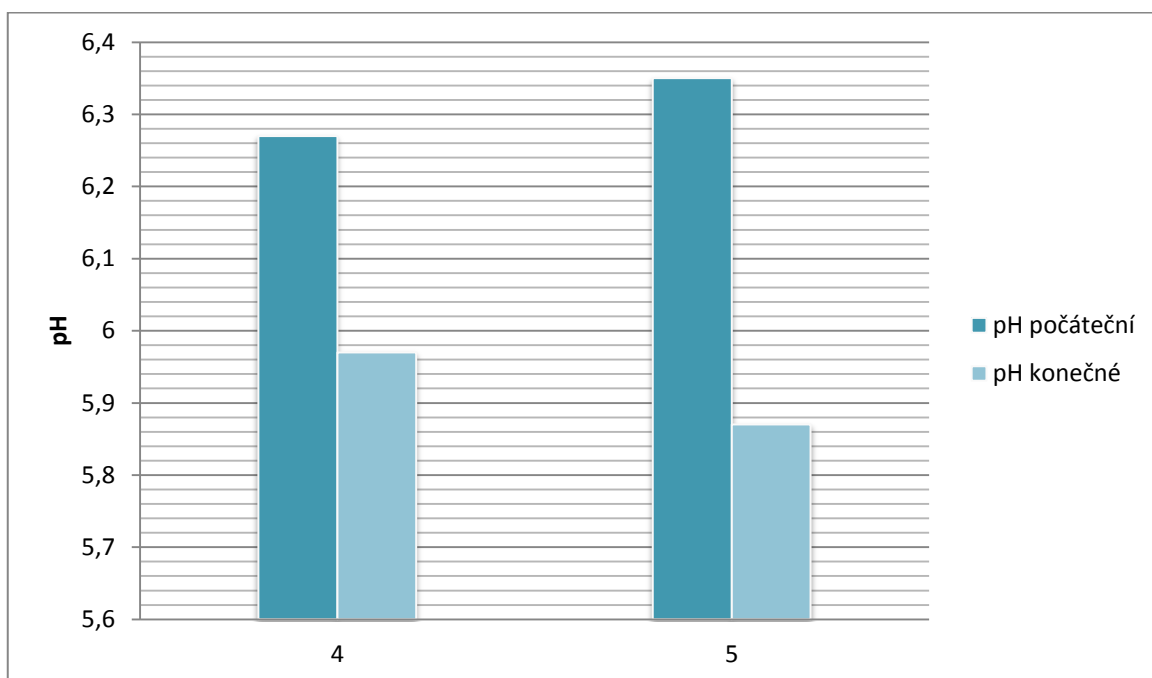


Obr. 23 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Stabylen (vyjma vz. 1, 2), rakytníkový olej, EDTA a NaOH (složení viz. Tab. 14)

Obr. 24 a 25 zobrazuje hodnoty viskozity a pH vzorků lišících se obsahem Synthalenu o 0,1 % hm (viz. Tab. 14). Takto malý procentuální rozdíl gelotvorné látky dané vzorky od sebe zásadně neodlišil. Hodnoty viskozit i pH po ukončení zátěžového testu výrazně poklesly. Tímto způsobem připravené hydrogely se zátěžovým testem rozpadly.

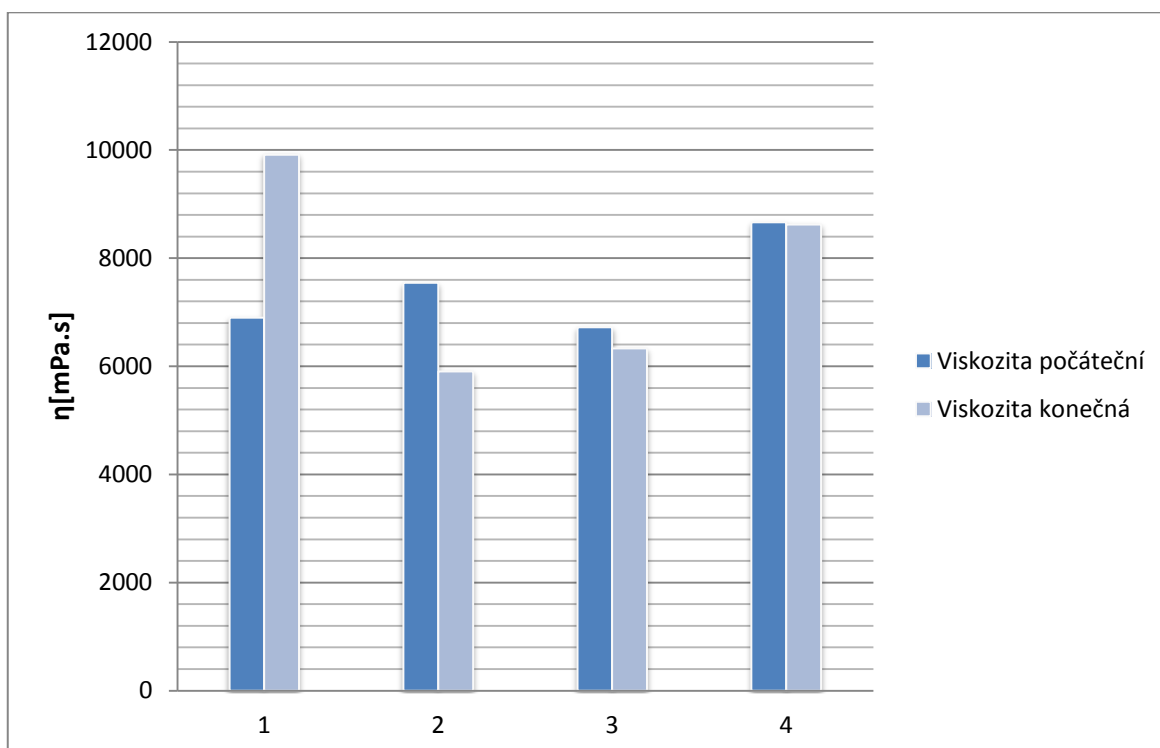


Obr. 24 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 14)

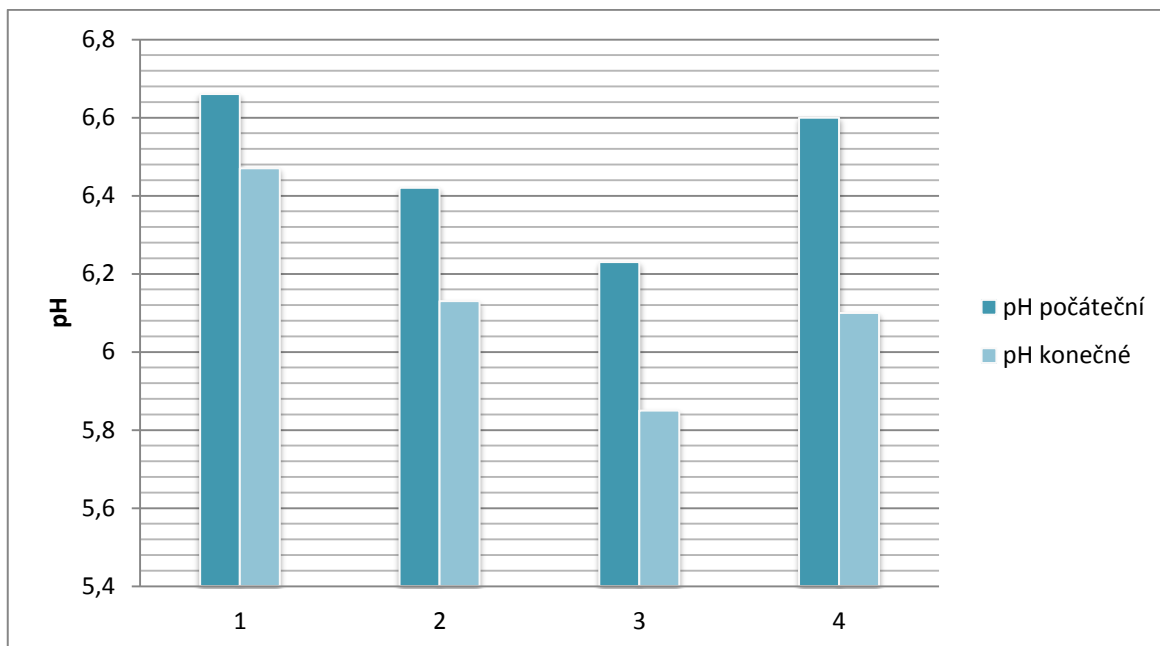


Obr. 25 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 14)

Na Obr. 26–27 jsou zobrazeny viskozity a pH vzorků tvořených Synthalenem, Natrosolem, rakytníkový olej, EDTA a TEA. Podrobné složení vzorků gelu je uvedeno v Tab. 15. Z Obr. 26 lze zjistit, že k největšímu poklesu pH došlo u vzorku č. 4, jež neobsahoval EDTA, ale obsahoval v porovnání s ostatními gely nejnižší podíl rakytníkového oleje. U tohoto vzorku současně téměř nedošlo ke změně viskozity vzorku. Naopak k výraznému zvýšení viskozity došlo u vzorku č. 1. Všechny vzorky hydrogelů i po ukončení zátěžového testu byly zhodnoceny jako poměrně stabilní.

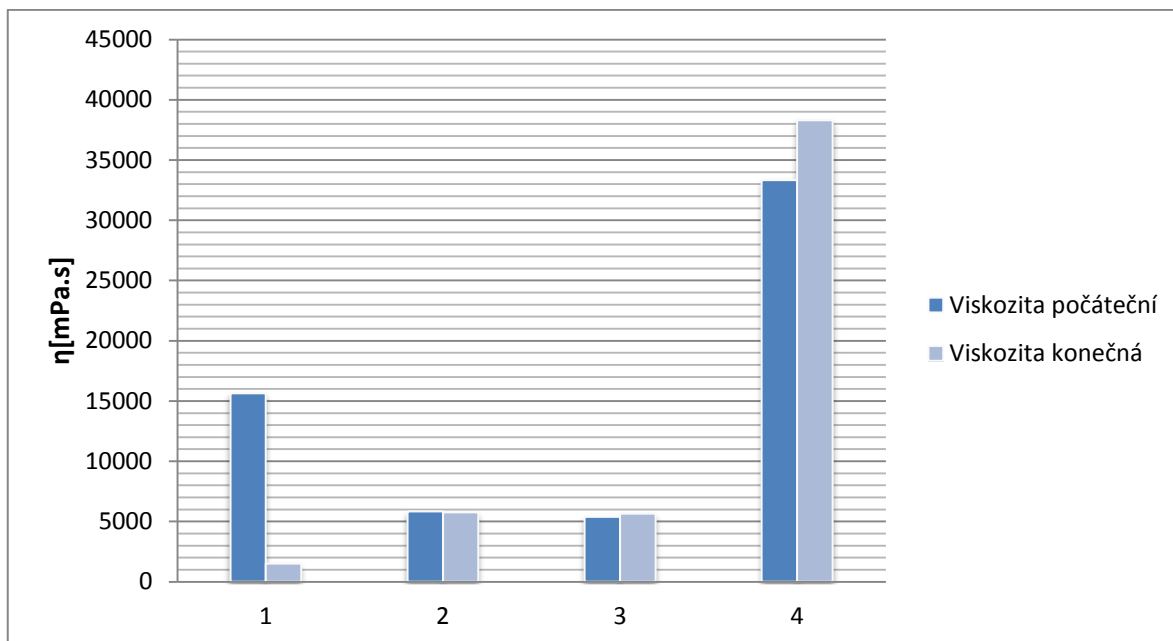


Obr. 26 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Natrosol, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 15)

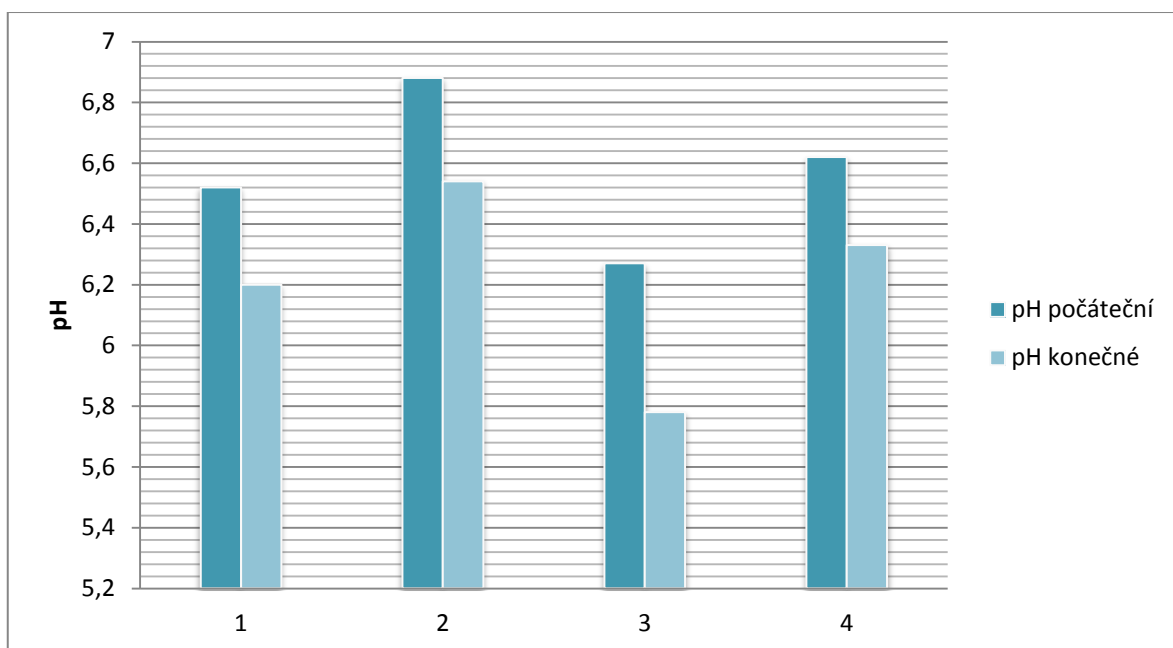


Obr. 27 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Natrosol, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 15)

Poslední zkoušenou kombinací účinných látek byly vzorky gelů obsahující Synthalen, zahušťovadla Blanose, Benecel či Polysurf a dále pak EDTA, rakytníkový olej a TEA. Podrobné složení vzorků je zobrazeno v Tab. 16. Po zátěžovém testu a změření viskozity byl vzorek č. 1 vyhodnocen jako nestabilní. U vzorku č. 4 došlo po zátěžovém testu k nárůstu viskozity hydrogelu (viz. Obr.28). Tento vzorek byl vyhodnocen jako nejvíce vhodný ve vztahu k požadavkům zkoušky. Hodnoty pH u každého vzorku klesly (Obr. 29).



Obr. 28 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Blanose, Benecel či Polysurf, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 16)



Obr. 29 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Blanose, Benecel či Polysurf, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 16)

Ke zkouškám hydrogelů s přidavkem různých aktivních látek (viz. Obr. 20–29) lze souhrnně říci, že pro dobré smísení složek byly hydrogely homogenizovány při teplotě 60 °C po dobu 30 minut. Tímto způsobem přípravy si hydrogely udržely relativně stabilní hodnotu viskozity.

Mithon, salicylan sodný, glycerin, NaOH, TEA

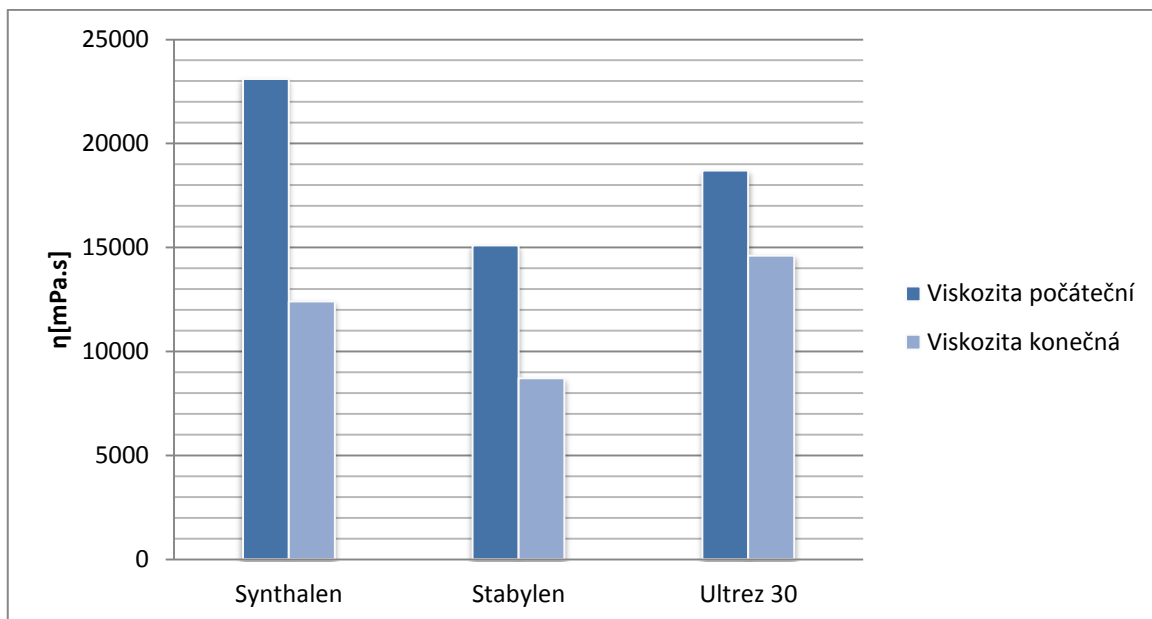
U vzorků, jejichž složení je uvedeno v Tab. 17 – 18 (lišící se přítomností buď salicylanu sodného nebo Mithonu) byla proměřena viskozita a následně byly jejich hodnoty porovnány. Bylo zjištěno, že vzorky obsahující Mithon dosahují daleko vyšších hodnot viskozit, než vzorky stejného složení, ale s obsahem salicylanu sodného. Zároveň vzorky obsahující jako matici Stabylen vykazovaly nejnižší hodnoty viskozity, zatímco s maticí Ultrez bylo dosaženo relativně vysokých hodnot a zároveň dobré stability. Z důvodu zkoumání stability z dlouhodobějšího hlediska, byly vzorky se salicylanem vystaveny podmínkám Climacellu. Hodnoty viskozit před a po zátěžovém testu jsou zobrazeny na Obr. 30.

Tab. 17 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (Mithon, glycerin, NaOH, TEA)

Vzorek	Mithon [% hm.]	Glycerin [% hm.]	NaOH [% hm.]	TEA [% hm.]	Viskozita počáteční [mPa.s]
Synthalen	0,1	2,5	1,3	1,2	34200
Stabylen	0,1	2,5	1,3	1,2	26500
Ultrez 30	0,1	2,5	1,3	1,2	75800

Tab. 18 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (salicylan sodný, glycerin, NaOH, TEA)

Vzorek	Salicylan sodný [% hm.]	Glycerin [% hm.]	NaOH [% hm.]	TEA [% hm.]	Viskozita počáteční [mPa.s]	Viskozita konečná [mPa.s]
Synthalen	0,6	2,5	1,3	1,2	23100	12400
Stabylen	0,6	2,5	1,3	1,2	15100	8700
Ultrez 30	0,6	2,5	1,3	1,2	18700	14600



Obr. 30 Naměřené hodnoty viskozit před a po zátěžovém testu u vzorků obsahující salicylan sodný, glycerin, NaOH a TEA (viz. Tab. 18)

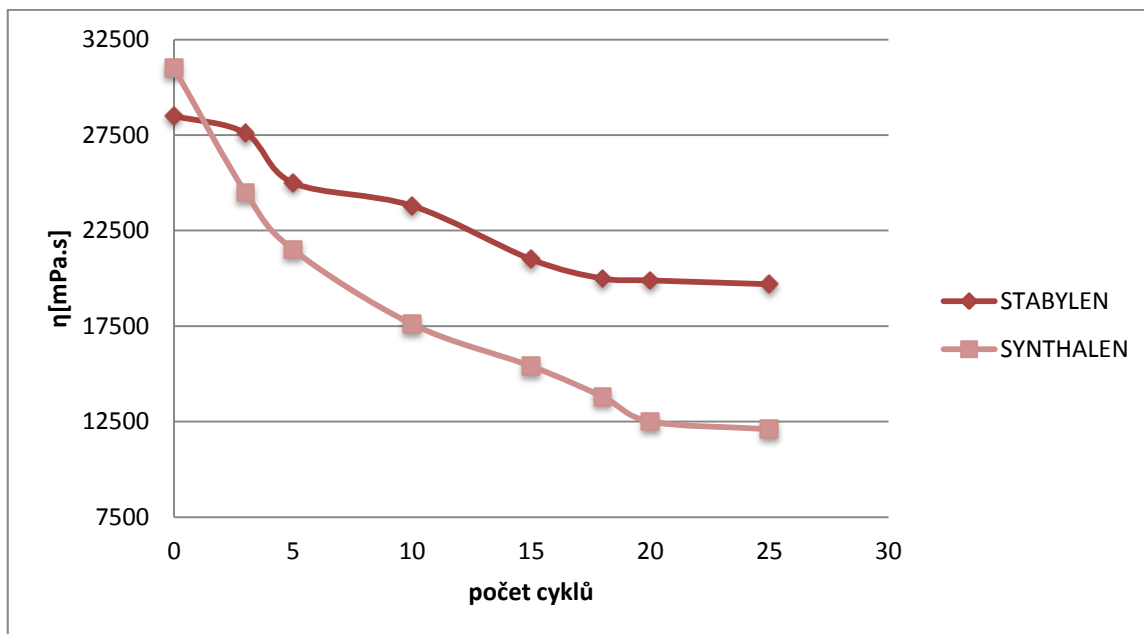
Kyselina kaprylová, kyselina mléčná, salicylan sodný

Vzorky obsahující složky uvedené v Tab. 19 byly po přípravě vystaveny podmínkám Climacellu.

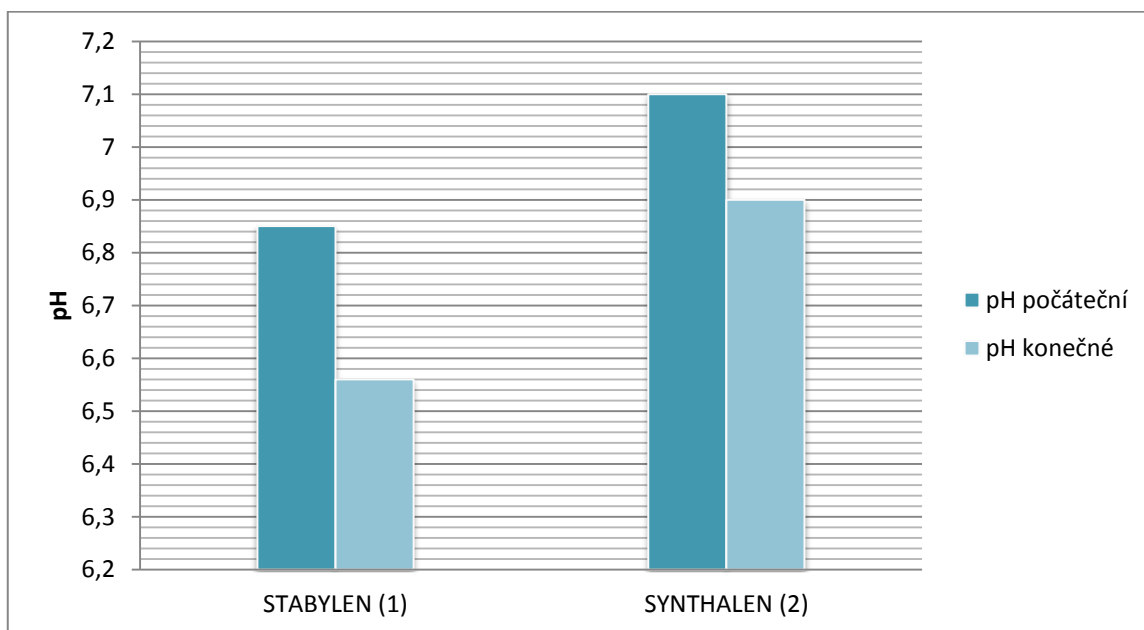
Tab. 19 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (kyselina kaprylová, mléčná, salicylan sodný)

Vzorek	Gelotvorná látka [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Kyselina mléčná [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]
1. Stabylen	0,8	0,2	0,1	—
2. Synthalen	0,8			
3. Stabylen	0,8	—	0,1	0,5
4. Synthalen	0,8			

V průběhu 25 cyklů, byla 7–8 x změřena viskozita vzorků. Změny hodnot viskozit vzorků, jež neobsahovaly salicylan sodný, jsou uvedeny na Obr. 31. V průběhu zátěžového testu došlo k postupnému snižování viskozity. Stejně tak došlo k poklesu hodnot pH, jak je zobrazeno na Obr. 32.



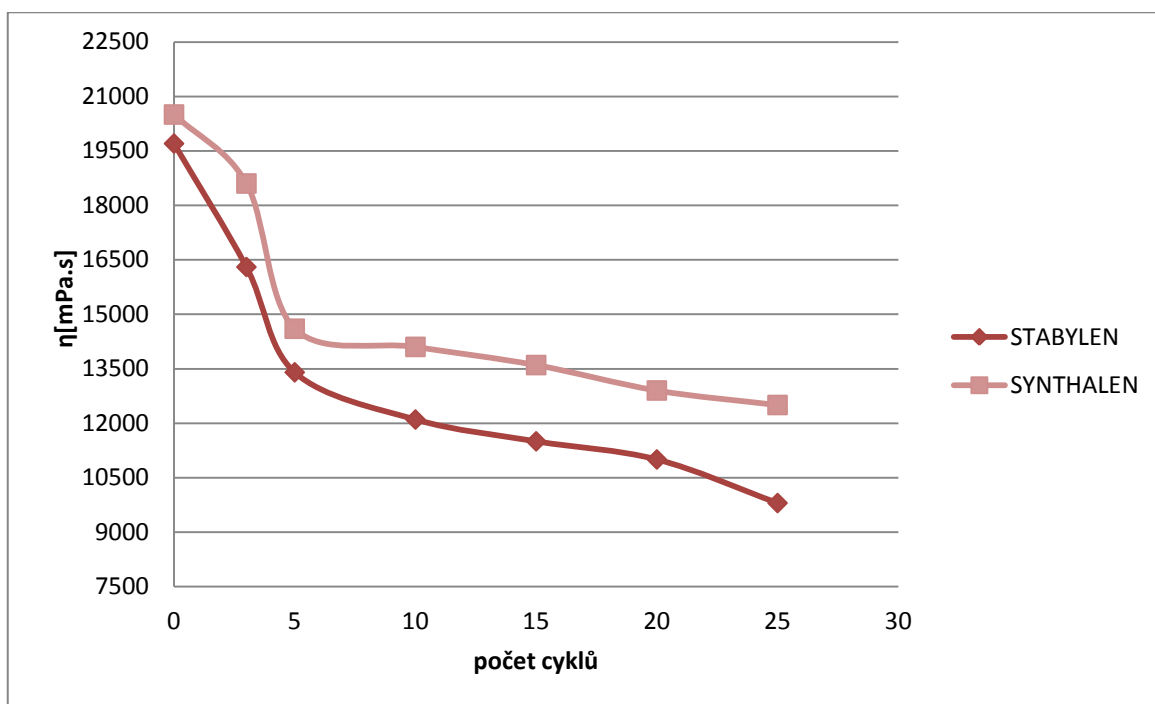
Obr. 31 Závislost viskozity na počtu cyklů pro vzorek Stabylen (1), Synthalen (2)



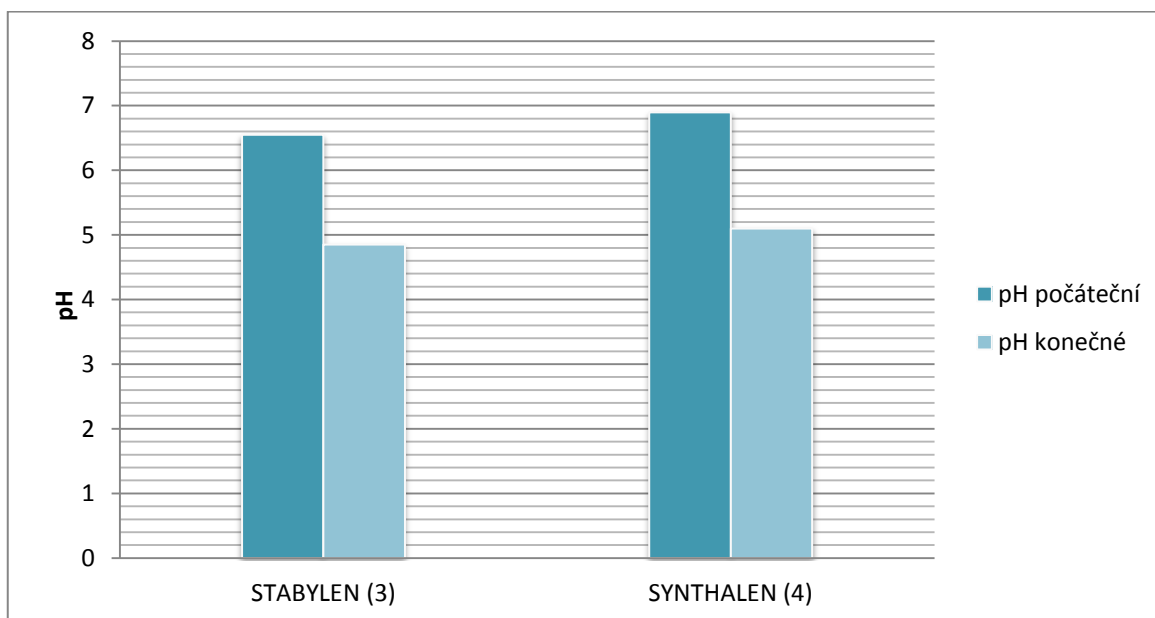
Obr. 32 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující kyselinu kaprylovou, mléčnou a Stabylen či Synthalen

Obdobně byly studovány vzorky 3 a 4 o složení, které je uvedeno v Tab. 19, tedy neobsahovaly kyselinu kaprylovou, ale salicylan sodný. Na Obr. 33–34 je zobrazena závislost viskozity na počtu cyklů a hodnoty pH před a po zátěžovém testu. V průběhu zátěžového testu došlo k postupnému snižování viskozity. Stejně jako u předešlých dvou vzorků taktéž došlo ke snížení hodnot pH (viz. Obr. 36). Všechny čtyři vzorky byly

vyhodnoceny jako poměrně stabilní, přičemž se zjistilo, že při práci s kyselinou kaprylovou je vhodnější použít Stabylen.



Obr. 33 Závislost viskozity na počtu cyklů pro vzorek Stabylen (3), Synthalen (4)



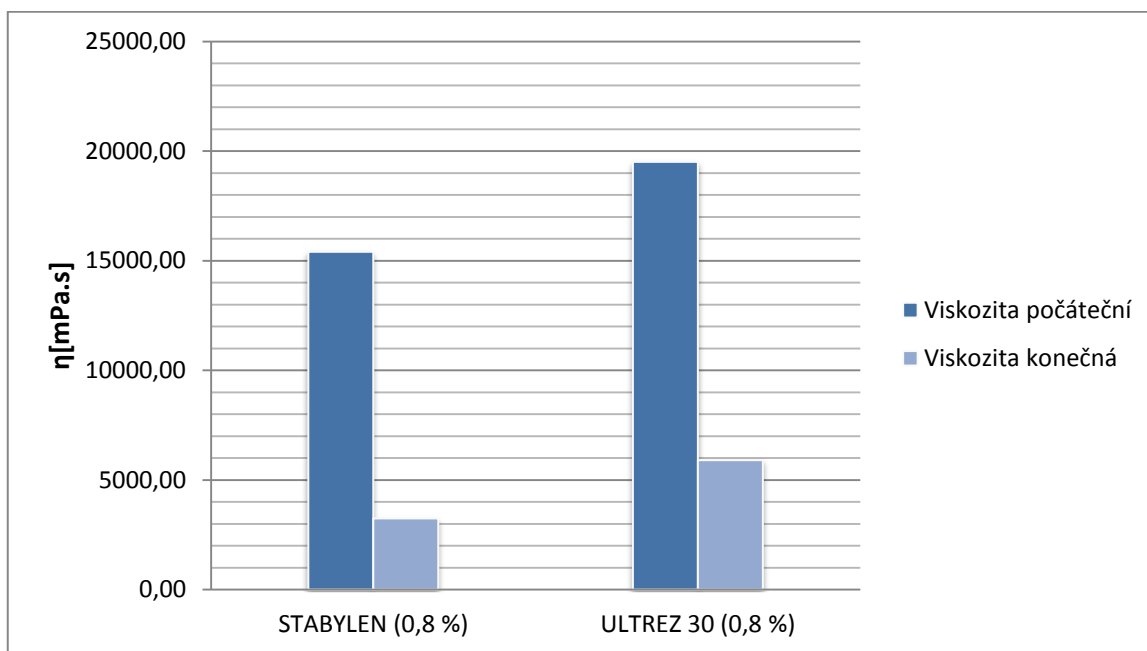
Obr. 34 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující kyselinu mléčnou, salicylan sodný a Stabylen či Synthalen

Kyselina kaprylová, kyselina mléčná, glycerin, salicylan sodný

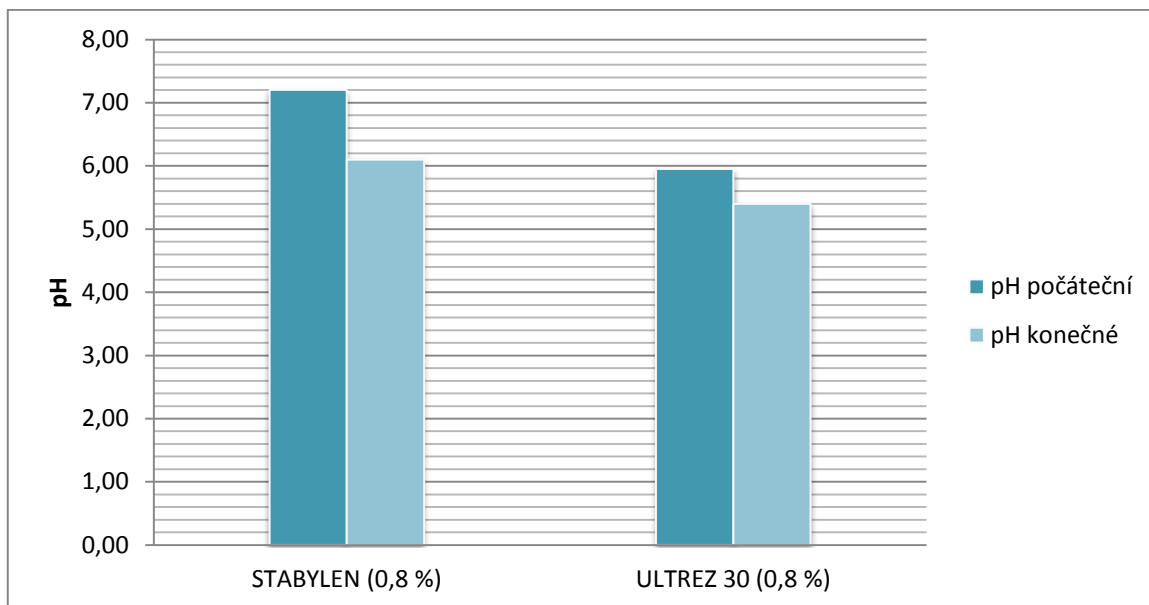
Vzorky Stabylenu či Ultrezu s přidavkem dalších látek (viz. Tab. 20) nebyly vystaveny zátěžovému testu, ale po jejich přípravě byly použity k mikrobiologické zkoušce. Viskozita a pH vzorků před a po ukončení mikrobiologického testu jsou zobrazeny na Obr. 35–36. Oba vzorky byly dle hodnot viskozit označeny jako vyhovující.

Tab. 20 Složení vzorků podrobených zkoušce (glycerin, salicylan sodný, kyselina kaprylová a mléčná)

Vzorek	Glycerin [% hm.]	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Kyselina mléčná [% hm.]
1. STABYLEN (0,8 % hm.)	2,5	0,3	0,2	0,1
2. ULTREZ 30 (0,8 % hm.)	2,5	0,3	0,2	0,1



Obr. 35 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po mikrobiologickém zkoušení obsahující glycerin, salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou



Obr. 36 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po mikrobiologickém zkoušení obsahující glycerin, salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou

Dle Českého lékopisu [44] byly vzorky Stabyleny či Ultrezy, dále obsahující glycerin, salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou (přesné složení je uvedeno v Tab. 20.), podrobeny mikrobiologické zkoušce na přítomnost bakterií (*Staphylococcus aureus*), kvasinek (*Candida albicans*) a plísní (*Aspergillus niger*). Výsledek zkoušky je uveden v Tab. 21. Hydrogely ze Stabyleny obsahující salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou (složením odpovídající Tab. 22.) byly testovány na přítomnost *Escherichia Coli* a *Staphylococcus aureus*. Výsledek mikrobiální zkoušky uvádí Tab. 23. Dle získaných hodnot lze říci, že všechny typy zkoušených gelů mikrobiální zkouškou na účinek konzervantů prošly. Byly tedy vyhodnoceny jako nezávadné a stabilní.

Tab. 21 Testy antimikrobního účinku konzervantů u gelu ze Stablyenu (vzorek 1) a Ultrez 30 (vzorek 2)

	<i>S. aureus</i>		Koncentrace [CFU/ml]
	$7,1 \cdot 10^7$ [CFU/ml]		
Vzorek 1	0. den	10^0 : 0,0	0
	po 24 hod.	10^0 : 0,0	0
Vzorek 2	0. den	10^0 : 0,0	0
	po 24 hod.	10^0 : 0,0	0
	<i>A. niger</i>		Koncentrace [CFU/ml]
	$9,3 \cdot 10^6$ [CFU/ml]		
Vzorek 1	0. den	10^0 : 0,0	0
	po 24 hod.	10^0 : 0,0	0
Vzorek 2	0. den	10^0 : 400,380	$4,5 \cdot 10^2$
		10^{-1} : 45, 55	
		10^{-2} : 0,5	
Po 24. hod	10^0 : 0,0	0	
	<i>C. albicans</i>		Koncentrace [CFU/ml]
	$2,2 \cdot 10^7$ [CFU/ml]		
Vzorek 1	0. den	10^0 : 0,0	0
	po 24 hod.	10^0 : 0,0	0
Vzorek 2	0. den	10^0 : 0,0	0
	po 24 hod.	10^0 : 0,0	0

Tab. 22 Složení vzorků podrobených mikrobiální zkoušce obsahující salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou

Vzorek	Salicylan sodný [% hm.]	Kyselina kaprylová [% hm.]	Kyselina mléčná [% hm.]
1. STABYLEN (0,5 % hm.)	0,5	0,5	—
2. STABYLEN (0,7 % hm.)	0,3	0,5	0,4

Tab. 23 Testy antimikrobního účinku konzervantů u gelu ze Stabyleny (vzorek 1 a 2)

Vzorek	<i>E. Coli</i>		Koncentrace [CFU/ml]
		$3,2 \cdot 10^8$ [CFU/ml]	
Vzorek 1	0. den	$10^0:0,0$	0
	po 24 hod.	$10^0:0,0$	0
Vzorek 2	0. den	$10^0:0,0$	0
	po 24 hod.	$10^0:0,0$	0
Vzorek	<i>S. aureus</i>		Koncentrace [CFU/ml]
		$1,4 \cdot 10^7$ [CFU/ml]	
Vzorek 1	0. den	$10^0:0,0$	0
	po 24 hod.	$10^0:0,0$	0
Vzorek 2	0. den	$10^0:0,0$	0
	po 24 hod.	$10^0:0,0$	0

Výše popsané mikrobiální zkoušky zmíněných vzorků hydrogelů, jevících se jako stabilní, byly provedeny nad rámec cílů diplomové práce.

9 ZÁVĚR

Diplomová práce byla zaměřena na sledování viskozity a pH vzorků hydrogelů po přidavku účinných látek. Taktéž byla zkoumána interakce a koncentrace jednotlivých složek, jež mají vliv na stabilitu polymerních matic. Cílem bylo také studovat vyrobené kombinace hydrogelů a zhodnotit, které jsou nejvhodnější právě ve vztahu ke změnám viskozity a pH.

Experimentem bylo zjištěno, že nejlepší a zároveň dostačující koncentrace gelotvorné látky na bázi kyseliny polyakrylové pro přidavek dalších složek je 0,8 % hm.

Zkoumáním tenzidů se ukázal jako nejlépe vhodný tenzid v koncentraci 20 % hm. neionický Slovasol. Bylo zjištěno, že přidavkem již malého množství salicylanu sodného a kyseliny kaprylové se polymerní matrice v kombinaci s PAL rozpadne.

Přidavkem dvojmocných iontů do polymerní matrice se zjistilo, že dochází ke snížení hodnot pH a to jak v případě Stabylen, tak Synthalenu i CMC. Právě CMC vydržela vyšší přidavek CaCl_2 (až 10 % hm.), kdežto zbylé dvě gelotvorné látky se rozpadly již při koncentracích nad 0,06 % hm. (Stabylen) a 0,13 % hm. (Synthalen). Maximální možný přidavek ZnCl_2 se jevil v případě Synthalenu 0,14 % hm, u Stabylen pak 0,03 % hm. a CMC 0,08 % hm. Až na výjimky, způsobil zátěžový test ve většině případů pokles viskozity jednotlivých vzorků hydrogelů.

V případě zkoušení kombinací obsahujících pomocná zahušťovadla, rakytníkový olej, EDTA či TEA bylo nutno připravit gely za tepla. Tím si udržely relativně stabilní hodnoty viskozity. Výrobou za studena se gely rozpadaly.

Na základě zjištěných poznatků jsme schopni říci, že Stabylen i Ultrez jsou vhodnou matricí pro systém obsahující větší podíl lipofilních složek. Ultrez vykazuje vyšší kompatibilitu s elektrolyty a konzervantem Mithon, avšak při přípravě klasických hydratačních gelů je patrná jeho nižší estetická a pocitová kvalita ve srovnání s Synthalenem nebo Stabylenem. Stabylen je méně vhodný pro přípravu systému, který neobsahuje lipofilní složky či organickou zátěž. Stabylen rovněž vyžaduje delší čas pro nabobtnání a homogenizaci. Při velmi vysoké organické zátěži (obsah mumio extraktu) jsou polymerní matrice Stabylen a Ultrez srovnatelné, obě vyžadují pomocné zahušťovadlo. Vzhledem k časové náročnosti stabilitních studií, nebylo možné provést

dlouhodobé testy a není možné s jistotou tvrdit, že systémy jsou po přidání pomocného zahušťovadla již stabilní.

Z mikrobiologických testů účinnosti konzervantu je zřejmé, že vzorky jsou mikrobiologicky stabilní a při nízké organické zátěži je postačující jako konzervant salicylan sodný v koncentraci 0,3% hm. Je velmi pravděpodobné, že v kombinaci s kyselinou mléčnou (dostačující koncentrace je 0,1% hm.) a kyselinou kaprylovou vykazuje systém i antibakteriální a antifungální účinky. Tyto byly ověřeny jen částečně, nejsou proto zahrnuty do výsledků této práce.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] DATTA, A. *Characterization of Polyethylene Glycol Hydrogels for Biomedical Applications*. A Thesis. The Department of Chemical Engineering. August, 2007.
- [2] OTTENBITE, R. M., PARK, K., OKANO, T., *Biomedical applications of hydrogels handbook*. New York: Springer, 2010, ISBN 978-144-1959-188.
- [3] HOARE, T. R., KOHANE, D. S. *Hydrogels in drug delivery: Progress and Challenges: Polymer*. 2008. Volume 49, Issue 8. s. 1993-2007. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.01.027.
- [4] LI, H., *Smart hydrogel modelling* [online]. Heidelberg: Springer, 2009 [cit. 2013-12-08]. ISBN 978-3-642-02367-5.
- [5] BARBUCCI, R. *Hydrogels: Biological properties and applications*. Verlag Italia, Milan: Springer, 2009, ISBN 978-88-470-110-8.
- [6] SAARAI, A. *Hydrogels for biomedical applications*. Zlín, 2012. Doctoral Thesis. UTB ve Zlíně.
- [7] GULREZ, S. K. H., AL-ASSAF, S., PHILIPS, G. O., *Hydrogels: Method of preparation, Characterization and Applications*. In: CAPRI, Angelo (ed.). *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering* [online]. August 01, 2011 [cit. 2014-02-15]. Chap 5. DOI 10.5772/24553. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/progress-in-molecular-and-environmental-bioengineering-from-analysis-and-modeling-to-technology-applications/hydrogels-methods-of-preparation-characterisation-and-applications>
- [8] Akademie věd české republiky: Oblast věd o živé přírodě a chemických věd. *Hydrogely s velmi rychlou mechanickou odezvou, tzv. „umělý sval“* [online]. 2012 [cit. 2014-03-05]. Dostupné z: http://www.cas.cz/veda_a_vyzkum/vyznamne_a_zajimave_projekty/ziva_priroda_a_chemicke_vedy/Hydrogely_s_velmi_rychlou_mechanickou_odezvou-umely_sval.html
- [9] WILLIAMS, P. A. a M. HICKEY. COSMETICS & TOILETRIES. *Fluid Gels Based On Natural Polymers For Cosmetic Applications* [online]. 2006 [cit. 2014-01-05]. Dostupné z: <http://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/viscositymod/2672031.html>
- [10] Cosmetics Division. *Stabylen 30: Polymeric stabilizer*. Italy, 2013. Dostupné z: <http://www.quetzalquimica.com/images/DS%20Stabylen3013-06-2011.pdf>

- [11] Cosmetics Division. *Polygel CA: Polymeric stabilizer*. Italy, 2013. Dostupné z: <http://www.quetzalquimica.com/images/DS%20PolygelCA13-06-2011.pdf>
- [12] Cosmetics Division. *Synthalen K: Polymeric stabilizer*. Italy, 2013. Dostupné z: <http://www.quetzalquimica.com/images/DS%20SynthalenK13-06-2011.pdf>
- [13] NICHOLSON, J. W. *The Chemistry of Polymers*. 3rd ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2006, ISBN 08-540-4684-4.
- [14] MITSUI, T., *New Cosmetic Science*. New York: Elsevier Science, 1997, ISBN 04-448-2654-8.
- [15] Chemopharma. *CMC (CarboxyMethylCelulose)* [online]. 2010 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://www.chemopharma.com/cmc.htm>
- [16] Koku trading house LTD. *Application of the CMC* [online]. 2012 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://www.koku.ru/index.php/en/article-en/cmc-use-en>
- [17] The Lubrizol Corporation. *Carbopol® Ultrez 30 Polymer*. 2014. Dostupné z: http://www.lubrizol.com/PersonalCare/Products/Carbopol/CarbopolUltrez30.html?utm_source=MIS-Ultrez30&utm_medium=Safer&utm_campaign=MakeItSafer
- [18] SCHLOSSMAN, M. L., *The Chemistry and manufacture of Cosmetics*. Volume III – ingredients. 3rd ed. Allured Publishing Corporation, 2002. ISBN 0-931710-77-4.
- [19] KREMER, F., RICHTERING, W., *Progress in Colloid and Polymer Science: Gels: Structures, Properties, and Functions*: Berlin: Springer, 2009. ISBN 978-3642-00865-8.
- [20] Science Direct. *Polymer degradation and stability* [online]. 2014, č. 103 [cit. 2014-04-01]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01413910>
- [21] LABUTA, J. *Studium fázového přechodu v polymerních roztocích pomocí metod NMR spektroskopie*. Praha, 2004. Diplomová práce. Univerzita Karlova v Praze.
- [22] AKLONIS, J. J., *Mechanical Properties of Polymers*. Mechanical properties of Polymers [online]. 1981, č. 58 [cit. 2014-02-11]. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed058p892>
- [23] POHANISH, R. P. *Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens*. USA: Elsevier, 2012, ISBN 978-1-4377-7869-4.
- [24] Truth in Aging. *Sodium Hydroxide* [online]. 2013 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://www.truthinaging.com/ingredients/sodium-hydroxide>

- [25] Cosmetics Europe: The personal care association. *Products and Ingredients* [online]. 2012 [cit. 2014-03-01]. Dostupné z: <https://www.cosmeticseurope.eu/safety-and-science-cosmetics-europe/products-and-ingredients.html>
- [26] Výzkumný ústav organických syntéz. *VUOZ: Mithon CBC* [online]. 2014 [cit. 2014-03-16]. Dostupné z: http://vuosas.cz/content/wys_research_development/pdfmithony/mithon_cbc_.pdf
- [27] KAŠPÁRKOVÁ, E. *Účinek kyseliny kaprylové na vybrané kmeny bakterií*. Zlín, 2006. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [28] Ingredients to die for: A Aroma Alternatives. *Lactic Acid* [online]. 2014 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: http://www.ingredientstodiefor.com/item/Lactic_Acid_88_/144/
- [29] MIGALLON, A. J., RUSECKAITE, R. A., *Lactic Acid: Production, Properties and Health Effects*. Nova Science Pub Inc, 2012. ISBN 978-1620816431.
- [30] HRABALÍKOVÁ, M., VESELÁ, D., KOLÁŘOVÁ RAŠKOVÁ, T. a kol. *Využití fermentačních produktů syrovátky jako modifikátoru hydrofilních polymerních matic pro kosmetické aplikace*. Luhačovice, 2013. Sborník MMK. ISBN 978-80-904679-7-2.
- [31] PREEDY, V. R, WATSON R. R, PATEL, V. B . *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*. 1st ed. Burlington, MA: Academic Press, 2011. ISBN 01-237-5688-6.
- [32] Cosmetics Info. *Calcium Chloride* [online]. 2013 [cit. 2014-03-11]. Dostupné z: <http://cosmeticsinfo.org/ingredient/calcium-chloride>
- [33] Ashland. *Natrosol™ Plus and PolySurf™ cetyl modified hydroxyethylcellulose*. [online]. 2014 [cit. 2014-05-05]. Dostupné z: <http://www.ashland.com/products/natrosol-plus-and-polyurf-cetyl-modified-hydroxyethylcellulose>
- [34] JAŠKOVÁ, P. *Povrchově aktivní látky v dekorativní kosmetice*. Zlín, 2012. Bakalářská práce. UTB ve Zlíně.
- [35] BLAŽEJ, A., a kol. *Tenzidy*. Bratislava: Alfa, 1977. ISBN 63-173-77.
- [36] MIKULCOVÁ, V. *Antimikrobní účinky vybraných kosmetických přípravků*. Zlín, 2011. Bakalářská práce. UTB ve Zlíně.
- [37] Bezpečnostní list: *Plantacare*. Krátoška chemin s.r.o., 2013. Dostupné z: [http://www.clariant.com/C12575E4001FB2B8/vwLookupDownloads/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf/\\$FILE/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf](http://www.clariant.com/C12575E4001FB2B8/vwLookupDownloads/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf/$FILE/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf)

- [38] Bezpečnostní list: *Slovasol*. Sasol s.r.o., 2012. Dostupné z: <http://www.sasoltechdata.com/MarketingBrochures/Surfactants.pdf>
- [39] Bezpečnostní list: *Praepagen HY*. Chemie s. r. o., 2012. Dostupné z: [http://www.clariant.com/C12575E4001FB2B8/vwLookupDownloads/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf/\\$FILE/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf](http://www.clariant.com/C12575E4001FB2B8/vwLookupDownloads/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf/$FILE/IHC_Brochures_IndustrialInstitutionalCare.pdf)
- [40] Colipa Guidelines. *Guidelines on Stability Testing of Cosmetics Colipa/CTFA* [online]. 2004 [cit. 2014-04-05]. Dostupné z: <https://www.cosmeticseurope.eu/publications-cosmetics-europe-association/guidelines.html?view=item&id=20>
- [41] HUYNH-BA, K., *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development: Regulations, Methodologies, and Best Practices*. Springer Science, 2009. ISBN: 978-0-387-85627-8.
- [42] VETCHÝ, D., FRÝBORTOVÁ, K., RABIŠKOÁ, M., HÄRING, A. *Testování stability léčivých přípravků*. [online]. 2006 [cit. 2014-03-28]. Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2006_01_24-29.pdf /](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2006_01_24-29.pdf/)
- [43] Formulation: Smart scientific analysis. *Development and control of stability of cosmetics products* [online]. 2013 [cit. 2014-03-14]. Dostupné z: <http://www.formulacion.com/stability-cosmetic.html>
- [44] Český lékopis 2005 – Doplněk 2006: (ČL 2005 – Dopl. 2006) Pharmacopea bohemica MMV – Addendum MMVI. 1. vydání. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1939-8.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

O/V	Olej ve vodě
V/O	Voda v oleji
HLB	Hydrofilně – lipofilní rovnováha
NaOH	Hydroxid sodný
KOH	Hydroxid draselný
NH ₄ OH	Hydroxid amonný
NaCl	Chlorid sodný
MgSO ₄	Síran hořečnatý
TEA	Triethanolamin
AMP	Adenosinmonofosfát
AIBN	Azobisisobutyronitril
CMC	Sodium carboxymethyl cellulose
DNA	Deoxyribonucleic acid
PEG	Polyethylenglykol
PEGDA	Polyethylenglykol diakrylát
PVA	Polyvinylalkohol
PAL	Povrchově aktivní látka
CAC	Kritická agregační koncentrace
CMC	Kritická micelární koncentrace
LCST	Dolní kritická rozpouštěcí teplota
SDS	Dodecyl sulfát sodný
TEA	Triethanolamine
EDTA	Ethylendiamine tetraacetic acid
LAS	Alkylbenzen sulfonát

CTT	Caprylic/capric triglyceride
PUFA	Polynenasycené mastné kyseliny
WHO	Světová zdravotnická organizace
HMHEC	Hydrofobně upravená hydroxyethylcelulóza
HEC	Hydroxyethylenoxid
TSA	Soyabean Casein Digest Agar (Tryptone Soya Agar)
SA	Sabouraud Dextrose Maltose
CFU	Kolonie tvořící jednotku

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1. Schematická mikroskopická struktura nabitého řetězce [4 s. 1]</i>	12
<i>Obr. 2 Klasifikace hydrogelů [6 s. 12]</i>	13
<i>Obr. 3 Polymer kyseliny akrylové tvořící Carbomer [13 s. 112]</i>	18
<i>Obr. 4 Sodium carboxymethyl cellulose [14 s. 140]</i>	19
<i>Obr. 5. Klasifikace mechanismu gelovatění a relevantní příklady [7 s. 118]</i>	23
<i>Obr. 6 Různé typy vod přítomné v hydrogelu [2 s. 7]</i>	29
<i>Obr. 7 Rotační viskozimetr Myr</i>	53
<i>Obr. 8 Vpichový pH metr</i>	53
<i>Obr. 9 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků o koncentraci gelotvorné látky 0,4–0,8 % hm. (Stabylen, Synthalen), 0,7–2,0 % hm. (CMC)</i>	57
<i>Obr. 10 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem tenzidu Slovasolu</i>	60
<i>Obr. 11 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem tenzidu Slovasolu</i>	60
<i>Obr. 12 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl₂</i>	64
<i>Obr. 13 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl₂</i>	64
<i>Obr. 14 Naměřené hodnoty viskozity jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem ZnCl₂</i>	65
<i>Obr. 15 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem ZnCl₂</i>	65
<i>Obr. 16 Naměřené hodnoty viskozit jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl₂ a MgSO₄</i>	67
<i>Obr. 17 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem CaCl₂ a MgSO₄</i>	67
<i>Obr. 18 Naměřené hodnoty viskozit jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem ZnCl₂ a MgSO₄</i>	68
<i>Obr. 19 Naměřené hodnoty pH jednotlivých vzorků před a po zátěžovém testu s přidavkem ZnCl₂ a MgSO₄</i>	68
<i>Obr. 20 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC (vyjma vz. 1), rakytníkový olej a TEA (složení viz. Tab. 13)</i>	71

<i>Obr. 21 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC (vyjma vz. 1), rakytníkový olej a TEA(složení viz. Tab. 13).....</i>	<i>72</i>
<i>Obr. 22 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Stabylen (vyjma vz. 1, 2), rakytníkový olej, EDTA a NaOH (složení viz. Tab. 14).....</i>	<i>73</i>
<i>Obr. 23 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Stabylen (vyjma vz. 1, 2), rakytníkový olej, EDTA a NaOH (složení viz. Tab. 14).....</i>	<i>73</i>
<i>Obr. 24 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC, rakytníkový olej, EDTA a TEA(složení viz. Tab. 14)</i>	<i>74</i>
<i>Obr. 25 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, CMC, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 14)</i>	<i>74</i>
<i>Obr. 26 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Natrosol, rakytníkový olej, EDTA a TEA(složení viz. Tab. 15).....</i>	<i>75</i>
<i>Obr. 27 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Natrosol, rakytníkový olej, EDTA a TEA(složení viz. Tab. 15).....</i>	<i>76</i>
<i>Obr. 28 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Blanose, Benecel či Polysurf , rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 16).....</i>	<i>77</i>
<i>Obr. 29 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující Synthalen, Blanose, Benecel či Polysurf, rakytníkový olej, EDTA a TEA (složení viz. Tab. 16).....</i>	<i>77</i>
<i>Obr. 30 Naměřené hodnoty viskozit před a po zátěžovém testu u vzorků obsahující salicylan sodný, glycerin, NaOH a TEA (viz. Tab. 18)</i>	<i>79</i>
<i>Obr. 31 Závislost viskozity na počtu cyklů pro vzorek Stabylen (1), Synthalen (2).....</i>	<i>80</i>
<i>Obr. 32 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující kyselinu kaprylovou, mléčnou a Stabylen či Synthalen</i>	<i>80</i>
<i>Obr. 33 Závislost viskozity na počtu cyklů pro vzorek Stabylen (3), Synthalen (4).....</i>	<i>81</i>
<i>Obr. 34 Naměřené hodnoty pH vzorků před a po zátěžovém testu obsahující kyselinu mléčnou, salicylan sodný a Stabylen či Synthalen</i>	<i>81</i>
<i>Obr. 35 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po mikrobiologickém zkoušení obsahující glycerin, salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou.....</i>	<i>82</i>

Obr. 36 Naměřené hodnoty viskozit vzorků před a po mikrobiologickém zkoušení obsahující glycerin, salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou 83

SEZNAM TABULEK

<i>Tab. 1 Klimatická pásma dle WHO [42]</i>	<i>39</i>
<i>Tab. 2 Podmínky provádění zrychleného testu a testu v přechodných podmínkách [42].....</i>	<i>40</i>
<i>Tab. 3 Množství gelotovrné látky v a hodnoty pH před a po přidavku NaOH</i>	<i>56</i>
<i>Tab. 4 Složení vzorků obsahující konzervanty Mithon a salicylan sodný.....</i>	<i>58</i>
<i>Tab. 5 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Slovasol</i>	<i>59</i>
<i>Tab. 6 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL BAC 50</i>	<i>61</i>
<i>Tab. 7 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Praepagen</i>	<i>61</i>
<i>Tab. 8 Složení vzorků podrobených zkoušce s PAL Plantacare</i>	<i>62</i>
<i>Tab. 9 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace CaCl₂</i>	<i>62</i>
<i>Tab. 10 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace ZnCl₂.....</i>	<i>63</i>
<i>Tab. 11 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace kombinace solí (CaCl₂ + MgSO₄)</i>	<i>66</i>
<i>Tab. 12 Složení hydrogelů použitých pro stanovení maximálně možné koncentrace kombinace solí (ZnCl₂ + MgSO₄).....</i>	<i>66</i>
<i>Tab. 13 Složení hydrogelů podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, TEA</i>	<i>69</i>
<i>Tab. 14 Složení hydrogelů podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, EDTA, NaOH.....</i>	<i>70</i>
<i>Tab. 15 Složení vzorků podrobených zkoušce obsahující zahušťovadlo, rakytníkový olej, EDTA a TEA</i>	<i>70</i>
<i>Tab. 16 Složení vzorků podrobených zkoušce obsahující zahušťovadla, rakytníkový olej, EDTA, TEA</i>	<i>71</i>
<i>Tab. 17 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (Mithon, glycerin, NaOH, TEA)</i>	<i>78</i>
<i>Tab. 18 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (salicylan sodný, glycerin, NaOH, TEA).....</i>	<i>78</i>
<i>Tab. 19 Složení hydrogelů podrobených zkoušce (kyselina kaprylová, mléčná, salicylan sodný)</i>	<i>79</i>
<i>Tab. 20 Složení vzorků podrobených zkoušce (glycerin, salicylan sodný, kyselina kaprylová a mléčná)</i>	<i>82</i>

<i>Tab. 21 Testy antimikrobního účinku konzervantů u gelu ze Stablyenu (vzorek 1) a Ultrez 30 (vzorek 2).....</i>	<i>84</i>
<i>Tab. 22 Složení vzorků podrobených mikrobiální zkoušce obsahující salicylan sodný, kyselinu kaprylovou a mléčnou</i>	<i>85</i>
<i>Tab. 23 Testy antimikrobního účinku konzervantů u gelu ze Stablyenu (vzorek 1 a 2).....</i>	<i>85</i>

