

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

*Katedra farmaceutické technologie*

CHARAKTERIZACE SILIKONOVÝCH GELŮ PRO HOJENÍ JIZEV

*Diplomová práce*

*Hradec Králové 2021*

*Alena Podzimková*

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

V Hradci Králové 9. 8. 2021

Alena Podzimková

### *Poděkování*

Velmi ráda bych zde poděkovala PharmDr. Evě Šnejdrové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, čas věnovaný konzultacím a rady poskytnuté při sepisování této práce. Mé poděkování patří též zaměstnancům společnosti Synpo, a.s., Pardubice za umožnění provedení části mé experimentální práce v jejich laboratoři, za jejich pomoc, ochotu a cenné rady a Dr. Müller Pharma s.r.o. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům, kteří byli pro mě velkou oporou po čas celého studia.

<b>1</b>	<b>OBSAH</b>	
<b>2</b>	<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>ZADÁNÍ PRÁCE</b> .....	<b>8</b>
<b>5</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>10</b>
<b>7</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>11</b>
7.1	JIZVY A MOŽNOSTI HOJENÍ .....	11
7.1.1	Charakteristika jizev .....	11
7.1.2	Proces hojení jizev .....	12
7.1.3	Možnosti léčby jizev.....	13
7.2	SILIKONY V LÉČBĚ JIZEV .....	14
7.2.1	Charakteristika a mechanismus účinku .....	14
7.2.2	Komerčně dostupné silikonové gely .....	17
7.3	METODIKA TESTOVÁNÍ SILIKONOVÝCH GELŮ .....	18
7.3.1	Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací .....	18
7.3.2	Tokové chování .....	19
7.3.3	Viskoelastické chování .....	22
7.3.4	Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií.....	23
7.3.5	Gelová permeační chromatografie.....	24
<b>8</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>26</b>
8.1	POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....	26
8.2	TESTOVANÉ GELY .....	26
8.3	STANOVENÍ REOLOGICKÝCH VLASTNOSTÍ .....	26
8.3.1	Testování tokových vlastností .....	27
8.3.2	Testování viskoelastických vlastností .....	27
8.4	ANALÝZA SLOŽENÍ GELŮ .....	28
8.5	ANALÝZA TĚKAVÝCH LÁTEK .....	28
8.6	STANOVENÍ MOLÁRNĚ HMOTNOSTNÍ DISTRIBUCE .....	29
<b>9</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>30</b>

9.1	TOKOVÉ CHOVÁNÍ .....	30
9.2	VISKOELASTICKÉ VLASTNOSTI .....	38
9.3	IDENTIFIKACE SLOŽENÍ .....	43
9.4	CHARAKTERIZACE MOLÁRNĚ HMOTNOSTNÍ DISTRIBUCE .....	48
<b>10</b>	<b>ZÁVĚRY .....</b>	<b>71</b>
<b>11</b>	<b>SEZNAM LITERATURY .....</b>	<b>72</b>

## 2 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Autorka: Alena Podzimková

Název práce: Charakterizace silikonových gelů pro hojení jizev

Školitelka: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

Diplomová práce se zabývá charakterizací silikonových gelů různými metodami, konkrétně měření reologických vlastností, celkovou charakterizací složení pomocí infračervené spektroskopie, identifikací těkavých látek plynovou chromatografií a stanovením distribuce molárních hmotností polymerů metodou gelové permeační chromatografie. V teoretické části jsou uvedeny informace o jizvách a možnostech jejich léčby a jsou popsány principy a vyhodnocení testů realizovaných v experimentální části. Hodnoceno bylo pět komerčních gelů a tři nově formulované gely k hojení jizev. Analýza viskozitních křivek potvrdila newtonský typ toku u komerčních gelů Scar Gel Dr. Max a Stratamed a u gelů ve stadiu formulace. Strataderm, RejuvaSil a ScarEsthetique vykazují pokles viskozity při namáhání. Oscilační testy prokázaly gelovou strukturu pouze u komerčních přípravků ScarEsthetique a RejuvaSil. Scar Gel Dr. Max, Strataderm, nově formulované gely a Stratamed obsahují polymerní polydimethylsiloxan. V případě Scar Gelu, Stratadermu a Stratamedu doplněný o polydimethylsiloxan nízemolekulární s molární hmotností kolem  $10^4$  g/mol. Oligomery s molární hmotností stovky až několik tisíc g/mol byly identifikovány v přípravcích Scar Gel Dr. Max, Strataderm a v nově formulovaných gelech, v Stratamedu tyto oligomery chybí.

**Klíčová slova:** silikonový gel, léčba jizev, infračervená spektroskopie, gelová permeační chromatografie, viskozitní křivka, oscilační testy, polydimethylsiloxan

### 3 ABSTRACT

Charles University in Prague  
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové  
Department of Pharmaceutical Technology

Author: Alena Podzimková  
Title of Thesis: Characterization of silicone scar treatment gels  
Supervisor: PharmDr. Eva Šnejdrová, Ph.D.

This diploma thesis deals with characterization of silicone gels by various methods, specifically measurement of rheological properties, overall characterization of the composition by infrared spectroscopy, identification of volatile compounds by gas chromatography and determination of molecular weight distribution of polymers by gel permeation chromatography. The theoretical part provides information about scars and their treatment options and describes the principles and the evaluation of tests performed in the experimental part. Five commercial gels and three newly formulated scar healing gels were evaluated. Analysis of viscosity curves confirmed newtonian type of flow in commercial gels Scar Gel Dr. Max and Stratamed and in the newly formulated gels. Strataderm, RejuvaSil and ScarEsthetique show a decrease in viscosity under stress. Oscillation tests have shown a gel structure only with the commercial ScarEsthetique and RejuvaSil. Scar Gel Dr. Max, Strataderm, the newly formulated gels and Stratamed contain polymeric polydimethylsiloxane. In case of Scar Gel, Strataderm and Stratamed along with lower molecular weight polydimethylsiloxane with a molar mass of about  $10^4$  g/mol. Oligomers with a molar mass of hundreds to several thousand g/mol have been identified in Scar Gel Dr. Max, Strataderm and in the newly formulated gels, these oligomers are missing in Stratamed.

**Keywords:** silicone gel, scar treatment, infrared spectroscopy, gel permeation chromatography, viscosity curve, oscillation tests, polydimethylsiloxane

## 4 ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit reologické vlastnosti vybraných gelů, ty doplnit charakterizací složení a molárně hmotnostní distribuce a identifikací těkavých látek. Pro testování byly použity různé komerční gely a tři vzorky gelů ve stadiu vývoje nového přípravku.

Zadání lze konkretizovat do těchto bodů:

1. Studium odborné literatury, vypracování teoretické části k zadanému tématu.
2. Měření reologických charakteristik. Hodnocení pomocí vhodných modelů.
3. Měření a vyhodnocení infračervených spekter, porovnání naměřených spekter v databázi.
4. Identifikace těkavých látek.
5. Stanovení distribuce molárních hmotností.
6. Zpracování naměřených výsledků do tabulek a grafů.
7. Srovnání testovaných gelů na základě získaných výsledků.



## 5 ÚVOD

Jizvy vznikající po operacích, traumatech, popáleninách či zánětlivých onemocněních kůže jsou běžnou součástí našich životů. Na jejich péči je kladena důležitost jak z estetického hlediska, tak z důvodu prevence vzniku abnormálních jizev. Existuje mnoho možností léčby jizev a jako zlatý standard v prevenci abnormálních jizev se doporučují výrobky na bázi silikonů. Mezi pacienty oblíbené silikonové gely se v posledních letech dostávají do centra pozornosti i u farmaceutických firem, které se snaží vyvíjet generické přípravky na hojení jizev. Při formulaci nových polotuhých přípravků je nutné provést řadu testů a analýz.

Chromatografické metody jsou v analýze využívány ze široka, jedná se o metody separační umožňující analýzu směsí a hodnocení separovaných složek. Gelová permeační chromatografie umožňuje separovat analyzované látky na základě velikosti molekul a plynová chromatografie se využívá k analýze látek těkavých. Infračervená spektroskopie, jakožto spektrální metoda, se využívá především k určení struktury organických látek a v lékopise se s oblibou využívá k identifikaci většiny léčiv. Reologické testy podávají informace o tokovém chování.

Náplní této diplomové práce je charakterizace silikonových gelů různými metodami a jejich vzájemné porovnání. Experiment práce byl realizován ve spolupráci se společností Synpo, a.s., Pardubice a Dr. Müller Pharma s.r.o..

## 6 SEZNAM ZKRATEK

CR	controlled rate
CS	controlled stress
FT	Fourierova transformace
GC	Gas Chromatography, plynová chromatografie
GPC	Gel Permeation Chromatography, gelová permeační chromatografie
IFN	interferon
IR	Infrared, infračervené záření
LVER	Linear Viscoelastic Region, oblast lineárního viskoelastického chování
MS	Mass Spectrometry, hmotnostní spektrometrie
PDMS	polydimethylsiloxan
SC	stratum corneum, rohová vrstva
SEC	Size Exclusion Chromatography, rozměrově vylučovací chromatografie
SGS	silicone gel sheeting, silikonový film
TEWL	transepidermal water loss, transepidermální ztráta vody
THF	tetrahydrofuran

## 7 TEORETICKÁ ČÁST

### 7.1 Jizvy a možnosti hojení

#### 7.1.1 Charakteristika jizev

Jizva je vazivová tkáň nahrazující původní vrstvu kůže či podkožních měkkých struktur po operacích, traumatech, popáleninách či zánětlivých onemocněních kůže. Jizva se odlišuje od normální kůže barvou, povrchem, tloušťkou, výskytem kontrakce a pevností. Jizvy můžeme rozdělit na normotrofní, atrofické a hyperplastické, které se pak dále dělí na hypertrofické a keloidní.<sup>1,2</sup>

Jizva atrofická je častá po akné nebo po planých neštovicích. Hlavním důvodem vzniku atrofických jizev je ztráta kolagenu v důsledku zánětlivého procesu. Obecně platí, že čím větší zánět, tím se zvyšuje pravděpodobnost atrofického jizvení.<sup>3,4</sup>

Hypertrofické jizvy a keloidy patří mezi abnormální jizvy. Jsou to pevné, vyvýšené, začervenalé plaky nebo uzliny. Jsou výsledkem patologického hojení ran. Způsobuje je nadměrné množení dermální tkáně neboli fibroproliferace po poranění kůže a nadprodukce kolagenu. Mohou být bolestivé, svědivé, kosmeticky nevzhledné a mít dopad na kvalitu života pacienta. Jsou srovnatelně prevalenční u obou pohlaví, s nejvyšší incidencí v druhé dekádě života.

Hypertrofická jizva vzniká do osmi týdnů po rozsáhlém poranění kůže, u 70 % pacientů po chirurgických zákrocích a u 91 % pacientů po popáleninách. Tato jizva je charakteristická tím, že je vyvýšena nad úroveň kůže.

Jizva keloidní se může objevit několik měsíců po zranění, přesahuje původní hranice rány a napadá přilehlou zdravou kůži. Lze tedy říct, že se chová jako benigní nádor. Keloidní jizva se vyskytuje například po očkování. Incidence keloidních jizev je však velmi nízká, častější u pacientů africké populace a velmi málo častá u evropské populace.<sup>2,5,6,7</sup>

U keloidních jizev na rozdíl od hypertrofických nedochází k spontánní regresi.<sup>8</sup> Rozdíl mezi hypertrofickou a keloidní jizvou je shrnut v Tab. 1.

**Tab. 1** Rozdíl mezi hypertrofickou a keloidní jizvou<sup>2</sup>

<b>Hypertrofická jizva</b>	<b>Keloidní jizva</b>
Objevuje se brzy po operaci, zranění	Může se objevit až několik měsíců po zranění
Spontánní regrese	Není tendence k regresi
V rozsahu původní rány	Přesahuje rozsah původní rány
Velikost úměrná zranění	Malé zranění může způsobit velkou lézi
Vznik závislý na pohybu a napětí	Vznik nezávislý na pohybu
Lokalizace u kloubů	Lokalizace na ušním boltci, rameni, horních zádech
Zlepšení operací	Může dojít k zhoršení operací

### **7.1.2 Proces hojení jizev**

Samotný proces hojení jizev je velmi složitý a dělí se do tří fází. Počáteční fáze zánětlivá zahrnuje homeostázi, chemotaxi a zvýšenou permeabilitu cév. Dochází k tvorbě krevní sraženiny a k migraci zánětlivých buněk (makrofágy) do rány. Tento proces trvá přibližně týden.

Ve druhé, proliferační fázi, produkují makrofágy cytokiny, čímž jsou přitahovány fibroblasty a keratinocyty. Fibroblasty produkují kolagen a stimulují tvorbu nových cév. Dochází k formování granulační tkáně, obnově epitelu a cév.

Konečná, remodelační, fáze hojení je nejdelší. Jejím hlavním účelem je maximalizovat pevnost a strukturální integritu rány. Dochází k diferenciaci buněk a k definitivní přestavbě epidermis. Tato fáze může trvat až jeden rok.<sup>2,9,10,11</sup>

Výsledkem procesu hojení je nezralá jizva tvořena kolagenem prvního typu. Bývá začervenalá, často mírně svědivá a vyvýšená oproti normální kůži. Jizva se může sama během několika měsíců oploštit.<sup>12</sup>

Vytvoření jizvy je proces nevratný a jizvu nelze nikdy úplně odstranit. Na péči o jizvu je kladena důležitost nejen z estetického hlediska, ale hlavně z důvodu prevence vzniku hypertrofických a keloidních abnormalit. Péče o ránu je doporučována po dobu jednoho roku, kdy je jizva ještě čerstvá.<sup>13,14</sup>

### 7.1.3 Možnosti léčby jizev

Existuje mnoho možností léčby jizev. Můžeme je rozdělit na metody neinvazivní, invazivní a jejich kombinace. Mezi metody neinvazivní patří kompresní terapie, použití produktů na bázi silikonů, tejpování a promašťování. Mezi metody invazivní patří chirurgická excize, injekce kortikosteroidů, 5-fluorouracilu, kryoterapie, radioterapie a laserová terapie.<sup>15</sup>

Léčba kompresní zahrnuje nošení tlakových obvazů. Tím je možno snížit syntézu kolagenu a omezit přísun krve, kyslíku a živin do tkáně jizvy. Většinou se tlakové obvazy používají po popáleninách. Doporučuje se nepřetržitý tlak 15 až 40 mmHg, aplikace musí být dlouhodobá, nejméně 23 hodin denně po dobu nejméně 12 měsíců. Je dokázáno, že působení trvalého tlaku na jizvu zabraňuje tvorbě hypertrofického jizvení.<sup>16,17</sup>

Chirurgickou léčbu je v případě hypertrofických jizev důležité správně načasovat, protože jizvy dozrávají nejméně po dobu jednoho roku a během této doby mohou vykazovat zploštění a repigmentaci. Chirurgická excize tedy nemusí být nutná, i když je rekurence hypertrofických jizev po excizi nízká. Rekurence keloidů se naproti tomu pohybuje v rozmezí 45 % až 100 %. V případě excize keloidních jizev je nutná adjuvantní terapie aplikací kortikosteroidů nebo ozařování. Kombinace excize a injekce kortikosteroidů může snížit rekurenci keloidů na méně než 50 %, kombinace kortikosteroidů a perioperační radioterapie dokonce na 10 %.<sup>18,19</sup>

Intralezionální aplikace kortikosteroidů je první volbou pro léčbu keloidů a druhou pro léčbu hypertrofických jizev. Kortikosteroidy potlačují zánět inhibicí migrace leukocytů, monocytů, makrofágů a inhibicí fagocytózy. Patří mezi silné vazokonstriktory a mohou snížit přísun kyslíku a živin do rány. Možná nejvýznamnější je antimitotický efekt, který inhibuje keratinocyty a fibroblasty, zpomaluje reepitelizaci a tvorbu nového kolagenu. Nejčastěji je aplikován triamcinolon-acetonid s nebo bez 5-fluorouracilu, ten může být aplikován i samostatně.

Mezi další látky, které mohou být aplikovány do jizev patří bleomycin a verapamil.<sup>2,5,18</sup> Injekce bleomycinu se osvědčily u pacientů se staršími jizvami rezistentními k terapii kortikosteroidy.<sup>19</sup>

Další možnou intralezionální terapií jsou injekce interferonu (IFN) dvakrát denně po dobu čtyř dnů. Tato terapie je založena na snižování syntézy kolagenu typu I a III. Předpokládá se, že IFN- $\alpha$ 2b má antiproliferativní vlastnosti a může zlepšit patologické vlastnosti dermální fibrózy přímo nebo antagonistickým účinkem TGF- $\beta$  a histaminu. Bylo zjištěno, že tato terapie je účinnější než terapie kortikosteroidy. Nežádoucí účinky jsou bohužel při této

léčbě běžné a zahrnují příznaky podobné chřipce a bolest při injekci.<sup>18</sup> Je nutno provádět při místní anestezii.<sup>19</sup>

Kryoterapie je léčebná metoda, která využívá nízké teploty k odstranění patologických útvarů. Tzv. kryokauter je ochlazován na potřebnou teplotu odpařováním tekutého dusíku. Dochází k hlubokému zmrazení jizevnaté tkáně až na teplotu  $-190^{\circ}\text{C}$ .<sup>20</sup> Předpokládá se, že kryoterapie vyvolává vaskulární poškození, které může vést až k nekróze tkáně.

Další terapií je radioterapie, je možné ji použít samostatně a v kombinaci s jinými metodami. Odezva na tuto léčbu se pohybuje v rozmezí od 10 do 94 % a riziko rekurence je vysoké. Tato metoda by měla být použita pouze u keloidů rezistentních vůči jiné terapii.<sup>19</sup>

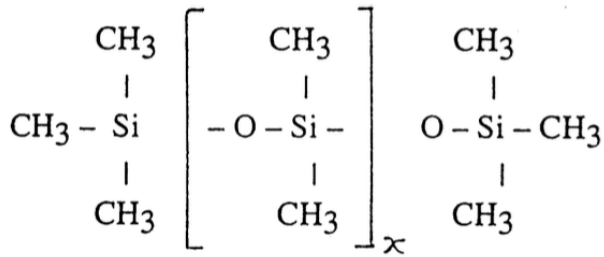
## 7.2 Silikony v léčbě jizev

### 7.2.1 Charakteristika a mechanismus účinku

Jako zlatý standard v prevenci abnormálních jizev se doporučují výrobky na bázi silikonu. Do této skupiny patří silikonové folie (silicone gel sheeting, SGS) a novější krémy a gely.<sup>5,21</sup> Silikony jsou syntetické polymery obecně na bázi dimethylsiloxanového monomeru. Obsahují opakující se řetězec křemík-kyslík s organickými skupinami připojenými přímo k atomu křemíku vazbami křemíku na uhlík. Nejběžnějším příkladem je polydimethylsiloxan (PDMS) znázorněn na Obr. 1. V závislosti na délce polymerního řetězce a stupni zesíťování může být silikon rozdělen do různých tříd komerčních produktů. V péči o rány se nejčastěji využívají:

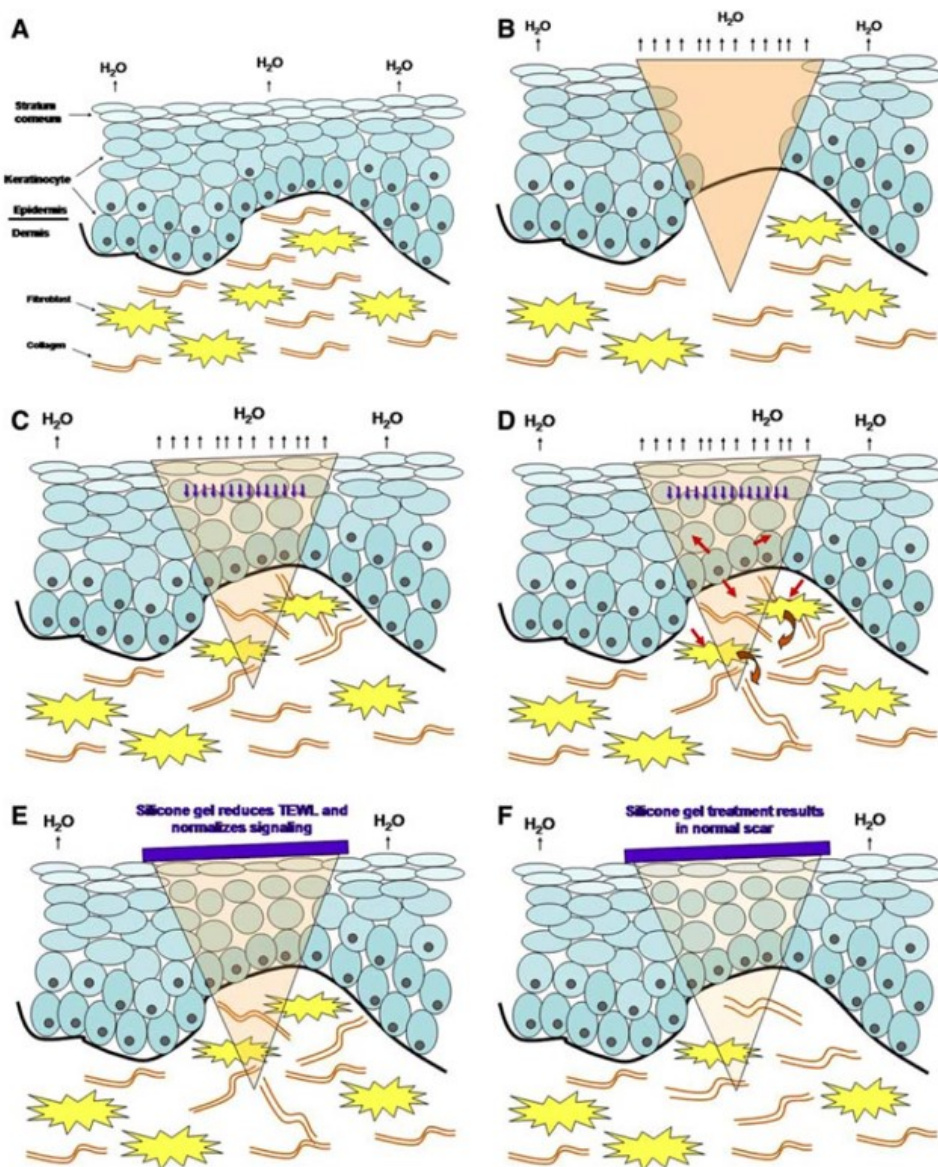
1. Silikonové kapaliny: krátké, nevázané, rovné řetězce PDMS.
2. Silikonové gely: lehce zesíťené řetězce PDMS (například H-můstky) obvykle vznikající v přítomnosti katalyzátoru.
3. Elastomery: dlouhé, silně zesíťené řetězce PDMS také vznikající v přítomnosti katalyzátoru (obvykle oxidu křemičitého).

V závislosti na délce polymerního řetězce a stupni zesíťování je silikonem tekutina nebo gel.<sup>2,22</sup>



**Obr. 1** Struktura PDMS.<sup>22</sup>

Silikonové folie je třeba nosit každý den 12 až 24 hodin po dobu tří až šesti měsíců. Jejich složení se může lišit. Některé jsou vyrobeny ze silikonu pro lékařské použití, zatímco jiné obsahují kombinaci silikonu a polytetrafluoretylenu, která poskytuje vnitřní zpevnění pro vytvoření tenké a odolné folie a zvyšuje pružnost a prodyšnost. SGS má však řadu nevýhod, například nošení v blízkosti velkých kloubů je nevyhovující z důvodu pnutí při pohybu a sníženou compliance pacientů v důsledku viditelnosti folií při nošení. Dosavadní výsledky klinických studií naznačují, že silikonový gel a SGS mají při léčbě abnormálních jizev po operaci stejnou účinnost a použití silikonového gelu se může zdát pacientům pohodlnější.<sup>5,21</sup> Silikonový gel se nanese v tenké vrstvě na kůži, kde po uschnutí vytvoří průhlednou, pružnou, pro plyn propustnou a vodě nepropustnou vrstvu. Tyto gely se obvykle nanášejí dvakrát denně. Za hlavní mechanismus účinku silikonových gelů je považována okluze a hydratace rohové vrstvy (stratum corneum, SC) kůže. Funkcí kožního epitelu je zadržování vody a ochrana před mikrobiální infekcí. SC obvykle obsahuje dostatek vody a je odpovědná za její zadržování. Zraněním kůže je však její funkce narušena. Transepidermální ztráta vody (transepidermal water loss, TEWL) je detailně znázorněna na Obr. 2. Studie ukázaly, že silikonové gely snižují odpařování vody z pokožky a zvyšují hydrataci SC.<sup>5,21</sup> Ve studii Sawada a Sone byl porovnáván silikonový krém pokrytý gázou a silikonový krém s okluzivním voděodolným plastickým filmem. Druhá ze zmiňovaných metod vedla k výraznému zlepšení hojení jizev. Silikonová vrstva, která se na pokožce vytvoří po aplikaci silikonového gelu a silikonový krém s okluzí mají pravděpodobně podobné účinky na ztrátu vody a hydrataci SC. Tyto výsledky naznačují, že okluze je důležitou součástí mechanismu působení ošetření jizev na bázi silikonu.<sup>23</sup>



**Obr. 2** Mechanismus účinku silikonového gelu: A – Normální kůže se zralou SC a minimální TEWL. B – Částečné nebo úplné poškození. C – Po jednom až dvou týdnech po poranění je proces reepitelizace dokončen, ale SC není zcela zralá a dochází k vysokým hladinám TEWL. Nedostatek vody v SC je signalizován (modré šipky) keratinocytům. D – Keratinocyty jsou tímto stimulovány k produkci cytokinů (červené šipky), které aktivují dermální fibroblasty k syntéze a uvolňování kolagenu. Nadměrná produkce kolagenu vede k abnormálnímu jizvení. E – Ošetření reepitelizované rány nebo jizvy silikonovým gelem obnovuje bariérovou funkci SC, snižuje TEWL a vypíná stimulaci keratinocytů. F – Po dvou až třech měsících ošetření silikonovým gelem se depozice kolagenu normalizuje a nedochází k hypertrofii jizev.<sup>21</sup>



Bylo prokázáno, že i samotné okluzivní metody nezaložené na silikonu snižují epidermální hyperproliferační. Tato zjištění naznačují, že podstatou mechanismu účinku silikonového gelu je právě jeho schopnost okludovat pokožku, nikoliv jeho silikonové složení. Tuto hypotézu podporuje pozorování, kdy byl aplikován samotný silikonový olej, který není okluzivní a silikonový olej v kombinaci s okluzivním obvazem. Samotný olej nebyl účinným terapeutikem, naproti tomu olej s okluzí účinně snižoval tloušťku a zlepšoval vzhled již existujících hypertrofických jizev.<sup>24</sup> Okluzivní vlastnosti vytvářejí prostředí podporující epidermální hydrataci. Hydratace může iniciovat epidermální signalizaci, dochází k regulaci dermálních fibroblastů a ovlivnění syntézy kolagenu a jizvení. Okluzie je tedy založena na obnovení homeostázy epidermální vodní bariéry.<sup>25</sup>

Dalším mechanismem účinku může být zvýšení teploty povrchu kůže až o 1,7 °C, což může zvýšit aktivitu kolagenázy a následné jizvení. Může se také jednat o vznik statického elektrického pole. Negativní statické elektrické pole generované třením mezi gelovou vrstvou a kůží může způsobit nové uspořádání kolagenu a vést k tvorbě jizvy.<sup>21</sup>

### **7.2.2 Komerčně dostupné silikonové gely**

**Cica-Care** od firmy Smith & Nephew Consumer je PDMS gel, jedná se o dvouvrstvý systém: jednou vrstvou je membrána ze silikonového elastomeru a druhou je 2 mm gelová vrstva.<sup>26</sup> **Dermatix** od výrobce Meda Aktiebolag je tvořen cyklopentasiloxanem, který vytvoří ochrannou bariéru a zabraňuje ztrátám vody. Ester vitamínu C (askorbyl tetraisoplamiát) zesvětluje jizvu.<sup>27</sup> **Strataderm** od výrobce Stratpharma AG je složen z PDMS, siloxanů a alkylmetylsilikonů. Po zaschnutí vytvoří vrstvu, která hydratuje a chrání jizvy před chemickou a mikrobiální invazí, což umožňuje jizvám normalizovat cykly syntézy kolagenu a vytvořit normální zralou jizvu. Strataderm se používá ke změkčení a zploštění jizev, zmírnění svědění a nepohodlí a ke zmírnění zarudnutí a zbarvení jizev.<sup>28</sup> **Stratamed** od výrobce Stratpharma AG obsahuje PDMS a siloxanovou pryskyřici.<sup>29</sup> **Dr. Max Scar Gel** od výrobce Dr. Max je složen z PDMS, PDMS krosopolymeru, trimethylsiloxysilikátu. Tento přípravek se využívá k ošetření jizev a strií. Gel vytváří na pokožce ochranný a pružný film a podporuje správný fyziologický proces vzniku jizvy.<sup>30</sup> **Scar Esthetique** krém na jizvy od výrobce Scar Heal Inc. Tento přípravek obsahuje soubor 23 složek: silikonový olej, výtažek z cibule, 2 polypeptidy, 10 antioxidantů, hojivé a protizánětlivé složky, změkčující, hydratační a výživné látky. Změkčuje a zesvětluje nové i starší jizvy.<sup>31</sup> **Rejuvasil** silikonový gel od výrobce Scar Heal je složen z cyklometikonu, dimetikon krosopolymeru, tetrahexyldecyl askorbátu, emu oleje a skvalenu.<sup>32</sup>

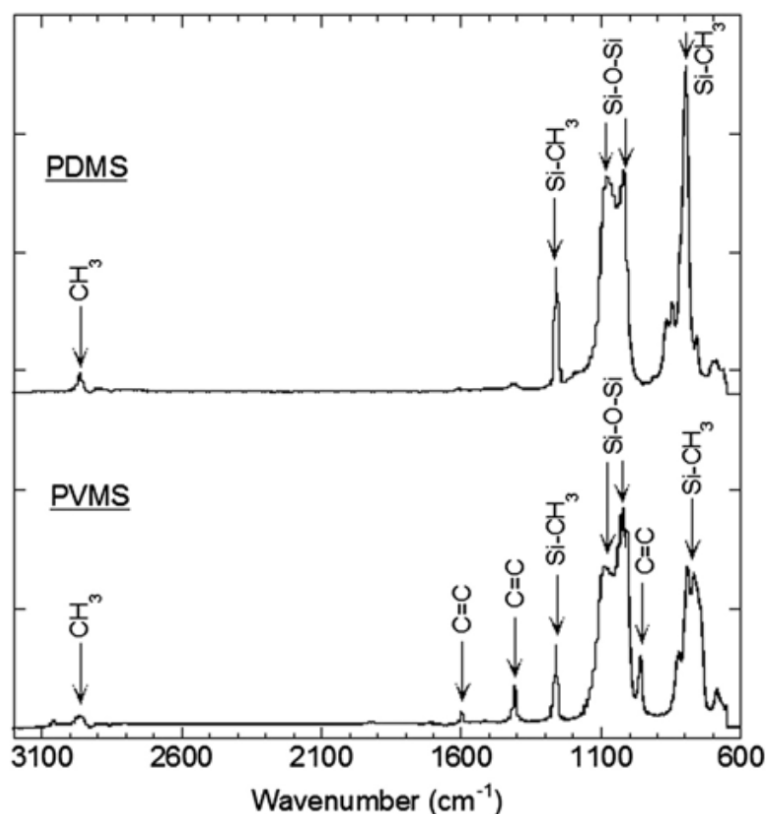
## 7.3 Metodika testování silikonových gelů

### 7.3.1 Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací

Metoda je založena na absorpci infračerveného záření (IR) molekulami analyzovaného vzorku. Absorpce energie vyvolá změnu vibračních a rotačních pohybů molekuly v důsledku zvýšení vnitřní energie molekuly. Metoda poskytuje informace o skupinách atomů v molekule. IR záření je elektromagnetické záření v rozsahu vlnočtů 12 500 až 20  $\text{cm}^{-1}$ . V praxi se využívá nejvíce střední IR oblast 4 000 až 400  $\text{cm}^{-1}$ . Určitému prostorovému a vazebnému uspořádání atomů neboli funkčním skupinám odpovídají v různých látkách vždy stejné absorpční pásy o daném vlnočtu. Rozeznáváme dvě oblasti – oblast funkčních skupin (4 000  $\text{cm}^{-1}$  až 1 500  $\text{cm}^{-1}$ ) a oblast "otisku palce" (1 500  $\text{cm}^{-1}$  až 600  $\text{cm}^{-1}$ ). Oblast "otisku palce" je pro každou organickou látku odlišná, je tedy možné říct, že výsledné IR spektrum je jedinečnou vlastností každé sloučeniny.

Metoda má řadu využití, lze ji použít k identifikaci organických látek pomocí jejich spektra, k určení čistoty a strukturálního uspořádání v molekule. Pro identifikaci organických látek se používá porovnání se spektry v atlasech nebo databázích spekter.<sup>33,34,35,36</sup>

K měření IR spekter se v současnosti nejvíce používají spektrometry s Fourierovou transformací (FT). Základní součástí tohoto spektrometru je tzv. interferometr. Interferometr je soustava tří zrcadel (polopropustné, pevné, pohyblivé). Výsledkem interference paprsků na zrcadlech je interferogram, který je matematickým postupem s názvem Fourierova transformace přepočítán na jednopaprskové IR spektrum. Poměr jednopaprskových spekter pozadí a analyzovaného vzorku potom poskytuje klasické absorpční IR spektrum.<sup>34</sup> IR spektrum PDMS je na Obr. 3.



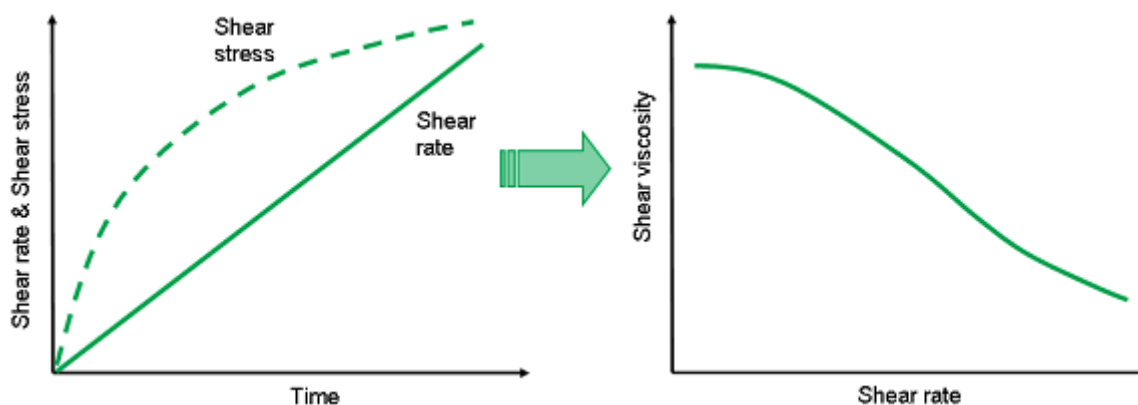
**Obr. 3** IR spektrum PDMS (horní spektrum).<sup>37</sup>

### 7.3.2 Tokové chování

K měření tokových vlastností se používají kapilární viskozimetry, viskozimetry s padající kuličkou a rotační viskozimetry/reometry.<sup>38</sup> Rotační reometry fungují na principu dvou ploch (geometrií), z nichž jedna vykonává rotační pohyb. Stanovovaná látka se umístí mezi tyto geometrie, kde je vystavována namáhání. V praxi se používají tři základní měřící geometrie: válec-válec, kužel-deska nebo deska-deska. Rotační reometry měří v modu *controlled rate* (CR), kde se nastavuje rychlostní spád a měří se posuvné napětí nebo *controlled stress* (CS), kde se nastavuje posuvné napětí a měří se rychlostní spád.<sup>39</sup>

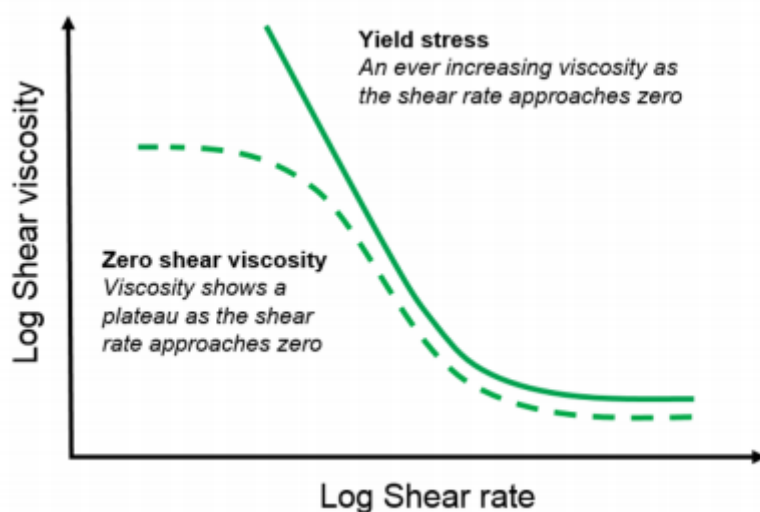
Existují soustavy newtonské, které vykazují lineární závislost mezi rychlostním spádem a posuvným napětím. Jejich tokové chování lze charakterizovat hodnotou viskozity při dané teplotě. Příkladem může být silikonový olej. Soustavy neneutronské mění viskozitu s působícím namáháním (toky časově nezávislé) nebo i v čase (toky časově závislé). Reologické chování je nutno hodnotit pomocí tokových křivek (reogramů) a viskozitních křivek.<sup>38</sup>

V předložené práci byly stanoveny nerovnovážné tokové křivky. Při měření dochází k lineárnímu zvyšování rychlostního spádu v daném rozsahu (*shear rate ramp*), aniž by se čekalo na ustálení viskozity do rovnovážného stavu (Obr. 4). Plynulé zvyšování rychlostního spádu napodobuje skutečné namáhání materiálu v praxi.



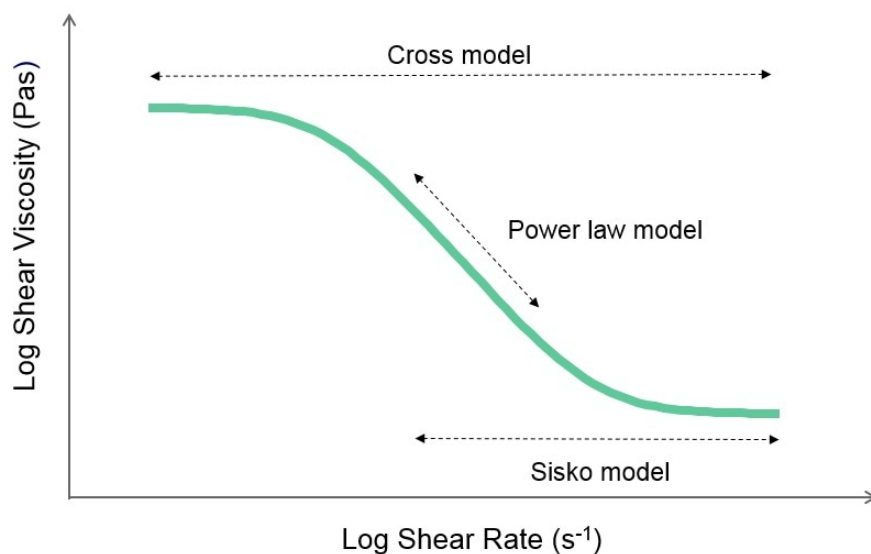
**Obr. 4** Průběh namáhání a viskozity při stanovení nerovnovážné tokové křivky.<sup>40</sup>

Při nízkých hodnotách rychlostního spádu lze určit, zda se soustava bude chovat jako pevná nebo kapalná látka (Obr. 5). Pro pevné látky je charakteristická mez toku (*yield stress*), pro kapaliny tzv. newtonské plató (*zero shear viscosity*).



**Obr. 5** Průběh viskozitní křivky při nízkých hodnotách rychlostního spádu typický pro kapaliny a pevné látky.<sup>41</sup>

Viskozitní křivky lze matematicky popsat vhodným modelem (Obr. 6).



**Obr. 6** Ilustrace viskozitní křivky a příslušných modelů pro popis jejího tvaru.<sup>41</sup>

Lineární část viskozitní křivky charakterizuje mocninný vztah (*Power law model*):

$$\tau = K \cdot D^n \quad (1)$$

- $\tau$  posuvné napětí [Pa]
- $D$  rychlostní spád [ $s^{-1}$ ]
- $K$  koeficient konzistence [ $Pa \cdot s^n$ ]
- $n$  index tokového chování [bezrozměrné]

Koeficient konzistence vyjadřuje viskozitu látky v klidu. Číselně odpovídá hodnotě viskozity při rychlostním spádu  $1 s^{-1}$ . Index tokového chování vyjadřuje míru odlišnosti od newtonských soustav, u kterých je jeho hodnota rovna jedné. Čím víc se jeho hodnota liší od jedné, tím víc se soustava liší od newtonské a je citlivější na smykové namáhání. Hodnoty indexu toku menší jak jedna ukazují na pseudoplasticitu, hodnoty větší jak jedna na tok dilatantní. Koeficient konzistence a index tokového chování lze použít např. při hodnocení roztíratelnosti látek.<sup>40,42</sup>

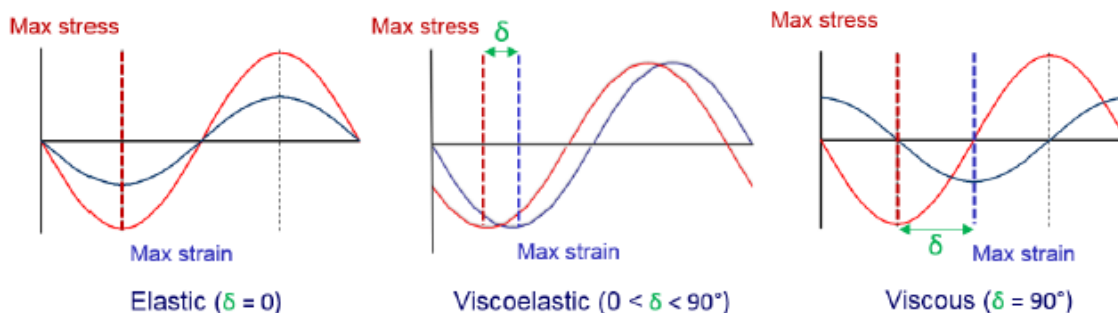
*Sisko model* se používá pro popis tokového chování při vysokých hodnotách rychlostního spádu v případě, že nedochází k dalšímu poklesu viskozity, ale ustálení na určité hodnotě viskozity (*infinite shear viscosity*):

$$\eta = \eta_{\infty} + K\dot{\gamma}^{n-1} \quad (2)$$

$\eta$	zdánlivá viskozita [Pa·s]
$\eta_{\infty}$	infinitní viskozita ( <i>infinite shear viscosity</i> ) [Pa·s]
$\dot{\gamma}$	rychlostní spád [s <sup>-1</sup> ]
$K$	koeficient konzistence [Pa·s <sup>n</sup> ]
$n$	index tokového chování [-] <sup>43</sup>

### 7.3.3 *Viskoelastické chování*

Materiály s reologickým chováním na pomezí ideálně elastických a ideálně viskózních soustav lze hodnotit oscilačními testy, během kterých dochází k mírnějšímu namáhání měřeného vzorku. Princip testů spočívá v oscilačně kmitavých pohybech horní geometrie v zadaném rozsahu amplitudy a frekvence. Elastický modul  $G'$  je mírou elasticity/tuhosti. Čím je hodnota  $G'$  vyšší, tím je soustava pevnější. Viskózní modul  $G''$  udává míru viskózního chování. Pokud je  $G' > G''$ , jedná se o viskoelastickou pevnou soustavu, pokud je  $G'' > G'$ , tak se soustava chová jako viskoelastická tekutina. Elastický modul  $G'$  a viskózní modul  $G''$  jsou při malé deformaci konstantní (linear viscoelastic region, LVER), při jejím zvětšování dochází k rozrušení struktury soustavy. Bod, kdy se hodnota  $G'$  rovná hodnotě  $G''$ , se označuje jako mez toku, resp. bod gelace. Vztah mezi oběma moduly lze vyjádřit jako fázový úhel  $\delta$ . Nulový fázový úhel má ideální elastický materiál, ideálně viskózní má úhel 90°. U viskoelastických soustav je tento úhel v rozmezí 0° až 90° (Obr. 7).<sup>44,45</sup> Spolu s fázovým úhlem popisuje viskózní a elastické chování materiálu též komplexní modul  $G^*$ . Modul vyjadřuje tuhost materiálu, čím je jeho hodnota vyšší, tím je materiál tužší.<sup>46</sup>



**Obr. 7** Vztah mezi napětím a deformací pro ideálně elastickou (pevnou), ideálně viskózní (kapalnou) a viskoelastickou soustavou.<sup>40</sup>

### 7.3.4 Plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií

Plynová chromatografie (GC) je metoda založená na rozdělování látek mezi dvě nemísitelné fáze. Mobilní fází je plyn označovaný jako nosný, kterým je nejčastěji dusík, helium, argon nebo vodík. Stacionární fáze je u moderních kapilárních kolon nanесena na stěny kapiláry. GC se využívá pro analýzu látek těkavých, které lze zahřátím převést na páry, aniž by docházelo k jejich rozkladu. K separaci látek dochází jejich opakovaným přechodem mezi fází mobilní a stacionární. Každá složka vzorku postupuje kolonou svou vlastní rychlostí závislou na distribuční konstantě složky  $K_D = c_s/c_m$ , kde  $c_s$  a  $c_m$  jsou rovnovážné koncentrace složky ve stacionární a v mobilní fázi. Látky postupně vycházejí z kolony v pořadí rostoucích hodnot distribučních konstant a vstupují do detektoru. Detektor indikuje okamžitou koncentraci separovaných látek v nosném plynu.<sup>33,47</sup>

Hmotnostní spektrometrie (Mass Spectrometry, MS) je analytická metoda používaná k identifikaci a kvantifikaci různých chemických látek přítomných ve vzorku, a často se kombinuje se separační metodou, a to buď kapalinovou nebo plynovou chromatografií. Do hmotnostního spektrometru je přiváděn vzorek v plynném skupenství. Dochází k ionizaci neutrálních molekul, které se při přebytku vnitřní energie štěpí na fragmenty. Výsledkem fragmentace jsou jednodušší ionty, neutrální částice a radikály. Po ionizaci jsou kladně nabitě ionty poháněny do hmotnostního analyzátoru, kde dochází k rozdělení podle jejich poměru hmotnosti k náboji ( $m/z$ ). Po rozdělení vstupují do detektoru, kde jsou jejich výstupy zesíleny (elektronovým multiplikátorem nebo fotonásobičem) pro zesílení signálu. Detektor odesílá informace do počítače, který zaznamenává veškerá produkovaná data a převádí elektrické impulsy na hmotnostní spektrum. V hmotnostním spektru představuje osa  $x$  poměry  $m/z$  a osa  $y$  představuje intenzitu signálu. Kombinace těchto dvou technik

umožňuje jak kvalitativní, tak kvantitativní hodnocení vzorku obsahujícího řadu organických sloučenin.<sup>48</sup>

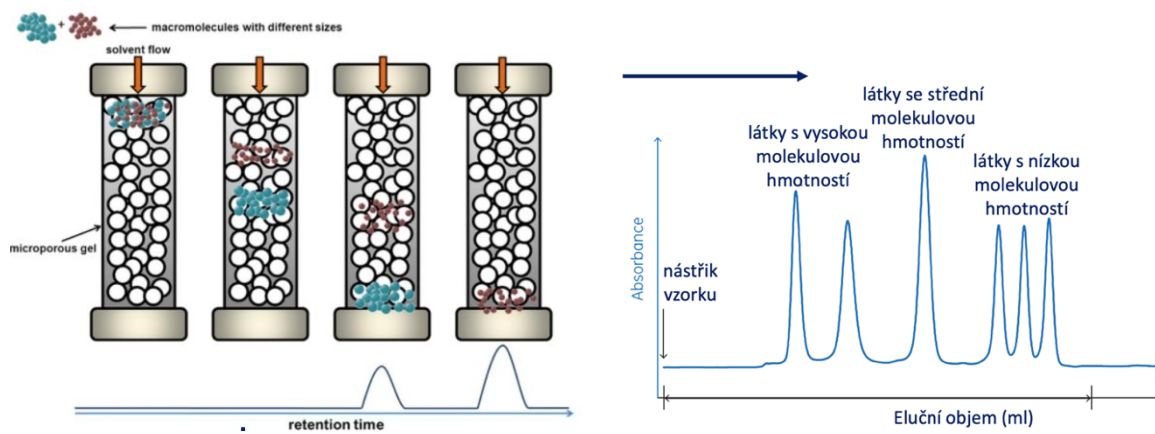
### 7.3.5 Gelová permeační chromatografie

Gelová permeační chromatografie (GPC) nebo též rozměrově vylučovací chromatografie (Size Exclusion Chromatography, SEC) je druhem kapalinové chromatografie. Princip separace je založen na rozdílné velikosti molekul jednotlivých frakcí. Pomocí GPC je možno separovat jakékoliv molekuly, které se liší svými rozměry, jedinou podmínkou je jejich dobrá rozpustnost v rozpouštědle. GPC umožňuje separaci řady látek od nízkomolekulárních až po vysokomolekulární.

Chromatografická kolona je naplněna malými částicemi gelu, který obsahuje různě velké póry. Zředěný roztok vzorku se dávkuje do kolony a postupně je mobilní fází vymýván. Nejmenší molekuly mohou pronikat až do vnitřního prostoru gelu a jsou tedy zadržovány v koloně nejdéle, středně velké molekuly se dostanou pouze do větších pórů gelu a nemohou pronikat až do jeho nitra. Molekuly o rozměrech větších, než jsou rozměry pórů procházejí kolonou bez zadržení (Obr. 8). Metoda nachází uplatnění při stanovení molárních hmotností a distribuce molárních hmotností u syntetických polymerů i biopolymerů.<sup>49,50</sup> Polymery obvykle obsahují řadu frakcí makromolekul lišících se hmotností. Je tedy možné říct, že mají širokou distribuci molárních hmotností a jsou polydisperzní. GPC zajistí rozdělení polymerního vzorku na frakce s odlišnými molárními hmotnostmi. Při jejich popisu hraje důležitou roli střední molární hmotnost, je však možné získat různé hodnoty, nejčastěji hmotnostní ( $M_w$ ) a číselnou ( $M_n$ ).<sup>51</sup>

Abychom mohli chromatogram interpretovat a stanovit molární hmotnost polymerů a její distribuci, je třeba GPC kolonu kalibrovat. Standardy polymerů používané ke kalibraci GPC kolon pokrývají co nejširší oblast molárních hmotností. Retenční objemy  $V_R$  jednotlivých frakcí se vynesou proti logaritmu  $M$  a získanými body se proloží křivka.<sup>52</sup>





**Obr. 8** Princip separace na koloně při GPC.<sup>50</sup>

## 8 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 8.1 Použité přístroje

Absolutní rotační reometr Kinexus Pro+ Malvern Instruments

FT-IR spektrometr Thermo Scientific Nicolet 6700

Plynový chromatograf Agilent Technologies 6890N spojený s hmotnostním spektrometrem

Agilent Technologies MSD 5975B, autosampler Agilent Technologies 7683B

Kapalinový chromatograf Waters Alliance e2695 spojený s diferenciálním refraktometrem

Waters Alliance 2414

### 8.2 Testované gely

Scar Gel Dr. Max, Dr. Max

Strataderm, Stratpharma AG

ScarEsthetique, Scar Heal Inc

RejuvaSil, Scar Heal Inc

Scar treatment gel 345, 347, 348, Dr. Müller Pharma s.r.o.

Stratamed, Stratpharma AG

### 8.3 Stanovení reologických vlastností

V Tab. 2 jsou uvedeny metodiky, které byly zvoleny pro testování reologického chování gelů. Jejich popis je uveden v kap. 7.3.2 a 7.3.3.

**Tab. 2** Realizované testy

Geometrie	CP 2/20 (kužel-deska úhel 2° a průměr 20 mm)
Sekvence	<i>Toolkit_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve</i>
	<i>Oscillation_0004 Amplitude sweep shear strain controlled</i>

Reologické vlastnosti byly měřeny na absolutním rotačním reometru Kinexus Pro+. Před samotným měřením byl zkontrolován přívod stlačeného vzduchu. Nejprve byl zapnut přístroj, počítač a spuštěn software r-Space. Následovala kontrola jejich komunikace a výběr vhodné geometrie pro měření. Vzorek byl nanesen na dolní geometrii dle pokynů v sekvenci *Load Sample*. Po stlačení vzorku horní geometrií bylo plastovou kopistkou provedeno tzv.

„trimování“, tj. odstranění vzorku, který je mimo horní geometrii. Pokud bylo nanesené množství vzorku vyhovující, byl vzorek zakryt termostabilní kapsou a následně spuštěn vybraný test. Po dokončení testu byla data uložena a vyhodnocena pomocí softwaru r-Space. Změřený vzorek byl odstraněn z dolní i horní geometrie dle pokynů v sekvenci *Unload Sample*. Všechna měření byla provedena třikrát.

### 8.3.1 Testování tokových vlastností

K hodnocení tokových vlastností byla použita sekvence *Toolkit\_V005 Shear Rate Ramp-Alternative Flow Curve*. Byla zvolena geometrie, teplota a rozsah rychlostního spádu (Tab. 3). Pro matematický popis křivek byl zvolen vhodný model (*Power law model*, *Sisko model*). Tokové vlastnosti testovaných vzorků byly porovnány pomocí parametrů zvolených modelů.

**Tab. 3** Přehled nastavených parametrů

Geometrie	CP 2/20
Teplota	25 °C
Rozsah rychlostního spádu	0,1 – 100 s <sup>-1</sup>
Počet měřených bodů v dekadě	10

### 8.3.2 Testování viskoelastických vlastností

K hodnocení viskoelastických vlastností byla použita sekvence *Oscillation\_0004 Amplitude sweep shear strain controlled*. Byla zvolena geometrie a nastaveny parametry testu (Tab. 4). Následovalo správné nanesení vzorku a zakrytí geometrie termostabilní kapsou. Byl získán průběh elastického modulu  $G'$ , viskózního modulu  $G''$  a fázového úhlu  $\delta$  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání a při konstantní frekvenci 1 Hz. Byla stanovena hodnota komplexního modulu  $G^*$ .

**Tab. 4** Přehled nastavených parametrů

Geometrie	CP 2/20
Teplota	25 °C
Rozsah rychlostního spádu	0,1 – 100,0 %
Frekvence	1 Hz
Počet měřených bodů v dekádě	10

#### 8.4 Analýza složení gelů

Pro analýzu složení gelů byl zvolen přístroj FT-IR spektrometr Nicolet 6700 ve střední infračervené oblasti v rozsahu vlnočtů  $4\,000\text{ cm}^{-1}$  až  $400\text{ cm}^{-1}$ . Data byla vyhodnocována pomocí programu OMNIC. Bylo nastaveno 32 skenů vzorku, ze kterých bylo zprůměrováno jedno výsledné spektrum a spektrální rozlišení  $4\text{ cm}^{-1}$ . Před vlastním měřením vzorku byl přístroj změřen naprázdno – tzv. *background* neboli pozadí. Pozadí bylo automaticky odečteno od výsledného spektra vzorku. Vzorek byl nanesen na krystal KRS 5, rozetřen tyčinkou na tenký film a vložen do držáku ve vzorkovacím prostoru. Bylo změřeno spektrum vzorku a následně analyzováno v databázi knihoven.

#### 8.5 Analýza těkavých látek

Analýza těkavých látek byla provedena na plynovém chromatografu Agilent Technologies 6890N s instalovanou kapilární kolonou HP-5MS Agilent Technologies ( $30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$ ). Následná detekce byla provedena na hmotnostním detektoru Agilent Technologies MSD 5975B s kvadrupólovým analyzátozem. Jako nosný plyn bylo použito helium čistoty 5.0. Nejprve byly nastaveny teploty separace. Přehled nastavených parametrů je uveden v Tab. 5. Vzorky byly rozpuštěny v toluenu o koncentraci 10 mg/ml, resp. v tetrahydrofuranu (THF). Následně byly filtrovány a dávkovány na kolonu. Vzorek v množství 1  $\mu\text{l}$  byl nastříkovan do proudu nosného plynu autosamplerem Agilent Technologies 7683 B. Identifikace jednotlivých látek byla vyhodnocována pomocí softwaru MSD Chemstation verze E.02.02.1431.

**Tab. 5** Přehled nastavených parametrů

Splitovací poměr	50
Teplota inletu	280 °C
Počáteční teplota	90 °C
Teplotní rampa	10 °C/ min
Konečná teplota	300 °C

## 8.6 Stanovení molárně hmotnostní distribuce

Pro stanovení molárně hmotnostní distribuce byl použit kapalinový chromatograf Waters Alliance e2695 s diferenciálním refraktometrem Waters Alliance 2414. Pro separaci byly použity dvě kolony PLgel Mixed-C 300 × 7.5 mm firmy Agilent. Kalibrace kolon byla provedena polystyrenovými standardy pokrývajícími rozsah molárních hmotností  $\approx 600 \text{ g/mol} - \approx 6 \times 10^6 \text{ g/mol}$ . Gely byly nejprve rozpuštěny v THF. Po zjištění, že jsou získané chromatogramy velmi málo intenzivní a že hodnocené gely obsahují PDMS, byly gely rozpuštěny též v toluenu. Roztoky o koncentraci 10 mg/ml byly filtrovány filtrem o velikosti pórů 0,45  $\mu\text{m}$  a dávkovány v množství 100  $\mu\text{l}$ . Průtok mobilní fáze byl nastaven na 1 ml/min. Pro záznam a vyhodnocení dat byl použit software Empower firmy Waters.

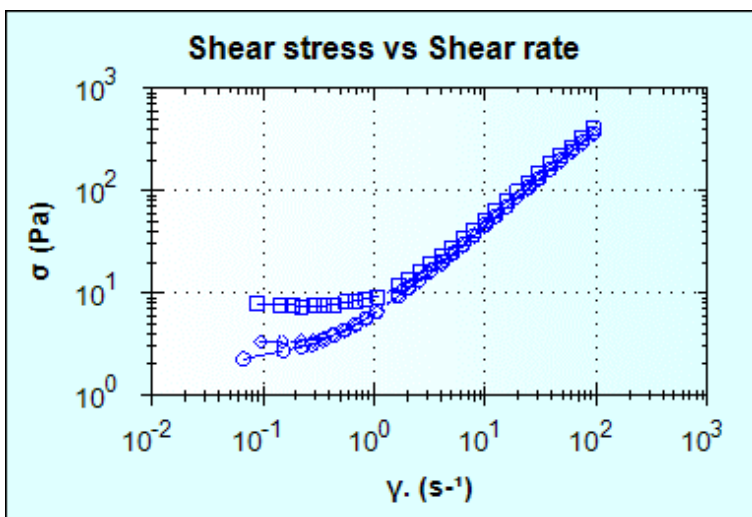
## 9 VÝSLEDKY A DISKUZE

Cílem práce byla charakterizace vybraných gelů na hojení jizev vhodnými metodami. Byl použit absolutní rotační reometr k zhodnocení tokových a viskoelastických vlastností gelů. Reologická charakterizace byla doplněna celkovou charakterizací složení metodou FT-IR, identifikací těkavých látek technikou GC-MS a charakterizací molárně hmotnostní distribuce metodou GPC. Pro testování byly použity HVLP gely různého složení a tři vzorky gelů ve stadiu formulace nového přípravku. Konkrétně se jednalo o Scar Gel Dr. Max, Stratamed, ScarEsthetique, Rejuvasil a Strataderm, který byl zadán jako standard pro formulované gely na hojení jizev s označením Scar treatment gel 345, Scar treatment gel 347 a Scar treatment gel 348.

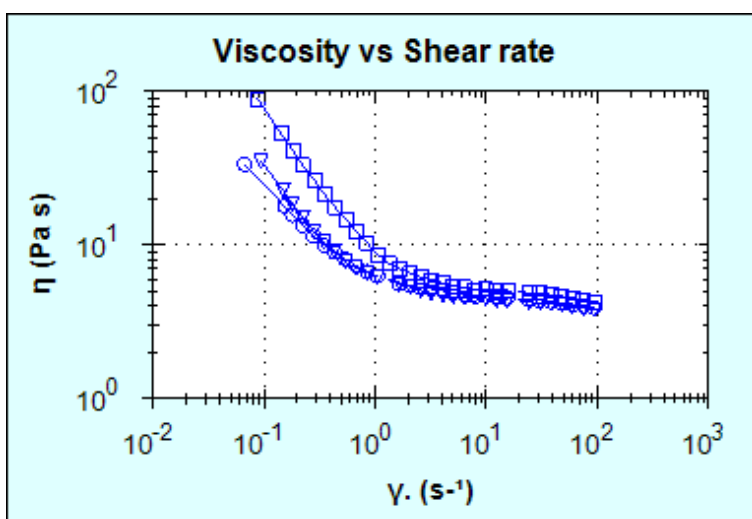
### 9.1 Tokové chování

Tokové chování bylo charakterizováno rotačními testy pomocí sekvence *Toolkit\_V005 Shear Rate Ramp/Alternative Flow curve*. Byly získány nerovnovážné tokové a viskozitní křivky, z jejichž průběhu lze usuzovat na typ toku. Aplikací vhodného modelu (viz. Obr. 6) lze získat koeficienty umožňující porovnat testované gely.

Strataderm byl zadán jako standard pro hodnocení reologického chování nově formulovaných přípravků. Z průběhu tokové křivky Stratadermu na Obr. 9 je patrné, že se jedná o newtonskou soustavu s plastickou složkou deformace. Z průběhu viskozitní křivky lze určit, že viskozita klesá s rostoucím namáháním (Obr. 10). Není patrné newtonské plató, tzv. *zero shear viscosity* při nízkých hodnotách rychlostního spádu, typické pro kapalnou soustavu (viz. Obr. 5). Jedná se tedy o soustavu vykazující pravděpodobně mez toku. Vhodným modelem pro popis tokového chování Stratadermu je *Sisko model*, což potvrzují hodnoty koeficientu korelace (Tab. 6). Zajímavý je malý rozdíl mezi hodnotami indexu konzistence  $K_2$  ( $\text{Pa}\cdot\text{s}^n$ ), který je číselně roven viskozitě při rychlostním spádu  $1 \text{ s}^{-1}$  a hodnotou infinitní viskozity, vyjadřující nejnížší viskozitu dosaženou při namáhání. Spolu s hodnotami indexu tokového chování blížícími se jedné to vypovídá o relativně malém poklesu viskozity při namáhání vzorku.



Obr. 9 Strataderm – tokové křivky ( $n = 3$ ).



Obr. 10 Strataderm – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

Tab. 6 Strataderm – analýza tokových křivek dle Sisko modelu

Strataderm	$\eta_{\infty}$ (Pa·s)	$n$ (-)	$K2$ (Pa·s <sup>n</sup> )	corr.
1	4,541	1,167	5,004	0,9999
2	4,246	1,205	1,809	0,9993
3	4,255	0,9697	2,141	0,9996
průměr	4,347	1,114	2,985	
SD	0,168	0,126	1,757	

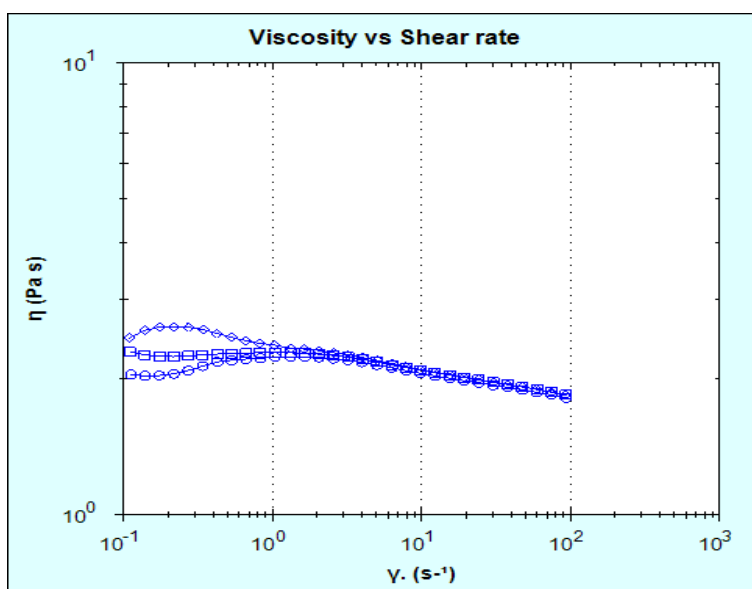
$\eta_{\infty}$     infinitní viskozita (*infinite shear viscosity*)

$K2$     index konzistence

$n$     index tokového chování (*shear thinning index*)

Kromě Stratadermu byly pro testování vybrány čtyři další komerčně dostupné gely: Scar Gel Dr. Max, ScarEsthetique, RejuvaSil a Stratamed. Viskozitní křivky Scar Gelu Dr. Max jsou prezentovány na Obr. 11. Při nízkých hodnotách rychlostního spádu je patrné newtonské plató typické pro kapaliny, následované mírným poklesem viskozity. Pro popis byl použit mocninný vztah (*Power law*), jehož vhodnost potvrzují hodnoty koeficientu korelace. Hodnoty indexu tokového chování  $n$  blízké se jedné znamenají, že vlivem namáhání dochází pouze k mírnému poklesu viskozity (Tab. 7).

U Stratamedu bylo zjištěno newtonské chování (Obr. 12). Viskozita je přibližně 2 Pa·s, což je hodnota srovnatelná s indexem konzistence Scar Gelu. Lze tedy konstatovat, že tyto přípravky mají stejné tokové chování.

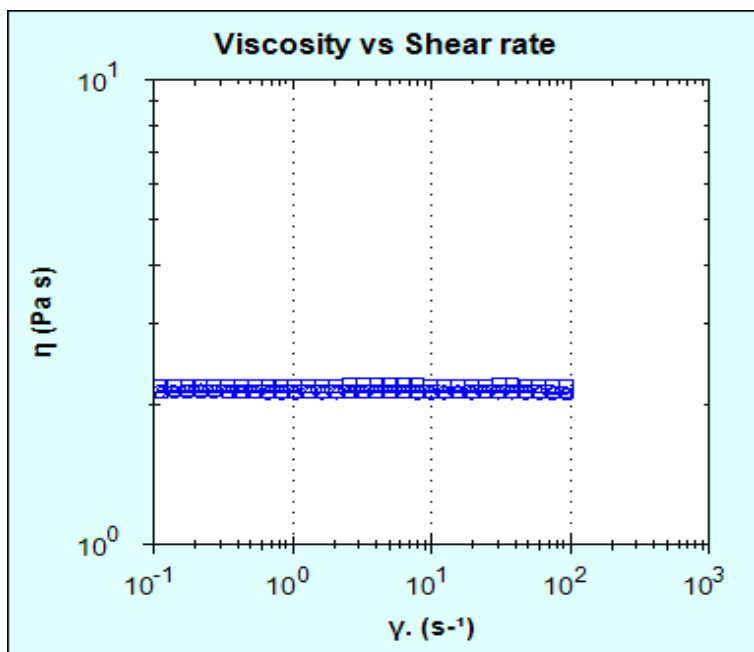


**Obr. 11** Scar Gel Dr. Max – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

**Tab. 7** Scar Gel Dr. Max – analýza tokových křivek dle Power law modelu

Scar Gel	$K$ (Pa·s <sup>n</sup> )	$n$ (-)	corr.
1	2,371	0,9468	1,0000
2	2,222	0,9684	0,9999
3	2,121	0,9799	0,9997
průměr	2,238	0,9650	
SD	0,126	0,0168	





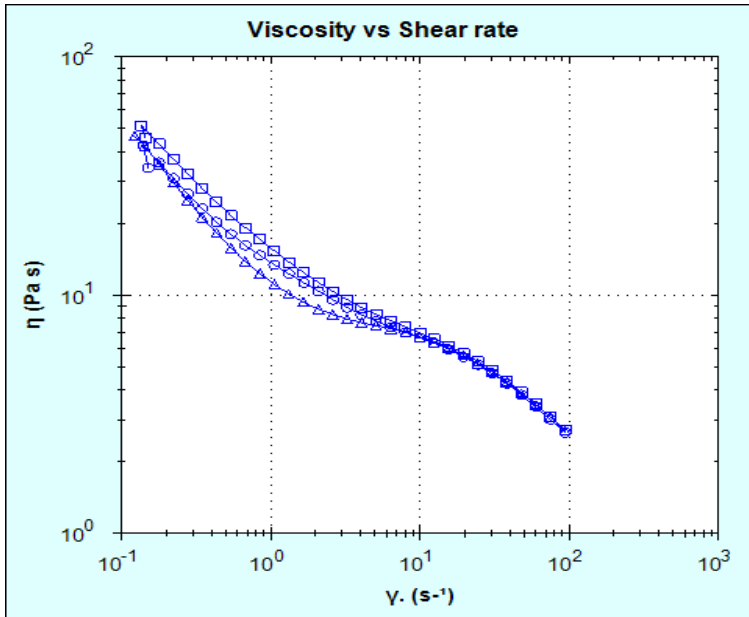
**Obr. 12** Stratamed – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

**Tab. 8** Stratamed – analýza tokových křivek dle newtonova modelu

Stratamed	$\eta$ (Pa·s)	corr.
1	2,099	1,0000
2	2,120	1,0000
3	2,099	1,0000
průměr	2,106	
SD	0,012	

Viskozitní křivky přípravku RejuvaSil jsou znázorněny na Obr. 13. Hodnota koeficientu konzistence, resp. viskozita tohoto přípravku v klidovém stavu, je nejvyšší ze všech testovaných komerčních přípravků, čtyřikrát vyšší než u Stratadermu. Hodnota indexu tokového chování  $n \sim 0,6$  znamená, že při namáhání dochází k relativně významnému poklesu viskozity.

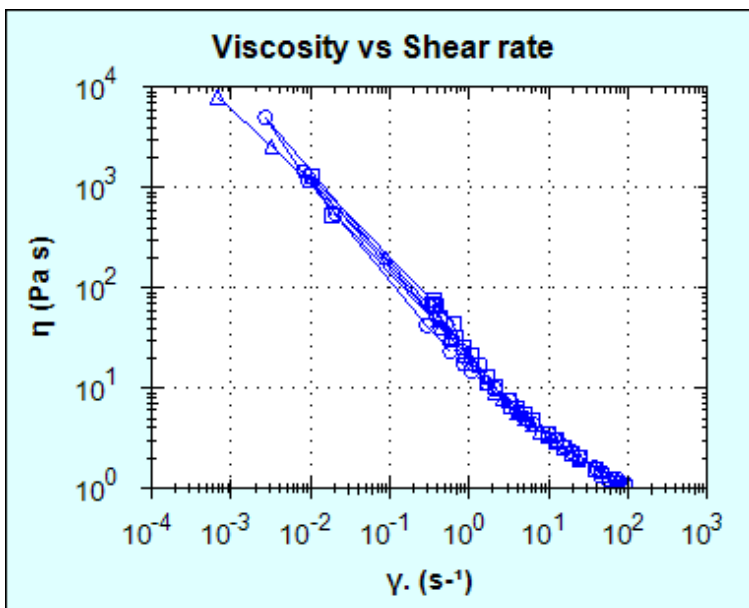
Podobné tokové chování jako má RejuvaSil bylo zjištěno u přípravku ScarEsthetique (Obr. 14) s tím rozdílem, že konzistence je mírně nižší a citlivost soustavy k namáhání vyšší (Tab. 10).



Obr. 13 RejuvaSil – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

Tab. 9 RejuvaSil – analýza tokových křivek dle Power law modelu

RejuvaSil	$K$ (Pa·s <sup>n</sup> )	$n$ (-)	corr.
1	16,954	0,6072	0,9976
2	16,370	0,6106	0,9982
3	15,930	0,6225	0,9945
průměr	16,418	0,6134	
SD	0,514	0,0080	

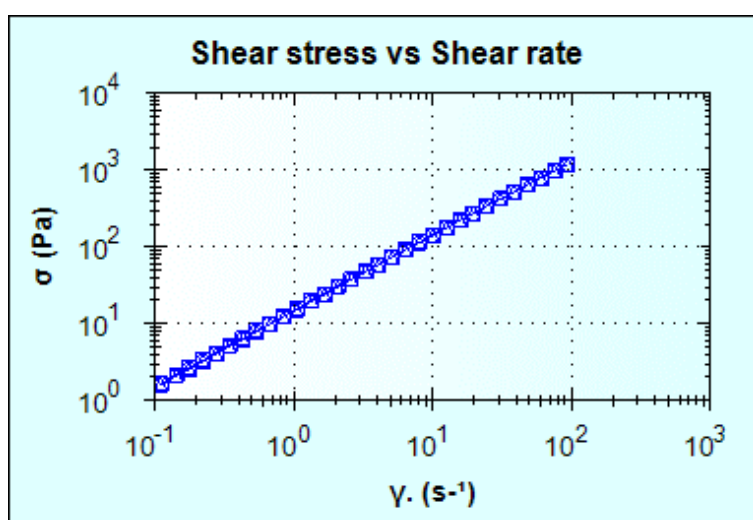


Obr. 14 ScarEsthetique – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

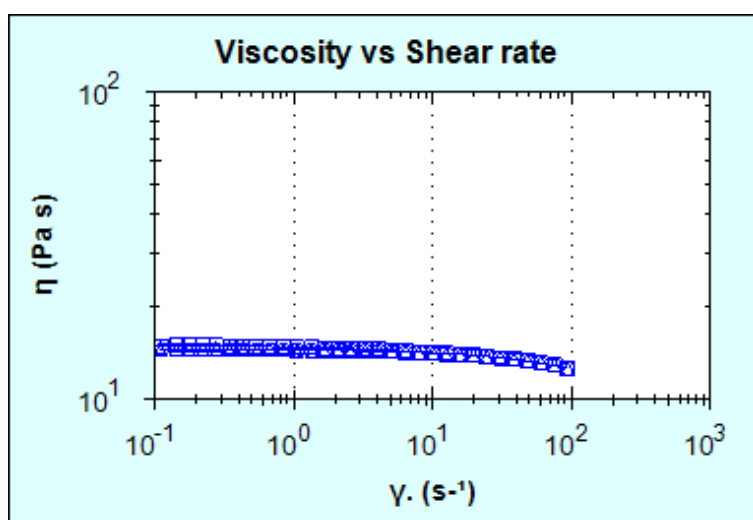
**Tab. 10** ScarEsthetique – analýza tokových křivek dle Power law modelu

ScarEsthetique	$K$ (Pa·s <sup>n</sup> )	$n$ (-)	corr.
1	15,88	0,3100	0,9668
2	15,30	0,3734	0,9757
3	14,80	0,3967	0,9935
průměr	15,33	0,3600	
SD	0,54	0,0449	

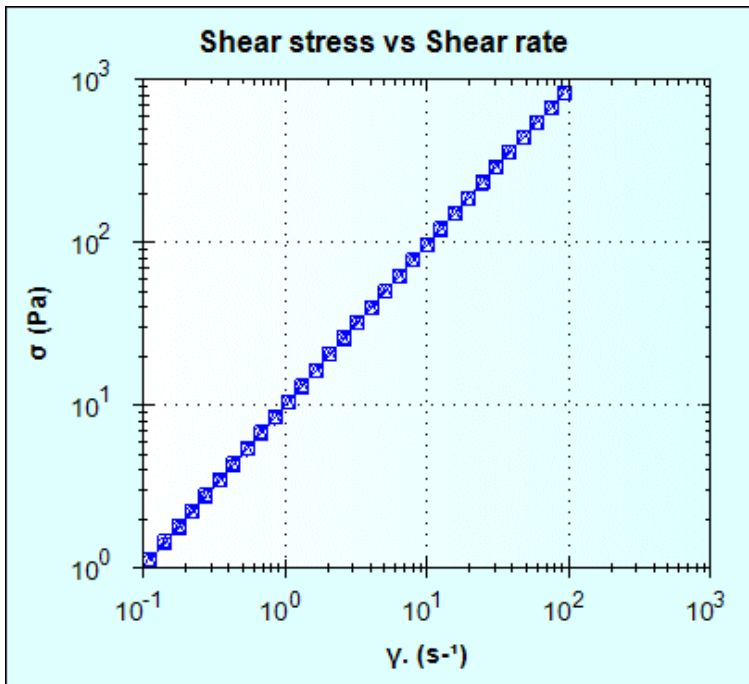
Průběh tokových a viskozitních křivek gelů ve stadiu vývoje Scar treatment 345, 347 a 348 je prezentován na Obr. 15 – 20. Pro matematický popis byl aplikován newtonův model. Viskozita je konstantní, nezávislá na rychlostním spádu a roste v řadě 345 <347 <348 (Tab. 11).



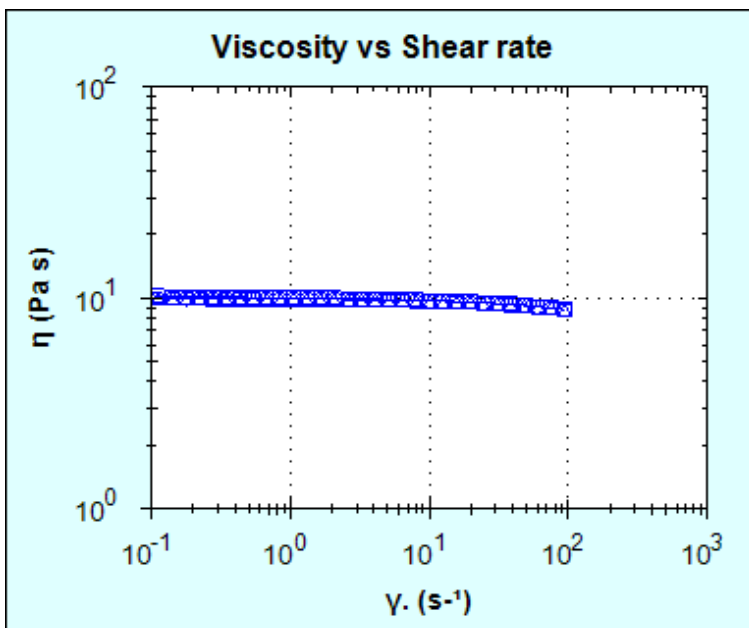
**Obr. 15** Scar treatment gel 348 – tokové křivky ( $n = 3$ ).



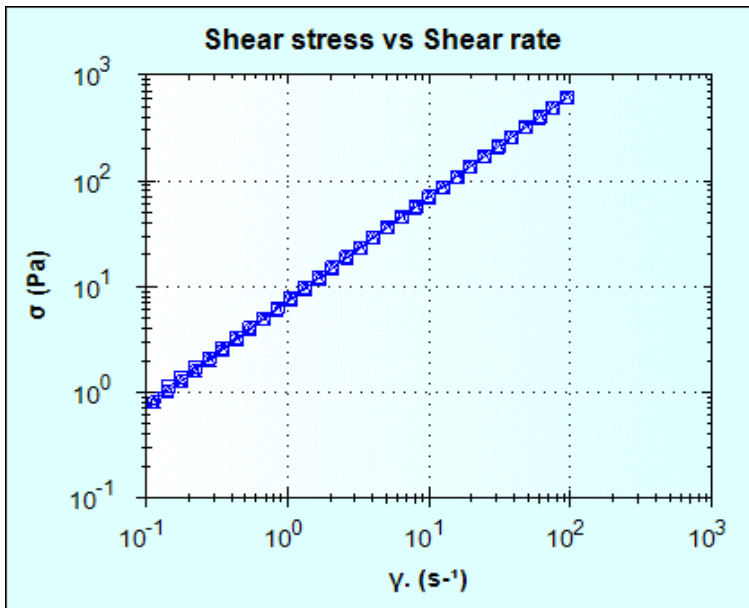
**Obr. 16** Scar treatment gel 348 – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).



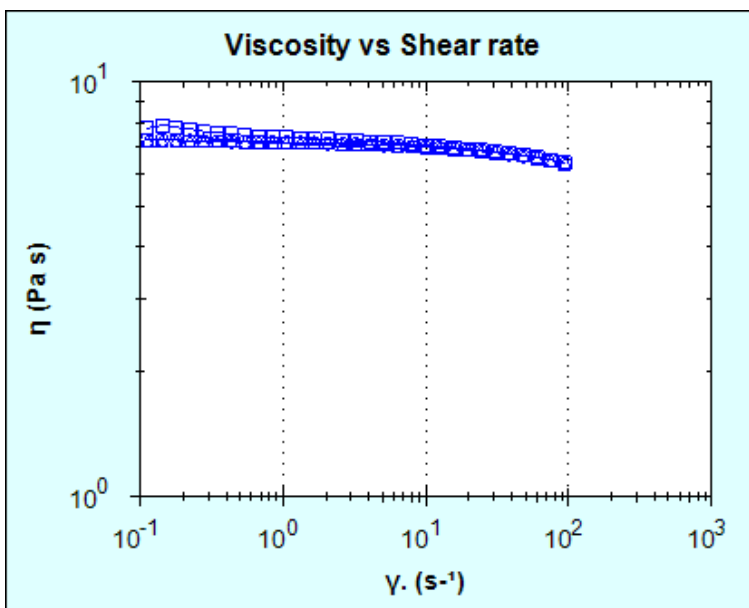
Obr. 17 Scar treatment gel 347 – tokové křivky (n = 3).



Obr. 18 Scar treatment gel 347 – viskozitní křivky (n = 3).



Obr. 19 Scar treatment gel 345 – tokové křivky ( $n = 3$ ).



Obr. 20 Scar treatment gel 345 – viskozitní křivky ( $n = 3$ ).

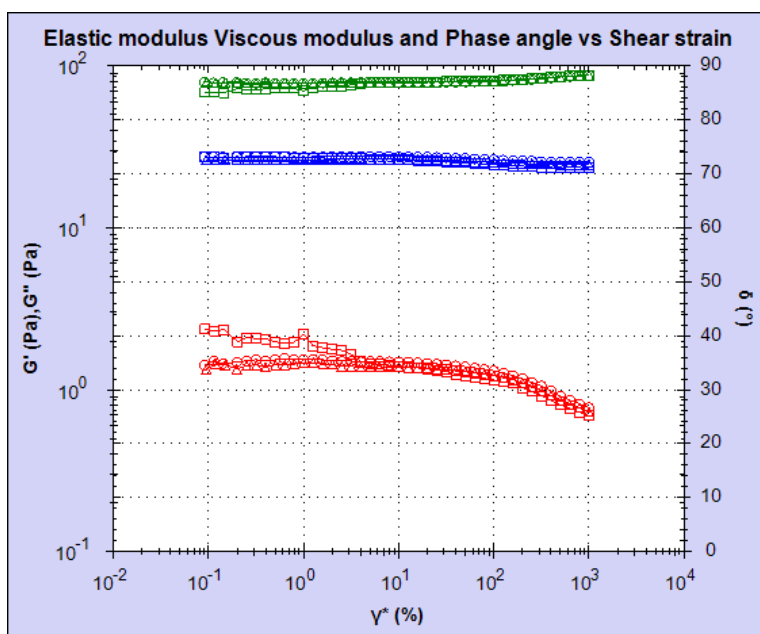
Tab. 11 Analýza tokových křivek gelů ve fázi vývoje dle newtonova modelu

Scar treatment gel	$\eta$ ( $Pa \cdot s$ )	Corr.
345	$7,221 \pm 0,153$	0,9997
347	$9,214 \pm 0,011$	0,9998
348	$13,32 \pm 0,168$	0,9995

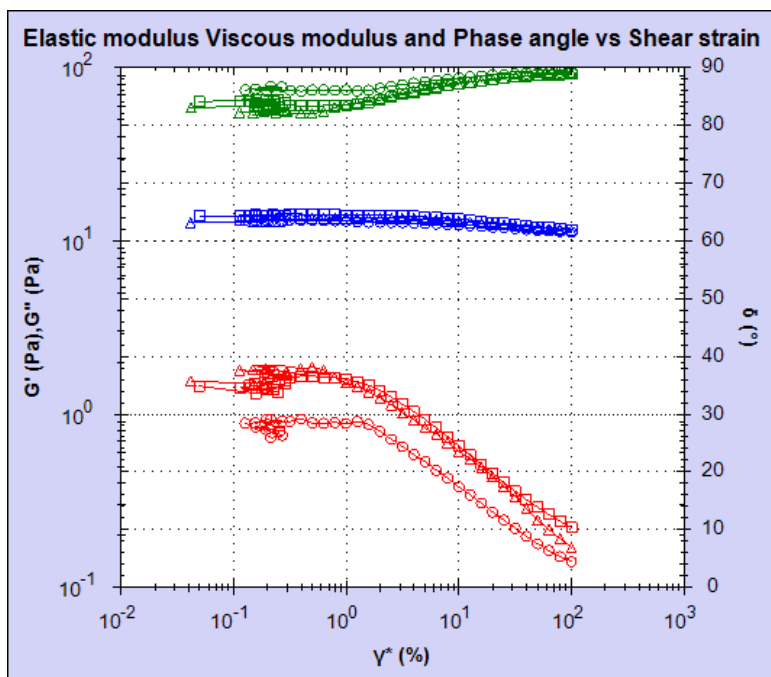
## 9.2 Viskoelastické vlastnosti

Viskoelastické vlastnosti byly testovány a analyzovány pomocí testu *Oscillation\_0004 Amplitude sweep shear strain controlled*. Byly získány průběhy elastického modulu, viskózního modulu a fázového úhlu v závislosti na oscilačním namáhání při konstantní frekvenci 1 Hz. Strataderm, sloužící jako standard pro generické gely, má hodnotu elastického modulu  $G'$  nižší než hodnotu viskózního modulu  $G''$  (Obr. 21). Jedná se o viskoelastickou kapalinu.

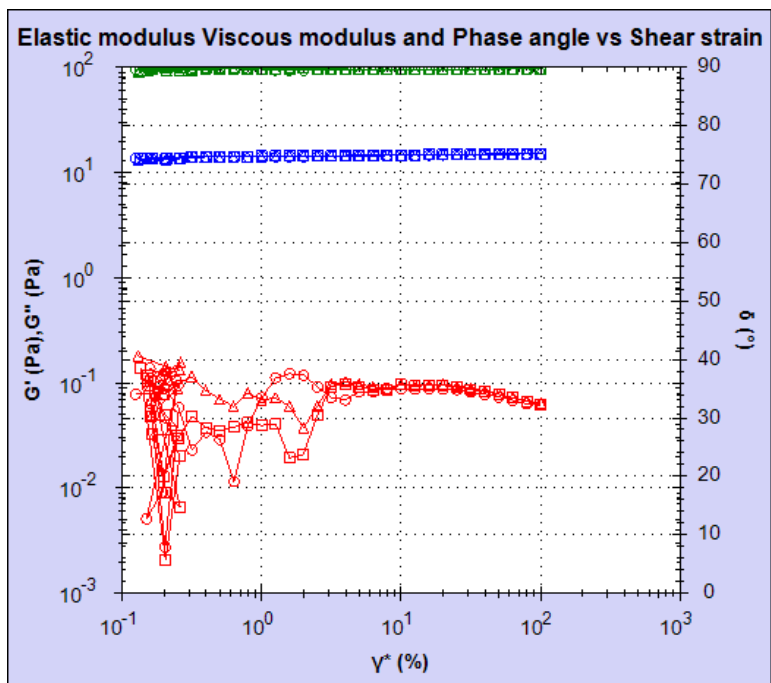
Stejné viskoelastické chování bylo zjištěno u přípravků Scar Gel Dr. Max (Obr. 22) a Stratamed (Obr. 23). Přípravky ScarEsthetique (Obr. 24) a RejuvaSil (Obr. 25) mají vyšší elastický modul, což je charakteristické pro viskoelastické pevné látky.



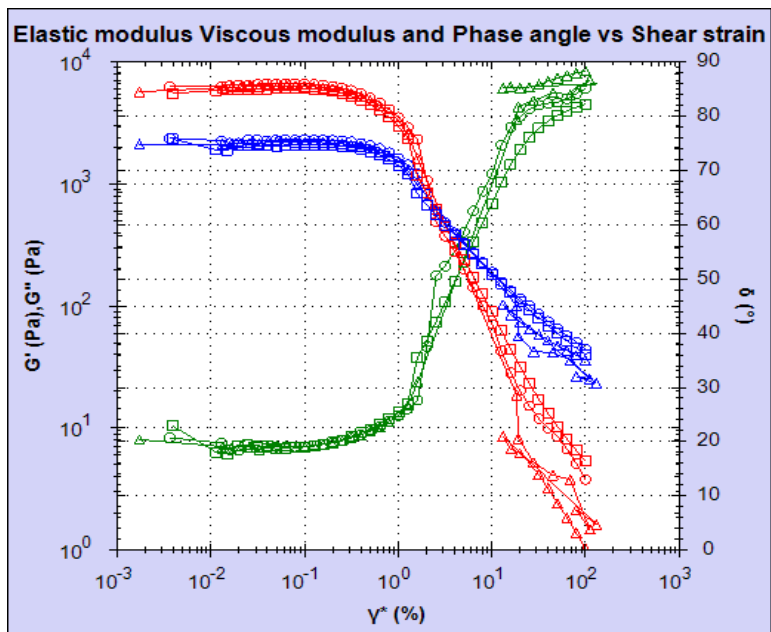
**Obr. 21** Strataderm – elastický modul  $G'$ , viskózní modul  $G''$  a fázový úhel  $\delta$  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.



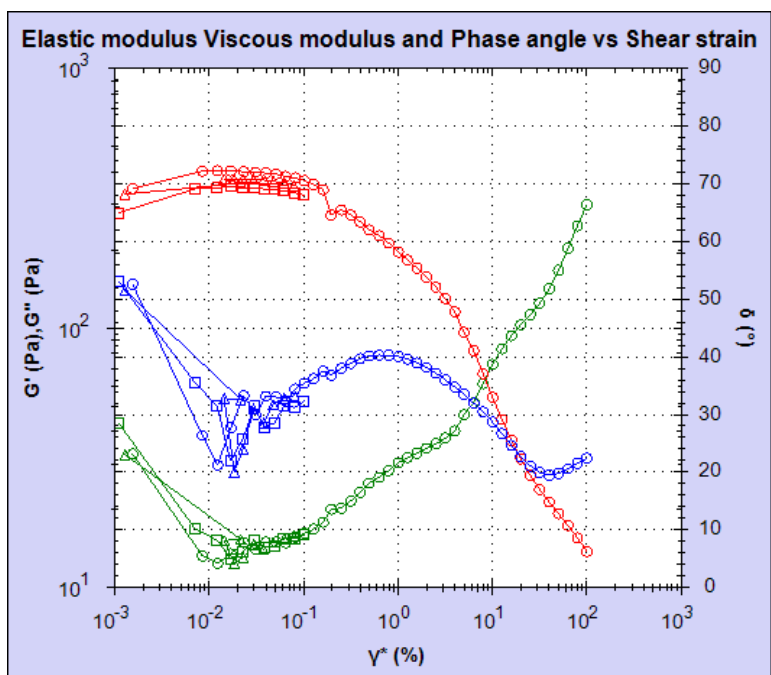
**Obr. 22** Scar Gel Dr. Max – **elastický modul  $G'$** , **viskózní modul  $G''$**  a **fázový úhel  $\delta$**  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.



**Obr. 23** Stratamed – **elastický modul  $G'$** , **viskózní modul  $G''$**  a **fázový úhel  $\delta$**  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.



Obr. 24 ScarEsthetique – elastický modul  $G'$ , viskózní modul  $G''$  a fázový úhel  $\delta$  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.



Obr. 25 RejuvaSil – elastický modul  $G'$ , viskózní modul  $G''$  a fázový úhel  $\delta$  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.

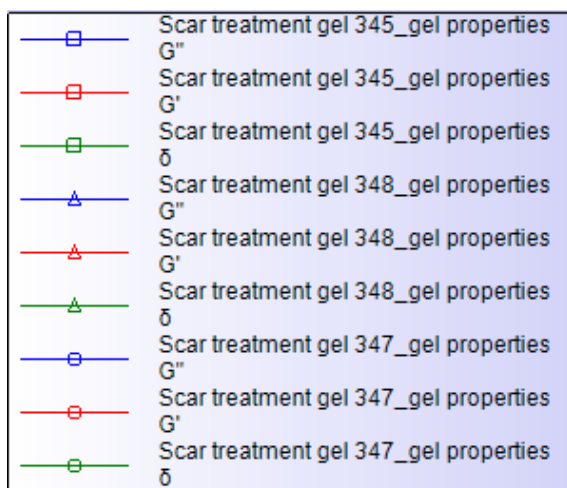
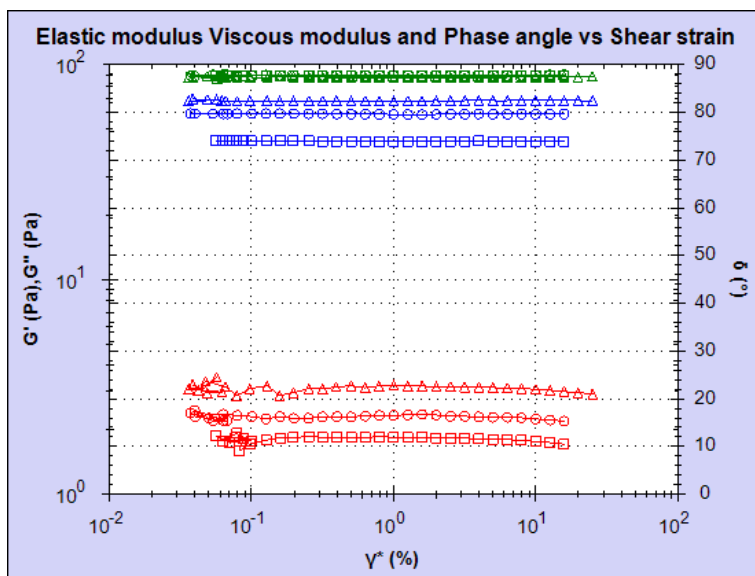


V Tab. 12 jsou souhrnně uvedeny hodnoty komplexního modulu  $G^*$  a fázového úhlu  $\delta$  pro testované komerční gely. Komplexní modul odráží tuhost gelu, zatímco fázový úhel pružnost jeho struktury. ScarEsthetique a RejuvaSil jsou elastické soustavy s hodnotou fázového úhlu nižší než  $45^\circ$ . Gely však vykazují různý stupeň tuhosti. ScarEsthetique je přibližně desetkrát tužší gel než RejuvaSil. Strataderm, Stratamed a Scar Gel jako viskoelastické kapalné soustavy s fázovým úhlem blízcím se  $90^\circ$  mají relativně nízkou tuhost s hodnotami komplexního modulu přibližně 14 Pa pro Stratamed a Scar Gel, resp. 28 Pa pro Strataderm.

**Tab. 12** Komerční gely na hojení jizev – hodnoty komplexního modulu  $G^*$  (Pa) a fázového úhlu  $\delta$  ( $^\circ$ ) při frekvenci 1 Hz

Vzorek	$G^*$ (Pa)	$\delta$ ( $^\circ$ )
Strataderm	$27,85 \pm 0,71$	$86,58 \pm 0,13$
Scar Gel	$13,63 \pm 0,59$	$84,42 \pm 1,47$
ScarEsthetique	$3\,614 \pm 296$	$25,05 \pm 0,37$
RejuvaSil	$349,8 \pm 6,12$	$9,11 \pm 2,07$
Stratamed	$14,22 \pm 0,09$	$89,75 \pm 0,07$

Na Obr. 26 je průběh elastického modulu  $G'$ , viskózního modulu  $G''$  a fázového úhlu  $\delta$  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání gelů ve fázi formulace: Scar treatment gel 345, 347 a 348. Hodnoty elastického modulu  $G'$  jsou nižší než hodnoty viskózního modulu  $G''$  a fázový úhel se blíží  $90^\circ$ . Soustavy se chovají jako viskoelastické kapaliny. Tuhost vyjádřená hodnotou komplexního modulu roste v řadě 345 < 347 < 348, což koreluje s hodnotami viskozity (viz. Tab. 11).



**Obr. 26** Scar treatment gel 345, 347, 348 – **elastický modul  $G'$** , **viskózní modul  $G''$**  a **fázový úhel  $\delta$**  v závislosti na rychlostním spádu při oscilačním namáhání.

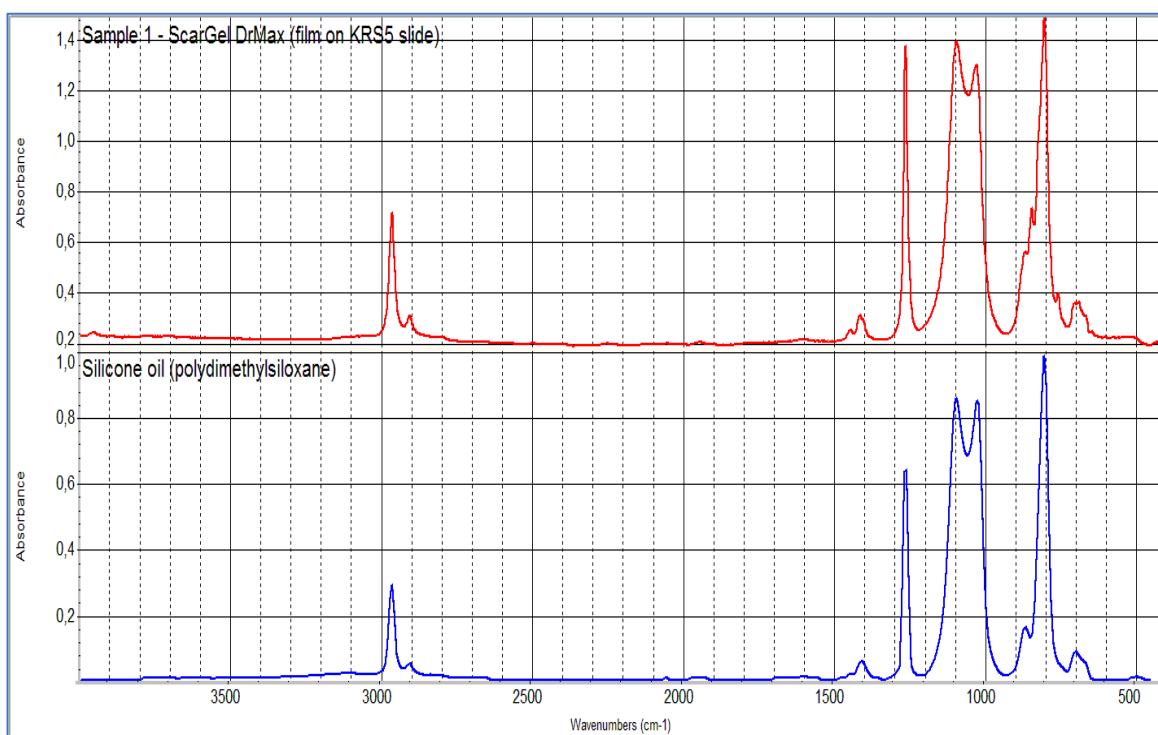
**Tab. 13** Scar treatment gel 345, 347, 348 – hodnoty komplexního modulu  $G^*$  (Pa) a fázového úhlu  $\delta$  (°) při frekvenci 1 Hz

Vzorek	$G^*$ (Pa)	$\delta$ (°)
345	$44,15 \pm 0,13$	$87,66 \pm 0,08$
347	$59,10 \pm 0,21$	$87,78 \pm 0,06$
348	$68,14 \pm 0,34$	$87,37 \pm 0,10$

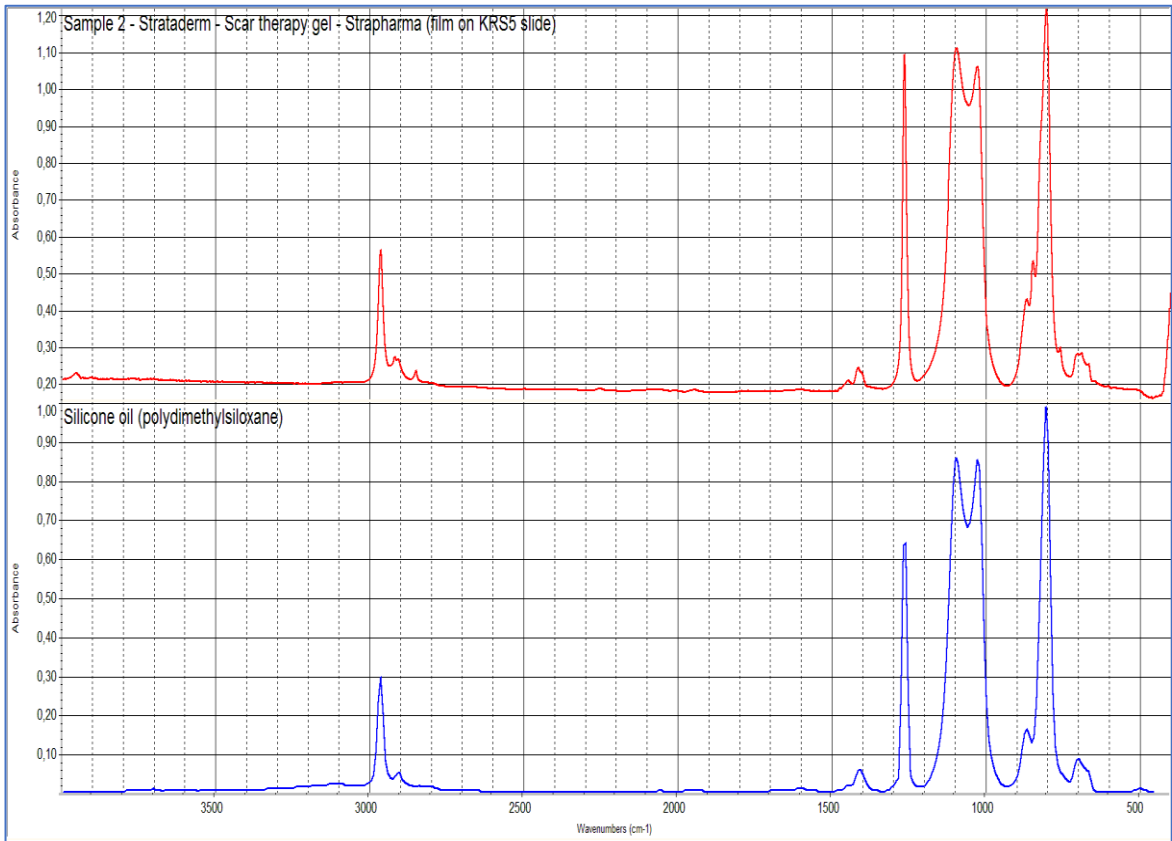
### 9.3 Identifikace složení

Změřením IR spekter bylo identifikováno složení gelů. Srovnáním s referenčními spektry z databáze knihoven bylo zjištěno, že hodnocené vzorky Scar Gel Dr. Max, Strataderm, RejuvaSil, Scar treatment gel 345, 347, 348 a Stratamed obsahují PDMS. Žádné další substance nebyly ve spektrech vzorků vidět (Obr. 27 – 28, Obr. 30 – 34). Citlivost metody je obecně udávána jen 5 %. V případě PDMS je spektrum v oblasti absorpce esterových skupin ( $1700\text{ cm}^{-1}$ ) prázdné, a tak pro estery a kyseliny by citlivost mohla být až 1 %. Oproti tomu u látek podobných PDMS by byla cca 30 %.

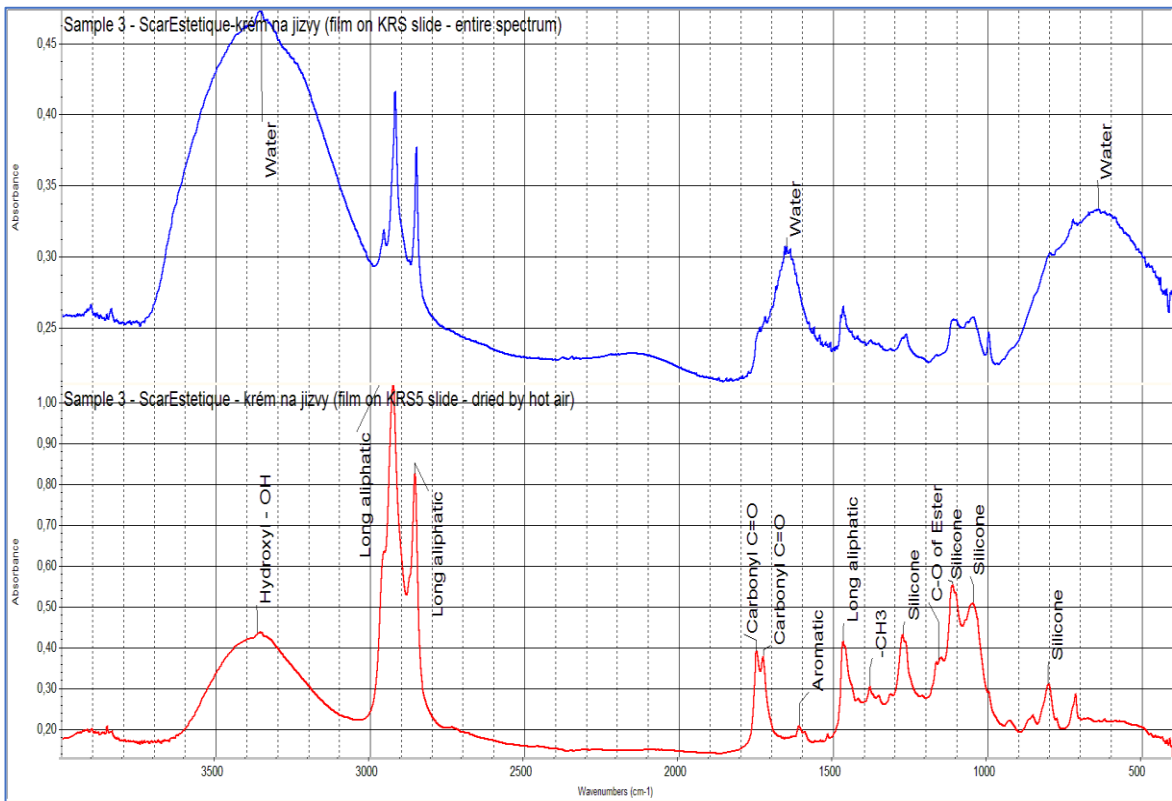
Celkovému spektru ScarEsthetique dominují absorpční pásy vody (Obr. 29). Spektru vysušeného vzorku dominují absorpční pásy dlouhých alifatických řetězců a silikonu (PDMS). Dále jsou zde vidět absorpční pásy hydroxyly a esterové absorpční pásy. Pravděpodobně se jedná o emulzi typu voda v oleji, kromě vody a silikonu je ve vzorku přítomný i emulgátor typu voda v oleji. Tomu by odpovídala kombinace absorpčních pásů dlouhých alifatických řetězců, hydroxyly a esteru. Vzhledem k tomu, že podle příbalového letáku je vzorek celá směs nejrůznějších látek, nelze spektrum lépe interpretovat.



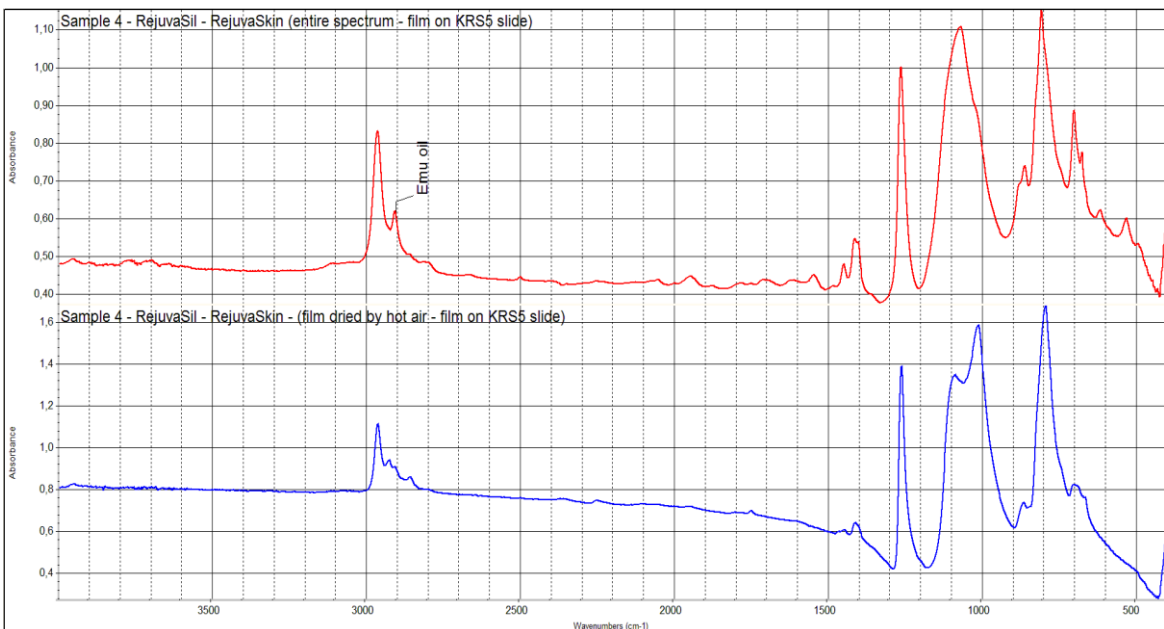
**Obr. 27** Spektrum Scar Gel Dr. Max (červené) + Referenční spektrum silikonového oleje – PDMS (modré).



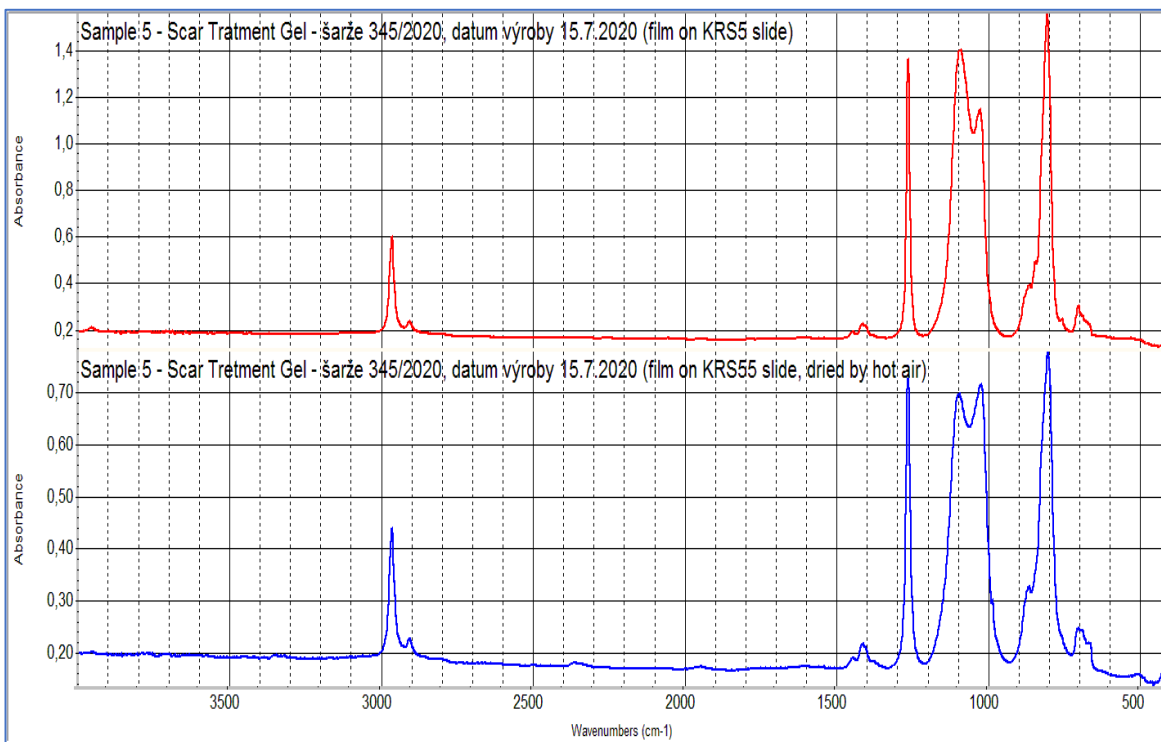
**Obr. 28** Spektrum Stratadermu (červené) + Referenční spektrum silikonového oleje – PDMS (modré).



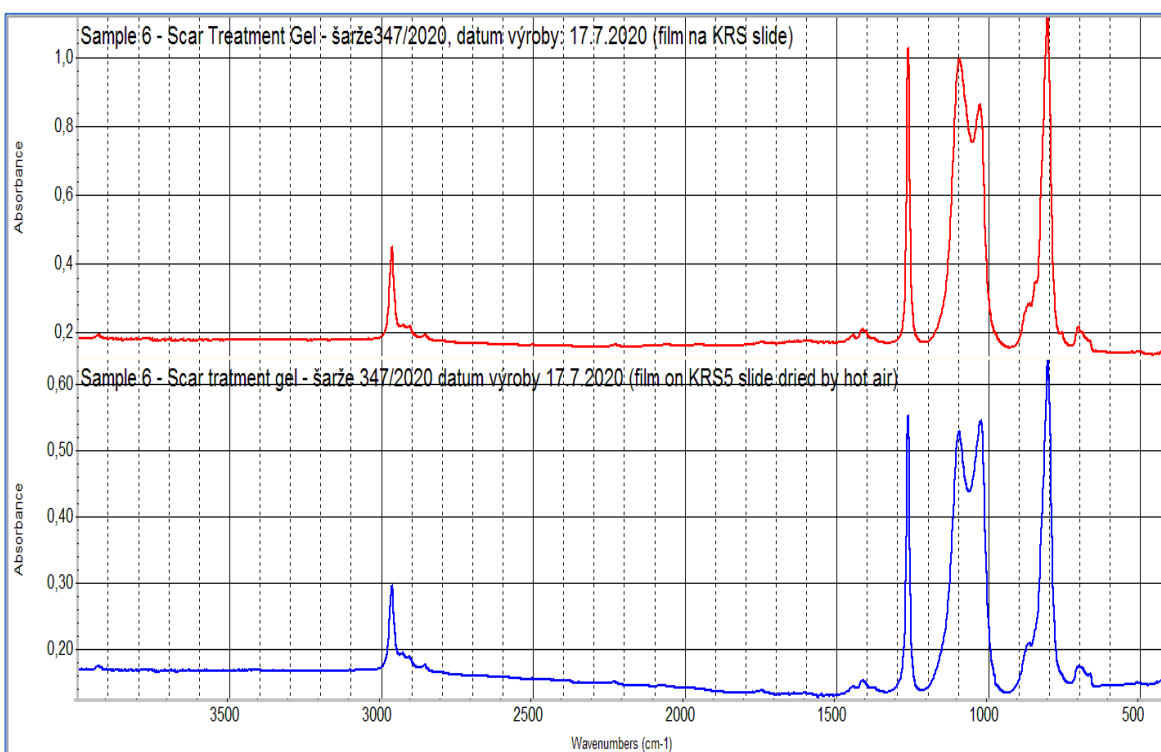
**Obr. 29** Celkové spektrum ScarEsthetique (modré), spektrum ScarEsthetique po vysušení horkým vzduchem (červené).



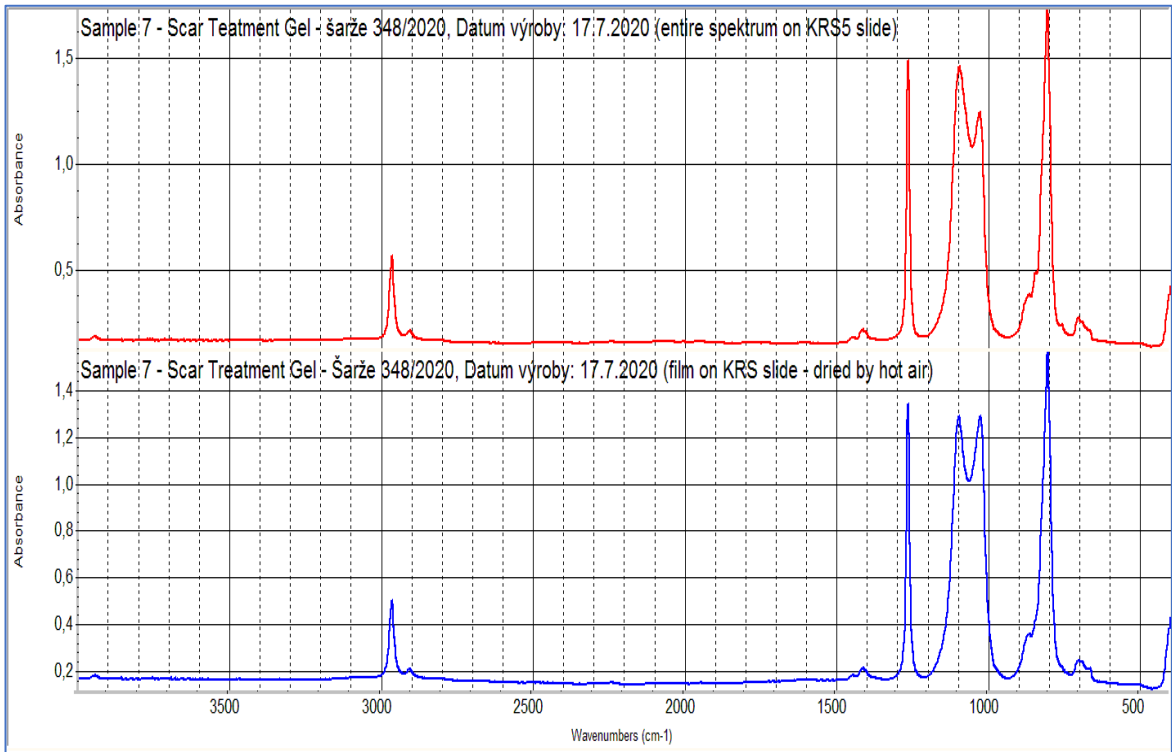
**Obr. 30** Celkové spektrum RejuvaSil (červené), spektrum RejuvaSil po vysušení horkým vzduchem (modré).



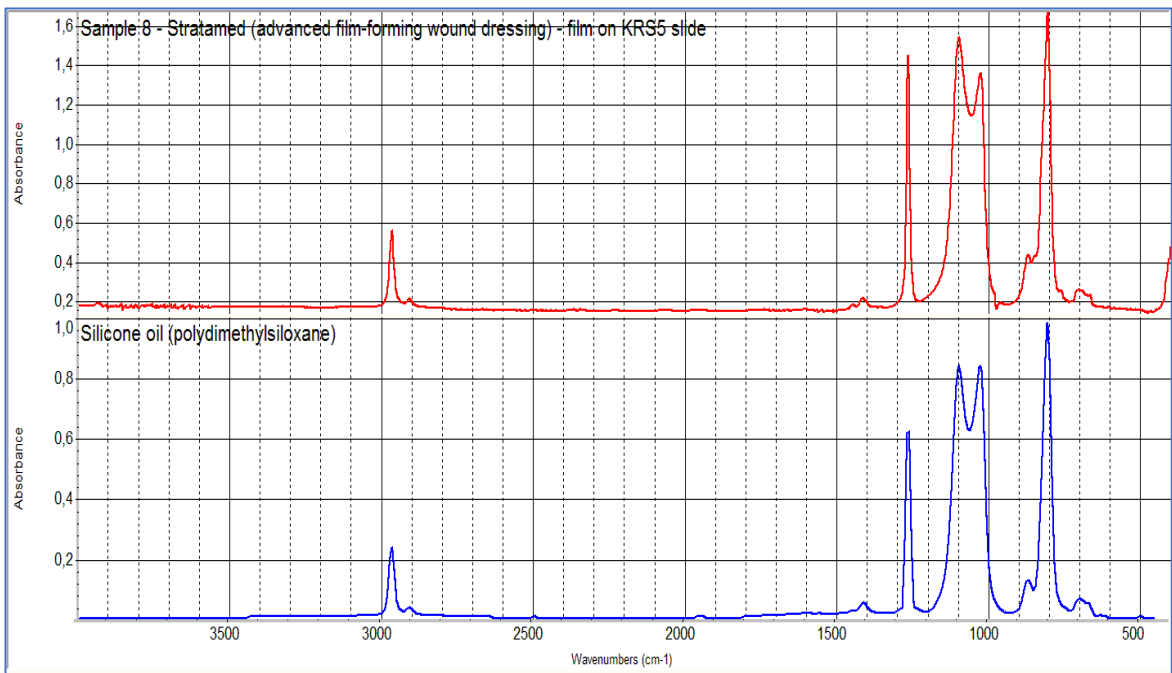
**Obr. 31** Celkové spektrum Scar treatment gelu 345 (červené), spektrum po vysušení horkým vzduchem (modré).



**Obr. 32** Celkové spektrum Scar treatment gelu 347 (červené), spektrum po vysušení horkým vzduchem (modré).



**Obr. 33** Celkové spektrum Scar treatment gelu 348 (červené), spektrum po vysušení horkým vzduchem (modré).



**Obr. 34** Spektrum Stratamedu (červené) + Referenční spektrum silikonového oleje – PDMS (modré).

## 9.4 Charakterizace molárně hmotnostní distribuce

Pro stanovení molárně hmotnostní distribuce polymerů izolovaných z gelů byla použita metoda GPC. Vzorky byly nejprve rozpuštěny v THF a po zjištění metodou FT-IR, že hodnocené gely obsahují PDMS a že jsou získané chromatogramy velmi málo intenzivní, byly rozpuštěny též v toluenu (Odezva diferenciálního refraktometru je přímo úměrná koncentraci, kde konstantou úměrnosti je specifický inkrement indexu lomu. Ten je pro PDMS v THF téměř nulový, kdežto v toluenu je  $\approx -0,09$  ml/g.). ScarEsthetique byl v toluenu nerozpustný, a tudíž nebyl měřen.

Na Obr. 35 jsou překryty chromatogramy všech vzorků změřené v THF. Ze získaných chromatogramů je zřejmé, že ScarEsthetique a RejuvaSil (vzorky 3 a 4) neobsahují polymerní složku, zatímco tvar chromatogramů ostatních vzorků jednoznačně prokazuje přítomnost polymerů. Dle očekávání je odezva polymery v THF velmi nízká, což je způsobeno extrémně nízkým specifickým inkrementem indexu lomu PDMS. Zajímavý je též průběh chromatogramů v oblasti vysokých elučních objemů. Chromatogramy měřené v THF zpravidla ukazují tři negativní píky v pořadí rostoucích elučních objemů voda, dusík a kyslík. Pík vody v poloze  $\approx 19$  ml je přítomný u všech vzorků a je přibližně o shodné intenzitě s výjimkou ScarEsthetique (vzorek 3), kde je tento pík extrémně intenzivní. Z toho lze usoudit, že tento vzorek obsahuje významné množství vody. Tomu odpovídá i skutečnost, že je tento vzorek (jeho hydrofilní komponenta) nerozpustný v toluenu. V chromatogramu ScarEsthetique jsou dále tři pozitivní píky v oblasti elučních objemů  $\approx 17 - \approx 18,2$  ml odpovídající nízkomolekulárním látkám. V chromatogramech Stratadermu (vzorek 2), RejuvaSilu (vzorek 4) a Stratamedu (vzorek 8) je před píkem vody další negativní pík, který naznačuje přítomnost nízkomolekulární složky, přičemž ta ve Stratadermu a Stratamedu může být vzhledem k identickému elučnímu objemu totožná, zatímco v RejuvaSilu je odlišná.

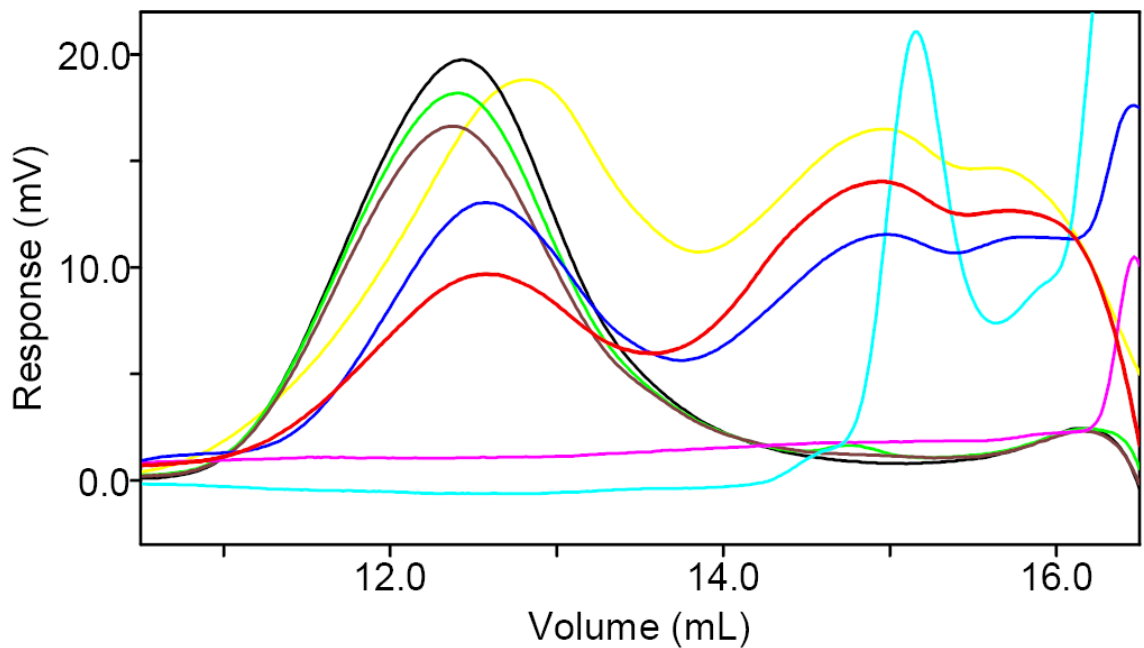
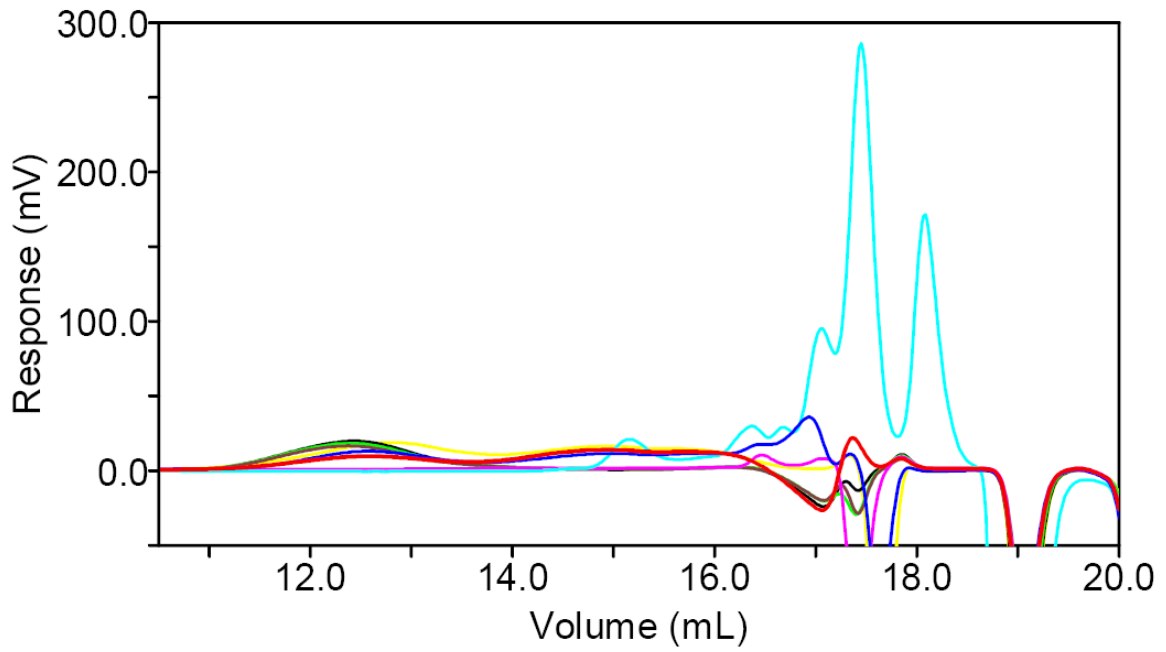
Všechny chromatogramy získané měřením v toluenu jsou překryty na Obr. 36. Měření v toluenu poskytuje výrazně intenzivnější chromatogramy, což odpovídá mnohonásobně vyššímu specifickému inkrementu indexu lomu PDMS v toluenu. RejuvaSil (vzorek 4) neobsahuje polymerní složku, což potvrzuje poznatek získaný měřením v THF.

Na Obr. 37 – 43 jsou poté uvedeny jednotlivé chromatogramy spolu s odpovídající diferenciální a kumulativní distribucí molární hmotnosti.

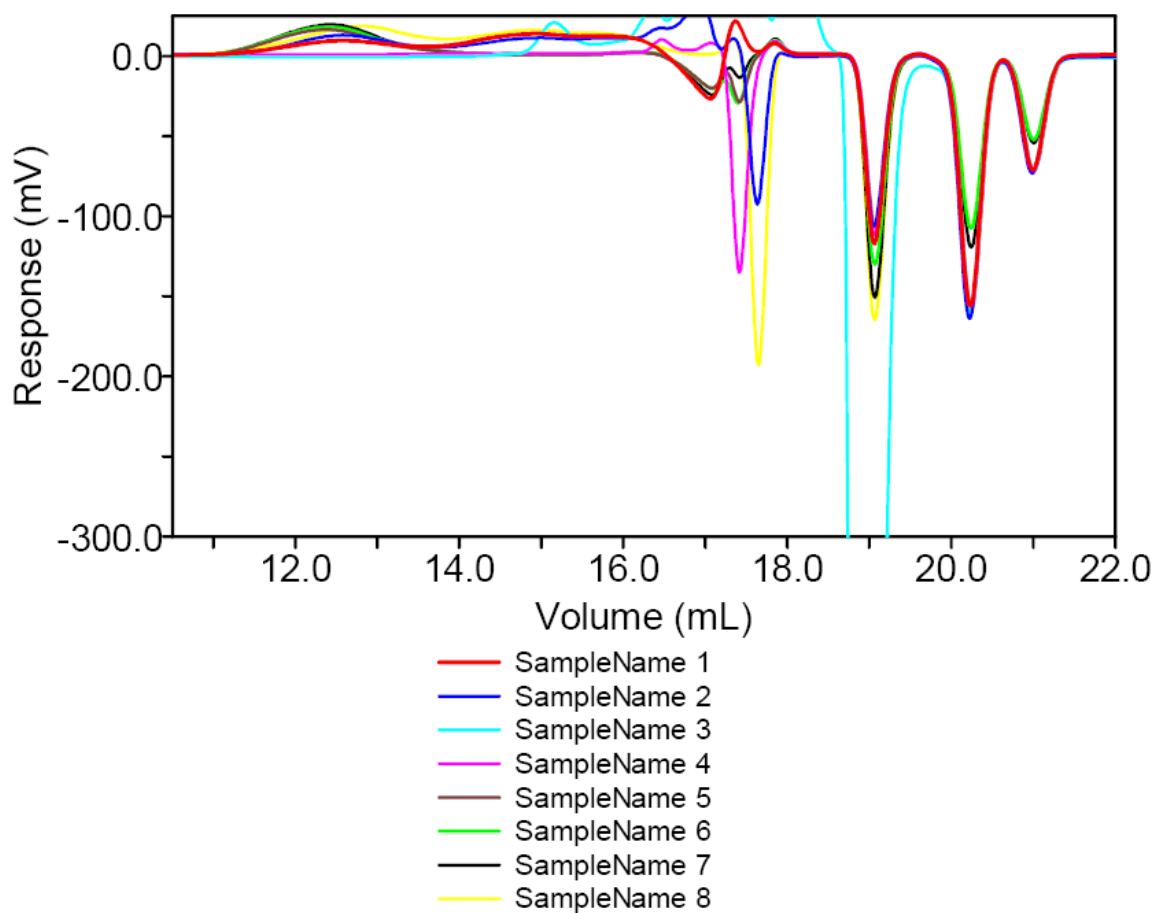
Scar Gel Dr. Max (vzorek 1) obsahuje dvě polymerní složky s vrcholy molární hmotnosti kolem  $\approx 10^5$  g/mol a  $\approx 10^4$  g/mol a oligomerní a nízkomolekulární složky s molární



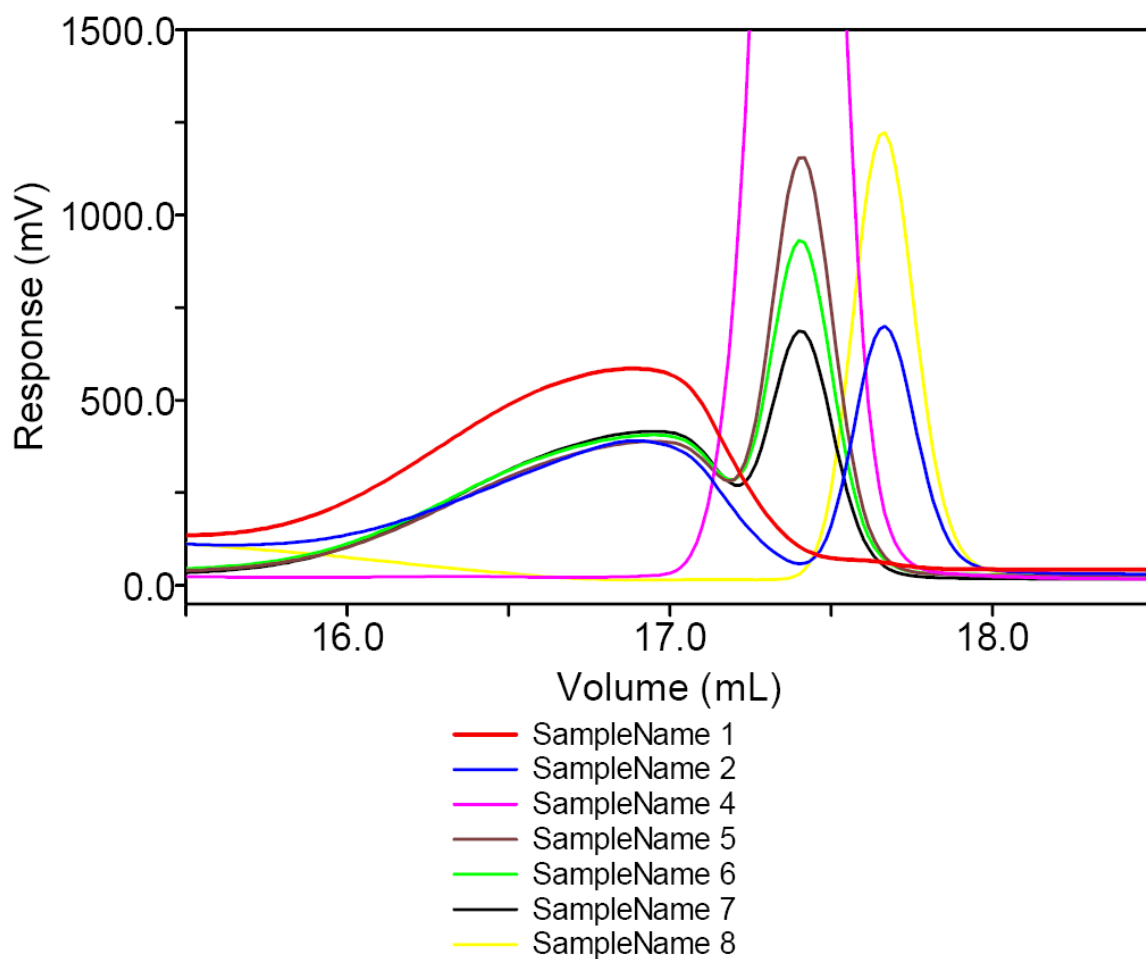
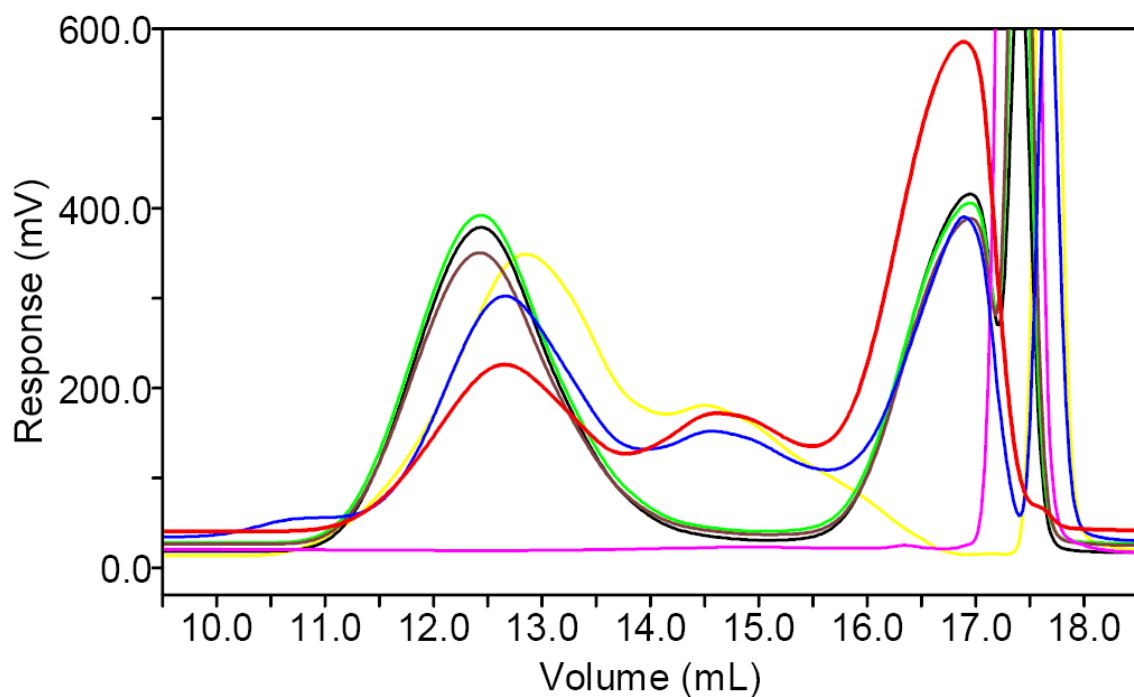
hmotností několik set až několik tisíc g/mol. Na rozdíl od ostatních vzorků chromatogram nenaznačuje významný podíl nízkomolekulární komponenty. Píky nízkomolekulárních komponent lze nalézt v ostatních vzorcích, přičemž shodný eluční objem naznačující, že se může jednat o shodné látky, mají nízkomolekulární komponenty přítomné v RejuvaSilu, Scar treatment gelu 345, 347 a 348, a poté v Stratadermu a Stratamedu. Nízkomolekulární komponenta Stratadermu a Stratamedu může být vzhledem ke shodnému elučnímu objemu totožná, polymerní komponenty se však liší. Strataderm má významný podíl oligomerních látek s molární hmotností několik set až několik tisíc, zatímco ve Stratamedu tyto složky chybí. Složení Scar treatment gelu 345, 347 a 348 je obdobné – obsahují polymer s molární hmotností kolem  $10^5$  g/mol, oligomery s molární hmotností několik set až několik tisíc g/mol a nízkomolekulární látku. Oproti Stratadermu a Stratamedu je eluční objem nízkomolekulární složky nižší, a tudíž není od píku oligomerů tak dobře separována.



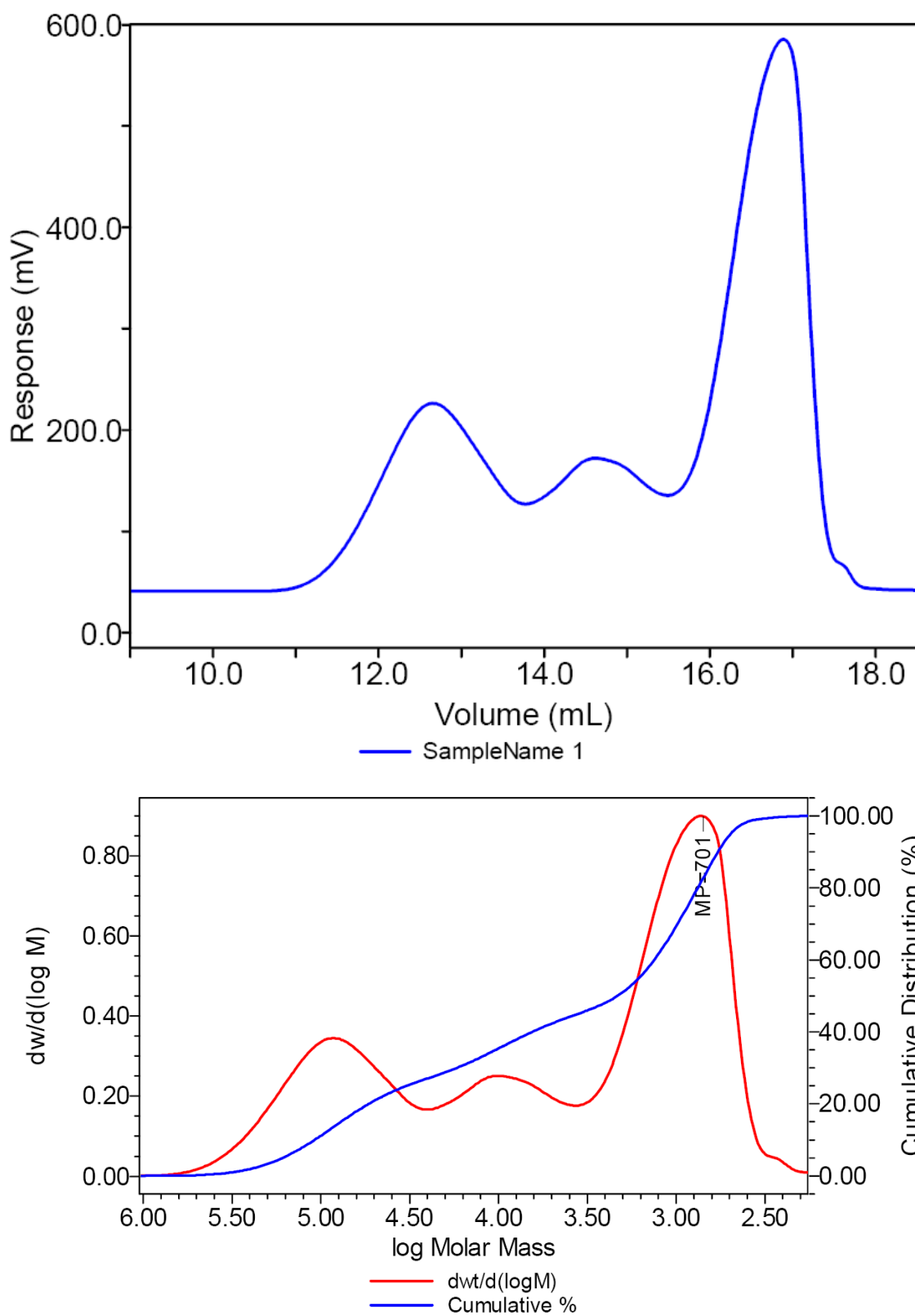
- SampleName 1
- SampleName 2
- SampleName 3
- SampleName 4
- SampleName 5
- SampleName 6
- SampleName 7
- SampleName 8



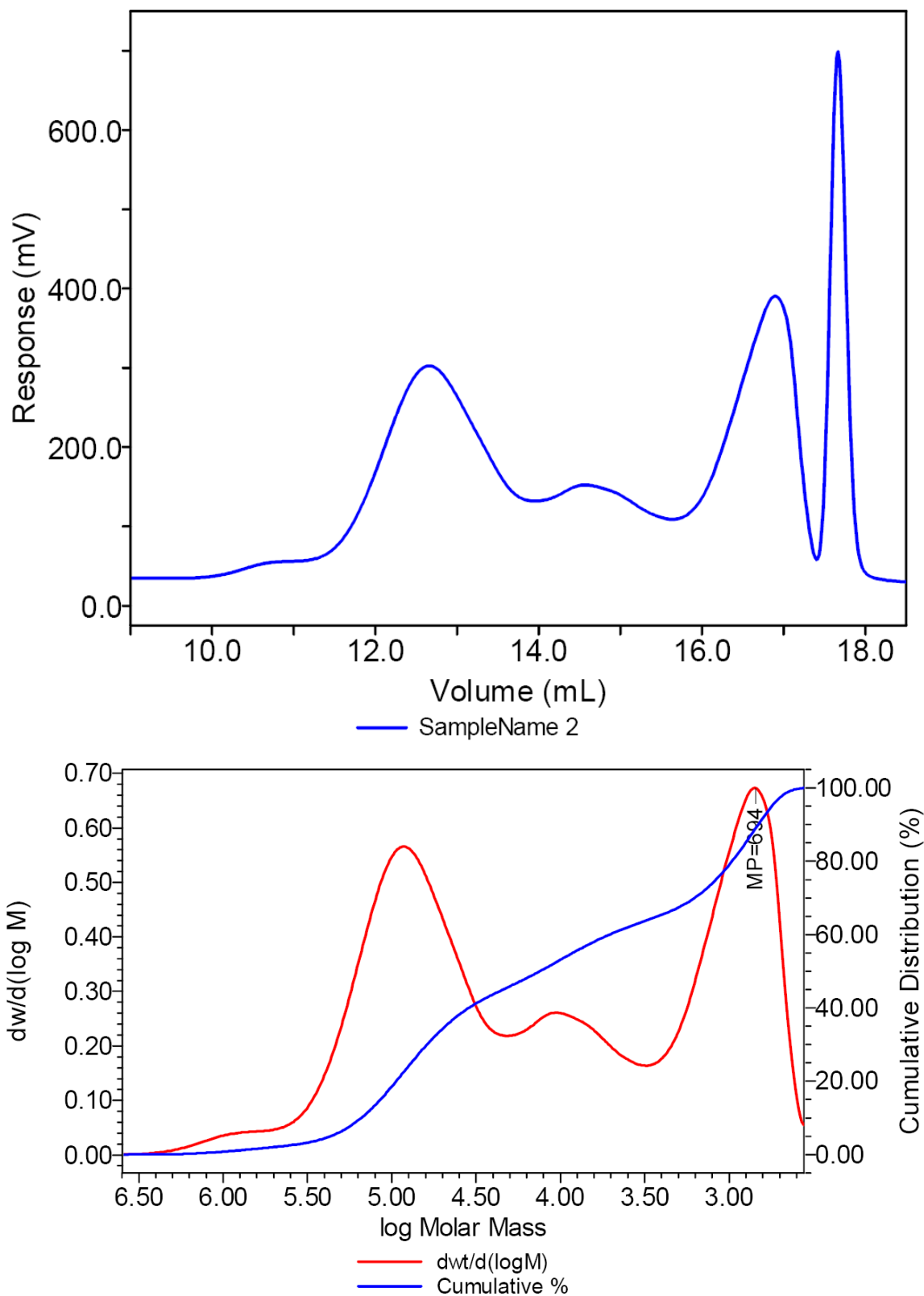
**Obr. 35** RI chromatogramy vzorků připravených v THF – různý zoom, identifikace vzorků viz Tab. 14.



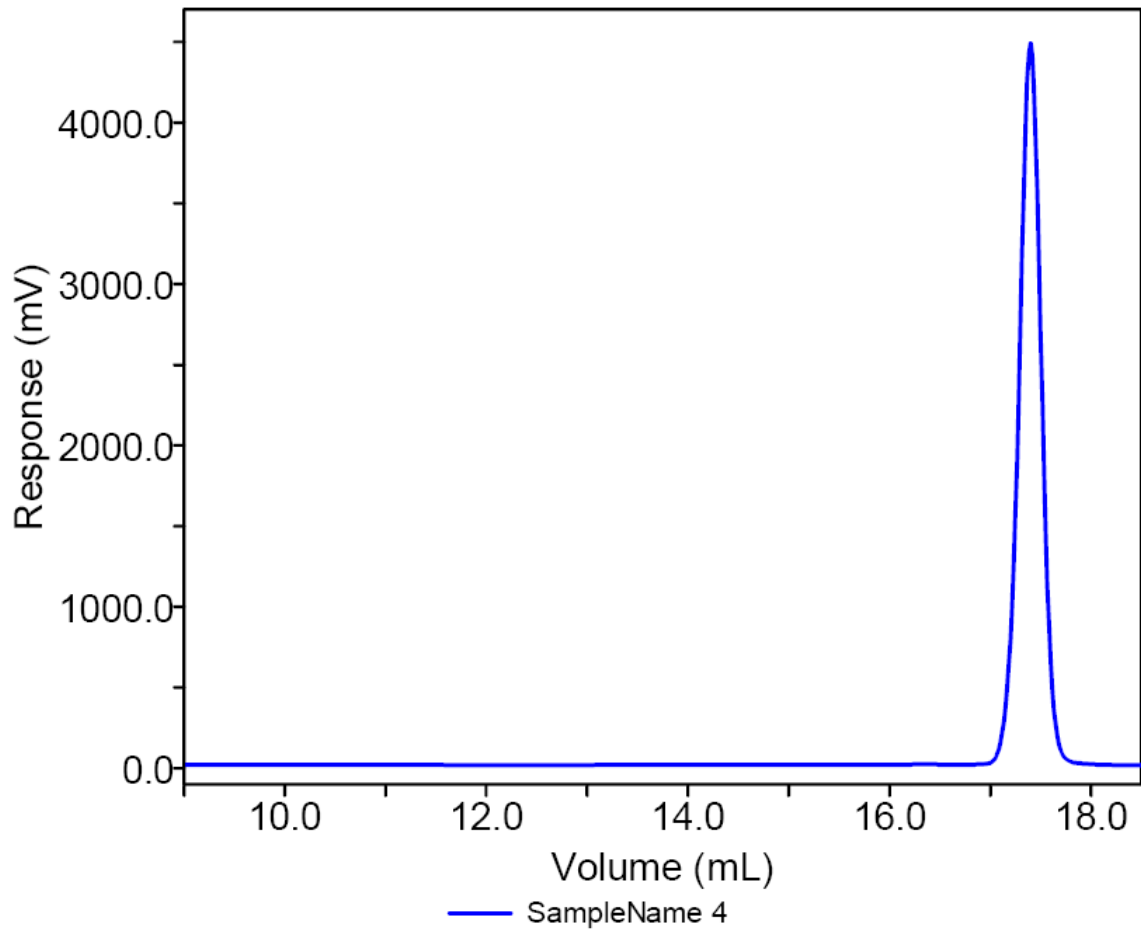
**Obr. 36** RI chromatogramy vzorků připravených v toluenu – různý zoom, identifikace vzorků viz. Tab. 14.



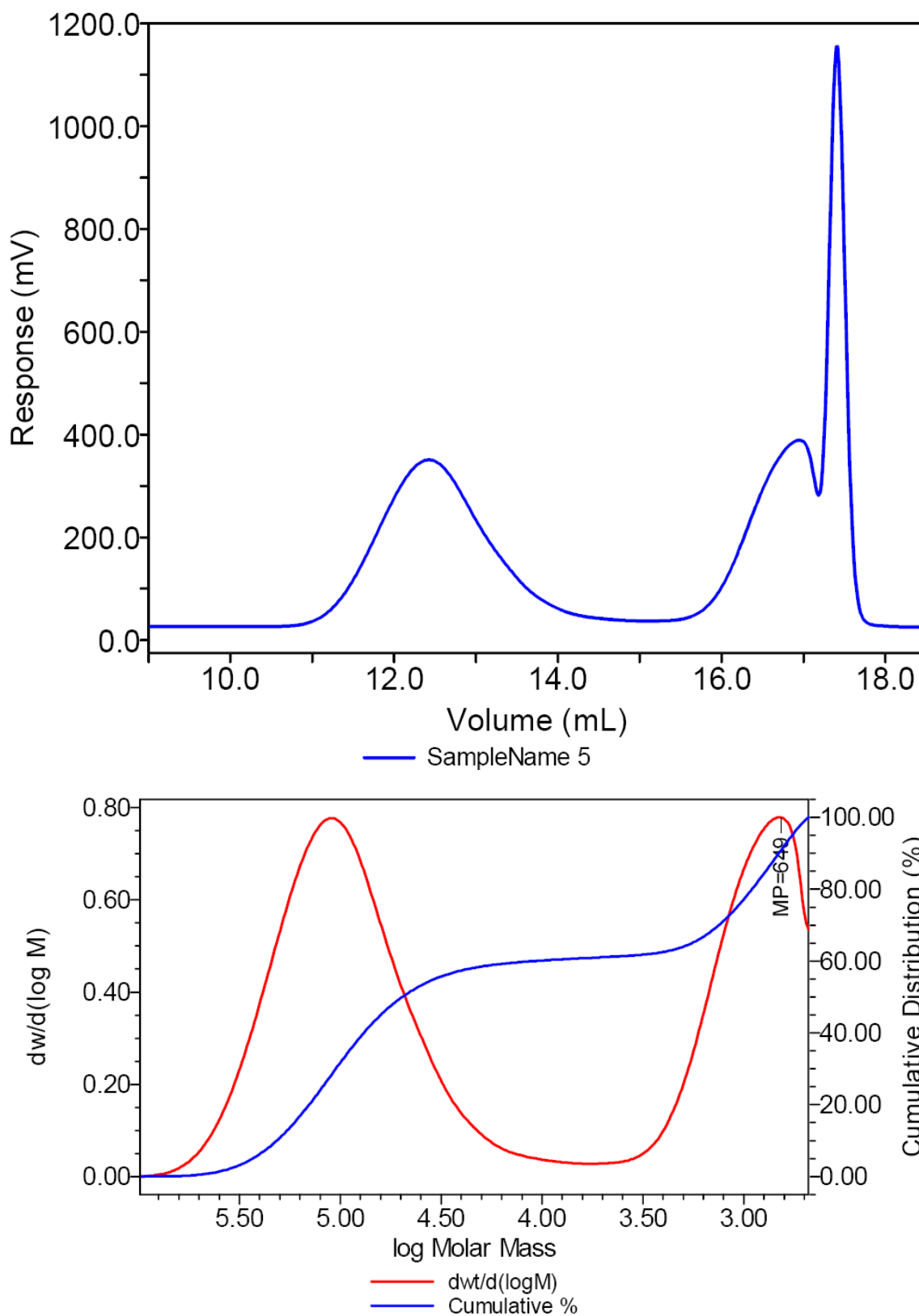
**Obr. 37** Chromatogram vzorku 1 Dr. Max Scar Gel měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).



**Obr. 38** Chromatogram vzorku 2 Strataderm měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).

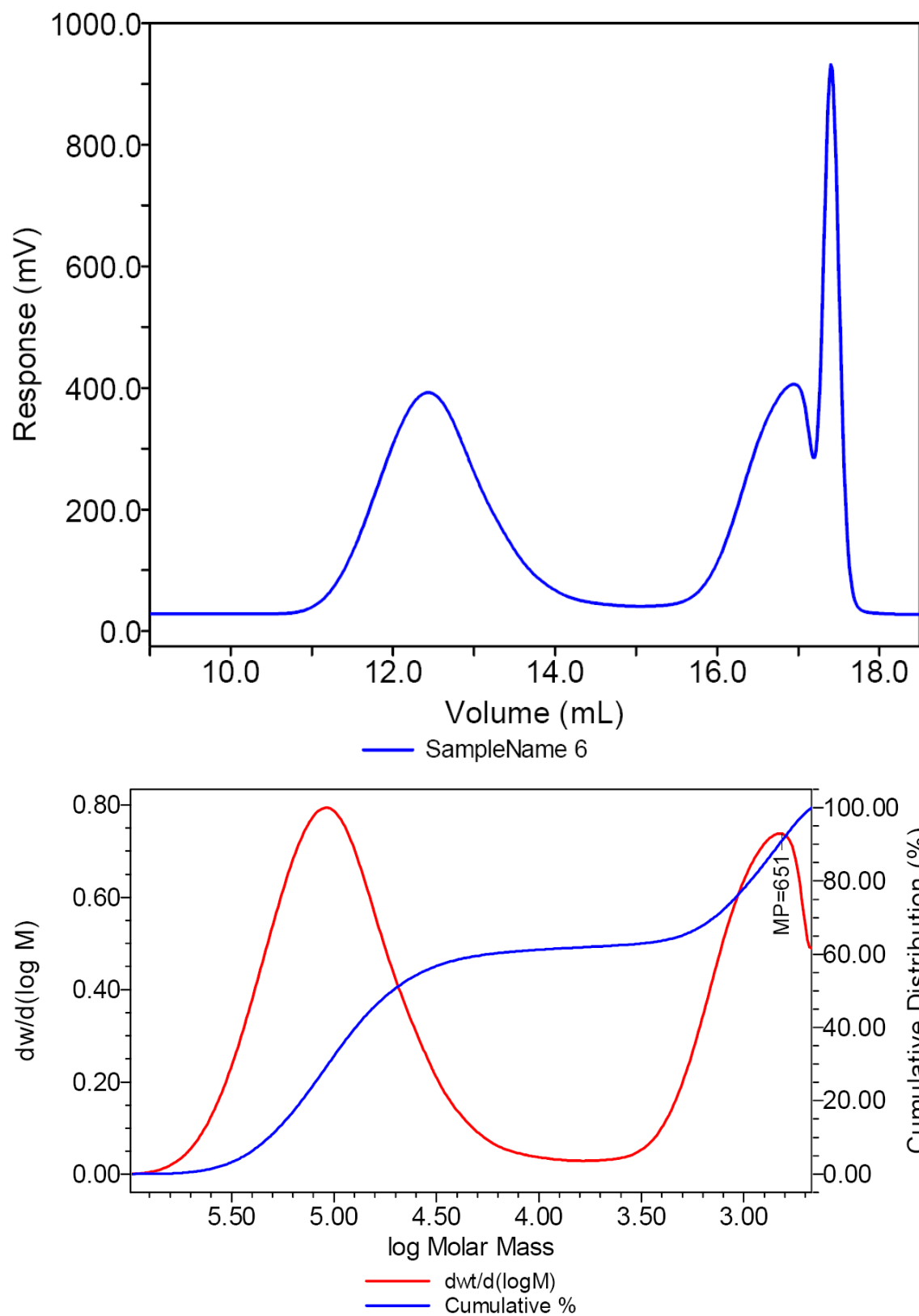


**Obr. 39** Chromatogram vzorku 4 RejuvaSil měřený v toluenu.

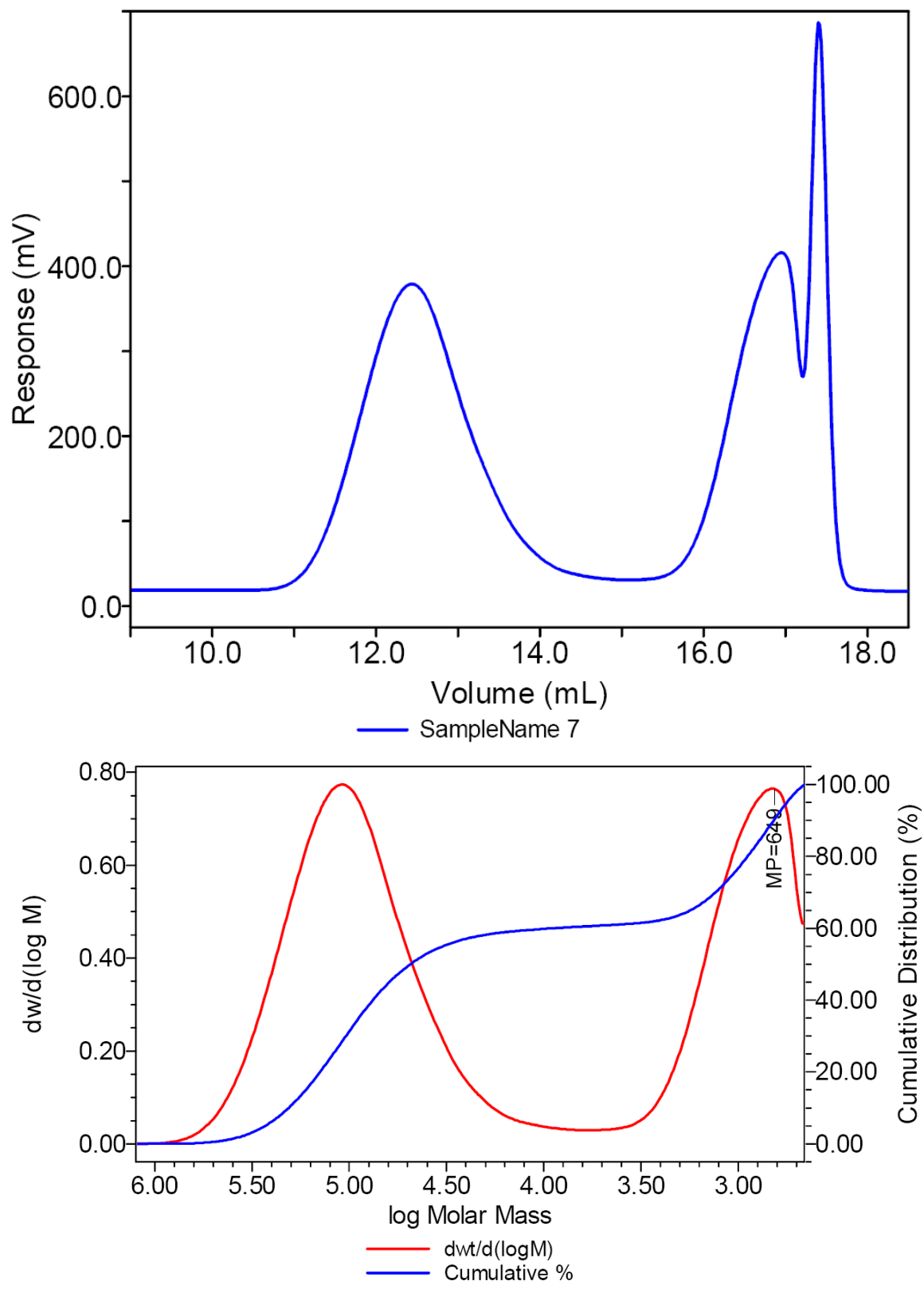


**Obr. 40** Chromatogram vzorku 5 Scar treatment gel 345 měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).

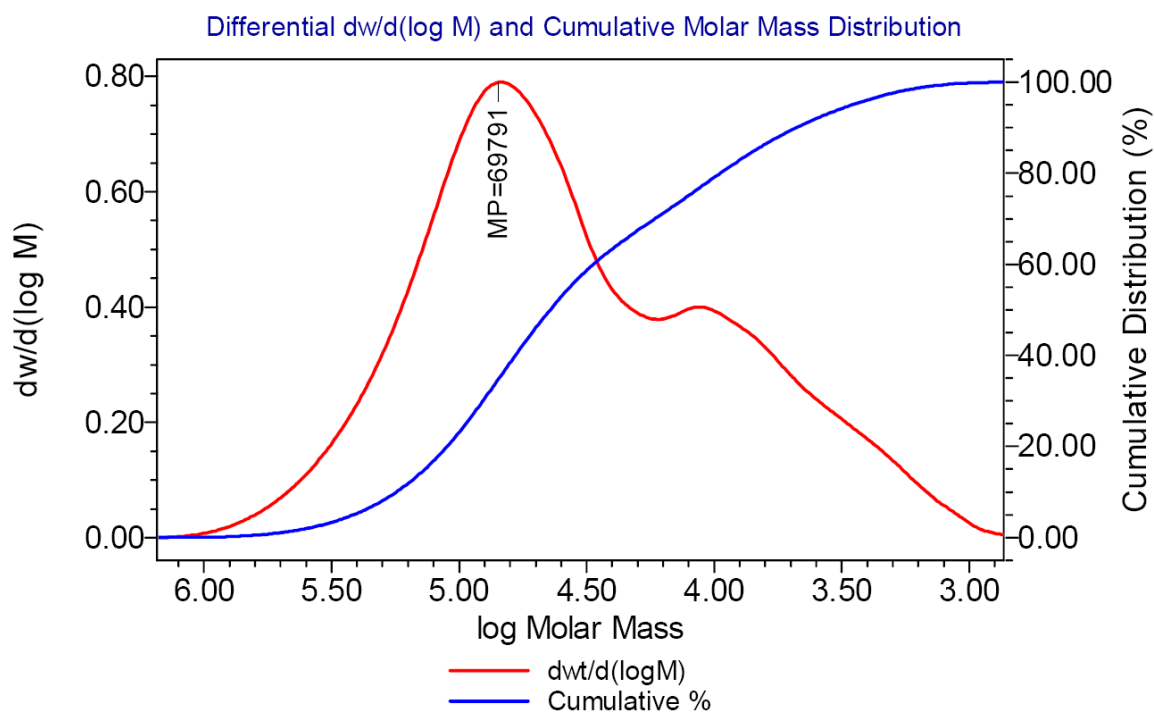
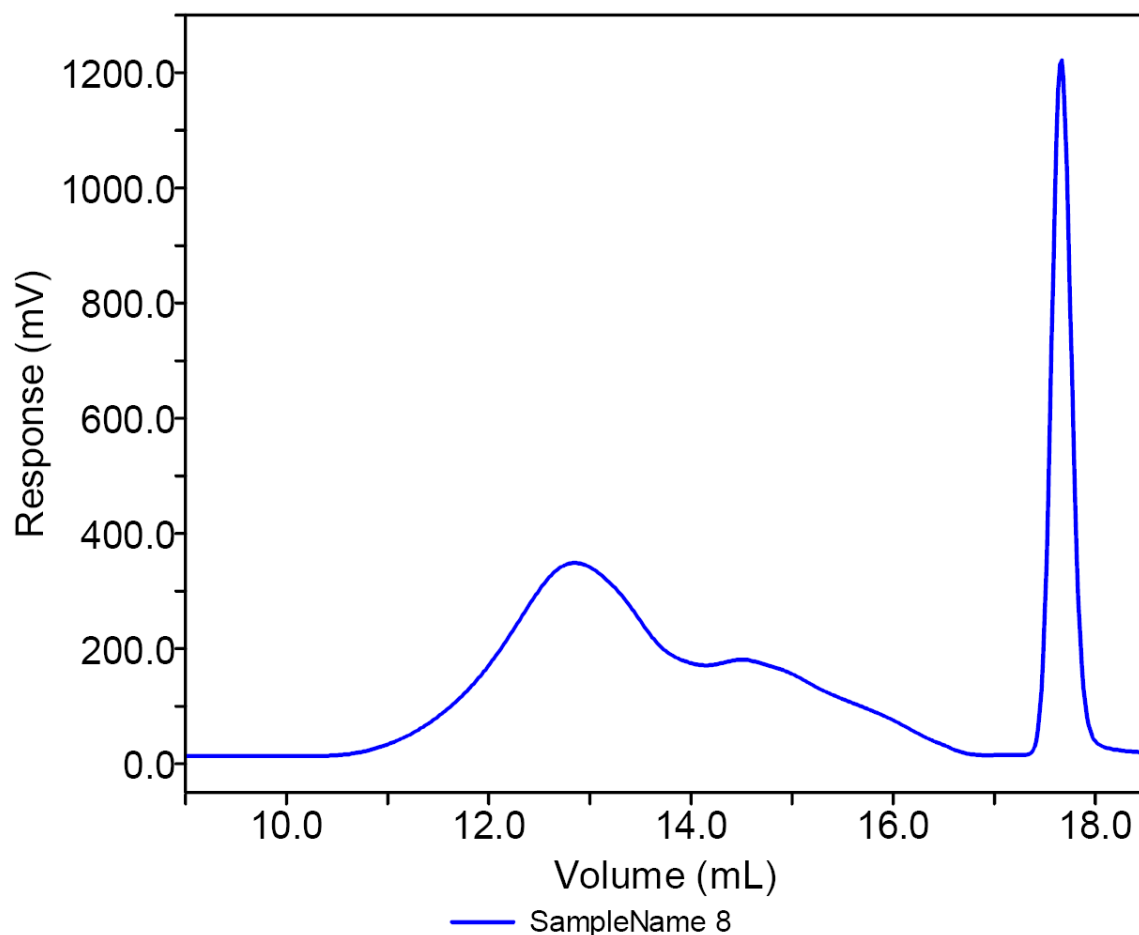




**Obr. 41** Chromatogram vzorku 6 Scar treatment gel 347 měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).



**Obr. 42** Chromatogram vzorku 7 Scar treatment gel 348 měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).



**Obr. 43** Chromatogram vzorku 8 Stratamed měřený v toluenu (nahore) a diferenciální (červená) a kumulativní (modrá) molárně hmotnostní distribuční křivka (dole).

Obsah polymeru a oligomeru, tj. bez nízkomolekulárních látek, byl stanoven kalibrací odezvy detektoru čistým PDMS. Získaná kalibrační závislost je na Obr. 44 a obsahy PDMS jsou shrnuty v Tab. 14, kde jsou uvedeny též relativní plochy PDMS (polymer a oligomer) a nízkomolekulárních složek. U nízkomolekulární komponenty může být specifický inkrement indexu lomu významně odlišný od PDMS, a tak tyto relativní plochy a priori neodpovídají obsahu složky ve vzorku. Nicméně, vzhledem k tomu, že absolutní obsah PDMS přibližně odpovídá relativní ploše jeho píku, lze relativní plochy nízkomolekulární složky považovat za přibližně rovné obsahu této složky ve vzorku. Tab. 14 rovněž naznačuje, že většina vzorků se rozpustila, což je poněkud překvapivé, neboť skutečný gel, tj. trojrozměrně zesíťovaný polymer, je nerozpustný.

V Tab. 15 je pro každý vzorek uveden číselný ( $M_n$ ), hmotnostní ( $M_w$ ) a z-průměr ( $M_z$ ) molární hmotnosti spolu s polydisperzitou ( $M_w/M_n$ ). Jedná se ovšem, podobně jako u distribučních křivek, o hodnoty relativní k polystyrenu, nikoliv o hodnoty skutečné, které je možné získat pouze detekcí detektorem měřícím intenzitu rozptýleného světla. Polystyrenu relativní hodnoty lze použít pouze pro velmi přibližný odhad hodnot skutečných a zejména pro vzájemné porovnání jednotlivých vzorků.

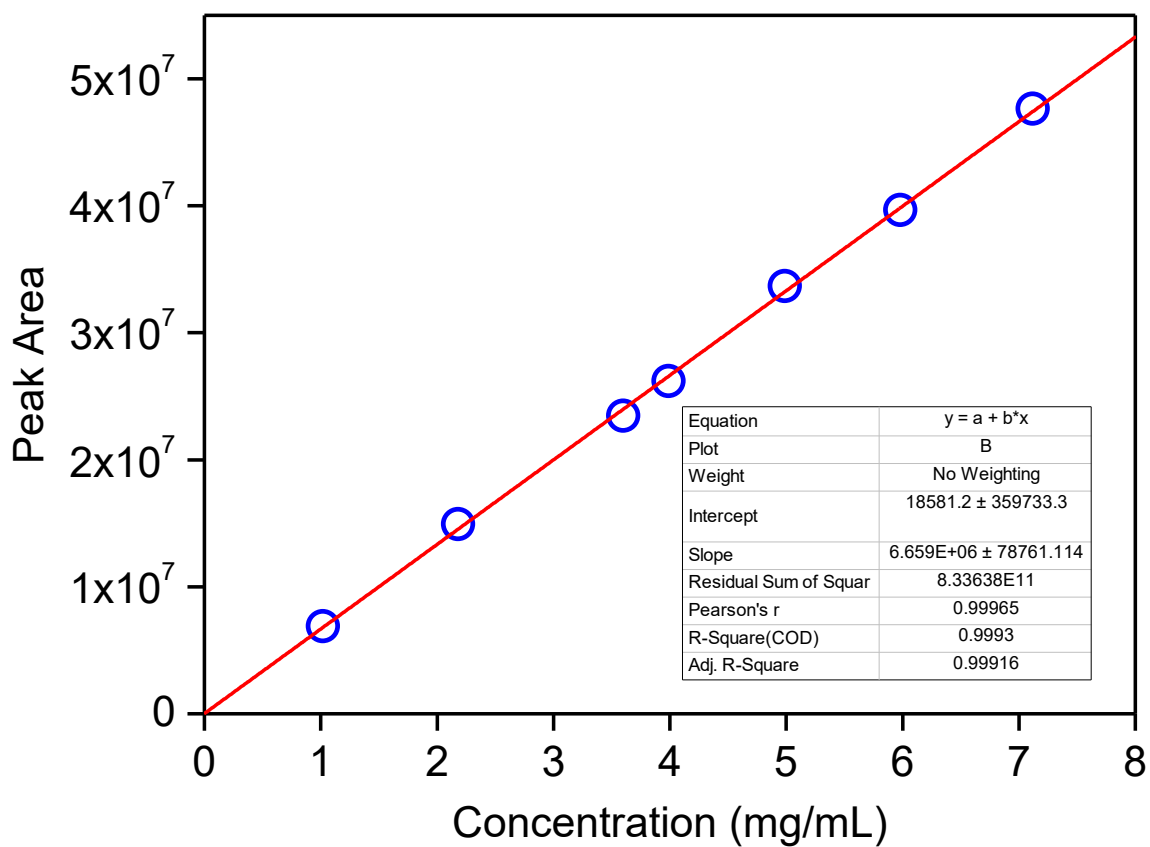
Pro lepší pochopení získaných dat jsou dále na Obr. 45 – 52 porovnány GPC chromatogramy s chromatogramy z metody GC-MS. V popisu obrázku je vždy stručná interpretace.

**Tab. 14** Absolutní obsah PDMS ( $\Sigma$ polymer, oligomer) a relativní plochy PDMS a nízkomolekulární látky

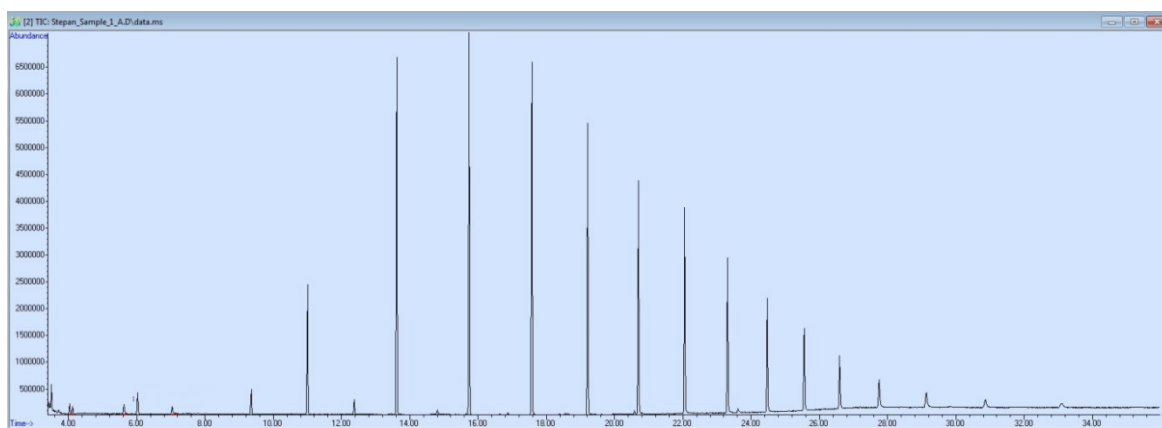
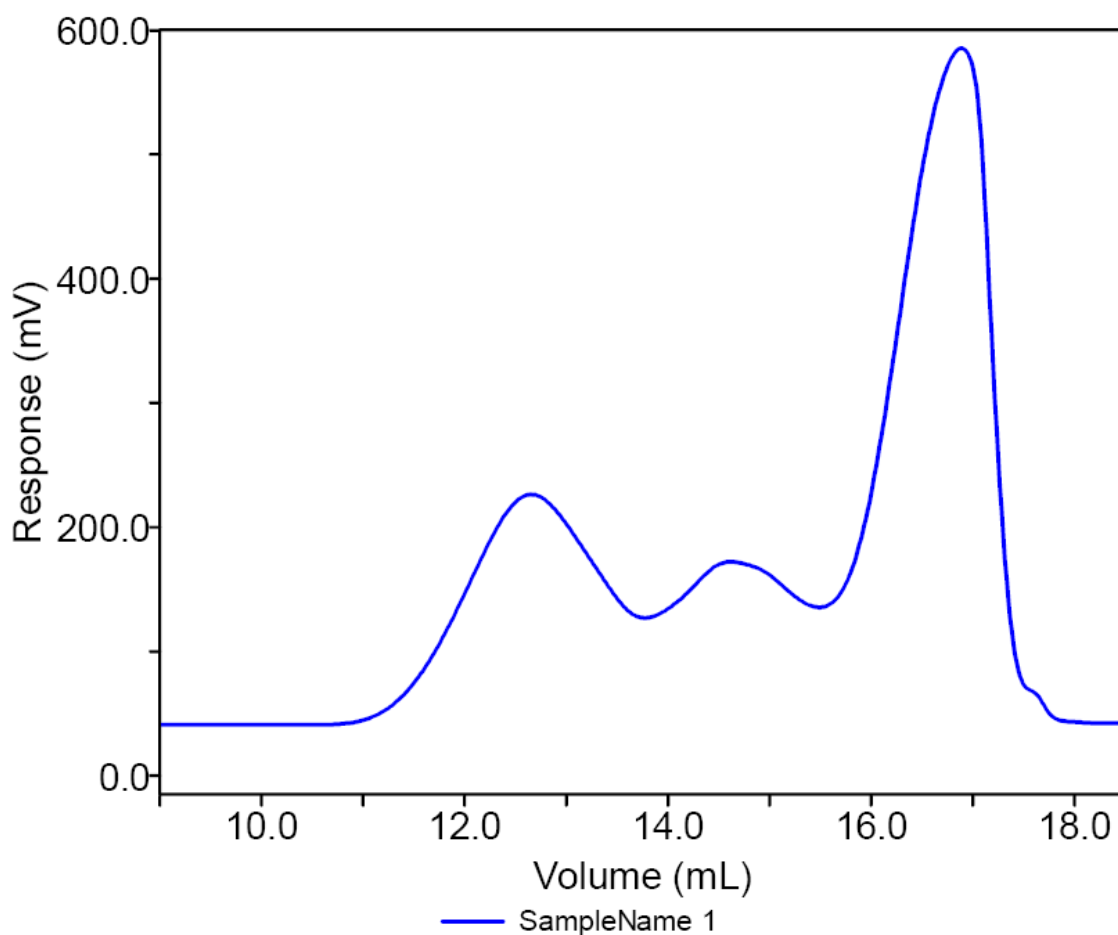
Vzorek	Název přípravku	PDMS (%)	Plocha PDMS (%)	Plocha nízkomolekulární látky (%)
1	Scar Gel Dr. Max	97,2	100	0
2	Strataderm	82,6	86	14
4	RejuvaSil	0	0	100
5	Scar treatment 345	76,5	75	25
6	Scar treatment 347	82,8	80	20
7	Scar treatment 348	85,8	85	15
8	Stratamed	77,0	75	25

**Tab. 15** Průměry molární hmotnosti

Vzorek	Název přípravku	$M_n$ (g/mol)	$M_w$ (g/mol)	$M_z$ (g/mol)	$M_w/M_n$
1	Scar Gel Dr. Max	1 500	32 000	169 000	21,3
2	Strataderm	2 200	66 000	485 000	30,0
5	Scar treatment 345	2 200	78 000	200 000	35,5
6	Scar treatment 347	2 200	79 000	200 000	35,9
7	Scar treatment 348	2 100	77 000	201 000	36,7
8	Stratamed	13 000	74 000	211 000	5,7

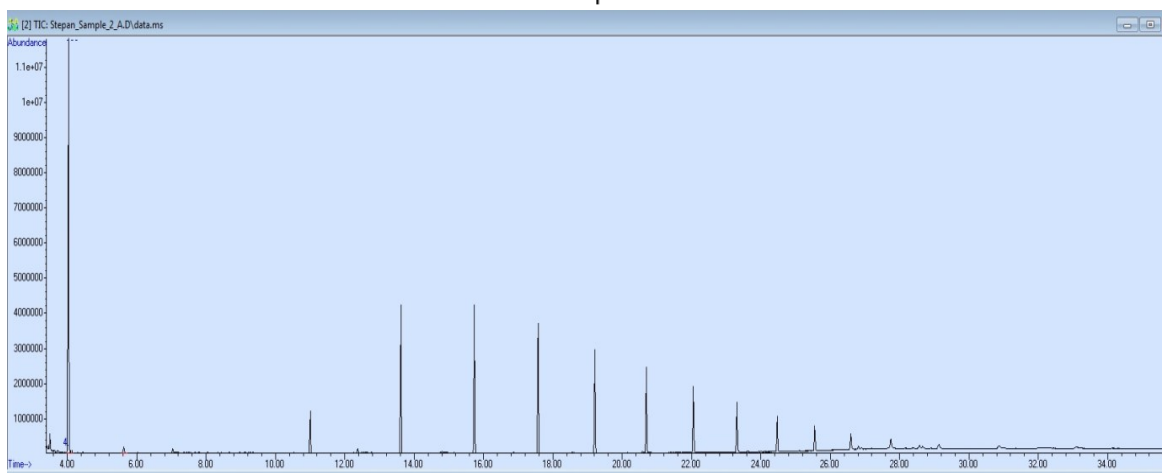
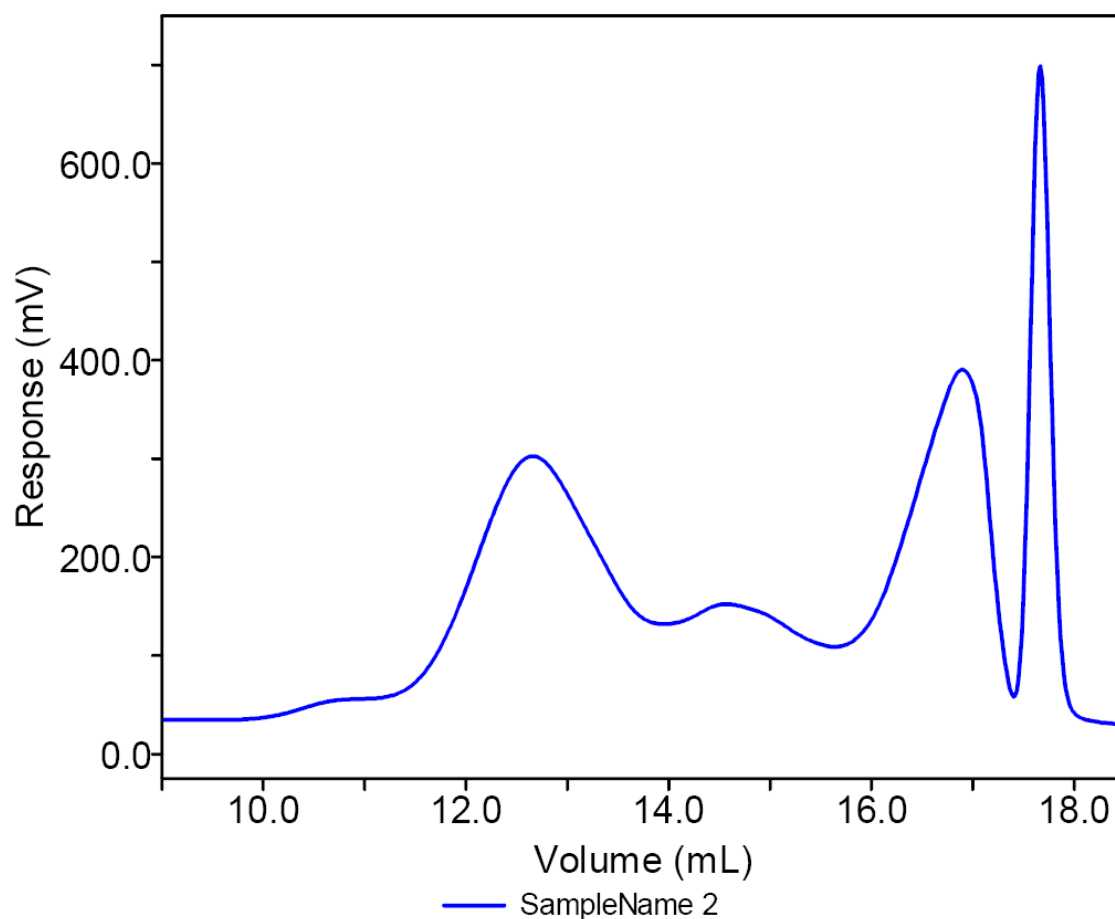


**Obr. 44** Kalibrační křivka odezvy RI detektoru pro PDMS.



**Obr. 45** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenového roztoku Scar Gel Dr. Max (vzorek 1).

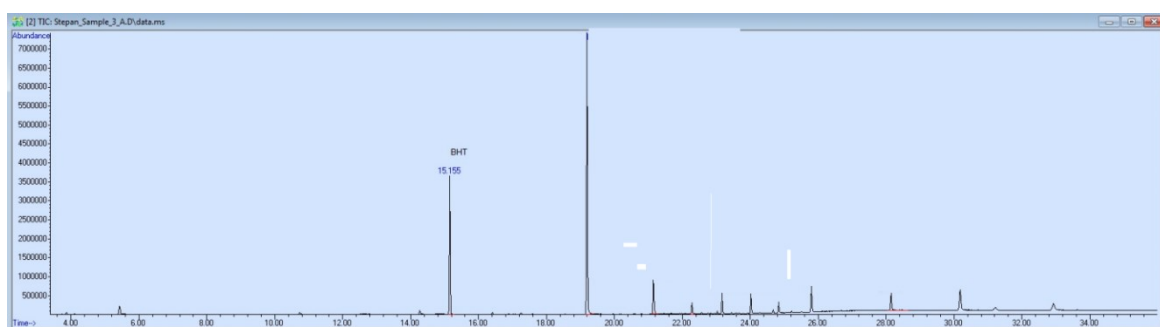
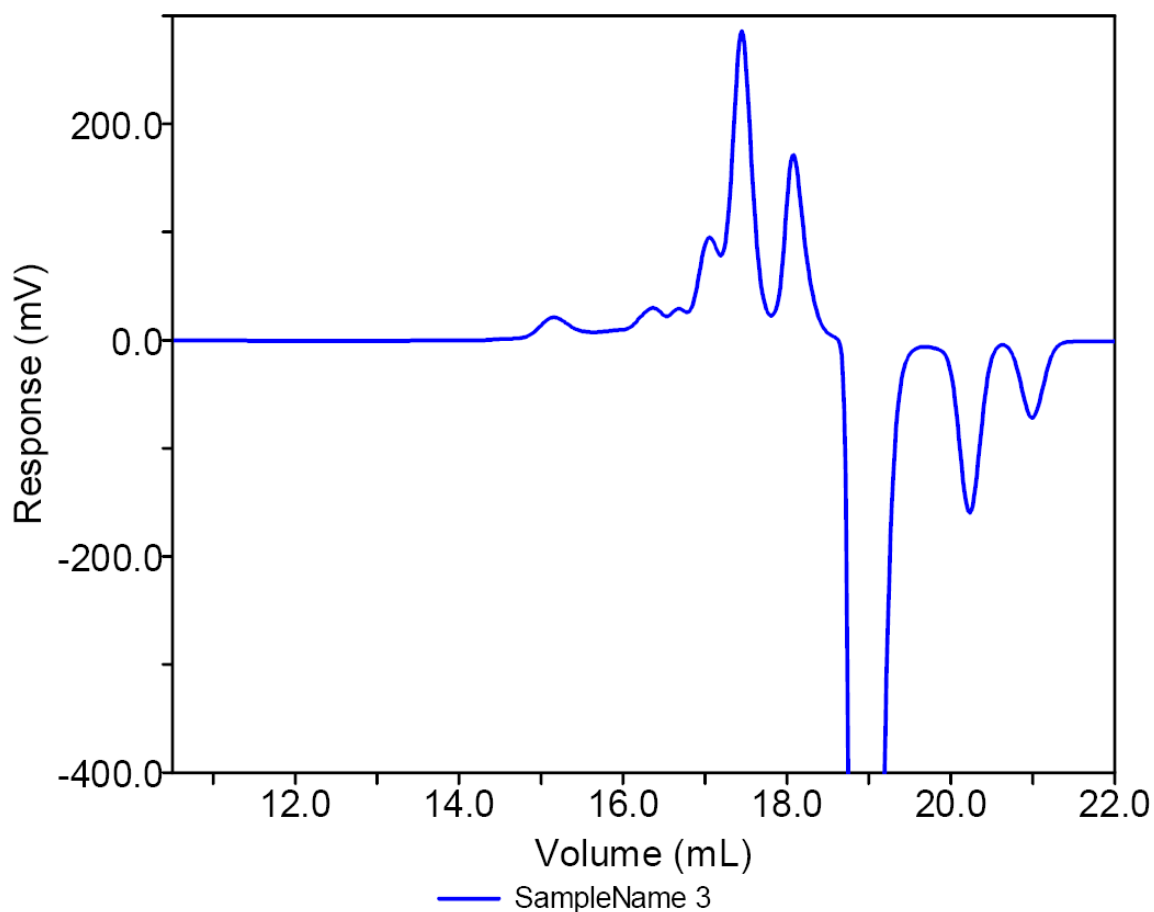
V GC-MS chromatogramu je vidět řada různých siloxanových nízkých oligomerů o různé molární hmotnosti a pravděpodobně též jejich různé izomery. Komponenty, které jsou vidět v GC-MS se v GPC nacházejí na sestupné hraně na konci chromatogramu.



**Obr. 46** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenového roztoku Stratadermu (vzorek 2).

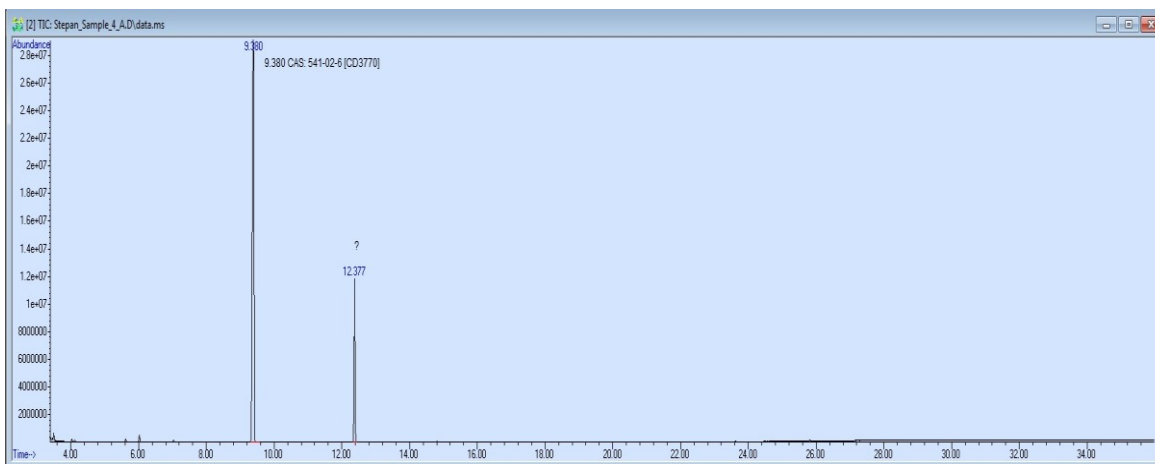
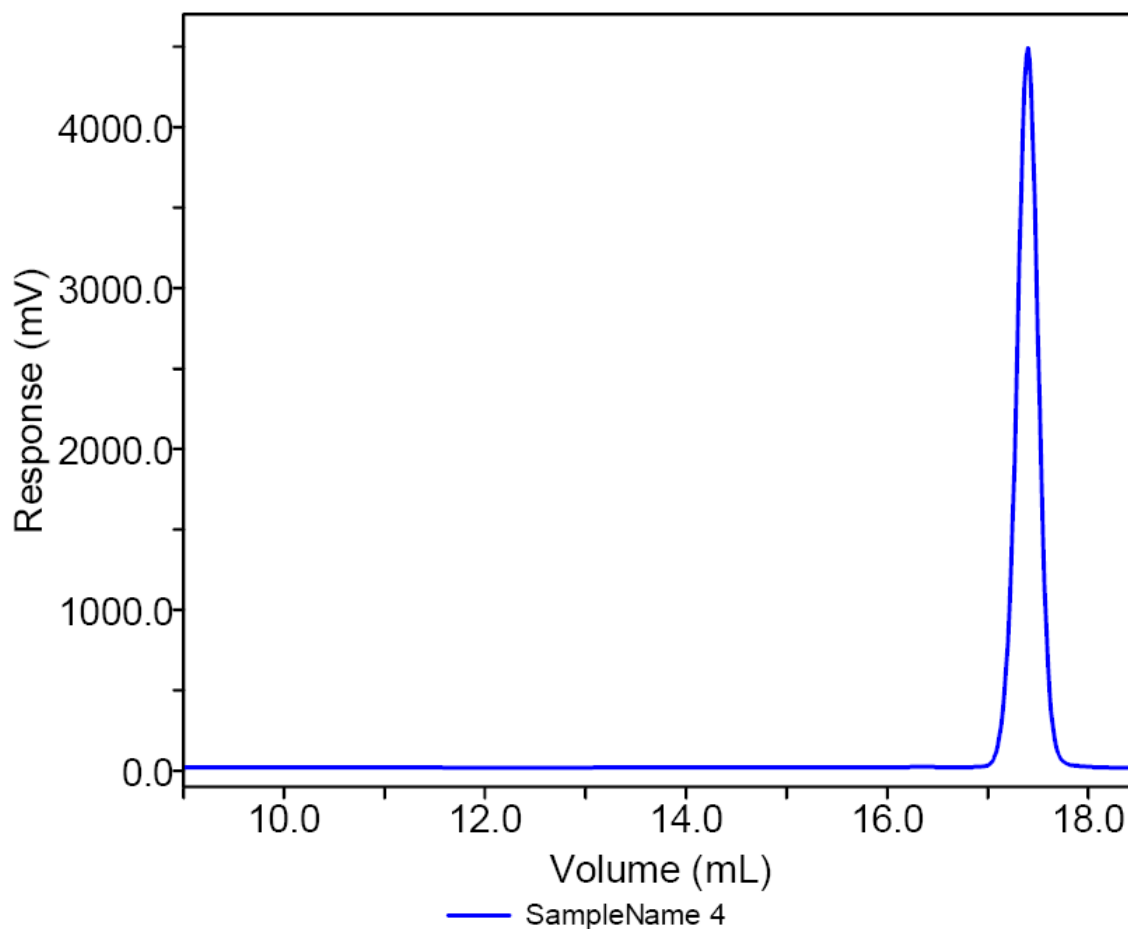
Majoritní komponenta, která eluuje v GPC v poloze  $\approx 17.7$  ml je v GC-MS chromatogramu v poloze  $\approx 4$  min. Další složky v GC-MS s retenčními časy za 10 min elují v GPC na sestupné hraně oligomerního píku.





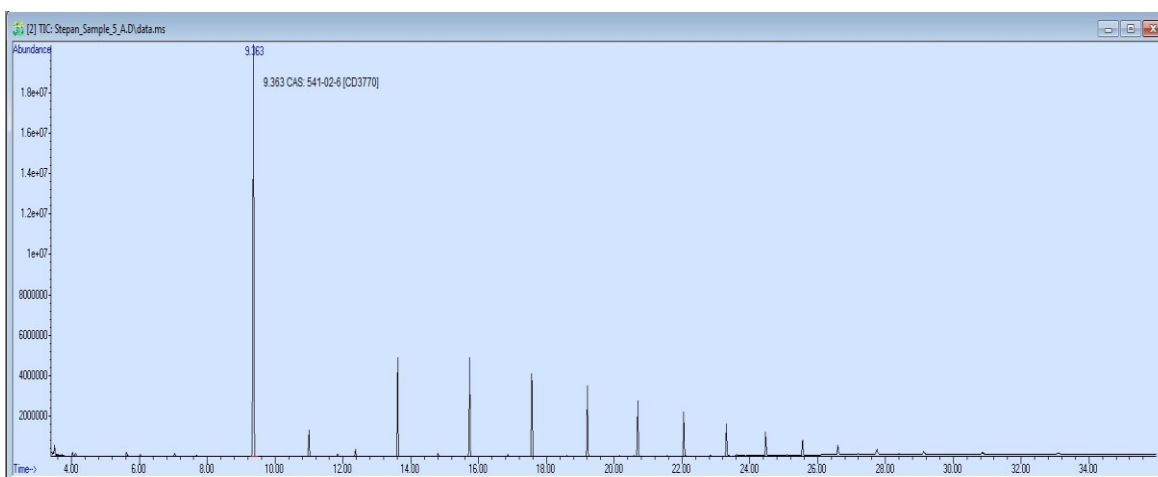
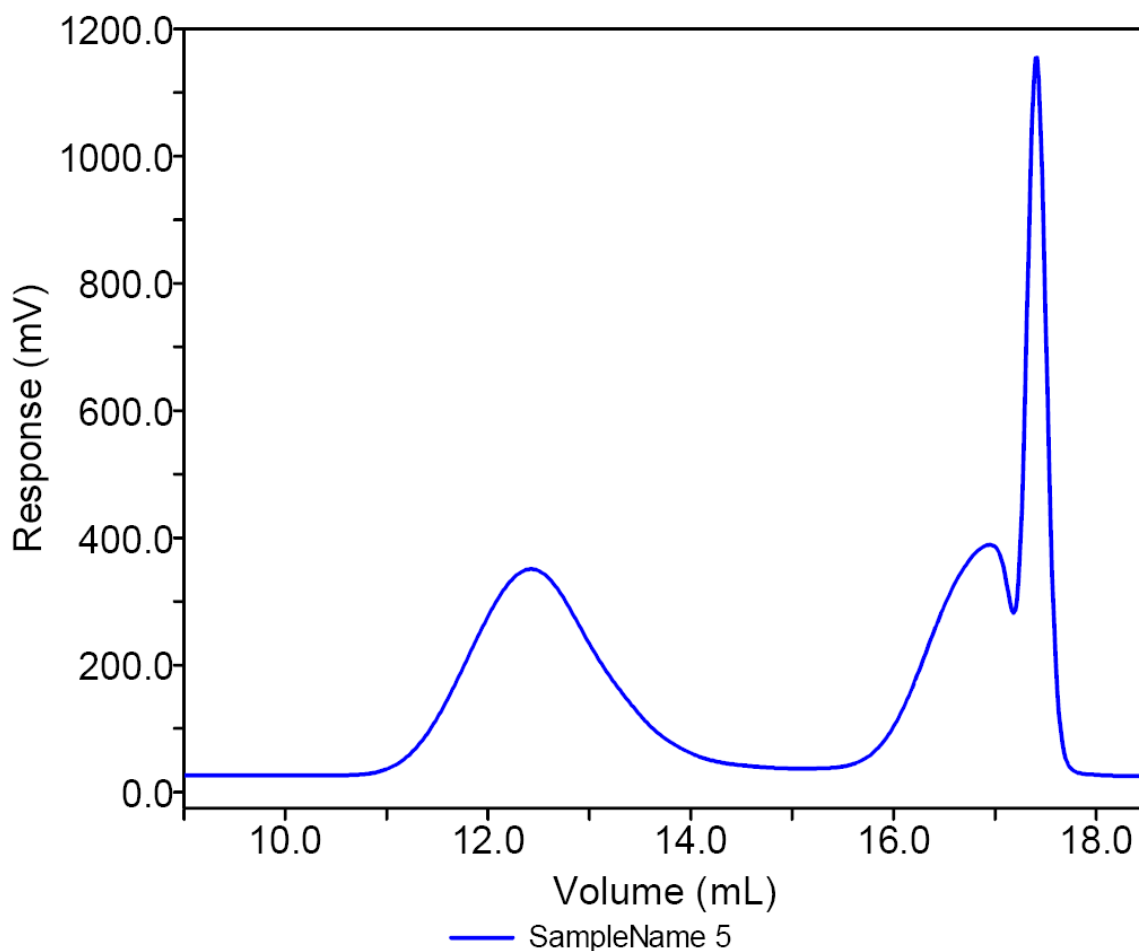
**Obr. 47** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy roztoku gelu 3 ScarEsthetique v THF.

Tento gel nebyl v toluenu rozpustný a v GPC nebyl měřen. GC-MS vzorku připraveného v toluenu nenašlo žádné látky. V roztoku získaném v THF GC-MS identifikuje jako majoritní složku glyceryl trioctanoate, což je pravděpodobně jeden z pozitivních píků v chromatogramu z metody GPC (nejspíš ten v poloze  $\approx 17,4$  ml). Velmi intenzivní negativní pík v GPC chromatogramu přísluší vodě. Další píky v GC-MS nevykazují oligomerní pravidelnost jako v případě předchozích vzorků. Tento vzorek je od ostatních vzorků zcela odlišný.



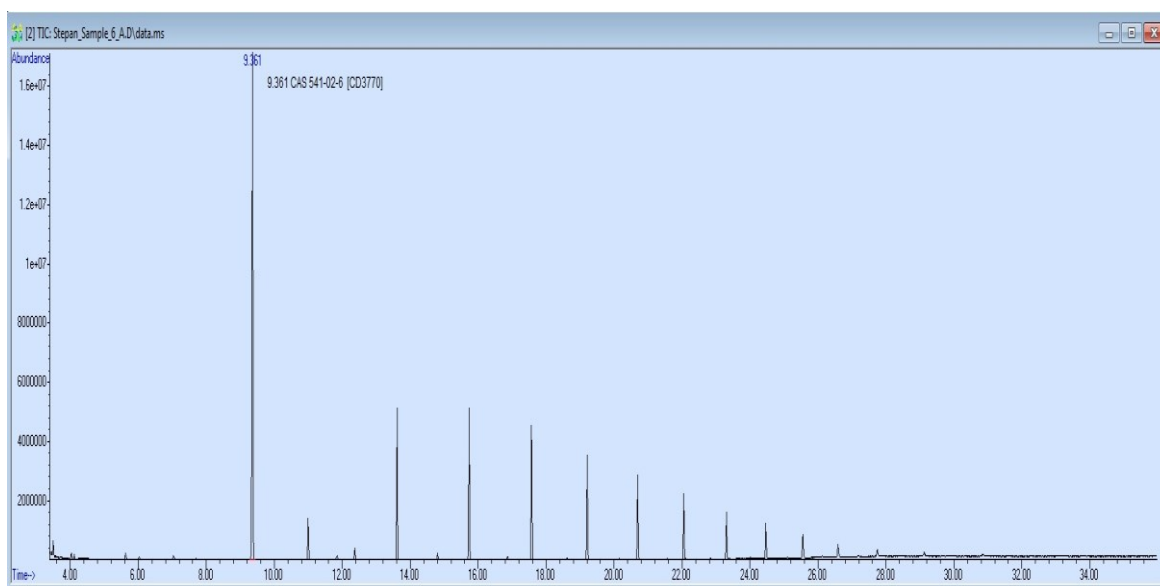
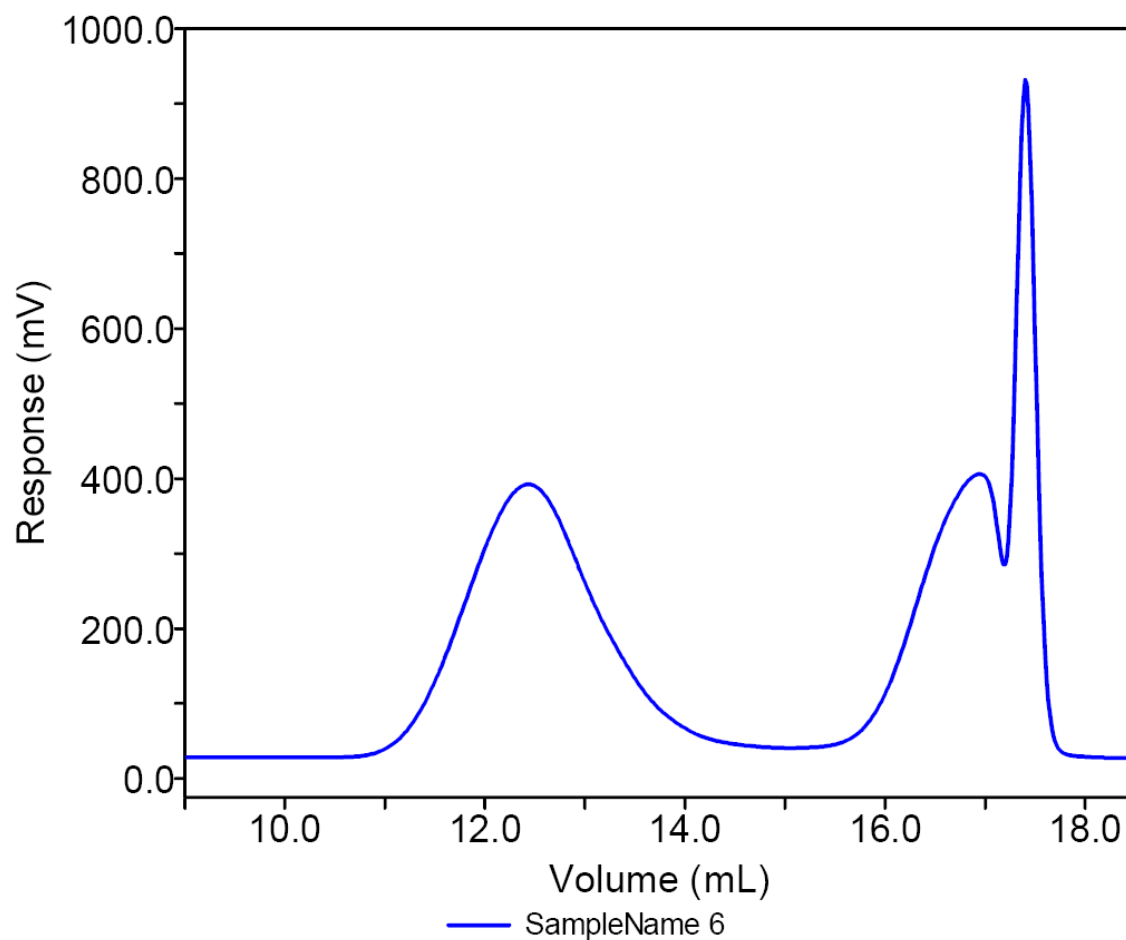
**Obr. 48** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenového roztoku RejuvaSilu (vzorek 4).

Obě chromatografické techniky nacházejí pouze jednu majoritní komponentu, kterou je dle MS spektra pravděpodobně dodecamethylcyclohexasiloxane.

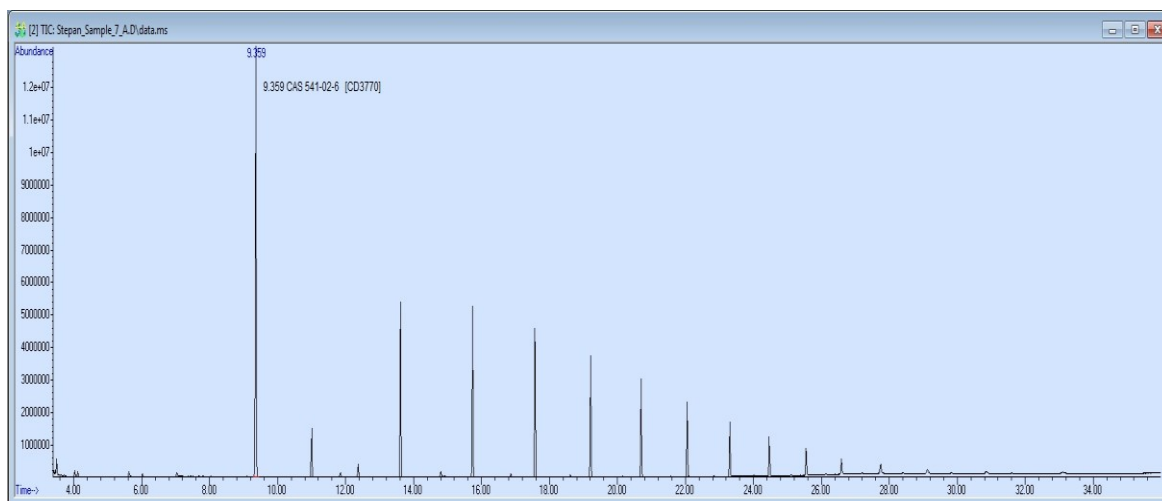
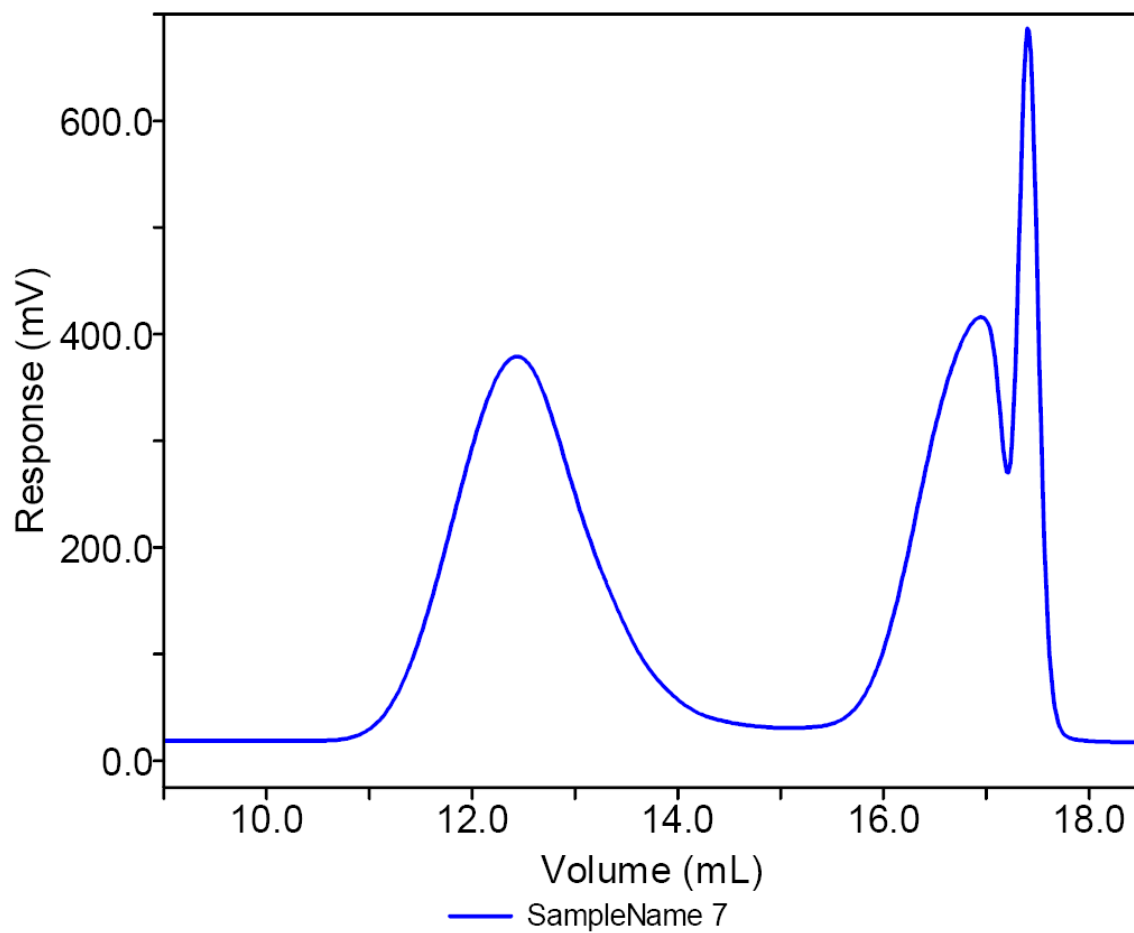


**Obr. 49** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenového roztoku Scar treatment gelu 345 (vzorek 5).

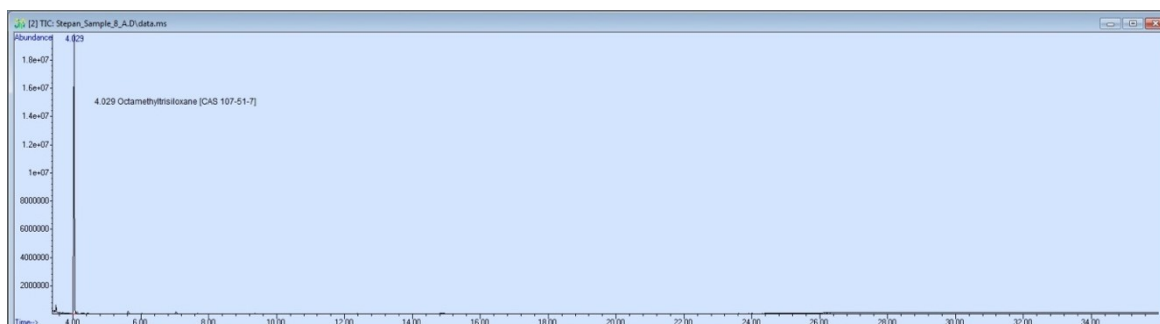
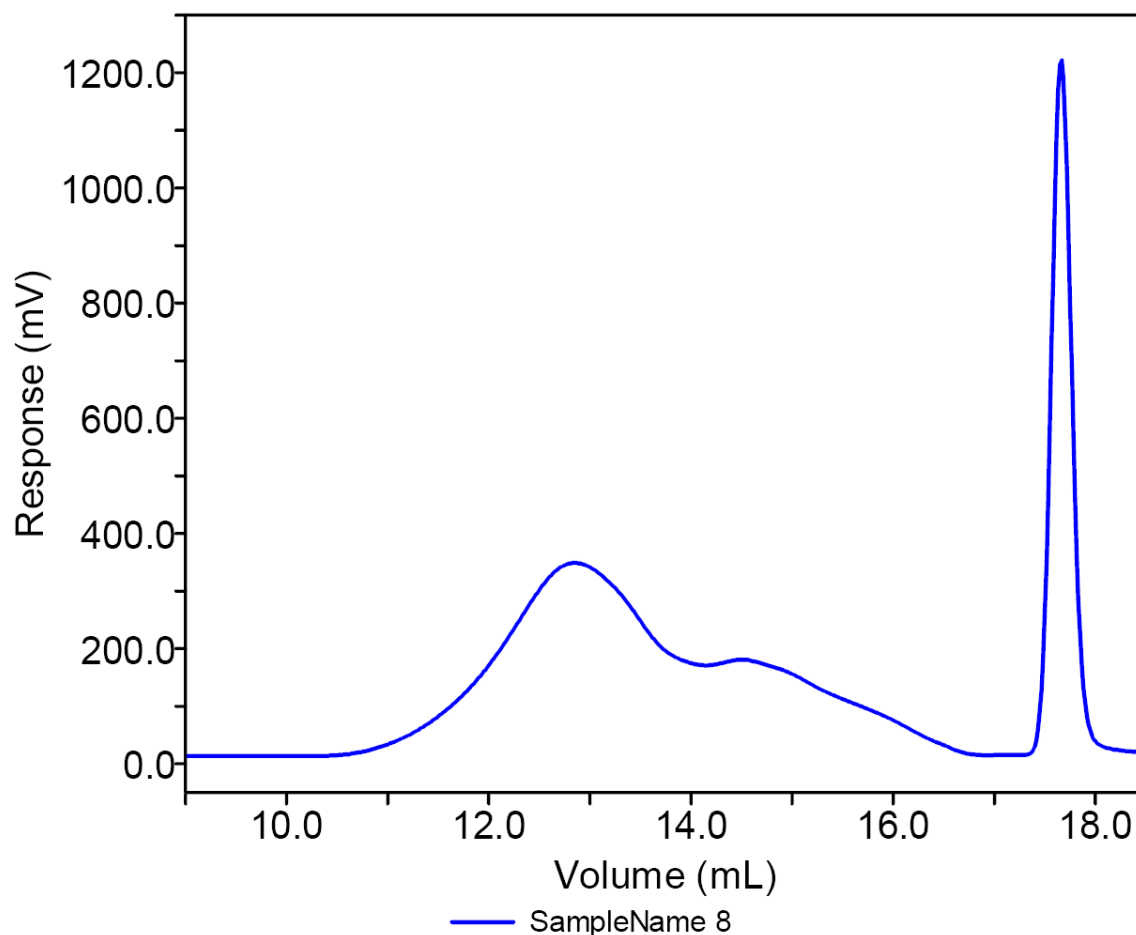
Majoritní pík v GC-MS v poloze  $\approx 9,4$  min odpovídá píku v poloze  $\approx 17,4$  ml v chromatogramu získaném metodou GPC. Oligomerní řada v GC-MS za 9 min eluuje v GPC na sestupné hraně píku oligomerů.



**Obř. 50** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenoveho roztoku Scar treatment gelu 347 (vzorek 6).



**Obř. 51** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenoveho roztoku Scar treatment gelu 348 (vzorek 7).



**Obr. 52** GPC (nahore) a GC-MS (dole) chromatogramy toluenového roztoku Stratamedu (vzorek 8).

Jeden majoritní pík v GC-MS chromatogramu odpovídá píku v poloze  $\approx 17.7$  ml v chromatogramu z GPC. Oligomerní řada v GC-MS chromatogramu chybí a též GPC chromatogram vylučuje přítomnost nízkomolekulárních oligomerů.

## 10 ZÁVĚRY

Analýza viskozitních křivek potvrdila newtonský typ toku u komerčních přípravků Scar Gel Dr. Max, Stratamed a u přípravků ve stadiu formulace Scar treatment gel 345, 347, 348. Strataderm, RejuvaSil a ScarEsthetique vykazují pokles viskozity při namáhání. Nově formulované přípravky se z hlediska tokových vlastností neshodují s přípravkem Strataderm, který byl zadán jako standard.

Oscilační testy prokázaly gelovou strukturu pouze u komerčních přípravků ScarEsthetique a RejuvaSil. Ostatní přípravky mají charakter viskoelastické kapaliny. Z hlediska viskoelastického chování lze konstatovat shodu mezi standardem a přípravky ve stadiu formulace.

ScarEsthetique a Rejuvasil dle GPC neobsahují polymerní ani oligomerní složku. Rovněž GC-MS nenachází píky, které by bylo možno přiřadit nízkomolekulárním oligomerům.

Dle GC-MS obsahují všechny přípravky, s výjimkou ScarEsthetique, polysiloxany, byť v případě RejuvaSilu se jedná pouze o nízkomolekulární dodecamethylcyclohexasiloxane. V ScarEsthetique nebyl siloxan metodou GC-MS identifikován, ale jemu odpovídající absorpční pásy byly nalezeny metodou FT-IR, která rovněž potvrdila přítomnost vody a esterů.

Scar Gel Dr. Max, Strataderm, Scar treatment gel 345, 347, 348 a Stratamed obsahují polymerní PDMS. V případě Scar Gelu, Stratadermu a Stratamedu doplněný o PDMS nížemolekulární s molární hmotností kolem  $10^4$  g/mol.

Oligomery s molární hmotností stovky až několik tisíc g/mol byly identifikovány v Scar Gelu Dr. Max, Stratadermu, Scar treatment gelu 345, 347, 348. V Stratamedu tyto oligomery chybí.

Je zřejmé, že s výjimkou ScarEsthetique je celkový obsah polymerních, oligomerních a nízkomolekulárních siloxanů (téměř) 100 %.

## 11 SEZNAM LITERATURY

---

- <sup>1</sup> Hsu KC, Lee YY, Tang MJ. *Pathogenesis of scars: An overview. Scars and Scarring: Causes, Types and Treatment Options*. Nova Science Publishers, Inc., 2013. 41-55.
- <sup>2</sup> Yordanov Y, Shef A. *Hypertrophic Scars and Keloids – Contemporary Concepts and Treatment Options*. Acta Medica Bulgarica 41 (2014): 57-74.
- <sup>3</sup> Bowden LG, Byrne HM, Maini PK, Moulton DE. *A morphoelastic model for dermal wound closure*. Biomech Model Mechanobiol. 2016 Jun;15(3):663-81.
- <sup>4</sup> Gozali MV, Zhou B. *Effective treatments of atrophic acne scars*. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 May;8(5):33-40.
- <sup>5</sup> Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. *Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids*. Wounds. 2017 May;29(5):154-158.
- <sup>6</sup> Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, Sasseville D, Jafarian F. *Insights into the Pathophysiology of Hypertrophic Scars and Keloids: How Do They Differ?* Adv Skin Wound Care. 2018 Jan;31(1):582-595.
- <sup>7</sup> Urbánek J. *Současné možnosti terapie keloidů*. Dermatol. praxi 2012; 6(3): 144-147.
- <sup>8</sup> Scrimali L, Lomeo G, Nolfo C, Pompili G, Tamburino S, Catalani A, Siragò P, Perrotta RE. *Treatment of hypertrophic scars and keloids with a fractional CO2 laser: a personal experience*. J Cosmet Laser Ther. 2010 Oct;12(5):218-21.
- <sup>9</sup> Wallace HA, Basehore BM, Zito PM. *Wound Healing Phases*. 2020 Sep 29. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–.
- <sup>10</sup> Bowden LG, Byrne HM, Maini PK, Moulton DE. *A morphoelastic model for dermal wound closure*. Biomech Model Mechanobiol. 2016 Jun;15(3):663-81.
- <sup>11</sup> Wagner JA. *Therapy of pathological scars*. J Dtsch Dermatol Ges. 2013 Dec;11(12):1139-57.
- <sup>12</sup> Waibel J, Rudnick A. *Comprehensive Treatment of Scars and Other Abnormalities of Wound Healing*. Advances in Cosmetic Surgery. 2018;1. 151-162.
- <sup>13</sup> Smičková E. *Péče o jizvy*. Med. praxi 2011; 8(1): 31-33.
- <sup>14</sup> Meaume S, Le Pillouer-Prost A, Richert B, Roseeuw D, Vadoud J. *Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones*. Eur J Dermatol. 2014 Jul-Aug;24(4):435-43.



- 
- <sup>15</sup> Kafka M, Collins V, Kamolz LP, Rappal T, Branski LK, Wurzer P. *Evidence of invasive and noninvasive treatment modalities for hypertrophic scars: A systematic review*. Wound Repair Regen. 2017 Jan;25(1):139-144.
- <sup>16</sup> Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. *Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide*. Burns. 2014 Nov;40(7):1255-66.
- <sup>17</sup> O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. *Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids*. Ann R Coll Surg Engl. 1996 May;78(3 (Pt 1)):168-75.
- <sup>18</sup> Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. *Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies*. Mol Med. 2011 Jan-Feb;17(1-2):113-25.
- <sup>19</sup> Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; *International Advisory Panel on Scar Management*. *International clinical recommendations on scar management*. Plast Reconstr Surg. 2002 Aug;110(2):560-71.
- <sup>20</sup> Krajčová M, Kučerová R, Urbánek J. *Kryoterapie a její využití v léčbě keloidních jizev*. Dermatol. praxi 2008; 2(2): 94–95.
- <sup>21</sup> Mustoe TA. *Evolution of silicone therapy and mechanism of action in scar management*. Aesthetic Plast Surg. 2008 Jan;32(1):82-92.
- <sup>22</sup> Van den Kerckhove E, Stappaerts K, Boeckx W, Van den Hof B, Monstrey S, Van der Kelen A, De Cubber J. *Silicones in the rehabilitation of burns: a review and overview*. Burns. 2001 May;27(3):205-14.
- <sup>23</sup> Sawada Y, Sone K. *Treatment of scars and keloids with a cream containing silicone oil*. Br J Plast Surg. 1990 Nov;43(6):683-8.
- <sup>24</sup> Gallant-Behm CL, Mustoe TA. *Occlusion regulates epidermal cytokine production and inhibits scar formation*. Wound Repair Regen. 2010 Mar-Apr;18(2):235-44.
- <sup>25</sup> O'Shaughnessy KD, De La Garza M, Roy NK, Mustoe TA. *Homeostasis of the epidermal barrier layer: a theory of how occlusion reduces hypertrophic scarring*. Wound Repair Regen. 2009 Sep-Oct;17(5):700-8.
- <sup>26</sup> Eishi K, Bae SJ, Ogawa F, Hamasaki Y, Shimizu K, Katayama I. *Silicone gel sheets relieve pain and pruritus with clinical improvement of keloid: possible target of mast cells*. J Dermatolog Treat. 2003 Dec;14(4):248-52.
- <sup>27</sup> Dostupné z: <https://dermatix.com.my/the-science-of-scars/how-does-dermatix-work>, datum náhledu: 25.1. 2021.

- 
- <sup>28</sup> Dostupné z: <http://strataderm.com/wp-content/uploads/2019/09/Patient-Information-Leaflet-Strataderm.pdf>, datum náhledu: 25.1. 2021.
- <sup>29</sup> Dostupné z: <http://stratamed.com/wp-content/uploads/2019/09/Patient-Information-Leaflet-Stratamed.pdf>, datum náhledu: 25.1. 2021.
- <sup>30</sup> Dostupné z: <https://www.drmax.cz/dr-max-scar-gel-15->, datum náhledu: 26.1. 2021.
- <sup>31</sup> Dostupné z: <https://www.lekarna.cz/scar-esthetique-krem-na-jizvy-4g/#vice-informaci>, datum náhledu: 26.1. 2021.
- <sup>32</sup> Dostupné z: <https://www.lekarna.cz/rejuvasil-silikonovy-gel-na-jizvy-30ml/#vice-informaci>, datum náhledu: 26.1. 2021.
- <sup>33</sup> Karlíček R. a kol. *Analytická chemie pro farmaceuty*. Karolinum. Praha 2007.
- <sup>34</sup> Song Y, Cong Y, Wang B, Zhang N. *Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations*. Expert Opin Drug Deliv. 2020 Apr;17(4):551-571.
- <sup>35</sup> Dostupné z: <https://fch.upol.cz/skripta/zfcm/ir/ir.pdf>, datum náhledu 15.1. 2021.
- <sup>36</sup> Krofta J. a kol. *Návody pro laboratorní cvičení z analytické chemie II – Infračervená spektrometrie*. VŠCHT Praha. 2001.
- <sup>37</sup> Johnson LM, Gao L, Shields IV CW, Smith M, Efimenko K, Cushing K, Genzer J, López GP. *Elastomeric microparticles for acoustic mediated bioseparations*. J Nanobiotechnology. 2013 Jun 28;11:22.
- <sup>38</sup> Holubová R. *Základy reologie a reometrie kapalin*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, 23-27. ISBN: 978-80-244-4178-8.
- <sup>39</sup> Mezger TG. *The rheology handbook: For users of rotational and oscillatory rheometers, 2nd ed.* Vincentz Network: Hannover, 2006. ISBN 3-87870-174-8.
- <sup>40</sup> *A Basic Introduction to Rheology*. Malvern Instruments Limited. 2016, 1-20. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).
- <sup>41</sup> *Toolkit\_V001-1 Table of Shear Rates / Equilibrium Flow Curve*. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).
- <sup>42</sup> *Evaluating product spreading characteristics on a rotational rheometer using the power law model*. Malvern Instruments Limited, 2014, 1-5. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).
- <sup>43</sup> *Analyse\_0005 - Sisko model fit for viscometry*. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).
- <sup>44</sup> Siska B, Snejdrova E, Machac I, Dolecek P, Martiska J. *Contribution to the rheological testing of pharmaceutical semisolids*. Pharm Dev Technol. 2019 Jan;24(1):80-88.
- <sup>45</sup> *Characterizing gel properties using oscillation testing on a rotational rheometer*. Malvern Instruments Limited. 2014, 1-5. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).

- 
- <sup>46</sup> *Evaluating product texture using oscillatory testing on a rotational rheometer*. Malvern Instruments Limited. 2014, 1-5. [www.malvern.com](http://www.malvern.com).
- <sup>47</sup> Podehradská J, Vozňáková Z. *Návody pro laboratorní cvičení z Analytické chemie II. Plynová chromatografie*. VŠCHT, Praha 1997.
- <sup>48</sup> Medeiros PM, Simoneit BR. *Gas chromatography coupled to mass spectrometry for analyses of organic compounds and biomarkers as tracers for geological, environmental, and forensic research*. *J Sep Sci*. 2007 Jul;30(10):1516-36.
- <sup>49</sup> Churáček J. *Analytická separace látek*. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1990. ISBN: 80-03-00569-8.
- <sup>50</sup> Hrbek V. *Gelová permeační chromatografie (GPC)*. VŠCHT. [online] Dostupné z: [https://web.vscht.cz/~poustkaj/ISM%20PIGA%20Cz-13%20Gelová%20permeačn%C3%AD%20chromatografie\\_VH2018.pdf](https://web.vscht.cz/~poustkaj/ISM%20PIGA%20Cz-13%20Gelová%20permeačn%C3%AD%20chromatografie_VH2018.pdf), datum náhledu: 28.6. 2021.
- <sup>51</sup> Striegel AM, Yau WW, Kirkland JJ, Bly DD. *Modern Size-Exclusion Liquid Chromatography: Practice of Gel Permeation and Gel Filtration Chromatography*. John Wiley & Sons, 2009. ISBN: 978-0-471-20172-4.
- <sup>52</sup> Grubisic Z, Rempp P, Benoit H. *A universal calibration for gel permeation chromatography*. *J. Polym. Sci. Part. B. Polym. Lett*. 1967;5:753–759.