

Studie bobtnání a uvolňování vybraného polymerního materiálu pro řízené uvolňování látek v medicíně

Bc. Jiří Klofáč

Diplomová práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství polymerů

akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Jiří KLOFÁČ**

Osobní číslo: **T11091**

Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**

Studijní obor: **Inženýrství polymerů**

Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studie bobtnání a uvolňování vybraného
polymerního materiálu pro řízené uvolňování látek
v medicíně**

Zásady pro vypracování:

Anotace: V práci bude připravena originální výchozí forma gelu, prostudováno jeho bobtnání, ze zbobtnalé formy připraven xerogel, nasycen roztokem aktivní látky a pak studována kinetika bobtnání a uvolňování.

Literární rešerše:

1. Polymerní materiály vhodné pro bobtnání a vytvoření gelu
2. Způsoby, principy, faktory a kinetiky bobtnání a uvolňování polymerů.
3. Charakterizační metody pro sledování bobtnání a uvolňování polymerů

Praktická část:

1. Volba výchozích termoplastických materiálu a způsobu přípravy.
2. Příprava materiálů a jejich základní charakterizace pomocí dostupných metod.
3. Studie bobtnání modelových polymerů ve vodném prostředí, sledování nasycení aktivní látky v roztoku a vyhodnocení dat.
4. Shrnutí experimentu, diskuze a formulace závěru.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. MILLER-CHOU, B.A., KOENIG, J.L. A. Review of Polymer Dissolution. Progress in Polymer Science (Oxford). Vol. 28, no. 8 Pp. 1223-1270, 2003. ISSN:0079-6700.
2. LUO, Yan-Ling., WEI, Qing-Bo., XU, Feng., CHEN, Ya-Shao., FAN, Li-Hua., ZHANG, Chang-Hu. Assembly, Characterization and Swelling Kinetics of Ag Nanoparticles in PDMAA-g-PVA Hydrogel Networks. Materials Chemistry & Physics, Vol. 118, no.(2-3), Pp.329-337, 2009. ISSN:0254-0584.
3. LEJA, K., LEWANDOWICZ, G. Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers - a Review. Polish Journal of Environmental Studies. Vol. 19, no. 2 Pp 255-266, 2010. ISSN:1230-1485.
4. KUDO, S., OTSUKA, E., SUZUKI, A. Swelling Behavior of Chemically Crosslinked PVA Gels in Mixed Solvents. Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics. Vol. 48, no. 18 Pp. 1978-1986, 2010. ISSN:0887-6266.

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Pavel Bažant

Centrum polymerních materiálů

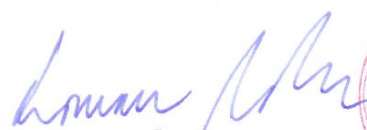
Datum zadání diplomové práce:

11. února 2013

Termín odevzdání diplomové práce:


17. května 2013

Ve Zlíně dne 11. února 2013



doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan





doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ/DIPLOMOVÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že

- odevzdáním bakalářské/diplomové 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 bakalářská/diplomová práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a bude dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou/diplomovou 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⁾;
- 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;
- podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užit své dílo – bakalářskou/diplomovou 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);
- pokud bylo k vypracování bakalářské/diplomové práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské/diplomové práce využít ke komerčním účelům.

Ve Zlíně
16. 5. 2013

JIRÍ KLOFAČ
Jméno, příjmení, podpis

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, § 47b 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 nahlédnutí 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 výtisky, 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 užit 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 přihlídnou k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předložená práce je zaměřena na studium řízeného uvolňování aktivních látek z polymerních hydrogelů. Jako modelový systém pro přípravu polymerního hydrogelu byl vybrán polyvinylalkohol v kombinaci s krystalovou violetí jako aktivní látkou. Teoretická část je věnována popisu gelů, teorii jejich tvorby, jsou definovány základní pojmy nezbytné pro pochopení kinetiky bobtnání a řízeného uvolňování. Praktická část je soustředěna na přípravu polymerního xerogelu technikou lisování a jeho následném převedení na hydrogel při současném zakorporování aktivní látky do struktury. U toho je studována kinetika uvolňování aktivní látky.

Klíčová slova: hydrogel, polyvinylalkohol, bobtnání, kinetiky uvolňování.

ABSTRACT

This work is focused on study of controlled release of active substances from polymeric hydrogels. Polyvinyl alcohol in combination with the crystal violet as active substance was chosen as the model system. Theoretical part is devoted to description of various gels and understanding of network creation theory. Basic concepts related to swelling kinetics and controlled release are given. In practical part, xerogel prepared by hot pressing method is swelled to hydrogel while incorporated the active substance in its structure. The release kinetics of active substance was studied.

Keywords: hydrogel, polyvinyl alcohol, swelling, release kinetics.

Tímto bych chtěl poděkovat svému vedoucímu diplomové práce Ing. Pavlu Bažantovi, Doc. Ing. et Ing. Ivo Kuřítkovi, Ph.D. et Ph.D., Ing. Tomáši Sedláčkovi, Ph.D. a Ing. Michalu Machovskému, za vedení, rady a pomoc při řešení diplomové práce. Dále bych poděkoval také své rodině a všem blízkým za nesmírnou podporu během let mého studia.

Tato práce byla podpořena Interní grantovou agenturou Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně (gran. č. IGA/FT/2013/026)

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

.....
Jiří Klofáč

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 POLYMERNÍ GELY	11
1.1 TYPY VAZEB MEZI ŘETĚZCI V POLYMERNÍCH GELECH	11
1.1.1 Chemické sítě	11
1.1.2 Fyzikální sítě	12
1.1.3 Sítě tvořené spleteninami	13
2 HYDROGELY	14
2.1 MATERIÁLY VHODNÉ PRO PŘÍPRAVU HYDROGELŮ	14
2.1.1 Přírodní materiály vhodné pro tvorbu hydrogelů	14
2.1.2 Syntetické materiály vhodné pro tvorbu hydrogelů	16
3 BOBTNÁNÍ	19
3.1 FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ BOBTNÁNÍ	19
3.1.1 Vliv teploty	19
3.1.2 Vliv elektrolytů	20
3.2 HODNOTY CHARAKTERIZUJÍCÍ BOBTNÁNÍ A JEHO KINETIKU	21
3.2.1 Stupeň nabobtnání (Q)	21
3.2.2 Rovnovážné množství vody (Q_{\max})	21
3.2.3 Kinetika bobtnání	21
4 ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV	23
4.1 SYSTÉMY PRO ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV	23
4.1.1 Zásobníkový systém	23
4.1.2 Matricový systém	23
4.2 KINETICKÉ MODELÝ UVOLŇOVÁNÍ	24
4.2.1 Kinetika nultého řádu	24
4.2.2 Kinetika prvního řádu	24
4.2.3 Higuchiho model	25
4.2.4 Hixson a Crowellův model	26
4.2.5 Korsmeyer-Peppasův model	26
4.2.6 Baker-Lonsdale model	26
4.2.7 Weibullův model	27
4.2.8 Hopfenbergerův model	27
5 ZÁKLADNÍ METODY VHODNÉ PRO SLEDOVÁNÍ BOBTNÁNÍ A UVOLŇOVÁNÍ	28
II PRAKTICKÁ ČÁST	30
6 CÍLE PRÁCE	31
7 POPIS EXPERIMENTU	32
7.1 POUŽITÉ MATERIÁLY	32
7.1.1 Mowiflex TC 232	32
7.1.2 Krystalová violet'	32

7.2	PŘÍSTROJE A POMŮCKY	33
7.3	PŘÍPRAVA MATERIÁLU A VZORKŮ	34
7.3.1	Příprava vzorku pro studii bobtnání	34
7.3.2	Příprava vzorků pro studii uvolňování aktivní látky	34
7.3.3	Příprava vzorků pro studii řízeného uvolňování aktivní látky	34
7.4	CHARAKTERIZACE MATERIÁLU	35
7.4.1	FTIR.....	35
7.5	CHARAKTERIZACE GELU	35
7.5.1	Studie visko-elastických vlastností.....	35
7.5.2	Studie bobtnání a uvolňování matrice	35
7.5.3	Studie uvolňování aktivní látky.....	36
7.5.4	Studie řízeného uvolňování aktivní látky	36
8	VÝSLEDKY A DISKUZE	37
8.1	CHARAKTERIZACE MATERIÁLU	37
8.1.1	FTIR analýza	37
8.2	CHARAKTERIZACE GELU	39
8.2.1	Studie visko-elastických vlastností hydrogelu	39
8.2.2	Optická charakterizace gelu	40
8.2.3	Studie bobtnání a uvolňování matrice	42
8.2.4	Studie uvolňování aktivní látky.....	46
8.2.5	Studie řízeného uvolňování aktivní látky	49
9	ZÁVĚR	51
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	53
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	57
	SEZNAM OBRÁZKŮ	59
	SEZNAM TABULEK	60
	SEZNAM PŘÍLOH	61

ÚVOD

Polymerní materiály, jejich technologie a využití jsou v dnešní době neustále posouvány vpřed a rozšiřují své pole působnosti. Dennodenně se s nimi setkáváme na každém kroku; v domácnostech s předměty běžné potřeby, v potravinářském průmyslu a obalové technice, automobilovém a leteckém kde díky snížení hmotnosti umožňují šetřit energii za současného zvýšení mechanických vlastností ve srovnání s tradičními materiály, v textilním průmyslu kde jsou ceněny pro svou výbornou oděruvzdornost a odolnost proti povětrnostním podmínkám, abychom jmenovali některé z obvyklých aplikací. Pro svou biokompatibilitu jsou polymery stále více a více používány v medicínském sektoru jako materiál vhodný pro výrobu katétrů, tělních implantátů, krycích obvazů, scaffoldů, atd. Nejnověji se testují polymerní materiály jako systémy vhodné pro řízené uvolňování léčiva v lidském organismu. Využitím polymerních materiálů, konkrétně polymerních hydrogelů jako materiálů vhodných pro řízenou dopravu léčiv v lidském organismu, je inspirována i tato diplomová práce.

Počátky využívání polymerních materiálů pro řízenou dopravu léčiv se nachází v polovině minulého století, s čím souvisí i vznik nového vědního oboru farmakokinetiky. Díky neustálému rozvoji tohoto multidisciplinárního vědeckého oboru spojeného s pokrokem v oblasti analytických metod a výpočetní techniky došlo od počátku ke vzniku mnoha nových lékových forem. Tyto nové lékové formy mají výhody, mezi které patří například snížení frekvence dávkování a redukce výkyvů množství léčiva v lidském organismu s čím se spojují i následná lepší compliance pacienta. [1]

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 POLYMERNÍ GELY

Polymerní gely jsou definovány jako 3D makromolekulární systémy, které nabývají makroskopických velikostí. Pro vznik polymerního gelu je důležité, aby se vytvořilo dostatečné množství intermolekulárních vazeb neboli uzlových bodů. Při vytvoření dostatečně velkého množství uzlových bodů můžeme teoreticky říct, že vzniká jedna makromolekula s nekonečně velkou molekulovou vahou.[2] Mnoho autorů souhlasí s faktem, že je zapotřebí minimálně dvou komponentů k získání gelu: a to síť (disperzní podíl) a rozpouštědlo (disperzní prostředí). [3] Vznik polymerního gelu se nazývá gelace, během které dochází ke vzniku lyogelu, který obsahuje obě složky disperzního systému. Struktura, která obsahuje pouze disperzní podíl, se nazývá xerogel. Lyogely, pak dále dělíme podle použitého disperzního prostředí a to na hydrogely, kde disperzní prostředí je voda a organogely, kde je disperzní prostředí nevodného charakteru např. organická rozpouštědla.[2]

1.1 Typy vazeb mezi řetězci v polymerních gelech

1.1.1 Chemické sítě

Chemické sítě jsou tvořeny kovalentními vazbami mezi atomy na polymerním řetězci Obr.1. Při reakcích dochází ke zvyšování polydisperzity a molekulové hmotnosti, pokud stupeň reakce dosáhne určité hodnoty, dochází ke vzniku bodu gelace, v tomto bodě vzroste molekulová váha natolik, že se teoreticky jedná o jednu nekonečně velkou polymerní makromolekulu. Takto vytvořené polymerní sítě jsou stále. Množství uzlových bodů není závislé na okolních podmínkách, pokud nedochází až k degradaci materiálu. Existují 4 mechanismy pro výstavbu těchto systémů: [2, 3, 4]

Polyadice nebo polykondenzační nízkomolekulární látky

Dochází k vytvoření sítě pomocí reakcí vícefunkčních reaktantů. Vlastnosti takto připravených sítí vysoce závisí na koncentraci funkčních skupin a délce probíhající reakce. Příkladem jsou epoxidové a fenolické pryskyřice.

Polymerační řetězovou reakcí, síťovací polymerací (kopolymerací)

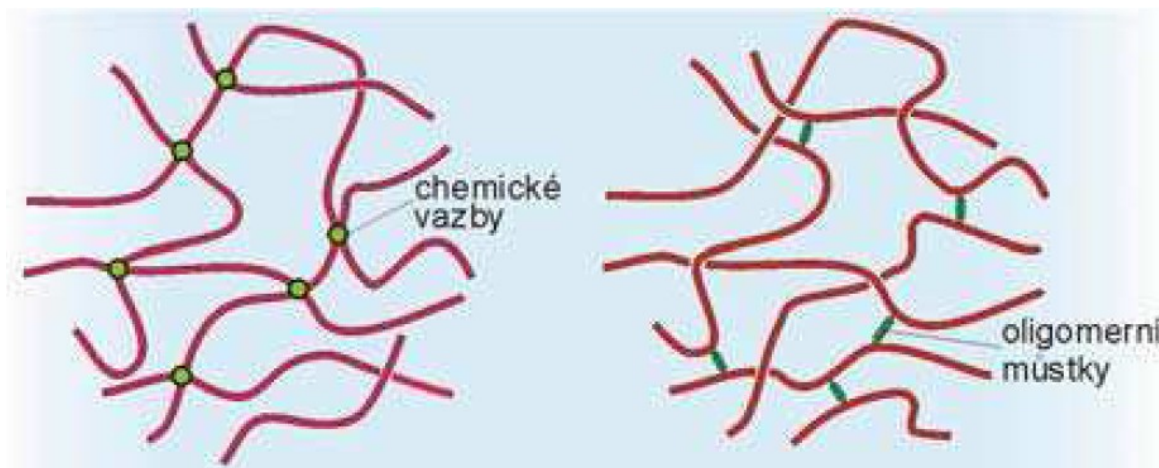
Polymerní sítě vznikají prostřednictvím řetězové reakce za přítomnosti komonomeru schopného zprostředkovat tvorbu příčných intermolekulárních spojení během reakce. Příkladem je kopolymerace hydroxyethylmetakrylátu s glykoldimetakrylátem, takto připravené hydrofilní gely se používají ve farmaceutickém průmyslu.

Spojování reaktivních konců nízkomolekulárních polymerů

Příkladem jsou reakce vícefunkčních izokyanátů s polyoly. Nedochozí zde k syntéze dlouhých řetězců nízkomolekulárních látek, jako tomu je u polyadičních či polykondenzačních reakcí.

Zavedením příčných vazeb do vysokomolekulárních polymerů

Příklady jsou vulkanizace pryže či radiační síťování polyetylénu.



Obr. 1 Kovalentně síťované gely [5]

1.1.2 Fyzikální sítě

Tyto sítě jsou tvořeny slabými vazbami, jejich sítě jsou reverzibilní a vazby tak lze lehce rozrušit. Počet a síla vyskytujících se vazeb, je silně závislá na mechanických, fyzikálních a chemických okolnostech. Vazby vyskytující se v těchto strukturách jsou vodíkové můstky, van der Waalsovými vazby nebo hydrofobními vazby. Tyto vazby zapříčiňují sdružování makromolekulárních řetězců do útvarů podobným uzlovým bodům. Z hlediska intenzity a struktur fyzikální sítě dělíme:

Silné gely

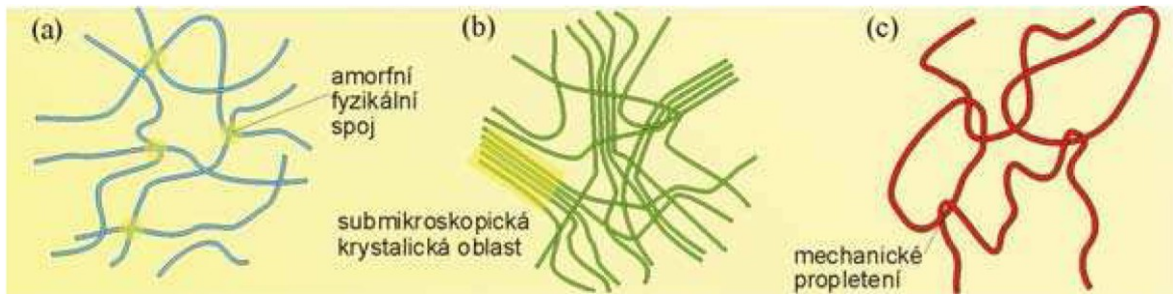
U silných gelů je spojení v uzlových oblastech pevné a proto se chovají elasticky, podobně jako gely kovalentní

Slabé gely

U slabých gelů jsou spojení labilní již při malých mechanických napětích při překročení tzv. statické meze toku, se soustava deformuje nevratně (chová se jako kapalina).

1.1.3 Sítě tvořené spleteninami

Sítě tvořené spleteninami jsou případy, kdy se jedná o dočasně vytvořenou síť, která vzniká díky zapletení dvou nezávislých řetězců do sebe, které si brání v pohybu. Jedná se o polymerní roztoky a taveniny polymerů. schématicky znázorněno na Obr. 2.[3, 2, 4]



Obr. 2 Síťovitá struktura vysokomolekulárních gelů (a) silné gely, (b) slabé gely se submikroskopickými krystalickými oblastmi (c) gely tvořené spleteninami. [5]

2 HYDROGELY

Hydrogely, jsou 3D hydrofilní polymerní sítě, které jsou schopné bobtnat do rovnovážného stavu v přítomnosti přebytku vody nebo biologických tekutin. [6, 7, 8] Hydrofilie sítě je spojena s obsahem hydrofilních skupin obsažených na řetězci, jakož jsou hydroxylové (-OH), karboxylové (-COOH), amidické (-CONH) nebo sulfonické (-SO₃H). Kromě těchto skupin lze také vyrobit hydrogel, který obsahuje podíly hydrofobních částí pomocí míchání nebo kopolymerací hydrofobních a hydrofilních polymerů. [9, 10]

Hydrogely je možné připravit ve velkém množství forem, které zahrnuje například lisované částicové matrice, mikročástice, membrány, desky a také enkapsulované výrobky. [11, 12]

2.1 Materiály vhodné pro přípravu hydrogelů

Materiály vhodné pro přípravu hydrogelu lze rozdělit do třech skupin a to na přírodní, syntetické a hybridní materiály. Do skupiny přírodních materiálů můžeme zařadit například agarózu, chitosan, kolagen, fibrin, želatinu, kyselinu hyaluronovou atd. Ve druhé skupině syntetických materiálů to jsou polyhydroxyethylmetakrylát (PolyHEMA), polyakrylová kyselina (PAA), Polyetylenoxid (PEO), polyvinylalkohol (PVA) a mnoho dalších. [8, 9, 10] Ve třetí a poslední skupině hybridních materiálů nacházíme směsi přírodních a syntetických materiálů jakož jsou například směs polyvinylalkoholu a chitosanu. [13]

2.1.1 Přírodní materiály vhodné pro tvorbu hydrogelů

Přírodní materiály, které již byly výše zmíněny, nalézají velké uplatnění v biomedicině díky své skvělé biokompatibilitě, netoxicitě a biorozložitelnosti, mají však celkem velké omezení ve svých mechanických vlastnostech. [14] Kromě omezení v mechanických vlastnostech v sobě přírodní materiály ještě skrývají nebezpečí vzniku trombóz. Například polysacharidy nebo želatina při 90% obsahu vody jsou považovány za trombogenní. [15]

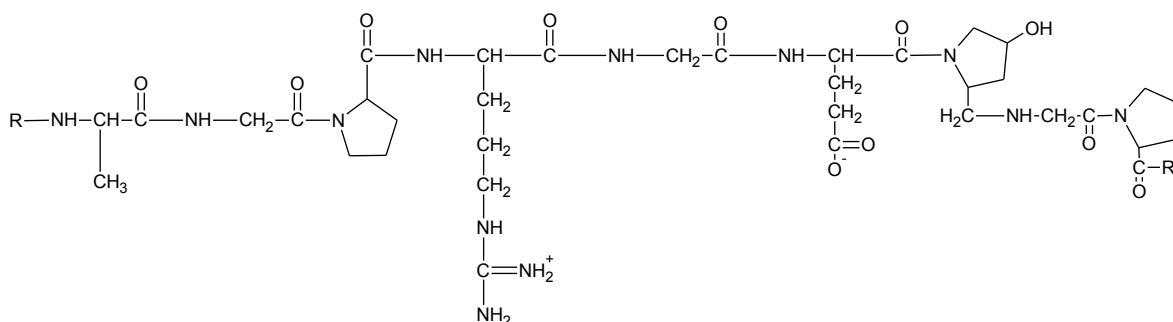
Želatina

Želatina, jakožto jeden, z významných, přírodních materiálů, který je vhodný pro tvorbu gelu, je vodorozpustný, biorozložitelný polypeptid získán buď to kyselou (želatina typu A) nebo zásaditou hydrolyzou (želatina typu B) kolagenu. Želatina je složená z velké části glycinem, kterého je zde téměř jedna třetina, dále prolininem a

4-hydroxyprolinem. Typická struktura želatiny je $-\text{[Ala-Gly-Pro-Arg-Gly-Glu-4Hyp-Gly-Pro]}-$ jak je vidět na Obr. 3.

Kolagen je získáván z kůží, kostí a pojivových tkání jatečných zvířat. [16, 17] Oba typy želatiny se od sebe liší obsahem funkčních skupin a svým izoelektrickým bodem (IEP). Želatina typu A obsahuje větší počet aminoskupin a její IEP se pohybuje v rozmezí 7 – 9. Želatiny typu B obsahuje naopak větší počet karboxylových skupin a její izoelektrický bod se pohybuje v rozmezí 4,8 – 5. Pro optimalizaci finálních vlastností želatiny lze oba typy kombinovat kdy želatina typu A dodává větší pevnost a želatina typu B vnáší do směsi plasticitu. [14].

Díky možnosti mísení obou typů, želatina nabízí velké množství uplatnění v medicínském průmyslu a zdravotní péči, jako materiál vhodný pro výrobu náhradních orgánů a dočasných nosných opor pro poškozené tkáně.[18] Dále je želatina vhodná pro krycí materiály ran, díky její výborné biorozložitelnosti, biokompatibilitě, proangiogenním vlastnostem, nízkou cytotoxicitu a hemostatickým účinkům. [18, 19] Kromě toho hydrogely na bázi želatiny vykazují napodobování extracelulárních matric, které mohou napodobovat regeneraci tkání nezbytných pro léčení. Nicméně, kvůli velkému obsahu vody nesplňují hydrogely, vyrobeny pouze z želatiny, mechanické vlastnosti pro krycí materiály ran. [20]



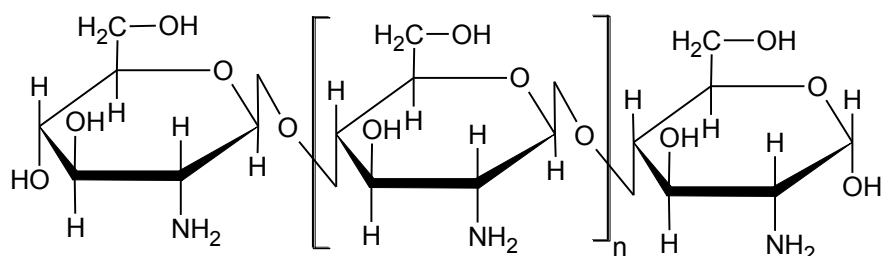
Obr. 3 Strukturální vzorec želatiny

Chitosan

Chitosan je polysacharid vyrábějící se deacetylizací chitinu, který je obsažen ve skeletech korýšů, zooplanktonu, medúz, v křídlech hmyzu a dále v houbách.[21] V posledních desetiletích došlo k velkému zvýšení výzkumu zabývajícím se chitosanem. Je to díky jeho výborným vlastnostem, mezi které patří biokompatibilita, biorozložitelnost, netoxičita a další unikátní vlastnosti jakož je možnost odlévat filmy, chelatační, absorpční a antibakte-

riální vlastnosti. Vlastnosti chitosanu jsou závislé na jeho molekulární hmotnosti a viskozitě, jakož bylo prokázáno při použití chitosanu jako konzervačního činidla potravin, kde chitosan s větší molekulární vahou (viskozitou) vykazoval lepší vlastnosti než chitosan s menší molekulární hmotností. [22]

Chitosan nachází uplatnění jako doplněk stravy při dietách, přípravek pro úpravu vod, konzervační činidlo jídla, hnojivo v zemědělství, dále nachází uplatnění v kosmetickém a medicínském průmyslu. [23] V medicínském průmyslu má své místo jako antibakteriální materiál, který lze vytvořit ve formě filmu nebo hydrogelu a jeho následné uplatnění se využívá pro krytí popálenin anebo rozložitelné nitě. Vyskytuje se i studie kdy je hydrogel vyrobený z chitosanu použit jako injekční látka, která slouží pro řízené uvolňování aktivní látky do rakovinových nádorů. [24,25]



Obr. 4 strukturní vzorec chitosanu

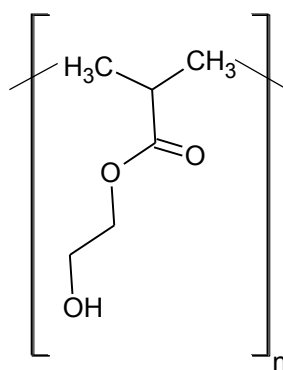
2.1.2 Syntetické materiály vhodné pro tvorbu hydrogelů

Stejně jako přírodní materiály nachází své uplatnění v medicínském průmyslu i skupina syntetických materiálů. Jedná se, o skupinu vodorozpustných polymerů, které jsou zesíťované. Proto, aby bylo možno tyto materiály použít v medicínském průmyslu, musí být netoxické, biokompatibilní a biorozložitelné. Naopak oproti přírodním materiálům vykazují lepší mechanické vlastnosti a je zde menší hrozba denaturace a následné zasažení trombózou. [15]

Polyhydroxyethylmetakrylát (polyHEMA)

Polyhydroxyethylmetakrylátový hydrogel, je v dnešní době jeden z nejvíce používaných syntetických hydrogelů v medicínském průmyslu. Byl poprvé popsán a syntetizován vědci Lim a Wichterlem na počátku 60. let 19. století. Samotný polymer byl syntetizován již v roce 1934 vědci ze společnosti DuPont. Ti však nepolymerizovali monomer HEMA ve vodném prostředí přítomnosti síťovacího činidla.

Struktura a vlastnosti tohoto hydrogelu jsou právě silně závislé na obsahu a typu síťovacího činidla nebo celkového obsahu monomeru při polymeraci. Jeden z nejběžnějších síťovacích činidel pro PolyHEMA je polyetylenglykol dimetakrylát. Při použití tohoto síťovadla vzniká čirý hydrogel, který našel nejširší uplatnění při výrobě kontaktních čoček. Dále se ale také používá pro kožní náhrady, speciální obvazy na spáleniny, řízenou dopravu léčiv v těle, jako materiál pro podporu regenerace kostní dřevě a míchy nebo jako náhrada chrupavek. [26, 27, 28] Druhé často používané síťovací činidlo je 1,1,1 – metylpropan dimetakrylát, díky tomuto síťovacímu činidlu získáme měkký materiál, který se vyznačuje vysokou propustností kyslíku. Tyto vlastnosti lze použít při výrobě kontaktních čoček, měkkých tkáňových implantátů a pro řízenou dopravu léčiv. [15, 29, 30]



Obr. 5: strukturní vzorec polyHEMA

Polyvinylalkohol (PVA)

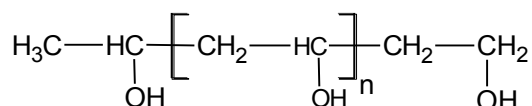
Polyvinylalkohol je vodorozpustný polymer, poprvé syntetizován vědci Hermannem a Haehnelem již v roce 1924. Hydrogel z polyvinylalkoholu je biokompatibilní, permeabilní, flexibilní, má schopnost imitovat měkké tkáně ale také vykazuje výborné mechanické vlastnosti a schopnost zadržovat vodu ve své struktuře. Jedna z prvních zmínek o polyvinylalkoholovém hydrogelu se nachází na přelomu 60. - 70. let minulého století a následnému vzniku patentu v roce 1964. Tento materiál, byl dostupný pod obchodním názvem Ivanol. Šlo o hydrogelovou houbu vyrobenou z roztoku polyvinylalkoholu, který byl síťován formaldehydem za profukování vzduchem. Tento materiál se poté široce používal při léčbě kýly, dále

v kardiovaskulární, plastické a rekonstrukční chirurgii. Později byl Ivanol prohlášen za nevhovující kvůli komplikacím, které přinášel při pooperační léčbě. [6, 30]

Pozdější výzkumy PVA objevily novou cestu jak získat různé typy hydrogelů, které nevykazují podobné vlastnosti jako Ivanol. Příkladem může být například technika, kdy se hydrogel v PVA získává tzv. freezing and thawing. Při této metodě dochází k podchlazení PVA na minusové teploty (rozmezí -25°C - -15°C) a následnému zahřání, tyto cykly následně několikrát opakují. [31, 32, 33] Takto připravené hydrogely vykazují vyšší mechanické vlastnosti než při sítování UV-zářením. [34]

Další možností sítování je vmíchat do roztoku PVA chemické sítovací činidlo. Ale protože jsou pro polyvinylalkohol sítovací činidla glutaraldehyd, acetaldehyd, formaldehyd a jiné monoaldehydy je třeba po zesítování materiálu zbytky sítovacích činidel vymýt, toto jsou však časově náročné operace. [35] Kdyby však promytí neproběhlo, tento typ hydrogelů by nešel použít v medicínské či farmaceutické praxi.

Polyvinylalkohol díky svým vlastnostem nachází široké uplatnění, jako náhrada při regeneraci chrupavek, materiál vhodný pro řízené uvolňování léčiv, obvazový materiál poskytující vlhkost. Další oblasti aplikace hydrogenových PVA zahrnuje injekční implantáty, endoprotézy nebo měkké tkáňové výplně, je hojně využíván při rekonstrukční či estetické chirurgii. [36, 37]



Obr. 6 Strukturní vzorec PVA

3 BOBTNÁNÍ

Vlastnost hydrogelů absorbovat velké množství vody nebo rozpouštědla, bez rozpouštění nebo desintegrace matrice se nazývá bobtnání. [38]

Nejčastěji studovaným dějem je bobtnací chování matrice ve vodném prostředí. Kdy xerogel začne absorbovat vodní molekuly, které v první řadě hydratují nejvíce hydrofilní skupiny a to jsou iontové (pokud existují) nebo vodíkové můstky. Tato voda se nazývá „primárně vázaná voda“. Ve chvíli kdy dojde k hydrataci všech skupin, řetězce se začnou rozpínat a molekuly vody se začnou dostávat do styku s hydrofobními skupinami, které mezi sebou začnou interagovat přes hydrofobní interakce, což vede k druhu vázané vody „povlakové“ která se začne tvořit v okolí těchto skupin. Tento druh se nazývá druhotně vázaná voda. Jsou-li splněny všechny tyto krátké interakce mezi atomy vody a hlavním polymerním řetězcem, pak může polymer absorbovat další vodu, které se taky říká „volná voda“ tato voda způsobuje rozšiřování pórů a dutin při rovnováze nabobtnání. Následující bobtnání je řízeno osmotickými silami, které jsou v protikladu s elastickými refrakčními silami sítě. [41]

Bobtnání a jeho kinetika byla dlouhé léta zkoumána, a v dnešní době je získáno mnoho dat, které popisují tento děj. Při studii bobtnání můžeme data získat několika cestami a to sběrem stupně nabobtnání (Q) v různých časových intervalech nebo zjištěním rovnovážného množství vody (Q_{MAX}). Tyto parametry umožňují výpočet kinetických parametrů bobtnání, nebo některých faktorů ovlivňujících samotný proces jakož je zvyšující teplota, pH, iontové síly a podobně.

3.1 Faktory ovlivňující bobtnání

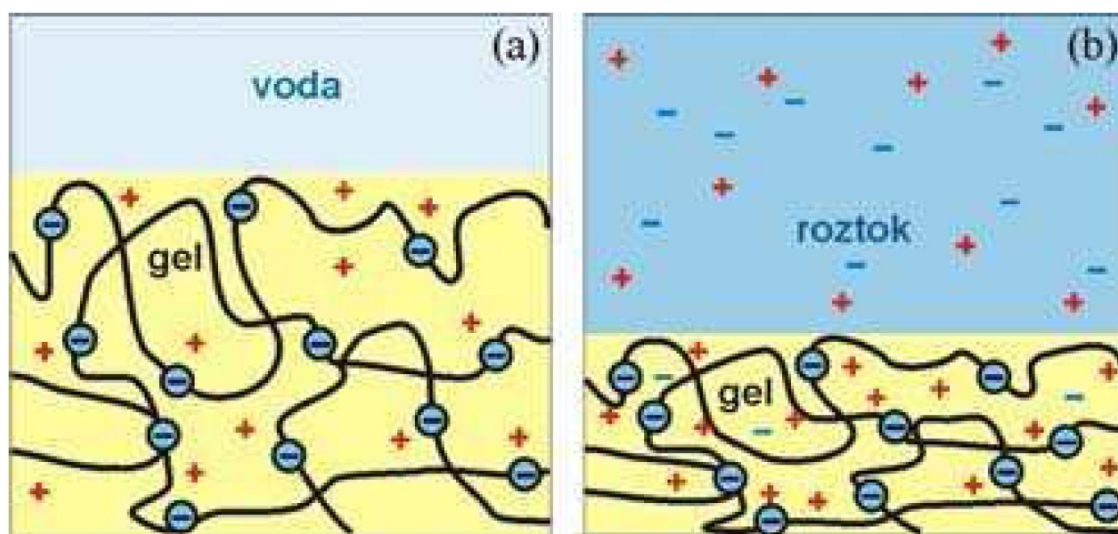
3.1.1 Vliv teploty

Rychlost bobtnání s rostoucí teplotou vždy vzrůstá. Děj může být exotermní nebo endotermní podle polaritý rozpouštědla i bobtnajícího polymeru. Při exotermním bobtnání se rovnovážný stupeň nabobtnání s rostoucí teplotou snižuje, při endotermním pochodu se naopak zvyšuje. [5, 40]

3.1.2 Vliv elektrolytů

Bobtnání gelů, které vznikly z roztoků vysokomolekulárních elektrolytů, je do značné míry ovlivňováno přítomností elektrolytů a hodnotou pH. Tyto gely bobtnají jak ve vodě, tak i v roztocích elektrolytů.

Uplatňují se zde totiž membránové rovnováhy, stejně jako u osmotického tlaku. V disperzním prostředí, které vyplňuje mezery v zasítované struktuře bobtnajícího gelu, jsou přítomny malé ionty, vzniklé disociací polymeru. Při bobtnání gelu v čisté vodě se bobtnací tlak zvyšuje o osmotický tlak odpovídající přítomnosti těchto malých iontů v gelu - je tedy vyšší než u gelu stejné struktury, který by však nedisocioval znázorněn na Obr.7a. Je-li v rozpouštědle přítomen nízkomolekulární elektrolyt, uplatňují se membránové rovnováhy opačně: do gelu přejde nízkomolekulární elektrolyt v menší koncentraci, než v jaké zůstává v okolním kapalném rozpouštědle Obr.7b. a celková hodnota bobtnacího tlaku se zmenšuje; při velké koncentraci nízkomolekulárního elektrolytu klesne bobtnací tlak až na hodnotu odpovídající nedisociovanému gelu. Stejně je ovlivněna i afinita k bobtnání a rovnovážný stupeň nabobtnání. [5, 40]



Obr. 7 Bobtnání vysokomolekulárního elektrolytu (a) V čisté vodě; bobtnací tlak se zvyšuje o osmotický tlak disociovaných protiiontů. (b) V roztoku nízkomolekulárního elektrolytu; koncentrace malých iontů v gelu a v roztoku se přibližně vyrovnávají. [5]

3.2 Hodnoty charakterizující bobtnání a jeho kinetiku

3.2.1 Stupeň nabobtnání (Q)

Stupeň nabobtnání je charakterizován jako hmotnost vody pohlcená jednotkou xerogelu. Pro stupeň nabobtnání (Q) se vyjadřuje rovnicí (1):

$$Q(\%) = \frac{W_S - W_D}{W_D} \cdot 100 \quad (1)$$

Kde W_D je hmotnost suchého vzorku a W_S je hmotnost nabobtnalého vzorku v čase.

3.2.2 Rovnovážné množství vody (Q_{max})

Rovnovážné množství vody je definováno jako maximální hmotnost vody, kterou je schopen suchý xerogel pojmout v nekonečném čase. Pro výpočet rovnovážného množství vody Q_{max} se používá rovnice (2):

$$Q_{max} = \frac{W_S - W_D}{W_S} \quad (2)$$

Kde W_D je hmotnost suchého vzorku a W_S je hmotnost nabobtnalého vzorku v čase.

3.2.3 Kinetika bobtnání

Chceme-li pochopit kinetiku bobtnání a charakter difuze látky do hydrogelu lze použít rovnici (3):

$$F_{SW} = \frac{W_T}{W_\infty} = k_{SW} t^{n_{SW}} \quad (3)$$

Kde F_{SW} představuje zlomek nabobtnání, W_T a W_∞ jsou hmotnosti v čase t a čase v nekonečně, neboli dosažení rovnovážného nabobtnání, k_{SW} je součinitel bobtnání, jde o konstantu, která charakterizuje strukturu a vlastnosti matrice. Exponent n_{SW} určuje typ difuzních procesů. Tato rovnice (3) se používá pro popis počátku bobtnání a linearity, kdy je $\log F_{SW}$ reprezentován jako funkce $\log t$ a zlomek nabobtnání až do hodnoty 0,6.[38, 48, XAS]. Ze zachycené křivky a jejího sklonu lze určit hodnoty kinetické konstanty k_{SW} a difusního exponentu n_{SW} . Pokud je hodnota $n_{SW}=0,5$, jedná se o mechanismus Fickovské difuze a difuzní rychlost vody je omezená. Naopak pokud n_{SW} nabývá hodnot z rozmezí $0,5 < n_{SW} < 1$ znamená, že se jedná o difuzi ne-Fickovskou a uvolnění řetězců uvnitř gelu řídí rychlost difuze vody. [48, XAS, 41]

Pro výpočet difuzní konstanty vody D ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$) se používá rovnice (4):

$$W_t/W_\infty = 4(Dt/\pi l^2)^{1/2} \quad (4)$$

Kde l je tloušťka suchého vzorku.

Byly pozorovány i další difuzní jevy společně s Fickovskou difuzí prvního řádu a ne-Fickovskou difuzí. Ty jsou však založeny na příspěvku obou procesů.

Fickovská difuze prvního řádu má následující charakter:

- Difuzní vzdálenost rozpouštědla se zvyšuje lineárně s druhou odmocninou času.
- Koncentrace rozpouštědla se zvyšuje od nezbobtnaného jádra polymeru k plně zbobtnalé oblasti polymeru.

Ne-Fickovská difuze má následující charakter:

- Difuzní vzdálenost rozpouštědla se lineárně zvětšuje s časem.
- Koncentrace rozpouštědla je po celou dobu ve zbobtnalé části konstantní.
- Snižuje se relaxace od zbobtnalého podílu k nezbobtnanému jádru. [41]

4 ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ LÉČIV

Technologie řízeného uvolňování léčiv představuje jednu z nejlépe rozvíjejících se oblast vědy, ve které chemie a chemické inženýrství napomáhá k vylepšení lékařské péče pomocí polymerních materiálů. Řízené uvolňování léčiv nabízí spoustu výhod oproti konvenčním způsobům, jako například vylepšení účinnosti léčiv, udržování konstantní hladiny léčiv v krevním oběhu a vylepšení compliance pacienta snížením toxicity. Právě pro tyto vlastnosti bylo řízené uvolňování léčiv před přibližně před 40. lety uvedeno do klinické praxe. Od té doby bylo pomocí těchto technik, které jsou využitelné i při léčbě kdy konvenční způsoby nedostačují, zachráněno nespočet životů. [47]

V základu řízené uvolňování léčiv pracuje na dvou systémech a to na zásobníkovém systému a na matricovém.

4.1 Systémy pro řízené uvolňování léčiv

4.1.1 Zásobníkový systém

V tomto systému dochází k zapouzdření obsaženého léčiva v polymerním filmu nebo obalu (např. mikrokapsule). Modelování vlastností uvolňování léčiva ze zásobníkového systému (a matricového systému) se řídí druhým Fickovým zákonem (podmínky neustálého stavu; závislost koncentrace na toku). Pokud systém obsahuje rozpuštěnou aktivní látku, míra uvolňování je exponenciálně závislá na čase, tak jak klesá koncentrace látky v systému. Pokud je však aktivní látka v nasycené suspenzi, pak je hnací síla uvolňování udržována konstantní, dokud není systém nasycen. Případně může být kinetika uvolňování řízena desorpcí a funkcí druhé odmocniny času. [45]

4.1.2 Matricový systém

Matricové systémy nacházejí jako systémy pro řízené uvolňování největší uplatnění. Oproti zásobníkovému systému kdy je látka pouze zapouzdřena tenkým filmem, v matricovém systému dochází ke vzniku heterogenní disperzní soustavy, kdy disperzní prostředí je polymerní matrice a disperzní podílem je aktivní látka, v těchto systémech nedochází k náhodnému uvolnění aktivní látky protržením ochranného filmu. [47, 45]

4.2 Kinetické modely uvolňování

Díky tomu, že první myšlenky používat polymerní materiály pro řízené uvolňování léčiv pochází již z období 50. let minulého století, lze nalézt celou řadu modelů, které slouží pro popis kinetiky uvolňování těchto systémů. Tyto modely jsou založeny na matematických funkcích, které popisují disoluční profily. Patří sem kinetika nultého řádu, kinetika prvního řádu, Baker-Lonsdale, Gompertz, Higuchi, Hixson-Crowell, Hopfenberg, Korsmeyer-Peppas, Weibull a regresní model. [47, 45]

4.2.1 Kinetika nultého řádu

Rozpouštění aktivních látek z lékové formy, která se nerozpadá a aktivní látka se rozpouští pozvolna, můžou být popsány rovnicí (5):

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (5)$$

Úpravou rovnice dostaneme rovnici (6):

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (6)$$

Kde Q_t je množství aktivní látky uvolněné v čase t , Q_0 je počáteční množství aktivní látky obsažené v roztoku (často je $Q_0=0$) a K_0 je rychlostní konstanta rovnice nultého řádu vyjádřená jednotkou koncentrace za čas. Vynáší se jako zvyšující se množství uvolněného léčiva proti času. [43]

Aplikace tohoto modelu, může být použita u několika typů lékových forem s modifikovaným uvolňováním léčiva, transdermálních systémů, obalených matricových tablet s málo rozpustným léčivem a osmotických systémů. [44]

4.2.2 Kinetika prvního řádu

Tento model se používá pro popis absorpce či uvolnění aktivní látky. Popis této kinetiky je založen na rovnici (7):

$$\frac{dC}{dt} = -Kc \quad (7)$$

Kde K rychlostní konstanta rovnice prvního řádu vyjádřena obrácenou hodnotou času.

Rovnice může být upravena do tvaru (8):

$$\text{Log}C = \text{Log}C_0 - Kt/2,303 \quad (8)$$

Kde C_0 je počáteční koncentrace aktivní látky, K rychlostní konstanta reakce prvního řádu a t je čas. Získané data jsou vynášeny jako logaritmus rostoucího podílu zbylého léčiva proti času. Výsledkem je přímka se směrnice $-Kt/2,303$.

Tento model lze využít k popisu rozpouštění aktivní látky v lékových formách, které obsahují ve vodě rozpustné léčivo navázané na porézních matricích. [45, 47]

4.2.3 Higuchiho model

Higuchiho model je prvním příkladem matematického modelu, jenž byl odvozen Higuchim již v roce 1961 s cílem popsat uvolňování aktivní látky z matricového systému. Původně byl vytvořen jen pro popis rovinných systému, ale postupem času byl rozšířen pro různé geometrie a porézní systémy. [47, 44]

Předpoklady pro Higuchiho model:

- Počáteční koncentrace aktivní látky je mnohem větší než rozpustnost aktivní látky.
- Difuze aktivní látky probíhá pouze jedním směrem.
- Velikost částic je mnohem menší než tloušťka systému.
- Bobtnání a rozpustnost matrice je zanedbatelná.
- Difuzivita aktivní látky je konstantní.

Potom je model dán rovnicí (9):

$$f_t = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (9)$$

Kde Q je množství uvolněné aktivní látky za jednotku času přes plochu A , C je počáteční množství aktivní látky, C_s určuje rozpustnost aktivní látky v matricovém systému a D je difuzní koeficient v matricovém systému.

Pro sledování uvolňování ze systému planární heterogenní matrice, kde je koncentrace léčiva v matrici nižší, než je rozpustnost, a uvolňování z pórů matrice, je dán výraz rovnicí (10):

$$f_t = Q = A\sqrt{\frac{D\delta}{\tau}(2C - \delta C_s)C_s t} \quad (10)$$

Kde D je difuzní koeficient molekul aktivní látky v rozpouštědle, δ je pórozita matrice, τ je zakřivení systému a A , Q , C_s a t jsou totožné veličiny s předchozí rovnicí (9). Zakřivení τ je definováno jako rozměry poloměru a větvení kanálu v matrici. Higuchiho model lze zobecnit do rovnice (11):

$$f_x = Q = K_H \times t^{1/2} \dots \quad (11)$$

Kde K_H je Higuchiho konstanta rozpustnosti. Data se vynášejí jako rostoucí procentuální množství uvolněné aktivní látky proti druhé odmocnině času.

Tento model nalézá využití při sledování uvolňování léčiva z některých typů lékových forem s modifikovaným uvolňováním, např. v případě některých transdermálních systémů a matricových tablet s ve vodě rozpustným léčivem. [45, 47]

4.2.4 Hixson a Crowellův model

Hixson a Crowell zjistili, že pravidelné plochy částic jsou úměrné třetí odmocnině objemu a posléze odvodili následující rovnici (12):

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \kappa t \dots \quad (12)$$

Kde W_0 je počáteční množství aktivní látky v dávkovacím systému, W_t je zbylé množství aktivní látky v dávkovacím systému v čase t a κ je konstanta zahrnující v sobě vztah mezi povrchem a objemem. Získané data se vynášejí jako třetí odmocnina procentuálního množství aktivní látky obsažené v systému na čase.

Aplikace tohoto vztahu se nachází u systémů, kdy během uvolňování dochází ke změně povrchu a průměru systému. [45, 47]

4.2.5 Korsmeyer-Peppasův model

Korsmeyer a spol. odvodili v roce 1983 jednoduchý vztah, který popisoval uvolňování aktivní látky z polymerních systémů. Pro popis uvolňování aktivní látky se používá prvních 60% dat, které se prokládají Korsmeyer-Peppasovým modelem.

$$M_t/M_\infty = kt^n \dots \quad (13)$$

Kde M_t/M_∞ je část aktivní látky která se uvolnila v čase t , k je uvolňovací rychlostní konstant a n je uvolňovací exponent. Hodnota n se používá k charakterizaci různého uvolňování z matric válcovitého tvaru. Získaná data jsou vynášena jako závislost logaritmu procentuálního uvolňování léčiva na logaritmu času. [45, 47]

4.2.6 Baker-Lonsdale model

Baker a Lonsdale v roce 1974 tento model, odvodili z Higuchiho modelu rov.(9) a využívá se pro uvolňování z kulatých systémů. Model je vyjádřen rovnicí (14):

$$f_1 = \frac{2}{3} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] \frac{M_t}{M_\infty} = k_t \quad (14)$$

Kde k_t je uvolňovací rychlostní konstanta. Data jsou vynášena jako $[d(M_t/M_\infty)]/dt$ s ohledem na odmocninu časové inverze. Tato rovnice je používána k linearizaci uvolňovacích dat u mikrokapsulí a mikrokuliček. [45, 47]

4.2.7 Weibullův model

Weibullův model popisuje různé rozpouštěcí procesy, které popisuje pomocí následující rovnice (15):

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right] \quad (15)$$

Kde M je množství aktivní látky uvolněné v čase t , M_0 je počáteční množství aktivní látky obsažené v matrici na počátku uvolňování, T odpovídá časovým prodlevám v uvolňování jako důsledek rozpouštěcích procesů. Parametr a označuje parametry měřítka, kterým je popsána časová závislost, zatímco parametr b popisuje tvar progresivní křivky rozpouštění. Pro $b=1$ odpovídá tvar křivky přesně tvaru exponenciálního profilu s konstantním $k=1/a$ z rovnice (16)

$$M = M_0 [1 - e^{-k(t-T)}] \quad (16)$$

Pokud b nabývá hodnot vyšších než 1, tvar křivky je otočený sigmoidálně, zatímco sklon křivky vykazuje menší sklon s $1 < b$, než u $b = 1$. Tento model je vhodný pro porovnání profilů z matricových typů léků. [45, 47]

4.2.8 Hopfenbergerův model

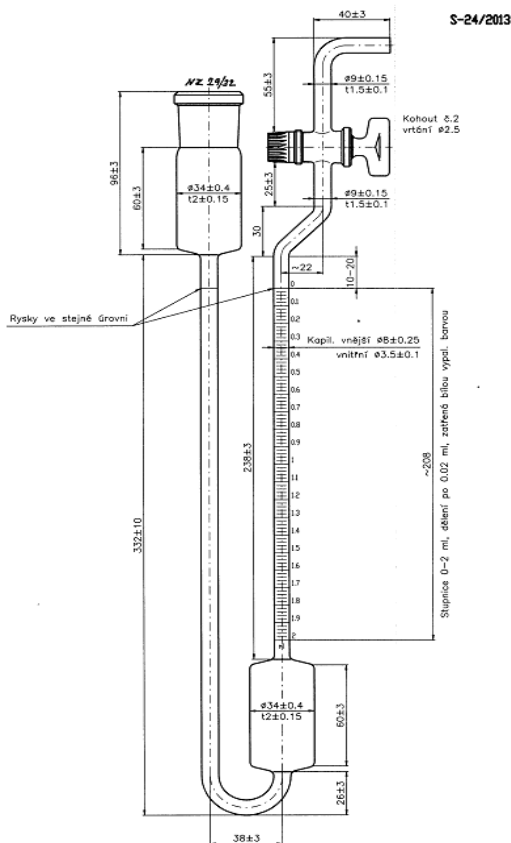
Hopfenberger tento model vyvinul, aby mohl korelovat uvolňování z erodovaného povrchu polymeru, tak dlouho než povrch začne zůstat konstantní. Množství aktivní látky uvolněné v čase t je poté vyjádřeno pomocí rovnice (17):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - k_0 t / C_L a]^n \quad (17)$$

kde k_0 je rychlostní konstanta nultého řádu popisující proces odbourávání polymeru (povrchovou erozí), C_L je počáteční množství léčiva v systému, a je polovina tloušťky systému (tj. poloměr koule nebo válce) a n je exponent, který se liší s geometrií ($n=1,2$ a 3 pro deskové, válcovité a kulovité geometrie). [45, 47]

5 ZÁKLADNÍ METODY VHODNÉ PRO SLEDOVÁNÍ BOBTNÁNÍ A UVOLŇOVÁNÍ

Existuje celá řada metod jak sledovat proces bobtnání polymerní matrice a uvolňování aktivní látky. Pokud jde o proces bobtnání, předmětem pozorování je většinou samotný materiál. U procesu uvolňování jsou zpravidla sledovány změny výluhu, tedy média, do kterého je vzorek ponořen. Pokud budeme sledovat fyzikální změny vzorku, jako např. hmotnost určitě můžeme použít metodu gravimetrickou, která patří mezi nejjednodušší způsoby jak sledovat proces bobtnání a uvolňování materiálu. Rozměrové změny materiálů se dají sledovat např. optickou analýzou, časoměrnou technikou, dilatometrií tedy termomechanickou analýzou TMA v závislosti na čase i teplotě apod. Další možností jak sledovat bobtnání materiálu je sledování změna objemu rozpouštědla pomocí tzv. Dogatkinovy aparatury (Obr. 8). Na obrázku můžete vidět „U-trubicí“ se stupnicí, která je naplněna rozpouštědlem po rysku. Vzorek je vložen do levé horní rozšířené části. Pomocí přetlakového ventilu je rozpouštědlo přetlačeno do levé horní části, tak aby smáčel materiál. Po určitých časových intervalech se vrátí rozpouštědlo zpět a odečte se jeho úbytek objemu ze stupnice. Tedy množství, o které nabobtnalo těleso.



Obr. 8 Schéma Dogatkinova přístroje

Proces uvolňování lze sledovat opět několika technikami. Jednou z možností je sledování složení kapalného média např. pomocí metody UV-VIS za předpokladu, že uvolňující látka absorbuje v dané oblasti, chromatografií, změnou pH, redox potenciálu neposlední řadě prvkovou analýzou jakou je třeba XRF (rentgenova fluorescenční analýza) a jiné.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 CÍLE PRÁCE

Cílem práce je připravit originální polymerní hydrogel, který bude posléze charakterizován dostupnými technikami. Po prvotní charakterizaci bude podroben studii bobtnání, dále studii uvolňování aktivní látky z matrice a v posledním bodě bude tohoto polymerního hydrogelu využito na přípravu systému, pro řízené uvolňování aktivní látky, u kterého dojde ke studii kinetiky uvolňování.

7 POPIS EXPERIMENTU

7.1 Použité Materiály

7.1.1 Mowiflex TC 232

Mowiflex TC 232 je vyráběn mezinárodní společností KURARAY Co., LTD se sídlem Japonsku, kterou zastupuje v Evropě společnost Kuraray Europe GmbH. Používá se v papírenském průmyslu, keramickém průmyslu, elektro-průmyslu, chemickém průmyslu a textilní průmyslu. Typ použití ve výše zmíněných oborech je jako lepidlo a pojivo, lak a film. Hodnoty vlastností z materiálového listu jsou k nahlédnutí v Tab. 1.

Tab. 1 Vlastnosti materiálových hodnot mowiflexu TC 232 uvedených v materiálovém listu

Tvar, barevnost, zápach	Granule, nažloutlé, téměř bez zápachu
Střední molekulová hmotnost	24 000
Teplota tání	130-200 °C
Hořlavost (pevný, plynný stav)	Nehořlavý
Teplota vzplanutí	Vyšší než 400 °C
Hustota při 20 °C (pevný stav)	1,3 g/cm ³
Hustota v tavenině	0,7 – 0,9 g/cm ³
Rozpustnost a mísitelnost s vodou (20 °C)	rozpustný a mísitelný
Rozpustnost v tucích (23 °C)	nerozpustný
Rozpustnost v organických rozpouštědlech	nerozpustný

7.1.2 Krystalová violet'

Krystalová violet' je dodána firmou PENTA. Používá se jako indikační látka v analytické chemii. Hodnoty vlastností z materiálového listu jsou k nahlédnutí v Tab. 2.

Tab. 2 Vlastnosti materiálových hodnot mowiflexu TC 232 uvedených v materiálovém listu

Tvar, barevnost, zápach	Prášek, temně zelená s kovovým leskem, bez zápachu
Molekulová hmotnost	407,98
Teplota tání	189 - 205 °C
Hořlavost (pevný, plynný stav)	Nehořlavý
Teplota vzplanutí	Neudáno
Hustota při 20 °C (pevný stav)	Neudáno
Hodnota pH	2,5 - 3,5 (10g/, 20°C)
Rozpustnost a mísitelnost s vodou (20 °C)	10 g/l

7.2 Přístroje a pomůcky

- Třepačka IKA KS 260 Basic

Třepačka s orbitálním pohybem a volitelnou frekvenci 0 – 500 kmitů/min od firmy IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG.

- UV-VIS spektrofotometr Cary 300 conc

UV-VIS spektrometr s rozmezí vlnových délek 200 – 800 nm od firmy Agilent Technologies.

- Externí peristaltické čerpadlo s průtočnou kyvetou.
- Thermo Scientific FTIR spektrometr nicolet IS5

FTIR spektrometr s použitým nástavcem ID5 ATR od firmy fitmy Thermo Scientific.

- Reometr MCR 502 Anton Paar

Oscilační reometr s použitou geometrií deska x deska od firmy Anton Paar GmbH - Austria

- Ostatní pomůcky a laboratorní sklo

Kádinky 50 ml, odměrné válce, odměrné baňky 25 ml a 250 ml, Erlenmayerovy baňky, Petriho misky, plastové Pasterovy pipety, mikropipeta, alobalová fólie, pinzety, skleněná trubička s vnitřním průměrem 6 mm, analytické váhy, digitální fotoaparát.

7.3 Příprava materiálu a vzorků

Příprava materiálu pro studie bobtnání, uvolňování a řízeného uvolňování probíhala ve dvou krocích. První krok přípravy spočíval v předsušení PVA při 80 °C pod dobu 8 hodin. Druhý krok bylo lisování předsušených granulí PVA v ročním lise, při teplotách 230 °C, 235 °C a 240 °C po dobu 60 minut. Lisování probíhalo v lisovacích deskách s fixovacími šrouby. Vylisované vzorky měli tloušťku 1 mm.

7.3.1 Příprava vzorku pro studii bobtnání

Příprava vzorku pro studii bobtnání spočívala ve vyseknutí vylisovaných tělísek, při třech již zmíněných teplotách, čistého mowiflexu o průměru 8 mm a tloušťce 1 mm pomocí vysekávacího nože. Vzorky byly vysušeny do konstantní hmotnosti a zvážena jejich hmotnost.

7.3.2 Příprava vzorků pro studii uvolňování aktivní látky

Při přípravě vzorku pro studii uvolňování aktivní látky se postupovalo stejně jako v předchozím bodě (7.3.1), s tím rozdílem že se tělíska vzorků čistého mowiflexu po operaci sušení a vážení nechala promývat v 50 ml destilované vody, při teplotě 37 °C po dobu 24 hodin, tak aby se odstranily zbytky nízkomolekulárních produktů a nezesíťovaných polymerních řetězců. Vymyté tělíska při teplotě 235 °C se vložily do uzavíratelného sáčku s roztokem krystalové violeti o objemu 0,65 ml o koncentraci 0,2 g/l a tělíska lisované při teplotě 240 °C se vložily do sáčku s roztokem krystalové violeti o objemu 0,45 ml o koncentraci 0,2 g/l. Ve chvíli, kdy došlo k úplnému pohlcení roztoku krystalové violeti vzorkem, byla změřena hmotnost nabobtnalého materiálu a provedly se uvolňovací testy.

7.3.3 Příprava vzorků pro studii řízeného uvolňování aktivní látky

Příprava těles pro studii řízeného uvolňování se provedla pouze pro materiály vylisované při teplotě 235 °C a to vyseknutím tělísek o průměru 3,2 mm a tloušťce 1 mm. Zvážené tělíska se poté vsunuly, do skleněných trubiček o délce 1 cm, 2 cm, 3 cm a průměru 6 mm. Vzorky v trubičkách se ponechaly v roztoku krystalové violeti o koncentraci 0,2 g/l, kde proběhla fáze nabobtnání, až do rovnovážného stavu. Dále proběhlo řízené uvolňování pomocí UV-VIS metody.



Obr. 9 Připravené vzorky pro studii řízeného uvolňování aktivní látky

7.4 Charakterizace materiálu

7.4.1 FTIR

Pro FTIR analýzu s využitím ATR nástavce, bylo využito ZnSe krystalu. Před měřením vzorků, bylo změřené pozadí jako korekce na atmosférické jevy (vzdušná vlhkost, CO, CO₂). Samotné měření bylo prováděno na vylišovaných deskách v rozmezí 400 cm⁻¹ – 4000 cm⁻¹ se snímkováním 64 snímků.

7.5 Charakterizace gelu

7.5.1 Studie visko-elastických vlastností

Pro studii visko-elastických vlastností byla použita nabobtnaná tělíska připravena při 235 °C a 240°C, která byla až před začátkem experimentem vyseknutá vysekávacím nožem o průměru 2,6 cm. Vzorek byl umístěn mezi geometrie reometru deska-deska a proti vysychání se po krajích potřel silikonovým olejem. Během experimentu na vzorek působila normálová síla $F_N = 0,1N$ přičemž uhlová rychlost se pohybovala v rozmezí 0,1 – 10 s⁻¹.

7.5.2 Studie bobtnání a uvolňování matrice

Vzorek - tělíska připravené viz kapitola 6.3.1, bylo zváženo na analytických vahách s přesností na 0,1 mg, umístěno do kádinky, s 25 ml destilované vody a zakryto parafilmem. Sledování bobtnání a uvolňování probíhalo při teplotě lidského těla 37 °C po předem určenou dobu po dobu 72h. V první fázi měření se snímaly výluhy v intervalech 10 minut, později v hodinových cyklech. Měření probíhalo opakovaně na třech vzorcích v každém čase odběru výluhu. Po uplynulém čase se vzorek osušil po povrchu a zvážil na analytických vahách. Tak jsme získali hodnotu nabobtnání. Následně se opakoval proces sušení do

konstantní hmotnosti a proces vážení, čímž se zjistil úbytek hmotnosti vzorku – tedy hodnota uvolněného podílu z mowiflexu.

7.5.3 Studie uvolňování aktivní látky

Uvolňování aktivní látky se sledovalo na připravených vzorcích, viz kapitola 6.3.2, pomocí UV-VIS spektrofotometru s externě připojeným peristaltickým čerpadlem a průtočnou kyvetou. Měření probíhalo u třech vzorků za laboratorní teploty po dobu 4 hodin. Tělesem umístěné do erlenmayerové baňky se 100 ml destilované vody bylo v průběhu měření řízeně kmitáno pomocí orbitální třepačky s frekvencí 100 kmitů za minutu. Odběr vyloužených látek do roztoku, probíhal v intervalech 5 minut v počátcích experimentu, později, v intervalech jedné hodiny.

7.5.4 Studie řízeného uvolňování aktivní látky

Řízené uvolňování probíhalo obdobně a při stejných podmínkách jak je uvedeno výše v kapitole 7.5.3 bez použití peristaltického čerpadla a průtočné kyvety na připravených tělískách viz 7.3.3. Odběr vzorku probíhal v desetiminutových intervalech po dobu 2 hodin, poté bylo sledování v různých časových intervalech po dobu 5 dní. Pro měření UV-VIS absorbance byly použity PS kyvety.

8 VÝSLEDKY A DISKUZE

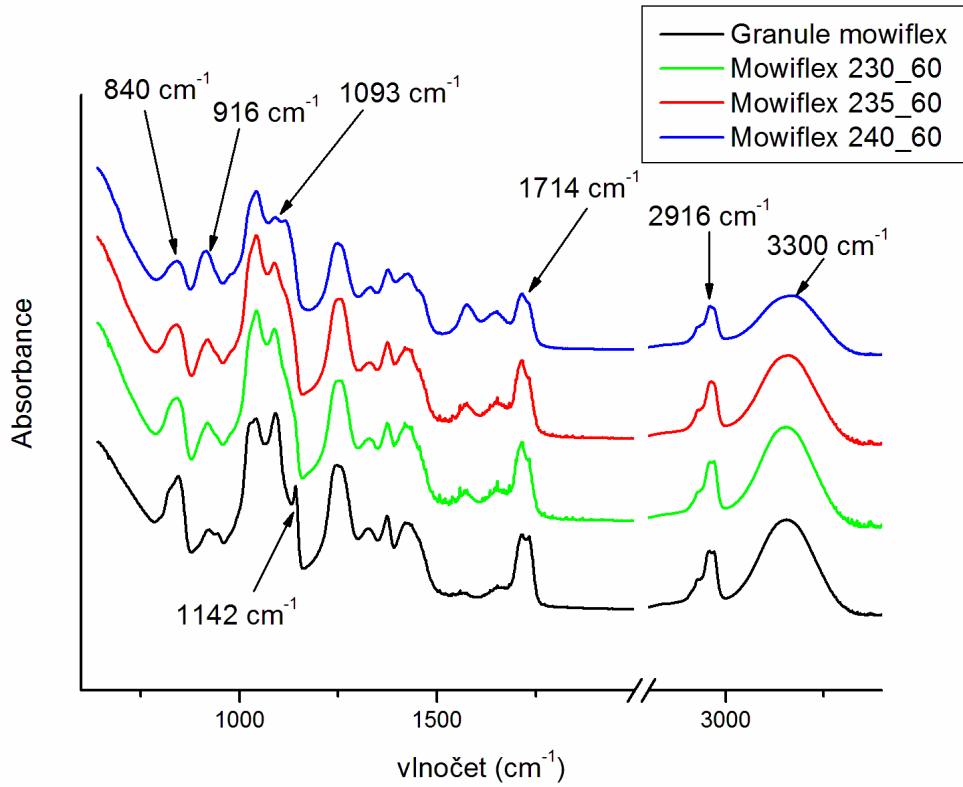
8.1 Charakterizace materiálu

8.1.1 FTIR analýza

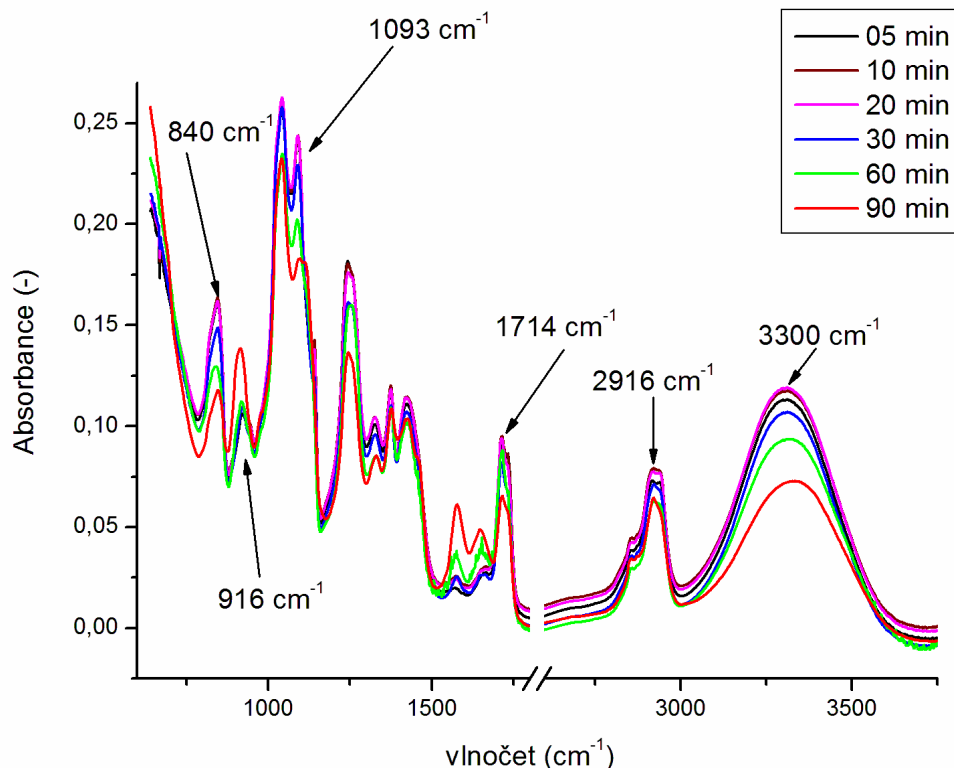
Tab. 3 Tabulka hodnot charakteristických píků s odpovídajícími skupinami.

Vlnočet (cm^{-1})	Přiřazená skupina	Typ vibrací
840	[C–C]	valenční
916	[(CH)–CH ₂]	deformační
1093	[(C–O)–C–OH]	deformační
1142	[C–O] krystalinita	valenční
1714	[C=O] acetátové skupiny	valenční
2916	[CH]	valenční
3300	[O–H]	valenční

V tab. 3 jsou uvedeny charakteristické vazby, vyskytující se v Grafu 1 a Grafu 2, pro PVA s přiřazenými vlnočty. Velký a široký pás je možno pozorovat na 3300 cm^{-1} v této oblasti se vyskytují vibrační deformace v (O-H) od inter- a intramolekulárních vodíkové vazby. Vibrační vazba v oblasti 2916 cm^{-1} se vztahuje k protahování (C-H) v alkylových skupinách. Píky v oblasti 1714 cm^{-1} a 1093 cm^{-1} se objevují díky protahování (C=O), které v PVA zůstávají jako pozůstatek po hydrolýze z vinylacetátu. Pík v oblasti 1142 cm^{-1} , který je možné pozorovat v Grafu 1 u výchozího materiálu TC mowiflex 232 je často spojován s krystalinitou PVA. Tento pík je úzce spjatý se stupněm hydrolýzy a tedy i počtem hydroxylových vazeb, čím větší je počet hydroxylových vazeb, tím výraznější je stabilizace za pomoci vodíkových můstků, dochází k nárůstu tohoto píku, a tak může vzniknout krystalická fáze v PVA. Píky v oblasti 1600 cm^{-1} vyskytující se v obou grafech naznačují vznik (C=C) vazeb, které jsou důsledkem degradace materiálů, během kterého se odštěpují (O-H) vazby. Pokud dochází k odštěpení (O-H) v sousedících s (C=C) vznikají cyklických struktury což je v souladu s Diels-Aldersovou teorií vzniku cyklických struktur, což má za následek pokles píku v oblasti 3300 cm^{-1} .



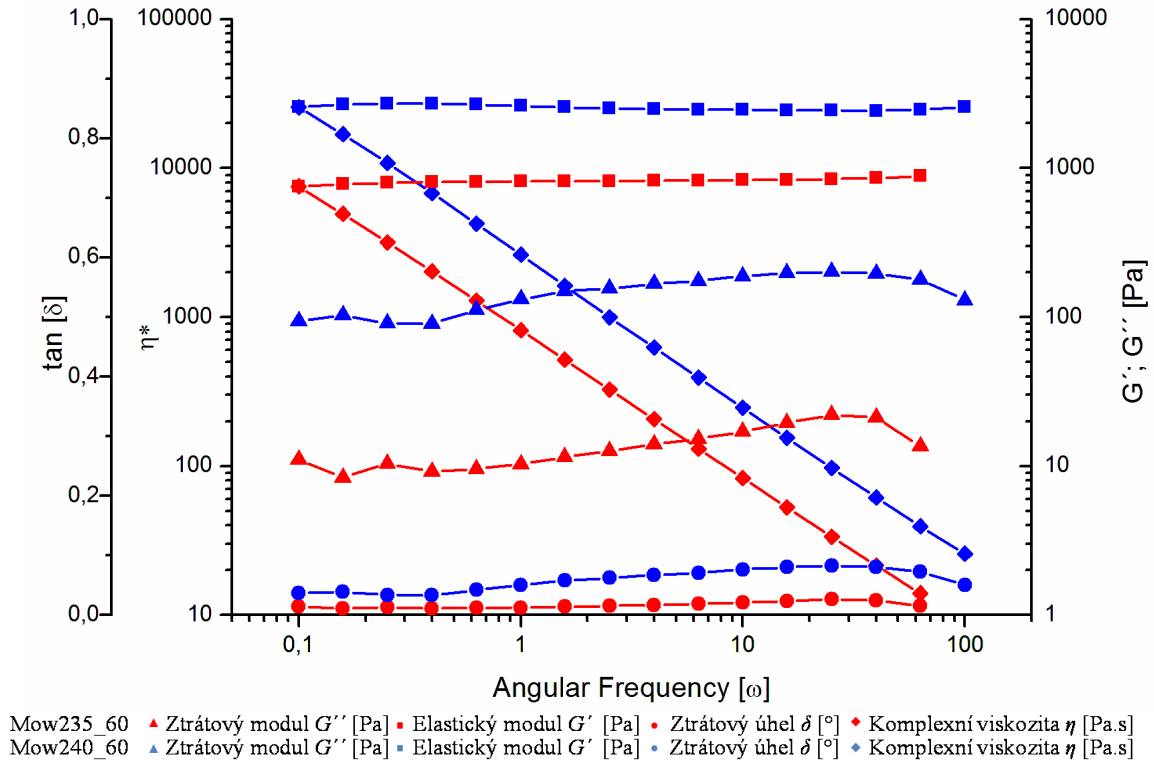
Graf 1 IR spektra připravených materiál ve srovnání s výchozím materiálem



Graf 2 IR spektrum materiálu $T = 235$ při v různých dobách lisování

8.2 Charakterizace gelu

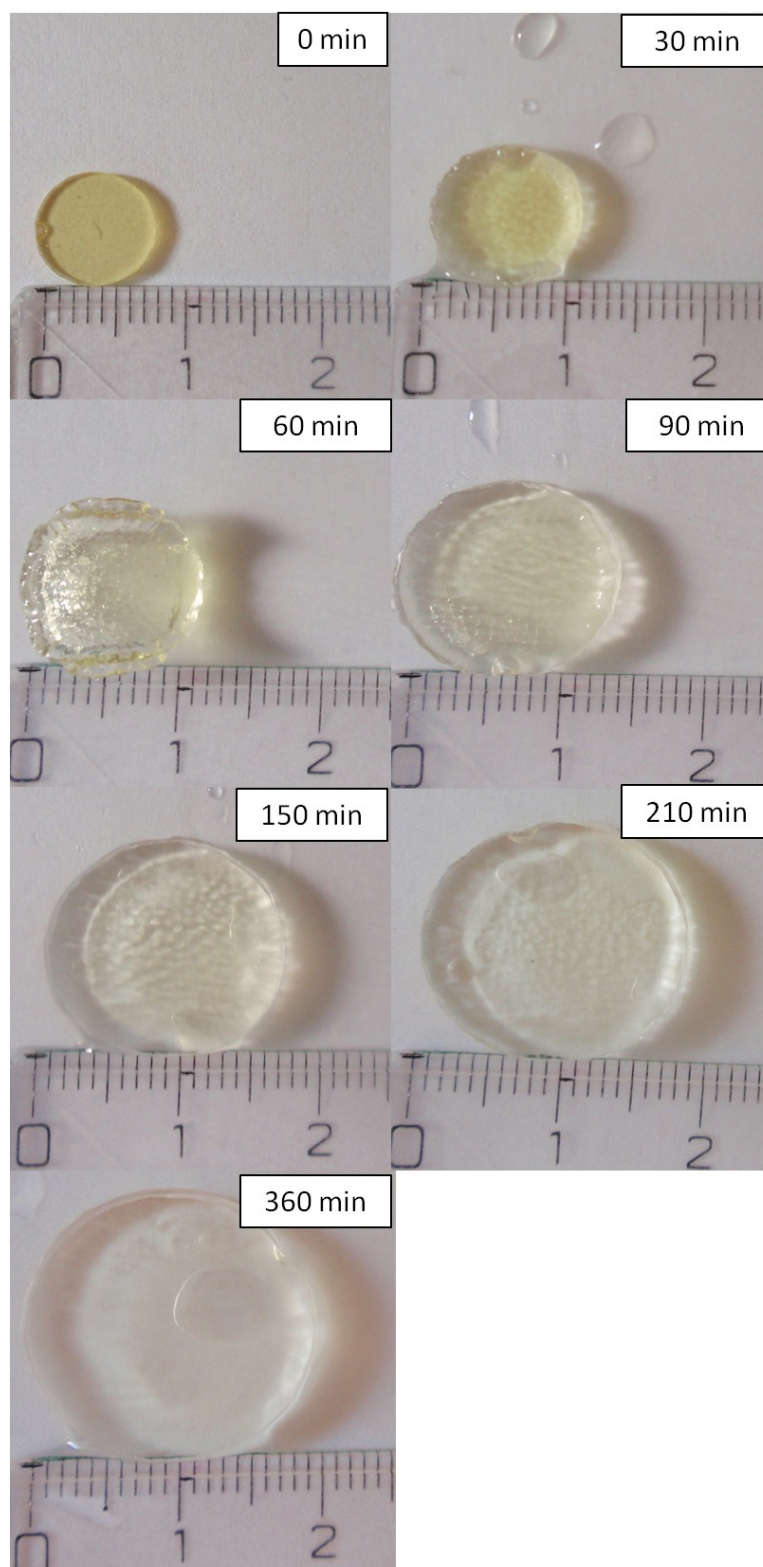
8.2.1 Studie visko-elastických vlastností hydrogelu



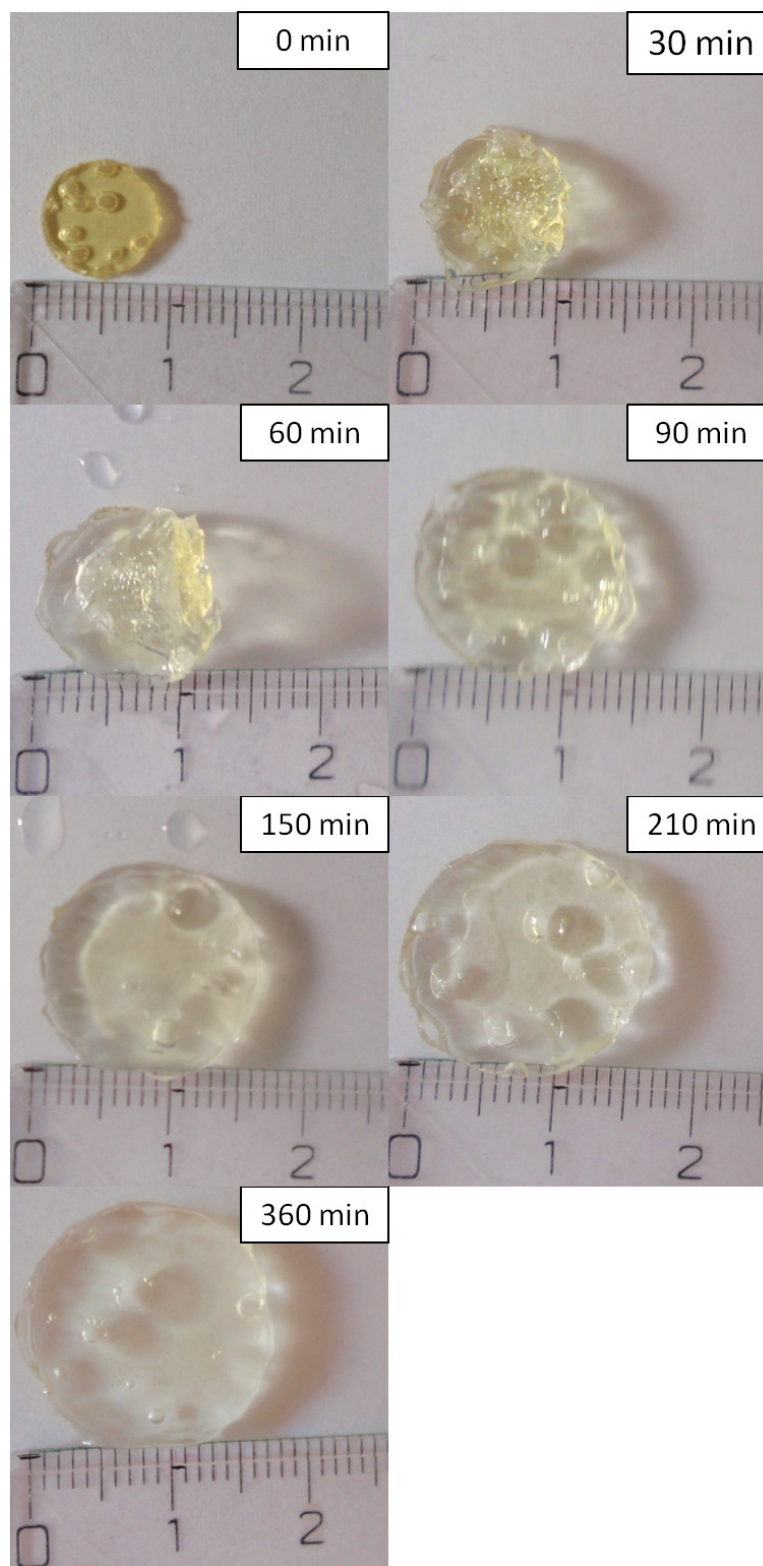
Graf 3 Viskoelastické vlastnosti polymerních hydrogelů $T = 235$, $T = 240$

Srovnáním mechanických vlastností materiálů $T = 235$, $T = 240$ v grafu 3, je zřejmé, že oba materiály při dané působící normálové síle jsou nezávisle na frekvenci v rozmezí hodnot $0,1$ až 100 s^{-1} . Po celou dobu si ponechávají své visko-elastické vlastnosti, přičemž u obou materiálů převládají elastické vlastnosti. Toto nezávislé chování je způsobeno sesíťovanou strukturou obou materiálů. Z hodnot ztrátového úhlu vyplývá, že materiál $T = 240$ méně odolává mechanickému namáhání a má větší snahu k toku. Což potvrzují i hodnoty komplexní viskozity a tedy materiál $T = 240$ je méně sesíťovaný. Rozdíly mezi materiály jsou nepatrné a zjištění že $T = 240$ je méně sesíťovaný ovšem neodpovídá skutečnosti. Tato skutečnost je potvrzena IR spektroskopii a studii uvolňování a bobtnání. Měření visko-elastických vlastností u materiálu $T = 240$, mohlo být skresleno přidávaným silikonového oleje, kterým byly potřeny kraje vzorku umístěného mezi geometrii, aby nevysychal. Ten se mohl v průběhu experimentu dostat mezi geometrii přístroje a vzorek. Tím by zvýšil tokové vlastnosti materiálu a ovlivnil výsledek.

8.2.2 Optická charakterizace gelu



Obr. 10 Optická studie bobtnání materiálu $T=235$



Obr. 11 Optická studie bobtnání materiálu T=240

Studie pozorování optických změn materiálu při procesu bobtnání je znázorněna na Obr. 10 pro materiál T=235 a na Obr. 11 pro T=240. U materiálu T 235 lze pozorovat bobtnání materiálu, řidnutí polymerní matrice (změna barvy z tmavě žluté na světle žlutou). Zajímavou částí procesu bobtnání je pozorování změny objemu vzorku během prv-

ních 60 minut. Voda prostupuje do materiálu z povrchu, vzorek je ze začátku na povrchu zvrásněný se zubatými okraji až do stádia, kdy dochází tzv. "sedlovitému" tvaru tělesa. V delších časových intervalech dochází k napřimování struktury tělíska a k vyhlazení jeho povrchu. Velikost vzorku vzroste z průměru 8 mm na přibližně 20 mm. U materiálu T 240 je patrné, že průběh procesu bobtnání je obdobný jak výše popsany materiál T 235. Rozdíl lze ovšem vidět ve větším zvrásnění povrchu tělíska na počátku procesu bobtnání a celkovému nižšímu nárůstu objemu, jehož maximální průměr je 16 mm.

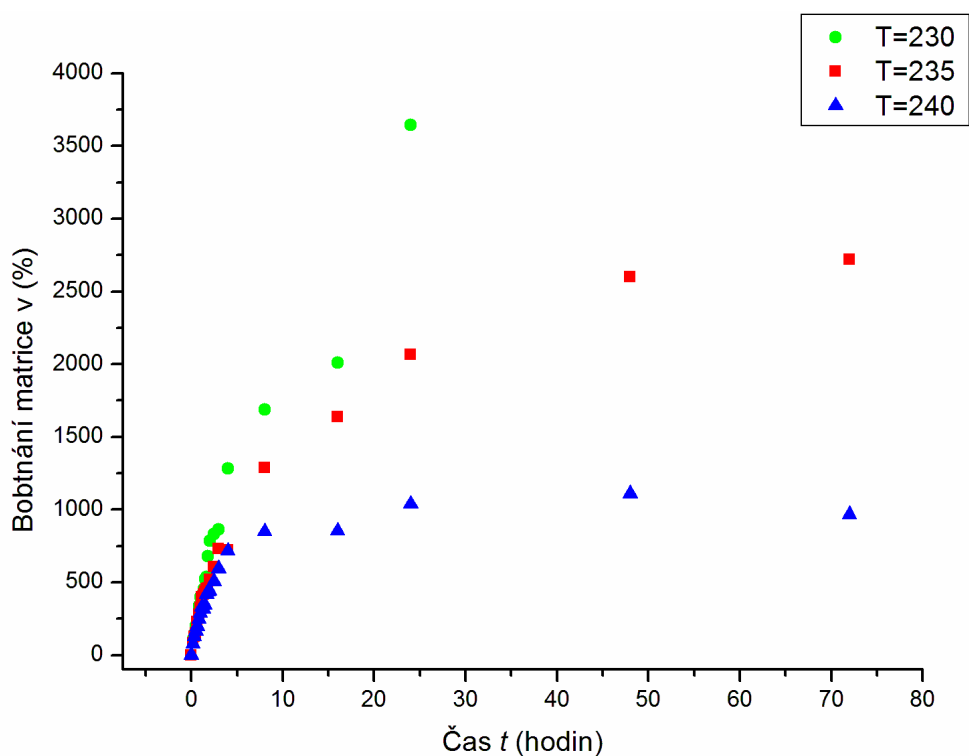
8.2.3 Studie bobtnání a uvolňování matrice

Studie bobtnání a uvolňování matrice bylo prováděno gravimetrickou analýzou dle postupu v kapitole (7.3.1). Tabulky ukazující naměřené průměrné hodnoty jednotlivých vzorku připravených lisováním při rozdílných teplotách, které byly vystaveny různým dobám působení destilované vody, jsou uvedeny v PŘÍLOZE P I. V následujícím oddílu jsou prezentovány grafy bobtnání polymerní matrice, stupeň nabobtnání a úbytek PVA získané z průměrných hodnot. Hodnoty v grafech jsou značeny jako body. Grafy 6, 7, 8, popisují kinetiku bobtnání dle rovnice (3), která je zobrazena v log-log souřadnicích zlomku nabobtnání F_{sw} a času. Pro určení počátku bobtnání a lineární části se využívá hodnot $F_{sw} < 0,6$.

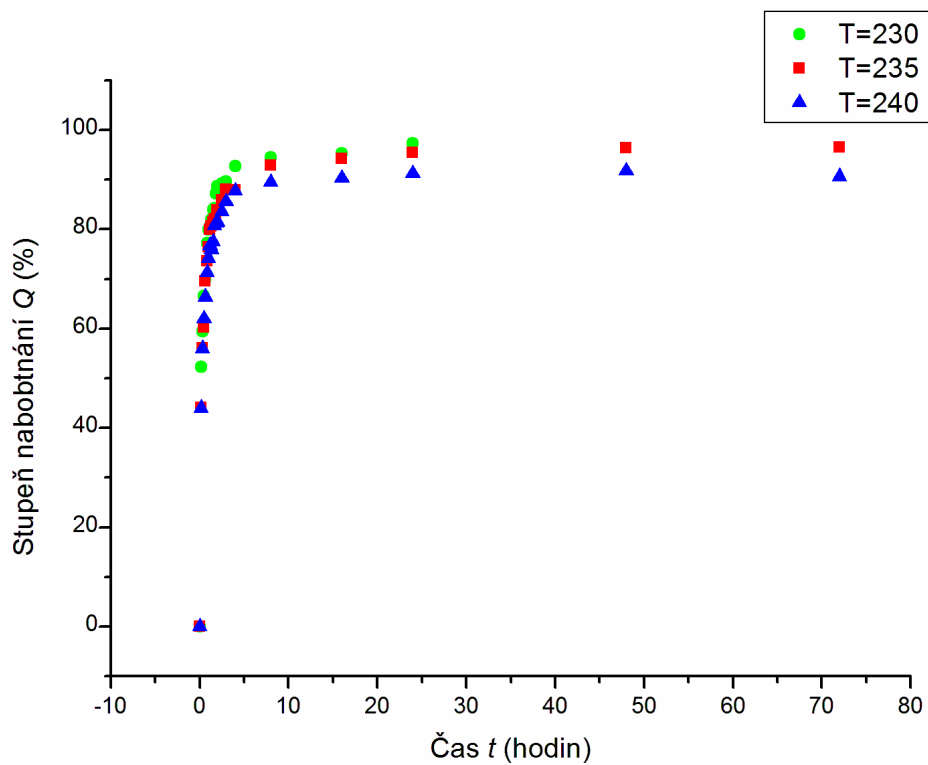
Graf 3 popisuje množství vody absorbované polymerní matricí v čase. Na grafu lze vidět, že průběh bobtnání je pro všech vzorky v kratších časových intervalech (do 4 hodin) velmi podobný. Naopak v delších časových intervalech, můžeme vidět značné rozdíly v nabobtnání vzorku, kdy po uplynutí 48 hodin dochází k rovnovážnému stupni nabobtnání, ve kterém vzorek $T = 235$ dosahuje maxima 2716 % a vzorek $T = 240$ maxima 1108 %. U vzorku $T = 230$ dochází k nabobtnání až na hodnotu 3643 % a to už během 24 hodin, ale již v tomto čase, vzorek jeví značnou mechanickou nestabilitu při manipulaci s ním a začíná se trhat. V následujících časech vzorek ztratil veškeré své mechanické vlastnosti a nebylo možné s ním manipulovat. Ze získaných výsledků lze usoudit, že stupeň síťování roste s teplotou přípravy lisovaných vzorků od $T = 230$ do $T = 240$.

Stupeň nabobtnání je uveden v grafu 4. Průběh bobtnání je obdobný jak v předěšlém případě. U materiálů $T = 235$ a $T = 240$ je maxima stupně nabobtnání docíleno po 48 hodinovém intervalu, kdy pro $T = 235$ vykazuje hodnotu 96 % a vzorek $T = 240$ hodnotu 91 %. U vzorku $T = 230$ je při 24 hodinách docíleno $Q = 97$ %. V tohoto grafu lze pozorovat

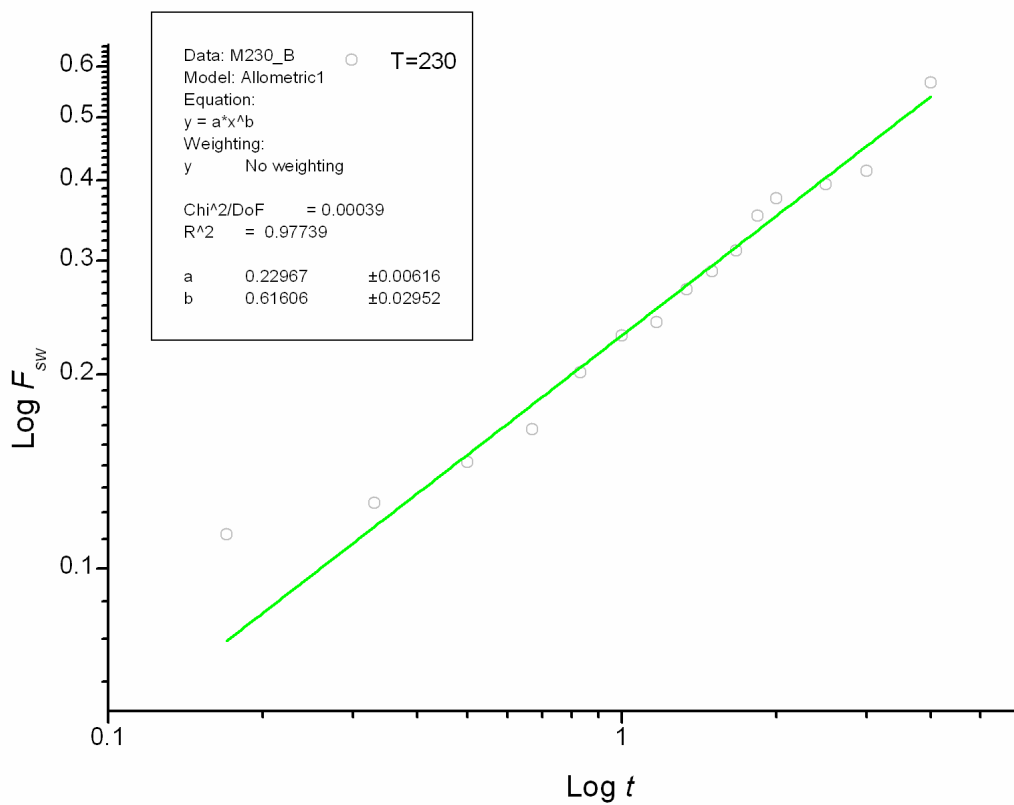
vat rychlost bobtnání, která je pro všechny vzorky velmi podobná a svého maxima dosahuje v intervalu od 0 po 4 hodiny.



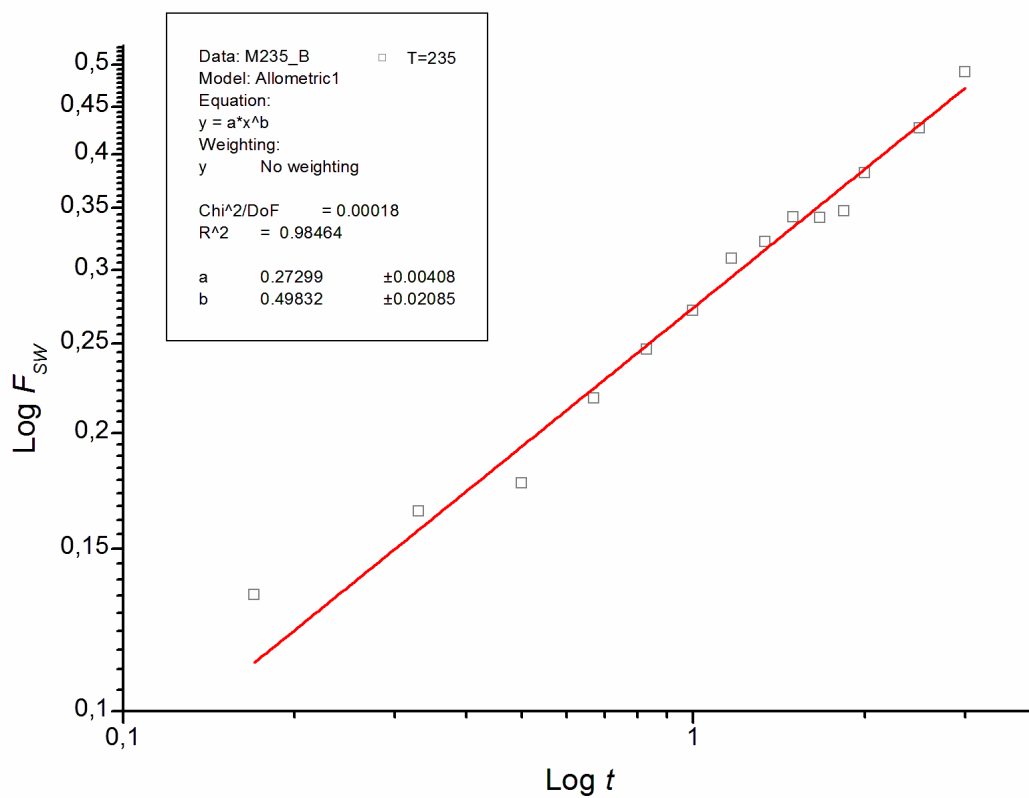
Graf 4 Bobtnání vzorků $T = 230$, $T = 235$, $T = 240$, v závislosti na čase (%)



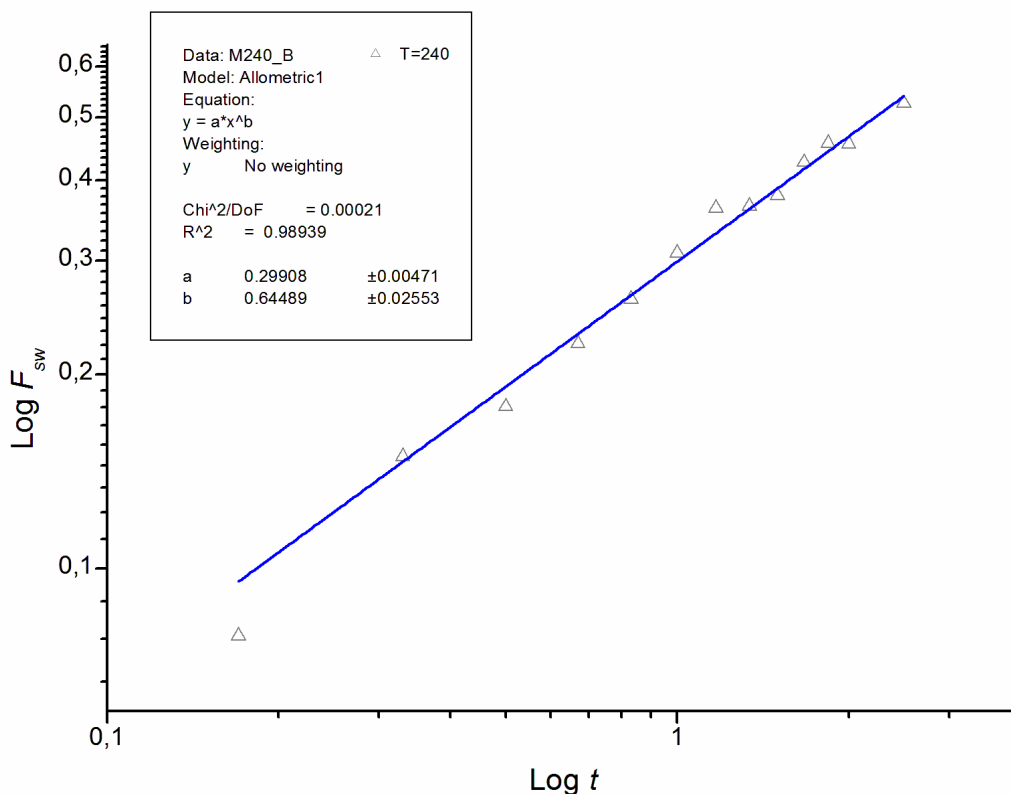
Graf 5 Stupeň bobtnání pro vzorky $T = 230$, $T = 235$, $T = 240$



Graf 6 Kinetika bobtnání pro vzorek T = 230



Graf 7 Kinetika bobtnání pro vzorek T = 235



Graf 8 Kinetika bobtnání pro vzorek T = 240

Grafy 5, 6, 7 definují kinetiku bobtnání pro uvedené vzorky. Křivky byly získány proložením modelem nultého řádu (rovnice 4) v log-log souřadnicích. Z proložené přímky byly získány parametry a , b , které reprezentují: Parametr a popisuje strukturu a povrch materiálu, parametr b typ difuzního koeficientu. Hodnoty parametrů pro jednotlivé materiály jsou uvedeny v Tab. 4.

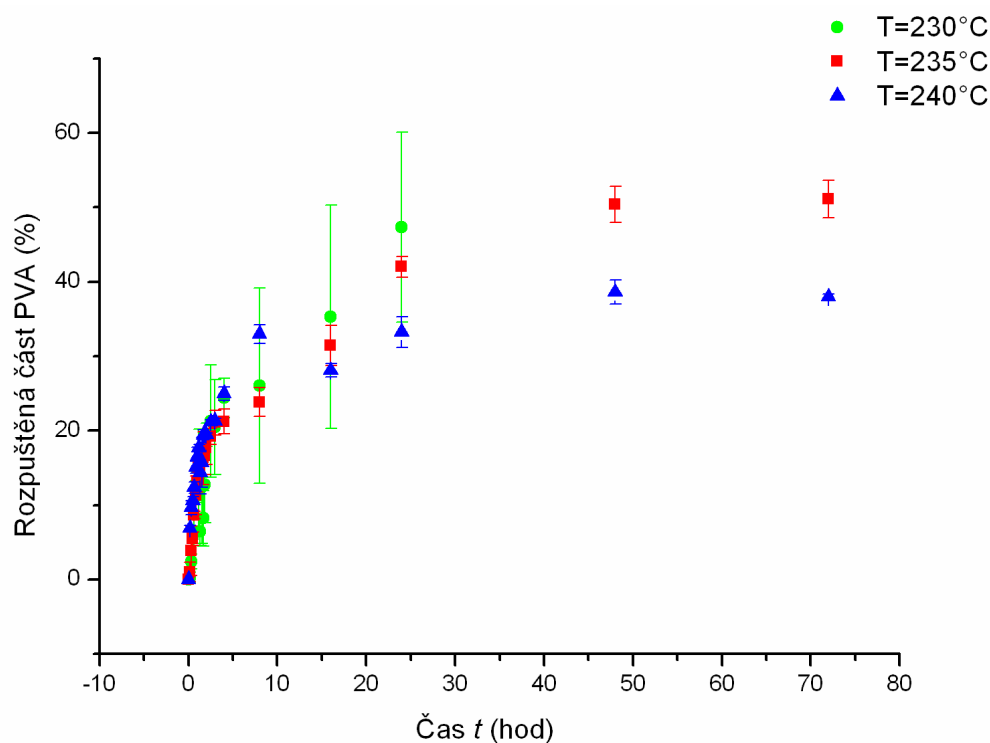
Tab. 4 Hodnoty získaných parametrů kinetiky bobtnání

	Parametr a	Chyba a	Parametr b	Chyba b	R ²
T = 230	2,30E-01	6,16E-03	6,16E-01	2,95E-02	9,8E-01
T = 235	2,73E-01	4,08E-03	4,98E-01	2,09E-02	9,8E-01
T = 240	2,30E-01	4,71E-03	6,45E-01	2,55E-02	9,9E-01

Z hodnot parametrů b je patrné že se jedná o ne-fickovskou difuzi která se vyznačuje tím, že uvolňování řetězců uvnitř gelu řídí rychlost difuze vody.

Během bobtnání materiálu dochází i k samotnému rozpouštění matrice jak je vidět na grafu 8. Proces rozpouštění je patrnější při nižších teplotách přípravy vzorků (od T = 230 po T = 240). U vzorku T = 230 dochází až k 50 % úbytku hmotnosti během 24 hodin.

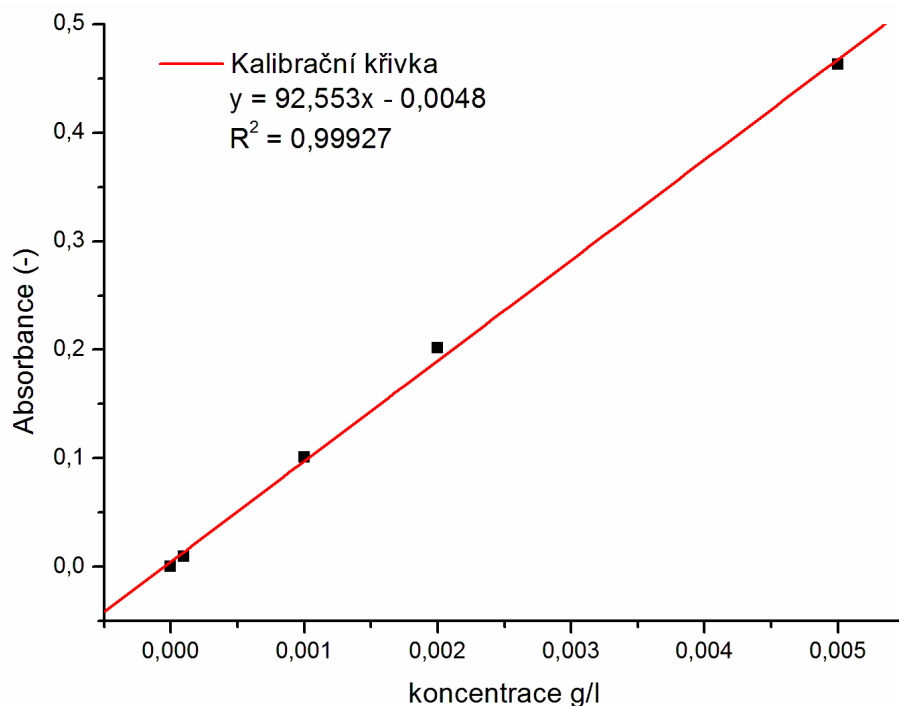
To značí menší podíl sesítované struktury materiálu. Chyba měření vzhledem k povaze sesítování matrice a její následné dezintegraci, a tedy problém při mechanické manipulaci je významná. Rozpustnost matrice u vzorků $T = 235$, $T = 240$ je silně ovlivněna sesítovanou strukturou gelů, a proto k rozpouštění docházelo pozvolněji mnohem menší množství za delší dobu. Po 48 hodinách byly rozpuštěny všechny nesésítované řetězce a vyplaveny všechny nízkomolekulární látky.



Graf 9 Rozpuštění polymerní matrice pro vzorky $T = 230$, $T = 235$, $T = 240$

8.2.4 Studie uvolňování aktivní látky

Studie uvolňování aktivní látky byla provedena dle postupu uvedeného v kapitole (7.5.3). Pro následné zjištění reálného množství uvolněné aktivní látky z připravených vzorků, byla sestrojena kalibrační křivka (Graf 10). Ta byla získána přípravou pěti roztoků krystalové violeti o koncentraci 0 g/l, 0,0001 g/l, 0,001 g/l, 0,002 g/l a 0,005 g/l a následným změřením na vlnové délce 580 nm. Kalibrační křivka, byla využita pro výpočet reálného množství uvolněné aktivní látky ze vzorků $T = 235$ a $T = 240$. Hodnoty absorbance pro jednotlivé koncentrace roztoku jsou uvedeny v Tab. 5.



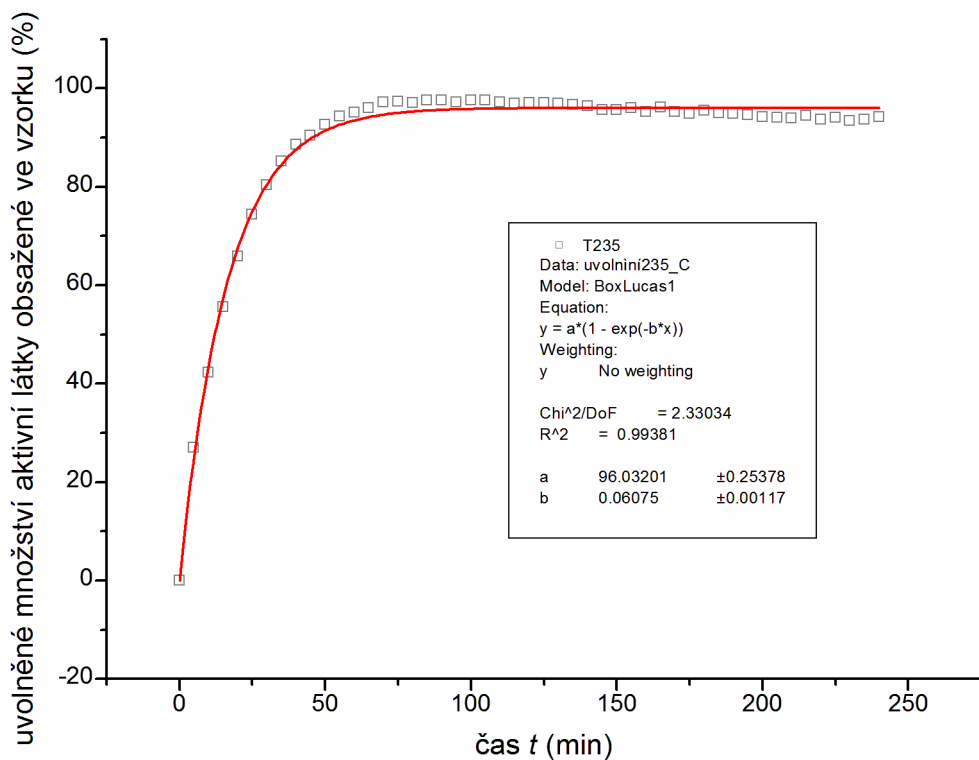
Graf 10 Kalibrační křivka pro stanovení koncentrace krystalové violeti.

Tab. 5 naměřené hodnoty pro kalibrační křivku

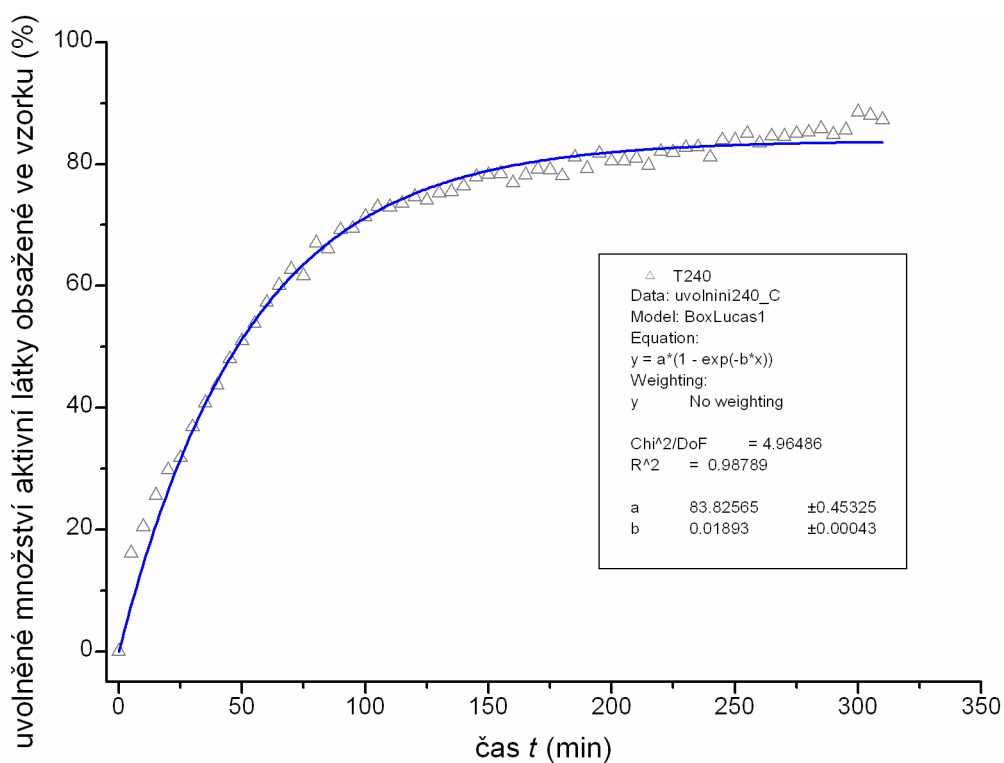
koncentrace (g/l)	Absorbance (-)
0	-1,00E-04
1,00E-04	0,0095
1,00E-03	0,1007
0,002	0,2013
0,005	0,4625

Pro vyhodnocování dat procesu uvolňování aktivní látky z polymerního hydrogelu, bylo využito modelu kinetiky prvního řádu (rovnice 8). Modelem se proložily hodnoty reálného uvolněného množství aktivní látky v procentech v závislosti na čase procesu uvolňování. Parametry získaných konstant jsou uvedeny v Tab. 6, kde parametr a je maximální uvolněné množství aktivní látky z hydrogelu, převrácena hodnota parametru b je poločas procesu uvolňování vzorku a značí se k .

V případě vzorku $T = 235$ se polovina z maximálního uvolněného množství aktivní látky $a = 96,03$ % uvolní za dobu 16,46 minut. U materiálu $T = 240$ se polovina z maximálního uvolněného množství aktivní látky $a = 83,83$ % uvolní za 52,83 minut.



Graf 11 Kinetika uvolňování materiálu $T = 235$



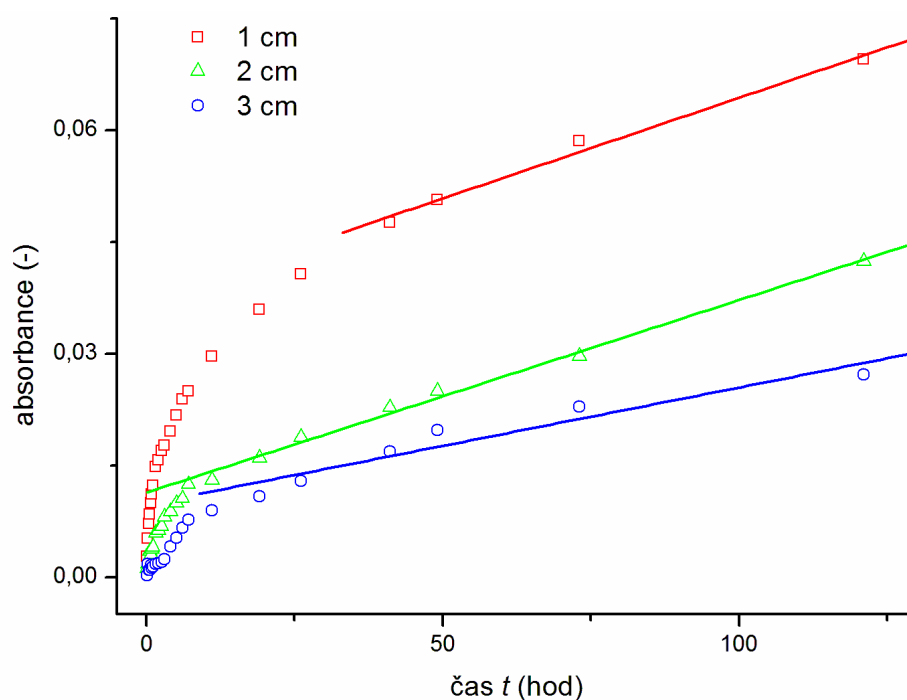
Graf 12 Kinetika uvolňování materiálu $T = 240$

Tab. 6 Hodnoty získaných parametrů kinetiky uvolňování

	Parametr a	Chyba a	Parametr b	Chyba b	R^2	k	Chyba k
T = 235	96,03	2,54E-02	6,07E-02	1,17E-03	9,94E-01	16,46	3,17E-01
T = 240	83,83	4,53E-01	1,89E-02	4,30E-04	9,88E-01	52,83	1,20

8.2.5 Studie řízeného uvolňování aktivní látky

Při studii řízeného uvolňování se postupovalo dle kapitoly (7.5.4). Pro vyhodnocování dat bylo využito lineární části křivky uvolňování, tedy zanedbání počátku uvolňování, během kterého mohlo docházet k přednostnímu uvolnění molekul krystalové violeti usazených na povrchu připraveného systému pro řízenou dopravu aktivní látky. Lineární část v grafu 13 popisuje difuzi molekul krystalové violeti strukturou hydrogelu omezeného jen jednodimenzionální plochou (průměr). Lineární část byla proložena modelem nultého řádu rovnicí (6). Z rovnice byla následně získána rychlost uvolňování. Hodnoty parametrů získaných proložení lineární části přímky jsou uvedeny v Tab. 7. Kde parametr a popisuje počáteční množství aktivní látky obsažené v roztoku a parametr b značí rychlostní konstantu rovnice nultého řádu vyjádřenou jednotkou koncentrace za čas.



Graf 13 Řízené uvolňování aktivní látky ze systémů

Tab. 7 Hodnoty parametrů kinetiky řízeného uvolňování

Délka systému	Parametr a	Chyba a	Parametr b	Chyba b	R
1cm	3,73E-02	1,60E-03	2,70E-04	2,06E-05	9,94E-01
2cm	1,14E-02	5,73E-04	2,58E-04	9,55E-06	9,97E-01
3cm	9,79E-03	1,51E-03	1,57E-04	2,33E-05	9,58E-01

Ze získaných parametrů b , je patrné, že rychlost řízeného uvolňování aktivní látky ze systému slabě klesá s délkou vzorku od 1 cm po 3 cm. V případě 3 cm systému dochází ke snížení difuzního spádu vlivem složitějšího průchodu molekul krystalové violeti z polymerní matrice.

9 ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo připravit originální polymerní hydrogel z komerčního PVA a charakterizovat jeho vlastnosti. Provést na něm série bobtnání, uvolňování aktivní látky a řízené uvolňování aktivní látky. Eventuální použití je v medicíně coby potenciální systém pro řízenou dopravu léčiv v lidském organismu. Méně náročné, avšak reálné je využití těchto materiálů jako krycí materiál na povrchové poranění lidského těla.

Jednoduchou cílenou přípravou materiálu bylo docíleno získání nerozpustného hydrogelu z rozpustného polymerního materiálu mowiflex TC 232.

Charakterizace materiálu byla provedena pomocí FTIR spektroskopie a měření visko-elastických vlastností hydrogelů. Měřením FTIR jsme zjistili, že z rostoucí teplotou zpracování, klesá obsah hydroxylových skupin na hlavním řetězci PVA a jako vliv degradace se na hlavním řetězci vyskytují dvojné vazby, což se na materiálu projevuje žloutnutím a následním vymizením krystalické fáze. Z měření visko-elastických vlastností bylo zjištěno, že oba materiály $T = 235$, $T = 240$ odolávají mechanickému namáhání při intervalu úhlových rychlostech od $0,1 - 100 \text{ s}^{-1}$. Jejich nezávislé chování je způsobeno sesíťovanou polymerní maticí.

Při studii bobtnání bylo zjištěno, že připravené materiály dosahují velkých stupňů nabobtnání. U materiálu $T = 230$ docházelo nabobtnání až 3643 % během 24 hodin, ale jeho mechanická stabilita se ukázala jako velmi nízká, již při nepatrném mechanickém namáhání vzorek podléhal rozpadu polymerní matrice. Oproti tomu vzorek $T = 235$ dosahoval maxima stupně nabobtnání 2716 % a vzorek $T = 240$ maxima 1108 % při zachování dobrých mechanických vlastností. Což bylo potvrzeno, již výše při měření visko-elastických vlastností.

Z kinetiky bobtnání bylo zjištěno, že se jedná o ne-fickovskou difuzi, která se vyznačuje tím, že uvolňování řetězců uvnitř gelu řídí rychlost difuze vody. Což dále potvrzuje studie uvolňování polymerní matrice, kdy proces uvolňování řetězců v počáteční fázi je dominantní. Při studii uvolňování polymerní matrice bylo potvrzeno, že sesíťování polymerní matrice je závislé na teplotě lisování a z rostoucí teplotou lisování roste stupeň síťování.

Z kinetiky uvolňování aktivní látky vyplývá, že z materiálu $T = 235$ se aktivní látka vyplavuje rychleji a poločas procesu uvolňování se nachází v hodnotě 16,46 minut.

U materiálu $T = 240$ nabývá poločas procesu uvolňování hodnotu 52,83 minut. Z čehož vyplývá, že proces uvolňování u tohoto materiálu je více než 3 krát pomalejší.

U procesu řízeného uvolňování bylo prokázáno, že geometrie polymerní matrice hraje významnou roli. Při umístění tělísek hydrogelu do skleněné trubičky s různou délkou a o vnitřním průměru 6 mm se dají získané hodnoty rozdělit do dvou od sebe odlišných částí, kdy v první části dochází k uvolňování krystalové violeti z povrchu a rychlost uvolňování není konstantní, a druhá nastává u vzorku s délkou 2 a 3 cm po 24 hodinách a u vzorku s délkou 1 cm po 48 hodinách, je rychlost konstantní po následující dobu sledování u všech vzorků. Rychlost uvolňování je snižována s délkou systému od 1 cm po systém s délkou 3 cm, což je důsledkem snížení difuzního spádu a složitějšími transportními jevy působící na molekuly aktivní látky migrující z polymerní matrice. Těchto vlastností by šlo v budoucnu využít pro přípravu reálného systému pro dlouhodobou dopravu aktivní látky v lidském organismu.

Pro další výzkum tohoto polymerního gelu s eventuálním využitím jako systém pro řízené uvolňování a dopravu aktivní látky, či využití jako krycího materiálu na povrchové poranění těla bych doporučoval hlubší charakterizaci dynamicko-mechanických vlastností, například pomocí DMA s možností měření v kapalném prostředí. Rozšířit studie uvolňování na různé typy prostředí (kyselé a zásadité), při různých teplotách, které by simulovaly fyziologické vlastnosti lidského organismu. V neposlední řadě výzkum zaměřit na toxikologické dopady na lidský organismus a studii biokompatibility.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] Lieberman, H. A. et al. (1990). *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. New York and Basel: Marcel Dekker Inc *vol.3*. 515 s. ISBN:0-8247-8300-X
- [2] Sedlařík, V. (2011). *Studijní opory k přednáškám z předmětu: Polymery a životní prostředí*. Zlín, 99 s.
- [3] Vervoort, M. S. (2006). *Behaviour of hydrogels swollen in polymer solutions under mechanical stress*. Paris, Doctora theses. ECOLE DES MINES DE PARIS.
- [4] Saarai, A., (2012) *Hydrogels for biomedical applications*. 152 p. Doctoral Thesis. TOMAS BATA UNIVERSITY IN ZLIN.
- [5] Bartovská, L., *Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav: 5. přeprac. vyd.* Praha: Vysoká škola chemicko-technologická, 2005. 244 s. ISBN 80-708-0579-X.
- [6] Kinam, P. et al. *Biomedical applications of hydrogels handbook*. New York: Springer, 2010, 452 s. ISBN 14-419-5918-1.
- [7] Iliá, G. (2009). Phosphorus containing hydrogels. *Polymers for Advanced Technologies*, 20(9), 707–722.
- [8] Larry, L. H., et (2005) *Biomaterials, artificial organs and tissue engineering*. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 284 s. ISBN 18-557-3737-X.
- [9] Ganji, F., et al. (2009) *Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems*. *Iranian Polymer Journal.*, roč. 18, (1), s. 63-88.
- [10] Coviello, T., et al. (2007). Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 119(1), 5–24.
- [11] Hoffman, a S. (2001). Hydrogels for biomedical applications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 944, 62–73.
- [12] Almdal, K., et al (1993). Towards a phenomenological definition of the term “gel.” *Polymer Gels and Networks*, 1(1), 5–17.
- [13] Sung, J., et al. (2010). Gel characterisation and in vivo evaluation of minocycline-loaded wound dressing with enhanced wound healing using polyvinyl alcohol and chitosan. *International journal of pharmaceutics*, 392(1-2), 232–40.
- [14] Jones, A., & Vaughan, D. (2005). Hydroge[dressings in the management of a variety of wound types: A review, 8.
- [15] Rather, B. D., et al.. *Synthetic Hydrogels for Biomedical Applications*. 1976, 1 – 36.

- [16] Zaman, H. U., et al. (2011). Physico-mechanical properties of wound dressing material and its biomedical application. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 4(7), 1369–75.
- [17] Farris, S., et al. (2009). Development of polyion-complex hydrogels as an alternative approach for the production of bio-based polymers for food packaging applications: a review. *Trends in Food Science & Technology*, 20(8), 316–332.
- [18] Chimie, R. et al. (2010). Characterization and in Vitro Release of Chlorhexidine, *Revue Roumaine de Chimie*, 55(9), 543–551.
- [18] Chen, T., et al. (2003). Enzyme-Catalyzed Gel Formation of Gelatin and Chitosan: Potential for in Situ Applications. *Biomaterials*, 24(17), 2831–2841.
- [19] Zeng, Q., et al. (2010) The Functional Behavior of a Macrophage/Fibroblast Co-culture Model Derived from Normal and Diabetic Mice with a Marine Gelatin - Oxidized Alginate Hydrogel. *Biomaterials*. 31, (22), 5772–5781.
- [20] Dong, Z., et al. (2006). Alginate/Gelatin Blend Films and Their Properties for Drug Controlled Release. *Journal of Membrane Science*, 280(1-2), 37–44.
- [21] Kittur, F. S., et al. (2003). Low Molecular Weight Chitosans—Preparation by Depolymerization With *Aspergillus Niger* Pectinase, and Characterization. *Carbohydrate Research*, 338(12), 1283–1290.
- [22] Chung, Y.-C., Chen, C.-Y. (2008). Antibacterial Characteristics and Activity of Acid-soluble Chitosan. *Bioresource technology*, 99(8), 2806–14.
- [23] Nagahama, H., et al. (2008). Preparation of Biodegradable Chitin/Gelatin Membranes with GlcNAc for Tissue Engineering Applications. *Carbohydrate Polymers*, 73(3), 456–463.
- [24] Ta, H. T., et al. (2008). Injectable Chitosan Hydrogels for Localised Cancer Therapy. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 126(3), 205–16.
- [25] Harish Prashanth, K. V., & Tharanathan, R. N. (2007). Chitin/chitosan: Modifications and Their Unlimited Application Potential—an overview. *Trends in Food Science & Technology*, 18(3), 117–131.
- [26] Kubinová, S., Horák, D., & Syková, E. (2009). Cholesterol-modified superporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*, 30(27), 4601–4609.
- [27] Kubinová, S., et al. (2010). The use of superporous Ac-CGGASIKVAVS-OH-modified PHEMA scaffolds to promote cell adhesion and the differentiation of human fetal neural precursors. *Biomaterials*, 31(23), 5966–5975.

- [28] Ashok Kumar, et al. (2008). Preparation of poly 2-hydroxyethyl methacrylate functionalized carbon nanotubes as novel biomaterial nanocomposites. *European Polymer Journal*, 44(3), 579–586.
- [29] Cretu, A., et al. (2004). Synthesis and degradation of poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-graft-poly (ϵ -caprolactone) copolymers. *Polymer Degradation and Stability*, 83(3), 399–404.
- [34] Gibas, I., & Janik, H. (2010). REVIEW: SYNTHETIC POLYMER HYDROGELS FOR BIOMEDICAL, 4(4).
- [31] Hatakeyema, T., et al. (2005). Gel–sol transition of poly(vinyl alcohol) hydrogels formed by freezing and thawing. *Thermochimica Acta*, 431(1-2), 144–148.
- [32] Hickey, A. S., & Peppas, N. a. (1995). Mesh size and diffusive characteristics of semicrystalline poly(vinyl alcohol) membranes prepared by freezing/thawing techniques. *Journal of Membrane Science*, 107(3), 229–237.
- [33] Li, J. K., Wang, N., & Wu, X. S. (1998). Poly(vinyl alcohol) nanoparticles prepared by freezing-thawing process for protein/peptide drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 56(1-3), 117–26.
- [35] Alemzadeh, I., & Vossoughi, M. (2002). Controlled release of paraquat from poly vinyl alcohol hydrogel. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 41(8), 707–710.
- [36] Lum, L., & Elisseff, J. (2003). Injectable Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering.
- [37] Dini, L., et al. (2005). In vitro study of the interaction of polyalkylimide and polyvinyl alcohol hydrogels with cells. *Tissue & cell*, 37(6), 479–87.
- [38] Katime, I., Novoa, R., & Zuluaga, F. (2001). Swelling kinetics and release studies of theophylline and aminophylline from acrylic acid/n-alkyl methacrylate hydrogels. *European Polymer Journal*, 37(7), 1465–1471.
- [39] Rosiak, J. M., & Yoshii, F. (1999). Hydrogels and their medical applications. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 151(1-4), 56–64.
- [40] Černa, M., (2008) Studium fotochemického síťování methakrylovaného PVAI. Brno: Vysoké učení technické, Fakulta chemická. Diplomová Práce.
- [41] Cornelia V, et al. Environmentally Degradable Materials Based On Multicomponent Polymeric Systems. Leiden: Brill, 2009, 654 s. ISBN 978-900-4164-109.
- [42] Uhrich, K. E., et al. (1999). Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical reviews*, 99(11), 3181–98.

- [42] Mathiowitz, E, (1999). Encyclopedia Of Controlled Drug Delivery. New York: John Wiley, 1120 p. ISBN 978-047-1148-289.
- [44] Yang, L., & Fassihi, R. (1996). Zero-order Release Kinetics From a Self-correcting Floatable Asymmetric Configuration Drug Delivery System. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(2), 170–3.
- [45] Cahová, T., (2012). Perorální Formy s Řízeným Uvolňováním Léčiva. UNIVERZITA PARDUBICE, Bakalářská práce.
- [47] Suvakanta D., et al. (2010). Review Kinetic Modeling On Drug Release From Controlled Drug Delivery System, 67(3), 217–223.
- [48] Karada, E., & Ö, D. S. (2002). Swelling Studies of Super Water Retainer Acrylamide / crotonic Acid Hydrogels Crosslinked by Trimethylolpropane Triacrylate and 1, 4-butanediol dimethacrylate, 307, 299–307.
- [49] Is, B., (2003). Swelling Behavior and Determination of Diffusion Characteristics of Acrylamide – Acrylic Acid Hydrogels.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

PolyHEMA	Polyhydroxyethylmetakrylát.
PAA	Polyakrylová kyselina.
PEO	Polyetylenoxid.
PVA	Polyvinylalkohol
Ala	Alanin
Gly	Glycin
Pro	Prolin
Arg	Arginin
Glu	Glutamin
4Hyp	4Hydroxidprolin
Q	Stupeň nabobtnání
Q_{\max}	Rovnovážné množství vody
W	Hmotnost suchého vzorku
W_s	Hmotnost nabobtnalého vzorku
F_{sw}	Zlomek nabobtnání
W_t	Hmotnost v čase
W_{∞}	Hmotnost při maximálním nabobtnání
t	Čas
K_{sw}	Součinitel nabobtnání
n_{sw}	Exponent určující typ difuzního procesu
D	Difuzní konstanta vody
l	Tloušťka
Q_t	Uvolněné množství aktivní látky v čase
Q_0	Počáteční množství aktivní látky ve výluhu

K_0	Rychlostní konstanta 0. Řádu
k	Rychlostní konstanta 1. Řádu
c_0	Počáteční množství aktivní látky v matrici
A	Ploch
c_s	Rozpustnost aktivní látky v matrici
δ	Porózita matrice
τ	Zakřivení systému
k_H	Higuchiho konstanta rozpustnosti
κ	Konstanta zahrnující objem a plochu
k	Uvolňovací rychlost
M_0	Počáteční množství aktivní látky v systému
M	Uvolněné množství aktivní látky ze systému
T	Časové prodlevy
C_1	Počáteční množství aktivní látky v systému
TMA	Termomechanická analýza
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
ATR	Attenuated Total Reflectance
UV-VIS	Ultraviolet–visible spectroscopy
XRF	Rentgenová fluorescenční analýza

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1 Kovalentně síťované gely [5]</i>	12
<i>Obr. 2 Síťovitá struktura vysokomolekulárních gelů (a) silné gely, (b) slabé gely se submikroskopickými krystalickými oblastmi (c) gely tvořené spleteninami. [5]</i>	13
<i>Obr. 3 Strukturní vzorec želatiny</i>	15
<i>Obr. 4 strukturální vzorec chitosanu</i>	16
<i>Obr. 5: strukturální vzorec polyHEMA</i>	17
<i>Obr. 6 Strukturální vzorec PVA</i>	18
<i>Obr. 7 Bobtnání vysokomolekulárního elektrolytu (a) V čisté vodě; bobtnací tlak se zvyšuje o osmotický tlak disociovaných protiiontů. (b) V roztoku nízkomolekulárního elektrolytu; koncentrace malých iontů v gelu a v roztoku se přibližně vyrovnávají. [5]</i>	20
<i>Obr. 8 Schéma Dogatkinova přístroje</i>	28
<i>Obr. 9 Připravené vzorky pro studii řízeného uvolňování aktivní látky</i>	35
<i>Obr. 10 Optická studie bobtnání materiálu $T=235$</i>	40
<i>Obr. 11 Optická studie bobtnání materiálu $T=240$</i>	41

SEZNAM TABULEK

<i>Tab. 1 Vlastnosti materiálových hodnot mowiflexu TC 232 uvedených v materiálovém listu</i>	<i>32</i>
<i>Tab. 2 Vlastnosti materiálových hodnot mowiflexu TC 232 uvedených v materiálovém listu</i>	<i>33</i>
<i>Tab. 3 Tabulka hodnot charakteristických píku s odpovídajícími skupinami.....</i>	<i>37</i>
<i>Tab. 4 Hodnoty získaných parametrů kinetiky bobtnání</i>	<i>45</i>
<i>Tab. 5 naměřené hodnoty pro kalibrační křivku.....</i>	<i>47</i>
<i>Tab. 6 Hodnoty získaných parametrů kinetiky uvolňování.....</i>	<i>49</i>
<i>Tab. 7 Hodnoty parametrů kinetiky řízeného uvolňování</i>	<i>50</i>
<i>Tab. 8 Tabulka hmotností pro materiál T=230</i>	<i>62</i>
<i>Tab. 9 Tabulka hmotností pro materiál T=235</i>	<i>63</i>
<i>Tab. 10 Tabulka hmotností pro materiál T=240</i>	<i>64</i>

SEZNAM PŘÍLOH

PŘÍLOHA P I: TABULKY HMOTNOSTÍ

PŘÍLOHA P I: TABULKY HMOTNOSTÍ

POLYVINYL ALKOHOL LISOVANÝ PŘI 230 °C PO DOBU 60 MINUT:

Tab. 8 Tabulka hmotností pro materiál $T=230$

Vzorek č.	Doba bobtnání (h)	Hmotnost před bobtnání vzorků (g)	Hmotnost v nabobtnalém stavu (g)	Nabobtnání v (%)	Úbytek matrice (g)	Úbytek matrice v (%)
0	0	0	0,00	0	0	0
1	0,17	0,0741	0,15	109	0,0002	0
2	0,33	0,0719	0,17	146	0,0017	2
3	0,50	0,0711	0,20	199	0,0040	6
4	0,67	0,0724	0,23	233	0,0047	6
5	0,83	0,0715	0,28	338	0,0084	12
6	1,00	0,0725	0,32	397	0,0091	13
7	1,17	0,0742	0,33	413	0,0098	13
8	1,34	0,0717	0,37	454	0,0047	6
9	1,50	0,0726	0,40	524	0,0091	13
10	1,67	0,0732	0,43	535	0,0061	8
11	1,84	0,0711	0,48	679	0,0090	13
12	2	0,0722	0,52	785	0,0140	19
13	2,5	0,0739	0,54	830	0,0157	21
14	3	0,0741	0,57	863	0,0152	20
16	4	0,0745	0,78	1281	0,0182	24
17	8	0,0726	0,96	1686	0,0189	26
18	16	0,0712	1,20	2010	0,0146	20
19	24	0,0697	1,37	3643	0,0330	47
20	48	0,0699	-	-	-	-
21	72	0,0692	-	-	-	-

POLYVINYL ALKOHOL LISOVANÝ PŘI 235 °C PO DOBU 60 MINUT:

Tab. 9 Tabulka hmotností pro materiál T=235

Vzorek č.	Doba bobtnání (h)	Hmotnost před bobtnání vzorků (g)	Hmotnost v nabobtnalém stavu (g)	Nabobtnání v (%)	Úbytek matrice (g)	Úbytek matrice v (%)
0	0	0	0	0	0	0
1	0,17	0,0765	0,1355	78	0,0008	1
2	0,33	0,0763	0,1668	127	0,0030	4
3	0,50	0,0752	0,1790	151	0,0041	5
4	0,67	0,0737	0,2212	228	0,0064	9
5	0,83	0,0745	0,2496	278	0,0085	11
6	1,00	0,0746	0,2747	323	0,0097	13
7	1,17	0,0746	0,3129	397	0,0118	16
8	1,34	0,0758	0,3260	415	0,0125	16
9	1,50	0,0773	0,3471	437	0,0127	16
10	1,67	0,0747	0,3467	454	0,0122	16
11	1,84	0,0758	0,3523	458	0,0126	17
12	2	0,0761	0,3870	517	0,0135	18
13	2,5	0,0758	0,4328	606	0,0146	19
14	3	0,0761	0,4983	729	0,0160	21
16	4	0,0754	0,4887	722	0,0160	21
17	8	0,0751	0,7940	1286	0,0178	24
18	16	0,0764	0,9085	1635	0,0240	31
19	24	0,0751	0,9428	2064	0,0315	42
20	48	0,0751	1,0043	2597	0,0378	50
21	72	0,0736	1,0141	2716	0,0376	51

POLYVINYL ALKOHOL LISOVANÝ PŘI 240 °C PO DOBU 60 MINUT:

Tab. 10 Tabulka hmotností pro materiál T=240

Vzorek č.	Doba bobtnání (h)	Hmotnost před bobtnání vzorků (g)	Hmotnost v nabobtnalém stavu (g)	Nabobtnání v (%)	Úbytek matrice (g)	Úbytek matrice v (%)
0	0	0	0	0	0	0
1	0,17	0,0791	0,13	78	0,0055	7
2	0,33	0,0745	0,15	126	0,0072	10
3	0,50	0,0770	0,18	162	0,0081	11
4	0,67	0,0769	0,20	196	0,0095	12
5	0,83	0,0755	0,22	248	0,0114	15
6	1,00	0,0755	0,24	286	0,0125	17
7	1,17	0,0765	0,27	329	0,0135	18
8	1,34	0,0779	0,28	315	0,0111	14
9	1,50	0,0768	0,29	343	0,0121	16
10	1,67	0,0768	0,32	417	0,0149	19
11	1,84	0,0780	0,33	433	0,0152	20
12	2	0,0767	0,33	439	0,0149	19
13	2,5	0,0777	0,37	506	0,0165	21
14	3	0,0780	0,43	592	0,0166	21
16	4	0,0732	0,45	714	0,0183	25
17	8	0,0764	0,48	848	0,0253	33
18	16	0,0770	0,53	854	0,0216	28
19	24	0,0771	0,59	1038	0,0257	33
20	48	0,0779	0,58	1108	0,0301	39
21	72	0,0750	0,50	964	0,0285	38