

Analýza uvolňování modelové aktivní látky z polymerního hydrogelu do simulovaného lidského organismu

Klára Bartošová

Bakalářská práce
2014



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů
akademický rok: 2013/2014

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Klára Bartošová**
Osobní číslo: **T11438**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Analýza uvolňování modelové aktivní látky
z polymerního hydrogelu do simulovaného lidského
organismu**

Zásady pro vypracování:

Anotace: Práce bude zaměřena na sledování kinetiky uvolňování aktivní látky z polymerní matrice v simulovaném lidském prostředí pomocí spektrální metody. Důraz bude kladen na přípravu hydrogelu s vodou nerozpustným polymerním povlakem.

Literární rešerše:

1. Vybraně fyziologické funkce člověka
2. Polymerní materiály interagující s lidským tělem
3. Bobtnání hydrogelů a řízené uvolňování aktivní složky

Praktická část:

1. Příprava hydrogelu a xerogelu
2. Sledování kinetiky uvolnění aktivní látky z polymerní matrice pomocí UV-VIS
3. Vyhodnocení výsledků

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1. SUVAKANTA , D., Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. Acta Poloniae Pharmaceutica : Drug Research. 2010, Vol. 67, No 3., s. pp. 217-223. ISSN 0001-6837
2. MACAN, J., Definitions of Terms Relating to the Structure and Processing of Sols, Gels, Networks, and Inorganic-Organic Hybrid Materials. Kemija U Industriji. 2011, vol. 60, no. 3 s. 135-153. ISSN:0022-9830.
3. LEJA, K., LEWANDOWICZ, G. Polymer Biodegradation and Biodegradable Polymers - a Review. Polish Journal of Environmental Studies. 2010, Vol. 19, no. 2 Pp 255-266. ISSN:1230-1485.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Pavel Bažant

Centrum polymerních materiálů

Datum zadání bakalářské práce:

10. ledna 2014

Termín odevzdání bakalářské práce:

28. května 2014

Ve Zlíně dne 7. února 2014


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




Ing. Lubomír Beníček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: BARTOŠOVÁ KLARA

Obor: CHTM / CH3F1

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

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

Ve Zlíně 27.5.2014

Bartošová

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Práce se zabývá problematikou řízeného uvolňování aktivní látky z polymerního hydrogelu do prostředí simulovaných tělních tekutin. Byl vytvořen modelový systém pro možnou aplikaci řízeného uvolňování léčiv v medicíně. Podstatou řízeného uvolňování je vytvoření hydrogelové matrice obohacené modelovou aktivní látkou a příprava nepropustného obalu s rozměrově definovaným otvorem. Otvor v nepropustném obalu představuje jedinou možnou cestu uvolňování modelové látky z hydrogelové matrice, ta je uvolňována konstantně po celou dobu. Velikost otvoru v nepropustném obalu umožňuje řídit rychlost uvolňování aktivní látky.

Teoretická část se zabývá biokompatibilitou a interakcemi polymerních materiálů s lidským organizmem, složitou strukturou prostředí lidského organismu a distribucí léčivé látky v něm. Pojednává o výhodách i nevýhodách hydrogelové matrice pro použití v perorální a dermální terapii.

Praktická část popisuje přípravu hydrogelové matrice, která byla připravena z polyvinylalkoholu (PVA) a obohacena modelovou aktivní látkou. Polymerní matrice byla opatřena nepropustným povlakem ze směsného termoplastického elastomeru (TPO). Následně byla sledována kinetika uvolňování aktivní látky z hydrogelové matrice, která byla vyhodnocena pomocí spektrofotometrického měření ve viditelné a ultrafialové oblasti v různých mediích. Použitá media simulovala prostředí tělních tekutin. Byla použita voda, fyziologický roztok, 0,01M kyselina chlorovodíková o hodnotě pH 2 a pufr složený ze směsi hydrogenuhličitanu sodného a uhličitanu sodného o hodnotě pH 9,9. Uvolňování aktivní látky bylo měřeno při teplotě lidského těla 37 °C. Výsledky spektrofotometrického měření popisují vliv média a matrice na uvolňování aktivní látky.

Klíčová slova: řízené uvolňování, polyvinylalkohol, aktivní látka, hydrogelová matrice

ABSTRACT

This work deals with the controlled release of model active substance from polymer hydrogel to the environment that simulates body fluids. Model system for controlled release of drug with possible application in medicine was created. The base of controlled release is creation of hydrogel matrix with active substance and preparation of impermeable wrapping with dimensionally defined aperture. Aperture is only the way how to release the active substance from hydrogel matrix. The active substance was released constantly from polymer matrix during the experiment. The size of aperture allows controlling the release rate of the active substance.

The theoretical part is concerned on the biocompatibility of polymeric materials and interactions with the human body, complicated nature of human body environment and the distribution of the active substance in human organism. Furthermore, this work also discusses the advantages and disadvantages of hydrogel matrix for use in oral and dermal therapy.

The practical part describes the preparation of hydrogel matrix that was prepared from polyvinylalcohol (PVA) enriched with model active substance and finally it was coated with impermeable wrapping based on mixed thermoplastic elastomer (TPO). The kinetics of release of active substance from the hydrogel matrix was studied by spectrophotometry in the visible and ultraviolet regions in different media. The water, saline, 0.01 M solution of hydrochloric (pH 2) and buffer consisted of sodium bicarbonate and sodium carbonate (pH 9.9), were used as simulated body fluids. The release of active substance was measured at body temperature of 37°C. The results of spectrophotometric measurements describe the influence of the media and matrix on the release of the active substance.

Keywords: controlled release, polyvinylalcohol, active substance, hydrogel matrix

Tímto bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Pavlu Bažantovi za odborné vedení a neskonalou ochotu a trpělivost při řešení bakalářské práce. Zároveň můj dík patří Doc. Ing. et Ing. Ivo Kuřitkovi, Ph.D. et Ph.D. a Ing. Pavlu Urbánkovi za odborné připomínky, rady a motivaci v průběhu tvorby této práce.

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

Ve Zlíně

.....

Klára Bartošová

OBSAH

ÚVOD	11
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 PROSTŘEDÍ LIDSKÉHO ORGANIZMU	13
1.1 TĚLNÍ TEKUTINY	13
1.1.1 Funkce krve	13
1.2 FYZIOLOGIE KŮŽE	14
1.3 FYZIOLOGIE TRÁVICÍ SOUSTAVY	15
2 KOLOIDNÍ SOUSTAVY	17
2.1 MOLEKULOVÉ KOLOIDY	17
2.2 FÁZOVÉ KOLOIDY	17
2.3 ASOCIAČNÍ KOLOIDY	18
3 POLYMERNÍ MATERIÁLY	19
3.1 VAZEBNÉ SÍTĚ POLYMERŮ	20
4 BIODKOMPATIBILNÍ MATERIÁLY	22
5 DISTRIBUCE LÉČIVÉ LÁTKY V TĚLE	23
5.1 BIOLOGICKÉ MEMBRÁNY.....	25
6 HYDROGELY JAKO NOSIČE LÉČIV	27
6.1 BOBTNÁNÍ HYDROGELŮ	28
7 ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ	30
7.1 LÉČIVA S ŘÍZENÝM UVOLŇOVÁNÍM.....	31
7.1.1 Absorpce léčivých látek z kůže.....	33
7.1.2 Absorpce léčivých látek z trávicího ústrojí.....	34
II PRAKTICKÁ ČÁST	36
8 CÍLE EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI	37
9 POPIS EXPERIMENTU	38
9.1 POUŽITÉ MATERIÁLY	38
9.1.1 Polyvinylalkohol (Mowiflex TC 232).....	38
9.1.2 Krystalová violeť.....	38
9.1.3 Bromfenolová modř	39
9.1.4 TPO Versify	40
9.1.5 Média simulující tělní tekutiny	40
Příprava fyziologického roztoku.....	41
Příprava roztoku 0,01M HCl	41
Příprava směšného pufru	41
9.1.6 Kalibrační roztoky.....	41
Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s vodou	42
Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s fyziologickým roztokem.....	42
Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s HCl.....	42
Příprava kalibračního roztoku bromfenolové modři se směšným pufrům.....	42
9.2 PŘÍSTROJE A POMŮCKY.....	42
9.3 PŘÍPRAVA TĚLÍSEK	43
9.3.1 Příprava tělísek pro studii bobtnání a rozpouštění polymerní matrice.....	43

9.3.2	Příprava tělísek pro studii uvolňování modelové aktivní látky.....	43
9.3.3	Příprava tělísek pro studii řízeného uvolňování modelové aktivní látky	44
9.4	POPIS PROCESŮ BOBTNÁNÍ A UVOLŇOVÁNÍ	45
9.4.1	Studie bobtnání a rozpouštění polymerní matrice.....	45
9.4.2	Studie uvolňování aktivní látky	45
9.4.3	Studie řízeného uvolňování aktivní látky.....	46
10	VÝSLEDKY A DISKUZE	47
10.1	STUDIE PROCESŮ BOBTNÁNÍ A UVOLŇOVÁNÍ.....	47
10.1.1	Studie bobtnání polymerní matrice	47
10.1.2	Studie uvolňování modelové aktivní látky.....	49
10.1.3	Studie řízeného uvolňování modelové aktivní látky	60
11	ZÁVĚR.....	77
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	79
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	84
	SEZNAM OBRÁZKŮ	86
	SEZNAM TABULEK.....	87
	SEZNAM GRAFŮ	88

ÚVOD

Tato práce je motivována poměrně atraktivní problematikou farmaceutického a biochemického průmyslu, který v sobě skrývá propojení chemicko-fyzikálních vlastností polymerních materiálů a léčiv s interakcí s biologickým prostředím živého organismu, a to řízeným uvolňováním léčiv z příslušné lékové formy. Snahou nejen farmaceutického průmyslu je vývoj léčiv s řízeným uvolňováním, které mají optimální působení v koncentraci schopné zajistit terapeutický účinek bez toho, aby množství léčivé látky v krvi dosahovalo toxické koncentrace nebo vyvolávalo nežádoucí účinky. Výsledky pokusů *in vitro* je potřeba stále zdokonalovat a kontrolovat s údaji získanými při pokusech *in vivo*, protože nedávají dostatečné podklady pro tvrzení, že takto zjištěné množství léčivé látky proniká do organismu i v podmínkách *in vivo* [21], [22].

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 PROSTŘEDÍ LIDSKÉHO ORGANIZMU

Lidské tělo se skládá z 60% z vody, toto procento se mění v závislosti na pohlaví, věku a tělesné kondici jedince, avšak udržuje se přísná rovnováha mezi příjmem a výdejem vody. Stabilitu vnitřního prostředí udržuje homeostáza, jejíž mechanismy regulují dílčí funkce orgánů. Vytvoření stabilního vnitřního prostředí se týká tělesné teploty, objemu, osmotického tlaku či pH tělních tekutin, ale i celkové energetické bilance organismu, složení krve a mnoha dalších dílčích veličin, které se také podílejí na udržení homeostázy [1], [2].

1.1 Tělní tekutiny

Celkový objem vody v lidském těle je rozdělen do intracelulárního a extracelulárního prostoru. Přesun vody z jednotlivých kompartmentů organismu je regulován prostřednictvím biologických membrán [1].

Intracelulární (nitrobuněčný) prostor obsahuje nejvíce vody a tvoří až 40% tělesné hmotnosti jedince. Obsah intracelulární tekutiny není ve všech buňkách těla stejný. Na tomto rozdílu se nejvíce podílí přítomnost bílkovin a fosfátů, ale i draselných, vápenatých, hořečnatých, sodných či chloridových iontů [2], [3], [5].

Extracelulární (mimobuněčný) prostor tvoří jen 20% tělesné hmotnosti jedince. Extracelulární tekutina vytváří vnitřní prostředí okolo buňky, do kterého přivádí veškeré živiny, kyslík a odvádí odpadní látky, čímž se výrazně podílí na udržení stálosti vnitřního prostředí. Až $\frac{3}{4}$ extracelulární tekutiny tvoří intersticiální tekutina (tkáňový mok) a $\frac{1}{4}$ tvoří intravenózní tekutina v krevních a lymfatických cévách [2], [3], [5].

Do samostatné skupiny transcelulárních tekutin patří mozkomíšní mok, nitrooční tekutina či sekrety trávicích žláz [2], [3], [5].

1.1.1 Funkce krve

Krev je tekutá tkáň složená z krevních elementů (červené, bílé krvinky a krevní destičky) a plazmy. Z hlediska fyzikálního je krev suspenze krevních elementů v krevní plazmě a její důležitou vlastností je viskozita, která závisí na složení a rychlosti, kterou protéká krevním řečištěm. Při vyšší rychlosti průtoku krve její viskozita klesá a naopak při zvýšení počtu krevních elementů viskozita stoupá [3], [4], [5].

Důležitou homeostatickou funkcí krve je udržování stálosti vnitřního prostředí, osmotického tlaku a pH. Normální hodnota pH arteriální krve je 7,4, přičemž venózní krev má

nižší pH. Podmínkou pro udržení arteriálního a venózního tlaku je také udržení stálého objemu krve a s tím souvisí i schopnost zástavy krvácení a srážlivost krve [3].

Transportní funkcí krve je doprava živin a kyslíku k cílovým tkáním a odvod odpadních látek a oxidu uhličitého z buněčného metabolismu. Transportních procesů krve se účastní i hormony, vitamíny a jiné nízkomolekulární látky. Neustálou výměnou molekul s tkáňovým mokem přispívá k udržení stálých fyzikálně – chemických vlastností vnitřního prostředí [3], [4].

Termoregulační funkce krve je zajištěna jejím neustálým prouděním v těle, pohaněným srdečními stahy. Tělesné teplo je roznášeno z metabolicky aktivních orgánů, jakou jsou játra, do chladnějších orgánů a tkání [3], [4].

Obranná funkce krve je zprostředkována bílými krvinkami, které se účastní jak specifické, tak nespecifické imunity [3].

1.2 Fyziologie kůže

Kůže je důležitý orgán, který odděluje vnitřní prostředí organismu od vnějšího prostředí. Plní několik různých funkcí. Udržuje tělesnou teplotu, vylučuje z těla odpadní látky, chrání organismus před mikrobiálním napadením a škodlivým vlivem vnějšího prostředí, reguluje obsah vody v těle a tím se podílí na udržení celkové homeostázy v organismu a zprostředkovává hmatové podněty. Skládá se ze třech zřetelně diferencovaných vrstev. Svrchní vrstva je tvořena pokožkou, ta chrání povrch kůže, pod ní je širší vrstva škáry, do které zasahují krevní a lymfatické vlasečnice a mazové a potní žlázy. Poslední vrstvu tvoří podkožní vazivo [1], [3], [5].

Pokožka je nejtěsnější a nejsvrchnější vrstva. Je složena z vnější vrstvy zrohovatělých a vnitřní vrstvy nezrohovatělých epitelálních buněk, které se mechanismem přirozené obnovy posunují k povrchu a odlupují se v podobě degenerovaných šupinek. Buňky v nejhlubší vrstvě na sebe těsně přiléhají a tvoří kompaktní buněčný obal vyplněný vlákny keratinu a impregnovaný lipidy. Zdravá pokožka je částečně hydratovaná díky hygroskopickým sloučeninám obsaženým v kůži (aminokyseliny, močovina aj.). Hydratace se uskutečňuje difuzí vody ze spodnějších buněčných vrstev. V hlubších vrstvách je obsažen i kožní pigment melanin, který přispívá k ochraně kůže před UV zářením [1], [5].

Pod pokožkou je uložena škára, která je složena z elastického pletiva. Je rozdělena do dvou vrstev, které se liší strukturou. Do vrchní vrstvy přecházející v pokožku zasahují krev-

ní vlásenice, které dopravují kyslík a živiny. Spodní část škůry je tvořena kolagenem, který zajišťuje pružnost kůže [1], [5].

Podkožní vazivo je poslední vrstva kůže navazující na škůru. Je tvořena sítí kolageních vláken a elastinu, ve které jsou vmezeřeny vazivové buňky s různým obsahem tuků. V této vazivové vrstvě se nacházejí smyslové receptory tlaku a tahu. Díky vazivovým buňkám plní funkci izolační a ochrannou [5].

1.3 Fyziologie trávicí soustavy

Trávicí soustava zastává čtyři hlavní funkce. Zajišťuje samotné trávení, mechanické a chemické zpracování potravy. Dále vstřebávání látek skrz stěnu trávicí soustavy do krevního oběhu, přeměnu a skladování živin a následné vyloučení nestrávených zbytku a zplodin metabolismu [5], [6].

Každá část trávicí soustavy je přizpůsobená své specifické funkci. Trávicí soustava začíná ústy, kde se potrava rozmělní na sousta. Významnou funkci zde má enzym α -amyláza, který začíná štěpit škroby. Sousto postupuje jícnem až do žaludku, kde dochází k dalšímu rozmělnění potravy. Potrava se zde ukládá po celou dobu plnění žaludku a shromažďuje se v jeho středu. V tenkém střevě nastává samotné trávení a vstřebávání a v tlustém střevě k dalšímu zahušťování obsahu a oddělování odpadních látek [6].

Žaludeční šťáva prázdného žaludku dosahuje až neutrálních hodnot pH a denně jí je vytvořeno 2 – 3 litry. Je složena z mucinového hlenu, který chrání sliznici žaludku proti natrávení, vody, iontů a enzymů. Nejdůležitějšími žaludečními enzymy jsou pepsin, který štěpí bílkoviny a žaludeční lipáza štěpící lipidy [1], [6].

Příjem potravy vyvolá sekreci krycích buněk, které produkují vodíkové ionty, ty se následně sloučí s ionty chlóru, které jsou obsažené v žaludeční šťávě a vytvoří kyselinu chlorovodíkovou o hodnotě pH 1 – 3,5 [1], [6].

Kyselina chlorovodíková aktivuje proteázu pepsin z její neaktivní formy pepsinogenu a zároveň zajišťuje nízké pH, při kterém je proteáza nejúčinnější. Dále narušuje strukturu bílkovin, tím přispívá k jejich denaturaci a možnosti působení žaludečních enzymů. Redukuje železo a vápník na dvojmocné ionty, a tím umožňuje jejich pozdější vstřebávání ve střevě a také brání inaktivaci vitamínu B₁ a B₂. V neposlední řadě udržuje díky nízkému pH anti-mikrobiální prostředí [5].

V tenkém střevě dochází ke konečnému zpracování potravy. Živiny jsou rozloženy na nejjednodušší složky, které jsou schopny přejít přes střevní sliznici do krevního oběhu. Sliznice tenkého střeva je zvrásněná a složená do řas, které tvoří výběžky (klky). Klky jsou pokryty epiteliální vrstvou buněk tvořící mikroklky. Touto strukturou je dosaženo maximální vstřebávací plochy střeva. Denně je vytvořeno až 1800 ml střevní šťávy o zásaditém pH v rozmezí hodnot 7,5 – 9. Střevní šťáva slouží hlavně jako rozpouštědlo pro vstřebávané živiny. Stejně jako v žaludku se zde nachází trávicí enzymy a hlen chránící sliznici střeva. Disacharidázy dokončují štěpení cukrů, peptidázy štěpí peptidy na jednodušší aminokyseliny a štěpení tuků dokončuje střevní lipáza. Nejvýznamnější je první část tenkého střeva, nazývaná dvanáctník, řídí sekreci a vyprazdňování žaludku a vstřebávají se zde vitamíny B₁, B₂ a C. Na dvanáctník navazuje lačnick a kyčelník, kde se tvoří střevní šťáva a vstřebávají se zde živiny do krevního oběhu [1], [3], [5]

Hlavní funkcí tlustého střeva je vstřebávání iontů a vody, tím se natrávená potrava zahušťuje a formuje k vyloučení z organismu. Významná je zde i činnost symbiotických bakterií a produkce vitamínu K. Oproti ostatním částem trávicí soustavy se zde již netvoří žádná trávicí šťáva, ale jen hlen chránící sliznici střeva [1], [5].

Nepřímou součástí trávicí soustavy jsou i slinivka (pankreas) a žlučník. Tvoří se v nich trávicí šťávy nezbytné pro správnou funkci celé trávicí soustavy. Oba orgány ústí do dvanáctníku tenkého střeva. Pankreatická šťáva tvořená slinivkou je složena z vody, hydrogenuhličitanových iontů a enzymů. Žlučník obsahuje žlučové kyseliny, které se podílejí na vstřebávání tuků. Vznikají ještě s dalšími složkami žluči v játrech, kde se podle potřeby zahušťují a dopravují do dvanáctníku. Denně vznikne 500 – 600 ml žluči o zásaditém pH [1], [6].

2 KOLOIDNÍ SOUSTAVY

Tekuté koloidní disperzní soustavy vznikají rozptylováním mikroskopických částic v kapalině. Mezi koloidní roztoky patří disperzní systémy, jejichž dispergovaná fáze má částice v rozmezí velikosti od 1nm do 1 μ m. Koloidní soustavy se dělí na molekulové koloidy, fázové koloidy a asociační koloidy [7].

2.1 Molekulové koloidy

Molekulové koloidy jsou tvořeny makromolekulami nebo micelami o velikosti do 1 μ m. Interagují s disperzním prostředím, které bývá většinou voda a tím podléhají solvataci (hydrataci). Voda se s koloidy chemicky neslučuje, ale zadržuje se na povrchu koloidních částic, které smáčí a rovnoměrně jimi prostupuje. Je to obdobný děj jako bobtnání [7], [8].

Molekulové koloidy se nejčastěji připravují rozptýlením látky v disperzním prostředí. Podle skupenství se rozdělují na soly, gely a xerogely.

1. Soly tvoří kapalně soustavy, ve kterých se rozptýlené částice volně pohybují v disperzním prostředí. Mají nižší viskozitu než gely.
2. V gelech tvoří dispergované částice spoje, které ve výsledku tvoří rozměrné sítě. Vytváří tak polotuhé až tuhé viskózní systémy. Obsah vody v gelu závisí na stavu gelu, který souvisí se způsobem přípravy, sušením a stářím gelu, dále závisí na teplotě a tlaku vodní páry v okolí. Množství vody v gelu se plynule mění s parciálním tlakem páry v atmosféře.
3. Xerogely jsou reverzibilně (vratně) vysušené gely, které vznikají vysušením kapalných gelů nebo chemickými reakcemi, ze kterých vznikají syntetická vlákna. Vysušením želatinového gelu lze získat tvrdý a křehký xerogel [7], [8], [9].

2.2 Fázové koloidy

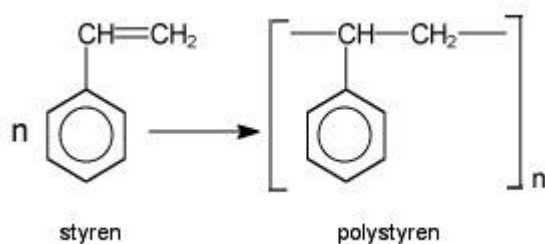
Ve fázových koloidech jsou dispergované anorganické částice o rozměrech 1nm až 1 μ m. Aby mohly být tyto částice v roztoku rovnoměrně rozptýleny, musí být obaleny ochranným koloidem. Vysušené anorganické gely nebobtnají, nezvětšují svůj objem [7], [8], [9].

2.3 Asociační koloidy

Asociační koloidy obsahují v molekule vyvážený poměr hydrofilních a hydrofobních funkčních skupin. Tyto vlastnosti vykazují povrchově aktivní látky (tenzidy). Vzájemným shlukováním hydrofilních částí k sobě vznikají útvary zvané micely [7], [8].

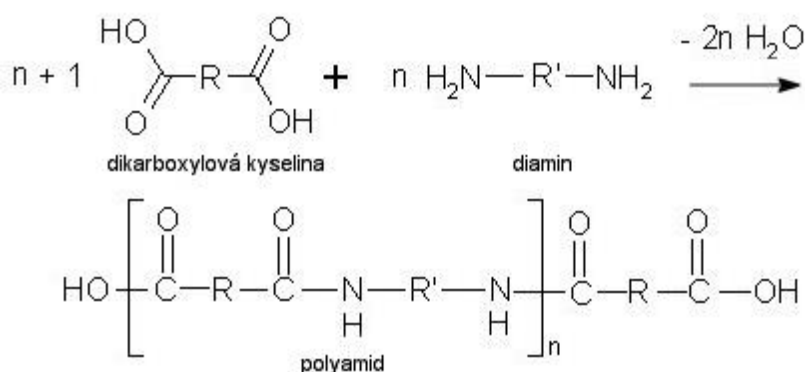
3 POLYMERNÍ MATERIÁLY

Polymerní látky se skládají z makromolekul, které jsou složeny z jednodušších sloučenin zvaných monomery. Monomer je základní opakující se jednotka polymeru, též zvaná jako stavební jednotka. Nejmenší pravidelně se opakující seskupení atomů v makromolekule se označuje jako strukturální jednotka. Existují případy, kdy jsou stavební a strukturální jednotky identické. Například polystyren se skládá ze stavebních styrenových jednotek, které se pravidelně v řetězci opakují a tvoří zároveň strukturální jednotku celého polymeru [10], [11].



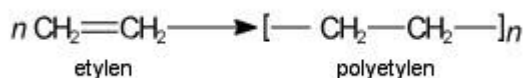
Obr. 1 Strukturální vzorec polystyrenu

Na druhé straně lze uvést i častější případy, kdy strukturální jednotka obsahuje více stavebních jednotek. Příkladem může být polyamid [10].



Obr. 2 Strukturální vzorec polyamidu

Zvláštností je jeden z nejjednodušších polymerů - polyetylen, kde strukturální jednotka je menší, než jednotka stavební [11].



Obr. 3 Strukturální vzorec polyetylen

Není pravidlem, že všechny polymery mají své monomery. Příkladem může být polyvinylalkohol (PVA), jehož monomer je velmi nestálý a je nutno ho připravit hydrolýzou polyvinylacetátu (PVAc) [12], [13].

Aby se jednotlivé molekuly vůbec mohly spojovat do složitějších makromolekul, musí být schopny interagovat s ostatními molekulami za vzniku nejméně dvou chemických vazeb. Ke vzniku vazeb je důležitá přítomnost funkčních skupin v monomeru. Molekuly výchozích monomerů jsou zpravidla dvoj-, troj-, čtyř- i vícefunkční [13], [14].

Další základní podmínkou pro vznik makromolekuly je vzájemná reakce minimálně dvojfunkčních sloučenin. Při reakci méněfunkčních skupin nedojde ke vzniku makromolekuly. Z dvojfunkčních molekul vznikají lineární řetězce makromolekul, které však svou délkou řetězce převyšují délku původního monomeru. Při sloučení troj a vícefunkčních molekul vznikají rozvětvené řetězce. Kromě vzájemné reakce vícefunkčních sloučenin mohou makromolekuly vznikat i tzv. otevřením cyklu, kdy po otevření cyklických sloučenin dochází k samovolnému spojování a narůstání makromolekulárního řetězce. Spojováním různých monomerů mohou vznikat i tzv. kopolymery, které mají dvě různé základní stavební jednotky [14], [15], [16].

Vlastnosti polymerů závisí na délce jejich řetězce, ale také na velikosti mezimolekulárních sil. S tím souvisí i schopnost řetězce zaujmout určitou konformaci v prostoru. Konformace polymeru je dána již chemickým složením polymeru. Polymerní řetězce jsou ohebné, což je podmíněno možností volné rotace kolem jednoduchých vazeb. Při změnách konformace dochází ke kontaktu s vlastními řetězci, ale i ke kontaktu s povrchem sousedních molekul. Vzájemný kontakt reagujících molekul je důležitou podmínkou k vytvoření polymerní sítě [17], [18].

3.1 Vazebné sítě polymerů

Zesíťová struktura polymerních materiálů způsobuje jejich soudržnost a mechanické vlastnosti. Bez ní se mohou atomy i celé molekuly volně pohybovat a mohou tak vykazovat

vlastnosti tekutin. Je závislá na kovalentních vazbách a mezimolekulárních interakcích. Pružnost zesíťovaných polymerních materiálů je závislá na počtu konformací řetězce v prostoru. Polymerní síť nevytvářejí nadmolekulární krystalickou strukturu. Struktura takové sítě není určena jen vzájemnou interakcí atomů a molekul, ale závisí na struktuře a délce řetězců, které ji vytvářejí [14], [15], [19].

Charakteristickou vlastností polymerních sítí je schopnost bobtnání ve vhodných rozpouštědlech. Polymerní síť je natolik strukturovaný systém, že nedojde ve styku s vhodným rozpouštědlem k jejímu úplnému rozpuštění. Rozpouštědlo prostupuje do této sítě, která následkem toho bobtná a narůstá její objem. I po mnohonásobném zvětšení objemu zůstává síť tuhou látkou, která nepodléhá toku a zachovává si určité mechanické vlastnosti [16], [19].

Chemické sítě jsou tvořeny kovalentními vazbami, které vznikají v průběhu polymerační reakce. Ke vzniku takových sítí může dojít při polyadici či polykondenzaci vícefunkčních reaktantů, nebo řetězovou kopolymerací výchozího monomeru s komonomerem, který je schopen vytvořit příčné intermolekulární vazby. Příkladem chemických sítí je i vulkanizace kaučuků za vzniku pryží [11], [20].

Dalším typem síťové struktury je vzájemné propletení řetězců a vznik fyzikální sítě. Jsou slabší než chemické sítě a jsou založeny na mezimolekulárních interakcích a kohezní energii řetězců polymeru. Kohezní energie představuje energii potřebnou k rozrušení mezimolekulárních sil. Pevnost této sítě je závislá na vzájemné vzdálenosti řetězců. Nejsilnější mezimolekulární síly vytváří vodíkové můstky, slabší jsou pak souhrnně označované Van der Waalsovy síly nebo hydrofobní interakce [11], [19], [20].

4 BIOKOMPATIBILNÍ MATERIÁLY

Polymerní materiály mají v současnosti významné postavení mezi farmaceutickými pomocnými látkami. A jejich význam nadále roste, protože díky nim lze ovlivňovat rozdělení léčivé látky mezi jednotlivé tělní kompartmenty, zabezpečovat cílený transport léčivé látky do tkáně a orgánů, kde má působit, usměrňovat farmakodynamické procesy na buněčných receptorech, nebo regulovat účinek léčivé látky tím, že jejich uvolňování bude řízeno signály vyvolanými dosaženým terapeutickým účinkem léčivé látky v organismu [21], [22].

Je proto zřejmé, že každé specializované funkci musí odpovídat různé fyzikálně-chemické vlastnosti polymeru v závislosti na konečném využití. V neposlední řadě však musí být brán ohled i na to, v jak složitém prostředí živého organismu se polymerní materiál nachází. V důsledku vzájemných interakcí musí použité polymerní materiály splňovat základní předpoklady biokompatibility [22], [23], [24].

Obecně lze říci, že biokompatibilní jsou všechny materiály interagující s živým organismem. Od takových materiálů se očekává dobrá snášenlivost a co možná nejnižší reakce organismu. Z toho plynou i základní požadavky na biokompatibilní materiály používané ve farmacii a zdravotnictví. Kromě již zmíněné biologické snášenlivosti to je snadná možnost sterilizace, přijatelná minimální životnost, technologické zpracování a po splnění svého účelu i snadné vyloučení z organismu, nebo jeho degradace na netoxické složky [22], [24].

Po splnění těchto předpokladů je potřeba získat polymerní materiály, jejichž vlastnosti budou přizpůsobené i funkci léčivé látky. V současné době se vývoj polymerních materiálů posunul natolik vpřed, že je možné získat polymery splňující téměř jakékoliv technologické a terapeutické nároky vytvořením polymerních proléčiv, nosičů a uzavřených systémů. Tímto spojením léčivé a pomocné látky vznikají nové možnosti terapeutického využití mnohých klasických léčiv, které se nemohli uplatnit pro své nežádoucí vedlejší účinky [21], [22], [23], [25].

Syntetické polymerní materiály lze připravit tak, aby měly téměř jakékoli požadované vlastnosti. Tato možnost je podmínkou velké variability jejich struktury, která se projevuje i ve variabilitě výsledných vlastností. I nejjednodušší molekulová struktura homopolymeru složeného z monomerů jednoho druhu závisí na chemickém charakteru monomeru, stereochemii vazby monomeru a molekulové hmotnosti polymeru. Možnosti variability pak stoupají s použitím kopolymerů, které jsou složené z více druhů monomerů [21], [23].

5 DISTRIBUCE LÉČIVÉ LÁTKY V TĚLE

Neustálý vývoj v klinické biochemii, fyzice či fyzikální chemii umožňuje sledovat osud léčivé látky v organismu a její přechod přes buněčné membrány od aplikace až po výsledný terapeutický účinek v cílové tkáni. Touto problematikou se zabývají vědní obory jako biofarmacie a farmakokinetika [21], [26].

Biofarmacie sleduje vliv složení lékových forem, způsob jejich přípravy a účinek léčivé látky v organismu. Zvláště pak studuje vliv fyzikálních a fyzikálně - chemických vlastností léčivé látky na účinky v daném organismu po jejich podání v různých lékových formách. Studií biofarmacie byla ověřena teorie, že podání stejné dávky léčivé látky v různé lékové formě, v roztoku, tabletě či injekčně, může mít různý účinek či intenzitu účinku již od nástupu reakce v organismu. Zároveň se ukázalo, že některé fyzikální vlastnosti, jako velikost částic, krystalografická modifikace, či stupeň disperzity léčivé látky v léčivém přípravku mohou ovlivňovat konečnou účinnost léku, která se může projevit i jinou biologickou odpovědí organismu na stejnou dávku léčivé látky [21], [27].

Předmětem farmakokinetiky je studium všeobecně platných zákonitostí, kterými lze charakterizovat pohyb a osud léčivé látky v organismu [27].

Oba tyto vědní obory spolu úzce souvisí a dokáží na základě vstřebávání léčivé látky v místě podání, jejího přechodu do krevního oběhu a k cílovým tkáním a jejího vylučování z organismu dojít k závěrům, které souvisí s nástupem, délkou a hloubkou účinku léčivé látky podané v příslušné lékové formě [21].

Základním předpokladem pro studium osudu léčivé látky v organismu je její biologická dostupnost. Je to stav, který umožňuje podání určité lékové formy, která je schopna v organismu dosáhnout místa účinku. S biologickou dostupností souvisí i biologický poločas, který lze definovat jako časový úsek, v němž se koncentrace léčivé látky sníží v místě terapeutického účinku na polovinu počáteční hodnoty [25], [28].

O biologické dostupnosti rozhodují vnější a vnitřní faktory, které mohou kladně i záporně ovlivňovat uvolňování léčivé látky z lékové formy. Za vnější faktory lze pokládat chemické, fyzikální i fyzikálněchemické vlastnosti léčivé látky. Patří mezi ně chemická struktura léčivé látky, velikost částic, rozpustnost a rychlost rozpouštění, polarita či disociační stupeň. Je nutno brát v úvahu i vzájemné působení léčivých a pomocných látek v léčivém přípravku. Mezi vnitřní faktory patří interakce léčivých látek mezi sebou při sou-

časném nebo následném podání a interakce léčivé látky se složkami trávicího traktu a potraviny [21], [25], [28], [29].

Biologický účinek léčivé látky je výsledkem vzájemné interakce mezi léčivou látkou a organizmem. Interakce léčivé látky s organizmem začíná jejím podáním v určité dávce, v určité lékové formě a určitou aplikační cestou. Anatomicky je distribuce vyjádřena rozložením léčivé látky v jednotlivých orgánech, tkáních a buňkách. Fyziologicky je distribuce podmíněna rozpuštěním léčivé látky v tělních tekutinách a jí vazbou na bílkoviny. Dynamika distribuce je dána rychlostí krevního proudu a rychlostí přestupu léčivé látky do tkání. Na distribuci léčivé látky v tkáních má vliv prokrvení tkání, velikost tkáňové masy, rozpustnost léčivé látky v tucích, pH, ale i vazba na plasmatické bílkoviny a další faktory [28], [29].

Existuje vícero způsobů podávání léčivé látky zpracované do lékové formy. Perorální aplikace léku je nejrozšířenější cesta podání většiny léčivých látek. Má však oproti injekčnímu nebo dermálnímu podání určité nevýhody. Léčivá látka se může rozložit účinkem kyselého obsahu žaludku, nebo reakcí v alkalickém prostředí dvanácterníku a tenkého střeva. Tím se snižuje nebo zpomaluje vstřebávání léčivé látky do organismu. Bylo ověřeno, že průběh a rozsah absorpce (pronikání) léčivé látky závisí na pH, objemu a viskozitě prostředí, do kterého se léčivá látka dostane [25], [31].

Pohyb léčivé látky v organismu zahrnuje její absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování. Léčivá látka se po adsorpci dostane do krevního oběhu, ve kterém je rozvedena do dílčích tkání a orgánů. Mezitím se dle svých fyzikálních a fyzikálně - chemických vlastností naváže na plasmatické bílkoviny. Jen nenavázaná část léčivé látky pak může pronikat z krve dál do tkání. V tkáních se část léčivé látky může opět reverzibilně (vratně) vázat na tkáňové bílkoviny nebo se zde i dočasně uskladňovat. Až ta část, která pronikne do cílové tkáně, vstupuje do interakce se specifickými receptory. V metabolicky aktivních orgánech, zejména v játrech, se může léčivá látka metabolizovat a vzniklé volné metabolity se mohou opět vázat na plasmatické bílkoviny nebo se mohou vyloučit z organismu ven [21], [32].

Jen ty léčivé látky, které jsou svou chemickou strukturou blízké přirozeným látkám, mohou být transformovány specifickými enzymy. Většina léčivých látek se transformuje pomocí membránově vázaných nespecifických enzymů na hladkém endoplazmatickém retikulu. Touto transformací se mění struktura i vlastnosti léčivé látky tak, že z látek nepolárních a hydrofobních se stávají látky vysoce polární, málo rozpustné v tucích, avšak dobře rozpustné ve vodě. Tím je zajištěno snazší vylučování z těla ledvinami a játry [5], [31], [32].

Některé látky mohou procházet všemi etapami pohybu v organismu, jiné nejsou vůbec metabolizovány a některé jsou metabolizovány zcela a z těla se vylučují a další se při vylučování zpětně vstřebávají [5].

Léčivé látky přecházejí při absorpčních procesech přes biologické membrány. Absorpce léčivých látek a biologická odpověď organismu závisí i na rozpadu, rozpouštění a uvolňování léčivých látek z dané lékové formy. Proto je studie a hodnocení těchto fyzikálních dějů nezbytnou součástí vývoje nových léčivých přípravků [21], [32].

5.1 Biologické membrány

Nedílnou součástí všech buněk jsou biologické membrány. Jsou převážně tvořeny molekulami lipidů a bílkovin a jejich poměr se mění s typem biomembrány. Lipidovou vrstvu tvoří dvě vrstvy fosfolipidových molekul, které jsou k sobě natočeny svými nepolárními konci. Jejich polární konce směřují k povrchům biomembrány, kde jsou vázány s opačně nabitými skupinami proteinových molekul. Molekuly proteinů mohou být navázány buď na povrchu vrstvy, nebo mohou fosfolipidovou vrstvou procházet v celé tloušťce. Vzniklá fosfolipidová dvojvrstva je navzájem vázaná hydrofobními interakcemi dlouhých nepolárních konců a zároveň hydrofilními interakcemi polárních hlaviček, což má zásadní význam pro celkovou funkci biomembrány.

Dle své struktury se biologické membrány dělí na 3 typy.

1. Multicelulární biomembrány – jsou složeny z jedné nebo více vrstev buněk a mezi-buněčné hmoty. Tato bariera se vyskytuje mezi vnitřním a vnějším prostředím (kůže, plicní a střevní sliznice) nebo je to bariera oddělující intravaskulární a extravaskulární prostor (stěna krevních kapilár).
2. Buněčné biomembrány – oddělují extracelulární a intracelulární prostor a tvoří tzv. buněčnou stěnu, která reguluje přechod látek mezi okolím a buňkou
3. Nitrobuněčné biomembrány – tvoří povrch intracelulárních organel a zajišťují přechod látek mezi jednotlivými kompartmenty [3], [33].

Nepolární řetězce mastných kyselin směřující dovnitř membrány a vázány hydrofobními interakcemi jsou do jisté míry pohyblivé a tvoří dynamický systém tekutého charakteru, kterým mohou malé nepolární molekuly volně difundovat. Biomembrány obecně nepropouští ionty, polární a velké molekuly. Jsou proto selektivně propustné (polopropustné) a hlavním mechanismem membránového přenosu jsou přenašečové proteiny [33], [34].

Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem léčivých látek se mohou při jejich prostupu biologickými membránami uplatnit různé mechanismy. Nejjednodušším mechanismem je volná difuze, která je podmíněna vytvořením rozdílného koncentračního gradientu na obou stranách biomembrány. Difuze probíhá dle koncentračního spádu až do vyrovnání koncentrací. Difuzí procházejí látky o malé molekulové hmotnosti lipofilního charakteru, některé plyny, ale i malé hydrofilní molekuly nesoucí neutrální náboj (voda, močoviny, alkohol). V porovnání s osmózou se jedná o pohyb částic, nikoli o pohyb rozpouštědla [21], [34].

Pomocí membránových kanálů dochází k usnadněné difuzi. Specifická konformace kanálu dovoluje průchod jen určitým látkám, většinou iontům (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). Průchod kanálem je řízen koncentračním gradientem a taktéž nevyžaduje dodání energie [5].

Aktivní transport umožňuje přenos některých velkých molekul nerozpustných v biomembráně. Uskutečňuje se pomocí přenašečových proteinů, které jsou přítomny v ní přítomny. Transportovaná molekula se na protein reverzibilně váže a vytvoří spolu komplex, který pak volně prochází biomembránou. Po projití z jedné strany biomembrány na druhou se molekula z nosiče uvolní a ten se vrací zpět do výchozí polohy. Jestliže se při přenosu komplexu nosiče s molekulou musí dodat energie, tudíž se komplex pohybuje proti koncentračnímu a elektrochemickému gradientu, označujeme tento proces jako aktivní transport. Nejznámější je tzv. sodnodraselná pumpa [3], [5], [34].

Jestliže přenašečový transport probíhá po koncentračním a elektrochemickém gradientu jedná se o usnadněnou difuzi. Příkladem je průnik glukosy do krve. Přenašečový transport je podmíněn substrátovou specifitou, která podmiňuje afinitu nosiče jen k určitým molekulám a omezenou kapacitou přenašečového systému, jež je dána koncentrací molekul v membráně. Další charakteristikou je možnost blokování aktivního centra proteinu a s tím i spojená kompetice různých látek o stejný přenašečový protein [5], [33].

6 HYDROGELY JAKO NOSIČE LÉČIV

Hydrogely jsou polotuhé systémy, které vznikají pronikáním vhodného rozpouštědla do hydrofilního solu. Vytvoří tak trojrozměrnou poměrně stálou síť, která je ve vodě již nerozpustná. Vysoký obsah vody je však příčinou nežádoucích změn při uchovávání hydrogelu. Proto se při výrobě pro farmaceutické a zdravotnické využití přidávají konzervační a přídatné látky, které zabraňují množení mikroorganismů a nadměrné degradaci. Svou ochotou bobtnat ve vhodném rozpouštědle a přijímat s rozpouštědlem i částice, které vyplní prostor trojrozměrné sítě, se hydrogely staly vhodným substrátem pro aplikace řízeného uvolňování léčiv [7], [8], [35].

Při přípravě hydrogelů je nutné respektovat i fyzikální a chemické vlastnosti použitých léčivých látek, pomocných látek a plniv. Účinek použitého léčiva je přímo závislý na vlastnostech hydrogelu. Hydrogel s rozpuštěnou léčivou látkou lze připravit rozpuštěním léčivé látky v tekutině před přidáním makromolekulární látky, nebo lze velmi lehce rozpustnou léčivou látku rozpustit přímo v hydrogelu, případně lze léčivou látku nechat volně nadifundovat do bobtnajícího hydrogelu [35], [36].

Hydrogely se používají převážně v dermální terapii jako tzv. dermatologika k preventivní léčbě, ale i k léčbě chorobných změn kůže. Vzhledem k tomu, že do hydrogelového základu lze vložit nejrůznější druhy léčivé látky, je výsledný účinek dermatologik rozmanitý. Antiseptická a dezinfekční dermatologika obsahují léčivé látky, které ničí choroboplodné zárodky. Nejčastěji se používá kyselina salicylová a sloučeniny jodu a rtuti. Protizánětlivě působí antiflogistická dermatologika. Zde lze využít mnoho léčivých látek o různém chemickém složení, nejčastěji je to však kyselina boritá, oxid zinečnatý, látky steroidní povahy a řada dalších látek, z antibiotik je to nejčastěji neomycin, nystatin a chloramfenikol. Granulační dermatologika podporují hojení povrchových poranění tím, že podporují růst granulační tkáně a hojivého epitelu. Používají se různé vitamíny, azuleny či mateří kašička [31], [36].

Pro perorální podání je obdobná možnost vložení léčivé látky do hydrogelového základu, avšak nejvíce se zde využívá přidání antibiotik, analgetik a protizánětlivých látek [31].

Farmaceutický a zdravotnický průmysl se stále vyvíjí a pro výrobu hydrogelů využívá širokou škálu přírodních i syntetických materiálů nebo jejich směsí. Obecně lze hydrogely rozdělit do několika tříd dle chemického složení či fyzikálních vlastností. Využití ve farmacii a zdravotnictví však toto rozdělení dále prohlubuje až na specializované využití pro kon-

krétní tkáň či dokonce onemocnění. V nadneseném slova smyslu lze tak získat materiál „ušitý na míru“ [36], [37].

Z přírodních hydrogelů jsou nejvíce připravovány škrobové, gely, které ve studené vodě reverzibilně bobtnají a v teplé vodě dochází k jejich ireverzibilnímu bobtnání za tvorby poměrně stálého hydrogelu. Do třídy přírodních hydrogelů patří i želatinové či kolagenové gely [38].

Za velmi stálé syntetické hydrogely se považují gely kyseliny polyakrylové, jsou transparentní a k jejich tvorbě stačí nepatrné množství kyseliny. Gel s ochotou bobtná ve vodném prostředí, a proto je vhodný pro přípravu hydrogelů s léčivými látkami rozpustnými ve vodě či v lihu. Dalšími syntetickými hydrogely jsou polyethylenglykolové gely vznikající polymerací ethylenoxidu za přítomnosti katalyzátoru. Dle reakčních podmínek polymerace lze dosáhnout hydrogelů s různou molekulovou hmotností a polymeračním stupněm. S vyšší molekulovou hmotností vzrůstá i jejich viskozita a v horních hranicích se blíží až konzistenci vosku [31], [37].

Zajímavými syntetickými hydrogely jsou i gely na bázi polyvinylalkoholu (PVA). Tyto hydrogely využívající se nejen ve farmacii a zdravotnictví jsou dostatečně biokompatibilní s živým organismem a zároveň vykazují dobré mechanické vlastnosti i při vyšším stupni nabobtnání. Svou biokompatibilitu zvyšuje PVA hydrogel i způsobem síťování. Není žádoucí, aby se z hotového hydrogelu dále do organismu uvolňovala použitá síťovací činidla. Je tedy nutné je ze zesíťovaného hydrogelu vymýt, což je zjevně časově i energeticky zdoluhavý proces, při kterém nelze dosáhnout striktní 100 % čistoty hydrogelu. Vhodnější metodou síťování se zdá být použití UV - záření nebo tepelného zahřátí. Poměrně slibnou metodou síťování je i cyklické zahřívání a ochlazování hydrogelu za vzniku zesíťovaného hydrogelu o lepších mechanických vlastnostech než při použití UV - záření. Společně s dobrými krycími vlastnostmi lze PVA hydrogelů využít například při výrobě hydrogelových obvazů, kde by takový materiál udržoval vhodné fyziologické prostředí pro hojení rány, odváděl metabolity procesu hojení a byl schopen uvolňovat léčivou látku, kterou by byl obohacen [36], [39].

6.1 Bobtnání hydrogelů

Bobtnání předchází rozpouštění polymerních materiálů a je to proces, při kterém molekuly rozpouštědla vnikají mezi molekuly polymeru a zvětšují jejich průměrné vzdálenosti. Polymer přitom zvětšuje svůj objem, ale nemění svou homogenitu. Tento děj se vysvětluje také na základě rozdílných difuzních rychlostí při vzájemném mísení molekul. Přičemž malé

molekuly rozpouštědla difundují do polymerního materiálu poměrně snadno a rychle a molekuly polymeru se jen pozvolna uvolňují do rozpouštědla [22], [35].

Molekuly rozpouštědla vyplňují volná místa v řetězcích polymeru a tím způsobují jejich oddálení, výsledkem tohoto děje je tvorba gelu. Přítomnost příčně kovalentních vazeb zabraňuje úplnému oddělení lineárních částí řetězců, které se mohou oddálit jen tolik, aby nedošlo k přerušení vazebné sítě. Vysušené organické gely snadno bobtnají, protože při sušení rovnoměrně ztrácejí vodu a jsou schopny ji poté i rovnoměrně přijmout [40], [41].

Bobtnání může být omezený proces ve chvíli, kdy polymer přijímá kapalinu pouze do určité maximální hranice, což jsou většinou gely lineárních polymerů, pro které je tento stav rovnovážný. Neomezené bobtnání nastane tehdy, když bobtnající látka přijímá kapalinu až do chvíle, kdy se v ní zcela rozpustí a vzniká sol [35], [42].

Na průběh bobtnání má vliv kvalita rozpouštědla, koncentrace látek v něm rozpouštěných, poměr množství nabobtnalé látky, teplota prostředí a další faktory. Pro popsání průběhu bobtnání je vhodné využít dvou fyzikálních veličin, stupně nabobtnání (Q) a rovnovážného množství rozpouštědla obsaženého v hydrogelu (Q_{\max}).

Stupeň nabobtnání (Q)

Stupeň nabobtnání je vyjádřen hmotnostmi hydrogelových tělísek před a po procesu bobtnání a je popsán rovnicí:

$$Q(\%) = \frac{w_S - w_D}{w_D} \cdot 100 \quad (1)$$

Kde w_D je hmotnost vysušeného xerogelu a w_S je hmotnost již nabobtnalého hydrogelu.

Rovnovážné množství rozpouštědla v hydrogelu (Q_{\max})

Rovnovážné množství rozpouštědla obsaženého v hydrogelu vyjadřuje maximální hmotnost rozpouštědla, kterou je schopen vysušený xerogel přijmout v nekonečném čase a je popsáno rovnicí:

$$Q_{\max} = \frac{w_S - w_D}{w_S} \cdot 100 \quad (2)$$

Kde w_D je hmotnost vysušeného xerogelu a w_S je hmotnost již nabobtnalého hydrogelu [41], [42].

7 ŘÍZENÉ UVOLŇOVÁNÍ

Vývoj léčiv s řízeným uvolňováním směřuje k dosažení uvolňování léčivé látky dle kinetiky nultého řádu. To zaručuje uvolnění rovnoměrného množství léčiva v čase. Dílčí úlohu na tomto faktu mají i pomocné látky obsažené v léčivu, které regulují (většinou zpomalují) uvolňování, a tím umožňují udržovat koncentraci léčivé látky na stejné úrovni po delší čas. Nabízí se však otázka, zda je konstantní koncentrace léčivé látky v organismu žádoucí z hlediska zachování správné funkce zejména cyklických metabolických drah v organismu. Přitom mají nesporný význam při dodržování a plnění terapeutického režimu pacientů. Proto zůstávají léčiva s řízeným uvolňováním atraktivní vědní disciplínou pro biofarmacii a inovaci technologie léčiv [5], [22], [29].

Největší vliv na vstřebávání a uvolňování léčivých látek z polymerní matrice mají difuze a rozpustnost charakterizované difuzním a rozdělovacím koeficientem. Avšak bobtnání, rozpouštění a difuze z polymeru neprobíhají dle Fickových zákonů, ale určuje je nefickovská difuze. Tento jev je charakterizován jako vznik viditelného fázového rozhraní. Toto rozhraní je tvořeno mezi sklovitým a gelovým nabobtnalým polymerem, které postupuje konstantní rychlostí od povrchu ke středu polymeru. Pokud jsou splněny podmínky nefickovské difuze, tudíž difuzní koeficient je funkcí koncentrace a času, pak hmotnost vody, kterou polymer přijal, hmotnost polymeru, který v čase nabobtnal a tím i množství léčivé látky, které se z polymeru uvolní je konstantní. Nabobtnání polymeru podle nefickovské difuze nastává tehdy, když se vzniklá nabobtnalá vrstva nemůže mechanicky rozšířit na sklovitou fázi díky své vysoké viskozitě. Z takových polymerních matic kotoučových až kulovitých tvarů se léčivá látka uvolňuje dle kinetiky nultého řádu, který může být vyjádřen rovnicí:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (3)$$

Kde Q_t je množství modelové aktivní látky uvolněné v čase t , a Q_0 je počáteční množství modelové aktivní látky a K_0 rychlostní konstanta rovnice nultého řádu, jejíž jednotka se vyjadřuje jednotkou koncentrace za čas [21], [41], [42].

Difuzní koeficient lze definovat jako míru odporu, který klade membrána po přechodu molekuly určité látky z jedné strany membrány na druhou. I když je hlavním principem difuze Brownův pohyb molekul a koncentrační gradient, rychlost difuze je přímo závislá na velikosti molekul příslušné látky, na chemických interakcích se složkami membrány, viskozitě a teplotě prostředí. Sloučeniny s malou molekulovou hmotností difundují rychleji než

látky s vysokou molekulovou hmotností. Tento fakt platí pouze za podmínky, že neprobíhá interakce léčivé látky s membránou [42], [43].

Rozdělovací koeficient se určí experimentálně ve dvoufázových soustavách, kde jednou fází je voda a druhá fáze je s vodou nemísitelná, která představuje lipofilní biologickou membránu. Vysoká hodnota rozdělovacího koeficientu poukazuje na to, že léčivá látka má nízkou afinitu k polymerní matici. Při koeficientu rovnému 1 se léčivá látka rozděluje přibližně stejně do prostředí organismu a polymerní matrice. Pokud je hodnota rozdělovacího koeficientu nízká, značí to, že léčivá látka má vysokou afinitu k polymerní matici a proto z ní nemůže difundovat do organismu. Takto zjištěné hodnoty však simulují proces vstřebávání léčivé látky do prostředí organismu *in vitro*. Proto se mohou rozcházet s výsledky získanými z reálné praxe [42], [43].

Protože volnému pronikání léčivé látky brání nespočet bariér tvořených biologickými membránami, je třeba tomuto procesu dodávat energii. Difuze molekul léčiva pobíhá vždy z místa vyššího termodynamického potenciálu do místa s nižším potenciálem [42], [44].

7.1 Léčiva s řízeným uvolňováním

Charakteristickou vlastností většiny léčiv je jejich malá afinita k cílovému orgánu či tkáni. Tato malá afinita se projevuje i u léčiv s řízeným uvolňováním, protože i z nich se léčivá látka uvolňuje stejným způsobem jako z konvenčních léčiv. Možnost, jak získat orgánovou či tkáňovou afinitu léčiva, je ve vazbě léčivé látky na orgánově specifický nosič, který by ji dopravil na místo účinku. Hlavní myšlenkou ve vývoji takových léčiv je představa, že se léčivá látka v cílové tkáni či orgánu uvolní z vazby na nosič a přímo vstoupí do reakce s cílovým kompartmentem (buňka, receptor) [44], [45].

Tento model se uplatňuje nejčastěji u léčiv podávaných injekčně nebo infuzně, avšak výzkum směřuje i k aplikaci těchto léčiv s řízeným uvolňováním pro perorální a dermální terapie. Největší naděje se vkládají do polymerních látek, které by mohly být použity pro přípravu léčiv „šitých na míru“. Ty by mohly uspokojit stále se zvyšující požadavky na léčbu pomocí biologicky aktivních látek bez nežádoucích účinků [45], [46].

Hlavní výhody dermální terapie spočívají ve schopnosti vytvářet prodlouženou, stálou a kontrolovatelnou koncentraci v krvi i takových léčivých látek, které mají krátký biologický poločas a se kterými při jiném podání nelze dosáhnout spolehlivého terapeutického účinku. Obcházejí metabolickou degradaci léčivé látky v zažívacím traktu. Nesporně zlepšují i spo-

luprací pacienta s lékařem při dodržování dávkovacího režimu léčiva. Umožňují kdykoli přerušit přívod léčivé látky do organismu odstraněním přípravku (polymerní matrice s léčivou látkou) z povrchu kůže. Tím se podstatně snižuje i nebezpečí předávkování, nebo poddávkování silně účinkujících léčiv. Možností snížení dávky a frekvence podávání léčivé látky omezují výskyt vedlejších a nežádoucích účinků. Avšak i tento způsob podávání léčiv má své nevýhody, které souvisí s ochrannou funkcí kožních bariér při pronikání léčivé látky do organismu [47], [50].

Z hlediska uvedených výhod dermální terapie má perorální terapie mnohem složitější mechanismus jejího využití, který je podmíněn interakcí s vnitřním prostředím. Proto je využití polymerních nosičů léčiv v neustálém dynamickém vývoji [45].

Léčivou látku lze vmísit do matrice, která je nebo není biologicky degradovatelná. Za biodegradovatelné látky lze označit polymery, které se v podmínkách živého organismu hydrolyticky nebo enzymaticky štěpí na jednodušší netoxické látky [31], [45].

Biologicky degradovatelnou matici je vhodné použít pro léčiva rozpustná ve vodě. Uvolňování léčiva v případě perorálního podání probíhá postupně v různých částech zažívacího traktu, závisí na pH a přítomnosti enzymů. Takové matrice bývají vyrobeny z hydrofilních polymerů či termoplastů. Z hydrofilních polymerů lze vyjmenovat arabskou gumu, pektiny, deriváty celulózy, kyselina polyakrylová, karboxymethylované galaktomannany nebo polyvinylpyrolidon. Tyto látky hydratováním bobtnají a tvoří bariéru mezi styčnou plochou léčivého přípravku a trávicími šťávami. Bariéra zpomaluje rozpouštění a difuzi léčivé látky a řídí tak její uvolňování. U termoplastických matic je uvolňování řízené podobným způsobem. Více se tu projevuje vliv pH a aktivita enzymů [24], [45], [49].

Biologicky nedegradovatelná matrice obsahuje také léčivou látku rozpustnou ve vodě, ale sama je nestravitelná, nerozpustná a pórovitá. Díky poréznosti umožňuje při styku s trávicími šťávami uvolnění léčivé látky. Matrice je pak v téměř nezměněné podobě vyloučená z organismu ven. Pro výrobu biologicky nedegradovatelných matic se používají deriváty celulózy, vosky, vyšší alifatické alkoholy, polykondenzáty polyetoxysiloxanu, polyvinylalkohol a zvláště pak nerozpustné polymery typu polyvinylchloridu, polyvinylacetátu, polyetyleny a polymethylmetakrylátu [24], [45].

Lékové formy, ať už v podobě pevné matrice nebo polotekutého gelu, se mohou obalovat různě silnými vrstvami povlaků, které zpomalují nebo zamezují jejich rozpouštění v trávicích šťávách. U lékových forem s prodlouženým uvolňování léčivé látky se s výhodou

využívají polopropustné povlaky, nebo kombinace propustných povlaků s nepropustnými. V případě lékových forem s opakovaným uvolňováním, kdy se po počáteční dávce léčivé látky uvolňuje za určitou dobu další dávka léčivé látky, uplatňují acidorezistentní obaly odolávající kyselému pH žaludku. Tím je zajištěn transport léčiva přes kyselé prostředí žaludku bez znehodnocení léčiva a jeho pozdější uvolnění až v místě cíleného vstřebávání ve střevě. Řízeného kontinuálního uvolňování lze dosáhnout při použití zcela nepropustného obalu s rozměrově definovaným otvorem, který představuje jedinou cestu uvolňování léčivé látky z lékové formy [24], [30], [47].

7.1.1 Absorpce léčivých látek z kůže

Obecně platí, že neporušená kůže tvoří účinnou bariéru proti volnému přechodu chemických látek do jejích hlubších vrstev. V případě, že se svrchní vrstva pokožky poruší poraněním, popálením, nebo nastanou patologické změny v důsledku onemocnění kůže, propustnost kůže se významně zvýší. Podobného účinku lze dosáhnout po očištění kůže organickými rozpouštědly (lív, benzín, aceton aj.), které odmastí svrchní vrstvu pokožky tím, že odstraní lipidy z povrchových membrán. Tak se uvolní přístupové kanálky do kožních membrán, kterými léčivá látka lépe difunduje do hlubších vrstev kůže [5], [6].

Léčivé látky jsou na kůži aplikovány většinou k dosažení místního účinku, ale začínají se využívat i aplikace léčivých látek k vyvolání celkového účinku. Léčivá látka se dostane až do krevních a lymfatických kapilár a odtud až do celého oběhu [5], [44].

Z hlediska vstřebávání tvoří kůže složitý systém bariér. Skládá se z několika odlišných vrstev:

1. Povrchový tukový film – pokrývá a chrání povrch pokožky
2. Pokožka – je tvořena zevní vrstvou zrohovatělých a vnitřní vrstvou nezrohovatělých epiteliálních buněk. Chová se jako lipofilní membrána.
3. Škára – jsou zde krevní a lymfatické vlasečnice. Škára je velmi porézní a má velkou propustnost téměř pro všechny látky. Do této vrstvy zasahují i mazové a potní žlázy.

Léčivé látky mohou kůží pronikat více mechanizmy. Transepidermálně prostupují jen látky rozpustné v tucích a to mechanismem prosté difuze. Vzhledem k značné tloušťce vrstvy zrohovatělých i nezrohovatělých epiteliálních buněk je tento prostup pomalý a kvantitativně nízký. Cestou mazových žlázek lipofilní látky prostupují s větší rychlostí. Přes potní žlázy prostupují malé molekuly rozpustné ve vodě [6], [50].

Rychlost a velikost vstřebávání látek kůže se do určité míry zvýší, když je porušená rohová vrstva pokožky, nebo dokonce pokožka sama, typickým příkladem jsou popáleniny kůže. Rychlost vstřebávání zvyšuje i mechanické vtírání a současné podávání látek prokrvujících škáru. Tyto skutečnosti je třeba při aplikaci léčivých látek na kůži respektovat, aby-
chom docílili maximálního účinku [53], [55].

7.1.2 Absorpce léčivých látek z trávicího ústrojí

K vstřebávání léčivé látky dochází v dutině ústní, žaludku, tenkém a tlustém střevě a v konečniku. O místě, způsobu a rozsahu vstřebávání léčivé látky v trávicím ústrojí rozhoduje řada faktorů. Hlavními z nich jsou fyzikálně - chemické vlastnosti léčivé látky, vlastnosti lékové formy, ve které je léčivá látka podávána, složení a vlastnosti trávicích šťáv, vlastnosti stěny trávicího ústrojí, přítomnost potravy a její složení a v neposlední řadě i interakce s jiným současně podaným léčivem [5], [6], [31].

Vstřebávání léčivé látky z trávicího ústrojí se řídí stejnými zákony jako pronikání skrz biologické membrány. Léčivá látka rozpuštěná v trávicí tekutině proniká skrz střešní sliznici do krevních vlásečnic, které ji vedou do jater. V játrech může léčivá látka specificky metabolizovat či se vyloučit ve žluči. Z jater se léčivá látka odvádí do celého krevního řečiště [5], [32], [34].

V dutině ústní se pH prostředí pohybuje kolem hodnoty 7,0. Vstřebávání léčivé látky z dutiny ústní je velmi rychlé. Sliznice je dobře propustná pro lipofilní léčivé látky, které se dostávají přímo do krevního řečiště, aniž by musely procházet játry [21], [51].

Vysoká kyselost žaludeční šťávy a aktivita přítomných enzymů mohou ovlivňovat degradaci léčivé látky a tím i zpomalit nebo znemožnit vlastní vstřebávání z trávicího ústrojí. Mucinový povlak chránící sliznici nemá z fyziologického hlediska na vstřebávání léčivé látky vliv. Vlastní vstřebávání léčivých látek ze žaludku je popsáno jednoduchou difuzí přes lipidní membránu. Hnací silou vstřebávání je rozdíl koncentrací léčivé látky v žaludku a v krvi, ale i rozdíl mezi silně kyselým pH žaludeční šťávy a zásaditým pH krevní plazmy. Žaludek má poměrně malou vstřebávací plochu a léčivá látka zde zůstává krátkou dobu a postupuje do dalších částí trávicí soustavy, proto je rozsah vstřebávání léčivé látky z žaludku kvantitativně omezen [5], [52].

Sliznice tenkého střeva je dobře propustná pro lipofilní léčiva, která prochází pomocí prosté difuze dle koncentračního spádu. Kromě prosté difuze se mohou léčiva ve střevě vstřebávat aktivním transportem. Takto se vstřebávají látky, které se chemicky nebo tvarově

podobají některým živinám, pro které je určitý aktivní transport vytvořen. K vlastnímu vstřebávání látek z tenkého střeva ještě přispívá motilita střeva a chemicko-fyzikální vlastnosti obsahu tenkého střeva [3], [56].

Střevní stěna tlustého střeva je dobře propustná pro lipofilní léčiva, hydrofilní se v menší míře vstřebávají v oblasti slepého střeva a tračníku. Dle velikosti molekuly zde mohou procházet i skrz póry slizniční membrány [3], [44].

K významnému vstřebávání dochází u léčiv s postupným nebo řízeným uvolňováním, kde se léčivá látka uvolňuje jak v tenkém, tak v tlustém střevě. Může dojít i k zvýšenému vstřebávání jen v tlustém střevě nebo konečniku, což může být ovlivněno pomocnými látkami nebo lékovou formou, ve které je léčivá látka podávána [44], [56].

II. PRAKTICKÁ ČÁST

8 CÍLE EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

- příprava hydrogelového tělíska a studie jeho bobtnání ve vodném prostředí
- příprava reverzibilního xogelu pro uvolňování aktivní látky v různých médiích
- příprava hydrogelového tělíska s nepropustným povlakem pro řízené uvolňování aktivní látky v různých médiích
- příprava medií simulujících tělní tekutiny
- vyhodnocení dat z bobtnání hydrogelu a řízeného uvolňování aktivní látky

9 POPIS EXPERIMENTU

9.1 Použité materiály

9.1.1 Polyvinylalkohol (Mowiflex TC 232)

Mowiflex TC 232 je vyráběn japonskou mezinárodní společností KURARAY Co., LTD. Zastoupení v Evropě zajišťuje společnost Kuraray Europe GmbH. Používá se v papírenském průmyslu, keramickém průmyslu, elektro-průmyslu, chemickém průmyslu a textilní průmyslu a jako přísada do termoplastických polyolefinů. Druh použití závisí na konkrétním průmyslovém oboru, ale nejčastěji je využíván jako lepidlo a pojivo, lak, film nebo ochranný koloid.

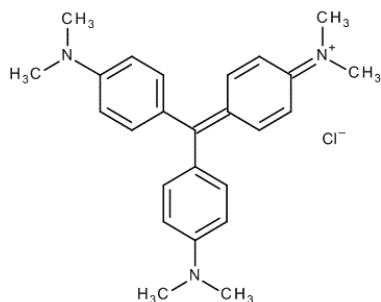
Před vlastním zpracováním tohoto polymeru, zpravidla vytlačování, je nutné granule předsušit, aby se předešlo tvorbě bublin v tavenině. Zpracovatelská teplota by neměla překročit 225°C, protože nad touto teplotou dochází k jeho nevratné degradaci, která je provázena žlutým zabarvením granulí. Hodnoty vlastností z materiálového listu udává 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	nad 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

9.1.2 Krystalová violet'

Krystalová violet' je arylmethanové barvivo iontové povahy, které je dobře rozpustné ve vodě. Je dodávána firmou PENTA a využívá se jako indikační látka v analytické chemii a mikrobiologii.



Obr. 4 Strukturální vzorec krystalové violeti

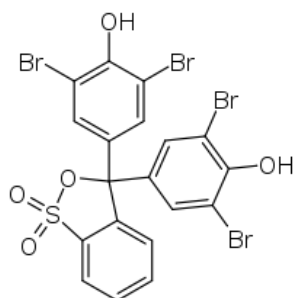
Vodný roztok krystalové violeti má sytě fialovou barvu. V roztoku kyseliny reaguje krystalová violet' s volným protonem a roztok se zbarví do modré barvy. V zásaditém prostředí dochází k interakci krystalové violeti s hydroxylovou skupinou, která způsobí pozdější odbarvení roztoku. Hodnoty vlastností z materiálového listu udává Tab. 2.

Tab. 2 Vlastnosti materiálových hodnot krystalové violeti 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)	Těžce rozpustný

9.1.3 Bromfenolová modř

Bromfenolová modř je acidobazický indikátor dodávaný firmou PENTA. Využívá se jako indikační látka v analytické chemii či molekulární biologii. Je těžce rozpustná ve vodě, ale snadno rozpustná v roztocích alkalických hydroxidů.



Obr. 5 Strukturální vzorec bromfenolové modři

Tab. 3 Vlastnosti materiálových hodnot bromfenolové modři uvedených v materiálovém listu

Tvar, barevnost, zápach	Prášek, jasně červená, bez zápachu
Molekulová hmotnost	669,99
Teplota tání	204-273°C
Hořlavost (pevný, plynný stav)	Neudáno
Teplota vzplanutí	Neudáno
Hustota při 20 °C (pevný stav)	Neudáno
Hodnota pH	Neudáno
Rozpustnost a mísitelnost s vodou (20°C)	10g/l

9.1.4 TPO Versify

TPO patří do třídy směsných termoplastických elastomerů a velký význam v této kategorii mají směsi etylen-propylen-dienového kaučuku (EPDM) a polypropylenu (PP), souhrnně označované TPO. Při pokojové teplotě dosahují vlastností elastomerů a přitom se dají zpracovávat jako termoplasty. Termoplastické elastomery jsou tvořeny fyzikální sítí, která obsahuje termoplastické domény rozptýlené v elastomerní fázi. Tyto termoplastické domény spojují elastomerní řetězce do pevné trojrozměrné sítě a zároveň zastávají i funkci plniva a mají ztužující vliv na mechanické vlastnosti. TPO Versify je speciální směsný termoplastický elastomer s termoplastickou fází etylen-propylenového kopolymeru. TPO Versify je dodáván americkou chemickou společností DOW. Využívá se nejen v potravinářském a automobilovém průmyslu pro výrobu speciálních obalových folií, filmů, pružných výztuh a měkkých vláken.

Tab. 4 Vlastnosti materiálových hodnot TPO Versify uvedených v materiálovém listu

Tvar, barevnost, zápach	Granule, bělavé, téměř bez zápachu
Hořlavost (pevný, plynný stav)	Nehořlavý
Hustota při 20 °C (pevný stav)	0,875-0,879 g/cm ³
Hustota v tavenině	0,863-0,866 g/cm ³
Rozpustnost a mísitelnost s vodou (20 °C)	nerozpustný
Rozpustnost v organických rozpouštědlech	rozpustný

9.1.5 Média simulující tělní tekutiny

Řízené i neřízené uvolňování modelové aktivní látky probíhalo ve 4 různých médiích simulujících prostředí lidského organismu: voda, fyziologický roztok, 0,01M kyselina chlorovodíková (HCl) o hodnotě pH 2 simulující kyselé prostředí žaludečních šťáv a směsný pufr hydrogenuhličitanu sodného (NaHCO₃) s uhličitánem sodným (Na₂CO₃) o hodnotě pH 9,9 nahrazující zásadité prostředí trávicích šťáv v tenkém střevě.

Příprava fyziologického roztoku

Fyziologický roztok je 0,9% vodný roztok chloridu sodného (NaCl) o hustotě 1,080 g/cm³. Rozpuštěním 9,72g NaCl v 1l vody získáme 0,9% zásobní roztok.

$$V = 1l = 1000 \text{ cm}^3$$

$$\rho = 1,080 \text{ g/cm}^3$$

$$m_{\text{roztoku}} = \rho \cdot V = 1,080 \text{ g/cm}^3 \cdot 1000 \text{ cm}^3 = 1080 \text{ g} \quad (4)$$

$$0,009 = \frac{m_{\text{NaCl}}}{m_{\text{roztoku}}} \Rightarrow m_{\text{NaCl}} = 0,009 \cdot 1080 \text{ g} = 9,72 \text{ g}$$

Příprava roztoku 0,01M HCl

Pro přípravu 0,01M HCl o hodnotě pH 2 byla použita koncentrovaná 35% HCl o hustotě 1,180 g/cm³ a molární hmotnosti 36,46 g/mol. Nejprve byl připraven 1M roztok HCl o objemu 1l, který byl následně zředěn na 0,01M roztok.

$$c = 1 \text{ mol/l}$$

$$n = c \cdot V = 1 \text{ mol/l} \cdot 1l = 1 \text{ mol} \quad (5)$$

$$m = n \cdot M = 1 \text{ mol} \cdot 36,46 \text{ g/mol} = 36,46 \text{ g (100% HCl)} \quad (6)$$

$$\begin{array}{l} \downarrow 100\% \dots\dots\dots 36,46 \text{ g} \uparrow \\ \downarrow 35\% \dots\dots\dots x \text{ g} \uparrow \\ \hline x = 104,1714 \text{ g (35% HCl)} \end{array}$$

$$V = \frac{m}{\rho} = \frac{104,171 \text{ g}}{1,180 \text{ g/cm}^3} = 88,281 \text{ cm}^3 \text{ (35% HCl)} \quad (7)$$

Objem 88,281 cm³ 35% HCl byl převeden do odměrné baňky o objemu 1l a doplněn vodou po rysku. Z takto připraveného 1M roztoku HCl bylo odpipetováno 10ml a převedeno do odměrné baňky o objemu 1l a doplněno vodu po rysku. Tím byl získán 0,01M roztok HCl.

Příprava směsného pufru

Dle chemicko-analytických tabulek složení standardních roztoků byl připraven 0,025 mol/l roztok směsného pufru. Smícháním 2,092g NaHCO₃ a 2,640g Na₂CO₃ s 1l vody byl získán roztok o hodnotě pH 9,9.

9.1.6 Kalibrační roztoky

Pro stanovení koncentrace modelové aktivní látky v příslušném médiu během procesu uvolňování bylo nutné sestavit kalibrační křivky. Byly připraveny zásobní roztoky modelové aktivní látky ve 4 různých médiích. Z nich byly ředěním připraveny kalibrační roztoky

o známých koncentracích. Pomocí UV-VIS spektrofotometru byl změřen absorpční pás krystalové violeti ve vodě, fyziologickém roztoku a kyselině a bromfenolové modři ve směsném pufru. Sestrojené kalibrační křivky jsou uvedeny v grafu 3.

Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s vodou

Z navážky 1g krystalové violeti byl připraven zásobní roztok s vodou o objemu 1l a koncentraci 1g/l. Postupným ředěním byly připraveny 4 kalibrační roztoky o koncentracích 0,05 g/l, 0,01g/l, 0,005g/l a 0,001g/l. Na UV-VIS spektrofotometru byla změřena vlnová délka 583 nm, při které krystalová violeť absorbuje v oblasti viditelného záření.

Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s fyziologickým roztokem

Smícháním 0,2g krystalové violeti s 1l fyziologického roztoku, jehož příprava je popsána v kapitole 9.1.5.1, byl připraven zásobní roztok o objemu 1l a koncentraci 0,2g/l. Postupným zředěním bylo připraveno 5 kalibračních roztoků o koncentracích 0,04g/l, 0,02g/l, 0,01g/l, 0,004g/l a 0,002g/l. Pomocí UV-VIS spektrofotometru byla změřena vlnová délka 583nm, při které krystalová violeť absorbuje v oblasti viditelného záření.

Příprava kalibračního roztoku krystalové violeti s HCl

Z navážky 0,2g krystalové violeti a 0,01M roztoku HCl, jehož příprava je popsána v kapitole 9.1.5.2, byl připraven zásobní roztok o objemu 1l a koncentraci 0,2g/l. Postupným ředěním bylo připraveno 6 kalibračních roztoků o koncentracích 0,04g/l, 0,02g/l, 0,01g/l, 0,004g/l, 0,002g/l a 0,001g/l. Na UV-VIS spektrofotometru byla změřena vlnová délka 585 nm, při které krystalová violeť absorbuje v oblasti viditelného záření.

Příprava kalibračního roztoku bromfenolové modři se směsným pufrům

Smícháním 0,2g krystalové violeti s 1l směsného pufru, jehož příprava je popsána v kapitole 9.1.5.3, byl připraven zásobní roztok o koncentraci 0,2g/l. Postupným ředěním bylo připraveno 6 kalibračních roztoků o koncentracích 0,04g/l, 0,02g/l, 0,01g/l, 0,004g/l, 0,002g/l a 0,001g/l. Na UV-VIS spektrofotometru byla změřena vlnová délka 590 nm, při které krystalová violeť absorbuje v oblasti viditelného záření.

9.2 Přístroje a pomůcky

Ruční lis, laboratorní sušárna, orbitální třepačka, vodní lázeň, čerpadlo, UV-VIS spektrofotometr s externím čerpadlem a průtočnou kyvetou, analytické váhy, laboratorní sklo.

9.3 Příprava tělísek

Modelová tělíska byla připravena z komerčního materiálu Mowiflex TC232 na bázi polyvinylalkoholu (PVA). Před vlastním použitím bylo nutné PVA vysušit, a to po dobu 8h a teplotě 80°C. Sušením se odstraní vzdušná vlhkost, kterou tento polymer absorbuje. Omezí se tím pozdější vznik nežádoucích bublinek při tepelném zpracování. Těmito předsušenými granulemi PVA bylo naplněno 36 válcových otvorů formy o průměru 8mm a výšce 10mm. Dle optimalizace technologického postupu při lisování, který je uveden v diplomových pracích Jana Krby (2012, FT UTB) a Jiřího Klofáče (2013, FT UTB), byly nastaveny dvě různé teploty. Výsledná tělíska byla ve formě lisována 1 hodinu při teplotách 235°C (PVA 235) a 240°C (PVA 240). Výhodou tohoto postupu je, že výsledné tělísko má po vyjmutí z formy konečný tvar bez nutnosti dalších tvarových úprav.

9.3.1 Příprava tělísek pro studii bobtnání a rozpouštění polymerní matrice

Dle výše uvedeného postupu byla získána tvarově stejná válcová tělíska o průměru 8mm a výšce 10mm (viz obr. 6). Před vlastní přípravou tělísek pro studii bobtnání bylo provedeno rozpouštění polymerní matrice, a to tak, že se tělíska nechala nabobtnat ve 200ml destilované vody po dobu 155 hodin, čímž se odstranily nízkomolekulární produkty či krátké, nedostatečně zesíťované řetězce PVA. Takto promytá tělíska se opět vysušila do konstantní hmotnosti, která byla zapsána. Tělíska ve formě reverzibilního xerogelu (viz obr. 7) byla připravena pro studii bobtnání

9.3.2 Příprava tělísek pro studii uvolňování modelové aktivní látky

Příprava tělísek pro studii uvolňování aktivní látky navazovala na předchozí přípravu pro studii bobtnání. Tělíska ve formě reverzibilního xerogelu byla vložena do roztoku krystalové violeti o koncentraci 1g/l pro měření v prostředí vody, fyziologického roztoku a HCl. Pro měření v prostředí směsného pufru byla jako modelová aktivní látka použita bromfenolová modř o koncentraci 0,2g/l. Pro zaručení stejného objemu v každém vzorku byla tělíska lisovaná při teplotě 235°C (PVA 235) byla vložena do objemu 2,2ml modelové aktivní látky a tělíska lisovaná při teplotě 240°C (PVA 240) byla vložena do objemu 1,6ml. Objemy modelových aktivních látek byly vypočteny z rovnovážného množství vody v hydrogelové matici. Takto obohcená tělíska byla připravena k použití při studiu uvolňování aktivní látky (viz obr. 8).

9.3.3 Příprava tělísek pro studii řízeného uvolňování modelové aktivní látky

Podstatou řízeného uvolňování modelové aktivní látky z hydrogelového tělíska, jehož příprava je popsána v kapitole 9.3.2, byla příprava nepropustného a zároveň nerozpustného polymerního povlaku, přes který se modelová aktivní látka samovolně nedostane do vnějšího prostředí a samotný povlak se nerozpouští v prostředí použitých medií. Následným vytvořením rozměrově definovaného otvoru, který představoval jedinou možnou cestu uvolňování modelové látky z tělíska do prostředí, bylo získáno tělísko pro řízené uvolňování. Pro přípravu takového nepropustného polymerního povlaku byly vyzkoušeny různé dostupné polymery.

Jeden z prvních povlaků byl připraven z 10% hm. roztoku termoplastického polyuretanu (TPU) v cyklohexanonu. TPU slibně nabízel představu celistvého pružného povlaku, který se přizpůsobí tvaru tělíska. Tento povlak se však projevil jako nevyhovující, protože po odstranění rozpouštědla byl nestálý a trhal se, což značně zhoršilo celkovou manipulaci s tělískem a snahu o vytvoření kompaktního povlaku. Ani příprava 10% roztoku TPU v tetrahydrofuranu nezajistila stabilnější výsledek, proto byl tento polymer vyřazen z dalšího testování pro přípravu vhodného povlaku.

Dalším polymerem pro přípravu nepropustného povlaku byl použit polyvinylchlorid (PVC), a to ve formě prášku a granulí. Byly připraveny dva 10% hm. roztoky v cyklohexanonu a tetrahydrofuranu pro PVC prášek i granule. V případě práškového PVC vznikalo v obou rozpouštědlech zakalený roztok, který na testovaném tělísku špatně zasychal a znemožňoval další manipulaci. Roztoky PVC granulí vykazovaly obdobné vlastnosti jako připravené roztoky TPU. Po 24 hodinách volného zasychání vytvořil poměrně pevnou, ale křehkou krustu. Nejenže byl povlak křehký, ale zároveň byl necelistvý a došlo k tvorbě trhlin na celém jeho povrchu, přes který při volném zasychání difundovaly molekuly vody z tělíska, a tím se zmenšoval i jeho objem.

Nejvhodnější a také finální kombinací pro přípravu polymerního povlaku na tělísku pro řízené uvolňování bylo rozpuštění směsného termoplastického elastomeru TPO v toluenu za vzniku 10% hm. roztoku. Připravený roztok byl dostatečně viskózní a zároveň ochotně zasychal na povrchu tělíska. Další výhodou byla možnost vrstvení jednotlivých povlaků na sebe, aniž by docházelo k znehodnocení předešlé vrstvy. Optimální výsledek nastal ve chvíli, kdy se studované tělísko obalilo více vrstvami. Takto vytvořený obal splnil veškeré předpoklady nepropustnosti a své vlastnosti si zachoval i v průběhu několika týdnů (viz obr. 8).



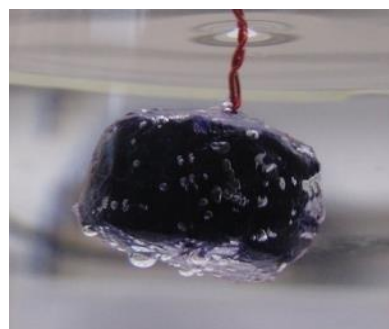
Obr. 6 Vylisovaná tělíska



Obr. 7 Reverzibilní xerogel



Obr. 8 Obohacení modelovou látkou



Obr. 9 Nepropustný povlak

9.4 Popis procesů bobtnání a uvolňování

9.4.1 Studie bobtnání polymerní matrice

Studii bobtnání polymerní matrice předcházelo její rozpouštění ve vodě, kdy došlo k vymytí nízkomolekulárních produktů a nezesíťovaných řetězců z matrice. Tělíska připravené pro studii bobtnání dle popisu v kapitole 9.3.1 bylo zváženo na analytických vahách s přesností 0,1 mg a vloženo do kádinky s 50 ml destilované vody zakryté parafilmovou fólií. Takto připravená kádinka s tělískem byla vložena do pece a zahřívána na teplotu 37 °C a nechána bez míchání po dobu 155 hodin, kdy došlo k plnému nabobtnání tělíska. Ve zvyšujících se předem definovaných časových intervalech bylo tělíska vyjmuto, zbaveno přebytečné vody osušením a zváženo na analytických vahách. Stejný postup byl proveden pro 5 tělísek lisovaných při teplotě 235°C (PVA 235) a pro 5 tělísek lisovaných při teplotě 240°C (PVA 240) v definovaném čase. Z rozdílu hmotností vysušených a nabobtnalých tělísek bylo možné stanovit stupeň nabobtnání polymerní matrice a množství obsažené vody.

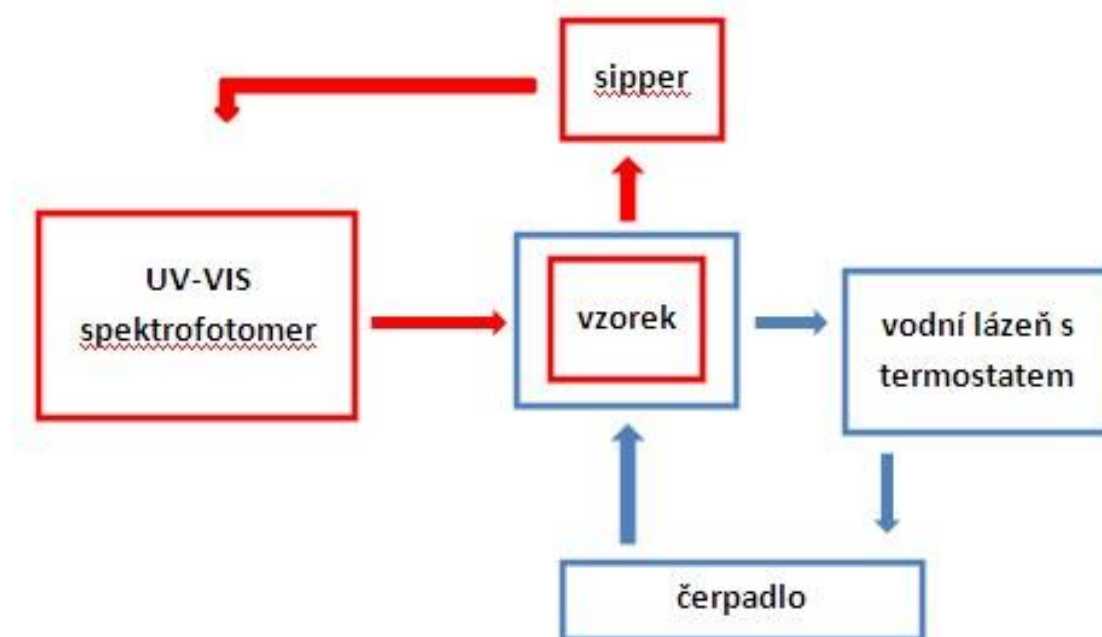
9.4.2 Studie uvolňování aktivní látky

Uvolňování modelové aktivní látky z tělíska, jehož příprava je popsána v kapitole 9.3.2, bylo měřeno spektrofotometrickou metodou pro ultrafialovou a viditelnou oblast záře-

ní. Celá aparatura pro měření uvolňování modelové aktivní látky byla složena z UV-VIS spektrometru, externě připojeného peristaltického čerpadla s průtočnou kyvetou a vodní lázni s termostatem nastaveným na teplotu 37°C. Měření probíhalo pro obě tělíska o různém stupni zesíťování (PVA 235 a 240) po dobu 160h. Délka měření byla přizpůsobena médiu, ve kterém uvolňování probíhalo. Hydrogelové tělísko, obohacené modelovou aktivní látkou, bylo vloženo do uzavíratelné baňky překryté parafilmovou folií s 50ml média a kontinuálně mícháno orbitální třepačkou s frekvencí 100 kmitů za minutu. V hodinových intervalech byla průtočná kyveta plněna médiem, ve kterém během uvolňování stoupala koncentrace modelové aktivní látky. Pro obě tělíska (PVA 235 a 240) probíhalo měření v prostředí destilované vody, fyziologického roztoku, 0,01M kyselině chlorovodíkové o hodnotě pH 2 a směsi hydrogenuhličitanu sodného s uhličitanem sodným (směsný pufr) o hodnotě pH 9,9.

9.4.3 Studie řízeného uvolňování aktivní látky

Do nepropustného obalu tělíska pro studii řízeného uvolňování, které bylo připraveno dle popisu v kapitole 9.3.3, byl vytvořen rozměrově definovaný otvor. Pro vytvoření stejného otvoru u všech tělísek byla použita šablona kruhového průřezu o poloměru 3 mm. Uvolňování modelové aktivní látky probíhalo po dobu 80h s přizpůsobením danému médiu a opět bylo měřeno spektrofotometrickou metodou se shodným postupem jako v případě uvolňování modelové aktivní látky popsané v kapitole 9.4.2.



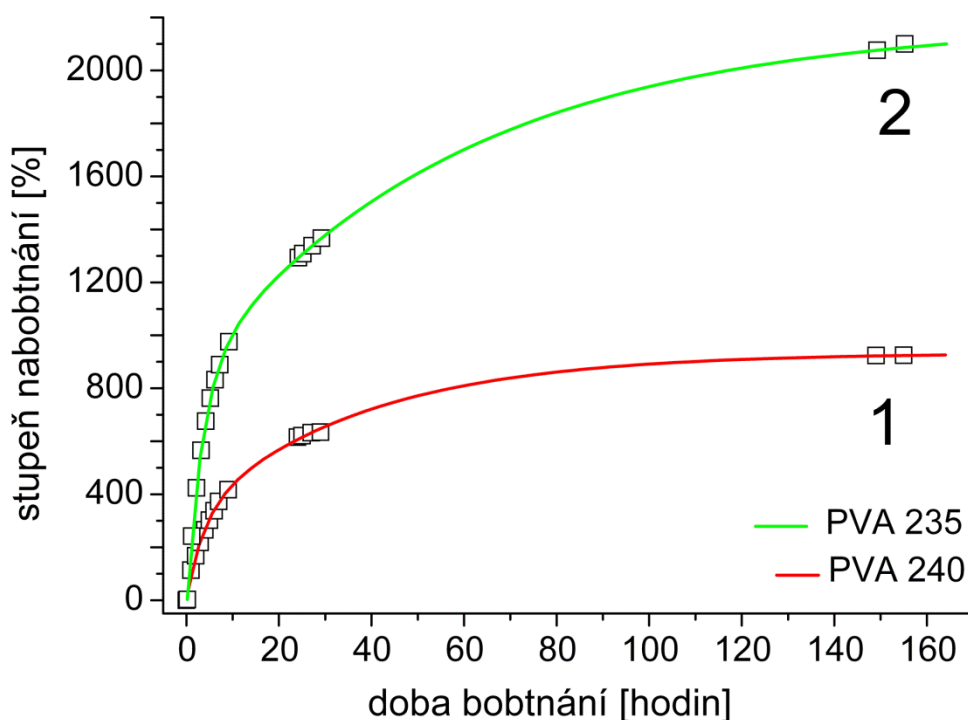
Obr. 10 Schéma aparatury pro uvolňování modelové látky do příslušného média

10 VÝSLEDKY A DISKUZE

10.1 Studie procesů bobtnání a uvolňování

10.1.1 Studie bobtnání polymerní matrice

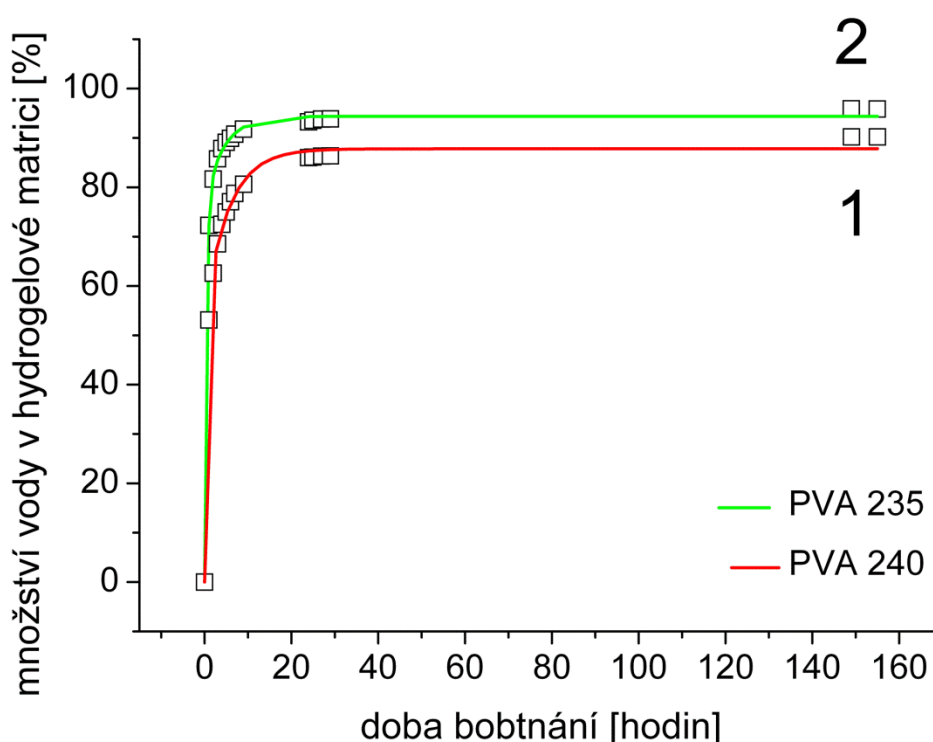
Studie bobtnání, o níž je pojednáno v kapitole 9.4.1, byla provedena pro 5 tělísek PVA 235 a 5 tělísek PVA 240 a pro vyhodnocení dat bylo využito jejich průměrných hodnot. Z rozdílů hmotností nabobtnalých a vysušených tělísek byl dle rovnice (1) získán stupeň nabobtnání a z rovnice (2) i rovnovážné množství vody obsažené v hydrogelové matrici. Závislost stupně bobtnání na době bobtnání znázorňuje graf 1 a závislost rovnovážného množství na době bobtnání je zobrazena v grafu 2. Červená křivka 1 představuje charakterizaci PVA 240 a zelená křivka 2 charakterizuje PVA 235.



Graf 1 Stupeň nabobtnání hydrogelových matic PVA 235 a 240

Strmý nárůst křivky stupně nabobtnání (graf 1) poukazuje na to, že obě tělíska PVA 235 i 240 na počátku ochotně bobtnají v poměrně krátkých časových intervalech ve srovnání s celkovou dobou bobtnání. Dochází tedy k rychlé solvataci povrchových vrstev polymerní matrice a jejímu zvětšování objemu.

Z průběhu grafu 1 je patrné, že méně zesíťovaný vzorek PVA 235 bobtná rychleji než více zesíťovaný PVA 240, zvláště pak je tento rozdíl viditelný v počáteční fázi bobtnání. Se stupněm zesíťování souvisí i stupeň nabobtnání. Vyšší stupeň nabobtnání vykazuje opět méně zesíťovaný vzorek PVA 235. Proložení průběhu bobtnání byly získány konkrétní hodnoty stupně nabobtnání a to konkrétně 2179 % pro PVA 235 a 933 % pro PVA 240 oproti jejich původním hmotnostem. Jako původní hmotnost se zde rozumí hmotnost vysušeného xerogelu (viz kapitola 9.3.1).

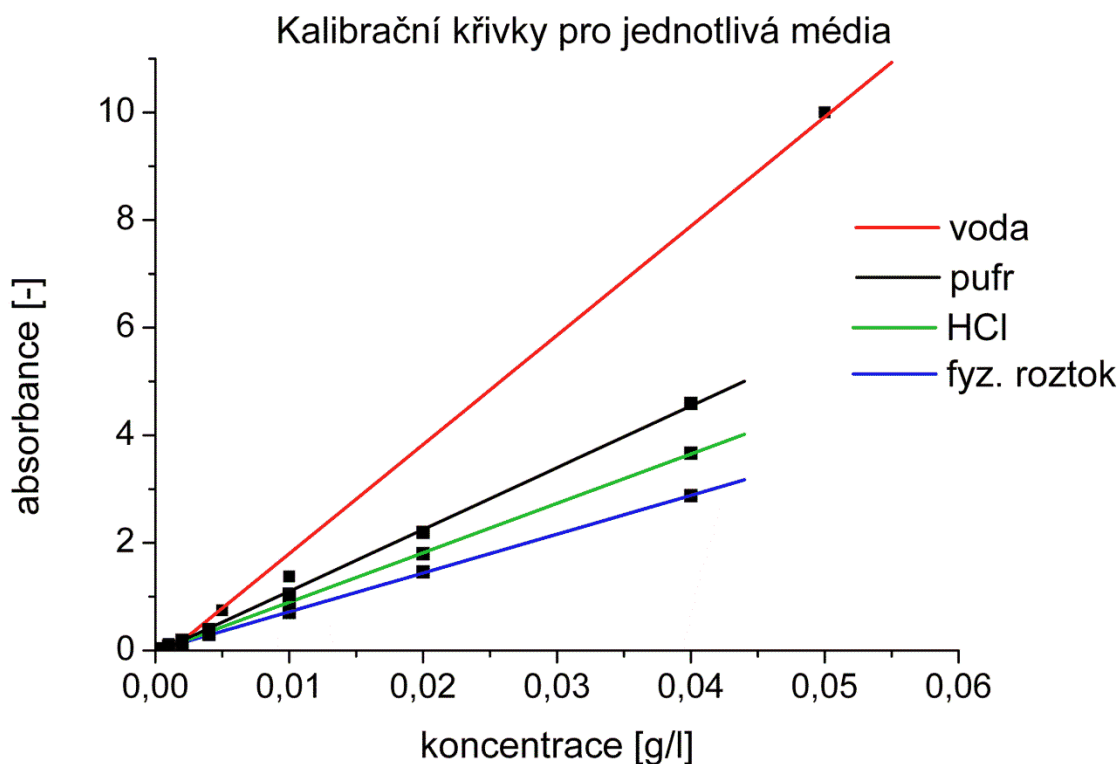


Graf 2 Rovnovážné množství vody v hydrogelových maticích PVA 235 a 240

V závislosti rovnovážného množství vody obsažené v hydrogelové matici lze očekávat podobný vztah mezi různě zesíťovanými vzorky PVA 235 a 240. Vyšší obsah vody vykazuje vzorek PVA 235, který rovnovážného množství vody dosáhne při 94% hm. Vzorek PVA 240 obsahuje rovnovážné množství vody již při 86% hm. Oba vzorky dosáhnou rovnováhy přibližně po 24h bobtnání. Fakt, že méně zesíťovaný vzorek rychleji bobtná do téměř dvojnásobného stupně nabobtnání a ještě obsahuje vyšší procento obsažené vody, lze potvrdit i z optických a mechanických vlastností takto zbobtnalých hydrogelů, kdy vzorek PVA 235 vykazoval mnohem horší mechanické vlastnosti při manipulaci, měl světlejší barvu a dosahoval větších objemů než PVA 240. Studie viskoelastických vlastností je uvedena v diplomové práci Jiřího Klofáče (2013, FT UTB).

10.1.2 Studie uvolňování modelové aktivní látky

Dle postupu zmíněného v kapitole 9.4.2 byla provedena studie uvolňování modelové aktivní látky pro tělíska PVA 235 a 240 ve čtyřech různých médiích. K výpočtu koncentrace modelové aktivní látky v příslušném médiu během procesu uvolňování bylo využito kalibračních křivek (graf 3), které byly získány z měření absorbance kalibračních roztoků, jak je popsáno v kapitole 9.1.6. Hodnoty absorbance jednotlivých koncentrací modelových aktivních látek v příslušných médiích jsou uvedeny v tab.5 pro krystalovou violet' ve vodě a pro krystalovou violet' ve fyziologickém roztoku, v tab.6 pro krystalovou violet' v HCl a pro bromfenolovou modř ve směsném pufru. Před vlastní kalibrací byly změřeny absorpční pásy modelových látek v příslušných médiích. Krystalová violet' ve vodě i ve fyziologickém roztoku byla měřena pro vlnovou délku 593 nm, krystalová violet' v HCl byla měřena při 585 nm a bromfenolová modř ve směsném pufru pro vlnovou délku 590 nm.



Graf 3 Kalibrační křivky modelových látek v příslušných médiích

Tab. 5 Naměřené hodnoty absorbancí modelové látky ve vodě a fyz.roztoku pro kalibraci

roztok č.	koncentrace krystal.violeti ve vodě [g/l]	absorbance [-]	koncentrace krystal.violeti ve fyz.roztoku [g/l]	absorbance [-]
1	0,000	0,0000	0,000	0,0002
2	0,001	0,1181	0,002	0,1315
3	0,005	0,7477	0,004	0,2976
4	0,010	1,3741	0,010	0,7053
5	0,050	10,0000	0,020	1,4603
6	-	-	0,040	2,8766

Tab. 6 Naměřené hodnoty absorbancí modelové látky v HCl a směr.pufu pro kalibraci

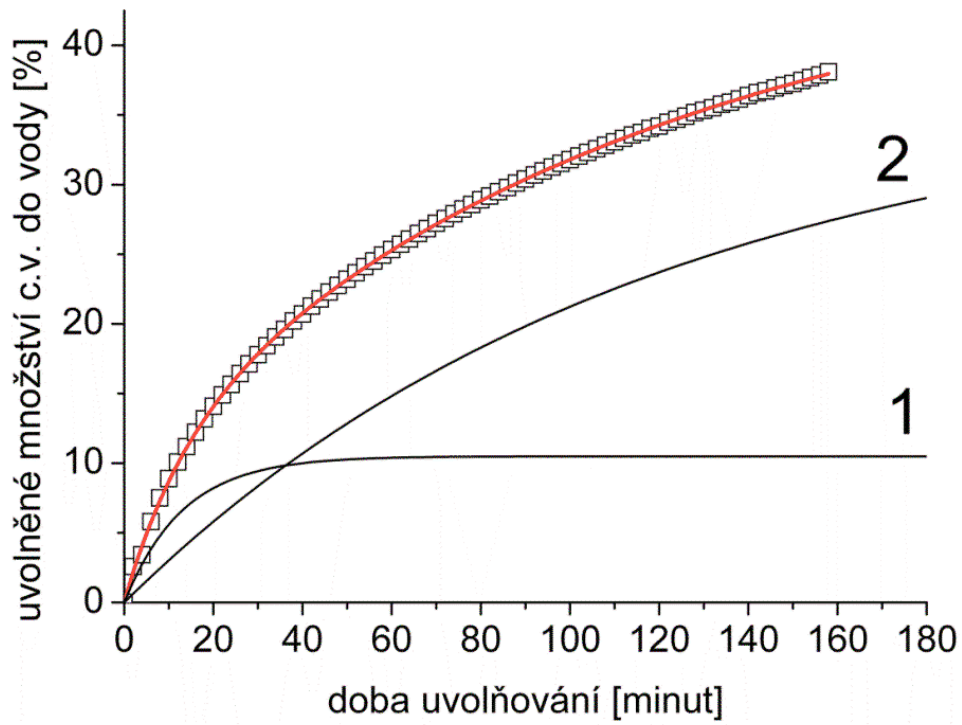
roztok č.	koncentrace krystal.violeti ve HCl [g/l]	absorbance [-]	koncentrace bromfenol.modři ve směr.pufu [g/l]	absorbance [-]
1	0,000	0,0249	0,000	0,0277
2	0,001	0,0599	0,001	0,0794
3	0,002	0,1482	0,002	0,1868
4	0,004	0,3474	0,004	0,3853
5	0,010	0,8882	0,010	1,0470
6	0,020	1,8006	0,020	2,1939
7	0,040	3,6643	0,040	4,5890

K vyhodnocení dat z uvolňování modelové aktivní látky byl použit matematický model popsáný rovnicí:

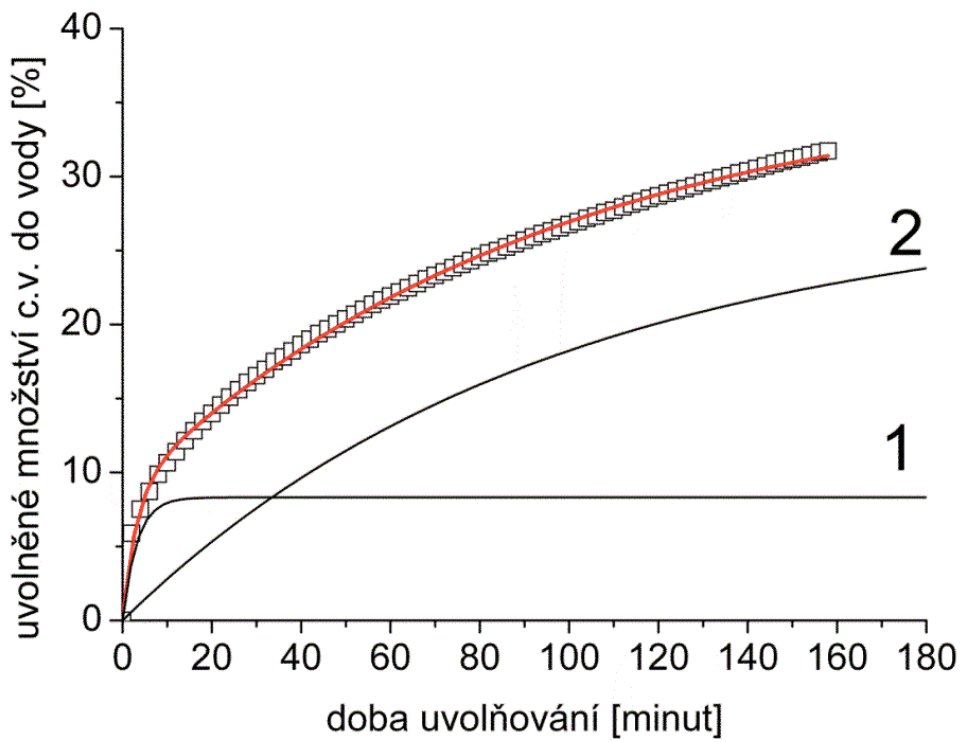
$$y = A_1 \cdot \exp(-x/t_1) + A_2 \cdot \exp(-x/t_2) + y_0 \quad (8)$$

Kde y_0 je teoretické maximální množství uvolněné modelové látky v nekonečném čase, A_1 je uvolněné množství modelové látky v nekonečném čas, které je popsáno členem rovnice $A_1 \cdot \exp(-x/t_1)$. Tento člen popisuje děj na začátku uvolňování. A_2 je uvolněné množství modelové látky v nekonečném čase, které je popsáno členem rovnice $A_2 \cdot \exp(-x/t_2)$ a popisuje děj, který následuje po počátečním uvolnění modelové aktivní látky. Součet parametrů A_1 a A_2 je roven hodnotě y_0 , t_1 a t_2 jsou časy, kdy se uvolní 63% z celkového možného množství uvolněné modelové látky z A_1 a A_2 .

Pro přehlednost popisu uvolňování lze tento děj rozdělit dvěma křivkami, kde křivka 1 popisuje počáteční uvolňování modelové aktivní látky z povrchu hydrogelové matrice, přičemž rychlost uvolňování modelové látky z povrchu klesá a v určitém čase na tento děj navazuje druhý proces popsáný křivkou 2, kdy dochází k uvolňování modelové látky i z hlubších vrstev hydrogelové matrice. Níže jsou uvedeny průběhy uvolňování modelových aktivních látek v různých médiích ze dvou různě zesíťovaných hydrogelových matic (PVA 235 a PVA 240). V tabulkách pod grafy jsou uvedeny hodnoty parametrů, které vycházejí z rovnice (8).



Graf 4 Průběh uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA 235

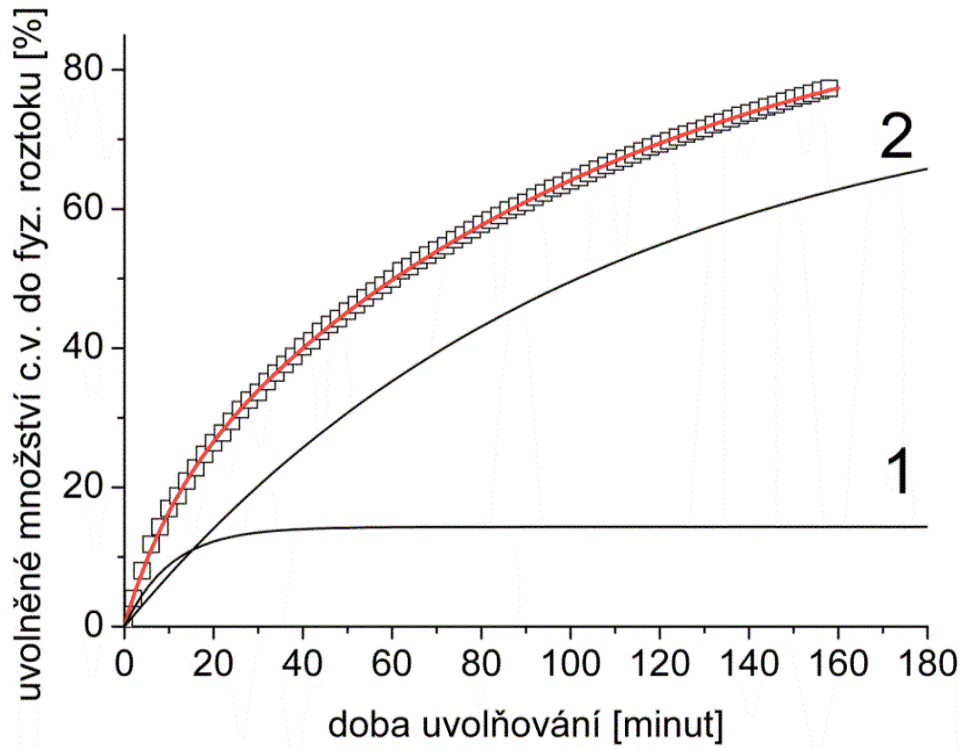


Graf 5 Průběh uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA 240

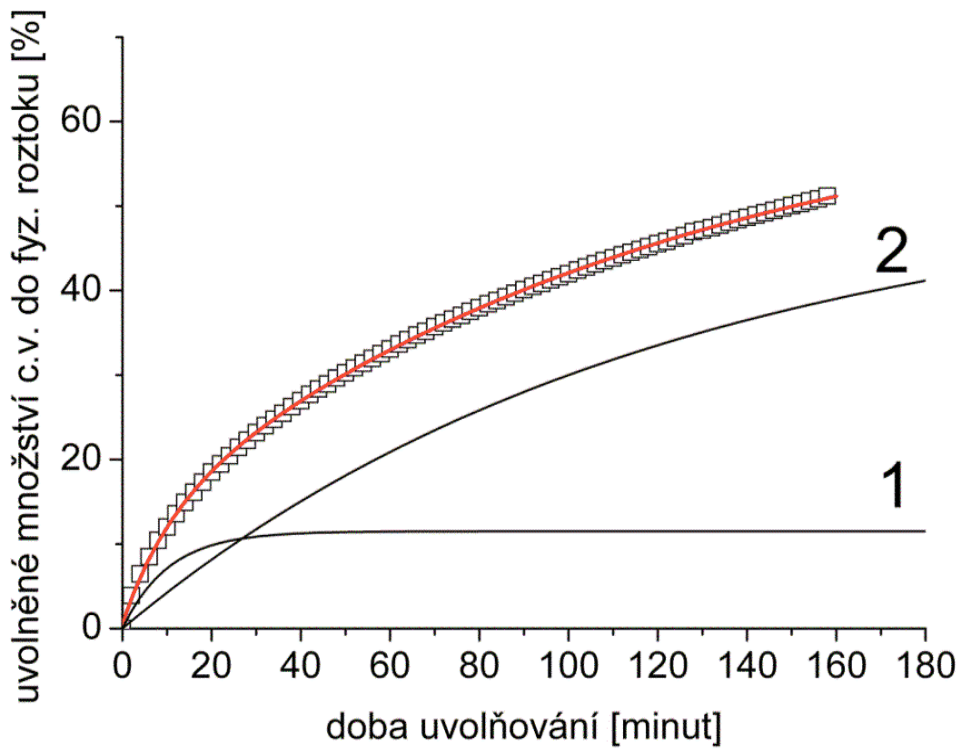
Tab. 7 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti ve vodě

	parametr y_0	chyba y_0	parametr A_1	chyba A_1	parametr t_1	chyba t_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr t_2	chyba t_2
PVA 235	47,60	0,43	-10,50	0,27	13,13	0,43	-37,02	0,20	117,32	3,30
PVA 240	36,71	0,34	-8,31	0,27	3,19	0,22	-27,99	0,24	94,91	2,58

Hodnoty parametrů uvedených v tab. 7 byly získány z rovnice (8) a průběhy uvolňování modelové látky do vody z PVA 235 a PVA 240 jsou vyobrazeny v grafech x a y. Maximální celkové množství uvolněné aktivní látky z PVA 235 představuje 47,6% u materiálu PVA 240 36,71%, dále lze interpretovat závěr, že během počáteční fáze uvolňování popsané křivkou 1 se z PVA 235 uvolnilo 6,62% aktivní látky v čase $t_1 = 3,19$ minut a pro druhý následující proces popsaný křivkou 2 se uvolnilo 23,32 % v čase $t_2 = 13,13$ minut. Součet obou vypočítaných hodnot (6,62%, 23,3%) odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která činí 29,99% uvolněného maximálního množství modelové látky. Pro PVA 240 je situace obdobná. Při prvním procesu se uvolní v čase $t_1 = 3,19$ minut 5,23 % a u druhého procesu v čase $t_2 = 94,91$ minut se uvolňování 17,63 % aktivní látky. Součet hodnot 5,23 % a 17,63 % odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která se rovná 23,13% uvolněného maximálního množství aktivní v nekonečném čase. Procentuální hodnoty uvolněného množství modelové látky v časech t_1 a t_2 byly vypočteny jako 63 % množství z parametrů A_1 a A_2 pro PVA 235 a 240.



Graf 6 Průběh uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku z PVA 235

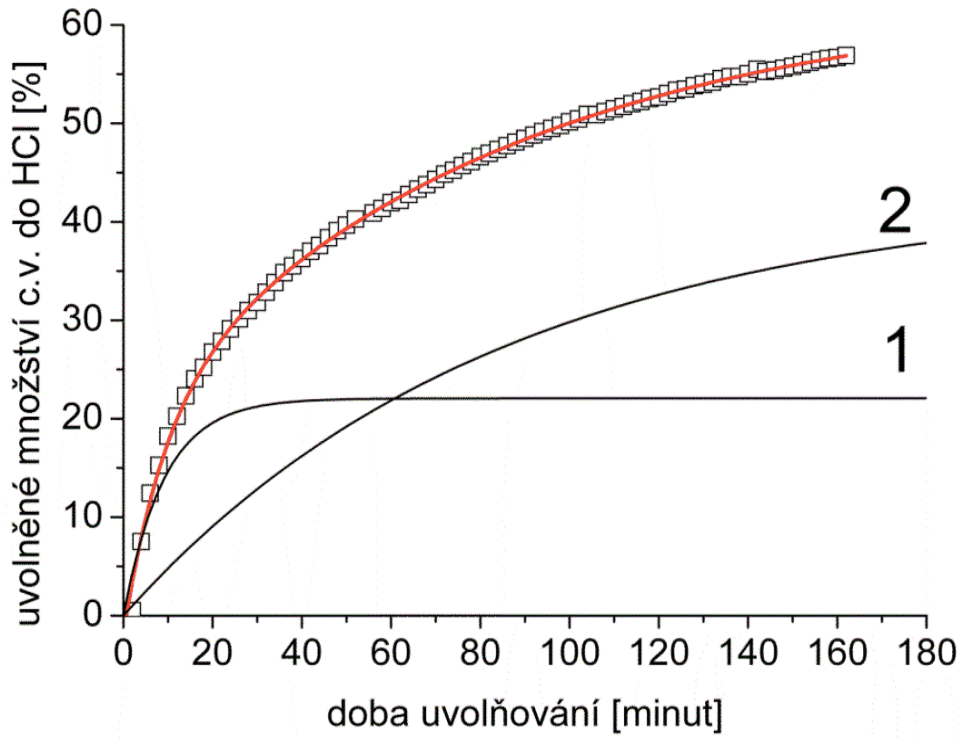


Graf 7 Průběh uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku z PVA 240

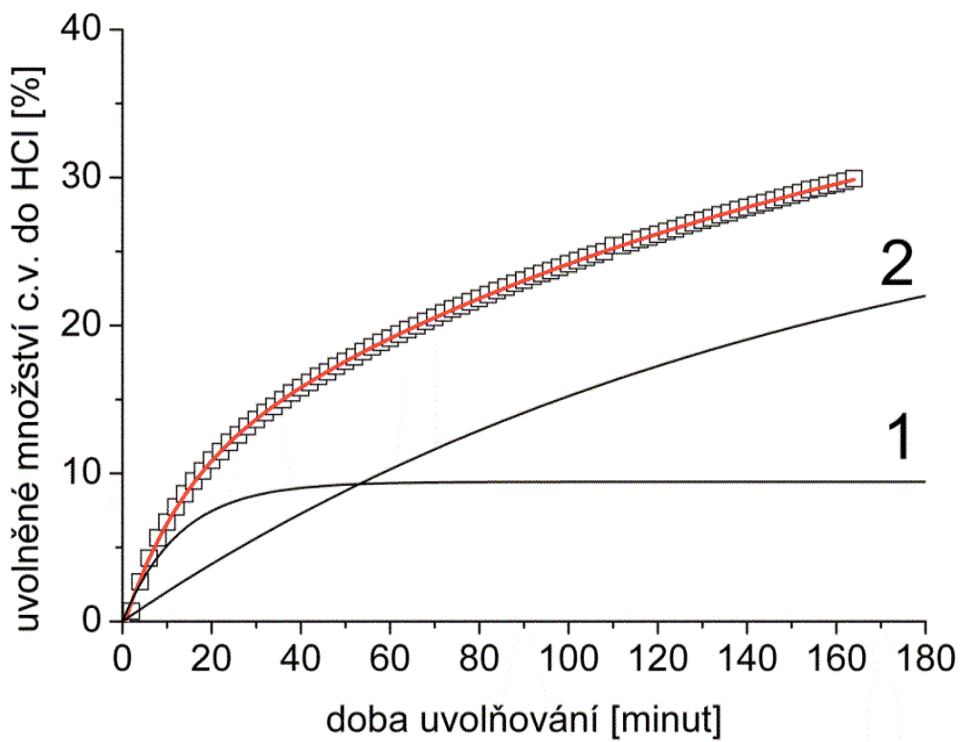
Tab. 8 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku

	parametr y_0	chyba y_0	parametr A_1	chyba A_1	parametr t_1	chyba t_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr t_2	chyba t_2
PVA 235	94,08	0,53	-14,31	0,38	10,40	0,43	-79,48	0,25	102,35	1,74
PVA 240	65,14	0,52	-11,56	0,25	10,39	0,37	-52,95	0,30	120,03	2,63

Proces uvolňování aktivní látky do fyziologického roztoku z PVA 235 a 240 je zobrazen v grafech 6 a 7. Získané hodnoty jsou zapsány v tab. 8., ze které lze odečíst hodnotu 94,08 % jako maximální celkové množství uvolněné modelové látky do fyziologického roztoku pro PVA 235 a hodnotu 65,14 % představující maximální celkové množství uvolněné modelové látky pro PVA 240. Během počáteční fáze uvolňování popsané křivkou 1 se pro PVA 235 v čase $t_1 = 10,40$ minut uvolnilo 9,02 % modelové látky. V druhé fázi uvolňování, jejíž průběh popisuje křivka 2, se z PVA 235 uvolnilo 50,07% v čase $t_2=102,35$ minut. Součet vypočtených hodnot (9,02% a 50,07%) odpovídá 63 % hodnoty y_0 , což je rovno 59,27 % uvolněného maximálního množství modelové látky v nekonečném čase. Hodnoty pro PVA 240 byly získány obdobným způsobem. V počáteční fázi, která je popsána křivkou 1 se z PVA 240 uvolnilo 7,29 % v čase $t_1=10,39$ minut a v druhé fázi procesu uvolňování 33,36 % v čase $t_2=120,03$ minut. Ze součtu vypočtených hodnot (7,29 % a 33,36 %) lze získat hodnotu 41,04 % uvolněného maximálního množství modelové látky v nekonečném čase, která představuje 63 % hodnoty y_0 . Procentuální hodnoty uvolněného množství modelové látky v časech t_1 a t_2 byly vypočteny jako 63 % množství z parametrů A_1 a A_2 pro PVA 235 a 240.



Graf 8 Průběh uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA 235

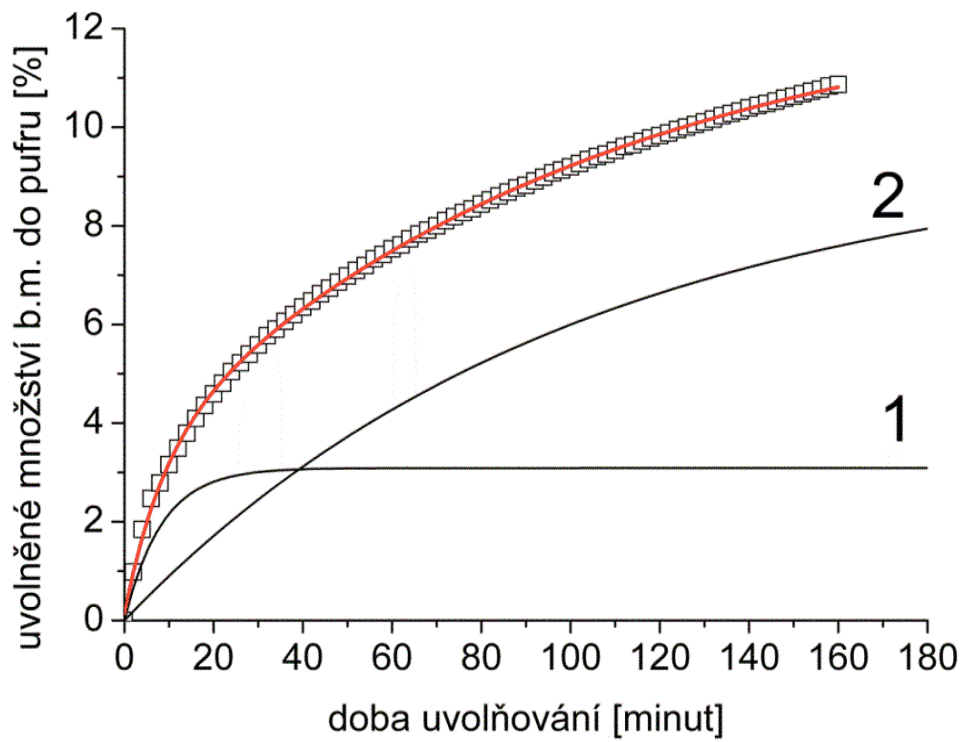


Graf 9 Průběh uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA 240

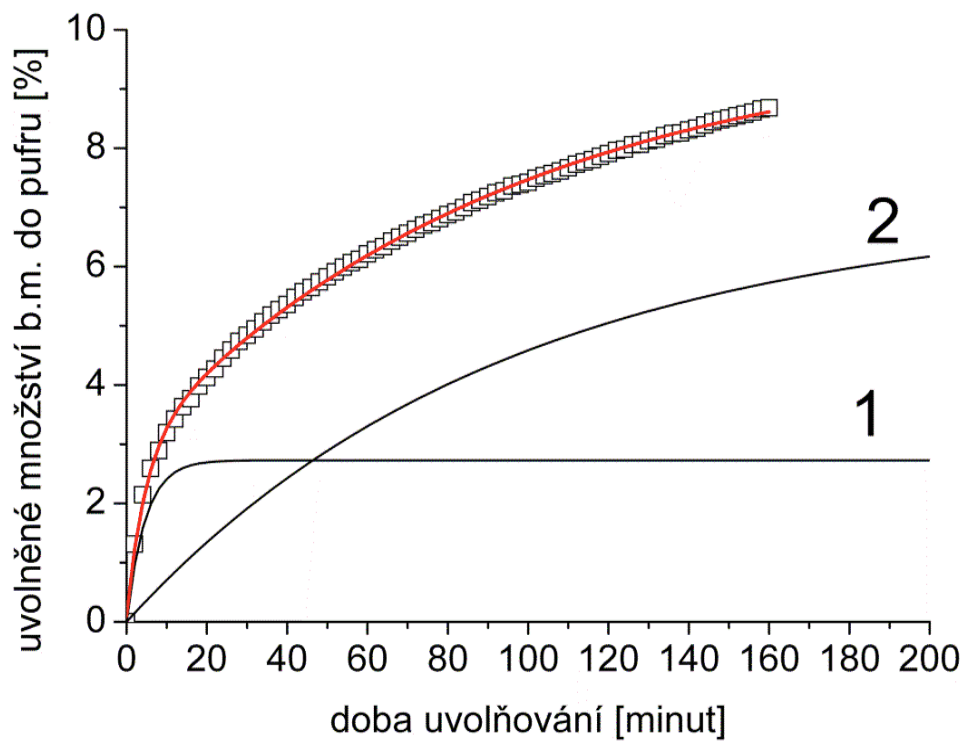
Tab. 9 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti v HCl

	parametr y_0	chyba y_0	parametr A_1	chyba A_1	parametr t_1	chyba t_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr t_2	chyba t_2
PVA 235	63,17	0,70	-22,07	0,78	9,15	0,53	-42,94	0,41	84,35	4,14
PVA 240	41,06	0,64	-9,43	0,20	12,78	0,41	-32,11	0,44	155,65	6,06

Uvolňování modelové látky do prostředí HCl z PVA 235 a 240 je zobrazeno v grafech 8 a 9 a tabulka 9 udává hodnoty parametrů, které byly získány z rovnice (8). Maximální celkové množství uvolněné modelové látky z PVA 235 činí 63,17% a PVA 240 je to 41,06%. V počáteční fázi uvolňování popsané křivkou 1 se z PVA 235 uvolnilo 13,90 % modelové látky v čase $t_1 = 9,15$ minut a v druhé fázi uvolňování popsané křivkou 2 se uvolnilo 27,05 % v čase $t_2 = 84,35$ minut. Součet obou vypočítaných hodnot (13,90 % a 27,05%) odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která činí 39,80 % uvolněného maximálního množství modelové látky. Při uvolňování modelové látky z PVA 240 se v počáteční fázi, kterou popisuje křivka 1, uvolnilo 5,94 % v čase $t_1 = 12,78$ minut a v druhé fázi se uvolnilo 20,22 % v $t_2 = 155,65$ minut. Součet hodnot 5,94 % a 20,22 % odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která se rovná 25,87 % uvolněného maximálního množství aktivní v nekonečném čase. Procentuální hodnoty uvolněného množství modelové látky v časech t_1 a t_2 byly vypočteny jako 63 % množství z parametrů A_1 a A_2 pro PVA 235 a 240.



Graf 10 Průběh uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235



Graf 11 Průběh uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA240

Tab. 10 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru

	parametr y_0	chyba y_0	parametr A_1	chyba A_1	parametr t_1	chyba t_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr t_2	chyba t_2
PVA 235	12,79	0,10	-3,10	0,07	8,34	0,33	-9,56	0,05	101,34	2,63
PVA 240	9,90	0,08	-2,79	0,06	4,64	0,20	-7,01	0,05	94,16	2,36

Uvolňování modelové látky bromfenolové modři do prostředí směsného pufru z PVA 235 a 240 je zobrazeno v grafech 10 a 11 a tabulka 10 udává hodnoty parametrů, které byly získány z rovnice (8). Maximální celkové množství uvolněné modelové látky z PVA 235 činí 12,79% a PVA 240 je to 9,90%. V první fázi uvolňování popsané křivkou 1 se z PVA 235 uvolnilo 1,95 % modelové látky v čase $t_1= 3,10$ minut a v druhé fázi uvolňování popsané křivkou 2 se uvolnilo 6,02 % v čase $t_2=101,34$ minut. Součet obou vypočítaných hodnot (12,79 % a 1,95 %) odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která činí 8,06 % uvolněného maximálního množství modelové látky. Při uvolňování modelové látky z PVA 240 se v počáteční fázi, kterou popisuje křivka 1, uvolnilo 1,76 % v čase $t_1= 4,64$ minut a v druhé fázi se uvolnilo 4,42 % v $t_2= 94,16$ minut. Součet hodnot 1,76 % a 4,42 % odpovídá 63 % hodnoty y_0 , která se rovná 6,24 % uvolněného maximálního množství aktivní látky v nekonečném čase. Procentuální hodnoty uvolněného množství modelové látky v časech t_1 a t_2 byly vypočteny jako 63 % množství z parametrů A_1 a A_2 pro PVA 235 a 240.

Souhrnně lze usoudit, že se výsledky měření lišily jak v porovnání mezi dvěma různě zesíťovanými maticemi PVA 235 a 240, tak i v porovnání uvolňování modelové látky v různých mediích. Nutno připomenout že měření pro studii uvolňování modelové látky probíhalo po dobu 160 hodin, což je v porovnání potenciálu hnacích mechanismů uvolňování i připraveného tělíska poměrně krátká doba pro zhodnocení jasně obecně platných vztahů a zákonitostí mezi stupněm zesíťování matrice, modelovou látkou a příslušným médiem. I přes to lze však zhodnotit, že se modelová látka krystalová violet uvolňovala nejlépe ve fyziologickém roztoku, dále pak v HCl a v nejpomaleji ve vodě. V popsaných mediích se aktivní látka uvolňovala v řádech desítek procent v prostředí směsného pufru se modelová látka (bromfenolová modř) uvolňovala v řádech jednotek procent. Dále se obě aktivní látky uvolňovaly rychleji z PVA 235 než PVA 240, což opět souvisí se stupněm zesíťování materiálů.

10.1.3 Studie řízeného uvolňování modelové aktivní látky

Poslední studií praktické části byla charakterizace procesu uvolňování modelové aktivní látky z hydrogelové matrice opatřené nepropustným obalem s rozměrově definovanou plochou, o které je pojednáno v kapitole 9.4.3. Shodně se studií uvolňování modelové aktivní látky byla použita tělíska PVA 235 a PVA 240 a řízené uvolňování probíhalo ve čtyřech různých médiích. Koncentrace uvolněné modelové aktivní látky byla vypočtena pomocí sestavených kalibračních křivek (viz kapitola 10.1.2). Ze získaných dat měření absorbance uvolněné modelové látky do příslušného média byly vyneseny závislosti koncentrace uvolněné modelové látky na době uvolňování pro všechna tělíska PVA 235 a 240 a příslušná média. Průběhy řízeného uvolňování jsou znázorněny níže včetně tabulek, ve kterých jsou uvedeny hodnoty parametrů vycházejících z rovnice (9)

K popisu a vyhodnocení dat z řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě, fyziologickém roztoku a HCl byl použit matematický model, který je popsán rovnicí:

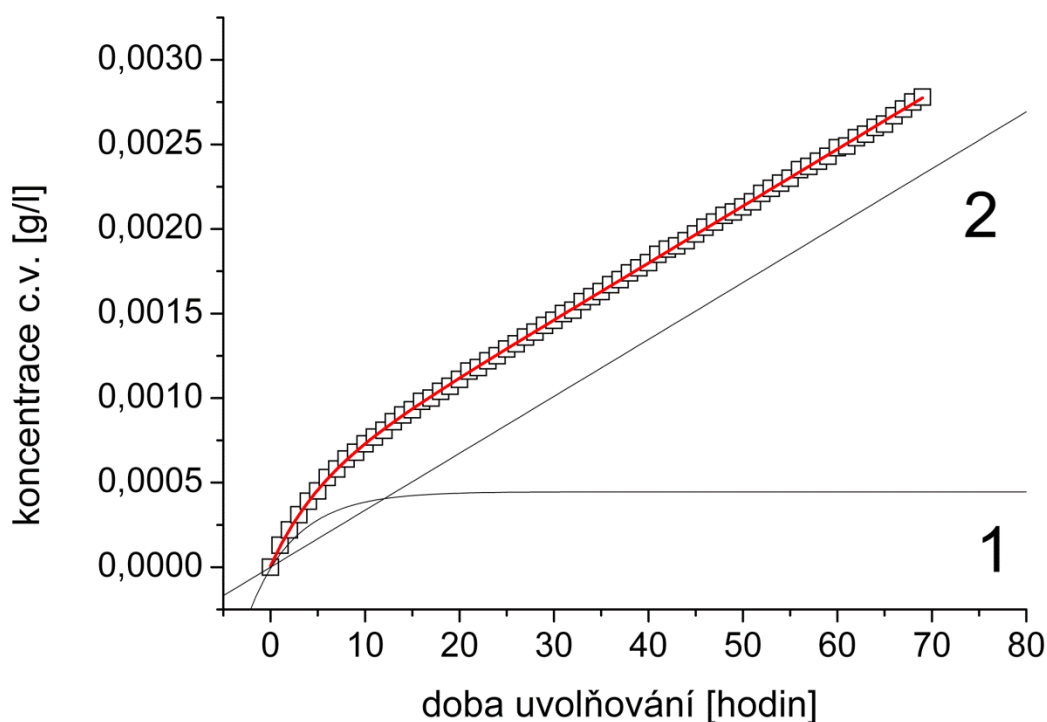
$$y = A_1 \cdot \exp(-x/t_1) + A_2 \cdot x + A_3 \quad (9)$$

Kde A_1 je uvolněné maximální množství modelové látky popsané křivkou 1, A_2 je směrnice přímky popsané křivkou 2, A_3 je konstanta popisující začátek průběhu křivky 1, t_1 je čas, kdy se uvolní 63% z celkového možného množství uvolněné modelové látky z A_1 . Shodně jako u studie uvolňování modelové aktivní látky můžeme i zde pro názornost rozdělit proces řízeného uvolňování dvěma křivkami 1 a 2. Křivka 1 popisuje strmý počátek uvolňování, ve kterém se projevuje i tzv. „burst release“, o němž je pojednáno v závěru této práce. Ve většině případů na počáteční fázi uvolňování modelové aktivní látky z povrchových vrstev hydrogelové matrice navazovala fáze delšího rovnoměrného uvolňování modelové látky z hlubších vrstev matrice v čase, jejíž průběh popisuje křivka 2.

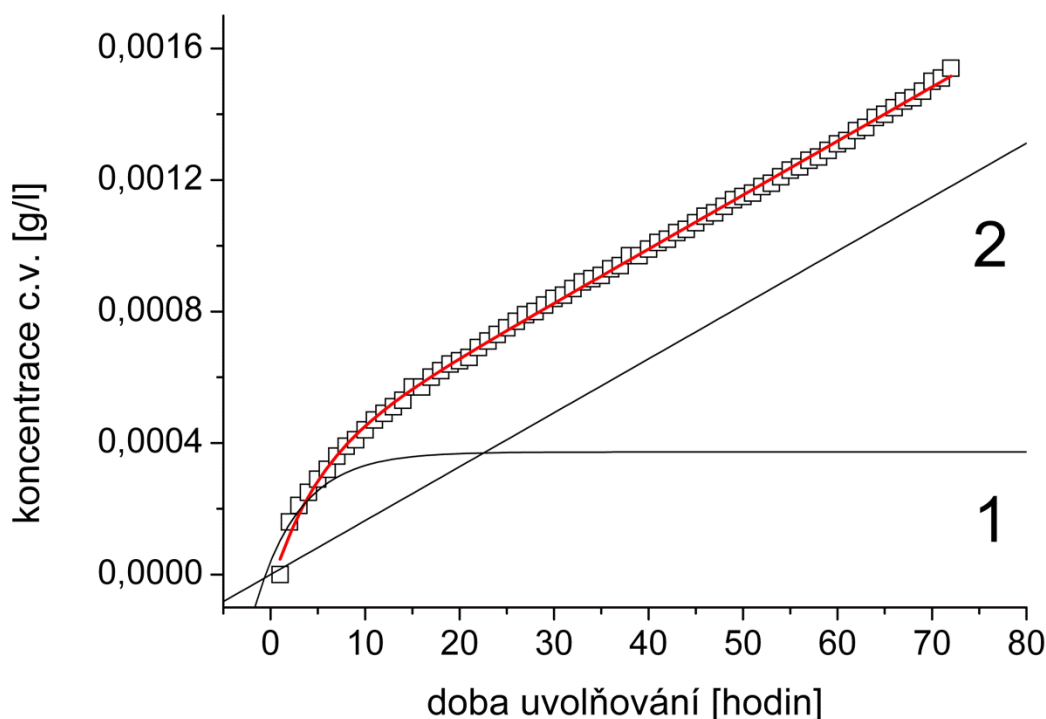
Představa o kontinuálním řízeném uvolňování modelové látky z rozměrově vhodné zvolené a definované plochy má nejen empirický, ale hlavně fyzikální základ. Ten předpokládá, že nepropustný obal s rozměrově definovanou plochou omezuje rychlost uvolňování modelové látky a nedochází tak v průběhu uvolňování k turbulentnímu proudění, což se nedá očekávat na samém počátku uvolňování. Tato rychlost uvolňování je řízena koncentračním gradientem modelové látky, díky kterému modelová látka ochotně difunduje z hydrogelové matrice do prostředí média ve směru koncentračního spádu a osmotickým tlakem, který řídí difuzi rozpouštědla do hydrogelové matrice. Významný příspěvek ke kontinuálnímu uvolňování má i polymerní síť hydrogelového tělíska, která tvoří také mecha-

nické zábrany pro difundující modelovou látku, čímž je zabezpečeno plynulé doplňování modelové aktivní látky z hlubších vrstev hydrogelu na povrch. V důsledku těchto faktorů dochází po překonání počáteční fáze ke kontinuálnímu uvolňování modelové látky v čase.

Pro detailnější popis a pochopení složitého procesu kontinuálního řízeného uvolňování byly pro tělíska PVA 235 a 240 ve všech médiích sestrojeny ještě závislosti rychlosti změny koncentrace v průběhu uvolňování modelové aktivní látky. Lze si tak ověřit skutečnost, získanou z průběhu závislosti koncentrace modelové látky uvolněné v čase, že se zde projevují dva významné procesy uvolňování modelové látky, které se vzájemně doprovázejí. V příložených grafech rychlosti změny koncentrace modelové látky v čase je významný průsečík znázorněných křivek, který představuje kritický bod, kdy dochází k oslabení procesu uvolňování modelové látky z povrchu matrice a převládání uvolňování z hlubších vrstev. Zároveň však neplatí, že jeden děj vystřídá beze zbytku děj druhý, počáteční uvolňování z povrchových vrstev stále v pozadí doprovází dominantnější uvolňování z objemu matrice.



Graf 12 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA235

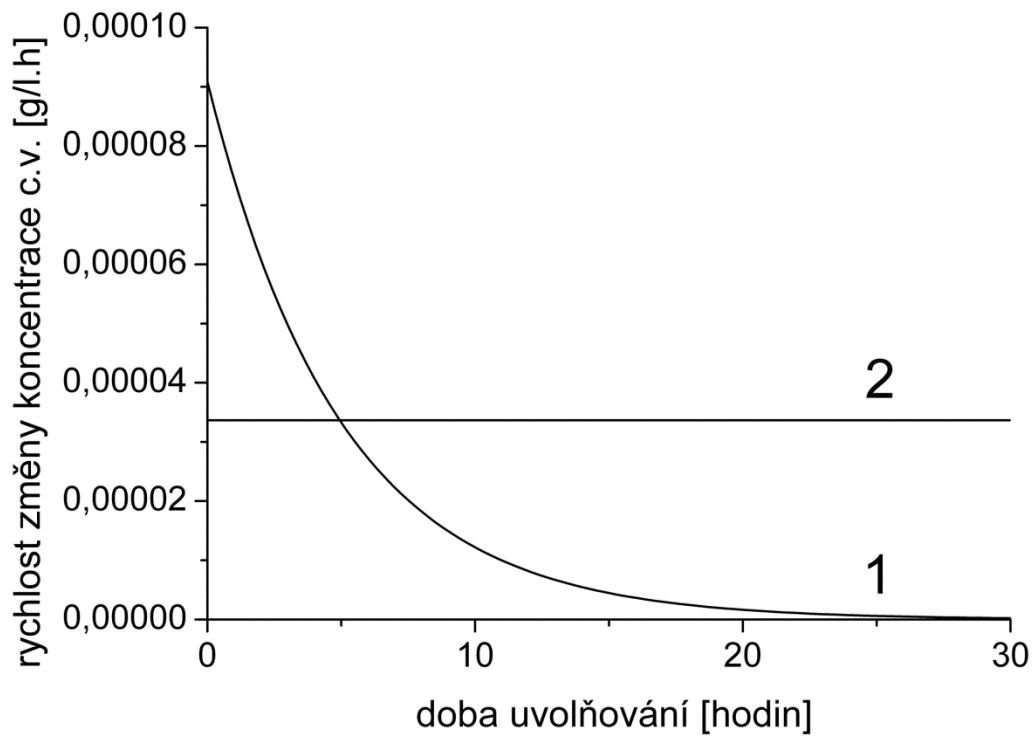


Graf 13 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA240

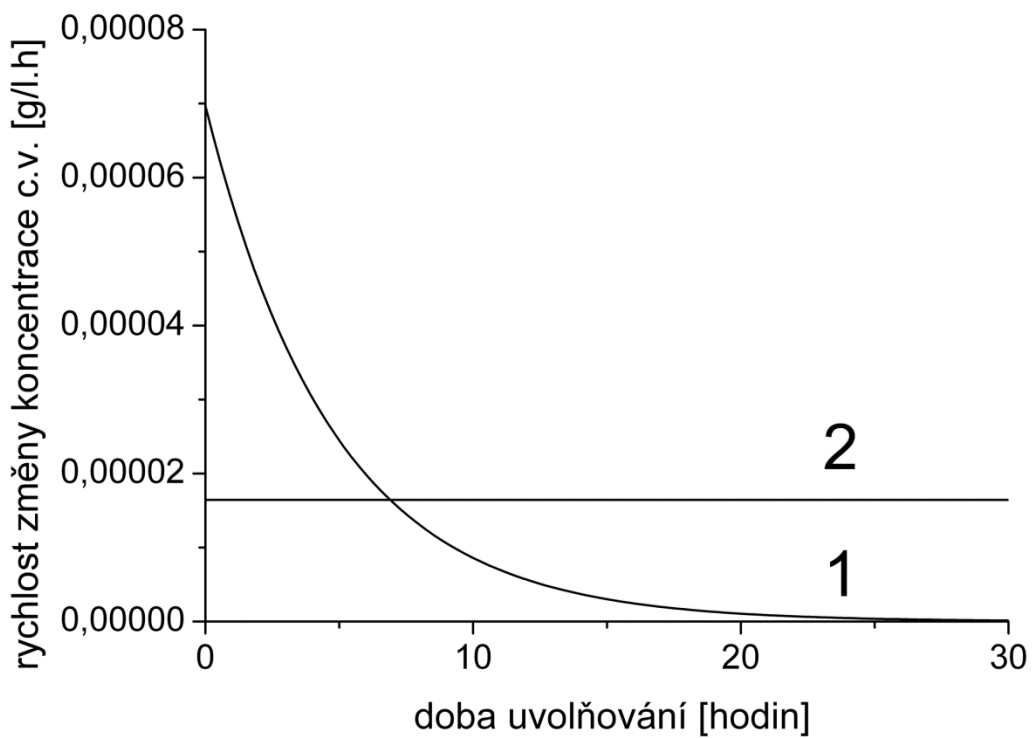
Tab. 11 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě

	parametr A_1	chyba A_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr A_3	chyba A_3	parametr t_1	chyba t_1
PVA 235	-4,46E-4	5,89E-6	3,37E-5	7,23E-8	4,53E-4	3,39E-6	4,98	0,14
PVA 240	-3,73E-4	1,41E-5	1,64E-5	1,10E-7	3,33E-4	5,36E-6	4,78	0,32

Proces řízeného uvolňování modelové látky do vody z PVA 235 a 240 je znázorněn v grafech 12 a 13. Hodnoty parametrů získané z rovnice 9 jsou zapsány v tabulce 11. Během počáteční fáze řízeného uvolňování popsané křivkou 1 se pro PVA 235 v čase $t_1 = 4,98$ hodiny uvolnilo velmi malé množství $2,81E-4$ % modelové látky. Hodnoty pro PVA 240 ukazují na následující výsledky. V počáteční fázi, která je popsána křivkou 1 se z PVA 240 uvolnilo $2,35E-4$ % modelové látky v čase $t_1=4,78$ hodin. Procentuální hodnota uvolněného množství modelové látky v časech t_1 byla vypočtena jako 63 % množství z parametrů A_1 pro PVA 235 a 240.



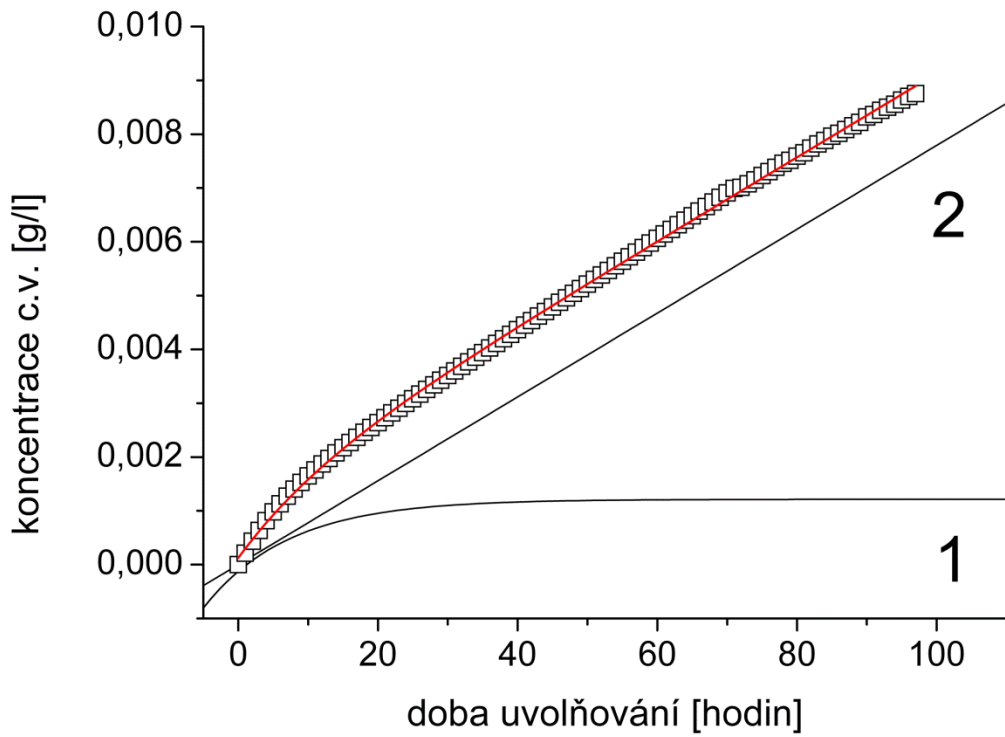
Graf 14 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve vodě pro PVA235



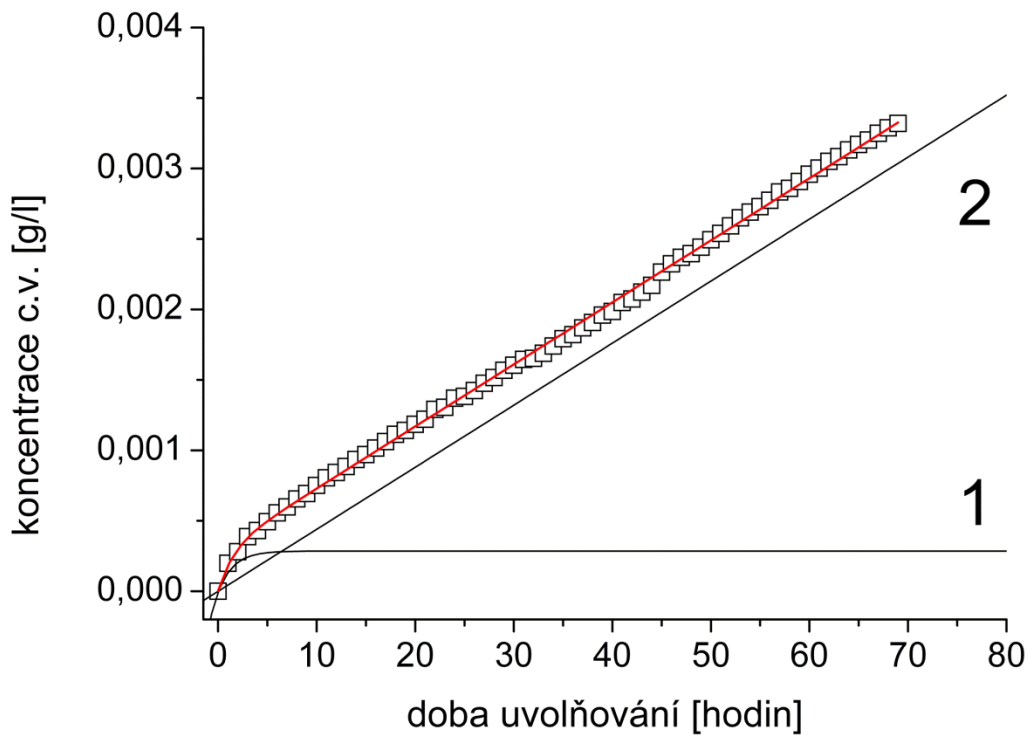
Graf 15 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve vodě pro PVA240

Grafy 14 a 15 popisují rychlosti změny koncentrace modelové a průběhy procesů řízeného uvolňování popsané křivkami 1 a 2 pro PVA 235 a 240. V prvních minutách procesu uvolňování modelové aktivní látky z hydrogelu převládá děj popsaný křivkou 1, který představuje uvolňování modelové látky z povrchu polymeru. V průběhu doby uvolňování dochází k vyčerpání modelové látky z povrchu a k difuzi vody do objemu tělíska, přičemž začíná převládat proces druhý, tedy uvolňování aktivní látky z hlubších vrstev tělíska. Průsečík křivek 1 a 2 znázorňuje moment, kdy dochází k převládání uvolňování z hlubších vrstev matrice. Ze směrnice křivky 2 a z jejího lineárního průběhu lze vyhodnotit rychlost řízeného uvolňování aktivní látky. Tato směrnice je popsána parametrem A_2 . Jak lze vyčíst z tabulky 11 rychlost uvolňování modelové látky z polymerní matrice pro PVA 235 je 2krát větší než u PVA 240. U PVA 235 je rychlost $3.37E-5$ g/l.h, u PVA 240 $1.64E-5$ g/l.h.

Dále je z grafů 14 a 15 zřejmé, že se modelová látka na začátku děje uvolňuje z PVA 235 rychlostí $8,93 E-5$ a z PVA 240 rychlostí $6,82 E-5$ g/l.h. V obou případech uvolňování modelové látky z PVA 235 i PVA 240 dochází přibližně po 25 hodinách k převažujícímu uvolňování z hlubších vrstev hydrogelové matrice a je splněn předpoklad kontinuálního uvolňování v čase.



Graf 16 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz. roztoku z PVA235

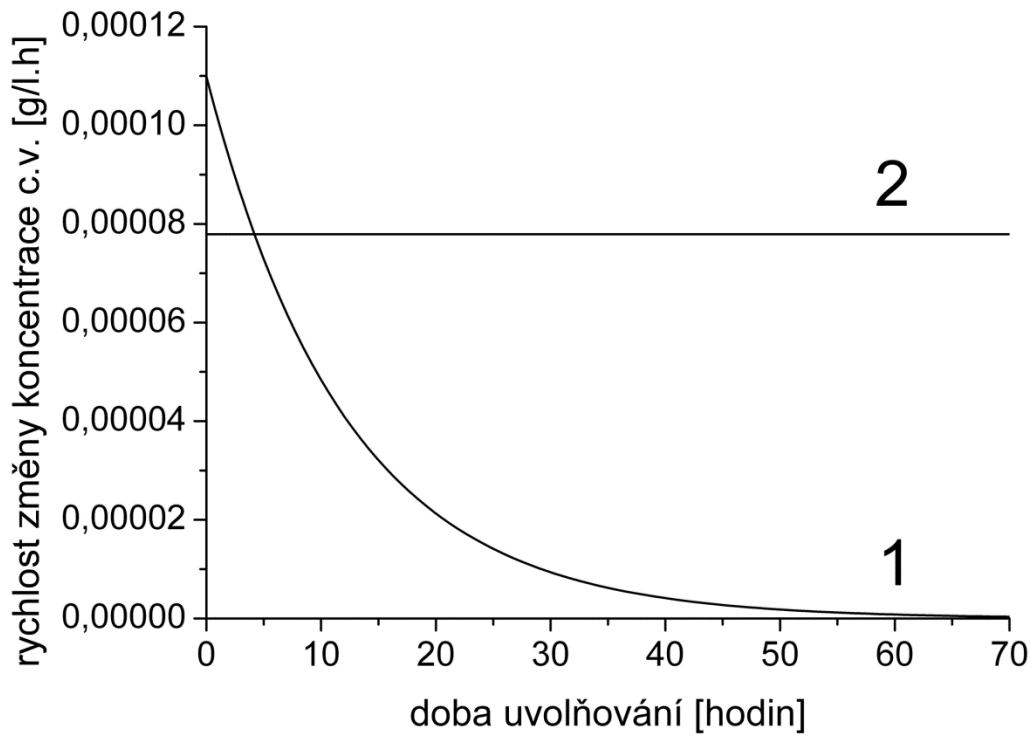


Graf 17 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz. roztoku z PVA240

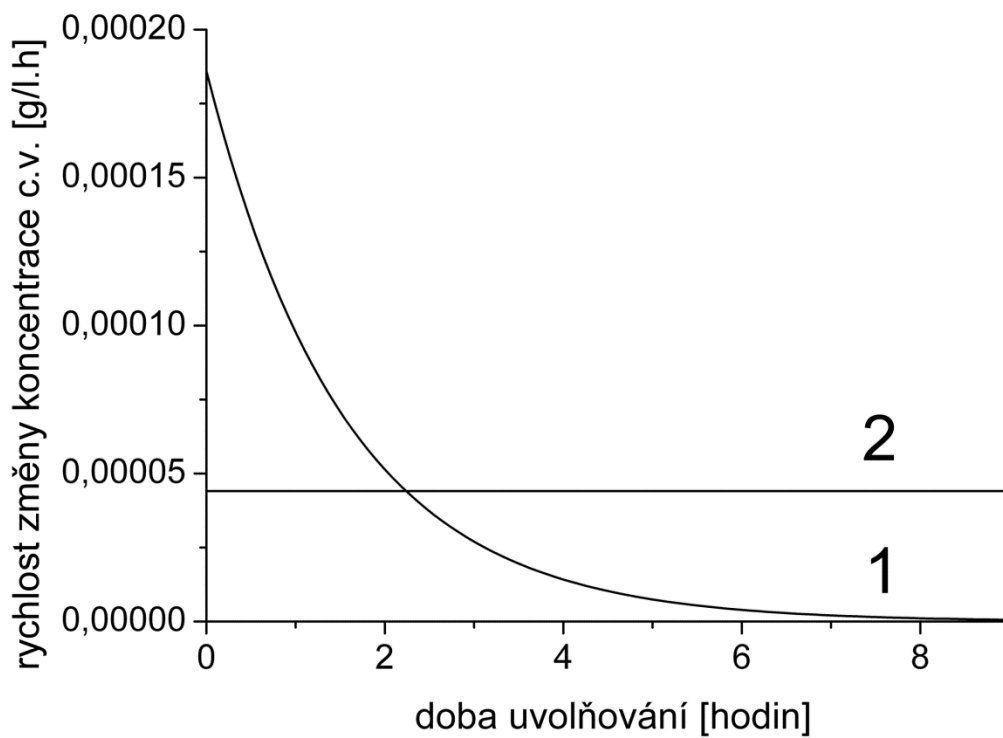
Tab. 12 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz.roztoku

	parametr A_1	chyba A_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr A_3	chyba A_3	parametr t_1	chyba t_1
PVA 235	-1,21E-3	3,12E-5	7,79E-5	5,448E-7	1,34E-3	8,41E-6	12,19	0,56
PVA 240	-2,86E-4	2,84E-5	4,40E-5	1,967E-7	2,89E-4	8,25E-6	1,55	0,32

Průběh procesu řízeného uvolňování modelové látky do fyziologického roztoku z PVA 235 a 240 je znázorněn v grafech 16 a 17. Hodnoty parametrů získané z rovnice 9 jsou zapsány v tabulce 12. V počáteční fázi řízeného uvolňování, která je popsána křivkou 1 se pro PVA 235 v čase $t_1 = 12,19$ hodin uvolnilo množství $7,62E-4$ % modelové látky. Z hodnot pro PVA 240 lze říci, že v počáteční fázi, která je popsána křivkou 1 se z PVA 240 uvolnilo $1,80 E-4$ % modelové látky v čase $t_1=1,55$ hodin. Procentuální hodnota uvolněného množství modelové látky v časech t_1 byla vypočtena jako 63 % množství z parametrů A_1 pro PVA 235 a 240.



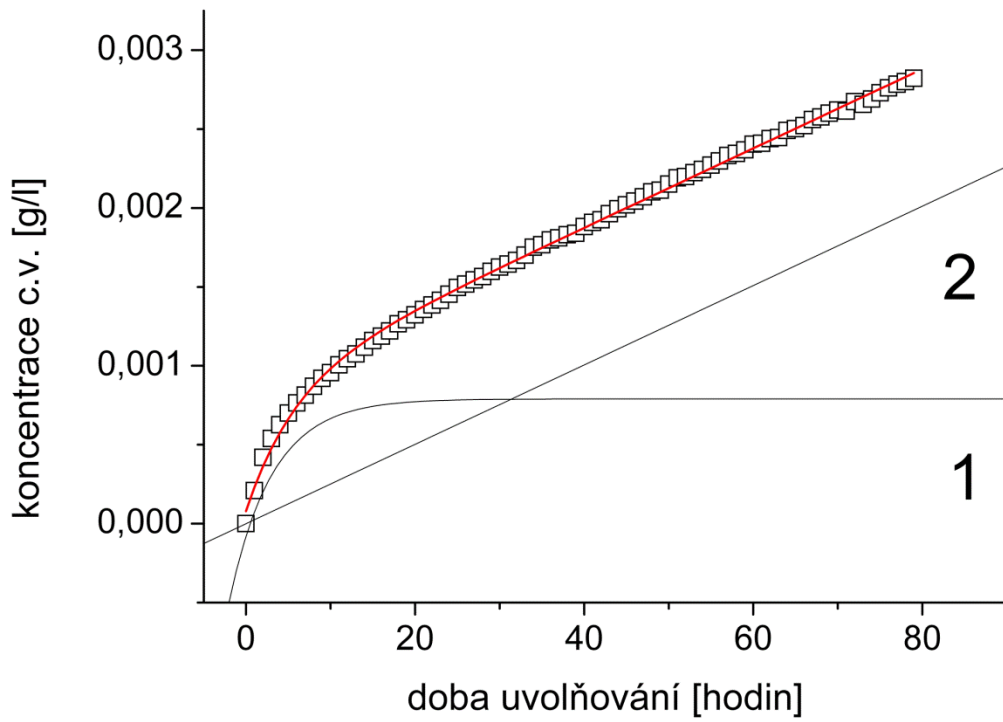
Graf 18 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve fyz. roztoku pro PVA235



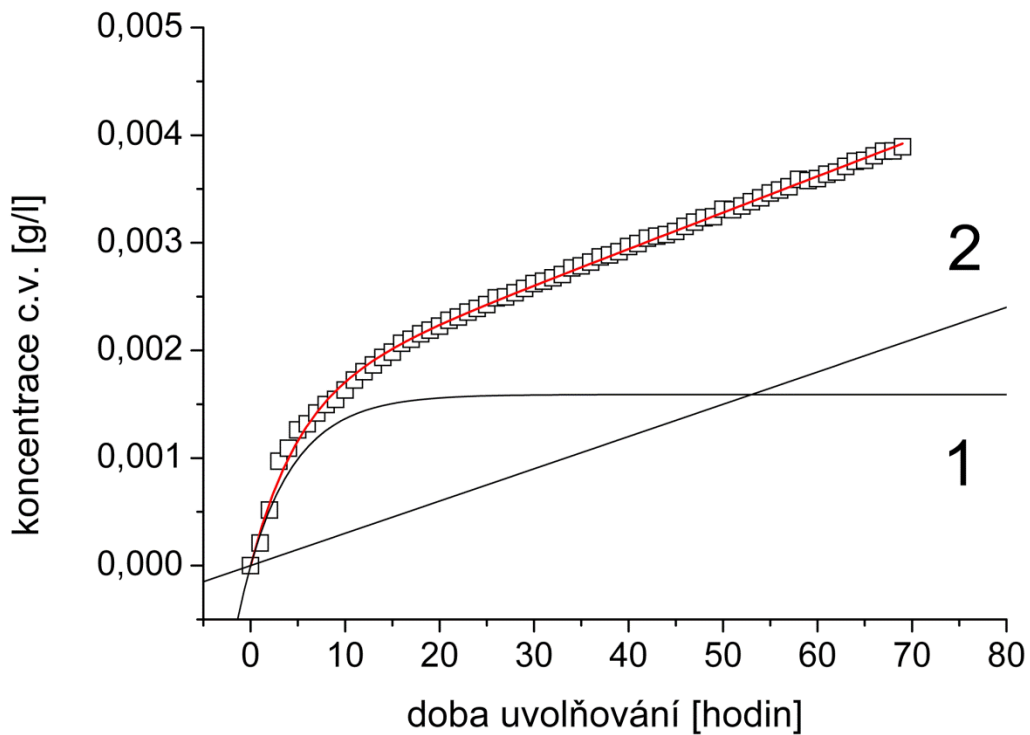
Graf 19 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve fyz. roztoku pro PVA240

Grafy 18 a 19 popisují rychlosti změny koncentrace modelové látky a průběhy procesů řízeného uvolňování popsané křivkami 1 a 2 pro PVA 235 a 240. Princip uvolňování modelové látky do fyziologického roztoku rozdělený do dvou fází popsaných křivkami 1 a 2 je shodný jako v případě uvolňování modelové látky ve vodě, proto ke konkrétním výsledkům ze závislosti rychlosti změny koncentrace modelové látky na době uvolňování lze vyhodnotit následující výsledky. Ze směrnice křivky 2 popsané parametrem A_2 , jehož hodnota je uvedena v tabulce 12 lze vyčíst, že rychlost uvolňování modelové látky z PVA 235 je opět téměř 2krát větší než u PVA 240. V případě PVA 235 se modelová látka uvolňuje rychlostí $7.79E-5$ g/l.h a z PVA 240 rychlostí $4.40E-5$ g/l.h.

Z grafů 18 a 19 je také viditelné, že se modelová látka na začátku děje uvolňuje z PVA 235 rychlostí $1,09 E-4$ a z PVA 240 rychlostí $1,82 E-4$ g/l.h. V obou případech uvolňování modelové látky z PVA 235 i PVA 240 dochází přibližně po 30 hodinách k převažujícímu uvolňování z hlubších vrstev hydrogelové matrice a zároveň je splněn předpoklad kontinuálního uvolňování v čase.



Graf 20 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA235

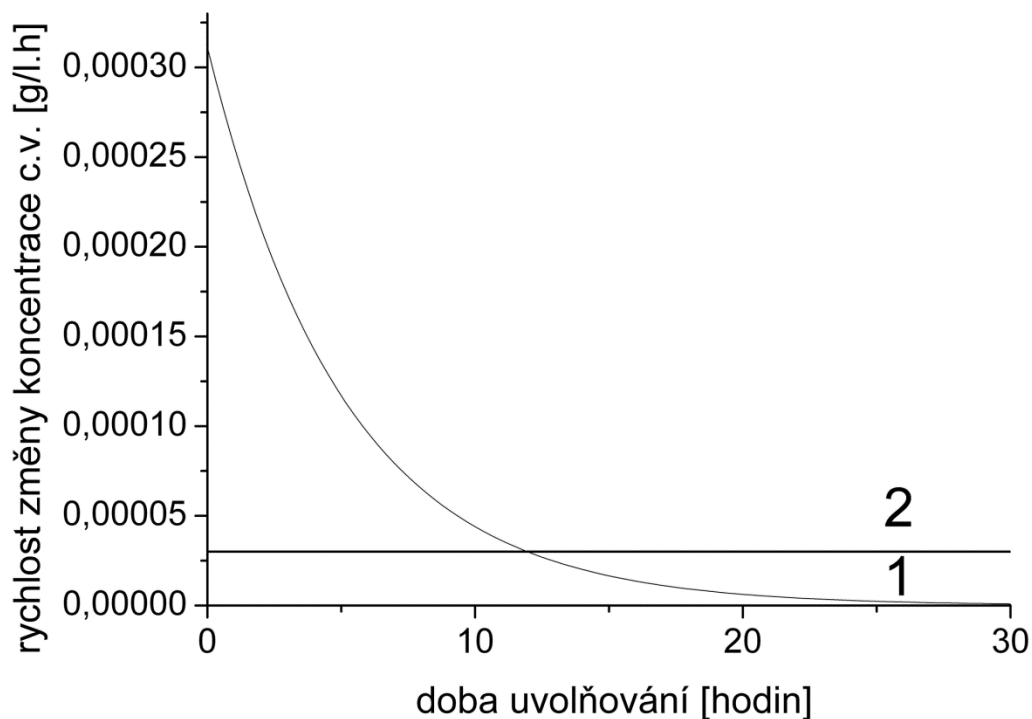


Graf 21 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA240

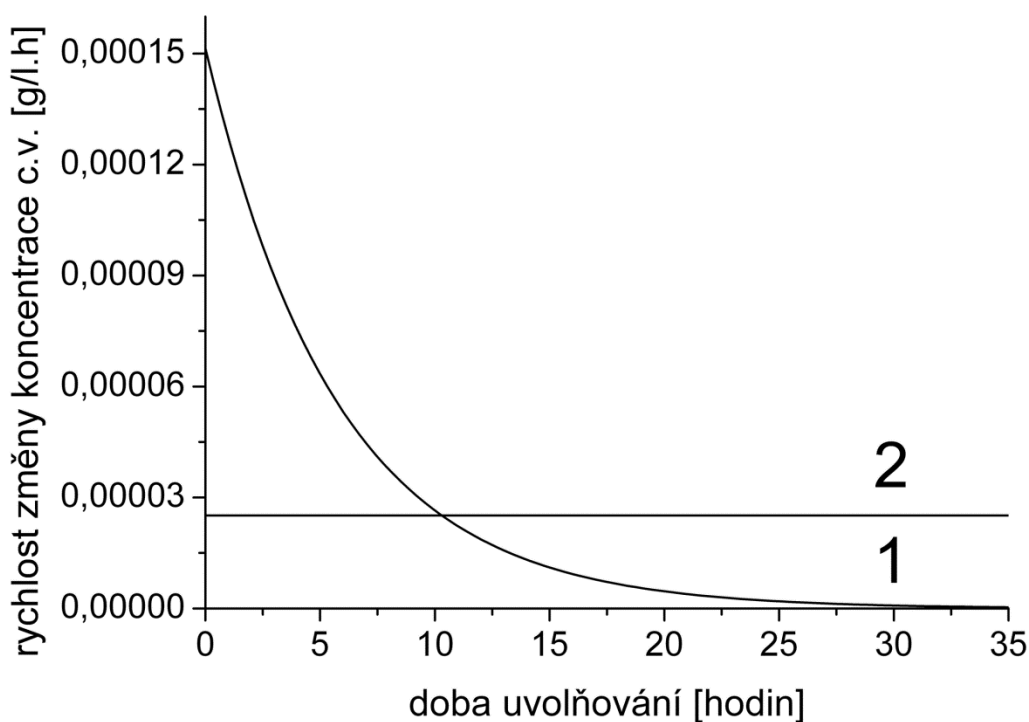
Tab. 13 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl

	parametr A_1	chyba A_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr A_3	chyba A_3	parametr t_1	chyba t_1
PVA 235	-1,59E-3	3,00E-5	3,00E-5	3,75E-7	1,59E-3	2,00E-5	5,11	0,20
PVA 240	-7,90E-4	1,94E-5	2,51E-5	2,07E-7	8,69E-4	1,11E-5	5,74	0,30

Řízené uvolňování modelové látky do HCl z PVA 235 a 240 je znázorněno v grafech 20 a 21. Hodnoty parametrů získané z rovnice 9 jsou zapsány v tabulce 13. Na začátku řízeného uvolňování, jehož průběh je popsán křivkou 1 se pro PVA 235 v čase $t_1 = 5,11$ hodin uvolnilo množství $1,00E-3$ % modelové látky. Z PVA 240 se v počáteční fázi uvolnilo $4,98E-4$ % modelové látky a to v čase $t_1=5,74$ hodin. Procentuální hodnota uvolněného množství modelové látky v časech t_1 byla vypočtena jako 63 % množství z parametrů A_1 pro PVA 235 a 240.



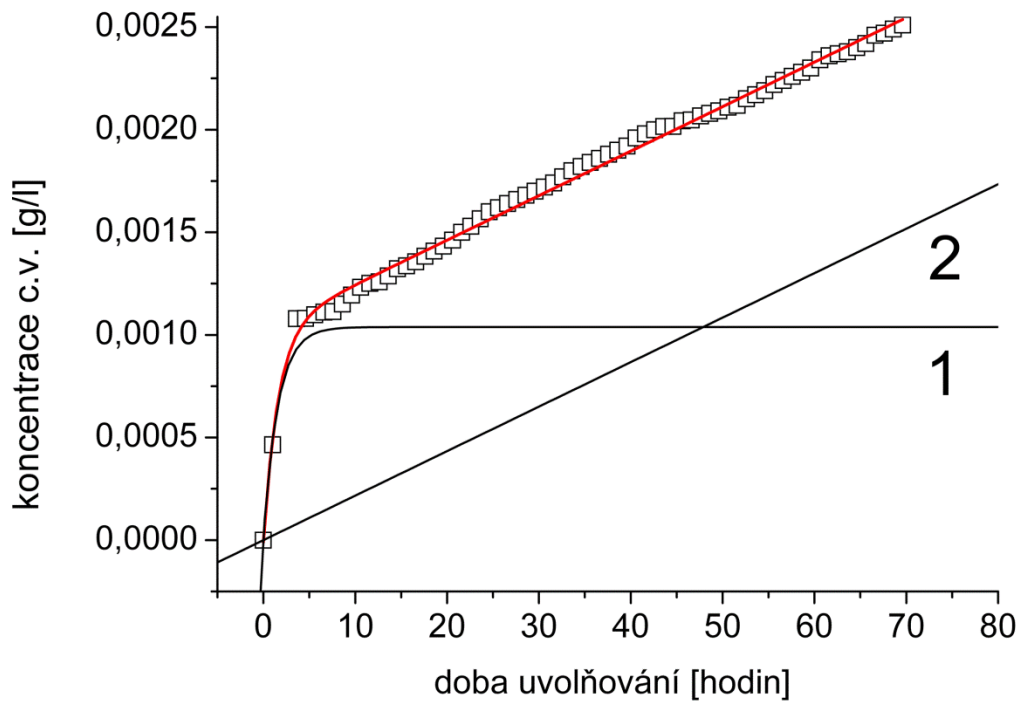
Graf 22 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti v HCl pro PVA235



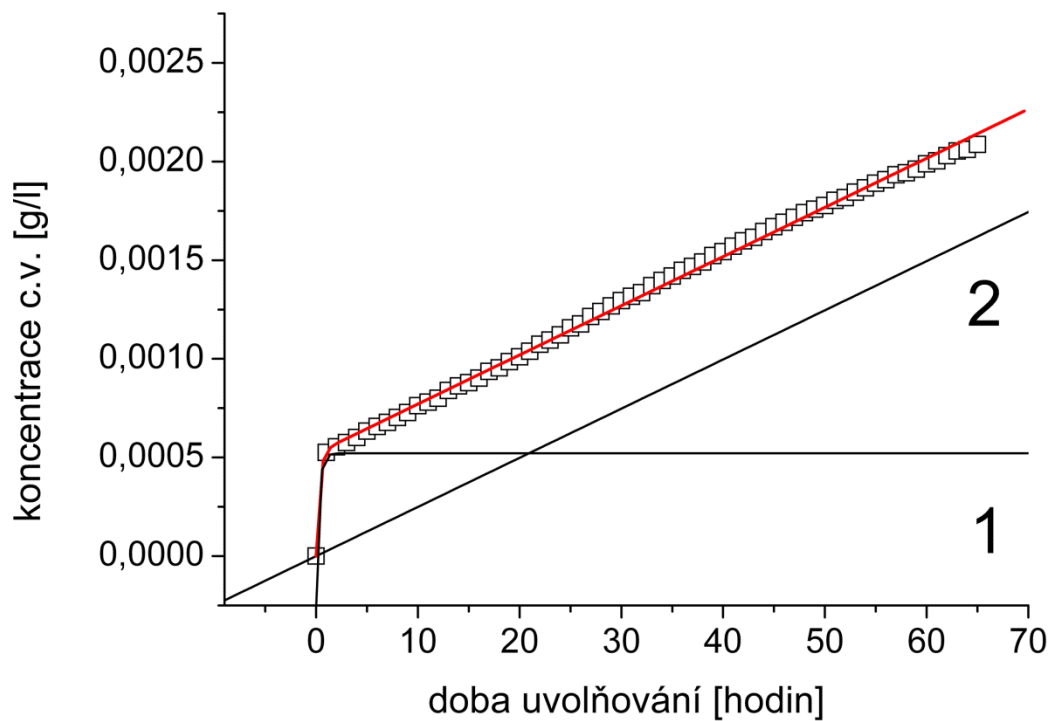
Graf 23 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti v HCl pro PVA240

Grafy 22 a 23 popisují rychlosti změny koncentrace modelové látky a průběhy procesů řízeného uvolňování popsané křivkami 1 a 2 pro PVA 235 a 240. Princip uvolňování modelové látky do HCl je taktéž rozdělen do dvou fází popsaných křivkami 1 a 2 jako v předešlých případech uvolňování modelové látky do vody a fyziologického roztoku. Ze směrnice křivky 2 popsané parametrem A_2 , jehož hodnota je uvedena v tabulce 13, je patrné, že rychlost uvolňování modelové látky z PVA 235 oproti uvolňování z PVA 240 již není několikanásobně rozdílná jako v předešlých dvou případech. Z PVA 235 se modelová látka uvolňuje rychlostí $3,00E-5$ g/l.h a z PVA 240 rychlostí $2,51E-5$ g/l.h.

Z grafů 22 a 23 je dále zřejmé, že se modelová látka v počáteční fázi děje uvolňuje z PVA 235 rychlostí $3,02E-4$ a z PVA 240 rychlostí $1,50 E-4$ g/l.h. V obou případech uvolňování modelové látky z PVA 235 i PVA 240 dochází přibližně po 30 hodinách k převažujícímu uvolňování z hlubších vrstev hydrogelové matrice a opět je splněn předpoklad kontinuálního uvolňování v čase.



Graf 24 Průběh řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235

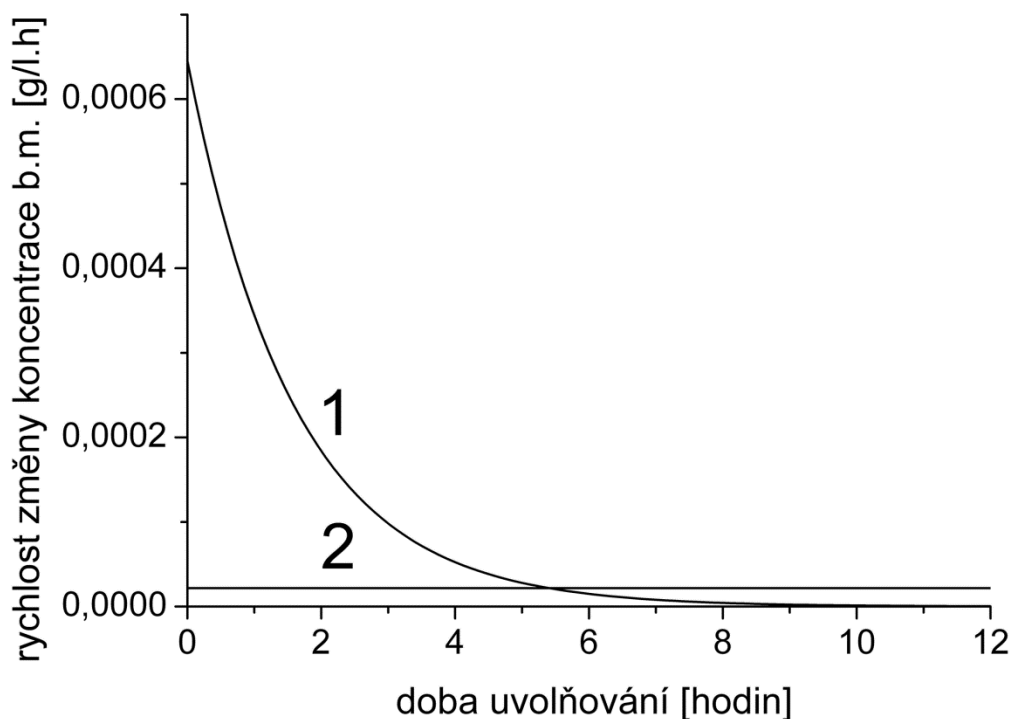


Graf 25 Průběh řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235

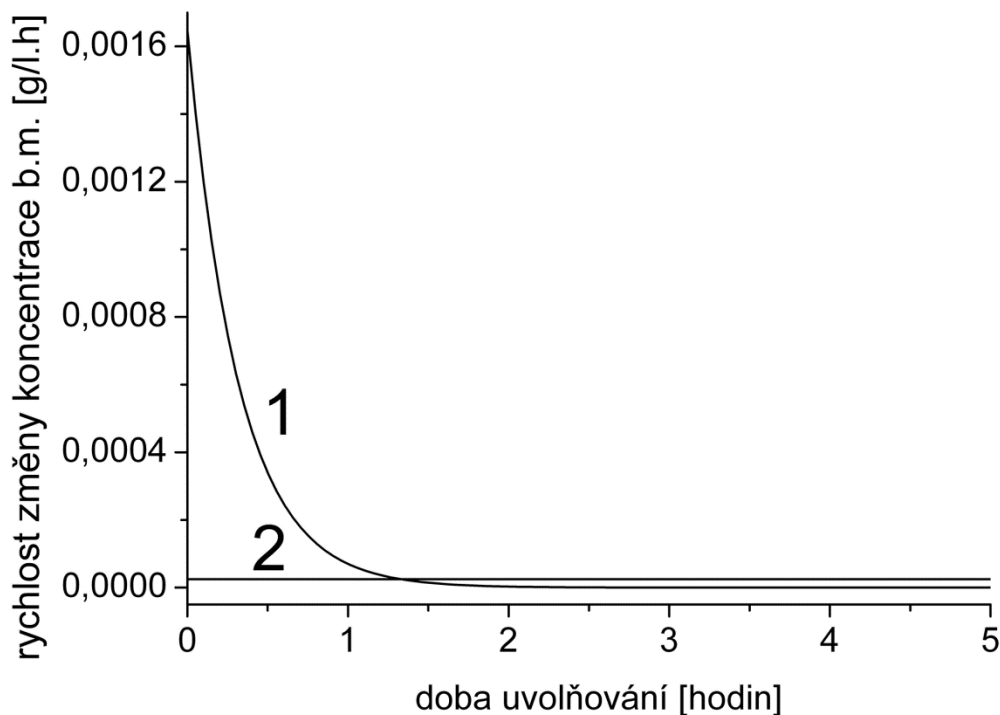
Tab.14 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směs.puftru

	parametr A_1	chyba A_1	parametr A_2	chyba A_2	parametr A_3	chyba A_3	parametr t_1	chyba t_1
PVA 235	-1,04E-3	3,22E-5	2,17E-5	2,22E-7	1,03E-3	9,42E-6	1,59	0,13
PVA 240	-5,22E-4	2,35E-5	2,49E-5	1,54E-7	5,22E-4	5,92E-6	0,32	0,11

Průběh procesu řízeného uvolňování modelové látky do směsného pufru z PVA 235 a 240 je znázorněn v grafech 24 a 25. Hodnoty parametrů získané z rovnice 9 jsou zapsány v tabulce 14. V počáteční fázi řízeného uvolňování, která je popsána křivkou 1 se pro PVA 235 v čase $t_1 = 1,59$ hodin uvolnilo množství $6,55E-4$ % modelové látky. Z hodnot pro PVA 240 lze říci, že v počáteční fázi z PVA 240 uvolnilo $3,29 E-4$ % modelové látky v čase $t_1 = 0,32$ hodin. Procentuální hodnota uvolněného množství modelové látky v časech t_1 byla vypočtena jako 63 % množství z parametrů A_1 pro PVA 235 a 240.



Graf 26 Rychlost změny koncentrace bromfenol. modři v pufru pro PVA235



Graf 27 Rychlost změny koncentrace bromfenol. modři v pufru pro PVA240

Grafy 26 a 27 popisují rychlosti změny koncentrace modelové látky a průběhy procesů řízeného uvolňování popsané křivkami 1 a 2 pro PVA 235 a 240. Princip uvolňování modelové látky do směsného pufru je taktéž rozdělen do dvou fází popsaných křivkami 1 a 2 jako v předešlých případech uvolňování modelové látky do různých médií, avšak je zde patrný rozdíl oproti předešlým médiím v první fázi uvolňování modelové látky z povrchu matrice. Dochází ke strmému poklesu rychlosti změny koncentrace modelové látky a v poměrně krátkém čase převládá uvolňování z objemu matrice, které se po dlouhou dobu uvolňuje velmi nízkou rychlostí. Ze směrnice křivky 2 popsané parametrem A_2 , jehož hodnota je uvedena v tabulce 14, lze říci, se z PVA 235 modelová látka uvolňuje rychlostí $2.17E-5$ g/l.h a z PVA 240 rychlostí $2.49E-5$ g/l.h.

Z grafů 26 a 27 lze dále usoudit, že se modelová látka v počáteční fázi děje uvolňuje z PVA 235 rychlostí $6,31 E-4$ g/l.h a z PVA 240 rychlostí $1,60 E-3$ g/l.h. V obou případech uvolňování modelové látky z PVA 235 i PVA 240 dochází přibližně po 10 hodinách k převažujícímu uvolňování z hlubších vrstev hydrogelové matrice, což poukazuje na velmi krátkou dobu uvolňování modelové látky z povrchu matrice. I zde je splněn předpoklad kontinuálního uvolňování v čase.

Ze získaných výsledků řízeného uvolňování lze vytvořit závěr, že modelová látka se nejrychleji uvolňovala z méně zesíťované matrice PVA 235. V případě PVA 240 tvořila hustěji zesíťovaná polymerní síť mechanické bariéry a bránila tak modelové látce v difuzi do příslušného média. Z toho vyplývá i vliv struktury hydrogelové matrice v závislosti na rychlosti uvolňování modelové látky. Nelze však jednoznačně říci, která z těchto skutečností je správná, protože pro obě lze nalézt různé uplatnění v pokrytí různých spotřebitelských požadavků. PVA 235 poskytuje oproti PVA 240 rychlejší uvolnění modelové látky v čase a v závislosti na zvoleném médiu nabízejí oba materiály i různé poměry mezi fází uvolňování modelové látky z povrchu, nebo z hlubších vrstev objemu matrice.

Ve studii řízeného uvolňování byl jak u obou zvolených materiálů (PVA 235 a 240), tak ve všech čtyřech médiích splněn předpoklad kontinuálního uvolňování v čase, na který měla největší vliv příprava nepropustného obalu s vhodně rozměrově definovaným otvorem, který představoval jedinou možnou cestu uvolňování modelové látky z tělíska. Z porovnání řízeného uvolňování modelové látky v jednotlivých médiích plyne, že nejrychleji se modelová látka uvolňovala ve fyziologickém roztoku, pak v HCl a vodě, mezi nižším byl poměrně malý rozdíl a nejpomaleji ve směsném puftru. Na tento výsledek lze pohlížet z několika úhlů. Při představě, že byly nastaveny stejné podmínky sestavením kalibračních křivek, typem tělíska (PVA 235 a 240), množstvím modelové látky v tělísku (2,2ml pro PVA 235 a 1,6ml pro PVA 240), rozměrově vhodně zvoleným otvorem a následně i plochou, ze které docházelo k uvolňování modelové látky do příslušného média (definovaná plocha kruhového průřezu o průměru 3 mm), objemem média (50 ml), konstantní teplotou a tlakem (37°C a 101,325 kPa) a konstantním mícháním aparatury (100 kmitů za minutu), lze očekávat, že na takové rozdíly v uvolňování bude mít vliv médium i použitá modelová látka. V případě fyziologického roztoku a krystalové violeti se v médiu objevují ionty fyziologického roztoku (anion Cl^- a kation Na^+) a ionty krystalové violeti (anion Cl^- a objemný kation krystalové violeti). V případě PVA 235 lze dle upravené rovnice (6) vypočítat, že fyziologický roztok obsahuje 0,1662 mol chloridových aniontů a krystalová violet' obsažená v tělísku pouze $5,39 \cdot 10^{-6}$ mol chloridových aniontů. Dle koncentračního gradientu budou proudit chloridové anionty z fyziologického roztoku do objemu tělíska. Na druhou stranu zde působí i koncentrační gradient objemného kationtů krystalové violeti, který bude dle spádu difundovat z hydrogelového tělíska ven, protože na začátku uvolňování jeho koncentrace v médiu je nulová a tudíž i koncentrační gradient je vysoký. Na tomto transportu by se mohla podílet i výměna objemného kationtů krystalové violeti za méně

objemný sodný kationt pocházející z fyziologického roztoku. Je však otázkou zda lze srovnávat použité modelové látky se všemi čtyřmi médii, kdy v prvních třech (voda, fyziologický roztok a HCl) byla použita krystalová violet, pro svůj jednoznačný a čistý absorpční pás v UV a VIS oblasti záření a pro svou dostupnost a čistotu složení oproti jiným směsným barvivům. V případě pufru však docházelo k reakci a odbarvení roztoku, i když méně výrazný pás v UV oblasti zůstal. Proto byla v případě pufru zvolena bromfenolová modř, která má obdobnou čistotu a dostupnost jako krystalová violet a jednoznačný absorpční pás ve viditelné oblasti záření a je dobře rozpustná v zásaditém pufru. I přes to lze z výsledků řízeného uvolňování a průběhu celého měření usuzovat na závěr, že nejméně se modelová látka uvolňovala v prostředí směsného pufru. Potvrzením by mohlo být i rozšíření této bakalářské práce o vyhodnocení závislosti absorbance a posléze i přepočtené koncentrace uvolněné modelové látky na čase v izobestickém bodě produktů modelové látky.

11 ZÁVĚR

Závěrem je nutno připomenout, že cílem této práce byla příprava modelového systému a demonstrace kontinuálního řízeného uvolňování modelové aktivní látky z hydrogelové matrice. Při přípravě takového modelového systému, který byl složen z hydrogelové matrice obohacené o modelovou aktivní látku a potažen nepropustným povlakem, byl kladen důraz i na technologickou opakovatelnost přípravy tělísek. Na přípravu hydrogelových tělísek navazovala studie bobtnání dvou různě zesíťovaných vzorků, po obohacení modelovou aktivní látkou studie jejího uvolňování a na závěr po přípravě nepropustného obalu i studie řízeného uvolňování modelové aktivní látky. Všechna měření přispěla k získání dostatečných výsledků, ze kterých bylo možno usoudit na konkrétní závěry řešené problematiky, ale i poukázat na zajímavé souvislosti, které prohlubují studii řízeného uvolňování nebo poukazují na nově vzniklé skutečnosti, které by si jistě zasloužili pozornost i nad rámec této bakalářské práce.

Řízené uvolňování je velmi dynamickou a rozrůstající se disciplínou nejen farmaceutického průmyslu a získáním dobře popsaných obecných zákonitostí a předpokladů jej lze využít i pro aplikace v potravinářském či textilním průmyslu, kde by mohlo vyřešit otázku komplikovaných výrobních procesů a v neposlední řadě i vzrůstající spotřebitelské nároky.

Studie bobtnání a rozpouštění hydrogelové matrice měla pomoci popsat vztah mezi stupněm zesíťování a stupněm nabobtnání. Z výsledků studie se potvrdil předpoklad, že méně zesíťovaný vzorek, lisovaný při teplotě 235°C, dosahoval vyššího stupně nabobtnání, avšak za cenu ztráty dobrých mechanických vlastností. Důsledek tohoto faktu se projevil i na studii řízeného i neřízeného uvolňování modelové aktivní látky, kdy se z méně zesíťované matrice modelová látka uvolňuje rychleji. Více zesíťovaný vzorek, lisovaný při teplotě 240°C, sice nedosahoval takového stupně nabobtnání, ale zachoval si poměrně dobré mechanické vlastnosti, což bylo pozitivem při přípravě hydrogelových tělísek.

Z průběhu neřízeného uvolňování modelové aktivní látky je zřetelné, že ho lze rozdělit na dva různé procesy, které na sebe bezprostředně doprovázejí. Na počátku měření se uvolní velké množství modelové aktivní látky za poměrně krátký čas, je to zapříčiněno mimo jiné tím, že na počátku je koncentrace modelové látky v roztoku nejnižší a koncentrační rozdíl tedy největší. Dalším faktorem ovlivňujícím rychlý počáteční nárůst koncentrace je okamžité uvolnění množství modelové látky z povrchu, které ještě nevyplnilo prostor polymerní sítě. V průběhu uvolňování dochází k vyrovnávání koncentračního gradientu v tělísku a v

médiu, což popisuje i celkový trend křivek neřízeného uvolňování ve všech médiích, kdy dochází k postupnému zpomalování procesu uvolňování modelové látky.

Počáteční „skok“ uvolněného množství modelové aktivní látky, označovaný také jako „burst release“, lze ještě zřetelněji pozorovat u řízeného uvolňování. Je to typický jev procesu řízeného uvolňování, který má v praktickém využití uvolňování léčiva z matrice neblahý dopad na dodržení terapeutického režimu léčiva, neboť se na začátku uvolní větší počáteční dávka léčivé látky. Existují dva názory na tento jev doprovázející řízené uvolňování látky do prostředí. Ve většině případů jej lze považovat za nežádoucí efekt a jsou popisovány mechanismy, jak mu lze zabránit. Na druhé straně se objevují myšlenky, jak „burst release“ využít v kladný prospěch. Uplatnění by mohl najít v případech, kdy pro zajištění rychlého terapeutického účinku je nutná vysoká rychlost uvolnění léčivé látky. Příkladem kladného využití „burst release“ může být využití krycích materiálů obohacených léčivou látkou pro hojení ran v dermální terapii, kdy takový systém poskytne rychlý nástup účinku a následné kontinuální uvolňování léčivé látky v prodlouženém čase. Oproti tomu může takový systém mít i značné negativum skryté v tom, že prvotní uvolněná dávka může překročit toxickou koncentraci léčiva v krvi. V méně závažném případě může dojít jen k uvolnění takového množství, které nebude schopno se ihned metabolizovat a bude organizmem bez užitku vyloučeno. Zatím neexistuje ucelený názor na to, kdy, proč a jak „burst release“ vzniká, ale nepochybně se na něm určitým způsobem podílejí chemické a fyzikální vlastnosti matrice i uvolňované látky. Jedním z poměrně jednoduchých a účinných mechanismů odstranění „burst release“ je počáteční uvolňování látky *in vitro* a následné uvolňování *in vivo* po uvolnění počátečního množství látky z povrchových vrstev matrice [47].

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] KOČÁREK, E., Biologie člověka. Vyd.1, Praha: Scientia, 2010, 336 s., ISBN 97880869604701
- [2] WILHELM, Z., Stručný přehled fyziologie člověka pro bakalářské studijní programy. Vyd.3, Brno: Masarykova univerzita, 2002, 116 s., ISBN 8021028378.
- [3] POKORNÝ, J., Přehled fyziologie člověka. Vyd.3 Praha: Karolinum, 2002, 255 s., ISBN 8024602296.
- [4] BARTŮŇKOVÁ, S., Fyziologie člověka a tělesných cvičení. Vyd. 1. Praha: Univerzita Karlova, 2007, 285 s. ISBN 9788024611716
- [5] ROKYTA R. a kol., Fyziologie. Vyd.2, Praha: ISV nakladatelství, 2008, 426 s., ISBN 808664247
- [6] DYLEVSKÝ, I. a P. PETROVICKÝ, Systematická, topografická a klinická anatomie. Vyd.1, Praha: Karolinum, 1995, 138 s., ISBN 8071841080.
- [7] BARTOVSKÁ, L. a M. ŠIŠKOVÁ, Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav. Vyd. 6, Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2010, 262 s. ISBN 9788070807453.
- [8] VAVRUCH, I., Koloidní chemie. Vyd. 1. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1959, 221 s.
- [9] ROLDUGHIN, V. I., Nonequilibrium thermodynamics of colloidal systems. Russian Chemical Reviews. 2012, roč. 81, č. 10, s. 875-917. DOI: 10.1070/RC2012v081n10ABEH004313. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/0036-021X/81/i=10/a=R02?key=crossref.c78d72d4e047708feaa00340996a3b80>
- [10] MLEZIVA, J., Základy makromolekulární chemie. Vyd.1, Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1986, 380 s.
- [11] RYBNIKÁŘ, F., Makromolekulární chemie. Vyd.1, Zlín: FT VUT, 2000, 105 s. ISBN 8021415568.
- [12] MLEZIVA, J., Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití. Vyd. 1., Praha: Sobotáles, 1993, 525 s. ISBN 8090157041.
- [13] PROKOPOVÁ, I., Makromolekulární chemie. Vyd.1, Praha: VŠCHT, 2004, 207s, ISBN 9788070806623
- [14] ZÁMORSKÝ, Z., Nauka o polymerech I. Vyd.1, Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1975, 121 s.

- [15] ZÁMORSKÝ, Z. Nauka o makromolekulárních materiálech, syntetické polymery, jejich výroba, struktura a vlastnosti. Vyd. 1, Brno: VUT, 1968, 187 s.
- [16] LAPČÍK, L. a M. RAAB., Nauka o materiálech II. Vyd. 2, Zlín: Univerzita Tomáše Bati, 2004, 133 s. ISBN 8073182297.
- [17] MACHÁČEK, L., Struktura a vlastnosti materiálů. Vyd. 2, Brno: VUT, 1987, 250 s.
- [18] MACHEK, V. a J. SODOMKA., Nauka o materiálu. Vyd. 1, Praha: Nakladatelství ČVUT, 2008, 86 s. ISBN 9788001039274.
- [19] ISAYEV, A. I., Encyclopedia of Polymer Blends Fundamentals. Vyd.3, Wienheim: Wiley-VCH, 2010, 330 s.
- [20] MEISSNER, B., Fyzikální vlastnosti polymerů. Vyd. 1, Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1971, 155 s.
- [21] ZATHURECKÝ L. a kol., Biofarmácia a farmakokinetika, Vyd. 1, Banská Bystrica: Nakladatelství Osvěta, 1989, 564 s., ISBN 8021700688
- [22] RATNER, B., Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. Vyd.3, Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2013, 1519 s., ISBN 9780123746269
- [23] BOUTRAND, J. P., Biocompatibility and performance of medical devices. Vyd.1, Philadelphia: Woodhead Publishing, 2012, 518 s., ISBN 9780857090706
- [24] WONG, J. Y. a kol., Biomaterials: principles and practices. Boca Raton: CRC Press, [online], 2007, [cit.2013-12-12] dostupné z: <http://search.ebscohost.com.proxy.k.utb.cz/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=513773&lang=cs&site=ehost-live>
- [25] KUCHARŤ, M., Výzkum a vývoj léčiv: studijní program: syntéza a výroba léčiv. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008, 167 s. ISBN 9788070806777.
- [26] MARTÍNKOVÁ, J., Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Vyd.1, Praha: Grada, 2007, 379 s. ISBN 9788024713564.
- [27] LINCOVÁ, D. a H. FARGHALI, Základní a aplikovaná farmakologie. Vyd. 2, Praha: Galén, 2007, 672 s., ISBN 9788072623730.
- [28] PERLÍK, F., Základy farmakologie: klinická a speciální farmakologie. Vyd.1, Praha: Galén, 2005, 190 s. ISBN 8072623745.
- [29] HAMPL, F. a kol., Farmakochemie. Vyd.2, Praha: VŠCHT, 2007, 448 s., ISBN 9788070806395.

- [30] CAI, Y. a kol., Computational Systems Biology Methods in Molecular Biology, Chemistry Biology, Molecular Biomedicine, and Biopharmacy. BioMed Research International. 2014, roč. 2014, s. 1-2. DOI: 10.1155/2014/746814. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/746814/>
- [31] ZEMANOVÁ, J., Příprava léků, Vyd. 1, Praha: Nakladatelství: Avicenum, 1987, 400 s., ISBN 0802587
- [32] BARTHE, L. a kol., Gastrointestinal absorption of drugs: methods and studies. Fundamental. 1999, roč. 13, č. 2, s. 154-168. DOI: 10.1111/j.1472-8206.1999.tb00334.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1472-8206.1999.tb00334.x>
- [33] EDWARD E., I. BITTAR, Membrane structure and function, Vyd. 4, Madison: University of Wisconsin, 225 s., ISBN 0471087642
- [34] NATH, D., Membrane biology. 2005, roč. 438, č. 7068, s. 577-577. DOI: 10.1038/438577a. Dostupné z: <http://www.nature.com/doi/10.1038/438577a>
- [35] STEIN, D. B., Handbook of hydrogels: properties, preparation & applications. Vyd.1, New York: Nova Science Publishers, 2009, 750 s., ISBN 9781607417026.
- [36] OTTRNBRITE, R. a kol., Biomedical Applications Of Hydrogels Handbook, Vyd.1, New York: Springer, 2010, 432 s., ISBN 9781441959188
- [37] IMMER, S., Biomedical hydrogels: biochemistry, manufacture and medical applications., Oxford: Woodhead Publishing, 2011, 269 s., ISBN 9781845695903.
- [38] FUSEK, M. a kol., Bioléčiva [online]. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008 [cit. 2013-11-12]. Dostupné z: http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_isbn-978-80-7080-678-4/pages-img/obalka-1.htm
- [39] KIM, K. O., Cells Attachment Property of PVA Hydrogel Nanofibers Incorporating Hyaluronic Acid for Tissue Engineering. Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology. 2011, roč.2, č.4, s. 353-360. DOI: 10.4236/jbnb.2011.24044. Dostupné z: <http://www.scirp.org/journal/PaperDownload.aspx?DOI=10.4236/jbnb.2011.24044>
- [40] DOLBOW, J. a kol., Chemically induced swelling of hydrogels. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2004, roč. 52, č. 1, s. 51-84. DOI: 10.1016/S0022-5096(03)00091-7. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022509603000917>

- [41] CORNELIA, V. a kol., Environmentally Degradable Materials Based On Multicomponent Polymeric Systems. Vyd. 1, Leiden: Brill, 2009, 654 s. ISBN 9789004164109
- [42] VOLLMERT, B., Základy makromolekulární chemie, Vyd. 1, Praha: Nakladatelství ČSAV, 1970, 776 s.
- [43] OSTROVIDOV, S. a kol., Controlled Release of Drugs from Gradient Hydrogels for High-Throughput Analysis of Cell–Drug Interactions. *Analytical Chemistry*. 2012, roč. 84, č. 3, s. 1302-1309. DOI: 10.1021/ac202256c. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac202256c>
- [44] FAITH, L. a kol., Liečivé látky a ich metabolity v analýze. Vyd. 1, Martin: Nakladatelství Osvěta, 1987, 744 s, ISBN 70-007-87
- [45] CHALABALA, M., Z. GRUNTOVÁ, Aplikačné formy liekov, Vyd. 1, Martin: Nakladatelství Osvěta, 1981, 312 s, ISBN 7010381
- [46] MARONI, A. a kol., Film coatings for oral pulsatile release
International Journal of Pharmaceutics. 2013, roč. 457, č. 2, s. 362-371. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.03.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313002202>
- [47] KAUNISTO, E. a kol., Mechanistic modelling of drug release from polymer-coated and swelling and dissolving polymer matrix systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, roč. 418, č. 1, s. 54-77. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.01.021. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517311000524>
- [48] UHRICH, K. E. a kol., Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*. 1999, roč. 99, č. 11, s. 3181-3198. DOI: 10.1021/cr940351u. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr940351u>
- [49] PARK, J. H. a kol., Polymer Microneedles for Controlled-Release Drug Delivery. *Pharmaceutical Research*. 2006, roč. 23, č. 5, s. 1008-1019. DOI: 10.1007/s11095-006-0028-9. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-006-0028-9>
- [50] XING, M. M. Q. a kol., Interfacial kinetics effects on transdermal drug delivery: a computer modeling. *Skin Research and Technology*, 2008, roč. 14: 165–172. doi: 10.1111/j.1600-0846.2007.00273.x, dostupné z: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0846.2007.00273.x>

- [51] MODI, K. a kol., Oral controlled release drug delivery systém: an overview. *International Research Journal of Pharmacy*. 2013, roč. 4, č. 3, s. 70-76. DOI: 10.7897/2230-8407.04312. Dostupné z: http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/1668_pdf.pdf
- [52] HORWITZ, E. a kol., Novel gastroretentive controlled-release drug delivery system for amoxicillin therapy in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2011, roč. 34, č. 5, s. 487-493. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2010.01255.x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2885.2010.01255.x>
- [53] GARRETT, A. W., Skin Absorption. *Global Cosmetic Industry*. 1998, roč.162, č. 6. s. 12-14,dostupné z: <http://search.proquest.com.proxy.k.utb.cz/docview/196453902?accountid=15518>
- [54] REHAL, B. a H. MAIBACH, Percutaneous absorption of vapors in human skin. *Cutaneous and Ocular Toxicology: hazardous chemicals at work*. 2011, roč. 30, č. 2, s. 87-91. DOI: 10.3109/15569527.2010.534522. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15569527.2010.534522>
- [55] KEZIC, S. a J. B. NIELSEN, Absorption of chemicals through compromised skin. *International Archives of Occupational and Environmental Health: hazardous chemicals at work*. 2009, roč. 82, č. 6, s. 677-688. DOI: 10.1007/s00420-009-0405-x. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00420-009-0405-x>
- [56] DECONINCK, E. a kol., Evaluation of chromatographic descriptors for the prediction of gastro-intestinal absorption of drugs. *Journal of Chromatography A: hazardous chemicals at work*. 2007, roč. 1138, č.2, s. 190-202. DOI: 10.1016/j.chroma.2006.10.068. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021967306020395>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

PVA	Polyvinylalkohol.
TPO	Směsný termoplastický elastomer na bázi EPDM-PP.
EPDM	Etylen-propylen dienový kaučuk.
PP	Polypropylen
PVAc	Polyvinylacetát
Na ⁺	Sodný kation
K ⁺	Draselný kation
Ca ²⁺	Vápenatý kation
Cl ⁻	Chloridový anion
UV – záření	Ultrafialové záření
Q	Stupeň nabobtnání
Q _{max}	Rovnovážné množství rozpouštědla v hydrogelu
W _D	Hmotnost vysušeného xerogelu
W _S	Hmotnost nabobtnalého hydrogelu
Q _t	Množství modelové aktivní látky uvolněné v čase <i>t</i>
Q ₀	Počáteční množství modelové aktivní látky
K ₀	Rychlostní konstanta rovnice nultého řádu
t	Čas
HCl	Kyselina chlorovodíková
NaHCO ₃	Hydrogenuhličitan sodný
Na ₂ CO ₃	Uhličitan sodný
NaCl	Chlorid sodný
UV-VIS	Ultrafialová – viditelná oblast
FT	Fakulta technologická
UTB	Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

M	Molární
TPU	Termoplastický polyuretan
PVC	Polyvinylchlorid
PVA 235	Tělíska polyvinylalkoholu lisovaná při teplotě 235°C
PVA 240	Tělíska polyvinylalkoholu lisovaná při teplotě 240°C
hm.	Hmotnostní procenta

SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1</i> Strukturní vzorec polystyrenu.....	19
<i>Obr. 2</i> Strukturní vzorec polyamidu	19
<i>Obr. 3</i> Strukturní vzorec polyetylenu	20
<i>Obr. 4</i> Strukturní vzorec krystalové violeti	39
<i>Obr. 5</i> Strukturní vzorec bromfenolové modři	39
<i>Obr. 6</i> Vylisovaná tělíska <i>Obr. 7</i> Reverzibilní xerogel	45
<i>Obr. 8</i> Obohacení modelovou látkou <i>Obr. 9</i> Nepropustný povlak.....	45
<i>Obr. 10</i> Schéma aparatury pro uvolňování modelové látky do příslušného média.....	46

SEZNAM TABULEK

<i>Tab. 1 Vlastnosti materiálových hodnot mowiflexu TC 232 uvedených v materiálovém listu</i>	38
<i>Tab. 2 Vlastnosti materiálových hodnot krystalové violeti uvedených v materiálovém listu</i>	39
<i>Tab. 3 Vlastnosti materiálových hodnot bromfenolové modři uvedených v materiálovém listu</i>	40
<i>Tab. 4 Vlastnosti materiálových hodnot TPO Versify uvedených v materiálovém listu</i>	40
<i>Tab. 5 Naměřené hodnoty absorbancí modelové látky ve vodě a fyz.roztoku pro kalibraci</i>	50
<i>Tab. 6 Naměřené hodnoty absorbancí modelové látky v HCl a směr.pufriu pro kalibraci</i>	50
<i>Tab. 7 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti ve vodě</i>	53
<i>Tab. 8 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku</i>	55
<i>Tab. 9 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování krystalové violeti v HCl</i>	57
<i>Tab. 10 Hodnoty parametrů z průběhu uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufriu</i>	59
<i>Tab. 11 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě</i>	62
<i>Tab. 12 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz.roztoku</i>	66
<i>Tab. 13 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl</i>	70
<i>Tab.14 Hodnoty parametrů z průběhu řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směs.pufriu</i>	73

SEZNAM GRAFŮ

<i>Graf 1 Stupeň nabobtnání hydrogelových matric PVA 235 a 240</i>	<i>47</i>
<i>Graf 2 Rovnovážné množství vody v hydrogelových matricích PVA 235 a 240</i>	<i>48</i>
<i>Graf 3 Kalibrační křivky modelových látek v příslušných médiích</i>	<i>49</i>
<i>Graf 4 Průběh uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA 235</i>	<i>52</i>
<i>Graf 5 Průběh uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA240</i>	<i>52</i>
<i>Graf 6 Průběh uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku z PVA 235</i>	<i>54</i>
<i>Graf 7 Průběh uvolňování krystalové violeti ve fyziologickém roztoku z PVA 240</i>	<i>54</i>
<i>Graf 8 Průběh uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA 235.....</i>	<i>56</i>
<i>Graf 9 Průběh uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA240.....</i>	<i>56</i>
<i>Graf 10 Průběh uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235</i>	<i>58</i>
<i>Graf 11 Průběh uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA240</i>	<i>58</i>
<i>Graf 12 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA235</i>	<i>61</i>
<i>Graf 13 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve vodě z PVA240</i>	<i>62</i>
<i>Graf 14 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve vodě pro PVA235</i>	<i>63</i>
<i>Graf 15 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve vodě pro PVA240</i>	<i>63</i>
<i>Graf 16 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz. roztoku z PVA235</i>	<i>65</i>
<i>Graf 17 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti ve fyz. roztoku z PVA240</i>	<i>65</i>
<i>Graf 18 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve fyz. roztoku pro PVA235</i>	<i>67</i>
<i>Graf 19 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti ve fyz. roztoku pro PVA240</i>	<i>67</i>
<i>Graf 20 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA235.....</i>	<i>69</i>
<i>Graf 21 Průběh řízeného uvolňování krystalové violeti v HCl z PVA240.....</i>	<i>69</i>
<i>Graf 22 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti v HCl pro PVA235.....</i>	<i>70</i>
<i>Graf 23 Rychlost změny koncentrace krystalové violeti v HCl pro PVA240.....</i>	<i>71</i>
<i>Graf 24 Průběh řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235</i>	<i>72</i>
<i>Graf 25 Průběh řízeného uvolňování bromfenolové modři ve směsném pufru z PVA235</i>	<i>72</i>
<i>Graf 26 Rychlost změny koncentrace bromfenol. modři v pufru pro PVA235</i>	<i>73</i>
<i>Graf 27 Rychlost změny koncentrace bromfenol. modři v pufru pro PVA240</i>	<i>74</i>