

Syntéza dopaminového monomeru a využití jeho kopolymerů v medicínálních aplikacích

Kateřina Hrušáková

Bakalářská práce
2020



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Hrušáková**
Osobní číslo: **T18425**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **Kombinovaná**
Téma práce: **Syntéza dopaminového monomeru a příprava jeho kopolymerů pro využití v medicíně**

Zásady pro vypracování

Dopamin obsahuje katecholové funkční skupiny jejichž přítomnost v kopolymerech na báze dopaminu, umožňují unikátní chování v přítomnosti vodných resp. fyziologických roztoků a mají ohromný potenciál zejména v medicínských aplikacích.

Student se bude v rešeršní části zabývat dopaminem obecně. Podrobně se bude věnovat kopolymerům, které tuto monomerní jednotku obsahují a nakonec nastíní možné aplikace takovýchto systémů.

V experimentální části nasyntetizuje dostatečné množství monomeru dopamin methacrylamidu. Poté připraví kopolymery dopamin methacrylamidu s dalšími polymery. Tyto systémy bude charakterizovat pomocí různých analytických metod, spektroskopických technik a termických metod.

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

Seznam doporučené literatury:

- Skelton, S., Bostwick, M., O'connor, K., Konst, S., Casey, S., Lee, B. P. Biomimetic adhesive containing nanocomposite hydrogel with enhanced materials properties, *Soft Matter*, 2013, vol. 9, pp. 3825-3833.
- Chung, H. Y., Grubbs, R. H. Rapidly Cross-Linkable DOPA Containing Terpolymer Adhesives and PEG-Based Cross-Linkers for Bio-medical Applications, *Macromolecules*, 2012, vol. 45, pp. 9666-9673.
- Kim, B. J., Oh, D. X., Kim, S., Seo, J. H., Hwang, D. S., Masic, A., Han, D. K., Cha, H. J. Mussel-Mimetic Protein-Based Adhesive Hydrogel, *Biomacromolecules*, 2014, vol 15, pp. 1579-1585.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Miroslav Mrlík, Ph.D.**
Centrum polymerních systémů

Datum zadání bakalářské práce: **2. ledna 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **22. května 2020**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

doc. Ing. Tomáš Sedláček, Ph.D.
ředitel ústavu

Ve Zlíně dne 19. února 2020

PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- 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;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít 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);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- 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.

Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....
podpis studenta

ABSTRAKT

Předkládaná práce se ve své teoretické části věnovala gelům, jejich základnímu rozřídění a pak konkrétně hydrogelům a jejich možnosti použití. Další kapitoly se pak postupně zabývali dopaminem a oxazoliny a jejich syntéze možnosti připravit z nich polymery a jejich uplatnění převážně v medicíně. Praktická část této bakalářské práce se pak věnovala syntéze monomeru dopamin metakrylamidu a poté syntéze kopolymerů dopaminu a isopropenyl oxazolinu s různými poměry monomerních jednotek. Syntetizovaný monomer byl charakterizován pomocí vodíkového spektra nukleární magnetické rezonance ($^1\text{H NMR}$) a infračervenou spektroskopií s Fourierovou transformací. Kopolymer na bázi dopaminu a isopropenyl oxazolinu byly charakterizovány opět pomocí $^1\text{H NMR}$ aby bylo možné zjistit zastoupení jednotlivých monomerních jednotek a gelové permeační chromatografie s cílem zjistit molekulovou hmotnost výsledného kopolymeru. Bylo zjištěno, že různé množství monomeru dopamin metakrylamidu v polymerní reakční směsi, umožňuje připravit kopolymer s odpovídajícím zastoupením jednotlivých monomerů.

Klíčová slova: hydrogely, dopamin, isopropenyl oxazolin, medicínské aplikace

ABSTRACT

Presented thesis was focused in the theoretical part on the gels and their fundamental classification and more specifically with hydrogels and their possible utilization. Further chapters were aimed on the dopamine and oxazolines and their synthesis and possibilities for their following polymerizations and medical applications. Experimental part of this bachelor thesis is focused on the synthesis of monomer methacrylamide and then synthesis of copolymers of dopamine and isopropenyl oxazoline having different ratio between the individual monomers. Synthesized monomer was characterized using hydrogen spectra of nuclear magnetic resonance ($^1\text{H NMR}$) and Fourier transform infrared spectroscopy. Copolymers based on dopamine and isopropenyl oxazoline were characterized using $^1\text{H NMR}$ in order to investigate the amount of the individual monomeric units and gel permeation chromatography to elucidate the molecular weight of final copolymer. It was found out, that various amount of the monomer dopamine methacrylamide in the reaction

mixture, allows us to synthesize copolymer with corresponding amount of individual monomeric units.

Keywords: hydrogels, dopamine, isopropenyl oxazoline, medical applications

Tímto způsobem bych ráda poděkovala svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Miroslavu Mrlíkovi Ph.D za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při psaní této práce. Další poděkování patří mé rodině za podporu během celé doby studia i při sepisování bakalářské práce.

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 SÍŤOVANÉ STRUKTURY	12
1.1 GELY	12
1.1.1 Vlastnosti.....	12
1.1.2 Rozdělení gelů.....	12
1.1.3 Organogely.....	13
1.2 HYDROGELY.....	14
1.2.1 Materiály pro přípravu hydrogelů	14
1.2.2 Aplikace hydrogelů	17
2 DOPAMIN	20
2.1 SYNTÉZA DOPAMINU	21
2.2 VYUŽITÍ DOPAMINU.....	22
3 OXAZOLINY	23
3.1 SYNTÉZA MONOMERU	23
3.2 SYNTÉZA POLYMERU.....	25
3.3 VYUŽITÍ OXAZOLINŮ	26
3.4 HYDROGELY POLY(2-OXAZOLINŮ).....	27
4 APLIKACE KOPOLYMERŮ NA BÁZI DOPAMINU A OXAZOLINŮ	28
4.1 APLIKACE KOPOLYMERŮ NA BÁZI DOPAMINU	28
4.1.1 Kopolymery dopaminu s kovy	28
4.1.2 Hydrogely dopaminu.....	29
4.2 APLIKACE KOPOLYMERŮ NA BÁZI OXAZOLINŮ	30
4.2.1 Kopolymery oxazolinu citlivě reagující na podněty	30
4.2.2 Kopolymery pro dodání DNA a RNA do buněk.....	31
4.2.3 Antimikrobiální kopolymery.....	31
4.2.4 Termoreaktivní hydrogely.....	31
II PRAKTICKÁ ČÁST	32
5 MATERIÁLY	33
6 METODY CHARAKTERIZACE	34
6.1 FTIR	34
6.2 NMR.....	34
6.3 GPC.....	34
7 SYNTÉZA MONOMERU	35
8 PŘÍPRAVA POLYMERU	38
ZÁVĚR	44

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	45
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	50
SEZNAM OBRÁZKŮ	52
SEZNAM TABULEK.....	53

ÚVOD

Slovo „hydrogel“ se poprvé objevilo ve vědeckém článku v roce 1894, ale popsaný materiál nebyl hydrogel, jak jej popisujeme dnes. První v literatuře popsaný materiál s typickými hydrogelními vlastnostmi byl hydrogel poly(hydroxyethyl metakrylát) (poly-HEMA), který byl vyvinutý v roce 1960. Od této doby se počet studií o hydrogelech začal významně zvyšovat. Vzhledem k jejich jedinečným vlastnostem jako je biokompabilita a podobnosti jejich fyzikálních vlastností s přírodními tkáněmi se jedná o materiály vhodné pro různé medicínské aplikace. Největší zájem v poslední době vzbuzují hydrogely pro použití na řízené uvolňování léčiv, materiály na krytí ran a ve velké míře také materiály pro tkáňové inženýrství [1].

Teoretická část je rozdělena na čtyři kapitoly. První obsahuje obecnou charakterizaci gelů, které se rozdělují podle povahy disperzního prostředí na organogely a hydrogely. Hydrogel je trojrozměrná síť hydrofilních polymerů, která bobtná ve vodě a může zadržovat velké množství vody za současné zachování struktury. Hydrogel může být přírodního (chitosan, kolagen, želatina, kyselinu hyaluronová) nebo syntetického (polyethylenoxid, polyvinylalkohol, polyhydroxyethylmetakrylát) původu. V druhé kapitole je popsán dopamin, jeho syntéza a využití. Největší zájem je v poslední době o materiály inspirované mušlemi, které jsou založené na 3,4-dihydroxyfenylalaninu (DOPA) a mají velký potenciál pro medicínské aplikace, zejména pak pro řízenou dopravu a uvolňování léčiv. Třetí kapitola se zabývá oxazoliny, syntézou monomeru a polymerů oxazolinů a jejich možným použitím. Oxazoliny jsou pětičlenné heterocyklické sloučeniny s jednou dvojnou vazbou, které ve své struktuře obsahují dusík a kyslík. Poslední kapitola je věnována aplikacím kopolymerů na bázi dopaminu a oxazolinů v medicínských aplikacích a to hlavně pro řízenou dopravu léčiv.

Cílem této experimentální bakalářské práce byla syntéza dostatečného množství monomeru dopamin methakrylamidu, a jeho kopolymerace s oxazolinem. Charakterizace monomeru ale také vzniklého kopolymeru byla provedena pomocí analytických metod a spektroskopických technik.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 SÍŤOVANÉ STRUKTURY

1.1 Gely

Gel je trojrozměrná makromolekulární síť, která má makroskopické a elastické vlastnosti a patří do disperzních soustav. Gel může vzniknout z lineárního monomeru nebo jeho roztoku dostatečným propojením sítí mezi makromolekulami, tedy vytvořením dostatečného množství uzlů. Tento proces může proběhnout chemickou reakcí a vzniklé gely označujeme jako kovalentně síťované nebo může proběhnout mezimolekulárním působením fyzikálních sil (Van der Waalsovy, dipolární, vodíkové vazby), kterým vzniknou fyzikálně síťované gely. Vznik gelů je označován jako gelace [2]. Gel je tedy systém s disperzním prostředím (voda [3], organické rozpouštědlo [4]) a označuje se jako lyogel. Sušením, čili odstraněním disperzní fáze vznikají xerogely [5].

1.1.1 Vlastnosti

I když je disperzní prostředí gelů kapalné, nejsou disperzní částice schopné se nezávisle v disperzním prostředí pohybovat a mechanické vlastnosti gelu jsou charakteristické pro tuhý stav. Do určité kritické hodnoty napětí se gel tedy chová jako elastické tuhé těleso. Tato hodnota závisí na koncentraci uzlů a jejich pevnosti. Reverzibilní gely s kovalentními spoji, které obsahují malý počet vazeb, jsou obvykle značně elastické [5].

U některých gelů, které mají velmi slabé síly poutající původní disperzní částice do síťované struktury, jde třepáním převést gel zpátky na sol. Mechanickými účinky se ruší slabé vazby mezi částicemi. Ponecháním solu po určitou dobu v klidu, se vazby pomalu obnovují a nastává opět gelace. Tato vlastnost se označuje jako tixotropie [5].

1.1.2 Rozdělení gelů

Gely lze rozdělit podle několika kritérií. Podle složení je dělíme na organické a anorganické, podle charakteru disperzního prostředí na organogely [4] nebo hydrogely [3]. Nejčastěji se však setkáváme s klasifikací podle chování ve vysušeném stavu:

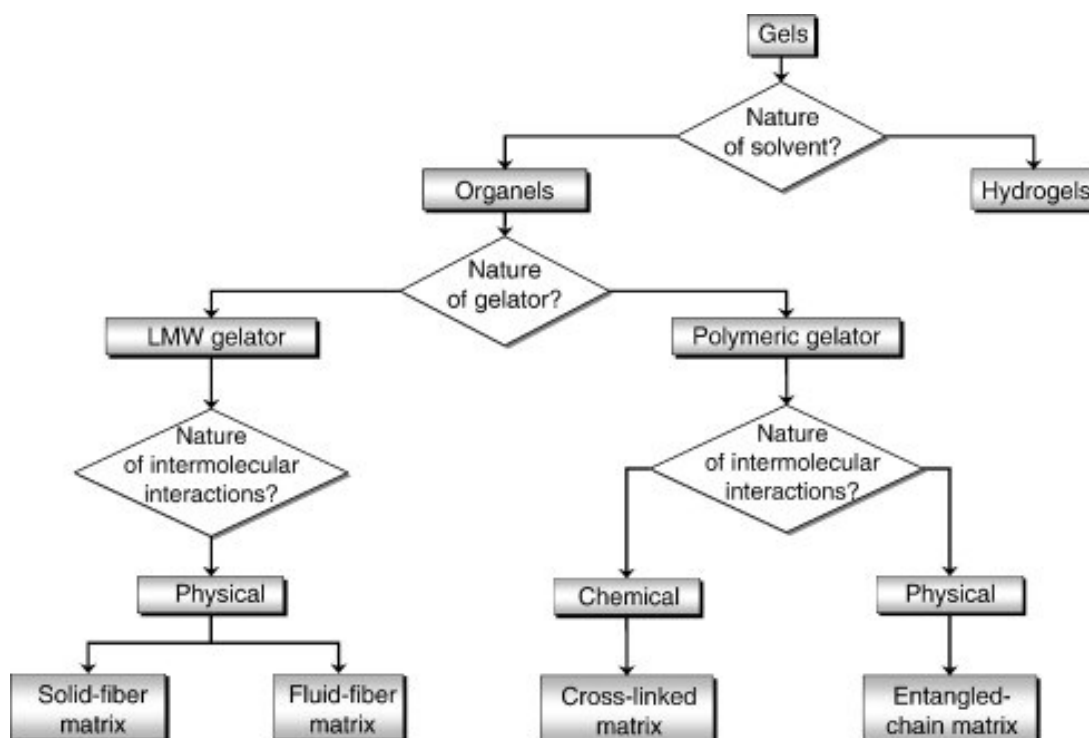
- Reverzibilní gely: při vysoušení snižují svůj objem a tvoří kompaktní xerogely. Následným přijímáním disperzního prostředí jsou schopny přecházet do původního stavu. Tento proces se označuje jako bobtnání [5].

- Ireverzibilní gely: po vysušení jsou porézní, ale jejich objem se nijak nezmění. Jsou schopné absorbovat určité množství disperzního prostředí, ale nikdy se nestanou opět lyogely, změna je tedy nevratná [5].

1.1.3 Organogely

Organogely mohou být vytvořeny samovolným sestavením molekul povrchově aktivních látek (organogelátory) do trojrozměrných sítí, které zachycují organickou kapalinu kapilárními silami. Organogelátory se rozdělují na nízkomolekulární (s molekulovou hmotností nižší než 3000) nebo na polymerní organogelátory. Schopnost tvořit supramolekulární gely je možná pouze u velmi specifických materiálů [6].

Polymerní organogelátory imobilizují organické rozpouštědlo vytvářením sítě zesíťováním nebo zapletením řetězců pro chemické a fyzikální gely. Ty se mohou dále stabilizovat slabými mezi řetězovými reakcemi jako je vodíková vazba a van der Waalsovy síly. Samoskladba nízkomolekulárních organogelátorů závisí na fyzikálních interakcích pro tvorbu agregátů, které se musí dostatečně dlouho překrývat, aby vyvolaly gelaci rozpouštědla. Nízkomolekulární organogely se dále rozlišují podle složení sítí vláken a to na pevné nebo tekuté. Ve farmaceutické oblasti mohou být organogely použity pro dodávání léčiv, ačkoliv bylo zkoumáno relativně málo takových formulací [7].



Obrázek 1: Klasifikace organogelů [7].

1.2 Hydrogely

Hydrogely byly poprvé uvedeny vědci Wichteriem a Límem v roce 1960. Hydrofilní charakter sítě je způsoben přítomností hydrofilních skupin, jako jsou $-NH_2$, $-COOH$, $-OH$ a $-CO-NH_2$ [8].

Hydrogel je trojrozměrná síť hydrofilních polymerů, která může bobtnat ve vodě a může zadržovat velké množství vody za současné zachování struktury [8]. Hydrogely jejichž schopnost vázat vodu více než 1000-krát své původní váhy se nazývají superabsorbenty [9]. Dalším typem hydrogelů jsou ty, jenž reagují na změnu vnější teploty [10] a nebo na změnu pH [11]. Další specifikou formou jsou hydrogely na bázi supramolekul, které vytvářejí koordinačně kovalentní vazbu a jejich mechanické vlastnosti vynikají schopností se vratně deformovat [12].

1.2.1 Materiály pro přípravu hydrogelů

Přírodní materiály

Hydrogely z materiálů přírodního původu se vyznačují výbornou biokompabilitu, jsou netoxické a biorozložitelné. Díky těmto vlastnostem mají velké uplatnění v biomedicínských aplikacích. Tyto hydrogely mají ale omezení v mechanických vlastnostech a také v sobě skrývají nebezpečí vzniku trombóz. Polysacharidy a želatina jsou při 90% obsahu vody považovány za trombogenní. Mezi přírodní materiály vhodné pro přípravu hydrogelů můžeme zařadit například agarózu, chitosan, kolagen, fibrin, želatinu a kyselinu hyaluronovou [13]. Některé z těchto materiálů jsou stručně popsány v textu níže.

- Želatina

Želatina je polypeptid rozpustný ve vodě, který se získává z kolagenu kyselou nebo zásaditou hydrolyzou. Je složená téměř z jedné třetiny glycinem, dále prolinem a 4-hydroxyprolinem. Ve vodném prostředí želatina bobtná. Při pokojové teplotě vytváří gely a při zahřátí nad $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ přechází do roztoku. Želatinové gely jsou tepelně reverzibilní. Gel ze želatiny vzniká pomocí tvorby vodíkových můstků v molekule a struktura závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech želatiny a její koncentraci v gelu. Z důvodu špatných mechanických vlastností želatinových gelů se želatina kombinuje s jinými polymery [13,14].

- Chitosan

Chitosan je deacetylovaná forma chitinu, složená z N-acetyl- β -D-glukosaminu spojeným β -(1,4)-glykosidickou vazbou. Alkalická deacetylace chitinu, se provádí nejčastěji hydroxidem sodným nebo enzymatickým působením N-deacetylasy. Je považován jako nejrozšířenější biopolymer, nachází se například ve skeletech korýšů, v křídlech hmyzu a houbách. Vzhledem k jeho netoxicitě, biorozložitelnosti a bioinertnosti se používá v medicijních aplikacích. Má také protinádorové, imunostimulační, antibakteriální, antiplísňové vlastnosti. Chitosan nachází uplatnění jako doplněk stravy při dietách, přípravek pro úpravu vod, konzervační činidlo, hnojivo v zemědělství, dále nachází uplatnění v kosmetickém a medicijním průmyslu. V medicijním průmyslu se používá jako antibakteriální materiál pro krytí popálenin nebo na rozložitelné nitě [13,14,15].

Syntetické materiály

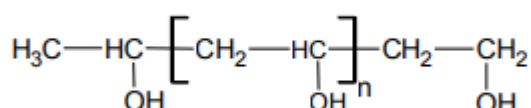
Pro výrobu hydrogelů ze syntetických materiálů se volí polymery rozpustné ve vodě, které musí být netoxické, biokompatibilní a biorozložitelné. Oproti přírodním materiálům se vyznačují lepšími mechanickými vlastnostmi a méně u nich hrozí denaturace a následné zasažení trombózou. Mezi tyto materiály patří polyethylenoxid, polyvinylalkohol, polyakrylová kyselina, polyhydroxyethylmetakrylát a polypeptidy [13].

- Polyvinylalkohol (PVA)

Polyvinylalkohol je vodou rozpustný polymer, se strukturou 1,3-glykolu. Poprvé byl syntetizován v roce 1924 vědci Hermannem a Haehnelem. Vyrábí se hydrolyzou polyvinylacetátu rozpuštěného v metanolu za katalýzy hydroxidem sodným. Stupeň polymerace a stupeň hydrolyzy ovlivňují vlastnosti vzniklého polyvinylalkoholu. Do 45 °C je polyvinylalkohol tepelně stálý, při teplotě 85 °C měkne, ve 150 °C se lehce tvaruje a při 200 °C se rozkládá [13,14].

Jedna z prvních zmínek hydrogelu polyvinylalkoholu byla na přelomu 60.-70. let minulého století. Obchodní název tohoto hydrogelu byl Ivanol a vznikl z roztoku polyvinylalkoholu, který byl síťován formaldehydem za profukování vzduchem. Používal se v lékařství při léčbě kýly a v plastické, rekonstrukční a kardiovaskulární chirurgii, ale kvůli komplikacím při pooperační léčbě přestal být později používán. Pozdější výzkumy objevily jiné možnosti, jak získat různé typy hydrogelů PVA, u kterých nedochází ke komplikacím jako u Ivanolu [13].

Využití polyvinylalkoholu je díky jeho vlastnostem velmi široké. Největší použití má ve zdravotnictví a to například jako materiál vhodný pro řízené uvolňování léčiv, na výrobu vstřebatelných chirurgických nití, jako náhrada při regeneraci chrupavek a obvazový materiál poskytující vlhkost. Dále jsou hydrogely PVA používány na injekční implantáty, endoprotézy nebo měkké tkáňové výplně. Používá se také v textilním průmyslu a to při výrobě barev, lepidel a kosmetiky [13,14].



Obrázek 2: Strukturální vzorec PVA [13].

- Polyethylenglykol (PEG)

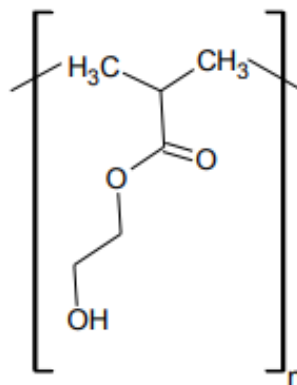
Polyethylenglykol (PEG) je tvořen dvou uhlíkovými atomy spojenými polyéterovými vazbami. PEG je netoxický, chemicky inertní polymer, který je rozpustný ve vodě a má své využití v medicíně. Jeho vlastnosti velmi závisí na molekulární hmotnosti. Využití PEG je ve farmaceutickém průmyslu velmi široké. V kapalně formě se přidává jako plnivo do želatinových tablet. Lineární PEG s vysokou molekulovou hmotností vykazuje antiseptickou aktivitu, která může být využita při ochraně a obnově buňky či tkáně. Hydrogely PEG se hojně využívají jako matrice pro řízené uvolňování léčiv, jako nosiče buněk pro podporu regenerace tkání a vzhledem k vynikající biokompatibilitě podnítila vývoj inteligentně navržených hydrogelních systémů pro aplikaci v regenerativní medicíně [14,16].



Obrázek 3: Strukturální vzorec PEG [16].

- Polyhydroxyethylmetakrylát (polyHEMA)

Polyhydroxyethylmetakrylátový hydrogel byl poprvé syntetizován na počátku 60. let 19. století vědci Limem a Wichterlem a v lékařském průmyslu se v současnosti jedná o jeden z nejvíce používaných syntetických hydrogelů. Vlastnosti a struktura hydrogelu velmi závisí na obsahu a typu síťovacího činidla. Jako činidlo může být použit polyetylen glykol dimetakrylát, kterým vzniká čirý hydrogel pro použití při výrobě kontaktních čoček, pro kožní náhrady, řízenou dopravu léčiv, jako náhrada chrupavek nebo speciální obvazy na spáleniny. Jako síťovací činidlo může být použit také metylpropan dimetakrylát. Za použití tohoto činidla vznikne měkký hydrogel s vysokou propustností kyslíku. Tento hydrogel lze použít při výrobě měkkých tkáňových implantátů, kontaktních čoček nebo pro řízenou dopravu léčiv [13].



Obrázek 4: Strukturní vzorec polyHEMA [13].

1.2.2 Aplikace hydrogelů

Díky svým vlastnostem mají hydrogely velmi významné využití v mnoha oblastech, jako je zemědělství, zdravotnický a farmaceutický průmysl, včetně kosmetiky, hygieny atd. Níže se budu věnovat pouze medicínským aplikacím.

Medicínské aplikace:

- Řízené uvolňování léčiv

Vlastnosti hydrogelů jako je vysoká porozita, afinita k vodě a snadno nastavitelný stupeň zesítnění z nich činí ideální volbu v aplikacích pro podávání léčiv v určitých dávkách po předem definovanou dobu. Díky porézní struktuře jsou hydrogely propustné pro různé druhy léčiv, léčiva mohou tedy být nesený hydrogely a za správných podmínek uvolněny. Trvalé

uvolňování léčiv je hlavní výhodou distribuce léčiv hydrogely. Dodá se tak vysoká koncentrace farmaceutické látky na konkrétní místo, kde se postupně uvolňuje. Uvolnění léčiva může být aktivováno lokálními změnami pH, teploty, přítomností specifických enzymů nebo vzdálenou fyzickou stimulací [18,19].

O možných aplikacích hydrogelů při dodávání léčiv bylo publikováno mnoho patentů a akademických prací, avšak jen málo z nich vyústilo v komerční produkty [19].

- Kontaktní čočky

Klíčovou oblastí použití syntetických hydrogelů pro bioaplikace je oftalmologie, zejména kontaktní čočky. Kontaktní čočka je optické zařízení umístěné přímo na rohovce, které přímým umístěním na povrchu rohovky zabraňuje výměně atmosférického kyslíku a narušuje tak přirozený metabolismus rohovky známý jako hypotoxický stres. Materiál na kontaktní čočku musí tedy mít maximální propustnost pro kyslík [18].

Kontaktní čočky jsou rozděleny na měkké a tvrdé. Tvrdé mají delší dobu použití, ale jsou hůře přijímány nositelem a vyžadují delší adaptační období. Jsou založeny na hydrofobních materiálech jako je polymethylmetakrylát (PMMA) nebo polyhexafluorizopropylmetakrylát (HFIM). Měkký typ čoček je vyroben z hydrogelů různými technikami, jako je odlévání do forem. Jedním ze způsobů výroby čoček je přímým formováním silikonových hydrogelů, umístěním reakční směsi do formy mající tvar konečného produktu a následným pokračováním v polymeraci [19].

- Obvazy na rány

Efektivní obvazy závisí na pochopení procesu hojení a účinku, jaký může mít použitý materiál na ránu. Hojení ran může být omezeno vysoušením rány, infekcemi, přítomností bakterií, tlakem a otoky. Ideální obvaz by tedy měl absorbovat přebytečný exsudát a toxiny, udržovat dobrou vlhkost mezi ránou a obvazem, chránit ránu před vnějšími zdroji infekce, mít dobrou propustnost pro plyny a měl by jít snadno odstranit bez dalšího traumatu na ráně. V současné době je stále obvyčejná gáza nejčastěji používaným produktem, ale nové výzkumy v oblasti obvazování ran vytvořily pokročilé materiály s lepšími fyzikálními i chemickými vlastnostmi. Hydrogely mají výhodu oproti ostatním materiálům v hydrataci a změkčování suchých ran, zvyšují obsah kolagenázy a tím i obsah vlhkosti v nekrotických ranách. Vysoký obsah vody v hydrogelech umožňuje přenos kyslíku do ran. Velkou roli hrají

při léčbě popálenin. Například Burnshield hydrogelní obvaz na popálení je přítomný i v soupravách první pomoci [19].

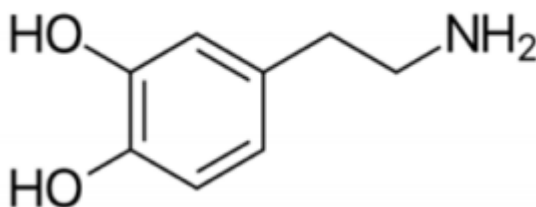
- Tkáňové inženýrství

Tkáňové inženýrství zahrnuje zlepšení nebo nahrazení specifických tkání nebo orgánů pomocí inženýrských materiálů a syntetických strategií. Hydrogely mohou být použity jako látky vyplňující prostor, mohou být použity na transport bioaktivních látek nebo jako struktury, které organizují buňky a předkládají podněty, aby zajistily vývoj požadované tkáně. Mimo jiné hydrogelní scaffoldy bývají aplikovány na transplantační buňky a na konstrukci mnoha tkání v těle, včetně chrupavky, kostí a hladkého svalstva. Syntetické materiály vhodné na výrobu těchto materiálů jsou například polyvinylalkohol, polyethylenoxid a polypeptidy. Mohou být také použity přírodní materiály a to alginát, chitosan, kolagen, fibrin a želatina [19].

2 DOPAMIN

Dopamin se řadí mezi neurotransmitery a patří do skupiny katecholaminů. Do této skupiny patří také adrenalin a noradrenalin, všechny obsahují ve své struktuře dihydroxyfenylové skupiny. Neurotransmitery pomáhají přenášet signály mezi neurony, lidským mozkem a tělem. Uvolněním dopaminu z hypotalamu dojde k sekreci prolaktinu a adenohipofýzy, funguje tedy i jako neurohormon. Dopamin se jako neurohormon účastní různých mozkových procesů, včetně těch, které ovlivňují motorické funkce, emoce a závislost. Snížení hladiny dopaminu je spojeno s mnoha poruchami centrálního nervového systému, včetně neurodegenerativních poruch, jako je Huntingtonova choroba a Parkinsonova choroba. Další choroby jako je schizofrenie, bipolární porucha, ADHD způsobuje nevyvážená nebo nadměrná hladina dopaminu. Dopamin vzniká dekarboxylací 3,4-dihydrofenylylaninu a slouží jako prekurzor katecholaminů adrenalinu a noradrenalinu [20, 21, 22].

Existuje pět typů dopaminových receptorů a to D1, D2, D3, D4 a D5. Tyto receptory jsou rozděleny do dvou skupin: typ 1 a 5 mají podobnou strukturu a citlivost na léky a jsou označovány jako "D1like" skupina, typ 2, 3 a 4 mají také podobnou strukturu a označují se jako "D2like" skupina [23].



Obrázek 5: Vzorec dopaminu [23].

Systematický název: 4-(2-aminoethyl)benzen-1,2-diol

Triviální název: dopamin

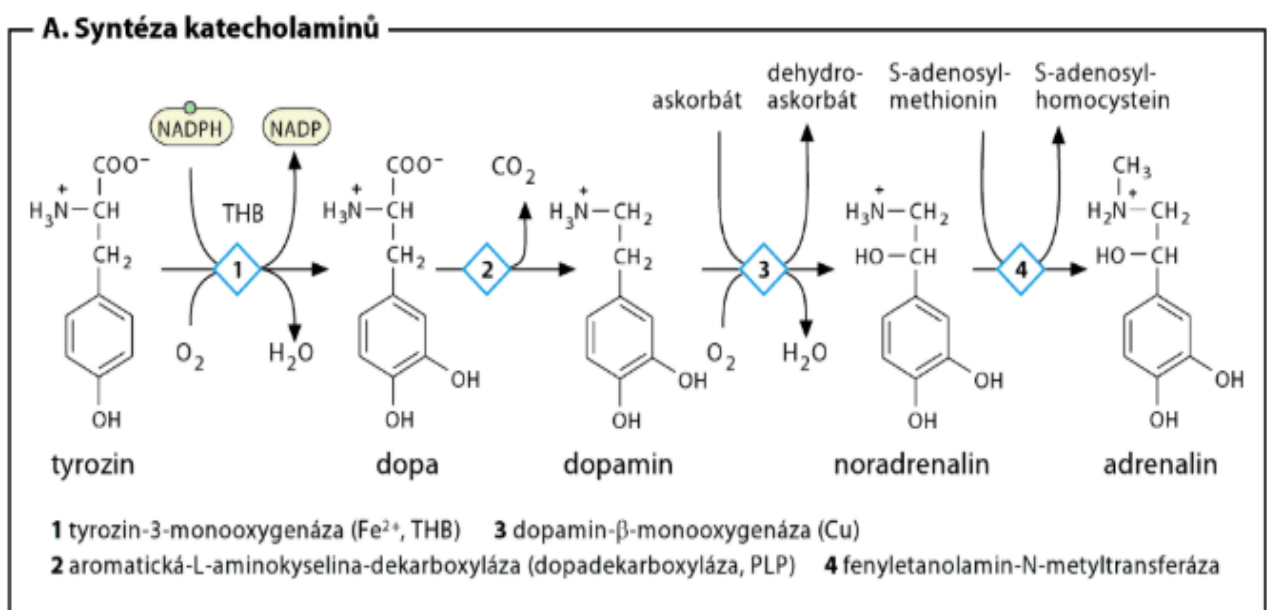
Sumární vzorec: $C_8H_{11}NO_2$

2.1 Syntéza dopaminu

Dopamin vzniká dekarboxylací 3,4-dihydrofenylalaninu a slouží jako prekurzor katecholaminů adrenalinu a noradrenalinu.

Biosyntéza katecholaminů probíhá z aminokyselinového prekurzoru tyrosinu. Tyrosin je produkován v játrech, kde vzniká z fenylalaninu působením fenylalanin hydroxylázy. Tyrosin je potom transportován k neuronům obsahujícím dopamin (dopaminergní neurony). V neuronech tyrosinhydroxyláza (TH) katalizuje adici hydroxylové skupiny do polohy meta, čímž vzniká L-DOPA. Následně je L-DOPA dekarboxylován na dopamin pomocí enzymu DOPA-dekarboxylázy, která se nachází v cytoplazmě. Tento enzym může kromě L-DOPA dekarboxylovat také jiné aromatické L-aminokyseliny, jako jsou L-tyrozin, L-tryptofan či L-histidin, a proto je nezbytný v syntéze celé řady biogenních látek. Tímto krokem syntéza katecholaminů v dopaminergních neuronech končí [21, 22, 23].

V nadlevinkách a adrenergických neuronech syntéza dále pokračuje hydroxylací dopaminu pomocí dopamin- β -hydroxylázy (DBH) za vzniku noradrenalinu. Noradrenalin se následně pomocí fenyletanolamin-N-metyltransferázy (PNMT) methylací přemění na adrenalin. Methylace probíhá za účasti S-adenosyl-L-methioninu, který působí jako donor methylové skupiny [21, 22].



Obrázek 6: Syntéza katecholaminů [20].

2.2 Využití dopaminu

Slávky jedlé vylučují proteinové silně adhezivní látky, sloužící k uchycení k podkladu. Základem ke zkoumání těchto proteinů je 3,4-dihydroxyfenylalanin (DOPA).

Adhezivní proteiny mlžů jsou produkovány a uchovávány v noze mlže. Při uchycení k podkladu, mušle vylučuje dlouhá a pevná vlákna označovaná jako byssus. Každé byssové vlákno obsahuje DOPA. Katecholová část DOPA vytváří silné a reverzibilní interakce s železitými ionty. Tyto interakce jsou citlivé na pH a vznikají pouze v rozmezí Ph od 5,5 do 8,5. Mezi další vlastnosti byssových vláken je velmi dobrá schopnost regenerace i po utrpení zjevně nevratného mechanického poškození. Tato vlastnost se dává za příčinu koordinačním vazbám mezi kovy a byssovými proteiny. Tento mechanismus protein obsahujících komplexů může vytvořit novou skupinu polymerních hydrogelů s velmi dobrou regenerací. Nejčastěji používaný postup pro vytvoření polymerního řetězce obsahujícího funkční skupiny vhodné pro interakci s kovovými ionty je kopolymerace hlavního monomeru s polymerizovatelným prekurzorem kopolymeru obsahujícím funkční skupiny. Aplikace výše zmíněných interakcí v synteticky vyrobeném kopolymeru je hlavně v použití jejich hydrogelů. Tyto hydrogely v poslední době získaly velký zájem vědy [25].

Polydopamin

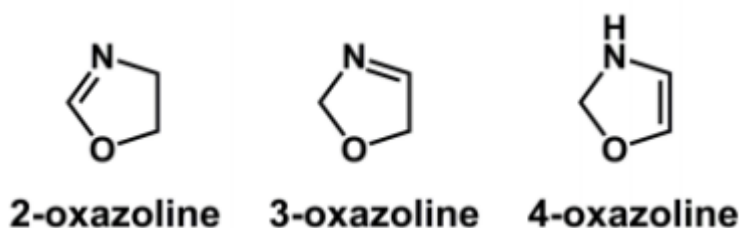
Polydopamin (PDA) díky mnoha funkčním skupinám, jako je katechol, amin, imin, vykazuje silnou adhezi na různé substráty, které poskytují velký potenciál na obalové materiály. PDA také díky vodíkové vazbě dobře absorbuje různé molekuly barviv. PDA díky své vynikající biokompabilitě a jedinečným fyzikálně-chemickým vlastnostem se stává velmi zajímavým materiálem v biomedicínských aplikacích [26].

PDA se syntetizuje samopolymerací dopaminu ve slabě alkalickém prostředí a získaný polydopamin je schopný uchycení na téměř všech typech povrchů. Výhodou PDA vrstev je biokompabilita a možnost další modifikace. Samopolymerace dopaminu byla velmi používaná na úpravu povrchů pro vytvoření mnoha nanokompozitů pro například senzory nebo nosiče léčiv. I přes velký zájem o PDA, je jeho molekulární struktura stále předmětem diskuze. Je obecně uznávané, že PDA je složen z oligomerů, uspořádaných téměř v rovině, které jsou spojeny interakcemi π - π a vytvářejí tak vrstvené agregáty grafitového typu [27].

3 OXAZOLINY

Oxazoliny jsou pětičlenné heterocyklycké sloučeniny s jednou dvojnou vazbou. Existují tři různé izomery s ohledem na polohu dvojné vazby. Rozlišujeme tedy 3-oxazoliny, 4-oxazoliny a nejčastěji se vyskytující 2-oxazoliny. 2-Oxazoliny se řadí mezi slabé báze, jsou termicky velmi stabilní až do teploty 250 °C a jedná se o polární látky. 2-Oxazoliny představují speciální třídu cyklických imino-etherů [28].

Polyoxazoliny byly od 60. let předmětem značného množství výzkumů se zaměřením na polymeraci oxazolinů substituovaných v poloze 2. Monomery substituované v poloze 4 nebo 5 jsou obtížněji polymerovatelné v důsledku sterického přeplnění. Komerčně je v současné době vyrábí pouze 2-methyl, 2-ethyl, 2-izopropyl a 2-fenyloxazolin. Polymerace se obvykle provádí prostřednictvím kationtové polymerace za otevírání cyklů, která poskytuje dobře definované polymery s úzkým rozložením průměrné molekulové hmotnosti [29].



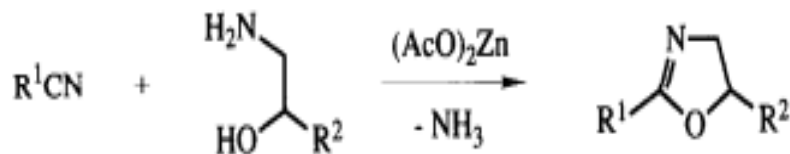
Obrázek 7: 2-oxazoliny, 3-oxazoliny, 4-oxazoliny [30].

3.1 Syntéza monomeru

Existuje mnoho syntetických cest pro syntézu oxazolinů, níže zmíním několik z nich.

- Reakce nitrilů a aminoalkoholů

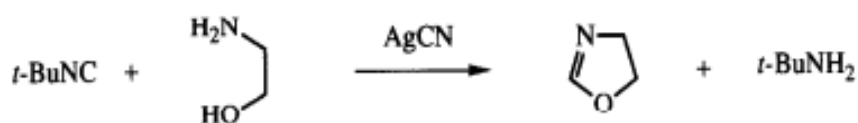
Tvorba oxazolinového kruhu reakcí aromatických a alifatických nitrilů s 2-aminoethanolem v přítomnosti katalyzátorů a Lewisovi kyseliny. Jako katalyzátor je výhodný například octan zinečnatý. Tento způsob se obvykle používá při přípravě oxazolinů substituovaných v poloze 2 [31].



Obrázek 8: Vznik oxazolinů reakcí nitrilů a aminalkoholů [31].

- Reakce isokyanátů s aminoalkoholy

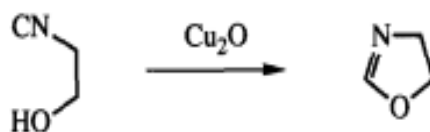
Jednostupňová reakce *t*-butylizokyanidu s 2-aminoethanolem v přítomnosti katalyzátorů na bázi přechodných kovů jako je stříbro. Vzniká nesubstituovaný 2-oxazolin [31].



Obrázek 9: Vznik oxazolinů reakcí isokyanátů a aminalkoholů [31].

- Cyklizace hydroxyalyl izokyanidu

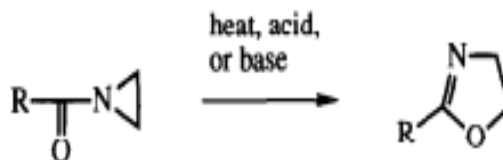
Reakce probíhá s katalyzátory na bázi přechodných kovů jako je oxid měďný [31].



Obrázek 10: Vznik oxazolinů cyklizací hydroxyakrylu izokyanidu [31].

- Izomerizace N-acylaziridinů

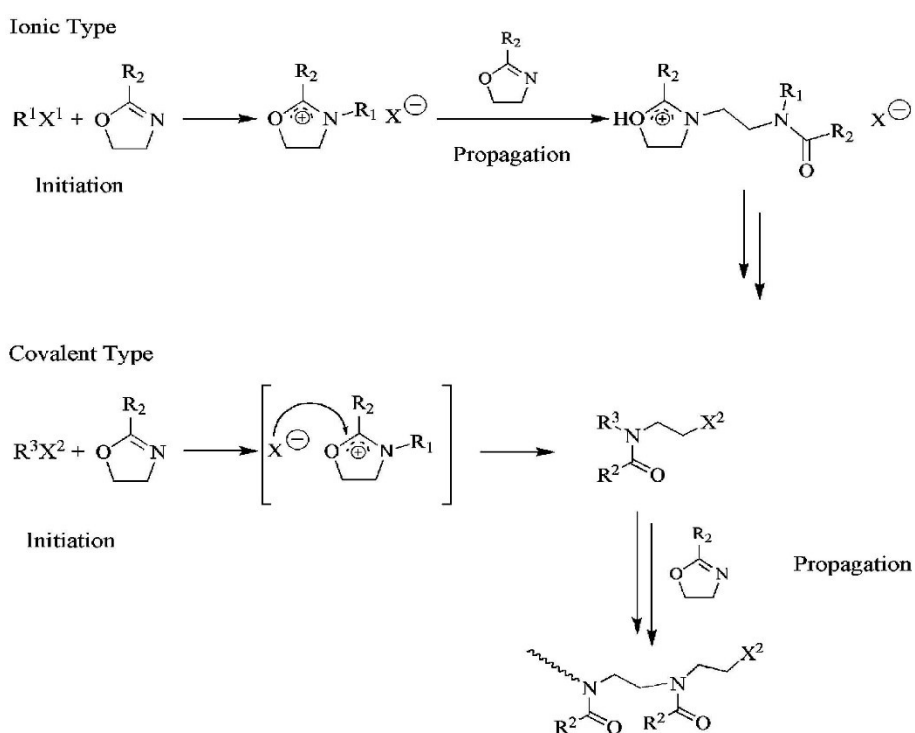
Substituované 2-oxazoliny se získají izomerací N-acylaziridinů s katalyzátory tepla a kyseliny, terciárního aminu nebo nukleofilních iontů [31].



Obrázek 11: Vznik oxazolinů izomerací N-acylaziridů [31].

3.2 Syntéza polymeru

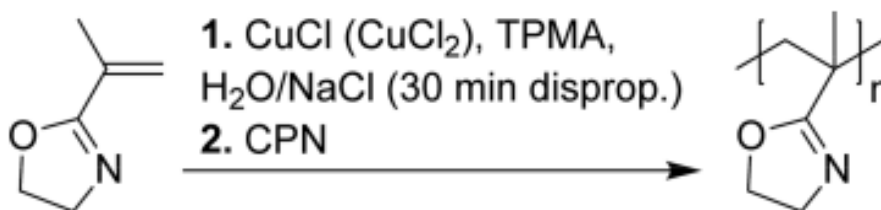
Polymerace 2-oxazolinů za otevírání cyklů byla objevena v roce 1966 a od této doby byla podrobně studována. Díky univerzálnosti této polymerace umožňuje kopolymeraci různých 2-oxazolinových monomerů za vzniku polymerů u kterých dokážeme ovlivnit, zda bude mít hydrofilní nebo hydrofobní vlastnosti a jestli se bude jednat o tvrdé nebo měkké materiály [28].



Obrázek 12: Schéma mechanismu kationtové polymerace 2-oxazolinů za otevírání cyklů [28].

Další možností jak syntetizovat monomery na bázi oxazolinů, přednostně 2-isopropenyl 2-oxazolinu je radikálová polymerace [32] a také řízená radikálová polymerace s přenosem atomu [33]. Radikálová aniontová polymerace 2-isopropenyl-2-oxazolinu poskytuje polymery s volnou 2-oxazolinovou skupinou. Poly2-isopropenyl-2-oxazolin PIPOx lze polymerizovat technikou řízené radikálové polymerace a to polymerací s reverzibilním adičním fragmentačním řetězcem (RAFT). [32] IPOx vytvořený radikálovou polymerací s reverzibilní deaktivací (RDRP) prostřednictvím jeho dvojně vazby se setkal s malým úspěchem, jelikož docházelo k nízkým konverzím a vysoce dispergačním produktům. IPOx může být také polymerován pomocí vodného RDRP zprostředkovaného Cu (0)

kontrolovaným způsobem za použití iniciačního a katalytického systému 2-chlorpropionitrilu / CuCl (CuCl₂) / TPMA a 0,67 M NaCl jako rozpouštědla [33].



Obrázek 13: Vodný Cu (0) – RDRP IPOx za optimalizovaných podmínek [33].

3.3 Využití oxazolinů

Tato skupina polymerů byla v 80. a 90. letech téměř zapomenuta z důvodu dlouhých reakčních časů a omezených možností použití. Od roku 2000 došlo znovu ke zvýšení zájmu o poly2-oxazolinu z důvodu jejich potencionálního použití jako biomateriálů a termoreaktivních materiálů. V posledních letech se poly 2-oxazolinu používají v medicínských aplikacích v důsledku jejich biokompability. Zjištění, že poly-2-ethyl-2-oxazolin ve vodném roztoku vykazuje nižší kritickou teplotu, otevřelo novou výzkumnou oblast termoreaktivních materiálů [28].

Velké využití poly2-oxazolinů je pro funkční nosiče léků. Konjugace polymerů s léčivem je dobře zavedená forma poskytování léků, která poskytuje dobrou rozpustnost léčiva a zvyšuje dobu oběhu v těle. Navíc polymer může obsahovat cílově zaměřené skupiny, které dokáží dodávat léčivo do specifické tkáně nebo buňky [28].

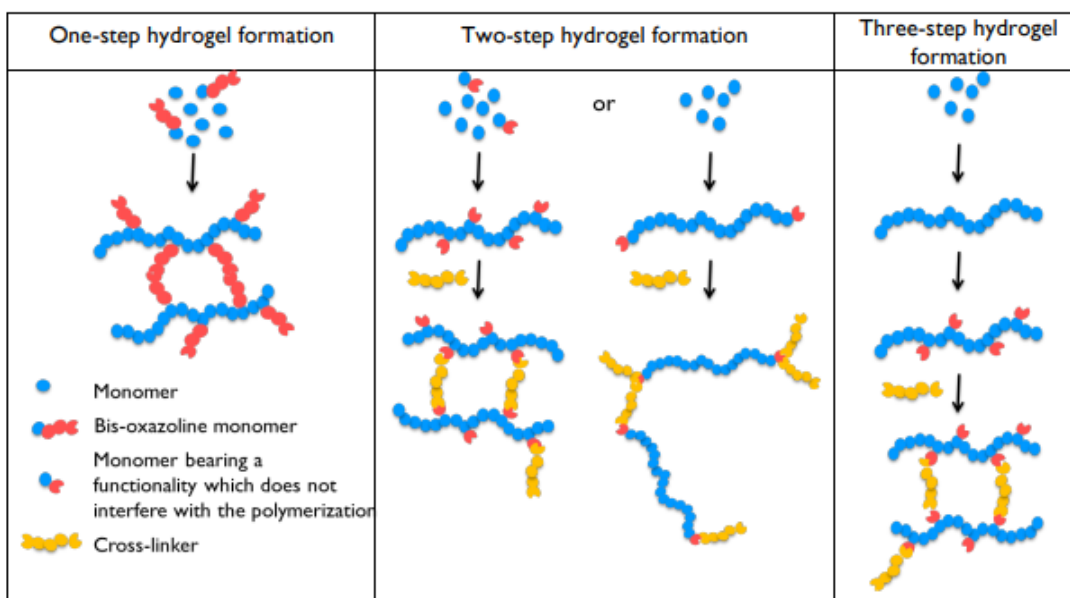
V nejjednodušším případě je léčivo uzavřeno v polymerní matici a uvolňováno v průběhu času difuzí. Jsou také konstruovány komplexní multifunkční polymery s kovalentně připojenými skupinami léčiv.

Kombinace polymeru s molekulou léčiva má řadu výhod oproti použití jen čistě molekuly léku:

- 1) zvýšení rozpustnosti nerozpustných nebo málo rozpustných léčiv ve vodě
- 2) zlepšená farmakogenika
- 3) ochrana proti deaktivaci nebo degradaci léčiva během transportu
- 4) snížená antigenní aktivita
- 5) kombinace léčiva s dalšími funkčními složkami, jako jsou například kontrastní látky [29]

3.4 Hydrogely poly(2-oxazolinů)

Pro výrobu hydrogelů poly(2-oxazolinů) se mohou použít různé postupy v závislosti, které funkční skupiny jsou zavedeny na řetězcích. Může se jednat o jedno-, dvou- nebo třístupňovou reakci. Nejjednodušším způsobem syntézy hydrogelu je přímá kopolymerace monomeru 2-alkyl-2-oxazolinu s bis-oxazolinovým komonomerem sloužící jako síťovací činidlo. Funkční skupiny mohou být také navázány na konci monomerního nebo polymerního řetězce a v tomto případě hydrogely vzniknou popolymerační reakcí se specifickým síťovadlem. V posledním případě mohou být funkční skupiny navázány na řetězec až po polymeraci, následným síťováním [34].



Obrázek 14: Možnosti syntézy hydrogelů polyoxazolinů [34].

4 APLIKACE KOPOLYMERŮ NA BÁZI DOPAMINU A OXAZOLINŮ

4.1 Aplikace kopolymerů na bázi dopaminu

Výzkum kopolymerů a inteligentních polymerů roste díky novým pokrokům ve vývoích.

Použití ve vodě rozpustného polyN-isopropylakrylamidu (PNIPAM) je stále více rozšířeno v nových publikacích, protože jeho dolní kritická teplota rozpouštění (LCST) je velmi blízká fyziologické teplotě člověka (kolem 33°C). Pod touto teplotou jde o homogenní, čirý roztok, ale při vyšší teplotě je nerozpustný ve vodě a dojde k charakteristickému mléčnému zakalení. Nerozpustnost je zapříčiněna vodíkovou vazbou a hydrofobními interakcemi mezi polymerem a vodou, jejíž rovnováha závisí na teplotě [35].

Blokové kopolymery mohou poskytnout další fázový přechod, který podporuje vlastnosti konečného materiálu, ale syntéza může vyžadovat více kroků než vytvoření jiných struktur. Obecně se bloková kopolymerace používá pro přidání nových vlastností nebo ke zvýšení rozsahu vlastností. Katecholové skupiny vykazují velkou univerzálnost pokud jde o aplikace jako jsou biosenzory nebo biomedicína. Použití těchto materiálů je inspirované mořskými mušlemi. Dopamin metakrylamid (DMA) je vhodný také díky své hlavní řetězové struktuře podobné N-isopropylakrylamidu (NIPAM) [35].

4.1.1 Kopolymery dopaminu s kovy

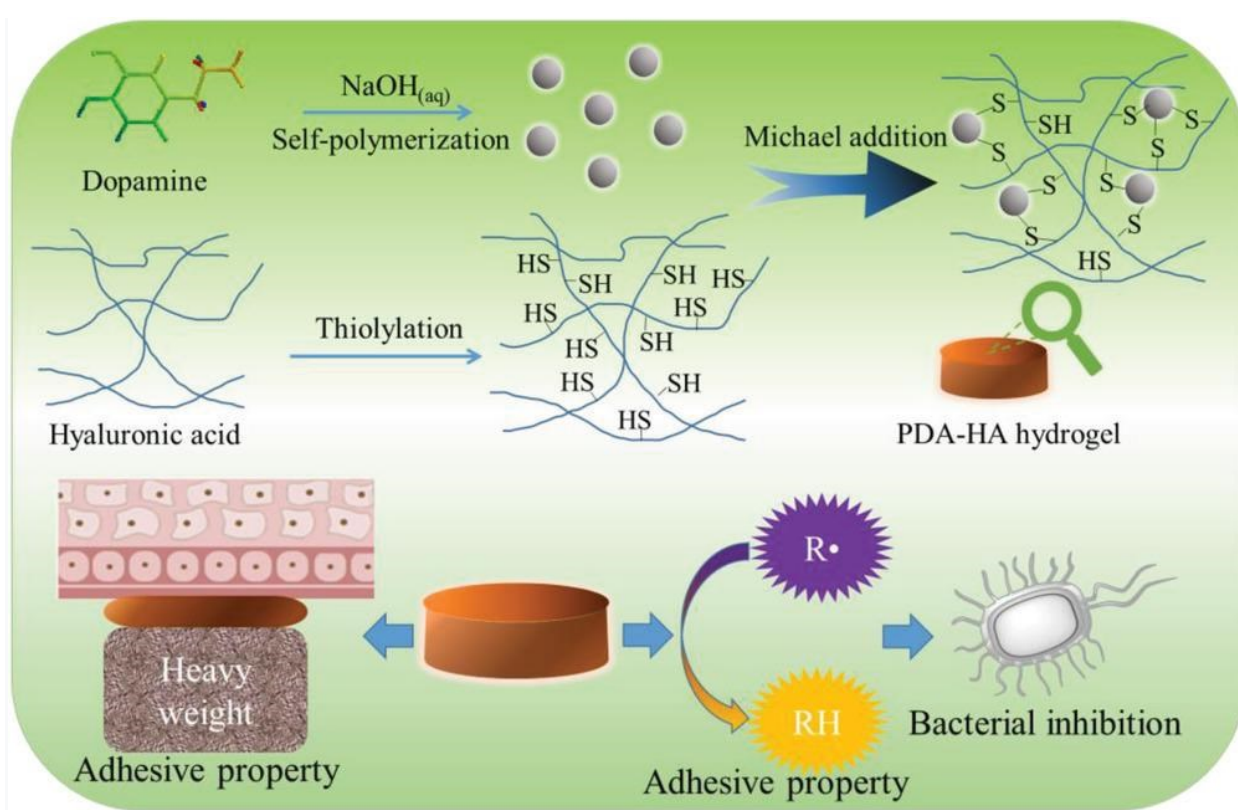
Dopamin obsahuje velké množství katecholových funkčních skupin, které mají vysokou afinitu k iontům těžkých kovů. Jedním z možných využití této vlastosti je dopamin zalitý magnetickými materiály (například modifikovaným oxidem nano-železa). Tento materiál zlepšuje degradaci a adsorbci katalyckými reakcemi ionty těžkých kovů v odpadní vodě [36].

Jeden z kopolymerů dopaminu je kopolymer polydopaminu s 5,6 dihydroxy-1H-indazolem. Kopolymer v poměru 3:1 (DPA:DHI) vykazuje dostatečnou stabilitu jako polymerní povlak. DHI zde zvyšuje koloidní stabilitu a poskytuje další koordinační funkčnost prostřednictvím pyrazolových skupin. Tento kopolymer se vyrábí do polymerních tobolek, které vykazují zanedbatelnou cytotoxicitu a zlepšené vazebné chování vůči mědi. To představuje nové odvětví látek pro biomedicínské aplikace, které zahrnují použití kopolymerů obsahujících přechodné kovy [37].

4.1.2 Hydrogely dopaminu

Hydrogely obsahující dopamin byly syntetizovány kopolymerací dopamin methakrylamidu (DMA), N,N-dimethylakrylamidu (DMAA) a síťovadla N,N'-metylenbisakrylamidu ve směsném rozpouštědle vody a DMSO. Tato syntéza je jednou z inspirací na další výzkum a složitější aplikace kopolymerů derivátů dopaminu [38].

Dalším příkladem je multifunkční hydrogel (PDA-HA) obsahující polydopamin (DPA) a triolovanou kyselinu hyaluronovou (HA). DPA se v tomto hydrogelu použil kvůli jeho dobré biokompabilitě, silné adhezi tkání a účinné schopnosti vychytávat volné radikály. Působí jako zesilující činidlo, které reguje a thiolovanou HA prostřednictvím Michaelovy adice. Má velký potenciál na výrobu obvazů na rány [38].



Obrázek 15: Chemická ilustrace přípravy multifunkčního hydrogelu PDA-HA, zachycením volných radikálů a bakteriální inhibicí [38].

4.2 Aplikace kopolymerů na bázi oxazolinů

Kopolymery 2-oxazolinů substituovaných na pozici dva se někdy nazývají pseudopeptidy a mají dobrou biokompabilitu. Získají se kationtovou polymerací s otevřením kruhu pětičlenných cyklických iminoetherů. Chemickou strukturu kopolymerů 2-oxazolinu lze jednoduše regulovat aplikací monomerů majících různé skupiny postranních řetězců. Tyto kopolymery mají velký potenciál pro použití v biomedicině například jako nosiče léků, podporují také usnadnění kultivace buněk nebo jdou použít na povrchy proti znečištění [39].

4.2.1 Kopolymery oxazolinu citlivě reagující na podněty

Tyto kopolymery vykazují velké změny ve svých vlastnostech v reakci na malé změny v jejich prostředí a mohou být použity pro vývoj inteligentních systémů dodávání léčiv. Mezi podněty prostředí patří teplota, pH, elektrická a magnetická pole nebo koncentrace [39].

Prvním příkladem je blokový kopolymer poly2-ethyl-2oxazolinu a ϵ -kaprolaktanu. Tento kopolymer po umístění do vody vytváří polymerní micely s vnějším obalem obsahujícím hydrofilní poly2-ethyl-2oxazolin, který při hodnotách pH nižších než 3,5 tvoří s vodíkem vázaný komplex s polymethakrylovou kyselinou, který se vysráží z roztoku. Takto vzniklé komplexy byly stabilní několik měsíců a po zvýšení pH nad 3,8 mohly micely opět dispergovat. Uvolňování micel z komplexů probíhá v průběhu několika hodin, tato skutečnost má velký potenciál ve výzkumu dodávání léčiv [40].

Také citlivost oxazolinů na teplotní podněty je velmi zajímavá pro biomedicíální aplikace. Kopolimerací amfifilního poly2-isopropyl-2-oxazolinu s hydrofilním 2-ethyl-2oxazolinem lze přesně nastavit LCST výsledného kopolymeru. LCST roste lineárně s molárním procentem ethyloxazolinu a to v širokém teplotním rozmezí od 38,7 °C do 67,3 °C [40].

Vyladění chování LCST prostřednictvím variace složení se prokázalo také u kopolymerů chlormethylstyren–N-isopropylakrylamidu a 2-akryl-2-oxazolinů. Tento materiál byl syntetizován kationtovou polymerací s otevíráním kruhu 2-methyl nebo 2-ethyloxazolinů, a výsledný materiál vykazoval teploty přechodu v rozmezí 28 °C až 40 °C, přičemž zvýšení teploty přechodu bylo úměrné množství akryloxazolinových jednotek v postranním řetězci [40].

4.2.2 Kopolymery pro dodání DNA a RNA do buněk

Dodání DNA a RNA do buněk je vysoce aktuálním a netriviálním problémem a je posledních 20 let předmětem probíhajícího výzkumu. Syntetické vektory mají mnohem nižší účinnost transfekce než například viry, ale i tak jsou pro toto použití atraktivní, vzhledem k jejich obvykle dobře definované chemii, značnému množství molekulární diverzity a absenci problémů spojených s přírodními tranfekčními činidly. Běžně používané polymery jsou polyL-lysin, polyethylenimin, polyamidoaminové denrimery a chitosan. Syntézou kopolymeru polyethylenglykolu a polyethyleniminu prostřednictvím polyoxazolinu vzniká kopolymer funkcionalizovaný acetálovou skupinou na jednom konci a sulfonátovou skupinou na konci druhém. Tento polymer byl následně použit jako makroiniciátor při kationtové polymeraci s otevřením kruhu 2-methyl-2-oxazolinu, čím byl získán výsledný kopolymer vhodný pro dodávání DNA a RNA do buněk. Také částečně hydrolyzovaný poly2-ethyl-2-oxazolin tvoří velmi kompaktní komplexy s DNA a kondenzační kapacita polymeru je vhodná pro tranfekci [40].

4.2.3 Antimikrobiální kopolymery

Výzkum této oblasti polymerů se provádí od konce sedmdesátých let a antimikrobiální polymery se stávají stále důležitějšími materiály vzhledem k šíření mikrobiálních infekcí a zvyšování mikrobiální rezistence na antibiotika. Tyto systémy jsou většinou složené z kvartérních amonných solí a působí narušením cytoplazmatické membrány, uvolněním draslíku, tedy složek membrány a následné buněčné smrti. Kopolymery na bázi poly2-methyl-2-oxazolinu obsahujícím akrylamínové funkční skupiny s akrylovými řetězci obsahujícími dvanáct nebo více funkčních skupin mají antimikrobiální aktivitu [40].

4.2.4 Termoreaktivní hydrogely

Termoreaktivní hydrogely lze rozdělit do dvou skupin: polymery, které přecházejí tepelným přechodem sol-gel, který lze použít pro tepelně indukovanou gelaci a na stabilní (zesítněné hydrogely), které jdou využít při dodávání léčiv. Dvoj i trojblkové polymery polyethylen-2-oxazolinů s polyε-kaprolaktanem vytvářejí micelární gely při nízké teplotě a vysoké koncentraci. Tyto hydrogely vykazují reverzibilní bobtnání po postupné změně teploty z 20 na 70 °C. Podobné hydrogely mohou být vytvořeny z polyethylen-2-oxazolinů s polyvinylalkoholem nebo chitosanem [41].

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 MATERIÁLY

Bezvodý borax 99%, dopamin hydrochlorid 97%, uhličitan sodný p.a., methakryoyl chlorid 98%, ethylacetát p.a., bezvodý síran hořečnatý p.a., dimethylformamid p.a., azobisisobutyronitril 97%, hexan p.a. všechny chemikálie byly použity v původní kvalitě bez dalšího čištění (Sigma Aldrich, USA).

6 METODY CHARAKTERIZACE

6.1 FTIR

Pro přesnou charakterizaci struktury byla použita infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR) (Nicolet 6700, USA) v režimu zeslabené totální odrazivosti (ATR) v rozsahu vlnočtů 4000-500 cm^{-1} . Měření proběhlo pomocí germaniového krystalu a měření byla prováděna ve formě prášku pomocí 64 skenů [11].

6.2 NMR

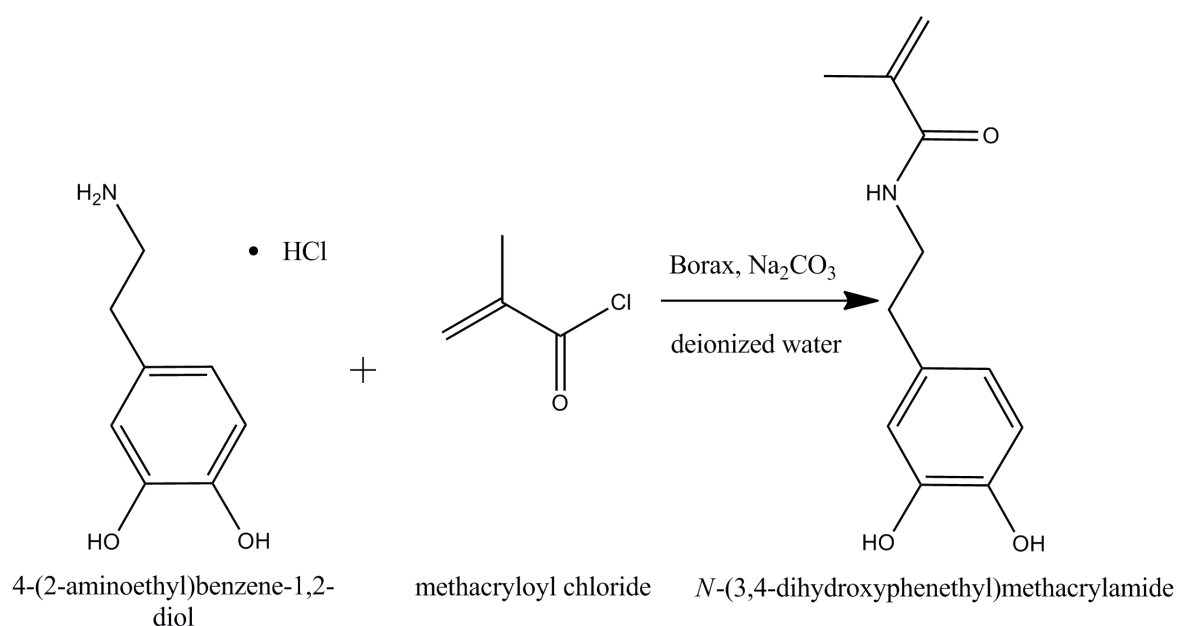
Pomocí přístroje Varian Gemini 300 při 298 K s pracovní frekvencí 300 MHz byly zaznamenány vodíkové spektra nukleární magnetické rezonance (^1H NMR). Rozpouštědlo bylo použito jako reference. Spojovací vzorce byly označeny jako s-singlet, d-dublet, t-triplet a m-multiplet. Spojovací konstanty byly uvedeny v Hz. Koncentrace vzorků byla přibližně 10 mg v 0,7 ml deuterovaného rozpouštědla d_6 DMSO [11].

6.3 GPC

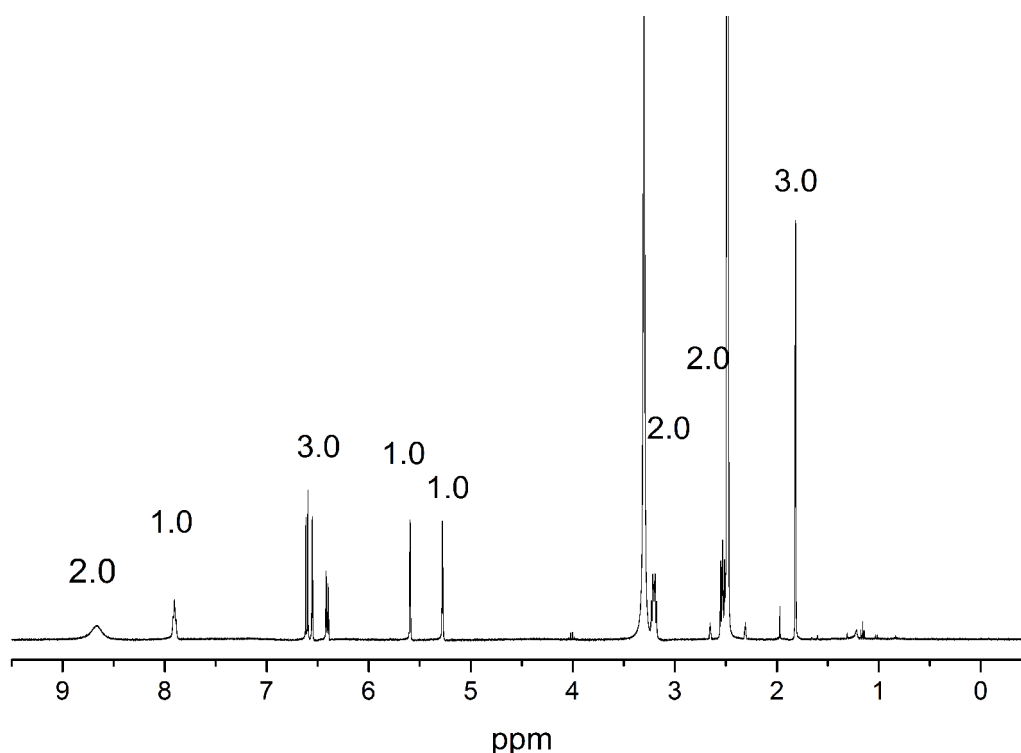
Pro vyhodnocení distribuce molekulové hmotnosti polymerního řetězce byl použit systém HPLC Breeze, provozovaný v režimu gelové permeační chromatografie (GPC) a spojený s detektorem indexu lomu při 40 ° C. Separace byla prováděna pomocí kolony Shodex Ohpak SB-806 M HQ (300 x 8 mm, částice 13 μm) při 40 ° C. Mobilní fází byla voda s průtokem 1,0 ml/min a vstřikovaný objem byl 100 μl . GPC systém byl kalibrován podle úzkých pullulanových standardů v rozmezí 180 až 708 000 g mol^{-1} . Veškeré zpracování dat bylo provedeno pomocí softwaru Empower. Vzorky polymeru o hmotnosti přibližně 3 mg byly rozpuštěny v 1 ml deionizované vody a byly před analýzou zfiltrány [11].

7 SYNTÉZA MONOMERU

Do tříhrdlé baňky s přívodem argonu bylo přidáno 2,653 gramů bezvodého boraxu a 350 ml vody. Směs byla 30 minut probublávána argonem a následně se přidalo 5 gramů dopamin hydrochloridu, jako výchozí látku pro syntézu. První porce (4,192 gramů) uhličitanu sodného se přidala při pH kolem 9,5. Za chlazení reakční baňky v ledové lázni se po kapkách postupně přidalo 2,58 mililitrů metakryoyl chloridu, následně se přidala druhá porce uhličitanu sodného (2,8795 gramu) a pH se zvýšilo na hodnotu kolem 9,8. Světlá suspenze se nechala po dobu šesti hodin míchat při pokojové teplotě viz schéma reakce Obrázek 16. Po šesti hodinách se tato směs okyselila na pH mezi 1-2 a směs se třikrát extrahovala velkým množstvím ethylacetátu. Organická část extraktu se promyla třikrát vodou, vysušila přes bezvodý síran hořečnatý, přefiltrovala a pomalu odpařila za sníženého tlaku na vakuové odparce. Výsledný produkt byl charakterizován pomocí ^1H NMR (Obrázek: 17). Nakonec po charakterizaci byla vypočtená 99.5% čistota produktu a konečná výtěžnost reakce byla 45%.



Obrázek 16: Schéma syntézy dopamin metakrylamidu.

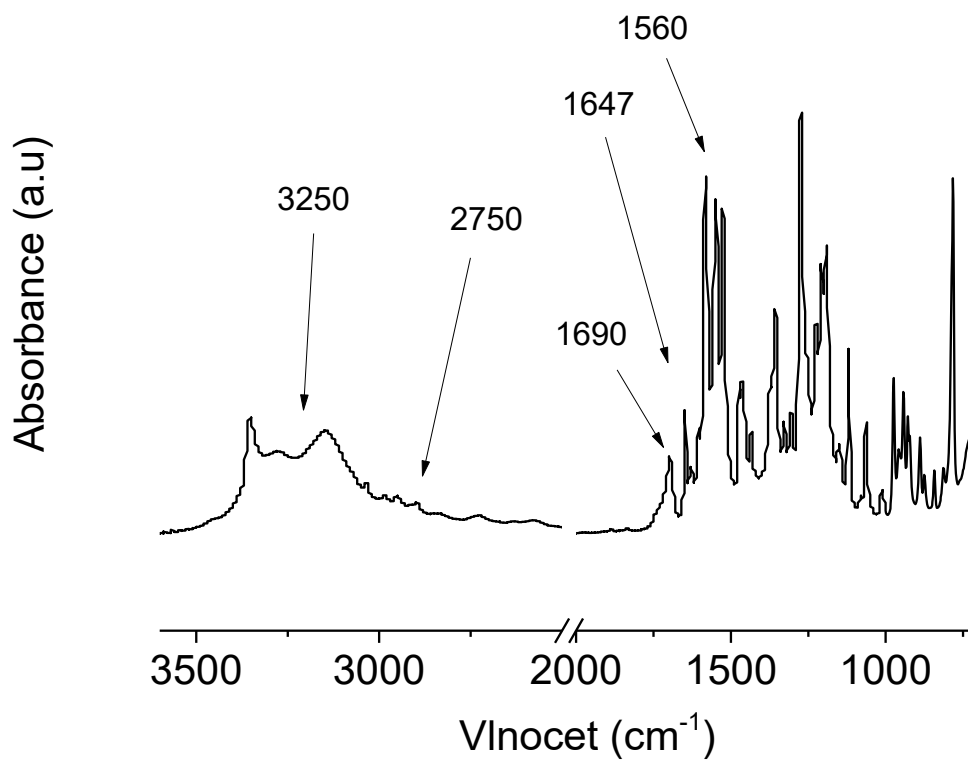


Obrázek 17: ^1H NMR připraveného dopamin metakrylamidu.

Jednotlivé peaky, které je možno vidět na Obrázku 17, jsou podrobně popsány následovně: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.67 (catecholic H), 7.9 (t, CONHCH₂), δ 6.66-6.44 (m, C₆H₃(OH)₂CH₂), 5.58 (COC(CH₃)CHH), 5.27 (COC(CH₃)CHH), 3.20(q, CH₂NHCO), 2.53 (t, C₆H₃(OH)₂CH₂), 1.81 (COC(CH₃)CHH).

Pro důkladnou charakterizaci monomerního produktu bylo také pořízeno FTIR spektrum (Obrázek 18), kde jsou postupně popsány všechny funkční skupiny nacházející se v struktuře dopamin metakrylamidu.

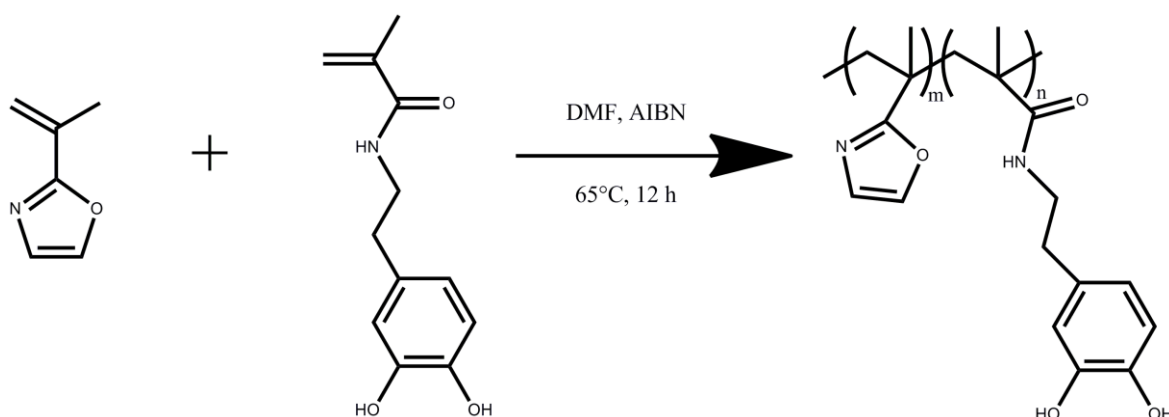
Funkční skupina -N-H a její vibrace je viditelná při vlnočtu 3250 cm^{-1} . Další funkční skupiny odpovídající -OH skupinám na katecholu jsou viditelné při 2750 cm^{-1} . Přítomnost dvojné vazby C=C a její absorpce je vidět u vlnočtu 1647 cm^{-1} a vibrace katecholu -C₆H₅ je pozorovatelná na 1690 cm^{-1} . Poslední a velmi důležité potvrzení úspěšné reakce je vytvoření karbonylové skupiny na amidu. Tato skupina C=O absorbuje při 1560 cm^{-1} . Velmi podobné spektrum a jeho popis byl již publikován [42], z čehož plyne že tato reakce byla úspěšná.



Obrázek 18: FTIR spektrum připraveného dopamin metakrylamidu.

8 PŘÍPRAVA POLYMERU

Do 50 mililitrové Schlenkovi baňky bylo přidáno 30 mililitrů dimethylformamidu. Poté bylo přidáno 120 miligramů azobisisobutyronitrilu jako iniciátoru radikálové reakce. Směs se nechala 30 minut probublávat argonem a poté bylo přidáno odpovídající množství monomerů. Jejich množství je shrnuté v Tabulce 1. Reakční směs se pak nechala polymerovat po dobu 12-ti hodin při teplotě 65°C. Schéma reakce je zobrazená na Obrázku 19.

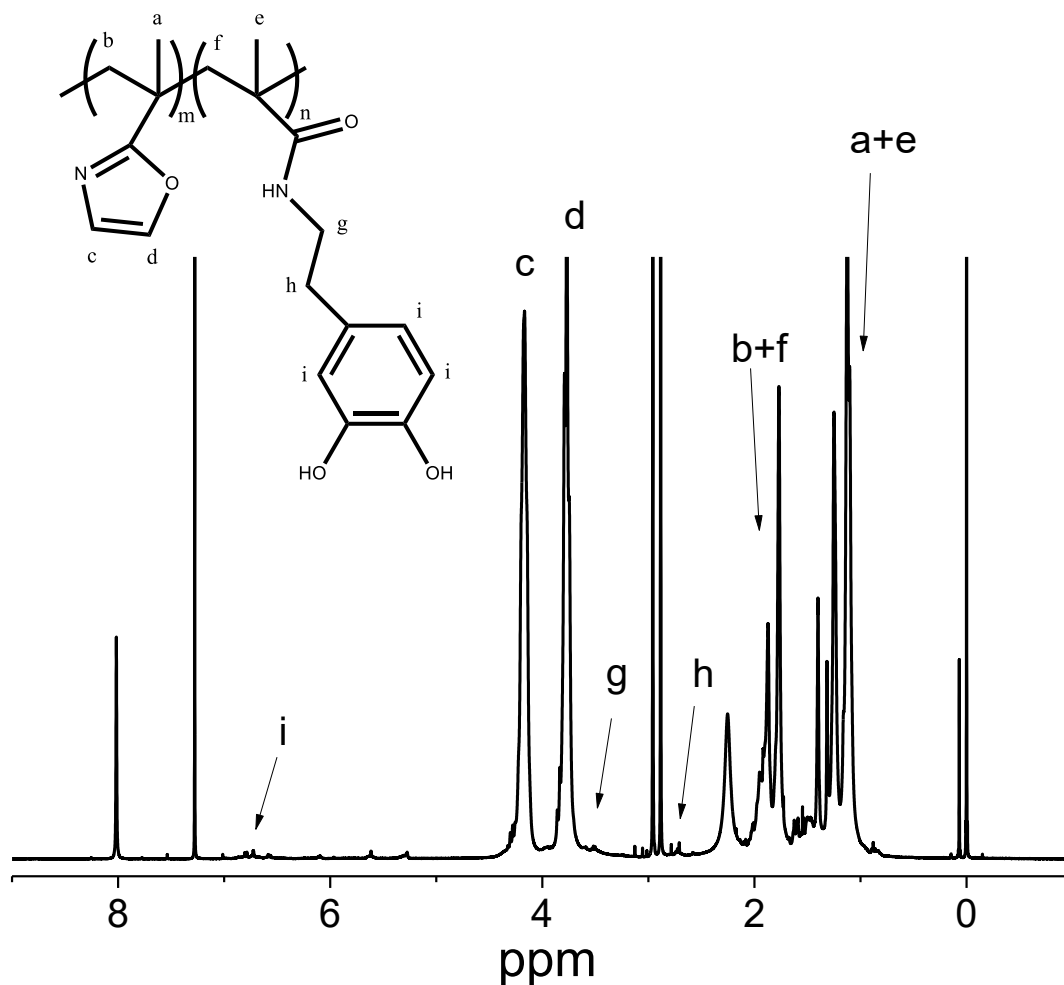


Obrázek 19: Schéma kopolymerace dopamin metakrylamidu a isopropenyl oxazolinu.

Výsledná směs byla přesrážena do hexanu a charakterizována pomocí ^1H NMR (Obrázek 20).

Tabulka 1: Zastoupení jednotlivých složek v reakční směsi.

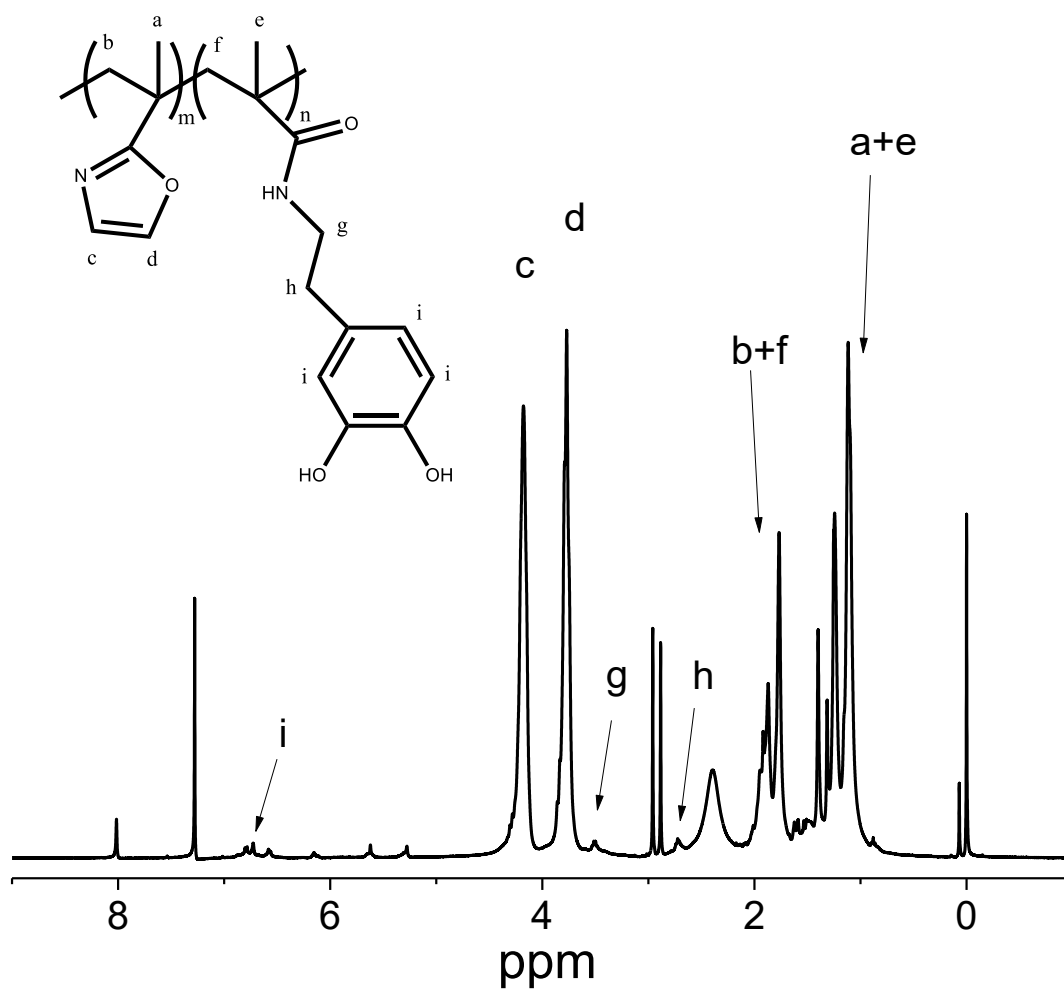
Název vzorku	Zastoupení jednotlivých složek v reakční směsi			
	iPOX (mol)	DMA (mol)	AIBN (mg)	DMF(mL)
DMA 1	99	1	120	30
DMA 2.5	97.5	2.5	120	30
DMA 5	95	5	120	30
DMA 10	90	10	120	30

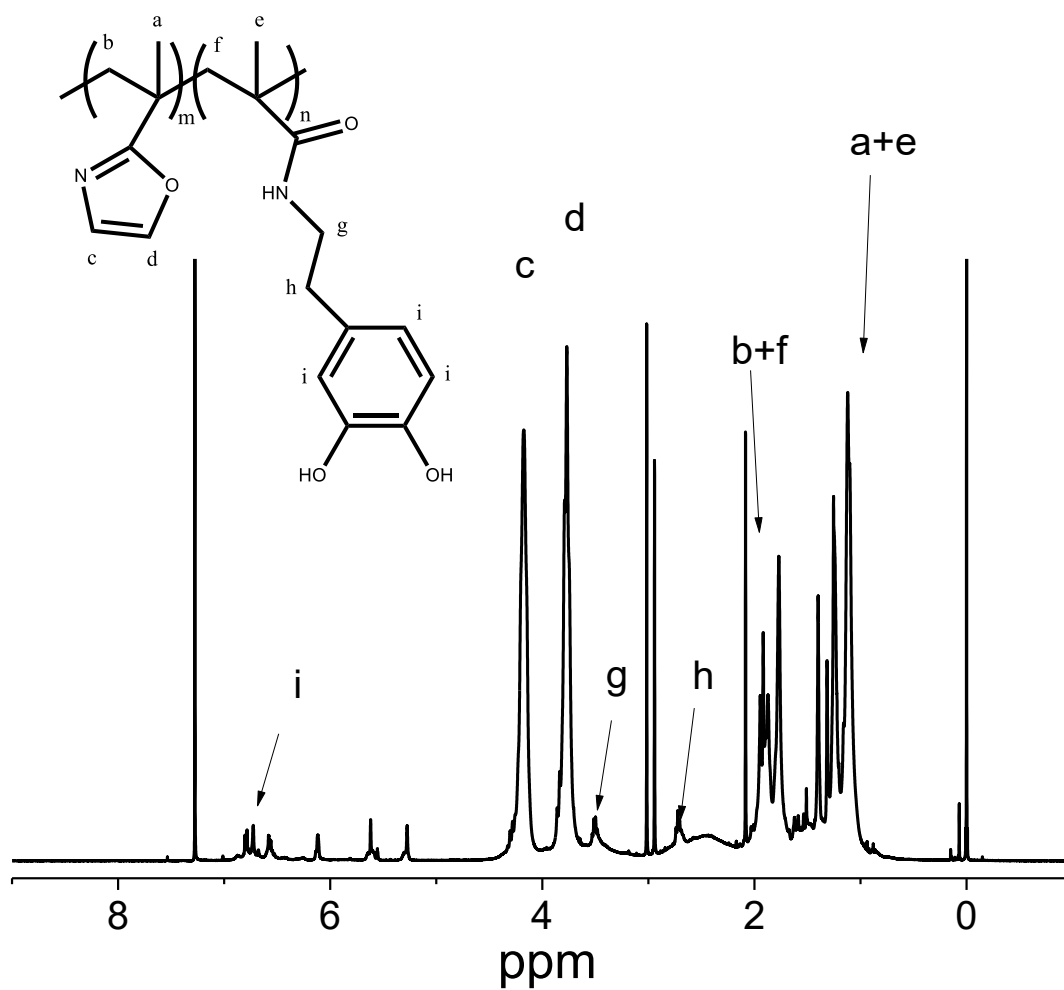


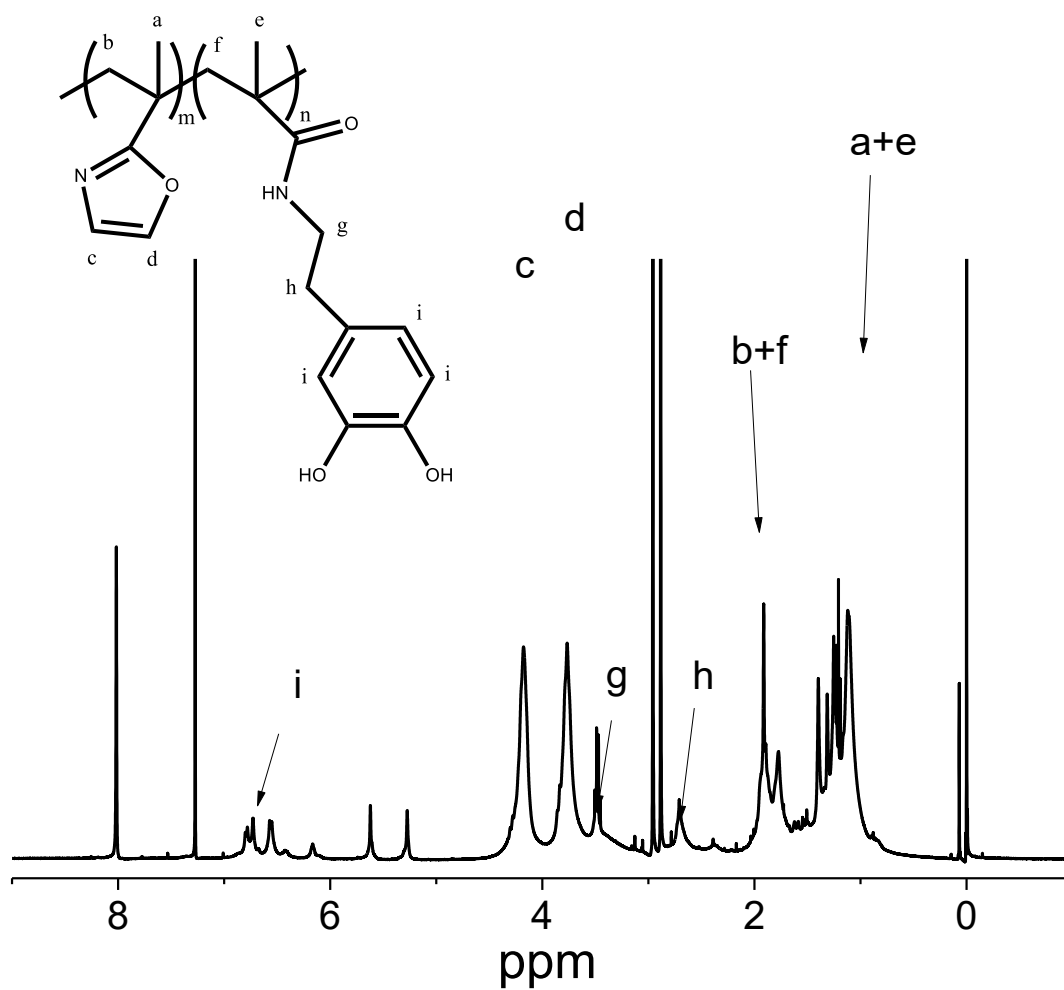
Obrázek 20: ^1H NMR syntetizovaného vzorku DMA1.

Z obrázku je patrné, že se nám povedlo syntetizovat kopolymer a jeho jednotlivé skupiny jsou popsány v Obrázku 20. Navíc z poměru peaku i k peaku c, jsme spočítali poměr jednotlivých monomerů, který v tomto případě činí 0.9% ku 99.1%, což více méně koresponduje s původním poměrem a navázkou pro počáteční polymeraci.

Další reakce byly provedeny dle Tabulky 1 a jejich výsledky jsou ukázány v Obrázcích 21-22 a všechny reakce jsou shrnuté do Tabulky 2. Z obrázků a výsledků v tabulce je patrné že s rostoucím množstvím monomeru dopamin methakrylamidu roste i jeho zastoupení ve výsledném kopolymeru, kdy poměr integrovaného peaku i k integrovanému peaku c v obrázcích 20-24 postupně roste. Konkrétní poměry a tedy finální zastoupení jednotlivých monomerů v kopolymeru jsou v Tabulce 2.

Obrázek 21: ^1H NMR syntetizovaného vzorku DMA 2,5.

Obrázek 22: ^1H NMR syntetizovaného vzorku DMA 5.

Obrázek 23: ^1H NMR syntetizovaného vzorku DMA 10.

Tabulka 2: Finální množství monomerů ve výsledném kopolymeru.

Název vzorku	Isopropenyl oxazolin (%)	Dopamin methakylamid (%)
DMA 1	99.1	0.9
DMA 2.5	97.2	2.8
DMA 5	94.5	5.5
DMA 10	89.0	11.00

Z výsledků gelové permeační chromatografie (Tabulka 3) je patrné že množství DMA v reakční směsi mírně bránilo kopolymerační reakci. Kdy 1% množství DMA v reakční směsi umožnil syntetizovat kopolymer délkou řetězce 45 000 g mol⁻¹. Naproti tomu 10 % DMA již pouze 31 000 g mol⁻¹. Navíc, zabudování monomeru DMA do struktury kopolymeru významně zvýšilo index polydispersity (PDI) z 2.4 u DMA 1% na 3.1 u 5% a 10% DMA. Zde je již patrné že další přidávání DMA nemělo významný vliv na PDI a struktura kopolymeru tudíž nebyla dále narušována.

Tabulka 3: Výsledky gelové permeační chromatografie.

Název vzorku	Mw (g mol ⁻¹)	PDI (-)
DMA 1	45 000	2.4
DMA 2.5	42 000	2.6
DMA 5	36 000	3.1
DMA 10	31 000	3.1

ZÁVĚR

Bakalářská práce byla zaměřena na hydrogely, dopamin a oxazoliny. Hydrogely jsou vzhledem k jejich jedinečným vlastnostem materiály vhodné pro využití v medicínských aplikacích. Polymery dopaminu a oxazolinů jsou díky své biokombailitě vhodné pro výrobu těchto hydrogelů. Díky zajímavým vlastnostem jak polymerů dopaminu tak i polymerů oxazolinů se tato práce věnuje jejich kopolymeraci. Výsledný kopolymer má potenciál na výrobu hydrogelů pro medicínské aplikace, obzvláště pro řízené dodávání léčiv.

Cílem této práce byla syntéza monomeru dopamin metakrylamidu a jeho následná kopolymerace s isopropenyl oxazolinem. Povedlo se nasyntetizovat dostatečné množství monomeru dopamin metakrylamidu (cca 7 g). Výsledný produkt byl charakterizován pomocí ^1H NMR. Pomocí FTIR spektroskopie se charakterizovala přesná struktura a vyplynulo, že syntéza byla úspěšná.

Kopolymerací dopamin metakrylamidu a isopropenyl oxazolinu v různých poměrech DMA/iPOX (1%, 2.5%, 5% a 10%) byly vytvořeny čtyři vzorky kopolymerů. Tyto vzorky byly opět charakterizovány pomocí ^1H NMR. Z poměru peaku katechové funkční skupiny a peaku oxazolinové funkční skupiny, se spočítal finální poměr monomerů ve výsledném kopolymeru a tyto výsledky více méně korespondovaly s původním poměrem a navázkou pro počáteční polymeraci. Vzorky byly dále charakterizovány pomocí gelové permeační chromatografie a z výsledků bylo patrné, že množství DMA v reakční směsi mírně bránilo kopolymerační reakci (z 1% DMA se povedlo syntetizovat delší řetězec než v případě použití 10 % DMA). Zjištěno bylo také, že zabudování monomeru DMA do struktury kopolymeru významně zvýšilo PDI z 2.4 u DMA 1% na 3.1 u 5% a 10% DMA, z výsledků je tedy zřejmé, že další přidávání DMA tedy nemá významný vliv na PDI.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] YAHIA, L.Hocine. History and Applications of Hydrogels. *Journal of Biomedical Sciences* [online]. 2015, **04**. DOI: 10.4172/2254-609X.100013. ISSN 2254609X.
- [2] POUCHLÝ, Julius. *Fyzikální chemie makromolekulárních a koloidních soustav*. Vyd. 3. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-674-6.
- [3] LUK, S. B., KOLLAR, J., CHOVANCOVA, A., MRLIK, M., LACIK, I., MOSNACEK, J. Superabsorbent hydrogels made from bio-sourced butyrolactone monomer in aqueous solution, *Polymer Chemistry*, 2017, **8**, 6039-6049.
- [4] RU, Y. F., FANG, R. C., GU, Z. D., JIANG, L., LIU, M. J. Reversibly Thermosecreting Organogels with Switchable Lubrication and Anti-Icing Performance, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2020, **59**, 1-6.
- [5] BARTOVSKÁ, Lidmila a Marie ŠIŠKOVÁ. *Fyzikální chemie povrchů a koloidních soustav*. Vyd. 6., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2010. ISBN 978-80-7080-745-3.
- [6] CERQUEIRA, Miguel A., Luiz H. FASOLIN, Carolina S.F. PICONE, Lorenzo M. PASTRANA, Rosiane L. CUNHA a António A. VICENTE. Structural and mechanical properties of organogels: Role of oil and gelator molecular structure. *Food Research International* [online]. 2017, **96**, 161-170. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.03.021. ISSN 09639969.
- [7] VINTILOIU, Anda a Jean-Christophe LEROUX. Organogels and their use in drug delivery — A review. *Journal of Controlled Release* [online]. 2008, **125**, 179-192. DOI: 10.1016/j.jconrel.2007.09.014. ISSN 01683659.
- [8] BAHRAM, Morteza, Naimeh MOHSENI a Mehdi MOGHTADER. An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. MAJEE, Sutapa Biswas, ed. *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*. InTech, 2016, DOI: 10.5772/64301. ISBN 978-953-51-2509-9.
- [9] KOLLAR, J., MRLIK, M., MORAVCIKOVA, D., KRONEKOVA, Z., LIPTAJ, T., LACIK, I., MOSNACEK, J. Tulips: A Renewable Source of Monomer for Superabsorbent Hydrogels, *Macromolecules*, 2016, **49**, 4047-4056.
- [10] LUBTOW, M. M., MRLIK, M., HAHN, L., ALTMAN, A., BEUDERT, M., LUHMANN, T., LUXENHOFER, R., Temperature-Dependent Rheological and Viscoelastic Investigation of a Poly(2-methyl-2-oxazoline)-b-poly(2-iso-butyl-2-

oxazoline)-b-poly(2-methyl-2-oxazoline)-Based Thermogelling Hydrogel, *Journal of Functional Biomaterials*, 2019, **30**, 36.

[11] MRLÍK, Miroslav, Mário ŠPÍREK, Jassim AL-KHORI, Ali Abdulrahman AHMAD, Jaroslav MOSNAČEK, Mariam AlAli ALMAADEED a Peter KASÁK. Mussel-mimicking sulfobetaine-based copolymer with metal tunable gelation, self-healing and antibacterial capability. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020, **13**, 193-204. DOI: 10.1016/j.arabjc.2017.03.009. ISSN 18785352.

[12] JIANG, Z., TAN, M. L., TAHERI, M., YAN, Q., TSUZUKI, T., GARDINER, M. G., DIGGLE, B., CONNALL, L. A. Strong, Self-Healable, and Recyclable Visible-Light-Responsive Hydrogel Actuators, *Angewandte Chemie-International Edition*, 2020, **59**, 7049-7056.

[13] KLOFÁČ, Jiří. *Studie bobtnání a uvolňování vybraného polymerního materiálu pro řízené uvolňování látek v medicíně*. Zlín, 2013. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.

[14] HRABOVSKÝ, Martin. *Možnosti síťování hydrogelů přírodními látkami*. Zlín, 2014. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Fakulta technologická.

[15] CHUNG, Ying-Chien a Chih-Yu CHEN. Antibacterial characteristics and activity of acid-soluble chitosan. *Bioresource Technology* [online]. 2008, **99**(8), DOI: 10.1016/j.biortech.2007.06.044.

[16] LIN, Chien-Chi, Kriti S., Anseth, K.S. PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine. *Pharm Res* 26 [online], 2009, 631–643. DOI: 10.1007/s11095-008-9801-2

[17] HACKER, M.C. a A.G. MIKOS. Synthetic Polymers. *Principles of Regenerative Medicine* [online]. Elsevier, 2011, 2011, s. 587-622. DOI: 10.1016/B978-0-12-381422-7.10033-1. ISBN 9780123814227.

[18] BAHRAM, Morteza, Naimeh MOHSENI a Mehdi MOGHTADER. An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. MAJEE, Sutapa Biswas, ed. *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels* [online]. InTech, 2016,. DOI: 10.5772/64301. ISBN 978-953-51-2509-9

[19] CALÓ, Enrica a Vitaliy V. KHUTORYANSKIY. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer*

Journal [online]. 2015, **65**, 252-267, DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024. ISSN 00143057. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014305714004091>

[20] JHA, Omkant, T.K. YADAV a R.A. YADAV. Structural and vibrational study of a neurotransmitter molecule: Dopamine [4-(2-aminoethyl) benzene-1,2-diol]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [online]. 2018, **189**, 473-484. DOI: 10.1016/j.saa.2017.07.067. ISSN 13861425.

[21] KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM. *Barevný atlas biochemie*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-2977-0.

[22] MEISER, Johannes, Daniel WEINDL a Karsten HILLER. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling* [online]. 2013, **11**. DOI: 10.1186/1478-811X-11-34. ISSN 1478-811X.

[23] YANO, Getinet. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders. *Journal of Mental Disorders and Treatment* [online]. 2016, **2**. DOI: 10.4172/2471-271X.1000120. ISSN 2471271X.

[24] COJIMELUKWE, Philippa. Health Considerations in the Use of Beverages. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* [online]. 2019, **13**(3). DOI: 10.26717/BJSTR.2019.13.002395. ISSN 25741241

[25] VATANKHAH-VARNOOSFADERANI, Mohammad, Saud HASHMI, Amin GHAVAMINEJAD a Florian J. STADLER. Rapid self-healing and triple stimuli responsiveness of a supramolecular polymer gel based on boron–catechol interactions in a novel water-soluble mussel-inspired copolymer. *Polym. Chem*, 2014, **5**(2), 512-523. DOI: 10.1039/C3PY00788J. ISSN 1759-9954.

[26] ZHANG, Chen-Ming, Si-Yong QIN, Yin-Jia CHENG a Ai-Qing ZHANG. Construction of poly(dopamine) doped oligopeptide hydrogel. *RSC Adv* [online]. 2017, **7**(80), 50425-50429. DOI: 10.1039/C7RA10363H. ISSN 2046-2069.

[27] CHE, Dandan, Jie CHENG, Zhongyin JI, Shijuan ZHANG, Guoliang LI, Zhiwei SUN a Jinmao YOU. Recent advances and applications of polydopamine-derived adsorbents for sample pretreatment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* [online]. 2017, **97**, 1-14. DOI: 10.1016/j.trac.2017.08.002. ISSN 01659936.

- [28] HOOGENBOOM, Richard. Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2009, **48**(43), 7978-7994. DOI: 10.1002/anie.200901607. ISSN 14337851.
- [29] ADAMS, Nico a Ulrich S. SCHUBERT. Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2007, **59**(15), 1504-1520. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.018. ISSN 0169409X.
- [30] KEMPE, Kristian. Chain and Step Growth Polymerizations of Cyclic Imino Ethers: From Poly(2-oxazoline)s to Poly(ester amide)s. *Macromolecular Chemistry and Physics* [online]. 2017, **218**(11). DOI: 10.1002/macp.201700021. ISSN 10221352.
- [31] AOI, K. Polymerization of oxazolines. *Progress in Polymer Science*. 1996, **21**(1), 151-208. DOI: 10.1016/0079-6700(95)00020-8. ISSN 00796700.
- [32] KRONEKOVÁ, Zuzana, Marcel MIKULEC, Nadežda PETRENČÍKOVÁ, et al. Ex Vivo and In Vitro Studies on the Cytotoxicity and Immunomodulative Properties of Poly(2-isopropenyl-2-oxazoline) as a New Type of Biomedical Polymer. *Macromolecular Bioscience* [online]. 2016, **16**(8), 1200-1211. DOI: 10.1002/mabi.201600016. ISSN 16165187.
- [33] RAUS, Vladimír, Ana HOLOŠ, Juraj KRONEK a Jaroslav MOSNÁČEK. Well-Defined Linear and Grafted Poly(2-isopropenyl-2-oxazoline)s Prepared via Copper-Mediated Reversible-Deactivation Radical Polymerization Methods. *Macromolecules* [online]. 2020, **53**(6), 2077-2087
- [34] LEGROS, Camille. *Engineering of poly (2-oxazoline)s for potential use in biomedical applications*. 2014, Kanada, Université de Bordeaux; University of Waterloo.
- [35] GARCÍA-PEÑAS, Alberto, Chandra Sekhar BISWAS, Weijun LIANG, Yu WANG, Pianpian YANG a Florian J. STADLER. Effect of Hydrophobic Interactions on Lower Critical Solution Temperature for Poly(N-isopropylacrylamide-co-dopamine Methacrylamide) Copolymers. *Polymers* [online]. 2019, **11**(6) . DOI: 10.3390/polym11060991. ISSN 2073-4360.
- [36] LIU, K., N. Y. ZHOU, C. X. XIE, B. MOU a Y. N. AI. Design dopamine-modified polypropylene fibers towards removal of heavy metal ions from water. *AIP Advances* [online]. 2017, **7**(4). DOI: 10.1063/1.4979925. ISSN 2158-3226.

- [37] FAN, Ka Wai, Justine J. ROBERTS, Penny J. MARTENS, Martina H. STENZEL a Anthony M. GRANVILLE. Copolymerization of an indazole ligand into the self-polymerization of dopamine for enhanced binding with metal ions. *Journal of Materials Chemistry B* [online]. 2015, **3**(37), 7457-7465. DOI: 10.1039/C5TB01150G. ISSN 2050-750X
- [38] YU, Qi - Hang, Chen - Ming ZHANG, Zhi - Wei JIANG, Si - Yong QIN a Ai - Qing ZHANG. Mussel - Inspired Adhesive Polydopamine - Functionalized Hyaluronic Acid Hydrogel with Potential Bacterial Inhibition. *Global Challenges* [online]. 2020, **4**(2). DOI: 10.1002/gch2.201900068. ISSN 2056-6646.
- [39] OLESZKO-TORBUS, Natalia, Alicja UTRATA-WESOŁEK, Wojciech WAŁACH a Andrzej DWORAK. Solution behavior of thermoresponsive random and gradient copolymers of 2-n-propyl-2-oxazoline. *European Polymer Journal* [online]. 2017, **88**, 613-622. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2016.11.008. ISSN 00143057.
- [40] ADAMS, Nico a Ulrich S. SCHUBERT. Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2007, **59**(15), 1504-1520. DOI: 10.1016/j.addr.2007.08.018. ISSN 0169409X.
- [41] HOOGENBOOM, Richard. Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2009, **48**(43), 7978-7994. DOI: 10.1002/anie.200901607. ISSN 14337851.
- [42] JO, Sueng a Jeong SOHN. Biomimetic Adhesive Materials Containing Cyanoacryl Group for Medical Application. *Molecules* [online]. 2014, **19**(10), 16779-16793. DOI: 10.3390/molecules191016779. ISSN 1420-3049.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

poly-HEMA	polyhydroxyethylmetakrylát
DOPA	3,4-dihydroxyfenylalanin
-NH ₂	aminová skupina
-COOH	karboxylová skupina
-OH	hydroxylová skupina
-CO-NH ₂	amidová skupina
PVA	polyvinylalkohol
PEG	polyethylenglykol
PMMA	polymethylmetakrylát
HFIM	polyhexafluorizopropylmetakrylát
ADHD	„Attention Deficit Hyperactivity Disorder“) – hyperkinetická porucha
TH	tyrosinhydroxyláza
DBH	dopamin-β-hydroxyláza
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyfenylalanin
PNMT	fenyletanolamin-N-metyltransferázy
PDA	polydopamin
PIPOx	poly2-ispopenyl-2-oxazolin
RAFT	polymerace s reverzibilním adičním fragmentačním řetězcem
RDRP	radikálová polymerace s reverzibilní deaktivací
PNIPAM	polyN-isopropylakrylamid
LCST	dolní kritická teplota rozpouštění
DMA	metakrylamid
NIPAM	N-isopropylakrylamid
DHI	5,6 dihydroxy-1H-indazol
DMAA	N,N-dimethylakrylamidu

DMSO	dimethylsulfoxid
HA	kyselina hyaluronová
DNA	deoxyribonukleová kyselina
RNA	ribonukleová kyselina
FTIR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací
NMR	nukleární magnetické rezonance
^1H NMR	vodíkové spektrum nukleární magnetické rezonance
GPC	gelová permeační chromatografie
AIBN	azobisisobutyronitril
DMF	dimethylformamid
PDI	index polydispersity

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Klasifikace organogelů [7].....	13
Obrázek 2: Strukturní vzorec PVA [13].	16
Obrázek 3: Strukturní vzorec PEG [16].....	16
Obrázek 4: Strukturní vzorec polyHEMA [13].	17
Obrázek 5: Vzorec dopaminu [23].....	20
Obrázek 6: Syntéza katecholaminů [20].....	21
Obrázek 7: 2-oxazoliny, 3-oxazoliny, 4-oxazoliny [30].....	23
Obrázek 8: Vznik oxazolinů reakcí nitrilů a aminalkoholů [31].	24
Obrázek 9: Vznik oxazolinů reakcí isokyanátů a aminalkoholů [31].....	24
Obrázek 10: Vznik oxazolinů cyklizací hydroxyakrylu izokyanidu [31].....	24
Obrázek 11: Vznik oxazolinů izomerací N-acylaziridů [31].....	24
Obrázek 12: Schéma mechanismu kationtové polymerace 2-oxazolinů	25
Obrázek 13: Vodný Cu (0) – RDRP IPOx za optimalizovaných podmínek [33].....	26
Obrázek 14: Možnosti syntézy hydrogelů polyoxazolinů [34].....	27
Obrázek 15: Chemická ilustrace přípravy multifunkčního hydrogelu PDA-HA, zachycením volných radikálů a bakteriální inhibicí [38].....	29
Obrázek 16: Schéma syntézy dopamin metakrylamidu.....	35
Obrázek 17: ¹ H NMR připraveného dopamin metakrylamidu.	36
Obrázek 18: FTIR spektrum připraveného dopamin metakrylamidu.	37
Obrázek 19: Schéma kopolymerace dopamin metakrylamidu a isopropenyl oxazolinu.....	38
Obrázek 20: ¹ H NMR syntetizovaného vzorku DMA1.	39
Obrázek 21: ¹ H NMR syntetizovaného vzorku DMA 2,5.	40
Obrázek 22: ¹ H NMR syntetizovaného vzorku DMA 5.	41
Obrázek 23: ¹ H NMR syntetizovaného vzorku DMA 10.	42

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Zastoupení jednotlivých složek v reakční směsi.	38
Tabulka 2: Finální množství monomerů ve výsledném kopolymeru.	42
Tabulka 3: Výsledky gelové permeační chromatografie.	43

