

Příprava chytrých kopolymerů pro medicínské aplikace

Tereza Ďurčová

Bakalářská práce
2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Tereza Ďurčová
Osobní číslo: T21890
Studijní program: B0711A130009 Materiály a technologie
Specializace: Biomateriály a kosmetika
Forma studia: Prezenční
Téma práce: Příprava chytrých kopolymerů pro medicínské aplikace

Zásady pro vypracování

Materiály umožňující opakovatelnou změnu fyzikálních vlastností vlivem vnějšího podnětu klasifikovány jako chytré systémy. Tyto podněty mohou být změna pH nebo teploty. Tyto materiály pak mění své vlastnosti jako např. viskozitu. Dále pak mohou vykazovat tzv. "self-healing" efekt, samozacelení po předešlém mechanickém poškození. Materiály s těmito vlastnostmi mohou najít uplatnění zejména v oblasti regenerativní medicíny.

Student se bude v rešeršní části zabývat přípravami různých monomerů na báze akrylátu a methakrylátu s využitím esterifikačních reakcí.

Pak se bude zabývat různými technikami jejich kopolymerace s komerčně dostupnými systémy.

Nakonec rozepíše základní charakteristiky pro hodnocení monomerů, jejich polymerů a kopolymerů a jejich případné aplikace.

V experimentální části student připraví různé monomery na báze akrylátu.

Poté optimalizuje kopolymerační reakce připravených a komerčně dostupných monomerů.

Nakonec bude charakterizovat a hodnotit jejich základní chemické a fyzikální vlastnosti.

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

Seznam doporučené literatury:

- [1] LI, G.Z., LI, L.H.Z., WANG, Z.Q., ZHONG, S.Q., LI, M.K., WANG, H.W., YUAN, L., The Construct of triple responsive nano-composite and its antibacterial effect, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2022, vol. 212, 112378.
- [2] YANG, H.Q., WANG, P.P., GENG, F., WU, W.W., SONG, F. X., DING, C.F., Copolymerization of zwitterioninc sulfobetaine and hydrophobic acrylamide based antifouling electrochemical biosensors for detection of CA125 in clinical serum samples, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2023, vol. 387, 133820.
- [3] WANG, Y., HE, C.Y., CHEN, C., DONG, W. T., YENG, X.K., WU, Y., KONG, Q.Q., YAN, B., Thermoresponsive Self-healing Zwitterionic Hydrogel as an In Situ Gelling Wound Dressing for Rapid Wound Healing, *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2022, vol. 14, 55342-55353.

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

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2024**
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan

Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.
ředitel ústavu

PROHLÁŠENÍ AUTORKY 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 pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studentky: Tereza Ďurčová

.....
podpis studentky

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá v teoretické části výzkumem materiálů s chytrými vlastnostmi, které umožňují opakovaně měnit své fyzikální vlastnosti v reakci na vnější podněty, jako je změna pH nebo teploty. Tyto materiály, klasifikované jako chytré systémy, mohou upravovat své vlastnosti, jako je viskozita, a rovněž vykazují schopnost samozacelení po mechanickém poškození, což nazýváme "self-healing" efektem. Tyto vlastnosti dávají těmto materiálům velký potenciál pro využití v oblasti regenerativní medicíny.

V praktické části práce byly provedeny experimenty, ve kterých byly připraveny různé monomery na bázi dopaminu. Následně byly optimalizovány kopolymerační reakce připravených a komerčně dostupných monomerů. Poté byly provedeny charakterizace a hodnocení základních chemických a fyzikálních vlastností těchto materiálů, aby bylo lépe porozuměno jejich chování a tím pádem jednoduššího využití v zamýšlených medicínálních aplikacích.

Klíčová slova: chytré materiály, vnější podněty, medicínské aplikace, dopamin

ABSTRACT

The theoretical part of this bachelor thesis deals with the research of materials with smart properties that allow to change their physical properties repeatedly in response to external stimuli such as pH or temperature changes. These materials, classified as smart systems, can modify their properties, such as viscosity, and also show the ability to self-heal after mechanical damage, which we call the "self-healing" effect. These properties give these materials great potential for use in the field of regenerative medicine.

In the practical part of the work, experiments were carried out in which different dopamine-based monomers were prepared. Subsequently, the copolymerization reactions of the prepared and commercially available monomers were optimized. Then, characterization and evaluation of the basic chemical and physical properties of these materials were performed to better understand their behavior and thus their facile utilization in intended medical applications.

Keywords: smart materials, external stimuli, medical applications, dopamine

Ráda bych poděkovala Ing. Miroslavu Mrlíkovi, Ph.D. za jeho vedení a cenné rady během psaní mé bakalářské práce. Děkuji za jeho trpělivost a odborné rady při práci v laboratoři. Také bych chtěla poděkovat Ing. Markétě Ilčíkové, Ph.D., která mi vždy mi vždy v laboratoři poradila. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za neustálou podporu a povzbuzení po celou dobu mého studia a při psaní této práce.

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

OBSAH

ÚVOD	9
I TEORETICKÁ ČÁST	10
1 CHYTRÉ MATERIÁLY	11
1.1 DEFINICE A ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI CHYTRÝCH MATERIÁLŮ	12
1.2 TYPY CHYTRÝCH MATERIÁLŮ	12
1.2.1 Piezoelektrické materiály	13
1.2.2 Elektrostriktivní materiály	13
1.2.3 Elektroreologické kapaliny	13
1.2.4 Magnetostrikční materiály	14
1.2.5 Magnetoreologické kapaliny	14
1.2.6 Slitiny s tvarovou pamětí	14
1.2.7 Optická vlákna	14
1.2.8 Chytré biomateriály	15
2 CHYTRÉ HYDROGELY	16
2.1 ZWITTERIONTOVÝ HYDROGEL	16
2.2 MONOMER DOPAMIN METHALKRYLAMID	17
2.2.1 Dopamin	18
2.2.2 Dopamin jako pH responzivní látka	18
2.2.3 Syntéza dopaminu	19
2.2.4 Využití dopaminu	19
2.3 CHYTRÉ CHOVÁNÍ POLYMERŮ	20
2.3.1 Dynamika chytrých polymerů ve vodě	20
2.3.2 Stimulační reaktivita blokových kopolymerů	20
2.3.3 Chytré polymery: Rozhraní a fáze	21
2.3.4 Transformace polymerů při nabobtnání	21
3 KLASIFIKACE CHYTRÝCH POLYMERŮ REAGUJÍCÍCH NA VNĚJŠÍ PODNĚTY	22
3.1 CHYTRÉ POLYMERY REAGUJÍCÍ NA TEPLOTNÍ PODNĚTY	22
3.1.1 Poly (N-isopropylakrylamid) jako termoresponzivní látka	23
3.2 CHYTRÉ POLYMERY REAGUJÍCÍ NA ZMĚNY PH	23
3.4 POLYMERY REAGUJÍCÍ NA MAGNETICKÉ POLE	24
3.5 POLYMERY CITLIVÉ NA SVĚTLO	24
3.5.1 Fotoaktuátory	25
3.6 POLYMERY REAGUJÍCÍ NA BIOLOGICKÉ STIMULY	26
4 POTENCIÁLNÍ APLIKACE	27
4.1 TERMOCITLIVÉ MICELY PRO DODÁVÁNÍ LÉČIV	27
4.2 APLIKACE POLYMERŮ CITLIVÝCH NA PH	28
4.2.1 Systémy podávání léků	28
4.2.2 Přenašeči genů	28

4.2.3	Glukózové senzory	29
4.3	CHYTRÉ POLYMERNÍ HYDROGELY	29
II	PRAKTICKÁ ČÁST	30
5	HLAVNÍ CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE.....	31
6	MATERIÁLY	32
7	PŘÍPRAVA MATERIÁLŮ.....	33
7.1	SYNTÉZA MONOMERU DOPAMIN METHAKRYLAMIDU	33
7.2	SYNTÉZA MONOMERU DOPAMIN AKRYLAMIDU	34
7.3	SYNTÉZA GELŮ NA BÁZI AKRYLÁTŮ A METHAKRYLÁTŮ	34
7.3.1	Botnání hydrogelů.....	35
7.4	PŘÍPRAVA KOPOLYMERU ZWITTERIONTOVÉHO SULFBETAINU A AKRYLAMIDU	36
7.5	SYNTÉZA KOPOLYMERNÍCH HYDROGELOVÝCH ČÁSTIC	38
8	METODY CHARAKTERIZACE.....	39
8.1	FOURIEROVA TRANSFORMAČNÍ INFRAČERVENÁ SPEKTROSKOPIE (FTIR)	39
8.2	VODÍKOVÁ NUKLEÁRNÍ MAGNETICKÁ REZONANCE (¹ HNMR)	39
8.3	SLOUPCOVÁ CHROMATOGRRAFIE.....	39
8.4	CHROMATOGRRAFIE NA TENKÉ VRSTVĚ (TLC).....	39
8.5	HODNOCENÍ VISKOELASTICKÝCH VLASTNOSTÍ.....	40
8.6	BUNĚČNÁ KULTIVACE	40
8.7	TEST CYTOTOXICITY	40
9	VÝSLEDKY A DISKUSE.....	42
9.1	MONOMER DOPAMIN METHAKRYLAMID.....	42
9.2	MONOMER DOPAMIN AKRYLAMID	45
9.3	HYDROGELY NA BÁZI AKRYLÁTŮ A METHAKRYLÁTŮ.....	46
9.4	KOPOLYMERU ZWITTERIONTOVÉHO SULFBETAINU A AKRYLAMIDU	48
9.5	KOPOLYMERNÍ HYDROGELOVÉ ČÁSTICE	49
9.6	VISKOELASTICKÉ VLASTNOSTI.....	50
9.7	CYTOTOXICITA	52
	ZÁVĚR.....	53
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	55
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	63
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	65
	SEZNAM TABULEK	66
	SEZNAM ROVNIC.....	67

ÚVOD

Chytré materiály a polymery představují inovativní třídu materiálů, která zaznamenává stále rostoucí zájem v oblasti výzkumu a aplikací. Tyto materiály jsou schopny reagovat na vnější podněty a prostředí a měnit své vlastnosti v reakci na tyto stimuly. Tento adaptivní charakter poskytuje široké spektrum možností pro jejich využití v různých odvětvích, včetně medicíny (Bahl et al., 2020).

V medicíně se stávají chytré materiály důležitým prvkem pro vývoj nových léčebných postupů a diagnostických nástrojů. Jejich schopnost reagovat na vnější stimuly, jako je teplota, potenciál vodíku (pH) nebo přítomnost specifických molekul, umožňuje cíleně ovlivňovat biologické procesy v těle. To nabízí nové možnosti v léčbě různých onemocnění a vytváří prostředí pro přesnější a účinnější léčebné metody (Mekhzoun et al., 2020).

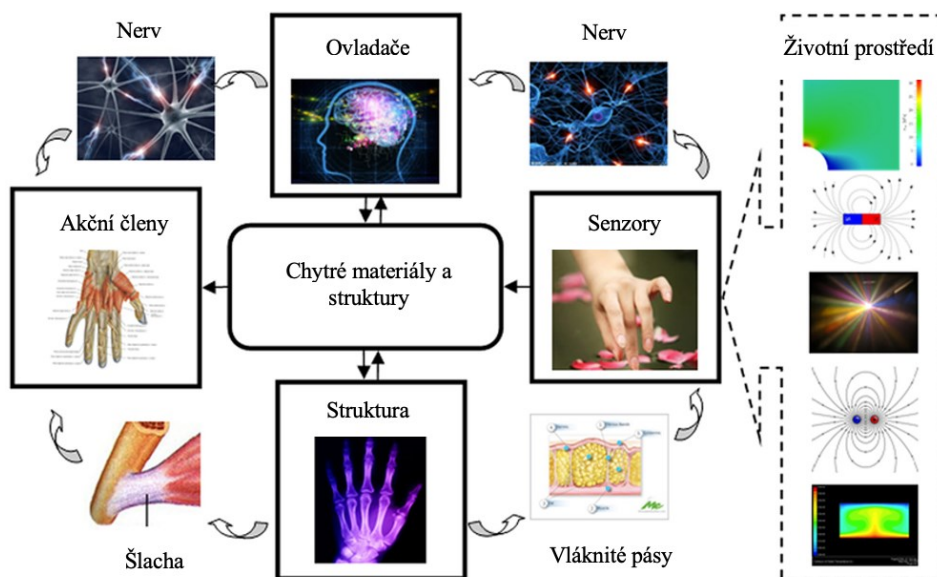
Tato práce se zabývá studiem chytrých materiálů a polymerních systémů a jejich využití v medicíně. Praktická část práce se zaměřuje na přípravu a charakterizaci monomerů na bázi dopaminu a jejich následnou kopolymeraci s komerčně dostupnými systémy. Cílem je optimalizovat reakční podmínky a získat polymery s požadovanými chemickými a fyzikálními vlastnostmi, které mohou být potenciálně využity v lékařství.

Práce se zaměřuje na zhodnocení těchto materiálů a jejich schopnosti reagovat na vnější podněty, což má zásadní význam pro jejich budoucí aplikace v oblasti medicíny. Získané poznatky mohou přispět k dalšímu rozvoji chytrých materiálů a polymerních systémů a k jejich širšímu využití v medicínských aplikacích.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 CHYTRÉ MATERIÁLY

Syntézu nových materiálů výrazně zlepšila věda a technologie za posledních 20 let. Existují čtyři hlavní kategorie materiálů: polymery, keramika, kovy a chytré materiály. Chytré materiály se stávají stále oblíbenějšími, protože nabízejí mnoho aplikací, které běžné materiály nemají. Materiály s výjimečnými schopnostmi, jako je schopnost změny tvaru jednoduchým přidáním tepla nebo okamžitá změna fáze blízkostí k magnetu, jsou klasifikovány jako chytré materiály. Tato nová éra chytrých materiálů bude mít významný vliv na lidstvo. Například některé z těchto materiálů jsou schopny adaptovat své vlastnosti podle prostředí, jiné mají sensorické funkce a některé se dokážou automaticky regenerovat, zatímco další mají schopnost samodegradace. Různé inteligentní materiály již existují, jako jsou piezoelektrické materiály, slitiny s tvarovou pamětí, magnetoreologické materiály a elektroostatické materiály a mnoho dalších, které je třeba objevit (Bahl et al., 2020).



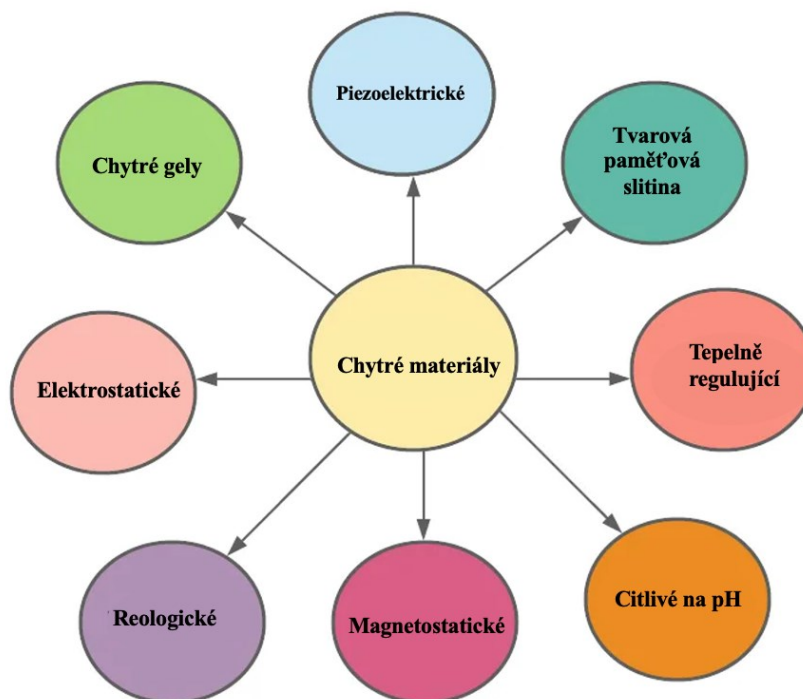
Obrázek 1: Chytré materiály (Sun et al., 2016)

1.1 Definice a základní vlastnosti chytrých materiálů

Chytré materiály nelze definovat konkrétní jedinou definicí. Obecně se dá říct, že jsou to materiály, které dokáží navrátit svůj původní tvar na konkrétní podněty. Lze je také definovat jako pokročilé materiály, které mohou chytre reagovat na změny prostředí. Kromě toho bylo definováno pět společných základních charakteristik, které odlišují chytrý materiál od tradičnějších materiálů, jako je pomíjivost, bezprostřednost, samočinnost, přímot a selektivita (Bahl et al.,2020; Mekhzoun et al., 2020).

1.2 Typy chytrých materiálů

Na základě vlastností chytrých materiálů se kategorizují na aktivní a pasivní. Pasivní chytré materiály mají schopnost změnit jednu formu energie (tepelnou, elektrickou, chemickou, mechanickou a optickou) na jinou formu. Příkladem mohou být optická vlákna, která jsou schopna přenášet elektromagnetické vlny. Aktivní chytré materiály jsou materiály, které nemohou změnit své vlastnosti při vystavení vnějších podnětů (Bahl et al., 2020; Qader et al., 2019).



Obrázek 2: Rozdělení chytrých materiálů (Vaidkar, 2021)

1.2.1 Piezoelektrické materiály

Při působení napětí nebo deformace mění piezoelektrický materiál mechanickou energii na energii elektrickou. Může k tomu docházet i naopak. Struktura piezoelektrického materiálu je velmi jednoduchá. Piezoelektrický efekt probíhá ve všech směrech a lze jej rozdělit na dva hlavní efekty: přímý piezoelektrický efekt a inverzní piezoelektrický efekt (Hamdi et al.,2018).

1.2.1.1 Přímý piezoelektrický jev

Přímý piezoelektrický jev popisuje, že kdykoli je na piezoelektrický materiál vyvíjen mechanické namáhání, vytváří elektrický náboj. Přímý piezoelektrický efekt se také nazývá generátorový efekt nebo sensorový efekt. Přímý účinek piezoelektrika se využívá především v senzorech (Bahl et al., 2020).

1.2.1.2 Inverzní piezoelektrický jev

Inverzní piezoelektrický efekt je vlastnost piezoelektrických materiálů vyvinout napětí, když je aplikováno elektrické napětí. Inverzní piezoelektrický efekt je také známý jako vedlejší efekt nebo efekt ovladače. Inverzní efekt používaný u piezoelektrických aktuátorů (Drossel et al., 2015).

1.2.2 Elektrostriktivní materiály

Tyto materiály vykazují vlastnosti podobné piezoelektrickým materiálům, ale mechanická změna je úměrná druhé mocnině elektrického pole. Tato vlastnost způsobuje vždy posunutí ve stejném směru (Akhras, 2000).

1.2.3 Elektroeologické kapaliny

Elektroeologická kapalina je suspenze velmi malých částic v elektrické izolační kapalině, která se rychle organizuje do pevné struktury ve směru aplikovaného elektrického pole. Tato kapalina přechází mezi gelovým a kapalným stavem při změně elektrického pole. Některé vlastnosti elektroeologických kapalin jsou tuhé, v elektrickém poli se mění koeficient

tlumení, vysoká dielektrická konstanta, pevnost mezifázové vazby, stabilní reologie a dielektrika v přírodě (Seo, 2011; Lin et al., 2017).

1.2.4 Magnetostrikční materiály

Tyto materiály vykazují změny tvaru vlivem magnetického pole a také změnu magnetizace vlivem mechanického namáhání. Magnetostrikční materiály mohou přeměnit magnetickou energii na kinetickou energii nebo naopak. Obecně jsou materiály magnetostrikčních aktuátorů podobné piezoelektrickým materiálům, avšak reagují na magnetická pole spíše než na elektrická pole. Magnetostrikční materiály jsou velmi drahé. Obsahují jeden z nejvzácnějších materiálů vzácných zemin, mohou dosahovat vysokého modulu pružnosti a mají také jemnou hysterezní smyčku a tím i nízké ztráty (Dapino, 2004; Claeysen, 1997; Claeysen et al., 1991).

1.2.5 Magnetoreologické kapaliny

Magnetoreologické kapaliny mění své reologické charakteristiky, jako je napětí a viskozita, pod vlivem magnetického pole. Magnetoreologické elastomery jsou měkké gumové částice, které mohou měnit své mechanické vlastnosti pomocí magnetického pole. Tyto materiály obsahují základní složky, jako jsou magnetické částice, elastická matrice a přísady. Viskózní vlastnosti těchto materiálů lze měnit změnou magnetického pole (Rabbani et al., 2019; Li et al., 2012).

1.2.6 Slitiny s tvarovou pamětí

Při vystavení těchto materiálů tepelnému poli dochází k fázovým přeměnám, které způsobí změny tvaru. Nízkou teplotou se deformují do svých martenzitivních stavů a při zahřátí znovu získají svůj původní tvar ve stavu austenitu (Akhras et al, 2000).

1.2.7 Optická vlákna

Vlákna, která využívají intenzitu, fázi, frekvenci nebo polarizaci modulace k měření napětí, teploty, elektrických nebo magnetických polí, tlaku a dalších měřitelných veličin. Jsou to také vynikající senzory (Akhras et al, 2000).

1.2.8 Chytré biomateriály

Inovace v oblasti biomateriálů měly během posledních desetiletí obrovský dopad na všechny aspekty medicíny transformující tkáňové inženýrství, podávání léků, imunitní inženýrství a výrobu zdravotnických prostředků. Pokroky v molekulárním samouspořádání, syntéze polymerů, proteinovém a peptidovém inženýrství a mikrovýrobních technologiích zavedly novou generaci chytrých biomateriálů. Chytré biomateriály mohou být navrženy tak, aby přizpůsobily své chemické a mechanické vlastnosti v reakci na změny fyziologických parametrů a exogenních podnětů. Kvůli schopnostem reagovat na biologické, chemické a fyzikální podněty, včetně pH, redoxního potenciálu, enzymové aktivity, teploty, vlhkosti, světla, zvuku a stresu jsou tyto materiály požadovány pro lékařské aplikace a aplikace v tkáňovém inženýrství. Některé z těchto biomateriálů mají unikátní mechanické vlastnosti, jako je schopnost uchovávat si svůj tvar nebo samoregenerace. Růst zájmu o chytré biomateriály souvisí s rostoucím trendem přesně přizpůsobených léčiv pro individuální potřeby pacientů, rozvojem genové a imunitní terapie a pokroky v technologiích 3D tisku, které mohou posunout hranice moderní medicíny 4-6 a nedávných inovací v oblasti chytrých biomateriálů pro medicínu a tkáňové inženýrství (Tibbitt a Langer, 2017; Fenton et al., 2018; Kowalski et al., 2018).

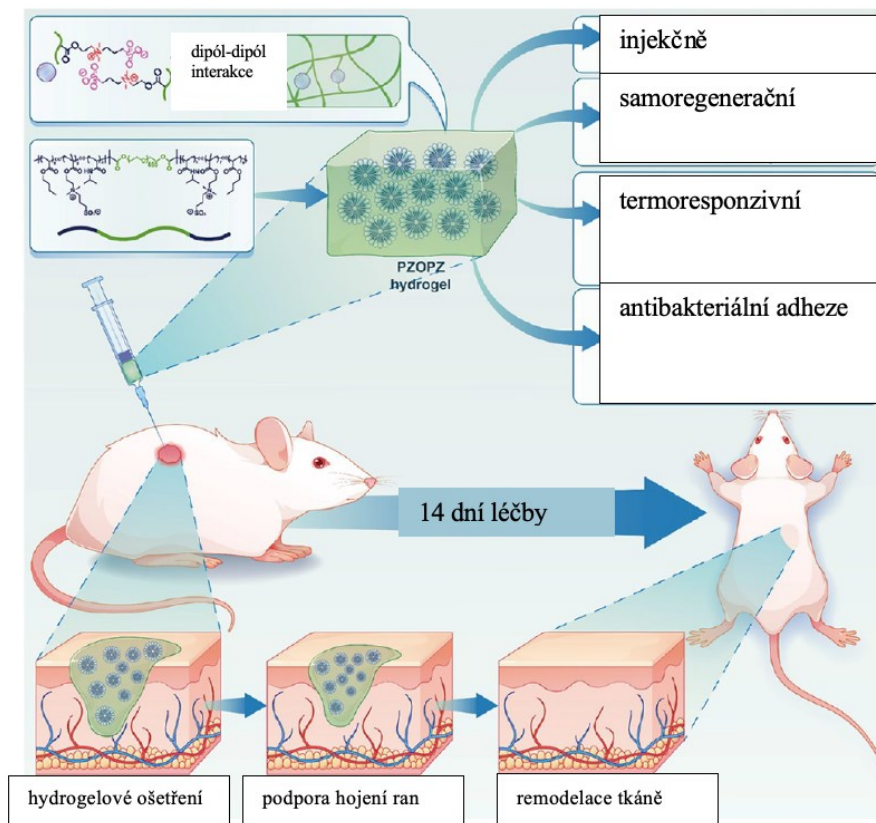
2 CHYTRÉ HYDROGELY

Gely jsou obecně popisovány jako měkké koloidní struktury, tvořené trojrozměrnými síťovými molekulami, jenž obsahují velké množství kapaliny, zpravidla vody. Hydrogely patří mezi specifickou kategorii gelů, kde voda slouží jako disperzní médium. Charakteristická síť hydrogelů zahrnuje hydrofilní polymerní řetězce, které umožňují absorpci a udržení vody. Strukturální pevnost vycházející z propojených řetězců zabraňuje rozpouštění hydrogelů ve vodě. Zároveň pohyb a uvolňování pružných řetězců uzavřených v hydratované síti pod vlivem vnějších sil dodává měkkým hydrogelům pružnost. S ohledem na jejich pružnou povahu se předpokládá, že plně nabotnané hydrogely mají schopnost imitovat mechanické vlastnosti přirozené extracelulární matrice (ECM) mnoha tkání s minimálním podrážděním okolních tkání při aplikaci in vivo. Tato fyzikální a mechanická shoda s ECM a vysoká schopnost zadržování vody činí mnohé hydrogely mimořádně vhodnými pro biologické prostředí, což přitahuje intenzivní zájem o zkoumání jejich aplikací v lékařských procedurách, včetně nosičů pro podávání léčiv. Další klíčovou fyzikální vlastností hydrogelů, která zvýhodňuje jejich použití v dodávkových systémech léčiv, je unikátní porézní struktura, která je měnitelná podle hustoty vazeb. To umožňuje efektivní aplikaci léčiv do gelové matrice a následné postupné uvolňování závislé na difúzi v síti po delší dobu. Hydrogely mají schopnost značně se odlišovat ve svých rozměrech a jsou flexibilní. Umožňují také snadné přizpůsobení se různým tvarům, což je v oblasti jejich využití velmi důležité (Lee et al., 2001; Tibbitt et al., 2016; Seliktar, 2012; Gu et al., 2017).

2.1 Zwitteriontový hydrogel

Typický zwitteriontový polymerní řetězec se stejnými aniontovými a kationtovými skupinami vykazuje elektricky neutrální, kationtovou a aniontovou solubilizací. Tím vzniká hydratovaná povrchová vrstva, která může účinně odolávat adhezi biomolekul a mikroorganismů. Vyvinuté zwitteriontové hydrogely tak mají vynikající antibakteriální adhezní vlastnosti a mohou v místě rány vytvořit vlhké mikroprostředí, snížit teplotu v blízkosti rány a tišit bolest. Kromě toho mají zwitterionty mezi sebou silné dipólové interakce, které lze využít k vytvoření samoléčivých hydrogelů a efektivně prodloužit životnost materiálu. S využitím těchto jedinečných vlastností se vyvíjí a používá rostoucí

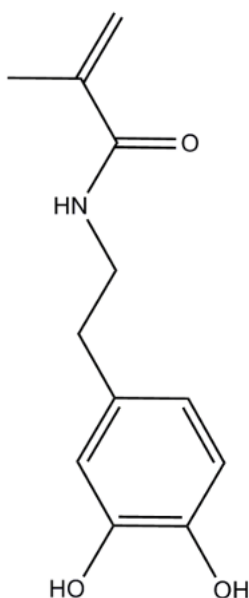
počet zwitteriontových hydrogelů k urychlení hojení ran (Wu et al., 2018, Lin et al., 2019; Dai et al., 2021; Wang et al., 2022).



Obrázek 3: Schématický diagram a aplikace polyzwitteriontového hydrogelu (PZOP) pro podporu hojení ran na modelu dorzální rány potkana (Wang et al., 2022)

2.2 Monomer dopamin methakrylamid

Jedním z nejpoužívanějších monomerů obsahujících katecholovou skupinu je dopamin methakryl amid (DMA). Katecholy se mohou vázat na různé povrchy v důsledku různých interakcí. Kromě toho mají katecholy schopnost zesilovat struktury a zlepšit mechanické vlastnosti materiálů. (Forg at al., 2022).



Obrázek 4: Vzorec dopamin methakrylamidu

2.2.1 Dopamin

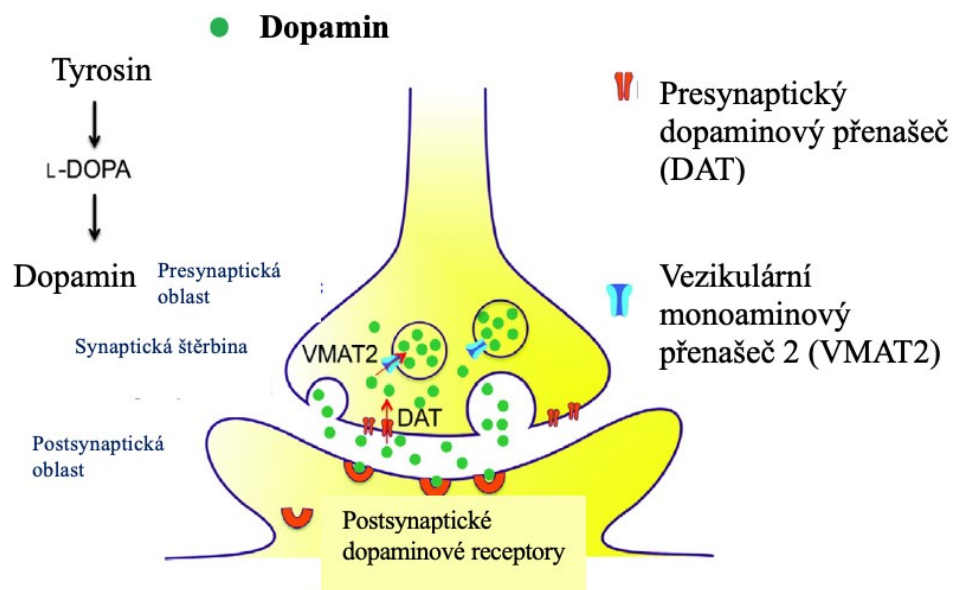
Dopamin je evolučně starý katecholamin přítomný ve většině eukaryot. U mnoha zvířat hraje dopamin zásadní roli jako modulační neurotransmiter v mnoha behaviorálních a rozhodovacích procesech. Dopaminový transportér (DAT) má kritickou roli v homeostáze dopaminu; ztráta správné funkce a regulace transportéru se podílí na několika onemocněních souvisejících s dopaminem jako například klinická deprese a schizofrenie. Dopamin, katecholaminový neurotransmiter, je prekurzorem při syntéze neurotransmiteru noradrenalinu (Callier et al., 2003; Dalley a Everitt, 2009).

2.2.2 Dopamin jako pH responzivní látka

Molekula dopaminu má vlastnosti vhodné pro biochemické materiály, zejména díky oxidované samopolymerizační aktivitě. Hydrogely na bázi dopaminu nabízejí výborné mechanické, elektrické a biologické vlastnosti. Aktivní aminoskupina na molekule dopaminu může reagovat s karboxylovými sloučeninami, včetně některých hydrofobních léčiv, prostřednictvím amidové vazby, která je citlivá na pH a může se uvolnit v prostředí nemocných míst. To naznačuje potenciální využití dopaminu pro dodávání hydrofobních léčiv (Yan et al., 2019).

2.2.3 Syntéza dopaminu

Dopamin je syntetizován řadou enzymatických reakcí, počínaje hydroxylací aminokyseliny tyrosinu na L-3,4-dihydroxyfenylalanin (L-DOPA) prostřednictvím tyrosinhydroxylázy. L-DOPA je následně dekarboxylována dekarboxylázou aromatických aminokyselin za vzniku dopaminu, který je pak balen do synaptických váček pomocí vezikulárního monoaminového transportéru 2 (VMAT2) a uvolňován na nervových zakončeních do synapse po stimulaci. Dopaminergní neurotransmisi ovlivňuje několik faktorů, jako je množství syntetizovaného a uvolněného dopaminu, počet dopaminergních receptorů (DR) synapse a množství času, který dopamin stráví v synaptickém prostoru. Uvolněný dopamin se pak váže na DR, aby vyvolal odpověď v postsynaptické buňce. Dopamin je pak vyčištěn ze synapse primárně pomocí DAT, kde znovu vstupuje do presynaptického neuronu, kde je recyklován a přebalen do vezikul (McHugh a Buckley, 2015).



Obrázek 5: Schematický náčrt presynaptické a postsynaptické oblasti dopaminového neuronu (McHugh a Buckley, 2015)

2.2.4 Využití dopaminu

Dopamin je neurotransmitter, který hraje klíčovou roli v řadě biologických funkcí a je spojen s řadou psychických procesů. Jeho vliv je široce studován v oblasti neurovědy a psychiatrie. Využívá se při léčbě Parkinsonovy nemoci. Parkinsonova nemoc je neurodegenerativní onemocnění spojené s nedostatečnou produkcí dopaminu v mozku. Léčba dopaminem nebo

jeho agonisty může pomoci zmírnit příznaky této nemoci. Dále najdeme jeho využití při léčbě poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). ADHD jsou spojeny s dysfunkcí dopaminového systému. Léky používané k léčbě ADHD často ovlivňují hladiny dopaminu v mozku. Některé léčby depresivních poruch zahrnují léky, které zvyšují hladiny dopaminu v mozku. Dopamin hraje roli v odměňování a učení a je spojen s vznikem a udržováním závislostí. Studuje se jeho úloha v mechanismech závislosti a možnosti využití při léčbě závislostí (nzip.cz, nedatováno).

2.3 Chytré chování polymerů

Inteligentní polymery citlivé na stimuly jsou polymery, které reagují na drobné změny fyzikálních nebo chemických podmínek v okolí, při dosažení kritického stavu, což vede k razantním a relativně významným změnám ve fázi nebo vlastnostech. Tyto polymery mohou existovat v různých formách, například ve formě rozpuštěné ve vodných roztocích, adsorbované na rozhraní voda-pevná látka nebo zesíťované do podoby hydrogelů. Mohou být také chemicky či fyzikálně spojeny s jinými molekulami, zejména s různými bioaktivními molekulami (Hoffman a Stayton, 2020).

2.3.1 Dynamika chytrých polymerů ve vodě

Při rozpouštění inteligentního polymeru ve vodném roztoku dojde k prudkému zakalování, což signalizuje oddělení fází, a za dostatečně vysoké koncentrace může tento roztok přejít z viskózního stavu do gelové formy (Anastase-Ravion et al.,2001).

2.3.2 Stimulační reaktivita blokových kopolymerů

Pokud je inteligentní polymer konstruován jako blokový kopolymer, může být aktivován k oddělení fází specifickým segmentem, který vytváří hydrofobní jádro micely. Toto jádro má schopnost navázat léčiva a poté stimuluje reverzibilní uvolňování léků, když se polymer opět přemění na jednotlivé rozpustné řetězce (Bulmus, 1999).

2.3.3 Chytré polymery: Rozhraní a fáze

Inteligentní polymer, chemicky navázán na rozhraní voda-pevná látka, projevuje fázovou separaci a kolaps při stimulaci, čímž proměňuje hydrofilní rozhraní na hydrofobní. V případě rozpuštění tohoto polymeru v roztoku a jeho stimulované fázové separace v rozhraní pevná látka-voda může dojít k jeho fyzické adsorpci na tomto rozhraní. Tento jev se projevuje zejména při vyvážené povrchové struktuře obsahující jak hydrofobní, tak polární skupiny, která odpovídá fázi-oddělovacímu inteligentnímu polymeru (Kaneko et al., 2002).

2.3.4 Transformace polymerů při nabotnění

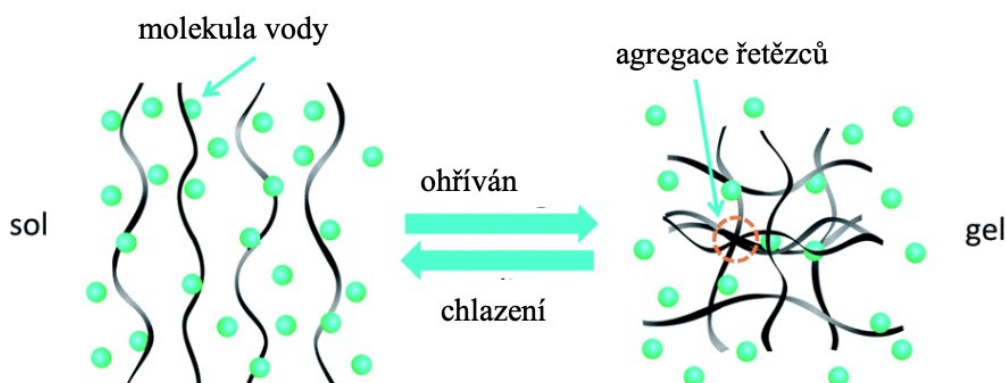
Inteligentní polymer může být chemicky propojen do sítě. Když absorbuje vodu a dosáhne kritického bodu nabotnění, stává se „chytrým hydrogelem“. Pokud jsou řetězce polymerní sítě stimulovány k fázovému oddělení v jejich kritickém stavu, hydrogel se zhroutí a uvolní většinu svého botnavého roztoku, což vede k prasknutí (Kidoaki et al., 2001).

3 KLASIFIKACE CHYTRÝCH POLYMERŮ REAGUJÍCÍCH NA VNĚJŠÍ PODNĚTY

Polymery, které reagují na různé podněty, představují dlouhodobě ohromný zájem ve vědecké komunitě. Schopnost těchto materiálů adaptovat se na drobné změny v okolním prostředí z nich činí obzvláště atraktivní třídu materiálů s mnoha slibnými aplikacemi v oblastech jako je nanověda, nanotechnologie a nanomedicína. V oblasti přírodních i syntetických polymerů bylo systematicky zkoumáno několik druhů chemických, fyzikálních či biochemických stimulů (Jochum a Theato, 2012).

3.1 Chytré polymery reagující na teplotní podněty

Systémy reagující na teplotní podněty představují jedny z nejčastějších forem inteligentních polymerů, vynikající svými termoreverzibilními vlastnostmi v prostředí vodných roztoků. Termocitlivé polymery projevují fázové změny při dosažení kritické teploty roztoku. Toto chování lze přisoudit narušení intra i intermolekulárních interakcí, což vede k expanzi nebo kolapsu polymeru ve vodném prostředí. Polymer s nižší kritickou teplotou roztoku bude vykazovat fázovou separaci (například srážení) nad určitou teplotou, zatímco polymer s vyšší kritickou teplotou roztoku projeví oddělení fází (například srážení) pod specifickou teplotou. V hydrogelových systémech, kde dochází ke změně botnání kolem této přechodové teploty, se někdy označuje tento přechod jako teplota objemového fázového přechodu (Kim a Matsunaga, 2017; Frazar et al., 2019).



Obrázek 6: Přejchod sol – gel s odezvou na teplotu (Hilmi et al., 2016)

3.1.1 Poly (N-isopropylakrylamid) jako termoresponzivní látka

Poly (N-isopropylakrylamid) (PNIPAM) je polymer citlivý na teplotu, jehož dolní kritická rozpouštěcí teplota (LCST) činí 32 °C, tedy blízkou fyziologické tělesné teplotě. Obsahuje jak hydrofobní, tak hydrofilní skupiny, kde isopropyllová část je hydrofobní a amidová část je hydrofilní. PNIPAM reaguje na změny teploty fázovým přechodem, přičemž pod LCST se rozpustné polymerní řetězce expandují a hydratují, zatímco nad LCST se dehydratují a kolabují do globulární formy (Kokardekar et al., 2012).

3.2 Chytré polymery reagující na změny pH

Hlavním charakteristickým znakem tohoto typu inteligentních polymerů je jejich schopnost interakce s protony, reagující na změny pH. Tyto polymery jsou obvykle polyelektrolyty, obsahující kyselé nebo bazické skupiny, jako jsou amonné soli. Inteligentní polymery s kyselými skupinami se nazývají polykyseliny nebo polyanionty a obsahují větší množství ionizovatelných kyselých skupin, jako jsou karboxylové nebo sulfonové kyseliny. Karboxylové skupiny reagují s protony při nízkých hodnotách pH a uvolňují je při vyšších hodnotách pH, což způsobuje bobtnání polymeru kvůli elektrostatickému odpuzování záporně nabitých skupin. Naopak inteligentní polymery s bazickými skupinami se nazývají polybáze nebo polykationty. Tyto polymery jsou protonovány při vysokých hodnotách pH a ionizovány na pozitivní náboj při neutrálních nebo nízkých hodnotách pH. Kromě toho tyto chytré polymery mění svou rozpustnost v závislosti na elektrickém náboji molekul polymeru. Pro transformaci z rozpustného stavu do nerozpustného stavu jsou tyto hydrogely schopny snížit elektrický náboj na molekulární úrovni (Klouda et al., 2008; You et al., 2010; Grainer et al., 2010; Shaikh et al., 2010; Kumar, 2011; Hilmi et al., 2016).

3.3 Polymery reagující na mechanické podněty

Mechanicky citlivé polymery využívají mechanickou energii k unikátním chemickým přeměnám a poskytují materiálům schopnost detekce sil a schopnost samoléčby. K aktivaci těchto polymerů lze použít různé techniky v roztoku nebo v pevné fázi, pokrývající široké spektrum sil a rychlostí deformace. Tyto polymery jsou atraktivní pro využití jako senzory sil nebo v systémech samoléčby, a tak byly zkoumány různé metody aplikace mechanické síly, které zahrnují jak rozpustné, tak masivní aktivační techniky, kde byly kombinovány

s optickou spektroskopií nebo chemickým označováním pro charakterizaci vytvořených produktů. Takovéto studie prokázaly, že makroskopické mechanické síly lze využít i na molekulární úrovni, umožňující realizaci různých mechanických transformací v těchto polymerech. Tyto transformace zahrnují jak dělení, tak nedělitelné procesy. Nedělitelné transformace mohou obsahovat změny konformace, rozklad agregátů a narušení nekovalentních interakcí, zatímco štěpitelné transformace mohou zahrnovat reakce rozbití kovalentních vazeb. Pro tyto transformace jsou klíčové mechanofory nebo speciálně navržené funkční skupiny umístěné v polymerních řetězcích, které jsou vystaveny aplikovaným silám. Současné metody pro aplikaci mechanické síly sahají od studií v roztoku po masivní aktivace v pevné fázi a pokrývají široké spektrum rychlostí deformace a působících sil (Caruso et al., 2009; Brantley et al., 2012; Wiggins et al., 2012).

3.4 Polymery reagující na magnetické pole

Magneticky citlivé materiály jsou předmětem intenzivního výzkumu kvůli jejich potenciálním průlomovým aplikacím v biomedicině. S kombinací magnetických prvků a polymerních materiálů se vytvářejí kompozity, které disponují výjimečnými magnetickými vlastnostmi. Přesto jsou polymery citlivé na magnetické pole vzácné a obvykle mají omezenou účinnost. Pro vytvoření výkonnějších magneticky citlivých materiálů se využívá "dopování" polymerních látek magnetickými nanočásticemi. Tyto nanočástice, vyrobené z anorganických materiálů jako je superparamagnetický oxid železa (Fe_3O_4) nebo „měkké“ kovové železo, ale také „tvrdé“ magnetické materiály se jeví jako atraktivnější a efektivnější řešení. Jejich magnetický moment, který je mnohem větší než u molekulárních magnetů, umožňuje reakci na slabé magnetické podněty (statická nebo střídavá magnetická pole) s výrazným efektem, jako je například pohyb, tvorba tepla nebo generování magnetického či optického signálu (Thévenot et al., 2013).

3.5 Polymery citlivé na světlo

Fotoiniciátory v polymeraci mohou být založeny na organických, anorganických nebo organokovových sloučeninách. Některé z těchto látek mohou být samostatně aktivní, avšak mnohé fungují až v kombinaci s dalšími složkami, tvořící vícesložkový fotoiniciační systém. Při expozici světlu se vytvářejí radikály, kationty nebo v menší míře anionty, a obvykle mohou reagovat na škále od ultrafialového záření (UV) až po červené světlo. To umožňuje

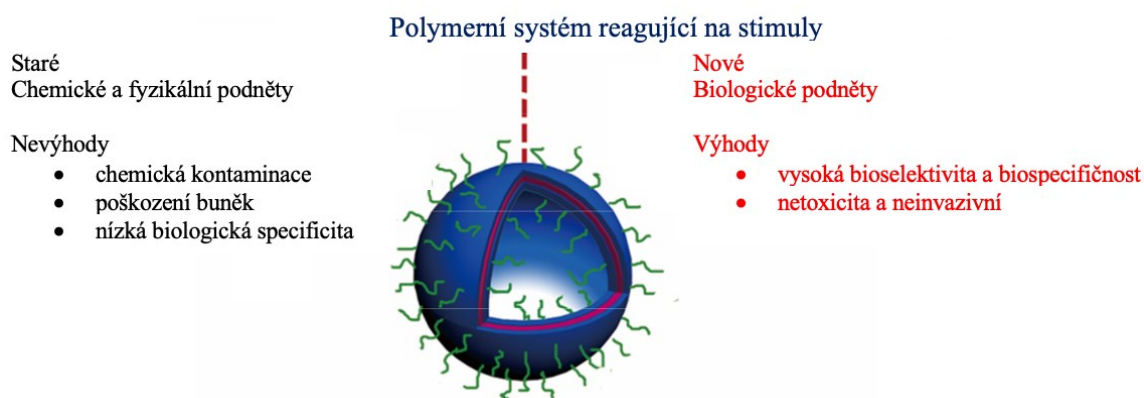
různé formy polymerací: polymeraci volných radikálů, kationtovou polymeraci, aniontovou polymeraci nebo thiolovou polymeraci. I když byly ionty přechodných kovů, nepřechodných kovů a organokovové komplexy přechodných kovů dlouho zkoumány jako fotoiniciátory, většina široce využívaných fotoiniciátorů se skládá z organických struktur. Nedávný zájem se věnuje hledání organokovových (a dokonce i organických) fotoiniciátorů, které mohou být aktivní za mírných světelných podmínek (například na vzduchu nebo při expozici slabému světlu viditelného spektra). Tento nový zájem nabízí potenciální nové aplikace pro tyto látky. Vzhledem k schopnosti přírody přeměňovat sluneční energii na chemickou energii v procesu fotosyntézy byly některé kovové komplexy, zejména rutheniové nebo iridiové komplexy, využity v organické syntéze pomocí fotoredoxní katalýzy při osvětlování viditelným světlem (Xiao et al., 2015; Renaud a Leong, 2008).

3.5.1 Fotoaktuátory

Díky pokroku v přirozených inteligentních systémech se pod různými vnějšími podněty, jako je světlo, objevila řada citlivých materiálů, které dokážou přeměnit dynamické a reverzibilní tvarové deformace na pohyb, vlhkost vzduchu, elektrické pole, organická rozpouštědla, teplo, magnetismus, nebo kombinace více typů jejich stimulů. Takové materiály vykazují potenciál pro aplikace v měkké robotice, umělých svalech a chytrých zařízeních. Značné úsilí bylo vynaloženo na vývoj vysoce výkonných multifunkčních pohonů s ohledem na výběr materiálu, konstrukční návrh a ovládací mechanismy. Fotoaktuátory přitahují zvláštní zájem výzkumníků díky svým výhodám, jako je vzdálené a přesné ovládní, bohaté a čisté světelné zdroje, stejně jako mnohonásobná flexibilita ve vlnových délkách, směrech polarizace a intenzitě. V současné době je výroba fotoaktorů založena především na fototermických (expanze/kontrakce, sorpce/desorpce molekul a fázový přechod) nebo fotochemických (fotoizomerizace a fotodimerizace) aktivačních mechanismech. Byly použity různé materiály, jako jsou hydrogely, tekuté krystalické polymery, polymery s tvarovou pamětí, krystaly a kompozity na bázi uhlíku (Li et al., 2020; Lendlein et al., 2005, 2018; Mirvakili a Hunter, 2018).

3.6 Polymery reagující na biologické stimuly

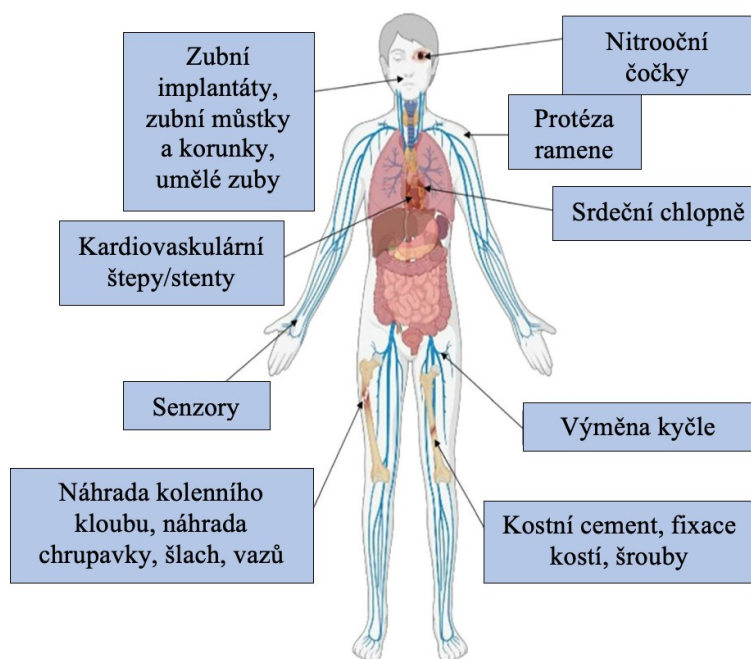
Polymery, které odpovídají na biologické stimuly, získávají v poslední době zvýšenou pozornost díky své schopnosti splnit specifické požadavky spojené s lidským tělem, což konvenční polymery nedokážou. Oproti tradičním polymerním systémům, reagujícím na chemické nebo fyzikální signály, ty, které reagují na biologické podněty, představují tři klíčové výhody. Biologické signály jsou přirozené metabolické procesy nebo produkty buněk, což minimalizuje riziko hromadění chemických toxických látek díky jejich endogenní povaze. Tyto polymery se zároveň vyhýbají fyziologické toxicitě, což chrání buňky před poškozením. Většina onemocnění vychází z metabolických poruch biologických signálů nebo nadměrné exprese specifických proteinů na molekulární úrovni. Hledání polymerních systémů, které selektivně reagují na biologické signály spojené s onemocněním, může vést k vytvoření patologicky specifických nanomedicín, jež se zaměřují na patologické buňky, a snížení vedlejších účinků běžných léků. Rozmanitost biologických signálních molekul se zabývá obory biochemie, molekulární biologie a buněčné biologie. Rozvoj polymerních modelů, které reagují na biologické stimuly, přispívá ke spojení těchto disciplín s oblastí vědy o polymerech (Xu et al., 2018; Williams et al., 2009; Zhai 2013).



Obrázek 7: Systémové srovnání tradičních polymerů reagujících na chemické/fyzikální podněty a nových polymerních systémů reagujících na biologické podněty (Xu et al., 2018)

4 POTENCIÁLNÍ APLIKACE

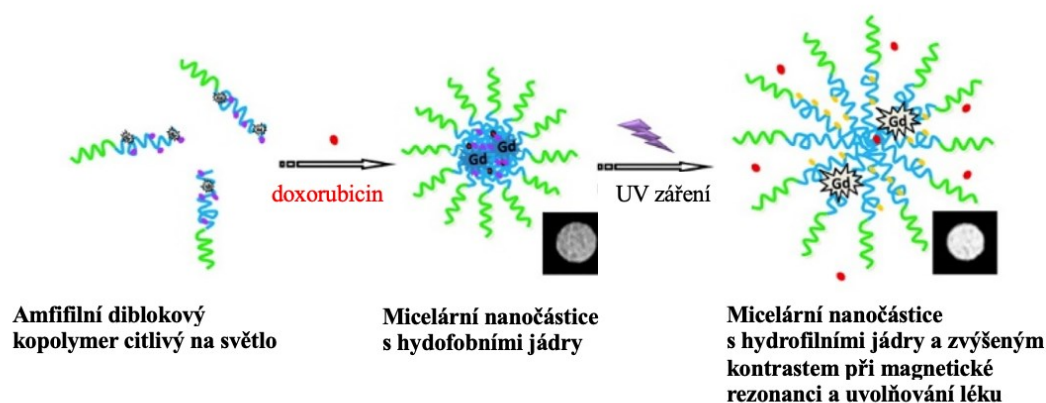
V nedávné době se syntetické polymery staly klíčovým zaměřením v oblasti biomedicíny. Používají se jako nanovektory pro cílené dodávání léčiv, vytváření hydrogelů a řešení podporujících buněčný růst. Tyto polymery jsou stále častěji zkoumány pro svou schopnost reagovat na podněty v okolním prostředí, čímž poskytují výslednému produktu "inteligentní" chování. Tato vlastnost je zásadní pro poskytnutí specifické dynamiky a pokročilých funkcí (Sponchioni et al., 2019).



Obrázek 8: Schéma aplikací biomateriálů v lidském těle (Ajmal et al., 2022)

4.1 Termocitlivé micely pro dodávání léčiv

Jedním z nejvíce zkoumaných využití termoreagujících polymerů v oblasti biomedicíny je tvorba „chytrých“ micel pro účely inkorporace léčiva a regulaci jeho uvolňování v čase i prostoru. Využití metod, jako je radikálová polymerace s přenosem atomů, nitroxidem zprostředkovaná polymerace a reverzibilní adiční fragmentační řetězový přenos polymerizace, umožnilo vytvoření dobře definovaných blokových kopolymerů obsahujících tepelně citlivé bloky. Tyto polymery jsou schopny se automaticky organizovat ve vodném prostředí a vytvářet citlivé micely, což představuje významný krok v oblasti regulované dodávky léčiva (Boyer et al., 2016; Maric, 2018; Moad 2017).



Obrázek 9: Termocitlivé micely pro dodávání léčiv (Sponchioni et al., 2019)

4.2 Aplikace polymerů citlivých na pH

Polymery reagující na změny pH našly uplatnění v různých oblastech biomedicíny, přičemž jednou z klíčových aplikací je jejich využití jako systémů pro distribuci léčiv a genů nebo senzorů glukózy (Aguilar et al., 2007).

4.2.1 Systémy podávání léků

pH v trávicím traktu se pohybuje mezi 2 (žaludek) a 10 (tlusté střevo). Tato rozmanitost umožňuje polymery citlivé na pH být účinnými pro specifickou distribuci léků v tlustém střevě. Často využívaným přístupem jsou enterosolventní polymery, které odolávají rozkladu v kyselém prostředí a uvolňují léčiva v alkalickém prostředí, kde vznikají soli. Některé skupiny vyvinuly polymerní proléčiva, kde je léčivo kovalentně připojeno k makromolekulárnímu řetězci, což umožňuje jejich hydrolytické štěpení v závislosti na pH. To platí například pro poly(N-methakryloylaminoethyl-5-aminosalicylová kyselina) nebo poly(N-methakryloylethoxyethyl-5-aminosalicylová kyselina) (Chourasia a Jain, 2003; Davaran et al., 1999).

4.2.2 Přenašeči genů

Polyelektrolyty mají významný potenciál v biomateriálech pro transport opačně nabitých molekul. Jedním z nejslibnějších využití pH-senzitivních polymerů je jejich role jako nosiče nevirálních genů. Samotnou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) je obtížné efektivně

přenést do buněk kvůli její negativní nábojové povaze a velké velikosti za fyziologických podmínek. Lipozomy a polykationty jsou dvě hlavní chemické (nevirové) metody pro kondenzaci nanočástic s vyváženým nábojem, což umožňuje jejich přenos do buněk (Godbey a Mikos, 2001).

4.2.3 Glukózové senzory

Jednou z nejčastějších aplikací pH citlivých polymerů je vytvoření systémů pro podávání inzulínu u pacientů s diabetem. Podávání inzulínu je specifické v tom, že vyžaduje přesné dávkování v přesném čase podle potřeby. Pro tyto účely byla vyvinuta řada zařízení, z nichž všechna obsahují glukózový senzor. V prostředí s vyšším obsahem glukózy, jako je krevní oběh po jídle, může enzym glukózooxidáza katalyzovat oxidaci glukózy na kyselinu glukonovou, což snižuje pH na přibližně 5,8. Tento enzym je klíčovým prvkem pro snímání glukózy a umožňuje využití různých typů hydrogelů citlivých na pH pro regulované uvolňování inzulínu (Podual et al., 2000).

4.3 Chytré polymerní hydrogely

Chytrý polymer vytváří gelovitou strukturu při zesíťování a následně se rozpadne, aby se opět nabobtnal ve vodě, když je stimulován při své kritické teplotě. Tato schopnost chytrých gelů je využitelná k zachycení enzymů a buněk. Cyklickým sbalením a nabobtnáním gelu lze následně aktivovat nebo deaktivovat enzymy (nebo enzymy uvnitř buněk) (Vernon et al., 2000).

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 HLAVNÍ CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Experimentální část bakalářské práce se bude zaměřovat na přípravu a charakterizaci monomeru na bázi dopaminu. Hlavním úkolem bude zkoumat esterifikační reakci, která povede k syntéze monomeru a následně se provede jeho kopolymerace s komerčně dostupnými systémy.

V první fázi výzkumu se bude zkoumána samotná příprava různých monomerů na bázi dopaminu. Teoretické poznatky získané v rešeršní části budou aplikovány a bude provedena syntéza s cílem dosáhnout požadovaných chemických struktur.

Následně bude pracováno na optimalizaci podmínek kopolymeračních reakcí, kde budou zkoumány reakce připravených monomerů s komerčně dostupnými systémy. Tato fáze bude klíčová pro dosažení požadovaných vlastností polymerů a kopolymerů, které budou zásadní pro jejich budoucí aplikace. Kopolymery budou charakterizovány z hlediska jejich základních chemických a fyzikálních vlastností, jako jsou botnání a viskoelastické vlastnosti. Tyto informace budou důležité pro porozumění jejich potenciálu v biologickém prostředí.

Nakonec bude provedeno hodnocení cytotoxicity připravených materiálů. Cytotoxické testy umožní posoudit biologickou kompatibilitu vyrobených kopolymerů s buněčnými strukturami. Tato analýza bude klíčová pro posouzení bezpečnosti a potenciálního využití těchto materiálů v medicínských aplikacích.

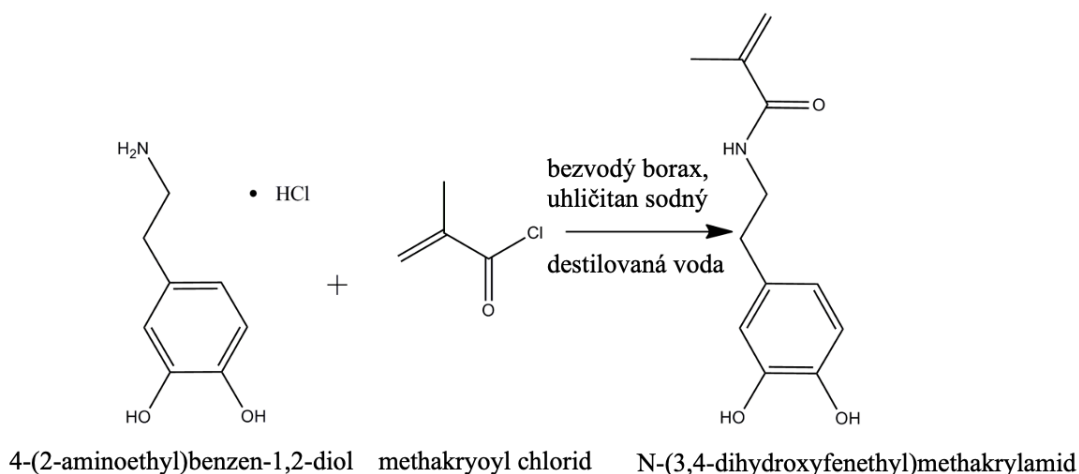
6 MATERIÁLY

bezvodý borax (99%, Sigma-Aldrich, USA), dopamin hydrochlorid (97%, Sigma-Aldrich, USA), uhličitan sodný (p.a., Sigma-Aldrich, USA), methakryoyl chlorid (98%, Sigma-Aldrich, USA), akryloyl chlorid (97%, Sigma-Aldrich, USA), chlorid sodný (99%, Sigma-Aldrich, USA), kyselina chlorovodíková (1M, mikroCHEM, SK), ethylacetát (p.a., mikroChem, SK), n-Hexan (p.a., mikroChem, SK), bezvodý síran hořečnatý (p.a., Sigma-Aldrich, USA), akrylamid (AM, 99%, Sigma-Aldrich, USA), methakrylamid (MAA, 98%, Sigma-Aldrich, USA), α -metylen- γ -butyrolakton (MBL, 98%, Sigma-Aldrich, USA), kyselina akrylová (99%, Sigma-Aldrich, USA), kyselina methakrylová (MAA, 98,5%, Sigma-Aldrich, USA), N,N'-metylenbisakrylamid (BIS, 99%, Sigma-Aldrich, USA), dihydrochlorid (V-50, 97%, Sigma-Aldrich, USA), sulfobetainmethakryl (SBMA, 98%, Sigma-Aldrich, USA), N-isopropylakrylamid (NIPAM, 97%, Sigma-Aldrich, USA), 2,2'-azo-bis(isobutyronitril) (AIBN, 97%, Sigma-Aldrich, USA), silikagel (velmi čistý pro sloupcovou chromatografii, rozsah velikosti částic 0,063 – 0,200 mm, Sigma-Aldrich, USA), ethanol (p.a., Sigma-Aldrich, USA), toluen (p.a., Sigma-Aldrich, USA), diethylether (99,9%, Sigma-Aldrich, USA), síran amonný (APS, 98%, Sigma-Aldrich, USA), dodecylsíran sodný (SDS, 98,5%, Sigma-Aldrich, USA), destilovaná voda byla připravena pomocí zařízení Symplicity UV (mili-Q, Merck)

7 PŘÍPRAVA MATERIÁLŮ

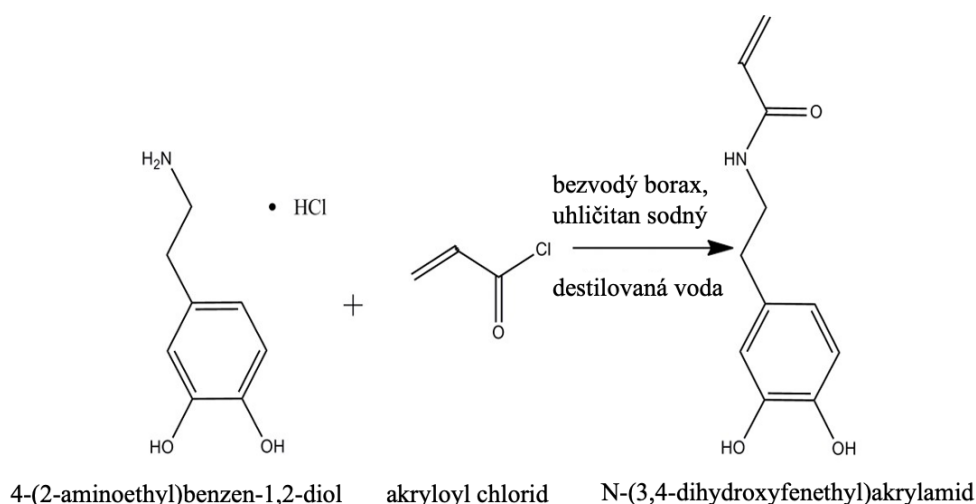
7.1 Syntéza monomeru dopamin methakrylamidu

Do tříhrdlé baňky s přívodem argonu bylo přidáno navážených (analytické váhy, VWR TA Professional, model: TA 614i, hmotnostní rozsah: 610 g, čitelnost: 0,1 mg, průměr velikosti plošiny: 80 mm, linearita: $\pm 0,6$ mg, přesnost na 4 desetinná místa) 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. 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 (Hei- VAP, Verkon). Výsledný produkt (Obrázek 10) byl charakterizován pomocí ^1H NMR. Poté byl vakuem vysušený produkt třikrát rekrystalizován v ethylacetátu a opět charakterizován pomocí ^1H NMR a FTIR spektrometru (Mrlík et al., 2020).



Obrázek 10: Schéma syntézy dopamin methakrylamidu (Mrlík et al., 2020)

7.2 Syntéza monomeru dopamin akrylamidu

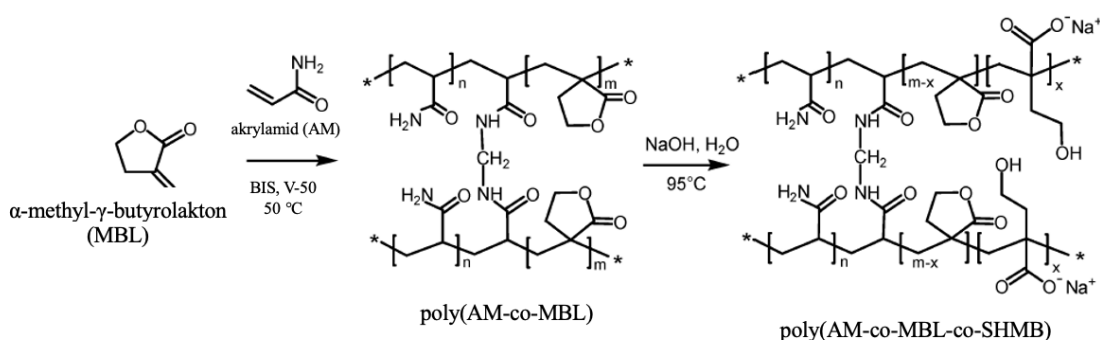


Obrázek 11: Schéma syntézy dopamin akrylamidu

Syntéza (Obrázek 11) proběhla obdobně jako u monomeru dopamin methakrylamidu v části 8.1 Přidaného množství akryloyl chloridu bylo 2,15 ml.

7.3 Syntéza gelů na bázi akrylátů a methakrylátů

Nejprve se provedla reakce (Obrázek 12) z monomerů methakrylamid, kyselina methakrylová, síťovadlo BIS a iniciátor V-50. Monomery byly vloženy do zkumavky a byla přidána voda. Systém byl probubláván dusíkem po dobu deseti minut a uzavřen. Polymerační směs byla poté zahřívána na 50 °C po dobu 4 hodin za vzniku gelu nerozpustného ve vodě. Reakce poté byla prováděna v různém složení monomerů a v různém poměru monomerů. Monomery, jejich poměry, typ rozpouštědla, teplota a vznik gelu jsou uvedeny v Tabulce 1 (Kollár et al., 2016).



Obrázek 12: Syntéza gelů na bázi akrylátů a methakrylátů (Kollár et al., 2016)

Tabulka 1: Formulace hydrogelů

Název reakce	Monomery	Poměry monomerů [mmol]	Síťovadlo	Rozpouštědlo	Teplota [°C]	Gel
1	methakrylamid kys. methakrylová	6 4	BIS	voda (4,5 ml) 25:1	50	ANO
2	DMA α - methylen- γ - butyrolakton	4 6	X	voda (2 ml) 25:1	60	NE
3	DMA α - methylen- γ - butyrolakton	4 6	X	DMF (1 ml) 25:1	80	NE
4	DMA kys. akrylová	6 4	X	voda (1 ml)	80	NE
5	methakrylamid kys. methakrylová	6 4	BIS	voda (1 ml)	50	ANO
6	methakrylamid kys. methakrylová	6 4	X	voda (1 ml)	50	ANO
7	akrylamid kys. akrylová	6 4	BIS	voda (1 ml)	50	ANO
pro všechny reakce použit iniciátor V-50						

7.3.1 Botnění hydrogelů

Vzorky hydrogelů na bázi monomerů methakrylamidu a kyseliny methakrylové se síťovadlem a bez síťovadla byly ponořeny do destilované vody při laboratorní teplotě a pomocí analytických vah byla stanovena sorpce vody. Rovnovážený obsah vody (EWC) v hmotnostních procentech, vyjadřující maximální množství vody nabotnaného hydrogelu za daných podmínek, byl vypočten z rovnice (1):

$$\text{EWC} [\%] = \frac{W_{\infty} - W_d}{W_{\infty}} \cdot 100 \quad (1)$$

kde W_{∞} je hmotnost po nabotnění a W_d je hmotnost hydrogelu před botněním (Kollár et al., 2016).

Tabulka 2 Botnání hydrogelů se síťovadlem ve vodě

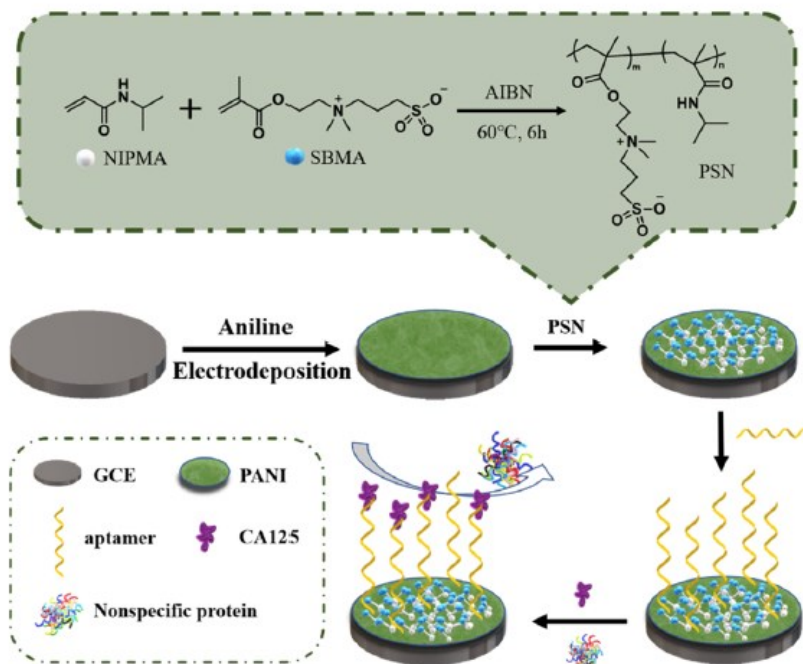
Hydrogel, monomery: methakrylamid, kyselina methakrylová, síťovadlo: BIS	
čas [hod]	hmotnost [g]
0	0,1732
2	0,3338
EWC = 0,48 %	

Tabulka 3 Botnání hydrogelů bez síťovadla ve vodě

Hydrogel, monomery: methakrylamid, kyselina methakrylová, bez síťovadla:	
čas [hod]	hmotnost [g]
0	0,2123
2	0,8638
EWC = 0,75 %	

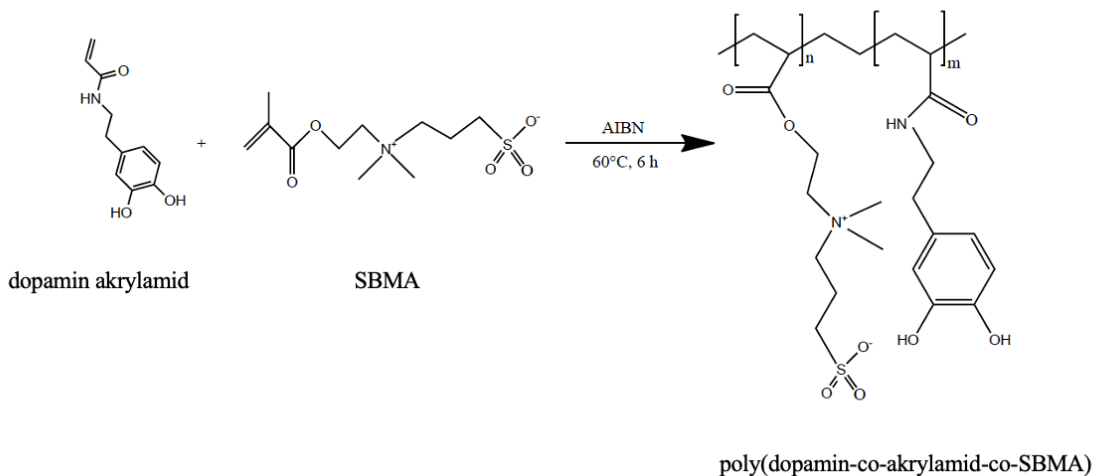
7.4 Příprava kopolymeru zwitteriontového sulfobetainu a akrylamidu

Kopolymerace hydrofilních monomerů (Obrázek 13) SBMA a hydrofobních komonomerů NIPAM byla provedena konvenční radikálovou polymerací. Nejprve byla směs monomerů (5 mmol) a 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu) (25 mmol) rozpuštěna v 5 ml směsného roztoku ethanolu a toluenu (2:1, obj./obj.) pod ochranou dusíku. Reakce byla míchána při 60 °C po dobu 6 hodin, poté nalita do 50 ml diethyletheru, aby se vysrážel produkt kopolymerace. Po filtraci a sušení za sníženého tlaku (vakuová sušárna Memmert) při 25 °C byl získán bílý prášek poly(sulfobetain-co-acrylamid)(PSN) (Mrlík et al., 2020).



Obrázek 13: Příprava kopolymeru zwitteriontového sulfbetainu a akrylamidu (Mrlík et al., 2020)

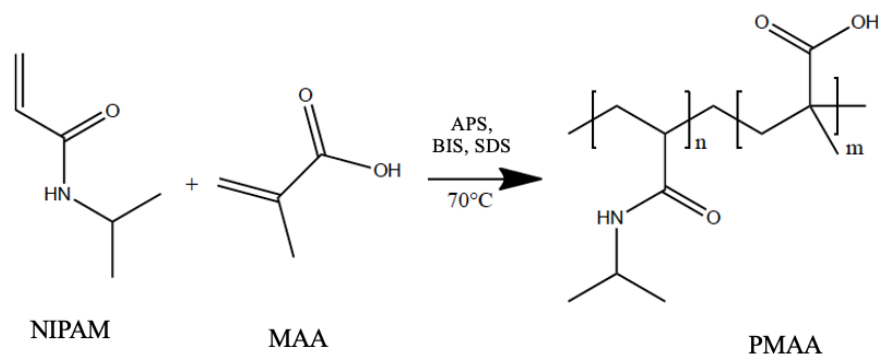
Dále proběhla stejná reakce (Obrázek 14), kde byl NIPAM nahrazen dopamin akrylamidem.



Obrázek 14: Příprava kopolymeru poly(dopamin-co-akrylamid-co-SBMA)

7.5 Syntéza kopolymerních hydrogelových částic

Hydrogelové částice byl připraven disperzní polymerací (Obrázek 15) ve vodném roztoku. Vzorek 1,5 g komonomeru v různých molárních poměrech MAA/NIPAM, 1,0 mol % (celkového monomeru) BIS a 0,040 g SDS byly přidány do 100 ml deionizované vody. Byl použit 250 ml skleněný reaktor vybavený trubicí pro probublávání dusíku, skleněnou míchací tyčinkou obsahující 6 cm teflonovou lopatku a zpětným chladičem. K odstranění kyslíku byl roztok zahřátý na 70 °C ve vodní lázni a míchán při 300 otáčkách za minutu po dobu 40 minut, zatímco byl proplachován dusíkem. Poté bylo k zahájení reakce přidáno 0,065 g APS rozpuštěného v 0,3 ml vody. Reakční směs byla míchána po dobu od 0,5 do 4 hodin v závislosti na složení nástřiku. Část polymerizovaných mřížek byla vyčištěna k odstranění SDS a dalších nečistot čtyřmi po sobě jdoucími centrifugacemi (Centrifuga THERMO Multifuge X3R) a dekantacemi (Zou a Chu, 1998).



Obrázek 15: Syntéza kopolymerních hydrogelových částic

8 METODY CHARAKTERIZACE

8.1 Fourierova transformační infračervená spektroskopie (FTIR)

Pro detailní charakterizaci struktury byla využita infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR) na spektrometru Nicolet 6700 (USA), který pracoval v režimu zeslabené totální odrazivosti (ATR). Spektra byla zaznamenána v rozsahu vlnočtů 4000-500 cm^{-1} . Pro měření byl použit germaniový krystal a data byla získána v podobě prášku pomocí 64 skenů.

8.2 Vodíková nukleární magnetická rezonance (^1H NMR)

Využitím přístroje Varian Gemini 300 při teplotě 298 K a pracovní frekvenci 300 MHz byla získána spektra vodíkové nukleární magnetické rezonance (^1H NMR). Rozpouštědlo bylo použito jako standard. Vazebné signály byly identifikovány jako singlety, dublety, triplety a multiplety. Koncentrace vzorků byla přibližně 5 mg v objemu 0,7 ml deuterovaného rozpouštědla dimethylsulfoxidu (DMSO).

8.3 Sloupcová chromatografie

Sloupcová chromatografie představuje efektivní metodu pro separaci složitých směsí látek na základě jejich interakce se stacionární a mobilní fází. Jako stacionární fáze byl použit silikagel o velikosti částic v rozsahu 0.063 - 0.200 mm. Mobilní fáze představovala směs rozpouštědel hexanu a ethylacetátu v poměru 1:5. Principem je rozdělení látek mezi obě fáze v prostoru sloupce, kde se na základě rozdílných afinit a retence jednotlivých komponent oddělují.

8.4 Chromatografie na tenké vrstvě (TLC)

Chromatografie na tenké vrstvě (použito TLC, Silica gel 60 F₂₅₄, Sigma-Aldrich) je separační technika používaná k oddělování složek směsi látek. Principem je aplikace vzorku na tenkou vrstvu sorbentu (nejčastěji silica gel nebo alumina) nanesenou na podkladovou destičku. Destička s naneseným vzorkem je pak umístěna do nádoby s vhodnou pohyblivou fází, která putuje po tenké vrstvě. Jako mobilní fáze byla zvolena směs rozpouštědel hexanu a ethylacetátu ve třech různých poměrech a to 1:1, 1:5 a 1:10. Různé složky vzorku interagují

se sorbentem a pohyblivou fází různě, což vede k jejich separaci. Po ukončení běhu se destička vyjme z nádoby, a složky se detekují a identifikují například pomocí UV lampy. TLC je často používána pro rychlou a jednoduchou kontrolu čistoty látek, analýzu složení směsí a monitorování chemických reakcí.

8.5 Hodnocení viskoelastických vlastností

Pro hodnocení viskoelastických vlastností byl použit rotační reometr (Modular Compact Rheometer MCR 502, H-PTD200, měřicí systém: PP10-SN8527, měřicí buňka: P-PTD200/TG+H-PTD200-SN), pro hodnocení byla využita geometrie deska-deska se vzdáleností 2 mm mezi deskami. Nejprve byla stanovena oblast lineární viskoelastivity, která byla měřena při úhlové frekvenci 10 rad s⁻¹ a deformačním rozsahu 0,01-100 %. Pro další měření pak byla vybrána hodnota 2,5 % jako univerzální pro všechny měření při různých teplotách. Pro řádné vyšetření vlastností byly hodnoceny viskoelastické veličiny (soufázový a ztrátový modul a komplexní viskozita) v závislosti na frekvenci v rozsahu 0.1- 100 rad s⁻¹. Tyto veličiny byly hodnoceny při různých teplotách 5 °C, 20 °C a 37 °C.

8.6 Buněčná kultivace

3T3 fibroblasty byly pěstovány v růstovém médiu DMEM (Dulbeccovo modifikované Eagleovo médium) doplněném 10 % FBS (fetální skotí sérum - fetal bovine serum). Makrofágy P388.D1 byly kultivovány v růstovém médiu RPMI-1640 doplněném 20 % HS (High Serum). Všechna média byla doplněna L-glutaminem (2 mM), streptomycinem (100 µg/ml) a penicilinem (100 IU/ml). Inkubační podmínky použité ke kultivaci buněk byly 37 °C a 5 % CO₂ s nasycující vlhkostí v CO₂ inkubátoru. (Kollár et al., 2016).

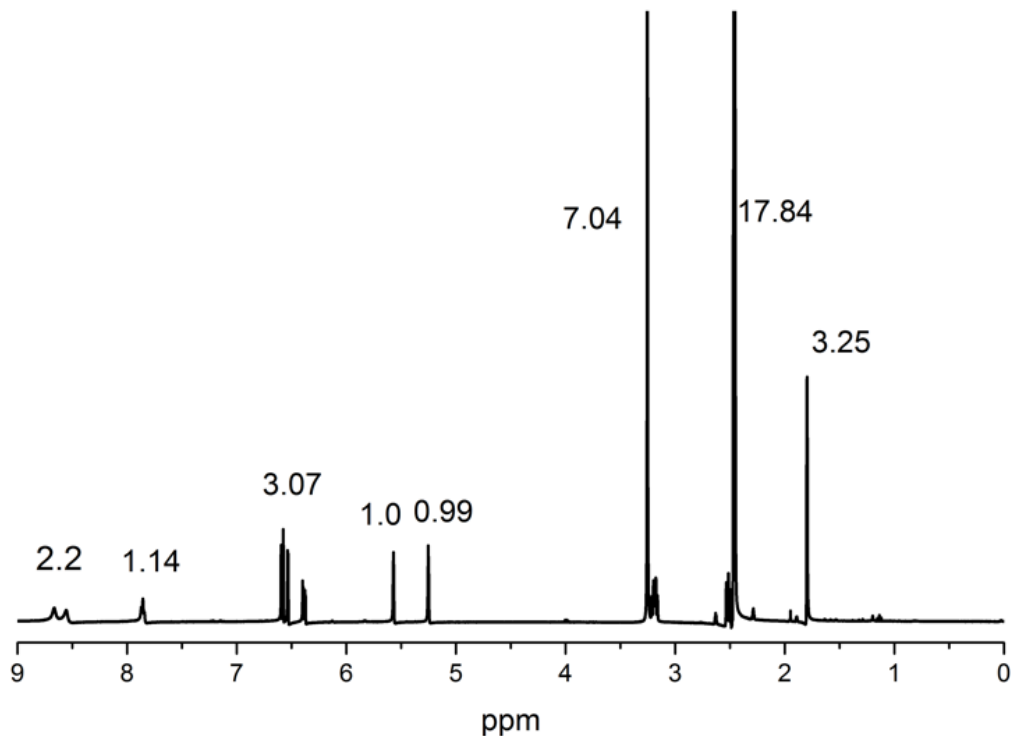
8.7 Test cytotoxicity

Test MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid) byl použit k testování cytotoxicity lineárních kopolymerů a hydrogelů. Pro testování cytotoxicity lineárních kopolymerů byly buňky v koncentraci 5000 buněk na misku nasazeny na 96 inkubační misky pro tkáňové kultury v růstovém médiu a inkubovány přes noc při 37 °C v CO₂ inkubátoru (5% CO₂). Testovaný rozpustný lineární kopolymer byl přidán

k buňkám v růstovém médiu o koncentraci 10 mg/ml a inkubován s buňkami po dobu 24 hodin v CO₂ inkubátoru. Pro testování cytotoxicity hydrogelů byly buňky 3T3 nasazeny do 24 misek v koncentraci $2 \cdot 10^4$ buněk na misku a inkubovány přes noc při 37 °C, 5% CO₂, zvlhčené atmosféře. Hydrogely s definovanou geometrií byly ozařovány UVC germicidní lampou (Sankyo Denki, Japonsko) po dobu 30 minut a přidány do 1 ml růstového média na 24hodinovou extrakci. Po extrakci možných zbytkových monomerů a dalších extrahovatelných sloučenin byly jak hydrogely, tak extrakty odděleně přidány k buňkám po dobu 24 hodin inkubace. Po inkubaci bylo ve všech případech médium odstraněno; MTT v plném růstovém médiu o koncentraci 0,5 mg/ml se přidal na 2 hodiny. Poté bylo médium odstraněno a byl přidán DMSO pro extrakci formazanu produkovaného živými buňkami. Absorbance extraktu DMSO byla měřena čtečkou misek (Labsystems Multiskan MS) při vlnové délce 595 nm podobně jako v publikaci (Kollár et al., 2016).

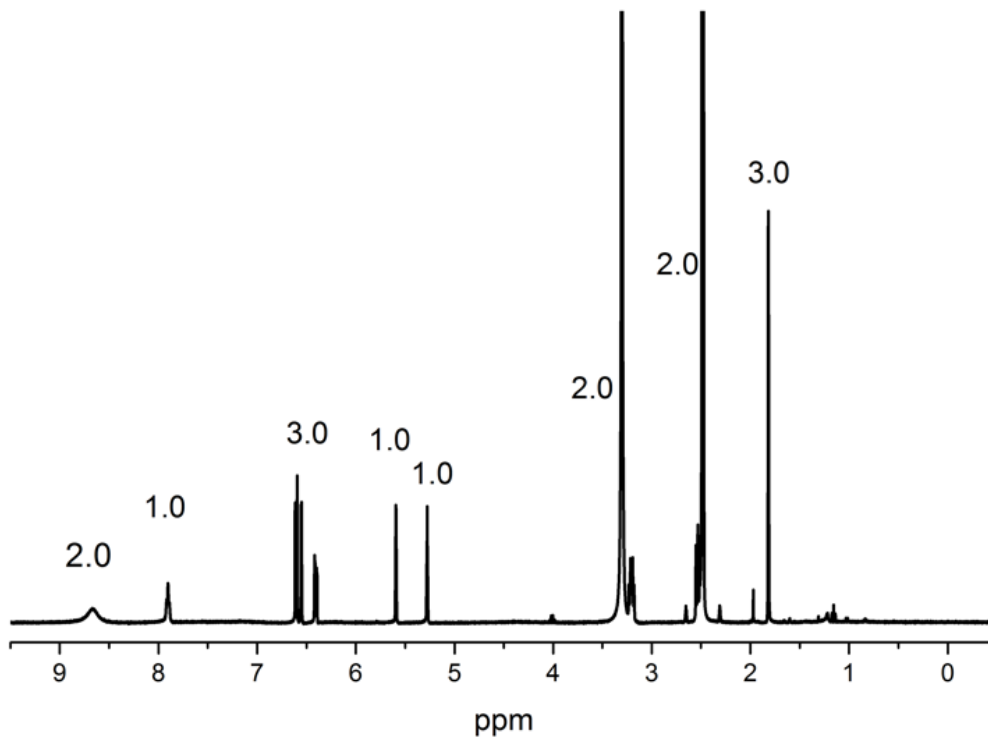
9 VÝSLEDKY A DISKUSE

9.1 Monomer dopamin methakrylamid



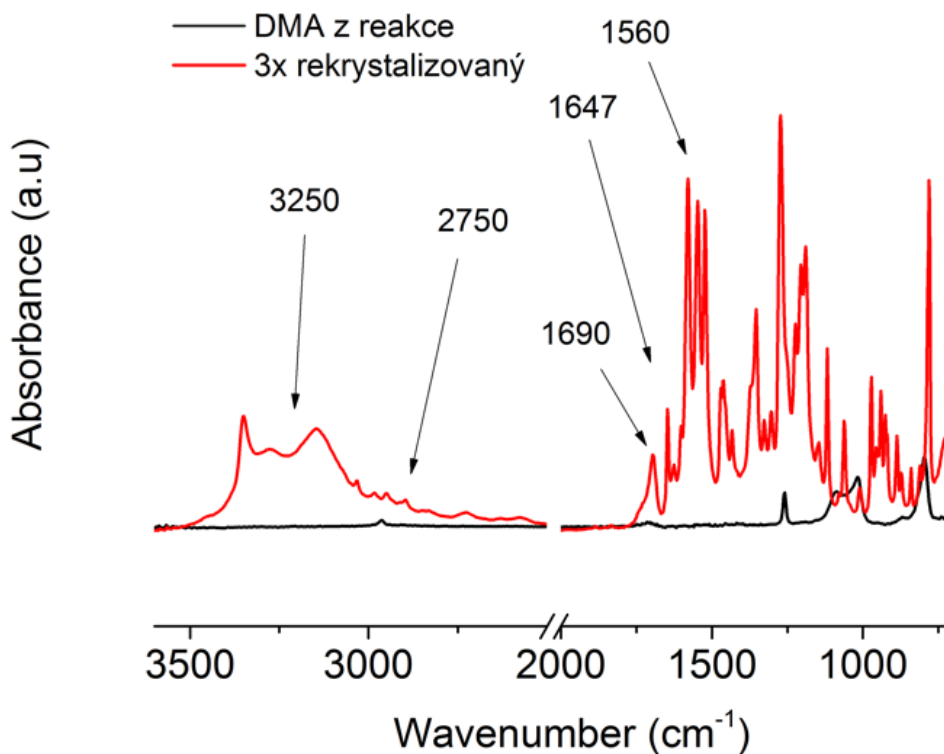
Obrázek 16: ^1H NMR spektrum dopamin methakrylamidu

Výsledný produkt byl před rekrystalizací charakterizován pomocí ^1H NMR spektra (Obrázek 16). Jednotlivé píky jsou popsány následovně: v oblasti 2.2 můžeme vidět přítomnost vodíků v katecholové skupině dopaminu, pík 1.14 popisuje vodík na dusíku, 3.07 označuje tři vodíky v delokalizovaném benzenovém kruhu, dále 1.0 a 0,99 ukazuje signál z dvojné vazby methakryoyl amidu, oblast 7.04 a 17.84 představuje zašpinění dopaminu hydrochloridu, který nestihl zreagovat a pík 3.25 ukazuje přítomnost methylu.



Obrázek 17: ^1H NMR spektrum dopamin methakrylamidu po třinásobné rekrytalizaci

Produkt byl následně podroben trojnásobné rekrytalizaci a vyhodnocen opět pomocí ^1H NMR spektra (obrázek 17). Vyhodnocení píků je následující: 2.0 – vodíky z katecholu, 1.14 – vodík z dusíku, 3.0 – vodík z benzenového kruhu, 1.0 – vodík z dvojné vazby, 2.0 – dva ethyly a 3.0 methyl. Rekrytalizace byla úspěšná a produkt byl vyčištěn od nezreagovaného dopaminu hydrochloridu.



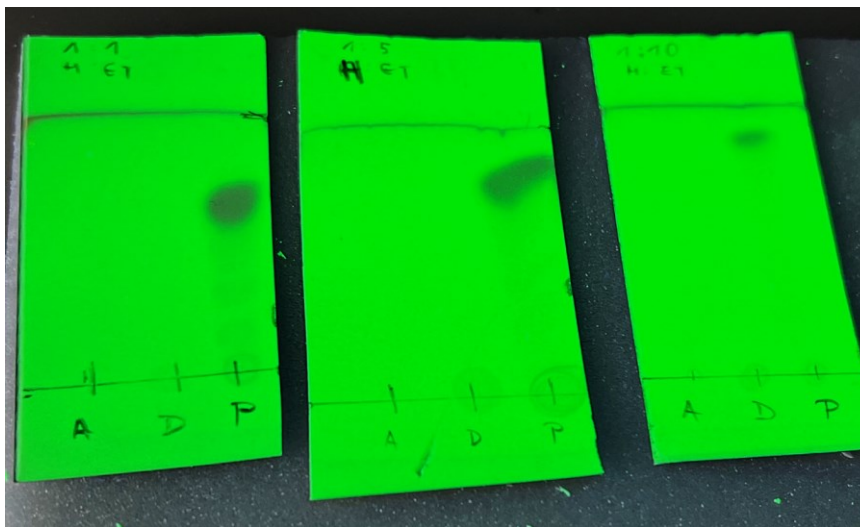
Obrázek 18: FTIR spektrum dopamin methakrylamidu

Proběhlo vyhodnocení pomocí FTIR spektra (Obrázek 18). Byl porovnán připravený dopamin methakrylamid před rekrystalizací a po ní. Oblast 3250 popisuje katecholové hydroxylové skupiny, 2750 značí přítomnost benzenového kruhu, 1690 ukazuje karbonylové vazby C=O, 1647 uvádí přítomnost dvojné vazby mezi uhlíky C=C a 1560 ukazuje dvojnou vazbu v aromátu.

Syntéza monomeru tedy byla úspěšná. Teoretický výtěžek činí 5,84 g. Praktický výtěžek je 1,02 g a relativní výtěžek odpovídá 17 %. Výsledky z ^1H NMR potvrdily přítomnost DMA s 99,9% čistotou.

9.2 Monomer dopamin akrylamid

Přítomnost monomeru byla nejdříve zjišťována pomocí TLC (Obrázek 19). Mobilní fázi tvořily rozpouštědla hexan a ethylacetát. Poměry rozpouštědel byly zvoleny v poměru hexan:ethylacetát (1:1, 1:5, 1:10). K vyhodnocení analýzy byla použita UV lampa. Na start stacionární fáze byl nanesen akryloyl chlorid, dopamin hydrochlorid a produkt ze syntézy monomeru dopamin akrylamidu. Výsledný produkt byl přítomen, ale obsahoval nečistoty.



Obrázek 19: TLC analýza, rozpouštědla hexan:ethylacetát

Retenční faktory R_f produktu byly určeny na základě provedené TLC analýzy, které se stanoví jako z rovnice (2):

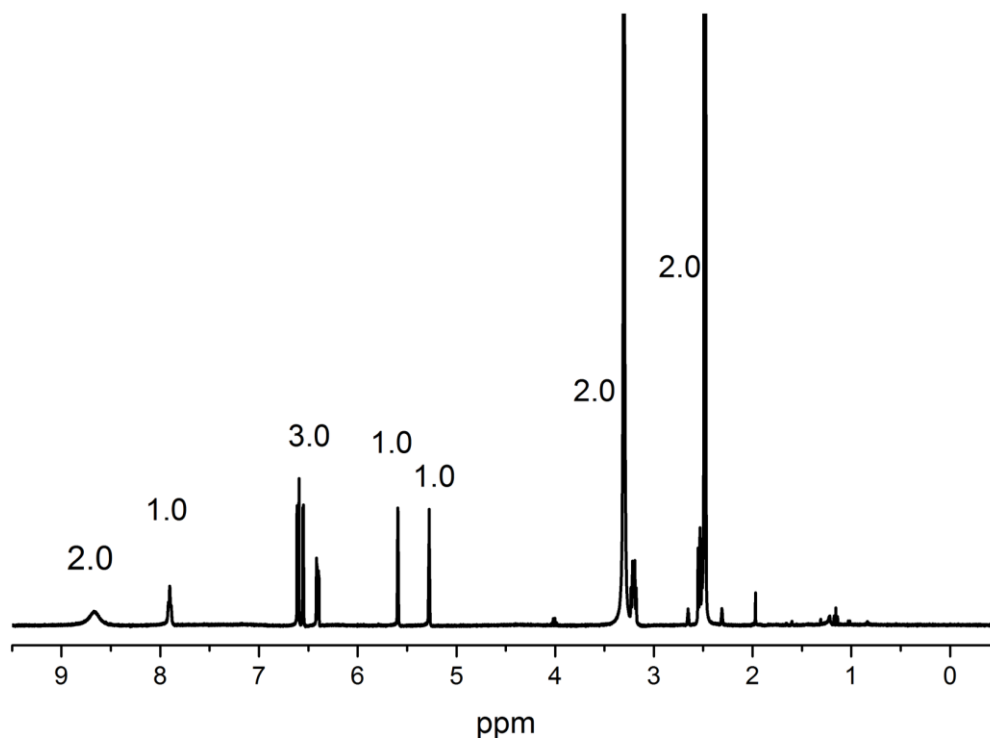
$$R_f = \frac{d_i}{d_m} \quad (2)$$

kde d_i je vzdálenosti středu skvrny od startu k celkové dráze mobilní fáze na chromatografu (d_m) (Escuder-Gilabert et al., 2004)

Tabulka 4: Retenční faktory

rozpouštědla	hexan:ethylacetát		
poměry	1:1	1:5	1:10
d_i [cm]	2,6	3,3	3,7
d_m [cm]	3,8	4,1	4,2
R_f	0,68	0,80	0,88

Dále k detekci a čištění byla použita sloupcová chromatografie.



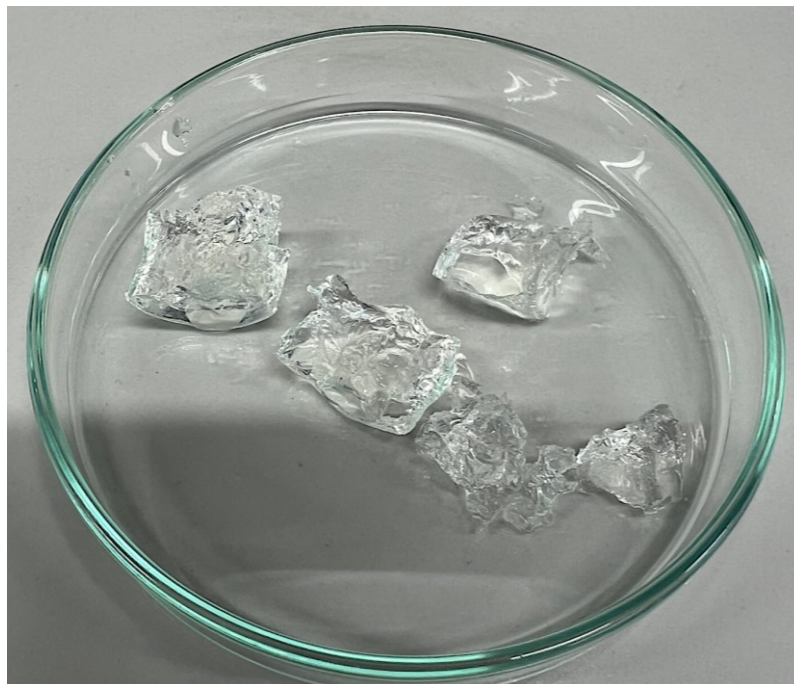
Obrázek 20: ^1H NMR spektrum dopamin akrylamidu po rekrystalizaci

Produkt byl po rekrystalizaci vyhodnocen pomocí protonového spektra nukleární magnetické rezonance. Spektrum nám udává přítomnost multipletů v oblasti 6,5–8,5 ppm, což jsou protony z aromatického kruhu dopaminu. Dále signál okolo 2,8–3,0 ppm, který značí protony z methylenové skupiny v akrylamidové části. Singlety nebo multiplety v oblasti 3,2–4,0 ppm ukazují protony z hydroxylové skupiny dopaminu a pravděpodobně i vodíky v blízkosti jiných funkčních skupin.

Příprava dopamin akrylamidu byla úspěšná a povedlo se ho vyizolovat, ale bohužel jeho výtěžnost byla velmi malá. Teoretický výtěžek činí 1,87 g. Praktický výtěžek je 0,098 g a relativní výtěžek odpovídá 5 %.

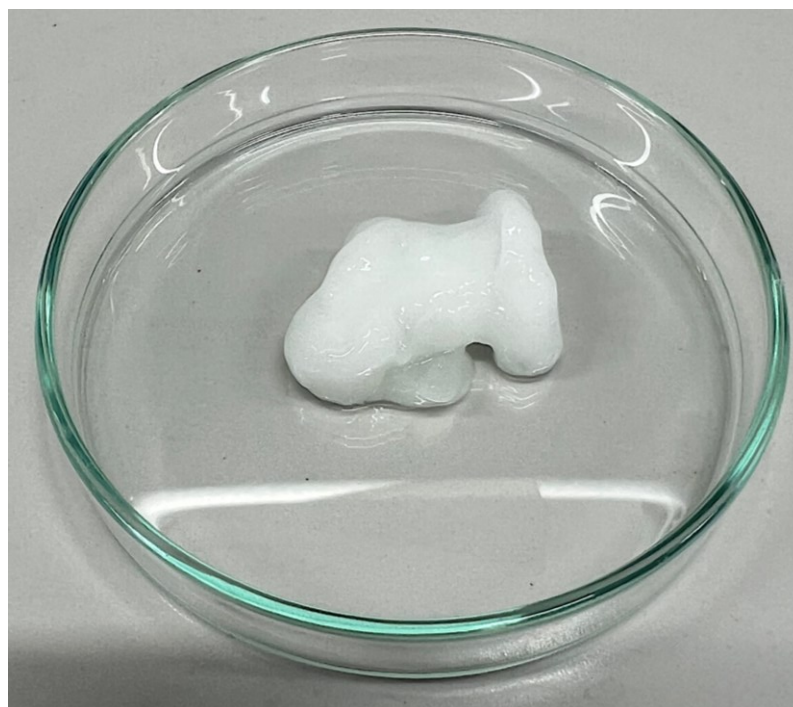
9.3 Hydrogely na bázi akrylátů a methakrylátů

Kopolymerací monomerů na bázi methakrylamidu (MAM) a kyseliny methakrylové (MAA) se síťovacím činidlem BIS se podařilo vytvořit hydrogel (Obrázek 21).



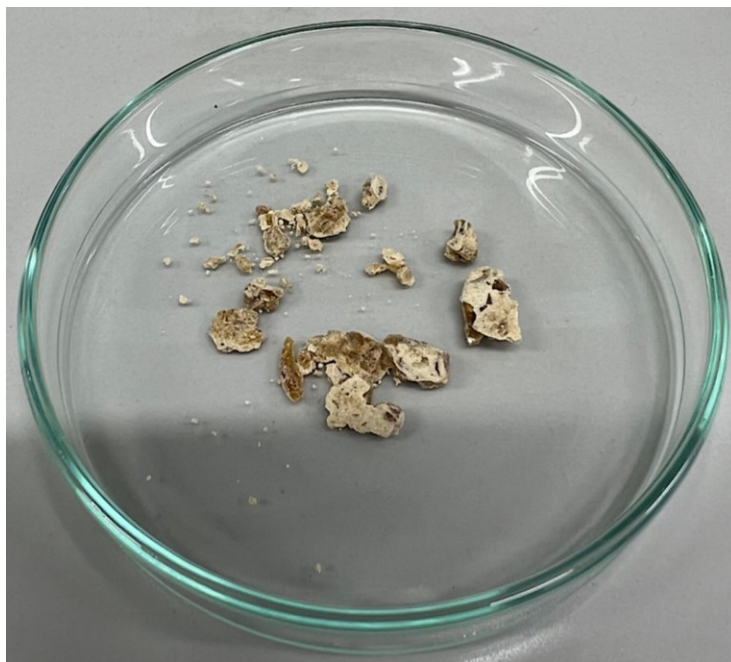
Obrázek 21: Průhledný gel, monomery: metakrylamid, kys. metakrylová, BIS, V-50

Úspěšná byla i kopolymerace na bázi monomerů akrylamidu a kyseliny akrylové se síťovadlem BIS (Obrázek 22).



Obrázek 22: Bílý gel, monomery: akrylamid, kys. akrylová, BIS, V-50

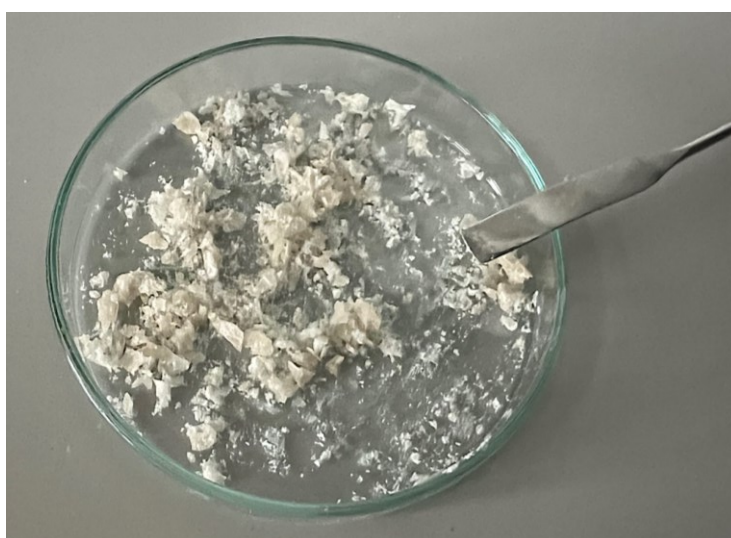
Kopolymerace DMA a dalších komonomerů nebyla úspěšná (Obrázek 23). Mými dalšími výhledy na úspěšnou reakci je optimalizování teploty reakce a volba vhodných rozpouštědel.



Obrázek 23: Monomery: DMA, kys. akrylová

9.4 Kopolymeru zwitterionového sulfbetainu a akrylamidu

Reakce byla úspěšná. Vznikl předpokládaný bílý prášek PSN (Obrázek 24). Proto proběhla snaha o reakci, ve které byl použit místo NIPAM dopamin akrylamid. Reakce nebyla povedená a ani se v ní nepokračovalo z důvodu malého množství vyizolovaného monomeru dopamin akrylamidu.



Obrázek 24: PSN

9.5 Kopolymerní hydrogelové částice

Tabulka 5: Hydrogelové částice

NIPAM/MAA			
Poměry		Čas reakce	Výsledek reakce
20	80	4 hod	sraženina nevznikla
40	60	2 hod	nesoudržná sraženina
60	40	2 hod	soudržná sraženina

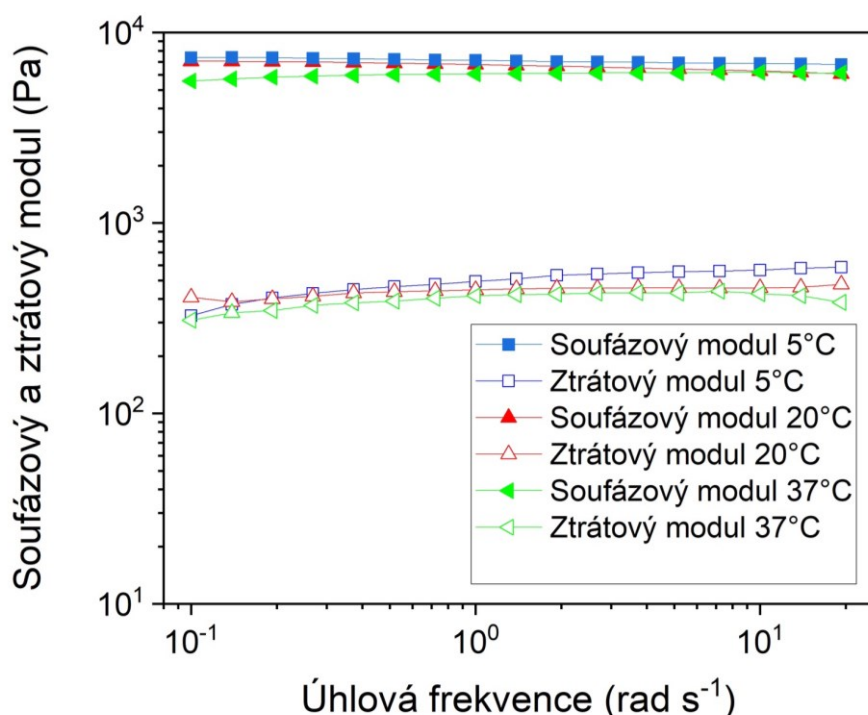


Obrázek 25: Hydrogelové částice, NIPAM:MAA v poměrech 20:80, 40:60, 60:40

V Tabulce 5 jsou shrnuty poměry monomerů a výsledek reakce. Při kopolymeraci v části 8.4, kdy byl NIPAM nahrazen dopaminem, pH responzivní látkou, reakce nebyla úspěšná. Tudíž má práce směřovala ke kopolymeraci hydrogelových částic z monomeru NIPAM, termoresponzivní látka, která mění své vlastnosti buď vlivem micel nebo reologickým vlastnostem. Podařily se vytvořit tři systémy, které byly úspěšné a to v poměrech monomerů NIPAM:MAA 20:80, 40:60 a 60:40. Ve skladovací lahvi v pravo na Obrázku 25 jsou monomery v poměru 20:80. Dá se předpokládat, že vznikly nanokapsle. Při poměrech 40:60, tedy skladovací lahev uprostřed, vznikl stabilní koloid. V poměru 60:40 (skladovací lahev v levo) částice sedimentovaly (pod černou ryskou) a dá se říct, že vznikly mikročástice. S rostoucím přírůstkem NIPAM má tedy systém větší tendenci vytvářet mikročástice. Ve všech případech byl tedy vytvořen systém, který se nerozpouští ve vodě. Další charakterizace potvrzující přesnou velikost částic bude provedena v následné studii.

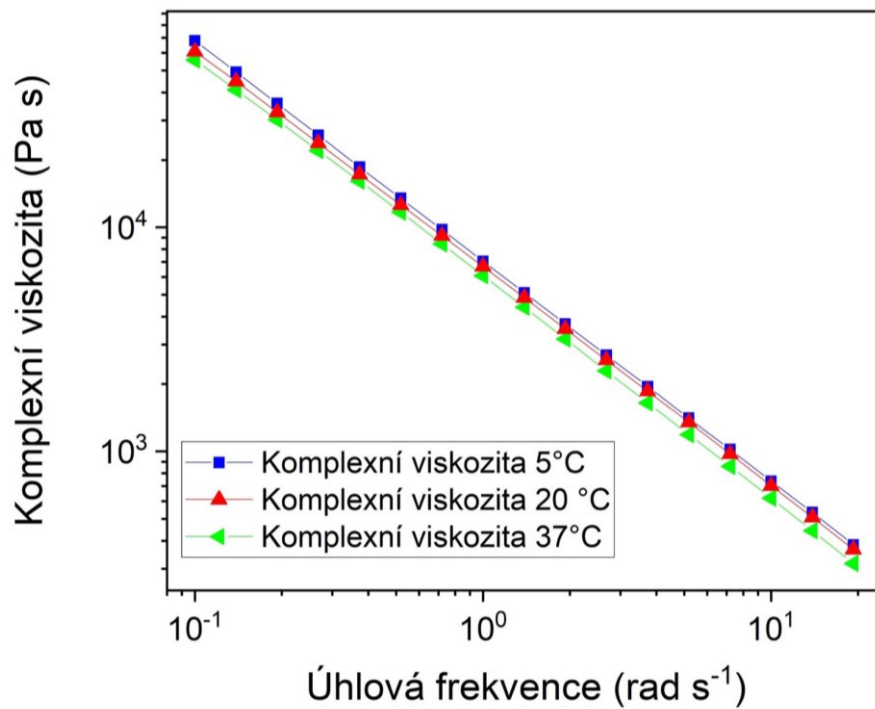
9.6 Viskoelastické vlastnosti

K hodnocení viskoelastických vlastností byl použit rotační reometr. Byl použit hydrogel složený z monomerů metakrylamidu a kyseliny methakrylové, se síťovacím činidlem BIS a iniciátorem V-50. Tento hydrogel byl zvolen jako jediný materiál pro měření, protože poskytoval optimální podmínky pro získání požadovaných dat. Měření začala při teplotě 5 °C, což odpovídá teplotě skladování materiálu v lednici. Následně byla provedena měření při teplotě 20 °C, která odpovídá teplotě při přípravě materiálu. Nakonec byla provedena měření při teplotě 37 °C, což odpovídá teplotě těla.



Obrázek 26: Měření soufázového a ztrátového modulu v závislosti na úhlové frekvenci

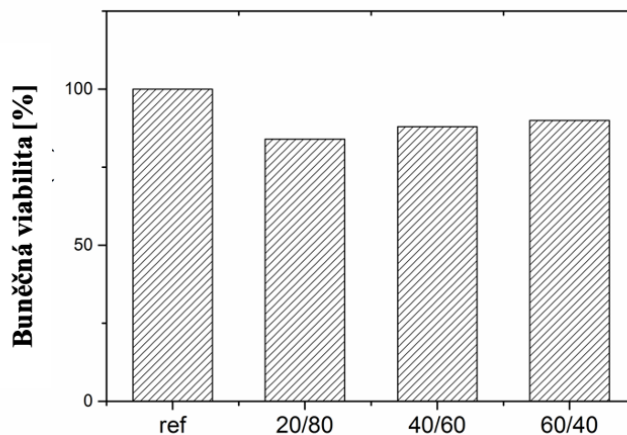
Obrázek 26 popisuje závislost soufázového a ztrátového modulu na úhlové frekvenci. Soufázový modul je výrazně vyšší než ztrátový modul. Soufázový modul vyjadřuje míru tuhosti materiálu. Ukazuje, jak se materiál přizpůsobuje změnám při oscilaci. Ztrátový modul vyjadřuje ztrátu energie v materiálu při oscilaci. Z obrázku 26 tedy vyplývá, že oba moduly nejsou závislé na úhlové frekvenci. Je to typická charakterizace chemicky zesíťovaných systémů. Síťování tedy proběhlo úspěšně. Výhodou je, že s teplotou se vlastnosti materiálu výrazně nemění.



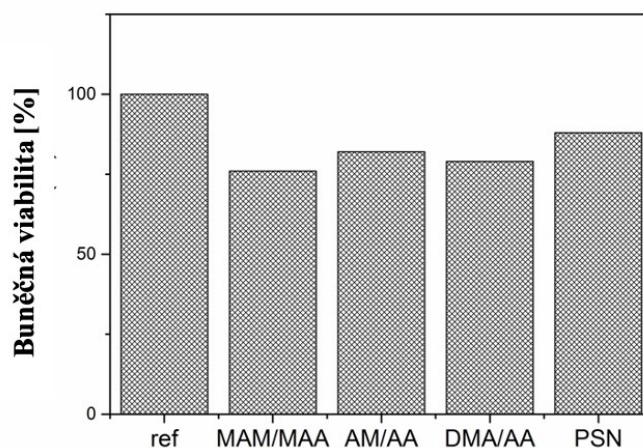
Obrázek 27: Závislost komplexní viskozity na úhlové frekvenci

Závislost komplexní viskozity na úhlové frekvenci je vyjádřena na Obrázku 27. Komplexní viskozita klesá s rostoucí úhlovou frekvencí, což je typická vlastnost pseudoplastických látek. Mezi pseudoplastické látky patří i hydrogely. Tyto materiály jsou obzvláště zajímavé pro svou schopnost přizpůsobit se změnám deformace a snižovat viskozitu s rostoucí frekvencí. To je důležité pro různé aplikace, jako je vstřikování vzorků, kde je potřeba materiál snadno zpracovat, případně pro 3D tisk a další specifické zpracovatelské techniky.

9.7 Cytotoxicita



Obrázek 28: Test cytotoxicity hydrogelových částic



Obrázek 29: Test cytotoxicity hydrogelů a kopolymeru

Cytotoxicita byla testována u hydrogelových částic s monomery NIPAM a MAA v poměrech 20:80, 40:60 a 60:40 (Obrázek 28). Dále byla testována u hydrogelů složených z monomerů MAM/MAA, AM/AA, DMA/AA a u kopolymeru PSN (Obrázek 29). Ve všech případech byly použity 100% extrakty materiálů. Materiál se považuje za netoxický pro buňky v případě, že viabilita (životaschopnost) buněk je minimálně 70 %. Díky přímé úměrnosti mezi absorbancí a buněčnou viabilitou, může být životaschopnost buněk určena poměrem průměrné absorbance v miskách, ve kterých buňky nebyly vystaveny extraktům (reference) a průměrné absorbance v miskách s jednotlivými extrakty. Testované materiály vykazují viabilitu buněk nad hodnotou 70 %, což svědčí o absenci cytotoxicity (Johnson et al. 1985).

ZÁVĚR

Teoretické části práce jsem se zabývala materiály s chytrými vlastnostmi, které umožňují opakovaně měnit své fyzikální vlastnosti v reakci na vnější podněty, jako je změna pH nebo teploty. Tyto materiály, klasifikované jako chytré systémy, mohou měnit své vlastnosti, jako je viskozita, a rovněž vykazují schopnost samozacelení po mechanickém poškození, což nazýváme "self-healing" efektem. Tyto vlastnosti dávají těmto materiálům velký potenciál pro využití v oblasti regenerativní medicíny.

V praktické části byla provedena syntéza monomeru dopamin methakrylamidu, která byla úspěšná, přičemž jeho celková hmotnost dosáhla 1,02 g. Analýza pomocí ¹HNMR potvrdila přítomnost DMA s extrémně vysokou čistotou 99,9%. Syntéza dopaminu akrylamidu byla úspěšná také, což potvrdila jak analýza pomocí TLC. Navzdory úspěšné izolaci monomeru byla výtěžnost připraveného dopaminu akrylamidu velmi nízká, a to pouze 0,098 g. Tato skutečnost může být důsledkem různých faktorů, které vyžadují další studium a optimalizaci reakčních podmínek a podmínek čištění produktu pro zlepšení výtěžnosti.

Úspěšně se podařilo vytvořit hydrogel pomocí kopolymerace monomerů založených na methakrylamidu a kyselině methakrylové s použitím síťovadla BIS. Tento proces se také úspěšně zdařil při kopolymeraci monomerů akrylamidu a kyseliny akrylové, kde bylo využito téhož síťovadla. Naopak, kopolymerace DMA a dalších komonomerů neproběhla úspěšně. Pro dosažení úspěšných reakcí v budoucnosti je klíčové optimalizovat teplotu reakce a volbu vhodných rozpouštědel, což by mohlo vést k vylepšení výtěžnosti a kvality připravených materiálů.

Kopolymer zwitteriontového sulfobetainu a akrylamidu byl úspěšně připraven, což vedlo k tvorbě předpokládaného bílého prášku PSN. Vzhledem k této úspěšné reakci jsme se pokusili o alternativní přístup, ve kterém byl dopamin akrylamid použit namísto NIPAM. Bohužel, tato reakce se nezdařila, a protože jsme měli k dispozici pouze omezené množství izolovaného monomeru dopaminu akrylamidu.

Kopolymerní hydrogelové částice byly úspěšně připraveny metodou disperzní polymerace ve vodném prostředí. Proces zahrnoval přidání vzorku komonomeru obsahujícího různé molární poměry MAA, NIPAM a BIS jako síťovacího činidla do vody. Bylo dosaženo vytvoření tří úspěšných systémů s různými poměry monomerů NIPAM:MAA - 20:80, 40:60 a 60:40. V případě poměru 20:80, lze předpokládat vznik nanokapslí, protože se ve skladovací lahvi nevytvořil žádný sediment a roztok zůstal i po delším čase mléčně

zakalený. Při poměru 40:60 došlo také k vytvoření stabilního koloidu. V případě poměru 60:40 docházelo k sedimentaci částic, což naznačuje vznik mikročástic. Zjištění naznačuje, že s rostoucím množstvím NIPAM má systém tendenci vytvářet spíše mikročástice. Ve všech případech byl dosažen systém, který není rozpustný ve vodě. Další charakterizace potvrzující přesnou velikost částic bude provedena v následné studii.

Použití rotačního reometru k hodnocení viskoelastických vlastností hydrogelu složeného z metakrylamidu a kyseliny methakrylové s BIS síťovacím činidlem a V-50 iniciátorem poskytlo požadovaná data při měřeních při teplotách 5 °C, 20 °C a 37 °C. Soufázový modul převyšuje ztrátový modul a oba jsou současně nezávisle na úhlové frekvenci, což svědčí o vysoké tuhosti materiálu a úspěšném síťování. Zároveň se ukázalo, že materiál vykazuje pseudoplastické vlastnosti, což ho činí vhodným pro zpracování pomocí vstříkovaní, případně 3D tisku a dalších specifických technik.

Při hodnocení cytotoxicity testovaných materiálů, včetně hydrogelových částic s monomery NIPAM a MAA v různých poměrech, hydrogelů složených z různých monomerů a kopolymeru PSN je patrné, že všechny testované materiály prokázaly viabilitu buněk nad minimální hranicí 70 %. Tento výsledek naznačuje absenci cytotoxicity a podporuje potenciál těchto materiálů pro bezpečné využití v medicínských aplikacích.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

AGUILAR, M. R. et al. *Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials, Topics in Tissue Engineering* [online]. N. Ashammakhi, R. Reis & E. Chiellini.

2007. [cit. 2024- 05- 13].

AKHRAS, Georges. *Smart materials and smart systems for the future* [online. *Canadian Military Journal*. 2000. [cit. 2024-05-12].

ANASTASE-RAVION, S. et al. *New antibody purification procedure using a thermally responsive poly (N-isopropylacrylamide)dextran derivative conjugate* [online]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2001. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(01\)00336-](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-4347(01)00336-).

BAHL, Shashi, et al. *Smart materials types, properties and applications: A review* [online]. *Sciencedirect.com*. 2020. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.505>

BOYER, Cyrille et al. *Copper-mediated living radical polymerization (atom transfer radical polymerization and copper (0) mediated polymerization): from fundamentals to bioapplications* [online]. *Chemical reviews*. 2016. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00396>.

BRANTLEY, Johnathan N. et al. *Polymer mechanochemistry: the design and study of mechanophores* [online]. *Polymer international*. 2013. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pi.4350>.

BULMUS, V. *Design, synthesis and site-specific conjugation of a pH-and temperature-sensitive polymer to streptavidin for pH-controlled binding and triggered release of biotin* [online]. *Bioconj. Chem*. 1999. [cit. 2024-05-13].

CALLIER, Sophie et al. *Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates* [online]. *Biology of the Cell*. 2003. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(03\)00089-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0248-4900(03)00089-3)

CARUSO, Mary M. et al. *Mechanically-induced chemical changes in polymeric materials* [online]. *Chemical reviews*. 2009. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cr9001353>.

CLAEYSSSEN, F. et al. *Giant dynamic magnetostrain in rare earth-iron magnetostrictive materials* [online]. *IEEE transactions on magnetics*. 1991. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/278833>.

CLAEYSSSEN, Frank et al. *Actuators, transducers and motors based on giant magnetostrictive materials* [online]. *Journal of alloys and compounds*. 1997. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-8388\(97\)00070-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0925-8388(97)00070-4).

DAI, Zhaobo et al. *An antifouling and antimicrobial zwitterionic nanocomposite hydrogel dressing for enhanced wound healing* [online]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*,. 2021. . [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00039>

DALLEY, Jeffrey W. et al. *Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitr* [online]. *Academic Press*. 2009. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2009.01.002>.

DAPINO, Marcelo J. et al. *On magnetostrictive materials and their use in adaptive structures* [online]. *Structural Engineering and Mechanics*. 2004. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://u.osu.edu/smsl/files/2021/06/6-dapino_2004.pdf.

DAVARAN, Soodabeh et al. *Release of 5-amino salicylic acid from acrylic type polymeric prodrugs designed for colon-specific drug delivery* [online]. *Journal of Controlled Release*. 1999. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00167-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00167-9).

DROSSEL, W.-G et al. *Smart Materials for Smart Applications*

[online]. *Sciencedirect.com*. 2015. [cit. 2024-05-12]. Dostupné

z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.01.055>.

FENTON, Owen S. et al. *Advances in biomaterials for drug delivery* [online]. *Advanced Materials*. 2018. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adma.201705328>.

FORG, Sandra et al. *Copolymerization kinetics of dopamine methacrylamide during PNIPAM microgel synthesis for increased adhesive properties* [online]. *Langmuir*. 2022.

[cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02749>

FRAZAR, E. Molly et al. *Multifunctional temperature-responsive polymers as advanced biomaterials and beyond* [online]. *Journal of applied polymer science*. 2020. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/app.48770>

GODBEY, W. T. et al. *Recent progress in gene delivery using non-viral transfer complexes* [online]. *Journal of Controlled Release*. 2001. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00267-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00267-X).

GRAINGER, Stephanie J.; EL-SAYED, Mohamed EH. *Stimuli-sensitive particles for drug delivery* [online]. *Biologically-responsive hybrid biomaterials*, 2010, [cit. 2024-05-13]. 171-190.

GU, Duniyin et al. *Hydrogels with smart systems for delivery of hydrophobic drugs* [online]. *Expert opinion on drug delivery*. 2017. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1245290>.

HAMDI, Ouassim et al. *Piezoelectric cellular polymer films: Fabrication, properties and application*. [online]. *Http://www.aimspress.com/journal/Materials*. 2019. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/<https://www.aimspress.com/fileOther/PDF/Materials/materci-05-05-845.pdf>.

HILMI, B. et al. *The characteristics of the smart polymer as temperature or pH-responsive hydrogel* [online]. *Procedia Chemistry*. 2016. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.03.031>.

HOFFMAN, Allan et al. *Applications of "smart polymers" as biomaterials* [online]. *Academic Press*. 2020. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816137-1.00016-7>.

HOLZAPFEL, Boris Michael. *How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view* [online]. *Advanced drug delivery reviews*. 2013. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.009>.

CHOURASIA, M. K. et al. *Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems* [online]. *J Pharm Pharm Sci*. 2003. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/[https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6\(1\)/S.Chourasia/colon.pdf](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6(1)/S.Chourasia/colon.pdf).

JOHNSON, H. J. et al. *Biocompatibility test procedures for materials evaluation in vitro. II. Objective methods of toxicity assessment* [online]. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1985. [cit. 2024-05-15].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jbm.820190503>.

JOCHUM, Florian et al. *Temperature-and light-responsive smart polymer materials*. [online]. *Chemical Society Reviews*. 2013. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/\[https://doi.org/10.1039/C2CS35191A\]](https://doi.org/[https://doi.org/10.1039/C2CS35191A]).

KANEKO, Daisaku et al. *Polymer gels as soft and wet chemomechanical systems—an approach to artificial muscles* [online]. *Journal of Materials Chemistry*. 2002. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2002/jm/b109981g/unauth>.

KIDOAKI, Satoru et al. *Thermoresponsive structural change of a poly (N-isopropylacrylamide) graft layer measured with an atomic force microscope* [online]. *Langmuir*. 2001. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/la001522v>.

KLOUDA, Leda et al. *Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications* [online]. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*. 2008. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.025>

KOKARDEKAR, Rashmi R. et al. *PNIPAM Poly (N-isopropylacrylamide): A thermoresponsive “smart” polymer in novel drug delivery systems* [online]. *Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL*. 2012. [cit. 2024-05-14].

Dostupné z: <https://www.ajol.info/index.php/ijmu/article/view/79351>.

KOLLÁR, Jozef et al. *Tulips: a renewable source of monomer for superabsorbent hydrogels* [online]. *Macromolecules*. 2016. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.macromol.6b00467>.

KOWALSKI, Piotr S. et al. *Smart biomaterials: recent advances and future directions* [online]. *ACS biomaterials science & engineering*. 2018. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00889>.

LEE, Kuen Yong et al. *Hydrogels for tissue engineerin*. [online]. *Chemical reviews*. 2001. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/cr000108x>.

LI, Hongqi et al. *Novel ionic liquid-type Gemini surfactants: Synthesis, surface property and antimicrobial activity*. [online]. *Sciencedirect.com*. 2012. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.014>.

LI, Jingjing. et al. *Recent advances in photoactuators and their applications in intelligent bionic movements* [online]. *Advanced Optical Materials*. 2020. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adom.202000886>.

LIN, Hao-Tung et al. *Zwitterionized chitosan based soft membranes for diabetic wound healing* [online]. *Journal of Membrane Science*. 2018. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.memsci.2019.117319>.

LIN, Chih-Jer et al. *Vibration control design for a plate structure with electrorheological atva using interval type-2 fuzzy systém* [online]. *Applied Sciences*. 2017. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/app7070707>.

MARIC, Milan et al. *Application of nitroxide mediated polymerization in different monomer systems* [online]. *Current Organic Chemistry*. 2018. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.2174/1385272822666180404144327>.

MEKHZOOM, Mohamed El Mehdi, et al. *Introduction: different types of smart materials and their practical applications* [online]. *Sciencedirect.com*. 2020. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-103013-4.00001-7>

MCHUGH, Patrick et al. *The structure and function of the dopamine transporter and its role in CNS diseases* [online]. *Vitamins & Hormones*. 2015. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2014.12.009>.

MOAD, Graeme. *RAFT polymerization to form stimuli-responsive polymers*.

[online]. *Polymer Chemistry*. 2017. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/10.1039/C6PY01849A>.

MRLIK, Miroslav at al. *Mussel-mimicking sulfobetaine-based copolymer with metal tunable gelation, self-healing and antibacterial capability* [online]. *Arabian Journal of Chemistry*. 2020. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.03.009>.

nzip.cz. *Parkinsonova nemoc* [online]. Nedatováno. [cit. 2024-05-

13]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1128-parkinsonova-nemoc-lecba>.

PODUAL, K. et al. *Preparation and dynamic response of cationic copolymer hydrogels containing glucose oxidase* [online]. *Sciencedirect.com*. 2000. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00620-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00620-5).

QADER, Ibrahim Nazem, et al. *A Review of Smart Materials: Researches and Applications* [online]. *El-Cezeri Journal of Science and Engineering*. 2019. [cit. 2024-05-12]. ISSN 2148-3736. Dostupné z: chrome

extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/818976.

RABBANI, Yahya et al. *An experimental study on stability and rheological properties of magnetorheological fluid using iron nanoparticle core-shell structured by cellulose* [online]. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2019. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10973-018-7538-7>.

RENAUD, Philippe et al. *A light touch catalyzes asymmetric carbon-carbon bond formation* [online]. *Science*. 2008. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/DOI:10.1126/science.1164403>.

SELIKTAR. *Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications* [online]. *Science*. 2012. [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://doi.org/DOI:10.1126/science.1214804>.

SEO, Yongsok. *A new yield stress scaling function for electrorheological fluids* [online]. *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*. 2011. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnnfm.2010.11.010>.

SHAIKH, Rubina P. et al. *A review of multi-responsive membranous systems for rate-modulated drug delivery* [online]. *Aaps Pharmscitech*. 2010. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-010-9403-2>.

SPONCHIONI, Mattia et al. *Thermo-responsive polymers: Applications of smart materials in drug delivery and tissue engineering* [online]. *Materials Science and Engineering: C*. 2019. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/\[https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.069\]](https://doi.org/[https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.069]).

THEVENOT, Julie. Et al. *Magnetic responsive polymer composite materials*. [online]. *Chemical Society Reviews*. 2013. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/cs/c3cs60058k/unauth>.

TIBBITT, Mark et al. *Living biomaterials* [online]. *Accounts of chemical research*. 2017. [cit. 2024-05-12]. Dostupné

z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00499>.

TIBBITT, Mark W. et al. *Emerging frontiers in drug delivery* [online]. *Journal of the American Chemical Society*. 2016. [cit. 2024-05-12].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jacs.5b09974>.

VERNON, Brent et al. *Thermoreversible copolymer gels for extracellular matrix* [online]. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2000. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(200007\)51:1](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(200007)51:1).

WANG, Ye et al. *Thermoresponsive Self-Healing Zwitterionic Hydrogel as an In Situ Gelling Wound Dressing for Rapid Wound Healing* [online]. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2022. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1021/acsami.2c15820>.

WIGGINS, Kelly M. et al. *Methods for activating and characterizing mechanically responsive polymers* [online]. *Chemical Society Reviews*. 2013. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/cs/c3cs35493h/unauth>.

WILLIAMS, Richard J. et al. *Enzyme-assisted self-assembly under thermodynamic control* [online]. *Nature nanotechnology*. 2009. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/nnano.2008.378>.

WU, Jiang et al. *Sulfated zwitterionic poly (sulfobetaine methacrylate) hydrogels promote complete skin regeneratio* [online]. *Acta biomaterialia*. 2018. [cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.02.034>.

XIAO, Pu et al. *Copper and iron complexes as visible-light-sensitive photoinitiators of polymerization* [online]. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2015. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pola.27762>.

XU, Miao-Miao et al. *Biological stimuli-responsive polymer systems: design, construction and controlled self-assembly* [online]. *Chinese Journal of Polymer Science*. 2018. [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: [https://doi.org/\[https://doi.org/10.1007/s10118-018-2080-4\]](https://doi.org/[https://doi.org/10.1007/s10118-018-2080-4]).

YAN, Qing, et al. *A pH-responsive hydrogel system based on cellulose and dopamine with controlled hydrophobic drug delivery ability and long-term bacteriostatic property.*

[online]. *Colloid and Polymer Science*. 2019. [cit. 2024-05-14].

Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00396-019-04501-w>.

ZHAI, Lei. *Stimuli-responsive polymer films* [online]. *Chemical Society Reviews*. 2013.

[cit. 2024-05-13].

Dostupné z: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/cs/c3cs60023h/unauth>.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

ADHD	poruchy pozornosti s hyperaktivitou
AIBN	2,2'-azo-bis(isobutyronitril)
AM	akrylamid
APS	síran amonný
ATR	zeslabené totální odrazivosti
BIS	N,N'- methylenbisakrylamid
CO ₂	oxid uhličitý
DAT	dopaminový transportér
DMA	dopamin methakrylamid
DMEM	Dulbeccovo modifikované Eagleovo médium
DMF	N,N-dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DR	dopaminergní receptory
ECM	extracelulární matrice
EWC	rovnovážný obsah vody
FBS	fetální skotí sérum (fetal bovine serum)
Fe ₃ O ₄	oxid železa
FTIR	Fourierova transformační infračervená spektroskopie
HS	High Serum
L-DOPA	L-3,4-dihydroxyfenylalanin
LCST	dolní kritická rozpouštěcí teplota
MAA	kyselina methakrylamidová
MAM	methakrylamid
MBL	α - methylen- γ -butyrolakton

MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromid
NIPAM	N- isopropylakrylamid
pH	potenciál vodíku (anglicky potential of hydrogen)
PMAA	poly(methakrylová kyselina)
PNIPAM	poly(N-isopropylakrylamid)
ppm	části na milion (parts per million)
PSN	poly(sulfobetain-co-acrylamid)
PZOP	polyzwitteriontový hydrogel
R _f	retenční faktor
RPMI	Roswell Park Memorial Institute
SBMA	sulfobetainmethakryl
SDS	dodecylsíran sodný
SHMB	sulfonacetamid
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
UV	ultrafialové záření
V-50	dihydrchlorid
VMAT2	vezikulárního monoaminového transportéru 2

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Chytré materiály (Sun et al., 2016)	11
Obrázek 2: Rozdělení chytrých materiálů (Vaidkar, 2021)	12
Obrázek 3: Schématický diagram a aplikace polyzwitteriontového hydrogelu (PZOP) pro podporu hojení ran na modelu dorzální rány potkana (Wang et al., 2022)	17
Obrázek 4: Vzorec dopamin methakrylamidu	18
Obrázek 5: Schematický nákres presynaptické a postsynaptické oblasti dopaminového neuronu (McHugh a Buckley, 2015)	19
Obrázek 6: Přejít sol – gel s odezvou na teplotu (Hilmi et al., 2016)	22
Obrázek 7: Systémové srovnání tradičních polymerů reagujících na chemické/fyzikální podněty a nových polymerních systémů reagujících na biologické podněty (Xu et al., 2018)	26
Obrázek 8: Schéma aplikací biomateriálů v lidském těle (Ajmal et al., 2022)	27
Obrázek 9: Termocitlivé micely pro dodávání léčiv (Sponchioni et al., 2019).....	28
Obrázek 10: Schéma syntézy dopamin methakrylamidu (Mrlík et al., 2020)	33
Obrázek 11: Schéma syntézy dopamin akrylamidu.....	34
Obrázek 12: Syntéza gelů na bázi akrylátů a methakrylátů (Kollár et al., 2016)	34
Obrázek 13: Příprava kopolymeru zwitteriontového sulfbetainu a akrylamidu (Mrlík et al., 2020).....	37
Obrázek 14: Příprava kopolymeru poly(dopamin-co-akrylamid-co-SBMA).....	37
Obrázek 15: Syntéza kopolymerních hydrogelových částic	38
Obrázek 16: ¹ HNMR spektrum dopamin methakrylamidu	42
Obrázek 17: ¹ HNMR spektrum dopamin methakrylamidu po třinásobné rekrystalizaci	43
Obrázek 18: FTIR spektrum dopamin methakrylamidu	44
Obrázek 19: TLC analýza, rozpouštědla hexan:ethylacetát.....	45
Obrázek 20: ¹ HNMR spektrum dopamin akrylamidu po rekrystalizaci.....	46
Obrázek 21: Průhledný gel, monomery: metakrylamid, kys. metakrylová, BIS, V-50.....	47
Obrázek 22: Bílý gel, monomery: akrylamid, kys. akrylová, BIS, V-50	47
Obrázek 23: Monomery: DMA, kys. akrylová	48
Obrázek 24: PSN	48
Obrázek 25: Hydrogelové částice, NIPAM:MAA v poměrech 20:80, 40:60, 60:40.....	49
Obrázek 26: Měření souřazového a ztrátového modulu v závislosti na úhlové frekvenci ..	50
Obrázek 27: Závislost komplexní viskozity na úhlové frekvenci.....	51
Obrázek 28: Test cytotoxicity hydrogelových částic.....	52
Obrázek 29: Test cytotoxicity hydrogelů a kopolymeru	52

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Formulace hydrogelů	35
Tabulka 2: Botnění hydrogelů se síťovadlem ve vodě	36
Tabulka 3: Botnění hydrogelů bez síťovadla ve vodě	36
Tabulka 4: Retenční faktory	45
Tabulka 5: Hydrogelové částice	49

SEZNAM ROVNIC

(1).....	35
(2).....	45