



Vláknenný implantát pro léčbu glaukomu z PVDF a jeho kombinací

Bakalářská práce

Studijní program: B3107 – Textil
Studijní obor: 3106R016 – Textilní technologie, materiály a nanomateriály
Autor práce: **Radim Plucha**
Vedoucí práce: Ing. Andrea Klápšťová





TECHNICAL UNIVERSITY OF LIBEREC
Faculty of Textile Engineering



Fiber implant for glaucoma treatment of the combination of PVDF

Bachelor thesis

Study programme: B3107 – Textil

Study branch: 3106R016 – Textile Technologies, Materials and Nanomaterials

Author: **Radim Plucha**

Supervisor: Ing. Andrea Klápšřřovřř



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Radim Plucha**
Osobní číslo: **T14000428**
Studijní program: **B3107 Textil**
Studijní obor: **Textilní technologie, materiály a nanomateriály**
Název tématu: **Vláknový implantát pro léčbu glaukomu z PVDF a jeho kombinací**
Zadávající katedra: **Katedra netkaných textilií a nanovláknových materiálů**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Rešerše na zadané téma.
2. Výroba a optimalizace vláknového implantátu v kombinaci s dalšími polymery.
3. Studium transportních vlastností vyrobeného drénu.
4. Zhodnocení výsledků.

Rozsah grafických prací: dle potřeby dokumentace

Rozsah pracovní zprávy: 30-40 dle potřeby

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

1. FLAMMER, Josef. Glaukom: průvodce pro pacienty : úvod pro zdravotníky : příručka pro rychlou informaci. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-351-2
2. SOOHOO, J. R. a kol., Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. Canadian Journal of Ophthalmology. 2014, Vol. 49, no. 6. s. 528-533.
3. KUCHYNKA, Pavel. Oční lékařství. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
4. WISCHKE, C. a kol., 2013. a multifunctional bilayered microstent as glaucoma drainage device. Journal of Controlled Release. Vol. 172, no. 3. s. 1002-1010.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Andrea Klápšřová

Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů

Datum zadání bakalářské práce: **8. června 2016**

Termín odevzdání bakalářské práce: **5. května 2017**



Ing. Jana Drašarová, Ph.D.
děkanka



prof. RNDr. David Lukáš, CSc.
vedoucí katedry

V Liberci dne 8. června 2016

Prohlášení

Byl jsem seznámen s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že tištěná verze práce se shoduje s elektronickou verzí, vloženou do IS STAG.

Datum:

Podpis:

Poděkování

Touto cestou bych chtěl poděkovat vedoucí mé bakalářské práce ing. Andree Klápšřové za odborné vedení mé práce a převážně za velikou ochotu a trpělivost. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Petru Mikešovi, Ph.D. za odborné konzultace a cenné poznatky k práci. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat doc. Ing. Pavlu Pokornému, Ph.D. za pomoc při řešení technických problémů. Tato práce vznikla za podpory studentského grantového projektu SGS-21201, Studium hydrodynamických vlastností nanovláknenných materiálů se zaměřením na glaukomové implantáty.

Anotace

Bakalářská práce se zabývá vývojem a optimalizací vlákenného implantátu z polyvinylidenfluoridu pro léčbu glaukomu. Teoretická část vysvětluje problematiku glaukomu a metodiku jeho léčby. Další fází práce je popis současně využívaných drenážních systémů. Teoretická část se také zabývá hydrodynamickými jevy souvisejícími s průtokem kapaliny skrze trubici. Teoretická část je zakončena popisem využitých polymerů. Experimentální část navazuje na již provedené experimenty v rámci TUL. První kapitola se zabývá optimalizací výroby planárních a tubulárních vrstev polymeru PVDF v kombinaci s polyetylenoxidem. Následuje hodnocení morfologie vyrobených vrstev. V poslední fázi práce popisuje testování transportu kapaliny skrze vytvořené vzorky.

Klíčová slova: glaukom, polyvinylidenfluorid, polyetylenoxid, nitrooční tlak, drenážní implantát

Annotation

The bachelor thesis deals with the development and optimization of fiber implant for the glaucoma treatment of Polyvinylidene fluoride. The theoretical part explains the issue of glaucoma and the methodology of glaucoma treatment. Another part of the thesis is a description of the currently used drainage systems. The theoretical part also deals with hydrodynamic effects related to the flow of liquid through the tube. The theoretical part is completed with a description of used polymers. The experimental part follows the already performed experiments. The first part deals with the optimization of the production of planar and tubular layers of Polyvinylidene fluoride polymer in combination with polyoxyethylene oxide polymer. The next part is the assessment of the morphology of the produced layers. In the last part of the thesis we describe the transport of liquid through the created samples.

Key words: glaucoma, polyvinylidene fluoride, polyethylene oxide, intraocular pressure, drainage implan

Obsah

Seznam obrázků	9
Seznam tabulek	11
Seznam Grafů	12
Seznam zkratek	13
I. Teoretická část	15
1. Glaukom	15
1.1. Glaukomové poškození	15
1.2. Klasifikace glaukomu.....	16
1.2.1. Glaukom s otevřeným úhlem.....	16
1.2.2. Angulární glaukom (s uzavřeným úhlem).....	16
1.2.3. Kongenitální glaukom	16
1.2.4. Sekundární glaukom	16
1.3. Stručná anatomie, související s glaukomem	17
1.4. Význam nitroočního tlaku.....	19
1.5. Rizikové faktory glaukomového poškození.....	19
1.6. Léčba	19
1.6.1 Léky pro snížení nitroočního tlaku.....	19
1.6.2. Laserová léčba	20
1.6.3. Chirurgická léčba.....	20
2. Drenážní implantáty	22
2.1 Současně využívané drény	22
2.2. Speciální drenážní systémy	23
2.2.1.Trabekulární istent – Micro Bypass	23
2.2.2. Multifunkční několikavrstvý implantát	24
2.2.3. Hydrus Microstent	24
3. Hydrodynamické jevy	25
3.1. Proudění tekutiny	25
3.1.1. Proudění ideální tekutiny.....	25
3.1.2 Proudění viskózní tekutiny	26
3.1.3 Bernoulliova rovnice	26
3.2. Poiseuillův zákon	27

3.3. Darcyho zákon	29
4. Použité polymery.....	30
4.1. Polyvyliidenfluorid.....	30
4.2. Polyethylenoxid.....	31
II. Experimentální část	32
1. Materiál a zařízení pro výrobu vzorků.....	32
1.1. Použité materiály.....	32
1.2. Příprava roztoku	33
1.3. Elektrostatické zvlákňování planárních vzorků	34
1.4. Elektrostatické zvlákňování tubulárních vzorků	36
2. Optimalizace výroby PVDF a PEO	37
2.1. Výroba vzorků.....	37
2.2. Zvlákňování planárních vzorků.....	37
2.3. Zvlákňování tubulárních vzorků	38
2.4. Charakterizace vyrobených vrstev	40
2.4.1. Studium průměru vláken	40
2.5. Analýza SEM snímků planárních útvarů	43
2.6. Analýzy SEM snímků tubulárních útvarů.....	46
3. Studium transportu kapalin	48
3.1. Optimalizace zvlákňovacího procesu	48
3.2. Zařízení pro měření transportu kapalin	50
3.3. Metodika měření transportu kapaliny	51
3.4 Analýza naměřených dat	54
Závěr	55
Literatura	57
Přílohy.....	I

Seznam obrázků

Obrázek 1 Anatomie oka (Danford 2017).	18
Obrázek 2 Průchod nitrooční tekutiny skrze trabekulární síťovinu (Llobet 2003).....	18
Obrázek 3 Trabekulární istent – Micro Bypass (SooHoo, 2012)	23
Obrázek 4 Multifunkční několikanásobný implantát (Wischke 2013).	24
Obrázek 5 Hydrus Microstent (SooHoo 2014).....	24
Obrázek 6 Trubice s protékající kapalinou s různými průměry (Reichl, Všetická 2012)	27
Obrázek 7 Trubice s protékající kapalinou s vnitřní trubicí o menším průměru (Kvasnica 1988).	27
Obrázek 8 Rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice (Reichl, Všetická 2008)	28
Obrázek 9 Strukturní vzorec PVDF	30
Obrázek 10 Strukturní vzorec PEO	31
Obrázek 11 Snímky růstu buněk po 8 dnech inkubace na vlákně PVDF a) KYNAR b) SIGMA c) SOLEF.....	33
Obrázek 12 Snímky růstu buněk po 8 dnech inkubace na vlákně PVDF + PEO a) KYNAR b) SIGMA c) SOLEF.....	33
Obrázek 13 Zařízení pro výrobu planárních útvarů část 1	35
Obrázek 14 Zařízení pro výrobu planárních útvarů část 2.....	35
Obrázek 15 Zařízení pro výrobu tubulárních útvarů	36
Obrázek 16 SEM snímky 15 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x.....	43
Obrázek 17 SEM snímky 16,7 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x.....	44
Obrázek 18 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x.....	44
Obrázek 19 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO zvětšení 5000x. Rozdíl v pórovitosti vláken v závislosti na koncentraci PEO.....	45
Obrázek 20 SEM snímky 15 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO. Zvětšení 200x	46
Obrázek 21 SEM snímky 16,7 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO. Zvětšení 200x.....	47

Obrázek 22 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO. Zvětšení 200x.....	47
Obrázek 23 Vzorek 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO o tloušťce stěny 300 μm	49
Obrázek 24 Aparatura pro měření transportu tekutiny skrze trubici	50
Obrázek 25 Příklad upevnění drénu na jehle	51

Seznam tabulek

Tabulka 1 Rozdělení používaných drenážních systémů (Hong 2005, Kuchynka 2007)	22
Tabulka 2 přehled vyrobených roztoku PVDF + PEO	34
Tabulka 3 Zvlákňování planárních vzorků	38
Tabulka 4 Zvlákňování tubulárních útvarů.....	39
Tabulka 5 Průměry vláken u planárních vrstev	41
Tabulka 6 Výroba tubulárních vzorků různých tloušťkách stěny.....	49
Tabulka 7 Použité drenážní systémy	51
Tabulka 8 Porovnání průtoku různými drenážními systémy	52

Seznam Grafů

Graf 1 Krabicový graf rozložení průměrů vláken zvlákněných vrstev.....	42
Graf 2 Sloupcový graf průtoků kapaliny skrze měřicí systémy.....	53

Seznam zkratek

η	dynamická viskozita
μm	mikrometr
ρ	hustota
σ	celkové napětí
τ	tečné (smykové) napětí
$\partial/\partial y$	parciální derivace podle y
A	práce
DMAC	dimetylacetamid
Ek	kinetická energie
Li	intenzita silového pole
Hm. %	hmotnostní procento
in-vitro	mimo živé tělo, ve zkumavce
kPa	kilo pascal
kV	kilo volt
mmHg	milimetr rtuťového sloupce
MW	molekulová hmotnost
Nm	nanometr
NT	nitrooční tlak
Ot	otáčka
PCL	polykaprolakton
PEO	polyetylenoxid
PMMA	polymetylmetakrylát
PVDF	polyvinylidenfluorid
Q	objemový průtok
tj	to je
torr	jednotka odpovídající milimetru rtuťového sloupce
TUL	Technická univerzita v Liberci
tzv	takzvaný
SEM	skenovací elektronový mikroskop

Úvod

Glaukom neboli zelený zákal je složitě odhalitelné a komplikované onemocnění. Jeho léčbou se zabývá mnoho organizací. Primárním problémem glaukomu je neléčitelnost již vzniklých glaukomových poškození. Jedinou možností léčby je zabránit šíření dalšího poškození zraku, které může skončit až slepotou. Tato práce vznikla v návaznosti na diplomovou práci zpracovanou Ing. Klárou Vršínskou.

Práce se zabývá metodou léčby pomocí drenážního implantátu. Tento implantát plní primárně funkci odvodu nitrooční kapaliny z přední nebo zadní komory oka a tím snižuje nitrooční tlak. Tato metoda léčby a její výzkum je v dnešní době velmi frekventován. Výzkum se zabývá převážně snížením invazivity implantátu v lidském těle a zvýšením funkčnosti drénů. V dnešní době bývají užívané implantáty tvořené převážně ze silikonu, nebo slitin lehkých kovů. Aplikace vláken v této problematice může v budoucnu umožnit, díky své jemné struktuře zvýšení komfortu pro pacienta a snížení pooperačních komplikací. Další výhodou může být možnost řízeného dodávání léčiv. Problémem k řešení u této metody výroby drénu je riziko fibrotizace, která je nežádoucí z důvodu nebezpečí zarůstání implantátu.

Cílem bakalářské práce je výroba a optimalizace vlákenného implantátu z polyvinylidenfluoridu v kombinaci s polyetylenoxidem, který byl vybrán na základě předešlých testů v rámci TUL jako vhodný materiál pro výrobu drénů. Kombinace těchto polymerů byla vybrána díky jejich nízké adhezivitě k buňkám, dobré tvorbě vlákenné vrstvy a biokompatibilitě s lidským tělem. Dalším tématem práce je studium transportních vlastností vyrobeného a optimalizovaného drénu s cílem přiblížit se hodnotám odpovídajícím průtoku nitrooční tekutiny v lidském oku.

I. Teoretická část

Teoretická část práce se v prvním bodě zabývá pojmem glaukom a glaukomové poškození. Jelikož tématem je výroba implantátu pro léčbu glaukomu je nutné popsat podstatu onemocnění. Do této části, spadá také klasifikace glaukomu a je zde vysvětlena základní anatomie oka spojená s glaukomem. V poslední řadě byla popsána možnost léčby glaukomu. Druhá část se zabývá současnými drenážními systémy a jejich popisem. Ve třetím bodě jsou popsány hydrodynamické jevy, které přímo souvisí s pohybem nitrooční tekutiny skrze vláknový implantát. V poslední části jsou popsány polymery použité na výrobu drénu.

1. Glaukom

Pojem glaukom je možné chápat z více hledisek, jelikož je názvem glaukom nazýváno velké množství onemocnění. Glaukom je tedy možno definovat, jako soubor stavů způsobených zvýšeným nitroočním tlakem (NT). Také je možné glaukom definovat jako stav, kdy dochází k poškození zrakového nervu a tím poškození zraku, které může skončit slepotou. Jiná literatura definuje glaukom jako neuropatické onemocnění, které se projevuje funkčním, nebo strukturálním poškozením alespoň jednoho oka. Jedná se o poškození prostorového vidění a poškození zrakového terče. Glaukom naneštěstí nelze plně vyléčit (Flammer 2003, Quigley 2011).

1.1. Glaukomové poškození

Kombinací strukturálních a funkčních defektů se začíná projevovat glaukomové poškození, které je příčinou odumírání nervových (gangliových) buněk a nervových vláken. Tento úbytek je způsoben velkým množstvím faktorů, především zvýšeným nitroočním tlakem a tím sníženým průtokem krve v oku. Těmito problémy se narušuje spojení mezi okem a mozkem. Oko stále vidí světlo, avšak přenos zrakové informace je přerušeno a následně vznikají slepé skvrny. V počátcích nemoci kdy odumírají první nervové buňky, zrak zpravidla nebývá poškozen. Až v dalších fázích nemoci vzniká stále větší poškození zraku. Problémem je, že lidský mozek je schopen nahrazovat slepá místa, subjektivní vidění se tak jeví nenarušeno, avšak objektivní vidění je poškozeno (Flammer 2003, Quigley 2011).

1.2. Klasifikace glaukomu

Jedno z nejběžnějších dělení glaukomu je primární a sekundární glaukom. Primární glaukom je dále dělen na glaukom s otevřeným úhlem, kongenitální glaukom a angulární glaukom (Kolín, 2007).

1.2.1. Glaukom s otevřeným úhlem

Glaukom s otevřeným úhlem je nejčastější druh primárního glaukomu. Tvoří až 80% všech glaukomových onemocnění. Vzniká spíše u starších pacientů. Projevuje se chronickým zhoršováním odtoku nitrooční tekutiny a s tím souvisejícím zvýšením nitroočního tlaku. Postupem času začínají vznikat charakteristické defekty v zorném poli. Nemoc je v počátcích těžko odhalitelná, jelikož si pacient zprvu poruchu vůbec neuvědomuje, mezi časté příznaky patří zhoršené, nebo zamlžené vidění, dále pak jsou popisovány kruhy kolem světelných objektů a také bolesti hlavy v okolí očí, které mohou být způsobeny zvýšeným nitroočním tlakem (Kolín, 2007).

1.2.2. Angulární glaukom (s uzavřeným úhlem)

Angulární glaukom je způsoben anatomickou predispozicí. Komorový úhel je úzký a s postupujícím věkem se stále zužuje. Vnitřní úhel se také může uzavřít akutním záchvatem. Mezi tento druh glaukomu také patří chronická a intermitentní forma (Kolín, 2007).

1.2.3. Kongenitální glaukom

Kongenitální glaukom je onemocnění vznikající již v embryonální fázi. Projevuje se u dětí mezi prvním až třetím rokem života. Projevuje se charakteristickým zvětšováním očí u dětí, které se může objevit již při porodu, ale také v prvním roce života. Důležité je včas navštívit s dítětem lékaře (Kolín, 2007).

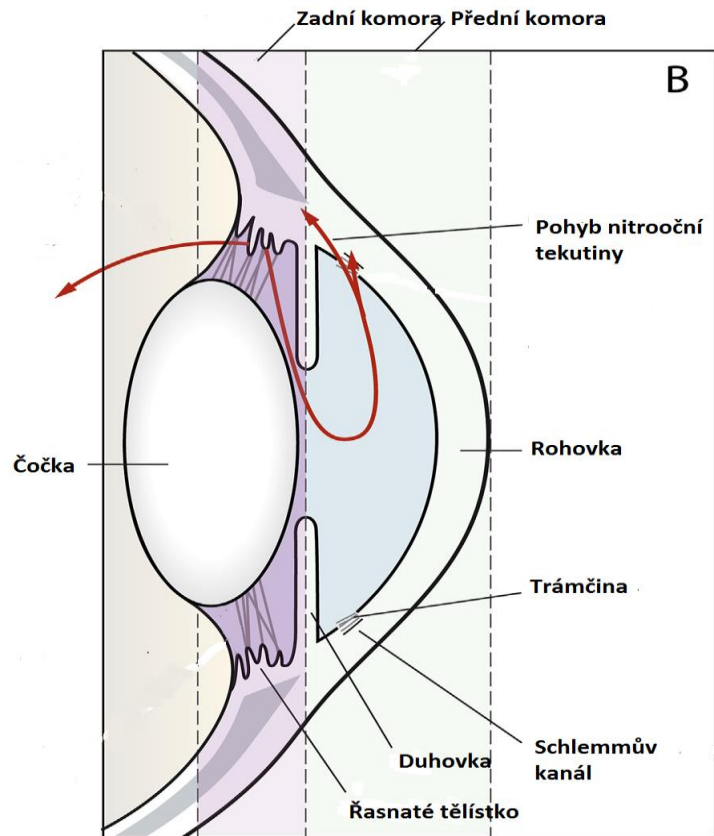
1.2.4. Sekundární glaukom

Sekundární glaukom je takový stav, kdy glaukomové poškození vzniká na základě jiného onemocnění očí, jako je pigmentový glaukom, steroidní glaukom, glaukom způsobený čočkou a glaukom po úrazech oka (Kolín, 2007; Kuchynka 2007).

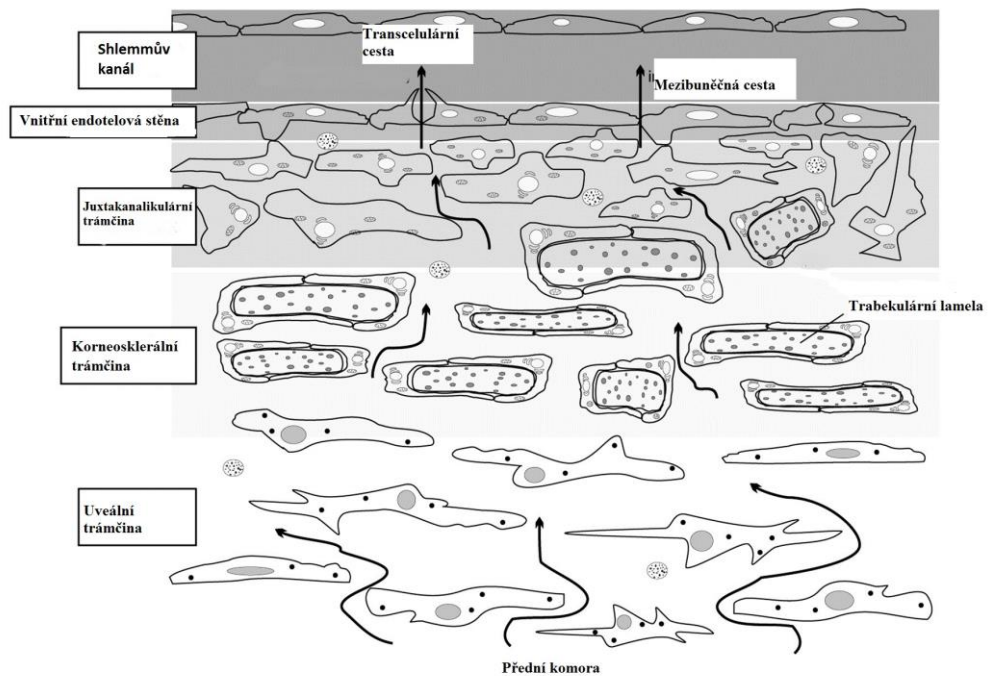
1.3. Stručná anatomie, související s glaukomem

Aby bylo možné pochopit problematiku glaukomu, bude v této části popsána anatomie oka. Důraz byl kladen na struktury předního segmentu oka a terč zrakového nervu. Aby mohlo světlo dosáhnout fotoreceptorů, které posílají informaci do nervové soustavy skrze gangliové buňky, musí projít všemi vrstvami oka. Mezi tyto vrstvy patří rohovka, čočka a sklivec. Dále informace putuje do mozku, kde je přeměněna na obraz (Kuchynka 2007).

Přední komora je část oka, která se skládá z endotelu rohovky, komorového úhlu, duhovky a části čočky. Při zvýšeném nitroočním tlaku může vznikat otok rohovky, který může zhoršit prostupnost přední komory. Zadní komora je úzká štěrbina obklopena duhovkou, řasnatým tělesem a čočkou. Ze zadní komory prochází světlo a nitrooční tekutina do přední komory, kde zásobuje čočku a rohovku živinami. Řasnaté těleso je prstencovitého tvaru, ze kterého vystupují řasy o délce 2 - 3 mm. Řasnaté těleso se podílí na tvorbě nitrooční tekutiny a přímo svými svalovými vlákny ovlivňuje průchodnost trámčiny. Část nitrooční tekutiny protéká také řasnatým tělesem. Trámčina se nachází v komorovém úhlu a její struktura je nerovnoměrného síťovitého tvaru. Trámčina je složena z několika vrstev: uveální trámčiny, korneosklerální trámčiny a juxtakanalikulární trámčiny. Juxtakanalikulární trámčina je část, která je nejbližší schlemmovu kanálu a je zde nejvyšší odpor odtoku nitrooční tekutiny. Tento jev lze vidět na obrázku 2. Trámčina je důležitá při vyšetřování a zákrocích v oblasti komorového úhlu. Schlemmův kanál je součástí skléry. Chová se jako jemná žíla, která zajišťuje cirkulaci nitrooční tekutiny. Zrakový nerv se skládá z axonů sítnicových gangliových buněk a pojivové tkáně. Zrakový nerv zajišťuje přenos informace mezi okem a mozkiem. Při ztrátě pojivové tkáně a axonů vzniká glaukomové poškození. Nitrooční tekutina je tekutina skládající se z komorového moku, která se tvoří v krevní plazmě. Tekutina odtéká dvěma směry, jedna část protéká skrze trabekulární síťovinu do schlemmova kanálu, jenž je napojen na krevní oběh. Druhá část nitrooční tekutiny proudí intersticiálním prostorem duhovky a řasnatého tělesa pod skléru, přes kterou protéká do pojivové tkáně očnice a poté do krevního oběhu. Tvorba nitrooční tekutiny je stálý proces. Vytvořená nitrooční tekutina musí překonat odpor očního bulbu. Běžný průtok nitrooční tekutiny je průměrně 2,2 $\mu\text{l}/\text{min}$. Průměr je počítán v rámci celého dne, protože průtok se liší v různých denních hodinách (Kuchynka 2007, Rozsival 2006, Johnson).



Obrázek 1 Anatomie oka (Danford 2017).



Obrázek 2 Průchod nitrooční tekutiny skrze trabekulární síťovinu (Llobet 2003).

1.4. Význam nitroočního tlaku

Z fyzikálního hlediska definujeme nitrooční tlak jako rozdíl mezi absolutním NT a tlakem atmosférickým. Nitrooční tlak je také definován, jako podíl mezi vytvořenou a proteklou nitrooční tekutinou. NT je pro člověka nezbytný. Běžný tlak se pohybuje v rozmezí 1,25-2,6 kPa, to odpovídá přibližně 15 mmHg. V případě příliš nízkého NT vzniká otok cévnatky, který zhoršuje vidění. Zvýšený nitrooční tlak způsobuje glaukomové poškození, taktéž může poškodit zrak mechanicky, kdy je přímo poškozován terč zrakového nervu. Vysoký NT může také zablokovat axoplazmatický tok a tím zamezit výměně informací mezi buňkami a mozem. V poslední řadě je snižován krevní tok v oku (Flammer 2003, Kuchynka 2007, Rozsíval 2006).

1.5. Rizikové faktory glaukomového poškození

Mezi rizikové faktory glaukomového poškození patří převážně zvýšený nitrooční tlak. Čím je NT vyšší, tím je větší pravděpodobnost vzniku glaukomového poškození. Avšak v porovnání se stálým konstantně vysokým NT jsou pro poškození funkčnosti více nebezpečné extrémní výkyvy nitroočního tlaku. Mezi další rizikové faktory patří věk, rodinná anamnéza, rasa, pohlaví, krátkozrakost nebo dalekozrakost. Výrazný vliv mají také oběhové poruchy. Pacienti s glaukomovým poškozením mívají zpravidla nízký krevní tlak (Flammer 2003, Kolín 2007).

1.6. Léčba

Léčba glaukomu je prováděna více způsoby. Využívány jsou léky pro snížení nitroočního tlaku, lze využít také laserový zákrok, operační chirurgický zákrok a zvýšení oční perfúze tj. léčba nízkého krevního tlaku a léčba vazospazmů. Mezi další možnosti léčby vysokého NT jsou řazeny iridektomie, cyklodialýza a drenážní implantáty.

1.6.1 Léky pro snížení nitroočního tlaku

Obvyklou první léčbou při diagnostice glaukomového onemocnění je předepsání léku na snížení nitroočního tlaku. Tyto medikamenty musí pacient užívat pravidelně. Na dnešním trhu se můžeme setkat s množstvím antiglaukomatózních léků ve formě kapek, mastí a gelů. Bohužel většina těchto prostředků není vhodná pro dlouhodobé užívání. Princip těchto léků je v omezování produkce nitrooční tekutiny a některé medikamenty tlumí nebo povzbuzují autonomní nervy, které regulují nitrooční tlak. Existují také léky, které usnadňují odtok skrze trabekulární síťovinu (Flammer 2003).

1.6.2. Laserová léčba

Laserová léčba se dělí na laserovou iridotomii, laserovou trabekuloplastiku a transsklerální cyklofotokagulaci. Laserová léčba je k pacientovi šetrnější než chirurgický zákrok a většinou se obejde bez vedlejších účinků, operovaný pocítuje pouze dočasné rozostření zraku. Nehrozí zde infekční komplikace. U některých lidí se však léčba laserem neosvědčila. Léčba není trvalá, většinou po několika letech nitrooční tlak opět vzroste. Avšak laserová léčba lze provádět ambulantně a lze opakovat (Flammer 2003, Mlčák 2009).

1.6.3. Chirurgická léčba

V této části práce byly popsány 4 nejběžnější chirurgické metody léčby glaukomu. Mezi ně patří trabekulektomie, hluboká sklerektomie, viskokanalostomie a cyklodialýza.

Trabekulektomie je metoda, při které je operativně vytvořena permanentní filtrace mezi očními komorami a prostorem mezi spojivkou a sklérou pro nitrooční tekutinu. Mezera je zpravidla vytvářena pod spojivkou odstraněním tkáně mezi sklérou a rohovkou. Rizikem této metody je nebezpečí pro pacienta při extrémním snížení nitroočního tlaku. Alternativou skalpelu v tomto oboru je přístroj Trabectome, který je využíván k odstranění trabekulární síťoviny a části stěny Schlemmova kanálu. K odstranění jsou využívány elektrické jiskry (Flammer 2003, Minckler a Hill 2008, Mlčák 2009).

Hluboká sklerektomie je metoda, při které se neproniká do přední komory. Mezi povrchovou lamelu skléry a vnitřní sklerální stěnu jsou vkládány implantáty, kousek kolagenu, nebo syntetické implantáty např. GEL implantát (zesíťovaný hyaluronát), T- flux hydrofilní akrylátový implantát. Těmito implantáty je skléra udržována otevřená. Mezi výhody této metody patří převážně rychlá obnova vidění u pacienta. Nevýhodou je ve většině případů pouze mírné snížení nitroočního tlaku (Flammer 2003, Mlčák 2009).

Viskokanalostomie je metoda, která byla vyvinuta, jako méně invazivní alternativa k trabekulektomii. Při této metodě je proplachován schlemmův kanál tekutinou o nízké viskozitě pomocí jehly. Tímto způsobem je schlemmův kanál mechanicky otevírán, avšak ne u všech pacientů, tento zákrok vede ke snížení nitroočního tlaku. Jako vstříkovanou látku, lze využívat hyaluronát sodný, který rozšiřuje sběrné kanálky. Výhodou zákroku je, že se netvoří puchýř, který by opětovně zvyšoval NT. Modifikací viskokanalostomie je kanaloplastika při které je do schlemmova kanálu vložen mikrokatétr, jako léčivá látka je opět využíván hyaluronát sodný (Flammer 2003, Cardoso 2013, Mlčák 2009).

Cyklodialýza je metoda, která využívá chirurgické vložení lopatky mezi přední komoru a cévnatku, tím je umožněn průtok nitrooční tekutiny do subsklerálního prostoru. Nevýhodou tohoto zákroku je nestálost a těžká kontrolovatelnost. Tlak většinou výrazně klesne, naneštěstí poté opět stoupne na vysoké hodnoty (Flammer 2003).

Drenážní implantáty jsou vytvářeny jako možnost pro léčbu komplikovaných glaukomů ve chvílích, kdy běžné dnes používané metody, jako medikamenty, laserová léčba nebo trabekulektomie nezaberou (Hong 2005).

2. Drenážní implantáty

V této kapitole byly popsány drenážní systémy, protože téma drenážních systémů přímo souvisí s touto prací. Byly zde popsány současně využívané implantáty a také některé speciální drény, které jsou vyvíjeny pro jejich speciální vlastnosti oproti současně využívaným systémům.

2.1 Současně využívané drény

V současné době jsou využívány převážně drenážní implantáty, které vznikly ve druhé polovině 20. století. Tyto implantáty vznikaly převážně v USA. Jsou vyráběny převážně ze silikonů. Mezi tyto implantáty patří Moltenův implantát, Baerveldův implantát, Ahmedova chlopeň a Krupinova chlopeň. Skládají se převážně z těla a z drenážní kanyly. Implantáty slouží k vytvoření umělé odtokové cesty z přední nebo zadní komory pomocí drenážní kanyly, která se vkládá do skléry. Drén je upevněn v oku pomocí těla, další částí je tzv. filtrační polštář, který umožňuje sběr přebytečné nitrooční tekutiny (Hong 2005, Kuchynka 2007).

Tabulka 1 Rozdělení používaných drenážních systémů (Hong 2005, Kuchynka 2007)

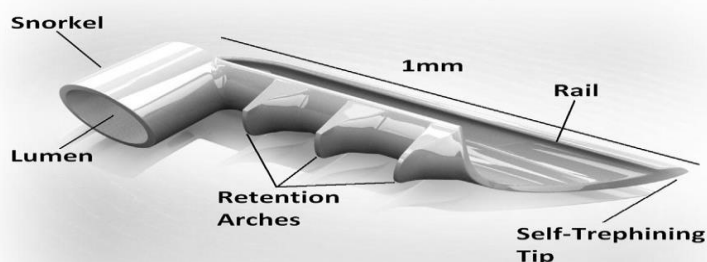
Implantát	Materiál	Tvar	Rozměry
Moltenův implantát	Silikon	Silikonová trubička a episkulární destičky	130 mm ² nebo 230 mm ²
Baerveldův implantát	Silikon impregnovaný báriem	Silikonová trubička a episkulární destičky	250, 350 nebo 500 mm ²
Ahmedova chlopeň	Silikon, PMMA	Silikonová kanyla, silikonová chlopeň a tělo z PMMA	185 mm ²
Krupinova chlopeň	Silikon	Silikonová kanyla a šterbinová chlopeň	184 mm ²
OptiMed implantát	Silikon	Silikonová kanyla	180 mikrotubulů o průměru 0,06 mm, destička 18 mm ²

2.2. Speciální drenážní systémy

Kromě vytvoření nových odtokových cest pro nitrooční tekutinu, je vývoj drenážních systémů v dnešní době zaměřen na funkce, jako jsou efektivní dávkování léčiv, například léky na snížení nitroočního tlaku, živin, nebo léky na zlepšení průtoku krve, jako například heparin. Dále je pracováno na výzkumu zabývajícím se vytvořením co nejlepších mechanických vlastností finálního drénu a v neposlední řadě je důležitá co možná nejnižší invazivita celkové operace a samotného produktu v lidském těle. V případě materiálu je potřeba zohlednit také biokompatibilita s lidským tělem a sterilizace výsledného produktu. Pro představu byly v této práci uvedeny 3 druhy speciálních drenážních systémů: trabekulární istent – Micro Bypass, multifunkční několikavrstvý implantát a Hydrus Microstent (Wischke 2013).

2.2.1. Trabekulární istent – Micro Bypass

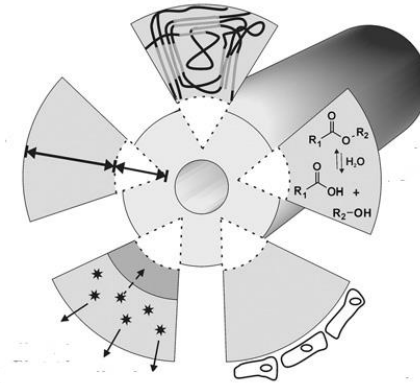
Implantát, který byl vynalezen v roce 2012 v USA. Využívá se pro léčbu glaukomu s otevřeným úhlem. Tento implantát má výhodu, že jako první je schopný řízeného dodávání léčiv a živin. Další výhodou je mikroinvazivita tohoto implantátu. Stent je tvořen z titanu a je do něho přidán heparin. Vkládá se skrze trabekulární síťovinu do schlemmova kanálu. Jeho funkce je zlepšení průtoku nitrooční tekutiny pomocí rozšíření kanálek v trabekulární síťovině a samotné rozšíření schlemmova kanálu. Tyto kanálky jsou zdrojem největšího odporu pro nitrooční tekutinu. Stent je vyobrazen na obrázku 3 (SooHoo, 2012, Bahler 2012).



Obrázek 3 Trabekulární istent – Micro Bypass (SooHoo, 2012)

2.2.2. Multifunkční několikavrstvý implantát

Implantát byl vytvořen v Německu, je tvořen z kopolymeru PCL (polykaprolakton), má velkou variabilitu parametrů. Výhodou je systém řízeného dodávání léčiv ve formě vláknenných kapslí tvořených z biodegradabilního materiálu. Implantát má semikrystalickou strukturu, která zajišťuje lepší mechanické vlastnosti a vhodnou strukturu pro integraci léčiv (Wischke 2013).



Obrázek 4 Multifunkční několikavrstvý implantát (Wischke 2013).

2.2.3. Hydrus Microstent

Hydrus Microstent je drenážní systém který kombinuje, trabekulární bypass a scaffold vložitelný do schlemmova kanálu, stent lze vidět na obrázku 5. Bypass umožňuje odtok nitrooční tekutiny skrze vysoké množství kanálků. Stent je vytvořen z nitinolu, slitiny niklu a titanu. Tento materiál dodává výslednému produktu tvarovou stálost, elasticnost a zároveň je biokompatibilní. Stent mimo jiné také rozšiřuje schlemmův kanál a to přibližně o 166 μm - 241 μm v závislosti na délce drénu (Soohee 2014).



Obrázek 5 Hydrus Microstent (Soohee 2014)

3. Hydrodynamické jevy

V této kapitole budou popsány základní hydromechanické jevy související s prouděním tekutin, které přímo souvisí s prouděním nitrooční tekutiny skrze drenážní implantát. Pro zkonstruování testů souvisejících s touto problematikou bylo nutné popsat tyto fyzikální problémy. Postupně byly popsány proudění ideální a viskózní tekutiny, Bernoulliova rovnice, Poiseuillův zákon a Darcyho zákon.

3.1. Proudění tekutiny

Proudění je pohyb tekutin, při kterém se částice pohybují převážně jedním směrem. Částice mohou v průběhu pohybu měnit své pozice. Každá jednotlivá částice má vlastní rychlost, která se mění v závislosti na čase a umístění. Proudění se dělí na laminární a vířivé. Laminární proudění je takové proudění, kdy částice proudí v rovnoběžných vrstvách. U vířivého napětí částice proudí mezi vrstvami a způsobují promíchávání vrstev kapaliny. U problému proudění nitrooční tekutiny se počítá s prouděním laminárním. Proudící kapaliny se dělí na Newtonské (ideální) kapaliny a viskózní kapaliny, které se liší fyzikálními vlastnostmi (Kvasnica 1988).

3.1.1. Proudění ideální tekutiny

Proudění ideální kapaliny se vyznačuje stejným tvarem všech proudnic (křivka, jejíž tečna má v každém bodě směr vektoru rychlosti) a zároveň mají proudnice stejný tvar, jako je trajektorie pohybu částic (Kvasnica 1988).

Proudění ideální kapaliny se vyjadřuje Eulerovou hydrodynamickou rovnicí.

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial y_j} = I_i - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial y_i} \quad (1)$$

Kde I_i je intenzita silového pole, která je možná vyjádřit také jako poměr.

$I_i = \frac{G_i}{\rho}$ Poměr $\frac{\partial v_i}{\partial t}$ v rovnici značí derivaci rychlosti podle času. Eulerova rovnice byla odvozena rovnice kontinua $\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} + G_j = \rho \frac{d^2 u_i}{dt^2}$ za předpokladu chování napětí ideální tekutiny $\sigma_{ij} = -\delta_{ij}p$ (Kvasnica 1988).

3.1.2 Proudění viskózní tekutiny

Oproti ideální tekutině u viskózní tekutiny neplatí, že napětí σ_{ji} závisí pouze na tlaku p : $\sigma_{ij} \neq -\delta_{ij}p$

Předpokládáme, že pohybují-li se dvě sousední vrstvy reálné tekutiny různou rychlostí, vzniká mezi nimi smykové napětí. Velikost smykového napětí je úměrná rozdílu rychlostí mezi vrstvami. Celkové napětí získáme, když přidáme k tlakovému napětí $\sigma_{ij} = -\delta_{ij}p$ napětí vyvolané prouděním tekutiny σ'_{ij} . Z toho tedy vyplývá vztah $\sigma_{ij} = -\delta_{ij}p + \sigma'_{ij}$.

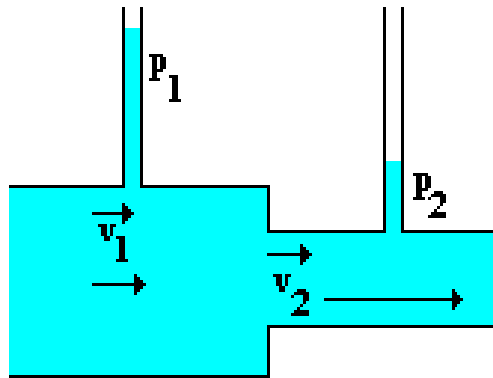
Po dalších úpravách získáme obecný vztah Navier-Stokesovy rovnice.

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial y_j} = \rho_i - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial y_i} + \frac{\eta}{3\rho} \frac{\partial \text{DI}}{\partial y_i} + \frac{\eta \rho}{\rho} \frac{\partial^2 v_i}{\partial y_j \partial y_j} \quad (2)$$

V rovnici $\frac{\partial v_i}{\partial t}$ značí derivaci rychlosti podle času $\frac{\eta \rho}{\rho} \frac{\partial^2 v_i}{\partial y_j \partial y_j}$ je druhá derivace rychlosti dle y . DI je první invariant tenzoru rychlosti deformace ($\text{DI} = \partial v_1 \partial y_1 + \partial v_2 \partial y_2 + \partial v_3 \partial y_3 = \text{div } \mathbf{v}$). Poměr $\frac{\eta}{\rho}$ značí kinematickou viskozitu (Kvasnica 1988).

3.1.3 Bernoulliova rovnice

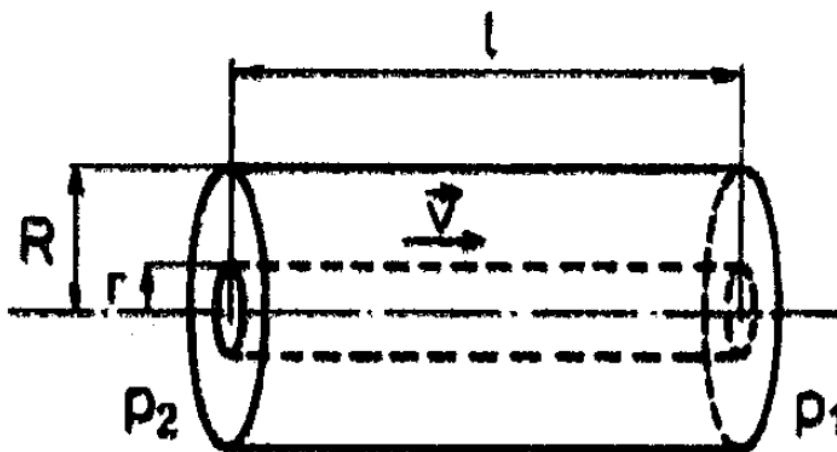
Bernoulliova rovnice přímo souvisí s prouděním tekutiny skrze trubici. Při měření tlaku bylo zjištěno, že tlak je rozdílný v různých místech trubice, čím užší část trubice tím kapalina proudila rychleji, to znamená nižší tlak v užší části trubice. Tento jev se nazývá hydromechanický paradox, který lze vysvětlit na základě zákona o zachování mechanické energie. Mění-li se rychlost proudění kapaliny v trubici, mění se i její kinetická energie. Pro ideální kapalinu platí, že musí být celkový součet kinetické a potenciální energie konstantní. To znamená, že kinetická energie proudící kapaliny roste, zatímco potenciální energie klesá. Rovnice byla odvozena z elementární úvahy, že práce vykonaná silami působícími v trubici je rovna přírůstku kinetické energie Ek . Rozdíl kinetické energie $Ek_1 - Ek_2$ je rovna vykonané práci A všech působících sil. $Ek_1 - Ek_2 = A$ (Kvasnica 1988, Reichl, Všetická 2012).



Obrázek 6 Trubice s protékající kapalinou s různými průměry (Reichl, Všetická 2012)

3.2. Poiseuillův zákon

Poiseuillův zákon je důležitý pro popis chování kapaliny při protékání skrze trubici v závislosti vzdálenosti od stěn trubice. Pro řešení Poiseuillova zákona využijeme válcovou trubici, skrze kterou proudí newtonovská viskózní kapalina. Trubice má poloměr R a vně trubice se nachází 2. trubice s poloměrem r . Pro řešení je využíván Newtonův viskózní zákon ve tvaru $D_S = \frac{Q_S}{2\eta}$. Zákon říká, že smykové napětí na ploše kolmé ke směru proudění, ve kterém se mění rychlost tekutiny, je úměrná změně rychlosti ve směru kolmém k uvažované ploše. Předpokládáme, že v trubici rychlost \vec{v} je ve směru osy a její velikost v , je rozdílná v závislosti na vzdálenosti od osy a krajů trubice. Závisí tedy na poloměru r . To popisuje rovnice $v = v(r)$. Velikost smykového napětí kolmého k poloměru je $\tau = \eta \frac{dv}{dx}$

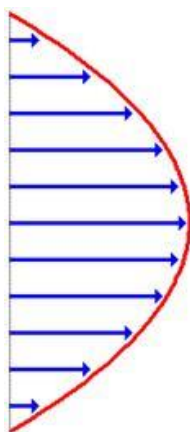


Obrázek 7 Trubice s protékající kapalinou s vnitřní trubicí o menším průměru (Kvasnica 1988).

Pro další odvozování musíme uvažovat, že výsledná síla působící na každou proudnici je nulová, což je podmínka, aby v trubici vzniklo ustálené proudění. Popíšeme tedy tuto podmínku jako: $\pi r^2 (p_2 - p_1) = 2\pi r l \tau$. Levá strana rovnice značí rozdíl sil působící na proudnici kde $p_2 > p_1$. Pravá strana rovnice popisuje smykovou sílu působící proti pohybu tekutiny. Do rovnice $\tau = \eta \frac{dv}{dx}$ dosadíme τ a po úpravě vyjde $\left| \frac{dv}{dx} \right| = \frac{r(p_2 - p_1)}{2l\eta}$. Při malých rychlostech proudění předpokládáme, že rychlost proudu u stěn trubice je nulová $v = 0$ pro $R = r$. Aby mohlo dojít k pohybu, musí být velikost rychlosti uvnitř trubice kladná. Z toho vyplývá: $\left| \frac{dv}{dx} \right| = -\frac{dv}{dx}$. Po úpravě dostáváme $\frac{dv}{dx} = \frac{-r(p_2 - p_1)}{2l\eta}$. Po Integraci: $v = \frac{-(p_2 - p_1)r^2}{4l\eta} + k$. Do výsledného tvaru za k dosadíme okrajovou podmínku $k = \frac{(p_2 - p_1)R^2}{4l\eta}$ dostaneme:

$$v = \frac{p_2 - p_1}{4l\eta} (R^2 - r^2) \quad (3)$$

Rovnice ukazuje rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice.



Obrázek 8 Rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice (Reichl, Všetická 2008)

Pro výpočet objemu kapaliny Q , který proteče trubicí za určitý čas je využíván vzorec $Q = \int_S v \, dS$ po dosazení $v = \frac{p_2 - p_1}{4l\eta} (R^2 - r^2)$ a následné úpravě vzniká vztah:

$$V = \frac{\pi(p_2 - p_1)R^4 t}{8l\eta} \quad (4)$$

Který charakterizuje objem proteklé kapaliny o viskozitě η za čas t v trubici o poloměru R a délky, kde je rozdíl mezi vstupním a výstupním tlakem $p_2 - p_1$ (Kvasnica 1988).

3.3. Darcyho zákon

Darcyho zákon je vztah, který definuje rychlost průtoku kapaliny pevným tělesem s póry. Popisuje se jako lineární závislost rychlosti proudění za rozdílných tlaků proudící kapaliny, nebo plynu a vzdálenosti sledovaných bodů.

Darcyho zákon je vyjádřen vztahem:

$$Q = k F \frac{h}{l} \quad (5)$$

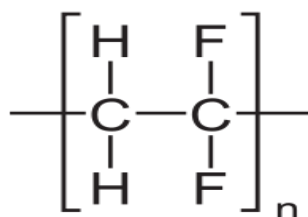
Kde Q je průtok pronikající kapaliny, k vyjadřuje koeficient propustnosti. F je plocha, kterou proudící médium protéká, h je ztráta piezometrické výšky v bodech A, B a vyjadřuje hydraulický spád. Rychlost protékající kapaliny tedy lze vyjádřit jako $v = k \cdot \frac{h}{l}$ (Vaníček 2001).

4. Použité polymery

Kapitola se zabývá polymery, které jsou využity v praktické části této práce, jedná se o Polyvylidenfluorid a Polyethylenoxid. Polymery jsou popsány převážně z hlediska jejich základních vlastností.

4.1. Polyvylidenfluorid

Polyvylidenfluorid je termoplastický polymer, který je také silně krystalický a je chemicky velmi odolný. Jeho strukturní vzorec je:

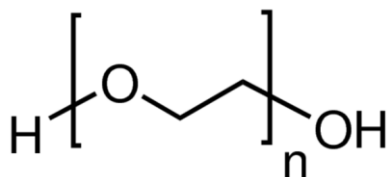


Obrázek 9 Strukturní vzorec PVDF

PVDF (polyvinyldenfluorid) je vyráběn polymerací vinyliden-difluoridu. PVDF existuje ve čtyřech formách, nebo krystalických fázích - alfa, beta, gama a delta. PVDF je rovněž feromagnetická látka. PVDF je odolný proti olejům, kyselinám, uhlovodíkům a alkoholům. Jeho vlastnosti ho předurčují pro stavbu strojů a zařízení pro chemický průmysl. Je využíván také v lékařství a farmacii v aplikacích s vysokou potřebou čistoty materiálu. Jeho teplota zeskenění je -40°C a teplota tání se pohybuje v rozmezí od $158-197^{\circ}\text{C}$. Nevýhodou je vysoká teplota tání. Vysoká chemická odolnost negativně ovlivňuje rozpustnost, možnosti modifikace a kopolymerace (Mleziva 2000, Améduri 2000, Mark 1999).

4.2. Polyethylenoxid

Polyethylenoxid (PEO) je polymer patřící do skupiny polyetherů, jeho vzorec je:



Obrázek 10 Strukturní vzorec PEO

PEO je polymer s velkou variabilitou vlastností, které záleží na jeho molekulární hmotnosti. PEO lze dělit na nízkomolekulární, vysokomolekulární a polyetylen oxidy s jednou skupinou etherovou nebo esterovou. Nízkomolekulární PEO má molekulární hmotnost MW do 20000 g/mol . Polymer má voskovitý charakter a vyskytuje se ve formě viskózní kapaliny, tento druh PEO se využívá převážně v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu jako zahušťovadlo. Je rozpustný ve vodě, při zahřátí se odděluje ze směsí. Vysokomolekulární PEO je krystalický polymer s teplotou tání okolo 67°C. Lze jej využít pro vytlačování, vstřikování, lze i kalandrovat. Využívá se k výrobě obalů rozpustných ve vodě. PEO s esterovou nebo etherovou skupinou je využíván jako tenzid. Výhody PEO jsou převážně nízká toxicita a biokompatibilita, dobrá strukturální integrita a nízká teplota skelného přechodu. Nevýhodou může být možnost zvlákňování pouze při vyšších teplotách než je 60°C a vysoká náchylnost ke krystalizaci (Mleziva 2000, Mark 1999, Saboormaleki 2004).

II. Experimentální část

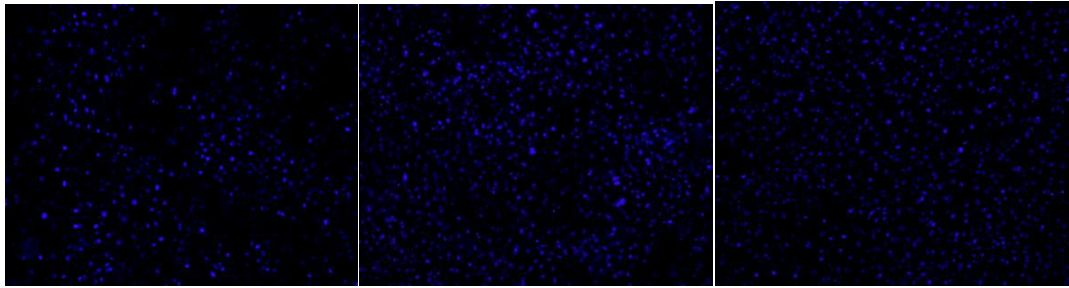
Experimentální část práce se zabývá v první fázi výrobou a optimalizací vláknenného implantátu. V pokusech byla hledána ideální koncentrace polymerů PVDF a PEO. Tato kombinace polymerů byla potvrzena jako vhodná pro výrobu drénu předchozími testy provedenými v rámci TUL. V první kapitole byl hledán optimální druh PVDF, který byl dále kombinován s PEO v různých koncentracích obou polymerů. V dalším kroku byly tyto koncentrace zvlákněny planárně a tubulárně a byly porovnány. Všechny vzorky byly zkoumány z hlediska jejich morfologie a byly podrobeny výzkumu elektronovým rastrovacím mikroskopem. V poslední části byl na základě výsledků vybrán optimální poměr PVDF a PEO se kterým byly následně provedeny experimenty transportu kapaliny.

1. Materiál a zařízení pro výrobu vzorků

V této části byla popsána metodika výroby vzorků z hlediska použitých chemických materiálů, dále zde bylo popsáno zařízení pro výrobu vláknenných vzorků. Byl zde popsán způsob výběru vhodného materiálu, příprava použitých roztoků pro zvláknování a metody elektrostatického zvláknování planárních a tubulárních útvarů.

1.1. Použité materiály

Pro výrobu implantátu byl vybrán polymer PVDF. Na základě předchozích in-vitro testů byly porovnány PVDF od výrobce Solvay typ Solef 1015, PVDF od společnosti Arkema typu Kynar 720 a PVDF od výrobce Sigma Aldrich o MW 180000 g/mol, ostatní výrobci molekulovou hmotnost neuvádí. Po zhodnocení výsledků byl vybrán PVDF od firmy Sigma Aldrich. Polymer byl vybrán z důvodu, že na něm probíhala nízká fibrotizace a vykazovala též dobrou tvorbu nanovláknenných vrstev i s přídavkem PEO od výrobce Sigma Aldrich o MW 900000 g/mol, který byl přidán pro další snížení buněčné adheze. Všechny 3 materiály jsou porovnány ohledně růstu buněk na obrázcích 11 a 12.

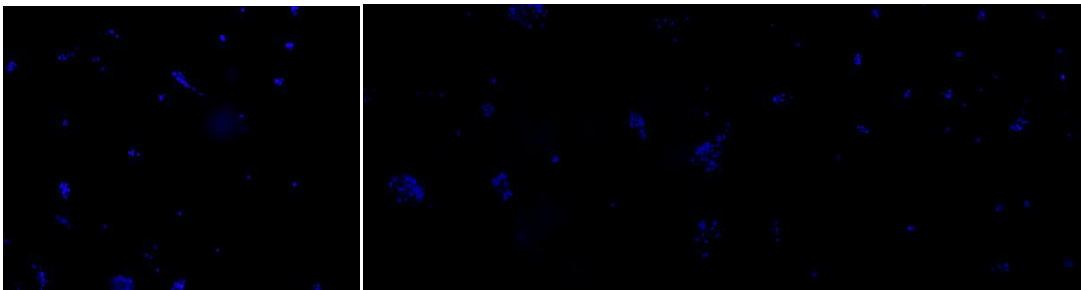


a)

b)

c)

Obrázek 11 Snímky růstu buněk po 8 dnech inkubace na vlákenné vrstvě PVDF a) KYNAR b)SIGMA c) SOLEF



a)

b)

c)

Obrázek 12 Snímky růstu buněk po 8 dnech inkubace na vlákenné vrstvě PVDF + PEO a) KYNAR b)SIGMA c) SOLEF

1.2. Příprava roztoku

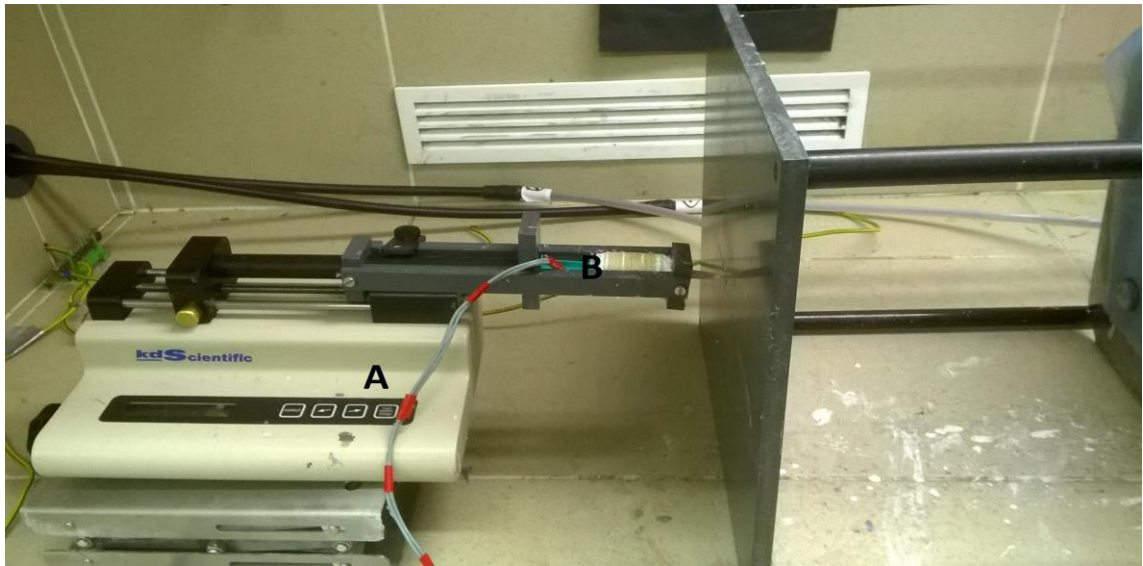
Byly připravovány roztoky PVDF o hmotnosti 10g a koncentracích 15 hm. %, 16,7 hm. %, 20 hm. %. Do každého z těchto roztoků bylo přidáno 0,05 g, 0,1 g, 0,5 g a 1 g PEO. Přidáno tedy bylo 0,5 hm. %, 1 hm. %, 5 hm. %, a 10 hm. % PEO z celkového roztoku. Pro přehlednost jsou použité roztoky popsány v tabulce 1. Jako rozpouštědlo byl použit Dimethylacetamid (DMAC). Příprava roztoku se skládala z rozpuštění daného množství PEO v DMAC při stálém míchání na magnetickém míchadle typu ARGO LAB M2-D Pro při teplotě 60°C. Rozpuštění probíhalo přibližně 30 minut v závislosti na množství PEO. Po úplném rozpuštění PEO se do vzniklého roztoku přidalo dané množství PVDF, který se při teplotě 60°C za stálého míchání rozpouštěl po dobu 24 hodin. Takto připravené roztoky byly v dalším kroku zvlákněny.

Tabulka 2 přehled vyrobených roztoku PVDF + PEO

PVDF [hm. %]	PEO [hm. %]	Rozpouštědlo
15	0,5	DMAC
15	1	DMAC
15	5	DMAC
15	10	DMAC
16,7	0,5	DMAC
16,7	1	DMAC
16,7	5	DMAC
16,7	10	DMAC
20	0,5	DMAC
20	1	DMAC
20	5	DMAC
20	10	DMAC

1.3. Elektrostatické zvlákňování planárních vzorků

Pro zvlákňování planárních vzorků byla použita metoda elektrostatického zvlákňování z jehly. Zařízení je složeno z dávkovací pumpy typ kd Scientific (A) s nastavitelným dávkováním polymeru. Polymer byl umístěn v injekční stříkačce, která byla obepnuta termočlánkem (B). Pomocí termočlánku byl polymer zahříván na přesnou teplotu. Další částí zařízení je jehla (C) napojena na kladný zdroj vysokého napětí typ Spellman od 0 do 70 (F). Poslední část je kolektor (D) napojený na zápornou část zdroje vysokého napětí (E). Vlákna vznikají na základě vysokého rozdílu elektrických potenciálů mezi kladně nabitou jehlou a záporně nabitým kolektorem.



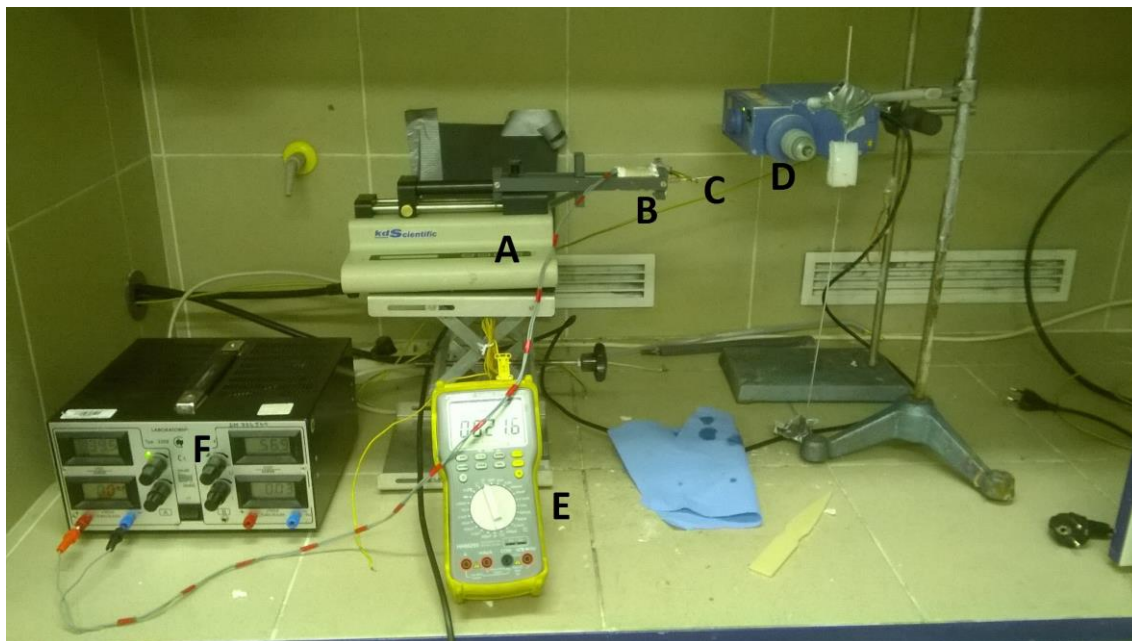
Obrázek 13 Zařízení pro výrobu planárních útvarů část 1



Obrázek 14 Zařízení pro výrobu planárních útvarů část 2

1.4. Elektrostatické zvlákňování tubulárních vzorků

Zařízení pro výrobu tubulárních útvarů je taktéž metoda elektrostatického zvlákňování jehly. Rozdíl mezi výrobou planárních a tubulárních útvarů je tvar kolektoru. Zařízení je složeno z dávkovací pumpy kd Scientific (A) s nastavitelným dávkováním polymeru. Polymer byl umístěn v injekční stříkačce, která byla obepnuta termočlánkem (B). Pomocí termočlánku byl polymer zahříván na přesnou teplotu. Další částí zařízení je jehla (C) napojena na kladný zdroj vysokého napětí typ Spellman od 0 kV do 70 kV, který je znázorněn na obrázku 14. Kolektorem je rotující kovová tyčka o různých průměrech, upevněna v elektronickém zařízení s nastavitelnými otáčkami (D). Kolektor byl v tomto uspořádání uzemněn. Posledními částmi zařízení pro elektrostatické zvlákňování jsou měřič teploty na stříkačce (E) a zdroj nízkého stejnosměrného napětí typ Straton 2229 (F) pro zahřívání termočlánku.



Obrázek 15 Zařízení pro výrobu tubulárních útvarů

2. Optimalizace výroby PVDF a PEO

V této kapitole byl popsán postup optimalizace koncentrace PVDF a PEO, z důvodu studia nejvhodnější koncentrace těchto polymerů. Byla hledána koncentrace, která po zvláknění vykazovala dobré vlastnosti, pro další využití. V další fázi byly vyrobené vzorky charakterizovány. V poslední řadě byl ze zpracovaných informací vybrán vhodný vzorek pro další pokračování výzkumu.

2.1. Výroba vzorků

Roztoky byly zvlákněny pomocí technologie elektrostatického zvláknování z jehly popsaných v kapitolách 1.3. a 1.4. Z každého vzorku byl vytvořen vzorek planární a vzorek tubulární, celkem tedy mělo být vytvořeno 24 vzorků, avšak roztoky s přídatkem 10 hm. % PEO se nepodařilo řádně rozmíchat, proto nemohly být zvlákněny. Tento problém nastal kvůli příliš vysoké viskozitě vzniklého roztoku. Úspěšně bylo vytvořeno 18 vzorků.

2.2. Zvláknování planárních vzorků

Pro zvláknování planárních útvarů byla využita injekční stříkačka o objemu 2 ml a jehla o průměru 1,2 mm. Roztok musel být zahříván na teplotu 60°C při celém procesu zvláknování. Dávkování roztoku se pohybovalo v rozmezí 1.4-1.8 ml/hod. Kladné napětí na jehle bylo v rozmezí 15-20 kV a záporné na kolektoru v rozmezí 4-6 kV. Vzdálenost mezi jehlou a kolektorem byla 20-30 cm. Laboratorní podmínky byly relativní vlhkost vzduchu 50 % a teplota 25 °C. Vlákna byla zachytávána na kolektor, na kterém byla magnety upevněna netkaná textilie typu spunbond. Výsledky jsou popsány v tabulce 3.

Tabulka 3 Zvlákňování planárních vzorků

PVDF[hm. %]	PEO[hm. %]	Výsledek
15	0,5	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
15	1	Zvlákňuje dobře, vznikají zacuchaná vlákna.
15	5	Zvlákňuje špatně
16,7	0,5	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
16,7	1	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
16,7	5	Nevznikají vlákna
20	0,5	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
20	1	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
20	5	Nevznikají vlákna

2.3. Zvlákňování tubulárních vzorků

Pro zvlákňování tubulárních útvarů byla využita injekční stříkačka o objemu 2 ml a jehla o průměru 1,2 mm. Roztok byl stejně jako v případě planárních útvarů ohříván na teplotu 60 °C. Dávkování roztoku bylo 1,5 ml/hod. Napětí bylo 15 kV na jehle a kolektor byl uzemněn. Jako kolektor byla použita rotující tyčka o průměru 1 mm. Rychlost otáčení tyčky byla 500 ot/min. Vzdálenost mezi jehlou a kolektorem byla 20 cm. Vlákněná vrstva byla následně stažena z trubičky. Výsledkem byly vzniklé tubulární útvary o délce 1-5 cm. Laboratorní podmínky byly relativní vlhkost vzduchu 50 % a teplota 25 °C. Výsledky zvlákňování jsou popsány v tabulce 4.

Tabulka 4 Zvlákňování tubulárních útvarů

PVDF [hm. %]	PEO [hm. %]	Výsledek
15	0,5	Zvlákňuje pomalu, vzniká souvislá vrstva
15	1	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva, nelze sundat z tyčky- drobí se
15	5	Zvlákňuje špatně mokré, nejde sundat z tyčky
16,7	0,5	Zvlákňuje dobře, vzniká nerovnoměrná vrstva
16,7	1	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
16,7	5	Zvlákňuje špatně, mokré sundat jdou pouze krátké trubičky
20	0,5	Zvlákňuje dobře, vzniká souvislá vrstva
20	1	Zvlákňuje dobře, vzniká nerovnoměrná trubička
20	5	Zvlákňuje špatně, mokré sundat jdou pouze krátké trubičky

Z informací v tabulkách 3 a 4 byl vybrán vzorek 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO jako materiál vhodný pro další experimenty. Materiál byl zvolen na základě dobrých mechanických vlastností, rychlosti a kvality zvlákňování v obou variantách. Vzorek se ukázal jako jeden z nejlépe zvlákňitelných koncentrací a měl dobré vlastnosti jak v planární formě, tak i v tubulární formě. Dobrými vlastnostmi je míněno rychlé a rovnoměrné zvlákňování, vznikla celistvá a stejnoměrná vrstva, která měla dobré mechanické vlastnosti a také byla pevná a pružná. Vrstva šla snadno sejmout jak z textile spunbond, tak i z kovové tyčky. Při zvlákňování na tyčku šla sejmout trubička o nejvyšší délce, ze všech zvlákňovaných vzorků. Vhodnost výběru byla ověřena v další části práce při charakterizaci vyrobených vrstev.

2.4 Charakterizace vyrobených vrstev

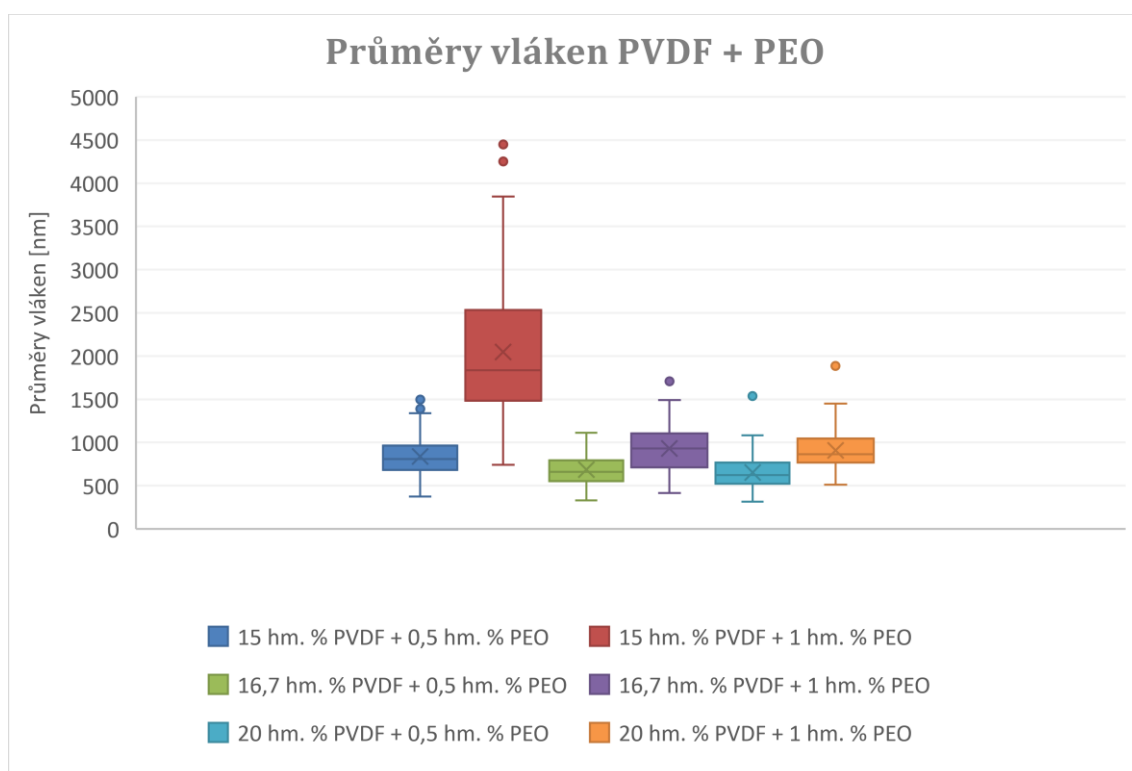
Tato fáze práce byla zaměřena na hodnocení morfologie pomocí snímků z elektronové mikroskopie, měření průměru vláken a následném zhodnocení vlivu koncentrace použitých polymerů na morfologické vlastnosti výsledné vlákenné vrstvy. V tomto kroku byl využit skenovací elektronový mikroskop Typ Tescan Vega 3SB Easy Probe a počítačový program NIS Elements AR 3.2.

2.4.1. Studium průměru vláken

Pro studium průměru vláken byla vlákna vyfocena na rastrovém elektronovém mikroskopu (SEM). Od každého zvlákněného vzorku byl vytvořen vzorek, pro mikroskopii na speciální terčík. Vzorky byly následně pozlaceny vrstvou zlata o tloušťce 7 nm. Poté byl obraz nasnímán a pomocí programu NIS Elements byly změřeny průměry vláken. Pro každý vzorek bylo provedeno 100 měření. Z těchto měření byl spočítán průměr a směrodatná odchylka. Po zpracování dat byly vytvořeny histogramy dostupné v přílohách I, II, III a Graf 1.

Tabulka 5 Průměry vláken u planárních vrstev

PVDF [hm. %]	PEO [hm. %]	Průměr [nm]	Směrodatná odchylka	Maximum [nm]	Minimum [nm]
15	0,5	838,49	207,97	1496,39	376,25
15	1	2046,98	771,71	4450,24	741,82
15	5	725,13	183,19	1235,83	347,55
16,7	0,5	686,64	180,62	1112,31	331,72
16,7	1	931,31	274,84	1706,05	416,66
16,7	5	Příliš viskózní			
20	0,5	652,25	192,86	1537,82	313,54
20	1	908,26	221,61	1885,79	510,27
20	5	Příliš viskózní			

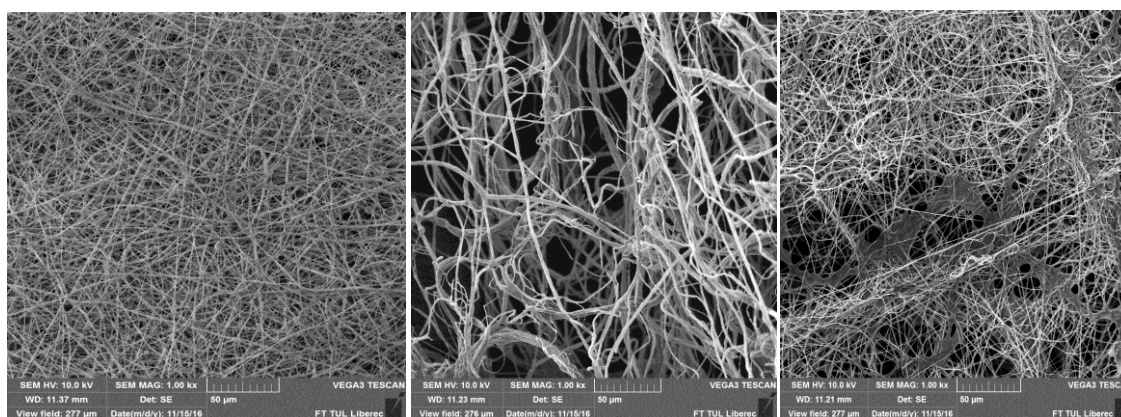


Graf 1 Krabicový graf rozložení průměrů vláken zvlákněných vrstev

Krabicový graf popisuje rozdělení průměrů vláken u různých zvlákněných koncentrací. Úsečky v grafu značí variabilitu dat pod prvním a nad třetím kvartilem. Jako jednotlivé body jsou vykresleny odlehle hodnoty.

2.5. Analýza SEM snímků planárních útvarů

Z dostupných SEM snímků a rozměrů vláken lze vidět, že vyšším podílem PEO se zvyšuje pórovitost vzniklých vláken, konkrétně tento jev lze vidět na obrázku 19. Vyšší podíl PEO také výrazně zvyšuje průměry vláken, jak je patrné z tabulky 5 nebo z grafu 1. U roztoků s přísadkou 0,5 hm. % a 1 hm. % PEO vznikala vlákna, avšak u roztoků s přísadkou 5 hm. % PEO z důvodu vysoké viskozity vlákna již nevznikala. Namísto nanovlákněné vrstvy vznikla fólie. Výjimku tvoří vzorek 15 hm. % PVDF + 5 hm. % PEO, kde však pravděpodobně nebyl zvlákněn PEO, ale vznikla vlákněná vrstva pouze z PVDF. Velikost vláken se vymyká zjištěným informacím. PEO se pravděpodobně usadil po krajích lahvičky a nebyl tedy zvlákněn. Při dalších pokusech o zvláknění tohoto roztoku se již roztok nepodařilo zvláknit. Po analýze SEM snímku byl potvrzen vzorek 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO jako vhodný pro další využití, jelikož vykazuje souměrné uspořádání vláken ve vlákněné vrstvě a tvorbu jemných vláken s nízkou směrodatnou odchylkou.

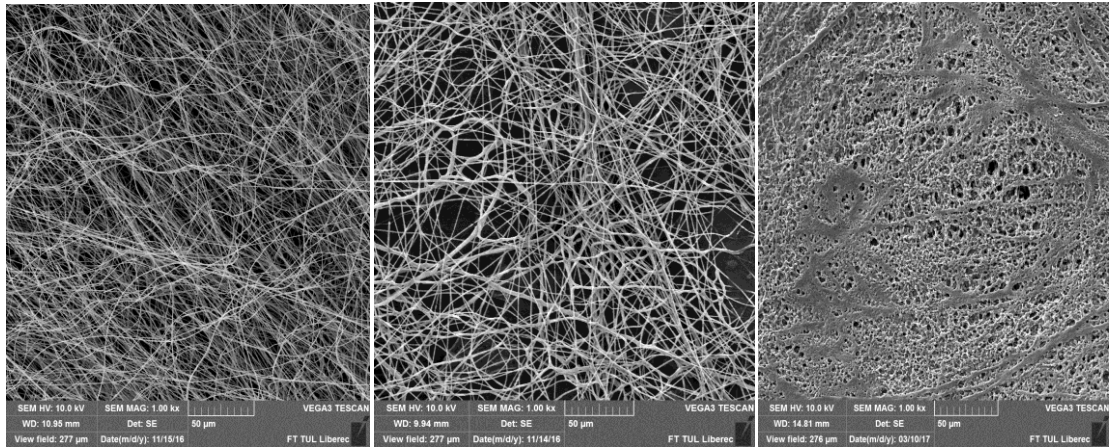


(a)

(b)

(c)

Obrázek 16 SEM snímky 15 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x

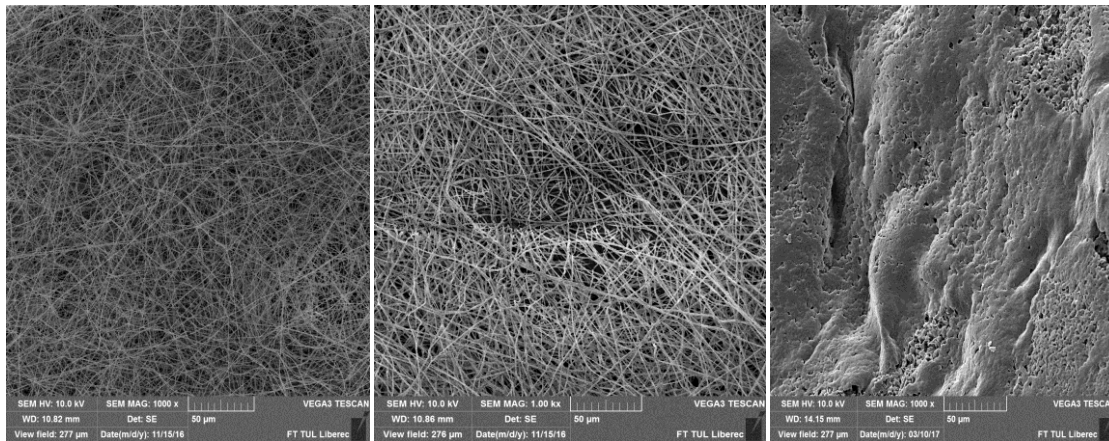


(a)

(b)

(c)

Obrázek 17 SEM snímky 16,7 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x

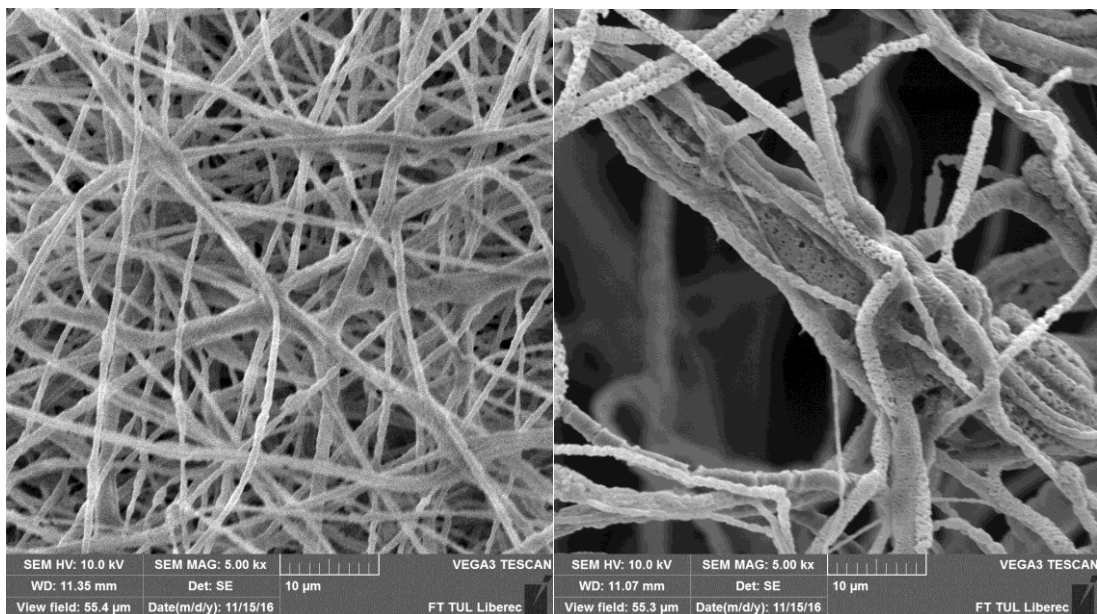


(a)

(b)

(c)

Obrázek 18 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO, c) 5 hm. % PEO. Zvětšení 1000x



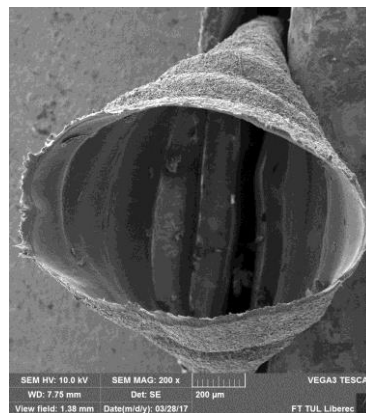
a)

b)

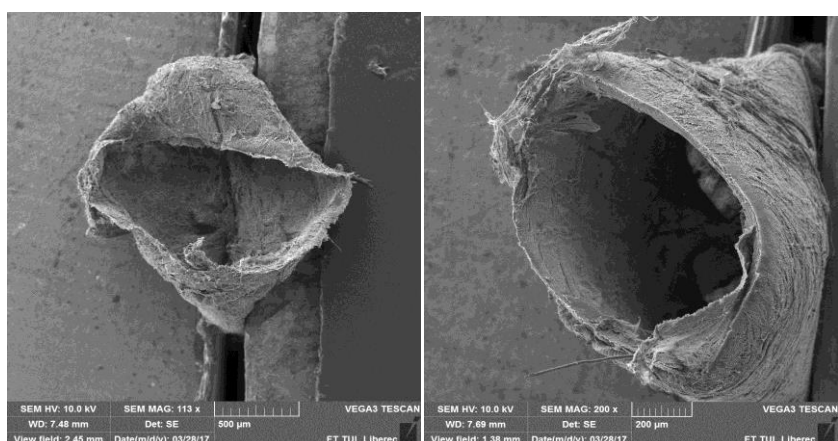
Obrázek 19 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1hm. % PEO zvětšení 5000x. Rozdíl v pórovitosti vláken v závislosti na koncentraci PEO

2.6. Analýzy SEM snímků tubulárních útvarů

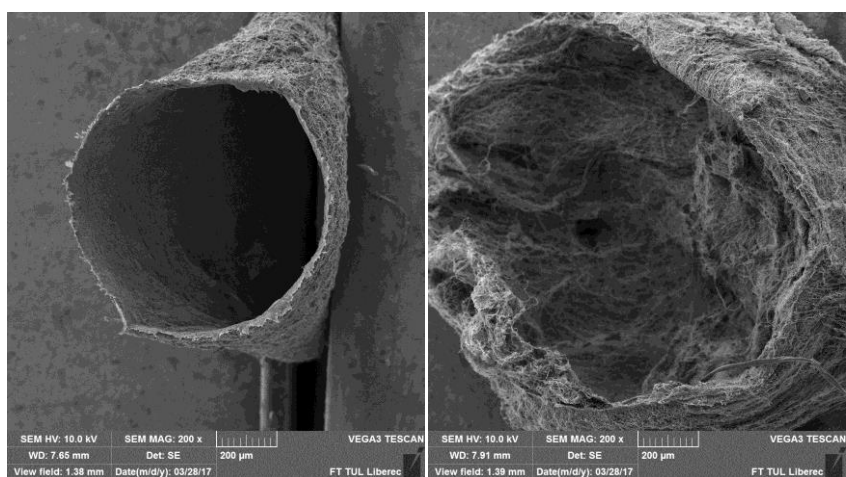
Pro analýzu tubulárních útvarů byly vytvořeny řezy úspěšně zvlákněných vzorků. Vzorky byly poté nasnímány pomocí SEM. Výsledné řezy trubiček jsou porovnány na obrázcích 20, 21 a 22. Zvoleno bylo zvětšení 200x. Z výběru byly vyřazeny vzorky s přídavkem 5 hm. % PEO z důvodu, který byl popsán u analýzy planárních vzorku, nevznikají zde vlákna ale folie. Dalším vyřazeným vzorkem byl 15 hm. % PVDF + 1 hm. % PEO, který se nepodařilo sejmout z tyčky. Vzorek nebyl dostatečně pevný a vlákna měla příliš nízkou soudržnost. Z obrázků 20, 21 a 22 lze vidět, že nejlepší strukturu tvořily vzorky 15 hm. % PVDF a 20 hm. % PVDF s přídavkem 0,5 hm. % PEO. Vzorky byly souměrné, a velmi dobře držely tvar. Zbylé vzorky vykazují známky deformace a nesouměrnosti. SEM analýza tubulárních vzorku také jako SEM analýza planárních vzorků, potvrzuje vhodnost koncentrace 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO pro další využití a testování.



Obrázek 20 SEM snímky 15 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO. Zvětšení 200x



Obrázek 21 SEM snímky 16,7 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO. Zvětšení 200x



Obrázek 22 SEM snímky 20 hm. % PVDF + a) 0,5 hm. % PEO, b) 1 hm. % PEO. Zvětšení 200x

3. Studium transportu kapalin

V této části práce byl popsán transport kapaliny skrze různé drenážní systémy. Cílem tohoto experimentu bylo vyrobit drén, který se přibližuje hodnotám transportu kapaliny v lidském oku. Práce se v první fázi skládala z výroby vhodných drénu pro následné měření průtoku kapaliny. Bylo potřeba optimalizovat zvláknovací proces, tak aby bylo možno vyrobit drén o dostatečných mechanických vlastnostech pro potřeby měření. V následném kroku bylo vyrobeno zařízení pro měření průtoku kapaliny skrze tubulární systémy. Jako kapalina byla využita voda. V posledním kroku bylo provedeno samotné měření, které se skládalo z průtoku kapaliny skrze drenážní systém a poté skrze tentýž systém s nasazeným drénem a konečném porovnáním výsledných hodnot.

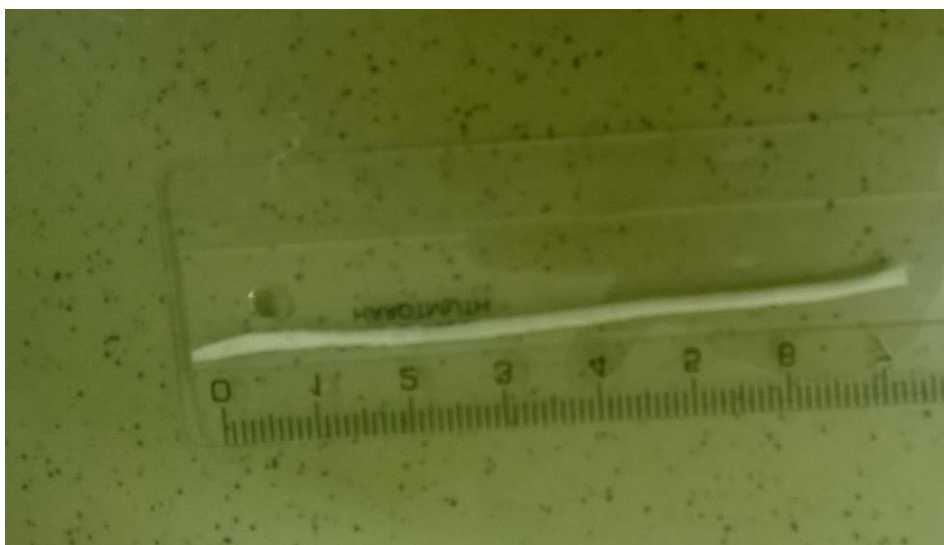
3.1. Optimalizace zvláknovacího procesu

Pro měření průtoku kapaliny bylo potřeba vyrobit vhodný drén, o dobrých mechanických vlastnostech pro další manipulaci. Při optimalizaci zvláknovacího procesu byly vyráběny drény o průměru 1 mm. Na výrobu vláknenných trubiček byl využit dříve vybraný polymer o hmotnostní koncentraci 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO. Polymer byl zvláknován z jehly pomocí metody zvláknování na rotující kovovou tyčku. Metoda byla popsána v kapitole 1.5. Vytvořeny byly 3 vzorky o délce cca 7 cm o různých tloušťkách stěny. Nejnižší tloušťka stěny byla zvolena 200 μm , protože při nižších tloušťkách nebyly schopné udržet stálý tubulární tvar a smršťovaly se. Nejvyšší tloušťka byla zvolena 400 μm pro vysokou časovou náročnost výroby objemnějších vzorků. Zvláknovací parametry byly nastaveny: Napětí na jehle 13kV, kolektor byl uzemněn. Dávkování polymeru bylo 1,9 ml/min. Vzdálenost mezi jehlou a kolektorem byla 15 cm. Rychlost otáčení kolektoru byla nastavena na 500 ot/min. Pro přehlednost byly parametry vytvořených vzorku zapsány do tabulky 6.

Tabulka 6 Výroba tubulárních vzorků různých tloušťkách stěny

Polymer	Tloušťka stěny[μm]	Délka zvláknování [min]
PVDF 20% + 0,5 hm. % PEO	200	20
PVDF 20% + 0,5 hm. % PEO	300	30
PVDF 20% + 0,5 hm. % PEO	400	45

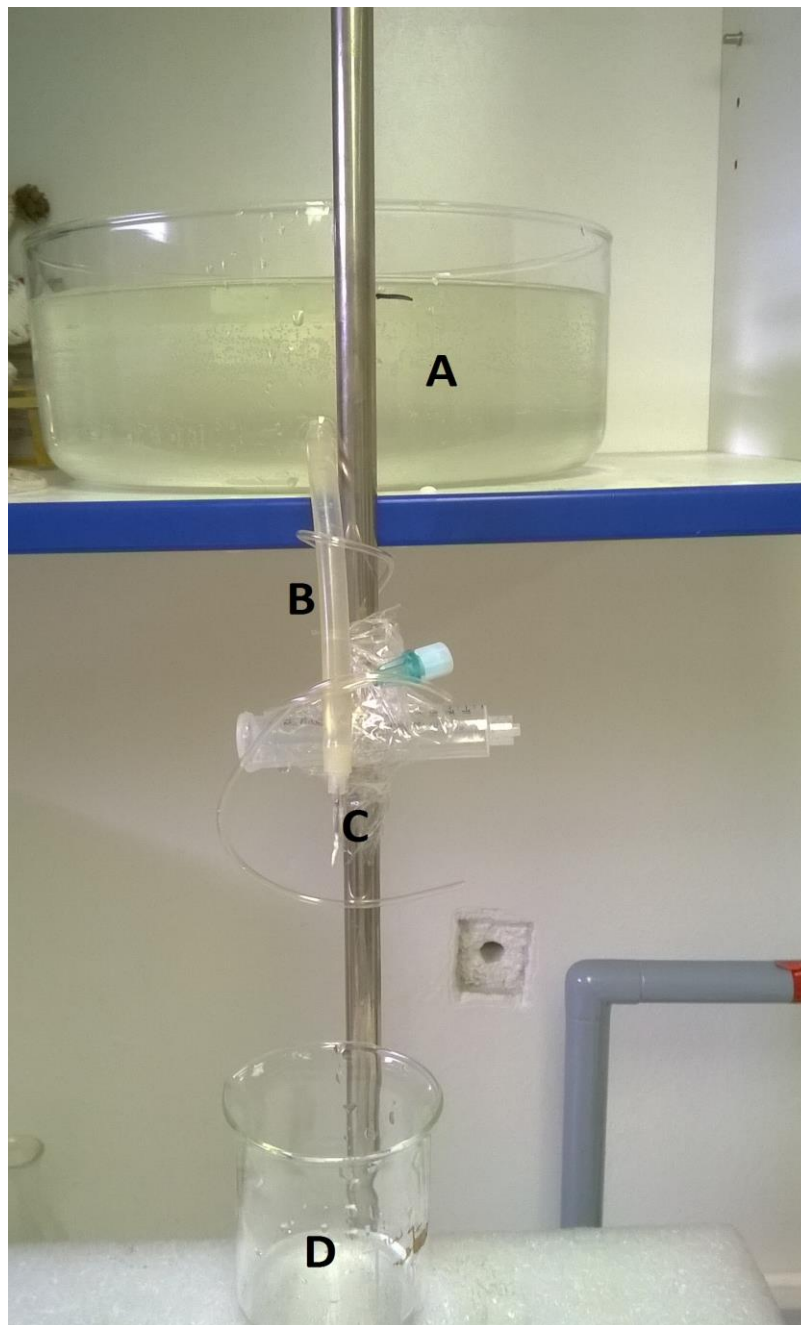
Pro další experimenty byl vybrán vzorek o tloušťce stěny 300 μm . Vzorek měl dobré mechanické vlastnosti, neobsahoval defekty, nedocházelo ke stlačení trubičky a jeho výroba nebyla příliš časově náročná. Vzorek je možné vidět na obrázku 23.



Obrázek 23 Vzorek 20 hm. % PVDF + 0,5 hm. % PEO o tloušťce stěny 300 μm

3.2. Zařízení pro měření transportu kapalin

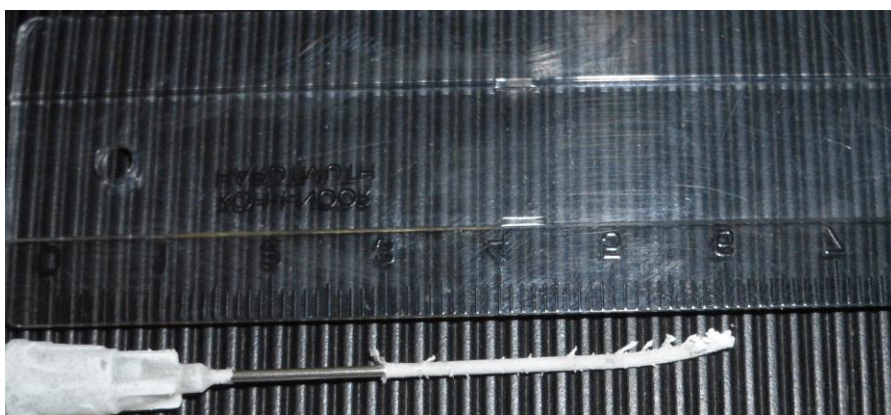
Pro transport kapalin bylo vyrobeno zařízení, které se skládá z nádoby s vodou s otvorem pro odvod kapaliny (A), ke které byla připojena trubička (B). K trubičce byl připojen drenážní systém (C). Vzdálenost od drénu k hladině byla 20 cm. Výška hladiny byla vypočítána podle vzorce: $\Delta p = \rho gh$ tak, aby odpovídala tlaku 15 mmHg, který je roven tlaku 15 torr. 1 torr = 133,3Pa. Tlak potřebný pro simulaci NT je tedy 2000 Pa. Poslední částí zařízení je kádinka pro záchyt proteklé kapaliny (D).



Obrázek 24 Aparatura pro měření transportu tekutiny skrze trubici

3.3. Metodika měření transportu kapaliny

Měření transportu kapalin bylo prováděno vypuštěním vody z nádoby, ve které byla udržována konstantní výška hladiny skrze drenážní systém. Použité systémy jsou uvedeny v tabulce 7. Měření probíhalo po dobu 60, nebo 120 sekund. V následném kroku byla proteklá voda zachycena do kádinky a poté zvážena na vahách typu Kern ABS 120- 4 s přesností na 3 desetinná místa. Drény se na měřicí systém nasazovaly již zvlákněné, nebo v případě jehel o průměru nižším než 1,1 mm byly zvlákněny přímo na jehlu. Příklad upevnění drénu na jehle je uveden na obrázku 25. U každého vzorku bylo měření průtoku provedeno 10x. Výsledky byly zapsány do tabulky 8. Z výsledků byl vytvořen Graf 2.



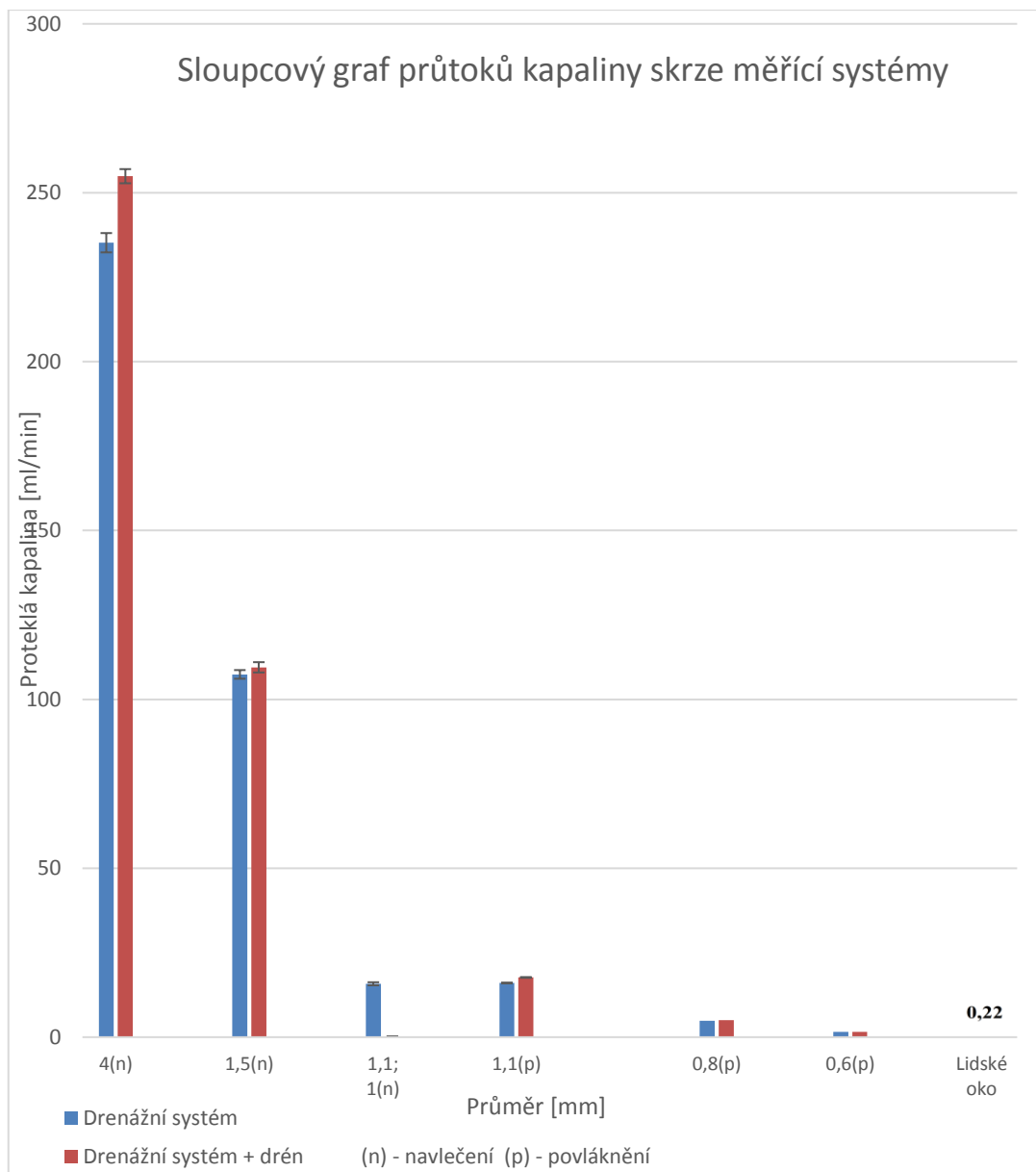
Obrázek 25 Příklad upevnění drénu na jehle

Tabulka 7 Použité drenážní systémy

Drenážní systém	Průměr [mm]	Příslušný drén průměr [mm]
Hadička	4	4
Hadička	1,5	1,5
Jehla	1,1	1- 1,1
Jehla	0,8	0,8
Jehla	0,6	0,6

Tabulka 8 Porovnání průtoku různými drenážními systémy

Drenážní systém	Průměr [mm]	Způsob upevnění	Průtok měřicím zařízením [ml/min]	Průtok měřicím zařízením s drénem[ml/min]
Hadička	4	Navlečení zvl. drénu	235,20	254,90
Hadička	1,5	Navlečení zvl. drénu	107,40	109,50
Jehla	1,1	Navlečení zvl. drénu	15,81	0,21
Jehla	1,1	Zvlákněno přímo na jehlu	16,04	17,68
Jehla	0,8	Zvlákněno přímo na jehlu	4,83	5,08
Jehla	0,6	Zvlákněno přímo na jehlu	1,56	1,58



Graf 2 Sloupcový graf průtoků kapaliny skrze drenážní systémy

Sloupcový graf porovnává rychlost průtoku kapaliny skrze testované drenážní systémy. Spárovány jsou vždy samostatný drenážní systém a tentýž tubulární útvar s nasazeným příslušným drénem. Úsečky značí chybové úsečky 95% intervalu spolehlivosti směrodatné odchylky.

3.4 Analýza naměřených dat

Z tabulky 8 a grafu 2 lze vidět, že vytvořené drény urychlovaly průtok celým systémem. Tento jev je způsoben morfologií vnitřní stěny vlákenné trubice. Stěny nejsou hladké, ale členité. Kapalina může okolo vláken pronikat hlouběji do struktury drénu. V běžné trubici se podél stěn kapalina dle Hagen-Poiseuillova zákona nepohybuje, avšak vnikáním kapaliny do struktury vlákenné trubice se tento jev posouvá směrem do stěn drénu a proto se i u krajů kapalina pohybuje. Výjimku tvoří drén o průměru 1 mm, který byl na jehlu nasazen. Vzorek průtok kapaliny výrazně brzdil. Tento výsledek se však výrazně vymyká ostatním výsledkům, lze tedy předpokládat, že kapalina byla zpomalena neřízeným poškozením drénu, nebo ucpáním průtokových cest mechanickým smrštěním drénu při nasazování trubičky na jehlu vzhledem k jejím nízkým mechanickým vlastnostem. Průtok nitrooční tekutiny v lidském oku, je dle literatury 0,022 ml/min. Experimentem bylo zjištěno, že drény se snižujícím se průměrem přibližují této hodnotě.

Závěr

V rámci bakalářské práce byl vyroben a optimalizován vlákenný implantát pro léčbu glaukomu. V první řadě byl vybrán vhodný materiál pro tvorbu drénu. Vybrán byl PVDF od výrobce Sigma Aldrich o MW 180000 g/mol s přísadkou PEO od výrobce Sigma Aldrich o MW 900000 g/mol. Materiál byl vybrán díky své nízké fibrotizaci a dobré tvorbě nanovlákněné vrstvy. V dalším kroku byla optimalizována koncentrace polymerů PVDF a PEO, tak aby bylo možno zvláknit vhodný, dostatečně soudržný a souměrný vlákenný útvar. Vyrobeny byly planární a tubulární vzorky, které byly v dalším kroku podrobeny hodnocení z hlediska morfologie pomocí SEM snímků. Na základě získaných informací byl vybrán vzorek s dobrými mechanickými vlastnostmi. Dalším kritériem pro výběr materiálu byla jeho souměrnost ve vlákenné vrstvě a malý průměr vláken s nízkou směrodatnou odchylkou. Koncentrace zvoleného vzorku byla PVDF 20 hm. % + 0,5 hm. % PEO z celkové hmotnosti roztoku. V další kroku byl optimalizován zvláknovací proces výroby tubulárních útvarů pro testy transportu kapaliny a vyroben vhodný drén. Cílem experimentu bylo vyrobit drén, který se přibližuje hodnotám transportu kapaliny v lidském oku. Pro studium transportu kapalin bylo vyrobeno zařízení. Testy byly provedeny na drenážních systémech o různých průměrech. Měření bylo vždy prováděno skrze samostatný drenážní systém a stejný systém s nasazeným vlákenným materiálem. Testy bylo zjištěno, že nasazený drén urychluje průtok kapaliny skrze drenážní systém. V průběhu experimentu byla nalezena vhodná příprava vzorku od průměru 1,1 mm a níže. Vzorky byly zvlákněny přímo na jehlu, ze které pak byla stažena pouze část drénu. Tímto způsobem tak odpadlo nebezpečí mechanického poškození drénu při nasazování již dříve zvlákněného implantátu na drenážní systém. V práci bylo experimentem dokázáno, že se snižujícím se průměrem drénu se průtok kapaliny stále více přibližuje hodnotám, které odpovídají proudění nitrooční tekutiny v lidském oku.

Pro budoucí experimenty doporučuji zaměřit se na hlubší analýzu transportu kapalin z hlediska jevu urychlování průtoku tekutiny drénem. Navrhuji změřit průtok skrze různé průměry drenážních zařízení s příslušnými drény a poměrově porovnat velikost urychlení průtoku skrze implantát v závislosti na průměru drénu. Dále doporučuji najít způsob výztuže implantátu, která by zvýšila mechanické vlastnosti implantátu a zároveň řízeně snížila průtok kapaliny, například vyplnění vnitřku drénu nanovlákněnou přízí. V neposlední řadě bych doporučil zlepšení zvláknovacího procesu

v ohledu výroby přístroje s možností lepšího řízeného zahřívání polymeru. Posledním návrhem je studium možností řízeného dodávání léčiv skrze vytvořený drén.

Literatura

AMÉDURI, B. a kol., Fluoroelastomers: synthesis, properties and applications. *Progress in Polymer Science*. 2000, Vol. 26, no. 1. s. 105-187.

BAHLER, K. Cindy, a kol., Second-generation Trabecular Meshwork Bypass Stent (iStent inject) Increases Outflow Facility in Cultured Human Anterior Segments. *American Journal of Ophthalmology*. 2012, Vol. 153, no. 6. s. 1206-1213.

CARDOSO, I. Lopes, a kol., Circumferential viscocanalostomy with suture tensioning in Schlemm canal (canaloplasty)-one year experience. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013, Vol 88, no. 6. s. 207–215.

DANFORD D. Ian, a kol., Characterizing the “POAGome”: A bioinformatics-driven approach to primary open-angle glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 2017, s. 1-26.

HONG, Chian-Huey a kol., Glaucoma drainage devices: a systematic literature review and current controversies. *Survey of Ophthalmology*. 2005, Vol. 50, no. 1. s. 48-60.

FLAMMER, Josef. *Glaukom: průvodce pro pacienty: úvod pro zdravotníky: příručka pro rychlou informaci*. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-351-2.

KOLÍN, Jan. *Oční lékařství*. 2., přeprac. vyd. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1325-3.

KUCHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.

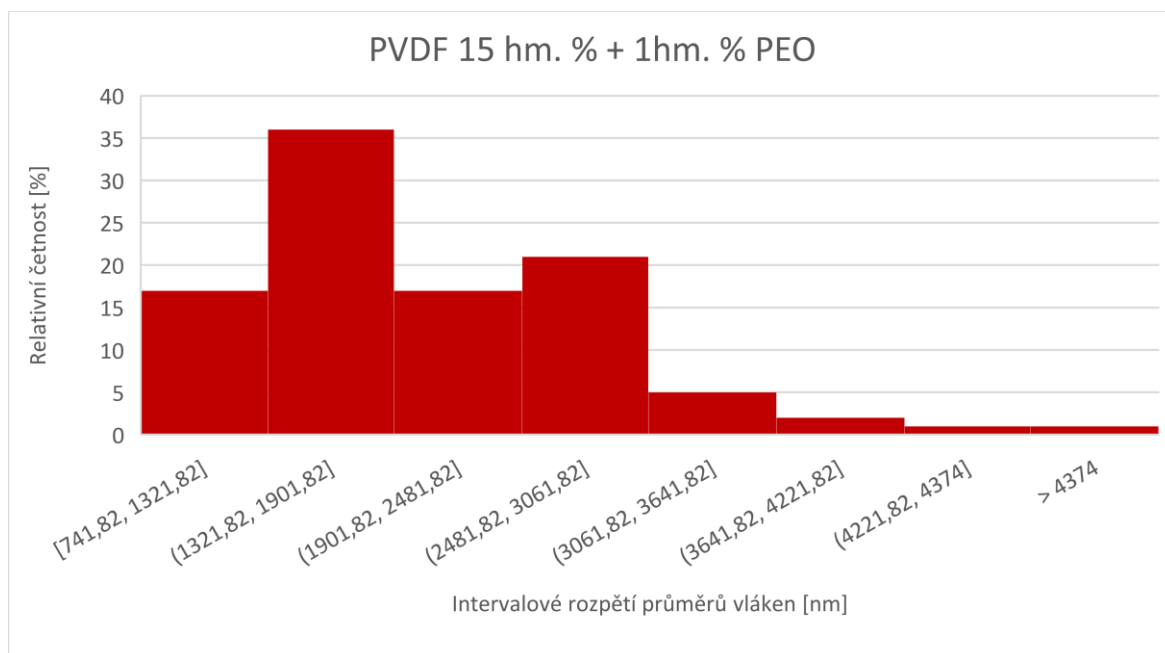
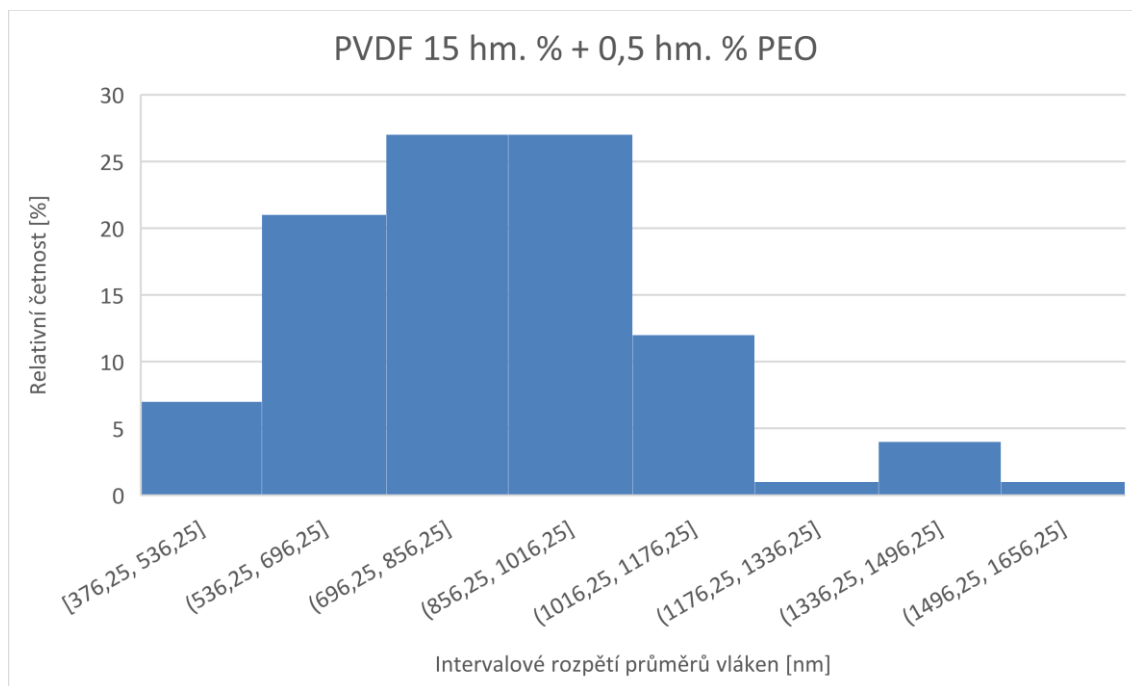
KVASNICA, J. *Mechanika* 1. vyd. Praha: Academia, 1988.

LLOBET, A., X GASULI a A. GUAL. Understanding Trabecular Meshwork Physiology: A Key to the Control of Intraocular Pressure. *Physiology Published*. 2003, Vol. 18 no. 5. s. 205-209.

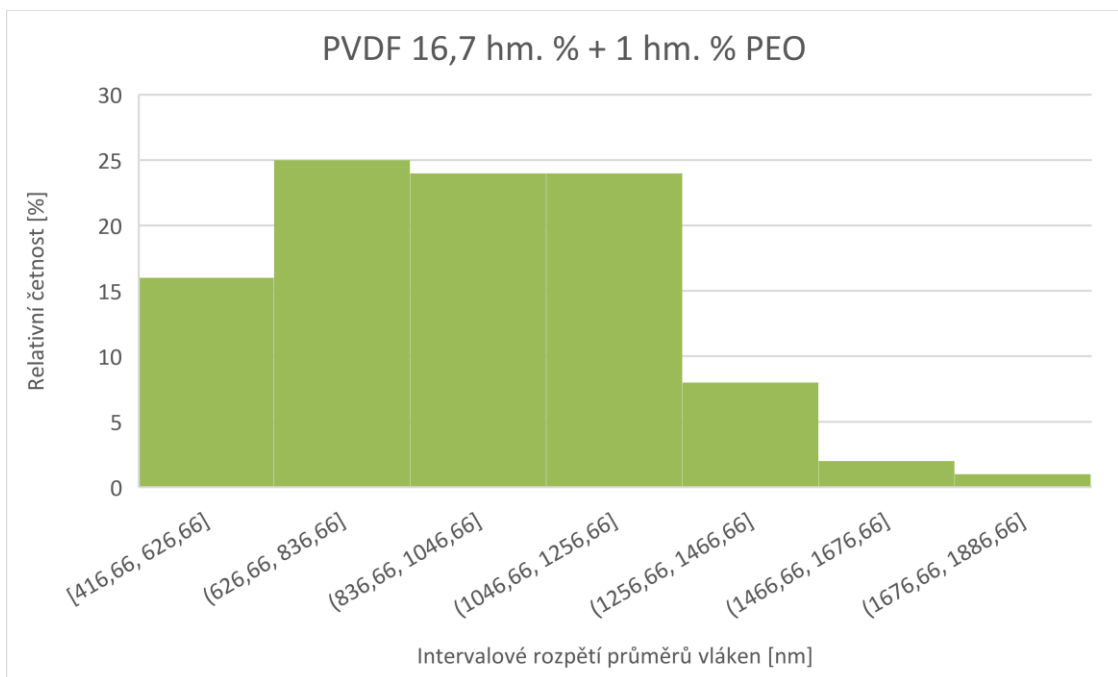
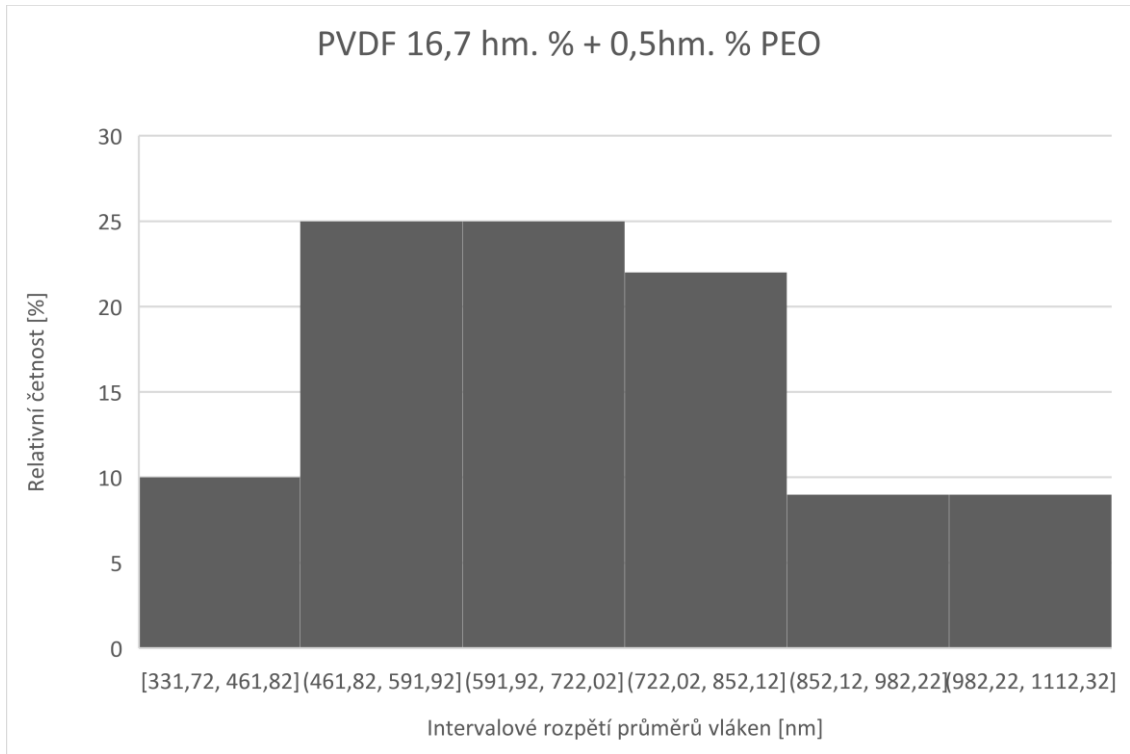
- MARK, J. *Polymer data handbook*. New York: Oxford University Press, 1999.
- MINCKLER, D. S. a HILL, R. A., Use of novel devices for control of intraocular pressure. *Experimental Eye Research*. 2009, Vol. 88, no. 4. s. 792–798.
- MLČÁK, Petr a kol. Chirurgická léčba glaukomu. *Praktické lékařství* 2009, Vol 5 no. 3 s. 118-123.
- MLEZIVA, J., a kol. *Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přeprac. vyd. Praha: Sobotáles, 2000.
- QUIGLEY, H. A. Glaucoma. *The Lancet*, 2011 Vol. 377, no. 9774. s. 1367–1377.
- REICHL Jaroslav a Martin VŠETIČKA. Bernoulliho rovnice. *Encyklopedie fyziky*. 2012.
- REICHL Jaroslav a Martin VŠETIČKA. Proudění reálné kapaliny. *Encyklopedie fyziky*. 2008.
- SOOHOO, J. R. a kol., Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2014, Vol. 49, no. 6. s. 528-533.
- VANÍČEK, I. *Mechanika zemin*, skriptum ČVUT, 2001.
- WISCHKE, C. a kol., 2013. a multifunctional bilayered microstent as glaucoma drainage device. *Journal of Controlled Release*. Vol. 172, no. 3. s. 1002-1010.

Přílohy

I – Histogramy intervalové rozpětí průměrů vláken PVDF 15 hm. %.



II – Histogramy intervalové rozpětí průměrů vláken PVDF 16,7 hm. %.



III – Histogramy intervalové rozpětí průměrů vláken PVDF 20 hm. %.

