



Návrh demonstračního experimentu pro iontoforézu

Bakalářská práce

Studijní program:

B3944 Biomedicínská technika

Studijní obor:

Biomedicínská technika

Autor práce:

Dalibor Franek

Vedoucí práce:

Ing. Bc. Michal Malík, Ph.D.

Ústav nových technologií a aplikované informatiky

Konzultant práce:

Ing. Vojtěch Lindauer

Fakulta zdravotnických studií





Zadání bakalářské práce

Návrh demonstračního experimentu pro iontoforézu

Jméno a příjmení: **Dalibor Franek**
Osobní číslo: **D19000211**
Studijní program: **B3944 Biomedicínská technika**
Studijní obor: **Biomedicínská technika**
Zadávací katedra: **Fakulta zdravotnických studií**
Akademický rok: **2020/2021**

Zásady pro vypracování:

Cíle práce:

1. Vytvořit podrobnou teoretickou rešerši fyzikálního jevu iontoforéza.
2. Navrhnout a připravit experimentální aparaturu, která bude iontoforézu demonstrovat za použití sloučeniny

KMnO₄ na vhodném substrátu.

3. Provést diskuzi a připravit podklady pro realizaci praktické úlohy v rámci cvičení relevantních předmětů.

Teoretická východiska (včetně výstupu z kvalifikační práce):

Iontoforéza je metoda, která se v klinické praxi využívá k aplikaci transdermálně podávaných léčivých látek. Tento proces můžeme popsat Faradayovými zákony elektrolýzy, jež určují množství podané látky. Léčiva, většinou iontového charakteru, jsou aplikována na jednu z elektrod, mezi kterými prochází slabý stejnosměrný proud v řádech miliampér. Ionty se pohybují směrem k elektrodě opačné polarity na základě tzv. elektromigrace. K rozšířenějším způsobům užití patří léčba hyperhidrózy, léčba kožních onemocnění a podávání lokálních anestetik. Výstupem bakalářské práce budou podklady pro realizaci praktické úlohy v rámci cvičení u relevantních předmětů.

Výzkumné předpoklady / výzkumné otázky:

Popisný cíl, výzkumný předpoklad nestanoven.

Metoda:

Experimentální měření.

Technika práce, vyhodnocení dat:

Experiment a měření.

Data budou zpracována pomocí grafů a tabulek v programu Microsoft Office Excel 2019. Text bude zpracován textovým editorem Microsoft Office Word 2019.

Místo a čas realizace výzkumu:

Místo realizace výzkumu: Technická univerzita v Liberci.

Čas realizace výzkumu: listopad 2021 – leden 2022.

Vzorek:

Několik sérií po jedenácti měřeních.

Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování práce:
Jazyk práce:

tištěná/elektronická
Čeština



Seznam odborné literatury:

1. DRAGICEVIC, Nina a Howard I. MAIBACH, eds. 2017. *Percutaneous Penetration Enhancers Physical Methods in Penetration Enhancement*. Berlin: Springer. DOI 10.1007/978 3 662 53273 7. Dostupné z: <https://link.springer.com/book/10.1007/978 3-662-53273-7>
2. GRIFFEN, Blaine D. 2018. Proposed mechanism of action of tap water iontophoresis for treatment of hyperhidrosis. *Cogent Medicine*. 5(1), 1-7. DOI 10.1080/2331205X.2018.1486783. Dostupné z: <https://www.proquest.com/docview/2170828932/fulltextPDF/F0879846156C432FPQ/10?accountid=17116>
3. KITTNAR, Otomar et al. 2020. *Lékařská fyziologie*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978 80 247 1963-4
4. NAVRÁTIL, Leoš et al. 2019. *Medicínská biofyzika*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978 80 271 0209-9.
5. NOVÁK, Josef et al. 2016. Fyzikální chemie II: bakalářský a magisterský kurz. ONDO, Daniel. VŠCHT [online]. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze [cit. 2021-09-2]. Dostupné z: <https://ufch.vscht.cz/studium/literatura>
6. PARK, Juhyun et al. 2019. Enhanced Transdermal Drug Delivery by Sonophoresis and Simultaneous Application of Sonophoresis and Iontophoresis. *AAPS PharmSciTech* [online]. 20(96) [cit. 2021-09-2]. DOI 10.1208/s12249-019-1309-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-019-1309-z>
7. PETRILLI, Raquel a Renata Fonseca Vianna LOPEZ. 2018. Physical methods for topical skin drug delivery: concepts and applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 54, 1-20. ISSN 1984-8250. Dostupné z: <https://www.proquest.com/docview/2484221696/fulltext/96A50F38F8174131PQ/1?accountid=17116>
8. SUGIBAYASHI, Kenji, ed. 2017. *Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds*. Tokyo: Springer. ISBN 978-4-431-56524-6.
9. WANG, Yu et al. 2021. Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Delivery and Translational Research* [online]. [cit. 2021-09-2]. DOI 10.1007/s13346-021-00898-6. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-00898-6>
10. WATSON, Tim. Iontophoresis. WATSON, Tim. *Electrotherapy on the web: educational resources for practitioners, students and educators* [online]. [cit. 2021-08-27]. Dostupné z: <http://www.electrotherapy.org/modality/iontophoresis>
11. WESTERMEIER, Reiner. 2016. *Electrophoresis in Practice: Guide to Methods and Applications of DNA and Protein Separations*. 5. vyd. Weinheim: Wiley-WCH. DOI 10.1002/9783527695188

Vedoucí práce: Ing. Bc. Michal Malík, Ph.D.
Ústav nových technologií a aplikované informatiky

Konzultant práce: Ing. Vojtěch Lindauer
Fakulta zdravotnických studií

Datum zadání práce: 12. července 2021

Předpokládaný termín odevzdání: 30. června 2022

L.S.

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
děkan

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně jako původní dílo s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Jsem si vědom toho, 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 nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu Technické univerzity v Liberci.

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

Současně čestně prohlašuji, že text elektronické podoby práce vložený do IS/STAG se shoduje s textem tištěné podoby práce.

Beru na vědomí, že má bakalářská práce bude zveřejněna Technickou univerzitou v Liberci v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů.

Jsem si vědom následků, které podle zákona o vysokých školách mohou vyplývat z porušení tohoto prohlášení.

25. července 2022

Dalibor Franek

Poděkování

V úvodu své práce bych rád vyzdvihl přínos pana doktora Michala Malíka, který příkladným způsobem vedl mou práci. Dále bych rád poděkoval jeho kolegovi doktoru Jiřímu Primasovi za cenné připomínky v průběhu psaní práce. Mé poděkování patří také doktoru Ivanu Medonosovi za konzultace týkající se chemie. Na závěr bych rád poděkoval svým nejbližším, kteří mě po celou dobu práce podporovali a pomohli mi vytrvat. Zvláště děkuji mé přítelkyni Kateřině Pavelkové za trpělivost a oporu při psaní mé práce.

Anotace

Autor:	Dalibor Franek
Instituce:	Technická univerzita v Liberci
Název práce:	Návrh demonstračního experimentu pro iontoforézu
Vedoucí práce:	Ing. Michal Malík Ph.D.
Počet stran:	68
Počet příloh:	1
Rok obhajoby:	2022
Anotace:	<p>Bakalářská práce se zabývá problematikou iontoforézy jakožto terapeutické metody, která slouží k usnadnění podávání léčiv skrze povrch lidského těla. Cílem teoretické části je pojmout biologický a fyzikálně-chemický kontext pro následný návrh experimentální aparatury, která bude vizuálně demonstrovat pohyb iontů během iontoforézy. V rámci detailní rešerše shrneme aktuální poznatky ohledně mechanismu průchodu léčivých látek kůží, chování lidské tkáně v elektrickém poli a s tím souvisejících fyzikálních principů. V navazujícím textu se zaměřujeme také na konkrétní příklady léčebných metod a aplikovaných léčiv. V rámci praktické části jsme navrhli několik různých experimentů, z nichž nejnázornější jsme použili pro vypracování zadání praktické úlohy, které je výstupem této práce.</p>
Klíčová slova:	iontoforéza, kůže, elektromigrace, elektroosmóza, difúze, elektrolýza

Annotation

Author:	Dalibor Franek
Institution:	Technical University of Liberec
Title:	Design of a demonstration experiment for iontophoresis
Supervisor:	Ing. Michal Malík Ph.D.
Pages:	68
Apendix:	1
Year:	2022
Annotation:	<p>The bachelor's thesis deals with the issue of iontophoresis as a therapeutic method, which serves to facilitate the administration of drugs through the surface of the human body. The aim of the theoretical part is to understand the biological and physically-chemical context for the subsequent design of experimental apparatus that will visually demonstrate the movement of ions during iontophoresis. As part of the detailed research, we summarize the current findings regarding the mechanism of the passage of medicinal substances through the skin, the behavior of human tissue in an electric field and related physical principles. In the subsequent text, we also focus on specific examples of treatment methods and applied drugs. As part of the practical part, we designed several different experiments, the most illustrative of which we used to process the assignment of a practical exercise, which is the output of this thesis.</p>
Keywords:	iontophoresis, skin, electromigration, electroosmosis, diffusion, electrolysis

Obsah

1 Úvod	12
2 Teoretická část	14
2.1 Stavba Kůže	14
2.1.1 Pokožka	14
2.1.2 Škára	17
2.1.3 Podkožní vazivo	17
2.1.4 Kožní adnexa	18
2.2 Fyzikální kontext	20
2.2.1 Elektrický náboj	20
2.2.2 Elektrické pole	21
2.2.3 Elektrický proud	22
2.3 Elektrolýza	23
2.3.1 Disociace molekul v roztocích	23
2.3.2 Elektrolytická vodivost	24
2.3.3 Elektrolýza	25
2.3.4 Faradayovy zákony elektrolýzy	26
2.4 Tkáň v elektrickém poli	27
2.4.1 Účinky stejnosměrného proudu	28
2.4.2 Účinky střídavého proudu	29
2.5 Iontoforéza	31
2.5.1 Historie	32
2.5.2 Morfologie kůže a její propustnost	34

2.5.3	Konstrukce přístroje	35
2.5.4	Fyzikální princip	39
2.5.5	Léčebné metody	42
2.5.6	Elektroforéza	46
3	Praktická část	48
3.1	Demonstrace pohybu iontů KMnO_4 v U-trubici	49
3.1.1	Konstrukce aparatury	49
3.1.2	Příprava a průběh experimentu	52
3.1.3	Vyhodnocení experimentu	54
3.2	Demonstrace pohybu OH^- iontů v U-trubici	55
3.2.1	Konstrukce aparatury	55
3.2.2	Příprava a průběh experimentu	55
3.2.3	Vyhodnocení experimentu	57
3.3	Demonstrace pohybu iontů KMnO_4 na filtračním papíře	58
3.3.1	Konstrukce aparatury	58
3.3.2	Příprava a průběh experimentu	58
3.3.3	Vyhodnocení experimentu	60
3.4	Demonstrace prostupu iontů KI přes polopropustnou membránu	60
3.4.1	Konstrukce aparatury	61
3.4.2	Příprava a průběh experimentu	61
3.4.3	Vyhodnocení experimentu	62
3.5	Diskuze	63
4	Závěr	64
	Seznam použité literatury	66
	Seznam příloh	68
A	Zadání praktické úlohy	69

1 Úvod

Nemoci a s tím spojená utrpení provázejí člověka již od pradávna. S rozvojem svých schopností si postupně uvědomil, že některé látky mohou příznaky nemoci potlačovat, nebo je i úplně vyléčit. Zpočátku používal nahodile látky, které našel ve svém okolí a jejich účinek často zkoušel umocňovat různými magickými rituály a zařikáváním. S růstem znalostí člověka a rozvojem vědy byly tyto rituály nahrazeny vědeckými metodami a položily tak základy moderní medicíny. Jednou z těchto metod - iontoforézou se budeme teoreticky i prakticky zabývat v naší práci.

Počátky iontoforézy mají kořeny v pochopení jevů týkajících se elektřiny a jejich následnou aplikaci v medicíně. Proto se první teoretické práce založené na vědeckém základě datují až do počátku 19. století. Jako průkopníka použití iontoforézy v medicíně považujeme francouzského lékaře Stéphana Leduca, který svými experimenty na králícih definitivně potvrdil možnost použití elektrického proudu pro dopravu chemických látek skrz kůži.

Samotný princip iontoforézy je z fyzikálního hlediska poměrně jednoduchý. Jeho základem je pohyb léčiva iontového charakteru v přítomnosti elektrického pole. Toto pole je vytvářeno dvojicí elektrod, jež jsou připojeny ke zdroji stejnosměrného elektrického proudu. Samotné léčivo se nanáší pod jednu z elektrod tak, aby bylo v důsledku Coulombovských sil aktivně vtlačováno do tkáně. Použití iontoforézy pro transport léčiv skrze kožní bariéru má však také mnoho úskalí, které mohou její použití výrazně omezovat. Na tyto komplikace se také podrobněji zaměříme.

Cílem teoretické části je zpracování podrobné rešerše fyzikálního jevu iontoforéza. V naší práci se nejprve zaměříme na stavbu kůže, jelikož iontoforéza je obvykle využívána k aplikaci léčiv právě prostřednictvím povrchu lidského těla. Pro pochopení, jak

metoda funguje a co ovlivňuje její účinnost, je tedy znalost stavby kůže klíčová. V další kapitole se zaměříme na fyzikální poznatky, jež jsou pro popis principu iontoforézy nezbytné. Budeme se zabývat výkladem hlavních fyzikálních veličin jako je elektrický náboj, elektrické pole a elektrický proud. Součástí iontoforézy je souběžně probíhající elektrolyza. Definujeme si proto pojmy jako elektrolytická vodivost a budeme se zabývat popisem dějů v elektrolytu při elektrolyze. V následující části se budeme věnovat elektrickým vlastnostem tkání člověka, a to z různých pohledů. Podrobněji se zaměříme na působení stejnosměrného elektrického proudu na kůži. Těžištěm teoretické části je výklad iontoforézy jako takové. Popíšeme si něco z historie této metody a budeme se také do většího detailu věnovat morfologii kůže a její propustnosti. Při pochopení předchozí kapitoly navážeme částí věnovanou konstrukci iontoforetického přístroje a vše dáme do souvislosti s platnými fyzikálními principy. To vše jsme učinili, abychom se blíže zabývali léčebnými metodami, které s úspěchem využívají iontoforézu. Nepomineme také fakt, že v současnosti doznaly tyto metody značného vývoje. Budeme se zabývat jen těmi hlavními, kdy metodu popíšeme při lokální anestezii, léčbě hyperhidrózy, rakoviny kůže a chorob oka. Na úplný závěr se zmíníme o elektroforéze, která má s iontoforézou společný fyzikální základ, ale účel použití je u těchto dvou metod rozdílný.

V praktické části naší bakalářské práce se budeme věnovat především splnění našeho cíle, tedy konstrukci a návrhu aparatury, která bude princip iontoforézy demonstrovat. Navrhne hned několik řešení, po jejichž realizaci a vyhodnocení vybereme experiment, který názorně demonstruje samotný iontoforetický proces a zároveň je co nejjednodušší na realizaci. Z tohoto experimentu následně vypracujeme návrh zadání praktické úlohy, která bude podkladem pro výuku v rámci cvičení relevantních předmětů.

2 Teoretická část

2.1 Stavba Kůže

Kůže (lat. *cutis*, řec. *derma*) je největším orgánem lidského těla. Tvoří zevní povrch organismu a chrání ho před vlivy vnějšího prostředí. Plocha kůže dospělého člověka se pohybuje v rozmezí od 1,6 do 1,8 m², její tloušťka je přibližně 0,5 až 4 mm a váží asi 3 kg. Zdravá kůže má nezastupitelnou funkci při ochraně těla před viry a bakteriemi, podílí se na termoregulaci, zprostředkovává látkovou výměnu a v neposlední řadě také vypovídá o psychickém stavu jedince (Čihák, 2016). Skládá se ze tří hlavních funkčních vrstev (Obr. 2.1), které se ještě dále dělí dle typu převažujících buněk. Nejsvrchnější vrstva se nazývá pokožka (*epidermis*), hlouběji je uložena škára (*dermis*) a podklad tvoří podkožní vazivo (*hypodermis*) (Kittnar et al., 2020).

2.1.1 Pokožka

Pokožka je tvořena převážně rohovějícími buňkami - keratinocyty. Tyto buňky jsou uspořádány do několika vrstev (Obr. 2.2) a tvoří epitel vícevrstevný dlaždicový rohovějící. Těchto vrstev rozlišujeme pět a nazývají se: *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum* a *stratum corneum*. Toto uspořádání je typické pro tlustý typ kůže, který můžeme nalézt na dlaních a ploskách nohou. Tenký typ kůže se nachází na všech ostatních částech těla. Je pro něj typická absence *stratum granulosum* a vyšší vrstvy jsou méně patrné. Kromě keratinocytů nalezneme v epidermis také melanocyty, Langerhansovy buňky a Merkelovy buňky.

Nejhlubší vrstvou pokožky je *stratum basale*. Je tvořena jednou vrstvou kubických až nízce cylindrických (válcových) buněk, nasedajících na basální lamínu, která oddě-

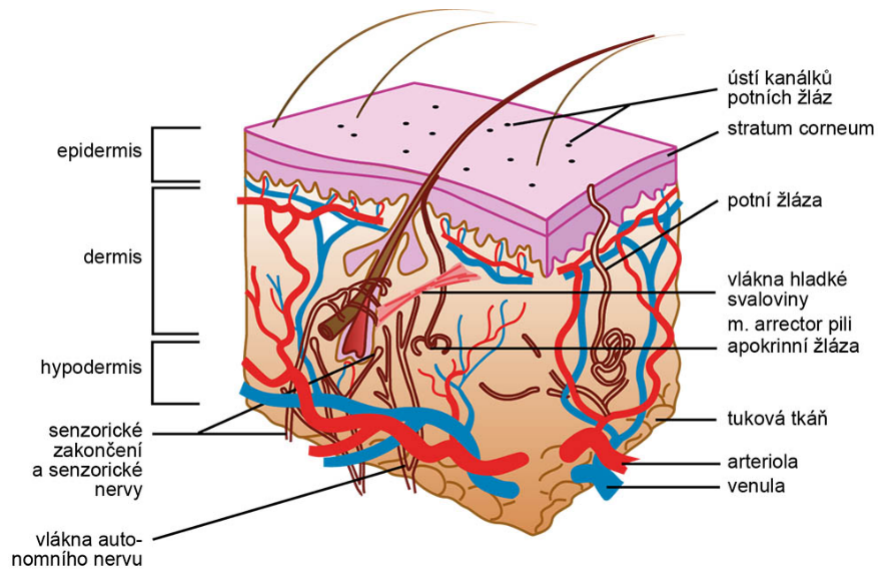
luje tkáň epitelovou od pojivové. Buňky jsou fixovány systémem buněčných spojení: desmosomy, fixující buňky navzájem a hemidesmosomy, které je ukotvují k basální lamíně. Keratinocyty mají v této vrstvě vlastnosti kmenových buněk a jejich dělením dochází k obnově populace. Mezi keratinocyty se s jistou pravidelností vyskytují také melanocyty, tvořící melanin. Ten je do okolních buněk distribuován početnými výběžky, vycházejícími z těla buňky. Melanin má za úkol absorbovat ultrafialové záření a chránit tak proliferující zárordečné buňky před jeho negativními účinky. Vedlejším účinkem je tmavé zbarvení pokožky. Ve stratum basale se vyskytují také drobné mechanoreceptory - Merkelovy buňky.

Stratum spinosum tvoří polygonální buňky uspořádané v několika vrstvách a směrem k povrchu se oplošťují. Buňky mají četné ostnité výběžky, které daly název celé vrstvě (lat. *spinosus* - trnitý, ostnatý). Tyto výběžky se vzájemně proplétají a v místě jejich dotyku se nacházejí desmosomy. V cytoplazmě buněk nacházíme četná cytokeratinová filamenta, která vytvářejí svazky - tonofibrily. Nacházejí se zde také Langerhansovy buňky, jejichž úkolem je zachytávat látky s antigenními vlastnostmi, prezentovat je lymfocytům a účastnit se tak imunitní funkce kůže.

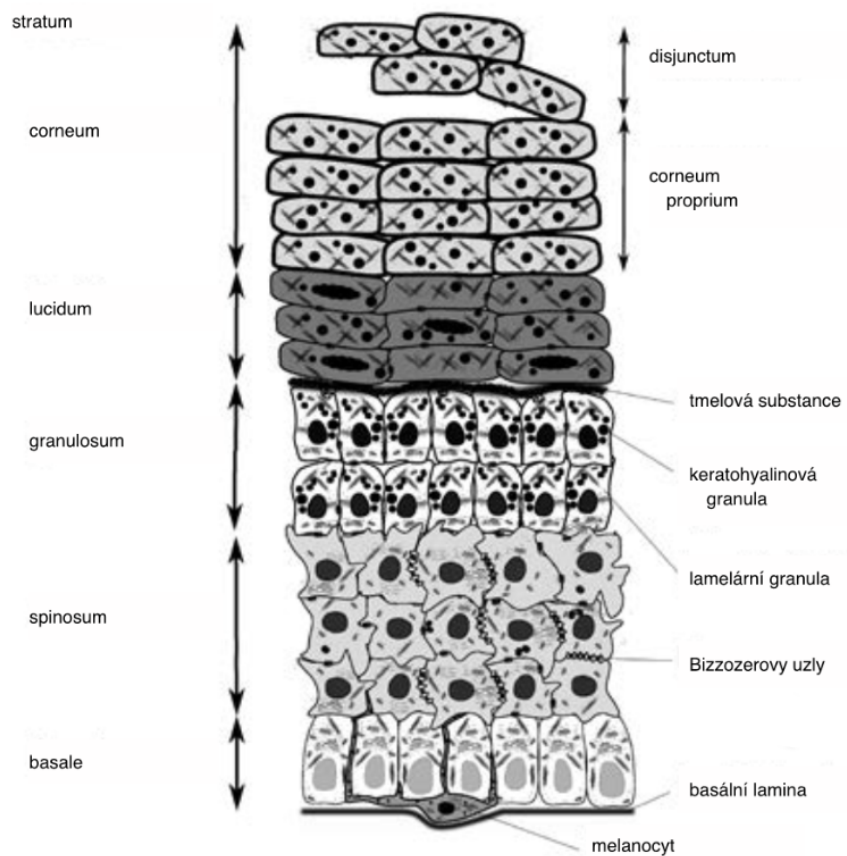
Stratum granulosum je tvořeno několika vrstvami oploštělých polygonálních buněk. Tyto buňky obsahují množství keratohyalinových granul, která vznikají jako meziprodukt při rohovění. Granula jsou významně bazofilní, tedy reagující na bazická histologická barviva (např. hematoxylin).

Stratum lucidum je většinou dobře patrné pouze u kůže tlustého typu. Tvoří ji několik vrstev oploštělých eozinofilních buněk, tedy buněk reagujících na kyselá barviva (např. eosin). Cytoplasma buňky je vyplněna hustě uspořádanými keratinovými agregáty, a tudíž jádro buňky spolu s organelami již téměř nejsou patrné.

Stratum corneum, tedy rohová vrstva, je nejsvrchnější vrstvou epidermis. Skládá se z několika vrstev již zcela plochých, plně keratinizovaných buněk, u kterých nejsou přítomna jádra ani organely. V povrchové vrstvě stratum corneum buňky ztrácejí mezibuněčná spojení a po malých skupinách se odlupují (Vajner et al., 2017).



Obrázek 2.1: Stavba kůže (Kittnar, 2020).



Obrázek 2.2: Vrstvy pokožky (Vajner et al., 2017).

2.1.2 Škára

Vazivový podklad pokožky se nazývá škára (*dermis*). Jejím hlavním úkolem je zprostředkování mechanicky pevného a pružného spojení mezi *epidermis* a podkožím. Ve škáře rozlišujeme dvě vrstvy, jejichž hranice není zcela zřetelná - *stratum papillare* a *stratum reticulare*. *Stratum papillare* je tenká vrstva tvořená řídkým kolagenním vazivem s množstvím buněk a elastických vláken, která vybíhá v četné dermální papily. Tyto výběžky *dermis* přesně kopírují invaginace v *epidermis*, nazývané epidermální lišty, a zpevňují tak dermoepiteliální spojení. Také tudy prochází cévní zásobení, čímž dochází k lepší výživě epitelových buněk *epidermis*. Na podkladě těchto papil vzniká také unikátní povrchový reliéf - papilární linie, které se vyskytují na místech s největším mechanickým zatížením a jsou pro každého jedince specifické. *Stratum retikulare* tvoří husté neuspořádané kolagenní vazivo se zastoupením kolagenních i elastických vláken. Z této vrstvy vybíhají četná elastická vlákna do basální laminy, kde se zakotvují. Tento mechanismus zpevňuje dermoepiteliální spojení a propůjčuje kůži její vysokou elasticitu.

Krevní zásobení kůže je zajištěno dvěma cévními plexy, které se nacházejí na rozhraní *stratum papillare* a *stratum reticulare* a na hranici *dermis* a *hypodermis*. Z těchto plexů pronikají tenké ascendentní arteriální větve do dermálních papil, odkud se vracejí descendentní větví venózní. Pokožka je bezcévná, výživu tedy musí zajišťovat tkáňový mok, který volně proniká do mezibuněčných prostor. Vzhledem k poměrně časté přítomnosti arteriovenózních zkratů a umístění kapilárního řečiště blízko povrchu těla, hraje toto cévní zásobení významnou roli v regulaci teploty těla a tlaku krve. Spolu s cévami zde můžeme nalézt také síť lymfatických cév a nervových zakončení (Vajner et al., 2017).

2.1.3 Podkožní vazivo

Poslední funkční vrstvou kůže je podkožní vazivo (*hypodermis*). Je tvořeno četnými vazivovými pruhy, které jsou fixovány k fasciím a periostu, a spojují tak kůži s povrchem svalů a kostí. Kromě míst pevně fixovaných k podkladu je podkoží prorostlé lalůčky tuku. Vzniká tak tukový polštář (*panniculus adiposus*). Jeho umístění a mohutnost závisí na pohlaví člověka, věku, výživě a v neposlední řadě také na hormonálních vlivech. Podkožní

tuk je zásobárnou energie a má ochrannou i izolační funkci (Čihák, 2016).

2.1.4 Kožní adnexa

Kožní adnexa, neboli přídatné orgány kůže, jsou deriváty epidermis nacházející se ve škáře. Do této kategorie řadíme vlasy, nehty, potní a mazové žlázy, ale také žlázu mléčnou. Vzhledem k zaměření této práce bude popis nehtu a mléčné žlázy vynechán.

Vlasy jsou vláknité keratinové struktury, které vyrůstají z vchlípenin epidermis, označovaných jako vlasové folikuly. Ty tvoří zevní a vnitřní epitelová pochva a periferně také pochva vazivová. Vzhledem k téměř totožné stavbě vlasů, vousů, řas a chlupů budeme dále mluvit jen o vlasech. Ty se vyskytují na celém povrchu kůže, kromě dlaní, plosek nohou, červeně rtů, *labia minora*, *clitoris* a *glans penis*. Základní dělení vlasu je na úsek vystupující z kůže - vlasový kmen (*scapus pili*) a část, která je do kůže zanořena - kořen vlasu (*radix pili*). Ztluštěný kořen vlasu se nazývá vlasová cibulka (*bulbus pili*), která nasedá na cévnatý výběžek škáry - *papilla pili*. Tento výběžek obsahuje cévní zásobení a je tak hlavním zdrojem výživy vlasu. Buňky v oblasti vlasové cibulky jsou cylindrické a charakterem odpovídají buňkám *stratum basale* epidermis. Tyto buňky se mitoticky dělí a tvoří tak zárodečnou vrstvu pro růst vlasu. Melanocyty, nacházející se mezi nimi, jsou zodpovědné za jeho barvu. Součástí vlasového aparátu je také napřimovač vlasu, tvořený hladkou svalovinou - *musculus arrector pili*.

Do vlasových folikulů ústí žlázy mazové (*glandulae sebaceae*). Jsou to rozvětvené alveolární žlázy holokrinního typu a nacházíme je po celém těle s výjimkou dlaní a chodidel. Mohou se vyskytovat samostatně, ale nejčastěji jsou vázány na vlasové folikuly, kam může ústít i více žláz najednou. Mazové žlázy se skládají z oddílu sekrečního a vývodů. V sekreční oddílu dochází k vzniku výsledného produktu žlázy tj. mazu (*sebum*). Je tvořen žlázovými alveoly, které jsou vystlány vrstvou nediferencovaných plochých epitelových buněk. Tyto buňky proliferují, cytoplazma se plní lipidovými inklusemi, zakulacují se, až nakonec podlehnou apoptóze. Membrána praská a obsah buněk se stává součástí mazu. Proto holokrinní - výsledný produkt (kožní maz) vzniká rozpadem buňky. Vývody jsou vystlány vícevrstevným dlaždicovým epitelem a ústí do horní třetiny vlasového folikulu nebo přímo na povrch epidermis. Maz je tvořen směsí triglyceridů, vosků, cholesterolu

a dalších látek s účelem chránit kůži před účinkem vody. Mimo to má také mírné antibakteriální účinky (Vajner et al., 2017).

Potní žlázy (*glandulae sudoriferae*) se podle způsobu sekrece dělí na žlázy ekkrinní a apokrinní. Ekkrinní způsob sekrece znamená, že produktem buněk je tekutina bez buněčné složky. Naproti tomu apokrinní způsob představuje produkci sekretu s částmi buněk, které tento sekret produkují (Čihák, 2016). Ekkrinní potní žlázy jsou jednoduché tubulózní stočené žlázy vyskytující se téměř po celé kůži, s nejhojnějším zastoupením na dlaních, ploskách nohou a čele. Sekreční oddíl je umístěn hluboko v dermis, stočený do klubíčka. Je tvořen jednovrstevným žlázovým epitelem, který obklopují myoepitelové buňky. Kontrakce těchto buněk usnadňuje vyprazdňování sekretu ze žlázek. Vývod probíhá šroubovitě vazivem dermis, kde jej tvoří dvouvrstevný kubický epitel a ústí na povrchu epidermis. Výsledným produktem je vodný roztok NaCl s obsahem močoviny, amoniaku a některých zplodin metabolismu - pot. Jeho odpařováním se povrch těla ochlazuje a je tak důležitým termoregulačním prvkem organismu. Apokrinní (aromatické) žlázy jsou rozvětvené tubulózní žlázy vyskytující se v podpaží, perigenitálně, perianálně a v okolí prsní bradavky. Sekreční oddíly nacházíme v hypodermis, jsou tedy uloženy hlouběji než jak tomu bylo v případě ekkrinních žláz. Jsou vystlány jednovrstevným kubickým nebo cylindrickým epitelem v závislosti na sekreční fázi, ve které se buňky zrovna nacházejí. Buňky myoepitelové zde nacházíme také. Nejnovější zkoumání těchto žláz však ukázalo, že žlázy produkují ekkrinním způsobem, nicméně název apokrinní zůstal jako tradiční. Vývody mají stejnou stavbu jako u žláz ekkrinních, na rozdíl od nich ale ústí do vlasových folikulů. Sekret aromatických žláz je bohatý na proteiny, obsahuje také feromony a jeho složení se liší v závislosti na lokalizaci. Jeho typický zápach je způsoben až rozkladem proteinových složek bakteriemi, které jsou na povrchu kůže fyziologicky přítomny (Vajner et al., 2017).

2.2 Fyzikální kontext

2.2.1 Elektrický náboj

Již staří Řekové pozorovali, že jantar po tření lněnou látkou přitahuje stébla slámy. Zjistili také, že některé kameny přitahují železo. Dnes již víme, že za oběma jevy stojí elektromagnetismus, konkrétně elektrická a magnetická síla. Uvádíme zde zcela samozřejmě pojem elektromagnetismus, nicméně až do počátku 19. století se elektřina a magnetismus vyvíjely samostatně. Souvislost mezi nimi prokázal až Hans Christian Oersted, který si všiml, že elektrický proud procházející vodičem vychyluje stříčku kompasu. Za zmínku stojí také velmi nadaný fyzikální experimentátor Michael Faraday. Jeho praktické poznatky, společně s vlastními myšlenkami, vyjádřil v matematické podobě James Clerk Maxwell a právě Maxwellovy rovnice jsou základem dnešního chápání elektromagnetického pole.

Elektrický náboj je jednou ze základních vlastností částic, ze kterých se skládá svět kolem nás. Tuto vlastnost si většinou neuvědomujeme, jelikož jsou oba druhy nábojů (kladný i záporný), zastoupeny ve stejné míře. V takovém případě říkáme, že je předmět elektricky neutrální a jeho celkový náboj je tedy roven nule. Jestliže jeden z nábojů převažuje, označujeme takový předmět jako nabitý. Jednotkou elektrického náboje je coulomb C , vyjádřený v jednotkách SI jako $[A \cdot s]$. V současnosti je nám již známo, že nositeli elektrické náboje jsou částice, ze kterých se skládají atomy, stavební kameny všech látek. V jádře atomu se nacházejí kladně nabitě protony a částice bez náboje - neutrony. V atomovém obalu jsou záporně nabitě elektrony. Velikost elektrického náboje protonu a elektronu je stejná a liší se pouze polaritou. Nazývá se elementární náboj e a má hodnotu přibližně $e = 1,6022 \cdot 10^{-19} C$. Náboj každého tělesa je celočíselným násobkem právě elementárního náboje.

V okolí elektrického náboje vzniká elektrické pole. Toto pole se navenek projevuje silovými účinky, které mohou být přitažlivé nebo odpudivé. Pokud mají dva náboje stejné znaménko, vzájemně se odpuzují. Naopak náboje s rozdílným znaménkem se přitahují. Zákon elektrostatiky, který toto silové působení popisuje, se nazývá Coulombův zákon

a má následující tvar:

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{Q_1 Q_2}{r^2} \quad (2.1)$$

kde ϵ je elektrická permitivita, Q_1 a Q_2 jsou velikosti interagujících nábojů a r je jejich vzdálenost. Podle Coulombova zákona tedy síla klesá s kvadrátem vzdálenosti (Halliday, Resnick a Walker, 2019). Dále ze vzorce vyplývá nepřímá úměrnost mezi permitivitou a působící silou. Ve vakuu stačí za ϵ dosadit permitivitu vakua $\epsilon_0 = 8,8542 \cdot 10^{-12} \text{ C}^2 \cdot \text{N}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, ve všech ostatních prostředích je nutné tuto konstantu vynásobit relativní permitivitou prostředí. Relativní permitivita určuje, jak moc dané prostředí silové účinky mezi náboji zeslabuje (Beneš, Jiráček a Vítek, 2015).

2.2.2 Elektrické pole

Obecněji lze silové působení elektrického pole popsat pomocí elektrické intenzity \vec{E} .

$$\vec{E} = \frac{\vec{F}}{Q} \quad (2.2)$$

Jednotkou elektrické intenzity je $[\text{N} \cdot \text{C}^{-1}]$, v praxi je však používanější jednotkou $[\text{V} \cdot \text{m}^{-1}]$. Vektor elektrické intenzity leží v tečně elektrických siločar, které si můžeme představit jako pomyslné křivky vycházející z kladného náboje a zanořující se do náboje záporného. Pokud do elektrického pole o intenzitě \vec{E} vložíme kladný testovací náboj Q , bude se pohybovat směrem k zápornému pólu. Jestliže vložíme do tohoto pole náboj opačné polarity, tedy záporný, bude se pohybovat ke kladnému pólu. Elektrické pole je tedy prostředníkem interakce mezi náboji.

Pokud dojde vlivem působení elektrického pole k přesunutí náboje, vykoná elektrické pole práci. Tato práce je rovna rozdílu potenciální energie E_p v počátečním a koncovém bodě trajektorie náboje. Skalární veličina, která tento rozdíl vyjadřuje, se nazývá elektrický potenciál a je dána vztahem:

$$\phi = \frac{E_p}{Q} \quad (2.3)$$

Podobně jako u tíhové potenciální energie není velikost této energie závislá na tvaru tra-

jektorie. Rozdíl elektrických potenciálů se nazývá elektrické napětí.

$$U = \phi_A - \phi_B = \frac{W}{Q} \quad (2.4)$$

Z předchozích vztahů plyne, že obě veličiny mají stejný fyzikální rozměr $[J \cdot C^{-1}]$. Vzhledem k tomu, že je tato jednotka často používána, byla pojmenována po italském fyzikovi Alessandru Voltovi, jako jeden volt $[V]$ (Halliday, Resnick a Walker, 2019).

2.2.3 Elektrický proud

Fyzikální veličina, která je s elektrickým napětím neodmyslitelně spjata, se nazývá elektrický proud. Jedná se o proud elektricky nabitých částic, umožněný rozdílem potenciálů a tedy napětím v elektrickém poli. Proud je definován jako množství náboje, který proteče vodičem za určitý čas.

$$I = \frac{dQ}{dt} \quad (2.5)$$

Jednotkou elektrického proudu v soustavě SI je ampér $[A]$. Za vodiče můžeme považovat především kovy, které ve své struktuře obsahují velké množství volných (vodivostních) elektronů. Jiný způsob vedení proudu představuje pohyb iontů, se kterým se můžeme setkat například i v lidském těle. Vzhledem k tomu, že lidské tělo je objemový vodič, můžeme popsat průtok proudu tkání pomocí hustoty elektrického proudu \vec{J} . Tato vektorová veličina je rovna množství nosičů náboje, které protečou plochou vodiče \vec{S} . Celkový proud průřezem vodiče lze vyjádřit:

$$I = \int_S \vec{J} d\vec{S} \quad (2.6)$$

Jednotkou proudové hustoty v soustavě SI je $[A \cdot m^{-2}]$. Podobně jako znázorňujeme elektrické pole pomocí siločar, znázorňujeme také průběh vektorů hustoty elektrického proudu proudovými čarami. Čím blíže jsou proudové čáry u sebe, tím vyšší je proudová hustota ve sledované ploše.

Základní vztah mezi napětím a proudem popisuje Ohmův zákon:

$$U = IR \quad (2.7)$$

Veličina R představuje elektrický odpor, který je kladen průchodu elektrického proudu. Jednotkou elektrického odporu je $[V \cdot A^{-1}]$, pojmenovaný jako ohm Ω . Ohmův zákon nám tedy říká, že pokud je odpor prostředí konstantní, bude změna proudu přímo úměrná změně napětí. Vztah (2.7) není vhodný pro úvahy v obecné rovině, jelikož veličiny, které v něm vystupují jsou závislé na tvaru vodiče. Tento problém odstraňuje jiné vyjádření Ohmova zákona, které je definováno jako závislost rezistivity ρ prostředí, na intenzitě přítomného elektrického pole \vec{E} a proudové hustotě \vec{J} :

$$\rho = \frac{\vec{E}}{\vec{J}} \quad (2.8)$$

Veličina elektrická rezistivita udává měrný odpor konkrétního prostředí a její jednotkou je $[\Omega \cdot m]$ (Halliday, Resnick a Walker, 2019).

2.3 Elektrolýza

2.3.1 Disociace molekul v roztocích

Kapaliny, které neobsahují téměř žádné příměsi, bývají velmi špatnými vodiči elektrického proudu. Mezi tyto kapaliny řadíme například vodu nebo ethanol. Neobsahují totiž dostatečný počet volných nosičů náboje. Kapaliny, které průchod proudu umožňují, se nazývají elektrolyty. Jejich vodivost je způsobena přítomností iontů, které vznikly rozkladem molekul rozpuštěné látky v roztoku.

K nejzastoupenějším iontům v lidském těle patří Na^+ a Cl^- . Jejich spojením vzniká polární molekula $NaCl$, se kterou budeme pro názornost dále pracovat. Oba ionty tvořící molekulu jsou k sobě přitahovány Coulombovou silou, která jim za normálních okolností brání oddělení. Pokud však tuto molekulu umístíme do roztoku, který je taktéž polárního charakteru, obklopí ji molekuly rozpouštědla a vzniká tzv. klastr. Molekuly klastru vytvářejí elektrické pole, které může svým působením iontovou vazbu natolik oslabit, že s přičiněním tepelných kmitů dojde k oddělení iontů - disociaci. Pokud se takto vzniklé ionty znovu potkají, mohou se sloučit (rekombinovat) za vzniku původní molekuly. Tímto procesem se ustanoví jistá rovnováha a výsledný roztok tak obsahuje disociované ionty

i celé molekuly. Veličina, popisující jaká část molekul rozpuštěné látky je v disociovaném stavu, se nazývá disociační stupeň α . Je charakterizován jako poměr počtu disociovaných molekul a celkového počtu všech rozpuštěných molekul.

Na disociaci má kromě charakteru rozpuštěné látky vliv také koncentrace. Při malých koncentracích se ionty vzniklé disociací prakticky neseťkávají a nemůže tak dojít k jejich rekombinaci. Můžeme tedy říct, že v silně zředěných roztocích jsou téměř všechny molekuly rozpuštěné látky disociovány (Navrátil, 2011).

2.3.2 Elektrolytická vodivost

Zatímco v běžných vodičích je vodivost založena pouze na pohybu elektronů, v kapalném prostředí je průchod proudu zprostředkován volnými ionty. Oproti elektronům jsou však rozměry iontů mnohem větší, proto na ně mají okolní molekuly vodivého prostředí značný vliv a mohou je výrazně zpomalit. V ideálním případě se bude vlivem pole o elektrické intenzitě E iont pohybovat přímočaře konstantní rychlostí u :

$$u = \frac{EQ}{k} \quad (2.9)$$

Konstanta k představuje úměrnost mezi rychlostí iontu a odporem prostředí. Poměr náboje a této konstanty můžeme nahradit pohyblivostí iontu u_0 . Pohyblivost je ovlivněna charakterem a teplotou prostředí, ve kterém se iont pohybuje. S rostoucí teplotou se viskozita prostředí snižuje a tudíž je iontům kladen menší odpor. Hustotu elektrického proudu zprostředkovanou pohybem iontů lze vyjádřit:

$$J = (n^+q^+u_0^+ + n^-q^-u_0^-)E, \quad (2.10)$$

kde n je počet iontů v objemové jednotce, q je náboj iontu a u_0 je jeho pohyblivost. Tyto veličiny jsou v součtu uvedeny pro kladné i záporné ionty. Podle Ohmova zákona představuje výraz v závorce vodivost prostředí (Navrátil, 2011).

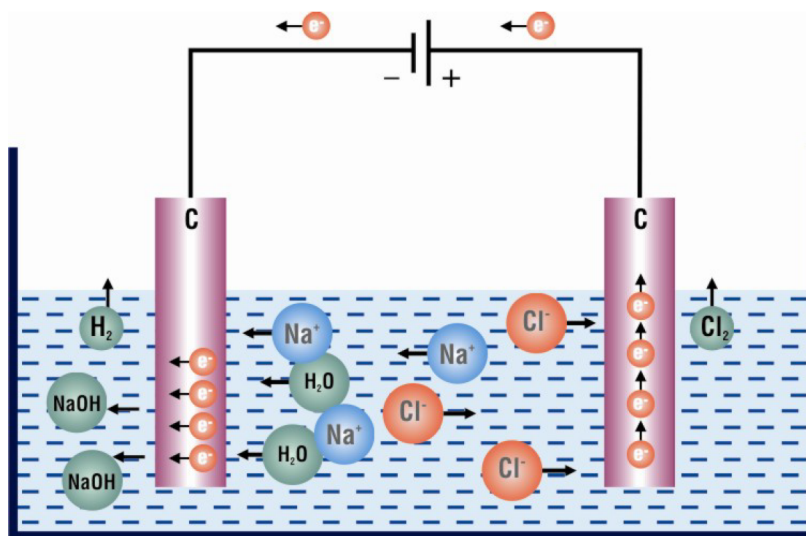
2.3.3 Elektrolýza

Jestliže do nádoby s elektrolytem vložíme kovovou elektrodu, vzniká na jejím povrchu tzv. elektrodový potenciál. V případě zinkové elektrody ponořené do zředěného roztoku kyseliny sírové, začnou kladné ionty kovu přecházet do elektrolytu, ten se nabije kladně a samotná elektroda, z důvodu absence kationtů, záporně. Tento jev lze vysvětlit částečným rozpouštěním elektrody v elektrolytu. Vzniklé ionty zůstávají v těsné blízkosti elektrody a vytvářejí tak na jejím povrchu elektrickou dvojvrstvu tvořenou elektrony a právě těmito ionty. Vzniklý systém se nazývá poločlánek. Ten navzdory vzniku dvojvrstvy není schopen dodávat proud a navenek se jeví jako neutrální. Dvojvrstva totiž brání přechodu dalších iontů do roztoku a z roztoku na elektrodu. Sériovým spojením dvou elektrod z různých kovů ponořených do elektrolytu, vzniká soustava schopná generovat elektrický proud - galvanický článek. V případě, že použijeme elektrody zinkovou a měděnou ve zředěném roztoku kyseliny sírové, vznikne nám Voltův článek, tedy první zdroj stejnosměrného elektrického proudu v historii.

Jestliže již víme, jak s využitím kovových elektrod vytvořit zdroj stejnosměrného elektrického proudu, můžeme celý proces obrátit. Do elektrolytu vložíme dvě elektrody a na tento zdroj je připojíme. V elektrolytu se vlivem rozdílu potenciálů začnou pohybovat ionty od jedné elektrody ke druhé, přičemž budeme moci na elektrodách pozorovat probíhající chemické reakce. Kladné ionty (kationty) se budou pohybovat směrem k záporně nabitě elektrodě (katodě) a záporné ionty (anionty) směrem ke kladně nabitě elektrodě (anodě). Tento jev se nazývá elektrolýza. K chemickým reakcím dochází z toho důvodu, že si elektrody s příchozími ionty vyměňují své elektrony. Jedná se tudíž o reakce redoxní povahy. Konkrétně anionty odevzdávají kladně nabitě anodě své přebytečné elektrony, naopak kationty je od záporně nabitě elektrody získávají. Říkáme, že na anodě probíhá oxidace a na katodě redukce. Ionty se v důsledku toho stávají neutrálními atomy nebo molekulami a tvoří produkty chemických reakcí, které se podle chemické podstaty systému usazují na elektrodách nebo přechází do roztoku.

Jako příklad funkční elektrolýzy může posloužit aparatura z uhlíkových elektrod, ponořených do elektrolytu vodného roztoku $NaCl$ (Obr. 2.3). Chlorid sodný je v roztoku

disociován na kladné ionty Na^+ a záporné ionty Cl^- . Přiložením napětí na elektrody začne roztokem procházet proud. Ionty putují podle svého náboje, kationty Na^+ a H^+ ke katodě a anionty Cl^- a OH^- k anodě. Kationt vodíku získá od katody elektron za vzniku atomu vodíku, který se vzápětí sloučí s dalším a vzniká molekula H_2 . Záporné ionty Cl^- odevzdají anodě svůj přebytečný elektron a slučují se do molekul Cl_2 . Na katodě se tedy vylučuje plynný vodík a na anodě plynný chlor. Sodík se však nevylučuje na katodě, jak bychom předpokládali, ale vzhledem ke své reaktivnosti se okamžitě slučuje s OH^- za vzniku $NaOH$ (Navrátil, 2011).



Obrázek 2.3: *Elektrolýza NaCl s použitím uhlíkových elektrod (Navrátil, 2011).*

2.3.4 Faradayovy zákony elektrolýzy

Studiem elektrolýzy, tedy rozkladem roztoků působením elektrického proudu, se v 19. století zabýval Michael Faraday. Jeho pozorování po kvantitativní stránce vyústila ve formulaci dvou zákonů, které dnes nesou jeho jméno (Novák et al., 2016). První Faradayův zákon říká, že množství látky m vyloučené na elektrodě, je přímo úměrné náboji Q , který prošel elektrolytem:

$$m = AQ \quad (2.11)$$

Konstanta A se nazývá elektrochemický ekvivalent látky a jeho hodnota se odvíjí od povahy elektrolytu. Druhý Faradayův zákon definuje vztah mezi elektrochemickým ekviva-

lentem A látky a jejím ekvivalentem chemickým (M/z):

$$A = \frac{M}{Fz} \quad (2.12)$$

Veličina M vystupující v čitateli je molární hmotnost v $[g/mol]$, udávající hmotnost jednoho molu látky. z značí počet elektronů nutných k vyloučení jedné molekuly. Konstanta F se nazývá Faradayova konstanta, která představuje náboj jednoho molu elektronů a její hodnota je $F = 96\,485\text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Navrátil, 2011). Dosazením vztahu (2.12) pro výpočet elektrochemického potenciálu do 1. Faradayova zákona (2.11), získáme jeden vzorec kombinující poznatky obou zákonů:

$$m = \frac{MQ}{Fz} \quad (2.13)$$

Hmotnost m vyloučené látky na elektrodě je tedy přímo úměrná její molární hmotnosti, náboji, který prošel elektrolytem, a nepřímo úměrná Faradayově konstantě násobené počtem elektronů nutných k vyloučení jedné molekuly (Novák et al., 2016).

2.4 Tkáň v elektrickém poli

Lidský organismus je složitá heterogenní soustava, chovající se v přítomnosti elektrického pole jako zcela specifický druh vodiče elektrického proudu. Od ostatních vodičů se odlišuje nejen charakterem vedení, ale také vlastní schopností generovat a přenášet impulzy na membránách vzrušivých buněk. Lze tedy říci, že tkáň lidského těla je schopna elektrické pole generovat a zároveň může být tímto polem ovlivňována. Z tohoto důvodu studujeme elektrické vlastnosti tkání člověka ze dvou pohledů. Prvním jsou tzv. pasivní elektrické vlastnosti tkáně, tj. vlastnosti při působení vnějšího elektrického pole. Druhým jsou pak elektrické jevy, vznikající přímo činností organismu, tzv. aktivní elektrické vlastnosti. V naší práci se budeme dále zabývat zejména působením stejnosměrného elektrického proudu na kůži, proto pro nás budou právě pasivní vlastnosti tkáně klíčové (Navrátil et al., 2019).

Lidská tkáň je složena z buněk a mezibuněčného prostředí. Buňka je ohraničena bu-

něčnou membránou a vyplněna cytoplazmou s organelami. Kolem buněk se nachází mezibuněčné prostředí s charakteristickým iontovým složením a pH, které je pro život buňky nezbytné. Z důvodu rozdílné struktury všech těchto komponent vzniká komplikovaný vodivostní model již na buněčné úrovni (Grimnes a Martinsen, 2008).

Podmínkou vedení elektrického proudu je přítomnost volných nabitých částic. Nejinak je tomu také v případě vedení proudu v organismu. Na rozdíl od kovů, kde je vedení zprostředkováno volnými elektrony, je charakter vodivosti lidské tkáně připodobňován k elektrolytu, jehož nosiči elektrického náboje jsou disociované ionty. Vzhledem k neustále probíhajícím dynamickým pochodům souvisejícím s činností organismu a celkové nehomogenitě tkáně, je však tato představa značným zjednodušením. V úvahu je nutné brát také charakter proudu, kterým je tkáň ovlivňována. V nejjednodušším případě jde o proud stejnosměrný a střídavý, jejichž účinky na tkáň a charakter vedení se v mnohém liší (Navrátil et al., 2019).

2.4.1 Účinky stejnosměrného proudu

Stejnoseměrný proud, běžně označovaný zkratkou DC (Direct Current), je proud, jehož směr toku se v čase nemění. Jestliže je konstantní také jeho velikost, nazýváme takový proud galvanickým. Účinků galvanického proudu na lidský organismus využívají například terapeutické metody galvanizace a iontoforéza. V případě, že se velikost proudu v čase mění, ale jednosměrnost toku zůstává zachována, jedná se o proud stejnosměrný pulzní. Příkladem využití takového proudu v medicíně, jsou diadynamické a Träbertovy proudy. Zdrojem stejnosměrného galvanického proudu může být galvanický článek, nejčastěji se však používá transformovaný usměrněný a dostatečně vyhlazený střídavý proud ze sítě. V případě, že opomeneme vyhlazení usměrněného průběhu, získáme proud stejnosměrný pulzní.

Stejnoseměrný proud je v organismu veden pohybem iontů. Jeho průchod organismem znesnadňují především buněčné membrány, které se chovají téměř jako izolanty a protékají jimi pouze 2-3 procenta celkového proudu. Většina proudu tedy putuje cestou extracelulární a intracelulární tekutiny, které obsahují volné nosiče náboje v podobě iontů. Veličina umožňující charakterizovat, jak dobře je schopna daná látka vést elektrický proud,

se nazývá měrná elektrická vodivost neboli konduktivita σ :

$$\sigma = \frac{1}{\rho} \quad (2.14)$$

Definujeme ji jako převrácenou hodnotu rezistivity ρ a její jednotkou je [$S \cdot m^{-1}$] (Navrátil et al., 2019). Například hodnota konduktivity se u extracelulární tekutiny pohybuje v rozmezí od 0,76 do 1,25 $S \cdot m^{-1}$. Ve srovnání s tukovou tkání, jejíž vodivost je maximálně 0,1 $S \cdot m^{-1}$, je tělní tekutina výrazně lepším vodičem stejnosměrného proudu (Rosina, Vránová a Kolářová, 2021).

Účinky elektrického proudu na živý organismus jsou v případě stejnosměrného proudu především elektrolytické. S dráždivými účinky na svalovou tkáň se můžeme setkat pouze při jeho náhlé změně, například při zapnutí nebo vypnutí. Právě z tohoto důvodu jsou bezpečné hodnoty stejnosměrného proudu vyšší než střídavého, nicméně z hlediska času aplikace se musíme omezit pouze na relativně krátké doby trvání. Mechanismus elektrolytických účinků totiž spočívá v chemických změnách pod přiloženými elektrodami a neprojeví se tudíž bezprostředně po přiložení elektrod. Na základě principu, který jsme podrobně popsali v kapitole 2.3, probíhají pod elektrodami chemické reakce. Tím, že se alkalické látky hromadí pod katodou a kyselé pod anodou, můžeme v těchto místech pozorovat lokální změny pH. V důsledku akumulace těchto látek dochází při proudových hustotách 0,2 - 0,3 $mA \cdot cm^{-2}$ dokonce ke změnám dráždivosti nervů. Toho jevu je s výhodou využíváno u elektroterapeutických metod jako je například galvanizace (Beneš, Jiráček a Vítek, 2015).

2.4.2 Účinky střídavého proudu

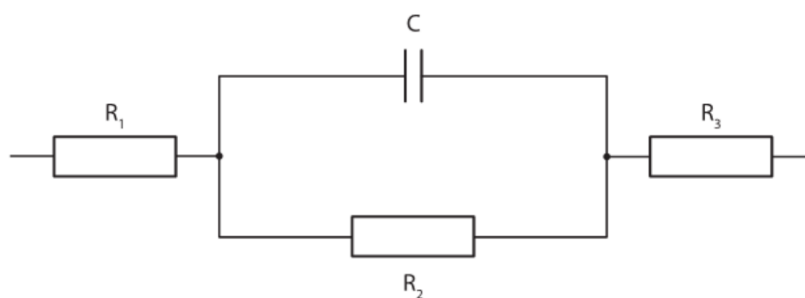
Střídavý proud, běžně označovaný zkratkou AC (Alternating Current), je proud, který v čase mění svoji polaritu. V elektrické rozvodné síti se běžně setkáme s elektrickým proudem sinusového průběhu, který kmitá s frekvencí 50 Hz a jeho efektivní hodnota je 230 V. Většina elektrických přístrojů využívaných v medicíně je tímto proudem napájena. Zdroje elektroterapeutických přístrojů tento proud transformují a vhodně jej upraví pro dosažení kýženého léčebného účinku.

Podobně jako v případě stejnosměrného proudu kladou průchodu proudu střídavého odpor především buněčné membrány. Tento odpor se však s rostoucí frekvencí snižuje. Nemluvíme proto o klasickém odporu, ale o impedanci. Buněčné membrány se totiž chovají jako kondenzátory s vlastní kapacitou. Stavebním prvkem membrány je dvojvrstva molekul lipidů, které se souhlasně se směrem napětí polarizují, a umožňují tak penetraci elektrického pole. Podobně se chovají také molekuly dielektrika uvnitř kondenzátoru. Oproti tomu kladou tělní tekutiny průchodu proudu pouze ohmický odpor (Navrátil et al., 2019). Celkovou impedanci tkáně můžeme tedy vyjádřit pomocí tohoto ohmického odporu a kapacitance buněčných membrán:

$$Z = \sqrt{R^2 + \left(\frac{1}{\omega C}\right)^2} \quad (2.15)$$

Veličina ω nacházející se ve jmenovateli kapacitní složky impedance představuje úhlovou frekvenci procházejícího proudu.

Z hlediska vedení elektrického proudu můžeme sestavit zjednodušené náhradní schéma tkáně, které je naznačeno na obrázku 2.4. R_1 značí odpor intracelulární tekutiny a R_3 odpor extracelulární tekutiny. Písmenem C je na schématu označena kapacita membrány, která je zapojena paralelně s jejím odporem R_2 .



Obrázek 2.4: Náhradní schéma tkáně pro průchod střídavého elektrického proudu (Beneš, Jiráček a Vitek, 2015).

Z hlediska frekvence dělíme střídavý proud na nízkofrekvenční a vysokofrekvenční. Za nízkofrekvenční považujeme proud v rozmezí frekvencí 50 až 500 Hz, za vysokofrekvenční potom proud o frekvencích vyšších. Střídavý proud o velmi nízkých frekvencích může mít podobně jako stejnosměrný proud elektrolytické účinky. Časová perioda

střídání polarit je totiž natolik dlouhá, aby se produkty chemických reakcí stihly dostatečně vzdálit od elektrod. Tím pádem nejsou po změně polarit přeměněny zpátky na výchozí ionty, ale zůstávají v podobě produktů. U nízkofrekvenčního střídavého proudu nicméně převažují účinky dráždivé. Síla těchto účinků roste až do frekvence přibližně 100 Hz, kdy začínají opět klesat.

U vysokofrekvenčního proudu převažují účinky tepelné, jichž se v elektroterapii s oblibou využívá k prohřívání tkáně. Tato metoda se nazývá diatermie. Pokud však překročíme určitou frekvenci a amplitudu aplikovaného proudu, tepelný efekt bude tak velký, že dojde ke koagulaci nebo vaporizaci tkáně. V rámci elektrochirurgie můžeme tímto dosáhnout zástavy drobnějších krvácení nebo prořiznutí tkáně (Beneš, Jirák a Vítek, 2015).

2.5 Iontoforéza

Kůže člověka slouží jako primární bariéra proti cizorodým látkám z vnějšího prostředí. V kontrastu s tímto faktem má však také nezanedbatelnou resorpční schopnost, které je využíváno jako důležité metody podávání léčiv. Látky aplikované touto cestou nicméně musí mít specifické fyzikálně-chemické vlastnosti, jinak by kožní bariérou nepronikly. Propustnost kůže je nejvíce limitována její nejsvrchnější vrstvou, která se nazývá stratum corneum. Ta zapříčiňuje, že za fyziologického stavu se vstřebávají pouze lipofilní látky s nízkou molekulovou hmotností a bodem tání při teplotě okolo 36 °C. Tyto charakteristiky splňují různé druhy mastí. Ne všechna léčiva však splňují tyto parametry a není možné je aplikovat přes kůži pasivním způsobem (Wang et al., 2021). Právě takové případy vyžadují aktivní přenos, který je možné uskutečnit například pomocí iontoforézy. Jedná se o metodu využívající působení stejnosměrného elektrického proudu k dopravě léčiva iontového charakteru skrz kůži. Ve srovnání s ostatními metodami je aplikace látek iontoforézou neinvazivní a zároveň umožňuje v jejím průběhu regulovat množství vstřebávané látky nebo podávání léčiva úplně přerušit. Což v případě mastí není možné (Park et al., 2019).

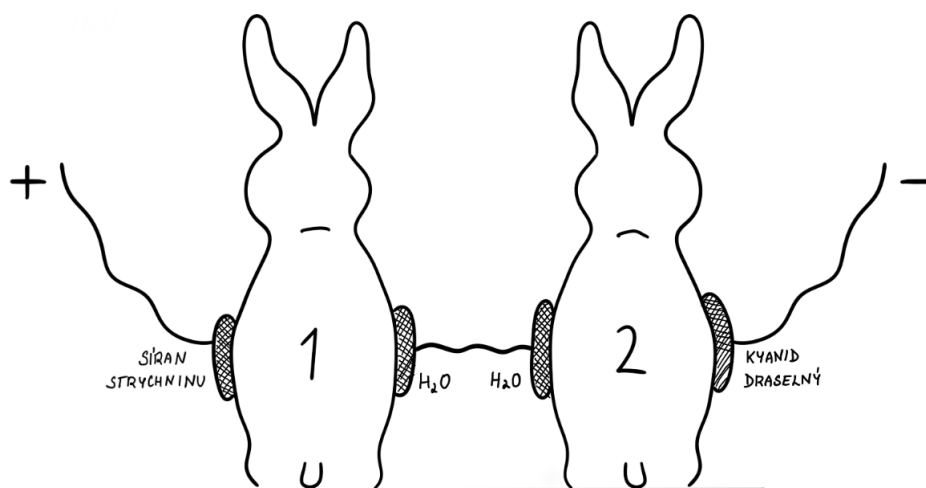
2.5.1 Historie

Zkoumáním účinků elektrického proudu na lidský organismus se zabývali již starověcí Egypťané před více než 4000 lety. Jako zdroj proudu používali výboje parejnoka elektrického, s jejichž pomocí léčili různé druhy paréz a pokoušeli se o tišení bolesti (Navrátil ed., 2019). S dalšími experimenty se musíme přesunout až do poloviny 18. století, kdy benátský právník Giovanni Francesco Pivati (1689 – 1764) popsal experiment s vázou a květinami. V rámci své práce zjistil, že po zavedení elektrického proudu do vázy s květinami se začne zvyšovat intenzita jejich vůně v místnosti. Další itál Luigi Galvani (1737 – 1798) se proslavil svým objevem, že svaly mrtvých žab se působením jiskry statické elektřiny stahují. Největšího rozvoje však bylo dosaženo až po objevu stabilního zdroje elektrického proudu Alessandrem Voltou v roce 1800. Tzv. Voltův sloup byl prvním galvanickým článkem, který svou energii čerpal z chemické reakce mezi dvěma kovy a kyselinou. Po tomto objevu se začaly vyskytovat další nápady na využití elektřiny, která našla své místo nejen v technické praxi, ale také v medicíně. Netrvalo dlouho a na základě prací Coulomba a Faradaye začala vědce zajímat propustnost různých membrán pro elektrický proud. Taková kůže je vlastně taky membrána a proto můžeme datovat počátky historie iontoforézy také do tohoto období.

První experiment, který se přímo zabýval transportem iontů skrz tělo, popsal francouzský lékař Bernard Raymond Fabré-Palaprat (1773 – 1838). Ten umístil na obě ramena demonstranta elektrody, které byly připojeny k Voltově sloupu. Elektrodu zapojenou k zápornému pólu zdroje podložil obvazem nasáklým roztokem jodidu draselného a elektrodu opačné polarity podložil obvazem nasáklým škrobovým roztokem. Po několika minutách aplikace se barva škrobového roztoku změnila na modrou, což bylo interpretováno jako důkaz elektricky asistovaného transportu jódu tělem. Opravdovým průlomem byla aplikace zubní anestezie za pomoci působení galvanického proudu, kterou publikoval jako svou metodu britský lékař Benjamin Ward Richardson (1828 – 1896) v roce 1858. Jako anestetikum používal směs tinktury z oměje a chloroformu a jeho práce vzbudila značný zájem odborné veřejnosti.

Za „otce iontoforézy“ je nicméně považován francouzský lékař Stéphane Leduc (1853

– 1939). Ten svou sérií experimentů s králíky definitivně potvrdil možnost použití elektrického proudu pro dopravu chemických látek skrz kůži. K demonstraci použil dva králíky, které připojil k společnému zdroji galvanického proudu. První králík byl připojen ke kladnému pólu podložkou napuštěnou síranem strychninu, zatímco druhý králík byl připojen k zápornému pólu podložkou napuštěnou kyanidem draselným. Po zapnutí zdroje proudu se u prvního králíka začaly objevovat silné křeče v důsledku aktivně transportovaného strychninu z kladné elektrody, zatímco druhý králík byl tráven kyanidem, který se do něj dostal stejným účinkem z elektrody záporné. Jestliže byla polarita zaměněna, králíkům se nic nestalo. Strychnin byl v takovém případě přitahován zápornou elektrodou a kyanid kladnou, tedy elektrodami, na které byly chemické látky aplikovány. Tímto experimentem dokázal, že hybnou silou pro transport strychninu a kyanidu musel být procházející elektrický proud (Obr. 2.5).



Obrázek 2.5: *Leducův experiment s králíky (Zdroj: autor).*

Zajímavostí je také způsob, jakým byl v historii chápán transport chemických látek skrz kůži. Z počátku byli autoři přesvědčeni, že kapalina a chemické látky jsou mechanicky transportovány tokem proudu, tak jako voda v potoce unáší zrnka písku. Tento jev byl pojmenován Hermannem Munkem (1839 – 1912) jako kataforéza a bylo ho používáno až do konce 19. století. Pozdější objevy však ukázaly, že látky jsou transportovány jako disociované nabitě ionty. Z tohoto důvodu byl v roce 1908 zaveden Fritzem Frankenhäuserem pojem iontoforéza, který je používán dodnes. V odborných pracích se v současnosti stále

častěji setkáváme s pojmem elektricky asistované podávání léčiv, neboť neodkazuje na dřívější úvahy o mechanickém transportu (Khan et al., 2011).

2.5.2 Morfologie kůže a její propustnost

Jak jsme již podrobně rozebrali v kapitole 2.1, kůže se skládá ze tří hlavních vrstev: pokožky (*epidermis*), škáry (*dermis*) a podkožního vaziva (*hypodermis*). Součástí epidermis a zároveň nejsvrchnější vrstvou kůže je stratum corneum. I přestože tato vrstva tvoří pouze 10 % tloušťky pokožky, představuje hlavní bariéru pro vstřebávání molekul z vnějšího prostředí a brání dehydrataci organismu. Stratum corneum vzniká diferenciací keratinocytů ze spodních vrstev pokožky, které jsou na povrchu kůže již zcela keratinizovány a postupně se odlupují. Tyto odumřelé buňky nazýváme korneocyty. Stavbu celé vrstvy můžeme připodobnit ke zdi postavené z cihel a malty. Jednotlivé korneocyty představují „cihly“, které jsou spojené „maltou“ z lipidů, ceramidů, cholesterolu a mastných kyselin. Ucelená struktura stratum corneum je v mnoha místech přerušena vlasovými folikuly a vývody potních a mazových žláz, které vystupují na povrch z hlubších vrstev kůže (Petrilli a Lopez, 2018).

Léčivo aplikované na kůži se může vstřebávat v zásadě třemi různými způsoby. Většina na kůži aplikovaných látek prostupuje skrze lipidy vyplněný prostor obklopující korneocyty. Jedná se především o léčiva lipofilního charakteru s nízkou molekulární hmotností. Malé procento látek je dokonce schopné projít přímo skrze korneocyty. Cesta, která je užívána především u metod fyzikálního transportu, využívá vchlípenin stratum corneum v podobě vlasových folikulů a ústí potních a mazových žláz. V případě iontoforézy jsou primární cestou průchodu právě vlasové folikuly. Potom co léčivo dosáhne další vrstvy (*stratum granulosum*), pokračuje proces vstřebávání o poznání rychleji.

Transdermálně podávaná léčiva ve formě mastí nebo gelů se vstřebávají pouze na základě pasivní difuze a transport léčiva se tudíž uskutečňuje v důsledku koncentračního spádu. Celou tloušťkou pokožky prochází léčivo cestou mezibuněčných prostor, až na hranici s dermis. Na rozdíl od avaskulární pokožky se totiž v podkoží nachází četné cévní zásobenění. Po dosažení cévního řečiště dermis již považujeme léčivo za vstřebažené.

Aby bylo léčivo schopné proniknout přes stratum corneum, musí kromě účinné lát-

ky obsahovat také rozpouštědlo (nosič). Při kontaktu léčiva s jednotlivými vrstvami kůže dochází k procesu tzv. rozdělení (partition). Tento proces lze zjednodušeně vysvětlit následovně: Stratum corneum má lipofilní charakter. Dochází k tomu, že se nejprve vstřebá pouze rozpouštědlo, které změní bariérovou funkci stratum corneum a výrazně tak zvýší jeho propustnost pro účinnou látku. Léčivá látka tím pádem prochází skrze tuto vrstvu spolu s lipofilním rozpouštědlem. Další vrstvy pokožky ale mají spíše hydrofilní charakter. Léčivo má tedy tendenci zůstat v lipofilním rozpouštědle, a zároveň procházet dál do hydrofilního prostředí směrem k dermis. Veličina, která charakterizuje snahu dosáhnout rovnováhy difuzí mezi těmito prostředími, se nazývá koeficient rozdělení P . Je definován jako podíl koncentrace léčiva již vstřebaného dále do pokožky C_k a léčivé látky stále rozpouštěné v rozpouštědle C_r :

$$P = \frac{C_k}{C_r} \quad (2.16)$$

Zároveň tedy charakterizuje účinnost vstřebávání povrchově podávané léčivé látky. Aby bylo vstřebávání léčiva efektivnější, je žádoucí, aby byla hodnota koeficientu rozdělení co nejvyšší (Sugibayashi ed., 2017).

2.5.3 Konstrukce přístroje

Historický vývoj a vědecké objevy na poli biomedicínské techniky umožnily konstrukci různých druhů přístrojů k aplikaci léčiv pomocí iontoforézy. Tyto přístroje jsou konstruovány buď jako jednoúčelové, nebo je aplikace iontoforézy jednou z možných využití multifunkčního zařízení, jež je schopné zabezpečit také další elektroterapeutické metody. Jako téměř u každého přístroje, se kterým se v rámci medicíny setkáme, došlo také u iontoforézy k intenzivnímu vývoji. Různí výrobci však v rámci konkurence nezveřejňují konstrukční schémata svých přístrojů, proto zmíníme pouze základní součásti většiny zařízení.

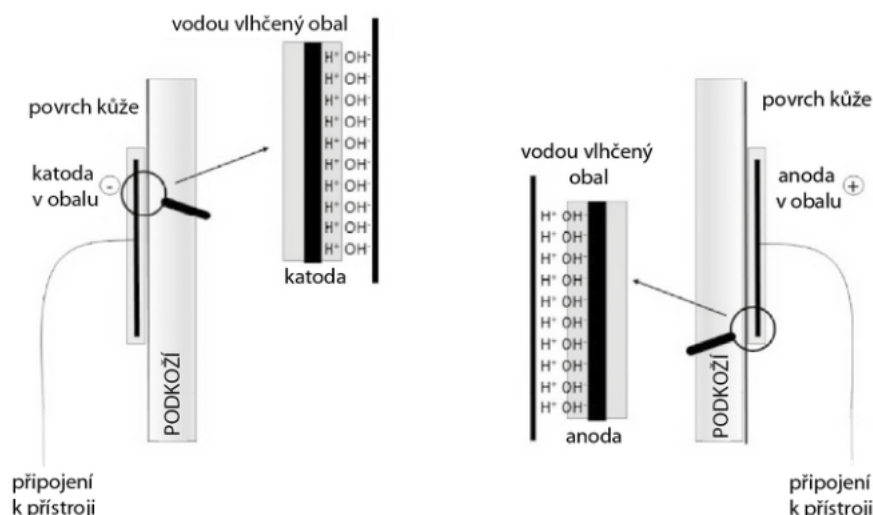
Přístroj pro aplikaci iontoforézy se skládá ze čtyř základních funkčních částí. Jsou to zdroj proudu, kontrolní a regulační obvod, elektrody a podložky napuštěné léčivem s ochranným roztokem. Stejnoseměrný elektrický proud ze zdroje je skrze kontrolní a regulační obvod dodáván na tělo pacienta pomocí elektrod (Wang et al., 2021). Pod elektro-

dami se nachází elektrodové podložky, jež slouží k aplikaci léčiva, a zároveň jako ochrana pacienta před poleptáním. Každý přístroj umožňuje nastavení výstupních hodnot na vestavěném kontrolním panelu, některá zařízení jsou již vybavena displejem, na kterém jsou zobrazovány výstupní hodnoty proudu, případně napětí. Obsluha zde může sledovat nejen tyto parametry, ale také dobu terapie. Na modernějších přístrojích lze navíc nastavit charakter výstupního proudu, popřípadě elektronicky zaměnit polaritu elektrod.

Při aplikaci léčiva pomocí iontoforézy je pro elektrický kontakt s pacientem využíváno dvou elektrod. V okamžiku, kdy elektrody na pacienta přiložíme a zapneme proud, stává se jeho tkáň součástí elektrického obvodu. Stejně jako u elektrolyzy se elektroda připojená na kladný pól zdroje nazývá anoda, a elektroda připojená na záporný pól zdroje katoda. V závislosti na tom, zdali je léčivo kationtového či aniontového charakteru, je aplikováno buď na anodu nebo na katodu. Jelikož na elektrodu nanášíme léčivo stejné polarity, projeví se ihned po zapnutí proudu záporná Coulombovská síla, jejímž působením se začnou ionty od elektrody odpuzovat. Zároveň jsou ionty přitahovány k opačně nabitě elektrodě a začínají se vstřebávat hlouběji do kůže. Podle všeobecně uznávané konvence se elektroda, pod kterou je umístěno léčivo, nazývá jako aktivní (diferentní). Druhá elektroda, zpravidla s větší plochou, se nazývá jako pasivní (indiferentní) (Watson, 2021).

Jak plyne ze základního principu elektrolyzy, chemické reakce probíhají také na elektrodách při provádění iontoforetické léčby. Produkty těchto chemických reakcí zapříčiňují změny pH pod oběma elektrodami, což může mít za následek podráždění nebo poleptání. Dochází zde totiž k disociaci vody na hydroxidový aniont a vodíkový kationt. Pod anodou se koncentrují hydroxidové anionty a vodíkové kationty jsou odpuzovány směrem k opačně nabitě elektrodě. Pod katodou je situace přesně opačná. Kationty jsou k elektrodě přitahovány a anionty od ní naopak odpuzovány. V důsledku kyselého charakteru vodíkových kationtů a zásaditého charakteru hydroxidových aniontů se povrch kůže pod katodou alkalizuje a pod anodou okyseluje (Navrátil ed., 2019). Děje pod elektrodami jsou znázorněny na obrázku 2.6.

Kromě disociace vody v tělních tekutinách dochází také k rozkladu chloridu sodného na chloridový aniont a sodný kationt. Produkty disociace vody a chloridu sodného se spolu mohou v menší míře slučovat za vzniku hydroxidu sodného a kyseliny chlorovodíkové.



Obrázek 2.6: Děje pod elektrodami během iontoforézy (upraveno) (Navrátil, ed., 2019).

Výše popsané děje můžeme shrnout následujícími chemickými rovnicemi:

Disociace:



Vznik nových sloučenin:



Aby bylo zamezeno nežádoucím účinkům nově vzniklých sloučenin, jsou obě elektrody opatřeny ochrannými roztoky. Jejich složení je na anodě a na katodě rozdílné. Některá iontoforetika se dokonce sama o sobě chovají jako ochranné roztoky a aplikace ochranného roztoku již není třeba. Jelikož jsou sloučeniny vznikající na obou elektrodách rozdílné, je složení katodového a anodového roztoku taktéž jiné povahy. Katodový roztok se skládá z vodného roztoku chloridu sodného a kyseliny chlorovodíkové, kdežto anodový roztok namísto kyseliny chlorovodíkové obsahuje hydroxid sodný. Pod katodou dochází nejen k disociaci vody a chloridu sodného, ale navíc také k disociaci kyseliny chlorovodíkové. Vzniká tak převaha vodíkových kationtů, které vážou hydroxidové anionty za vzniku vody. Alkalické prostředí je tímto neutralizováno. Podobné mechanismy se uplatňují také

při aplikaci ochranného roztoku na anodu. Opět zde dochází k disociaci vody a chloridu sodného, avšak na rozdíl od katodového roztoku se navíc disociuje hydroxid sodný. Vzniká tak převaha hydroxidových aniontů, které vážou za vzniku vody vodíkové kationty. To zamezí tvorbě kyselého prostředí. Pokud jsou ochranné roztoky umístěny pod správné elektrody, účinně zamezují poleptání. Pokud však nechtěně zaměníme polaritu a aplikujeme ochranné roztoky pod špatné elektrody, je poleptání téměř jisté (Poděbradský a Poděbradská, 2019).

Co se týče konstrukce samotných elektrod, lze pro iontoforézu využít jak klasické kovové elektrody s podložkou, tak speciální elektrody předem napuštěné léčebnou směsí a ochranným roztokem. Některé běžně dostupné elektrody obsahují speciální rezervoáry, do kterých lze léčivo podle potřeby nanést. Z hlediska tvaru elektrod se používají ploché deskové elektrody, které lze přímo nalepit na kůži (Watson, 2021).

Pro bezpečnou aplikaci iontoforézy je taktéž důležité nastavit vhodné proudové omezení zdroje. Proud pouštěný do tkáně je limitován maximální proudovou hustotou. Podle Beneše, Jiráka a Vítka (2015) a většiny tuzemských autorů by neměla proudová hustota překročit hodnotu $0,1 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. Nicméně v zahraniční literatuře, například u Dragicevice a Maibacha (2017), se častěji setkáme s hodnotou $0,5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. Na stanovené maximální proudové hustotě J_{max} závisí amplituda proudu I_{max} , který můžeme do tkáně aplikovat. Podle Poděbradského a Poděbradské (2009) lze maximální hodnotu aplikovaného proudu vypočítat následujícím způsobem:

$$I_{max} = S \cdot J_{max} \quad (2.21)$$

S ve vzorci představuje plochu elektrody. Pokud podložka pod elektrodou přesahuje její okraje, musíme jako plochu elektrody dosadit plochu podložky. Dále pamatujeme na to, že pod menší elektrodou je proudová hustota vždy vyšší. Proto při použití nestejně velkých elektrod musíme do vzorce vždy dosazovat plochu menší elektrody (Poděbradský a Poděbradská, 2019). V praxi se amplituda aplikovaného proudu pohybuje mezi 1 a 4 mA a tento proud je do tkáně dodáván po dobu 20 až 40 minut (Watson, 2021).

2.5.4 Fyzikální princip

Jak již bylo zmíněno dříve, iontoforéza je metoda umožňující transport iontového léčiva skrz kůži, za použití elektrického proudu. Na transportu molekul se podílejí tři základní mechanismy: elektromigrace, elektroosmóza a pasivní difúze. Elektromigrace je přímým důsledkem aplikace elektrického proudu a představuje uspořádaný pohyb molekul ionizovaného léčiva. Na základě Coulombova zákona (2.1) jsou nabitě molekuly aktivně vtlačovány do kůže, jelikož mají stejný náboj, jako elektroda, ze které se uvolnily. Je tedy nutné aplikovat kationtová léčiva z kladně nabitě elektrody, zatímco léčiva aniontového charakteru musejí být podávána z elektrody záporné (Wang et al., 2021).

Elektroosmóza, někdy též nazývaná jako konvekční tok rozpouštědla, je zapříčiněna nízkým izoelektrickým bodem kůže. Hodnota izoelektrického bodu se pohybuje v rozmezí 4 až 4,5, což má za následek, že za fyziologického pH je kůže záporně nabitá. Můžeme tedy konstatovat, že kůže je permselectivní membránou pro kladné ionty. V důsledku této vlastnosti je usnadněn transport kladných iontů a vzniká konvekční tok rozpouštědla od anody ke katodě. Při aplikaci léčiv kationtového charakteru se tedy uplatňuje kromě elektromigrace také elektroosmóza. Zajímavostí je, že kromě usnadnění transportu kationtů, umožňuje také aktivní transport neutrálních látek z anody. Za fyziologických podmínek nicméně elektroosmóza brání elektromigraci aniontů z katody (Sugibayashi ed., 2017).

Pasivní difúze, jež je jinak jediným transportním mechanismem konvenčního transdermálního podávání léčiv, se v důsledku hydrofilního charakteru iontoforetika téměř neuplatňuje. Ve výsledku je tedy molekulární transport zprostředkován zejména mechanismy elektromigrace a elektroosmózy (Dragicevic a Maibach eds., 2017).

Z fyzikálního hlediska můžeme iontoforézu charakterizovat jako tok látky J skrz iontovýmennou membránu (v našem případě kůži):

$$J = \frac{n}{A\tau} \quad (2.22)$$

n představuje látkové množství, které projde plochou o průřezu A za čas τ . Tok látky je tedy vyjádřen jako podíl látkového množství a součinu plochy a času a jeho jednotkou je $[mol \cdot cm^{-2} \cdot s^{-1}]$ (Beneš, Jirák a Vítek, 2015). Celkový tok léčiva J_{TOT} tedy můžeme

vyjádřit jako součet příspěvků pasivní difúze J_P , elektromigrace J_{EM} a elektroosmózy J_{EO} :

$$J_{TOT} = J_P + J_{EM} + J_{EO} \quad (2.23)$$

Tomuto vztahu odpovídá modifikovaná Nernstova-Planckova rovnice, která oproti svému původnímu znění zahrnuje také vliv konvekčního toku rozpouštědla, tedy elektroosmózy:

$$J_i = - \left[D_i \frac{\partial c_i}{\partial x} + u_i c_i \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right] \pm v_w c_i \quad (2.24)$$

První člen popisuje vliv pasivní difúze a odpovídá znění prvního Fickova zákona. Jeho základní princip říká, že difuzní tok rozpuštěné látky je přímo úměrný koncentračnímu gradientu a difuznímu koeficientu D_i pro dané léčivo. Jednotkou difuzního koeficientu je $[cm^2 \cdot s^{-1}]$. Druhý člen vyjadřuje příspěvek elektromigrace, který je v porovnání s ostatními největší. Na rozdíl od příspěvku pasivní difúze nezávisí jeho velikost na koncentračním gradientu, ale na gradientu elektrického potenciálu. Dále je elektromigrační tok přímo úměrný koncentraci c_i a elektrické mobilitě μ_i iontů léčiva. Jednotkou koncentrace je $[g \cdot cm^{-3}]$ a jednotkou mobility $[V \cdot s^{-1}]$. Posledním členem rovnice je příspěvek elektroosmózy k celkovému toku, kde veličina v_w představuje rychlost elektroosmotického toku látky a c_i koncentraci iontového léčiva.

Mobilitu μ_i můžeme vyjádřit pomocí Nernstovy-Einsteinovy rovnice:

$$u_i = \frac{z_i D_i F}{RT} \quad (2.25)$$

Tato rovnice vyjadřuje vztah mezi mobilitou iontu a difuzním koeficientem D_i . Význam mobility spočívá v uspořádaném pohybu iontů, kterému brání chaotický tepelný pohyb, vyjádřený součinem molární plynové konstanty R a teploty T ve jmenovateli zlomku. Ve vztahu vystupuje také mocenství transportovaných iontů z_i a je Faradayova konstanta F (Dragicevic a Maibach eds., 2017). Po dosazení Nernstovy-Einsteinovy rovnice do původního vztahu, získáme následující rovnici:

$$J_i = - \left[D_i \frac{\partial c_i}{\partial x} + D_i \frac{z_i c_i F}{RT} \cdot \frac{\partial \varphi}{\partial x} \right] \pm v_w c_i \quad (2.26)$$

Rovnice 2.26 utváří ucelený model fyzikálního principu iontoforézy a je považována za jeho nejpřesnější vyjádření (Hasal et al., 2007).

Pro vyjádření elektromigračního příspěvku můžeme využít také Faradayova zákona:

$$J_{EM} = \frac{I t_D}{A F z_D} \quad (2.27)$$

Ze vzorce je evidentní, že aplikovaný proud I je zásadním parametrem ovlivňujícím transport léčiva. t_D představuje transportní číslo léku, jenž vyjadřuje vlastnosti léčiva jakožto nosiče náboje. Stejně jako v případě proudu, ovlivňuje tato konstanta přímo úměrně velikost procházejícího toku. Vzhledem k tomu, že je elektromigrace hlavním transportním mechanismem iontoforézy, mají tyto veličiny zásadní vliv na rychlost podávání a celkové množství aplikovaného léčiva (Dragicevic a Maibach eds., 2017). Celkový elektrický proud, který je potřeba k zajištění průchodu iontů skrze membránu, můžeme v souvislosti s její plochou vyjádřit pomocí proudové hustoty j :

$$j = \frac{I}{A} = F \sum z_i J_i \quad (2.28)$$

(Hasal et al., 2007)

Způsob, jakým se nabitě molekuly dostávají skrz stratum corneum při iontoforéze, se výrazně liší od toho během pasivní difúze. Na rozdíl od převládajícího průchodu mezibuněčnými prostory kolem korneocytů během pasivního transportu, jsou ionty vlivem elektrického proudu nuceny jít cestou nejmenšího odporu. Tato cesta vede nejčastěji přes vlasové folikuly a potní žlázy. Kromě transportu cestou některých kožních adnex, je průnik molekul skrz kožní membránu usnadněn také strukturálními změnami ve stratum corneum. Stavebními prvky této vrstvy jsou proteiny a lipidy, jejichž dipólové momenty umožňují změnu orientace působením elektrického proudu. Natočení těchto molekul umožňuje vznik přechodných vodivých drah (pórů), které ještě více zvyšují propustnost pokožky. Z důvodu permselectivity kůže při fyziologickém pH jsou tyto přechodné vodivé cesty nabitě záporně a jejich poloměr může dosahovat až 20 nm (Dragicevic a Maibach eds., 2017).

2.5.5 Léčebné metody

Použití iontoforézy jako terapeutické metody doznalo v posledních desetiletích značného vývoje. Dnes můžeme touto metodou usnadnit vstřebávání nejrůznějších druhů účinných látek od kosmetických přípravků až po analgetika. Podle Petrilli a Lopez (2018) byla iontoforéza již úspěšně aplikována také při léčbě rakoviny kůže, alopecie a atopické dermatitidy. Tyto metody mají zatím spíše experimentální charakter, v medicínské praxi se setkáme především s využitím při provádění regionální anestezie a u komerčně dostupných přístrojů pro léčbu hyperhidrózy.

Lokální anestezie

Historicky prvními léčivými dopravovanými do kůže pomocí iontoforézy byla lokální anestetika. Není tedy divu, že první komerčně dostupné elektrody již obsahující účinnou látku byly určeny právě pro aplikaci regionální anestezie. Účinnou látkou je v tomto případě anestetikum lidocaine. Navíc jsou podložky napuštěny také epinefrinem, který slouží jako vazokonstriktor. Epinefrin snižuje průtok krve ve znečitlivovaném místě, díky čemuž nedochází k tak rychlému vyplavování anestetika. Po 10 minut trvající iontoforéze je tímto léčivem dosaženo znečitlivujícího účinku do hloubky 6 až 10 mm. Používané elektrody z Ag/AgCl obsahují rezervoár naplněný hydrogelem, ve kterém jsou s určitou koncentrací rozpuštěné obě účinné látky (Domb a Khan eds., 2014).

Léčba hyperhidrózy

K léčbě hyperhidrózy se dnes hojně používá tzv. iontoforéza kohoutkovou vodou. Hyperhidróza je onemocnění charakteristické nadměrnou produkcí potu, která nesouvisí s termoregulací nebo stresem a postihuje 1-3% světové populace. I přes prokazatelné klinické účinky však není mechanismus působení této metody zcela znám. Princip účinku se ve své studii snažil vysvětlit Griffen (2018). Detailněji se zaměřil na vlastní stavbu sekrečního oddílu potní žlázy. Ten je tvořen jednovrstevným žlázovým epitelem, jak jsme již uvedli v kapitole 2.1.4. Podle autora se tento epitel skládá z čirých a tmavých buněk. Zajímavostí tmavých buněk je sekrece prekurzorů pro tvorbu mucinu, jehož viskozita se mění v závis-

losti na pH. Právě tento fakt je jedním z klíčových pro pochopení principu iontoforetické léčby hyperhidrózy. Při průchodu proudu dochází pod anodou ke tvorbě kyselého prostředí, na základě čehož změní mucin svoji konzistenci a v kontrastu s okolní tekutinou vytvoří koloidní rozhraní. V kohoutkové vodě jsou rozptýleny nanominerály o velikosti 1 až 200 nm, které mají schopnost se na tomto koloidním rozhraní agregovat. Míra agregace je pozitivně ovlivněna procházejícím stejnosměrným proudem. Ve výsledku je vývodný kanál potní žlázy vyplněn a ucpán vzniklým koloidem a shlukem nanominerálů. Díky tomu se zastaví produkce potu na povrch kůže až na několik dní (Griffen, 2018). Efektivitu celého procesu můžeme navíc podpořit přidáním aluminiových solí do kohoutkové vody. Tyto soli jsou běžnou součástí antiperspirantů, jež podobně jako výše popsany mechanismus ucpávají vývodné kanály potních žláz. V souvislosti s tím se podle studie, kterou uvádí Domb a Khan (2014), prodloužila doba trvání účinku až na čtyři týdny.

Samotná aparatura pro aplikaci iontoforezy kohoutkovou vodou se skládá ze zdroje proudu a dvou vaniček s připojenými elektrodami, do kterých se ponoří léčené končetiny (nejčastěji dlaně rukou nebo chodidla). Celková doba aplikace je 30 minut, přičemž se v polovině časového intervalu doporučuje zaměnit polaritu elektrod (Watson, 2021).

Léčba rakoviny kůže

Jak ukázaly nejnovější studie, iontoforeza je schopna pomáhat také v boji proti rakovině. S výhodou je využívána například při léčbě rakoviny kůže. Na rozdíl od konvenčního podávání chemoterapie jsou v případě iontoforezy cytostatika aplikována přímo na kůži. Vyhneme se tak tomu, aby procházela celým tělem, což sníží jejich toxicitu vůči ostatním tkáním. Chemoterapeutická léčiva vhodná pro vstřebávání za pomoci iontoforezy jsou například 5-fluorouracil, cisplatin, methotrexate, a nejnověji doxorubicin. Ačkoliv se doxorubicin při pasivním podání relativně špatně vstřebává, při aktivním transportu iontoforezou se však množství vstřebaného léčiva výrazně zvýšilo. Po přidání kationtového polymeru chitosanu se působením elektroosmotických mechanismů množství léčiva prošlého skrze kůži ještě zvýšilo. Vzhledem k tomu, že doxorubicin je jedním z neúčinnějších cytostatik, je jeho aplikace iontoforezou bez nežádoucích systémových účinků velkým úspěchem (Petrilli a Lopez, 2018). Iontofořezou nachází uplatnění také při trans-

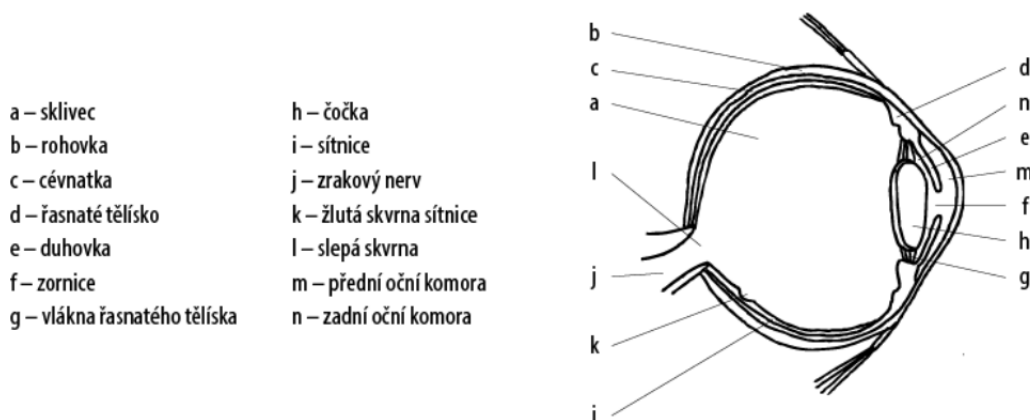
portu léčiv využívaných při fotodynamické terapii. Jedná se o jednu z dalších metod léčby rakoviny kůže, při které je do tkáně nejprve zavedena neaktivní účinná látka, která je poté aktivována světlem o určité vlnové délce. Interakcí světla s účinnou látkou vznikají reaktivní formy kyslíku, které mají samy o sobě cytotoxické účinky. S pomocí iontoforézy může být neaktivní látka vstřebána hlouběji a zabrat tak celý objem nádorové tkáně, již je třeba eliminovat (Domb a Khan eds., 2014).

Iontoforéza oka

Kromě usnadnění vstřebávání léčiv skrze kůži můžeme iontoforézu využít také pro transport účinných látek do oka. Ačkoliv se zdá tato metoda poměrně netradiční, použití iontoforézy v oblasti oka má poměrně dlouhou historii. Již v roce 1908 totiž popsal německý vědec Robert Wirtz pozitivní účinky proudu procházejícího skrze oční bulbus. Pro kontakt s okem použil elektrolytem napuštěný vatový tampón a svou metodou úspěšně léčil různé druhy očních zánětů. Tato metoda se nicméně z důvodu nedostatečných znalostí z oblasti medicíny a techniky neujala a do popředí vědeckého zájmu se dostala až v posledních dvaceti letech.

Iontoforéza oka se dělí na dva přístupy, kterými lze iontoforetikum do těchto míst vpravovat: transkorneální a transsklerální. Transkorneální přístup využívá prostupu léčiva skrze rohovku (*cornea*) a umožňuje tak léčbu předního segmentu očního. Podobně transsklerální přístup umožňuje vstup léčiva skrze bělimu (*sclera*) a je primárně určen pro léčbu zadního segmentu očního. Tímto způsobem aplikace je tedy možno léčit téměř všechny součásti oka. Přední segment oční kromě rohovky zahrnuje také zornici (*pupila*), duhovku (*iris*), řasnaté tělísko (*corpus ciliare*), komorovou vodu (*humor aquosus*) a čočku (*lens crystallina*). Zadní segment oční je tvořen sklivcem (*corpus vitreum*), sítnicí (*retina*), cévnatkou (*choroidea*) a očním nervem (*nervus opticus*). Anatomii oka zachycuje obrázek 2.7. Stejně jako v případě iontoforézy aplikované na kůži, jsou i zde používány dvě různé nabitě elektrody, jejichž připojením na tělo pacienta dochází k uzavření elektrického obvodu. Aktivní elektroda má v tomto případě podobu očního kalíšku, který je naplněn vodným roztokem léčiva, případně gelového polštářku s obsaženým iontoforetikem. Podobné elektrody jsou používány také pro transsklerální aplikaci, nicméně kalíšek je tvaru

prstence s otvorem pro rohovku. Pasivní elektroda klasické konstrukce má oproti aktivní elektrodě výrazně větší plochu a je umísťována nejčastěji na čelo pacienta.



Obrázek 2.7: *Anatomie oka (Křivánková, 2019).*

Jelikož rohovka a bělima mají značně nižší odpor než kůže, lze pro aplikaci iontoforetik použít násobně větší proudové hustoty. Toleranční studie u lidí prokázaly, že aplikace proudové hustoty až $5,5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ po dobu 20 minut nevedla k žádným vedlejším nežádoucím účinkům. Stejných výsledků bylo dosaženo také při aplikaci poloviční proudové hustoty po dvojnásobnou dobu (40 minut) (Domb a Khan eds., 2014).

Stejně jako jiné metody očního podávání, musí také iontoforéza čelit fyziologickým mechanismům, které podávání léčiv do tohoto smyslového orgánu znesnadňují. Mrkací reflex, společně s reflexem slzným, zapříčiňují rychlé vyplavování léčiva a zároveň komplikují samotný průběh aplikace. V případě transkorneální iontoforézy se k těmto mechanismům přidává ještě přirozená nepropustnost rohovky, způsobená přítomností těsných spojení mezi buňkami. Transsklerální iontoforéza je zase komplikována prostupem skrze bariéru čočka-duhovka. Vhodnou volbou aplikačních postupů a složení podávaných látek je však možné tyto komplikace částečně eliminovat a dosáhnout tak efektivního neinvazivního podávání léčiv skrze oční bariéru.

Transkorneální iontoforéza byla zkoumána za účelem terapie samotné rohovky a celého předního segmentu očního. Do těchto oblastí je cíleno především při léčbě keratitidy, glaukomu, syndromu suchých očí, rohovkových vředů a dalších očních zánětů. Transsklerální iontoforéza je schopna dopravit léčivo skrze sklivec až na úroveň sítnice. Proto tento

způsob aplikace představuje neinvazivní náhradu intravitreálních injekcí při léčbě zánětu nitroočních tekutin, živnatky, sítnice a atrofii optického nervu. Konkrétní účinné látky, které lze s úspěchem iontoforeticky aplikovat skrze oční bariéru, jsou například dexamethasone, methotrexate a některá antibiotika (gentamicin, ciprofloxacin, vancomycin). Další látky, které mají potenciál pro léčbu očních onemocnění, jsou vzhledem k výhodám této metody předmětem intenzivního výzkumu (Dragicevic a Maibach eds., 2017).

2.5.6 Elektroforéza

Při výkladu o pohybu iontů v přítomnosti elektrického pole nemůžeme vynechat metodu, jejíž princip je shodný s výše popsanou iontoforézou. Přestože samotná podstata těchto metod je shodná, liší se účel jejich použití. Zásadní odlišnost tkví v tom, že iontoforéza je užívána v terapii, kdežto elektroforéza je čistě laboratorní metodou. Elektroforéza je totiž separační metoda, která nemá za úkol usnadnit vstřebávání léčiv do kůže, nýbrž analyzovat složení vzorku v laboratorních podmínkách. K rozdělení jednotlivých složek zkoumané látky je zde využíváno jejich různé pohyblivosti. V hlubším fyzikálním kontextu je tato pohyblivost dána rozdíly ve velikosti a náboji molekul těchto složek.

K fyzikální separaci dochází na vhodném substrátu, například na papíře, fólii nebo gelu. Skrze substrát s naneseným vzorkem prochází stejnosměrný elektrický proud, jehož zdrojem jsou dvě přiložené elektrody. Molekuly vzorku se v souladu s Coulombovým zákonem začnou pohybovat po přímé dráze směrem k elektrodě opačné polarity. Až po určité době začnou být na substrátu patrná jednotlivá rozhraní látek. Tato rozhraní mohou být zvýrazněna barevnými látkami s vysokou elektroforetickou mobilitou a automaticky detekována fotometrickou metodou. Pro upřesnění v následujícím textu popíšeme některé typy elektroforézy, které se liší především použitým substrátem, popřípadě konfigurací aktivních elektrod.

Základní kameny elektroforézy položil již v roce 1937 Tiselius, který za její objev později získal také Nobelovu cenu. Ve svém experimentu využil k separaci směsi proteinů dvě elektrody a skleněnou U-trubicí naplněnou roztokem (buffer). V důsledku elektromigrace jednotlivých složek Tiselius pozoroval na obou stranách trubice formulaci několika rozhraní. Nicméně jelikož rozhraní dále od elektrod stále obsahují směsi látek, je rozlišení

proteinů touto metodou relativně nízké. Tento základní postup byl však prvním krokem k vývoji mnohem efektivnějších metod.

Dnes nejpoužívanější metodou je tzv. gelová elektroforéza. Gel je typem substrátu s porézní strukturou, která funguje jako síto. Molekulární síto umožňuje menším částicím pohybovat se rychleji než částicím větším. Migrující molekuly se poté zachytí v určité vzdálenosti od původního vzorku, v závislosti na své velikosti. Největší se budou nacházet nejbližší vzorku a nejmenší nejdále. Typický zdroj elektrické energie pro gelovou elektroforézu je schopen dodávat maximální proud 200 mA a napětí do výše 1 kV. Pomocí této metody lze separovat molekuly DNA, RNA i různé druhy proteinů. K vizualizaci separovaných fragmentů DNA či RNA lze využít fluorescenci. Po napuštění gelu fluorescenčním barvivem jsou místa záchytu dobře patrná pod UV lampou. Jako gel se v praxi používají převážně polyakrylamid a agaróza. Oproti agarové elektroforéze se polyakrylamidová využívá spíše při separování kratších fragmentů nukleových kyselin.

Co se provedení týče je nesmírně zajímavou metodou kapilární elektroforéza. K separaci složek vzorku zde dochází ve velmi tenké kapiláře z taveného křemene o průměru kolem 70 μm a délce 20-30 cm. Na obou koncích je do tenké kapiláry dodáván prostřednictvím elektrod ponořených do roztoku elektrický proud. Vzhledem k malému průměru kapiláry je pro zajištění průchodu proudu 20-30 mA potřeba zdroje vysokého napětí, který bude schopen do systému dodávat až 30 kV. Objem analyzovaného vzorku s pomocí kapilární elektroforézy může být minimální, obvykle se pohybuje v řádu jednotek nanolitřů (Westermeier, 2016).

3 Praktická část

Principu iontoforézy jsme se detailně věnovali v teoretické části naší práce. Nyní si v rámci praktické části klademe za cíl připravit kompletní podklady pro realizaci praktické úlohy, která bude moci být použita při výuce v rámci cvičení u relevantních předmětů. Naším cílem je navrhnout a experimentálně ověřit celkem 4 pokusy. Následně vybereme jeden z nich, který použijeme v protokolu pro zadání praktické úlohy. U každého z experimentů nejprve stanovíme předpoklad, jak by měl pravděpodobně probíhat. Dále popíšeme konstrukci aparatury, kterou budeme v rámci realizace experimentu používat. Poté přijde na řadu samotný průběh experimentu, a na závěr zhodnocení jeho výsledků. Je důležité, aby námi navrhovaný experiment především názorně demonstroval pohyb iontů v průběhu iontoforézy. Dále je nutné podotknout, že cílem realizovaných experimentů není co nejvěrněji napodobit iontoforézu jako takovou, ale co nejnázorněji ukázat fyzikální podstatu tohoto procesu, tedy pohyb iontů v elektrickém poli.

Pro připravované experimenty jsme stanovili celkem tři hypotézy: První hypotézou je, že ionty v elektrolytu se pohybují na základě přítomného elektrického pole. Druhou hypotézou je, že ionty jsou schopné účinkem tohoto elektrického pole proniknout přes polopropustnou membránu. Posledním kritériem je, že navržené experimenty budou proveditelné v rámci běžné výuky. V závěru praktické části naší práce zhodnotíme formou diskuze platnost těchto hypotéz.

Kromě názornosti samotného experimentu při návrhu zohledníme také některá další kritéria, která se týkají dostupnosti použitých komponent a elektrické bezpečnosti. Aby bylo možné experimenty opakovat a provádět ve větším počtu, budeme klást důraz především na jednoduchost a snadnou realizovatelnost. Jednotlivé komponenty aparatury budou buď běžně komerčně dostupné, nebo snadno zhotovitelné na 3D tiskárně. Z hlediska

bezpečnosti budeme volit pouze takové hodnoty proudu a napětí, které nejsou při dotyku nebezpečné. Co se týče používaných chemikálií, nebude se jednat o životu nebezpečné látky, avšak studenti by měli být dostatečně poučeni ze strany vyučujícího.

Zadání praktické úlohy, které je výstupem bakalářské práce, lze nalézt v příloze A.

3.1 Demontrace pohybu iontů KMnO_4 v U-trubici

První experiment demonstrující princip iontoforézy jsme zrealizovali v U-trubici za použití roztoků manganistanu draselného (KMnO_4) a dusičnanu draselného (KNO_3). Bezbarvý roztok KNO_3 byl při experimentu použit jako substrát. Volbou vhodných koncentrací jsme se snažili vytvořit rozhraní tak, aby se oba roztoky nemísily. Vycházeli jsme z předpokladu, že v souladu s Coulombovým zákonem dojde k pohybu iontů. Předpokládáme, že pokud umístíme do U-trubice fialový roztok KMnO_4 a bezbarvý KNO_3 , dojde v důsledku průchodu elektrického proudu k pohybu disociovaných iontů, což se projeví mísením obou roztoků. Barevný manganistanový aniont by měl být podle předpokladu přitahován kladnou elektrodou, která je ponořena v bezbarvém roztoku KNO_3 .

3.1.1 Konstrukce aparatury

Klíčovou složkou aparatury je skleněná U-trubice, ve které se odehrává vlastní experiment. Jelikož se nejedná o běžně dostupný, sériový výrobek, musel být vyroben na zakázku. Pro její obstarání jsme oslovili prodejnu Laboratorní sklo Pardubice, ale samotná výroba probíhala ve sklárně KAVALIERGLASS, a.s. Sázava. V zakázce jsme specifikovali naše požadavky na výrobu dvou rozměrů U-trubic. K rozhodnutí použít dva rozměry U-trubic jsme dospěli z důvodu porovnání průběhu experimentu v různých velikých objemech elektrolytu. Zhotovili jsme náčrtek, kde jsme popsali tři klíčové rozměry, a to vnější průměr (d), výšku (h) a šířku (w) jednotlivých U-trubic. Rozměry menší z nich jsou: $d = 12$ mm, $h = 120$ mm, $w = 60$ mm a rozměry větší z nich jsou: $d = 20$ mm, $h = 200$ mm, $w = 100$ mm. Pro specifikaci byl určující právě vnější průměr, jelikož U-trubice se při výrobě ohýbají ze standardizovaných skleněných trubíc. Nutnost výroby na zakázku nás překvapila, stejně jako délka dodání, která byla 6 týdnů. Trubice bylo taktéž nutné vyrobit

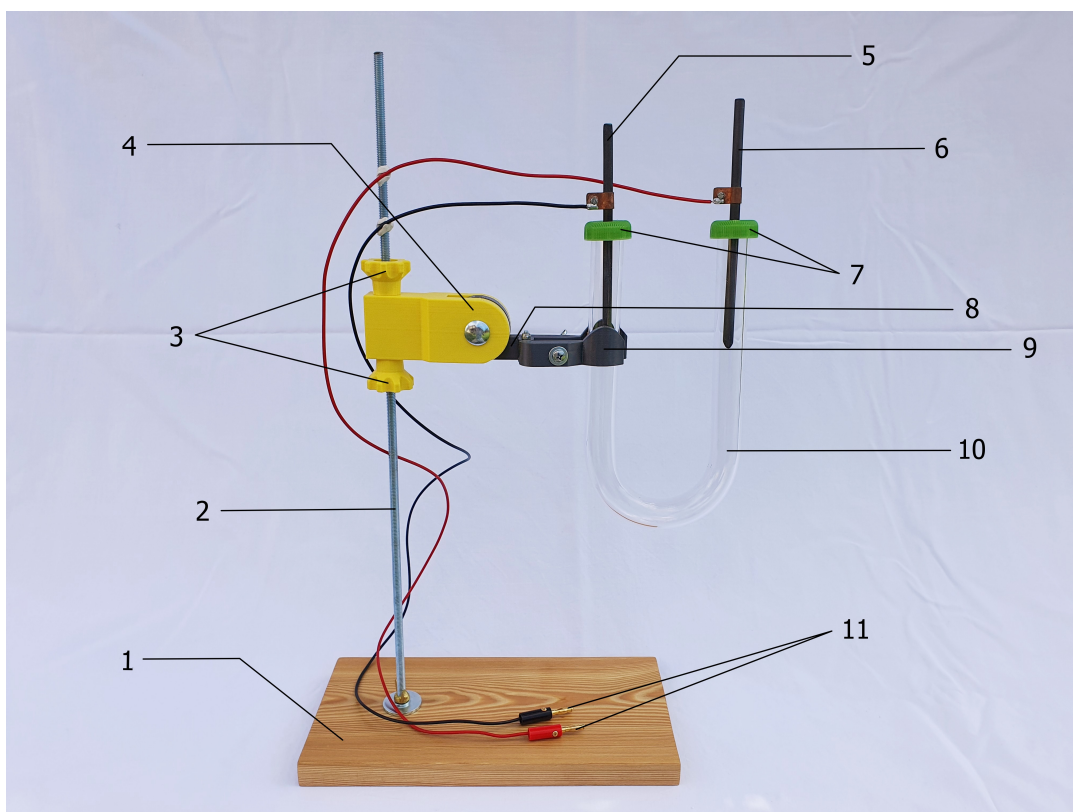
ve dvou kusech od každého rozměru, jako minimální počet při zakázkové výrobě.

Pro správný průběh a názornost celého děje bylo třeba U-trubicí udržet ve vzpřímené poloze. Pro tento účel jsme vytvořili stojan s držákem vlastního návrhu, jeho součásti jsou vyobrazeny na obrázku 3.1. Vzhledem k tomu, že aparaturu jsme využili při větším počtu experimentů, byly na její konstrukci kladeny vysoké nároky. Z tohoto důvodu jsme zvolili kvalitní materiály a robustní konstrukci s důrazem na funkčnost celku. Stojan je tvořen základnou z modřínového dřeva ošetřeného ochranným lakem a svislou stojnou ze závitové tyče průměru 6 mm. Upevnění tyče je realizováno kombinací šestihranné a křídlové matice, které společně s podložkou svírají základnu. V případě nutnosti je tedy celý stojan plně rozložitelný.

Nejkomplikovanější součástí aparatury byl držák U-trubice. Proto se detailněji zaměříme na samotný způsob jeho výroby. Držák U-trubice jsme sami navrhli a vytiskli na 3D tiskárně. Skládá se z těchto hlavních částí: tělo držáku, dvě svěrné čelisti a aretační spojovací materiál. Tělo držáku slouží k uchycení ke stojanu a pomocí horní a dolní matice umožňuje aretaci a výškové nastavení celého držáku. S tělem držáku je spojena hlavní svěrná čelist, ta je připojena otočně a umožňuje svislé natočení v rozmezí 0 až 180 stupňů. K hlavní svěrné čelisti je pantovým mechanismem připojena přítlačná čelist. Jelikož je pohyblivá, umožňuje sevření U-trubice. Síla sevření je nastavitelná aretačním šroubem. Obě čelisti jsou opatřeny pryžovými pásky pro zvýšení tření mezi U-trubicí a čelistmi. Tím je zajištěna odpovídající fixace U-trubice v požadované poloze.

Všechny součásti držáku jsme vymodelovali v programu Autodesk Fusion 360[®], do kterého bylo nutné zadat také konkrétní rozměry. Velikost držáku jsme volili takovou, aby do něj bylo možné uchytit obě velikosti U-trubic. Hotové modely jednotlivých součástí jsme vyexportovali jako soubory formátu STL. Vytvořené soubory jsme poté otevřeli ve slicovacím programu Ultimaker Cura[™], ve kterém jsme nastavili všechny potřebné parametry tisku. Jako tiskový materiál jsme použili žluté a stříbrné PETG od firem Spectrum Filaments a Aurapol. Tisk probíhal na 3D tiskárně Creality[™] Ender 3 V2 při teplotě 225 °C s výškou vrstvy 0,2 mm a vnitřní výplní 25 %. Aby se výtisk nekroutil, byla tisková podložka během tisku temperována na 80 °C a její povrch byl ošetřen přípravkem 3DLAC[™] pro zvýšení adheze. Každý díl se tiskl samostatně a celková doba tisku všech součástí

přípravku byla asi 10 hodin.



Obrázek 3.1: Aparatura a její součásti (Zdroj: autor).

1	Základna
2	Svislá stojna
3	Aretační matice
4	Tělo držáku U-trubice
5	Záporná elektroda (katoda)
6	Kladná elektroda (anoda)
7	Zarážky elektrod
8	Hlavní svěrná čelist
9	Přítlačná čelist
10	U-trubice
11	Vodiče s konektory banánkového typu

Obrázek 3.2: Rozpis jednotlivých součástí aparatury (Zdroj: autor).

Pro zajištění přenosu elektrického proudu do elektrolytu jsme vyrobili speciální grafitové elektrody. Na jejich zhotovení jsme použili elektrody z obloukové lampy, které

jsme měli k dispozici. Byly potaženy mědí, kterou jsme museli odstranit, abychom zamezili nežádoucí reakci s elektrolytem. Nakonec jsme přívodní vodiče připojili atypickými držáky. Ty jsme zhotovili z Cu plechu tloušťky 1 mm a naohýbali je tak, aby kopírovaly průměr elektrod. Pro dostatečný kontakt měděného plechu s elektrodou jsou držáky provrtány a sevřeny šroubem s maticí. Vodiče délky 800 mm jsou k držákům připájeny cínovou pájkou, jsou také rozlišeny barevně z důvodu rozdílné polaroty. Pro připojení ke zdroji proudu jsme druhý konec vodičů opatřili konektory banánkové typu. Abychom fixovali elektrody k U-trubici, vytvořili jsme zářežky, které umožňují nastavit hloubku ponoření elektrod do elektrolytu a zároveň slouží jako zátky obou konců U-trubice.

3.1.2 Příprava a průběh experimentu

Pro experiment jsme použili tyto pomůcky: lineární zdroj Siglent SPD3000X-E, multimetr Agilent 34410A, U-trubice, odměrný válec, dvě Erlenmeyerovy baňky, propojovací vodiče, elektrody, stříkačka s jehlou, a chemikálie dusičnan draselný a manganistan draselný. Přípravu na měření jsme zahájili sestavením měřicí aparatury. Postupnými zkouškami jsme našli vhodné koncentrace pro vytvoření barevného rozhraní. Pro přípravu roztoku manganistanu draselného jsme využili přibližně tři krystalky této látky rozpuštěné v 50 ml vody tak, aby byl roztok viditelně zbarvený. Následně jsme připravili 2 % roztok dusičnanu draselného. Zajímavostí rozpouštění dusičnanu ve vodě je, že se jedná o endotermní reakci. Roztok se znatelně ochladí. Jelikož potřebujeme, aby oba roztoky měly shodnou teplotu, počkali jsme asi 10 minut než došlo k vyrovnání teplot s okolím. Při plnění U-trubice jsme museli vyřešit dávkování obou roztoků tak, aby nedošlo k jejich promísení. To jsme nakonec uspokojivě vyřešili použitím injekční stříkačky. Následně jsme vložili do U-trubice obě elektrody. Aby experiment probíhal, museli jsme experimentálně stanovit velikost napětí, které je třeba nastavit na zdroji. Vzhledem k tomu, že jsme experiment prováděli ve dvou různých rozměrech U-trubice, byla také hodnota optimálního napětí rozdílná. U menší trubice byla tato hodnota napětí 25 V a u větší 20 V. V této fázi jsme k elektrodám připojili zdroj elektrického proudu a zahájili vlastní pokus.

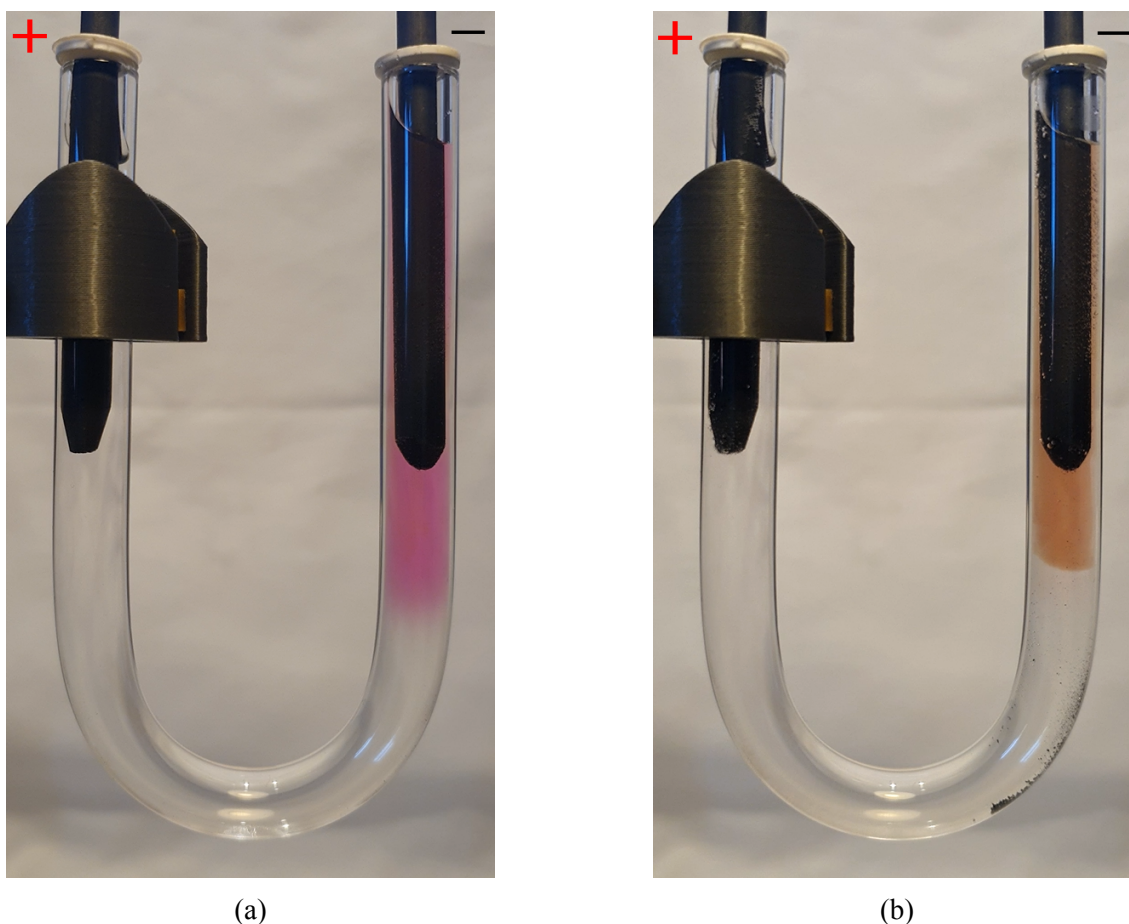
Po připojení ke zdroji elektrického proudu jsme jako první známku probíhající reakce zpozorovali bublinky, které vycházely z obou elektrod. V důsledku procházejícího prou-

du totiž došlo k disociaci vody na hydroxidový aniont OH^- a vodíkový kationt H^+ , které v přítomnosti elektrického pole začaly putovat k elektrodám odpovídající polarity. Vodíkové kationty jsou přitahovány k záporně nabitě elektrodě (katodě), kde přijmou elektron a mění se na atomární vodík. Ten se téměř okamžitě slučuje dalším takto vzniklým atomem za vzniku stabilní molekuly H_2 . Ta se poté v plynné podobě uvolňuje na elektrodě. Hydroxidové ionty putují ke kladně nabitě elektrodě (anodě), kde po přijmutí elektronů vzniká molekula vody a kyslíku. Příjem elektronů na katodě se nazývá oxidace, odevzdání elektronů na anodě se nazývá redukce. Děj lze popsat souhrnnou rovnicí elektrolýzy vody:



Kromě výše popsaného děje jsme zpočátku nepozorovali téměř žádné viditelné změny v aparatuře. Až po přibližně 10 minutách probíhajícího pokusu začaly z katody odpadávat malé kousky černé krystalické látky, která se již dále nerozpouštěla. Tento černohnědý nerozpustný prášek usazující se na dně U-trubice je oxid manganičitý (MnO_2), starším názvem burel. Vzniká v důsledku redukce Mn^{7+} iontů na Mn^{4+} a po reakci s kyslíkem se vylučuje na katodě.

Po uplynutí přibližně 20 minut začala být patrná změna barvy roztoku manganistanu draselného. Z fialové se postupně stávala rezavě červená až hnědá a vytvořené rozhraní se mírně posunulo oproti výchozí poloze. Tuto barevnou změnu má na svědomí hydroxid draselný (KOH), vznikající v důsledku redukce K^+ na K v oblasti katody. Jak jsme již popsali výše, na katodě vzniká také oxid manganičitý, který je ve vodě nerozpustný, nicméně se s ochotou rozpouští ve vznikajícím roztoku KOH . V důsledku této skutečnosti se mění barva z původní fialové na rezavě červenou až hnědou. Posunutí rozhraní, které jsme pozorovali na závěr pokusu, je způsobeno spotřebováním manganistanových aniontů, které se redukcí přeměnily na oxid manganičitý. Srovnání počáteční a koncové fáze experimentu je znázorněno na obrázku 3.3. Experiment jsme vyzkoušeli v obou velikostech U-trubic za vzniku podobných výsledků. Překvapil nás fakt, že aby proud procházel menší U-trubicí, bylo třeba nastavit větší napětí (25 V). Naopak ve větší U-trubicí začal procházet proud i při nižším napětí (20 V).



Obrázek 3.3: Porovnání počáteční (3.3a) a koncové (3.3b) fáze experimentu (Zdroj: autor)

3.1.3 Vyhodnocení experimentu

Výsledky našeho experimentu nekorrespondují se stanovenými předpoklady, které jsme si určili před započítím experimentu. Vzhledem k vlastnostem manganistanu draselného nedošlo k pohybu manganistanových iontů ke kladné elektrodě, jak jsme předpokládali. Manganistan se místo toho přímo redukoval na oxid manganičitý, jenž se vylučoval v pevné podobě na katodě. Zajímavostí, kterou jsme zjistili, bylo rozpouštění vyloučeného oxidu manganičitého ve vznikajícím hydroxidu draselném. V důsledku toho došlo ke změně zbarvení roztoku a posunutí rozhraní.

3.2 Demontrace pohybu OH^- iontů v U-trubici

Po zjištění, že manganistan draselný není v tomto uspořádání vhodný pro demonstraci pohybu iontů v U-trubici, jsme museli nalézt vhodnější látku. Volba padla na vodný roztok síranu sodného (Na_2SO_4), jehož elektrolyza je využívána nejčastěji jako ukázka vzniku kyseliny a zásady. V našem případě se omezíme na sledování pohybu sekundárně vzniklého hydroxidového aniontu, jehož přítomnost prokážeme vhodným pH indikátorem. Jako nevhodnější se nám jevil fenolftalein, který je v kyselém prostředí bezbarvý, avšak v zásaditém prostředí se barví do sytě fialové. Z tohoto důvodu by měl vzniklé hydroxidové anionty spolehlivě prokázat. Předpokládáme tedy, že průchodem elektrického proudu dojde ke vzniku hydroxidových aniontů na katodě, které se působením Coulombovských sil dají do pohybu směrem k opačně nabitě elektrodě. V původně bezbarvém roztoku síranu sodného by působením fenolftaleinu měly být viditelné vzniklé hydroxidové anionty, jak putují od katody k anodě.

3.2.1 Konstrukce aparatury

Pro realizaci experimentu jsme použili stejnou aparaturu, jejíž konstrukci jsme již podrobně popsali v předchozí kapitole 3.1.1. Budeme tedy používat námi zkonstruovaný stojan s držákem U-trubice. Pro přenos proudu do aparatury využijeme stejně jako v případě předchozího experimentu grafitové elektrody z obloukové lampy a barevně rozlišené vodiče zakončené banánkovým konektorem.

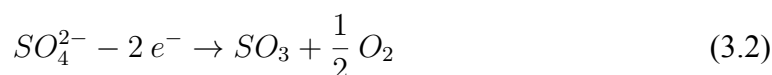
3.2.2 Příprava a průběh experimentu

Provedení experimentu si žádalo stejné pomůcky, jako v předešlém pokusu, tedy: lineární zdroj Siglent SPD3000X-E, multimetr Agilent 34410A, U-trubice, odměrný válec, dvě Erlenmeyerovy baňky, propojovací vodiče, elektrody a stříkačka s jehlou. Výjimkou z tohoto schématu byly pouze použité chemické látky: síran sodný (Na_2SO_4) a fenolftalein. Po sestavení celé aparatury bylo nutné namíchat vhodnou koncentraci vodného roztoku Na_2SO_4 . Nakonec jsme stejně jako v předchozím experimentu použili 2 % roztok. Vzhle-

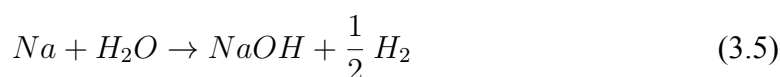
dem k tomu, že fenolftalein jsme měli k dispozici pouze v podobě pevné látky, která je ve vodě nerozpustná, bylo zapotřebí ji předem rozpustit v ethanolu. Vzniklý 1 % roztok již bylo možné použít jako pH indikátor, jelikož ethanol je neomezeně mísitelný s vodou. Takto připraveného roztoku fenolftaleinu jsme přidali 5 kapek do roztoku síranu, zamíchali a přelili do U-trubice. Posledním krokem v přípravě experimentu bylo umístění elektrod tak, aby byly dostatečně ponořeny v elektrolytu. Stejně jako v případě předchozího experimentu bylo třeba stanovit vhodné napětí, aby trubicí procházel elektrický proud. Jako optimální hodnoty jsme určili 15 V pro velkou U-trubicí a 20 V pro malou U-trubicí.

Poté, co jsme elektrody připojili ke zdroji stejnosměrného elektrického proudu, začala být téměř okamžitě patrná probíhající reakce. Nejnápadnější byl zpočátku vznik plynů na obou elektrodách, způsobený elektrolytickým rozkladem vody. Rozpuštěním Na_2SO_4 ve vodě došlo k disociaci této látky na sodný kationt Na^+ a síranový aniont SO_4^{2-} . V důsledku této disociace byl síranový aniont přitahován k anodě, kde se oxidoval na elektricky neutrální molekulu SO_3 . Ta se poté slučovala s vodou za vzniku kyseliny sírové (H_2SO_4). Kyslík (O_2), který se uvolňoval ve formě bublin z elektrody, je zbytkem po oxidaci aniontu SO_4^{2-} na neutrální molekulu SO_3 . Pro nás zajímavější však byly děje probíhající na katodě. Zde se sodný kationt redukoval na elementární sodík, který okamžitě zreagoval s přítomnou vodou za vzniku hydroxidu sodného (NaOH) a plynného vodíku. Výše popsané děje shrnují následující chemické rovnice:

Oxidační děje na anodě:



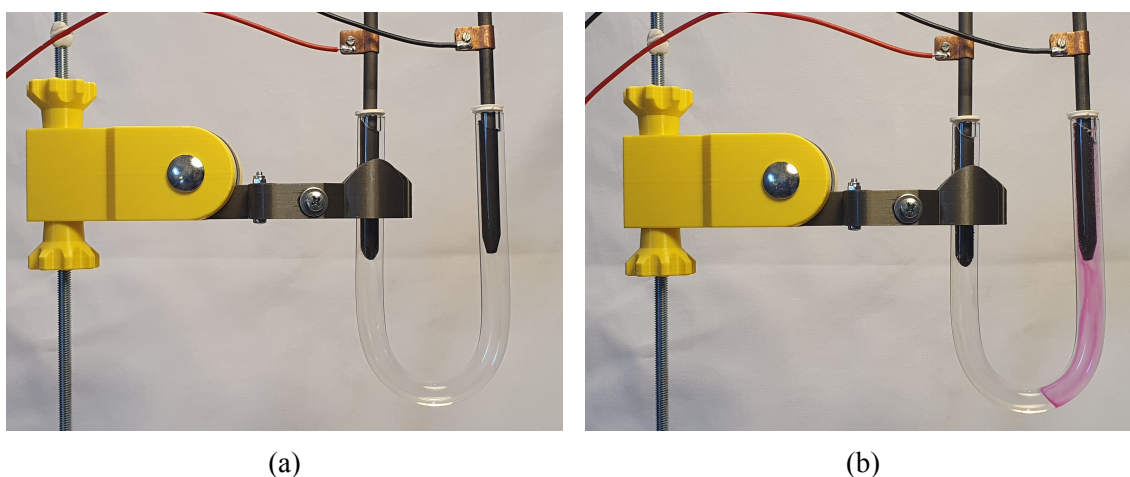
Redukční děje na katodě:



Vzniklý NaOH způsobil výrazné fialové zbarvení roztoku v okolí katody, což jsme pozorovali již po několika minutách probíhajícího experimentu. Vlivem procházejícího stejnosměrného elektrického proudu se tyto sekundárně vzniklé hydroxidové anionty daly

do pohybu směrem k anodě, což bylo pozorovatelné právě změnou zabarvení roztoku. Po asi 25 minutách experimentu dosáhly obarvené ionty poloviny U-trubice, vytvořilo se ostré rozhraní a dále se již nešířily. Tato skutečnost je způsobena vznikající kyselinou sírovou na anodě, která pohybující se hydroxid v polovině U-trubice neutralizuje. Srovnání počáteční a koncové fáze experimentu je znázorněno na obrázku 3.4.

I přestože jsme experiment realizovali v obou velikostech U-trubic, názorného výsledku jsme dosáhli pouze v menší z nich. Ve větší U-trubici sice stačilo menší napětí, aby procházel proud, ale ani po delší době průběhu experimentu se obarvené hydroxidové anionty nezačaly pohybovat směrem k anodě. Tento stav se nezměnil ani po zvýšení napětí na maximální hodnotu 32 V, kterou byl náš zdroj schopen dodávat. Obarvené OH^- ionty se v tomto případě pouze koncentrovaly v okolí katody a dále se nešířily. Po ověření tohoto faktu jsme experiment prováděli pouze v menší z U-trubic.



Obrázek 3.4: Porovnání počáteční (3.4a) a koncové (3.4b) fáze experimentu (Zdroj: autor)

3.2.3 Vyhodnocení experimentu

Použití vodného roztoku síranu sodného pro demonstraci pohybu iontů v elektrickém poli se ukázalo jako velmi vhodné. Experiment splnil naše předpoklady a vhodně nahradil použití manganistanu draselného v předchozím experimentu. Podle předpokladu se sekundárně vzniklé OH^- opravdu pohybovaly ve směru od katody k anodě a vzhledem k obsaženému fenolftaleinu byl tento fenomén vizuálně průkazný a atraktivní.

3.3 Demontrace pohybu iontů KMnO_4 na filtračním papíře

Jelikož se nám použití manganistanu draselného pro demonstraci pohybu iontů v U-trubici příliš neosvědčilo, napadlo nás provést experiment s touto látkou na jiném substrátu. Pro volbu substrátu a konstrukci aparatury nás inspirovala elektroforéza, jejímž funkčním principem je stejně jako v případě iontoforézy pohyb iontů. Jako vhodný substrát jsme zvolili filtrační papír mezi dvěma elektrodami, napuštěný vhodným elektrolytem tak, aby byla zajištěna dobrá vodivost. Předpokládáme, že po nanesení malého množství manganistanu draselného na filtrační papír a připojení ke zdroji stejnosměrného proudu, dojde k pohybu iontů k jednotlivým elektrodám. Vzhledem k charakteristické fialové barvě manganistanových aniontů by měl být pohyb těchto iontů dobře viditelný.

3.3.1 Konstrukce aparatury

Cílem při konstrukci aparatury bylo snadné pozorování průběhu experimentu. Proto jsme jako substrát zvolili pásek filtračního papíru o délce 180 mm a šířce 20 mm. Abychom zamezili vysychání elektrolytu a deformaci papírového pásku, sevřeli jsme ho mezi dvě standardní podložní sklíčka. Pásek se sklíčky jsme potřebovali uložit ve vodorovné poloze, aby nedocházelo k nežádoucímu stékání. K tomu jsme s výhodou použili dvě skleněné tlustostěnné nádoby, které původně sloužily k vaření vajec. Tyto nádoby slouží jako zásobníky elektrolytu, ve kterých jsou umístěny hliníkové přívodní kontakty. Na jejich výrobu jsme použili standardní potravinářskou hliníkovou fólii, kterou jsme pro zvýšení pevnosti několikrát přeložili. Ke kontaktům jsme vodiče elektrického proudu pro jednoduchost připojili svěrnými krokosvorkami.

3.3.2 Příprava a průběh experimentu

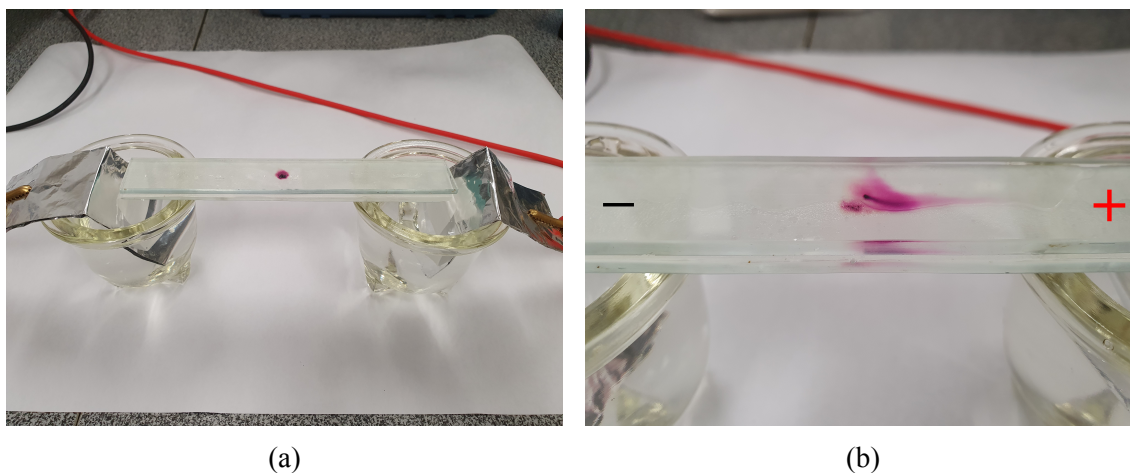
Pro zdárný průběh experimentu jsme začali s přípravou elektrolytu. Využili jsme stejně jako u prvního experimentu v U-trubici 1% vodný roztok dusičnanu draselného. Pro dlevení s přípravou dalších částí aparatury jsme využili k tomu, aby roztok dusičnanu draselného

ho získal pokojovou teplotu. Po přípravě elektrolytu jsme z filtračního papíru kruhového tvaru vystříhli pásek o výše uvedených rozměrech. Pásek jsme položili na mikroskopové sklíčko tak, aby rovnoměrně přesahoval na obě strany. Následně jsme filtrační papír prosytili dříve připraveným elektrolytem. Takto připravený komplet jsme položili mezi dvě připravené skleněné nádoby naplněné elektrolytem, přičemž jsme dbali na to, aby oba konce byly svisle ponořeny do elektrolytu. Nyní jsme do každé ze skleněných nádobek umístili hliníkové elektrody a k nim připojili přírodní krokosvorky s vodiči. Před zahájením vlastního experimentu jsme provedli důkladnou vizuální kontrolu, zda jsou nádoby rovnoměrně naplněny elektrolytem, kontakty a konce filtračního papíru ponořeny v elektrolytu a zda sklíčko s filtračním papírem je ve vodorovné poloze. Po konstatování, že je vše v pořádku, jsme s pomocí pinzety umístili do středu filtračního papíru zrnko $KMnO_4$ a celý přiklopili druhým sklíčkem. Následně jsme vodiče připojili ke zdroji stejnosměrného proudu a nastavili napětí 30 V. Tato hodnota se osvědčila v předchozích experimentech, cílem bylo dosáhnout zřetelného vizuálního výsledku v co nejkratším čase.

Poté, co začal soustavou procházet elektrický proud, jsme nejprve pozorovali koncentrickou difuzi v okolí vloženého krystalu $KMnO_4$. Po 4 minutách jsme zaznamenali, že difuze neprobíhá rovnoměrně, ale stopa $KMnO_4$ narůstá směrem ke kladné elektrodě. S narůstajícím časem se tento jev ještě více zvýraznil. Pozorovaný jev souvisí s rozpouštěním $KMnO_4$ ve vodném roztoku a jeho disociací na ionty:



V důsledku procházejícího proudu tedy budou disociované záporné MnO_4^- ionty putovat k anodě a kladné K^+ ionty ke katodě. V celé soustavě jsou barevné pouze manganistanové anionty, jejichž pohyb ve směru ke kladné elektrodě jsme během experimentu pozorovali. Pokus jsme ukončili po 20 minutách vypnutím zdroje elektrického proudu a jeho průběh jsme zaznamenali na přiložených fotografiích 3.5.



Obrázek 3.5: Porovnání počáteční (3.5a) a koncové (3.5b) fáze experimentu (Zdroj: autor)

3.3.3 Vyhodnocení experimentu

Cílem experimentu byla vizuální demonstrace pohybu manganistanových iontů v elektrickém poli. Přínosem tohoto experimentu je jeho jednoduchá realizace a minimální potřeba speciálních pomůcek. Experiment není náročný na přípravu, použité chemikálie ani přístrojové vybavení. Ve srovnání s experimentem v U-trubici navíc jednoznačně prokázal možnost využití manganistanu draselného pro vizuálně průkaznou demonstraci pohybu iontů.

3.4 Demonstrace prostupu iontů KI přes polopropustnou membránu

Cílem posledního experimentu naší praktické části bylo demonstrovat kromě samotné pohyblivosti iontů v elektrické poli, také jejich průchod skrze vhodnou polopropustnou membránu a umožnit tak věrně nasimulovat celý iontoforetický proces. Pro tento účel jsme zkonstruovali demonstrační aparaturu s celofánovou membránou a jako dopravované ionty jsme zvolili anionty jódu. Především k výběru chemikálií nás inspiroval experiment francouzského lékaře Palaprata, o kterém jsme se zmínili již při popisu historického vývoje iontoforézy 2.5.1. Ten s pomocí elektrického proudu úspěšně transportoval anionty jódu skrze tělo pacienta, které po průchodu detekoval modrajícím škrobovým roztokem.

Jako zdroj jodidových iontů nám posloužil, stejně jako v jeho případě, jodid draselný (KI) a kůži pacienta jsme nahradili již zmiňovanou celofánovou membránou. Předpokládáme, že v důsledku průchodu elektrického proudu soustavou budou jodidové ionty transportovány přes celofánovou membránu ve směru od katody k anodě a na druhé straně membrány budou prokázány změnou barvy škrobového roztoku na modrou.

3.4.1 Konstrukce aparatury

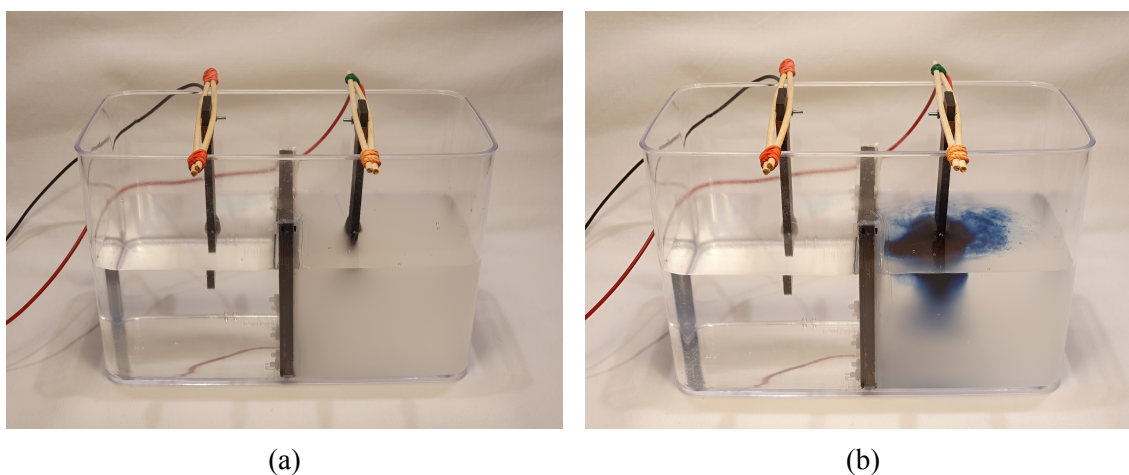
Aby bylo možné experiment uskutečnit, museli jsme nejdříve zkonstruovat vhodnou aparaturu, umožňující pozorování probíhajících procesů, která by současně zajišťovala oddělení obou roztoků polopropustnou membránou. Pro její konstrukci jsem použili kombinaci již hotových komerčně dostupných produktů a dílů vyrobených na 3D tiskárně. Jako základ celé aparatury nám posloužila transparentní plastová dóza na sypké potraviny 5five[®]. Její vnější rozměry v mm jsou: $138 \times 203 \times 103$ (v \times š \times h). Dalším krokem bylo vytvoření přepážky pro uchycení polopropustné membrány. Pro její výrobu jsme opětovně využili 3D tisk. Přepážka se skládá ze dvou částí ve tvaru rámečku, které odpovídají vnitřním rozměrům dózy. Přepážka je rozebíratelná tak, aby do ní bylo možno opakovaně vkládat membránu a je sešroubována osmi plastovými šrouby. Přepážka je umístěna ve středu dózy a rozděluje ji tak na dva shodné prostory. Ve styku s dózou je vodotěsně utěsněna silikonem, který ji současně fixuje v požadované poloze. Jako membránu jsme použili celofán (celofán pro zavařování), jež umožňuje průchod iontů. Pro přívod elektrického proudu jsme použili ploché grafitové elektrody o rozměrech: $97 \times 20 \times 4$ mm (v \times š \times h).

3.4.2 Příprava a průběh experimentu

Experiment jsme zahájili přípravou 750 ml 1 % vodného roztoku KI a 750 ml 1 % vodného roztoku škrobu. Je nutno zdůraznit, že škrob se ve studené vodě nerozpouští, proto jsme použili vodu o teplotě 40 °C. Dobu potřebnou na dosažení pokojové teploty pro oba roztoky jsme využili na přípravu ostatních částí aparatury. Do přepážky jsme vložili celofán a upevnili ho plastovými šrouby. Postupné nalévání roztoků do aparatury se neosvědči-

lo, jelikož jednostranný hydrostatický tlak porušil celofánovou membránu. Oba roztoky je tedy potřeba nalévat najednou a stejnoměrně. Tím dochází k vyrovnání tlaků na obou stranách membrány a ta zůstává celistvá. Nakonec jsme do roztoku vložili obě elektrody a připojili je ke zdroji elektrického proudu. Ten jsme nastavili na 30 V. Katodu jsme ponořili do roztoku KI a anodu do roztoku škrobu.

Sepnutím zdroje elektrického proudu došlo k zahájení reakce, která je snadno vizuálně pozorovatelná. Již po 1 minutě jsme sledovali výrazné zbarvení škrobového roztoku v okolí anody. To je způsobeno průchodem jodidových aniontů přes celofánovou membránu, které se oxidovaly na anodě za vzniku elementárního jódu. Elementární jód reagoval s roztokem škrobu a vytvořil jeho výsledné modré zbarvení. S narůstajícím časem se intenzita zbarvení zesilovala. Srovnání počáteční a koncové fáze experimentu je znázorněno na obrázku 3.6.



Obrázek 3.6: Porovnání počáteční (3.6a) a koncové (3.6b) fáze experimentu (Zdroj: autor)

3.4.3 Vyhodnocení experimentu

Výsledky experimentu splnily naše předpoklady. Podařilo se nám dokázat, že disociované ionty I^- prošly celofánovou membránou a jejich průchod jsme potvrdili vizuálním efektem, daným reakcí škrobu s elementárním jódem. Modré zbarvení bylo dobře patrné a bylo tak jasným důkazem prostupu iontů přes membránu. Po realizaci experimentu jsme si uvědomili, že by bylo možné celou aparaturu zmenšit a snížit tak spotřebu potřebných chemikálií. Pokus je vizuálně zajímavý.

3.5 Diskuze

Naší prací jsme chtěli ověřit několik hypotéz. První hypotézou je, že ionty v elektrolytu se pohybují na působení elektrického pole. To jsme předpokládali na základě znalostí nabytých v teoretické části. Pro ověření této hypotézy jsme provedli čtyři experimenty, z nichž většina nám tyto závěry plynoucí z teoretické části potvrdila. V tomto případě můžeme uvést příklad experimentu, který nebyl vizuálně průkazný. Přesto při detailním porozumění dějů, které se odehrávaly v aparatuře, můžeme konstatovat, že hypotéza byla i v tomto případě naplněna. Jednalo se o experiment v U-trubicí za použití sloučenin KMnO_4 a KOH . Podrobný rozbor výsledku experimentu jsme již provedli v praktické části práce v kapitole 3.1.

Druhou hypotézou, kterou jsem předpokládali, je že ionty jsou schopné proniknout přes polopropustnou membránu účinkem elektrického proudu. Ověřením hypotézy jsme se zabývali v rámci experimentu, při kterém jsme předpokládali prostup KI přes celofánovou membránu v kapitole 3.4. Než jsme hypotézu potvrdili, byli jsme nuceni experiment několikrát opakovat. Napoprvé experiment neproběhl průkazně, jelikož nedošlo k modrému zabarvení škrobu. Při kontrole jsme si uvědomili, že výsledek ovlivnilo to, jak jsme připravili škrobový roztok. Škrob se rozpustil, klesl ke dnu a roztok se nezabarvil. Napodruhé jsme rozpustili škrob ve vodě o vyšší teplotě a škrob se rozpustil. Po této úpravě již byly výsledky průkazné. Toto je příklad, jak mohou vnější podmínky negativně ovlivnit průběh experimentu.

Poslední hypotézou bylo, že navržené experimenty jsou proveditelné v rámci běžné výuky odborných předmětů a použitou metodu názorně demonstrují. Po provedení všech experimentů můžeme konstatovat, že se nám hypotézu podařilo naplnit. Pomůcky, součásti jednotlivých aparatur a chemikálie jsou k dispozici v běžné laboratoři a experimenty nejsou náročné na přípravu z hlediska času. To samozřejmě platí, pokud dodržíme našimi experimenty ověřený postup.

4 Závěr

Závěrem nabídneme shrnutí výsledků naší bakalářské práce, v rámci které jsme se nejprve podrobně věnovali teorii iontoforetické aplikace léčiv skrze kůži, a poté praktické realizaci několika demonstračních experimentů.

Naše práce spojuje poznatky z oblasti fyziky, chemie i biologie. Její teoretická část se proto dotýká všech těchto tří oblastí přírodních věd. V první kapitole jsme shrnuli všechny klíčové informace stran anatomické stavby kůže a kožních adnex. V následujících kapitolách jsme se obšírněji věnovali fyzikální stránce problematiky spojené s pohybem iontů. Nejprve jsme vysvětlili podstatu elektrického pole v okolí elektrických nábojů, které při vzniku napětí vytváří elektrický proud. Z hlediska fyzikální chemie jsme následně popsali jev elektrolyzy a zásadní předpoklady jeho vzniku, jako je především přítomnost elektrolytu a právě elektrického pole. Protože se téma naší práce dotýká aplikace elektrického proudu přímo do těla člověka, pojednáváme také o účincích elektrického proudu na lidský organismus.

Dále teoretická část obsahuje podrobnou rešerši samotné iontoforezy, a to co se týče jejího teoretického principu, konstrukce přístroje pro aplikaci terapie, a také historie. Podrobněji jsme se zde věnovali morfologii kožních vrstev, přes které musí procházet jak běžně aplikovaná léčiva pouze za pomoci lipofilního masťového základu, tak léčiva iontového charakteru, jejichž transport je usnadněn pomocí elektrického proudu. Dále v práci poskytujeme přehled nejběžnějších léčebných metod, kterými lze na základě různých indikací aplikovat léčiva pomocí iontoforezy. Zmínili jsme nejen konkrétní účinné látky transportované skrze kůži, ale také látky transportované skrze povrchové vrstvy oka. Pro doplnění jsme závěrem teoretické části krátce pojednali o metodě elektroforezy, která je postavena na podobném fyzikálním principu jako iontoforeza, avšak jedná se o metodu

analytickou.

V rámci praktické části naší bakalářské práce jsme vyzkoušeli celkem 4 pokusy, u nichž jsme testovali, zda dostatečně názorně demonstrují pohyb iontů, ke kterému dochází také při provádění iontoforézy. Pro každý z pokusů jsme navrhli unikátní aparaturu. Některé části jsme měli k dispozici, řadu z nich jsme ale museli vyrobit. K tomu jsme s výhodou využili znalosti technologie 3D tisku a chybějící díly vytiskli na 3D tiskárně. Následně jsme funkčnost sestavených aparatur ověřili praktickým pokusem a dosažený výsledek jsme zaznamenali a vyhodnotili. Můžeme konstatovat, že u tří navržených experimentů je pohyb iontů zřetelně viditelný a dosáhli jsme předpokládaného výsledku. Experiment s KMnO_4 v U-trubicí probíhal jinak, než jsme předpokládali. Z důvodu redoxních vlastností KMnO_4 nebyl pohyb iontů pozorovatelný. U posledního z realizovaných experimentů se sloučeninou KI, se nám kromě demonstrace pohybu iontů v elektrickém poli, podařilo prokázat také jejich prostup přes polopropustnou membránu. Jedná se tak o velmi názornou demonstraci iontoforetického procesu.

Důležitou součástí naší práce bylo vypracování podkladů pro realizaci praktické úlohy v rámci cvičení odborných předmětů. Pro tento účel jsme vybrali experiment, který demonstruje pohyb iontů KMnO_4 na filtračním papíře. Kritéria pro výběr byla jednoduchost provedení a názornost iontoforetického procesu. Vytvořili jsme zadání praktické úlohy, které je součástí naší práce. Pro lepší pochopení probíhajících dějů budou studenti odpovídat na několik otázek.

V závěru praktické části jsme provedli analýzu výsledků formou diskuze. Srovnali jsme je s našimi třemi hypotézami, které jsme definovali v úvodu praktické části. Výsledky experimentů velice věrně kopírují předpoklady stanovené v našich hypotézách.

Jak jsme v naší práci poznali, iontoforéza může mít široké pole uplatnění. Díky zadání bakalářské práce jsme se s touto metodou detailněji seznámili a kdyby se naskytla příležitost, rádi bychom využili přínosy a poznatky plynoucí z jejího zpracování i v rámci budoucí praxe.

Seznam použité literatury

- BENEŠ, J., D. JIRÁK a F. VÍTEK. 2015. *Základy lékařské fyziky*. 4. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-2645-1.
- ČIHÁK, Radomír. 2016. *Anatomie*. 3. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-4788-0.
- DOMB, Abraham a Wahid KHAN, eds. 2014. *Focal controlled drug delivery: Advances in delivery science and technology*. New York: Springer. ISBN 978-1-4614-9433-1.
- DRAGICEVIC, Nina a Howard I. MAIBACH, eds. 2017. *Percutaneous Penetration Enhancers Physical Methods in Penetration Enhancement*. Berlin: Springer. DOI 10.1007/978 3 662 53273 7. Dostupné z: <https://link.springer.com/book/10.1007/978 3-662-53273-7>
- GRIFFEN, Blaine D. 2018. Proposed mechanism of action of tap water iontophoresis for treatment of hyperhidrosis. *Cogent Medicine*. **5**(1), 1-7. DOI 10.1080/2331205X.2018.1486783. Dostupné z: <https://www.proquest.com/docview/2170828932/fulltextPDF/F0879846156C432FPQ/10?accountid=17116>
- GRIMNES, Sverre a Ørjan G. MARTINSEN. 2015. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. 3rd ed. London: Elsevier. ISBN 978-0-12-411470-8.
- HALLIDAY, D., R. RESNICK a J. WALKER. 2019. *Fyzika*. Brno: Nakladatelství VUTIUM. ISBN 978-80-214-4123-1.
- HASAL, Pavel et al. 2007. *Chemické inženýrství I*. 2. vyd. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze. ISBN 978-80-7080-629-6.
- KHAN, Azad. 2011. Iontophoretic Drug Delivery: History and Applications. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. **1**(3). 11-24. ISSN 2231-3354. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/280139168_Iontophoretic_Drug_Delivery_History_and_Applications#pf4
- KITTNAR, Otomar et al. 2020. *Lékařská fyziologie*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978 80 247 1963-4.
- KŘIVÁNKOVÁ, Markéta. 2019. *Somatologie: Učebnice pro střední zdravotnické školy*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-0695-0.
- NAVRÁTIL, Leoš, ed. 2019. *Fyzikální léčebné metody pro praxi*. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-0478-9.
- NAVRÁTIL, Leoš et al. 2019. *Medicínská biofyzika*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978 80 271 0209-9.

- NAVRÁTIL, Vladislav. 2011. Doplněk učebnice Halliday, D., Resnick, R., Walker, J.: Fyzika. In: Jiřina NOVOTNÁ. *Moderní trendy ve výuce matematiky a fyziky*. Brno: MU Brno. s. 78 - 84. ISBN 978-80-210-5652-7.
- NOVÁK, Josef et al. 2016. Fyzikální chemie II: bakalářský a magisterský kurz. ONDO, Daniel. *VŠCHT* [online]. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze [cit. 2021-09-2]. Dostupné z: <https://ufch.vscht.cz/studium/literatura>
- PARK, Juhyun et al. 2019. Enhanced Transdermal Drug Delivery by Sonophoresis and Simultaneous Application of Sonophoresis and Iontophoresis. *AAPS PharmSciTech* [online]. **20**(96) [cit. 2021-09-2]. DOI 10.1208/s12249-019-1309-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-019-1309-z>
- PETRILLI, Raquel a Renata Fonseca Vianna LOPEZ. 2018. Physical methods for topical skin drug delivery: concepts and applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. **54**, 1-20. ISSN 1984-8250. Dostupné z: <https://www.proquest.com/docview/2484221696/fulltext/96A50F38F8174131PQ/1?accountid=17116>
- PODĚBRADSKÝ, Jiří a Radana PODĚBRADSKÁ. 2009. *Fyzikální terapie: manuál a algoritmy*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2899-5.
- ROSINA, J., J., VRÁNOVÁ a H. KOLÁŘOVÁ. 2021. *Biofyzika: pro zdravotnické a biomedicínské obory*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978-80-271-2526-5.
- SUGIBAYASHI, Kenji, ed. 2017. *Skin Permeation and Disposition of Therapeutic and Cosmeceutical Compounds*. Tokyo: Springer. ISBN 978-4-431-56524-6.
- VAJNER, Luděk et al. 2017. *Lékařská histologie II.: mikroskopická anatomie*. 2. vyd. Praha: Karolinum. ISBN 978-80-246-3827-0.
- WANG, Yu et al. 2021. Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Delivery and Translational Research* [online]. [cit. 2021-09-2]. DOI 10.1007/s13346-021-00898-6. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-00898-6>
- WATSON, Tim. Iontophoresis. WATSON, Tim. *Electrotherapy on the web: educational resources for practitioners, students and educators* [online]. [cit. 2021-08-27]. Dostupné z: <http://www.electrotherapy.org/modality/iontophoresis>
- WESTERMEIER, Reiner. 2016. *Electrophoresis in Practice: Guide to Methods and Applications of DNA and Protein Separations*. 5th ed. Weinheim: Wiley-WCH. DOI 10.1002/9783527695188

Seznam příloh

Příloha A

A Zadání praktické úlohy

Demonstrace pohybu iontů KMnO_4 na filtračním papíře

Vypracoval:	Datum:
--------------------	---------------

Úkoly:

1. Sestavte aparaturu a proveďte experiment bez zapnutého zdroje proudu. Následně experiment zopakujte, tentokrát se zapnutým zdrojem proudu.
2. Porovnej průběh experimentu bez procházejícího a s procházejícím elektrickým proudem.
3. Co se stane, když během experimentu změníme polaritu elektrod ?
4. Z jakého důvodu je pásek navlhčen roztokem KNO_3 ?

Chemikálie: Manganistan draselný (KMnO_4), dusičnan draselný (KNO_3), voda

Pomůcky: Filtrační papír, dvě nízké skleněné nádoby, hliníková potravinářská fólie, dvě podložní sklíčka, odměrný válec, digitální váha, vodiče s krokosvorkami, zdroj stejnosměrného elektrického proudu

Teorie:

Náš experiment má demonstrovat stejné procesy, jaké jsou základem terapeutické metody nesoucí název iontoforéza. Jedná se o léčebný postup využívající působení stejnosměrného elektrického proudu k dopravě léčiva iontového charakteru skrz kůži. Tento způsob

podání je nejčastěji využíván při léčbě nadměrného pocení nebo pro aplikaci lokálních anestetik. Ve srovnání s ostatními metodami je aplikace látek iontoforézou neinvazivní a zároveň umožňuje v jejím průběhu regulovat množství vstřebávané látky nebo podávání léčiva úplně přerušit. Farmaka aplikovaná touto cestou nicméně musí mít vhodné iontové složení, což limituje množství použitelných léčiv.

Jak již bylo nastíněno, hlavním principem iontoforézy je pohyb iontů v elektrickém poli. Toto pole je vytvářeno dvěma elektrodami, mezi kterými prochází elektrický proud. Podmínkou vedení elektrického proudu je přítomnost volných nabitých částic. Nejinak je tomu také v případě vedení proudu v organismu. Na rozdíl od kovů, kde je vedení zprostředkováno volnými elektrony, je charakter vodivosti lidské tkáně připodobňován k elektrolytu, jehož nosiči elektrického náboje jsou disociované ionty.

Disociace je štěpení polárních molekul rozpuštěné látky na ionty působením polárních molekul rozpouštědla (vody). Oba ionty tvořící molekulu jsou k sobě přitahovány Coulombovou silou, která jim za normálních okolností brání oddělení. Pokud však tuto molekulu umístíme do roztoku, který je taktéž polárního charakteru, obklopí ji molekuly rozpouštědla a vzniká tzv. klastr. Molekuly klastru vytvářejí elektrické pole, které může svým působením iontovou vazbu natolik oslabit, že s přičiněním tepelných kmitů dojde k oddělení iontů - disociaci. Pokud se takto vzniklé ionty znovu potkají, mohou se sloučit (rekombinovat) za vzniku původní molekuly. Tímto procesem se ustanoví jistá rovnováha a výsledný roztok tak obsahuje disociované ionty i celé molekuly.

Samotné ionty léčiva jsou poté aktivně vtlačovány do kůže především na základě Coulombova Zákona:

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon} \frac{Q_1 Q_2}{r^2} \quad (\text{A.1})$$

kde ϵ je elektrická permitivita, Q_1 a Q_2 jsou velikosti interagujících nábojů a r je jejich vzdálenost. Tento zákon tedy popisuje síly, kterými na sebe působí dvě tělesa s nábojem, v našem případě ionty. Pokud mají dva náboje stejné znaménko, vzájemně se odpuzují. Naopak náboje s rozdílným znaménkem se přitahují. Právě tohoto poznatku iontoforéza využívá. Aby totiž bylo léčivo aktivně transportováno do kůže, musí mít stejný náboj, jako elektroda, ze které se uvolnilo. V praxi je tedy nutné aplikovat kationtová léčiva z kladně nabitých elektrody (anody), zatímco léčiva aniontového charakteru musejí být podávána

z elektrody záporné (katody).

Pokyny pro vypracování:

Před započítím samotné konstrukce aparatury, si připravte 2 % vodný roztok dusičnanu draselného (KNO_3). Celkový objem roztoku volte s ohledem na velikost použitých skleněných nádobek. Poté si z filtračního papíru vystříhnete několik pásků stejné šířky jakou má podložní skličko. Pásky nezkracujte, musejí přesahovat minimálně o 20 mm na každé straně sklička. Takto vystřižený pásek umístíte na podložní skličko takovým způsobem, aby rovnoměrně přesahoval na obě strany. Přípraveným roztokem KNO_3 dostatečně prosyťte filtrační papír a zbývající množství nalijte do dvou skleněných nádobek, které umístíte ve vhodném rozestupu na pracovní plochu. Následně položte skličko s filtračním papírem mezi dvě připravené skleněné nádoby naplněné roztokem KNO_3 , přičemž dbejte na to aby oba přesahující konce filtračního papíru byly ponořeny do roztoku. Poté vyrobte několikerým přeložením hliníkové fólie dvě elektrody, které taktéž ponořte do nádobek s roztokem. Na závěr umístíte pomocí pinzety malé zrnko KMnO_4 do středu filtračního papíru a přiklopte jej druhým podložním skličkem, aby papír nevysychal. Obě hliníkové elektrody následně připojte k opačným pólům zdroje stejnosměrného elektrického proudu pomocí vodičů s krokosvorkami. Po závěrečné kontrole zapojení nastavte na zdroji napětí 30 V a pozorujte probíhající experiment.

Použitá literatura:

HALLIDAY, D., R. RESNICK a J. WALKER. 2019. *Fyzika*. Brno: Nakladatelství VUTIUM. ISBN 978-80-214-4123-1.

NAVRÁTIL, Leoš et al. 2019. *Medicínská biofyzika*. 2. vyd. Praha: Grada. ISBN 978 80 271 0209-9.

NAVRÁTIL, Vladislav. 2011. Doplněk učebnice Halliday, D., Resnick, R., Walker, J.: Fyzika. In: Jiřina NOVOTNÁ. *Moderní trendy ve výuce matematiky a fyziky*. Brno: MU Brno. s. 78 - 84. ISBN 978-80-210-5652-7.

WANG, Yu et al. 2021. Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress. *Drug Delivery and Translational Research* [online]. [cit. 2021-09-2]. DOI 10.1007/s13346-021-00898-6. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-00898-6>