



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

HYDROGELY NA BÁZI SEMI- INTERPENETROVANÝCH POLYMERNÍCH SÍTÍ – INTELIGENTNÍ MATERIÁLY S ŘÍZENÝMI TOKOVÝMI A TRANSPORTNÍMI VLASTNOSTMI

SEMI-INTERPENETRATING POLYMER NETWORK HYDROGELS - INTELLIGENT MATERIALS
WITH CONTROLLED FLOW AND TRANSPORT PROPERTIES

AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ing. Monika Trudičová

ŠKOLITEL

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2024

KLÍČOVÁ SLOVA

hydrogel, semi-interpenetrované polymerní sítě, reologie, difúze, morfologie

KEYWORDS

hydrogel, semi-interpenetrating polymer networks, rheology, diffusion, morphology

MÍSTO ULOŽENÍ

Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie, Purkyňova 464/118, 612 00 Brno, Česká republika

OBSAH

1	Úvod	5
2	Cíle dizertační práce	6
3	Teoretická část a současný stav řešené problematiky	7
	3.1 Interpenetrované a semi-interpenetrované polymerní sítě	7
	3.2 Mechanické vlastnosti hydrogelů	7
	3.3 Transportní vlastnosti hydrogelů	8
	3.4 Hydrogely na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí.....	9
	3.5 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu	10
	3.6 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu	11
4	Experimentální část	12
	4.1 Použité materiály a přístroje	12
	4.2 Hydrogely na bázi agarózy	13
	4.2.1 Optimalizace morfologické charakterizace.....	13
	4.3 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu	14
	4.3.1 Charakterizace viskoelastických parametrů.....	14
	4.3.2 Charakterizace transportních vlastností	15
	4.3.3 Morfologická charakterizace.....	16
	4.4 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu	16
	4.4.1 Charakterizace viskoelastických parametrů.....	16
	4.4.2 Charakterizace transportních vlastností	16
	4.4.3 Strukturní charakterizace.....	17
5	Diskuze nejvýznamnějších výsledků	17
	5.1 Hydrogely na bázi agarózy	17
	5.1.1 Optimalizace morfologické charakterizace.....	17
	5.2 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu	19
	5.2.1 Charakterizace viskoelastických parametrů.....	19
	5.2.2 Charakterizace transportních vlastností	22
	5.2.3 Morfologická charakterizace.....	25
	5.3 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu	27
	5.3.1 Charakterizace viskoelastických parametrů.....	28
	5.3.2 Charakterizace transportních vlastností	29
	5.3.3 Strukturní charakterizace.....	30
6	Závěr	31
7	Použitá literatura.....	34
8	Životopis.....	41
9	Vědecká a publikační činnost.....	42

1 ÚVOD

Hydrogely, definované jako systémy skládající se z trojrozměrné sítě polymerních řetězců a vody vyplňující prostor mezi těmito makromolekulami, jsou v posledních desetiletích velmi aktuálním tématem. Velká pozornost se jim dostává zejména v medicínských aplikacích, ať už v rámci vývoje materiálů pro kryty ran, nosičů pro řízené uvolňování léčiv, nebo při přípravě scaffoldů pro tkáňové inženýrství. Hydrogely jsou stále zkoumány a hledají se různé způsoby, jak modifikovat jejich vlastnosti a relevantní materiálové parametry dle specifických potřeb konkrétní aplikace. Jeden ze základních nástrojů k modifikaci materiálových vlastností hydrogelů představuje manipulace s chemickou a morfologickou strukturou jejich vnitřní architektury.

Předložená práce se věnuje hydrogelům na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí (semi-IPN) coby jedné z nejjednodušších alternativ, jíž je možné dosáhnout manipulace s vnitřní architekturou gelů. Tato práce doplňuje a navazuje na diplomovou práci, kde byl otestován koncept semi-IPN na hydrogelech na bázi agarózy, se snahou o uplatnění tohoto konceptu na již aplikačně zajímavější materiály. Předložená dizertační práce si ve své experimentální části klade za cíl připravit a relevantními metodami strukturní a fyzikálně-chemické analýzy charakterizovat hydrogely tvořené semi-interpenetrovanými polymerními sítěmi s aplikačním potenciálem v oblasti nosičů aktivních látek. V posledních desetiletích bylo provedeno mnoho studií zaměřených na využití hydrogelů v systémech dodávání léčiva, přičemž jedny z nejčastěji diskutovaných materiálů pro tyto aplikace představují polyvinylalkohol a poly(2-hydroxyethyl-methakrylát), které byly inspirací i pro předloženou práci. Hydrogely z těchto materiálů se vyznačují biokompatibilitou a vysokou mechanickou pevností, což je pro medicínské využití činí ideálními kandidáty.

Tokové a transportní vlastnosti zaujímají klíčovou roli ve všech odvětvích hydrogelových aplikací, zároveň tyto vlastnosti přímo souvisí s jejich chemickým složením a strukturou. Vzhledem k tomuto faktu má důkladné prozkoumání vztahu mezi těmito jednotlivými vlastnostmi dopad na jejich následné aplikace a technologie, ve kterých jsou hydrogely využívány. Tyto skutečnosti jsou motivací pro předloženou práci, tedy hydrogely připraveny v rámci této práce budou podrobeny strukturní charakterizaci a budou studovány i jejich tokové a transportní vlastnosti za účelem nalezení příčinné souvislosti mezi vnitřní strukturou gelu (chemickou i morfologickou) a jeho klíčovými materiálovými vlastnostmi.

2 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem této dizertační práce je návrh, příprava a komplexní charakterizace hydrogelů na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí (semi-IPN) s potenciální aplikací v moderních nosičových systémech. Na základě zkušeností pracoviště je navržen koncept, kde gelotvorná složka těchto hydrogelů zodpovídá za jejich strukturu a mechanické vlastnosti, zatímco interpenetrující složka ovlivňuje a upravuje transportní vlastnosti bez významného zásahu do struktury. Tento koncept byl již dříve ověřen na modelovém systému semi-IPN hydrogelů, kdy jako gelotvorná složka byla použita agaróza. Cílem této práce je tedy navrhnout aplikačně zajímavé kompozice semi-interpenetrovaných hydrogelových systémů a provést jejich podrobnou charakterizaci morfologickou (tvar a velikost pórů), tokovou (reologickou) i transportní (stanovení difúzních parametrů).

Prvním dílčím cílem je optimalizace a výběr vhodné a dostupné metody morfologické charakterizace, která by byla dostatečná pro komparativní účely vzorků bez a s přídavkem interpenetrující složky. V rámci tohoto cíle je použita agaróza jakožto gelotvorná složka v různých koncentracích a s přídavkem různého množství polystyrensulfonátu sodného (PSS) jakožto interpenetrující složky. V rámci tohoto cíle jsou porovnávány získané výsledky z různých metod morfologické charakterizace lišících se dostupností, a také mírou rizika vzniku strukturních defektů spojených s procesem přípravy vzorku pro analýzu.

Druhým a třetím dílčím cílem je optimalizace přípravy a komplexní charakterizace hydrogelů, kde gelotvornou složkou je polyvinylalkohol (PVAL) síťovaný dvěma odlišnými mechanismy (cyklickým mrazením či pomocí boraxu). Vzhledem k analogickému postupu charakterizace jsou zde tyto dva cíle shrnuty dohromady. V rámci těchto cílů je sledován vliv různého přídavku polyelektrolytu PSS jakožto interpenetrující složky s cílem ovlivnit přídavkem pouze transportní vlastnosti a zachovat strukturu a viskoelastické parametry srovnatelné s hydrogelem bez přídavku PSS. Pro určení tohoto vlivu je prováděna komplexní charakterizace, která se skládá z charakterizace viskoelastických parametrů využitím oscilační reometrie, charakterizace transportních vlastností na makroskopické i mikroskopické úrovni a morfologické charakterizace.

Čtvrtým dílčím cílem je optimalizace přípravy a komplexní charakterizace hydrogelů, kde gelotvornou složkou je polyhydroxyethylmethakrylát (pHEMA). I zde je studován vliv různého přídavku polyelektrolytu PSS jakožto interpenetrující složky. Pro určení vlivu přídavku PSS na vlastnosti připravených hydrogelů je taktéž prováděna komplexní charakterizace, která je obdobná jako v případě hydrogelů na bázi PVAL s výjimkou charakterizace transportních vlastností, kdy jsou využity pouze různé difúzní experimenty na makroskopické úrovni.

Na závěr budou tyto hydrogely zhodnoceny z hlediska aplikačního potenciálu využití směřovaného do oblasti medicíny jakožto nosiče léčiv s řízeným uvolňováním či kryty ran.

3 TEORETICKÁ ČÁST A SOUČASNÝ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY

Gely obecně jsou koloidní systémy tvořené trojrozměrnou sítí vytvářející souvislou strukturu, která prostupuje celým disperzním prostředím. Na rozdíl od ostatních disperzních systémů je tedy v případě gelů spojitě nejen disperzní prostředí, ale i disperzní podíl. Pod pojmem gel se obvykle rozumí systém, který obsahuje kapalně disperzní prostředí (lyogely), ovšem jsou zde zahrnovány také xerogely, které vznikají vysušením lyogelů. Velkou a aplikačně zajímavou podmnožinou gelů jsou hydrogely, kde je disperzní prostředí tvořeno vodou. Hydrogely jsou tedy trojrozměrné a hydrofilní polymerní sítě schopné absorbovat velké množství vody. Vzhledem k vysokému obsahu vody, pórovitosti a měkké konzistenci přirozeně simulují živé tkáně [1].

3.1 Interpenetrované a semi-interpenetrované polymerní sítě

Hydrogely lze dělit na základě různých kritérií. Jedním z těchto kritérií může být polymerní složení. V rámci předložené práce je pracováno s tzv. semi-interpenetrovanými polymerními sítěmi (semi-IPN), které se spojují s interpenetrovanými polymerními sítěmi (IPN). Definice IUPAC pro IPN zní: "*Polymer obsahující dvě nebo více sítí, které jsou přinejmenším částečně propletené v molekulárním měřítku, ale nejsou vzájemně kovalentně vázané a nemohou být odděleny, pokud nebudou chemické vazby přerušeny. Směs dvou nebo více předem vytvořených polymerních sítí není IPN*" [2]. Poslední věta se přidává ke zdůraznění rozdílu mezi IPN a prostou směsí polymerů. Pokud se v síti nachází i lineární polymery, označují se tyto sítě potom jako *semi-interpenetrované polymerní sítě* (semi-IPN), přičemž definice IUPAC zní: "*Polymer obsahující jednu nebo více sítí a jeden nebo více lineárních nebo rozvětvených polymerů vyznačující se pronikáním na molekulární úrovni alespoň jedné ze sítí alespoň některými z lineárních nebo rozvětvených makromolekul*" [2]. Také zde byla přidána poznámka ke zdůraznění rozdílu mezi semi-IPN a IPN: "*Semi-IPN se odlišují od IPN, protože lineární nebo rozvětvené polymery tvořící síť mohou být principiálně odděleny od sítě polymerů, bez porušení chemické vazby*" [2].

3.2 Mechanické vlastnosti hydrogelů

Mechanické vlastnosti gelu se mohou lišit a být modulovány v závislosti na účelu využití materiálu. Změny v mechanických vlastnostech souvisejí s celou řadou proměnných (stupeň zesíťování, stupeň botnání, aj.). I přes to, že je jejich disperzní prostředí kapalně, vykazují gely v důsledku svého uspořádání řadu mechanických vlastností charakteristických pro tuhý stav. Mechanické vlastnosti jsou jedny z klíčových faktorů při jejich aplikaci, je tedy důležité je umět analyticky charakterizovat, k čemuž se využívá reologie [3].

Většina reálných materiálů částečně vykazuje deformační vlastnosti jak elastického, tak viskózního charakteru. Takovéto látky se poté označují jako viskoelastické a to,

jestli převáží jejich viskózní či elastický charakter, závisí na době a míře působení deformace. Polymerní disperze, a tedy i hydrogely, mají prakticky vždy viskoelastický charakter, a tedy jejich mechanické vlastnosti vždy závisí na mnoha faktorech (teplota, doba působení deformace). V případě mechanického namáhání viskoelastické látky se část působící energie přemění na energii elastickou a část je disipována, tudíž po odstranění napětí se část deformace odstraní okamžitě a zbytek deformace se buďto odstraní pomalou relaxací nebo nezmizí vůbec [4].

Viskoelastické parametry jsou kvantitativně charakterizovány pomocí modulů, elastická část je popisována jako G' tedy elastický modul (též paměťový modul), a viskózní část jako G'' tedy viskózní modul (též ztrátový modul). Elastický modul je mírou energie uložené při deformaci a viskózní modul odpovídá množství spotřebované energie při změně materiálu. Je možné definovat i komplexní modul G^* (komplexní číslo zahrnující příspěvek elastického i viskózního modulu), který popisuje mechanickou odolnost vzorku a lze jej zapsat jako:

$$G^* = G' + iG'' \quad (1)$$

Pro vyjádření poměru mezi viskózním a elastickým modulem se využívá taktéž ztrátový úhel δ , který se dá vyjádřit jako:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad (2)$$

Tato veličina vypovídá o tom, jaká složka deformačního chování převládá v materiálu, pokud je roven 45° jsou elastický a viskózní příspěvek vyrovnány, pokud je větší než 45° , tak převládá viskózní složka a pokud je tedy menší než 45° převládá elastická složka [4, 5].

3.3 Transportní vlastnosti hydrogelů

K transportu látek v hydrogelech dochází působením difúze. Difúze obecně označuje proces, při kterém se částice určité složky systému (například molekuly, atomy, koloidní částice) samovolně rozptylují v prostoru se snahou o rovnoměrné prostoupení v celém objemu. Difúze je způsobena neuspořádaným pohybem molekul, v případě částic v disperzních systémech molekuly mění svou pozici na základě *Brownova pohybu*. Tento pohyb molekul, jak už vypovídá jeho název, je náhodný a molekula se tedy nepohybuje po žádné preferované trajektorii. I přes tento fakt je difúze makroskopicky pozorována jako pohyb molekul z místa o vyšší koncentraci do míst s nižší koncentrací. Rychlost šíření částic je ovlivněna velikostí částic, teplotou i vlastnostmi prostředí, matematicky tento proces popisují tzv. *Fickovy zákony* [6]. Z těchto zákonů poté vychází modely popisující difúzi pro různé systémy.

V rámci předložené práce byla jako preferovaná metoda pro určení transportních vlastností vybrána metoda nekonečného difúzního páru. Tato difúzní metoda je obecně vhodná pro stanovení difúzního koeficientu u látek pevných, případně polotuhých (např. gelů). Její princip spočívá v experimentu, kde jsou dva vzorky, které mají různé koncentrace difundující látky (látky tak difunduje z míst o vyšší

koncentraci do míst s nižší koncentrací a dochází tedy k samovolnému transportu látky). Oba vzorky jsou na začátku experimentu spojeny, dochází tak k transportu sledované látky ze zdrojové části do části přijímací, po uplynutí zvoleného času jsou části rozpojeny a v přijímací části (případně v obou částech) je změřena koncentrace sledované látky v různých polohách [7, 8]. Z dat můžeme získat koncentrační profily měřených experimentů a celkový tok difundující látky do média. Použitím rovnic (3) a (4) níže můžeme stanovit difuzní koeficient D .

$$\frac{c_1 - \bar{c}_1}{c_{1\infty} - \bar{c}_1} = \operatorname{erf} \frac{x}{\sqrt{4Dt}}, \quad (3)$$

$$n_1 = \sqrt{\frac{4Dt_0}{\pi}} (\bar{c}_1 - c_{1\infty}), \quad (4)$$

kde $c_{1\infty}$ je původní koncentrace v přijímací části, \bar{c}_1 je konečná koncentrace na rozhraní (daná aritmetickým průměrem c_1 a $c_{1\infty}$), n_1 je celkové množství transportované skrz rozhraní za čas t_0 .

3.4 Hydrogely na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí

V posledních letech se semi-interpenetrované (semi-IPN) a interpenetrované (IPN) polymerní sítě objevují jako inovativní biomateriály pro dodávání léků a jako scaffoldy pro buněčné kultury [9]. Výhoda těchto sítí je v tom, že může docházet k synergickému efektu jednotlivých komponent, čehož lze využít k úpravě a přizpůsobení charakteristik výsledného materiálu tak, aby odpovídaly specifickým potřebám. Jedna z vlastností, které činí hydrogely velmi užitečnými v systémech dodávání léčiv, je například jejich reakce na okolní podněty, která může být snadno vnesena do hydrogelové sítě při výrobě. Reagují na změny okolního prostředí, jako je pH nebo teplota, například pH senzitivní hydrogely jsou užitečné při orálním podání, kdy dokážou ochránit peptidy/proteiny léků před trávicím traktem [10, 11]. Kyselina akrylová a kyselina methakrylová [11] jsou jedny z nejčastěji používaných monomerů pro výrobu aniontových hydrogelů citlivých na pH, zatímco pro výrobu kationtových hydrogelů se používá 2-dimethylaminoethylester kyseliny methakrylové [13]. Pro výrobu hydrogelů citlivých na teplotu je vhodný např. N-isopropylakrylamid [10].

Zajímavou, avšak stále nedostatečně prozkoumanou cestou k vytvoření aplikačně zajímavých materiálů jsou semi-IPN a IPN sítě využívající převážně polyelektrolyty k řízení struktury a vlastností. Například *Dragana a spol.* [14] se ve své práci zaměřili na přípravu nových multi-stimulačně reagujících hydrogelů se semi-interpenetrujícími polymerními sítěmi (semi-IPN) polymerací N, N-dimethylaminoethyl methakrylátu (DMAEM) v přítomnosti bramborového škrobu nebo aniontově modifikovaného bramborového škrobu. Velikost pórů se snížila se zvyšováním obsahu polysacharidů a se zvyšováním koncentrace monomerů v matici, velikost pórů byla vždy větší v případě inkorporace modifikovaného škrobu (například 22–45 μm ve srovnání s 19–35 μm) kvůli interakcím mezi maticí a anionty škrobu. *Dragana a spol.* [15] se již dříve zabývali přípravou

makroporézních iontových kompozitních kryogelů sestávajících se ze dvou nezávisle zesíťovaných a opačně nabitých sítí. Byly připraveny semi-IPN sítě postupným zesíťováním akrylamidu s N, N'-methylenbisakrylamidem v přítomnosti chitosanu, který byl poté taktéž síťován využitím epichlorhydrinu v alkalickém prostředí za vzniku IPN. Analýza mikrofotografií z rastrovacího elektronového mikroskopu prokázala vzájemné propojení makropórů, a to jak v semi-IPN, tak v plně IPN kryogelech. Vytvořená aniontová matrice během tvorby druhé sítě vedla k vysoké sorpční kapacitě modelového kationtového barviva (methylenové modři).

Elektrostatické interakce v gelu semi-IPN sítě taktéž mohou řídit postsyntetické zavádění, dlouhodobou retenci a následné uvolňování kationtových antibiotik s malou molekulou. *Wu a spol.* [16] ve své práci zavedli elektrostatický náboj do jinak neutrálního gelu polyethylenglykolu (PEG), elektrostatický náboj byl zaveden do PEG hydrogelu polymerizací PEG-diakrylátu v přítomnosti polyakrylové kyseliny (PAA) s vysokou molekulovou hmotností, aby se vytvořila semi-interpenetrující polymerní síť PAA zachycená v gelové síti. PEG/PAA semi-IPN gely absorbují více než 40krát více antibiotik než PEG gely bez PAA, většina tohoto antibiotika navíc po ponoření do tlumivého roztoku bez antibiotik zůstala v hydrogelu.

3.5 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu

Hydrogely PVAI je možno vytvořit různým síťováním, například síťováním s boraxem. Vliv koncentrace PVAI/boraxu a stupně hydrolyzy PVAI na fyzikální a reologické vlastnosti hydrogelu zkoumali *Murphy a spol.* ve studii [17]. Vyšší koncentrace PVAI vedla k nárůstu tuhosti hydrogelu při konstantní koncentraci boraxu, tento nárůst byl vyvolán pravděpodobně větším počtem interakcí polymer-polymer, a tudíž větší hustotou zesíťování. Stejný efekt byl pozorován i po zvýšení koncentrace boraxu, kde docházelo ke zvýšení interakcí mezi PVAI a boraxem. V případě zvyšování koncentrace PVAI se zvyšuje pravděpodobnost interakcí polymer-polymer a pravděpodobnost ustanovení rovnováhy di-diolových vazeb mezi PVAI a boraxem. V případě zvyšování koncentrace boraxu se zvyšuje počet di-diolových vazeb a další zvýšení koncentrace způsobuje zvýšení hustoty síťování z důvodu oslabení elektrostatického odpuzování mono-diolových vazeb prostřednictvím sodných kationtů. V této studii byla zkoumána i bioadhezivita a difúzivita. S vyšší koncentrací boraxu byl sledován pokles v biodhazivitě (kvůli zvýšené hustotě síťování a snížené flexibilitě sítě). Autoři studie upozornili, že je potřeba najít vhodný poměr, aby bylo dosaženo rovnováhy mezi sledovanými vlastnostmi.

Holloway a spol. [18] se na rozdíl od předchozí studie zabývali fyzikálně zesíťovanými PVAI hydrogely. Metoda přípravy těchto hydrogelů spočívá v cyklech zmrazování a rozmrazování roztoku PVAI. Více studií již dříve poukázalo na dva mechanismy zodpovědné za mechanické vlastnosti PVAI hydrogelu [18, 19]. Jako primární mechanismus je považována krystalizace, ke které dochází během mrazení. Poté také fázová separace vyvolaná fázovou přeměnou vody na led. Autoři této studie

se zabývali účinkem fázové separace na vlastnosti hydrogelu tvořeného pomocí deseti cyklů pravidelného zmrazování a rozmrazování. Takto připravené hydrogely porovnávali s PVAI hydrogely vytvořenými stárnutím, tedy postupnou krystalizací, roztoku PVAI (při stárnutí nedochází k fázové separaci). Vlastnosti byly sledovány z pohledu reologie a mikrostruktury. U PVAI hydrogelů tvořených metodou *freeze-thaw* byl pozorován lineární nárůst pevnosti v rámci prvních šesti cyklů, poté se už hodnota nezvyšovala. Sledováním mikrostruktury byla se zvyšováním koncentrace polymeru a se zvyšováním počtu cyklů potvrzena větší porozita a přítomnost oblastí se stále vyšší koncentrací PVAI. Autoři studie to vysvětlili tím, že během zmrazování jsou následkem fázové přeměny vody na led vytlačovány PVAI řetězce, v důsledku čehož se vytváří oblast s vyšší koncentrací PVAI. Tento proces se pravidelně s každým cyklem opakuje, tím pádem je postupně snižována vzdálenost mezi jednotlivými řetězci PVAI, což napomáhá krystalizaci a tvorbě vodíkových vazeb. Postupným stárnutím vodného roztoku PVAI došlo ke tvorbě hydrogelu pouze v případě vodných roztoků PVAI o vyšší koncentraci (30 a 35 hm. %). Autoři této studie potvrdili přítomnost dvou odlišných mechanismů, které mají vliv na výsledné vlastnosti hydrogelů vytvořených metodou *freeze-thaw*. Zajímavým poznatkem je tvorba krystalů již v průběhu prvního cyklu, zatímco fázová separace PVAI převládá až v pozdějších cyklech.

Tvorba krystalů hraje tedy klíčovou roli při vzniku PVAI hydrogelů síťovaných fyzikálně metodou *freeze-thaw*, přidání dalšího polymeru zejména při vysokých koncentracích může narušit uspořádání PVAI řetězců, což omezí gelaci a sníží pevnost hydrogelu [20]. Tento jev již byl popsán v několika případech, kdy byly připravovány semi-IPN hydrogely s fyzikálně síťovaným PVAI a lineárním polymerem, jako například alginát sodný [21] či kyselina hyaluronová [22]. Obecně se doporučuje, pokud je příprava semi-IPN hydrogelů potřeba vzhledem k přínosu polymeru pro aplikovatelnost hydrogelu, používat nižší koncentrace k zabránění vlivu na pevnost gelu či jeho mechanické vlastnosti. V literatuře lze taktéž nalézt případy, kdy naopak polymer přispěl k vhodným mechanickým vlastnostem hydrogelů. Například *Liang a spol.* [23] připravili fyzikálně síťované PVAI hydrogely ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po 12 hodin) do kterých inkorporovali přírodní polymery odvozené z aminokyselin poly(N-acryloyl-2-glycin) a připravili tak hydrogely s laditelnými mechanickými vlastnostmi, kdy přídavek polymeru zvyšoval mechanickou tuhost.

3.6 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu

Hydrogely, které jsou tvořeny polyhydroxyethylmethakrylátem (pHEMA), se obvykle syntetizují polymerací methakrylátů s volnými radikály. Druh použitého síťovacího činidla při této syntéze bude mít výrazný vliv na výsledný hydrogel. Proto se ve své studii *Lou a spol.* [24] zaměřili na porovnání hydrogelů vytvořených s různými síťovadly. Poly(2-hydroxyethyl-methakrylátové) hydrogely byly připraveny v přítomnosti 30 hm. % vody za použití dvou sérií síťovacích činidel, včetně činidel obsahující divynilové (ethylenglykoldimethakrylát, 1,4-butandiol-

dimethakrylát, 2,3-dihydroxybutandiol 1,4-dimethakrylát) a diallylové (1,5-hexadien-3,4-diol a 1,5-hexadien) skupiny, v koncentračním rozmezí mezi 0,1 až 5 molárními %. Mnohem nižší účinnost síťování byla pozorována u 1,5-hexadien-3,4-diolu než u ethylenglykoldimethakrylátu. Kromě síťovacího činidla bude mít na vlastnosti výsledného hydrogelu vliv i použitý iniciátor. Tento fakt byl nejspíš motivací pro práci *Senola a Akyola*, kteří se ve své studii [25] zabývali vlivem iniciátoru na vlastnosti uvolňování léčiva. Za účelem zkoumání vlivu fotoiniciátorů na chování uvolňovaných léčiv u výsledných hydrogelů byly použity tři různé fotoiniciátory, konkrétně 2,2-dimethoxy-2-fenyl-acetofenon (Irgacure 651), 1-hydroxycyklohexylfenylketon (Irgacure 184) a 2-hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)-2-methylpropiofenon (Irgacure 2959). Výsledky ukázaly, že hydrogely syntetizované za použití Irgacure 2959 uvolnily maximální množství hydrochloridu donepezilu.

Porézní struktura zesíťovaného PHEMA může být klasifikována jako homogenní nebo heterogenní. Homogenní hydrogely mají objem pórů, který je zanedbatelný ve vztahu k objemu obsazenému polymerními řetězci, jedná se o materiály neporézní až mikroporézní (10–100 nm) a mohou být průhledné až opalescentní. Heterogenní hydrogely budou mít ve srovnání s polymerními řetězci vysoký objem pórů. Heterogenní hydrogely se obecně získávají polymerací v roztoku a mají vzhled od opalescentního k neprůhlednému s póry v rozmezí od 100 nm do 1 mm [26].

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

V rámci experimentální části předložené práce byly navrženy materiály pro přípravu modelových hydrogelových systémů na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí, které by potenciální využití mohly najít v oblasti medicíny jakožto nosiče léčiv s řízeným uvolňováním. Konkrétně se jednalo o hydrogelové materiály, kde gelotvornou složku tvořil buď polyvinylalkohol či polyhydroxyethylmethakrylát a interpenetrující složkou byl polystyrensulfonát sodný. U výsledných hydrogelů byla provedena charakterizace jejich viskoelastických, transportních a morfologických vlastností.

4.1 Použité materiály a přístroje

Chemikálie		
Agaróza, low EEO	Sigma-Aldrich	#SLCB8393
Polystyrensulfonát sodný; 76,3 kDa	Sigma-Aldrich	#BCBL4875V
Polyvinylalkohol, 156,4 kDa	Sigma-Aldrich	#MKCJ9195
Rhodamin 6G, 95%	Sigma-Aldrich	#BCBX7237
Methylenová modř hydrát, p.a.	PENTA, s.r.o.	#1801300113
Dekahydrát tetraboritanu sodného (borax), p.a.	LACHEMA	#214981177
2-hydroxyethylmetakrylát (HEMA), 97%	Sigma-Aldrich	#STBK6268
Ethylenglykoldimethakrylát (EGDMA), 98%	Sigma-Aldrich	#MKCR5592
Irgacure 2959, 98%	Sigma-Aldrich	#MKCJ2151

Přístroje	
Ultrazvuková lázeň Sonorex Digitec DT 31 H	Bandelin Electronic GmbH
Magnetická míchačka s ohřevem Hei-Tec	Heidolph Instruments GmbH
Lyofilizátor VirTis BenchTop 4K ZL	SP Industries Inc.
Vakuová naprašovačka POLARON SC7640	Quorum Technologies
Rastrovací elektronový mikroskop EVO LS 10	Carl Zeiss AG
Vysokotlaký mrazák Leica EM ICE	Leica Microsystems GmbH
Kryo-rastrovací elektronový mikroskop MAGELLAN 400	FEI company (ThermoFisher)
Mikroskop atomárních sil NanoWizard 4 XP BioScience	Bruker Corporation
UV-VIS spektrometr U-3900H	Hitachi High-Tech Corp.
Reometr MCR 72	Anton Paar Czech Republic
UV-VIS spektrometr Varian Cary 50	Varian, Inc. (Agilent Tech.)
Konfokální fluorescenční mikroskop MicroTime 200	PicoQuant
Senzor záření X9-7	Gigahertz-Optik
Žárovka, HQL 125W	OSRAM GmbH

4.2 Hydrogely na bázi agarózy

Je známo, že póry agarózových hydrogelů se zmenšují se zvětšující se koncentrací polymeru [27–30], proto byly pro optimalizaci morfologické charakterizace vybrány a připraveny hydrogely o různých koncentracích agarózy (konkrétně 0,5; 1; 2 a 4 hmotnostních %). Gely byly připraveny dle následujícího postupu: vypočítané množství agarózy bylo naváženo s přesností na 4 desetinná místa a smícháno s 10 ml deionizované vody. Za stálého míchání poté došlo k ohřívání směsi na 85 °C do úplného rozpuštění polymeru (indikováno transparentním roztokem). Poté byl teplý roztok vložen do předehřáté ultrazvukové lázně k odplynění roztoku (po dobu 1 minuty). Gelace probíhala zchladnutím roztoku na laboratorní teplotu.

V případě přípravy semi-interpenetrovaných hydrogelů byl do roztoku před zahříváním přidán polyelektrolyt (PSS) v takovém množství, aby výsledná hmotnostní koncentrace v hydrogelu byla: 0,002; 0,005; 0,01 a 0,1 hm. %.

4.2.1 Optimalizace morfologické charakterizace

Experimenty realizované v rámci diplomové práce autorky předložené dizertační práce [31] vedly k poznatku, že rychlost mrazení předcházející vysušení vzorku ovlivňuje míru destrukce vnitřní struktury. Proto se prvním cílem předložené práce stala optimalizace morfologické charakterizace, kde bylo snahou vysušit hydrogel způsobem, díky kterému by si zachoval svou původní vnitřní strukturu i ve formě suchého gelu.

4.2.1.1 Rastrovací elektronová mikroskopie

Na základě předchozích zkušeností [31] byly gely před pozorováním ve vysušeném stavu mrazeny šokově ponořením do kapalného dusíku (cca $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) a následně lyofilizovány. Tento postup měl zajistit minimalizaci vzniku artefaktů, a tedy přiblížení pozorované struktury k reálné podobě v nabotnalé formě [32–34]. Byla prověřována opakovatelnost tohoto postupu. Z vysušených vzorků byly vybrány vždy přibližně 3 menší kousky z různých částí k zajištění reprezentativních výsledků. Na ně byla pomocí vakuové naprašovačky (POLARON) nanášena tenká vrstva zlata (cca 10 nm), poté byly vzorky přeneseny a pozorovány v rastrovacím elektronovém mikroskopu ZEISS EVO LS 10 v módu sekundárních elektronů s urychlovacím napětím 5 kV (zvoleno nižší napětí, aby nedocházelo k nabíjení vzorků). Získané mikrofotografie byly podrobeny obrazové analýze s využitím volně dostupného softwaru *ImageJ* [35].

4.3 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu

Jako první z kandidátních materiálů pro přípravu hydrogelů s medicínským aplikačním potenciálem byl na základě rešerše vybrán polyvinylalkohol (PVAI). Možnosti aplikace těchto materiálů shrnuje např. *Wang a spol.* [36]. V předložené práci byly tedy optimalizované a charakterizované hydrogely na bázi PVAI připravené dvěma odlišnými typy síťování a s různými přísadkami interpenetrující složky (polyelektrolyt polystyrenulfonát sodný).

4.3.1 Charakterizace viskoelastických parametrů

Viskoelastické parametry hydrogelů byly studovány standardními reologickými testy, konkrétně oscilační smykovou reometrií. Pro měření viskoelastických parametrů byl používán reometr Anton Paar MCR 72 a ocelová geometrie v uspořádání deska-deska s kolmými vryty (originální název *cross-hedged*) o průměru senzoru 25 mm. V rámci měření byly provedeny jak testy amplitudové sloužící k získání hranice lineární viskoelastické oblasti (LVO), tak také testy frekvenční, z těchto testů poté byly určeny a dopočítány hodnoty komplexního modulu v LVO oblasti, amplitudy deformace na konci LVO, hustota sítě a velikosti sítě [37] („*mesh-size*“). Parametry jednotlivých testů jsou zobrazeny níže (tabulka 1).

Tabulka 1: Nastavené podmínky pro jednotlivé testy při měření na reometru.

	Amplitudový test	Frekvenční test
Teplota	25 °C	25 °C
Frekvence oscilace	1 Hz	0,01–100 Hz
Amplituda deformace	0,01–1000 %	1 %
Body na dekádu	6	6

Hodnoty komplexního modulu byly dopočítány dle rovnice (1) z hodnot viskoelastických modulů získaných z amplitudových testů v oblasti LVO, kde konec LVO (tedy hodnota amplitudy deformace) byl určen v místě, kde se elastický modul lišil od průměrných hodnot ze začátku LVO o více než 5 % [38]. Z frekvenčních testů byly dopočítány hodnoty hustoty sítě a velikosti sítě. Hustota sítě (ρ_x , mol·m⁻³), která popisuje počet elasticky aktivních spojů v síti na jednotku objemu, může být vypočtena na základě teorie elasticity pryže dle rovnice [38, 39]:

$$\rho_x = \frac{G_e}{RT} \quad (5)$$

kde G_e je hodnota elastického modulu v oblasti plató získaná z frekvenčních testů, R plynová konstanta (8,314 J·K⁻¹·mol⁻¹) a T je teplota (298,15 K). Na základě této hodnoty lze určit velikost ok sítě, která je definována jako vzdálenost mezi jednotlivými uzly sítě a může být tedy dopočtena na základě teorie elasticity pryže dle rovnice [40, 41]:

$$\xi = \sqrt[3]{\frac{6}{\pi\rho_x N_A}} \quad (6)$$

kde N_A je Avogadrova konstanta (6,022·10²³ mol⁻¹) a je předpokládán kulovitý tvar ok sítě.

4.3.2 Charakterizace transportních vlastností

Pro zkoumání difúzních procesů v hydrogelech na bázi PVA1 připravených v rámci předložené práce byla na základě teoretických poznatků vybrána metoda nekonečného difúzního páru. Byl připraven zdrojový gel s nenulovou koncentrací (0,008 g·l⁻¹) difundující složky a přijímací gel s nulovou koncentrací difundující složky obsahující různé koncentrace polystyrenulfonátu sodného (PSS) jakožto semi-IPN komponenty (0; 0,002; 0,005; 0,01 a 0,1 hm. %). Difundující složkou byla modelová kationtová léčiva, kdy rhodamin 6G (R6G; mol. hmotnost: 479,02 g·mol⁻¹) je studován pro jeho potenciální protinádorovou aktivitu [42] a methylenová modř (MM; mol. hmotnost 319,85 g·mol⁻¹), běžně používaná například proti malárii, je v poslední době studována pro své antioxidační účinky [43].

Měření absorbance probíhalo v různých časových intervalech (24, 48 a 72 hodin) v přijímacím gelu v různých vzdálenostech od rozhraní mezi zdrojovým a přijímacím gelem. Pro potlačení vlivu rozptylu světla na polymerních řetězcích tvořících gelovou síť byly od absorpčního maxima (hodnota 530 nm pro R6G a 665 nm pro MM) odečtené průměrné hodnoty naměřené v rozmezí, kde se předpokládá nulová absorbance difundující látky (400–440 nm a 630–800 nm pro R6G; 400–500 nm a 730–800 nm pro MM). Z absorpčních spekter byly získány experimentální hodnoty koncentrací pro různá místa v kyvetě v jednotlivých časech (koncentrační profily), které byly pomocí doplňku Řešitel (v programu MS Excel) proloženy matematickým modelem (difúzní rovnicí) dle rovnice (7) uvedené níže (odvozené od rovnice (3)) [7, 44]. K proložení experimentálních dat teoretickým modelem byla použita metoda

nejmenších čtverců, na základě které byla stanovena koncentrace na rozhraní a difúzní koeficient.

$$c(x) = c_0 \cdot \operatorname{erfc} \frac{x}{\sqrt{4D_{\text{eff}}t}} \quad (7)$$

kde $c(x)$ je koncentrace ve vzdálenosti x od rozhraní (v $\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$), c_0 je koncentrace (v $\text{g} \cdot \text{m}^{-3}$) na rozhraní, x je vzdálenost od rozhraní, t je čas (v sekundách) a D_{eff} je efektivní difúzní koeficient [7].

4.3.3 Morfologická charakterizace

Hydrogely byly pro potřeby charakterizace morfologie podrobeny pozorování pod rastrovacím elektronovým mikroskopem. Vlastní analýza SEM probíhala dle kapitoly 4.2.1.1.

4.4 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu

Dalším aplikačně zajímavým materiálem, který byl vybrán pro předloženou práci, byly hydrogely na bázi chemicky síťovaného poly(2-hydroxyethylmethakrylátu). Tyto hydrogely jsou známy již od roku 1960, kdy se objevily jako první v literatuře popsané materiály vykazující typické vlastnosti pro hydrogely [45]. Od té doby se těší velkému zájmu hlavně v oblasti medicíny [46, 47].

4.4.1 Charakterizace viskoelastických parametrů

Charakterizace viskoelastických parametrů probíhala dle kapitoly 4.3.1 na výsledných hydrogelech připravených pomocí fotoiniciace, a to s přídavkem, resp. bez přídavku PSS jakožto interpenetrující složky.

4.4.2 Charakterizace transportních vlastností

Pro charakterizaci transportních vlastností gelu a vlivu přídavku polyelektrolytu bylo využito různých difúzních experimentů, kde barviva rhodamin 6G a methylenová modř sloužily jako difúzní sondy. Konkrétně se jednalo o sledování množství barviva absorbovaného do hydrogelu z roztoku a o uvolňování barviva z hydrogelu do vody. V rámci optimalizace charakterizace transportních vlastností byly testovány různé koncentrace barviva pro oba tyto typy difúzních experimentů, a to pouze na hydrogelu bez a s přídavkem 0,01 hm. % polyelektrolytu PSS [48].

V předložené práci budou uvedeny výsledky z uvolňovacích experimentů, kdy jednotlivé vzorky bez a s různými přídavky PSS byly vloženy na 24 hodin do 25 ml roztoku barviva o koncentraci $0,1 \text{ g} \cdot \text{l}^{-1}$ a poté do 25 ml deionizované vody. Zbylý roztok po absorpci barviva byl naředěn a spektrofotometricky analyzován k určení úbytku barviva. Při následně realizovaném zpětném uvolňování barviva z gelu byla sledována v různých časech absorbance roztoku, do kterého se difúzní sonda uvolňovala. Pokud to bylo možné, byl určen i efektivní difúzní koeficient a to tak, že bylo vyjádřeno celkové množství barviva v určitém čase jako podíl uvolněného množství dané látky v čase (n_t) ku množství látky v rovnováze (n_{rov}), které bylo

vyneseno v závislosti na odmocnině z času (rovnice (8)). Efektivní difúzní koeficient byl poté určen ze směrnice této závislosti dle rovnice (9) (rozměry uvolňovacího média (hydrogelu) byly uvažovány jako koule s průměrem δ) [7, 49]:

$$\frac{n_t}{n_{\text{rov}}} = \frac{4}{\delta} \sqrt{\left(\frac{D_{\text{eff}}}{\pi}\right)} \cdot \sqrt{t} \quad (8)$$

$$D_{\text{eff}} = \left(k \cdot \frac{\delta}{2}\right)^2 \cdot \pi. \quad (9)$$

4.4.3 Morfologická charakterizace

Pro potřeby morfologické charakterizace vzniklých hydrogelů byla opět jako hlavní metoda použita rastrovací elektronová mikroskopie, kde bylo postupováno dle kapitoly 4.2.1.1.

5 DISKUZE NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ

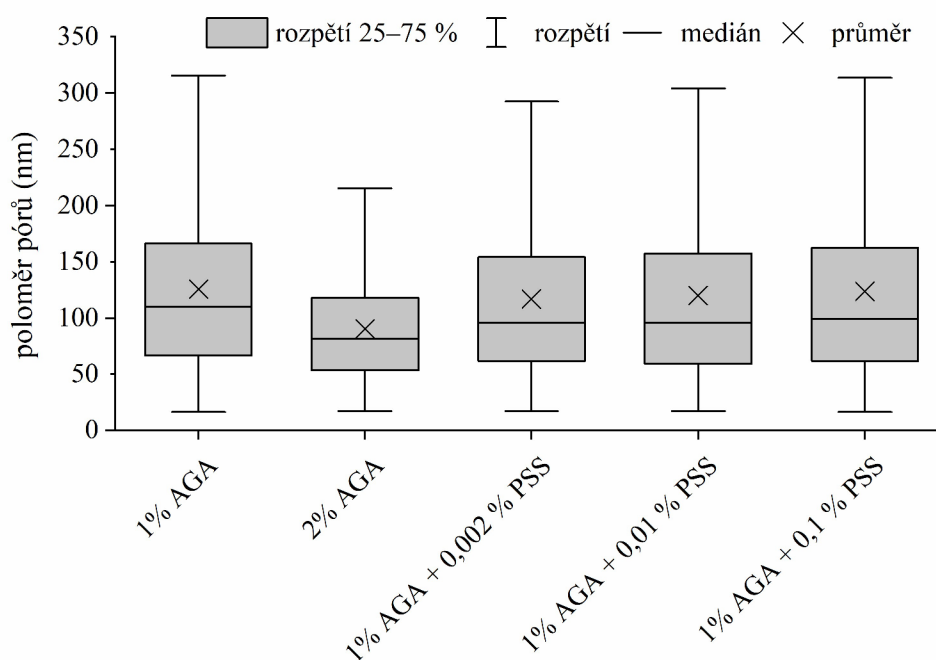
5.1 Hydrogely na bázi agarózy

5.1.1 Optimalizace morfologické charakterizace

V rámci diplomové práce autorky předložené práce [31] bylo zjištěno, že vhodnou přípravou vzorků hydrogelů je možné minimalizovat strukturní artefakty vznikající jejich vysoušením. Konkrétně se jednalo o sušení vymrazením (lyofilizaci), před tímto krokem ovšem byly vzorky zmrazeny šokově kapalným dusíkem. Kapalným dusíkem se v běžné praxi používá ke kryofixaci, kdy šokovým zmrazením nedochází k formování krystalického ledu, ale dochází ke vzniku amorfního ledu [50], který nezanechává ve struktuře artefakty způsobené objemovou změnou. Použití dusíku ovšem není nejvhodnější způsob šokového mrazení vzhledem k faktu, že jeho vypařování vytváří kolem vzorku vrstvu plynu, která zabraňuje přesunu tepla do vzorku (*Leidenfrostův efekt*). I přes skutečnost, že z hlediska zamezení *Leidenfrostova efektu* je vhodnější použití ethanu [51], ve prospěch kapalného dusíku mluví lepší dostupnost, proto byl i tento postup zvolen v předložené práci. Při zvolení vhodných rozměrů vzorků došlo k získání reprodukovatelných výsledků. Pro pořízené mikrofotografie jednotlivých vzorků byla provedena obrazová analýza pomocí softwaru *ImageJ*. Takto byla získána plocha jednotlivých ok sítě a za předpokladu, že se jedná o kulovitý tvar, byly dopočteny poloměry pórů. Výsledky z obrazové analýzy (obrázek 1) podporují tvrzení, že se zvyšující se koncentrací agarózy se póry zmenšují, ovšem s přidávkem PSS nedochází k pozorovatelné změně ve velikosti ok.

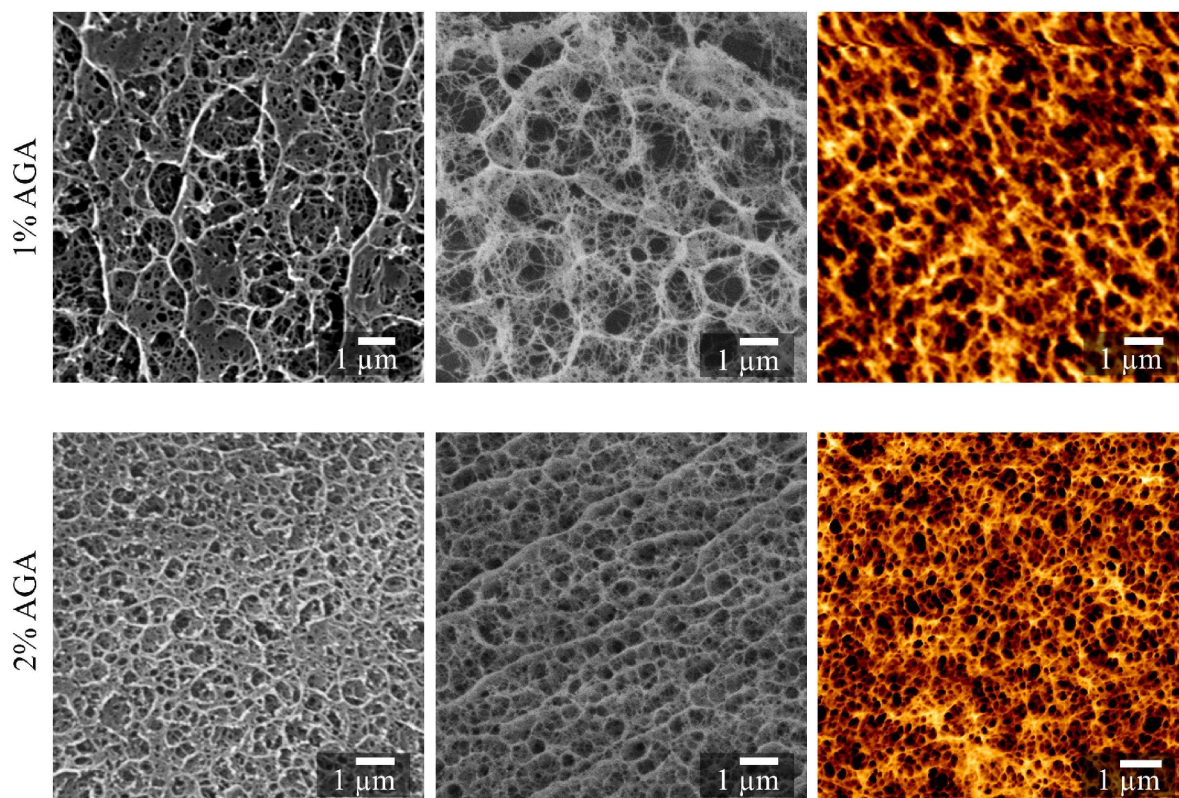
Vzhledem k tomu, že klasickou rastrovací elektronovou mikroskopií je možné analyzovat vzorky pouze ve vysušeném stavu, dá se očekávat, že proces sušení vnáší do struktury artefakty a výsledné vyobrazení struktury tak bude zaneseno chybou. Z tohoto důvodu byla testována taktéž kryo-rastrovací elektronová mikroskopie ve spolupráci s ÚPT AV ČR, kdy dochází ke kryogenní fixaci vzorků pomocí kapalného dusíku (*plunge freezing*) a k sublimaci vody poté dochází přímo v mikroskopu. Tato metoda ovšem také může nést artefakty ve struktuře, které mohou být vzhledem

k jejich velikosti snadněji přehlednější oproti klasické rastrovací elektronové mikroskopii [52]. Řešení tohoto problému by mohla nabídnout mikroskopie atomárních sil, u které lze provádět pozorování za normálních laboratorních podmínek a není tedy potřeba vzorky upravovat [53, 54]. Je ovšem důležité zamezit změnám v hydrogelu v průběhu měření, tomuto problému se věnovali kolegové na pracovišti [55] a alespoň pro modelové hydrogely s agarózou jakožto gelotvornou složkou se jim povedlo získat zobrazení struktury hydrogelu v nativním (hydratovaném) stavu.



Obrázek 1: Krabicový graf (boxplot) poloměrů pórů získaných obrazovou analýzou mikrofotografií získaných ze SEM s využitím softwaru ImageJ pro agarózové hydrogely.

Porovnání morfologií získaných jednotlivými metodami lze vidět níže (obrázek 2), všechny metody zobrazují strukturu jako propojenou síť s různě velkými oky, je zde patrný i rozdíl mezi různými koncentracemi gelotvorné složky v hydrogelu. S narůstající koncentrací se síť jeví hustší a póry menší. Na základě těchto výsledků lze i klasickou rastrovací elektronovou mikroskopii, která je dostupnou technikou, při správném postupu přípravy vzorku považovat za dostatečnou pro zobrazení struktury blízké reálné podobě.



Obrázek 2: Vnitřní morfologie agarózových hydrogelů pozorována různými metodami, zleva: SEM, kryo-SEM a AFM (AFM snímky převzaty z [55]).

5.2 Hydrogely na bázi polyvinylalkoholu

Koncept semi-IPN hydrogelů, kdy gelotvorná složka slouží jako základ pro viskoelastické parametry vycházející z morfologie hydrogelu a interpenetrující polymer ovlivňuje transportní vlastnosti svými chemickými vlastnostmi, se osvědčila u modelového hydrogelového systému založeném na agaróze jakožto gelotvorné složce. Dalším cílem předložené práce bylo tuto myšlenku aplikovat i na složitější, aplikačně zajímavější systémy. Jako první byl vybrán systém s PVAI jakožto gelotvornou složkou, vzhledem k jeho běžnému užívání a dostupnosti [32–34].

5.2.1 Charakterizace viskoelastických parametrů

5.2.1.1 Hydrogely síťované cyklickým mrazením

Pro přehlednost výsledků byla pro všechny vzorky v LVO určena velikost komplexního modulu (dle rovnice (1)) představující celkovou rigiditu vzorku (tabulka 2) a fázový úhel (dle rovnice (2), tabulka 2) udávající poměr mezi viskózním a elastickým modulem (do 45° se jedná o viskoelastický materiál s převahou elasticity). Z těchto výsledků je zřejmé, že nejméně rigidním vzorkem je hydrogel s nejvyšším přídatkem PSS, který se oproti ostatním přídatkům významně liší. Pro hydrogely byla z amplitudových testů určena i hranice LVO. Pro většinu zvolených hydrogelů končí LVO kolem 60 % (tabulka 2). Přídatkem PSS do 0,01 hm. % výrazně neovlivňuje viskoelastické parametry, jak je patrné, velikost komplexního modulu se

výrazně neliší, tedy schopnost odolávat dané deformaci je obdobná mezi jednotlivými vzorky. Pouze vzorek s nejvyšším přídatkem PSS (tedy 0,1 hm. %) se liší oproti ostatním, LVO je kratší a velikost komplexního modulu je nižší. Což naznačuje, že při vyšším přídatku polystyrenulfonát sodný svými elektrostatickými interakcemi již ovlivňuje zásadním způsobem strukturu vzniklého hydrogelu. Pro vznik semi-IPN hydrogelů, kdy interpenetrující složka nezasahuje do struktury, je tedy důležité volit nižší koncentrace (do 0,01 hm. %).

Tabulka 2: Vypočítané hodnoty amplitudy deformace na konci LVO, velikosti komplexních modulů a hodnoty fázových úhlů v LVO pro hydrogely PVAI síťované metodou freeze-thaw s různým přídatkem PSS.

Přídavek PSS (hm. %)	Hodnota amplitudy deformace na konci LVO (%)	Velikost komplexního modulu (Pa)	Hodnota fázového úhlu (°)
0	64 ± 6	458 ± 3	16,8 ± 0,3
0,002	59 ± 17	466 ± 5	15,4 ± 2,4
0,005	61 ± 13	431 ± 5	17,2 ± 0,3
0,010	61 ± 13	421 ± 3	17,0 ± 0,7
0,100	36 ± 9	162 ± 1	23,5 ± 2,0

Pro připravené hydrogely byly taktéž provedeny frekvenční testy. Z těchto testů je možné stanovit parametry vypovídající o struktuře sítě, např. průměrné hodnoty hustoty síťování a velikosti ok sítě. Hustota síťování popisuje počet elasticky aktivních spojů v síti na jednotku objemu a velikost ok sítě odpovídá vzdálenosti mezi jednotlivými uzly sítě, tyto hodnoty se vypočtou dle rovnic uvedených v kapitole 4.3.1. Tyto hodnoty byly vypočteny i v rámci předložené práce. Výsledné hodnoty (tabulka 3) potvrzují již výše uvedené závěry, že přídavek PSS do 0,01 hm. % zásadně neovlivní strukturu hydrogelu. Ovšem vyšší přídavek PSS (konkrétně 0,1 hm. %) má zásadní vliv na strukturu hydrogelu, síť není tak hustá a vzdálenost mezi jednotlivými uzly je větší. To je s největší pravděpodobností zapříčiněno elektrostatickými interakcemi PSS, kdy se negativní náboje jednotlivých řetězců odpuzují, a tím způsobují i větší oddálení jednotlivých řetězců PVAI [56, 57].

Tabulka 3: Vypočtené hodnoty hustoty síťování a velikosti sítě (dle kapitoly 4.3.1) z frekvenčních testů pro PVAI hydrogely síťované metodou freeze-thaw bez a s různými přísadkami PSS.

Přídavek PSS (hm. %)	Hustota síťování (mol·m ⁻³)	Velikost ok sítě (nm)
0	0,18 ± 0,02	26,1 ± 1,1
0,002	0,17 ± 0,02	26,4 ± 1,2
0,005	0,15 ± 0,02	27,7 ± 1,2
0,010	0,15 ± 0,02	27,2 ± 1,2
0,100	0,051 ± 0,006	39,8 ± 1,6

Výsledky měření viskoelastických parametrů hydrogelů na bázi PVAI síťovaných cyklickým mrazením tedy podporují skutečnost, že nižším přísadkem polyelektrolytu (v případě předložené práce PSS do 0,01 hm. %) se neovlivní struktura vznikajících hydrogelů a vznikne semi-IPN hydrogel. Je známo, že pro hydrogely na bázi PVAI síťovaných fyzikálně metodou *freeze-thaw* může druhý polymer zejména při vysokých koncentracích narušit uspořádání PVAI řetězců, což omezí gelaci, a tím ovlivní mechanické vlastnosti [20]. Toto bylo popsáno v několika případech, kdy jako interpenetrující komponenta byly použity například alginát sodný [58, 21, 59], kyselina hyaluronová [22] nebo želatina [60]. Pro zabránění vlivu na pevnost gelu či jeho mechanické vlastnosti by tedy měly být použité nižší koncentrace přísadků.

5.2.1.2 Hydrogely síťované boraxem

Pro hydrogely síťované boraxem byly taktéž z amplitudového testu v LVO určeny hodnoty komplexních modulů (tabulka 4), které vypovídají o celkové rigiditě gelu v této oblasti a fázové úhly (dle rovnice (2), tabulka 4) udávající poměr mezi viskózním a elastickým modulem. Z výsledků je patrné, že zde na rozdíl od hydrogelů PVAI síťovaných metodou *freeze-thaw* má nejvyšší hodnotu komplexního modulu (a tedy i celkovou rigiditu) vzorek s nejvyšším přísadkem PSS, ostatní přísadky se mezi sebou statisticky významně neliší. Z amplitudových testů byla určena taktéž limitní amplituda deformace, tedy hodnota deformace konce LVO. Konec LVO vypovídá o odolnosti vazeb, které tvoří uzly sítě, vůči nevratnému poškození (vyšší hodnota odpovídá vyšší odolnosti). Jak lze vidět (tabulka 4) hydrogely s nižším přísadkem PSS se neliší oproti hydrogelu bez přísadku, jejich hodnota konce LVO je kolem amplitudy deformace odpovídající 90 %, jediný gel lišící se v hodnotě amplitudy deformace na konci LVO je gel s nejvyšším přísadkem PSS, tedy 0,1 hm. %. Tento gel měl oproti ostatním konec LVO již při 56% deformaci, a tedy jeho vazby byly méně odolné k nevratnému poškození, což napovídá tomu, že při této koncentraci interpenetrující látka již ovlivňuje strukturu vznikajícího hydrogelu.

Tabulka 4: Vypočítané hodnoty amplitudy deformace na konci LVO, velikosti komplexních modulů a hodnoty fázových úhlů v LVO pro hydrogely PVAL síťované boraxem s různým přídatkem PSS.

Přídavek PSS (hm. %)	Hodnota amplitudy deformace na konci LVO (%)	Velikost komplexního modulu (Pa)	Hodnota fázového úhlu (°)
0	91,5 ± 0,9	1457 ± 16	17,9 ± 0,1
0,002	91,2 ± 0,5	1522 ± 27	16,7 ± 0,3
0,005	91,9 ± 0,8	1707 ± 22	19,8 ± 0,2
0,010	91,6 ± 0,3	1616 ± 16	17,2 ± 0,1
0,100	56,4 ± 0,3	2600 ± 66	18,3 ± 0,2

I pro tento typ hydrogelů byly dopočteny hodnoty hustoty síťování a velikosti ok sítě z frekvenčních testů (tabulka 5). Jak lze vidět z výsledků, i pro tento typ hydrogelů je pozorovatelný rozdíl u vyšších přídatků PSS, ovšem oproti výsledkům pro hydrogely síťované cyklickým mrazením se nejedná o tak zřetelný rozdíl, a naopak zde dochází ke zpevnění sítě. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že u nejvyššího přídatku PSS (tedy 0,1 hm. %) dochází k tvorbě více iontových vazeb, a tedy se vzorek jeví rigidnější s více spoji a kratšími vzdálenostmi mezi uzly. Nicméně nižší obsah fyzikálních spojení u tohoto hydrogelu způsobí snížení amplitudy deformace konce LVO.

Tabulka 5: Vypočtené hodnoty hustoty síťování a velikosti ok sítě (dle kapitoly 4.3.1) z frekvenčních testů pro PVAL hydrogely síťované pomocí boraxu bez a s různými přídatky PSS.

Přídavek PSS (hm. %)	Hustota síťování (mol·m ⁻³)	Velikost ok sítě (nm)
0	0,68 ± 0,05	16,8 ± 0,4
0,002	0,79 ± 0,07	15,9 ± 0,5
0,005	0,88 ± 0,05	15,4 ± 0,3
0,010	0,69 ± 0,04	16,6 ± 0,3
0,100	1,21 ± 0,14	13,8 ± 0,6

5.2.2 Charakterizace transportních vlastností

Pro potenciální aplikace v biomedicině (konkrétně jako systémy s řízeným uvolňováním aktivní látky) pro něž byly tyto semi-IPN hydrogely cílené, jsou vnitřní struktura a z ní plynoucí viskoelastické parametry důležité, ovšem klíčové jsou především transportní vlastnosti. Ty byly v rámci práce určeny jak na makroskopické,

tak mikroskopické úrovni. Jako difúzní sondy byla použita dvě kladná barviva (methylenová modř, rhodamin 6G) k ověření, že elektrostatické interakce jsou dostačující k ovlivnění transportu v hydrogelu [61].

5.2.2.1 *Hydrogely síťované cyklickým mrazením*

Jako první difúzní sonda byl použit rhodamin 6G, kde se již z dřívějších výsledků [62] potvrdilo, že při použití PSS jako interpenetrující složky dojde k ovlivnění transportních vlastností, konkrétně ke zpomalení difúze. Jak je z výsledků patrné (tabulka 6), se zvyšující se koncentrací polyelektrolytu se rychlost difúze snižuje, hodnota difúzního koeficientu klesá. Se zvyšující se koncentrací PSS taktéž rostla koncentrace rhodaminu na rozhraní difúzního páru. To je způsobeno právě elektrostatickými interakcemi mezi difúzní sondou a PSS [61], přičemž polyelektrolyt zadržuje opačně nabitě barvivo, tím zpomaluje difúzi a způsobuje zakoncentrování barviva na rozhraní. Pro ověření obecné platnosti tohoto trendu byla vybrána druhá difúzní sonda taktéž s kladným nábojem, konkrétně methylenová modř. Jak lze vidět z výsledků (tabulka 6), i zde s narůstající koncentrací polyelektrolytu dochází ke snižování difúzního koeficientu, a tedy ke zpomalování difúze. Je tedy možné tímto způsobem navrhnout a připravit hydrogely s vhodnými a upravitelnými transportními vlastnostmi.

Difúzní koeficient byl pro kationtové barvivo v připravených gelech určen i na mikroskopické úrovni. V rámci tohoto měření byl vzhledem k nutnosti použití fluorescenční sondy použit pouze rhodamin 6G. I tyto výsledky (tabulka 6) potvrzují trend, že zvyšující se koncentrace PSS snižuje difúzní koeficient, a tedy zpomaluje transport v gelu. Jak lze vidět, zjištěné difúzní koeficienty na mikroskopické úrovni neodpovídají těm na makroskopické úrovni. Difúze z makroskopického hlediska se jeví jako pomalejší, tyto výsledky vzhledem k odlišným metodám mezi sebou nelze přímo porovnávat, ovšem z makroskopického hlediska difúzi zpomalují i řetězce tvořící síť hydrogelu [63], které výrazně neovlivní určování difúzního koeficientu na mikroskopické úrovni. Při makroskopickém studování difúze byla taktéž použita vyšší koncentrace difúzních sond (barviv), mohlo tedy docházet k agregaci barviva a tyto agregáty by se pohybovaly pomaleji. Zpomalení difúze u hydrogelů na makroskopické úrovni oproti mikroskopické už bylo popsáno v literatuře za použití NMR spektroskopie [64, 65]. Tyto výsledky tedy odpovídají předpokladům. Ovšem i z mikroskopického hlediska dochází zvyšováním koncentrace PSS ke zpomalování difúze.

Tabulka 6: Získané hodnoty difúzních koeficientů z makroskopického (rhodamin 6G, methylenová modř) a mikroskopického (rhodamin 6G) stanovení transportních vlastností pro PVAI hydrogely síťované cyklickým mrazením.

Přídavek PSS (hm. %)	D_{eff}	D_{eff}	D_s
	methylenová modř ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	rhodamin 6G ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	rhodamin 6G – FCS ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
0	210 ± 28	99 ± 8	253 ± 14
0,002	126 ± 17	55 ± 10	129 ± 10
0,005	81 ± 11	27 ± 9	62 ± 5
0,010	55 ± 11	18 ± 7	37 ± 6
0,100	20 ± 10	16 ± 6	17,8 ± 0,9

5.2.2.2 Hydrogely síťované boraxem

I v případě hydrogelů na bázi PVAI síťovaných boraxem byly ověřovány jejich transportní vlastnosti jak na makroskopické, tak mikroskopické úrovni. I zde byla pro kvantitativní popis difúze určována hodnota difúzního koeficientu charakterizující rychlost difúze.

Jako první difúzní sonda byl na základě předchozích zkušeností zvolen rhodamin 6G. Jak je z výsledků zřejmé (tabulka 7), se zvyšující se koncentrací klesá hodnota difúzního koeficientu, tedy difúze se zpomaluje. Byl tedy pozorován stejný trend jako v případě hydrogelů síťovaných cyklickým mrazením. I v případě těchto hydrogelů byla pro ověření tohoto trendu použita methylenová modř jako druhá kladně nabitá difúzní sonda. Byl pozorován stejný trend jako v případě rhodaminu 6G. Tedy se zvyšující se koncentrací polyelektrolytu v hydrogelu se snižuje hodnota difúzního koeficientu, a tedy rychlost transportu se zpomaluje, taktéž dochází k zakoncentrování barviva na rozhraní difúzního páru.

I pro PVAI hydrogely síťované boraxem byl určen difúzní koeficient rhodaminu 6G také na mikroskopické úrovni. Ve všech případech se difúze zpomaluje přidáním PSS, je sledováno snižování hodnoty difúzního koeficientu, který se snižuje s narůstající koncentrací PSS. Hodnoty difúzního koeficientu na mikroskopické úrovni jsou o něco nižší než hodnoty na makroskopické úrovni. Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o rozdílné metody, nelze tyto výsledky mezi sebou porovnávat. Ovšem pravděpodobně je to způsobeno interakcemi PVAI s barvivem, vzhledem ke skutečnosti, že již u hydrogelu bez přídavku PSS byly sledovány dva difúzní koeficienty. Tyto výsledky naznačovaly, že se difúze rhodaminu 6G zpomaluje interakcemi s PVAI již v hydrogelech bez přídavku PSS. Cílem předložené práce ovšem bylo ověřit vliv přídavku PSS, který se u těchto hydrogelů potvrdil i na mikroskopické úrovni. Interakci mezi rhodaminem 6G a PVAI dále nebyla věnována pozornost.

Tabulka 7: Získané hodnoty difúzních koeficientů z makroskopického (rhodamin 6G, methylenová modř) a mikroskopického (rhodamin 6G) stanovení transportních vlastností pro PVAI hydrogely síťované pomocí boraxu.

Přídavek PSS (hm. %)	D_{eff}	D_{eff}	D_s
	methylenová modř ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	rhodamin 6G ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	rhodamin 6G – FCS ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
0	155 ± 9	93 ± 6	60 ± 12
0,002	132 ± 9	57 ± 5	14 ± 1
0,005	110 ± 8	36 ± 7	10,3 ± 0,5
0,010	86 ± 5	31 ± 5	6,4 ± 0,6
0,100	33 ± 5	21 ± 10	1,9 ± 0,9

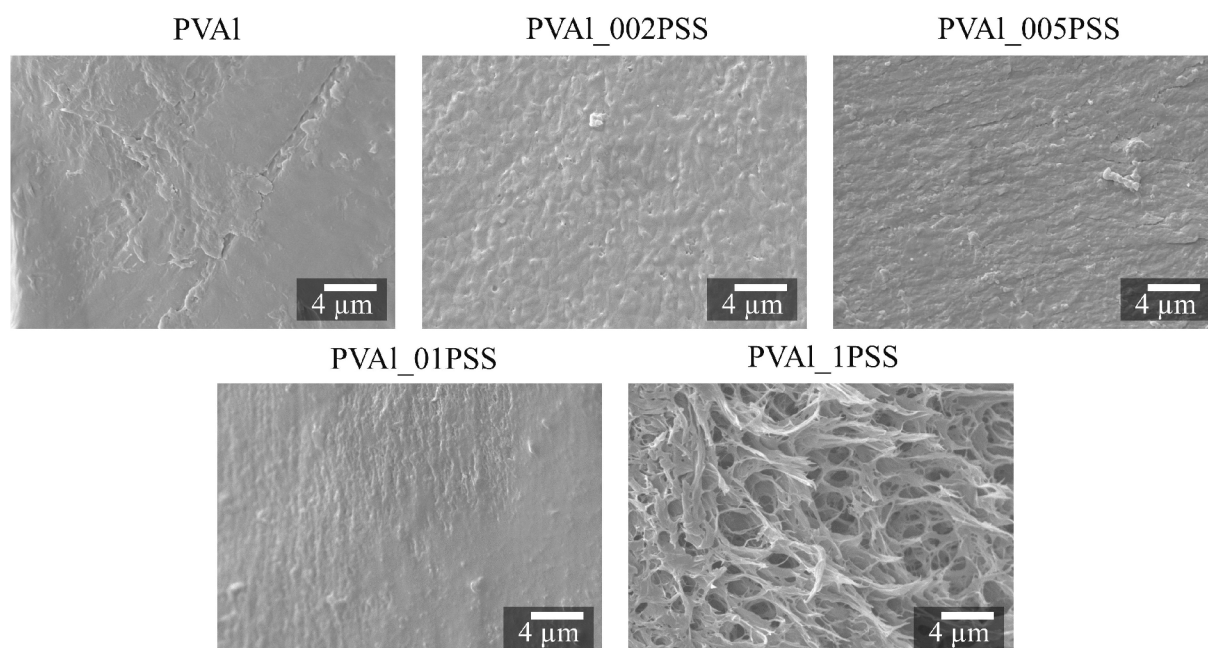
5.2.3 Morfologická charakterizace

Vnitřní architektura hydrogelů ovlivňuje jak viskoelastické, tak transportní vlastnosti těchto systémů. Pro správné pochopení vztahu a vzájemného působení struktury na klíčové vlastnosti pro potenciální aplikace (viskoelastické a transportní) je velmi důležité správně interpretovat morfologii hydrogelů.

5.2.3.1 Hydrogely síťované cyklickým mrazením

Jako primární metoda pro charakterizaci morfologie hydrogelů byla vybrána rastrovací elektronová mikroskopie. Níže (obrázek 3) jsou vyobrazené reprezentativní morfologie jednotlivých hydrogelů. Jak lze vidět, struktura hydrogelů bez a s přídavkem nižších (do 0,01 hm. %) množství PSS je hladká bez viditelných ok sítě. To může naznačovat, že jednotlivá oka si ponechala svou původní velikost a nejsou tedy pozorovatelná pomocí tohoto mikroskopu či že jednotlivá oka se vlivem postupu přípravy suchých vzorků zbortila a výsledná morfologie je tedy opravdu hladká. Vzorek s nejvyšším přídavkem PSS (0,1 hm. %) se oproti ostatním odlišuje, jsou zde pozorovatelné póry, které se velikostně pohybují od desítek nanometrů po jednotky mikrometrů. Je tedy velmi pravděpodobné, že se jedná o artefakty ve struktuře hydrogelu, a tedy takto vysoký přídavek PSS způsobuje vyšší náchylnost gelu k deformaci vnitřní struktury při mrazení vlivem tvorby a růstu krystalů ledu. Tato zvýšená citlivost hydrogelů na deformaci by dle výsledků z charakterizace viskoelastických parametrů mohla být spojena s menší hustotou zesíťení, jak naznačuje nižší hodnota viskoelastických modulů (viz kapitola 5.2.1.1).

Tyto výsledky tedy naznačují, že morfologie hydrogelů není ovlivněna dostatečně malými (do 0,01 hm. %) přídavky polyelektrolytu a až vyšší přídavek způsobí dostatečné změny v morfologii hydrogelu.

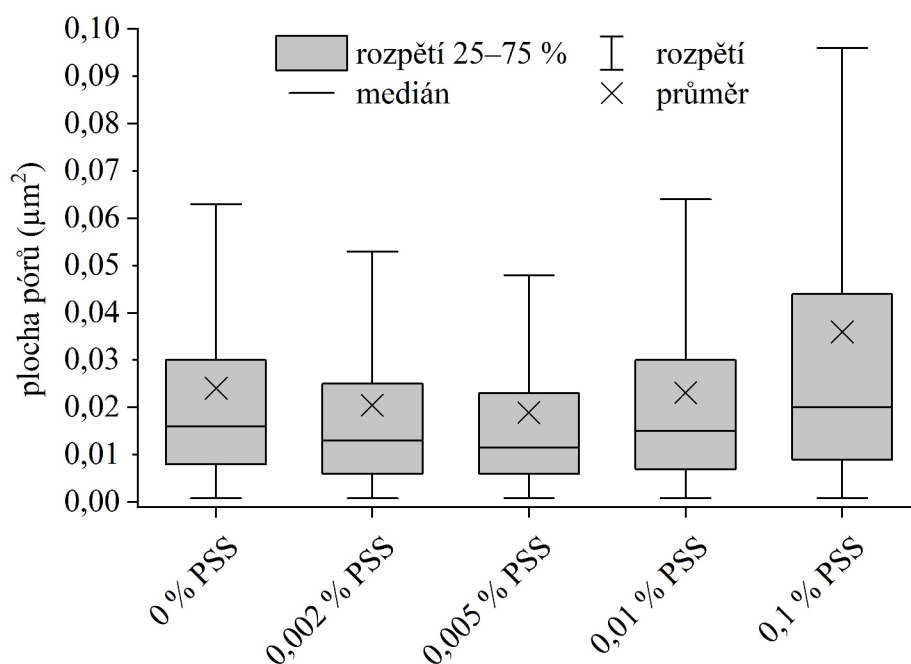


Obrázek 3: Mikrofotografie pořízené rastrovacím elektronovým mikroskopem ZEISS EVO LS 10 pro šokově zmrazené a lyofilizované hydrogely na bázi PVAI síťované metodou freeze-thaw s různými přísadkami polyelektrolytu (PVAI – bez přísadky, PVAI_002PSS – 0,002 hm. % PSS, PVAI_005PSS – 0,005 hm. % PSS, PVAI_01PSS – 0,01 hm. % PSS a PVAI_1PSS – 0,1 hm. % PSS).

5.2.3.2 Hydrogely síťované boraxem

U hydrogelů na bázi PVAI síťovaného boraxem byla jako vhodná a dostačující pro porovnání vnitřní architektury připravených materiálů zvolena metoda rastrovací elektronové mikroskopie. Každý vzorek byl pozorován z různých míst a taktéž byly připravovány v několika opakováních. Byla provedena obrazová analýza získaných mikrofotografií, která je zobrazena níže (obrázek 4). Jak je z výsledků patrné, nižší přísadky PSS (do 0,01 hm. %) výrazně neovlivňují velikost jednotlivých ok sítě, ovšem nejvyšší přísadka PSS (0,1 hm. %) již velikost ok sítě ovlivňuje zdatelněji.

Vzhledem k tomu, že tyto hydrogely vypadaly pod mikroskopem dle očekávání, tedy síťovitá morfolgie s póry, byly tyto vysušené hydrogely podrobeny pro otestování spolehlivosti metody i vyhodnocení velikosti pórů na základě měření sorpce dusíku. Jak je z výsledků patrné (tabulka 8), tato metoda není dostatečně citlivá pro určení rozdílu přísadky PSS, oproti ostatním metodám, kde je vliv přísadky PSS alespoň při nejvyšší koncentraci zcela zřejmý, zde jsou všechny hodnoty obdobné. Pro tuto metodu jsou hodnoty nižší než pro ostatní metody, což s největší pravděpodobností způsobuje nedostatečné odplynění vzorku před samotným měřením či zbytková vlhkost.



Obrázek 4: Krabicový graf (boxplot) ploch pórů získaných obrazovou analýzou mikrofotografií získaných ze SEM s využitím softwaru ImageJ pro hydrogely PVAL síťované pomocí boraxu.

Tabulka 8: Získané/vypočtené velikosti ok sítě hydrogelů PVAL síťovaných pomocí boraxu s různými přísadkami polyelektrolytu z rozdílných metod.

Přídavek PSS (hm. %)	Velikost pórů získaná obrazovou analýzou dat ze SEM (nm)	Velikost sítě vypočtená z viskoelastických modulů (nm)	Velikost pórů získaná z měření sorpce N ₂ (nm)
0	78 ± 41	16,8 ± 0,4	2,6 ± 1,7
0,002	71 ± 39	15,9 ± 0,5	3,0 ± 1,7
0,005	68 ± 37	15,4 ± 0,3	2,3 ± 1,6
0,010	76 ± 40	16,6 ± 0,3	2,6 ± 1,7
0,100	92 ± 55	13,8 ± 0,6	2,4 ± 1,7

5.3 Hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu

Dalším typem hydrogelového systému, kterým se předložená práce zabývala, byly hydrogely na bázi polyhydroxyethylmethakrylátu (pHEMA). Tyto hydrogely byly prvními, které byly použity v medicíně (kontaktní čočky, [45]) a od té doby se těší velkému úspěchu a zájmu, v dnešní době dokonce řada komerčních výrobků obsahuje právě tento typ hydrogelu.

5.3.1 Charakterizace viskoelastických parametrů

Pro hydrogely na bázi pHEMA byly měřeny amplitudové i frekvenční testy. Z hodnot viskoelastických modulů v LVO oblasti byly určeny průměrné hodnoty komplexních modulů a fázové úhly (dle rovnice (1) a (2), tabulka 9). Jak je zřejmé, jednotlivé vzorky se mezi sebou statisticky významně neliší a hodnoty komplexních modulů se pohybují okolo 50 až 60 kPa. Takto vysoká hodnota komplexních modulů odpovídá vysoké celkové rigiditě hydrogelů, což je typické pro hydrogely síťované chemicky [24]. Na základě amplitudových testů byly určeny i hodnoty amplitudy deformace na konci LVO (Tabulka 99), které se mezi sebou taktéž významně neliší a konkrétní hodnoty se pohybují okolo 25 až 30 % relativní smykové deformace. Na základě těchto výsledků (tabulka 9) lze vidět, že hydrogel s největším přídatkem polyelektrolytu (tedy 0,1 hm. %) se nepatrně liší oproti ostatním (má nižší komplexní modul a kratší LVO), což by se dalo považovat za náznak, že i v případě chemicky síťovaného hydrogelu na bázi 2-hydroxyethylmethakrylátu existuje určitá koncentrace interpenetrující složky, která bude mít vliv na vnitřní morfologii. Ovšem vzhledem k chemickým vazbám je potřeba vyšší koncentrace polyelektrolytu než v případě hydrogelů na bázi PVAI, která by ovlivnila již samotnou gelaci těchto materiálů. V předložené práci použité koncentrace PSS nezpůsobují statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými vzorky.

Tabulka 9: Vypočítané hodnoty amplitudy deformace na konci LVO, velikosti komplexních modulů a hodnoty fázových úhlů v LVO pro hydrogely pHEMA s různým přídatkem PSS.

Přídatkem PSS (hm. %)	Hodnota amplitudy deformace na konci LVO (%)	Velikost komplexního modulu (Pa)	Hodnota fázového úhlu (°)
0	31 ± 8	58 620 ± 1 750	9,5 ± 0,4
0,002	26 ± 4	54 490 ± 2 780	9,4 ± 0,5
0,005	28 ± 7	61 170 ± 2 950	8,8 ± 0,4
0,010	28 ± 7	56 010 ± 2 480	8,8 ± 0,6
0,100	24 ± 4	51 580 ± 2 420	7,9 ± 0,3

Z LVO byla vybrána hodnota amplitudy deformace 1 %, která byla použita pro provedení frekvenčních testů. Z hodnot elastického modulu v části plató byly taktéž na základě rovnic (5) a (6) (kapitola 4.3.1) vypočteny hodnoty hustoty sítě a velikosti sítě. I tyto výsledky (tabulka 10) potvrzují, že přídatky PSS ve zvoleném rozmezí koncentrace nemají vliv na strukturu chemicky síťovaného hydrogelu na bázi 2-hydroxyethyl-methakrylátu. Pro narušení morfologie chemicky síťovaných hydrogelů by bylo potřeba zvýšit přídatkem interpenetrující složky.

Tabulka 10: Vypočtené hodnoty hustoty síťování a velikosti sítě (dle kapitoly 4.3.1) z frekvenčních testů pro pHEMA hydrogely bez a s různými přísadkami PSS.

Přídavek PSS (hm. %)	Hustota sítě (mol·m ⁻³)	Velikost sítě (nm)
0	29,2 ± 1,8	4,78 ± 0,09
0,002	24,9 ± 1,8	5,03 ± 0,12
0,005	24,7 ± 1,7	5,04 ± 0,11
0,010	27,6 ± 3,5	4,88 ± 0,12
0,100	24,1 ± 2,6	5,09 ± 0,18

5.3.2 Charakterizace transportních vlastností

Vzhledem ke skutečnosti, že pro tento typ hydrogelů na bázi 2-hydroxyethylmethakrylátu se optimalizoval postup přípravy pouze v Petriho miskách, nebylo možné zde transportní vlastnosti charakterizovat metodou difúzních párů jako u hydrogelů na bázi PVAI. Nicméně pro potřeby předložené práce, která si za cíl kladla pouze ověření vlivu přísadky polyelektrolytu PSS jakožto interpenetrující složky na transportní vlastnosti, byly uvolňovací a absorpční experimenty dostačující.

Jedno z pozorování, které je součástí předložené práce, se zaměřilo na uvolňování barviva ze struktury hydrogelu. V tomto případě bylo potřeba připravit hydrogely s barvivem. Vzhledem k postupu přípravy, kdy jsou čerstvě připravené vzorky ponořeny na 72 hodin do vody k vymytí nezreagovaných sloučenin (zejména monomeru), které by případně mohly ovlivnit transportní vlastnosti hydrogelů, není možné přidat barvivo do hydrogelu před gelací (i přes tento fakt byl tento způsob taktéž testován [48]). Připravené gely byly tedy po vymytí nezreagovaných složek vloženy na 24 h do roztoku barviva (jak rhodaminu 6G, tak methylenové modři) o koncentraci 0,1 g·l⁻¹; kdy poté bylo dopočteno množství barviva v hydrogelu.

V rámci těchto měření byly z první části měření, kdy docházelo k uvolňování barviva, dopočteny i efektivní difúzní koeficienty na základě rovnice (9) (kapitola 4.4.2). Pro určení těchto difúzních koeficientů byla zanedbána zpětná resorpce barviva a koncentrace po 12 hodinách (před resorpcí) byla považována za rovnovážnou. Efektivní difúzní koeficienty v rámci této práce pro tento typ hydrogelu sloužily pouze k číselnému vyjádření rychlosti uvolňování jednotlivých sond, aby bylo porovnání mezi jednotlivými vzorky přehlednější. Jak lze vidět z výsledků (tabulka 11), hydrogely s přísadkou polyelektrolytu vykazovaly nižší hodnoty efektivního difúzního koeficientu, a tedy zde difúze probíhala pomaleji. Tyto vzorky si v sobě barvivo tedy držely pevněji a uvolňovaly ho pomaleji. Výsledky z charakterizace transportních vlastností hydrogelů na bázi pHEMA potvrzují, že přísadkou PSS jakožto interpenetrujícího polyelektrolytu lze dosáhnout ovlivnění transportních vlastností. Hydrogely s možností úpravy transportních vlastností jsou z aplikačního hlediska velmi zajímavé, konkrétně v tomto případě, kdy přísadka PSS zpomalí

difúzi, a tedy uvolňuje aktivní látku pomaleji, lze dosáhnout efektivnějšího podávání této látky. Taktéž zpětná resorpce se jeví jako kladný efekt na transportní vlastnosti, kdy v případě vysoké koncentrace aktivní látky v okolí dojde k jejímu zpětnému absorbování do hydrogelu a pozdějšímu uvolnění.

Tabulka 11: Získané hodnoty efektivních difúzních koeficientů při uvolňování barviva z pHEMA hydrogelu do deionizované vody (dle rovnice 22).

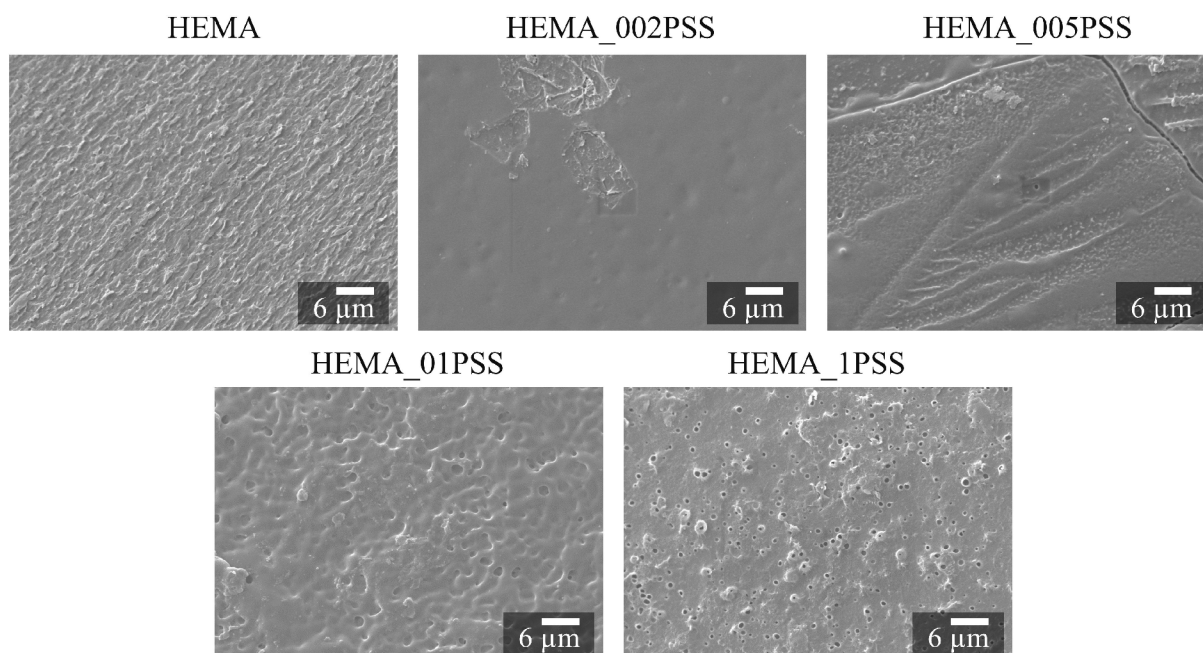
Přídavek PSS (hm. %)	D_{eff}	D_{eff}
	methylenová modř ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)	rhodamin 6G ($\mu\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$)
0	95 ± 6	213 ± 20
0,002	86 ± 15	117 ± 17
0,005	80 ± 15	134 ± 21
0,010	82 ± 18	136 ± 22
0,100 ¹	×	×

5.3.3 Morfologická charakterizace

Jak již v této práci bylo několikrát zdůrazněno, mechanické a transportní vlastnosti závisí na chemickém složení a morfologii hydrogelů. Cílem této práce bylo navrhnout a připravit hydrogely na bázi semi-IPN systémů, kdy gelotvorná složka bude zodpovědná za morfologii a viskoelastické parametry a interpenetrující složka za transportní vlastnosti vlivem interakcí s případnými difúzními sondami. I v případě pHEMA hydrogelů byla tedy studována jejich morfologie.

Pod mikroskopem byly pozorovány hydrogely bez a s různými přídávky polyelektrolytu PSS jakožto interpenetrující složky semi-IPN systémů. Niže (obrázek 5) jsou zobrazeny pozorované morfologie jednotlivých hydrogelů, jak lze vidět, vzorky bez a s nižšími přídávky PSS (do 0,01 hm. %) mají hladkou strukturu bez zřejmě viditelných pórů. Jedná se pravděpodobně o homogenní hydrogel [26] s neporézní strukturou či velikostí pórů okolo 10–100 nm, čemuž odpovídají i další vlastnosti hydrogelu, hlavně jeho transparentnost. U vyšších přídávků se již struktura nejeví jako hladká, což může být způsobeno i nevhodným zacházením se vzorkem. Ovšem viditelný zásah hlouběji do struktury je pozorován až při nejvyšším přídávku PSS (0,1 hm. %), kdy se pravidelně objevují oddělená jednotlivá oka sítě, což naznačuje, že tyto hydrogely by mohly být heterogenní, tedy dle literatury s póry o velikosti 100 nm až 1 mm [26], to potvrzuje i fakt, že tyto hydrogely nejsou zcela transparentní.

¹ Pro nejvyšší přídavek PSS nebylo možné efektivní difúzní koeficient určit vzhledem ke skutečnosti, že pro tyto hydrogely docházelo k rychlému uvolnění velmi malého množství barviva a nebylo tedy získáno dostatečné množství dat potřebných k vyhodnocení.



Obrázek 5: Mikrofotografie pořízené rastrovacím elektronovým mikroskopem ZEISS EVO LS 10 pro šokově zmrazené a lyofilizované hydrogely na bázi pHEMA s různými přísadkami polyelektrolytu (PVAL – bez přísadky, PVAL_002PSS – 0,002 hm. % PSS, PVAL_005PSS – 0,005 hm. % PSS, PVAL_01PSS – 0,01 hm. % PSS a PVAL_1PSS – 0,1 hm. % PSS).

6 ZÁVĚR

Předložená dizertační práce se zabývá návrhem, optimalizací přípravy a komplexní charakterizací hydrogelů (analýzou jejich viskoelastických parametrů, transportních vlastností a morfologie) na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí (semi-IPN). Na základě teoretické části této práce byly jako vhodné hydrogelové systémy vzhledem ke svému aplikačnímu potenciálu vybrány hydrogely, kde gelotvornou složkou byl polyvinylalkohol (PVAL) jako zástupce fyzikálně síťovaných gelů a polyhydroxyethyl methakrylát (pHEMA) reprezentující chemické sítě. Pro potřeby optimalizace morfologické charakterizace byla jako gelotvorná složka vybrána agaróza jako gelový materiál s dobře popsanou vnitřní strukturou, který je zároveň široce využíván v rámci výzkumu a vývoje hydrogelů na pracovišti autorky. Interpenetrující složkou, která by v ideálním případě těchto navržených systémů měla mít vliv pouze na transportní vlastnosti, byl zvolen polystyrensulfonát sodný (PSS), který byl inkorporován do hydrogelů v koncentračním rozmezí 0; 0,002; 0,005; 0,01 a 0,1 hmotnostních %.

Před samotnou přípravou a charakterizací těchto nově navržených gelových systémů bylo potřeba nejprve navrhnout, otestovat a optimalizovat postup morfologické analýzy, jelikož tato charakterizace je vzhledem k vysokému obsahu vody v hydrogelech velmi problematická. Na základě předchozích zkušeností byla testována reprodukovatelnost výsledků navržených technik morfologické analýzy pro modelové hydrogely na bázi agarózy, použitými metodami byly techniky přímé vizualizace i nepřímé charakterizace vnitřní struktury gelové sítě. Pro vizualizaci

ultrastruktury hydrogelů byla použita klasická a dostupná technika rastrovací elektronové mikroskopie šokově zmrazených a lyofilizovaných vzorků (SEM), v případě nativních (nabotnalých) hydrogelů byla využita pokročilá technika kryo-rastrovací elektronová mikroskopie (kryo-SEM). Pro nepřímou strukturní analýzu byla využita turbidimetrie a analýza sorpce dusíku, přičemž v tomto případě metoda sorpce dusíku nebyla dostačující pro zobrazení rozdílů mezi rozdílnými koncentracemi agarózy v hydrogelu, tudíž ani pro rozdíly u hydrogelů s a bez přídavku polyelektrolytu. Turbidimetrie se jevila jako dostačující, ovšem vzhledem ke skutečnosti, že převedení těchto výsledků na parametry popisující hydrogelovou síť není obecně známo, byla pro další potřeby vyřazena z vhodných metod. Oproti tomu, obě techniky rastrovací elektronové mikroskopie byly schopny rozdíly mezi jednotlivými koncentracemi gelotvorné složky zachytit. Už při vizuálním hodnocení výsledků dosažených těmito metodami lze posoudit, že vyobrazené morfologie se různí, na všech jsou viditelné propojené sítě s póry, ovšem velikost jednotlivých ok se u vzorků výrazně liší. Tato odlišnost byla potvrzena a kvantitativně vyhodnocena za použití obrazové analýzy získaných SEM záznamů. Mezi vzorky bez a s přídavkem PSS ovšem nebyl zaznamenán viditelný rozdíl, což je v souladu s navrženým konceptem semi-IPN hydrogelů, kde interpenetrující složka nemá mít vliv na strukturu, pouze na vazebné a transportní vlastnosti gelové sítě. V rámci morfologické charakterizace byla na pracovišti testována také mikroskopie atomárních sil (AFM), která pro hydrogely na bázi agarózy potvrdila výsledky získané ze SEM. Pozorování hydrogelů pomocí AFM umožňuje analýzu hydrogelu v nabotnalém stavu, ukazuje tedy nativní strukturu, což ji činí nejvhodnější technikou k charakterizaci vnitřní architektury hydrogelových systémů. Nicméně samotné měření je složitý proces, který se musí pro každý vzorek optimalizovat (např. se vzorek musí zafixovat, aby nedocházelo k jeho vysychání či změnám), navíc se jedná o méně dostupnou techniku, tudíž tato metoda nebyla zvolena jako výchozí pro morfologickou charakterizaci. Z této optimalizace na základě reprodukovatelnosti a věrohodnosti výsledků pro komparativní účely a dostupnosti techniky byla vybrána klasická rastrovací elektronová mikroskopie jako nejvhodnější pro potřeby charakterizace hydrogelových systému v rámci předložené práce.

Dalším cílem této práce bylo koncept semi-IPN hydrogelů aplikovat i na složitější, aplikačně zajímavější systémy. Jako první byl vybrán systém s PVAI jakožto gelotvornou složkou, vzhledem k jeho dostupnosti a širokému aplikačnímu potenciálu. Pro tyto hydrogely musela být nejprve optimalizována příprava, která byla směřována dvěma směry, byly testovány hydrogely PVAI síťované cyklickým mrazením a rozmrazováním, a také hydrogely síťované boraxem. U mrazením síťovaných hydrogelů je velkou výhodou nepřítomnost síťovadla pro potenciální aplikace v medicíně. V rámci této práce probíhala optimalizace přípravy těchto systému s cílem přípravy transparentních hydrogelů, toho bylo docíleno pomalým mrazením (v ledové lázni s teplotou mrazení okolo 0 °C, případně řízeným mrazením v klimatické komoře s teplotou mrazení -5 °C). Do těchto hydrogelů byl

inkorporován PSS jakožto interpenetrující složka k ovlivnění transportních vlastností se snahou zachovat strukturní a viskoelastické parametry srovnatelné s hydrogely bez přídavku PSS. Pro koncentrace 0,002; 0,005 a 0,01 hm. % PSS v hydrogelu se hodnoty viskoelastických modulů při amplitudových či frekvenčních smykových testech nelišily oproti hodnotám pro hydrogel bez přídavku PSS, taktéž rozsah lineární viskoelastické oblasti (LVO) byl pro tyto hydrogely shodný se vzorkem bez přídavku PSS. Takto nízké koncentrace tedy neovlivní viskoelastické parametry semi-IPN hydrogelů. Ovšem přídavek 0,1 hm. % PSS už významně ovlivnil viskoelastické parametry, hodnoty viskoelastických modulů snížil o více než polovinu a LVO byla taktéž kratší (35 % oproti 60 % u ostatních vzorků). Tyto výsledky odpovídají i výsledkům z morfologické charakterizace, kdy jediný odlišný vzorek je právě ten s nejvyšším přídavkem PSS (0,1 hm. %), kde jsou viditelná oka sítě. Vyšší koncentrace PSS tedy již sníží schopnost gelace, což má za následek vzorek méně odolný proti vnějším deformacím. V případě transportních vlastností je u těchto hydrogelů znatelný trend, že se zvyšující se koncentrací PSS se difúzní koeficient modelové aktivní látky (v případě předložené práce methylenová modř a rhodamin 6G) zmenšuje a transport se tedy zpomaluje, a to jak na makroskopické, tak mikroskopické úrovni. Semi-IPN komponenta tedy úspěšně ovlivňuje transportní vlastnosti, ale do určité koncentrace (0,01 hm. %) neovlivňuje morfologii a viskoelastické parametry.

Obdobné výsledky byly získány i z komplexní charakterizace hydrogelů na bázi PVAI síťovaných boraxem, kdy byly taktéž použity koncentrace PSS v rozmezí 0,002; 0,005; 0,01 a 0,1 hm. %. I v případě těchto hydrogelů se hodnoty viskoelastických modulů pro vzorky s nižším obsahem PSS (0,002; 0,005 a 0,01 m. %) nelišily oproti hydrogelům bez přídavku PSS a konec LVO byl pro všechny tyto vzorky srovnatelný. Jediným odlišným vzorkem byl shodně jako u hydrogelů síťovaných cyklickým mrazením ten s nejvyšším přídavkem PSS, tedy 0,1 hm. %. Pro tento hydrogel jsou sice hodnoty viskoelastických modulů vyšší než pro ostatní vzorky, ovšem hranice LVO je dosaženo při nižších deformacích (56 % oproti cca 90 % u ostatních vzorků). Vzorky s přídavkem 0,1 hm. % se tedy sice jeví pevnější, ovšem neodolávají vnější deformaci tak dobře jako vzorky s nižším přídavkem PSS, což je pravděpodobně způsobeno ovlivněním fyzikálních interakcí v hydrogelu. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky z morfologické charakterizace, kde se jako jediný odlišný vzorek jeví právě s nejvyšším přídavkem PSS (tedy 0,1 hm. %). Jeho póry se jeví větší než u ostatních hydrogelů, tento jev je pravděpodobně způsoben právě nedostatečnou odolností vzorku, což se projeví při jeho mrazení a vysoušení. Při analýze transportních vlastností byl pozorován stejný trend jako v případě hydrogelů síťovaných cyklickým mrazením, tedy s narůstající koncentrací PSS ve vzorku se zpomaluje transport v hydrogelu a snižuje se difúzní koeficient, a to jak na makroskopické, tak mikroskopické úrovni. Tedy i v případě hydrogelů PVAI síťovaných boraxem se potvrdil předpoklad navrženého konceptu přípravy semi-IPN hydrogelů, že interpenetrující složka ovlivní transportní vlastnosti

a nemá vliv na morfologii a viskoelastické parametry (do určité koncentrace, v případě této práce 0,01 hm. %).

Jako poslední systém pro přípravu semi-IPN hydrogelů byly vybrány pHEMA hydrogely, i zde byly použity přísady semi-IPN komponenty v koncentračním rozmezí 0,002; 0,005; 0,01 a 0,1 hm. %. U pHEMA hydrogelů nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi hodnotami viskoelastických modulů ani mezi hodnotami amplitudy deformace na konci LVO, nicméně náznak snížení těchto hodnot s narůstajícím obsahem PSS se zde nachází. Těmto výsledkům odpovídají i poznatky získané v rámci morfologické charakterizace, kdy se vzorky jeví obdobně a bez pórů (případně s hodně malými oky sítě) a jedině u vzorku s přísadkou PSS 0,1 hm. % se objevuje náznak pórů značící, že síť je mírně méně odolná. Je pravděpodobné, že pro dosažení rozdílných viskoelastických parametrů a morfologie je zapotřebí vyšší koncentrace PSS vzhledem k pevným chemickým vazbám v pHEMA hydrogelech. Nicméně pro transportní vlastnosti již je pozorovatelný obdobný trend jako v případě hydrogelů PVAI, s narůstajícím obsahem semi-IPN komponenty (PSS) se barviva uvolňují z hydrogelu pomaleji a v menším množství oproti vzorku bez přísadky PSS. Oproti tomu při experimentech absorpce barviva do struktury hydrogelu je pozorována rychlejší absorpce s narůstajícím obsahem polyelektrolytu a taktéž vyšší konečné absorbované množství barviva (tedy absorpční kapacita). Tedy v případě pHEMA hydrogelů se potvrdilo, že přísadka semi-IPN komponenty PSS ovlivní transportní vlastnosti a to tak, že opačně nabitá barviva se do struktury hydrogelu snadněji navážou, ovšem pomaleji se uvolňují, což se jeví jako vhodná vlastnost pro potenciální aplikaci jako nosiče léčiva s řízeným uvolňováním.

V rámci předložené práce se tedy potvrdilo, že koncept semi-IPN hydrogelů, kdy gelotvorná složka je zodpovědná za strukturu a viskoelastické/mechanické vlastnosti, zatímco interpenetrující část je zodpovědná za transportní vlastnosti, je aplikovatelný na širší, již aplikačně zajímavější, spektrum materiálů. Zvolením vhodné komponenty na základě sledované aktivní látky (modelového či konkrétního léčiva) je klíčové a v rámci konceptu semi-IPN hydrogelů předložené práce založeno na elektrostatických interakcích, které úspěšně ovlivní transportní vlastnosti již v malé koncentraci (již od 0,002 hm. %). Vyšší koncentrace (nad 0,01 hm. %) interpenetrující složky již nejsou žádoucí, jelikož mohou vést k nechtěným strukturním změnám hydrogelu. Tyto systémy by mohly nalézt uplatnění v medicíně jako nosiče léčiv či kryty ran, kdy právě potřebné mechanické vlastnosti lze navrhnout a získat vhodným gelotvorným materiálem a síťováním, zatímco uvolňování aktivní látky bude ovlivněno (v rámci předložené práce sledováno hlavně zpomalení uvolňování, které je aplikačně zajímavější) interpenetrující komponentou. Tato práce má charakter základního výzkumu, kdy se potvrdil potenciál těchto materiálů jakožto materiálů s řízenými tokovými a transportními vlastnostmi, dalším krokem by bylo již testování léčiva na aplikační úrovni.

7 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] PEPPAS, N. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50(1), 27-46. DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00090-4. ISSN 09396411.
- [2] JENKINS, A. D., P. KRATOCHVÍL, R. F. T. STEPTO a U. W. SUTER. Glossary of basic terms in polymer science (IUPAC Recommendations 1996). *Pure and Applied Chemistry*. 1996, 68(12), 2287-2311. DOI: 10.1351/pac199668122287. ISSN 1365-3075.
- [3] OYEN, M. L. Mechanical characterisation of hydrogel materials. *International Materials Reviews*. 2013, 59(1), 44-59. DOI: 10.1179/1743280413Y.0000000022. ISSN 0950-6608.
- [4] LAKES, Roderic S. *Viscoelastic materials*. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2009. ISBN 978-052-1885-683.
- [5] MEZGER, Thomas G. *The Rheology Handbook: For users of rotational and oscillatory rheometers*. 2nd rev. Ed. Hannover: Vincentz, 2006. ISBN 3-87870-174-8.
- [6] MASARO, L a X.X ZHU. Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. *Progress in Polymer Science*. 1999, 24(5), 731-775. DOI: 10.1016/S0079-6700(99)00016-7. ISSN 00796700.
- [7] CRANK, J. *The Mathematics of diffusion*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1975. ISBN 01-985-3344-6.
- [8] CUSSLER, E. L. *Diffusion: mass transfer in fluid systems*. Third edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 2009. ISBN 978-0-521-87121-1.
- [9] LIN, Chien-Chi a Andrew T. METTERS. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2006, 58(12-13), 1379-1408. DOI: 10.1016/j.addr.2006.09.004. ISSN 0169409X.
- [10] RUEL-GARIÉPY, Eve a Jean-Christophe LEROUX. In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004, 58(2), 409-426. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.03.019. ISSN 09396411.
- [11] ACHAR, L. a N.A. PEPPAS. Preparation, characterization and mucoadhesive interactions of poly (methacrylic acid) copolymers with rat mucosa. *Journal of Controlled Release*. 1994, 31(3), 271-276. DOI: 10.1016/0168-3659(94)90009-4. ISSN 01683659.
- [12] KHARE, Atul R. a Nikolaos A. PEPPAS. Release behavior of bioactive agents from pH-sensitive hydrogels. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 1993, 4(3), 275-289. DOI: 10.1163/156856293X00564.
- [13] BRAHIM, Sean, Dyer NARINESINGH a Anthony GUISEPPI-ELIE. Release Characteristics of Novel pH-Sensitive p(HEMA-DMAEMA) Hydrogels Containing 3-(Trimethoxy-silyl) Propyl Methacrylate. *Biomacromolecules*. 2003, 4(5), 1224-1231. DOI: 10.1021/bm034048r. ISSN 1525-7797.
- [14] DRAGAN, Ecaterina Stela, Diana Felicia APOPEI LOGHIN, Ana-Irina COCARTA a Mirela DOROFTEI. Multi-stimuli-responsive semi-IPN cryogels with native and anionic potato starch entrapped in poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) matrix and their potential in drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*. 2016, 105, 66-77. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2016.05.015.
- [15] DRAGAN, Ecaterina Stela, Maria Marinela LAZAR, Maria Valentina DINU a Florica DOROFTEI. Macroporous composite IPN hydrogels based on poly(acrylamide) and

- chitosan with tuned swelling and sorption of cationic dyes. *Chemical Engineering Journal*. 2012, 204-206, 198-209. DOI: 10.1016/j.cej.2012.07.126. ISSN 13858947.
- [16] WU, Yong, Jing LIANG, Ferenc HORKAY a Matthew LIBERA. Antimicrobial loading into and release from poly(ethylene glycol)/poly(acrylic acid) semi-interpenetrating hydrogels. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. 2016, 54(1), 64-72. DOI: 10.1002/polb.23924.
- [17] MURPHY, Diarmaid J., Mayur G. SANKALIA, Ryan G. LOUGHLIN, Ryan F. DONNELLY, Mark G. JENKINS a Paul A. MCCARRON. Physical characterisation and component release of poly(vinyl alcohol)–tetrahydroxyborate hydrogels and their applicability as potential topical drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, 423(2), 326-334. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.11.018. ISSN 03785173.
- [18] HOLLOWAY, Julianne L., Anthony M. LOWMAN a Giuseppe R. PALMESE. The role of crystallization and phase separation in the formation of physically cross-linked PVA hydrogels. *Soft Matter*. 2013, 9(3), 826-833. DOI: 10.1039/C2SM26763B. ISSN 1744-683X.
- [19] PEPPAS, Nikolaos Ath. Turbidimetric studies of aqueous poly(vinyl alcohol) solutions. *Die Makromolekulare Chemie*. 176(11), 3433-3440. DOI: 10.1002/macp.1975.021761125. ISSN 0025116X.
- [20] ADELNIA, Hossein, Reza ENSANDOOST, Shehzahdi SHEBBRIN MOONSHI, Jaber Nasrollah GAVGANI, Emad Izadi VASAFI a Hang Thu TA. Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal*. 2022, **164**. ISSN 00143057. DOI: 10.1023/A:1008983215833.
- [21] KIM, Jong Oh, Jun Young CHOI, Jung Kil PARK, et al. Development of Clindamycin-Loaded Wound Dressing with Polyvinyl Alcohol and Sodium Alginate. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008, **31**(12), 2277-2282. ISSN 0918-6158. DOI:10.1248/bpb.31.2277
- [22] FAHMY, Alaa, Elbadawy A. KAMOUN, Raafat EL-EISAWY, Esmail M. EL-FAKHARANY, Tarek H. TAHA, Basem K. EL-DAMHOUGY a Farag ABDELHAI. Poly(vinyl alcohol)-hyaluronic Acid Membranes for Wound Dressing Applications: Synthesis and in vitro Bio-Evaluations. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. ISSN 0103-5053. DOI:10.5935/0103
- [23] LIANG, Xiaoxu, Hongyao DING, Qiao WANG, Miaomiao WANG, Bibo YIN a Guoxing SUN. Nature-inspired semi-IPN hydrogels with tunable mechanical properties and multi-responsiveness. *New Journal of Chemistry*. 2021, 2021-01-18, **45**(2), 861-871. ISSN 1144-0546. DOI:10.1039/D0NJ04675B
- [24] LOU, Xia a Claire VAN COPPENHAGEN. Mechanical characteristics of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels crosslinked with various difunctional compounds. *Polymer International*. 2001, 50(3), 319-325. DOI: 10.1002/pi.630. ISSN 0959-8103.
- [25] SENOL, Sebnem a Emel AKYOL. Synthesis and characterization of hydrogels based on poly(2-hydroxyethyl methacrylate) for drug delivery under UV irradiation. *Journal of Materials Science*. 2018, 53(21), 14953-14963. DOI: 10.1007/s10853-018-2713-6. ISSN 0022-2461.

- [26] CHIRILA, Traian V., Yi-Chi CHEN, Brendon J. GRIFFIN a Ian J. CONSTABLE. Hydrophilic sponges based on 2-hydroxyethyl methacrylate. I. effect of monomer mixture composition on the pore size. *Polymer International*. 1993, 32(3), 221-232. DOI: 10.1002/pi.4990320303. ISSN 09598103.
- [27] JIANG, Feng, Xin-Wei XU, Fu-Quan CHEN, Hui-Fen WENG, Jun CHEN, Yi RU, Qiong XIAO a An-Feng XIAO. Extraction, Modification and Biomedical Application of Agarose Hydrogels: A Review. *Marine Drugs*. 2023, 21(5). ISSN 1660-3397. DOI:10.3390/md21050299
- [28] AYMARD, Pierre, David R. MARTIN, Kevin PLUCKNETT, Tim J. FOSTER, Allan H. CLARK a Ian T. NORTON. Influence of thermal history on the structural and mechanical properties of agarose gels. *Biopolymers*. 2001, 53, 131-144. DOI:10.1002/1097-0282(200109)59:3<131::AID-BIP1013>3.0.CO;2-8
- [29] JAYAWARDENA, Imanda, Petri TURUNEN, Bruna Cambraia GARMS, Alan ROWAN, Simon CORRIE a Lisbeth GRØNDAHL. Evaluation of techniques used for visualisation of hydrogel morphology and determination of pore size distributions. *Materials Advances*. 2023, 2023-01-23, 4(2), 669-682. ISSN 2633-5409. DOI:10.1039/D2MA00932C
- [30] NARAYANAN, Jaaky, Jun-Ying XIONG a Xiang-Yang LIU. Determination of agarose gel pore size: Absorbance measurements vis a vis other techniques. *Journal of Physics: Conference Series*. 2006, 2006-01-01, 28, 83-86. ISSN 1742-6588. DOI:10.1088/1742-6596/28/1/017
- [31] TRUDIČOVÁ, M. *Komplexní strukturní charakterizace semi-interpenetrovaných biopolymerních hydrogelů*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2018. 68 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Petr Sedláček, Ph.D..
- [32] LIU, Qing, Elizabeth L. HEDBERG, Zewen LIU, Raman BAHULEKAR, Rudolf K. MESZLENYI a Antonios G. MIKOS. Preparation of macroporous poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels by enhanced phase separation. *Biomaterials*. 2000, 21(21), 2163-2169. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00137-X. ISSN 01429612.
- [33] ZHANG, Xuexia, Yan YU, Zehui JIANG a Hankun WANG. The effect of freezing speed and hydrogel concentration on the microstructure and compressive performance of bamboo-based cellulose aerogel. *Journal of Wood Science*. 2015, 61(6), 595-601. ISSN 1435-0211. DOI:10.1007/s10086-015-1514-7
- [34] KOCH, Marcus a Małgorzata K. WŁODARCZYK-BIEGUN. Faithful scanning electron microscopic (SEM) visualization of 3D printed alginate-based scaffolds. *Bioprinting*. 2020, 20. ISSN 24058866. DOI:10.1016/j.bprint.2020.e00098
- [35] *ImageJ* [online]. 1997 [cit. 2024-02-09]. Dostupné z: <https://imagej.net/ij/index.html>
- [36] WANG, Menghan, Jianzhong BAI, Kan SHAO, et al. Poly(vinyl alcohol) Hydrogels: The Old and New Functional Materials. *International Journal of Polymer Science*. 2021, 2021-11-30, 2021, 1-16. ISSN 1687-9430. DOI:10.1155/2021/2225426
- [37] KARVINEN, Jennika, Teemu O. IHALAINEN, Maria Teresa CALEJO, Ilari JÖNKKÄRI a Minna KELLOMÄKI. Characterization of the microstructure of hydrazone crosslinked polysaccharide-based hydrogels through rheological and diffusion studies. *Materials Science and Engineering: C*. 2019, 94, 1056-1066. ISSN 09284931. DOI:10.1016/j.msec.2018.10.048

- [38] ANTON PAAR GMBH. *Amplitude sweeps* | Anton Paar Wiki [online]. Copyright 2024 [cit. 2024-02-09]. Dostupné z: <https://wiki.anton-paar.com/en/amplitude-sweeps/>
- [39] SURIANO, R., G. GRIFFINI, M. CHIARI, M. LEVI a S. TURRI. Rheological and mechanical behavior of polyacrylamide hydrogels chemically crosslinked with allyl agarose for two-dimensional gel electrophoresis. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2014, **30**, 339-346. ISSN 17516161. DOI:10.1016/j.jmbbm.2013.12.006
- [40] PESCOSOLIDO, Laura, Luigi FERUGLIO, Rossella FARRA, et al. Mesh size distribution determination of interpenetrating polymer network hydrogels. *Soft Matter*. 2012, **8**(29). ISSN 1744-683X. DOI:10.1039/c2sm25677k
- [41] Flory, P.J. *Principles of Polymer Chemistry*; Cornell University Press: New York, NY, USA, 1953
- [42] MAGUT, Paul K. S., Susmita DAS, Vivian E. FERNAND, Jack LOSSO, Karen MCDONOUGH, Brittni M. NAYLOR, Sita AGGARWAL a Isiah M. WARNER. Tunable Cytotoxicity of Rhodamine 6G via Anion Variations. *Journal of the American Chemical Society*. 2013, 2013-10-23, **135**(42), 15873-15879. ISSN 0002-7863. DOI:10.1021/ja407164w
- [43] XUE, Huijing, Abhirami THAIVALAPPIL, Kan CAO, Jack LOSSO, Karen MCDONOUGH, Brittni M. NAYLOR, Sita AGGARWAL a Isiah M. WARNER. The Potentials of Methylene Blue as an Anti-Aging Drug. *Cells*. 2021, **10**(12), 15873-15879. ISSN 2073-4409. DOI:10.3390/cells10123379
- [44] SEDLÁČEK, Petr, Jiří SMILEK a Martina KLUČÁKOVÁ. How the interactions with humic acids affect the mobility of ionic dyes in hydrogels – 2. Non-stationary diffusion experiments. *Reactive and Functional Polymers*. 2014, **75**, 41-50. ISSN 13815148. DOI:10.1016/j.reactfunctpolym.2013.12.002
- [45] WICHTERLE, O. a D. LÍM. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*. 1960, 185(4706), 117-118. DOI: 10.1038/185117a0. ISSN 0028-0836.
- [46] ROTARU, Iluiana a Dumitru OLARU. Mechanical behaviour of p(HEMA) hydrogel for disc prosthesis on lumbar spine. *Journal of Optoelectronics and Advanced Materials*. 2014, 16(7-8), 881-886.
- [47] BARUI, Ananya. Synthetic polymeric gel. *Polymeric Gels*. Elsevier, 2018, 2018, 55-90. DOI: 10.1016/B978-0-08-102179-8.00003-X. ISBN 9780081021798.
- [48] PAPEŽÍKOVÁ, Hana. *Potenciál využití semi-interpenetrovaných polymerních sítí na bázi poly-HEMA v moderních nosičových systémech*. Brno, 2021. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/131144>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Petr Sedláček.
- [49] HEGER, Richard, Natalia ZINKOVSKA, Monika TRUDICOVA, Martin KADLEC, Miloslav PEKAR a Jiri SMILEK. Lecithin as an Effective Modifier of the Transport Properties of Various Crosslinked Hydrogels. *Gels*. 2023, **9**(5). ISSN 2310-2861. DOI:10.3390/gels9050367
- [50] BATTERSBY, B. J., J. C. W. SHARP, R. I. WEBB a G. T. BARNES. Vitrification of aqueous suspensions from a controlled environment for electron microscopy: An improved

- plunge-cooling device. *Journal of Microscopy*. 1994, **176**(2), 110-120. ISSN 0022-2720. DOI:10.1111/j.1365-2818.1994.tb03505.x
- [51] RYAN, Keith P. Cryofixation of Tissues for Electron Microscopy: A Review of Plunge Cooling Methods. *Scanning Microscopy*: 1992, **6**(3), 8. Dostupné z: <https://digitalcommons.usu.edu/microscopy/vol6/iss3/8>
- [52] KABEROVA, Zhansaya, Evgeny KARPUSHKIN, Martina NEVORALOVÁ, Miroslav VETRÍK, Miroslav ŠLOUF a Miroslava DUŠKOVÁ-SMRČKOVÁ. Microscopic Structure of Swollen Hydrogels by Scanning Electron and Light Microscopies: Artifacts and Reality. *Polymers*. 2020, **12**(3). ISSN 2073-4360. DOI:10.3390/polym12030578
- [53] WHITEHEAD, Alexander J., Natalie J. KIRKLAND, Adam J. ENGLER. Atomic Force Microscopy for Live-Cell and Hydrogel Measurement: Artifacts and Reality. *Myofibroblasts*. New York, NY: Springer US, 2021, **12**(3), 217-226. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-0716-1381-8. ISSN 2073-4360. DOI:10.1007/978-1-0716-1382-5_16
- [54] AKBARZADEH SOLBU, Anita, Andre KOERNIG, Joachim S. KJESBU, Daria ZAYTSEVA-ZOTOVA, Marit SLETMOEN a Berit L. STRAND. High resolution imaging of soft alginate hydrogels by atomic force microscopy: Artifacts and Reality. *Carbohydrate Polymers*. New York, NY: Springer US, 2022, **276**(3), 217-226. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-0716-1381-8. ISSN 01448617. DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118804
- [55] LIŠKOVÁ, Kateřina. *Využití mikroskopie atomárních sil ke studiu hydrogelových systémů*. Brno, 2022. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/138854>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Jiří Smilek.
- [56] MANNING, Gerald S. Limiting Laws and Counterion Condensation in Polyelectrolyte Solutions I. Colligative Properties. *The Journal of Chemical Physics*. 1969, 1969-08-01, **51**(3), 924-933. ISSN 0021-9606. DOI:10.1063/1.1672157
- [57] MUTHUKUMAR, M. Theory of counter-ion condensation on flexible polyelectrolytes: Adsorption mechanism. *The Journal of Chemical Physics*. 2004, 2004-05-15, **120**(19), 9343-9350. ISSN 0021-9606. DOI:10.1063/1.1701839
- [58] ZHANG, Gao Qi, Liu Sheng ZHA, Mei Hua ZHOU, Jing Hong MA a Bo Run LIANG. Preparation and characterization of pH- and temperature-responsive semi-interpenetrating polymer network hydrogels based on linear sodium alginate and crosslinked poly(N-isopropylacrylamide). *Journal of Applied Polymer Science*. 2005, **97**(5), 1931-1940. DOI: 10.1002/app.21957.
- [59] HAGO, Eltjani-Eltahir a Xinsong LI. Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Gelatin and PVA by Biocompatible Approaches: Synthesis and Characterization. *Advances in Materials Science and Engineering*. 2013, 2013, 1-8. DOI: 10.1155/2013/328763. ISSN 1687-8434.
- [60] THANGPRASERT, Atsadaporn, Chittreeya TANSAKUL, Nuttawut THUAKSUBUN a Jirut MEESANE. *Mimicked hybrid hydrogel based on gelatin/PVA for tissue engineering in subchondral bone interface for osteoarthritis surgery*. 2019, **183**. ISSN 02641275. DOI:10.1016/j.matdes.2019.108113

- [61] JIA, Pengxiang, Qingbo YANG, Yongkuan GONG a Jiang ZHAO. Dynamic exchange of counterions of polystyrene sulfonate. *The Journal of Chemical Physics*. 2012, 2012-02-28, **136**(8). ISSN 0021-9606. DOI:10.1063/1.3688082
- [62] TRUDICOVA, Monika, Jiri SMILEK, Michal KALINA, Marcela SMILKOVA, Katerina ADAMKOVA, Kamila HRUBANOVA, Vladislav KRZYZANEK a Petr SEDLACEK. Multiscale Experimental Evaluation of Agarose-Based Semi-Interpenetrating Polymer Network Hydrogels as Materials with Tunable Rheological and Transport Performance: Artifacts and Reality. *Polymers*. New York, NY: Springer US, 2020, **12**(11), 217-226. *Methods in Molecular Biology*. ISBN 978-1-0716-1381-8. ISSN 2073-4360. DOI:10.3390/polym12112561
- [63] AMSDEN, Brian. Solute diffusion in hydrogels. *Polymer Gels and Networks*. 1998, 6(1), 13-43. DOI: 10.1016/S0966-7822(97)00012-9. ISSN 09667822.
- [64] KWAK, Sungjong, Minh Tan Phan VIET a Michel LAFLEUR. Self- and mutual-diffusion coefficients measurements by ³¹P NMR 1D profiling and PFG-SE in dextran gels. *Journal of Magnetic Resonance*. 2003, **162**(1), 198-205. ISSN 10907807. DOI:10.1016/S1090-7807(03)00047-8
- [65] GAGNON, Marc-André a Michel LAFLEUR. Self-Diffusion and Mutual Diffusion of Small Molecules in High-Set Curdlan Hydrogels Studied by ³¹P NMR. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2009, 2009-07-09, **113**(27), 9084-9091. ISSN 1520-6106. DOI:10.1021/jp811105p

8 ŽIVOTOPIS

ING. MONIKA TRUDIČOVÁ

Datum narození	30. 03. 1994
Adresa	Sjednocení 66/12, Ostrava – Polanka nad Odrou, 725 25
Telefonní číslo	+420 739 718 353
Email	trudicova.m@email.cz

Vzdělání

2018–současnost	studium doktorského programu (Ph.D.) Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická Obor: Fyzikální chemie
2016–2018	magisterský studijní program (Ing.) Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická Obor: Chemie pro medicínské aplikace
2013–2016	bakalářský studijní program (Bc.) Ostravská univerzita v Ostravě, Přírodovědecká fakulta Obor: Chemie
2009–2013	Wichterlovo gymnázium, středoškolské vzdělání, zakončeno maturitní zkouškou

Pracovní zkušenosti

03/2023–současnost	Vědecký pracovník, Ústav fyzikální a spotřební chemie, Fakulta chemická, Vysoké učení technické v Brně
05/2021–03/2023	Vědecko-výzkumný pracovník, Centrum materiálového výzkumu na Fakultě chemické, VUT v Brně – charakterizace materiálů (elektronová mikroskopie)
2017–2018	Centrum materiálového výzkumu na Fakultě chemické, VUT v Brně – příprava a charakterizace hydrogelů (projekt LD15047 a zaměstnanec Laboratoře biokoloidů)

Další aktivity

<i>Workshopy/semináře</i>	<ul style="list-style-type: none">Podzimní škola základů elektronové mikroskopie 2019, Ústav přístrojové techniky AV ČR, v.v.i.On-line Workshop "Advanced Cryo-SEM techniques in life science"; 19.11.2020, Ústav přístrojové techniky AV ČR, v.v.i.
<i>Pedagogické aktivity</i>	<ul style="list-style-type: none">Vyučující, FCH Vysoké učení technické v Brně (Chemická informatika I, Chemická informatika II, Praktikum z biofyzikálních metod)Konzultant závěrečných prací, FCH Vysoké učení technické v Brně (obhájené práce: 6 studentů magisterského programu, 4 studenti bakalářského)
<i>Udělená ocenění</i>	<ul style="list-style-type: none">Stříbrná medaile VUT (výroba ochranných štítů v době pandemie COVID-19).

9 VĚDECKÁ A PUBLIKAČNÍ ČINNOST

9.1 Články v impaktovaných časopisech

TRUDIČOVÁ, M.; SMILEK, J.; KALINA, M.; SMILKOVÁ, M.; ADÁMKOVÁ, K.; HRUBANOVÁ, K.; KRZYŽÁNEK, V.; SEDLÁČEK, P. Multiscale experimental evaluation of agarose-based semi-interpenetrating polymer network hydrogels as materials with tunable rheological and transport performance. *Polymers*, 2020, roč. 12, č. 11, s. 1-25. ISSN: 2073-4360. (IF 4,329; Q1)

SEDLÁČEK, P.; PERNICOVÁ, I.; NOVÁČKOVÁ, I.; KOUŘILOVÁ, X.; KALINA, M.; KOVALČÍK, A.; KOLLER, M.; NEBESAROVA, J.; KRZYZANEK, V.; HRUBANOVA, K.; MÁSILKO, J.; SLANINOVÁ, E.; **TRUDIČOVÁ, M.**; OBRUČA, S. Introducing the Newly Isolated Bacterium *Aneurinibacillus* sp. H1 as an Auspicious Thermophilic Producer of Various Polyhydroxyalkanoates (PHA) Copolymers-2. Material Study on the Produced Copolymers. *Polymers*, 2020, roč. 12, č. 6, s. 1-18. ISSN: 2073-4360. (IF 4,329; Q1)

HEGER, R.; KADLEC, M.; **TRUDIČOVÁ, M.**; ZINKOVSKA, N.; HAJZLER, J.; PEKAŘ, M.; SMILEK, J. Novel Hydrogel Material with Tailored Internal Architecture Modified by “Bio” Amphiphilic Components—Design and Analysis by a Physico-Chemical Approach. *Gels*, 2022, roč. 8, č. 2, s. 1-23. ISSN: 2310-2861. (IF 4,6; Q1)

VODIČKA, J.; WIKARSKÁ, M.; **TRUDIČOVÁ, M.**; JUGLOVÁ, Z.; POSPÍŠILOVÁ, A.; KALINA, M.; SLANINOVÁ, E.; OBRUČA, S.; SEDLÁČEK, P. Degradation of P(3HB-co-4HB) Films in Simulated Body Fluids. *Polymers*, 2022, roč. 14, č. 10, s. 1-14. ISSN: 2073-4360. (IF 5,0; Q1)

POSPÍŠILOVÁ, A.; VODIČKA, J.; **TRUDIČOVÁ, M.**; JUGLOVÁ, Z.; SMILEK, J.; MENČÍK, P.; MÁSILKO, J.; SLANINOVÁ, E.; MELČOVÁ, V.; KALINA, M.; OBRUČA, S.; SEDLÁČEK, P. Effects of Differing Monomer Compositions on Properties of P(3HB-co-4HB) Synthesized by *Aneurinibacillus* sp. H1 for Various Applications. *Polymers*, 2022, roč. 14, č. 10, s. 1-12. ISSN: 2073-4360. (IF 5,0; Q1)

KALINA, M.; SOVOVÁ, Š.; ŠVEC, J.; **TRUDIČOVÁ, M.**; HAJZLER, J.; KUBÍKOVÁ, L.; ENEV, V. The Effect of Pyrolysis Temperature and the Source Biomass on the Properties of Biochar Produced for the Agronomical Applications as the Soil Conditioner. *Materials*, 2022, roč. 15, č. 24, s. 1-13. ISSN: 1996-1944. (IF 3,4; Q3)

KALINA, M.; SOVOVÁ, Š.; HAJZLER, J.; KUBÍKOVÁ, L.; **TRUDIČOVÁ, M.**; SMILEK, J.; ENEV, V. Biochar Texture – A Parameter Influencing Physicochemical Properties, Morphology, and Agronomical Potential. *Agronomy*, 2022, roč. 12, č. 8, s. 1768-1783. ISSN: 2073-4395. (IF 3,7; Q1)

HEGER, R.; ZINKOVSKA, N.; **TRUDIČOVÁ, M.**; KADLEC, M.; PEKAŘ, M.; SMILEK, J. Lecithin as an Effective Modifier of the Transport Properties of Various Crosslinked Hydrogels. *Gels*, 2023, roč. 9, č. 5, ISSN: 2310-2861. (v roce 2022: IF 4,6; Q1)

9.2 Články indexované v databázi Scopus

SOVOVÁ, Š.; ENEV, V.; SMILEK, J.; KUBÍKOVÁ, L.; **TRUDIČOVÁ, M.**; HAJZLER, J.; KALINA, M. The Effect of Biochar Application on Soil Properties and Growth of the Model Plant Zea Mays. *ECOCYCLES*, 2021, roč. 7, č. 2, s. 46-54. ISSN: 2416-2140. (ve Scopusu; CiteScore 0,7)

9.3 Konferenční příspěvky indexované v databázi WoS nebo Scopus

ADÁMKOVÁ, K.; **TRUDIČOVÁ, M.**; SEDLÁČEK, P.; KRZYŽÁNEK, V.; HRUBANOVÁ, K. An appropriate method for assessing hydrogel pore sizes by cryo-SEM. In *NANOCON 2018 - Conference Proceedings, 10th Anniversary International Conference on Nanomaterials - Research and Application*. 1. Ostrava: TANGER Ltd., 2019. s. 415-420. ISBN: 9788087294895.

KALINA, M.; SOVOVÁ, Š.; **TRUDIČOVÁ, M.**; HAJZLER, J.; SMILEK, J.; ENEV, V.; MRAVCOVÁ, L. The Relation of Biochar Texture to its Physicochemical and Morphological Characteristics. In *CONFERENCE PROCEEDINGS - NANOCON 2020. Proceedings 12th International Conference on Nanomaterials - Research & Application*. Ostrava: Tanger Ltd., 2020. s. 495-500. ISBN: 978-80-87294-98-7. ISSN: 2694-930X.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHŘÁDKA, J.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. Controlling the internal microstructure and properties of physically cross-linked PVA hydrogels by the rate of freezing. In *Proceedings 12th International Conference on Nanomaterials - Research & Application*. Ostrava: TANGER Ltd., 2020. s. 547-552. ISBN: 978-80-87294-98-7.

TRUDIČOVÁ, M.; PAPEŽÍKOVÁ, H.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. Tailoring the internal microstructure of the hydrogels based on poly-HEMA targeted for drug delivery systems. In *CONFERENCE PROCEEDINGS - NANOCON 2021*. Ostrava: TANGER Ltd., 2022. s. 280-285. ISBN: 978-80-88365-00-6.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHŘÁDKA, J.; SMILEK, J.; HRUBANOVÁ, K.; MRÁZOVÁ, K.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. Evaluation of the applicability of various porosimetry methods in investigation of the ultrastructure of hydrogels. In *Proceedings 14th International Conference on Nanomaterials - Research & Application*. Ostrava: TANGER Ltd., 2022. s. 284-289. ISBN: 978-80-88365-09-9.

9.4 Konferenční příspěvky ostatní

ADÁMKOVÁ, K.; HRUBANOVÁ, K.; SAMEK, O.; **TRUDIČOVÁ, M.**; SEDLÁČEK, P.; KRZYŽÁNEK, V. Structure investigation of hydrogels using a cryo-SEM. In *16th International Seminar of the Institute-of-Scientific-Instruments-The-Czech-Academy-of-Sciences*. 1. Brno, CZECH REPUBLIC: ACAD SCIENCES, CZECH REPUBLIC, INST SCIENTIFIC INSTRUMENTS ASCR, V V I, KRALOVOPOLSKA 147, BRNO, 612 64, CZECH REPUBLIC, 2018. s. 26-28. ISBN: 978-80-87441-23-7.

TRUDIČOVÁ, M.; SEDLÁČEK, P.; KRZYŽÁNEK, V.; ADÁMKOVÁ, K. *Appropriate techniques of structural characterization of a model hydrogels system*. Studentská odborná konference Chemie je život 2019 - Sborník abstraktů. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2019. s. 87-88. ISBN: 978-80-214-5807-9.

TRUDIČOVÁ, M.; SEDLÁČEK, P.; KRZYŽÁNEK, V., ADÁMKOVÁ K. *On a usability of various available methods in structural analysis of hydrogel system.* 10th European Symposium on Biopolymers - Program. 2019. s. 88-88.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHRÁDKA, J.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. *The Effect of Freezing Rate on Properties of PVA Hydrogels Prepared by Cyclic Freezing/Thawing.* Studentská odborná konference Chemie je život 2020 Sborník abstraktů. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2020. s. 146-147. ISBN: 978-80-214-5920-0.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHRÁDKA, J.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. *Tailoring mechanical and transport properties of polyvinyl alcohol based semi-interpenetrating hydrogels.* 35 th Conference of the European Colloid & Interface Society – Book of Abstracts (Poster Presentations). 2021. s. 252-252.

TRUDIČOVÁ, M.; PAPEŽÍKOVÁ, H.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. *Tailoring the internal microstructure of the hydrogels based on poly-HEMA targeted for drug delivery systems.* Nanocon 2021 Abstracts 13th International Conference on Nanomaterials - Research & Application. 1. Ostrava, CZ: Tanger Ltd., 2021. s. 105-105. ISBN: 978-80-88365-00-6.

HEGER, R.; KADLEC, M.; TRUDIČOVÁ, M.; ZINKOVSKA, N.; SMILEK, J. *Structural and Mechanical Analyses of Hydrogel Systems Modified by Lecithin Nanodomains.* Nanocon 2021 - Abstracts. Ostrava, CZ: Tanger Ltd., 2021. s. 96-96. ISBN: 978-80-88365-00-6.

ZINKOVSKA, N.; HEGER, R.; KADLEC, M.; TRUDIČOVÁ, M.; SMILEK, J. *How the presence of lecithin nanodomains affects the transport properties of hydrogels - potential controlled release drug delivery.* Nanocon 2021 - Abstracts. Ostrava, CZ: Tanger Ltd., 2021. s. 95-95. ISBN: 978-80-88365-00-6.

HEGER, R.; KADLEC, M.; ZINKOVSKA, N.; TRUDIČOVÁ, M.; SMILEK, J. *Lecithin as internal architecture modifier of hydrogels for model drug delivery systems with tunable properties.* 35th Conference of the European Colloid & Interface Society, Book of Abstracts (Poster Presentations). 2021. s. 255-255.

SOVOVÁ, Š.; ENEV, V.; KUBÍKOVÁ, L.; TRUDIČOVÁ, M.; HAJZLER, J.; POŘÍZKA, J.; SMILEK, J.; KALINA, M. *The Effect of Biochar Application on Soil Properties and Growth of Model Plant (ZEA MAYS).* 1st International Joint Congress on "Sustainable Management of Cultural Landscape in the context of the European Green Deal". 1. Brienza (PZ), Italy: LE PENSEUR di Antoinetta Andriouli, 2021. s. 56-56. ISBN: 978-88-95315-82-9.

POSPÍŠILOVÁ, A.; VODIČKA, J.; WIKARSKÁ, M.; MENČÍK, P.; TRUDIČOVÁ, M.; SLANINOVÁ, E.; OBRUČA, S.; SEDLÁČEK, P. *Mechanical properties of poly-(3-hydroxy-co-4-hydroxybutyrate) isolated from extremophilic bacterium Aneurinibacillus sp. H1.* European Biotechnology congress. 2021.

POŘÍZKA, J.; ŠVEC, J.; DIVIŠ, P.; ZOUHAROVÁ, K.; SEDLÁČEK, P.; ENEV, V.; HAJZLER, J.; MRAVCOVÁ, L.; TRUDIČOVÁ, M. *PRODUCTION AND ANALYSIS OF CRUDE BIOCHAR PRODUCED FROM WHEAT BRAN.* In *Proceedings of the 8th International Conference on Chemical Technology.* 2021. s. 304-308. ISBN: 978-80-88307-08-2.

KALINA, M.; SOVOVÁ, Š.; **TRUDIČOVÁ, M.**; HAJZLER, J.; ŠIRUČEK, D.; KUBÍKOVÁ, L.; POŘÍZKA, J.; SMILEK, J.; ENEV, V. *Biochar a Promising Soil Conditioner - Study on its Effect on Soil Properties and Carbon Sequestration*. 1st International Joint Congress on "Sustainable Management of Cultural Landscape in the context of the European Green Deal". 1. Brienza (PZ), Italy: LE PENSEUR di Antoinetta Andriouli, 2021. s. 30-30. ISBN: 978-88-95315-82-9.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHŘÁDKA, J.; SMILEK, J.; HRUBANOVÁ, K.; MRÁZOVÁ, K.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. *Evaluation of the applicability of various porosimetry methods in investigation of the ultrastructure of hydrogels*. Nanocon 2022 Abstracts 14th International Conference on Nanomaterials - Research & Application. 1. Ostrava, CZ: Tanager Ltd., 2022. s. 102-103. ISBN: 978-80-88365-07-5.

TRUDIČOVÁ, M.; ZAHŘÁDKA, J.; MRÁZOVÁ, K.; HRUBANOVÁ, K.; SMILEK, J.; SEDLÁČEK, P.; PEKAŘ, M. *Visualization of internal morphology of hydrogels based on polyvinyl alcohol in comparison with the indirect method of structural characterization*. Brno: Czechoslovak Microscopy Society, 2022. s. 402-402.

ČERNAYOVÁ, D.; SEDLÁČEK, P.; SLANINOVÁ, E.; **TRUDIČOVÁ, M.**; GAŠPAROVÁ, D.; OBRUČA, S. *Preparation of New Generation of Bio-inoculants and their viability for applicational potential in agriculture*. Sion, Switzerland: HES-SO Valais-Wallis, 2022.

SOVOVÁ, Š.; ENEV, V.; HAJZLER, J.; **TRUDIČOVÁ, M.**; KALINA, M. *Biochar as a Soil Conditioner in Modern Agriculture – Study on its Degradation Processes in Soil*. Book of abstracts, Smart and Circular Agriculture towards Sustainability. Porto, Portugalsko: Univesidade do Porto, Faculdade de Ciencias, 2022. s. 26-26. ISBN: 978-989-33-3567-3.

ZAHŘÁDKA, J.; **TRUDIČOVÁ, M.**; SEDLÁČEK, P.; SMILEK, J.; PEKAŘ, M. *From revealing relationship between structure and performance of hydrogels to development of gels with tailored material properties*. Osaka, Japonsko: ISMC2023, 2023. s. 256-256.

ČERNAYOVÁ, D.; SEDLÁČEK, P.; SÚKENÍK, M.; SLANINOVÁ, E.; **TRUDIČOVÁ, M.**; OBRUČA, S. *Self-entrapment of plant growth-promoting bacteria in gel matrix and their use as new generation bioinoculants*. Milovy, Devět skal: 2023. s. 163-176.

9.5 Přednášky na konferencích

- Chemistry and Life 2019 (Brno, Česká republika)
- Chemistry and Life 2020 (Brno, Česká republika)

9.6 Postery na mezinárodních konferencích

- 10th European Symposium on Biopolymers 2019 (Straubing, Německo)
- 35th European Colloid & Interface Society Conference 2021 (Athény, Řecko)
- 13th International conference on nanomaterials – Research & Application 2021 (Brno, Česká republika)

- 16th Multinational Congress on Microscopy 2022 (Brno, Česká republika)
- 14th International conference on nanomaterials – Research & Application 2022 (Brno, Česká republika)

9.7 Seznam řešených projektů

- **TIRSMZP719 (2020)**
 - *Forecasting waste production and determining the composition of municipal waste* (Účast na projektu a chemická analýza komunálního odpadu).
- **KInG VUT (2021)**
 - *Design and analysis of novel extracellular matrix mimicking materials with tailored internal architecture targeted for drug delivery systems* (řešitel projektu, zodpovědnost zejména za morfologické charakterizace hydrogelů, podílení se na publikacích).
- **AKTION 94p1 (2022)**
 - *Deepening of knowledge about hydrogels with the controlled internal structure – CzechAustrian bilateral cooperation* (účast na projektu a pobyt na JKU – Univerzita Johana Keplera v Linci, Rakousko).

ABSTRAKT

Předložená dizertační práce se zaměřuje na výzkum hydrogelů na bázi semi-interpenetrovaných polymerních sítí (semi-IPN) s cílem nabídnout novou strategii vývoje gelových materiálů s možností řízené manipulace jejich užitečných vlastností. Semi-IPN hydrogely se v rámci této práce skládají z gelotvorné složky tvořící síť a zodpovědné za viskoelastické parametry a obsahově minoritní složky ovlivňující vazebné a transportní vlastnosti. Tímto způsobem lze nezávisle modifikovat viskoelastické a transportní vlastnosti. V této práci tedy byly navrženy, připraveny a charakterizovány hydrogely semi-IPN s aplikačním potenciálem jako nosiče aktivních látek. Byly zkoumány systémy s gelotvornými složkami polyvinylalkohol (PVAI) a polyhydroxyethyl methakrylát (pHEMA), kde interpenetrující složkou byl polystyrensulfonyl sodný (PSS). Pro tyto hydrogely byla provedena charakterizace viskoelastických (reometrie) a transportních (difúzní experimenty) vlastností a morfologická charakterizace. Výsledky naznačují, že přidáním interpenetrující složky lze úspěšně modifikovat transportní vlastnosti semi-IPN hydrogelů. Studování vlivu různého množství polyelektrolytu PSS ukázalo, že semi-IPN hydrogely zachovávají viskoelastické parametry a morfologii pouze do určité koncentrace PSS (0,01 hm. %), nad kterou dochází k nežádoucím morfologickým změnám. Experimentální výsledky prezentované v této práci tak potvrdily, že aplikace konceptu semi-IPN hydrogelů na hydrogely PVAI síťované cyklickým mrazením a boraxem a hydrogely pHEMA síťované chemicky vedla k úspěšnému ovlivnění transportních vlastností s minimálními změnami ve viskoelastických parametrech a morfologii, kde optimální koncentrace interpenetrující složky je klíčem k dosažení požadovaných vlastností hydrogelu.

ABSTRACT

The submitted dissertation thesis focuses on hydrogels based on semi-interpenetrating polymer networks (semi-IPN) as one of the options for modifying their properties. Within this work, semi-IPN hydrogels consist of a gel-forming component responsible for the viscoelastic properties and an interpenetrating component affecting transport properties. This approach allows for independent modification of viscoelastic and transport properties. In this study, semi-IPN hydrogels with potential applications as carriers of active substances were designed, prepared, and characterized. Systems with gel-forming components such as polyvinyl alcohol (PVAI) and polyhydroxyethyl methacrylate (pHEMA) were investigated, with poly (styrene sulfonate) (PSS) serving as the interpenetrating component. Characterization of viscoelastic (rheometry) and transport properties (diffusion experiments) as well as morphological characterization was conducted for these hydrogels. The results suggest that the addition of an interpenetrating component can successfully modify the transport properties of semi-IPN hydrogels. The study of the influence of different additions of the polyelectrolyte PSS showed that semi-IPN hydrogels maintain viscoelastic properties and morphology only up to a certain concentration of PSS (0.01 wt. %), beyond which undesired morphological changes occur. The application of the semi-IPN hydrogel concept to PVAI hydrogels crosslinked either physically or with borax, as well as pHEMA hydrogels crosslinked chemically, demonstrated successful modification of transport properties with minimal changes in viscoelastic properties and morphology, where the optimal concentration of the interpenetrating component is a key to achieving the desired hydrogel properties.