



# Nanovláknový implantát pro léčbu glaukomového onemocnění

## Diplomová práce

*Studijní program:* N3106 – Textilní inženýrství  
*Studijní obor:* 3106T018 – Netkané a nanovláknové materiály  
*Autor práce:* **Bc. Radim Plucha**  
*Vedoucí práce:* Ing. Andrea Klápšťová





TECHNICAL UNIVERSITY OF LIBEREC  
Faculty of Textile Engineering ■

# Nanofibrous implant for the treatment of glaucoma disease

## Master thesis

*Study programme:* N3106 – Textile Engineering  
*Study branch:* 3106T018 – Nonwoven and Nanomaterials  
*Author:* **Bc. Radim Plucha**  
*Supervisor:* Ing. Andrea Klápšřová





## Zadání diplomové práce

# Nanovláknový implantát pro léčbu glaukomového onemocnění

*Jméno a příjmení:* **Bc. Radim Plucha**  
*Osobní číslo:* T17000038  
*Studijní program:* N3106 Textilní inženýrství  
*Studijní obor:* Netkané a nanovláknové materiály  
*Zadávací katedra:* Katedra netkaných textilií a nanovláknových materiálů  
*Akademický rok:* **2017/2018**

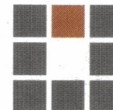
### Zásady pro vypracování:

1. Rešerše v oblasti aktuálně používaných glaukomových implantátů.
2. Výroba glaukomového implantátu z PVDF nebo PVDF/PEO.
3. Průzkum hydrodynamických vlastností a jejich zhodnocení včetně návrhu zařízení pro měření transportu.
4. Zhodnocení výsledků.

*Radim Plucha*



Rozsah grafických prací: dle potřeby dokumentace  
Rozsah pracovní zprávy: 40-60 dle potřeby  
Forma zpracování práce: tištěná/elektronická



**Seznam odborné literatury:**

1. WISCHKE, C. a kol., 2013. A multifunctional bilayered microstent as glaucoma drainage device. Journal of Controlled Release. Vol. 172, no. 3. s. 1002-1010.
2. SCHARGEL, K. a kol., 2014. Improving the visualization of non-absorbable T-Flux? implants in deep sclerectomy. Colouring technique, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. Vol. 89, no. 6. s. 226-228.
3. PRATA Jr., J. A. a kol., 1995. In vitro and in vivo flow characteristics of glaucoma drainage implants. Ophthalmology. Vol. 102, no. 6. s. 894-904.
4. LLOBET, A. a kol., 2003. Understanding Trabecular Meshwork Physiology: A Key to the Control of Intraocular Pressure. Physiology Published. Vol. 18, no. 5. s. 205-209.

Vedoucí práce: Ing. Andrea Klápšťová  
Katedra netkaných textilií a nanovláknenných materiálů  
Datum zadání práce: 20. února 2018  
Předpokládaný termín odevzdání: 18. dubna 2019

  
Ing. Jana Drašarová, Ph.D.  
děkanka



  
Ing. Jiří Chvojka, Ph.D.  
vedoucí katedry

V Liberci 20. února 2018

## Prohlášení

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

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

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

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

Současně čestně prohlašuji, že texty tištěné verze práce a elektronické verze práce vložené do IS STAG se shodují.

16. 4. 2019

Bc. Radim Plucha

## **Poděkování**

Touto cestou bych chtěl poděkovat vedoucí mé bakalářské práce Ing. Andree Klápšťové za odborné vedení práce a převážně za velikou ochotu a trpělivost.

## **Anotace**

Diplomová práce je zaměřena na optimalizaci a analýzu nanovláknenného implantátu pro použití v oblasti léčby glaukomového onemocnění. V teoretické části je popsáno glaukomové onemocnění a metodika léčby pomocí invazivních i neinvazivních léčebných metod. Druhá kapitola je zaměřena na současně používané glaukomové implantáty. V další části jsou popsány již celosvětově prováděné testy průtoků kapaliny skrz drenážní systémy. Následující kapitola se zabývá hydrodynamickými jevy. Teoretická část je zakončena popisem využitých chemikálií. Praktická část navazuje na již provedené experimenty v rámci autorovi bakalářské práci, konkrétně na výrobu drenážních implantátů z PVDF a jeho kombinace s PEO a následné charakteristiky jeho hydrodynamických vlastností. V práci je dále popsána metodika výběru vstupních polymerů, technologie výroby implantátů. Dále jsou vzorky testovány z hlediska morfologie vláknenné vrstvy, materiálového složení a hydrodynamickou analýzu vyrobených vzorků. Poslední část je zaměřená na výrobu vláknenného kompozitu z PVDF/PEO a PVDF pro získání výhodných vlastností pro danou problematiku.

**Klíčová slova:** glaukom, polyvinylidenfluorid, polyetylenoxid, nitrooční tlak, drenážní implantát, elektrostatické zvlákňování

## **Annotation**

This thesis is focused on optimization and analysis of nanofiber implant for use in the treatment of glaucoma disease. The theoretical part describes the glaucoma disease and the methodology of treatment by using invasive and non-invasive treatment methods. The second chapter is focused on currently used glaucoma implants. In the next section, there are worldwide tests of fluid flow through drainage systems. The following chapter deals with hydrodynamic phenomena. The theoretical part is finished with description of used chemicals. The practical part builds on the already performed experiments in the author's bachelor thesis, specifically on the production of drainage implants from PVDF and its combination with PEO and subsequent characteristics of its hydrodynamic properties. Further, the methodology of selection of input polymers, technology of implants production is described. In addition, the samples are tested for fiber layer morphology, material composition, and hydrodynamic analysis of produced samples. The last part is focused on the production of PVDF / PEO and PVDF fiber composites for advantageous properties.

**Key words:** glaucoma, polyvinylidene fluoride, polyethylene oxide, intraocular pressure, drainage implant, electrospinning



## Obsah

Seznam obrázků.....	11
Seznam tabulek.....	13
Seznam grafů.....	14
Seznam zkratek.....	15
Úvod.....	16
I Teoretická část.....	17
1.1. Glaukom.....	17
1.2. Rozdělení glaukomu.....	18
1.3. Nitrooční tekutina a nitrooční tlak.....	18
1.4. Filtrační orgány lidského oka.....	20
1.5. Neinvazivní léčebné metody.....	21
1.5.1. Medikamentózní léčba.....	21
1.5.2. Laserová léčba.....	22
2. Invazivní léčebné metody.....	23
2.1. Chirurgická léčba.....	23
2.1.1. Trabekulektomie.....	23
2.1.2. Hluboká sklerektomie.....	24
2.1.3. Viskokanalostomie.....	25
2.2. Tubulární drenážní systémy.....	26
2.3. Vývoj novodobých drenážních systémů.....	27
2.3.1. iStent - Micro Bypass.....	27
2.3.2. Hydrus Microstent.....	28
2.3.3. OptiMed Implant.....	29
2.3.4. Sussana Glaucoma Implant.....	30
2.3.5. Gold Micro-Shunt.....	31
2.4. Vyvíjené tubulární drenážní implantáty.....	31
2.4.1. Multifunkční několikavrstvý implantát.....	32
2.4.2. Trabekulární drenážní systém s umělou inteligencí.....	32
3. Hydrodynamika.....	33
3.1. Proudění tekutiny.....	34
3.2. Poiseuillův zákon.....	35

3.3. Darcyho zákon .....	36
3.4. Reynoldsovo číslo .....	37
4. Přehled testovacích metod analyzujících hydrodynamické charakteristiky glaukomových drenážních systémů (GDS) .....	37
4.1. In vitro a in vivo testy průtoku tekutiny skrz různé GDS .....	37
4.2. Testování průtoku in vitro pro GDS.....	38
4.3. Měření průtoku tekutiny skrz iStent inject.....	39
4.4. Testování průtoku skrz Ahmedovu chlopeň .....	40
4.5. Zařízení pro testování mikrofluidity GDS .....	41
4.6. Obecné testování průtoků kapalin.....	42
4.6.1. Průtok tekutiny skrz ocelovou porézní trubicí.....	42
4.6.2. Matematický popis průtoku kapaliny srze 2D a 3D útvary .....	43
5. Chemikálie .....	44
5.1. Polyvyliidenfluorid.....	44
5.2. Polyethylenoxid.....	45
II. Experimentální část.....	46
1. Materiály a zařízení pro výrobu vzorků.....	46
1.1. Použité materiály.....	46
1.2. Testování proliferace buněk na PVDF a PVDF/PEO .....	46
2. Výroba nanovlákných vrstev .....	47
2.1. Příprava roztoku .....	48
2.1.1. Viskozita polymerních roztoků .....	48
2.1.2. Vodivost roztoku .....	48
2.2. Výroba planárních vzorků z PVDF/PEO .....	49
2.3 Výroba planárních vrstev z PVDF .....	49
2.4. Výroba tubulárních vzorků z PVDF/PEO.....	50
2.5. Přehled vyrobených vzorků.....	50
2.5.1. Tubulární vzorky .....	51
2.5.2. Planární vzorky zvlákněvané pomocí jehly .....	51
2.5.3. Planární vzorky zvlákněvané technologií Nanospider™ .....	52
3. Charakterizace vyrobených vzorků .....	53
3.1 Morfologie vlákných vrstev .....	53
3.1.1. SEM snímky .....	53
3.1.2. Hodnocení morfologie vláken .....	53
3.2. Porozita vláken.....	55

3.3. Hodnocení smáčivosti .....	57
4 Hydrodynamické vlastnosti .....	58
4.1. Použité vzorky.....	58
4.2. Použité kapaliny .....	58
4.3. Měřicí zařízení s kapalinovým rezervoárem .....	58
4.4. Měřicí zařízení s infuzním setem .....	59
4.4.1. Měření planárních vzorků pomocí speciálně vyvinuté komůrky .....	60
4.5. Testování průtoku tekutiny tubulárními implantáty.....	61
4.6. Testování průtoku tekutiny planárními implantáty .....	63
4.7. Porovnání filtračních vlastností PVDF vzorků a vzorků PVDF/PEO .....	64
4.8. Zhodnocení výsledků průtoků tekutiny tubulárních a planárních vzorků.....	65
4.9. Změny průtoku tekutiny v závislosti na čase .....	66
4.9.1. Testování změny průtoků tekutiny skrz planární vzorky závislosti na čase .	66
4.10. EDX analýza .....	68
5 Kompozitní sendvič PVDF/PEO – PVDF – PVDF/PEO .....	69
5.1. Výroba kompozitu.....	69
5.2. Testování průtoků skrz kompozit.....	69
5.3. Testování průtoku skrz kompozitní materiál v čase.....	71
Shrnutí a diskuze.....	72
Závěr .....	73
Použitá literatura .....	75

## Seznam obrázků

Obrázek 1 A) Snímek zdravého zrakového terče, B) zrakový nerv postižený glaukomem (Jost 2018).....	17
Obrázek 2 (A) Histologický snímek zdravého oka - normální směr toku nitrooční tekutiny (1) Zadní komora, místo produkce nitrooční tekutiny (2) subsklerální prostor mezi duhovkou a rohovkou (3) zadní část čočky (4) Spojovací cesta mezi zadní a přední komorou určená pro průtok nitrooční tekutiny (5). Komorový úhel (6) Trabekulární síťovina (7) Schlemmův kanál (8). Nitrooční tekutina opouští oko skrz trabekulární síť a Schlemmův kanál cestou uveosklerálního odtoku (9). (B) Tomografický snímek oka s uzavřeným komorovým úhlem (Jost 2018). ....	20
Obrázek 3 Přístroj Trabectom využívaný pro interní trabekulektomii (Polat 2017). ....	24
Obrázek 4 T-flux (Schargel 2014). ....	25
Obrázek 5 Trabeculo descemetova membrána vložená v lidském oku (Ilgaz 2003). ....	26
Obrázek 6 Využívané stenty (Schmidt 2013). ....	27
Obrázek 7 Trabekulární istent – Micro Bypass (Christine 2017). ....	28
Obrázek 8 Hydrus Microstent ve dvou délkách (Murray 2013). ....	29
Obrázek 9 Systém mikrotubulů pro regulaci průtoku nitrooční tekutiny (Susanna 2015). ....	30
Obrázek 10 Sussana Glaucoma Implant (Susanna 2015). ....	30
Obrázek 11 Gold Micro-Shunt (Shaarawy 2015). ....	31
Obrázek 12 PCL trubice využívaná jako drenážní systém (Wischke 2013). ....	32
Obrázek 13 Změna využívané plochy implantátu pro regulaci nitroočního tlaku (Cui 2017). ....	33
Obrázek 14 ATDS (Cui 2017). ....	33
Obrázek 15 Trubice s protékající kapalinou s vnitřní trubicí o menším průměru (Kvasnica 1988). ....	35
Obrázek 16 Rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice (Reichl, Všeticka 2008). ....	36
Obrázek 17 Zařízení pro měření průtoku tekutiny skrz drenážní implantáty (Prata 1995). ....	38

Obrázek 18 Zařízení pro měření průtoku skrz drenážní systém A: Gravitační metoda, B: Dávkovací metoda (Porter 1997). .....	39
Obrázek 19 Perfúzní systém (Hunter 2014). .....	40
Obrázek 20 Gravitační testovací systém průtoku tekutiny skrz Ahmedovu chlopeň (Jones 2013). .....	41
Obrázek 21 Zařízení pro testování mikrofluidity glaukomových drenážních systémů (Siewert 2013). .....	42
Obrázek 22 Porézní trubice pro testování průtoku kapaliny (Najmi 2017). .....	42
Obrázek 23 Strukturní vzorec PVDF .....	44
Obrázek 24 Strukturní vzorec PEO .....	45
Obrázek 25 Zařízení pro výrobu planárních útvarů .....	49
Obrázek 26 Nanospider™, typ NS 1WS500U (Elmarco) .....	50
Obrázek 27 PVDF zvětšeno 10000x o různých tloušťkách A: 80 μm, B: 120μm, C: 200μm, měřítko 5 μm .....	53
Obrázek 28 PVDF+ PEO zvětšeno 10000x o různých tloušťkách A: 80 μm, B: 120 μm, C: 200 μm, měřítko 5 μm.....	53
Obrázek 29 Měřicí zařízení s kapalinovým rezervoárem .....	59
Obrázek 30 Měřicí zařízení s infuzním setem metoda pro měření planárních vzorků (připojením jehly místo destičky lze měřit také tubulární vzorky).....	60
Obrázek 31 Schéma destičky využívané pro testování průtoků skrz planární útvary ....	61
Obrázek 33 PVDF + PEO 10000x zvětšeno měřené pozice pomocí EXD analýzy po 30 minutách průtoku fyziologického roztoku, měřítko 5 μm .....	68
Obrázek 34 Schéma kompozitního sendviče PVDF a PVDF + PEO, černá: PVDF/PEO, šedá: PVDF .....	69

## Seznam tabulek

Tabulka 1 Naměřená viskozita a vodivost využívaných roztoků .....	49
Tabulka 2 Výrobní parametry tubulárních vzorků- jehlové zvlákňování.....	51
Tabulka 3 Přehled vyrobených tloušťek vzorků .....	51
Tabulka 4 Výrobní parametry planárních vzorků - jehlové zvlákňování .....	51
Tabulka 5 Výrobní parametry planárních vzorků - Nanospider <sup>TM</sup> .....	52
Tabulka 6 Vyhodnocení průměrů vláken.....	54
Tabulka 7 Parametry pórů u vyrobených vlákenných vrstev .....	55
Tabulka 8 Výsledky měření kontaktního úhlu.....	57
Tabulka 9 Měření průtoků tubulární vzorky PVDF/PEO o vnitřním průměru 0,6mm. .	61
Tabulka 10 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF o různých tloušťkách .....	63
Tabulka 11 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF/PEO o různých tloušťkách....	64
Tabulka 12 Testování průtoků v čase .....	67
Tabulka 13 EDX analýza výsledky .....	68
Tabulka 14 Výrobní parametry kompozitního sendviče - jehlové zvlákňování.....	69
Tabulka 15 Průtok tekutiny kompozitním vzorkem PVDF + PVDF + PEO.....	70
Tabulka 16 Průtoky v čase skrz kompozitní vlákenný materiál .....	71

## Seznam grafů

Graf 1 Výsledky MTT testu.....	47
Graf 2 Průměry vláken.....	54
Graf 3 Průměrná velikost pórů.....	56
Graf 4 Pórovitost vzorků.....	56
Graf 5 Měření průtoků tubulární vzorky PVDF/PEO o vnitřním průměru 0,6mm .....	62
Graf 6 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF o různých tloušťkách .....	63
Graf 7 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF/PEO o různých tloušťkách .....	64
Graf 8 Porovnání průtoků u PVDF vzorků se vzorky PVDF +PEO .....	65
Graf 9 Průtok vody skrz planární vzorky z PVDF a planární vzorky z PVDF/PEO o tloušťce 200 $\mu\text{m}$ v čase .....	66
Graf 10 Průtok fyziologického roztoku skrz planární vzorky a planární vzorky z PVDF/PEO o tloušťce 200 $\mu\text{m}$ v čase .....	67
Graf 11 Průtok tekutiny kompozitním vzorkem PVDF/PEO, PVDF .....	70
Graf 12 Průtoky v čase skrz kompozitní vláknenný materiál .....	71

## Seznam zkratek

$\eta$  - dynamická viskozita  
 $\mu\text{m}$  - mikrometr  
 $\rho$  - hustota  
 $\sigma$  - celkové napětí  
 $\tau$  - tečné (smykové) napětí  
 $\partial/\partial y$  - parciální derivace podle y  
A - práce  
ALT - argonová laserová trabekuloplastika  
d - průměr  
DMAC – dimetylacetamid  
F- plocha  
G - Modul elasticity  
GDS – Glaukomový drenážní systém  
h – výška  
Hm. % - hmotnostní procento  
in vitro - mimo živé tělo, ve zkumavce  
in vivo - v živém nebo na živém těle  
Li - intenzita silového pole  
k - koeficient propustnosti  
kPa - kilo pascal  
kV - kilo volt  
mmHg - milimetr rtuťového sloupce  
Mw - molekulová hmotnost  
nm - nanometr  
Ot - otáčka  
PCL - polykaprolakton  
 $P_f = \text{Tlak}$   
PEO - polyetylenoxid  
PMMA - polymethylmetakrylát  
PVDF – polyvinylidenfluorid  
Q - objemový průtok  
Re – Reynoldsovo číslo  
SEM - skenovací elektronový mikroskop  
SLT - selektivní laserová trabekuloplastika  
TUL - Technická Univerzita v Liberci  
tzv - takzvaný  
v – rychlost



## Úvod

Glaukomové onemocnění je společně s kataraktou nejrozšířenějším očním onemocněním vedoucím v extrémním případě až k úplné ztrátě zraku. Riziko glaukomu je převážně v jeho složité diagnostice a komplikované, často individuální léčbě. Onemocnění je nevléčitelné a lze pouze zastavit, nebo zpomalit jeho průběh. Již poškozený zrak však není možné vyléčit. Vývoj terapeutických metod pro léčbu glaukomu je v dnešní době velmi aktivní a existuje velké množství léčebných metod od neinvazivních až po silně invazivní. Nejvyšší potenciál je v dnešní době připisován invazivním chirurgickým metodám, mezi kterými jsou výraznou měrou zařazeny také drenážní implantáty (Conlon 2017). Vývoj drenážních implantátů je cílem mnoha světových vědeckých center a univerzit. Tato práce vznikla ve spolupráci s Krajskou nemocnicí v Liberci a primářem očního oddělení MUDr. Petrem Bulířem a navazuje na výsledky bakalářské práce.

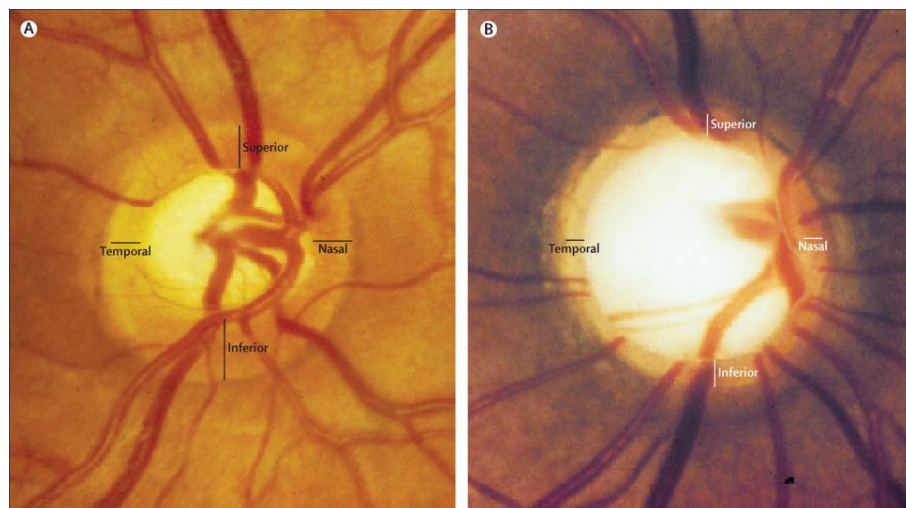
Diplomová práce je zaměřena na metodu léčby glaukomu pomocí drenážního implantátu, kterým je filtrována nitrooční tekutina. Takto je primárně snižován nitrooční tlak, vytvořením nové odtokové cesty z přední do zadní oční komory. Drény jsou vkládány ve většině případů do Schlemmova kanálu skrz trabekulární síťovinu, v místech nejvyššího odporu průtoku nitrooční tekutiny. V současné době jsou používané implantáty tvořené převážně z lékařského silikonu nebo slitin lehkých kovů. Aplikace vláken či nanovláken v této problematice není dosud popsána, ale je velmi výhodná díky své struktuře, která je podobná přirozenému profilu trabekulární síťoviny. Tato struktura je také vhodná pro zajištění vyššího komfortu pro pacienta a snížení pooperačních komplikací. Nespornou výhodou je zlepšení vlastností implantátu pomocí řízeného dodávání léčiv. Rizikem vlákenného implantátu je fibrotické reakce, která je v tomto případě nežádoucí z důvodu blokace implantátu.

Cílem této práce je vyrobit vlákenný drenážní implantát, který se hydrodynamickými vlastnostmi přibližuje filtračním orgánům lidského oka. Materiálem pro výrobu drénu byl zvolen polyvinylidenfluorid a jeho kombinace s polyetylenoxidem. Tyto polymery byly vybrány na základě předešlého výzkumu. Výhodou této kombinace je biokompatibilita s lidským tělem, nízká adheze k buňkám, homogenní tvorba vlákenné vrstvy, nebiodegradabilita polymeru (dlouhá doba působení v oku pacienta bez nutnosti častých reoperací).

# I Teoretická část

## 1.1. Glaukom

Glaukom je jednou z hlavních příčin nevratné ztráty zraku po celém světě. Prevalence tohoto onemocnění v Evropě je přesahující 60 milionů pacientů. Pro současné terapeutické přístupy je využíván široký rozsah medikamentózních a chirurgických metodologií (Marzo 2019). Příkladem rozšíření glaukomu v současné době může být studie provedená na Taiwanu v roce 2018, kde bylo Meiem ukázáno, že jedna ze 40 dospělých osob starších 40 let je postižena zhoršenou funkcí zraku v souvislosti s glaukomem. Diagnóza této neurodegenerativní choroby je založena na patologických změnách na zrakovém terči, způsobeným zvýšeným nitroočním tlakem a charakteristickým poškozením zrakového pole, tento jev je zobrazen na obr. 1. Dosavadní původ glaukomu není znám, avšak podle současné literatury je předpokládáno, že patogeneze je multifaktorová, zatímco nitrooční tlak je považován za hlavní klíčový faktor. I přes možnosti dosáhnout regulace nitroočního tlaku u některých pacientů je známa progresse onemocnění, proto je nutné uvažovat o dalších rizikových faktorech, z nichž ještě nejsou všechny známy (Anselm 2018). Nejčastěji jsou popisovány přerušení toku neuronů, nebo oční ischemie, dalšími faktory jsou například věk, pohlaví, rasa, stres, další oční onemocnění a mnoho dalších (Quigley 2011).



Obrázek 1 A) Snímek zdravého zrakového terče, B) zrakový nerv postižený glaukomem (Jost 2018).

## **1.2. Rozdělení glaukomu**

Glaukom je možné rozdělit na více druhů podle různých kritérií. Společným znakem pro všechny formy glaukomu je ztráta nervových gangliových buněk, ztenčení zrakového nervu a poškození optického disku. Glaukom je možné rozdělit podle morfologie komorového úhlu na glaukom s otevřeným úhlem a glaukom s uzavřeným úhlem. Komorový úhel obsahuje Schlemmův kanál, který je jedním z hlavních orgánů souvisejícím s vysokým nitroočním tlakem. Při léčbě glaukomu s otevřeným úhlem je v první řadě využívána léčba medikamenty. Při neúspěchu medikamentózní léčby je nasazena laserová léčba. V případě selhání obou předchozích metod je nutné využít chirurgický zákrok (Jost 2018).

Dalšími druhy glaukomu mohou být glaukomy sekundární, které vznikají na základně jiného onemocnění oka, příkladem může být glaukom způsobený uveitickým melanomem, kde je akutní uzavření komorového úhlu způsobeno nádorovým onemocněním. Mezi tento druh glaukomu jsou také řazeny pigmentový glaukom, steroidní glaukom, nebo kongenitální glaukom (Othman 2013). Speciálním případem sekundárního glaukomu je uveitický glaukom. Tento druh glaukomu je onemocnění vznikající zánětem žilnatky. Jeho zvláštností je počáteční absence zvýšeného nitroočního tlaku. Tento druh onemocnění je typický mírnou bolestí a zarudnutím oka. Při neléčeném uveitickém glaukomu je obvyklé zjizvení komorového úhlu, které je příčinou vzniku překážky pro průtok nitrooční tekutiny a s tím související růst nitroočního tlaku (Valenzuela 2018). Tento druh glaukomu je v raném stadiu léčen medikamentózně, pomocí očních a systémových kortikosteroidů. Při zjizvení komorového úhlu v pozdním stadiu onemocnění je nutná léčba trabekulektomií, nebo drenážním implantátem (Brenda 2013).

## **1.3. Nitrooční tekutina a nitrooční tlak**

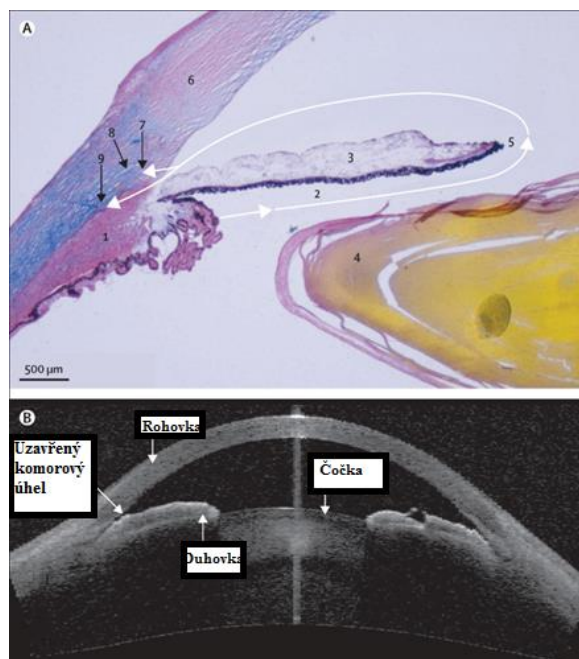
Nitrooční tekutina neboli komorová voda je tekutina skládající se z komorového moku, je tvořena v krevní plazmě a řasnatém tělese, které se na produkci přímo podílí. Zvýšení nitroočního tlaku je přímo souvislé s nerovnováhou mezi přítokem a odtokem nitrooční tekutiny. Průtok je za obvyklých podmínek přibližně 2  $\mu$ l až 2,5  $\mu$ l za minutu. Odtok je provozován především dvěma cestami. První je skrz trabekulární síťovinu a druhá cesta je uveoskleární, umístěna v řasnatém tělese. Trabekulární cestou je odváděno mezi 75 % až 90 % veškeré nitrooční tekutiny. Uveoskleární cestou je odváděno mezi 10% až 25% celkového objemu komorové vody.

I když je dobře známo, že zvýšený nitrooční tlak je rizikovým faktorem k rozvoji glaukomu, nemusí být nutně příčinou (Sánchez 2019).

Vznik vysokého nitroočního tlaku v dnešní době není stále plně objasněn a v současné době známy jsou tři různé hypotézy, kterými je možné popsat zvyšování nitroočního tlaku. První hypotéza uvádí, že přírůstek nitroočního tlaku je spojen se zvýšenou odolností proti odvodnění oka způsobené patologickými změnami v trabekulární síťovině. Druhá teorie uvádí, že zvýšení tlaku nastává ve vnitřní vrstvě Schlemmova kanálu kvůli tvorbě obřích vakuol, tyto obrovské vakuoly modifikují geometrii Schlemmova kanálu a současně je jimi zvýšena odolnost vůči toku tekutiny. Poslední teorie je, že zvýšená odolnost proti průtoku je způsobena uzavřením, nebo snížením plochy sběrných kanálků a tím zvýšením odporu. Sběrné kanálky jsou jemné žíly pomáhající odtoku tekutiny, které jsou propojeny s venózním systémem. Ani jedna z těchto teorií nebyla přímo potvrzena ani přímo odmítnuta a pravděpodobně jsou zastoupeny v různých poměrech u každého glaukomu (Siggers 2012).

Nitrooční tlak u zdravého oka je popisován v hodnotách 12 až 21,2 mmHg. Vysoký nitrooční tlak poškozuje zrakový nerv mechanicky, ale také zabraňuje průchodu živin ke gangliovým buňkám a způsobuje jejich odumírání. Nitrooční tlak je nebezpečný i při nízkých hodnotách, kde je příčinou vzniku oční hypotonie (Adeghate 2019).

Problematika související s výše uvedenými informacemi je zobrazena také na obrázku 2, kde je nasnímán histologický snímek zdravého oka s popisem orgánů souvisejících s glaukomem a také s naznačenou nejfrekventovanější uveosklerální cestou odtoku nitrooční tekutiny. Následně je na obrázku 2 tomografický snímek oka postiženého glaukomem s uzavřeným úhlem.



Obrázek 2 (A) Histologický snímek zdravého oka - normální směr toku nitrooční tekutiny (1) Zadní komora, místo produkce nitrooční tekutiny (2) subsklerální prostor mezi duhovkou a rohovkou (3) zadní část čočky (4) Spojovací cesta mezi zadní a přední komorou určená pro průtok nitrooční tekutiny (5). Komorový úhel (6) Trabekulární síťovina (7) Schlemmův kanál (8). Nitrooční tekutina opouští oko skrz trabekulární síť a Schlemmův kanál cestou uveosklerálního odtoku (9). (B) Tomografický snímek oka s uzavřeným komorovým úhlem (Jost 2018).

#### 1.4. Filtrační orgány lidského oka

Klíčové filtrační orgány při vzniku vysokého nitroočního tlaku jsou trabekulární síťovina a Schlemmův kanál. Tyto orgány jsou považovány za klíčové při vzniku vysokého nitroočního tlaku. Další součásti anatomie lidského oka jako jsou přední a zadní komora a jejich součásti, nebo zrakový nerv zde již probírány nebudou, jelikož byly již zpracovány v autorově bakalářské práci.

Trabekulární síťovina, neboli trámčina je orgán nacházející se v komorovém úhlu a je také hlavní místo odtokového odporu pro nitrooční tekutinu, ale také základem pro zachování normálního nitroočního tlaku. Trabekulární síťovina je charakteristická tvarem sítě, je složena ze tří částí a to uveální, korneosklerální a juxtakanalikulární trámčiny. Juxtakanalikulární trámčina je část s nejvyšším odporem průtoku a je umístěna nejbliže Schlemmovu kanálu, kterým tekutina následně odtéká do zadní komory a do krevního řečiště (Lobet 2017).

Odpor průtoku tekutiny může způsobovat celá trabekulární síťovina včetně vnitřní stěny Schlemmova kanálu. Přesný mechanismus tohoto odporu však není zcela znám.

Jednou z teorií je zvýšená tuhost tohoto filtračního orgánu, Wang (2017) uvádí, že u očí pacientů, postižených glaukomem byla posmrtně zjištěna až 20x vyšší kompresní tuhost trabekulární síťoviny než u očí zdánlivě zdravých.

Schlemmův kanál je poslední součástí trabekulární síťoviny a je poslední bariérou pro nitrooční tekutinu před odtokem z oka. Je popisován jako jemná žíla, kterou je zajištěna cirkulace nitrooční tekutiny. Na jeho povrchu je možné najít hustou síť pórů. Odpor proti průtoku tekutiny Schlemmovým kanálem je odhadován na 10 % celkového odporu průtoku nitrooční tekutiny v celém oku. Průtok tekutiny přes Schlemmův kanál je primárně realizován vnitřní stěnou. Pro průchod touto stěnou existují 2 mechanismy. První možnost je paracelulární cestou skrz mezery mezi endotelovými buňkami. Druhá možnost je transcelulární cesta přes intracelulární póry endotelových buněk. Toto uspořádání je však platné pouze pro lidské oko. Oči zvířat využívaných pro klinické testy glaukomových implantátů jsou anatomicky rozdílné, například králík nemá Schlemmův kanál (Lobet 2017).

## **1.5. Neinvazivní léčebné metody**

V současné klinické praxi jsou stále upřednostňovány neinvazivní metody léčby glaukomu. Důvodem je absence rizika pooperačních komplikací. V této části bude popsána medikamentózní léčba glaukomu a laserová léčba glaukomu. Tyto dvě metody jsou ve většině případů upřednostněny před chirurgickou léčbou a až v případě selhání těchto metod je následně uskutečněn chirurgický zákrok (García-Feijóo 2018).

### **1.5.1. Medikamentózní léčba**

Léčba glaukomu je velmi komplikovaný proces, který závisí na mnoha proměnných, mimo jiné na rizikových faktorech, nebo závažnosti a typu glaukomu. Každá dostupná léčba je specifická a u každého pacienta může být úspěšnost rozdílná. U všech druhů léčby je možné shledat několik nevýhod, nebo nepříznivých účinků. Cílem všech druhů léčby je zastavit růst intraokulárního tlaku. Medikamentózní léčba je v řadě případů zvolena jako první možnost terapie. V léčbě glaukomu jsou zahrnuty medikamenty různých tříd, jako jsou betablokátory, karboanhydráza, inhibitory, miotika nebo hyperosmotická činidla. Těmito druhy léků je buď zvyšován tok nitrooční tekutiny skrz oční segmenty, nebo je snižována její produkce. Oční kapky, které jsou účinné, jsou často používány i při jiné než medikamentózní léčbě a to i při léčbě laserem či po chirurgickém

zákroku.

Výše uvedené medikamenty naneštěstí nemusí být pro pacienta šetrné. Medikamenty jsou absorbovány na povrchové vrstvě oka do krevních cév spojivky a následně jsou transportovány do krevního řečiště. Následně mohou být ovlivněny lidské orgány, jako srdce a plíce. Každá třída léků je charakteristická jiným typem mechanismu pro snížení nitroočního tlaku proto je pro lékaře nezbytné pochopit základní mechanismy těchto tříd (Khushwant 2019).

### **1.5.2. Laserová léčba.**

Laserová léčba je rozdělena na 2 významné metody a to jsou laserová trabekuloplastika a laserová iridotomie.

Laserová trabekuloplastika je nejčastěji prováděná laserová operace. Jako většina laserových operací je využívána jako mezikrok mezi léčbou medikamenty a chirurgickým zákrokem. Trabekuloplastiku je možné dělit na 2 metody. První metoda je argonová laserová trabekuloplastika (ALT), která byla poprvé zavedena v roce 1979. Druhá metoda, selektivní laserová trabekuloplastika (SLT) byla zavedena v roce 1995 jako alternativa k argonovému laseru. Při ALT je využíváno vysokoenergetického laserového paprsku k perforaci trabekulární síťoviny a tím je dosaženo otevření průchodu pro průtok nitrooční tekutiny. Léčba pomocí SLT je odlišná specifickým zaměřením buněk a následným využitím nižší energie k vytvoření podobných výsledků bez viditelného zjizvení operovaného místa. Výhodnější metoda pro problematiku glaukomu není možná určit z důvodu různé efektivity obou metod u různých druhů glaukomového onemocnění (Song 2018).

Laserová iridotomie je metoda, která je využívána pro léčbu glaukomu s uzavřeným úhlem. Cílem operace je odstranění pupilárního bloku pomocí laseru. Pupilární blok je blokáce cirkulace nitrooční tekutiny způsobená nedostatečně širokým komorovým úhlem. Odtoková cesta pro nitrooční tekutinu je uzavřena přitlačenou duhovkou. Tento jev je příčinou vzniku vysokého nitroočního tlaku. Pomocí laseru je vytvořena nová odtoková cesta skrz duhovku. Výhodou iridotomie je nízká invazivita a nízké riziko pooperačních komplikací. Nevýhodou je, že u některých pacientů nemusí být touto metodou docíleno snížení nitroočního tlaku. Dalším rizikem je opětovné zvýšení nitroočního tlaku po delším časovém úseku od zákroku (Baskaran 2017).

## **2. Invazivní léčebné metody**

V této části práce budou popsány techniky anti-glaukomatózní chirurgie. Tyto invazivní metody jsou jedním ze základních pilířů léčby glaukomu. Jejím cílem je udržování nízkého a stabilního nitroočního tlaku s co nejnižším možným dopadem na kvalitu života pacienta a co nejnižším počtem komplikací. Chirurgické metody mohou také využívat drenážní implantáty a to jmenovitě metoda hluboká sklerektomie, ve které jsou využívány degradabilní i nedegradabilní planární implantáty pro zlepšení účinnosti léčby. Další metoda, kde jsou využívány planární drenážní implantáty je viskokanalostomie, kde je využívána kolagenová Descemetova membrána. Hlavním omezením operace je poměr rizika a přínosu, a proto je u většiny případů chirurgický zákrok zvolen až po selhání neinvazivní medicíny (García-Feijóo 2018). Další nevýhodou je potřeba významné pooperační péče a relativně dlouhého času regenerace. Metody anti-glaukomatózní chirurgie byly poprvé popsány v 60 letech 20. století. Tento obor je od doby vzniku stále předmětem výzkumu s cílem dosáhnout co nejnižších komplikací a zařazení chirurgických zákroků mezi první alternativy léčby (Conlon 2017).

### **2.1. Chirurgická léčba**

V této části budou popsány 3 hlavní v současné době využívané chirurgické metody trabekulektomie, hluboká sklerektomie a viskokanalostomie.

#### **2.1.1. Trabekulektomie**

Trabekulektomie je chirurgický zákrok využívající se ke snížení nitroočního tlaku zvýšením odtoku nitrooční tekutiny. Pro umožnění toku komorové vody je vytvořen otvor podélným řezem sklérrou do přední komory. Tímto zákrokem je vytvořen filtrační otvor, kterým je kapalina vedena do subkonjunktiválního prostoru oka. Odtoková cesta je tedy vytvořena mimo původní trasu, která vedla skrz trabekulární síťovinu. V této metodě jsou využívány také antimetabolity neboli antifibrotická činidla, jako je mitomycin C, které jsou používány jako součást léčby k prevenci poruchy funkce způsobené zjizvením. Komplikacemi trabekulektomie jsou oční hypotonie, často kombinované s mělkou přední komorou, nebo abnormalitami zadní komory (Elving-Kokke 2019).

V dnešní době jsou již známé také alternativní metody ke klasické operaci skalpelem. Takovou metodou je operace pomocí přístroje Trabektom. Trabektom je chirurgické zařízení, které lze použít pro interní trabekulektomii.



Výhodou je minimálně invazivní operace glaukomu využitelná pro chirurgický zákrok u většiny známých glaukomů. Na rozdíl od klasické trabekulektomie je odstraněna trabekulární síťovina. Nástroj Trabectom je vkládán do přední komory a umístěn do Schlemmova kanálu. Ohnutá špička jeho patky je navržena tak aby zapadla do kanálu a byla rovnoběžná s komorovým úhlem. Trabekulární síťovina je odstraněna pomocí energie dodávané elektrodou ve formě plazmatu. Výhodou je čisté odstranění trávčiny aniž by došlo k poškození blízkých struktur. Přístroj také obsahuje zavlažování k udržování stále teploty a zabránění poškození vysokou teplotou. Další výhodou je také zanechání fyziologické cesty odtoku, a tím je riziko komplikací významně nižší než při operacích s vytvořením nových filtračních cest. Přístroj Trabectom je zobrazen na obrázku 3 (Polat 2017).



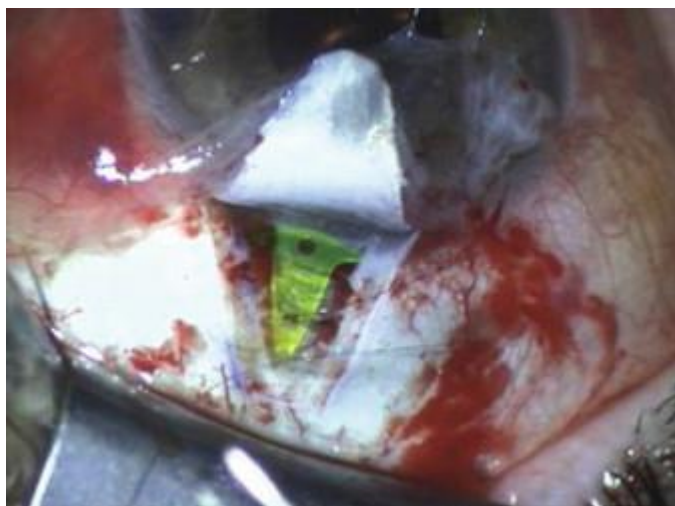
Obrázek 3 Přístroj Trabectom využívaný pro interní trabekulektomii (Polat 2017).

### 2.1.2. Hluboká sklerektomie

Hluboká sklerektomie je neinvazivní operace, která je využívána jako alternativa k trabekulektomii, jako méně invazivní metoda. Hluboká sklerektomie je z hlediska snížení nitroočního tlaku srovnatelná s invazivními metodami. Nitrooční tlak je snížen srovnatelně, ale s významným kladným rozdílem v post-chirurgických komplikacích. Rostoucí počet lékařů v Evropě je známo upřednostňováním neinvazivních chirurgických metod.

Při operaci je vyříznuta vrchní část skléry, která je v literatuře nazývána sklerální klapka a tento prostor je následně využit pro novou odtokovou cestu pro nitrooční tekutinu. (Galindo-Bocero 2018, Schargel 2014).

Dlouhodobé výsledky hluboké sklerektomie ukazují, že pro zlepšení funkce je možné tuto metodu kombinovat s implantáty, které jsou vkládány pod sklerální klapku. Jako implantáty jsou využívány absorbovatelné kolagenové implantáty, nebo i neabsorbovatelný implantát T-Flux. Nedegradabilní implantát T-Flux umístěný pod sklerální klapkou je vyobrazen na obrázku 4. Výhody využití implantátu je možné sledovat až delší čas po implantaci. V počátečních měsících není rozdíl pozorován. Využití neabsorbovatelných implantátů, je výhodné z hlediska neuzavření sklerektomie a zároveň je pomocí implantátu velmi dobře udržován konstantní nitrooční tlak dokonce i za nepřítomnosti filtračních orgánů (Schargel 2014).



Obrázek 4 T-flux (Schargel 2014).

### **2.1.3. Viskokanalostomie**

Viskokanalostomie je metoda využívána pro léčbu glaukomu s otevřeným úhlem. Tato metoda je další možnou chirurgickou alternativou k trabekulektomii. Vyznačuje se opět nižší invazivitou a menším rizikem pooperačních komplikací. Viskokanalostomie je velmi podobná hluboké sklerektomii, využívá se zde podobného principu uvolnění cesty pro nitrooční tekutinu, avšak na rozdíl od hluboké sklerektomie zde není vyřezávána sklerální klapka, ale je pouze uvolněna a následně je využívána injekční metoda. Injekce je vložena do Schlemmova kanálu, který je jí pomocí viskoelastické tekutiny (hyaluronátu sodného) propláchnut. Tímto je usnadněn průtok nitrooční tekutiny.

Touto metodou jsou mimo mechanického roztažení Schlemmova kanálu porušeny jeho stěny a vnitřní struktury filtračních orgánů a tím vznikají nové sběrné kanálky. Současné sběrné kanálky jsou také rozšířeny. Metoda má tedy více druhů účinku a není omezena pouze na vytvoření bypassu v oblasti juxtakanalikulární trámčiny jako v případě většiny chirurgických zákroků. Viskokanalostomie je také nadřazená hluboké sklerektomii, protože nemá žádné komplikace spojené s operací skléry (Cardoso 2013).

Pro udržení rozšíření je do Schlemmova kanálu vkládána tzv. trabeculo-descemetova membrána o rozměrech 5x5mm která je tvořena z kolagenu. Tuto membránu je opět možné považovat za planární drenážní implantát. Membrána je vyobrazena na obrázku 5. Nevýhodou viskokanalostomie je negativní reakce na léčbu u některých pacientů, kdy byla léčba neefektivní, a nitrooční tlak nebyl snížen. Výhodou zákroku je nízká invazivita operace. V této metodě je také nízké riziko pooperačních komplikací, kterými může být puchýř, jež by opětovně zvyšoval nitrooční tlak (Ilgaz 2004).

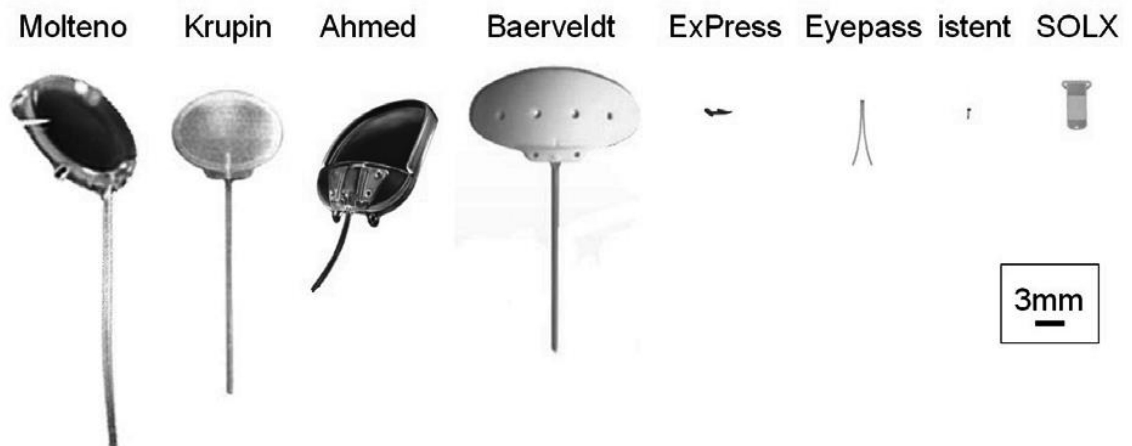


Obrázek 5 Trabeculo descemetova membrána vložená v lidském oku (Ilgaz 2003).

## 2.2. Tubulární drenážní systémy

První glaukomové drenážní implantáty byly vyvinuty před více než sto lety. Využívány byly přírodní materiály, mezi kterými byly koňské žíně, nebo hedvábí. Z anorganických materiálů bylo vhodné zlato a platina. Tyto drény byly v minulosti konstruovány k podpoře odvodnění lidského oka, pro podporu odtoku nitrooční tekutiny z přední komory přes trámčinu až po limbus. Velký pokrok byl dosažen v sedmdesátých letech 20 století, kdy byl vyroben Moltenův implantát. Hlavní myšlenkou byl systém trubice a episkulární destičky, která byla vložena mimo prostor limbu.

V následujících letech byly vyrobeny další drenážní systémy. Krupinova chlopeň byl první drenážní systém s umělou chlopní, kterou byla redukována rizika hypotonie po jedностupňové implantaci. V devadesátých letech byla klinicky zavedena Ahmedova chlopeň a Baerveldtův implantát (Dietlin 2008). Tyto stenty jsou komerčně nabízeny v několika modifikovaných verzích a jsou nadále předmětem výzkumu, jsou složeny převážně z těla a drenážní kanyly. Drén je upevněn v oku pomocí těla. Další částí drenážního systému je filtrační polštář, pomocí kterého je umožněn sběr přebytečné nitrooční tekutiny. Funkcí těchto implantátů je zpravidla vytvoření umělé odtokové cesty z přední, nebo zadní komory drenážní kanylou, která je vložena do skléry. Na obrázku 5 jsou zobrazeny některé příklady (Hong 2005).



Obrázek 6 Využívané stenty (Schmidt 2013).

### 2.3. Vývoj novodobých drenážních systémů

V této kapitole budou popsány nejzajímavější tubulární drenážní systémy, které jsou v současné době využívány. U moderních drenážních systémů jsou kromě vytvoření bypassu v oblasti juxtakanalikulární trámčiny využívány také další vhodné zdravotnické technologie, které umožňují vyšší funkčnost implantátů oproti klasickým stentům vyráběných od 60. let minulého století a dnes stále využívaných. Mezi tyto technologie patří například kontrolovatelnost průtoku nitrooční tekutiny a následná možnost měnit ambulantně tuto vlastnost například pomocí laseru. Další metodou je cílené uvolňování léčiv jako je heparin nebo antifibrotická činidla.

#### 2.3.1. iStent - Micro Bypass

iStent Micro Bypass je implantát vyvinutý firmou Glaukos s první implantací v USA která byla provedena v roce 2005. Stent je vyroben z neferomagnetického titanu a je navržen tak, aby byl vložen do

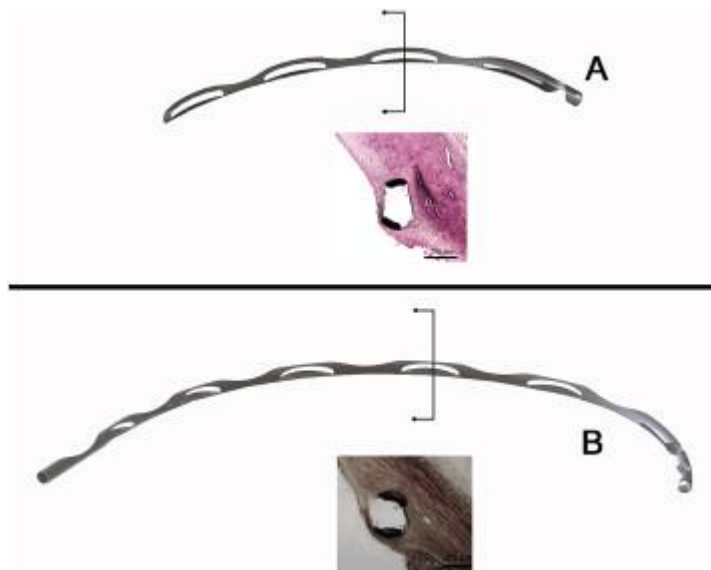
Schlemmova kanálu, jeho tvar je tedy vhodný pro kopírování komorového úhlu. Implantát je nedegradabilní a je převážně využíván k léčbě glaukomu s otevřeným úhlem. Drenáž je potažena heparinem, kterým je zabráněno zablokování trubičky nebo fibróze implantované části. Další částí je trubička, kterou je vedena nitrooční tekutina. Další součástí stentu jsou tři retenční oblouky, pomocí kterých je zařízení drženo na stálém místě v Schlemmově kanálu. iStent je nejmenší známý zdravotnický prostředek, který je implantován do lidského těla. Má délku 1 mm, výšku 0,33 mm a s hmotností 60 mg. Trubička má délku 0,25 mm a průměr 120 μm (Christine 2017). Implantace je prováděna skrz trabekulární síťovinu, přes kterou je drenážní systém vložen do Schlemmova kanálu. Drénem je tak rozšiřován jak Schlemmův kanál, tak je jím částečně rozšířena i část juxtakanalikulární trávčiny. Trabekulární iStent – Micro Bypass je vyobrazen na obrázku 7 (Bahler 2012).



Obrázek 7 Trabekulární iStent – Micro Bypass (Christine 2017).

### 2.3.2. Hydrus Microstent

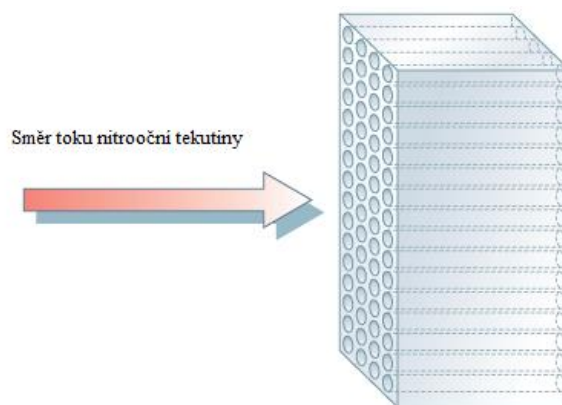
Hydrus Microstent je drenážní tubulární implantát který byl vyvinut v USA firmou Ivantis. Zařízení je vyrobené z nitinolu (slitiny niklu a titanu). Vkládán je do Schlemmova kanálu přes trabekulární síťovinu. Tento drén je výhodný elasticitou a produktovou a tvarovou stálostí. Drenážní systém je navržený tak, aby bylo dosaženo tří funkčních mechanismů a to obtoku trabekulární síťoviny, efekt scaffoldu ve Schlemmově kanálu a samotné permanentní rozšíření Schlemmova kanálu a části trabekulární síťoviny (Murray 2013). Výše uvedené permanentní rozšíření Schlemmova kanálu a trávčiny je v literatuře uvedeno v rozmezí hodnot 166 μm - 241 μm, drén je tedy možné vyrábět o různých průměrech. Dalším měnitelným parametrem je délka implantátu, která může být od 8 do 15 mm. Nejvyužívanější délka je 8 mm. Hydrus Microstent je zobrazen na obrázku 8 (Soohee 2014).



Obrázek 8 Hydrus Microstent ve dvou délkách (Murray 2013).

### 2.3.3. OptiMed Implant

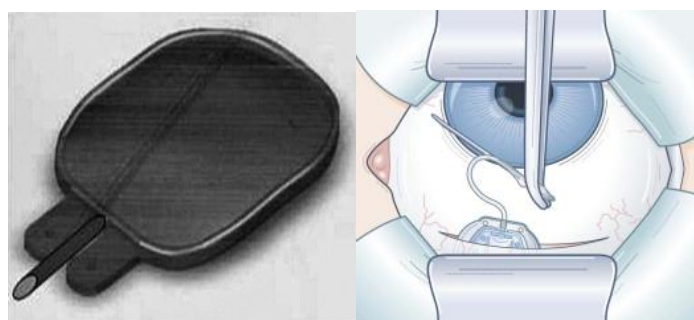
OptiMed Implant je také nazýván OptiMed regulátor nitroočního tlaku. Byl vyroben v Kalifornii v USA. Implantát je složen ze silikonové trubice obsahující chlopeň a těla z polymethylmethakrylátu (PMMA). Vnitřní průměr trubice je 0,76 mm a její délka je 5 mm. Trubice je umístěna v silikonovém podstavci o rozměrech 1, 2, nebo 3 mm, kterým je možné regulovat průtokový odpor. Této regulace je dosaženo pomocí 180-200 mikrotubulů. Tento systém je možné vidět na obrázku 9. Odtok komorové vody z implantátu nastává, pokud je překročen nitrooční tlak 10 mmHg, v tu chvíli je překonán kapilární tlak mikrotubulů a nitrooční tekutina proteče skrz implantát. V dnešní době jsou vyráběny 3 modely tohoto drenážního systému, které jsou odlišné převážně kapilární délkou mikrotubulů. V Porovnání s klasickými systémy, jako jsou Ahmedův, nebo Krupinův byly potvrzeny lepší výsledky regulace průtoku nitrooční tekutiny u OptiMed implantátu (Susanna 2015).



Obrázek 9 Systém mikrotubulů pro regulaci průtoku nitrooční tekutiny (Susanna 2015).

#### 2.3.4. Sussana Glaucoma Implant

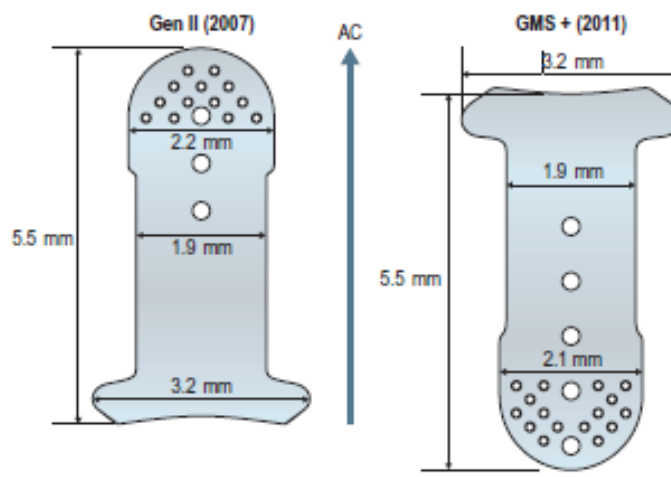
Sussana Glaucoma Implant je bezchlopňový drenážní implantát. Je využíván k řízení nitroočního tlaku. Zařízení je složeno ze silikonové drenážní trubice a silikonového těla, které je využíváno jako zásobník pro nitrooční tekutinu. Implantát je vyráběn o dvou možných plochách 200 mm<sup>2</sup> a 350 mm<sup>2</sup>. V posledních letech je tento drenážní systém vylepšován, tak aby jeho tvar byl více ergonomický a byl lépe implantovatelný. Poslední model je konstruován se zásobním tělesem kulového tvaru, kterým je lépe chráněn vnitřek trubice proti zarůstání buněčnou tkání. Implantát je upevňován osmnácti destičkami a délce 4 mm. Výhodou je snazší připevnění než u drénu, jako jsou Ahmedův, Baerveldtův nebo Moltenův. Umístěn je 6 mm od očního limbu. Destičky jsou penetrované, čímž je dosaženo dalšího usnadnění ukotvení drénu na fibrózních tkáních. Poslední výhodou tohoto výrobku je měkký silikon, ze kterého je vyroben, protože je možné jej mírně ořezávat a přizpůsobit tak velikost potřebám pacienta. Na obrázku 10 je možné vidět tvar a umístění tohoto drenážního systému v oku (Susanna 2015).



Obrázek 10 Sussana Glaucoma Implant (Susanna 2015).

### 2.3.5. Gold Micro-Shunt

Gold Micro-Shunt je implantát vyrobený z 24 karátového zlata. Je složen z těla, které je přibližně 5,2 mm dlouhá a 3,2 mm široké s tloušťkou 44  $\mu\text{m}$ . Drén je vyroben z 99,95% čistého zlata, což je biokompatibilní materiál, kterým je minimalizován růst tkáně a adheze bílkovin, které by mohly způsobit zablokování toku nitrooční tekutiny. Implantován je čistým podkožním řezem, za použití zvláštního vkládacího nástroje do suprachoroidálního prostoru skrz rohovku. Novější modely byly vyvinuty s větším průměrem mikrotubulárního kanálu. Tento implantát obsahuje řadu mikrotubulárních kanálů, které spojují přední komoru s suprachoroidálním prostorem. Drenážní systém je vybaven také 20 mikrotubulárními otvory, kterými je umožněno řízení množství protékající tekutiny. 10 z 20 kanálů je otevřeno při implantaci. Při stále vysokém nitroočním tlaku je možné pooperačně otevřít další kanály a to pomocí speciálního laseru. Výhodou je, že i několik let po operaci je možné pouze otevíráním otvorů snižovat nitrooční tlak. Tento systém redukuje výrazný problém běžně využívaných drenážních stentů, u kterých je po delší době riziko vzniku opětovného vysokého nitroočního tlaku. Schéma drénu Gold Micro-Shunt je možné vidět na obrázku 11 (Shaarawy 2015).



Obrázek 11 Gold Micro-Shunt (Shaarawy 2015).

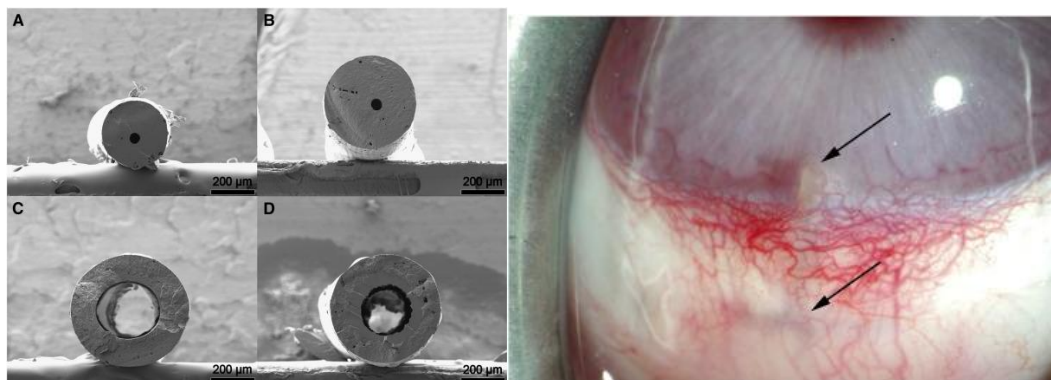
### 2.4. Vytvořené tubulární drenážní implantáty

V této kapitole budou popsány vyvíjené drenážní systémy. Popsány budou z hlediska jejich vývoje a možných výhod oproti současným implantátům. Hlavním cílem vývoje je snaha o řízení i globální dodávání léčiv a snadnou kontrolu průtoku nitrooční tekutiny.



### 2.4.1. Multifunkční několikavrstvý implantát

Implantát byl vyvinut v Německu za spolupráce několika vědeckých institucí. Materiál pro výrobu drenážního systému byl zvolen polykaprolacton (PCL), který byl směšován s diglycolidem. Hlavní částí implantátu je kopolymerní trubice o průměrech 50 – 300  $\mu\text{m}$ , vnitřní průměry trubice jsou pak v rozmezí 40 -70  $\mu\text{m}$ . Trubice je vyráběna vytlačováním z kopolymerní taveniny. Využívaný typ polymeru PCL pro tuto aplikaci byl specifický nízkou teplotou tání přibližně 34°C, která je vhodná pro průmyslovou výrobu vytlačováním, avšak v tomto případě by byl výrobek velmi nestabilní. V případě takto nízké teploty tání by také drén nebylo možné využívat pro implantaci do lidského těla, pro zvýšení teploty tání je tedy využíváno blendování diglycolidem. Primární výhodou tohoto implantátu je systém řízeného dodávání léčiv ve formě vláknitých kapslí tvořených z biodegradabilního materiálu. Tato léčiva jsou převážně fibroblastického účinku. Léčiva jsou také využívána pro to, aby pooperační jizva byla co možná nejmenší. Implantát je semikrystalické struktury, která je vhodná zejména pro řízenou aplikaci léčiv. Umístění implantátu v lidském oku a jeho strukturu je možné vidět na obrázku 12 (Wischke 2013).

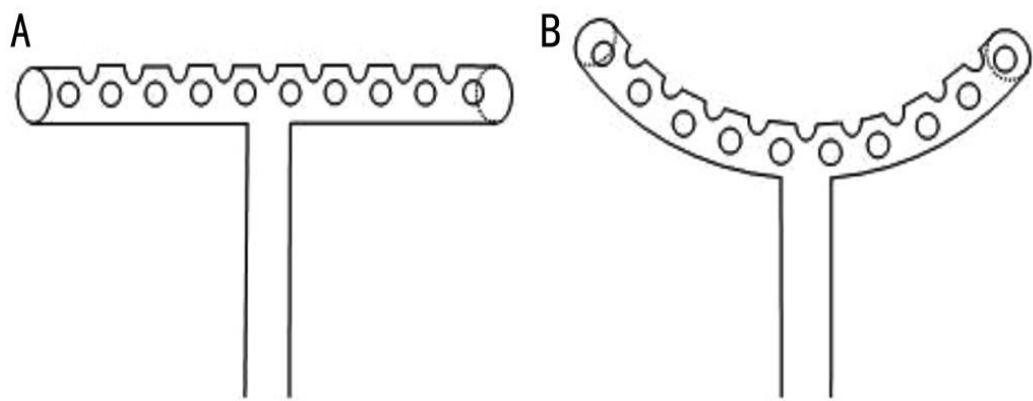


Obrázek 12 PCL trubice využívající se jako drenážní systém (Wischke 2013).

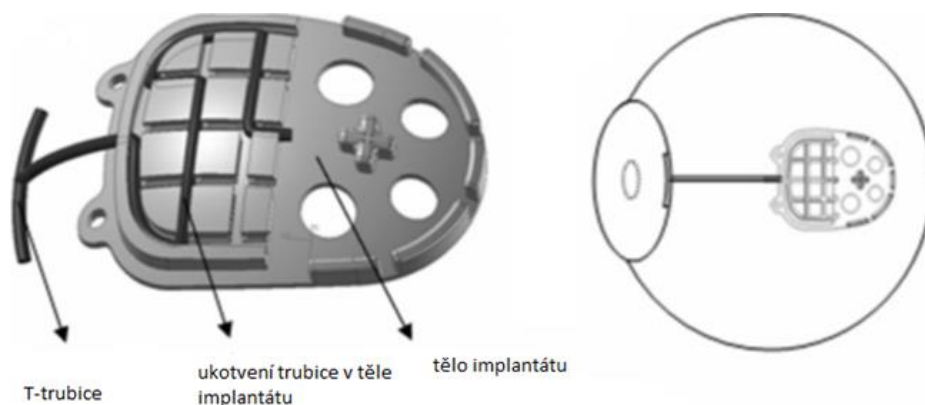
### 2.4.2. Trabekulární drenážní systém s umělou inteligencí

Implantát byl vyvinut v roce 2017 v Číně Jiatotongské Univerzitě. Jedná se o bezventilový implantát z polyurethanu, který byl pojmenován Artificial trabeculum drainage system (ATDS). První částí implantátu je kapilára o tloušťce 600  $\mu\text{m}$  s vnitřním průměrem 300  $\mu\text{m}$ , která zajišťuje průtok nitrooční tekutiny implantátem.

V trubici se nachází několik mikropórů s průměry 250  $\mu\text{m}$ , kterými je regulován průtok komorové vody a nitrooční tlak. Na povrchu těla je možné vidět další mikropóry a o rozměrech 80  $\mu\text{m}$ . Výhodou implantátu je hrot kapiláry, který je změnou nitroočního tlaku ohýbán a napřimován pro regulaci využívané plochy a tím i samostatnou regulaci nitroočního tlaku. Tento jev je demonstrován na obrázku 13. Obrázek implantátu a jeho umístění v oku je zobrazeno na obrázku 14. Tento implantát zatím nebyl uveden do klinické praxe (Cui 2017).



Obrázek 13 Změna využívané plochy implantátu pro regulaci nitroočního tlaku (Cui 2017).



Obrázek 14 ATDS (Cui 2017).

### 3. Hydrodynamika

V této kapitole budou popsány základní hydromechanické jevy související s prouděním tekutin, které jsou v přímé souvislosti s prouděním nitrooční tekutiny skrz drenážní implantát.

Pro zkonstruování testů souvisejících s touto problematikou bylo nutné popsat tyto fyzikální problémy. Postupně byly popsány proudění i tekutiny, Poiseuillův zákon, Darcyho zákon a Reynoldsovo číslo.

### 3.1. Proudění tekutiny

Proudění je pohyb tekutin, při kterém je uvažován pohyb částice převážně jedním směrem. Pozice částic mohou být v průběhu pohybu měněny. Každá jednotlivá částice je definována vlastní rychlostí, která je měnná v závislosti na čase a umístění. Proudění je děleno na laminární a vířivé. Laminární proudění je takové proudění, kdy je proud částic rozmístěn v rovnoběžných vrstvách. U vířivého proudění je pohyb částic situován mezi vrstvami a je jím způsobeno promíchávání vrstev kapaliny. U problému proudění nitrooční tekutiny je počítáno s prouděním laminárním (Kvasnica 1988).

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

Proudění ideální kapaliny je vyjádřeno Eulerovou hydrodynamickou rovnicí.

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + v_j \frac{\partial v_i}{\partial y_j} = I_i - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial y_i} \quad (2)$$

kde  $I_i$  je intenzita silového pole, která je možná vyjádřit také jako poměr.  $I_i = \frac{G_i}{\rho}$  Poměr

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

U viskózní tekutiny není oproti ideální tekutině platné, že napětí  $\sigma_{ij}$  je závislé pouze na tlaku  $p$ :  $\sigma_{ij} \neq -\delta_{ij} p$

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

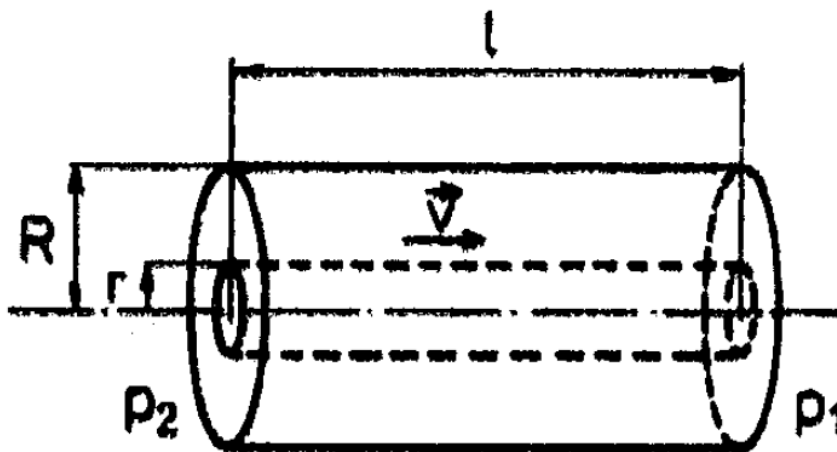
Po dalších úpravách je získán obecný vztah Navier-Stokesovy rovnice

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

V rovnici  $\frac{\partial v_i}{\partial t}$  je popisem derivace rychlosti podle času  $\frac{\eta \rho}{\rho} \frac{\partial^2 v_i}{\partial y_j \partial y_j}$  je druhá derivace rychlosti dle  $y$ , DI je první invariant tenzoru rychlosti deformace ( $\text{DI} = \partial v_1 \partial y_1 + \partial v_2 \partial y_2 + \partial v_3 \partial y_3 = \text{div } v$ ). Poměrem  $\frac{\eta}{\rho}$  je značena kinematická viskozita (Kvasnica 1988).

### 3.2. Poiseuillův zákon

Poiseuillův zákon je důležitý pro popis chování kapaliny, při protékání skrz trubici v závislosti vzdálenosti od stěn trubice. Pro řešení Poiseuillova zákona je využita válcová trubice, skrz kterou proudí newtonovská viskózní kapalina. Trubice je o poloměru  $R$  a vně trubice se nachází 2. trubice s poloměrem  $r$ . Schéma trubice je možné najít na obrázku 15. Pro řešení je využíván Newtonův viskózní zákon ve tvaru  $D_S = \frac{Q_S}{2\eta}$ . Zákon říká, že smykové napětí na ploše kolmé ke směru proudění, ve kterém se mění rychlost tekutiny, je úměrné změně rychlosti ve směru kolmém k uvažované ploše. Předpokládáme, že v trubici rychlost  $\vec{v}$  je ve směru osy a její velikost  $v$  je rozdílná v závislosti na vzdálenosti od osy a krajů trubice. Závisí tedy na poloměru  $r$ . To popisuje rovnice  $v = v(r)$ . Velikost smykového napětí kolmého k poloměru je  $\tau = \eta \frac{dv}{dx}$



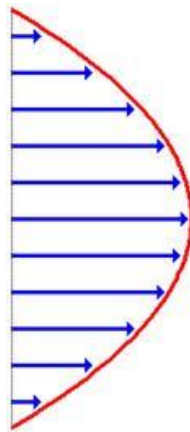
Obrázek 15 Trubice s protékající kapalinou s vnitřní trubici o menším průměru (Kvasnica 1988).

Pro další odvozování je nutné uvažovat, že výsledná síla působící na každou proudnici je nulová, což je podmínka, aby v trubici bylo ustálené proudění. Popis této podmínky tedy je  $\pi r^2 (p_2 - p_1) = 2\pi r l \tau$ .

Na levé straně rovnice je značen rozdíl sil působící na proudnice kde  $p_2 > p_1$ . Na pravé straně rovnice je popsána smyková síla působící proti pohybu tekutiny. Do rovnice  $\tau = \eta \frac{dv}{dx}$  bude dosazeno  $\tau$  a po úpravě vyjde  $\left| \frac{dv}{dx} \right| = \frac{r(p_2 - p_1)}{2l\eta}$ . Při malých rychlostech proudění je předpoklad, že rychlost proudu u stěn trubice je nulová  $v = 0$  pro  $R = r$ . Aby mohlo dojít k pohybu, musí být velikost rychlosti uvnitř trubice kladná. Z toho vyplývá:  $\left| \frac{dv}{dx} \right| = -\frac{dv}{dx}$ . Po úpravě dostáváme  $\frac{dv}{dx} = \frac{-r(p_2 - p_1)}{2l\eta}$ . Po Integraci:  $v = \frac{-(p_2 - p_1)r^2}{4l\eta} + k$ . Do výsledného tvaru je za  $k$  dosazena okrajová podmínka  $k = \frac{(p_2 - p_1)R^2}{4l\eta}$  dostaneme:

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

V rovnici je ukázáno rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice. Toto rozdělení je patrné z obrázku 16.



Obrázek 16 Rozdělení rychlostí v částech vzdálených od stěny trubice (Reichl, Všeticka 2008).

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

$$V = \frac{\pi(p_2 - p_1)R^4 t}{8l\eta} \quad (5)$$

kterým je charakterizován objem proteklé kapaliny o viskozitě  $\eta$  za čas  $t$  v trubicí o poloměru  $R$  a délky, kde je rozdíl mezi vstupním a výstupním tlakem  $p_2 - p_1$  (Kvasnica 1988).

### 3.3. Darcyho zákon

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

Darcyho zákon je vyjádřen vztahem:

$$Q = k F \frac{h}{l} \quad (6)$$

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

### 3.4. Reynoldsovo číslo

Reynoldsovo číslo je bezrozměrná veličina, která je aplikována v mechanice tekutin, aby bylo možné vypočítat, zda tok tekutiny v trubici nebo jiném tubulárním systému je laminární nebo turbulentní. Tato hodnota je získána porovnáním setrvačné síly s viskózní silou. Reynoldsovo číslo je označováno jako označené  $Re$ .

Reynoldsovo číslo je vyjádřeno:

$$Re = \frac{Vs d}{\mu} \quad (7)$$

Kde  $d$  = průměr trubice,  $V_s$  = střední hodnota rychlosti proudění kapaliny a  $\mu$  = kinematická viskozita (Reynolds 1883).

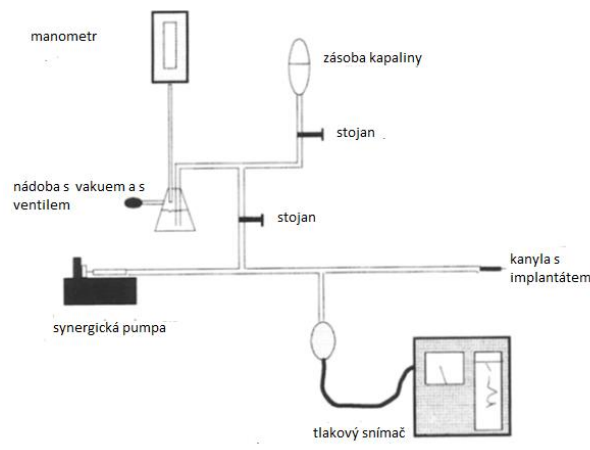
## 4. Přehled testovacích metod analyzujících hydrodynamické charakteristiky glaukomových drenážních systémů (GDS)

V této části budou popsány možnosti testování průtoku skrz drenážní systémy. Dále budou představeny metody testování průtoku kapaliny skrz nelékařské průmyslové tubulární systémy. Tato kapitola je důležitá pro praktickou část práce, kde bude sestaven experiment analyzující hydrodynamické charakteristiky GDS a je tedy nutné provést rešerši na dané téma.

### 4.1. In vitro a in vivo testy průtoku tekutiny skrz různé GDS

Měřením bylo porovnáváno chování různých implantátů používaných v dané době a to Ahmedova implantátu, Krupinovy chlopně a OptiMed implantátu z hlediska průtoků tekutiny. Experiment byl prováděn in vitro i in vivo. In vivo zkouška byla provedena na králičích bulbech 24 hodin po implantaci drénu.

Odpor proti průtoku byl vypočítán pomocí Poiseuilleovi hydrodynamické rovnice. In vitro testování bylo provedeno pomocí zařízení, které bylo složeno z elektronické pumpy, dodávající tekutinu (solný roztok, nebo plasmu). Výsledky měření vykazovaly tlak 9,2 mmHg u Ahmedova implantátu, 5,2 mmHg u Krupinovy chlopně a 19.6 mmHg u OptiMed implantátu. In vivo testy vykazovaly vyšší tlaky z důvodu odporu tkání v králičím bulbu. U Ahmedova implantátu a Krupinovy chlopně jsou pozorovány velmi nízké hodnoty tlaku, které by mohly vést až k oční hypotonii. U OptiMed implantátu hrozí příliš vysoký nitrooční tlak při využití v lidském těle. Dalším výsledkem bylo, že z hlediska průtoků není výrazný rozdíl mezi solným roztokem a plasmou pro experimentální měření tedy lze využít obě tekutiny. Zařízení je možné vidět na obrázku 17 (Prata 1995).

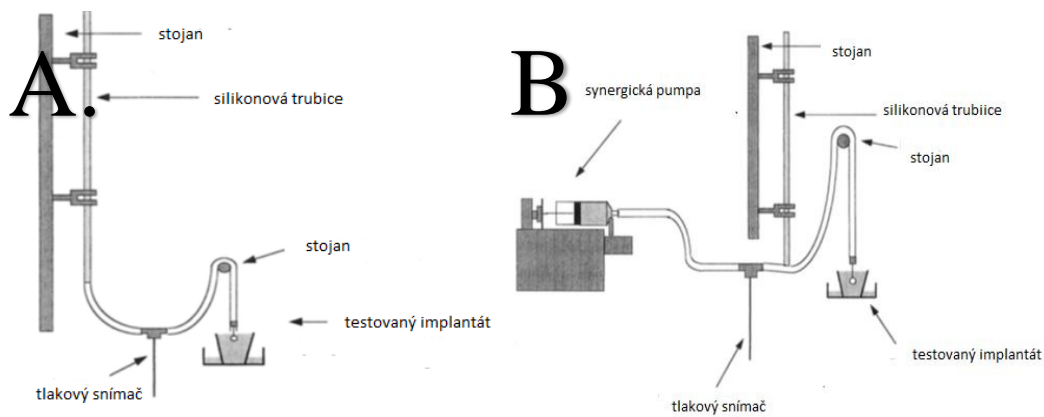


Obrázek 17 Zařízení pro měření průtoku tekutiny skrz drenážní implantáty (Prata 1995).

#### 4.2. Testování průtoku in vitro pro GDS

Na rozdíl od studie provedené Pratom (1995) se tato studie zabývá měřicími metodami. Cílem studie bylo stanovit metody, které by mohly vyhodnotit in vitro průtokové charakteristiky drenážních systémů pro léčbu glaukomu. Byly použity dvě zkušební metody, test gravitačně řízeného průtoku a průtokový test řízený dávkovací pumpou, kde v případě gravitační metody byl využíván tlak nastavitelný pouze výškou vodního sloupce. U dávkovací metody je možné kontrolovat vstupní tlak pomocí rychlosti dávkování tekutiny. Cílem bylo vytvořit vhodnou metodu pro měření průtoku tekutiny skrz drenážní implantáty z hlediska rychlosti a přesnosti měření.

Otestováno bylo osmnáct zařízení, ventilových i neventilových od 4 výrobců a byla vyhodnocena jejich hydrodynamická odolnost a hydrodynamický tlak. Pro první gravitační metodu bylo využito zařízení, které se skládalo ze stojanu, na kterém byla upevněna silikonová trubice, ke které byl připevněn drenážní systém. Další součástí zařízení byl tlakový snímač. Hodnota tlaku byla ovlivněna výškou vodního sloupce. V tomto testu byla využívána hodnota tlaku 70 mm/Hg. Zařízení je ke zhlédnutí na obr. 18. Ve druhé metodě byla využita dávkovací pumpa, pomocí které byla tekutina dávkována pod potřebným tlakem pro měření. Zařízení poté bylo shodné s prvním měřicím zařízením, jediným rozdílem byl způsob dávkování tekutiny. Schéma této metody je možné vidět na obrázku 18. Výsledkem testu bylo porovnání ventilových a bezventilových drenážních systému, kde nebyly nalezeny výrazné rozdíly mezi těmito drény. Měřicí metoda s využitím gravitace byla popsána jako rychlá metoda, avšak méně přesná a bez větších možností řízení většího množství proměnných. Měřicí metoda s využitím dávkovací pumpy byla shledána přesnější a komplexnější. Pro rychlé přehledové testy je tedy možné využívat gravitační metody, zatímco pro komplexnější testy například pro validaci výrobku je vhodnější využívat metody s dávkovací pumpou (Porter 1997).



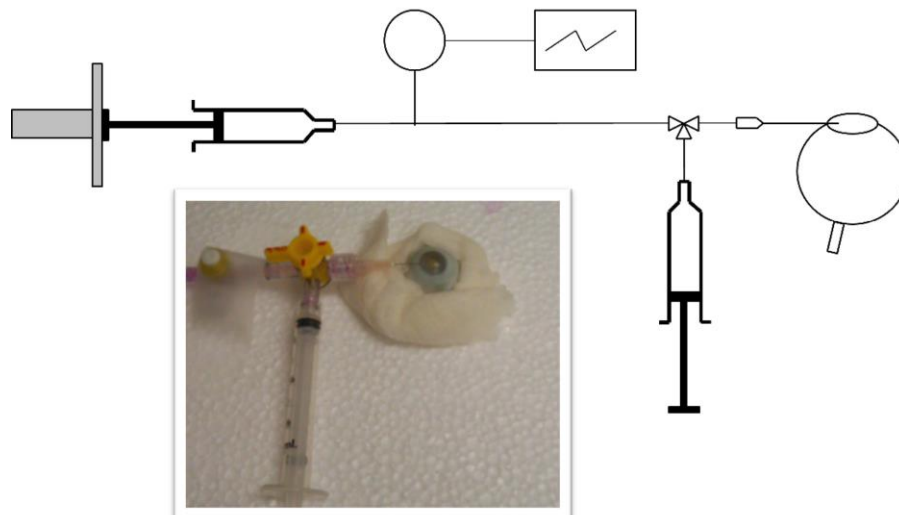
Obrázek 18 Zařízení pro měření průtoku skrz drenážní systém A: Gravitační metoda, B: Dávkovací metoda (Porter 1997).

### 4.3. Měření průtoku tekutiny skrz iStent inject

Pro experiment byly využity lidské oči získané od dárců z očních bank. Využité orgány nebyly postiženy glaukomem. Cílem výzkumu bylo zvýšit efektivitu implantátů iStent inject. Daný drenážní systém je možné vidět na obrázku 19. V této metodě byly využity dva totožné implantáty, které byly vloženy do jednoho oka současně přímo za sebe, a bylo testováno, zda bude zvýšena účinnost filtrace.



System perfúze byl složen ze standardní programovatelné injekční stříkačky. Tlak byl monitorován přes reálný časový snímač tlaku, který byl připojený k záznamovému softwaru. Celý systém byl propojen PP trubičkou s vnitřním průměrem 1,14 mm. Je možné jej vidět obrázku 19. Průtok byl nastaven na počáteční rychlost přítoku 7  $\mu\text{l}$  / min. a nitrooční tlak byl zvyšován, dokud nebylo dosaženo hodnoty 30 mmHg, aby bylo zajištěno úplné nafouknutí implantátu. Rychlost infúze byla poté snížena na 2,5  $\mu\text{l}$  / min a rovnovážný stav nitroočního tlaku byl udržován nejméně 60 minut. Výsledkem výzkumu bylo, že přidáním dalšího implantátu do oka nedošlo ke zlepšení vlastností výsledného systému, ale k celkovému zhoršení efektivity léčby (Hunter 2014). Uvedení experimentu je vhodné pro tuto práci převážně díky metodice měření průtoků tekutiny, která je neobvyklá a ještě dosud nebyla v jiném experimentu popsána.



Obrázek 19 Perfúzní systém (Hunter 2014).

#### 4.4. Testování průtoku skrz Ahmedovu chlopeň

Cílem experimentu bylo vytvořit jednoduchou gravitační metodu pro otestování průtokové funkce drenážního systému Ahmedova chlopeň. Test byl prováděn v průběhu operace in vivo na pacientech při zavádění implantátu. Principem metody bylo napojení drenážního systému pomocí infuzní sady na láhev s fyziologickým roztokem. Měření tlaku bylo prováděno na počáteční hodnotě, kde výška hladiny fyziologického roztoku byla 13,6 cm. Tato výška je rovna hodnotě 10 mm Hg. Následně byla láhev zvedána, dokud nebylo dosaženo průtoků tekutiny drémem.

Poté byla tato výška zaznamenána. V následujícím kroku byla láhev opět spouštěna, dokud nebylo dosaženo bodu, ve kterém byl průtok tekutiny opět zastaven. Sestavený měřicí systém je možné vidět na obrázku 20. Experimentem byla prokázána vysoká funkčnost Ahmedovy chlopně. Testováno bylo dvacet pacientů a v šestnácti případech byla zaznamenána správná funkce implantátu (Jones 2013).

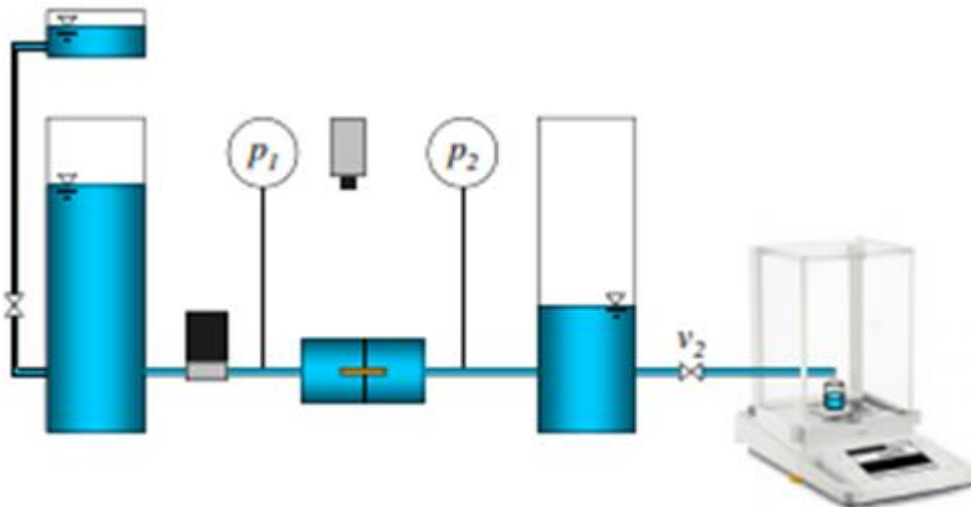


Obrázek 20 Gravitační testovací systém průtoku tekutiny skrz Ahmedovu chlopně (Jones 2013).

#### 4.5. Zařízení pro testování mikrofluidity GDS

Cílem práce bylo vyrobit zařízení pro testování nízkých hodnot průtoků skrz drenážní implantáty. Průtokové rychlosti byly v rozmezí od 1  $\mu\text{l}/\text{min}$  do 40  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Dalším cílem bylo minimalizovat zkušební čas. Testovány byly dva druhy chlopnových drenážních systémů (první pro glaukom s otevřeným úhlem, druhý pro glaukom s uzavřeným úhlem). Glaukomový implantát je upevněn v průtokové komoře a vystaven tlakovému rozdílu mezi hydrostatickými hlavami. Pro měření hydrostatických hlav jsou v měřicím aparátu dva snímače tlaku. Následně zařízení obsahuje dva magnetické ventily pro regulaci průtoku tekutiny.

Pro měření nízkých průtoků bylo nutné použít vysoce citlivý průtokový senzor. Zařízení je znázorněno na obrázku 21 (Siewert 2013).



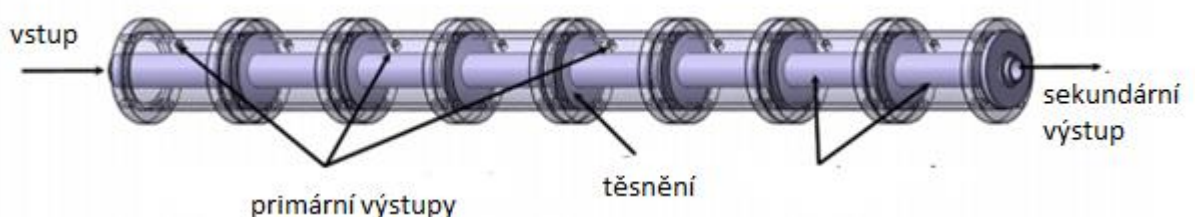
Obrázek 21 Zařízení pro testování mikrofluidity glaukomových drenážních systémů (Siewert 2013).

#### 4.6. Obecné testování průtoků kapalin

V této části práce budou popsány dvě studie průtoku tekutin, které byly využity v rozdílných aplikacích než v problematice glaukomu. Stavba těchto experimentů je srovnatelná s problematikou glaukomu, kde v prvním případě je testována porézní trubice a v druhém případě je testován průtok skrz 2D a 3D geologické útvary. Porézní trubice je přímo souvislá s tubulárními drenážními systémy, které jsou ve většině případů složeny s porézní trubice a dalších součástí. Geologické testování je možné využít v problematice průsaku tekutiny skrz planární vzorky, zde následně bylo využito Darcyho vztahu a Reynoldsova čísla, které opět přímo souvisí s problematikou průtoku tekutiny skrz vláknennou vrstvu.

##### 4.6.1. Průtok tekutiny skrz ocelovou porézní trubici

Cílem experimentu bylo testování průtoku dusíku a lehkých uhlovodíků, které se vylučují z kapalného paliva. Pro tento laboratorní experiment byla vyvinuta ocelová porézní trubice, která byla složena z 8 hlavních výstupů po těle trubice a jednoho sekundárního výstupu na konci trubice viz obrázek 22.



Obrázek 22 Porézní trubice pro testování průtoku kapaliny (Najmi 2017).

Skrz trubici byl vpuštěn tekutý dusík a byl testován únik dusíku v každém hlavním výstupu. U testu bylo počítáno s problematikou laminárního a turbulentního proudění tekutiny. Hlavním výsledkem testu bylo zjištění, že hlavní a filtrační průtok jsou vzájemně silně ovlivněny a to tak, že filtrací je snižován tlak uvnitř trubice. Bylo tedy zjištěno, že současné matematické vztahy (Darcyho, Forchheimeruv) nejsou dostatečné pro správné vyhodnocení poklesu tlaku v hlavním toku. Je potřeba ve vztahu počítat s klesajícím tlakem v trubici a ne pouze s třením. Forchheimeruv zákon je Darcyho zákon rozšířený o problematiku Reynoldsova čísla (Najmi 2017).

#### 4.6.2. Matematický popis průtoku kapaliny srze 2D a 3D útvary

Cílem výzkumu bylo experimentem a matematickým předpisem popsat průtok tekutiny skrz porézní materiály v zemské litosféře. Průtok tekutiny byl testován na 2D i 3D útvarech. Byly nalezeny rozdíly průtoku tekutiny v těchto 2 útvarech. Hlavním objektem zkoumání byl vliv dynamické viskozity na dynamiku průtoku tekutiny skrz pórovité kanálky v horninách. Bylo prokázáno že, snížení dynamické viskozity je příčinou urychlení průsaku tekutiny a rovněž je průsak tekutiny výrazně rychlejší přes 3D útvary oproti 2D útvarům.

Užitá rovnice:

$$\nabla_i V_j^s + \nabla_j V_i^s - \frac{2}{3} (\nabla_k V_k^s) \delta_{ij} = \frac{1}{G} \frac{d^v \tau_{ij}}{dt} + \frac{\tau_{ij}}{\mu_s}. \quad (1)$$

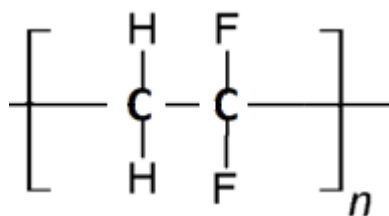
Kde  $V_k$  = Rychlost, index f = Kapalina, s = Pevná látka,  $P_f$  = Tlak,  $\mu_f$  = Dynamická viskozita,  $G$  = Modul elasticity,  $\tau_{ij}$  = Deviátor napětí a  $\rho$  = Hustota (Samuel 2017).

## 5. Chemikálie

V této kapitole budou popsány polymery, které budou využity v praktické části této práce, jedná se o polyvyklidenfluorid a polyethylenoxid. Polymery budou popsány převážně z hlediska jejich základních vlastností.

### 5.1. Polyvyklidenfluorid

Polyvyklidenfluorid (PVDF) je termoplastický polymer, který je také silně krystalický a je chemicky velmi odolný. Tento materiál je značně ohebný a roztažitelný (Mleziva 2000). Jeho strukturní vzorec je na obrázku 23.



Obrázek 23 Strukturní vzorec PVDF

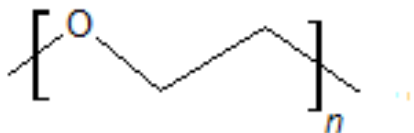
Je vyráběn polymerací vinyliden-difluoridu. PVDF je možné najít v pěti krystalických fázích - alfa, beta, gama, delta a théta. PVDF je odolný vůči působení olejů, kyselin, uhlovodíků a alkoholů. Výraznou výhodou je jeho vysoká životnost. Jeho vlastnostmi je předurčen pro stavbu strojů a zařízení pro chemický průmysl. (Mark 1999).

Je využíván také v lékařství a farmacii v aplikacích s vysokou potřebou čistoty materiálu. Jeho teplota zesklenní je 40°C a teplota tání je známa v rozmezí od 158-197 °C. Vysokou chemickou odolností je negativně ovlivněna rozpustnost, možnosti modifikace a kopolymerace (Améduri 2000).

PVDF je zvláknitelný pomocí elektrostatického zvláknování, jeho tenké nanovlákněné filmy mohou být využívány ke konstrukci piezoelektrických tlakových senzorů pro zdravotnické aplikace. Nanovlákněná vyrobená z PVDF jsou výhodná pro svůj vysoký specifický povrch a uniformní průměry vláken (Wang 2018).

## 5.2. Polyethylenoxid

Polyethylenoxid (PEO) je polymer patřící do skupiny polyetherů. PEO je polymer s velkou variabilitou vlastností, které záleží na jeho molekulární hmotnosti (Mleziva 2000). Jeho strukturní vzorec je na obrázku 24.



Obrázek 24 Strukturní vzorec PEO

PEO je možné dělit na nízkomolekulární, vysokomolekulární a polyetylen oxidy s jednou skupinou etherovou nebo esterovou. Nízkomolekulární PEO je polymer o molekulární hmotnost do 20000 g/mol. Polymer je voskovitého charakteru ve formě viskózní kapaliny, tento druh PEO je využíván převážně v kosmetickém a farmaceutickém průmyslu převážně jako zahuš'ovadlo (Mark 1999). PEO je rozpustný ve vodě a při zahřátí je oddělován ze směsí. Vysokomolekulární PEO je krystalický polymer. Je zpracováván vytlačováním, vstřikováním, i kalandrováním. Je využíván k výrobě obalovin rozpustných ve vodě. PEO s esterovou nebo etherovou skupinou je využíván jako tenzid. Výhody PEO jsou převážně nízká toxicita a biokompatibilita a nízká teplota skelného přechodu. Nevýhodou může být směsování s PVDF, které je možné pouze při teplotách vyšších než je 60°C a vysoká náchylnost ke krystalizaci (Saboormaleki 2004).

PEO je zajímavý pro využití v medicíně převážně z důvodu specifického povrchu, který je vhodný pro adsorbci bílkovin. Tato adsorpce je způsobena specifickou organizací molekul vody okolo řetězce PEO. Může být využíván pro podávání léků. PEO je možno využívat, také jako hydrogel (Shastri 2003).

## **II. Experimentální část**

### **1. Materiály a zařízení pro výrobu vzorků**

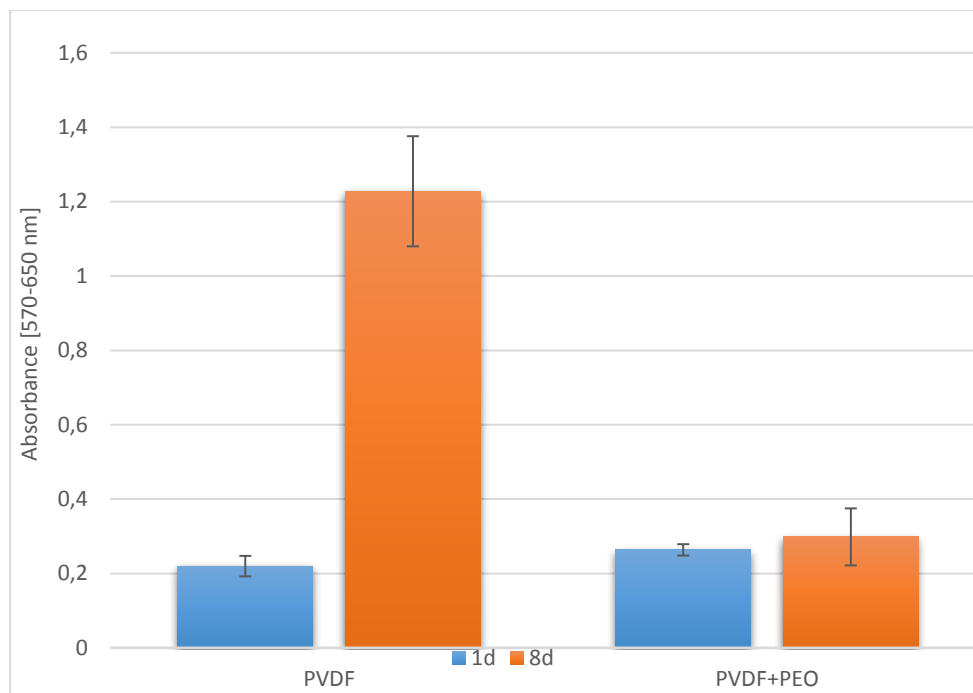
V experimentální části budou popsány materiály potřebné pro výrobu vzorků. Nejprve bude popsán výběr polymeru a vhodného rozpouštědla. Testována adheze buněk k materiálu. Pro danou aplikaci bylo nutné využít materiál s nízkou adhezí buněk pro snížení rizika fibrotické reakce implantátu.

#### **1.1. Použité materiály**

Pro výrobu implantátu byly vybrány polymery polyvinilidenfluorid (PVDF) a PVDF s přídavkem polyetylenoxidu (PEO). Tento výběr byl okomentován a obhájen v autorově bakalářské práci. Výhodou materiálu je nízká fibrotizace, netoxicity a biokompatibilita v daném místě určení. V experimentu bylo použito PVDF od výrobce Sigma Aldrich o  $M_w$ : 180 000 g/mol a PEO od výrobce Sigma Aldrich o  $M_w$ : 900 000 g/mol. Jako rozpouštědlo byl zvolen dimethylacetamid (DMAC) a aceton oba od společnosti Penta Chemicals.

#### **1.2. Testování proliferace buněk na PVDF a PVDF/PEO**

Z hlediska procesu výroby a řízení procesu elektrostatického zvlákňování je samotné PVDF výrazně vhodnější materiál než PVDF/PEO z důvodu nutnosti práce při 60 °C s tímto polymerem. 60°C je nutné pro směsování PVDF a PEO. Při nižších teplotách není dosaženo plného rozpuštění a smísení polymerů. Pro porovnání buněčné proliferace mezi oběma materiály byl proveden tzv. MTT test, měřící metabolickou aktivitu buněk na samotném PVDF a PVDF/PEO a výsledky byly porovnány. Pro testování byla využita fibroblastová buněčná linie (myší 3T3 fibroblasty). Výsledky buněčné metabolické aktivity po 1 a 8 dnu kultivace jsou znázorněny v grafu 1.



Graf 1 Výsledky MTT testu

Z výsledků je patrné, že PVDF/PEO vykazuje výrazně nižší proliferaci buněk než PVDF. Z důvodu adheze buněk a rizika fibrotizace implantátu je vhodnějším materiálem PVDF /PEO, avšak čisté PVDF je mnohem výhodnější z hlediska výroby. Proliferaci buněk je možné zamezit například antifibrotickými činidly, která inhibují růst buněk. V případě využití antifibrotik by tedy bylo možné využívat také implantáty vyrobené z čistého PVDF, z tohoto důvodu budou v dalších částech práce porovnávány jak materiály PVDF/PEO i vzorky z PVDF především v závislosti na průtoku tekutiny skrz vláknennou vrstvu.

## 2. Výroba nanovláknenných vrstev

V této kapitole bude popsána příprava a vlastnosti roztoku potřebného k produkci vzorků a samotná výroba implantátů. V další části bude popsána technologie elektrostatického zvlákňování a její modifikace. Postupně budou probrány metody přípravy planárních a tubulárních vzorků pomocí elektrostatického zvlákňování z jehly a technologie hladinového zvlákňování pomocí přístroje Nanospider™ od firmy Elmarco.



## **2.1. Příprava roztoku**

Pro výrobu vzorků byl připravován roztok polyvinylidenfluoridu (PVDF;  $M_w$ : 180 000 g/mol) od výrobce Sigma Aldrich o koncentraci 20 hm. %. Do roztoku bylo přidáno 0,5 hm. % polyethylenoxid (PEO;  $M_w$ : 900 000 g/mol) od výrobce Sigma Aldrich z celkového roztoku, neboli 2,44 hm. % ze sušiny polymeru. Jako rozpouštědlo byl použit Dimethylacetamid (DMAC) od výrobce Penta Chemicals. Prvním krokem přípravy roztoku bylo rozpuštění PEO v DMAC při stálém míchání na magnetickém míchadle typu ARGO LAB M2-D Pro. Otáčky byly nastaveny na 300 ot/min a teplota byla udržována na 60°C. Rozpuštění probíhalo 45 minut. Po úplném rozpuštění PEO bylo do vzniklého roztoku přidáno PVDF a při stálém míchání a teplotě 60°C byl PVDF rozpouštěn po dobu 24 hodin. Při zvláknování byla stále udržována teplota 60°C. Druhý využívaný roztok PVDF o koncentraci 26 hm. % byl rozpuštěn v systému DMAC/acetone oba od společnosti Penta Chemicals v poměru 8:2, míchán byl pomocí magnetického míchadla ARGO LAB M2-D Pro při 300 ot./min a zahříván na teplotu 55°C. Před zvláknováním byl ochlazen na pokojovou teplotu. Takto připravené roztoky byly v dalším kroku elektrostaticky zvlákněny.

### **2.1.1. Viskozita polymerních roztoků**

Viskozita roztoku byla měřena pomocí rotačního viskozimetru Hakke viscotester E od společnosti Thermo scientific. Principem měření je vložení rotujícího tělesa do roztoku. Následně je zaznamenána síla, která musí být překonána rotujícím tělesem. Každý roztok byl proměřen 3x. Otáčky byly nastaveny na 100 ot/min. Jako rotující těleso bylo zvoleno nejmenší dostupné těleso s označením L1. Viskozita PVDF/PEO byla měřena při teplotě roztoku 60°C, protože při této teplotě byl roztok zvláknován. Výsledky měření byly zprůměrovány a vypsány v tabulce 1.

### **2.1.2. Vodivost roztoku**

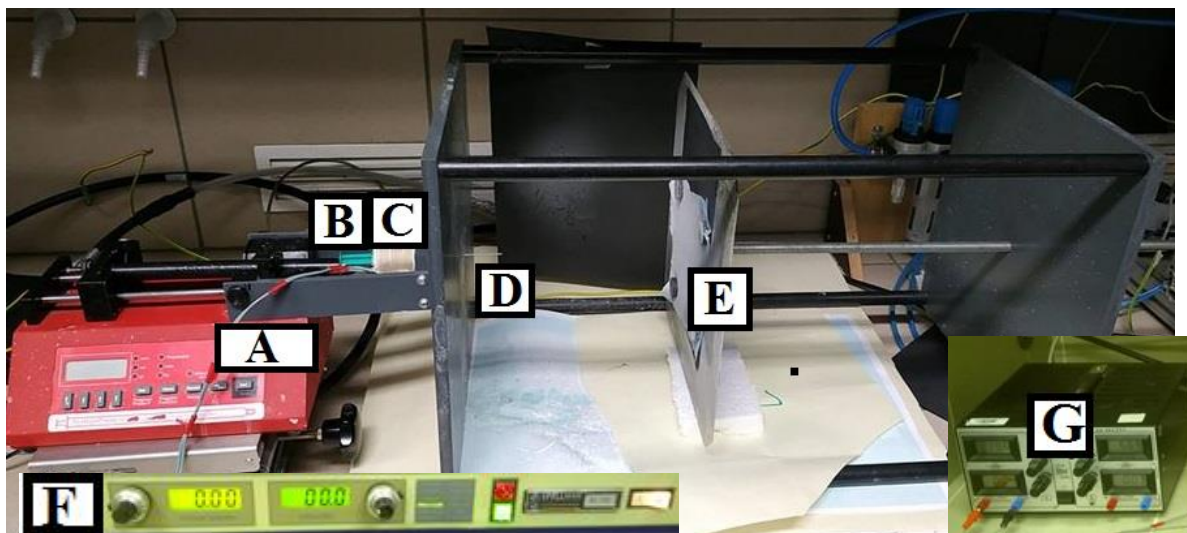
Vodivost roztoku byla měřena pomocí konduktometru typu K00091-L od firmy Schoot a k němu připojené vodivostní sondy typu CE21 od společnosti DHJ. Principem měření je naměření elektrické vodivosti mezi elektrodami, které jsou ponořeny do daného roztoku. Vodivost PVDF/PEO byla měřena při teplotě roztoku 60°C, protože při této teplotě byl roztok zvláknován. Každý roztok byl měřen 3x výsledky byly zprůměrovány a popsány v tabulce 1.

Tabulka 1 Naměřená viskozita a vodivost využívaných roztoků

Roztok	Viskozita	Vodivost
20 hm. %. PVDF + 0,5 hm. % PEO při 60°C	173 mPa*s	27,5 $\mu$ S/cm
26 hm. % PVDF při pokojové teplotě	195 mPa*s	75,2 $\mu$ S/cm

## 2.2. Výroba planárních vzorků z PVDF/PEO

Zařízení je složeno ze synergické pumpy od firmy Labicom (A). Další částí je injekční stříkačka o objemu 2 ml (B). Pro nutné zahřívání na 60°C byl využit termočlánek (C) napojený na zdroj stejnosměrného napětí od firmy Straton od 0 do 40 V (G). Další částí byla jehla o vnitřním průměru 1,2 mm (D), která byla napojena na zdroj vysokého napětí typu Spellman (New York, USA, typ SL 150), který umožňuje nastavení elektrického napětí v rozmezí hodnot 0 – 70 kV (F). Poslední částí zařízení je kolektor určený pro zachytávání vlákně, kolektor je záporně nabíjen (E). Vlákna vznikají na základě rozdílů elektrických potenciálů (16 -17 kV) mezi kladně nabitou jehlou a záporně nabitým kolektorem. Zařízení je vyobrazeno na obrázku 25.



Obrázek 25 Zařízení pro výrobu planárních útvarů

## 2.3 Výroba planárních vrstev z PVDF

Technologie hladinového zvlákňování je oproti jehlové metodě mnohonásobně produktivnější. Principem je využívání struny, která je potírána polymerem. Na struně následně vzniká mnoho Taylorových kuželů, ze kterých jsou produkována nanovlákna.

Další výhodou je výrazně vyšší možnost kontroly vstupních proměnných, jako je vlhkost, teplota, nebo proudění vzduchu. Z hlediska produktivity a reprodukovatelnosti výroby je tato metoda mnohem vhodnější než metoda elektrostatického zvlákňování z jehly. Pomocí této metody však nelze zpracovávat polymery, které je nutné zahřívat ani vyrábět materiály, které vyžadují jako kolektor rotující tyčku. Pro výrobu planárních vzorků z čistého PVDF bylo využito zařízení Nanospider™, typ NS 1WS500U (Elmarco). Klimatické podmínky byly regulovány přesně řízeným klimatizačním systémem NS AC150/1000/2000 (Elmarco). Snímek zařízení je na obrázku 26.



Obrázek 26 Nanospider™, typ NS 1WS500U (Elmarco)

#### **2.4. Výroba tubulárních vzorků z PVDF/PEO**

Zařízení pro výrobu tubulárních útvarů je také metoda elektrostatického zvlákňování z jehly. Metodika výroby vzorků je totožná s výrobou planárních vzorků. Rozdíl je v použitém kolektoru, kterým je místo desky rotující tyčka. Rotace tyčky je dosaženo pomocí rotačního zařízení Eurostar digital od firmy IKA, rotace byla nastavena na 500 ot/min.

#### **2.5. Přehled vyrobených vzorků**

V následujících kapitolách je možné nalézt souhrn vyrobených tubulárních a planárních vzorků využívaných v práci.

### 2.5.1. Tubulární vzorky

Roztoky byly zvlákňovány pomocí technologie elektrostatického zvlákňování z jehly popsanych v kapitole 2.4. Jako kolektor byla využita rotující tyčka o průměru 0,6mm Podmínky zvlákňování jsou pro přehlednost shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2 Výrobní parametry tubulárních vzorků- jehlové zvlákňování

Typ polymeru	PVDF + PEO	
Výsledná koncentrace [hm.%]	20 + 0,5	
Rozpouštědlový systém	DMAC	
Vzdálenost mezi elektrodami [mm]	150	
Kolektor	Tyčka (0,6 mm)	
Napětí [kV]	Elektroda 1	Elektroda 2
	13	Uzemněn
Otáčky [ot/s]	500	
Doba zvlákňování [min]	30	
Teplota [°C]	25	
Relativní vlhkost vzduchu [%]	50	

### 2.5.2. Planární vzorky zvlákňované pomocí jehly

Pro zvlákňování planárních útvarů byla vlákna zachytávána na kolektor, na kterém byla upevněna netkaná textilie typu spunbond. Vyrobené vzorky se lišily v tloušťce, jejich přehled je znázorněn v tabulce 3. podmínky zvlákňování jsou popsány v tabulce 4.

Tabulka 3 Přehled vyrobených tloušťek vzorků

PVDF +PEO Vzorek č.	Tloušťka
1	80 μm
2	120 μm
3	200 μm

Tabulka 4 Výrobní parametry planárních vzorků - jehlové zvlákňování

Typ polymeru	PVDF + PEO	
Výsledná koncentrace [hm. %]	20 + 0,5	
Rozpouštědlový systém	DMAC	
Vzdálenost mezi elektrodami [mm]	150	
Kolektor	Spunbond	
Napětí [kV]	Elektroda 1	Elektroda 2
	13	4
Délka zvlákňování [min]	30 (80 μm), 50 (120μm), 90 (200μm)	
Teplota [°C]	25	
Relativní vlhkost vzduchu [%]	50	

### 2.5.3. Planární vzorky zvlákňované technologií Nanospider™

Zvlákňován byl roztok 26 hm. % PVDF. Vyrobeny byly 3 tloušťky vlákně vrstvy, stejně jako v předchozí kapitole 2.5.2. Podmínky zvlákňování jsou popsány v tabulce 5.

Tabulka 5 Výrobní parametry planárních vzorků - Nanospider™

Typ polymeru	26 hm. % PVDF	
Rozpouštědlový systém	DMAC/AC (8:2)	
Vzdálenost mezi elektrodami [mm]	173	
Napětí [kV]	Elektroda 1	Elektroda 2
	-10	+50
Proudy [mA]	0,10	0,10
Rychlost pohybu cartridge EMW [mm/s]	340	
Rychlost převíjení podkladové textilie [mm/min]	10 (80 μm), 5 (120μm), 2 (200μm)	
Velikost průvlaku [mm]	0,7	
Teplota [°C]	22	
Relativní vlhkost vzduchu [%]	35	

### 3. Charakterizace vyrobených vzorků

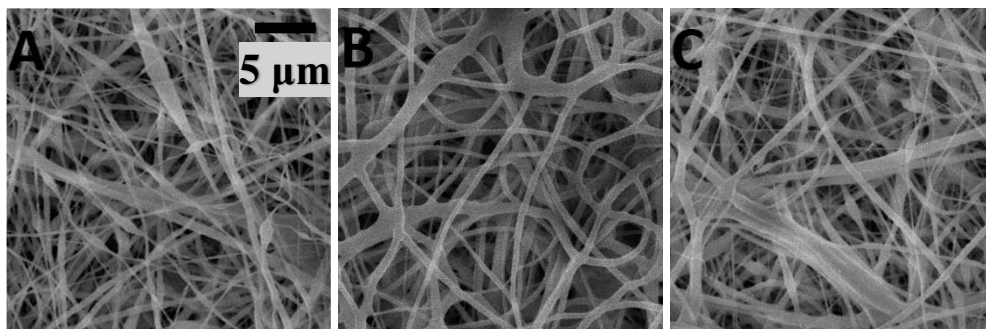
V této kapitole budou popsány metody charakterizace vyrobených vzorků. První část se bude zabývat charakterizací vzorků z hlediska jejich morfologie pomocí skenovací elektronové mikroskopie (SEM), mezi tyto charakteristiky jsou zařazeny průměry vláken a porozita vláknenné vrstvy. V další části bude otestována smáčivost materiálu pomocí metody měření kontaktního úhlu.

#### 3.1 Morfologie vláknenných vrstev

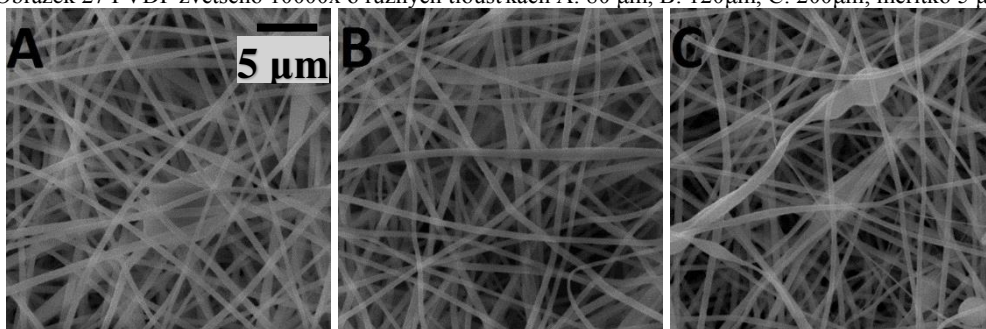
V této kapitole budou popsány vyrobené vzorky z hlediska jejich morfologie. Základní technikou pro tuto charakterizaci bude analýza SEM snímků.

##### 3.1.1. SEM snímky

SEM snímky byly nasnímány na skenovacím elektronovém mikroskopu od společnosti Tescan Brno, s.r.o. Brno. Od každé vyrobené vrstvy byl vytvořen snímek se zvětšením 5000x. Výsledné snímky jsou vyobrazeny na obrázcích 27 a 28.



Obrázek 27 PVDF zvětšeno 10000x o různých tloušťkách A: 80  $\mu\text{m}$ , B: 120  $\mu\text{m}$ , C: 200  $\mu\text{m}$ , měřítko 5  $\mu\text{m}$



Obrázek 28 PVDF+ PEO zvětšeno 10000x o různých tloušťkách A: 80  $\mu\text{m}$ , B: 120  $\mu\text{m}$ , C: 200  $\mu\text{m}$ , měřítko 5  $\mu\text{m}$

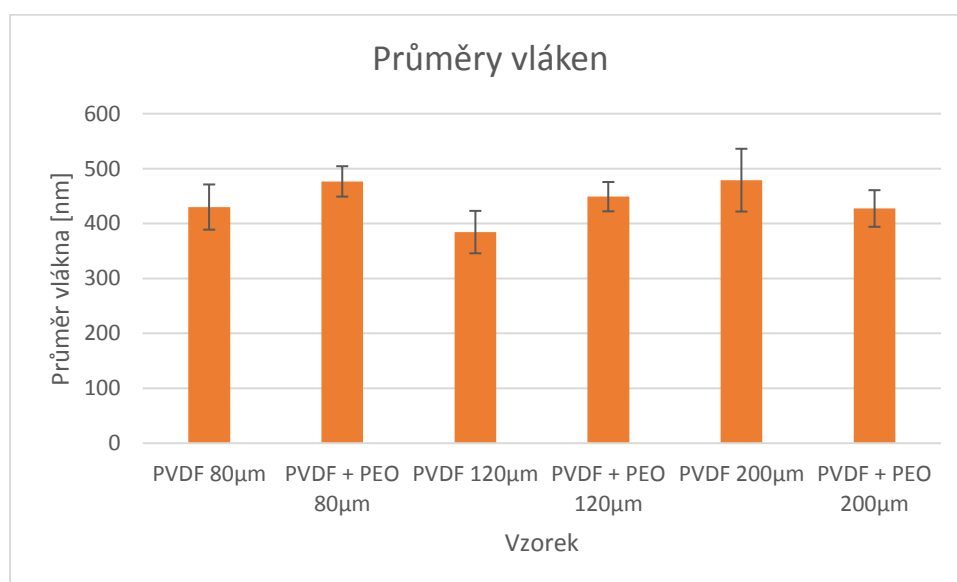
##### 3.1.2. Hodnocení morfologie vláken

Pro měření průměrů vláken byl využit počítačový software ImageJ verze 1.8.0\_134. Pro každý vzorek bylo provedeno 100 měření, která byla statisticky zpracována.

Následně byla vynesena do grafu včetně chybových úseček z 95% intervalu spolehlivosti ze směrodatné odchylky. Pro porovnání bylo přidáno i měření tubulárního vzorku z materiálu PVDF/PEO. Více informací o měření tubulárních vzorků včetně SEM snímků lze vyhledat v autorově bakalářské práci. Výsledky měření byly vyneseny do grafu 2 a tabulky 6.

Tabulka 6 Vyhodnocení průměrů vláken

	PVDF 80 $\mu$ m	PVDF 120 $\mu$ m	PVDF 200 $\mu$ m	PVDF + PEO 80 $\mu$ m	PVDF + PEO 120 $\mu$ m	PVDF + PEO 200 $\mu$ m	PVDF +PEO Tubulární vzorek
Průměrná hodnota [nm]	429,96	384,37	478,94	476,64	448,90	427,36	552,24
Směrodatná odchylka [nm]	209,90	197,22	291,62	141,18	136,23	170,21	193,83
Maximální průměr [nm]	1012,93	943,58	1214,84	895,35	940,96	1082,14	1337,82
Minimální průměr [nm]	111,23	66,96	61,21	76,58	136,23	97,27	53,54
95% Interval spolehlivosti [nm]	41,14	27,67	38,65	26,70	57,16	33,36	37,99



Graf 2 Průměry vláken

Z tabulky a grafů je možné konstatovat, že průměry vláken u všech vzorků jsou srovnatelné. PVDF/PEO neprokazuje výrazně vyšší průměry vláken navzdory předpokladům. Tento jev může být způsoben využitím velmi malého množství PEO, které výrazně nezvýší průměry vláken.

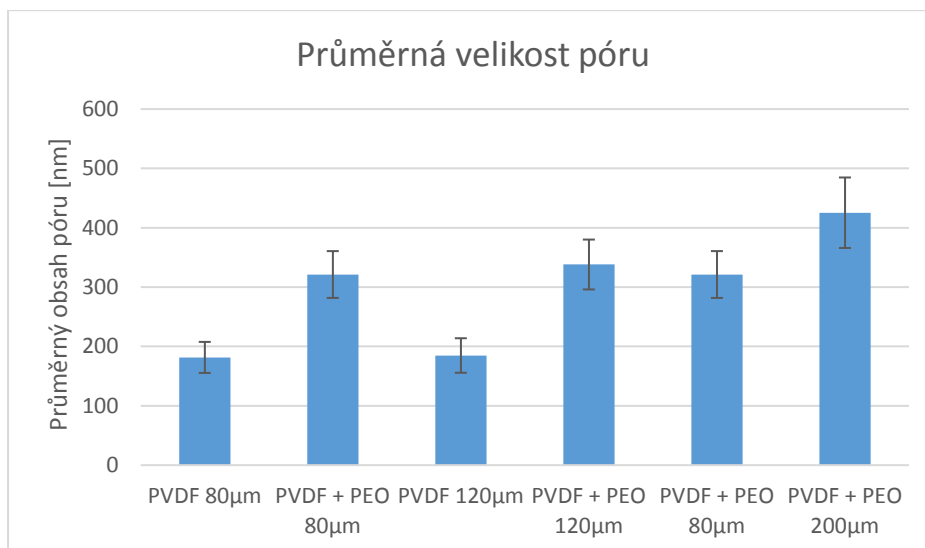
### 3.2. Porozita vláken

Pro měření porozity vlákenné vrstvy byl využit počítačový software ImageJ verze 1.8.0\_134. Pro každou tloušťku planární vlákenné vrstvy byla provedena analýza porozity pomocí vnitřní funkce ImageJ. Tato metoda je oproti destruktivním mechanickým metodám nepřesná, protože využívá pouze snímků. Výsledkem měření je procentuální zastoupení pórů a velikost pórů. Pro každý vzorek byly analyzovány 3 snímky. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 7 a v grafech 3 a 4.

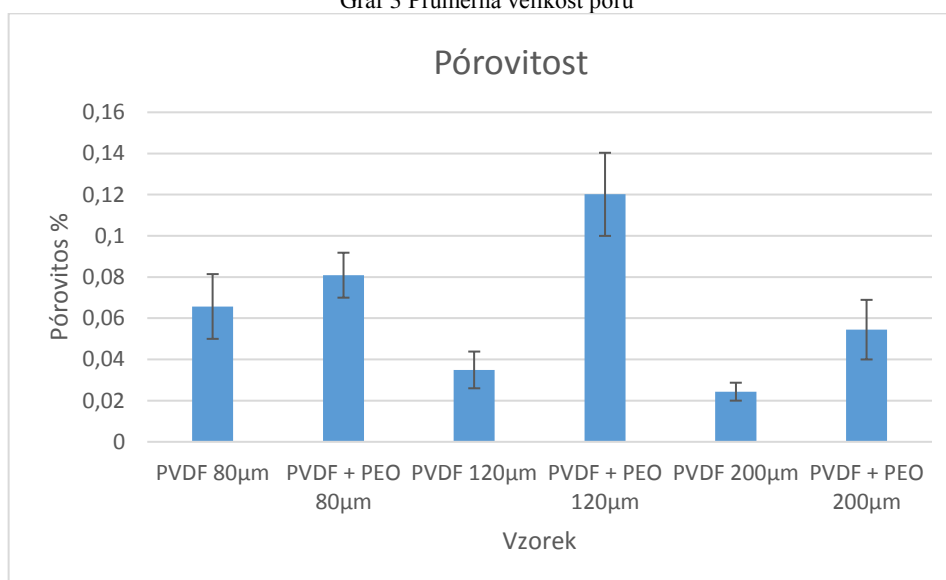
Tabulka 7 Parametry pórů u vyrobených vlákenných vrstev

	PVDF 80μm	PVDF 120 μm	PVDF 200μm	PVDF + PEO 80μm	PVDF + PEO 120μm	PVDF + PEO 200μm
Průměr pórů [nm]	181,57	184,78	257,35	321,25	338,12	425,36
Maximální pór [nm]	1088,23	1483,73	1587,67	1747,90	1652,52	1779,23
Minimální pór [nm]	75,76	74,69	76,86	151,52	152,61	151,52
Směrodatná odchylka [nm]	173,27	192,88	287,11	261,36	278,75	393,81
95% Interval spolehlivosti [nm]	26,12	39,40	29,08	42,03	39,40	59,37





Graf 3 Průměrná velikost pórů



Graf 4 Pórovitost vzorků

Z grafů a tabulky je možné vyčíst, že průměrná velikost pórů, velikost největšího póru a pórovitost je u vzorků vyrobených z PVDF/PEO výrazně vyšší než u vzorků z PVDF. Tento jev může být způsoben výrobním procesem, kde vlákna vyráběná pomocí technologie Nanospider™ jsou homogenní a neobsahují množství defektů, které by zvyšovaly pórovitost, na rozdíl od vrstev vyráběných jehlovým zvlákňováním. Výhodou technologie Nanospider™ je v tomto případě vysoká možnost kontroly vstupních parametru jako jsou teplota, nebo vlhkost. Vrstvy s vyšší tloušťkou jsou také méně porézní, až na jednu výjimku v případě vzorku PVDF/PEO o tloušťce 120µm. Tato výjimka by mohla být způsobena defekty na vlákně, které mohly vzniknout při výrobě, kde není možné dokonale kontrolovat vstupní parametry.

### 3.3. Hodnocení smáčivosti

Pro měření smáčivosti byla zvolena technologie měření kontaktního úhlu. Jako zkoušený materiál byla zvolena PVDF folie, vyrobená z 2 hm. % roztoku PVDF v DMAC. Fólie byla zvolena kvůli eliminaci vlákně struktury, aby bylo měřeno pouze PVDF. PVDF/PEO nebyl měřen vzhledem k velmi malému množství PEO v materiálu, tudíž není očekáván výrazný rozdíl ve smáčivosti oproti PVDF. Pro testování kontaktního úhlu bylo využito zařízení Surface energy evaluation systém a software Sea Surface. Principem je měření kontaktního úhlu mezi zkoušeným povrchem a testovanou kapalinou. Jedna kapka testované kapaliny je napipetována v objemu 300  $\mu$ l na materiál, následně je po ustálení nasnímána pomocí kamery. Pro měření byly využity 2 tekutiny a to voda z běžného vodovodního řádu a fyziologický roztok (0,9 % NaCl) od firmy Braun. Pro každou kapalinu bylo provedeno 10 měření. Měření byla statisticky vyhodnocena. Výsledky jsou popsány v tabulce 8.

Tabulka 8 Výsledky měření kontaktního úhlu

	Voda	Fyziologický roztok
Průměr [°]	103,95	94,98
Maximální kontaktní úhel [°]	109,50	101,30
95% Interval spolehlivosti [°]	1,52	3,14

Z tabulky je patrné, že kontaktní úhel je u obou kapalin vyšší než 90°. PVDF je tedy materiál, který je nesmáčivý pro obě kapaliny. Voda vykazuje mírně vyšší kontaktní úhel než fyziologický roztok. Hodnota směrodatné odchylky je také nižší u vody. Voda je tedy v této problematice stabilnější než fyziologický roztok. Rozdíly však nejsou příliš výrazné a je tedy možné využívat obě dvě kapaliny pro testování průtoku kapalin implantáty.

## 4 Hydrodynamické vlastnosti

V této části práce bude popsán transport kapalin skrz vyrobené nanovlákněné vrstvy. Budou zde popsány vzorky a využití kapaliny. Další část se bude zabývat měřicím zařízením, které bylo vyvinuto přímo pro měření. V poslední části bude analyzován průtok tekutin skrz vzorky. U analyzovaných vzorků bude zhodnocena jejich vhodnost.

### 4.1. Použité vzorky

Pro experiment byly využity vzorky z materiálů PVDF/PEO a PVDF. Jako první byly vyrobeny a analyzovány vzorky tubulární, jejich výroba a rozdělení bylo popsáno v kapitole 2.5.1. V širším rozsahu jsou hydrodynamické testy tohoto druhu vzorků popsány v autorově bakalářské práci. Jako alternativní možnost byly využity vzorky planární, tyto vzorky byly rozděleny podle tloušťky. Jejich výroba rozdělení a klasifikace dle tloušťky lze najít v kapitolách 2.5.2. a 2.5.3.

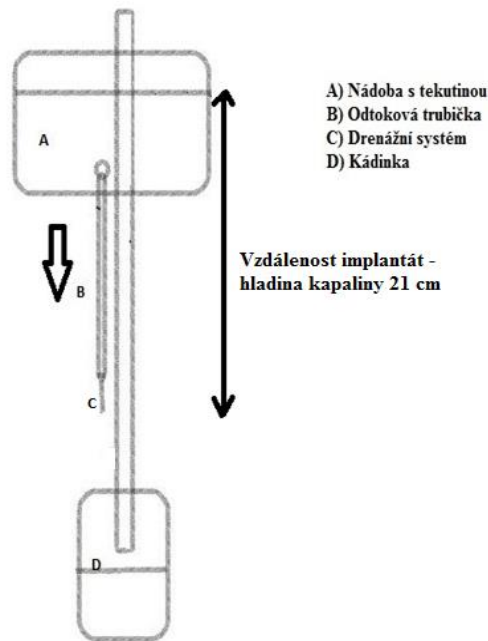
### 4.2. Použité kapaliny

Pro experiment byly využity dvě kapaliny a to voda z vodovodního řádu a 0,9% chlorid sodný (NaCl) neboli fyziologický roztok. Tyto kapaliny byly použity z hlediska jejich podobnosti s nitrooční tekutinou, která není dostupná pro in-vitro testování. Kapaliny byly vybrány na základě rešerše uvedené v teoretické části práce. Rozdílem mezi těmito kapalinami je jejich povrchové napětí, kde voda je o povrchovém napětí 78.84 mN/m a chlorid sodný 73,4 mN/m. Povrchové napětí bylo naměřeno na přístroji PocketDyne od společnosti Krüss. Pro každou kapalinu bylo provedeno 5 měření.

### 4.3. Měřicí zařízení s kapalinovým rezervoárem

V experimentu byly využity dva typy měřicích zařízení pro měření tubulárních vzorků. První z nich byla provedena již vyzkoušenou metodou, která je detailně popsána v autorově bakalářské práci. Měřicí zařízení bylo složeno z rezervoáru kapaliny, ke kterému byla připojena hadička. V hadičce byla mechanicky zasazena jehla s implantátem. Proteklá kapalina je zachytávána do kádinky a je měřen její objem. Výška vodního sloupce byla 21 cm. 21 cm vodního sloupce což simuluje průměrný nitrooční tlak 15 mmHg. Tato metoda však má řadu nevýhod a to je využití velkého množství kapaliny a složitá manipulace se zařízením.

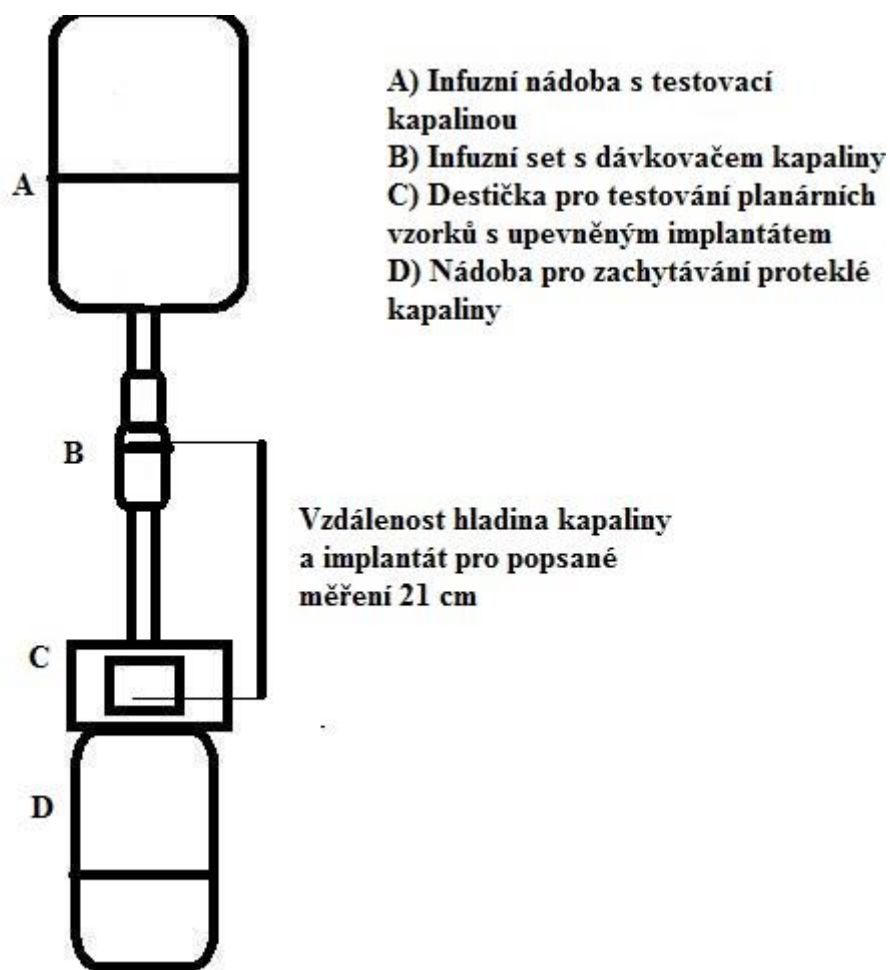
Do této metody byla zanesena chyba z důvodu vzniku tření kapaliny mezi jehlou a hadičkou a také zde výsledek ovlivnilo nedokonalé utěsnění jehly v hadičce. Dalším problémem byla nestálost vodní hladiny, kde nebylo možné 100% kontrolovat výšku vodního sloupce při odtoku tekutiny. Schéma měřicího zařízení je na obrázku 29.



Obrázek 29 Měřicí zařízení s kapalinovým rezervoárem

#### 4.4. Měřicí zařízení s infuzním setem

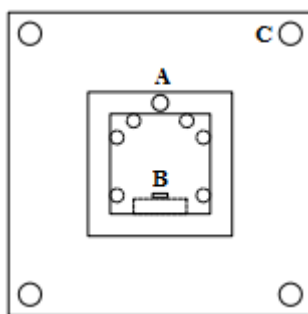
Jako alternativní metoda byla využita metoda se zásobním roztokem a infuzní sadou. Voda nebo fyziologický roztok byly umístěny v nádobě pro přesné dávkování kapaliny. K této nádobě byl připojen infuzní set s možností regulace průtoku. Výhodou je to, že set je již konstruován pro připojení jehly. V případě testování tubulárních vzorků připojených na jehle je tato metoda výrazně účinnější než metoda s využitím hadiček. Infuzním setem je také přesně dávkována kapalina a tlak kapaliny působící na implantát je tedy stále konstantní. Proteklá kapalina je zachytávána do kádinky a je měřen její objem. Výška vodního sloupce po hladinu vody v nádobce byla opět 21 cm. Zařízení je zobrazeno na obrázku 30.



Obrázek 30 Měřicí zařízení s infuzním setem metoda pro měření planárních vzorků (připojením jehly místo destičky lze měřit také tubulární vzorky)

#### 4.4.1. Měření planárních vzorků pomocí speciálně vyvinuté komůrky

Pro toto měření byla vyvinuta speciální komůrka navržena pro měření průtoku u planárních nanovlákených materiálů. Komůrka je vyrobena pomocí 3D tisku metodou Polyjet na zařízení Conex 5000 z materiálu Verograt o výšce vrstvy 16  $\mu\text{m}$ , navržena je pro vzorky 10x10 mm. Komůrka je čtvercového tvaru o rozměrech 40x40 mm. Destička je opatřena dvěma průtokovými otvory určenými pro vtok (A) a výtok (B) tekutiny. Otvory jsou přizpůsobeny na připojení hadičky infuzní sady. Princip spočívá v zakrytí výtokového otvoru implantátem a měření množství proteklé kapaliny skrz vložený vzorek. Destička je utěsněna pomocí sklíčka, které je k destičce upevněného pomocí čtyř šroubů (C). Schéma destičky je možné nalézt na obrázku 31.



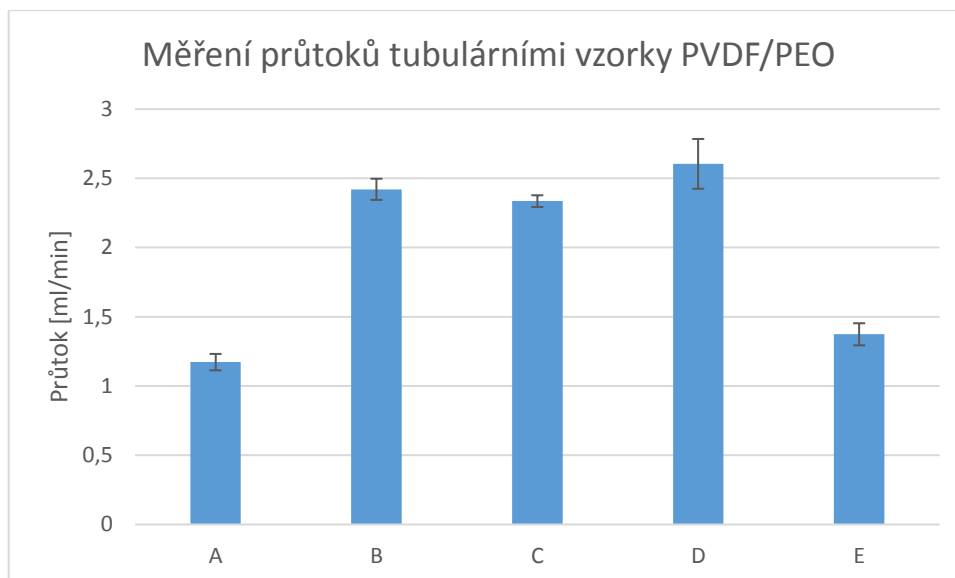
Obrázek 31 Schéma destičky využívané pro testování průtoků skrz planární útvary

#### 4.5. Testování průtoku tekutiny tubulárními implantáty

Cílem experimentu je dvou měřících zařízení a porovnání rozdílu mezi průtokem skrz suchý implantát a průtokem skrz implantát smočený v kapalině pod dobu 24. hodin. Tento experiment byl proveden z důvodu otestování, zda je chování smočeného implantátu výrazně odlišné od chování suchého implantátu v závislosti na stavbě následujících experimentů. Pro měření byly použity tubulární vzorky PVDF/PEO o vnitřním průměru 0,6mm, který již byly otestovány v předešlých experimentech v rámci TUL, a nejvíce se přibližoval potřebným filtračním vlastnostem pro danou problematiku. V experimentu bylo provedeno 5 měření. První měření bylo provedeno již prověřenou metodou měřícím zařízením s kapalinovým rezervoárem. Pro zbylé experimenty byla využita již nová metoda s infuzním setem. Nejdříve byl měřen průtok fyziologického roztoku skrz suchý implantát, poté byl měřen průtok téhož roztoku skrz stejný vzorek, avšak po 24 hodinovém smočení fyziologickým roztokem. Stejný proces byl proveden také s vodou. Pro každý experiment bylo změřeno 10 hodnot průtoků. Naměřené hodnoty byly popsány v tabulce 10 a grafu 5.

Tabulka 9 Měření průtoků tubulární vzorky PVDF/PEO o vnitřním průměru 0,6mm.

Zařízení / průtok	A	B	C	D	E
Průměr [ml/min]	1,17	2,42	2,34	2,60	1,3
Směrodatná odchylka [ml/min]	0,10	0,12	0,07	0,29	0,13



Graf 5 Měření průtoků tubulární vzorky PVDF/PEO o vnitřním průměru 0,6mm

Legenda tabulky 9 a grafu 5.

A - Měřicí zařízení s kapalinovým rezervoárem - voda

B - Měřicí zařízení s infuzním setem – voda

C - Měřicí zařízení s infuzním setem – voda po 24 hod. v kapalině

D - Měřicí zařízení s infuzním setem – fyziologický roztok

E - Měřicí zařízení s infuzním setem – fyziologický roztok Po 24 hod. v kapalině

Z výsledku je možné vidět, že V případě použití infuzního setu je průtok přibližně 2x vyšší. Tento jev je možné vysvětlit vysokým třením mezi jehlou a silikonovou přítokovou hadičkou u metody s kapalinovým rezervoárem. Jako vhodná metoda pro další testování byla zvolena metoda s infuzní sadou, protože je výhodnější z hlediska přesného dávkování tekutiny. Dalšími výhodami je snadná obsluha zařízení a manipulace s aparaturou.

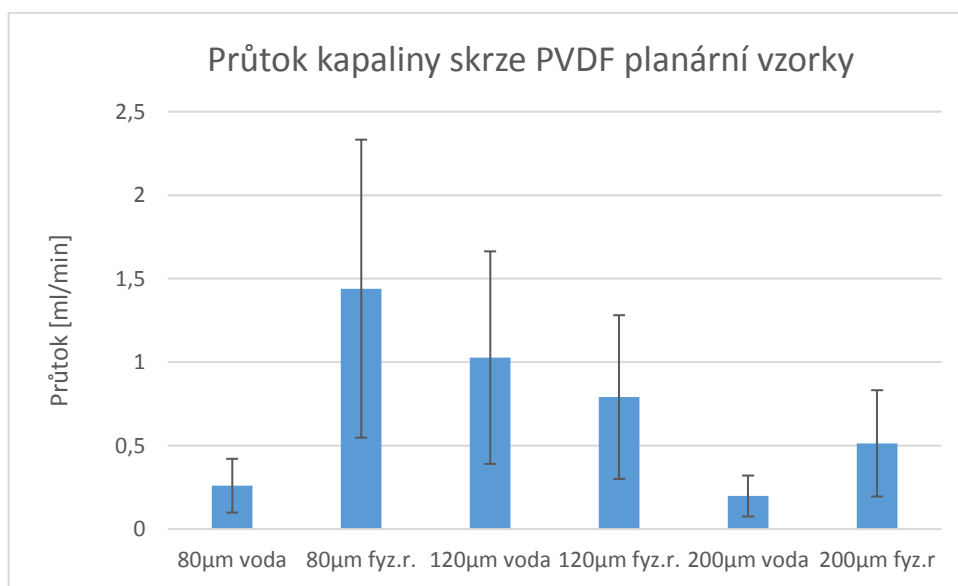
Při porovnání výsledků měření smočených vzorků je možné vidět, že průtok fyziologického roztoku skrz suchý vzorek je vyšší než průtok vody skrz tentýž vzorek. Avšak smočení vzorku ve fyziologickém výrazně zpomaluje jeho transportní vlastnosti. U vody tento jev nenastal. Z výsledků je tedy možné vidět, že smočení vzorku může výrazně snížit průtok tekutiny skrz implantát. S tímto jevem se tedy bude muset počítat v dalších částech experimentu. Pro výsledný implantát je tato vlastnost žádoucí z hlediska prevence vzniku hypotonie.

#### 4.6. Testování průtoku tekutiny planárními implantáty

Pro Experiment byly použity planární vzorky z PVDF a PVDF/PEO o různých tloušťkách 80  $\mu\text{m}$ , 120  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ . Pro každou tloušťku bylo provedeno měření s vodou a s fyziologickým roztokem. Pro každý vzorek bylo vyhodnoceno 20 hodnot průtoků. Pro vážení kapaliny, která protekla drénem, byly využity automatické váhy Scout od společnosti Ohaus a záznamové zařízení LabQuest 2 od firmy Vernier. Výsledné hodnoty pro PVDF byly popsány v tabulce 10 a vyneseny do grafu 6. Hodnoty pro vzorky z PVDF a PEO byly popsány v tabulce 11 a grafu 7.

Tabulka 10 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF o různých tloušťkách

Průtok	80 $\mu\text{m}$ voda	80 $\mu\text{m}$ fyz. rozt.	120 $\mu\text{m}$ voda	120 $\mu\text{m}$ fyz. rozt.	200 $\mu\text{m}$ voda	200 $\mu\text{m}$ fyz. rozt.
Průměr [ml/min]	1,13	1,69	1,53	2,52	0,59	1,37
Směrodatná odchylka [ml/min]	0,26	1,44	1,03	0,79	0,20	0,51



Graf 6 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF o různých tloušťkách

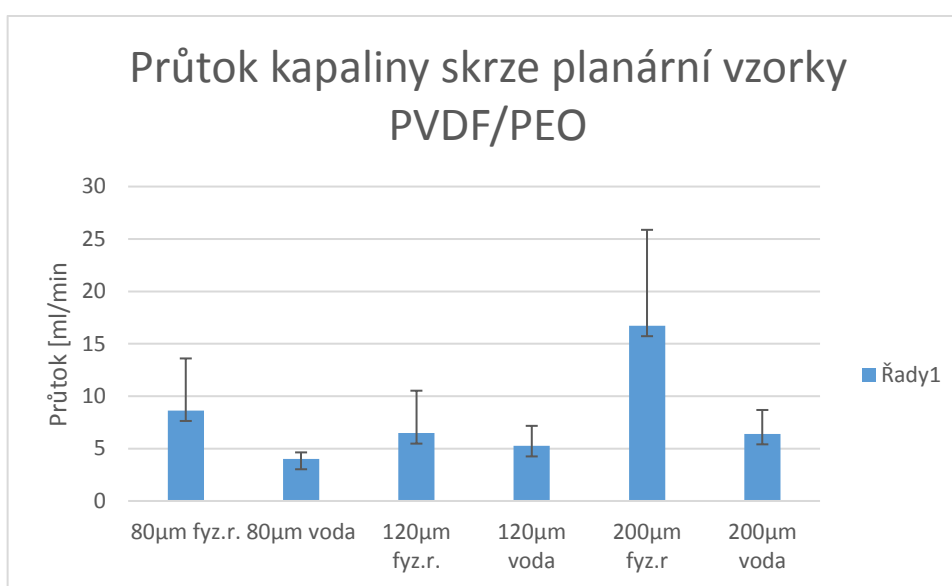
Z výsledků je patrné rozdílné chování průtoku skrz planární vzorky u vody a fyziologického roztoku, fyziologický roztok má nejvyšší průtok u vzorku o tloušťce 80  $\mu\text{m}$  a se zvyšující se tloušťkou klesá rychlost průtoku. Voda vykazovala nejvyšší hodnoty průtoku u vzorku o tloušťce 120  $\mu\text{m}$ . U vzorků je vidět poměrně vysoká hodnota



směrodatné odchylky, tento jev byl způsoben významnými změnami v průtoku tekutiny v čase a také nízkým počtem měření.

Tabulka 11 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF/PEO o různých tloušťkách

Průtok	80 $\mu\text{m}$ fyz. rozt. [ml/min]	80 $\mu\text{m}$ voda [ml/min]	120 $\mu\text{m}$ fyz. rozt. [ml/min]	120 $\mu\text{m}$ voda [ml/min]	200 $\mu\text{m}$ fyz. rozt. [ml/min]	200 $\mu\text{m}$ voda [ml/min]
Průměr [ml/min]	8,63	4,03	6,47	5,25	16,72	6,41
Směrodatná odchylka [ml/min]	11,33	1,39	9,24	4,38	20,87	5,20

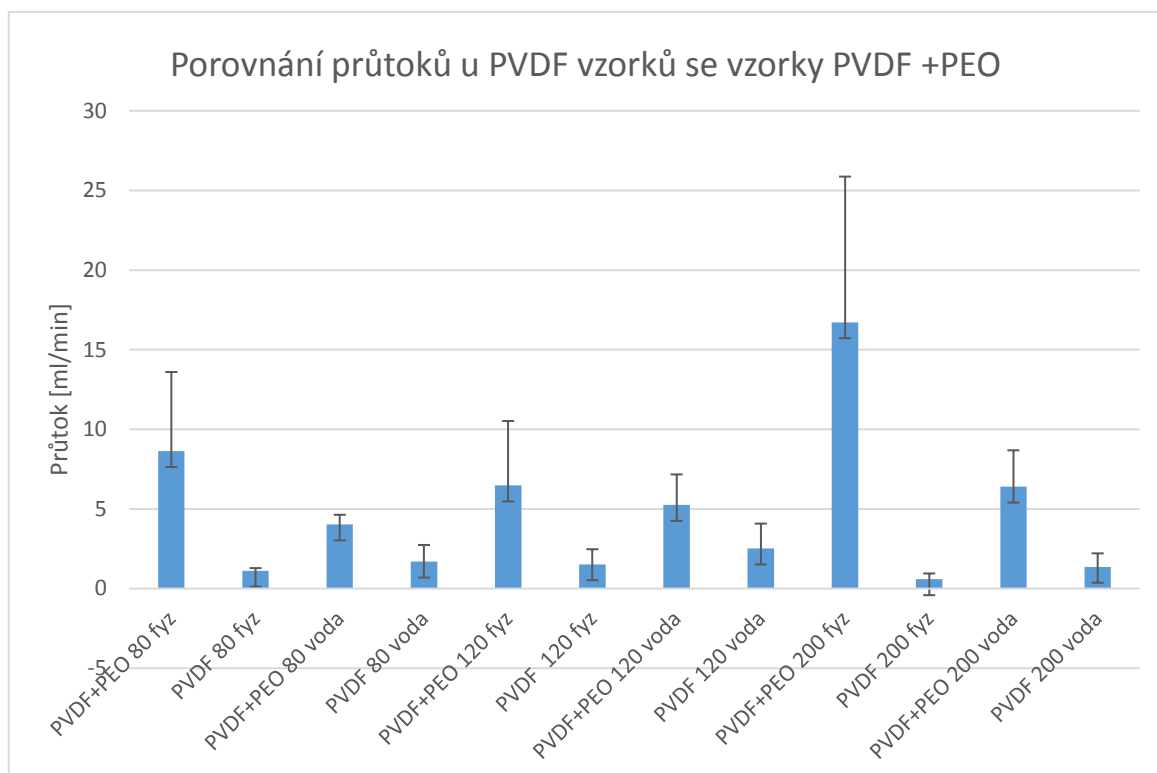


Graf 7 Měření průtoků skrz planární vzorky PVDF/PEO o různých tloušťkách

Z výsledků je patrné rozdílné chování průtoku skrz planární vzorky u vody a fyziologického roztoku, fyziologický roztok má nejvyšší průtok u vzorku o tloušťce 200  $\mu\text{m}$ . Voda vykazovala nejvyšší hodnoty průtoku u vzorku o tloušťce 8  $\mu\text{m}$ . U vzorků je vidět poměrně vysoká hodnota směrodatné odchylky, tento jev byl způsoben velkými změnami v průtoku tekutiny v čase.

#### 4.7. Porovnání filtračních vlastností PVDF vzorků a vzorků PVDF/PEO

V této kapitole budou porovnány výsledky testování hydrodynamických vlastností planárních útvarů vyrobených z PVDF a planární vzorky z PVDF/PEO. Výsledek byl znázorněn v grafu 8.



Graf 8 Porovnání průtoků u PVDF vzorků se vzorky PVDF +PEO

Z grafu je zřejmé že vzorky vyrobené z PVDF jsou výrazně lepší z hlediska průtoku tekutiny oproti vzorkům z PVDF/PEO, což je zřejmě způsobeno nižší pórovitostí vláknenné vrstvy u čistého PVDF a množstvím defektů u PVDF/PEO.

#### 4.8. Zhodnocení výsledků průtoků tekutiny tubulárních a planárních vzorků

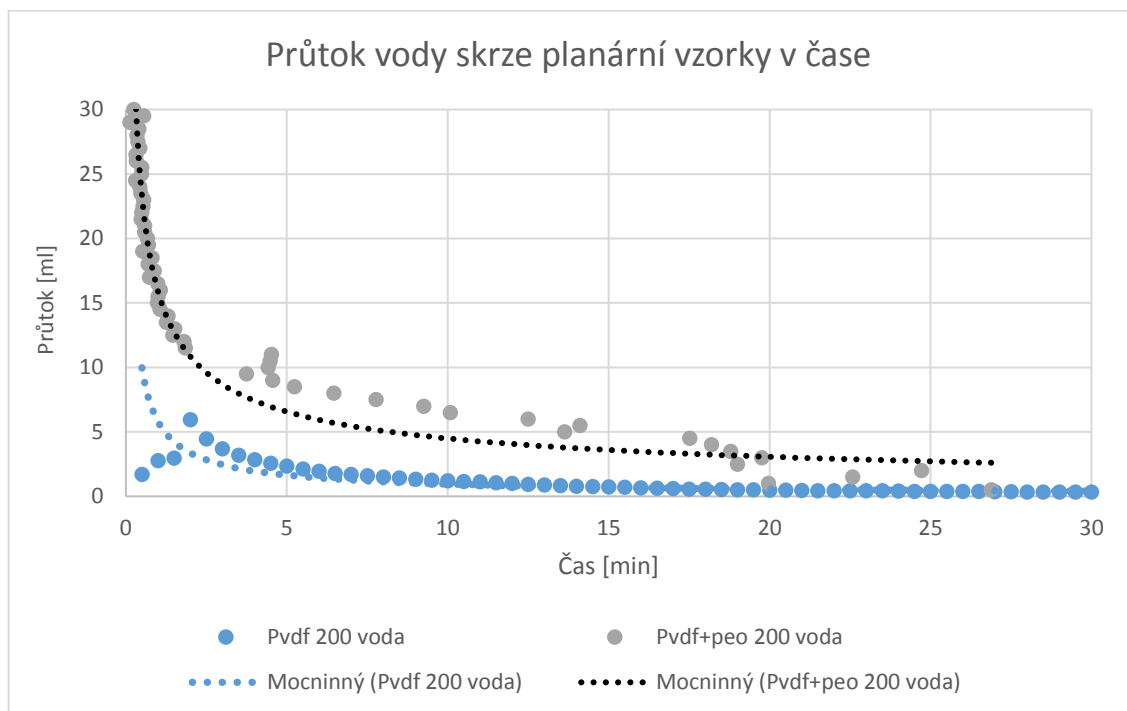
Tubulární vzorky vykazují dobré filtrační vlastnosti pro danou aplikaci, kde je možné vidět výsledky dosahující nejlepších hodnot průtoku okolo 1,37 ml/min, avšak problémem je složité uchycení nanovláknenného tubulárního implantátu v lidském oku. Poslední nevýhodou je náročnost výroby tubulárních vzorků. Planární implantáty vykazují lepší vlastnosti průtoků tekutiny oproti tubulárnímu vzorku. Hodnoty průtoků dosahují nejlepších hodnot okolo 0,59 ml/min u implantátu Z PVDF o tloušťce 200  $\mu\text{m}$ , z hlediska možnosti výroby i z hlediska aplikace jsou planární vzorky mnohem výhodnější. Dle aktuálních rešerší prozatím tato metoda není ve světě popsána. Z výše uvedených důvodů tedy bude v rámci této práce a v celém výzkumu opuštěno od tubulárních vzorků a práce se již dále bude zabývat pouze implantáty planárními.

#### 4.9. Změny průtoku tekutiny v závislosti na čase

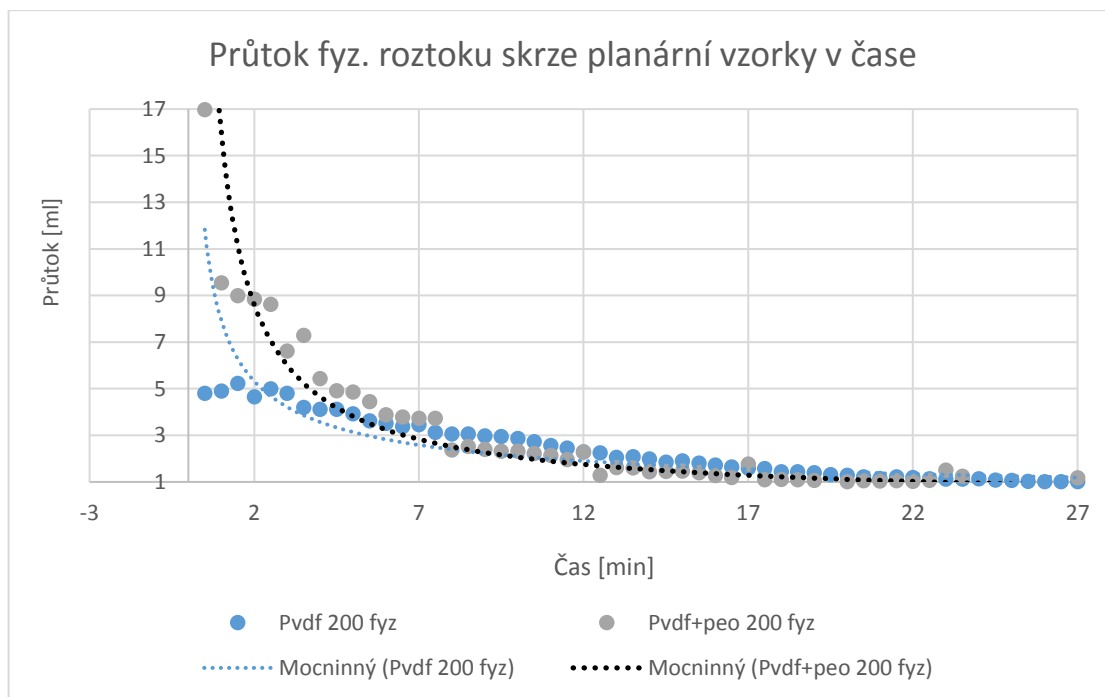
V této kapitole budou, popsány změny průtoků v závislosti na době protékání. Pro tento experiment byly využity planární vzorky z PVDF a PVDF/PEO o tloušťce 200  $\mu\text{m}$ . Tato tloušťka byla zvolena z důvodu dobrých průtokových vlastností a přijatelným časem výroby. Tento experiment byl zhotoven z důvodu prokazatelných změn v rychlosti průtoku kapaliny při smáčení implantátu tekutinou.

##### 4.9.1. Testování změny průtoků tekutiny skrz planární vzorky závislosti na čase

Pro každý materiál bylo provedeno měření s vodou a s fyziologickým roztokem. Pro měření byla využita aparatura s infuzním setem popsaná v kapitole 4.4. Pro každé měření bylo naměřeno 60 hodnot průtoků, každý po 0,5 minutách protékání. Pro navážení množství proteklé kapaliny byly využity automatické váhy Scout od společnosti Ohaus a záznamové zařízení LabQuest 2 od firmy Vernier. Výsledky měření jsou zpracovány v grafech 9,10 a v tabulce 12.



Graf 9 Průtok vody skrz planární vzorky z PVDF a planární vzorky z PVDF/PEO o tloušťce 200  $\mu\text{m}$  v čase



Graf 10 Průtok fyziologického roztoku skrz planární vzorky a planární vzorky z PVDF/PEO o tloušťce 200  $\mu\text{m}$  v čase

Z grafů je zřetelné snižování rychlosti průtoku v čase po 30-ti minutách protékání tekutiny. Výsledky průtoků velmi dobré pro využití materiálů pro glaukomové implantáty z hlediska hypotonie, lepší vlastnosti v tomto případě opět vykazují vzorky z čistého PVDF výsledky jsou mimo grafů 9 a 10 znázorněny také v tabulce 12.

Tabulka 12 Testování průtoků v čase

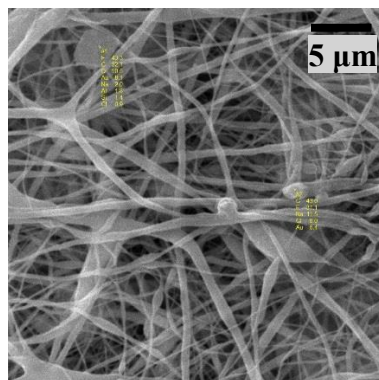
Vzorek + kapalina	PVDF 200 $\mu\text{m}$ voda	PVDF + PEO 200 $\mu\text{m}$ voda	PVDF 200 $\mu\text{m}$ fyz. rozt.	PVDF + PEO 200 $\mu\text{m}$ fyz. rozt.
Průměr za 30 minut protékání [ml/min]	2,37	10,53	4,53	5,36
Směrodatná odchylka [ml/min]	2,26	14,96	2,61	5,96
MAX [ml/min]	11,88	53,78	10,44	33,93
MIN [ml/min]	0,65	0,26	1,76	0,81

Z tabulky lze velmi dobře vyčíst, rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou. Hodnoty okolo maximálního průtoku jsou kumulovány v prvních minutách průtoků a výsledky z pozdního měření okolo 30-ti minut protékání.

Kde jsou hodnoty několikanásobně nižší. Tento experiment ukazuje výrazně rozdílné hodnoty, než ukazuje prosté zprůměrování hodnot a je zde možné sledovat komplexnější obraz o chování transportních vlastností implantátu.

#### 4.10. EDX analýza

Energy-dispersive X-ray Spectroscopy (EDX analýza) je metoda určování chemického složení vlákenné vrstvy pomocí SEM. Využíváno je charakteristické rengenové záření vydávané vzorkem. EDX analýza byla využita u planárního vzorku z materiálu 20 hm. % PVDF s přídavkem 0,5 hm. % PEO. Důvodem analýzy bylo ověřit, zda není implantát zanášen částicemi NaCl po průtoku. V případě usazování částic by hrozilo ucpání implantátu. Výsledky jsou vyobrazeny na obrázku 33 a v tabulce 13.



Obrázek 32 PVDF + PEO 10000x zvětšeno měřené pozice pomocí EXD analýzy po 30 minutách průtoku fyziologického roztoku, měřítko 5  $\mu\text{m}$

Tabulka 13 EDX analýza výsledky

Prvek	Norm. [%]
C (uhlík)	37,1
F (fluor)	35,6
Au (zlato)	16,4
Na (sodík)	5,80
Cl (chór)	5,10

Z tabulky 13 a obrázku 32 je zřejmé, že vybrané části vzorku obsahují stopové množství sodíku a chlóru, které jsou obsažené ve fyziologickém roztoku, jedná se však o zanedbatelné množství, které neohrožuje funkčnost implantátu. Výsledky jako takové nelze interpretovat jako celkové složení materiálu, ale lze pouze zohlednit přítomnost dané látky ve struktuře. Ze snímku je také zřetelné, že při protékání nedochází k viditelné změně morfologie vlákenné vrstvy.

## 5 Kompozitní sendvič PVDF/PEO – PVDF – PVDF/PEO

Cílem této části je vyrobit implantát, který bude výhodný, jak z hlediska dobrých filtračních vlastností, tak pro nízkou adhezi buněk. Důvodem jsou výsledky testů buněčné proliferace a hydrodynamických vlastností vyrobených implantátů. Vnější části implantátu budou tvořeny z PVDF/PEO, který vykazuje dobrou odolnost vůči adhezi buněk a vnitřní část bude tvořena PVDF, které vykazuje dobré hydrodynamické vlastnosti. Tloušťka vzorku bude 200  $\mu\text{m}$ , kde vnitřní vrstva PVDF bude dosahovat tloušťky 80  $\mu\text{m}$  a krajní vrstvy budou dosahovat tloušťky 60  $\mu\text{m}$ . Schéma kompozitu je vyobrazeno na obrázku 33.



Obrázek 33 Schéma kompozitního sendviče PVDF a PVDF + PEO, černá: PVDF/PEO, šedá: PVDF

### 5.1. Výroba kompozitu

Kompozit byl vyroben pomocí elektrostatického zvlákňování z jehly, popsáném v kapitole 2.5.2. Pro zvlákňování PVDF byla v tomto případě využita stejná metoda. Podmínky zvlákňování jsou znázorněny tabulce 14.

Tabulka 14 Výrobní parametry kompozitního sendviče - jehlové zvlákňování

Typ polymeru	PVDF + PEO ; PVDF	
Výsledná koncentrace [hm. %]	20 + 0,5 ; 26	
Rozpouštědlový systém	DMAC/aceton (8:2)	
Vzdálenost mezi elektrodami [cm]	15	
Kolektor	Spunbond	
Napětí [kV]	Elektroda 1	Elektroda 2
	16	0
Doba zvlákňování [min]	90 (PVDF/PEO 2x 25) ; (PVDF 40)	
Teplota [°C]	25	
Relativní vlhkost vzduchu [%]	50	

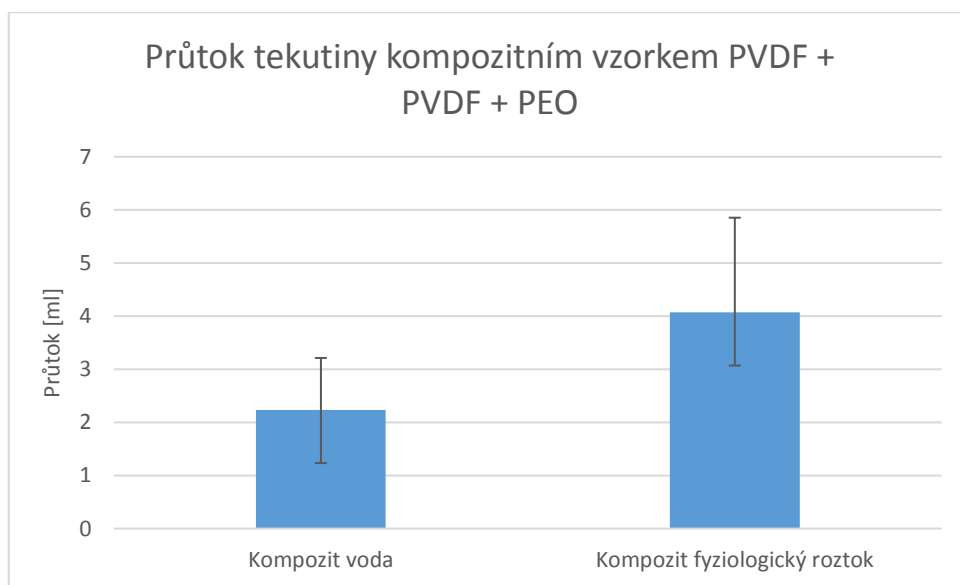
### 5.2. Testování průtoků skrz kompozit

Pro měření byly použity planární vzorky kompozitu o tloušťce 200  $\mu\text{m}$ . Výroba vzorků je popsána v 5.1.

V experimentu byla provedena dvě měření a to měření průtoku s vodou a s fyziologickým roztokem. Pro každé měření bylo naměřeno 20 hodnot průtoků, každý po 0,5 minutě protékání. Naměřené hodnoty byly popsány v tabulce 15 a vyneseny do grafu 11. Měření byla provedena metodou, která byla popsána v kapitole 4.4.

Tabulka 15 Průtok tekutiny kompozitním vzorkem PVDF + PVDF + PEO

Průtok	Kompozit 200 $\mu\text{m}$ voda [ml/min]	Kompozit 200 $\mu\text{m}$ fyziologický roztok [ml/min]
Průměr [ml/min]	2,23	4,07
Směrodatná odchylka [ml/min]	1,28	0,86
Interval spolehlivosti [ml/min]	0,98	1,78

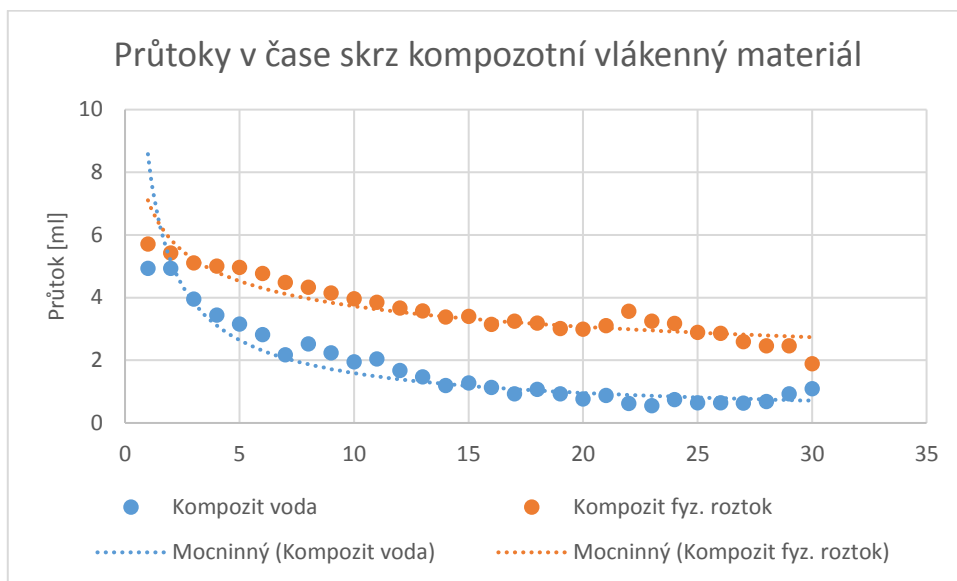


Graf 11 Průtok tekutiny kompozitním vzorkem PVDF/PEO, PVDF

Z grafu a tabulky je možné vyčíst, že filtrační vlastnosti kompozitního sendviče jsou velmi pozitivní a dosahují výsledků, které jsou srovnatelné se vzorky z PVDF. Dále je možné konstatovat, že drény vykazují dobrou stabilitu průtoku a to z důvodu nízkých směrodatných odchylek. Dalším jevem je opět výrazně odlišné chování při průtoku vody a při průtoku fyziologického roztoku, kde fyziologický roztok protéká přibližně dvakrát rychleji.

### 5.3. Testování průtoku skrz kompozitní materiál v čase

Pro měření byly použity planární vzorky z kompozitu 200  $\mu\text{m}$ . Výroba vzorků je popsána v kapitole 5.1. V experimentu byly provedeny měření s vodou a s fyziologickým roztokem. Pro měření byla využita aparatura s infuzním setem popsaná v kapitole 4.4. Měření bylo provedeno pro posouzení změn rychlosti průtoku tekutiny v čase. Výsledky měření jsou zpracovány v grafu 12 a v tabulce 16.



Graf 12 Průtoky v čase skrz kompozitní vláknový materiál

Tabulka 16 Průtoky v čase skrz kompozitní vláknový materiál

Vzorek + kapalina	Kompozit 200 $\mu\text{m}$ voda [ml/min]	Kompozit 200 $\mu\text{m}$ fyziologický roztok [ml/min]
Průměr [ml/min]	1,68	3,53
Směrodatná odchylka [ml/min]	1,28	1,15
MAX [ml/min]	4,93	5,71
MIN [ml/min]	0,56	1,90

Z grafů a tabulky je zřetelné snižování rychlosti průtoku v čase. Po 30 minutách protékání jsou hodnoty průtoků velmi dobré z hlediska filtračních vlastností implantátu. Hodnoty průtoku vykazují velmi pozitivní výsledky.



Kde implantát vyrobený z kompozitního materiálu vykazuje mírně lepší filtrační výsledky než materiál z čistého PVDF a výrazně lepší vlastnosti v případě materiálu PVDF/PEO. Pro další vylepšení vlastností by bylo možné vyrobit vnitřní vrstvu z čistého PVDF pomocí technologie Nanospider™.

## **Shrnutí a diskuze**

V experimentální části byl vytvořen vlákenný drenážní implantát pro léčbu glaukomu. Pro výrobu drenážního systému byly vybrány polymery polyvinilidenfluorid (PVDF) s přidavkem polyetylenoxidu (PEO) a PVDF. Výhodou materiálů je nízká fibrotická reakce materiálů. Tato charakteristika byla potvrzena metabolickým MTT testem, kde velmi dobré vlastnosti vykazoval PVDF/PEO. Dalšími významnými vlastnostmi jsou netoxicity a biokompatibilita v daném místě určení. Pro výrobu PVDF/PEO byl použit roztok PVDF o koncentraci 20 hm. %, do kterého bylo přidáno 0,5 hm. % PEO. Druhý využívaný roztok byl PVDF o koncentraci 26 hm. %, který byl rozpuštěn v systému DMAC/acetone v poměru 8:2. PVDF byl vybrán pro jeho snadnou zvláknitelnost a možnost výroby pomocí technologie Nanospider™. Vzorky byly následně podrobeny testům z hlediska morfologie a porozity, kde mezi implantáty z PVDF a PVDF/PEO z hlediska průměrů vláken nebyly shledány výrazné rozdíly a to pravděpodobně kvůli nízkému obsahu PEO. Vlákenná vrstva PVDF/PEO se vyznačovala vyšší pórovitostí a obsahovala množství defektů, tento úkaz byl pravděpodobně způsoben technologií výroby a klimatickými podmínkami v laboratoři, které v případě zvláknování z jehly nejsou příliš ovlivnitelné. Další segment práce byl zaměřen na testování hydrodynamických vlastností vyrobených implantátů. V této části byla vyvinuta nová metoda pro testování průtoku tekutiny pomocí infuzního setu. Výhodou této metody byla snadná manipulace se zařízením a přesnost měření z důvodu konstrukce infuzního setu určeného k přesnému dávkování tekutiny. Pro měření byla také vyvinuta speciální komůrka, pomocí které bylo možné měřit kromě tubulárních útvarů také planární útvary. Planární implantáty jsou vhodná alternativa k tubulárním implantátům, jejich výhodou je převážně snadná výroba. Následně byly vyrobeny planární vzorky z PVDF, PVDF/PEO o různých tloušťkách a byly otestovány z hlediska jejich hydrodynamických vlastností. Se zvyšující se tloušťkou rostly také filtrační vlastnosti vzorků, avšak tloušťka je limitována z důvodu vkládání drenážního systému do místa určení, vysoká tloušťka implantátů může působit problémy při implantaci do lidského

oka kvůli jeho malým rozměrům. Další výsledky ukázaly rozdíl v rychlosti průtoku u vody a u fyziologického roztoku, kde hodnoty byly rozdílné a to pravděpodobně z důvodu rozdílného povrchového napětí tekutin. Po porovnání dalších výsledků bylo zřejmé, že vzorky z čistého PVDF jsou výrazně filtračně účinnější než vzorky z PVDF/PEO a jsou více vhodné pro danou aplikaci z hlediska transportu tekutin, protože se filtračními vlastnostmi více přibližují orgánům lidského oka. Tento jev byl pravděpodobně způsoben technologií výroby a také lepší zvláknitelností PVDF, který je výhodnější například z hlediska vyšší vodivosti zvlákněvaného roztoku. Dalším faktorem byla pravděpodobně pórovitost kde PVDF/PEO vykazovalo vyšší pórovitost a taky větší velikost pórů. V poslední části byl proveden experiment, který porovnával změnu rychlosti průtoků v čase, kde se ukázalo, že v časovém průběhu je rychlost protékání tekutiny implantátem snižována. Tento úkaz byl pravděpodobně způsoben rostoucím třením mezi protékající kapalinou a kapalinou uvnitř smáčeného implantátu. Díky tomuto jevu je možné přiblížit se reálnému průtoku tekutiny v lidském oku a je velmi výhodný z hlediska prevence vzniku hypotonie, která je jednou z nejčastějších pooperačních komplikací při chirurgické léčbě. Na základě výsledků byl vyroben kompozit, který byl složen ze tří částí. Vnější části byly vytvořeny z PVDF/PEO, a vnitřní část byla tvořená z PVDF. PVDF/PEO v kompozitu tvořilo vrstvu, která byla odolná vůči adhezi buněk a PVDF tvořilo část kompozitu, která zajišťovala dobré hydrodynamické vlastnosti. Experimentem bylo ukázáno, že hlavní proměnnou ve výrobě nanovlákněných implantátů je materiál. Vzorek byl podroben testům průtoku a výsledky ukázaly, že filtrační vlastnosti kompozitního sendviče jsou velmi pozitivní a dosahují hodnot, které jsou srovnatelné se vzorky z PVDF. Experiment, kterým byla porovnáována změna průtoků tekutiny v čase, vykazoval lepší vlastnosti transportní vlastnosti u kompozitu než u vzorků z PVDF. V případě výroby kompozitu bylo využito pouze elektrostatické zvláknování z jehly. Technologie Nanospider™ by však měla být prioritou pro výrobu implantátů a to převážně z hlediska přesného řízení a reprodukovatelnosti výroby.

## **Závěr**

V diplomové práci byl vyroben nanovlákněný drenážní implantát pro léčbu glaukomu. Pro studium jeho transportních vlastností bylo vyvinuto nové účinné měřicí zařízení, které přináší mnoho výhod oproti původní měřicí aparatuře, mezi které patří vyšší přesnost měření, přesné dávkování tekutiny a také snadná manipulace.

Kromě zařízení pro měření tubulárních vzorků byla vyvinuta speciální komůrka pro měření planárních útvarů a bylo tedy možné mimo tubulárních drenážních systémů sledovat průtokové vlastnosti planárních implantátů. Planární implantáty byly shledány jako velmi vhodné z hlediska transportních vlastností, kde vzorek o tloušťce 200  $\mu\text{m}$  z PVDF při experimentu s vodou dosáhl rychlosti průtoku 0,59 ml/min. Tento průtok již je řádově srovnatelný s běžným průtokem nitrooční tekutiny v lidském oku, který je v literatuře uváděn 0,22 ml/min. Dalším významným výsledkem bylo chování průtoku tekutiny v čase, kde výsledek měření byl velmi pozitivní z hlediska prevence vzniku oční hypotonie. PVDF však přes velmi dobré filtrační vlastnosti nevykazovalo vhodné výsledky z hlediska odolnosti vůči adhezi buněk. V tomto ohledu byl lepším materiálem blend polymerů PVDF/PEO. Z tohoto důvodu byl vyvinut kompozit složený ze tří částí, kde vnější části byly vytvořeny z PVDF/PEO a vnitřní část byla tvořena z PVDF. PVDF/PEO v kompozitu tvořilo vrstvu odolnou vůči růstu buněk a PVDF tvořilo část kompozitu, která zajišťovala dobré hydrodynamické vlastnosti. Vývoj kompozitu byl úspěšný a implantát vykazoval srovnatelné výsledky se vzorky z čistého PVDF.

Pro budoucí experimenty doporučuji další práci s vlákněným kompozitem, kde je nutné jej otestovat z hlediska adheze buněk. Pro další vylepšení vlastností kompozitu doporučuji vyrobit vnitřní část z PVDF pomocí technologie Nanospider<sup>TM</sup> a otestovat různé tloušťky této vrstvy v souvislosti s transportními vlastnostmi výsledného implantátu. Dalším tématem do budoucna je vývoj systému s řízeným uvolňováním léčiv. Léčivem by mohla být antifibrotická činidla, která by zamezila adhezi buněk na materiál.

## Použitá literatura

ADEGHATE, J. a kol., 2019. Intraocular pressure-independent management of normal tension glaucoma. *Survey of Ophthalmology*. Vol. 64, no. 1. s. 101-110.

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

ANSELM, G.M. a kol., 2018. Aqueous humor selenium level and open-angle glaucoma, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. Vol. 50. s. 67-72.

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

BASKARAN, M. a kol., 2017. Residual Angle Closure One Year After Laser Peripheral Iridotomy in Primary Angle Closure Suspects. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 183. s. 111-117.

BRENDA, L., S. F. FREEDMAN, 2013. Surgical Outcomes in Childhood Uveitic Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. Vol. 155, no. 1. s. 134-142.

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

CHRISTINE, L.L. a kol., 2017. Managing coexistent cataract and glaucoma with iStent, *Survey of Ophthalmology*, Vol. 62, no. 5. s. 706-711.

CUI, L.J, a kol., 2017. Intraocular pressurecontrol of a novel glaucoma drainage device - in vitro and in vivo studies. *Int J Ophthalmol*. Vol.10, no. 9. s. 1354-1360.

CONLON, R. a kol., 2017. Glaucoma treatment trends: a review, Canadian Journal of Ophthalmology. *Journal Canadien d'Ophthalmologie*. Vol. 52, no. 1. s. 114-124.

DIETLEIN, T.S. a kol., 2008. Graefes Arch Clin Exp. *Ophthalmol*. s. 246: 1653.

ELVING-KOKKE, K.H. a kol., 2019. The treatment of ocular hypotony after trabeculectomy with a scleral lens: A case series. *Contact Lens and Anterior Eye*. Vol. 42, no. 1. s. 123-126.

GALINDO-BOCERO, J. a kol., 2018. Transconjunctival suturing of the scleral flap in late hypotony maculopathy after non-penetrating deep sclerectomy, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Vol. 93, no. 9. s. 451-453.

GARCÍA-FEIJÓO, J.M., a kol., 2018. Redefining minimally invasive glaucoma surgery. Minimally penetrating glaucoma surgery, *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Vol. 93, no. 4. s. 157-159.

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

HUNTER, K.S. a kol., 2014. Characterization of micro-invasive trabecular bypass stents by ex vivo perfusion and computational flow modeling. *Clin Ophthalmol*. Vol. 11, no. 8. s. 499-506.

ILGAZ, S. Y. a kol., 2003. Hemorrhagic descemet's membrane detachment after viscocanalostomy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. Vol. 29, no. 7. s. 1440-1442.

ILGAZ, S. Y. a kol., 2004. Primary viscocanalostomy versus trabeculectomy for primary open-angle glaucoma: Three-year prospective randomized clinical trial. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. Vol. 30, no. 10. s. 2050-2057.

JONES, E a kol., 2013. Preimplantation Flow Testing of Ahmed Glaucoma Valve and the Early Postoperative Clinical Outcome. *Journal of Current Glaucoma Practice*. Vol.6. s. 1-5.

JOST, B. J. a kol., 2017. Glaucoma. *The Lancet*. Vol. 390, no. 10108. s. 2183-2193.

KHUSHWANT, S. a kol., 2019. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sciences*. Vol. 221. s. 362-376.

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

- LIM, S.H., 2001. Experimental flow studies in glaucoma drainage device development. *The British journal of ophthalmology*. Vol. 85, no. 10. s. 1231-1236.
- LLOBET, A. a kol., 2003. Understanding Trabecular Meshwork Physiology: A Key to the Control of Intraocular Pressure. *Physiology Published*. Vol. 18, no. 5. s. 205-209.
- MARK, J. Polymer data handbook. New York: Oxford University Press, 1999
- MARZO, S. M., a kol., 2019. Malignant glaucoma after XEN45 implant. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Vol. 94, no. 3. s. 134-137.
- MEI, L. K. a kol., 2018. Knowledge of medications among patients with glaucoma in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association*.
- MLEZIVA, J. a kol., 2000. Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití. 2. přeprac. vyd. Praha: Sobotáles.
- MURRAY, A. J. a kol., 2014. Effects of a Schlemm canal scaffold on collector channel ostia in human anterior segments. *Experimental Eye Research*, Vol. 119. s. 70-76.
- NAJMI, H. a kol., 2017. Fluid flow analysis to describe the permeation process along the length of the porous tube. *In International Journal of Hydrogen Energy*. Vol 42, no. 40.
- OTHMAN, I. S. a kol., 2013. Secondary glaucoma as initial manifestation of uveal melanoma. *Saudi Journal of Ophthalmology*, Vol 27, no. 3. s. 203-208.
- POLAT, J K., 2017. Combined phacoemulsification and trabectome for treatment of glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, Vol 62, no. 5. s. 698-705.
- PORTER, J.M., a kol., 1997. In Vitro Flow Testing of Glaucoma Drainage *Devices*.

*Ophthalmology*. Vol. 104, no. 10. s. 1701-1707.

PRATA, J.A. Jr. a kol., 1995. In vitro and in vivo flow characteristics of glaucoma drainage implants. *Ophthalmology*. Vol. 102. s. 894-904.

QUIGLEY, H. A. 2011. Glaucoma. *The Lancet*, Vol. 377, no. 9774. s. 1367–1377

REICHL, J. a M. VŠETIČKA, 2008. Proudění reálné kapaliny. *Encyklopedie fyziky*.

REYNOLDS, O., 1883. An Experimental Investigation of the Circumstances Which Determine Whether the Motion of Water Shall be Direct or Sinuous, and the Law of Resistance in Parallel Channels. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* Vol.174. s. 935-982.

SABOORMALEKI, M. a kol., 2004. Characterization of Polyethylene Oxide ( PEO ). *Based Polymer Electrolytes*

SALEH, A. A. O., 2015. Incidence, efficacy and safety of YAG laser goniopuncture following nonpenetrating deep sclerectomy at a university hospital in Riyadh. *Saudi Journal of Ophthalmology*. Vol 29, no. 2. s. 95-102.

SAMUEL, O. a kol., 2017. Simulation of three-dimensional viscoelastic deformation coupled to porous fluid flow. *In Tectonophysics*.

SÁNCHEZ, G.J.M., a kol., 2019. Numerical model of aqueous humor drainage: effects of collector channel position. *Medical Engineering & Physics*. Vol. 65. s. 24-30.

SHAARAWY, T. M., a kol., 2015. 128 - New Glaucoma Surgical Alternatives,.*Glaucoma (Second Edition)*. s. 1188-1201.

SHASTRI , V.P. 2003. Non-degradable biocompatible polymers in medicine: past, present and future. *Curr Pharm Biotechnol*. Vol. 4, no. 5. s. 331-337.

SCHARGEL, K.,a kol., 2014. Improving the visualization of non-absorbable T-Flux® implants in deep sclerectomy. *Colouring technique, Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Vol. 89, no. 6. s. 226-228.

- SCHMIDT, W. 2013. New concepts for glaucoma implants--controlled aqueous humor drainage, encapsulation prevention and local drug delivery. *Curr Pharm Biotechnol.* Vol. 14, no. 1, s. 98-111.
- SIEWERT, S. a kol., 2013. Development of a Test Facility for Microfluidic Characterization of Glaucoma Drainage Devices. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik.*
- SONG, J. S. A., a kol., 2018. Evaluating selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in pseudoexfoliation glaucoma patients. *Canadian Journal of Ophthalmology.* Vol. 53, no. 1. s. 70-75.
- SOOHOO, J. R. a kol., 2014. Minimally invasive glaucoma surgery: current implants and future innovations. *Canadian Journal of Ophthalmology.* Vol. 49, no. 6. s. 528-533
- SIGGERS, .H. J. and C.R. ETHIER, 2012. Fluid mechanics of the eye. *Ann Rev Fluid Mech.* Vol. 44, s. 347-372.
- SUSANNA, R. Jr. a kol., 2015. 114 - Other Glaucoma Implants, In *Glaucoma (Second Edition)*. s.1081-1085.
- VALENZUELA, F. a kol., 2018. Ahmed glaucoma drainage implant surgery in the management of refractory uveitic glaucoma: Long-term follow up. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.* Vol 93, no .9.
- VANÍČEK, I. 2001. *Mechanika zemin, skriptum.* ČVUT.
- WANG, K. a kol., 2017. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Experimental Eye Research.* Vol. 158, s. 3-12.
- WANG, G. a kol., 2018. Flexible pressure sensor based on PVDF nanofiber, *Sensors and Actuators. Physical.* Vol. 280, s. 319-325.
- WISCHKE, C. a kol., 2013. A multifunctional bilayered microstent as glaucoma drainage device. *Journal of Controlled Release.* Vol. 172, no. 3. s. 1002-1010.