



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

HYDROGELY MODIFIKOVANÉ AMFIFILNÍMI STRUKTURAMI

HYDROGELS MODIFIED BY AMPHIPHILIC STRUCTURES

AUTOREFERÁT DIZERTAČNÍ PRÁCE

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ing. Richard Heger

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2023

KLÍČOVÁ SLOVA

Hydrogel, amfifily, reologie, viskoelasticita, mechanické vlastnosti, transportní vlastnosti, SEM

KEYWORDS

Hydrogel, amphiphiles, rheology, viscoelasticity, mechanical properties, transport properties, SEM

MÍSTO ULOŽENÍ

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

OBSAH

1	ÚVOD	4
2	SOUČASNÝ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY	5
2.1	Hydrogelové matrice s hydrofobními doménami.....	5
2.2	Hydrogely s vnitřními strukturami	7
3	CÍLE PRÁCE	10
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	11
4.1	Příprava fyzikálně síťovaných hydrogelů	11
4.1.1	Lecitin	11
4.1.2	Tenzidy.....	11
4.2	Příprava iontově síťovaných hydrogelů	11
4.3	Příprava chemicky síťovaných hydrogelů.....	12
4.4	Reologie	12
4.5	UV/Vis spektrometrie.....	13
4.6	Rastrovací elektronová mikroskopie	13
4.7	Sušící a botnací experimenty	14
5	DISKUZE NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ	15
5.1	Lecitin.....	15
5.1.1	Fyzikálně síťované hydrogely.....	15
5.1.2	Iontově síťované hydrogely	16
5.1.3	Chemicky síťované hydrogely	17
5.1.4	Uvolňovací experimenty	18
5.1.5	Difúzní cely.....	21
5.1.6	Morfologická charakterizace	22
5.2	Tenzidy	24
5.2.1	Amplitudové deformační testy.....	24
5.2.2	Frekvenční testy	27
5.2.3	Tří intervalové tixotropní testy	27
5.2.4	Creepové testy.....	29
5.2.5	Sušení a rehydratace hydrogelů modifikovaných tenzidy	30
5.2.6	Difúze hydrogelů modifikovaných tenzidy	31
5.2.7	Morfologická charakterizace	34
6	ZÁVĚR.....	37
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	39
8	VĚDECKÁ A PUBLIKAČNÍ ČINNOST	45
9	ŽIVOTOPIS	47

1 ÚVOD

Hydrogely jsou již celou řadu let velmi aktuálním tématem, a to zejména díky jejich širokému aplikačnímu potenciálu v medicíně, zemědělství, potravinářství či v chemickém průmyslu. Jejich viskoelastické vlastnosti, botnací potenciál nebo hydrofilní charakter je dělá velmi žádaným materiálem vhodným zejména pro biomedicínské odvětví, konkrétně jako nosiče léčiv, skafoldy nebo obvazový materiál pro mokré hojení. I přes jejich velmi zjevný a žádaný potenciál, se řada výzkumných týmů setkává s četnými výzvami při jejich návrhu a přípravě. Největším problémem při medicínských aplikacích je unikátnost jak lidského těla, tak i samotných hydrogelů. V závislosti na materiálu nebo způsobu přípravy nemusí výsledný hydrogel vyhovovat konkrétnímu úkolu, pro který byl navržen. Z tohoto důvodu stále roste množství přístupů a postupů při navrhování hydrogelových systémů. Stále se hledají doposud neprozkoumané směry a modifikace, které by hydrogelovou přípravu mohly zjednodušit a zdokonalit. Modifikace hydrogelů je obrovským tématem a bohužel i z toho důvodu je připravováno spousta hydrogelů, které excelují v jednom odvětví, ale v dalším směru strádají.

Inspiraci pro řešení tohoto výzkumného úkolu lze nalézt v přírodě u extracelulární matrice, která má na starost řadu pochodů, které se my v laboratorních podmínkách snažíme napodobit a zdokonalit, co možná nejjednodušší cestou. Extracelulární matrice má charakter hydrokoloidu a bývá hydrogely často simulována. Bohužel má také poměrně složité složení a některé složky „pouze“ regulují biochemické děje, a naopak jiné spoluvytvářejí či ovlivňují její vlastnosti. Samotné pochopení fyzikálně chemických vlastností extracelulární matrice je velmi složité a doposud ne dobře popsáno. Hydrogely v této práci se snaží využít poznatky získané ze správného fungování živého organismu a následně je převést do vyvíjených hydrogelů, nikoliv samotnou extracelulární matici napodobit.

Velká část unikátních vlastností vychází z uniformní a unikátní struktury této živé tkáně. Snaha o převedení této uniformity do hydrogelů je vedena přes přídavky amfifilních látek, které v závislosti na jejich koncentraci a podmínkách během přípravy svým uspořádáním tuto uniformitu zajišťují.

Předložená práce představuje jak teoretický základ do studia nejběžnějších hydrogelových systému a v této práci použitých, hydrogelových materiálů, tak také experimentálně získané závěry ze studia těchto systémů modifikovaných amfifilními strukturami. Zohledněny byly různé typy síťování hydrogelové matrice i budoucí aplikační potřeby hydrogelových systémů. Hydrogely byly modifikovány amfifilními strukturami, které byly pro možné budoucí aplikační potřeby přednostně zaměřeny na bázi fosfolipidů, které na rozdíl od klasických tenzidů zpravidla nebývají ve větších koncentracích škodlivé lidskému tělu. Práce je postavena na třech pilířích charakterizujících mechanické vlastnosti pomocí reologie, transportní vlastnosti pomocí řady difúzních technik a na strukturní charakterizaci pomocí rastrovací elektronové mikroskopie.

2 SOUČASNÝ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY

V poslední době se hydrogelům dostává zvýšené pozornosti, protože se jedná o velmi atraktivní materiály pro své vlastnosti a aplikovatelnosti v biomateriálovém nebo medicínském průmyslu, zejména pro svůj vysoký obsah vody.

2.1 HYDROGELOVÉ MATRICE S HYDROFOBními DOMÉNAMI

Hydrogely jsou hydrofilní polymery s trojrozměrnou síťovou strukturou, které mají schopnost absorbovat velký objem vody díky přítomnosti hydrofilních částí, což z nich činí zvláště vhodné materiály pro biomedicínské aplikace (např. skafoldy) [1]. Výběr vhodných složek pro přípravu finálního hydrogelu je důležitý pro funkční a použitelný materiál s jedinečnými vlastnostmi (např. biokompatibilita, biodegradabilita). Tyto přesně přizpůsobitelné funkce činí tyto materiály vhodnými a žádanými pro širokou škálu oblastí použití (tkáňové inženýrství, farmacie, úprava vody, materiálové inženýrství atd.).

Neméně důležitou vlastností hydrogelů je jejich schopnost simulovat a napodobovat biologické systémy, jako je extracelulární matrice (ECM), která je ve skutečnosti strukturní a podpůrná síť složená z různých proteinů, sacharidů a dalších složek. ECM reguluje buněčné procesy včetně přežití, růstu, proliferace, migrace a diferenciací [2]. Vytvoření *in vitro* prostředí napodobujícího organizovanou strukturu ECM je obrovskou výzvou a tíženým cílem. Protože skafoldy musí nabídnout relevantní vlastnosti dostatečné pro buněčnou funkci, tak hydrogely mají výhodu jako potenciální materiály díky jejich fyzikálně-chemickým (elektrický náboj a velikost pórů) a mechanickým (tuhost, pevnost v tahu) vlastnostem [3]. Většina hydrogelů jsou také biokompatibilní, například přírodní polymery, jako je agaróza, alginát, chitosan, kolagen, fibrin, želatina, kyselina hyaluronová a dextran, stejně jako biokompatibilní syntetické gely na bázi polyethylenglykolu (PEG), polyvinylalkoholu (PVA) a polyhydroxyethylmethakrylátu (PHEMA) [4].

Vzhledem k tomu, že 3D síťová struktura hydrogelů je zodpovědná především za jejich mechanické vlastnosti a porézní mikrostrukturu, tak jednou z možností jak upravit nebo upgradovat hydrogely k požadovaným vlastnostem, je začlenění hydrofobních nebo micelárních domén do gelové struktury [5].

Hydrogely s čistou hydrofobní asociací představují fyzikálně zesíťované hydrogely tvořené hydrofobními interakcemi, které zastávají 5–20 % všech interakcí uvnitř polymeru. Většina hydrofobních asociačních hydrogelů se připravuje micelární kopolymerací [6]. Například **Tuncaboylu a spol.** se pokusili vylepšit nízkou mechanickou pevnost samohojivých hydrogelů vytvořením hybridních hydrogelů se silnou hydrofobní interakcí mezi hydrofilními polymery zprostředkované hydrofobním fyzikálním síťovadlem (stearyl methakrylát) [7].

Micelární domény upravují či zdokonalují hydrogelové vlastnosti. Jedná se o určitý typ úpravy vnitřní hydrogelové struktury. Manipulace a kontrola hydrogelových struktur je skvělým způsobem, jak si připravit hydrogely „přesně na míru“ [5].

Liu a Li [8] ve své práci využili jednoduchý agarózový hydrogel, který upravili vmícháním micel dodecylsírany sodného (SDS). Motivací jejich počínání byla solubilizace a ochrana kamptotecinu, což je léčivo vykazující protirakovinnou aktivitu proti širokému spektru lidských malignit, které se ukládalo do nitra micel uvnitř hydrogelu. **Liu, Li a Cai** [9] pokračovali ve zdokonalování rozpustnosti kamptotecinu. V tomto případě jim k tomu posloužil dodecyltrimethylammonium bromid (DTAB), který zvyšoval jeho rozpustnost. Protože se jedná o kladně nabitý tenzid, byl k některým vzorkům přidáván záporně nabitý κ -karagenan. Ten ovlivnil profily uvolnění, což bylo způsobeno elektrostatickými interakcemi mezi polymery. V dalším společném článku se **Liu a Li** [10] dále zabývali uvolňováním kamptotecinu z agarózového gelu, ale namísto DTAB použili cetyltrimethylammoniumbromid (CTAB), který taktéž zvyšoval rozpustnost léčiva.

Tadeshi a spol. [11] také pracovali s micelami, které rozptýlili do hydrogelu. Podařilo se jim potvrdit, že hydrogely s micelami mají komplexní multidoménovou strukturu, která je schopná hostit jak hydrofilní, tak i hydrofobní molekuly.

Mangiapia a spol. [12] chtěli prohloubit porozumění hydrogelům s rozptýlenými micelami. Ve své práci se zaměřili na detailní strukturní popis hydrogelů metodami malouhlového a ultramalouhlového rozptylu neutronů. Dále autoři potvrzují závěry z [11], že nedochází k žádné interakci mezi polymerním řetězcem a tenzidovými micelami.

Stoppel a spol. [13] se zaměřili na vliv nenabitých tenzidů na transport proteinů a malých molekul uvnitř hydrogelové matrice. Tento výzkum přinesl poznatky pro použití tohoto systému při vývoji nosičového systému pro léčiva, biomateriály a skafoldy pro tkáňové inženýrství.

Mezi další autory, kteří se zabývali rozptýlenými micelami v hydrogelu, konkrétněji polymerními micelami, patří **Frisman a spol.** [14], kteří pracovali s kopolymerem Pluronic F127, **Ju a spol.** [15] pracující s Poloxamerem 407 a **Wang a spol.** [16], kteří pracovali s amfifilním blokovým kopolymerem poly(ϵ -kaprolaktonem) (PCEC).

Problémem, který často sužoval vytvořené micely v hydrogelu, byla povětšinou limitovaná stabilita vytvořených micel, což se přisuzovalo jejich difúzi ven z hydrogelu. Jako řešení se **Yom-Tov a spol.** [17] pokusili skombinovat jednoduché vkládání micel a kotvení některých micel do hydrogelové sítě.

Integrací domén, které jsou tvořeny hydrofobními segmenty přímo na prekurzoru tvořící gel, se zabývala řada autorů. Jmenovitě **Shukla a spol.** [18], kteří připevnili hydrofobní domény na PVAI řetězec pomocí efektivního redoxního systému, **Inoue a spol.** [19] se zabývali přípravou hydrofobně modifikovaného a pH citlivého hydrogelu založeném na hydrofobních oligomerech připevněných na polyelektrolytovou hydrogelovou matici. Dále také **Kim a spol.** [20] pracovali s micelárními strukturami, které vkládali na želatinové hydrogely, nebo **Guo a spol.** [21] se na stejném principu zaměřili na zdokonalení mechanických vlastností hydrogelů pro biomateriálové aplikace, čehož docílili zahrnutím silných, ale reverzibilních interakcí do nanoskopických domén. **Bromberg a spol.** [22] se

zabývali tvorbou mikrogelových částic, což by našlo uplatnění při vývoji nových systémů pro orální chemoterapii. Posledně **Thomas a spol.** [23] připravovali mísitelné směsi polymerů, které obsahovaly hydrofilní a hydrofobní skupiny.

Dalším typem hydrogelu jsou hydrogely s micelárním zesíťením. Jedná se o hydrofobní domény, které přímo tvoří fyzikální nebo chemické zesíťení hydrogelové sítě. Např. **Lee a spol.** [24] se snažili zdokonalit špatné mechanické vlastnosti hydrogelů připravených z pluronik. O to se pokoušeli použitím pluronikových kopolymerů. Ty byly konjugovány s tyraminem, který může být enzymaticky zesíťován mezi dvě sousedící micely obsahující modifikované kopolymery. **Missirlis a spol.** [25] pracovali s nanočásticemi založenými na pluroniku, které připravili obrácenou emulzní fotokopolymerací s PEG. **Hao a Weiss** [26] využili hydrofobní asociace fluorovaných uhlovodíkových hydrofobů ve vodném médiu ke tvorbě nanodomén, které sloužily jako multifunkční fyzikální síťovadla. **Li a spol.** [27] zase publikovali své poznatky o biodegradabilním, micely obsahujícím PEG hydrogelu, který byl syntetizován Michaelovou adicí. **Tuncaboylu a spol.** [7] připravili hydrogel schopný samohojivých vlastností silnou hydrofobní interakcí mezi dvěma hydrofilními polymery.

Kromě výše zmíněných prací se inkorporaci micelárních struktur do hydrogelů zabývá stále více lidí [28–30]. Jak je zřejmé i z výše uvedeného, tak hlavní zájem je v odvětví uvolňování léčiv.

2.2 HYDROGELY S VNITŘNÍMI STRUKTURAMI

Stále více pozornosti se přikládá materiálům, které jsou inspirovány materiály a látkami vyskytujícími se v přírodě, a to pro jejich robustní funkčnosti a možnosti aplikace jako umělé tkáně. Pro přírodní materiály je typická vysoká uspořádatelnost, které se docílují seskládáním různých jednotek do hierarchické struktury dodržující definovaný vzor.

Bohužel nejběžnější měkké a mokré hydrogely vykazují velmi nevhodné funkce, které jsou způsobeny jejich amorfní strukturou, tedy náhodným síťováním polymerních řetězců na molekulární úrovni. Jak již bylo zmíněno dříve, tak v kontrastu k tomu, si je možné představit biologické tkáně, které mají dobře definovanou hierarchickou strukturu již od molekulové úrovně až po makroskopické měřítko. Dobře organizované anizotropní struktury biologických tkání umožňují funkci řadě složitých orgánových procesů. Příkladem může být aktin a myosin, které mají anizotropickou strukturu kapalného krystalu ve svalovém sarkomeru, který přispívá k hladkému pohybu svalových vláken a svalové kontrakci specifickým směrem [31].

Speciálně samsopřádávání a jeho ovlivňování intermolekulárními interakcemi se zabývali **Hassan a Gawali** [32]. Poukazují na fakt, že ovlivněním těchto interakcí je možné upravit geometrii a různé vlastnosti. Lze tímto způsobem získat různé množství struktur, mezi které patří koule, tyče, „červy“, stuhy nebo vezikly. Velkým přínosem samsopřádajících struktur je schopnost tvořit hydrofobní a hydrofilní jednotky uvnitř roztoku.

Celá řada autorů se věnuje vývoji hydrogelů, které by měly dostačující sílu a tuhost. Vývoj dobře definované struktury v hydrogelu, který je schopný vykonávat složité úkony, je náročným problémem [31]. Níže jsou rešeršně zmíněny práce a autoři zabývající se tematikou hydrogelů s vnitřními strukturami, které jsou uspořádány do struktur kapalných krystalů. Jedná se o ukázkou složitosti problému.

Modifikací hydrogelů tak, aby obsahovaly vnitřní lamelární strukturu, se zabývala řada autorů. **Wangovi a spol.** [33] se podařilo připravit lamelární hydrogel interakcí α -cyklodextrinu a amfifilních fytosterolových ethoxylátů. Další, kdo pracoval s lamelárními hydrogely, byli **Ilyas a spol** [34]. Ti studovali, jak dehydratace ovlivní strukturu a mechanické vlastnosti anizotropních lamelárních hydrogelů, které byly připraveny z amfifilního poly(dodecyl glyceryl itakonátu) (PDGI) a hydrofilních polyakrylamidových (PAAM) sítí. **Tsujii a spol.** [35] objevili lamelární strukturu mikroskopického měřítko ze samouspořádávajícího se tenzidu ve vodném roztoku, kterou je možné dopravit do síťovité struktury hydrogelu polymerací ve směsi roztoku monomeru. Také **Haque a spol.** [36] se podařilo připravit anizotropický PDGI/PAAM gel s jednosměrnou orientací.

S hexagonálními strukturami uvnitř hydrogelů pracovali např. **Nascimento a spol.** [37], kteří připravovali hydrogely s kyselinou hyaluronovou a Pluronicem F-127 a Pluronicem F-108. **Misbah a spol.** [38] se zase zabývali amfifilní rekombinantní verzí polymeru podobného elastinu. Zjistili, že zvyšující koncentrací jsou schopni měnit jeho morfologii a s dostatečnou koncentrací jsou schopni docílit hexagonální struktury. Neposledně také **Zhang a spol.** [39] pracovali s hydrogelovými nanostrukturami polyethylenglykol diakrylátu z hexagonální LLC struktury.

Kubickými strukturami se zabývali **Forney a spol.** [40]. Studovali teplotně citlivé poly(*N*-isopropylakrylamid) (PNIPAM) hydrogely připravené fotopolymerizací do bikontinuálního kubického LLC templátu. **Sanandaji a spol.** [41] dokázali, že kubický LLC vytvořený monooleinem a vodou zdokonaluje hydrogelovou strukturu a gelové vlastnosti.

Mathews a Mertins [42] se zabývali přípravou bikontinuální kubické fáze. K hydrogelům připravených z fosfolipidů a vody přidávali chitosan, který podporoval vznik dobře definované molekulární organizace.

Alternativní přístupem ke zvýšení odolnosti hydrogelové sítě je zavedení částic, jako dalších bodů vedoucích k zesílení (např. latexové částice, nanočástice) [6]. Latexové částice (LP, z anglického *latex particles*), které se obvykle připravují emulzní polymerací, zajišťují účinnost disipací energie a poskytují hydrogelům vyšší mechanické vlastnosti. **Gu a spol.** [43] navrhli způsob, který zahrnuje adsorpci hydrofobních alkylových řetězců z hydrofobních monomerů na povrchu latexových mikrokuliček a jejich následné stabilizace v přítomnosti povrchově aktivních látek.

Vzhledem k tomu, že anorganické nanočástice mají vysoký specifický povrch, jejich zabudování do hydrogelové sítě taktéž může zlepšit mechanické chování ve vztahu k povrchu struktury a nabíjení [6]. Zároveň zavedení uhličitan-vápenatých nanočástic [44], hydroxyapatitových [45], kaolinových [46] anebo laponitových částic [47], taktéž může podporovat hydrogelovou adhezi.

Na druhou stranu, využití polymerních nanočástic umožňuje enkapsulaci jak hydrofobních, tak hydrofilních látek [6]. **Arno a spol.** zkoumali, jak morfologie částic (např. tvar, velikost a povrch částic) ovlivňuje adhezi a mechanické vlastnosti vápenato-alginátových hydrogelů [48].

Vlastnosti hydrogelů, jak již bylo zmíněno dříve, lze přizpůsobit nejen prostřednictvím vhodné volby materiálů a technik síťování, ale také úpravou vnitřní struktury gelu použitím modifikátoru struktury během přípravy, jako je např. lecitin [49]. Lecitin se ve vodných systémech může seskupit do různých kapalných krystalů v závislosti na množství vody a teplotě. Nejpravděpodobnější struktury vytvořené za normálních laboratorních podmínek jsou lamelární kapalně krystalické struktury [50].

Mezi různými typy systémů na bázi lecitinu jsou nejčastějším typem právě lipozomy a mikroemulze [51]. Lipozomy jsou příkladem měkkých fosfolipidových nanočástic s typickými průměry kolem 100 nm [52]. Vzhledem k jejich uzavřené vezikulární struktuře do nich mohou být zabudovány hydrofilní aktivní sloučeniny vnitřních vodních kompartmentů, zatímco hydrofobní sloučeniny mohou být vloženy do dvojvrstvy lipozomu. Ve většině případů se lipozomální hydrogely na bázi lecitinu používají jako nosiče. Nicméně takové systémy mají stále určité nevýhody, jako je pomalý a nekontrolovaný proces uvolňování léčiva [53]. Naproti tomu gely na bázi mikroemulze lecitinu, popř. organogely, mají některé výhody oproti lipozomálním hydrogelům, jako je snadnější příprava, nepřítomnost organických rozpouštědel a vyšší stabilita při skladování způsobená termodynamickou stabilitou mikroemulzí [54]. Matrice gelů na bázi mikroemulze lecitinu se skládá z lecitinu, který v jeho přítomnosti působí jako povrchově aktivní látka i jako gelující činidlo nepolárního organického rozpouštědla (vnější fáze) nebo polárního činidla, kterým je obvykle voda.

3 CÍLE PRÁCE

Dizertační práce se zabývá studiem hydrogelových systémů, jenž jsou modifikovány amfifilními strukturami a snaží se odpovědět na otázku, zdali amfifilní látky, použité při přípravě hydrogelových systémů, jsou schopné ovlivnit hydrogelové vlastnosti a propůjčit jim dostatečnou uniformitu potřebnou pro vhodnou modifikaci vlastností potřebných pro aplikační využití hydrogelů. Dostupná literatura představuje různá řešení tohoto problému pomocí složitých, časově náročných nebo komplikovaných úprav. Tomu se tato práce snaží zamezit a přistoupit k problému s co nejjednodušším řešením, kterým je modifikace pouhým přidavkem amfifilních látek, které svými micelárními nebo kapalně krystalickými strukturami vedou ke zvýšení hierarchie a ovlivnění celého systému. Jedná se o alternativní řešení k lipozomům, které se zde nevyužívají. Amfifily tímto modelují „vliv samotných buněk“ na vlastnosti hydrogelu, potažmo extracelulární matrice.

Hlavním typem síťování gelotvorné hydrogelové matrice bylo, z důvodů biodegradability a bioaktivity, pracováno hlavně s fyzikálně síťovanými hydrogely, avšak značné množství práce a experimentů bylo provedeno na iontově a chemicky síťovaných hydrogelech, aby bylo možné diskutovat rozdíly mezi různými přístupy přípravy a tvorby hydrogelů. Pro modifikaci hydrogelových vlastností byla využita řada amfifilních látek. Druhy amfifilních látek dělí tuto práci na dvě části. Na první část, která se zabývala látkou, která je na rozdíl od řady tenzidů lidskému tělu vlastní, a není problém s jejím využitím i při vyšších koncentracích, a tedy ponechává širší prostor pro potenciální aplikační využití daného modifikátoru. Takovou látkou byl lecitin, jehož vliv byl studován jak na fyzikálně síťovaných, tak také na iontově a chemicky síťovaných hydrogelech. Druhá část se zabývala klasickými tenzidy, využívanými v celé řadě průmyslových odvětvích, ale zejména v čistících prostředcích. Jednalo se o tři zástupce, kteří se lišili svým nábojem. Kladně nabitě CTAB, záporně nabitě SDS a neutrální Triton X-100. Vliv těchto povrchově aktivních látek byl studován pouze na fyzikálně síťovaných hydrogelech.

Z pohledu aplikačního využití hydrogelů, jsou nejdůležitějšími vlastnostmi mechanické a transportní vlastnosti. Mechanické vlastnosti jsou na hydrogelech nejběžněji zkoumány za využití reologických technik v různém uspořádání a nastavení. V této práci byla reologie stěžejní technikou, která popisovala rozdíly daných hydrogelových matic, a také samotných amfifilních látek, mezi sebou. Z tohoto důvodu byla do výzkumu aplikována řada testů, a to amplitudové deformační, frekvenční, tří intervalové tixotropní nebo creepové testy.

Transportní vlastnosti jsou rovněž velmi důležitými vlastnostmi při popisu hydrogelových systémů a také při zohlednění jejich možného aplikačního využití, například jako nosičových systémů. K tomuto účelu sloužily difúzní experimenty, které se snažily mimikovat pohyb léčiva uvnitř hydrogelových systémů. V tomto směru je opět velmi důležitý náboj. Z toho důvodu byly transportní vlastnosti studovány pomocí řady barevných sond, které napodobovaly léčiva s různými náboji.

4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 PŘÍPRAVA FYZIKÁLNĚ SÍŤOVANÝCH HYDROGELŮ

Jako zástupci fyzikálně síťovaných hydrogelů byly studovány agarózové a želatinové hydrogely.

4.1.1 Lecitin

V případě lecitinového modifikátoru vnitřní struktury, byl jeho vliv studován na agarózových matricích. Vzorky byly připraveny navážením požadovaného množství agarózy (1 hm.%) a požadovaného množství lecitinu. Ten byl přidáván ve třech různých koncentracích 0,5; 1 a 2 hm.%. Práškové navážky byly následně smíchány dohromady a zality disperzním médiem (vodou). Vzorky byly pravidelně připravovány do skleněných vialek nebo kádinek (podle nároků na vzorek). Takto připravené vzorky byly vloženy na třepačku nebo na magnetickou míchačku, kde byly ponechány 24 hodin třepat/míchat, dokud nedošlo k úplnému rozmíchání. Po rozmíchání byly vzorky zároveň míchány a zahřívány až na rozpouštěcí teplotu gelotvorné složky (85 °C). Na této teplotě byl roztok udržován, dokud nedošlo k úplnému rozpuštění. Po rozpuštění bylo zahřívání pozastaveno a vzorky byly ponechány v klidu, aby vychladly a došlo ke gelaci. Vzorky byly přikryty parafilmem a vloženy do uzavíratelné nádoby s vodou, kde byly ponechány 24 hodin.

4.1.2 Tenzidy

Materiály pro studium vlivu tenzidů na fyzikálně síťované modelové hydrogely byla zvolena agaróza a želatina, ke kterým byla přidávána struktury tvořící amfifilní látka. Vzorky byly připraveny navážením práškové agarózy (1 hm.%) nebo želatiny (8 hm.%) a požadovaného množství tenzidu. Při studiu vlivu tenzidů to byly koncentrace pod kritickou micelární koncentrací (CMC), které se lišily podle konkrétního tenzidu; 0,5; 1; 2 a 5 hm.% Navážky tenzidů byly následně smíchány dohromady a zality disperzním médiem (vodou). Vzorky byly podle potřeby připravovány do vialek nebo kádinek. Vzorky byly poté míchány po dobu 24 hodin, dokud nedošlo k promíchání všech složek. Po roztřepání byly vzorky zároveň míchány a zahřívány až na rozpouštěcí teplotu gelotvorné složky, což v případě agarózy bylo 85 °C a želatiny 50 °C. Po dosažení požadované teploty byla teplota udržována, dokud nedošlo k úplnému rozpuštění a smíchání všech složek. Následně bylo zahřívání ukončeno a vzorky byly ponechány temperovat a gelovat. Želatinové vzorky byly na pár hodin vloženy do lednice, kde došlo ke gelaci. Vzorky byly přikryty parafilmem a vloženy do nádoby s vodou, kde byly ponechány 24 hodin.

4.2 PŘÍPRAVA IONTOVĚ SÍŤOVANÝCH HYDROGELŮ

Zástupcem iontově síťovaných hydrogelů byl alginát sodný (2 hm.%), který byl síťován vápenatými ionty z roztoku chloridu vápenatého (0,1 mol·dm³). Navážený práškový alginát byl zalit úměrným množstvím deionizované vody, aby výsledná koncentrace byla 2 hm.%. K tomuto zásobnímu roztoku byly přidávány navážky

lecitinu (0,5; 1 a 2 hm.%). Tyto vzorky byly posléze míchány 24 hodin, aby došlo k rozmíchání amfifilních látek rovnoměrně do roztoku. Takto připravené vzorky byly přelity do Petriho misek. Na tyto vzorky byl sprejem aplikováno takové množství roztoku chloridu vápenatého, aby byl dodržen poměr 2:1. Chlorid vápenatý byl aplikován sprejem, aby došlo k rovnoměrnému nanesení po celém povrchu roztoku alginátu, tedy aby došlo k homogenní tvorbě gelu v kulatém tvaru Petriho misky (z důvodu velmi rychlé gelace). Připravené vzorky byly vloženy na 24 hodin do nádoby s vodou, aby došlo k úplnému zgelovatění.

4.3 PŘÍPRAVA CHEMICKY SÍŤOVANÝCH HYDROGELŮ

Chemicky síťované hydrogely byly připravovány ze směsi PVAI a chitosanu za pomoci síťovadla epichlorohydrinu (ECH). Nejprve byl navážen práškový PVAI, který byl zalit deionizovanou vodou tak, aby výsledná koncentrace byla 7,8 hm.%. Tato směs byla zahřívána při teplotě 90 °C po dobu tří hodin, dokud nedošlo k rozpuštění PVAI. Chitosanový roztok byl připraven rozpuštěním jeho dané navážky v kyselině octové (0,4 mol·dm³) tak, aby jeho výsledná koncentrace byla 2,5 hm.%. Suspenze byla poté míchána 24 hodin, aby došlo k úplnému rozpuštění chitosanu. Polymerní směs PVAI-chit byla smíchána v poměru 2:1,5 a míchána tři hodiny při laboratorní teplotě. Poté bylo přidáno katalytické vodné médium (1 mol·dm³ NaOH) a síťovací činidlo ECH. Tato směs byla jednu hodinu míchána při teplotě 40 °C v dusíkové atmosféře. Po uplynutí jedné hodiny byla směs přelita do Petriho misky a sušena po dobu 72 hodin v sušárně při teplotě 37 °C. Hotové hydrogelové filmy mohly být posléze rehydratovány [55]. V případě potřeby dodání lecitinu (0,5; 1 a 2 hm.%) byly navážky přidávány do roztoku PVAI a míchány, dokud nedošlo k úplnému rozmíchání do roztoku.

4.4 REOLOGIE

Všechny hydrogelové vzorky byly studovány pomocí čtyř různých reologických testů, dvěma oscilačními a dvěma relaxačními testy. Všechny experimenty byly provedeny na reometrech MCR-92 od společnosti Anton-Paar a DHR-2 od TA Instruments. Pro měření hydrogelů byla využita ocelová geometrie deska-deska o průměru 25 mm s kolmými vrypy („mřížka“). Během měření se udržovala vzdálenost horní pohyblivé desky od spodní stacionární 1000 μm. Všechny experimenty proběhly při teplotě 25 °C. Před každým měřením prošel vzorek relaxačním krokem, který trval minimálně tři minuty.

Jako první všechny vzorky podstoupily amplitudový deformační test. Při tomto testu docházelo k deformaci vzorku smykovým napětím, které se postupně zvyšovalo. Během celého měření byla udržována konstantní frekvence. Hlavním výstupem tohoto testu bylo určení LVO (lineární viskoelastická oblast). Nalezení této oblasti je stěžejní pro nastavení následujících testů. Po získání LVO mohl být proveden frekvenční test, který poskytuje informace o viskoelastických vlastnostech jako funkce frekvence oscilací. Z tohoto testu byly dopočítány hodnoty pórovitosti neboli velikost sítě. Pro popis relaxačních vlastností byly vybrány tři intervalové tixotropní

testy (3ITT) a creepové testy. Tří intervalový test se skládá ze tří kroků. První krok trval 300 s a na vzorek působilo smykové napětí získané z LVO. Druhý krok trval 20 nebo 120 s a smykové napětí bylo zvoleno mimo LVO, aby došlo k deformaci vzorku. Poslední krok měl stejné nastavení jako první krok a trval 600 s. Posledním testem byl creepový test, který se skládá ze dvou kroků. Během prvního kroku bylo na vzorek působeno napětím získaného z LVO. Během druhého kroku bylo napětí odstraněno.

4.5 UV/VIS SPEKTROMETRIE

Analytickou technikou ke studiu transportních vlastností byla UV/Vis spektrometrie, kterou bylo možné využít v řadě různých zapojení. Pro potřeby modelace uvolňování barviva z hydrogelů studovaných v této práci se nejvíce využívaly uvolňovací a prostupovací experimenty. K těmto účelům byly využívány spektrofotometry Hitachi U3900H, Varian Cary 50, a také optické sondy Ocean Insight.

Pro tento typ experimentu byla mírně upravena příprava hydrogelových vzorků. Po smíchání gelotvorného materiálu a amfifilní látky, nebyla směs zalita pouze deionizovanou vodou, ale roztokem konkrétního rozpuštěného barviva. Byla využita řada barviv, která modelovala léčiva o různých molekulových hmotnostech a nábojích. Jednalo se o methylenovou modř, rhodamin 6G, amidovou čerň 10B, eosin B a riboflavin. Hydrogel s barvivem byl vložen do nádoby a zalit vodou. Tato voda byla v pravidelných časových intervalech odebírána do kyvety a měřena. V případě xerogelů byl postup stejný jen s rozdílem, jak často byl odebírán vzorek. Uvolňování z xerogelů bylo řádově mnohem rychlejší než z hydrogelů, a tak ruční odebírání nebylo dostačující. Z toho důvodu byly uvolňovací experimenty s xerogely provedeny v zapojení s optickými sondami, které zapisovaly absorbanci každých dvacet sekund bez nutnosti odebírat vzorek. V tomto nastavení byl xerogel vložen do kádinky s vodou, ve které již byla sonda, která byla propojena s detektorem a počítačem.

Pro prostupovací experimenty byly využívány horizontální difúzní cely v zapojení donorová cela, hydrogel, akceptorová cela. Hydrogel byl vložen do síťoviny tak, aby byl z obou stran plně kryt. Poté jej bylo možné vložit mezi dvě cely, které byly posléze vloženy do držáku. Do obou cel byl zároveň nalit roztok barviva (donorová cela) a vody (akceptorová cela). Roztoky byly nality zároveň, aby nedošlo k ovlivnění tlaků na hydrogel. Do každé cely bylo vloženo míchadélko pro kontinuální míchání během experimentu. Do akceptorové cely byla vložena optická sonda, která byla připojena k detektoru a počítači, kam každých deset minut zapisovala absorbanci.

4.6 RASTROVACÍ ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE

Vzorky hydrogelů i xerogelů byly pozorovány pomocí rastrovací elektronové mikroskopie (SEM). Snímky hydrogelových a xerogelových struktur byly pořízeny na zařízení typu ZEISS EVO LS 10. Hydrogely byly před pozorováním zmrazeny tekutým dusíkem a lyofilizovány. Xerogely byly naopak nejprve sušeny při laboratorní teplotě nebo v sušárně. Cílem využití této techniky bylo ověření, jestli

a jak různé přísady amfifilních látek ovlivňují strukturu, zejména velikost a množství pórů, v hydrogelové matici.

4.7 SUŠÍCÍ A BOTNACÍ EXPERIMENTY

Uvolňování vody bylo studováno pomocí jednoduchých sušících experimentů. Všechny vzorky byly buď sušeny v laboratorní sušárně při 40 °C a pravidelně váženy, nebo v poloautomatickém vlhkostním analyzátoru, kde byla hmotnost zaznamenávána automaticky každých 30 sekund. Posléze byla relativní hmotnost hydrogelu dopočítána.

Často velmi malé ztráty hmotnosti vody z hydrogelových vzorků ztížilo využití sušících vah. Z tohoto důvodu byla kinetika sušení většinou studována pomocí kombinace laboratorních sušáren a analytických vah, na kterých byly vzorky váženy v pravidelných intervalech. Poté, co byly vzorky vysušeny do xerogelové formy, byly vzorky vloženy do vodní lázně, kde byly ponechány až do doby, dokud nedošlo k maximální absorpci vody. Poté byl dopočítán stupeň absorpce vody.

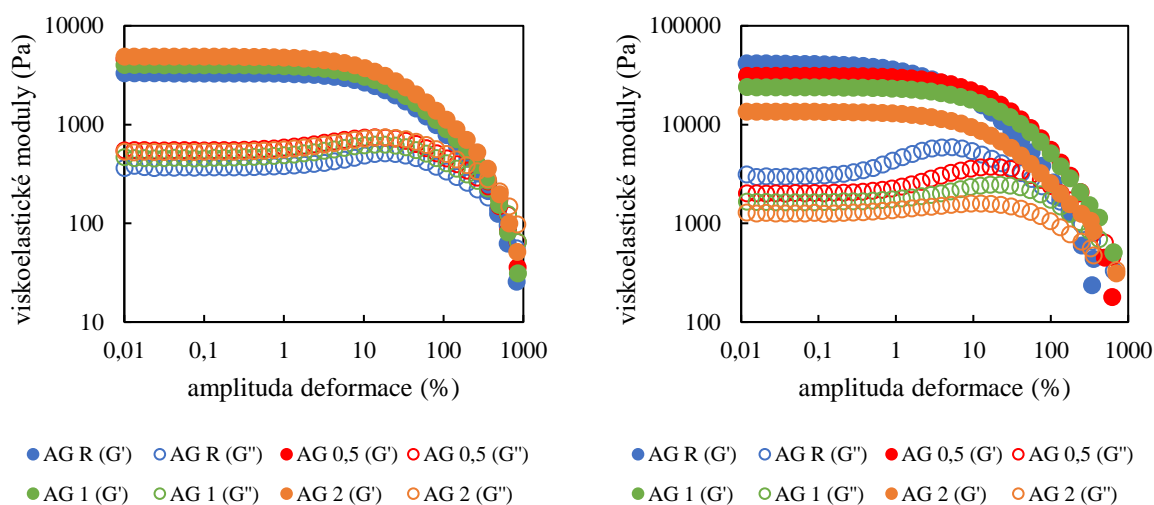
5 DISKUZE NEJVÝZNAMNĚJŠÍCH VÝSLEDKŮ

5.1 LECITIN

5.1.1 Fyzikálně síťované hydrogely

Rozdíly v koncentraci lecitinu měly, z hlediska viskoelastických vlastností, minimální vliv na strukturu hydrogelu po přípravě, zejména s ohledem na šířku LVO oblasti. Hodnoty paměťových i ztrátových modulů se postupně zvyšovaly se zvyšující se koncentrací lecitinu (Obrázek 1), což mohlo být způsobeno celkově vyšším obsahem sušiny hydrogelu. Pevnost fyzikálně síťovaných hydrogelů byla zajištěna především nekovalentními slabými interakcemi mezi řetězci agarózy. Hodnoty značící konec LVO, tak i bod překřížení modulů byly velmi podobné pro všechny fyzikálně síťované hydrogely.

Na vzorky, které byly vysušeny a opětovně rehydratovány do xerogelového stavu mělo značný vliv množství absorbované vody. Vzorky s nejvyšším obsahem lecitinu byly schopny reabsorbovat největší množství vody. Hodnoty modulů se úměrně snižovaly. Referenční vzorek měl nejvyšší hodnoty modulů, zatímco nejnižší hodnoty byly pozorovány u vzorků s nejvyššími koncentracemi lecitinu. Byl ovlivněn i bod překřížení a vzorky s vyššími koncentracemi lecitinu měly posunutou hodnotu bodu překřížení k vyšším hodnotám deformace. To bylo způsobeno účinkem interakcí mezi lecitinem a polysacharidovými řetězci, což vedlo k zesílení hydrogelových vzorků.



Obrázek 1: Graf amplitudového deformačního testu pro fyzikálně síťované hydrogely (agaróza 1 hm.%) s různými přísadkami lecitinu (0; 0,5; 1 a 2 hm.%) po přípravě (vlevo) a pro vysušené a rehydratované hydrogely (vpravo)

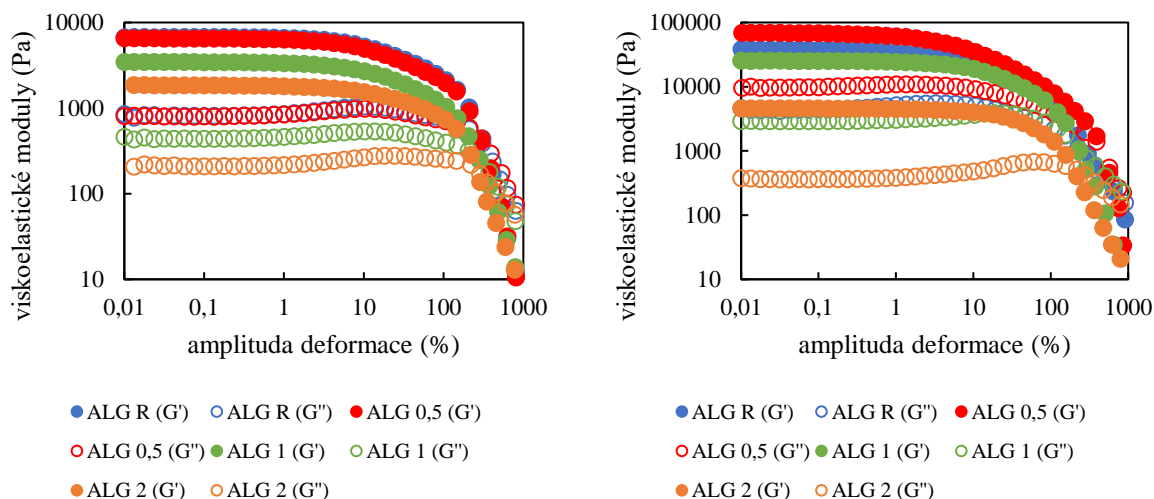
Reogramy frekvenčních testů pro všechny vzorky byly velmi podobné. Přidání lecitinu do hydrogelové struktury zvyšovalo hodnoty paměťových i ztrátových modulů, které dobře korelovaly s vyšším obsahem sušiny. Průměrná doba relaxace hydrogelové sítě přesahovala období spojené s progresivně se zvyšující frekvencí aplikované oscilační deformace. Výsledky pro čerstvě připravené hydrogely vykazovaly stejný trend jako jiné reologické údaje, zatímco u vysušených a rehydratovaných xerogelů bylo možné pozorovat mírné zvýšení hodnot při vyšší

koncentraci lecitinu, což lze vysvětlit tím, že lecitin sám vyplňoval prostor pórů a zvětšoval jejich velikost.

U agarózy se neočekávalo, že bude významně interagovat s amfifilním lecitinem. Lecitin v tomto případě sloužil pouze jako plnivo a nikterak výrazně neovlivňoval vnitřní strukturu hydrogelu. Proto měl lecitin důležitou roli při rehydrataci vysušených vzorků. Vyšší obsah lecitinu ve struktuře hydrogelu způsoboval postupné snižování viskoelastických paměťových a ztrátových modulů. Přítomnost lecitinu ovlivňovala schopnost agarózových xerogelů reabsorbovat vodu (tj. bobtnat). Konečné viskoelastické vlastnosti hydrogelů byly ovlivněny množstvím disperzního média po nabotnutí xerogelů.

5.1.2 Iontově síťované hydrogely

Iontově zesíťované hydrogely také podstoupily testy amplitudové deformace. Co je okamžitě pozorovatelné (Obrázek 2), je klesající trend modulů pro čerstvě připravené vzorky se zvyšující se koncentrací lecitinu. Jedním z důvodů byl příjem vody během gelace, který se zvyšoval u vzorků s vyšší koncentrací lecitinu, kde amfifilní složka hrála hlavní roli při přípravě hydrogelů. Průměrné hodnoty modulů z LVO s přidavkem lecitinu úměrně klesaly, což činilo studovaný gel měkčí. Vyšší obsah lecitinu způsoboval konkurenční interakci a v důsledku toho lecitin vytěsňoval vápenaté ionty v zesíťovaném alginátu [56]. Nově vytvořené uzly byly slabší a v menším množství, nežli tomu bylo u alginátového gelu bez přidavku lecitinu. Ostatní reologická data byla velmi podobná pro všechny vzorky a největší rozdíly byly v hodnotách modulů, tedy v pevnostech gelů.



Obrázek 2: Graf amplitudových deformačních testů pro iontově síťované hydrogely (alginát 2 hm.%) s různými přidavky lecitinu (0; 0,5; 1 a 2 hm.%) po přípravě (vlevo) a pro vysušené a rehydratované hydrogely (vpravo)

Hodnoty modulů vykazovaly u rehydratovaných hydrogelových vzorků podobný trend jako tomu bylo u vzorků studovaných hned po přípravě. Hodnoty modulů klesaly s rostoucí koncentrací lecitinu. Průměrné hodnoty modulů v LVO měly vyšší hodnoty než pro hydrogely ihned po přípravě, protože rehydratované vzorky nebyly

schopny reabsorbovat stejné množství vody jako čerstvě připravené hydrogely. Takové chování mohlo být způsobeno kompaktním uspořádáním upřednostňujícím nekovalentní interakce během procesu vysoušení.

Reogramy získané během frekvenčních testů vykazovaly hodnotový trend totožný s amplitudovými deformačními testy pro všechny hydrogely. Hodnoty velikosti pórů napovídaly, jak lecitin ovlivňoval strukturní vlastnosti hydrogelů. Vyšší přídávky lecitinu způsobovaly, že hydrogely měly větší póry. Vliv lecitinu nebyl pozorován u vzorků, které prošly vysušením a následnou rehydratací. I když iontově zesítené hydrogely měly schopnost reabsorbovat disperzní médium a opět vytvořit síťovou vnitřní strukturu příjmem vody, tak i přesto byla jejich struktura pravděpodobně poškozena procesem sušením na vzduchu. Nabotnalé hydrogely se při porovnání se vzorky studovanými po přípravě lišily (např. hydrogely s 2 hm.% měly póry velké 17,3 nm, kdežto hydrogely se stejnou koncentrací lecitinu po rehydrataci je měly velké 7,6 nm).

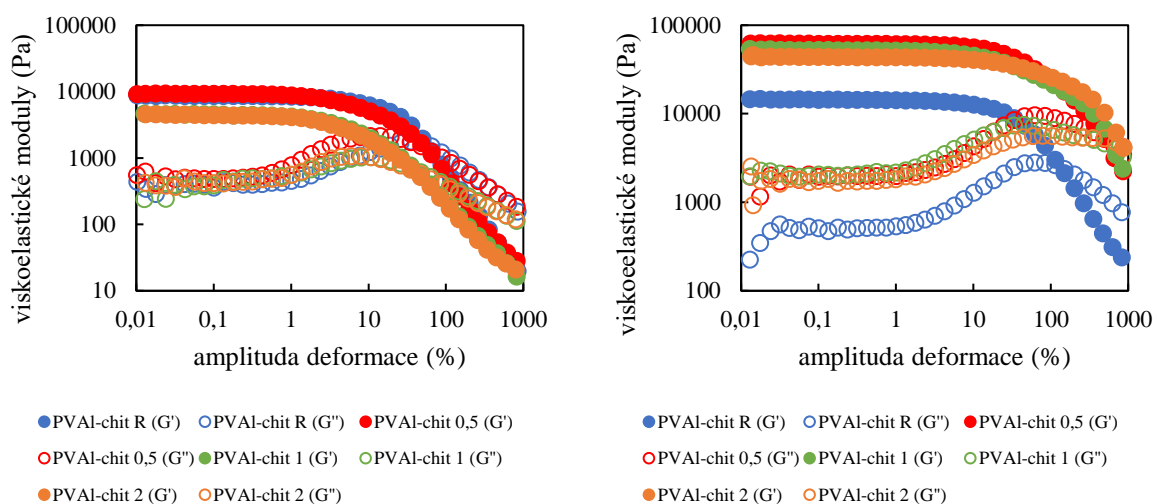
Křivky sušení pro systém alginát-lecitin byly velmi podobné nezávisle na obsahu lecitinu, na rozdíl od výsledků získaných pro referenční vzorky bez lecitinu. Rozdíly v kinetice sušení mohly být způsobeny tím, jak lecitin zaplňoval hydrogelové póry, čímž zadržoval vodu, a také díky příznivým elektrostatickým Ca^{2+} -lecitin interakcím, které ovlivňovaly strukturu hydrogelu a umožňovaly mu tak lépe zadržovat vodu. Zaměříme-li se na botnání vysušených vzorků, tak lze pozorovat, že vzorky s vyšším obsahem lecitinu byly schopny absorbovat vodu rychleji a s vyšší kapacitou, což bylo možné díky modifikované hydrogelové síti lecitinem.

5.1.3 Chemicky síťované hydrogely

U chemicky síťovaných hydrogelů výsledky amplitudových deformačních testů ukázaly, že přídavek lecitinu modifikoval reologické vlastnosti hydrogelů (Obrázek 3). Nicméně, nejvyšší koncentrace lecitinu nevedla k dalším změnám mechanických vlastností. Vyšší hodnoty lecitinu snižovaly hodnoty značící konec LVO stejně jako pevnost hydrogelů a hodnoty bodů překřížení. Důležitým krokem postupu přípravy bylo sušení kapalné směsi, což vedlo k zesítení uzlů a jejich následné rehydrataci. V přítomnosti lecitinu docházelo ke zlepšení rehydratačních vlastností.

Stejně experimenty byly provedeny pro vzorky hydrogelů ve vysušeném a následně rehydratovaném stavu. Vysušené a rehydratované hydrogely s lecitinem vměstnaným do pórů vykazovaly modifikované vlastnosti, konkrétně vyšší hodnoty modulů a pokles hodnot vyznačující bod překřížení oproti referenčním vzorkům bez lecitinu. Přítomnost lecitinu způsobovala, že hydrogely po vysušení a rehydrataci byly výrazně odolnější vůči deformaci.

Výsledky frekvenčních a amplitudových testů naznačovaly stejný trend pro oba testy. Při vyšších hodnotách nedocházelo k dalším změnám (rozdíly mezi 1 a 2 hm.% byly zanedbatelné). Velikosti pórů těchto vzorků nebyly obsahem lecitinu ovlivněny, což může být vysvětleno charakterem kovalentního zesítení, které bylo silnější než fyzikální a iontové zesítení.



Obrázek 3: Graf amplitudových deformačních testů pro chemicky síťované hydrogely (PVAI 7,8 hm.% a chitosan 2,5 hm.%) s různými přídávky lecitinu (0; 0,5; 1 a 2 hm.%) po přípravě (vlevo) a pro vysušené a rehydratované hydrogely (vpravo)

Kinetika sušení a botnání nebyla významně ovlivněna přídávky lecitinu. U vzorků byl pozorován pouze okrajový vliv u vzorků s nejvyššími koncentracemi lecitinu, které posléze byly schopny absorbovat nejvíce vody. Tento, obecně menší, vliv lecitinu lze vysvětlit strukturou chemicky zesíťovaných hydrogelů, které se vyznačují dostatečně vysokou hustotou síťování a v důsledku toho menší velikostí pórů. Struktura byla více organizovaná díky silnějším kovalentním vazbám. Absorpce vody pro tento druh hydrogelu se silnějšími kovalentními vazbami byla velmi rychlá a proběhla téměř okamžitě během první minuty botnacího experimentu.

5.1.4 Uvolňovací experimenty

Hlavní veličinou poskytující informace o transportních vlastnostech studovaných hydrogelů a xerogelů byl efektivní difúzní koeficient (D_{eff} , $\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$). Modelovými léčivy byla různě nabitá barviva. Ta byla vybrána tak, aby se lišila některými svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi (elektrický náboj, molekulová hmotnost anebo vizuální vlastnosti, jakým je např. absorpční maximum). Byly jimi kladně nabitý rhodamin 6G a záporně nabitá barviva eosin B a amidová čerň 10B [57].

Stěžejní transportní parametry byly získány pro vzorky hydrogelů a xerogelů, které byly umístěny do nádoby naplněné destilovanou vodou a množství uvolněného barviva bylo kontrolováno a měřeno pomocí UV/Vis spektrofotometru (pro hydrogely) anebo optickými sondami v zapojení s UV/Vis spektrofotometrem (pro xerogely).

5.1.4.1 Fyzikální síťování

Výsledky získané pro fyzikálně síťované agarózové hydrogely modifikované lecitinem naznačovaly, že přídavek lecitinu ovlivňoval transportní vlastnosti snížením hodnoty difúzního koeficientu rhodaminu 6G, což znamená, že uvolňování kladné modelové organické sondy bylo výrazně zpomaleno. Referenční vzorek okamžitě

uvolnil větší množství barviva než ostatní hydrogely, zatímco vzorky s lecitinem uvolňovaly pozitivně nabitě barvivo výrazně pomaleji. To mohlo být způsobeno pozměněnou vnitřní strukturou těchto hydrogelů v důsledku samouspořádání lecitinu uvnitř hydrogelu.

Výsledky difúze získané pro rhodamin 6G v agarózových xerogelech modifikovaných lecitinem popisovaly interakci modifikátoru lecitinu s rhodaminem 6G. To bylo zřejmé zejména ze skutečnosti, že nebylo možné získat adekvátní hodnoty pro efektivní difúzní koeficient po přidání lecitinu. Difúzní koeficient pro referenční vzorek bez lecitinu byl jedinou hodnotou, kterou šlo z výpočtu difúzního koeficientu získat. U lecitinových přísadků nebylo množství uvolněného barviva, a tím i difúzní koeficient, měřitelné a s přibývajícím časem docházelo k deformaci vzorků, což by opět podpořilo předpoklad interakcí mezi lecitinem, rhodaminem 6G a agarózou.

Dalšími použitými modelovými léčivy byly záporně nabitý eosin B a amidová čern 10B. Ty byly vybrány ke studiu opačně nabitých modelů a k zamezení interakcí s modifikátorem. Výsledky pro obě barviva byly velmi podobné. Na počátku experimentu byl proces uvolňování barviv podobný pro všechny vzorky hydrogelu. Postupem času se uvolňování barviv zrychlovalo. Související difúzní koeficienty byly téměř identické pro všechny vzorky, což je vysvětleno skutečností, že eosin B nebo amidová čern 10B, lecitin a agaróza mezi sebou neinteragují, a difúze záporně nabitých barviv není uvnitř hydrogelu zpomalena. Výsledky pro tyto záporně nabitá barviva lze shrnout tvrzením, že fyzikálně síťované hydrogely výrazně neovlivňují dobu uvolňování záporně nabitých barviv a modelová léčiva se snadno z hydrogelu uvolňují.

Difúzní koeficient pro eosin B byl u referenčního vzorku rehydratovaných xerogelů větší než u vzorků s lecitinem (0,5 a 1 hm.%) a nejnižší u vzorku s nejvyšší koncentrací (2 hm.%). To naznačuje, že lecitin silně ovlivňuje difúzní koeficient a že i jeho malé přísadky koeficient výrazně snižují. Čím vyšší koncentrace lecitinu, tím nižší hodnota D_{eff} , zatímco rozdíly mezi samotnými D_{eff} hodnotami vzorků s lecitinem nebyly tak výrazné. U vzorků s různými koncentracemi lecitinu bylo zřejmé, že lecitin uvnitř systému způsoboval postupné zpomalování uvolňování.

Difúzní koeficient u xerogelů klesal se zvyšující se koncentrací lecitinu ve vzorcích hydrogelu ve srovnání s referenčním vzorkem, ve kterém žádné další faktory neovlivňovaly transport amidové černi 10B. Čím vyšší byla koncentrace lecitinu, tím nižší byla získaná hodnota difúzního koeficientu.

5.1.4.2 Iontové síťování

Prvním studovaným barvivem pro iontově síťovaný alginát, byl kladně nabitý rhodamin 6G. Referenční vzorek byl schopen uvolnit největší množství barviva, jelikož tento systém neobsahoval žádné struktury nebo artefakty, které by mohly sloužit jako překážky nebo jako úložný prostor pro barvivo. A jelikož by alginátový hydrogelový komplex měl vystupovat jako neutrální systém, tak by barvivo mělo vystupovat z hydrogelu bez jakýchkoliv interakcí. S rostoucím počtem struktur se

kinetika uvolňování barviva zpomalovala. Související hodnota difúzního koeficientu byla nejvyšší pro referenční vzorek a s rostoucí koncentrací lecitinu jeho hodnota klesala. Rozdíl mezi vzorky, které obsahovaly lecitinové struktury, byl ovšem velmi malý a rozdíly v hodnotách difúzního koeficientu byly zanedbatelné a potvrdily tak nevýznamný vliv koncentrace lecitinu na výslednou hodnotu difúzního koeficientu.

Iontově síťované alginátové xerogely poskytují velmi podobné výsledky jako vzorky fyzikálně síťované agarózy. Referenční vzorek, bez přídavku lecitinu, měl nejvyšší hodnotu difúzního koeficientu. V případě vzorků, do kterých byl lecitin přidáván, byla koncentrace barviva mimo xerogel nedetekovatelná, pravděpodobně z důvodu blokování uvolňování pozitivně nabitého barviva způsobeného lecitinem po celý průběh experimentu, čímž se se potvrdily interakce s barvivem. Časový vývoj uvolňování barviva byl téměř totožný s vývojem pro fyzikální síťované xerogely.

Ze studia záporně nabitých barviv je zřejmé, že zvyšující koncentrace lecitinu zpomalovala uvolňování záporně nabitého eosinu B i amidové černi 10B z iontově síťovaných alginátových hydrogelů. Difúzní koeficient pak byl velmi podobný pro každý vzorek bez ohledu na množství lecitinu v hydrogelech. V případě amidové černi 10B se zvyšoval difúzní koeficient se zvyšující se koncentrací až do 1 hm.% vzorku. Během experimentu bylo uvolňování barviva ze vzorků se dvěma nejvyššími koncentracemi buď neměřitelné, nebo vykazovalo velké odchylky. To bylo způsobeno rozpadem hydrogelu, což vedlo k uvolňování jak barviva, tak lecitinu.

Difúzní koeficient iontově zesíťovaných alginátových xerogelů pro záporně nabitý eosin B, měl stejné hodnoty a trend, jaký byl zjištěn pro stejné barvivo u fyzikálně síťovaných xerogelů, což znamená, že referenční vzorek měl mnohem větší hodnotu difúzního koeficientu než ostatní vzorky, které byly ovlivněny přídavky lecitinu. To by naznačovalo, že zesíťování nemělo u tohoto typu modelového léčiva (barviva) významný vliv na difúzní koeficient xerogelů. Časový vývoj uvolňování tohoto barviva potvrdil, že lecitin uvolňování zpomaloval.

Difúzní koeficient a průběh uvolňování pro iontově zesíťované alginátové xerogely s amidovou černí 10B, probíhal totožně jako pro fyzikálně síťované xerogely s tímto barvivem. Ve směru k vyšším hodnotám koncentrace lecitinu docházelo k postupnému snižování hodnoty difúzního koeficientu.

5.1.4.3 Chemické síťování

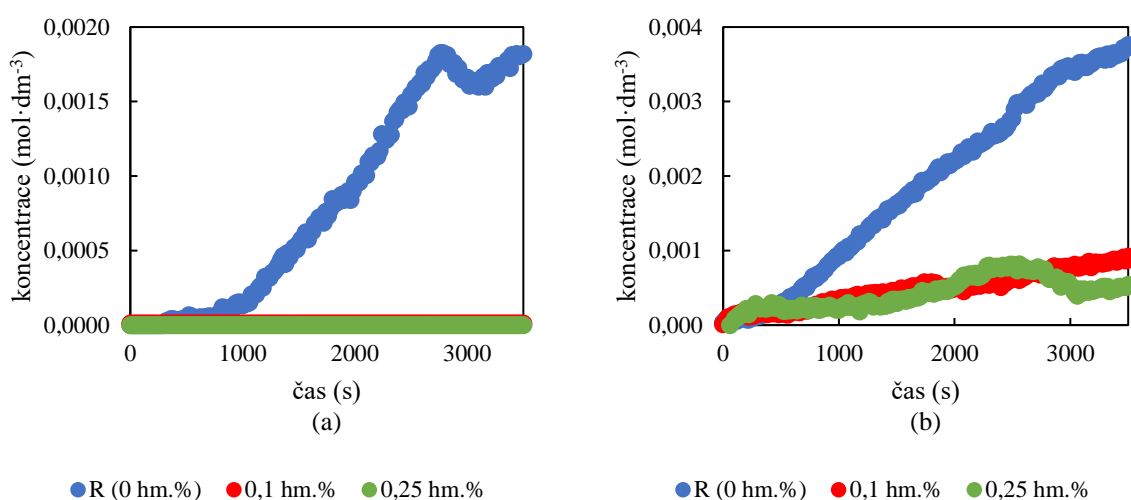
Chemicky zesíťované vzorky byly studovány pouze v jejich xerogelové formě, protože způsob přípravy vedl ke směsi v suchém stavu, takže opětovná rehydratace by nepřinesla nic nového a vzorky by vykazovaly stejné výsledky u vzorků ve vysušeném stavu, tak jako pouze rehydratované vzorky. Záporně nabitá barviva se uvnitř gelu držela velmi silně, což bylo způsobeno malými póry ve vysoce organizované struktuře chemicky zesíťovaného gelu.

Experimenty s kladně nabitým barvivem rhodaminem 6G byly jediné, které poskytly výsledky dostatečné pro analýzu a získání informací o difúzním koeficientu rhodaminu 6G uvnitř chemicky síťovaného PVA1-chitosanového gelu. Uvolňování barviva bylo velmi rychlé a pouze experiment zaměřený na první hodinu difúze byl

schopen přinést výsledky. Lecitin ovlivňoval množství uvolněného barviva, s rostoucí koncentrací lecitinu se uvolněné množství barviva snižovalo. Totéž šlo říci o difúzním koeficientu, kde výsledky získané pro nejvyšší koncentraci lecitinu (2 hm.%) nebyly jednoznačné, protože tato koncentrace lecitinu vedla k poškození PVA-chitosanového xerogelu.

5.1.5 Difúzní cely

Prostup kladně nabitého barviva skrze fyzikálně síťované agarózové hydrogely byl pro modifikované hydrogely komplikovaný a neprošlo dostačující množství barviva, aby bylo možné dopočítat difúzní koeficient charakterizující tento proces (Obrázek 4). Tento výsledek zhruba potvrzuje to, co jsme zjistili u uvolňovacích experimentů, kdy právě rhodamin 6G se téměř z hydrogelového systému neuvolňoval, což bylo zdůvodněno interakcí mezi barvivem a modifikátorem.



Obrázek 4: Časový průběh změny koncentrace rhodaminu 6G po prostupu skrze fyzikálně (a) a iontově (b) síťované hydrogely s různými přídávky lecitinu (0; 0,1 a 0,25 hm.%) v akceptorové horizontální difúzní cele

Obdobné výsledky byly získány pro iontově síťované alginátové hydrogely. Přídávky lecitinu postupně snižovaly hodnoty difúzních koeficientů. Na rozdíl od agarózových hydrogelů bylo možné difúzní koeficienty dopočítat pro všechny studované systémy, což bylo nejspíše způsobeno odlišnou alginátovou strukturou a také výskytem bivalentních Ca²⁺ iontů, které mohly interagovat s barvivem namísto lecitinu. Čas průchodu pro vzorek bez lecitinu byl téměř totožný pro oba typy síťování. Ovšem přídávky lecitinu do alginátového hydrogelu ten čas snižovaly nezávisle na množství lecitinu. Kromě toho lecitin neovlivňoval množství barviva drženého uvnitř gelu.

Při použití eosinu B jako modelového léčiva, se jeví, že nižší přídavek lecitinu (0,1 hm.%), jak u agarózových, tak i u alginátových hydrogelů vedl k modifikaci difúzních vlastností. Zvyšující koncentrace lecitinu vedla k úměrnému zvyšování difúzního koeficientu. Vliv nejvyšší koncentrace lecitinu (0,25 hm.%) na difúzní koeficient byl u agarózových hydrogelů znatelný. U alginátových hydrogelů se

difúzní koeficient snižoval s rostoucí lecitinovou koncentrací až při vyšších přídavcích lecitinu. To mohlo být způsobeno samouspořádáním lecitinu a také nižší molekulovou hmotností tohoto modelového léčiva oproti amidové černi 10B. Čas průchodu se jeví být veličina nezávislá na koncentraci lecitinu a spíše ovlivnitelná konkrétní hydrogelovou strukturou. Stejně jako tomu bylo u rhodaminu 6G, tak koncentrace barviva uvnitř gelu byla shodná pro všechny hydrogely, což potvrzovalo to, že lecitin neovlivňoval množství barviva, které byl schopné hydrogel ve své struktuře držet v případě, kdy mělo barvivo možnost prostupovat dále do prostředí, kde se vyskytovalo v nižší koncentraci a kam plynulo postupným koncentračním gradientem.

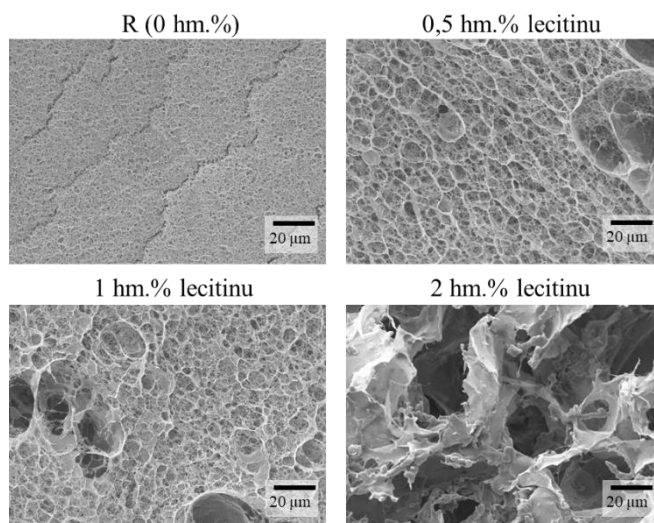
V případě záporně nabitě amidové černi 10B, u které se neočekávala interakce s modifikátorem, docházelo k výraznému snížení hodnoty difúzního koeficientu, jak pro agarózové, tak i pro alginátové hydrogelové vzorky, opět po přidání vyššího množství lecitinu (0,25 hm.%). To podporovaly výsledky získané z uvolňovacích experimentů, kdy u hydrogelů nebyl znát rozdíl v hodnotě difúzního koeficientu, ale u xerogelových vzorků ten rozdíl byl znatelný. To bylo způsobeno zakoncentrováním barviva u xerogelových vzorků.

5.1.6 Morfologická charakterizace

Xerogely pro všechny typy síťování byly hladké a bez viditelných pórů na mikrometrickém měřítku. Xerogel v řezu vykazoval vrstevnatou strukturu polymerních vláken bez viditelného zásahu do struktury. Stejná vrstvená morfologie byla pozorována pro xerogely z agarózy s různým obsahem lecitinu, kam ovšem zasahovaly další vrstvy vzorku. Celkově byla obecná morfologie prakticky bez pórů, což bylo s největší pravděpodobností způsobeno kompaktní strukturou, která byla výsledkem sušení na vzduchu.

Pro pozorování vzorků v jejich hydrogelovém stavu, musely být vzorky nejprve zmrazeny v kapalném dusíku a poté okamžitě umístěny do lyofilizátoru, kde došlo k jejich vysušení. Takto připravené vzorky mohly být poté pozorovány pomocí SEM. Šokové zmrazení vzorků bylo použito k minimalizaci změny struktury hydrogelu způsobené růstem ledových krystalů, které mohou vytvářet některé nežádoucí artefakty. Struktury lyofilizovaných hydrogelů byly tedy podobné jejich strukturám v nativním stavu [58].

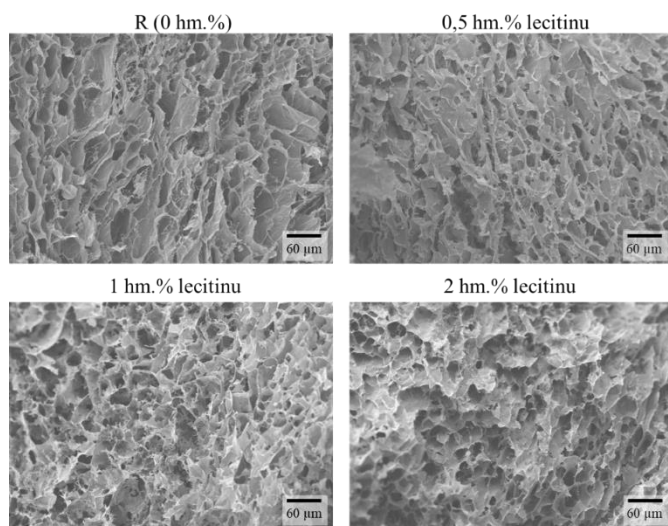
Snímky fyzikálně síťovaných hydrogelů získaných pomocí SEM zobrazovaly rozdíly ve struktuře hydrogelu mezi vzorky s různými koncentracemi lecitinu a jak byla tato struktura potenciálně ovlivněna přidáním lecitinu (Obrázek 5). S rostoucí koncentrací lecitinu se struktury hydrogelů zdály být více modifikované a zhroucené. Lecitin buď samotný, nebo nějaká struktura z něj vytvořená, byl pravděpodobně zachycen v pórech hydrogelové sítě, což způsobilo jejich zvětšení nebo je učinil citlivějšími na změny způsobené růstem ledových krystalů. Při zvětšení 5000× bylo možné pozorovat póry ve struktuře hydrogelů (kromě vzorku s nejvyšší koncentrací lecitinu, kde došlo ke kolapsu struktury). Tyto póry svou velikostí odpovídají pórům ve struktuře agarózových hydrogelů [58].



Obrázek 5: Povrchová morfologie fyzikálně síťovaných agarózových hydrogelů s různými přídávky lecitinu zobrazeny pomocí metody SEM. Originální přiblížení 5000×

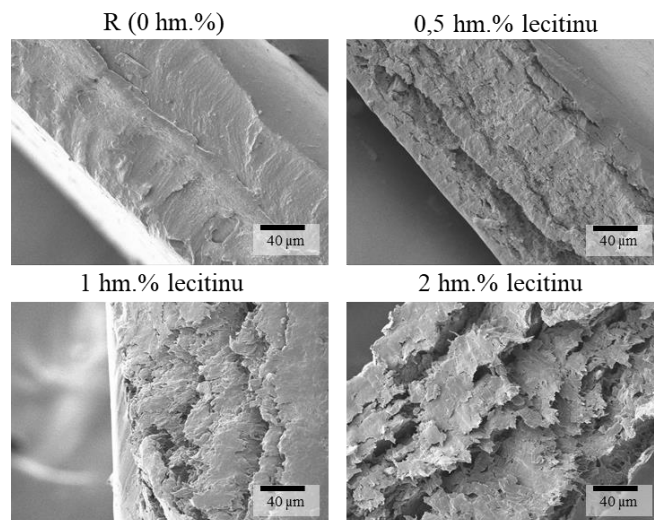
Morfologie povrchu iontově síťovaných vzorků bez lecitinu a vzorků s 0,5 hm.% lecitinu vykazovaly drsnost způsobenou výskytem mnoha mikrometrových krystalů CaCl_2 vzniklých po sušení na vzduchu. Na rozdíl od toho, povrch xerogelů s 1 a 2 hm.% lecitinu byl prakticky bez krystalických agregátů, s určitým stupněm drsnosti, což vedlo ke kompaktnější struktuře těchto systémů v suchém stavu.

Struktura všech připravených iontově síťovaných hydrogelů se zdála být podobná (Obrázek 6), což vedlo k závěru, že byla modifikovaná. S největší pravděpodobností to byl výsledek přípravy vzorků. Tyto hydrogely byly připraveny v menším objemu než agarózové hydrogely, mohly se před lyofilizací částečně rozmrazit, což by způsobilo růst ledových krystalů a tím i přítomnost strukturních artefaktů [57]. Tyto výsledky proto představují obrazy hydrogelů v jejich nativní formě ovlivněné artefakty.



Obrázek 6: Povrchová morfologie iontově síťovaných alginátových hydrogelů s různými přídávky lecitinu zobrazeny pomocí metody SEM. Originální přiblížení 500×

Snímky pro chemicky síťované hydrogely byly velmi podobné těm získaným pro fyzikálně síťované hydrogely. Morfologie povrchu těchto chemicky síťovaných xerogelů vypadala hladce bez viditelných pórů. Při pohledu v řezu byly viditelné vrstvené struktury s drsnou mezivrstvou (Obrázek 7), která se zvětšovala s rostoucí koncentrací lecitinu. To lze vysvětlit větší kompaktností vrstevnaté struktury připravených PVAI-chitosan hydrogelů.



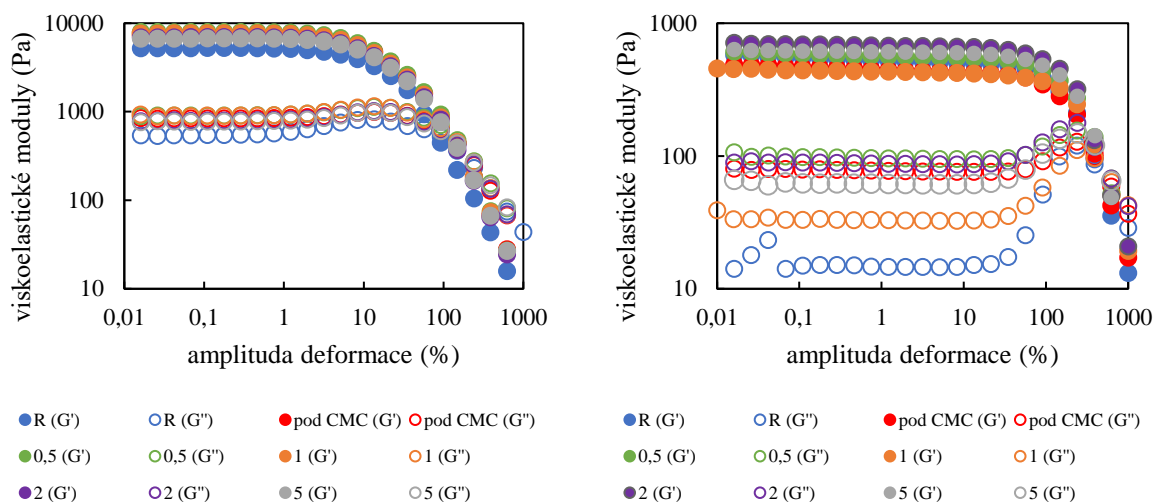
Obrázek 7: Fotky ze SEM pro chemicky síťované hydrogely (PVAI 7,8 hm.% a chitosan 2,5 hm.%) s různými přídávky lecitinu (0; 0,5; 1 a 2 hm.%) v řezu. Originální přiblížení 1000×

Chemicky síťované hydrogely byly studovány v jejich nativní (hydratované) formě. Připravené xerogely byly ponechány nabobtnat ve vodě a následně šokově zmrazeny v kapalném dusíku a lyofilizovány. Snímky získané pomocí SEM ukazovaly vrstvenou strukturu hydrogelů. Jediným pozorovatelným rozdílem mezi každým vzorkem byla hladkost v řezu. S rostoucím obsahem lecitinu se zvyšovala drsnost mezivrstvy.

5.2 TENZIDY

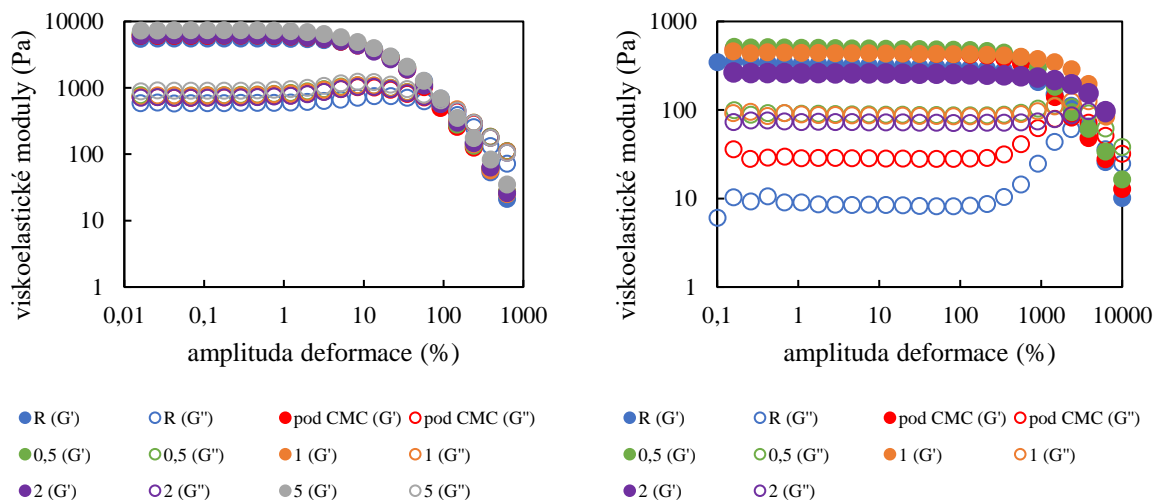
5.2.1 Amplitudové deformační testy

Výsledky amplitudových deformačních testů získaných pro agarózové hydrogely s přídávkem CTAB (Obrázek 8) naznačovaly, že přídávky kladně nabitého surfaktantu ovlivňovaly mechanické vlastnosti fyzikálně zesíťované agarózové hydrogelové matrice. Bylo možné pozorovat zvyšující se hodnoty amplitudové deformace v bodě překřížení pro agarózové hydrogely s přídávky CTAB ve srovnání s tím, co bylo možné vidět pro referenční vzorek. Přídávky CTAB tedy vyplňovaly póry hydrogelu a posilovaly síť, čímž prodlužovaly lineární viskoelastickou oblast (LVO). Kladně nabitý tenzid s koncentrací pod hodnotou CMC figuroval ve struktuře pouze jako plnivo, takže bylo možné pozorovat mírně vyšší hodnoty amplitudy deformace (147,9 %), než jaké byly uváděny u ostatních vzorků, kde povrchově aktivní látka vytvářela micely (128,8 %). Rozdíl mezi vzorky pod a nad hodnotou CMC byl však minimální, takže vliv micel byl zanedbatelný.



Obrázek 8: Graf amplitudových deformačních testů pro agaróзовé hydrogely (1 hm.%, vlevo) a želatinové hydrogely (8 hm.%, vpravo) s různými přídávky CTAB (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

Vzorky pro želatinové hydrogely modifikované kladně nabitým CTAB měly podobný trend jako agaróзовé vzorky, což znamenalo, že i u tohoto materiálu se referenční vzorek lišil od ostatních vzorků. To podporovalo hypotézu přídávku kladně nabitých povrchově aktivních látek, tedy že jeho přídavek ovlivňoval mechanické vlastnosti fyzikálně zesíťovaných hydrogelových struktur, jejichž pevnost byla dána především slabými nekovalentními interakcemi mezi řetězci polymeru. U vzorků želatiny byl vzorek s přídávkem CTAB pod hodnotou CMC také odlišný. Změna nebyla tak zřejmá jako u vzorků agarózy. Šlo tedy předpokládat, že tvorba micel ovlivňovala mechanické vlastnosti těchto vzorků. Pod hodnotou CMC bylo chování kladně nabitého tenzidu více podobné výplňovému charakteru.



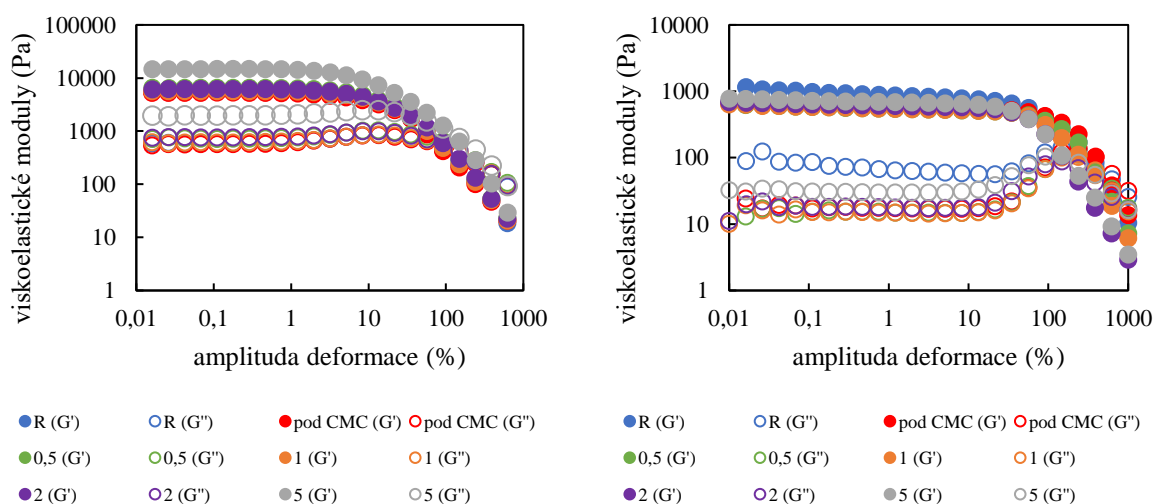
Obrázek 9: Graf amplitudových deformačních testů pro agaróзовé hydrogely (1 hm.%, vlevo) a želatinové hydrogely (8 hm.%, vpravo) s různými přídávky SDS (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

Výsledky získané pro hydrogely modifikované záporně nabitým tenzidem SDS (Obrázek 9) ukazovaly, že přídávky opět ovlivňovaly mechanické vlastnosti fyzikálně

zesíťovaných hydrogelů, ale ne ve stejné míře jako tomu bylo u kladně nabitých tenzidů.

Trend pro hodnoty bodů překřížení ztrátových a paměťových modulů, tedy pro hodnotu, při které dochází k nevratnému poškození hydrogelu, byl velmi podobný hodnotám získaným pro modifikaci kladně nabitým CTAB. Referenční vzorek měl hodnotu amplitudy deformace v bodě překřížení společně se vzorkem pod CMC menší než ostatní vzorky. Což vedlo k závěru, že rostoucí koncentrace SDS a posléze tvorba micel vedla ke zvyšování této hodnoty, a tedy odolnosti vůči deformaci. U SDS nedocházelo k interakcím a hodnota překřížení se zvětšovalo pouze na základě většího množství sušiny a množství vytvořených micel. Ostatní hydrogelové vzorky s přidavkem SDS měly navzájem velmi podobné hodnoty. Na rozdíl od CTAB došlo s přidavky SDS ke snížení hodnoty konce LVO, což bylo s největší pravděpodobností opět spojeno s omezenými interakcemi. Micely SDS se uvnitř pórů chovaly odlišně a bez možných interakcí výrazně neovlivňovaly strukturu a jejich přidavky působily spíše negativně.

Hodnoty pro želatinové hydrogely byly zkresleny interakcí SDS-želatina, která zásadním způsobem ovlivňovala strukturu. To znamená, že pro největší přidavek SDS (5 hm.%) gel vůbec nevznikl a pro vyšší koncentrace (1 a 2 hm.%) byly výsledky neprokazatelné, protože SDS v želatině snižovala gelovou pevnost [59]. Pokud bychom se zaměřili na zbývající vzorky, tak je možné vidět, že hodnoty amplitudy deformace bodu překřížení klesaly na rozdíl od referenčního vzorku. Pro želatinové hydrogely modifikované SDS existuje hraniční koncentrace, která pozitivně ovlivňovala mechanické vlastnosti tohoto systému. S vyššími přidavky docházelo ke zborcení systémů a negativnímu ovlivnění vlastností nebo úplné deformaci.



Obrázek 10: Graf amplitudových deformačních testů pro agaróзовé hydrogely (1 hm.%, vlevo) a želatinové hydrogely (8 hm.%, vpravo) s různými přidavky Triton X-100 (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

Trend pro získané výsledky modifikací Tritonu X-100 (Obrázek 10) byl velmi podobný tomu, co bylo popsáno pro modifikace záporně nabitým SDS. Hodnoty amplitudy deformace v bodě překřížení se zvyšovaly s přidavkem Tritonu X-100 na rozdíl od referenčního vzorku a vzorku s přidavkem tenzidu pod CMC, které měly

tyto hodnoty nižší. Totéž šlo říci o průměrných hodnotách modulů v LVO. Velmi zajímavým byl vzorek s největší koncentrací tenzidu, protože jeho hodnoty byly skokově vyšší, ale stále podporovaly trend růstu.

Hodnoty získané pro fyzikálně síťovanou želatinu modifikovanou neutrálním Tritonem X-100 byly diametrálně odlišné od hodnot získaných pro agarózové hydrogely. Hodnoty v bodě překřížení klesaly s rostoucí koncentrací tenzidu. Amplituda deformace se od vzorku s 1 hm.% tenzidem prudce snižovala. Průměrné hodnoty modulů v LVO se s rostoucí koncentrací zvyšovaly. Vliv Tritonu X-100 byl zanedbatelný i co se týče hodnoty amplitudy deformace konce LVO.

5.2.2 Frekvenční testy

Hustota zesítení rostla se zvyšující se koncentrací CTAB pouze u agarózových hydrogelů, zatímco u želatinových hydrogelů byla tato hodnota velmi podobná pro všechny hydrogelové vzorky. To bylo opět dáno nízkou koncentrací želatinové matrice, kde CTAB a jeho micely neměly výrazný vliv na strukturu hydrogelového materiálu. Výsledná hodnota velikosti pórů nebyla významně ovlivněna, a kromě zvýšené velikosti u želatinových hydrogelů v porovnání s agarózovými, tak šlo říci, že velikost pórů nebyla kladně nabitým CTAB výrazně ovlivněna.

U agarózových hydrogelů lze pozorovat, že hustota zesítení byla pro SDS velmi podobná pro všechny vzorky až do hydrogelu s největším přídatkem tenzidu, u kterého byla hustota zesítení nižší než u ostatních vzorků. Hodnoty pórovitosti byly pro všechny vzorky v podstatě stejné. U želatinových hydrogelů měla vyšší koncentrace SDS negativní vliv na hydrogelovou strukturu, což vedlo k tomu, že nejvyšší přídatky tohoto tenzidu nepodporovaly tvorbu gelu u vzorku s nejvyšší koncentrací SDS. U druhé nejvyšší koncentrace (2 hm.%) došlo k ovlivnění strukturních vlastností.

Při použití Tritonu X-100 jako modifikátoru bylo možné ignorovat nábojové interakce, jelikož se jedná o neionogenní tenzid. Tyto testy potvrdilo to, co bylo řečeno u amplitudových testů pro agarózovou matici, a tedy že s rostoucí koncentrací tenzidu a vzniku micel, vměstnávajících se do hydrogelové struktury, docházelo k růstu hodnot modulů, což bylo zohledněno i v hustotě zesítení. Naopak hodnoty pórovitosti byly velmi podobné a statisticky z toho nebylo možné vyvozovat závěry.

V případě želatinové matrice byly rozdíly v modulových hodnotách zřejmě výrazněji až pro vzorek s nejvyšší koncentrací tenzidů, kde už, stejně jako u agarózových hydrogelů, hrál určitý vliv množství sušiny, které bylo větší než u ostatních vzorků. Z důvodu nízké koncentrace želatiny a nepřítomnosti nábojových interakcí byla hustota zesítení a hodnoty pórovitosti velmi podobné, a tedy tenzidem neovlivněné.

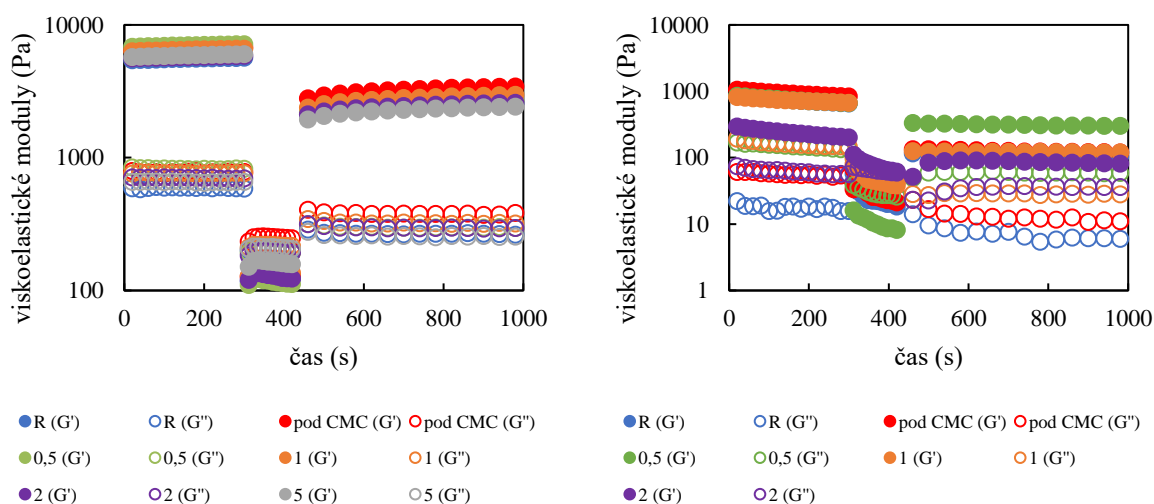
5.2.3 Tři intervalové tixotropní testy

Hlavním cílem tohoto druhu testu bylo znázornění paměťového modulu, který uchovával informace o viskoelastických vlastnostech studovaných hydrogelů. Délka deformačního kroku 20 s nebyla dostatečně dlouhá doba na to, aby se na agarózových

ani želatínových hydrogelech projevil vliv modifikace pomocí CTAB. Všechny hydrogelové vzorky reagovaly na nastavenou deformaci stejně a mezi jednotlivými moduly nebyly téměř rozdíly a všechny vzorky byly tedy poničeny obdobně. To stejné je možné říct i o agarózových vzorcích modifikovaných pomocí SDS. Naopak želatínové vzorky byly vlivem SDS ovlivněny zejména neschopností gelace vzorku s nejvyšší tenzidovou koncentrací (5 hm.%). Ostatní želatínové hydrogely byly přídatkem SDS posíleny a jejich schopnost relaxace rostla se zvyšující se koncentrací SDS, kde hlavním důvodem byla tvorba micel.

Ani Triton X-100 neměl u kratšího deformačního kroku vliv na relaxační vlastnosti agarózových hydrogelů. Až největší přídatky tenzidu ovlivňovaly schopnost hydrogelu relaxovat a bylo možné pozorovat pokles relaxačních vlastností. U želatínových hydrogelů s dostatečně velkou koncentrací tenzidu k tvorbě micel byl pokles v hodnotách modulů pozorovatelný téměř okamžitě, protože referenční vzorek a vzorek s koncentrací Tritonu X-100 pod CMC, vykazoval odlišné výsledky než všechny ostatní hydrogelové vzorky.

Deformační krok trvající 120 s již strukturu ovlivňoval dostatečně na to, aby mezi jednotlivými vzorky byly pozorovatelné rozdíly. Zvyšující se koncentrace kladně nabitého tenzidu (CTAB) snižovala schopnost relaxace agarózových hydrogelů. Přídatky tenzidu a posléze tvorba micel měly spíše negativní vliv na schopnost relaxace. Opačný trend byl pozorovatelný u vzorků želatínových hydrogelů, protože vzorky s nejvyššími koncentracemi CTAB (2 a 5 hm.%) se po způsobeném poškození dokázaly vrátit do mnohem lepšího stavu než ostatní hydrogelové vzorky. Tvorba micel, kvůli nižší želatínové koncentraci, nepřesycovala hydrogelovou strukturu, ale spíše pomáhala strukturu držet a deformaci odolávat a navracet do původního stavu.



Obrázek 11: Graf průběhu 3ITT pro agarózové hydrogely (1 hm.%, vlevo) a želatínové hydrogely (8 hm.%, vpravo) s deformačním krokem trvajícím 120 s s různými přídatky SDS (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

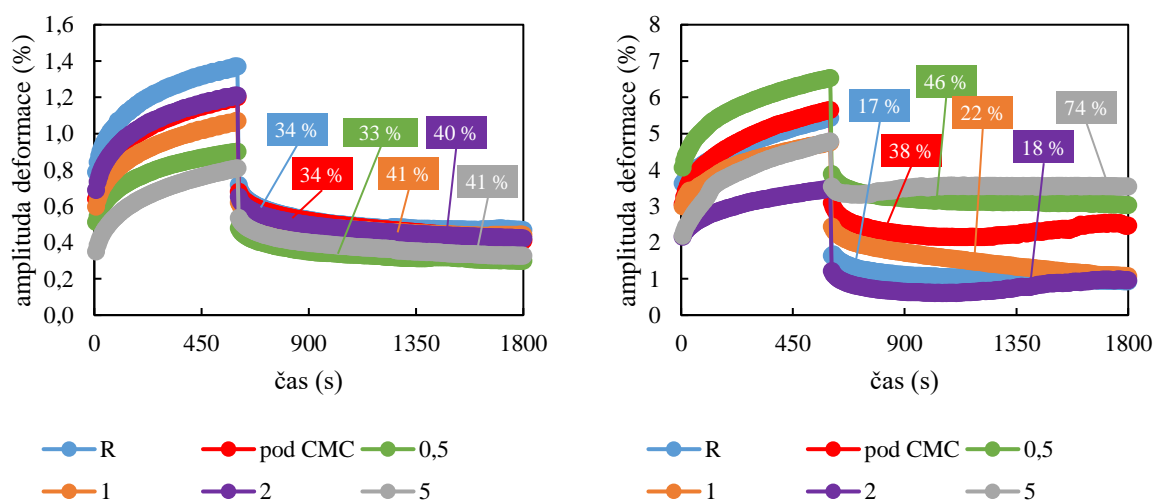
Delší deformační krok ovlivnil schopnost relaxace a návrat do původního stavu hydrogelů modifikovaných SDS (Obrázek 11). Trend byl podobný tomu, co jsme pozorovali u kratšího deformačního kroku. Vzorky agarózových hydrogelů nebyly

ovlivněny přidavkem negativně nabitě povrchové aktivní látky, zatímco želatinové hydrogely díky SDS byly schopny vyšší kapacity relaxace.

Vliv Tritonu X-100 byl po 120 s dlouhém deformačním kroku na agarózové hydrogely velmi podobný ostatním tenzidům. Vyšší koncentrací nenabitě povrchové aktivní látky (2 a 5 hm.%) vedly ke zhoršení schopnosti odolávat deformaci. Schopnost relaxace byla velmi podobná pro všechny studované vzorky. Trend pro želatinové hydrogelové vzorky byl u tohoto tenzidu podobný vlivu CTAB. Tvorba micel podporovala relaxaci želatinových hydrogelů.

5.2.4 Creepové testy

Při aplikaci napětí působícího na hydrogely došlo k rychlému elastickému zotavení. Pro agarózové hydrogely (Obrázek 12) při působení napětí byla změna hodnota amplitudy deformace poměrně nízká, v rozsahu 0,6–1,4 %. Nejvyšší hodnota patřila referenčnímu vzorku a vzorku pod CMC, a u vzorků s vyššími hodnotami CTAB, nad CMC, docházelo ke snížení hodnot amplitudové deformace, což bylo způsobeno vyšším zaplněním struktury amfifilem a snížením molekulární mobility. Referenční vzorek a vzorky s malým množstvím CTAB (pod CMC a 0,5 hm.%) zrelaxovaly ze zhruba 33–34 %, kdežto vzorky se strukturou vyztuženou větším množstvím micelárních struktur vykazovaly relaxační návratnost v hodnotách 40–41 %.



Obrázek 12: Graf creepového testu pro agarózové hydrogely (1 hm.%, vlevo) a želatinové hydrogely (8 hm.%, vpravo) s různými přidavky CTAB

U želatinových vzorků došlo při aplikaci napětí, v porovnání s agarózovými hydrogely, k vyšší reakci amplitudové deformace v rozmezí 3–7 %. Zároveň s tím si lze povšimnout poměrně nejednotných hodnot relaxace, které se vyskytovaly v rozsahu 17–74 %. To je způsobeno nízkou želatinovou koncentrací, která v rámci tohoto testu dovozovala studovaným vzorkům značnou odchylku. Vyšší koncentrace CTAB (5 hm.%) nahrazovala nízkou koncentraci hydrogelové matrice a vyztužovala jeho strukturu.

Stejně jako u agarózových hydrogelů modifikovaných CTAB, tak také při modifikaci pomocí SDS vykazovaly hydrogely při aplikaci napětí velmi nízké

hodnoty amplitudy deformace. U hydrogelů s nejvyššími přídávky SDS (2 a 5 hm.%) došlo k nejnižší obnově amplitudy deformace, což mohlo být způsobeno právě množstvím tenzidu uvnitř hydrogelové struktury. Toto množství se zdálo být kontraproduktivní a vedlo k deformaci vzorku, která zamezovala obnově.

Opačný případ zde platil pro želatinové hydrogely modifikované SDS. U těchto vzorků bylo možné pozorovat výrazně vyšší hodnoty amplitudy deformace při aplikaci napětí, které se vyskytovaly od 2 do 16 %. Nízké přídávky tenzidu výrazně neovlivňovaly hodnotu amplitudy deformace. Na rozdíl oproti tomu přídávky vyšší měly opačný vliv. U želatinových hydrogelů při použité koncentraci (8 hm.%) nedocházelo k ovlivnění molekulární mobility, jelikož hustota zaplnění nebyla při této koncentraci tak výrazná a pohyb řetězců byl stále málo ovlivněn a způsoboval vysokou hodnotu amplitudy deformace. Obdobně, při odebrání napětí, došlo u vzorků s vyšším obsahem SDS k největší relaxaci, což mohlo být způsobeno právě amfifilními strukturami, které poskytovaly hydrogelům zvýšenou uniformitu, která podporovala návrat hydrogelů do původního stavu.

Přídavek bez nábojového Tritonu X-100 do agarózové matrice způsoboval očekávanou odezvu na aplikované napětí. Nejnižší hodnotu měl referenční vzorek s 0,6 %. Tato hodnota postupně s množstvím tenzidu rostla až k hodnotě 1,6 % pro vzorky s největším množstvím tenzidu a micelárních struktur (2 a 5 hm.%).

Pro želatinovou matrici byla odezva na napětí totožná jako pro želatinové hydrogely s přídávky CTAB. Hodnota amplitudy deformace byla nejnižší pro vzorky s nejvyšším množstvím tenzidu. U relaxace už se ovšem vyskytovaly rozdíly. Rozdíly byly opět pravděpodobně způsobeny velikostí molekul Tritonu X-100, které pro vzorky s jeho nejvyššími koncentracemi (2 a 5 hm.% narušovaly hydrogelovou strukturu a nepodporovaly relaxaci. U ostatních vzorků nebyl vliv Tritonu X-100 výrazný.

5.2.5 Sušení a rehydratace hydrogelů modifikovaných tenzidy

Přídavek CTAB, kladně nabitého tenzidu, neměl vliv na průběh sušení agarózových hydrogelů, a to ani v případě koncentrací nad CMC, kdy se uvnitř hydrogelového systému vyskytovaly micelární struktury. Hydrogely byly vysušeny do úplného bezvodého stavu za 65 minut. Rehydratace ukázala, že přídávky CTAB zvyšovaly schopnost vzorků přijímat vodu. Naopak na vysoušení želatinových hydrogelů CTAB vliv mělo. To byl první rozdíl oproti agarózovým systémům. Voda byla uvnitř hydrogelů lépe držena po přidávku CTAB. Po tvorbě micel byla tato voda držena uvnitř hydrogelu pevněji a doba vysoušení byla z 25 minut prodloužena až na 40 minut pro vzorky s nejvyšší koncentrací CTAB (oproti referenčnímu vzorku). Opětovná rehydratace vedla k tomu, že se zvyšující se koncentrací tenzidu docházelo k vyššímu příjmu vody. Vliv CTAB a posléze i tvorby micel tento trend mnohonásobně zvyšoval. Vzorky s tenzidem nad CMC až ztrojnásobili svou hmotnost oproti referenčnímu vzorku.

Stejně jako tomu bylo u kladně nabitého CTAB, tak ani záporně nabitý SDS nemělo výrazný vliv na průběh sušení agarózové matrice, což svědčilo o neutralitě a pevnosti

agarózové síti. Stejně tak i doba do vysušení se nezměnila a k vysušení došlo zhruba po 65 minutách. Micelární struktury ovšem hrály roli při opětovné rehydrataci agarózových hydrogelů. Vzorky bez tenzidových micel (referenční a pod CMC) byly schopny přijmout nejméně vody a se vznikem micel docházelo k reabsorpci většího množství vody. Vyšší koncentrace SDS (2 a 5 hm.%) vedly až k šestinásobnému zvětšení hmotnosti.

Na vysoušení želatinové matrice mělo SDS obdobný vliv jako na CTAB. Přidávky SDS silněji udržovaly vodu (oproti referenčnímu vzorku). Ovšem šlo pozorovat, že vysoušení bylo ovlivněno pouze přidávky SDS, nikoliv tvorbou micel. Rehydratace SDS-želatinových vzorků byla komplikovanější. Vzorky pod CMC a při nejvyšší koncentraci SDS (5 hm.%) nebyly při rehydrataci stabilní a rozpadly se. Ostatní vzorky byly schopny částečné rehydratace. Vyšší koncentrace SDS podporovala absorpci vody. To lze shrnout tak, že systém SDS-želatina má spodní a vrchní hraniční hodnoty přidavku SDS, při které dojde ke vzniku micel, které podporují gelovou strukturu. Spodní hranice byla 0,5 hm.% SDS, při které došlo ke vzniku dostatečného množství micel k tomu, aby byla hydrogelová struktura zachována a vrchní hodnota je 2 hm.% SDS, ve které bylo vytvořeno tolik micel, že to výrazně podporovalo gelové absorpční vlastnosti, ale systém ještě nebyl přesycen na tolik, aby došlo k rozpadu gelu.

U agarózových hydrogelů po přidávku neionogenního tenzidu Tritonu X-100 nebylo očekáváno, že by došlo k zásadní změně během průběhu vysoušení. To bylo pomocí experimentů s analyzátozem vlhkosti a sušárnou potvrzeno. Výsledky byly velmi podobné experimentům provedených na agarózových hydrogelech s přidávky CTAB a SDS. To stejné platilo i pro rehydratační experimenty. Přídavek tenzidu a tvorba micel podporovala rehydrataci hydrogelových systémů. Výrazné zlepšení rehydratačních vlastností bylo vidět až při přidávku 1 hm.% tenzidu, kdy byl v hydrogelovém systému dostatek micelárních struktur pro podporu rehydratace. Se zvyšující koncentrací Tritonu X-100 a s tím i množstvím micel, se zvyšovaly i rehydratační schopnosti až k rehydrataci o 25 %, která byla pozorovatelná pro vzorek s nejvyšší koncentrací Tritonu X-100 (5 hm.%).

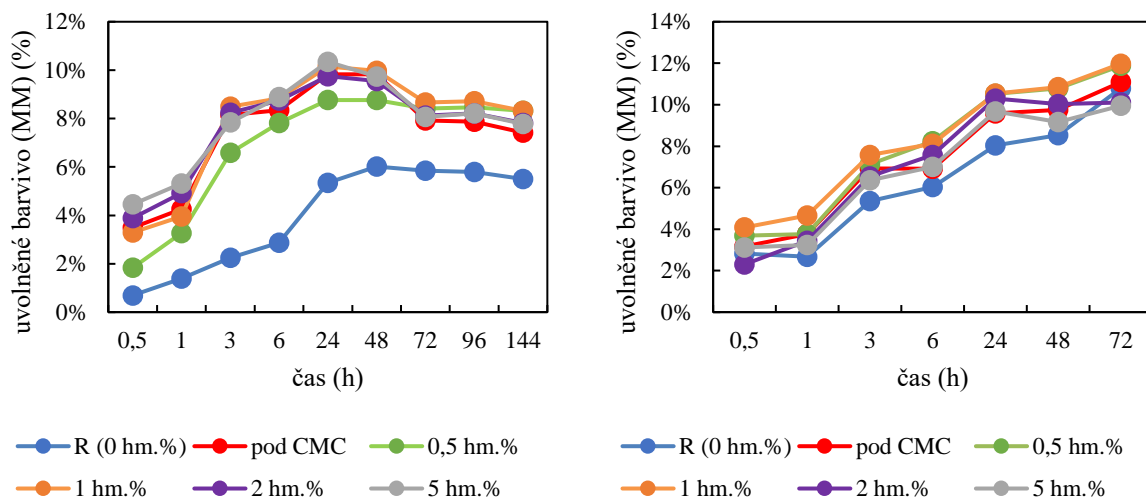
V případě želatinových hydrogelů s přidávky Tritonu X-100 nedošlo na rozdíl od CTAB a SDS k žádnému vlivu micelárních struktur na průběh sušení a v rámci chyby byl průběh sušení všech vzorků stejný. Přidávky tenzidu nad CMC u rehydratovaných xerogelů podporovaly opětovný příjem vody. Modifikace tímto tenzidem nepřinesla rozdíly mezi jednotlivými vzorky nad CMC a všechny hydrogely absorbovaly podobné množství vody.

5.2.6 Difúze hydrogelů modifikovaných tenzidy

Pro studium transportních vlastností fyzikálně síťovaných hydrogelových systémů byla využita barviva, která se mezi sebou lišila v náboji, molekulové hmotnosti a absorpčním maximu. Konkrétně se jednalo o kladně nabitou methylenovou modř (MM), záporně nabitou eosin B a neutrálně vystupující riboflavin.

5.2.6.1 Methylenová modř

Přidávky CTAB do agarózového hydrogelu podpořily uvolňování barviva, které zrychlilo a zvětšilo množství barviva v roztoku mimo gel (Obrázek 13). Jelikož byl modifikátor i modelové léčivo stejně nabitě, tak tento nárůst množství uvolněného barviva byl spojen s nábojovou interakcí, kdy kladně nabitě CTAB nepodporovalo ukládání barviva dovnitř do gelu ani do jeho micelárních systémů. To bylo podpořeno i tím, že množství barviva nebylo odlišné ani pro vzorek s CTAB koncentrací pod CMC, kdy nedošlo k tvorbě micelárních systémů. I přes minimální množství CTAB uvnitř gelu, došlo k vypuzení stejného množství barviva, jako pro vzorky, které v sobě micelární systémy měly. Přídavkem tohoto tenzidu ke stejně nabitému modelovému léčivu jsme tedy schopni zrychlit a zvýšit množství uvolněného barviva.



Obrázek 13: Difúze uvolňovacích experimentů methylenové modři z agarózových (vlevo) a želatinových (vpravo) hydrogelů s různými koncentracemi CTAB (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

Transportní vlastnosti MM pro želatinový hydrogelový systém s přidávkou CTAB byly ovlivněny interakcí CTAB s želatinou. Vzorky bez CTAB, pod CMC i nad CMC, vykazovaly stejný průběh uvolňování, tak i množství uvolněného barviva. To je způsobeno právě interakcí želatina-CTAB, kdy kladně nabitý tenzid neodpuzoval kladně nabitě barvivo.

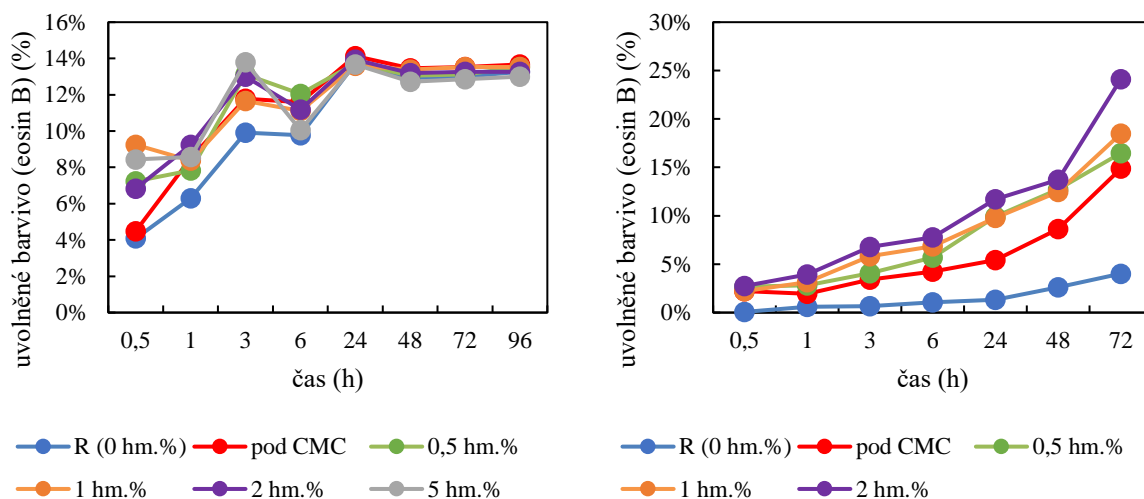
Pro agarózové hydrogely modifikované SDS bylo zřejmé, že průběh uvolňování byl velmi podobný pro všechny vzorky. Rozdíly bylo ovšem možné nalézt v množství uvolněného barviva. Množství SDS uvnitř hydrogelu mělo vliv na rychlost a množství uvolněného barviva. Vzorky bez SDS a pod jeho CMC, vykazovaly nejpomalejší uvolňování a rychlost uvolňování se zvyšovala s rostoucí koncentrací SDS. Opačný průběh byl pozorovatelný pro želatinový hydrogelový systém s přidávkou SDS. Rychlost a množství uvolněného barviva byly výrazně vyšší pro vzorek bez SDS a pro vzorek, který neměl dostatečné množství SDS pro vznik micelárních systémů. Jediný vzorek s SDS, který byl schopen uvolňovat MM ve větším množství, byl vzorek bez micelárních systémů, kde jediné zpomalení uvolňování bylo způsobeno pouze nábojovou interakcí mezi maticí a tenzidem.

Třetím studovaným tenzidem byl nenabitý Triton X-100. Jelikož se jednalo o bez nábojový tenzid, tak se neočekávala interakce jak s matricí, tak ani s uvolňovaným kladně nabitým barvivem. To bylo potvrzeno a uvolňovací experimenty nevykazovaly rozdíly mezi jednotlivými vzorky.

5.2.6.2 Eosin B

Vliv CTAB na fyzikálně síťované agarózové hydrogely a uvolňování záporně nabitého modelového léčiva (eosinu B) byl podobný jako tomu bylo pro kladně nabitý model s jediným rozdílem, kterým byl vzorek s koncentrací CTAB pod CMC. Rychlost uvolňování i množství barviva byly úměrně s rostoucí koncentrací tenzidu zvětšovány. Tvorba micel zamezovala ukládání barviva do hydrogelu a se zvětšujícím se množstvím micelárních struktur docházelo k vytlačování barviva z hydrogelu.

U želatinových hydrogelů docházelo k interakci záporně nabitého eosinu B s želatinou, jelikož nezávisle na koncentraci či výskytu CTAB uvnitř hydrogelu, nedocházelo k téměř žádnému uvolnění barviva. Zvýšenou schopnost uvolňovat barvivo šlo pozorovat až pro nejvyšší koncentraci CTAB (5 hm.%), a to výrazněji až od 24. hodiny experimentu.



Obrázek 14: Difúze uvolňovacích experimentů eosinu B z agarózových (vlevo) a želatinových (vpravo) hydrogelů s různými koncentracemi SDS (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

U agarózových hydrogelů s přísadkou SDS (Obrázek 14) docházelo k nábojovému odpuzování mezi SDS a eosinem B. To bylo zobrazeno ve výsledcích tak, že na počátku experimentu došlo k rychlejšímu uvolnění většího množství barviva ven z gelu. Rozdíly nebyly příliš velké ani mezi referenčním vzorkem bez tenzidu a s dalšími hydrogelovými systémy, kde se SDS vyskytovalo.

U želatinových hydrogelů tomu bylo jinak. U vzorků, které měly koncentraci SDS nad CMC, tak docházelo k vytlačování barviva ven z gelu (0,5; 1 a 2 hm.%). U vzorků, u kterých nedocházelo ke tvorbě micelárních struktur byla primární interakce želatina-barvivo, která držela barvivo uvnitř hydrogelu. U vzorku s SDS pod CMC docházelo také k odpuzování volných molekul SDS s eosinem B, ovšem kvůli

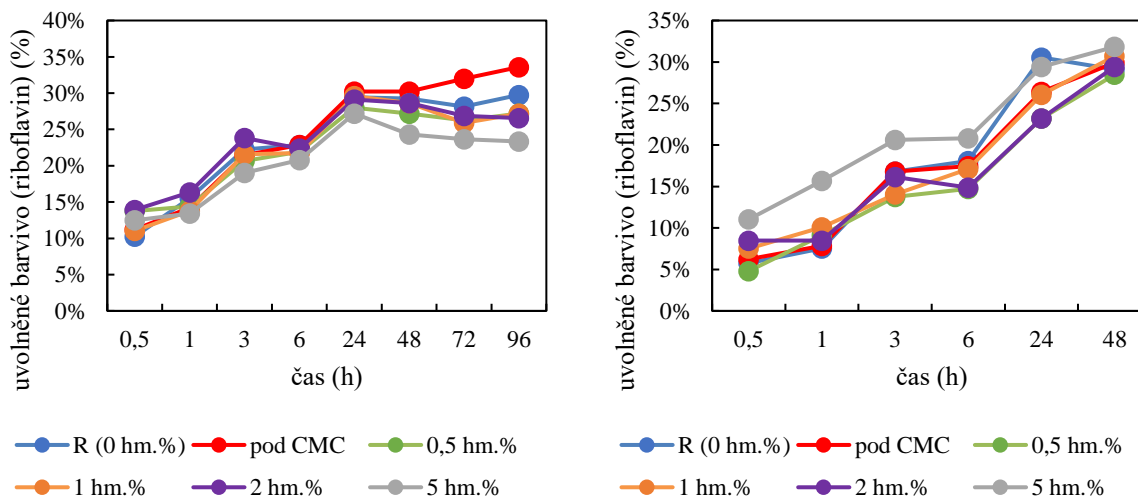
menšímu množství SDS nebyla rychlost uvolňování tak výrazná jako u ostatních vzorků.

Agaróзовые hydrogely ovlivněny přísávkou Tritonu X-100 znázorňovaly vliv micelárních struktur na uvolňování záporně nabitého barviva eosinu B. Barvivo bylo uvnitř micelárních struktur drženo pevněji, což vedlo k jeho pomalejšímu uvolňování. U vzorků nad CMC (0,5; 1; 2 a 5 hm.%) docházelo k uvolnění menšího množství barviva, než tomu bylo u referenčního vzorku a vzorku s Tritonem X-100 pod hodnotou CMC.

Stejně jako tomu bylo v případě předešlých experimentů s MM, tak z důvodů hustoty sítě želatinových hydrogelů a nepřítomnosti nábojových interakcí, tak v uvolňování záporně nabitého barviva z Tritonem X-100 modifikovaného želatinového systému nebyly pozorovatelné rozdíly.

5.2.6.3 Riboflavin

V případě, kdy barvivo neneslo žádný náboj (riboflavin), se neočekávalo žádné zpomalení ani zrychlení uvolňování (Obrázek 15). To platilo pro všechny studované tenzidy (CTAB, SDS a Triton X-100) i pro obě studované hydrogelové matrice (agaróza a želatina). Všechny agaróзовые hydrogely byly schopné uvolnit zhruba 30 % barviva. Po této hodnotě se ustanovila rovnováha a nebylo uvolněno další barvivo. Této hodnoty dosáhly všechny agaróзовые hydrogely nezávisle na tenzidu mezi 24. a 48. hodinou. Želatinové hydrogely měly taktéž všechny stejný průběh uvolňování barviva nezávisle na druhu tenzidu. U všech byl pozorovatelný lineární nárůst uvolněného barviva z hydrogelu.

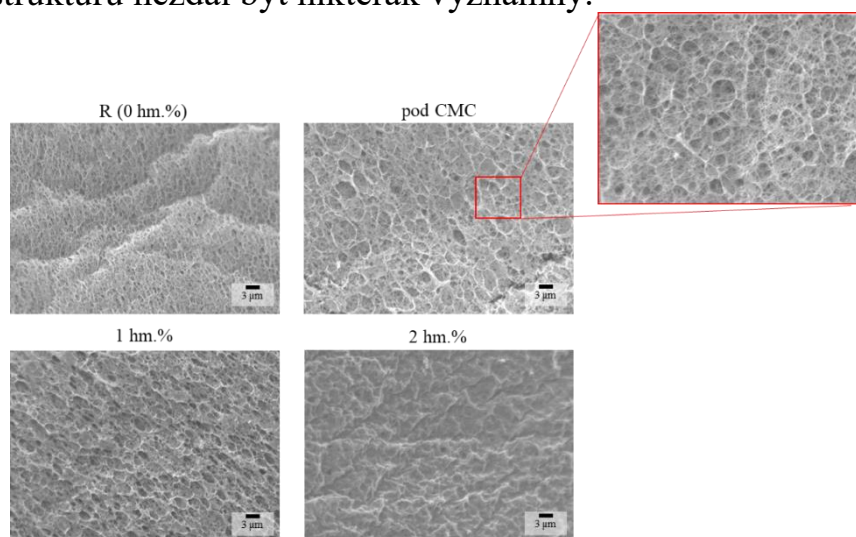


Obrázek 15: Difúze uvolňovacích experimentů riboflavínu z agaróзовých (vlevo) a želatinových (vpravo) hydrogelů s různými koncentracemi Triton X-100 (0; pod CMC; 0,5; 1; 2 a 5 hm.%)

5.2.7 Morfologická charakterizace

Modifikace agaróзовой hydrogelové struktury CTAB způsobovaly komplexnější a hustší hydrogelovou síť (Obrázek 16). Přísávkou dalších látek do hydrogelové struktury zvyšovaly pravděpodobnost výskytu artefaktů, které ovlivňovaly strukturu.

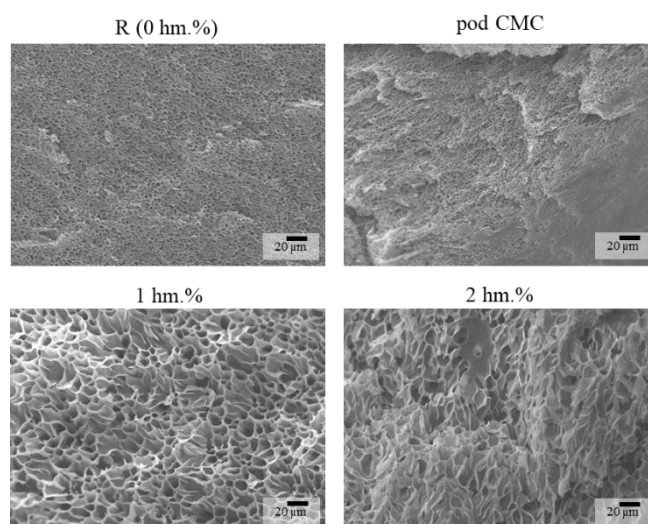
Kromě zmíněného rozdílu přísad CTAB a referenčního vzorku bez CTAB se vliv micel na tuto strukturu nezdá být nikterak významný.



Obrázek 16: Povrchová morfologie fyzikálně síťovaných agarózových hydrogelů s různými přísadky CTAB zobrazeny pomocí metody SEM. Originální přiblížení 5000×

Rozdíly mezi jednotlivými želatinovými vzorky byly na první pohled minimální. Hustota sítě byla taktéž neovlivněna, což mohlo být dáno samou podstatou želatinových hydrogelů a jejich koncentrací, která byla na možnosti této sítě nízká.

Co se týče přísadky SDS do agarózové hydrogelové sítě, tak na rozdíl od CTAB přísadky nedocházelo k výraznému ovlivnění morfologie a všechny vzorky si byly velmi podobné. Záporné SDS by nemělo s agarózou, která vystupovala jako neutrální, nijak interagovat. Z toho důvodu bylo nejpravděpodobnější, že hydrogelová struktura byla v případě CTAB ovlivněna právě vznikem krystalů při nižších teplotách, anebo jeho vyšší molární hmotností.

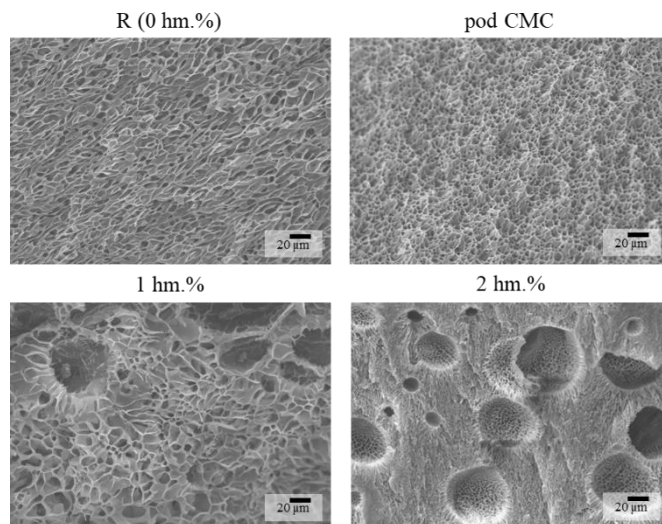


Obrázek 17: Povrchová morfologie fyzikálně síťovaných želatinových hydrogelů s různými přísadky SDS zobrazeny pomocí metody SEM. Originální přiblížení 1000×

Naopak u želatinových hydrogelů s přísadky SDS (Obrázek 17) byl zřejmý vliv tvorby micel, protože pro referenční vzorek a vzorek s koncentrací pod CMC byly

póry jednoznačně menší, než tomu bylo u hydrogelů s koncentrací nad CMC (1 a 2 hm.%).

Triton X-100 měl v případě agarózových hydrogelů za následek ovlivnění hydrogelové struktury u vzorků nad CMC. Referenční vzorek a vzorek s koncentrací tohoto tenzidu pod CMC měl viditelné póry se zdánlivě stejnou velikostí. Změna nastala u vzorků nad CMC (1 a 2 hm.%), které neměly viditelnou strukturu a hydrogel se zdál být slepený a povrch hladký.



Obrázek 18: Povrchová morfologie fyzikálně síťovaných želatinových hydrogelů s různými přídávky Tritonu X-100 zobrazeny pomocí metody SEM. Originální přiblížení 1000×

Přídavky Tritonu X-100 do želatinové struktury (Obrázek 18) vedly, stejně jako u agarózových hydrogelů, k výrazným zásahům do struktury pro vzorky s tenzidem nad CMC. U vzorku s 1 hm.% tenzidu se v pórovité struktuře začaly objevovat větší póry, které pravděpodobně vznikly zakoncentrováním tenzidu na jednom místě. Tento jev byl ještě zesílen u vzorku s nejvyšší koncentrací tenzidu (2 hm.%). U něj byl pozorovatelný větší výskyt těchto jader, ve kterých bylo možné pozorovat další uniformní pórovitou strukturu.

6 ZÁVĚR

Předložená dizertační práce se zabývá vlivem amfifilních látek na klíčové fyzikálně-chemické vlastnosti hydrogelových systémů. Jejich charakterizace byla opřena o reologickou charakterizaci viskoelastických vlastností, charakterizaci transportních vlastností pomocí uvolňovacích experimentů, a morfologickou charakterizaci rastrovací elektronovou mikroskopií. Mezi další podpůrné techniky patřily jednoduché vysoušecí a botnací experimenty, plynová sorpce nebo průtokové experimenty za využití difúzních cel.

Rešerše zohlednila aplikační potenciály materiálů vhodných pro hydrogelové matrice, a i samotné amfifilní látky schopné modifikovat hydrogelové vlastnosti, což vedlo k výběru hydrogelových matric a amfifilních modifikátorů. Po provedení úvodních experimentů byla zvolena řada různých materiálů k přípravě hydrogelů a také amfifilů pro jejich modifikaci. Jako hlavní modifikátor byl vybrán přírodní a člověku vlastní lecitin, který má také vhodné samouspořádací vlastnosti. Pro potvrzení a komplexnější charakterizaci bylo kromě lecitinu taktéž pracováno s klasickými tenzidy, které se hojně využívají v čistících prostředcích a člověku jsou při vyšších koncentracích toxické. Tenzidy byly vybrány tři různé, lišící se v molární hmotnosti, struktuře a hlavně náboji. Konkrétně se jednalo o kladné CTAB, záporné SDS a neionogenní Triton X-100. Hydrogelové matrice byly vybrány pod podmínkou biokompatibility a biodegradability. Nejhojněji bylo pracováno s fyzikálně síťovanými hydrogely, s agarózou a želatinou, ovšem pro potřeby porovnání byli vybráni zástupci i iontového síťování, alginát, a také chemického síťování, což zaštitila směs PVAI s chitosanem.

Inspirace pro tuto práci byla čerpána v přírodě, přesněji u extracelulární matrice, která je hydrogely velmi často napodobována a její vlastnosti využívány. Nebylo záměrem ECM mimikovat, ale pouze se teoreticky inspirovat a její vlastnosti co nejjednodušeji přenést do hydrogelového systému. Z toho důvodu nebylo pracováno s lipozomy nebo jinými složitějšími systémy, a hydrogelové systémy v této práci byly modifikovány pouze přísadkami amfifilních látek, které měly volnost ve své úpravě a samouspořádání.

Bylo dokázáno, že lecitin různě ovlivňuje hydrogelové systémy v závislosti na jejich síťování. Lecitin ovlivňoval nejen mechanické vlastnosti, ale taktéž transportní a morfologické. V tomto ohledu byly studovány hydrogely v nabotnalém stavu, ale také rehydratované hydrogely po vysušení. Vliv lecitinu byl výraznější u rehydratovaných vzorků. Vliv na mechanické vlastnosti byl zřejmý pro všechny typy síťování, ovšem nejvýraznější změny byly pozorovatelné u chemického síťování, což bylo spojeno s pevností sítě. Tyto závěry byly podpořeny SEM snímky, plynovou sorpcí a botnacími experimenty. Transportní vlastnosti studovány uvolňovacími experimenty dokázaly, že lecitin je schopen ovlivnit množství a dobu uvolňování modelového léčiva. Kromě lecitinu má na transportní vlastnosti největší vliv typ a náboj modelového léčiva.

U klasických tenzidů bylo pracováno pouze s fyzikálně síťovanými hydrogely, kterým měly tenzidy pomoci s nedokonalými mechanickými vlastnostmi. Množstvím různých reologických testů bylo potvrzeno, že tenzidové micelární struktury jsou schopny upravovat mechanické vlastnosti jen do určité míry. Ovlivnění není ve většině případů výrazné, nezávisle na typu a náboji tenzidu. Rozdílně tomu ovšem je u transportních vlastností, kde micelární vliv je výrazný. Morfologie těchto systémů je taktéž ovlivněna jen do určité míry, což koreluje s výše zmíněným.

V rámci této práce, byla hojně využívána metoda SEM, se kterou byly studovány nejvhodnější typy úpravy vzorku pro pozorování. Byly pozorovány vzorky ve vysušeném xerogelovém stavu, ale i v hydrogelovém („nativním“) stavu, a to v řezu nebo na povrchu. Rozdíly mezi těmito přístupy byly diskutovány a pro konkrétní potřeby zhodnoceny.

Tato práce dokázala, že přidání amfifilů je možným přístupem k hydrogelové modifikaci. Za předpokladu využití těchto systémů jako prostředí pro živé tkáně, pro jehož využití mají tyto hydrogely předpoklady, by byla potřeba provést stejné experimenty i s buňkami. Z této práce lze vyvozovat předpoklady, jak by ony experimenty mohly dopadnout, jelikož právě amfifily měly vliv buněk mimikovat, ale v případě živé tkáně není možné spoléhat jen na předpoklady. Jelikož jsou medicínské aplikace jedním z hlavních potenciálních aplikačních cílů, tak kromě testů s živými buňkami se jako zřejmý další krok jeví experimentální činnost za podmínek napodobující prostředí lidského těla jako je např. práce při teplotě 37 °C nebo ve fyziologickém roztoku místo deionizované vody.

Předložená práce slouží jako náhled do základního výzkumu hydrogelových systémů modifikovaných amfifilními látkami. Jedná se o úvodní kapitolu, na které je možné stavět a rozvést výzkum hydrogelů s amfifily. Zejména ve směru různých amfifilních materiálů v kombinaci s dalšími hydrogelovými maticemi a dalšími charakterizačními technikami, pro které v této práci nebyl prostor. Takových kombinací může být nekonečně mnoho. Závěrem by bylo dobré si z této práce přebrat, že modifikace hydrogelů nemusí být vždy prováděna složitě a za účelem okamžitého aplikačního využití, zvláště když v tomto základním výzkumu jsou stále místa, kterým plně nerozumíme a existuje prostor nejen pro rozvinutí základního výzkumu, ale rozhodně také aplikačních možností.

7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ASWATHY, S.H., U. NARENDRAKUMAR a I. MANJUBALA, 2020. Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon*. 6(4). ISSN 24058440. Dostupné z: doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03719.
- [2] KULAR, Jaspreet K, Shouvik BASU a Ram I SHARMA, 2014. The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *Journal of Tissue Engineering*. 5. ISSN 2041-7314. Dostupné z: doi:10.1177/2041731414557112.
- [3] GECKIL, Hikmet, Feng XU, Xiaohui ZHANG, SangJun MOON a Utkan DEMIRCI, 2010. Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics. *Nanomedicine*. 5(3), 469-484. ISSN 1743-5889. Dostupné z: doi:10.2217/nmm.10.12.
- [4] GADJANSKI, Ivana, 2017. Recent advances on gradient hydrogels in biomimetic cartilage tissue engineering. *F1000Research*. 6. ISSN 2046-1402. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.12391.2.
- [5] PEKAŘ, Miloslav, 2015. Hydrogels with Micellar Hydrophobic (Nano)Domains. *Frontiers in Materials*. 1. ISSN 2296-8016. Dostupné z: doi:10.3389/fmats.2014.00035.
- [6] ZHANG, Yuchen, Qing CHEN, Zhengwei DAI, Yu DAI, Fan XIA a Xiaojin ZHANG, 2021. Nanocomposite adhesive hydrogels: from design to application. *Journal of Materials Chemistry B*. 9(3), 585-593. ISSN 2050-750X. Dostupné z: doi:10.1039/D0TB02000A.
- [7] TUNCABOYLU, Deniz C., Aslihan ARGUN, Melek Pamuk ALGI a Oguz OKAY, 2013. Autonomic self-healing in covalently crosslinked hydrogels containing hydrophobic domains. *Polymer*. 54(23), 6381-6388. ISSN 00323861. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymer.2013.09.051.
- [8] LIU, Jianhong a Lin LI, 2005. SDS-aided immobilization and controlled release of camptothecin from agarose hydrogel. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 25(2-3), 237-244. ISSN 09280987. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejps.2005.02.013.
- [9] LIU, Jianhong, Lin LI a Yiyu CAI, 2006. Immobilization of camptothecin with surfactant into hydrogel for controlled drug release. *European Polymer Journal*. 42(8), 1767-1774. ISSN 00143057. Dostupné z: doi:10.1016/j.eurpolymj.2006.03.005.
- [10] LIU, Jianhong a Lin LI, 2007. Diffusion of camptothecin immobilized with cationic surfactant into agarose hydrogel containing anionic carrageenan. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2007-12-15, 83A(4), 1103-1109. ISSN 1549-3296. Dostupné z: doi:10.1002/jbm.a.31445.
- [11] TEDESCHI, Annamaria, Finizia AURIEMMA, Rosa RICCIARDI, et al., 2006. A Study of the Microstructural and Diffusion Properties of Poly(vinyl alcohol) Cryogels Containing Surfactant Supramolecular Aggregates. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2006-11-01, 110(46), 23031-23040. ISSN 1520-6106. Dostupné z: doi:10.1021/jp061941m.
- [12] MANGIAPIA, Gaetano, Rosa RICCIARDI, Finizia AURIEMMA, et al., 2007. Mesoscopic and Microscopic Investigation on Poly(vinyl alcohol) Hydrogels in the Presence of Sodium Decylsulfate. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2007-03-01, 111(9), 2166-2173. ISSN 1520-6106. Dostupné z: doi:10.1021/jp0663107.
- [13] STOPPEL, Whitney L., Joseph C. WHITE, Sarena D. HORAVA, Surita R. BHATIA a Susan C. ROBERTS, 2011. Transport of biological molecules in surfactant–alginate composite

- hydrogels. *Acta Biomaterialia*. 7(11), 3988-3998. ISSN 17427061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2011.07.009.
- [14] FRISMAN, Ilya, Dror SELIKTAR a Havazelet BIANCO-PELED, 2012. Nanostructuring biosynthetic hydrogels for tissue engineering: A cellular and structural analysis. *Acta Biomaterialia*. 8(1), 51-60. ISSN 17427061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2011.07.030.
- [15] JU, Caoyun, Juan SUN, Peng ZI, Xiang JIN a Can ZHANG, 2013. Thermosensitive Micelles–Hydrogel Hybrid System Based on Poloxamer 407 for Localized Delivery of Paclitaxel. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 102(8), 2707-2717. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.23649.
- [16] WANG, YuJun, LiJuan CHEN, LiWei TAN, Qian ZHAO, Feng LUO, YuQuan WEI a ZhiYong QIAN, 2014. PEG–PCL based micelle hydrogels as oral docetaxel delivery systems for breast cancer therapy. *Biomaterials*. 35(25), 6972-6985. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2014.04.099.
- [17] YOM-TOV, Ortal, Ilya FRISMAN, Dror SELIKTAR a Havazelet BIANCO-PELED, 2014. A novel method for hydrogel nanostructuring. *European Polymer Journal*. 52, 137-145. ISSN 00143057. Dostupné z: doi:10.1016/j.eurpolymj.2014.01.004.
- [18] SHUKLA, Sandeep Kumar, A. Wasif SHAIKH, Nikhil GUNARI, A. K. BAJPAI a R. A. KULKARNI, 2009. Self assembled hydrophobic nanoclusters of poly(methyl methacrylate) embedded into polyvinyl alcohol based hydrophilic matrix: Preparation and water sorption study. *Journal of Applied Polymer Science*. 2009-02-05, 111(3), 1300-1310. ISSN 00218995. Dostupné z: doi:10.1002/app.29155.
- [19] INOUE, Tadaaki, Guohua CHEN, Katsuhiko NAKAMAE a Allan S HOFFMAN, 1997. A hydrophobically-modified bioadhesive polyelectrolyte hydrogel for drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 49(2-3), 167-176. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/S0168-3659(97)00072-2.
- [20] KIM, Yang-Hee, Hiroyuki FURUYA a Yasuhiko TABATA, 2014. Enhancement of bone regeneration by dual release of a macrophage recruitment agent and platelet-rich plasma from gelatin hydrogels. *Biomaterials*. 35(1), 214-224. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.103.
- [21] GUO, Mingyu, Louis M. PITET, Hans M. WYSS, Matthijn VOS, Patricia Y. W. DANKERS a E. W. MEIJER, 2014. Tough Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogels with Hydrogen-Bonding Network Junctions. *Journal of the American Chemical Society*. 2014-05-14, 136(19), 6969-6977. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja500205v.
- [22] BROMBERG, Lev, 2005. Intelligent hydrogels for the oral delivery of chemotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2005-11-04, 2(6), 1003-1013. ISSN 1742-5247. Dostupné z: doi:10.1517/17425247.2.6.1003.
- [23] THOMAS, Brian H., J. CRAIG FRYMAN, Kaifeng LIU a Jim MASON, 2009. Hydrophilic–hydrophobic hydrogels for cartilage replacement. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2(6), 588-595. ISSN 17516161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2008.08.001.
- [24] LEE, Soo Hyeon, Yuhan LEE, Sang-Woo LEE, Ha-Yeun JI, Ji-Hee LEE, Doo Sung LEE a Tae Gwan PARK, 2011. Enzyme-mediated cross-linking of Pluronic copolymer micelles for

- injectable and in situ forming hydrogels. *Acta Biomaterialia*. 7(4), 1468-1476. ISSN 17427061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2010.11.029.
- [25] MISSIRLIS, Dimitris, Nicola TIRELLI a Jeffrey A. HUBBELL, 2005. Amphiphilic Hydrogel Nanoparticles. Preparation, Characterization, and Preliminary Assessment as New Colloidal Drug Carriers. *Langmuir*. 2005-03-01, 21(6), 2605-2613. ISSN 0743-7463. Dostupné z: doi:10.1021/la047367s.
- [26] HAO, Jinkun a R. A. WEISS, 2011. Viscoelastic and Mechanical Behavior of Hydrophobically Modified Hydrogels. *Macromolecules*. 2011-12-13, 44(23), 9390-9398. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/ma202130u.
- [27] LI, Yan, Chuan YANG, Majad KHAN, Shaoqiong LIU, James L. HEDRICK, Yi-Yan YANG a Pui-Lai R. EE, 2012. Nanostructured PEG-based hydrogels with tunable physical properties for gene delivery to human mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 33(27), 6533-6541. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2012.05.043.
- [28] ZHANG, Hua, Penggang REN, Yanling JIN a Fang REN, 2019. Injectable, strongly compressible hyaluronic acid hydrogels via incorporation of Pluronic F127 diacrylate nanomicelles. *Materials Letters*. 243, 112-115. ISSN 0167577X. Dostupné z: doi:10.1016/j.matlet.2019.01.159.
- [29] WISNIEWSKA, Malgorzata Anna a John Georg SELAND, 2019. Investigating structure-dependent diffusion in hydrogels using spatially resolved NMR spectroscopy. *Journal of Colloid and Interface Science*. 533, 671-677. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2018.08.112.
- [30] ASSEM, Menna, Omneya Mohammed KHOWESSAH a Dalia GHORAB, 2019. Optimization and Evaluation of Beclomethasone Dipropionate Micelles Incorporated into Biocompatible Hydrogel Using a Sub-Chronic Dermatitis Animal Model. *AAPS PharmSciTech*. 20(4). ISSN 1530-9932. Dostupné z: doi:10.1208/s12249-019-1355-6.
- [31] HAQUE, Md. Anamul a Jian Ping GONG, 2013. Multi-functions of hydrogel with bilayer-based lamellar structure. *Reactive and Functional Polymers*. 73(7), 929-935. ISSN 13815148. Dostupné z: doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2013.01.016.
- [32] HASSAN, Puthusserickal Abdulrahiman a Santosh L. GAWALI, 2019. Directing Amphiphilic Self-Assembly: From Microstructure Control to Interfacial Engineering. *Langmuir*. 2019-07-30, 35(30), 9635-9646. ISSN 0743-7463. Dostupné z: doi:10.1021/acs.langmuir.8b02921.
- [33] WANG, Jiao, Weilin QI, Nana LEI a Xiao CHEN, 2019. Lamellar hydrogel fabricated by host-guest interaction between α -cyclodextrin and amphiphilic phytosterol ethoxylates. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 570, 462-470. ISSN 09277757. Dostupné z: doi:10.1016/j.colsurfa.2019.03.069.
- [34] ILYAS, Muhammad, Md. Anamul HAQUE, Youfeng YUE, Takayuki KUROKAWA, Tasuku NAKAJIMA, Takayuki NONOYAMA a Jian Ping GONG, 2017. Water-Triggered Ductile–Brittle Transition of Anisotropic Lamellar Hydrogels and Effect of Confinement on Polymer Dynamics. *Macromolecules*. 2017-10-24, 50(20), 8169-8177. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/acs.macromol.7b01438 .

- [35] TSUJII, Kaoru, Masaki HAYAKAWA, Tomohiro ONDA a Toyoichi TANAKA, 1997. A Novel Hybrid Material of Polymer Gels and Bilayer Membranes. *Macromolecules*. 1997-12-01, 30(24), 7397-7402. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/ma9705329.
- [36] HAQUE, Md. Anamul, Gen KAMITA, Takayuki KUROKAWA, Kaoru TSUJII a Jian Ping GONG, 2010. Unidirectional Alignment of Lamellar Bilayer in Hydrogel: One-Dimensional Swelling, Anisotropic Modulus, and Stress/Strain Tunable Structural Color. *Advanced Materials*. 2010-12-01, 22(45), 5110-5114. ISSN 09359648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201002509.
- [37] NASCIMENTO, M.H.M., M.K.K.D. FRANCO, F. YOKAICHYIA, E. DE PAULA, C.B. LOMBELLO a D.R. DE ARAUJO, 2018. Hyaluronic acid in Pluronic F-127/F-108 hydrogels for postoperative pain in arthroplasties: Influence on physico-chemical properties and structural requirements for sustained drug-release. *International Journal of Biological Macromolecules*. 111, 1245-1254. ISSN 01418130. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.01.064.
- [38] MISBAH, M. Hamed, Luis QUINTANILLA, M. ALONSO a J. Carlos RODRÍGUEZ-CABELLO, 2015. Evolution of amphiphilic elastin-like co-recombinamer morphologies from micelles to a lyotropic hydrogel. *Polymer*. 81, 37-44. ISSN 00323861. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymer.2015.11.013.
- [39] ZHANG, Juan, Zongli XIE, Anita J. HILL, Feng Hua SHE, Aaron W. THORNTON, Manh HOANG a Ling Xue KONG, 2012. Structure retention in cross-linked poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogel templated from a hexagonal lyotropic liquid crystal by controlling the surface tension. *Soft Matter*. 8(7), 2087-2094. ISSN 1744-683X. Dostupné z: doi:10.1039/C1SM06526B.
- [40] FORNEY, Bradley S. a C. ALLAN GUYMON, 2011. Fast Deswelling Kinetics of Nanostructured Poly(N -Isopropylacrylamide) Photopolymerized in a Lyotropic Liquid Crystal Template. *Macromolecular Rapid Communications*. 2011-05-18, 32(9-10), 765-769. ISSN 1022-1336. Dostupné z: doi:10.1002/marc.201100046.
- [41] SANANDAJI, Nima, Nils CARLSSON, Marina VOINOVA a Björn ÅKERMAN, 2006. Comparison of oligonucleotide migration in a bicontinuous cubic phase of monoolein and water and in a fibrous agarose hydrogel. *Electrophoresis*. 27(15), 3007-3017. ISSN 0173-0835. Dostupné z: doi:10.1002/elps.200500812.
- [42] MATHEWS, Patrick D. a Omar MERTINS, 2017. Dispersion of chitosan in liquid crystalline lamellar phase: Production of biofriendly hydrogel of nano cubic topology. *Carbohydrate Polymers*. 157, 850-857. ISSN 01448617. Dostupné z: doi:10.1016/j.carbpol.2016.10.071.
- [43] GU, Song, Lijie DUAN, Xiuyan REN a Guang Hui GAO, 2017. Robust, tough and anti-fatigue cationic latex composite hydrogels based on dual physically cross-linked networks. *Journal of Colloid and Interface Science*. 492, 119-126. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2017.01.002.
- [44] LI, Ang, Yunfei JIA, Shengtong SUN, et al., 2018. Mineral-Enhanced Polyacrylic Acid Hydrogel as an Oyster-Inspired Organic–Inorganic Hybrid Adhesive. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 10(12), 10471-10479. ISSN 1944-8244. Dostupné z: doi:10.1021/acsami.8b01082.

- [45] CUI, Chunyan, Tengling WU, Fei GAO, Chuanchuan FAN, Ziyang XU, Hongbo WANG, Bo LIU a Wenguang LIU, 2018. An Autolytic High Strength Instant Adhesive Hydrogel for Emergency Self-Rescue. *Advanced Functional Materials*. 28(42). ISSN 1616301X. Dostupné z: doi:10.1002/adfm.201804925.
- [46] FAN, Xianmou, Shaobing WANG, Yan FANG, Peiyuan LI, Weikang ZHOU, Zhengchao WANG, Mingfeng CHEN a Haiqing LIU, 2020. Tough polyacrylamide-tannic acid-kaolin adhesive hydrogels for quick hemostatic application. *Materials Science and Engineering: C*. 109. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2020.110649.
- [47] RAJABI, Negar, Mahshid KHARAZIHA, Rahmatollah EMADI, Ali ZARRABI, Hamidreza MOKHTARI a Sahar SALEHI, 2020. An adhesive and injectable nanocomposite hydrogel of thiolated gelatin/gelatin methacrylate/Laponite® as a potential surgical sealant. *Journal of Colloid and Interface Science*. 564, 155-169. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2019.12.048.
- [48] ARNO, Maria C., Maria INAM, Andrew C. WEEMS, et al., 2020. Exploiting the role of nanoparticle shape in enhancing hydrogel adhesive and mechanical properties. *Nature Communications*. 11(1). ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-020-15206-y.
- [49] ZHANG, Hongbin, Rui HAO, Xiangkui REN, Li YU, Huai YANG a Haifeng YU, 2013. PEG/lecithin-liquid-crystalline composite hydrogels for quasi-zero-order combined release of hydrophilic and lipophilic drugs. *RSC Advances*. 3(45). ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/c3ra44080j.
- [50] SHCHIPUNOV, Yu A., 2016. Lecithin. In: SOMASUNDARAN, P. *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. 3rd Edition. Boca Raton (Florida): CRC Press, s. 3674-3693. DOI: 10.1081/E-ESCS3-120000622. ISBN 978-1-4665-9045-8.
- [51] ELNAGGAR, Yosra S.R., Wessam M. EL-REFAIE, Magda A. EL-MASSIK a Ossama Y. ABDALLAH, 2014. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications. *Journal of Controlled Release*. 180, 10-24. ISSN 01683659. Dostupné z: doi:10.1016/j.jconrel.2014.02.004.
- [52] THOMPSON, Benjamin R., Brady C. ZARKET, E. Hunter LAUTEN, Samiul AMIN, Sivaramakrishnan MUTHUKRISHNAN a Srinivasa R. RAGHAVAN, 2020. Liposomes Entrapped in Biopolymer Hydrogels Can Spontaneously Release into the External Solution. *Langmuir*. 36(26), 7268-7276. ISSN 0743-7463. Dostupné z: doi:10.1021/acs.langmuir.0c00596.
- [53] LI, Dandan, Xueqin AN a Yao MU, 2019. A liposomal hydrogel with enzyme triggered release for infected wound. *Chemistry and Physics of Lipids*. 223. ISSN 00093084. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemphyslip.2019.104783.
- [54] TALAAT, Sara M., Yosra S. R. ELNAGGAR a Ossama Y. ABDALLA, 2019. Lecithin Microemulsion Lipogels Versus Conventional Gels for Skin Targeting of Terconazole: In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo Investigation. *AAPS PharmSciTech*. 20(4). ISSN 1530-9932. Dostupné z: doi:10.1208/s12249-019-1374-3.
- [55] GARNICA-PALAFIX, I.M., F.M. SÁNCHEZ-ARÉVALO, C. VELASQUILLO, et al., 2013. Mechanical and structural response of a hybrid hydrogel based on chitosan and poly(vinyl alcohol) cross-linked with epichlorohydrin for potential use in tissue engineering.

Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 25(1), 32-50. ISSN 0920-5063. Dostupné z: doi:10.1080/09205063.2013.833441.

- [56] HEGER, Richard, Martin KADLEC, Monika TRUDICOVA, Natalia ZINKOVSKA, Jan HAJZLER, Miloslav PEKAR a Jiri SMILEK, 2022. Novel Hydrogel Material with Tailored Internal Architecture Modified by “Bio” Amphiphilic Components—Design and Analysis by a Physico-Chemical Approach. *Gels*. 8(2). ISSN 2310-2861. Dostupné z: doi:10.3390/gels8020115.
- [57] HEGER, Richard, Natalia ZINKOVSKA, Monika TRUDICOVA, Martin KADLEC, Miloslav PEKAR a Jiri SMILEK, 2023. Lecithin as an Effective Modifier of the Transport Properties of Various Crosslinked Hydrogels. *Gels*. 9(5). ISSN 2310-2861. Dostupné z: doi:10.3390/gels9050367.
- [58] TRUDICOVA, Monika, Jiri SMILEK, Michal KALINA, Marcela SMILKOVA, Katerina ADAMKOVA, Kamila HRUBANOVA, Vladislav KRZYZANEK a Petr SEDLACEK, 2020. Multiscale Experimental Evaluation of Agarose-Based Semi-Interpenetrating Polymer Network Hydrogels as Materials with Tunable Rheological and Transport Performance. *Polymers*. 12(11). ISSN 2073-4360. Dostupné z: doi:10.3390/polym12112561.
- [59] MARTIN TORREJON, Virginia, Yanqiu DENG, Guidong LUO, Bingjie WU, Jim SONG, Song HANG a Dongmei WANG, 2021. Role of Sodium Dodecyl Sulfate in Tailoring the Rheological Properties of High-Strength Gelatin Hydrogels. *Gels*. 7(4). ISSN 2310-2861. Dostupné z: doi:10.3390/gels7040271.

8 VĚDECKÁ A PUBLIKAČNÍ ČINNOST

Články v impaktovaném časopise

HEGER, Richard, Martin KADLEC, Monika TRUDICOVA, Natalia ZINKOVSKA, Jan HAJZLER, Miloslav PEKAR a Jiri SMILEK, 2022. Novel Hydrogel Material with Tailored Internal Architecture Modified by “Bio” Amphiphilic Components—Design and Analysis by a Physico-Chemical Approach. *Gels*. 8(2). ISSN 2310-2861. Dostupné z: doi:10.3390/gels8020115 (IF: 4,6)

HEGER, Richard, Natalia ZINKOVSKA, Monika TRUDICOVA, Martin KADLEC, Miloslav PEKAR a Jiri SMILEK, 2023. Lecithin as an Effective Modifier of the Transport Properties of Various Crosslinked Hydrogels. *Gels*. 9(5). ISSN 2310-2861. Dostupné z: doi:10.3390/gels9050367 (IF: 4,6)

Konferenční příspěvky indexované v databázi WoS nebo Scopus

HEGER, Richard, Filip MRAVEC a Miloslav PEKAŘ. *The study of the hydrogel systems with micellar nanodomains and the effect of the pH changes on their properties*. 2020, 440-445. Dostupné z: doi:10.37904/nanocon.2020.3734

Konferenční příspěvky ostatní

HEGER, R.; MRAVEC, F. *Influence of pH and Its Changes on the System of Phase-Separated Hydrogels*. Studentská odborná konference Chemie je život - Sborník abstraktů. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2019. s. 48-48. ISBN: 978-80-214-5807-9.

HEGER, R.; PEKAŘ, M. *Characterization of Hydrogels with Amphiphilic Structures*. Studentská odborná konference CHEMIE JE ŽIVOT 2020 Sborník abstraktů. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2020. s. 66-67. ISBN: 978-80-214-5920-0.

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

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

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

HEGER, R.; PEKAŘ, M. *Amphiphilic Substances as Hydrogel Modifiers*. XXII. WORKSHOP OF BIOPHYSICAL CHEMISTS AND ELECTROCHEMISTS. 2022. s. 38-38.

HEGER, R.; PEKAŘ, M. *Physical Hydrogels Modified by Amphiphiles: Rheology as a Tool for Hydrogel Characterization*. Nanocon 2022 Abstracts 14th International Conference on Nanomaterials - Research & Application. Ostrava, CZ: Tanger Ltd., 2022. s. 90-91. ISBN: 978-80-88365-07-5.

Projekty

AKTION 82p6 (2019)

Study on viscoelastic and flow properties of “smart hydrogels” in micro- and macroscale with respect to their application potential

- Účast na projektu a pobyt na JKU (Univerzita Johana Keplera v Linci, Rakousko).

TIRSMZP719 (2020)

Forecasting waste production and determining the composition of municipal waste

- Účast na projektu a chemická analýza komunálního odpadu.

KInG VUT (2021)

Design and analysis of novel extracellular matrix mimicking materials with tailored internal architecture targeted for drug delivery systems

- Hlavní řešitel projektu, vedení projektu, správa financí, vedení týmu, publikace.

AKTION 94p1 (2022)

Deepening of knowledge about hydrogels with the controlled internal structure – CzechAustrian bilateral cooperation

- Účast na projektu a pobyt na JKU (Univerzita Johana Keplera v Linci, Rakousko).

9 ŽIVOTOPIS

Osobní informace

Jméno a příjmení Richard Heger
Datum narození 7. 9. 1993
Adresa A. Špetíka 1470, Valašské Meziříčí 757 01
Telefonní číslo +420 731 481 370
E-mail heger.ri@gmail.com

Vzdělání

2018–současnost doktorské studium (Ph.D.)
Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická
Fyzikální chemie

2016–2018 magisterské studium (Ing.)
Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická
Chemie pro medicínské aplikace

2013–2016 bakalářské studium (Bc.)
Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická
Chemie pro medicínské aplikace

2009–2013 střední škola (maturitní zkouška)
Gymnázium Františka Palackého Valašské Meziříčí

Pracovní zkušenosti

2023–současnost Eurofins BioPharma Product Testing Czech Republic s.r.o.
projektový manažer

2018–2023 Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická
technicko-hospodářský pracovník, výzkum, projekty, výuka

červen–srpen 2017 CS CABOT, spol. s r.o.
technologická stáž a práce v analytické laboratoři, testování vzorků
sazí

červen–srpen 2015/2016 Hepos, spol. s r.o.
technický pracovník, příprava tlakových zařízení pro revizní zkoušky
a měření tloušťky stěn pomocí ultrazvukového zařízení

Ostatní

Jazyky čeština, angličtina, němčina

ABSTRAKT

Předložená dizertační práce se zabývá vlivem amfifilních struktur na hydrogelové vlastnosti. Přidávky různých amfifilních látek spojené s tvorbou vysoce uspořádaných struktur ovlivňují mechanické, transportní a strukturní vlastnosti hydrogelů. Hlavní inspirací pro tento typ práce byla živá tkáň, přesněji extracelulární matrice, která se hydrokoloidy velmi často mimikuje, a právě její vysoká uspořádanost může za její unikátní vlastnosti. Poznatky získané z této tkáně byly aplikovány do hydrogelových systémů studovaných v této práci. Vhodnými zástupci pro tuto práci byly různé síťované hydrogelové matrice (fyzikálně síťovaná agaróza a želatina, iontově síťovaný alginát a chemicky síťovaná směs polyvinylalkoholu s chitosanem). Tyto hydrogelové systémy byly modifikovány přidávkou různých amfifilních látek. Lidskému tělu vlastním fosfolipidem, lecitinem, anebo různě nabitými klasičtějšími tenzidy (CTAB, SDS a Triton X-100). Experimentálně je tato práce rozdělena do tří oblastí, studium mechanických vlastností pomocí reologie, popis transportních vlastností pomocí uvolňovacích a průtokových experimentů s využitím různých modelových léčiv (rhodamin 6G, eosin B, amidová čern 10B, methylenová modř a riboflavin) a morfologická charakterizace pomocí SEM. Charakterizaci hydrogelových systémů byla podpořena dalšími technikami, které byly v této práci využity, jako jsou sušící a botnací experimenty, nebo sorpce plynů.

ABSTRACT

The submitted dissertation deals with the influence of amphiphilic structures on hydrogel properties. Additions of various amphiphilic substances associated with the formation of highly ordered structures affect the mechanical, transport and structural properties of hydrogels. The main inspiration for this type of work was living tissue, more precisely the extracellular matrix, which is often mimicked by hydrocolloids, and its high orderliness is responsible for its unique properties. The knowledge obtained from this tissue was applied to the hydrogel systems studied in this work. Various cross-linked hydrogel matrices (physically cross-linked agarose and gelatin, ionically cross-linked alginate and chemically cross-linked mixture of polyvinyl alcohol and chitosan) were suitable representatives for this work. These hydrogel systems were modified by the addition of various amphiphilic substances. The human body's own phospholipid, lecithin, or variously charged more classic surfactants (CTAB, SDS and Triton X-100). Experimentally, this work is divided into three areas, the study of mechanical properties using rheology, the description of transport properties using release and flow experiments using various model drugs (rhodamine 6G, eosin B, amide black 10B, methylene blue and riboflavin), and morphological characterization using SEM. The characterization of hydrogel systems was supported by other techniques used in this work, such as drying and swelling experiments or gas sorption.