

**ČESKÉ VYSOKÉ
UČENÍ TECHNICKÉ
V PRAZE**

**FAKULTA
BIOMEDICÍNSKÉHO
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ
PRÁCE**

2019

**KATEŘINA
KALETOVÁ**



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra přírodovědných oborů

**Příprava a charakterizace hydrogelových struktur pro biomedicínální
použití**

Preparation and characterization of hydrogel structures for biomedical use

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Optika a optometrie

Autor bakalářské práce: Kateřina Kaletová

Vedoucí bakalářské práce: Ing. Jirí Michálek, CSc.

Kladno 2019



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Kaletová** Jméno: **Kateřina** Osobní číslo: **456591**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra přírodovědných oborů**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Optika a optometrie**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Příprava a charakterizace hydrogelových struktur pro biomedicínální použití

Název bakalářské práce anglicky:

Preparation and characterization of hydrogel structures for biomedical use

Pokyny pro vypracování:

Zjistěte dostupné informace o vývoji materiálů pro kontaktní čočky. Zaměřte se na různé materiály z hlediska jejich výsledných vlastností, zejména botnavosti, indexu lomu a mechanických vlastností. Provedte rešerši v oblasti hydrogelů pro biomedicínální aplikace, zvláště pak pro buněčné kultivace a tkáňové inženýrství. Porovnejte jak jejich chemické složení, tak fyzikální strukturu a vlastnosti. Porovnejte použití různých hydrogelových materiálů a formulujte cíle pro experimentální část bakalářské práce, v níž si přípravu materiálu vhodných vlastností osvojíte a připravený materiál budete charakterizovat dostupnými fyzikálně-chemickými metodami.

Seznam doporučené literatury:

- [1] EFRON, N., Contact lens practice, ed. 2, St. Louis, Mo.: Butterworth Heineman, 2010, 510 s., ISBN 978-070-2047-633
- [2] SILVER, F.H., Biomaterials, medical devices, and tissue engineering: an integrated approach, ed. 1, New York: Chapman & Hall, 1994, ISBN 978-0-412-41260-8
- [3] HOWARD, D., BUTTERY, L.D., SHAKESHEFF, K.M., ROBERTS, S.J., Tissue engineering: strategies, stem cells and scaffolds, Journal of Anatomy, ročník 213, číslo 1, 2008, 66-72 s., DOI: 10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Jiří Michálek, CSc.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **19.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**

doc. Ing. Lenka Lhotská, CSc.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

Název Bakalářské práce: Příprava a charakterizace hydrogelových struktur pro biomedicinální použití

Abstrakt:

Tato práce se věnuje materiálům pro výrobu kontaktních čoček s následným zaměřením na hydrogely. První část se zabývá vývojem, rozdělením a charakteristickými vlastnostmi materiálů, které se využívají pro zhotovení kontaktních čoček. Posuzuje rozdílné vlastnosti materiálů v závislosti na obsahu jednotlivých komponentů. Druhá část se zabývá přípravou hydrogelů a popisuje jejich charakteristické vlastnosti. Následně se práce orientuje na využití hydrogelů v technických a biomedicinálních aplikacích, včetně tkáňového inženýrství. Její praktická část je zaměřena na přípravu a charakterizaci vybraných struktur. Rovnovážený obsah vody byl zjišťován dvěma metodami. První metoda byla založena na výpočtu rozdílných hmotností vzorků v suchém a v nabsátném stavu. Prostřednictvím Abbeho refraktometru byl změřen index lomu a z jeho hodnot byl pomocí přepočtové tabulky určen rovnovážný obsah vody. Zjištěné hodnoty navzájem korespondují a odpovídají dříve publikovaným měřením na podobných materiálech.

Klíčová slova:

Kontaktní čočky, materiály kontaktních čoček, hydrogely, charakteristické vlastnosti hydrogelů, příprava hydrogelů

Bachelor's thesis title: Preparation and characterization of hydrogel structures for biomedical use

Abstract:

This thesis deals with materials for the production of contact lenses and subsequent focus on hydrogel. The first part deals with the development, division and characteristics of the materials used for making contact lenses. It assesses different properties of materials depending on the content of the individual components. The second part deals with the preparation of hydrogel and describes its characteristic properties. Subsequently, the work focuses on the use of hydrogels in technical and biomedical applications, including tissue engineering. Its practical part is focused on the preparation and characterization of selected structures. The equilibrium water content was determined by two methods. The first method was based on the calculation of different weights between dry and swollen samples. The refractive index was measured by the Abbe refractometer and the equilibrium water content was determined from its refractive index. Measured values are corresponding to each other and correspond to previously published measurements on similar materials.

Key words:

contact lenses, materials of contact lenses, hydrogel, characteristic properties of hydrogel, preparation of hydrogels

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Jiřímu Michálkovi, CSc., za odborné vedení práce a cenné rady při jejím zpracování.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „*Příprava a charakterizace hydrogelových struktur pro biomedicinální použití*“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne

.....

podpis

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Teoretická část	3
2.1. Kontaktní čočky	3
2.1.1. Historie kontaktních čoček.....	3
2.1.2. Materiály pro výrobu kontaktních čoček	6
2.1.3. Charakteristické vlastnosti kontaktních čoček	12
2.2. Hydrogely	14
2.2.1. Příprava hydrogelů	14
2.2.2. Typy hydrogelů	15
2.3. Charakteristické vlastnosti.....	17
2.3.1. Optické vlastnosti	17
2.3.2. Botnavost	18
2.3.3. Mechanické vlastnosti.....	18
2.3.4. Transportní vlastnosti	19
2.4. Využití hydrogelů.....	20
2.4.1. Biomedicínální aplikace.....	21
2.4.2. Technické aplikace	28
3. Cíle následné práce	29
4. Experimentální část.....	30
4.1. Použité materiály.....	30
4.2. Použité přístroje	33
4.3. Postup přípravy polymerů.....	37
4.4. Postup měření.....	39
4.5. Výsledky měření	41
5. Diskuze	49
6. Závěr	52
Seznam použité literatury.....	54
Seznam symbolů a zkratk.....	59
Seznam obrázků.....	60
Seznam tabulek	61

1. Úvod

Hydrogelové materiály existují téměř šedesát let. Predikovány a následně vyvíjeny byly již v padesátých letech minulého století. Díky svým jedinečným vlastnostem mají široké využití a jejich podobnost s živou tkání otevírá mnoho příležitostí aplikace v biomedicínských sférách. Setkat se s nimi můžeme v méně náročných produktech, jako jsou třeba obvazové či hygienické potřeby, nebo i ve vysoce sofistikovaných strukturách jako jsou umělé tkáně.

Dále se tento materiál používá pro výrobu kontaktních čoček, nitroočních čoček, různých implantátů, expandérů, již zmíněných hygienických výrobků. S hydrogely se rovněž setkáváme jako s podpůrnými konstrukcemi v tkáňovém inženýrství a využívají se také jako speciální nosiče dopravující léčivé složky do organismu. Kromě medicínálních mají i řadu technických aplikací.

Hydrogel má specifické vlastnosti. Jedná se o trojrozměrnou hydrofilní síťovanou strukturu, se schopností absorbovat velké množství vody nebo biologické tekutiny. Právě kvůli jeho vysokému obsahu vody, pórovitosti a měkké konsistenci může simulovat přírodní živé tkáně. Jeho velká variabilita nastavitelnosti vlastností, jako jsou např. mechanické vlastnosti nebo botnavost, dále určuje jeho výsledné použití. Hydrogely jsou výjimečné, jak ve své chemické struktuře, kdy mohou tvořit chemicky stabilní systém nebo mohou být připraveny jako degradovatelné, tak i ve své fyzikální struktuře, kdy mohou být připravovány jako homogenní materiály nebo definovaně porézní.

Poprvé popsali hydrogel na bázi poly(2-hydroxyethylmethakrylátu) (PHEMA) v roce 1960 Otto Wichterle a Drahošlav Lím jako syntetický biokompatibilní materiál vhodný mimo jiné pro výrobu kontaktních čoček. Materiál pro kontaktní čočky musí splňovat hned několik kritérií, aby byl vhodný k aplikaci. Důležitá je jeho dostatečná smáčivost, botnavost a vhodné mechanické vlastnosti. Důležitá je rovněž tvarovatelnost a zpracovatelnost materiálu, aby mohlo být dosaženo vhodných tvarových a optických parametrů pro pokrytí široké škály potřeb, respektive individuálních požadavků klientely. V dnešní době představují kontaktní čočky oblíbenou a moderní korekční pomůcku refrakčních vad. Nové materiály a technologie při výrobě kontaktních čoček umožnily aplikaci i u pacientů, u kterých by korekce refrakčních vad kontaktními čočkami dříve vůbec nebyla možná. Díky tomu se nyní čočky používají nejenom u sférických refrakčních vad, ale i u vysokých refrakčních vad, astigmatismu, presbyopie, anizometropie a dalších. Hydrogelové materiály pro výrobu kontaktních čoček jsou oblíbené u svých nositelů a mají dlouholetou tradici. Nicméně mají svá omezení a limitní

propustnost pro kyslík. Nové silikonhydrogelové materiály svou zvýšenou propustností pro kyslík dokáží případné problémy s hypoxií eliminovat.

Vývoj hydrogelových materiálů v biomedicínálních aplikacích neustále pokračuje a jedním z novějších oborů je studium mikrogelů a nanogelů. V hydrogelových strukturách existuje značná rozmanitost strukturních jednotek, jak přírodních (kolageny, fibriny), tak syntetických materiálů (estery, amidy, soli akrylových kyselin a mnohé další). Proto jsou jejich výsledné vlastnosti velice variabilní.

V této práci se budu především věnovat vývoji hydrogelových materiálů pro výrobu kontaktních čoček. Budu srovnávat jejich výhody a nevýhody oproti ostatním materiálům ve výrobě kontaktních čoček používaným. Následně se zaměřím i na další biomedicínální aplikace jako je tkáňové inženýrství nebo řízené uvolňování léčiv. V její praktické části se pak zaměřím na přípravu a charakterizaci vybraných struktur, potenciálních kandidátů pro vybranou biomedicínální aplikaci.

2. Teoretická část

2.1. Kontaktní čočky

2.1.1. Historie kontaktních čoček

Řada výzkumníků usilovala o nalezení vhodné aplikace optického systému s cílem změnit refrakční stav oka. Do 19. století se jednalo spíše jen o pokusy a porozumění fungování akomodačního procesu. Rovněž se snažili nalézt způsob, jak změnit mohutnost rohovky, jakožto prvního lomného prostředí oka. Historie kontaktních čoček sahá až k Leonardu da Vinci. Historik je považován za průkopníka a objevitele optického systému měnícího mohutnost rohovky s následnou změnou kvality zrakové ostrosti. Popsal metodu přímé změny optických vlastností rohovky pomocí ponoření oka do mísy s vodou. Téměř o století a půl později, ve stejném duchu pokračoval René Descartes. V roce 1636 navrhl optické zařízení umístěné přímo na rohovku. Jednalo se o skleněnou trubici naplněnou vodou, která byla ukončená čirou skleněnou čočkou. Tento koncept sice nebyl zcela praktický, nicméně postuloval zásadní principy v historickém vývoji kontaktních čoček. [1,3,4,12,14]

Mechanismus akomodace zaujal i anglického vědce Thomase Younga, který v roce 1801 zkonstruoval modifikované optické zařízení měnící ostrost zraku. Jeho zařízení vycházelo právě ze základních poznatků Reného Descarta. Skládalo se z trubice, která byla kratší a širší, v porovnání s předešlou konstrukcí a která se přikládala k orbitální části. Další pokrok v oblasti kontaktních čoček učinil v roce 1845 anglický astronom Sir John Herschel. Přišel na nové možnosti, jak korigovat nepravidelnost rohovky. Hlavním přínosem jeho práce byla snaha zhotovovat kontaktní čočky tak, aby co nejvíce odpovídaly nepravidelnostem rohovky pomocí broušení vnitřní křivky skleněné čočky. Pro zajištění pohodlí nositelů umístil čočku přímo na rohovku pomocí gelu živočišného původu (animal jelly). Další způsob zhotovení kontaktních čoček spočíval v otisknutí průhledného media do formy s podobnými parametry rohovky. [1,5,6,12]

Koncem 19. století bylo zhotoveno několik sklerálních čoček ze skla. Nejprve byly vyráběny z foukaného skla, později se přešlo na metodu broušení. Adolf Eugene Fick, německý oftalmolog, v roce 1888 jako první popsal postup výroby a aplikaci kontaktních čoček. Jako první rovněž použil termín „kontaktní čočka“. Aplikaci prvních kontaktních čoček měnící

optickou mohutnost rohovky provedl August Müller. V roce 1889 popsal korekci své vlastní vysoké myopie pomocí sklerální kontaktní čočky s optickou mohutností. [2,14]

Další vývoj přišel po necelém půl století, kdy společnost Rohm & Hass uvedla v roce 1936 na trh transparentní poly(methylmethakrylát) (PMMA). Ve stejném roce ve Spojených Státech popsal Wiliam Feinbloom kontaktní čočky s jeho použitím. Sklerální čočka byla složená z centrální čiré části (sklo) a z okrajové části z PMMA. Brzy poté byly tvrdé kontaktní čočky vyráběny soustružením pouze z PMMA. V únoru 1948 Američan Kevin Touhy získal patent na výrobu tvrdých korneálních čoček z PMMA. Zaznamenal tak významný pokrok v konstrukci i v designu čoček. Výsledkem byla malá, lehká kontaktní čočka s vysokou optickou kvalitou. [7,12]

Dalším významným mezníkem ve vývoji materiálů pro výrobu kontaktních čoček byl rok 1960, kdy Otto Wichterle a Drahoslav Lím publikovali práci [4] popisující syntetický biokompatibilní materiál vhodný pro výrobu kontaktních čoček, hydrogel na bázi poly(2-hydroxyethylmethakrylátu) (PHEMA). Během vánoc v roce 1961 sestavil O. Wichterle z dětské stavebnice Merkur první „čočkostroj“ (zařízení na rotační odlévání kontaktních čoček) a vyrobil na něm několik čoček z PHEMA. Ještě před koncem roku podal patentovou přihlášku na Hydrofilní měkkou kontaktní čočku a způsob její výroby. [32] Licenci na tuto technologii v roce 1965 koupila firma National Patent Development Corporation (NPDC). Ta ji pak o rok později formou sublicence poskytla společnosti Bausch & Lomb, která optimalizovala způsob výroby, připravovala marketingovou podporu a distribuční kanály, a když získala schválení od FDA (Food and Drug Administration) pro výrobu a distribuci PHEMA kontaktních čoček, uvedla konečně v roce 1972 na světový trh první měkké hydrogelové čočky. Výroba z tohoto nového materiálu okamžitě slavila úspěch. Hlavně ve spojitosti s pohodlím při nošení a dobrou biokompatibilitou. Nicméně laboratorní i klinické poznatky poukazovaly na nedostatečnou propustnost kyslíku těchto kontaktních čoček. [4,8,14,14]

Tradiční tvrdé čočky z PMMA měly dvě nevýhody: nepropouštěly kyslík ani žádné vodorozpustné nízkomolekulární látky. První handicap v roce 1974 vyřešil Norman Gaylord. Podařilo se mu propojit krátké polysiloxanové řetězce se strukturami (meth)akrylátového typu. Vytvořil tak nový materiál známý jako silikon akrylát. Tím položil základ výrobě tuhých plynopropustných čoček (Rigid Gas Permeable – RGP). [2,9]

Měkké kontaktní čočky pacienti obvykle nosili až do té doby, dokud jim byly pohodlné. K jejich výměně přistupovali až tehdy, když je čočky začaly dráždit, přestávaly být průhledné

nebo dostatečně flexibilní. Bylo patrné, že se v čočkách usazovaly depozita bílkovinné povahy. Často docházelo k znehodnocení čoček, ale i k podráždění rohovky, které mohlo vyústit do vážnějších komplikací. To byla jedna z největších nevýhod čoček s delším časovým horizontem výměn. Plánovaná výměna a zkrácení její doby byly výborným řešením problému. Nicméně vysoká výrobní cena původně snižovala atraktivitu čoček s vyšší frekvencí výměny. Skupina dánských odborníků vedená Michaelem Bayem navrhla řešení, jak výrobní ceny snížit. Nový produkt známý jako „Danalens“ dorazil na skandinávský trh v roce 1984. Farmaceutický gigant Johnson & Johnson dánskou technologii odkoupil a následně přepracoval. V roce 1988 byly na trh uvedeny Acuvue čočky s plánovanou výměnou. Později v roce 1994 ve Velké Británii, firma Johnson & Johnson uvedla na trh první jednodenní čočky „1-day Acuvue“. Ovšem od uvedení prvních hydrogelů, s cílem zvýšení propustnosti pro kyslík, byly až do konce 20. století neustále vyvíjeny další, výšeboťnavé, hydrogelové materiály, a to na bázi kopolymerů 2-hydroxyethylmethakrylátu s kyselinou methakrylovou, glycerolmethakrylátem, akrylamidy, N-vinylpyrrolidonom, nebo jiných kopolymerů vinylpyrrolidonu nebo polyvinylalkoholu. [10,12,13,14]

Další významný mezník v průmyslu kontaktních čoček zaznamenaly nové materiály s vysokou propustností kyslíku - silikonhydrogely. Vývoj takových čoček vyřešil hlavní problém hypoxie a silikonhydrogely se tak staly vhodným materiálem i pro výrobu čoček s prodlouženým nošením. První čočky, které využívaly vysoké propustnosti pro kyslík polysiloxanových řetězců Si - O - Si byly vyrobeny ze silikonových elastomerů již v roce 1965. Stejně jako tvrdé čočky, i měkké kontaktní čočky ze silikonových elastomerů neobsahují vodu, tedy ani nepropouští vodorozpustné nízkomolekulární látky a ionty. Tím, že silikon zajišťuje vysokou propustnost pro kyslík a oxid uhličitý je zajištěn minimální zásah do procesu okysličování rohovky. Propustnost pro kyslík silikonových elastomerů byla vůbec nejvyšší dosažená v kontaktologické historii. Avšak v důsledku kombinace jejich měkkosti a hydrofobního povrchu velmi těsně přiléhaly k rohovce, takže při vyjímání kontaktních čoček z oka došlo k poškození rohovky, a to v několika případech již během jejich testování. Proto se vývoj materiálů pro kontaktní čočky ubíral jiným směrem. Krátké polysiloxanové řetězce, tzv. TRIS struktury, byly použity v RGP čočkách a v první generaci silikonhydrogelových čoček, které uvedly na trh společnosti CIBA Vision a Bausch & Lomb jako první v roce 1998. Silikonhydrogelové materiály se nadále vyvíjely. Dnes se distribuují silikonhydrogelové čočky již třetí generace. Jejich materiály vycházejí z delších polysiloxanových řetězců se

zabudovanými funkčními skupinami, které jsou schopné zajistit vyšší hydrataci při vysokých hodnotách propustnosti pro kyslík [2,11,14]

2.1.2. Materiály pro výrobu kontaktních čoček

Jedná se o materiály, které jsou v přímém kontaktu s rohovkou. Tím musí splňovat řadu požadavků, přičemž největší důraz je kladen na dobrou kompatibilitu s prostředím a tkáněmi předního segmentu oka. Využívají se ke korekci zrakové ostrosti, takže musí mít dobrou optickou kvalitu a s ohledem na oční tkáň i další vhodné fyzikálně chemické charakteristiky, např. mechanických nebo transportních vlastností. Vyrábějí se převážně z polymerních sítí. Měkké kontaktní čočky se lépe přizpůsobují tvaru oka a zakrývají rohovku i limbus. Takové přilnutí k rohovce je možné právě díky měkkosti a flexibilitě čočky. Měkká kontaktní čočka leží na oku na vrstvičce slzného filmu, který interaguje s materiálem čočky. Naopak tvrdé kontaktní čočky jsou pevné a tvarově stálé. Pro zajištění pohodlnosti a vhodného umístění tak, aby dobře seděly na oku, musejí být čočky správně aplikované podle rohovkové topografie, a to s co nejvyšší přesností. Tvrdé korneální kontaktní čočky zakrývají pouze rohovku, nikoli limbus. Na jejich stabilní aplikaci se rovněž podílí slzný film. [1,15,16]

Kategorizace kontaktních čoček podle materiálu

- **Tvrdé** - tvrdé, nepropustné (sklo, PMMA)
 - tvrdé, plynopropustné (RGP materiál)
- **Měkké** - hydrofobní - měkké silikonové
 - hydrofilní/hydrogelové - hydrogelové standartní (PHEMA)
 - hydrogelové výšebotnavé
 - hybridní/silikonhydrogelové [14]

Mezinárodní klasifikace kontaktních čoček

Následující přehled slouží pro usnadnění orientace v materiálech pro kontaktní čočky. Vychází z mezinárodní klasifikace Asociace výrobců kontaktních čoček (ACLM), která zahrnuje většinu materiálů na trhu dostupných čoček (z historických důvodů nezahrnuje silikonhydrogely a polyvinylalkohol). Rozděluje je do dvou základních skupin FOCON (tvrdé kontaktní čočky) a FILCON (měkké kontaktní čočky). Materiály jsou řazeny podle typických chemických skupin a dále je každá skupina dělena podle toho, kolik materiál obsahuje ionizovaných monomerů. [18,19,20]

Materiály pro tvrdé kontaktní čočky: FOCON

Skupina 1a

Téměř čistý polymethylmethakrylát (PMMA), (99%). Tento materiál byl prvním polymerem, který ve výrobě kontaktních čoček v širším měřítku nahradil sklo. PMMA je výjimečný pro své vynikající optické vlastnosti, pro svou odolnost a nenáročnou zpracování. Hodnota propustnosti pro kyslík 0.

Skupina 1b

V této skupině jsou zařazeny kopolymery PMMA obsahující maximálně 10% jiných monomerů. Hodnoty Dk se rovněž pohybují kolem 0.

Skupina 2a

Materiál z této skupiny je prakticky čistý acetobutyrát (CAB). Propustnost pro kyslík je již o něco vyšší a řadí se tak mezi plynopropustné materiály pro výrobu kontaktních čoček. Dk hodnoty se pohybují kolem 2-8.

Skupina 2b

Homopolymerní směsi nebo kopolymery CAB a jiných monomerů.

Skupina 3

Ve 3. skupině jsou zařazeny kopolymery jednoho nebo více alkylnymethakrylátů s jedním nebo více siloxanylmethakryláty, plus jiné síťovadla a smáčivé monomery. Hodnoty Dk jsou vyšší než 6.

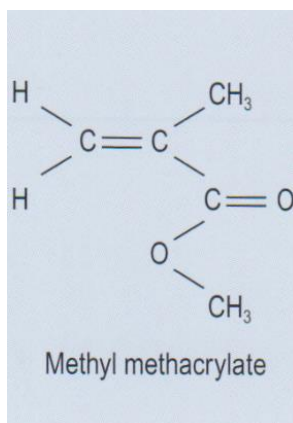
Skupina 4

Tvrde kontaktní čočky z materiálu obsahujícího krátké řetězce polysiloxanů. Čočky z tohoto materiálu mají již lepší propustnost pro kyslík, hodnoty Dk se pohybují od 8 do 120.

Skupina 5

Kopolymery jednoho nebo více alkylmethakrylátů anebo siloxanymethakrylátů. Dále se obsahují síťovadlo, smáčivé monomery a minimálně 5 hmotnostních % fluoroalkylmethakrylátů nebo jiných monomerů, které obsahují fluor. Materiál z této skupiny nabývá hodnot Dk vyšších než 20 (dnes i 120 a více).

Skupiny jsou řazeny podle stoupající propustnosti pro kyslík. [19,20]



Obrázek 1: Mehtylmethakrylá [9]

Materiály pro měkké kontaktní čočky: FILCON

Skupina 1a

Téměř čistý poly(2-hydroxyethylmethakrylát) obsahující ionizované složky (kyselina methakrylová), které nepřesahují 0,2%.

Skupina 1b

Téměř čistý polyHEMA. Obsah ionizovaných složek je větší jak 0,2%.

Skupina 2a

Měkké kontaktní čočky v této skupině jsou kopolymery HEMA nebo jiných hydroxyalkylmethakrylátů obsahující ionizované složky nepřesahující 0,2%.

Skupina 2b

Kopolymery HEMA nebo jiných hydroxyalkylmethakrylátů obsahující ionizované složky, které nabývají hodnot vyšších jak 0,2%.

Skupina 3a

Kopolymery HEMA s N-vinylaktamem nebo alkylakrylamidem, který obsahuje méně než 0,2% ionizovaných složek.

Skupina 3b

Stejně jako ve skupině 3a, obsah ionizovaných složek je vyšší než 0,2%.

Skupina 4a

Materiály v této skupině sestávají z kopolymerů alkylmethakrylátu a alkylakrylamidu anebo N-vinyllaktamu s obsahem ionizované složek, který nepřevyšuje hodnotu 0,2%.

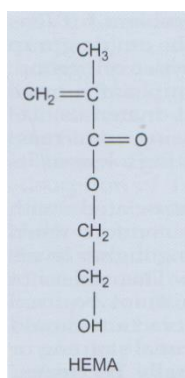
Skupina 4b

Stejně jako ve skupině 4a, obsah ionizovaných složek je vyšší než 0,2%.

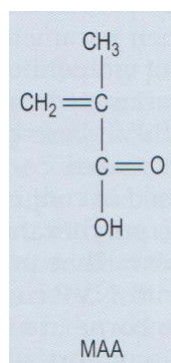
Skupina 5

Měkké kontaktní čočky z této skupiny jsou z materiálu, který je tvořen polysiloxany. Jedná se o materiál s nejvyšší propustností pro kyslík. Je hydrofobní, na rozdíl od všech ostatních skupin.

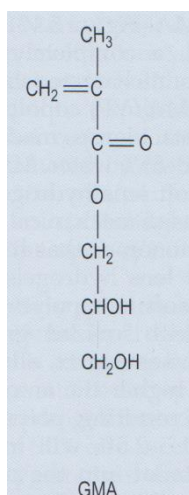
Skupiny jsou opět členěny podle stoupajících hodnot propustnosti kyslíku. Materiály ve skupinách Filcon b v závislosti na hodnotách pH vykazují změnu v rovnovážném stupni nabotnutí. U čoček z těchto materiálů je tedy třeba při čištění, dezinfekci a konzervaci používat jen pufrované prostředky. [18,20]



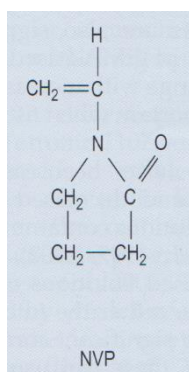
Obrázek 2: 2-hydroxyethylmethakrylá [9]



Obrázek 3: Kyselina methakrylová [9]



Obrázek 4: Glycerolmethakrylát [9]



Obrázek 5: N-vinylperrolidon [9]

Food and Drug Administration (FDA) klasifikační systém

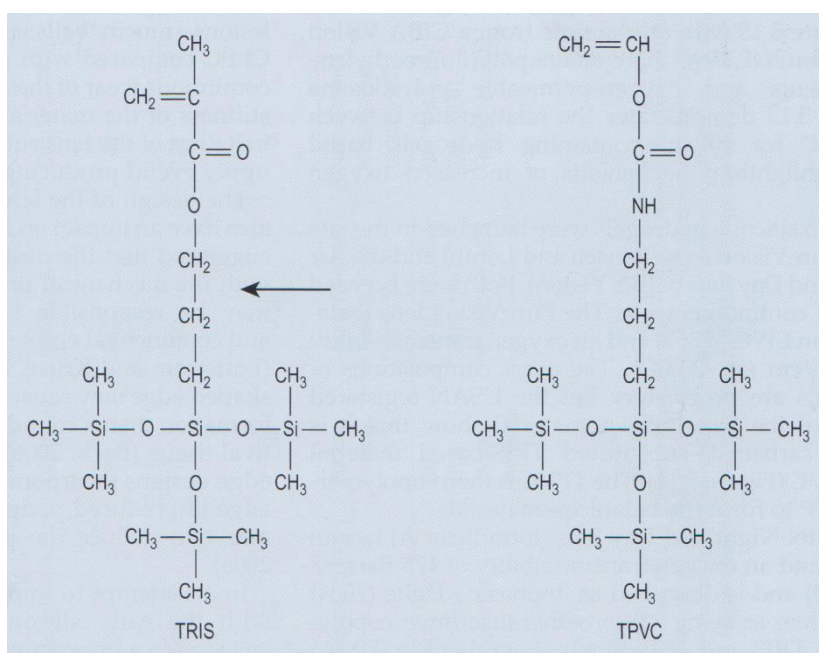
FDA dělí materiály pro výrobu měkkých kontaktních čoček do čtyř skupin. Rozděluje materiál podle obsahu vody a podle obsahu kyseliny methakrylové, který určuje, zda je struktura ionogenní, či neionogenní. [9,11]

- I) Materiál s nízkým obsahem vody (<50%), neionogenní.
- II) Materiál s vysokým obsahem vody (>50%), neionogenní.
- III) Materiál s nízkým obsahem vody (<50%), ionogenní.
- IV) Materiál s vysokým obsahem vody (>50%), ionogenní [18,20]

Silikonhydrogelové materiály

Protože vznikly až později a pro svou jedinečnost, vymykají se silikonhydrogely klasifikaci podle ACLM. Proto jim věnuji samostatný odstavec.

Snahy o propojení hydrogelových materiálů s polysiloxany, s cílem kombinovat jejich dobré vlastnosti, spadají do začátku sedmdesátých let 20. století. Problém byl propojit dvě zcela odlišné struktury, hydrofilní a hydrofobní tak, aby naopak nedošlo ke zhoršení jejich jednotlivých výjimečných vlastností a aby nedošlo k oddělení těchto fází, aby mohl vzniknout homogenní, transparentní materiál. Řešení nebylo jednoduché, a přestože první patent na silikonhydrogelový materiál byl podán už v roce 1979, bylo třeba spojit nemalý duševní potenciál a finanční prostředky, aby se první silikonhydrogely dostaly na světový trh o téměř 20 let později, (1998-1999). Prvním způsobem, jak překonat rozdíl v rozdílné polaritě (tedy i hydrofilitě) hydrogelových monomerů a polysiloxanů bylo využití Gaylordova typu silikonmethakrylátového monomeru TRIS. Jiný představuje použití blokových makromonomerů, které ve svých řetězcích nesou bloky jak hydrofilní, tak siloxanové. [18,31]



Obrázek 6: TRIS, TPVC [9]

Silikonhydrogelové čočky 1. generace

Koncem devadesátých let (1998-1999, podle teritoria) byly na světový trh uvedeny první dva typy silikonhydrogelových čoček. Jednalo se o čočky Pure Vision uvedené firmou Bausch & Lomb a čočky Night and Day firmy CIBA Vision. Pure Vision čočky (Balafilcon A) obsahovaly 36% vody s transmisibilitou 110 Barrer/cm. Tento materiál vzniká kopolymerizací TPVC a NVP. Čočky Night and Day (Lotrafilcon A) obsahovaly pouze 24% vody s transmisibilitou 175 Barrer/cm. Povrch obou dvou materiálů byl značně hydrofobní a smáčivost nebyla kontinuální, proto bylo zapotřebí povrchových úprav prostřednictvím plasmatické oxidace, respektive plasmatického povlékání. Tato úprava potahuje čočku tenkou hydrofilní vrstvou a tak zajistí stejnou smáčivost.

Silikonhydrogelové čočky 2. generace

V letech 2004 až 2005 byly vyvíjeny silikonhydrogelové čočky 2. generace. Cílem bylo zlepšení povrchových a mechanických vlastností. Jednalo se o kontaktní čočky se zvýšeným obsahem vody na úkor propustnosti kyslíku. Výsledkem bylo pohodlnější nošení v porovnání s předešlým materiálem.

Silikonhydrogelové čočky 3. generace

V roce 2006 se na světovém trhu objevují silikonhydrogelové čočky 3. generace. Jsou složeny z dlouhých silikonových řetězců obsahujících vhodné polární funkční skupiny, které, vytvářejí příležitosti pro tvorbu vodíkových můstků a zvyšují tak jejich schopnost přijímat vodu. Tím je při vysoké propustnosti pro kyslík dosaženo i vyššího obsahu vody, takže není třeba žádných dalších povrchových úprav. [18]

2.1.3. Charakteristické vlastnosti kontaktních čoček

Transparentnost

Pro dosažení maximální zrakové ostrosti musí být materiál kontaktních čoček dostatečně transparentní, tak aby nesnižoval kvalitu vidění. V závislosti s tím, jak polymery propouštějí světelné paprsky, materiály pak jsou buď zcela průhledné (transparentní), průsvitné, nebo opakní (neprůhledné). Transparentnost je dána fyzikálně, chemickými vlastnostmi a může být

ovlivněna výrobními postupy. Proto dosáhnout zcela transparentního materiálu není úplně možné. Světelné paprsky vždy budou částečně absorbovány, odraženy a rozptylovány při střetnutí s optickým materiálem. [34]

Mechanické vlastnosti

Mechanické vlastnosti jsou velmi důležité pro výsledný komfort, zrakovou kvalitu, trvanlivost a pro manipulaci s kontaktními čočkami z určitého materiálu. Ovlivňují odolnost materiálu a jeho deformovatelnost, respektive tvarovou stabilitu. [18]

Strukturní pevnost je materiálová vlastnost, která popisuje odolnost materiálu proti progresi, již vzniklém defektu. Provádí se například tzv. kalhotkovým testem.

Tažnost je deformace při přetržení, neboli maximální deformace.

Pevnost je napětí při přetržení. [21]

Modul pružnosti (elasticity) je definován jako poměr mezi napětím σ (v tahu nebo tlaku) a deformací ϵ . Určuje se jako směrnice počáteční přímkové části tahové křivky. Elastické materiály v porovnání s tuhými látkami vykazují nízké hodnoty modulu pružnosti. Při srovnání materiálů pro kontaktní čočky, hydrogely mají o něco nižší modul pružnosti než silikonhydrogely, zatímco RGP mají modul pružnosti zhruba o 3 řády vyšší. [15,21,30]

Povrchové vlastnosti

Smáčivost

Povrchová vlastnost smáčivost přímo ovlivňuje spolupráci kontaktní čočky se slzným filmem a její snášenlivost. Pojem smáčivost je definován jako sklon kapaliny k rozprostření se po celém povrchu materiálu. Charakterizuje se kontaktním úhlem.

Botnavost

Botnavost, neboli rovnovážná botnavost, je velmi důležitá veličina. Zvýšením rovnovážného obsahu vody v materiálu se zvýší propustnost pro kyslík a biokompatibilita, ale na úkor toho se sníží elasticita a index lomu materiálu. [18]

Propustnost pro kyslík

Každá kontaktní čočka představuje na oku jistou bariéru, která má vliv na fyziologii rohovky i slzného filmu. Rohovka je pod kontaktní čočkou zásobována několika způsoby. Difuzí přes čočku, slznou pumpou uplatňující se při pohybu čočky při mrkání a z limbální pleteně (pomocí cév kolem limbu).

V kontaktologii se udává propustnost kontaktní čočky pro kyslík pomocí veličiny Dk . Standartní měření této veličiny probíhá při teplotě 35°C, která je přibližně stejná jako teplota rohovky a výsledné hodnoty se udávají jako $Dk \cdot 10^{-11}$ Barrer. Hodnoty Dk jsou vždy měřeny pro kontaktní čočky o mohutnosti -3D. Dosažení maximální propustnosti materiálu pro nízkomolekulární látky se dá docílit pomocí snižování tloušťky čoček (tenkých, ultratenkých, perforovaných), nebo použitím materiálu s co nejvyšší permeabilitou Dk (silikonových, RGP, výšeboťnavých). [17,18]

Hydrogelové čočky standartní (40% vody) $Dk=8-12$

Hydrogelové čočky výšeboťnavé $Dk=20(55\% \text{ vody}), 30(70\%), 40(80\%)$

Tvrde plynopropustné (RGP)..... $Dk=8-120$

Silikonové čočky..... $Dk=100-200$

Silikonhydrogely $Dk=60-140$ [17]

2.2. Hydrogely

2.2.1. Příprava hydrogelů

Příprava hydrogelů se běžně provádí dvěma rozdílnými způsoby. Buďto pomocí polymerizace hydrofilních monomerů, při které je hydrofilní monomer polymerizován za přítomnosti polyfunkčního síťovacího činidla, nebo modifikací, dodatečným síťováním, již existujících polymerů, které jsou rozpustné ve vodě. Nejčastěji tedy hydrogel vzniká pomocí radikálové polymerizace skládající se ze tří po sobě jdoucích dějů, iniciace, propagace a terminace. Polymerizační směs, sestávající zpravidla z monomeru, síťovadla (v některých případech i z rozpouštědla nebo plniva) a iniciátoru, který zahajuje proces polymerizace.

Iniciátor se působením tepla, UV nebo jinou formou záření nebo chemickou aktivací rozdělí na dva volné radikály. Následně se na aktivní centrum volného radikálu připojí monomerní jednotka, přičemž se volný elektron posouvá na konec tohoto aduktu. Celý proces popsaný těmito dvěma reakcemi se nazývá iniciace. Následný proces propagace spočívá ve schopnosti vzniklého aduktu opakovaně připojovat další monomerní jednotky. Polymerní řetězec se tak prodlužuje, takže vznikající řetězce nakonec obsahují tisíce monomerních jednotek. Polymerizace může být ukončena dvěma způsoby. Buďto rekombinací, kdy dojde k vytvoření vazby mezi elektrony aktivních center dvou rostoucích, polymerních řetězců, nebo disproportionací. Disproportionace je spojena s přenosem elektronu a protonu mezi dvěma aktivními centry tak, že jeden řetězec končí jednotkou s násobnou vazbou, tedy nenasycený, druhý nasycený a obě centra přitom zaniknou. Výsledné vlastnosti hydrogelu lze ovlivnit nastavením podmínek polymerizace (např. teploty), nebo složením polymerizační směsi, tedy poměrem jednotlivých složek, respektive použitím rozpouštědla a jeho typem. Nejčastějšími rozpouštědly používanými při přípravě hydrogelů jsou voda a vodné roztoky solí, nebo polární organická rozpouštědla (např. glycerol).

Hydrogelové materiály používané při výrobě kontaktních čoček jsou většinou syntetické, vznikají radikálovou polymerizací akrylových monomerů nebo vinylpyrrolidonu. Proces probíhá ve vodném nebo jiném polárním prostředí, případně blokovou polymerizací. Polymerizace probíhající ve vodném prostředí lze následně dělit na homogenní a heterogenní. U homogenních je výsledný monomer rozpustný v daném rozpouštědle a u heterogenních je rozpustný monomer nikoli vznikající polymer. Zcela jiným způsobem je příprava hydrogelů za použití techniky suspenzní polymerizace. Výsledný hydrogel má vysokou botnavost a často se vyskytuje ve formě emulze. Reakční směs se skládá z iniciátoru, rozpouštědla, monomeru a stabilizátoru suspenze. Tato metoda slouží k přípravě sférických hydrogelových mikročástic o velikosti pohybující se od 1 μm do 1 mm. Jedná se o způsob přípravy hydrogelů pro následnou přípravu speciálních nosičů, které dopravují léčivé složky do organismu. [18,22,28,29]

2.2.2. Typy hydrogelů

Hydrogely mohou být kategorizovány podle různých kritérií. Podle původu můžeme dělit hydrogely na přírodní a syntetické. Dále je můžeme dělit podle polymerního složení, chemického složení, fyzikálních struktur, ale i dalších kritérií. [22,28,29]

Klasifikace podle původu

Charakteristickým zástupcem syntetického hydrogelu je struktura vzniklá radikálovou polymerizací. Takto vzniklé hydrogely se navzájem mohou lišit svými vlastnostmi v závislosti na hydrofilní povaze použitého monomeru a stupni síťování. Nejčastější jsou akrylátové a mehtakrylátové hydrogely. Přírodní hydrogely vznikají chemickým nebo fyzikálním síťováním polynukleotidů, polypeptidů a polysacharidů. Takto připravené hydrogely mají velmi dobrou biokompatibilitu, danou obdobou jejich struktur se strukturami strukturou živočichů a rostlin. Přírodními hydrogely jsou například glykosaminoglykany, které jsou součástí lidských tkání jako kosti, kůže, či šlachy. [22,29]

Klasifikace podle polymerního složení

Rozdílné metody přípravy hydrogelu následně materiál rozděluje do několika skupin.

Homopolymerní hydrogel je tvořen sítí z jednoho druhu monomeru, který tvoří základní konstrukční jednotku polymerní sítě.

Kopolymerní hydrogel se skládá ze dvou nebo více rozdílných monomerních jednotek s minimálně jedním hydrofilním komponentem. Uspořádání komponentů v polymerní síti může být blokové, či alternující.

Multipolymerní Hydrogel je tvořen dvěma nezávislými polymerními řetězci, které jsou tvořeny komponenty syntetické, nebo přírodní povahy.

Klasifikace podle konfigurace komponentů

Hydrogel může být dělen pomocí fyzikálních struktur a chemických složení na amorfní (nekrystalické), polokrystalický (struktura tvořená amorfni i krystalickou strukturou) a krystalický.

Klasifikace podle typu síťování

Hydrogely mohou být rozděleny do dvou kategorií na základě chemické, nebo fyzikální povahy síťování. Chemicky síťované struktury jsou permanentně spojeny, zatímco fyzikálně síťované struktury mají pouze přechodné vazby vznikající fyzikálními interakcemi, jako jsou iontové interakce, vodíkové vazby nebo hydrofobní interakce.

Klasifikace podle stability vazeb

Hydrogely můžeme dělit do dvou kategorií podle stability vazeb na permanentní a na reverzibilní.

Permanentní (chemické) gely jsou takto nazývány díky kovalentnímu síťování ve své struktuře. Vodíkové vazby jsou nahrazeny silnějšími a stabilnějšími kovalentními vazbami. Takový materiál dokáže dosáhnout rovnovážného zbotnalého stavu, který je závislý na interakci polymeru s vodnou složkou a hustoty síťování.

Reverzibilní (fyzikální) gel je struktura, kde molekuly drží při sobě prostřednictvím sekundárními vazbami a to včetně iontových, vodíkových vazeb a i hydrofobních interakcí. Mezi různými řetězci polymeru probíhají vazebné interakce, díky kterým nedochází k rozpouštění reverzibilního gelu. [22,29]

Klasifikace hydrogelu podle struktury

Homogenní struktura tvoří opticky čistou hmotu. Díky transparentnosti homogenních polymerů HEMA byly jeho první aplikace určeny pro oftalmologii.

Heterogenní struktura se naopak projevuje snížením optické čistoty. Tato struktura byla využita při přípravě membrán s inkorporovanými iontoměniči nebo v makroporézních hydrogelech. [23]

2.3. Charakteristické vlastnosti

Nejdůležitějšími vlastnostmi hydrogelu je schopnost zadržovat vodu a jeho permeabilita (propustnost). Tato struktura primárně váže vodu díky polárním hydrofilním skupinám. Hydrogely navzdory jejich nemalému obsahu vody vykazují vysoký stupeň pružnosti, který je velmi podobný jako u živých tkání. To hydrogely předurčuje jako vhodné kandidáty pro tvorbu umělých tkání. Další důležitou vlastností je tedy biokompatibilita. [24]

2.3.1. Optické vlastnosti

Hydrogel jako materiál pro výrobu kontaktních čoček musí splňovat určité optické vlastnosti. Takový materiál musí být dostatečně transparentní natolik, aby zřetelně nezhoršoval zrakovou ostrost. Propustnost světelných paprsků polymerní směsi je schopnost daného materiálu, která se dále dělí na transparentní (průhledný), translucenční (průsvitný), nebo opakní (nepřůhledný) v závislosti na propustnosti světelných částic materiálem. Obecně je transparentnost materiálu pro výrobu kontaktních čoček vyjádřena jako procento viditelného elektromagnetického spektra, které je schopno proniknout optickým rozhraním. Propustnost hydrogelu pro viditelné elektromagnetické spektrum je více než 90%. Jestliže transparence

hydrogelu klesá, je většinou způsobena separací vody a tím, že se v hydrogelu objevují oblasti s rozdílnými hodnotami indexu lomu. Hydrogelu vykazujícímu tento typ chování se naopak zlepšuje propustnost a zvýší se jeho pevnost. Pokud se separace vodné složky omezí, materiál znovu nabude své transparentnosti. Některé typy hydrogelu jsou známé ztrátou transparentnosti při změně tepelných podmínek. Index lomu je základní optická veličina charakterizující optické prostředí. Index lomu se zvyšujícím obsahem vody klesá. Například standardní hydrogelová čočka s obsahem vody 40 % má index lomu $n=1,435$, zatímco výšebohnatá hydrogelová čočka s obsahem vody 68 % má index lomu $n=1,38$. [18]

2.3.2. Botnavost

Botnavost je schopnost trojrozměrné hydrofilní sítě polymerních řetězců, které jsou chemicky nebo fyzikálně sesíťovány, absorbovat vodu. Hodnota absorpce vody je závislá na struktuře materiálu, fyzikální i chemické, a popisujeme ji jako botnavost. Hydrogely tak mohou absorbovat nejen velké množství vody, ale i vodorozpustných nízkomolekulárních látek, iontů či plyných částic. Proces absorpce je všeobecně regulován osmotickými, elektrostatickými silami. Síťovaná struktura hydrogelu zamezuje jeho úplnému rozpuštění ve vodném roztoku. Stupeň nabobtnání (sweling degree SD) hydrogelu je definován jako poměr hmotnosti vody (rozdíl hmotnosti rovnovážně zbotnalého a zcela vysušeného gelu) a celkové hmotnosti polymeru v hydratovaném stavu (zbotnalého gelu), který bývá po násobení stem vyjádřen v procentech. Botnavost hydrogelů může být ovlivněna několika faktory, nejdůležitější je však hustota sesíťování. [18,25,28]

2.3.3. Mechanické vlastnosti

Hydrogelový materiál v hydratovaném stavu je měkký a ohebný. Při snížení obsahu vody až do stádia dehydratovaného materiálu, se postupně stává tvrdším a křehčím. Při deformaci elastického materiálu, dochází po skončení působení deformační síly k návratu materiálu do původní struktury. Podle doby trvání a doby, kdy dojde k navrácení materiálu do původního stavu, určujeme, zda se jedná o deformaci dočasnou, nebo definitivní. Při testování materiálu se uplatňují deformační síly a pozoruje se jeho odezva. Vyvinutá deformační síla může být kompresní (tlaková), tahová, nebo smyková. Deformaci tahem způsobují dvě stejně velké protichůdné síly, které působí na strukturu a dochází tak k prodloužení předmětu. Deformace tlakem se liší ve směru působení deformačních sil, kdy tyto síly míří směrem dovnitř do tělesa. Smyková deformace nastává při působení paralelních deformačních sil.

Mechanické vlastnosti hydrogelu závisí na hustotě sesíťování struktury. Čím vyšší je hustota síťování materiálu, tím vzrůstá i jeho pevnost. Hustotu síťování lze zvýšit prostřednictvím síťovacího činidla. S tímto zvýšením dochází k poklesu botnací schopnosti hydrogelu a i ke snížení propustnosti pro kyslík. [18,28]

2.3.4. Transportní vlastnosti

Jak už bylo uvedeno, díky schopnosti hydrogelu botnat, mohou jeho materiálem procházet nízkomolekulární vodorozpustné látky, částice a molekuly plynů. Proto jsou hydrogely často používány pro transport hydrofilních medikamentů. Léky hydrofobní povahy tento materiál není schopen začlenit do své struktury. Přitom medikamenty hydrofobní povahy hrají zásadní roli v současné farmaceutické produkci. Začleněním hydrofobní struktury do hydrogelu, nebo včlenění speciálních molekul, které jsou schopny tvořit inkluzní komplexy, může být zlepšena biokompatibilita hydrogelu a hydrofobních léků. Široce využívaný hydrogel pro transport léků je hydrogelový trojblokový kopolymer, který je tvořený polyethylenglykolem (PEG) a polylaktidovou kyselinou (PLA). Tento hydrogel se vyznačuje výbornou biokompatibilitou. Jeho zásadní vlastností je samovolné rozkládání. Ve vodném prostředí tvoří strukturu sestávající se z jádra a pláště. Další polymer, který se používá pro transport léků, je hydrogel obsahující cyklodextrin, jehož vnitřní struktura je hydrofobní, vnější hydrofilní a má tak schopnost zařadit do své struktury i hydrofobní medikamenty. Nejrozšířenější způsoby využití hydrogelu pro transport jsou orální, subkutánní (podkožní) a transdermální (přes kůži) podávání léčiv. [26,29]

Subkutánní transport

Tepelně citlivé hydrogely jsou schopny dodávat medikamenty na místo určení bez vnějších chirurgických zákroků. Tento typ využívá injekčního systému. Takovýto transport léčiv je výhodný díky své snížené toxicitě a snadnému podání ve formě injekcí. Nevýhodou je špatná rozpustnost nadměrného množství léků a dlouhodobé uvolňování.

Orální transport

Orální transport léků je oblíbenou variantou hlavně kvůli své jednoduchosti. Zahrnuje to i nižší cenu léčiv a snadnou manipulaci.

Oční transport

Hlavní způsob transportu léků touto formou představují kontaktní čočky. Hydrogelový materiál obsahující siliku (hydratovaný kysličník křemičitý) je schopný transportovat hydrofilní i hydrofobní medikamenty.

Transdermální transport

Transdermální transport je vhodnou alternativou k orálnímu podávání léků. Tato metoda je bezbolestná a manipulace je velmi jednoduchá. Nicméně hlavní nevýhodou je, že jen malá část léků splňuje chemické a fyzikální vlastnosti, které jsou potřeba při pasivním pronikáním kůží. [26,29]

2.4. Využití hydrogelů

Vlastnosti hydrogelového materiálu jsou výjimečné a tak se s touto strukturou setkáváme v každodenně využívaných produktech. Tato struktura je jedinečná svou schopní absorbovat, zadržovat a uvolňovat vodné roztoky. Hydrogely jsou makromolekulární sítě se schopností tvořit složité trojrozměrné struktury, jako mohou být pěticipé hvězdicové konstrukce nebo specifické předdefinované větvené makromolekuly. Tyto struktury jsou tvořeny z opakujících se totožných monomerů, nebo z chemicky odlišných komponentů. Výsledné chemické složení má rozhodující vliv při interakci hydrogelu s vodou a jeho následnou objemovou změnou. [15,35]

Hydrogely mají rozsáhlou schopnost poréznosti, která se prostřednictvím difuze podílí na přenosu hmoty během botnání. Velikost pórů je závislá na průměrné molekulární hmotnosti jednotek polymerních řetězců a dále může být kontrolována různými metodami, jako je například lyofilizace (sušení mrazem). Díky tomu se mohou póry pohybovat v rozmezí od několika nanometrů až do několika mikrometrů. Velikost a tvar pórů lze rovněž ovlivnit pomocí řízení a vedením polymerizace přidáním porogenu. Porogen je speciální rozpouštědlo se schopností vytvářet póry a rovněž se podílí na výsledných vlastnostech struktury. U implantačních aplikací je nastavitelnost pórovitosti velmi důležitá. Rozdílné uspořádání u trojrozměrných porézních methakrylátových struktur je zapotřebí, jak u materiálů pro případnou implantaci do CNS, tak pro implantáty kostní tkáně. Nervová vlákna vyžadují spíše entropické uspořádání, naopak kostní tkáň preferuje pravidelnost struktury porézního materiálu. Pro medicínální aplikace je nastavitelnost umělých struktur velmi důležitá k zajištění největší podobnosti s původní strukturou tkáně. PHEMA materiál se stal první volbou pro využití v řadě

aplikací, nejen kvůli jeho mechanickým, fyzikálním vlastnostem a nastavitelnosti, ale i díky svému dlouholetému testování. Tento materiál je v medicíně znám přes 60 let a pro svou variabilitu se stal velmi oblíbeným. [35,36]

HEMA se vyznačuje určitou mírou biokompatibilitou v hydrofilním i hydrofobním prostředí a velmi dobrou biokompatibilitou s živými tkáněmi. Tato struktura si i v nabotnaném stavu udržuje postačující mechanickou pevnost. Veliké zastoupení má, jak v biomedicíně, kde se s hydrogely setkáváme u náhrad živé tkáně, tak v technických, kde má své zastoupení u hygienických výrobků i restaurátorských a ochranných aplikací. V dnešní době se klade velký důraz na životní prostředí a na přípravky k němu šetrné. Značnou nevýhodou tradičních hydrogelů například sesíťovaného polyakrylátu sodného je jeho nepříznivý vliv právě na životní prostředí. Rozsáhle je proto zkoumána výroba hydrogelů na bázi celulózy hlavně kvůli dostupnosti tohoto prvku v přírodě a jeho rozložitelnosti. Tento přírodní polymer je velice perspektivní, jelikož může být použit jako polymerní materiál se schopností biologické odbouratelnosti. [15,23,35]

2.4.1. Biomedicínální aplikace

Biomedicínální komponenty se běžně používají napříč celým světem. Škála materiálů využívaná v tomto odvětví je nemalá, jedná se především o kovy, keramiku, sklo, dřevo, porcelán, přírodní textilie, polymerní struktury, syntetické chemikálie, přírodní produkty rostlinného i živočišného původu a další. Výměna živé tkáně za syntetickou zahrnuje výběr vhodného materiálu, jehož fyzikální vlastnosti jsou nejvíce podobné původní tkáni. Biomedicínální materiály jsou rovněž široce využívány k výměnám nebo ke zpevnění kostí a dentinu. U aplikací měkkých tkání se nejčastěji používají přírodní a syntetické polymery k nahrazení funkce poškozených tkání v důsledku genetických nebo získaných onemocnění i traumatických zranění. Polymery mají fyzikální vlastnosti, které jsou velmi podobné měkkým tkáním. Díky této podobnosti se polymery rozsáhle používají k náhradám tkání zahrnující kůži, šlachy, chrupavky, cévy, oční čočky a prsní tkáň. U tvrdých tkání se polymery využívají u kortikálních a spongiózních kostí. Tkáň tvořená polymery je členěna do specifických struktur, které ovlivňují konečné vlastnosti celku. Množství rozdílných fyzikálních vlastností existuje právě díky odlišnému chemickému složení struktury. Měkké tkáně mají hodnoty pevnosti a modul pružnosti, které nepřesahují 100 MPa, a proto se polymery s podobnými hodnotami používají k náhradám těchto tkání. [15,36]

S polymerním materiálem se můžeme setkat téměř ve všech medicínských odvětvích od krevních vaků až po prsní protézy. Nejčastěji se jedná o polyethylen (kyčle, šlachy), polyethylentereftalát (aorta, šlachy, obličejové implantáty), polymethylmethakrylát (nitrooční čočky, kontaktní čočky), polydimethylsiloxan (obličejové implantáty, šlachy), polyurethan (cévy, kožní implantáty) a další. Aplikace PHEMA hydrogelů, díky své transparentnosti homogenních polymerů, byly nejdříve využívány v medicíně v oftalmologii. Nejproslulejší zastoupení má v aplikaci měkkých hydrofilních čoček, rovněž se s ním můžeme setkat u intraokulárních čoček a umělých sklivců. Další své zastoupení má u implantátů pro gynekologii, neurologii, urologii, pro plastickou, nebo obecnou chirurgii. Rovněž se z něj zhotovují speciální nosiče pro kultivaci buněk v léčbě rozsáhlých kožních poranění. Využívá se též pro přípravu tkáňových expandérů, gelových přípravků, léčivých masť nebo pro přípravu nosičů léčivých složek. [34,36,43,44,45]

Hydrogely mají důležité materiálové vlastnosti, které mohou ovlivňovat interakce polymerů a buněk. Velký význam hraje povrch materiálu, jeho složení a mechanismy v něm probíhající. Přehled důležitých vlastností biomateriálu je shrnut na obrázku 7. [41]

SURFACE	
1) TOPOGRAPHY	(ROUGHNESS, POROSITY, DEFECTS)
2) "COMPOSITION"	("POLARITY", IONIC CHARGE, OXIDATION, CONTAMINATION, H ₂ O)
3) MORPHOLOGY	(DOMAINS, CRYSTALLITES)
4) MECHANICS	(MOVEMENTS-MOLECULAR, OR MACROSCOPIC)
BULK	
"EXCHANGES"	(ABSORPTION, DESORPTION, BIODEGRADATION)

Obrázek 7: Důležité vlastnosti biomateriálů na vzduchu nebo ve vodných roztocích [41]

V biomedicíně jsou hydrogely zajímavé hlavně díky své porézní struktuře, biokompatibilitě a snadné výrobě. Hydrogely jsou všeobecně klasifikovány jako chemické a fyzikální hydrogely se schopností síťování. Jsou široce využívány v podávání léků, tkáňovém inženýrství, regenerativní medicíně a v biomedicíně. U biomedicíně je potřeba rozlišovat materiály vzhledem k jeho umístění. Jedná se o materiály v přímém styku s tkání, jakou jsou implantáty, injekční jehly, obvazový materiál, nosiče léčiv a tkáňové kultury.

V nepřímém styku s tkání se biomedicínální materiál využívá u ortéz, léčebných pomůcek, nástrojů, přístrojů a různých vzduchových ventilačních filtrů. Rovněž je důležitý obalový materiál pro medicínu, který udržuje vnitřní prostředí sterilní. Takový materiál by měl být levný na výrobu, na jedno použití a nesmí zatěžovat životní prostředí, neboli měl by být degradovatelný nebo recyklovatelný. [28,36,37]

Kontaktní čočky

Materiál na výrobu kontaktních čoček, který je v přímém kontaktu s rohovkou a koriguje zrakovou ostrost, se využívá přes 60 let. První polymerní materiál použitý pro sestavení kontaktní čočky byl polymethylmethakrylát (PMMA), který měl výborné optické vlastnosti. Veliké zastoupení v produkci měkkých kontaktních čoček má právě hydrogelový materiál. Jakožto materiál v těsné blízkosti rohovky, musí splňovat základní parametry biomateriálu. Důležité je zajistit kontinuální a stabilní slzný film, dostatečný přísun kyslíku, pohodlnost a zajistit čistou a stabilní zrakovou ostrost. První zmínky o hydrogelu na bázi PHEMA, byly zaznamenány v práci publikované Ottou Wichterlem a Drahoslavem Límem. Tento materiál dokáže absorbovat až 40% vody a má jedinečné charakteristické vlastnosti jako je například permeabilita pro nízkomolekulární látky. Díky své transparentnosti a dobré snášenlivosti s okolními tkáněmi se začal využívat pro výrobu kontaktních čoček. Měkké hydrofilní kontaktní čočky představují u nás 96% z celkového množství aplikací čoček. Z tohoto množství 1/3 představují hydrogelové čočky, zbytek tvoří silikonhydrogelové čočky [15,18,23]

Intraokulární čočky

Ke ztrátě transparentnosti oční čočky nebo jejího pouzdra dochází v důsledku tvorby šedého zákalu, tím dochází k poklesu zrakových schopností a může progredovat až do úplné slepoty. Náhrada oční čočky za intraokulární čočku (IOL) proběhla již v roce 1949, jejíž struktura byla založena na struktuře poly(methylmethakrylátu) (PMMA). Intraokulární čočka se skládá z optické části, kterou procházejí světelné paprsky a z přípojných komponentů. Optickou zónu často tvoří PMMA, jiné akryláty nebo kopolymer poly(2-hydroxyethylmethakrylátu) (PHEMA). Přípojné komponenty, „haptiky“, udržují optickou část čočky v optické ose oka. Jsou vyráběny za použití kovů, nylonu, polyethylenu a dalších komponentů. Mohou však být také z téhož materiálu, jako je část optická. Mezi deformovatelné materiály pro nitrooční čočky patří rovněž polysiloxany. Výsledná polymerní struktura musí být netoxická, kompatibilní,

hydrolyticky a chemicky stálá, zpravidla obsahuje blokátor ultrafialového záření, případně a další prvky, které zpomalují rozklad čočky, a tak prodlužují její životnost. [15]

Léčba kožních poranění

Kožní poranění jsou defekty nebo porušení kůže, které může být způsobeno traumatem, zdravotním, případně fyziologickým stavem. Poškození kůže může být klasifikováno v závislosti na poškození počtu vrstev a na postižené oblasti. Povrchová oblast postižení je v oblasti svrchní části pokožky, jedná se pouze o epidermální složku. Pokud je postižen epidermis a hlubší dermální vrstvy jedná se o poškození v částečné hloubce pokožky. Nejzávažnější stupeň defektu je poškození zasahující do podkožního tuku a hlubších tkání. Kožní poranění jsou dále často dělena na akutní, nebo chronická. Chronické rány vyžadují specializovanou ošetrovatelskou péči, která je zpravidla vysoce náročná a dlouhodobá. Výběr účinných obvazů je založen na pochopení procesu hojení, na specifických podmínkách pacienta a na účinku, který může mít použitý materiál na poškozenou oblast. [38]

Hojení ran může být komplikováno různými faktory, jako je infekce nebo zvýšený výskyt bakterií, macerace, nekrózy a edém pokožky. V ideálním případě léčby by měl hojící přípravek absorbovat exsudáty a toxiny, udržovat vhodnou vlhkost mezi ranou a obvazem, chránit ránu před vnějšími zdroji infekce, zabraňovat přehřívání a mít dobrou propustnost pro plyny. Musí být rovněž před aplikací na ránu zcela sterilní a následně snadno odstranitelný bez vniku následných nežádoucích defektů. V současné době lze dostupné produkty klasifikovat jako obvazy s nízkou přilnavostí, semipermeabilní fólie, hydrokoloidy, hydrogely, algináty, pěnové nebo antibakteriální obvazy. Ačkoliv je standardní gáza stále jedním z nejčastěji používaných produktů v nemocnicích, nové výzkumy a vývoje v tomto odvětví přinesly pokročilé materiály s lepšími fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Gáza patří mezi levnější a snadno dostupné materiály. Nicméně její použití je často spojeno s nežádoucími defekty, kdy při odstraňování může docházet k poškození nově formovaného epidermu. [27,39]

Hydrogely jsou široce využívány jako vlhké obvazy a prostředky pro léčbu rozsáhlých kožních poranění, popálenin a dekubitů. Mají schopnost zvyšovat produkci kolagenázy a obsah vlhkosti nekrotických ran. Rovněž mohou absorbovat a zadržovat kontaminovaný exsudát. Jejich vysoký obsah vody umožňuje přenos plynných částic a hrají tak důležitou roli při léčbě již zmíněných popálenin. Při léčbě rozsáhlých kožních poranění se uplatňuje princip kultivace keratinocytů na polymerním nosiči a jejich následnému přenosu k rané ploše. Polymerní podložky jsou většinou na bázi poly(2-ethoxyethyl-methakrylátu) (EOEMA) nebo s obsahem komonomeru HEMA, kde na polymerní vrstvě proliferují kolonie buněk, ať vlastních nebo

dárcovských, které jsou následně využívány při léčení rozsáhlých kožních poranění. Hydrogely jsou spolu s dalšími materiály rovněž včleňovány do struktur obvazů. Výsledkem jsou pak tvarovatelné kompozitní produkty vhodné pro mnoho typů ran. [36,39,40]

Tkáňové inženýrství

Milióny pacientů trpí ztrátou, nebo selháním orgánů. Termín tkáňové inženýrství byl zaveden v roce 1988 jako souhrn zásad a metod v inženýrství, věnující se základnímu porozumění struktury, funkčnosti a vzájemnému působení živé a uměle vytvořené tkáně. Dále zde byla sledována adaptace nové biologické struktury, nebo regenerace původní živé tkáně. Jinými slovy se jedná o zlepšení nebo nahrazení specifických tkání nebo orgánů prostřednictvím syntetických materiálů, respektive růstu nových tkání z buněk vysetých do struktur jejich trojrozměrného nosiče. [15]

Využití hydrogelových materiálů v tkáňovém inženýrství patří k jejich novějším aplikacím. Jedná se o trojrozměrné struktury, která jsou schopné podporovat, případně řídit růst buněk a vyvolávat tak podněty k zajištění vývoje požadované tkáně. Hydrogelová struktura je využívána pro transplantaci buněk, tkání, kostí i hladkého svalstva. Důležitou vlastností je opět biokompatibilita, což je schopnost materiálu být v kontaktu s tělními orgány bez poškození okolních tkání a bez vyvolání nežádoucích reakcí. Syntetické hydrogelové materiály, vhodné pro využití v tkáňovém inženýrství, obsahují zpravidla poly(ehtylenoxid), poly(vinylalkohol), poly(akrylovou kyselinu), (meth)akryláty, poly(propylenfumarat-co-ethylenglykol) a polypeptidy.

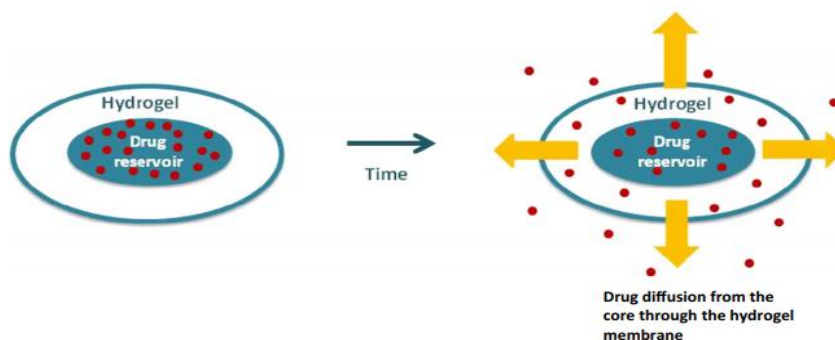
Lékařské implantáty jsou obecně složeny buď to z polymerů, kovů, keramiky, nebo jsou složeny kombinací těchto materiálů. Náhradní syntetické tkáně vycházejí z širokého výběru materiálů, který umožňuje nastavit jejich výsledné fyzikální vlastnosti tak, že se podobají vlastnostem živé tkáně. Polymerní struktury se nejvíce využívají u měkkých tkání, jako jsou kůže, šlachy, vazy, oči, cévní systém a další. Umělé tkáně složené z polymerů se mohou pohybovat na molekulární úrovni a jejich uspořádání tvoří tzv. hierarchické struktury. Díky tomuto uspořádání se mohou přizpůsobovat okolním tkáním. Na kostní náhrady se pak používají různé kovy, keramika a jejich kombinace. Vývoj tkáňového inženýrství se ubírá i cestou k vytvoření umělé tkáně simulující krevní cévy, které jsou nezbytnou součástí k zajištění správného chodu nových tkání. V rámci výzkumu a vývoje tkáňového inženýrství a buněčné terapie rovněž probíhá dlouhodobé testování trojrozměrných porézních methakrylátových struktur pro implantaci do centrální nervové soustavy. Tyto struktury tvoří buďto nedegradovatelné kopolymery (HEMA, MA, MOETACL), nebo degradovatelné (HPMA,

EOEMA, DMHA). Makroporézní hydrogely připravené z těchto kopolymerů mají převážně komunikující póry, což je nutný předpoklad pro prorůstání buněk. Uvedené hydrogelové struktury byly použity při testování implantátů do míchy, díky kterým dochází k zhojení poraněné míchy bez jizev a prorůstání nervových buněk hydrogelem s cílem obnovení nervových spojení. [15,27,36]

Transport a uvolňování léčiv

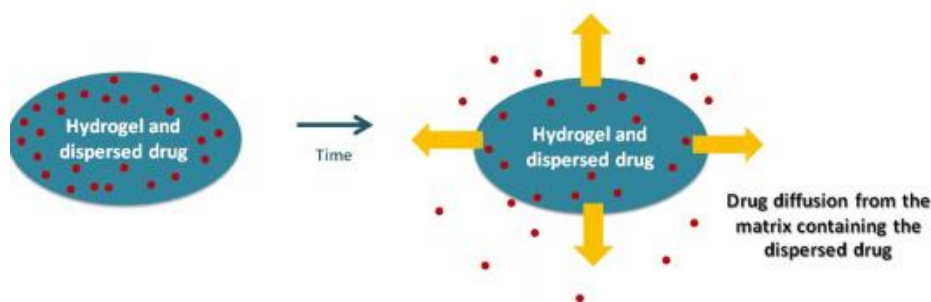
Hydrogely, krátce po svém objevení, byly využívány i pro transport léčiv, např. antibiotik a protirakovinných medikamentů. Počáteční studie, ubírající se tímto směrem, byly nejprve zaměřeny na polyHEMA. Středem zájmu byly struktury na bázi kopolymerů HEMA, polyakrylamidu, N-vinylpyrrolidonových kopolymerů a polyvinylalkoholu. Dříve byly pro transport léčiv využívány i různé přírodní polysacharidy. Hydrogely byly zkonstruovány tak, aby mohly transportovat protinádorové léky přímo na místo určení a dále měly přesně předdefinovaný profil uvolňování medikamentů. V dnešní době se, kromě dříve zmíněných, využívají pro transport léčiv zejména hydrogely na bázi hydroxypropylmethakrylamidu (HPMA), polyethylenglykoly apod. Jejich hlavním úkolem je cílený transport a řízené uvolňování léčiv.

Hydrogely mají afinitu k vodě, určitý stupeň rovnovážného nabotnutí, a vysokou pórovitostí. Oba tyto parametry jsou nastavitelné různými způsoby během přípravy hydrogelů, a to v relativně širokých mezích. Kromě obsahu monomerních jednotek v polymerizační násadě je lze zásadně ovlivnit prostřednictvím změny hustoty síťování, nebo například přítomností rozpouštědel. Právě porézní struktura umožňuje ukládat a následně i uvolňovat farmaka. Léčivé složky mohou být v hydrogelu vázány řízeně uvolňovány několika mechanismy, a to např. prostřednictvím řízené difuze, řízeným bobtnáním nebo prostřednictvím degradovatelných chemických vazeb. Při systému řízené difuze jsou léky uvolňovány prostřednictvím pórů hydrogelového materiálu, nebo pomocí matic. Při uvolňování prostřednictvím pórů struktura sestává z jádra obsahujícího léčivé složky a z hydrogelové membrány. Koncentrace léčiv je silnější právě v jádru struktury, aby tak byla zajištěna konstantní rychlost uvolňování. [26,27,29]



Obrázek 8: Uvolňování léků pomocí pórů hydrogelového materiálu [18]

V systému založeném na uvolňování z matrice jsou léčivé složky rozpouštěny rovnoměrně v trojrozměrné hydrogelové struktuře a jejich uvolňování není konstantní jako u předešlého systému. U systému řízeného botnání je struktura schopna uvolňovat léčivo ve chvíli, kdy polymer přijde do kontaktu s vodou a začíná botnat. Materiál zvyšuje svůj objem a prostřednictvím difuze jsou léčivé složky uvolňovány z polymerních řetězců. Systém kombinuje proces řízeného botnání a difuze. Tento způsob využití hydrogelu k transportu léčiv může pomoci zmírnit příznaky mnoha patologických stavů. Například pro atopické dermatitidy se využívá hydrogelová struktura obsahující poly(vinyl alkohol) nebo poly(vinylpyrrolidon), které rovněž obsahují extrakt léčivých složek pro léčbu dermatitid. V budoucnu by mohly produkty na bázi hydrogelů představovat značný podíl ve způsobu podávání léků. Tento způsob je velice úspěšný v uvolňování léčivé složky na požadovaném místě s rozptýlením potřebné dávky léčiva. Hydrogel se stal velmi významným při léčbě různých patologických stavů od dermatitid až po transport protirakovinných medikamentů. [26,27,29]



Obrázek 9: Uvolňování léků prostřednictvím maticových systémů [18]

2.4.2. Technické aplikace

V technických aplikacích se s hydrogely můžeme setkat u hygienických výrobků, heterogenních membrán s inkorporovanými iontoměničemi a u antisprejových ochranných nátěrů. Rovněž bylo popsáno jejich využití (např. HEMA) při lepení materiálů nebo jejich vrstev pro následné zhotovování nosičů pro trvalé mikroskopické materiály a pro výrobu protipožárních vrstvených skel. Hydrogely mají své uplatnění i v restaurátorských aplikacích, kdy jsou pomocí nich ošetřovány historické předměty ze skla nebo dřeva, případně se používají i při restaurování nástěnných maleb nebo vzácných tisků. [23,42]

Hygienické výrobky

Superabsorbční polymery (SAPs) byly nejprve využívány v zemědělství, díky jejich jedinečné vlastnosti zachovávat vodu. Tyto polymery byly rovněž využívány na výrobu dámských hygienických potřeb (Japonsko, 1978). Jednalo se o polymerní síť tvořenou polyakrylátem. Koncem 90. let byl představen nový polymer se schopností absorbovat vodu. Šlo o super porézní hydrogely (SPHs), jejichž struktura byla tvořena kovalentně sesíťovanými hydrofilními polymery. Ve srovnání s předešlou strukturou super porézní hydrogely vykazují vysokou botnavost, tedy následně i sorpční schopnost, zejména při nižší závislosti na pH. První generace SPHs byla vyrobena z hydrofilního akrylamidu, soli kyseliny akrylové a sulfopropyl akrylátu. Do následujících generací SPHs se začalo přidávat tzv. hybridní činidlo (přírodní nebo syntetický ve vodě rozpustný polymer se schopností síťování). Takto vylepšené struktury vykazují vyšší mechanickou odolnost a elasticitu. Superabsorpční hydrogely na bázi akrylátů, se využívají zejména pro výrobu hygienických produktů se schopností absorbovat vodu, jako jsou například jednorázové plenky či různé obvazové potřeby. Tato struktura výrazně eliminuje šíření bakterií a snižuje potencionální riziko šíření infekce. [27]

Restaurátorské aplikace

S HEMA strukturou se též můžeme setkat u impregnace a konzervace dřeva. Hydrogelová struktura byla využita například ke zpevnění archeologického dřeva. Jedná se o lazurovací nátěr na bázi kopolymeru HEMA s kyselinou methakrylovou. Podobný lazurovací lak je využíván pro renovaci defektů u skleněných předmětů. Laková vrstva obnovuje lesklost a průhlednost předmětu a mimo to i zpevňuje povrch objektu. Hydrogel má své uplatnění i v tvorbě vodné emulze, díky které byly šetrně odstraněny znečištěné vrstvy nástěnných maleb z 15. století. [23]

3. Cíle následné práce

Hlavním výstupem mé bakalářské práce je popis dalšího vývoje vybraných hydrogelových materiálů od jejich použití v kontaktních čočkách po tkáňové inženýrství. Praktická část je zaměřena na přípravu a charakterizaci vybraných struktur.

4. Experimentální část

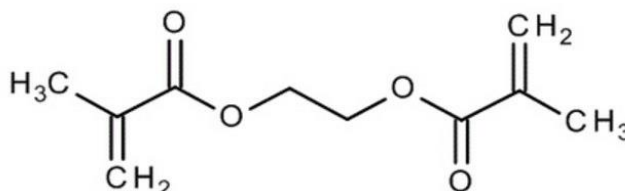
Cílem praktické části této práce je příprava několika rozdílných hydrogelových struktur, které mají složení podobné jako některé materiály pro kontaktní čočky. U připravených hydrogelů jsem se následně zaměřila na proměření některých charakteristických vlastností, a to na index lomu a na rovnovážný obsah vody.

Veškerá měření a konzultace probíhaly v Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. v Praze (dále jen ÚMCH).

4.1. Použité materiály

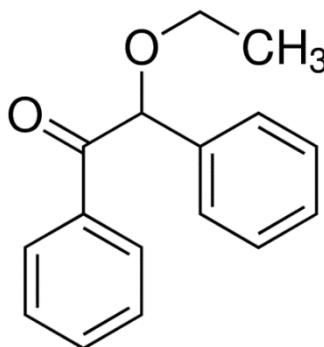
Veškeré monomery s kterými jsem pracovala v ÚMCH pochází od společnosti Sigma-Aldrich. s.r.o. .

Ethylendimethakrylát (EDMA, 1-2), síťovací činidlo a bezbarvá kapalina s molekulární hmotností 198.22 g/mol. [46]



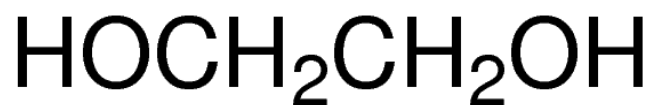
Obrázek 10: Strukturální vzorec EDMA [46]

Benzoinethylether (BEE), iniciátor citlivý na světlo s molekulární hmotností 240.30 g/mol. [47]



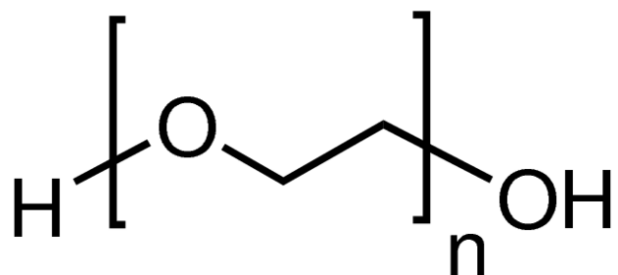
Obrázek 11: Strukturální vzorec BEE [47]

Ethylenglykol, bezbarvá čirá kapalina s molekulární hmotností 62.07 g/mol. [48]



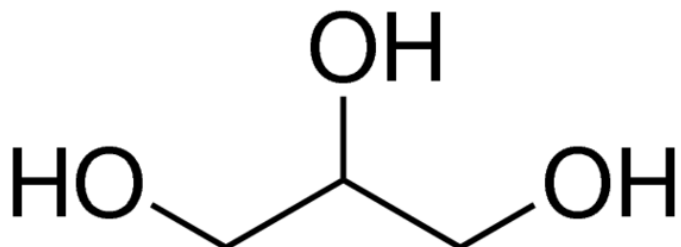
Obrázek 12: Strukturální vzorec Ethylenglykolu [48]

Polyethylenglykol (PEG)



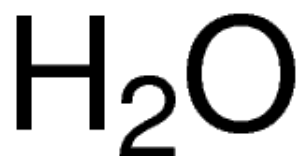
Obrázek 13: Strukturální vzorec PEG [49]

Glycerol, bezbarvá čirá kapalina s molární hmotností 92.09 g/mol. [50]



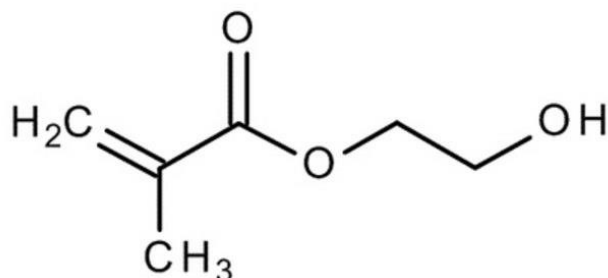
Obrázek 14: Strukturální vzorec glycerolu [50]

Deionizovaná H₂O, bezbarvá čirá tekutina s molární hmotností 18.02 g/mol. [51]



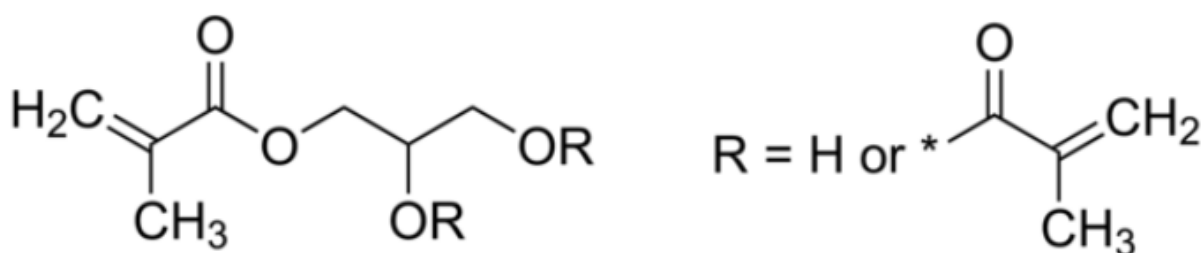
Obrázek 15: Strukturální vzorec H₂O [51]

2-Hydroxyethylmethakrylát (HEMA), bezbarvá čirá tekutina s molární hmotností 130,14 g/mol. [52]



Obrázek 16: Strukturální vzorec HEMA [52]

Glycerolmonomethakrylát (GMMA) monomer (na obr. 17 v obou případech R=H), bezbarvá kapalina s molární hmotností 159,53 g/mol a **glyceroldimethakrylát (GDMA)**, síťovací činidlo (na obr. 17 jedno z R představuje struktura za hvězdičkou), bezbarvá kapalina s molární hmotností 228,24 g/mol. [53]



Obrázek 17: Strukturální vzorec GDMA [53]

4.2. Použité přístroje

Analytické váhy KERN ABJ

Veškerý použitý materiál byl vážen na analytických vahách německé společnosti KERN. Váha vážila v gramech s přesností na čtyři desetinná místa. Při vážení jednotlivých složek byla použita pipeta s patřičným nástavcem a 25 ml kádinka.



Obrázek 18: Analytické váhy KERN ABJ

Magnetická míchačka IKA C-MAG HS7

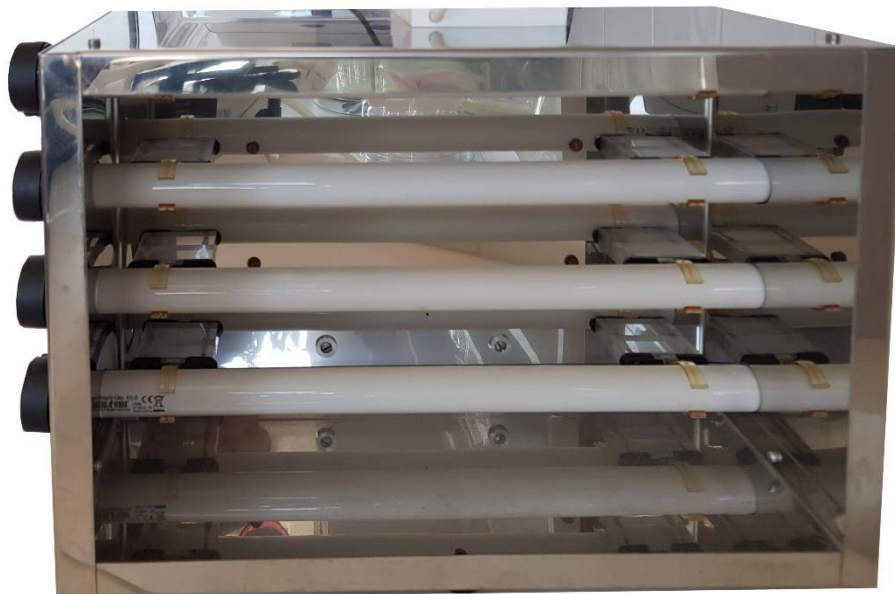
Magnetická míchačka s ohřevem čínské korporace IKA.



Obrázek 19: Magnetická míchačka IKA C-MAG HS7

Polymerizační lampa

Polymerizační lampa je speciální zdroj UV záření, které obsahuje zářivky Exo Terra Repty Glo 15W, 45 cm dlouhé od společnosti HAGEN.



Obrázek 20: Polymerizační lampa

Termostat s vodní lázní

Termostat s vodní lázní je přístroj, který slouží k zajištění požadované teploty. Při měření indexu lomu je potřeba mít stabilní teplotu o hodnotě 20°C. Během měření indexu lomu byl po celou dobu využíván termostat značky HAAKE F4.

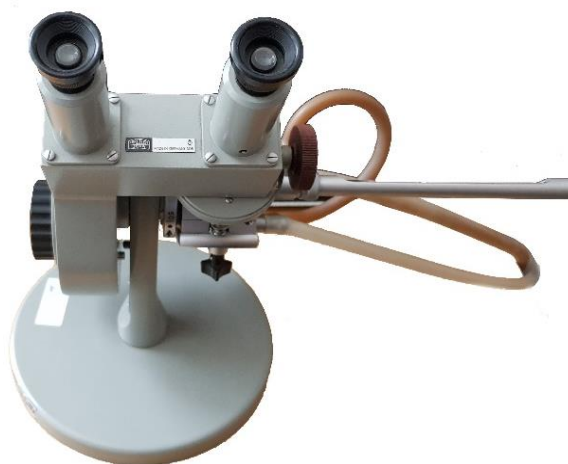


Obrázek 21: Termostat s vodní lázní HAAKE F4

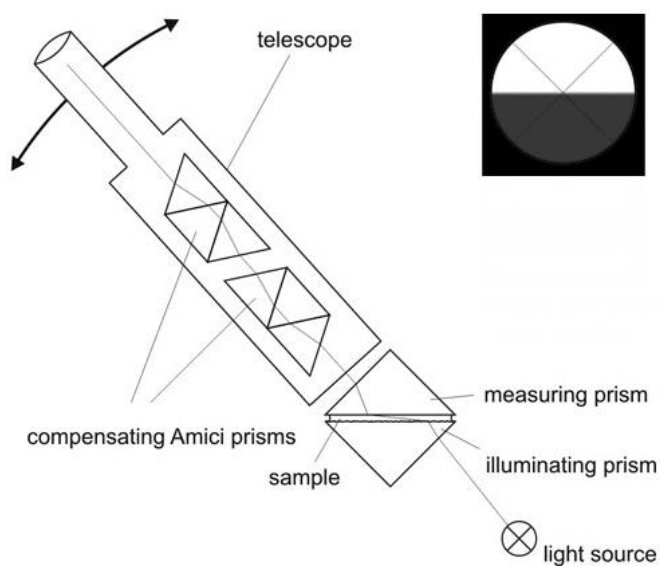
Abbeho refraktometr

Abbeho refraktometr značky Carl Zeiss, vyrobený v Německu.

Abbeho refraktometr je optický přístroj, jehož pomocí se měří index lomu pevných i kapalných látek v rozmezích hodnot 1,3 – 1,7. Základní částí refraktometru jsou dva hranoly, přičemž jeden hranol je skleněný s vysokým indexem lomu tzv. měřicí, s lámavým úhlem 60° a druhý hranol je tzv. osvětlovací, jehož horní plocha je matná. Další součástí refraktometru je zdroj polychromatického, nebo-li bílého světla a kompenzátor světla skládající se ze dvou Amiciho hranolů. Amiciho hranol se skládá ze tří částí, z dvou krajních hranolů z korunového skla a prostředního hranolu, který je z flintového skla. [54,55]

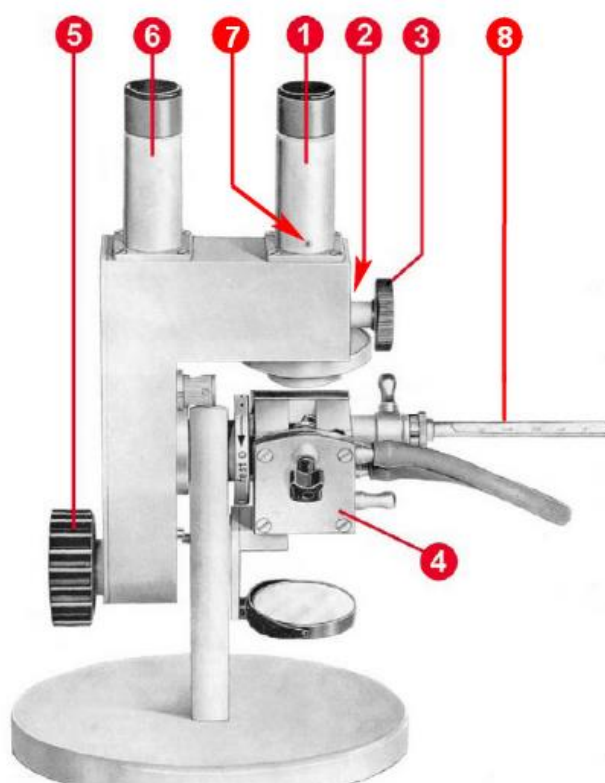


Obrázek 22: Abbeho refraktometr Carl Zeiss



Obrázek 23: Princip Abbeho refraktometru [55]

Při měření indexu lomu se vychází z mezního úhlu. Mezní úhel je neměnější úhel odrazu, nebo rovněž největší úhel lomu pro největší úhel dopadu (90°). Vzorek je umístěn mezi dvěma skleněnými hranoly a světlo vstupuje do vzorku přes spodní osvětlovací hranol. Hranoly jsou umístěny v masivním kovovém těle, z něhož vystupují olivky připojené na termostat, kterým lze zajistit stabilní teplotu po dobu měření. Paprsek se lomí v mezním úhlu na povrchu měřícího hranolu a pomocí teleskopu lze pozorovat rozmezí hranic mezi světlou a tmavou plochou. Centrovací kříž se umístí na rozhraní dvou ploch a odečtením hodnot na stupnici zjistíme index lomu vzorku.[55]



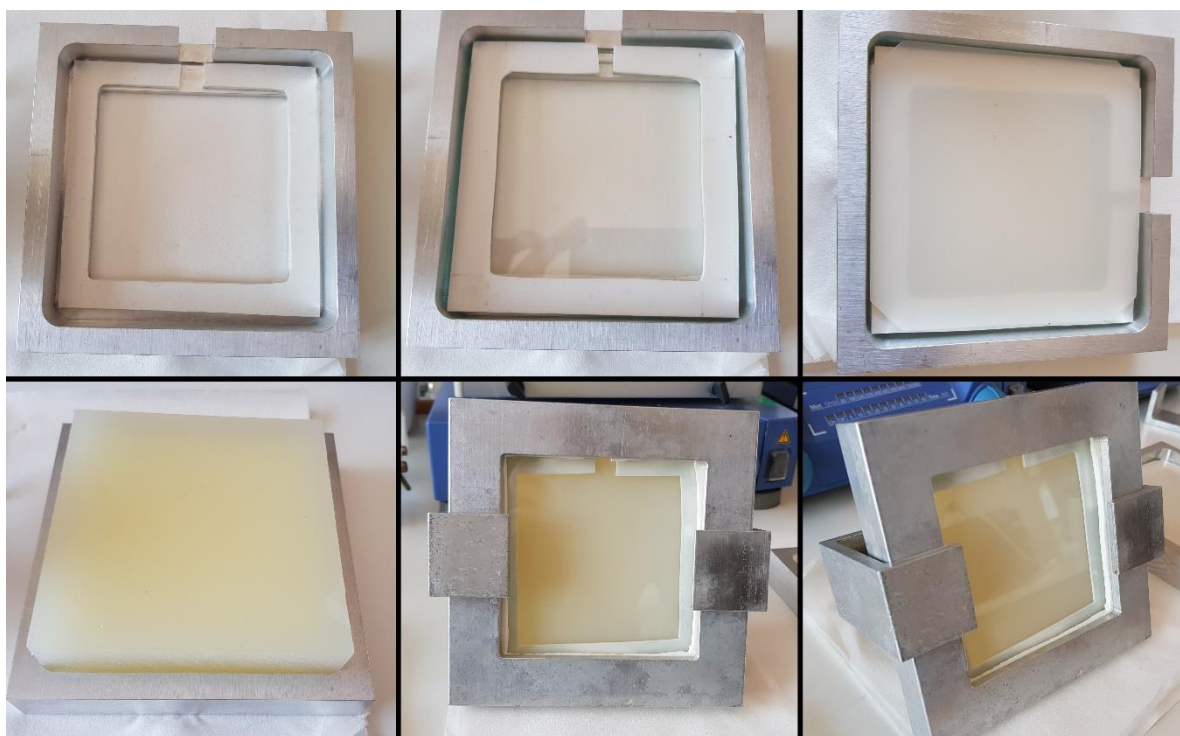
Obrázek 24: Hlavní části Abbeho refraktometru [55]

- 1 Zaostřovací teleskop
- 2 Barevný kompenzátor
- 3 Šroub pro nastavení kompenzátoru barev
- 4 Měřící hranoly
- 5 Šroub pro nastavení měřících hranolů
- 6 Stupnice pro odečtení indexu lomu
- 7 Kalibrační šroub
- 8 Kontrolní teploměr

4.3. Postup přípravy polymerů

Pro popis postupu přípravy polymerů jsem si vybrala vzorek č. 35. Složení polymeru č. 35 je: HEMA 5,97g; ethylendimethakrylát 0,5% 0,03g; benzoinethylether 0,5% 0,03g; glycerol 50% 3g.

Nejdříve jsem si připravila formu na polymerizační směs. Forma byla postupně složena duralového rámu, silikonového těsnění, skleněné destičky, z druhého silikonového těsníciho rámečku, polypropylenové destičky a z polypropylenového bloku. V tomto pořadí jsem formu složila dohromady a zafixovala pomocí dvou duralových svorek.



Obrázek 25: Rozložená a složená forma

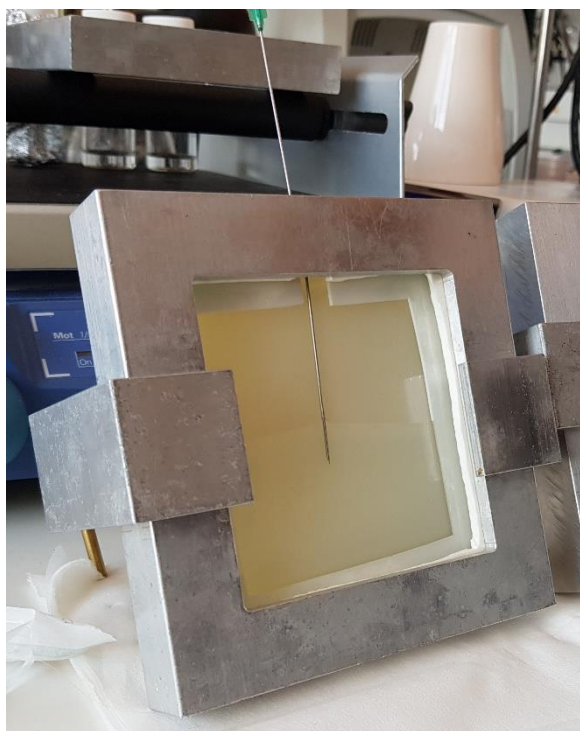
Poté jsem si odvážila jednotlivé složky polymerizační směsi na analytických vahách značky KERN (obrázek 19). Veškeré kapalné složky jsem odměřila pomocí mechanické pipety Pipetman Gilson s odnímatelnými nástavci. Na vážící desku jsem umístila 25 ml kádinku a jako první jsem si odvážila 0,03 g síťovadla ethylendimethakrylátu. Další odváženou složkou bylo 5,97 g monomeru HEMA. Následně jsem si pomocí špachtle odvážila 0,3 g na světlo citlivého iniciátoru benzoinethyletheru. Jako poslední jsem navážila 3 g glycerolu.

Kompletně naváženou směs jsem následně přemístila na magnetickou míchačku a po dobu přibližně 7 minut probíhalo míchání, dokud se iniciátor zcela nerozpustil.



Obrázek 26: Magnetická míchačka a kádinka s polymerizační směsí

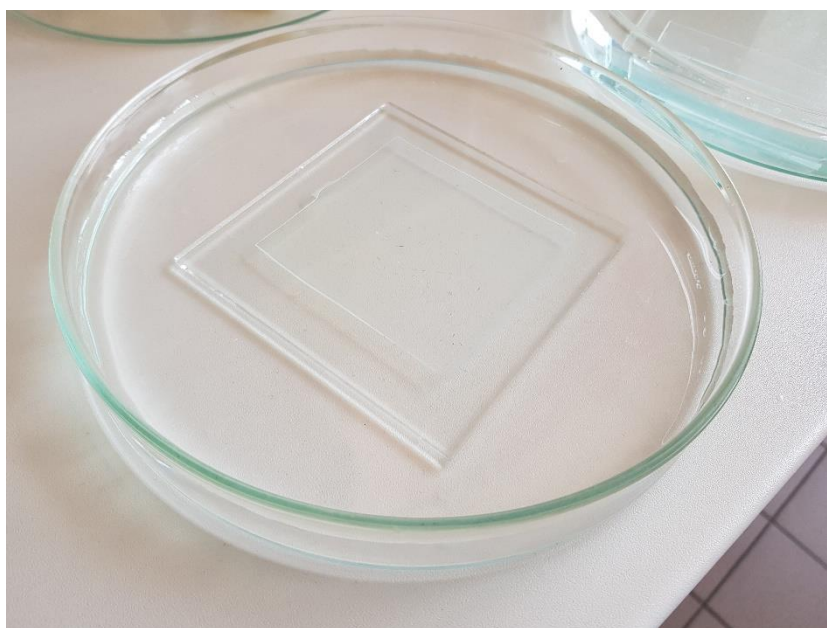
Polymerizační směs jsem natáhla do injekční stříkačky. Poté jsem polymerizační směs nechala probublat dusíkem kvůli vytěsnění případného kyslíku ze směsi. Vzdušný kyslík totiž může působit jako inhibitor polymerizace. Dusíková bomba byla vybavena hadičkou zakončenou kanylou, kterou jsem ponořila do polymerizační směsi a nechala dvě minuty



Obrázek 27: Plnění formy polymerizační směsí

probublávat. Poté jsem na stříkačku upevnila injekční jehlu a vytlačila vzduchovou mezeru ze stříkačky.

Dále jsem prostřednictvím injekční stříkačky pomalu naplnila sestavenou formu polymerizační směsí. Následně jsem připravenou formu s polymerizační směsí umístila pod zdroj UV záření a nechala 30 minut polymerizovat. Během polymerizace jsem si připravila Petriho misku s destilovanou vodou. Po uplynutí 30 minut jsem formu rozložila a hotový vzorek na skleněné destičce jsem umístila do Petriho misky s destilovanou (deionizovanou) vodou. Vzorek se do druhého dne uvolnil od skla a byl ponechán v misce. Následně na něm byla po tři dny ráno a večer měněna destilovaná voda, aby byly odstraněny vodorozpustné nezreagované zbytky polymerizační směsi a případná rozpouštědla. Stejný postup byl dodržen i při přípravě ostatních vzorků.



Obrázek 28: Petriho miska s polymerem na skleněné destičce

4.4. Postup měření

Index lomu

Index lomu vybraných hydrogelových vzorků jsem zjišťovala prostřednictvím Abbeho refraktometru značky Carl Zeiss. Abbeho refraktometr byl po celou dobu měření připojen

k termostatu s vodní lázní pro zajištění stabilní teploty 20°C. Během měření byla teplota kontrolována prostřednictvím teploměru na refraktometru a ukazovatelem teploty na termostatu. Mezi dvěma skleněnými hranoly se nachází uzavíratelná komora, kam jsem umísťovala vzorky a pomocí stříčky s destilovanou vodou jsem na začátku každého měření vzorek zvlhčila.

Po upevnění a navlhčení vzorku v refraktometru jsem pomocí pravého okuláru pozorovala přechod tmavého a světlého rozhraní. Dále jsem nastavila centrovací kříž na střed světelného rozhraní. V případě potřeby doostření rozhraní jsem použila šroub po pravé straně přístroje. Po nastavení centrovacího kříže jsem následně prostřednictvím levého okuláru, kde se nachází číselná stupnice, odečetla hodnotu indexu lomu vzorku

Rovnovážný obsah vody

Pro zjištění rovnovážného obsahu vody je zapotřebí zjistit hmotnost vzorků v suchém a v nabotnalém stavu. Ke zjištění hmotnosti jsem používala analytické váhy značky Kern. Každý vzorek v nabotnalém stavu před umístěním na váhu jsem opatrně otřela pomocí neodlučivého (nechlupaticího) kapesníčku, abych vzorek zbavila přebytečných kapek na jeho povrchu. Po naměření jednotlivých hodnot hmotnosti v nabotnalém stavu jsem vzorky přemístila do označených plastových kalíšků a nechala na vzduchu sušit do konstantní hmotnosti. Po 6 dnech byly vzorky uvedeny do zcela suchého stavu. Následně jsem všechny vzorky znovu zvažila. Z naměřených hmotností vzorků ve zbotnalém a v suchém stavu jsem vypočítala rovnovážný obsah vody v procentech pomocí vzorce:

$$\%H_2O = \frac{m_b - m_s}{m_b} \cdot 100 [\%]$$

m_b hmotnost zbotnalého vzorku

m_s hmotnost suchého vzorku

4.5. Výsledky měření

Měření hodnot probíhalo na 13-ti hydrogelových strukturách s rozdílným složením. Základní složkou každého vzorku byl monomer 2-hydroxyethylmethakrylát (HEMA). Polymery obsahovaly síťovací činidlo ethylendimethakrylát, (EDMA, označovaný také jako (1-2) a iniciátor benzoinethylether (BEE). Díky prvním dvěma polymerizujícím složkám lze na řídce síťovaný PHEMA nahlížet jako na kopolymer. Iniciátor po svém rozkladu UV zářením na dva radikály zahajuje polymerizaci vytvořením polymerizačních center, z nichž vyrůstají jednotlivé řetězce. Je tedy do vznikající polymerní struktury pevně zabudován. Rozdílnými složkami, které se nevyskytují u všech vzorků, jsou rozpouštědla, která představují nepolymerizující složky polymerizační směsi, ovlivňují tvorbu výsledné sítě, ale při vypírání vzorků byla vymyta a nahrazena vodou. V práci byla použita polární rozpouštědla ethylenglykol různých molekulových hmotností, glycerol a deionizovaná voda. Kopolymery obsahující (poly)ethylenglykol se tedy od sebe liší délkou PEG řetězce. Kopolymery obsahující glycerol se liší procentuální hodnotou monomeru ve směsi. Stejná procentuální závislost platí i u vzorků, které obsahují vodu. V tabulce 1 jsou popsány jednotlivé polymery a jejich rozdílné složení.

Tabulka 1: Označení a složení jednotlivých vzorků

	Složení
6a	HEMA, 0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Ethylenglykol
8a	HEMA, 0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 400
18	HEMA, 0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 1500
20	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 2000
22	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 4000
24	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 10000
35	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 50% Glycerol
37	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 50% H ₂ O
43	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 60% H ₂ O
44	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 60% Glycerol
45	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 70% H ₂ O
46	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, 70% Glycerol
48	HEMA, 0,5% 1-2; 0,5% BEE, (Suchá HEMA ponořena do GMMA, 0,5% GDMA, 0,5% BEE UV 60') Interpenetrující síť (IPN)

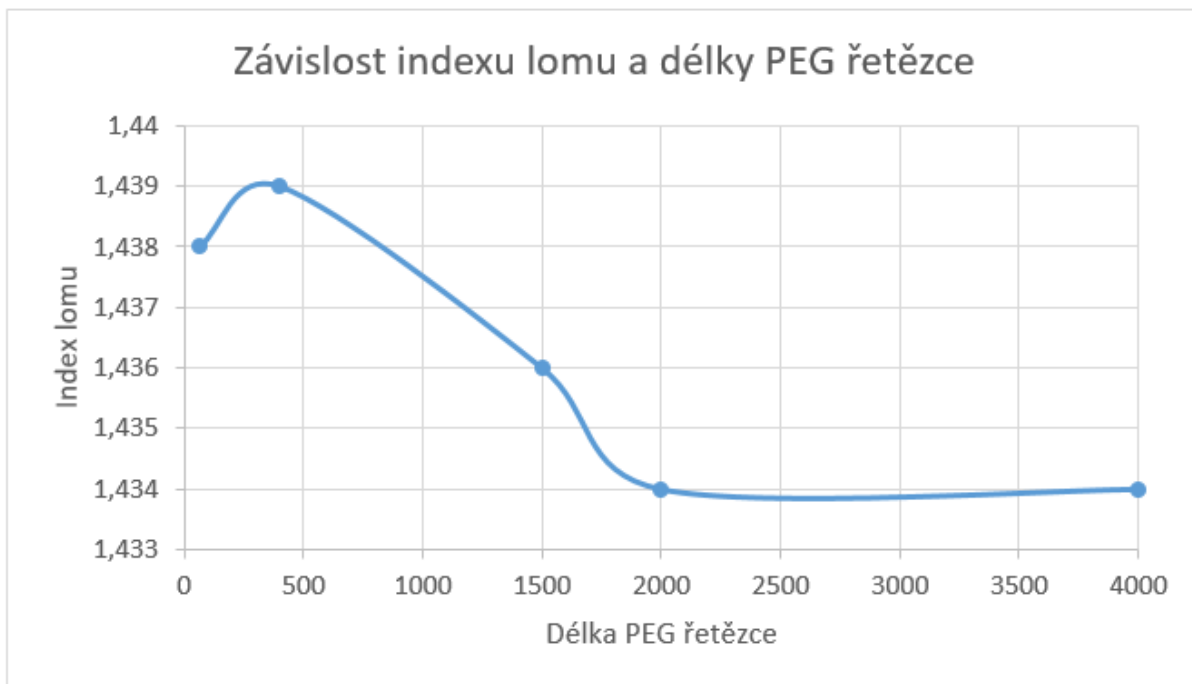
Pro stanovení indexu lomu jsem každý vzorek měřila 3x pomocí Abbeho refraktometru. Následně jsem získané hodnoty zprůměrovala, zaokrouhlila na 3 desetinná místa a zanesla do tabulky 2.

Tabulka 2: Naměřené a zprůměrované hodnoty indexu lomu

	n₁	n₂	n₃	n_{průměr}
6a	1,438	1,439	1,438	1,438
8a	1,439	1,438	1,439	1,439
18	1,436	1,436	1,435	1,436
20	1,434	1,434	1,435	1,434
22	1,434	1,433	1,434	1,434
24	neměřitelné	neměřitelné	neměřitelné	-
35	1,436	1, 436	1,435	1,436
37	1,434	1,437	1,436	1,436
43	1,434	1,433	1,434	1,434
44	1,431	1,432	1,432	1,432
45	1,432	1,431	1,432	1,432
46	1,432	1,431	1,431	1,431
48	1,379	1,377	1,378	1,378

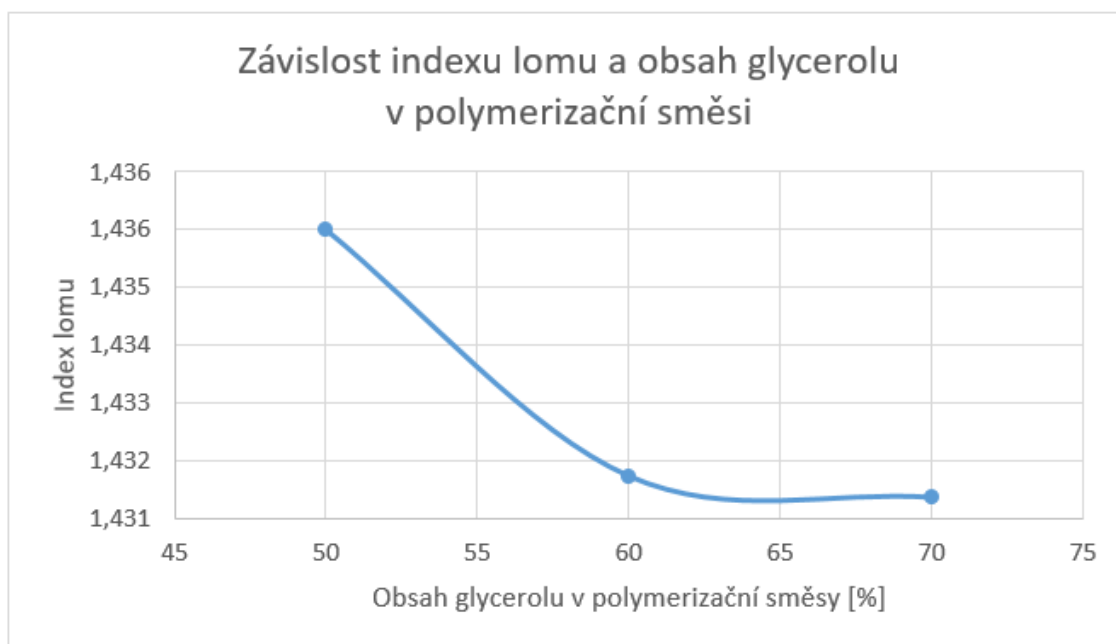
Vzorek 24 byl zcela neprůhledný a jako u jediného ze všech vzorků se nedal index lomu změřit, jelikož nesplňuje podmínky homogenního optického prostředí.

Z grafu obrázku 29 lze vyčíst, že s délkou PEG řetězce klesá hodnota indexu lomu.



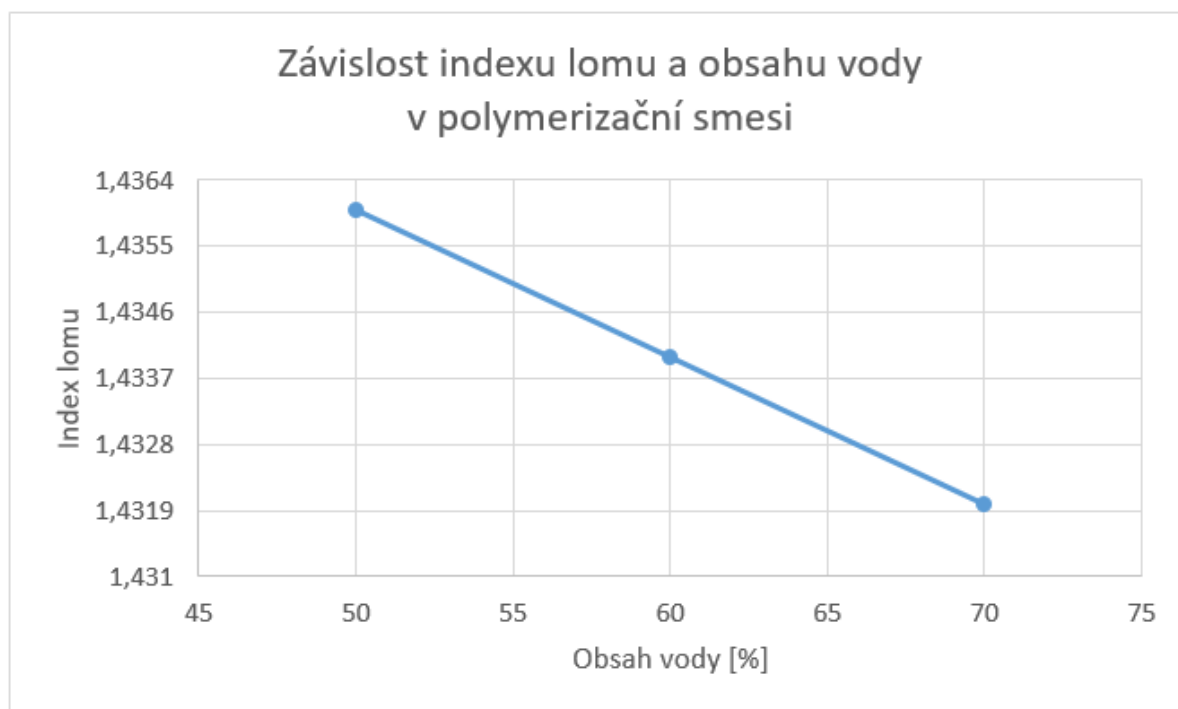
Obrázek 29: Graf závislost indexu lomu a délky PEG řetězce

Výsledky měření indexu lomu polymerů HEMA s různým množstvím glycerolu v polymerizační směsi 50%, 60% a 70% leží v rozmezí indexu lomu od 1,431 do 1,436. Z grafu obrázku 30 je patrné, že s rostoucím množstvím glycerolu v polymerizační směsi hodnoty indexu lomu klesají.



Obrázek 30: Graf závislosti indexu lomu a obsahu glycerolu v polymerizační směsi

Hodnoty indexu lomu vzorků připravených z polymerizační směsi obsahující 50%, 60% a 70% vody jsou uvedeny v grafu na obrázku 31. Index lomu se pohybuje v rozmezí od 1,432 do 1,436 a z grafu lze vyčíst, že čím vyšší obsah vody, tím nižší hodnoty indexu lomu.



Obrázek 31: Graf závislosti indexu lomu a obsahu vody v polymerizační směsi

Rovnovážný obsah vody

Pro stanovení rovnovážného obsahu vody jsem potřebovala znát hodnoty hmotnosti vzorků v naboťnalém a v suchém stavu. Z naměřených hodnot jsem pomocí vzorce

$$\%H_2O = \frac{m_b - m_s}{m_b} \cdot 100 [\%]$$

m_b hmotnost zbotnalého vzorku

m_s hmotnost suchého vzorku

vypočetla rovnovážný obsah vody, kde m_b je hmotnost v plně naboťnalém stavu a m_s hmotnost zcela vysušených vzorků. V tabulce 3 jsou zaznamenány hodnoty měření hmotností a vypočtené hodnoty rovnovážného obsahu vody.

Ukázka příkladu:

Hmotnost vzorku v naboťnalém stavu: 0,2119

Hmotnost vzorku v suchém stavu: 0,1323

$$\%H_2O = \frac{m_b - m_s}{m_b} \cdot 100 [\%]$$

$$\%H_2O = \frac{0,2119 - 0,1323}{0,2119} \cdot 100 [\%]$$

→ Rovnovážný obsah vody vzorku 6a je 37,6%.

Tabulka 3: Hodnoty hmotnosti vzorků a botnavosti

	m_b	m_s	Botnavost [%]
6a	0,2119	0,1323	37,6
8a	0,1442	0,0876	39,3
18	0,1544	0,0935	39,4
20	0,2699	0,1628	39,7
22	0,1591	0,095	40,3
24	0,304	0,1704	43,9
35	0,4999	0,3003	39,9
37	0,4196	0,2501	40,4
43	0,242	0,1427	41,0
44	0,2046	0,121	40,9
45	0,3572	0,2113	40,8
46	0,5217	0,3093	40,7
48	0,5366	0,3052	43,1

Hodnoty rovnovážného obsahu vody lze rovněž určit prostřednictvím indexu lomu. Přitom se vychází z následujícího vzorce:

$$n_G \cdot V_G = n_x \cdot V_x + n_V \cdot V_V$$

n_G index lomu gelu

V_G objem gelu

n_x index lomu xerogelu

V_x objem xerogelu

n_V index lomu vod

V_V objem vody

Dosažením známých hodnot indexu lomu suchého gelu, indexu lomu vody a dosažením naměřených hodnot pak lze určit objem polymeru a objem vody, které lze pomocí hustot přepočítat na hmotnostní údaje. Z toho vychází i přepočtová tabulka uveřejněná v bakalářské práci J. Jiráskové [33]

Tabulka 4: Část přepočtové tabulky Index lomu versus obsah vody

A	B	C	D
1,430	1,150	0,604	39,560
1,431	1,152	0,610	39,020
1,432	1,154	0,615	38,480
1,433	1,155	0,621	37,940
1,434	1,157	0,626	37,400
1,435	1,158	0,631	36,870
1,436	1,160	0,637	36,330
1,437	1,161	0,642	35,800
1,438	1,163	0,647	35,270
1,439	1,164	0,653	34,740
1,440	1,166	0,658	34,210
1,441	1,167	0,663	33,680

Sloupec A Index lomu gelu

Sloupec B Hustota vody

Sloupec C Podíl sušiny (0-1)

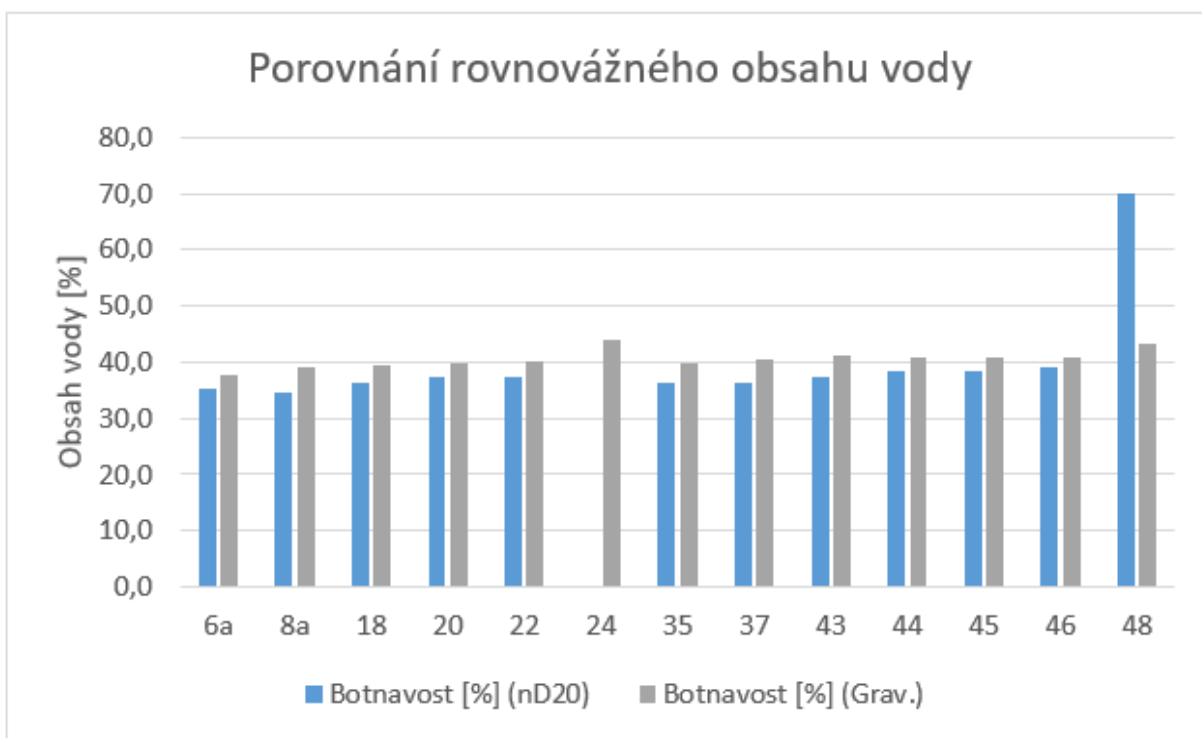
Sloupec D Obsah vody v gelu

Výsledné hodnoty botnavosti zjištěné gravimetricky a přepočtem z indexu lomu jsou zanesené v tabulce 8. Obě metody stanovení rovnovážného obsahu vody jsou poměrně přesné. Hodnoty zjištěné prostřednictvím přepočtu indexu lomu jsou o 2-3% nižší. V případě polymeru 48 se hodnoty indexu liší více jak o 26%. Hodnota vzorku 48 zjištěná prostřednictvím indexu lomu, odpovídá vnější vrstvě z GMMA, neboli vlastnostem povrchové vrstvy polymeru. Zatímco hodnoty stanovené gravimetrickou metodou prostřednictvím hmotností vychází z celé hmoty polymeru.

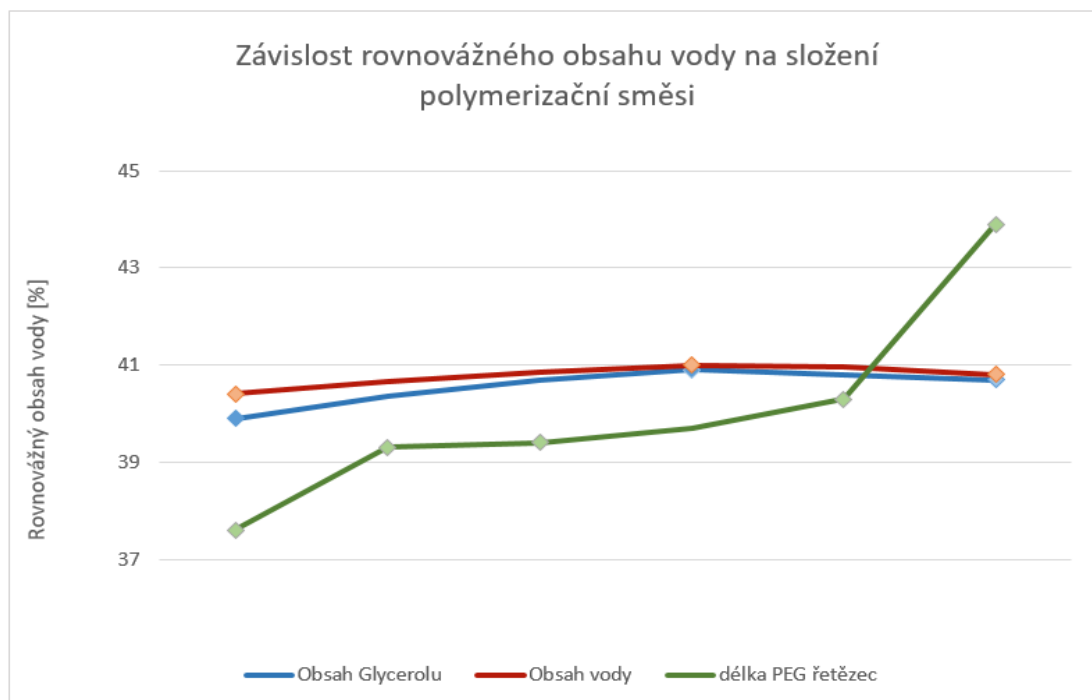
Tabulka 5: Hodnoty indexu lomu a rovnovážného obsahu vody

	HEMA	Index lomu (n_D^{20})	Botnavost [%] (n_D^{20})	Botnavost [%] (Grav.)
6a	0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Ethylenglykol	1,438	35,3	37,6
8a	0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 400	1,439	34,7	39,3
18	0,5% 1-2, 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 1500	1,436	36,3	39,4
20	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 2000	1,434	37,4	39,7
22	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 4000	1,434	37,4	40,3
24	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 30% Polyethylenglykol 10000	neměřitelné	neměřitelné	43,9
35	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 50% Glycerol	1,436	36,3	39,9
37	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 50% H ₂ O	1,436	36,3	40,4
43	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 60% H ₂ O	1,434	37,4	41,0
44	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 60% Glycerol	1,432	38,5	40,9
45	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 70% H ₂ O	1,432	38,5	40,8
46	0,5% 1-2; 0,5% BEE, 70% Glycerol	1,431	39,0	40,7
48	0,5% 1-2; 0,5% BEE, (Suchá HEMA ponořena do 0,5 % GMMA, 0,5% GDMA, 0,5% BEE UV 60)	1,378	69,9	43,1

V následujícím grafu obrázku 32 je graficky znázorněné porovnání hodnoty rovnovážného obsahu vody všech připravených polymerů. Výsledné hodnoty mají nízkou procentuální odlišnost, kdy se od sebe vzorky liší o 2 – 3% s výjimkou vzorku č. 48.



Obrázek 32: Graf porovnání hodnot rovnovážného obsahu vody



Obrázek 33: Graf závislosti rovnovážného obsahu vody na složení polymerizační směsi

5. Diskuze

V praktické části své bakalářské práce jsem se zabývala přípravou vybraných polymerních struktur založených na monomeru HEMA, které se od sebe lišily složením polymerizační směsi. Všechny vzorky byly připraveny shodným postupem za použití téhož síťovacího činidla ethylendimethakrylátu a iniciátoru benzoinethyletheru. Bylo připraveno 6 vzorků, které jako rozpouštědlo obsahovaly (poly)ethylenglykol s rozdílnou délkou PEG řetězce (dle molární hmotnosti 62; 400; 1500; 2000; 4000; 10000). Další 3 vzorky byly připraveny s rozdílným obsahem glycerolu (50%, 60%, 70%). Vzorky č. 37, 43, a 45 obsahovaly odlišné množství vody (opět 50%, 60%, 70%). Poslední vzorek č. 48 představoval interpenetrující síť PHEMA propojenou se sítí tvořenou GMMA s 0,5% GDMA. Síť byla připravena ve dvou stupních, v prvním byl polymerizován HEMA s 0,5 % síťovadla EDMA, ve druhém stupni byla první fólie krátce ponořena do směsi GMMA/GDMA/iniciátor. Povrchová vrstva fólie PHEMA částečně nabotnala druhou polymerizační směsí, která byla následně polymerizována pomocí UV záření po dobu 60 minut. Všechny připravené struktury jsem následně charakterizovala zjištěním hodnot indexu lomu a rovnovážného obsahu vody.

Původním předpokladem bylo připravit, kromě IPN, jak homogenní, transparentní polymery, tak heterogenní s makroporézní strukturou vyvolanou přebytkem rozpouštědla v polymerizační násadě. Je známo, že při nízkém stupni síťování a vysokém obsahu rozpouštědla vzniká heterogenní opakní až mléčně zakalený gel. Vlastnosti polymeru samozřejmě úzce souvisejí s jeho molekulární i nadmolekulární strukturou, které lze ovlivnit složením polymerizační násadě. Běžné kovalentně sesíťované hydrogely na bázi PHEMA, připravované za podobných podmínek jako kontaktní čočky, obsahují v rovnováze s vodou cca 38 hmotnostních% vody, jsou transparentní, index lomu mají kolem 1,435. Lité kontaktní čočky, připravované v přítomnosti 20 – 35 hmotnostních% zřed'ovadel (např. glycerinu s malým množstvím detergentu pro snazší uvolňování čoček z odlévacích forem) měly již zmíněný obsah vody 38 hmotnostních% a index lomu 1,435, (viz kapitola 2.2.1.) naproti tomu kontaktní čočky z PHEMA připravované soustružením z xerogelového bloku, tedy připravené pouze z monomeru a síťovadla a za použití iniciátoru polymerizace, měly obsah vody 36 hmotnostních % a index lomu 1,438. [17, 18, 23] Pokud se vyráběly lité kontaktní čočky s vysokým obsahem glycerinu, kolem 40% (Okula Nýrsko, vysoké plusové čočky typu 66), často docházelo k problémům s optickou kvalitou, případně s opacitou těchto čoček. Obsah

rozpouštědla a další technologické podmínky (kvalita inertního plynu, doba polymerizace apod.) natolik ovlivnily vznikající polymerní strukturu, že se přiblížila hranici mezi homogenním a heterogenním gelem, takže na výslednou podobu produktu měla vliv i okamžitá relativní vlhkost vzduchu. [36] Proto jsem očekávala, že vzorky připravené v přítomnosti vyššího obsahu rozpouštědla, než je rovnovážná botnavost výsledného gelu, tedy cca nad 40%, dají vzniknout heterogenním strukturám, přičemž stupeň heterogenity by měl vzrůstat s rostoucím množstvím rozpouštědla. Patrně v důsledku mírně vyššího obsahu síťovadla (0,5% - 0,6% díky síťovadlu již obsaženém v monomeru) a díky kvalitním podmínkám polymerizace v uzavřené formě, jsem dosáhla homogenních struktur u všech vzorků, tedy i při obsahu rozpouštědla 50 – 70%. V případě různě dlouhých PEG řetězců, kdy bylo přidáno pouze 30% rozpouštědla, byla heterogenní struktura připravena u vzorku s PEG s nejvyšší molekulovou hmotností, tedy PEG 10000, což odpovídá polymerizačnímu stupni cca 161 (161 pospojovaných monomerních jednotek). Všechny ostatní hydrogely byly homogenní a transparentní. K určité změně došlo při přebotnávání původního rozpouštědla za vodu, kdy bylo možné pozorovat fázový přechod. Původně transparentní fólie při výměně rozpouštědel nejprve zbledla, aby po ustavení rovnováhy opět nabyla transparence. K tomu nedošlo u fólií připravených v přítomnosti vody. Její obsah se pouze změnil, ale rozpouštědlo bylo stejné.

U polymerů HEMA s (poly)ethylenglykolem se index lomu pohyboval v relativně úzkém rozmezí hodnot 1,434 – 1,439, což odpovídá obsahu vody 37,4, respektive 34,7 hmotnostních procent podle přepočtové tabulky. Obsah vody je tedy v souladu s běžně dosahovanými výsledky polymerů HEMA (viz 2.2.1.) a roste s rostoucí délkou PEG řetězce (index lomu klesá). Úzký interval měřených hodnot odpovídá stejnému procentickému zastoupení rozpouštědla v polymerizační směsi, výsledná struktura je ovlivněna pouze délkou řetězce rozpouštědla (nepolymerizující složky). V druhé skupině vzorků obsahující v polymerizační směsi rozdílný obsah glycerolu se hodnoty indexu lomu pohybovaly od 1,431 – 1,436, přičemž nejvyšší hodnotu indexu lomu měl polymer obsahující 50% glycerolu a nejnižší hodnotu měl polymer se 70% glycerolu. Uvedeným hodnotám indexu lomu odpovídají hodnoty botnavosti 39,0%, respektive 36,3%. Opět jde o úzký interval, který souhlasí s běžně v literatuře udávanými hodnotami botnavosti řídké síťovaného PHEMA, vliv na výslednou strukturu a její vlastnosti má rostoucí obsah rozpouštědla. Obdobná situace nastává u další skupiny vzorků, které místo glycerinu v polymerizační směsi obsahovaly vodu ve stejném poměru. Jejich index lomu se pohyboval v rozmezí hodnot 1,432 – 1,436, čemuž odpovídal výsledný obsah vody v rovnovážně nabotnalém vzorku 38,5%, respektive 36,3% .

Při porovnání hodnot rovnovážného obsahu vody zjištěného ve vzorcích různými metodami, tedy gravimetricky a přepočtem z indexu lomu byly hodnoty určené přepočtem v průměru o 2 - 3 % nižší. Bylo tedy dosaženo dobré shody zhruba na úrovni chyby pozorování (zpravidla se udává do 2%) [36]. Případné rozdíly mohou být způsobeny některými aproximacemi v přepočtovém vztahu – hodnoty indexu lomu v suchém stavu a hodnoty hustot by musely být určeny přímo pro konkrétní vzorky, přičemž ve vztahu figurují hodnoty všeobecně zažité, určitou chybou je zatíženo i vážení. Nejvyšší odchylka mezi přepočtem z indexu lomu a gravimetrickým stanovením byla pozorována u vzorku č. 48, kde se hodnoty rovnovážného obsahu vody lišily o více než 26%. Tuto odchylku lze vysvětlit tím, že hodnota určená pomocí indexu lomu odpovídá vnější vrstvě IPN, tvořené GMMA, 69,9% vody. Tato vrstva je relativně tenká, takže gravimetrické určení botnavosti, které vychází z celé hmoty polymeru, respektuje obsah vody v celém objemu vzorku a činí 43,1% vody, kde tedy příspěvek vnější vrstvy IPN z výšebotnavého polymeru GMMA představuje cca 5% k původní botnavosti PHEMA „jádra“ cca 38% vody.

Výsledné vlastnosti hydrogelových struktur jsou jedinou možností jejich charakterizace. Relativně citlivá nastavitelnost vlastností hydrogelů v poměrně širokých mezích otevírá cestu k jejich širokému využití v technických, ale především v biomedicínálních aplikacích.

6. Závěr

Kontaktní čočky mě vždy přitahovaly jako elegantní řešení korekce zrakové ostrosti. Prvním cílem této práce bylo nastínit průřez vývojem kontaktních čoček a jejich materiálů. První zmínky o nich sahají až k Leonardu Da Vinci do 16. století. Postupem času se idea korekce zrakových vad pomocí optického systému umístěného přímo na rohovku vyvíjela a zdokonalovala. Nejprve se používaly tvrdé kontaktní čočky tvořené ze skla, později z poly(methylmethakrylátu), které však nevykazovaly dostatečnou schopnost propouštět kyslík. Od zavedení PMMA čoček jsou všechny další vyráběny ze síťovaných polymerů. Veliký milník v odvětví kontaktologie představuje počátek šedesátých let v souvislosti s publikováním a patentováním PHEMA gelů a jejich užití pro výrobu kontaktních čoček. Zlepšení propustnosti kontaktních čoček je spojeno s několika vývojovými trendy. V jejich důsledku se dnes na světovém trhu setkáváme, jak s tvrdými RGP kontaktními čočkami, tak s měkkými hydrogelovými a silikonhydrogelovými.

V další části práce jsem se hlouběji zaměřila na hydrogely, které se již zmíněným pomyslným mezníkem staly před bezmála šedesáti lety a téměř padesát let na světovém trhu kontaktních čoček figurují. Zároveň se rozšířily i do mnoha dalších odvětví. Jedná se o trojrozměrnou hydrofilní síťovanou strukturu, kterou lze nejlépe charakterizovat výslednými vlastnostmi. Významná je schopnost hydrogelu přijímat vodu do struktury svých řetězců a jeho propustnost pro nízkomolekulární látky. Důležitá je rovněž jeho biokompatibilita a podobnost s řadou živých tkání. Proto má široké zastoupení v biomedicínálních aplikacích včetně tkáňového inženýrství.

Známými biomedicínálními aplikacemi hydrogelů jsou: kontaktní čočky, intraokulární čočky, umělý sklivec, implantáty pro otorhinolaryngologii, plastickou nebo obecnou chirurgii, gynekologii, urologii a neurologii, nosiče pro kultivaci buněk v léčbě rozsáhlých kožních poranění, popálenin, dekubitů, výroba léčivých masť a gelových přípravků, nosiče léčiv (transport a uvolňování léčiv), tkáňové expandéry, syntetické emboly, hemoperfuzní detoxikační kolony skafoldy pro tkáňové inženýrství.

V experimentální části jsem se zaměřila na přípravu vybraných hydrogelových struktur a charakterizaci připravených vzorků. Připravila jsem několik homogenních struktur, příklad

heterogenní struktury a příklad interpenetrující sítě jako základní typy hydrogelových materiálů používaných biomedicínálních aplikacích. Připravené hydrogely jsem charakterizovala pomocí jejich základní vlastnosti, a to rovnovážného stupně nabotnění. K tomu jsem použila dvě metody založené na různých principech. Hodnoty zjištěné oběma metodami spolu korespondují a jsou v souladu s dříve publikovanými měřeními na podobných materiálech.

Domnívám se, že jsem vytčené cíle práce splnila a doufám, že její obsah může být užitečný nejen pro komunitu oboru kontaktologie, respektive optiky a optometrie, ale i v širším měřítku.

Seznam použité literatury

- [1] Schifren, Leonard G. a William J. Rich. The Contact Lens Industry: Structure, Competition, and Public Policy. Williamsburg: Congress, Office of Technology Assessment, 1984. ISBN PB85-204451.
- [2] Efron, Nathan. Contact lens Practice. Second edition. St. Louis: Butterworth-Heinemann, 2010. ISBN 9780702047633.
- [3] Enoch, J. M. (1965) Descartes' contact lens. *Am. J. Optom. Arch. Am. Acad optom.*, 33, 77-85.
- [4] Heitz, R. F. and Enoch, J. M. (1987) Leonardo da Vinci: An assessment on his discourses on image formation in the eye. In *Advances in Diagnostic Visual Optics*. (A. Fiorentini, D. L. Guyton and I. M. Siegel, eds) pp. 19-26, New York, Springer-Verlag.
- [5] Herschel, J. F. W. (1845) Of the structure of the eye, and of vision. Vol. 4, Section XII, Light. In: *Encyclopedia Metropolitana*. London.
- [6] Pearson, R. M. (2007) Karl Otto Himmler, manufacturer of the first contact lens. *Cont. Lens Anterior Eye*, 30, 11-16.
- [7] Pearson, R. M. (2007) Karl Otto Himmler, manufacturer of the first contact lens. *Cont. Lens Anterior Eye*, 30, 11-16.
- [8] Wichterle, O. (1987) The beginning of the soft lens. Ch. 1, Section 1. Historical Development. In *Soft Contact Lenses. Clinilac and Applied Technology*. (M. Ruben, ed.) pp. 3-5, Eastbourne: Baillere Tindall.
- [9] Gaylord, N. G. (1974) Oxygen permeable contact lens composition methods and article of manufacture (to Polycon Lab Inc). US Patent 3 808 178
- [10] Holden B. A., Sweeney, D. F., Vannas, A. *et al.* (1985) Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 26, 1489-1501.
- [11] Weidemann, K. E. and Lakkis, C. (2005) Clinical performance at Microchannel contact lenses. *Optom. Vis. Sci.*, 82, 498-514.
- [12] Synek, Svatopluk. Kontaktní čočky. Brno, 2009. Učební texty pro studium optometrie. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta.

- [13] Wichterle, O. and Lím, D. (1960) Hydrophilic gels for biological use. *Nature*, 185(4706), 117-118.
- [14] Michálek, J., Historie kontaktních čoček, [přednáška]. Kladno: ČVUT FBMI, 1. března 2018
- [15] Silver, Frederich H. *Biomaterials, Medical Devices and Tissue Engineering: An Integrated Approach*. New Jersey, USA: Chapman & Hall, 1994. ISBN 0 412 41260 8.
- [16] Bergin, Justin. Contact Lens Polymers: A technical overview of the development, manufacturing, and future of contact lenses. *Courses.sens.buffalo.edu* [online]. New York: CentOS, 2000, April 6, 2000 [cit. 2019-01-09]. Dostupné z: http://wwwcourses.sens.buffalo.edu/ce435/2001ZGu/Contact_Lens/ContactLensReport.htm
- [17] Michálek, J., Kontaktní čočky, Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad, [přednáška]. Kladno: ČVUT FBMI, 8. března 2018
- [18] Maldonado-Codina, Carole. Soft lens materials. Efron, Nathan. *Contact lens Practice*. 2nd. ed. St. Louis: Butterworth-Heinemann, 2010, s. 67-85. ISBN 9780702047633.
- [19] Tighe, Brian J. Rigid lens materials. Efron, Nathan. *Contact lens practice*. 2nd. ed. St. Louis: Butterworth-Heinemann, 2010, s. 145-153. ISBN 9780702047633.
- [20] Michálek, J., Klasifikace kontaktních čoček, [přednáška] Kladno: ČVUT FBMI, 19. dubna 2018
- [21] Prokopová, I., *Makromolekulární chemie*. 2nd ed.; VŠCHT Praha: Praha, 2007.
- [22] Ahmed, Enas M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*. 2013, 2015(6), 105-121.
- [23] Jiří Michálek, Miroslava Dušková Smrčková, Martin Přádný a Eva Chylíková Krumbholcová. Příběh jednoho materiálu, aneb 2-hydroxyethyl-methakrylát: Monomer, polymer, vlastnosti a aplikace. *Chem. Listy*. Praha, 2018,(112), 490-497.
- [24] Gulrez, Syed K. H., Saphwan Al-Assaf a Glyn O Phillips. *Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications*. CARPI, Angelo. *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering: From Analysis and Modeling to Technology Applications*. Ed. Wrexham, UK: In Tech, 2011, ISBN 978-953-307-268-5.
- [25] Omidian, H. a K. Park. Swelling agents and devices in oral drug delivery. *J. DRUG DEL. SCI. TECH.* 2007, 2008(18), 83-93.

- [26] Larraneta, Eneko, Sarah Stewart, Michael Ervine, Rehan Al-Kasasbeh a Ryan F. Donnelly. Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications. Journal of Functional Biomaterials. 2018, 9(13), -. DOI: 10.3390/jfb901001.
- [27] Caló, Enrica a Vitaliy V. Khutoryanskiy. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. European Polymer Journal. 2015, 2014(65), 252-267.
- [28] Ottenbrite, Raphael M., K. Park a T. Okno. Biomedical Applications of Hydrogels Handbook. New York: Springer Science & Business Media, 2010. ISBN 978-1-4419-5918-8.
- [29] Mohite, Popat B. a Sonali S. ADHAV. A hydrogels: Methods of preparation and applications. International Journal of Advances in Pharmaceutics. 2017, 06(03), 79-85.
- [30] Michálek, J., Kontaktní čočky, Ústav makromolekulární chemie AV ČR, Centrum buněčné terapie a tkáňových náhrad, [přednáška]. Kladno: ČVUT FBMI, 17. května 2018
- [31] Tanaka K., Takahashi K., Kanada M., Kanome S., Nakajima T. 1979 : US 4139513
- [32] Wichterle O.: *Vzpomínky*. Impreso, s.r.o. , Žďár n. Sáz. 1992.
- [33] Jirásková, Jana. Ověření platnosti vztahu mezi obsahem vody v gelu a jeho indexem lomu na souboru vybraných kontaktních čoček s různým stupněm nabobtnání. ČVUT Praha, 2017. Bakalářská práce. ČVUT, FBMI. Vedoucí práce Michálek, J.
- [34] BSI (2006a) BS EN ISO 18369-1:2006. Ophthalmic optics- Contac lenses. Part4. Physicochemical properties of contact lens materials. London: British Standards Institution.
- [35] Rimmer, Steve. Biomedical hydrogels: Biochemistry, manufacture and medical applications. Philadelphia, USA: Coodhead Publishing Limited, 2011, s. 64-122. ISBN 978-0-85709-138-3.
- [36] Michálek, J. ústní sdělení
- [37] Joshi, Sammer, Komal Vig a Shree R. Singh. Advanced Hydrogels for Biomedical Applications. Biomedical Journal of Scientific and Technical Research. Alabama State Universit: Biomed J Sci & Tech Res, 2018, 5(1), 1-3. DOI: 10.26717/BJSTR.2018.05.001144. ISSN 2574-1241.
- [38] Aulton, Michael E. Aulton's Pharmaceutics. Aulton's Pharmaceutics: The design and manufacue of medecines. 3rd ed. Edinburgh ; New York: Churchill Livingston Elsevier, 2007, s. 598-605. ISBN 9780443101083.

- [39] Stashak, T. S., E. Farstvedt a A. Othic. Update on wound dressings: Indications and best use. *Clinical Techniques in Equine Practice*. Colorado State University, 2004, 3(2), 148-163. ISSN 1534-7516.
- [40] Osti, E. a F. Osti. Treatment of cutaneous burns with burnshield (hydrogel) and a semi-permeable adhesive film. *Annals of Burns and Fire Disasters*. 2004, 17(3), 137-141. DOI: 16418161.
- [41] Polymers in medicine II. Chielline, E., P. Giusti, C. Migliaresi a L. Nicolais. *Biomedical and pharmaceutical Applications*. 43. Capri, Italy: Plenum Press, New York, 1985, s. 158. ISBN 0-306-42390-1.
- [42] Baglioni M., Montis C., Chelazzi D., Giorgi R., Berti D., Baglioni P.: *Angew. Chem.* 130, 1 (2018).
- [43] Ind T. E. J., Shelton J. C., Shepherd J. H.: *Br. J. Obstetrics Gynaecol.* 108, 1013 (2001).
- [44] Šefc L., Prádný M., Vacík J., Michálek J., Povýšil C., Vítková, I., Halaška M., Šimon V.: *Biomaterials* 23, 3711 (2002).
- [45] Lesný P., De Croos J., Prádný M., Vacík J., Michálek J., Woerly S., Syková E.: *J. Chem. Neuroanat.* 23, 243 (2002).
- [46] Ethylene dimethacrylate. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/ethyleneglycoldimethacrylate198229790511?lang=en&ion=CZ>
- [47] Benzoin ethyl ether. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Benzoinethylether&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en&ion=CZ&focus=product>
- [48] Ethylene glycol. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/ethyleneglycol620710721111?lang=en&ion=CZ>
- [49] Polyethylene glycol. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Poly+ethylenglykol&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=en&ion=CZ&focus=product>
- [50] Glycerol. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/glycero192095681511?lang=en&ion=CZ>

- [51] H₂O. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/water1802773218511?lang=en@ion=CZ>
- [52] HEMA. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/substance/2hydroxyethylmethacrylate1301486877911?lang=en@ion=CZ>
- [53] Glycerol dimethacrylate. Sigma-Aldrich [online]. [cit. 2019-04-16]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/436895?lang=en@ion=CZ>
- [54] Polášek, J. Technický sborník oční optiky. Praha, 1974, s. 239-243.
- [55] Grujich, Dushan. Repairing Carl Zeiss Abbe Refractometer. Microscopy-UK [online]. 2013 [cit. 2019-04-20]. Dostupné z: <http://www.microscopy-uk.org.uk/mag/artjun13/dg-refractometer.html>

Seznam symbolů a zkratk

PMMA	Polymethylmethakrylát
HEMA	2-hydroxyethylmethakrylát
PHEMA	Poly(2-hydroxyethylmethakrylát)
ACLM	Association of Contact Lens Manufacturers
NVP	N-vinylpyrrolidon
CAB	Acetobutyrát celulózy
PEG	Polyethylenglykol
PLA	Kyselina polylaktidová
DK	Permeabilita
EDMA	Ethylendimethakrylát
TRIS	Tris(trimethylsiloxyl) methakryloxypropylsilan
TPVC	Tris(trimethylsiloxysilyl) propylvinyl karbamát
MA	Kyselina methakrylová
BEE	Benzoinehtylether
GDMA	Glycerol dimethakrylát
GMMA	Glycerolmonomethakrylát

Seznam obrázků

Obrázek 1: Mehtylmethakrylá [9].....	8
Obrázek 2: 2-hydroxyethylmethakrylá [9].....	9
Obrázek 3: Kyselina methakrylová [9]	9
Obrázek 4: Glycerolmethakrylát [9]	10
Obrázek 5: N-vinylperrolidon [9]	10
Obrázek 6: TRIS, TPVC [9].....	11
Obrázek 7: Důležité vlastnosti biomateriálů na vzduchu nebo ve vodných roztocích [41].....	22
Obrázek 8: Uvolňování léků pomocí pórů hydrogelového materiálu [18]	27
Obrázek 9: Uvolňování léků prostřednictvím matricových systémů [18]	27
Obrázek 10: Strukturní vzorec EDMA [46]	30
Obrázek 11: Strukturní vzorec BEE [47]	30
Obrázek 12: Strukturní vzorec Ethylenglykolu [48].....	31
Obrázek 13: Strukturní vzorec PEG [49]	31
Obrázek 14: Strukturní vzorec glycerolu [50].....	31
Obrázek 15: Strukturní vzorec H ₂ O [51].....	31
Obrázek 16: Strukturní vzorec HEMA [52]	32
Obrázek 17: Strukturní vzorec GDMA [53].....	32
Obrázek 18: Analytické váhy KERN ABJ	33
Obrázek 19: Magnetická míchačka IKA C-MAG HS7	33
Obrázek 20: Polymerizační lampa	34
Obrázek 21: Termostat s vodní lázní HAAKE F4	34
Obrázek 22: Abbeho refraktometr Carl Zeiss	35
Obrázek 23: Princip Abbeho refraktometru [55].....	35
Obrázek 24: Hlavní části Abbeho refraktometru [55]	36
Obrázek 25: Rozložená a složená forma	37
Obrázek 26: Magnetická míchačka a kádinka s polymerizační směsí.....	38
Obrázek 27: Plnění formy polymerizační směsí.....	38
Obrázek 28: Petriho miska s polymerem na skleněné destičce	39
Obrázek 29: Graf závislost indexu lomu a délky PEG řetězce	43
Obrázek 30: Graf závislosti indexu lomu a obsahu glycerolu v polymerizační směsi	43
Obrázek 31: Graf závislosti indexu lomu a obsahu vody v polymerizační směsi.....	44
Obrázek 32: Graf porovnání hodnot rovnovážného obsahu vody	48
Obrázek 33: Graf závislosti rovnovážného obsahu vody na složení polymerizační směsi.....	48

Seznam tabulek

Tabulka 1: Označení a složení jednotlivých vzorků	41
Tabulka 2: Naměřené a zprůměrované hodnoty indexu lomu.....	42
Tabulka 3: Hodnoty hmotnosti vzorků a botnavosti.....	45
Tabulka 4: Část přepočtové tabulky Index lomu versus obsah vody	46
Tabulka 5: Hodnoty indexu lomu a rovnovážného obsahu vody	47