

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
katedra farmaceutické technologie

Diplomová práce

2009

Michal Beneš

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
katedra farmaceutické technologie
studijní program: **farmacie**



Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv 1.
chitosan, polyamid 6, polyurethan

Nanofiber membranes as drug carriers 1.
chitosan, polyamide 6, polyurethan.

Diplomová práce

Michal Beneš

školitel: doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc.
Hradec Králové, květen 2009

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Děkuji Doc. RNDr. Pavlu Doležalovi za důsledné vedení práce, vzácné rady i za odpovědi na mé všetečné otázky.

Děkuji Mgr. Pavlu Berkovi za významnou pomoc a obětavost při zpracování a vyhodnocení výsledků.

Děkuji svým rodičům za trpělivost, pomoc, porozumění a především za to, že tu byli, kdykoliv jsem to potřeboval.

Děkuji Káje za pochopení a za to, že je vždy na mé straně.

Děkuji Kimince za to, že se mnou sdílela všechny krušné chvíle, v nichž mě přepadala trudnomyslnost.

Obsah

1. ÚVOD.....	5
2. CÍLE PRÁCE.....	7
3. TEORETICKÁ ČÁST.....	8
3.1. TRANSDERMÁLNÍ PODÁNÍ LÉČIV	8
3.1.1. Základní struktura TTS	9
3.1.2. Přehled přípravků pro transdermální podání schválených FDA	11
3.2. NETKANÉ TEXTILIE	14
3.2.1. Technologie výroby netkaných textilií	14
3.2.2. Elektrospining – elektrostatické zvlákňování.....	15
3.2.3. Obecné vlastnosti netkaných textilií, vyrobených elektrospiningem.....	16
3.3. POLYMERY PRO VÝROBU NETKANÝCH TEXTILIÍ	18
3.3.1. Chitosan	18
3.3.2. Polyamid 6.....	20
3.3.3. Polyurethany	21
3.4. FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY NETKANÝCH TEXTILIÍ	23
3.4.1. Tahové zkoušky.....	23
3.4.2. Nasákavost nanovlákných membrán	24
3.4.3. Kontaktní úhel vody na membránách	24
3.5. PŮVOD NETKANÝCH TEXTILIÍ	24
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
4.1. FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY NANOVLÁKNÝCH MEMBRÁN	25
4.1.1. Zkoušky pevnosti v tahu	25
4.1.2. Nasákavost nanovlákných membrán	26
4.1.3. Kontaktní úhel vody na nanomembránách	26
4.2. TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE S NANOMEMBRÁNOU JAKO NOSIČEM LÉČIVA	28
4.2.1. Přehled surovin a materiálů.....	28
4.2.2. Přehled přístrojů	29
4.2.3. Biologický materiál	29
4.2.4. Příprava akceptorové fáze.....	29
4.2.5. Výběr vhodného složení vehikula pro napuštění nanomembrány.....	30
4.2.6. Příprava vzorku nanomembrány pro permeaci	31
4.2.7. Provedení permeací	31
4.2.8. Příprava kofeinových standardů.....	33
4.2.9. Příprava mobilní fáze pro stanovení kofeinu	33
4.2.10. Stanovení kofeinu	34
5. DOKUMENTACE	38
5.1. PRŮVODNÍ LISTY NANOVLÁKNÝCH MEMBRÁN	38
5.2. FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY NANOVLÁKNÝCH MEMBRÁN	41
5.2.1. Zkoušky pevnosti v tahu	41
5.2.2. Nasákavost nanovlákných membrán	54
5.2.3. Kontaktní úhel vody na membránách	54
5.3. TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE S NANOMEMBRÁNOU JAKO NOSIČEM LÉČIVA	58

5.3.1.	<i>Výpočet průměrného množství kofeinu ve vzorku nanomembrány při transdermální permeaci</i>	58
5.3.2.	<i>Příprava kofeinových standardů</i>	58
5.3.3.	<i>Rozložení kožních štěpů</i>	63
5.3.4.	<i>Transdermální permeace – protokoly o měření</i>	64
6.	VÝSLEDKY A DISKUZE	96
6.1.	FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY NANOVLÁKENNÝCH MEMBRÁN	96
6.1.1.	<i>Zkoušky pevnosti v tahu</i>	96
6.1.2.	<i>Nasákavost nanovláknenných membrán</i>	101
6.1.3.	<i>Kontaktní úhel vody na nanomembránách</i>	101
6.2.	TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE S NANOMEMBRÁNOU JAKO NOSIČEM LÉČIVA	103
6.2.1.	<i>Výsledky měření</i>	103
7.	ZÁVĚRY	106
7.1.	FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY NANOVLÁKENNÝCH MEMBRÁN	106
7.1.1.	<i>Zkoušky pevnosti v tahu</i>	106
7.1.2.	<i>Nasákavost nanovláknenných membrán</i>	106
7.1.3.	<i>Kontaktní úhel vody na membránách</i>	106
7.2.	TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE S NANOMEMBRÁNOU JAKO NOSIČEM LÉČIVA	107
8.	SOUHRN	108
9.	ABSTRACT	109
10.	POUŽITÉ ZKRATKY A SYMBOLY	111
10.1.	BĚŽNÉ A TRIVIÁLNÍ	111
10.2.	FYZIKÁLNÍ CHARAKTERISTIKY MEMBRÁN	111
10.3.	TRANSDERMÁLNÍ PERMEACE Z NANOMEMBRÁNY	111
11.	LITERATURA	112

1. Úvod

Nanotechnologie, nanověda, nanomedicína, nanomateriály, nanoelektronika – odborné termíny, které jsou dnes používané stále častěji. Studium jevů a nové technologické postupy vytváření struktur v rozměrech nanometrů jsou podporovány na celém světě z veřejných prostředků. Malé i velké firmy zaměřené především na elektroniku, energetiku a chemii věnují novým technologiím značnou pozornost. Rovněž v běžném životě se stále častěji setkáváme s výrobky obsahujícími prvky nanotechnologií:

- nátěry s přísadami v nanorozměrech způsobují vyšší tvrdost ošetřeného povrchu a jeho odolnost proti plísním a špíně
- vlasové šampony vytvářející výrazné vůně
- spotřebiče odolné proti bakteriím
- nešpinící se oděvy
- kosmetické přípravky využívající nanomateriály pro lepší průnik účinných látek do kůže

V České republice se základním výzkumem nanosystémů v různých oblastech zabývají pracovníci nejméně 25 ústavů Akademie věd České republiky, 35 univerzitních pracovišť a 8 příspěvkových výzkumných organizací. Výzkum je zaměřen především na zkoumání vlastností nanomateriálů, na techniky zviditelňování v oblasti nanorozměrů, dále na nanobiotechnologie, nanoelektroniku, nanosenzory a nanomedicínu.

Jedním z reálných výsledků výzkumu je technologie Nanospider™, vyvinutá a patentovaná Technickou Univerzitou v Liberci. Exkluzivní licenci na výrobu, prodej a další rozvoj této unikátní technologie získala společnost Elmarco – jediný výrobce strojů na průmyslovou výrobu nanovláken na světě. Technologie Nanospider™ umožňuje průmyslovou výrobu netkaných textilií tvořených vlákny o průměru 50 až 500 nanometrů. Využití těchto materiálů je velmi široké. Lze je použít například ve filtračních systémech, při výrobě hygienických potřeb (ubrousky, dětské pleny), ve stavebnictví, v automobilovém průmyslu, v kosmetice, ve zdravotnictví (krycí obvazový materiál, tkáňové inženýrství atd.) a v mnoha dalších oborech lidské činnosti.

Společnost Elmarco má aktivní zájem o rozšiřování svých výzkumných a vývojových vztahů s partnery v různých oborech a nabízí jim řadu výzkumných projektů. Oblasti spolupráce zahrnují výzkum využití nanovláknenných materiálů, návrh a vývoj nových produktů z nanovláken, řešení základních problémů

v rámci rozvoje technologie výroby, podporu v měření a vyhodnocování klíčových veličin, tvorbu nových metodik na měření.

V tomto kontextu byla ve spolupráci katedry farmaceutické technologie FaF UK a společnosti Elmarco vypracována předkládaná diplomová práce.

2. Cíle práce

1. V teoretické části:

- podat aktuální přehled transdermálních přípravků registrovaných americkou FDA,
- stručně popsat technologie výroby netkaných textilií se zaměřením na metodu elektrospiningu,
- získat informace podstatné pro farmaceutické použití nanovlákných membrán z chitosanu, polamidu 6 a polyurethanu,
- získat údaje o technických tahových zkouškách vlákných materiálů.

2. V experimentální části vyhodnotit netkané nanovlákné membrány vyrobené ze 3 typů polymerů, konkrétně z chitosanu, polyamidu 6 a polyurethanu následujícími fyzikálními zkouškami:

- pevnosti v tahu, s vyjádřením vlivu radiační sterilizace na pevnost testovaných membrán
- nasákavosti, která ověří předpoklady spojené s vlastnostmi povrchu membrán
- měření kontaktního úhlu vody na membránách, jako parametru, který může sloužit k hodnocení rozdílů mezi povrchovými vlastnostmi polymerních nanomembrán.

3. Prvotní hodnocení vlivu nanovlákných membrán vyrobených ze 3 zadaných polymerů, které jsou impregnovány lipofilním vehikulem s obsahem kofeinu, jako modelovým hydrofilním léčivem, v porovnání s přestupem léčiva z vehikula bez membrány.

4. Posouzení vhodnosti a reprodukovatelnosti použitých metodik, s případným návrhem postupů, použitelných k dalšímu hodnocení nanovlákných membrán jako nosičů léčiva.

3. Teoretická část

3.1. Transdermální podání léčiv

Současná terapie v oblasti transdermálního podání léčiv spočívá především ve využití transdermálních terapeutických systémů (TTS). TTS jsou určeny k topickému podávání léčivé látky ve formě náplasti, po jejíž aplikaci dochází prostupem léčivé látky kožní bariérou k systémovému účinku. První TTS byl pro praktické použití schválen americkou agenturou FDA v prosinci 1979. Byl jím přípravek s obsahem skopolaminu, jehož indikací byly kinetózy.(1),(2) Tehdy nový způsob podání léčiv s sebou přinesl mnohé výhody. Umožnil například vyhnout se prostředí gastrointestinálního traktu, léčivá látka tak nemusí odolávat agresivním enzymům nebo extrémním hodnotám pH. Touto cestou podání se léčivo vyhýbá first-pass metabolismu a je proto možné aplikovat nižší dávku a dosáhnout méně závažných nežádoucích účinků. Další výhodou je možnost aplikace udržovacích dávek zejména léčiv s krátkým biologickým poločasem. Jediná aplikace transdermálního systému postačí pro dosažení vyrovnaných plasmatických hladin léčivé látky i po dobu několika dnů, což má spolu se snadnou aplikovatelností za následek vyšší compliance pacientů. Aplikace léčivé látky může být kdykoli ukončena odstraněním TTS z povrchu pokožky. Nevýhodou aplikace TTS je to, že nelze dosáhnout vysokých plasmatických koncentrací léčivé látky. Aplikace TTS může způsobit alergickou reakci na součásti přípravku nebo senzibilizaci pokožky. Adhezivní vrstva systému nemusí správně „fungovat“ na všech typech lidské pokožky. Dalším negativem může být i nepohodlí při nošení a relativně vyšší výrobní náklady. (3), (1), (4)

Při transdermálním podání léčiv prostupuje největší množství léčivé látky intercelulárně (tj. mezibuněčnými prostory epidermis). Méně významný je vstup intracelulární (buňkami epidermis) a transfolikulární (skrz vlasové folikuly a potní žlázy). Mechanismem prostupu léčivých látek kožní bariérou je difuze. Rozsah difuze je dán prvním Fickovým zákonem:

$$\frac{dQ}{dt} = J_{ss} = \frac{K_s \times D}{h} \times \Delta C_v \times A$$

kde dQ/dt je množství léčiva difundovaného za jednotku času (tj. flux léčiva), J_{ss} je flux léčiva, K_s je rozdělovací koeficient, D difuzní koeficient, h vzdálenost na kterou léčivo difunduje (resp. tloušťka epidermis), ΔC_v je koncentrační gradient a A plocha.

Z uvedeného vyplývá, že na rozsah difuze má z hlediska fyzikálně chemických vlastností léčiva významný vliv molekulová hmotnost léčiva, na níž závisí difuzní koeficient. Ochotněji tedy prostupují léčiva s menší molekulou. Rozsah difuze je dále ovlivněn koncentrací léčivé látky v přípravku, která určuje koncentrační gradient. Čím je léčivo koncentrovanější, tím větší je rozsah difuze. Poslední fyzikálně chemickou vlastností, která má vliv na rozsah difuze je rozdělovací koeficient. Nejlépe přes pokožku prochází léčivo, které je přibližně stejně dobře rozpustné ve vodě, jako v olejích, tedy hodnota koeficientu blízká 1. (1), (3)

3.1.1. Základní struktura TTS

Základními komponenty transdermálních terapeutických systému jsou:

(4), (2)

- a) krycí vrstva – je flexibilní, slouží jako podklad pro zásobník s léčivem, je nepropustná pro léčivo a tím zajišťuje, že léčivo z náplasti neuniká. Materiály používané k výrobě krycí vrstvy: polyurethan, folie z hliníkové slitiny, polystery, vrstvené folie složené z kovu a plastu
- b) léčivo – uloženo v matrici/rezervoáru – léčivo by mělo mít $M_r < 1000Da$; mělo by mít podobnou afinitu k vodě jako k olejům a nízkou teplotu tání. Materiály pro výrobu matrice jsou: polyakryláty; polyisobutadieny, polyisopreny, kopolymery typu styren-isobutadien-styren, styren-butadien-styren; silikony
- c) membrána – zajišťuje kontrolu uvolňování léčivé látky z náplasti. Materiály používané pro výrobu membran jsou přírodní (deriváty celulosy, kukuřičná bílkovina zein, šelak, rostlinné vosky) a především syntetické (polybutadien (PB), polysiloxany (PSI), polydimethylsiloxany (PDMS), polyakrylonitril (PAN), polyvinylalkoholy (PVA), polyvinylchlorid (PVC), polyethyleny (PE), polypropyleny (PP), polyamidy (PA), polyurea (PU), polyakryláty (PAC), polyvinylpyrolidony (PVP))

d) přilnavá vrstva – slouží k připevnění TTS k pokožce a měla by umožnit snadné odstranění náplasti a svými fyzikálně chemickými vlastnostmi by měla být kompatibilní s ostatními součástmi náplasti. Přilnavá vrstva by neměla na pokožce zanechávat rezidua, která se obtížně myjí, neměla by pokožku dráždit a také nesmí ovlivnit permeaci léčiva. Materiály používané k výrobě přilnavé vrstvy: silikony, akryláty, polyisobutadien, polyisokyanáty, tamarindová guma, směs polyisobutylenu a minerálního oleje, epoxidové pryskyřice, carbopol.

3.1.2. Přehled přípravků pro transdermální podání schválených FDA

Následující rešeršní přehled zahrnuje nejen přípravky ve formě náplastí (TTS), ale všechny přípravky pro transdermální podání (tj. spreje, gely apod.). Tabulka 3.1. představuje výčet přípravků na lékařský předpis registrovaných FDA, byla zpracována podle tzv. The Orange book – tj. soupis všech registrovaných přípravků FDA za dané období. (5) Přehled neuvažuje různé síly jednotlivých přípravků.

Název přípravku	léčivo	výrobce	indikace	léková forma
Alora	estradiol	Watson Labs	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Androderm	testosterone	Watson Labs	mužský hypogonadismus	film, prodloužené uvolňování
Androgel	testosterone	Unimed Pharms	mužský hypogonadismus	gel
Catapres - TTS	clonidin	Boehringer Ingelheim	hypertenze	film, prodloužené uvolňování
Climara Pro	estradiol, levonorgestrel	Bayer healthcare	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Combipatch	estradiol, norethindrone acetate	Novartis	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Daytrana	methylphenidate	Shire	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Divigel	estradiol	Upsher Smith	hormonální substituční léčba	gel
Duragesic	fentanyl	Alza	analgetikum	film, prodloužené uvolňování
Elestrin	estradiol	Bradley Pharms	hormonální substituční léčba	gel, dávkovaný
Emsam	selegiline	Somerset	antidepresivum (IMAO)	film, prodloužené uvolňování
Esclim	estradiol	Women first healthcare	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Estraderm	estradiol	Novartis	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Estradiol	estradiol	Mylan Technologies	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování

Název přípravku	léčivo	výrobce	indikace	léková forma
Estradiol	estradiol	Ortho McNeil Pharm	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Estrogel	estradiol	Ascend	hormonální substituční léčba	gel, dávkovaný
Evamist	estradiol	KV Pharm	hormonální substituční léčba	Spray
Exelon	rivastigmin	Novartis	symptomatická léčba Alzheimerovy demence	film, prodloužené uvolňování
Fempatch	estradiol	Parke Davis	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Fentanyl	fentanyl	Abrika Pharms	analgetikum	film, prodloužené uvolňování
Fentanyl	fentanyl	Lavipharm Labs	analgetikum	film, prodloužené uvolňování
Fentanyl	fentanyl	Mylan Technologies	analgetikum	film, prodloužené uvolňování
Fentanyl	fentanyl	Watson Labs	analgetikum	film, prodloužené uvolňování
Nitro-bid	glyceroltrinitrate	Fougera	antianginosum	mast
Habitrol	nicotine	Novartis	substituční léčba nikotinismu	film, prodloužené uvolňování
Ionsys	fentanyl hydrochloride	Alza	analgetikum	iontoforetická náplast
Menostar	estradiol	Bayer healthcare	postmenstruační syndrom	film, prodloužené uvolňování
Minitran	glyceroltrinitrate	Graceway	antianginosum	film, prodloužené uvolňování
Neupro	rotigotine	Schwarz Biosciences	antiparkinsonikum	film, prodloužené uvolňování
Nicoderm CQ	nicotine	Sanofi Aventis	substituční léčba nikotinismu	film, prodloužené uvolňování
Nicotine	nicotine	Aveva	substituční léčba nikotinismu	film, prodloužené uvolňování
Nitro-dur	glyceroltrinitrate	Key Pharms	antianginosum	film, prodloužené uvolňování
Nitroglycerin	glyceroltrinitrate	Kremers Urban	antianginosum	film, prodloužené uvolňování
Nitroglycerin	glyceroltrinitrate	Hercon Labs	antianginosum	film, prodloužené uvolňování

Název přípravku	léčivo	výrobce	indikace	léková forma
Nitroglycerin	glyceroltrinitrate	Mylan Technologies	antianginosum	film, prodloužené uvolňování
Oxytrol	oxybutinin	Watson Labs	inkontinence	film, prodloužené uvolňování
Prostep	nicotine	Aveva	substituční léčba nikotinu	film, prodloužené uvolňování
Transderm scop	scopolamine	Novartis	nauzea, zvracení	film, prodloužené uvolňování
Vivelle	estradiol	Novartis	hormonální substituční léčba	film, prodloužené uvolňování
Sancuso	granisetron	Strakan	nauzea, zvracení	film, prodloužené uvolňování

Tab. 3.1. Přehled transdermálních léčivých přípravků registrovaných FDA (2008)

3.2. Netkané textilie

Netkaná textilie je definována jako vrstva jednosměrně nebo náhodně orientovaných vláken, spojených třením, a/nebo kohezí, a/nebo adhezí, a to s výjimkou papíru a výrobků vyrobených tkaním, pletením, všíváním, proplétáním nebo plstěním. Vzhledem ke vzniku stále nových technologií a tím i výrobků a struktur jimi vyrobených, podléhá definice netkaných textilií postupnému vývoji. (6)

Převládajícím motivem poslední doby ve výrobě netkaných textilií je možnost přípravy materiálů zcela nových vlastností, které nelze zrealizovat jinými technologiemi. Jednoduchost výroby netkaných textilií je zároveň základ příznivé ekonomiky výroby na rozdíl od výroby textilií pletením a tkaním. Základním rozdílem mezi oběma přístupy ve výrobě textilií je zpracování suroviny na plošnou vrstvu bez nutnosti vyrábět lineární vlákněný útvar – nit. (6)

3.2.1. Technologie výroby netkaných textilií

Práce si neklade za cíl přesně popsat a podrobně vysvětlit současné technologie výroby netkaných textilií. Je ale vhodné uvést do souvislostí metodu elektrospinningu, jíž jsou vyrobeny netkané textilie použité pro diplomovou práci.

Obecně lze postup výroby netkaných textilií rozčlenit podle následujícího schématu:

- a) příprava vlákněných surovin
- b) výrobní technologie
 - příprava vlákněné vrstvy
 - zpevnění vlákněné vrstvy
 - ořezávání okrajů, řezání, navíjení
- c) úprava, případně vrstvení, povrstvování

Při výrobě nemusí být vždy dodrženo celé schéma, některé operace mohou být vynechány.

Metoda elektrospinningu je jedním ze způsobů přípravy vlákněné vrstvy, dále jsou proto uvedeny nejdůležitější postupy. Jednotlivé postupy se liší

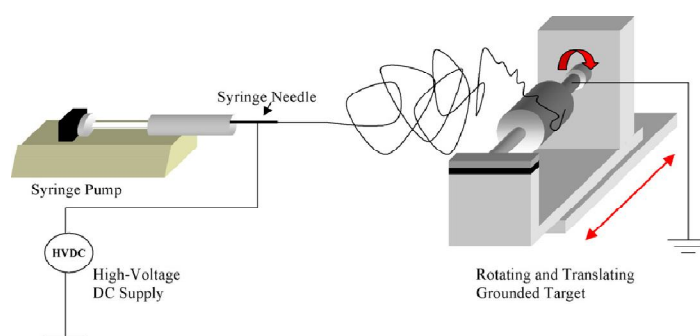
produktivitou a vlastnostmi vytvořené vrstvy, především objemností, rovnoměrností a orientací vláken. (6)

- a) **Mechanické způsoby přípravy vlákenných vrstev** – spočívají ve vytvoření vlákenné pavučiny a v jejím vrstvení. K přípravě vlákenné pavučiny se využívá mykacích strojů. Základem mykacího stroje je soustava válců opatřených ostrými hroty, pomocí kterých se vlákna rozvolněná z textilního materiálu napřímí a urovňají do stejného směru. (6)
- b) **Aerodynamická výroba vlákenné vrstvy** – při této metodě je rouno připraveno rozvolněním vlákenné suroviny rychle se otáčejícím šhubacím válcem. Ze šhubacího válce se vlákna snímají pomocí odstředivé síly a přiváděného proudu vzduchu. Takto získané rouno se zpevňuje. (6)
- c) **Hydrodynamická výroba vlákenné vrstvy** – označována také jako mokrá cesta. Vznikla odvozením od výroby papíru. Je založena na tvorbě vlákenné vrstvy na sítu filtrací suspenze. (6)
- d) **Příprava vlákenných vrstev z taveniny polymeru** (6)
 - spun-bond – k tvorbě vlákenné vrstvy dochází extruzí roztaveného polymeru skrz trysku a odtažením polymeru ochlazeným rychle proudícím vzduchem. Vlákna jsou pak zachytávána na pohybující se dopravník.
 - melt-blown – po zahřátí a extruzi polymeru přes dávkovací hubici je vznikající mikrovláknno polymeru strháváno a spřádáno horkým vzduchem. Vlákenná vrstva je formována na porézním sběrném bubnu.
 - elektrostatické zvlákňování – viz samostatný odstavec.

3.2.2. Elektrospining – elektrostatické zvlákňování

Technologie elektrospiningu byla vyvinuta koncem sedmdesátých let 20. století. Je založena na formování taveniny/roztoku polymeru ve vlákna působením silného elektrostatického pole. Toto pole je tvořeno napětím mezi dvěma elektrodami, z nichž jedna má tvar úzké kapiláry a je kolmá na druhou, kolektorovou elektrodu, která je plochá (na obrázku 3.1. tvar válce). Kapilárou je během zvlákňování protlačována tavenina polymeru tak, aby se na konci kapiláry vytvořila kapka. Tavenina

je vlivem napětí na kapilární elektrodě také nabitá. Po vložení napětí (opačné polarity) na kolektor je z ústí kapiláry tažena hmota taveniny směrem ke kolektoru. Zvýšením intenzity elektrostatického pole se dosáhne prahového napětí, jehož síla překoná povrchové napětí taveniny respektive roztoku. Následkem je vytažení tenkého proudu taveniny/roztoku. Cestou ke kolektoru prochází tento proud atmosférou, která umožní vychlazení taveniny, resp. odpaření rozpouštědla. Vznikají vlákna, jejichž průměr je menší, než průměr kapilární elektrody. Hotová vlákna se ukládají na kolektoru, kde se taky vybije jimi přenášený náboj. (6), (7)



Obr. 3.1. Schéma zařízení pro elektrostatické zvlákňování. Zdroj: (7)

3.2.3. Obecné vlastnosti netkaných textilií, vyrobených elektrospinningem

Vlastnosti netkaných textilií, získaných elektrostatickým zvlákňováním ovlivňuje mnoho faktorů. Jako příklad lze uvést elektrostatické pole, jehož intenzita má vliv především na průměr vzniklých vláken. Průměr vláken rovněž ovlivňuje vzdálenost kapilární elektrody od kolektoru. Vlastnosti těchto textilií dále ovlivňuje:

- rychlost průtoku roztoku/taveniny ústím kapilární elektrody,
- koncentrace roztoku polymeru,
- těkavost rozpouštědla,
- vodivost roztoku/taveniny,
- povrchové napětí roztoku/taveniny atd. (7)

Vlákněné vrstvy mají obvykle plošnou hmotnost 5 až 200g/m², rozložení materiálu ve vrstvě je vysoce rovnoměrné – vysvětlením je rovnoměrné rozložení elektrického náboje na kolektorové elektrodě. Naopak

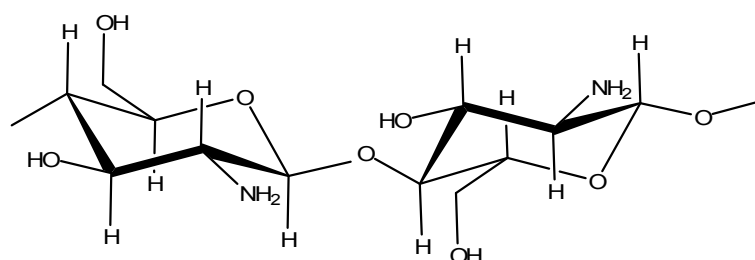
nerovnoměrný je průměr vláken, tvar jejich průřezu a stupeň vydloužení jednotlivých vláken. Tyto charakteristiky způsobují nízkou mechanickou soudržnost těchto netkaných textilií. Často se proto používají jako vrstvené s nosnými nebo krycími materiály. (6)

3.3. Polymery pro výrobu netkaných textilií

V dalším textu jsou obecně charakterizovány polymery, z nichž byly metodou elektrospinningu vyrobeny netkané textilie použité v experimentální části.

3.3.1. Chitosan

Chitosan je derivát chitinu (8), druhého nejběžnějšího přírodního polysacharidu, z něhož se získává alkalickou deacetylací. Struktura chitosanu je velmi podobná celulóze, rozdíl je v substituci na C-2, kde je v případě chitosanu aminoskupina a v případě celulózy hydroxyskupina.



Obr. 3.2. Struktura chitosanu

Chemický název chitosanu je β -(1 \rightarrow 4) 2-amino-2-deoxy- β -D-glukosa. (9)

Vlastnosti

Vlastnosti chitosanu závisí na stupni deacetylace, která může být v rozsahu 40 až 98 %, molekulová hmotnost je 50 000 až 2 000 000 Da. (9) Chitosan je slabá báze (pKa je v závislosti na stupni deacetylace 6,2 až 7,0) a je nerozpustný v neutrálním a alkalickém prostředí, v organických rozpouštědlech, je rozpustný ve zředěných kyselinách. (10) Má pevnou krystalickou strukturu způsobenou inter- a intramolekulárními vodíkovými vazbami. Chitosan je mimo kyselé prostředí schopen tvořit gely, v kyselém prostředí dochází k protonaci aminoskupin, a tak dojde k zániku vodíkových vazeb a rozpuštění polymeru. S rostoucí koncentrací chitosanu v roztoku a s klesající teplotou roste viskozita těchto roztoků. Pro biodegradabilitu, biokompatibilitu, nízkou toxicitu (LD₅₀ u krys po p.o. podání je 16 g/kg), přilnavost k negativně nabitým povrchům, možnost chemické modifikace a dalším příznivým vlastnostem, je chitosan velmi atraktivní biomateriál. (11) Mezi významné biologické vlastnosti patří hemostatický, bakteriostatický a fungistatický účinek,

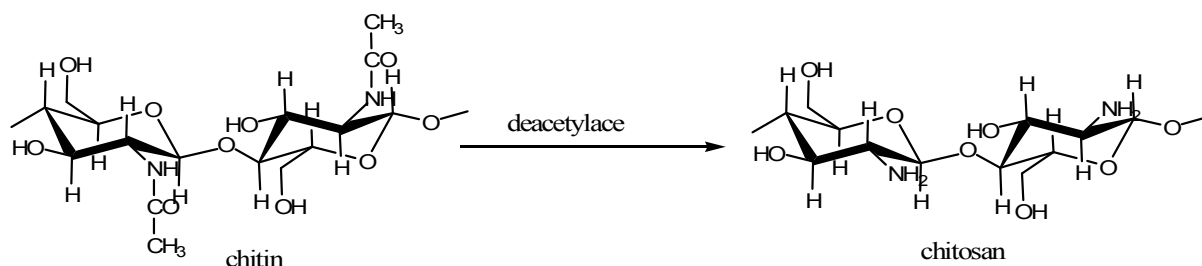
spermicidní účinky, imunostimulační účinky, antikancerogenní působení a schopnost snižovat sérové hladiny cholesterolu. (9), (12)

Použití

Chitosan je využíván v mnoha různých aplikacích, například při čištění odpadních vod, k úpravě povrchu při výrobě papíru, k chromatografickým separacím, k imobilizaci enzymů v biotechnologiích, v kosmetických a biomedicínských aplikacích – třeba ve formě mikrosfér k formulaci perorálních přípravků s řízeným uvolňováním nebo ve formě nanočástic, které dokáží zvýšit permeaci velkých molekul přes slizniční mukózu (např. insulin, doxorubicin, cyklosporin A). Ve formě matrice (struktura houby/lešení) lze chitosan využít ve tkáňovém inženýrství jako tkáňové náhrady. (12) Dále chitosan nachází uplatnění jako pojivo a potahová látka, jako urychlovač penetrace (při nasátním podání vakcín, nebo morfinu). Lze ho použít jako vehikulum pro oční a perorální lékové formy, kde je třeba prodloužit dobu pro vstřebání léčiva. (11)

Výroba

Pro výrobu chitosanu jsou dnes nejvýznamnějším zdrojem mořští korýši a mušle, z jejichž krunýřů a lastur se nejprve několikahodinovým působením 3% až 5% vodného roztoku NaOH při 80°C až 90°C odstraní proteiny. Anorganické složky se odstraňují působením 3 až 5% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové při pokojové teplotě. Dalším krokem je alkalická deacetylace 40 až 45% vodným roztokem NaOH při 90 až 120°C po dobu 4 až 5 hodin. Nerozpustný precipitát se vymývá vodou. Podmínky použité pro deacetylaci (především koncentrace roztoků NaOH a HCl) určují molekulovou hmotnost a stupeň deacetylace výsledného produktu. (9)



Obr. 3.3. Deacetylace chitinu

3.3.2. Polyamid 6

Polyamidy jsou polymery obsahující v řetězcích amidové skupiny -CONH-. Nejvýznamnější a nejrozšířenější jsou polyamidy s alifatickými řetězci, na trhu jsou však i typy aromatické. K jednoduchému označování alifatických polyamidů byl zaveden systém, který udává počet uhlíkových atomů ve stavebních jednotkách řetězců. Polyamid 6 je tedy polyamid z kyseliny 6-aminokapronové nebo 6-kaprolaktamu.



V anglosaské literatuře se pro alifatické polyamidy používá synonymum nylon, vzniklé z obchodního označení polyamidů. (13)

Vlastnosti

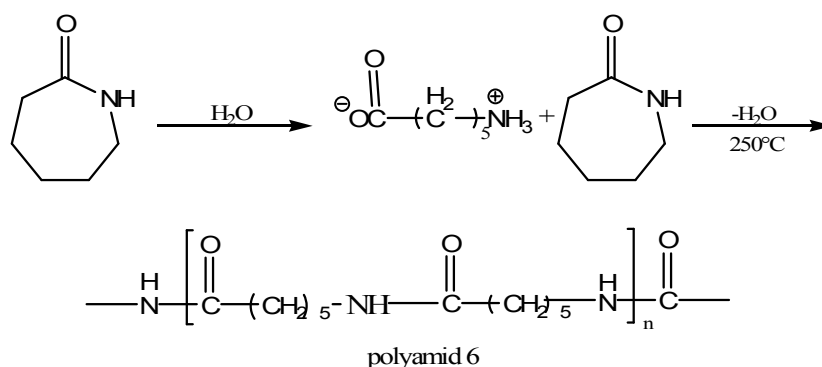
Polyamid 6 je tvrdá, světle žlutá hmota rohovitého vzhledu s vysokou krystalinitou tající při 215° až 220°C na nízkoviskózní kapalinu, která má M_r 12 000 až 15 000. Nerozpouští se v běžných rozpouštědlech, ale rozpouští se ve fenolech, kyselině mravenčí a bezvodé kyselině octové. Polyamid 6 má dobré mechanické vlastnosti, nízký koeficient tření, mimořádnou odolnost proti oděru, dobré elektroizolační vlastnosti, ale značnou navlhavost způsobenou vodíkovými můstky mezi amidovými skupinami a molekulami vody. (10) Neodolává anorganickým kyselinám a oxidačním činidlům.

Použití

Polyamid 6 se používá jako konstrukční materiál, je vhodný pro výrobu ložisek, ozubených kol, vaček, cívek. Polyamid 6 je možné zvláknovat protlačováním taveniny tryskami. Vytvořená vlákna se pak dluží, práním se zbavují monomeru a dále slouží pro výrobu hedvábných vláken, stříží, kordů do pneumatik a hnacích řemenů, kobercových vláken, vlasců, sít, padáků, provazů a lan, punčochového zboží, výpletů tenisových raket apod. Polyamidová vlákna mají značnou pevnost v tahu, výbornou odolnost proti otěru (mnohem lepší než ostatní přírodní i syntetická vlákna). Dobře odolávají mikroorganismům a potu, ale špatně odolávají teple (např. žehlení). (13)

Výroba

Polyamid 6 se vyrábí polymerizací ϵ -kaprolaktamu. ϵ -kaprolaktam sám o sobě nepolymerizuje, na polymer se mění až účinkem katalyzátoru. Pro výrobu polyamidu 6 se používá hydrolytická polymerizace, kde jako katalyzátor slouží voda (případně hexamethyldiaminové soli kyseliny adipové). Průběh reakce vyjadřuje následující schéma. (14), (15)



Obr. 3.4. Výroba polyamidu 6

3.3.3. Polyurethany

Polyuretany jsou estery kyseliny karbamové, ve své molekule obsahují uretanové skupiny $-\text{NHCOO}-$. Vznikají nukleofilní adicí hydroxysloučeniny na isokyanát. K reakci je možné použít dvojfunkční anebo vícefunkční monomery. Podle použitého monomeru pak vznikají lineární, rozvětvené, anebo zesíťované polyuretany. Hydroxylové sloučeniny je možné dále rozdělit na 2 typy: polyesteru a polyetheru. (13), (16)

Vlastnosti

Do určité míry se vlastnosti polyuretanů podobají polyamidům, jsou ale ohebnější a měkčí, než porovnatelné typy polyamidů. Je to způsobeno atomem kyslíku, který je v uretanové skupině obsažen navíc, oproti amidové skupině $-\text{NHCO}-$.

Vlastnosti jednotlivých polyuretanů závisí na polymeračním stupni, na struktuře a délce úseků řetězců mezi jednotlivými uretanovými skupinami. Například čím větší je nepravidelnost v uspořádání atomů, tím je schopnost polymeru vytvářet krystalické oblasti menší. Polyuretany na bázi polyetherů jsou pružnější než polyesterové polyuretany. Dlouhé alifatické řetězce v molekule polymeru zvyšují ohebnost a pružnost polyuretanů a odolnost proti nízkým teplotám. Obsahuje-li molekula

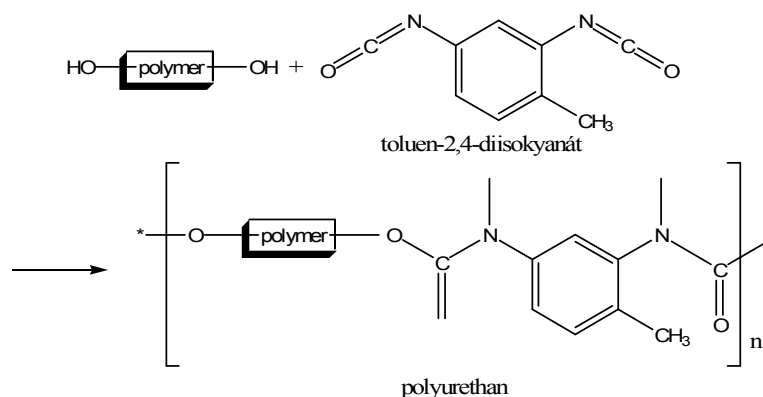
polymeru aromatický cyklus, je odolnější proti vysokým teplotám. Běžné typy polyuretanů jsou použitelné při teplotách od -30°C do $+100^{\circ}\text{C}$, krátce až do 130°C , aniž by se změnila jejich vlastnost. Polyuretany jsou rozpustné pouze v silně polárních rozpouštědlech (např. dimethylformamid, dimethylsulfoxid). Stárnutí polyuretanů se projevuje žloutnutím, křehnutím a poklesem pevnosti. Rychlost a rozsah těchto změn závisí na typu polyuretanu. (15)(16)

Použití

Lineární polyuretany se používají k přípravě vláken, folií, k povrchové úpravě textilií, výrobě kartáčů, řemenů, vlasců, filtračních plachetek. Rozvětvené polyuretany se pro svoji pružnost využívají například při výrobě podešví. Lehčené polyuretany se uplatňují jako umývací houby, matrace, izolační vrstvy v chladničkách, bezpečnostní výplně karoserií automobilů, transportní obaly apod. Měkkou polyuretanovou pěnu lze využít k výrobě těsnění, tlumení nárazů a chvění, čalounění nábytku. Integrální pěna tvoří ochrannou výplň hokejových rukavic a chráničů. Licí pryskyřice se používají na výrobu podlahovin, spár ve stavebnictví, tvoří povrchy startovacích drah letadel, slouží k úpravě povrchů atletických sportovních drah odolávajících náročným podmínkám. Dále se polyuretany uplatňují při výrobě nátěrových hmot, vstřikovacích hmot (např. jádra lyží), při výrobě lepidel, ke zušlechťování textilu (zátěry) a podobně. (13)(16)

Výroba

Obvykle se k výrobě polyuretanů používá polymerní diol, který je adován na diisokyanát (většinou toluen-2,4-diisokyanát). Typ polyuretanu závisí na povaze použitého polymerního alkoholu. (14)

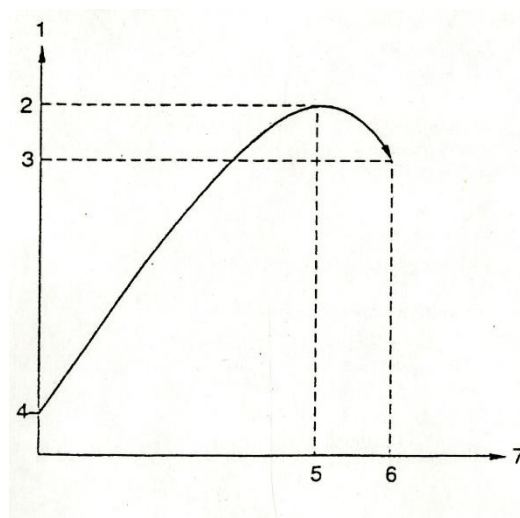


Obr. 3.5. Výroba polyurethanu

3.4. Fyzikální charakteristiky netkaných textilií

3.4.1. Tahové zkoušky

Postup pro zjišťování maximální síly a tažnosti při maximální síle u plošných textilií pomocí metody Strip popisuje norma ČSN EN ISO 13934-1. Metoda podle normy je vhodná zejména pro tkaniny, ale použít jí je možné i pro plošné textilie vyrobené jinými technikami. Podstatou zkoušky je napínání zkušební vzorku plošné textilie o stanovených rozměrech, při konstantní rychlosti do přetržení. K měření lze použít pouze zkušební přístroj s konstantním přírůstkem prodloužení, tedy přístroj vybavený dvojicí svorek, z nichž jedna je pevná a druhá se pohybuje konstantní rychlostí po celou dobu zkoušky, přičemž ve zkušebním systému nedochází k žádnému ohybu. Přístroj rovněž zajistí záznam maximální síly a tažnosti při maximální síle, případně síly při přetrhu a tažnosti při přetrhu. (17)



Obr. 3.6. Závislost síly na tažnosti

Vodorovná osa 7 v obrázku 3.6. vyjadřuje tažnost, tj. poměr prodloužení zkušební vzorku vyvolaný silou 1 vynesenu na svislé ose. Číslo 2 představuje maximální sílu zaznamenanou při protahování zkušební vzorku do přetržení v průběhu tahové zkoušky. Tažnost při maximální síle 5 je tažností zkušební vzorku k jeho výchozí délce, vyjádřený v procentech. Dále je v grafu možné odečíst sílu při přetržení 3, což je síla zaznamenaná v okamžiku přetržení zkušební vzorku. Síle v tomto okamžiku odpovídá tažnosti při přetrhu 6. Předpětí 4 odpovídá síle, která na zkušební vzorek působí na začátku dané zkoušky.

Norma přesně definuje základní pojmy (např. upínací délka, výchozí délka, prodloužení), dále určuje podmínky pro měření (teplota aj.), odběr zkušebních vzorků, udává i základní nastavení parametrů přístroje pro měření maximální síly a tažnosti při maximální síle, vyjmenovává seznam údajů, který je součástí standardního protokolu o měření.

3.4.2. Nasákavost nanovláknenných membrán

Pro teoretický úvod k této metodě odkazují na diplomové práce Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv 3. Polyurethan, polyvinyl-alkohol, polykaprolakton, polyakrylonitril (Krejčová M., 2009) a Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv 4. Polyethylentetrafluor-ethylen, polyamid 6/12, polyaramid, želatina (Ihraczká J., 2009).

3.4.3. Kontaktní úhel vody na membránách

Pro teoretický úvod k této metodě odkazují na diplomové práce Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv 3. Polyurethan, polyvinyl-alkohol, polykaprolakton, polyakrylonitril (Krejčová M., 2009) a Nanovláknenné membrány jako nosiče léčiv 4. Polyethylentetrafluor-ethylen, polyamid 6/12, polyaramid, želatina (Ihraczká J., 2009).

3.5. Původ netkaných textilií

Dodavatelem netkaných textilií pro experimentální část této diplomové práce byla firma Elmarco, s. r. o. se sídlem v Liberci, založená v roce 2000. Na vývoji metod na výrobu netkaných textilií úzce spolupracuje s Technickou Univerzitou v Liberci. (18) Průvodní listy k textiliím dodané spolu se vzorky jsou v kopiích k dispozici v kapitole 5.1.

4. Experimentální část

4.1. Fyzikální charakteristiky nanovláčkových membrán

Přehled surovin a materiálů

název polymeru	označení během pokusu	výrobce/dodavatel
Chitosan 93,6%	4	Elmarco, Liberec
Polyamid 6	5	Elmarco, Liberec
Polyuretan	6	Elmarco, Liberec

Tab. 4.1. Přehled surovin a materiálů, měření fyzikálních charakteristik

Membrány vyrobené z polymerů uvedených v tabulce 4.1. byly vyrobeny v provozních podmínkách a dodány firmou Elmarco, Liberec.

Během pokusu byly nanovláčkové membrány pro zjednodušení označovány číselně (viz tabulka 4.1.) a písmennými zkratkami, kde „s“ resp. „b“ značí sterilizovanou a „n“ resp. „a“ nesterilizovanou variantu membrány.

Přehled přístrojů

název/typ přístroje	příslušenství	popis	výrobce
Zwick/Roell Z050, typ GSM 57M	trhací čelisti; snímač síly XY (10 N) software testXpert V9.01	tensometr	Zwick, Německo
Sartorius 2004MP	-	analytické váhy	Sartorius, Německo
Mitutoyo ID-S21012B	-	tloušťkoměr	Mitutoyo, Japonsko

Tab. 4.2. Přehled přístrojů použitých k měření fyzikálních charakteristik

4.1.1. Zkoušky pevnosti v tahu

Provedení

Před započítáním měření byla u všech vzorků změřena tloušťka membrány tloušťkoměrem Mitutoyo (citlivost 0,01mm), a to v místě makroskopicky určeném jako nejtenčí. U každé membrány pak byla měřena pevnost

v tahu na vzorku o rozměrech 10mm x 40mm tensometrem značky Zwick/Roell osazeným trhacími čelistmi a snímačem síly (10N). Pro měření byla použita upínací délka 20mm, předpětí 0,1N, rychlost předzatěžování 10mm/min., zkouška probíhala rychlostí 50mm/min.



Obr. 4.1. Mitutoyo ID-S21012B



Obr. 4.2. Zwick/Roell Z050

4.1.2. Nasákavost nanovláknenných membrán

Provedení

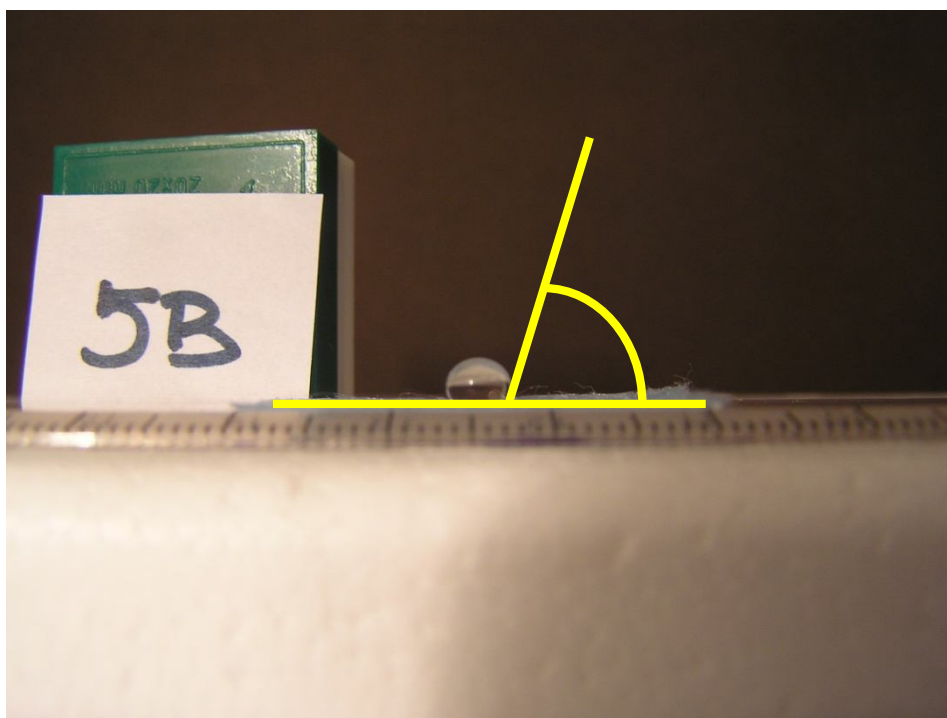
Vzorky membrán rozdělené na proužky o velikosti 70mm x 20mm byly po zvážení ponořeny do fosforečnanového pufru o pH 5,5. Po 3 minutách byly tyto vzorky z kapaliny vyjmuty a ponechány odkapat po dobu 1 minuty. Po odkapání byly znovu zváženy. Celý postup byl opakován dvakrát a uvedené hodnoty jsou průměrem z obou měření. K vážení byly použity analytické váhy.

4.1.3. Kontaktní úhel vody na nanomembránách

Provedení

K pokusu byla použita ultračistá voda získaná reverzní osmózou, jejíž povrchové napětí mělo při 25°C hodnotu 71,66. Vzorky membrán byly rozdělány na velikost 15 mm x 20mm a umístěny na nasvícenou horizontálně situovanou plochu. Na každý vzorek byla nanosena mikropipetou kapka vody o objemu 40 μ l. Teplota vody přitom byla 25°C, teplota vzduchu v okolním prostředí 23 až 25°C. Boční průmět kapky byl

zaznamenán digitálním fotoaparátem. Po přenosu obrazu do počítače, úpravě velikosti obrazu a vytištění byla určena tečna k povrchu kapky v bodě kontaktu membrána/voda/vzduch. Geometrický odečet úhlu ϕ (pro názornost je tento úhel modelově vyobrazen na obr. 4.3.) byl proveden úhloměrem.



Obr. 4.3. Odečet kontaktního úhlu

4.2. Transdermální permeace s nanomembránou jako nosičem léčiva

4.2.1. Přehled surovin a materiálů

název	výrobce/dodavatel
Azid sodný	Chemapol, Praha
Chlorid sodný	Lachema, Brno
Isopropyl-myristát	Sigma-Aldrich, Praha
kofein	Kulich, Hradec Králové
kyselina mravenčí 85%	Kulich, Hradec Králové
methanol pro HPLC (Methanol Chromaslov®) (100%)	Sigma-Aldrich, Praha
Propylenglykol	Kulich, Hradec Králové
Tromethamol (Trizma®)	Sigma-Aldrich, Praha
Tuk ztužený	Kulich, Hradec Králové
Voda čištěná	FaF UK, Hradec Králové
Voda pro HPLC	FaF UK, Hradec Králové
Chitosan 93,6%	Elmarco, Liberec
Polyamid 6	Elmarco, Liberec
Polyuretan	Elmarco, Liberec

Tab. 4.3. Přehled surovin a materiálů - permeace

Všechny použité suroviny byly kvality lékopisné nebo vyšší. Čištěná voda a voda pro HPLC pochází z centrální přípravy na FaF UK a nebyla podrobena lékopisným zkouškám. Polymerní nanomembrány byly vyrobeny elektrospiningem v provozních podmínkách a dodány firmou Elmarco, Liberec.

4.2.2. Přehled přístrojů

název/typ přístroje	příslušenství	popis	výrobce
Olympus BX51TF	kamera Pixelink PL-A662, adaptérový kroužek olympus U-cmad3	mikroskop + mikroskopická kamera	Olympus, Japonsko
Agilent technologies 1200 series	viz samostatná tabulka	chromatografická sestava	Agilent Tech., USA
Grant JB5	magnetické míchadlo, termostat	vodní lázeň pro permeaci	Grant Instruments, Velká Británie
Sartorius 2004MP	-	analytické váhy	Sartorius GmbH, Německo
Gryf 209 L	skleněná elektroda	digitální pH metr	Gryf HB s.r.o., ČR

Tab. 4.4. Přehled přístrojů, permeace

4.2.3. Biologický materiál

Štěp představující plnohodnotnou kůži v celé její tloušťce (rohová vrstva, pokožka i podkoží) byl získán postupem provedeným v souladu se standardním operačním postupem laboratoře transdermálních permeací katedry farmaceutické technologie FaF UK v Hradci Králové ke zpracování intaktní prasečí kůže. Jako výchozí materiál byly použity ušní boltce z čerstvě poražených prasnic druhu *Sus scrofa* v. *domestica* dodaných místním masokombinátem. Boltce označené tetováním, zarudlé či jinak poškozené (strupy) byly vyřazeny. Kůže vypreparované pomocí skalpelu ze zevní strany ušního boltce byly několikrát promyty fyziologickým roztokem (došlo k dokonalému odkrvení bez jakékoliv změny struktury pokožky). Po okapání byly vloženy na 1 hodinu do konzervačního roztoku (0,002% azidu sodného ve fyziologickém roztoku). Konzervační roztok zajistil zastavení všech enzymatických procesů. Po dalším odkapání byly kožní štěpy vysušeny přiložením filtračního papíru a každý zvlášť byl zataven do polypropylenové folie. Takto nakonzervované štěpy je možné skladovat v mrazícím boxu při teplotě <-20°C a použít v čas potřeby.

4.2.4. Příprava akceptorové fáze

Jako akceptorová fáze byl použit tromethamolový pufr (pH=7,1)

složení:

Trolamin	24g
Azid sodný	0,02g
Voda pro HPLC	1000ml

Kyselina chlorovodíková

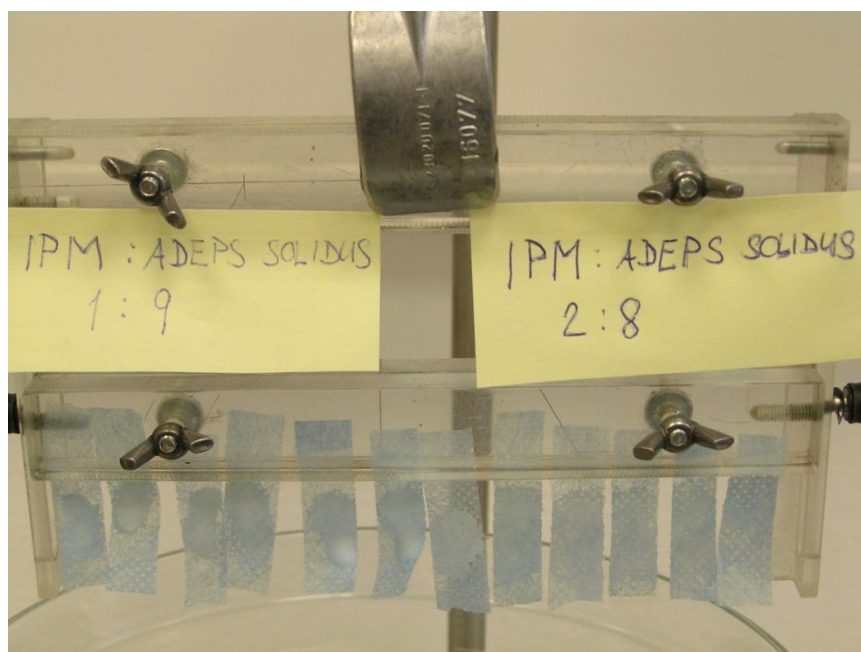
na pH 7,1

postup:

Navážené pevné látky byly rozpuštěny v 1000ml ultračisté vody a pH roztoku bylo upraveno přidáním kyseliny chlorovodíkové na 7,1 (měřeno digitálním pH metrem).

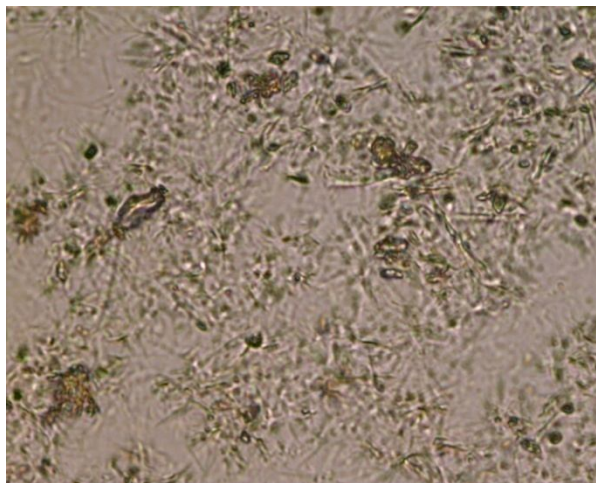
4.2.5. Výběr vhodného složení vehikula pro napuštění nanomembrány

Zkoušeny byly 4 různé poměry směsi isopropylmyristátu a ztuženého tuku *adeps solidus* (1:9, 2:8, 3:7, 6:4). K vyhodnocení byl nejprve použit mikroskop s digitální kamerou. V použitém zvětšení (40x), však nebyl mezi jednotlivými vzorky patrný rozdíl. Proto bylo k pokusu vybráno (hodnoceno makroskopicky) vehikulum, které z membrány (je-li v ní napuštěno) nestéká ani ve svislé poloze a zároveň není příliš viskózní, aby potenciálně co nejméně bránilo difuzi léčiva. Těmto požadavkům nejlépe vyhověla směs isopropyl-myristátu s adepsem solidus v poměru 2:8, která pak byla k transdermální permeaci s nanomembránou jako nosičem léčiva použita.



Obr. 4.4. Vzorky během výběru vhodného vehikula

Ve výše uvedeném vehikulu byl dispergován kofein (koncentrace suspenze byla 3%) rozdrobněný tak, že největší částice měla velikost max. 40 μ m.



Obr. 4.4. Kofein dispergovaný ve směsi IPM
– Ad. Solidus 2:8; 40x

4.2.6. Příprava vzorku nanomembrány pro permeaci

Vzorky byly připraveny kápnutím roztavené suspenze kofeinu (3%) ve směsi IPM a adeps solidus v poměru 2:8 na nanomembránu o velikosti 20mm x 20mm (průměrná hmotnost kapky roztavené suspenze byla stanovena vážením a její hodnota byla 0,0342g). Suspenze se na membráně rovnoměrně rozpila. Po ztuhnutí suspenze byl ze středu čtverce korkovrtem vyražen kroužek o průměru 10mm.

4.2.7. Provedení permeací

Během permeačních pokusů byly jednotlivé vzorky kůže vloženy mezi dvě destičky z plexiskla s kruhovým výřezem o velikosti 1cm². Otvor v plexiskle byl překryt krycím sklem a celá tato sestava byla upevněna mezi donorovou a akceptorovou část permeační buňky. Spoje mezi jednotlivými částmi buňky byly utěsněny silikonovým gelem. Akceptorová část permeační buňky byla naplněna akceptorovou fází (Tris pufr o pH=7,1 s obsahem 0,002% azidu sodného jako konzervační přísady). Použitý objem akceptorového roztoku byl odečítán s přesností na 0,1ml a obvykle činil přibližně 18,0ml.

Před zahájením permeačních pokusů s nanomembránami byly všechny kožní štěpy standardizovány 200 μ l 5% suspenze kofeinu v propylenglykolu a vody (v poměru 3:2). Tato počáteční permeace upravuje individuální propustnost jednotlivých kožních štěpů. Vzorky pro stanovení kofeinu

v akceptorové fázi byly u této permeace odebrány v časech 6; 7,5; 9 resp. 10,5 hodin od počátku pokusu. Objem každého vzorku byl 0,8ml, přičemž toto množství bylo po každém odběru nahrazeno stejným množstvím nového pufru.

Po posledním odběru byla do akceptorové části permeační buňky vložena nová akceptorová fáze, kterou se vymylo depo kofeinu nahromaděné v kožním štěpu. Po půl hodině vymývání byl pufr znovu vyměněn. Tento postup byl použit proto, aby se zamezilo zkreslení obsahu kofeinu v akceptorové fázi po začátku pokusu s nanomembránami jako nosičem léčiva. Obě strany kožního štěpu byly několikrát opláchnuty destilovanou vodou.

Na vnější povrch kůže byly otvorem v plexisklové podložce přiloženy vzorky nanomembrán. Každý vzorek obsahoval průměrně 0,0352g kofeinové 3% disperze (podrobný výpočet této hodnoty je uveden v části 5.2.1.), toto množství disperze odpovídá 0,0011g kofeinu. Vzorky akceptorové fáze byly odebrány v 11, 15, 19, 23, 35, 39, 43, 47 a 59 hodin od počátku permeace. Spolu se vzorky nanomembrán byly provedeny i 4 permeace jako slepý pokus. Pro tyto 4 buňky byla jako vehikulum použita také 3% disperze kofeinu v adepsu neutralis a isopropylmyristatu (8:2).

Během pokusu byly permeační buňky umístěny v lázni temperované na 33-35°C. Obsah všech permeačních buněk byl po celou dobu pokusu promícháván magnetickým míchadlem.



Obr. 4.5. Permeační buňky během pokusu

4.2.8. Příprava kofeinových standardů

Pro stanovení kalibračních přímek byly použity kofeinové standardy o koncentracích 0,5mg/100ml; 0,1mg/100ml; 0,05mg/100ml; 0,01mg/100ml; resp. 0,005mg/100ml. Koncentrace jednotlivých standardů byly určeny vážkovým ředěním základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g. Výpočty přesných koncentrací základního roztoku a standardních roztoků kofeinu jsou uvedeny v části 5.3.2 v sekci 5. Dokumentace. Přesné koncentrace připravených standardů byly 0,4987mg/100g; 0,0969mg/100g; 0,0502mg/100g; 0,0099mg/100g a 0,0050mg/100g.

4.2.9. Příprava mobilní fáze pro stanovení kofeinu

Jako mobilní fáze byla použita směs vody a metanolu v poměru 75:25 s obsahem 0,2% kyseliny mravenčí.

Příprava:

kys. mravenčí 2g	100%
x g	85%

$$x = \frac{100}{85} \times 2 = 2,35 \text{ ml kys. mravenčí (85\%)}$$

$$1000 - 2,35 = 997,65$$
$$997,65 \div 100 = 9,9765$$
$$9,9765 \times 75 = 748,24 \text{ ml vody}$$
$$9,9765 \times 25 = 249,41 \text{ ml methanolu (100\%)}$$

Před použitím připravené mobilní fáze bylo provedeno odplynění v ultrazvukové lázni po dobu 15 minut.

4.2.10. Stanovení kofeinu

Ke stanovení kofeinu v akceptorové fázi byla použita chromatografická sestava firmy Agilent Technologies. Podrobný popis sestavy je uveden v tabulce 4.5.

Komponent	označení/typ	poznámka
Degaser	degasser G1379B	-
Čerpadlo	Iso pump G1310A	isokratické čerpadlo
Autosampler	ALS 1329A	-
Termostat	TCC G1316A	(thermostated column compartment)
Kolona	Zobrax Eclipse plus C18	oktadecylsilanový sorbent (C18); $\phi = 4,6\text{mm}$; $l = 150\text{mm}$; zrnitost 5mikronů
Detektor	VWD G1414B	detektor s proměnnou λ (variable wavelength detector)

Tab. 4.5. Chromatografická sestava



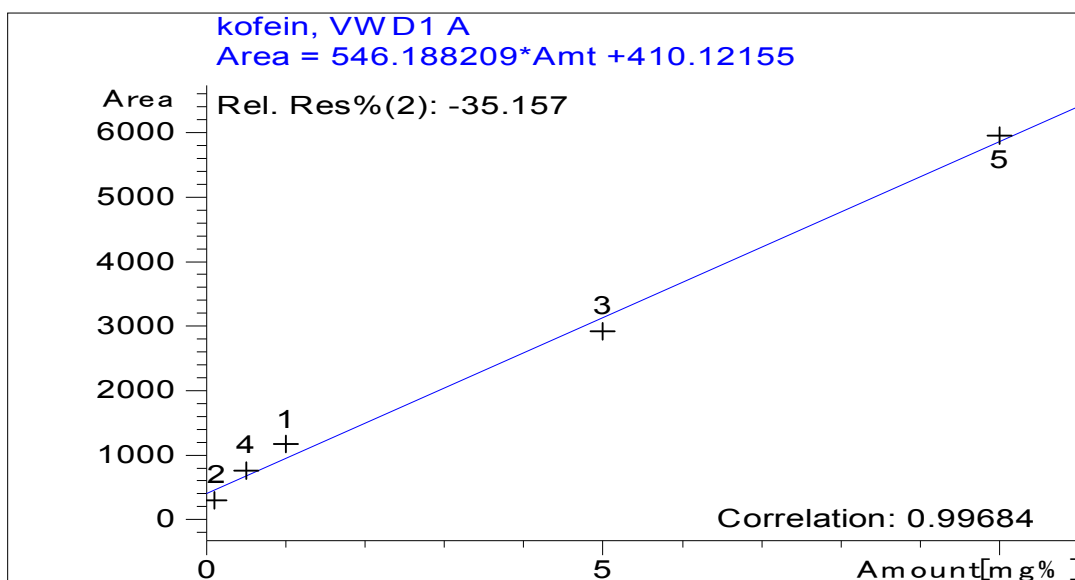
Obr. 4.6. Agilent technologies 1200 series

Analýza probíhala za následujících podmínek:

- Injektáž (= velikost vzorku dávkovaného na kolonu) = 20 μ l
- Průtok = 1ml/min
- Nástřik = 20 μ l
- Délka analýzy 7,5min
- Signál $\lambda = 272\text{nm}$

- Teplota kolony = 30°C
- Max tlak = $P_{\max.} = 400\text{atm}$
- Min tlak = $P_{\min} = 0\text{ atm}$

Pro analýzu kofeinu byly stanoveny postupně 3 kalibrační přímky. První byla použita k nastavení hodnot další křivky. Koncentrace kofeinových standardů použitých pro získání této předběžné kalibrační přímky byly 10mg/100ml; 5mg/100ml; 1mg/100ml; 0,1 mg/100ml resp. 0,5mg/100ml; tyto standardy jsme připravili postupným objemovým ředěním základního roztoku o koncentraci 10 mg/100ml připraveného rozpuštěním kofeinu o navážce 0,01006g v odměrné baňce.



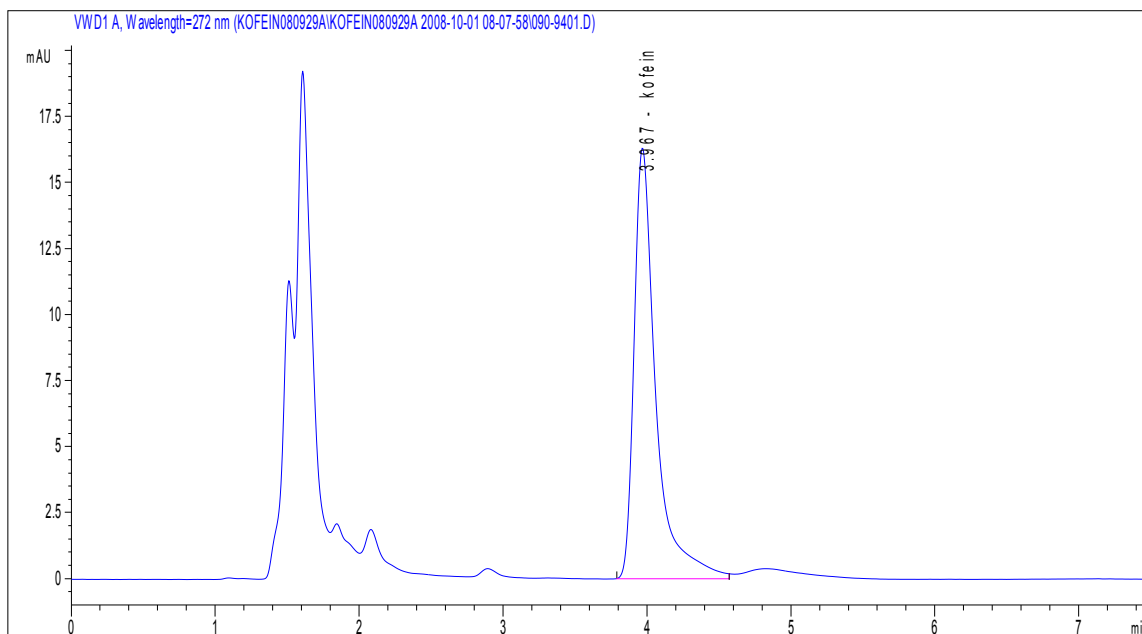
Obr 4.7. Předběžná kalibrační přímka, získaná měřením standardů o příliš vysokých koncentracích

Rovnice první orientační (nepoužité) kalibrační přímky:

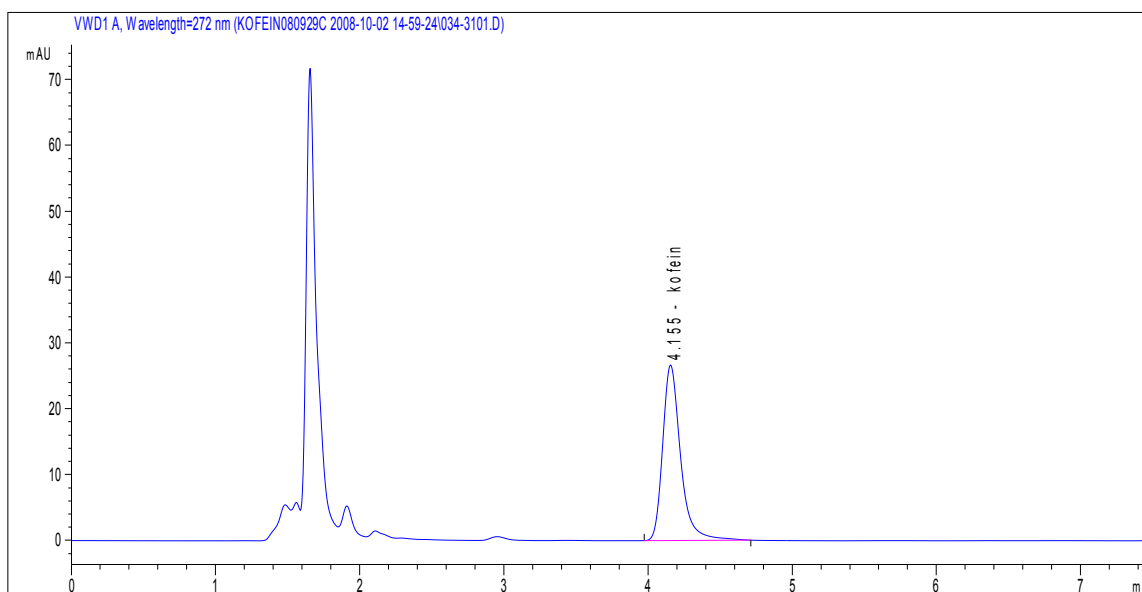
$$y = 546,1882 \cdot x + 410,1215$$

korelační koeficient = 0,99684

Další dvě kalibrační přímky byly naměřeny podle kofeinových standardů o koncentracích 0,5mg/100ml; 0,1mg/100ml; 0,05mg/100ml; 0,01mg/100ml; resp. 0,005mg/100ml. Kalibrační přímka byla měřena dvakrát z důvodu výměny předkolony. Předkolonu bylo nutné vyměnit, protože byla na konci životnosti. To se projevilo chvostováním píků analyzované látky – jak ukazují obrázky 4.8. a 4.9.



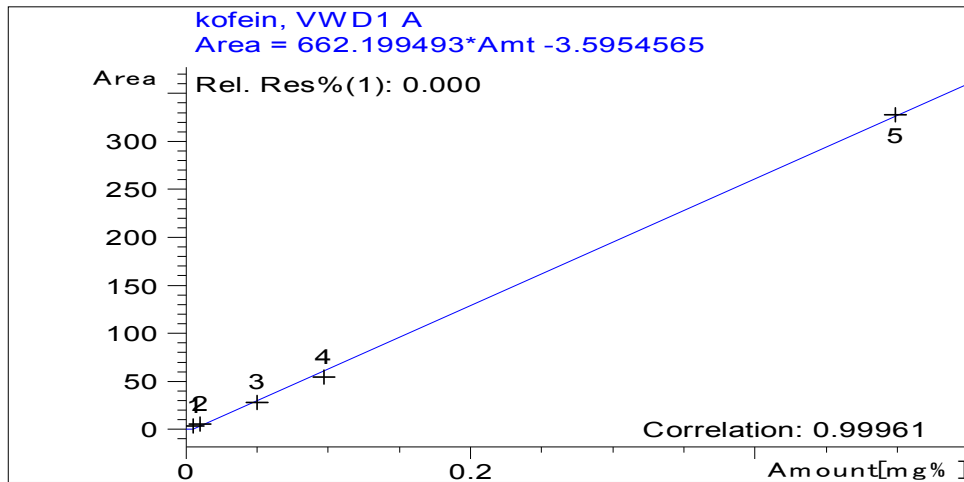
Obr. 4.8. Ukázka chromatogramu naměřeného před výměnou předkolony – vzorek Cof11h24 tj. odebráno po 11 hodinách permeace, polymer PUR); růžová úsečka na základní linii představuje integrovanou oblast chromatogramu



Obr. 4.9. Ukázka chromatogramu naměřeného po výměně předkolony – vzorek Cof35h24, tj. odebráno po 35 hodinách permeace

Rovnice kalibračních přímek použité ke stanovení kofeinu v akceptorové fázi:

- a) Kalibrační přímka použitá pro vzorky analyzované před výměnou předkolony

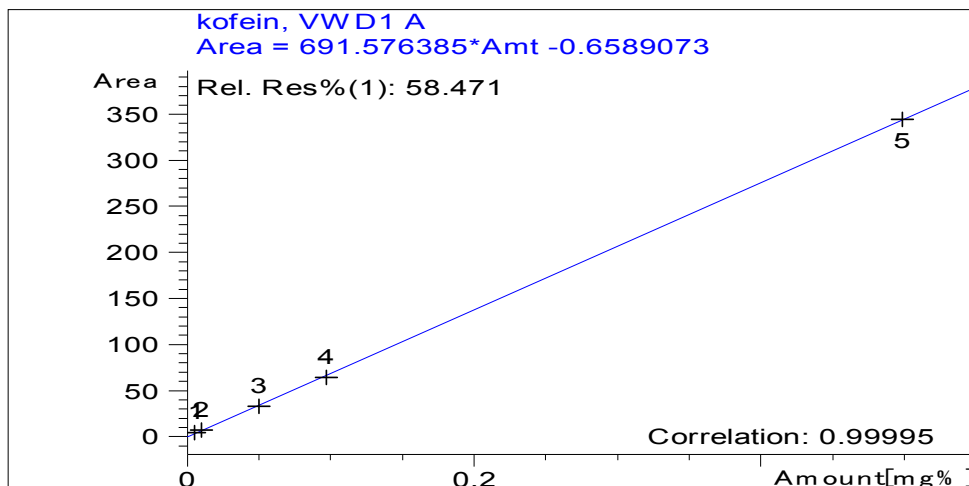


Obr. 4.10. Kalibrační přímka 1

$$y = 662,1995 \cdot x - 3,5954$$

korelační koeficient = 0,9961

- b) Kalibrační přímka použitá pro vzorky analyzované po výměně předklony



Obr. 4.11. Kalibrační přímka 2

$$y = 691,5764 \cdot x - 0,6589$$

korelační koeficient = 0,99995

5. Dokumentace

5.1. Průvodní listy nanovláknenných membrán

Přiloženy jsou kopie průvodních listů k testovaným membránám.



Oddělení výzkumu a vývoje

Výzkumné motto: Nejdříve splň přání přírody a ona pak splní tvá přání.



ELMARCO
SOPHISTICATED SOLUTIONS

		číslo zakázky
za oddělení obchodu a marketingu		
Zákazník:	30006 - Kožní náhrady	
Kontaktní osoba:	Ing. Marcela Munzarová	
Požadavek:	polymer: chitosan 93,6% PT: PP spunbond PHm (g/m ²): rozměr: 1,0 x 0,3 m ÚP: ostatní:	3,4
Datum:	6.12.2007	
Vyjádření ke stanovisku RD:	zpráva:	
Datum:		
za oddělení výzkumu a vývoje		
Převzetí vzorku a požadavku:		
převzal:		
Datum:		
Realizace požadavku:		
požadavek realizoval:	Ing. Jana Svobodová	
dílčí úkol:		
datum:	27.11.2007	
Hodnocení vzorku:		
makrorovnoměrnost:	stupeň:	1 snímek:
adheze:	stupeň:	3
mikrorovnoměrnost:	stupeň:	1 snímek:
poruchy:	typ:	
Průměr vláken a distribuce průměrů:	nm:	110 nm (80 - 300)
Poznámka: Hodnoceno dle směrnice		
Vzorový snímek:		
150x	600x	5000x
Poznámky:		
síťování teplotně (135°C/60 min.) bez aldehydů		
Vzorek schválil:		
datum převzetí MS od RD		
Za RD schválil:		
Za MS schválil:		
Vzorek schválil:		
Datum odeslání zákazníkovi:		

RD05_30006_chitosan_34gsm_271107/rev. 0/ Petráš / Petráš /G:\Public\Data_vymena\1 GRANTOVÉ
 PROJEKTY\Kožní náhrady\30006 Kožní náhrady\průvodky vzorků\průvodky
 vzorků\RD05_30006_chitosan_34gsm_271107\Karta vzorku\1/19:20/10.12.2007



Oddělení výzkumu a vývoje

Výzkumné motto: Nejdříve splň přání přírody a ona pak splní tvá přání.



za oddělení obchodu a marketingu		
Zákazník:	30006 - Kožní náhrady	
Kontaktní osoba:	Ing. Marcela Munzarová	
Požadavek:	polymer: PA6 PT: PP spunbond PHm (g/m ²): rozměr: 1,0 x 0,3 m ÚP: ostatní:	
Datum:	6.12.2007	
Vyjádření ke stanovisku RD:	zpráva:	
Datum:		
za oddělení výzkumu a vývoje		
Převzetí vzorku a požadavku:		
převzal:		
Datum:		
Realizace požadavku:		
požadavek realizoval:	Ing. Jana Svobodová	
dílčí úkol:		
datum:	22.11.2007	
Hodnocení vzorku:		
makrorovnoměrnost:	stupeň: 2 snímek:	
adheze:	stupeň: 4	
mikrorovnoměrnost:	stupeň: 2 snímek:	
poruchy:	typ:	
Průměr vláken a distribuce průměrů:	nm: 120 nm (80 - 200)	
Poznámka: Hodnoceno dle směrnice		
Vzorový snímek:		
150x	600x	5000x
Poznámky:		
Vzorek schválil:		
datum převzetí MS od RD		
Za RD schválil:		
Za MS schválil:		
Vzorek schválil:		
Datum odeslání zákazníkovi:		

RD05_30006_PA6_472gsm_221107/rev. 0/ Petráš / Petráš /G:\Public\Data_vymena1 GRANTOVÉ
PROJEKTY\Kožní náhrady\30006 Kožní náhrady\průvodky vzorků\průvodky
vzorků\RD05_30006_PA6_472gsm_221107\Karta vzorku1\1/9:22/10.12.2007

Samples information document



ORDER NO.			
COMPANY: (Customer)	Projekt 30006 - kožní náhrady	SAMPLE NO.	
Contact person (Elmarco):	Marcela Munzarová	Date:	7.12.2007
SAMPLE DETAILS			
Polymer	PUR		
Substrate	PP spunbond antist.		
Area weight	1.6		gsm
Usage purpose	skin replacement		
Defects	beads		
Nanofibers' diameter	150 - 400		nm
Date of execution	3.12.2007		
EXEMPLARY PICTURE			
		<p>Pictures' magnifications:</p> <ul style="list-style-type: none"> 150 x 600 x 5000 x 	
Note:			
Date of dispatch to customer:			

5.2. Fyzikální charakteristiky nanovláknenných membrán

5.2.1. Zkoušky pevnosti v tahu

Poznámka:

Vzhledem k formátování textu je každý protokol uveden na samostatné straně.

Protokol 1

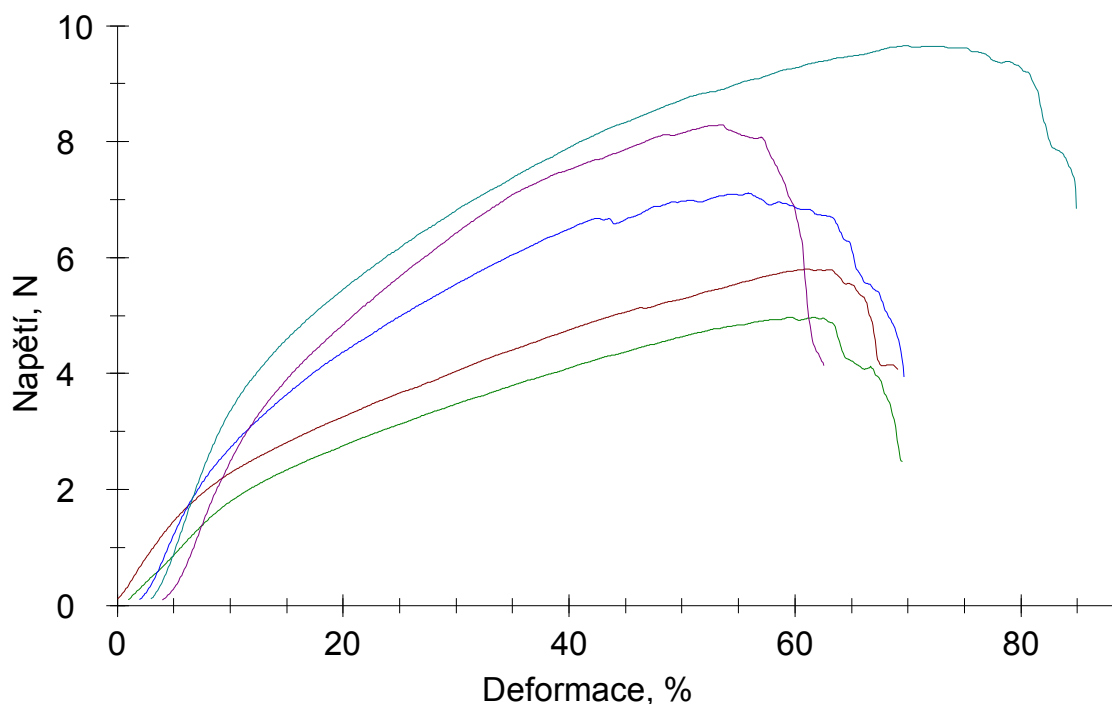
Parametry:

Vzorek:	Chitosan 4, podélně, nesterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	3,4g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,1	20,47	5,8	1,705882	4,07	69,12	61,14
2	0,1	20,46	4,97	1,461765	2,48	68,49	58,63
3	0,17	20,32	4,18	1,229412	3,94	67,64	53,86
4	0,16	20,28	6,03	1,773529	6,85	81,93	66,97
5	0,17	20,38	4,88	1,435294	4,14	58,55	49,47

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,14	20,38	5,17	4,30	1,52	69,15	58,01
směrodatná odchylka	0,03674	0,08	0,75	1,58	0,18	8,34	6,72

Protokol 2

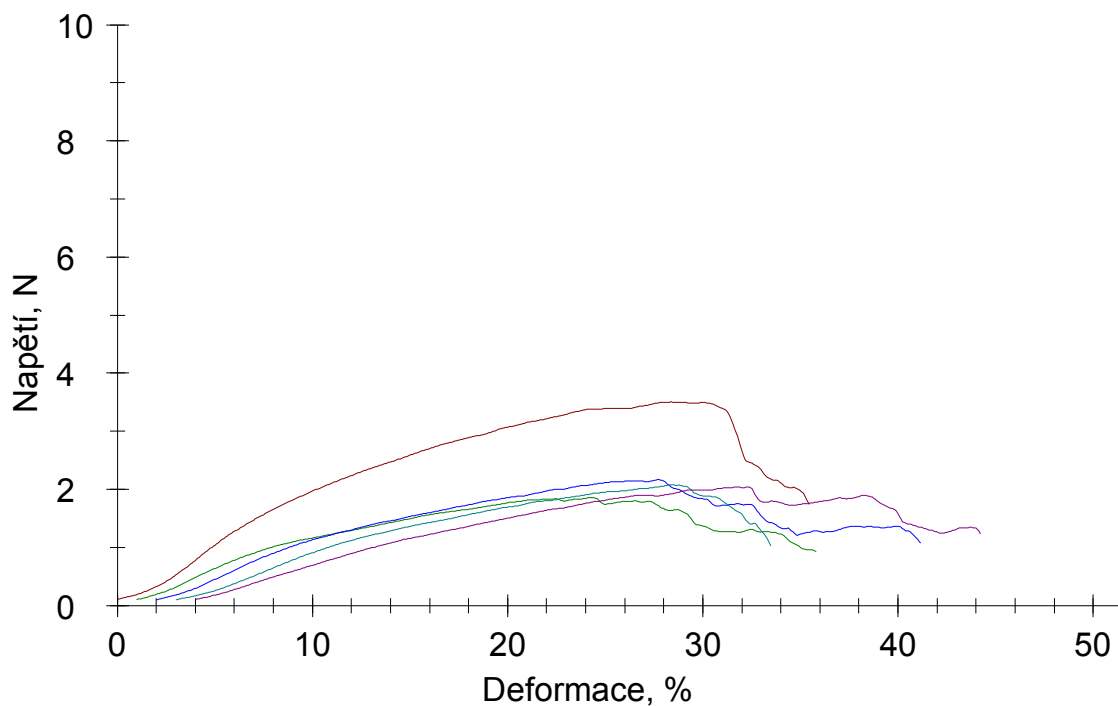
Parametry:

Vzorek:	Chitosan 4, podélně, sterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	3,4g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,17	20,91	2,06	0,605882	3,85	67,85	58,26
2	0,12	21,12	1,55	0,455882	3,15	77,27	69,04
3	0,13	21,09	1,67	0,491176	4,07	67,67	54,98
4	0,12	21,27	1,73	0,508824	3,4	73,39	59,3
5	0,11	21,37	1,86	0,547059	4,16	68,73	57,38

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,13	21,15	1,77	0,52	3,73	70,98	59,79
směrodatná odchylka	0,02345	0,18	0,20	0,05	0,44	4,22	5,41

Protokol 3

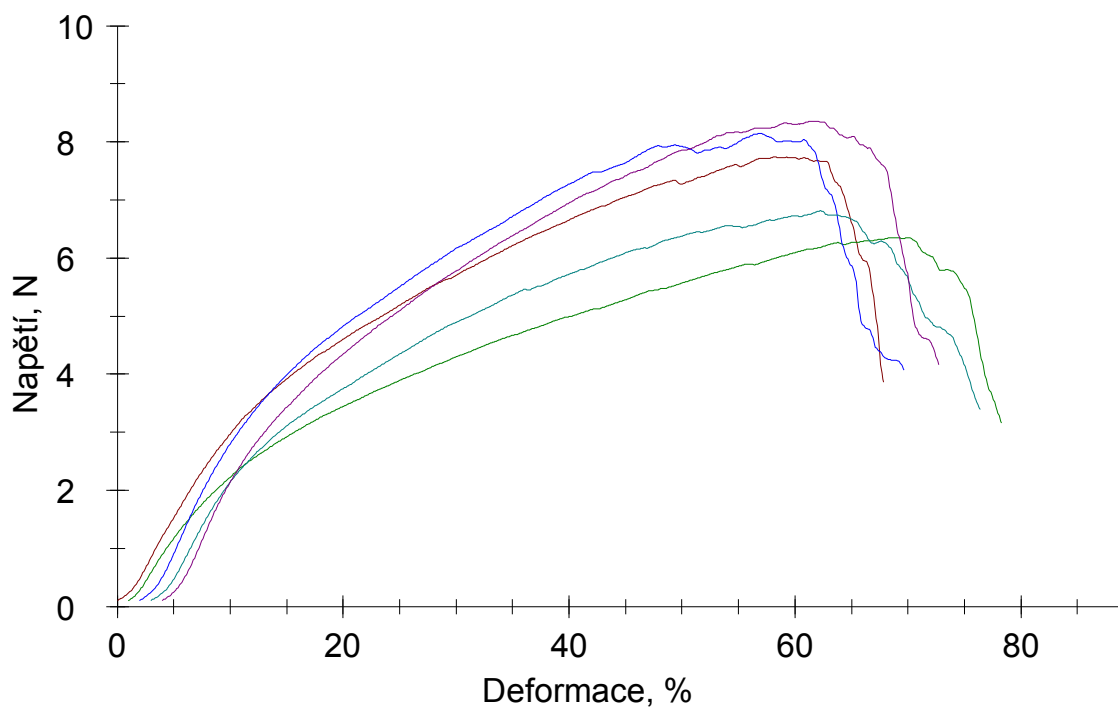
Parametry:

Vzorek:	Chitosan 4, příčně, nesterilní
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	3,4g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,17	20,33	4,55	1,338235	3,85	67,85	58,26
2	0,14	20,37	4,54	1,335294	3,15	77,27	69,04
3	0,17	20,36	4,79	1,408824	4,07	67,67	54,98
4	0,15	20,4	4,54	1,335294	3,4	73,39	59,3
5	0,15	20,41	5,57	1,638235	4,16	68,73	57,38

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,156	20,38	4,8	1,41	3,73	70,98	59,79
směrodatná odchylka	0,01342	0,03	0,44	0,12	0,44	4,22	5,41

Protokol 4

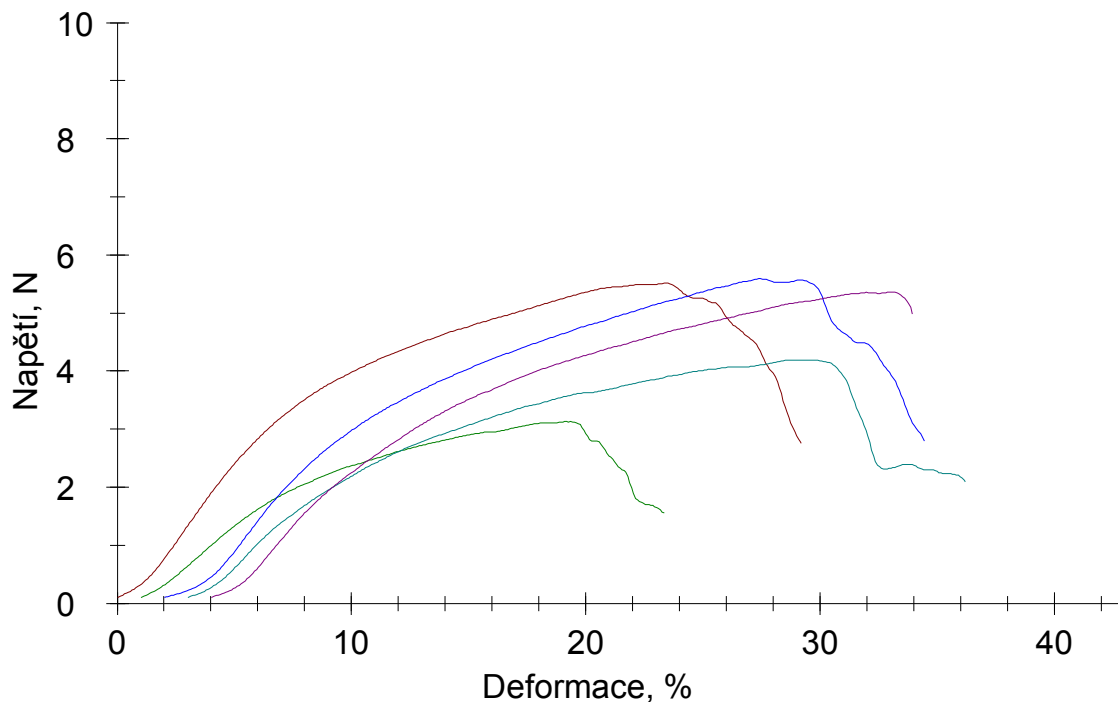
Parametry:

Vzorek:	Chitosan 4, příčně, sterilní
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	3,4g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,16	20,33	3,45	1,014706	2,76	29,21	23,43
2	0,13	20,41	2,40	0,705882	1,55	22,35	18,11
3	0,19	20,28	2,94	0,864706	2,79	32,45	25,38
4	0,15	20,30	2,79	0,820588	2,09	33,2	26,59
5	0,15	20,30	3,57	1,050000	4,98	29,95	29,05

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,156	20,32	3,03	0,89	0,89	29,43	24,51
směrodatná odchylka	0,02191	0,05	0,48	0,12	0,48	3,84	3,68

Protokol 5

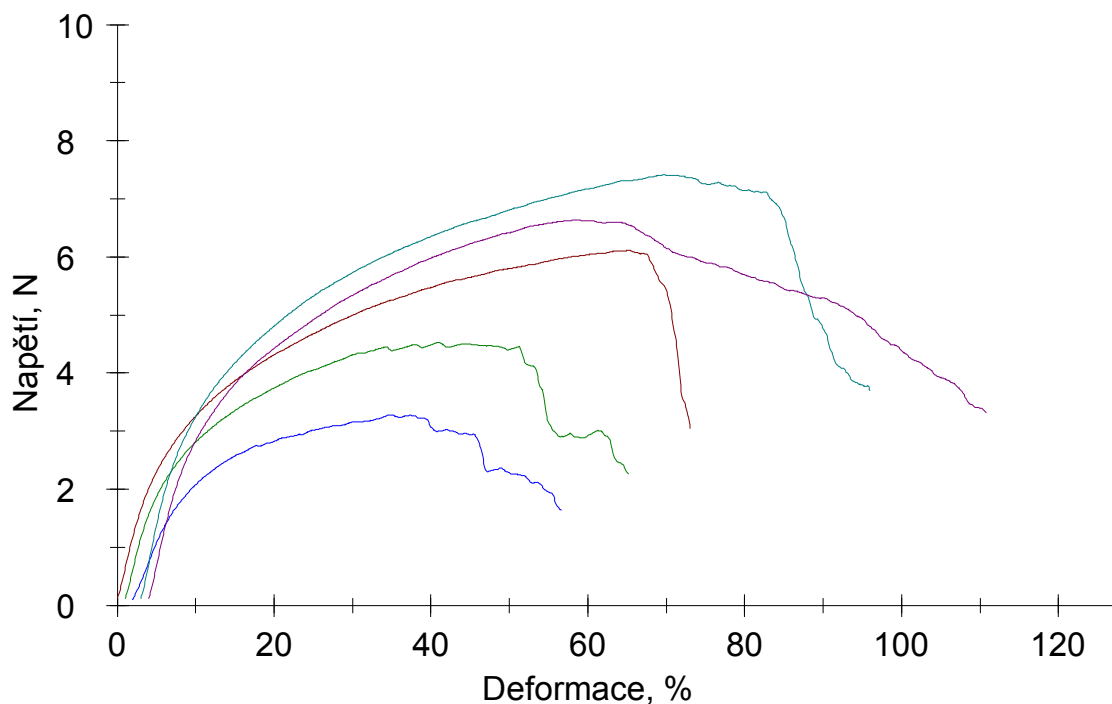
Parametry:

Vzorek:	PA6, podélně, nesterilizované
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	4,72g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,13	20,16	4,70	0,99	3,04	73,06	65,12
2	0,11	20,17	4,12	0,87	2,26	64,17	39,96
3	0,12	20,4	2,73	0,58	1,64	54,63	32,82
4	0,15	20,13	4,94	1,05	3,69	92,94	66,65
5	0,13	20,12	5,10	1,08	3,31	106,82	54,41

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,128	20,20	4,32	0,91	2,79	78,32	51,79
směrodatná odchylka	0,01483	0,12	0,96	0,18	0,83	21,3	15,04

Protokol 6

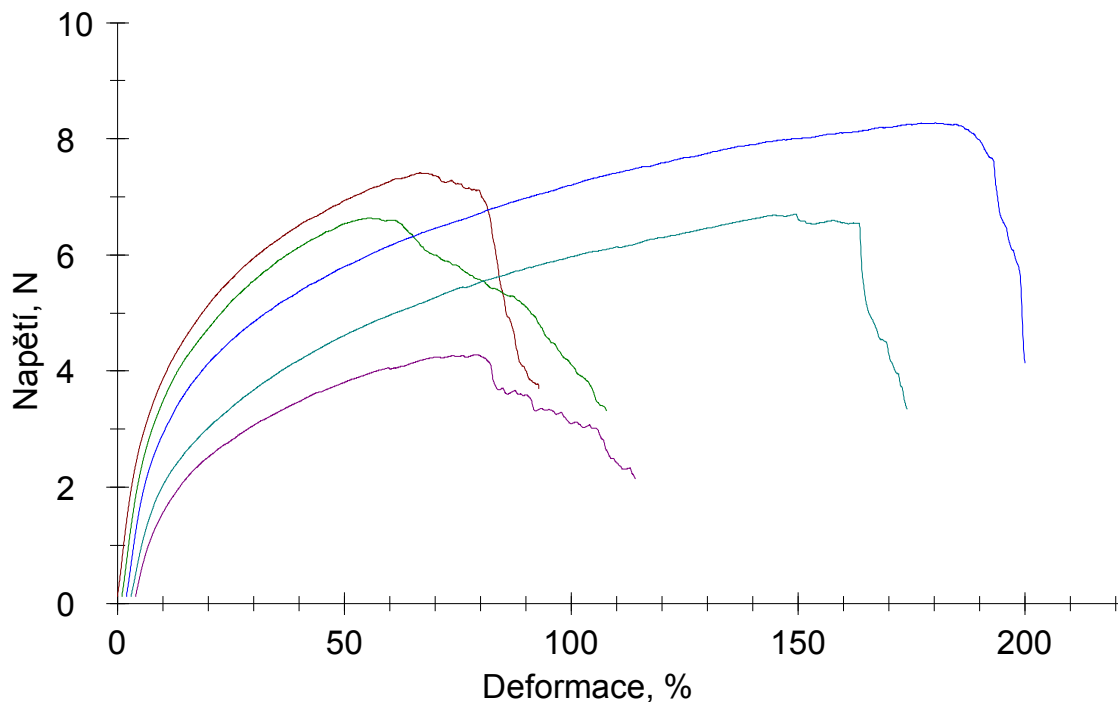
Parametry:

Vzorek:	PA6, podélně, sterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	4,72g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,15	20,13	4,94	1,40661	3,69	92,94	66,65
2	0,13	20,12	5,1	1,08051	3,31	106,82	54,41
3	0,13	20,13	6,36	1,34746	4,13	197,94	178,28
4	0,12	20,27	5,58	1,18220	3,35	170,97	146,51
5	0,09	20,14	4,75	1,00636	2,14	110,18	75,02

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,124	20,16	5,35	1,13	3,32	135,77	104,17
směrodatná odchylka	0,02191	0,06	0,64	0,12	0,74	45,91	54,81

Protokol 7

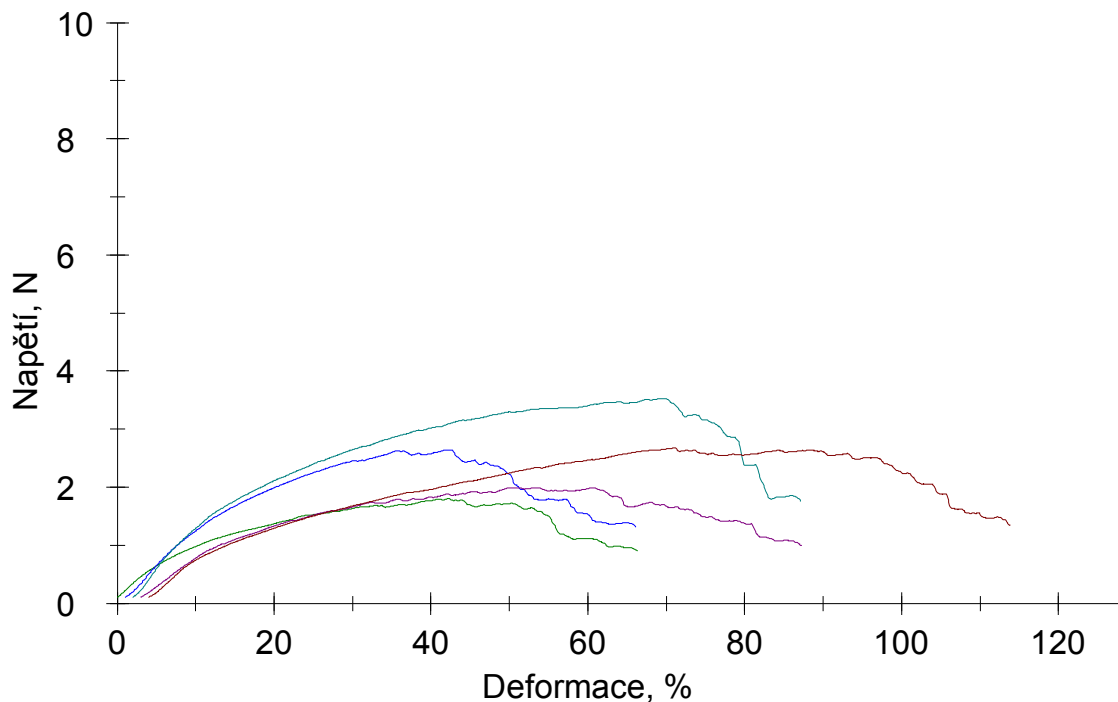
Parametry:

Vzorek:	PA6, příčně, nesterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	4,72g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,12	20,39	1,50	0,317797	0,90	66,36	42,25
2	0,13	20,43	2,03	0,430085	1,31	65,11	41,50
3	0,13	20,51	2,71	0,574153	1,76	85,13	67,58
4	0,12	20,86	1,66	0,351695	1,00	84,31	48,16
5	0,12	21,48	2,23	0,472458	1,33	109,82	67,10

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,124	20,73	2,03	0,43	1,26	82,15	53,32
směrodatná odchylka	0,005477	0,46	0,48	0,09	0,34	18,15	13,06

Protokol 8

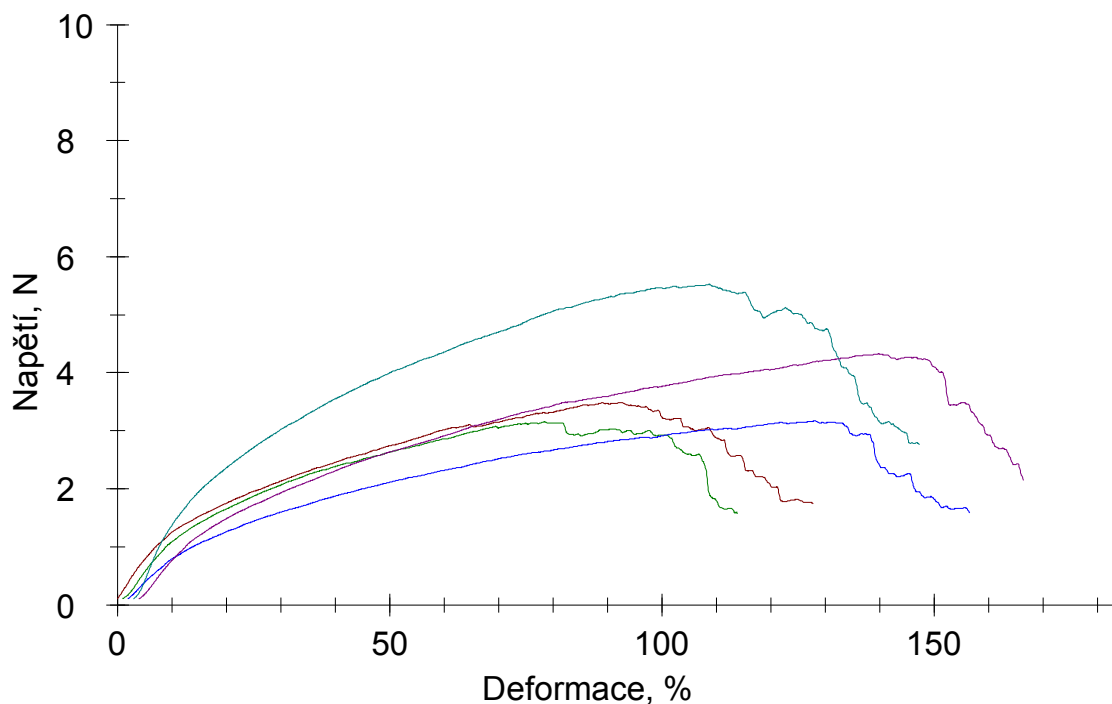
Parametry:

Vzorek:	PA6, příčně, sterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	4,72g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,11	20,38	3,17	0,67161	1,74	127,71	92,57
2	0,11	20,67	2,87	0,608051	1,57	112,86	77,39
3	0,10	20,78	3,17	0,67161	1,58	154,47	126,15
4	0,14	20,20	3,94	0,834746	2,75	144,22	105,61
5	0,13	20,24	3,33	0,705508	2,14	162,33	135,74

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,118	20,45	3,30	0,70	1,96	140,32	107,49
směrodatná odchylka	0,01643	0,26	0,40	0,08	0,50	20,08	23,87

Protokol 9

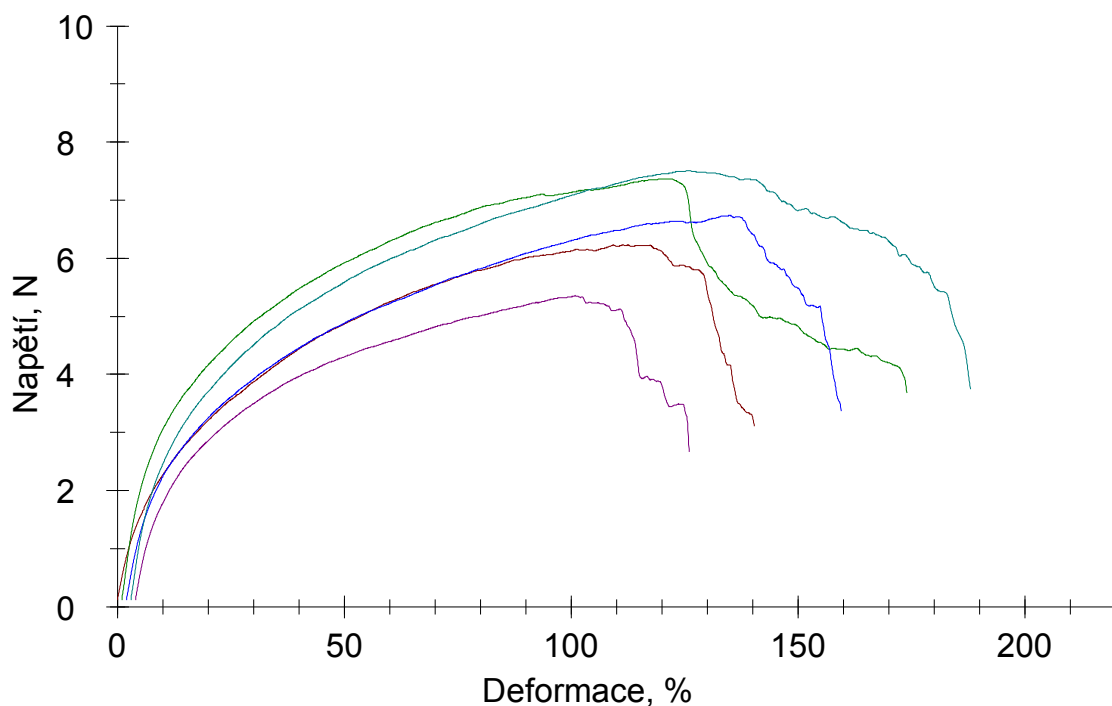
Parametry:

Vzorek:	PUR, podélně, nesterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	1,6g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,13	20,23	4,79	2,99	3,1	140,34	111,43
2	0,14	20,09	5,26	3,29	3,68	172,93	120,26
3	0,12	20,18	5,61	3,5	3,36	157,47	132,89
4	0,14	20,11	5,36	3,35	3,74	184,96	123,11
5	0,1	20,15	5,35	3,34	2,66	122,02	96,84

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,126	20,15	5,28	3,29	3,31	155,54	116,90
směrodatná odchylka	0,01673	0,05	0,30	0,17	0,44	25,13	13,58

Protokol 10

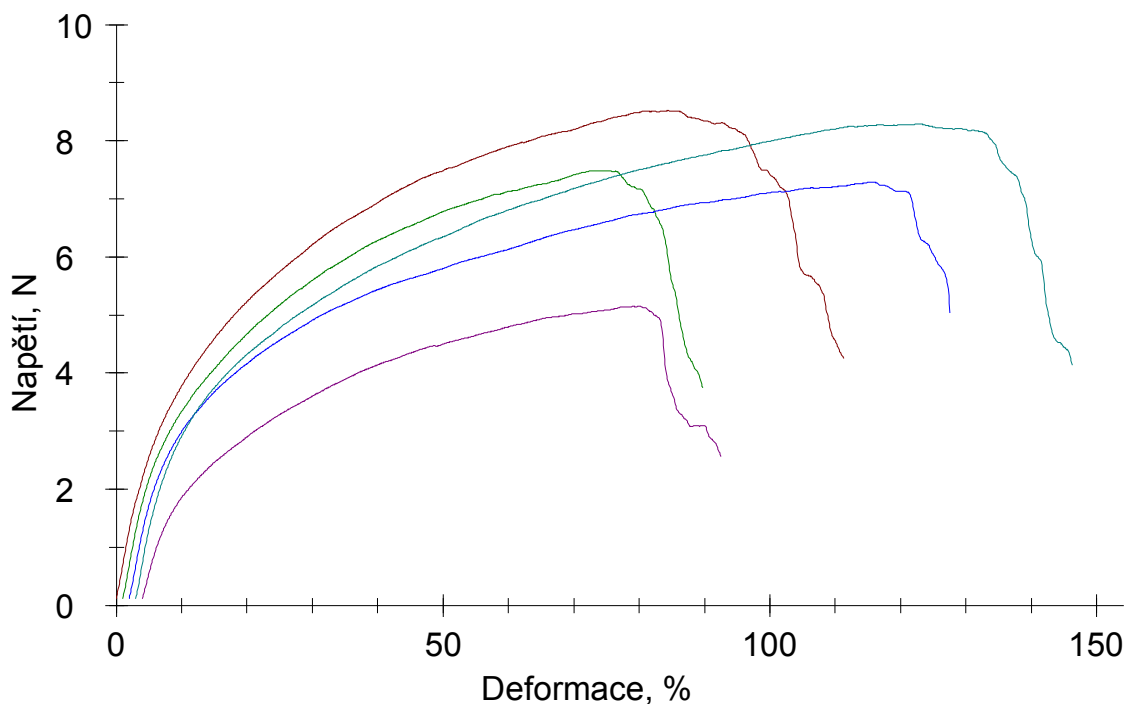
Parametry:

Vzorek:	PUR, podélně, sterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	1,6g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,16	20,09	5,32	3,32	4,26	111,34	84,45
2	0,17	20,1	4,4	2,75	3,74	88,75	73,62
3	0,14	20,09	5,2	3,25	5,04	125,53	113,82
4	0,17	20,08	4,88	3,05	4,14	143,24	119,67
5	0,1	20,17	5,15	3,22	2,56	88,52	76,08

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,148	20,10	4,99	3,12	3,95	111,48	93,53
směrodatná odchylka	0,0295	0,04	0,37	0,21	0,90	23,72	21,67

Protokol 11

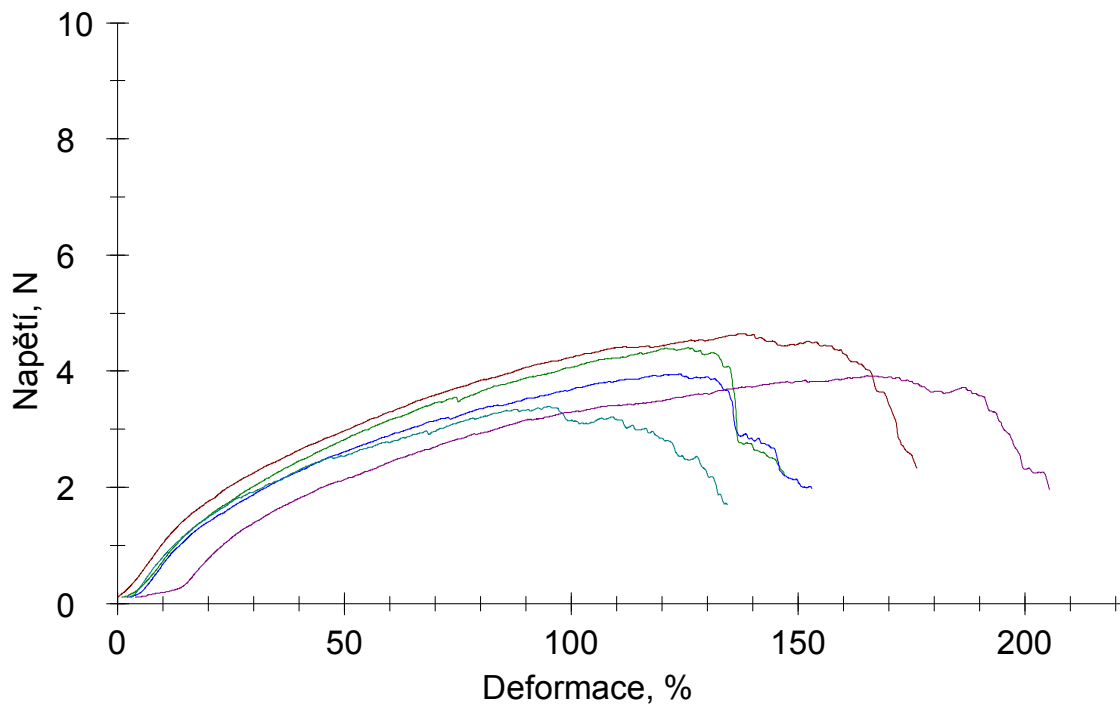
Parametry:

Vzorek:	PUR, příčně, nesterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	1,6g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,10	20,60	4,65	2,91	2,32	176,16	137,17
2	0,11	21,60	4,00	2,52	2,20	146	124,69
3	0,11	20,83	3,59	2,24	1,98	151,03	121,99
4	0,13	20,28	2,61	1,63	1,7	131,53	92,17
5	0,11	21,29	3,56	2,23	1,96	201,44	161,20

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,112	20,92	3,68	2,30	2,03	161,23	127,44
směrodatná odchylka	0,01095	0,53	0,74	0,41	0,24	27,65	25,08

Protokol 12

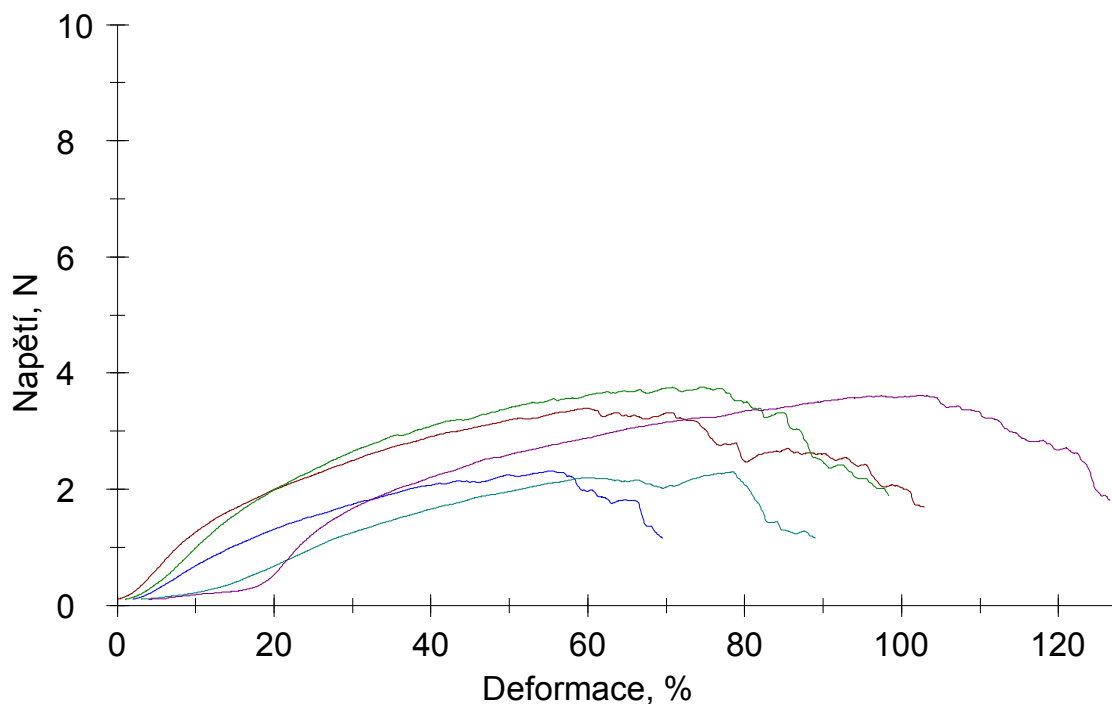
Parametry:

Vzorek:	PUR, příčně, sterilizovaný
Snímač síly:	10N
Upínací čelisti:	trhací čelisti
Upínací délka:	20mm
Předpětí:	0,1N
Rychlost předzatěžování:	10mm/min
Rychlost zkoušky:	50mm/min
Šířka vzorku:	10mm
Gramáž membrány:	1,6g/m ²

Výsledky:

Nr	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
1	0,12	20,51	2,83	1,76875	1,69	102,91	59,78
2	0,13	20,51	2,89	1,80625	1,88	97,33	73,44
3	0,12	20,35	1,92	1,20000	1,15	67,51	53,63
4	0,13	21,12	1,77	1,10625	1,15	85,98	75,49
5	0,10	21,13	3,61	2,25625	1,80	122,54	98,68

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

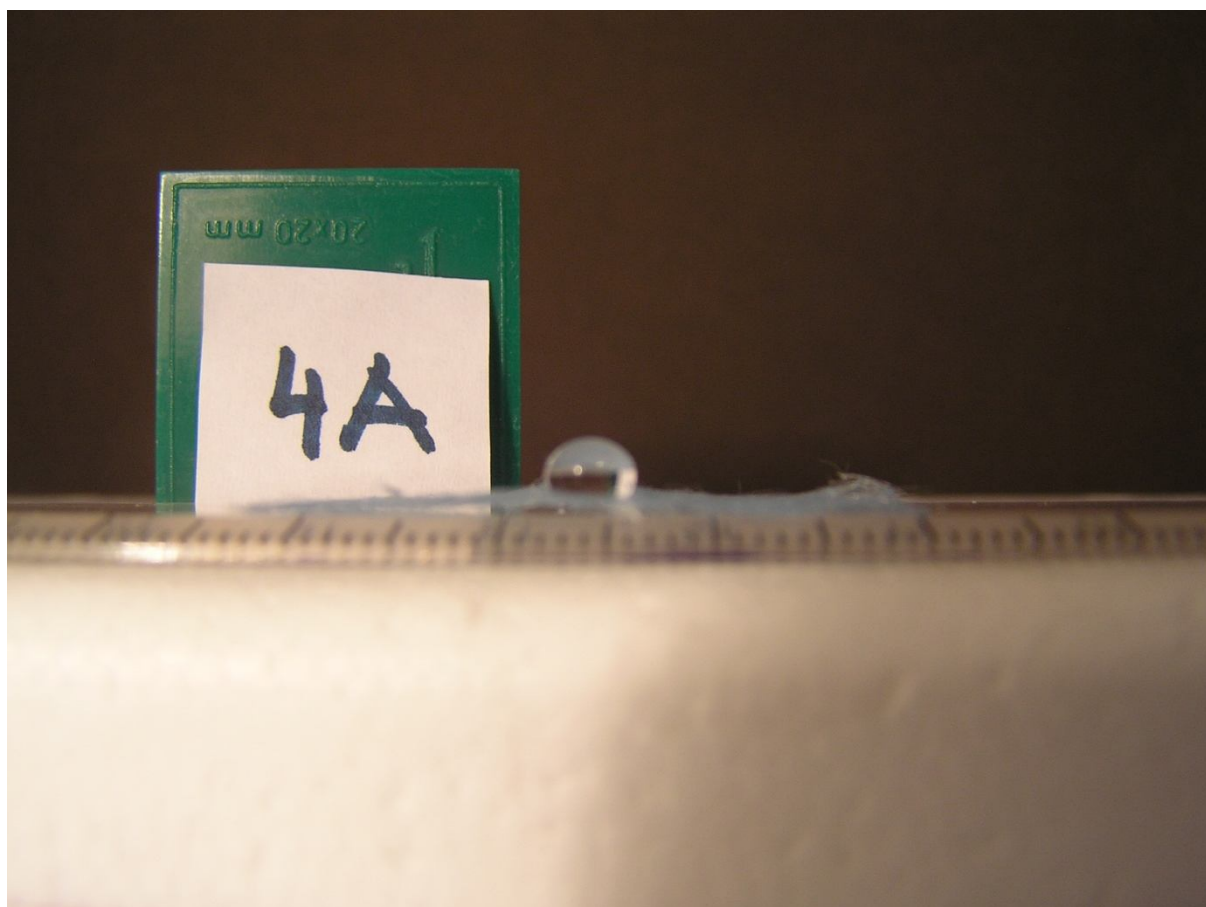
Série n=5	a ₀ [mm]	L ₀ [mm]	σFmax. [Mpa]	σF _{norm} [N]	F _{lom} [N]	εlom. [%]	εFmax. [%]
průměr	0,12	20,72	2,60	1,63	1,53	95,26	72,20
směrodatná odchylka	0,01225	0,37	0,76	0,42	0,36	20,39	17,41

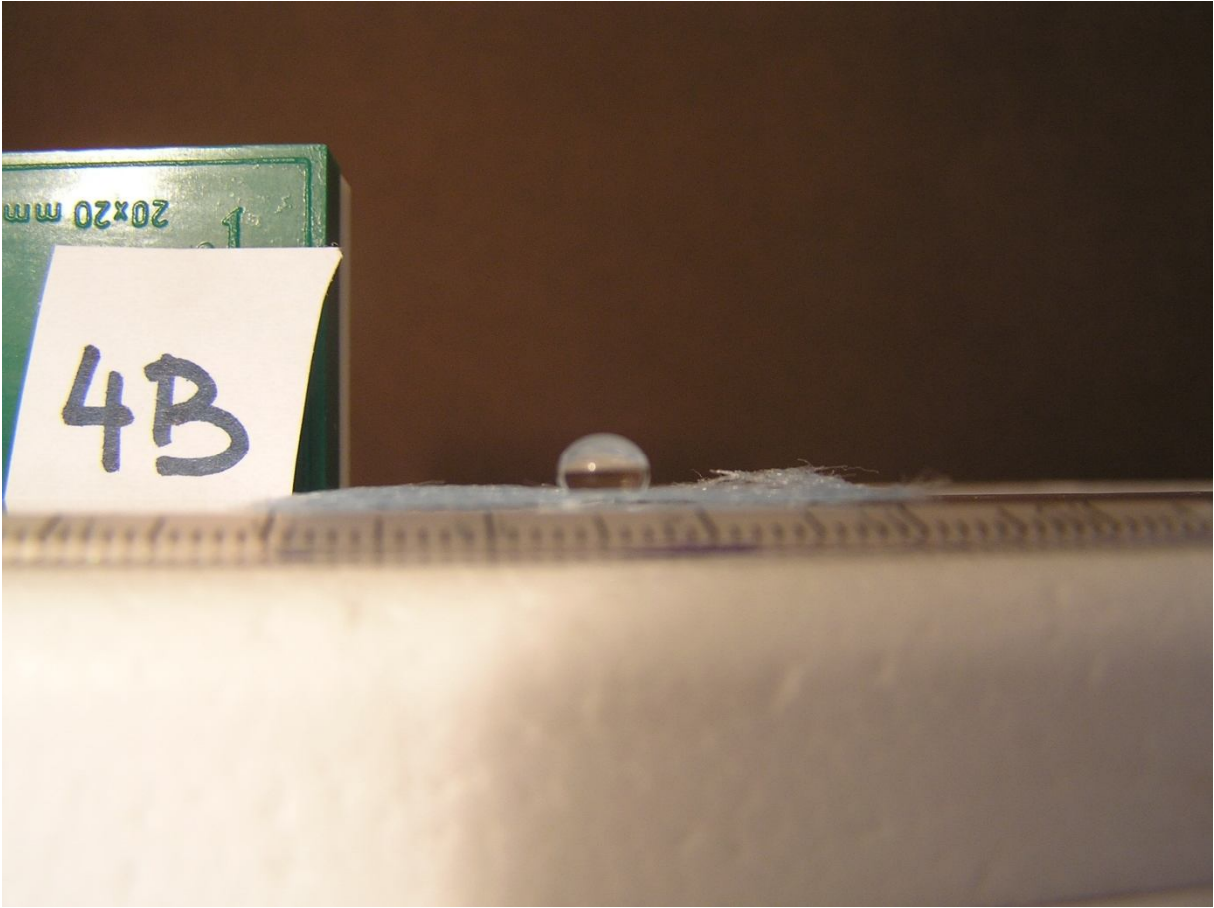
5.2.2. Nasákavost nanovláknenných membrán

číslo vzorku	polymer	hmotnost před [g]	hmotnost po [g]	nasákavost [g]	průměrná nasákavost [g]
4	chitosan	0,02152	0,15641	0,13489	0,13793
4	chitosan	0,02176	0,16272	0,14096	
5	polyamid 6	0,02486	0,17685	0,15199	0,13474
5	polyamid 6	0,02060	0,13808	0,11748	
6	polyuretan	0,01848	0,10378	0,08530	0,10165
6	polyuretan	0,02345	0,14145	0,11800	

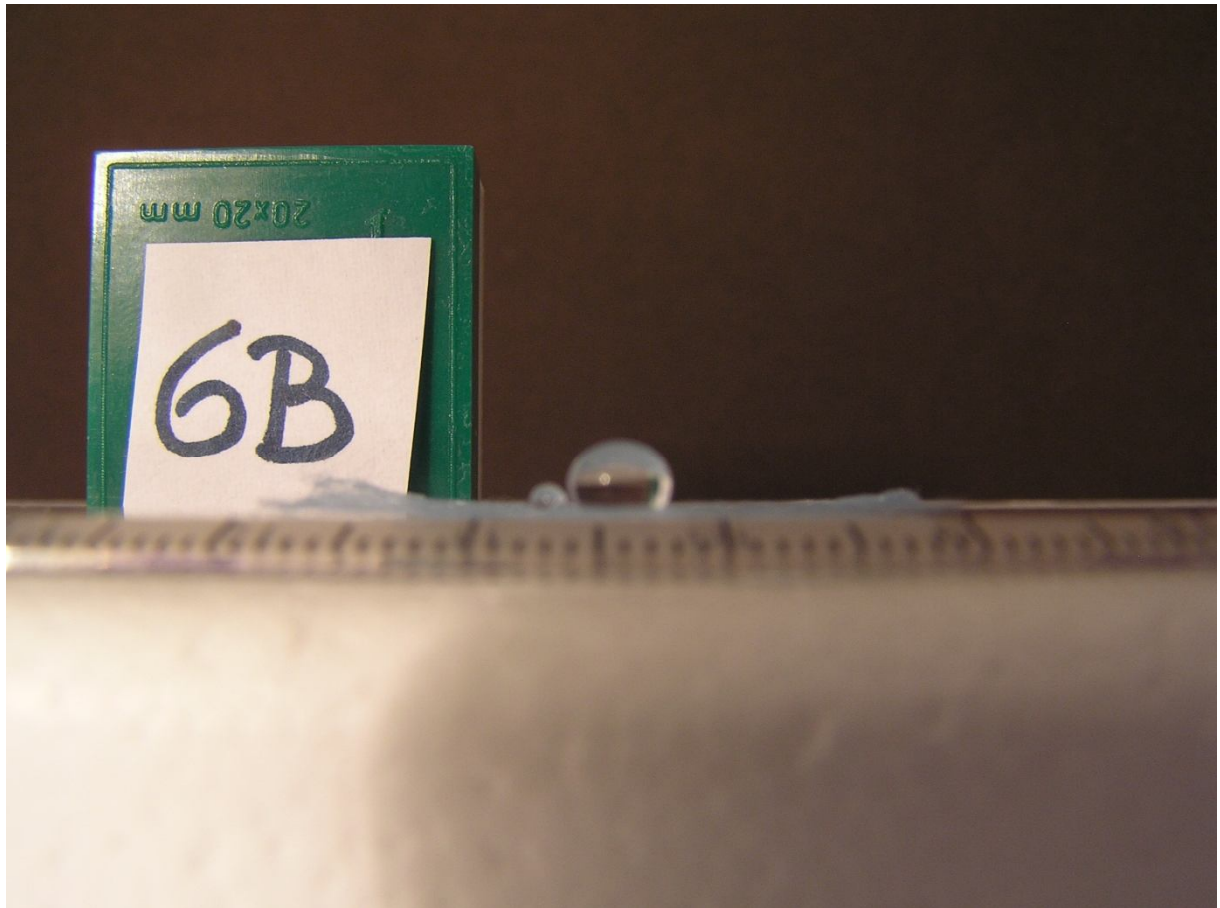
5.2.3. Kontaktní úhel vody na membránách

Uvedeny jsou fotografie použité pro odečet kontaktního úhlu.









5.3. Transdermální permeace s nanomembránou jako nosičem léčiva

5.3.1. Výpočet průměrného množství kofeinu ve vzorku nanomembrány při transdermální permeaci

průměrná hmotnost membrány bez základu [g]		průměrná hmotnost membrány se základem [g]	
	0,00235		0,00786
	0,00129		0,01044
	0,00258		0,00751
	0,00152		0,01518
	0,00154		0,00752
$\Phi_1 =$	0,00186	$\Phi_2 =$	0,009702

$$\text{hmotnost suspenze} = \Phi_1 - \Phi_2 = 0,009702 - 0,11353 = 0,00785g$$

$$0,00785g \text{ 3\%suspenze kofeinu obsahuje } \frac{0,00785}{100} \times 3 = \underline{\underline{0,0002355g}} \text{ kofeinu}$$

5.3.2. Příprava kofeinových standardů

a) Příprava základního roztoku pro ředění standardů.

Navážka kofeinu 0,0053g byla rozpuštěna ve 102,0937g Trisu. Takto byl připraven základní roztok o koncentraci 5,19mg/100g, z něhož byly hmotnostním ředěním připraveny standardní roztoky.

0,0053g kofein 102,0937g TRISu

X g kofein 100g TRISu

$$x = \frac{100}{102,0937} \times 0,0053 = 0,00519 \text{ g}/100\text{g} = 5,19 \text{ mg}/100\text{g}$$

b) Příprava standardu o koncentraci 0,5mg/100ml ze základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots X \text{ g zákl. roztoku} \\ 0,5\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 1,5\text{g roztoku} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,5}{5,19} \times 1,5 = 0,0963\text{g základního roztoku}$$

Bylo nutno navážít přibližně přesně 0,0963 g základního roztoku a toto množství naředit samotným TRIS pufrem ad přibližně přesně 1,5g celkové hmotnosti.

Reálné navážky:

Hmotnost zákl. roztoku = 0,1442g

Hmotnost s přidáním pufrem = 1,5012g

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 0,1442\text{g zákl. roztoku} \\ X\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 1,5012\text{g hmotnost s pufrem} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,1442}{1,5012} \times 5,19 = 0,4987/100\text{mg}$$

Přesná koncentrace standardu byla 0,4987mg/100g.

- c) Příprava standardu o koncentraci 0,1mg/100ml ze základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots X \text{ g zákl. roztoku} \\ 0,1\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 5\text{g roztoku} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,1}{5,19} \times 5 = 0,0963\text{g základního roztoku}$$

Bylo nutno navážít přibližně přesně 0,0963 g základního roztoku a toto množství naředit samotným TRIS pufrem ad přibližně přesně 5g celkové hmotnosti.

Reálné navážky:

Hmotnost zákl. roztoku = 0,0934g

Hmotnost s přidáním pufrem = 5,0007g

$$\begin{array}{l}
 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 0,0934\text{g} \text{ zákl. roztoku} \\
 X\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 5,0007\text{g} \text{ hmotnost s pufrem}
 \end{array}$$

$$x = \frac{0,0934}{5,0007} \times 5,19 = 0,0969 \text{ mg}/100\text{g}$$

Přesná koncentrace standardu byla 0,0969mg/100g.

d) Příprava standardu o koncentraci 0,05mg/100ml ze základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g

$$\begin{array}{l}
 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots x \text{ g zákl. roztoku} \\
 0,05\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 10\text{g} \text{ roztoku}
 \end{array}$$

$$x = \frac{0,05}{5,19} \times 10 = 0,0963\text{g} \text{ základního roztoku}$$

Bylo nutno navážít přibližně přesně 0,0963 g základního roztoku a toto množství naředit samotným TRIS pufrem ad přibližně přesně 10g celkové hmotnosti.

Reálné navážky:

Hmotnost zákl. roztoku = 0,09682g

Hmotnost s přidáním pufrem = 10,0005g

$$\begin{array}{l}
 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 0,09682\text{g} \text{ zákl. roztoku} \\
 X\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 10,0005\text{g} \text{ hmotnost s pufrem}
 \end{array}$$

$$x = \frac{0,09682}{10,0005} \times 5,19 = 0,0502 \text{ mg}/100\text{g}$$

Přesná koncentrace standardu byla 0,0502mg/100g.

- e) Příprava standardu o koncentraci 0,01mg/100ml ze základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots x \text{ g zákl. roztoku} \\ 0,01\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 20\text{g roztoku} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,01}{5,19} \times 20 = 0,0385\text{g základního roztoku}$$

Bylo nutno navázat přibližně přesně 0,0385 g základního roztoku a toto množství naředit samotným TRIS puforem ad přibližně přesně 10g celkové hmotnosti.

Reálné navážky:

$$\text{Hmotnost zákl. roztoku} = 0,0385\text{g}$$

$$\text{Hmotnost s přidaným puforem} = 20,0008\text{g}$$

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 0,0385\text{g zákl. roztoku} \\ X\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 20,0008\text{g hmotnost s puforem} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,0385}{20,0008} \times 5,19 = 0,0099\text{ mg}/100\text{g}$$

Přesná koncentrace standardu byla 0,0099mg/100g.

- f) Příprava standardu o koncentraci 0,005mg/100ml ze základního roztoku o koncentraci 5,19mg/100g

$$\begin{array}{r} 5,19\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots x \text{ g zákl. roztoku} \\ 0,005\text{mg}/100\text{g} \dots\dots\dots 25\text{g roztoku} \\ \hline \end{array}$$

$$x = \frac{0,005}{5,19} \times 25 = 0,0240\text{g základního roztoku}$$

Bylo nutno navázat přibližně přesně 0,0240 g základního roztoku a toto množství naředit samotným TRIS puforem ad přibližně přesně 25g celkové hmotnosti.

Reálné navážky:

$$\text{Hmotnost zákl. roztoku} = 0,0241\text{g}$$

Hmotnost s přidaným pufrem = 25,0823g

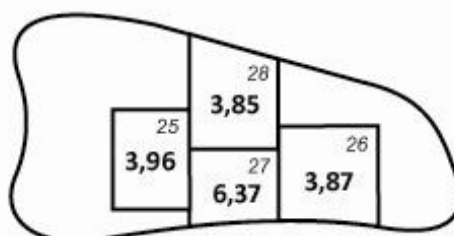
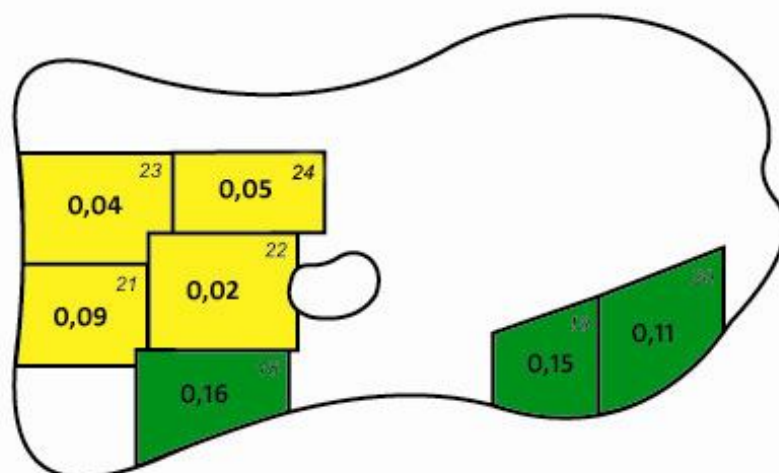
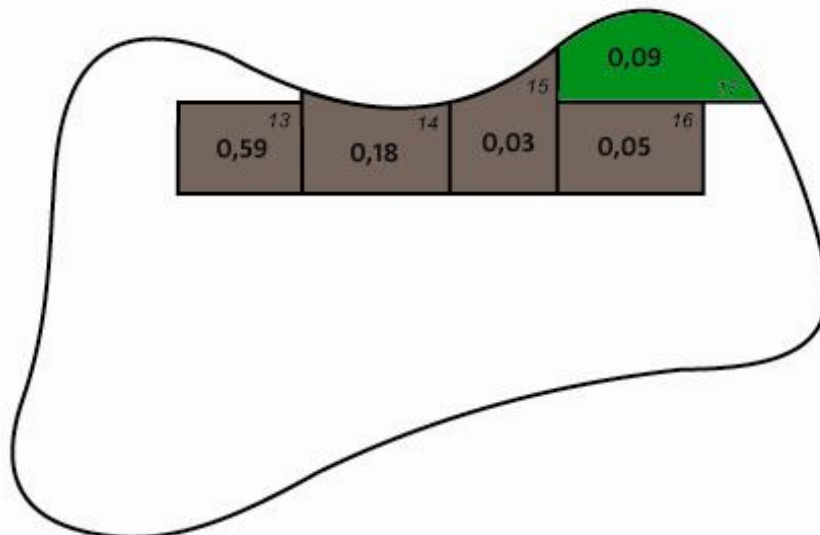
5,19mg/100g 0,0241g zákl. roztoku

Xmg/100g 25,0823g hmotnost s pufrem

$$x = \frac{0,0241}{25,0823} \times 5,19 = 0,0050 \text{ mg/100g}$$

Přesná koncentrace standardu byla 0,0050mg/100g.

5.3.3. Rozložení kožních štěpů



5.3.4. Transdermální permeace – protokoly o měření

Protokol 1

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 19,2$

Kůže: 13

Donor: kof-sus

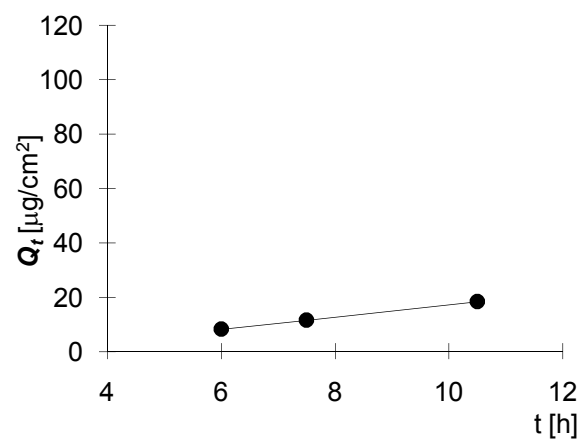
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,043	0,8	0,043	8,2	8,2
7,5	0,058	0,8	0,060	11,6	11,6
9	0,049	0,8	0,051	9,9	9,9
10,5	0,094	0,8	0,096	18,4	18,4
0	0,000	0	0,004	0,8	0,8
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	8,2	8,2
7,5	11,6	11,6
10,5	18,4	18,4

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 2,27419
Abs. člen	q = -5,44849
Korelační koef.	r = 0,999972



Protokol 2

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,2$

Kůže: 14

Donor: kof-sus

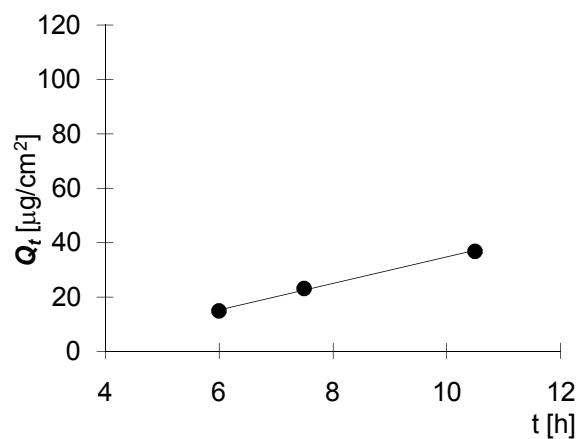
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,077	0,8	0,077	14,8	14,8
7,5	0,117	0,8	0,120	23,1	23,1
9	0,066	0,8	0,072	13,7	13,7
10,5	0,189	0,8	0,192	36,8	36,8
0	0,000	0	0,008	1,5	1,5
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	14,8	15,2
7,5	23,1	22,5
10,5	36,8	37,1

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 4,852139
Abs. člen	q = -13,8973
Korelační koef.	r = 0,998821



Protokol 3

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 19$

Kůže: 15

Donor: kof-sus

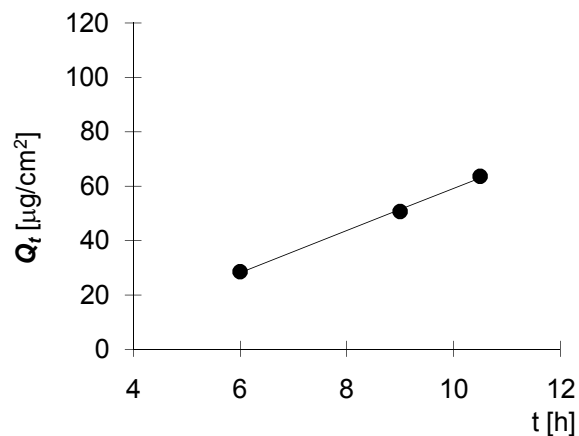
Měření: po 10,5h

Plocha 1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,150	0,8	0,150	28,6	28,6
7,5	0,133	0,8	0,139	26,4	26,4
9	0,261	0,8	0,267	50,7	50,7
10,5	0,324	0	0,335	63,6	63,6
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	28,6	28,3
9	50,7	51,5
10,5	63,6	63,1

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 7,725258
Abs. člen	q = -18,038
Korelační koef.	r = 0,999195



Protokol 4

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 19$

Kůže: 16

Donor: kof-sus

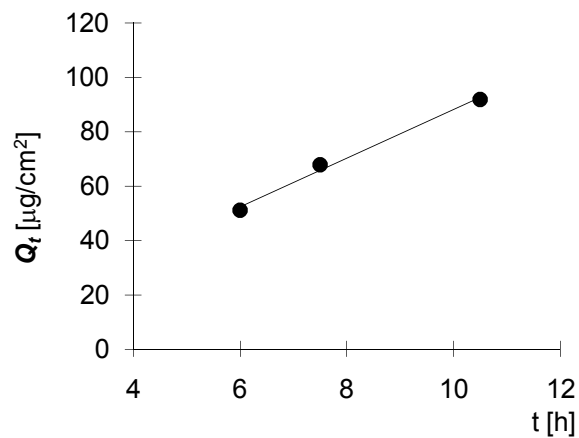
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,269	0,8	0,269	51,2	51,2
7,5	0,346	0,8	0,357	67,9	67,9
9	0,546	0,8	0,561	106,6	106,6
10,5	0,461	0	0,484	92,0	92,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	51,2	51,2
7,5	67,9	67,9
10,5	92,0	92,0

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 8,918606
Abs. člen	q = -0,99632
Korelační koef.	r = 0,996381



Protokol 5

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 16,2$

Kůže: 17

Donor: kof-sus

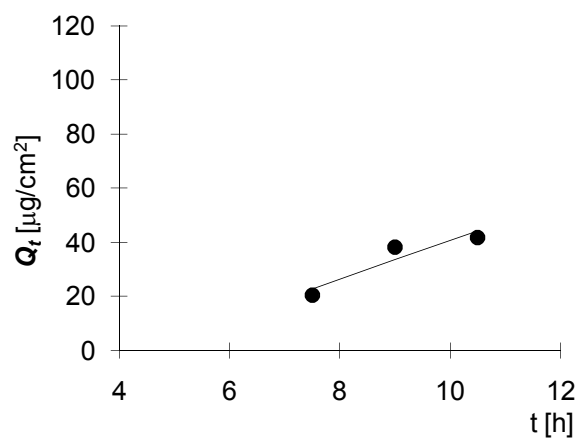
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,000	0,8	0,000	0,0	0,0
7,5	0,127	0,8	0,127	20,5	20,5
9	0,230	0,8	0,237	38,3	38,3
10,5	0,247	0	0,259	41,9	41,9
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
7,5	20,5	22,9
9	38,3	33,6
10,5	41,9	44,3

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 7,12963
Abs. člen	q = -30,5721
Korelační koef.	r = 0,933211



Protokol 6

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,2$

Kůže: 18

Donor: kof-sus

Měření: po 10,5h

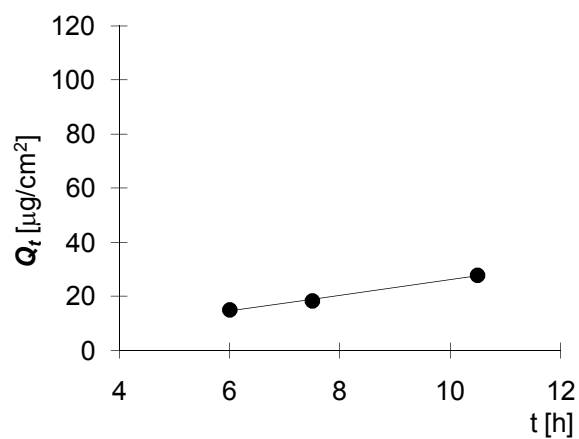
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,079	0,8	0,079	15,1	15,1
7,5	0,093	0,8	0,096	18,4	18,4
9	0,018	0,8	0,022	4,2	4,2
10,5	0,145	0	0,145	27,9	27,9
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	15,1	14,7
7,5	18,4	19,0
10,5	27,9	27,7

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 2,899073$
Abs. člen	$q = -2,71536$
Korelační koef.	$r = 0,996818$



Protokol 7

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 16,8$

Kůže: 19

Donor: kof-sus

Měření: po 10,5h

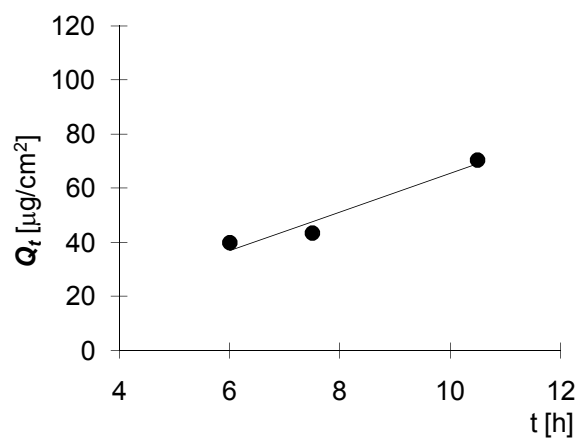
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,237	0,8	0,237	39,9	39,9
7,5	0,247	0,8	0,258	43,4	43,4
9	0,265	0,8	0,277	46,6	46,6
10,5	0,406	0	0,419	70,5	70,5
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	39,9	37,0
7,5	43,4	47,7
10,5	70,5	69,0

Parametry regrese

Počet bodů	n = 3
Flux	J = 7,122423
Abs. člen	q = -5,74564
Korelační koef.	r = 0,973961



Protokol 8

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,2$

Kůže: 20

Donor: kof-sus

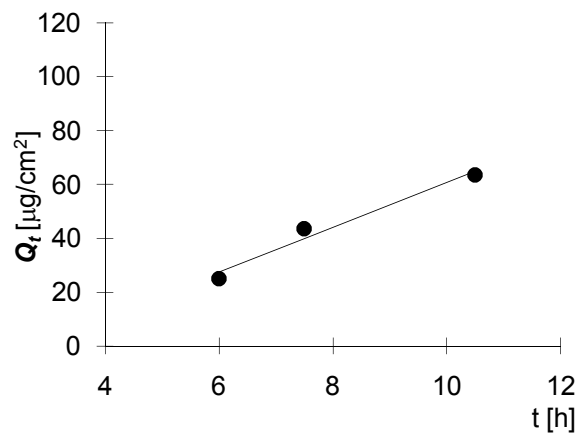
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,131	0,8	0,131	25,2	25,2
7,5	0,222	0,8	0,227	43,6	43,6
9	0,199	0,8	0,208	40,0	40,0
10,5	0,323	0	0,331	63,6	63,6
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	25,2	27,6
7,5	43,6	40,0
10,5	63,6	64,8

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 8,278695
Abs. člen	q = -22,104
Korelační koef.	r = 0,98609



Protokol 9

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,4$

Kůže: 21

Donor: kof-sus

Měření: po 10,5h

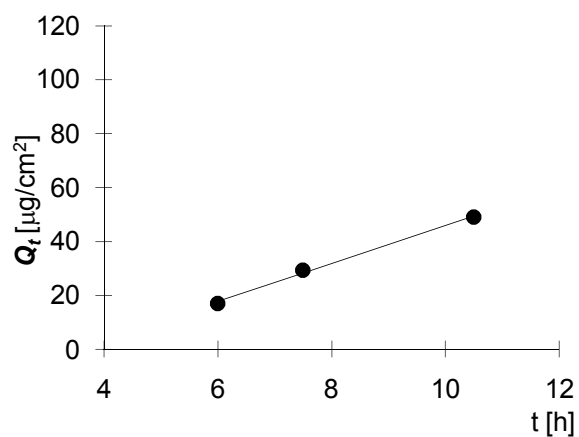
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,088	0,8	0,088	17,0	17,0
7,5	0,148	0,8	0,151	29,4	29,4
9	0,160	0,8	0,166	32,2	32,2
10,5	0,246	0	0,252	49,0	49,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
6	17,0	17,7
7,5	29,4	28,3
10,5	49,0	49,3

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 7,026737$
Abs. člen	$q = -24,4453$
Korelační koef.	$r = 0,998195$



Protokol 10

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 16,2$

Kůže: 22

Donor: kof-sus

Měření: po 10,5h

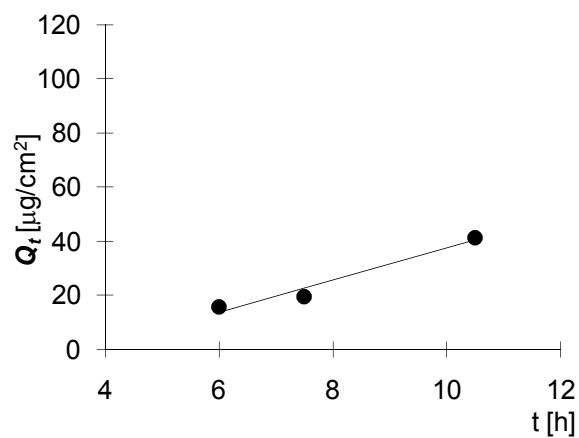
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,098	0,8	0,098	15,9	15,9
7,5	0,117	0,8	0,122	19,7	19,7
9	0,150	0,8	0,156	25,2	25,2
10,5	0,248	0	0,256	41,5	41,5
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	15,9	13,9
7,5	19,7	22,7
10,5	41,5	40,5

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 5,916397$
Abs. člen	$q = -21,6399$
Korelační koef.	$r = 0,98092$



Protokol 11

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 17,8$

Kůže: 23

Donor: kof-sus

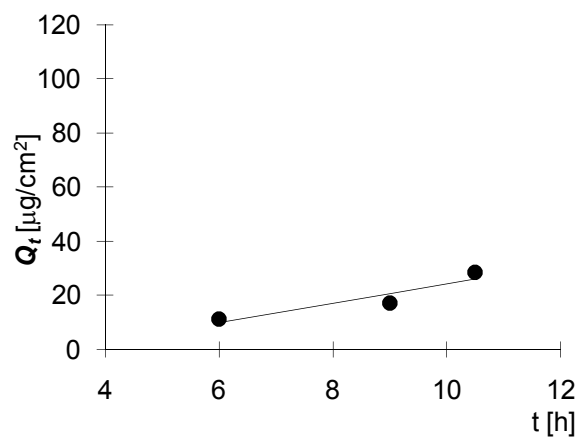
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,063	0,8	0,063	11,2	11,2
7,5	0,059	0,8	0,062	11,0	11,0
9	0,094	0,8	0,097	17,2	17,2
10,5	0,156	0	0,160	28,6	28,6
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	11,2	10,0
9	17,2	20,8
10,5	28,6	26,2

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 3,58735
Abs. člen	q = -11,4927
Korelační koef.	r = 0,933952



Protokol 12

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 17,2$

Kůže: 24

Donor: kof-sus

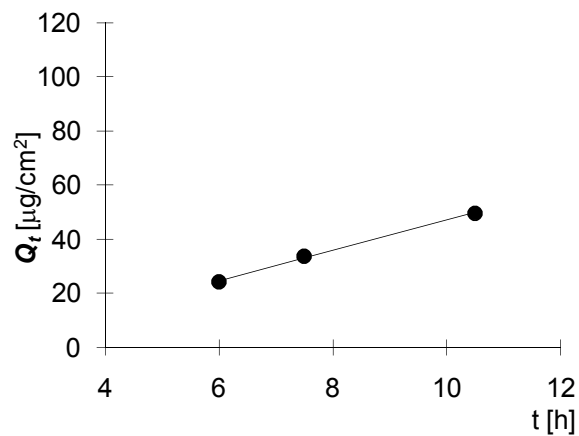
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,141	0,8	0,141	24,2	24,2
7,5	0,190	0,8	0,197	33,8	33,8
9	0,186	0,8	0,195	33,5	33,5
10,5	0,280	0	0,289	49,7	49,7
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	24,2	24,7
7,5	33,8	33,1
10,5	49,7	49,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 5,600611
Abs. člen	q = -8,91743
Korelační koef.	r = 0,998797



Protokol 13

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,4$

Kůže: 25

Donor: kof-sus

Měření: po 10,5h

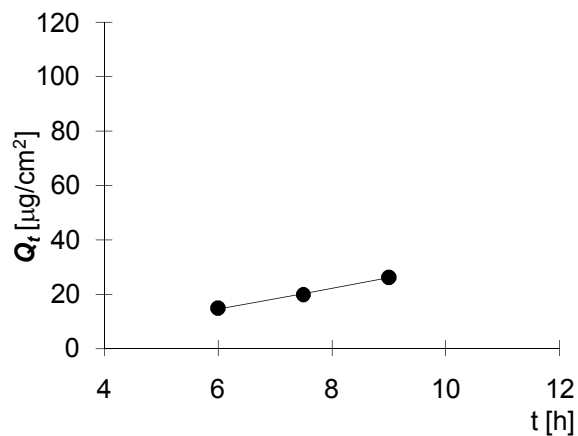
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,077	0,8	0,077	14,9	14,9
7,5	0,099	0,8	0,102	19,8	19,8
9	0,131	0,8	0,135	26,2	26,2
10,5	0,204	0	0,209	40,6	40,6
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	14,9	14,6
7,5	19,8	20,3
9	26,2	26,0

Parametry regrese

Počet bodů	n = 3
Flux	J = 3,784197
Abs. člen	q = -8,0792
Korelační koef.	r = 0,996932



Protokol 14

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 19,2$

Kůže: 26

Donor: kof-sus

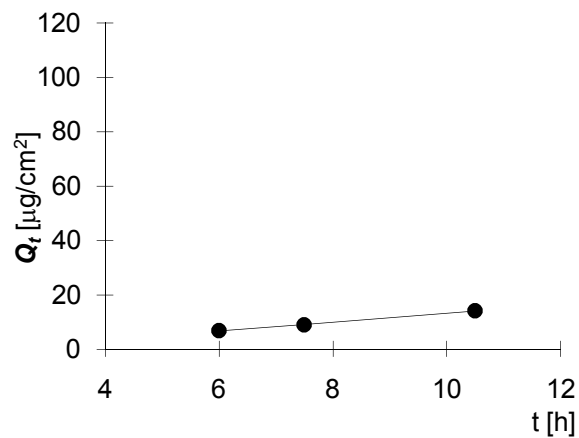
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,036	0,8	0,036	6,9	6,9
7,5	0,046	0,8	0,047	9,0	9,0
9	0,053	0,8	0,055	10,6	10,6
10,5	0,072	0	0,074	14,2	14,2
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	6,9	6,8
7,5	9,0	9,2
10,5	14,2	14,2

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 1,646745
Abs. člen	q = -3,12526
Korelační koef.	r = 0,999002



Protkol 15

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 18,6$

Kůže: 27

Donor: kof-sus

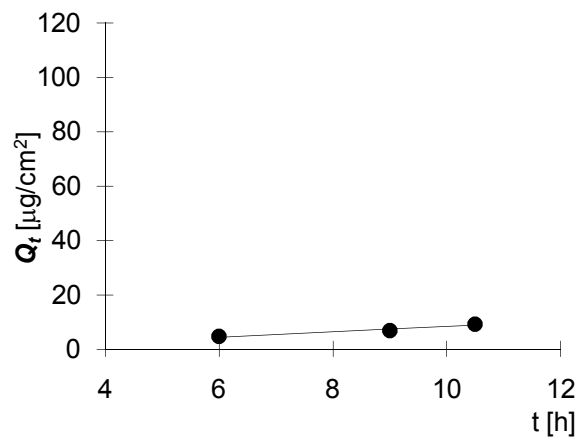
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,025	0,8	0,025	4,7	4,7
7,5	0,025	0,8	0,027	4,9	4,9
9	0,036	0,8	0,037	6,9	6,9
10,5	0,048	0	0,049	9,2	9,2
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	4,7	4,5
9	6,9	7,4
10,5	9,2	8,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 0,972696
Abs. člen	q = -1,3548
Korelační koef.	r = 0,979731



Protokol 16

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

Vo = 17

Kůže: 28

Donor: kof-sus

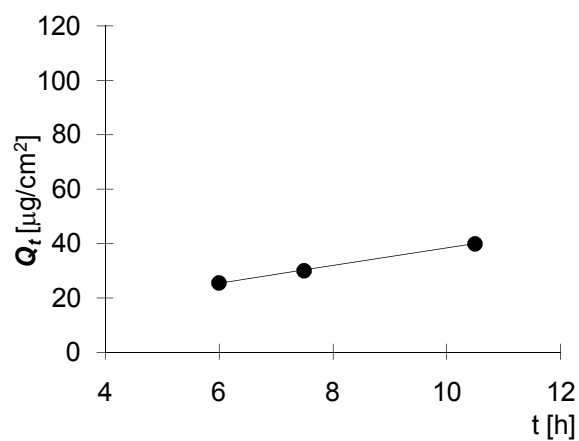
Měření: po 10,5h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
6	0,150	0,8	0,150	25,4	25,4
7,5	0,170	0,8	0,177	30,1	30,1
9	0,166	0,8	0,174	29,6	29,6
10,5	0,227	0	0,235	40,0	40,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0
0	0,000	0	0,000	0,0	0,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
6	25,4	25,3
7,5	30,1	30,2
10,5	40,0	39,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 3,240517
Abs. člen	q = 5,89671
Korelační koef.	r = 0,999849



Protokol 17

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

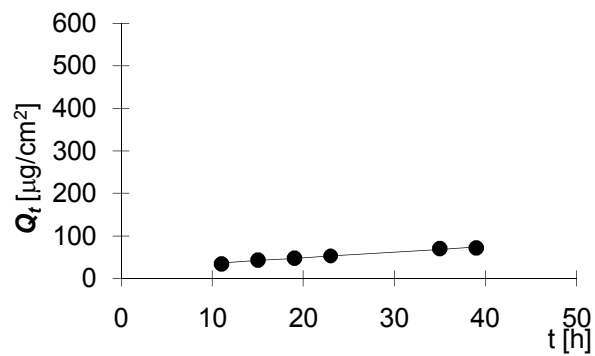
$V_o =$	18,4
Kůže:	13
Donor:	Ch/IPM:AdN
Měření:	po 59h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,182	0,8	0,182	33,5	33,5
15	0,225	0,8	0,233	42,9	42,9
19	0,244	0,8	0,254	46,8	46,8
23	0,273	0,8	0,284	52,3	52,3
35	0,368	0,8	0,380	70,0	70,0
39	0,371	0,8	0,388	71,4	71,4
43	0,378	0,8	0,395	72,7	72,7
47	0,386	0,8	0,403	74,2	74,2
59	0,430	0,8	0,448	82,4	82,4

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	33,5	35,7
15	42,9	41,1
19	46,8	46,5
23	52,3	51,9
35	70,0	68,1
39	71,4	73,5

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 1,348256
Abs. člen	q = 20,90318
Korelační koef.	r = 0,992759



Protokol 18

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

Vo = 18,3

Kůže: 14

Donor: Ch/IPM:AdN

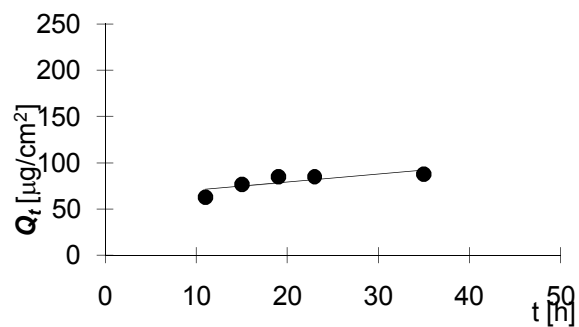
Měření: po 59h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,344	0,8	0,344	63,0	63,0
15	0,406	0,8	0,421	77,1	77,1
19	0,447	0,8	0,466	85,2	85,2
23	0,446	0,8	0,467	85,4	85,4
35	0,460	0,8	0,481	88,0	88,0
39	0,438	0,8	0,459	83,9	83,9
43	0,420	0,8	0,440	80,5	80,5
47	0,412	0,8	0,431	78,9	78,9
59	0,400	0,8	0,419	76,7	76,7

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	63,0	71,3
15	77,1	74,8
19	85,2	78,3
23	85,4	81,9
35	88,0	92,4

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 5
Flux	J = 0,87979
Abs. člen	q = 61,62
Korelační koef.	r = 0,794786



Protokol 19

V_o	[ml]
T	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 18,2$

Kůže: 15

Donor: Ch/IPM:AdN

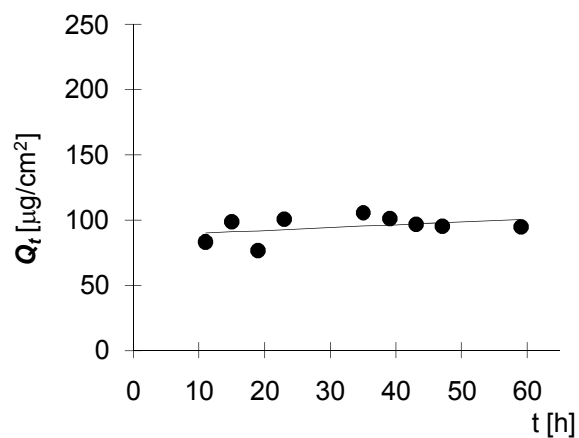
Měření: po 59h

Plocha 1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,458	0,8	0,458	83,4	83,4
15	0,522	0,8	0,542	98,6	98,6
19	0,399	0,8	0,422	76,9	76,9
23	0,533	0,8	0,552	100,4	100,4
35	0,555	0,8	0,579	105,4	105,4
39	0,529	0,8	0,555	101,0	101,0
43	0,506	0,8	0,530	96,5	96,5
47	0,500	0,8	0,524	95,3	95,3
59	0,498	0,8	0,521	94,8	94,8

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	83,4	90,1
15	98,6	91,0
19	76,9	91,8
23	100,4	92,7
35	105,4	95,3
39	101,0	96,2
43	96,5	97,0
47	95,3	97,9
59	94,8	100,5

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 9
Flux	J = 0,21679
Abs. člen	q = 87,69894
Korelační koef.	r = 0,390127



Protokol 20

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 18,6$

Kůže: 16

Donor: Ch/IPM:AdN

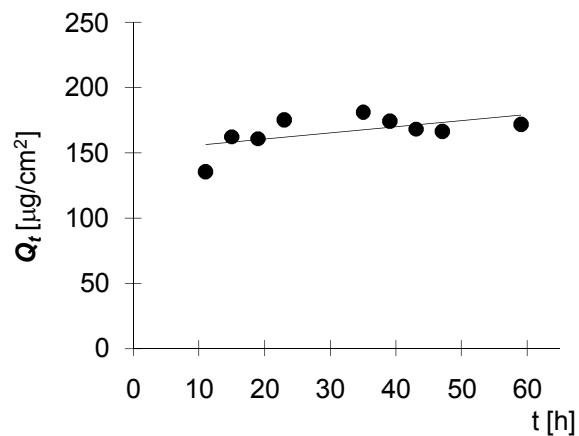
Měření: po 59h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,729	0,8	0,729	135,6	135,6
15	0,842	0,8	0,873	162,4	162,4
19	0,828	0,8	0,865	160,9	160,9
23	0,907	0,8	0,944	175,6	175,6
35	0,935	0,8	0,975	181,4	181,4
39	0,897	0,8	0,939	174,6	174,6
43	0,864	0,8	0,905	168,3	168,3
47	0,857	0,8	0,896	166,7	166,7
59	0,886	0,8	0,925	172,0	172,0

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
11	135,6	135,6
15	162,4	162,4
19	160,9	160,9
23	175,6	175,6
35	181,4	181,4
39	174,6	174,6
43	168,3	168,3
47	166,7	166,7
59	172,0	172,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,464704$
Abs. člen	$q = 151,3773$
Korelační koef.	$r = 0,569018$



Protokol 21

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 16,8$

Kůže: 17

Donor: PA6/IPM:AdN

Měření: po 59h

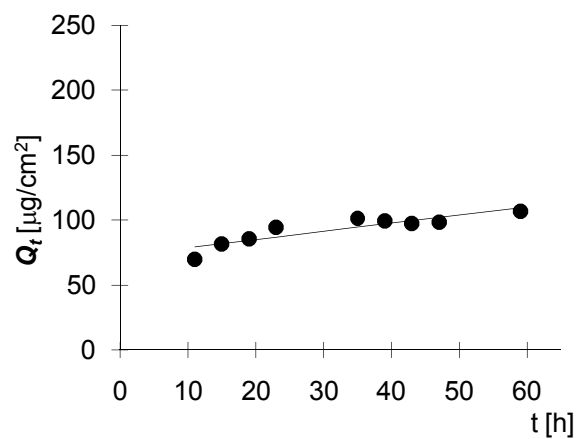
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,416	0,8	0,416	69,9	69,9
15	0,467	0,8	0,487	81,8	81,8
19	0,487	0,8	0,511	85,8	85,8
23	0,539	0,8	0,563	94,6	94,6
35	0,577	0,8	0,603	101,4	101,4
39	0,563	0,8	0,592	99,5	99,5
43	0,553	0,8	0,581	97,6	97,6
47	0,559	0,8	0,587	98,6	98,6
59	0,609	0,8	0,637	107,0	107,0

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	69,9	79,4
15	81,8	81,9
19	85,8	84,5
23	94,6	87,0
35	101,4	94,6
39	99,5	97,1
43	97,6	99,7
47	98,6	102,2
59	107,0	109,8

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,633795$
Abs. člen	$q = 72,41599$
Korelační koef.	$r = 0,888972$



Protokol 22

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 18,7$

Kůže: 18

Donor: PA6/IPM:AdN

Měření: po 59h

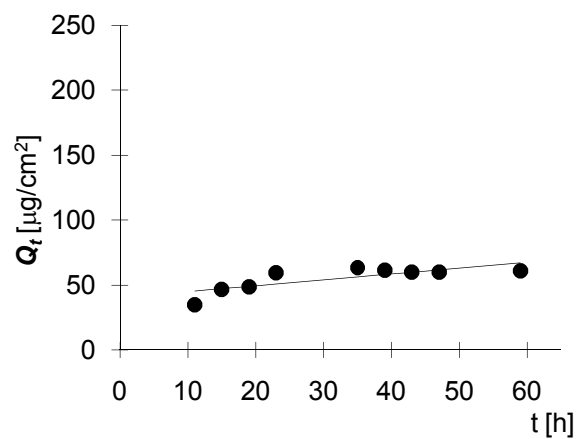
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,188	0,8	0,188	35,1	35,1
15	0,242	0,8	0,250	46,7	46,7
19	0,251	0,8	0,261	48,9	48,9
23	0,306	0,8	0,317	59,4	59,4
35	0,326	0,8	0,339	63,5	63,5
39	0,314	0,8	0,328	61,4	61,4
43	0,308	0,8	0,322	60,2	60,2
47	0,308	0,8	0,321	60,1	60,1
59	0,314	0,8	0,327	61,2	61,2

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	35,1	45,4
15	46,7	47,2
19	48,9	49,0
23	59,4	50,9
35	63,5	56,4
39	61,4	58,2
43	60,2	60,1
47	60,1	61,9
59	61,2	67,4

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,459347$
Abs. člen	$q = 40,31372$
Korelační koef.	$r = 0,784463$



Protokol 23

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 17,2$

Kůže: 19

Donor: PA6/IPM:AdN

Měření: po 59h

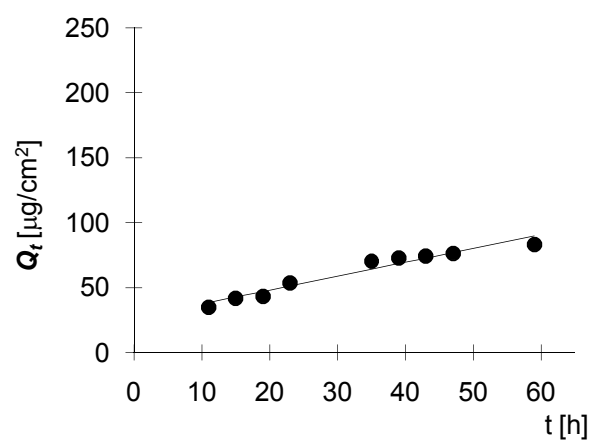
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,204	0,8	0,204	35,0	35,0
15	0,234	0,8	0,244	41,9	41,9
19	0,242	0,8	0,253	43,5	43,5
23	0,301	0,8	0,313	53,8	53,8
35	0,396	0,8	0,410	70,6	70,6
39	0,406	0,8	0,425	73,1	73,1
43	0,413	0,8	0,433	74,5	74,5
47	0,424	0,8	0,445	76,5	76,5
59	0,464	0,8	0,485	83,4	83,4

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
11	35,0	38,5
15	41,9	42,8
19	43,5	47,1
23	53,8	51,4
35	70,6	64,2
39	73,1	68,5
43	74,5	72,8
47	76,5	77,1
59	83,4	89,9

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 1,07019$
Abs. člen	$q = 26,77113$
Korelační koef.	$r = 0,972517$



Protokol 24

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 18,2$

Kůže: 20

Donor: PA6/IPM:AdN

Měření: po 59h

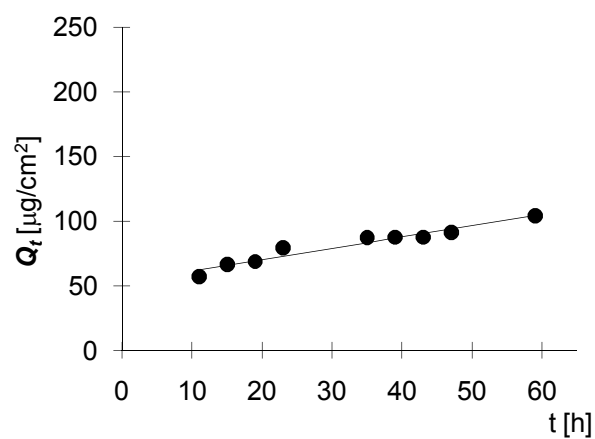
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,313	0,8	0,313	57,0	57,0
15	0,350	0,8	0,364	66,3	66,3
19	0,361	0,8	0,377	68,7	68,7
23	0,420	0,8	0,437	79,5	79,5
35	0,461	0,8	0,481	87,5	87,5
39	0,460	0,8	0,481	87,6	87,6
43	0,460	0,8	0,481	87,5	87,5
47	0,480	0,8	0,501	91,1	91,1
59	0,550	0,8	0,572	104,2	104,2

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	57,0	62,4
15	66,3	65,9
19	68,7	69,4
23	79,5	72,9
35	87,5	83,4
39	87,6	86,9
43	87,5	90,3
47	91,1	93,8
59	104,2	104,3

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,872671$
Abs. člen	$q = 52,81919$
Korelační koef.	$r = 0,968308$



Protokol 25

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 18,7$

Kůže: 21

Donor: PUR/IPM:AdN

Měření: po 59h

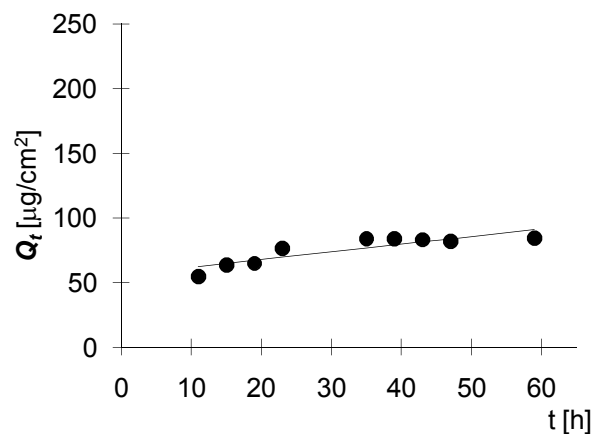
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,292	0,8	0,292	54,6	54,6
15	0,328	0,8	0,340	63,6	63,6
19	0,332	0,8	0,346	64,8	64,8
23	0,394	0,8	0,409	76,4	76,4
35	0,431	0,8	0,449	83,9	83,9
39	0,429	0,8	0,448	83,8	83,8
43	0,425	0,8	0,444	83,1	83,1
47	0,419	0,8	0,438	82,0	82,0
59	0,432	0,8	0,451	84,4	84,4

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	54,6	62,3
15	63,6	64,7
19	64,8	67,1
23	76,4	69,5
35	83,9	76,8
39	83,8	79,2
43	83,1	81,6
47	82,0	84,0
59	84,4	91,3

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,603904$
Abs. člen	$q = 55,64186$
Korelační koef.	$r = 0,873562$



Protokol 26

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 15,8$

Kůže: 22

Donor: PUR/IPM:AdN

Měření: po 59h

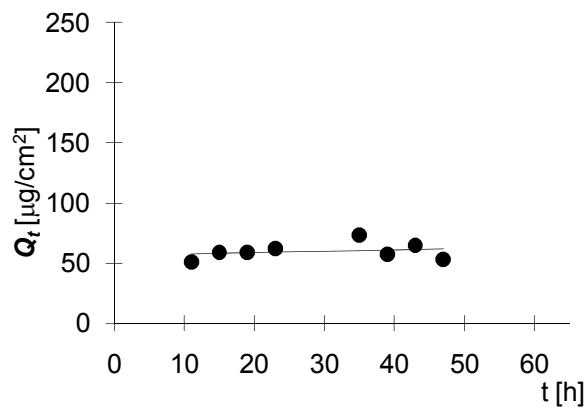
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,322	0,8	0,322	50,9	50,9
15	0,357	0,8	0,373	58,9	58,9
19	0,354	0,8	0,373	59,0	59,0
23	0,375	0,8	0,394	62,2	62,2
35	0,444	0,8	0,464	73,3	73,3
39	0,339	0,8	0,362	57,3	57,3
43	0,392	0,8	0,410	64,8	64,8
47	0,314	0,8	0,334	52,8	52,8
59	0,312	0,8	0,329	52,0	52,0

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
11	50,9	57,6
15	58,9	58,1
19	59,0	58,6
23	62,2	59,1
35	73,3	60,7
39	57,3	61,2
43	64,8	61,7
47	52,8	62,2

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 8$
Flux	$J = 0,127521$
Abs.člen	$q = 56,19917$
Korelační koef.	$r = 0,247234$



Protokol 27

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 17,1$

Kůže: 23

Donor: PUR/IPM:AdN

Měření: po 59h

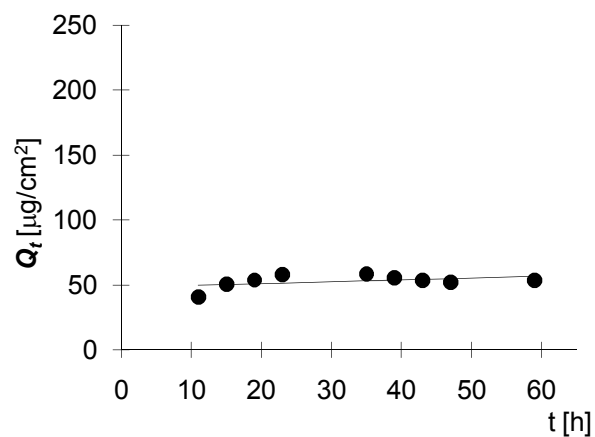
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,238	0,8	0,238	40,6	40,6
15	0,286	0,8	0,297	50,8	50,8
19	0,302	0,8	0,316	54,0	54,0
23	0,326	0,8	0,340	58,2	58,2
35	0,328	0,8	0,344	58,8	58,8
39	0,310	0,8	0,327	55,8	55,8
43	0,299	0,8	0,315	53,8	53,8
47	0,291	0,8	0,306	52,3	52,3
59	0,300	0,8	0,314	53,7	53,7

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	40,6	50,2
15	50,8	50,7
19	54,0	51,3
23	58,2	51,8
35	58,8	53,5
39	55,8	54,1
43	53,8	54,6
47	52,3	55,2
59	53,7	56,8

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,138378$
Abs.člen	$q = 48,66271$
Korelační koef.	$r = 0,419411$



Protokol 28

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1\text{cm}^2$

$V_o = 17,1$

Kůže: 24

Donor: PUR/IPM:AdN

Měření: po 59h

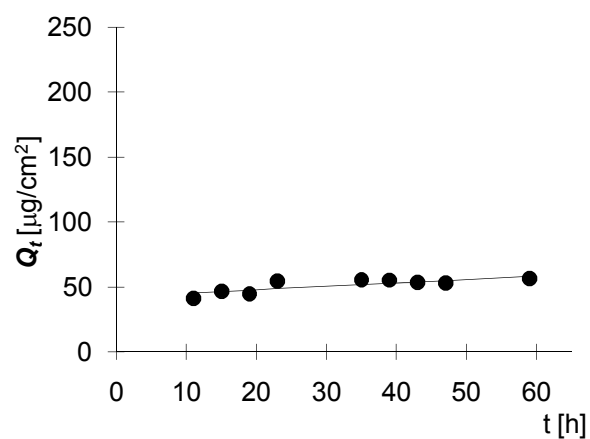
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,241	0,8	0,241	41,2	41,2
15	0,262	0,8	0,273	46,7	46,7
19	0,249	0,8	0,262	44,8	44,8
23	0,306	0,8	0,318	54,3	54,3
35	0,309	0,8	0,324	55,4	55,4
39	0,308	0,8	0,323	55,2	55,2
43	0,298	0,8	0,313	53,5	53,5
47	0,295	0,8	0,310	52,9	52,9
59	0,316	0,8	0,330	56,5	56,5

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	41,2	45,4
15	46,7	46,5
19	44,8	47,5
23	54,3	48,6
35	55,4	51,9
39	55,2	53,0
43	53,5	54,1
47	52,9	55,2
59	56,5	58,5

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 0,27297$
Abs.člen	$q = 42,35754$
Korelační koef.	$r = 0,807082$



Protokol 29

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 18,3$

Kůže: 25

Donor: IPM:AdN

Měření: po 59h

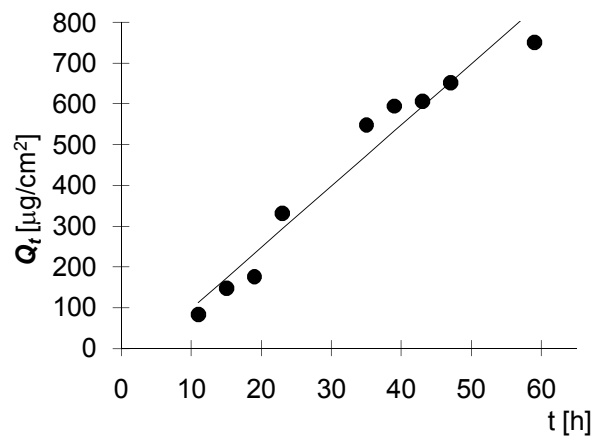
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,459	0,8	0,459	84,0	84,0
15	0,795	0,8	0,815	149,1	149,1
19	0,932	0,8	0,968	177,1	177,1
23	1,771	0,8	1,814	331,9	331,9
35	2,920	0,8	2,999	548,8	548,8
39	3,121	0,8	3,252	595,2	595,2
43	3,172	0,8	3,314	606,5	606,5
47	3,422	0,8	3,567	652,8	652,8
59	3,950	0,8	4,106	751,5	751,5

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	84,0	113,0
15	149,1	173,0
19	177,1	233,0
23	331,9	293,0
35	548,8	473,0
39	595,2	533,0
43	606,5	593,0
47	652,8	653,0
59	751,5	833,0

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 14,99881$
Abs. člen	$q = -51,9681$
Korelační koef.	$r = 0,977142$



Protokol 30

V_o	[ml]	
t	[h]	
C_{nk}	[mg/100ml]	
ΔV_{dop}	[ml]	
C_k	[mg/100ml]	
Q_t	[μ g] ve V_o	
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$	

$V_o = 18,5$

Kůže: 26

Donor: IPM:AdN

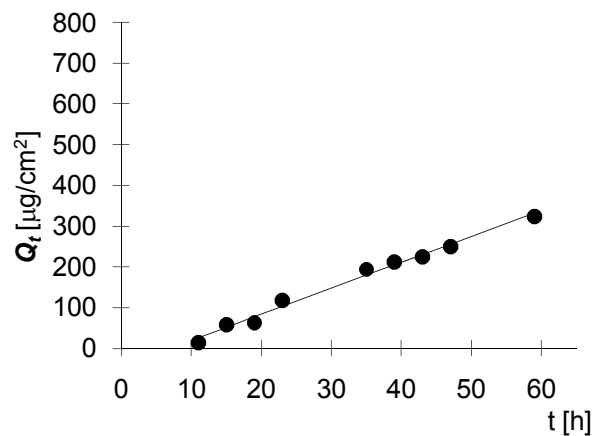
Měření: po 59h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,074	0,8	0,074	13,8	13,8
15	0,311	0,8	0,314	58,2	58,2
19	0,324	0,8	0,337	62,4	62,4
23	0,623	0,8	0,638	118,0	118,0
35	1,023	0,8	1,051	194,4	194,4
39	1,107	0,8	1,152	213,2	213,2
43	1,168	0,8	1,218	225,3	225,3
47	1,302	0,8	1,355	250,6	250,6
59	1,697	0,8	1,755	324,7	324,7

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
11	13,8	26,5
15	58,2	52,0
19	62,4	77,4
23	118,0	102,9
35	194,4	179,3
39	213,2	204,7
43	225,3	230,2
47	250,6	255,6
59	324,7	332,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 6,364881$
Abs. člen	$q = -43,5117$
Korelační koef.	$r = 0,993882$



Protokol 31

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 18,7$

Kůže: 27

Donor: IPM:AdN

Měření: po 59h

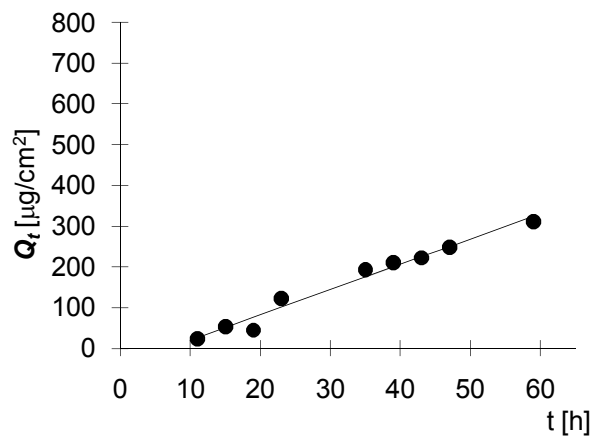
1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,125	0,8	0,125	23,4	23,4
15	0,279	0,8	0,284	53,2	53,2
19	0,227	0,8	0,239	44,7	44,7
23	0,649	0,8	0,659	123,3	123,3
35	1,008	0,8	1,036	193,8	193,8
39	1,082	0,8	1,126	210,6	210,6
43	1,143	0,8	1,191	222,7	222,7
47	1,278	0,8	1,329	248,5	248,5
59	1,611	0,8	1,668	311,9	311,9

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
11	23,4	26,9
15	53,2	51,7
19	44,7	76,5
23	123,3	101,3
35	193,8	175,7
39	210,6	200,5
43	222,7	225,2
47	248,5	250,0
59	311,9	324,4

Parametry regrese

Počet bodů	$n = 9$
Flux	$J = 6,198151$
Abs. člen	$q = -41,2759$
Korelační koef.	$r = 0,987259$



Protokol 32

V_o	[ml]
t	[h]
C_{nk}	[mg/100ml]
ΔV_{dop}	[ml]
C_k	[mg/100ml]
Q_t	[μ g] ve V_o
Q_t	[μ g] ve $V_o / 1cm^2$

$V_o = 17,1$

Kůže: 28

Donor: IPM:AdN

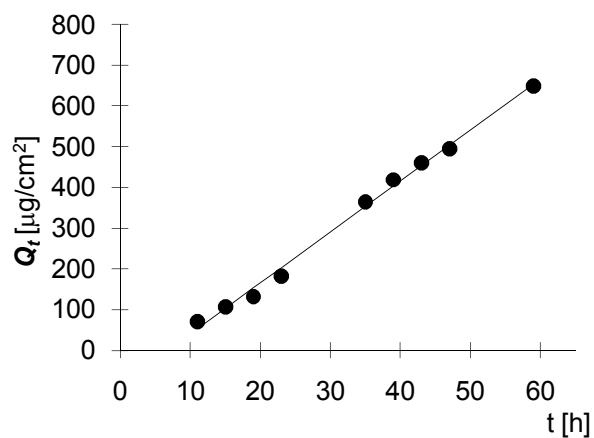
Měření: po 59h

1

t	C_{nk}	ΔV_{dop}	C_k	Q_t	Q_t
11	0,416	0,8	0,416	71,1	71,1
15	0,609	0,8	0,628	107,4	107,4
19	0,745	0,8	0,774	132,4	132,4
23	1,033	0,8	1,069	182,8	182,8
35	2,085	0,8	2,135	365,0	365,0
39	2,347	0,8	2,447	418,5	418,5
43	2,574	0,8	2,688	459,7	459,7
47	2,768	0,8	2,894	494,9	494,9
59	3,657	0,8	3,792	648,4	648,4

t	Q_t (exp)	Q_t (teor)
11	71,1	53,7
15	107,4	103,6
19	132,4	153,6
23	182,8	203,5
35	365,0	353,3
39	418,5	403,3
43	459,7	453,2
47	494,9	503,1
59	648,4	652,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 9
Flux	J = 12,48403
Abs. člen	q = -83,6247
Korelační koef.	r = 0,997434



6. Výsledky a diskuze

6.1. Fyzikální charakteristiky nanovláčkových membrán

6.1.1. Zkoušky pevnosti v tahu

Tenzometrické výsledky byly vyhodnoceny pomocí softwaru testXpert (verze v9.01). Základní přehled průměrů naměřených hodnot a jejich směrodatných odchylek (SD) je uveden v tabulce 6.1., resp. grafech 6.1., 6.2. a 6.3. Zaznamenány jsou zde hodnoty napětí při maximální síle ($\sigma_{F_{max}}$) a hodnoty normalizovaného napětí ($\sigma_{F_{norm}}$). Podrobné protokoly o zkouškách jsou uvedeny v kapitole 5.2.1.

Datový výstup, jak ho poskytl použitý software, je příliš univerzální a neposkytuje údaj, který by umožnil jednotné srovnávání mezi různými nanovláčkovými membránami. Z tohoto důvodu bylo dopočítáváno normalizované napětí $\sigma_{F_{norm}}$ [N]. Jeho hodnota je dána poměrem napětí při maximální síle $\sigma_{F_{max}}$ [Pa] k plošné hmotnosti, tedy k tzv. gramáži. Tato hodnota uvažuje nejen plochu, ale také gramáž vzorků a je tedy vhodná ke vzájemnému porovnávání nanomembrán vyrobených z různých polymerů.

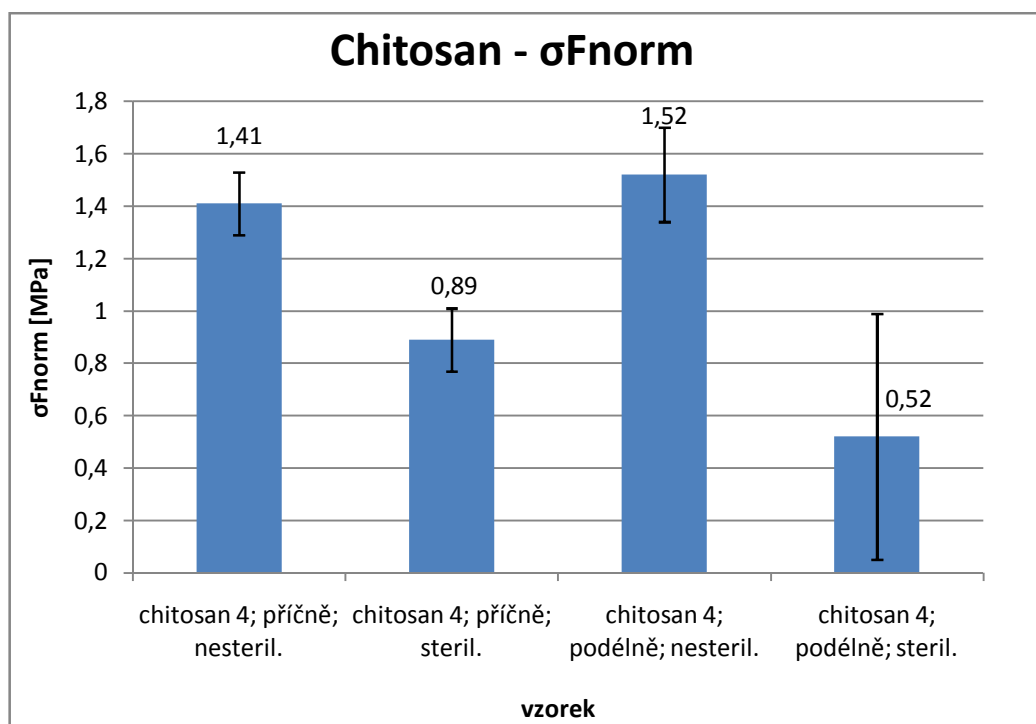
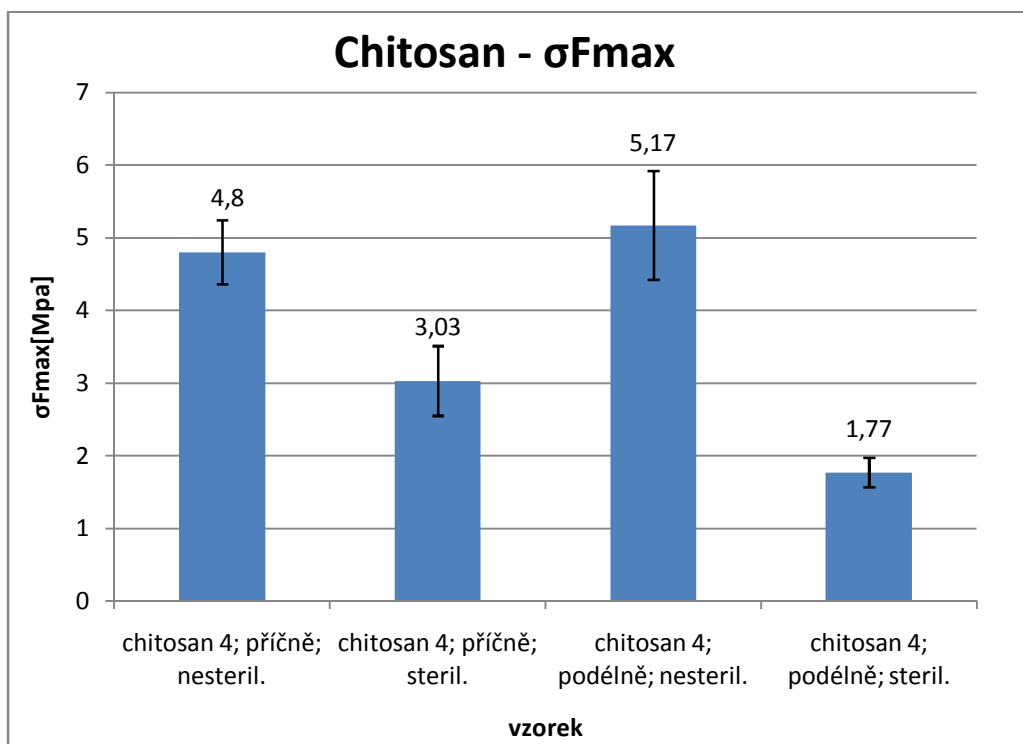
K výkladu veličin získaných jako výstup z měření byla použita norma ČSN EN ISO 13934-1 (17) – veličina ϵ_{lom} [%] je tažnost při přetržení, $\epsilon_{F_{max}}$ [N] tažnost při maximální síle, F_{lom} [N] síla při přetržení, a_0 [mm] tloušťka membrány a L_0 [mm] délka membrány [mm]. Uvedená norma byla použita také k interpretaci veličin grafů v protokolech (kapitola 5.2.1.), protože ani tyto údaje nebyly popsány v návodu k softwaru. Na ose X je tak vynesena tažnost ϵ a na ose Y síla F .

Metodika použitá k měření byla vhodně zvolena a dobře adaptována. Až na určitou pracnost s malými vzorky membrán nejsou s metodou spojeny žádné problémy. Proto ji lze doporučit i k případnému dalšímu porovnávání pevnostních charakteristik nanovláčkových membrán, které by byly po definované dobu napuštěné vehikulem. Takový pokus by blíž simuloval praktické použití membrány jako nosiče léčiva.

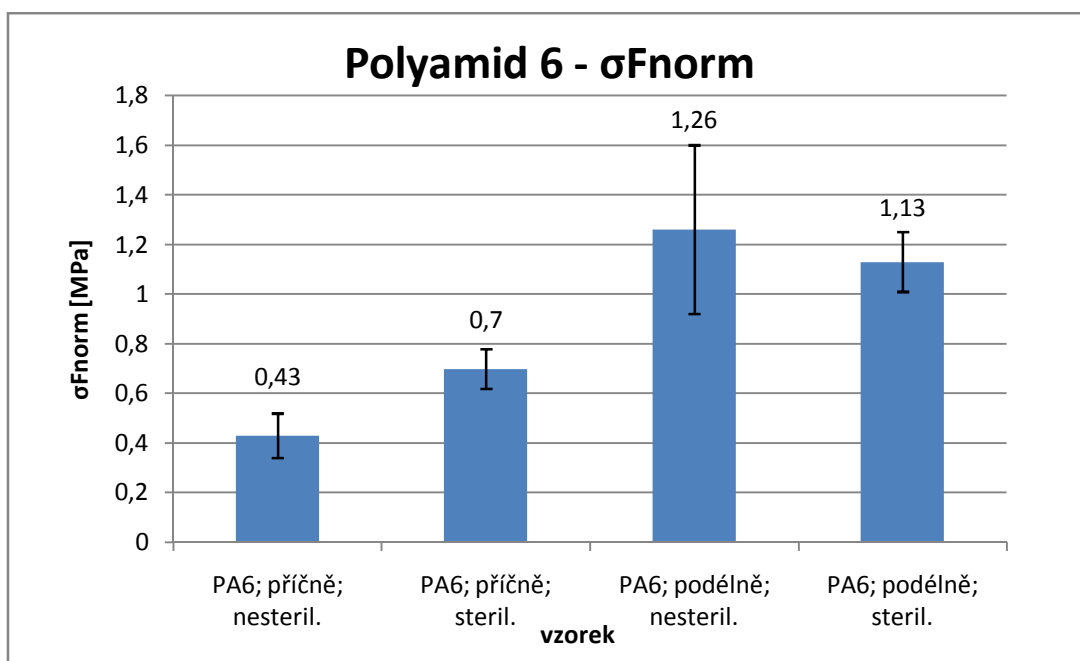
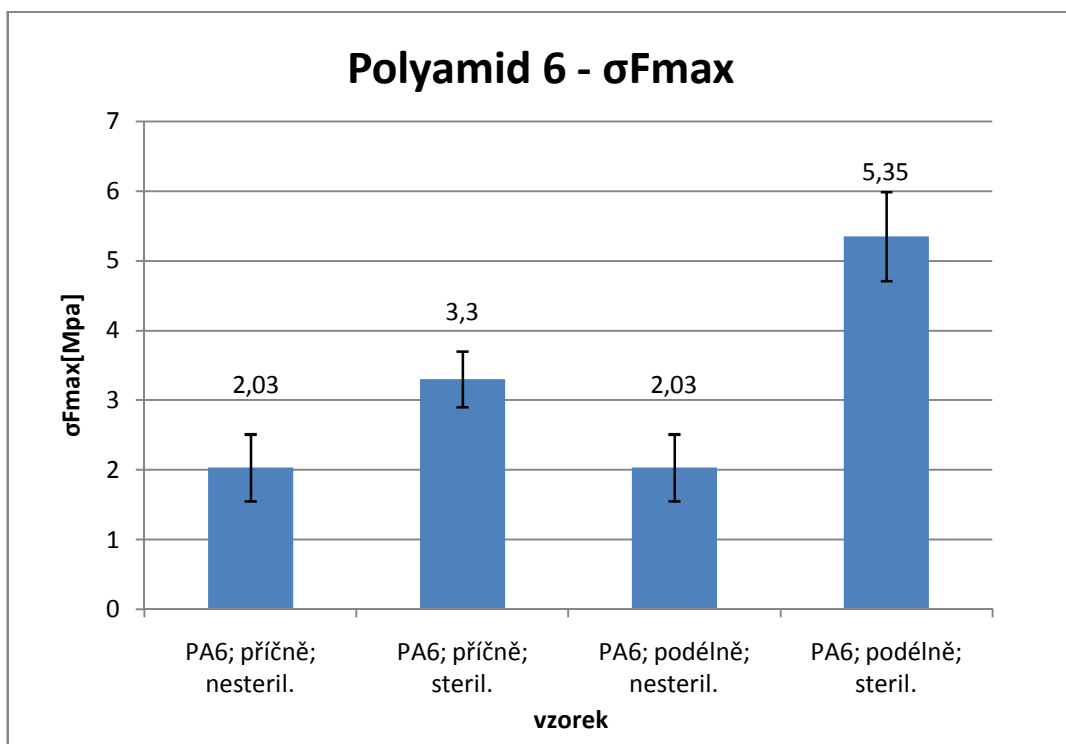
polymer	gramáž g/m ²	$\sigma_{F_{max}}$ průměr Mpa	$\sigma_{F_{max}}$ SD Mpa	$\sigma_{F_{norm}}$ průměr Mpa	$\sigma_{F_{norm}}$ SD Mpa
chitosan 4; příčně; nesteril.	3,4	4,8	0,44	1,41	0,12
chitosan 4; příčně;steril.	3,4	3,03	0,48	0,89	0,12
chitosan 4; podélně; nesteril.	3,4	5,17	0,75	1,52	0,18
chitosan 4; podélně;steril.	3,4	1,77	0,2	0,52	0,47
PA6 příčně; nesteril.	4,72	2,03	0,48	0,43	0,09
PA6 příčně; steril.	4,72	3,3	0,4	0,7	0,08
PA6 podélně; nesteril.	4,72	2,03	0,48	1,26	0,34
PA6 podélně; steril.	4,72	5,35	0,64	1,13	0,12
PUR; příčně; nesteril.	1,6	5,28	0,3	3,31	0,44
PUR; příčně; steril.	1,6	2,6	0,76	1,63	0,42
PUR; podélně; nesteril.	1,6	5,28	0,3	3,31	0,44
PUR; podélně; steril.	1,6	4,99	0,37	3,95	0,9

Tab. 6.1.: Tenzometrické charakteristiky membrán

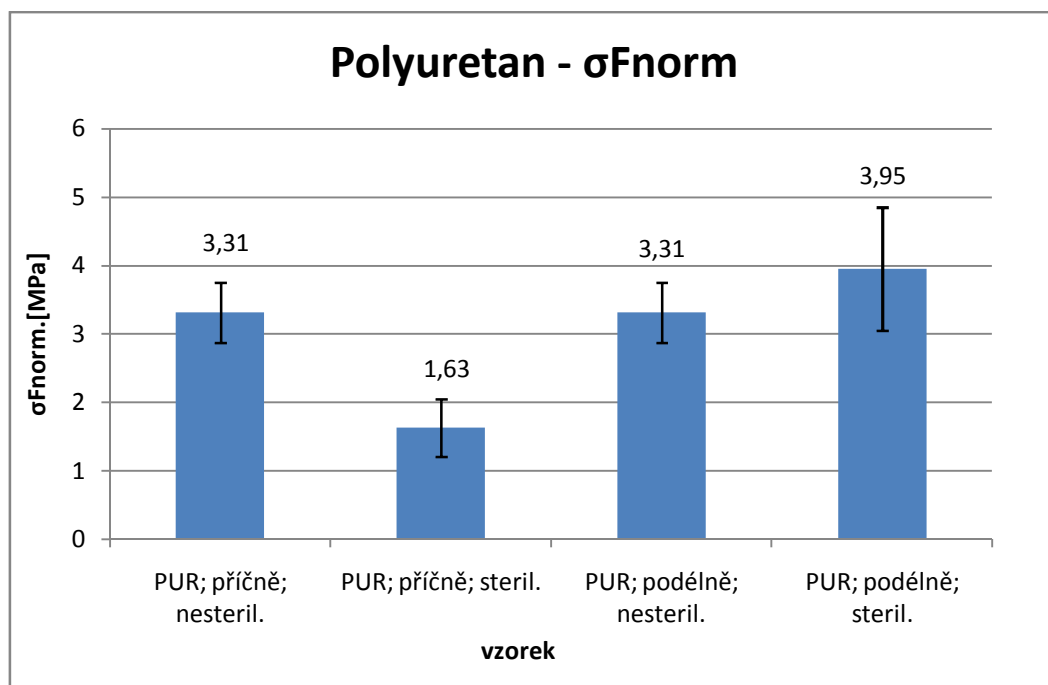
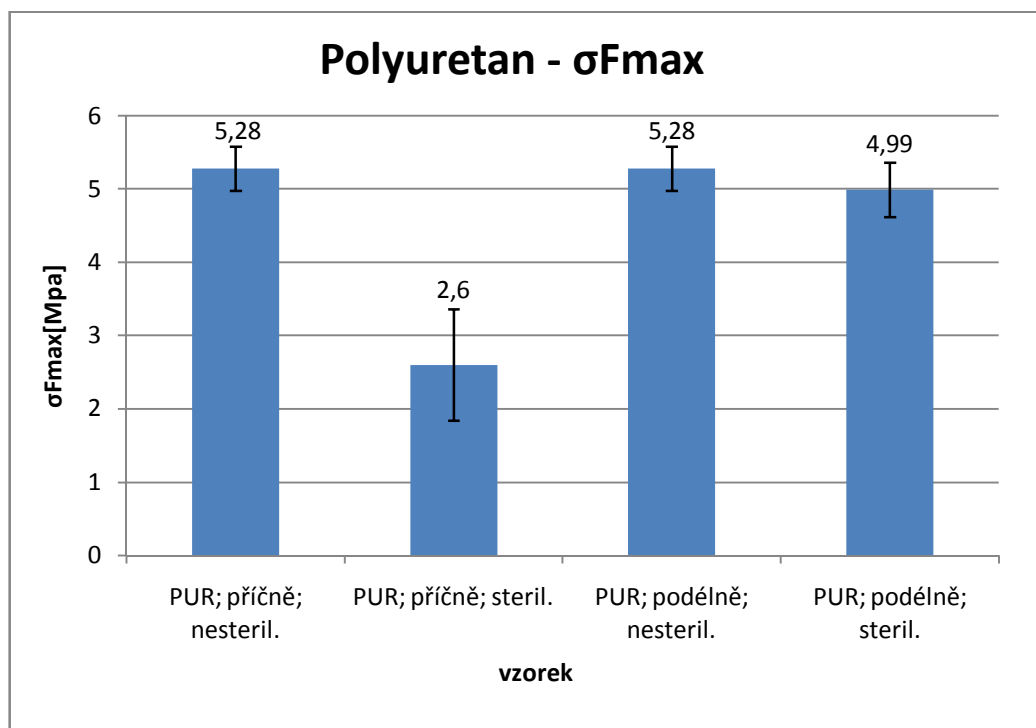
Z údajů uvedených v tabulce 6.1. resp. z grafů 6.1., 6.2. a 6.3. vyplývá, že proces radiační sterilizace nemá vliv na pevnost nanovlákněné membrány vyrobené z polyamidu 6 a z polyuretanu. Naopak u membrány vyrobené z chitosanu lze vysledovat jasné zhoršení pevnostních charakteristik po sterilizaci. Membrány vyrobené z polyamidu 6 mají v podélném směru nepatrně vyšší pevnost, než v příčném. V případě membrán vyrobených z chitosanu a z polyurethanu naopak nemá směr namáhání na pevnost membrán výrazný vliv.



Graf 6.1.: Porovnání tenzometrických charakteristik nanomembrán z chitosanu



Graf 6.2.: Porovnání tenzometrických charakteristik nanomembrán z polyamidu 6



Graf 6.3.: Porovnání tenzometrických charakteristik nanomembrán z polyuretanu

6.1.2. Nasákavost nanovláknenných membrán

Výsledky měření

Hmotnost kapaliny zadržené v membráně byla vypočtena jako rozdíl hmotnosti po a před namočením do pufru. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.2. Podrobný výčet naměřených hodnot je uveden v části 5.2.2.

polymer	průměrná nasákavost [g]
chitosan	0,13793
polyamid 6	0,13474
polyuretan	0,10165

Tab. 6.2.: Výsledné hodnoty nasákavosti nanomembrán

Metoda měření je modifikací lékopisné zkoušky na nasákavost vaty. Důvodem úpravy podmínek provedení (čas ponoření, odkapání, přesnost vážení) byla odlišná afinita nanovláknenných membrán k vodě, resp. pufru. Místo drátěného košíčku byla použita pinzeta, s jejíž pomocí se membrána ponořila do pufru. Vlastní hmotností, smáčivostí a kapilaritou se membrána neponořila. Přepočteme-li množství nasátého pufru na jeden gram membrány, dostaneme přibližně hodnotu 6g/1g materiálu, to je přibližně ½ nasávací mohutnosti buničité vaty (ČL 2005), přímé srovnání však není dost dobře možné, protože charakter nasávání u buničité vaty a u nanovláknenných membrán je podstatně jiný (viz kontaktní úhel).

6.1.3. Kontaktní úhel vody na nanomembránách

Výsledky měření

Souhrnné výsledky měření kontaktních úhlů uvádí tabulka 6.3. Úplný výčet fotografií použitých k odečtu jednotlivých úhlů je uveden v části 5.2.3.

polymer	kontaktní úhel ϕ
chitosan, nesterilizovaný	61,5°
chitosan, sterilizovaný	69°
polyamid 6, nesterilizovaný	64°
polyamid 6, sterilizovaný	69°
polyuretan, nesterilizovaný	68°
polyuretan, sterilizovaný	59°

Tab. 6.3.: Výsledné hodnoty kontaktních úhlů

Prvotním předpokladem bylo, že se hydrofilní medium zejména do hydrofilních membrán vsákne. To, že se kapky vody na povrchu neroztékají ani nerozpíjejí je pravděpodobně způsobeno povrchovou strukturou membrány sestavené z vláken o průměru přibližně 100nm. Roli mohou hrát kapilární děje v dutinách mezi jednotlivými vlákny, smáčivost, případně elektrický náboj, který vlákna membrány mohou nést už z výroby (viz kapitola 3.2.2.).

Povaha povrchu membrán umožňuje měření kontaktního úhlu způsobem popsáním v kapitole 4.1.3.. Mezi jednotlivými materiály nejsou z hlediska hodnot kontaktního úhlu výrazné rozdíly. Proces sterilizace zřejmě nemá na povahu povrchu membrány vliv.

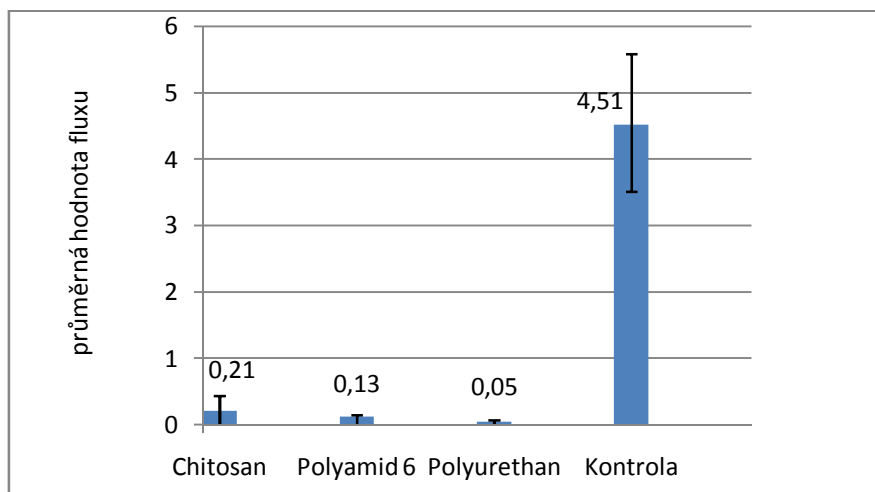
6.2. Transdermální permeace s nanomembránou jako nosičem léčiva

6.2.1. Výsledky měření

Výsledky byly získány převedením dat vygenerovaných softwarem chromatografu do Excelu a jejich následným zpracováním pomocí šablony pro hodnocení permeací (autoři: Doležal, P.; Klemra P.; Svozil M. a Berka P.). Podrobné údaje z permeačních pokusů jsou uvedeny v dílčích protokolech a prezentovány v části 5.3.4. Souhrnné výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.4. a pro přehled vyneseny v grafu 6.4.

polymer	označení kožního štěpu	flux kofeinu ze suspenze při standardizaci kožního štěpu [$\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	flux kofeinu z nanomembrány; vehikulum = IPM : Ad. Solidus (2:8) [$\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]	normalizovaný flux kofeinu	průměrná hodnota fluxu	směrodatná odchylka
Chitosan	13	2,27	1,35	0,59	0,21	0,23
	14	4,85	0,88	0,18		
	15	7,73	0,22	0,03		
	16	8,92	0,46	0,05		
Polyamid 6	17	7,13	0,63	0,09	0,13	0,03
	18	2,90	0,46	0,16		
	19	7,12	1,07	0,15		
	20	8,28	0,87	0,11		
Polyurethan	21	7,03	0,60	0,09	0,05	0,02
	22	5,92	0,13	0,02		
	23	3,59	0,14	0,04		
	24	5,60	0,27	0,05		
Kontrola	25	3,78	15,00	3,96	4,51	1,07
	26	1,65	6,36	3,87		
	27	0,97	6,20	6,37		
	28	3,24	12,48	3,85		

Tab.6.4. Souhrnné výsledky transdermální in vitro permeace z nanomembrán



Graf 6.4. Kožní průnik kofeinu z polymerních hydrofobně impregnovaných nanomembrán, in vitro, bez okluze

Během permeací z impregnovaných nanomembrán (kapitola 4.2.7.) nebyly vzorky kůže kryty sklíčkem. To zajistilo lepší napodobení podmínek při použití nanovlákných membrán jako nosičů léčiva v transdermálních systémech bez okluze.

Při přípravě kofeinových standardů (kapitola 4.2.8. resp 5.3.2.) bylo namísto objemového ředění použito ředění hmotnostní. Tímto postupem bylo možné dosáhnout mnohem přesnějších koncentrací. Naměřená kalibrační přímka proto má vyšší korelační koeficient.

Při přípravě vzorku nanomembrány pro permeaci (kapitola 4.2.6. resp. 5.3.1.) byl z důvodu snazší manipulace použit korkovrt o velikosti 1cm^2 na místo 2cm^2 . Větší vzorek nanomembrány by mohl být pro další pokusy vhodnější tím, že by do kontaktu s biologickým materiálem přinesl větší množství permeantu, což by mohlo znamenat průkaznější výsledky.

V kapitole 5.3.3. je rozkresleno, jakým způsobem spolu souvisely kožní štěpy použité během pokusu. Hnědě jsou v nákresu označeny štěpy, na kterých byla nanosená nanovlákná membrána vyrobená z chitosanu, zeleně z polyamidu 6 a žlutě z polyurethanu. Bíle jsou ponechány ty vzorky biologického materiálu, které během pokusu sloužily jako kontrolní, slepé. Nebyla na nich nanosená žádná nanovlákná membrána. Číslo psané kurzívou v pravém horním rohu každého z kožních štěpů vyjadřuje označení vzorku během pokusu a souvisí s údajem v tabulce 6.4. Tučným písmem uprostřed každého pole je vyčíslen

normalizovaný flux permeantu (kofeinu), hlavní sledovaný parametr (je dán poměrem fluxu kofeinu z nanomembrány/flux kofeinu ze suspenze při standardizaci), zaokrouhlený na dvě desetinná místa. Tato hodnota vypovídá o množství kofeinu prošlém přes kůži, přičemž je vyloučena individuální variabilita vlastností jednotlivých kožních štěpů. Tím je umožněno vzájemné porovnávání.

V kapitole 4.2.10. jsou uvedeny 3 kalibrační křivky pro stanovení kofeinu. První z nich (obr. 4.7.) posloužila pro nastavení rozsahu hodnot koncentrací kofeinových standardů použitých pro další měření. Pro přímé měření nebyla vhodná, protože námi naměřené koncentrace kofeinu byly pod úrovní rozlišení této kalibrační přímky.

Při samotném stanovení kofeinu v akceptorové fázi permeačních buněk byla od koncové hodnoty (tj. kofein uvolněný z nanomembrány) odečtena hodnota ze předcházející standardizační série (kofein ze suspenze) tak, aby výsledek odpovídal skutečnému množství kofeinu uvolněnému ze suspenze v nanomembráně. Stanovení kofeinu v akceptorové fázi v různých časech (viz kapitola 4.2.7.) umožnilo sestavení permeačních křivek (viz protokoly 1 až 32 v kapitole 5.3.4.). Z těchto křivek jsou dále uvažovány jen ty body, které prezentují lineární část permeace kofeinu. V tomto ustáleném stavu (steady state) dochází za jednotku času vždy ke stejnému nárůstu koncentrace kofeinu v akceptorovém médiu a je zde možné nejlépe hodnotit objem permeace. Řídícím faktorem v této oblasti je koncentrační gradient. Hodnoty, které výrazně vybočovaly z ustálené přímkové tendence, byly z grafů v protokolech vyloučeny, a to vždy tak, aby byl korelační koeficient permeační přímky maximální. U těchto vyloučených měření lze vysledovat určitou pravidelnost jako artefakt (např. protokol 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16 – vždy měření v 9. hodině), jiné odchylky jsou spíše nahodilé. Tyto chyby mohly být důsledkem například nesprávné injekce vzorku způsobené vzduchovou bublinou v autosampleru, který pak nenasál vždy stejnou dávku. Na vině mohla být i podtékající pumpa, krystal uvolněný z kolony nebo jiná nečistota v systému. Přesný důvod chyby nebyl specifikován

Chromatografická sestava použitá pro stanovení kofeinu je ověřena používáním na FaF UK. Pro tento experiment byla stanovena jako vyhovující, avšak byla doporučena kontrola přístroje servisní firmou.

7. Závěry

7.1. Fyzikální charakteristiky nanovláknenných membrán

7.1.1. Zkoušky pevnosti v tahu

- Z hlediska pevnosti v tahu je nejodolnější nanovláknenná membrána vyrobená z polyuretanových vláken.
- Proces radiační sterilizace způsobí u nanomembrány vyrobené z chitosanu snížení pevnosti. Na pevnost membrán vyrobených z polyamidu 6 a z polyurethanu nemá proces sterilizace výrazný vliv.
- Membrány vyrobené z polyamidu 6 mají v podélném směru patrně větší pevnost, než ve směru příčném. Pevnostní charakteristiky membrán z ostatních polymerů se v různých směrech působení mechanického namáhání výrazně nemění.

7.1.2. Nasákavost nanovláknenných membrán

- Oproti předpokladu, že zkoumané membrány dokáží pufr samovolně nasáknout, nepřinesla metodika odvozená z ISO normy pro nasákavost textilií žádné výsledky prokazující schopnost membrán vodné médium nasát a udržet.
- Je nutné tuto překvapivou vlastnost dále zkoumat a pochopit tak lépe děje, které se na povrchu nanovláknenných membrán odehrávají.

7.1.3. Kontaktní úhel vody na membránách

- Také zde se výsledky liší od předpokladů. Kontaktní úhel na membránách se dokonce nejeví jako parametr vhodný pro posuzování rozdílů mezi nanovláknennými membránami z testovaných polymerů.
- Vysvětlení chování povrchové vrstvy, která vodu nevsakuje, zřejmě úzce souvisí s nasákavostí a s povrchovými vlastnostmi membrán.

7.2. Transdermální permeace s nanomembránou jako nosičem léčiva

- Nanovláknenné membrány poněkud zpomalují uvolňování hydrofilního kofeinu jako permeantu z lipofilního vehikula použitého k impregnaci testovaných membrán. Tato retenční tendence je nejméně patrná u membrán z chitosanu, více u polyamidových membrán, a nejvíce u netkaných nanomembrán z polyurethanu.
- Bylo by vhodné uspořádat také pokus s lipofilním léčivem, případně použít hydrofilní impregnační vehikulum.
- Použitá liberačně-permeační metoda je reprodukovatelně proveditelná a pro praktické použití se osvědčila. Na základě získaných poznatků je možné navrhnout zkrácení doby, po kterou je permeace sledována, a to z 59 na 39 hodin. Tato doba k vykreslení průběhu permeace plně dostačuje.

8. Souhrn

Teoretická část práce je v úvodu věnována problematice transdermálního podávání léčiv a dále aktuálnímu přehledu transdermálních přípravků registrovaných lékovou agenturou FDA. Popsány jsou základy technologie výroby netkaných textilií se zaměřením na metodu elektrospiningu, která je používána při výrobě nanovláknenných membrán hodnocených dále v experimentální části. Vlastnostem, použití a výrobě polymerů, ze kterých jsou použité membrány vyrobeny, je věnována další část. Uvedeny jsou některé fyzikální zkoušky, které byly využity k další charakterizaci nanovláknenných membrán.

Experimentální část v prvním oddíle přináší výsledky tří fyzikálních a technických charakteristik u nanovláknenných membrán vyrobených elektrospiningem z chitosanu, polyamidu 6 a polyurethanu. Část vzorků těchto polymerních netkaných nanomembrán byla sterilizována radiačně. Z hlediska pevnosti v tahu je nejodolnější nanovláknenná membrána vyrobená z polyuretanových vláken. Proces radiační sterilizace způsobil snížení pevnosti u nanomembrány vyrobené z chitosanu u dalších dvou nemá proces sterilizace výrazný vliv. Membrány vyrobené z polyamidu 6 mají v podélném směru patrně větší pevnost, než ve směru příčném na rozdíl od zbylých dvou testovaných membrán. Testy nasákavosti vodným pufrům za obvyčejné teploty ukázaly překvapivě na neschopnost všech tří membrán nasát vodnou fázi. Rovněž orientační pokus využít hodnocení rovnovážného kontaktního úhlu na membránách nepřinesl u testovaných vzorků zřetelněji rozdílné hodnoty.

Druhý oddíl sleduje, jakým způsobem se chová nanomembrána, je-li použita jako nosič léčiva pro transdermální permeaci. Modelem hydrofilního léčiva je zde kofein v lipofilním vehikulu (adepts solidus: isopropyl-myristát – 8:2). V provedeném permeačním pokusu nanovláknenné membrány zpomalovaly uvolňování hydrofilního permeantu z lipofilního vehikula použitého k impregnaci testovaných membrán. Nejméně patrná je tato tendence u membrány vyrobené z chitosanu, nejvíce u polyurethanu.

9. Abstract

The theoretical part deals, in the introduction, with the questions of the transdermal administration of medicines and also with the current overview of the transdermal preparations registered by the FDA Agency (U.S. Food and Drug Administration). The basic principles of the non-woven fabric production technology focused on the electrospinning method, which is used in the production of nanofiber membranes and evaluated further in the experiment, are described. The next part is dedicated to the characteristics and production of polymers which compose the tested membranes. Some physical tests which were used for the continued characterization of the nanofiber membranes are shown.

The first chapter of the experimental part gives the results of the three physical and technical characteristics of the nanofiber membranes produced by electrospinning, from chitosan, polyamide 6 and polyurethane. A piece of the samples from these polymeric non-woven nanomembranes was radiosterilized. From the tensile strength point of view the nanofiber membrane made of polyurethane fibres was the most stable. The radiation sterilization process caused the lessening of the strength of the nanomembrane made of chitosan, of the other two membranes the sterilization process had no significant influence. The membranes made of polyamide 6 had probably increased strength in the longitudinal direction than in the cross direction, contrary to the other two tested membranes. Hydrous buffer absorption tests at the usual temperature surprisingly showed the inability of all the three membranes to absorb the hydrous phase. Also the random experiment to evaluate the equilibrium dihedral angle on the membranes did not show any markedly different results on the tested samples.

The nanofiber membranes retarded the hydrophilic permeant release from the lipophilic excipient used for the tested membranes impregnation in the permeant test. This tendency is least noticeable by the membrane made of chitosan, most noticeable by the membrane made of polyurethane.

The second part studies how the nanomembrane behaves when used as a drug carrier for the transdermal permeation. Caffeine in the lipophilic excipient (adepts solidus: isopropyl-myristate -8:2) being the model of the hydrophilic drug here.

10. Použité zkratky a symboly

10.1. běžné a triviální

TTS	transdermální terapeutický systém
FDA	Food and drug administration
PA 6	polyamid 6
PUR	polyurethan
n	označení nesterilizované varianty nanovlákněné membrány
a	označení nesterilizované varianty nanovlákněné membrány
s	označení sterilizované varianty nanovlákněné membrány
b	označení sterilizované varianty nanovlákněné membrány
IPM	isopropyl – myristát
TRIS	trolaminový pufr (pH=7,1)
SD	směrodatná odchylka

10.2. fyzikální charakteristiky membrán

ϕ	kontaktní úhel
a_0	tloušťka nanovlákněné membrány
L_0	délka vzorku nanovlákněné membrány
$\sigma_{F_{max}}$	napětí při maximální síle; [Pa]
$\sigma_{F_{norm}}$	normalizované napětí; [N]
F_{lom}	síla při přetržení; [N]
ϵ_{lom}	Tažnost při přetržení; [%]
ϵF_{max}	tažnost při maximální síle; [N]

10.3. transdermální permeace z nanomembrány

V_0	celkové množství akceptorové fáze [ml]
t	čas; [h]
C_{nk}	nekorigovaná koncentrace permeantu; [mg/100ml]
ΔV_{dop}	množství doplňované akceptorové fáze; [ml]
C_k	korigovaná koncentrace permeantu; [mg/100ml]
Q_t	množství permeantu prošlého kožní membránou; [μg]
Q_t	množství permeantu prošlého přes 1cm^2 ; [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
J	flux permeantu; [$\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$]

11. Literatura

1. **Chalabala, Milan.** *Technologie léků.* Praha: Galén, 1997. 408 s.
2. **Shah, Shreeraj.** *Transdermal drug delivery technology revisited: recent advances.* Pharm. Reviews. 2008, Sv. 6, 13 s.
3. **Beverley, Thomas J. a Finnin, Barrie C.** *The transdermal revolution.* Drug Disc. Today. 2004, Sv. 9, 16.
4. **Chopda, Girish.** *Transdermal drug delivery systems: A review.* Pharm. reviews. 2006, Sv. 4, 20 s.
5. *Approved drugs products.* Food and drug administration, 2008. www.fda.gov
6. **Jirsák, Oldřich a Kalinová, Klára.** *Netkané textilie.* Liberec: TUL, 2003. 129 s.
7. **Sill, Travis J. a Recum, Horst A.** *Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering.* Biomaterials. 2008, Sv. 29., 18 s.
8. **Lieberman, Herbert A., Rieger, Martin M. a Banker, Gilbert S.** *Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems.* New York, Marcel Dekker, 1996. 559 s.
9. **Hejazi, Radi a Mansoor, Amiji.** *Chitosan-based gastrointestinal delivery systems.* J. Control. Rel. 2003, Sv. 89., 15 s.
10. **Alger, Mark S. M.** *Polymer science dictionary.* Essex , Elsevier science publishers, 1989. 640 s.
11. **Issa, Mohamed M., Köping-Höggård, Magnus a Artursson, Per.** *Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs.* Drug Disc. Today: technologies. 2005, Sv. 2., 6 s.
12. **Denkbas, Emir Baki a Ottenbrite, Raphael M.** *Perspectives on: Chitosan drug delivery systems based on their geometries.* J Bioactive Compatible Polym. 2006, Sv. 21., 19 s.
13. **Mleziva, Jiří.** *Polymery - výroba, struktura, vlastnosti a použití.* Praha : Sobotáles, 1993. 544 s.

14. **Solomons, Graham T.W. a Fryhle, Craig G.** *Organic Chemistry*. Wiley, 2007. 1352 s.
15. **Blažej, Anton.** *Polyméry v kožiarskom, obuvníckom a galantérnom priemysle*. Bratislava: ALFA, 1980.
16. **McMurry, John.** *Organická chemie*. Brno : Vutium, 2007. 1270 s.
17. **Textilní zkušební ústav Brno.** ČSN EN ISO 13934-1. *Textilie - tahové vlastnosti plošných textilií - část 1: zjišťování maximální síly a tažnosti při maximální síle pomocí metody Strip*. Brno: Český normalizační institut, 1999.
18. *Elmarco*. [Citace: 21. 11. 2008.] www.elmarco.cz.
19. **Il'ina, A. V. a Varlamov, Valerij P.** *Chitosan-based polyelectrolyte complexes: a review*. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2004, Sv. 41., 7 s.
20. **Foldvari, Marianna.** *Non-invasive administration of drugs through skin: challenges in delivery system design*. *Pharm. Sci. Technol. Today*. 2000, Sv. 3, 9 s.
21. **Hadgraft, Jonathan a Lane, Majella E.** *Skin permeation: The years of enlightenment*. *Int. J. Pharm.* 2005, Sv. 305, 11 s.