

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**



## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Hodnocení transdermální propustnosti pro kofein  
pomocí methylparabenu jako markeru.**

**Evaluation of transdermal permeability of caffeine using  
methylparaben as a marker.**

Vedoucí diplomové práce: Mgr.Pavel Berka

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2010**

**Kateřina Chromá**

*„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“*

*Kateřina Chromá*

*Touto cestou bych ráda poděkovala všem, kteří mi pomáhali při realizaci této práce, především vedoucímu diplomové práce Mgr. Pavlu Berkovi za odborné vedení a čas, který věnoval mé práci. Dále katedře farmaceutické technologie za poskytnutí zázemí. Mé poděkování patří rovněž mé kolegyni Kateřině Kubíkové. Též musím poděkovat rodině, že se mnou měla trpělivost při vypracovávání nejen diplomové práce, ale při celém mém studiu.*

## Abstrakt

V teoretické části byla zpracována problematika kůže jako bariéry, vlastnosti methylparabenu a kofeinu, stručný úvod do problematiky transdermální absorpce, popis použitých difúzních komůrek a způsob zpracování výsledků.

Na tuto část navazují výsledky získané permeací methylparabenu a kofeinu z různých donorových medií (TRIS pufr, TRIS pufr s propylenglykolem (PG) (3:2), isopropylmyristát (IPM), isopropylmyristát (IPM) s parafínovým olejem (PO) (2:3)) přes prasečí kůži. Byly zjištěny následující fluxy kofeinu  $J_{KF}$ : z TRIS pufru: 35,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hod} \pm 13,1$ , RSD 37,3%; z TRIS pufru s PG: 40,1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hod} \pm 28,6$ , RSD 71,5%; z IPM: 24,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hod} \pm 23,7$ , RSD 96,6%; z IPM+PO: 23,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hod} \pm 24,8$ , RSD 106,8%.

V závěru mé diplomové práce jsou shrnuty a vyhodnoceny výsledky jednotlivých permeací, které ukázaly, že methylparaben není vhodným markerem při hodnocení transdermální propustnosti pro kofein z použitých donorových medií.

Klíčová slova: Transdermální aplikace léčiv, methylparaben, kofein.

## **Abstract**

The theoretical part comprises of following topics: skin barrier, properties of methylparaben and caffeine, brief introduction to transdermal absorption, description of the diffusion cells and methods for processing the results.

The results, obtained by permeation of methylparaben and caffeine from various donor media (TRIS buffer, TRIS buffer with propylenglycol, isopropylmyristate and isopropylmyristate with paraffin oil) through full-thickness pig skin, are presented in the following part of this thesis. Measured values of fluxes of caffeine  $J_{KF}$  were as follows: from TRIS buffer:  $35,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod} \pm 13,1$ , RSD 37,3%, from TRIS buffer with PG:  $40,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod} \pm 28,6$ , RSD 71,5%; from IPM:  $2424,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod} \pm 23,7$ , RSD 96,6%; from IPM and PO:  $23,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod} \pm 24,8$ , RSD 106,8%.

In the final part of my thesis, the individual results are summarised and processed, and the conclusion, that methylparaben is not a suitable marker for assessment of caffeine transdermal permeation from the media used, is drawn from them.

Keywords: Transdermal drug delivery, methylparaben, caffeine.

## OBSAH

<b>OBSAH</b> .....	<b>6</b>
<b>1 ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2 CÍL PRÁCE</b> .....	<b>9</b>
<b>3 TEORIE</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Kofein</b> .....	<b>10</b>
3.1.1 Účinky kofeinu v lidském těle.....	11
3.1.2 Zdravotní účinky kofeinu.....	12
3.1.2.1 Abstinenční příznaky.....	12
<b>3.2 Methylparaben (Methyl-4-hydroxybenzoate )</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Výskyt.....	13
3.2.2 Skupinová alergie.....	15
<b>3.3 Transdermální aplikace</b> .....	<b>16</b>
<b>3.4 Kůže</b> .....	<b>17</b>
3.4.1 Funkce kůže.....	18
3.4.2 Vrstvy kůže.....	20
3.4.2.1 Pokožka.....	20
3.4.2.2 Škára.....	21
3.4.2.3 Podkožní vazivo.....	21
3.4.2.4 Kožní deriváty.....	22
<b>3.5 Transdermální absorpce</b> .....	<b>23</b>
<b>3.6 Absorpční membrána</b> .....	<b>24</b>
<b>3.7 Difuzní komůrky</b> .....	<b>27</b>
<b>3.8 Zpracování výsledků</b> .....	<b>29</b>
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>30</b>
<b>4.1 Použité suroviny:</b> .....	<b>31</b>

<b>4.2</b>	<b>Použité přístroje:</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3</b>	<b>Příprava pufru:</b> .....	<b>33</b>
<b>4.4</b>	<b>Příprava vzorků:</b> .....	<b>33</b>
<b>4.5</b>	<b>Biologický materiál</b> .....	<b>35</b>
<b>4.6</b>	<b>Podmínky pro stanovení kofeinu na HPLC</b> .....	<b>38</b>
<b>4.7</b>	<b>Podmínky pro stanovení methylparabenu na HPLC</b> .....	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>DOKUMENTACE</b> .....	<b>39</b>
<b>5.1</b>	<b>Methylparaben 1. měření</b> .....	<b>39</b>
<b>5.2</b>	<b>Methylparaben 2. měření</b> .....	<b>51</b>
<b>5.3</b>	<b>Methylparaben 3. měření</b> .....	<b>63</b>
<b>5.4</b>	<b>Kofein 1. měření</b> .....	<b>87</b>
<b>5.5</b>	<b>Kofein 2. měření</b> .....	<b>99</b>
<b>5.6</b>	<b>Kofein 3. měření</b> .....	<b>111</b>
<b>6</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>135</b>
<b>7</b>	<b>ZÁVĚRY</b> .....	<b>150</b>
<b>8</b>	<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK</b> .....	<b>151</b>
<b>9</b>	<b>POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>152</b>

## 1 Úvod

Transdermální aplikace léčiv je v současné době již běžně užívána v různých oblastech léčby. Velmi často je používána při chronický bolestech a kinetózách, při odvykání kouření, snižování tělesné hmotnosti, hormonální substituční léčbě žen po menopauze nebo jako hormonální antikoncepce. U řady léčiv je transdermální aplikace právě připravovaná nebo je ve stádiu klinického zkoušení.

Účinnost transdermálních náplastí je u řady indikací srovnatelná s účinností tablet nebo tobolek. Náplasti jsou však šetrnější k organismu a zažívání a mají daleko méně nežádoucích účinků, což je jejich velkou předností. Další předností je méně častá aplikace než u perorálních přípravků, což má za následek lepší compliance u pacientů, tím pádem účinnější léčbu. Základní rozdíl mezi aplikací léčiv ve formě náplastí a tablet či tobolek plyne z rozdílného způsobu vstřebávání. Účinné látky z náplasti pronikají do organismu přes kůži a vstřebávají se přímo do krve. Obcházejí tedy trávicí trakt a jaterní first-pass metabolismus. Používají se zejména v případech, kdy je potřeba dlouhodobě udržet v těle stabilní hladinu léčiva.

Studium transdermální aplikace léčiv patří mezi nejrychleji se rozvíjející odvětví farmaceutické technologie a je velmi perspektivní i ve 21. století.

Předkládaná práce se zabývá variantou korekce hodnocení transdermální propustnosti kofeinu pomocí methylparabenu z různých vehikul, čímž přispívá k řešení problematiky transdermálního podání léčiv, jenž je dlouhodobou součástí výzkumu, který se realizuje na katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty UK v Hradci Králové.



## 2 Cíl práce

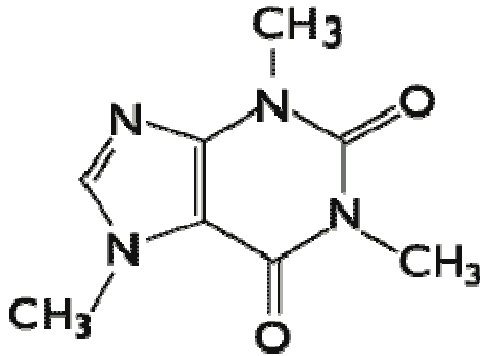
1. Cílem této diplomové práce je získat průměrné hodnoty fluxů methylparabenu přes kožní štěpy z prasečí kůže plné tloušťky *in vitro* v prostředí TRIS pufro, TRIS pufro s propylenglykolem, isopropylmyristátu a isopropylmyristátu s parafínovým olejem.

2. Dále získat průměrné hodnoty fluxů kofeinu přes tytéž kožní štěpy v prostředí TRIS pufro, TRIS pufro s propylenglykolem, isopropylmyristátu a isopropylmyristátu s parafínovým olejem.

3. Vyhodnotit, zda je methylparaben vhodným markerem pro kofein při transdermální permeaci.

### 3 Teorie

#### 3.1 Kofein



Obr. 1 vzorec kofeinu

**Molekulární vzorec:**  $C_8H_{10}N_2O_2$ <sup>1</sup>

**Molekulová hmotnost:** 194.2 g / mol

**Kofein** (podle rostliny *Coffea arabica*, česky kávovník) je alkaloid, který příznivě stimuluje centrální nervovou soustavu a srdeční činnost. Kofein je pravděpodobně nejrozšířenější stimulant na světě, který se užíváním ve větším množství stává drogou.<sup>1</sup>

Kofein patří do skupiny purinových, methylových derivátů xanthinu, která zahrnuje theobromin (kakao) a theofylin (bronchodilatans, látka uvolňující průduškové svalstvo). Kofein je zároveň psychoaktivní stimulační drogou.<sup>1</sup>

Kofein byl objeven německým chemikem Ferdinandem Rungem v roce 1819. Vymyslel pro novou látku jméno kofein, chemicky aktivní složka kávy (v angličtině caffeine). Kofein je také obsažen v chemické sloučenině a nerozpustném komplexu guaraninu, obsaženém v rostlině guarana, v mateinu obsaženém v maté a v theinu, který obsahuje čaj.<sup>1</sup>

Kofein se v různém množství nachází také ve fazolích, listech a plodech některých rostlin, kde slouží rostlině jako přirozený pesticid - paralyzuje a zabíjí určitý hmyz, který se živí částmi rostlin. Nejčastěji se s ním setkáváme v kávových bobech a listech čajovníku, stejně jako v produktech vyrobených z ořechu koly.<sup>1</sup>

V lidském organismu funguje kofein jako stimulátor nervové soustavy CNS, dočasně potlačuje únavu a probouzí bdělost. Nápoje obsahující kofein jako káva, čaj, limonády a energetické nápoje se těší velké oblibě. Je to nejpobulárnější psychoaktivní látka na světě, ale na rozdíl od ostatních je legální a její prodej se neřídí žádnými omezeními. V Severní Americe konzumuje kofein 90% dospělé populace denně. U americké asociace pro potraviny a léčiva je registrován jako bezpečná látka (FDA, obdoba Státního zdravotního ústavu).<sup>2</sup>

Kofein má diuretické účinky, alespoň u osob, které nemají vyvinutou toleranci častým užíváním. U pravidelných uživatelů se vyvine tolerance k tomuto účinku a studie nepotvrzují, že by při pravidelné konzumaci vedlo pití nápojů obsahujících kofein k dehydrataci.<sup>2</sup>

Kofein je polární molekula s aromatickým jádrem. V důsledku toho se kofein rozpouští v polárních i nepolárních rozpouštědlech. Transdermální kofein má řadu terapeutických využití, včetně rakoviny kůže, photoaging a redukce celulitidy.<sup>2</sup>

### **3.1.1 Účinky kofeinu v lidském těle**

Kofein se dobře vstřebává v žaludku a tenkém střevě, hladina krevního cukru dosahuje nejvyšších hodnot za 45 až 60 minut po požití. V krevním řečišti vykazuje zřetelné účinky. Je znám svými povzbuzujícími účinky na mozkovou činnost, ale má i řadu jiných účinků. Zvyšuje krevní tlak a produkci žaludečních kyselin, zrychluje puls, zlepšuje využití tukových zásob a tukové kyseliny uvolňuje do krevního řečiště. Tyto účinky mohou trvat od několika hodin až do dvanácti hodin, ale již po čtyřech dnech pravidelného užívání se tělo stane rezistentním. Tedy, i když kofein napoprvé zvýší krevní tlak a zrychlí tep, při jeho pravidelné aplikaci žádné změny patrné nebudou.<sup>2</sup>

### **3.1.2 Zdravotní účinky kofeinu**

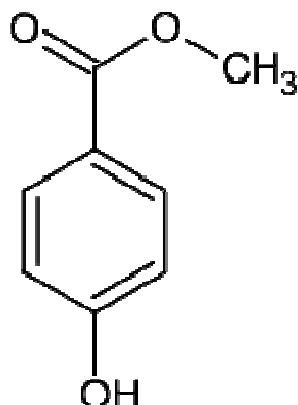
Při zvažování, zda kofein nebo jiný přípravek užívat, či nikoli, je třeba vzít v úvahu jeho potenciální nepříznivé účinky na lidský organismus. Lze je rozdělit na krátkodobé a dlouhodobé. Krátkodobé účinky kofeinu jsou mnohem důkladněji prozkoumány, než účinky dlouhodobé. Vzhledem k tomu, že kofein zvyšuje produkci žaludečních kyselin, může dojít ke zhoršení žaludečních vředů. Dobře popsány příznaky jsou i únava, neklid a potíže se spaním. Pravidelné večerní popíjení kávy může vyústit v nespavost, ztrátu energie a únavu. Mnohé studie zkoumaly vztah mezi nadměrným užíváním kofeinu a nemocemi.<sup>3</sup>

Zkoumání příčiny a následku bylo obtížné a mnohé otázky zůstaly nezodpovězené. Některé obtíže při zkoumání účinků dlouhodobého užívání kofeinu vyplývaly z existence jiných rizikových faktorů (např. kouření, konzumace alkoholu, fyzická aktivita), z rozdílných genetických předpokladů, z různosti zdrojů, v nichž byl kofein obsažen (káva, čaj, jiné povzbuzující nápoje) a přítomnosti jiných složek v nealkoholických nápojích. Jedna ze studií se například zabývala tím, zda příjem kofeinu zvyšuje riziko onemocnění srdce. Bylo zkoumáno 45 000 lidí a bylo zjištěno, že nepatrně zvýšené riziko výskytu úmrtnosti v důsledku onemocnění srdce je u osob, jejichž průměrná denní spotřeba přesahuje pět šálků kávy. V současné době neexistují důkazy o tom, že kofein způsobuje rakovinu, žaludeční vředy, vysoký krevní tlak nebo vážnou srdeční arytmií.<sup>3</sup>

### **3.1.3 Abstinenční příznaky**

Přestávka v pravidelném příjmu kofeinu může způsobit u citlivějších jedinců abstinenční příznaky. Nejběžnější jsou bolesti hlavy a únava. Bolesti hlavy se mohou objevit už po osmnácti hodinách po požití poslední dávky. Nejsou známy faktory, které ovlivňují citlivost na abstinenční příznaky.

### 3.2 Methylparaben (Methyl-4-hydroxybenzoate )



**Obr. 2** vzorec methylparabenu

#### **Synonyma:**

Methylparaben (INCI)

Methyl ester kyseliny parahydroxybenzoové E 218 (E 219)

4-Hydroxybenzoic acid methyl ester

p-Hydroxybenzoic acid methylester (PHB ester)

Methyl-hydroxybenzoate

Methyl-4-hydroxybenzoát

**Mol. hmotnost:** 152,15 g/mol

**Vzorec:** C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

**Rozpustnost:** Rozpustný v methanolu, v ethanolu, v acetonu, v etheru,

v chloroformu, v propylenglykolu a v roztocích alkalických hydroxidů, špatně rozpustný ve vodě.<sup>2</sup>

#### 3.2.1 Výskyt

Vzhledem k tomu, že methylparaben patří mezi velmi často používané konzervační činidlo, lze uvést pouze příklady jeho výskytu.

Výčet je pouze orientační, nikoliv konečný.

- V přísadách do potravin jako jsou saláty, kečupy, majonézy, kořeněné omáčky a salátové dresinky, hořčice, marcipán, marinované, smažené nebo vařené ryby, rybí pasty, masné výrobky aj.
- V léčivech jako jsou oční a nosní kapky, sirupy, vaginální tablety a gely, injekční roztoky, léčiva pro zevní použití aj.
- V kosmetice jako jsou zubní pasty a ústní vody, šampony a vlasové vody a gely, mýdla, holící pěny a vody po holení, deodoranty a ochranné přípravky proti slunečnímu záření, krémy, masti, pleťová mléka, make-upy a rtěnky aj.<sup>2</sup>

Methylparaben je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu, nebo přes kůži. Je hydrolyzován na derivát kyseliny p-hydroxybenzoové a rychle se vylučuje, aniž by se akumuloval v těle. Testy na akutní toxicitu ukázaly, že methylparaben je prakticky nejedovatý při perorálním i parenterálním podání. U lidí s normální pokožkou je methylparaben prakticky nedráždící a nesenzibilizující, ale alergické reakce na použití parabenů jsou známy. Methylparaben lze nalézt v mnoha kosmetických produktech.<sup>4</sup>

dole

Nicméně jsou určité obavy týkající se produktů, které obsahují parabeny (včetně methylparabenu), konkrétně alergické reakce, rakovina prsu, estrogenní aktivita.<sup>4</sup>

Studie ukazují, že methylparaben nanášen na pokožku reaguje s UVB vedoucí ke zvýšenému stárnutí kůže a poškození DNA.<sup>4</sup>

### 3.2.2 Skupinová alergie

S dalšími parabeny a ostatními paraaminosloučeninami, (deriváty kyseliny 4-aminobenzoové “paraaminobenzoové – PABA”) a hydrochinon monobenzyletherem.<sup>4</sup>

Často bývá zjištěno, že osoba, u níž se objeví po použití zevního léčiva s parabeny kontaktní alergická dermatitida, používá dlouhodobě kosmetiku s obsahem parabenů bez jakýchkoliv problémů. Vysvětlení tohoto paradoxu je:

- a) kůže s porušenou bariérovou funkcí netoleruje parabeny a vyvolává snáze alergickou reakci než kůže zdravá
- b) v kosmetických výrobcích bývá obvykle nižší koncentrace parabenu než v léčivech

### 3.3 *Transdermální aplikace*

Moderním prostředkem pro transdermální aplikaci se v posledních letech staly například náplasti napuštěné lékem proti bolesti. Takto aplikované analgetikum vám nezabaví, ani neumastí oblečení. Náplast s obsahem analgetika je chytrým pomocníkem pro lidi, kteří dbají i na kosmetické efekty používaných léků.

Kůže jako cesta pro systémové podávání léků se stala velmi atraktivní, neboť se zavedl transdermální terapeutický systém (TTS) ve formě náplastí. Význam zavedení TTS, ve srovnání s tradičními léčivými přípravky, je kontrola v oblasti použití, množství uvolněné účinné látky, kinetiky uvolňování, jakož i prodloužení doby aplikace. Kromě toho, správa systémových léků používající transdermální náplasti představuje neinvazivní cestu s lepší compliance pacienta, navíc tento způsob podání zabraňuje průchodu zažívacím traktem a udržuje konstantní plazmatické hladiny po delší dobu. Mezi různými druhy dermálních a transdermálních terapeutických systémů se velmi často používají „Drug in Adhesive“ produkty (v nichž je droga součástí lepidla při kontaktu s kůží), jsou tenké, komfortní a pohodlné.

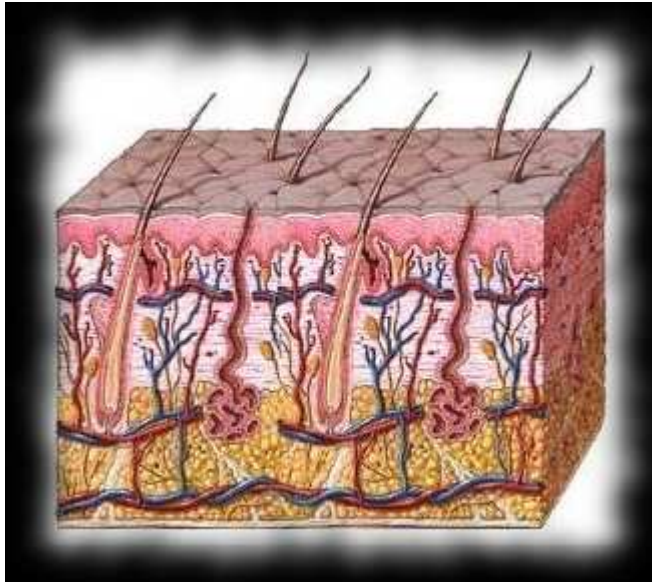
Transdermální náplasti jsou obecně okluzivní (tj. neumožňují uvolnění vody z povrchu kůže), a to je často důvod k podráždění kůže.

Kofein je běžně používán místně v kosmetice pro jeho stimulující činnost metabolismu tuků, a v terapii k léčbě bolesti hlavy a novorozenecké apnoe.

U nedonošených novorozenců je kofein obvykle podáván intravenózní infuzí, neboť koncentrace v plazmě by měla být poměrně stálá, aby se zabránilo toxickým projevům, jako je hypertonie, tachykardie, srdeční selhání. Transdermální aplikaci lze považovat za zajímavou, neboť umožňuje konstantní plazmatické hladiny, které musí být zachovány po delší dobu.<sup>5</sup>



### 3.4 Kůže



**Obr. 3** Schéma kůže

.Každý centimetr čtvereční kůže obsahuje cca:

- 6.000.000 buněk
- 4 m nervových vláken
- 5 - 50 vlasů / chlupů
- 100 potních žláz
- 15 - 40 mazových žláz
- 25 tlakových bodů
- 2 body citlivé na chlad
- 2 body citlivé na teplo
- 200 bodů citlivých na bolest
  
- Kůže představuje v mnoha ohledech přímé spojení mezi námi a okolním světem.

6

**Kůže** (lat. cutis, gr. derma), nebo u některých zvířat **kožich, kožešina** je tělní povrch obratlovců. Pokrývá tělo a odděluje tak vnitřní prostředí organismu od vnějšího prostředí. U většiny savců je z větší části pokryta ochlupením (někdy tzv. srstí). Plocha kůže u dospělého člověka dosahuje 1,6 až 1,8 m<sup>2</sup>, a to z ní dělá největší orgán lidského těla. Hmotnost kůže představuje 7% celkové tělesné hmotnosti. Na lidskou hlavu a krk u běžného zdravého člověka připadá přibližně 11 % kůže, na trup 30 %, na horní končetiny 23 % a na dolní končetiny asi 36 % celého povrchu kůže. Síla (tloušťka) lidské kůže se mění od 0,4 do 4 mm (záda). Nejtenčí kůže člověka je na očních víčkách, penisu a také na vlasové části hlavy.<sup>6</sup>

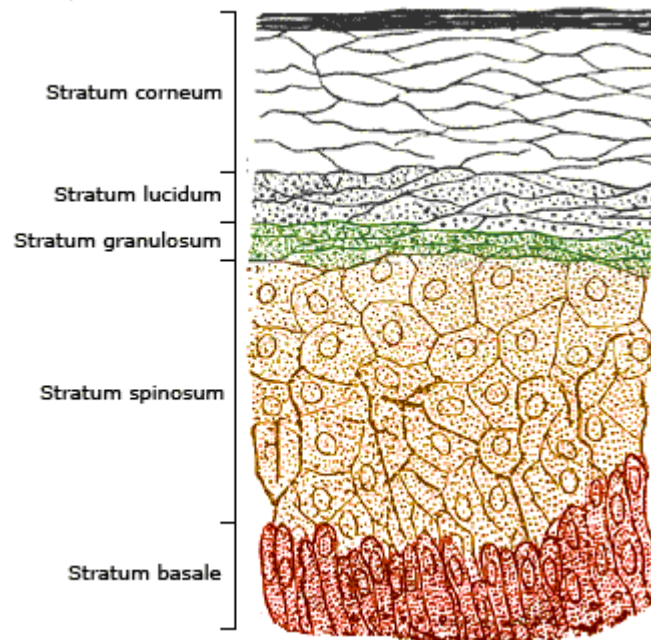
### 3.4.1 Funkce kůže

Kůže plní řadu rozmanitých funkcí, mezi něž patří:

- ochranná funkce: jedná se o bariéru mezi vnějším a vnitřním prostředím. Kůže chrání tělo proti vniknutí škodlivých látek, mikroorganismů a před UV zářením.
- smyslové funkce: v kůži je uložena řada receptorů (nervových zakončení), které reagují na teplo, chlad, tlak nebo poranění tkání.
- termoregulace: kůže pomáhá udržovat stálou teplotu těla, a to pomocí kožních cév a potních žláz. V teplém prostředí se cévy rozšiřují, dochází ke zvětšení průtoku krve, a tím k urychlení výdeje tepla. Mnoho tělesného tepla se totiž spotřebuje k odpaření potu. Na druhé straně kůže zabraňuje nechtěnému odpařování tekutin z těla.
- skladovací funkce: v podkožním vazivu se skladuje tuk. Ten má kromě funkce zásobní i funkci mechanickou a izolační. Jsou zde uskladněny i vitamíny rozpustné v tucích.
- vylučovací funkce: kůže je vedle ledvin dalším důležitým orgánem pro vylučování chemických látek z těla. To je zajišťováno mazovými a potními žlázami, jejichž sekrety (pot a maz) přispívají k ochraně kůže. Pot svou kyselou reakcí omezuje růst mikroorganismů. Má proto slabé dezinfekční účinky. Vylučování potu je zároveň velmi důležitý prostředek termoregulace organismu.

- resorpční funkce: přes kůži je možné do těla vpravit jen látky rozpuštěné v tukových rozpouštědlech nebo v tucích, které lze do kůže vtírat (např. různé léky v podobě mastí). Přes kůži je také možné absorbovat dýchací plyny. Zdravá kůže je schopna absorbovat jen malé množství látek. Poškozená kůže má však velké resorpční schopnosti, což může vést k rozvoji infekcí způsobených mikroorganismy.
- estetická funkce a komunikace: př. červenání; je možné uhodnout psychické rozpoložení jedince.<sup>7</sup>

### 3.4.2 Vrstvy kůže



**Obr. 4** vrstvy kůže

Kůže se skládá ze tří základních částí, pokožky, škáry a podkožního vaziva.

#### 3.4.2.1 Pokožka

Pokožka (epidermis) je tvořena mnoha vrstvami buněk dlaždicového epitelu. Horní vrstvy kůže neustále rohovatí, odumírají a odlupují se. Je to způsobeno tím, že buňky v horních vrstvách pokožky se postupně více a více vzdalují od zdroje krve a živin, takže pozvolna degenerují, naplňují se keratinem (rohovinou) a odumírají. Celá pokožka se obmění asi za tři týdny. Za celý život se z člověka oloupe asi 18 - 22kg mrtvých buněk kůže. Buňky ve spodních vrstvách kůže se neustále dělí a vytlačují starší buňky k povrchu. Součástí spodních vrstev pokožky je také pigmentové barvivo

melanin, které chrání tělo před škodlivými účinky UV-záření. Neobsahuje žádné kapiláry (vlásečnice) a většinu živin získává ze škáry.<sup>8</sup>

### **3.4.2.2 Škára**

Druhou vrstvou kůže je škára (corium), pevná a pružná vazivová vrstva kůže. Je tvořena sítí kolagenových a elastických vláken. Na hranici pokožky a škáry se nacházejí škárové papily, ve kterých jsou kapilární sítě a nervová zakončení. Za účelem dosažení větší plochy, kterou do pokožky pronikají živiny, jsou papily silně zvlněné a právě jim vděčí člověk za otisky prstů, které zkoumá daktyloskopie.

Ztráta pružnosti škáry je přirozeným projevem stárnutí - kůže se uvolňuje a skládá do záhybů a vrásek.<sup>7</sup>

#### **Nervová tělíska:**

- Meissnerova tělíska (hmatová) - čidla dotyku
- Krauseova tělíska - receptory chladu
- Ruffiniho tělíska - receptory tepla

Ve škáře však nalezneme ještě další části, které mění vzhled a vlastnosti naší pokožky. Jsou tady kožní a mazové žlázy a také vlasové cibulky.<sup>8</sup>

### **3.4.2.3 Podkožní vazivo**

Podkožní vazivo (tela subcutanea) je vrstva kůže pod škárou. V různých místech obsahuje více či méně tukových buněk, které slouží jako zásobárna energie a jsou v nich rozpuštěny vitamíny A, D, E a K. V podkožním vazivu se nachází Vater - Paciniho tělíska, která jsou receptory tlaku a tahu. Funkcí podkožního vaziva je izolovat a chránit

svaly a nervy. Podkožní tuková vrstva určuje tvar a hmotnost celého těla. U žen bývá tato vrstva silnější.<sup>8</sup>

#### **3.4.2.4 Kožní deriváty**

Mezi kožní deriváty (přídatné kožní orgány) patří

- Nehty
- Potní žlázy
- Mazové žlázy
- Apokrinní žlázy
- Mléčná žláza
- Vlasy a chlupy

### 3.5 *Transdermální absorpce*

Při dermální expozici chemické látky pronikají do vnitřního prostředí organismu různými cestami:

- *transcelulární cestou* – přes těla buněk rohové vrstvy (korneocytů) a buněk zbývajících vrstev pokožky (keratinocytů)
- *intercelulární cestou* – mezibuněčnými prostory, vlasovými folikuly, mazovými žlázami, vývody potních žláz.<sup>9</sup>

Většina látek prochází intercelulární cestou přenosu, transcelulární cestou prochází výrazně méně látek. Průnik látek cestou vlasových folikulů a vývody potních a mazových žláz má okrajový význam s výjimkou expozic vlasaté části hlavy a stavů hypertrichózy. Prostup látek kůží je obvykle považován za proces pasivní difuze. Někteří autoři se však domnívají, že při průniku látek do organismu se vedle pasivní difuze uplatňuje do i vliv „nasávání“ látky, který je vyvolaný podtlakem vznikajícím při odvádění tkáňové tekutiny a krve ze škáry. Právě proto byla vyvinuta varianta experimentálního testování absorpce látek na perfundovaném kousku kůže a s uvedeným jevem souvisí též zavádění mikrodialyzačních metod testování transdermální absorpce látek.

Průnik chemických látek kůží probíhá v několika stupních. Používané názvosloví se v označení jednotlivých stupňů liší. Diembeck a spol. dělí průnik chemických látek na adsorpci (látka se váže v rohové vrstvě a je odstraněna s jejími odlupujícími se buňkami, nedostává se tedy do hlubších struktur kůže a tudíž ani do systémové cirkulace) a absorpci (látka se dostává do hlubších struktur pokožky a do škáry; díky kontaktu mezibuněčného tkáňového moku a cév se dostává dál do organismu). Jiný popis průniku látky do organismu používá OECD a následně i WHO. Podle těchto institucí je dermální absorpce globální termín, popisující průběh přenosu látky z vnějšího povrchu kůže do krevních nebo lymfatických cév organismu. Absorpci dále rozdělují na penetraci (tj. vstup látky do rohové vrstvy), permeaci (tj. přestup látky do další, strukturálně odlišné vrstvy kůže) a na resorpci (tj. vstup látky do kožních

lymfatických nebo krevních cév). K testování přenosu chemických látek kůží lze použít následující metody:

- pokus *in vivo* na člověku nebo zvířeti
- pokus *in vitro* na kůži lidské, zvířecí nebo uměle vytvořené
- pokus *in vitro* na membráně (jiné než kůže)
- modelování absorpce *in silico* <sup>10,11</sup>

V testech na zvířatech bylo prokázáno, že absorpce látek přes kožní membránu *in vitro* bývá většinou vyšší než absorpce *in vivo*. Masivní používání zvířecích modelů a odpor ochránců zvířat vedly v Evropě v roce 2003 k přijetí směrnice Evropské unie zakazující od března 2009 používání zvířat pro testování akutních účinků kosmetických přípravků a od března 2013 též pro testování chronické toxicity, reprodukční toxicity a toxikokinetiky kosmetických přípravků.

Uvedená směrnice již významně ovlivnila a dále ještě jistě zásadně ovlivní rozvoj metod testování látek na kůži *in vitro*.<sup>12</sup>

### 3.6 Absorpční membrána

Nejlepším standardem pro testování transdermální absorpce chemických látek přes absorpční membránu *in vitro* je lidská kůže. Vzorky této kůže jsou získávány obvykle z tkáňové banky, nebo od živých dárců, většinou od pacientů při chirurgických operacích (zde je nutný informovaný souhlas dárce). Nejčastěji je používána kůže ze zad, břicha, hrudníku nebo boku. Transdermální absorpce chemických látek je ovlivněna věkem dárce a jeho pohlavím, hydratací kůže, místem odběru kůže a prostředím, při kterém je pokus prováděn (teplota, pH5). Akomeah a spol. srovnávali například rozdíly v průchodu látek přes vzorky lidské kůže odebrané z břicha dárců různého věku a pohlaví. Testovány byly tři látky s odlišnou lipofilitou – kofein, methylparaben a butylparaben. Rozdíly v absorpci jednotlivých látek na témže vzorku kůže byly nižší než rozdíly v absorpci téže látky na vzorcích kůže od různých dárců.<sup>13,14,15,16,17</sup>

Alternativou k lidské kůži je kůže prasečí nebo opičí, které jsou lidské kůži do značné míry velmi podobné svojí anatomí, fyziologií a chemickým složením. Vzhledem k lepší dostupnosti se častěji používá kůže prasečí. Nejčastěji se odebírá kůže



ze zad, boků, nebo břicha. Vhodné je i použití kůže ušního boltce, který je svojí anatomickou stavbou lidské kůži nejvíce podobný. Kůže ostatních zvířat, používaných k laboratorním účelům (např. myš, potkan, morče, králík), jsou daleko méně vhodné, neboť mají anatomicky i chemicky odlišnou stavbu od lidské kůže. K největším rozdílům v charakteru kůže patří velké množství vlasových folikulů, vedoucích k vyšší kožní propustnosti v porovnání s kůží lidskou. Například propustnost potkaní kůže je v porovnání s kůží lidskou více než desetkrát vyšší. Úroveň dermální propustnosti klesá v pořadí králík, potkan, prase a člověk. Alternativou ke kůži přirozené je použití kůže umělé. Jedná se například o modely EpiSkin, SkinEthic a EpiDerm, u kterých je kůže vypěstována metodou *in vitro* z keratinocytů na vhodném podkladě. Bohužel umělá kůže zatím stále ještě nedosahuje vlastností a funkce kůže lidské. Proto není doporučována pro závěrečné testování látek pro humánní nebo veterinární použití. Je možno ji použít k orientačnímu testování látek. Lidskou nebo zvířecí kůži je možno použít v tloušťce 500 - 1000  $\mu\text{m}$ . Tyto vzorky kůže obsahují rohovou vrstvu, zbývající vrstvy pokožky a škáru.<sup>18,19,20,21,22,23</sup>

Další možnou variantou je použití pouze pokožky, která je oddělena tepelně, chemicky nebo enzymaticky a má (nebo nemá) zachovalou bazální membránu. Ještě je možná varianta použít samotné rohové vrstvy, které se připravují z pokožky po natrávení trypsinem. Pro testování lipofilních látek je doporučováno použít samotnou pokožku, neboť hydrofilní škára v případě lipofilních látek představuje další bariéru průniku. Pro testování je nejlepší použít kůži čerstvou (do 48 hodin po odběru). Kůže do 48 hodin použitá má aktivní enzymatický systém (pomineme-li skutečnost, že k částečné autolýze dochází již od okamžiku odběru), a proto je možné ji použít nejen pro testování průniku látek kůží, ale i pro testování jejich dermálního metabolismu.<sup>11</sup>

Životnost vzorku kůže měřená jeho metabolickou aktivitou (úroveň přeměny glukosy na laktát), klesá s dobou skladování. Při skladování v chladu klesne během 24 hodin přeměna zhruba na polovinu a do osmého dne zůstává přibližně stejná. Po osmém dni pokles aktivity dále pokračuje. Jinou možností je použití zmrazené kůže. Vzorky odebrané kůže se po ošetření zmrazí při  $-18$  až  $-20$  °C. Zmrazená kůže nemá zachovaný aktivní enzymatický systém a je mírně anatomicky poškozena krystalizací vody (bezvodá rohová vrstva je poškozena minimálně). Při srovnání s čerstvou kůží vykazuje vyšší úroveň ustáleného průtoku testované látky a je zde i kratší doba do začátku pronikání testované látky do receptorové tekutiny (lag time). Nicméně pro testování

průniku látek je zmrazená kůže oficiálně doporučována a vzhledem k dlouhodobé použitelnosti (dle různých autorů je ji možno použít v době do 1 roku) je v pokusech využívána nejčastěji. Při vyhodnocování výsledků je nutno brát v úvahu skutečnost, že se zvyšující se dobou skladování zmrazené kůže se zvyšuje její propustnost.<sup>16</sup>

Jinou možností, je použití vysušené kůže. Takto ošetřená kůže je méně anatomicky poškozena než při zmrazení. Před použitím je ji však nutné opětovně hydratovat. Sušená kůže bývá k testování používána jen výjimečně. Kůže určená k odběru nesmí být viditelně poškozena a nesmí být tetována nebo jinak zbarvena. Povrchové čištění se provádí omytím vodou a mýdlem bez použití dezinfekčních prostředků, což představuje určitý problém při získávání kůže. V případě použití prasečí kůže nesmí být prase, ze kterého bude kůže určená k odběrům na experimenty, při porážce na jatkách spařeno. Na odebrané kůži je nutno ostříhat nebo odřezat všechny viditelné chlupy a odstranit podkoží. Zůstává asi 1 mm silná vrstva pokožky a škáry. Vzorky se jednotlivě zabalí do hliníkové nebo polyethylenové folie a uchovávají se v chladničce nebo se zamrazí. Součástí každého testování transdermální absorpce látek je testování integrity kůže. Prvním krokem je zraková kontrola stavu kůže s následným vyřazením všech poškozených vzorků. Poté se kůže upevní mezi horní a dolní část difuzní komůrky, receptorová část komůrky se naplní receptorovou tekutinou a na její hladině se kůže ponechá k vyrovnání povrchu a hydrataci (uzavírají se malé otvory, např. vzduchové kanálky). Před aplikací testované látky je možno dále provádět kontrolu stavu kůže pomocí přístroje na měření elektrického odporu kůže nebo provést pokus s průchodem referenční látky přes absorpční membránu. Je však třeba vzít v potaz, že tímto krokem může dojít k poškození membrány a tím ke zvýšení absorpce následně aplikované testované látky. Stejnými metodami, použitými před provedením pokusu, můžeme zkontrolovat integritu kůže i po ukončení pokusu. V tomto případě však může být absorpční membrána již poškozena vlivem testované látky, a proto se tento způsob kontroly volí pouze u látek působících na kůži krátkodobě, řádově v minutách.<sup>10,11</sup>

### 3.7 Difúzní komůrky

Základním laboratorním zařízením používaným pro testování transdermální absorpce chemických látek *in vitro* jsou difúzní komůrky. I když je při testování možné použít oba směry penetrace (horizontální i vertikální), v praxi se jednoznačně využívá častěji směru vertikálního. Komůrky jsou vyrobeny z inertních materiálů (sklo, teflon) a skládají se ze dvou částí. Horní část se nazývá donorovou, spodní část receptorovou. Absorpční membrána ( kůže ) se upevňuje mezi část donorovou a akceptorovou pokožkou směrem nahoru. Na přesně danou plochu pokožky (obvykle 0,35 cm<sup>2</sup>) je následně aplikováno známé množství testované látky. Známé množství testované látky je aplikováno v množství postačujícím k pokrytí kůže (obvykle 1 až 5 mg/cm<sup>2</sup> nebo 10 µl/cm<sup>2</sup>) a kůže je ponechána bez okluze. Může tedy dojít k odpaření určitého množství aplikované testované látky, jako je tomu ve skutečném životě.<sup>11, 16</sup>

Komůrky se dělí na dva základní typy. Prvním typem je velmi často využívaná, relativně jednoduchá, statická vertikální difúzní komůrka, tzv. Franzova komůrka, kterou jsme použili i my v našem pokusu. Tekutina v dolní receptorové části musí být u tohoto typu komůrky neustále míchána a je periodicky manuálně odstraňována a analyzována, v našem případě pomocí HPLC. Druhým typem je průtoková vertikální difúzní komůrka. Tekutina je z receptorové části komůrky odstraňována kontinuálně pomocí peristaltické pumpy Tento typ je používám zejména při studiu metabolismu látek v kůži. I přes rozdílnost ve stavbě komůrek nenalezly srovnávací studie, které srovnávaly testování na obou typech, významné rozdíly ve výsledcích.<sup>11</sup>

Při testování absorpce hydrofilních látek zmraženou kůží se jako receptorová tekutina používají roztoky solí nebo pufrované roztoky solí s pH okolo 7,4 (např. fyziologický roztok). Při testování absorpce lipofilních látek je vhodné přidat k uvedeným roztokům ještě sérový albumin nebo použít organická rozpouštědla, která nepoškozují membránu. Absorpční membrána (kůže) leží celou svojí spodní plochou (ne pokožkou) na hladině receptorové tekutiny, ve které nesmí být bublinky vzduchu. V průběhu absorpce látky přes absorpční membránu (kůži) upevněnou v difúzní

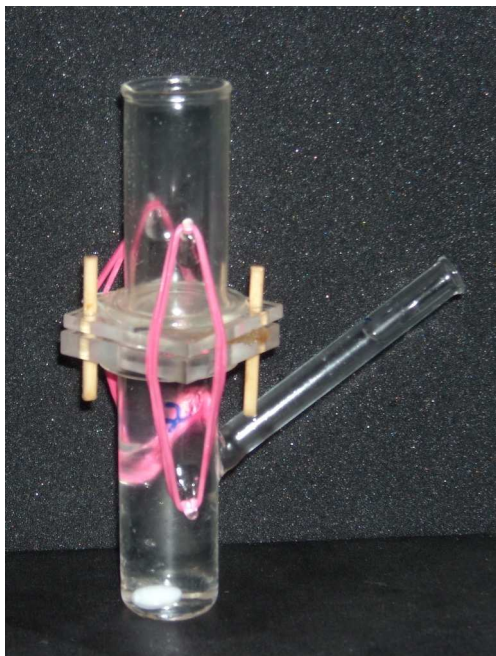
komůrce musí být tekutina v receptorové části komůrky po celou dobu pokusu míchána (statická komůrka) nebo průběžně vyměňována (průtoková komůrka). V difuzní komůrce je nutno po celou dobu probíhaného experimentu udržovat teplotu  $32 \pm 1$  °C (průměrná normální teplota povrchu kůže člověka).<sup>11</sup>

Délka pokusu bývá různá. Pro základní experimentální testování absorpce chemických látek je doporučována doba 24 h. Akceptovatelná může být i doba delší než 24 hodin, nicméně v tomto případě již mohou nastat obtíže se zachováním integrity kůže. Vzhledem k poměrně velkým interindividuálním rozdílům (mezi jedinci téhož živočišného druhu) a intraindividuálním rozdílům (mezi jednotlivými částmi těla téhož jedince) v propustnosti kůže je doporučováno, aby v jednom experimentálním měření bylo použito minimálně 6 vzorků kůže odebrané ze stejného místa od 3 různých dárců.

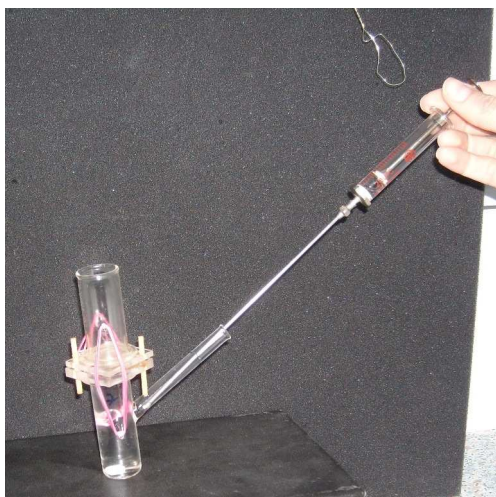
### 3.8 *Zpracování výsledků*

Po ukončení pokusu se testovaná látka nachází na povrchu kůže, v rohové vrstvě, ve zbývajících vrstvách pokožky, ve škáře a v receptorové tekutině. Rozsah analýzy je dán požadavky experimentu. Nejjednodušší variantou je analýza receptorové tekutiny pomocí vhodného vyhodnocení. Instrumentální analýza je prováděna většinou pomocí vysokoučinné kapalinové chromatografie (HPLC), radiografie nebo scintigrafie (při použití značených testovaných látek). O typu analýzy rozhodují vlastnosti testované látky a možnosti daného pracoviště. Způsob prezentace výsledků záleží na charakteru a důvodu provedeného pokusu. Absorpci testované látky kůží je možno vyjadřovat v procentech (kolik procent z aplikované dávky prošlo do které oblasti), nebo jako poměr absorbované látky k aplikované dávce za určitou časovou jednotku.<sup>19,11</sup>

#### 4 Experimentální část



**Obr. 5** Difúzní komůrka



**Obr. 6** Odběr k analýze na HPLC



**Obr. 7** Difuční komůrky ve vodní lázni



**Obr. 8** Zmrážené vepřové ucho

#### **4.1 Použité suroviny:**

Diazolidinylurea (95%)

Sigma-Aldrich, Praha, ČR

Kyselina chlorovodíková 35%

Penta Ing. Petr Švec, Praha, ČR

Trometamol

Sigma-Aldrich, Praha, ČR

Voda čištěná

Faf UK, HK, ČR

Voda pro HPLC

Faf UK, HK, ČR

Kyselina mravenčí 98% p.a.

Lach-Ner s.r.o Neratovice, ČR

Acetonitril Chromasolv	Sigma – Aldrich, ČR
Methylparabenum ČL 97	RNDr. Jan Kulich, ČR
Coffeinum ČL 2002	RNDr. Jan Kulich, ČR
Paraffinum perliquidum	Tamda, ČR
Propylenglycolum	RNDr. Jan Kulich, ČR
Isopropylmiristate	FAF UK, HK, ČR

#### **4.2 Použité přístroje:**

Analytické váhy	Sartorius, Göttingen, Německo
Digitální pH metr GRYF 209L	Elektronické přístroje, Havlíčkův Brod, ČR
Elektronická míchačka	Variomag Labortechnik, München, Německo
HPLC sestava Agilent	Agilent, Ochsenhausen, Německo Technologies 1200 Series
Lednička s mrazničkou	Liebher, Ochsenhausen, Německo
Předvážky Kern 440-33	Kern& Sohn, Balingen, Německo
Předvážky Kern 440-53 N	Kern& Sohn, Balingen, Německo
Vodní Lázeň - JB series	Grand Instruments, Velká Británie



#### 4.3 *Příprava pufru:*

TRIS puf pH 7,1 s konzervační přísadou

Trometamolium	24,0
Diazolidinylurea	6,0
Acidum hydrochloricum	q.s.
Aqua demineralizata	ad 1000,0

#### **Postup přípravy:**

Na analytických váhách jsem navážila 24,0 g trometamolu a rozpustila ho v kádince v asi 900ml čištěné vody. Za stálého míchání jsem změřila pH. Přidala jsem 6,0g diazolidinylurey a za stálého míchání jsem opět změřila pH. Poté jsem koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upravila pH na 7,1, doplnila čištěnou vodou na 1000,0g. Pufr jsem nalila do vhodné nádoby a dala temperovat do vodní lázně na 32°C.

#### 4.4 *Složení a příprava donorových suspenzí*

##### **Suspenze s MP:**

1. 1g methylparabenu + 99g TRIS pufru
2. 1g methylparabenu + 99g pufr s propylenglykolem v poměru 3:2
3. 1g methylparabenu + 99g isopropylmyristátu
4. 1g methylparabenu + 99g parafínového oleje s isopropylmyristátem  
v poměru 3:2

### **Suspenze s KF:**

1. 3g kofeinu + 97g TRIS pufru
2. 3g kofeinu + 97g pufr s propylenglykolem v poměru 3:2
3. 3g kofeinu + 97g isopropylmyristátu
4. 3g kofeinu + 97g parafínového oleje s isopropylmyristátem v poměru 3:2

### **Postup přípravy:**

#### **A. příprava 1 a 3**

Na analytických váhách jsem navážila 1,0 g MP (3,0 g KF). Navážku jsem umístila do odměrné baňky a doplnila na 100,0 g TRIS pufrém (IPM) a promíchala.

#### **B. příprava 2 a 4**

Na analytických váhách jsem navážila 1,0 g MP (3,0 KF) a umístila do odměrné baňky. Na analytických váhách jsem do označené kádinky navážila 60,0 g TRIS pufru (PO) a 40,0 g PG (IPM). Roztok jsem promíchala a doplnila ho do odměrné baňky k MP (KF) na 100,0 g a promíchala.

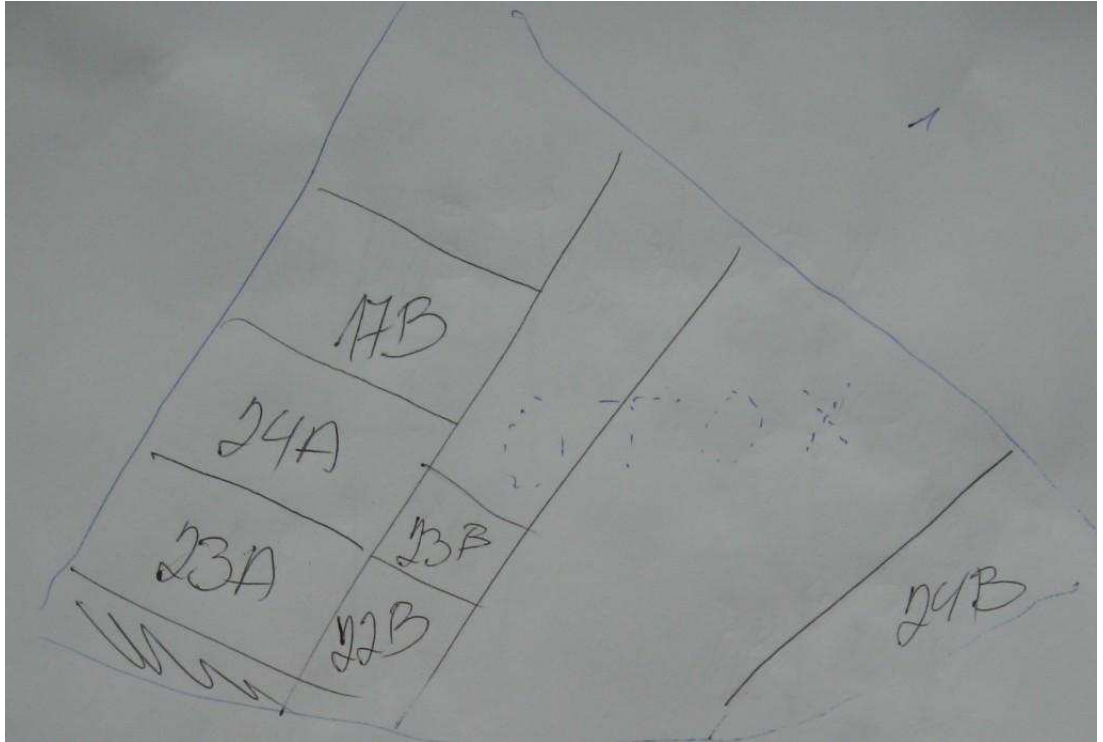
Suspenze jsem skladovala v termostatu o přibližné teplotě 35 °C. Pokud došlo k rozpuštění látky, přidala jsem MP (KF) v takovém množství, aby byl roztok suspenzí, aby vždy byl u dna nerozpuštěný podíl pevné látky.

#### 4.5 *Biologický materiál*

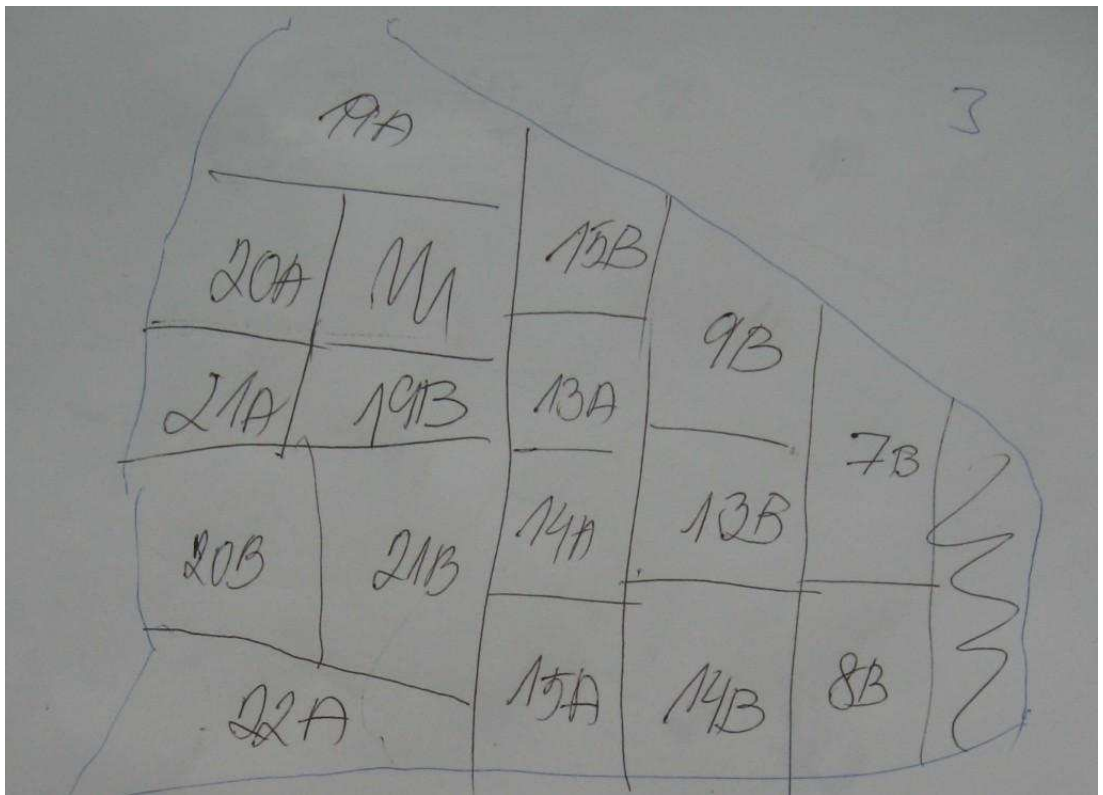
Pro permeační pokusy byly jako model podobný lidské kůži použity štěpy prasečích kůží. Tento materiál byl výhradně získáván ze samic prasete domácího *Sus scrofa f. domestica*. Boltce kanců se nepoužívají, protože díky hormonu testosteronu je pozměněn metabolismus i celková struktura kůže.

Kůže byla preparována pouze z vnější strany ušních boltců. Boltce potetované, zarudlé či jinak poškozené byly vyřazené. Postup zpracování ušních boltců spočívá v několika bodech. Nejprve byl povrch celého boltce očištěn od povrchových nečistot a sražené krve. Holicím strojkem byly odstraněny štětiny. Pomocí skalpelu byla kůže stažena z vnější strany boltce a několikanásobně omyta fyziologickým roztokem (došlo k dokonalému odkrvení bez jakékoliv změny struktury celé pokožky). Takto připravené kůže byly použity pro další přípravu štěpů kůže.

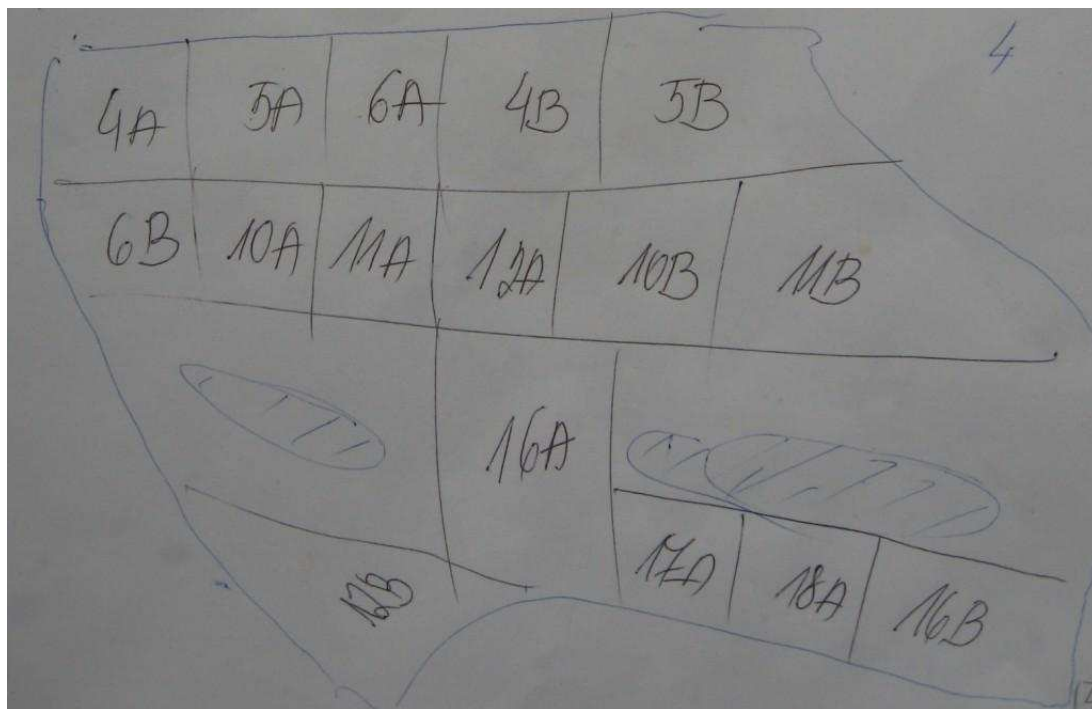
Jedná se o přípravu štěpu, který je plnohodnotnou kůží v celé její tloušťce. Skládá se jak z vrchní části (SC), pokožky i podkoží. Postup spočívá v konzervaci (zastavení všech enzymatických procesů), zbavení přebytečné vody, označení, zatavení do polyethylenových folií a uchovávání při teplotách nižších než  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  v mrazničce. Roztok ke konzervaci byl připraven rozpuštěním azidu sodného ve fyziologickém roztoku.<sup>24</sup>



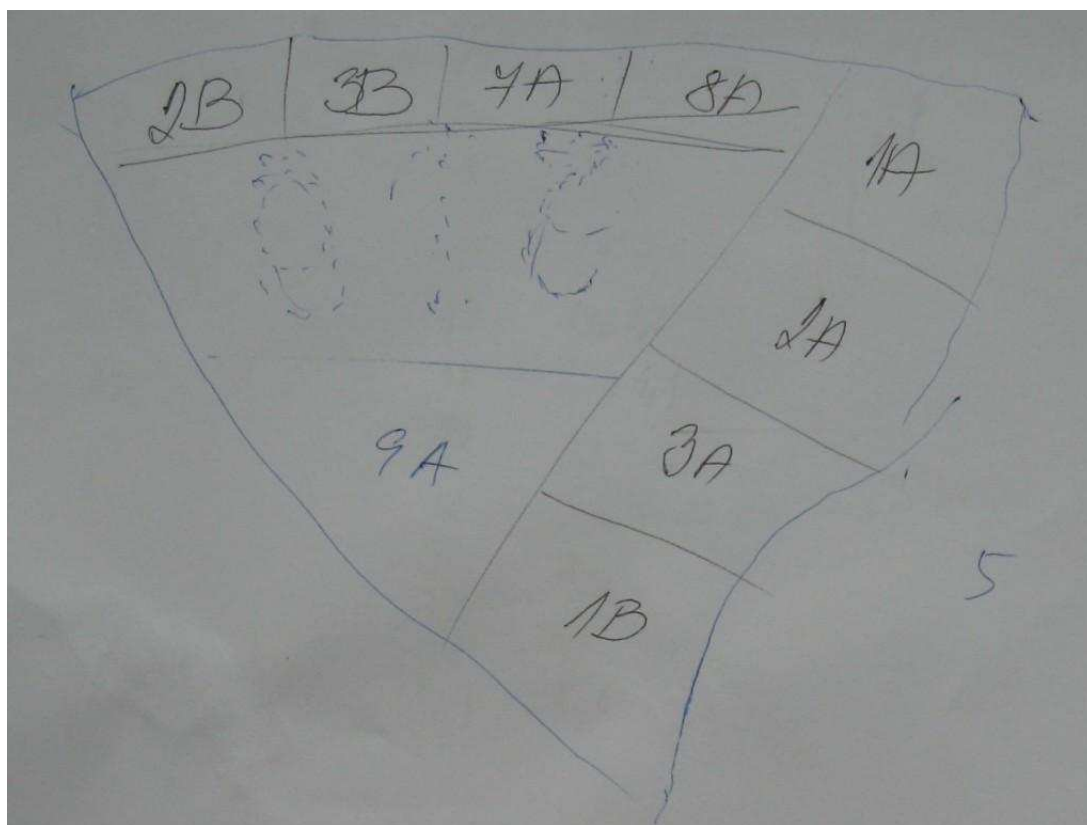
**Obr.9** Nákras jednotlivých buněk odebraných z ucha 10.6.2009/1



**Obr.10** Nákras jednotlivých buněk odebraných z ucha 10.6.2009/3



**Obr.11** Nákres jednotlivých buněk odebraných z ucha 10.6.2009/4



**Obr. 12** Nákres jednotlivých buněk odebraných z ucha 10.6.2009/5

#### **4.6 Podmínky pro stanovení kofeinu na HPLC**

Množství kofeinu v odebraných vzorcích bylo stanoveno pomocí HPLC. Mobilní fáze o složení voda pro HPLC : methanol 75:25 okyselená 0,2% kyselinou mravenčí byla pumpována rychlostí 1ml/min přes kolonu Agilent Eclipse XDB-C18 (velikost částic 5  $\mu$ m, délka 150mm, vnitřní průměr 4,6 mm, S/N USKH025859). Objem vzorku dávkovaného autosamplerem na kolonu činil 20 $\mu$ l. Detekce byla prováděna UV spektrofotometricky při vlnové délce 272 nm.

#### **4.7 Podmínky pro stanovení methylparabenu na HPLC**

Množství methylparabenu v odebraných vzorcích bylo stanoveno pomocí HPLC. Mobilní fáze o složení acetonitril:voda pro HPLC 35:65 okyselená 200 $\mu$ l kyseliny mravenčí na 100 ml roztoku byla pumpována rychlostí 1,5 ml/min přes kolonu Agilent Eclipse XDB-C18 (velikost částic 5  $\mu$ m, délka 150mm, vnitřní průměr 4,6 mm, S/N USKH025859). Objem vzorku dávkovaného autosamplerem na kolonu činil 30 $\mu$ l. Detekce byla prováděna UV spektrofotometricky při vlnové délce 256 nm.

## 5 Dokumentace

### 5.1 Methylparaben 1. měření

#### Protokol 1

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 11.5.2009

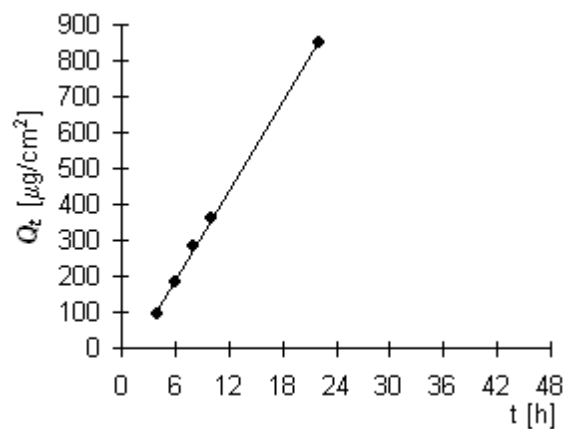
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,036	0,6	1,036	188,6	94,3
6	2,001	0,6	2,035	370,4	185,2
8	3,018	1,5	3,085	561,5	280,7
10	3,742	0,6	3,996	727,3	363,6
22	9,234	0,6	9,366	1 704,6	852,3

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	94,3	104,4
6	185,2	188,0
8	280,7	271,6
10	363,6	355,2
22	852,3	856,8

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 5
Flux	J = 41,79974
Abs. člen	q = -62,7657
Korelační koef.	r = 0,999593



## Protokol 2

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

$V_o = 18,8$

Kůže: 11.5.2009

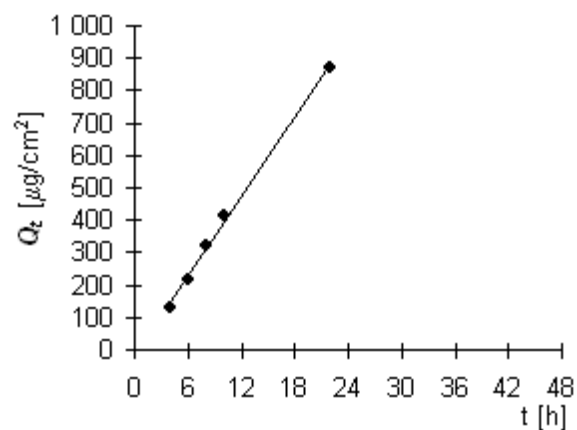
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,401	0,6	1,401	263,4	131,7
6	2,224	0,6	2,269	426,5	213,3
8	3,370	0,6	3,443	647,2	323,6
10	4,313	0,6	4,423	831,5	415,7
22	9,126	0,6	9,268	1 742,3	871,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	131,7	131,7
6	213,3	213,3
8	323,6	323,6
10	415,7	415,7
22	871,2	871,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 40,81747$
Abs. člen	$q = -17,0852$
Korelační koef.	$r = 0,998017$





### Protokol 3

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

$V_o = 17,2$

Kůže: 11.5.2009

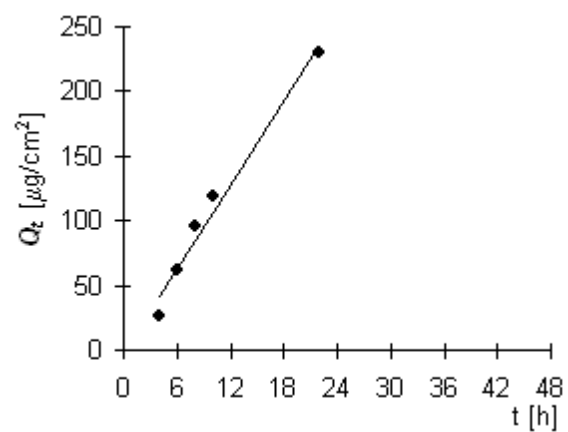
Donor: IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,302	0,6	0,302	52,0	26,0
6	0,701	0,6	0,711	122,3	61,2
8	1,086	0,6	1,110	191,0	95,5
10	1,337	0,6	1,375	236,5	118,3
22	2,619	0,6	2,667	458,7	229,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	26,0	41,2
6	61,2	62,8
8	95,5	84,4
10	118,3	106,1
22	229,4	235,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 10,80423$
Abs. člen	$q = -1,9845$
Korelační koef.	$r = 0,988501$



## Protokol 4

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

$V_o = 18,5$

Kůže: 11.5.2009

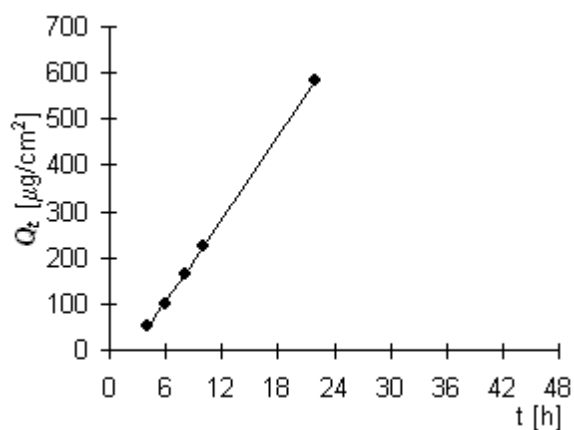
Donor: IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,545	0,6	0,545	100,8	50,4
6	1,073	0,6	1,091	201,8	100,9
8	1,748	0,6	1,783	329,9	165,0
10	2,387	0,6	2,445	452,3	226,1
22	6,221	0,6	6,300	1 165,5	582,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	50,4	46,3
6	100,9	105,9
8	165,0	165,5
10	226,1	225,0
22	582,7	582,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 29,78495$
Abs. člen	$q = -72,8262$
Korelační koef.	$r = 0,999879$



## Protokol 5

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

Vo = 18,6

Kůže: 11.5.2009

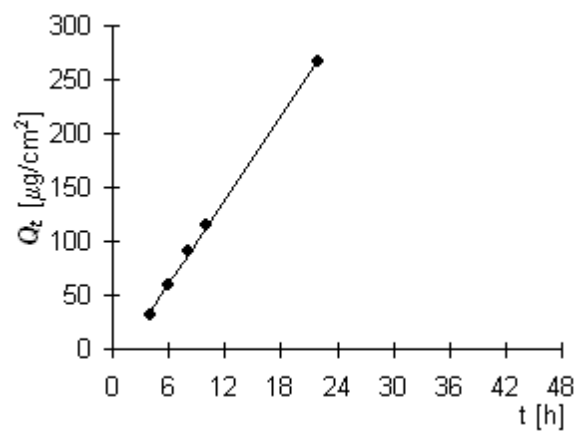
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,334	0,6	0,334	62,1	31,0
6	0,621	0,6	0,632	117,5	58,8
8	0,953	0,6	0,974	181,1	90,6
10	1,211	0,6	1,243	231,2	115,6
22	2,826	0,6	2,867	533,2	266,6

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	31,0	34,6
6	58,8	60,6
8	90,6	86,5
10	115,6	112,5
22	266,6	268,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 12,98372$
Abs. člen	$q = -17,3328$
Korelační koef.	$r = 0,999338$



## Protokol 6

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

Vo = 17

Kůže: 11.5.2009

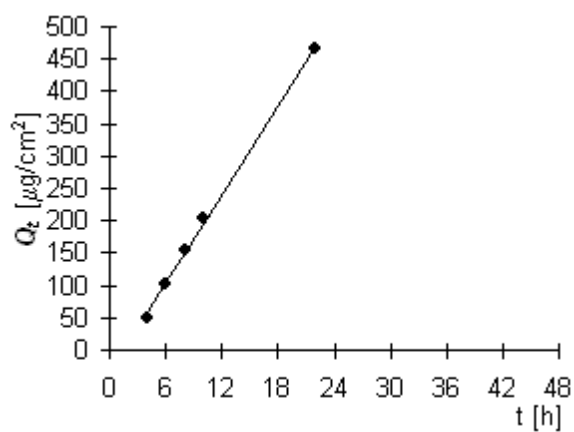
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,596	0,6	0,596	101,3	50,6
6	1,172	0,6	1,193	202,8	101,4
8	1,791	0,6	1,834	311,7	155,9
10	2,331	0,6	2,396	407,3	203,7
22	5,382	0,6	5,467	929,4	464,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	50,6	58,6
6	101,4	104,1
8	155,9	149,7
10	203,7	195,2
22	464,7	468,5

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 5
Flux	J = 22,77494
Abs. člen	q = -32,5048
Korelační koef.	r = 0,999064



## Protokol 7

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 11.5.2009

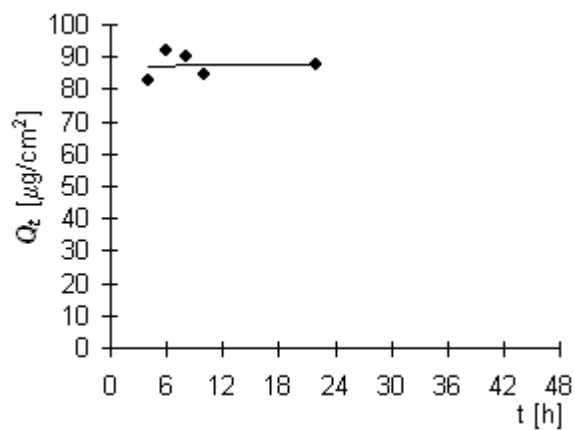
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,902	0,6	0,902	166,0	83,0
6	0,969	0,6	0,998	183,7	91,8
8	0,946	0,6	0,979	180,1	90,1
10	0,888	0,6	0,920	169,2	84,6
22	0,924	0,6	0,954	175,5	87,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	83,0	87,2
6	91,8	87,3
8	90,1	87,4
10	84,6	87,4
22	87,7	87,9

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 0,037657$
Abs. člen	$q = 87,06969$
Korelační koef.	$r = 0,072375$



## Protokol 8

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

Vo = 18

Kůže: 11.5.2009

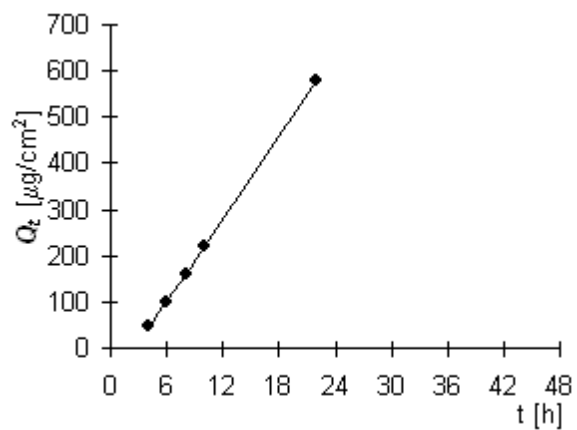
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,505	0,6	0,505	91,0	45,5
6	1,096	0,6	1,113	200,4	100,2
8	1,754	0,6	1,791	322,3	161,2
10	2,399	0,6	2,459	442,6	221,3
22	6,356	0,6	6,438	1 158,8	579,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	45,5	42,8
6	100,2	102,4
8	161,2	161,9
10	221,3	221,5
22	579,4	578,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 5
Flux	J = 29,78394
Abs. člen	q = -76,3279
Korelační koef.	r = 0,999964



## Protokol 9

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

$V_o = 18,7$

Kůže: 11.5.2009

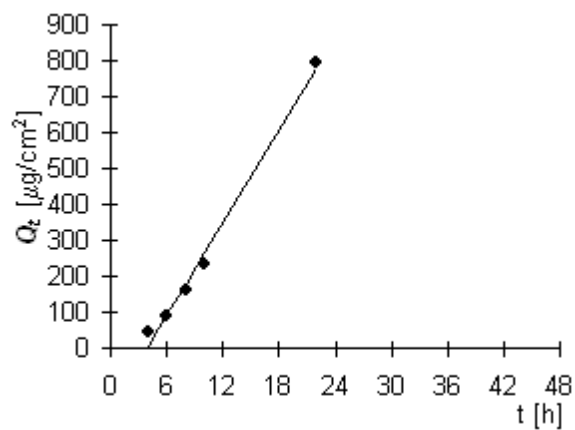
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,503	0,6	0,503	94,2	47,1
6	0,956	0,6	0,972	181,8	90,9
8	1,665	0,6	1,696	317,2	158,6
10	2,442	0,6	2,496	466,8	233,4
22	8,395	0,6	8,475	1 584,8	792,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	47,1	8,1
6	90,9	93,6
8	158,6	179,0
10	233,4	264,5
22	792,4	777,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 42,72799$
Abs. člen	$q = -162,799$
Korelační koef.	$r = 0,995729$



## Protokol 10

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

$V_o = 18$

Kůže: 11.5.2009

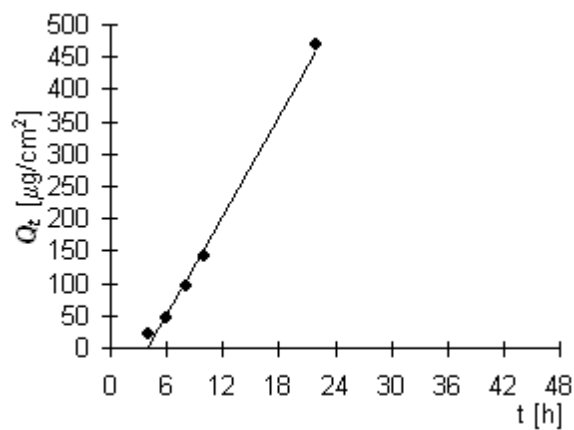
Donor: IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,245	0,6	0,245	44,0	22,0
6	0,523	0,6	0,531	95,6	47,8
8	1,058	0,6	1,076	193,7	96,9
10	1,553	0,6	1,589	286,0	143,0
22	5,143	0,6	5,196	935,3	467,6

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	22,0	2,6
6	47,8	53,6
8	96,9	104,5
10	143,0	155,5
22	467,6	461,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 25,47271$
Abs. člen	$q = -99,2635$
Korelační koef.	$r = 0,997445$





## Protokol 11

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 11.5.2009

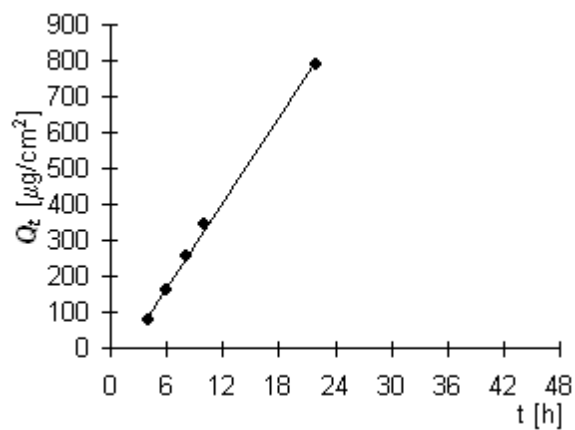
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,862	0,6	0,862	156,9	78,5
6	1,752	0,6	1,781	324,1	162,0
8	2,727	0,6	2,786	507,0	253,5
10	3,709	0,6	3,801	691,8	345,9
22	8,561	0,6	8,686	1 580,9	790,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	78,5	90,3
6	162,0	168,9
8	253,5	247,5
10	345,9	326,1
22	790,4	797,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 39,29592$
Abs. člen	$q = -66,8919$
Korelační koef.	$r = 0,998921$



## Protokol 12

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

Vo = 18,6

Kůže: 11.5.2009

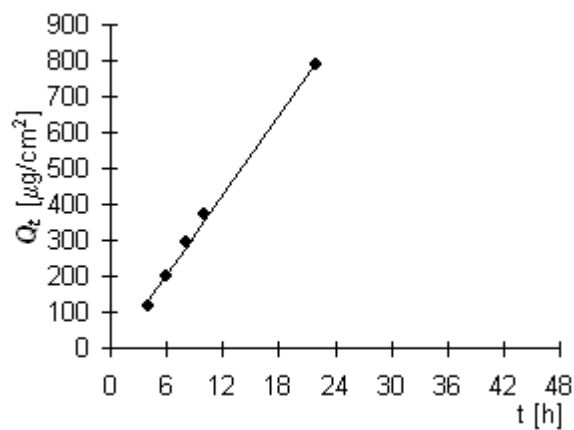
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,227	0,6	1,227	228,3	114,1
6	2,114	0,6	2,153	400,5	200,3
8	3,080	0,6	3,149	585,7	292,9
10	3,876	0,6	3,978	739,9	369,9
22	8,347	0,6	8,476	1 576,5	788,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	114,1	131,5
6	200,3	205,3
8	292,9	279,2
10	369,9	353,1
22	788,2	796,3

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 5
Flux	J = 36,93648
Abs. člen	q = -16,2765
Korelační koef.	r = 0,998424



## 5.2 5.2 Methylparaben 2. měření

### Protokol 13

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

$V_o = 16,8$

Kůže: 18.5.2009

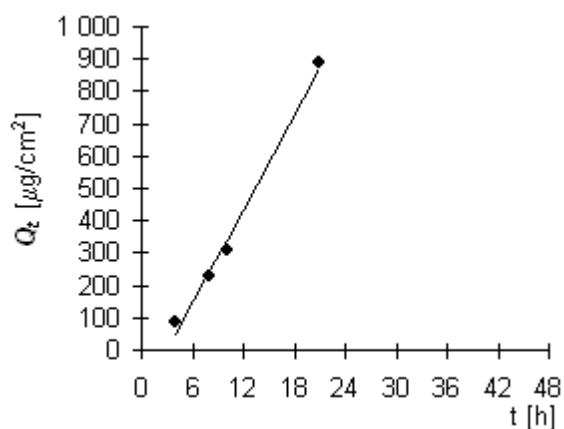
Donor: PUFR+PG

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,010	0,6	1,010	169,6	84,8
6		0,6	0,036	6,1	3,0
8	2,733	1,5	2,734	459,3	229,7
10	3,449	0,6	3,693	620,5	310,3
21	10,427	0,6	10,559	1 773,8	886,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	84,8	52,5
8	229,7	245,3
10	310,3	341,8
21	886,9	872,1

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 4
Flux	J = 48,2152
Abs. člen	q = -140,4
Korelační koef.	r = 0,996625



## Protokol 14

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

$V_o = 18,3$

Kůže: 18.5.2009

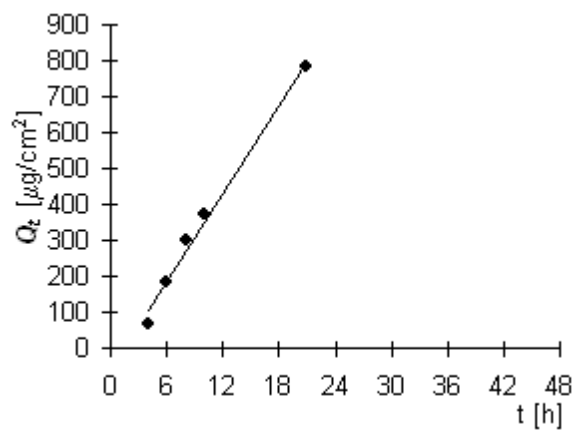
Donor: PUFR+PG

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,754	0,6	0,754	137,9	69,0
6	1,958	0,6	1,983	362,9	181,5
8	3,240	0,6	3,305	604,9	302,4
10	3,948	0,6	4,057	742,4	371,2
21	8,399	0,6	8,532	1 561,3	780,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	69,0	69,0
6	181,5	181,5
8	302,4	302,4
10	371,2	371,2
21	780,7	780,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 40,63249$
Abs. člen	$q = -57,2565$
Korelační koef.	$r = 0,994447$



## Protokol 15

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

$V_o = 19$

Kůže: 18.5.2009

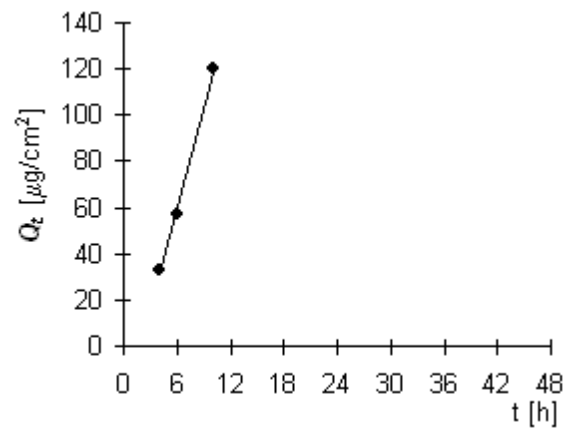
Donor: IPM

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,349	0,6	0,349	66,4	33,2
6	0,586	0,6	0,597	113,5	56,7
8		0,6	0,019	3,6	1,8
10	1,260	0,6	1,260	239,5	119,7
21	0,267	0,6	0,307	58,3	29,1

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	33,2	30,9
6	56,7	60,1
10	119,7	118,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 14,61544$
Abs. člen	$q = -27,5462$
Korelační koef.	$r = 0,997757$



## Protokol 16

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

$V_o = 18,8$

Kůže: 18.5.2009

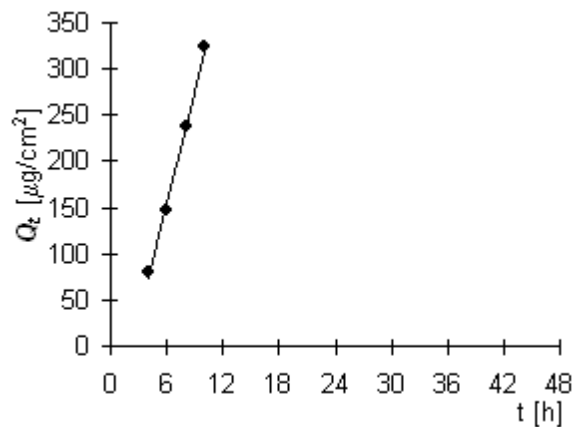
Donor: IPM

Měření: 2.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,846	0,6	0,846	159,0	79,5
6	1,529	0,6	1,556	292,4	146,2
8	2,475	0,6	2,524	474,6	237,3
10	3,356	0,6	3,436	646,0	323,0
21	0,275	0,6	0,385	72,4	36,2

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	79,5	73,3
6	146,2	155,4
8	237,3	237,6
10	323,0	319,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 41,07841$
Abs. člen	$q = -91,0498$
Korelační koef.	$r = 0,998018$



## Protokol 17

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

$V_o = 17,8$

Kůže: 18.5.2009

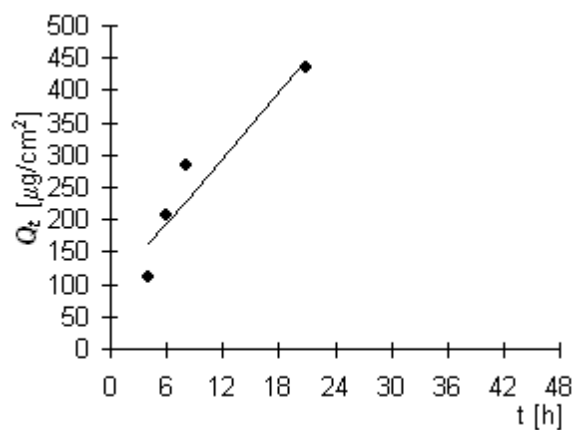
Donor: PUFR

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,250	0,6	1,250	222,4	111,2
6	2,284	0,6	2,327	414,1	207,1
8	3,101	0,6	3,180	566,0	283,0
10	0,271	0,6	0,379	67,4	33,7
21	4,872	0,6	4,884	869,4	434,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	111,2	162,1
6	207,1	195,8
8	283,0	229,5
21	434,7	448,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 16,85501$
Abs. člen	$q = 94,65944$
Korelační koef.	$r = 0,947075$



## Protokol 18

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

$V_o = 17,6$

Kůže: 18.5.2009

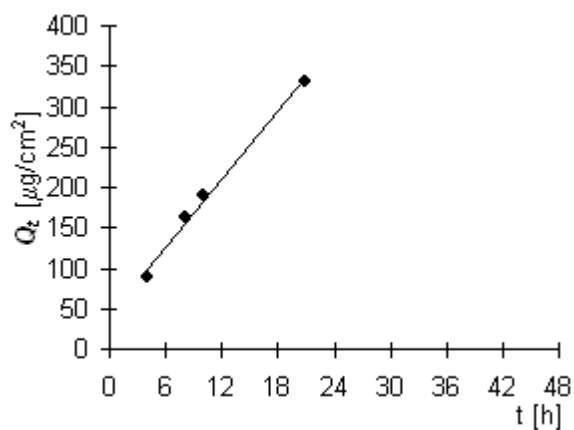
Donor: PUFR

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,014	0,6	1,014	178,5	89,2
6		0,6	0,035	6,1	3,0
8	1,858	0,6	1,859	327,1	163,6
10	2,094	0,6	2,158	379,8	189,9
21	3,688	0,6	3,762	662,1	331,1

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	89,2	99,9
8	163,6	155,4
10	189,9	183,1
21	331,1	335,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 13,85035$
Abs. člen	$q = 44,54759$
Korelační koef.	$r = 0,995958$





## Protokol 19

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

$V_o = 17,2$

Kůže: 18.5.2009

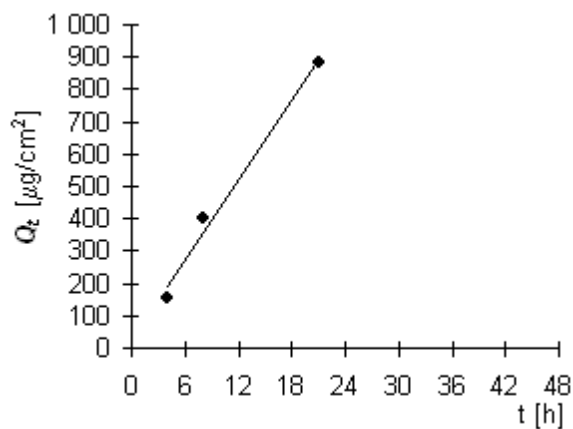
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,812	0,6	1,812	311,7	155,8
6		0,6	0,063	10,9	5,4
8	4,649	0,6	4,651	800,0	400,0
10	0,270	0,6	0,433	74,4	37,2
21	10,262	0,6	10,277	1 767,6	883,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	155,8	189,8
8	400,0	355,6
21	883,8	894,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 41,43823$
Abs. člen	$q = 24,05914$
Korelační koef.	$r = 0,99409$



## Protokol 20

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

$V_o = 19,1$

Kůže: 18.5.2009

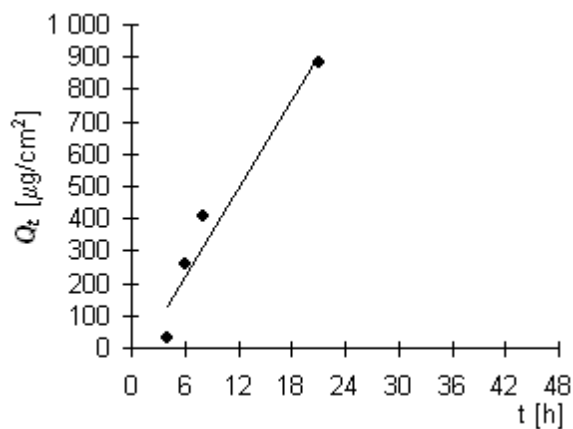
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,325	0,6	0,325	62,0	31,0
6	2,689	0,6	2,699	515,5	257,8
8	4,177	0,6	4,262	814,1	407,0
10	12,261	0,6	12,395	2 367,4	1 183,7
21	8,851	0,6	9,241	1 764,9	882,5

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	31,0	132,0
6	257,8	223,3
8	407,0	314,7
21	882,5	908,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 45,66173$
Abs. člen	$q = -50,638$
Korelační koef.	$r = 0,973188$



## Protokol 21

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

$V_o = 18,8$

Kůže: 18.5.2009

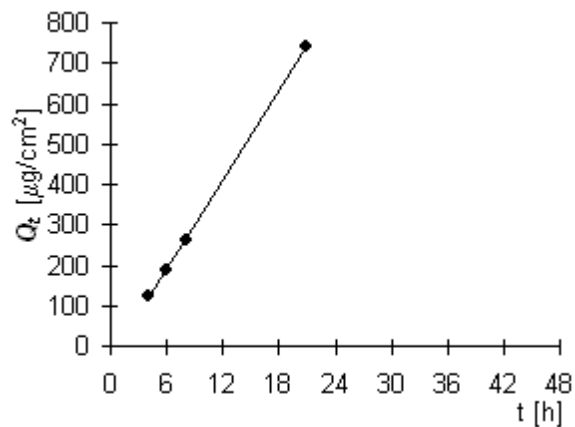
Donor: PUFR+PG

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,331	0,6	1,331	250,3	125,2
6	1,962	0,6	2,004	376,8	188,4
8	2,715	0,6	2,779	522,4	261,2
10		0,6	0,089	16,7	8,3
21	7,885	0,6	7,887	1 482,8	741,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	125,2	119,0
6	188,4	192,0
8	261,2	265,1
21	741,4	740,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 36,53653$
Abs. člen	$q = -27,1902$
Korelační koef.	$r = 0,999854$



## Protokol 22

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

$V_o = 19,4$

Kůže: 18.5.2009

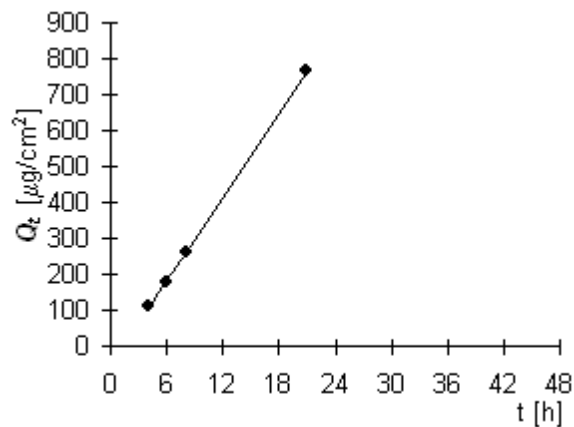
Donor: IPM

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,148	0,6	1,148	222,7	111,4
6	1,789	0,6	1,824	353,9	177,0
8	2,652	0,6	2,708	525,4	262,7
10		0,6	0,084	16,2	8,1
21	7,873	0,6	7,875	1 527,8	763,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	111,4	106,5
6	177,0	183,8
8	262,7	261,1
21	763,9	763,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 38,64423$
Abs. člen	$q = -48,0483$
Korelační koef.	$r = 0,999861$



## Protokol 23

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

$V_o = 17,6$

Kůže: 18.5.2009

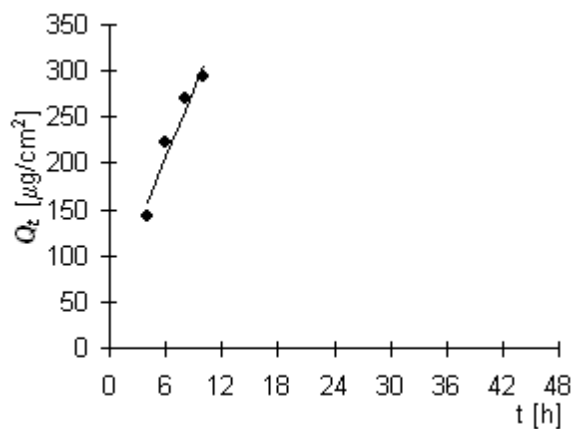
Donor: PUFR

Měření: 2.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	1,624	0,6	1,624	285,8	142,9
6	2,477	0,6	2,533	445,7	222,9
8	2,977	0,6	3,063	539,2	269,6
10	3,234	0,6	3,339	587,6	293,8
21		0,6	0,114	20,0	10,0

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	142,9	157,4
6	222,9	207,3
8	269,6	257,3
10	293,8	307,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 24,97067$
Abs. člen	$q = 57,49368$
Korelační koef.	$r = 0,970018$



## Protokol 24

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

Vo = 18,8

Kůže: 18.5.2009

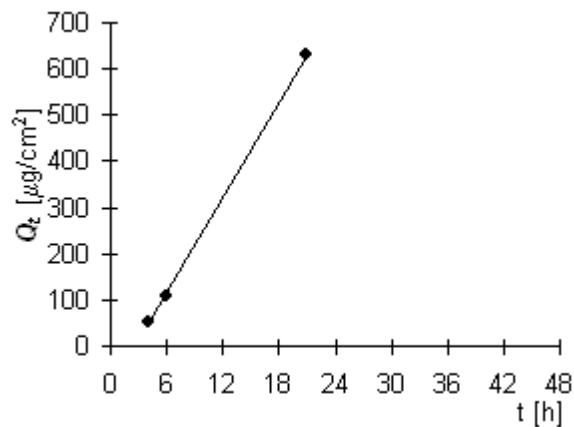
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
4	0,567	0,6	0,567	106,7	53,3
6	1,116	0,6	1,134	213,1	106,6
8	0,203	0,6	0,239	44,9	22,5
10		0,6	0,008	1,4	0,7
21	6,695	0,6	6,695	1 258,8	629,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
4	53,3	46,2
6	106,6	114,7
21	629,4	628,4

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 3
Flux	J = 34,24983
Abs. člen	q = -90,8251
Korelační koef.	r = 0,999709



### 5.3 Methylparaben 3. měření

#### Protokol 25

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

$V_o = 17,5$

Kůže: 11.8.2009

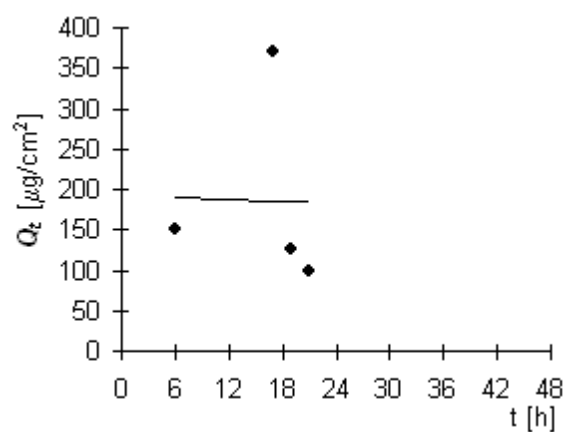
Donor: PUFR

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,707	0,6	1,707	298,8	149,4
17	4,173	0,6	4,232	740,5	370,3
19	1,304	1,5	1,450	253,7	126,8
21	1,016	0,6	1,140	199,5	99,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	149,4	190,7
17	370,3	186,0
19	126,8	185,2
21	99,8	184,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = -0,42939$
Abs. člen	$q = 193,3243$
Korelační koef.	$r = -0,02318$



## Protokol 26

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

$V_o = 16,9$

Kůže: 11.8.2009

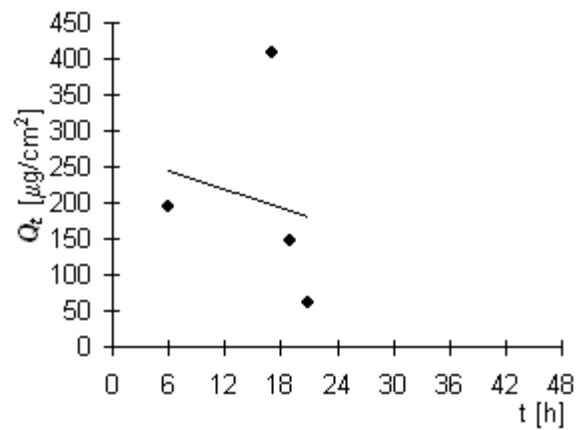
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,290	0,6	2,290	387,0	193,5
17	4,736	0,6	4,817	814,0	407,0
19	1,565	0,6	1,736	293,4	146,7
21	0,671	0,6	0,733	123,8	61,9

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	193,5	193,5
17	407,0	407,0
19	146,7	146,7
21	61,9	61,9

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = -4,2737$
Abs. člen	$q = 269,5864$
Korelační koef.	$r = -0,1949$





## Protokol 27

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

$V_o = 18,7$

Kůže: 11.8.2009

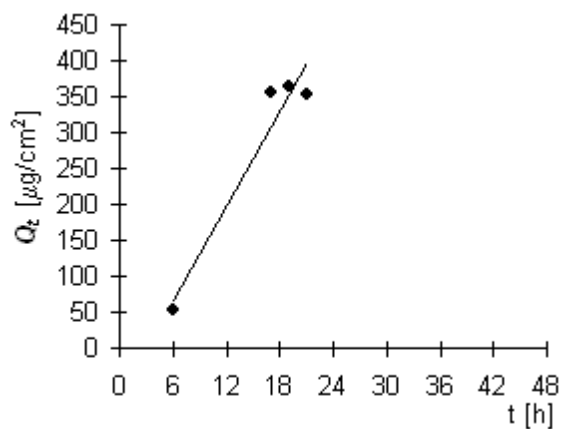
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,571	0,6	0,571	106,7	53,4
17	3,774	0,6	3,792	709,1	354,6
19	3,767	0,6	3,888	727,1	363,6
21	3,656	0,6	3,781	707,0	353,5

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	53,4	67,0
17	354,6	308,7
19	363,6	352,6
21	353,5	396,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 21,96974$
Abs. člen	$q = -64,7826$
Korelační koef.	$r = 0,968729$



## Protokol 28

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

$V_o = 18,5$

Kůže: 11.8.2009

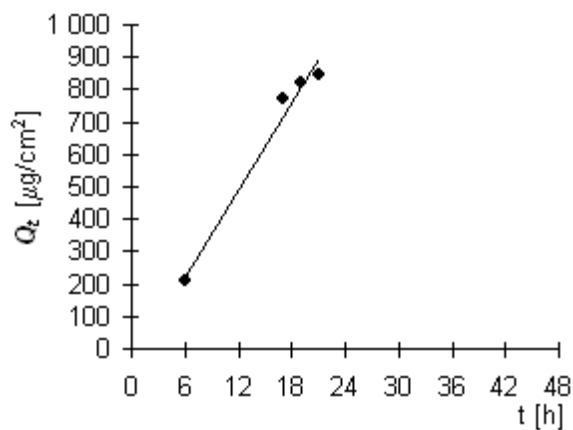
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,242	0,6	2,242	414,7	207,3
17	8,256	0,6	8,329	1 540,8	770,4
19	8,596	0,6	8,866	1 640,2	820,1
21	8,877	0,6	9,164	1 695,4	847,7

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	207,3	223,1
17	770,4	717,6
19	820,1	807,5
21	847,7	897,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 44,95151$
Abs. člen	$q = -46,5958$
Korelační koef.	$r = 0,989755$



## Protokol 29

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

$V_o = 18$

Kůže: 11.8.2009

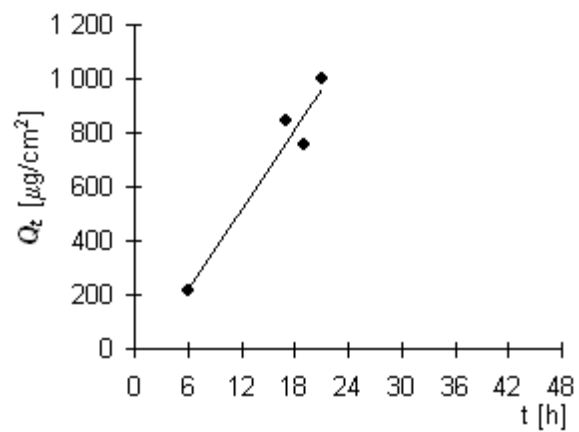
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,399	0,6	2,399	431,8	215,9
17	9,322	0,6	9,402	1 692,3	846,1
19	8,067	0,6	8,380	1 508,4	754,2
21	10,862	0,6	11,141	2 005,4	1 002,7

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	215,9	222,3
17	846,1	766,6
19	754,2	865,6
21	1002,7	964,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 49,48369$
Abs. člen	$q = -74,6338$
Korelační koef.	$r = 0,970696$



### Protokol 30

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

$V_o = 18,7$

Kůže: 11.8.2009

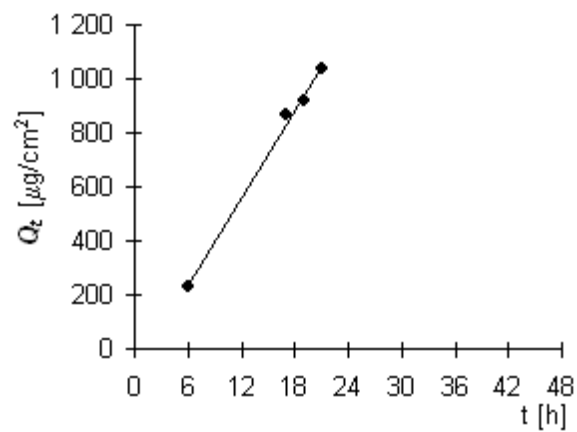
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,429	0,6	2,429	454,2	227,1
17	9,185	0,6	9,263	1 732,2	866,1
19	9,520	0,6	9,817	1 835,8	917,9
21	10,796	0,6	11,111	2 077,7	1 038,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	227,1	233,9
17	866,1	830,3
19	917,9	938,7
21	1038,8	1047,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 54,21579$
Abs. člen	$q = -91,411$
Korelační koef.	$r = 0,997697$



## Protokol 31

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

$V_o = 19,5$

Kůže: 11.8.2009

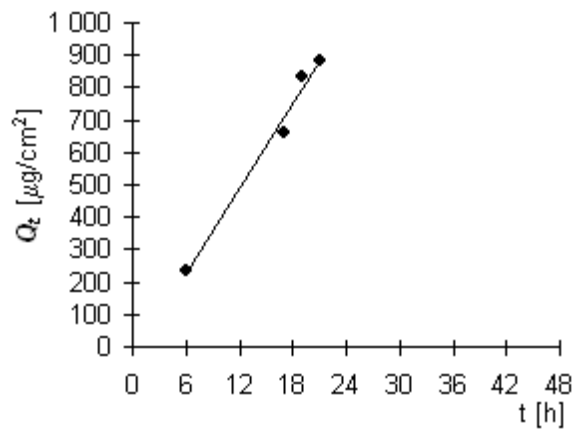
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,412	0,6	2,412	470,3	235,2
17	6,708	0,6	6,782	1 322,6	661,3
19	8,338	0,6	8,546	1 666,5	833,3
21	8,797	0,6	9,060	1 766,8	883,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	235,2	227,8
17	661,3	707,8
19	833,3	795,1
21	883,4	882,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 43,63389$
Abs. člen	$q = -33,9634$
Korelační koef.	$r = 0,992909$



## Protokol 32

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

$V_o = 17,5$

Kůže: 11.8.2009

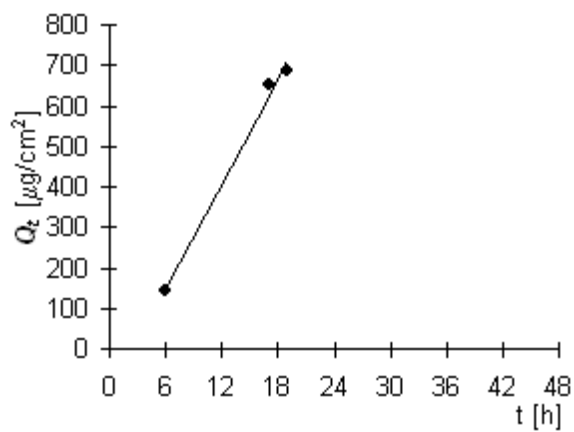
Donor: IPM

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,631	0,6	1,631	285,4	142,7
17	7,389	0,6	7,445	1 302,9	651,4
19	7,588	0,6	7,844	1 372,6	686,3
21	0,008	0,6	0,277	48,5	24,2

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	142,7	147,0
17	651,4	623,4
19	686,3	710,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 43,30849$
Abs. člen	$q = -112,824$
Korelační koef.	$r = 0,996303$



### Protokol 33

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

$V_o = 17$

Kůže: 11.8.2009

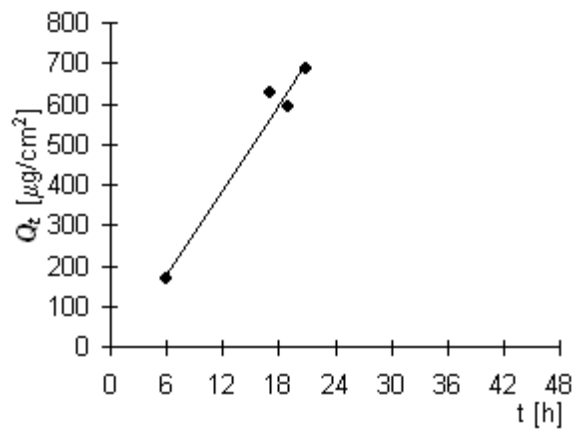
Donor: IPM

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,955	0,6	1,955	332,4	166,2
17	7,280	0,6	7,349	1 249,4	624,7
19	6,734	0,6	6,993	1 188,9	594,4
21	7,810	0,6	8,057	1 369,7	684,8

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	166,2	178,4
17	624,7	561,0
19	594,4	630,6
21	684,8	700,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 34,7881$
Abs. člen	$q = -30,3653$
Korelační koef.	$r = 0,982834$



### Protokol 34

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

Vo = 17

Kůže: 11.8.2009

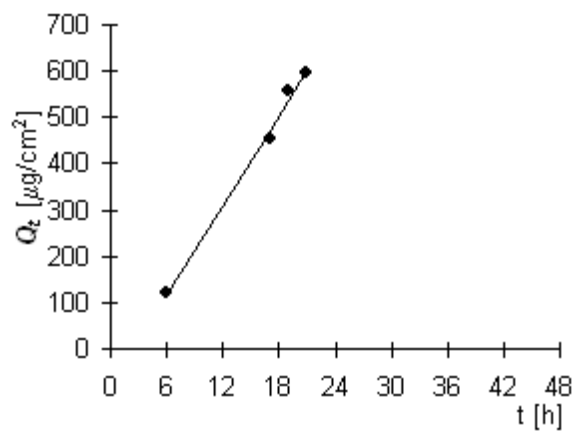
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,409	0,6	1,409	239,5	119,8
17	5,288	0,6	5,338	907,4	453,7
19	6,369	0,6	6,557	1 114,7	557,3
21	6,765	0,6	6,997	1 189,5	594,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	119,8	117,8
17	453,7	471,6
19	557,3	535,9
21	594,7	600,2

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 4
Flux	J = 32,15749
Abs. člen	q = -75,1009
Korelační koef.	r = 0,997094





## Protokol 35

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

$V_o = 16$

Kůže: 11.8.2009

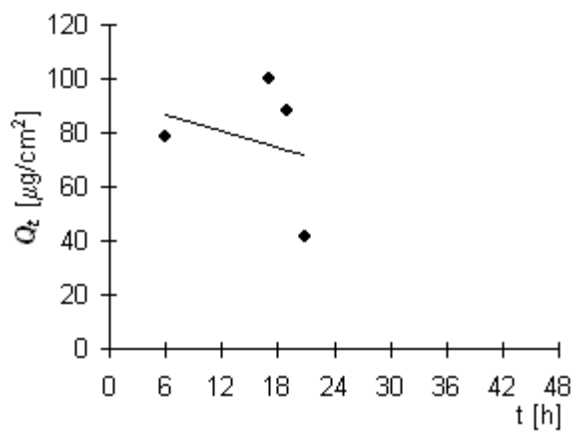
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,982	0,6	0,982	157,1	78,5
17	1,212	0,6	1,249	199,8	99,9
19	1,055	0,6	1,101	176,2	88,1
21	0,474	0,6	0,515	82,4	41,2

$t$	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
6	78,5	86,9
17	99,9	75,7
19	88,1	73,6
21	41,2	71,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = -1,02619$
Abs. člen	$q = 93,10242$
Korelační koef.	$r = -0,27109$



## Protokol 36

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

$V_o = 17,1$

Kůže: 11.8.2009

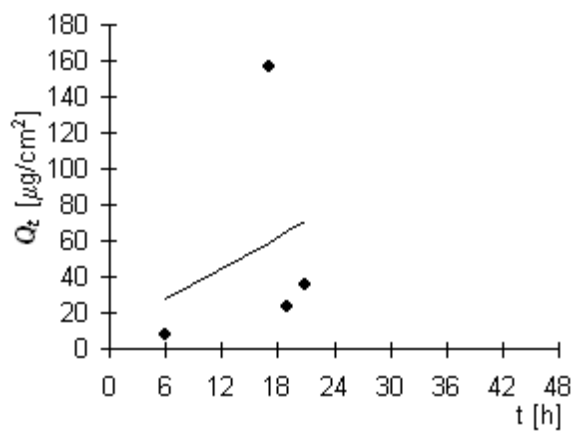
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,090	0,6	0,090	15,5	7,7
17	1,826	0,6	1,830	312,9	156,4
19	0,213	0,6	0,277	47,4	23,7
21	0,406	0,6	0,416	71,2	35,6

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	7,7	28,1
17	156,4	59,4
19	23,7	65,1
21	35,6	70,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 2,849517$
Abs. člen	$q = 10,984$
Korelační koef.	$r = 0,280811$



### Protokol 37

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

$V_o = 19,5$

Kůže: 11.8.2009

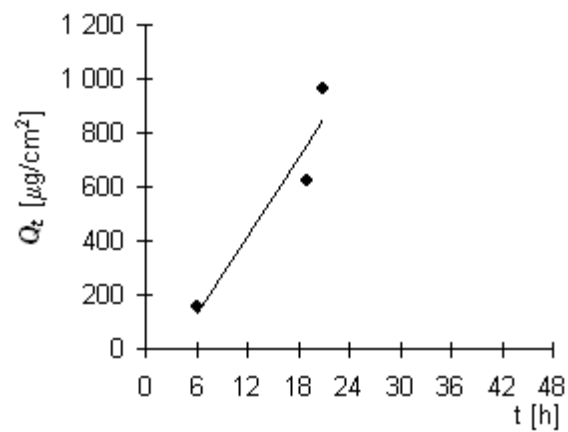
Donor: PUFR

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,569	0,6	1,569	305,9	152,9
17	0,019	0,6	0,067	13,1	6,6
19	6,416	1,5	6,418	1 251,4	625,7
21	9,356	0,6	9,850	1 920,8	960,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	152,9	135,8
19	625,7	754,0
21	960,4	849,20

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 47,55542$
Abs. člen	$q = -149,504$
Korelační koef.	$r = 0,954725$



## Protokol 38

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

$V_o = 17,9$

Kůže: 11.8.2009

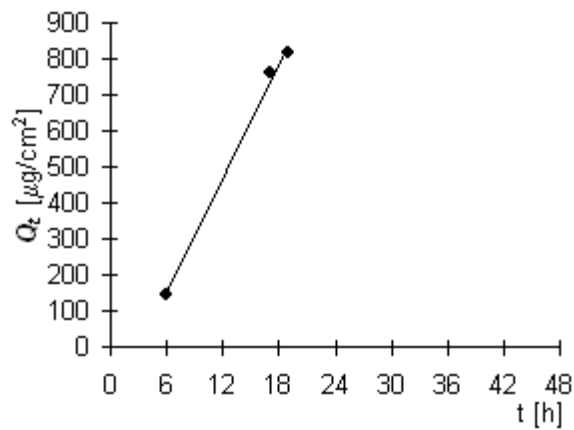
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,600	0,6	1,600	286,3	143,2
17	8,458	0,6	8,511	1 523,5	761,8
19	8,858	0,6	9,143	1 636,7	818,3
21	3,390	0,6	3,697	661,8	330,9

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	143,2	143,2
17	761,8	761,8
19	818,3	818,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 53,38379$
Abs. člen	$q = -172,946$
Korelační koef.	$r = 0,997705$



### Protokol 39

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

$V_o = 19,4$

Kůže: 11.8.2009

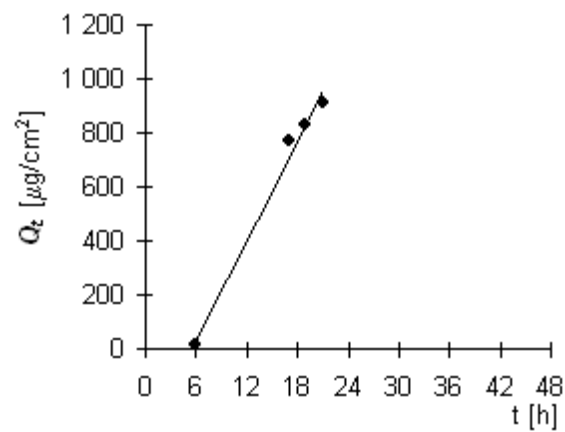
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,137	0,6	0,137	26,6	13,3
17	7,924	0,6	7,928	1 538,1	769,1
19	8,302	0,6	8,548	1 658,2	829,1
21	9,113	0,6	9,378	1 819,3	909,6

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	13,3	29,6
17	769,1	707,3
19	829,1	830,5
21	909,6	953,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 61,6104$
Abs. člen	$q = -340,093$
Korelační koef.	$r = 0,994159$



## Protokol 40

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

$V_o = 19,1$

Kůže: 11.8.2009

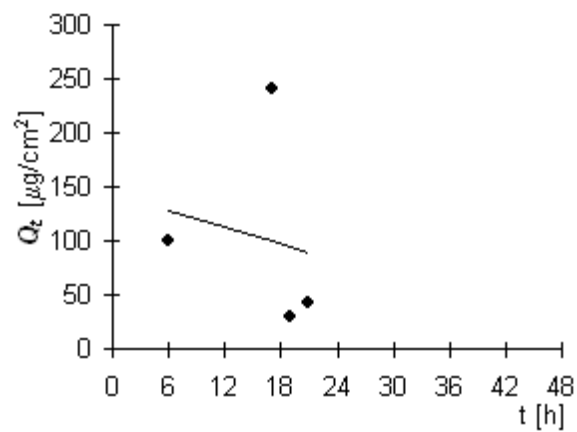
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,044	0,6	1,044	199,4	99,7
17	2,489	0,6	2,522	481,6	240,8
19	0,226	0,6	0,306	58,4	29,2
21	0,428	0,6	0,437	83,6	41,8

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	99,7	128,7
17	240,8	99,6
19	29,2	94,3
21	41,8	89,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = -2,64725$
Abs. člen	$q = 144,5554$
Korelační koef.	$r = -0,18299$



## Protokol 41

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

$V_o = 19,3$

Kůže: 11.8.2009

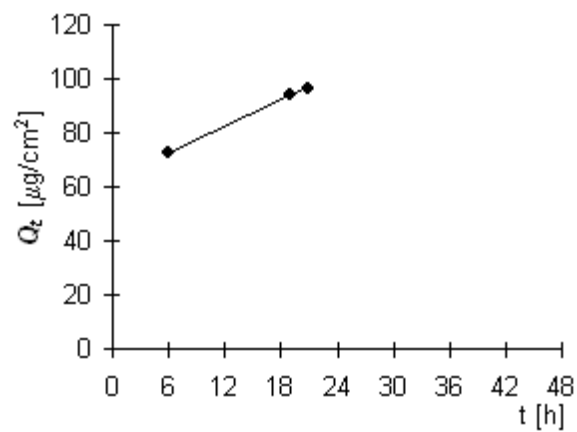
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,749	0,6	0,749	144,5	72,2
17	1,694	0,6	1,717	331,4	165,7
19	0,923	0,6	0,977	188,5	94,3
21	0,971	0,6	1,001	193,3	96,6

$t$	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
6	72,2	72,3
19	94,3	93,8
21	96,6	97,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 1,650214$
Abs. člen	$q = 62,40475$
Korelační koef.	$r = 0,999393$



## Protokol 42

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

$V_o = 17$

Kůže: 11.8.2009

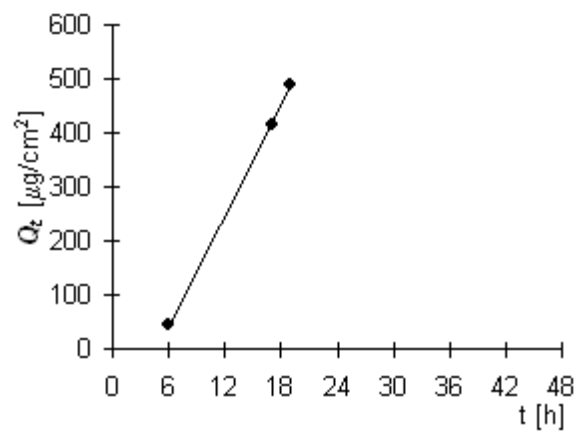
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	0,506	0,6	0,506	86,0	43,0
17	4,858	0,6	4,876	828,9	414,4
19	5,565	0,6	5,737	975,3	487,7
21	0,469	0,6	0,671	114,1	57,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	43,0	42,6
17	414,4	417,2
19	487,7	485,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 34,05887$
Abs. člen	$q = -161,788$
Korelační koef.	$r = 0,999941$





### Protokol 43

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

$V_o = 18,1$

Kůže: 11.8.2009

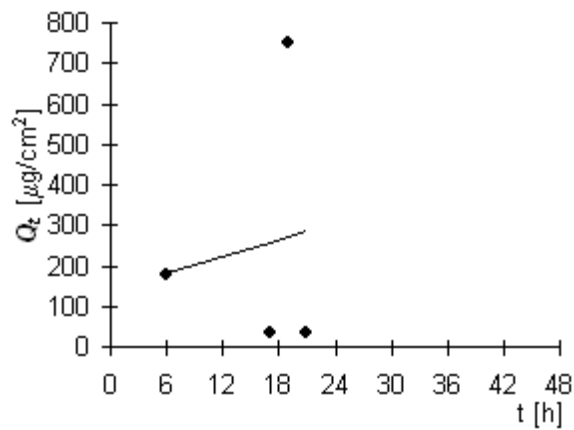
Donor: IPM

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,989	0,6	1,989	360,1	180,0
17	0,318	0,6	0,384	69,5	34,8
19	8,300	0,6	8,313	1 504,7	752,3
21	0,091	0,6	0,366	66,3	33,2

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	180,0	184,4
17	34,8	258,5
19	752,3	272,0
21	33,2	285,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 6,73244$
Abs. člen	$q = 144,039$
Korelační koef.	$r = 0,131992$



## Protokol 44

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

$V_o = 19,3$

Kůže: 11.8.2009

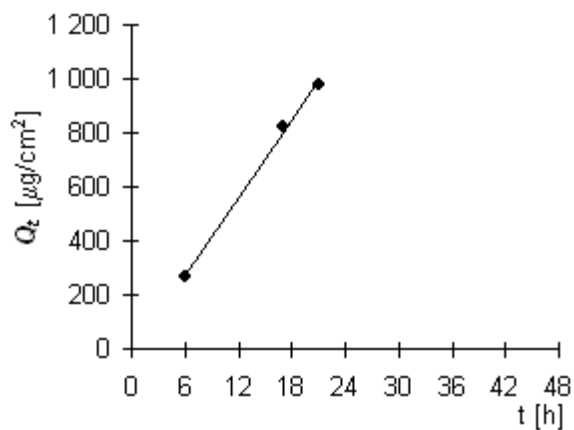
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,776	0,6	2,776	535,8	267,9
17	8,459	0,6	8,546	1 649,3	824,6
19	4,758	0,6	5,023	969,5	484,7
21	10,010	0,6	10,166	1 962,1	981,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	267,9	273,5
17	824,6	803,7
21	981,0	996,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 48,19603$
Abs. člen	$q = -15,6811$
Korelační koef.	$r = 0,998738$



## Protokol 45

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

$V_o = 17,9$

Kůže: 11.8.2009

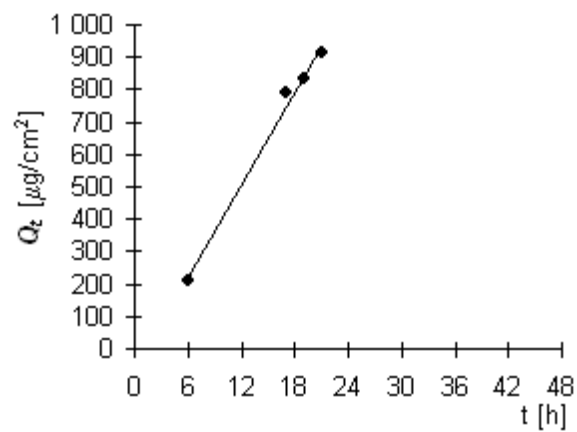
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	2,372	0,6	2,372	424,6	212,3
17	8,731	0,6	8,810	1 577,0	788,5
19	8,993	0,6	9,288	1 662,6	831,3
21	9,901	0,6	10,212	1 827,9	914,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	212,3	222,3
17	788,5	746,0
19	831,3	841,3
21	914,0	936,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 47,61016$
Abs. člen	$q = -63,338$
Korelační koef.	$r = 0,995915$



## Protokol 46

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

$V_o = 17$

Kůže: 11.8.2009

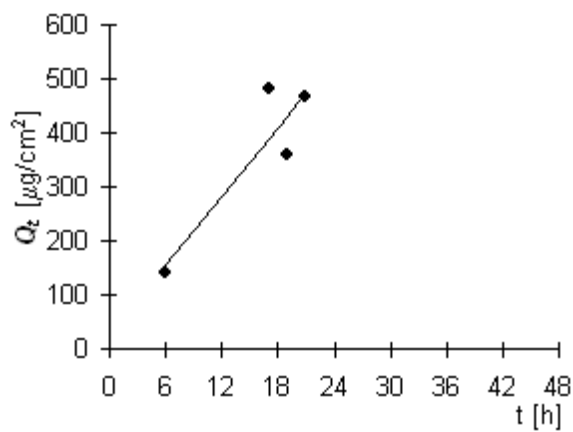
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,673	0,6	1,673	284,5	142,2
17	5,592	0,6	5,651	960,7	480,4
19	4,018	0,6	4,218	717,0	358,5
21	5,352	0,6	5,500	935,1	467,5

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	142,2	157,2
17	480,4	388,4
19	358,5	430,5
21	467,5	472,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 21,02609$
Abs. člen	$q = 31,00004$
Korelační koef.	$r = 0,900558$



## Protokol 47

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

$V_o = 16,9$

Kůže: 11.8.2009

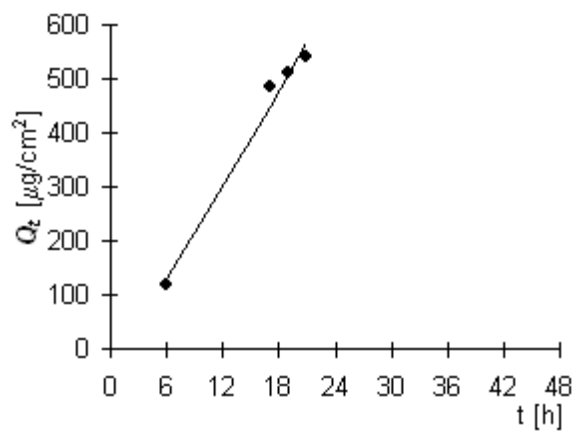
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,401	0,6	1,401	236,7	118,3
17	5,683	0,6	5,733	968,8	484,4
19	5,837	0,6	6,041	1 020,9	510,4
21	6,168	0,6	6,382	1 078,6	539,3

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	118,3	127,9
17	484,4	449,7
19	510,4	508,2
21	539,3	566,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 29,25422$
Abs. člen	$q = -47,6231$
Korelační koef.	$r = 0,991216$



## Protokol 48

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

$V_o = 16,6$

Kůže: 11.8.2009

Donor: IPM+PO

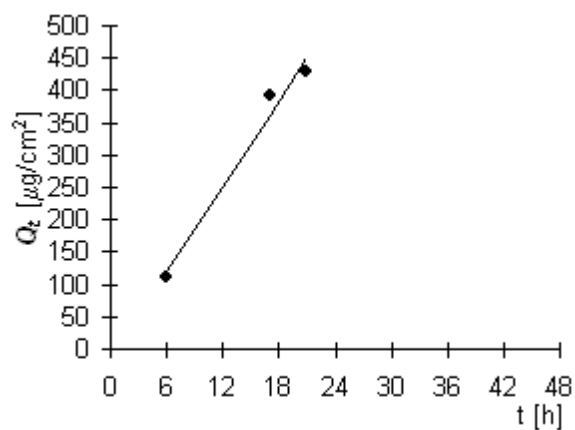
Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
6	1,342	0,6	1,342	222,8	111,4
17	4,672	0,6	4,721	783,7	391,8
19	0,012	0,6	0,183	30,3	15,2
21	5,151	0,6	5,158	856,2	428,1

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
6	111,4	119,4
17	391,8	361,9
21	428,1	450,1

### Parametry regrese

Počet bodů	$n = 3$
Flux	$J = 22,0462$
Abs. člen	$q = -12,9082$
Korelační koef.	$r = 0,987914$



## 5.4 Kofein 1. měření

### Protokol 49

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 12.5.2009

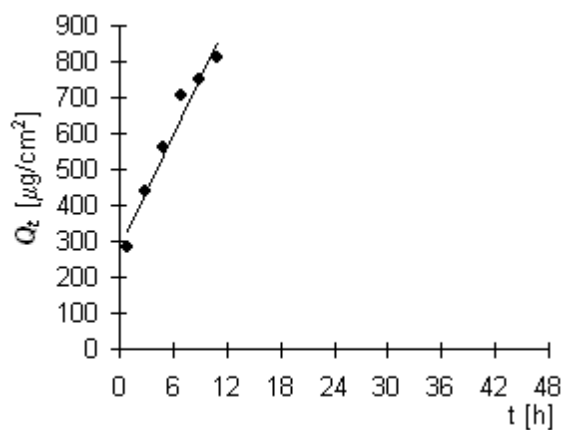
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	3,116	0,6	3,116	567,2	283,6
3	4,697	0,6	4,799	873,5	436,7
5	6,000	1,5	6,158	1 120,8	560,4
7	7,243	0,6	7,750	1 410,6	705,3
9	7,998	0,6	8,253	1 502,1	751,0
11	8,613	0,6	8,885	1 617,1	808,5

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	283,6	325,7
3	436,7	431,8
5	560,4	537,9
7	705,3	644,0
9	751,0	750,0
11	808,5	856,1

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 53,03646
Abs. člen	q = 272,713
Korelační koef.	r = 0,979495



## Protokol 50

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

$V_o = 18,8$

Kůže: 12.5.2009

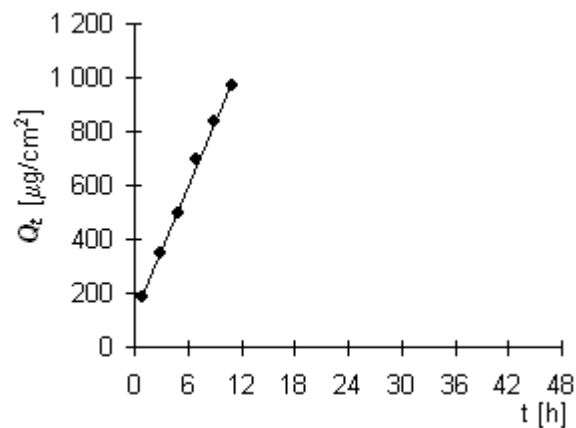
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,959	0,6	1,959	368,4	184,2
3	3,661	0,6	3,723	700,0	350,0
5	5,176	0,6	5,295	995,5	497,7
7	7,228	0,6	7,397	1 390,6	695,3
9	8,648	0,6	8,884	1 670,2	835,1
11	10,012	0,6	10,295	1 935,5	967,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	184,2	184,2
3	350,0	350,0
5	497,7	497,7
7	695,3	695,3
9	835,1	835,1
11	967,8	967,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 79,58327$
Abs. člen	$q = 110,8502$
Korelační koef.	$r = 0,99852$





## Protokol 51

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

$V_o = 17,2$

Kůže: 12.5.2009

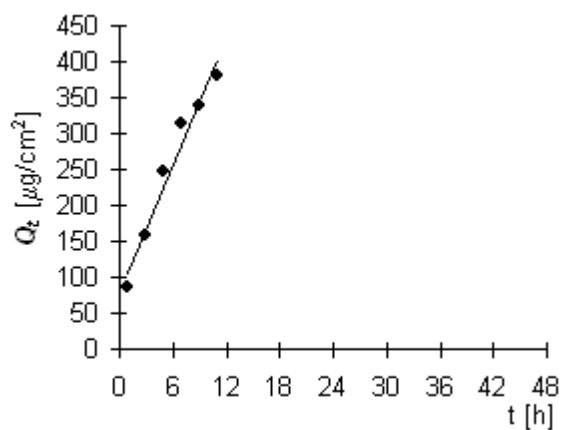
Donor: IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,988	0,6	0,988	169,9	84,9
3	1,813	0,6	1,847	317,7	158,8
5	2,798	0,6	2,863	492,4	246,2
7	3,549	0,6	3,649	627,5	313,8
9	3,826	0,6	3,954	680,0	340,0
11	4,280	0,6	4,417	759,8	379,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	84,9	105,0
3	158,8	164,6
5	246,2	224,1
7	313,8	283,7
9	340,0	343,3
11	379,9	402,9

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 29,79833$
Abs. člen	$q = 75,15543$
Korelační koef.	$r = 0,981517$



## Protokol 52

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

$V_o = 18,5$

Kůže: 12.5.2009

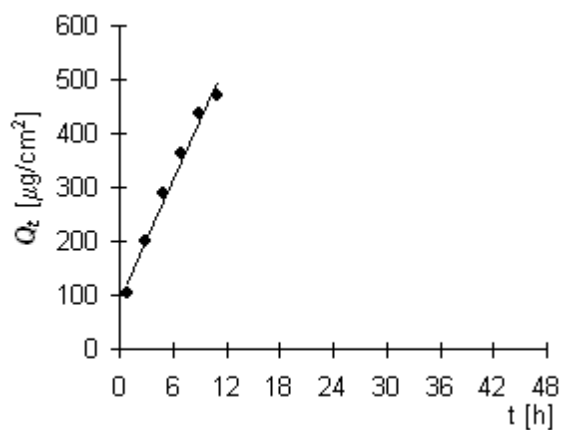
Donor IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,106	0,6	1,106	204,6	102,3
3	2,143	0,6	2,179	403,1	201,5
5	3,056	0,6	3,126	578,3	289,2
7	3,826	0,6	3,927	726,6	363,3
9	4,599	0,6	4,726	874,3	437,1
11	4,919	0,6	5,073	938,4	469,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	102,3	123,6
3	201,5	198,3
5	289,2	273,1
7	363,3	347,8
9	437,1	422,5
11	469,2	497,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 37,36572$
Abs. člen	$q = 86,24831$
Korelační koef.	$r = 0,990102$



## Protokol 53

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

Vo = 18,6

Kůže: 12.5.2009

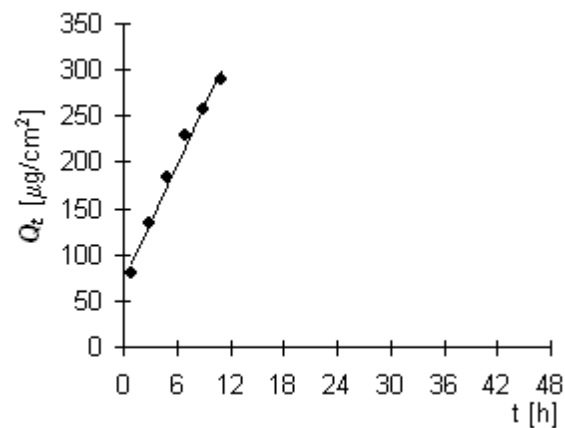
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,852	0,6	0,852	158,5	79,3
3	1,409	0,6	1,437	267,2	133,6
5	1,929	0,6	1,976	367,5	183,7
7	2,409	0,6	2,473	459,9	230,0
9	2,682	0,6	2,762	513,7	256,8
11	3,024	0,6	3,113	579,1	289,5

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	79,3	90,7
3	133,6	132,6
5	183,7	174,5
7	230,0	216,5
9	256,8	258,4
11	289,5	300,3

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 20,96243
Abs. člen	q = 69,72031
Korelační koef.	r = 0,991698



## Protokol 54

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

$V_o = 17$

Kůže: 12.5.2009

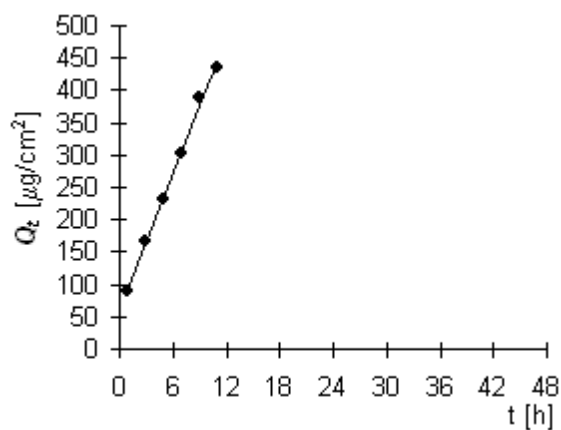
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,065	0,6	1,065	181,1	90,5
3	1,933	0,6	1,970	335,0	167,5
5	2,648	0,6	2,718	462,1	231,0
7	3,480	0,6	3,576	608,0	304,0
9	4,441	0,6	4,567	776,4	388,2
11	4,968	0,6	5,129	871,9	436,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	90,5	93,7
3	167,5	164,0
5	231,0	234,4
7	304,0	304,7
9	388,2	375,1
11	436,0	445,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 35,17597$
Abs. člen	$q = 58,47787$
Korelační koef.	$r = 0,998297$



## Protokol 55

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 12.5.2009

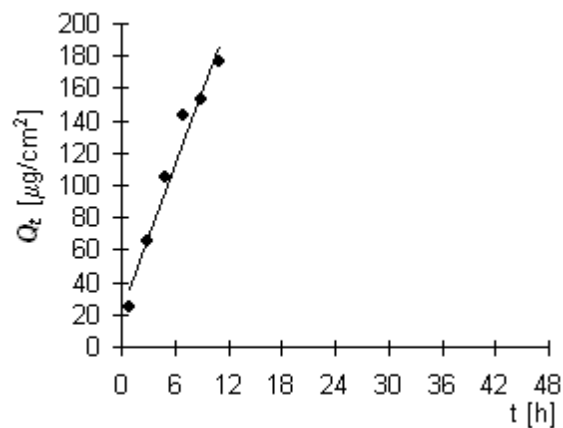
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,266	0,6	0,266	48,9	24,5
3	0,706	0,6	0,715	131,6	65,8
5	1,124	0,6	1,147	211,1	105,5
7	1,524	0,6	1,561	287,2	143,6
9	1,615	0,6	1,666	306,5	153,3
11	1,859	0,6	1,913	352,0	176,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	24,5	35,9
3	65,8	66,1
5	105,5	96,3
7	143,6	126,6
9	153,3	156,8
11	176,0	187,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 15,11642$
Abs. člen	$q = 20,74415$
Korelační koef.	$r = 0,98059$



## Protokol 56

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

$V_o = 18$

Kůže: 12.5.2009

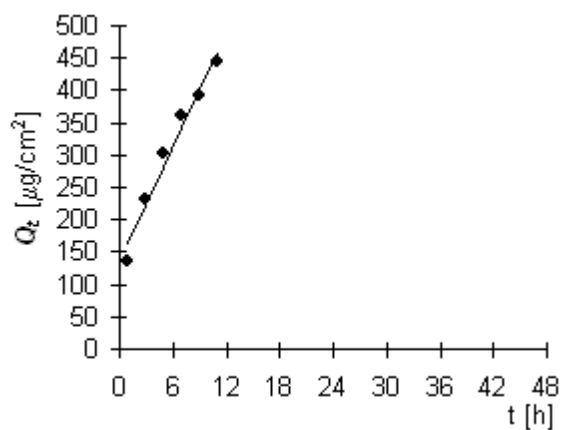
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,515	0,6	1,515	272,7	136,4
3	2,533	0,6	2,583	464,9	232,5
5	3,269	0,6	3,355	603,9	302,0
7	3,895	0,6	4,007	721,3	360,6
9	4,229	0,6	4,363	785,3	392,6
11	4,809	0,6	4,954	891,8	445,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	136,4	162,6
3	232,5	222,2
5	302,0	281,9
7	360,6	341,5
9	392,6	401,1
11	445,9	460,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 29,81119$
Abs. člen	$q = 132,7943$
Korelační koef.	$r = 0,985398$



## Protokol 57

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

$V_o = 18,7$

Kůže: 12.5.2009

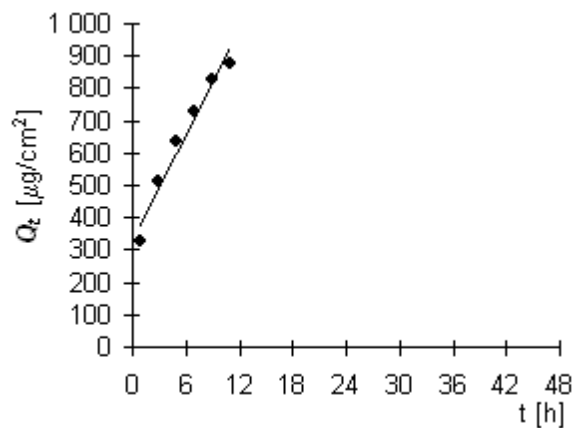
Donor: PUFR+PG

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	3,471	0,6	3,471	649,0	324,5
3	5,359	0,6	5,471	1 023,0	511,5
5	6,638	0,6	6,814	1 274,2	637,1
7	7,586	0,6	7,805	1 459,5	729,8
9	8,609	0,6	8,860	1 656,8	828,4
11	9,093	0,6	9,377	1 753,5	876,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	324,5	379,6
3	511,5	488,3
5	637,1	597,0
7	729,8	705,7
9	828,4	814,4
11	876,8	923,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 54,35085$
Abs. člen	$q = 325,2311$
Korelační koef.	$r = 0,98097$



## Protokol 58

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

$V_o = 18$

Kůže: 12.5.2009

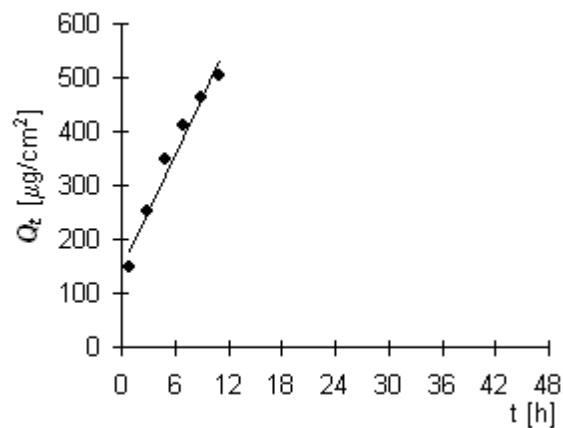
Donor: IPM

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,641	0,6	1,641	295,4	147,7
3	2,725	0,6	2,780	500,4	250,2
5	3,785	0,6	3,878	698,1	349,0
7	4,447	0,6	4,576	823,8	411,9
9	5,010	0,6	5,163	929,3	464,7
11	5,422	0,6	5,594	1 007,0	503,5

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	147,7	177,0
3	250,2	248,0
5	349,0	319,0
7	411,9	390,0
9	464,7	461,0
11	503,5	532,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 35,5025$
Abs. člen	$q = 141,4821$
Korelační koef.	$r = 0,983049$





## Protokol 59

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 12.5.2009

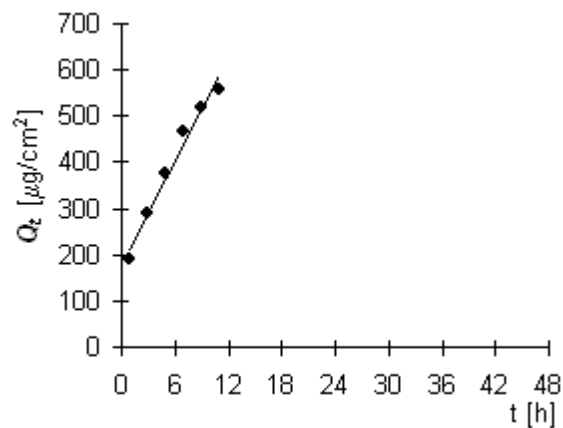
Donor: PUFR

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	2,074	0,6	2,074	377,5	188,8
3	3,102	0,6	3,170	577,0	288,5
5	4,047	0,6	4,152	755,7	377,8
7	4,988	0,6	5,125	932,7	466,4
9	5,529	0,6	5,698	1 037,0	518,5
11	5,959	0,6	6,147	1 118,8	559,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	188,8	211,9
3	288,5	287,1
5	377,8	362,3
7	466,4	437,5
9	518,5	512,7
11	559,4	587,9

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 37,59794$
Abs. člen	$q = 174,3033$
Korelační koef.	$r = 0,987805$



## Protokol 60

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

Kůže: 12.5.2009

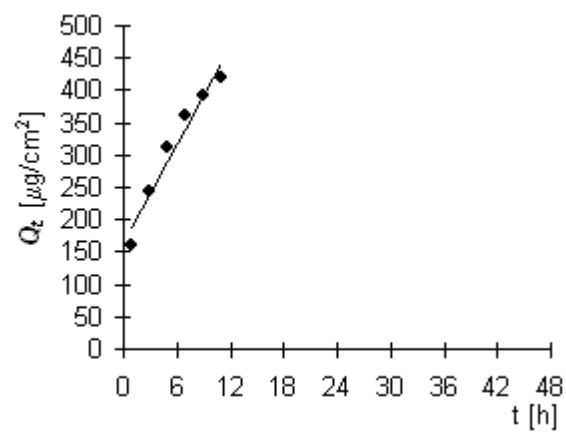
Donor: IPM+PO

Měření: 1.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,734	0,6	1,734	322,6	161,3
3	2,566	0,6	2,622	487,7	243,8
5	3,280	0,6	3,365	625,9	312,9
7	3,776	0,6	3,885	722,6	361,3
9	4,103	0,6	4,228	786,4	393,2
11	4,372	0,6	4,508	838,5	419,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	161,3	187,7
3	243,8	238,7
5	312,9	289,8
7	361,3	340,8
9	393,2	391,9
11	419,2	442,9

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 25,51734
Abs. člen	q = 162,1974
Korelační koef.	r = 0,976302



## 5.5 5.5 Kofein 2. měření

### Protokol 61

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

$V_o = 16,8$

Kůže: 19.5.2009

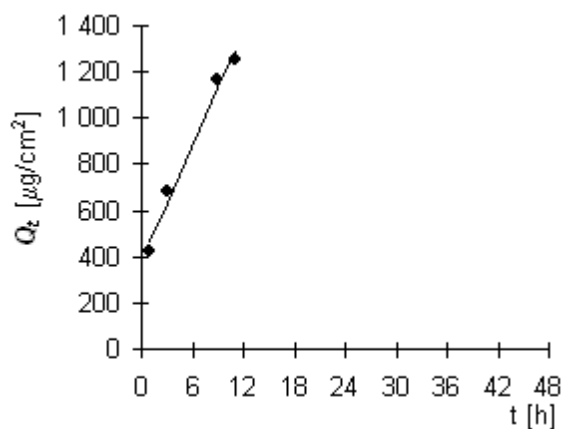
Donor: PUFR+PG

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	5,028	0,6	5,028	844,7	422,3
3	7,968	0,6	8,147	1 368,7	684,4
5	5,043	1,5	5,334	896,1	448,0
7	6,090	0,6	6,566	1 103,1	551,5
9	13,693	0,6	13,927	2 339,8	1 169,9
11	14,412	0,6	14,910	2 504,8	1 252,4
22	23,676	0,6	24,208	4 067,0	2 033,5

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	422,3	470,0
3	684,4	634,9
9	1169,9	1129,6
11	1252,4	1294,5

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 4
Flux	J = 82,45637
Abs. člen	q = 387,5191
Korelační koef.	r = 0,991341



## Protokol 62

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 19.5.2009

Donor: PUFR+PG

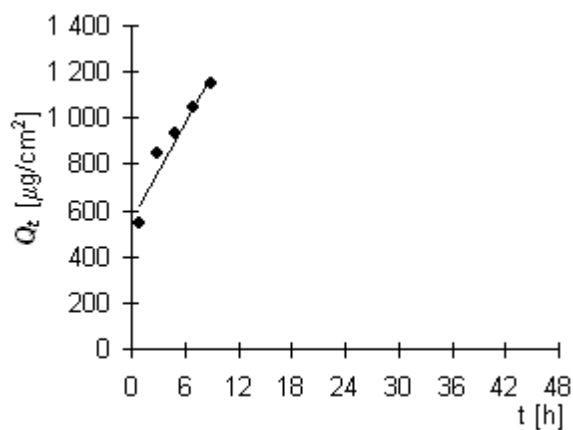
Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	5,946	0,6	5,946	1 094,0	547,0
3	8,980	0,6	9,174	1 687,9	844,0
5	9,854	0,6	10,153	1 868,2	934,1
7	11,035	0,6	11,366	2 091,3	1 045,7
9	12,126	0,6	12,497	2 299,4	1 149,7
11	11,680	0,6	12,088	2 224,2	1 112,1
22	18,162	0,6	18,556	3 414,3	1 707,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	547,0	547,0
3	844,0	844,0
5	934,1	934,1
7	1045,7	1045,7
9	1149,7	1149,7

### Parametry regrese

Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 70,35418$
Abs. člen	$q = 552,3234$
Korelační koef.	$r = 0,965507$



## Protokol 63

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

$V_o = 18,6$

Kůže: 19.5.2009

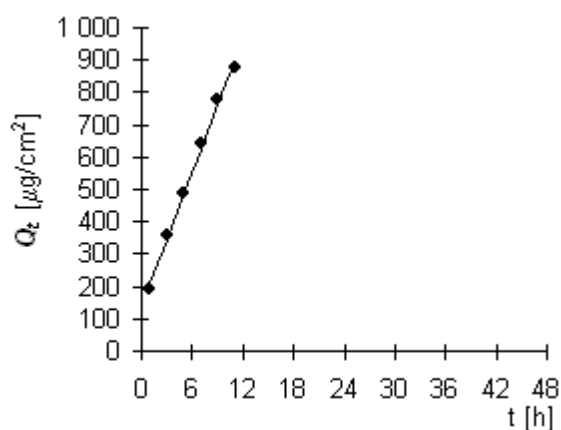
Donor: IPM

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	2,043	0,6	2,043	380,0	190,0
3	3,784	0,6	3,849	716,0	358,0
5	5,149	0,6	5,274	980,9	490,4
7	6,731	0,6	6,902	1 283,7	641,8
9	8,124	0,6	8,347	1 552,5	776,3
11	9,153	0,6	9,423	1 752,6	876,3
22	16,276	0,6	16,580	3 083,9	1 542,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	190,0	209,9
3	358,0	348,1
5	490,4	486,4
7	641,8	624,6
9	776,3	762,8
11	876,3	901,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 69,11043$
Abs. člen	$q = 140,8129$
Korelační koef.	$r = 0,997616$



## Protokol 64

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 19.5.2009

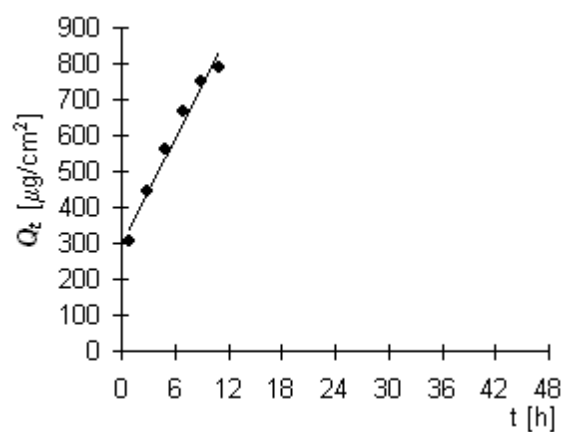
Donor: IPM

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	3,348	0,6	3,348	609,3	304,6
3	4,745	0,6	4,856	883,7	441,9
5	5,983	0,6	6,143	1 118,0	559,0
7	7,139	0,6	7,341	1 336,1	668,1
9	7,997	0,6	8,239	1 499,5	749,7
11	8,417	0,6	8,688	1 581,3	790,6
22	12,097	0,6	12,384	2 253,8	1 126,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	304,6	338,3
3	441,9	437,3
5	559,0	536,2
7	668,1	635,1
9	749,7	734,1
11	790,6	833,0

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 49,46574$
Abs. člen	$q = 288,8623$
Korelační koef.	$r = 0,986271$



## Protokol 65

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

$V_o = 17,4$

Kůže: 19.5.2009

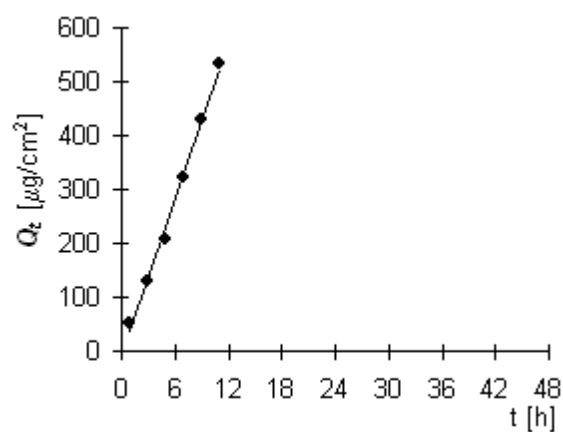
Donor: PUFR

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,615	0,6	0,615	107,0	53,5
3	1,468	0,6	1,489	259,1	129,5
5	2,352	0,6	2,403	418,1	209,1
7	3,600	0,6	3,683	640,8	320,4
9	4,816	0,6	4,943	860,0	430,0
11	5,950	0,6	6,120	1 065,0	532,5
22	14,336	0,6	14,547	2 531,2	1 265,6

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	53,5	35,8
3	129,5	133,1
5	209,1	230,5
7	320,4	327,8
9	430,0	425,2
11	532,5	522,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 48,68281$
Abs. člen	$q = -12,9322$
Korelační koef.	$r = 0,997113$



## Protokol 66

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

$V_o = 17,6$

Kůže: 19.5.2009

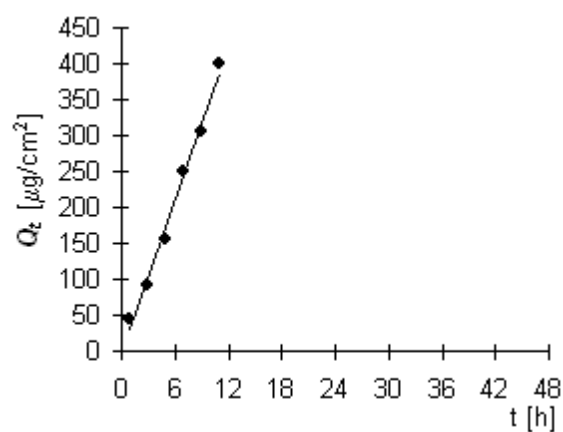
Donor: PUFR

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,515	0,6	0,515	90,6	45,3
3	1,035	0,6	1,052	185,2	92,6
5	1,744	0,6	1,780	313,2	156,6
7	2,787	0,6	2,848	501,3	250,6
9	3,376	0,6	3,473	611,2	305,6
11	4,422	0,6	4,541	799,2	399,6
22	10,969	0,6	11,124	1 957,8	978,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	45,3	29,5
3	92,6	101,0
5	156,6	172,6
7	250,6	244,2
9	305,6	315,7
11	399,6	387,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 35,78043$
Abs. člen	$q = -6,30102$
Korelační koef.	$r = 0,99517$





## Protokol 67

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

$V_o = 16,6$

Kůže: 19.5.2009

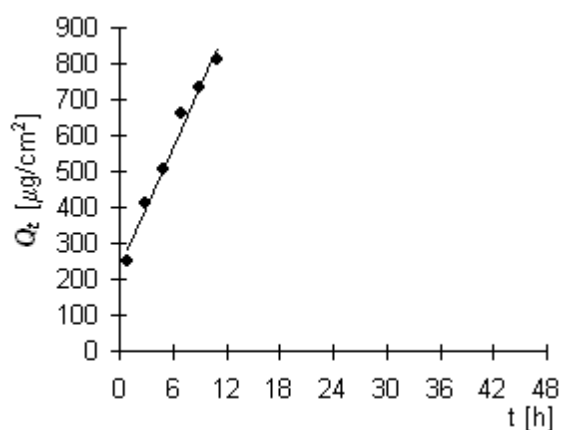
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	3,009	0,6	3,009	499,5	249,8
3	4,872	0,6	4,981	826,8	413,4
5	5,926	0,6	6,106	1 013,6	506,8
7	7,751	0,6	7,972	1 323,3	661,6
9	8,535	0,6	8,823	1 464,6	732,3
11	9,472	0,6	9,791	1 625,3	812,6
22	17,551	0,6	17,905	2 972,2	1 486,1

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	249,8	282,3
3	413,4	394,5
5	506,8	506,7
7	661,6	618,8
9	732,3	731,0
11	812,6	843,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 56,08409$
Abs. člen	$q = 226,2581$
Korelační koef.	$r = 0,990628$



## Protokol 68

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

$V_o = 19$

Kůže: 19.5.2009

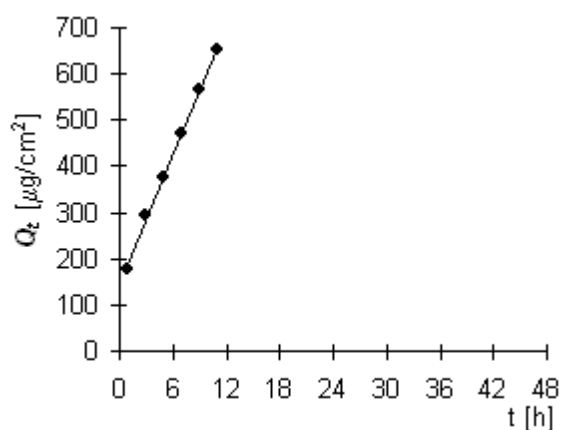
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	1,856	0,6	1,856	352,6	176,3
3	3,015	0,6	3,073	583,9	292,0
5	3,880	0,6	3,977	755,6	377,8
7	4,833	0,6	4,958	942,1	471,1
9	5,797	0,6	5,954	1 131,2	565,6
11	6,679	0,6	6,867	1 304,8	652,4
22	11,804	0,6	12,020	2 283,9	1 141,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	176,3	187,2
3	292,0	281,3
5	377,8	375,4
7	471,1	469,6
9	565,6	563,7
11	652,4	657,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 47,0673$
Abs. člen	$q = 140,1074$
Korelační koef.	$r = 0,999122$



## Protokol 69

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 19.5.2009

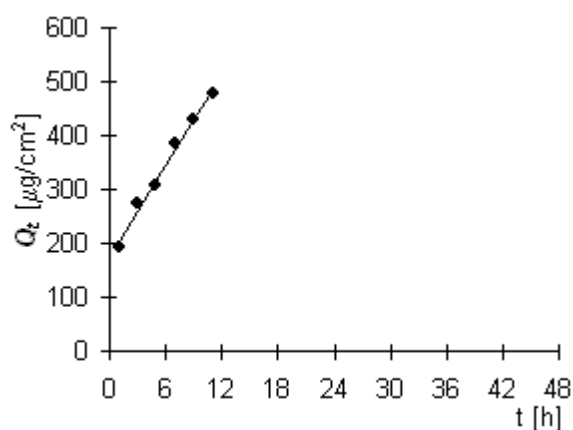
Donor: PUFR+PG

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	2,090	0,6	2,090	384,6	192,3
3	2,901	0,6	2,969	546,3	273,1
5	3,248	0,6	3,345	615,4	307,7
7	4,072	0,6	4,182	769,4	384,7
9	4,543	0,6	4,679	861,0	430,5
11	5,024	0,6	5,177	952,6	476,3
22	7,910	0,6	8,079	1 486,4	743,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	192,3	203,5
3	273,1	259,7
5	307,7	316,0
7	384,7	372,2
9	430,5	428,5
11	476,3	484,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 28,12857$
Abs. člen	$q = 175,3352$
Korelační koef.	$r = 0,994588$



## Protokol 70

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

$V_o = 19,4$

Kůže: 19.5.2009

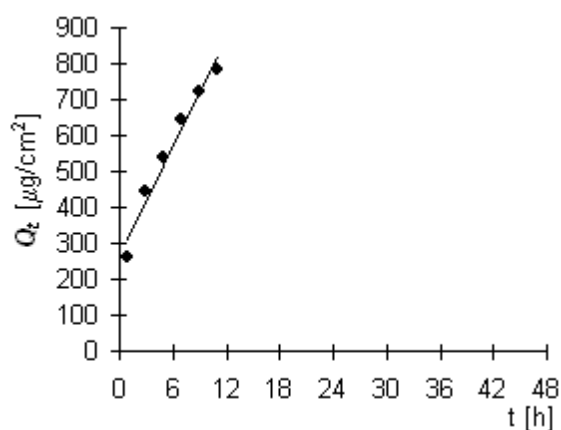
Donor: IPM

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	2,671	0,6	2,671	518,1	259,1
3	4,507	0,6	4,590	890,4	445,2
5	5,426	0,6	5,568	1 080,2	540,1
7	6,479	0,6	6,651	1 290,3	645,2
9	7,214	0,6	7,420	1 439,5	719,7
11	7,859	0,6	8,089	1 569,2	784,6
22	9,511	0,6	9,761	1 893,6	946,8

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	259,1	311,6
3	445,2	413,2
5	540,1	514,8
7	645,2	616,4
9	719,7	718,1
11	784,6	819,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 50,80394$
Abs. člen	$q = 260,8195$
Korelační koef.	$r = 0,982534$



## Protokol 71

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

$V_o = 17,2$

Kůže: 19.5.2009

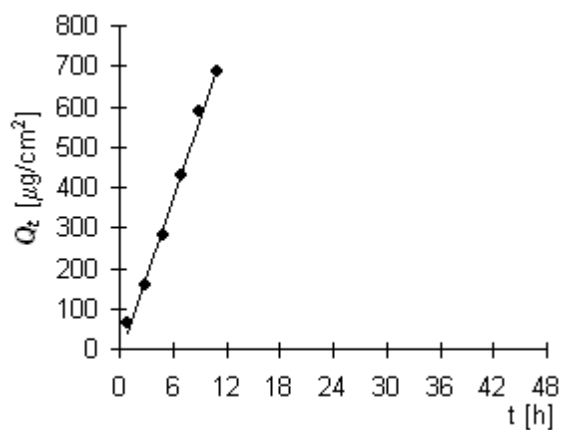
Donor: PUFR

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	0,719	0,6	0,719	123,7	61,9
3	1,793	0,6	1,818	312,6	156,3
5	3,215	0,6	3,278	563,9	281,9
7	4,901	0,6	5,015	862,7	431,3
9	6,665	0,6	6,840	1 176,5	588,2
11	7,757	0,6	7,995	1 375,2	687,6

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	61,9	41,2
3	156,3	171,9
5	281,9	302,5
7	431,3	433,2
9	588,2	563,9
11	687,6	694,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 65,34156$
Abs. člen	$q = -24,166$
Korelační koef.	$r = 0,997105$



## Protokol 72

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

$V_o = 19$

Kůže: 19.5.2009

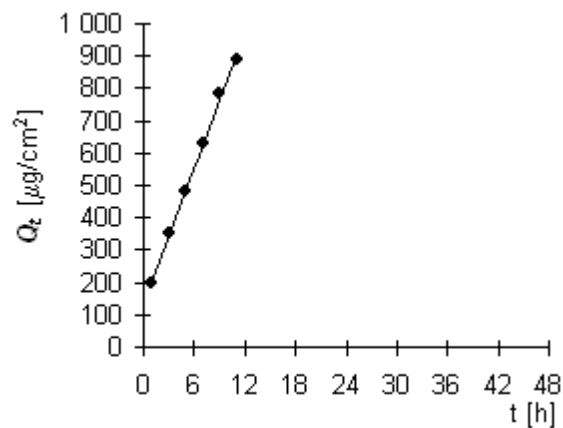
Donor: IPM+PO

Měření: 2.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
1	2,086	0,6	2,086	396,3	198,2
3	3,636	0,6	3,702	703,3	351,7
5	4,928	0,6	5,045	958,5	479,3
7	6,461	0,6	6,620	1 257,9	628,9
9	8,056	0,6	8,265	1 570,3	785,2
11	9,088	0,6	9,349	1 776,4	888,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
1	198,2	205,2
3	351,7	345,2
5	479,3	485,2
7	628,9	625,2
9	785,2	765,2
11	888,2	905,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 70,00347$
Abs. člen	$q = 135,2021$
Korelační koef.	$r = 0,998795$



## 5.6 Kofein 3. měření

### Protokol 73

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 12.8.2009

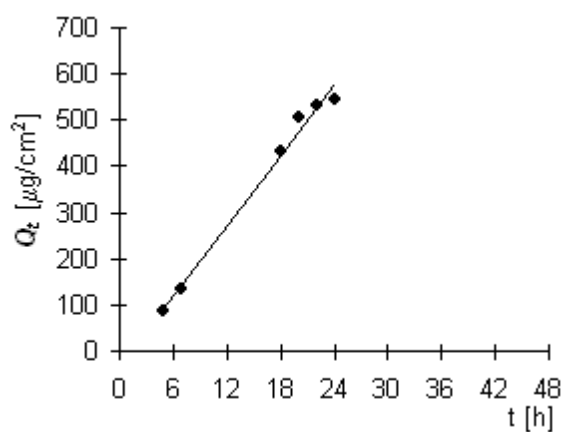
Donor: PUFR

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,962	0,6	0,962	175,1	87,5
7	1,448	0,6	1,480	269,3	134,7
18	4,705	1,5	4,754	865,3	432,6
20	5,167	0,6	5,559	1 011,7	505,8
22	5,658	0,6	5,841	1 063,1	531,6
24	5,772	0,6	5,964	1 085,5	542,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	87,5	90,8
7	134,7	142,0
18	432,6	423,7
20	505,8	474,9
22	531,6	526,1
24	542,7	577,3

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 25,60544
Abs. člen	q = -37,1906
Korelační koef.	r = 0,994531



## Protokol 74

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

$V_o = 18,8$

Kůže: 12.8.2009

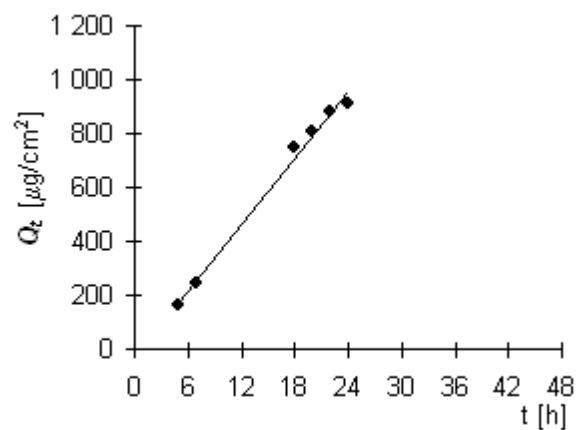
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	1,764	0,6	1,764	331,6	165,8
7	2,519	0,6	2,575	484,1	242,1
18	7,910	0,6	7,993	1 502,6	751,3
20	8,297	0,6	8,552	1 607,8	803,9
22	9,114	0,6	9,387	1 764,8	882,4
24	9,399	0,6	9,698	1 823,3	911,6

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	165,8	165,8
7	242,1	242,1
18	751,3	751,3
20	803,9	803,9
22	882,4	882,4
24	911,6	911,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 41,31558$
Abs. člen	$q = -34,8681$
Korelační koef.	$r = 0,996159$





## Protokol 75

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

$V_o = 17,2$

Kůže: 12.8.2009

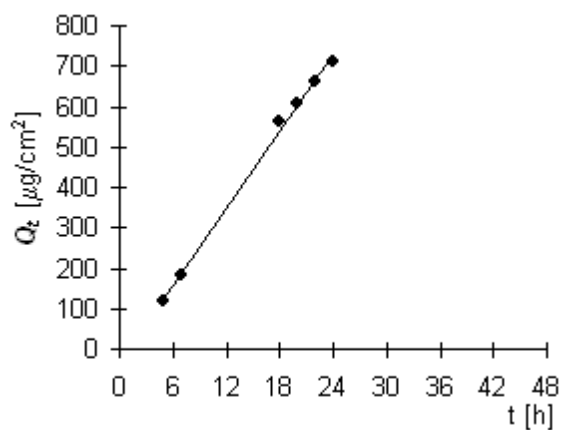
Donor: PUFR

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	1,399	0,6	1,399	240,6	120,3
7	2,090	0,6	2,138	367,8	183,9
18	6,486	0,6	6,561	1 128,5	564,2
20	6,845	0,6	7,074	1 216,7	608,3
22	7,436	0,6	7,683	1 321,5	660,7
24	7,972	0,6	8,240	1 417,3	708,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	120,3	125,3
7	183,9	188,8
18	564,2	537,8
20	608,3	601,3
22	660,7	664,7
24	708,7	728,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 31,72981$
Abs. člen	$q = -33,3128$
Korelační koef.	$r = 0,998162$



## Protokol 76

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

$V_o = 18,5$

Kůže: 12.8.2009

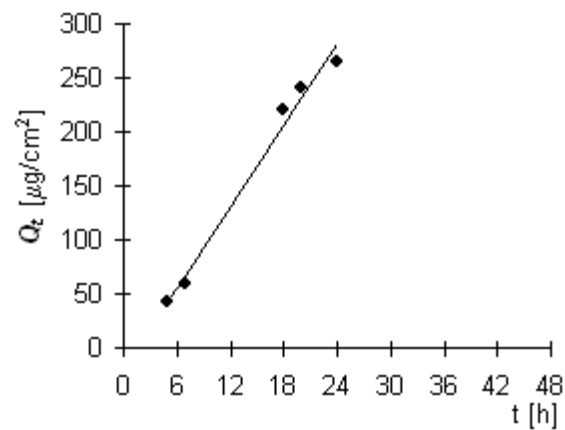
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,459	0,6	0,459	84,9	42,5
7	0,626	0,6	0,641	118,6	59,3
18	2,367	0,6	2,388	441,8	220,9
20	2,534	0,6	2,611	483,0	241,5
22	1,776	0,6	1,860	344,1	172,1
24	2,808	0,6	2,869	530,7	265,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	42,5	42,0
7	59,3	67,3
18	220,9	206,4
20	241,5	231,7
24	265,4	282,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 12,64442$
Abs. člen	$q = -21,2311$
Korelační koef.	$r = 0,992715$



## Protokol 77

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

Vo = 18,6

Kůže: 12.8.2009

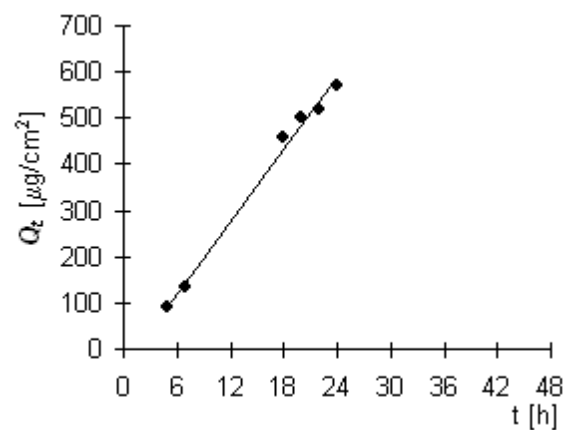
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,953	0,6	0,953	177,2	88,6
7	1,394	0,6	1,424	264,9	132,5
18	4,890	0,6	4,936	918,1	459,1
20	5,216	0,6	5,376	999,9	499,9
22	5,384	0,6	5,557	1 033,6	516,8
24	5,948	0,6	6,128	1 139,7	569,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	88,6	90,5
7	132,5	142,7
18	459,1	430,0
20	499,9	482,3
22	516,8	534,5
24	569,9	586,7

Parametry regrese	
Počet bodů	n = 6
Flux	J = 26,11938
Abs. člen	q = -40,1204
Korelační koef.	r = 0,995791



## Protokol 78

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

$V_o = 17$

Kůže: 12.8.2009

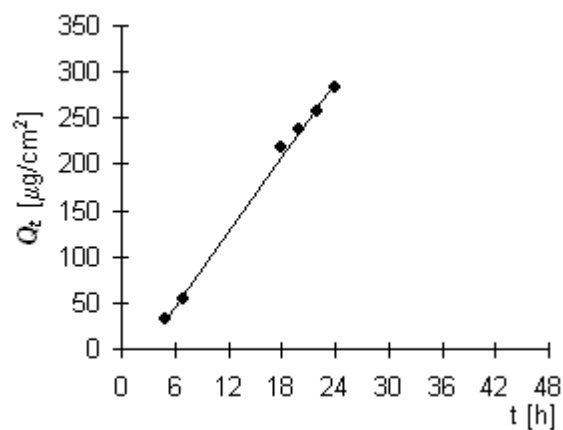
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,373	0,6	0,373	63,3	31,7
7	0,617	0,6	0,630	107,1	53,6
18	2,537	0,6	2,559	435,1	217,5
20	2,698	0,6	2,788	473,9	237,0
22	2,935	0,6	3,033	515,6	257,8
24	3,217	0,6	3,324	565,0	282,5

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	31,7	31,1
7	53,6	58,2
18	217,5	207,1
20	237,0	234,2
22	257,8	261,2
24	282,5	288,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 13,53893$
Abs. člen	$q = -36,6149$
Korelační koef.	$r = 0,998446$



## Protokol 79

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 12.8.2009

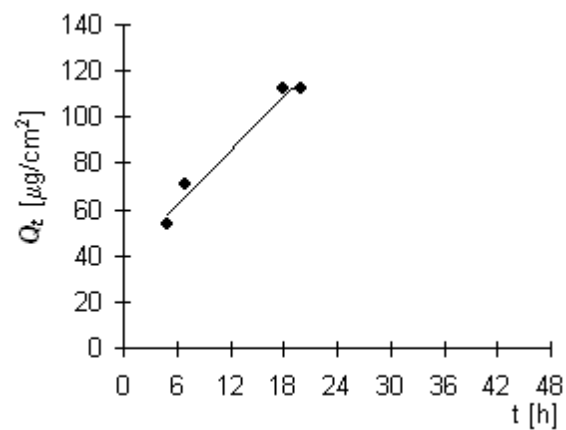
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,582	0,6	0,582	107,0	53,5
7	0,748	0,6	0,767	141,1	70,5
18	1,197	0,6	1,222	224,9	112,5
20	1,179	0,6	1,219	224,3	112,2
22	1,160	0,6	1,200	220,8	110,4
24	1,047	0,6	1,086	199,9	99,9

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	53,5	58,1
7	70,5	65,9
18	112,5	108,5
20	112,2	116,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 3,874828$
Abs. člen	$q = 38,73315$
Korelační koef.	$r = 0,985762$



## Protokol 80

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

$V_o = 18$

Kůže: 12.8.2009

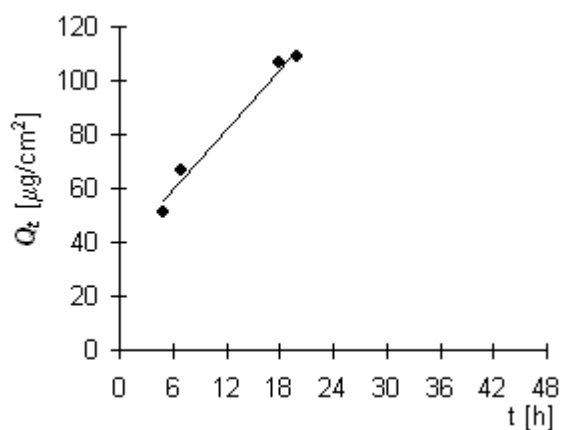
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,570	0,6	0,570	102,6	51,3
7	0,723	0,6	0,742	133,6	66,8
18	1,161	0,6	1,186	213,5	106,7
20	1,168	0,6	1,207	217,3	108,6
22	1,144	0,6	1,185	213,2	106,6
24	1,123	0,6	1,162	209,2	104,6

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	51,3	55,2
7	66,8	62,7
18	106,7	104,0
20	108,6	111,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 3,755066$
Abs. člen	$q = 36,43604$
Korelační koef.	$r = 0,990395$



## Protokol 81

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

$V_o = 18,7$

Kůže: 12.8.2009

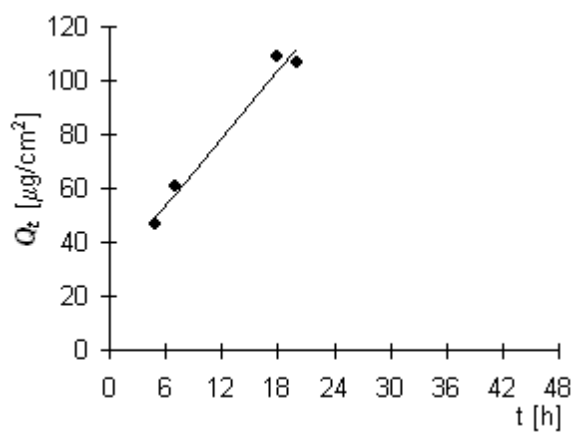
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,497	0,6	0,497	93,0	46,5
7	0,635	0,6	0,651	121,7	60,8
18	1,144	0,6	1,165	217,8	108,9
20	1,101	0,6	1,139	212,9	106,5
22	1,131	0,6	1,168	218,3	109,2
24	1,087	0,6	1,124	210,2	105,1

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	46,5	49,7
7	60,8	58,0
18	108,9	103,4
20	106,5	111,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 4,128431$
Abs. člen	$q = 29,0655$
Korelační koef.	$r = 0,987413$



## Protokol 82

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

Vo = 18

Kůže: 12.8.2009

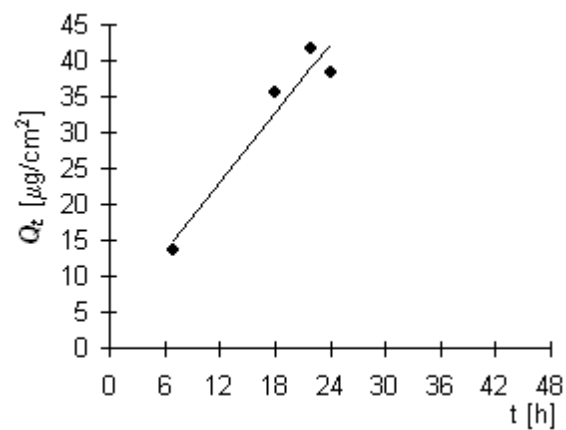
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5		0,6			
7	0,151	0,6	0,151	27,2	13,6
18	0,391	0,6	0,396	71,3	35,7
20		0,6	0,013	2,4	1,2
22	0,461	0,6	0,462	83,1	41,5
24	0,410	0,6	0,425	76,5	38,3

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
7	13,6	15,0
18	35,7	32,7
22	41,5	39,1
24	38,3	42,3

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 1,610291$
Abs. člen	$q = 3,687066$
Korelační koef.	$r = 0,964854$





## Protokol 83

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 12.8.2009

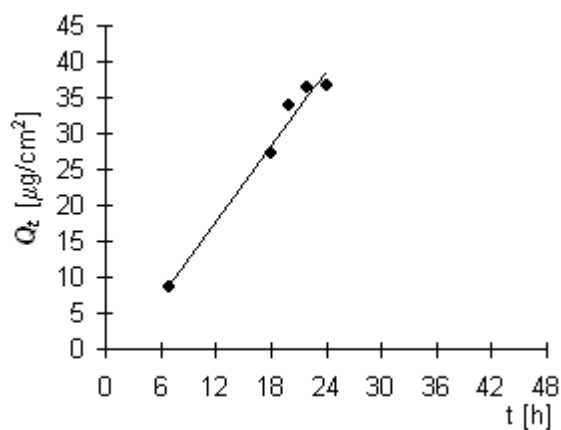
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5		0,6			
7	0,096	0,6	0,096	17,4	8,7
18	0,297	0,6	0,300	54,6	27,3
20	0,363	0,6	0,373	68,0	34,0
22	0,387	0,6	0,399	72,7	36,3
24	0,390	0,6	0,403	73,4	36,7

$t$	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
7	8,7	9,0
18	27,3	28,3
20	34,0	31,8
22	36,3	35,3
24	36,7	38,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 1,748643$
Abs. člen	$q = -3,21725$
Korelační koef.	$r = 0,989685$



## Protokol 84

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

$V_o = 18,6$

Kůže: 12.8.2009

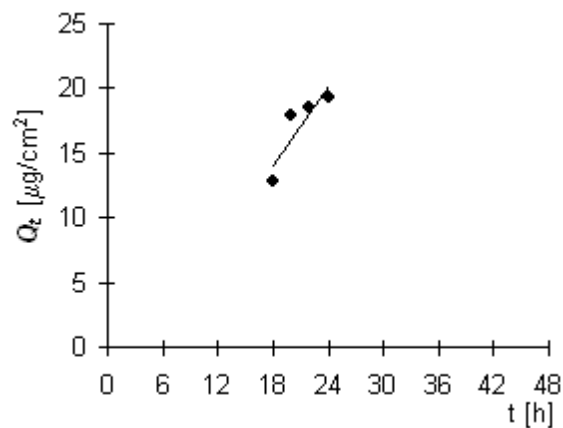
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5		0,6			
7		0,6			
18	0,137	0,6	0,137	25,5	12,7
20	0,188	0,6	0,192	35,7	17,9
22	0,193	0,6	0,199	37,1	18,5
24	0,201	0,6	0,208	38,6	19,3

t	$Q_t (exp)$	$Q_t (teor)$
18	12,7	14,1
20	17,9	16,1
22	18,5	18,1
24	19,3	20,2

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 1,018568$
Abs. člen	$q = -4,28032$
Korelační koef.	$r = 0,885275$



## Protokol 85

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

$V_o = 17,9$

Kůže: 12.8.2009

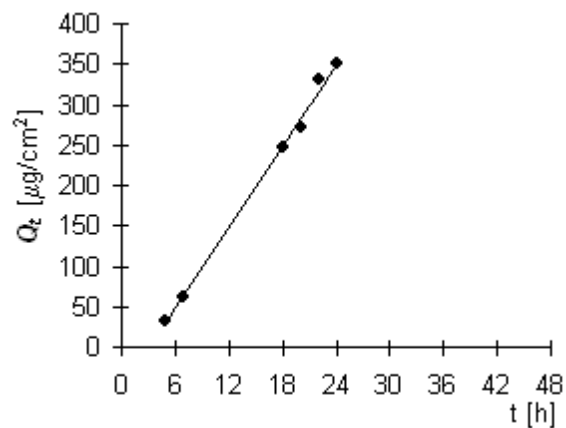
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,368	0,6	0,368	66,0	33,0
7	0,671	0,6	0,683	122,3	61,1
18	2,744	1,5	2,767	495,3	247,7
20	2,796	0,6	3,027	541,9	271,0
22	3,583	0,6	3,685	659,6	329,8
24	3,782	0,6	3,905	699,0	349,5

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	33,0	29,5
7	61,1	63,3
18	247,7	249,1
20	271,0	282,9
22	329,8	316,7
24	349,5	350,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 16,89708$
Abs. člen	$q = -55,0203$
Korelační koef.	$r = 0,998188$



## Protokol 86

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

$V_o = 17,7$

Kůže: 12.8.2009

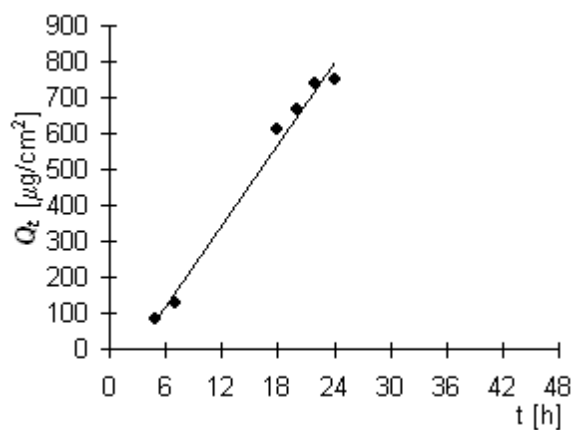
Donor: PUFR

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,949	0,6	0,949	167,9	83,9
7	1,425	0,6	1,457	257,9	129,0
18	6,842	0,6	6,891	1 219,7	609,9
20	7,331	0,6	7,564	1 338,8	669,4
22	8,086	0,6	8,342	1 476,6	738,3
24	8,190	0,6	8,473	1 499,7	749,8

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	83,9	83,9
7	129,0	129,0
18	609,9	609,9
20	669,4	669,4
22	738,3	738,3
24	749,8	749,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 38,0179$
Abs. člen	$q = -111,563$
Korelační koef.	$r = 0,994384$



## Protokol 87

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

$V_o = 17,1$

Kůže: 12.8.2009

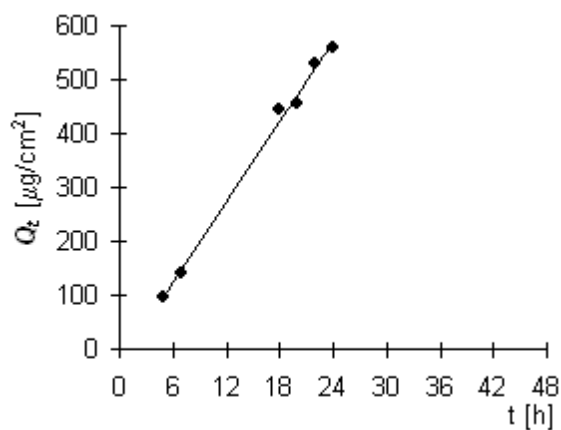
Donor: PUFR

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	1,130	0,6	1,130	193,2	96,6
7	1,604	0,6	1,643	281,0	140,5
18	5,159	0,6	5,216	892,0	446,0
20	5,164	0,6	5,347	914,3	457,1
22	6,010	0,6	6,197	1 059,7	529,9
24	6,305	0,6	6,523	1 115,4	557,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	96,6	96,8
7	140,5	146,7
18	446,0	421,2
20	457,1	471,1
22	529,9	521,0
24	557,7	570,9

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 24,95033$
Abs. člen	$q = -27,9048$
Korelační koef.	$r = 0,997265$



## Protokol 88

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

$V_o = 18,4$

Kůže: 12.8.2009

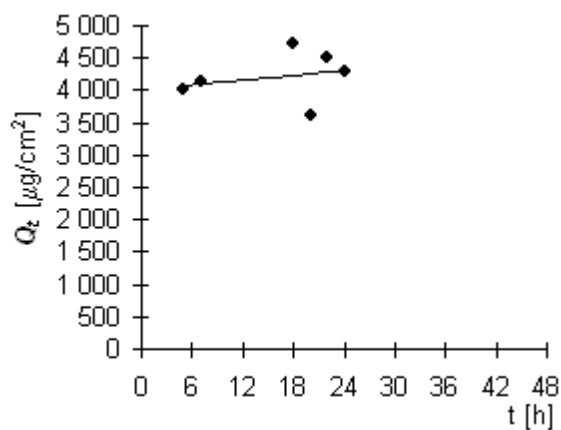
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	43,671	0,6	43,671	8 035,4	4 017,7
7	43,419	0,6	44,843	8 251,1	4 125,5
18	49,708	0,6	51,170	9 415,3	4 707,7
20	37,429	0,6	39,098	7 194,0	3 597,0
22	47,575	0,6	48,850	8 988,5	4 494,2
24	45,088	0,6	46,681	8 589,3	4 294,6

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	4017,7	4076,3
7	4125,5	4099,9
18	4707,7	4229,7
20	3597,0	4253,3
22	4494,2	4277,0
24	4294,6	4300,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 11,80489$
Abs. člen	$q = 4017,247$
Korelační koef.	$r = 0,243722$



## Protokol 89

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

$V_o = 16,2$

Kůže: 12.8.2009

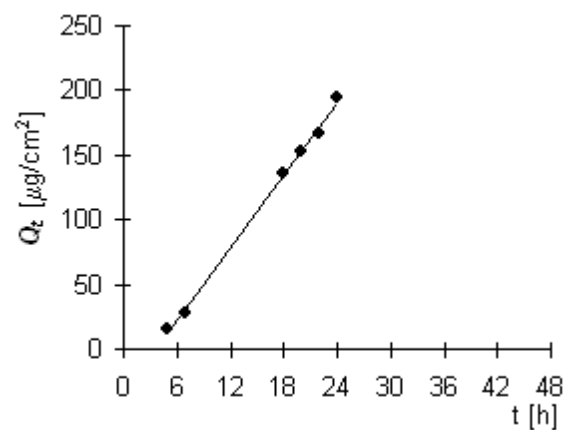
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

$t$	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,198	0,6	0,198	32,0	16,0
7	0,340	0,6	0,347	56,2	28,1
18	1,662	0,6	1,675	271,4	135,7
20	1,826	0,6	1,888	305,8	152,9
22	1,996	0,6	2,066	334,7	167,3
24	2,319	0,6	2,395	388,0	194,0

$t$	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	16,0	12,9
7	28,1	31,5
18	135,7	134,4
20	152,9	153,1
22	167,3	171,8
24	194,0	190,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 6$
Flux	$J = 9,348004$
Abs. člen	$q = -33,8881$
Korelační koef.	$r = 0,999011$



## Protokol 90

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

$V_o = 16,6$

Kůže: 12.8.2009

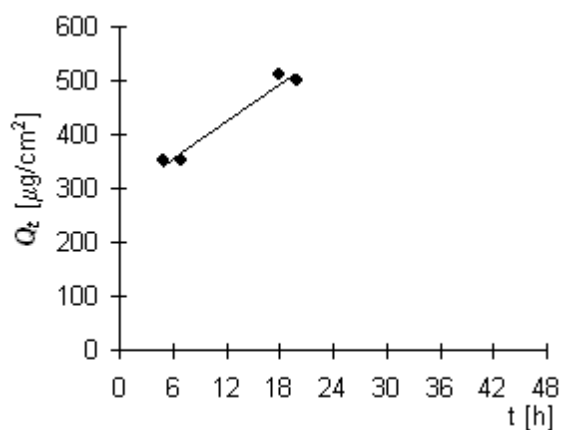
Donor: PUFR+PG

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	4,225	0,6	4,225	701,3	350,6
7	4,099	0,6	4,252	705,8	352,9
18	5,984	0,6	6,137	1 018,8	509,4
20	5,791	0,6	6,013	998,2	499,1
22	5,763	0,6	5,981	992,8	496,4
24	5,576	0,6	5,792	961,5	480,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	350,6	342,4
7	352,9	365,3
18	509,4	490,8
20	499,1	513,6

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 11,41046$
Abs. člen	$q = 285,3812$
Korelační koef.	$r = 0,983177$





## Protokol 91

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

$V_o = 17,1$

Kůže: 12.8.2009

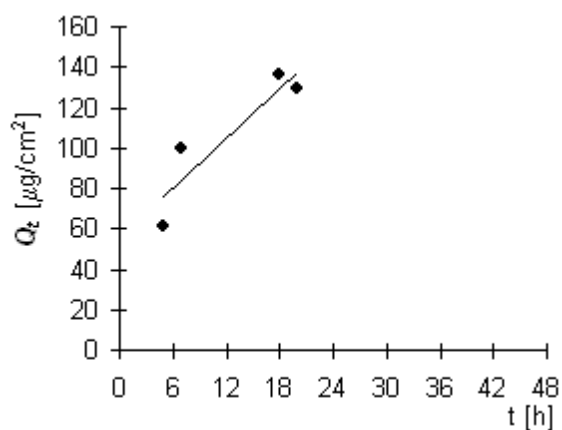
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,713	0,6	0,713	121,9	60,9
7	1,147	0,6	1,172	200,4	100,2
18	1,550	0,6	1,591	272,0	136,0
20	1,459	0,6	1,515	259,0	129,5
22	1,474	0,6	1,527	261,1	130,6
24	1,374	0,6	1,427	244,1	122,0

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	60,9	75,8
7	100,2	84,1
18	136,0	129,3
20	129,5	137,5

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 4,110716$
Abs. člen	$q = 55,2795$
Korelační koef.	$r = 0,912005$



## Protokol 92

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

$V_o = 18,2$

Kůže: 12.8.2009

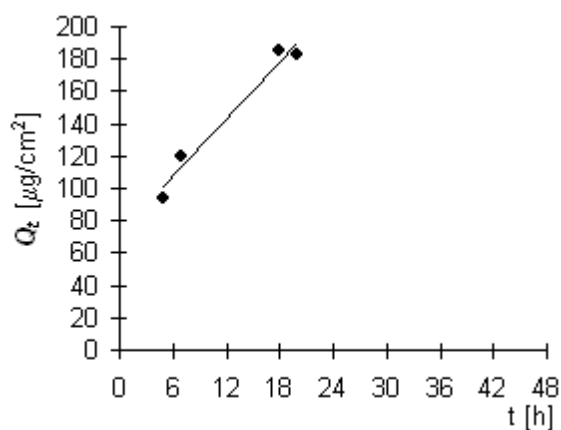
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	1,036	0,6	1,036	188,5	94,3
7	1,285	0,6	1,319	240,0	120,0
18	1,995	0,6	2,038	371,0	185,5
20	1,937	0,6	2,004	364,7	182,4
22	1,917	0,6	1,983	361,0	180,5
24	1,818	0,6	1,883	342,7	171,3

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	94,3	101,3
7	120,0	113,1
18	185,5	178,0
20	182,4	189,8

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 5,901351$
Abs. člen	$q = 71,76872$
Korelační koef.	$r = 0,983096$



## Protokol 93

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

$V_o = 17,4$

Kůže: 12.8.2009

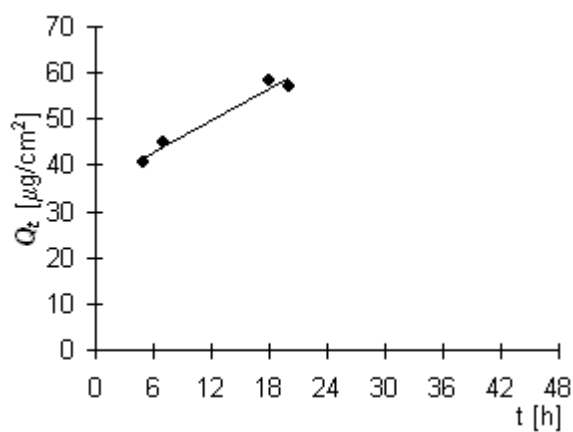
Donor: IPM

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,466	0,6	0,466	81,1	40,6
7	0,500	0,6	0,516	89,7	44,9
18	0,651	0,6	0,669	116,5	58,2
20	0,632	0,6	0,655	113,9	56,9
22	0,613	0,6	0,636	110,6	55,3
24	0,590	0,6	0,612	106,4	53,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	40,6	41,6
7	44,9	43,9
18	58,2	56,4
20	56,9	58,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 1,135289$
Abs. člen	$q = 35,95862$
Korelační koef.	$r = 0,981808$



## Protokol 94

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

$V_o = 17,6$

Kůže: 12.8.2009

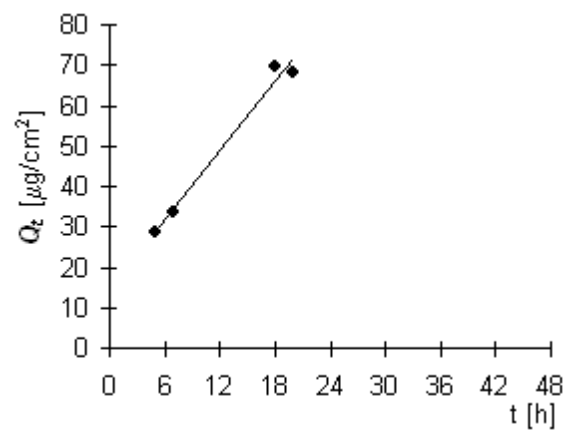
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,325	0,6	0,325	57,1	28,6
7	0,373	0,6	0,384	67,5	33,8
18	0,781	0,6	0,794	139,8	69,9
20	0,750	0,6	0,777	136,7	68,4
22	0,770	0,6	0,797	140,2	70,1
24	0,742	0,6	0,769	135,4	67,7

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	28,6	28,6
7	33,8	34,3
18	69,9	65,9
20	68,4	71,7

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 2,873039$
Abs. člen	$q = 14,22751$
Korelační koef.	$r = 0,990712$



## Protokol 95

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

$V_o = 18,3$

Kůže: 12.8.2009

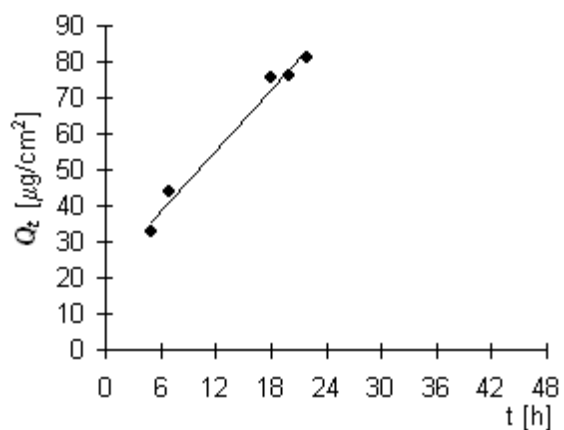
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,359	0,6	0,359	65,7	32,9
7	0,467	0,6	0,479	87,6	43,8
18	0,812	0,6	0,828	151,6	75,8
20	0,806	0,6	0,834	152,5	76,3
22	0,857	0,6	0,885	161,9	81,0
24	0,825	0,6	0,854	156,4	78,2

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	32,9	35,8
7	43,8	41,3
18	75,8	71,9
20	76,3	77,5
22	81,0	83,1

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 5$
Flux	$J = 2,782014$
Abs. člen	$q = 21,87184$
Korelační koef.	$r = 0,990832$



## Protokol 96

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

$V_o = 18,1$

Kůže: 12.8.2009

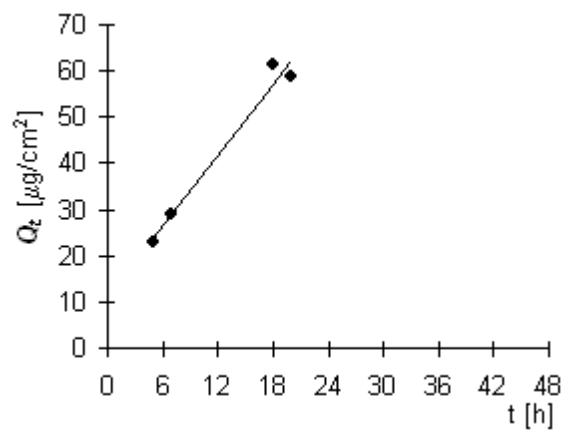
Donor: IPM+PO

Měření: 3.

t	$C_{nk}$	$\Delta V_{dop}$	$C_k$	$Q_t$	$Q_t$
5	0,255	0,6	0,255	46,2	23,1
7	0,313	0,6	0,322	58,3	29,1
18	0,669	0,6	0,680	123,0	61,5
20	0,625	0,6	0,648	117,2	58,6
22	0,583	0,6	0,604	109,4	54,7
24	0,625	0,6	0,645	116,7	58,4

t	$Q_t$ (exp)	$Q_t$ (teor)
5	23,1	23,8
7	29,1	29,0
18	61,5	57,2
20	58,6	62,4

Parametry regrese	
Počet bodů	$n = 4$
Flux	$J = 2,568745$
Abs. člen	$q = 10,98426$
Korelační koef.	$r = 0,985808$



## 6 Výsledky a diskuze

Údaje získané na HPLC byly zpracovány pomocí excelové šablony pro korekci odebraných a doplněných objemů akceptorové fáze. V této šabloně byly také sestaveny průběhy permeace methylparabenu a kofeinu v čase.<sup>25</sup>

Krajní body, které vybočovaly z lineárního průběhu bylo nutné vyloučit, stejně jako hodnoty, které vybočovaly pravděpodobně z důvodu experimentální chyby. Takto získaná data jsou uvedena v protokolech číslo 1- 96.

Hlavním sledovaným parametrem permeačních pokusů byl zvolen flux  $J$  [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ] methylparabenu nebo kofeinu. Získané hodnoty fluxů jsou různé podle odlišných donorových médií, podle použitého kožního štěpu, což potvrzuje skutečnost, že transdermální permeace látek je ovlivněna individuálními vlastnostmi kůže.

Při první permeaci byly použity kožní štěpy zpracované 25.9.2008 číslo 2, 4, 7 a 10. Při druhé permeaci byly použity kožní štěpy ze stejného dne jako při první permeaci, jen jiných čísel: 5, 7 a 8. Při třetí permeaci byly použity kožní štěpy zpracované 10.6.2009 číslo 1, 3, 4 a 5.

Jednotlivé protokoly se nacházejí v části **5 DOKUMENTACE**.

Získané hodnoty fluxů ( $J$ ) z jednotlivých permeací a směrodatné odchylky jsou shrnuty v **tabulkách 1-3**.

Jako kritérium pro vyřazení hodnoty fluxu z dalšího zpracování výsledků byl zvolen korelační koeficient menší než 0,9.

**Tab. 1 Souhrné výsledky permeací pro 1. měření prováděného 11.-12.5.2009**

Tučně zvýrazněné hodnoty nebyly zařazeny do dalšího zpracování, jelikož jejich korelační koeficient je menší než 0,9.

Číslo buňky		počet bodů n	Flux J [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	Abs. Člen g [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Korelační koeficient r
<b>1</b>	MP/1	5	41.80	-62.77	0.99959
	KOF/1	6	53.04	272.71	0.97949
<b>2</b>	MP/1	5	40.82	-17.09	0.99802
	KOF/1	6	79.58	110.85	0.99852
<b>3</b>	MP/1	5	10.80	-1.98	0.98850
	KOF/1	6	29.80	75.16	0.98152
<b>4</b>	MP/1	5	29.78	-72.83	0.99988
	KOF/1	6	37.37	86.25	0.99010
<b>5</b>	MP/1	5	12.98	-17.33	0.99934
	KOF/1	6	20.96	69.72	0.99170
<b>6</b>	MP/1	5	22.77	-32.50	0.99906
	KOF/1	6	35.18	58.48	0.99830
<b>7</b>	<b>MP/1</b>	<b>5</b>	<b>0.04</b>	<b>87.07</b>	<b>0.07238</b>
	KOF/1	6	15.12	20.74	0.98059
<b>8</b>	MP/1	5	29.78	-76.33	0.99996
	KOF/1	6	29.81	132.79	0.98540
<b>9</b>	MP/1	5	42.73	-162.80	0.99573
	KOF/1	6	54.35	325.23	0.98097
<b>10</b>	MP/1	5	25.47	-99.26	0.99744
	KOF/1	6	35.50	141.48	0.98305
<b>11</b>	MP/1	5	39.30	-66.89	0.99892
	KOF/1	6	37.60	174.30	0.98780
<b>12</b>	MP/1	5	36.94	-16.28	0.99842
	KOF/1	6	25.52	162.20	0.97630



**Tab. 2 Souhrné výsledky permeací pro 2. měření prováděného 18.-20.5.2009**

Tučně zvýrazněné hodnoty nebyly zařazeny do dalšího zpracování, jelikož jejich korelační koeficient je menší než 0,9.

<i>Číslo buňky</i>		počet bodů <b>n</b>	Flux <b>J</b> [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	Abs. Člen <b>g</b> [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Korelační koeficient <b>r</b>
<b>1</b>	MP/2	4	48.22	-140.40	0.99663
	KOF/2	4	82.46	387.52	0.99134
<b>2</b>	MP/2	5	40.63	-57.26	0.99445
	KOF/2	5	70.35	552.32	0.96551
<b>3</b>	MP/2	3	14.62	-27.55	0.99776
	KOF/2	6	69.11	140.81	0.99762
<b>4</b>	MP/2	4	41.08	-91.05	0.99802
	KOF/2	6	49.47	288.86	0.98627
<b>5</b>	MP/2	4	16.86	94.66	0.94708
	KOF/2	6	48.68	-12.93	0.99711
<b>6</b>	MP/2	4	13.85	44.55	0.99596
	KOF/2	6	35.78	-6.30	0.99517
<b>7</b>	MP/2	3	41.44	24.06	0.99409
	KOF/2	6	56.08	226.26	0.99063
<b>8</b>	MP/2	4	45.66	-50.64	0.97319
	KOF/2	6	47.07	140.11	0.99912
<b>9</b>	MP/2	4	36.54	-27.19	0.99985
	KOF/2	6	28.13	175.34	0.99459
<b>10</b>	MP/2	4	38.64	-48.05	0.99986
	KOF/2	6	50.80	260.82	0.98253
<b>11</b>	MP/2	4	24.97	57.49	0.97002
	KOF/2	6	65.34	-24.17	0.99710
<b>12</b>	MP/2	3	34.25	-90.83	0.99971
	KOF/2	6	70.00	135.20	0.99880

**Tab. 3 Souhrné výsledky permeací pro 3. měření prováděného 11.12.8.2009****( 1. část )**

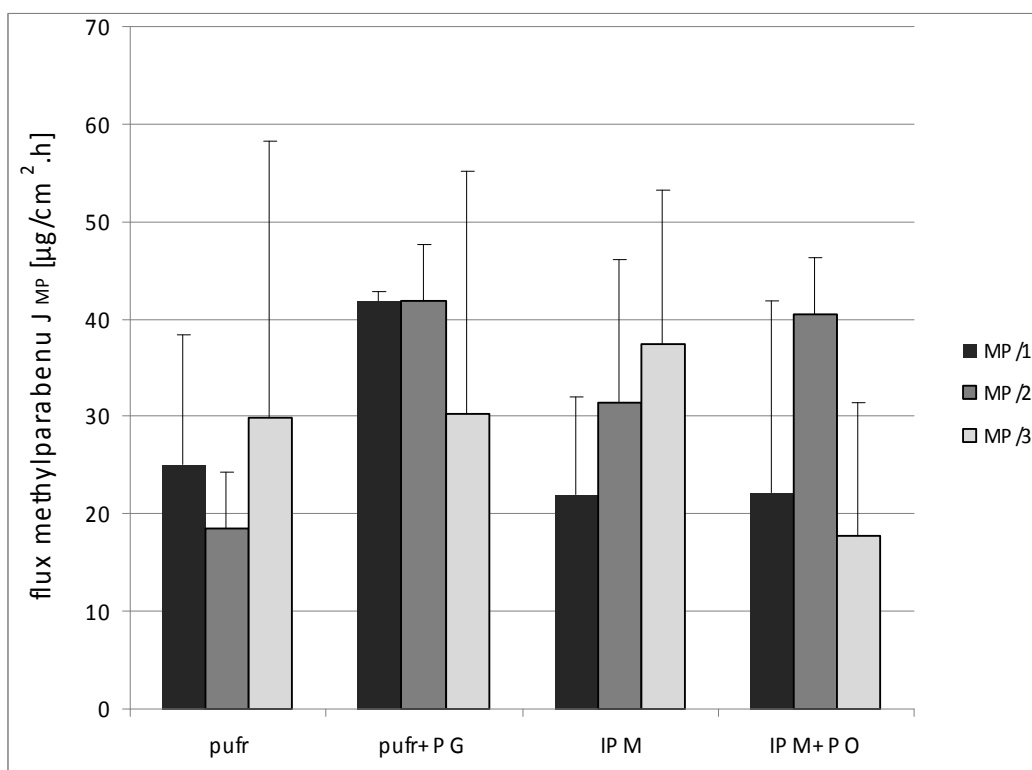
Tučně zvýrazněné hodnoty nebyly zařazeny do dalšího zpracování, jelikož jejich korelační koeficient je menší než 0,9.

Číslo buňky		počet bodů n	Flux J [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	Abs. Člen g [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Korelační koeficient r
<b>1</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>-0.43</b>	<b>193.32</b>	<b>-0.02318</b>
	KOF/3	6	25.61	-37.19	0.99453
<b>2</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>-4.27</b>	<b>269.59</b>	<b>-0.19490</b>
	KOF/3	6	41.32	-34.87	0.99616
<b>3</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>21.97</b>	<b>-64.78</b>	<b>0.96873</b>
	KOF/3	6	31.73	-33.31	0.99816
<b>4</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>44.95</b>	<b>-46.60</b>	<b>0.98976</b>
	KOF/3	5	12.64	-21.23	0.99272
<b>5</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>49.48</b>	<b>-74.63</b>	<b>0.97070</b>
	KOF/3	6	26.12	-40.12	0.99579
<b>6</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>54.22</b>	<b>-91.41</b>	<b>0.99770</b>
	KOF/3	6	13.54	-36.61	0.99845
<b>7</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>43.63</b>	<b>-33.96</b>	<b>0.99291</b>
	KOF/3	4	3.87	38.73	0.98576
<b>8</b>	<b>MP/3</b>	<b>3</b>	<b>43.31</b>	<b>-112.82</b>	<b>0.99630</b>
	KOF/3	4	3.76	36.44	0.99039
<b>9</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>34.79</b>	<b>-30.37</b>	<b>0.98283</b>
	KOF/3	4	4.13	29.07	0.98741
<b>10</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>32.16</b>	<b>-75.10</b>	<b>0.99709</b>
	KOF/3	4	1.61	3.69	0.96485
<b>11</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>-1.03</b>	<b>93.10</b>	<b>-0.27109</b>
	KOF/3	5	1.75	-3.22	0.98969
<b>12</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>2.85</b>	<b>10.98</b>	<b>0.28081</b>
	<b>KOF/3</b>	<b>4</b>	<b>1.02</b>	<b>-4.28</b>	<b>0.88528</b>

**Tab. 3 Souhrné výsledky permeací pro 3. měření prováděného 11.12.8.2009  
( 2. část )**

Tučně zvýrazněné hodnoty nebyly zařazeny do dalšího zpracování, jelikož jejich korelační koeficient je menší než 0,9.

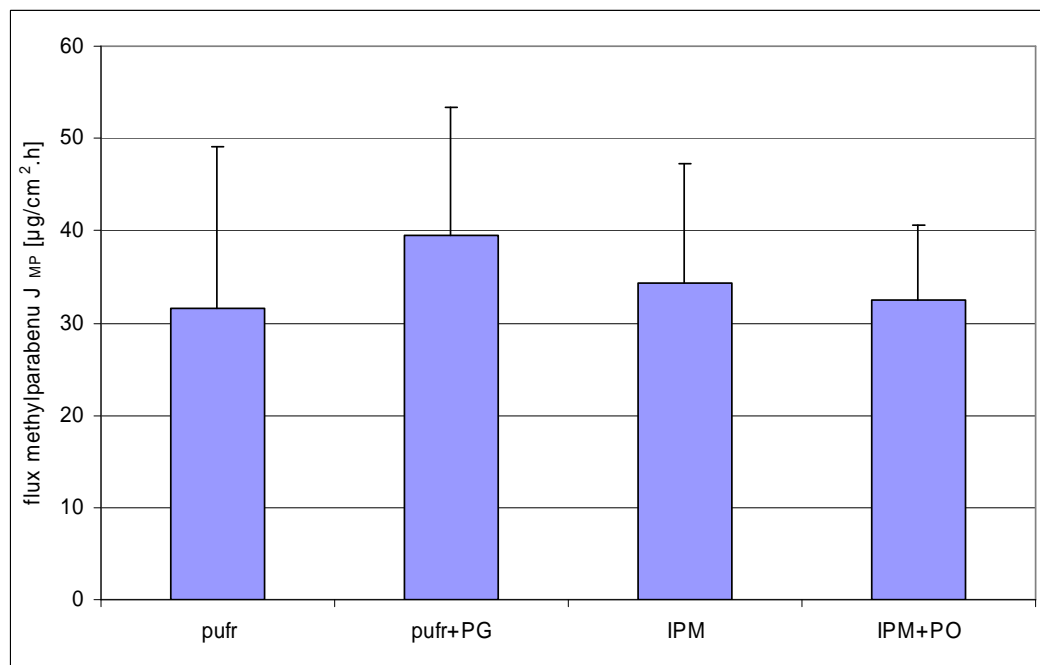
Číslo buňky		počet bodů n	Flux J [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	Abs. Člen g [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ]	Korelační koeficient r
<b>13</b>	MP/3	3	47.56	-149.50	0.95472
	KOF/3	6	16.90	-55.02	0.99819
<b>14</b>	MP/3	3	53.38	-172.95	0.99771
	KOF/3	6	38.02	-111.56	0.99438
<b>15</b>	MP/3	4	61.61	-340.09	0.99416
	KOF/3	6	24.95	-27.90	0.99727
<b>16</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>-2.65</b>	<b>144.56</b>	<b>-0.18299</b>
	<b>KOF/3</b>	<b>6</b>	<b>11.80</b>	<b>4017.25</b>	<b>0.24372</b>
<b>17</b>	MP/3	3	1.65	62.40	0.99939
	KOF/3	6	9.35	-33.89	0.99901
<b>18</b>	MP/3	3	34.06	-161.79	0.99994
	KOF/3	4	11.41	285.38	0.98318
<b>19</b>	<b>MP/3</b>	<b>4</b>	<b>6.73</b>	<b>144.04</b>	<b>0.13199</b>
	KOF/3	4	4.11	55.28	0.91201
<b>20</b>	MP/3	3	48.20	-15.68	0.99874
	KOF/3	4	5.90	71.77	0.98310
<b>21</b>	MP/3	4	47.61	-63.34	0.99592
	KOF/3	4	1.14	35.96	0.98181
<b>22</b>	MP/3	4	21.03	31.00	0.90056
	KOF/3	4	2.87	14.23	0.99071
<b>23</b>	MP/3	4	29.25	-47.62	0.99122
	KOF/3	5	2.78	21.87	0.99083
<b>24</b>	MP/3	3	22.05	-12.91	0.98791
	KOF/3	4	2.57	10.98	0.98581



**Graf 1** Průměry fluxů methylparabenu  $J_{MP}$  z použitých donorů v jednotlivých permeacích (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

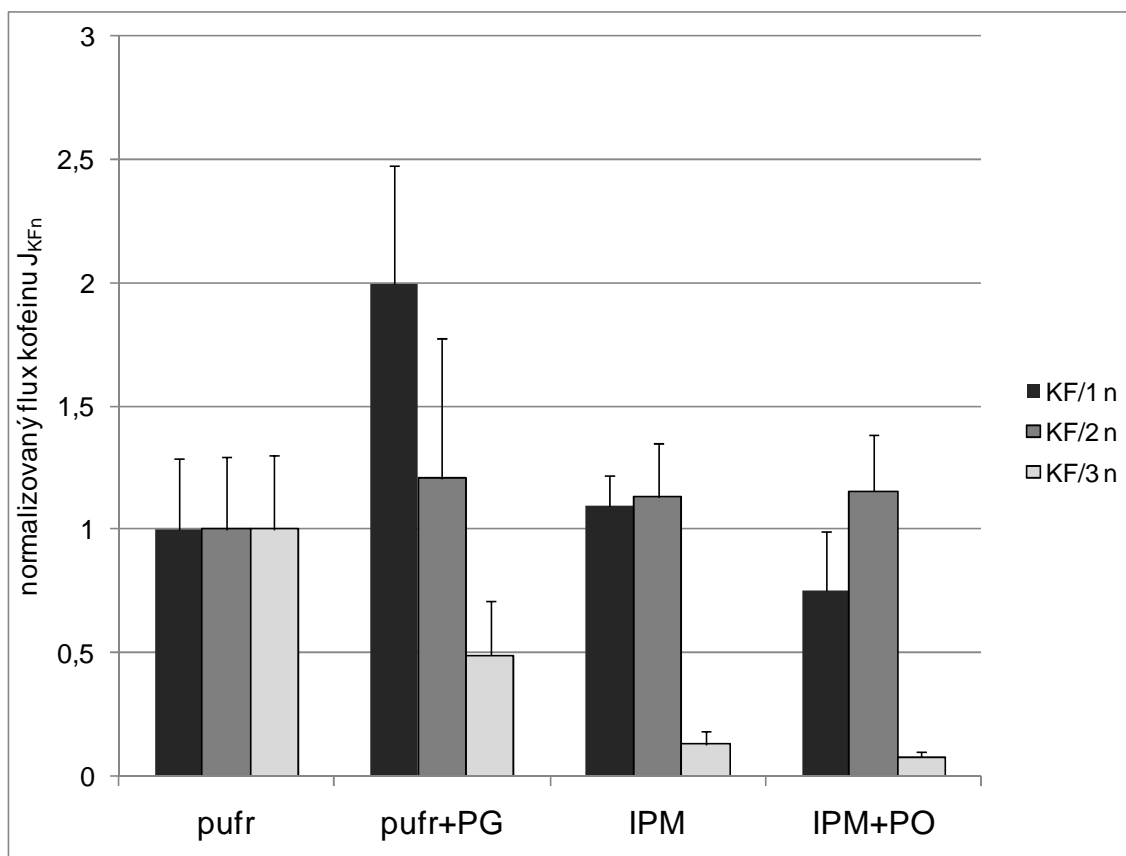
Na **grafu 1** jsou patrné rozdíly fluxu methylparabenu mezi 3 provedenými permeacemi (MP/1, MP/2 a MP/3). Hodnota konstanty  $J_{MP}$  u vzorku MP/1 v pufrovém médiu dosahuje hodnoty větší než  $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod}$ . U média IPM nebo IPM + PO je hodnota v porovnání s pufrém téměř srovnatelná, zatímco při použití pufru + PG jako donoru je tato hodnota téměř dvojnásobná. To může být způsobeno nejrozličnějšími faktory, které působí na interakce, ovlivňující flux daným médiem. Obdobný trend lze vysledovat u vzorku MP/2, což svědčí o stejných podmínkách, za jakých tyto tkáně byly například skladovány či o podobné teplotě, při níž bylo měření provedeno. Situace je poněkud odlišná u vzorku MP/3. Není žádný rozdíl v hodnotě  $J_{MP}$  u pufru a u pufru + PG. Velmi mírný rozdíl oproti těmto vzorkům je pozorován u média IPM. Poněkud větší rozdíl v hodnotě  $J_{MP}$  je pozorován u média IPM +PO. V zásadě lze pozorovat obecný trend při porovnání všech tří vzorků – největší hodnoty dosahuje konstanta  $J_{MP}$  u média pufr + PG.

Velká variabilita dat vyjádřená směrodatnými odchylkami může být způsobena více faktory, jako např. rozdílná teplota, různé kožní štěpy, délkou skladování kožních štěpů, čerstvostí pufru či stářím jednotlivých donorů.



**Graf 2** Průměry fluxů methylparabenu  $J_{MP}$  z použitých donorů shrnutý ze všech 3 měření (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

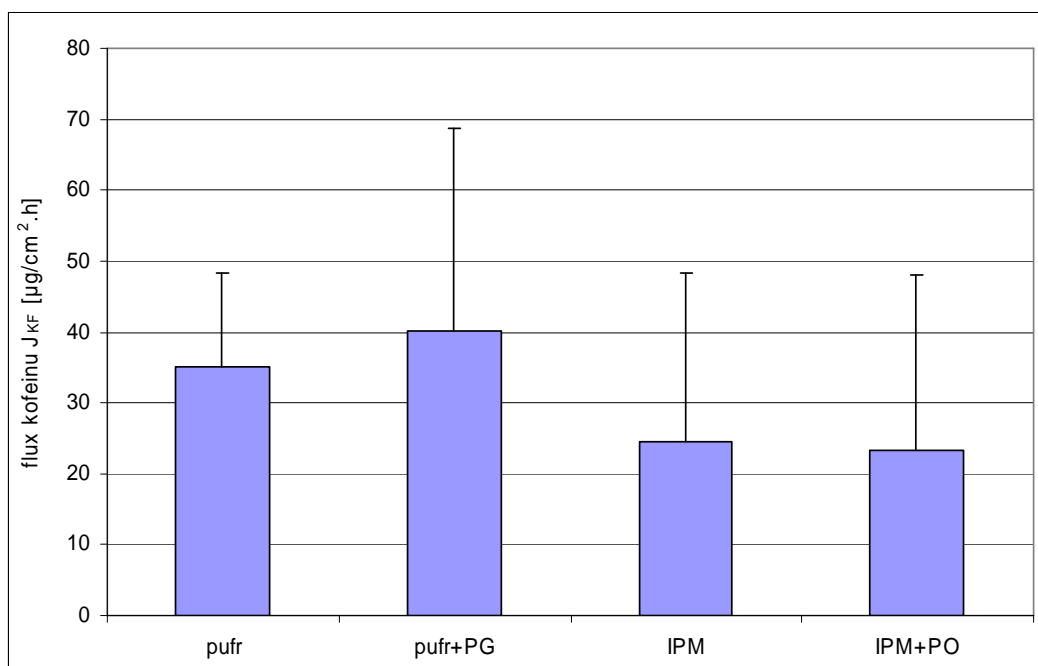
Z **grafu 2** vyplývá, že methylparaben má nejvyšší flux z použitého donoru puf s propylenglykolem, stejně jako lze tento jev pozorovat u měření v grafu 1. Vzhledem k variabilitě získaných dat jsou rozdíly mezi jednotlivými donorovými médii statisticky nevýznamné. Hodnoty u pufru, IPM a IPM + PO se pohybují kolem  $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hod}$ .



**Graf 3** Průměry normalizovaných fluxů kofeinu  $J_{KF_n}$  z použitých donorů v jednotlivých permeacích (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

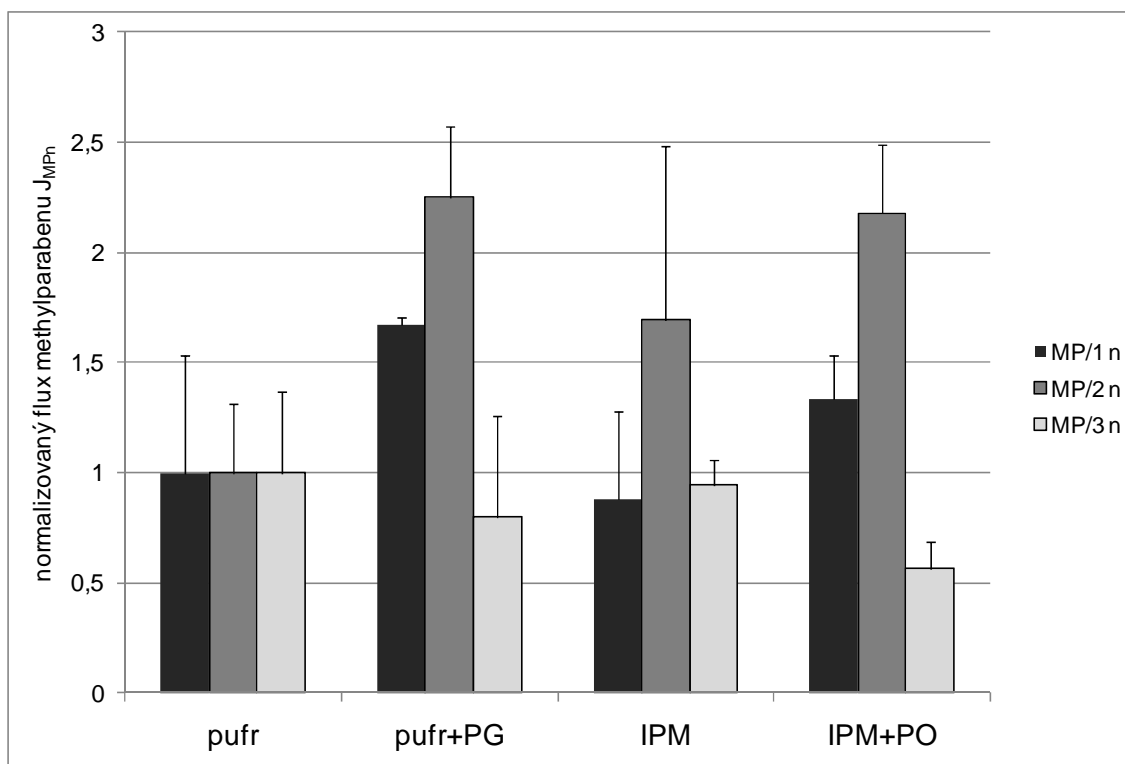
Na **grafu 3** jsou patrné rozdíly fluxu kofeinu mezi 3 provedenými permeacemi. Ve prospěch stejných podmínek, za jakých byla tato tři měření provedena, svědčí situace u pufrového média. Je-li přidán PG donor, hodnota se zvětšuje u 1. měření téměř dvojnásobně, stejně jako u předchozích grafů. U 2. měření je tato hodnota rovněž nepatrně větší. Poněkud odlišný trend je pozorován u 3. měření, kde hodnota klesla téměř na polovinu. Výrazně se zmenšuje také u medií IPM a IPM + PO. Největší rozdíly jsou patrné u použitého donorového média IPM + PO v 2. a 3. permeaci. Situace je velmi podobná u IPM a pufru s propylenglykolem.

Opět je patrná velká variabilita dat (viz směrodatné odchylky).



**Graf 4** Průměry fluxů kofeinu  $J_{KF}$  z použitých donorů shrnutých ze všech 3 permeací (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

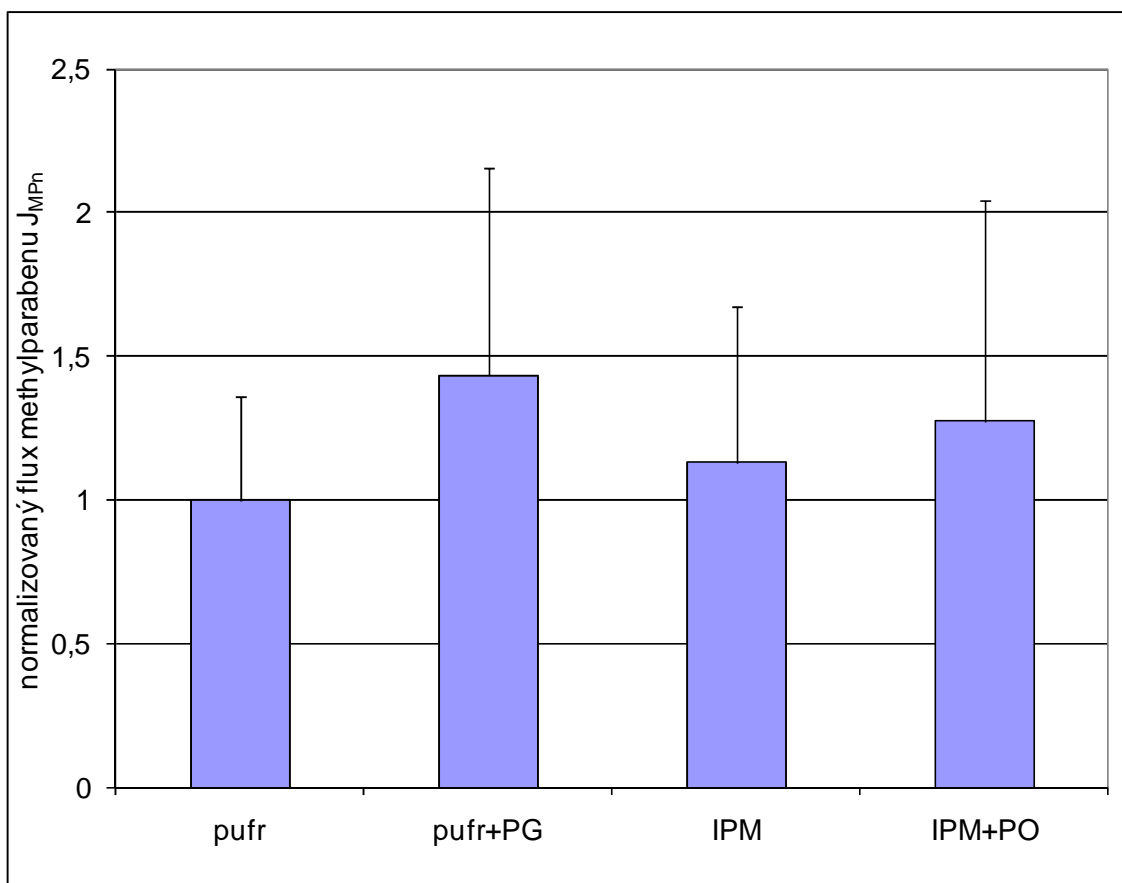
Z **grafu 4** vyplývá, že největší flux má kofein z použitého donorového média pufr s propylenglykolem, ale vzhledem k variabilitě získaných dat jsou rozdíly mezi jednotlivými médii statisticky nevýznamné.



**Graf 5** Normalizovaný průměr fluxů methylparabenu  $J_{MPn}$  s použitými donory v jednotlivých permeacích (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

Z **grafu 5** vyplývá, že u použitých donorů pufr s propylenglykolem a isopropylmyristát s parafínovým olejem jsou rozdíly mezi jednotlivými permeacemi statisticky významné. U MP/1 dosahuje  $J_{MPn}$  hodnoty 1 v pufrovém mediu. Je-li přidán PG donor, zvedne se hodnota téměř o 50%. Mírně se zvýší při použití IPM + PO, podobná situace je u media IPM. U měření MP/2 při použití PG donoru a pufru vzroste hodnota o více než 100 % oproti použití samotného pufru. Tento trend je pozorován též u media IPM + PO. O více než 50 % vzroste hodnota u media IPM. U měření MP/3 je oproti pufróvému mediu zaznamenán mírný, statisticky nevýznamný pokles hodnoty fluxu. Obecně lze konstatovat, že u většiny měření má nejlepší vliv na hodnotu konstanty prostředí pufru a PG, stejně jako u předchozích měření. Špatně na tom není ani medium IPM + PO. Samotný pufr či IPM hodnotu nijak nezvyšují, a když ano, tak jen nevýznamně a v některých případech. Odlišnost v hodnotách může být způsobena faktory uvedenými výše.





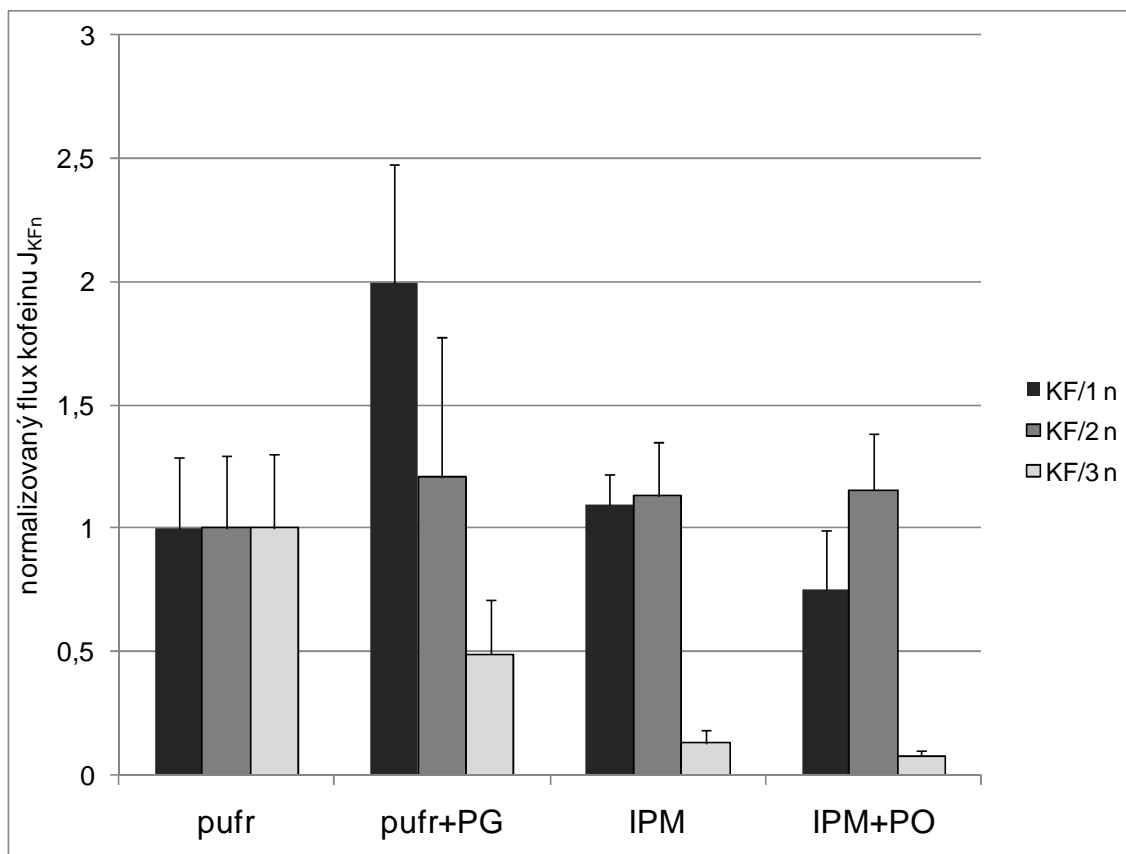
**Graf 6** Normalizovaný poměr fluxů methylparabenu  $J_{MPn}$  s použitými donory shrnutý ze všech 3 permeací (úsečky znázorňují směrodatné odchytky).

Na **grafu 6** jsou patrné rozdíly mezi průměry fluxů methylparabenu v jednotlivých prostředích zůstávají i po normalizaci dat stejné. Methylparaben stále prochází nejlépe z pufru+PG, nejhůře z pufru, ale velká variabilita dat stále neumožňuje tyto rozdíly považovat za statisticky signifikantní

**Tabulka 4** Srovnání směrodatných odchytek u fluxů a normalizovaných fluxů methylparabenu.

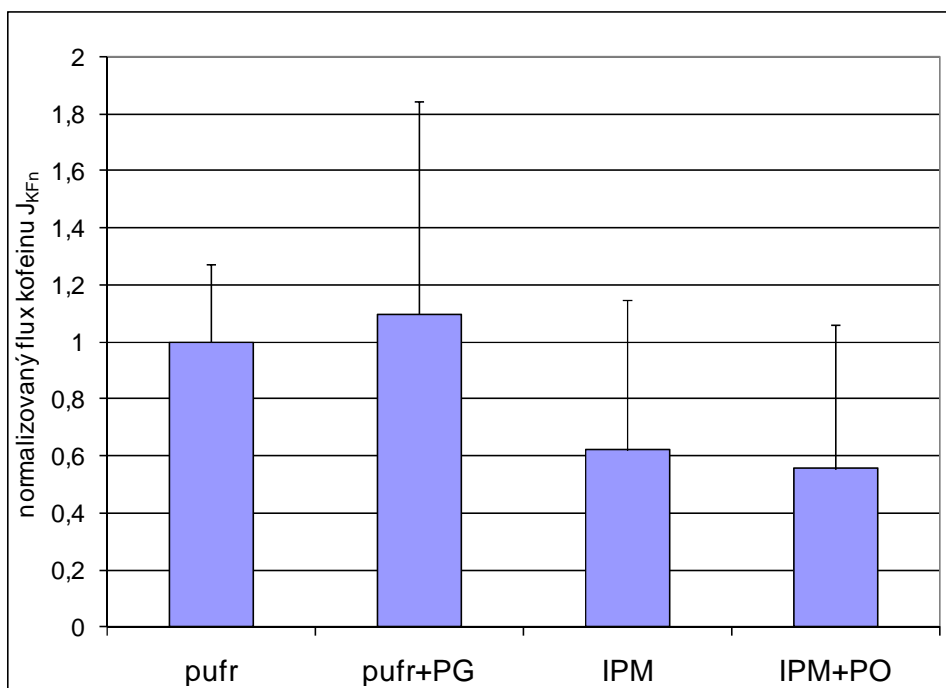
MP	J [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	SD	RSD	J <sub>n</sub>	SD	RSD
pufr	31.5	17.6	55.8%	1.00	0.36	36.1%
pufr+PG	39.6	13.8	35.0%	1.43	0.72	50.5%
IPM	34.4	12.8	37.3%	1.13	0.54	47.9%
IPM+PO	32.5	8.2	25.2%	1.27	0.77	60.4%

Relativní směrodatná odchylka se u donoru pufr snížila, u zbylých použitých donorů se zvýšila, z čehož vyplývá, že normalizace fluxu methylparabenu variabilitu dat nesnížila ( viz **Tabulka 4** ).



**Graf 7** Průměry normalizovaných fluxů kofeinu  $J_{KFn}$  z použitých donorů v jednotlivých permeacích ( úsečky znázorňují směrodatné odchylky ).

Na **grafu 7** jsou vidět rozdíly průchodu kofeinu mezi jednotlivými permeacemi. Je vidět výrazný rozdíl mezi druhým a třetím měřením. Rozdíly mezi jednotlivými permeacemi můžeme vysvětlit rozdílnými podmínkami, například teplotou vodní lázně. Teplota ve vodní lázni s buňkami se u prvního měření pohybovala v rozmezí 30,8-31,5°C, u druhého mezi 34,1-34,3°C a u třetího 32,5-34,0°C.



**Graf 8** Průměry normalizovaný fluxů kofeinu  $J_{KF_n}$  z použitých donorů shrnutý ze všech 3 permeací (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

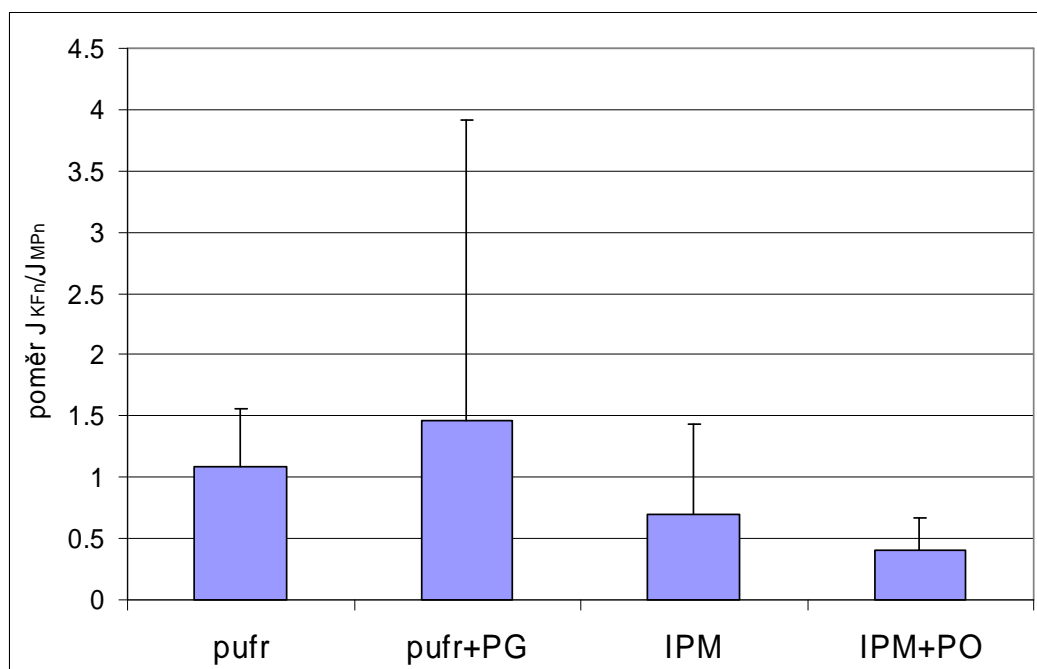
Z **grafu 8** vylývá, že i po normalizování hodnot fluxů ve vztahu k pufru jako donoru se pořadí podle rychlosti průchodu kofeinu v jednotlivých donorech nemění. Nejlépe prochází z pufru s propylenglykolem. Je také vidět, že se směrodatné odchylky normalizací nevýrazně snížily, což je lépe vidět v **tabulce 5** uvedené níže.

**Tabulka 5** Srovnání směrodatných odchylek u fluxů a normalizovaných fluxů kofeinu.

Kofein	J [ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}$ ]	SD	RSD	J <sub>n</sub>	SD	RSD
Pufr	35.2	13.1	37.3%	1.00	0.27	27.1%
pufr+PG	40.1	28.6	71.5%	1.10	0.75	68.2%
IPM	24.6	23.7	96.6%	0.62	0.53	84.9%
IPM+PO	23.2	24.8	106.8%	0.56	0.51	91.1%

Relativní směrodatná odchylka se u všech použitých donorů snížila, což má za následek snížení variability dat ( viz **Tabulka 5** ).

Normalizací se eliminovaly vlivy rozdílných podmínek při jednotlivých měřeních (např. teplota).



**Graf 9** Průměry poměrů normalizovaných fluxů kofeinu ku methylparabenu  $J_{KF_n}/J_{MP_n}$  v jednotlivých donorech shrnutý ze všech 3 permeací (úsečky znázorňují směrodatné odchylky).

Z **grafu 9** vyplývá, že normalizací se směrodatná odchylka poměrů fluxů kofeinu ku methylparabenu snížila u použitého donorového média pufr, isopropylmyristát a isopropylmyristát s parafínovým olejem, ale u pufru s propylenglykolem se zvýšila.

**Tabulka 6** Srovnání směrodatných odchylek u fluxů a normalizovaných fluxů poměrů kofeinu ku methylparabenu.

poměr KF/MP	$J_{KF}/J_{MP}$	SD	RSD	$J_{KF_n}/J_{MP_n}$	SD	RSD
pufr	1.51	0.93	61.5%	1.08	0.47	43.8%
pufr+PG	1.43	<b>1.54</b>	107.2%	1.46	<b>2.45</b>	167.6%
IPM	1.19	<b>1.45</b>	122.1%	0.70	<b>0.73</b>	104.6%
IPM+PO	0.72	0.70	96.1%	0.40	0.27	66.8%

Z **tabulky 6** je patrné, že relativní směrodatná odchylka se normalizací snížila u použitých donorů pufr, isopropylmyristát a isopropylmyristát s parafínovým olejem.

Hodnota směrodatné odchylky poměru fluxů kofeinu ku fluxům methylparabenu je vyšší než hodnota poměrů fluxů kofeinu ku fluxům methylparabenu, což nám říká, že

methylparaben v daných donorových médiích není vhodným markerem pro hodnocení transdermální propustnosti pro kofein.

Byly pozorovány rozdíly mezi fluxy ve stejných prostředích mezi jednotlivými permeacemi.

Pro výpočet normalizovaných hodnot fluxů z použitých donorů při permeacích byly zvoleny hodnoty fluxů pufru užitého jako donor, shodný s akceptorovým médiem, aby byl eliminován vliv vyplývající z rozdílných akceptorových a donorových médií, přičemž akceptorovým médiem je vždy pufr. Fluxy z každé permeace byly proto normalizovány vydělením průměrem fluxů z pufru z dané permeace. Z takto získaných normalizovaných hodnot byly vypočítány průměry a směrodatné odchylky fluxů z jednotlivých donorů.

Pro zjištění míry korelace mezi fluxy kofeinu  $J_{KF}$  a fluxy methylparabenu  $J_{MP}$  z použitých donorů byl vypočten Spearmanův koeficient pořadové korelace  $\rho^{26}$  (viz **Tabulka 7**). Spearmanův koeficient je neparametrická míra korelace, určuje jak dobře může vhodná monotónní funkce popsat závislost mezi náhodnými veličinami  $X$  a  $Y$ .<sup>27</sup>

**Tabulka 7 Hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu**

	$\rho$	n	kritické <sup>28</sup> hodnoty	H1
pufr	-0,0182	10	0,6364	Y
pufr + PG	0,2545	11	0,6091	Y
IPM	-0,5818	11	0,6091	Y
IPM + PO	0,6167	9	0,6833	Y

$\rho$  je Spearmanův korelační koeficient,  $n$  je počet měření

Hypotéza 1: "Flux kys. listové a flux methylparabenu jsou nezávislé na hl. významnosti  $p=0,05$ " prokázána byla (Y), nebyla (N)

U žádného z použitých donorů nebyla touto metodou vyvrácena hypotéza, že fluxy kofeinu a methylparabenu jsou na sobě nezávislé. Methylparaben proto není vhodný jako marker pro transdermální permeaci kofeinu z použitých donorových médií.

## 7 Závěry

1. **Byly zjištěny průměrné hodnoty fluxů kofeinu  $J_{KF}$  a jejich směrodatné odchylky:**

$$J_{KF-PUFR} = 35,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 13,1$$

$$J_{KF-PUFR+PG} = 40,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 28,6$$

$$J_{KF-IPM} = 24,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 23,7$$

$$J_{KF-IPM+PO} = 23,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 24,8$$

2. **Byly zjištěny průměrné hodnoty fluxů methylparabenu  $J_{MP}$  a jejich směrodatné odchylky:**

$$J_{MP-PUFR} = 31,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 17,6$$

$$J_{MP-PUFR+PG} = 39,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 13,8$$

$$J_{MP-IPM} = 34,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 12,8$$

$$J_{MP-IPM+PO} = 32,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod} \pm \text{SD } 8,2$$

3. Z porovnání hodnot směrodatných odchylek poměru fluxů kofeinu ku fluxům methylparabenu a hodnot poměrů fluxů kofeinu ku fluxům methylparabenu vyplývá, že methylparaben v daných donorových médiích není vhodným markerem pro hodnocení transdermální propustnosti pro kofein. Hodnocením míry korelace mezi fluxy kofeinu  $J_{KF}$  a fluxy methylparabenu  $J_{MP}$  z použitých donorů pomocí Spearmanova koeficientu pořadové korelace byl tento závěr potvrzen.
4. V dalších experimentech bych doporučovala zkusit jiný, vhodnější marker pro kofein.

## 8 seznam použitých zkratek

<b>KOF, KF</b>	kofein
<b>MP</b>	methylparaben
<b>PG</b>	propylenglykol
<b>PO</b>	parafínový olej
<b>IPM</b>	isopropylmyristat
<b>J [ <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}</math> ]</b>	flux kofeinu nebo methylparabenu
<b>Jr [ <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hod}</math> ]</b>	průměrná hodnota fluxů
<b>t [ hod ]</b>	čas
<b>r</b>	koeficient korelace
<b>n</b>	počet bodů
<b>q</b>	absolutní člen
<b>TTS</b>	transdermální terapeutický systém
<b>V<sub>0</sub> [ ml ]</b>	celkové množství akceptorového média
<b><math>\Delta V_{\text{dop}}</math> [ ml ]</b>	množství doplňovaného akceptorového média
<b>C<sub>nk</sub> [ mg/100ml ]</b>	nekorigovaná koncentrace permeantu v akceptorové fázi
<b>C<sub>k</sub> [ mg/100ml ]</b>	korigovaná koncentrace permeantu v akceptorové fázi
<b>Q<sub>t</sub> [ <math>\mu\text{g}</math> ]</b>	množství permeantu prošlého kožní membránou
<b>Q<sub>t</sub> [ <math>\mu\text{g}/\text{cm}^2</math> ]</b>	množství permeantu prošlého přes $\text{cm}^2$ kožní membrány
<b>HPLC</b>	Vysoce účinná kapalinová chromatografie ( High Performance Liquid Chromatography )
<b>OECD</b>	Organizace pro ekonomickou spolupráci a rozvoj (Organisation for Economic Cooperation and Development)
<b>WHO</b>	Světová zdravotnická organizace ( World Health Organisation )

## 9 Použitá literatura

---

- <sup>1</sup> *Wikipedia* [online]. 2010 [cit. 2010-03-01]. Kofein. Dostupné z WWW: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Kofein>>.
- <sup>2</sup> *Epitesty.cz* [online]. 2010 [cit. 2010-04-30]. Methylparaben. Dostupné z WWW: <<http://epitesty.cz/pasports/M%20012.pdf>>.
- <sup>3</sup> JAMES, J. E.; STIRLING, K. P. Caffeine: A Survey of Some of the Known and Suspected Deleterious Effects of Habitual Use. *Br. J. Addiction*. 2006, 73, 3, s. 251
- <sup>4</sup> *Wikipedia* [online]. 2010 [cit. 2010-03-01]. Paraben. Dostupné z WWW: <<http://en.wikipedia.org/wiki/Paraben>>.
- <sup>5</sup> MEHTA, Ratna . *InetCE* [online]. 2010 [cit. 2010-05-10]. InetCE. Dostupné z WWW: <<http://www.inetce.com/articles/pdf/221-146-04-054-H01.pdf>>
- <sup>6</sup> *Studiomaly* [online]. 2010 [cit. 2010-03-01]. Pokožka. Dostupné z WWW: <<http://www.studiomaly.cz/pokozka.html>>.
- <sup>7</sup> ZÁRUBA, F., VOSMÍK, F., ZÁHEJSKÝ, J., BUCHVALD, J., JIRÁSEK, L.: *Dermatovenerologie*. Praha : Medica s.r.o, 1994.
- <sup>8</sup> *Wikipedia* [online]. 2010 [cit. 2010-03-01]. Kůže. Dostupné z WWW: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/kuze>>.
- <sup>9</sup> *Chemické listy* [online]. 2010 [cit. 2010-04-30]. Methylparaben. Dostupné z WWW: <[http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009\\_07\\_533-539.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_07_533-539.pdf)>.
- <sup>10</sup> DIEMBECK, W., BECK, H., BENECH-KIEFFER, F., COURTELLEMONT, P., DUPUIS, J., LOVELL, W., PAYE, M., SPENGLER, J., STEILING, W.: Improvement of the Experimental Setup to Assess Cutaneous Bioavailability on Human Skin. *Food Chem. Toxicol.*, 1999, 37, 191
- <sup>11</sup> *OECD Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies*, Paris : OECD, 2004. 31 s.



- 
- <sup>12</sup> VAN RAVENZWAAY , B, LEILBOLD,E.: *A comparison between in vitro rat and human and in vivo rat skin absorption studies.* Německo : Hum. Exp. Toxicol. , 2004. 23, s. 421
- <sup>13</sup> WALLER, J.M.; MAIBACH, H.I. Wound Healing. *Skin Research and Technology.* 2005, 11, s. 221.
- <sup>14</sup> WALLER, J.M.; MAIBACH, H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure. *Skin Research and Technology.* 2006, 12, s. 145.
- <sup>15</sup> WARNER, R.r.; STONE, K.j.; BOISSY, Y.l. Hydration Disrupts Human Stratum Corneum Ultrastructure. *Journal of investigative dermatology.* 2005, 5.
- <sup>16</sup> RAWLINGS,A.V., MATTS,P. J.: Hydration Disrupts Human Stratum Corneum Ultrastructure. *Journal of investigative dermatology.* 2005, 124, s. 1099
- <sup>17</sup> AKOMEAH, F.k.; MARTIN, G.p.; BROWN, M.b. Topical Agents for the Management of Musculoskeletal Pain . *J. Pharm. Sci.* 2007, 96, s. 824
- <sup>18</sup> SEKKAT, N., KALIA, Y. N., GUY, R. H.: Qualitative detection of single submicron and nanoparticles in human skin by scanning transmission x-ray microscopy. *J. Pharm. Sci.* 2002, 91, 2376
- <sup>19</sup> HERKENNE, C., NAIK, A., KALIA, Y. N., HADGRAFT, J., GUY, R. H.: Pig Ear Skin ex Vivo as a Model for in Vivo Dermatopharmacokinetic Studies in Man. *Pharm. Res.* 2006, 23, s. 1850
- <sup>20</sup> JACOBI, U., KAISER, M., TOLL, R., MANGELSDORF, S., AUDRING, H., OTBERG, N., STERRY, W., LADEMANN, J.: Reconstruction of stratum corneum profile of porcine ear skin after tape stripping using UV/VIS spectroscopy. *Skin Res. Technol.* 2007, 13, s. 19

- 
- <sup>21</sup> Bartek, M. J., LABUDDE, J.A., MAIBACH, H.I.: Skin permeability in vivo: comparison in rat, rabbit, pig and man. *J. Invest. Dermatol.* 1972, 58, s. 114
- <sup>22</sup> SCHMOOK, F. P., MEINGASSNER, J.G., BILLICH, A.: Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. *Int. J. Pharm.* 2001, 215, s. 51
- <sup>23</sup> LOTTE, C., PATOUILLET, C., ZANINI, M., MESSEGER, A.: Referát 539 : Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. *RouChem. Listy* 103, 2002, s. 533-539.
- <sup>24</sup> DVOŘÁKOVÁ, P. *12 a transdermální průnik kofeinu z oleokrémů 2*. Hradec králové, 2009. Diplomová práce. FAF UK v HK. Katedra farmaceutické technologie, vedoucí DP Mgr. Pavel Berka
- <sup>25</sup> KLENERA, P., DOLEŽAL, P., BERKA, P.: Univerzální šablona pro zpracování výsledků permeačních pokusů, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 2008
- <sup>26</sup> ZVÁROVÁ, J. *Základy statistiky pro biomedicínské obory* [online].: Computer Based Learning Unit, University of Leeds., 1999 [cit. 2010-07-30]. Měření závislosti. Dostupné z WWW: <http://new.euromise.org/czech/tajne/ucebnice/html/html/node13.html>.
- <sup>27</sup> *Sasd* [online]. 2010 [cit. 2010-07-30]. *Sasd*. Dostupné z WWW: [http://wiki.sasd.cz/doku.php?id=sasd:statistika\\_kontingence](http://wiki.sasd.cz/doku.php?id=sasd:statistika_kontingence).
- <sup>28</sup> ZVÁROVÁ, J. *Základy statistiky pro biomedicínské obory* [online].: Computer Based Learning Unit, University of Leeds., 1999 [cit. 2010-07-30]. Kritické hodnoty Spearmanova korelačního koeficientu. Dostupné z WWW: <http://new.euromise.org/czech/tajne/ucebnice/html/html/node15.html#kritSpearman>.