



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

MODELOVÁNÍ DIFÚZE V HYDROGELECH

MODELING DIFFUSION IN HYDROGELS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Matouš Vrána

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2023

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1783/2022 Akademický rok: 2022/23
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Student: **Matouš Vrána**
Studijní program: Chemie pro medicínské aplikace
Studijní obor: bez specializace
Vedoucí práce: **prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.**

Název bakalářské práce:

Modelování difúze v hydrogelech

Zadání bakalářské práce:

1. Rešerše na téma základy Brownova pohybu a difúze, dále o základech hydrogelů a jejich aplikacích v medicíně.
2. Seznámit se s balíkem COMSOL, jeho základními funkcemi a vzorovým modelem Brownova pohybu.
3. Navrhnout jednoduché úpravy vzorového modelu, které by ho mohly přiblížit viskoelastickému prostředí hydrogelů.
4. Provést simulace s upraveným modelem, zhodnotit jeho funkčnost a použitelnost.

Termín odevzdání bakalářské práce: 22.5.2023:

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Matouš Vrána
student

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2023

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá základy v hydrogelech a v jejich potenciálním využití, Brownovým pohybem, jeho souvislostí s difuzí a jeho možným modelováním v programu COMSOL Multiphysics pomocí *Particle Tracing Module*. Cílem práce bylo navrhnout úpravy vzorového modelu pro Brownův pohyb z COMSOL Application Library, které by mohly vést k funkční jednoduché modelaci viskoelastických vlastností prostředí. Ty byly kontrolovány pomocí funkčního daného skriptu pro výpočet MSD v programu Matlab.

Původní model byl upraven pomocí rigidních překážek blokující průchod částice. Vznikl též druhý, obdélníkový model, kdy byl sledován posun částic Brownových pohybem skrze vytvořené kanálky.

ABSTRACT

This bachelor thesis is focused on basic knowledge about hydrogels and their potential uses, Brownian motion in hydrogels and its connection with diffusion and the possible modeling in COMSOL Multiphysics with the help of Particle Tracing Module. The aim of this work is to propose adjustments to a model given from COMSOL Application Library that could lead to a functional simple model true to the viscoelastic properties of the environment. Those were controlled through a given script for calculation of MSD in Matlab.

The original model was adjusted with the help of rigid obstacles blocking particle transport. Second, rectangular model was also created, where the particle movement had been observed through created channels.

KLÍČOVÁ SLOVA

Brownův pohyb, COMSOL Multiphysics, Hydrogel, Particle Tracking

KEYWORDS

Brownian motion, COMSOL Multiphysics, Hydrogel, Particle Tracking

VRÁNA, Matouš. *Modelování difúze v hydrogelech*. Brno, 2023. Dostupné také z: <https://www.vut.cz/studenti/zav-prace/detail/148688>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Miloslav Pekař.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citoval. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....
podpis studenta

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych touto cestou poděkoval panu prof. Ing. Miloslavu Pekařovi, CSc., za pomoc a vedení práce. Taktéž bych rád poděkoval Bc. Jakubu Koláčkovvi za poskytnuté rady v rámci modelace a za poskytnutí skript pro výpočet MSD křivky.

OBSAH

1. ÚVOD	7
2. TEORETICKÁ ČÁST	8
2.1. Difuze	8
2.1.1. Obecná definice difuze	8
2.1.2. Problematika difuzního koeficientu v kapalinách	8
2.2. Brownův pohyb	8
2.2.1. Historie a základní definice Brownova pohybu	8
2.2.2. Výpočet posuvu částice	9
2.2.3. Souvislost s difuzí v hydrogelech	9
2.3. Definice křivky MSD	10
2.4. Hydrogely	11
2.4.1. Základní definice	11
2.4.2. Hydrofilita a struktura hydrogelu	11
2.4.3. Biodegradabilita a toxicita hydrogelu	11
2.4.4. Zesíťování hydrogelu	11
Síťování radikální polymerací	11
Síťování chemickou reakcí s funkčními skupinami	11
Síťování iontovou interakcí	11
Síťování krystalizací	12
Zesíťování peptidových systémů	12
2.4.5. Struktura sítě hydrogelu	12
2.4.6. Klasifikace hydrogelů	13
Dělení dle vzniku vazeb	13
Dělení dle reaktivity	13
Dělení dle náboje	13
Dělení hydrogelů dle struktury	14
2.4.7. Chytré hydrogely – Reaktivita hydrogelu	14
Hydrogely citlivé na teplotu	14
Hydrogely citlivé na pH	14
Hydrogely reagující na přítomnost dané látky	14
Hydrogely reagující na antigen	15
2.4.8. Využití elektrokonduktivních hydrogelů (ECH)	15
2.4.9. Medicínské aplikace hydrogelů	15
Tkáňové inženýrství	15
Kontaktní čočky	16
Obnova míchy pomocí hydrogelů	16
Nosičové systémy léčiv	16
Biomimetické hydrogely	17
Vlhké hojení ran	17
Analýza látky	17
2.5. Comsol multiphysics	17
2.5.1. Úvod do programu	17

2.5.2.	Aplikační knihovna programu COMSOL	18
2.5.3.	Základní funkce programu COMSOL – obecný pracovní postup	18
2.5.4.	Základní funkce programu COMSOL – Propojení s programem MATLAB	19
3.	AKTUÁLNÍ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY	19
3.1.	Modelový příklad z knihovny COMSOL.....	19
3.2.	Možnosti modelace viskoelastického hydrogelu v programu COMSOL.....	21
3.2.1.	Modelace rozhraní o určitém množství kanálků	21
3.2.2.	Modelace v porézním prostředí.....	22
4.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	23
4.1.	Upravený model z knihovny COMSOL Multiphysics	23
4.1.1.	Základní definiční a parametrické vlastnosti daného modelu.....	23
	Parametrické stanovení zábran.....	25
	Parametrické stanovení omezení.....	25
4.2.	2D model obdélníkového tvaru	25
4.2.1.	Základní definiční a parametrické vlastnosti 2D obdélníkového modelu.....	25
4.2.2.	Definice v rámci modulu <i>Particle Tracing for Fluid Flow</i>	28
	Možný zdroj chyby při výpočtu v programu.....	28
4.2.3.	Tvorba sítě modelu (<i>Mesh</i>)	28
4.2.4.	Samotná definice studie (<i>Study</i>).....	29
	Parametrický přepočít.....	29
	Konfigurace řešičů (<i>Solver Configuration</i>).....	29
4.2.5.	Výsledky modelace programu.....	29
4.2.6.	Využití programu Matlab	30
5.	VÝSLEDKY A DISKUSE	31
5.1.	Výsledky z upraveného modelu (kruhový)	31
5.2.	Výsledky obdélníkového modelu.....	32
5.2.1.	Využití obdélníkového modelu na mateřské fakultě.....	36
6.	ZÁVĚR.....	37
7.	ZDROJE:	38
8.	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ	41
8.1.	Zkratky.....	41
8.2.	Symby.....	41

1. ÚVOD

Studium Brownova pohybu, respektive difuze, je v hydrogelech velmi důležitým aspektem pro pochopení přesunu látek s jejich pomocí, například pro léčivové nosiče či v rámci jejich využití v tkáňovém inženýrství. Samotný Brownův pohyb je v hydrogelech špatně pozorovatelný a tím pádem jsou data o viskoelasticitě získávána pomocí mikrореologických metod experimentálně.

Simulace je relativně inovativní metoda na fakultě, jak podpořit možné experimentální výsledky z mikrореologických studií. Vzhledem k časové náročnosti jednotlivých pokusů je modelování lákavým přístupem, jelikož samotná modelace je časově daleko méně náročná. Pro vhodný model je možné pouze parametrickými posuny modelovat různé situace.

Tato práce má za cíl upravit vzorový 2D model Brownova pohybu z knihovny programu COMSOL tak, aby bylo možné v simulaci vytvořit 2D model viskoelastického prostředí typického pro hydrogely. Jednotlivé modely jsou po vyhodnocení porovnávány s tabelovanými viskoelastickými vlastnostmi hydrogelů.

Teoretická část je zaměřena na definici Brownova pohybu a jeho propojenosti s difuzí, potažmo na tyto jevy v hydrogelech. Práce se též zabývá hydrogely, jejich vlastnostmi, klasifikací, tvorbou a jejich využitím při aplikacích v medicíně. Dále se zabývá základními vlastnostmi programu COMSOL, jeho možnostmi a základními funkcemi a vzorovým modelem Brownova pohybu.

Experimentální část je pak zaměřena na samotné úpravy původního modelu a na navržení nových přístupů k modelaci tak, aby bylo možné sledovat viskoelastické vlastnosti hydrogelů. Vlastnosti jsou v práci sledovány pomocí vykreslení křivky MSD v programu Matlab.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Difuze

2.1.1. Obecná definice difuze

Difuze je proces, který hraje velmi důležitou roli v mnoha aplikacích chemického i mechanického inženýrství, ve funkčních biologických systémech i v případě řešení chemického znečištění. Dle základní definice se jedná o proces přesunu hmoty z jednoho systému do druhého způsobený molekulárním pohybem [1],[2],[3].

V rámci této práce je rozebrána primárně difuze v kapalinách, přičemž teorie za ní není kompletně uniformní. Kapaliny musí být idealizované, aby se difuzní koeficient, stanovovaný pomocí Stokes-Einstenovy rovnice, dal využít [2],[4].

2.1.2. Problematika difuzního koeficientu v kapalinách

Při zkoumání difuze v rámci kapalných systémů dochází k problému v rámci neideálního chování kapaliny – reálná kapalina na rozdíl od ideální kapaliny nemá nulové vnitřní tření (molekuly uvnitř systému se o sebe vzájemně zpomalují) nebo může být mírně stlačitelná. Díky těmto vlastnostem je spolehlivost výsledku Stokes-Einsteinovy rovnice přibližně 20 %. Problém se špatně zjistitelným koeficientem difuzivity bývá řešen empirickým stanovováním tohoto koeficientu, velmi často měřeným optickými metodami pomocí interferometrů [5].

2.2. Brownův pohyb

2.2.1. Historie a základní definice Brownova pohybu

Brownův pohyb je všeobecně definován jako pohyb mikročástic na základě konceptu tzv. „náhodné Pearsonovy procházky“ známé právě od matematika Karla Pearsona z počátku 20. století. Aktuální chápání Brownova pohybu je postaveno jako kontinuální limita právě Pearsonovy náhodné procházky, kde je pohyb jednotlivých částic na sebe nezávislý a identicky distribuovaný napříč celým prostředím. Poprvé byl tento pohyb pozorován v roce 1827 skotským lékařem Robertem Brownem při pozorování pylu ve vodě, později pak byl vysvětlen v roce 1905 Albertem Einsteinem na základě kinetické teorie látek, na čemž postavil i svou doktorskou práci obhajovanou v Curychu. V roce 1906 pak byla jeho vysvětlení upravena a specifikována právě o koncept náhodné procházky Marianem von Smoluchowskim. Einstein ve své práci pak definoval tři základní předpoklady [1],[2],[6]:

- a) Pohyb částic je na sobě nezávislý, což je princip, který platí vždy u velmi nízkých koncentrací,
- b) Existují časové intervaly t_i , během nichž se stejná částice během různých intervalů dá považovat za na sobě nezávislou,
- c) Existuje střední kvadratický posun (MSD) a_i^2 právě během takových časových intervalů.

Výsledek těchto předpokladů je tedy ten, že stav celého systému (a koordináty zkoumané částice v systému) je zkoumán v určitých časových intervalech t , a posun částice během každého intervalu t je pak brán na základě hustotní pravděpodobnostní funkce (tedy na základě toho, s jakou pravděpodobností se kam částice posune). Zároveň je zaručeno, že pohyb jednotlivých částic zůstane markovianský – náhodný a neurčitý. Tento výsledek lze považovat

za základy moderního chápání Brownova pohybu s pomocí náhodné procházky, jelikož předpokládá, že hustotní pravděpodobnostní funkce hraje roli v distribuci délky kroku a čas mezi jednotlivými zkoumánými je právě interval t_i [2],[4],[6].

2.2.2. Výpočet posuvu částice

Základní přepočet posuvu částice podléhající náhodné procházce je stochastická diferenční rovnice:

$$\frac{d}{dt}x = \sum a_i \delta(t-t_i), \quad (1)$$

kde a_i určuje délku zkoumaného kroku v přesně daném čase t_i . Pakliže existuje průměrný časový posun mezi jednotlivými kroky a existuje průměrný čtverec posunu v kroku a_i^2 , je možno pro výpočet daný pohyb vzít a zprůměrovat, ovšem vede to k vstupu Gaussovského šumu $\xi(t)$, závislého na celkovém průměrném čase přepočtu [1].

2.2.3. Souvislost s difuzí v hydrogelech

Brownův pohyb byl prvně pozorován na pohybu velkých mikročástic suspendovaných ve vodě, kde, vzhledem k absenci externích sil, musí být pohyb difuzní. Vzhledem k náhodnosti pohybu se též může stát, že se částice vypuštěná z původního prostředí do nového vrátí do místa vypuštění. Nikdy ale nedojde k opětovnému uspořádání do původního stavu, což vede ke zvýšení celkové entropie systému [1],[7].

V hydrogelech je Brownův pohyb špatně pozorovatelný (tvoří se šum) z důvodu zábrany skeletem polymeru a z důvodu vyšších hydrofilních vazeb mezi molekulami vody a hydrofilními skupinami obsáhlými v polymeru. Díky tomuto faktu je potřeba definovat základní dělení Brownova pohybu v hydrogelech na gausiánský a negausiánský. Gausiánský následuje v pravděpodobnostní distribuci dle Gaussovy křivky, zatímco negausiánský počítá právě i s již zmíněným šumem. Pro gausiánský pohyb pak platí vzorec [1],[2],[8]:

$$P(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{(4\pi D_1 t)^{\frac{d}{2}}} \cdot e^{-\frac{|\mathbf{r}|^2}{4\pi D_1 t}}, \quad (2)$$

kde D je difuzivita, t je daný čas, d je dimenzionalita a \mathbf{r} je vektorová poloha částice [1].

Negausiánský pohyb pak definuje taktéž veličinu α , která určuje míru difuzivity prostředí. Pokud $\alpha < 1$, pak je možno hovořit o subdifuzi, zatímco pokud je $1 < \alpha < 2$, mluví se o superdifuzi. Výsledná rovnice tedy vypadá následovně [1],[8]:

$$P(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{(4\pi D_\alpha t^\alpha)^{\frac{d}{2}}} \cdot e^{-\frac{|\mathbf{r}|^2}{4\pi D_\alpha t^\alpha}} \quad (3)$$

Díky rovnicím (2) a (3) je pak možné přejít k definitivnímu vzorci nutnému pro pochopení Brownova pohybu v hydrogelech:

$$P(\mathbf{r}, t) \approx \frac{1}{\lambda^d(t)} \cdot e^{-\frac{|\mathbf{r}|}{\lambda(t)}}, \quad (4)$$

kde λ je šířka celkové křivky pravděpodobnosti a \mathbf{r} je vektorová poloha částice. Tento vzorec je výsledným základním kamenem pro výpočet posuvu částice v rámci MSD [1].

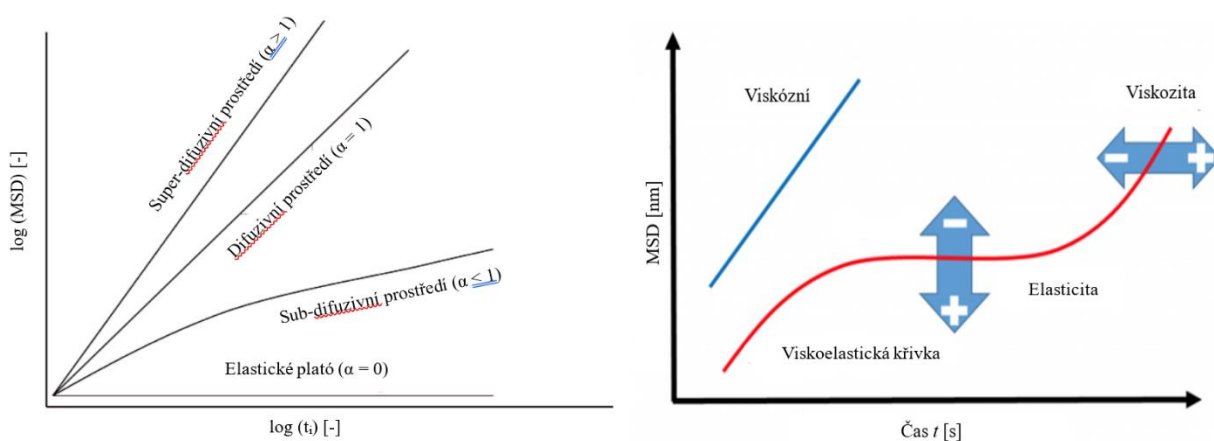
2.3. Definice křivky MSD

Nejstarší metodou, kterou je možné pozorovat posun částic v rámci roztoku, je mikrореologie, tedy sledování pohybu částic v rámci roztoku pomocí mikroskopu a videozáznamu vedoucího k vytvoření jejich výsledných trajektorií. Jelikož je však v praxi vždy sledován pohyb více než jen jedné částice, celkový pohyb částic se udává v tzv. středním kvadratickém posunu (Mean Square displacement – MSD), kdy z něj se již stává veličina, kterou lze považovat za udávající některých vlastností materiálu. Z Einsteinovy teorie vychází fakt, že křivka MSD udává, jaký je průměrný čtverec posunu částic pro křivku v závislosti na časovém kroku. Pro různá prostředí vypadá výsledná křivka posunu částic jinak, dle toho, na kolik je dané částici bráněno v pohybu v rámci prostředí. Rozdíly jsou pak závislé na viskozitě či elasticitě prostředí. Všeobecně je vypočet:

$$MSD(t_i) = \langle \Delta \mathbf{r}(t_i)^2 \rangle = 2dD_1t, \quad (5)$$

kde t je čas, \mathbf{r} je vektorová poloha částice, t_i je časový interval sledovaného posunu, d vyjadřuje dimenzionalitu zkoumaného prostředí, D je difuzivita dané látky a t je celkový čas měření [1],[2].

Výsledné křivky pro posun částice lze podle velikosti hodnoty difuzivity prostředí α vykreslit. Hodnota MSD je prezentována díky časovému kroku t_i , díky čemuž na logaritmu hodnot MSD a t_i je možné sledovat dle směrnice výsledné křivky dat α míru difuzivity prostředí. Při výpočtu MSD se počítá každý posun každé částice za daný časový krok t_i zvlášť, až poté je zprůměrován (symbolizováno ve vzorci (5) pomocí $\langle \rangle$ závorek) [1].



Obr. 1: Vlastnosti pohybu částice dle MSD [9] (vlevo), rozdílné MSD mezi viskózním a viskoelastickým prostředím (vpravo) [10]

2.4. Hydrogely

2.4.1. Základní definice

Hydrogely jsou v základu viskoelastický až elastický polymerní nebo polyelektrolytní skelet, který je nerozpustný ve vodě a je schopen na sebe vázat vodu. Na celém světě jich je nepřeberné množství, obdobně jako způsobů jejich dělení do různých kategorií dle jejich vlastností, funkční skupiny v polymeru vázající vodu či dle toho, nakolik jsou schopny vodu zadržovat. Hlavní užívané dělení je pak podle toho, zdali je hydrogel přírodní či syntetický. Proces, během něž na sebe polymer váže vodu, se nazývá bobtnáním, pokud je hydrogel vysušován, sušina, což po tomto procesu z něj zůstane, se nazývá xerogel [11],[12],[13].

2.4.2. Hydrofilita a struktura hydrogelu

Hydrofilní vlastnosti polymeru jsou závislé na přítomnosti hydrofilní funkční skupiny, nejčastěji pak -OH, -NH₂, -COOH, CONH₂, a SO₃H a v neposlední řadě na kapilárním efektu a osmotickém tlaku. Chemické a fyzikální vazby v polymeru pak udržují třídimenziální strukturu hydrogelu v jeho nabobtnalém stavu [12],[13].

2.4.3. Biodegradabilita a toxicita hydrogelu

Biodegradabilita je velmi důležitá vlastnost hydrogelu, aby bylo možné mluvit o jejich širším využití v medicíně z důvodu preference což nejmenšího chirurgického zásahu do těla pacienta. V případě biokompatibilních hydrogelů je takový hydrogel postupně vstřebán a rozložen lidským tělem, ideálně bez toxických zbytků. Mezi biodegradabilní polymery se řadí například přírodní polymery fibrinu, chitosanu, kolagenu, potažmo z řad syntetických polyethery, polyanhydridy nebo polyamidy. U veškerých hydrogelů, které mají být využívány v medicíně, je pak zkoumaná jejich úroveň biodegradability a úroveň toxicity zbytků po jejich rozložení [11],[12],[14].

2.4.4. Zesíťování hydrogelu

Veškeré hydrogely jsou v základu tvořeny různými polymerními řetězci, které dohromady po zesíťování tvoří komplexní síť – základní skelety hydrogelů. Jednotlivé řetězce pak na sebe mohou být navázány různými metodami [11],[15].

Síťování radikální polymerací

Jedná se o základní metodu vytvoření sítě z polymeru pomocí navázání radikálu, kdy touto cestou vzniká chemicky navázaný polymer. Radikál, vytvořený UV zářením, je rozpuštěn v roztoku monomeru. Postupně je z některých polymerů vytvořen radikál tak, že reaguje s dalším polymerem, čímž vytvoří celkovou síť polymerů [11],[12].

Síťování chemickou reakcí s funkčními skupinami

Díky funkčním skupinám je možné zesíťovat polymery pomocí funkčních skupin schopnými doplňující reakce, například reakce mezi aminem a karboxylovou kyselinou. Touto cestou opět vzniká chemický hydrogel [11],[13].

Síťování iontovou interakcí

Iontově zesíťované hydrogely se tvoří ve chvíli, kdy jsou základní řetězce polymeru schopny na sebe iont navázat. Skvělým příkladem tohoto může být alginát, polysacharid se zbytky mannurové a glukuronové kyseliny, které mohou být zesíťované pomocí vápenatých iontů.

Jelikož je tento hydrogel možné zesít'ovat za standartních podmínek, je často užíván jakožto matrice zapouzdřující živé buňky nebo na přenos proteinů. Tyto ionty je možné destabilizovat pomocí chelatačních činidel a rozpadají se za fyziologických podmínek, pakliže jsou zesít'ovány pomocí Ca^{2+} [13].

Sít'ování krystalizací

Poslední všeobecně užívaná metoda je pomocí krystalizace. Krystalizace může proběhnout například zmražením a rozmražením roztoku polymerů či vypařením vody, pomocí iontové krystalizace, pomocí vodíkových vazeb nebo hydrofobních interakcí. Takto zesít'ované hydrogely jsou pak hydrogely fyzickými, které jsou nejčastěji tvořené rozvětvenými hydrogely, kdy na základní polymerní řetězec jsou navázané hydrofobní skupiny [11],[15],[16].

Zesít'ování peptidových systémů

Samosložné peptidové systémy jsou syntetické molekuly založené na aminokyselinách, které jsou schopny podstoupit přechod sol-gel, pokud jsou umístěny do neutrálního pH a neutrální iontové koncentrace. Zároveň mají velkou výhodu v nereaktivitě s toxickými látkami, vzhledem k absenci síťující složky. Díky této zvláštnosti v jejich přípravě jsou schopny bezpečně pojmout buňky nebo léčivo bez možné intoxikace materiálu [11],[13].

2.4.5. Struktura sítě hydrogelu

Metody přípravy hydrogelu se různí a dle jejich rozdílných rysů je možno rozlišit polymerní sítě na homopolymery, kopolymery, semi-interpenetrující sítě (semi-IPN), interpenetrující sítě (IPN) a samosložné peptidové systémy. Výsledek však bývá velmi často dost obdobný – dojde k upravení celistvé struktury jednotlivých částí polymeru tak, aby vznikl jednotný polymer [11],[15].

Základní struktura homopolymeru je tvořena pouze jedním druhem monomeru. Mezi klasické zástupce se řadí například poly(2-hydroxyethylmethakrylát) zesít'ovaný pomocí polyethylenglykolu (PEG) za přítomnosti benzoin isobutyletheru jakožto UV-sensitivního iniciátoru. Výsledný homopolymer je pak využíván mimo jiné v systémech léčivových nosičů (dále jen nosičové systémy) nebo ve výrobě kontaktních čoček [15],[17].

Kopolymerní polymery jsou pak takové, které se skládají ze dvou různých typů monomerů kdy alespoň jeden z nich je v základu hydrofilní [13],[15].

Semi-IPN polymery jsou tvořené, pokud lineární polymer pronikne do jiného polymeru již zesít'ovaného bez toho, aniž by se na něj jakkoliv jinak chemicky vázal. Semi-IPN polymery jsou pak schopny efektivně uchovávat rychlost kinetické odpovědi na změnu pH nebo teploty díky absenci komplexní interpenetrující elastické sítě a zároveň si uchovávají výhody jako pomalé vypouštění léčiva či schopnost úpravy velikosti pórů. Díky těmto vlastnostem se nejčastěji využívají jako nosičové systémy [11],[13].

Kombinace dvou různých polymerů může vést k vytvoření IPN, pakliže jeden z nich je již přítomen v roztoku zesít'ovaný a druhý je zesít'ován či syntetizován až v přítomnosti prvního hydrogelu, již nabobtnalého. IPN pak mají schopnost upravovat velikost pórů nebo mohou být modifikovány tak, aby v reakci na prostředí byla možnost kontrolovat kinetiku vypouštění látky [11],[12].

2.4.6. Klasifikace hydrogelů

Základní dělení hydrogelu je dle jejich původu, a to na ty tvořené přírodními polymery, ty tvořené polymery syntetickými či ty tvořené jejich kombinací. Další možností dělení je na gely chemické, fyzikální a biochemické, tedy v základu dle jejich vazeb a dle podmětů, na které dané hydrogely reagují. Záleží též na jejich biodegradabilitě a úrovni provázání hydrogelu [11],[12].

Dělení dle vzniku vazeb

Pomocí dělení podle vazeb je možné určit definující vlastnosti polymeru tvořícího základní řetězec [11],[16].

Při chemické vazbě jsou na sebe řetězce polymeru navázány kovalentně skrze vazebné skupiny. Při fyzikální vazbě se mohou jednotlivé řetězce různě křížit, může docházet k tvorbě vodíkových můstků, k hydrofobním interakcím a k tvorbě iontových komplexů [12],[13].

Díky těmto vazbám jsou pak fyzikálně vázané hydrogely jednodušší na přetvarování, mají lepší biodegradabilitu a hrozí u nich menší riziko navázání toxické látky na látku pojatou, u chemicky vázaných hydrogelů tyto vlastnosti chybí. Takto vázané hydrogely mohou projít přeměnou z tekutiny v gel reverzibilně pomocí změny podmínek prostředí, například změna pH, teploty, iontové koncentrace nebo pomocí smíšení dvou složek. Chemicky vázané hydrogely pak díky svým kovalentním vazbám mají vyšší integritu struktury a jsou odolnější vůči degradabilitě [11],[13].

Zajímavostí jsou pak dvousíťové hydrogely, přičemž se jedná o kombinaci fyzikálně a chemicky vázaných hydrogelů, které spolu reagují díky elektrostatické interakci. Tyto hydrogely mají zároveň vyšší výdrž než hydrogely fyzické, ovšem jsou citlivější na pH, než hydrogely chemické [11].

Poslední skupinou v tomto dělení pak jsou biochemické hydrogely, kdy v průběhu tvorby gelu (tzv. gelace) dochází díky biologickým složkám, jakými jsou například aminokyseliny nebo enzymy [13].

Dělení dle reaktivity

Hydrogely, rozdělené na chemické, fyzikální a biochemické, reagují na různé vnější podmínky, každý jinak. Fyzikální hydrogely mohou být náchylné na světlo, změnu tlaku, teploty, na magnetické nebo elektrické pole. Chemické pak mohou reagovat například s glukosou, na oxidaci nebo změnu pH. Biochemické hydrogely jsou zase reaktivní s různými ligandy, reagují na enzymy nebo antigeny. Celkově všechny hydrogely reagující na podmínky vnější se nazývají chytrými hydrogely [11],[13].

Dělení dle náboje

Dle případného náboje je možno dělit hydrogely na kationtové, aniontové, neutrální a amfiontové hydrogely. Této jejich vlastnosti je pak možno využít v rámci vaznosti na nošenou látku, tedy, že látka se naváže dle svého náboje na základní polymerní strukturu hydrogelu [11],[18].

Dělení hydrogelů dle struktury

Další možností klasifikace hydrogelů je dělení dle jejich struktury na amorfní (nemají žádnou uspořádanou strukturu), semi-krystalické, krystalické a hydrokoloidní agregáty [13].

2.4.7. Chytré hydrogely – Reaktivita hydrogelu

Chytré hydrogely jsou v základní definici takové hydrogely, které jsou schopny reagovat na vlivy vnějšího prostředí, jako je změna pH nebo změna teploty. Takové hydrogely jsou pak také nejčastěji používány v rámci nosičových systémů léčiv [11],[12].

Hydrogely citlivé na teplotu

Hydrogely citlivé na teplotu (termogely) jsou vodnými roztoky monomerů/polymeru, které mají schopnost vytvořit gel při změně teploty a mají díky přítomnosti (nejčastěji) methylových, ethylových nebo propylových skupin lehce hydrofobní vlastnosti. Tyto funkční skupiny totiž častěji interagují s vodou pomocí vodíkových vazeb, což ovšem způsobuje vzhledem k jejich zasíťování do polymeru bobtnání hydrogelu. Výsledné vodíkové vazby pak korelují s klesající či rostoucí teplotou. Většinou těchto polymerů tedy spíše roste rozpustnost ve vodě s rostoucí teplotou (tzv. pozitivně-responzivní termogely), ovšem existují i případy, kdy je úroveň vodíkových vazeb v polymeru nepřímo závislá na změně teploty, tedy s klesající teplotou roste jeho rozpustnost ve vodě (tzv. negativně-responzivní hydrogely). Díky těmto vlastnostem je pak možno určit jejich kritickou teplotu, za níž se hydrogely mají tendenci rozpadat ve vodném prostředí, proto je možno hledat jejich možné využití v nosičových systémech. Mezi nejkoumanější z těchto hydrogelů se řadí poly(N-isopropylakrylamid) (PNIPAM), jelikož je schopen ze sebe dostat absorbovanou látku při teplotě blízké lidskému tělu [11],[13].

Hydrogely citlivé na pH

pH senzitivní hydrogely jsou takové, které na svůj základní řetězec mají navázané iontové funkční skupiny, které jsou schopné přijmout či odevzdat proton dle pH prostředí. Při určitém pH pro daný hydrogel se pak rapidně změní iontový náboj celé sítě, což způsobí velmi rychlou změnu v rámci objemu vytvářením vzájemně se odpuzujících elektrostatických sil mezi iontovými funkčními skupinami, což vytváří velký osmotický podtlak v hydrogelu, který tím pádem je schopný přijmout velké množství vody [12],[13].

Základní dva typy hydrogelů citlivých na pH jsou aniontové a kationtové, kdy v případě aniontových navázané funkční iontové skupiny bývají karboxylové či sulfonové kyseliny, zatímco u kationtových to nejčastěji bývají aminové skupiny [13].

Hydrogely reagující na přítomnost dané látky

Jedna z možností, jakou může být hydrogel schopný reagovat na okolí, je na přítomnost určité látky. Nejčastější bývají hydrogely reagující na glukosu, které mohou v budoucnu sloužit a jsou aktuálně zkoumány jako nosiče směsi inzulínu oxidázy glukózy. Způsob vypouštění v takovém případě je ten, že pH systému je v přítomnosti glukózy snížena pomocí přeměny glukózy na kyselinu glukonovou za přítomnosti oxidázy a kyslíku, což vede k bobtnání kationových hydrogelů, z nichž je vypouštěn inzulín v rámci difuze. Aby nedošlo k náhlému, ale postupnému vypouštění inzulínu, je navázána oxidáza glukózy na hydrogel kovalentně [13],[16].

Další možnost, jak vytvořit hydrogel reagující na glukózu, je pomocí začlenění Conavalinu A (Con-A), glukózu-vázající protein, do hydrogelu. V takovém případě je na Con-A navázána dvojice inzulin-glukózu, s níž volně přístupná glukóza při kontaktu soutěží o vaznost, díky čemuž je dvojice inzulin-glukóza vypouštěna ze systému hydrogelu do okolí, kde se její bioaktivita mění v závislosti na rozdílných úrovních glukózy v tkáni. Jelikož volná glukóza difunduje do hydrogelu, je možné koncentraci Con-A a glukózy v polymeru upravit tak, aby hydrogel reagoval pouze na určitou koncentraci volné glukózy [11],[13].

Hydrogely reagující na antigen

Antigen-responzivní hydrogely reagují na přítomnost antigenu v destinaci, kde má dojít ke změně bobtnání hydrogelu a kde má být vypuštěna nesená látka z hydrogelu. Takovéto hydrogely mají do svého základního nosičového hydrofilního polymeru včleněny antigeny. Takto nachystaný hydrogel je pak možné spojit s hydrofilním hydrogelem, do nějž je včleněna protilátka, přičemž když chybí volný antigen, hydrogely se zesítují nekovalentními vazbami a zmenší se díky reakcím protilátka-antigen, čímž vytvoří semi-IPN. Takto připravený hydrogel se pak může navázat na volný antigen, kde díky odpoutání od druhého polymerního řetězce zbobtná a vypustí nošenou látku. Výhodou je pak neměnnost okolí (pH, teplota), která by mohla například v případě nesení proteinu polymerem způsobit jeho denaturaci [11],[16].

2.4.8. Využití elektrokonduktivních hydrogelů (ECH)

Elektrokonduktivní hydrogely jsou novým druhem hydrogelů, který je tvořen kombinací hydrogelových polymerních sítí, přičemž patří mezi multifunkční chytré hydrogely. Jejich možné využití spočívá v kreativním užití jejich vodivosti náboje i jejich základních vlastností hydrogelů, například jako biorozpoznávací membrány v mnoha biosenzorech v rámci analýzy látek [11].

Jejich možné využití bylo též zkoumáno v rámci neurálně ovládaných protéz při napojení protézy na neuronovou síť, v rámci elektro-stimulovaném vypouštění léčiv nebo jako implantovatelné elektrochemické biosenzory reagující na přítomnost podmětů [11].

2.4.9. Medicínské aplikace hydrogelů

Hydrogely mají díky svým unikátním vlastnostem a vysoké reaktivitě na změny v podmínkách okolního prostředí všeobecně široké využití napříč různými obory, avšak mezi jejich největší patří jejich využití v medicíně, ať již v rámci tkáňového inženýrství, vlhkého hojení, využití v nosičových systémech léčiv či bílkovin, v rámci implantátů nebo při tvorbě protetické svalové tkáně. Jelikož je daných možností na využití tolik, je právě proto potřeba mít definované vlastnosti a reaktivitu hydrogelu a co od něj je očekáváno. Veškeré využití však staví na principu Brownova pohybu, respektive pohybu částic v hydrogelu a difuzí skrze něj [13],[14].

Tkáňové inženýrství

Tkáňové inženýrství je vědní disciplína zabývající se kombinací materiálů a buněk v určitém uspořádání za účelem vylepšení funkce orgánů nebo vytvoření nových orgánů. Jedná se o navázání a kultivaci určitých buněk na základní matici (scaffold). Hydrogely v této disciplíně nachází obšírné použití právě pro stavbu základního scaffoldu, při vytváření výplně do prázdných míst náhradního orgánu a jakožto nosiče bioaktivních molekul [13],[14],[15].

Jako scaffold je možné hydrogely využít, jelikož jsou velmi často reaktivní za mírných podmínek a svou základní strukturu připomínají extracelulární matrice běžně přítomné v lidském těle. Vzhledem k jejich značné variabilitě je pak možné různé hydrogely užít například jako scaffold pro stavbu náhradní kosti i pro stavbu náhradních kožních štěpů. Využití zde nachází jak hydrogely přírodní díky své běžnosti při užití *in vivo*, tak hydrogely syntetické, jelikož jsou jednodušeji manipulovatelné chemickými reakcemi do požadovaného tvaru. Zároveň mohou pomáhat udržovat základní třídímenzionální strukturu scaffoldu nebo fungovat jako bioadheziva a plnit tak funkci pojiva. Jedním z přírodních hydrogelů, který se v lidském těle za tímto účelem velmi často používá, je kolagen [13],[15].

Kontaktní čočky

Měkké kontaktní čočky byly prvně vytvořeny prof. Otto Wichterle, který je v roce 1960 syntetizoval z poly(2-hydroxyethylmethylakrylátu) (PHEMA). Jednou ze základních podmínek pro použití kontaktních čoček je co největší propustnost kyslíku, aby nedocházelo k metabolické nedostatečnosti rohovky též známé jako hypoxický stres. Zároveň nesmí docházet k mechanickým omezením rohovky ani k vysychání čoček jako takových [13],[17].

V aktuální situaci se kromě PHEMA materiálu využívají též hydrofilní silikonové hydrogely (např. Poly(dimethylsiloxan) (PDMS), které mají dobrou permeabilitu kyslíku, flexibilitu a dobrou úroveň bobtnání, díky čemuž jsou ve výsledku vhodné jak za optického, tak ze zdravotního hlediska po zesíťování obou těchto hydrogelů do IPN [17].

Obnova míchy pomocí hydrogelů

Poranění míchy má velmi často trvalé účinky z důsledku přetrhání neuronových vazeb. Jakožto určitá výpomoc v situacích, kdy nejsou veškeré neurony v míše odumřelé, může posloužit pomocný skelet voperovaný na místo zranění, který udá zpět míše tvar. Jelikož však i tento postup může mít vedlejší nežádoucí účinky, je možné využít hydrogelů tvořící scaffold *in situ* – tedy mřížku až na místě zranění [13].

Hydrogel je v takovém případě vstříkem implementován na místo zranění jako roztok a změní se v gel, který se přizpůsobí potřebám zranění až na místě. Vyplňuje prázdná místa a vytváří podklad pro regeneraci, přičemž může působit i jako nosič léčivých látek nutných pro vhodné zahojení zranění. Mezi výhody tohoto postupu patří fakt, že není potřeba, aby pacient podstupoval další operaci. Navíc je tento postup uniformní, na rozdíl od mechanické operace, při němž je vždy vyžadováno, aby byl podpůrný skelet tvořen dle potřeb pacienta. Vzhledem k biodegradabilitě hydrogelů je dalším argumentem fakt, že pacient nebude dlouhodobě vystaven rizikům plynoucím z cizího implantovaného tělesa [13].

Nosičové systémy léčiv

Hydrogely díky svým vlastnostem jsou v moderní medicíně velmi často užívány jako specifické cílené systémy pro dopravu účinné látky léčiva na místo, kde je jejich potřeba. Díky reaktivitě na okolní i vnitřní vjemy (pH, změna teploty, molekulární hmotnost látky, hydrofobní chování látky, přítomnost určité látky v cílovém prostředí nebo přítomnost antigenu v látce) může být vypouštění látky z nich řízené jak z gelů zbobtnalých, tak z polymerní sušiny a vzhledem k jejich vysoké porositě jsou výbornými nosiči jakýchkoliv látek. Díky možné biodegradabilitě pak ani nepůsobí škodu v rámci zbytků z chemické degradace. Hlavní výhodou je možné

prodloužené vypouštění látky, kdy je látka ve vnějším prostředí udržována při ideální koncentraci, tedy ani v úrovni toxicity, ani v úrovni neúčinnosti [13],[18].

Biomimetické hydrogely

Jelikož hydrogely jsou schopné kopírovat vlastnosti lidských orgánů a tkáně v reakci na změny v prostředí, je možné chytré hydrogely v rámci možných medicínských aplikací využít při hledání vhodné základní struktury napodobující solidní tumory nádorových onemocnění pro zkoumání *in vitro*, neboť základní extracelulární matrice solidních nádorů je z velké části tvořena kolagenem, který je právě pro účely zkoumání užíván. Problémem však bývá fakt, že biomimetické hydrogely snižují účinnost difuze léčiv při zkoumání *in vitro* oproti zkoumání *in vivo* o 60-70 % a je tedy nutné pro funkčnost případných výpočtů přepočítat rozdíl mezi *in vivo* a *in vitro* výsledky [19].

Vlhké hojení ran

Při vlhkém hojení ran dochází k využití tenkého filmu vytvořeného hydrogelem, kterým je povrchová rána přikryta. Vzhledem k vyplnění zraněného místa, poskytnutí vhodného prostředí a možném přenosu léčivých látek podporují obnovu epitelu na místě zranění a zrychlují proces hojení. Díky výplni místa pak omezují možné riziko infekce rány a vzhledem k jejich absorpčním schopnostem mohou i případnou infekci absorbovat do sebe. Nevýhodou jejich využití pak je fakt, že při použití hydrogelů u hnisavých ran dochází k výtoku z rány [13],[20].

Analýza látky

Chytré hydrogely díky svým vlastnostem a díky selektivní difuzivitě látek mohou být využity jako analytické pomůcky, kdy mohou do sebe pojmout analyt ze zředěného roztoku pouze pomocí drobných změn pH nebo teploty okolí za změn svého vlastního objemu (bobtnáním). Jako takové je možné je využít pro zjištění výsledného absolutního množství analytu ve vzorku nebo při purifikačních procesech roztoku. Takto je možné z roztoku vyjmout například i enzymy či steroidy. Díky tomuto je možné jejich teoretické využití při rozbořech krve či tělních tekutin za využití minimálního množství vzorku [11],[13].

2.5. Comsol multiphysics

2.5.1. Úvod do programu

COMSOL Multiphysics je multifyzikální počítačový modelační program, v němž je možno modelovat mnoho fyzikálních jevů a situací. Své využití nachází od architektury a akustiky až po chemii a např. modelaci elektrochemické analýzy. Jednotlivé funkce programu COMSOL se mohou vzájemně doplňovat, což pak může vést ke komplexnímu zkoumání dané situace právě například jak z pohledu fyzikálně chemického, tak z pohledu analyticky chemického [21],[22].

Program též umožňuje v rámci svého přídatku COMSOL Compiler vydat namodelovanou situaci pouze se zadatelnými proměnnými jako vlastní program pro různé situace dle stavu proměnných [22].

2.5.2. Aplikační knihovna programu COMSOL

Mezi velké výhody výhodou programu COMSOL patří i aplikační knihovna, kterou disponuje. V základu se jedná o galerii obsahující nespočet předepsaných situací včetně jejich přesného návodu, jak je vytvořit znovu. Těchto přichystaných modelů se pak dá využít v rámci originální simulační práce jakožto částečných návodů nebo tutoriálů [22]. V rámci této práce byl z dané knihovny využit model zkoumající Brownův pohyb a difúzi v plynném prostředí, přičemž model byl následně upraven a pozměněn.

2.5.3. Základní funkce programu COMSOL – obecný pracovní postup

Při práci v programu COMSOL Multiphysics je možné, aby si uživatel nastavil v podstatě celou situaci sám. Základem každé funkční situace je vytvoření geometrie zkoumaného modelu, která se vytváří pomocí CAD nástrojů v grafickém editoru programu, ovšem geometrický podklad modelu může být i přenesen z jiných CAD systémů [22].

Další nutnou podmínkou je zadání okrajových podmínek a vlastností jednotlivých oblastí. Každé části geometrie, ať se již jedná o hranu nebo bod, oblast či plochu, může být přiřazena jiná proměnná, jiný výraz nebo jiná funkce. Při zadávání definujících vlastností pro jednotlivé části geometrie je možné využít materiálovou knihovnu a knihovnu chemických prvků, která je kompletně v paměti programu COMSOL, přičemž každé oblasti je možné dát jiné materiálové vlastnosti, případně může být kompletně nový materiál včetně všech svých vlastností definován uživatelem [22].

Takto předpřipravenému modelu je pak zapotřebí definovat výpočetní síť s uzly, na nichž bude program počítat s požadovanými daty a která má aproximovat původní tvar konstruktů. Síť může být buď definována automaticky programem s tím, že uživatel určí její hustotu uzlů, nebo ji může sám definovat nastavením různých parametrů ve zvolených částech modelu, přičemž v jednom modelu je možné kombinovat několik sítí různého typu. Dle hustoty sítě pak trvá řešení modelu, jelikož čím větší počet uzlů, tím větší množství dat, které program musí zpracovat a je schopen vygenerovat [22].

Důležité je zmínit, že COMSOL jako takový je schopný zpracovávat data a generovat je i pomocí diferenciálních rovnic či pomocí rovnic, kde výsledkem je tenzor – zjednodušení práce oproti klasickému počítání je tedy velké. Pro samotnou generaci a zpracování dat využívá program několik typů řešičů v principu pro všechny matematické operace. Grafické zpracování výsledků pak opět poskytuje program samotný, který buď přímo na modelu ukáže výsledky pomocí barevných map, siločar proudnic, šipek či uzlů, nebo je schopen je využít pro tvorbu grafu s výsledky. Pakliže pracuje program s úlohou řešenou v závislosti na čase, je možné nastavit jako výsledek animaci převeditelnou i do formátů přehratelných v bezplatných programech (Windows Media Player, VLC Media Player atd.). Zároveň je vždy možné vypočítaná data převést do textového souboru, z nějž se mohou data nadále exportovat pro další zpracování [22].

2.5.4. Základní funkce programu COMSOL – Propojení s programem MATLAB

Program COMSOL Multiphysics má vzhledem ke stejnému distributorovi i propojení s programem MATLAB, kdy data vymodelovaná v programu COMSOL je schopen převést do programu MATLAB pro další výpočty. Této funkce bylo například využito v rámci této bakalářské práce k výpočtu průměrného čtverce přesunu částic (MSD), pro něž byl modelován samotný Brownův pohyb. Výsledná data z programu MATLAB pak byla přepočtena právě na průměr celého posunu [22].

3. AKTUÁLNÍ STAV ŘEŠENÉ PROBLEMATIKY

V dnešní době existuje mnoho různých řešení výpočtu Brownova pohybu a jeho modelace, které se liší hlavně různým prostředím, v němž k difuzi dochází. Program COMSOL je na tyto modelace jedním z nejčastěji užívaných programů a ostatně i v jeho aplikační knihovně se nachází modelový příklad Brownova pohybu v rámci plynu [22],[23],[24].

Brownův pohyb je však též základem mikroreologického zkoumání a spolu s difuzí základním principem v rámci využití v medicínských aplikacích, což je důvodem pro samotnou práci na vytvoření modelu, který by byl schopen simulovat viskoelastické prostředí. Takovýto model pak může sloužit při porovnávání výsledků s reálnými daty či při samotném navrhování hydrogelů pro dané aplikace.

3.1. Modelový příklad z knihovny COMSOL

V aplikační knihovně COMSOL je možné najít modelový příklad difuze, založený na modulu sledování postupu částic (tzv. Particle tracing module), který je schůdnou alternativou pro numerické výpočty s kontinuální funkcí, přičemž kompletně vynechává oproti reálným systémům přenos hmoty prouděním a soustředí se pouze na pohyb difuzí [24].

3.1.1. Rovnice pro výpočet difuze

Rovnice pro výpočet difuze jsou v tomto případě dvě, z nichž jedna je pomocí modulu *Transport of Diluted Species*, který využívá kontinuální model kde je funkce koncentrace diskrétní díky konečnému počtu uzlů ve výpočetní síti. Rovnice pro výpočet postupu koncentrace látky v prostředí c [mol/m³] je pak pro prostředí, v němž je prvotní pohyb částic nulový ($\mathbf{u} = 0$), následovná:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (-D\nabla c) = 0, \quad (6)$$

kde t je čas [s], c [mol·m⁻³] je koncentrace vypouštěné látky a D [m²·s⁻¹] je koeficient difuzivity vypočtený pomocí rovnice:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu r_p}, \quad (7)$$

kde $k_B = 1,3806488 \cdot 10^{-23}$ [J·K⁻¹] je Boltzmannova konstanta, T [K] je absolutní teplota prostředí, μ [Pa·s] je dynamická viskozita tekutiny a r_p [m] je poloměr částice [24].

V případě využití těchto rovnic je pak koncentrace dána Diracovou funkcí v počátku, tedy v bodu počátku je hodnota koncentrace rovna nekonečnu a všude jinde nula. Jelikož však je pro

modelaci takováto podmínka nepraktická, byla obejitá pomocí stanovení konečné hodnoty koncentrace pro velmi malý prostor okolo bodu počátku [24].

Geometrie stanoveného modelu spočívá ve dvou soustředných kružnicích, menší a větší, kdy z jejich středu difundují částice ve všech směrech. Po určité době je možné zkoumat, kam dané částice dospěly pomocí difuze [24].

Druhý způsob vytvoření modelu je postaven na částicích samotných. Kombinace Brownova pohybu a odporu prostředí vede k difuzi částic z oblasti s vysokou koncentrací k těm s nízkou. Platné rovnice pro výpočet pak jsou:

$$\frac{d}{dt}(m_p \mathbf{v}) = \mathbf{F}_D + \mathbf{F}_b, \quad (8)$$

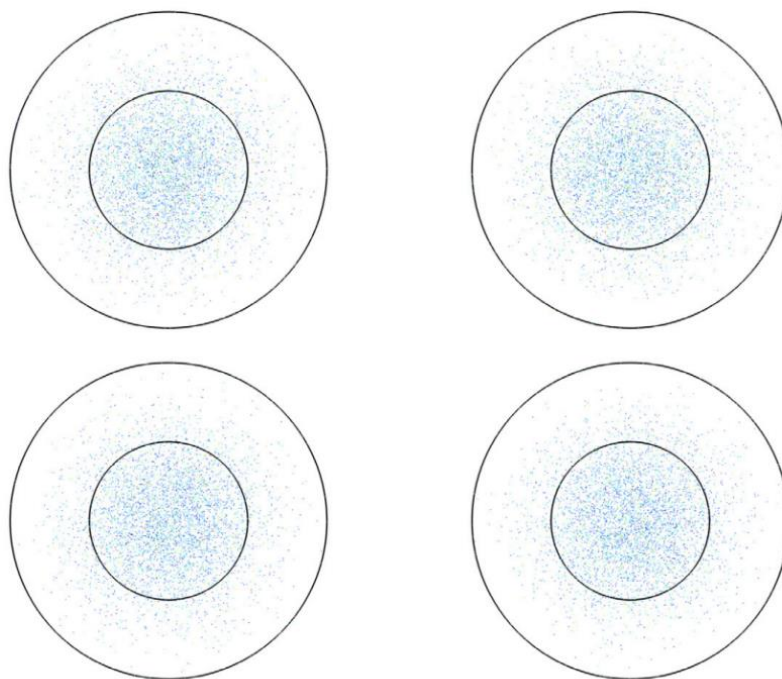
$$\mathbf{F}_D = \left(\frac{1}{\tau_p} \right) m_p (\mathbf{u} - \mathbf{v}), \quad (9)$$

$$\tau_p = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu}, \quad (8)$$

$$\mathbf{F}_b = \Phi \sqrt{\frac{12\pi k_B \mu T r_p}{t_i}} \quad (10)$$

kde t je celkový čas, m_p [kg] je hmotnost částice, \mathbf{v} [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$] je rychlost částice, \mathbf{F}_D [N] je odporová síla prostředí, \mathbf{F}_b [N] je Brownova síla, τ_p [s] je odpovědní čas rychlosti částice, ρ_p [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$] je hustota částice, d_p [m] je průměr částice, μ [$\text{Pa}\cdot\text{s}$] je absolutní viskozita tekutiny, Φ je bezrozměrný vektor normálně distribuovaných náhodných čísel s průměrnou hodnotou rovnou nule, $k_B = 1,3806488 \cdot 10^{-23}$ [$\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$] je Boltzmannova konstanta, T [K] je absolutní teplota prostředí, r_p [m] je poloměr částice a t_i [s] je časový krok, po němž má program zaznamenat pohyb jednotlivých částic. Pro každou částici je tedy vygenerována jiná hodnota Φ , díky čemu je sledovaný pohyb částic pseudonáhodně generovaná hodnot.

S takto připraveným modelem pak bylo vytvořeno pět různých výsledků, kdy pokaždé bylo možné sledovat přímou blízkost transmisní pravděpodobnosti vypočtenou programem, která přibližně odpovídala výsledku rovnice dle programu [24].



Obr. 2: Výsledky předpřipraveného modelu Brownova pohybu z knihovny COMSOL. *Brownian Motion*. In: *COMSOL Application Gallery* [online]. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: https://www.comsol.com/model/download/1085481/models.particle.brownian_motion.pdf

3.2. Možnosti modelace viskoelastického hydrogelu v programu COMSOL

Možností, jak namodelovat hydrogel v CAD rozhraní programu COMSOL několik, avšak pro zjednodušení a zobecnění je třeba velmi často zanedbat nějaké vlastnosti hydrogelu jako takového – například modelovat hydrogel o přesné komplexní struktuře včetně veškerých mikrokanálek vzniklých mezi polymery, potažmo modelovat polymer samotný, je velmi složitá a komplexní problematika, z níž je výsledek určitý pouze pro ten jeden námi zkoumaný hydrogel [23],[25].

3.2.1. Modelace rozhraní o určitém množství kanálek

Hustota sítě a její porézní struktura, udávající „množství kanálek“, skrze niž mohou částice v hydrogelu difundovat, je jednou z definujících vlastností hydrogelu. Ve studii z roku 2018 byl kolagenový hydrogel zkoumán dle procenta hmotnosti xerogelu a dle vzniklé porozity, ostatně jako velikost pórů, která je nepřímo úměrná koncentraci kolagenu. Permeabilita hydrogelu pak byla zjištěna pomocí aplikace tlaku a výpočetní rovnice, ostatně obdobně jako hydraulická konduktivita. Pro kontrolu a stanovení difuzivních vlastností hydrogelu byla provedena zkouška pomocí fluorescenčního barviva (FITC-dextran) a pomocí zobrazovacího programu ImageJ. Stejným způsobem byla zkoumána i závislost koncentrace látky na vzdálenosti od mikrokanálek vzniklých v hydrogelu. Bylo zjištěno, že s rostoucí velikostí mikrokanálek za stejného tlakového gradientu náhle roste též úroveň difuze a rovnoměrnost rozložení koncentrované látky v celém prostředí kolem mikrokanálku. Obdobně byla zjištěna i nepřímá úměra koncentrace v daném bodě v závislosti na vzdálenosti od mikrokanálku. Lze tedy s jistotou říct, že difuzivita je nepřímo úměrná hmotnostnímu podílu kolagenu. Difuzivita pak byla stanovena pomocí fitování experimentálních dat do rovnice pro výpočet difuzivity v Nicholsonově modelu, tedy při zanedbání proudění [26].

S těmito znalostmi byly vytvořeny modely o různé velikosti mikrokanálek (100 μm , 300 μm a 500 μm) v programu COMSOL, přičemž bylo zjištěno, že 500 μm kanálky by byly již příliš velké pro udržení integrity modelovaného hydrogelu a pro dostatečně pomalé vypouštění látky na to, aby nebyla odplavena. Bylo zjištěno, že maximální velikost kanálek pro jisté udržení integrity kolagenového hydrogelu je 300 μm , přičemž takové mikrokanálky mohou být v modelovém hydrogelu maximálně tři [26].

3.2.2. Modelace v porézním prostředí

Porézní prostředí je základním důvodem, proč je látka z hydrogelu schopná difundovat. V komparativním modelu k reálným datům byl vytvořen model difuze z bodu původu (gel je nosičovým systémem) do očního sklivce, který je přirozeným hydrogelem skládajícím se z kolagenu, kyseliny hyaluronové a vody, s tím, že oko bylo tvořeno třemi vrstvami zabraňujícími průchod látky tak, aby byla vyrovnána reálná přirozená ztráta látky při průchodu vrstvou tkáně. Každá vrstva tkáně pak měla vlastní definovanou geometrii, vlastní materiálové vlastnosti (tepelnou roztažnost, dynamickou viskozitu atd.), transportní vlastnosti (permeabilita léčiva skrze danou vrstvu) a dohromady byly spojeny pomocí funkce v programu COMSOL „Form Union“, která umožňuje spojit tři vrstvy v jednotnou soustavu, skrze níž je možné pozorovat výsledky. Geometrie sítě pak byla nastavena na normální a výstup z modelu bylo odečtení dat každých 10 hodin po dobu 100 hodin. V rámci výsledků tento model ukazoval chování nepřirozené a nepředvídané pro hydrogely (koncentrace vždy rapidně vzrostla na startu a po velmi rychlém dosažení píku postupně pomalu klesala) [25].

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Experimentální část této práce se věnuje úpravě původního vzorového modelu Brownova pohyb z knihovny COMSOL tak, aby došlo k vytvoření výsledků MSD křivky typické pro viskoelastické prostředí, přičemž výpočet MSD probíhal v programu MATLAB. Obdobný postup byl též využit Bc. Jakubem Koláčkem v jeho bakalářské práci, tato práce tedy vycházela z jeho, kdy bylo snahou vytvořit viskoelastické prostředí pomocí zábran v upraveném modelu z aplikační knihovny COMSOL Multiphysics. Byla též navržena druhá možnost modelace, pomocí průchodu částic skrze kanálky v obdélníku představující hydrogel [27].

4.1. Upravený model z knihovny COMSOL Multiphysics

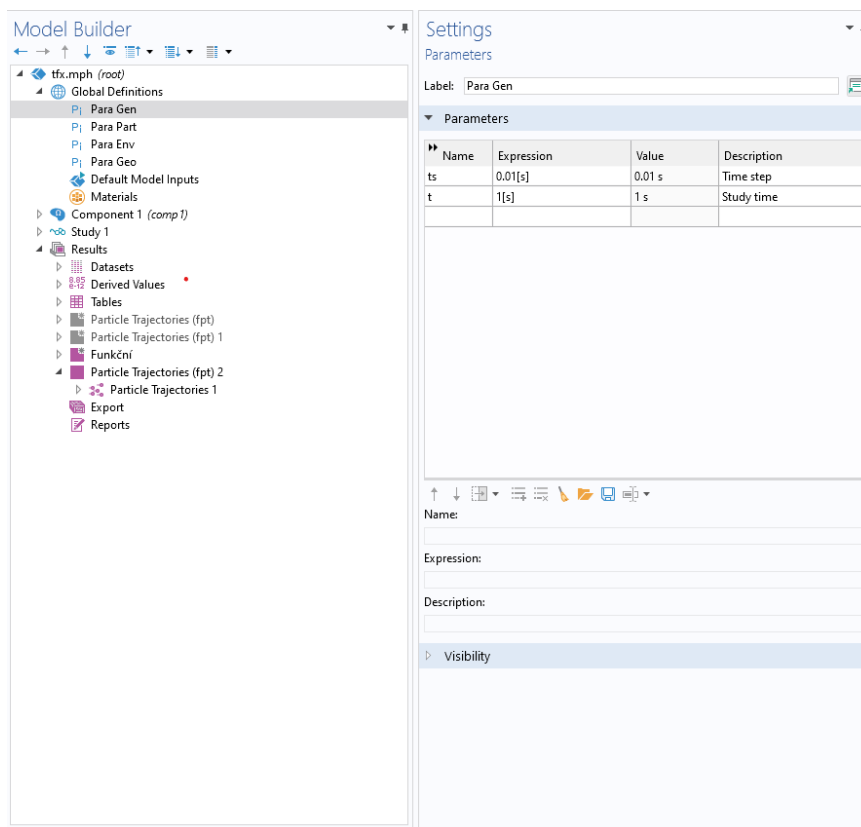
Původní model z aplikační knihovny COMSOL počítá s Brownovým pohybem částic v plynném prostředí, tím pádem bylo zapotřebí vlastnosti prostředí upravit, avšak model bylo možné využít jako základ či návod [24].

4.1.1. Základní definiční a parametrické vlastnosti daného modelu

V programu COMSOL byl stanoven nový model s rozměry 2D vykreslení a s výpočetní funkcí *Particle Tracing for Fluid Flow* (fpt). Nový model požaduje alespoň základní definici geometrie tak, aby měl jasně stanovené hranice, v nichž má počítat k relativním rozměrům. Ty mohly zůstat v principu stejné, jako ve výchozím modelu, tento model byl tedy opět kruhového tvaru tvořen dvěma soustřednými kružnicemi a postaven tak, že jsou částice v difundujícím prostředí vypouštěny všechny naráz ze středu. Poloměr vnější kružnice byl definován tak, aby jakkoliv nezasahoval do samotného výpočtu a do výsledků programu. V praxi je možné si řešení představit jako injektované částice do hydrogelu a sledování jejich Brownova pohybu v rámci hydrogelu ihned po vpravení všech najednou. V rámci geometrie byly vytvořeny zábrany ve formě dalších soustředných kružnic kolem bodu vpravení (*Point of origin*) které byly střídavě tvořeny částmi, které jsou schopné částici odrazit (zábrany), zatímco jiné (kanálky) částici nechají řádně projít, avšak hned za takovýmto kanálkem se nacházela další zábrana, čímž mělo být dosaženo simulace porézní sítě hydrogelu. Jednotlivé části v rámci dělení byly vytvořeny rozdělením kružnice pomocí funkce *Partition Edges* tak, že původní vykreslená kružnice se sama dělí na čtvrtiny, tyto čtvrtiny pak byly ještě s krokem 0,25 rozděleny v rámci relativní délky jednotlivých křivek.

Dohromady byla využita funkce *Form Union* za účelem vytvoření jednotného geometrického vykreslení pro výpočetní část programu.

Veškeré další rozměry byly poté zadávány parametricky v základním definičním rozhraní programu.



Obr. 3: Parametrické rozhraní programu COMSOL Multiphysics. Program umožňuje přejmenování jednotlivých funkcí a částí.

Tabulka 1: Zadané parametry pro program COMSOL pro výpočet upravovaného modelu

Parametr	Hodnota
r_{outer} [m] (vnitřní poloměr kružnice)	$5 \cdot 10^{-5}$
r_{inner} [m] (poloměr kružnice vnitřní)	$5 \cdot 10^{-6}$
rp [m] (poloměr částice)	$5 \cdot 10^{-8}$
r_{step} [m] (poloměr kroku mezi kružnicemi)	$1 \cdot 10^{-7}$
$N_{particles}$ [-] (počet částic)	500
ρ [$\text{kg} \cdot \text{m}^3$] (hustota částic)	1050
T [K] (teplota prostředí)	293,15
μ [$\text{mPa} \cdot \text{s}$] (dynamická viskozita vody)	1,0016

Dále byl pomocí rovnice (7) automaticky dopočten koeficient difuzivity D [$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$] na $2,1438 \cdot 10^{-12}$. Jako základní parametr (*Default model input*) byl vybrán prvotní pohyb \mathbf{v} v čase $t=0$ s a stanoven na 0 m/s. Síť s uzly pro výpočet byla stanovena automaticky trojúhelníková s normálním rozložením.

Celkový počet stanovovaných částic byl posunut na 500, jelikož nad tuto hodnotu již nemá počet částic na výslednou křivku MSD vliv.

Parametrické stanovení zábran

V programu bylo nastaveno několik zábran ze soustředných kružnic střídavě dělených, přičemž počet kružnic byl měněn pro pozorování případné úpravy MSD k požadovanému tvaru (Obr. 1 vpravo). Za stejným účelem pak byly parametricky postupně přepočítávány pomocí funkce parametrického přepočtu studie (*Parametric Sweep*) na parametr r_step tak, aby ten byl upraven na následující hodnoty:

Tabulka 2: Zadané hodnoty pro parametr r_step

#	Kroky poloměru bránících kružnic r_step [$\cdot 10^{-7}$ m]
1.	1
2.	5
3.	6
4.	7
5.	8
6.	9

Samotný počet kruhů se lišil (5 a 7 zábranných kruhů) a byl sledován vývoj křivky MSD dle počtu kruhů a jejich rozložení. Samotný rys poloměrů kružnic byl dále základním $r_inner \pm r_step$, kružnice byly tedy vždy přidávány po dvou.

Parametrické stanovení omezení

Omezení jsou v podstatě limity funkce, respektive časové omezení funkce. Pro tento model bylo z důvodu modelačních technických možností (omezení doby samotného výpočtu) na $t = 1$ s a časový krok, při němž má zaznamenat výsledek na $t_s = 0,001$ s.

4.2. 2D model obdélníkového tvaru

Druhou částí modelace bylo navrhnout 2D model ve tvaru obdélníku, kde by najednou z jedné strany byly vypouštěny částice z vypouštěcí matrice tak, aby procházely rovnými kanálky umístěnými v matici průchozího prostředí až do disperzního prostředí.

4.2.1. Základní definiční a parametrické vlastnosti 2D obdélníkového modelu

V tomto modelu došlo k parametrické definici prostoru, částic a prostředí jako obdélníků pomocí parametrického určení dle následujících parametrů.

Tabulka 3: Parametry pro obdélníkový model vytvořený v programu COMSOL Multiphysics

Parametr	Hodnota
<i>Height</i> [m] (Výška průchozího obdélníku)	$5 \cdot 10^{-4}$
<i>Length</i> [m] (Délka průchozího obdélníku)	$5 \cdot 10^{-6}$
<i>rp</i> [m] (poloměr částice)	$5 \cdot 10^{-8}$
<i>H_chan</i> [m] (výška kanálku)	$101 \cdot 10^{-9}$
<i>N_particles</i> [-] (počet částic)	500
<i>rho_particle</i> [$\text{kg} \cdot \text{m}^3$] (hustota částic)	1050
<i>rho_water</i> [$\text{kg} \cdot \text{m}^3$] (hustota vody při 20 °C)	998,2
<i>T</i> [K] (teplota prostředí)	293,15
μ [mPa·s] (dynamická viskozita vody)	1,0016
<i>a</i> [m] (rozměr čtverce disperzního prostředí)	0,001

Tím pádem základní parametry jak částic, tak prostředí zůstaly obdobné, aby bylo možné porovnávat výsledky obou výpočtů.

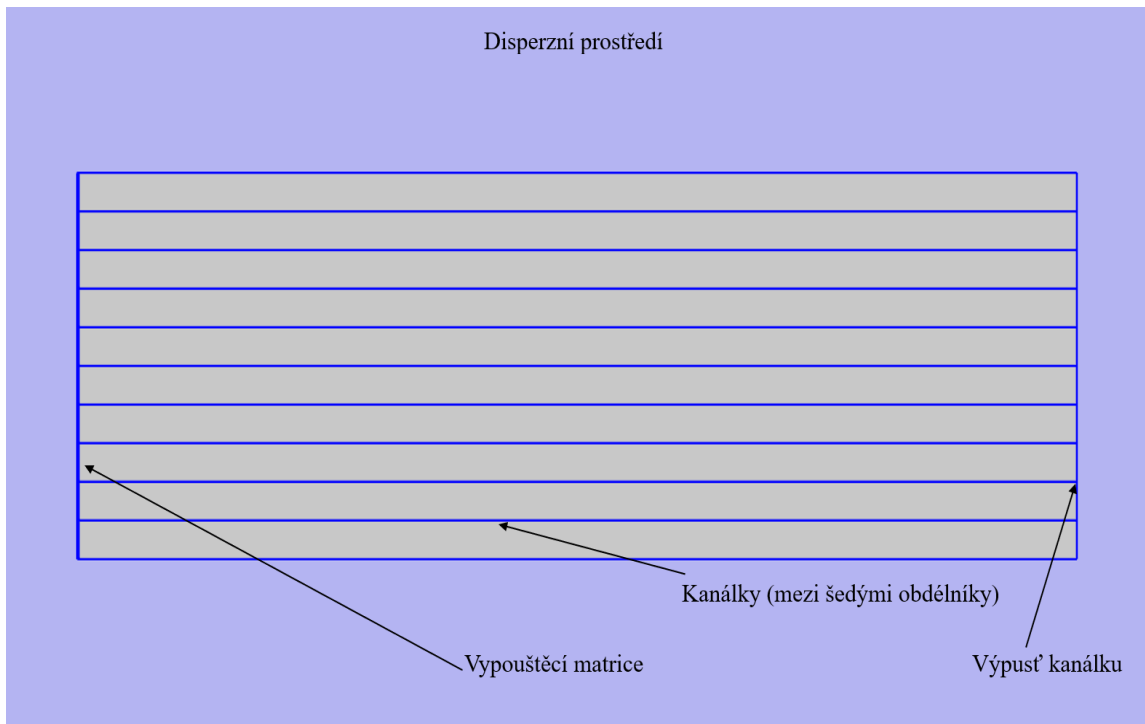
Následně byl definován geometrický systém celého modelu, tentokrát pomocí dvanácti obdélníků (domén), z toho:

- Devět kanálků o délce *Length* a výšce *H_chan*.
- Jeden obdélník (matrice) představující základní matrix, v němž jsou kanálky umístěny, o délce *Length* a výšce *Height*.
- Jeden okolní čtverec (okolí), tvořený tak, aby nezasahoval do celkových výpočtů (výška = *a*, šířka = *a*).
- Jeden obdélník (vypouštěcí matrice), který je přilehlý z jedné strany na obdélník představující základní matrix a z nějž jsou podél jeho vertikální středové úsečky vypouštěny částice. Výška obdélníku odpovídala výšce *Height* a jeho délka parametru $\frac{Length}{600}$.

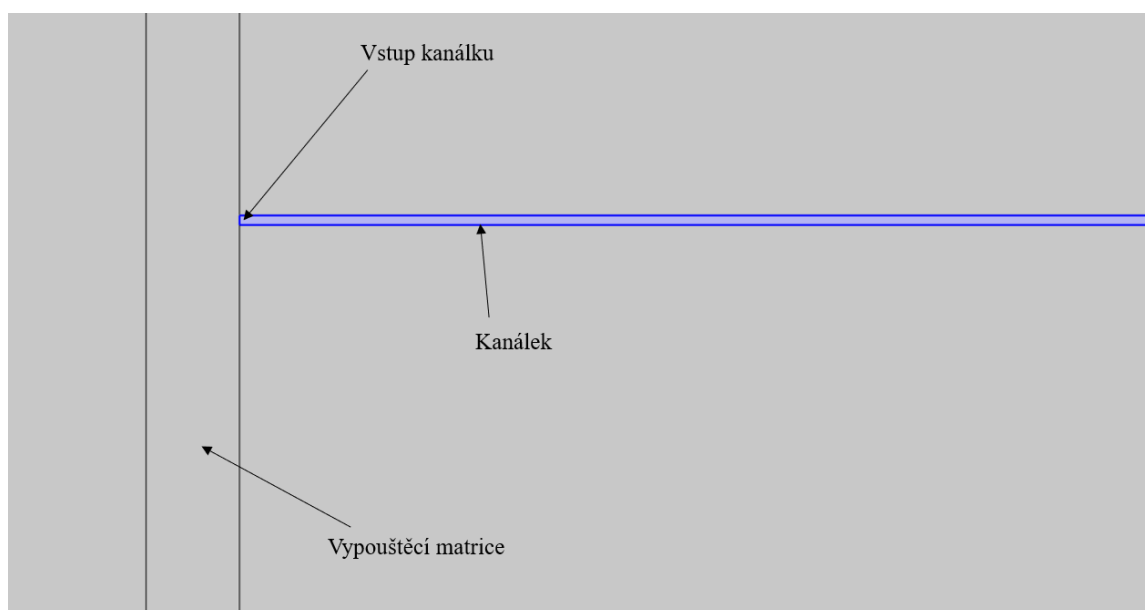
V rámci definice geometrie byly veškeré obdélníky spojeny pomocí funkce *Form Union* tak, aby mohl program počítat posun částic ve všech z nich.

Umístění jednotlivých obdélníků pomocí souřadnic pak bylo v rámci dvourozměrného zobrazení následovné:

- Matrice byla umístěna s levým dolním rohem v bodě $[0,0]$
- Vypouštěcí obdélník byl umístěn v bodě $[-\frac{Length}{600}, 0]$
- Okolí bylo umístěno se středem v bodě $[\frac{Length}{2}, \frac{Height}{2}]$
- Devět kanálků bylo rovnoměrně rozloženo v původní matici opět pomocí parametrických koordinátů po kroku $2 \cdot 10^{-5}$ m po horizontální ose.



Obr. 5: Základní vykreslení modelu v programu COMSOL. Modře označené části jsou domény, pro něž jsou funkce výpočtu definované.



Obr. 4: Detailní záběr kanálku v návaznosti na vypouštěcí matici z modelu v programu COMSOL.

Základní definicí celého modelu bylo opět parametrické stanovení omezení modelu, tedy stanovení času celkového výpočtu t a časového kroku ts , přičemž ty byly definovány stejně, jako v modelu předchozím ($t=0,1$ s a $ts=0,001$ s). Tyto časové limity byly nastaveny z důvodu možnosti úniku částic za počítané domény, což by vedlo ke ztrátě dat.

4.2.2. Definice v rámci modulu *Particle Tracing for Fluid Flow*

Pro modul sledování částic (*fpt*) bylo třeba definovat základní propustnost jednotlivých hran definovaných obdélníků (domén). Ty byly definovány pomocí oddílu *Wall* v modulu *fpt* tak, že částice se při nárazu do jakékoliv jiné hrany, než byl vstup a výstup kanálku, byla částice snažící se o průchod elasticky odražena. Při styku se vstupem a výstupem kanálku pak bylo dovoleno částici volně projít bez interakce.

V tomtéž modulu bylo zapotřebí definovat vlastnosti částice v oddílu *Particle Properties*. Hustota definována pomocí parametru ρ , průměr částice pomocí parametru $2 \cdot rp$ a typově se jednalo o pevné částice.

Byl nastaven systém vypouštění částic pomocí funkce oddílu vypouštění z mřížky (*Release from Grid*). Částice vycházely podél celé délky vypouštěcího obdélníku z jeho vertikálního osy, tedy tak, aby v čase $t = 0$ s jakkoliv neinteragovaly s jakoukoliv hranou, pomocí souřadnic dvou bodů $[-\frac{Length}{1200}, 0]$ a $[-\frac{Length}{1200}, Height]$.

V rámci sil, které působí na částice, byl definován odpor prostředí pro ty domény, jejichž veškeré hrany neodrážely částici při srážce, tedy pro kanálky, vypouštění a okolí, pomocí pododdílu *Drag Force*. Obdobně byla definován Brownův pohyb pomocí pododdílu *Brownian Force*. Stejným principem jako síly pak bylo definováno počítání částic (*Particle Counter*). Pro odpor prostředí byl z požadovaných vstupů (*input*) vybrán výpočet pomocí Stokesova zákona a základní vektor rychlosti \mathbf{u} byl definován jako $0 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$. Dynamická viskozita byla definována pomocí parametru η a hustota pomocí parametru ρ_{water} . Pro výpočet Brownova pohybu byla definována teplota pomocí parametru T a dynamická viskozita pomocí parametru η .

V samotném modulu *fpt* bylo definováno vypouštění částic a propagace pomocí Newtonovské formulace, tvorba sekundárních částic byla omezena na 10 000, řád přesnosti stěn (*Wall Accuracy Order*), který určuje stupeň extrapolace odrazu od zdi, byl omezen na 1. Částice byly definovány jako jednotné velikosti a samotný generátor nahodilosti pohybu měl generovat náhodné unikátní podmínky pro pohyb jednotlivých částic.

Možný zdroj chyby při výpočtu v programu

Vzhledem ke komplikacím při generaci dat, kdy bylo během jednoho časového kroku dosaženo maximálního počtu interakcí částic se stěnami domén byl maximální počet těchto interakcí zvýšen na 10^7 , což ovšem vedlo ke zvýšení celkového výpočetního času.

4.2.3. Tvorba sítě modelu (*Mesh*)

Síť modelu byla definována pomocí automatické tvorby s normální velikostí jednotlivých elementů (hran a uzlů). Výsledná síť se skládala z 86 016 hran a ze 77 237 výpočetních uzlů.

4.2.4. Samotná definice studie (*Study*)

Studie byla již při zadávání nového modelu definována jako závislá na čase (*Time Dependent*). Byl nastaveny její výchozí časy (*Output Times*) pomocí časových limit definovaných v parametrech. Dopočet byl tedy od času 0 s po čas t s krokem ts .

Parametrický přepočet

Funkcí *Parametric Sweep* byly nastaveny různé šířky kanálků H_chan na rozměry tak, aby bylo možné sledovat průchodnost částic za stejný časový úsek pro různě velké kanálky. Z časových důvodů byly provedeny dvě různé analýzy, jedna pro rozestupy 1-3 a druhá pro 3-7 (viz. Tabulka 4).

Tabulka 4: Tabulka zadaných hodnot parametrů pro parametrický přepočet

#	Šířka kanálku H_chan [$\cdot 10^{-7}$ m]
1.	1,01
2.	1,05
3.	1,10
4.	1,20
5.	1,30
6.	1,40
7.	1,50

Při definici šířky kanálku do parametrického přepočtu bylo potřeba nastavit šířku kanálku tak, aby měla částice stále možnost projít, tedy

$$2rp \leq H_chan \quad (11)$$

když tato podmínka nebyla splněna, program celou modelaci zrušil a nebyl schopen ji dopočítat.

Konfigurace řešičů (*Solver Configuration*)

V rámci konfigurace řešičů opět docházelo k chybě, tentokrát v nerovnosti nelineárních řešičů, bylo zapotřebí upravit plně spřažený (*Fully Coupled*) řešič na nelineární metodu automatickou Newtonovskou.

4.2.5. Výsledky modelace programu

Samotný program poskytl výsledky v několika pododdílech. V pododdílu *Datasets* při stisku tlačítka *Plot* vykreslil, pro které domény program generoval výsledky. Skrze celý oddíl výsledků (*Results*) byl přidán pododdíl výsledných hodnot (*Derived Values*), kde byl zadán výraz (*Expression*) qx , tedy souřadnice x každé z částic. Po stisknutí vyhodnocení (*Evaluate*) byly tytéž vyhodnocené hodnoty vypsány v novém pododdílu tabulek (*Tables*), odkud bylo možné nastavit jejich export a formát jejich exportu, přičemž pro další práci v programu MATLAB byly exportovány ve formátu .csv. Obdobně byly získány hodnoty souřadnic y , pouze pomocí zadání výrazu qy .

Důležitým pododdílem výsledků je samotné vykreslení trajektorií částic (*Particle Trajectories*), kde je možné sledovat grafické znázornění jednotlivých částic v daných časových krocích a za daného parametru šířky kanálku.

4.2.6. Využití programu Matlab

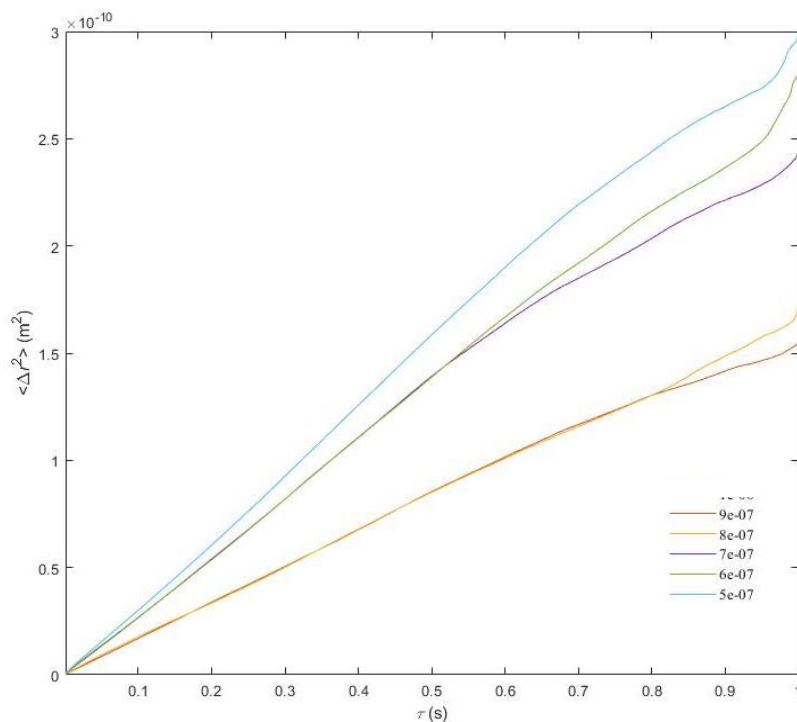
Program Matlab byl díky propojení s programem COMSOL využit k vykreslení finálních dat, respektive k závislosti log MSD na log t_i a k vykreslení MSD v závislosti na čase k porovnání s definovanými viskoelastickými daty.

Samotný skript byl poskytnut Bc. Jakubem Koláčkem, který jej využil v rámci své bakalářské práce. Skript jako takový vyžadoval přesný název daných dat, aby byl schopen je zpracovat. Skript se nachází v příloze této práce, potažmo je k dispozici ke stažení v repositáři: <https://github.com/JakubKolacek/MSDAnalysis>

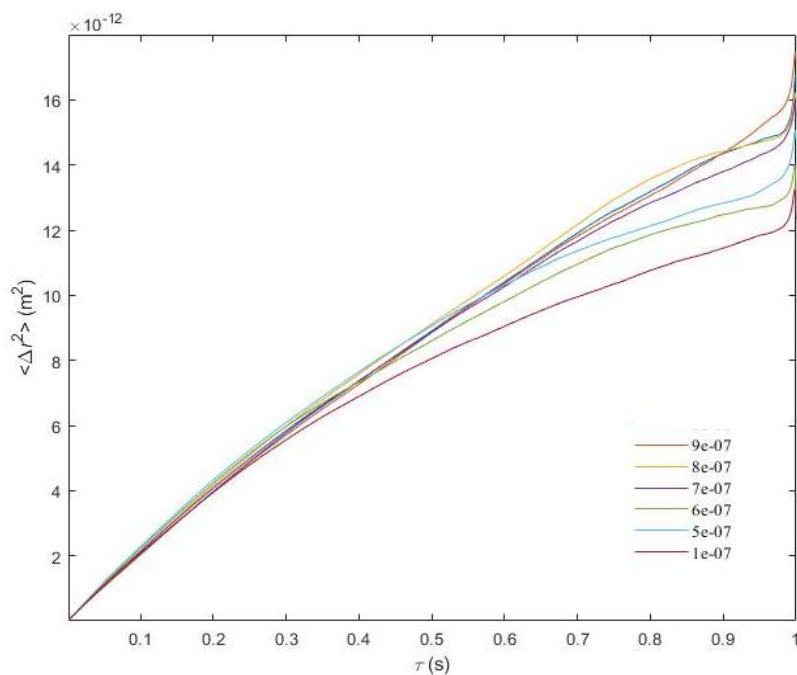
5. VÝSLEDKY A DISKUSE

5.1. Výsledky z upraveného modelu (kruhový)

Kruhový model byl několikrát parametricky upraven tak, aby byly výsledky interpretovatelné v rámci vykreslení křivky MSD. Výsledky byly programem vydány ve dvou podobách – ve formě tabulky sledující koordináty jednotlivých částic po horizontální a vertikální ose a ve formě grafického zobrazení právě dané rychlosti každé z částic při času t .



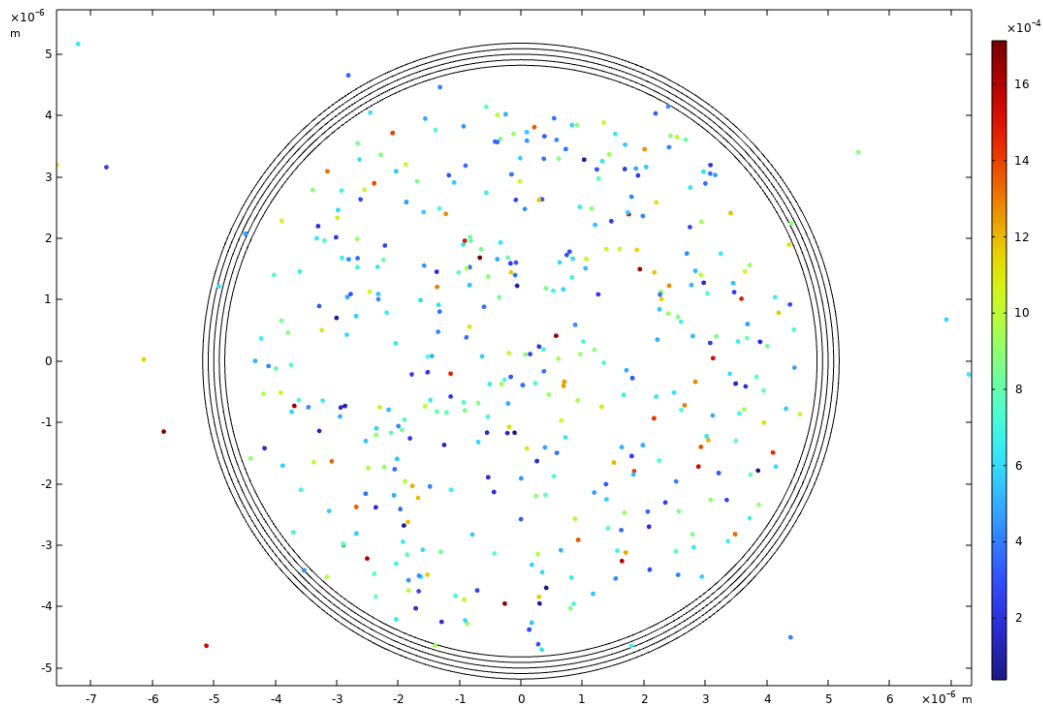
Obr. 6: Vykreslení viskoelastické křivky díky závislosti MSD [m^2] na čase t [s] pro kruhový model se sedmi kružnicovými zábranami. V legendě hodnoty r_{step} [m]. Vykresleno pomocí programu Matlab.



Obr. 7: Vykreslení viskoelastické křivky díky závislosti MSD [m^2] na čase t [s] pro kruhový model s pěti kružnicovými zábranami. V legendě hodnoty r_{step} [m]. Vykresleno pomocí programu Matlab.

Z Obr. 6 a Obr. 7 je patrné určité zakřivení výsledné viskoelastické křivky, z čehož lze usuzovat, že k určitému započtení elastického faktoru došlo. Pro nákras hodnot pro 7 kruhových zábran byl odebrán oproti pěti zábranám parametr $r_step = 1 \cdot 10^{-7}$ m z důvodu přílišných výpočetních požadavků programu pro daný výpočet. Zároveň je možné usuzovat, že ono viskoelastické chování ve středu křivky není v modelu dostatečné oproti definované křivce. Tento styl modelace byl v rámci práce následně opuštěn, jelikož ačkoliv představuje určitou možnost, časová náročnost a kapacitní požadavky programu pro výpočet jsou příliš velké.

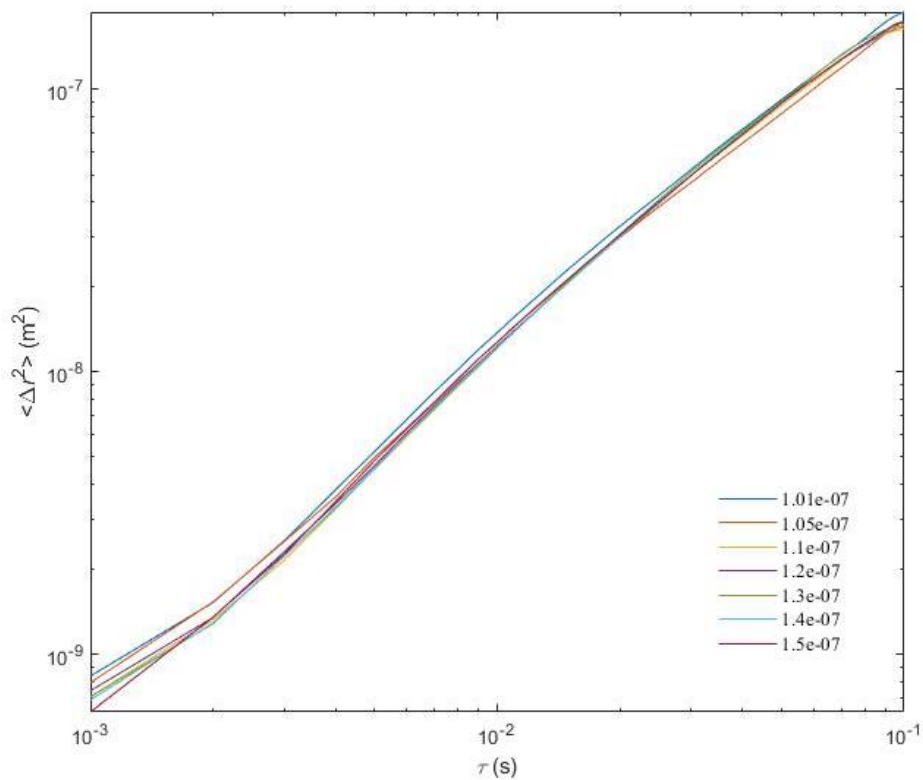
Při vykreslení samotného grafického znázornění studie (Obr. 8) lze pozorovat, že částice mají různou rychlost nezávisle na jejich poloze, zároveň že některé ze zkoumaných částic byly schopny skrze vytvořené kružnicové zábrany.



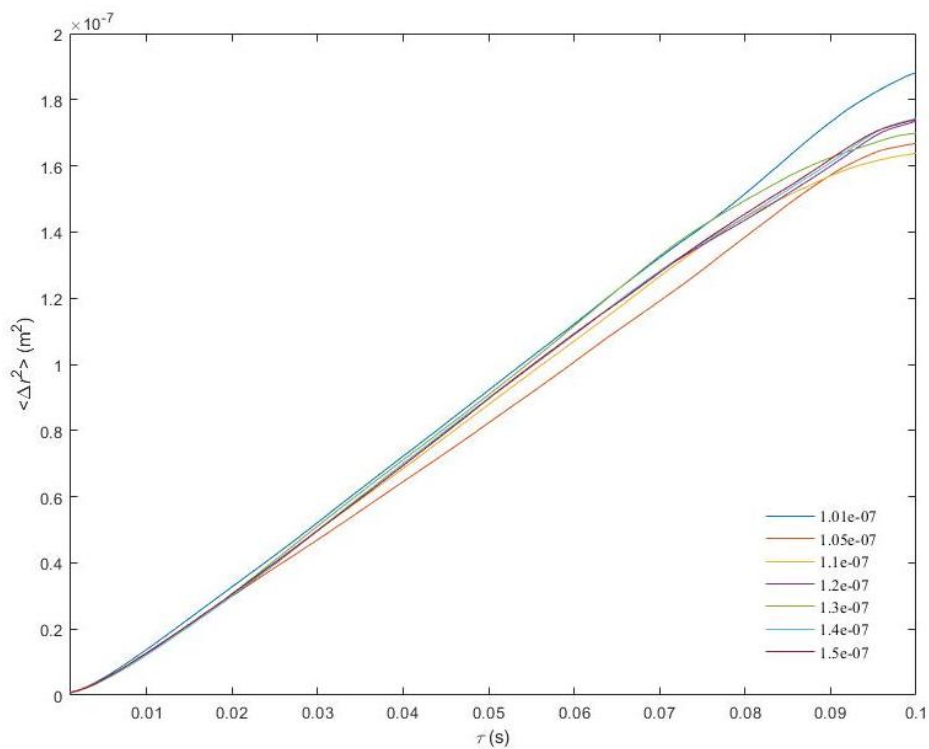
Obr. 8: Vykreslení pohybu částic v modelu s pěti zábranami, $r_step=1 \cdot 10^{-7}$ m v čase $t=1$ s. Barva udává rychlost částic v $[m \cdot s^{-1}]$. Model vytvořen v programu COMSOL.

5.2. Výsledky obdélníkového modelu

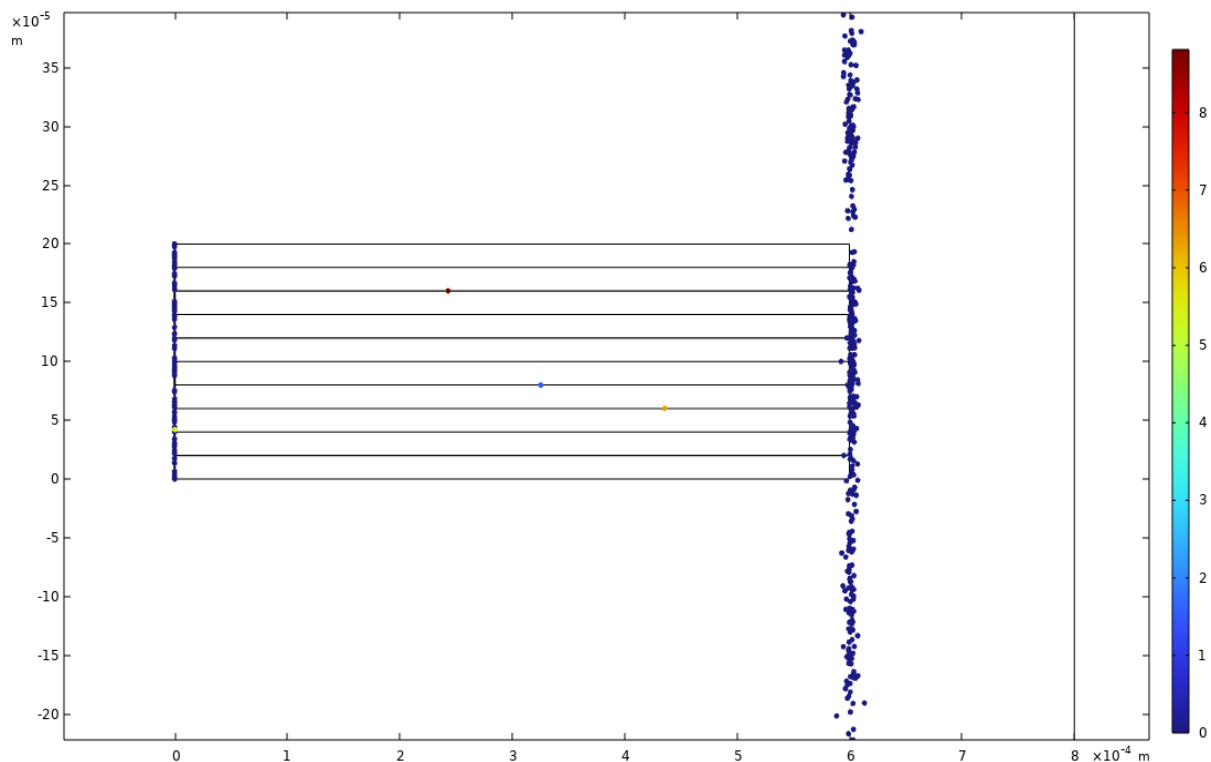
Obdélníkový model byl pomocí parametrických upraven tak, aby bylo možné vydedukovat, při kterých rozměrech se výsledná křivka MSD nejvíce podobá reálné viskoelastické křivce. Výsledky byly dány programem obdobně, jako u kruhového modelu.



Obr. 9: Vykreslení difuzivity prostředí díky závislosti $\log \text{MSD} [-]$ na $\log t_i [-]$ pro obdélníkový model. V legendě hodnoty $H_{\text{chan}} [\text{m}]$. Vykresleno pomocí programu Matlab.

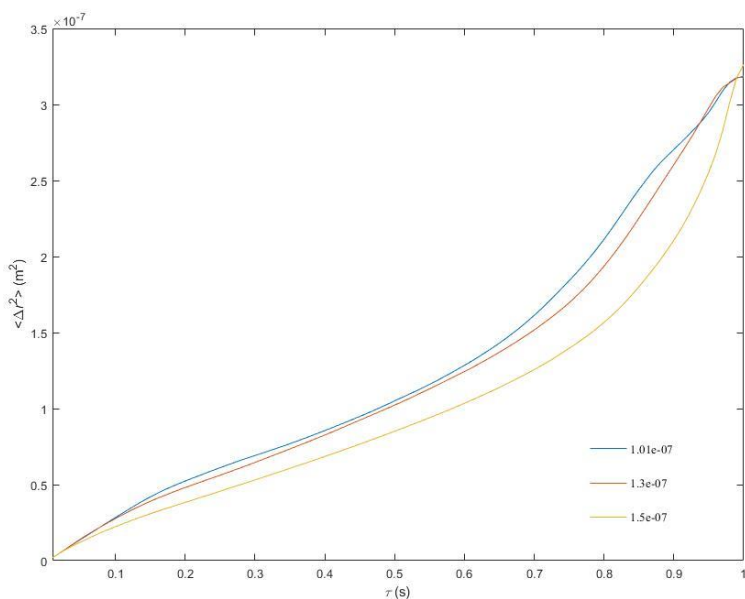


Obr. 10: Vykreslení viskoelastické křivky díky závislosti $\text{MSD} [\text{m}^2]$ na čase $t [\text{s}]$ pro obdélníkový model. V legendě hodnoty $H_{\text{chan}} [\text{m}]$. Vykresleno pomocí programu Matlab.

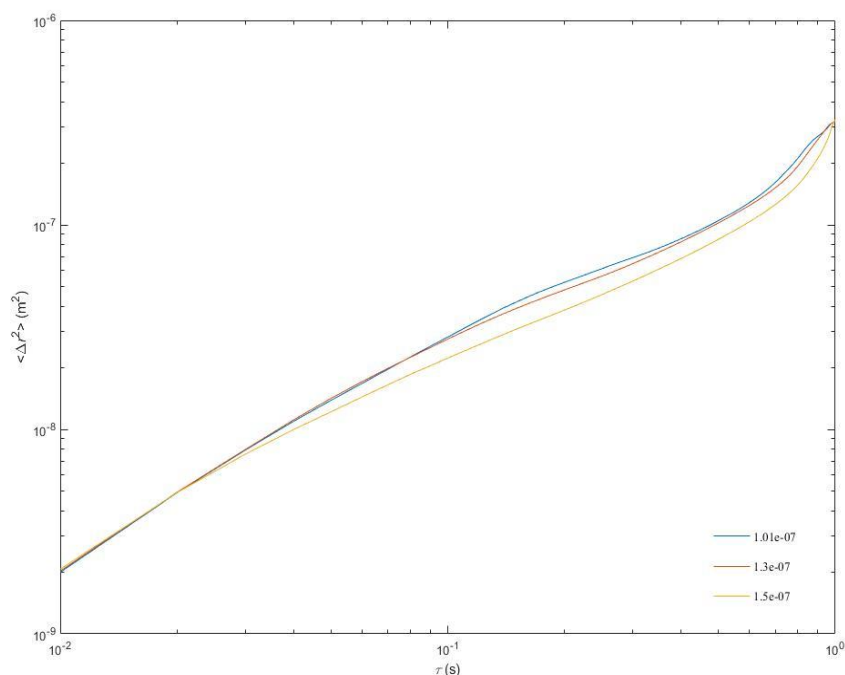


Obr. 11: Výsledné grafické zobrazení obdélníkového modelu pro $H_{chan}=1,5 \cdot 10^{-7}$ m v $t=1$ s. Barevná škála udává rychlost částic. Vykresleno programem COMSOL.

Na Obr. 11 je možné pozorovat, že k difuzi v modelu docházelo a částice procházely kanálky, obdobně jako úroveň jejich „odcestování“ z původní matrice do disperzního prostředí v závislosti na velikosti kanálků. Taktéž je patrné, že z částic difundovala přes kanálky pouze část, zatímco značná část jich zůstala v základní vypouštěcí matrici, obdobně jako v původním modelu kruhovém. Z Obr. 9 a Obr. 10 však lze usoudit, že výsledné rozdíly pro MSD v závislosti na velikosti kanálků jsou minimální, zároveň je na nich možné vidět určité zakřivení v rámci křivky na jejím konci (mezi časem $t=0,08$ s a $t=0,1$ s). Z tohoto důvodu byl proveden ještě ověřovací experiment s vyšším časovým limitem a větším časovým krokem, pro nějž bylo počítáno ($t = 1$ s, $ts = 0,01$ s). Vzhledem k časové náročnosti experimentu pro všechny zadané výšky kanálku H_{chan} [m], byl pak samotný model vypočtený pouze pro parametry číslo 1, 5 a 7 (Tabulka 4).



Obr. 13: Vykreslení viskoelastické křivky díky závislosti MSD [m^2] na čase t [s] pro obdélníkový model. V legendě hodnoty H_{chan} [m]. Vykresleno pomocí programu Matlab.



Obr. 12: Vykreslení difuzivity prostředí díky závislosti \log MSD [-] na $\log t_i$ [-] pro obdélníkový model. V legendě hodnoty H_{chan} [m]. Vykresleno pomocí programu Matlab.

Z Obr. 13 a Obr. 12 je patrné, že tento model při dostatečném limitním parametru času t [s] je schopný přiměřeně věrně viskoelastické prostředí typické pro hydrogely (viz. Obr. 1). Navzdory napodobení viskoelastických vlastností nebyl model validován oproti reálným datům a vzhledem k vysoké výpočetní náročnosti není možné určit, zdali by bylo možné sledovat zakřivení viskoelastické křivky i pro delší limitní časy t [s] než byla definovaná 1 s.

5.2.1. Využití obdélníkového modelu na mateřské fakultě

Prozatím je využití obdélníkového modelu čistě teoretické a je potřeba jej validovat oproti reálným datům. Samotný model je stanoven tak, aby bylo možné pouze simulovat určité síťování hydrogelů, respektive určitou hustotu prostoru, skrze nějž může v modelu částice difundovat.

Takto navrhnutý model má potenciál šetření času v rámci mikrореologického stanovování vlastností hydrogelů za účelem získání požadovaných vlastností hydrogelů např. pro dané léčiva, pro něž má hydrogel být nosičem. V případě simulace pro jeden parametr trvá vyhodnocení max. v řádu nižších desítek minut, pro více pak bývá náročnější.

6. ZÁVĚR

V teoretické části byl uveden princip Brownova pohybu a jeho souvislosti s difuzí, princip Brownova pohybu v hydrogelech. Byla též uvedena definice křivky MSD. V experimentální části pak byl úspěšně definován takový model, aby bylo možné modelovat viskoelastické podmínky hydrogelu.

Veškerá práce vycházela z úprav tzv. vzorového modelu z knihovny aplikace COMSOL, který byl porovnáván a úspěšně validován oproti experimentálním datům z odborných studií. Cílem navrhovaných úprav modelu bylo přiblížit se viskoelastickému chování typického pro prostředí hydrogelů.

Bylo navázáno na již učiněné úpravy vzorového modelu, přičemž model samotný byl několikrát upravován v rámci svých parametrických systémů tak, aby vykazoval elastičtější vlastnosti než daný model. Samotný model však vykazoval pouze elastičtější vlastnosti, nikoliv viskoelastickou závislost.

Druhým vytvořeným modelem pak byl takový, který by simuloval přechod látky z hydrogelu, jehož porozita byla v tomto případě simulovaná pomocí kanálek, do difuzního prostředí. Tento model vykazoval již viskoelastické vlastnosti typické pro hydrogely.

Pro samotné vyhodnocení byly použité skripta pro program MATLAB nachystaná Bc. Jakubem Kolářkem.

7. ZDROJE:

- [1] METZLER, Ralf, 2020. Superstatistics and non-Gaussian diffusion. *The European Physical Journal Special Topics*. **229**(5), 711-728. ISSN 1951-6355. Dostupné z: doi:10.1140/epjst/e2020-900210-x
- [2] SOKOLOV, I. M. a J. KLAFTER, 2005. From diffusion to anomalous diffusion: A century after Einstein's Brownian motion. *Chaos (Woodbury, N.Y.)* [online]. MELVILLE: American Institute of Physics, **15**(2), 026103-026103-7 [cit. 2023-04-11]. ISSN 1054-1500. Dostupné z: doi:10.1063/1.1860472
- [3] SANDRIN, D., D. WAGNER, C. E. SITTA, et al., 2016. Diffusion of macromolecules in a polymer hydrogel: from microscopic to macroscopic scales. *Physical Chemistry Chemical Physics*. **18**(18), 12860-12876. ISSN 1463-9076. Dostupné z: doi:10.1039/C5CP07781H
- [4] The Stokes-Einstein law for diffusion in solution, 1924. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. **106**(740), 724-749. ISSN 0950-1207. Dostupné z: doi:10.1098/rspa.1924.0100
- [5] AMBROSINI, D., D. PAOLETTI a Nasser RASHIDNIA, 2008. Overview of diffusion measurements by optical techniques. *Optics and Lasers in Engineering*. **46**(12), 852-864. ISSN 01438166. Dostupné z: doi:10.1016/j.optlaseng.2008.06.008
- [6] MÖRTERS, Peter a Yuval PERES, 2010. *Brownian Motion*. Cambridge: Cambridge University Press, 416 s. ISBN 9780521760188.
- [7] GYFTOPOULOS, Elias P a Gian Paolo BERETTA, 2005. *Thermodynamics - Foundations and Applications*. New York: Dover Publications. ISBN 0486439321.
- [8] BRIANE, Vincent, Myriam VIMOND a Charles KERVRANN, 2020. An overview of diffusion models for intracellular dynamics analysis. *Briefings in Bioinformatics*. **21**(4), 1136-1150. ISSN 1477-4054. Dostupné z: doi:10.1093/bib/bbz052
- [9] EL KAFFAS, Ahmed, 2008. *Measuring the mechanical properties of apoptotic cells using particle tracking microrheology*. Toronto. Závěrečná práce. Ryerson University. Vedoucí práce Michael C. Kolios.
- [10] Viscoelasticity measured by DWS. In: *Formulation* [online]. [cit. 2023-05-13]. Dostupné z: <https://formulation.com/solutions/bulk-rheology/>
- [11] ULLAH, Faheem, Muhammad Bisyrul Hafı OTHMAN, Fatima JAVED, Zulkifli MAD a Hazizan Md. AKIL, 2015. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*. (57), 414-433. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2015.07.053
- [12] MADDUMA-BANDARAGE, Ujith S. K. a Sundararajan V. MADIHALLY, 2021. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*. **138**(19). ISSN 0021-8995. Dostupné z: doi:10.1002/app.50376
- [13] BAHRAM, Morteza, Naimeh MOHSENI a Mehdi MOGHTADER, 2016. An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications. In: *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels* [online]. London: InTech, 2016-08-24 [cit. 2023-03-25]. ISBN 978-953-51-2509-9. Dostupné z: doi:10.5772/64301
- [14] GU, Bing a Diane J. BURGESS, 2014. Polymeric Materials in Drug Delivery. In: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers* [online]. Amsterdam: Elsevier, 2014, s. 333-349 [cit. 2023-05-13]. ISBN 9780123969835. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-396983-5.00021-1

- [15] ISLAM, Mohammad R. a Michelle L. OYEN, 2022. Mechanical characterization of hydrogels. In: *The Mechanics of Hydrogels*. Amsterdam: Elsevier, 2022, s. 1-24. ISBN 9780081028629. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-102862-9.00014-2
- [16] MIYAZAKI, Takashi, Tatsuo KANEKO, Jian Ping GONG, Yoshihito OSADA, Makoto DEMURA a Makoto SUZUKI, 2002. Water-Induced Crystallization of Hydrogels. *Langmuir*. **18**(4), 965-967. ISSN 0743-7463. Dostupné z: doi:10.1021/la010922v
- [17] TRAN, Nguyen-Phuong-Dung, Ming-Chien YANG a Phuong Lan TRAN-NGUYEN, 2021. Evaluation of silicone hydrogel contact lenses based on poly(dimethylsiloxane) dialkanol and hydrophilic polymers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [online]. **206** [cit. 2023-05-13]. ISSN 09277765. Dostupné z: doi:10.1016/j.colsurfb.2021.111957
- [18] RIZZO, Fabio a Nermin Seda KEHR, 2021. Recent Advances in Injectable Hydrogels for Controlled and Local Drug Delivery. *Advanced Healthcare Materials*. **10**(1). ISSN 2192-2640. Dostupné z: doi:10.1002/adhm.202001341
- [19] DEGERSTEDT, Oliver, Johan GRÅSJÖ, Anton NORBERG, Erik SJÖGREN, Per HANSSON a Hans LENNERNÄS, 2022. Drug diffusion in biomimetic hydrogels: importance for drug transport and delivery in non-vascular tumor tissue. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. **172** [cit. 2023-05-13]. ISSN 09280987. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejps.2022.106150
- [20] EAGLSTEIN, William H., 2001. Moist Wound Healing with Occlusive Dressings: A Clinical Focus. *Dermatologic Surgery*. **27**(2), 175-182. ISSN 1076-0512. Dostupné z: doi:10.1046/j.1524-4725.2001.00299.x
- [21] PRYOR, Roger W., 2011. *Multiphysics modeling using COMSOL: a first principles approach*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, xviii, 852 s. : il. ; 24 cm. ISBN 978-0-7637-7999-3.
- [22] <https://www.comsol.com/> [online], 2005. Stockholm: COMSOL [cit. 2023-05-16].
- [23] DICKINSON, Edmund J.F., Henrik EKSTRÖM a Ed FONTES, 2014. COMSOL Multiphysics®: Finite element software for electrochemical analysis. A mini-review. *Electrochemistry Communications*. **40**, 71-74. ISSN 13882481. Dostupné z: doi:10.1016/j.elecom.2013.12.020
- [24] Brownian Motion. In: *COMSOL Application Gallery* [online]. [cit. 2023-03-25]. Dostupné z: https://www.comsol.com/model/download/1085481/models.particle.brownian_motion.pdf
- [25] DOSMAR, Emily, Gabrielle VUOTTO, Xingqi SU, Emily ROBERTS, Abigail LANNOY, Gareth J. BAILEY, William F. MIELER a Jennifer J. KANG-MIELER, 2021. Compartmental and COMSOL Multiphysics 3D Modeling of Drug Diffusion to the Vitreous Following the Administration of a Sustained-Release Drug Delivery System. *Pharmaceutics*. **13**(11). ISSN 1999-4923. Dostupné z: doi:10.3390/pharmaceutics13111862
- [26] JAFARKHANI, Mahboubeh, Mohammad Ali SHOKRGOZAR, Salehi ZEINAB a Mashayekhan SHOHREH, 2018. An optimized procedure to develop a 3-dimensional microfluidic hydrogel with parallel transport networks. *International Journal for numerical methods in biomedical engineering*. **35**, 1-14. Dostupné z: doi:10.1002/cnm.3154

[27] KOLÁČEK, Jakub. *Mikroreologické modelování nástrojem COMSOL Multiphysics* [online]. Brno, 2022 [cit. 2023-05-18]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11012/205310>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta chemická. Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Miloslav Pekař.

8. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

8.1. Zkratky

Con-A – Concavalin A

MSD – střední kvadratický posun částic (*Mean Square Displacement*) [m^2]

ECH – Elektrokonduktivní hydrogely

FITC-dextran – Fluorescein isothiokyanát – Fluorescenční barvivo

fpt – Modul sledování pohybu částic v tekutém toku (*Particle Tracing for Fluid Flow*)

IPN – Interpenetrující síť

PDMS – Poly(dimethylsiloxan)

PEG – Polyethylenglykol

PHEMA – Poly(hydroxyethylmethylakrylát)

PNIPAM – Poly(N-isopropylakrylamid)

Semi-IPN – Semi-interpenetrující síť

8.2. Symboly

a_i – délka pohybu částice v čase t_i od posledního času [m]

a^2 – střední kvadratický posun částic (též MSD) [m^2]

c – koncentrace [mol/m^3]

D – Difuzivita [m^2/s]

d – dimenzionalita [-]

\mathbf{F}_b – vektor Brownovy síly [N]

\mathbf{F}_D – vektor síly odporu prostředí [N]

k_B – Boltzmannova konstanta [$\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$]

m_p – hmotnost částice [kg]

\mathbf{r} – vektorová poloha částice

r_p – poloměr částice [m]

T – teplota [K]

t – celkový čas měření [s]

t_i – aktuální čas měření [s]

\mathbf{v} – vektor rychlosti [m/s]

α – míra difuzivity prostředí [-]

λ – šířka křivky pravděpodobnosti

μ – dynamická viskozita [Pa·s]

ξ – míra gaussovského šumu

ρ_p – hustota částice [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$]

τ_p – odpovědní čas částice [s]

Φ – bezrozměrný vektor distribuce částic [-]