



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME)

Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar (VBK)

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Mukoadhézió jellemzése hidrogél felszínen húzó és nyíró igénybevétel alkalmazásával

Tudományos diákköri dolgozat

Készítette: Szayly Kata, MSc. I. évfolyam

Témavezető: Dr. Gyarmati Benjámín Sándor

BME VBK, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék
egyetemi docens

Konzulens: Stankovits József Gergely

BME VBK, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék
egyetemi tanársegéd



Lezárva: 2025.01.07.

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönet illeti témavezetőmet, Dr. Gyarmati Benjámin és konzulensemét, Stankovits Gergőt. Hálás vagyok, hogy szakmai iránymutatásukkal és lelkiismeretes munkájukkal támogatják kutatómunkám, segítségük nélkül ez a dolgozat sem készülhetett volna el. Köszönet illeti Dr. Szilágyi András csoportvezetőt, amiért lehetőséget adott arra, hogy munkámat a Lány Anyagok Kutatócsoportba végezhessem. Köszönettel tartozom Tóth Lászlónénak, Erzsébetnek és a Gyógyszer-, Környezeti- és Biztonságtechnológiai Anyagok Kutatócsoportnak, amiért segítettek a tablettakészítésben, valamint Lakné Komka Kingának amiért segített a statisztikai elemzés során alkalmazott modell adekvátságának ellenőrzésében. Végül pedig hálás vagyok valamennyi hallgatótársamnak a Lány Anyagok Kutatócsoportban támogatásukért és hasznos ötleteikért, melyekkel előrelendítették a munkámat.

Munkám a Kulturális és Innovációs Minisztérium EKÖP-24-2-BME-120 kódszámú Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült, valamint a TKP-9-8/PALY-2021 számú projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg.

Tartalom

Köszönetnyilvánítás	1
1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	6
2.1. A mukoadhézió	6
2.1.1. A nyálkahártya és a mucin	6
2.1.2. Nyálkahártya-analógok és a mukoadhézió.....	7
2.2. Húzási terhelésre épülő tapadási tesztek	9
2.3. Lemosási tesztek	18
2.4. Nyírási tesztek	21
3. Célkitűzés.....	27
4. Kísérleti rész.....	28
4.1. Felhasznált anyagok	28
4.2. Polimer tabletták préselése.....	28
4.3. Duzzadásmérés.....	29
4.4. Hidrogélek készítése fizikai úton	29
4.5. Szakítóvizsgálatok.....	30
4.5.1. Szakítóvizsgálat adhéziós mérési elrendezésben	30
4.5.2. Hagyományos szakítóvizsgálat	31
4.6. Reológiai vizsgálatok (prekursor oldatok, hidrogélek, tabletták)	32
4.7. Tapadási mérések húzási módban	32
4.8. Rotációs adhéziós mérések.....	34
4.9. Oszcillációs adhéziós mérések	35
5. Eredmények és kiértékelésük	37
5.1. A készített polimer tabletták tulajdonságai	37
5.1.1. Duzzadásmérés eredményei	37
5.2. PVA és muc/PVA oldatok viszkozitásának összehasonlítása.....	41
5.3. A PVA és muc/PVA hidrogélek összehasonlítása, reprodukálhatóság jellemzése..	42
5.4. A készített fizikai hidrogélek szakítószilárdságának jellemzése.....	45
5.5. A PVA és muc/PVA hidrogélek adhéziós tulajdonságainak jellemzése polimer tablettákkal, húzási tapadási teszttel	49
5.6. Adhéziós tulajdonságok jellemzése nyírási teszttel rotációs módban.....	53
5.7. A kitozán tabletták tapadási tulajdonságainak összehasonlítása különböző <i>pH</i> értékek beállítása mellett	58
5.8. Adhéziós tulajdonságok jellemzése nyírási teszttel oszcillációs módban.....	65
5.8.1. Adhézió jellemzése ismételt rotációs tesztekkel	65

5.8.2.	A megfelelő mérési paraméterek kiválasztása, előkísérletek kiértékelése	67
5.8.3.	Adhéziós tulajdonságok jellemzése oszcillációs módban	69
6.	Összefoglalás	73
	Irodalomjegyzék	75
	Függelék	80

1. Bevezetés

Napjainkban számos gyógyszerforma áll rendelkezésünkre, az alkalmazható készítmények hatóanyagaikban és a hordozóikat tekintve is sokfélék. Általános gyógyszeripari cél a betegek számára a gyógyszeresedés megkönnyítésével együtt a minél magasabb terápiás hatékonyság elérése, melyhez kitűnő lehetőséget biztosítanak a mukoadhezív tabletták és tapaszok. Különböző nyálkahártyákon való alkalmazásukkal (pl.: a szem, a száj, az orr, a hüvely vagy a végbél nyálkahártyáján) igen egyszerűen megoldható a hatóanyag-leadás optimalizálása, és a szisztémás vagy helyi gyógyszeradagolás betegbarát módon. Továbbá a nyálkahártyán keresztül történő, transzmukozális hatóanyagbeviteli úton a máj és a gyomor bontó hatását („first-pass” metabolizmus) elkerülve magasabb biohasznosulás érhető el. Ez gazdasági szempontokból is kedvezőbb, valamint ily módon a készítmények környezeti terhelése csökkenthető, mely környezetbarát szempontokból is jelentős [1], [2], [3].

A mukoadhezív gyógyszerformák hatékonyságához nélkülözhetetlen, hogy a készítmények megtapadása a szervezet megfelelő nyálkahártya felületén történjen. Ehhez a készítményeknek ún. mukoadhezív komponensekkel kell rendelkezniük, mely segédanyagok – jellemzően polimerek – biztosítják a szükséges ideig a szervezet megfelelő felületén való fizikai vagy kémiai úton történő megtapadást [1]. Ebből fakadóan a mukoadhezív készítmények fejlesztése szempontjából nélkülözhetetlen lenne egy átfogó elmélet a mukoadhézió jelenségének leírására, mely a folyamat bonyolult összetettsége miatt még ma sem teljesen ismert. A számos előnyös tulajdonság és kedvező felhasználási mód miatt fontos és rendkívül hasznos a mukoadhézió jelenségének tanulmányozása és a mérésére irányuló módszerek fejlesztése [3].

Az *ex vivo* mukoadhéziós mérések reprodukálhatósága – feltehetően a biológiai minták diverzitása miatt – jellemzően alacsony, továbbá számos etikai kérdést vetnek fel az állati eredetű szöveteken végzett mérések. Mindezek alapján beláthatjuk, hogy a mukoadhézió jelenségének átfogó tanulmányozásához a biológiai mintákon végzett *ex vivo* kísérletek mellett szükség van jobban reprodukálható, (fél)szintetikus nyálkahártya analógokon végzett mérésekre is, melyből az adhézió lehetséges mechanizmusára és az azt befolyásoló tényezőkre robusztus módon lehet következtetéseket levonni [3], [4]. Ezen kívül problémát jelent, hogy bár számos vizsgálati technikával jellemezték már különböző anyagok mukoadhéziós tulajdonságait, több mérési technika fiziológias relevanciája korlátozott. Hatékonyabb mukoadhezív készítmények fejlesztését elősegítené egy olyan módszer kifejlesztése, mely módszer alkalmazása során az alkalmazandó mukoadhezív segédanyagok

tulajdonságai az elő szervezetben lévő körülményekhez hasonló hatásoknak való kitétel (pl.: az ott uralkodó erőhatástípusok vagy kémiai környezet) során lennének tanulmányozhatóak. Egy ilyen mérési módszerrel kapott eredmények segítségével teljesebb kiindulási információink lennének egy mukoadhezív gyógyszerkészítmény fejlesztése során [5].

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A mukoadhézió

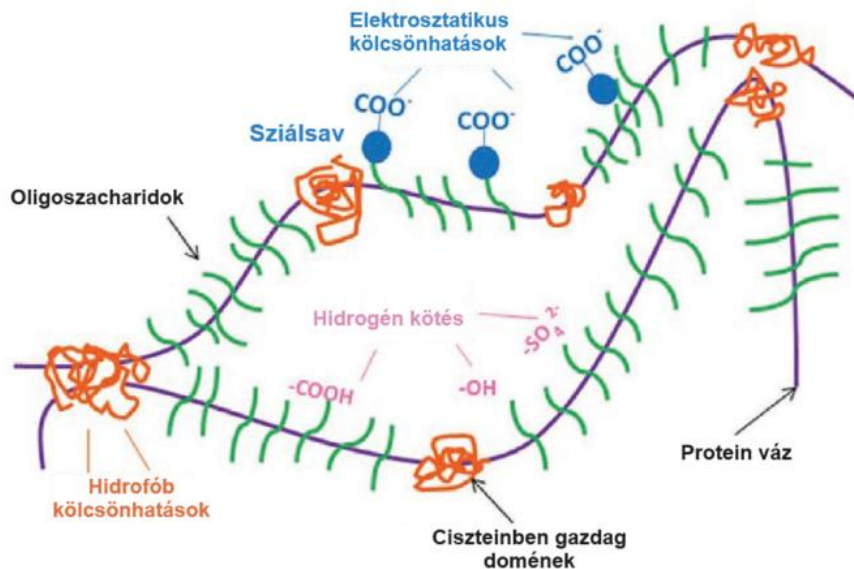
2.1.1. A nyálkahártya és a mucin

A mukoadhéziós folyamatok során a nyálkaréteg felelős az adhézió kialakításáért. A nyálka egy erősen viszkózus termék, ami a hámsejtek felszínét borítja. A nyálka vízből (kb. 95%), szervesen sókból (kb. 1%), szénhidrátokból és lipidekből (kevesebb, mint 1%) és glikoproteinekből (legfeljebb 5%) áll, melyet a szövet egysejtű nyálkakiválasztó mirigyei, a serlegsejtek termelnek. Összetételét erősen befolyásolja, hogy melyik lágy szövet a forrása (pl.: orr, bél, gyomor, tüdő, stb.). A nyálka a benne található glikoproteineknek köszönhetően gél típusú tulajdonságokkal rendelkezik, a kritikus mucin glikoprotein koncentráció elérésekor gél képződik [6], [7]. Legfontosabb feladata a síkosítás, valamint, hogy fizikai gátat képezzen az idegen részecskékkel, toxinokkal, kórokozókkel és a környezet ultrafinom részecskéivel szemben, miközben lehetővé teszi a kiválasztott gázok, ionok, tápanyagok és fehérjék gyors átjutását [8].

A nyálka fő makromolekuláris eleme, a mucin olyan glikoprotein, mely egy fehérje vázból és ehhez kovalens kötéssel kapcsolódó szénhidrát oldalláncokból áll (**1. ábra**) [9]. A mucin másodlagos szerkezetét jelentősen befolyásolják az oldallánc oligoszacharid csoportjai, hiszen ez hatással van a más makromolekulákkal, glikoproteinekkal való kölcsönhatásra. A nyálkában jelenlévő fő összetartó erők a diszulfid hidak és a másodlagos kölcsönhatások, ezeknek köszönhetően a nyálka egy olyan rendszerként képzelhető el, melyben nagymértékben összehurkolódott makromolekuláris láncok alkotnak térhálópontokat. A térhálópontokat valószínűleg hidrogénkötések és más, nem kovalens kölcsönhatások stabilizálják [6], [9].

A fehérje polimer gerincén jellemzően hidrofil és ionos funkciós csoportok találhatóak (**1. ábra**), ami alapján arra következtethetünk, hogy a töltött felületek elektrosztatikus kölcsönhatás révén is kölcsönhatásba lépnek egymással [9], [10], [11]. Ezek az elemek, a kulcsfontosságú hidrogénkötések mellett, elősegítik az adhéziós tapadási jelenségek kialakulását. A hidrogénkötések szerepe azért jelentős, mivel a karboxil- és szulfátcsoportokat tartalmazó mucinok a karboxil csoportoknak köszönhetően erősen savas pH-n (gyomor) protonáltak, így erős hidrogén donorok és akceptorok, míg a szulfátcsoportoknak

köszönhetően ezen és ennél magasabb pH-n a deprotonált karboxilcsoportokkal egyetemben jó hidrogén akceptorok [9], [10].



1. ábra: Mucin fehérje [9]

2.1.2. Nyálkahártya-analógok és a mukoadhézió

A mukoadhézió során a biológiai membránhoz egy hatóanyagot tartalmazó, általában polimer alapú hordozóanyag tapad. A megfelelő mukoadhéziós kapcsolat létrejövetelének két feltétele van. Először szoros kontaktusnak kell kialakulnia a felületek között, majd fizikai és kémiai kölcsönhatásoknak kell létrejönnie a dózisforma és a nyálkahártya között, hogy megkezdődhessen az állandósulási szakasz, ahol a kölcsönhatások erősségének változása már nagyságrendileg lassabb [12].

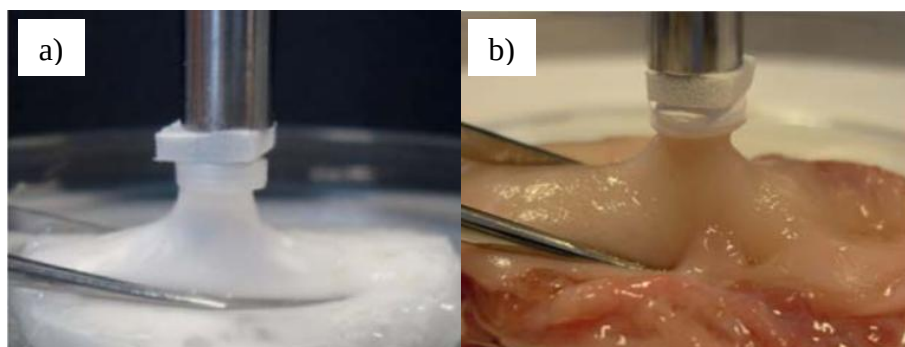
Az emberi szövetek korlátozott rendelkezésre állása miatt a laboratóriumi mérések elvégzése során nem mellőzhető az állati szövetek alkalmazása. Az állati szöveteken végzett, *ex vivo* mérések annak ellenére fontos eredményeket szolgáltatnak, hogy tulajdonságaik nem megegyezők az emberi szövetekével, illetve, hogy preparációjuk során módosulhatnak fiziko-kémiai tulajdonságaik [13].

Több próbálkozás is született állati szövetekkel a mukoadhézió jellemzésére, Takayama és társai liofilizált disznó irhán [14], míg Blanco-Fuenete és társai cserzett bőrön végeztek méréseket [15]. Mindkét kutatás során az állati szövet nyálkahártya-analógokon mért eredmények korreláltak a referenciának vett nyálkahártyákon mértekkel, bár az alkalmazott

tabletta alapanyagok kémiai tulajdonságaikat tekintve szűk térben helyezkedtek el [16]. A későbbiekben viszonylag jó eredményeket értek el szintetikusan előállított nyálkahártya-analógokkal is. Mortazavi és Smart PVC filmen [17], valamint Maggi és társai plexiüvegen jellemezték az adhéziót [18]. Mortazavi és Smart eredményei azonos tendenciát mutattak az állati szöveteken mértekkel, míg Maggi és társai eredményei kvantitatív egyezést mutattak Mortazavi és Smart eredményeivel [16].

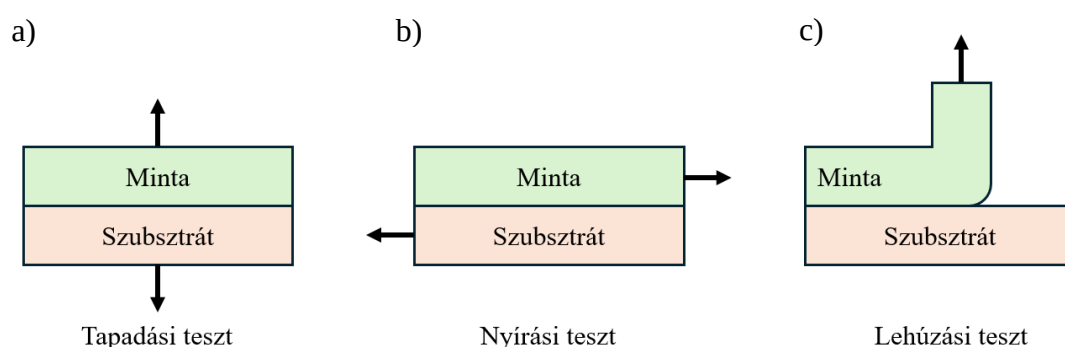
A bemutatott nyálkahártya analógok bizonyos esetekben követték az *ex vivo* mérések eredményeit, ugyanakkor ezek az analógok igen eltérő viszkoelasztikus (időfüggő mechanikai) tulajdonságokkal rendelkeztek, mint a valódi nyálkahártyák, ami elgondolkodtató, hiszen mára már bizonyított, hogy a viszkoelasztikus tulajdonságok meghatározó szerepet játszanak a tapadás erősségében [19]. Emiatt az utóbbi időben több olyan nyálkahártya-analógot fejlesztettek, amelyek viszkoelasztikus tulajdonságai a nyálkahártyákéhoz hasonlóbb, és így várhatóan hatékonyabban használhatóak a mukoadhézió előrejelzésére [16]. A hidrogélek magas víztartalmú és viszkoelasztikus tulajdonságokkal rendelkező gumirugalmas (entrópiarugalmas) anyagok, melyek bármely más típusú szintetikus bioanyagoknál jobban hasonlítanak a természetes szövetekre, így széles körben alkalmazzák őket orvosi és gyógyszerészeti területen [7].

Külön előnye a hidrogélek nyálkahártya-analóggént való felhasználásának, hogy potenciálisan viszonylag kedvező költségek mellett előállíthatóak (sokszor olcsóbb monomerek, könnyebben elérhető szintetikus polimerek), robusztusok és lényegesen könnyebben kezelhetőek, mint az állati eredetű minták **(2. ábra)** [3]. A mukoadhézív gyógyszerkészítmények tudatos fejlesztéséhez nélkülözhetetlen, hogy egy megfelelő predikciós képességű nyálkahártya-analóg létrehozása mellett a tapadást meghatározó tényezőket is megismerjük. Így a mérési körülmények, valamint a nyálkahártya-analóg kémiai és mechanikai tulajdonságainak hatását is szükséges megismernünk, amihez szintén kitűnő lehetőséget biztosítanak a hidrogélek, mivel kémiai és mechanikai tulajdonságaik jól szabályozhatóak [3], [4], [16].



2. ábra: a) hidrogélen, b) valódi nyálkahártyán végzett adhézios mérés [3]

A mukoadhéziós tulajdonságok mechanikai jellemzésére leginkább elterjedt *in vitro* mérési módszerek a tapadási (3. a) ábra) és nyírási (3. b) ábra) tesztek. A tapadási tesztek során az alkalmazott erő a függőleges tengely irányával párhuzamos, míg a nyírási tesztek esetében az alkalmazott erő iránya a függőleges tengelyre merőleges [20], [21]. A mukoadhézió területén kevésbé elterjedtek a lehúzási tesztek (3. c) ábra). Bár a lehúzási tesztek fontossága vitathatatlan, fiziológias relevanciájuk mérsékelt, ezért a következőkben a jelentősebb irodalommal rendelkező tapadási és a fiziológias körülményeket jobban modellező nyírási tesztekkel végzett mérések eredményeit fogom áttekinteni részletesebben.

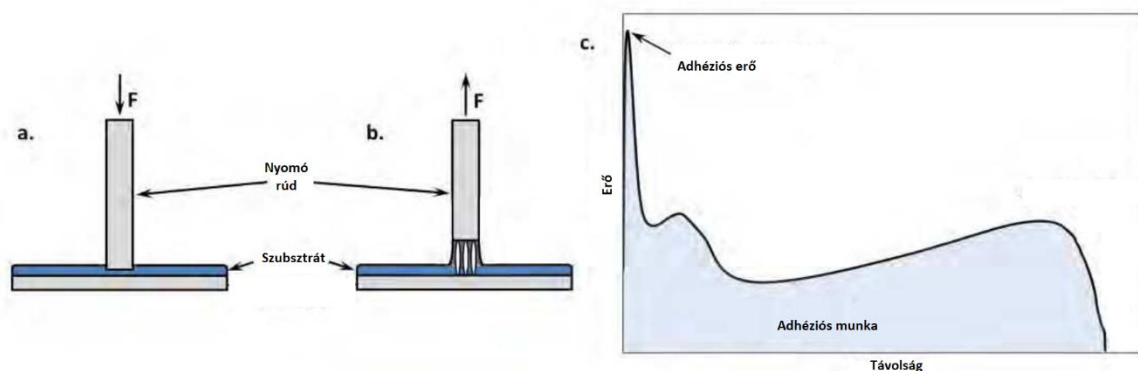


3. ábra: Módszerek az adhézios kölcsönhatás mechanikai jellemzésére a): tapadási, b): nyírási, c): lehúzási teszt [20]

2.2. Húzási terhelésre épülő tapadási tesztek

Az irodalomban legelterjedtebben alkalmazott módszer az adhézios tulajdonságok vizsgálatára a húzási terhelésre épülő tapadási teszt. A húzási terhelésre épülő tapadási tesztek során a szubsztrát és a minta között alakítunk ki kontaktust (4. a) ábra), majd az érintkezési felületük által meghatározott síkra merőleges irányú mozgással eltávolítjuk őket egymástól (4. b) ábra). Eközben jellemzően az erőt és a távolságot detektáljuk, de a mérés gyakorlati megvalósításától függően ezektől eltérő paramétereket is mérhetünk [22], [23]. Erő-távolság

görbék felvétele esetében az adhéziónak kölcsönhatás erősségét a görbe maximumához rendelhető adhéziónak erővel és a görbe alatti területből számított adhéziónak munkával (**4. c) ábra**) vagy az ezekből a kontakt felülettel való osztással származtatott elválási feszültség (σ_{max}) és fajlagos adhéziónak munka (W) értékekkel jellemezhetjük [22].

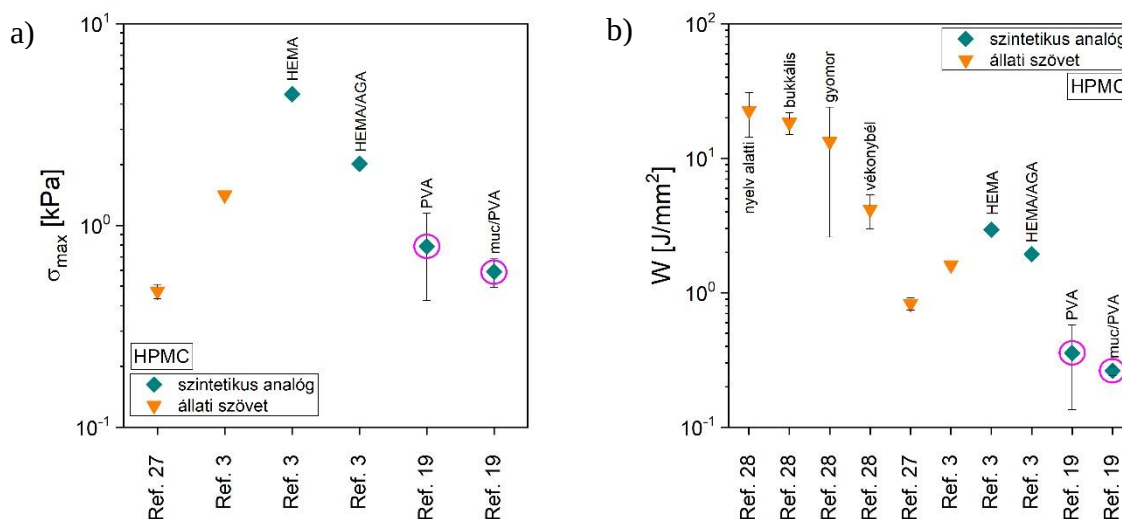


4. ábra: Tapadási teszt [22]

A húzási terhelésre épülő tapadási tesztekkel végzett irodalmi eredmények áttekintéséhez három tabléttázási segédanyagként elterjedten alkalmazott, adhezív tulajdonságokkal rendelkező polimer: Carbopol®, hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC), és kitozán alapú gyógyszerkészítményekre vonatkozó méréseket kerestem. A Carbopol® egy termékcsaládot jelöl (homo-, inter és kopolimerek), melynek tagjai meglehetősen hasonló fizikai kémiai tulajdonságokkal rendelkező, jellemzően enyhén térhálósított poliakrilsavak, melyek negatív karakterűek, erősen hidrofilek, így nagy mennyiségű víz felvételére képesek [3]. Ez elősegíti a polimerláncok áthurkolódását, ezáltal az adhéziónak kialakulását, ezért is tartják a Carbopol®-t kiemelkedően jó adhezívnek. Hozzá képest gyengébb adhéziónak tulajdonságokkal rendelkező semleges polimer a HPMC, mely szintén egy anyagcsaládot jelöl. A HPMC anyagcsaládot alkotó különböző típusú polimerek más-más arányban tartalmazhatnak metil és hidroxipropil csoportokat [3]. E két anyag mellett különösen érdekes a kitozánnal végzett mukoadhéziónak méréseket vizsgálni, hiszen a pozitív karakterű biopolimer elektrosztatikus kölcsönhatásokkal is képes lehet kötődni a nyálkahártya mucin glikoproteinjeivel [11], [24]. E három anyag tanulmányozása az irodalomban igen gyakori, ezen kívül fiziko-kémiai tulajdonságaik igen különbözőek, így a segítségükkel átfogó képet lehet alkotni a kapcsolódó módszerek hasznosságáról és összehasonlíthatóságáról. Azonban ezen három mukoadhezív anyag egymás melletti, azonos körülmények közötti vizsgálatáról igen kevés adat áll rendelkezésre, még ha külön-külön a polimerekkel végzett tapadási adhéziónak mérésre számos irodalmi eredményt találtam. Ezekben különféle szubsztrátokon (különböző nyálkahártya felületek, jellemzően sertés orr [25], száj [26], [27], gasztrointesztinális [17], [28], [29], [30], [31]

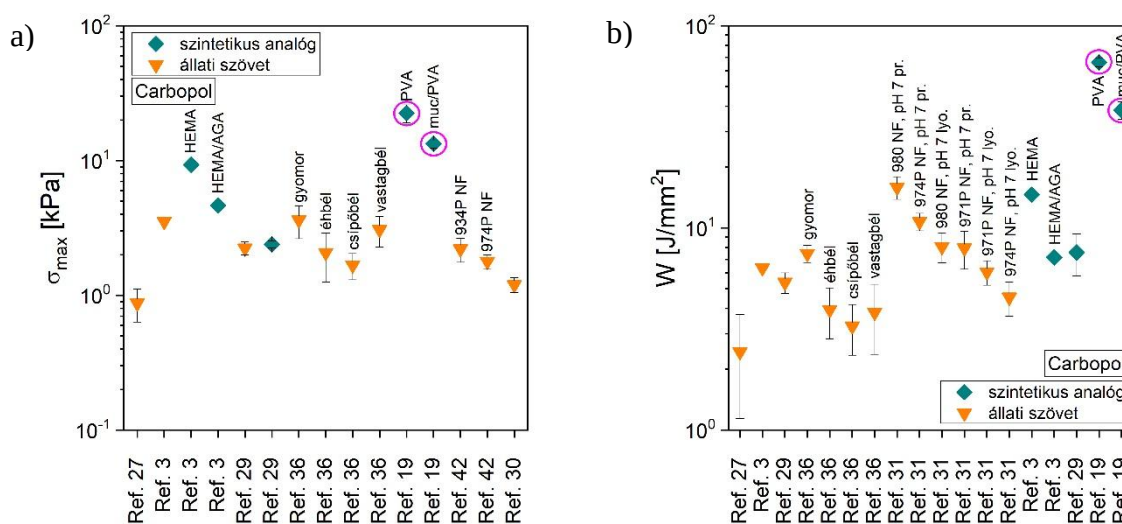
szövetek vagy hidrogél nyálkahártya-analógok [3], [19], [29], [32]), sokféle mérési beállítás mellett a polimereket változatos dózisformákba hozva mérték tapadási tesztekkel az adhéziónak kölcsönhatás erősségét (**1. táblázat**). A mintaként alkalmazott polimereket jellemzően hidrogél, tabletta vagy film formába hozták a mérésekhez. A különböző mérési paraméterek, elsősorban a kontakt felület, a kontakt idő, a kontakt erő és a széthúzási sebesség jelentősen befolyásolják a mért eredményeket [22], [28], [33], továbbá az eltérő dózisformák adhéziónak tulajdonságai is jelentősen eltérőek lehetnek, ezért a következőkben a szilárd dózisformákkal végzett mérési eredményeket hasonlítom össze részletesebben, ügyelve az irodalomban található adatok összehasonlíthatóságának feljebb sorolt korlátaira.

Az irodalmi adatok alapján a szilárd dózisformájú (film, tabletta) HPMC-vel végzett mérések során az elválási feszültség értékek viszonylag hasonlóknak mondhatóak, míg a fajlagos adhéziónak munkák jelentős eltéréseket mutatnak (**5. a) és b) ábra**). Megállapítható továbbá, hogy állati szöveteken jellemzően nagyobb fajlagos adhéziónak munka értékeket mértek, mint a szintetikus analógokon (**5. b) ábra**). Ennek oka feltehetően onnan ered, hogy az *ex vivo* minták viszkoelasztikus viselkedése lényegesen összetettebb, mint az *in vitro* mintáké, a húzási terhelésre épülő tapadási tesztek során szálfelhúzó és egyéb energiadiSSIPációs folyamatok játszódhatnak le, melyeket a szintetikus analógok egyelőre nem tudnak teljesen jól modellezni. Ennek ellenére a nyálkahártya-analógok fejlesztése szempontjából előremutató, hogy az elválási feszültség predikciója jellemzően jó közelítést biztosít.



5. ábra: Szilárd dózisformájú HPMC tablettákkal végzett tapadási adhéziónak mérések eredményei, a) elválási feszültség, b): fajlagos adhéziónak munka; HEMA: hidroxil-etil-metakrilát, HEMA/AGA: hidroxil-etil-metakrilát/N-akrilóil glükózamin, PVA: poli(vinil-alkohol), muc/PVA: mucin-poli(vinil-alkohol) hidrogél, rózsaszínnel jelölve a Lágú Anyagok Kutatócsoport által publikált eredmények

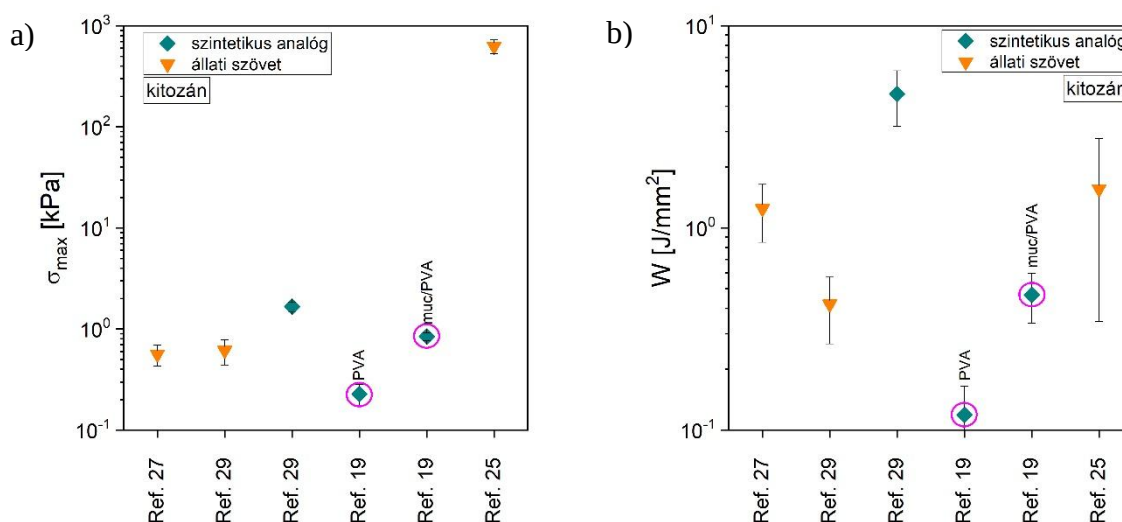
A **6. a) és b) ábrákon** látható, hogy Carbopol® tablettákkal és filmekkel végzett tapadási tesztek eredményeiből lényegesen nagyobb számú irodalmi adat áll rendelkezésre. Ennek oka feltehetően, hogy a Carbopol® egy igen népszerű, széles körben alkalmazható gyógyszersegédanyag, melynek több típusának (eltérő polimerizáció fok) adhéziós tulajdonságait is vizsgálták az utóbbi években [34]. A Carbopol® esetén gyűjtött különböző elválási feszültség értékek lényegesen szélesebb határok között helyezkednek el (**6. a) ábra**), mint a HPMC esetében, ami a mérési paraméterek különbözősége mellett feltehetően a szubsztrátok nagyobb diverzitásával magyarázható, hiszen az irodalmi forrásokban különféle (sertés bukkális [28], nazális [25], [35], intesztinális nyálkahártya különböző szakaszai [28], [31], [36], [37] és különböző polimer hidrogél [3], [19], [29], [32], [35]) szubsztrátokon végeztek Carbopol® tablettákkal és filmekkel húzási terhelésre épülő tapadási adhéziós méréseket. A Carbopol®-al mért irodalomban szereplő adhéziós munkák esetében a HPMC-vel ellentétben jellemzően a szintetikus analógokon értek el nagyobb értékeket (**6. b) ábra**). Ennek oka feltehetően, hogy az adhézió során a polimer minta és a szintetikus szubsztrátok között nagyobb láncinterpenetráció léphet fel, mint az állati szövetek esetében. A polimer minta és a szintetikus szubsztrát között fellépő láncinterpenetráció Carbopol® alkalmazása során a térhálós szerkezetnek köszönhetően jelentősebb lehet [38], [39], mint a lineáris HPMC esetében.



6. ábra: Szilárd dózisformájú Carbopol® tablettákkal végzett tapadási adhéziós mérések eredményei, a) elválási feszültség, b) fajlagos adhéziós munka; HEMA: hidroxi-etil-metakrilát, HEMA/AGA: hidroxi-etil-metakrilát/*N*-akrilóil glükózamin, PVA: poli(vinil-alkohol), muc/PVA: mucin-poli(vinil-alkohol) hidrogél, Carbopol® típusok növekvő viszkozitás szerint: 971P NF, 974P NF, 934P NF, 980 NF; Carbopol® film pr.: lecsapás után levegőn, lyo.: liofilizációval szárítva, rózsaszínnel jelölve a Lágyszerek Kutatócsoport által publikált eredmények

A kitozán esetén gyűjtött mérési eredmények esetében is hasonló következtetéseket vonhatunk le, mint a HPMC és Carbopol® esetében, azonban itt sem az elválási feszültség (7. **a) ábra**), sem az fajlagos adhéziós munka (7. **b) ábra**) esetében nem lehet egyértelmű különbségeket felfedezni az állati szöveteken és a szintetikus analógokon mért eredmények között. Bár kevés a rendelkezésre álló adat, ez az irodalomban szereplő nyálkahártya-analógok valódi nyálkahártyához való hasonlóságát jelezheti.

E. Hagesaether és társai lényegesen nagyobb elválási feszültséget tapasztaltak, mikor kitozán filmek 3 tömeg%-os mucin diszperzióval átítatott szűrőpapírhoz való tapadását mérték (7. **a) ábra**). A többi bemutatott eredményt szolgáltató mérésekhez képest (7. **a) ábra**) méréseik során nem alkalmaztak az eredményeik ilyen drasztikus eltérését egyértelműen okozó körülményt [40]. Ebből is látható, hogy a beállított mérési paraméterek különbségei milyen jelentős hatással lehetnek a mért adhéziós tulajdonságokra.



7. ábra: Szilárd dózisformájú kitozán tablettákkal végzett tapadási adhéziós mérések eredményei, a) elválási feszültség, b): fajlagos adhéziós munka; PVA: poli(vinil-alkohol), muc/PVA: mucin-poli(vinil-alkohol) hidrogél, rózsaszínnel jelölve a Lágy Anyagok Kutatócsoport által publikált eredmények

Az **1. táblázatban** szereplő irodalmi gyűjtés alapján látható, hogy számos beállítási paraméter mellett, többféle dózisforma alkalmazásával végeztek már húzási terhelésre épülő tapadási adhéziós méréseket. Az előbbiekből láthattuk, hogy a különböző beállítási paramétereknek köszönhetően azonos anyagi minőségű dózis forma esetében is meglehetősen nagy eltéréseket mutathat az adhéziós folyamatot jellemző elválási feszültség és fajlagos adhéziós munka (a HPMC és a Carbopol® esetében szembetűnő (5. és 6. ábrák)).

1. táblázat: A tapadási tesztek beállításai

Cikk	Mérési paraméterek						Dózisforma
	Összenyomás sebessége	Kontakt felület	Kontakt erő	Kontakt idő	Széthúzás sebessége	Közeg	
	mm/s	mm ²	N	s	mm/s	-	-
[28]	1,00	78,54	0,01	60	4,5	szárász/hidratált	tabletta
[23]	N/a	1017,9	2	10	0,01	szárász	szűrőpapír
[30]	0,5	25	0,5	120	0,5	szárász	film
[27]	N/a	78,54	0,1	60	0,05	szárász	film
[3]	1	28,274	0,1	60	0,05	szárász	tabletta
[29]	0,0833	95,03	0,1	120	0,0167	hidratált	tabletta
[36]	0,167	78,54	0,5	60	0,333	szárász/prehidratált	tabletta
[31]	N/a	19,635	N/a	N/a	0,1	hidratált	tabletta
[41]	1	28,274	0,03/0,002	30	10	szárász	hidrogél
[24]	N/a	19,635	0,1	60	1	szárász	tabletta
[32]	N/a	600	N/a	N/a	N/a	szárász	hidrogél
[40]	N/a	156,25	2	100	0,01	szárász	tabletta
[25]	N/a	1,54	N/a ¹	120	0,1	szárász	film
[35]	N/a	1,54	0,002	120	0,1-2,0	szárász	hidrogél
[26]	N/a	30,19	0,015	120	0,0167	szárász	hidrogél
[37]	N/a	100	0,4	240	0,1	szárász	tabletta
[42]	N/a	133	0,5 ²	60	0,1	szárász/hidratált	film
[19]	0,01	38,485	0,1	60	0,05	szárász	tabletta

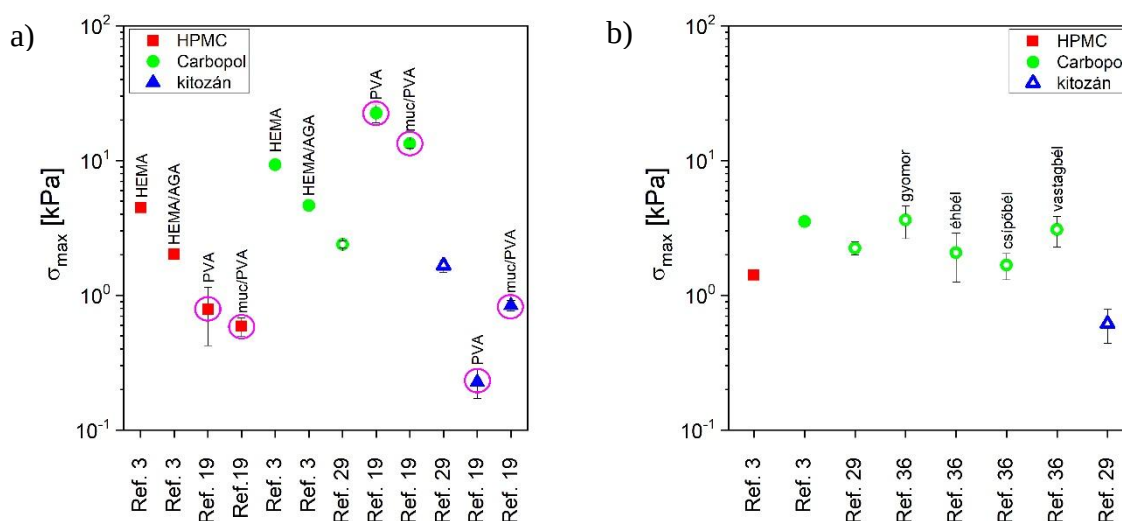
¹ 1 mm mélyen nyomták a szubsztrátba a dózisformát

² ha a minta tablettá volt; a gél mintát 0,2 mm mélyen nyomták bele a szubsztrátba

Az irodalmi kutatáshoz kiválasztott három tablettázási segédanyagként elterjedten alkalmazott anyag, a HPMC, a Carbopol® és a kitozán adhéziós tulajdonságainak egymáshoz képesti jellemzéséhez az **1. táblázatban** szereplő irodalmakból azoknak az eredményeit használtam fel, melyek beállítási paramétereit viszonylag hasonlóknak ítéltam. Ehhez olyan mérések adatait választottam ki, melyek során a kontakt erő 0,1 és 0,5 N, a kontakt idő 30 és 60 s közötti és a széthúzás sebessége 0,1 mm/s-nál kisebb volt (teli jelölő), vagy ezen feltételek közül legalább kettő teljesült (üres jelölő) (**8. és 9. ábrák**).

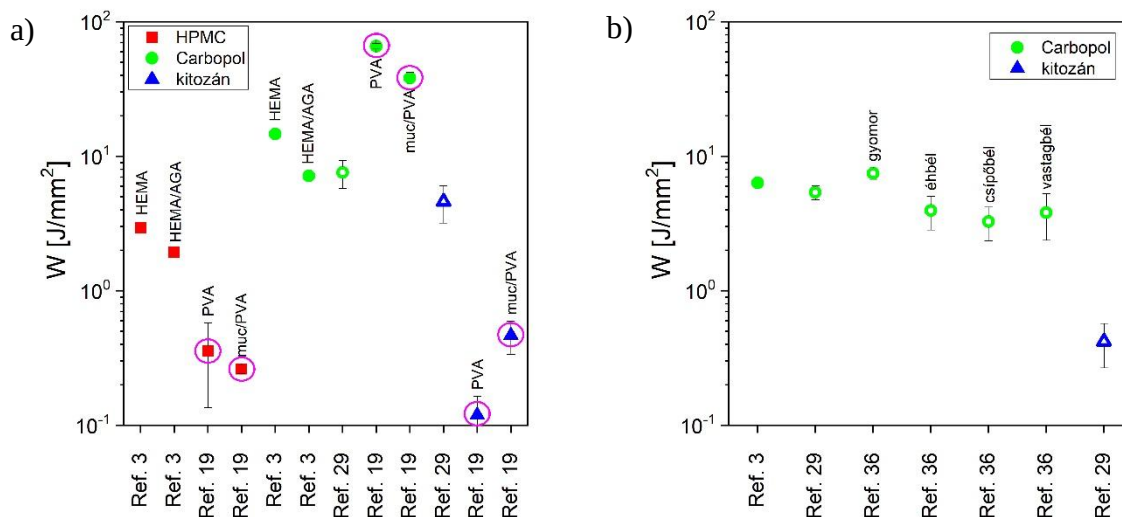
Látható, hogy a szűkített mérési paraméterekkel végzett mérések közül is a Carbopol®-al végzett mérések vannak többségben, azonban jellemzően mindhárom polimerrel találtam állati szöveten és szintetikus nyálkahártya-analógon mért eredményeket is.

A Carbopol® tablettákkal/filmekkel végzett mérések során a kutatóknak általában nagyobb elválási feszültség értékeket sikerült elérniük, mint a HPMC és kitozán tablettákkal/filmekkel, mind a szintetikus analógok, mind az állati szövetek vizsgálata során (**8. a) és b) ábrák**). A HPMC és kitozán alkalmazásával végzett mérések eredményei azonos tartományban helyezkednek el. Különösen érdekes ez az állati szöveten végzett mérések esetében, hiszen ebben az esetben a nyálkahártya fő makromolekuláris eleme, a karboxil csoportokat tartalmazó mucin és a pozitív töltéssel rendelkező kitozán közötti esetleges elektrosztatikus kölcsönhatások miatt nagyobb adhézió lenne várható.



8. ábra: Az irodalomban talált hasonló beállítási paraméterek mellett végzett tapadási adhéziós mérések során kapott elválási feszültség értékek, az alkalmazott szubsztát a): szintetikus analóg, b): állati szövet; HEMA: hidroxietil-metakrilát, HEMA/AGA: hidroxietil-metakrilát/N-akrilóil-glükózamin, PVA: poli(vinil-alkohol), muc/PVA: mucin-poli(vinil-alkohol) hidrogél, rózsaszínnel jelölve a Lágú Anyagok Kutatócsoport által publikált eredmények

Az irodalmi gyűjtésbe válogatott HPMC, Carbopol® és kitozán tablettákkal és filmekkel hasonló mérési beállítások mellett kapott fajlagos adhéziós munka értékek láthatóak a **9. ábrán**. Itt is szembeűnő, hogy Carbopol®-al végzett mérésekből lényegesen több adat áll rendelkezésre. Látható, hogy a Carbopol®-ból előállított dózisformákkal általában hasonló vagy nagyobb fajlagos adhéziós munkát lehetett elérni, mint a HPMC és kitozán tablettákkal a szintetikus analógokon és az állati szöveten végzett mérések során egyaránt. Megemlítendő, hogy a mért fajlagos adhéziós munkák még mindig viszonylag széles határok közt (több, mint 1 nagyságrend) mozognak mindhárom tabletta típus esetében, amiből szintén látszik, hogy a mérési paraméterek és az egyes mérések során vizsgált szubsztrátok anyagi minősége erősen befolyásolja a fajlagos adhéziós munkát. Az állati szöveteken mért eredmények szűkebb határokon belül helyezkednek el, mint a szintetikus analógok esetében mért értékek, feltehetően ez a szintetikus analógok sokszínűbb tulajdonságait mutathatja. A HPMC-vel mért fajlagos adhéziós munka értékek jellemzően kisebbek, mint a Carbopol®-al mértek. Ez alapján látható, hogy a HPMC a Carbopol®-nál enyhébb adhéziós tulajdonságokkal rendelkezik, mely kevésbe hidrofil karakterével és lineáris szerkezetéből adódó kisebb lánchajlékonyságával [43], [44] lehet magyarázható. A kitozán tablettákkal/filmekkel mért fajlagos adhéziós munka értékek hasonlóak, mint amit a HPMC esetében láthattunk, az állati szövet esetében a kitozán és a mucin között fellépő esetleges elektrosztatikus kölcsönhatások jelentős hatása itt sem látható, feltételezhető, hogy a fajlagos adhéziós munka jelentős része irreverzibilis, így ezt az elektrosztatikus kölcsönhatások csak kismértékben befolyásolják.



9. ábra: Az irodalomban talált hasonló beállítási paraméterek mellett végzett tapadási adhéziós mérések során kapott fajlagos adhéziós munka értékek, az alkalmazott szubsztrát a): szintetikus analóg, b): állati szövet; HEMA: hidroxi-etil-metakrilát, HEMA/AGA: hidroxi-etil-metakrilát/N-akrilóil glükózamin, PVA: poli(vinil-alkohol), muc/PVA: mucin-poli(vinil-alkohol) hidrogél, rózsaszínnel jelölve a Lágú Anyagok Kutatócsoport által publikált eredmények

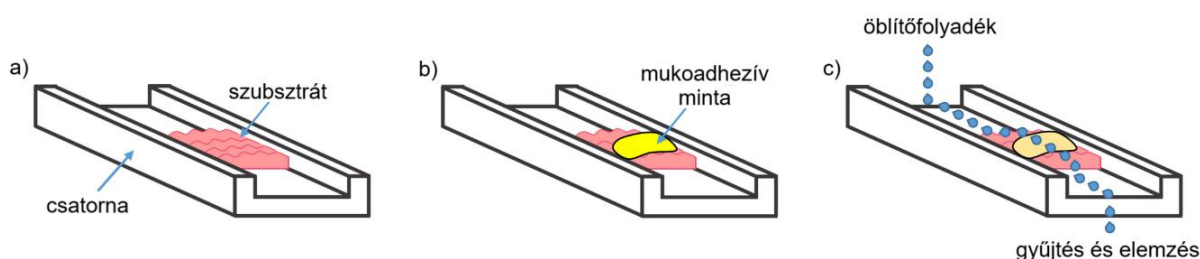
Az előbbieken szereplő kutatások gyakran előforduló hátránya, hogy a bemutatott eredmények nem térnek ki a minták (tabletták/filmek) jellemzésére, pedig duzzadási tulajdonságaik, melyek igen különbözőek lehetnek, szerepe az adhézióban igen fontos [45]. Az irodalmi eredmények alapján továbbá az is látható, hogy az adhézió komplex folyamatát a körülmények és mérési beállítások milyen nagymértékben befolyásolhatják. A különböző cikkekben szereplő adatok felvétele során az eltérő minták használatán kívül, igen különböző kontakt felületeket, kontakt időket, kontakt erőket és széthúzási sebességeket (**1. táblázat**) alkalmaztak. Ezen kívül a környezeti paraméterek, mint pl. a hőmérséklet és a páratartalom is befolyásolhatják a mért eredményeket.

A tapadási tulajdonságok közötti empirikus összefüggések keresése mellett kiemelkedő fontosságú lenne a mérési paraméterek egységesítése, hiszen láthattuk, hogy az igen széles határok között mozgó beállítások (kontakt felület, kontakt idő, kontakt erő, széthúzási sebesség) a mért eredmények akár több nagyságrendes különbségét is okozhatták. A mérési paraméterek egységesítése következtében mérési eredmények reprodukálhatósága jelentősen megnövelhető lenne, ami további, új robosztus szubsztrátok alkalmazásával együtt a gyógyszersegédanyagok húzási terheléssel szembeni tapadási tulajdonságai átfogóbb perdikcióját tenné lehetővé. Ez pedig nagymértékben elősegítené a gyógyszerkészítmények tervezett fejlesztését.

A bemutatott irodalmi eredmények alapján elmondható, hogy a húzási terhelésre épülő tapadási adhézios tesztek irodalma meglehetősen nagy, azonban az eredményei alapján a vizsgált anyagok élő szervezetben való tapadási tulajdonságaira következtetni közvetlenül mérsékeltten lehet, hiszen még ha a vizes közeg modellezése mérsékeltten meg is valósítható [28], [29], [31], [42], [46], [47], a húzási terhelésre épülő tapadási tesztek során a szubsztráthoz tapadt dózisformát érő erőhatások jelentősen eltérőek az élő szervezetben jelenlévőktől [5], [16]. Így bár a húzási terhelésre épülő tapadási adhézios tesztek hasznos összehasonlítást szolgáltathatnak az egyes gyógyszerformák és gyógyszersegédanyagok között, a mukoadhéziós tulajdonságok jellemzésének predikciós képessége várhatóan tovább növelhető lenne, ha ezek mellett fiziológiailag relevánsabb terheléstípust is alkalmazunk. Alternatívát kínálhatnak a lemosási tesztek, melyek fiziológiás relevanciájuk lényegesen nagyobb, hiszen jellemzően vizes közegben végzett mérésekkel valósíthatók meg, melyek során oldalirányú erőhatások érik a szubsztráthoz tapadt dózisformát [5], [16].

2.3. Lemosási tesztek

Alternatív megoldást kínálnak a mukoadhézió jellemzésére a lemosási tesztek. A módszer sematikus rajza látható a **10. ábrán**. A lemosási tesztek során az állati szövetet vagy a nyálkahártya-analógot egy csatornában rögzítik (**10. a) ábra**), majd ezen rögzítik az akár hatóanyagot is tartalmazó, folyadék, félszilárd vagy szilárd mukoadhezív dózisformát (**10. b) ábra**). A vizsgálat során egy, a biológiai folyadékokat modellező folyadékkal (pl.: PBS vagy izotóniás oldat) öblítik a csatornát, az öblítőfolyadékot gyűjtik majd analitikailag (HPLC-s technikával vagy fluoreszcens jelölő segítségével) elemzik, hogy milyen koncentrációban van benne jelen a mukoadhezív hordozó és akár a hatóanyag a lemosott folyadékban (**10. c) ábra**) [16].

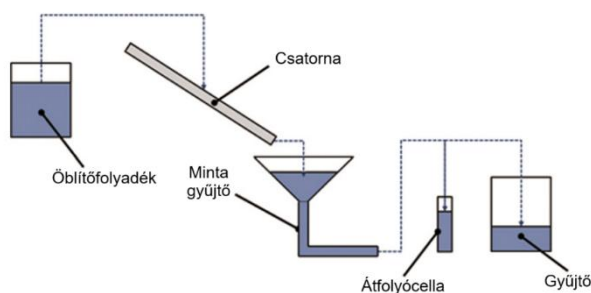


10. ábra: Lemosási tesztek sematikus rajza [16]

Hoffmann és társai lemosási teszttel jellemezték probiotikus szájbán oldódó tabletták bukkális sertés nyálkahártyához való tapadását. A vizsgált tablettákban a probiotikus baktériumok és

segédanyagok mellett mukoadhezív anyagokat is tettek (Metolose (hidroxipropil-metilcellulóz és metilcellulóz kopolimer), Carbopol® 971P NF (karboxi-polimetilén, polimerizáció: etilacetát oldószerben), kitozán), majd a nyálkahártyán való rögzítés után mesterséges nyálat alkalmaztak a tabletta leöblítéséhez (60 percen át 0,5 ml/min térfogatárammal). Egy óra után vizsgálták, hogy mennyi élő baktérium maradt a nyálkahártya felszínén. Megállapították, hogy a mukoadhezív komponensnek köszönhetően (a mukoadhezív komponens anyagi minőségétől függően) 23,8-36,0%-kal több baktérium maradt a nyálkahártya felszínén az egy órán át tartó öblítés után, mint amikor nem adtak a tablettához tapadáshoz elősegítő komponenst [48]. Ez alapján is látható, hogy a lemosási tesztekkel a mukoadhezív komponenseknek köszönhető jobb tapadás mérhető, tehát a módszer alkalmazható a mukoadhézió jellemzésére, még ha pontos számszerűsítése nemigen megoldható.

R. A. Cave és társai egy speciális mérési elrendezést fejlesztettek lemosási tesztek kivitelezésére, melyet később többen is alkalmaztak. A szubsztrátot (nyálkahártya vagy nyálkahártya-analóg) egy adott szögben megdöntött csőbe rögzítik, melynek a felületére helyezik a mintát (dózisforma). Jellemzően az öblítőfolyadék állandó térfogatáramú áramoltatásával próbálják a mintát a szubsztrátról lemosni, miközben az ehhez szükséges időt mérik. A csőről tovább folyó öblítőfolyadékot gyűjtik, majd egy átfolyó cellába vezetik. A mérésekhez a mintát fluoreszcenciával festik meg, így az átfolyócellában az öblítőfolyadék spektrofotométeres vizsgálata során a minta szubsztrátról való leválása detektálható (**11. ábra**) [49]

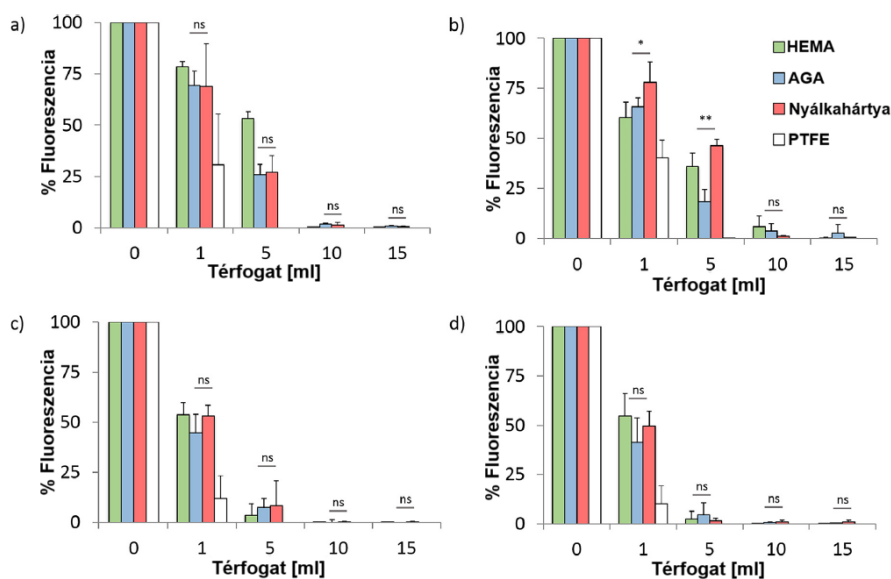


11. ábra: Lemosási teszt mérési elrendezés [49]

J. B. da Silva és társai, húzási terhelésre épülő tapadási tesztek mellett, lemosási tesztekkel is vizsgálták az általuk készített termo-gélesítési technikával előállított Poloxamer, Carbopol® (971P, 974P) és Polycarbophil gélek adhézios tulajdonságait, poli(tetrafluoro-etén) filmen (nem tapadó kontrol), nyálkahártya analógokon (HEMA és 20% AGA – 80% HEMA gélek) valamint sertés szájnyálkahártyán. Méréseiket a **11. ábrán** bemutatott elrendezés mintájára készített berendezéssel végezték, öblítőfolyadékként PBS-t használtak (térfogatáram: 4

ml/min), a termo-gélesítéssel készített gélekhez fluoreszcein izotiocianát-dextránt adtak a fluoreszcenciás detektáláshoz. Az eredményeket ANOVA vizsgálattal is elemezték [41].

A **12. ábra** alapján látható, hogy a Poloxamer, Carbopol® 794P és Polycarbophil minták esetében a nyálkahártya-analógok és a sertés bukkális nyálkahártyán mért eredmények között nem tapasztaltak statisztikailag szignifikáns különbségeket, valamint, hogy az összes minta esetében elmondható, hogy a nem tapadó kontrol anyagról, a poli(tetrafluoro-etén)-ről sokkal gyorsabban lemoshatóak voltak, azaz kevésbé tapadtak hozzá. Eredményeik alapján J. B. da Silva és társai megállapították, hogy az általuk fejlesztett HEMA és AGA/HEMA nyálkahártya-analógok jó mukoadhéziós tulajdonságokkal rendelkeznek, mivel az állati szövetről jellemzően hasonló idő alatt lehetett lemosni a vizsgált mintákat, mint az analógokról (**12. ábra**). Ezen kívül a húzási terhelésre épülő tapadási méréseik során az AGA/HEMA gélen mért eredmények szintén jó egyezést mutattak a sertés szájnyálkahártyán mértekkel, így ezt a gél mindkét módszerrel potenciálisan jó nyálkahártya analógnak ítélték. Ennél részletesebben a tapadási és lemosási tesztekkel mért eredményeket nem hasonlították össze egymással [41].



12. ábra: Lemosási teszt eredményei: a): Poloxamer, b): Carbopol® 971P, c): Carbopol® 974P, d): Polycarbophil; ns: nincsen statisztikailag szignifikáns különbség, *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ [41]

J. Yan és társai (húzási terhelésre épülő tapadási tesztek mellett) lemosási tesztekkel is vizsgálták mukoadhezív gélek (Carbopol® 974P, HPMC és CMC-Na) tapadását. Az általuk készített gélek különböző koncentrációkban tartalmazták a mukoadhezív komponenst. A húzási terhelésre épülő tapadási és lemosási teszttel végzett méréseik alapján hasonló következtetéseket tudtak levonni; mind a tapadási, mint a lemosási mérési módszerrel végzett mérések során a Carbopol® 974P mutatta a legerősebb mukoadhéziós tulajdonságokat, míg

ehhez képest gyengébb tapadást értek el a HPMC és a CMC-Na gélekkel. Ezen kívül azt is megállapították, hogy mindkét módszer alkalmazása során a gélekben a mukoadhézió komponens koncentrációjának növelése a tapadási tulajdonságok javulását okozta [32].

A lemosási tesztek hátránya, hogy nem határozható meg pontosan a mintát érő mechanikai terhelés, illetve a deformációsebesség sem ismert pontosan, hiszen a folyadék film pontos vastagságát nem ismerjük. Mivel a lemosási tesztek paraméterei kevésbé jól definiáltak, mint egy mechanikai adhézios mérésé, az ezekből kapott eredményeket számszerűen nem lehet összehasonlítani a mechanikai tesztek eredményeivel, ahogy ezt J. B. da Silva és társai, valamint J. Yan és társai sem tudták megtenni. Ebből is látható, hogy bár a lemosási tesztek ígéretes alternatívának tűnhetnek a mukoadhézió jelmezesére, hiszen a szervezetben lévő körülményeket lényegesen jobban modellezik (oldalirányú erőhatások, nedves közeg, pH , ionerősség), mint pl. a húzási terhelésre épülő tapadási tesztek, és egyes gyógyszerkészítmények mukoadhéziós tulajdonságainak kvantitatív összehasonlítására alkalmasak, de az eredményeik predikciós ereje meglehetősen bizonytalan. Az optimális gyógyszerkészítmény fejlesztéshez így megfelelőbb lenne egy mechanikai mérési módszer, melynek eredményei robusztusabbak, mégis fiziológiásan relevánsabb körülményeket modellez, mint a hagyományos, húzási terhelésre épülő tapadási tesztek.

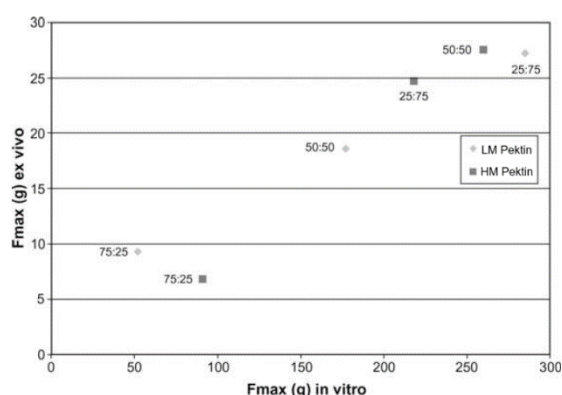
2.4. Nyírási tesztek

A nyírási tesztek során fellépő erőhatások jobban modellezik az élő szervezetben lévő körülményeket, mint a hagyományos, húzási terhelésre épülő tapadási tesztek, továbbá a mérési módszer mechanikai jellegű, így eredményei alapján az adhézios tönkremenetelhez szükséges feszültségérték számszerűen meghatározható [40].

Nyírási tesztek legelterjedtebben ún. „lap-shear” elrendezésben végeznek, mely során az érintkezési felületekkel párhuzamos síkban ható erőkkel szemben vizsgálják az adhézios (3. ábra) [50].

E. Hagesaether és társai pektin tartamú kitozán filmek tapadását vizsgálták húzási terhelésre épülő tapadási teszttel mucin diszperzióval átitatott szűrőpapírhoz, valamint „lap-shear” elrendezésű nyírási teszttel sertés vékonybél nyálkahártyához. A húzási terhelésre épülő tapadási teszttel egy egyszerűbb *in vitro* mérési módszert szerettek volna egy az *in vivo* körülményeket lényegesen jobban modellező nyírási módban végzett módszerhez hasonlítani. A nyírási tesztek során felvett (a húzási terhelésre épülő tapadási tesztek során jellemzően szokásosan felvett erő-deformáció görbékkel ellentétben) erő-idő görbe alakok igen

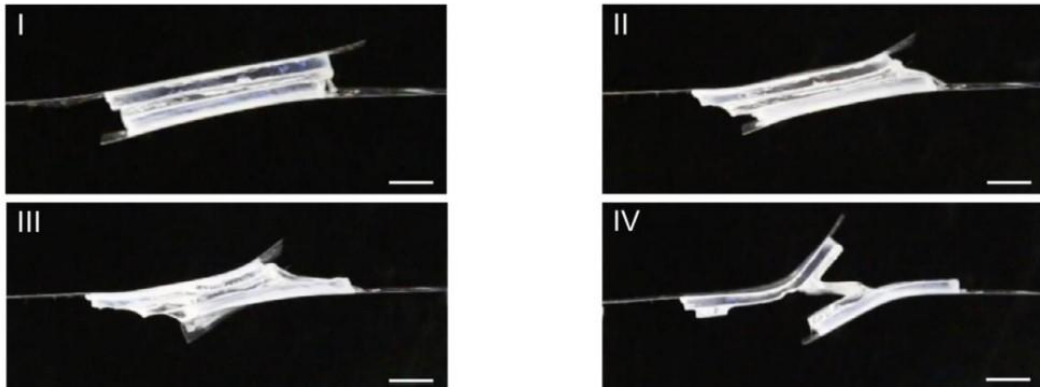
összetettek, az azokból kapott adhéziós erő és a görbe alatti területből származó AUC_{20} („area under the curve for 20 s”) az adhéziós erő maximuma után az 5. másodperctől 20 másodpercig tartó időintervallumon integrálták), azaz a munkával arányos mennyiség értékek nem korreláltak egymással. Tehát a mérési eredményekből levonható következtetések nem feltétlenül egyértelműek. Ennek ellenére kiemelendő, hogy a húzási terhelésre épülő tapadási és nyírási mérések során kapott elválási erő értékek kvantitatív összehasonlítása során az eredmények meglehetősen jó pontossággal ($R^2 = 0,93$) korreláltak egymással (**13. ábra**) [40]. Ebből láthatjuk, hogy a nyírási módban végzett adhéziós mérések potenciálisan jó megoldást kínálnak egy az *in vivo* körülményeket jobban modellező mechanikai mérési módszerre, azonban további fejlesztésük nélkülözhetetlen.



13. ábra: Kitozán alapú filmekkel végzett húzási terhelésre épülő tapadási és nyírási tesztek eredményeinek összehasonlítása [40]

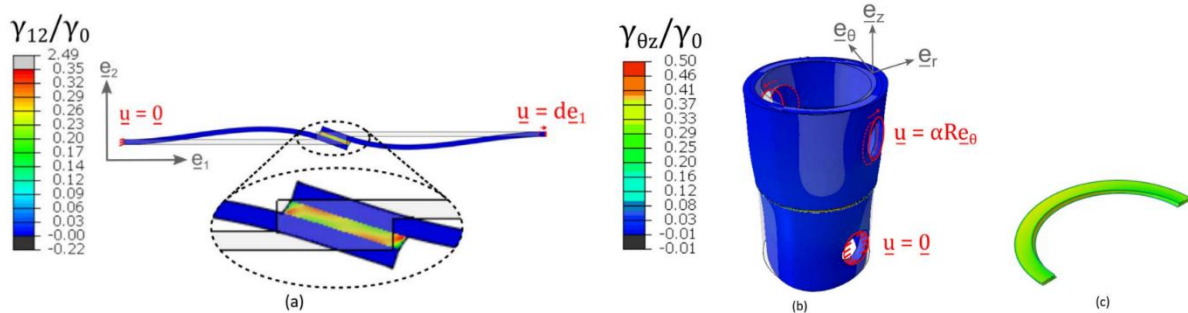
A lap-shear elrendezés jól alkalmazható merev minták vizsgálatára, azonban a lágy anyagok, mint pl.: a hidrogélek és lágyszövetek jellemzése esetében korlátozott az eredményességük, mivel a vizsgált rendszer oldalirányú elmozdulása olyan hajlítónyomatékot hoz létre, mely torzítja a vizsgált szubsztrát alakját. A kialakult torzulás miatt feszültségkoncentráció alakul ki (**15. a) ábra**), ami a szubsztrát szakadásához vezethet az adhéziós kölcsönhatás tönkremenetele előtt, így meggátolva az adhézió vizsgálatát.

Ezt bizonyítja Y. Wang és társai munkája is, mely során poliakrilsav (PAA) és poliakrilamin (PAAm) hidrogélek egymáshoz való tapadását vizsgálták nyírási elrendezésben. A nyírási tesztek közben készített képfelvételek alapján látható, hogy a vizsgált rendszer elfordult, jelentősen deformálódott, végül elszakadt (**14. ábra**). A minta jelentős deformációja azzal magyarázható, hogy elülső és hátsó éle mentén nagyobb feszültségkoncentráció alakul ki. Y. Wang és társai vizsgálataik alapján megállapították, hogy a vastagabb minták esetében a feszültségkoncentráció jelentősen befolyásolja a mért tapadási tulajdonságokat [51].



14. ábra: A lágy minta deformálódása nyírási teszt során [51]

A lágy minták nyírása során bekövetkező jelentős deformáció kiküszöbölésére megfelelő megoldást kínálnak a szalvétagyűrűs tesztek. Ezen tesztek során két hengeres szimmetriájú gyűrű közé fogják be a mintát, majd a gyűrűk csavarógéphez való csatlakoztatása után csavarásnak teszik ki azt. A gyűrű alakú érintkezési felület torziós terhelése egyenletes nyírást tesz lehetővé, hiszen a folytonos gyűrűs forma miatt nem alakul ki az elülső és hátsó nyírási él (15. b) és c) ábrák) [50], [52].

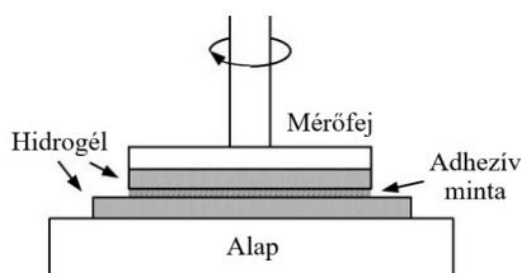


15. ábra: a): inhomogén nyírás, b) és c): egyenletes nyírás, $\underline{u}$: elmozdulás, γ_{12} : nyírási γ_0 -val normált deformáció [52]

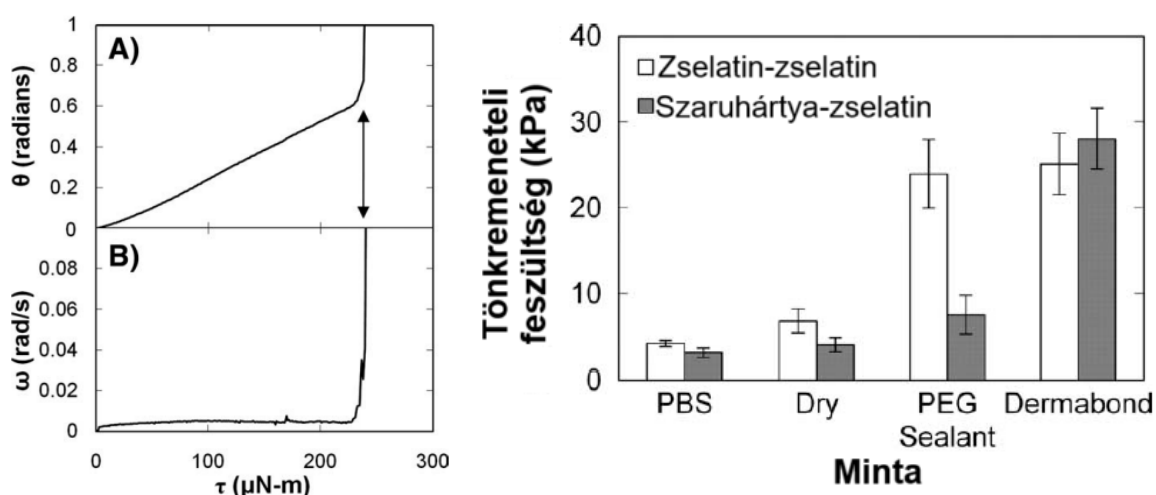
A lágy szubsztrátok azonban jellemzően sérülékenyek, emiatt roncsolódhatnak és deformálódhatnak, miközben a szalvétagyűrű teszthez megfelelő körgyűrű formájú darabot vágnak ki belőlük.

M. Wang és J. A. Kornfield reométerrel végzett nyírási tesztet rotációs módban. Méréseik során a 16. ábrán látható elrendezésben vizsgálták két zselatin réteg, egy zselatin réteg és sertés szaruhártya és két sertés bőr szövet réteg között adhezív réteggént két kereskedelmi forgalomban lévő sebzáráshoz alkalmazott ragasztó (CoSeal (PEG Sealant), Dermabond) adhéziós tulajdonságait. Referenciaként 20 μ l PBS és a száraz felületek érintkeztetésével végzett méréseket is végeztek. Az általuk vizsgált lágyabb anyagok mérése során $\sim 0,1$ N, míg a bőr szövetek mérése során $\sim 0,9$ N kontakt erőt alkalmaztak. Az adhezív kontaktus kialakítása után a nyomatékot 0-tól 10^5 μ Nm-ig növelték lineárisan a zselatin és a sertés

szaruhártya vizsgálata során 100 perc, míg a bőr szövet vizsgálata során 20 perc alatt. A **17. ábrán** látható, hogy a Dermabond ragasztóval való összeragasztott zselatin gélek vizsgálata során a szögelfordulás lineárisan nő az idővel, azaz a szögsebesség konstans, ami a gél elasztikus deformációjára utal, majd egy kritikus nyomaték értéknél mindkét érték (a szögelfordulás és a szögsebesség) hirtelen megnő, ami az adhezív vagy kohezív (szubsztrát vagy a minta szakadása) tönkremenetelt jelez [50].



16. ábra: Reométerrel végzett rotációs adhéziós mérési elrendezés [50]



17. ábra: M. Wang és J. A. Kornfield által mért eredmények [50]

A M. Wang és J. A. Kornfield által bemutatott elrendezés a nyírási tesztek megvalósítására olyan megoldást kínál, mely az eddigiekben felmerült legtöbb zavaró hatást egyszerre kizárja ki (**16. ábra**). A reométerrel rotációs módban végzett mérésekhez a szubsztrátból egy darab vágással korong alakú darabot vágta ki, mely forma lényegesen könnyebben kezelhető és stabilabb, mint a gyűrűs szerkezetű. Az alkalmazott mérési elrendezésben a szubsztrát-minta rendszer tengelyes szimmetriája és a szabályozott normál erő méréseik során megakadályozta a feszültségkoncentráció kialakulását. Bár az általuk alkalmazott elrendezés alkalmazása esetében a nyírófeszültség radiális függése problémát okozhat, eredményeik alapján az adhéziós kölcsönhatás tönkremenetele mindig az érintkezési felület külső kerületén

következett be (a feszültség a sugár nagyságával arányos, a tönkremenetel a nagyobb feszültségű részekben következett be előbb), így lehetőségük volt a tönkremenetelhez rendelhető feszültség érték mennyiségi meghatározására. Az általuk végzett párhuzamos mérések szórása viszonylag kicsi, a mérések reprodukálhatósága igen jó volt még a biológiai minták (szaruhártya, bőr) mérése esetében is, ami szintén arra utal, hogy az élhíák hatása minimális [50].

A reométer, mint választott mérőberendezés további előnye, hogy segítségével a mérés számos paramétere szabályozható, mint pl. a normál erő, a forgatónyomaték vagy a nyíróterhelés, valamint a mérési környezet is, pl. a hőmérséklet vagy a páratartalom.

Az M. Wang és J. A. Kornfield által fejlesztett rövid idő alatt, reprodukálható eredményeket biztosító módszer azáltal, hogy kis mintamérettel és mintaszámmal jó pontosságot biztosít, különösen előnyös a biológiai szövetek, lágy szintetikus anyagok és sérülékeny vagy korlátozottan rendelkezésre álló orvosbiológiai anyagok vizsgálatához. A bemutatott eredmények jelentőségét növelhette volna, ha összehasonlították volna őket más mérési módszerekkel (pl.: húzási terhelésre épülő tapadási tesztekkel) végzett mérések eredményeivel. Ezen kívül előnyös lett volna, ha vizsgálják a periodikus terhelés, illetve a fáradás hatását a mérhető tapadásra. Így, bár eredményeik jelentősége kétségtelen a nyálkahártya-analógok jellemzésére szolgáló módszerfejlesztés területén, a vizsgált anyagok részletesebb anyagi tulajdonságainak jellemzése, a más módszerekkel való összehasonlítások és körülmények vizsgálata nélkül eredményeik kidolgozottsága nem teljes [50].

Összességében elmondható, hogy a reométerrel nyírási módban végzett adhézios mérések ígéretes lehetőséget kínálnak az élő szervezetben jelenlévő körülmények modellezésre, miközben alkalmazásukkal a lágy anyagok, mint pl. a lágy szövetek és nyálkahártya-analóg hidrogélek vizsgálata is megvalósítható. Fontos lenne a nyírási tesztek és a húzási terhelésre épülő tapadási tesztek eredményeinek összehasonlítása, hogy a nyálkahártya-analóg fejlesztés során a potenciális nyálkahártya-analógokat különböző mérési módszerekkel végzett eredmények felhasználásával komplexebben jellemezhessük. Ezen terület az irodalomban még nem megfelelően vizsgált, fentebb az általam kiválasztott három polimerrel (HPMC, Carbopol®, kitozán) nem találtam szilárd dózisformákkal nyírási módban végzett irodalmi eredményeket. Továbbá, az eddigiekben a mérési paraméterek különböző beállításainak a mért elválási feszültség és munka értékekre való jelentős hatását is megfigyelhettük. Ebből látszik, hogy húzási terhelésre épülő tapadási és nyírási tesztek eredményeinek megfelelő összehasonlításához a két mérési módszer alkalmazása során lehetőség szerint azonos

paraméterek mellett lenne érdemes vizsgálni a minták tapadását. A következőkben egy reométer segítségével kivitelezett nyírási módban végzett adhézios mérési módszer kifejlesztésére teszek kísérletet, mellyel párhuzamosan tapadási tesztek végzek a lehető legtöbb mérési paramétert azonos értékre beállítva, hogy a két mérési módszer eredményeinek összehasonlításával átfogóbban jellemezhessek nyálkahártya-analógokat. Méréseimhez fagyasztás-olvasztás módszerrel előállított, fizikai poli(vinil-alkohol) (PVA) és mucin tartalmú PVA hidrogéleket fogok alkalmazni.

A fagyasztás-olvasztás módszerrel előállított PVA hidrogélek ígéretes nyálkahártya-analógok lehetnek, mivel jó reprodukálhatósággal keresztkötő nélkül térhálósíthatóak, így az előállított hidrogélekbe biomakromolekulák is beépíthetőek, mint például a nyálkahártya fő makromolekulás eleme, a mucin. [19], [53]. A mucin beépítésével a hidrogélek viszkoelasztikus tulajdonságait a nyálkahártyáéhoz hasonlóbbá lehet tenni. Az elmúlt években a Lágú Anyagok Kutatócsoport sikeresen fejlesztett, ígéretes PVA és mucin tartalmú PVA nyálkahártya-analógokat [19], [54], melyek lehetőséget kínálnak az új típusú adhézios mérések fejlesztéséhez.

3. Célkitűzés

A szilárd mukoadhezív polimer tabletták mukoadhéziós képességének átfogó megértéséhez célom volt e tabletták viszkoelasztikus hidrogélen (szubsztrát) mérhető adhéziójának jellemzése, jelentősen különböző fizikai-kémiai tulajdonságú tablettá-alapanyagok és többféle mérési elrendezés, valamint adhéziós szubsztrát esetén. A kísérletek elvégzéséhez fizikailag térhálósított poli(vinil-alkohol) (PVA), valamint mucin fehérjét is tartalmazó PVA hidrogélt, mint ígéretes nyálkahártya-analóg szubsztrátokat, fogok előállítani. A reprodukálhatóság vizsgálatához három különböző alkalommal végzem el a gélek szintézisét, és oszcillációs reológiával fogom vizsgálni a gélek viszkoelasztikus sajátságait, valamint egytengelyű húzással meghatározom szakítószilárdságukat. A hidrogéleken mérhető adhéziós sajátságokat hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC), Carbopol® és kitozán tablettákkal fogom hagyományos, egytengelyű húzásra épülő tapadás méréssel jellemezni, valamint reométer alkalmazásával új módszert fejleszték az adhézió jellemzésére nyírási elrendezésben, mind rotációs, mind oszcillációs módban. A különböző módszerekkel végzett adhéziós mérések eredményei között összefüggéseket keresek, és részletesen vizsgálom a különböző polimerekből préselt tabletták mérhető adhéziós képességét, a polimer szerkezete, az adhéziós szubsztrát összetétele (mucin tartalom), valamint a mérési módszer függvényében. Az eredmények alapján értékelni fogom a szakirodalomban kevésbé használt, de az *in vivo* körülményeket jobban modellező rotációs és oszcillációs mérési módszerek alkalmasságát, valamint javaslatot teszek a lehetséges jövőbeli fejlesztési irányokra.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

A PVA hidrogélek készítéséhez szilárd, a Sigma-Aldrich által forgalmazott 10852 cikkszámú, 98% hidrolizáltsági fokú, 61 kDa-os PVA-t használtam. A hígításokat Millipore ($\rho > 18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) vízzel végeztem. A mucin tartalmú hidrogélek elkészítéséhez a Sigma-Aldrich M2378 cikkszámú sertés gyomorból származó II-es típusú mucint használtam.

A mérés során használt tabletták 3 különböző anyagból készültek: a Lubrizol cég által gyártott enyhén térhálós poliakrilsavból: Carbopol® Ultrez 10 NF, az Ashland Inc. által gyártott hidroxipropil-metilcellulózból (HPMC) Benecel™ K15M PH CR ($M_w = 575 \text{ kDa}$, 2208 típus: 20-24% metoxi, 7-12% hidroxipropoxi tartalom), és a Thermo Fisher Scientific Chemicals Inc. által gyártott 100-300 kDa molekulatömegű, 349050500 cikkszámú kitozánból.

A duzzadásmérésekhez acetát-puffert ($pH = 4,5$; $I = 0,5 \text{ M}$ (ahol I az ionerősség)) és foszfát-puffert (PBS) ($pH = 7,41$, $I = 0,5 \text{ M}$) használtam. Az oldatok elkészítéséhez a nátrium-kloridot (NaCl), a kálium-kloridot (KCl), a dinátrium-hidrogén-foszfát dihidrátot ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$), a kálium-dihidrogén-foszfátot (KH_2PO_4), a nátrium-acetát trihidrátot, az ecetsavat (96%) és a sósavat (HCl; 37%) a Reanal Hungary-tól szerezte be a kutatócsoportom.

Az acetát-puffer elkészítéséhez 33,34 g nátrium-acetát trihidrátot, 22,97 g ecetsavat és 14,89 g NaCl-ot oldottam 1 liter vízben, míg a PBS elkészítéséhez 8,00 g NaCl-ot, 0,20 g KCl-ot, 1,44 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$ -ot és 0,12 g KH_2PO_4 -ot oldottam 1 liter vízben. A PBS puffer pH -ját sósavval (1 M-os) állítottam 7,41-re. A PBS oldat esetében a konvencionális recepthez képest plusz 20,46 g NaCl-ot adtam, hogy az ionerősségét az acetát-pufferével azonos értékre állítsam.

4.2. Polimer tabletták préselése

Az adhéziós és duzzadásmérésekhez három különböző polimerből, HPMC-ből, Carbopol®-ból és kitozánból készítettem tablettákat. A tabletták előállításához egy infravörös spektroszkópokhoz pasztilla előállítására alkalmas (IR) prés szerszámot alkalmaztam. A matrica belső átmérője, valamint ebből fakadóan a készített tabletták átmérője is 13 mm volt. Egy-egy tabletták elkészítéséhez 300-300 mg szilárd anyagot mértem be táramérlegen, majd ezt a matricába adagoltam. A matricát az IR prés segítségével 100 bar nyomásnak megfelelő erővel préseltem össze.

Az elkészített HPMC, Carbopol® és kitozán tabletták tömege rendre $304,9 \pm 5,4$ mg; $301,9 \pm 18,7$ mg és $310,1 \pm 14,2$ mg, míg vastagságuk $2,08 \pm 0,19$ mm; $1,82 \pm 0,07$ mm; $1,93 \pm 0,14$ mm volt. A tabletták matricából való eltávolítása után azokat patikai felhasználásra készített műanyag dobozban szobahőmérsékleten tároltam a későbbi felhasználásig.

4.3. Duzzadásmérés

Az általam készített Carbopol®, HPMC és kitozán tabletták duzzadását vizsgáltam PBS-ben és a kitozán esetében acetát-pufferben is. A duzzadásmérés megkezdése előtt analitikai mérlegen lemértem az egyes tabletták tömegét, ezután Petri csészékbe 25 ml PBS-t vagy acetát-puffert (duzzasztószer) pipettáztam, majd belehelyeztem a tablettát és elindítottam a stoppert. A vizsgálat során a duzzasztószerből kiemelt tabletták tömegét mértem 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45 és 60 perc duzzasztás után. A tömegmérések előtt a duzzasztószerrel óvatosan, szöszmentes szűrőpapírral itattam le a tabletták felszínéről.

4.4. Hidrogélek készítése fizikai úton

Első lépésben 20%-os PVA oldatot készítettem, ehhez szilárd PVA-t mértem be táramérlegen egy háromnyakú gömblombikba, majd a szükséges tömegű Millipore vizet is a lombikba mértem. A lombikot állványra szereltem, és olajfürdő segítségével 80°C -ra melegítve felső keverő segítségével kevertettem az oldatot. A melegítés során allihn visszafolyó hűtőt használtam az elpárolgó vízgőz kondenzáltatására, hogy az oldat a melegítés közben ne töményedjen. Az oldat két nap melegítve kevertetés után homogénné vált. Miután homogenizálódott az oldat, a tömegéhez képest 0,1%-nak megfelelő mennyiségű nátrium-benzoátot adtam hozzá, tartósítószerként. Miután a nátrium-benzoát kevertetés hatására feloldódott, az oldatot leszűrtem egy körülbelül fél mm fonálközű szűrőn. A szűrésre a gél állagú, teljesen fel nem oldódott PVA eltávolítása miatt volt szükség. A 20%-os PVA oldat egy részéből 15%-os koncentrációjú oldatot készítettem: további Millipore vizet adtam hozzá, majd a 20%-os oldat készítésével megegyező módon melegítve kevertettem a teljes homogenizálódásig (egy nap).

A mucin tartalmú hidrogélek prekursor oldatának előállításához először vizes mucin szuszpenziót készítettem. Táramérlegen üvegedénybe mértem be a szükséges mennyiségű mucint, majd szintén táramérlegen hozzámértem a megfelelő mennyiségű Millipore vizet. A mucin szuszpenziót 2 órán át kevertettem mágnesen keverővel, hogy a mucin részecskék egyenletes eloszlást mutassanak a diszpergáló közegben (víz). Ezután szintén táramérlegen

hozzámértem a megfelelő mennyiséget a 20%-os PVA oldatból, mely eredő szuszpenziót további 2 órán át kevertettem. Végül egy 5%-ban mucint, 10%-ban PVA-t tartalmazó vizes szuszpenziót (muc/PVA szuszpenzió) kaptam.

Az adhéziós és reológiai mérésekhez 9x9 cm négyzet belső alapterületű 4 mm magas szilikonkeretbe öntöttem a gélek prekursor oldatait. A szilikonkereteket alulról és felülről is üveglapok zárták le. A szakítóvizsgálathoz 10x10 cm alapterületű 4 mm magasságú szilikon lapokból három ISO527/2-5A szabványú próbatestek öntéséhez használható keretet stancoltam. A piskótaformájú PVA és muc/PVA hidrogél próbatestek elkészítéséhez a stancolás során kapott 10x10 cm alapterületű három próbatest formájú lyukkal rendelkező szilikon lapot használtam. Az öntőformát PVA oldattal vagy muc/PVA szuszpenzióval töltöttem meg, majd egy másik 10x10 cm üveglappal óvatosan lezártam az öntőformát. A feltöltött formákat lezárásuk után mélyhűtőbe (-20°C) helyeztem 18 órára, majd a mélyhűtőből kivéve szobahőmérsékleten (25°C) 6 órát hagytam kiolvadni a mintáimat. A gélkészítés során a 18 óra fagyasztás – 6 óra olvasztást tekintettem egy ciklusnak, a 3 ciklusos gélek esetében ezt a folyamatot háromszor ismételttem meg.

4.5. Szakítóvizsgálatok

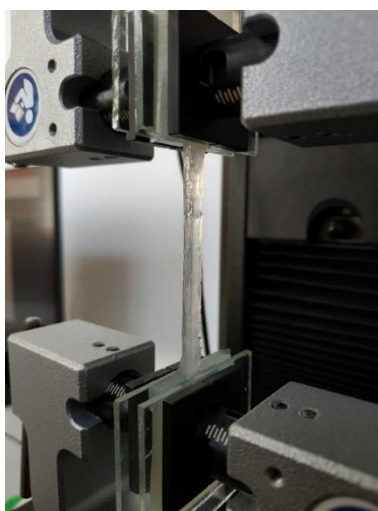
4.5.1. Szakítóvizsgálat adhéziós mérési elrendezésben

A szakítóvizsgálatokhoz adhéziós mérési elrendezésben az Instron 68SC-1 berendezést használtam, 5 cm átmérőjű nyomólapokkal és 50 N-os mérőcellával. A felső és az alsó nyomólapra is egy-egy 2x2 cm-es darab kétoldalú ragasztót ragasztottam, melyeken egy henger alakú referenciaforma segítségével megjelöltem azt a területet, ahova a géلكorongot terveztem ragasztani. Mindkét mérőfejen a megjelölt területre kis mennyiségű Na₂CO₃-at szórtam (a ragasztás során a pillanatragasztó hidrogélhez kötését gyorsító lúgos kémhatás kialakításának érdekében), majd a felső mérőfej esetében a kétoldalú ragasztón kijelölt területre 3 csepp Loctite univerzális cianoakrilát alapú pillanatragasztót cseppentettem. Erre ráhelyeztem a készített 4 mm magasságú géllapokból előzőleg lyukasztóval kivágott 15 mm átmérőjű géلكorongot. 1,5 percet vártam, míg a pillanatragasztó nagyrészt megkötött, majd az alsó és felső nyomólapokat csatlakoztattam a mechanikai tesztelő berendezéshez. Ezután az alsó mérőfejen is a kétoldalú ragasztón kijelölt területre 3 csepp pillanatragasztót cseppentettem. A felső mérőfejre rögzített géلكoronggal megközelítettem az alsó mérőfejet úgy, hogy még ne érintkezzenek, majd elindítottam a mérési programot. A mérés során a berendezés a felső mérőfejre rögzített géلكoronggal 0,1 mm/s sebességgel megközelítette az

alsó mérőfejet, amíg az erő el nem érte a 0,03 N küszöbértéket (a kutatócsoport által korábban meghatározott tapasztalati érték a kontaktus meghatározásához), majd 0,01 mm/s sebességgel hozzányomta a gél az alsó mérőfejen lévő kétoldalú ragasztón lévő pillanatragasztós részhez, amíg az erő el nem érte a 0,1 N-t (a mérési sorozathoz az intraabdominális nyomás [55] figyelembe vételével választott érték). Ekkor ezt az erőt 180 s-ig tartotta, ezalatt az idő alatt a géllkorong alsó mérőfejhez való pillanatragasztós rögzítése is megkötött, majd állandó $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességgel (a mérési sorozathoz a kutatócsoport által korábban meghatározott érték, melynél a deformáció még közel egyensúlyi, miközben a mérés mégis időhatékony [44]) a berendezés elkezdte ellentétes irányba mozgatni a felső mérőfejen lévő nyomólapot, míg a gél el nem szakadt.

4.5.2. Hagyományos szakítóvizsgálat

A szakítóvizsgálatot az Instron 68SC-1 berendezés segítségével végeztem a berendezéshez tartozó 2710-112 számú befogófejet és 50 N-os mérőcellát használva. A hidrogélek befogására egyedi technikát fejlesztettünk ki. A piskóta alakú gélpróbatest 12,5 mm széles fej részét a 4 mm magasságú szilikon keretbe fogtuk. A gél és a keretet alulról és felülről is körülbelül 2,5 cm oldalhosszúságú üveglapokkal támasztottuk meg és így helyeztük be a befogófejbe 25 mm-es réstávolsággal (**18. ábra**). A mérés során a tesztelőberendezés 0,31 mm/s-os sebességgel húzta szét a próbatestet (az alkalmazott deformációsebesség az adhézión mérési elrendezésben végzett szakítóvizsgálatok során alkalmazottal megegyező volt).



18. ábra: A szakítóvizsgálat során alkalmazott mérési elrendezés

4.6. Reológiai vizsgálatok (prekurzor oldatok, hidrogélek, tabletták)

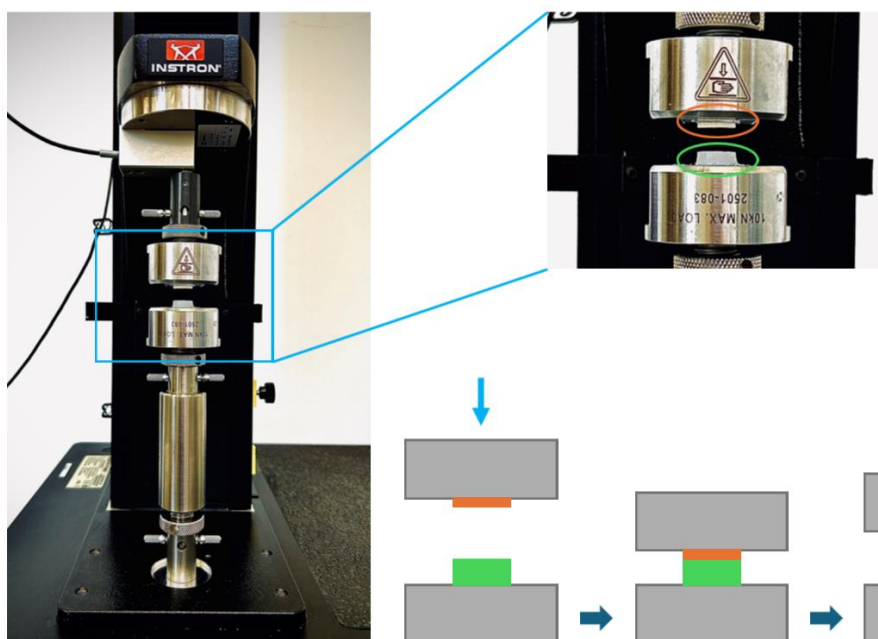
A PVA oldatok és muc/PVA diszperziók viszkozitásának mérését egy Anton Paar Physica MCR30 reométerrel végeztem, rotációs módban. A Peltier egység biztosította a hőmérséklet állandó $25,0 \pm 0,1$ °C értéken tartását. A viszkozitás mérés során az oldatok méréséhez kúp-lap elrendezést (CP-25-1 mérőfejet) használtam 0,054 mm réstávolság mellett. A mérés során először a programban 30 másodpercig 5 1/s forgási sebességű előnyírásnak tettem ki a mintákat, majd egy 60 másodperces várakozási fázis következett. Ezután 10 s-ig rögzítve egy pontot, 10 adatpontot felvéve dekádanként 1-1000 1/s-ig változtattam a nyírási sebességet, miközben a program kiszámította a detektált nyomatéből az aktuális nyírási sebességhez tartozó viszkozitást.

A hidrogélek és a duzzasztott polimer tabletták jellemzésére szolgáló reológiai vizsgálatokat oszcillációs módban végeztem, szintén 25 °C-on. A mérések során lap-lap elrendezést (PP-25 mérőfejet) használtam. 1 %-os deformáció mellett a mérési programban 500-0,05 rad/s tartományon változtattam a frekvenciát. A program nagyságrendenként 5 adatpontot vett fel. A hidrogélek méréséhez a 9x9 cm alapterületű 4 mm magasságú gélből 25 mm átmérőjű kör alapterületű hengereket vágtam ki, ügyelve arra, hogy az adott területen ne legyen buborék. Minden esetben 2,8 mm-es réstávolságot alkalmaztam a gélek befogásánál. A duzzasztott tabletták reológiai jellemzése során a duzzasztott tablettát a mérőfej középpontja alá pozicionáltam. A duzzasztott Carbopol® tablettákat 3 mm, a HPMC tablettákat 3,8 mm, még a kitozán tablettákat 3,9 mm réstávolsággal fogtam be.

4.7. Tapadási mérések húzási módban

A készített 4 mm vastagságú hidrogélek hagyományos adhézios mérését szintén az Instron 68SC-1 berendezéssel és az 50 N-os merőcellával végeztem. Az adhézios mérésekhez a géllapból 14 mm átmérőjű géllorongot vágtam ki lyukasztó segítségével, melyeket a 4.5.1. fejezetben (Szakítóvizsgálat adhézios mérési elrendezésben) bemutatottakhoz hasonlóan rögzítettem, azzal a különbséggel, hogy a hidrogélt a leírt módon, most az alsó mérőfejhez rögzítettem, illetve hidrogél rögzítésével megegyező technikával (pillanatragaszóval) a felső mérőfejhez egy polimer tablettát (HPMC, Carbopol®, vagy kitozán) rögzítettem. A pillanatragasztós ragasztások után legalább 1,5 percet vártam, hogy a pillanatragasztó megszilárduljon. A mérés során a berendezés a felső mérőfejjel 0,1 mm/s sebességgel megközelítette az alsó mérőfejre rögzített gél addig, amíg az erő el nem érte a 0,03 N küszöböt, majd 0,01 mm/s sebességgel belenyomta a tablettát a gélbe, amíg az erő el nem

érte a 0,1 N-t. Ekkor ezt az erőt 60 s-ig tartotta, majd állandó $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s szét húzási sebességgel a berendezés elkezdte ellentétes irányba mozgatni a mérőfejen lévő felső nyomólapot, így eltávolította a gél felszínéről a tablettát (**19. ábra**). Az adhéziós tesztek során minden esetben három párhuzamos mérést végeztem.



19. ábra: Az adhéziós mérések során alkalmazott mérési elrendezés, a hidrogélt zölddel és a tablettát narancssárgával jelezve

Az egytengelyű mechanikai vizsgálatok során a mérőberendezés az erőt (F) detektálta a próbatest megnyúlásának (Δl) függvényében, azonban a kiértékelés során ezeket az értékeket átszámítottam (**1. és 2. egyenletek**), feszültség (σ) – deformáció (ε) görbéket ábrázoltam.

$$\sigma \text{ [kPa]} = \frac{F \text{ [N]}}{A \text{ [mm}^2] \cdot 1000}$$

(1. egyenlet)

$$\varepsilon [-] = \frac{\Delta l \text{ [mm]}}{L_0 \text{ [mm]}}$$

(2. egyenlet)

ahol $A \text{ [mm}^2]$ a kontakt (jelen esetben a tabletta) felület, $L_0 \text{ [mm]}$ pedig a hidrogél kezdeti vastagsága.

Az adhéziós kapcsolat jellemzésére a σ - ε görbe alatti terület integrálásából kapott szívósságot [kPa], a görbe minimumához rendelhető elválási feszültséget (σ_{max}) [kPa], a maximális

deformációt (ε_{max}) [-], valamint a görbe kezdeti szakaszára illesztett egyenes meredekségéből meghatározott modulust [kPa] használtam.

4.8. Rotációs adhéziós mérések

A rotációs adhéziós mérésekhez is az Anton Paar Physica MCR301 reométert alkalmaztam rotációs módban. A Peltier egység biztosította a hőmérséklet állandó $25,0 \pm 0,1$ °C értéken tartását. A mérések során lap-lap elrendezést (PP-25 mérőfejet) használtam. A mérés megkezdése előtt a reométer talapzatára és a mérőfejre kétoldalú ragasztót helyeztem. A mérőfej középpontja köré kijelöltem azt a területet, ahova a tablettát szerettem volna ragasztani, majd ugyanezt a területet egy, a tablettával megegyező átmérőjű, henger alakú referenciaforma segítségével a reométer talapzatán lévő kétoldalú ragasztón is megjelöltem. Ezután mindkét megjelölt területre kis mennyiségű Na_2CO_3 -at szórtam és 3-3 csepp pillanatragasztót cseppentettem rá. A mérőfejre a vizsgált polimer tablettát (HPMC, Carbopol®, vagy kitozán), a berendezés talapzatára a hidrogélt ragasztottam. (A csak géllal végzett mérések során a gélt a mérőfejre ragasztottam, majd a mérőfejet lefelé mozgatva a talapzatra cseppentett pillanatragasztóba nyomtam.) Legalább 1,5 percet vártam, hogy a pillanatragasztós rögzítések megkössenek, majd a felső mérőfejet lefelé mozgatva a gél-tabletta rendszert olyan réstávolsággal fogtam be, hogy a kialakult normál erő 0,1-0,25 N között legyen. Ezután elindítottam a mérési programot. A mérési program egy 60 másodperces tartási szakasszal kezdődött (a húzási módban végzett tapadási mérések során alkalmazottal megegyezően), majd a 4 mm-es gélhez tartozó 0,0125 1/s (a szakító vizsgálatok és a húzási módban végzett tapadási mérések során alkalmazottal megegyező) deformáció sebességgel (0,073 rpm) elkezdte a tablettá-gél rendszert nyírni, miközben másodpercenként rögzített adatpontot. A nyírási program leállítása után a reométer mérőfejének eltávolításakor húzó módban mértem a megmaradt tapadást (adhéziót). A mérési program megegyezett az Instron berendezéssel alkalmazott egytengelyű nyújtásával (4.7. fejezet). A reométer a függőleges távolságot és normál erőt mérte, miközben a tablettá-gél kontaktus megszüntetéséhez a felső mérőfejet $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességgel mozgatta másodpercenkénti adatpont rögzítés mellett.

Az ismételt rotációs adhéziós mérések során az előbb ismertetett módon összeállítottam a tablettá-gél rendszert, majd elindítottam a mérési programot. A kezdeti tartási szakasz után 11 percig tettem ki a gélt nyírásnak, majd visszaállt mérőfej a kezdeti pozícióba (nyírási feszültségrelaxációt követően) és egy 120 másodperces tartási szakasz következett, mely után

újabb 11 percig tartó nyírási szakasz következett. A mérés során egymást követő három alkalommal tettem ki nyírásnak a tabletta-gél rendszert. Végül a 4.8. fejezetben ismertetett módon, a maradó tapadás mérése mellett, megszüntettem a tabletta-gél kontaktust.

4.9. Oszcillációs adhéziós mérések

Az oszcillációs adhéziós mérésekhez szintén az Anton Paar Physica MCR30 reométert alkalmaztam oszcillációs módban. A Peltier egység biztosította a hőmérséklet állandó $25,0 \pm 0,1$ °C értéken tartását. A mérések során lap-lap elrendezést (PP-25 mérőfejet) használtam. A mérési elrendezést a 4.8. fejezetben bemutatott módon állítottam össze, a tabletta-gél rendszer befogásánál a mérőfejet úgy pozicionáltam, hogy a normál erő 0,1-0,25 N közötti értéket vegyen fel. A határfelületek érintkeztetése után elindítottam a mérési programot, mely első lépése itt is egy 60 másodperces tartási szakasz volt. Ezután a tabletta-gél rendszert állandó 1,000 rad/s (készüléken alkalmazott standard érték) vagy 0,0785 rad/s (a húzási módban végzett tapadási mérések során alkalmazott deformációsebességből számolt) frekvenciájú az **2. táblázatban** bemutatott diszkrét lépésekben egyre növekvő amplitúdójú, így növekvő deformációt eredményező, oszcillációs nyírásnak tettem ki.

2. táblázat: Az oszcillációs adhéziós mérési program lépései

	1. lépés	2. lépés	3. lépés	4. lépés	5. lépés	6. lépés	7. lépés	8. lépés	9. lépés
Időtartam [s]	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Deformáció [%]	0	1	5	10	50	100	500	1000	1
Kitérés szöge [°]	0	0,1834	0,9168	1,834	9,168	18,34	91,68	183,4	0,1834

A mérési program lefutása után a tabletta-gél kontaktus megszüntetését a 4.8. fejezetben bemutatott módon végeztem.

A különböző adhéziós mérések paramétereinek összefoglalását tartalmazza a **3. táblázat**. A húzási tapadási (egy tengelyű nyújtással történő szétválasztást alkalmazó) adhéziós mérés mérési programja, valamint az alkalmazott próbatestek geometriája az Instron szakítóberendezés és az Anton Paar reométer készülékek alkalmazása esetében megegyeztek.

3. táblázat: A különböző adhéziós mérések során alkalmazott mérési paraméterek összefoglalása

	Kontakt felület	Kontakt idő	Kontakt erő	Deformáció sebesség	Fordulatszám
Mérési típusa	[mm ²]	[s]	[N]	[1/s]	[1/min]
Húzási tapadási adhéziós	132,7	60	0,1-0,2	0,0125	-
Rotációs adhéziós	132,7	60	0,1-0,25	0,0125	0,0735
Oscillációs adhéziós	132,7	60	0,1-0,25	10,21	1,000

5. Eredmények és kiértékelésük

5.1. A készített polimer tabletták tulajdonságai

A készített hidrogélek átfogó jellemzéséhez három lényegesen eltérő tapadási tulajdonságokkal rendelkező polimert választottam tablettá alapanyagként, hiszen az eltérő szerkezettel rendelkező referencia tablettákkal végzett adhéziós mérések átfogóbb képet adnak a hidrogélek adhéziós tulajdonságairól. Az egyik kiválasztott polimer a Carbopol® Ultrez 10 NF (a továbbiakban csak Carbopol®), ami egy enyhén térhálós poliakrilsav. Erősen hidrofíl karakterű, nagy mennyiségű víz felvételére képes, ami az adhéziós folyamat során elősegíti a polimerláncok áthurkolódását, ezáltal az adhézió kialakulását. A Carbopol®-t a szakirodalomban kiemelkedően jó mukoadhezívnek tartják [3], [56]. A másik kiválasztott mukoadhezív polimer a Benecel™ K15M PH CR típusú hidroxipropil-metilcellulóz (a továbbiakban csak HPMC). A széleskörben alkalmazott HPMC a szakirodalom szerint egy kevésbé erős adhezív, mint a Carbopol® [3]. Ez a polimer neutrális karakterével és nem térhálós szerkezetével magyarázható, a belőle készült tablettá a duzzadás mellett lassú oldódásra lehet képes. A két említett polimer egyike esetén sem várhatunk specifikus vonzó kölcsönhatásokat a mucinnal, szemben a harmadik vizsgált polimerrel, amely a tág *pH* tartományon pozitív töltéssel rendelkező kitozán [11], [24]. A kitozán alkalmazása során különösen érdekes a közte és a karboxilcsoportokat tartalmazó mucin közötti esetleges vonzó elektrosztatikus kölcsönhatások hatását tanulmányozni a mucint tartalmazó és nem tartalmazó hidrogéleken elérhető adhézió erősségére. A készített tabletták homogének voltak, tárolásuk során permanensnek bizonyultak.

5.1.1. Duzzadásmérés eredményei

Az adhéziós kontaktus kialakításakor a tabletták szoros kapcsolatba kerülnek a jelentős víztartalmú hidrogélekkel, melynek következtében megduzzadnak, így duzzadási tulajdonságaik tanulmányozása elősegítheti a fellépő adhéziós mechanizmusok értelmezését.

A készített HPMC, Carbopol® és kitozán tabletták duzzadását vizsgáltam PBS-ben 1; 3; 5; 10; 15; 30; 45 és 60 perc duzzasztás után. A HPMC és Carbopol® tabletták a PBS-ben 1 perc duzzasztás után is elkezdtek láthatóan duzzadni, a tabletták szilárd magja körül géles réteg kezdett kialakulni, mely a vizsgálat során végig fokozatosan növekedett.

A kitozán tabletták térfogata jelentősen megnövekedett a PBS-ben való duzzasztás során 1 perc után, majd a tabletták fokozatosan elkezdtek dezintegrálódni (kisebb darabokra szétesni).

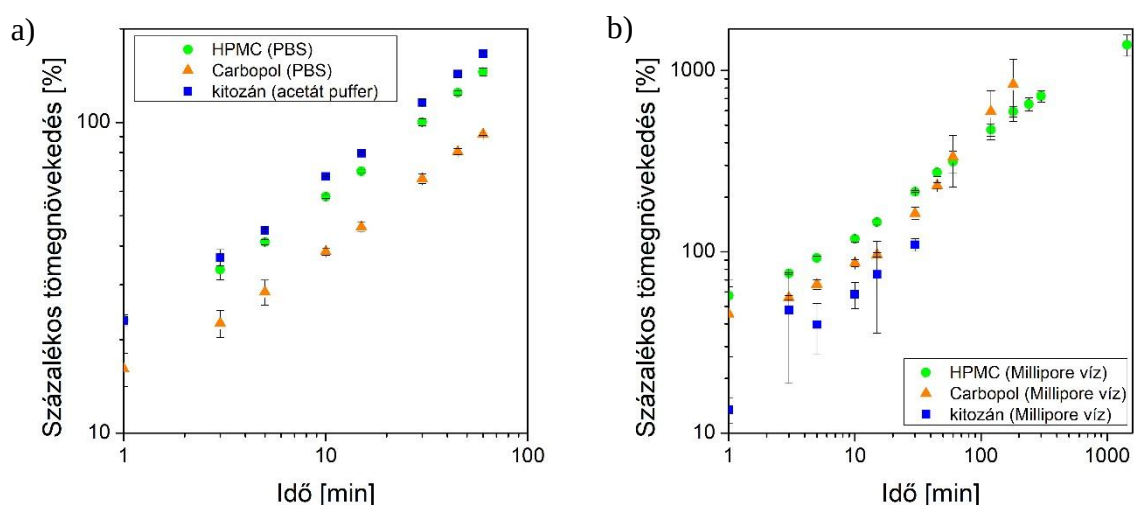
3 perc duzzasztás után már nem lehetett a duzzasztó közegből a tabletta összes darabját kiemelni, mely így a duzzasztott tabletta tömegmérésének számottevő hibáját okozhatta, így nem tudtam tovább folytatni ezeknek a tablettáknak a duzzadásmérését.

Ezt követően a kitozán tabletták duzzadás vizsgálatát acetát-pufferben is szerettem volna megismételni. A kitozán pK_a értéke 6,39-6,51 közötti (a molekulatömegtől függően) [57], így az acetát-puffer ($pH = 4,5$) által biztosított közegben jelentősrészt protonált állapotban van jelen. Protonált állapotban, elvárásainknak megfelelően, a duzzadás vizsgálat során a tabletta nem esett szét a PBS-ben tapasztalthoz hasonlóan (a PBS pH -ja 7,41, mely pH -n a kitozán inkább deprotonált formában van jelen), hanem körülötte géles réteg jött létre. Ez alapján megállapítható, hogy a kitozán protonált formában jobb duzzadási tulajdonságokkal rendelkezik, mint deprotonált formában.

A három tabletta duzzadásvizsgálatának eredményeit (HPMC (PBS), Carbopol® (PBS), kitozán (acetát-puffer)) a **20. a) ábra** szemlélteti. Az eredmények alapján a kitozán tabletták duzzadtak a legnagyobb mértékben, valamint közel hasonló mértékű duzzadást tapasztaltam a HPMC tabletták esetében is. A Carbopol® tabletták a kitozán és HPMC tablettákhoz képest viszonyítva mérsékeltebb duzzadást mutattak, azonban a Carbopol® tabletták tömege is 60 perc duzzasztás után kb. kétszeresére nőtt, mely igen jelentős, tehát mindhárom tabletta alapanyagból előállított tabletták jelentős és gyors duzzadást mutattak. Látható, hogy log-log skálán ábrázolva a százalékos tömegnövekedés és az idő közötti összefüggés közel lineáris viselkedést mutat mindhárom tabletta esetében; a felvett adatpontokra egyenest illesztettem. Mindegyik tabletta típus esetében az egyenes igen jó illeszkedést mutat (**4. táblázat**), tehát az illesztett lineáris modell adekvátnak tekinthető, valamint a görbék meredeksége jó közelítéssel 0,5 [-], ami gyökös, vélhetően diffúzió-kontrollált összefüggést jelent a két paraméter között.

A 13 mm átmérőjű lapos tabletták duzzadásmérésének eredményeit korábban 8 mm átmérőjű lapos tabletták – puffer helyett – Millipore vízben való duzzasztása során kapott eredményekkel hasonlítottam össze (**20. a) és b) ábrák**). Ezen mérések során a kitozán tabletták a Millipore vízben való duzzasztás során 30 perc duzzasztás után estek csak szét (a jelenlegi mérés során PBS-ben tapasztalt kevesebb, mint 3 perccel ellentétben). Ez feltehetően azzal magyarázható, hogy a Millipore víz pH -ja 5-6 körüli, így a kitozán részlegesen protonálódhatott a vizsgálat során. Megállapítható, hogy míg a HPMC és Carbopol® tabletták lényegesen jobban, addig a kitozán tabletták egyértelműen kevésbé duzzadtak Millipore vízben, mint PBS-ben vagy acetát-pufferben (eltérő skálák). Az adatpontokra ebben az esetben is egyenest illesztettem (**4. táblázat**). A Carbopol® tabletták esetében az illesztés pontossága valamivel rosszabb, mint a HPMC és kitozán tabletták esetében ($R^2 \sim 0,99$),

azonban az illesztésre az $R^2 = 0,922$, ami még meglehetősen jónak számít. A 13 és 8 mm átmérőjű lapos tabletták vizsgálata során a különböző duzzasztó szer alkalmazása esetében illesztett görbék meredeksége igen hasonló, 0,5 [-] értékhez közeli. A legnagyobb eltérés a kitozán esetében tapasztalható ($\sim 0,1$ [-]). A meredekségben való nagyobb eltérésnek magyarázata feltehetően az, hogy míg a Millipore víz pH -ján a kitozán vegyesen van jelen protonált és deprotonált állapotban, addig az acetát-puffer által biztosított 4,5-ös pH -n a kitozán nagymértékben protonált. Ez alapján és a kitozán tabletták PBS-ben és acetát-pufferben tapasztalt jelentősen eltérő duzzadási tulajdonságai alapján, elmondható, hogy a kitozán tabletták duzzadási tulajdonságaira a pH jelentős hatással van.



20. ábra: Duzzadásmérés eredményei, a): $d = 13$ mm tabletták, b): $d = 8$ mm átmérőjű tabletták

4. táblázat: A 20. ábrán szereplő görbékre illesztett egyenesek paraméterei

	20. a) ábra		20. b) ábra	
Tabletta típusa	Meredekség [-]	R^2 [-]	Meredekség [-]	R^2 [-]
HPMC	0,46 (PBS)	0,989	0,47 (víz)	0,995
Carbopol®	0,48 (PBS)	0,997	0,49 (víz)	0,922
kitozán	0,50 (acetát-p.)	0,993	0,61 (víz)	0,995

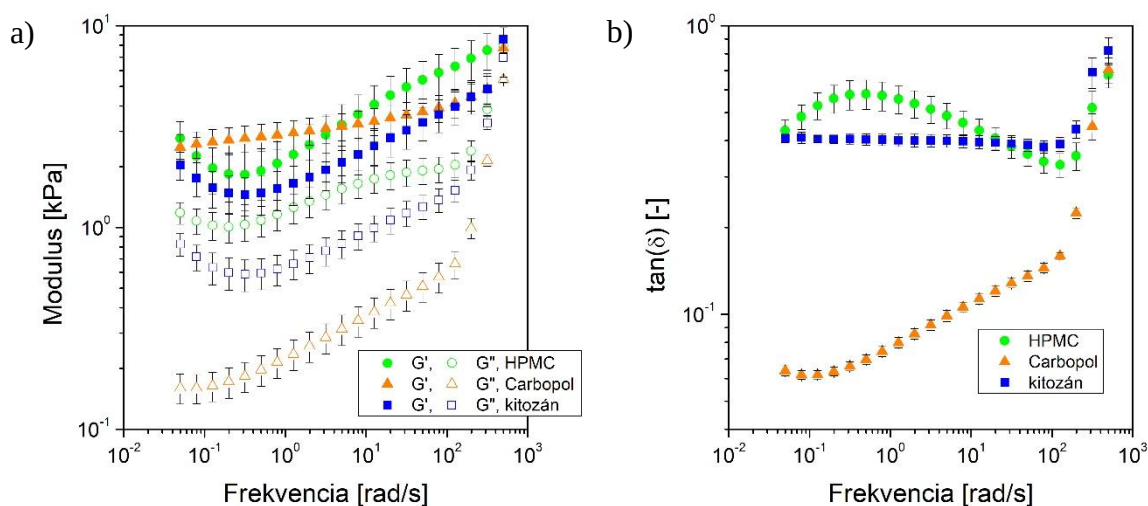
Az adhézios folyamatban releváns, duzzadt tabletták mechanikai viselkedésének megismerésére a 60 perces duzzasztott tabletták tulajdonságait oszcillációs reológiai mérésekkel vizsgáltam (21. ábra). A vizsgált frekvencia tartományon mindhárom tablettatípus esetében, az anyag elasztikus karakterét jellemző, tárolási modulus (G') nagyobb értékeket vett fel, mint a viszkózus karaktert jellemző, veszteségi modulus (G''), ami definíció szerint a gél állapotra jellemző (21. a) ábra). A vizsgált duzzasztott tabletták merevsége (G') közel hasonló tartományon belül változott a frekvencia függvényében. A HPMC és kitozán

tabletták esetében a G' és a G'' erősebb frekvenciafüggést mutatott, kezdetben a frekvencia csökkenésével mindkettő értéke csökkent, majd a frekvencia további csökkentése a G' és G'' növekedését okozta. A Carbopol® tabletták esetében a G' és a G'' a frekvencia csökkenésével folyamatosan, de az előző két tablettához képest kisebb mértékben csökkent a vizsgált tartományon, a G' lényegesen nagyobb értékeket vett fel, mint a G'' , ami a géles rész szabályosabb térháló szerkezetére utal.

A HPMC és a kitozán lineáris polimerek, melyek a duzzadás során kialakult szerkezetének esetleges térhálósága mérsékeltebb, mint a térhálós Carbopol® esetében tapasztalható, emiatt mutathat a G' és G'' lényegesen nagyobb frekvenciafüggést a HPMC és kitozán tabletták esetében, mint a duzzasztott Carbopol® tabletták mérése során.

A viszkoelasztikus tulajdonságokat jellemző $\tan(\delta)$ érték (G''/G') alapján látható **(21. b) ábra)**, hogy a HPMC tabletták viszkoelasztikus tulajdonságai jelentős frekvenciafüggést mutatnak. A kitozán tabletták esetében a $\tan(\delta)$ által felvett értékek hasonlóak, mint a HPMC esetében tapasztaltak, azonban közel frekvenciafüggetlen viselkedést mutatnak. A Carbopol® tabletták vizsgálata során kapott $\tan(\delta)$ értékek látványosan csökkennek a kisebb frekvenciák felé haladva.

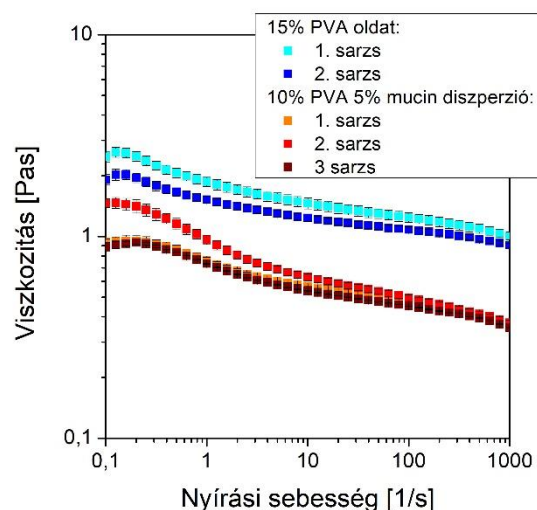
A vizsgált tabletták már perces tartományon is jelentős duzzadást mutatnak, mely az adhézión mérések szempontjából (a tabletta perces nagyságrendű ideig szoros kontaktusba lép a magas víztartalmú hidrogélekkel) már releváns. Bár a duzzadási tulajdonságai a három kiválasztott polimernek egészen hasonlóak, addig a reológiai vizsgálat eredményei alapján is látható, hogy a különböző alapanyagból készült duzzadt tabletták eltérő mechanikai viselkedést mutatnak, mely a szerkezeti tulajdonságaik eltérőségével magyarázható. A duzzasztott tabletták eltérő mechanikai viselkedése és viszkoelasztikussága miatt is az várható, hogy a különböző polimerből előállított tabletták adhézión tulajdonságai eltérőek lesznek.



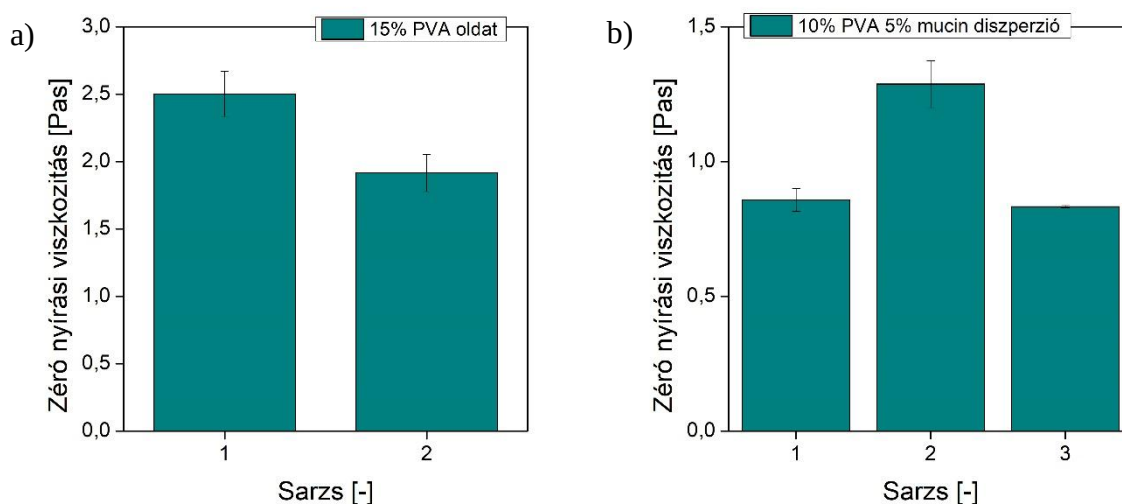
21. ábra: Duzzasztott Carbopol®, HPMC és kitozán tabletták reológiai vizsgálatának eredményei a): G' , G'' b): $\tan(\delta)$

5.2. PVA és muc/PVA oldatok viszkozitásának összehasonlítása

A hidrogélek elkészítéséhez először 15% PVA tartalmú vizes oldatokat és 10% PVA – 5% (muc/PVA) mucin tartalmú vizes diszperziókat készítettem. A prekursor oldatok és diszperziók viszkozitásának jellemzésére és előállításuk reprodukálhatóságának ellenőrzésére rotációs viszkozitás méréseket végeztem rajtuk. A viszkozitás mérés során felvett görbék alapján látható, hogy a vizsgált minták szerkezeti viszkozitást mutatnak (22. ábra). A PVA oldat és a muc/PVA diszperzió viszkozitásának összehasonlítására a viszkozitás görbék kezdeti szakaszára (első 5 adatpont) illesztett egyenes zero nyírási sebességre való extrapolációjával kapott zero nyírási viszkozitás értéket használtam (23. ábra). A PVA oldatok esetében tapasztalt zero nyírási viszkozitás értékek közötti különbségek szakmai szempontból elhanyagolhatóak (23. a) ábra). A muc/PVA diszperziók esetében a 2. sarzs minta zero nyírási viszkozitása valamivel nagyobb, mint az 1. és 3. sarzsoké (23. b) ábra). A muc/PVA diszperziók stabilitása nem olyan jó, a három sarzsából származó mintákat egyidőben mértem le, így a diszperziókat kevertetnem kellett mérés előtt, hogy újra egyenletesen diszpergálódjanak bennük a mucin részecskék. Az elkészítésük óta eltelt idő befolyásolhatta minőségüket, ez okozhatja a zero nyírási viszkozítások közötti különbségeket. A 23. a) és b) ábrákat összehasonlítva elmondható, hogy azonos összpólimer koncentráció mellett a mucin jelenléte a diszperziók viszkozitásának csökkenését okozza.



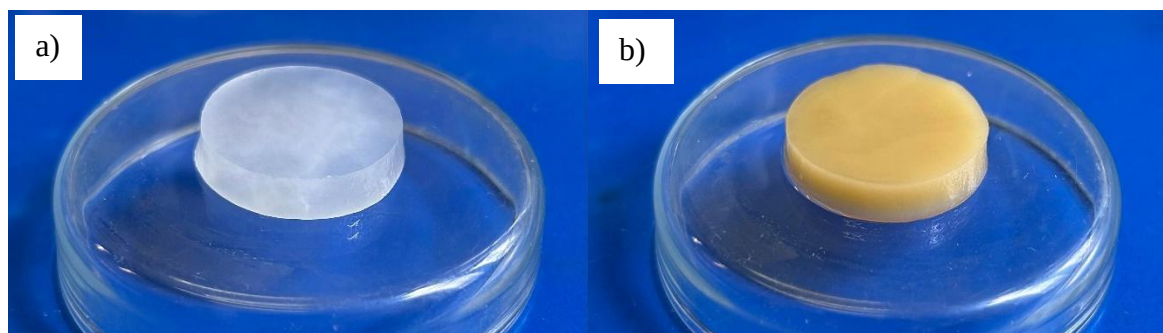
22. ábra: A PVA oldatok és muc/PVA diszperziók viszkozitás mérés során felvett görbék



23. ábra: Zéró nyírási viszkozítások, a): PVA oldatok és b): muc/PVA diszperziók

5.3. A PVA és muc/PVA hidrogélek összehasonlítása, reprodukálhatóság jellemzése

Az előző részben karakterizált prekursor oldatokból sikerrel állítottam elő fizikailag, fagyasztás-olvasztás módszerrel, kémiai keresztkötő alkalmazása nélkül térhálósított PVA és mucin tartalmú PVA hidrogéleket. Az elkészült gélek a vizsgálatok ideje és körülményei, valamint a tárolás során is stabilnak bizonyultak (24. ábra). A gélek előállításának reprodukálhatóságának jellemzésére három sarzs PVA és muc/PVA hidrogélt állítottam elő időben egymás után.



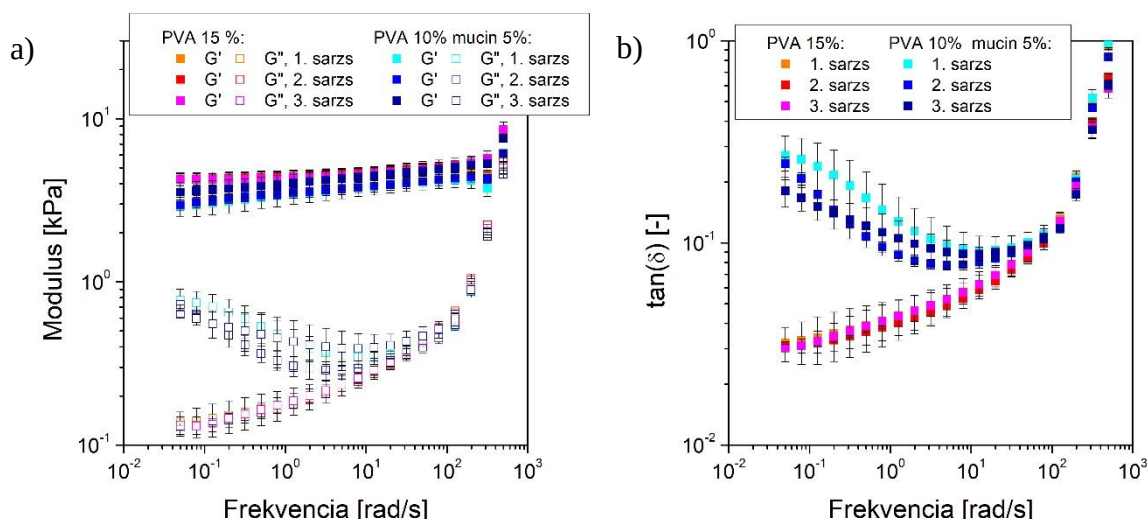
24. ábra: A készített fizikailag térhálósított a): PVA és b): muc/PVA hidrogélek

A készített hidrogéleket oszcillációs reológiai vizsgálattal jellemeztem (25. a) és b) ábrák). Az eredmények alapján látható, hogy a G' lényegesen nagyobb értékeket vett fel a teljes vizsgált frekvencia tartományon (25. a) ábra), mint a G'' , ami az elasztikus karakter túlsúlyára utal a rendszerben, a minták gél állapotban vannak. A PVA és muc/PVA gélek esetében a G' hasonló értékeket vett fel, azonban míg a PVA gélek esetében a vizsgált frekvencia tartományon végig közel konstans, a muc/PVA gélek esetében frekvenciafüggést mutat. A G'' mindkét gél típus esetében nagyobb mértékű frekvenciafüggést mutat, mint a G' , mely azzal magyarázható, hogy nagyobb frekvenciák esetében a szegmensek nem tudnak kellő gyorsasággal alkalmazkodni az alkalmazott frekvenciához. A PVA gélek esetében kis frekvenciákon, ahol a rövid életű fizikai kapcsolódások megszűnése már gyorsabb, mint a frekvencia, G'' nullához tart, a gél tisztán elasztikus viselkedést mutat. A muc/PVA géleken mért G'' érték a frekvencia függvényében minimumos lefutású, a PVA géleken mértől jelentősen eltérő, tehát a mucin beépítésének a gél viszkózus tulajdonságaira láthatóan nagyobb hatása volt, mint a merevségére. A gélek viszkoelasztikus tulajdonságait jellemző $\tan(\delta)$ érték a PVA gélek esetében a frekvencia csökkenésével végig monoton csökken, míg a muc/PVA gélek esetében minimumos lefutást mutat (25. b) ábra), ami szintén a két gél viszkoelasztikus tulajdonságainak különbözőségét mutatja. Feltételezhető, hogy a mucin hozzáadása részben gátolta a PVA oldatban a mikrokristallitos szerkezet kialakulását, amely kevésbé szabályos fizikai térháló kialakulását okozta.

A 25. ábra alapján látható, hogy az azonos típusú hidrogélből előállított különböző sarzsok között nem tapasztalható jelentősnek tűnő különbség, azonban ezt szerettem volna statisztikailag is igazolni. A készített hidrogélek G' , G'' és $\tan(\delta)$ értékein 4 kiválasztott frekvencia értéken hierarchikus ANOVA vizsgálatot végeztem, a hidrogél faktort 2 szintes rögzített faktornak állítottam be, míg a sarzs faktort a hidrogél faktorba ágyazott 3 szintes random faktornak választottam (5. táblázat, a részletes statisztikai adatok és az ezekhez

tartozó feltételek ellenőrzését bemutató diagramok a Függelék 1., 2. és 3. táblázatokban és 1., 2. és 3. ábrákon szerepelnek). Az alkalmazott statisztikai elemzés eredményei alapján statisztikailag is igazolhattam a PVA és a muc/PVA hidrogélek közötti különbségeket.

A statisztikai elemzés eredményei alapján látható, hogy a sarzs faktor esetében $p > 0,05$, tehát a mért értékekben nem okozott többletingadozást az, hogy a géleket 3 különböző sarzsból állítottam elő. A PVA és muc/PVA hidrogélek különbségét is igazoltam statisztikailag is, egy vizsgált frekvenciaérték kivételével ($G'(50 \text{ rad/s})$ és $G''(50 \text{ rad/s})$) a G' , G'' és $\tan(\delta)$ értékek között statisztikailag jelentős eltérést okozott a hidrogél típusa. Míg a G'' és a $\tan(\delta)$ érték esetében a statisztikailag releváns különbség a két gél esetében várható volt, a G' esetében a szórás sávok miatt ez nem feltételül volt egyértelmű, a vizsgálat azonban bebizonyította, hogy a muc/PVA gélek esetében a G' (a frekvencia függés miatt) a kisebb frekvenciák felé haladva statisztikailag szignifikánsan különbözik a PVA géleken mérttől.



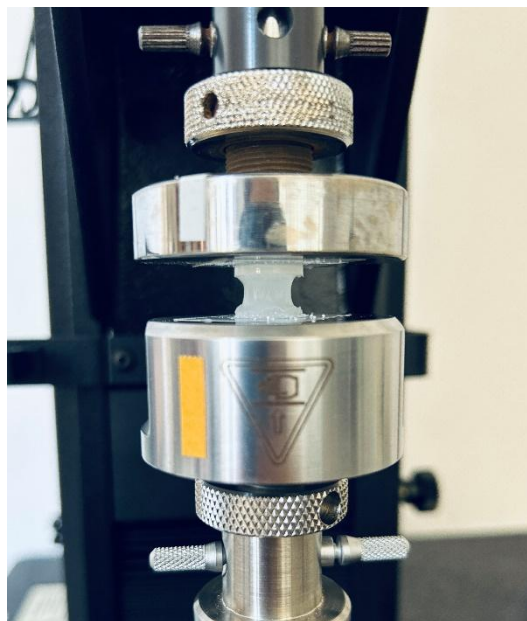
25. ábra: A készített PVA és muc/PVA hidrogélek minősítése, a): G' , G'' és b): $\tan(\delta)$

5. táblázat: A reológiai mérések eredményeinek statisztikai elemzése 5%-os szignifikancia szinten, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

Hierarchikus ANOVA						
	p -értékek					
	G'		G''		$\tan(\delta)$	
Frekvencia [rad/s]	hidrogél	sarzs (hidrogél)	hidrogél	sarzs (hidrogél)	hidrogél	sarzs (hidrogél)
50	0,07587	0,48774	0,86624	0,30867	0,00498	0,92209
5	0,03700	0,55383	0,01735	0,46797	0,00240	0,64679
0,5	0,01334	0,57354	0,00334	0,45553	0,00701	0,29839
0,05	0,00046	0,37909	0,00018	0,20343	0,00225	0,10866

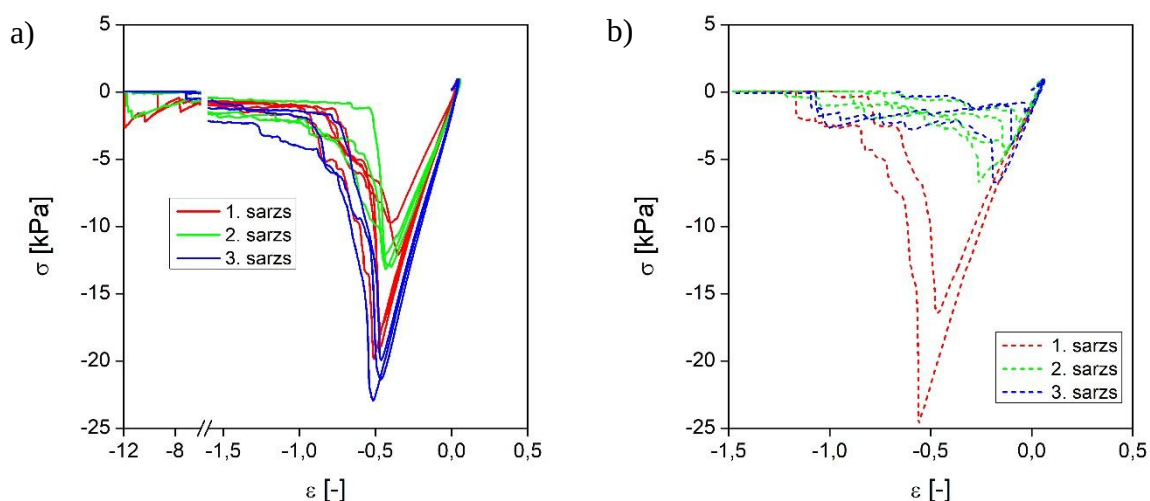
5.4. A készített fizikai hidrogélek szakítószilárdságának jellemzése

A készített hidrogélek mechanikai tulajdonságainak jellemzéséhez először az adhéziós vizsgálatokkal megegyező mérési elrendezésben és azonos hidrogél próbatest geometriákkal végeztem szakítóvizsgálatokat (**26. ábra**). A szakítóvizsgálatok során a gélek rögzítéséhez szükséges összenyomási szakasz során kialakult feszültséget vettem a pozitív irányúnak, így a szakítás során mért feszültség negatív előjelűnek adódott (**27. ábra**). A nyers görbéket szemléltető diagramokon az összenyomási szakaszban mért feszültség-deformáció adatpárokat is feltüntettem, mivel a teljes görbe tanulmányozása informatívabb lehet, mint csak bizonyos tartományaié. A PVA gélek esetében a hidrogél mérőfejekhez való ragasztása sikeresnek bizonyult, a szakítóvizsgálat során láthatóan a gél tömbi részéről indult a tönkremenetel, amit fibrillációs jelenségek (a minimum pont után a feszültség fűrészfogas lefutást mutat, lassan áll be értéke nullára) és a gél teljes elszakadása követett (**27. a) ábra**). A gél jelentős szakadási nyúlást mutatott, erre utal az is, hogy a feszültség lényegesen nagyobb mértékű deformációnál érte el a nulla körüli értéket, mint a muc/PVA gélek esetében. A szakítógörbék kiértékelése alapján látható (**28. ábra**), hogy az 1. és 3. sarzs esetében a mért szakítószilárdság értékek szórássávjai átfednek, a mért értékek nem különböznek jelentősen. Ezekhez képest a 2. sarzs esetében mért szakítószilárdság valamivel kisebbnek bizonyult. A mérés bizonytalanságát számos tényező növeli, pl. a gélek rögzítésének sikeressége közötti esetleges különbségek, így az 1. és 3. sarzsok, valamint a 2. sarzs közötti különbség szakmailag a mérés ismételhetőségének hibájaként elfogadható.

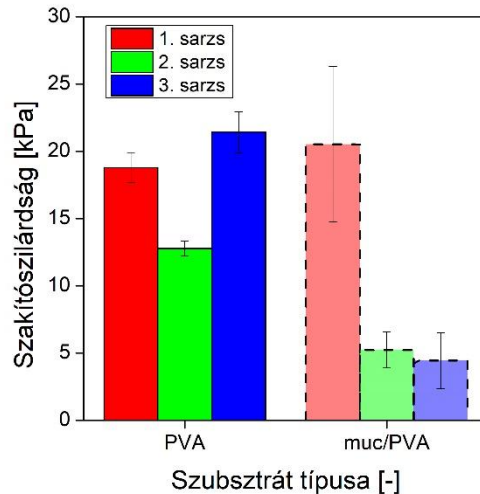


26. ábra: A hidrogélek szakítószilárdságának vizsgálata az adhéziós vizsgálatokkal megegyező mérési elrendezésben és azonos hidrogél próbatest geometriákkal

A muc/PVA gélek vizsgálata során a szakadás a hidrogél alsó mérőfejhez történő ragasztásához igen közel következett be, az elválás után az alsó mérőfejen szinte alig, vagy egyáltalán nem volt felfedezhető hidrogél maradvány (a muc/PVA hidrogélek jellegzetes sárga színe miatt ez vizuálisan érzékelhető lenne). Ezen kívül megfigyelhető, hogy igen eltérő értékeket mértem a különböző sarzsok és a párhuzamos mérések alkalmával is (27. és 28. ábrák). A két tényező következtében kijelenthető, hogy a mucin tartalmú gél rögzítésére alkalmazott megoldás nem volt megfelelő (ez a mucin csúsztató hatásával magyarázható valószínűleg), a szakító mérések alkalmával feltehetőleg a muc/PVA hidrogélek ragasztással való rögzítésének erősségét sikerült vizsgálnom. Az eredmények erős szórása a gélek ragasztása során esetlegesen kialakult hibahelyek okozta gyenge pontokkal magyarázható.



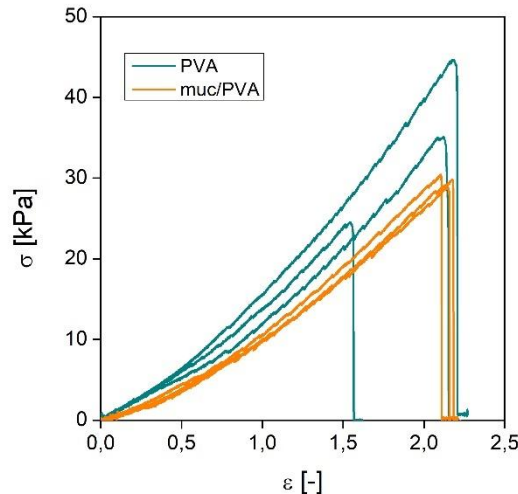
27. ábra: Szakítógörbék, a) PVA hidrogél, b) muc/PVA hidrogél, szaggatott vonal: nem megfelelő gél rögzítés mellett mért adatok



28. ábra: 3 ciklusos PVA és muc/PVA hidrogélek szakítószilárdsága, szaggatott vonal: nem megfelelő gél rögzítés mellett mért adatok

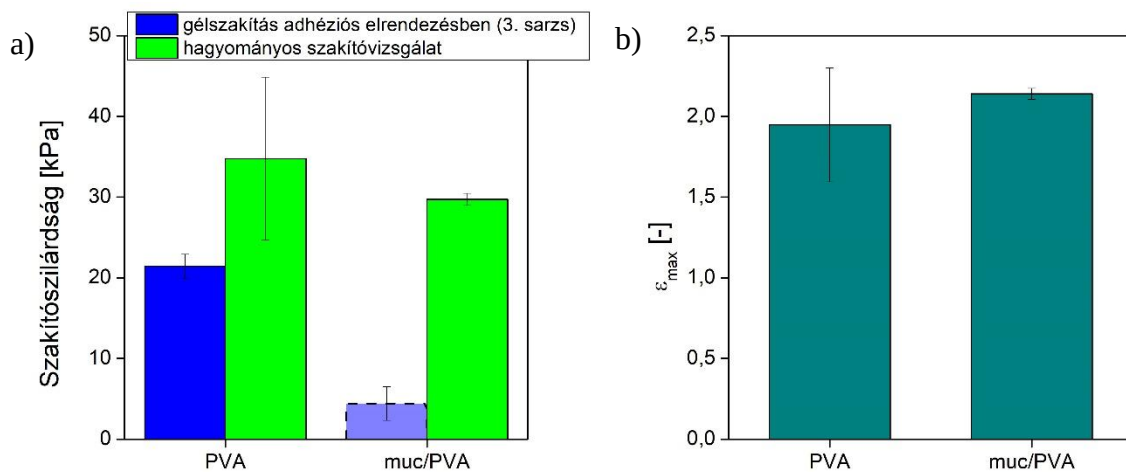
A muc/PVA gélek szakítószilárdságának meghatározásához piskóta formájú hidrogéleket készítettem, melyek szakítóvizsgálata során szükséges befogásához nem kellett a muc/PVA gélek esetében korlátozott sikerességű pillanatragasztós rögzítést alkalmaznom, így a gélek valós szakítószilárdságát tudtam vele meghatározni. A mérést összehasonlításként a PVA hidrogéleken is elvégeztem.

A piskóta formájú hidrogéleken végzett, hagyományos szakítóvizsgálatok során felvett görbék (29. ábra) a kétféle gél típus (PVA és muc/PVA) esetében lényegesen hasonlóbb értékeket mutatnak, mint az adhéziós elrendezés során mért adatok. A kiértékelés alapján (30. a) ábra) is látszik, hogy a PVA és muc/PVA géleken mért szakítószilárdság értékek igen hasonlóak. Megemlíteném, hogy a PVA hidrogélek esetében a szakítószilárdság (30. a) ábra) és a szakadási nyúlás (30. b) ábra) értékek lényegesen nagyobb szórást mutatnak, mint amelyet a muc/PVA géleknél tapasztaltam. A piskóta formájú PVA hidrogélek kiöntése egyértelműen körülményesebb, mint a muc/PVA hidrogéleké (a PVA oldat és a muc/PVA diszperzió eltérő tulajdonságú), több buborék kerül a mintába, melyek tökéletesen nem távolíthatóak el, így jellemzően több hibahely alakul ki a próbatestben, mint a muc/PVA hidrogélek esetében, ami a mérés természetes szórásának növekedését okozza.



29. ábra: PVA és muc/PVA hidrogélek hagyományos szakítóvizsgálat eredményei

A kétféle elrendezésben végzett szakítóvizsgálatok eredményeit összehasonlítva (**30. a) ábra**) látszik, hogy a PVA gélek esetében mért szakítószilárdságok szórássávjai szinte átfednek, a mért eredmények meglehetősen hasonlóknak mondhatóak, az esetleges különbségek a geometriai különbségekkel (lényegesen eltérő geometriával rendelkező henger alakú és ISO527/2-5A szabványú piskóta formájú próbatestek) magyarázhatóak. A muc/PVA géleken a hagyományos elrendezésű szakítóvizsgálatok alkalmával jelentősen nagyobb szakítószilárdságot sikerült mérnem, mint az adhéziós elrendezésben végzett szakítóvizsgálatok alkalmával. Ez is igazolja azt a feltételezést, hogy az adhéziós elrendezésben végzett szakítóvizsgálatok során a nem megfelelő gélrögzítés miatt nem a muc/PVA hidrogélek szakítószilárdságát, hanem a rögzítés erősségét sikerült csak megmérnem.



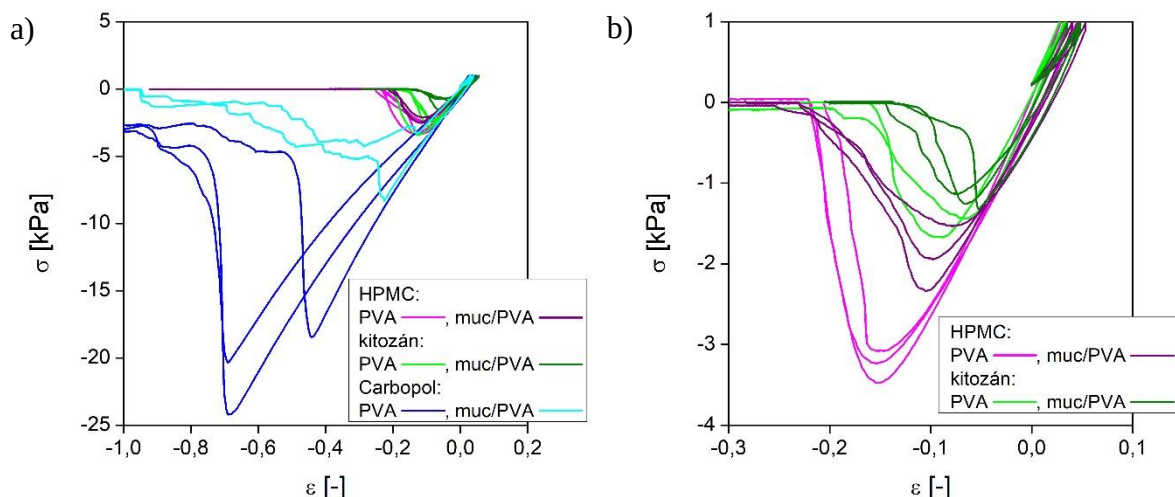
30. ábra: Hagományos szakítóvizsgálat kiértékelése, a): szakítószilárdság, b): maximális deformáció

5.5. A PVA és muc/PVA hidrogélek adhéziós tulajdonságainak jellemzése polimer tablettákkal, húzási tapadási teszttel

A fizikai úton előállított PVA és muc/PVA gélek adhéziós tulajdonságainak jellemzéséhez először HPMC, Carbopol® és kitozán tablettákkal végeztem a géleken hagyományos, egytengelyű nyújtással végzett tapadási adhéziós méréseket (**31. a) ábra**). A mérések során alkalmazott kontakt erő 0,1 N körül ingadozott, mely erő által a szubsztrátban keltett feszültség (753,4 Pa) jól közelíti az egészséges intraabdominális nyomást (*IAP*), mely 12 Hgmm alatti (~ 1600 Pa) [55]. Ezért a későbbiekben a rotációs és oszcillációs módban (megegyező gél és tablettageometria mellett) végzett adhéziós mérések során is 0,1 és 0,2 N közötti kontakterő érték beállítására törekedtem.

Az 1. sarzs PVA és muc/PVA géleken mindhárom tabletta típussal végeztem méréseket. A Carbopol® tablettákkal PVA hidrogéleken végzett mérések során a gél elszakadását, azaz kohezív elválást tapasztaltam. A kohezív elválás estében az adhéziós mérés során kapott eredmények jellemzően a gél szakítószilárdságát jellemzik, nem a tabletta-hidrogél közötti adhéziós kölcsönhatást. Ennek ismeretében, valamint mivel szakítóvizsgálatokat ugyanebben az elrendezési módban a PVA hidrogéleken sikeresen végeztem, a 2. és 3. sarzs PVA hidrogél esetében a Carbopol® tablettákkal való adhéziós mérés elvégzésének nem láttam relevanciáját. Szintén a Carbopol® tablettákkal a muc/PVA géleken végzett mérések során a hidrogél ragasztással való rögzítésének tönkremenetelét tapasztaltam, így az 5.4. fejezetben részletezett okok miatt nem kaptam releváns eredményeket, ezért a 2. és 3. sarzs muc/PVA gélek esetében sem végeztem el a hagyományos adhéziós méréseket.

Mindhárom gélkészítés során előállított PVA és muc/PVA hidrogéleken végeztem adhéziós méréseket HPMC és kitozán tablettákkal (példaként a 3. sarzs gélen végzett méréseket szemléltetem (**31. b) ábra**)). A három mérési sorozat (mindhárom sarzs hidrogél) során mindkét tabletta típus esetében a PVA és muc/PVA gélek esetében is határfelületi, adhezív elválás történt, a gélek nem roncsolódtak. A mérések során felvett görbék alapján látható, hogy a kitozán tablettákkal jellemzően kisebb adhéziót sikerült elérnem, mint a HPMC tablettákkal.

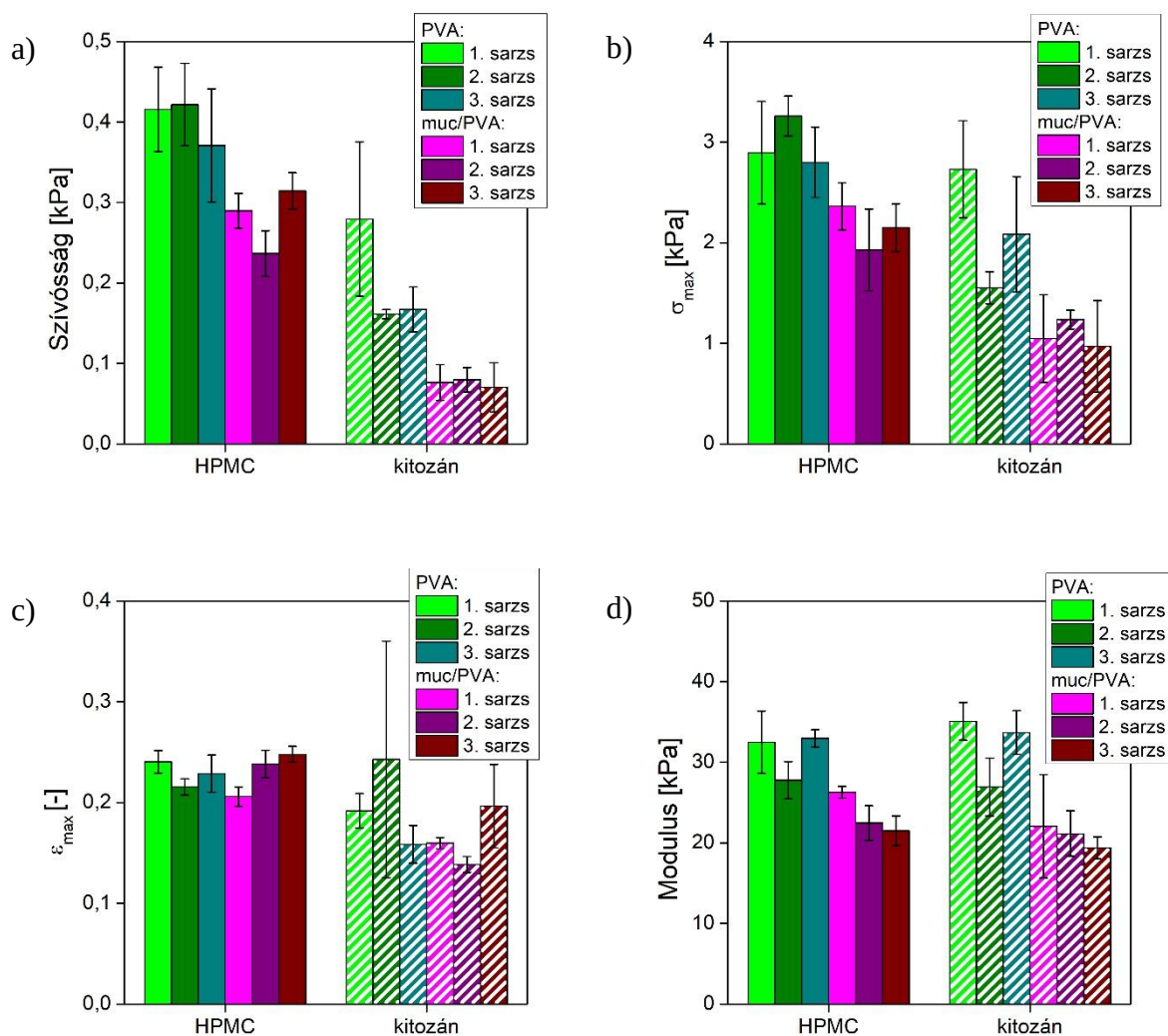


31. ábra: PVA és muc/PVA hidrogélek adhíziós mérésének nyers görbéi, a): 1. sarzs, b): 3. sarzs

A kiértékelést szemléltető diagramokon (32. a), b), c) és d) ábrák) a kitozán és HPMC tablettákkal mindkét hidrogél mindhárom sarzsához tartozó szubsztrátokon mért eredmények láthatóak. Látható, hogy a HPMC tablettákkal általában nagyobb szívósság értékeket sikerült elérnem, mint a kitozán tablettákkal, illetve, hogy mindkét tabletta típus esetében a PVA géleken nagyobb szívósságot mértem, mint a muc/PVA géleken (32. a) ábra). A mért elválási feszültség értékekkel kapcsolatban is hasonló következtetések vonhatóak le, mint a szívóssággal kapcsolatban. Mind a HPMC, mind a kitozán tablettákkal a PVA géleken mért elválási feszültségek nagyobbak mondhatóak a muc/PVA géleken mérteknél (32. b) ábra). HPMC tablettákkal hasonló elválási feszültség értékeket sikerült elérnem, mint amilyeneket Hall és társai [3]. Az általam PVA hidrogéleken mért elválási feszültség értékek igen közel esnek az általuk HEMA és HEMA/AGA hidrogéleken ugyancsak HPMC tablettával mért értékekhez (5. a), 8. a) és 32. b) ábrák), míg a muc/PVA gélekkel az általuk sertés bukkális nyálkahártyán mért értékeket közelítik jól eredményeim (5. a), 8. b) és 32. b) ábrák) [3]. A kitozán tablettákkal végzett méréseim során kapott elválási feszültség értékek a Eshel-Green és társai által PEGDA hidrogéleken és sertés vékonybélben mért elválási feszültség értékekkel mutatnak jó egyezést (7. a), 8. a), b) és 32. b) ábrák) [29]. Kiemelendő ezen kívül, hogy az irodalmi kutatás során feltárt adatokkal (és előzetes elvárásaimmal) összhangban méréseim során a Carbopol® tablettákkal sikerült a legnagyobb elválási feszültség és szívósság értékeket elérnem (31. a) ábrán az egyes görbék alapján megállapítható). A Carbopol®-hoz képest gyengébb adhíziós tulajdonságokat mutatott a HPMC (31. a) ábra), mellyel közel azonos vagy kisebb szívósság és elválási feszültségeket mértem a kitozán tablettákkal (32. a) és b) ábrák). A maximális deformáció értékeket tekintve látható, hogy a HPMC tablettával

mért értékek (mindkét hidrogéltípus és mindhárom sarzs esetében) igen hasonlóak, a szórássávok átfedése jelentős (**32. c) ábra**). A kitozán tablettákkal a PVA és muc/PVA hidrogéleken mért eredmények esetében a mért maximális deformáció értékek nagyobb szórást mutatnak, azonban a szórássávok itt is átfednek. A két tabletta típussal mért eredmények között sem állapíthatóak meg egyértelmű különbségek. A két hidrogélen különböző tablettákkal mért görbék alapján meghatározott modulus értékekben tabletta típus alapján nem tehető különbség, a mért értékek szórássávjai hasonló értékeken belül ingadoznak (**32. d) ábra**), mely várakozásainknak megfelelő eredmény, hiszen a hidrogél modulusát csak a hidrogéltípus befolyásolhatja. Kiemelendő, hogy a reológiai vizsgálatokkal összhangban a PVA gélek esetében a modulus értékek kicsivel nagyobbak, mint a muc/PVA hidrogélek esetében tapasztalt.

Az eredmények alapján elmondható, hogy a muc/PVA géleken jellemzően kisebb adhézió érhető el a vizsgált tablettákkal, mint a csak PVA-t tartalmazókon. Nem igazolódott be az a sejtésünk, hogy a pozitívan töltött kitozán és a karboxil csoportokat tartalmazó mucin közötti esetlegesen fellépő elektrosztatikus kölcsönhatásoknak köszönhetően a kitozán tablettákkal a muc/PVA hidrogéleken mérhető adhézió nagyobb lesz, mint a PVA géleken mérhető. Annak vizsgálatára, hogy ez a jelenség miért nem következett be, további kísérletek elvégzése szükséges (lásd. 5.7. fejezet).



32. ábra: A PVA és muc/PVA hidrogélek adhéziós méréseinek kiértékelése a): szívósság, b): elválási feszültség, c): maximális deformáció és d): modulus

A kiértékelés során kapott szívósság, elválási feszültség, maximális deformáció és modulus értékeken ANOVA elemzést végeztem. A vizsgálat során a tabletta és a hidrogél faktorokat 2 szintes rögzített faktornak állítottam be, melyek egymással teljes kereszttáblázatos viszonyban álltak, így az elemzésben a kölcsönhatásuk is szerepelt. A sarzs faktort 3 szintes véletlen faktornak állítottam be, melyet a hidrogél faktorba ágyaztam. Az eredmények alapján (6. táblázat, a részletes statisztikai adatok és az ezekhez tartozó feltételek ellenőrzését bemutató diagramok a Függelék 4. táblázatban és 4. ábrán szerepelnek) a szívósság és az elválási feszültség értékekben okozott statisztikailag szignifikáns különbségeket a mérés során alkalmazott tabletta- és a hidrogéltípus, tehát szakmai várakozásaimat és az eredmények alapján levont következtetéseimet a statisztika is igazolta. A mért szívósság és elválási feszültség értékeket nem befolyásolta szignifikánsan a tabletta-hidrogél kölcsönhatás, illetve a

különböző sarzsok nem okoztak többletingadozást a mért eredményekben. A mért maximális deformáció értékek közötti különbségeket a vizsgált faktorok közül a tablettá faktor befolyásolta, tehát statisztikailag a különbségeket az okozta, hogy HPMC vagy kitozán tablettákkal végeztem-e a méréseket. A mért modulust a vártak megfelelően a hidrogéltípus befolyásolta statisztikailag szignifikánsan, míg az alkalmazott tablettá anyagi minőségétől vagy a tablettá-gél kölcsönhatástól nem függött. Ezen kívül a statisztikai elemzés eredményei alapján a mért modulus értékekben többletingadozást okozott az, hogy különböző sarzs hidrogéleken vizsgáltam azt.

Összeségében a statisztikai elemzés eredményei szakmai elképzeléseimmel és az eredmények alapján levont következtetéseimmel többségében megegyező eredményt adott. A különböző sarzs hidrogélek esetében jellemzően nem tapasztalható különbség, míg a tablettá- és hidrogéltípus többségében jelentős hatással volt a mért eredményekre.

6. táblázat: A hagyományos adhézios mérések eredményeinek statisztikai elemzése 5%-os szignifikancia szinten, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

	p-érték			
	Szívósság	$\sigma_{\max}$	$\epsilon_{\max}$	Modulus
Tabletta	0,00000	0,00000	0,00005	0,44713
Hidrogél	0,00863	0,00165	0,43199	0,00000
Tabletta-hidrogél kcsh.	0,66084	0,27832	0,17481	0,06156
Sarzs (hidrogél)	0,07080	0,55709	0,12946	0,00227

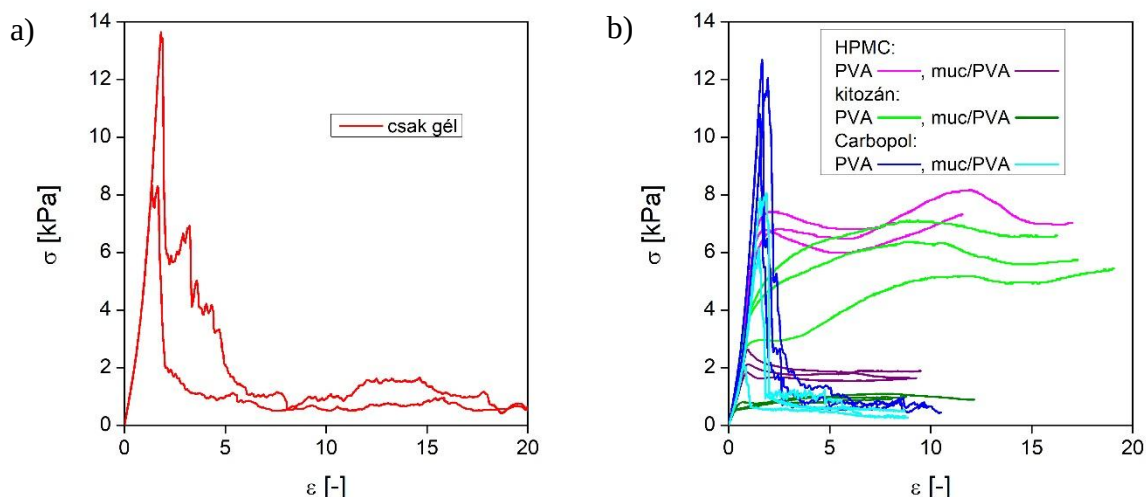
5.6. Adhézios tulajdonságok jellemzése nyírási teszttel rotációs módban

A nyírási terhelés alkalmazásával végzett adhézios vizsgálatok a várakozások szerint jobban modellezhetik a fiziológiás körülményeket, hiszen a szervezetben a nyálkahártyák környezetében sokkal gyakoribb a nyíró igénybevétel, mint a húzó. Ezen megfontolásból rotációs adhézios méréseket végeztem a PVA és muc/PVA hidrogéleken HPMC, kitozán és Carbopol® tablettákkal. Referenciának olyan méréseket is kiviteleztem, ahol csak a hidrogélt fogtam be, azaz mindkét felszínét a készülékhez (annak álló, illetve forgó eleméhez) rögzítettem. Csak a hidrogél befogásával (beragasztásával) végzett mérések során felvett görbék éles csúcsos lefutást mutatnak, ez a hidrogél elszakadására utaló jel (**33. a) ábra**), majd a feszültség fokozatosan csökken és egy nem nulla konstans értékhez közelít, mely érték feltehetően a két, tönkremenetel utáni, gélfelület egymáshoz való súrlódását jellemzi. A **33. b) ábrán** a különböző polimer tablettákkal végzett adhézios mérések eredményei láthatóak. A Carbopol® tablettákkal a PVA és muc/PVA géleken mért görbék a PVA gélen tablettá nélkül

végzett mérés során felvettekhez hasonló éles csúcsos lefutást mutatnak, mely itt is a gél szakadására, azaz kohezív elválásra utal. Azonban a kétféle gélen végzett mérések közötti különbséggként kiemelendő, hogy a felső mérőfej eltávolítása során vizuálisan láthatóvá vált, hogy míg a PVA gélek mérése során a gél szakadt el a tömbi részén, addig a muc/PVA gél mérése során a gélkorong mérőműszer talpzatához való rögzítése (ragasztása) roncsolódott el (a HPMC és kitozán tabletták esetében ez nem volt tapasztalható). Ez feltehetően a mucin csúsztató hatásával magyarázható.

A HPMC tablettákkal PVA hidrogélen végzett mérések során a görbe egy, a Carbopol® tablettákhoz hasonló gyors felfutást, majd egy hullámzó ingadozást mutat egy érték körül. Az első lokális maximum az adhéziós kölcsönhatás tönkremenetelét jelzi, a tabletta feltehetően elkezd csúszni a gél felszínén. Az ezt követő hullámzó görbe alakot okozó tényező megállapításához a nyírási erő és nyomó, normál erő hányadosát (**3. egyenlet**), a súrlódási együtthatót tanulmányoztam az idő függvényében (lásd később **35. ábra**). Látható, hogy a HPMC tablettákkal a muc/PVA hidrogéleken mért feszültség-deformáció görbék maximum pontja lényegesen kisebb értéket vett fel, mint amilyen feszültségnél a gél elszakadása volt jellemző (csak gélen vagy Carbopol® tablettákkal végzett mérés eredményei), ami arra utal, hogy a határfelületek adhezív elválása következett be a mérés során.

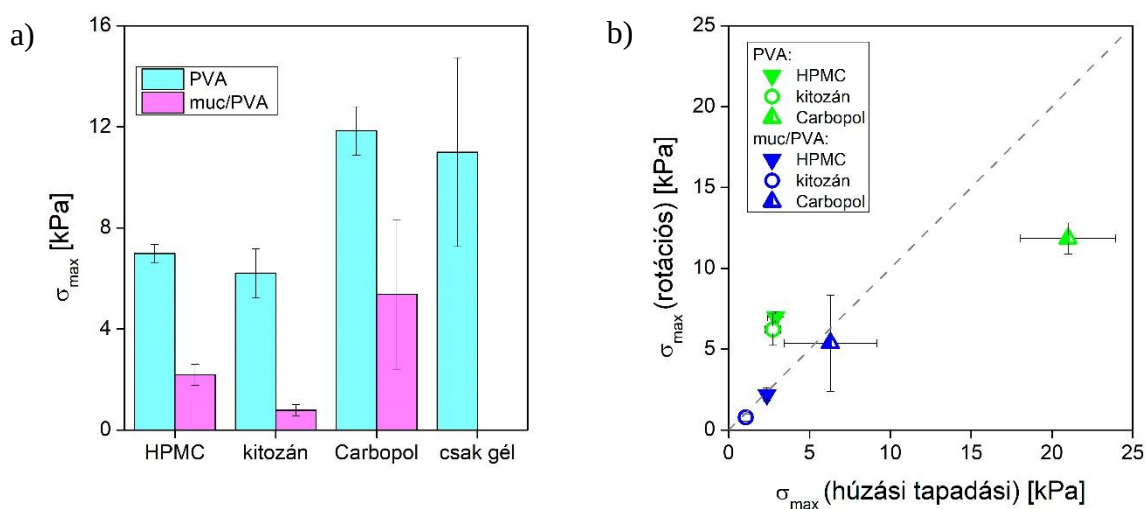
Kitozán tablettákkal a PVA és muc/PVA géleken maximumos feszültség-deformáció görbe alakokat kaptam, mely arra utal, hogy a feszültség maximum elérésekor bekövetkezett a hidrogél és a tabletta közötti adhezív elválás, majd a felületek súrlódni kezdtek. Nem kizárható, hogy amennyiben hosszabb időn át folytattam volna a mérést nem tapasztaltam volna a HPMC esetében tapasztalhatóhoz hasonló periodicitást. Megemlíteném, hogy a mért feszültség értékek a muc/PVA gélek esetében jelentősen kisebbek, azaz lényegesen gyengébb kapcsolat alakult ki a tabletta és a hidrogél között.



33. ábra: Rotációs adhéziós mérés eredményei, a): csak gélen, b): tablettával végzett mérések

A rotációs adhéziós mérések során felvett görbék első maximum pontjához rendeltem az elválási feszültség értékeket (34. a) ábra). Az eredmények alapján egyértelműen kijelenthető, hogy azonos tablettatípus alkalmazása mellett a PVA géleken nagyobb elválási feszültség értékeket sikerült elérnem, mint a muc/PVA géleken, mely a húzási tapadási adhéziós mérés eredményeivel összhangban lévő eredmény. Továbbá, látható, hogy azon mérések során elért elválási feszültség értékek, ahol csak a PVA gél fogtam be, jelentősen átfednek a Carbopol® tablettával mért eredményekkel, tehát a Carbopol® tablettával végzett mérések során jellemzően a gél elszakadását, kohezív elválást tapasztaltam, mely szintén a húzási tapadási teszttel végzett mérések során kapott eredményekkel összevágó eredmény. A HPMC és kitozán tablettával végzett mérések során adott hidrogél esetében jellemzően kisebb elválási feszültséget mértem, mint a Carbopol® tablettákkal. Ezen kívül megemlíteném, hogy a muc/PVA géleken a Carbopol®, illetve a HPMC és kitozán tablettákkal végzett mérések esetében az elválás különböző mechanizmusait tapasztaltam, a Carbopol® tablettákkal végzett mérések során a gél rögzítése (ragasztás) vált el, míg a HPMC és kitozán tablettákkal végzett mérések esetében adhezív elválás következett be a tabletta és a hidrogél között. A húzási tapadási teszttel és rotációs mérésekkel kapott elválási feszültség értékeket összehasonlítottam (34. b) ábra), ami alapján jól látható, hogy a muc/PVA gélek esetében a két különböző módszer alkalmazásával egészen hasonló eredményeket kaptam (a mért értékek a diagramon látható átlóra esnek). Ez a mérési módszerek potenciális összehasonlíthatóságát jelzi, valamint a muc/PVA hidrogélek nyálkahártya-analóggént való felhasználásának szempontjából előnyös, hiszen a HPMC és kitozán tablettákkal is mind a húzási terhelésre épülő tapadási, mind a nyírási tesztek során hasonló eredményeket értem el,

ami a hidrogél robosztus predikciós képességére utal. A PVA gélek esetében a különböző módszerekkel mért elválási feszültség értékek az egységnyi meredekségű egyenestől távolabb esnek, mint a muc/PVA gélek esetében. Az irodalmi kutatásom alapján azonban a feltárt irodalmi adatok azonos mérési módszer alkalmazása esetében is igen heterogének voltak, melynek ismeretében azt gondolom, hogy a különböző módszerekkel (húzási tapadási és rotációs nyírási) mért eredményeim a PVA gélek esetében is viszonylag jól közelítik egymást. Eredményeim alapján a húzási tapadási tesztek mellett fontos kiegészítő eredményeket kaphatunk a rotációs nyírási tesztek segítségével az adhézión folyamatokkal kapcsolatban, amik döntő jelentőséggel bírhatnak a mukoadhezív gyógyszerformák tervezése során.



34. ábra: a): a rotációs adhézión mérési kiértékelése, b): különböző módszerekkel mért elválási feszültség értékek

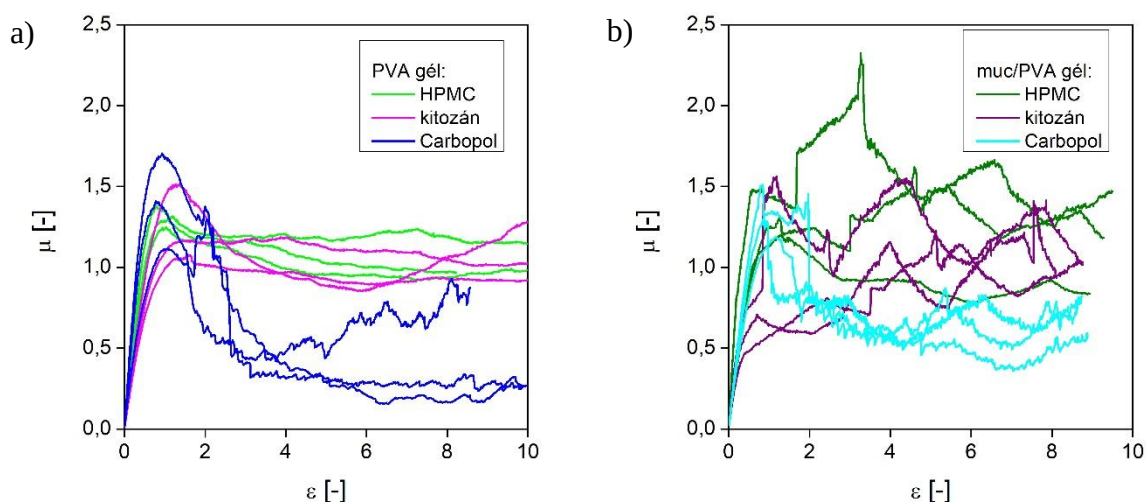
A rotációs adhézión mérések során kapott feszültség és normál erő ($F_{normál}$) értékekből a **3. egyenlet** segítségével kiszámítottam a tabletták és a hidrogél között ható súrlódási együttható (μ) értékét (35. ábra). A PVA géleken a HPMC és kitozán tablettákkal végzett mérések során a súrlódási együttható maximumos lefutást mutat, a maximum pontig feltehetően még nem következett be az elválás, így tapadási súrlódási együtthatóról beszélhetünk (35. a) ábra). A maximumot követően mind a HPMC, mind a kitozán tablettákkal mért esetben a csúszási súrlódási együttható közel konstans értéket vesz fel, mely konstans az adott tabletták és a hidrogél közötti súrlódást jellemzi. Kiemelendő, hogy a HPMC tablettákkal mért esetben a súrlódási együttható esetében jellemzően nem tapasztalható az a hullámzó görbelefutás, mint a feszültség esetében, ez azzal magyarázható, hogy a mérések során a feszültség és a normál erő párhuzamosan ingadozott a felületek súrlódása során. A Carbopol® tablettával végzett mérés esetében a súrlódási együttható lefutása, hasonló időben, mint a feszültségé, látványosan csökken majd lényegesen kisebb értékre áll be, mint a HPMC és kitozán tabletták

esetében tapasztalt. Itt a gél elszakadása során kialakult gél-gél határfelületek súrlódnak egymáson a mérés további részében, melyek között fellépő súrlódás lényegesen kisebb mértékű, mint a tabletta-gél határfelületek közötti, hiszen két lágy, nagyon magas víztartalmú felület súrlódik egymáson.

A muc/PVA gél esetében a HPMC és kitozán tablettákkal mért esetben a súrlódási együttható fokozatosan nő, majd 1 körüli érték körül ingadozik hasonlóan, mint a PVA gél esetében csak láthatóan nagyobb szórással (**35. b) ábra**). A nagyobb szórást a muc/PVA gél PVA gélhez képesti bonyolultabb struktúrája (gélben lévő mucin) okozhatja. A Carbopol® tablettákkal végzett mérések során a súrlódási együttható maximumos lefutást mutat, a maximum pontnál következhetett be a gél mérőberendezés talapzathoz való rögzítésének roncsolódása (ennek feltehető oka itt is a mucin csúsztató hatása). Ezt a feltételezést igazolja az is, hogy az (itt már) csúszási súrlódási együttható értéke ezután közel konstans, de általában nagyobb a PVA géleken mért esethez képest, hiszen itt nem két gél felület súrlódik egymáson, hanem a gél és a megkötött pillanatragasztós felület.

$$\mu = \frac{F_{\text{súrlódási}}}{F_{\text{normál}}} = \frac{\sigma \cdot A_{\text{érintkezési}}}{F_{\text{normál}}}$$

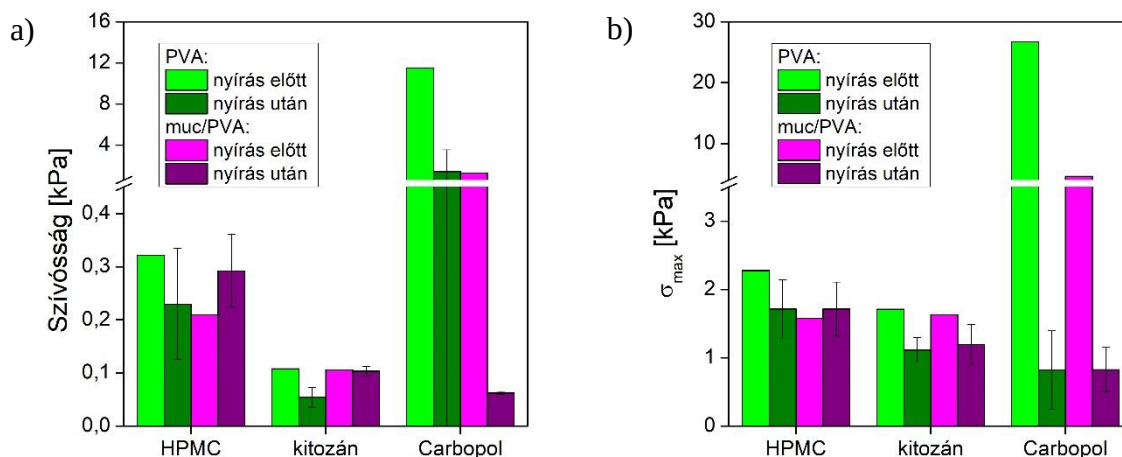
(3. egyenlet)



35. ábra: A rotációs adhéziós mérés eredményeiből számolt súrlódási együttható a deformáció függvényében, a): PVA gél, b): muc/PVA gél

A **36. ábrán** a gél-tabletta rendszer rotációs nyírása előtti/utáni mérőfej elemelése (és így kvázi egy húzási tapadási teszt) során felvett erő-távolság görbék (Függelék, **5. ábra**) kiértékelése látható. Megfigyelhető, hogy a HPMC és kitozán tablettákkal mért esetekben sem

a szívósság, sem az elválási feszültség értéke nem változott jelentősen a nyírás előtti és nyírás utáni esetben. Ennek magyarázata az lehet, hogy az adhezív elválás után, az elvált felületek továbbra is kontaktusban voltak, így feltehetően azon idő alatt, míg a széthúzási programot elindítottam, újra össze tudtak tapadni. A Carbopol® tabletták esetében jelentős különbségek láthatóak azonos szubsztrátok esetében a nyírás előtt és után mért értékek között. Ennek oka (a PVA hidrogélek esetében) a hidrogél vagy (a muc/PVA hidrogélek esetében) a hidrogél ragasztás nyírás során bekövetkező roncsolódása.



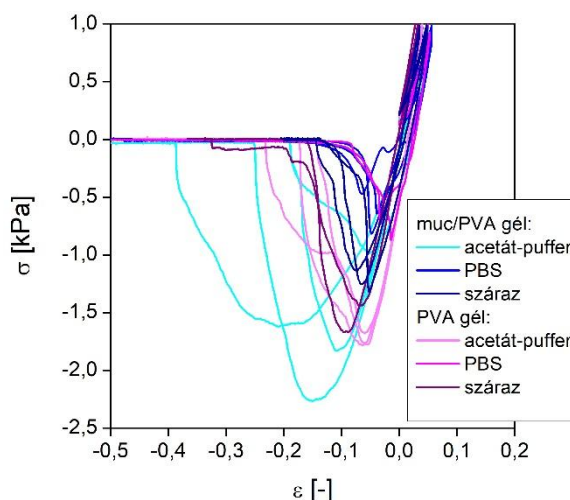
36. ábra: Rotációs adhéziós mérést követően a tabletta gélfelszínről való eltávolítása során mért eredmények kiértékelése, a): szívósság, b): elválási feszültség

5.7. A kitozán tabletták tapadási tulajdonságainak összehasonlítása különböző pH értékek beállításával

A pozitívan töltött kitozán és a karboxilcsoportokat tartalmazó mucin között az esetlegesen fellépő elektrosztatikus kölcsönhatás miatt azt vártam, hogy a kitozán tablettákkal a muc/PVA hidrogéleken jobb tapadást sikerült elérnem, mint a csak PVA-t tartalmazó hidrogéleken. Elvárásaimmal ellentétben a kitozán tabletták nem mutattak jobb tapadást a mucin tartalmú PVA hidrogéleken a PVA gélekhez képest. Ennek oka az lehet, hogy a muc/PVA gélek pH -ján a kitozán deprotonált formában volt jelen (a kitozán pK_a értéke 6,51-6,39 közötti a molekulatömeg függvényében [57]), így nem tudott kialakulni elektrosztatikus kölcsönhatás. Ennek igazolására a hidrogélek pH -ját pH -papír segítségével ellenőriztem. A PVA hidrogél pH -ja 5,3, míg a muc/PVA hidrogél pH -ja 6,8-7,1 közötti volt, így a muc/PVA hidrogélek esetében feltételezhető volt, hogy a kitozán pK_a értékénél magasabb pH okozhatta az elektrosztatikus kölcsönhatás kialakulásának hiányát.

A kitozán tabletták adhéziós tulajdonságának pH függésének jellemzéséhez a húzási tapadási és rotációs adhéziós mérés során is a hidrogél felszínére 20 μ l acetát-puffert ($pH = 4,5$), vagy referenciaként PBS-t ($pH = 7,41$) pipettáztam, így vizsgálni tudtam a kitozán tapadási tulajdonságait a készített hidrogéleken nagymértékben protonált állapotban, illetve arról is kaptam információt, milyen hatással van a folyadék jelenléte az adhézióra.

A húzási tapadási mérések során felvett nyersgörbék a **37. ábrán** láthatóak. Megfigyelhető, hogy az acetát-puffer jelenlétében mért eredmények nagyobb szórást mutatnak, illetve, hogy az acetát-puffer jelenlétében a muc/PVA gélek esetében a görbe alakok is egész eltérőek a párhuzamos mérések esetében.



37. ábra: Kitozán tablettákkal végzett húzási tapadási mérések nyersgörbéi pH kontrol esetében

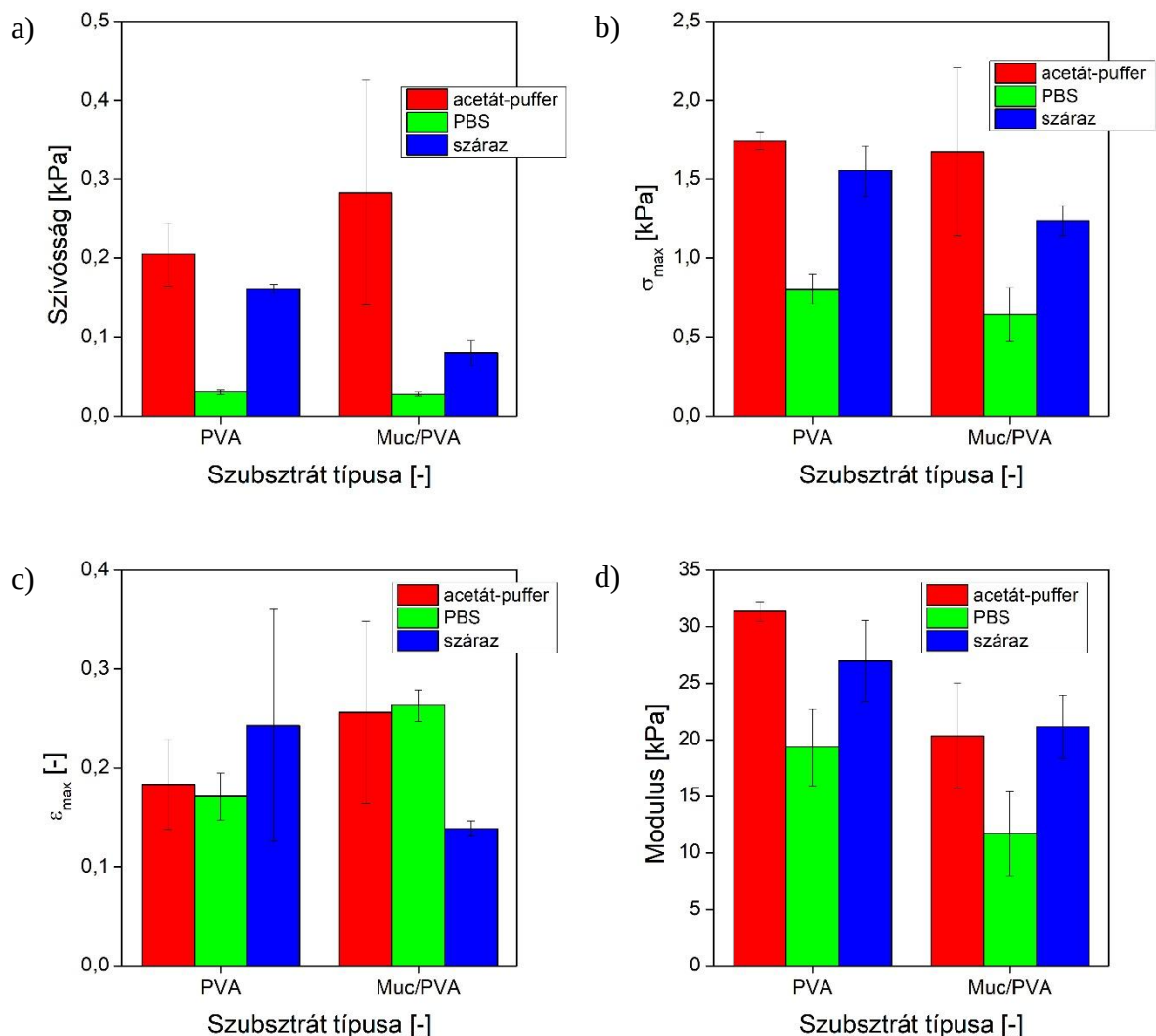
A kiértékelés alapján látható, hogy a PBS puffer jelenléte lényegesen csökkentette a mérhető szívósságot és elválási feszültséget mindkét hidrogél esetében, tehát a folyadék jelenléte lényegesen csökkentette a tapadás mértékét (**38. a) és b) ábrák**). Az acetát puffer jelenlétében végzett mérések során mind a PVA, mind a muc/PVA hidrogéleken hasonló szívósság és elválási feszültség értékeket sikerült elérnem, mint a pufferek használata nélkül. Az, hogy ezek az értékek hasonlóak, valószínűleg két ellentétes hatás, a protonált kitozán tabletták jobb tapadási tulajdonságai és a folyadék jelenléte miatti adhéziós kölcsönhatás csökkenés eredménye. Ez alapján elmondható, hogy a protonált kitozán jobb tapadási tulajdonságokkal rendelkezik, mint a deprotonált, használatával nagyobb szívósság és elválási feszültség értékek voltak elérhetőek mindkét vizsgált hidrogél esetében.

A maximális deformáció értékek a PVA gélek esetében a puffer nélkül és mindkét pufferrel végzett mérések során hasonló határokon belül ingadoztak (**38. c) ábra**). A pufferrel megnedvesített muc/PVA géleken a mért maximális deformáció értékek igen hasonlóak, bár a

szórás az acetát-puffer esetében lényegesen nagyobb. Ehhez képest a nem megnedvesített („száraz”) muc/PVA hidrogéleken mért értékek valamennyivel kisebbek.

A modulus értékek (**38. d) ábra**) a muc/PVA gélek esetében kicsivel kisebbek, mint a PVA gélek esetében, ez az eredmény jól összevág a reológiai vizsgálat eredményeivel. A PBS jelenlétében mért modulus értékek láthatóan kisebbek, mint az acetát-puffer vagy a száraz gélek esetében, azonban a szórássávok szinte átfednek. Az esetleges különbségek a görbék kezdeti szakaszán tapasztalt (feltehetően a folyadék jelenléte miatti) egyenletlenségek miatti illesztési pontatlanságok magyarázhatják.

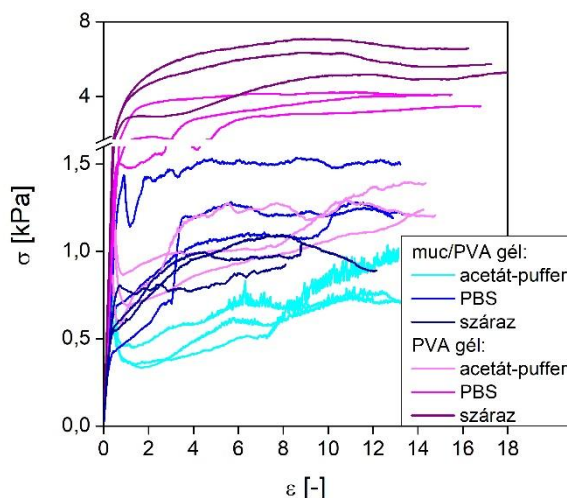
Összességében az eredmények alapján elmondható, hogy az alacsonyabb pH -n a kitozán jobb adhéziós tulajdonságokat mutatott, azonban nem bizonyosodott be, hogy a kitozán és a mucin közötti elektrosztatikus kölcsönhatások jelentősen növelnék a kitozán tabletták és a muc/PVA gélek közötti tapadást, hiszen az acetát-puffer jelenlétében sem sikerült a muc/PVA hidrogéleken egyértelműen jobb adhéziót elérni, mint a PVA hidrogéleken.



38. ábra: Kitozán tablettákkal végzett húzási tapadási mérések kiértékelése pH kontrol esetében a): szívósság, b): elválási feszültség, c): maximális deformáció és d): modulus

PBS és acetát-puffer jelenlétében kitozán tablettákkal rotációs nyírási módban is végeztem adhéziós méréseket (39. ábra). A húzási tapadási tesztek eredményeihez képest érdekes eredmény, ugyanakkor magyarázható, hogy az acetát-puffer jelenlétében a PVA és a muc/PVA gélek esetében is kisebb adhéziót sikerült mérnem, mint a PBS-sel megnedvesített vagy a száraz gél esetében. Az acetát-puffer feltehetőleg kis mértékben elkezd feloldani a határfelületen lévő kitozánt, aminek következtében egy viszonylag kis tapadási súrlódású határréteg jöhet létre, ami a kétféle terhelési módban máshogy viselkedik. Nyírási módban érvényesül a mucin kenő hatása, még ha a muc/PVA gélek esetében a feszültség ingadozása általában lényegesen nagyobb, ami feltehetően a muc/PVA gélek összetettebb struktúrájával (beépült mucin) magyarázható. Elmondható ezen kívül, hogy a különböző tablettákkal a gélen

puffer hozzáadása nélkül végzett mérések eredményeivel (lásd. 5.6. fejezet) egybevágó, hogy a deformáció növekedésével a feszültség egy közel konstans értékhez tart.



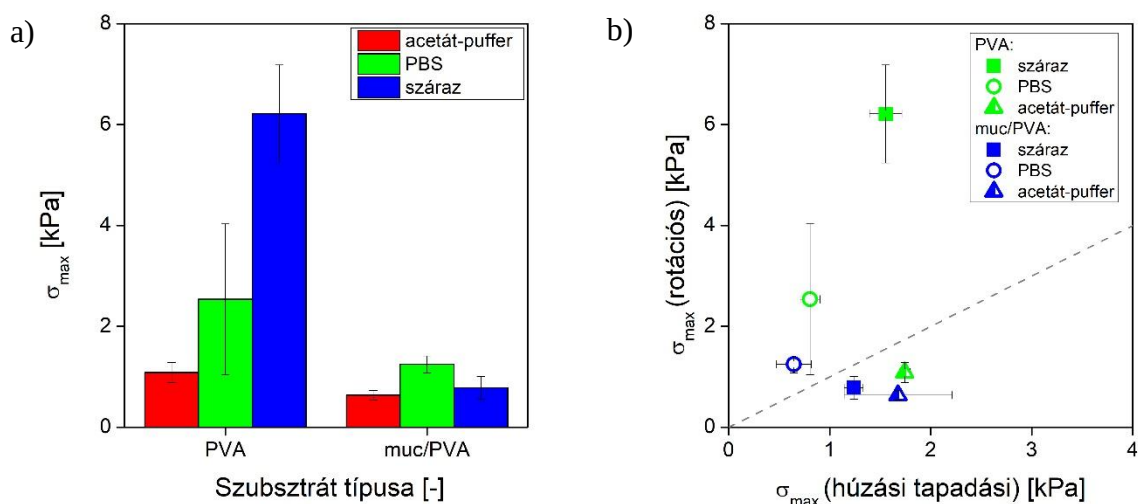
39. ábra: Kitozán tablettákkal végzett rotációs adhéziós mérések nyersgörbéi pH kontrol esetében

A görbéket az első lokális maximum pontjukban mért feszültség értékekkel jellemeztem (**40. a) ábra**). Ez alapján is látható, hogy a PVA gélen puffer hozzáadása nélkül végzett mérések esetében sikerült a legnagyobb adhéziót elérnem. Tehát a folyadék jelenléte csökkentette a PVA géleken mérhető adhéziót. A PVA gélek esetében a húzási tapadási tesztek során kapott eredményekkel ellentétben a PBS-sel megnedvesített felületen jellemzően nagyobb elválási feszültség értékeket sikerült elérnem, mint az acetát-puffer alkalmazása során. Ennek oka, hogy az acetát-puffer hatására kis mértékben megduzzadt kitozán tabletták feltehetően könnyebben csúszott el a PVA gélfelületen, mint a PBS-sel megnedvesedett. Ezt támasztja alá a mérés során felvett feszültség és normál erő értékekből a **3. egyenlet** segítségével kiszámított súrlódási együttható érték is (**41. a) ábra**), mely az acetát-puffer alkalmazása esetében láthatóan kisebb értékeket vett fel, mint a PBS-sel megnedvesített vagy a puffer hozzáadása nélkül végzett adhéziós mérések során. A súrlódási együtthatók a puffer hozzáadása nélkül végzett mérések során tapasztaltnál hasonló lefutásúak a deformáció függvényében (**35. ábra**), a súrlódási együttható az első lokális maximum elérése után egy konstans érték körül ingadozik. Az ingadozás azonban jelentősen nagyobb, mint a puffer hozzáadása nélküli esetében tapasztalt, a nagyobb ingadozás a folyadék gélfelszínen való jelenlétével magyarázható.

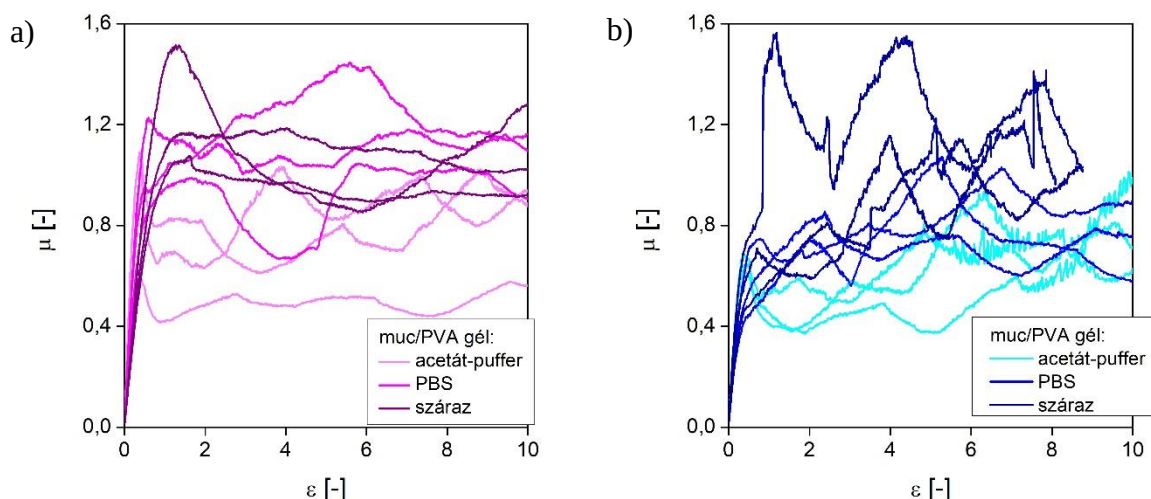
A muc/PVA gélek esetében az elválási feszültség érték a puffer hozzáadása nélküli, PBS-sel vagy acetát-pufferrel megnedvesített gélfelületek esetében igen hasonló, a szórásávok átfednek, azonban mindenképpen megemlíteném, hogy a görbék eltérő alakja miatt (**39. ábra**)

ezek az eredmények önmagukban nem feltétlenül alkalmasak összehasonlításra. A súrlódási együttható értékeket tekintve (**41. b) ábra**), látható, hogy a súrlódási együttható a nem nedvesített gélfelszínen végzett mérés esetében mutatja a legnagyobb ingadozást, ehhez képest a PBS-sel vagy acetát-pufferrel megnedvesített felületek esetében a súrlódási együttható ingadozása lényegesen kisebb, valamint kicsivel kisebb értékeket is vesz fel. Különösen érdekes, hogy a muc/PVA géleken acetát-puffer jelenlétében kitozán tablettákkal végzett mérések során a súrlódási együttható élesebb lokális maximumot mutat, hasonlóan, mint a Carbopol® tablettákkal végzett mérések során, ahol kohezív elválást tapasztaltam. Ezen kívül szembetűnő, hogy a nagyobb deformációk felé haladva, a súrlódási tényező értéke igen intenzív szórást mutat. Különös tapasztalat volt továbbá, hogy a mérőfej elemelése során a tabletta-gél elváláskor vizuálisan megfigyelhető volt a gél apró szálak fibrillációja, viszont az elválás végül mégis adhezív volt. Ezek a duzzadt kitozán tabletta és a muc/PVA hidrogél között keletkező kisméretű pontok, ahol erősebb tapadás alakult ki, lehetnek a felelősek a feszültség és a súrlódási tényező intenzív szórásáért is a nagyobb deformációk esetében.

A nyírási rotációs és húzási tapadási mérések eredményeinek összehasonlítása látható a **40. b) ábrán**. Elmondható, hogy a PVA gélen puffer hozzáadása nélkül végzett mérési eredményen kívül a többi eredmény viszonylag közel esik az ábrán feltüntetett egységnyi meredekségű egyeneshez, ami arra utal, hogy a nyírási rotációs és húzási tapadási tesztek során kapott eredményeim meglehetősen hasonló eredményeket szolgáltatnak ezen mérések során is.



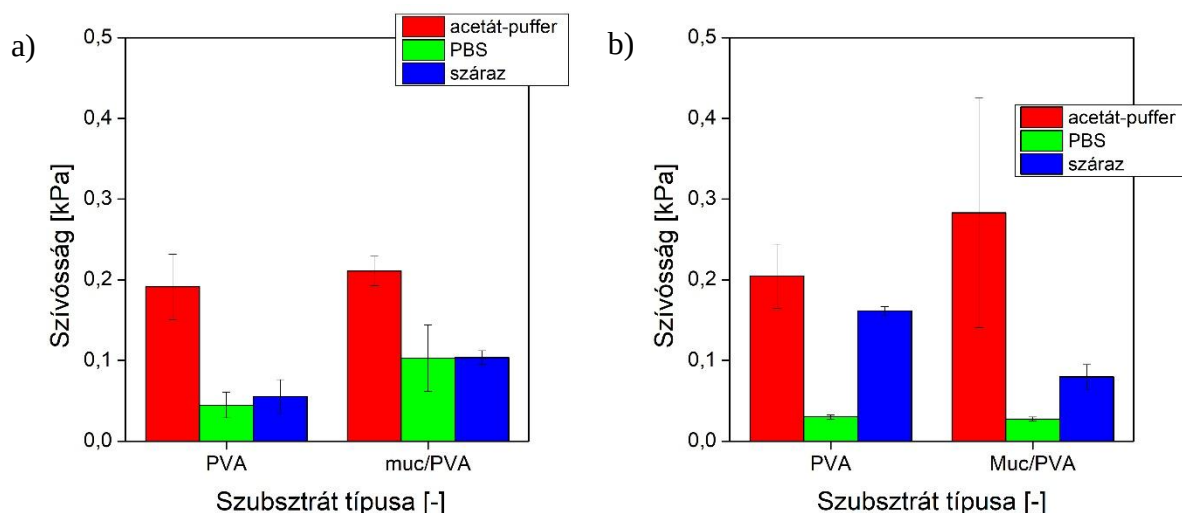
40. ábra: a): a rotációs adhéziós mérés kiértékelése, b): a húzási tapadási és rotációs adhéziós mérés eredményeinek összehasonlítása



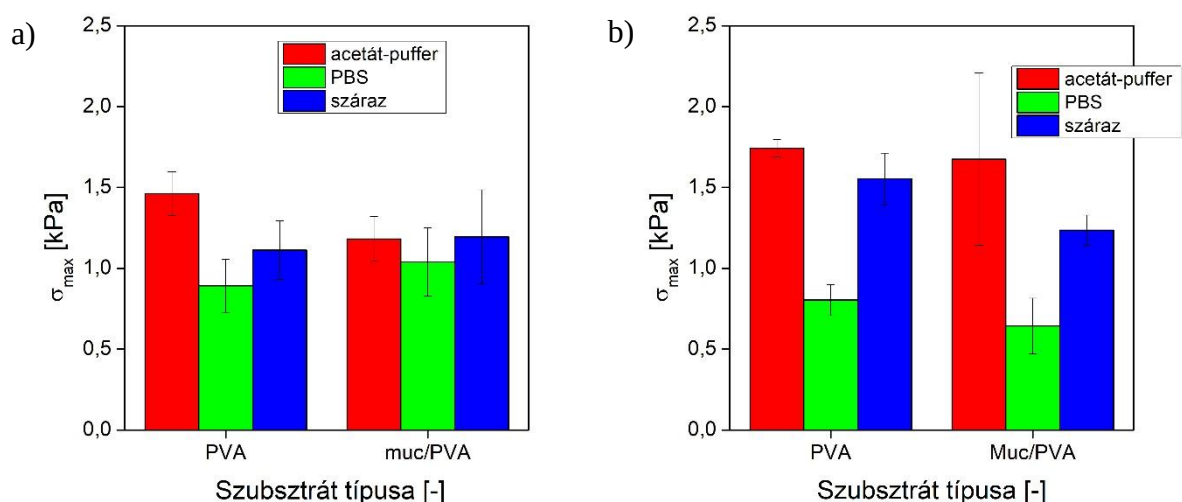
41. ábra: A kitozán tablettákkal pH kontrol mellett végzett rotációs adhéziós mérés eredményeiből számolt súrlódási tényező a deformáció függvényében, a): PVA gél, b): muc/PVA gél

A rotációs nyírási tesztek után közvetlen a reométer mérőfejének felemelésével (a normál erőt mérve a távolság függvényében), a korábbi húzási tapadási tesztekkel megegyező módon folytatólagos húzási tapadási tesztek is végeztem. Az ily módon elvégzett tapadási adhéziós mérések adatainak kiértékelése látható a **42. és 43. ábrákon**, valamint a korábbi, mechanikai tesztelőberendezéssel mért, húzási tapadási tesztek eredményeit is szerepeltettem mellettük. A nyírást követő széthúzás és húzási tapadási tesztek eredményeinek egymás melletti tanulmányozása a kitozán pH függő protonált és nem protonált formái adhéziós tulajdonságai közötti különbségek komplexebb értékelését teszik lehetővé. A nyírási tesztek hosszabb mérési ideje alatt a kitozán tablettáknak több idejük volt a gélfelületre pipettázott pufferoldat segítségével való duzzadásra. Látható, hogy a rotációs tesztek után a folyadék jelenléte nem csökkentette a széthúzás során elért szívósságot (**42. ábra**), azonban az acetát-puffer jelenléte továbbra is pozitívan hatott a tapadásra, mind a PVA, mind a muc/PVA gélek esetében. Kiemelendő ezen kívül, hogy a rotációs tesztek utáni széthúzás során mért adhézió erőssége egy esetben sem volt jelentősen kisebb, mint amikor nem volt a széthúzást megelőző nyírás, ami az adhéziós kölcsönhatások reverzibilitására utal.

Az elválási feszültséggel kapcsolatban is azonos következtetéseket lehet levonni (**43. ábra**), bár kiemelendő, hogy a rotáció után lévő széthúzás során az acetát-puffer jelenlétének hatására bekövetkező elválási feszültség növekedés mérsékeltebb, a szórassávok a puffer hozzáadása nélküli és a pufferekkel nedvesített esetben átfednek.



42. ábra: Szívósság a): a rotációs adhéziós mérést követően a tabletta gélfelszínéről való eltávolítása során mért eredmények kiértékeléséből, b): húzási tapadási adhéziós mérések kiértékeléséből



43. ábra: Elválási feszültség a): a rotációs adhéziós mérést követően a tabletta gélfelszínéről való eltávolítása során mért eredmények kiértékeléséből, b): húzási tapadási adhéziós mérések kiértékeléséből

5.8. Adhéziós tulajdonságok jellemzése nyírási teszttel oszcillációs módban

5.8.1. Adhézió jellemzése ismételt rotációs tesztekkel

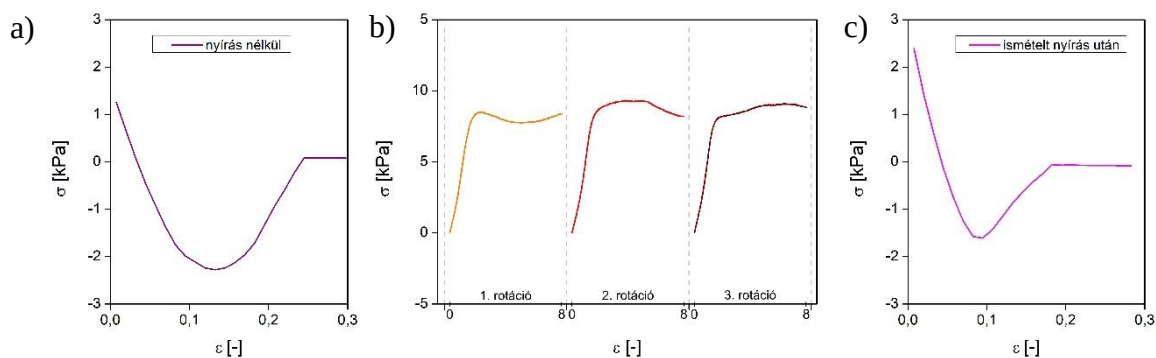
Az adhéziós tönkremenetelt leggyakrabban egyszeri igénybevétellel vizsgálják a mukoadhéziós szakirodalomban, mely korlátozottan modellezi a szervezetben lejátszódó ismétlődő, dinamikus terheléseket. Az egyszeri rotációs nyírási terhelést követően ezen okból kíváncsi voltam arra, hogy ismételt, illetve később periodikus terhelés hatására hogyan

változik a mérhető adhézió, illetve milyen a folyamat reverzibilitása. Első lépésben ismételt, rotációs módban végzett nyírást alkalmaztam a tabletta-gél rendszeren, ehhez PVA gélen HPMC tablettákkal végeztem ismételt rotációs méréseket (**44. ábra**).

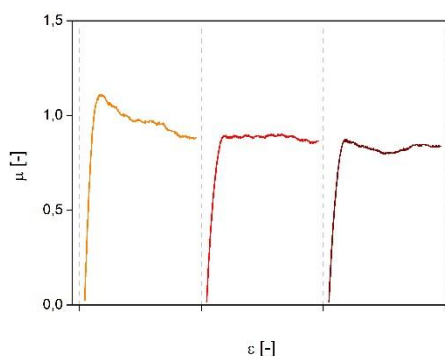
Az ismételt rotációs ciklusokban kialakult nyírófeszültségek hasonló értékek körül ingadoznak, egymás után nézve a rotációs ciklusokat érdekes hullámzó formát figyelhetünk meg, ami esetleg valamilyen részleges visszatapadáshoz hasonló folyamatokra utalhat (**44. b) ábra**). Ezen jelenség tanulmányozására a **3. egyenletnek** megfelelően ismét kiszámítottam a vizsgálat során ható súrlódási együtthatót (**45. ábra**). A kezdeti maximum után a súrlódási együttható az 1. és 2. rotáció során folyamatosan csökken, egy 1-nél valamivel kisebb számhoz tart a mérés során. A 3. rotáció során egy lokális minimum pont figyelhető meg, de ezt a csekély eltérés miatt véletlen mérési hibának tekinthetjük.

Szembetűnő, hogy a nyírás előtti széthúzás során valamivel nagyobb adhéziót sikerült elérnem, mint a nyírás utáni széthúzás során. Az ismételt nyírás során a felületek hosszan súrlódtak egymáson, aminek hatására a gél felület sérülhetett, illetve a gél valamennyire száradhatott, mely tényezők ronthatták az adhéziót (**44. a) és c) ábrák**). A **45. ábra** kiemeli, hogy míg az első nyírási terhelés során kifejezett maximum jelenik meg a súrlódási együtthatóban, a további terheléseknél ez már gyakorlatilag nem detektálható, ami szintén a gyengébb tapadásra utal, azonban érdemi csökkenés a csúszás megindulásához szükséges deformációban ($\sim 1,8$ [-]) és feszültségben (8-9 kPa) nem tapasztalható, ami a tapadási reverzibilitására utal.

Az eredmények alapján a minta közel reverzibilisen reagált az ismételt nyírásra, a mérés során nem ronsolódott jelentős mértékben, így azt vártam, hogy a nyírási terhelésre épülő módszer összetettebb dinamikus terhelésre is fejleszthető, például periodikus (oszillációs) mód alkalmazásával.



44. ábra: Ismételt rotációs adhéziós mérés eredményei HPMC tablettával PVA hidrogélen, a): széthúzás nyírás előtt, b): ismételt nyírás, c): széthúzás nyírás után

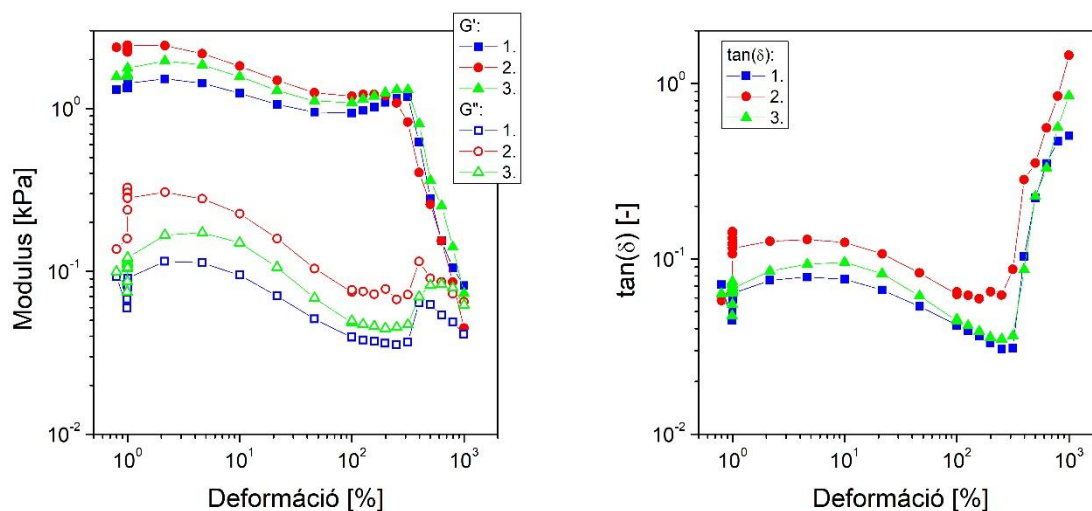


45. ábra: Ismételt rotációs adhéziós mérés eredményei HPMC tablettával PVA hidrogélen, súrlódási együttható

5.8.2. A megfelelő mérési paraméterek kiválasztása, előkísérletek kiértékelése

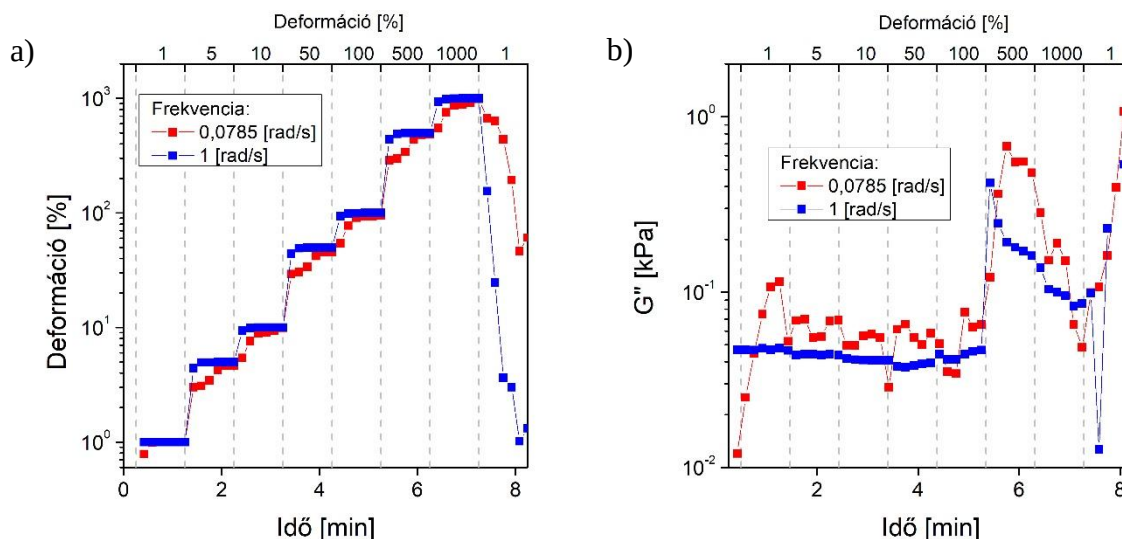
Az adhéziós mérések oszcillációs nyírási módba való átültetése kevésbé egyértelmű, mint rotációs módba, több a beállítandó paraméter, így több fontos döntési ponthoz jutottam már az ezzel kapcsolatos munka elején. Az oszcillációs módban végzett adhéziós mérések megfelelő beállításainak megválasztásához előkísérleteket végeztem.

Először állandó frekvencia mellett vizsgáltam az oszcilláció amplitúdójának, azaz a deformáció hatását a mérhető adhézióra, ezért amplitúdó söprést végeztem. Ehhez PVA hidrogélen végeztem méréseket tableta nélkül az oszcilláció amplitúdóját (deformáció) 1-1000% között változtatva (**46. ábra**). Látható, hogy a vizsgált paraméterek tendenciájában 200 és 400%-os deformáció között következett be éles változás (dinamikus modulusok letörése, illetve a veszteségi tényező nagyságrendnyi emelkedése). A mérés végére, minden párhuzamos mérés esetében, a hidrogél elszakadt, feltehetően ezért következett be a fenti deformáció tartományon a G' , G'' és a belőlük származtatott $\tan(\delta)$ érték lefutásában is az éles változás. Az eredmények alapján kiválasztottam a mérési program paramétereit, melyeket a 4.9. fejezetben szereplő **2. táblázat** tartalmaz.



46. ábra: Az oszcillációs adhéziós mérésekhez a deformáció beállítások kiválasztásához végzett mérések eredményei

A frekvenciafüggés meghatározásához két kiválasztott frekvencia értéken végeztem méréseket a meghatározott deformációk mellett. A méréseket eredendően 0,0785 rad/s frekvencián szerettem volna végezni, hiszen ezt a (0,125 1/s deformációsebességnek megfelelő) frekvenciát alkalmaztam a húzási tapadási tesztek és a rotációs módban végzett adhéziós tesztek során is, azonban szerettem volna megvizsgálni, hogy a frekvencia megválasztásának van-e hatása a mért értékekre, ezért egy másik, a készülék szempontjából általánosnak tekinthető beállítással, 1 rad/s frekvencián is elvégeztem a méréseket. A mérési eredmények alapján (47. ábra), látható, hogy a kisebb frekvencia alkalmazása esetében a megadott deformáció értékek nehezebben állnak be, az egy frekvencián felveendő 6 adatpont közül csak 2 esetében sikerült a mérőberendezésnek a megfelelő deformáció értéket beállítania, míg 1 rad/s frekvencián majdnem pontosan sikerül beállítania az összes adatpont esetében a kívánt deformációt (47. a) ábra). A G'' példáján szemléltetem, hogy a deformáció ingadozása a mért paraméterek jelentős ingadozását okozta (47. b) ábra). Ez alapján a méréseim során az oszcilláció frekvenciáját 1 rad/s értékre állítom, ami így ugyan eltér a tapadási és rotációs mérések során alkalmazottól, de a beállított deformáció és így a mért értékek kisebb ingadozását biztosítja.



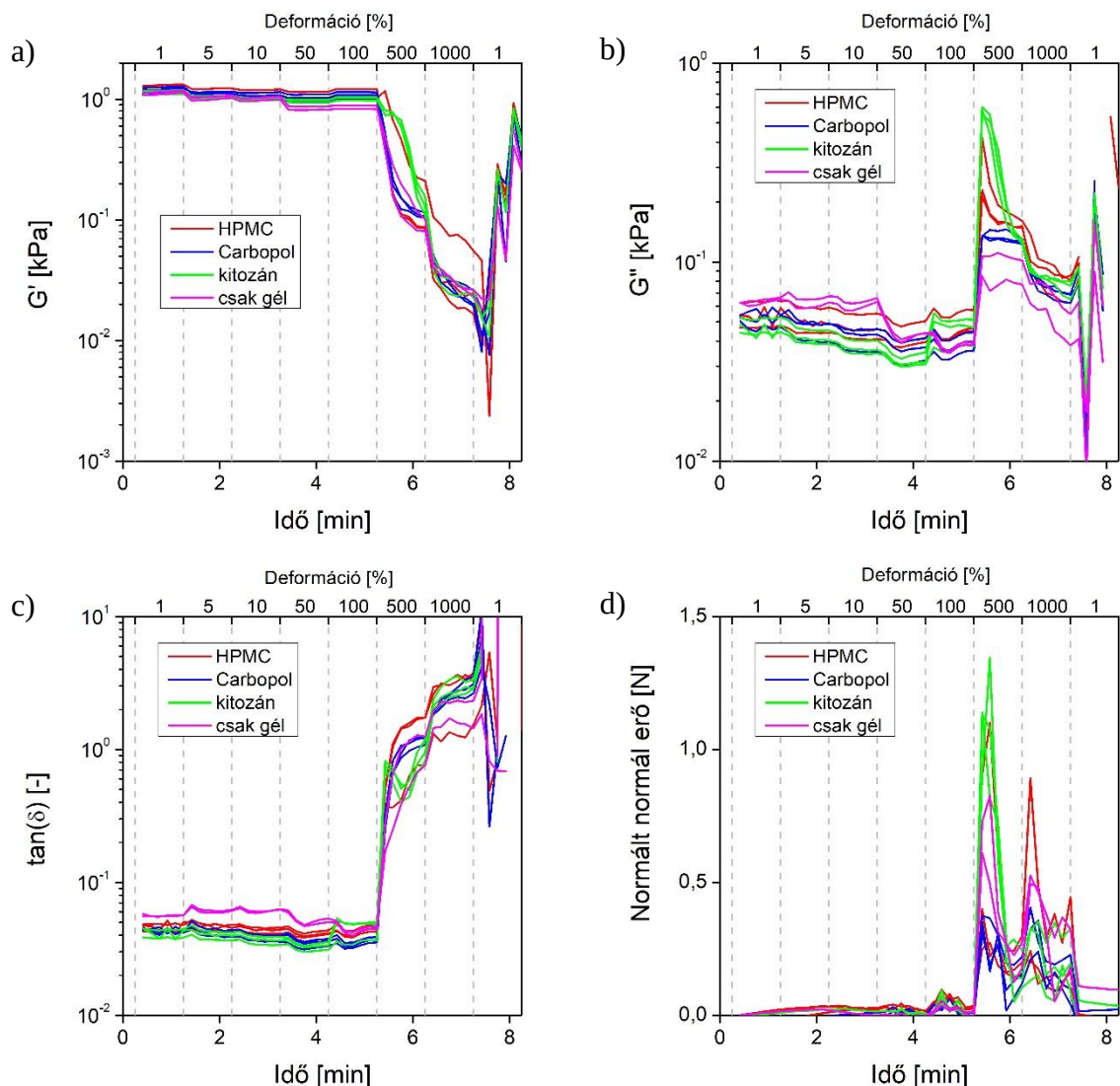
47. ábra: PVA géleken HPMC tablettákkal végzett oszcillációs adhéziós mérések eredményei a továbbiakban alkalmazandó megfelelő frekvencia kiválasztásához, a szürke sraffozás a mérési lépések határát jelöli

5.8.3. Adhéziós tulajdonságok jellemzése oszcillációs módban

Az adhéziós módban végzett szakító, valamint a tapadási adhéziós és a rotációs módban végzett nyírási adhéziós mérések során többször a muc/PVA gélek esetében a hidrogél rögzítésének roncsolódását tapasztaltam, ezért az oszcillációs nyírási tesztek csak a mucint nem tartalmazó (15%-os 3 ciklusos) PVA géleken végeztem el. A vizsgálatok során továbbra is az előzőekben szereplő három polimerből (HPMC, Carbopol®, kitozán) előállított tabletták segítségével jellemeztem az adhéziós tulajdonságokat.

A mérés kezdeti szakaszán, a mérési program 7. lépéséig a G' , G'' , $\tan(\delta)$ és normál erő jelentős változásokat egyik minta esetében sem mutat (48. a), b), c) és d) ábrák), konstansnak tekinthető. Ez a viselkedés a tablettá-gél adhéziós kölcsönhatás állandóságát jelzi, az alkalmazott deformáció következtében feltehetően csak a hidrogél deformálódott. Ez a vizuális megfigyeléseimmel is összhangban van. A mérési program 7. lépésében, azaz 500%-os deformációnál a HPMC és Carbopol® tablettákkal és a csak gél befogásával végzett mérések során is a hidrogél láthatóan roncsolódott az első oszcillációs periódusban. Valamilyen jelentős szerkezetváltozás bekövetkezésére utal a G' , G'' , $\tan(\delta)$ és normál erő hirtelen drasztikus változása. A vizuális tapasztalataim és a csak hidrogél befogásával (ragasztásával) végzett referencia mérések eredményei is arra utalnak, hogy a G' , G'' , $\tan(\delta)$ és normál erő változása a hidrogél roncsolódására utal. Az, hogy ez a roncsolódás az 500%-os deformáció alkalmazásakor következett be, az előkísérletek során kapott eredményekkel jó egyezést mutat (46. ábra), tehát feltételezhető a gél tönkremenetele. A kitozán tabletták esetében a vizuális megfigyeléseim során úgy tűnt, mintha az 500%-os deformáció

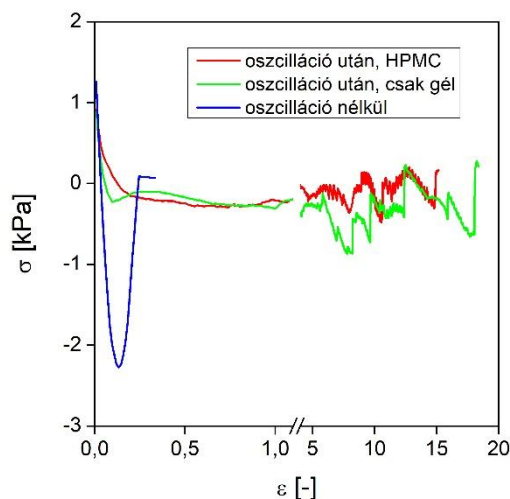
alkalmazása során az első oszcillációs ciklusban a hidrogél és az adhézios kapcsolat a tabletta és a hidrogél között egyidejűleg deformálódott volna, majd a további oszcillációs nyírás hatására végül a hidrogél roncsolódása következett be. Ez a deformáció tartomány egybevág a rotációs mérés során tapasztalttal. Erre utalhat az is, hogy a kitozán tablettákkal végzett mérés esetében a G' és G'' értékek kicsivel később (1 mérési adatponttal később) kezdenek csökkenni, mint a HPMC és Carbopol® vagy a csak gél befogásával végzett mérések során. Ez a jelenség látványosabban mutatkozik meg a G' és G'' -ből származtatott $\tan(\delta)$ értékeket szemléltető diagramon (**48. c) ábra**). Itt a mérési program 7. lépésében (500%-os deformáció) a kitozán tabletták esetében egy éles lokális maximum után egy lokális minimum látható a görbe lefutásában, mely a többi mérés esetében nem volt jellemző, ami eltérő folyamatra utal. A gél szakadása után a G' drasztikusan csökken, míg a G'' értéke nő. A G'' és G' hányadosából kifejezett $\tan(\delta)$ értéke nő, a 8. lépésben (1000%-os deformáció) a gél-gél felületek egymáson való nyírása során 1 fölötti értéket vesz fel, tehát a $G'' > G'$, ami a folyási folyamatokra jellemző. A normál erő jelentős ingadozást mutat, mely szintén a roncsolt gélfelületek egymáson való súrlódásával magyarázható.



48. ábra: PVA hidrogéltek oszcillációs módban végzett nyírási adhéziós mérése során mért adatok, a) G' , b) G'' , c) $\tan(\delta)$, d): normált normál erő, a szürke sraffozás a mérési lépések határát jelöli

Az oszcillációs módban végzett nyírási tesztek során a deformáció növelésével mindhárom tabletta-típus esetében a hidrogél roncsolódását figyeltem meg. A mérőfej eltávolítása során (reométerrel végzett tapadási vizsgálat) felvett erő-távolság görbe igen hasonló alakot mutatott minden tabletta esetében, mint amikor csak magát a géllyt nyírtam tönkremenetelig, majd mértem a roncsolt gélfelületek tapadását a jelenlegivel megegyező módon. Ezt a HPMC minta esetében szemléltetem (49. ábra). Látható, hogy az oszcillációs nyírás előtti széthúzás során lényegesen nagyobb elválási feszültséget mértem, mint az oszcilláció utáni széthúzási esetében. Ennek oka feltehetően az, hogy az oszcilláció során bekövetkezett géloncsolódással párhuzamosan a gél szálak húzódnak szenvedett, mely szálak a mérőfej elemelése során fokozatosan kifeszültek, majd elszakadtak, ez okozhatja a nyírás előtti esethez képesti nagyobb deformációknál jelentkező elválási lokális feszültségminimumokat. A mérőfej

eltávolítása során észlelt fibrillációs jelenségek arra utalnak, hogy a géلكorong középpontjához közelebb eső része az oszcillációs mérés során kevésbé roncsolódott, mely a mérési elrendezésből (azonos amplitúdójú kitérés esetében a feszültség a középponttól való távolságtól is függ) következik.



49. ábra: A PVA gélen HPMC tablettákkal végzett oszcillációs nyírási teszt után a mérőfej eltávolítása során felvett görbe

Összességében, bár a kísérletsorozat során a tablettá-gél határfelületek között kohezív elválást tapasztaltam, az eredmények hasznosak a mérési módszer további fejlesztése szempontjából. Hasznos tapasztalat volt, hogy az adhezív kölcsönhatás még a 100%-os deformáció alkalmazása során sem roncsolódik, így a részletesebben vizsgálandó deformáció tartományt szűkíteni lehet. Az eredményeim alapján úgy gondolom, hogy a 100 és 1000% közötti deformáció tartományon érdemes részletesebben az oszcillációs nyírás hatását, illetve a gél tönkremenetel folyamatát vizsgálni. Ezután érdemes lehet a vizsgálatokat nagyobb szilárdságú hidrogélek (melyek a gélszintézis paramétereinek változtatásával előállíthatóak) alkalmazásával megismételni.

6. Összefoglalás

A mukoadhezív, azaz nyálkahártyára tapadó készítmények szakirodalmában elenyészően kevés olyan tanulmányt publikáltak, melyben egymás mellett több különböző, az adhézión tulajdonságok mechanikai mérését biztosító, lehetőleg fiziológiásan releváns módszerrel jellemezték volna a tapadást és annak mechanizmusát. Munkám meghatározó részében a hagyományos, húzási terhelésre épülő adhézión tesztek mellett újonnan kialakított nyírási (rotációs és oszcillációs) mérési módszereket alkalmaztam szilárd polimer tabletták adhézión tulajdonságainak jellemzésére nyálkahártya-analóg hidrogéleken.

Kutatómunkám során sikeresen állítottam elő fagyasztás-olvasztás módszerrel fizikailag térhálósított PVA, valamint a nyálkahártya fő makromolekuláris elemét, a mucin fehérjét tartalmazó muc/PVA hidrogéleket. Ezen kívül három, tablettázási segédanyagként elterjedten alkalmazott polimerből (HPMC, Carbopol®, kitozán) készítettem préssel tablettákat az adhézión mérésekhez. Vizsgáltam a készített tabletták duzzadáskinetikáját, mely minden vizsgált tablettatípus esetében gyökös, feltehetően diffúzió kontrollált folyamatokra utaló felfutást mutatott az idő függvényében, valamint tanulmányoztam a duzzadt tabletták reológiai tulajdonságait, melyek eredményei a duzzasztott tabletták gélszerű viselkedését bizonyították.

A készített hidrogélek előállításának reprodukálhatóságát vizsgáltam a gélek reológiai és adhézión tulajdonságain, valamint szakítószilárdságuk vizsgálatán keresztül. A húzási tapadási adhézión és szakítóvizsgálatokat egy, az eddigi munkámban nem alkalmazott új geometriai elrendezés alkalmazásával végeztem el. A reológiai és húzási tapadási adhézión mérések eredményeit statisztikailag is értékeltem. Összeségében, a szakmai és statisztikai értékelést követően a hidrogélek előállításának reprodukálhatóságát megfelelőnek ítéltm.

A húzási tapadási tesztek követően szintén HPMC, Carbopol® és kitozán tablettákkal jellemeztem a tapadást rotációs nyírási tesztekkel a húzásra épülő adhézión mérések során alkalmazott kontakt idő, erő és deformáció sebesség alkalmazása mellett. A mért eredményeket összehasonlítottam a húzási tapadási tesztek során kapott eredményekkel, melyek igen jó egyezést mutattak, melyek a mérési módszerek potenciális összehasonlíthatóságát jelzik. Eredményeim alapján a rotációs nyírási tesztekkel kapott eredmények fontos kiegészítői lehetnek a hagyományos húzási terhelésre épülő tapadási teszteknek.

Méréseim során a pozitívan töltött kitozán és a karboxil csoportokat tartalmazó mucin között fellépő elektrosztatikus kölcsönhatások miatt a kitozán tabletták és a muc/PVA gélek között

erősebb adhéziót vártam, mint a gyakorlatban kaptam, ezért szerettem volna a *pH* szabályozása mellett is vizsgálni általam készített hidrogélekkel a kitozán adhéziós tulajdonságait, ezért két különböző *pH*-jú puffer (PBS (*pH* = 7,4; kitozán nagyrészt deprotonált) és acetát-puffer (*pH* = 4,5; kitozán nagyrészt protonált)) hidrogél felszínre való pipettázása mellett is végeztem adhéziós méréseket kitozán tablettákkal húzási tapadási és rotációs módban. Az eredmények alapján megállapítható volt, hogy a protonált kitozán jobb tapadási tulajdonságokkal rendelkezik, mint a deprotonált kitozán, azonban a protonált kitozán és a mucin között sem sikerült olyan elektrosztatikus kölcsönhatásokat kialakítani, amik egyértelműen befolyásolták volna a kialakult adhéziós kölcsönhatás erősségét.

Az előkísérleteim alapján megállapítottam, hogy a rotációs nyírási adhéziós mérések dinamikus módra is fejleszthetők, így kísérletet tettem az adhéziós vizsgálatára oszcillációs módban végzett nyírási tesztekkel. Bár a mérések során jellemzően a hidrogél tönkremenetelét, azaz kohezív elválást tapasztaltam, az eredményeimnek fontos szerepe van a mérési módszer további fejlesztése szempontjából. Az eredmények alapján szűkíteni tudtam a mérések során relevánsan vizsgálandó deformáció-tartományt, így további munkám során a 100 és 1000%-os deformáció közötti tartományt fogom részletesebben vizsgálni. Ezen kívül különösen érdekes lesz az oszcillációs módban végzett nyírási mérések nagyobb merevségű gélen való megismétlése, melyek során potenciálisan adhezív elválást várok.

Összegezve, egy az irodalomban eddig kevésbé vizsgált területéhez tartozó, az adhézió rotációs módban való jellemzésére szolgáló módszert fejlesztettem biológiailag releváns igénybevétel mellett. Az általam fejlesztett módszer paramétereinek változtatásával a szervezet különböző nyálkahártya felületeinek környezete lesz modellezhető (pl.: béltraktus: lassú mozgás, kisebb frekvencia; pislogás: gyors mozgás, nagyobb frekvencia). Az eredményeim bizonyították, hogy az általam fejlesztett módszer dinamikus terhelésre is fejleszthető, mely a mukoadhezív készítmények szervezetben való felhasználásának szempontjából kiemelkedő fontosságú. Megkezdtem egy dinamikus terhelésre épülő, oszcillációs módban végzett nyírási adhéziós módszer fejlesztését, melynek további kidolgozása jövőbeni munkám központi feladata lesz.

Irodalomjegyzék

- [1] J. C. Campos, D. Cunha, D. C. Ferreira, S. Reis, and P. J. Costa, “Oromucosal precursors of in loco hydrogels for wound-dressing and drug delivery in oral mucositis: Retain, resist, and release,” *Materials Science and Engineering C*, vol. 118, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.msec.2020.111413.
- [2] M. Gottnek, K. Hódi, and ifj. G. Regdon, “A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Lapja 2013/1, Szájnyálkahártyán alkalmazható mukoadhezív filmek I. rész,” Budapest, Jan. 2013. [Online]. Available: www.mgyt.hu
- [3] D. J. Hall, O. V. Khutoryanskaya, and V. V. Khutoryanskiy, “Developing synthetic mucosa-mimetic hydrogels to replace animal experimentation in characterisation of mucoadhesive drug delivery systems,” *Soft Matter*, vol. 7, no. 20, pp. 9620–9623, Oct. 2011, doi: 10.1039/c1sm05929g.
- [4] N. A. Peppas and J. J. Sahlin, “Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review,” *Biomaterials*, vol. 17, pp. 1553–1561, 1996. doi: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)00307-X](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)00307-X).
- [5] C. Woertz, M. Preis, J. Breitreutz, and P. Kleinebudde, “Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 85, no. 3 PART B, pp. 843–853, 2013, doi: 10.1016/j.ejpb.2013.06.023.
- [6] N. A. Peppas and P. A. Buri, “Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues,” *Journal of Controlled Release*, vol. 2, pp. 257–275, 1985.
- [7] L. Serra, J. Doménech, and N. A. Peppas, “Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 71, no. 3, pp. 519–528, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.022.
- [8] S. K. Lai, Y. Y. Wang, D. Wirtz, and J. Hanes, “Micro- and macrorheology of mucus,” *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 61, no. 2, pp. 86–100, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.addr.2008.09.012.
- [9] I. S. Bayer, “Recent Advances in Mucoadhesive Interface Materials, Mucoadhesion Characterization, and Technologies,” *Adv Mater Interfaces*, vol. 9, no. 18, Jun. 2022, doi: 10.1002/admi.202200211.
- [10] K. Ahmad, Y. Zhang, P. Chen, X. Yang, and H. Hou, “Chitosan interaction with stomach mucin layer to enhances gastric retention and mucoadhesive properties,” *Carbohydr Polym*, vol. 333, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.carbpol.2024.121926.
- [11] G. Stankovits *et al.*, “The interaction between mucin and poly(amino acid)s with controlled cationic group content in bulk phase and in thin layers,” *Int J Biol Macromol*, vol. 253, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126826.
- [12] S. Mansuri, P. Kesharwani, K. Jain, R. K. Tekade, and N. K. Jain, “Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system,” *React Funct Polym*, vol. 100, pp. 151–172, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011.

- [13] J. B. da Silva, S. B. de S. Ferreira, A. V. Reis, M. T. Cook, and M. L. Bruschi, "Assessing mucoadhesion in polymer gels: The effect of method type and instrument variables," *Polymers (Basel)*, vol. 10, no. 3, Mar. 2018, doi: 10.3390/polym10030254.
- [14] K. Takayama, M. Hirata, Y. Machida, T. Masada, T. Sannan, and T. Nagai, "Effect of interpolymer complex formation on bioadhesive property and drug release phenomenon of compressed tablet consisting of chitosan and sodium hyaluronate.," *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, vol. 38, no. 7, pp. 1993–1997, 1990, doi: 10.1248/cpb.38.1993.
- [15] H. Blanco-Fuente, "Tanned leather: A good model for determining hydrogels bioadhesion," *Int J Pharm*, vol. 138, no. 1, pp. 103–112, Jul. 1996, doi: 10.1016/0378-5173(96)04542-5.
- [16] M. T. Cook and V. V. Khutoryanskiy, "Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials - A mini-review," *Int J Pharm*, vol. 495, no. 2, pp. 991–998, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.064.
- [17] S. A. Mortazavi and J. D. Smart, "An investigation of some factors influencing the in vitro assessment of mucoadhesion," *Int J Pharm*, vol. 116, no. 2, pp. 223–230, Mar. 1995, doi: 10.1016/0378-5173(94)00299-K.
- [18] L. Maggi, E. Carena, M. L. Torre, P. Giunchedi, and U. Conte, "In vitro/ex vivo methods for the evaluation of bioadhesive polymers, A preliminary study," *S.T.P. Pharma Sciences* 4, no. 5, pp. 343–348, 1994.
- [19] B. Gyarmati, G. Stankovits, B. Á. Szilágyi, D. L. Galata, P. Gordon, and A. Szilágyi, "A robust mucin-containing poly(vinyl alcohol) hydrogel model for the in vitro characterization of mucoadhesion of solid dosage forms," *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 213, May 2022, doi: 10.1016/j.colsurfb.2022.112406.
- [20] M. Davidovich-Pinhas and H. Bianco-Peled, "Mucoadhesion: A review of characterization techniques," *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 7, no. 2, pp. 259–271, Feb. 2010, doi: 10.1517/17425240903473134.
- [21] Steven Abbott, *Sticking together: The Science of Adhesion*, 1st ed., vol. 296. Royal Society of Chemistry, 2020.
- [22] A. M. Grillet, N. B. Wyatt, and L. M. Gloe, "Polymer Gel Rheology and Adhesion," Dr. Juan De Vicente, Ed., 2012, ch. Rheology. [Online]. Available: www.intechopen.com
- [23] D. Ivarsson and M. Wahlgren, "Comparison of in vitro methods of measuring mucoadhesion: Ellipsometry, tensile strength and rheological measurements," *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 92, pp. 353–359, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.12.020.
- [24] I. A. Sogias, A. C. Williams, and V. V. Khutoryanskiy, "Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen," *Int J Pharm*, vol. 436, no. 1–2, pp. 602–610, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.007.

- [25] H. Hägerström and K. Edsman, "Limitations of the rheological mucoadhesion method: The effect of the choice of conditions and the rheological synergism parameter," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, no. 5, pp. 349–357, 2003, doi: 10.1016/S0928-0987(03)00037-X.
- [26] J. D. Smart, "An in vitro assessment of some mucosa-adhesive dosage forms," *Int J Pharm*, vol. 73, pp. 69–74, 1991.
- [27] A. Göbel, J. B. da Silva, M. Cook, and J. Breitzkreutz, "Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models," *Int J Pharm*, vol. 610, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121233.
- [28] Q. Zhang, X. Li, and B. R. Jasti, "Role of physicochemical properties of some grades of hydroxypropyl methylcellulose on in vitro mucoadhesion," *Int J Pharm*, vol. 609, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.121218.
- [29] T. Eshel-Green, S. Eliyahu, S. Avidan-Shlomovich, and H. Bianco-Peled, "PEGDA hydrogels as a replacement for animal tissues in mucoadhesion testing," *Int J Pharm*, vol. 506, no. 1–2, pp. 25–34, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.04.019.
- [30] C. Eouani, P. Piccerelle, P. Prinderre, E. Bourret, and J. Joachim, "In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, no. 52, pp. 45–55, 2001, doi: 10.1016/s0939-6411(01)00146-1.
- [31] V. Grabovac, D. Guggi, and A. Bernkop-Schnürch, "Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 57, no. 11, pp. 1713–1723, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.addr.2005.07.006.
- [32] J. Yan, X. Chen, S. Yu, and H. Zhou, "Comparison of different in vitro mucoadhesion testing methods for hydrogels," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 40, pp. 157–163, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jddst.2017.06.012.
- [33] A. Zosel, "The effect of bond formation on the tack of polymers," *J Adhes Sci Technol*, vol. 11, no. 11, pp. 1447–1457, Jan. 1997, doi: 10.1163/156856197X00237.
- [34] M. Marashdeh and M. Abdulkarim, "Determination of the Attenuation Coefficients of Epoxy Resin with Carbopol Polymer as a Breast Phantom Material at Low Photon Energy Range," *Polymers (Basel)*, vol. 15, no. 12, Jun. 2023, doi: 10.3390/polym15122645.
- [35] H. Hägerström and K. Edsman, "Interpretation of mucoadhesive properties of polymer gel preparations using a tensile strength method," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 53, no. 12, pp. 1589–1599, Feb. 2010, doi: 10.1211/0022357011778197.
- [36] F. J. O. Varum, F. Veiga, J. S. Sousa, and A. W. Basit, "An investigation into the role of mucus thickness on mucoadhesion in the gastrointestinal tract of pig," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 40, no. 4, pp. 335–341, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.ejps.2010.04.007.
- [37] D. Solomonidou, K. Cremer, M. Krumme, and J. Kreuter, "Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer

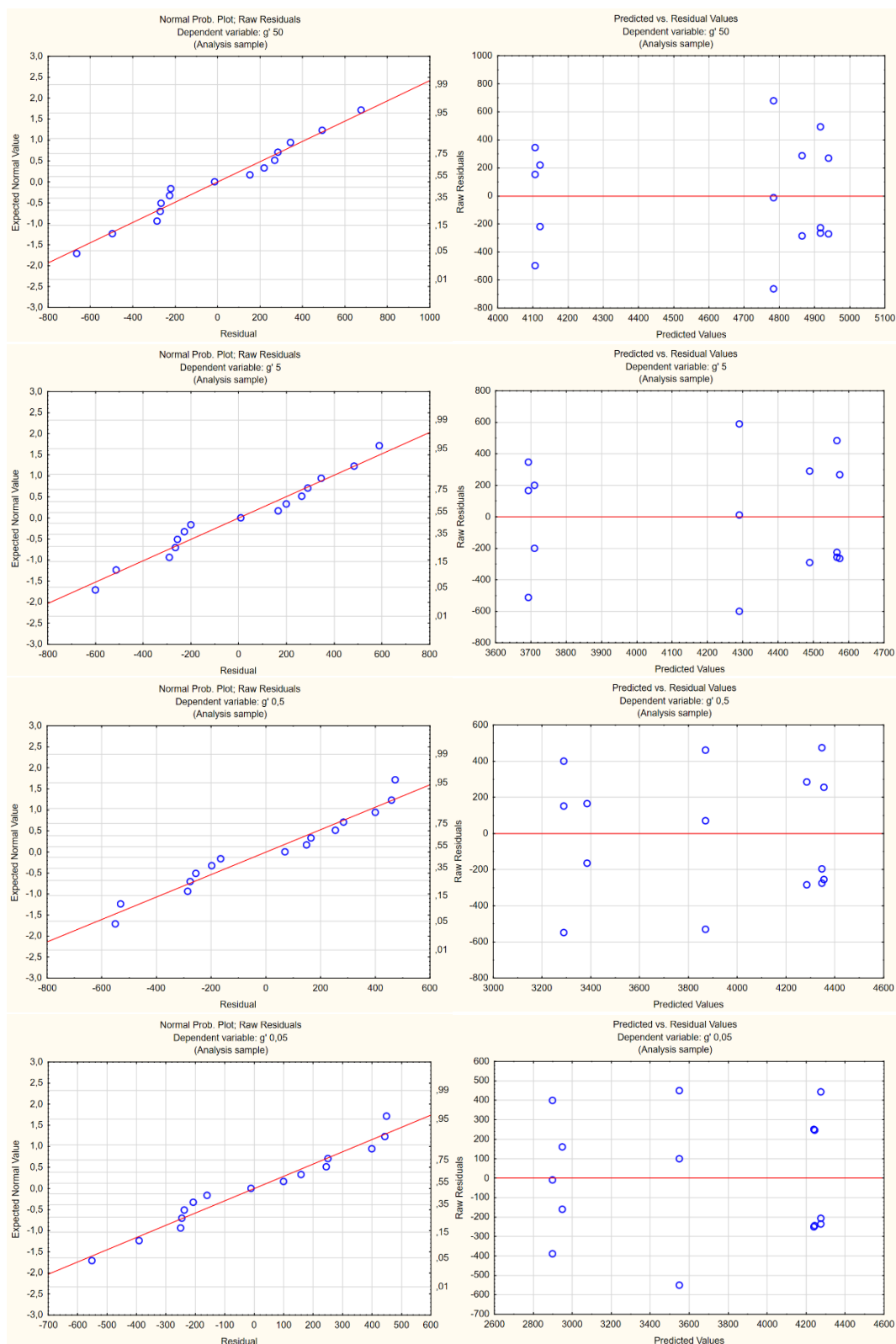
- films,” *J Biomater Sci Polym Ed*, vol. 12, no. 11, pp. 1191–1205, 2001, doi: 10.1163/156856201753395743.
- [38] G. Ponchel, F. Touchard, D. Duchqne, and N. A. Peppas, “Bioadhesive Analysis of Controlled-release Systems. I. Fracture and Interpenetration Analysis in Poly(acrylic acid)-containing Systems,” *Journal of Controlled Release*, vol. 5, pp. 129–141, 1987.
- [39] H. Blanco-Fuente, S. Anguiano-Igea, F. J. Otero-Espinar, and J. Blanco-Méndez, “In-vitro bioadhesion of carbopol hydrogels,” *Int J Pharm*, vol. 142, p. 174, 1996.
- [40] E. Hagesaether, M. Hiorth, and S. A. Sande, “Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: An in vitro and ex vivo study,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 71, no. 2, pp. 325–331, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.002.
- [41] J. B. da Silva, V. V. Khutoryanskiy, M. L. Bruschi, and M. T. Cook, “A mucosa-mimetic material for the mucoadhesion testing of thermogelling semi-solids,” *Int J Pharm*, vol. 528, no. 1–2, pp. 586–594, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.025.
- [42] S. Tamburic and D. Q. M. Craig, “A comparison of different in vitro methods mucoadhesive performance for measuring,” *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 44, pp. 159–167, 1997.
- [43] B. Menchicchi *et al.*, “Biophysical Analysis of the Molecular Interactions between Polysaccharides and Mucin,” *Biomacromolecules*, vol. 16, no. 3, pp. 924–935, Mar. 2015, doi: 10.1021/bm501832y.
- [44] G. Stankovits, K. Szayly, D. L. Galata, J. Móczó, A. Szilágyi, and B. Gyarmati, “The adhesion mechanism of mucoadhesive tablets with dissimilar chain flexibility on viscoelastic hydrogels,” *Mater Today Bio*, vol. 30, Feb. 2025, doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101416.
- [45] X. Mao, H. Yuk, and X. Zhao, “Hydration and swelling of dry polymers for wet adhesion,” *J Mech Phys Solids*, vol. 137, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jmps.2020.103863.
- [46] G. Raos and B. Zappone, “Polymer Adhesion: Seeking New Solutions for an Old Problem,” *Macromolecules*, vol. 54, no. 23, pp. 10617–10644, Dec. 2021, doi: 10.1021/acs.macromol.1c01182.
- [47] P. Rao *et al.*, “Tough Hydrogels with Fast, Strong, and Reversible Underwater Adhesion Based on a Multiscale Design,” *Advanced Materials*, vol. 30, no. 32, Aug. 2018, doi: 10.1002/adma.201801884.
- [48] A. Hoffmann, J. T. Fischer, and R. Daniels, “Development of probiotic orodispersible tablets using mucoadhesive polymers for buccal mucoadhesion,” *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 46, no. 11, pp. 1753–1762, Nov. 2020, doi: 10.1080/03639045.2020.1831013.
- [49] R. A. Cave, J. P. Cook, C. J. Connon, and V. V. Khutoryanskiy, “A flow system for the on-line quantitative measurement of the retention of dosage forms on biological surfaces using spectroscopy and image analysis,” *Int J Pharm*, vol. 428, no. 1–2, pp. 96–102, May 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.02.047.

- [50] M. Wang and J. A. Kornfield, “Measuring shear strength of soft-tissue adhesives,” *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 100 B, no. 3, pp. 618–623, Apr. 2012, doi: 10.1002/jbm.b.31981.
- [51] Y. Wang, X. Yang, G. Nian, and Z. Suo, “Strength and toughness of adhesion of soft materials measured in lap shear,” *J Mech Phys Solids*, vol. 143, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.jmps.2020.103988.
- [52] A. Jouan and A. Constantinescu, “A critical comparison of shear tests for adhesive joints,” *Int J Adhes Adhes*, vol. 84, pp. 63–79, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.ijadhadh.2018.02.035.
- [53] H. Adelnia, R. Ensandoost, S. Shebbrin Moonshi, J. N. Gavvani, E. I. Vasafi, and H. T. Ta, “Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future,” *Eur Polym J*, vol. 164, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.EURPOLYMJ.2021.110974.
- [54] K. Szayly, J. G. Stankovits, and B. S. Gyarmati, “A mukoadhézió értelmezése hidrogél felszínen,” in *XLVI. Kémiai Előadói Napok, Előadás összefoglalók*, K. Karádi and Z. Vargáné Árok, Eds., Szeged: Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei Csoportja és a Magyar Kémikusok Egyesülete, 2023, pp. 128–135.
- [55] G. L. Hoareau and M. S. Mellema, “Intraabdominal Pressure Monitoring,” 2nd ed., Hopper K, Ed., Sil-verstein DC: Small Animal Critical Care Medicine, Elsevier Saunders, 2015, pp. 982–987.
- [56] N. Ain *et al.*, “An insight into the use and advantages of Carbopol in topical mucoadhesive drug delivery system: A systematic review,” *Journal of Pharmacy*, vol. 3, no. 1, pp. 53–65, 2023, doi: 10.31436/jop.v3i1.156.
- [57] Q. Z. Wang *et al.*, “Protonation constants of chitosan with different molecular weight and degree of deacetylation,” *Carbohydr Polym*, vol. 65, no. 2, pp. 194–201, Jul. 2006, doi: 10.1016/j.carbpol.2006.01.001.

Függelék

1. táblázat: A G' statisztikai elemzése 5%-os szignifikancia szinten, Statistica Program ANOVA tábla, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

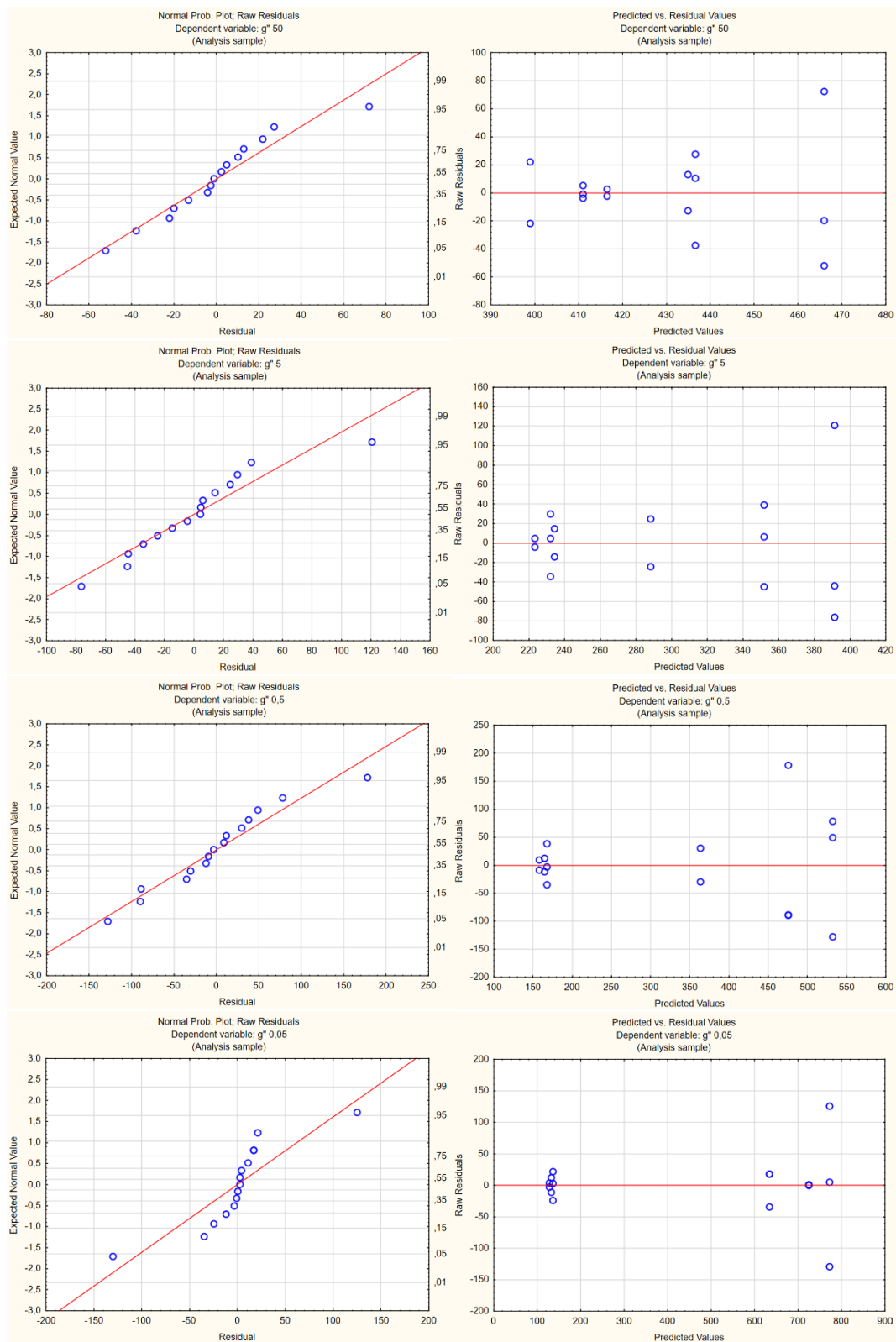
Univariate Tests of Significance for g' 50 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 478,0807								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	307618134	1	307618134	4,199495	213161,0	1443,126	0,000002
hidrogél	Fixed	1171921	1	1171921	4,199495	213161,0	5,498	0,075870
sarzs(hidrogél)	Random	851223	4	212806	9,000000	228561,1	0,931	0,487741
Error		2057050	9	228561				
Univariate Tests of Significance for g' 5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 454,5062								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	256542250	1	256542250	4,231991	166486,4	1540,920	0,000001
hidrogél	Fixed	1502854	1	1502854	4,231991	166486,4	9,027	0,037001
sarzs(hidrogél)	Random	662247	4	165562	9,000000	206575,9	0,801	0,553829
Error		1859183	9	206576				
Univariate Tests of Significance for g' 0,5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 430,5832								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	221495734	1	221495734	4,242945	142919,0	1549,799	0,000001
hidrogél	Fixed	2384694	1	2384694	4,242945	142919,0	16,686	0,013337
sarzs(hidrogél)	Random	567757	4	141939	9,000000	185401,9	0,766	0,573538
Error		1668617	9	185402				
Univariate Tests of Significance for g' 0,05 (reo in reo_g') Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 397,0330								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	196455788	1	196455788	4,156107	186634,5	1052,623	0,000004
hidrogél	Fixed	4520321	1	4520321	4,156107	186634,5	24,220	0,007176
sarzs(hidrogél)	Random	749214	4	187303	9,000000	157635,2	1,188	0,379091
Error		1418717	9	157635				



1. ábra: A G' statisztikai elemzésének feltételeinek ellenőrzése, normalitás vizsgálat, homoszkedaszticitás

2. táblázat: A G'' statisztikai elemzése 5%-os szignifikancia szinten, Statistica Program ANOVA tábla, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

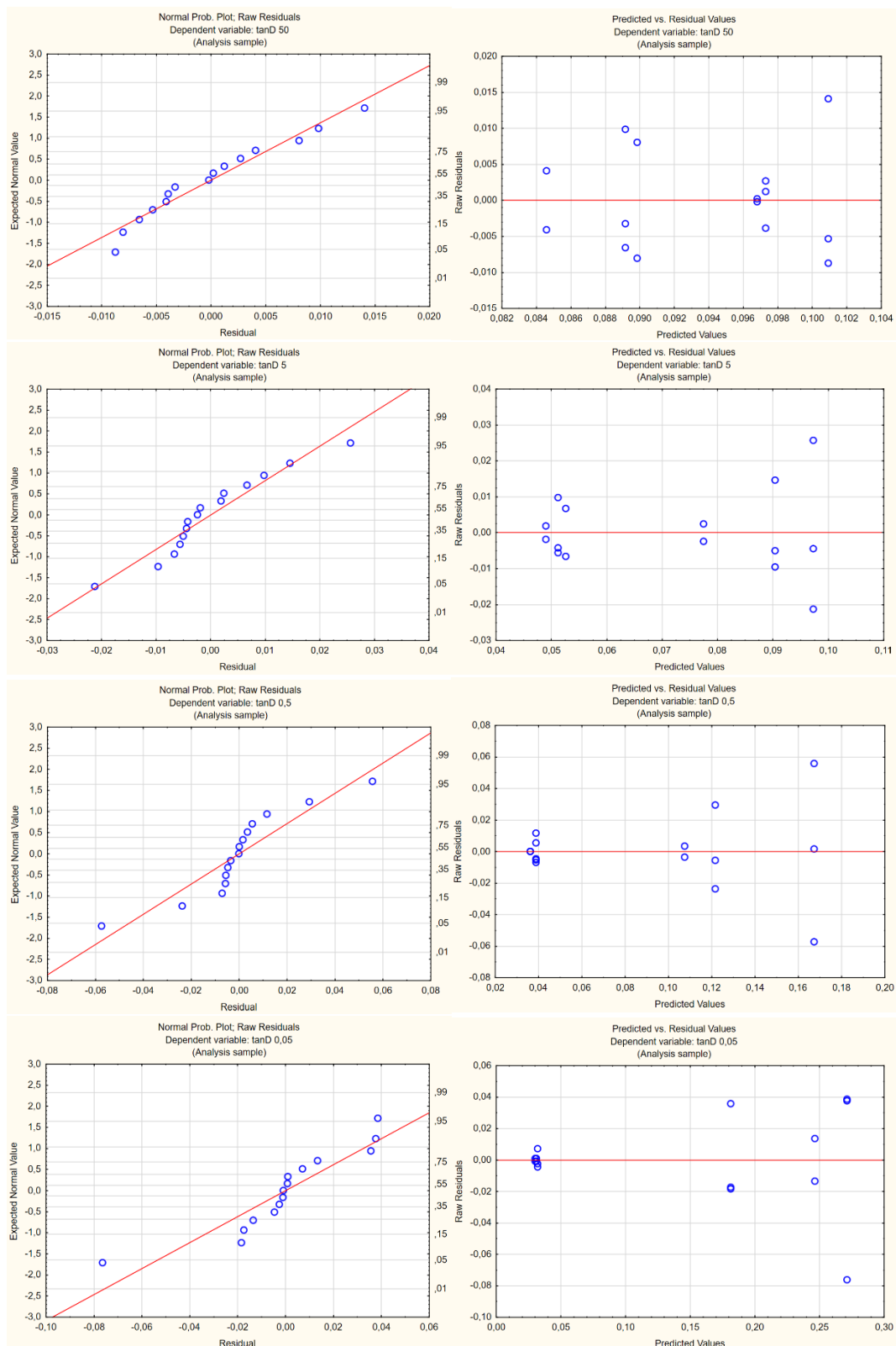
Univariate Tests of Significance for g" 50 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 36,3947								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	2629980	1	2629980	4,132268	1844,122	1426,142	0,000002
hidrogél	Fixed	59	1	59	4,132268	1844,122	0,032	0,866235
sarzs(hidrogél)	Random	7424	4	1856	9,000000	1324,574	1,401	0,308675
Error		11921	9	1325				
Univariate Tests of Significance for g" 5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 57,4232								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	1186343	1	1186343	4,190813	3210,934	369,4698	0,000030
hidrogél	Fixed	46649	1	46649	4,190813	3210,934	14,5281	0,017355
sarzs(hidrogél)	Random	12836	4	3209	9,000000	3297,426	0,9732	0,467971
Error		29677	9	3297				
Univariate Tests of Significance for g" 0,5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 92,7969								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	1388804	1	1388804	4,185554	8616,130	161,1866	0,000169
hidrogél	Fixed	310699	1	310699	4,185554	8616,130	36,0602	0,003343
sarzs(hidrogél)	Random	34465	4	8616	9,000000	8611,259	1,0006	0,455531
Error		77501	9	8611				
Univariate Tests of Significance for g" 0,05 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 62,9771								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	2559685	1	2559685	4,100028	7265,091	352,3267	0,000039
hidrogél	Fixed	1205478	1	1205478	4,100028	7265,091	165,9275	0,000181
sarzs(hidrogél)	Random	29365	4	7341	9,000000	3966,111	1,8510	0,203435
Error		35695	9	3966				



2. ábra: A G'' statisztikai elemzésének feltételeinek ellenőrzése, normalitás vizsgálat, homoszkedaszticitás

3. táblázat: A $\tan(\delta)$ statisztikai elemzése 5%-os szignifikancia szinten, Statistica Program ANOVA tábla, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

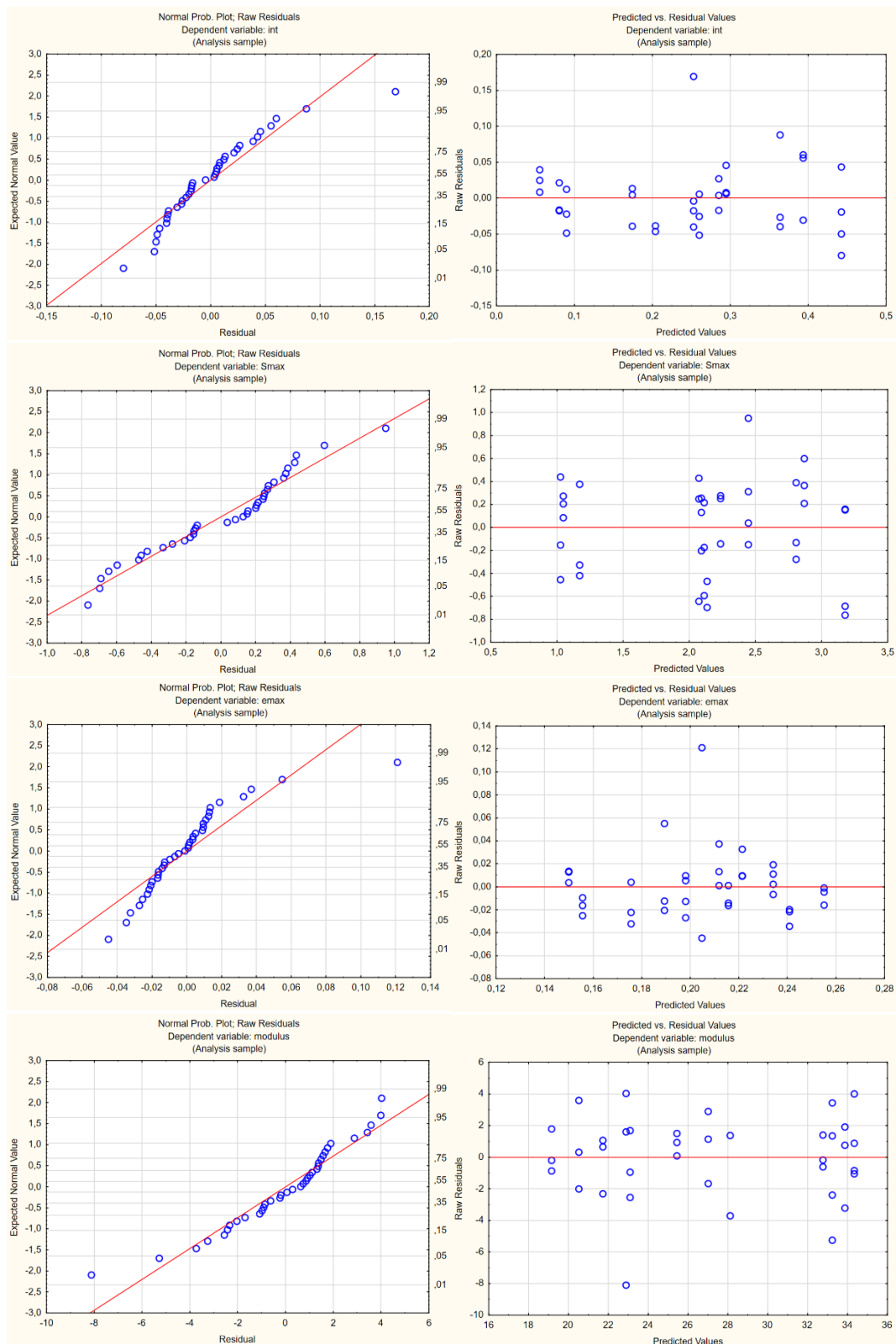
Effect	Univariate Tests of Significance for $\tan\delta$ 50 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0084							
	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	0,124836	1	0,124836	4,869318	0,000017	7464,186	0,000000
sarzs(hidrogél)	Random	0,000062	4	0,000015	9,000000	0,000071	0,217	0,922089
hidrogél	Fixed	0,000395	1	0,000395	4,869318	0,000017	23,606	0,004978
Error		0,000640	9	0,000071				
Effect	Univariate Tests of Significance for $\tan\delta$ 5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0138							
	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	0,069917	1	0,069917	4,290705	0,000123	566,5525	0,000010
hidrogél	Fixed	0,005052	1	0,005052	4,290705	0,000123	40,9372	0,002403
sarzs(hidrogél)	Random	0,000487	4	0,000122	9,000000	0,000190	0,6407	0,646785
Error		0,001712	9	0,000190				
Effect	Univariate Tests of Significance for $\tan\delta$ 0,5 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0301							
	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	0,104224	1	0,104224	4,128977	0,001289	80,85090	0,000730
hidrogél	Fixed	0,031934	1	0,031934	4,128977	0,001289	24,77246	0,007007
sarzs(hidrogél)	Random	0,005192	4	0,001298	9,000000	0,000903	1,43688	0,298389
Error		0,008130	9	0,000903				
Effect	Univariate Tests of Significance for $\tan\delta$ 0,05 (reo in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0351							
	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	0,251233	1	0,251233	4,071463	0,003147	79,83774	0,000799
hidrogél	Fixed	0,146806	1	0,146806	4,071463	0,003147	46,65238	0,002252
sarzs(hidrogél)	Random	0,012764	4	0,003191	9,000000	0,001233	2,58840	0,108663
Error		0,011095	9	0,001233				



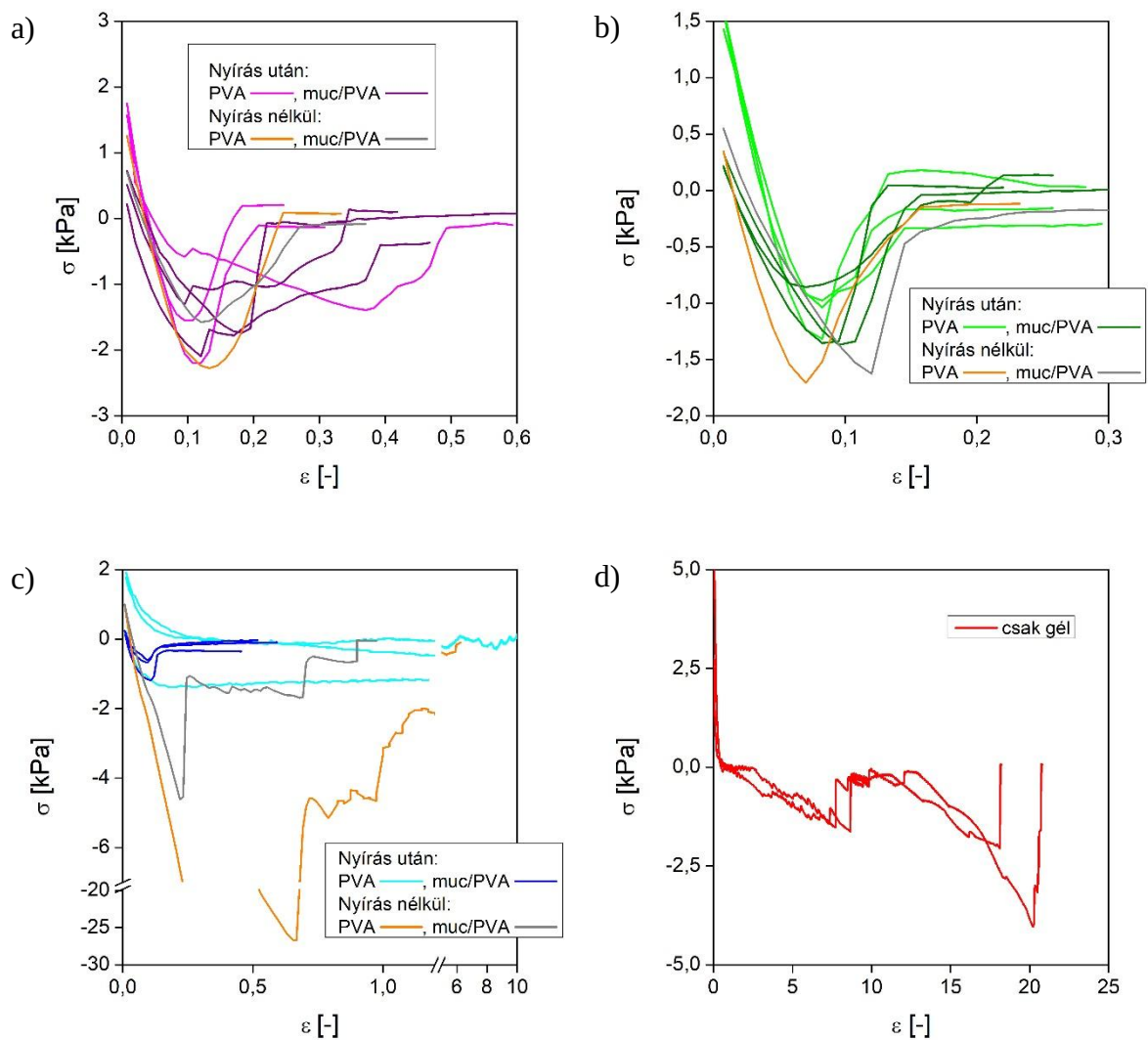
3. ábra: A $\tan(\delta)$ statisztikai elemzésének feltételeinek ellenőrzése, normalitás vizsgálat, homoszkedaszticitás

4. táblázat: Az 5.5. fejezetben bemutatott eredmények statisztikai vizsgálatának eredményei, Statistica Program ANOVA tábla, szívósság (int), elválási feszültség (Smax), maximális defromáció (Emax) és modulus értékek, pirossal jelölve a $p < 0,05$, azaz statisztikailag szignifikánsnak mondható eltéréseket

Univariate Tests of Significance for int (Spreadsheet19 in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0517								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	2,113733	1	2,113733	4,03121	0,006432	328,6307	0,000051
tabletta*hidrogél	Fixed	0,000525	1	0,000525	29,00000	0,002669	0,1965	0,660839
tabletta	Fixed	0,357304	1	0,357304	29,00000	0,002669	133,8624	0,000000
hidrogél	Fixed	0,146705	1	0,146705	4,03121	0,006432	22,8088	0,008634
sarzs(hidrogél)	Random	0,025870	4	0,006467	29,00000	0,002669	2,4230	0,070801
Error		0,077406	29	0,002669				
Univariate Tests of Significance for Smax (Spreadsheet19 in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,4532								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	159,9897	1	159,9897	4,09930	0,157409	1016,396	0,000005
tabletta*hidrogél	Fixed	0,2507	1	0,2507	29,00000	0,205349	1,221	0,278324
tabletta	Fixed	7,4357	1	7,4357	29,00000	0,205349	36,210	0,000002
hidrogél	Fixed	8,5284	1	8,5284	4,09930	0,157409	54,180	0,001648
sarzs(hidrogél)	Random	0,6278	4	0,1570	29,00000	0,205349	0,764	0,557085
Error		5,9551	29	0,2053				
Univariate Tests of Significance for emax (Spreadsheet19 in Workbook1) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 0,0323								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	1,514362	1	1,514362	4,03888	0,002026	747,3532	0,000010
tabletta*hidrogél	Fixed	0,002024	1	0,002024	29,00000	0,001046	1,9348	0,174812
tabletta	Fixed	0,023870	1	0,023870	29,00000	0,001046	22,8204	0,000047
hidrogél	Fixed	0,001541	1	0,001541	4,03888	0,002026	0,7604	0,431988
sarzs(hidrogél)	Random	0,008142	4	0,002036	29,00000	0,001046	1,9460	0,129456
Error		0,030334	29	0,001046				
Univariate Tests of Significance for modulus (Spreadsheet19 in adh_jó) Over-parameterized model Type III decomposition; Std. Error of Estimate: 2,8577								
Effect	Effect (F/R)	SS	Degr. of Freedom	MS	Den.Syn. Error df	Den.Syn. Error MS	F	p
Intercept	Fixed	26126,48	1	26126,48	4,01402	43,68752	598,0307	0,000016
tabletta*hidrogél	Fixed	30,89	1	30,89	29,00000	8,16617	3,7822	0,061556
tabletta	Fixed	4,85	1	4,85	29,00000	8,16617	0,5940	0,447127
hidrogél	Fixed	802,90	1	802,90	4,01402	43,68752	18,3781	0,012681
sarzs(hidrogél)	Random	176,09	4	44,02	29,00000	8,16617	5,3909	0,002267
Error		236,82	29	8,17				



4. ábra: A szívósság (*int*), elválási feszültség (*Smax*), maximális deforáció (*Emax*) és modulus értékek statisztikai elemzésének feltételeinek ellenőrzése, normalitás vizsgálat, homoszkedaszticitás



5. ábra: Rotációs adhéziós mérést követően a tabletta gélfelszínéről való eltávolítása során mért eredmények, a): HPMC, b): kitozán, c): Carbopol® és d): csak gél