



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME)

Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar (VBK)

Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Az adhéziót befolyásoló tényezők poli(vinil-alkohol) hidrogél felszínén

Tudományos diákköri dolgozat

Készítette: Szayly Kata, BSc. III. évfolyam

Témavezető: Gyarmati Benjámín Sándor, PhD

BME VBK, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék
egyetemi docens

Konzulens: Stankovits József Gergely

BME VBK, Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék
PhD hallgató



Lezárva: 2023.01.09.

Köszönetnyilvánítás

Első sorban köszönet illeti témavezetőmet, Gyarmati Benjámin Tanár Urat és konzulensemét, Stankovits Gergőt, szakmai iránymutatásuk nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el. Köszönöm Szilágyi András csoportvezető Tanár Úrnak a lehetőséget, hogy munkámat a csoportban végezhettem. Köszönettel tartozom továbbá Galata Doriánnak és a Pharmatech Modell Labornak, amiért segítették a tabletta készítés kivitelezésében.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. A mukoadhézió mérése, nyálkahártya analógok	6
2.2. Polimer hidrogélek általános jellemzése	9
2.2.1. Kémiai polimer gélek	9
2.2.2. Fizikai polimer gélek	9
2.2.3. Poli(vinil-alkohol) hidrogélek	11
2.3. Gélek mechanikai és adhézión tulajdonságainak jellemzése	13
2.3.1. Modulus és szilárdság	13
2.3.2. Viszkoelasztikus tulajdonságok	14
2.3.3. Gélek adhéziónjának mérése	15
2.3.4. Adhézións mechanizmusok	18
2.4. Az adhéziónt befolyásoló paraméterek	19
2.4.1. A kontakt idő és az adhézións munka kapcsolata	19
2.4.2. A molekulatömeg és az adhézións munka kapcsolata	21
2.4.3. A felület érdességének hatása a polimer gél adhéziónjának erősségére	21
2.4.4. A polimer gél keresztkötöttségének hatása az adhézións erősségére	22
2.4.5. A polimer gélek keresztkötöttségének hatása az elválás mechanizmusára	24
2.4.6. A G' hatása az adhéziónra a térhálósűrűsége és a polimer koncentráción keresztül	24
3. Célkitűzés	27
4. Kísérleti rész	28
4.1. Felhasznált anyagok	28
4.2. PVA-gél készítése fizikai úton	28
4.3. Tablettázás	29
4.4. Adhézións mérések	29
4.5. Reológiai vizsgálat	30
4.6. Szakítóvizsgálat	31
5. Eredmények kiértékelés	33
5.1. PVA hidrogélek készítése fizikai úton	33
5.2. A tabletták készítés eredményei	33
5.3. A széthúzási sebesség változtatásának hatása	34
5.4. Különböző szállítótól származó PVA-ból készült hidrogélek összehasonlítása	39
5.5. A polimer koncentráció hatása az adhéziónra	44

5.6.	Fagyasztás-olvasztás ciklusok számának hatása az adhézióra	47
5.7.	A szakítószilárdság és az adhéziós erő kapcsolata	50
5.8.	A G' , a $\tan(\delta)$ és az adhéziós munka kapcsolata	52
5.9.	A Kari TDK dolgozat leadása óta folytatott mérések eredményei	54
6.	Összefoglalás	61
	Irodalomjegyzék.....	62

1. Bevezetés

Napjainkban számos gyógyszerforma áll rendelkezésünkre, a készítmények hatóanyagaikban és a hordozóikat tekintve is sokfélék. Általános gyógyszeripari cél a gyógyszerek szedésének megkönnyítése a betegek számára és a hatóanyag-leadás optimalizálása a magasabb terápiás hatékonyság eléréseért. A hatékonyság kulcsa, hogy a készítmények a hatóanyagot a szervezet megfelelő területén és megfelelő kinetikával tudják leadni. A transzmukozális (nyálkahártyán keresztül történő) hatóanyagbeviteli úton a máj és a gyomor bontó hatását („first-pass” metabolizmus) elkerülve magasabb biohasznosulás érhető el. Annak érdekében, hogy a készítmény a nyálkahártyán megtapadjon, ún. mukoadhezív komponensekkel kell rendelkezzen. Ezek a segédanyagok a hatóanyag leadásához szükséges ideig, kémiai vagy fizikai úton biztosítják a készítmény megtapadását a nyálkahártyán. Ez a tapadási folyamat a mukoadhézió.[1] A mukoadhézió jelenségét felhasználva a hatóanyag-leadás történhet többek közt a szem, a száj, az orr, a hüvely vagy a végbél nyálkahártyáján például szemcseppek, tapaszok, spray-k vagy tabletták segítségével. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában is több vállalat jelen van a gyógyszerpiacon mukoadhezív filmekkel (pl.: Mucofilm®, Breakyl®, Belbuca®). [2] Láthatjuk, hogy az alkalmazási területek igen sokfélék, továbbá ilyen készítményekkel a cél lehet a szisztémás hatáson kívül a helyi hatás elérése. A számos előnyös felhasználási mód miatt fontos és rendkívül hasznos a mukoadhézió jelenségének tanulmányozása és a mérésére irányuló módszerek fejlesztése.[3]

A mukoadhézió bonyolult folyamata még ma sem teljesen ismert, nincsen az egész jelenséget jól leíró elmélet. Az azonban elfogadott, hogy a nyálkahártya felületén lévő gél állapotú nyálkaréteg szerepe meghatározó. Ezt a térhálós szerkezetű nyálkaréteget mint fő makromolekuláris komponensek, nagy molekulatömegű és széles molekulatömeg eloszlást mutató mucin glikoproteinek hozzák létre jellemzően hidrogén kötésekkel és a hálóláncok áthurkolásával. A mukoadhezív polimerek láncai a mucin glikoproteinek hálózatába képesek behurkolódni, ezeket a fizikai térhálópontokat szintén másodrendű, illetve elsőrendű kémiai kötések is stabilizálhatják. Amennyiben állati eredetű szöveteken végezzük a mukoadhéziós vizsgálatokat, a nyálkahártya szövetek rendkívüli összetettsége is bonyolítja a folyamat megértését. [4] Ezen kívül a biológiai minták preparációja és tárolása bonyolult, szigorú körülményekhez kötött. Az *ex vivo* mérések reprodukálhatósága feltehetően a biológiai minták diverzitása miatt jellemzően alacsony, továbbá számos etikai kérdést vetnek fel az állati eredetű szöveteken végzett mérések. Beláthatjuk, hogy szükséges a mukoadhéziós jelenségek

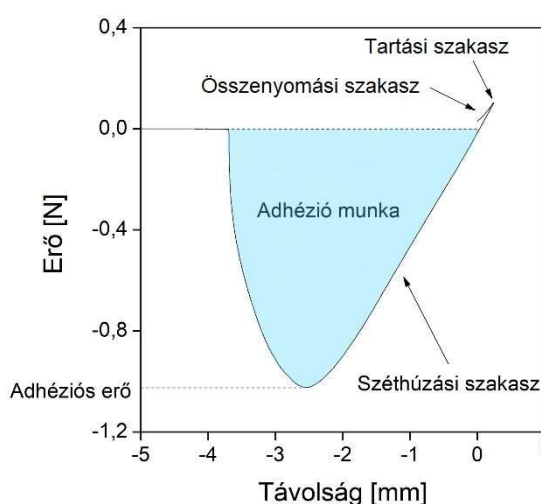
tanulmányozásához egy megfelelő predikciós erejű, jól meghatározott, megbízható nyálkahártyamodell, mellyel jól imitálhatók a nyálkahártyák mechanikai és fizikai kémia tulajdonságai. A megfelelő nyálkahártyamodell felhasználásával lehetőség lesz később tervezetten jól tapadó dózisformák előállítására.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A mukoadhézió mérése, nyálkahártya analógok

Mukoadhézió során, egy hatóanyaggal töltött, jellemzően polimer hordozó tapad hozzá a biológiai membránhoz. A kapcsolat létrejövetelének két lépcsője van. Először a dózisforma szoros kontaktusba kerül a nyálkahártyával, fizikai és kémiai kölcsönhatások alakulnak ki, majd megkezdődik az állandósulási szakasz, ahol a kölcsönhatások erősségének változása már nagyságrendileg lassabb. [5]

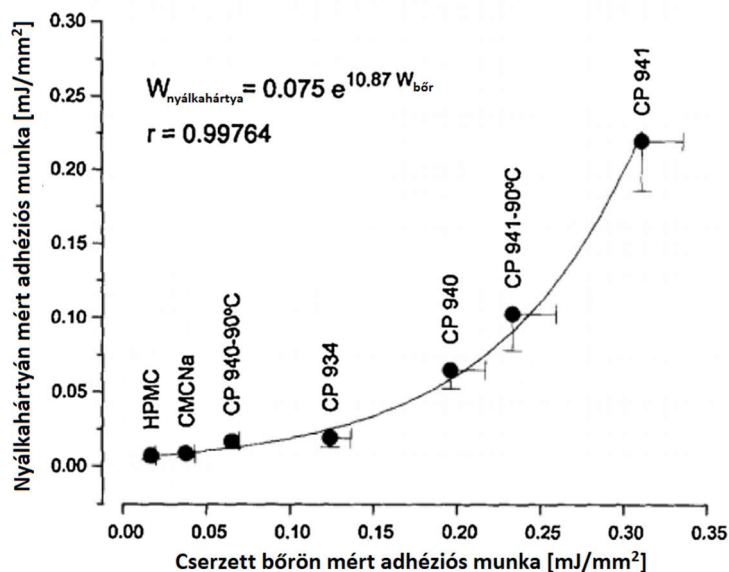
A mukoadhézió mérésére makroszkopikus szinten leggyakrabban szakítóvizsgálatot alkalmaznak, melyet megelőz egy kompressziós lépés (1. ábra), amelyben megtörténik a dózisforma és a nyálkahártya vagy nyálkahártya analóg (szubsztrát) összenyomása, ezt követi egy tartási szakasz. Az erő-távolság görbe alatti területből kapunk információt a mukoadhézió erősségét jellemző adhézión munkáról, míg a görbe szélsőértékéhez az adhézión erőt rendeljük. [6]



1. ábra: Mukoadhéziós mérés során detektált erő-távolság görbe

A laboratóriumi mérések során az emberi szövetek kísérletekben való használatának mennyiség miatti korlátozottsága megköveteli az állati szövetek használatát. Bár a szövetek preparációja módosíthatja a szövetek fiziko-kémiai tulajdonságait, és ezek a megoldások nem helyettesítik teljes egészében az emberi szöveteken végzett kísérleteket, de fontos eredményeket szolgáltatnak.[7] Takayama és társai 1990-ben liofilizált disznó irhán mért eredményeket hasonlítottak nyúl gyomornyálkahártyán mértékhez. Később, Blanco-Fuenete és társai cserzett bőrt használtak nyelv alatti szövet modellezéséhez (2. ábra). Mindkét kísérleti folyamat során

a nyálkahártya analógon mért eredmények korreláltak a nyálkahártyákon mértekkel, bár az alkalmazott tabletták alapanyagok köre kémiaiilag szűk térben helyezkedett el.



2. ábra: Nyelv alatti nyálkahártyán mért adhéziós munka a cserzett bőrön mért adhéziós munka függvényében

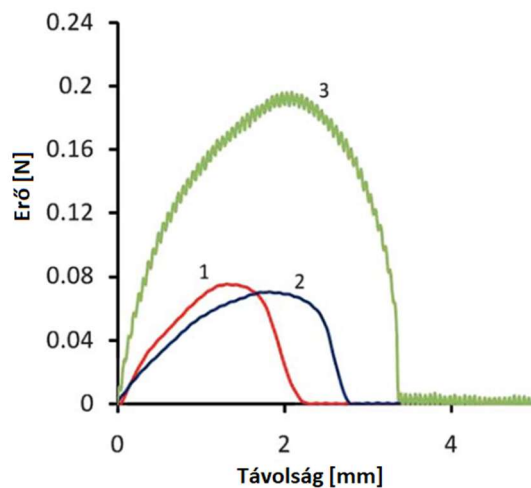
[8]

Szintetikusan előállított anyagokkal is sikerült viszonylag jó eredményeket elérni. Nyúl bél nyálkahártyán és PVC filmen végzett adhéziós méréseket tabletták segítségével Mortazavi és Smart (1995). A PVC film jó szubsztrátnak bizonyult, amelyen mért adhéziós munkák az állati szöveteken mérttel azonos tendenciát mutattak, a mérés során a különböző felületeken tapasztalt adhéziós erő és adhéziós munka eredmények között egyértelmű összefüggés volt. Maggy és társai 1994-ben plexiüvegen, mint modell anyagon végzetek méréseket. A referencia anyag szarvasmarha szájnyálkahártya volt. Az eredmények kvalitatív egyezést mutattak Mortazavi és Smart eredményeivel.[8]

A bemutatott nyálkahártya analógok bizonyos esetekben követték az *ex vivo* mérések eredményeit, ugyanakkor mechanikai tulajdonságaik nem közelítették a nyálkahártyára jellemző viszkoelasztikus viselkedését, amiről mára már bizonyított, hogy meghatározó szerepet játszik a tapadás erősségében [6]. Emiatt számos olyan analógot fejlesztettek az elmúlt években, melyek ebből a szempontból is a nyálkahártyákhoz hasonló tulajdonságokat mutatnak, és várhatóan hatékonyabban használhatóak a mukoadhézió előrejelzésére.

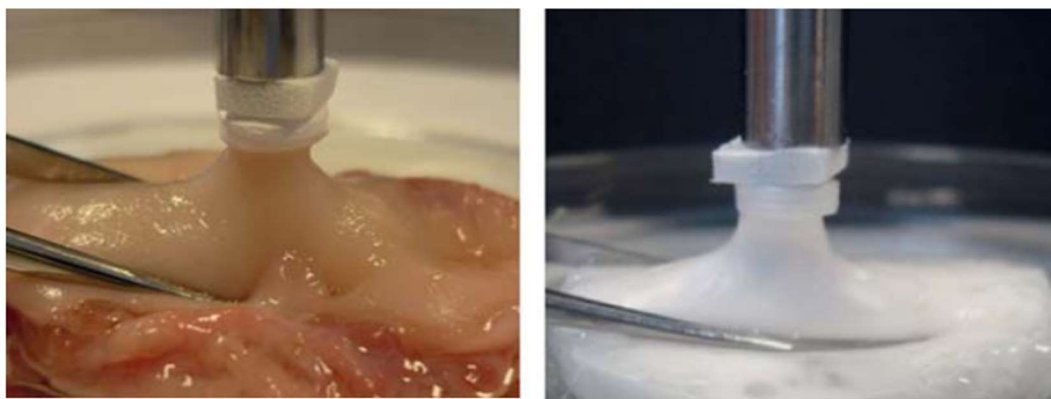
Khutoryanskaya és társai poli(akrilsav) és metilcellulóz hidrogéleket készítettek, amiket szilárd dózisformákkal történő adhéziós vizsgálatok elvégzéséhez használtak. Méréseik alapján kiderült, hogy a hidrogélek tulajdonságait változtatva jól beállítható az adhéziós tablettákkal

rajtuk mért adhéziós erő értéke. Ezen kívül a hidrogélek jellemzésére az erő-elmozdulás görbéket javasolták, mivel megállapították, hogy a megfelelő nyálkahártya analógok hasonló maximális adhéziós erőt mutatnak (3. ábra). [8][3]



3. ábra: Adhéziós vizsgálat állati eredetű nyálkahártyán és hidrogéleken, (1) sertés szájnyálkahártya, (2), (3): különböző összetételű hidrogélek [3]

A hidrogélek nyálkahártya analógokként való felhasználásának külön előnye az olcsó előállítás, a robosztus tulajdonságok és a könnyű kezelhetőség az állati eredetű mintákhoz képest. (4. ábra)[3]



4. ábra: a) valódi nyálkahártyán, b) hidrogélen végzett adhéziós mérés [3]

Az irodalomban néhány megoldást lehet találni, a tapasztalatok alapján működő, hidrogél nyálkahártya analógokra. Ilyen például a poliakrilsavból és metilcellulózból előállított hidrogélek vagy az N-akriloil-glükóزامint és 2-hidroximetil-metakrilátot tartalmazó glikopolimer hidrogélek [8].

A nyálkahártyára tapadó gyógyszerkészítmények tudatos fejlesztéséhez elengedhetetlen, hogy ne csak egy megfelelő predikciós képességű nyálkahártya analógot hozzunk létre, hanem a tapadást meghatározó tényezőket is ismerjük. Mind a mérési program körülmények, mind a nyálkahártya analóg kémiai és mechanikai tulajdonságainak hatását szükséges megismernünk. Ehhez szintén kiváló lehetőséget nyújtanak a hidrogélek, mivel kémiai és mechanikai tulajdonságaik ismertén jól szabályozhatóak.[3][4]

2.2. Polimer hidrogélek általános jellemzése

A géleket kohezív kolloid rendszerekként definiáljuk. A kohezív kolloid rendszer részecskéi egymáshoz kapcsolódva vázszerkezetet alkotnak, annak köszönhetően, hogy a köztük lévő vonzási energia nagyobb, mint a hőmozgás energiája. A gélek viszonylagos alakállandósággal rendelkeznek. Átmenetet jelentenek a folyadék és a szilárd halmazállapot között és mindkét halmazállapotra jellemző tulajdonságaik vannak. A folyadék halmazállapotú anyagokhoz hasonlóan átjárhatóak és permeábilisek. Magas folyadéktartalmuknak köszönhetően fizikai-kémiai tulajdonságaik az oldatokéhoz hasonló (pl.: gőznyomás, ozmózisnyomás). A vázszerkezetnek köszönhetően, a gélekre alaktaróság és deformálhatóság jellemző, úgy, mint a szilárd halmazállapotú anyagokra. A gél fizikai tulajdonságait erősen befolyásolja a gél felépítő térháló szerkezete, valamint a polimer-duzzasztó közeg közötti kölcsönhatások. [9]

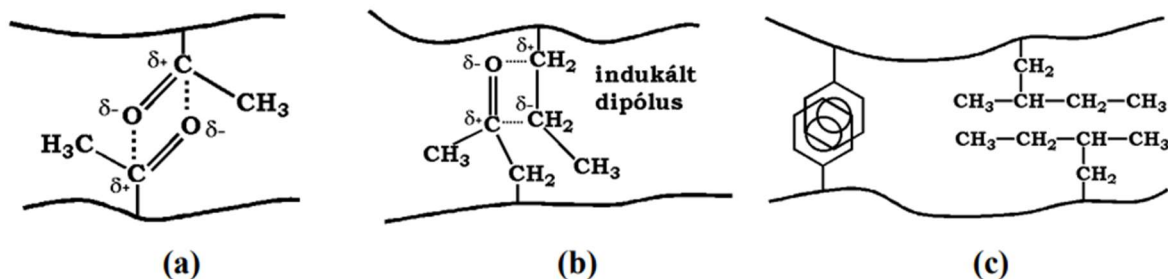
2.2.1. Kémiai polimer gélek

A kémiai polimer gélek térhálós szerkezetét elsőrendű, kovalens kötések tartják össze. Ezeket a nagy folyadéktartalmú makromolekulás hálószerkezeteket alapvetően két úton lehet előállítani, direkt eljárással vagy utólagos térhálósítással. A direkt eljárás során olyan monomereket reagáltatunk, amelyek átlagos funkcionálitása kettőnél nagyobb (pl.: poli(N-izopropil-akrilamid) gél). Az utólagos térhálósítás során térhálósító szerek segítségével állíthatóak elő gélek, például glutár-dialdehid keresztkötővel térhálósított poli(vinil-alkohol) (PVA) hidrogélek. Ezen kívül különféle besugárzásos eljárással is előállíthatóak gélek, például elektronbesugárzással keresztkötött poli(dimetil-sziloxán) (PDMS) polimer gélek állíthatóak elő. [9][10]

2.2.2. Fizikai polimer gélek

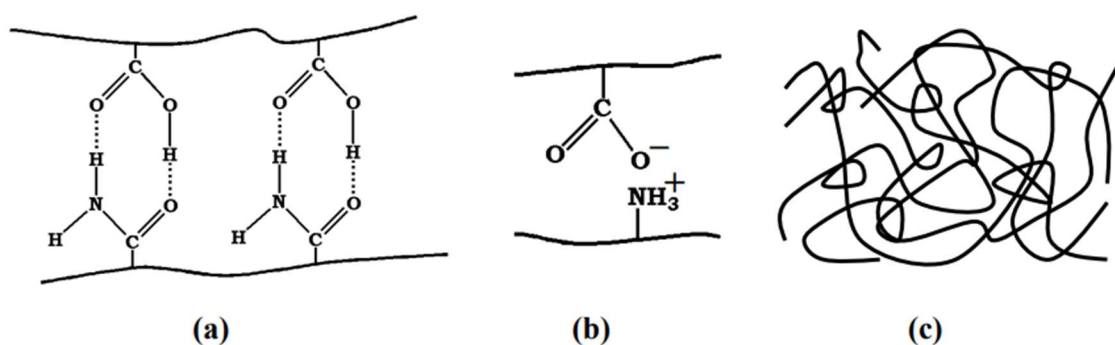
A fizikai géleket olyan folyamatok eredményezik, amelyek elősegítik a polimer lánc ismétlődő egységeinek ideglenes összekapcsolódását. Ezen kapcsolódások gyengék, nem állandóak, hanem dinamikusán megszűnnek és újra alakulnak. Az ismétlődő egységek között létrejövő kapcsolódási lehetőségek sokaságának köszönhető, hogy az egyes alkotó részek mégsem

szeparálódnak. A térhálós szerkezetet a kialakult hálópontok tartják össze. A hálópontokon különböző, Van der Waals-kölcsönhatások (orientációs, indukciós vagy diszperziós (5. ábra)) alakulnak ki a töltéssel nem rendelkező polimer egységek között.



5. ábra: A fizikai polimer géleket összetartó Van der Waals kötések típusai: a) orientációs hatás; b) indukciós hatás; c) diszperziós hatás [9]

A hidroxil-, karboxil-, amid-, vagy aminocsoportokat tartalmazó polimerek esetében hidrogén hidas kölcsönhatások (6. ábra (a)) alakulhatnak ki. A töltéssel rendelkező csoportokat tartalmazó makromolekulák esetében elektrosztatikus kölcsönhatások jöhetnek létre (6. ábra (b)). Továbbá, a térhálós szerkezet kialakulásához nélkülözhetetlen a hosszú láncszerű vagy elágazó polimer láncok áthurkolódása (6. ábra (c)). Ezen kívül egy speciális eset a szegmensrészek összekristályosodása, mely PVA esetén jellemző.



6. ábra: A fizikai polimer géleket összetartó egyéb kölcsönhatások: a) hidrogén híd; b) elektrosztatikus kölcsönhatás; c) hálóláncok hurkolódása [9]

Fizikai polimer gélek állíthatóak elő egyszerűen például a megfelelő töménységű zselatin, agaragar és PVA oldatok hűtésével. A PVA oldatok esetében az előbb említett speciális a szegmensek összekristályosodásából létrejövő térháló is ki tud alakulni, ha ciklikusan ismételve megfagyasztjuk, majd kiolvasztjuk ezeket a mintákat. A fizikai polimer gélek a külső körülmények megfelelő változtatásával visszaalakíthatók polimer oldatokká, tehát a fizikai

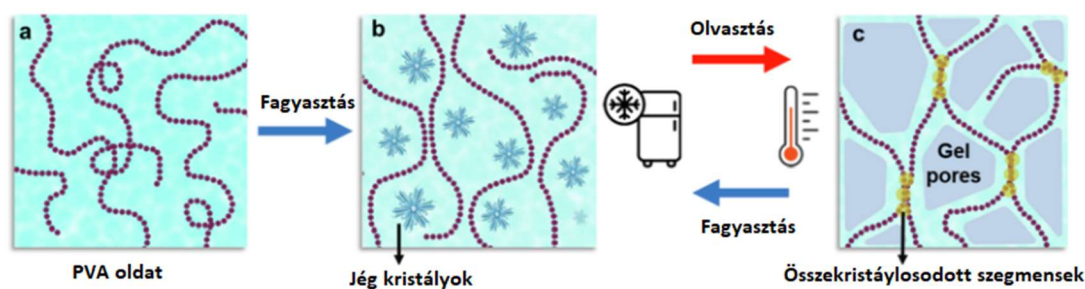
gélesedési folyamat reverzibilis. Ez a jelenség tapasztalható például a magas zselatin tartalmú kocsonya felmelegítésekor is. [9]

2.2.3. Poli(vinil-alkohol) hidrogélek

A fizikai, fagyasztás-olvasztás módszerrel előállított PVA hidrogélek kiemelkedő jelentőségűek nyálkahártya analóggént való felhasználásuk szempontjából. Nagy előnyük a kémiai gélekkel szemben, hogy kémiai keresztkötő alkalmazása nélkül létrehozhatóak, így a nyálkahártya fő komponensei a mucin fehérjék, lipidek vagy egyéb bioszimiláris komponensek roncsolásmentesen bezárhatóak ebbe a gélbe. Az egyszerűen hűtéssel létre hozott fizikai gélekhez képest pedig ezen rendszereknek jóval nagyobb a hőstabilitása. Ahhoz, hogy ezt a térhálót megbontsuk, 80 °C közelire kell melegítenünk a gélét. Továbbá, ez a fizikai hidrogél jelentős mennyiségű duzzasztószer (víz) jelenlétében sem oldódik fel. A Lágú Anyagok Kutatócsoport több éve foglalkozik a fagyasztás-olvasztás módszerrel előállított PVA hidrogélekkel, sikeresen zártak ebbe a gélbe mucin fehérjét, ami az eredmények szerint elektrosztatikus kölcsönhatásain keresztül is szerepet játszik a mukoadhézióban. Bizonyították az ilyen mucin tartalmú gélek előállításának és az ezeken a géleken, mint nyálkahártya analógokon végzett adhéziós mérések jó reprodukálhatóságát. [6]

A fagyasztás-olvasztás módszerrel készített PVA hidrogélek tulajdonságait jelentősen befolyásolják a fizikai térhálósítási folyamat paraméterei, mint például a ciklusok időtartama, hőmérséklete, a ciklusszám, a molekulatömeg, a koncentráció és a PVA hidrolizáltsági foka. (A PVA tulajdonképpen egy poli[(vinil-acetát)-(vinil-alkohol)] kopolimer. A hidrolizáltsági fok a szabad alkohol csoportot tartalmazó és az összes ismétlődő egység molaránya.) A hidrogélek jellemzése általában a merevségükkel és a duzzadási képességükkel történik. Ez a két mennyiség egymással inverz korrelációban van. A gél merevségének növekedését a térhálópontok mennyiségének növekedése okozza. A sűrűbb térháló pedig nagyobb elasztikus (összehúzó) hatást okoz, mely alacsonyabb vízfelvételhez (duzzadáshoz) vezet.

A fagyasztás során a jégkristályok a fázisszeeparáció révén a PVA-láncokat egymás felé kényszerítik, mely elősegíti a láncok közötti hidrogénkötések kialakulását, a szegmensek összekristályosodást (7. ábra a-c). A makromolekulák mozgása igen lassú, azért az első ciklusban még nem minden polimerlánc tud részt venni a folyamatban. Több fagyasztás-olvasztás ciklus alkalmazása esetén, minden ciklusban egyre több makromolekula tud a térháló részévé válni. A jégkristály doméneket a felolvasztás után a gél pórusainak tekintjük, amelyeket gyakorlatilag vízzel nem áthatolható PVA váz vesz körül. [11]



7. ábra: Fagyasztás-olvasztás folyamat [11]

A fagyasztás-olvasztás ciklusok számának növekedésével a hidrogélek mechanikai merevsége és stabilitása növekszik köszönhetően az egyre növekvő térhálópontsűrűségnek. Irodalmi tapasztalatok szerint a gélek modulusa (merevséget jellemző paraméter, lásd 2.3.2. fejezet) a tizedik fagyasztás-olvasztás ciklusig szignifikánsan növekszik, azután azonban a növekedés már nem jelentős. Megállapították, hogy a modulus és a ciklusszám között a koncentrációtól függetlenül lineáris kapcsolat van. Emellett alacsony ciklusszámok esetén a hidrogélek figyelemre méltó adhéziónal rendelkező képességgel rendelkeznek, azonban a ciklusszám növekedésével ez csökken, tehát a merevség növekedése gátat szab az adhéziónak. [11]

A PVA kristályosodása időigényes folyamat a polimer láncok lassú mozgása miatt, ezért a hosszabb fagyasztási ciklusok növelik a hidrogél szilárdságát és merevségét. A tapasztalatok azt mutatják, hogy az alacsonyabb fagyasztási hőmérséklet is növeli a szilárdságot és a merevséget. A fagyasztás és az olvasztás sebessége is jelentős hatással van a hidrogélek tulajdonságaira. A gyakorlatban többnyire azonban nem szabályozzák a hőmérsékletváltozás sebességét, mert ez igen nehezen kivitelezhető. [11]

A polimeroldatok koncentrációjának szintén jelentős hatása van a kialakuló hidrogélek tulajdonságaira. Általában 5%-nál kisebb koncentrációjú PVA-oldatokból nem készíthetők hidrogélek, 10%-nál kisebb koncentrációjú oldatokból pedig mechanikailag igen gyengék lesznek a gélek. Emiatt az irodalomban található mérések során többségében 10%-os a legkisebb használt koncentráció. A mechanikai tulajdonságok és a stabilitás folyamatosan javulnak a PVA-koncentráció növelésével a megnövekedett kristályos hányad miatt. A koncentráció felső határát 30-40%-os oldatok jelenti, melyek viszkozitása már igen nagy, emiatt nehezen kezelhetők és felhasználhatóak. [11]

A hidrolizáltsági fok is nagymértékben befolyásolja a PVA-oldatból készíthető hidrogélek tulajdonságait. Ha nagyobb a polimer hidrolizáltsági foka több hidroxilcsoporttal rendelkezik a makromolekula, ezáltal több H-kötés létrehozására képes, ami a térháló stabilizálásán keresztül

erősíti a gélstruktúrát. Összességében megállapították, hogy a magasabb hidrolizáltsági fokú PVA kisebb koncentrációja is elegendő megfelelő merevségű és szilárdságú hidrogélek előállításához. [11]

A polimerek tulajdonságait jellemzően erősen befolyásolja a molekulatömegük. A fagyasztás-olvasztás eljárással készült PVA hidrogélek esetében is jelentős az alkotó polimer molekulatömegének hatása. Az eddigi irodalmi eredmények szerint a viszonylag kis molekulatömegű (~25 kDa) PVA-ból nem készíthetők megfelelő mechanikai stabilitással rendelkező fizikai gélek. A molekulatömeg növelésével egyre kedvezőbb mechanikai tulajdonságokkal rendelkező, merevebb hidrogélek állíthatók elő. Azonban a túl nagy molekulatömeg sem előnyös, mert ekkor csökken az előállított gélek hosszútávú stabilitása. Kutatások alapján a közepes molekulatömeg (35-66 kDa) az ideális.[11]

2.3. Gélek mechanikai és adhézios tulajdonságainak jellemzése

2.3.1. Modulus és szilárdság

Tökéletesen rugalmas (elasztikus) anyagok esetében, mint például fémek, faanyagok, kerámiák a reverzibilis deformáció (ϵ) egyenesen arányos az azt létrehozó feszültséggel (σ), az arányossági tényező pedig a rugalmassági modulus (G). Ez az összefüggés a jól ismert Hook törvény (1. egyenlet):

$$\sigma = G \cdot \epsilon$$

(1. egyenlet)

A térhálós polimer rendszerek esetében a merevség jellemzése bonyolultabb. A szegmensmozgás miatt a polimerláncok egy rugalmas állapotban lévő tökéletes térháló esetében sem foghatóak fel rugókként. Ilyen anyagi rendszerek jellemzően a térhálós műanyagok, amelyek már az úgynevezett viszkoelasztikus tulajdonságú anyagok közé sorolhatóak, a folyás és a rugalmasság egyaránt jelen van viselkedésükben. Gélek esetében a jellemzően tökéletlen térháló és a duzzasztószer jelenléte miatt, a tulajdonságaikra jellemző viszkózus komponens részaránya még jelentősebb, így mechanikai tulajdonságaik jelentősen függenek a rajtuk végzett deformáció sebességtől.

A merevségük mellett fontos mechanikai paraméter a hidrogélek szakítószilárdsága. Magas víztartalmú hidrogélek esetében azonban nem egyértelmű, ennek meghatározása ugyanis ezen hidrogélek jellemzően csúszósak, törékenyek és kis szilárdságúak, így nehéz őket befogni a szakítóvizsgálatokhoz használt befogópofákba. A hidrogélek szakítóvizsgálatai során

jellemzően piskóta alakú próbatesteket alkalmaznak, a mérőberendezés befogó pofáit pedig úgy módosítják, például falapokkal, hogy azok jobb tapadást biztosítsanak a hidrogéleknek [12][13]. Egy másik megoldást dolgoztak ki a gélek befogására G. Subhash és társai. A szakítóvizsgálat során használt piskóta formájú gélek váll része köré akril merevítést készítettek és ezzel együtt fogták be a géleket a mérőkészülékbe.[14] Kezdeti feltételezés volt, hogy a hidrogélek hagyományos módon végzett szakítószilárdsági vizsgálata hajlamos a hibákra, mivel a próbatest befogott szakasza elmozdul, ami torzítja a mért eredményt, azonban későbbi vizsgálatok bizonyították, hogy ez az elmozdulás nem jelentős a próbatest nyaki részén tapasztalható mérés közbeni alakváltozáshoz képest. Összeségében tehát megfelelőnek ítélték a hagyományos szakító vizsgálatok a hidrogélek szakítószilárdságának méréséhez. Az axiális feszültség-axiális deformáció diagramokról a hidrogél merevsége, modulusa és a szakítószilárdsága meghatározható. Fontos kiemelni, hogy a hidrogélek mechanikai tulajdonságait viszkoelasztikus karakterük miatt, jelentősen befolyásolja a deformációsebeség, ezért a hidrogélek szakítóvizsgálatát az alkalmazás szempontjából releváns deformációsebességgel érdemes végezni.[14]

2.3.2. Viszkoelasztikus tulajdonságok

A viszkoelasztikus sajátságok jellemző mérés technikája az oszcillációs reológia, melynek során a mintát periodikus nyíró igénybevétel alá vetjük és a válaszreakcióját detektáljuk. Szinuszosan változtatjuk a deformációt és vizsgáljuk a válaszjelül kapott feszültséget. Amennyiben a deformáció és a feszültség egy fázisban vannak, akkor egy tökéletesen rugalmas testet vizsgálunk. Gélek, illetve egyéb viszkoelasztikus testek esetében fáziskésés figyelhető meg a feszültség válaszfüggvényében a deformációhoz képest. Definíció szerint a tárolási modulus (G'), ami adott dinamikus feltételek mellett az anyag merevségét jellemzi, a feszültség (σ_0) és a deformáció (ϵ_0) amplitúdóinak hányadosa szorozva a fáziskésés szögének (δ) koszinuszával (2. egyenlet), tehát a deformációval egy fázisban lévő feszültségkomponenst vesszük figyelembe. A veszteségi modulus (G'') pedig a feszültség és a deformáció amplitúdóinak hányadosa szorozva a fáziskésés szögének szinuszával (2. egyenlet), azaz a deformációhoz képest 90° -ot késő feszültség komponenst vesszük figyelembe, mely dinamikus feltételek igénybevételénél a viszkózus jelleget jellemzi. Az előzőekből következik, hogy a veszteségi és a tárolási modulus hányadosa a fáziskésés szögének, az ún. veszteségi tényezőjének a tangense (3. egyenlet).

$$G' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cos \delta, \quad G'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \sin \delta$$

(2. egyenlet)

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

(3. egyenlet)

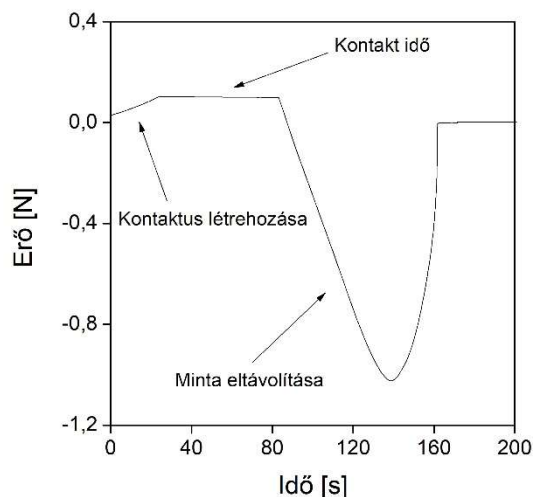
Reológiai oszcillációs mérésekkel jól jellemezhető, hogy egy adott anyag bizonyos feszültség hatására történő deformációja során hogyan változnak a mechanikai tulajdonságai. A relaxációs folyamatok jellemzésére is kitűnően alkalmazhatóak az ilyen típusú mérések. A gél válasza feszültség hatására a relaxáció miatt időfüggő. A gélek reológiai viselkedését nagyban befolyásolja a molekulatömeg, a polimer-duzzasztószer kölcsönhatás és a térhálószerkezet, beleértve a térhálósűrűséget és a szerkezeti hibákat, pl. leelőző láncok. [15]

Kis deformációkat használva roncsolás nélkül vizsgálhatóak a gélek mechanikai tulajdonságai. Az amplitúdót állandó értéken tartva és a frekvenciát változtatva, kis frekvenciák alkalmazásakor a $\tan(\delta)$ nullához tart, azaz a G' lényegesen nagyobb, mint G'' . A gél egyensúlyi viselkedést mutat, a rá ható energiát elasztikusan eltárolja. Ha a frekvencia nullához tart, a tárolási modulus egy konstans értéket vesz fel, ez a gél egyensúlyi modulusa. Az egyensúlyi modulus permanens kötések jellemzésére alkalmas, mert ilyen kis frekvenciák esetén a fizikai kölcsönhatások élettartama jellemzően rövidebb élet idejű, mint az oszcilláció periódusideje. Nagyobb frekvenciák esetén a rövidebb élet idejű fizikai kapcsolódások hozzájárulnak a tárolási és veszteségi modulus értékének növekedéséhez. [16]

2.3.3. Gélek adhéziójának mérése

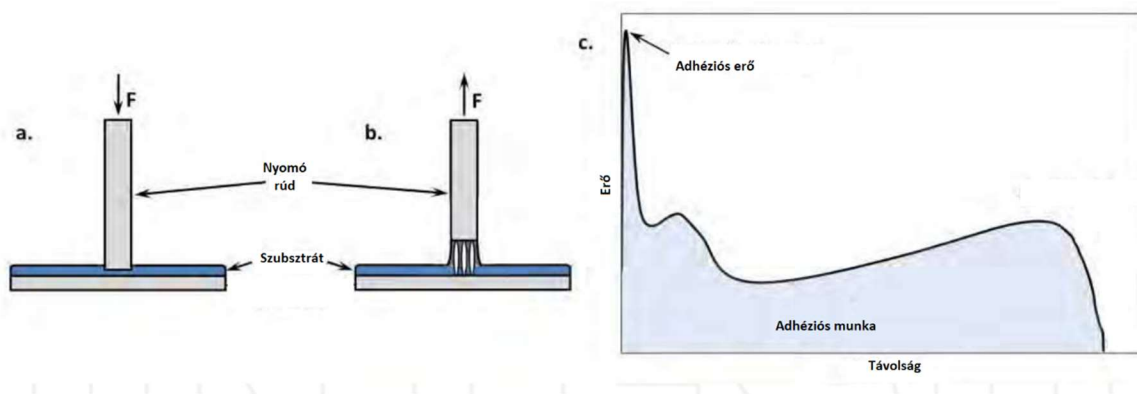
Az adhéziós méréseknek három típusát szokták a leggyakrabban alkalmazni. A tapadási, a nyírási és az úgynevezett lehúzási („peel”) tesztekkel.

A polimer géleken, mint szubsztrátokon végzett adhéziós mérés során a polimer gél és egy merev minta között alakítanak ki kapcsolatot. A kontaktus létrehozása során egy, a polimer gél és a minta között fellépő, küszöberőérték elérése a cél, amit adott ideig a mérő berendezés fenntart (8. ábra). A kialakult kötések állandósulnak a tartási idő alatt. A kontakt idő letelte után a mintát állandó sebességet alkalmazva eltávolítjuk a polimer gél felületéről miközben a fellépő erőt mérjük.



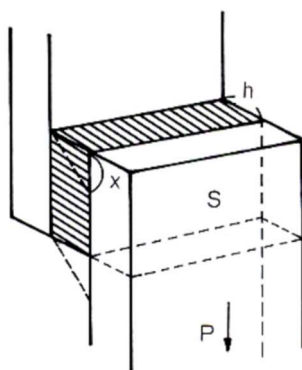
8. ábra: Mérési profil diagram

A mérés során felvett erő-távolság görbéről (1. ábra és 9. ábra) olyan hasznos információkat gyűjthetünk, mint az adhéziós erő, ami a görbe globális szélsőértékéhez tartozó erő értéke, és az adhéziós munka, ami a görbe alatti területből számolandó (9. ábra). Ezek az értékek könnyen összehasonlíthatóvá teszik két adhéziós mérés eredményeit, ugyanakkor, majd, mint a későbbiekben látszani fog a görbealakok ismerete is nagyon fontos. [16]



9. ábra: Tapadási mérés [16]

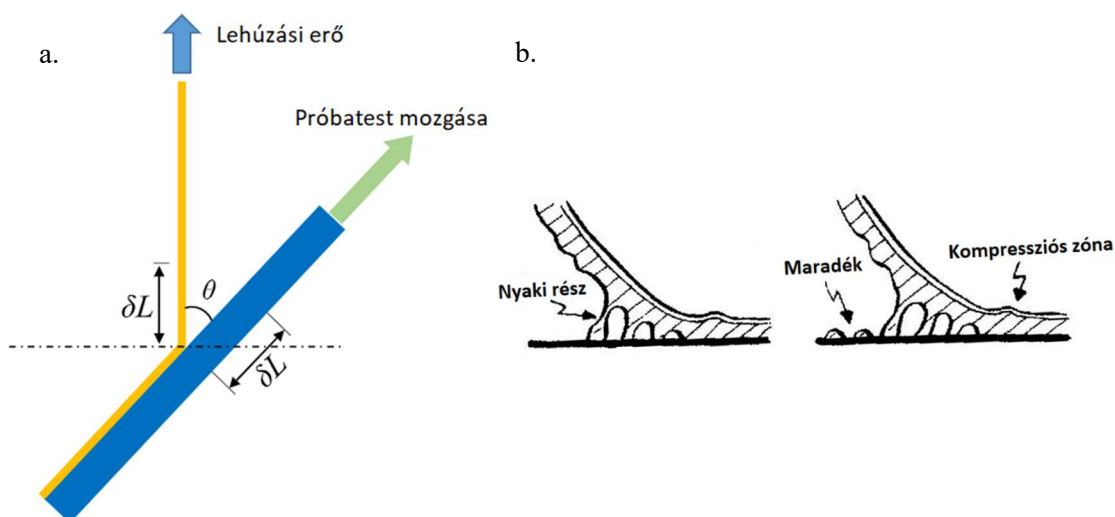
Az adhéziós tulajdonságok jellemzésére egy másik módszer a nyírási mérések alkalmazása. A mérés során a 10. ábrának megfelelő mérési elrendezést használják. Az adhezív segítségével kapcsolatot hoznak létre a két mérőfej között, majd az alsó mérőfejet lefelé kezdik mozgatni, így az adhezívet P terhelés éri a nyírás irányába. A 10. ábrán látható S a kötési terület, h az adhezív réteg vastagsága, x az elmozdulás. A σ nyírófeszültség P/S hányadossal adható meg, míg a deformáció az x/h kifejezéssel. A mérés során az adhezívet kezelik merev testként. [17]



10. ábra: Mérési elrendezés nyírás esetén [17]

Végül, a lehúzási tesztek eseténben a mérés során a felső mérőfej, amelyhez az adhezív film csatlakozik (11. a. ábra), függőlegesen felfelé mozdul el, míg a szubsztrát a függőlegessel θ szöget bezárva helyezkedik el. Ahhoz, hogy az elválásztás szögének állandóságát biztosítsuk a berendezés a szubsztrátot az ábrán látható zöld nyíl irányába mozgatva követi a leválasztás folyamatát. A felső mérőfej és a szubsztrát mozgásának hatására az elválás folyamatosan terjed. [18][17]

A 11. b. ábrán az elválás során a kompressziós zóna kinagyított képe látható. Az elválás során két viselkedési forma figyelhető meg. Az anyag bizonyos pontjain a határfelület mentén elválí, nem hagy maradékot az elválási felszínen, míg más pontjain nyakképződés figyelhető meg, majd az anyag elszakad. A mérés során az adhézión munkát az elválási felületre jutó adhézión erő által végzett munkával definiáljuk. [19][20]

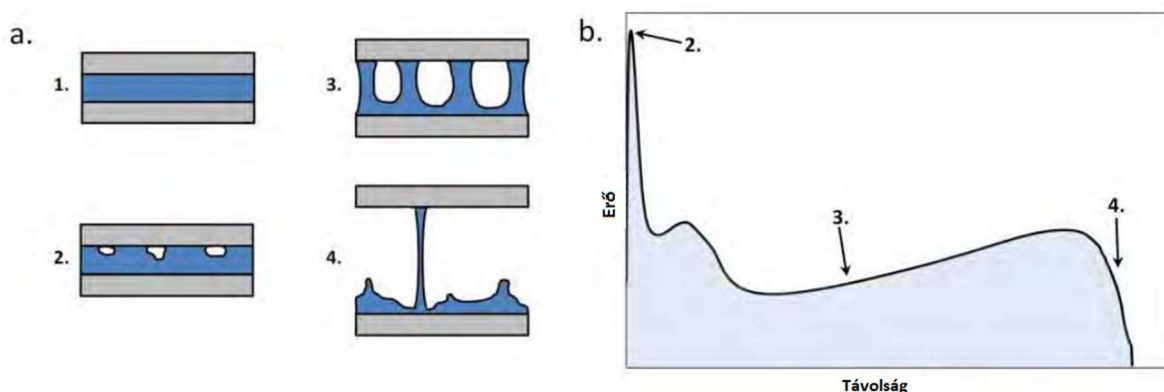


11. ábra: Lehúzási teszt mérési elrendezése [18][20]

2.3.4. Adhézíós mechanizmusok

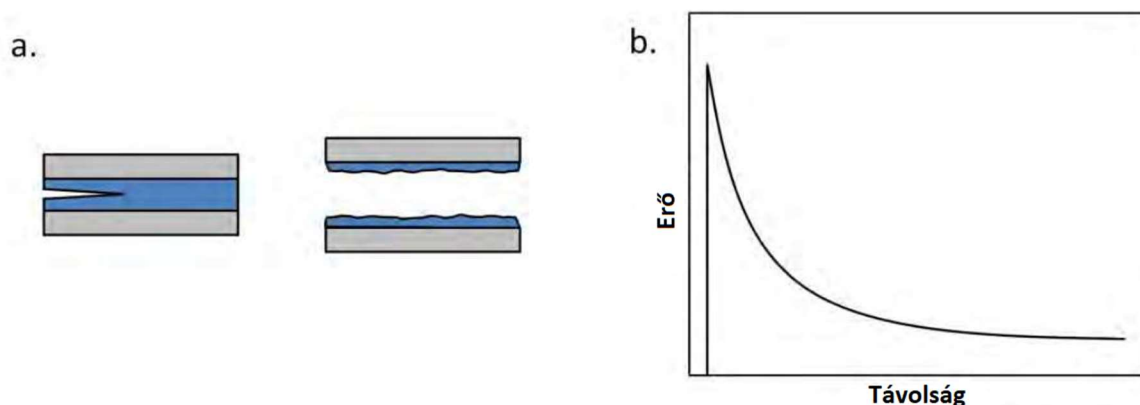
Az adhézíós mérések során alapvetően kétféle tönkremeneteli formát különböztetünk meg, az adhesív és a kohezív elválást. Az, hogy melyik következik be, jelentősen függ a minta alakjától, az elválási erőtől, a fibrilláris struktúra erősségétől és a polimer gélen vagy filmen belüli hibahelyektől.

Az elválás során a húzó erő hatására először homogén deformáció történik az anyagban (12. ábra) (1), a feszültség eloszlik az egész belső struktúrán, majd kis levegő buborékok keletkeznek, kavitációs jelenségek lépnek fel (2). Az erő növekedésére a levegő buborékok nőni kezdenek, majd fibrillák alakulnak ki (3). Bizonyos erő küszöbérték fölött, további deformáció hatására a fibrillák elszakadnak (4). A polimer gél alacsony keresztkötöttségi foka kedvez ezen fibrillák kialakulásának, ugyanakkor az adhézíós elválás akkor valósul meg, amikor a polimer gél szakítószilárdsága már elegendően nagy, hogy ne következzen be a gél tönkremenetele az elválás során.



12. ábra: Adhezív elválás sematikus ábrája [16]

Kohezív elválás esetén a polimer gél szakítószilárdsága kisebb, mint a kialakult adhézíós kötésé. Az elválás során az anyagban egy repedés kezd el terjedni, ami keletkezhet a minta középpontja vagy egy határfelület közelében is (13. ábra). Az elválás után a szubsztrát és a szonda felületét is polimer réteg vonja be. A folyamatot általában a viszkózus jelleg szabályozza, a folyáshatárukon lévő folyadékokra jellemző. A kohéziós tönkremenetel során az anyagok nem mutatnak nagy mértékű tapadást, az elválás során mért erő hirtelen megnő és eléri a maximumát, majd nullára csökken. [16]



13. ábra: Kohezió elválás sematikus ábrája [16]

2.4. Az adhéziót befolyásoló paraméterek

A lágy hidrogélek, mint viszkoelasztikus anyagok, elasztikus és viszkózus tulajdonságokat is mutatnak, így általánosságban jó adhéziós tulajdonságokkal rendelkeznek. A polimer hidrogélek adhéziós tulajdonságait az adott anyag viszkoelasztikussága, továbbá a gél és a szubsztrát között fellépő felületi kölcsönhatások befolyásolják.

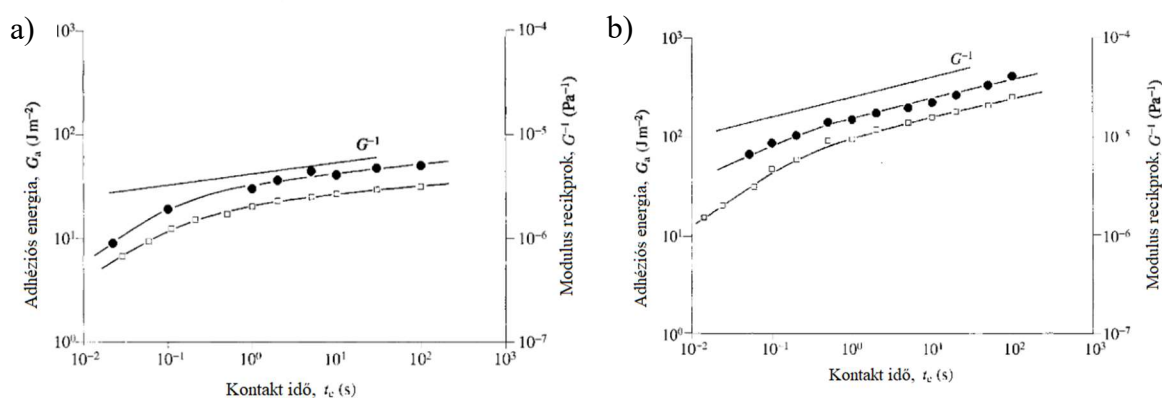
A viszkoelasztikusság jellemzésére a korábban tárgyaltaknak megfelelően az oszcillációs reológiai mérésekből meghatározott tárolási és veszteségi modulust használják. Dahlquist ezen mennyiségekből kiindulva jelölte meg a róla elnevezett egyszerű kritériumot, mely szerint ahhoz, hogy egy anyag jó adhéziós tulajdonságokkal rendelkezzen szükséges feltétel, hogy a tárolási modulusa 10^5 Pa-nál kisebb legyen. A felületi kölcsönhatásokat befolyásoló paraméterek: a polimer anyagi minősége, a hidrogél összetétele, víztartalma, valamint a minta formája és felületének érdessége, a kontakt erő, a kontakt idő és az elválási sebesség. Ezen tényezők és az adhézió kapcsolatát a következő alfejezetekben részletesen bemutatom. [16]

2.4.1. A kontakt idő és az adhéziós munka kapcsolata

Zosel tapadási vizsgálatok során lineáris poli(izobutilén) (PIB) és poli(*n*-butil-akrilát) (PBA) szubsztrátokon mérte a kontakt idő, kontakt erő és a viszkoelasztikus tulajdonságok hatását az adhéziós kölcsönhatás erősségére.[21] A használt polimereket szerves oldószeres oldatban vitték fel síküveglemezekre, melyen száradás után 50 μm vastagságú filmeket képeztek. A tapadást a laboratóriumukban kifejlesztett, szakítószilárdságon alapuló mérési technikával jellemezték, ami a legfontosabb paraméterek, mint a kontakt idő, kontakt erő és a szétválás sebessége, megfelelő beállítását és detektálását tette lehetővé. A vizsgálandó polimer szubsztrát felületét egy erőmérő cellához csatlakoztatott, 4 mm átmérőjű rozsdamentes acél hengerrel (szondával) közelítették meg, majd a szonda bizonyos erő eléréséig belenyomódott a szubsztrát

felületébe. Bizonyos idő eltelte után a szondát 5 mm/s sebességgel az ellenkező, a kötés szétválásának irányába mozgatták. A mérések során 0,01 és 100 s közötti kontakt időket alkalmaztak. Azonos paraméterek mellett egy sima és egy durvább felületű szondával is elvégezték a méréseket. A felvett erő-idő görbe alapján az adhéziós viselkedést jellemezték, valamint a görbe integrálásával megkapták az adhéziós munkát.

A G_a adhéziós energiát, az egyensúlyi felületre vonatkoztatott adhéziós munkát 0,3 N kontakt erő mellett mérték. A mérés során a két felhasznált polimer hasonló viselkedést mutatott (14. ábra). A mért törési energiák a kontakt idő függvényében mindkét polimer esetén növekedést mutatnak. A sima felület alkalmazása esetén az adhéziós energia nagyobb volt, mint a durvább felület esetében és ez a különbség hosszabb kontakt idők esetében is megmaradt (a PBA esetén a sima és érdes felület közötti különbség enyhén csökken a kontakt idő növelésével). Ebből látható, hogy a durva felület valódi érintkezési felülete még 100 s kontakt idő után is kisebb, mint a sima felületé. Megállapították, hogy az adhéziós energia-idő függvény meredeksége összefügg a $G(t)$ nyírási relaxációs modulus csökkenésével a plató (hosszú időkhöz tartozó) tartományban. Az 14. ábrán a G^{-1} érték is látható az idő függvényében. Megállapítható, hogy az adhéziós energia és a G^{-1} azonos időfüggést mutatnak, tehát a relaxáció nyírási modulus adott pillanatbeli értéke összefügg az adhézió erősségével.

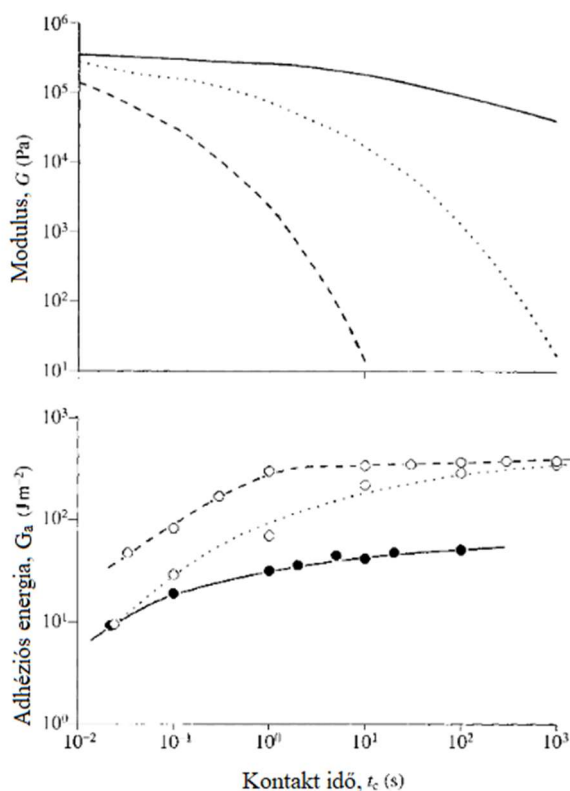


14. ábra: Adhéziós energia a kontakt idő függvényében, a): poli(izobutilén) (PIB), b): poli(n-butyl-akrilát) (PBA), teli: sima felület, üres: durva felület [21]

A mért tartományban az adhéziós energia egyik használt polimer esetében sem vett fel bizonyos idő eltelte után konstans értéket, ebből arra következtettek, hogy a 100 másodperces mérési idő alatt nem alakult ki teljes érintkezés a szonda és a szubsztrát felülete között.

2.4.2. A molekulatömeg és az adhéziós munka kapcsolata

Kísérletei során A. Zosel a molekulatömeg, és ezáltal a viszkozitás hatását is vizsgálta az adhéziós munka időfüggésére. Három különböző molekulatömegű, $0,5$; 1 és 4×10^5 g/mol, PIB mintákat alkalmazva mérték a relaxációs modulust és az adhéziós munkát az idő függvényében (15. ábra). A két kisebb molekulatömegű mintánál a modulus jelentős csökkenése tapasztalható az idő függvényében, ami a minta folyási tartományát jelzi, azaz a feszültség-relaxációt túlnyomórészt viszkózus folyás okozta. Az adhéziós munkát szemlélve látható, hogy a molekulatömeg növekedésével csökkent az adhéziós munka és a legkisebb molekulatömegű PIB esetében az adhéziós munka állandó értéket vesz fel, ami arra utal, hogy a vizsgált idő alatt kialakult a teljes érintkezés. Összeségében megállapították ezek alapján, hogy a teljes érintkezés a nagyobb mértékű viszkózus folyást mutató mintáknál érhető el (kisebb móltömeg). [21]

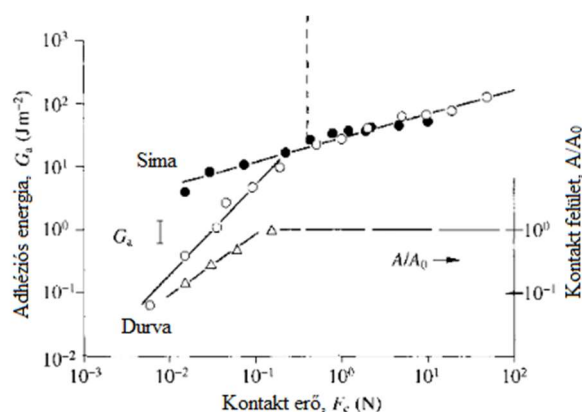


15. ábra: A relaxációs modulus és az adhéziós energia az idő függvényében különböző molekulatömegű PIB alkalmazása esetén, $M = 5 \cdot 10^4$ g/mol (szaggatott); $1 \cdot 10^5$ g/mol (pontozott); $4 \cdot 10^5$ g/mol (folytonos) [21]

2.4.3. A felület érdességének hatása a polimer gél adhéziójának erősségére

A PIB alkalmazása esetén mért adhéziós munkát sima és durvább felületű szondákat alkalmazva 1 s-os érintkezési erővel a kontakt erő (F_c) függvényében a 16. ábrán láthatóak. A sima felületű szonda esetén az adhéziós energia (G_a) arányosan növekszik a $F_c^{0,4}$ -vel négy

nagyságrenden keresztül. A durvább felületű szondával mért adhéziós munka kisebb, a G_a , $F_c = 0,3$ N alatti erő használata esetén, arányos a $F_c^{1,4}$ -nel. A szonda bemélyedése a folyamat során az erő-idő görbékből kiszámolható. Ez alapján megállapítható, hogy a sima szonda érdessége jóval a bemélyedés mélysége alatt van, így a felületének érdessége nem játszik szerepet az érintkezés kialakulásakor. A durva szonda esetében azonban a 0,3 N alatti érintkezési erők használatakor a bemélyedés kisebb, mint az acél felületének érdessége. A valódi érintkezési felület (A) és a maximális érintkezési felület (A_0) aránya is látható az ábrán. A hányados az érintkezési erő növekedésével növekszik, míg 0,2 N kontakt erő körül bekövetkezik a teljes érintkezés. Miután az A/A_0 hányados konstans értéket vesz fel, eltűnnek a sima és a durvább felületű szonda közötti különbségek az adhéziós energiára nézve. Az adhéziós munka a kontakt erő függvényében teljes érintkezés utáni növekedése még nem teljesen megmagyarázott. [21]

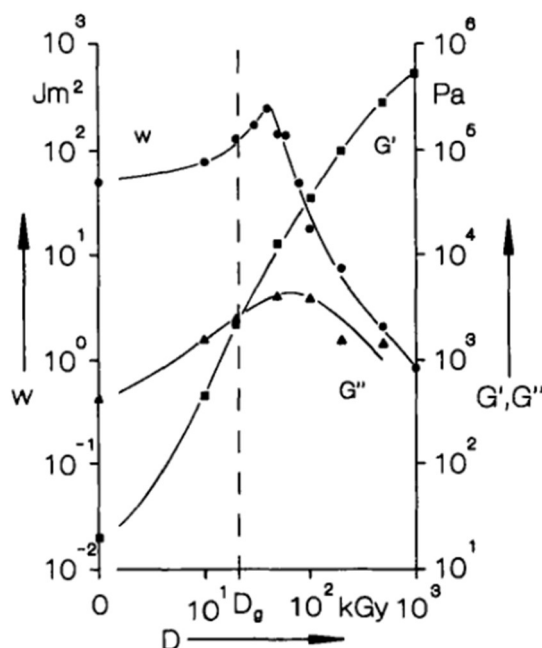


16. ábra: Az adhéziós energia a kontakt erő függvényében, sima (teli jelölő) és durva (üres jelölő) felületű szondák alkalmazása esetén [21]

2.4.4. A polimer gél keresztkötöttségének hatása az adhéziós erősségre

Zosel dimetil-polisziloxánon (PDMS) végzett méréseket. [10] A PDMS könnyen térhálósítható elektron besugárzással. A mintákat 0 és 1000 kGy közötti besugárzásos dózissal tették ki, így különböző mértékben térhálósított polimereket kaptak, melyeket a dinamikus nyírási modulus mérésekkel jellemzett a frekvencia függvényében 23°C-on egy általa fejlesztett dinamikus mechanikai analizátorral, párhuzamos lemezgeometria mellett 20 mm lemezátmérővel. Ezt követően adhéziós méréseket végzett, mely során a szakítógép rozsdamentes acél mérőfeje megközelítette a polimer szubsztrát felületét, majd belenyomódott a felületbe, amíg a beleépített erőmérő 0,02-0,1 N erőt nem érzékelt. 0,01 s elteltével a mérőfejet a berendezés motorja ellenkező irányba kezdte mozgatni állandó sebességgel, és a mérő berendezés az erőt detektálta az idő függvényében.

Az adhéziós energia növekedett a sugárdózis növelésével egy maximumig (17. ábra), amit körülbelül 45 kGy-s besugárzásnál ér el, kicsivel a gélesedéshez szükséges sugárdózis (D_g) felett. 45 kGy-nél magasabb sugárdózisoknál az adhéziós munka drasztikus csökkenését figyelte meg Zosel. A vizsgált tartományon a G' érték több, mint 10^4 Pa-lal nőtt. G'' kezdetben szintén növekszik a sugárdózis növekedésével, a gélesedéshez szükséges sugárdózis esetén egyenlő a tárolási modulus-szal, majd 70 kGy-s besugárzásnál eléri a maximumát, innen szigorúan monoton csökken.



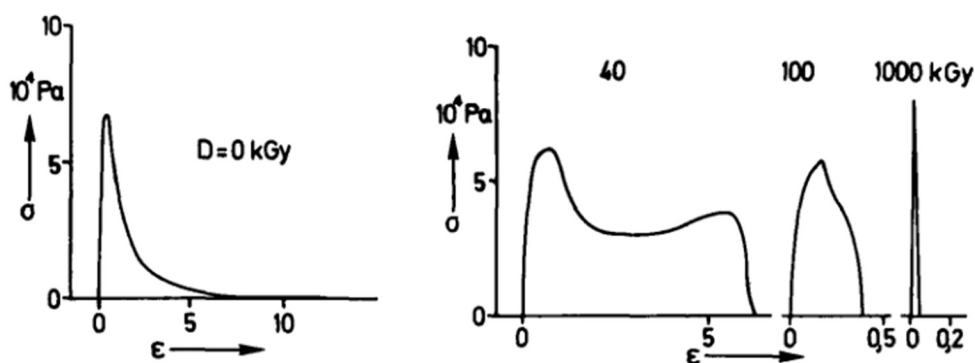
17. ábra: Az adhéziós munka (w) és a tárolási (G') és veszteségi modulus (G'') a sugárdózis (D) függvényében [10]

Összességében megállapítható, hogy az adhéziós munka a gélpont és G'' maximuma közötti dózistartományban éri el a legnagyobb értékeket, ahol a PDMS minták csak gyengén térhálósítottak és nagy oldható frakciójuk van, körülbelül 20-70%. A tapasztalatok azt mutatták, hogy a gélesedési pont felett az adhéziós elválás, alatta a kohéziós tönkremenetel volt jellemző az anyagra.

Az adhéziós erőt vizsgálva azt tapasztalta Zosel, hogy a gélesedési pont alatt a PDMS minták folyadékszerűen viselkednek és kohezíven szakadnak a mérés során. Az adhéziós erők konstans maximumát tapasztalta Zosel a gélesedési pontnak megfelelő sugárdózis és 80 kGy között. [10]

2.4.5. A polimer gélek keresztkötöttségének hatása az elválás mechanizmusára

Zosel különböző sugárdózissal kezelt PDMS minták adhéziós mérései során rögzített feszültség-deformáció görbéit vizsgálva három tipikus formát észlelt (18. ábra). A besugárzás 0-10 kGy tartományában, jóval a gélesedési pont és a tapadási maximum alatt kohezív elválással járó folyadékokhoz hasonló viselkedést mutattak a minták. A feszültség gyorsan eléri a maximumát, majd fokozatosan nullára csökken. A gélpont és a tapadási maximum elérése környékén, 40 kGy besugárzásnál a feszültség nyúlás görbén a fibrilláris viselkedésre jellemző vállas forma látható, amely nagy adhéziós munkát eredményez. A 100 kGy sugárdózisú feszültség-deformáció görbe esetében az elválás adhezív, azonban csökken az adhéziós munka a 40 kGy besugárzással térhálósított gélekhez képest, hiszen a sugárdózis jelentősen meghaladja a gélesedéshez szükséges mennyiséget. 1000 kGy sugárdózisnál a feszültség-deformáció görbe esetében az adhéziós kapcsolat élesen, nagyon kis deformációknál szűnik meg, az adhéziós munka drasztikusan lecsökken.



18. ábra: Az adhéziós mérések során tapasztalt feszültség (σ)-deformáció (ϵ) görbék különböző térhálósítási fok (sugárdózis) esetén, a térhálósítás foka balról jobbra növekszik [10]

Ezek alapján látható, hogy a térhálósódás mértékétől, ezáltal a viszkoelasztikus tulajdonságoktól, függően a PDMS mintákon a polimerekre jellemző három adhéziós viselkedési típus tapasztalható. [10]

2.4.6. A G' hatása az adhézióra a térhálósűrűségen és a polimer koncentráción keresztül

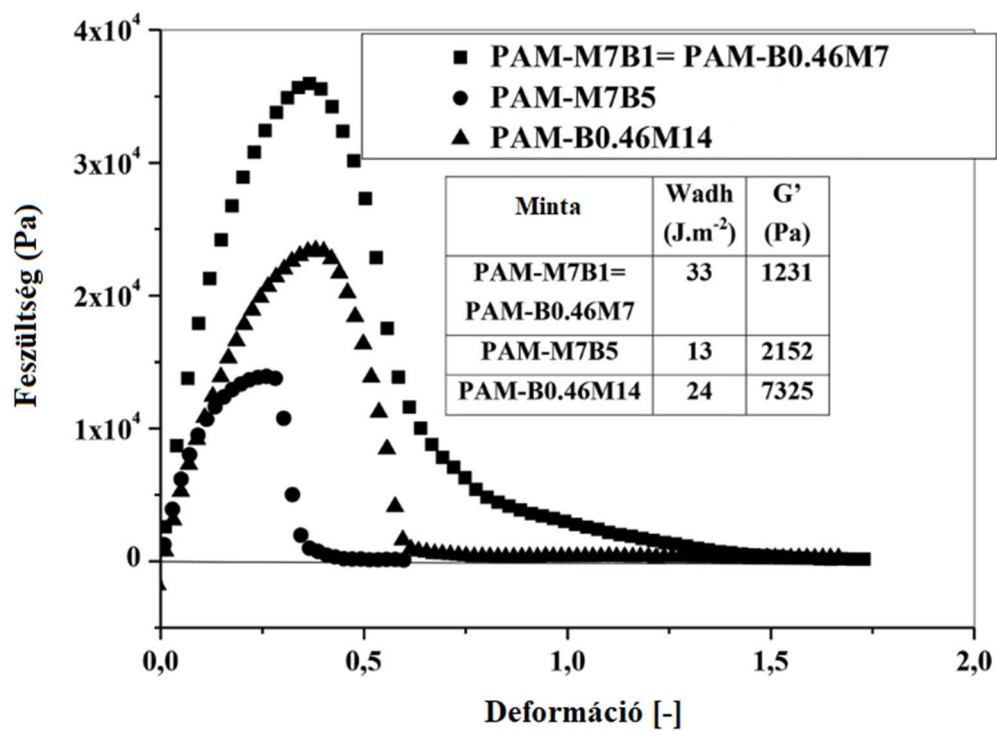
Nadia Bait és társai gyökös polimerizációval készítettek akrilamid (AM) és 2-hidroxietil metakrilát (HEMA) monomerekből N,N-metilén-bis-akrilamid (Bis) keresztkötő segítségével kálium-perszulfát (KPS) iniciátor jelenlétében hidrogéleket. [22]

Méréseik során a szintetizált hidrogélek viszkoelasztikus tulajdonságait oszcillációs reológiai vizsgálatokkal jellemezték, valamint a gélek adhéziós viselkedését tapadási mérésekkel

tanulmányozták. Az oszcillációs reológiai vizsgálatok során 1-50 rad/s közötti frekvenciákon mérték a G' és G'' értékeket. Eredményeik alapján arra a megállapításra jutottak, hogy a G' növekedése az adhézión teljesítményre a vizsgált tartományon negatívan hat.

A tapadási mérés során az acél nyomórúddal megközelítették a szubsztrátot és adott (F_c) küszöberő eléréséig nyomták azt a szubsztráthoz, majd bizonyos ideig (t_c) tartották ezt az erőt. A kontakt idő letelte után állandó elválási sebességgel (V_{deb}) eltávolították a nyomórúdat a szubsztrát felületéről, miközben az erőt az elmozdulás függvényében detektálták. A felvett görbe alapján meghatározták az adhézión munkát.

Az adhézión mérések során két tényező, a térháló sűrűsége (PAM-M7**B1**, PAM-M7**B5**) és a polimer koncentrációja (PAM-B0.46**M7**, PAM-B0.46**M14**), szerint hasonlították össze a hidrogéleket (19. ábra). A térháló sűrűségének növelésével a G' érték nőtt, míg az adhézión munka csökkent. Ugyanez a tendencia figyelhető meg a polimer koncentráció növelésével is. A legsűrűbb térhálóval rendelkező gélt összehasonlítva a legnagyobb polimer koncentrációjúval, azt tapasztalták, hogy a nagyobb polimerkoncentrációjú gél G' értéke háromszorosa, míg adhézión munkája csak kétszerese a legsűrűbb térhálóval rendelkező gélen mérteknek. Ez az eredmény arra utal, hogy a hálózat merevsége nem az egyetlen paraméter, amely a hidrogél adhézión teljesítményét befolyásolja. A reakcióelegyek Bis összetételének növelésével a hidrogélek rugalmassági modulusa nő. Azonban megállapítható, hogy ezt a növekedést a térháló inhomogenitásának növekedése kíséri. A hidrogélek tapadási viselkedése és szerkezeti paramétereik közötti korreláció azt bizonyítja, hogy a térháló inhomogenitása egy másik tényező, amely a reológiai tulajdonságokkal együttesen meghatározza a hidrogél adhézión teljesítményét.[22] Fontos megjegyezni, hogy kevés tanulmány létezik, amely hasonló módon vizsgálná a hidrogél viszkoelasztikus tulajdonságainak hatását az adhéziónra, miközben ez a kérdés rendkívül fontos a nyálkahártyán megvalósuló tapadás megértésében.



19. ábra: Az adhéziós munka és a G' érték alakulása a térhálósűrűség és a polimerkoncentráció függvényében [22]

3. Célkitűzés

A mukoadhézió megbízható jellemzéséhez elengedhetetlen az adhéziót befolyásoló tényezők és a lehetséges mechanizmusok tanulmányozása lágy anyagokon. A poli(vinil-alkohol) (PVA) hidrogélek ígéretes nyálkahártya analógok, így mechanikai és adhéziós viselkedésük minél többrétűbb megismerése fontos. Célkitűzésem különböző merevségű fizikailag térhálósított PVA hidrogélek előállítása a kiindulási polimer koncentráció és fagyasztás-olvasztás ciklusszám változtatásával, majd ezen gélek viszkoelasztikus tulajdonságainak jellemzése reológiai vizsgálattal, valamint ugyanezen gélek tapadási tulajdonságainak tanulmányozása adhéziós mérésekkel. Az adhéziós méréseket hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) és a Carbopol® tablettákkal fogom elvégezni, ugyanis a Carbopol®, az irodalomban elfogadottan jó adhezívként ismert, míg a HPMC-t gyengébb adhezívként tartják számon. A mérési eredmények felhasználásával szeretnék összefüggést találni, a reológiai és az adhéziós vizsgálatok során kapott eredmények alapján, a PVA hidrogélek viszkoelasztikus és adhéziós tulajdonságai között.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

A PVA hidrogélek készítéséhez szilárd a Merck által forgalmazott, 8438661000 cikkszámú, 98% hidrolizáltsági fokú, 60 kDa-os PVA-t, illetve a Sigma-Aldrich által forgalmazott 10852 cikkszámú, szintén 98% hidrolizáltsági fokú, 61 kDa-os PVA-t használtam. A hígításokat Millipore ($\rho > 18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) vízzel végeztem.

A mérés során használt tabletták a Lubrizol cég által gyártott enyhén térhálós poliakrilsavból: Carbopol® Ultrez 10 NF és az Ashland Inc. által gyártott hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) Benecel™ K15M PH CR ($M_w = 575 \text{ kDa}$) anyagokból készültek.

4.2. PVA-gél készítése fizikai úton

A mérés során 20% és 15%-os PVA vizes oldatokat gélesítettem fizikai úton. Először 250 g 20%-os PVA oldatot készítettem, ehhez szilárd 98% hidrolizáltsági fokú, 60 kDa-os, (Merck, 8438661000) PVA-t mértem be táramérlegen egy háromnyakú gömblombikba, majd a szükséges mennyiségű Millipore vizet is a lombikba mértem. A lombikot állványra szereltem, és olajfürdő segítségével 80°C -ra melegítve felső keverő segítségével kevertettem. 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 szűrés a gél állagú, teljesen fel nem oldódott PVA eltávolítása miatt volt szükséges.

A 20%-os PVA oldat egy részéből 15%-os oldatot készítettem Millipore vízzel való hígítással. A megfelelő homogenizáláshoz a hígítás után az oldatkészítéssel megegyező módon, 80°C -ra melegítve kevertettem, így egy nap alatt homogén oldatot kaptam. Az elkészített oldatok koncentrációját szárazanyagtartalom méréssel ellenőriztem, ami alapján megfelelőnek ítéltam az oldatkészítés folyamatát (a 15%-os oldat szárazanyag tartalma 15,1%, a 20%-os oldat szárazanyagtartalma 20,3% volt.)

Az adhézios mérésekhez 11, 15 és 20%-os PVA oldatokból 9x9 cm négyzet alapterületű 4 mm magas szilikonkeretbe öntöttem a gélek prekursor oldatát. Az öntőformákat üveglap

segítségével zártam le. A feltöltött formákat lezárásuk után mélyhűtőben (-20°C) helyeztem 18 órára, majd a mélyhűtőből kivéve szobahőmérsékleten (25°C) 6 órát hagytam kiolvadni a mintáimat. A gélekészítés során a 18 óra fagyasztás – 6 óra olvasztást tekintettem egy ciklusnak, ezt a ciklust például egy 1-ciklusos gél esetében csak egyszer, egy 3-ciklusos gél esetében viszont háromszor ismételttem. A készített gélek paramétereit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A készített gélek

Munkám során elkészített gélek paramétereit			
PVA koncentráció	Ciklusszám		
	1	2	3
11 m/m %			✓
15 m/m %	✓	✓	✓
20 m/m %			✓

4.3. Tablettázás

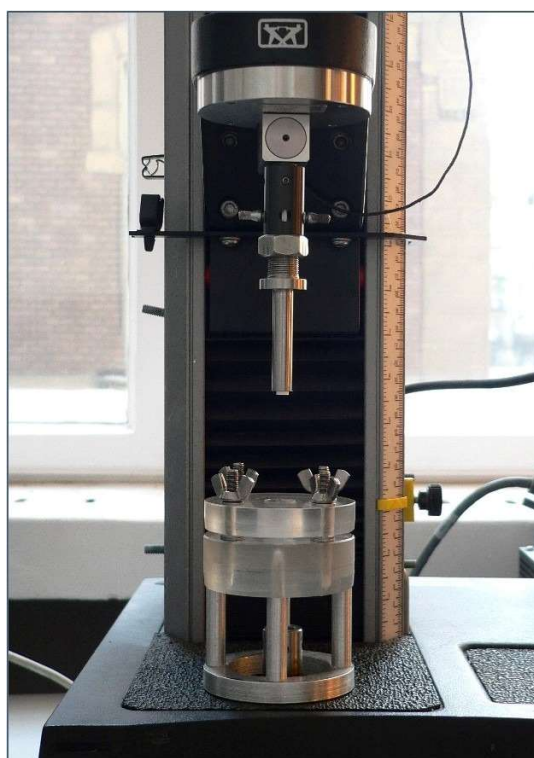
A tablettázást a Pharmatech modell Laboratórium Dott. Bonapace CRP-6 automata tablettázó berendezésével végeztem. 40 mg-os 7 mm átmérőjű bikonvex alakú Carbopol® és HPMC tablettákat készítettünk. A Carbopo® tabletták tömege $39,3 \pm 9,4$ mg, a HPMC tabletták tömege $37,7 \pm 0,8$ mg volt. Az egyes tablettákhoz szükséges mennyiségű anyagot (40 mg), egyesével analitikai mérlegen mértem be. Az tablettázás során a préserőt a tablettázó berendezés beépített erőmérő cellája segítségével mértük. A Carbopol® tabletták esetében három tetszőlegesen kiválasztott tablettán törési vizsgálatot végeztem.

4.4. Adhéziós mérések

A tabletták az adhéziós méréshez használt nyomórúdra rögzítéséhez 1 cm átmérőjű kör lapokat vágtam ki szűrőpapírból, négy ilyen kört ragasztottam egymás mellé egy csík kétoldalú ragasztóra. Ezután UHU mini pillanat-ragasztó segítségével minden szűrőpapírra ragasztottam egy tablettát. Az így előkészített tablettákat egy napig hagytam száradni. A mérés során először az Instron 5543 mérőberendezés 10 N-os mérőcellájához csatlakoztattam az 1 cm átmérőjű nyomórúdat, amire előzőleg felragasztottam egy előkészített tablettát. A készülék talapzatához kétoldalú ragasztóval rögzítettem az adhéziós feltétet (20. ábra), hogy a mérés során ne emelkedjen el talapzattól. Az adhéziós feltét felső plexijén 1,5 cm átmérőjű lyuk található, ami szabad gélfelületet biztosít a méréshez.

A 9x9 cm alapterületű és 4 mm vastag PVA hidrogélekből egy lyukasztó segítségével 25 mm átmérőjű korongot vágtam ki, majd a felszínéről papírtörővel óvatosan leittam a rajta lévő

maradék vizet. Ezután az adhíziós feltét két lapja közé 3 mm réstávolsággal befogtam a kivágott géllorongot. A mérés során a berendezés a felső mérőfejjel 0,1 mm/s sebességgel megközelítette a befogott gél addig, amíg az erő el nem érte a 0,03 N küszöberőt, 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 sebességgel elkezdte ellentétes irányba húzni a tablettát. A mérések során öt különböző széthúzási sebességet alkalmaztam: $5 \cdot 10^{-1}$ mm/s, $5 \cdot 10^{-1,5} = 1,58 \cdot 10^{-1}$ mm/s, $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s, $5 \cdot 10^{-2,5} = 1,58 \cdot 10^{-2}$ mm/s és $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s. A széthúzási sebesség paraméterének vizsgálatát követő méréseknél $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességet alkalmaztam. Az adhíziós tesztek során minden esetben legalább három párhuzamos mérést végeztem.



20. ábra: Az adhíziós mérések során alkalmazott mérési elrendezés

4.5. Reológiai vizsgálat

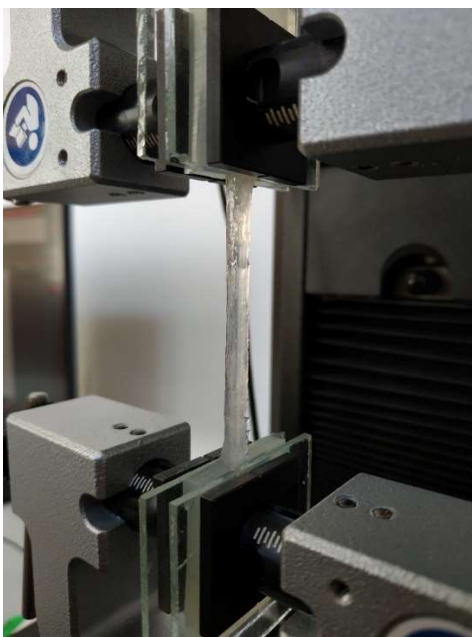
A gélek reológiai vizsgálatát egy Anton Paar Physica MCR30 reométerrel végeztem oszcillációs módban. Peltier egység biztosította, hogy a hőmérséklet állandó $25,0 \pm 0,1$ °C értéken tartását. A mérések során lap-lap elrendezést (PP-25 mérőfejet) használtam. 1%-os deformáció mellett a mérési programban 500-0,05 rad/s tartományon változtattam a frekvenciát. A program nagyságrendenként 5 adatpontot vett fel. A méréshez 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. A mérő berendezéssel a 11 és 15%-os

PVA géleken 2,8 mm, míg a 20%-os PVA géleken 3,2 mm réstávolsággal végeztem a méréseket. Minden alkalommal három párhuzamos mérést végeztem.

A PVA oldatok viszkozitásának mérését is reométerrel végeztem, rotációs módban. A viszkozitás mérés során az oldatok méréséhez egy 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 nyírás sebességet miközben detektáltam a viszkozitást.

4.6. Szakítóvizsgálat

A szakítóvizsgálathoz 10x10 cm alapterületű 4 mm magasságú szilikon lapokból három ISO527/2-5A szabványú próbatestek öntéséhez használható keretet stancoltam. A piskótaformájú PVA hidrogél próbatestek elkészítéséhez a stancolás során kapott 10x10 cm alapterületű három próbatest formájú lyukkal rendelkező szilikon lapot használtam. A szilikonlapot vazelinnel vékonyan bekentem, majd egy 9x9 cm üveglapra helyeztem és óvatos nyomással összetapasztottam. Az öntőformát a megfelelő összetételű PVA oldattal töltöttem meg, majd a szilikon lap felszínére is öntöttem az oldatból, hogy az öntőforma üveglappal való lezárása során megakadályozzam a buborék képződést. Egy másik 9x9 cm üveglappal óvatosan lezártam az öntőformát. 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 próbatest 12,5 mm széles fej részét a 4 mm magasságú szilikon keretbe fogtuk. A gél és a keret alulról és felülről is körülbelül 2,5 cm oldalhosszúságú üveglapokkal támasztottuk meg és így helyeztük be a befogófejbe 25mm-e réstávolsággal (21. ábra). A mérés során a tesztelőberendezés 0,31 mm/s-os sebességgel húzta szét a próbatestet.



21. ábra: A szakítóvizsgálat során alkalmazott mérési elrendezés

5. Eredmények kiértékelés

5.1. PVA hidrogélek készítése fizikai úton

Sikerrel állítottam elő különböző merevségű, fizikailag, fagyasztás-olvasztás módszerrel, kémiai keresztkötő alkalmazása nélkül térhálósított PVA hidrogéleket. A gélek merevségét a polimerkoncentráció és a fagyasztás-olvasztás ciklusok számának változtatásán keresztül is sikeresen tudtam szabályozni. Az elkészült gélek transzparenssek voltak, a vizsgálatok ideje és körülményei, valamint a tárolás során is stabilnak bizonyultak. Ezen gélek mechanikai és adhéziós tulajdonságait részletesen jellemeztem, ezeket az eredményeket a későbbiekben tárgyalom.

5.2. A tabletta készítés eredményei

A méréseimhez két különböző adhezív tulajdonságokkal rendelkező polimert választottam. Az egyik a Carbopol® polimer, ami egy enyhén térhálósított poliakrilsav. Erősen hidrofíl karakterű, így nagy mennyiségű víz felvételére képes, ami elősegíti a polimerláncok áthurkolódását, ezáltal az adhézió kialakulását, ezért is tartják kiemelkedően jó adhezívnek. A másik kiválasztott polimer a HPMC, ami egy kevésbé erős adhezív, mint a Carbopol®. Ez legfőképpen, a Carbopol®-hoz képest, kevésbé hidrofíl karakterével magyarázható. Az eltérő adhezív jelleggel rendelkező referencia tablettákon végzett adhéziós mérések átfogóbb képet adnak a hidrogélek mechanikai tulajdonságairól.

A tabletta készítés során mért préselő a Carbopol® tabletták készítése során 1288 ± 383 N volt, míg a HPMC esetében 1923 ± 89 N. Harminchárom darab Carbopol® tablettát készítettünk, ezek közül három darab tetszőlegesen kiválasztott tabletta tömegét és a törési vizsgálat eredményét az 2. táblázat tartalmazza.

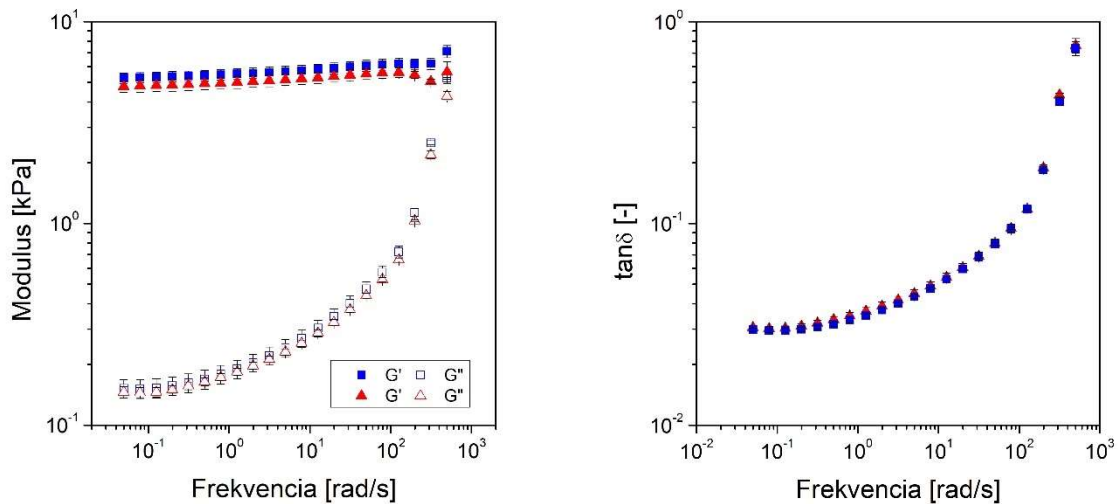
2. táblázat: Törésvizsgálat paraméterei

Törésvizsgálat eredménye		
Minta sorszáma	Minta tömege [mg]	Töréshez szükséges erő [N]
1	35,2	58
2	39,8	65
3	42,8	122
Átlag	39,3	81,7
Szórás	3,8	35,1

5.3. A széthúzási sebesség változtatásának hatása

Három fagyasztás-olvasztás ciklussal készült 15%-os polimer koncentrációjú fizikai PVA hidrogéleken végeztem az adhéziós méréseket jól tapadó Carbopol® tabletták segítségével. Öt különböző, egymáshoz képest fél-fél nagyságrenddel növekvő széthúzási sebességgel végeztem méréseket: $5 \cdot 10^{-1}$ mm/s; $5 \cdot 10^{-1,5} = 1,58 \cdot 10^{-1}$ mm/s; $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s; $5 \cdot 10^{-2,5} = 1,58 \cdot 10^{-2}$ mm/s és $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s. Az adhéziós mérési eredményeket a 23. és a 24. ábrák mutatják be.

A mérés során azonos sarzsból származó szilárd PVA-ból, de két különböző PVA oldatból készült géleket használtam. Az $5 \cdot 10^{-1}$ mm/s, $1,58 \cdot 10^{-1}$ mm/s, $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s és $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s széthúzási sebességekkel mértem azonos oldatból készített géleken (oldatkészítés dátuma: 2022.03.21.), illetve $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s, $1,58 \cdot 10^{-2}$ mm/s és az $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s széthúzási sebességekkel egy később készített oldatból készült géleken (oldatkészítés dátuma: 2022.04.12.).



22. ábra: PVA-hidrogéleken végzett reológiai vizsgálatok eredménye, kék: PVA-oldatkészítés dátuma: 2022.03.21. piros: PVA-oldatk készítés dátuma: 2022.04.12

A két különböző oldatból készített gélek mechanikai tulajdonságait oszcillációs reológia segítségével vizsgáltam. A 22. ábrán látható, hogy a minták tárolási modulusa lényegesen nagyobb, mint a veszteségi modulus a teljes frekvencia tartományon. Ebből látható, hogy a minták döntően elasztikus viselkedést mutatnak, gél állapotban vannak. Az is megfigyelhető, hogy az alacsonyabb frekvenciák esetében a G' konstans értéket vesz fel, ez a gél egyensúlyi modulusa, ami a gél időben állandó térháló rendszerének jellemzésére alkalmas. Kis frekvenciákon, ahol a rövid élet idejű fizikai kapcsolódások megszűnése már gyorsabb, mint a deformáció sebesség, G'' nullához tart, így $\tan(\delta) = \frac{G''}{G'}$ érték is nullához tart, a gél tisztán elasztikus viselkedést mutat lassú deformáció esetén, tehát elegendő térhálósűrűség alakul ki a fizikai gélesítés során a stabil gél szerkezet fenntartásához.

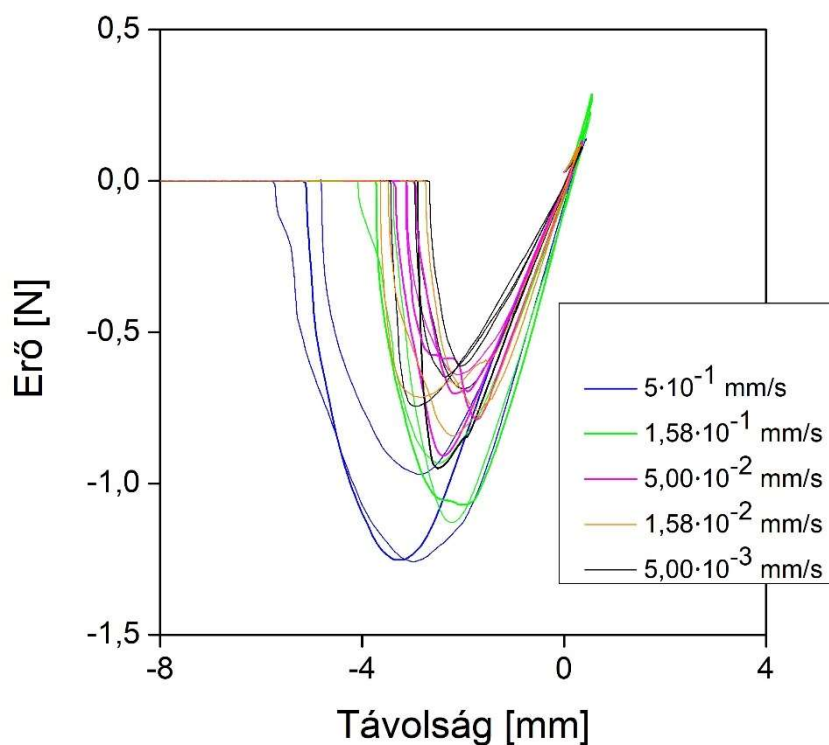
A két azonos sarzs PVA-ból, de különböző oldatokból készített hidrogélek viszkoelasztikus tulajdonságainak azonossága szükséges az adhézios mérések összehasonlításához ezért az oszcillációs reológiai mérés eredményein kétmintás t-próbát végeztem. A statisztikai vizsgálatot 4 kiválasztott frekvencián ($\omega = 0,05; 0,5; 5; 50$ rad/s) hajtottam végre. Az egyes pontokon 95% szignifikancia szinten vizsgáltam, hogy a két különböző oldatból készített géleken mért tárolási vagy veszteségi modulusok várható értéke megegyezik-e. A tárolási és a veszteségi modulus várható értékére végzett statisztikai vizsgálat p értékei a 3. táblázat tartalmazza. Látható, hogy minden vizsgált adatpont esetében $p > 0,05$. Az eredmények alapján

a különböző PVA-oldatból készített géleken mért tárolási és veszteségi modulusok között nincs szignifikáns különbség, így a rajtuk végzett adhéziós mérések eredményei értékelhetőek együtt.

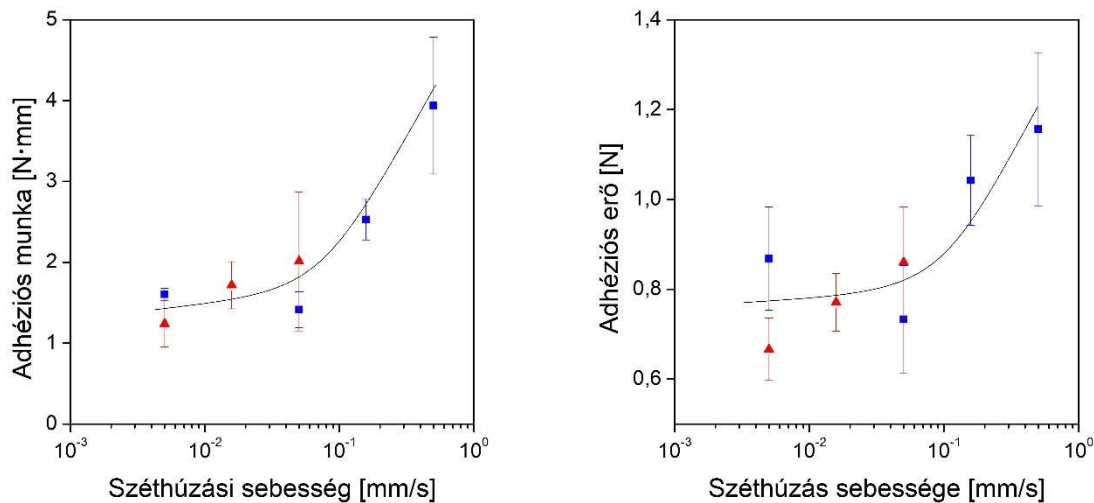
3. táblázat: Statisztikai vizsgálat p-értékeinek táblázatos összefoglalása

Frekvencia [rad/s]	p (G')	p(G'')
0,05	0,11	0,52
0,5	0,11	0,6
5	0,11	0,38
50	0,10	0,12

A 23. ábrán látható, hogy az adhéziós erő (a görbék minimum értéke) és az adhéziós munka (a görbe alatti terület) is növekedett a széthúzási sebesség növekedésével, azonban megfigyelhető, hogy a növekedés tendenciája $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességnél kisebb sebességeknél már nem jelentős. A 24. ábrán látszik, hogy a korábban készített oldatsorozatból előállított géleken mért adhéziós erő és adhéziós munka értékek átlaga az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességnél kisebbek az $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s széthúzási sebességnél nagyobbak, mint a később készített oldatból előállított géleken mért. Azonban a szórásávok általában átlapolnak, így az átlag értékek eltérése szakmailag nem mérvado. Látható ezen kívül, a 24. ábrán, hogy az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s sebességnél lassabb széthúzási sebességek esetében nem tapasztalható az adhéziós erő és munka jelentős csökkenése, mert feltételezhetően az adhéziós mérés széthúzási sebessége ekkor már lassabb, mint a szubsztrát relaxációjának sebessége, így a folyamat közel egyensúlyi. Az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s-nél gyorsabb széthúzási sebességeknél a rövid élet idejű fizikai kapcsolódások megszűnésére feltehetően nincs elegendő idő, a szubsztrát jellegének viszkózus komponense hangsúlyosabbá válik, több energia disszipálódik az anyagban, emiatt nagyobb adhéziós erőt és munkát mérünk.



23. ábra: Adhéziós mérés eredményei Carbopol® tablettákkal, különböző széthúzási sebességek esetén



24. ábra: Carbopol® tablettákon mért adhéziós munka és adhéziós erő különböző széthúzási sebességek esetén, gélkészítés dátuma: kék: 2022.03.21., piros: 2022.04.12.

Ezen feltételezés igazolására az alkalmazott széthúzási sebesség értékeket körfrekvenciákká számoltam át és az oszcillációs reológiai mérés ezeknek a körfrekvenciákhoz tartozó $\tan(\delta)$ értékeinek függvényében ábrázoltam az adhéziós munkát (25. ábra). Az átszámítás során a

széthúzási sebességet először osztottam a szubsztrát kiindulási vastagságával (az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebesség példáján) (4. egyenlet):

$$\dot{\nu} = \frac{v}{L_0} = \frac{0,05 \text{ mm/s}}{4 \text{ mm}} = 0,0125 \text{ 1/s}$$

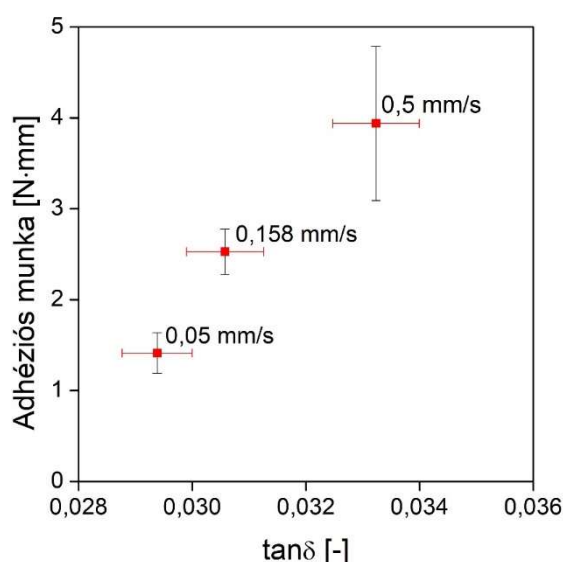
(4. egyenlet)

A kapott deformációsebességet 2π -vel megszorozva körfrekvenciává számoltam át (5. egyenlet):

$$\omega = \dot{\nu} \cdot 2\pi = 0,0125 \text{ 1/s} \cdot 2 \cdot \pi = 0,0785 \text{ rad/s}$$

(5. egyenlet)

Az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s, $1,58 \cdot 10^{-1}$ mm/s és $5 \cdot 10^{-3}$ mm/s széthúzási sebességekhez kiszámított körfrekvencia értékek rendre 0,0785 rad/s, 0,248 rad/s és 0,785 rad/s. Az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s-nál kisebb széthúzási sebességek esetén nem áll rendelkezésre reológiai adat. A reológiai vizsgálat során felvett frekvencia értékek közül az ezekhez a legközelebb esőket választottam ki, ezek rendre 0,0792 rad/s, 0,199 rad/s és 0,792 rad/s. Ezeken a frekvenciaértékeken mért veszteségi és tárolási modulusok hányadosaként számítottam ki a $\tan(\delta)$ értékeket. Jól látható, hogy az adhéziós munka szigorúan monoton, közel lineárisan növekedik a $\tan(\delta)$ értékének függvényében. Ez jól alátámasztja a magas széthúzási sebességek esetén a szubsztrát viszkózus jellegének hozzájárulását a mért adhéziós erőben és munkában.



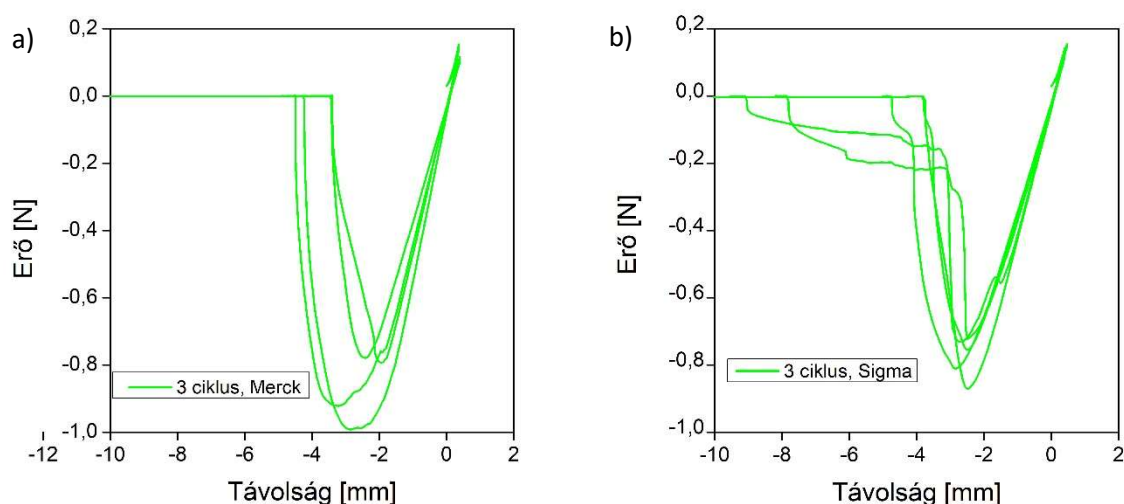
25. ábra: A széthúzási sebesség paraméter mérés során mért adhéziós munkák az adott deformációhoz tartozó frekvenciájú $\tan(\delta)$ érték függvényében

A bioadhéziós folyamatokban általában kis deformációsebességek vannak jelen, ezért a mérési eredmények alapján az $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességet választottam a további adhéziós mérések elvégzéséhez a PVA hidrogéleken, hiszen ennél az széthúzási sebességnél a deformáció közel egyensúlyi, a mérés mégis időhatékony.

5.4. Különböző szállítótól származó PVA-ból készült hidrogélek összehasonlítása

Méréseim során sajnos kényszerűségből más forrásból kellett PVA-t rendelnünk, emiatt az új és a régi beszállítótól érkezett PVA-ból párhuzamosan, az eddig is alkalmazott eljárással három fagyasztás-olvasztás ciklussal készült 15%-os koncentrációjú hidrogéleket állítottam elő, amiken reológiai összehasonlító és adhéziós méréseket végeztem Carbopol® tabletták segítségével. Az új PVA a Sigma-Aldrich-től, a régebbi a Merck-től érkezett. A két PVA hidrolizáltsági foka megegyező, 98%; molekulatömegükben a gyártói adatlapok alapján elhanyagolható a különbség, a Merck-től érkezett PVA molekulatömege 60 kDa, a Sigma-tól érkezetté 61 kDa.

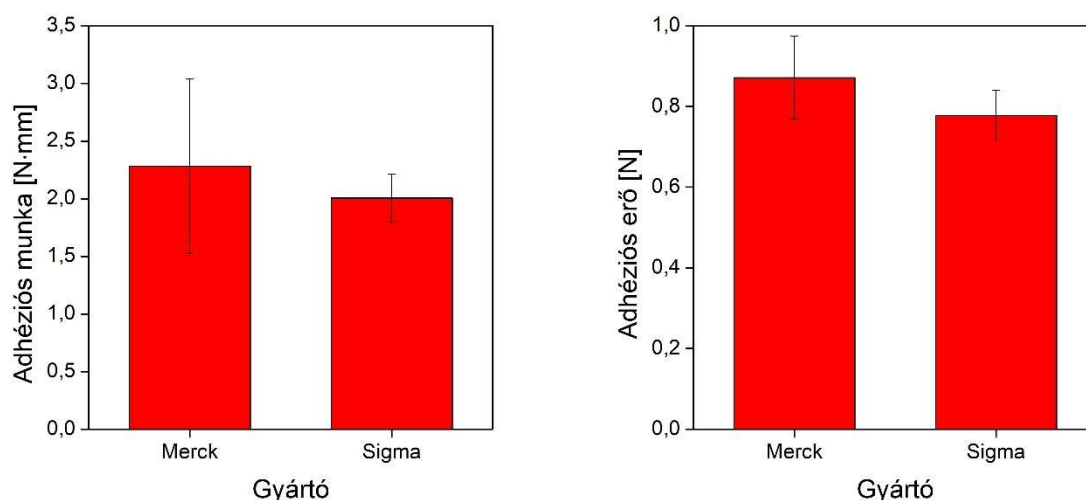
A különböző szállítóktól érkezett PVA hidrogéleken végzett adhéziós mérések összehasonlítását a 26. és a 27. ábra mutatja be.



26. ábra: Carbopol® tablettákon végzett adhéziós mérés eredményei, a): Merck, b) Sigma

A 26. ábra látható, hogy az elválás során a Merck-től érkezett PVA-ból készített géleknél, három ciklus esetén, a tabletta elválása során a gél nem szakadt el. A Sigma-tól érkezett PVA-ból készített három ciklusos géleknél azonban a gél elszakadása az az úgynevezett kohezív elválás volt tapasztalható volt a mérés során. Az adhezív és a kohezív elválás folyamatának

különbsége jól látható a 26. ábra az a) és b) diagramjait tekintve. A kohezív elválást az erő-távolság görbe fűrészfogas (többlépcsős) jellege jelzi.



27. ábra: Carbopol® tablettákon mért adhézión munká és adhézión erő 3 fagyasztás-olvasztás ciklus esetén

A különböző gyártóktól érkezett PVA-ból készített három ciklusos hidrogéleken mért adhézión munká és erő értékeket tartalmazza a 27. ábra. A mért értékeket két mintás t-próbával vizsgáltam 95%-os szignifikancia szinten, amelynek eredményei 4. táblázatban láthatóak. A grafikus ábrázolás alapján sejthető megállapítást, hogy az adhézión munká és adhézión erő értékek nem különböznek jelentősen, a statisztikai vizsgálat is igazolta. A $p > 0,05$, mind az adhézión erő, mind az adhézión munká esetében, így a különböző gyártóktól érkezett PVA-ból készített hidrogéleken mért eredmények számértékükben szignifikánsan nem különböznek. Megjegyzendő azonban, hogy bár az adhézión munká értékek, és így az erő-távolság görbe alatti területek, közel megegyezők, az elválás mechanizmusától függően a görbék alakja jelentősen eltérhet.

4. táblázat: Eltérő gyártóktól származó PVA hidrogéleken mért adhézión paramétereket összehasonlító statisztikai vizsgálat során kapott p értékek

Ciklusok száma	p(adhézión munká)	p(adhézión erő)
3	0,53	0,17

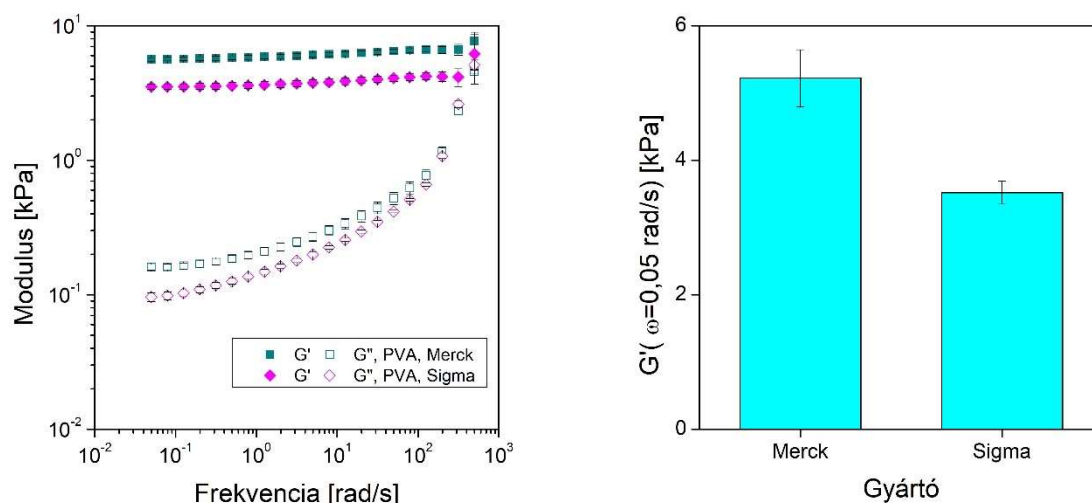
A 15%-os 3 ciklusos különböző szállítótól érkezett PVA hidrogéleken végzett reológiai vizsgálatok eredményei, amit a 28. ábra szemléltet, is mutatják, hogy a Sigma-tól érkezett PVA-ból készített hidrogéleken mért eredmények, nem felelnek meg az előző PVA-ból készült géleken mértekkel. A gélek veszteségi és a tárolási modulusa is kisebbnek bizonyult, mint azt előzőleg tapasztaltuk a Merck-től érkezett PVA-ból készített hidrogélek esetén, az adott

ciklusban. Az oszcillációs reológiai mérés eredményein kétmintás t-próbát végeztem a különböző szállítótól érkezett PVA-ból készített hidrogélek merevségének különbözőségének igazolására. A statisztikai vizsgálatot 4 kiválasztott frekvencián ($\omega = 0,05; 0,5; 5; 50 \text{ rad/s}$) hajtottam végre. Az egyes pontokon 95% szignifikancia szinten vizsgáltam, hogy a két különböző PVA-ból készített géleken mért tárolási vagy veszteségi modulusok várható értéke megegyezik-e. A tárolási és a veszteségi modulus várható értékére végzett statisztikai vizsgálat p értékei a 5. táblázat tartalmazza. Látható, hogy a vizsgált adatpontokon a $p < 0,05$ (kivétel 50 rad/s frekvencián $p(G'') > 0,05$), azaz az eltérő gyártóktól érkezett PVA-ból készített hidrogéleken mért G' és G'' értékek nem egyeznek meg 95%-os szignifikancia szinten.

5. táblázat: Eltérő gyártóktól származó PVA hidrogéleken mért reológiai paramétereket összehasonlító statisztikai vizsgálat során kapott p értékek

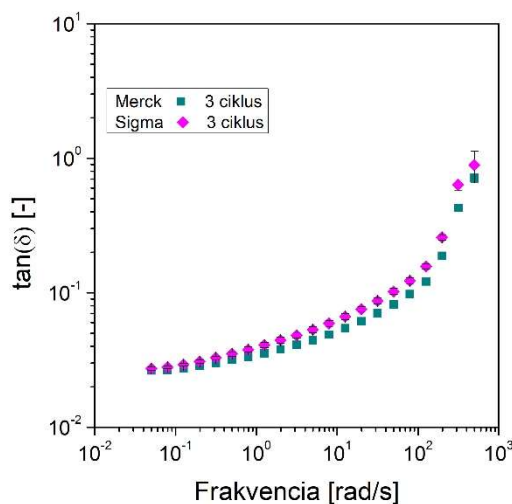
Frekvencia [rad/s]	p(G')	p(G'')
0,05	0,0001	0,0005
0,5	0,0002	0,0010
5	0,0002	0,0110
50	0,0002	0,0821

A reológiai mérés eredményei alátámasztják az adhéziós mérés során tapasztaltakat. A Merck-től érkezett PVA-ból merevebb, míg a Sigma-tól érkezett PVA-ból lágyabb gélek készültek, a nagyobb merevség a hasonló PVA gélekkel szerzett tapasztalatok szerint nagyobb szakítószilárdsággal jár együtt, ami magyarázza, hogy az adhéziós mérés során miért különbözött a tönkremenetel típusa a két gél között. A Merck-től származó PVA-ból nem volt elegendő mennyiség, hogy szakítóvizsgálathoz próbatestet készítsék.



28. ábra: Különböző mérések során használt 15%-os 3 ciklusos PVA-hidrogélek reológia vizsgálata eredményeinek összehasonlítása

A 29. ábra a különböző gyártóktól érkezett PVA-ból készített 15%-os polimer koncentrációjú 3 ciklusos gélek reológiai vizsgálatának (melynek G' és G'' adatai a 28. ábra szerepelnek) $\tan(\delta)$ értékei láthatóak. A Sigmától érkezett és a Merck-től érkezett alapanyagból készített géleken mért $\tan(\delta)$ értékek nem különböznek jelentősen egymástól. Négy frekvenciaértéken ($f = 0,05$; $0,5$; 5 és 50 rad/s) mért mérési eredményeken kétmintás t-próbát végeztem 95%-os szignifikancia szinten. A statisztikai vizsgálat p érték eredményei minden vizsgált pontban nagyobbak voltak, mint $0,05$, így kijelenthető, hogy a különböző gyártóktól érkezett PVA hidrogélek $\tan(\delta)$ értékei szignifikánsan nem különböznek, tehát az alapvető viszkoelasztikus viselkedés megegyezik a kétféle PVA-ból készült hidrogélek esetén. Mindkét gyártó esetében a frekvencia csökkenésével a $\tan(\delta)$ érték nullához tart, a gélek tisztán elasztikus viselkedést mutatnak lassú deformáció esetén, igazolva a térháló permanens jellegét.

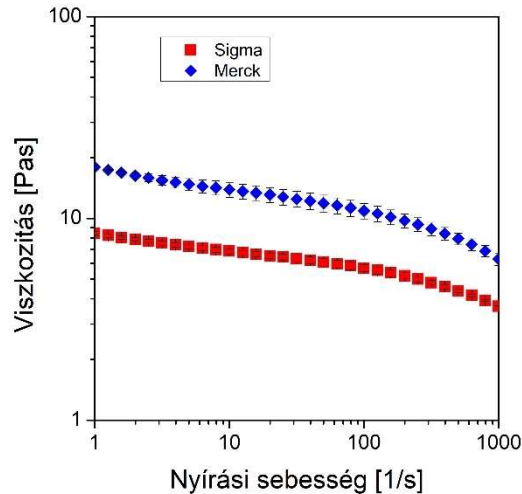


29. ábra: A 28. ábra bemutatott reológiai vizsgálat eredményeihez tartozó $\tan(\delta)$ értékek

Annak érdekében, hogy kiderítsem ténylegesen az alapanyag a gélek különbözőségének oka viszkozitás méréseket végeztem a két különböző szállítótól érkezett PVA-ból készített 20%-os vizes oldatokon, miután szárazanyagtartalmaikat ellenőrizve azokat megfelelőnek találtam.

A viszkozitásméréseket rotációs módban reométerrel végeztem. A 30. ábrán látható, hogy a Merck-től érkezett PVA-ból készített 20%-os oldat esetében a viszkozitás a teljes vizsgált nyírási tartományon jelentősen nagyobbak bizonyult, mint a Sigma-tól érkezett PVA-ból készített azonos koncentrációjú oldat esetében. A viszkozitásgörbék nagyon hasonló lefutásúnak bizonyultak.

Mindezek alapján ténylegesen úgy tűnik, hogy az alapanyag különbözősége okozza a belőlük azonos szárazanyag tartalommal készített gélek merevségének különbözőségét. Az oszcillációs reológiai vizsgálat alapján mért $\tan(\delta)$ értékek összehasonlításából viszont látszik, hogy a kész gélek viszkoelasztikus viselkedése azonos, feltehetően ugyanolyan relaxációs folyamatok zajlanak mindkét gélbe, ezért arra jutottam, hogy a Sigma-tól érkezett PVA-ból készített hidrogélek a viszkozitásbeli különbség ellenére alkalmasak lesznek a további méréseim elvégzésére.

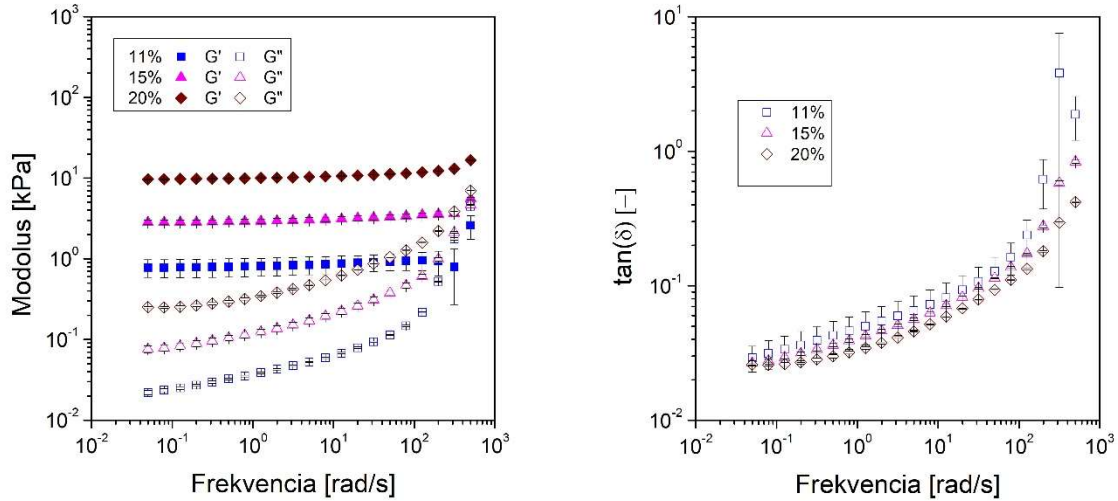


30. ábra: Különböző gyártóktól érkezett 20%-os PVA oldatok viszkozitás mérésének eredményei

5.5. A polimer koncentráció hatása az adhézióra

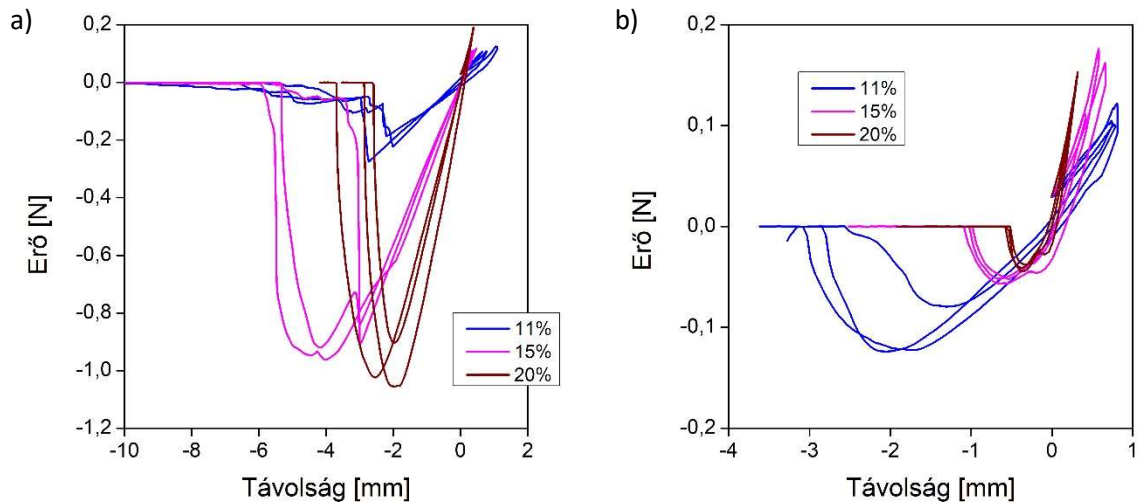
Annak vizsgálatára, hogy a polimer koncentráció hogyan változtatja meg a szubsztrát tapadási tulajdonságait, három fagyasztás-olvasztás ciklussal készült 11%-os, 15%-os és 20%-os polimer koncentrációjú PVA hidrogéleken végeztem adhéziós méréseket HPMC és Carbopol® tablettákkal.

Az adhéziós méréshez használt hidrogélek reológiai eredményei (31. ábra) alapján látható, hogy a polimer koncentráció növelésével a gélek tárolási és veszteségi modulusa is jelentősen nőtt, azaz a gél merevsége növekszik a polimer koncentráció emelésével. A $\tan(\delta)$ értékek jelentősen nem különböznek az alkalmazott három polimer koncentráció esetében, azonban jól látható, hogy a $\tan(\delta)$ érték erős frekvenciafüggést mutat. Ez azzal magyarázható, hogy a szegmensek nagyobb frekvenciák alkalmazása esetén nem tudnak megfelelő gyorsasággal alkalmazkodni az alkalmazott deformációhoz, tehát a polimer koncentrációtól függetlenül megjelenik nagy frekvenciákon az ideglenes fizikai kölcsönhatások (hidrogén hidak) szerepe.



31. ábra: A koncentráció paraméteres mérés során használt gélek reológiai vizsgálatának eredményei

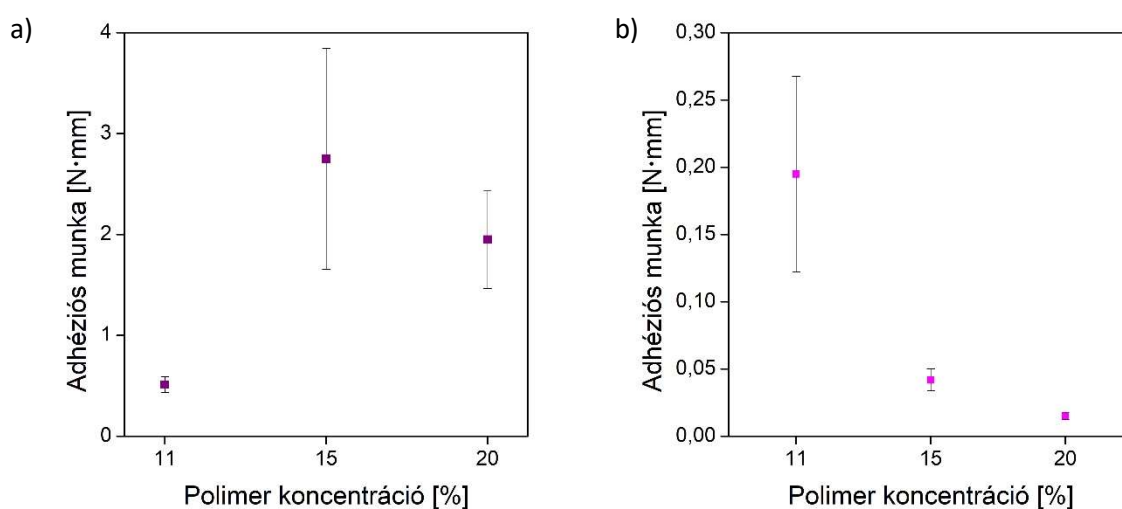
A Carbopol® és HPMC tablettákkal végzett adhéziós mérési eredményeket a 32., 33. és a 34. ábrák szemléltetik.



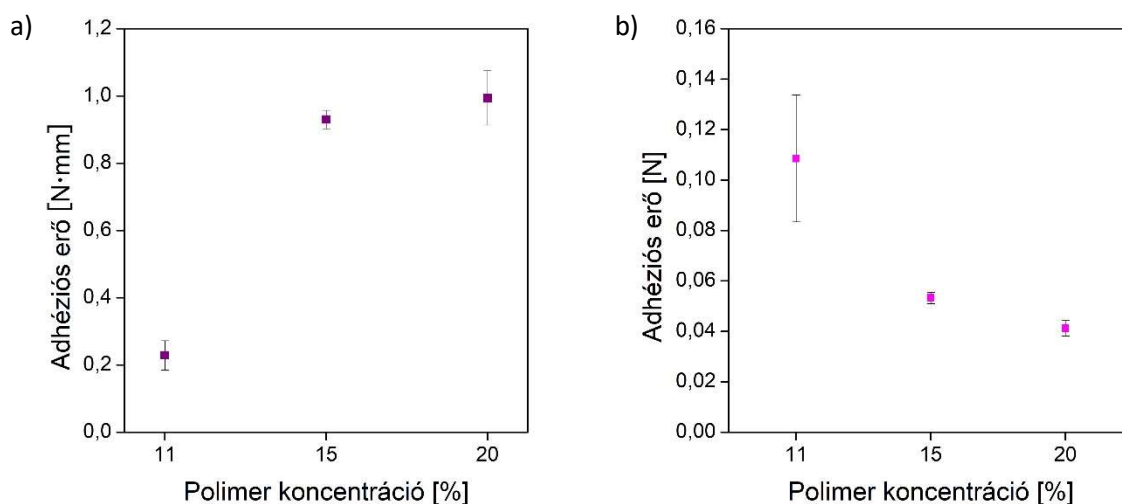
32. ábra: Adhéziós mérés eredményei különböző polimer koncentráció esetén, a): Carbopol®, b): HPMC

Látható, hogy a Carbopol® tablettákkal végzett méréseknél az adhéziós erő és az adhéziós munka is jóval nagyobbak bizonyult, mint a HPMC tablettákkal folytatott mérések során. Ez összhangban van az irodalommal, ugyanis az általam használt Carbopol® polimert jó adhezívnek fogadják el. [23] A Carbopol® polimer egy enyhén térhálós poliakrilsav, mely erősen hidrofil karakterű, jelentős mennyiségű vizet képes felvenni a szubsztráttól, ami segíti a polimerláncok áthurkolódását és így az adhézió kialakulását. A HPMC-t a Carbopol®-nál gyengébb adhezívként tartják számon, ez leginkább a Carbopol®-nál kevésbé hidrofil

karakterével és a keresztkötések hiányával magyarázható. A HPMC tablettákkal végzett mérések során a 11%-os polimer koncentrációjú hidrogéleknél tapasztaltam a gélek elszakadását az elválás során, a másik két koncentráció esetében az elválás adhezív volt (32. b) ábra). A mért eredmények alapján, az adhéziós munka és az adhéziós erő is lényegesen nagyobbak bizonyult a 11%-os polimer koncentrációjú gélek esetében, mint a 15%-os és a 20%-os géleknél (33. b) és 34. b) ábrák). Ez azzal magyarázható, hogy a polimer koncentráció növekedésével a gél merevsége is nő, és ismert, hogy bizonyos szint fölött a merevség további növekedése csökkenti az adhéziós munkát. [10] A 15%-os és a 20%-os géleken végzett méréseknél az adhéziós munka és erő eltérése nem jelentős. A Carbopol® tablettákkal végzett mérések során a 11% és 15%-os gélek esetében a szubsztrát szakadása, azaz kohezív elválás volt tapasztalható, míg a 20%-os gélek esetében az elválás adhezív volt (32. a) ábra). A mérések során a 11%-os polimer koncentrációjú géleknél a legkisebb az adhéziós munka (33. a) ábra). 15%-os polimer koncentráció esetén az adhéziós munka nagymértékben megnövekedett a 11%-os géleken mérthez képest. A 20%-os polimer koncentrációjú géleknél az adhéziós munka csökken a 15%-os gélekhez képest, de nem jelentősen. Az adhéziós erő a 15 és 20%-os géleknél hasonló, azonban ezek számottevően nagyobbak, mint a 11%-os polimer koncentrációjúaknál mért adhéziós erők (34. a) ábra). Az adhéziós elváláshoz a gél megfelelő szakítószilárdsága szükséges. Megfelelő szakítószilárdság elérése esetén megállapítható (lásd: 5.7. alfejezet), hogy a kisebb polimer koncentrációjú gélek esetében az adhéziós munka nagyobb volt az adhéziós erő pedig legalább akkora vagy nagyobb, mint a magasabb polimerkoncentrációjú gélek esetében.



33. ábra: A koncentráció paraméteres méréshez tartozó adhéziós munkák, a): Carbopol®, b): HPMC



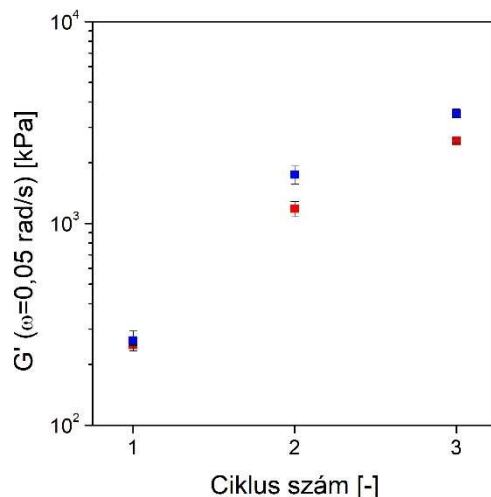
34. ábra: A koncentráció paraméteres méréshez tartozó adhéziós erők, a): Carbopol®, b): HPMC

Összeségében megállapítható, hogy a hidrofilebb Carbopol®-ból készített tablettákkal erősebb adhéziós kölcsönhatást lehet elérni a PVA hidrogélek felszínén, ami az adhéziós munka és adhéziós erő értékeken is jól látható. A 11 és 15%-os gélek esetében a Carbopol® tablettákkal végzett mérések során a Carbopol® és a hidrogél között kialakult kölcsönhatás erősebbnek bizonyult, mint a hidrogélben belüliek, ezt mutatja, hogy a gélek elszakadtak a mérés során, kohezív elválás volt tapasztalható. Az, hogy a HPMC tabletták gyengébb kölcsönhatást tudtak csak létrehozni a hidrogélekkel abból is látszik, hogy a HPMC tablettákkal való mérés során csak a 11%-os géleknél tapasztalható a gél elszakadása. A HPMC tabletták esetében a 15 és 20%-os géleken már rendre adhezív elválás volt tapasztalható, és ekkor már az adhéziós munka csökkent a polimer koncentráció növekedésével, amit a merevebb, így kevésbé adhezív gél szerkezettel magyarázhatunk.

5.6. Fagyasztás-olvasztás ciklusok számának hatása az adhézióra

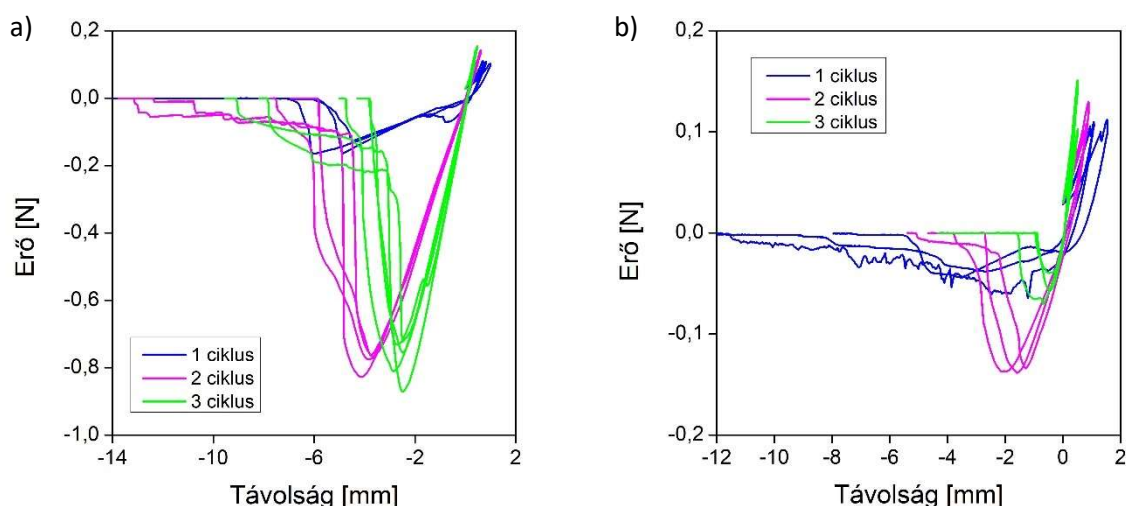
A fagyasztás-olvasztás ciklusszám, mint a fizikai PVA gélek szintézisének paramétere a térhálópontok sűrűségén keresztül változtatja meg a keletkező gél mechanikai tulajdonságait. Annak érdekében, hogy ennek adhézióra gyakorolt hatását megvizsgáljam egy, kettő és három fagyasztás olvasztás ciklussal készített 15%-os PVA hidrogéleken végeztem adhéziós mérést.

A mérésekhez két sarzs 15%-os PVA hidrogélt használtam, ezek mechanikai tulajdonságainak azonosságát reológiai vizsgálattal ellenőriztem. A 35. ábra szemlélteti, hogy a két különböző időpontba készített gél-sarzs merevségei nagyon hasonlóak voltak. A 35. ábrán a gélek a 0,05 rad/s frekvencián mért tárolási modulusai láthatóak.



35. ábra: Reológiai mérés eredménye különböző fagyasztás-olvasztás ciklus esetén, kék: Carbopol® tabletták mérése során használt hidrogélek, piros: a HPMC tabletták mérése során használt hidrogélek

A mérések során Carbopol® és HPMC tablettákat használtam. Az adhéziós görbéket a 36., az ezekből számított adhéziós munkákat és erőket pedig a 37. illetve a 38. ábrán mutatom be.

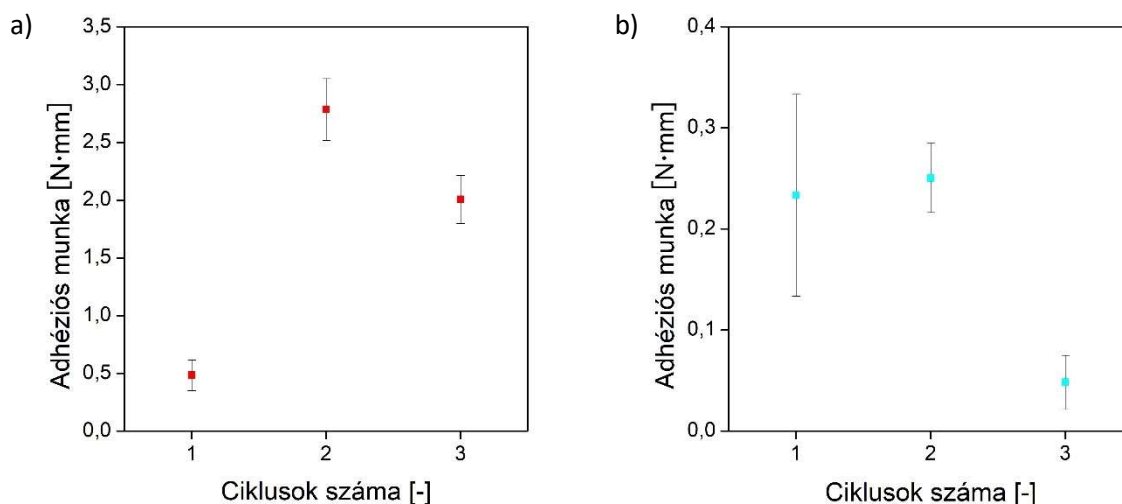


36. ábra: Különböző ciklusszámú géleken végzett adhéziós mérés eredményei, a): Carbopol®, b): HPMC

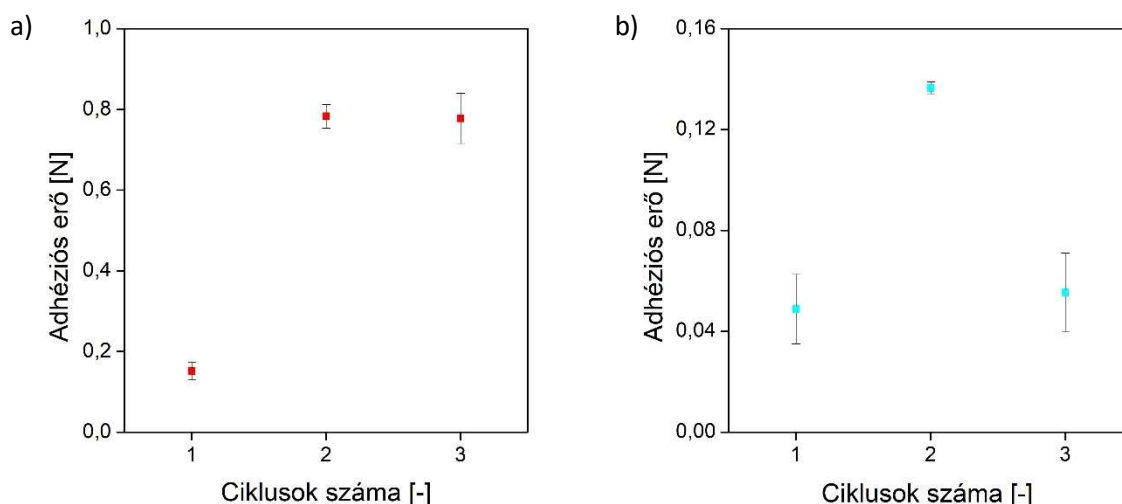
A Carbopol® tabletták alkalmazása során az egy fagyasztás-olvasztás ciklussal készült gélek esetében az elválás kohezív típusú volt. A két ciklussal készült gélek esetében is a kohezív elválás volt jellemző, de már jelentősen nagyobb adhéziós erők és munkák mellett. A három ciklusos gélek esetén már egy-egy adhezív elválás is megfigyelhető volt a párhuzamos mérések során, a két ciklusos gélekhez képest hasonló, de kicsit kisebb adhéziós munkák és ugyanakkora adhéziós erők mellett. Az erő-távolság görbéken az elválás során a mért erő fűrészfogszerű szaggatása a gél elszakadását jelzi. Az elvégzett mérések alapján az adhéziós munka a két

ciklussal készített gélek esetén volt a legnagyobb (37. a) ábra). Ez azzal magyarázható, hogy a tabletta eltávolítása során az gél elszakadása volt tapasztalható, melynek során a gél fibrillációjából fakadóan az erő megszűnés nagyobb deformáció értéknél következett be. A két és a három ciklusos gélek esetén az adhéziós erőben nem tapasztalható jelentős eltérés.

A HPMC tabletták alkalmazása során az egy és két ciklusos minták esetében a tabletta és a gél adhezív elválása helyett a gél elszakadt, a tabletta kitépett belőle egy darabot. Az adhéziós munka az egy és a két ciklusos gélek esetében nem különbözik jelentősen (37. b) ábra), azonban az adhéziós erők lényegesen eltérnek (38. b) ábra). Ennek magyarázata itt is a fibrillációs folyamatokra vezethető vissza. A három ciklussal készült géleknél az adhéziós munka számottevően kisebb, mint az egy és két ciklussal készültekénél. Ez azzal magyarázható, hogy a három ciklusos gélek lényegesen merevebbek, illetve esetükben már adhezív elválást tapasztalhatunk, így az hidrogél és a tabletta között fellépő erőhatás is gyorsabban szűnt meg. Az irodalomból ismert, hogy az adhéziós munka maximuma a kohezív és az adhezív elválás határán tapasztalható [10]. Ebből arra következtethetünk, hogy a két ciklussal készített gélek közelebb állnak ehhez az átmenethez, a rajtuk mért adhéziós munka közelebb esik az elméletileg maximálisan elérhető adhéziós munkához, mint a három ciklussal készített géleken mért. Az adhéziós erő a két ciklusos gélek esetében lényegesen nagyobb, mint az egy és három ciklusos gélek esetén.



37. ábra: A ciklus paraméter méréshez tartozó adhéziós munka értékek, a): Carbopol®, b): HPMC



38. ábra: A ciklus paraméter méréshez tartozó adhéziós erő értékek, a): Carbopol®, b): HPMC

5.7. A szakítószilárdság és az adhéziós erő kapcsolata

A kohezív és az adhezív tönkremeneteli folyamatok pontos megkülönböztetéséhez szükséges ismerni a modell felszínként használt hidrogélek szakítószilárdságát. Ugyanakkor a hidrogélek szakítószilárdságának mérése nem kézenfekvő feladat, ezért a munka részeként a PVA hidrogélek szakítószilárdságának mérésére alkalmas elrendezést hoztam létre (21. ábra).

A mérés során 0,31 mm/s széthúzási sebességet alkalmaztam. Azért választottam ezt a sebességet, mert így a gél próbatest az adhéziós vizsgálatokéval azonos deformációsebességnek volt kitéve. A deformációsebesség ($\dot{v}$) a következő képlettel számítható ki (6. egyenlet):

$$\dot{v} = \frac{v}{L_0}$$

(6. egyenlet)

ahol v a széthúzási sebesség, L_0 pedig a hidrogél deformáció sebesség irányával párhuzamos kiindulási mérete.

Az adhéziós mérések során legtöbbször $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességet alkalmaztam. Célom volt az azonos relatív deformációsebességek alkalmazása az adhéziós mérések és a szakítóvizsgálatok során, ezért átszámoltam a széthúzási sebességet a nagyobb próbatestekre az alábbiakban (7. egyenlet):

$$\dot{v} = \frac{0,05 \text{ mm/s}}{4 \text{ mm}} = 0,0125 \text{ 1/s}$$

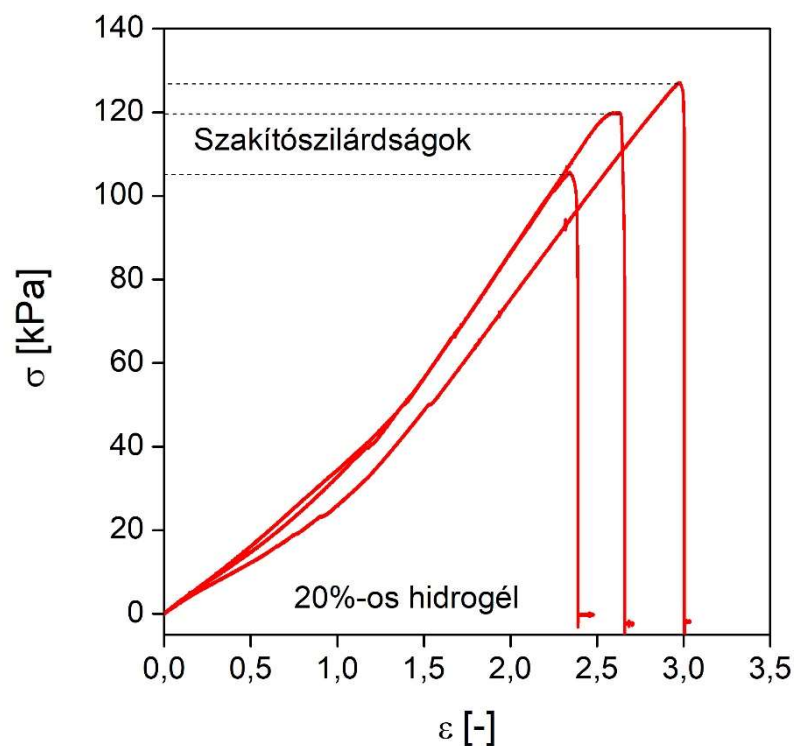
(7. egyenlet)

Az egyenletet átrendezve kiszámítottam a 25 mm-es befogási távolság esetén alkalmazandó széthúzási sebesség értékét (8. egyenlet):

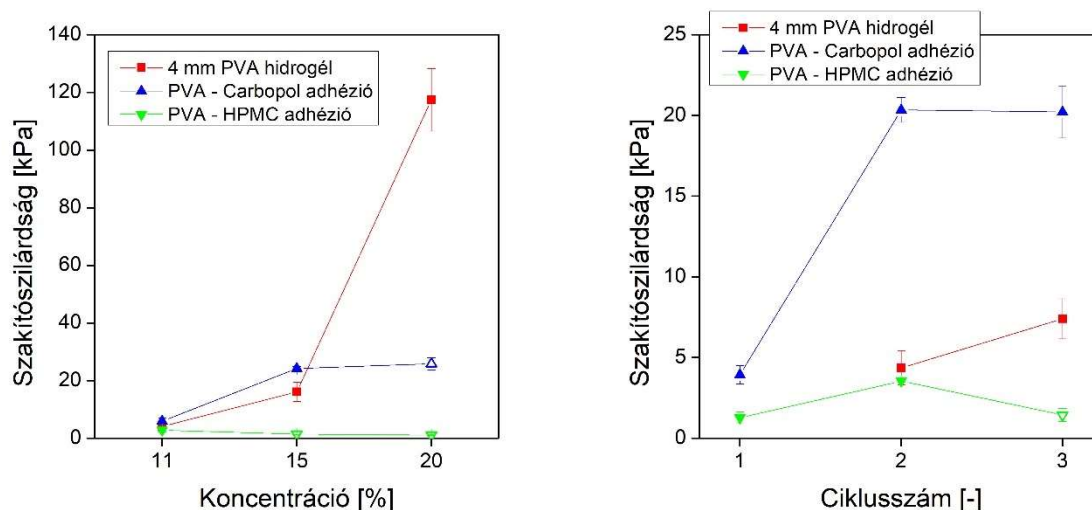
$$v = \dot{v} \cdot L_0 = 0,0125 \text{ 1/s} \cdot 25 \text{ mm} = 0,3125 \text{ mm/s}$$

(8. egyenlet)

A mérés során a berendezés az erőt detektálta a távolság függvényében. A távolság-erő adatpárok a gél befogók közötti részének kiindulási keresztmetszete és a próbatest kiindulási hosszának segítségével feszültség-deformáció görbéket készítettem. A kiértékelés során a görbék maximumához tartozó értékeket (a gélek szakítószilárdsága) hasonlítottam össze az adhéziós mérések során mért adhéziós erőből számolható feszültséggel. Példaként a 20%-os 3 ciklusos PVA gélekre mért szakítógörbéket a 39. ábrán mutatom be.



39. ábra: A szakítószilárdság meghatározása a mért szakítógörbékéből



40. ábra: Különböző bal: koncentrációjú, jobb: ciklus számú hidrogélek szakítóvizsgálatának eredményei, teli: elszakadt a gél (kohezív tönkre menetel), üres: adhéziós elválás

A szakítóvizsgálatok eredményei (40. ábra) alapján megállapítható, hogy amikor a gél szakadását tapasztaltam az adhéziós vizsgálat során (az adhéziós görbe elnyúlt fűrészfogas jellegű volt), az adhéziós erőből számított feszültség a szakítószilárdságnál nagyobb, az esetek többségében a szakítószilárdsághoz igen közeli értéket vett fel. Az esetleges eltérés a próbatestgeometria különbözőségével magyarázható. Az egy fagyasztás-olvasztás ciklussal készített gélek túl lágynak bizonyultak a szakítószilárdságuk méréséhez, a gélek tönkremenetelük nélkül az öntőformából nem voltak kivehetők. Összeségében megállapítható, hogy a gél elszakadása során mért adhéziós erőből számított feszültség a gél szakítószilárdságával erős korrelációban van.

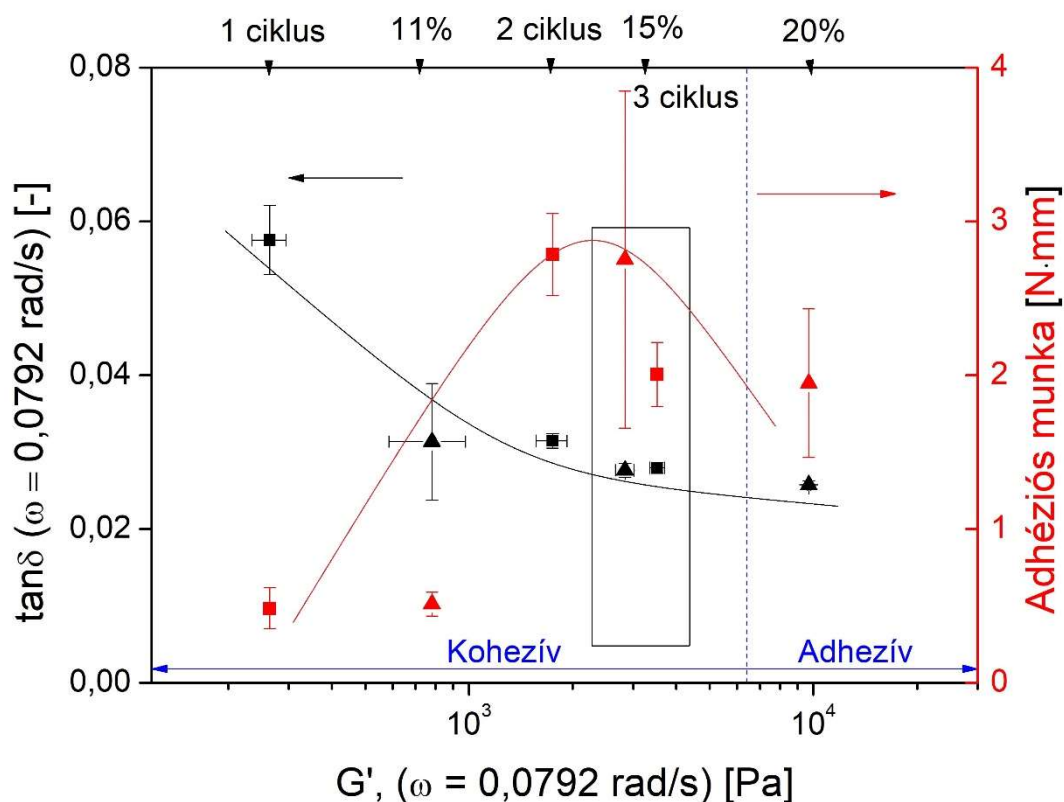
5.8. A G' , a $\tan(\delta)$ és az adhéziós munka kapcsolata

A méréseim során kapott eredmények komplexebb értelmezése érdekében kapcsolatot kerestem a G' , a $\tan(\delta)$ értékek és a mért adhéziós munkák között az egyes tabletták esetén.

A 5.3 fejezetben levezetett lépésekkel az adhéziós mérések során használt $5 \cdot 10^{-2}$ mm/s széthúzási sebességet frekvenciává számítottam át, ami 0,0785 rad/s értéknek adódott. Kiválasztottam a reológiai mérés során alkalmazott frekvenciaértékek közül az ehhez legközelebb esőt, ami 0,0792 rad/s-os érték. Az ezen értékhez tartozó tárolási modulus (G') függvényében az ugyanehhez a frekvenciához tartozó $\tan(\delta)$ értékeket, valamint az adhéziós munka értékeket ábrázoltam a 41. és 42. ábrákon.

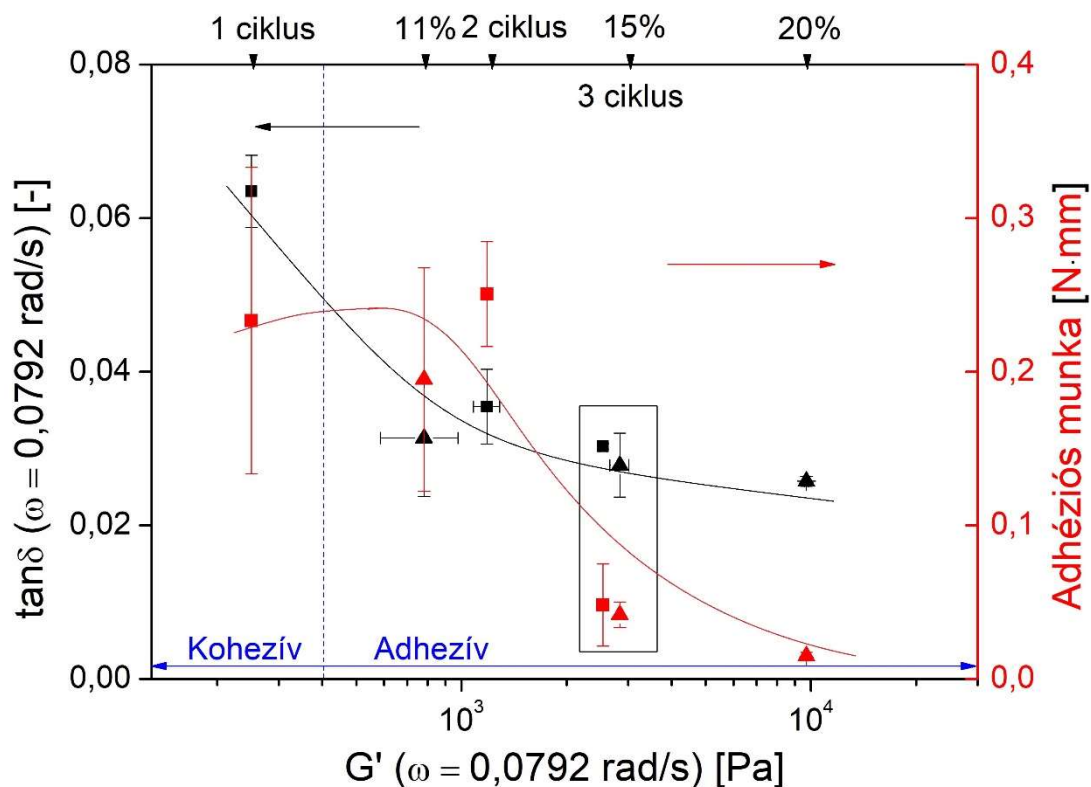
A 41. ábrán láthatóan, a Carbopol® tablettákkal mért adhéziós munka maximumos függést mutat a szubsztrát tárolási modulusától, a 15%-os 3 ciklusos gélek után a 20%-os 3 ciklusos

géleken, melyek jóval merevebben már jelentősen kisebb adhézíós munka volt mérhető. Az adhezív és kohezív elválási folyamatok határa (kék szaggatott függőleges vonal) is ezen két gél között helyezkedik el, ami megegyezik az irodalmi tapasztalatokkal. A 11%-os hidrogélen mért adhézíós munka érték jóval kisebbnek bizonyult, mint amit a tárolási modulus alapján jósolni lehetne, ha nem feltételezzük az adhézíós munka ugrásszerű emelkedését egy bizonyos merevség felett. A $\tan(\delta)$ értékek monoton csökkenő függést mutatnak a modulus növekedésével, de az adhézíós képességekkel nem hozhatóak közvetlen összefüggésbe az említett kevert (kohezív, majd adhezív) elválási mechanizmus miatt.



41. ábra: A Carbopol® tablettákon mért adhézíós és reológiai mérések eredményeit összefoglaló diagram, négyzet: ciklusszám hatása, háromszög: polimer koncentráció hatása

A HPMC tablettákkal mért adhézíós mérések eredményeként (42. ábra) is nagyon jól megfigyelhető, hogy a kohezív és adhezív elválás határa után a merevség további növekedésével jelentősen csökken az adhézíós munka, ami jól példázza a jelenség általános érvényűségét és a szubsztrát mechanikai tulajdonságainak fontosságát. Ebben az esetben a kis merevségű gélek tartományán az adhézíós munkák nagy szórása miatt nem állapítható meg a 11%-os gél tendenciától való esetlegesen különböző viselkedése.



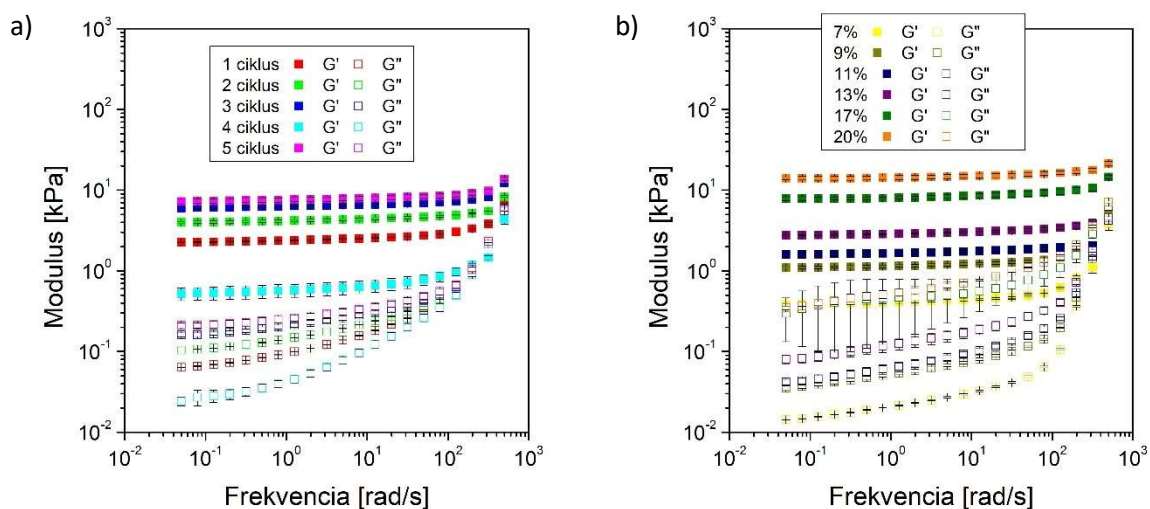
42. ábra: A HPMC tablettákon mért adhéziós és reológiai mérések eredményeit összefoglaló diagram, négyzet: ciklusszám hatása, háromszög: polimer koncentráció hatása

A két tablettával végzett mérésekről együttesen elmondható, hogy a gélek $\tan(\delta)$ értékei egyre mérséklődő csökkenést mutatnak a gélek merevségének függvényében, a 11%-os 3 ciklusos gél érdekes viselkedése ellenére. Jelenleg kevés az átfedő mérési pont ahhoz, hogy megállapítsuk, hogy a ciklusszám és a polimerkoncentráció paraméterek a gél merevségén kívül más módon is befolyásolja-e az adhézió mechanizmusát.

5.9. A Kari TDK dolgozat leadása óta folytatott mérések eredményei

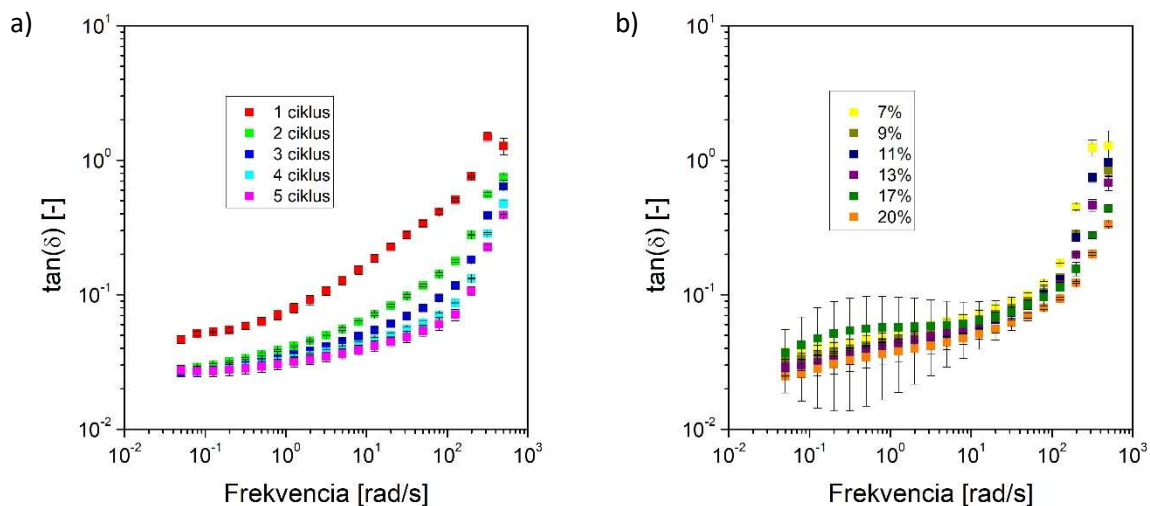
A dolgozatban ismertetett mérési sorozatot megismételtem HPMC tablettákkal hat különböző (7, 9, 11, 13, 15, 17 és 20 %) polimer koncentráció és öt különböző (1, 2, 3, 4 és 5) fagyasztás-olvasztás ciklusszám alkalmazásával. Céлом a kibővített paraméterekkel nyert mérési eredmények segítségével az adhéziós munka gélek viszkoelasztikus tulajdonságai közötti összefüggés alaposabb tanulmányozása volt.

Az oszcillációs reológiai mérések (43. ábra) alapján látható, hogy a különböző polimer koncentrációjú és a különböző fagyasztás-olvasztás ciklusszámmal készített gélek esetében is a tárolási modulus (G') jó közelítéssel konstans értéket vett fel szinte a teljes vizsgált tartományon, míg a veszteségi modulus (G'') frekvenciafüggést mutat.



43. ábra: Az oszcillációs reológiai mérés eredménye, a): ciklusszám, b): koncentráció

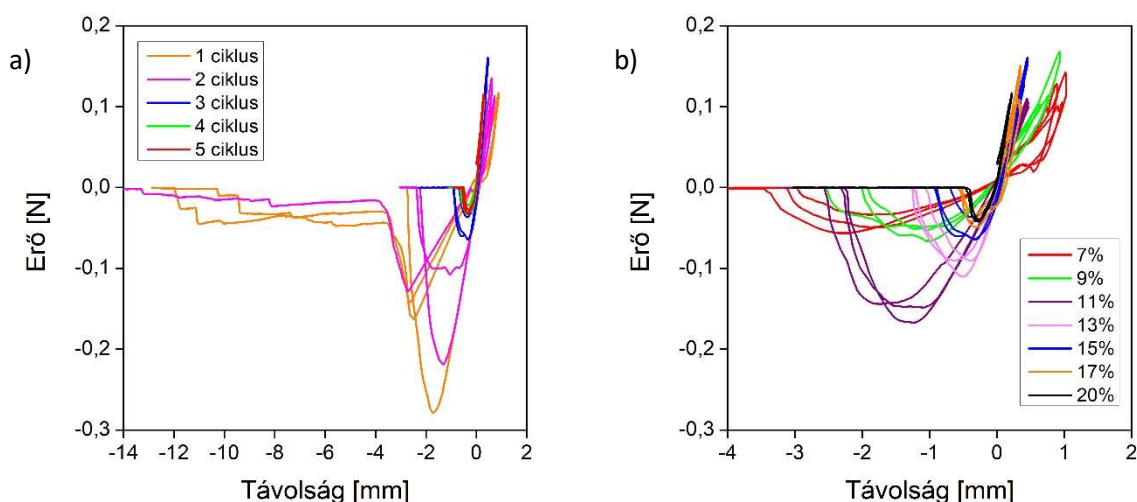
A viszkoelasztikus sajátosságokat jellemző $\tan(\delta)$ értékek a ciklusszám (44. a) ábra) és a polimer koncentráció (44. b) ábra) változtatásával készített hidrogéleken különböző lefutást mutatnak a frekvencia függvényében. Ezalapján jól látható, hogy a PVA hidrogélek viszkoelasztikus tulajdonságait jelentősen befolyásolja, hogy adott gél merevséget a polimer koncentráció vagy a ciklusszám változtatásával értem-e el. A kevesebb ciklusszámok esetén jellemzően lassabban lefutó $\tan(\delta)$ -frekvencia görbéket kaptam, ami többféle, lassabb relaxációs időkkal jellemezhető folyamatra utal, tehát kevésbé szabályos gél szerkezetre.



44. ábra: Az oszcillációs reológiai mérés eredményei alapján kapott $\tan(\delta)$ értékek, a): ciklusszám, b): koncentráció

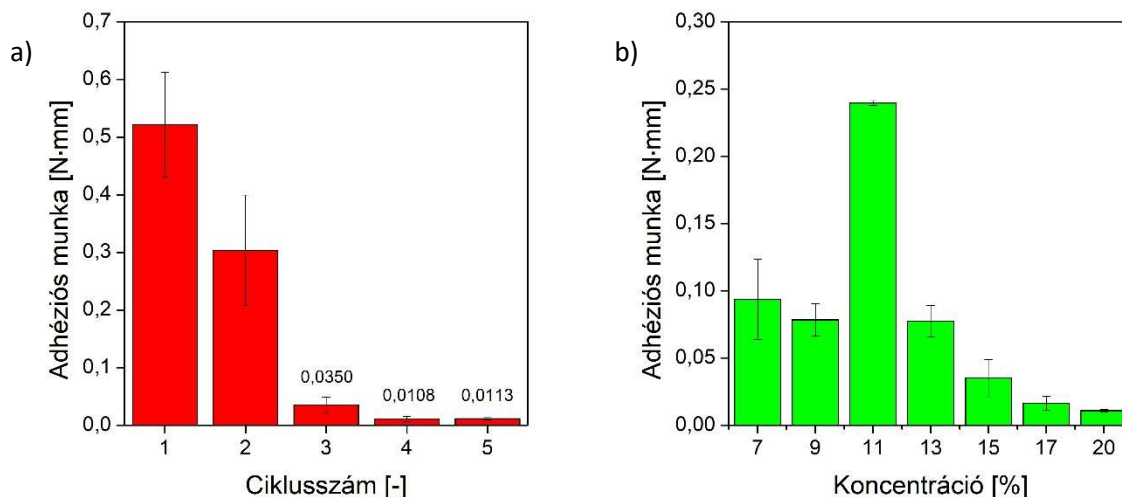
A HPMC referencia tablettákkal végzett adhéziós mérések során a ciklusszám növelésével az adhéziós munka és az adhéziós erő is csökkent (45. a) ábra). Az 1 és 2 ciklusos gélek esetében kohezív elválást, a gél elszakadását tapasztaltam, hasonlóan az 5.6. fejezetben ismertetett mérés

során is az 1 és 2 ciklusos géleknél volt ez jellemző. Ez alapján elmondható, hogy az elvégzett mérések reprodukálhatósága igen jó. A különböző polimer koncentrációjú, 3 ciklussal készült géleken végzett adhézión mérés során minden esetben adhezív elválást tapasztaltam. A (kézzel jelölt) 3 ciklusos és 15%-os géleken mért eredmények ugyanazon méréseket takarják, ebből látható, hogy a magasabb koncentrációjú és a több ciklusszámú görbék alakjai nem különböznek jelentősen (az eltérő távolság skála figyelembevételével!).



45. ábra: Az adhézión mérések eredményei, a) ciklusszám, b) koncentráció

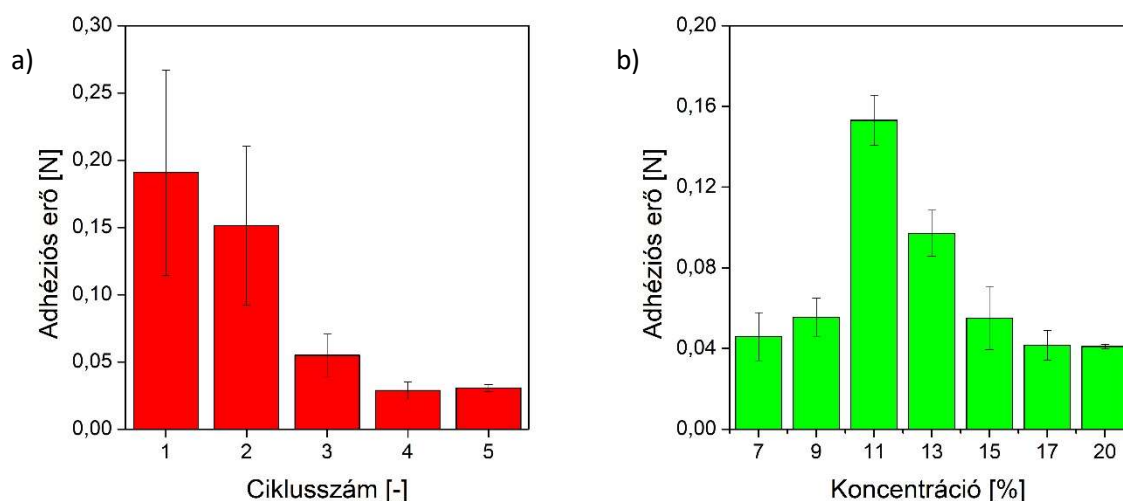
A 46. a) ábrán a különböző ciklusszámú géleken mért adhézión munka látható. Az adhézión munka a ciklusszámok növelésével monoton csökken, azaz a gél merevségének növelése az adhézión munka csökkenését okozza. A 4 és 5 ciklusos gélek esetében az adhézión munka nem változott, itt a merevség növelése már nem csökkentette számottevően a mért adhézión munkát. A 46. b) ábra a különböző polimer koncentrációjú hidrogéleken mért adhézión munkákat szemlélteti. Az adhézión munka maximumos viselkedést mutat a polimer koncentráció növelésével. A legnagyobb adhézión munkát a 11%-os polimer koncentráció esetében mértem. A 7 és 9%-os géleken mért adhézión munkák szórás sávjai átfednek, a mért értékek hasonlóak, valamint a 17 és a 20%-os gélek esetében sem változott jelentősen a mért adhézión munka.



46. ábra: A mért adhéziós munkák, a): ciklusszám, b): koncentráció

A különböző ciklusszámú géleken mért adhéziós erő (47. a) ábra) monoton csökken a polimer koncentráció növelésével, azonban, hasonlóan, mint a mért adhéziós munkák esetében, a 4 és 5 ciklusos géleken mért adhéziós erők között lényegi különbség nem tapasztalható. A mért adhéziós erő értékek nem csökkennek olyan mértékben a 0 közelébe, mint az adhéziós munkák. Ez azzal magyarázható, hogy az adhéziós munka nagyságát az adhéziós kötés felszakításához szükséges csökkenő erőn kívül az adhéziós kötésnek a merevség növekedésével szintén csökkenő deformálhatósága is befolyásolja.

A különböző polimer koncentrációjú hidrogéleken mért adhéziós erő (47. b) ábra) is maximumos lefutást mutat, az adhéziós munkához hasonlóan. Maximumát a 11% polimer koncentrációjú hidrogél esetén éri el. Figyelemre méltó, hogy míg a 17 és 20%-os polimer koncentrációjú géleken mért adhéziós erők gyakorlatilag azonosnak tekinthetők, ezzel szemben az adhéziós munkák ennél a két polimer koncentrációnál némi különbséget mutatnak.



47. ábra: A mért adhéziós erők, a): ciklusszám, b): koncentráció

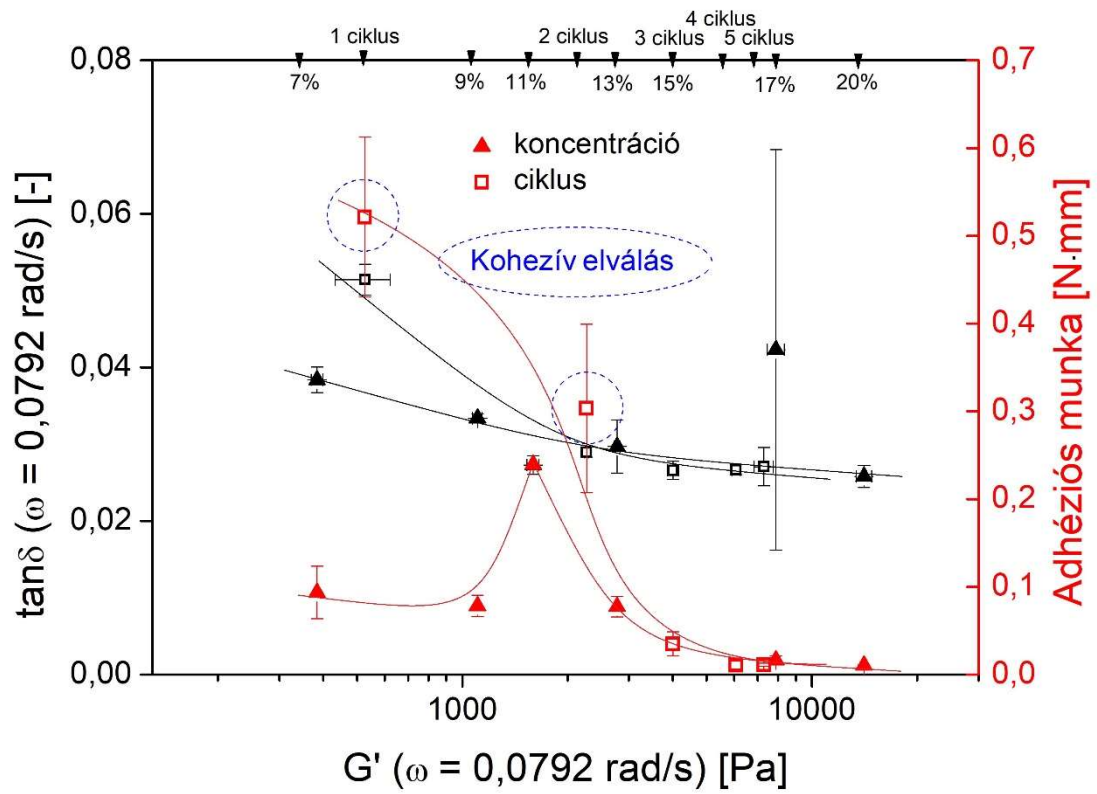
Az irodalomból ismert, hogy bizonyos érték felett a merevség növelése nem befolyásolja jelentősen a mért adhéziós munka és adhéziós erő értékeket, ami a 4 és 5 ciklusos géleken mért eredmények alapján szintén jól látható. [24] Érdeemes megfigyelni, hogy a 17 és 20%-os gélek tárolási modulusa, így merevsége is nagyobb, mint az 5 ciklusos géleké, mégis ezeknél a géleknél az tapasztalható, hogy a merevség növelése még hatással van az adhéziós munka nagyságára. Ez alapján is megállapítható, hogy az adhéziós munka nagyságát befolyásolja, hogy az adott gél merevsége a ciklusszám vagy a polimer koncentráció változtatásával értem-e el, hiszen ez hatással van a térháló szerkezetére (44. ábra $\tan(\delta)$ értékeinek frekvenciafüggése).

A 48. ábrán a hidrogélek viszkoelasztikus tulajdonságait jellemző $\tan(\delta)$ értéket, valamint az adhéziós mérések során mért adhéziós munkákat ábrázoltam a G' függvényében (hasonlóan, mint a 41. és 42. ábrákon), mind a különböző polimer koncentrációk, mind a különböző fagyasztás-olvasztás ciklusszám esetében. A polimer koncentráció csökkenésével az adhéziós munka maximumos lefutást követ (lásd. feljebb is). Az adhéziós munka maximumát (a 46. a) ábrán is láthatóan) a 11% polimer koncentrációjú géleken esetében érte el. Ez a maximumos lefutás az irodalomban megtalálható eredményekkel korrelál, ugyanis az irodalom szerint az adhéziós munka maximuma bizonyos merevségnél érhető el, majd ezután a merevség további növelésének hatására lényegesen csökken.

A különböző ciklusszámmal készített géleken mért adhéziós munkák más lefutást követnek, mint a különböző polimer koncentrációjú géleken mért adhéziós munkák. Az adhéziós mérések során az 1 és 2 ciklussal készített gélek esetében kohezív elválást, az adhéziós görbék

fűrészfogas lefutását tapasztaltam. Az elválás mechanizmusának megváltozása elősegítette az adhéziós munka jelentős megnövekedését ezeknél a géleknél.

A különböző ciklusszámú és koncentrációjú hidrogéleken mért $\tan(\delta)$ értékek szintén különböző lefutást mutatnak a G' függvényében. Az 1 ciklusos gél jelentősen nagyobb $\tan(\delta)$ értékkel rendelkezik, mintha ugyanezt a merevséget a polimer koncentráció változtatásával 3 ciklus alkalmazásával értük volna el. Ehhez az 1 ciklusos gélhez tartozó adhéziós munka érték is jelentősen nagyobb, mint a hozzá merevségben nagyon közel elhelyezkedő 7%-os gél esetében mért érték. Az előállítás módjának befolyásoló hatása megmutatkozik a 2 ciklusos gél esetében is, melynek $\tan(\delta)$ értéke még nem mutat kiugrást a különböző polimer koncentrációjú gélek $\tan(\delta)$ értékeihez képest, mégis a 2 ciklusos gélen mért adhéziós munka értéke jelentősen eltér a hozzá merevségben közel álló 11%-os gélen mérttől. Összeségében tehát megállapítható, hogy a gélek viszkoelasztikus tulajdonságait, erősen befolyásolja, hogy a gél adott merevségét a polimer koncentráció vagy a fagyasztás-olvasztás ciklusszámok változtatásával értem el. Tehát a mért adhéziós munka és a $\tan(\delta)$ értékek is egyedi lefutást mutatnak attól függően, hogy a polimer koncentrációt vagy a fagyasztás-olvasztás ciklusszámot változtattam. Mindezek alapján azt a következtetést tudom levonni, hogy a mért adhéziós munka értékét a merevségén túl a viszkoelasztikus tulajdonságok is jelentősen befolyásolják.



48. ábra: A $\tan(\delta)$ és a mért adhéziós munkák a G' függvényében, négyzet: ciklusszám hatása, háromszög: polimer koncentráció hatása

6. Összefoglalás

Munkám során különböző merevségű poli(vinil-alkohol) (PVA) hidrogélek reológiai és adhézios tulajdonságai között kerestem összefüggést. Sikeresen állítottam elő mechanikailag stabil, viszkoelasztikus tulajdonságú, fizikai PVA géleket különböző kiindulási polimer koncentrációk és fagyasztás-olvasztás ciklusszám esetén. Mindkét paraméter erős hatással volt a gélek mechanikai tulajdonságaira a reológiai mérések és a szakítóvizsgálatok alapján. Egy jól tapadó és egy kevésbé tapadó tablettatípussal széleskörű adhézios vizsgálatokat végeztem és eredményeim bizonyították, hogy a gélek merevsége, más viszkoelasztikus tulajdonságai és az adhézio erőssége között szoros összefüggés van. Megállapítottam, hogy nem csak a gél merevsége határozza meg az adhézios munka nagyságát. Közel megegyező merevség esetén függően attól, hogy a gél polimer koncentrációját vagy a fagyasztás-olvasztás ciklusainak számát változtattam más-más adhézios munkákat mértem. Általában a gél merevségének növekedése kezdetben az adhézios munka növekedését okozza az adhezív-kohezív elválási határig, ahol az adhézios munka maximumát tapasztaltam, majd a merevség további növekedése az adhézios munka csökkenésével járt.

Adhézios méréseim során több esetben tapasztaltam a tablettát és a gél adhezív elválása helyett a gél kohezív tönkremenetelét, ezért szakítóvizsgálatot végeztem a különböző merevségű PVA hidrogéleken, amihez egyedi mérési elrendezést alkottam. A szakítóvizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy kohezív elválás esetében az adhézios erőből számolt feszültség közel megegyező az egyes hidrogélek szakítószilárdságával, tehát az adhézios görbe jellegéből és az adhézios erő értékéből is következtetni lehet a tönkremenetel mechanizmusára.

Az elért eredmények alapján a jövőben célszerű a PVA hidrogélekbe a nyálkahártya és a nyálkaréteg fő makromolekuláris komponensét, a mucin fehérjét beépítve vizsgálni az adhéziot, ezáltal tanulmányozni tudjuk a bioszimiláris komponens hatását hidrogélek viszkoelasztikus és adhézios tulajdonságaira olyan esetben, ahol mucin-polimer másodrendű kölcsönhatások is szerepet játszanak, hasonlóan a valódi mucoadhézióhoz. Ezen eredmények vezethetnek el *ex vivo*, valódi nyálkahártyán végzett mérésekkel való összehasonlításhoz, melyek fontos információkat szolgáltatnának arról, hogy milyen mechanikai tulajdonságú és funkcionalitású hidrogélek az igazán jó nyálkahártya analógok.

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] Gottnek Mihály, Hódi Klára, and ifj. Regdon Géza, "A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Lapja 2013/1, Szájnyálkahártyán alkalmazható mukoadhezív filmek I. rész: A szájnyálkahártya és a nyál anatómiai, élettani áttekintése," Budapest. [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," 1996.
- [5] S. Mansuri, P. Kesharwani, K. Jain, R. K. Tekade, and N. K. Jain, "Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system," *Reactive and Functional Polymers*, vol. 100. Elsevier B.V., pp. 151–172, Mar. 01, 2016. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2016.01.011.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] M. T. Cook and V. v. Khutoryanskiy, "Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials - A mini-review," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 495, no. 2. Elsevier B.V., pp. 991–998, Nov. 30, 2015. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.064.
- [9] *Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag- és Gumiipari Laboratórium, Anyagtudomány MSc Laboratóriumi Gyakorlat.* 2016.
- [10] A. Zosel, "Effect of Cross-Linking on Tack and Peel Strength of Polymers," *J Adhes*, vol. 34, no. 1–4, pp. 201–209, Jun. 1991, doi: 10.1080/00218469108026514.
- [11] 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.
- [12] Y. H. Na, Y. Tanaka, Y. Kawauchi, H. Furukawa, T. Sumiyoshi, J. P. Gong and Y. Osada, "Necking phenomenon of double-network gels," *Macromolecules*, vol. 39, no. 14, pp. 4641–4645, Jul. 2006, doi: 10.1021/ma060568d.

- [13] R. E. Webber, C. Creton, H. R. Brown, and J. P. Gong, "Large strain hysteresis and mullins effect of tough double-network hydrogels," *Macromolecules*, vol. 40, no. 8, pp. 2919–2927, Apr. 2007, doi: 10.1021/ma062924y.
- [14] G. Subhash, Q. Liu, D. F. Moore, P. G. Ifju, and M. A. Haile, "Concentration Dependence of Tensile Behavior in Agarose Gel Using Digital Image Correlation," *Exp Mech*, vol. 51, no. 2, pp. 255–262, Feb. 2011, doi: 10.1007/s11340-010-9354-2.
- [15] B. Pukánszky and J. Varga, *Bevezetés a műanyagok fizikájába*. Budapest: BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék, Műanyag- és Gumiipari Laboratórium, 2012.
- [16] A. M. Grillet, N. B. Wyatt, and L. M. Gloe, "3 Polymer Gel Rheology and Adhesion." [Online]. Available: www.intechopen.com
- [17] INC. THREEBOND INTERNATIONAL, "Introduction to Adhesion Science," *Three Bond Technical News*, no. 6, Apr. 1983.
- [18] X. Li, R. Tao, Y. Xin, and G. Lubineau, "Cassette-like peeling system for testing the adhesion of soft-to-rigid assemblies," *Int J Solids Struct*, vol. 251, Sep. 2022, doi: 10.1016/J.IJSOLSTR.2022.111751.
- [19] M. Yamada, K. Takahashi, N. Fujimura, and T. Nakamura, "Generalized characteristics of peel tests independent of peel angle and tape thickness," *Eng Fract Mech*, vol. 271, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.engfracmech.2022.108653.
- [20] Steven Abbott, *Sticking together: The Science of Adhesion*, 1st ed., vol. 296. Royal Society of Chemistry, 2020.
- [21] 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.
- [22] N. Baït, C. Derail, A. Benaboura, and B. Grassl, "Rheology and adhesive properties versus structure of poly(acrylamide-co-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels," *Int J Adhes Adhes*, vol. 96, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ijadhadh.2019.102449.
- [23] G. Bonacucina, S. Martelli, and G. F. Palmieri, "Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents," *Int J Pharm*, vol. 282, no. 1–2, pp. 115–130, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.012.
- [24] S. R. Stauffer and N. A. Peppast, "Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing," 1992.