



IKER  
GAZTE  
NAZIOARTEKO  
IKERKETA EUSKARAZ

## V. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2023ko maiatzaren 17, 18 eta 19a  
Donostia, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:  
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 3.0

### ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Botikaz betetako hidrogelen 3D  
inprimaketa: erreologia-inprimatze  
baldintzen harremana**

*Itziar Insua Castellanos,  
Oliver Wolfgang Etzold,  
Marcelo Calderón  
eta Robert Aguirresarobe*

81-88 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.v.05.10>

ANTOLATZAILEA:



BABESLEAK:



LAGUNTZAILEAK:



## Botikaz betetako hidrogelen 3D inprimaketa: erreologia-inprimatze baldintzen harremana

Itziar Insua<sup>1</sup>, Oliver Etzold<sup>2</sup>, Marcelo Calderón<sup>2,3</sup>, Robert Aguirresarobe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*POLYMAT eta Polimero eta Material Aurreratuak: Fisika, Kimika eta Teknologia Saila, Kimika Fakultatea UPV/EHU, Manuel Lardizabal hiribidea 3, 20018. Donostia / San Sebastian.*

<sup>2</sup>*POLYMAT eta Kimika Aplikatua Saila, Kimika Fakultatea UPV/EHU, Manuel Lardizabal incidenciahiribidea 3, 20018. Donostia / San Sebastian.*

<sup>3</sup>*IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, 48013. Bilbo.*

<sup>a</sup>*itziar.insua@ehu.eus*, <sup>b</sup>*oliver.etzold@polymat.eu*, <sup>c</sup>*marcelo.calderon@polymat.eu*,

<sup>d</sup>*roberto.hernandez@ehu.eus*

### Laburpena

3D inprimaketaren bidez hidrogelak prozesatzeko gaitasuna oso interesgarria da osasunaren hainbat arlotan. Horregatik, hidrogelak erabiltzea proposatu da, medikamentu inprimatuak sortzeko. Hala ere, ehun-ingeniaritzako aplikazioetan ez bezala, farmazia-inprimaketak kontrol zehatzagoa eskatzen du prozesu osoan. Lan honetan, materialaren eta prozesuaren alderdi erreologikoak erabiltzen ditugu inprimatutako farmakoak lortzeko behar diren inprimaketa-baldintzak ezartzeko. Horretarako, botikekin nahastutako hidrogelak erabiltzen ditugu, eta horien propietateak aztertzen ditugu, jariakortasunari eta biskoelastikotasunari dagokienez. Bukatzeko, erabilitako inprimaketa parametroak simulazio baten bitartez iragartzen saiatu egin da.

Hitz gakoak: 3D inprimaketa, erreologia, hidrogelak, botikak

### Abstract.

*The ability to process hydrogels through 3D printing is very interesting in numerous health-related areas. It has therefore been proposed to use hydrogels to produce printed medicines. However, unlike textile engineering applications, pharmaceutical printing requires more thorough control throughout the process. In this work, we use the reological aspects of the material and process to establish the printing conditions necessary for the obtaining of printed drugs. For this we use hydrogels mixed with medicines, and examine their properties in terms of fluidity and viscoelasticity. Finally, attempts have been made to predict the printing parameters used through a simulation.*

*Keywords: 3D printing, reology, hydrogels, medicines*

### 1. Sarrera eta motibazioa

Azken urteotan, hidrogelen garapenak interes handia piztu du bioteknologiaren eta osasunaren arlotan. Izan ere, hidrogelak aplikazio terapeutiko askoren beharrak betetzen dituzte, propietate biologikoak eta biodegradagarriak dituztelako. Gainera, bere propietate mekanikoak organismo bizidunen uhinen antzekoak izan daitezke egitura kimiko eta fisikoa aldatzean. Espero da hidrogelen propietate mekanikoak molda daitezkeela, eta funtzio garrantzitsua izango dutela mekanobiologia-paradigmak inplementatzeko ehun-ingeniaritzan.<sup>1</sup> Uhinen teknologiaz gain, hidrogelen propietate horiek osasunaren beste arlo batzuetara ere hedatu dira. Adibidez, farmako berrien garapenean hidrogelak erabiltzen hasi dira osasun pertsonalizatuaren paradigma berriari aurre egiteko. Kontzeptu berri horren arabera, pertsona bakoitzak behar dituen farmakoak konbinatu beharko lirarteke. Helburu hori lortzeko, material egokiak eta fabrikazio-teknikak modu sinergikoan konbinatu behar dira, tokian eta unean sendagaiak ekoitzi ahal izateko. Azkenaldian hidrogelak erabiltzea proposatu da, 3 dimentsiotan inprimatutako botikak sortzeko.<sup>2</sup>

3D inprimatzeko teknikak hainbat osagai aktibo nahastea ahalbidetzen du, haien izaera kimikoa eta farmakologikoa edozein dela ere; izan ere, osagai bakoitza farmakoaren barruan kokapen desberdinetan

kokatzeko gaitasuna duen teknika baita. Hala ere, kontrol zehatza beharrezkoa da, substantzia aktiboaren azken kontzentrazioa espazio-bereizmenaren mende baitago.

Lan honetan, materialaren eta prozesuaren alderdi erreologikoak (erreologia materialen fluxua eta deformazioa ikertzen duen zientzia izanda) erabiltzen ditugu inprimatutako pilulak lortzeko behar diren inprimaketa-baldintzak ezartzeko. Inprimatzeko baldintzak inprimaketa-motaren arabekoak dira. Gure kasuan, airez lagundutako estrusio-inprimaketa erabili dugu. Teknologia honen bidez, materiala inprimaketa-hodi batetik ateratzen da eta, ondoren, nahi den forma geruzaz geruza lortzen da, materiala modu egokian egonkortuz. Bi baldintza horiek, fluxua eta egonkortzea, materiaren propietate biskokelastikoekin lotuta daude.<sup>3,4</sup> Lan honetan botikekin nahastutako hidrogelak erabili ditugu eta horien fluxuan eta biskoselastikotasunean dituzten propietateak aztertu ditugu.

Azkenik, elementu finituen simulazio bat egin da zeinak akatsik gabeko laginetarako inprimaketa-parametro optimoak aurreikusten dituen. Horretarako, lehenik, parametroen optimizazioa egin zen, eta emaitzak simulazioaren emaitzekin alderatu dira.

## 2. Atal esperimental

Botikaz betetako hidrogelak lortzeko karboximetil zelulosa (CMC) eta glizerola urarekin nahastuz lortu ziren, 1. taulan ikusten diren proportzioetan. Hidrogelak botika modelo batekin bete ziren, Atenolol-arekin, hain zuzen. Atenolola antagonista beta-adrenergikoa da. 5 Beta blokeatzaile botika hau tentsio arterial gehiegizkoa eta bularreko ondoeza tratatzeko erabiltzen da. Beta blokeatzaileek, atenololak adibidez, adrenalinak bihotzeko eta odol-hodietako beta hartzaileei eragitea eragozten dute.

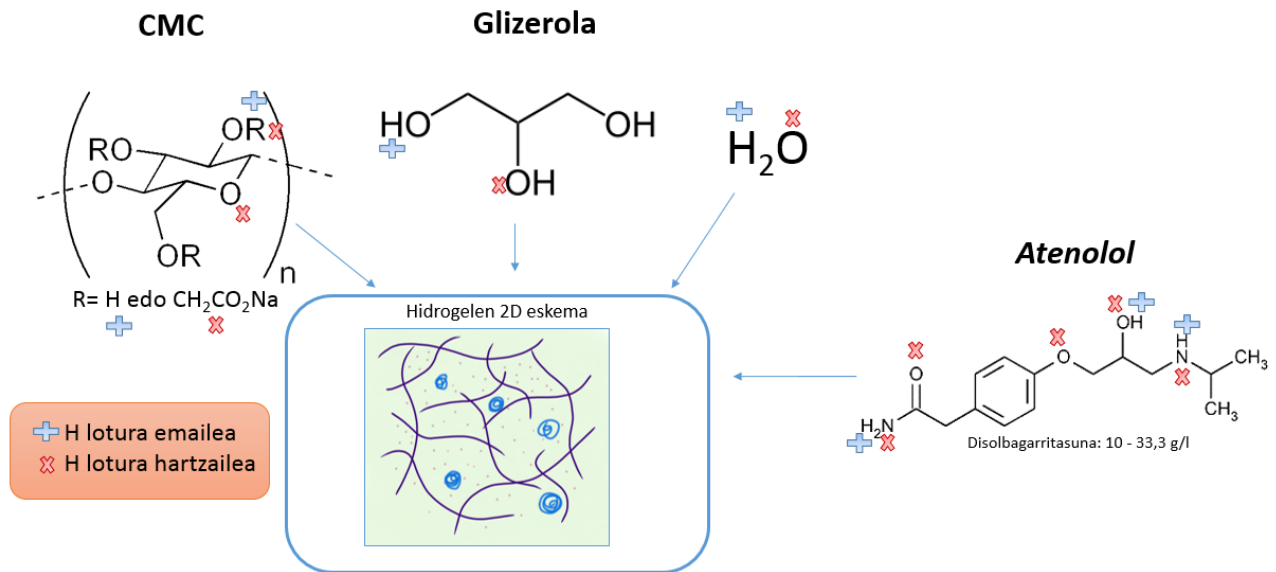
Hidrogel hauen nomenklatura nahiko erraza da, lehenik osagai nagusia adierazten da, GLY kasu honetan glizerolari erreferentzia eginez. Hurrengoa osagai aktiboa da, non A bokala Atenololari dagokio. Azkenik, agertzen den zenbakiak Atenolol kopuruari egiten dio erreferentzia.

1. taula. Lortutako hidrogel ezberdinen konposizioa.

Lag ina	Nomenklatura (GLY-A-X)	Osagaien kontzentrazioa (% pisan)			
		CMC	Glizerola	Ura	Atenolol
1	GLYA0	12,5	82,5	5	-
2	GLYA2	12,5	80,5	5	2
3	GLYA8	12,5	74,5	5	8

Materialen ezberdintasun nagusia Atenolol kopuruan dago. 2. laginean botikaren kontzentrazioa disolbagarritasun mugatik behera dago, hau da, botika hidrogelan disolbatuta dago. 3. laginean aldiz, materiala muga horretatik gora dago eta hortaz, botika hidrogelan sakabanatuta dago.

Hidrogelaren egitura, osagaiek gel fisikoak sortzen dituzte, hau da, molekulen artean ez dira lotura kobalenterik sortzen, hidrogeno loturak baizik. Hidrogeno lotura hauek modu azkar eta itzulkor batean sortu eta desegin daitezke, hidrogelaren erantzun erreologikoa aldatuz. Materialaren egitura hidrogeno lotura emaile eta hidrogeno lotura hartzaileak tartekatuz sortzen da, 1. irudian ikusten den modura.



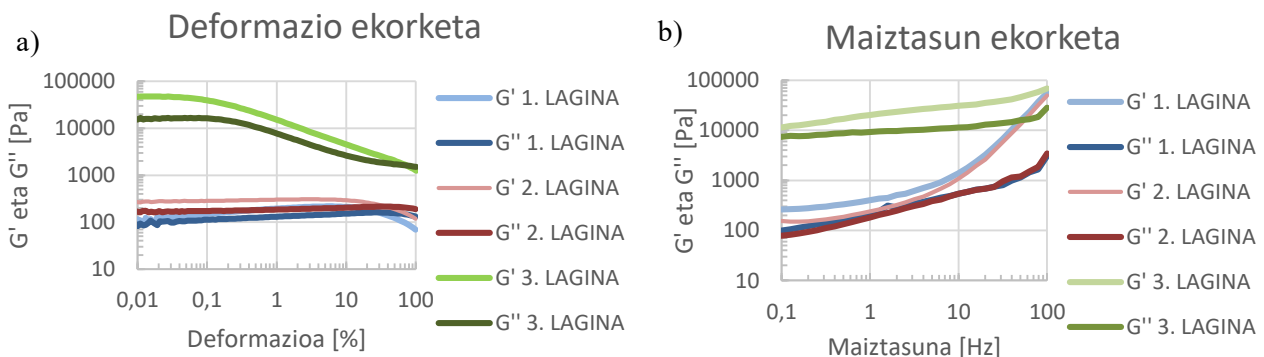
1. irudia. Gel fisikoen sorreraren adierazpen eskematikoa.

Lortutako materialen azterketa erreologikoak Anton Paar MC 101 Tortsio-erreometro batean lortu ziren xafla paraleloak erabiliz, bai fluxu jarraian bai fluxu oszilatzailean eginez. Botikaz betetako hidrogelen 3D inprimaketa 3D-Biplotter (Developer Series, EnvisionTEC) inprimagailua erabiliz egin ziren eta irteeraren diametroa 0.4 milimetrokoa izan zen.

### 3. Emaitzak eta eztabaida

#### 3.1. Hidrogelen azterketa erreologikoa

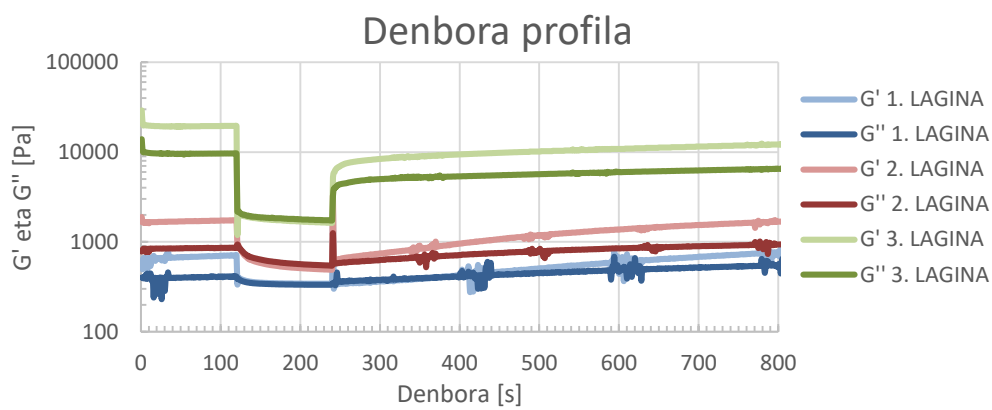
Botikaz betetako hidrogelen inprimagarritasuna ulertzeko, materialen azterketa erreologikoa egin zen modu ezberdinetan. 3D inprimaketan, materiala kapilare batetik isuri egin behar da eta horretarako hidrogelaren egitura desegin behar da materialaren fluxua ahalbidetzeko. 6 Portaera hau materialari deformazio ekorketak eginez aztertu zen (2. irudia, a). Behin materialaren fluxua aztertuta, materialak inprimatutako forma mantentzeko duen ahalmena aztertu zen. Prozesu honek bi aldagai nagusi ditu: hidrogelaren berezko propietate biskoelastikoak eta hidrogela sortzeko behar den denbora. Horretarako bi azterketa erreologiko ezberdin egin ziren. Materialaren biskoelastikotasuna aztertzeko maiztasun ekorketak egin ziren 25 °C-tan (2. irudia, b) eta hidrogelen sarearen zinetika aztertu zen (3. irudia).



2. irudia. a) Ezkerrean deformazio ekorketa ikertutako hiru lagingentzako. Lehenengoa botika gabekoa, bigarrena Atenolol kontzentrazio baxukoa eta hirugarrena kontzentrazio handikoa izanda. b) Eskubian maiztasun ekorketa ikus daiteke. Ekorketa bakoitzarentzat 3 aldiz neurtu da lagingerea, baita formulazio bereko beste 2 lagingerak. Guztira 9 erreplikak egin dira datu erreproduzagarriak lortzeko.

Ezkerreko grafikoan ikusi daitekeen bezala, materialek portaera lineala erakusten dute deformazio balio txikietan, non elastikotasun modulua ( $G'$ ) likatasun modulua ( $G''$ ) baino altuagoa den. Hortaz, materialek solido biskoelastikoen portaera erakusten dute. Gainera, botika gehitzean, materialaren modulua nabarmenki igotzen da. Deformazio altuetan (%100), ordea,  $G''$ -a  $G'$  baino haundiagoa izaten da; hau da, likido moduko izatera erakusten du materialak. Portaera aldaketa honek, materialaren inprimatzea ahalbidetzen du, deformazio hauek baitira inprimatze hodiaren barruan ematen direnak. Portaera hau botikaz betetako zein bete gabeko hidrogelatan ematen da.

Eskubiko grafikoan hidrogelak portaera nagusiki solidoa ( $G' > G''$ ) erakusten dute maiztasun guztietan. Emaitza hauek bat datoz gel fisiko baten portaerarekin. Atenolol kopuruaren eragina aztertuz, disolbagarritasun limitetik behera, elastikotasun txikiko solido bezala portatzen da, eta material txuritik (bete gabeko materialetik) ez da asko aldentzen. 3. lagina aldiz, portaera solido nabarmena aurkezten du, izan ere, Atenolol partikula solidoek bigarren egitura bat sortzen dute, horrela hidrogelaren egitura trinkotuz. Ezberdintasun hauek inprimatutako pilulen portaerarekin lotu daitezke, 3.2 atalean ikusiko den moduan.

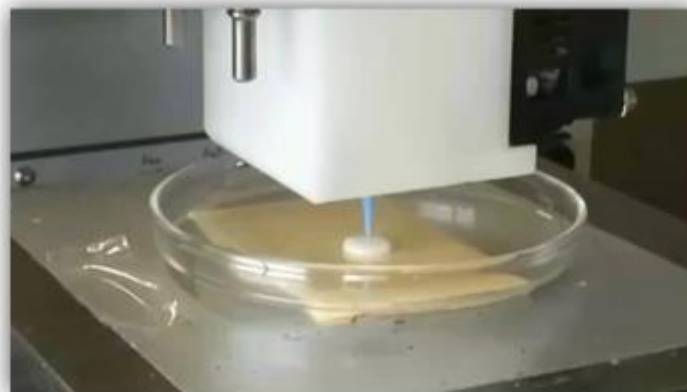


**3. irudia. Laginen denbora profila. Materialaren egituraren berreskuraketa ikusi daiteke denboraren arabera.**

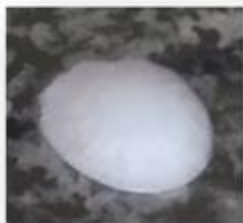
3. irudiko esperimentu hauek hiru zati dituzte. Lehenengoan anplitude txikiko deformazioak (deformazio lineal eremuan) aplikatzen zaizkio hidrogelari eta horrela bere egitura ez da deformazioagatik eraldatzen. Hortaz, hasierako portaera solidoa ( $G' > G''$ ) ikusten da lagin guztietan. Bigarren zatian aldiz, zona linealetik kanpoko deformazioak aplikatzen dira, hidrogelaren egitura deseginez ( $G'' > G'$ ). Hirugarren zatiak hidrogelaren formakuntzaren zinetikari buruzko informazioa ematen digu. Ikusi daitekeen bezala, 1.go eta 2. laginetan berreskurapen prozesu hau oso mantsoa da. 3. laginean aldiz, berreskurapena bat-batekoa da, hidrogelaren itzulgarritasuna frogatuz. Sarearen birformazioa oso azkarra da. Hara ere, kasu guztietan moduluek ez dute bere hasierako balioak berreskuratzen, sortutako 3d sarea puskatzerakoan materialan aldaketa bat ematen dela frogatuz.

### 3.2. Botikaz betetako hidrogelen inprimaketa

Behin hidrogelen ezaugarri erreologikoak aztertuta, hidrogel hauen inprimagarritasuna frogatu zen. Horretarako hidrogelak giro tenperaturan airez lagundutako estrusio inprimagailu baten bidez inprimatu ziren eta lortutako egiturak 4. irudian ikusi daitezke.



%0 Atenolol



%2 Atenolol



%8 Atenolol



### 4. irudia. Lortutako hidrogelen inpresioak.

Nahiz eta programatutako egitura berdina izan, zilindro bat, lortutako inprimakiak forma ezberdina erakusten dute. Botika gabeko laginak ez du forma mantentzen eta tanta forma hartzen du. Atenolol kopuru txikiko lagina, forma mantentzeko gai da baina lortutako bereizmen maila txikiagoa da 3. laginarekin konparatzen badugu. 3. lagina erabiliz bereizmen maila handitu zen, eta mikroporoak lortzea lortu genuen. Gure ustez, 2. irudian ikusitako propietate erreologikoen arabera, beraien G' balioak oso baxuak dira eta horregatik ezin da bereizmen maila egokia lortu. %8 Atenolol duen laginak ordea, forma mantentzeko gai da eta bereizmen maila egokia, izan ere, bere moduluek eta hauek berreskuratzeko ahalmenak materiala kokatutako tokian eustea ahalbidetzen du.

### 3.3 Hidrogelen inprimaketa - parametroen optimizatzea

3D inprimaketan egindako hurrengo urratsa parametroak optimizatzea izan zen. Parametroen optimizazioaren atzean, material bakoitzerako geruzen arteko abiadura eta presioa optimizatzea izan zen ideia, eta datu horiek simulazioarekin lortutako parametro idealekin alderatzeko erabiltzea.

Helburu horrekin, taulako datuen grafikoak egin ziren (adibidea 2. taulan ikus dezakegu).

**2. taula. Nahasketa bakoitzerako egindako inprimaketa-parametroen optimizazioaren adibidea. GLYA2 2. Laginarentzako erabilitako nomenklatura da. Forma berdeak baldintza horietarako materiala modu ezin hobean inprimatu zela esan nahi du. Horiak, bestalde, materiala inprimagarria zela esan nahi du, baina lortutako pilula ez zen ideala. Azkenik, gorriak materiala ezin zela ongi inprimatu esan nahi zuen, bai presio/abiadura baxuegia ezartzen zelako edota material gehiegi ateratzen zelako.**

GLYA2	Pressure (bar)			
Speed	1,2	2	2,1	3,6
10 mm/s	X	✓	X	X
20 mm/s	X	✓	✓	X
30 mm/s	X	✓	✓	X
40 mm/s	X	✓	✓	X
50 mm/s	X	X	X	✓

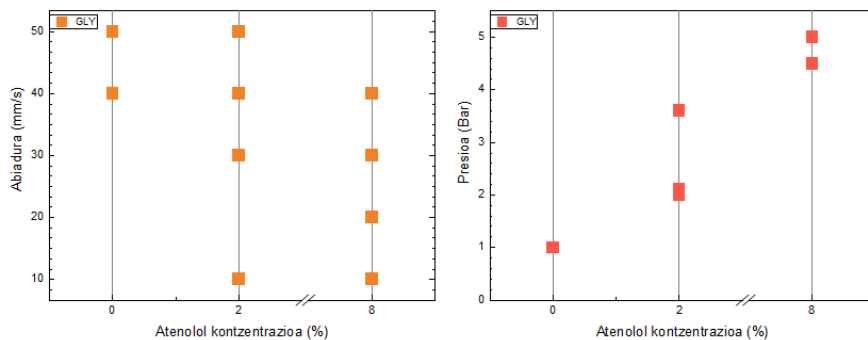
Datuen interpretazioa nahiko erraza da, koloretako legenda aplikatuta. Honako taula guztietan eredu argi bat ikus dezakegu: inprimatzeko baldintza onak diagonalean agertzen dira beti. Jokabide horretatik atera dezakegun ondorio zuzen eta logikoa da inprimatze-egoera ona lortzeko, presioa eta abiadura proportzionalki egokitu behar direla.

Gainera, patroi bat ikus daiteke botiken kontzentrazioaren eta inprimatzeko baldintza optimoen artean. Biotintak elastikoagoak dira botiken kontzentrazioa handitzen den heinean, eta presio eta abiadura handiagoak behar dira horiek bereizmen-maila altuarekin inprimatzeko.

Inprimatzeko parametro optimoen datuak 5. irudian laburbildu dira.

Irudi honetan ikus ditzakegu materiala inprimatzeko parametro optimoak batuta (ikono berdeak tauletan). Presio-grafikoan (eskubian) argi ikusten da joera non, botiken kontzentrazioa handitu ahala, materialak presio handiagoko balioak behar dituen. Abiaduraren grafikoan (ezkerrean), ordea, badirudi joera ez dela hain argia. Materiala inprimatzeko hainbat abiadura-balio daude. Hala ere, logikoa dirudi, lehen azaldu dugun bezala, presioa handitzen den heinean abiadura ere handitu behar izatea, inprimagailuaren muturretik material gehiegi ez ateratzeko. Grafiko honek inprimaketa-grafikoak ematen duen informazio bera erakusten du.

### INPRIMAKETA PARAMETROAK

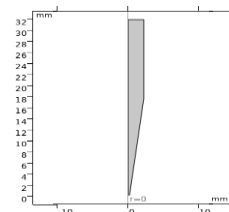


**5. irudia. Formulazio bakoitzeko inprimaketa baldintza optimoak.**

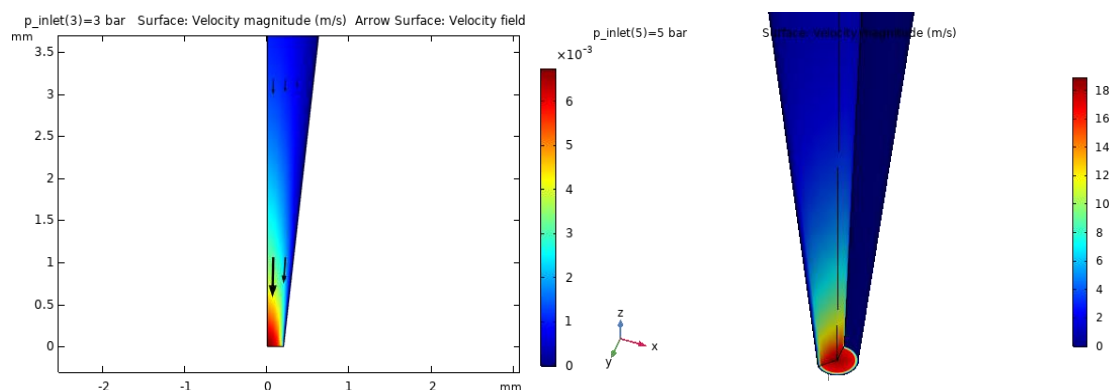
### 3.4 Inprimaketa parametroen simulazioa

Elementu finituen simulaziorako eraikitako ereduak errazena da.<sup>7</sup> Geometria eraikitzeko puntaren dimentsioak baino ez ditu behar, 6. irudian agertzen den moduan. Geometria eraiki ondoren, materialak haien likatasun kurbaren arabera zehazten dira, horrela, emaitzak materialaren arabera aurkezteko.

Modeloarekin hainbat parametro simulatu ziren. Hasteko, 7. irudian adierazten den moduan, materialak punta ateratzeko duen abiadura kalkulatu da. Simulazio programak 2D eta 3D grafikoak egiten ditu.



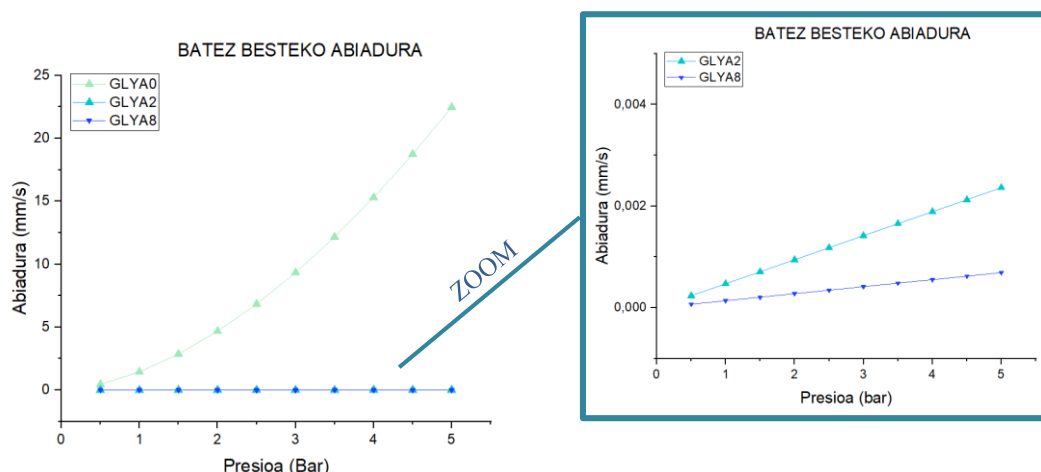
**6. irudia. Inprimatzeko erabilitako pitaren geometria.**



**7. irudia. 2D (ezkerrean) eta 3D (eskuinean) grafikoak, 3. Laginarako baldintza jakin batzuetan simulatuz lortutako abiadurak. Pitako paretarekin marruskaduragatik sortutako abiaduraren gradientea. Abiadura handiena pitako erradorik txikiaren erdian lortzen da.**

7. irudiak muturreko abiadurari buruzko informazioa ematen du. Zentuzkoa da pentsatzea abiadura handiena puntaren erdian lortzen dela, hormaren marruskadura ez baita hain eraginkorra. Gainera, abiadura handitu egiten da materiala puntara iristen den heinean, erradioa gutxitzen denean materialak abiadura handiagoak lortzen ditu-eta.

2D eta 3D grafikoez gain, 1D grafikoa ere lor daiteke pitaren puntaren batez besteko abiadurarekin 8. irudian ikus daitekeen moduan.



**8. irudia. Lagin bakoitzarentzako pitaren puntan lortutako batez besteko abiadurak.**

Pitaren puntaren batez besteko abiadura materialaren eta presioaren araberakoa da, espero zen bezala. Hala ere, abiadura-aldaketa nahasketen likatasuna kontuan hartuta ez da hain ideala. Likatasun baxueneko nahasketak botika gabekoak dira eta, logikaz, nahasketa hauek abiadura handienetara iritsi beharko lukete.

Beste aldetik, joera argia ikusten da: presioa handitu ahala, abiadura ere handitu behar da. Hala ere, hiru laginetarako lortutako balioak baxuegiak dira. Nahiz eta balio txikiak erakutsi, joera esperotakoa da.

Azkenik, esan dezakegu simulazioarekin lortutako abiadura-balioak inprimatzeko erabiltzen diren abiaduren maila berean daudela (1-50 mm/s), eta hori aurrerapen handia da. Hala ere, argi ikus dezakegu simulazioak oraindik hobeto egokitu behar duela biotinta konplexuen portaerara, balioak ez baitatoz bat abiadura optimoekin. Hortaz, gai honi buruzko etorkizuneko ikerketetan hobetzeko aukera dago.



#### 4. Ondorioak

Lan honetan botika kargak hidrogelen propietatetan eta beraien inprimagarritasunean duten eragina aztertu da. Emaizta erreologikoen arabera, nahiz eta botika sakabanatuta egon, hau da, bere disolbagarritasun mugatik gora egon, honek ez ditu bere fluxu ezaugarriak murrizten. Aldiz, bere propietate biskoelastikoak hobetzen dira, bai azkeneko elastikotasun modulua eta honen berreskurapena ere. Izan ere,  $G'$ -ren balioa altua eta honen berreskurapena bat-batekoa izateak inprimatutako laginaren bereizmen maila hobetu du.

Simulazio-ereduarekin erlazionatuta, ikus daiteke ez dela egokitzen ikertutako inprimaketa-parametro optimoetara, seguruenik materialaren konplexutasunagatik. Lortutako emaitzak hain zehatzak ez diren arren, esan beharra dago ikerketa honekin prozesuen modelizazioaren sistematizazioa lehen baino gertuago gaudela, materialetarako lortutako joerak espero zirenak baitira.

#### 5. Etorkizuna

Lan honetan prestatutako nahasketen karakterizazio sakon bat egin da, baita 3D inprimaketa prozesua iragartzeko saiakera bat ere. Hala ere, argi dago oraindik lan asko dagoela egiteko. Etorkizunean urrats hauek jarraitu daitezke:

Karakterizazio fisiko eta morfologia azterketa gehiago egin daitezke hidrogelen egitura hobeto ulertzeko.

3Dko inprimaketari dagokionez, nahiz eta pilulen inprimaketa ona lortu den, oraindik ere bereizmen hobe bilatzen da, eta hori lor liteke parametroen optimizazioa inprenta-prozedurari aplikatuz.

Azkenik, simulazioak ez du espero bezala funtzionatu, nahiz eta lortutako parametroak errealtatetik ez dauden hain urrun. Horrela, gaia sakonago ikertu behar da simulazioa egokitzeko eta konpontzeko arazoia aurkitzeko.

#### 6. Eskerrak

Ikerketa hau Esko Jaurlaritzako ELKARTEK (KK-2019/00048) programaren, Doktoratu Aurreko programaren, hazkunde-faktoreetan aberatsak diren biomaterialetan oinarritutako oftalmologia ehunen birsorkuntza KERAMNIOGEL (Exp. zenbakia 2022333039) programaren eta osasun arloak emandako osasunari buruzko ikerkuntza- eta garapen-proiektuetarako laguntzen 2022ko deialdiaren bitartez burutu da.

#### 7. Erreferentziak

- (1) A. Forget, R. A. Pique, V. Ahmadi, S. Lüdeke, and V. P. Shastri, “Mechanically tailored agarose hydrogels through molecular alloying with  $\beta$ -sheet polysaccharides.,” *Macromol. Rapid Commun.*, vol. 36, no. 2, pp. 196–203, Jan. 2015, doi: 10.1002/MARC.201400353.
- (2) O. Ivanova, C. Williams, and T. Campbell. (2013) “Additive manufacturing (AM) and nanotechnology: Promises and challenges,” *Rapid Prototyp. J.*, vol. 19, no. 5, pp. 353–364. doi: 10.1108/RPJ-12-2011-0127.
- (3) Zuidema J. M., Rivet C. J., Gilbert R. J., eta Morrison F. A. (2014), A protocol for rheological characterization of hydrogels for tissue engineering strategies, *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, Vol. 102, no. 5, 1063–1073, 1063.
- (4) Kanai H., Navarrete R. C., Macosko C. W., eta Scriven L. E. (1992), Fragile networks and rheology of concentrated suspensions, *Rheol. Acta*, Vol. 31, no. 4, 333–344, 333.
- (5) N. Rouge et al. (1998). “Comparative pharmacokinetic study of a floating multiple-unit capsule, a high-density multiple-unit capsule and an immediate-release tablet containing 25 mg atenolol,” *Pharm. Acta Helv.*, vol. 73, no. 2, pp. 81–87. doi: 10.1016/S0031-6865(97)00050-2.
- (6) TA Instruments, Understanding Rheology of Structured Fluids, (2021), *TA instruments*, 1-11.
- (7) C. M. Ionescu, I. R. Birs, D. Copot, C. I. Muresan, and R. Caponetto (2020) “Mathematical modelling with experimental validation of viscoelastic properties in non-Newtonian fluids,” *Philos. Trans. R. Soc. A*, vol. 378, no. 2172. doi: 10.1098/RSTA.2019.0284.