

Hatóanyagleadó rendszerek HLB-értékének vizsgálata

Doktori értekezés

Niczinger Noémi Anna

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antal István, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Bácskay Ildikó, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Alberti-Dér Ágnes, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Újhelyi Gabriella, Ph.D., c. egyetemi docens
Dr. Tóthfalusi László, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2017

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	6
1. Bevezetés	7
1.1. A HLB-fogalomrendszer	8
1.1.1. Hidrofil-lipofil egyensúly, HLB-érték.....	8
1.1.2. A HLB-skála és gyakorlati alkalmazhatósága.....	9
1.1.3. A szükséges HLB-érték	10
1.2. A HLB-érték meghatározása	10
1.2.1. Kísérleti módszerek a HLB-érték meghatározására	11
1.2.2. Számolási módszerek a HLB-érték meghatározására	15
1.2.2.1. <i>Griffin</i> -féle HLB-érték számítások.....	15
1.2.2.2. Egyéb HLB-érték számítások.....	16
1.3. A hidrofil-lipofil deviáció (HLD).....	18
1.4. Emulgensek	19
1.4.1. Felületaktív anyagok	20
1.4.2. Természetes eredetű anyagok és származékaik.....	25
1.4.3. Finomeloszlású szilárd anyagok.....	26
1.5. Diszperz rendszerek.....	26
1.6. Emulziós rendszerek.....	27
1.6.1. Emulziók típusai.....	28
1.6.2. Emulziós rendszerek előállítás.....	29
1.6.3. Emulziós rendszerek csoportosítása	29
1.6.4. Emulziók stabilitása.....	31
1.6.4.1. Kinetikai állandóság	32
1.6.4.2. Kémiai és mikrobiológiai állandóság	35
1.7. Száraz emulziós gyógyszerhordozó rendszerek	35
1.7.1. A száraz emulzió	35
1.7.2. Száraz emulzió és más gyógyszerhordozók	36
1.7.3. Víztartalom eltávolításának lehetőségei	37
1.7.4. Liofilizált száraz emulzió	38
1.7.5. Száraz emulzió jelentősége a gyógyszertechnológiában	39
1.8. A HLB gyógyszertechnológiai alkalmazásai	40

2. Célkitűzések	42
3. Módszerek	43
3.1. Felhasznált anyagok	43
3.2. Mintakészítés	45
3.2.1. O/V típusú emulziók készítése	45
3.2.1.1. Standard paraffinolaj szükséges HLB-értékének vizsgálata	45
3.2.1.2. Citromolaj szükséges HLB-értékének meghatározása	47
3.2.1.3. Olívaolaj emulzió összetételének optimalizálása liofilizáláshoz.....	48
3.2.1.3.1. Xantán gumi koncentráció kiválasztása	49
3.2.1.3.2. Szükséges HLB-érték és emulgens koncentráció kiválasztása.....	50
3.2.1.3.3. Viskozitásnövelő segédanyagok	50
3.2.2. Száraz emulziós olívaolaj hordozó rendszerek előállítása	51
3.2.2.1. Fagyasztva szárítással előállított száraz emulziós tabletta	51
3.2.2.2. Préseléssel előállított száraz emulziós tabletta	53
3.3. Vizsgálati módszerek.....	54
3.3.1. Makroszkópos vizsgálatok	55
3.3.2. Cseppméreteloszlás vizsgálatok	55
3.3.3. Turbidimetriás vizsgálatok	56
3.3.4. Száraz emulziós tabletták rekonstitúciója.....	56
3.3.5. Segédanyagok viszkozitásának meghatározása rotációs viszkoziméterrel ..	56
3.3.6. Nedvesedési peremszög mérése	57
3.3.7. Tabletták fizikai ellenőrző vizsgálatai.....	57
3.3.7.1. Tabletták tömege	57
3.3.7.2. Tabletták szétesés vizsgálata	57
3.3.7.3. Tabletták pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálata.....	58
3.3.7.4. Préselt tabletták kopási veszteség vizsgálata.....	58
3.3.7.5. Préselt tabletták törési szilárdsága.....	58
3.3.7.6. Liofilizált tabletták állományelemzése.....	58
3.3.7.7. Liofilizált tabletták nedvességtartalom meghatározása.....	59
4. Eredmények	60
4.1. Paraffinolaj szükséges HLB-értékének vizsgálata	60
4.1.1 Cseppméreteloszlás és turbiditás vizsgálatok különböző emulgensekkel.....	60

4.1.2. Emulgens koncentrációjának hatása a cseppméretre és a turbiditásra	61
4.1.3. Nagynyomású homogenizátorral készített paraffinolaj emulziók	62
4.2. Citromolaj szükséges HLB-értékének meghatározása	67
4.2.1. Makroszkópos megfigyelés	67
4.2.2. Cseppméretvizsgálat	68
4.2.3. Turbidimetriás vizsgálat	69
4.3. Olívaolaj emulzió összetételének optimalizálása száraz emulziós tablettához ...	70
4.3.1. Xantán gumi koncentráció kiválasztása	70
4.3.2. Olívaolaj szükséges HLB-értéke és az emulgens koncentrációja	72
4.3.3. Xantán gumihoz hasonló viszkozitású segédanyag keresése	74
4.3.3.1. Viskozitásmérések	74
4.3.3.2. Cseppméretvizsgálat	77
4.4. Száraz emulziós tabletták	78
4.4.1. O/V emulziók nedvességtartalmának eltávolítása fagyasztva szárítással	78
4.4.1.1. Mannit vázképzővel és xantán gumi segédanyaggal (I.)	78
4.4.1.2. Mannit vázképzővel és viszkozitásnövelő segédanyagokkal (II.)	79
4.4.1.3. Mannit, laktóz vagy eritrit vázképzőkkel és XG segédanyaggal (III.)..	82
4.4.2. Préselt tabletták	85
4.4.2.1. Kontaktszög mérés eredménye	85
4.4.2.2. Préselt tabletták vizsgálata	87
4.4.3. Liofilizált és préselt száraz emulziós tabletták összehasonlítása.....	89
4.4.3.1. Cseppméreteloszlás	90
4.4.3.2. Turbiditás vizsgálat	91
4.4.3.3. Pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálatok	92
5. Megbeszélés	93
5.1. Paraffinolaj szükséges HLB-értéke	93
5.2. Citromolaj szükséges HLB-értéke	94
5.3. Olívaolaj emulzió optimalizálása száraz emulzió formulálásához.....	94
5.3.1. Viskozitásmérések	95
5.4. Száraz emulziós tabletták	96
5.4.1. Nedvesség eltávolítása fagyasztva szárítással	96
5.4.2. Préselt tabletták	98

5.5. Liofilizált és préselt száraz emulziós tabletták összehasonlítása.....	98
6. Következtetések.....	100
7. Összefoglalás.....	102
8. Summary.....	103
9. Irodalomjegyzék.....	104
10. Saját publikációk jegyzéke.....	115
11. Köszönetnyilvánítás.....	116

Rövidítések jegyzéke

BCS	- Biofarmáciai Osztályozási Rendszer (Biopharmaceutical Classification System)
$d_{90/50/10}$	- a megadott cseppméretnél a részecskék 90/50/10%-a kisebb méretű
G	- sebesség gradiens
GA	- gumiarábikum
H/L szám	- hidrofil/lipofil szám
HEC	- hidroxietil-cellulóz
HLB	- hidrofil-lipofil egyensúly (hydrophile-lipophile balance)
HLD	- hidrofil-lipofil deviáció
HPC	- hidroxipropil-cellulóz
HPMC	- hidroxipropil-metilcellulóz
LBDDS	- lipid alapú gyógyszerhordozó rendszerek (lipid-based drug delivery systems)
m/m%	- tömegszázalék
O/O	- olaj az olajban típusú emulzió
O/V	- olaj a vízben típusú emulzió
PEG	- polietilén-glikol
Ph.Eur.	- Európai Gyógyszerkönyv (European Pharmacopoeia)
Ph.Hg.VII., VIII.	- Magyar Gyógyszerkönyv, hetedik és nyolcadik kiadás
PIT	- fázis inverziós hőmérséklet (phase inversion temperature)
PVP	- polivinilpirrolidon
rpm	- percenkénti fordulat (revolutions per minute)
SEM	- pásztázó elektronmikroszkóp (scanning electron microscope)
USP	- Amerikai Gyógyszerkönyv (United States Pharmacopoeia)
UV	- ultraibolya (ultraviolet)
V/O	- víz az olajban típusú emulzió
V/V	- víz a vízben típusú emulzió
XG	- xantán gumi
η	- viszkozitás

1. Bevezetés

A legtöbb hatóanyag rossz vízoldékonysággal, ezáltal kedvezőtlen biohasznosíthatósági tulajdonságokkal rendelkezik. A gyógyszer technológia számára így kihívást jelent a hatóanyagoknak a megfelelő gyógyszerhordozó rendszerként való formulálása. Manapság egyre nagyobb figyelmet kapnak a lipid alapú gyógyszerhordozók (LBDDS) [1], és más korszerűbb gyógyszerformák, mint a hatóanyag-ciklodextrin komplexek [2], vagy a nanorészecskéket hordozó, fagyasztva szárított emulziók [3].

A módosított hatóanyagleadású rendszerek kutatásával és a biohasznosíthatósági vizsgálatok elterjedésével párhuzamosan megfigyelhető a hagyományos gyógyszerhordozó formák iránti érdeklődés növekedése is. Köszönhetően a homogenizációs technikák és eszközök fejlődésének lehetőség nyílt például a hagyományos ún. makroemulziók helyett nagyobb diszperzitásfokú emulziók, mint mikro- és nanoemulziók előállítására is. Ezek az emulziók kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a hagyományos változatuk [4]. Nem utolsósorban a formulálás során felhasznált segédanyagok választéka is egyre bővebb.

A felületaktív anyagok gyakran alkalmazott összetevői a diszperz rendszereknek. Kettős szerkezeti tulajdonságukat jellemző számérték a hidrofil-lipofil egyensúly (HLB-érték). A HLB-érték a felületaktív anyag molekuláján belül a hidrofil és a lipofil csoportok arányát kifejező számérték. A fogalomrendszert közel 70 éve vezette be *William C. Griffin*, amerikai vegyészmérnök. A HLB-érték ismerete előnyös, mivel további információkat hordoz a segédanyagokról, így például az emulziós rendszer elkészítéséhez a legmegfelelőbb tulajdonságú emulgenst tudjuk kiválasztani. A *Griffin*-féle HLB-rendszert ma is sokan használják, annak ellenére, hogy számos formulálási paramétert, úgymint a felületaktív anyagok koncentrációját, emulzióknál a megfelelő olaj víz arányt és optimális készítési hőmérsékletet figyelmen kívül hagyja [5].

A HLB-rendszerre vonatkozóan még mindig számos kérdés nyitott, különösen az anyagok HLB-értékének kísérletes meghatározása. Emellett vitákra ad okot, hogy egyes emulziós rendszerekben nem található összefüggés a HLB-érték és az emulzió típusa, illetve stabilitása között [6].

1.1. A HLB-fogalomrendszer

1.1.1. Hidrofil-lipofil egyensúly, HLB-érték

Az Atlas Powder amerikai vállalat (később Imperial Chemical Industries (ICI) része, ma a Croda Int. Plc, USA része) 1948-ban elsőként csoportosította HLB-értékük alapján az emulgenseket. A fogalomrendszer megalkotása *William C. Griffin*, a cég kémikusának nevéhez fűződik. Első tudományos közleménye 1949-ben jelent meg, melyben pontosan meghatározta a HLB-érték definícióját [5]: a HLB egy rövidítés, jelentése hidrofil-lipofil egyensúly, mely az angol „hydrophile-lipophile balance” kifejezésből származik. A felületaktív anyagok olyan molekulák, amelyek kémiai szerkezetében hidrofil (poláris) és lipofil (apoláris) csoportokat egyaránt találunk, így a molekulán belüli hidrofil és lipofil csoportok aránya egy szám értékkel lesz jellemezhető, melyet HLB-értéknek nevezünk. Az Atlas Powder vállalatnál *Griffinék* laboratóriuma kapta azt a feladatot, hogy robbanóanyagok kutatása során cukoralkoholok különböző származékait állítsa elő. A csoport másik kémikusának, *Rudolph Maximilian Goepf* tanácsára szorbitán-észtereket és etilén-oxid molekulákat reagáltattak egymással (I. táblázat). Megfigyelték, hogy az olajban oldódó észter tulajdonság ellenére vízben diszpergálható vagy jól oldódó új vegyületekhez jutottak [7].

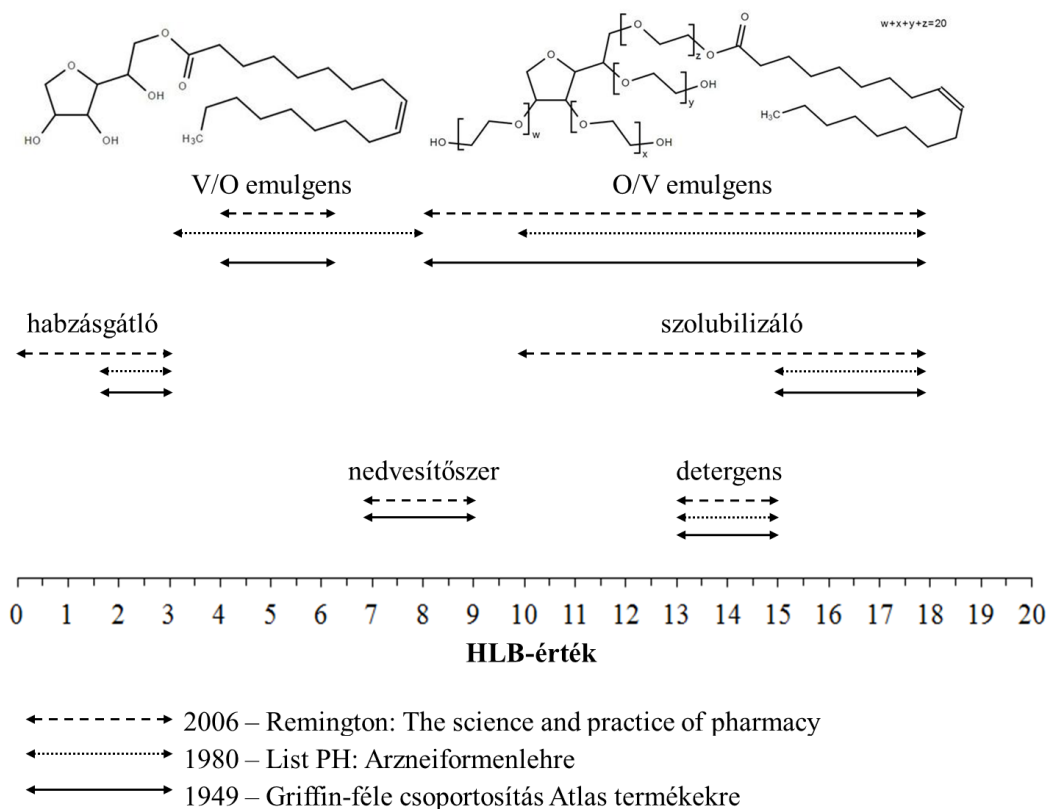
I. táblázat Szorbitán és etilén-oxid származékok HLB-értékei [12]

Kémiai név	Védjegyzett név	HLB-érték (± 1)
szorbitán-trioleát	Span [®] 85	1,8
dietilén-glikol monosztearát	Atlas G-2146	4,7
polioxietilén-szorbitán-monosztearát	Tween [®] 61	9,6
polioxietilén-monolaurát	Atlas G-2127	12,8
polioxietilén-lauriléter	Brij [®] 35	16,9

A több éven keresztül folytatott emulgeálási vizsgálatokból kapott eredmények alapján kezdetben csak ezeknek az anyagoknak a HLB-értékét határozták meg, és mutatták be a cég termékismertetőjében „Surface active agents” címmel [8], majd céljuk a HLB-érték gyakorlati alkalmazhatóságának kiterjesztése volt további felületaktív anyagok jellemzésére.

1.1.2. A HLB-skála és gyakorlati alkalmazhatósága

Griffin az 1949-es publikációjában megnevezetett egy hipotetikus HLB-skálát, mely emulziókészítésnél a legmegfelelőbb emulgens kiválasztásában segített. Közepként a 10-es értéket jelölte meg. Mivel a vizsgálatok során a legtöbb termék HLB-értéke jellemzően két pont között fordult elő, azt mondhatjuk, hogy a skála 0-20-ig terjed, eltekintve néhány szélsőséges értéktől. Lipofil végpontnak a tiszta olajsavat (HLB≈1), míg hidrofil végpontnak a kálium-oleátot (HLB=20) említhetjük [5]. Később tovább finomították a HLB-érték és annak gyakorlati alkalmazhatósága közötti összefüggéseket, melyet az 1. ábrán mutatok be.



1. ábra Felületaktív anyagok HLB-értékei és gyakorlati felhasználásuk közötti összefüggések [5, 9, 10]

Általánosságban elmondható, hogy a lipofil jellegű felületaktív anyagok alacsonyabb értékkel, míg a hidrofil tulajdonságúak inkább magasabb HLB-értékkel jellemezhetők, viszont az emulgensek kémia tulajdonságai önmagában még nem felelősek a jellemző

HLB-értékért. A szappanok is lehetnek erősen hidrofil (nátrium-laurát), ugyanakkor erősen lipofil (alumínium-oleát) tulajdonságúak is [5].

A felületaktív anyag, olaj vagy viasz HLB-értéke a megadott értékhez képest ± 1 -gyel változhat. Dolgozatomban az általam kísérletesen meghatározott szükséges HLB-értékeket ennek megfelelően adom meg, eltekintve az irodalomban található HLB-értékektől, melyeket az adott forrás szerint mutatok be.

1.1.3. A szükséges HLB-érték

A felületaktív anyagok osztályozására bevezetett HLB-értékkel az olajok és a viaszok is jellemezhetőek. Az emulziós rendszer akkor lesz a legstabilabb, amikor a rendszerben lévő felületaktív anyagok eredő HLB-értéke megegyezik az adott olaj vagy viasz emulgeálásához szükséges HLB-értékkel [5]. Általánosan egy olajnak vagy egy viasznak két szükséges HLB-értéke van, attól függően, hogy milyen emulziós rendszerben használjuk (II. táblázat). Így O/V típusú emulzió esetében létezik egy magasabb, míg V/O rendszerben egy alacsonyabb szükséges HLB-érték [11]. Két ismert HLB-értékű emulgenst megfelelő arányban elegyítve megkapjuk a rendszerben lévő olajra vagy viaszra jellemző eredő HLB-értéket, a szükséges HLB-értéket.

II. táblázat Olajok és zsírok szükséges HLB-értékei O/V és V/O típusú emulziós rendszerekben *Griffin* szerint [5]

Olaj/zsír név	szükséges HLB-érték	
	O/V emulzióban	V/O emulzióban
Paraffin (háztartási)	9	4
Méhviasz, fehér	10-16	5
Lanolin, USP, anhidrid	15	8
Sztearinsav	17	-

1.2. A HLB-érték meghatározása

Griffin és munkatársai az előállított emulgenseket felhasználva számos emulziós rendszer stabilitását vizsgálták, összefüggéseket keresve közöttük. Bemutattak néhány kísérleti módszert az emulgensek HLB-értékének és az olajok szükséges HLB-értékének, valamint

a keverék emulgensek HLB-értékének meghatározására, amely egyszerű matematikai összeadhatóságon alapult.

Az első egy ún. finomított próba és tévedés rendszer, mely a HLB-érték vonatkozásában három egymást követő kísérletsorozatot írt le, a legoptimálisabb emulgens, illetve emulgensek kiválasztása céljából. Felismerve a HLB-érték gyakorlati jelentőségét megpróbálták általánosságban, további anyagokra is alkalmazni, bár törvényszerűséget nem sikerült megállapítaniuk [5].

Később teszt emulgens sorozatot készítettek 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 és 16-os HLB-értékekkel, amelynek segítségével hozzávetőlegesen könnyen meg lehetett becsülni egy keverék eredő HLB-értékét, valamint a végtermék kívánt tulajdonságai alapján lehetett megválasztani a felületaktív anyagok keverékét [7].

Az eredeti *Griffin*-féle kísérleti módszer hosszadalmas és bonyolult laboratóriumi körülményeket igénylő folyamat volt. Így szükségessé vált egy jóval gyorsabb és egyszerűbb módszer kidolgozása is. *Griffin* későbbi publikációiban a nemionos felületaktív anyagok esetén használható képleteket vezetett be, mellyel könnyedén ki lehetett számolni, kísérlet nélkül az egyes HLB-értékeket [7, 12].

1.2.1. Kísérleti módszerek a HLB-érték meghatározására

A legtöbb kísérleti módszer alapja az elkészített emulzió stabilitásának vizsgálata volt, bár egyéb mérési elvekkel is próbálkoztak. A továbbiakban néhányat szeretnék röviden ismertetni.

Greenwald és munkatársai titrálós módszert dolgoztak ki, mely egyaránt alkalmas felületaktív anyagok, illetve olajok HLB-értékének meghatározására. A mérés során a kérdéses anyag dioxán-benzin oldatát vízzel titrálják az oldat zavarosodásáig. A milliliterben kifejezett vízmennyiség a zavarosodáskor az ún. vízszám, mely egyenesen arányos a HLB-értékkel [13].

Robbers és *Bhatia* egy gyors (kevesebb, mint 1 órát igénylő) módszert használtak a meghatározásra. A várt értéknél egy alacsonyabb és egy magasabb HLB-értékű emulgens megfelelő kombinációjával két törzsemulziót készítettek, úgy hogy az egyik egy magasabb, míg a másik egy alacsonyabb eredő HLB-értékű emulzió legyen. A törzsemulziók megfelelő arányú összeöntésével e két szélsőérték között további

emulziókat készítettek. Centrifugálást követően a legstabilabb emulzióban lévő emulgensek eredő HLB-értéke egyezett meg az olaj szükséges HLB-értékével [17].

Magyarországon mintegy 5 évtizeddel ezelőtt kezdődtek kutatások az olajok szükséges HLB-értékének tanulmányozására. *Rácz* és *Kohári* fázis inverziós módszerrel készült emulziókat vizsgált *Griffin* és *Behrens* módszere szerint [24]. Az elv tulajdonképpen egyfajta stabilitásvizsgálat volt: meghatározott magasságú és átmérőjű üveghengerbe töltött emulziókon, sötétkamrában homogén fénynyalábot bocsátottak át és az idő függvényében mérték az alsó, elkülönülő rész magasságát milliméterben. A vizsgált olajok mindegyikére igaz volt, hogy egy bizonyos értéknél maximumot adtak.

Rácz másik vizsgálatában a nemionos felületaktív anyagok oldása során felszabaduló hidratációs hő (Q) mérte kaloriméterrel és a következő összefüggést állapította meg [25]:

$$HLB = 0,42 Q + 7,5 \quad (1)$$

Orafidiya és *Oladimeji* O/V emulziós rendszereket készítettek, melyben 3 illóolaj HLB-értékét határozták meg. Standardként paraffinolajat alkalmaztak. Vizsgálati módszereik cseppméreteloszlás, valamint turbidimetriás méréseken alapultak. Eredményeik alapján azt mondhatjuk, hogy a cseppméreteloszlást a HLB-érték függvényében ábrázolva maximum értéket, míg a turbiditást a HLB-érték függvényében ábrázolva minimum értéket kapunk. Ez a HLB-érték mindkét esetben az olaj szükséges HLB-értékével esik egybe, valamint ekkor a legstabilabb az emulziós rendszer [33].

Macedo és munkatársai az ún. mikro-emultokrit technikával határozták meg az emulziók kritikus HLB-értékét. Az eljárás tulajdonképpen a vérvizsgálatoknál is használatos mikrohematokrit módszerből származott. A módszer előnye, hogy nem csak gyors, de kevés minta is elegendő hozzá [35].

A HLB-érték kísérletes meghatározása leginkább az egyes felületaktív anyagok szerkezetét vizsgáló különböző analitikai módszereken, valamint az elkészített emulziók stabilitásának megfigyelésén, mérésén alapult. A III. táblázat az elmúlt mintegy 70 év során kutatott további fontosabb kísérletes eredményeket tekinti át.

Doktori munkám során különböző olajok szükséges HLB-értékének meghatározását is célul tűztem ki, melyhez a korábban ismertetett meghatározási módszerek közül az

Orafidiya és Oladimeji [33] által végzett vizsgálatokat, úgymint cseppméreteloszlás és turbidimetriás méréseket használtam fel.

III. táblázat Kísérleti módszerek és összefüggések a HLB-érték meghatározására

Év	Irodalom	Mérési elv/Összefüggés
1949	<i>Griffin</i> [5]	emulzió stabilitásvizsgálat
1956	<i>Greenwald és mtsai</i> [13]	olaj vagy felületaktív anyag dioxán-benzin oldatának vizes titrálása zavarosodásig
	<i>Nakagawa és Nakata</i> [14]	papírkromatográfia, retenciófaktor (R_f) és HLB fordított arányosság
1959	<i>Ross és mtsai</i> [15]	szétterülési együttható (S) és HLB
1960	<i>Becher</i> [16]	
1961	<i>Robbers és Bhatia</i> [17]	emulzió stabilitásvizsgálat centrifugálással
	<i>Chun és Martin</i> [18]	vízoldható felületaktív anyagok felületi feszültsége (σ , 0,1% oldat, toluol) és HLB lineáris kapcsolat
1962	<i>Ohba</i> [19, 20]	HLB rendszer összeadhatósága, olajok szükséges HLB-értéke
	<i>Huebner</i> [21]	gáz-folyadék kromatográfia (GLC) polaritási index (P) és HLB
1963	<i>Gorman és Hall</i> [22]	dielektromos állandó (logDEC) és HLB/szükséges HLB lineáris összefüggés
1964	<i>Becher és Birkmeier</i> [23]	gáz-folyadék kromatográfia (GLC), különböző retencióidő (R)
1965	<i>Rácz és Kohári</i> [24]	emulzió stabilitásvizsgálat
	<i>Rácz és Orbán</i> [25]	kalorimetria, hidratációs hő (Q) és HLB
1967	<i>Arai és Shinoda</i> [26]	fázis inverziós hőmérséklet (PIT) és nemionos felületaktív anyag HLB
1968	<i>Middleton</i> [27]	színmigrációs titrálás
1969	<i>Fineman</i> [28]	polaritási index (P) és HLB lineáris kapcsolat (Huebner nyomán)
1971	<i>Mickle és mtsai</i> [29]	retencióidő (R), gáz-folyadék kromatográfia (GLC) Becher nyomán kisebb módosításokkal
1972	<i>Petrowski és Vanatta</i> [30]	részletes gázkromatográfia (GC)
	<i>Ben-El és Tatarsky</i> [31]	nemionos felületaktív anyagok HLB-értéke és NMR
1984	<i>Schott</i> [32]	oldhatósági paraméter (δ) és nemionos felületaktív anyagok HLB-értéke
2002	<i>Orafidiya és Oladimeji</i> [33]	cseppméreteloszlás és turbidimetria
	<i>Song és mtsai</i> [34]	turbidimetria
2006	<i>Macedo és mtsai</i> [35]	mikro-emultokrit technika szükséges HLB meghatározás
2010	<i>Schmidts és mtsai</i> [36]	cseppméreteloszlás, vezetőképesség mérés, krémesedés, valamint reológiai jellemzők összetett emulziókban

Az elmúlt években egyre nagyobb jelentőséggel bír a HLB-rendszer gyakorlatban történő alkalmazása. A felületaktív anyagok HLB-értéke általában jól ismert jellemző, míg az olajoké, szilárd zsíroké és viaszoké már kevésbé. Ahhoz, hogy egy rendszer stabilitását a szükséges HLB-értékkel is biztosítani lehessen számos kutatás tűzte ki célul, hogy különböző lipofil anyagok szükséges HLB-értékét meghatározza, jellemzően O/V emulziós rendszerekben. A IV. táblázatban foglaltam össze azokat az eredményeket, melyek célja a szükséges HLB-érték meghatározása volt.

IV. táblázat Különböző olajok szükséges HLB-értékének meghatározása O/V emulziós rendszerekben

Év	Olaj/illóolaj neve	Alkalmazott főbb módszerek	szükséges HLB-érték (O/V)
2002	eukaliptuszolaj (<i>Eucalyptus sp.</i>)		9,9
	citromverbénaolaj (<i>Lippia multiflora</i>)	cseppméreteloszlás, turbidimetria [33]	12,0
	borsmenta olaj (<i>Mentha sp.</i>)		12,4
2005	körömvirágolaj (<i>Calendula officinalis</i>)	makro- és mikroszkopikus stabilitásvizsgálat, centrifugálás [37]	6
2009	levendulaolaj (<i>Lavandula hybrida</i>)	stabilitásvizsgálat, cseppméreteloszlás [38]	16,7
2010	andiroba olaj (<i>Carapa guianensis</i>)	makroszkopikus vizsgálat, cseppméreteloszlás, turbidimetria, mikro-emultokrit [39]	16,7
2011	jojobaolaj (<i>Simmondsia chinensis</i>)	centrifugálás, turbidimetria [40]	12,5
2012	copaiba olaj (<i>Copaifera langsdorffii</i>)	cseppméreteloszlás, stabilitásvizsgálat, mikro-emultokrit [41]	14,8
	rozmaryn olaj (<i>Rosmarinus officinalis</i>)	cseppméreteloszlás, stabilitásvizsgálat [42]	15
2013	csillagánizs olaj (<i>Illicium verum</i>)	cseppméreteloszlás, turbidimetria [43]	16,7
	licuri olaj (<i>Syagrus coronate</i>)	stabilitásvizsgálat, centrifugálás, cseppméreteloszlás [44]	11,8
	citronella olaj (<i>Cymbopogon nardus</i>)	stabilitásvizsgálat, cseppméreteloszlás, turbidimetria [45]	12,6
2014	Capryol™ 90	cseppméreteloszlás, centrifugálás, turbidimetria [46]	15,0
2015	babassu olaj (<i>Attalea sp.</i>)	makroszkopikus stabilitásvizsgálat, cseppméreteloszlás, polidiszperzitás index [47]	11,5
	parlagi ligetszépe olaj (<i>Oenothera biennis</i>)	makroszkopikus stabilitásvizsgálat, cseppméreteloszlás, polidiszperzitás index [48]	12,0
	citromolaj (<i>Limonis aetheroleum</i>)	makroszkopikus stabilitásvizsgálat, cseppméreteloszlás, turbidimetria [49]	12,0

1.2.2. Számolási módszerek a HLB-érték meghatározására

Ahogy már korábban említettem *Griffin* a HLB-érték hosszú és munkaigényes kísérletes meghatározását matematikai egyenletekkel próbálta helyettesíteni. Ezek a számítási módszerek nemionos felületaktív anyagok, különösen zsíralkoholok polietilén-oxid származékai és több bázisú alkoholok zsírsavészterei (poliglikol-észterek) esetében alkalmazhatóak. Nem használhatóak akkor, ha a nemionos anyag propilén-oxidot, butilén-oxidot, nitrogént, ként stb. tartalmaz, valamint ha a felületaktív anyag ionos tulajdonságú [12].

Az összefüggések valamint a további egyenletek segítségével kiszámítható HLB-érték meghatározások lényegében analitikai adatokon vagy az emulgens molekula szerkezeti tulajdonságain alapultak [50].

1.2.2.1. *Griffin*-féle HLB-érték számítások

1. Polihidroxialkohol-zsírsavészter

$$\text{HLB} = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right) \quad (2)$$

ahol S = az észter elszappanosítási száma és A = a sav savszáma.

Számos esetben bizonytalan a zsírsavészter szappanszámának megadása (pl. méhviasz, lanolin), így ezekre az anyagokra *Griffin* a következő összefüggést adta meg:

$$\text{HLB} = \frac{E + P}{5} \quad (3)$$

ahol E = az etilén-oxid tömegszázalékos mennyisége és P = a több bázisú alkohol tömegszázalékos mennyisége.

2. Polioxietilén-alkil-éter és -észter származékok

Emulgensek, melyek hidrofil része csak etilén-oxid egységeket tartalmaz, valamint zsíralkohol–etilén-oxid kondenzációs termékek esetében az előző képlet egyszerűsített változata használható:

$$\text{HLB} = \frac{E}{5} \quad (4)$$

ahol E = az etilén-oxid tömegszázalékos mennyisége.

A HLB-érték különlegessége, hogy ha különböző értékű anyagokat összekeverünk, az eredő HLB-érték algebrailag kiszámítható. Például, ha három rész (75%) HLB=8-as és egy rész (25%) HLB=16-os értékű emulgenst összekeverünk, akkor a keverék eredő HLB-értékét megkapjuk, ha összeadjuk a 8 háromnegyedét és a 16 egynegyedét. Az eredmény HLB=10:

$$\text{eredő HLB} = 0,75 \cdot 8 + 0,25 \cdot 16 = 10 \quad (5)$$

3. Az olajok szükséges HLB-értékének meghatározása

Griffin a következő matematikai összefüggést vezette be az olajok szükséges HLB-értékének meghatározására:

$$\text{HLB}_{\text{olaj}} = \frac{W_A \cdot \text{HLB}_A + W_B \cdot \text{HLB}_B}{W_A + W_B} \quad (6)$$

ahol HLB_{olaj} = az olaj szükséges HLB-értéke, $W_{A,B}$ = az első és második emulgens tömege a legjobb emulzióban és $\text{HLB}_{A,B}$ = az emulgensek HLB-értéke.

1.2.2.2. Egyéb HLB-érték számítások

Moore és *Bell* a hidrofil/lipofil számot (H/L) vezették be, mellyel a polioxi-etilén típusú nemionos felületaktív anyagok jellemezhetőek. Az etilén-oxid egységek és a lipofil rész szénatom számának hányadosa százzal szorozva a H/L szám. Bár eltérő nagyságrendű a HLB-értékhez képest, hasonlóan a magas H/L szám is azt mutatja, hogy a felületaktív anyag hidrofil tulajdonságú. A számolás értelmében a zsírsavcsoport karboxilcsoportjának nem számolnak hidrofil értéket, például az azonos számú etilén-oxid egységet tartalmazó sztearinsav-poliglikol-észterének és a sztearil-alkohol polioxi-etilén származékának azonos lesz a HLB-értéke. Ez viszont ellentétes *Griffin* eredményeivel [50].

Davies közvetlenül a felületaktív anyagok kémiai szerkezetéből kiindulva az egyes funkciós csoportokhoz és a tenzidek molekulárisrészeihez rendelt számokat, ahol a hidrofil részek pozitív, míg a lipofil részek negatív előjelet kaptak. *Griffin* számolásához hasonlóan ez a módszer is csak korlátozottan alkalmazható [51]:

$$\text{HLB} = \sum(\text{hidrofil csop. száma}) - n(\text{CH}_2 \text{ csop. szám}) + 7 \quad (7)$$

ahol n = az emulgens CH_2 -csoportjainak száma.

Davies összefüggést állapított meg a HLB és az emulziók koaleszcenciája között. A HLB-t additív és konstitutív tulajdonságként értelmezte és átdolgozta a *Griffin*-féle HLB-skálát. A két skála lényegesen eltért egymástól. A különbségeket *Schott* foglalta össze közleményében [52].

Egyszerűen használhatóak az Imperial Chemical Industries (ICI Americas Inc., USA) által megadott képletek [54]:

$$A = 100 \frac{x - \text{HLB}_B}{\text{HLB}_A - \text{HLB}_B} \quad (8a)$$

$$B = 100 - A \quad (8b)$$

ahol A = a magasabb HLB-értékű anyag tömegaránya %-ban, B = alacsonyabb HLB-értékű anyag tömegaránya %-ban, $\text{HLB}_{A,B}$ = a megfelelő HLB-értékek és x = a kívánt HLB-érték.

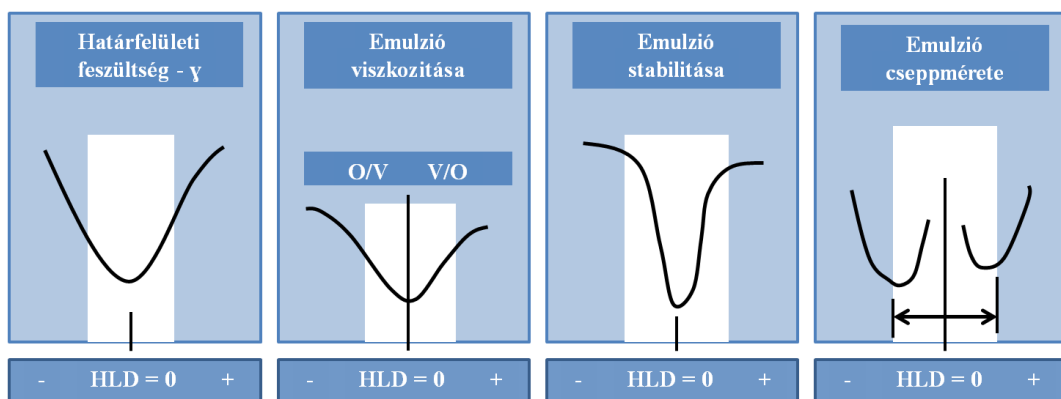
A további számítási módszereket az V. táblázatban foglaltam össze.

V. táblázat HLB-érték meghatározás különböző számítások révén

Év	Irodalom	Módszer/Összefüggés
1954	<i>Griffin</i> [12]	emulgens kémiai szerkezete alapján
1956	<i>Moore és Bell</i> [50]	hidrofil/lipofil szám (H/L)
1957	<i>Davies</i> [51]	funkciós csoport számok
1961	<i>Chun és Martin</i> [18]	20-nál több etilén-oxidot tartalmazó felületaktív anyagok esetén alkalmazható H/L és HLB összefüggés
1978	<i>Little</i> [53]	δ (oldhatósági paraméter) és anionos és nemionos felületaktív anyag HLB-értéke
1980	<i>ICI Americas Inc.</i> [54]	összeadhatóság
1989	<i>Graciaa és mtsai</i> [6]	az emulziós rendszer HLB-értéke (HLB_s) mellett figyelembe veszi az emulgens megoszlását a határfelületen (HLB_i), illetve elkülönült oldódását a fázisokban
2008	<i>Pasquali és mtsai</i> [55]	<i>Griffin</i> -féle összefüggések képletes levezetése
2009	<i>Pasquali és mtsai</i> [56]	olajok oldhatósági paramétere és dielektromos állandó és HLB pontos kidolgozása
2010	<i>Pasquali és mtsai</i> [57]	további egyenletek polioxietilén-észterek HLB-értékének meghatározására a kiindulási anyagoktól (zsírsavak, polietilén-glikol) kezdve egészen a végtermépig (felületaktív anyag)
2013	<i>Pasquali és Helguera</i> [58]	polioxietilén zsírsav észterek „igazi” HLB-értéke

1.3. A hidrofil-lipofil deviáció (HLD)

A HLD-elmélet megalkotása *Salager* és munkatársai nevéhez fűződik, jelentése hidrofil-lipofil deviáció [59]. Termodinamikai szempontból nézve meghatározza a felületaktív anyag olajos fázisból vizes fázisba történő átvitelekor a szabadenergia változást. A hidrofil-lipofil deviáció értéke egy dimenzió nélküli szám, amely azt mutatja meg, hogy a felületaktív anyagnak melyik fázishoz nagyobb az affinitása. A $HLD = 0$ érték esetében beszélhetünk az ún. optimális formulációról, amelynél a felületaktív anyag mind az olajos, mind pedig a vizes fázishoz ugyanakkora affinitással rendelkezik. A HLD-elmélet leírja, hogy a fizikokémiai formulálás során, például ha hidrofílről ($HLD < 0$) lipofilre ($HLD > 0$) változnak a körülmények, az emulzió fázis inverziója következik be és O/V-ről V/O-ra változik a típusa. A határfelületi feszültség és az emulzió tulajdonságai a 2. ábra szerint fognak változni [60].



2. ábra Határfelületi feszültség és emulziók tulajdonságainak vizsgálata
HLD = 0 értéknél [60 alapján]

A HLD-érték hasznos eszköz a formulálási tényezők relatív hatásának mennyiségi összehasonlításához, az anyagok (pl. olajok, felületaktív anyagok, alkoholok) rendszerezéséhez, valamint meghatározott tulajdonságú emulziók és mikroemulziók formulálásához [61, 62].

1.4. Emulgensek

Az emulgensek jelentős szerepet töltenek be a gyógyszer technológiai formulálás során. Így a gyártás folyamán a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező emulgeálószer kiválasztása rendkívül fontos. A felületaktív anyagok feladata elsősorban a megfelelő stabilitás biztosítása, akár az előállítás, akár a készítmény rövid vagy hosszú távú kontrollálni kívánt tárolása során. A gyakorlatban az emulgens vegyületeket inkább kombinációban használják. Egy egyszerűbb osztályozási rendszer az emulgenseket alapvetően három nagyobb csoportba sorolja [50]:

1. felületaktív anyagok (szintetikus vegyületek),
2. természetesen előforduló makromolekulás anyagok és
3. finom szemcsés anyagok.

Az osztályozás önkényes, hiszen például néhány természetes vegyület is felületaktív tulajdonságú.

A két egymással nem elegyedő fázisok határfelületén fellépő jelenséget *határfelületi feszültségnek* nevezzük. Az emulgensek jelentősége abban rejlik, hogy a különböző határfelületeken kialakuló határfelületi feszültséget lecsökkentik. Azt a munkát, amely az új felület kialakításához, vagyis a cseppek diszpergálásához szükséges a következő képlettel határozhatjuk meg:

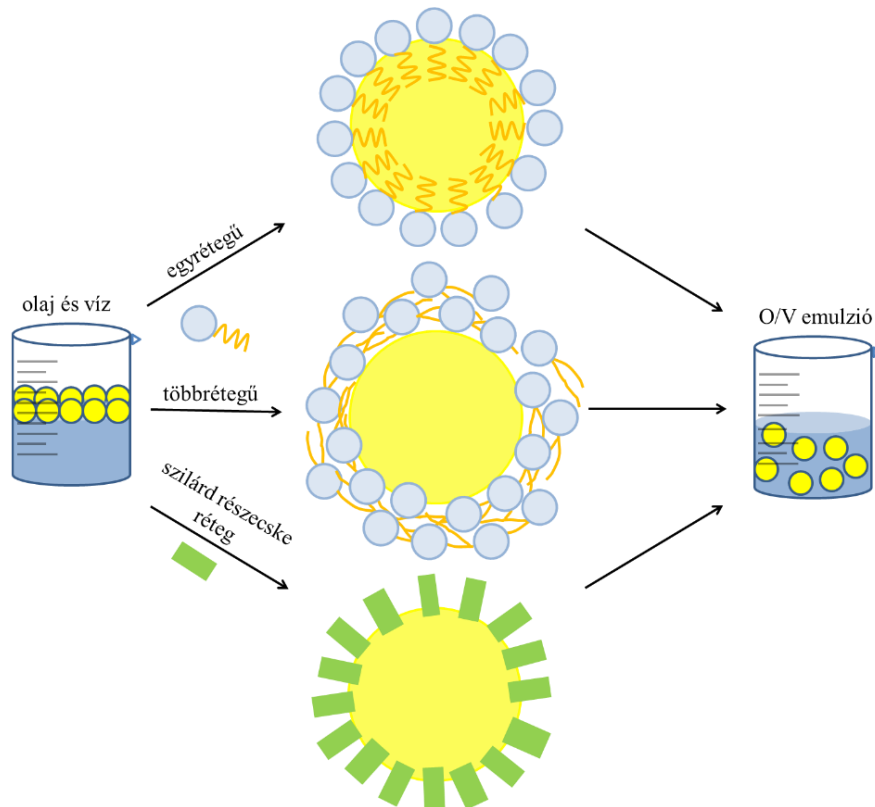
$$W = \gamma_{12} \Delta A \quad (7)$$

ahol W a munka (J), γ_{12} a határfelületi feszültség (N/m) és ΔA a határfelület növekedése (m^2).

Az emulgeálás során minél nagyobb a határfelületi feszültség, minél több folyadékot kell diszpergálni és minél finomabb diszperz fázist szeretnénk, annál nagyobb az elvégzéshez szükséges munka [63].

A két fázis közötti határfelületen kialakított adszorpciós réteg szempontjából az emulgensek háromféleképpen viselkedhetnek (3. ábra) [10]:

- monomolekuláris (pl. felületaktív anyagok, lecitin, koleszterin),
- multimolekuláris (pl. zselatin) vagy
- szilárd részecske (pl. bentonit) filmréteget alkothatnak.



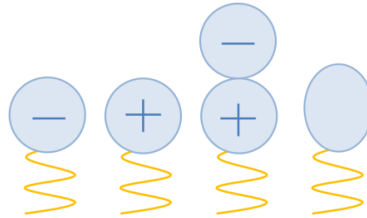
3. ábra Emulgensek hatásmód szerinti elhelyezkedése O/V emulzióban az olaj víz határfelületen

A kialakult monomolekuláris réteg szerkezete az anyagi minőségtől függően lehet: rugalmas, tömör vagy gyenge kölcsönhatású. Az ionos felületaktív anyagok esetében a cseppek körül elektromos kettősréteg is kialakul, amely tovább növeli az állandóságot. A multimolekuláris, azaz többrétegű viszkoelasztikus réteg kialakulása során a határfelületi feszültség ugyan nem csökken, de a létrejövő háromdimenziós váz megvédi a cseppeket egyrészt szterikus gátat képezve közöttük, másrészt megnövelve a rendszer viszkozitását. Szintén a cseppek összefolyását akadályozzák meg az egyes cseppek körül kialakuló rugalmas, koherens szilárd részecske rétegek [4].

1.4.1. Felületaktív anyagok

A gyógyszer technológia számos felületaktív anyagot alkalmaz segédanyagként. A molekulán belüli hidofil csoport töltésétől függően további alcsoportokat különböztetünk meg (4. ábra):

- anionos,
- kationos,
- amfoter és
- nemionos felületaktív anyagok.

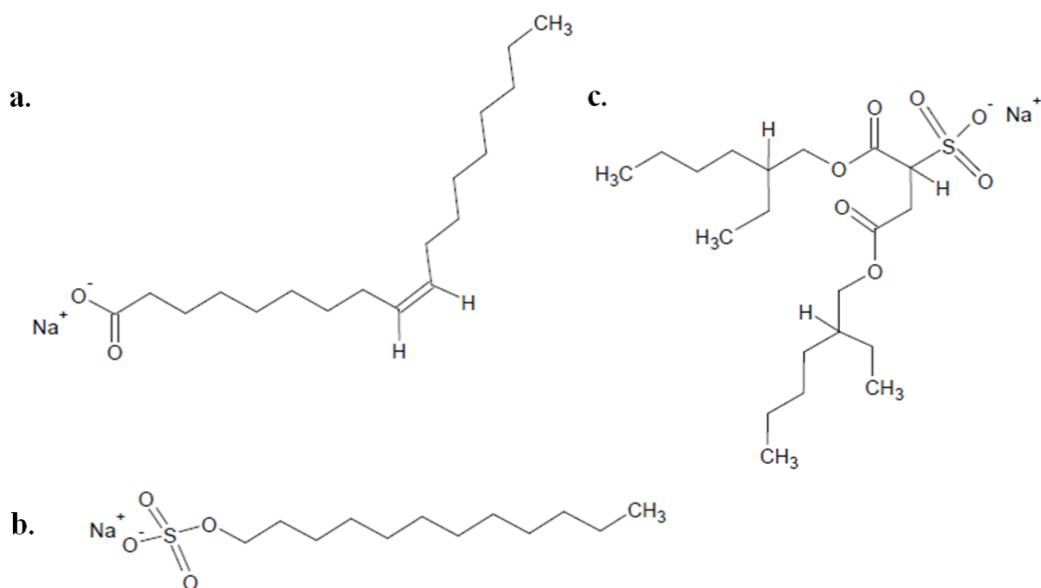


4. ábra Felületaktív anyagok a hidrofíl csoport töltésétől függően anionos, kationos, amfoter és nemionos tulajdonságúak lehetnek

Általánosságban elmondható, hogy a felületaktív anyagok terápiás felhasználását csökkenti a toxicitásuk (hemolitikus aktivitás), bőr- és gasztrointesztinális traktus irritáló tulajdonságuk. Közülük a legtoxikusabbak a kationos csoport tagjai.

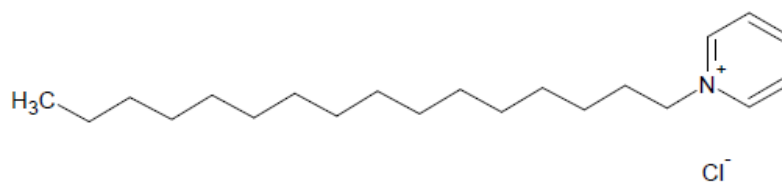
Az *anionos vegyületek* esetében a felületaktív anyagok negatív töltést hordoznak. A csoport legismertebb tagjai a szappanok. A negatív töltést többnyire kálium, nátrium vagy ammónium ionok ellensúlyozzák. Ezeknek laurin- vagy olajsavval alkotott sóik (alkáliszappanok) vízben jól oldó O/V emulgenseket eredményeznek. Kellemetlen ízük és gasztrointesztinális traktus irritáló hatásuk miatt elsősorban külső használatuk elterjedt. Alkalmazásukat tovább korlátozza, hogy vizes oldatuk csak pH=10 felett működőképes, mivel alacsonyabb pH-n kicsapódnak és alacsony vízdékonyságú zsírsav képződik, amely hatástalan. Többértékű kationos vegyületekkel inkompatibilisek. A zsírsavak kalciummal, magnéziummal vagy alumíniummal vízben rosszul oldódó sókat ún. fémszappanokat képeznek, melyek inkább V/O emulgensek. Az alkáliszappanokhoz hasonlóan elsősorban külsőleges készítmények összetevői. Harmadik csoportjuk a zsírsavaknak a szerves amin sói az aminoszappanok, mint például a trietanolamin-sztearát. Szintén inkább külsőlegesen készítményekben O/V emulgensek. Kevésbé irritálók és kevésbé alkalikusak (egészen pH=8-ig hatásosak), mint az alkáliszappanok. Savakkal és nagy koncentrációjú elektrolittartalommal összeférhetetlenek. Az anionos csoport további tagjait megkapjuk, amennyiben a szappanok karbonsav fejét szulfátra vagy szulfonátra cseréljük. Előbbi csoport a zsíralkohol-szulfátok (zsíralkoholok semlegesített

kénsav észterei) jelentős gyógyszer technológiai felületaktív anyagokat tartalmaz. Legismertebb képviselőjük a nátrium-lauril-szulfát (SLS). Az anionos csoport harmadik csoportjába tartoznak a szulfonátok. Szerkezeti felépítésüket tekintve a kénatom közvetlenül kapcsolódik a szénatomhoz, így kevésbé hidrolizálnak, mint a szulfátok. Detergensként használt legismertebb képviselőjük a nátrium-dioktil-szulfoszukcinát (5. ábra) [4,10].



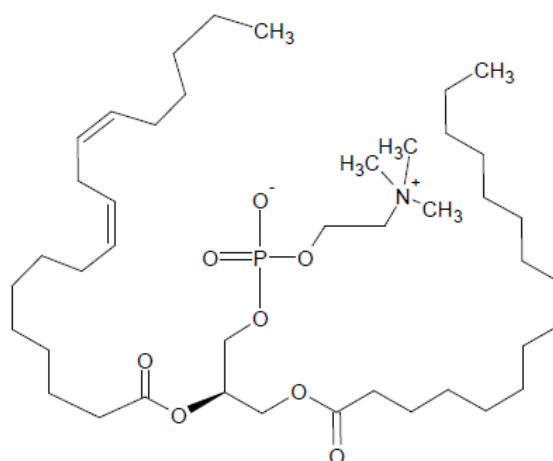
5. ábra Anionos felületaktív anyagok három csoportjának képviselői: nátrium-oleát (a), nátrium-lauril-szulfát (b) és dioktil-szulfoszukcinát-nátrium (c)

A *kationos csoport* tagjainak pozitív töltését leginkább a kvaterner ammónium alapú vegyületek adják (6. ábra). Elsősorban kis koncentrációban, felületi kezelés során, bőrgyógyászati készítményekben használják [66]. A pozitív töltésnek köszönhetően viszont baktericid tulajdonságúak, így gyakran fertőtlenítő hatású testápolókban, krémekben alkalmazzák őket. Az elkészített emulzió további előnye, hogy a normál bőr pH tartománya beleesik a belőlük készített emulziók pH-tartományába (pH=4-6). Azonban gyenge emulgensek, így legtöbbször egy másik stabilizáló emulgenssel (cetil-sztearil alkohol) együtt alkalmazzák. Többértékű anionokkal és anionos emulgensekkel inkompatibilisek, valamint magas pH-tartományban instabilak [4,10].



6. ábra Kationos felületaktív anyag: cetil-piridinium-klorid

A töltéssel rendelkező felületaktív anyagok harmadik csoportja a pozitív és negatív töltést is hordozó *amfoter vegyületek*. Legjellegzetesebb képviselőjük a lecitin (7. ábra), amelyet lévén természetes eredetű anyag az 1.4.2. fejezetben is bemutatok.

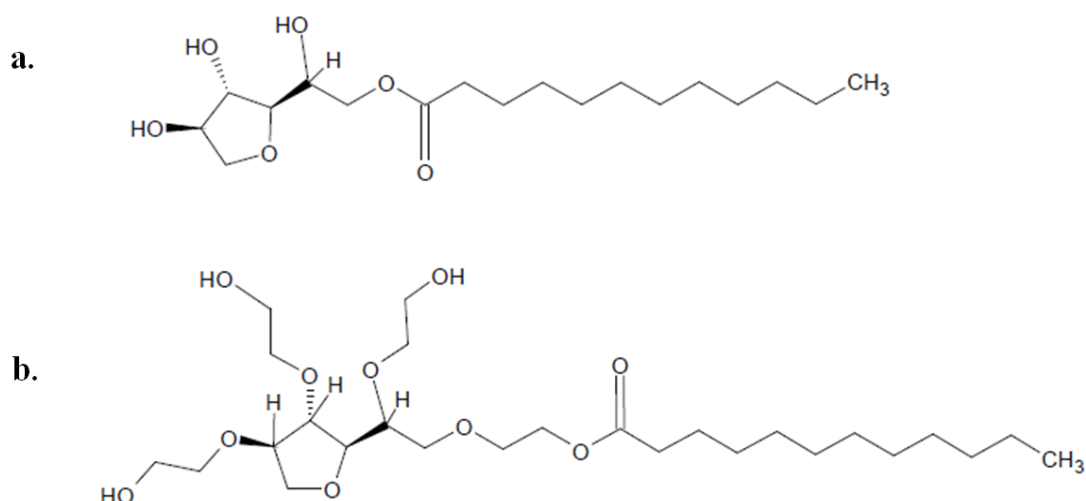


7. ábra Amfoter tulajdonságú természetes eredetű felületaktív anyag, a lecitin szerkezete

A leginkább elterjedt emulgencsoport tagjai a *nemionos felületaktív anyagok* (8. ábra). Nagy előnyük, hogy nem érzékenyek a pH változásra, az elektrolitok jelenlétére valamint kevésbé toxikusak és irritatívak. A csoporton belül egyaránt megtalálhatóak az O/V és V/O típusú emulgensek is. Leggyakoribb képviselőik:

- szorbitán-zsírészterek (Span[®], V/O emulgensek) és
- polietilén-glikol-szorbitán-zsírészterek (Tween[®], O/V emulgensek).

Általában az O/V és V/O tulajdonságú vegyületek keverékét szokták komplex emulgensként felhasználni a még jobb stabilitás érdekében [10]. A csoport további tagjait a VI. táblázatban mutatom be.



8. ábra Nemionos felületaktív anyagok: a szorbitán-laurát (Span[®] 20, a) és a PEG szorbitán monolaurát (Tween[®] 20, b) szerkezete

A VI. táblázatban a felületaktív anyagok egyes típusait és azok alcsoportjait foglaltam össze néhány példával és jellemző HLB-értkeikkel.

VI. táblázat Felületaktív anyagok csoportosítása példákkal és HLB-értkeikkel [10]

Típus	Alcsoport	Példa	HLB-érték
Anionos	szappanok	nátrium-oleát	18
	szulfátok	nátrium-lauril-szulfát	≈ 40
	szulfonátok	alkil-aril-szulfonát	11,7
Kationos	kvaterner ammónium sók	cetil-piridinium-klorid	26
Amfoter		lecitin	4-9
Nemionos	glicerín-észterek	Tegin [®] 515 (glicerín-sztearát)	3,8
	PEG-észterek	Myrj [™] 51 (PEG-sztearát)	16,0
	PEG-éterek	Brij [®] 35 (PEG-lauril-éter)	16,9
	szorbitán zsírsavészterek	Span [®] 20 (szorbitán-laurát)	8,6
	szorbitán zsírsavészterek és PEG éterei	Tween [®] 20 (PEG-szorbitán-laurát)	16,7
	polioxietilén és polioxipropilén kopolimerje	Poloxamer 188 (Pluronic [®] F-68)	29
	lanolin alkoholok és etoxilált lanolin alkoholok	Emulgator GL 60 (PEG pentaeritritészter-lanolin derivátum)	15

1.4.2. Természetes eredetű anyagok és származékaik

Számos emulgens származik természetes eredetű, növényi vagy állati forrásokból. Ilyen anyagok például az akácia, a zselatin, a lecitin és a koleszterin. Általában HLB-értékük nem pontosan ismert, eltekintve néhány kísérletesen meghatározott értéktől [64, 65]. Emulgeáló hatást ezek a természetes makromolekulás anyagok leginkább a diszperziós közeg viszkozitásának növelésével, valamint a diszpergált részecske cseppje körül kialakított burok révén fejtenek ki. Hátrányos tulajdonságuk, hogy hajlamosak a bomlásra, például a poliszacharidok a depolimerizációra vagy a szteroidok a hidrolízise, amely gyakran az emulgeáló hatás rovására megy. Továbbá a poliszacharid és a fehérje típusúak jó táptalajai a mikroorganizmusoknak, így az emulzió készítése során a tartósítószer alkalmazása elengedhetetlen. Előnyösebb tisztított (pl. lanolin) és félszintetikus (pl. metil-cellulóz) származékaikat előállítani, melyek általában stabilabbak, mint a kiindulási anyagok [10, 66]. A VII. táblázatban foglaltam össze a természetes eredetű emulgensek és származékaik főbb csoportjait példákkal.

VII. táblázat Természetes eredetű emulgensek és származékaik néhány csoportja példákkal [66]

Alcsoport	Példa	Emulzió típusa
szénhidrát származékok	akácia	O/V
	karragén	
	metil-cellulóz	
fehérje típusúak	zselatin	O/V
szterolok	lanolin	V/O
	koleszterin	
foszfolipidek	lecitin	O/V

Ezeket a származékokat a szakirodalom kiegészítő emulgeálószernek nevezi, mivel önmagukban nem tekinthetőek emulgenseknek és leginkább csak egyéb segédanyaggal együtt hatásosak. A leggyakrabban alkalmazott segédanyagok a cetil-alkohol, a glicerin-monosztearát, a metil-cellulóz, a nátrium-karboximetil-cellulóz és a sztearinsav. Elsősorban O/V típusú kenőcsök viszkozitásának növelésére és stabilizálására használják őket [10].

1.4.3. Finomeloszlású szilárd anyagok

Egyes anyagok ún. fémek bázikus sói, szilícium-dioxid, szénpor vagy különböző agyagok (pl. bentonit) finom diszperziója szintén képes stabilizálni az egyes rendszereket. Az elkészített emulzió ugyan durva szemcséjű, de tekintélyes stabilitással bír, köszönhetően a finom por szemcséinek. Alkalmazásuk során fontos, hogy kisebbek legyenek az emulgeált részecskénél. A folyadékcseppek felületéhez kötődnek, amellyel sztérikus gátat képezve megakadályozzák a cseppek koaleszcenciáját. Az emulzió típusát leginkább a szilárd részecskék olaj vagy víz nedvesedése határozza meg [10, 50]. Az O/V emulziók olajcseppjeinek felületén adszorbeálódó szilárd örleményekről elsőként 1907-ben *Pickering* publikált, így a szilárd örleményekkel stabilizált emulziókat *Pickering-emulzióknak* nevezzük. Alkalmazásuk előnye, hogy elkerülhetőek a felületaktív anyagok korábban már említett káros hatásai. 2013-ban *Chevalier* és *Bolzinger* áttekintő közleményben foglalták össze a fontosabb ismerveket [67].

1.5. Diszperz rendszerek

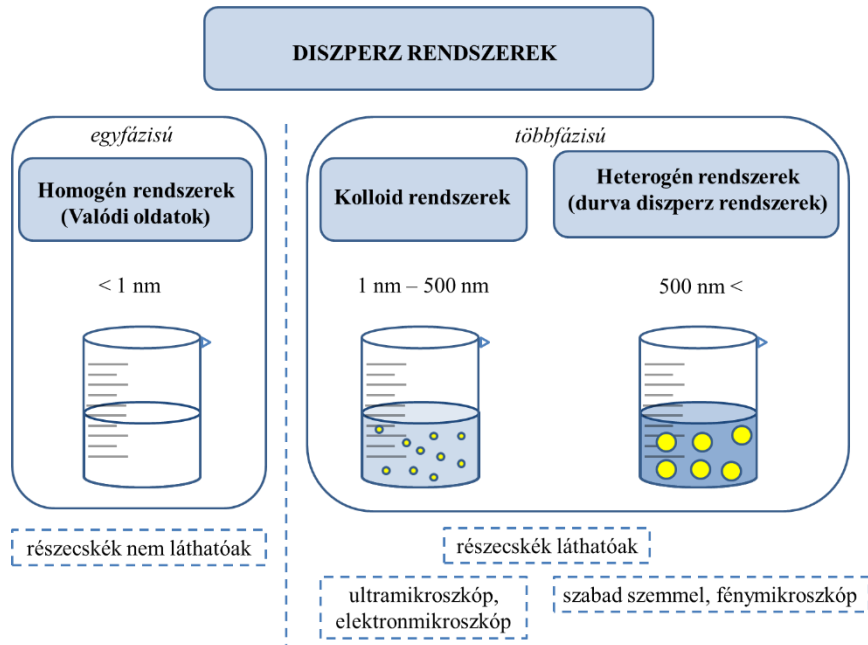
A diszperz rendszerek olyan két vagy többkomponensű rendszerek, amelyekben a diszperziós fázis részecskéi egyenletesen oszlanak el a diszperziós közegben. Csoportosíthatjuk a diszpergált részecskék és a diszperziós közeg halmazállapota (gáz, folyadék vagy szilárd) szerint. A teljesség igénye nélkül két típust szeretnék ezek közül megemlíteni: az emulziókat és a szuszpenziókat.

Ha folyadékban folyadékot diszpergálunk *emulziót* kapunk. Az emulziós rendszerek az 1.6. fejezetben kerülnek részletesen bemutatásra.

A folyadékban eloszlott szilárd részecskéket tartalmazó rendszerek a *szuszpenziók*. A Ph.Hg.VII. meghatározása szerint: „A szuszpenzió - mint gyógyszerforma - bevételre vagy külső használatra szánt folyékony gyógyszerkészítmény, amelyben a szilárd fázis a folyékony diszperziós közegben egyenletes eloszlásban lebeg, illetve lesüllyedés után rediszpergálható” [68]. Manapság elterjedtek a száraz szuszpenziók, amelyeket ugyanúgy a szuszpenziókhöz sorolunk. Tulajdonképpen abban különböznek a szuszpenzióktól, hogy a diszperziós közeget csak később, felhasználás előtt adják hozzá. Ebben az esetben a *száraz szuszpenzió* csak magát a hatóanyagok és a segédanyagok keverékét tartalmazza.

Előnye, hogy a hatóanyag nem vagy alig ülepedik, így előnyös stabilitási tulajdonságokra tehet szert a hagyományos szuszpenziókkal szemben [4].

A részecskék mérete alapján megkülönböztetünk homogén, kolloid és heterogén diszperz rendszereket (9. ábra).



9. ábra Diszperz rendszerek csoportosítása a diszpergált részecskék mérete szerint

Az elmúlt évtizedekben egyre inkább előtérbe kerültek a kolloid méretű gyógyszerhordozó rendszerek. A gyógyszer szervezetbe juttatása nagyban függ attól, hogy milyen mérettartományba esik a hatóanyag és hordozórendszere. Nem utolsósorban kedvező méretük miatt a sejtekbe való jutásuk is sokkal előnyösebb más rendszerekéhez képest.

1.6. Emulziós rendszerek

Az emulziók általában két egymással nem vagy csak korlátozottan elegyedő folyadékot tartalmaznak, amelyben az egyik folyadékban a másik folyadék cseppjei diszpergálva vannak. A Ph.Hg.VII. meghatározása szerint az emulzió: „bevételre vagy külső használatra szánt, egymással nem elegyedő fázisokból álló folyékony gyógyszerkészítmény, amelyben az egyik fázis a másikban tartósan diszpergált” [68].

1.6.1. Emulziók típusai

Tiszta folyadékpárokból még nem lehet megfelelő stabilitású emulziót készíteni, szükséges az emulgensek használata (1.4. fejezet). Így a stabil emulzióknak tartalmaznia kell legalább három összetevőt: a diszpergált fázis részecskéit (diszperz vagy belső fázis), a diszperziós közeget (folytonos vagy külső fázis) és az emulgeáló segédanyagot vagy segédanyagok keverékét. A diszperziós közeg típusától függően megkülönböztetünk olaj a vízben (O/V) és víz az olajban (V/O) típusú egyszerű emulziós rendszereket. Az alkalmazott emulgens típusa, valamint a két fázis egymáshoz viszonyított aránya elsősorban attól függ, hogy az olaj vagy a víz a külső fázis. Az emulziók a diszperziós résszel megegyező tulajdonságú közeggel korlátlanul elegyíthetők. Az O/V típusú emulziók általában belsőleges használatúak, míg a V/O típusúak külsőleges készítmények (pl. kenőcsök) gyakori összetevői [10, 50].

A két határfelülettel rendelkező ún. emulzió az emulzióban rendszereket összetett emulzióknak nevezzük, amelyek a módosított hatóanyagleadás szempontjából nagy jelentőséggel bírnak. Ezekben az emulziókban három fázis van jelen, gyakorlatilag a diszperz részben a diszperzióközeg részecskéi vannak emulgeálva [4]. A hatóanyag a legbelső fázisból, két fázison keresztül kell a külső fázist elérnie [10]. Két típusukat különböztetjük meg: a V/O/V és az O/V/O rendszereket.

A szakirodalomban megtalálhatóak az ún. víz a vízben (V/V) és olaj az olajban (O/O) típusú emulziók is. Általában az olajfázis vízzel nem elegyedő lipofil (apoláris) folyadékot jelent például benzol, míg a vízfázis valamilyen hidrofil jellegű folyadék például etanol vagy glicerin [4]. A V/V emulziókhoz sorolhatjuk a hidrogél gyöngyök vizes diszperzióit, a liposzómákat vagy például a vizes polimer mikrokapszulákat. Meghatározásuk szerint többkomponensű többfázisú rendszerek, amelyekben vízcseppeket diszpergálnak vízfázisban. Habár megjelenésükben hasonlítanak az O/V vagy V/O emulziókra, dinamikus viselkedésük sokkal összetettebb [69]. Két egymással nem elegyedő, de nem vizes fázisok esetén kapjuk az ún. vízmentes vagy O/O típusú emulziókat. Ebben az esetben olajcseppeket diszpergálnak nem vizes közegben. Porózus anyagok előállítására lehetnek alkalmasak, illetve olyan gyógyszereknél használhatjuk, ahol a víz jelenléte nem kívánatos [70].

1.6.2. Emulziós rendszerek előállítása

Az emulziós rendszerek előállítására a gyakorlatban kétféle módszer terjedt el: a kondenzálás és a diszpergálás. Előbbi során, például magas hőmérsékleten telített oldatból lehűlés révén a belső fázis kondenzáltatásával képződik az emulzió. Diszpergálás alatt a belső fázis diszpergálását és elosztatását értjük a külső fázisban.

Az alkalmazott technológia, eszköz megválasztása nagymértékben függ az emulzió típusától, valamint annak megkívánt tulajdonságaitól, mint például a jellemző cseppméreteloszlástól. Stabil emulzió előállítására megfelelően nagy energia felhasználására van szükség. A befektetett energia típusa alapján használhatunk mechanikai, szónikus, elektromos, termikus és kémiai energiát [71]. Másrészt az energia nagysága szerint megkülönböztetünk alacsony, közepes és nagy energiájú módszereket [72]. Az alacsony energiájú módszerek úgy, mint a spontán emulzióképződés vagy a fázis inverziós eljárások leginkább az emulgens-olaj-víz rendszerekben spontán keletkező kis olajcseppek képződésén alapulnak, amely például a hőmérséklet (PIT-módszer) megváltozásával idézhető elő [73]. Közepes és nagy energia közlésére egyszerű keverőt (alacsony-közepes energia), nagysebességű keverőt, mint Ultra-Turrax[®] (közepes energia), nagynyomású homogenizátort, kolloidmalmot (nagy energia) vagy ultrahang generátort (közepes-nagy energia) használhatunk. Az emulgeálás lehet folyamatos vagy szakaszos [72].

1.6.3. Emulziós rendszerek csoportosítása

Felépítésüket tekintve az emulziós rendszerek nagyon hasonlóak (vizes fázis, olajos fázis és emulgensek), azonban különböző fizikai kémiai tulajdonságokkal (cseppméret, keletkezési mód és komponenseik száma) és termodinamikai stabilitással rendelkeznek. E felosztás alapján a szakirodalom az alábbi emulziós rendszereket említi:

- makro- (hagyományos),
- mikro- és
- nanoemulziók.

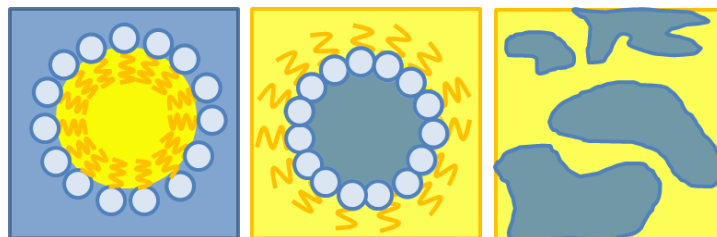
A mikro- és nanoemulziók között nagyon sok szerkezeti hasonlóság van, ugyanakkor jelentős különbségek is. Az őket felépítő komponensek hasonlóak, arányaik viszont eltérőek. Tipikusan nagyobb felületaktív anyag és olaj koncentráció szükséges a mikroemulziókhoz, mint a nanoemulziókhoz.

Az emulziós rendszerek méretének meghatározása a szakirodalomban nem egyértelmű. Sokszor a félreértés oka, hogy a szerzők nem részletezik, hogy az általuk használt átlagos részecskeméret alatt a részecske sugarát vagy az átmérőjét értik [73]. Általában 500 nm feletti részecskék alkotják a makroemulziókat, míg a nanoemulziók és a mikroemulziók részecskéinek átmérője kb. 250-300 nm alatti [74]. A megkülönböztetés alapjául vehetjük bizonyos paraméterek megváltozását úgymint: optikai tulajdonságok, gravitációs stabilitás vagy biohasznosíthatóság [73].

A *makroemulziók* a hagyományos értelemben vett emulziók, heterogén durva diszperz rendszerek, amelyek általában tejszerű, zavaros megjelenésűek. Termodinamikai szempontból instabilak, így gyakori a fázisok szétválása. Csupán kinetikai stabilitással rendelkeznek.

A *mikroemulziók* termodinamikailag és kinetikailag is stabilak, amelyek minimum négy összetevőből épülnek fel: tenzid, kotenzid, víz és olaj. Az 1940-es években *Hoar* és *Schulman* mutatták be először a mikroemulzió koncepciót. Tiszta, egyfázisú oldatot állítottak elő tejes emulzió hexanollal történő titrálása során. *Schulman* és munkatársai csak jóval később, 1959-ben alkották meg a rendszerre a mikroemulzió kifejezést [75].

Danielsson és *Lindman* megfogalmazása szerint a mikroemulziók vizet, olajat és amfifil anyagot tartalmazó egyszerű, optikailag izotróp és termodinamikailag stabil rendszerek [76]. A mikroemulziók tehát ellentétben a hagyományos emulziókkal tiszta, áttetsző megjelenésű rendszerek, melyeket felépítő részecskék átmérője gyakran kisebb, mint 100 nm. Mivel termodinamikai szempontból stabilak így spontán, külső energia befektetése nélkül is képződhetnek. Az O/V és V/O szerkezetek mellett létezik egy harmadik ún. bikontinuus forma is (10. ábra). Ebben az esetben az olaj- és vízfázisok nem különülnek el és a diszpergált részecskék nem alkotnak gömb alakot, hanem aszimmetrikusak [75].



10. ábra Az O/V, a V/O és a bikontinuus mikroemulziók szerkezetei [75 alapján]

A mikroemulziók előnyös tulajdonságaik miatt jelentős szerepet töltenek be a hagyományos emulziókkal szemben [77] a vízben rosszul oldódó, hidrofób hatóanyagok parenterális [78], szemészeti [79] és transzdermális [80] szállításában, ezáltal a biohasznosíthatóságuk növelésében [81].

A makroemulziókhoz hasonlóan a *nanoemulziók* is termodinamikailag instabil rendszerek. Alapvető különbség azonban, hogy a cseppméretük jóval kisebb, nanométeres mérettartományba esik. A kisebb cseppméretnek köszönhetően ellenállóbbak a gravitációval szemben, kevésbé ülepednek. Így relatív nagyobb kinetikai stabilitással rendelkeznek, mint a hagyományos emulziók és bár teljesen nem, de részben elkerülhetők a különböző demulgeációs folyamatok. Mivel termodinamikailag instabilak előállításukhoz valamilyen külső energia befektetése szükséges. Használhatunk nagy energia közlésére alkalmas eszközöket, mint homogenizátorokat (nagy nyomású homogenizátor), de alacsony energiájú módszerekkel is előállíthatunk nanoemulziókat. Kedvező méretükből kifolyólag alkalmas hatóanyag hordozó rendszerek lehetnek ugyancsak a rosszul oldódó hatóanyagok számára, akár az inhalációs terápiában [82], akár parenterális lipid nanoemulzióként [83].

1.6.4. Emulziók stabilitása

Általában ahhoz, hogy egy folyadékban egy másik folyadék cseppjeit diszpergálhassuk energia befektetésre van szükség, amely során a rendszer szabadenergiája megnövekszik. A rendszer ettől a szabadenergia többlettől azáltal próbál megszabadulni, hogy a két folyadék cseppjei újra egyesülnek. Míg a diszpergált cseppek nagy fajlagos felülettel rendelkeznek, úgy az összeolvadást követően csökken a felületük, ezáltal a rendszer összes szabadenergiája is. A megfelelő emulgens alkalmazásával elősegíthetjük az emulzió megmaradását a határfelületek között fellépő határfelületi feszültség csökkentése

által [10]. Általánosságban elmondható, hogy az emulziós rendszerek stabilitása alatt kinetikai (fizikai), kémiai és mikrobiológiai állandóságot értünk [4].

1.6.4.1. Kinetikai állandóság

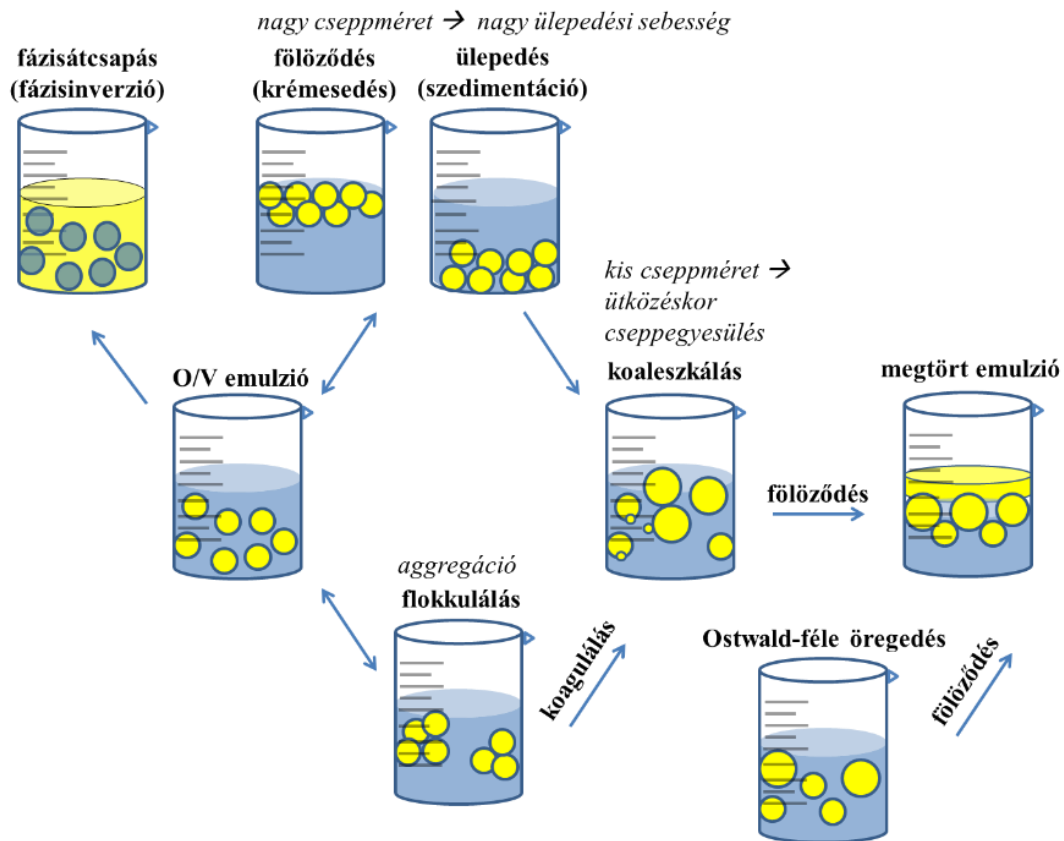
A kinetikai állandóságot alapvetően két tényező határozza meg:

- a diszperzitásfok állandósága (aggregatív állandóság) és
- a koaleszcencia állandóság (cseppállandóság, melyet az adszorpciós réteg szerkezeti tulajdonságai határoznak meg).

A diszperzitásfok csökkenésének változása a koagulálás, amelynek két típusa ismert: a diszkontinuus (aggregálás) és a kontinuus koagulálás. Előbbi esetén a külső erők (ortokinetikus), valamint a nem irányított (perikinetikus) ütközések koagulálását értjük. A koaleszcencia állandósága ideális esetben a részecskék ülepedési sebességétől és hőmozgásától függ. A kicsi, gömb alakú részecskék ülepedését a *Stokes*-egyenlet alapján a cseppmérete, a diszpergált fázis és a diszperziós közeg sűrűségkülönbsége, valamint a közeg viszkozitása határozza meg:

$$v = \frac{2r^2\Delta\rho}{9\eta}g \quad (8)$$

ahol v az ülepedési sebesség, r a részecske sugara, $\Delta\rho$ a részecske és a közeg sűrűségkülönbsége, η a közeg viszkozitása, g a nehézségi vagy centrifugális gyorsulás [4, 10]. Az emulziók megszűnése lehet reverzibilis és irreverzibilis folyamat eredménye is. Ezeket a változásokat a 11. ábrán foglaltam össze.



11. ábra Az emulziós rendszerek megszűnésének folyamatai

A fázis inverzió vagy fázisok átcsapása során a külső és belső fázis kicserélődik. Ez azt jelenti, hogy idővel vagy a feltételek megváltozásával (pl. elektrolit hozzáadásával vagy a fázisarányok módosításával) az O/V emulzióból V/O emulzió lesz. A többszörösen összetett emulziós rendszerek előállítása során a fázis inverzió gyakran egy átmeneti állapot [10].

Shinoda és munkatársai megfigyelték, hogy polietilén-oxid típusú nemionos felületaktív anyagok oldhatósága a hőmérséklet függvényében megváltozik: alacsony hőmérsékleten O/V emulzió, míg magasabb hőmérsékleten V/O emulzió keletkezett. A folyamat során, tehát melegítés hatására O/V emulzióból megfelelő hőmérsékleten V/O emulzió lett. Az inverzió oka, hogy a két fázis közötti határfelületi feszültség minimumot ért el. Ezt a kritikus értéket, amelynél az emulgens hidofil és lipofil jellege kiegyenlítődik, fázis inverziós hőmérsékletnek (PIT) nevezték. Minél magasabb a fázis inverziós hőmérséklet, annál stabilabb emulziót kapunk. A nemionos felületaktív anyagok HLB-értéke tehát változik a hőmérséklettel és amennyiben ezek a tulajdonságok egyensúlyba kerülnek, bekövetkezik a fázis inverzió [84, 85].

Bizonyos esetekben a PIT (HLB-hőmérséklet) és a *Griffin* által meghatározott HLB-értékeket összehasonlítva azt találták, hogy közel lineáris kapcsolat van közöttük [26].

Gravitáció vagy centrifugálás következtében az emulzió fölöződik vagy ülepedik. Ez annak köszönhető, hogy a rendszerben ezek az erők meghaladják a cseppek termikus mozgását (*Brown*-mozgás) és koncentráció gradiens alakul ki. Így a nagyobb cseppek gyorsabban mozognak és a sűrűségüktől függően az edény tetején vagy alján gyűlnek össze.

A flokkulálás, az elsődleges cseppméret megváltozása nélkül, a cseppek nagyobb egységekbe csoportosulását eredményezi. Ez azt jelenti, hogy a részecskék között már vonzóerők hatnak, míg az adszorpciós réteg még megmarad.

A koaleszcencia tulajdonképpen az egymáshoz közel került kettő vagy akár több csepp összeolvadását, ezáltal nagyobb cseppek létrejöttét jelentő folyamat. Hajtóereje a felületi fluktuáció, amelynek eredményeként a cseppek közötti van der Waals erők olyan erősek, hogy megakadályozzák a részecskék szétválását. A folyadékfilm rétegek elvékonyodnak, melynek eredményeként a cseppek összefolynak.

Azokban a rendszerekben, ahol a folyadékfázisok kis mértékben oldódnak egymásban, az ún. *Ostwald*-féle részecskedurvulás mehet végbe. Az emulziókat gyakran polidiszperzitás jellemzi. A kisebb cseppeknek nagyobb az oldhatósága a nagyobb cseppekhez viszonyítva, így idővel a kisebb cseppek eltűnnek, molekuláik beoldódnak a diszperz fázisba és a nagyobb cseppek felületére rakódnak. Ez a változás a cseppméreteloszlás növekedésében nyilvánul meg.

A demulgeálási folyamatok egymástól nem teljesen függetlenek, egymást befolyásolják. Például a koaleszcencia és az *Ostwald*-féle öregedés során keletkező nagyobb cseppek felerősítik a krémesedést. Ugyanakkor a gyakorlatban a fölöződés, a flokkuláció és az *Ostwald*-féle részecskedurvulás egyidejűleg is végbe mehetnek, vagy más sorrendben követhetik a koaleszcenciát [66].

1.6.4.2. Kémiai és mikrobiológiai állandóság

Különböző kémiai (hidrolízis, átésztereződés), valamint fizikai változásokat idézhetnek elő az emulzió egyes komponensei (pl. illatanyagok), azok szennyeződése (pl. sav) vagy akár a külső tényezők (pl. levegő oxigén tartalma).

Az emulziók lévén víztartalmú készítmények jó táptalajai a mikroorganizmusoknak. Az egyes baktériumok, gombák viszont nemcsak fertőzést okozhatnak, hanem az emulziós állapot megszűnését is. Így a rendszer stabilitásának szempontjából a mikrobiológiai állandóság is fontos [4].

1.7. Száraz emulziós gyógyszerhordozó rendszerek

Az emulziós rendszerek a méretcsökkentés fejlődése révén (mikro- és nanoemulziók) továbbra is jelentős szerepet töltenek be, mint gyógyszerhordozó rendszerek, hiszen a hatóanyagok nagy része rossz vízdékonyságú, így az olajos fázisban történő oldással növelhető ezeknek a hatóanyagoknak a biohasznosíthatósága, valamint a beteg-együttműködés. A végső, pontos adagolású hordozórendszer kialakítása nehéz, mivel némely esetben a termodinamikai instabilitás, mikrobiológiai veszély és a nagy terjedelemben problémát okozhat. Ahhoz, hogy a rendszerben lévő összetevőket megvédjük, a felhasználásig megfelelő körülményeket kell biztosítanunk a hordozó számára. Emulziókból a nedvesség eltávolításával száraz rendszerek alakíthatók ki, így ezek a nehézségek megoldhatók, mivel az emulzió csak a száraz forma visszaoldását követően alakul ki.

1.7.1. A száraz emulzió

A szakirodalom száraz emulzióknak tehát azokat a rendszereket nevezi, amelyek eredetileg ugyan emulziók, de a gyártási folyamat során víztartalmuk jelentős részét eltávolítják. Ezáltal a különböző stabilitási és mikrobiológiai problémák elkerülhetők, az emulzió száraz formában könnyen kezelhetővé válik. Már 1930-ban *Weichherz* és *Schröder* paraffinolaj és csukamájolaj szárazemulziókat állítottak elő. A nedvességet porlasztva szárítással vagy 4 órás vákuum szárítószekrényben történő szárítással távolították el. Bár

ezek a rendszerek még nem olyan részletesen kerültek kidolgozásra, de jelentőségük már ekkor megmutatkozott [86, 87].

1968-ban *Lladser* és munkatársai O/V emulzió víztartalmát elsőként liofilizálással távolították el [88].

Az 1980-as években *Farah* és munkatársai a száraz emulziókat, mint lehetséges nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerhordozókat mutatták be [89]. Később bevezették a száraz adszorbeált emulzió fogalmát, amelynek előállítás során a V/O típusú emulziók víztartalmát először hidrofil szilikával szívták fel, majd hidrofób szilikát adtak a rendszerhez, hogy stabil és szilárd porladó végterméket kapjanak. In vitro vizsgálatok alapján megállapították, hogy ezek a hordozók alkalmasak lehetnek nyújtott hatóanyagleadású rendszernek. A modellhatóanyagok ekkor még vízben jól oldódó vegyületek voltak, mint például nátrium-szalicilát [90].

1.7.2. Száraz emulzió és más gyógyszerhordozók

Takeuchi és munkatársai az olajban oldódó E-vitamin acetát száraz emulzióját állították elő. A nedvességet porlasztva szárítással távolították el, és így megfelelő folyási tulajdonsággal, valamint hatóanyagleadó képességgel rendelkező végterméket kaptak. A száraz emulzió változatlan formáját a felhasználásig megőrizte és a dehidratálás követően (rediszpergálható száraz emulziós rendszer) az emulzió újraképződött [91]. Ezt követően az E-vitamin acetát száraz emulzióját szilárd zselatin kapszulába töltötték, hogy in vivo vizsgálják a hatóanyag felszívódást [92], akárcsak *Porter* és munkatársai [93].

Ezeket az eredményeket fejlesztették tovább *Christensen* és munkatársai, akik porlasztva szárítással O/V emulzióból szilárd por terméket állítottak elő, háromféle HPMC szilárd hordozó mellett. Száraz emulzióik 40% olajat tartalmaztak és fizikai stabilitásukat 6 hónapig megőrizték [94]. A száraz, tapadó por alacsony sűrűsége miatt rossz folyási tulajdonsággal rendelkezett és a részecskék mérete és alakja sem volt megfelelő. Ezeknek a technikai akadályoknak az optimalizálására egyrészt szacharózt adtak sűrűségnövelés céljából, másrészt alkoholos nedves granulálást alkalmaztak. Végeredményül jó gördülékenységű, tömöríthető száraz emulziót kaptak, amely ugyanakkor megőrizte a rekonstitúciós képességét is. A megfelelő tulajdonságokkal rendelkező tabletták 20% olajat tartalmaztak [95].

A tabletták fizikai stabilitását befolyásolhatják a szilárd hordozó összetevői is. Például porlasztva szárítással előállított szacharózt tartalmazó száraz emulziók segédanyaga részleges vagy teljes átalakuláson keresztül amorf állapotba kerülhet, mely az üvegesedési hőmérséklet (T_g) felett tárolva kristályosodásra hajlamos [96].

A száraz emulziót tablettában tartalmazó rendszerek előnyös tulajdonságai miatt többen formuláltak tablettát például porlasztva szárítást követő préssel [97, 98, 99] vagy liofilizálással [100, 101].

A száraz emulzióból közvetlenül felhasználás előtt vizes oldattal érintkezve az emulzió újra képződik. Ezzel, egyrészt a kiindulási emulzió termodinamikai instabilitási problémái elkerülhetők [88, 91, 113, 102, 103, 104], másrészt biohasznosíthatóság növelő szerepük a visszaoldást követően is megmarad. Ez utóbbit in vivo vizsgálatok [92, 98, 101, 105, 106, 107, 108] is bizonyítják.

1.7.3. Víztartalom eltávolításának lehetőségei

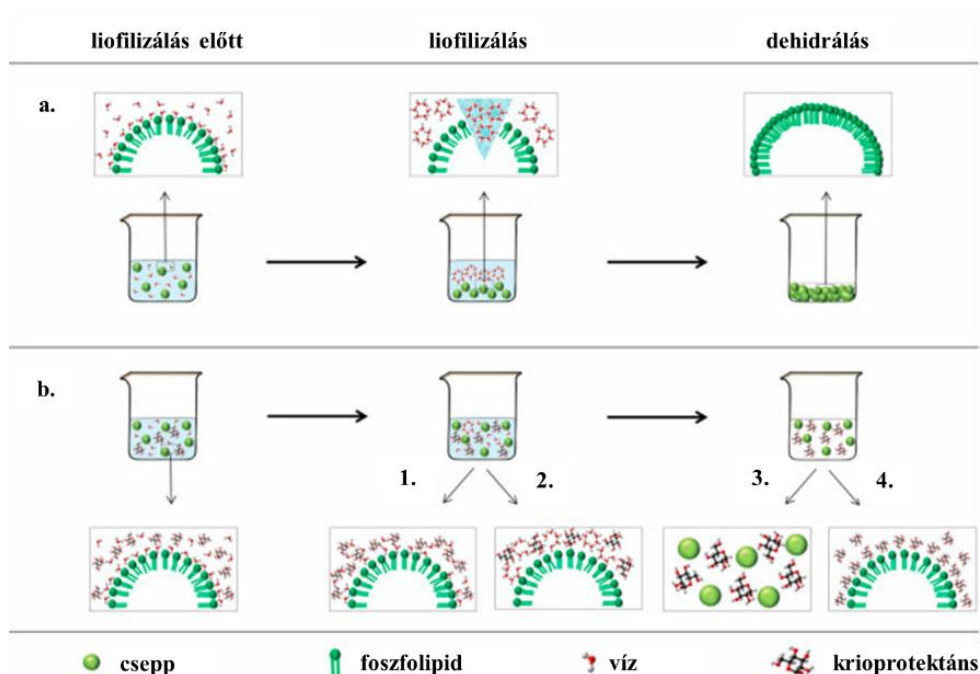
Az emulziós rendszerek víztartalmának eltávolítására az évtizedek alatt számos új módszert fejlesztettek ki, valamint korábbi eljárásokat optimalizáltak. Ilyenek például a rotációs bepárlás [93, 102, 103, 109], a liofilizálás [100, 110, 111] és a porlasztva szárítás [91, 94, 104, 112, 113]. Ugyanakkor száraz emulzió készíthető egyszerű 4 órás 40 °C-on történő szárítással is. Ebben az esetben O/V emulzióból Eudragit® E 100 segédanyaggal, amely egyben, mint szilárd hordozó és felületaktív anyag, a szárítás során átlátszó száraz film képződött. *Cui* és munkatársai ezt a filmet szobahőmérsékleten porrá zúzva száraz emulziót állítottak elő [114].

A különböző eljárások általában valamilyen szilárd hordozót használnak, amely a nedvesség eltávolításakor magába zárja a diszpergált olaj fázis cseppjeit. Ez a szilárd hordozó lehet vízoldható, mint például a glicin [88], a laktóz [104], a maltodextrin [104, 100, 110, 111], a mannit [88,97], a trehalóz [97], a szacharóz [88], a dextrin [106, 115], povidon [88], HPMC [94, 95, 98, 115] vagy nem vízoldható, mint például a kolloid szilícium-dioxid [88, 91, 92] és a magnézium-alumínium-metaszilikát [97].

1.7.4. Liofilizált száraz emulzió

Az emulziós rendszerek szilárd halmazállapotba alakításának egyik lehetséges módszere a nedvességtartalom fagyasztva szárítással történő eltávolítása. Bár ezek az emulziók lehetnek O/V és V/O típusúak, a szakirodalomban megtalálható kísérletek alapján azt mondhatjuk, hogy a legtöbb O/V emulzió alapú.

A fagyasztás során a vízből jég lesz, amely így a készítmény többi komponensétől elválva az olajcseppek aggregációjához és a rendszer instabilitásához vezethet. Ahhoz, hogy a liofilizálás során elszennvedett stressz és az azt követő tárolás során megőrizzük az emulzió stabilitását, elengedhetetlen a segédanyag vázképzők (krioprotektáns, lioprotektáns) használata. Leggyakrabban a vizes fázisban oldódó hidrofil segédanyagokat alkalmaznak, mint különböző cukrokat (monoszacharidok - glükóz, diszacharidok - szacharóz, laktóz, trehalóz és poliszacharid - keményítő), illetve ezek származékait (mannit) [116]. Ezeknek a segédanyagoknak a védelmi funkciójára ad magyarázatot a *Morais* és munkatársai által készített összefoglaló, melyet a 12. ábra szemléltet [117].



12. ábra Liofilizált emulziós rendszer krioprotektáns nélkül (a) és krioprotektánssal (b).

1. eutektikumképzés 2. vitrifikációs elmélet 3. speciális szerveződés fenntartása 4. vízmolekulával történő helyettesítés [117]

A segédanyagok lévén leginkább polihidroxi vegyületek vízzel eutektikumot képeznek, így amorf vagy tökéletlen jégkristályok keletkeznek, ezzel megakadályozva a részecskék károsodását. A krioprotektáns hidroxilcsoportjainak és a vízmolekulák interakciójának eredményeként megnövelik a rendszer viszkozitását, ezzel gátolva a jégkristályok kialakulását (vitrifikáció), valamint a szárítási periódus alatt helyet cserélhetnek a vízmolekulákkal is. A krioprotektáns nyújtotta védelem erősen függ az alkalmazott segédanyag fizikai kémiai tulajdonságaitól [118]. Kis fagyasztási sebesség mellett pedig képesek bejutni a koncentrált fázisba, ezzel megakadályozva a cseppek aggregációját [119].

Kivételesek lehetnek a Pickering O/V emulziók. *Marefati* és munkatársai melegített és nem melegített kémiaileg módosított rizsparéj (Quinoa) keményítőszemcsékkel stabilizált emulziókat fagyasztottak. Megfigyelték, hogy melegítés során az olaj víz határfelületen részlegesen gélesedő keményítő megnövelte az emulzió stabilitását a fagyasztás során. Azzal, hogy nem használtak hidrofil hordozó rendszert 80%-os olaj tartalmat tudtak elérni [120].

Ahogy már korábban említettem a liofilizált száraz emulziós rendszerek jelentősége abban rejlik, hogy közvetlenül a felhasználás előtt rehidratálva a liofilizált terméket az eredeti emulziós rendszer újraképződik. *Li* és munkatársai részletesen foglalkoztak a liofilizált emulziók rekonstitúciós folyamatával. A liofilizált termékhez vizet adtak, amelyet kézzel összeráztak, illetve vortex és ultrahangos kezelésnek vetették alá. Megállapították, hogy az ultrahangos kezelést követően a cseppméret szignifikánsan megnőtt, valamint azt, hogy a különböző segédanyagok rekonstitúciós képessége időben eltérő [116].

1.7.5. Száraz emulzió jelentősége a gyógyszertechnológiában

Az emulzió stabilitásának megőrzése mellett a száraz emulziós rendszerek jelentős szerepet tölthetnek be a hatóanyagleadás szempontjából is. Különösen a rossz vízoldékonyságú hatóanyagok, BCS II és IV osztályba tartozók számára lehetnek alkalmas hordozók. Ciklosporin (BCS II) O/V emulziójának porlasztva szárításával légúti gyulladással megbetegedéseknél használható belélegezhető por gyógyszerformát állítottak elő. Kedvezőbb hatásmechanizmusának köszönhetően megnövelt

farmakodinámiás tulajdonságokkal és kisebb szisztémás hatással rendelkező [121]. Valzartán (BCS II) száraz emulzió formulálása a hatóanyag szájon át történő adagolásával annak biohasznosíthatóságának növekedéséhez vezetett [122]. Egyes kutatások szerint az amfotericin B (BCS IV) liofilizált, majd azt követően rekonstituált mikroemulziója intravénás adagolásra is alkalmas lehet, és nem utolsósorban kedvezőbb gyártási feltételekkel, nagyobb stabilitással és biztonsággal (amfotericin akut toxicitása) alkalmazható. *Moreno* és munkatársai lecitin alapú mikroemulziós rendszereket formuláltak amfotericin B hordozására. A liofilizálás előtti és az azt követően rekonstituált mikroemulzió azt leszámítva, hogy a liofilizált termék cseppméret eloszlása és viszkozitása lecsökkent, hasonló tulajdonságokkal rendelkező [123].

Ezek a száraz emulziós rendszerek továbbá alkalmasak lehetnek oxidációra érzékeny hatóanyagok (pl. halolaj) védelmére [111], illetve fényérzékeny hatóanyagok fotostabilitásának növelésére is [106, 113]. *Toorisaka* és munkatársai által végzett eredmények alapján peptid és fehérje alapú gyógyszerek orális adagolására alkalmas száraz emulzió formulálható. Vizsgálataik során inzulin szilárd-olaj-víz (S/O/V) emulziót formuláltak, hidroxipropil-metilcellulóz-ftalátot (HPMCP) segédanyaggal. A rendszer stabilitási problémáit száraz emulziós hordozóvá történő átalakítással oldották meg. Így egy enterális bevonattal rendelkező rendszert kaptak [124].

1.8. A HLB gyógyszer technológiai alkalmazásai

Már *Griffin* is megpróbálták a HLB-értéket összefüggésbe hozni számos más, technológiai szemponttól fontos tulajdonságokkal, úgy mint oldhatóság vízben vagy egyéb oldószerben, két oldószerben való oldhatóság arányával, szolubilizációs tulajdonságokkal olajok, festékek esetében, felületi és határfelületi feszültség értékeivel vagy a zavarosodási pont értékével [12]. *Griffin* szerint a HLB ugyan nem egyezik meg az oldhatósággal, azonban általánosságban elmondható, hogy az alacsonyabb értékkel rendelkező felületaktív anyagok inkább olajban oldódó tulajdonságúak, míg magasabb értékkel inkább vízoldhatók. Törvényszerűséget nem állapíthatunk meg, hiszen azonos értékhez különböző oldékonyság is párosulhat [5].

Gyógyszer technológiai felhasználás szempontjából a felületaktív anyagok a korábban bemutatott osztályozás alapján (1. ábra) emulgeáló, habzást gátló, nedvesítő, detergens,

valamint szolubilizáló tulajdonságúak lehetnek. E szerint az osztályozás szerint csak az adott HLB-tartományba eső vegyületek használhatóak, például emulgeálószerként. Ettől a tartománytól eltérő értékűek, még ha jelentős mértékben is felületaktívak, nem alkalmasak emulgensnek [50].

Egyes kísérletek azt mutatják, hogy a HLB-érték befolyásolja a hatóanyagleadást [125]. Transzdermális rendszereknél vizsgálták különböző HLB-értékű cukorészterek hatóanyagleadását. A cukorészterek (szacharóz és zsírsavak észterei) nemionos felületaktív anyagok, amelyek HLB-értéke széles skálán mozog. Előnyös tulajdonságuk, hogy kevésbé károsítják a barriert, mint a többi felületaktív anyag. *Csóka* és munkatársai megfigyelték, hogy a kisebb szénláncúakkal és magasabb HLB-értékűekkel jobb hatóanyagleadást értek el, mint a nagyobb szénláncúakkal és alacsonyabb HLB-értékűekkel [126]. Bupiron-hidroklorid mikroemulzióknál a felületaktív anyagok HLB-értéke szignifikánsan befolyásolta a mikroemulziók cseppméretét, viszkozitását és permeabilitási képességét [127].

2. Célkitűzések

A diszperz rendszerek stabilitásához számos tényező szükséges. Egy emulziós rendszerben például az olajos és a vizes fázis egymáshoz viszonyított aránya, a készítés körülményei (készülék típusa, hőmérséklete) és nem utolsósorban a jól megválasztott segédanyagok mind befolyásolják a stabilitást. A HLB-érték mellyel, a felületaktív tulajdonságokkal rendelkező anyagok jellemezhetőek, ugyancsak hozzájárul a stabilitáshoz. Két, HLB-értékkal rendelkező emulgens jelenlétében pedig létezik egy speciális ún. szükséges HLB-érték, amely ugyan a felületaktív anyagok HLB-értékeinek eredője, mégis a rendszerben lévő olajra vonatkozik. A HLB-fogalomrendszer az elmúlt kb. 70 évre vezethető vissza. Az anyagok HLB-értékének és szükséges HLB-értékének pontos meghatározására elsősorban indirekt módszereket ismerünk.

Doktori munkám során az alábbi célokat tűztem ki:

1. A HLB-érték vizsgálata emulziós rendszerekben

- A standardként választott paraffinolaj irodalomból ismert szükséges HLB-értékének meghatározása O/V emulzióban Tween[®] 80 vagy Gelucire[®] 44/14 hidofil és Span[®] 80 lipofil emulgensekkel.
- Paraffinolaj O/V emulziók emulgeálási folyamatának vizsgálata nagynyomású homogenizátorral Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgensekkel, valamint laboratóriumi és nagynyomású homogenizátorok szükséges HLB-értékre gyakorolt hatásának összehasonlítása.
- Citromolaj szükséges HLB-értékének meghatározása O/V emulziós rendszerekben cseppméreteloszlás és turbiditás vizsgálatok alapján.
- Olívaolaj szükséges HLB-értékének meghatározása.

2. Száraz emulziós tabletták formulálása

- Olívaolaj száraz emulziós tabletták formulálása liofilizálással és préseléssel, különböző segédanyagok jelenlétében.
- Emulziós rendszer rekonstitúciója száraz emulziós tablettákból cseppméretvizsgálat, turbiditás és a tabletták fizikai vizsgálatai révén.

3. Módszerek

3.1. Felhasznált anyagok

Munkám során O/V típusú emulziók, valamint száraz emulziós rendszerek lipofil anyagként különböző olajokat, valamint illóolajat használtam fel. Ezeket a VIII. táblázatban foglaltam össze.

VIII. táblázat Felhasznált olajok

Olaj/Illóolaj	Refraktív index (R _r)	Gyártó, forgalmazó
Citromolaj	1,473	Hungaropharma Zrt. Magyarország
Olívaolaj	1,470	Sigma-Aldrich [®] Magyarország
Paraffinolaj	1,430	Sigma-Aldrich [®] Magyarország

Citromolaj (*Limonis aetheroleum*, Ph.Hg.VIII., Ph.Eur.)

„A Citrus limon (L.) Burman fil. friss gyümölcshéjából, megfelelő mechanikai eljárással, hő alkalmazása nélkül előállított illóolaj” [128].

Olívaolaj, finomított (*Olivae oleum raffinatum*, Ph.Hg.VIII., Ph.Eur.)

„Nyers olívaolajból - melyet az *Olea europaea* L. érett, csonthéjas terméséből hideg sajtolással vagy más, alkalmas mechanikus eljárással állítanak elő - finomítással nyert zsíros olaj. Megfelelő antioxidánst tartalmazhat” [129]. Szakirodalmi adatok alapján az olívaolaj szükséges HLB-értéke különböző: 6-7 [130], illetve 10 [131].

Folyékony paraffin (*Liquid paraffin*, Ph.Hg.VIII., Ph.Eur.)

„A folyékony paraffin kőolajból nyert, folyékony, telített szénhidrogének tisztított elegye” [132]. A paraffinolaj szükséges HLB-értéke O/V emulzióban 11 ± 1 [5, 33].

A száraz emulziós tablettákban az olaj homogén eloszlásának megfigyelését lipofil Szudán III (0,05%) festék tette lehetővé. A kontaktszög mérésekor szintén festett olajjal és metilénkékkel színezett vízzel dolgoztam.

A IX. táblázatban foglaltam össze a munkám során felhasznált hidrophil és lipofil felületaktív anyagokat, a X. táblázatban pedig a további segédanyagokat.

IX. táblázat Alkalmazott felületaktív anyagok jellemző HLB-értékeikkel

Felületaktív anyag	Márkajelzés	HLB-érték	Gyártó, forgalmazó
Szorbitán-oleát	Span [®] 80	4,3	Sigma-Aldrich [®] , Magyarország
Poliszorbát 80	Tween [®] 80	15	Sigma-Aldrich [®] , Magyarország
Lauroil makrogol-32 gliceridek	Gelucire [®] 44/14	14	Gattefossé, Franciaország

X. táblázat Felhasznált segédanyagok

Segédanyag	Márkajelzés/Egyéb jelzés	Gyártó
Vázképző/Töltőanyag		
Eritrit	Zerose [™]	Cargill [®] , Belgium
Laktóz	Tabletose [®] 80	Meggle GmbH, Németország
Mannit	Pardeck [®] M 200	Merck, Németország
Szorbit	-	Hungaropharma Zrt. Magyarország
Viszkozitásnövelő		
Gumiarábikum (GA)	30888 (Sigma-Aldrich)	Sigma-Aldrich [®] Kft, Magyarország
Hidroxietil-cellulóz (HEC)	Natrosol [™] 250 H Pharm	Ashland [®] , USA
Hidroxipropil-cellulóz (HPC)	Klucel [™] ELF Pharm	Ashland [®] , USA
Hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC)	Benecel [™] E3 Pharm	Ashland [®] , USA
Karragén	C1013 (Sigma)	Sigma-Aldrich [®] Kft, Magyarország
Polivinilpirrolidon (PVP)	Kollidon [®] 30	BASF, Németország
Xantán gumi (XG)	G1253 (Sigma)	Sigma-Aldrich [®] Kft, Magyarország
Egyéb		
Ioncserélt víz	$\kappa < 3 \mu\text{S/cm}$	Herco GmbH, Németország
Metilénkék	-	Sigma-Aldrich [®] Kft, Magyarország
Szudán III	-	Sigma-Aldrich [®] Kft, Magyarország

3.2. Mintakészítés

3.2.1. O/V típusú emulziók készítése

Az O/V típusú emulziók készítése során az olajos és a vizes fázisokat minden esetben külön mértem ki, melyhez Sartorius LA 230S típusú analitikai mérleget (Sartorius AG, Németország) használtam. A lipofil emulgenst (Span[®] 80) a választott olajban, míg az adott hidrofíli emulgens (Tween[®] 80/ Gelucire[®] 44/14) meghatározott mennyiségét ioncserélt vízben, enyhe melegítéssel oldottam fel. A szobahőmérsékletű vizes fázist folyamatos keverés közben, 3 kisebb részletben az olajos fázishoz adtam. Ezt követően az emulziókat egyrészt Micra D-8 típusú (ART Labortechnik, Németország) laboratóriumi készülékkel 5 percig homogenizáltam. A HLB-érték meghatározáshoz percenkénti 10 500-as fordulatszám (A fordulat), míg a száraz emulziós tabletták emulziójának készítéséhez percenkénti 17 800-as fordulatszám (B fordulat) végeztem a homogenizálást. Viszkózitásnövelő anyagot is tartalmazó emulziók esetében a segédanyag megfelelő koncentrációjú vizes oldatában oldottam a hidrofíli emulgenst.

Másrészt a standard paraffinolaj szükséges HLB-érték megfigyelésekor Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspár esetén, az emulziókat nagynyomású homogenizátorral is elkészítettem. Ezeket a mintákat EmulsiFlex[®]-B15 típusú (Avestin Inc., Kanada) készülékkel homogenizáltam, a homogenizálási ciklusok számának (1x, 3x és 5x), valamint az alkalmazott nyomás nagyságának (900, 1200 és 1500 bar) változtatásával.

3.2.1.1. Standard paraffinolaj szükséges HLB-értékének vizsgálata

Doktori munkám során a standardként választott szükséges HLB-érték a szakirodalomban is gyakran alkalmazott paraffinolaj értéke ($HLB=11 \pm 1$) volt. Vizsgálataimat így paraffinolaj tartalmú O/V emulziós rendszerek formulálásával, valamint szükséges HLB-értékének megfigyelésével kezdtem. Az elsőként választott emulgenspár a Tween[®] 80 - Span[®] 80 volt [33], majd a hidrofíli emulgenst egy telített poliglikolizált gliceridre, a Gelucire[®] 44/14-re cseréltem. A készítési paramétereket a XI. táblázatban foglaltam össze.

XI. táblázat Paraffinolaj emulziók összetétele kétféle emulgenspárral készítve (m/m%)

Emulzió összetétele	Tween[®] 80 – Span[®] 80	Gelucire[®] 44/14 – Span[®] 80
Emulgens koncentráció	5%	5%
Paraffinolaj	20%	20%
Ioncserélt víz	75%	75%
Összmenység	50 g	50 g
HLB-érték sorozat	4,3; 6; 8; 10; 11; 12; 15	6; 8; 10; 11; 12; 14
Készülék típusa	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 10 500 rpm (A fordulat)	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 10 500 rpm (A fordulat)

A megfelelő HLB-értékek beállításához a hidrofil és a lipofil emulgensek adott arányú keveréke szükséges, melyeket a korábban már említett 8a és b képletek segítségével határoztam meg. A kiszámított mennyiségek tömegszázalékos megoszlását a XII. táblázatban foglaltam össze.

XII. táblázat Az emulgenspárok tömegszázalékos mennyiségei a kívánt HLB-értékek eléréséhez (m/m%)

HLB-érték ± 0,2	Tween[®] 80 (%)	Gelucire[®] 44/14 (%)	Span[®] 80 (%)
4,3	-	-	100,0
6,0	15,9	-	84,1
8,0	34,6	-	65,4
10,0	53,3	-	46,7
11,0	62,6	-	37,4
12,0	71,9	-	28,1
15,0	100,0	-	0,0
6,0	-	17,5	82,5
8,0	-	38,1	61,9
10,0	-	58,8	41,2
11,0	-	69,1	30,9
12,0	-	79,4	20,6
14,0	-	100,0	0,0

Az összemuigens koncentrációjának és a homogenizálás során alkalmazott készüléknek a hatását a rendszerben lévő paraffinolaj szükséges HLB-értékére nézve Tween® 80 hidrofil emulgens helyett, Gelucire® 44/14 emulgenssel és Span® 80 emulgenspárral végeztem. A XIII. táblázat mutatja be az összetételeket és a beállított paramétereiket.

XIII. táblázat Paraffinolaj emulziók összetétele Gelucire® 44/14 - Span® 80 emulgenssekkel (m/m%)

Emulzió összetétele	Gelucire® 44/14 – Span® 80	Gelucire® 44/14 – Span® 80
Emulgens koncentráció	2,5%; 5,0%; 7,5%	2,5%
Paraffinolaj	20%	20%
Ioncserélt víz	77,5%; 75,0%; 72,5%	77,5%
Összmenység	50 g	15 g
HLB-érték sorozat	6; 8; 10; 11; 12; 14	6; 8; 10; 11; 12; 14
Készülék típusa	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 10 500 rpm (A fordulat)	nagynyomású homogenizátor Emulsiflex®-B15 1x, 3x és 5x homogenizálva 900, 1200 és 1500 bar

3.2.1.2. Citromolaj szükséges HLB-értékének meghatározása

Paraffinolaj szükséges HLB-érték meghatározásának paraméteres beállítását követően, citromolaj szükséges HLB-értékét határoztam meg O/V rendszerben. Az emulziókat Tween® 80 és Span® 80 emulgenspárral (emulzió mennyiségre 2,5% koncentrációban) és 5 perces laboratóriumi homogenizálással (A fordulat, 10 500 rpm) állítottam elő, a 3.2.1. fejezetben leírtak szerint. Mivel a citromolaj és a paraffinolaj kémiailag eltérőek, ezért az olajos fázis a standardhez képest kevesebb, 20% helyett 5% citromolajat tartalmazott. A XIV. táblázatban foglaltam össze az egyes emulziósorozatok összetételét.

XIV. táblázat Összemulgens megoszlása HLB-érték alapján, valamint paraffinolaj (I) és citromolaj (II) emulziósorozatok összetételei (m/m%)

Minta	HLB-érték ± 0,2	Tween® 80 (%)	Span® 80 (%)	Em. (%)	Paraffinolaj (%)	Citromolaj (%)	Ioncs. víz (%)
I/1	6,0	15,9	84,1	5,0	20,0	-	75,0
I/2	8,0	34,6	65,4	5,0	20,0	-	75,0
I/3	10,0	53,3	46,7	5,0	20,0	-	75,0
I/4	11,0	62,6	37,4	5,0	20,0	-	75,0
I/5	12,0	71,9	28,1	5,0	20,0	-	75,0
I/6	15,0	100,0	0,0	5,0	20,0	-	75,0
II/7	4,3	0,0	100,0	2,5	-	5,0	92,5
II/8	5,0	6,5	93,5	2,5	-	5,0	92,5
II/9	6,0	15,9	84,1	2,5	-	5,0	92,5
II/10	7,0	25,2	74,8	2,5	-	5,0	92,5
II/11	8,0	34,6	65,4	2,5	-	5,0	92,5
II/12	9,0	43,9	56,1	2,5	-	5,0	92,5
II/13	10,0	53,3	46,7	2,5	-	5,0	92,5
II/14	11,0	62,6	37,4	2,5	-	5,0	92,5
II/15	12,0	71,9	28,1	2,5	-	5,0	92,5
II/16	13,0	81,3	18,7	2,5	-	5,0	92,5
II/17	14,0	90,6	9,4	2,5	-	5,0	92,5
II/18	15,0	100,0	0,0	2,5	-	5,0	92,5

3.2.1.3. Olívaolaj emulzió összetételének optimalizálása liofilizáláshoz

Olajok szükséges HLB-értékének meghatározása mellett a következő célom az olajos emulziók hosszútávú stabilitásának biztosítása volt, így az elkészült emulziókból, az irodalmi részben már említett, száraz emulziós gyógyszerhordozókat formuláltam. Mivel a citromolaj könnyen illó olaj, így helyette az olajos fázis olajaként az olívaolajat választottam. Az emulziók nedvességtartalmának eltávolítására fagyasztva szárítási eljárást alkalmaztam. A liofilizálás előtt optimalizáltam az olívaolaj O/V emulziók összetételét, hogy az emulzió megfelelő tulajdonságokkal rendelkezzen és alkalmas

legyen a liofilizálásra. A következő alfejezetekben az olívaolaj szükséges HLB-értékét, az emulgenspár koncentrációját és a felhasznált segédanyagokat vizsgáltam.

3.2.1.3.1. Xantán gumi koncentráció kiválasztása

Az olívaolaj emulziók viszkozitásának növelésére nagy molekulatömegű anionos poliszacharidot, a xantán gumit választottam. Előnyös viszkozitás tulajdonságai miatt széles körben alkalmazott segédanyag, különösen O/V emulziókban. Különböző m/m%-os oldatait használtam fel, melyek az emulziók vizes fázisát képezték. Ezeknek az oldatoknak a viszkozitásgörbéit is felvettem, hogy később összehasonlíthassam a megfelelőnek talált koncentrációkat, más alkalmas viszkozitásnövelő segédanyagok keresésére. Irodalmi adatok alapján az olívaolaj szükséges HLB-értékét HLB=7-nek választottam (lásd 3.1. fejezet). Az emulziókat magasabb fordulatszámmal kevertettem mint korábban, hogy ezzel is javítsam a homogenizálás hatásfokát (I.). Mivel a XG emulgeáló tulajdonsággal is rendelkezik, így 0,5%-os nyákkoncentráció esetén ezt is megvizsgáltam (II.). A készítés beállításait és az emulziók összetételét a XV. táblázatban foglaltam össze.

XV. táblázat Olívaolaj emulziók összetétele különböző XG koncentrációkkal (m/m%)

Emulzió összetétele	I. Mennyiségek	II. Mennyiségek
Emulgens*	+	-
Festett olívaolaj	13%	13%
Ioncserélt víz + XG	74%	74%
Vázképző	13%	13%
Összmennyiség	15 g	15 g
Tween® 80 – Span® 80	1,125%	-
Xantán gumi	0,050%, 0,150%, 0,250%, 0,375%, 0,500%	0,500%
Olívaolaj szükséges HLB-értéke	7	-
Készülék típusa	laboratóriumi homogenizátor Art-Miccra D-8 5 perc homogenizálás 17 800 rpm (B fordulat)	laboratóriumi homogenizátor Art-Miccra D-8 5 perc homogenizálás 17 800 rpm (B fordulat)

*Az emulzió fázisarányszámításánál nem figyelembe vett összetevő.

3.2.1.3.2. Szükséges HLB-érték és emulgens koncentráció kiválasztása

Az olívaolaj szükséges HLB-értéke a szakirodalomban nem egyértelmű, ahogyan a 3.1. fejezetben már korábban ismertettem. Ezért további emulziós rendszereket készítettem, hogy meghatározzam a szükséges HLB-értéket. A vizsgálathoz a különböző koncentrációjú xantán gumi emulziók közül kiválasztottam azokat az emulziókat, melyek 4 órával a homogenizálást követően is stabilak maradtak. Ezeket az emulziókat 2 másik emulgens koncentrációval és 5 különböző HLB-értékkel készítettem el.

Az XVI. táblázatban foglaltam össze a további összetételeket.

XVI. táblázat Olívaolaj szükséges HLB-értékének meghatározására a 3 legstabilabb xantán gumi rendszerrel, valamint különböző emulgens koncentrációkkal

		Emulgens koncentráció (%)					
Xantán gumi koncentráció (m/m %)	0,500	0,750	0,750	0,750	0,750	0,750	
					1,125		
		1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	
	0,375				0,750		
		0,750	0,750	0,750	1,125	0,750	
		1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	
	0,250				0,750		
		0,750	0,750	0,750	1,125	0,750	
		1,500	1,500	1,500	1,500	1,500	
					-		
			4,3	5,0	6,0	7,0	8,0
			HLB-érték				

3.2.1.3.3. Viskozitásnövelő segédanyagok

Liofilizált száraz emulziós tabletták készítéséhez xantán gumin kívül további vázképző anyagokat is használtam. A segédanyagok kiválasztásához viszkozitás méréseket végeztem. Előzetes vizsgálatok alapján a cél a 0,5%-os xantán gumi viszkozitásához

hasonló viszkozitású segédanyag keresése volt és annak hatásának vizsgálata az emulziós rendszerre, valamint a liofilizált száraz emulzióra. A különböző segédanyagok sorozatainak tömegszázalékos mennyiségeit a XVII. táblázatban foglaltam össze.

XVII. táblázat Viszkozitásnövelő segédanyagok különböző koncentrációjú sorozatai (m/m%)

GA	HEC	HPC	HPMC	Karragén	PVP
20,0%	0,25%	5,0%	10%	0,25%	10%
22,5%	0,50%	7,5%	15%	0,50%	15%
25,0%	0,60%	10,0%	20%		20%
27,5%	0,70%	12,0%	21%		
30,0%		15,0%	22%		
			23%		
			25%		

Az egyes anyagok analitikai pontossággal (Sartorius LA 230S, Sartorius AG, Németország) mért mennyiségeit ioncserélt vízben melegítés (30-40 °C) és kevertetés (400-800 rpm, fűthető mágneses keverő, IKA®-Werke GmbH, Németország) közben oldottam, illetve duzzasztottam, majd a viszkozitásmérésig szobahőmérsékleten 24 órát állni hagytam.

3.2.2. Száraz emulziós olívaolaj hordozó rendszerek előállítása

3.2.2.1. Fagyasztva szárítással előállított száraz emulziós tablettá

A fagyasztva szárítással előállított emulziók a felhasznált nyák szempontjából 3 különböző összetétellel készültek. A I. összetételek esetén a XG koncentrációját (I.a-c) változtattam mannit vázképzővel. A II. összetételeknél szintén mannit vázképző mellett a viszkozitásnövelő segédanyagok típusát (II.a-d) változtattam. A III. összetételek esetén, pedig XG mellett mannit (III.a), eritrit (III.b) vagy laktóz (III.c) vázképzőket használtam. Az emulziók homogenizálását követően 1 perces keveréssel (üvegbot segítségével) adtam a vázképző anyagokat az emulziókhoz. A segédanyagok (mannit/eritrit/laktóz) és az

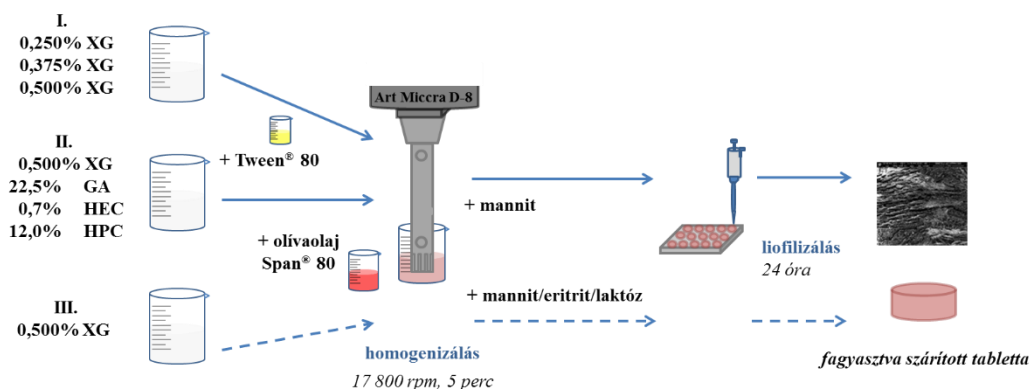
olívaolaj egymáshoz viszonyított aránya minden esetben 1:1 volt. Az így kapott szuszpenziós emulziók 1,0 g-ját 21,47 mm külső átmérőjű alumínium bliszterekbe pipettáztam. A mintákat ScanVac CoolSafe™ (100-9 PRO, LaboGene™, Dánia) típusú fagyasztva szárító berendezésben 2 óra alatt -40 °C-on megfagyasztottam, majd a tálcák hőmérsékletét fokozatosan (1 óra - 15 °C, 1 óra - 20 °C, 10 óra - 30 °C, 10 óra - 40 °C) +40 °C-ig emelve, 24 óra alatt liofilizáltam. A minták hőmérséklete a fagyasztva szárítás folyamata során a kezdeti -40 °C-ról +6 °C-ra emelkedett, a kondenzátor hőmérséklete pedig -96 °C-ig csökkent. Ezt követően a fagyasztva szárított tabletták blisztereit exszikátorban, vízmentes szilikagél felett tároltam. A XVIII. táblázatban foglaltam össze a liofilizálásra kerülő emulziók összetételeit.

XVIII. táblázat Liofilizált olívaolaj emulziók összetételei (m/m%)

Emulzió összetétele	I. széria	II. széria	III. széria
Tween® 80 – Span® 80*	1,5%	1,5%	1,5%
Festett olívaolaj	13%	13%	13%
Ioncserélt víz	74%	74%	74%
	mannit 13%	mannit 13%	a) mannit 13%
Vázképző	-	-	b) eritrit 13%
	-	-	c) laktóz 13%
Összmenyiség	15 g	15 g	15 g
Viszkózitásnövelő segédanyag a vizes fázisban (m/m%)			
XG	a) 0,250%; b) 0,375%; c) 0,500%	a) 0,500%	0,500%
GA	-	b) 22,5%	-
HEC	-	c) 0,7%	-
HPC	-	d) 12,0%	-
Olívaolaj szükséges HLB-értéke	6	6	6
Készülék típusa	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 17 800 rpm (B fordulat)	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 17 800 rpm (B fordulat)	laboratóriumi homogenizátor Art-Micra D-8 5 perc homogenizálás 17 800 rpm (B fordulat)

*Az emulzió fázisarányszámításánál nem figyelembe vett összetevő.

A 13. ábra szemlélteti a liofilizálással előállított száraz emulziók készítésének menetét.



13. ábra Olíviaolaj O/V emulziókból liofilizálással előállított száraz emulziós tabletták készítésének folyamata

3.2.2.2. Préseléssel előállított száraz emulziós tabletták

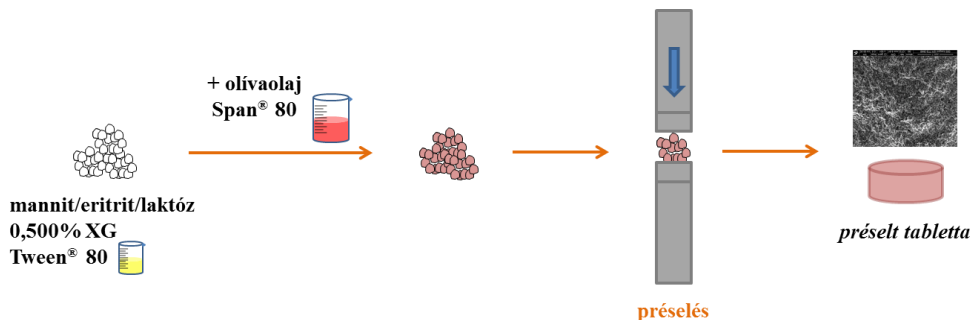
A préselt tabletták előállítására felhasznált anyagokat a XIX. táblázatban foglaltam össze. A liofilizált tabletták összetételével megegyező olaj-emulgens és olaj-xantán gumi arányok megtartásával dolgoztam. Tablettázási segédanyagként mannitot, eritritet vagy laktózt használtam. Az anyagokat analitikai pontossággal mértem, melyhez Sartorius LA 230S típusú mérleget (Sartorius AG, Németország) használtam.

XIX. táblázat Préselt száraz emulziós tabletták összetétele

Összetétel	Mennyiségek (g)	mg/tabletta
Festett olívaolaj	2,5000	50,000
Span® 80	0,2426	4,852
Tween® 80	0,0458	0,916
XG	0,0712	1,424
Mannit		
Eritrit	47,1404	942,808
Laktóz		
Összmenyiség	50,0	1000,0

A készítés során a Tween® 80 hidrofil emulgenst először egy kis mennyiségű tablettázási segédanyaggal mozsárban eldörzsöltem, majd hozzáadtam a maradékot, amely már a xantán gumit is tartalmazta. A lipofil emulgenst a Szudán III festékekkel színezett

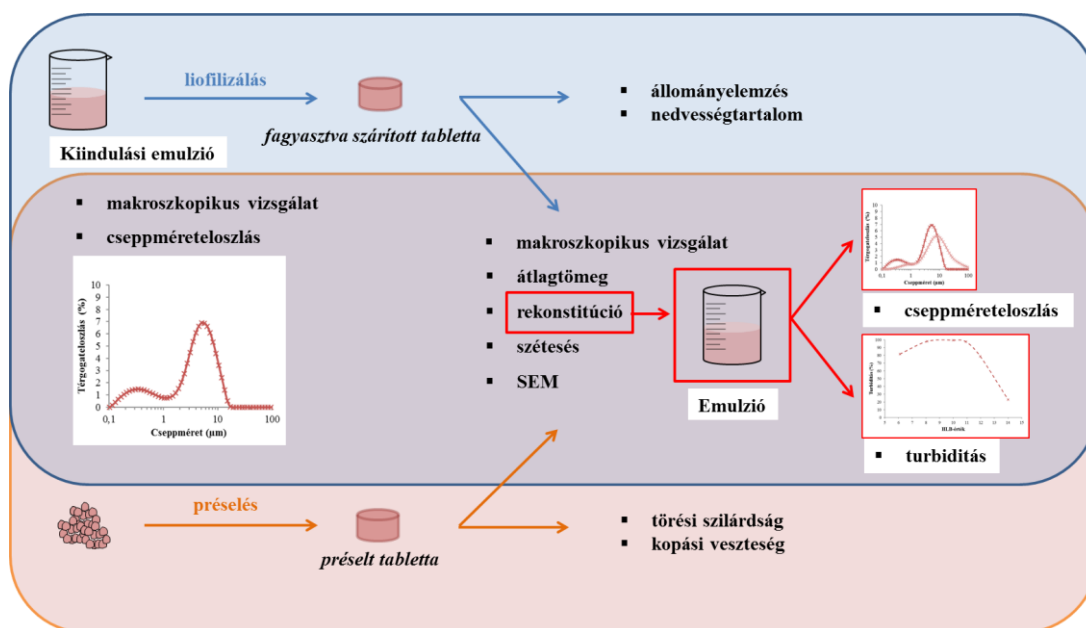
olívaolajban oldottam, majd az olaj kis részleteivel eldörzsöltem a porkeveréket. Ezt követően kézi töltéssel 1 g-os tablettákat préseltem egy excenteres tablettázógéppel (Diaf, TM 20 típus, Dánia). A préserőt úgy állítottam be, hogy kb. 30 N törési szilárdsággal jellemezhető 12 mm átmérőjű, sima felszínű, felezővonal nélküli, bikonvex tablettákat állítsak elő. A teljes folyamatot az 14. ábra szemlélteti.



14. ábra Olívaolaj tartalmú présseléssel készült száraz emulziós tabletták előállítási folyamata

3.3. Vizsgálati módszerek

Az emulziók, száraz emulziós tabletták, valamint a tabletták diszpergálását követően a rekonstituált emulzió vizsgálatait a 15. ábrán foglaltam össze. A fel nem tüntetett helyeken a mért eredmények szórása 5%-nál kisebb volt.



15. ábra Fagyasztva szárítással és présseléssel előállított száraz emulziós tabletták, valamint a rekonstituált emulzió vizsgálatának összefoglalása

3.3.1. Makroszkópos vizsgálatok

A homogenizálást követően a paraffin- és citromolaj emulziókat 1 hétig hűtőben tároltam, majd szabad szemmel megvizsgáltam a szerkezetükben bekövetkező esetleges változásokat. Ez idő alatt az emulziókat gumidugóval és különösen a citromolajat tartalmazók esetében fóliával (Parafilm® M, Sigma-Aldrich® Magyarország) lezárt üvegekben helyeztem el. A liofilizált és a préselt olívaolaj száraz emulziós tablettákat a készítést követően, majd a tablettákból rekonstituált emulziókat szintén vizsgáltam. A rekonstituált emulziókat a szétejtés után és 24 óra elteltével is ellenőriztem. Az emulziókról és a tablettákról készült felvételeket digitális fényképezőgéppel (EX-FH100, Casio, Japán) készítettem.

3.3.2. Cseppméreteloszlás vizsgálatok

Az emulziós rendszerek cseppméret eloszlását közvetlenül a készítés után, a rekonstituált emulziókét pedig a tabletták feloldását követően, 10 perc elteltével mértem. A vizsgálatot a 0,02-2000 µm-es tartományban működő Mastersizer 2000™ (Malvern Instruments Ltd, Egyesült Királyság) típusú készülékkel végeztem. A módszer a lézerdiffrakció elvén működik, vagyis a minta egy monokromatikus, párhuzamos lézersugáron halad át miközben a részecskék által szórt fényt egy detektor érzékeli. A kapott eredmények alapján kiszámítható a részecskeméret. A vizsgálatához a nedves minták mérésére alkalmas külső Hydro egységet (SM, mintatérfogat 50-120 ml) használtam. Ezt minden mérés előtt ioncserélt vízzel töltöttem fel, amelyben a diszpergált emulziós mintákat (mintakoncentráció 5-15%) egy keverőberendezéssel percenként 1500-as fordulatszámmal cirkuláltattam. A kapott eredményeket Mastersizer 2000 E v. 5.60 szoftverrel értékeltem ki. A teljes eloszlási függvényeken kívül (eloszlási sűrűség és kumulatív eloszlási függvények) a d_{10} , d_{50} és d_{90} értékeket is felhasználtam, amelyek azt mutatják meg, hogy egy adott rendszeren belül a részecskék 10, 50, valamint 90%-a a megadott méretnél kisebb. Az eloszlás szélességére jellemző ún. span-értéket is alkalmaztam, amelyet a következő képlettel számoltam ki:

$$\text{span-érték} = \frac{d_{90} - d_{10}}{d_{50}} \quad (10)$$

3.3.3. Turbidimetriás vizsgálatok

Az emulziók 1 hetes tárolást követően jól megkülönböztethető alsó és felső részre váltak szét. Az alsó részből fecskendőre csatlakoztatott injekciós tű segítségével vettem mintát, amelynek a transzmittanciáját (T(%)) hígítás nélkül, UV spektrofotometriás módszerrel (UV2, Unicam Ltd, Egyesült Királyság) 600 nm-en [33] mértem meg.

Rekonstituált emulziók esetén a tabletták szétesését követő 24 óra elteltével, a szobahőmérsékleten tárolt minták, szintén különvált alsó részének zavarosodását vizsgáltam. A vizsgálatot és a kiértékelést irodalmi adatok alapján végeztem [33, 39, 40, 43], amelyhez a következő képletet használtam:

$$\text{Turbiditás} = 100 - T(\%) \quad (7)$$

3.3.4. Száraz emulziós tabletták rekonstitúciója

Egy-egy liofilizált és préselt száraz emulziós tablettát 30 ml 37 ± 2 °C hőmérsékletű ioncserét vízben, üvegbot segítségével folyamatos keveréssel oldottam fel, illetve diszpergáltam. Rekonstitúció alatt azt a folyamatot értem, amely során a tabletták közvetlenül alkalmazás előtt vízben szétesnek és ennek során emulziós diszperz rendszer képződik, illetve újraképződik. Nyilvánvalóan préselt tabletták esetében nem beszélhetünk kiindulási emulzióról, mint liofilizált rendszer esetében. A rekonstituált emulziókat mindkét esetben a liofilizálás előtti olívaolaj emulzióval hasonlítottam össze.

3.3.5. Segédanyagok viszkozitásának meghatározása rotációs viszkoziméterrel

Segédanyagok viszkozitásának vizsgálatát Kinexus pro reométerrel (Malvern Instruments Ltd, Egyesült Királyság) végeztem. Két, síklap felületű lemez geometriát alkalmaztam, amelyek között a réstávolság 0,03 mm, míg a felső mozgó és forgó rozsdamentes acéllemez geometria átmérője 50 mm volt. A minták hőmérsékletét $25 \pm 0,1$ °C-ra állítottam, amelyet egy Peltier rendszer folyamatosan szabályozott. A kapott adatokat rSpace for Kinexus Pro v. 1.3 szoftverrel értékeltem ki.

Előzetes vizsgálatok alapján a 0,5%-os xantán gumit tartalmazó emulziók stabilitása bizonyult a legmegfelelőbbnek. Így a viszkozitásgörbék a 0,5%-os xantán gumi

oldatának 100 és 10 s⁻¹ sebesség gradienseknél mért értékeivel vettem össze. További emulziók készítésére ennél a két sebesség gradiensnél kapott, hasonló értékű segédanyag koncentrációkat választottam ki.

3.3.6. Nedvesedési peremszög mérése

A száraz emulziós tabletták elkészítése előtt kontaktszög méréssel vizsgáltam a segédanyagok olívaolajhoz, valamint vízhez való affinitását, hogy ez alapján kiválasszam a legmegfelelőbbet. Minden segédanyagból (mannit, eritrit, laktóz és szorbit) egy laboratóriumi hidraulikus présel (GS15011, Specac Ltd, Egyesült Királyság) kb. 300 N-os tablettákat préseltem. A nedvesedési szögméréshez a tabletták felületére 15 µl metilénkékkel színezett ioncserélt vizet és Szudán III festékkel színezett olívaolajat cseppenttem egy pipettával (Biohit Proline[®], 2–20 µl), miközben a folyamatot kamerával (EX-FH 100, Casio, Japán) rögzítettem. A videófelvétel képkockáit (30 képkocka/másodperc) a csepp felszínhez érkezésétől számított 12. másodpercig értékeltem. Az első 4 másodpercben minden 0,4. másodperc, majd ezután minden 2. másodperc képkockáján egy képanalizáló szoftverrel (ImageJ v. 1.48, Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) megmértem a kontaktszöget.

3.3.7. Tabletták fizikai ellenőrző vizsgálata

3.3.7.1. Tabletták tömege

A száraz emulziós tabletták tömegének egységességét Sartorius LA 230S típusú analitikai mérleggel (Sartorius AG, Németország) határoztam meg. A liofilizált és a préselt tabletták átlagtömegét minden segédanyagnál 10-10 tablettá tömegéből számoltam ki.

3.3.7.2. Tabletták szétesés vizsgálata

A tabletták szétesésének idejét Pharma Test PTZ 3H típusú szétesésvizsgáló készülékkel (Németország), a Ph.Hg.VIII. bevonat nélküli tabletták vizsgálata szerint végeztem. A

folyamat során 6 liofilizált és 6 préselt tablettát 1000 ml 37 ± 2 °C hőmérsékletre temperált ioncserélt vízben ejtettem szét.

3.3.7.3. Tabletták pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálata

A liofilizált és a préselt tabletták morfológiai analizisét arannyal történő bevonást (a minták elektromos vezetését biztosítva) követően pásztázó elektronmikroszkóp (Inspect™ S50, FEI™, USA) segítségével vizsgáltam meg. A mérések 20 kV gyorsító feszültséget alkalmazva, 12-19 mm-es munkatávolsággal és 100x-os nagyítással készültek.

3.3.7.4. Préselt tabletták kopási veszteség vizsgálata

Préselt tabletták kopási veszteségének vizsgálatához Erweka TAP egydobos kopási veszteség vizsgáló készüléket használtam. 10 portalanított tablettá össztömegét analitikai mérlegen (Sartorius LA 230S, Sartorius AG, Németország) mértem meg, majd a készülékbe helyeztem. 100 fordulat megtétele után a portalanított tabletták össztömegét újra lemértem és a kopási veszteség %-ban kifejezett értékét adtam meg.

3.3.7.5. Préselt tabletták törési szilárdsága

A vizsgálat célja az olívaolaj tartalmú különböző segédanyagú porkeverékekből kb. 30 N-os tabletták keménységének ellenőrzése volt. A tabletták (n=10) törési szilárdságát Erweka TBH 200 típusú törési szilárdság vizsgáló készülékkel (Erweka GmbH, Németország) határoztam meg.

3.3.7.6. Liofilizált tabletták állományelemzése

A liofilizált tabletták (n=5) mechanikai tulajdonságainak vizsgálatához Brookfield CT3-4500 típusú állományelemző készüléket (Texture Analyser, Brookfield Eng. Labs., Inc., USA) használtam, mely 0 - 4500 g-os mérési tartománnyal rendelkezett, és az alkalmazott erőt 0,5 g-os pontossággal határozta meg. Az alkalmazott feltét, a TA2/1000 (60°, 30 mm átmérőjű és 36 mm hosszúságú akril kúp alakú) állandó 0,05 mm/másodperc mérési

sebességgel és 5 pont/másodperc mintavételi sebességgel mozgott lefelé 3 mm-es mélységig. A kiértékelés során Brookfield TexturePro CT (v. 1.4 Build 17) szoftver segítségével 1, 2 és 3 mm-nél mért adatpontok alapján hasonlítottam össze a különböző vázképzővel készült tablettákat.

3.3.7.7. Liofilizált tabletták nedvességtartalom meghatározása

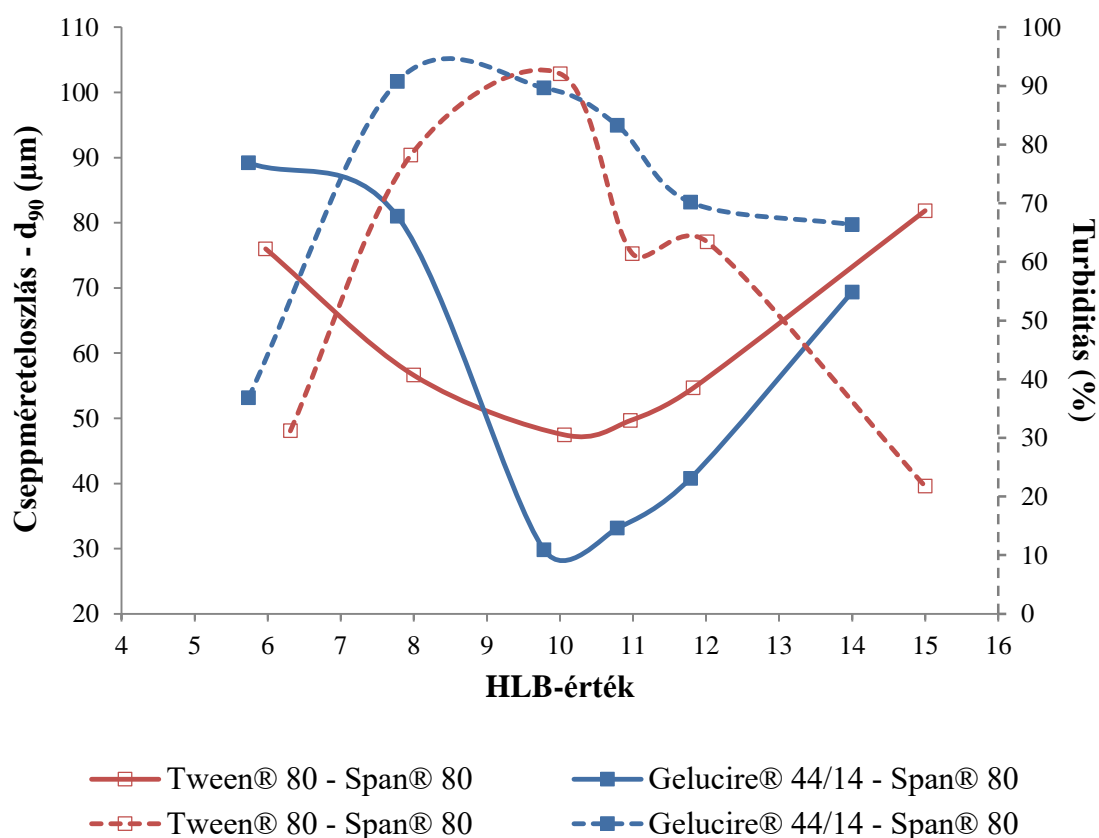
A mérés célja a fagyasztva szárított tabletták maradék nedvességtartalmának meghatározása volt. A vizsgálat során Scaltec SMO 01 típusú elektronikus nedvesség mérő készüléket (Scaltec Instruments GmbH, Németország) használtam. A különböző liofilizált tablettákból 3-3 tablettát kis darabokra aprítottam, amelyeket a mintatartó tálcára helyeztem, majd 95 °C-on tömegállandóságig szárítottam.

4. Eredmények

4.1. Paraffinolaj szükséges HLB-értékének vizsgálata

4.1.1 Cseppméreteloszlás és turbiditás vizsgálatok különböző emulgensekkel

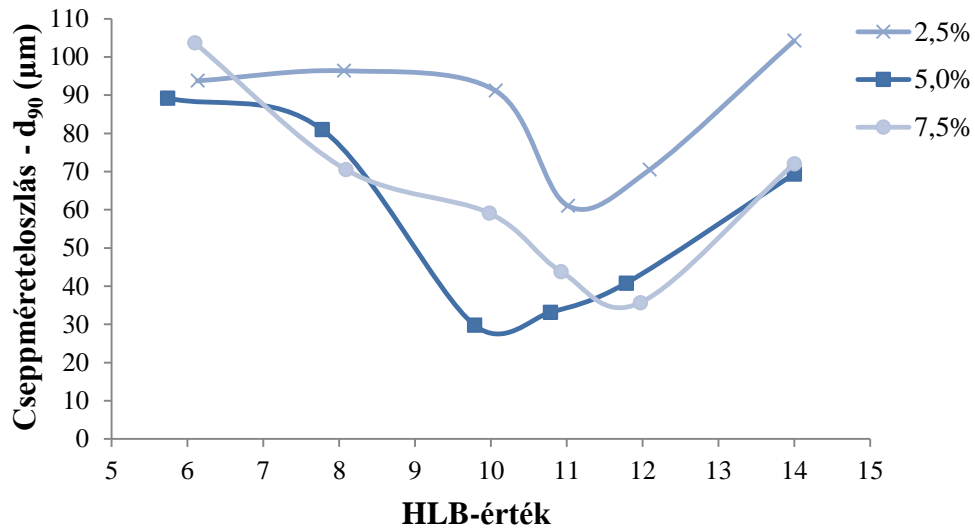
A 20% paraffinolajat tartalmazó O/V emulziókat Tween® 80 - Span® 80, valamint Gelucire® 44/14 - Span® 80 emulgenspárok változó arányú 5%-os mennyiségével állítottam elő, majd a homogenizálást követően az emulziók cseppméret eloszlását, 1 hét tárolást követően pedig a szétvált emulziók alsó részének turbiditását mértem. Annak ismeretében, hogy a legstabilabb emulzió jellemezhető a legkisebb cseppmérettel és a legnagyobb zavarosodással, megállapítottam, hogy az általam kapott eredmények alapján a paraffinolaj szükséges HLB-értéke O/V emulzióban HLB=10 (16. ábra).



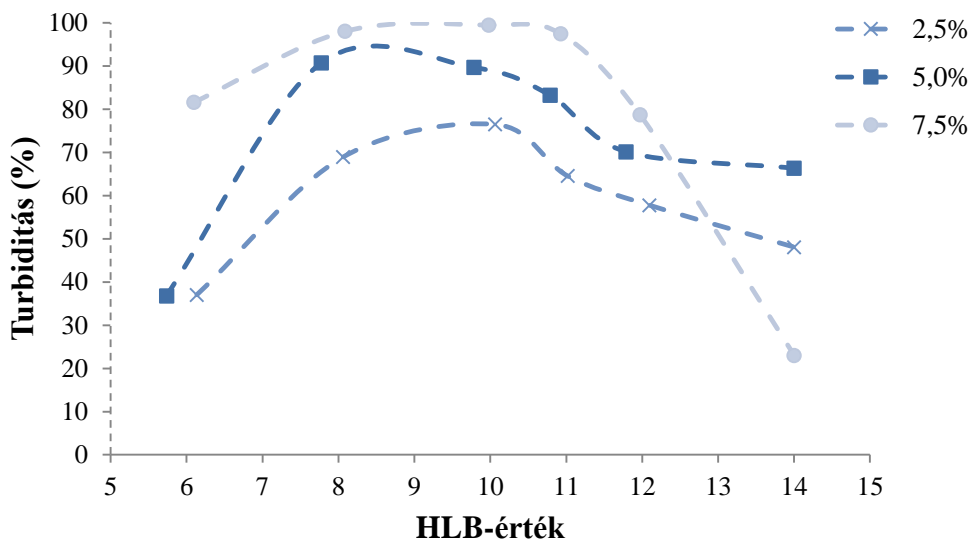
16. ábra Különböző emulgenspárok esetén kapott cseppméreteloszlás (folytonos vonal) és turbiditás (szaggatott vonal) görbék a HLB-érték függvényében (n=3; átlag)

4.1.2. Emulgens koncentrációjának hatása a cseppméretre és a turbiditásra

Gelucire® 44/14 - Span® 80 emulgenspár esetén vizsgáltam az emulgens koncentrációjának hatását a HLB-érték *versus* cseppméreteloszlás, valamint a HLB-érték *versus* turbiditás görbéken. A kapott eredményeket a 17. és a 18. ábra mutatja be.



17. ábra Paraffinolaj O/V emulziók emulgens koncentrációjának hatása a HLB-értékre cseppméreteloszlás esetén (n=3; átlag)



18. ábra Paraffinolaj O/V emulzió emulgens koncentrációjának hatása a HLB-értékre turbiditás vizsgálat esetén (n=3; átlag)

A 17. ábra alapján megállapíthatjuk, hogy a 2,5%-os emulgens koncentráció esetén a HLB=11-es, 5,0%-os esetén a HLB=10-es, míg 7,5%-os koncentráció esetén a HLB=12-es értéknél kaptam a minimum értékeket. Az eredményeket elfogadtam, hiszen a szakirodalmi adatok alapján meghatározott HLB=11 ± 1-es tartományt az általam mért eredmények lefedték. A 18. ábra görbéin ugyancsak jól látszik, hogy a maximum értékek mindhárom esetben a megadott tartományon belül vannak. Maximum értéknek minden esetben a csökkenést megelőző pontokat vettem.

4.1.3. Nagynyomású homogenizátorral készített paraffinolaj emulziók

Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspárral az emulziókat laboratóriumi homogenizátor mellett nagynyomású homogenizátorral is elkészítettem, hogy összehasonlíthassam a paraffinolaj szükséges HLB-értékét különböző készülékekkel előállított emulziók esetén is. A vizsgálatokat szakirodalmi adatok alapján a HLB=11 ± 1-es tartomány értékeivel végeztem el, vagyis a HLB=10, 11 és 12 értékekkel. A ciklusszám és az alkalmazott nyomás változtatásával kapott eredményeket a XX. táblázatban foglaltam össze.

XX. táblázat Nagynyomású homogenizátorral készített emulziók cseppmérete a homogenizálási ciklus, az alkalmazott nyomás és a HLB-érték változtatásával

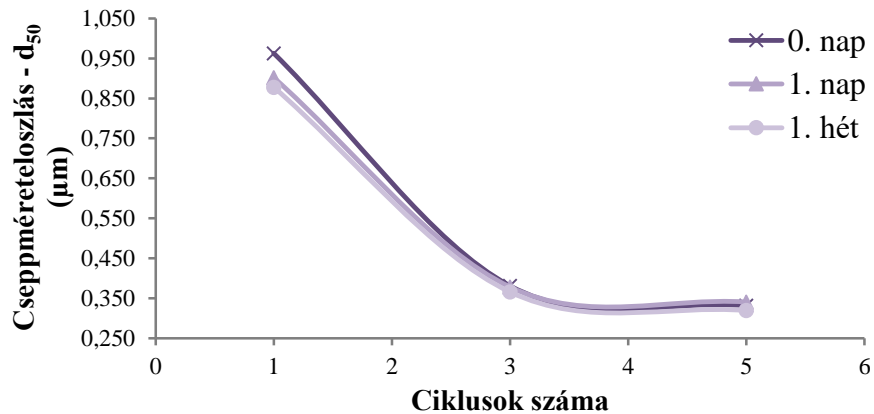
HLB-érték/ ciklusszám	Alkalmazott nyomás/ cseppméret (nm) ± SD			
	900 bar		1200 bar	
	d ₅₀	d ₉₀	d ₅₀	d ₉₀
HLB=10				
1x	1019,8 ± 218,85	11757,5 ± 9767,27	963,0 ± 37,48	25268,5 ± 14889,55
3x	506,8 ± 14,50	1375,0 ± 32,53	381,0 ± 19,80	919,0 ± 127,28
5x	444,0 ± 9,90	1142,3 ± 42,78	331,3 ± 22,98	669,3 ± 58,34
HLB=11				
1x	1880,5 ± 309,71	65555,3 ± 32825,66	1422,0 ± 338,00	41960,4 ± 35317,04
3x	614,3 ± 105,71	1869,8 ± 305,82	564,3 ± 95,11	32955,5 ± 4474,57
5x	531,0 ± 59,40	1398,3 ± 134,70	352,3 ± 6,72	859,3 ± 80,96
HLB=12				
1x	1350,8 ± 301,58	16614,5 ± 10206,38	1135,0 ± 228,40	6432,5 ± 1315,22
3x	406,3 ± 17,32	1180,0 ± 130,81	335,8 ± 1,06	818,8 ± 8,84
5x	393,0 ± 7,78	943,3 ± 13,79	302,8 ± 3,89	628,5 ± 24,04

HLB-érték/ ciklusszám	Alkalmazott nyomás/ cseppméret (nm) ± SD	
	1500 bar	
	d ₅₀	d ₉₀
HLB=10		
1x	565,5 ± 12,73	1970,0 ± 86,27
3x	316,3 ± 1,06	678,5 ± 16,26
5x	276,5 ± 9,19	512,8 ± 23,69
HLB=11		
1x	2351,8 ± 1579,32	43891,0 ± 8439,32
3x	456,0 ± 55,15	22148,3 ± 29633,78
5x	315,8 ± 2,47	662,5 ± 12,73
HLB=12		
1x	1092,0 ± 130,11	33535,3 ± 40679,50
3x	285,0 ± 1,41	610,5 ± 14,85
5x	282,8 ± 9,55	565,3 ± 35,71

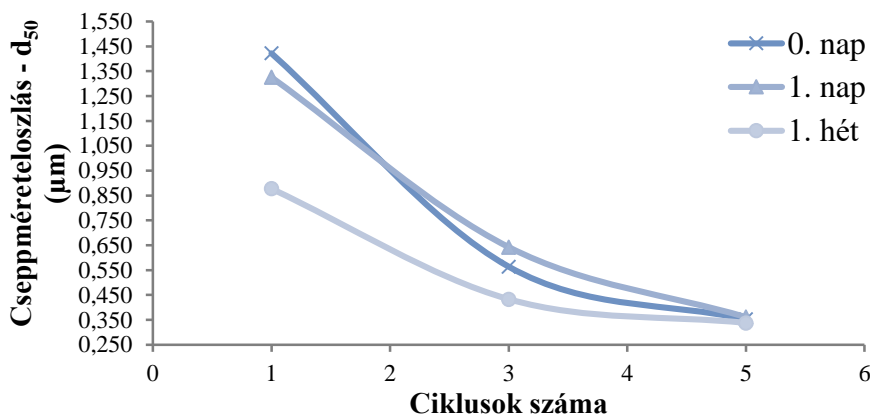
A XX. táblázatban bemutatott eredmények alapján látszik, hogy a homogenizálási ciklusok számának növelésével minden esetben csökkenteni tudtam a cseppméretet, azonban ezzel együtt az emulzió hőmérséklete is megnövekedett. Így a módszer nem alkalmas hőérzékeny hatóanyagok számára. A magasabb nyomás szintén hozzájárult a

cseppméret csökkentéséhez, azonban 1500 bar esetében ez már nem volt olyan jelentős. Ezért a stabilitásvizsgálatokat az 1200 bar nyomáson homogenizált emulzióknál végeztem, 24 órával később és 1 hét szobahőmérsékleten való tárolást követően. A 19. ábra az emulziók cseppméretét d_{50} szerinti eloszlásban mutatja be.

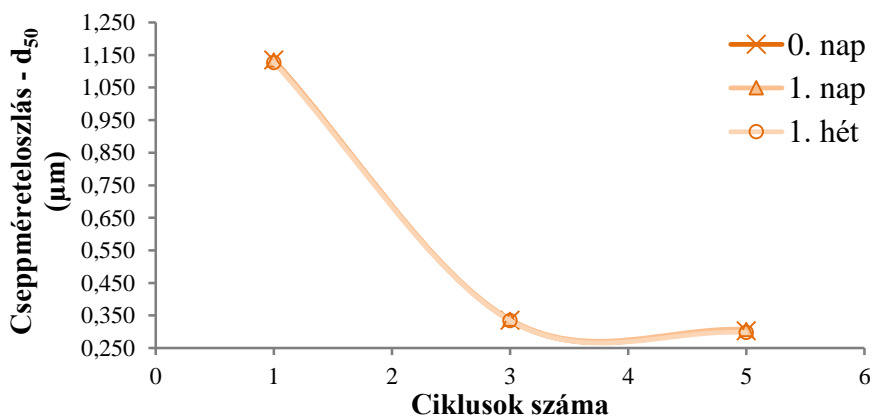
a. HLB=10



b. HLB=11



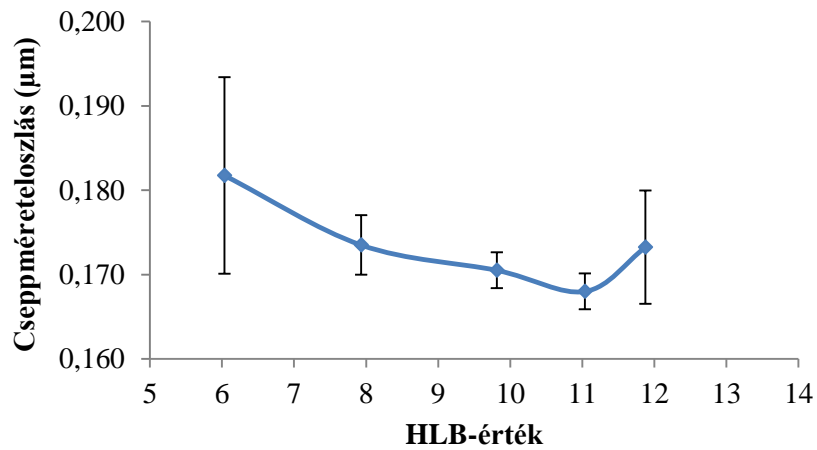
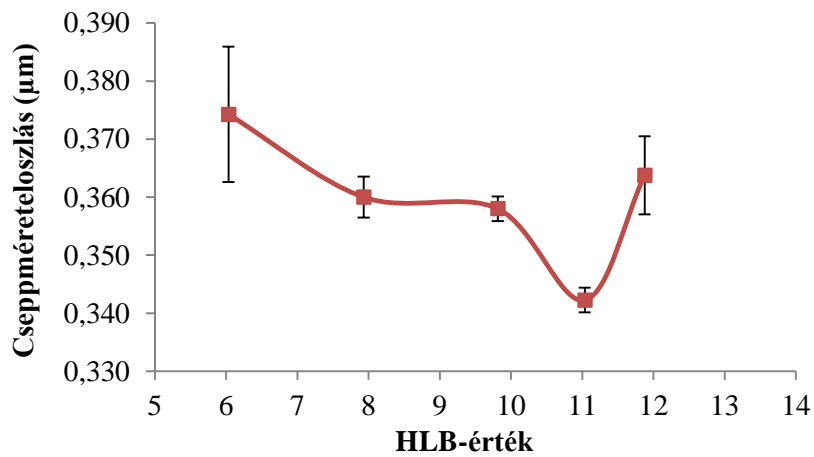
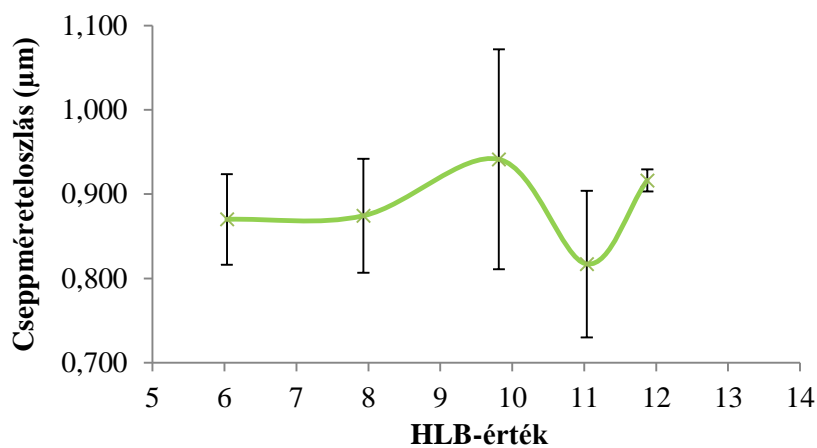
c. HLB=12



19. ábra Emulziók cseppméret eloszlása készítést követően, 1 nap és 1 hét után
(n=3; átlag)

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a nagynyomású homogenizátorral készült emulziók 1 hét elteltével is minden esetben megőrizték a homogenizálást követően mért cseppméretet (19. ábra). Mivel a tárolás folyamán az emulziók szétválás jeleit nem mutatták, így turbiditás vizsgálatokat nem végeztem.

Az eddigi eredmények alapján további, 6 különböző HLB-értékű paraffinolaj emulziót készítettem, ugyancsak Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspárral, melyhez az 1200 bar nyomást és az 5x-ös ciklusszámot találtam megfelelőnek. A cseppméreteloszlást a HLB-értékek függvényében ábrázolva d_{10} , d_{50} és d_{90} eloszlások alapján mutatom be a 20. ábrán.

a. d_{10} cseppméreteloszlásb. d_{50} cseppméreteloszlásc. d_{90} cseppméreteloszlás

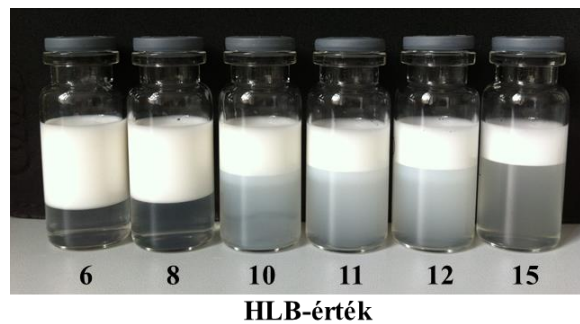
20. ábra Nagynyomású homogenizátorral készült emulziók Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspárral, 1200 bar nyomáson és 5x homogenizálva (n=3; átlag ± SD)

Az emulziók készítése során a HLB=14-es, vagyis a csak Gelucire® 44/14 hidrofíli emulgenst tartalmazó emulzióknál, a homogenizálást követően a többi emulzió cseppméret eloszlásánál nagyobb értéket kaptam, így zavaró jellege miatt azokat nem tüntettem fel az ábrákon.

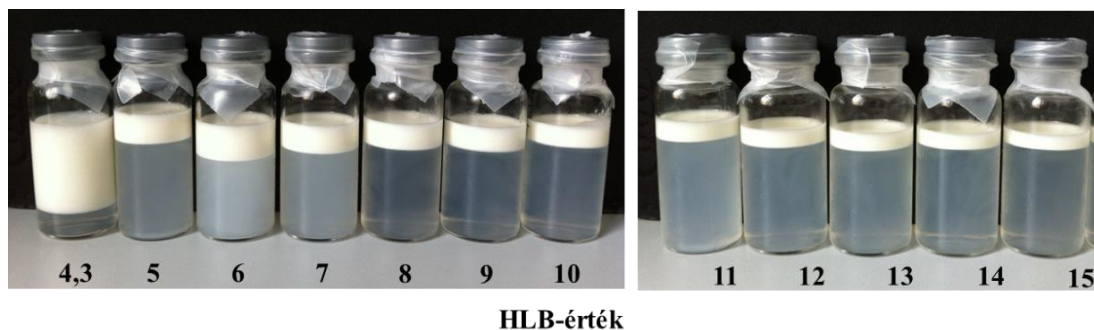
4.2. Citromolaj szükséges HLB-értékének meghatározása

4.2.1. Makroszkópos megfigyelés

Laboratóriumi homogenizátorral paraffinolaj (I/1-6) és citromolaj (II/7-18) O/V emulziós sorozatokat készítettem, majd 1 hetes hűtőben történő tárolást követően megvizsgáltam a változásokat. Az emulziókról felvételeket készítettem, amelyek a 21. és a 22. ábrákon láthatók.



21. ábra Paraffinolaj emulziók Tween® 80 - Span® 80 emulgensekkel, 1 hetes tárolást követően

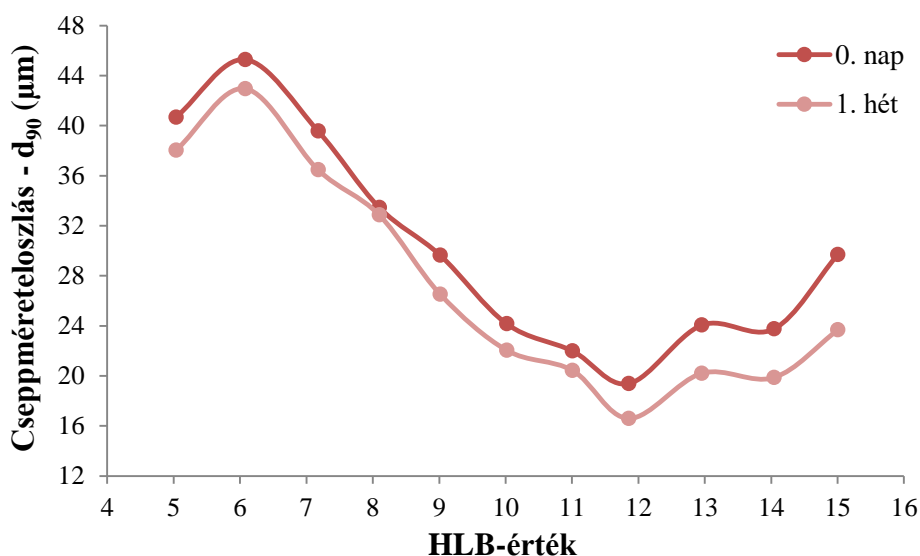


22. ábra Citromolaj emulziók Tween® 80 - Span® 80 emulgensekkel, 1 hetes tárolást követően

Minkét olaj esetén az emulziók jól látható határvonallal két részre váltak szét. A 21. ábra alapján azt mondhatjuk, hogy a paraffinolaj standard esetén a $HLB=11 \pm 1$ értékeknél maradt meg leginkább a rendszerek opálössége, jelezvén, hogy az olaj szükséges HLB-értéke ott található. A citromolaj emulziósorozat esetében, ahogyan a 22. ábra is mutatja nem kaptam egyértelmű eredményt a makroszkópos megfigyeléssel. Ez alapján nem tudtam behatározni a szükséges HLB-értékét a citromolajnak, így a további vizsgálatokat a teljes HLB-érték sorozattal végeztem el.

4.2.2. Cseppméretvizsgálat

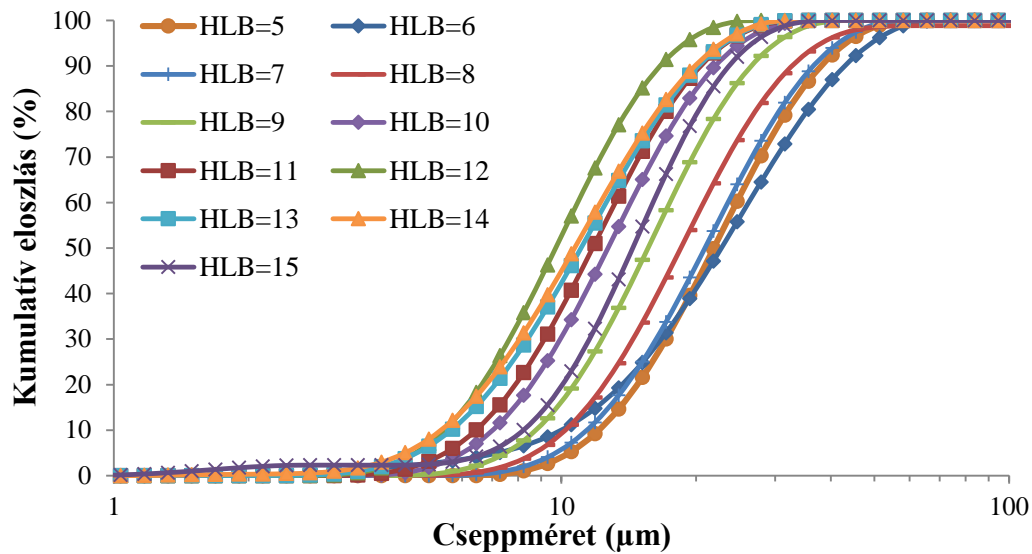
Citromolaj emulziók homogenizálást követően mért cseppméreteloszlását (d_{90}) a HLB-érték függvényében ábrázolva, $HLB=12$ -nél minimum görbét kaptam. Ennek ismeretében, hogy a legstabilabb emulzió jellemezhető a legkisebb mérettel, megállapítottam, hogy a citromolaj szükséges HLB-értéke, O/V emulziós rendszerben $HLB=12 \pm 1$ -nél található (23. ábra).



23. ábra Citromolaj emulziók cseppméret eloszlása készítést követően és 1 héttel később mért adatok alapján ($n=3$; átlag)

A 23. ábrán jól látszik, hogy a makroszkóposan megfigyelhető, 1 hét után bekövetkező szétválás reverzibilis, ugyanis az emulziók 1 perces homogenizálást (vortex) követően a kiindulási cseppmérettel jellemezhetőek.

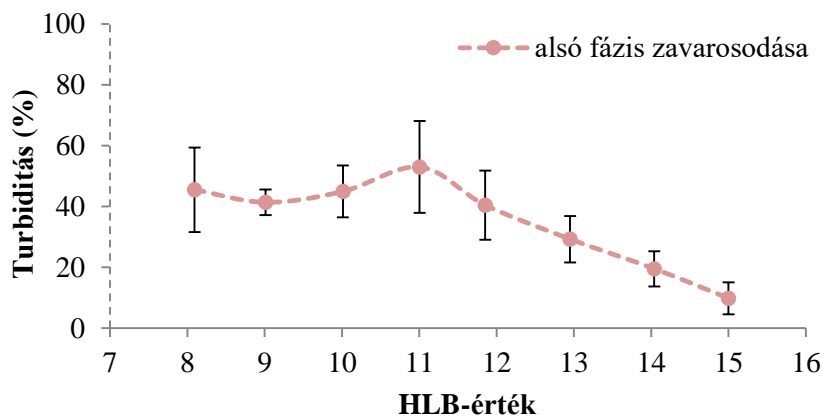
A cseppméreteloszlást a kumulatív görbék hasonlóképpen mutatják a 24. ábrán.



24. ábra Citromolaj emulziósorozat kumulatív cseppméret eloszlása a készítést követően (n=3; átlag)

4.2.3. Turbidimetriás vizsgálat

A citromolaj emulziók 1 hét állást követően szétváltak, így az alsó részből vett minta zavarosodását mértem. Ahogyan a 25. ábrán is látszik, a cseppméreteloszlás alapján várt HLB-tartományban (HLB=12 ± 1), a turbiditásgörbének a HLB=11-es értéknél maximuma van. Ennek megfelelően megállapítható, hogy a szükséges HLB-érték HLB=11.

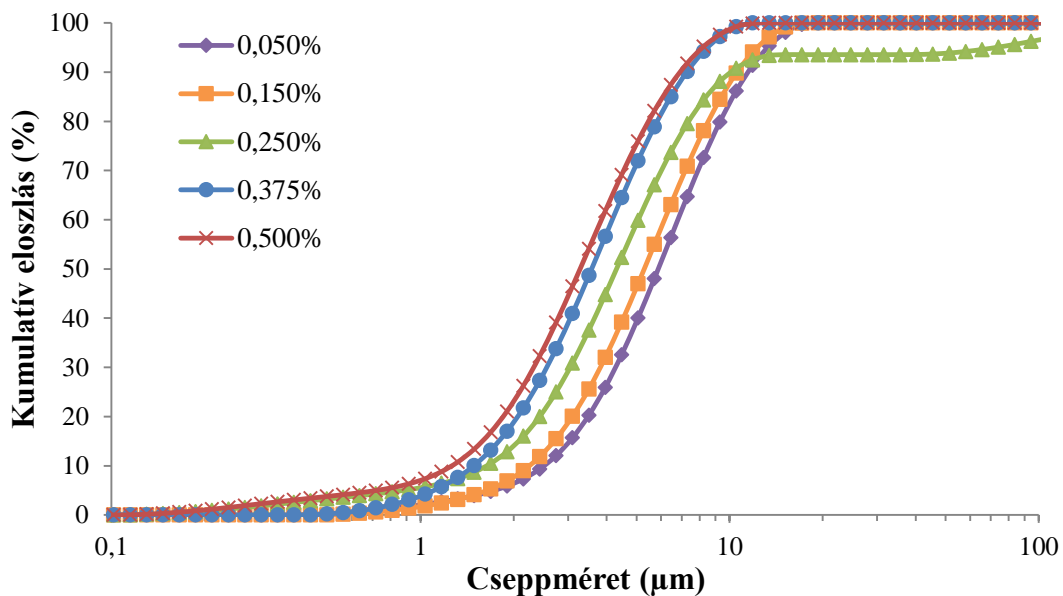


25. ábra Citromolaj emulziósorozat 1 hét állást követően szétvált alsó részének turbiditása HLB=8 és 15 között (n=3; átlag ± SD)

4.3. Olívaolaj emulzió összetételének optimalizálása száraz emulziós tablettához

4.3.1. Xantán gumi koncentráció kiválasztása


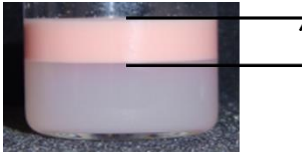
Homogenizálást követően a különböző xantán gumi koncentrációjú emulziók cseppméreteloszlását hasonlítottam össze. Az eredmények kumulatív eloszlási görbéken, a 26. ábrán láthatóak.



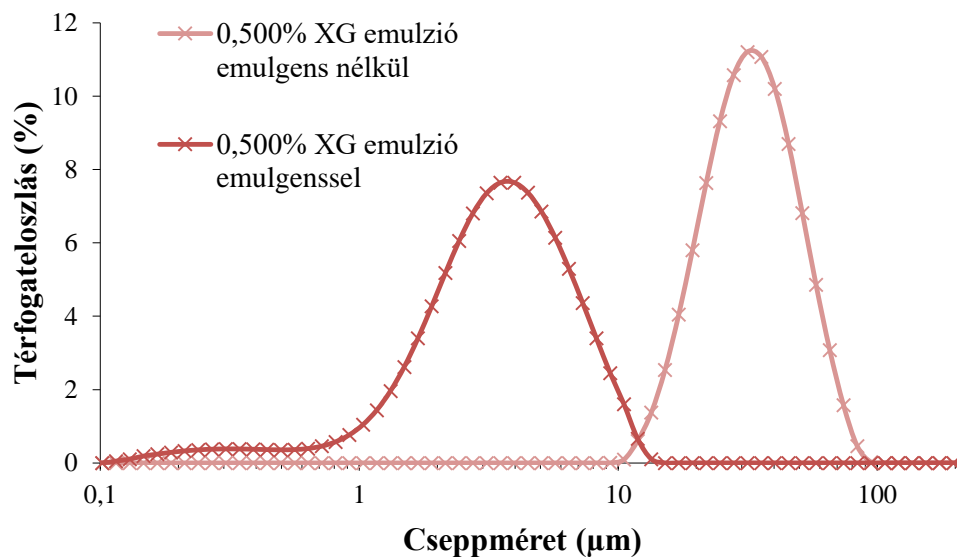
26. ábra Különböző koncentrációjú xantán gumi oldatok hatása olívaolaj emulziók cseppméretre (n=3; átlag)

4 órával a készítést követően, a szobahőmérsékleten megfigyelt emulziók közül a 0,05% és 0,15% XG koncentrációjúak jól láthatóan kezdtek szétválni, míg a többi megőrizte stabilitását (XXI. táblázat). Így további emulziók készítéséhez a 0,25%, 0,375% és 0,5%-os XG koncentrációkat használtam fel.

XXI. táblázat Olívaolaj emulziók stabilitása 4 órával a készítést követően

XG koncentráció (m/m%)	4 órával a homogenizálást követően
0,500	stabil
0,375	stabil
0,250	stabil
0,150	
0,050	

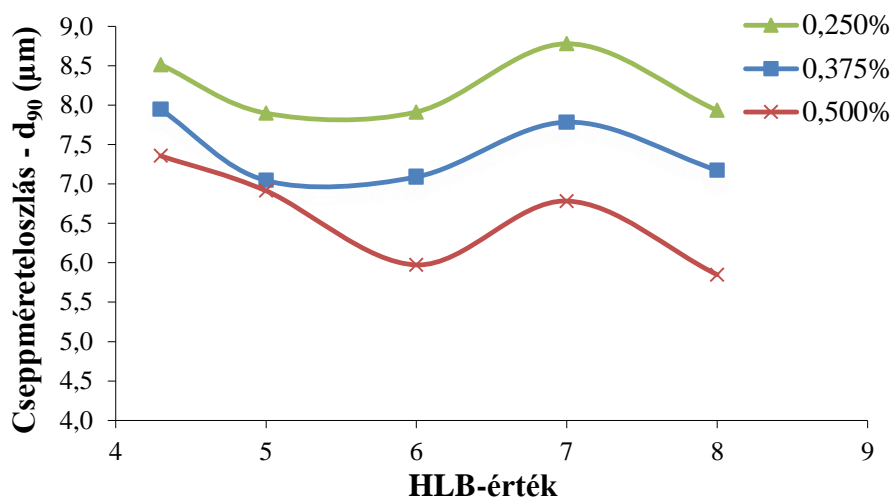
Mivel a 0,5%-os XG-t tartalmazó emulzió bizonyult a legstabilabbnak, így ebben az esetben megvizsgáltam a XG emulgeáló tulajdonságát is. Tween[®] 80 és Span[®] 80 emulgensek nélkül készítettem emulziót, majd megmértem a cseppméreteloszlást. A kapott eredmény a 27. ábrán látható.



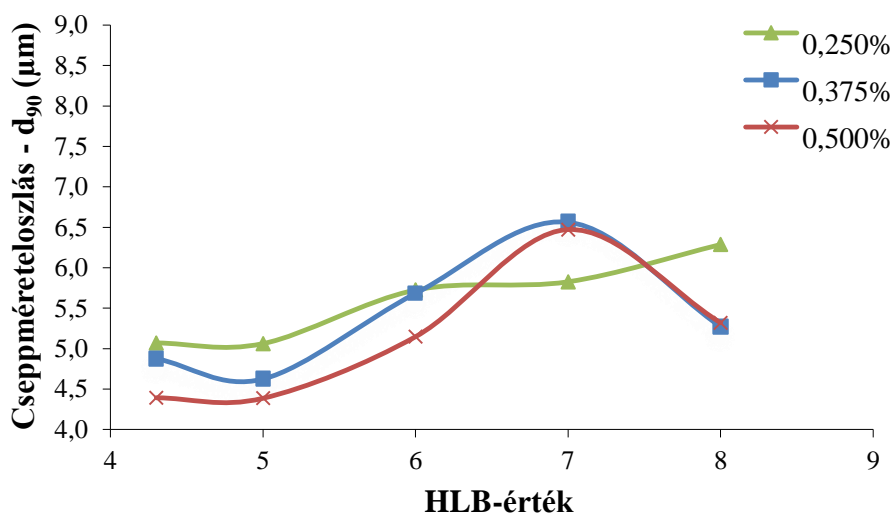
27. ábra Cseppméreteloszlás 0,5% XG-t tartalmazó emulziók esetén Tween[®] 80 és Span[®] 80 emulgensek jelenlétében és jelenléte nélkül (n=3; átlag)

4.3.2. Olívaolaj szükséges HLB-értéke és az emulgens koncentrációja

Mivel az olívaolaj szükséges HLB-értékére a szakirodalomban ellentmondásos adatok találhatók (3.1. fejezet), ezért szükségessé vált annak pontosítása. Az emulgens koncentrációjának hatását pedig 0,75 és 1,5%-nál is megvizsgáltam. A 4.3.1. fejezetben kiválasztott XG koncentrációk felhasználásával az 5 különböző HLB-értékű emulziót laborhomogenizátorral homogenizáltam, majd megmértem a jellemző cseppméreteloszlást. A kapott eredmények a 28. és a 29. ábrán láthatóak.



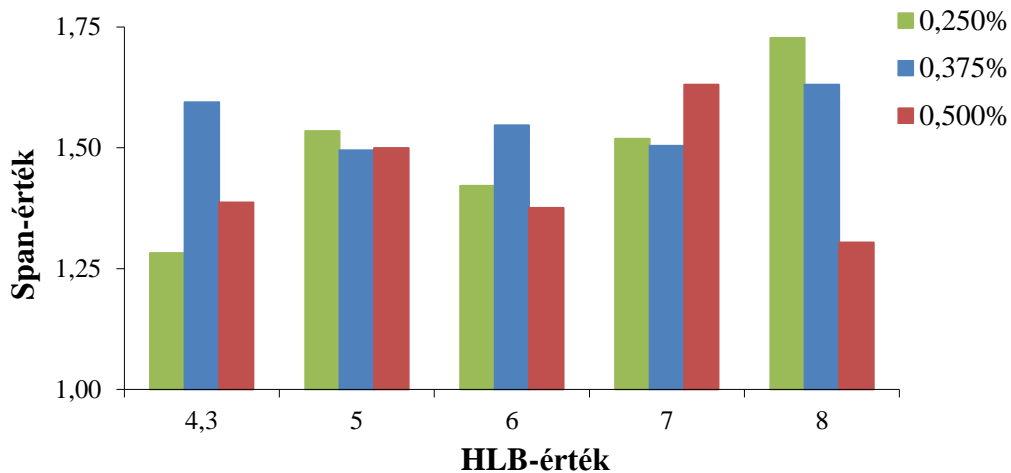
28. ábra Olívaolaj emulzió cseppméret eloszlása 0,75% emulgens koncentrációnál (n=3; átlag)



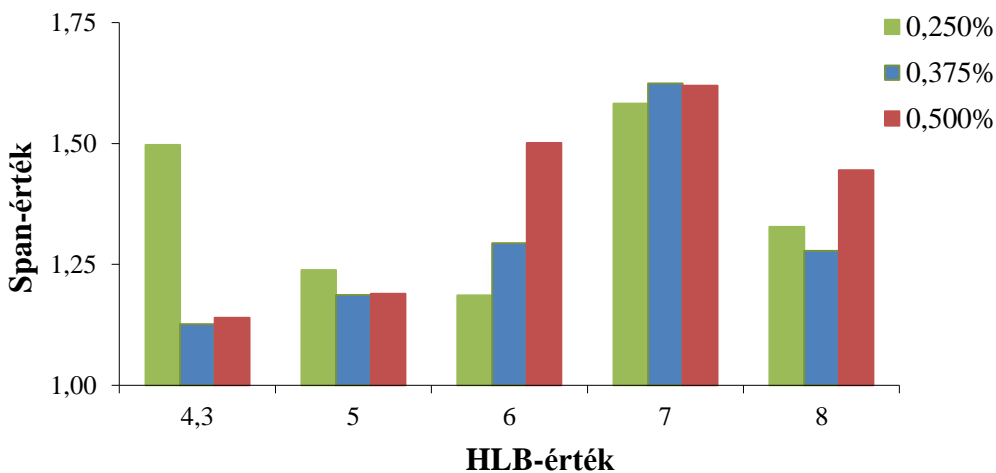
29. ábra Olívaolaj emulzió cseppméret eloszlása 1,5% emulgens koncentrációnál (n=3; átlag)

A cseppméretet jellemző d_{90} -érték a HLB függvényében ábrázolva 0,75% emulgens koncentráció esetén a HLB=6-os értéknél, míg az 1,5%-os emulgens koncentráció esetén a HLB=5-ös értéknél mutatott minimumot.

A cseppméreteloszlás szélességét is figyelembe véve, vagyis a span-értékeket a HLB-érték függvényében ábrázolva, szintén az látszik, hogy a szükséges HLB-érték HLB=5-6-nál található (30. és 31. ábra).



30. ábra Cseppméreteloszlás szélessége span-értékekkel jellemezve 0,75% emulgens, valamint különböző xantán gumi koncentrációknál (n=3; átlag)



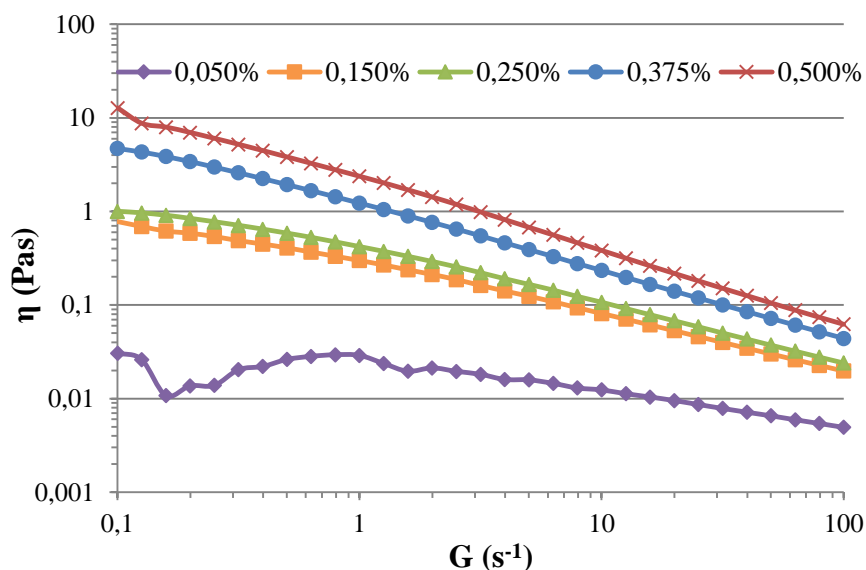
31. ábra Cseppméreteloszlás szélessége span-értékekkel jellemezve 1,5% emulgens, és különböző xantán gumi koncentrációknál (n=3; átlag)

Figyelembe véve a jelenlegi és a korábbi eredményeket, a további vizsgálatokhoz a HLB=6 értéket választottam az olívaolaj szükséges HLB-értékének.

4.3.3. Xantán gumihoz hasonló viszkozitású segédanyag keresése

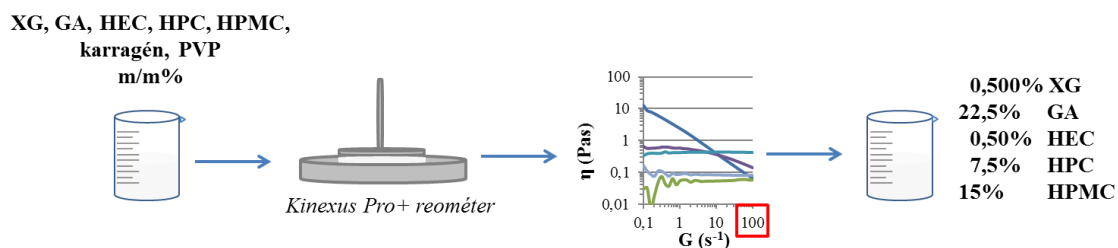
4.3.3.1. Viszkozitásmérések

Elsőként a xantán gumi nyáksorozat viszkozitásgörbéit vettem fel. Az eredmények a 32. ábrán láthatók.



32. ábra Xantán gumi nyáksorozat viszkozitásgörbéi (n=3; átlag)

Ezt követően további segédanyagok különböző koncentrációjú oldatainak viszkozitásgörbéit vettem fel, majd 100 s^{-1} sebesség gradiensnél a 0,5%-os xantán gumi viszkozitásértékéhez ($0,0624 \text{ Pas}$) hasonló nagyságú viszkozitással rendelkező segédanyagot kerestem. A folyamatot és a kiválasztott segédanyag koncentrációkat a 33. ábra mutatja.



33. ábra Segédanyagok viszkozitásmérésének folyamatábrája 100 s^{-1} sebesség gradiensnél összehasonlítva

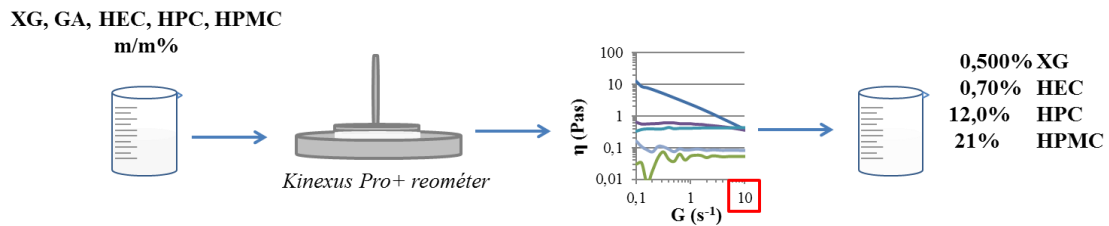
A viszkozitás görbék felvétele során kapott értékeket a XXII. táblázatban foglaltam össze. Kék színnel jelöltem a kiválasztott segédanyag koncentrációkat.

XXII. táblázat Segédanyagok viszkozitásmérésének eredményei összehasonlítva a xantán gumi viszkozitásával 100 s⁻¹ sebesség gradiensnél (n=3; átlag)

XG						PVP
0,050% 0,0049 Pas						
0,150% 0,0197 Pas					Karragén	10% 0,0051 Pas
0,250% 0,0241 Pas	GA	HEC	HPC	HPMC	0,25% 0,0149 Pas	15% 0,0115 Pas
0,375% 0,0440 Pas	20,0% 0,0420 Pas	0,25% 0,0159 Pas	5,0% 0,0221 Pas	10% 0,0292 Pas	0,50% 0,0459 Pas	20% 0,2248 Pas
0,500% 0,0624 Pas	22,5% 0,0782 Pas	0,50% 0,0618 Pas	7,5% 0,0464 Pas	15% 0,0575 Pas		
1,000% 0,1606 Pas	25,0% 0,0843 Pas	0,60% 0,1062 Pas	10,0% 0,1832 Pas	20% 0,2820 Pas		
	27,5% 0,0863 Pas	0,70% 0,1410 Pas	12,0% 0,4089 Pas	21% 1,2800 Pas*		
	30,0% 0,1607 Pas		15,0% 0,9238 Pas	22% 0,5111 Pas		
				23% 0,5543 Pas		
				25% 0,7653 Pas		

*Kiugró érték.

A 100 s⁻¹ sebesség gradiens alapján kiválasztott segédanyagokkal készített emulziók stabilitása nem volt megfelelő, így alacsonyabb, 10 s⁻¹ sebesség gradiensnél kerestem hasonló viszkozitású segédanyag koncentrációkat. Ebben az esetben a 0,5%-os XG viszkozitása 0,3834 Pas volt. Az eredményeket és a kiválasztott segédanyagokat a 34. ábrán foglaltam össze, valamint a XXIII. táblázatban kézzel emeltem ki.

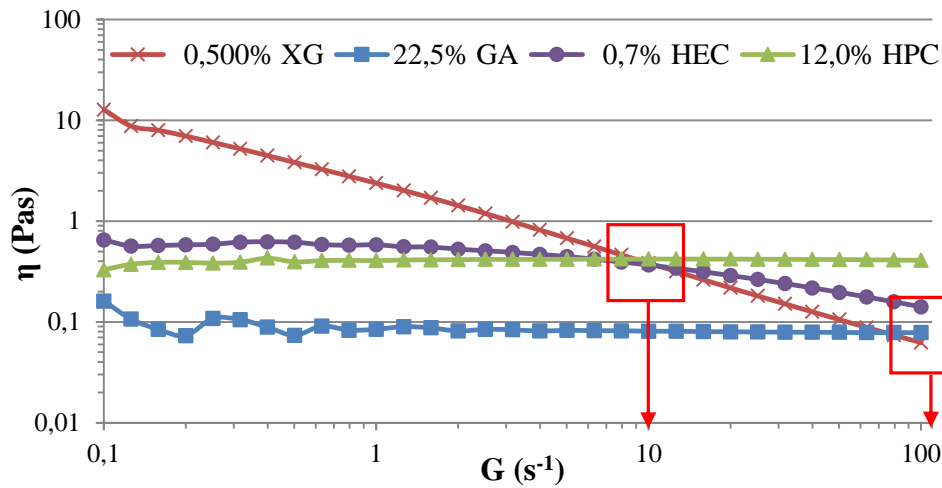


34. ábra Segédanyagok viszkozitásmérésének folyamatábrája $10\ s^{-1}$ sebesség gradiensnél összehasonlítva

XXIII. táblázat Segédanyagok viszkozitásmérésének eredményei összehasonlítva a xantán gumi viszkozitásával $10\ s^{-1}$ sebesség gradiensnél ($n=3$; átlag)

	GA			
XG	20,0% 0,0460 Pas			
0,050% 0,0124 Pas	22,5% 0,0808 Pas	HEC	HPC	HPMC
0,150% 0,0813 Pas	25,0% 0,0880 Pas	0,25% 0,0200 Pas	5,0% 0,0216 Pas	10% 0,0285 Pas
0,250% 0,1072 Pas	27,5% 0,0912 Pas	0,50% 0,1160 Pas	7,5% 0,0456 Pas	15% 0,0534 Pas
0,375% 0,2347 Pas	30,0% 0,1784 Pas	0,60% 0,2525 Pas	10,0% 0,1850 Pas	20% 0,2828 Pas
0,500% 0,3834 Pas		0,70% 0,3660 Pas	12,0% 0,4208 Pas	21% 0,5160 Pas
1,000% 1,117 Pas			15,0% 0,9794 Pas	22% 0,5099 Pas
				23% 0,5535 Pas
				25% 0,8145 Pas

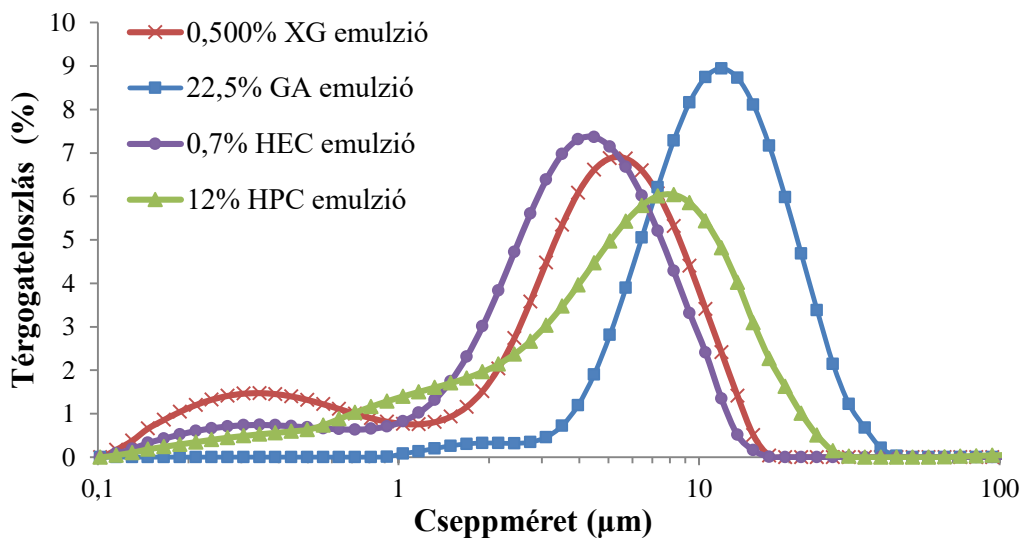
A 35. ábrán láthatók a $10\ s^{-1}$ és a $100\ s^{-1}$ sebesség gradienseknél megfelelőnek talált segédanyagok viszkozitásgörbéi.



35. ábra Liofilizált emulzió készítésekor felhasznált segédanyagok viszkozitásgörbéi
(n=3; átlag)

4.3.3.2. Cseppméretvizsgálat

A viszkozitás mérések alapján kiválasztott koncentrációjú segédanyagok vízzel készült nyákjainak felhasználásával emulziókat állítottam elő, majd a homogenizálást követően megmértem a cseppméreteloszlásukat. Az eredményül kapott teljes eloszlás görbéket a 36. ábrán tüntettem fel.



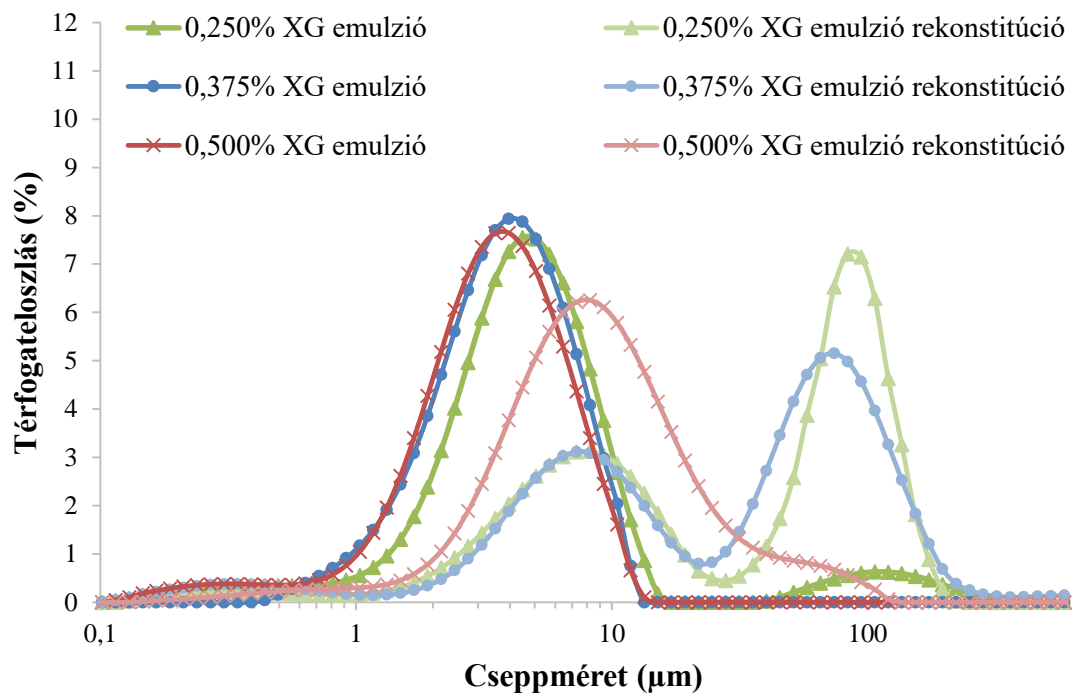
36. ábra Különböző segédanyagokkal készült olívaolaj emulziók cseppméret eloszlása
(n=3; átlag)

4.4. Száraz emulziós tabletták

4.4.1. O/V emulziók nedvességtartalmának eltávolítása fagyasztva szárítással

4.4.1.1. Mannit vázképzővel és xantán gumi segédanyaggal (I.)

A 3, legalább 4 óráig stabilnak mutakozó xantán gumi nyákot tartalmazó emulziók száraz emulzióját, mannit vázképzővel liofilizáltam. Az így kapott fagyasztva szárított tablettákból rekonstituáltam a kiindulási emulziókat, majd cseppméreteloszlást mértem (37. ábra).



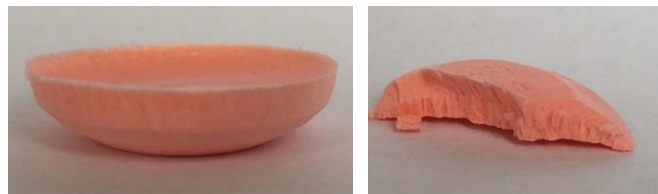
37. ábra Különböző koncentrációjú xantán gumi oldatokkal készült emulziók liofilizálás előtti és rekonstituált emulziók cseppméretének eloszlása (n=3; átlag)

A 37. ábrán bemutatott cseppméreteloszlás alapján látszik, hogy a liofilizálás előtti emulzió cseppméretét a különböző koncentrációjú XG oldatokkal készült száraz emulziós tabletták visszaoldását követően sikerült reprodukálni. A kiértékelés szempontjából

elhanyagolhatók a 100 µm-es tartományban megjelenő csúcsok, amelyek a be nem oldódott vázképző mannit jelenlétére utalnak.

4.4.1.2. Mannit vázképzővel és viszkozitásnövelő segédanyagokkal (II.)

A 4.4.3.1. fejezetben leírtak szerint kiválasztott viszkozitásnövelő segédanyagok, a 22,5%-os GA, a 0,7%-os HEC és a 12%-os HPC felhasználásával készült emulziókból, mannit hozzáadásával, száraz emulziós tablettákat készítettem. A 24 órás fagyasztva szárítást követően minden esetben értékelhető, szilárd liofilizátumot, vagyis száraz emulziót kaptam (38. ábra).



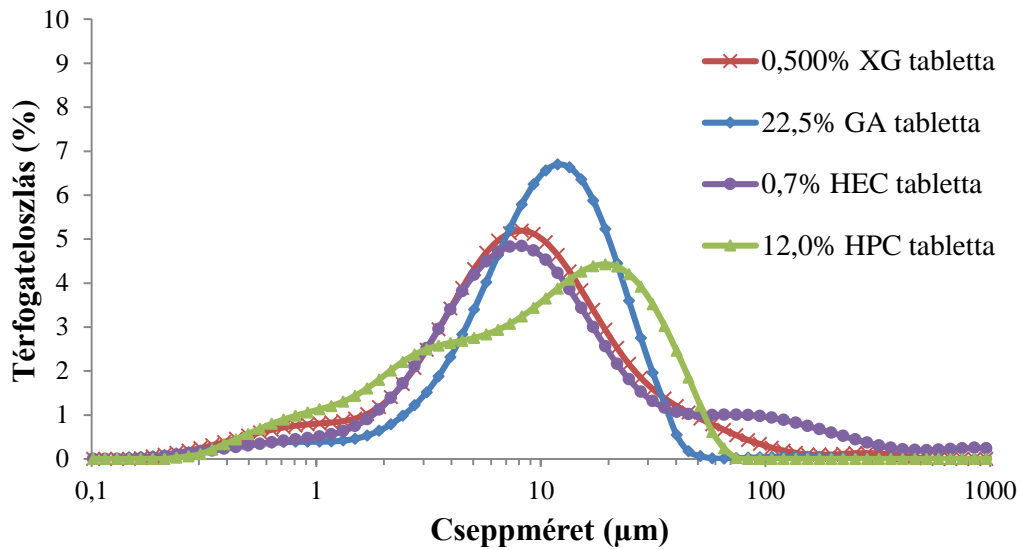
38. ábra XG, HEC, HPC emulziók liofilizálása során kapott száraz emulziós tabletták és felezett tabletták

Ahogy a 39. ábrán is látszik a GA tartalmú tablettákon a többi segédanyagú tablettához képest, élénkebb piros elszíneződéseket voltak megfigyelhetők.



39. ábra Fagyasztva szárítás után kapott száraz emulziós tabletták: GA-mal és a többi segédanyaggal (XG, HEC, HPC)

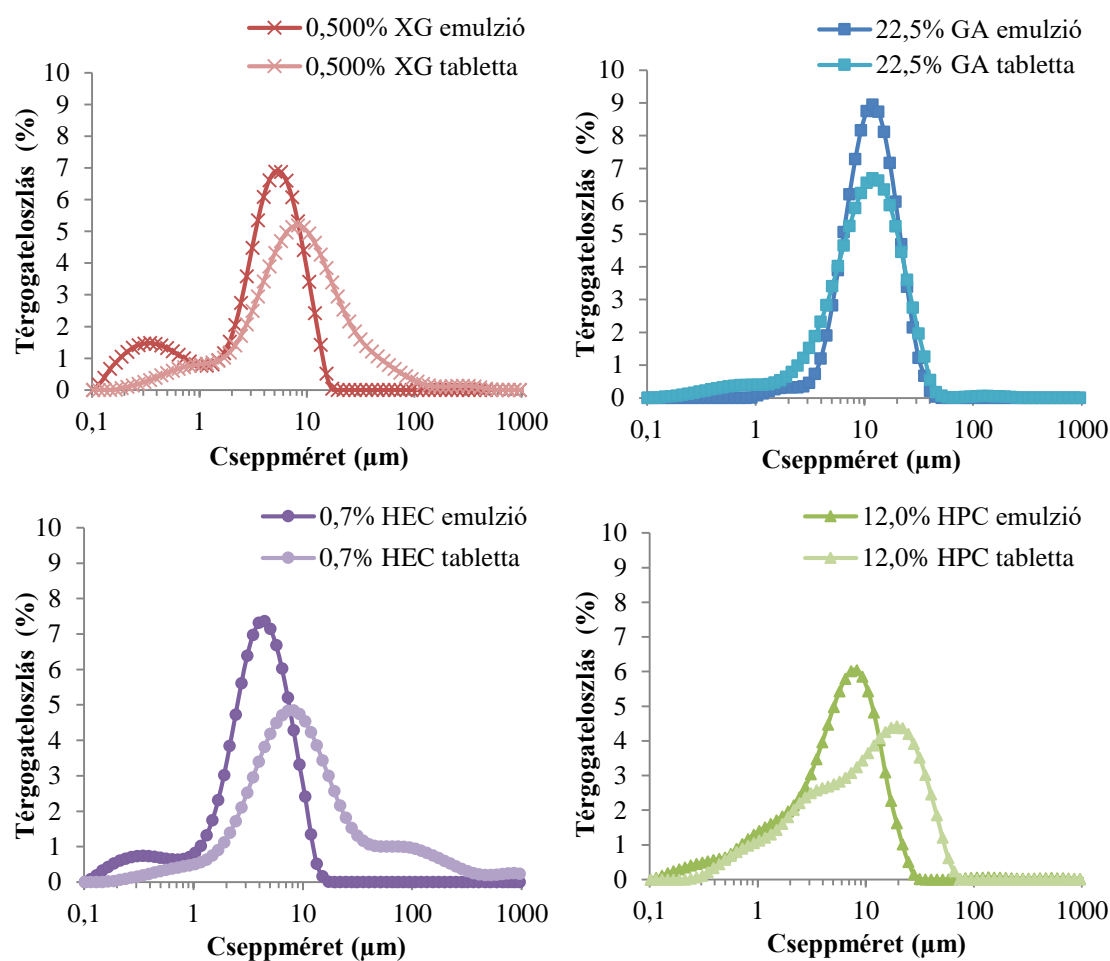
A liofilizált tablettákból rekonstituált emulziók egymáshoz viszonyított cseppméret eloszlását a 40. ábra mutatja be.



40. ábra Az emulziók rekonstitúcióját követően mért cseppméreteloszlások összehasonlítása (n=3; átlag)

A 40. ábrán látszik, hogy a 0,5%-os XG és 0,7%-os HEC tabletták visszaoldását követően létrejövő emulziók közel azonos cseppméreteloszlással jellemezhetőek. A 100 µm-es tartományban lévő másodlagos csúcsok szintén, a fel nem oldódott vázképző mannit jelenlétének tulajdoníthatóak.

A 41. összefoglaló ábrákon az egyes viszkozitásnövelő segédanyagokkal készített liofilizálás előtti emulziók cseppméretét és a liofilizálás után kapott száraz emulziós tabletták vízben való feloldását, vagyis az emulzió rekonstitúcióját követően mért cseppméreteloszlásokat hasonlítottam össze.



41. ábra Különböző viszkozitásnövelő segédanyagokkal készült emulziók és liofilizálást követően rekonstruált emulziók cseppméretének összehasonlítása (n=3; átlag)

A liofilizált száraz emulziós tabletták fizikai vizsgálatának eredményét a XXIV. és XXV. táblázatokban foglaltam össze.

XXIV. táblázat Mannit vázképzővel liofilizált tabletták fizikai tulajdonságai

Viszkozitásnövelő segédanyag	Nedvességtartalom (n=3; átlag ± SD) (%)	Szételési idő (n=6; átlag) (s)	Átlagtömeg (n=10; átlag ± SD) (g)
0,5% XG	1,63 ± 0,559	178,6	0,276 ± 0,0128
22,5% GA	4,04 ± 0,358	43,8	0,448 ± 0,0183
0,7% HEC	3,21 ± 0,710	*	0,277 ± 0,0147
12,0% HPC	2,28 ± 0,182	236,7	0,367 ± 0,0293

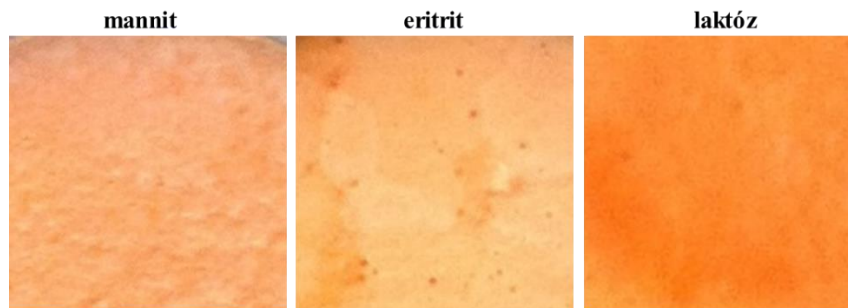
* Szételésvizsgálat során a tabletták gélesedtek, nem volt egyértelműen jelezhető végpont.

XXV. táblázat Mannit vázképzővel liofilizált tabletták állományelemzése

Viszkózitásnövelő segédanyag	Penetrációval szembeni ellenállás (n=5; átlag ± SD) (N)		
	1 mm	2 mm	3 mm
0,5% XG	0,312 ± 0,0981	0,789 ± 0,2728	1,505 ± 0,5414
22,5% GA	4,983 ± 2,4588	eltört	
0,7% HEC	0,488 ± 0,0815	1,069 ± 0,1796	1,825 ± 0,2382
12,0% HPC	1,890 ± 0,2230	5,139 ± 0,6368	9,983 ± 2,0210

4.4.1.3. Mannit, laktóz vagy eritrit vázképzőkkel és XG segédanyaggal (III.)

A különböző viszkózitásnövelő segédanyagok közül a XG emulziókat mannit mellett eritrit és laktóz vázképzők hozzáadásával is liofilizáltam. A fagyasztva szárítás során ebben az esetben is értékelhető száraz emulziós tablettákat kaptam. Az olívaolajat Szudán III festékkel festettem meg, így a folyamat végén az olaj tablettán belüli eloszlását is megfigyelhettem. A tabletták felületéről készített felvételek a 42. ábrán láthatóak.

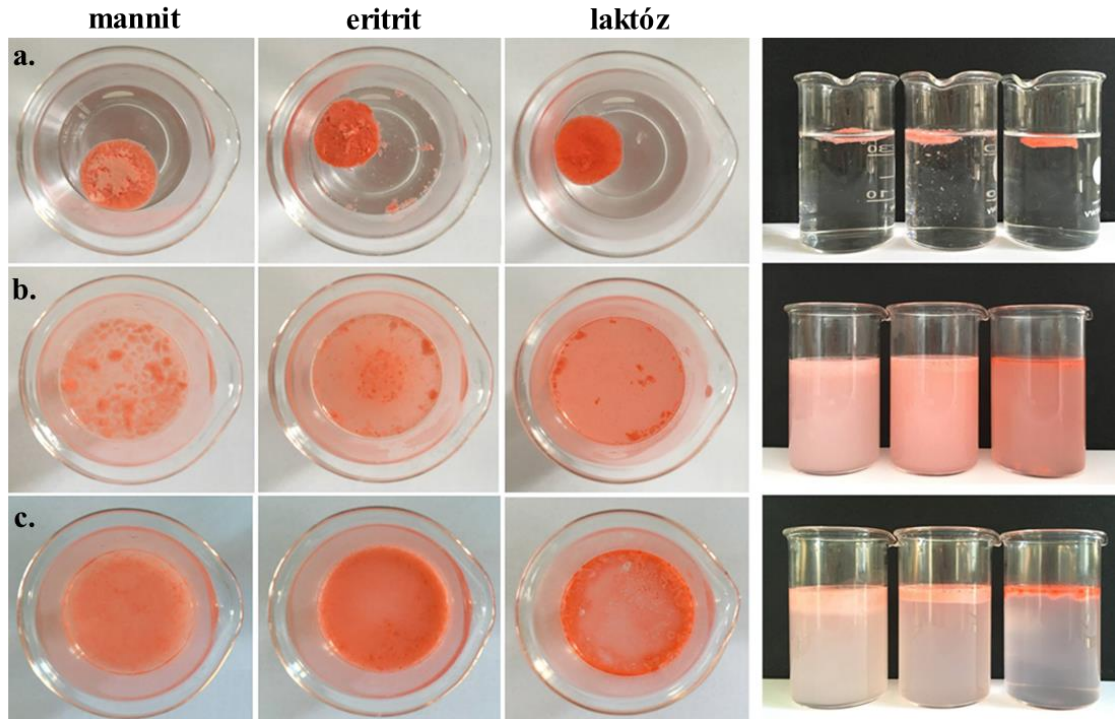


42. ábra Liofilizált mannit, eritrit és laktóz vázképzőkkel formulált száraz emulziós tabletták felületéről készített felvételek (5x)

Külső megjelenésre leginkább a mannit vázképzővel készített tabletták felszíne a legegyenletesebb, míg laktóz esetében sötétebb piros összefolyások jellemezték a tabletták felszínét, jelezvén az olívaolaj egyenletlen eloszlását a tablettában. Hasonló, kevésbé intenzívebb foltosság jellemezte az eritrittel készült tablettákat is.

A száraz emulziók érdekessége, hogy vízben újraképződik az emulzió. Így a fagyasztva szárított tablettákból rekonstituált emulziók cseppméretét összehasonlítottam a

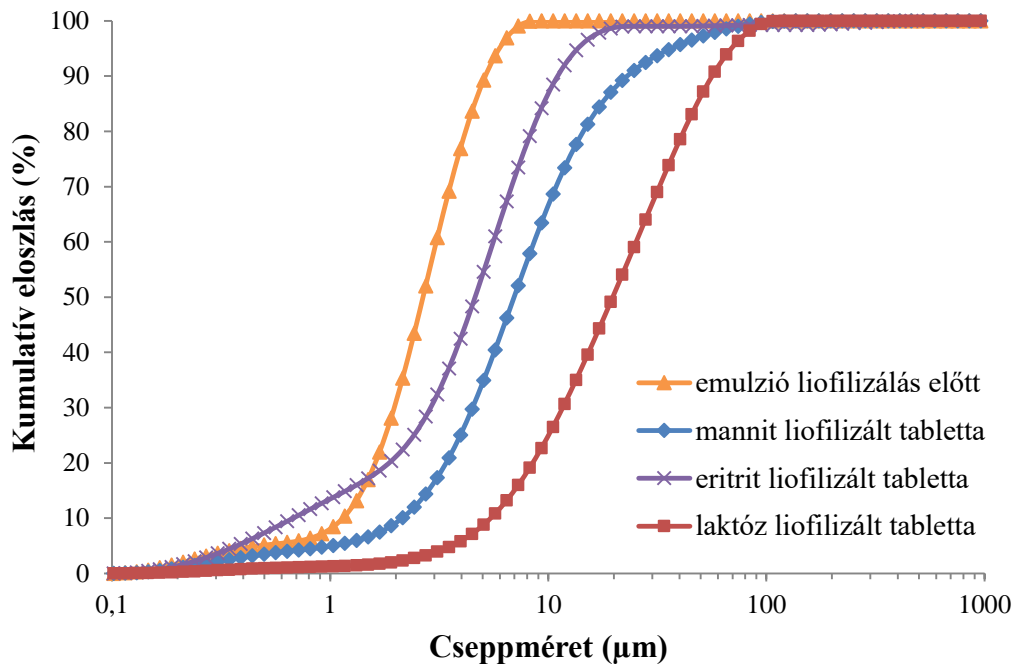
lyofilizálás előtti emulziókra jellemző cseppméreteloszlással. A lyofilizált tablettákról és a rekonstitúcióról a 43. ábrán látható összefoglaló.



43. ábra Fagyasztva szárított tabletták vízben (a), szétesést követően (b) és 24 órával később (c)

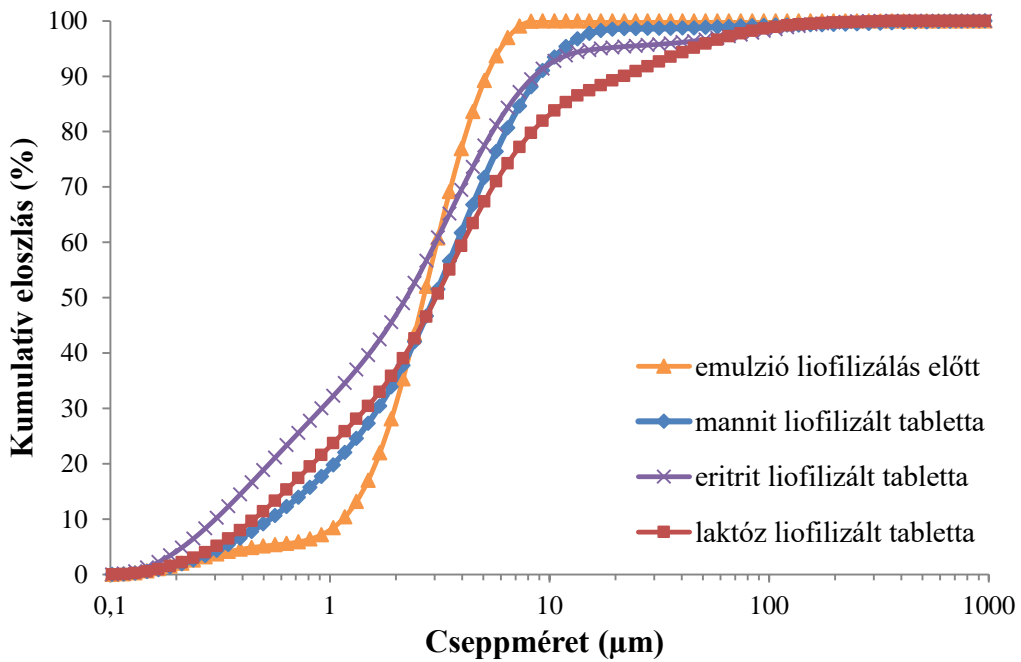
A 43. ábrán jól megkülönböztethetőek a tabletták színbeli eltérései (a) is. A rekonstituált emulziók cseppméretét 10 perc állást követően mértem meg (b), majd 24 órás szobahőmérsékleten történő tárolást követően a szétvált emulziók alsó, opálos részének cseppméretét és zavarosodását vizsgáltam (c).

A tabletták cseppméret eloszlását a kiindulási emulzió kumulatív cseppméreteloszlásához hasonlítottam a különböző vázképzők esetén. Jól látszik, hogy mannit és eritrit tartalmú tablettákból, ahogy vártam, a rekonstituált emulzió cseppmérete hasonló a lyofilizálás előtti emulzióéhoz. A legkevésbé hasonló cseppméretet a laktóz segédanyag jelenlétében figyeltem meg. Az eredményeket a 44. ábrán tüntettem fel.



44. ábra Fagyasztva szárított tabletták rekonstitúciós kumulatív cseppméret eloszlása szétesést követően (n=3; átlag)

A 45. ábrán 24 óra állást követően az alsó rész cseppméret eloszlása látható.



45. ábra Fagyasztva szárított tabletták rekonstitúciós kumulatív cseppméret eloszlása 24 órával később megismételve (n=3; átlag)

A 24 órával később mért adatok alapján megállapíthatjuk, hogy az alsó rész cseppméreteloszlása mindhárom esetben hasonló a kiindulási emulziót jellemző cseppméreteloszláshoz.

A tabletták fizikai tulajdonságait a XXVI. és XXVII. táblázatokban foglaltam össze.

XXVI. táblázat Mannit, eritrit és laktóz vázképzővel liofilizált tabletták fizikai tulajdonságai

Vázképző segédanyag	Nedvességtartalom (n=3; átlag ± SD) (m/m%)	Szétesési idő (n=6; átlag) (s)	Átlagtömeg (n=10; átlag ± SD) (mg)
Mannit	1,63 ± 0,559	178,6	276 ± 12,8
Eritrit	2,54 ± 1,062	84,8	280 ± 13,6
Laktóz	3,85 ± 1,102	57,6	291 ± 10,4

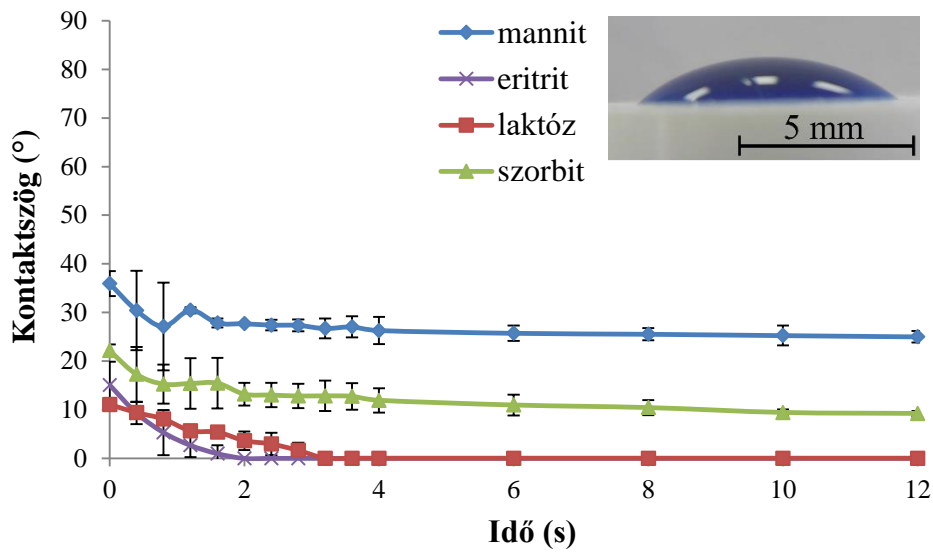
XXVII. táblázat Mannit, eritrit és laktóz vázképzővel liofilizált tabletták állományelemzése

Vázképző segédanyag	Penetrációval szembeni ellenállás (n=5; átlag ± SD) (N)		
	1 mm	2 mm	3 mm
Mannit	0,312 ± 0,0981	0,789 ± 0,2728	1,505 ± 0,5414
Eritrit	0,274 ± 0,0602	0,675 ± 0,1252	1,291 ± 0,2045
Laktóz	0,087 ± 0,0323	0,263 ± 0,0701	0,492 ± 0,1243

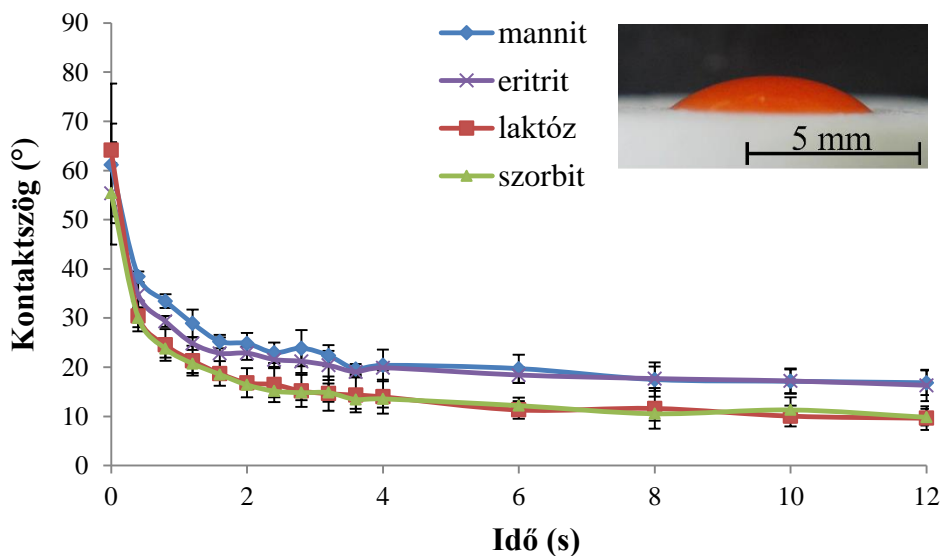
4.4.2. Préselt tablettá

4.4.2.1. Kontaktszög mérés eredménye

A vázképző segédanyagok vízhez és olívaolajhoz való affinitását a nedvesedési peremszög mérésével vizsgáltam meg. A 4 segédanyagból a kb. 300 N törési szilárdságú tabletták felületére festett vizet és olajat cseppentettem, majd megmértem a kontaktszögeket. A kapott eredményeket a 46. és a 47. ábrákon foglaltam össze.



46. ábra Különböző segédanyagok vízhez való affinitása kontaktszög mérés alapján (n=3; átlag ± SD)



47. ábra Különböző segédanyagok olívaolajhoz való affinitása kontaktszög mérés alapján (n=3; átlag ± SD)

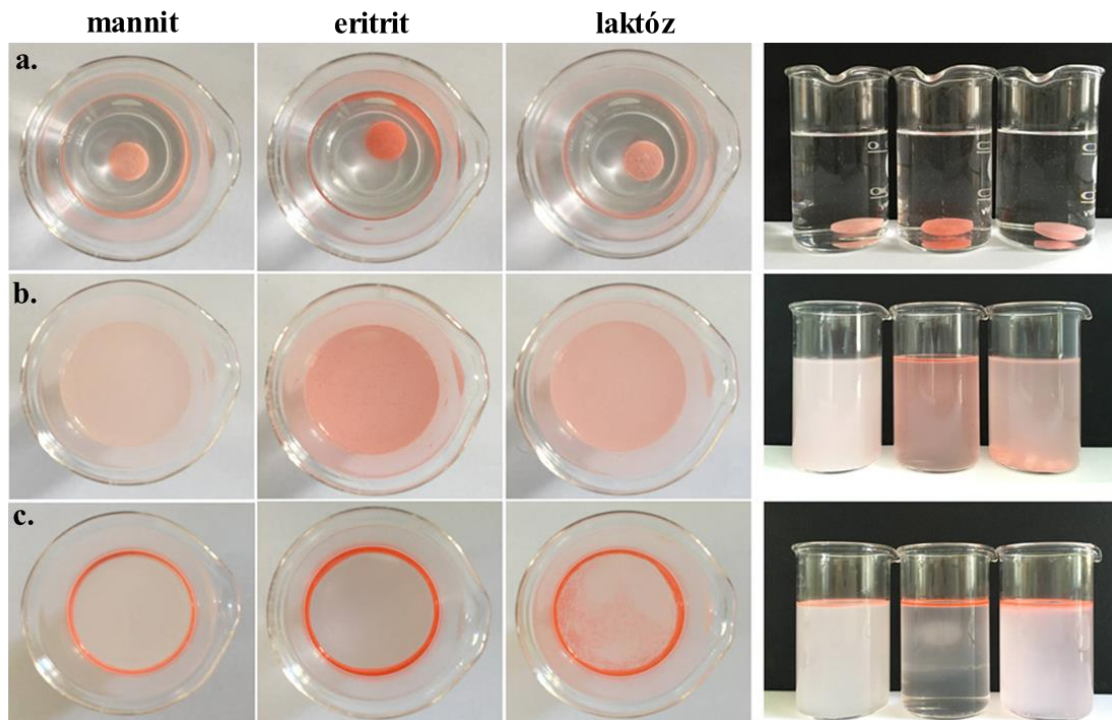
A segédanyagokból préselt 300 N-os tabletták felületén a vízcsepp gyorsan szétterült, lévén cukor/cukoralkoholból előállított préselvények. A leggyorsabban az eritritnél tapasztaltam, amelynek jelentősége az emulzió rekonstitúciójakor van.

Az olaj a mannit és a laktóz tabletták felületén szépen eloszlott. A leginkább egyenletes eloszlással a mannit volt jellemezhető.

24 óráig a tablettákat műanyag edényben tároltam, majd ismét megvizsgáltam a felületüket. Megfigyeltem, hogy a szorbit tablettákon a 15 µl olaj teljesen keresztülfolyt, átszivárgott a tablettá aljára. Így a szorbittal való további vizsgálatokat elvettem. Mannit és eritrit esetén az olaj egyenletesen eloszlott a tablettán, laktóznál inkább a nedvesedési határon belül maradt a pirosas elszíneződés. A metilénkékes vízcsepp a legegységesebben az eritrit tablettákat színezte meg, kevésbé a mannitot, legkevésbé a laktózt.

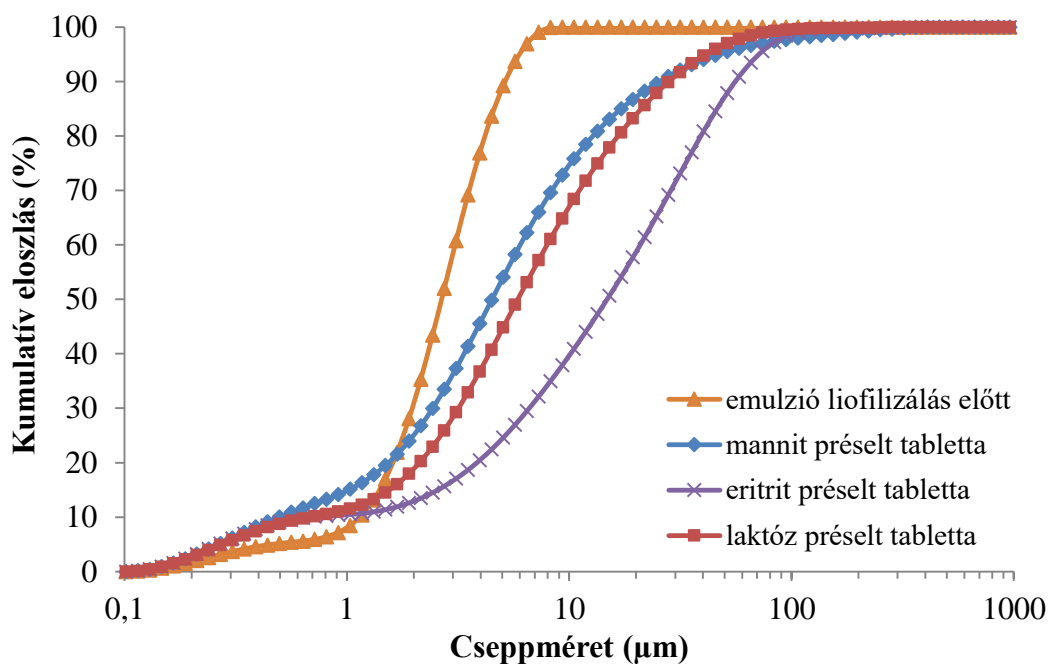
4.4.2.2. Préselt tabletták vizsgálata

A préselt tablettákból szintén elvégeztem az emulziók rekonstitúcióját (48. ábra) és cseppméreteloszlás vizsgálatát. Mivel ebben az esetben nem beszélhetünk kiindulási emulziókról, így a rekonstituált emulziók cseppméreteloszlását a liofilizálás előtti laboratóriumi homogenizátorral készített emulziók cseppméreteloszlásával hasonlítottam össze.

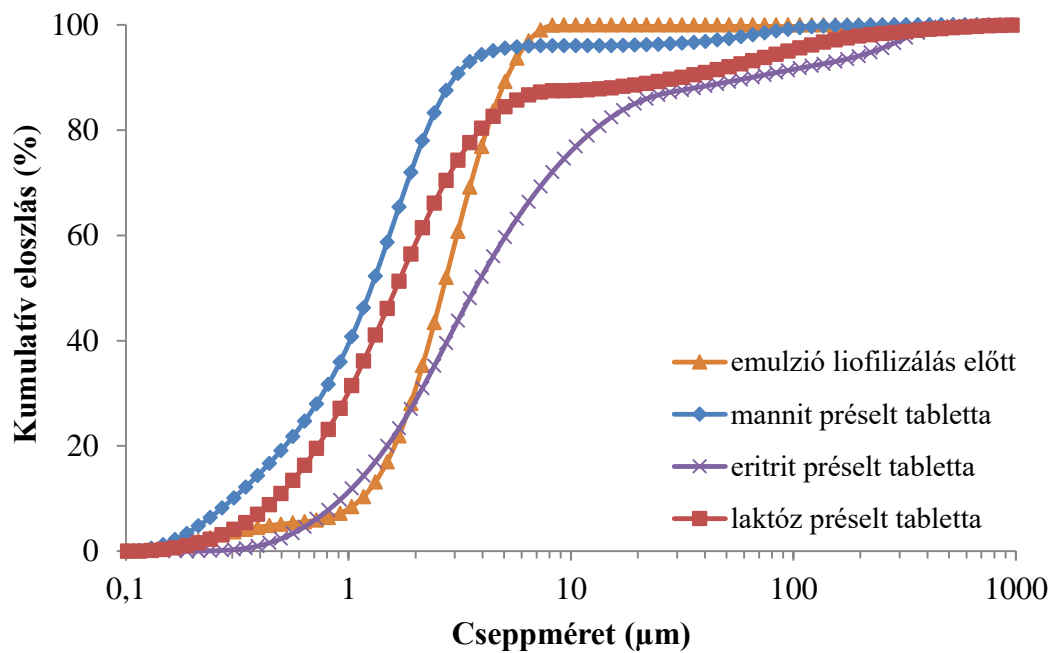


48. ábra Préselt száraz emulziós tabletták vízben (a), szétesést követően (b) és 24 órával később (c)

A 48. ábrán préselést követően az emulziók rekonstitúciójának folyamata látható, valamint jól megkülönböztethetőek a tabletták színbeli különbségei (a) is. Míg a mannit és laktóz halvány rózsaszínű, addig az eritrit, ugyanannyi olajmennyiség mellett, inkább élénkebb pirosas színű. A rekonstituált emulziók cseppméretét szintén 10 perc állást követően mértem meg (b), majd 24 órás szobahőmérsékleten történő tárolást követően a szétvált emulziók alsó, opálos részének cseppméretét és zavarosodását vizsgáltam (c). A rekonstituált emulziók és 24 óra állást követően az alsó rész cseppméretének kumulatív eloszlását a 49. és az 50. ábrákon mutatom be.



49. ábra Préselt száraz emulziós tabletták rekonstitúciós kumulatív cseppméret eloszlása szétesést követően (n=3; átlag)



50. ábra Préselt száraz emulziós tabletták rekonstitúciós kumulatív cseppméret eloszlása 24 órával később megismételve (n=3; átlag)

A XXVIII. táblázatban a préselt tabletták fizikai tulajdonságainak vizsgálati eredményét foglaltam össze.

XXVIII. táblázat Préselt tabletták fizikai tulajdonságai

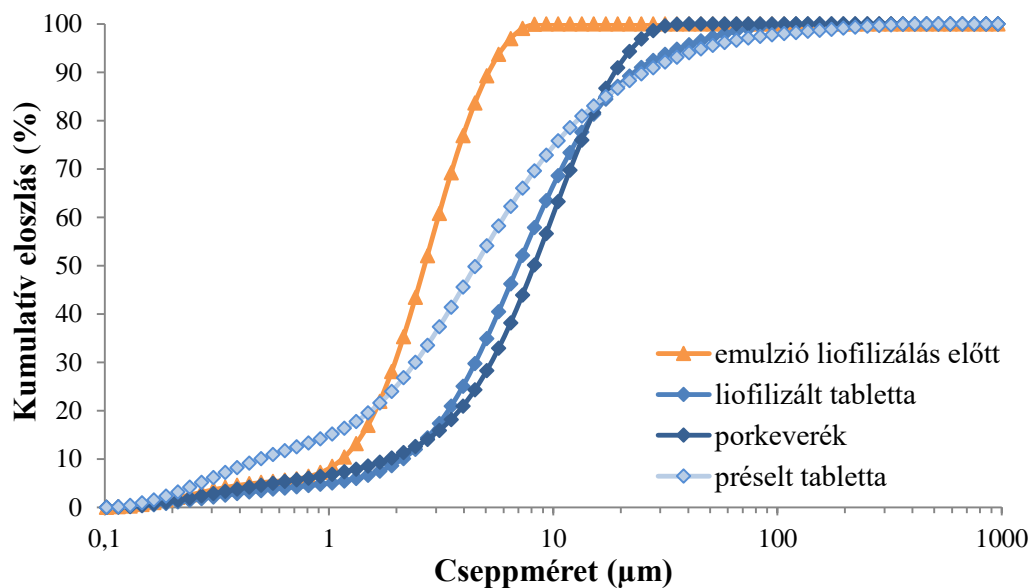
Vázképző segédanyag	Szétesési idő (n=6; átlag) (s)	Átlagtömeg (n=10; átlag ± SD) (mg)	Keményység (n=10; átlag ± SD) (N)	Kopási veszteség (n=10; átlag) (%)
Mannit	467	999 ± 11,4	29 ± 3,3	2,0*
Eritrit	-	-	-	-*
Laktóz	519	1015 ± 21,7	29 ± 2,5	-*

* Az eredmények nem felelnek meg a követelményeknek.

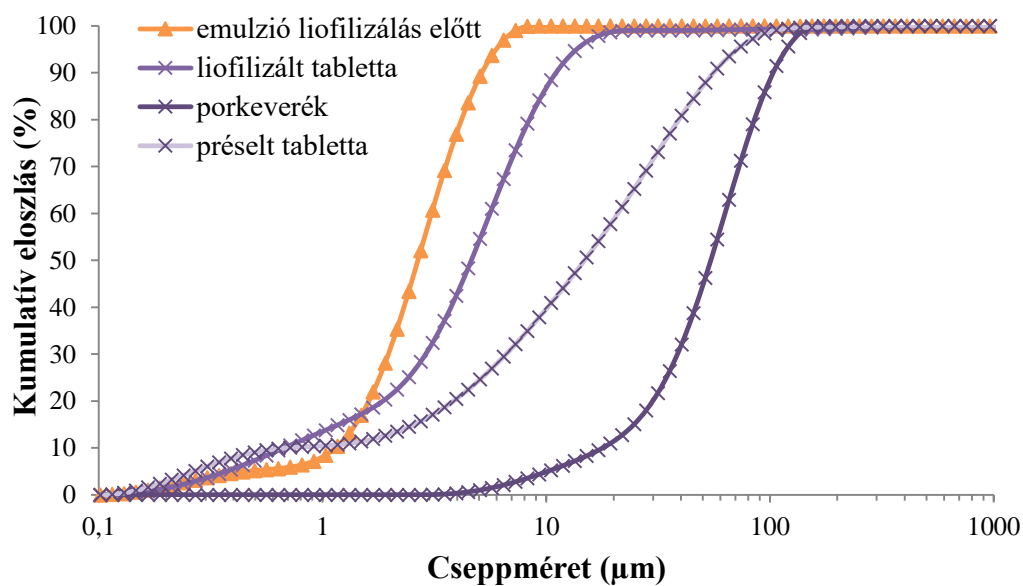
4.4.3. Liofilizált és préselt száraz emulziós tabletták összehasonlítása

4.4.3.1. Cseppméreteloszlás

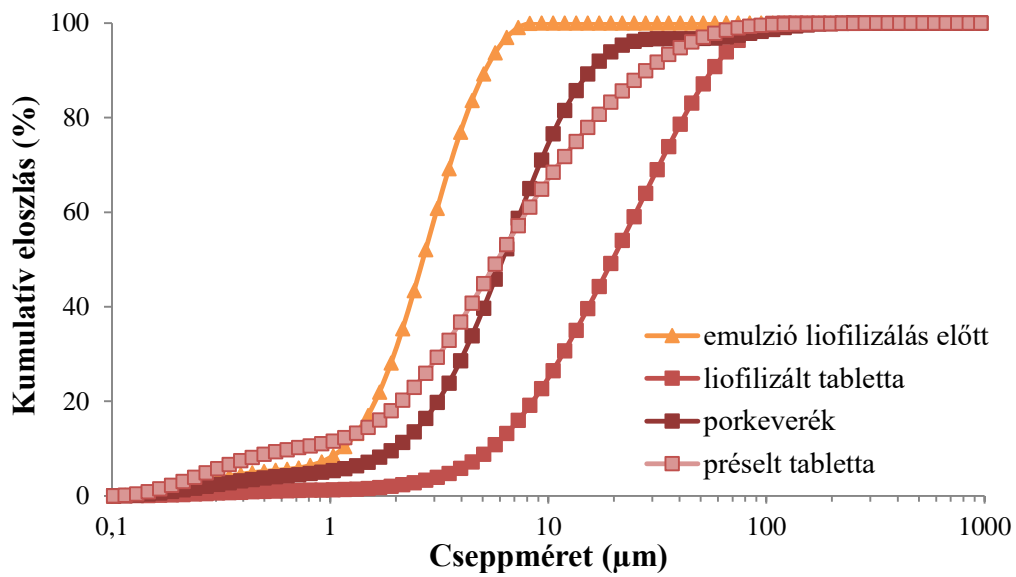
A száraz emulziós tablettákból rekonstituált emulziók cseppméret eloszlását segédanyagoként összehasonlítva a liofilizálás előtti emulzió méretével, valamint a préselés előtti keverék méretével, az 51-53. ábrákon látható a változás.



51. ábra Mannit segédanyagú száraz emulziós rendszerek és liofilizálás előtti emulzió összehasonlítása cseppméreteloszlás alapján (n=3; átlag)



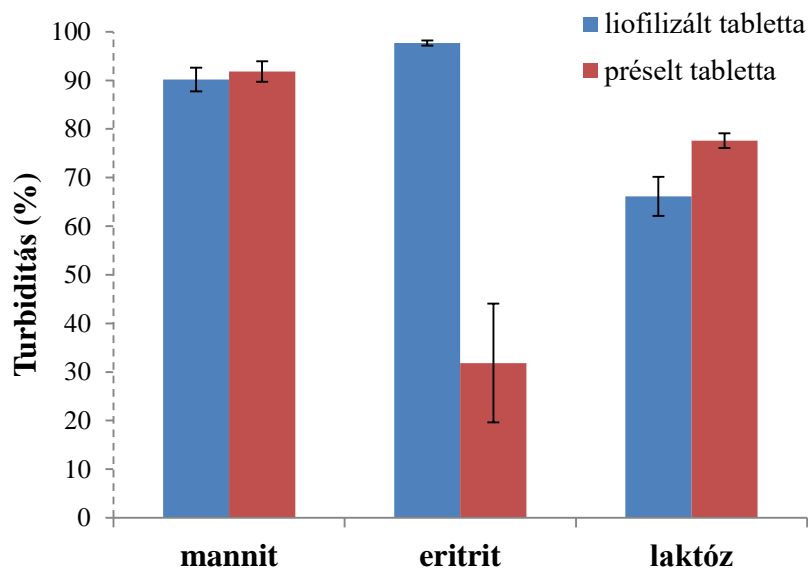
52. ábra Eritrit segédanyagú száraz emulziós rendszerek és liofilizálás előtti emulzió összehasonlítása cseppméreteloszlás alapján (n=3; átlag)



53. ábra Laktóz segédanyagú száraz emulziós rendszerek és liofilizálás előtti emulzió összehasonlítása cseppméreteloszlás alapján (n=3; átlag)

4.4.3.2. Turbiditás vizsgálat

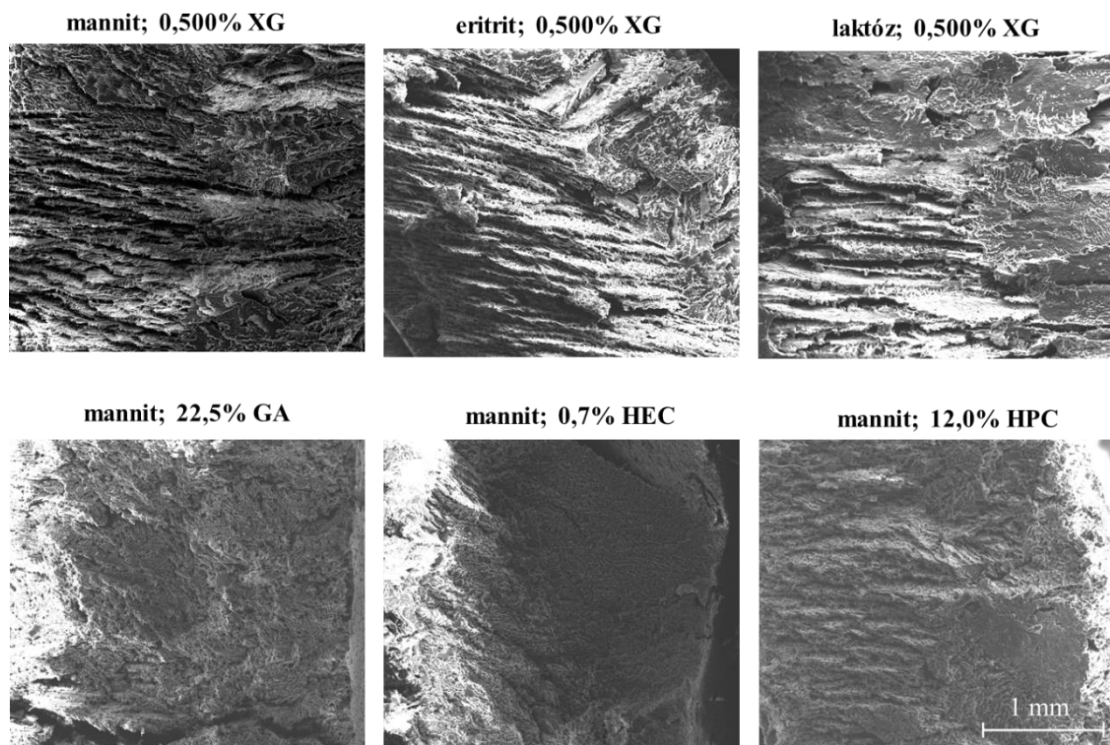
A rekonstituált emulziók alsó szétvált részének zavarosodást, 24 órás állást követően vizsgáltam meg. Az eredményeket az 54. ábrán tüntettem fel.



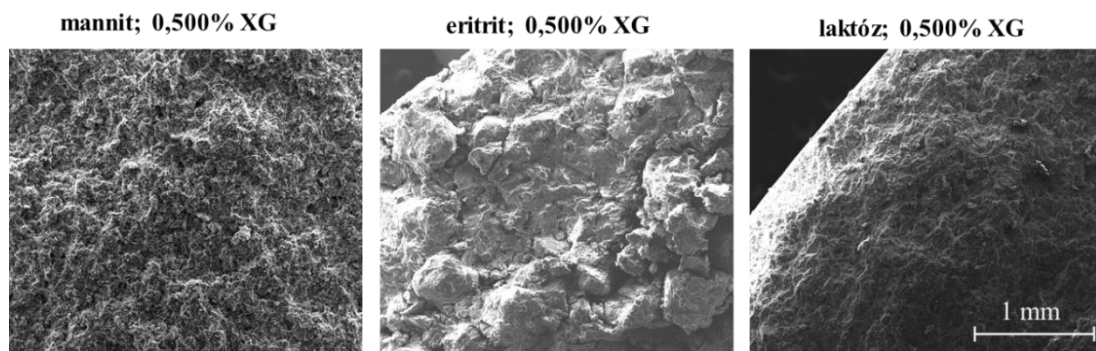
54. ábra Száraz emulziók rekonstitúcióját követő 24 óra állás után mért turbiditás értékek összehasonlítása különböző vázképzők esetén (n=3; átlag ± SD)

4.4.3.3. Pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) vizsgálatok

Mannit, eritrit és laktóz vázképző segédanyagokkal liofilizált emulziós tabletták lemezes szerkezete megfigyelhető a 100x-os nagyítású pásztázó elektronmikroszkóppal készített felvételeken, az 55. ábrán. A préselt tabletták szerkezete az 56. ábrán látható. A mannit, eritrit és laktóz liofilizált tablettákra jellemző lemezes felépítés a 0,7%-os HEC és 12%-os HPC tablettáknál egyáltalán nem volt jellemző.



55. ábra Liofilizált száraz emulziók elektronmikroszkópos képe 100x-os nagyításban



56. ábra Préselt száraz emulziók elektronmikroszkópos képe 100x-os nagyításban

5. Megbeszélés

5.1. Paraffinolaj szükséges HLB-értéke

Doktori munkám során standard olajként a folyékony paraffint választottam, melynek a szükséges HLB-értéke szakirodalmi adatok alapján 11 ± 1 . A kiértékelések során az elkészített emulziókat alapvetően kétféle módszerrel vizsgáltam meg: mértem a cseppméreteloszlást, valamint a turbiditást. *Orafidiya* és *Oladimeji* nyomán tudjuk, hogy a cseppméreteloszlást a HLB-érték függvényében ábrázolva minimum értéket kapunk, míg a turbiditást a HLB-érték függvényében ábrázolva maximum értéket kapunk [33]. Az ehhez a minimum és maximum értékhez tartozó HLB-érték lesz az emulziós rendszerben lévő olaj szükséges HLB-értéke. Az általam kapott eredmények minkét emulgenspár (Tween[®] 80 vagy Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80) esetén megfelelően korreláltak az irodalmi adatokkal.

A felületaktív anyagok alkalmazását számos esetben káros tulajdonságaik korlátozzák. Így Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspárral készített emulziókban a szükséges HLB-érték szempontjából vizsgáltam az emulgens koncentrációjának hatását. Cseppméret és turbiditás mérésekkel megállapítottam, hogy a paraffinolaj szükséges HLB-értéke a megadott irodalmi határértéken ($HLB=11 \pm 1$) belül maradt, akár a kisebb, akár a nagyobb emulgens koncentrációval dolgoztam.

A $HLB=14$ -es, vagyis csak Gelucire[®] 44/14 hidrofil emulgenst tartalmazó emulzióknál, a homogenizálást követően a többi emulzió cseppméret eloszlásánál nagyobb értéket kaptam. Ez is azt mutatja, hogy kombinált emulgenspárok tovább képesek növelni az emulzió stabilitását.

Különböző készülékekkel (laboratóriumi és nagynyomású homogenizátor) előállított paraffinolaj O/V emulziók esetén azt tapasztaltam, hogy a szükséges HLB-érték megfigyelésére leginkább a laboratóriumi homogenizátorral készült emulziósorozatok az alkalmasak. Így doktori munkám során a további vizsgálatoknál a laborhomogenizátort részesítettem előnyben.

Eredményeim alapján megállapítottam, hogy az alkalmazott készülék típusa, befektetett energia mellett az emulziók stabilitását az olaj szükséges HLB-értéke is jelentősen befolyásolja.

5.2. Citromolaj szükséges HLB-értéke

Olajok ismeretlen szükséges HLB-értékének meghatározását citromolaj emulziókkal végeztem. A korábban már említett cseppméret- és turbiditás vizsgálatok mellett makroszkópos megfigyelést is alkalmaztam. Az emulziósorozatok makroszkópos megfigyelése, ugyanis segíthet a vizsgált HLB-tartomány leszűkítésében, mivel a stabilabb emulziók nem mutatnak jelentős szétválást, ezzel jelezve, hogy az olaj szükséges HLB-értéke ott keresendő. Ahogyan a vizsgálatok során tapasztaltam, paraffinolajnál is leginkább a $HLB=11 \pm 1$ emulziók maradtak a legopálosabbak, ahol az olaj szükséges HLB-értéke is van. Azonban citromolajnál nem kaptam egyértelmű eredményt, így a további vizsgálatokat a teljes HLB-sorozattal végeztem el.

A cseppméretvizsgálat során kapott görbe minimuma alapján a citromolaj szükséges HLB-értéke $HLB=12$ -nél található. A turbiditás vizsgálatok eredményeinek nagy szórása miatt a szükséges HLB-érték megadásakor, elsősorban a cseppméreteloszlás eredményét vettem figyelembe, így megállapítottam, hogy O/V emulzióban a citromolaj szükséges HLB-értéke $HLB=12 \pm 1$.

5.3. Olívaolaj emulzió optimalizálása száraz emulzió formulálásához

Először a segédanyagok közül, a xantán gumi különböző koncentrációjú oldataival készített emulziók stabilitását vizsgáltam meg. Mivel az emulziókból, nedvességtartalmuk eltávolításával száraz emulziót szerettem volna előállítani, fontosnak tartottam, hogy a liofilizálás megkezdéséig az emulziók stabilitásukat megőrizték, így az állandóságot 4 órán belül határoztam meg. Az alacsonyabb koncentrációjúak közül a 0,050 és a 0,150%-os XG nyákot tartalmazó emulziók viszonylag hamar, a 4 órás intervallumon belül szétváltak, míg a magasabb koncentrációjúak még a következő nap sem mutattak instabilitást. Az eredmények alapján a kiválasztott 3 XG koncentráció (0,25%, 0,375% és 0,5%) felhasználásával újabb emulziókat készítettem az olívaolaj szükséges HLB-értékének és az emulgens koncentrációjának megvizsgálására. A választott emulgenspárt, a Tween[®] 80 és Span[®] 80 emulgenseket, 0,75 és 1,5%-os koncentrációban használtam fel. Azt tapasztaltam, hogy a 0,75%-os emulgens koncentrációnál kapott cseppméreteloszlás-görbe minimuma $HLB=6$ -nál található, míg

az 1,5%-os koncentráció esetén a minimumpont egyértelműen inkább HLB=5-nél. A növekvő nyák koncentrációját figyelembe véve, a xantán gumi szintén ennél a két értéknél befolyásolta leginkább a cseppméretet. A tendencia itt is megmaradt, vagyis a nagyobb viszkozitású közegben kisebb olajcseppeket tudtam laboratóriumi homogenizátorral készíteni. A magasabb emulgens koncentráció tovább csökkentette a cseppméretet, ugyanakkor az alacsonyabb emulgens koncentrációnál jobban érvényesült a növekvő nyákkoncentráció cseppméretcsökkentő hatása. Az eloszlási görbék alapján (31. ábra) pedig megállapíthatjuk, hogy mindenféleképpen szükséges az emulgensek jelenléte, hiszen alkalmazásuk jelentős méretcsökkenést eredményezett az emulziókban. A kapott eredmények alapján az olívaolaj szükséges HLB-értékeként így, a $HLB=6 \pm 1$ értéket határoztam meg.

Az elővizsgálatok alapján megállapítottam, hogy száraz emulziós tabletták emulziójának készítésére a legalkalmasabb a 0,5%-os XG, és az 1,5%-os emulgens koncentráció, valamint a HLB=6-os érték, mint az olívaolaj szükséges HLB-értéke.

5.3.1. Viszkozitásmérések

A xantán gumival készült emulziók tulajdonságait figyelembe véve a 0,5%-os koncentráció bizonyult a legmegfelelőbbnek, így ehhez hasonló belső súrlódású anyagot kerestem, mint további lehetséges viszkozitásnövelő. A segédanyagok különböző m/m%-os oldatainak viszkozitásgörbéit $0,1$ és 100 s^{-1} sebesség gradiens között vettem fel. A viszkozitás adatokat először 100 s^{-1} sebesség gradiensnél hasonlítottam össze. Ez alapján karragénnel és PVP-vel további kísérleteket nem végeztem, mivel fizikai tulajdonságaik nem tették lehetővé az emulzióban történő felhasználásukat, állaguk ebben a koncentrációban már zselészerű volt.

A 100 s^{-1} sebesség gradiensnél mért viszkozitás adatok alapján kiválasztott segédanyagok, 22,5%-os GA, 0,5%-os HEC, 7,5%-os HPC és 15%-os HPMC, vizes oldatainak felhasználásával emulziókat készítettem. Mivel az olívaolajat Szudán III festékkel festettem meg, a homogenizálás végén megfigyeltem, hogy a 22,5%-os GA és a 15%-os HPMC emulziók eltérően a többi emulzió világos, egységes rózsaszín színétől inkább, intenzív piros színűek maradtak. Ezt az olívaolaj nem megfelelő emulgeálásának tulajdonítottam. Ezen kívül ennél a két emulziónál megfigyeltem, hogy a homogenizálás

során a rendszer felmelegedett. A nem megfelelő stabilitások miatt, így alacsonyabb viszkozitásértéknél, a 10 s^{-1} sebesség gradiensnél kerestem hasonló segédanyagokat. Ez alapján a 0,7%-os HEC, 12%-os HPC és 21%-os HPMC oldatokat választottam ki újabb emulziók készítésére. A 21%-os HPMC oldattal készült emulzió hasonlóképp a 15%-oshoz a homogenizálást követően felmelegedett, intenzív piros színű maradt és rövid időn belül szétvált, ezért felhasználását elvettem. A 0,7%-os HEC és 12%-os HPC oldatokkal viszont megfelelő emulziókat tudtam előállítani. A HPC oldattal készült emulzió szobahőmérsékleten, 24 órával később szétvált, ugyanakkor a XG-nál meghatározott 4 órán belül megőrizte stabilitását, így megfelelőnek találtam. A GA tartalmú emulziók viszkozitása az előállított koncentrációkban nem közelítette meg a kívánt értéket, így, mivel csak színeltérés mutatkozott, további vizsgálatokra 22,5%-os koncentrációban használtam fel. Az emulziók cseppméretét abban az esetben mértem meg, amikor a homogenizálást megfelelőnek találtam.

A viszkozitásmérések alapján, száraz emulziós tabletták emulziójának viszkozitásnövelésére a 0,5%-os XG nyák mellett a következő segédanyagokat választottam ki: 22,5%-os GA, 0,7%-os HEC és 12%-os HPC.

5.4. Száraz emulziós tabletták

5.4.1. Nedvesség eltávolítása fagyasztva szárítással

Száraz emulziós gyógyszerhordozó rendszereket emulziók liofilizálásával állítottam elő. 3 összetétellel dolgoztam és minden esetben értékelhető száraz emulziós tablettákat kaptam.

I. Mannit vázképző és különböző koncentrációjú xantán gumi segédanyagok

A fagyasztva szárított tabletták visszaoldását követően a liofilizálás előtti emulzióra jellemző cseppméreteket sikerült megközelítőleg megőrizni. A változó XG koncentrációk esetén jelentősebb különbségeket nem tapasztaltam, leszámítva a tabletták szilárdságát (a 0,5%-os XG tabletták keményebb struktúrájúak voltak). Így ezeknél a tablettáknál nem végeztem fizikai vizsgálatokat.

II. Mannit vázképző és más viszkozitásnövelő segédanyagok

A 39. ábrán, baloldalon a felezett liofilizátum látható, mely a GA tablettá kivételével minden esetben hasonló volt. A képen kék karikával jelöltem, hogy a GA-mal készült emulzió esetében az olaj a liofilizálás során a fészek aljába szivárgott, melyet az erőteljesebb piros elszíneződés jelzett. Ezen kívül a tablettá peremén körbe is megfigyelhető volt ez az élénkebb pirosas elszíneződés, mely ugyancsak instabilitást mutatott a folyamat során. A HPC tabletták alján is, kis mértékben, de előfordult az intenzívebb olajos színeződés.

III. Mannit, laktóz, valamint eritrit vázképzők és 0,5%-os xantán gumi segédanyag

A különböző viszkozitásnövelő segédanyagok közül a 0,5%-os xantán gumi bizonyult a legmegfelelőbbnek, így további vizsgálatokat csak XG oldatok felhasználásával végeztem. Mannit mellett más, az olívaolaj számára megfelelő vázképzőkkel készült tablettákat hasonlítottam össze. A választott segédanyagok az eritrit és a laktóz voltak. A szemmel látható különbség a tabletták igen eltérő színe volt. Liofilizálást követően a leginkább homogén, világos rózsaszínű tablettákat mannit esetében kaptam, míg a legélénkebb piros színűek a laktóz tabletták voltak. Mivel az emulziókat azonos körülmények között készítettem és a vázképzőket utólag adtam a rendszerekhez, így a liofilizálás során kapott színbeli különbségeket az egyes segédanyagok nem megfelelő vázképzésének tulajdonítottam.

Az emulziók rekonstitúciója során megfigyeltem, hogy a színbeli különbségek ugyanúgy megmaradtak az újraképződött emulzióknál is. A leginkább opálos a mannit, majd az eritrit és a legkevésbé a laktóz tartalmú emulzió lett. Az opálosodást az újraképződött emulzió jeleként azonosítottam. 10 perc állást követően laktóz esetében megfigyeltem, hogy az olívaolaj a főzőpohár tetején nagyobb cseppekben olvadt össze és nem emulgeálódott megfelelően.

Összehasonlítva a különböző vázképzőket, a mannittal liofilizált tabletták rendelkeztek a legjobb fizikai tulajdonságokkal, valamint a tabletták diszpergálását követően újraképződött emulzióban közel azonos cseppméreteloszlást mértem a kiindulási emulzióhoz képest. Az eritrittel ugyan kedvező cseppméretet kaptam, azonban a tabletták

rossz fizikai tulajdonságokkal rendelkeztek: lágy szerkezetűek voltak, nehezen jöttek ki a bliszterből. Az olívaolaj hordozására legkevésbé alkalmas segédanyagnak a laktózt találtam, melyet a kedvezőtlen vizsgálati eredmények is alátámasztottak.

5.4.2. Préselt tablettá

A préselés során kapott eredmények alapján megállapítható, hogy az olívaolaj hozzátapadt a segédanyagok szemcséinek felületéhez, mely így az olaj méretcsökkenéséhez vezetett. A préselő hatására, a keverékhez képest tovább tudtam csökkenteni az olajcseppek méretét (51-53. ábrák). Ez leginkább a mannit és a laktóz tablettáknál érvényesült. Negatív eredményt értem el az eritrit tartalmú tablettáknál. Még nagyobb préselő hatására sem tudtam megfelelő keménységű tablettákat préselni, melyet a rosszabb cseppméreteloszlás is alátámasztott. Minden esetben gyurmaállagú, kézzel összenyomható tablettákat kaptam, így a fizikai tulajdonságokat ebben az esetben nem értékeltem. Már a keverék homogenizálásakor látszott, hogy az olívaolajat az eritrit szemcséi nehezen veszik fel, ellentétben a másik két segédanyaggal. Mivel a préselt tabletták készítése során is festett olívaolajjal dolgoztam, így ezt a megállapításomat az eritrit tabletták élénkebb piros színe is alátámasztotta.

A préselt tabletták formulálása során céltom elsősorban olaj számára alkalmas száraz emulziós rendszer kialakítása volt, és csak másodsorban a megfelelő tablettá paraméterek biztosítása.

5.5. Liofilizált és préselt száraz emulziós tabletták összehasonlítása

Száraz emulziós tablettákat egyrészt a nedvesség eltávolításával, másrészt annak hozzáadása nélkül készítettem el. Előbbi esetben O/V olívaolaj emulziókat formuláltam, majd a vizet fagyasztva szárítással távolítottam el, míg utóbbi esetben olívaolajjal és a liofilizálásnál felhasznált segédanyagokkal, víz kivételével, préseléssel formuláltam tablettákat. Minkét módszernél az olaj-emulgens, valamint az olaj-xantán gumi arány azonos volt. A felvételeken megfigyelhető színeltérés az egy tablettában lévő olaj mennyiségének különbségéből adódott. A liofilizálás során 0,13 g olívaolaj került O/V

emulzió formájában egy fészekbe, míg préselt tablettáknál 0,05 g olívaolajat tartalmazott egy tablettá.

Az 51-53. ábrák alapján megállapítható, hogy a préselt tablettáknál, különösen mannitnál és laktóznál a préserő tovább csökkentette a porkeverék és a préselés utáni rekonstituált olívaolaj emulziók cseppméretét. A változás laktóznál a legszembetűnőbb, míg mannitnál a legkevésbé. Még eritrit esetében is látványos változás mérhető, annak ellenére, hogy a tabletták puhák maradtak. A mannit mindkét módszer szerint alkalmas segédanyagnak bizonyult. Az eritrit leginkább, mint liofilizálási és a laktóz, mint préselt száraz emulziós segédanyag.

A száraz emulziós tablettákat 30 ml vízben diszpergálva rekonstituáltam az emulziókat. 1 napos állását követően az emulziók jellemzően két részre váltak szét, és az alsó rész zavarosodásának összehasonlításával vizsgáltam az újraképződött emulziókat. Az 54. ábrán is jól látszik, hogy mannitnál a két különböző módszerrel előállított tablettából nagy valószínűséggel, a diszpergálást követően újraképződött az emulzió. Ugyancsak alátámasztja a korábbi megállapításomat az eritrit és laktóz emulziók turbiditás vizsgálatának eredménye, miszerint az eritrit leginkább, mint liofilizálási és a laktóz, mint tablettázási segédanyag lehet.

Összeségében megállapíthatjuk, hogy a préselés a fagyasztva szárítás mellett jó alternatívája lehet a száraz emulziós tabletták formulálásának.

A rekonstitúciós vizsgálatok azt mutatták, hogy a mannittal liofilizált tablettá a megfelelőbb, mint olívaolaj hordozó rendszer.

6. Következtetések

Doktori munkám során felületaktív anyagok HLB-értékével, valamint olajok szükséges HLB-értékének meghatározásával foglalkoztam. Egyrészt vizsgáltam paraffinolaj, citromolaj és olívaolaj szükséges HLB-értékét O/V emulziókban, másrészt olaj hordozására alkalmas száraz emulziós rendszereket formuláltam.

1. Szükséges HLB-érték vizsgálatok és meghatározások

Olajok szükséges HLB-értékének meghatározására alkalmas O/V típusú emulziós rendszereket formuláltam laboratóriumi homogenizátorral. A vizsgálatához referenciaként paraffinolajat használtam, melynek szükséges HLB-értéke O/V típusú emulzióban jól ismert, $HLB=11 \pm 1$. A szakirodalomból ismert kiindulási összetétel (Tween[®] 80 - Span[®] 80 emulgenspár) és vizsgálati módszerek (cseppméretvizsgálat és turbidimetria) alapján laboratóriumi homogenizátorral a korábbi eredmények reprodukálhatók voltak. A hidrofíl emulgens megváltoztatásával HLB-érték tekintetében összehasonlítottam a kapott eredményeket. Megállapítottam, hogy a Tween[®] 80 (HLB=15) helyett hasonló HLB-értékű, de egyéb fizikai kémiai tulajdonságiban eltérő hidrofíl emulgenst, a Gelucire 44/14-et (HLB=14) használva közel azonos eredményt kaptam paraffinolaj szükséges HLB-értékének meghatározásakor. A Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspárral kisebb cseppméretű emulziót sikerült előállítanom, mint Tween[®] 80 - Span[®] 80 emulgenspárral. Vizsgáltam a Gelucire[®] 44/14 - Span[®] 80 emulgenspár koncentrációjának hatását paraffinolaj szükséges HLB-értékére. Megállapítottam, hogy a különböző koncentrációk, ugyan befolyásolják a HLB-értéket, de ez a változás a megadott ± 1 -es tartományon belül maradt. Az 5,0 és 7,5%-os koncentrációknál kisebb cseppméreteloszlást kaptam, mint 2,5% esetén. A turbiditás vizsgálatok alapján azt mondhatjuk, hogy a nagyobb koncentrációknál stabilabb maradt az emulzió. A $HLB=11 \pm 1$ tartományban a nagynyomású és a laboratóriumi homogenizátort összehasonlítva megállapítottam, hogy nagynyomású homogenizátorral a cseppméreteloszlás görbe minimuma ugyancsak a $HLB=11$ -es értéknél található. Ezek az emulziók 1 hét tárolást követően a kiindulási cseppméreteloszlással rendelkeztek és nem váltak szét, így turbiditás vizsgálatot nem végeztem. Ismeretlen olaj szükséges HLB-értéke jobban megfigyelhető laboratóriumi homogenizátorral készült emulziók esetén.

Paraffinolaj alapján optimalizált, laboratóriumi homogenizátorral formulált emulzióban meghatároztam a citromolaj szükséges HLB-értékét. A cseppméreteloszlási eredmények alapján megállapítottam, hogy a citromolaj szükséges HLB-értéke O/V emulziós rendszerben $HLB=12 \pm 1$.

2. Száraz emulziós gyógyszerhordozó rendszerek formulálása

Olívaolaj száraz emulziós tablettákat formuláltam egyrészt O/V emulzió liofilizálásával, másrészt préseléssel.

A száraz emulziós tabletták vizes diszpergálását követően rekonstituáltam az emulziókat, melyeket cseppméreteloszlás - mindkét esetben a liofilizált emulzió kiindulási cseppméreteloszlásával összehasonlítva - és turbidimetriás vizsgálatokkal igazoltam.

A liofilizálás előtt optimalizáltam az emulzió összetételét. Megfelelőnek találtam az 1,5%-os Tween[®] 80 - Span[®] 80 emulgenspár és a 0,5%-os xantán gumi koncentrációt. Meghatároztam az olívaolaj szükséges HLB-értékét ($HLB=6 \pm 1$). Az emulzióból mannit, eritrit és laktóz vázképzőkkel formuláltam száraz emulziós tablettákat. Megállapítottam, hogy liofilizált tabletták előállítására a legalkalmasabb segédanyag a mannit.

Préselt tabletták esetén a liofilizált emulzió összetételével azonos anyagokat (víz kivételével) homogenizáltam, majd tablettákat préseltem. A préselés hatására az olajcseppek mérete lecsökkent. A legalkalmasabb segédanyagnak ebben az esetben is a mannit bizonyult.

Az eredmények gyakorlati alkalmazhatósága

- Egy gyógyszerhordozó rendszerben (akár emulzió, akár tabletták) a megfelelő szükséges HLB-értékkel alkalmazott olaj, vagyis emulgenspárral beállított, az olajra jellemző eredő HLB-érték hozzájárul a rendszer stabilitásához.
- A száraz emulziós gyógyszerforma az olajban oldódó hatóanyagok számára alternatív lehetőség a jobb biohasznosíthatóság elérésének érdekében.
- Mivel az emulzió a felhasználás előtt, illetve az alkalmazás helyén képződik, így a stabilitás problémák elkerülhetőek.
- A fagyasztva szárítás és a préselés alkalmas módszerek lehetnek száraz emulziók előállításra.

7. Összefoglalás

A gyógyszer technológiai alkalmazás során a hatóanyagok jelentős része rossz vízoldhatóságú tulajdonságokkal rendelkezik. Napjainkban a vízben oldhatatlan hatóanyagok biohasznosíthatóságának növelése érdekében fontos szerepet kapnak az emulziós hatóanyag hordozó rendszerek.

Doktori munkám során először O/V típusú emulziós rendszerek formulálásával foglalkoztam, annak érdekében, hogy a felületaktív anyagok HLB-értékét és a különböző olajok szükséges HLB-értékét megvizsgáljam. Megállapítottam, hogy a HLB-fogalomrendszer megfelelő ismeretével és helyes alkalmazásával előnyös tulajdonságokat építhetünk a gyógyszer hordozó rendszerekbe.

Céлом egyrészt két választott olaj, a citromolaj és az olívaolaj szükséges HLB-értékének meghatározása volt. Referencia olajként a folyékony paraffint választottam, melynek szükséges HLB-értéke az irodalomban jól ismert. Az összehasonlítás alapjául két vizsgálati módszert vettem, az emulzió cseppméreteloszlását és a szétvált rendszer turbiditásának mérését. Korábbi kutatások során ugyanis megállapították, hogy egy olaj szükséges HLB-értéke azzal az emulgensek által meghatározott eredő HLB-értékkel esik egybe, mely minimuma a cseppméret *versus* HLB-érték görbének és maximuma a turbiditás *versus* HLB-érték görbének. Megállapítottam, hogy a citromolaj szükséges HLB-értéke 12 ± 1 és az olívaolaj szükséges HLB-értéke 6 ± 1 .

Az emulziók instabilitásából eredendően olyan ún. száraz emulziós rendszerek formulálásával foglalkoztam, amellyel a stabilitásproblémák elkerülhetők. Ezeknek a száraz hordozóknak az előnye ugyanis, hogy maga az emulzió csak a felhasználás előtt, illetve az alkalmazás helyén képződik. A liofilizálás jól ismert és bevált módszer ezeknek a tablettáknak az elkészítésére. Munkám során egy másik módszerrel, a préseléssel is előállítottam száraz emulziókat. Mindkét esetben a mannit segédanyagot találtam megfelelően hatékonyan olívaolaj tartalmú tabletták formulálására. Az emulzió rekonstitúciója során - vagyis a tabletták vizes diszpergálását követően - az újraképződött, illetve képződött emulzió jellemző cseppméreteloszlásával igazoltam, hogy az olívaolaj cseppméretét a fagyasztva szárítás során megőrizte, a préselés pedig lecsökkentette. A préselés, tehát a liofilizálás mellett alkalmas módszer lehet száraz emulziós rendszerek előállítására.

8. Summary

Most active ingredients have poor water solubility properties during pharmaco-technological use. Therefore, emulsion carrier systems presently have a vital role in increasing the bioavailability of non-water-soluble active ingredients.

During the first phase of my doctoral research I focused on formulating O/W emulsion systems to examine the HLB values of surface active agents and the HLB values of various oils. I found that through an understanding and correct application of the HLB system advantageous characteristics can be incorporated into drug carrier systems. One of the aims of my research was to identify the HLB values of two oils: lemon oil and olive oil. Liquid paraffin was chosen as a reference oil, since its required HLB value is well-known in the literature. Two research methods were employed as the bases of comparison: droplet size analysis of emulsions and turbidimetry measurements for separated systems, since earlier research has proven that the required HLB value of the oil is equal to the derivative HLB value of the emulgents in the system, which is the minimum point of the droplet size distribution *versus* HLB curve and the maximum point of the turbidity *versus* HLB curve. I found that the required HLB value of lemon oil is 12 ± 1 and the required HLB value of olive oil is 6 ± 1 .

Due to the instability of emulsions I focused on dry emulsion systems which can help avoid stability issues, since one of the advantages of these dry carrier systems is that the emulsion itself is only formed right before and at the place of its application. Lyophilisation is a well-known and established method for producing such systems. During my research I produced dry emulsions with yet another method, by direct compression. Mannitol proved to be suitable in producing olive oil containing tablets with both methods. During the reconstitution of emulsions, that is, following the dispersion of tablets in water, the droplet size of olive oil in reconstituted emulsions retained their original droplet sizes, whereas in emulsions from direct compressed tablets droplet size decreased. Therefore, apart from lyophilisation, direct compression might also be an adequate method for producing dry emulsion systems.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Bolko K, Zvonar A, Gašperlin M. (2014) Simulating the digestion of lipid-based drug delivery systems (LBDDS): overview of in vitro lipolysis models. *Acta Chim Slov*, 61: 1-10.
- [2] Mennini N, Bragagni M, Maestrelli F, Mura P. (2014) Physico-chemical characterization in solution and in the solid state of clonazepam complexes with native and chemically-modified cyclodextrins. *J Pharm Biomed Anal*, 89: 142-149.
- [3] Grant N, Zhang H. (2011) Poorly water-soluble drug nanoparticles via an emulsion-freeze-drying approach. *J Colloid Interface Sci*, 356: 573-578.
- [4] Rácz I, Selmeczi B. *Gyógyszer-technológia 3. Gyógyszerformatan*, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001: 203-234.
- [5] Griffin WC. (1949) Classification of surface-active agents by HLB. *J Soc Cosmet Chem*, 1: 311-326.
- [6] Graciaa A, Lachaise J, Marion G, Schechter RS. (1989) A study of the required hydrophile-lipophile balance for emulsification. *Langmuir*, 5: 1315-1318.
- [7] Pasquali RC, Sacco N, Bregni C. (2009) The studies on hydrophilic-lipophilic balance (HLB): Sixty years after William C. Griffin's pioneer work (1949-2009). *Lat Am J Pharm*, 28: 313-317.
- [8] Atlas Powder Company. *Surface active agents*. Industrial Chemicals Dept., Wilmington, Del., 1948.
- [9] List PH. *Arzneiformenlehre*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1980: 158.
- [10] Swarbrick J, Rubino JT, Rubino OP. *Coarse Dispersions*. In: Beringer P (szerk.), Remington: *The science and practice of pharmacy 21st Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006: 319-337.
- [11] Lin TJ. (1970) Surfactant location and required HLB. *J Soc Cosmet Chem*, 21: 365-375.
- [12] Griffin WC. (1954) Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. *J Soc Cosmet Chem*, 5: 249-255.

- [13] Greenwald HL, Brown GL, Fineman MN. (1956) Determination of the hydrophile-lipophile character of surface active agents and oils by a water titration. *Anal Chem*, 28: 1693-1697.
- [14] Rahm H. Untersuchungen über das HLB-system an pharmazeutischen Emulsionen. *Doktori disszertáció (sz. 3787)*, ETH Zürich, 1966: 20.
- [15] Ross S, Chen ES, Becher P, Ranauto HJ. (1959) Spreading coefficients and hydrophile-lipophile balance of aqueous solutions of emulsifying agents. *J Phys Chem*, 63: 1681-1683.
- [16] Becher, P. (1960) Spreading, HLB and emulsion stability. *J Soc Cosmet Chem*, 11: 325-332.
- [17] Robbers JE, Bhatia VN. (1961) Technique for the rapid determination of HLB and required-HLB values. *J Pharm Sci*, 50: 708-709.
- [18] Chun AHC, Martin, AN. (1961) Measurement of hydrophile-lipophile balance of surface-active agents. *J Pharm Sci*, 50: 732-736.
- [19] Ohba N. (1962) Hydrophile-lipophile balance values for O/W emulsions stabilized by nonionic surfactants. I. Hydrophile-lipophile balance values of nonionic surfactants determined by emulsification. *Bull Chem Soc Jpn*, 35: 1016-1020.
- [20] Ohba N. (1962) Hydrophile-lipophile balance values for O/W emulsions stabilized by nonionic surfactants. II. „Required Hydrophile-lipophile balance values” of the oil mixture. *Bull Chem Soc Jpn*, 35: 1021-1025.
- [21] Huebner VR. (1962) Determination of the relative polarity of surface active agents by gas liquid chromatography. *Anal Chem*, 34: 488-491.
- [22] Gorman WG, Hall GD. (1963) Use of dielectric constants in the classification of surfactants. *J Pharm Sci*, 52: 442-446.
- [23] Becher P, Birkmeier RL. (1964) The determination of hydrophile-lipophile balance by gas-liquid chromatography. *J Am Oil Chem Soc*, 41:169-172.
- [24] Rác I, Kohári Zs. (1965) Gyógyászatban használatos O/V rendszerű emulgeált olajfázisok „szükséges HLB” értékének meghatározása. *Gyógyszerészet*, 9: 293-295.
- [25] Rác I, Orbán E. (1965) Calorimetric determination of the hydrophile-lipophile balance of surface-active substances. *J Colloid Sci*, 20: 99-103.
- [26] Arai H, Shinoda K. (1967) The effect of mixing of oils and of nonionic surfactants on the phase inversion temperatures of emulsions. *J Colloid Interface Sci*, 25: 396-400.

- [27] Middleton, JJ. (1968) A titration method for the determination of the HLB's of emulsifiers. *J Soc Cosmet Chem*, 19: 129-136.
- [28] Fineman IGA. (1969) Polarity index of surface-active ethylene oxide adducts. *J Am Oil Chem Soc*, 46: 296-298.
- [29] Mickle JB, Smith W, Tietz JM, Titus TC, Johnston M. (1971) Influence of emulsifier type and solubility on the stability of milk fat-water emulsions. *J Food Sci*, 36: 423-425.
- [30] Petrowski GE, Vanatta JR. (1973) Gas chromatographic determination of hydrophile-lipophile balance of nonionic emulsifiers. *J Am Oil Chem Soc*, 50:284-289.
- [31] Ben-Et G, Tatarsky D. (1972) Application of NMR for the determination of HLB values of nonionic surfactants. *J Am Oil Chem Soc*, 49: 499-500.
- [32] Schott H, (1984) Solubility parameter and hydrophilic-lipophilic balance of nonionic surfactants. *J Pharm Sci*, 73: 790-792.
- [33] Orafidiya LO, Oladimeji FA. (2002) Determination of the required HLB values of some essential oils. *Int J Pharm*, 237: 241-249.
- [34] Song MG, Cho SH, Kim JY, Kim JD. (2002) Novel evaluation method for the water-in-oil (W/O) emulsion stability by turbidity ratio measurements. *Korean J Chem Eng*, 19: 425-430.
- [35] Macedo JPF, Fernandes LL, Formiga FR, Reis MF, Júnior TN, Soares LA, Egito EST. (2006) Micro-emultocrit technique: a valuable tool for determination of critical HLB value of emulsions. *AAPS PharmSciTech*, 7: E146-E152.
- [36] Schmidts T, Dobler D, Guldan AC, Paulus N, Runkel F. (2010) Multiple W/O/W emulsions - Using the required HLB for emulsifier evaluation. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 372: 48-54.
- [37] dos Santos ODH, Miotto JV, de Moraes JM, da Rocha-Filho PA, de Oliveira WP. (2005) Attainment of emulsions with liquid crystal from marigold oil using the required HLB method. *J Dispers Sci Technol*, 26: 243-249.
- [38] Varona S, Martín Á, Cocero MJ. (2009) Formulation of a natural biocide based on lavandin essential oil by emulsification using modified starches. *Chem Eng Process*, 48: 1121-1128.
- [39] Ferreira MRA, Santiago RR, de Souza TP, Egito EST, Oliveira EE, Soares LAL. (2010) Development and evaluation of emulsions from *Carapa guianensis* (Andiroba) oil. *AAPS PharmSciTech*, 11: 1383-1390.

- [40] Shahin M, Hady SA, Hammad M, Mortada N. (2011) Development of stable O/W emulsions of three different oils. *Int J Pharm Stud Res*, 2: 45-51.
- [41] Xavier-Júnior FH, Silva KGH, Farias IEG, Morais ARV, Alencar EN, Araujo IB, Egito EST. (2012) Prospective study for the development of emulsion systems containing natural oil products. *J Drug Deliv Sci Technol*, 22: 367-372.
- [42] Rodríguez-Rojo S, Varona S, Núñez M, Cocero MJ. (2012) Characterization of rosemary essential oil for biodegradable emulsions. *Ind Crops Prod*, 37: 137-140.
- [43] Fernandes CP, Mascarenhas MP, Zibetti FM, Lima BG, Oliveira RPRF, Rocha L, Falcão DQ. (2013) HLB value, an important parameter for the development of essential oil phytopharmaceuticals. *Rev Bras Farmacogn*, 23: 108-114.
- [44] Leal LB, Sousa GD, Seixas KB, de Souza PHN, de Santana DP. (2013) Determination of the critical hydrophile-lipophile balance of licuri oil from *Syagrus coronata*: application for topical emulsions and evaluation of its hydrating function. *Braz J Pharm Sci*, 49: 167-173.
- [45] Meher JG, Yadav NP, Sahu JJ, Sinha P. (2013) Determination of required hydrophilic-lipophilic balance of citronella oil and development of stable cream formulation. *Drug Dev Ind Pharm*, 39: 1540-1546.
- [46] Rao MRP, Aghav S, Sukre G, Kumar M. (2014) Determination of required HLB of Capryol 90. *J Dispers Sci Technol*, 35: 161-167.
- [47] da Rodrigues CRE, Ferreira AM, Vilhena JCE, de Almeida FB, Cruz RAS, Rodríguez Amado JR, Florentino AC, Carvalho JCT, CP Fernandes. (2015) Development of babassu oil based nanoemulsions. *Lat Am J Pharm*, 34: 338-43.
- [48] Rodrigues RF, Costa IC, Almeida FB, Cruz RAS, Ferreira AM, Vilhena JCE, Florentino AC, Carvalho JCT, Fernandes CP. (2015) Development and characterization of evening primrose (*Oenothera biennis*) oil nanoemulsions. *Rev Bras Farmacogn*, 25: 422-425.
- [49] Niczinger NA, Kállai-Szabó N, Dredán J, Budai L, Hajdú M, Antal I. (2015) Application of droplet size analysis for the determination of the required HLB of lemon oil in O/W emulsion. *Curr Pharm Anal*, 11: 11-15.
- [50] Becher P. The chemistry of emulsifying agents. In: Becher P. (szerk.), *Emulsions: Theory and practice*. Reinhold Publishing Corporation, New York, 1961: 166-208.

- [51] Davies JT. A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent. In Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity. Butterworths, London, 1957: 426-438.
- [52] Schott H. (1989) Comments on hydrophile-lipophile balance systems. *J Colloid Interface Sci*, 133: 527-529.
- [53] Little RC. (1978) Correlation of surfactant hydrophile-lipophile balance (HLB) with solubility parameter. *J Colloid Interface Sci*, 65: 587-588.
- [54] Chemmunique. The HLB system: A time-saving guide to emulsifier selection. ICI Americas Inc., Wilmington, 1980: 10.
- [55] Pasquali RC, Taurozzi MP, Bregni C. (2008) Some considerations about the hydrophilic-lipophilic balance system. *Int J Pharm*, 356: 44-51.
- [56] Pasquali RC, Bregni C, Taurozzi MP. (2009) New values of the required hydrophilic-lipophilic balance for oil in water emulsions of solid fatty acids and alcohols obtained from solubility parameter and dielectric constant values. *J Dispers Sci Technol*, 30: 328-331.
- [57] Pasquali RC, Sacco N, Bregni C. (2010) The calculus of HLB values of polyoxyethylene fatty acid esters from quality control data. *J Dispers Sci Technol*, 31: 479-481.
- [58] Pasquali RC, Helguera GF. (2013) “True” hydrophilic-lipophilic balance of polyoxyethylene fatty acid esters nonionic surfactants. *J Dispers Sci Technol*, 34: 716-721.
- [59] Salager JL, Marquez N, Graciaa A, Lachaise J. (2000) Partitioning of ethoxylated octylphenol surfactants in microemulsion-oil-water systems: influence of temperature and relation between partitioning coefficient and physicochemical formulation. *Langmuir*, 16: 5534-5539.
- [60] Salager JL, Andérez JM, Briceño MI, de Sánchez MP, de Gouveia MR. (2002) Emulsification yield related to formulation and composition variables as well as stirring energy. *Rev Tec Fac Ing Univ*, 25: 129-139.
- [61] Nardello V, Chailloux N, Poprawski J, Salager JL, Aubry JM. (2003) HLD concept as a tool for the characterization of cosmetic hydrocarbon oils. *Polym Int*, 52: 602-609.

- [62] Witthayapanyanon A, Harwell JH, Sabatini DA. (2008) Hydrophilic–lipophilic deviation (HLD) method for characterizing conventional and extended surfactants. *J Colloid Interface Sci*, 325: 259-266.
- [63] Rácz I, Selmeczi B. *Gyógyszer-technológia 2. Művelettan-eljárás*, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001: 258.
- [64] Guess WL. (1961) Determination of the hydrophile-lipophile balance of acacia using various surfactants. *J Pharm Sci*, 50: 238-239.
- [65] Schulz PC, Moya S. (1998) Study of the required HLB for the solubilization of cholesterol in aqueous solution. *Colloid Polym Sci*, 276: 87-91.
- [66] Eccleston GM. (2007) Emulsions and microemulsions. In: Swarbrick J (szerk.), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Informa Healthcare, New York, 2007: 1548-65.
- [67] Chevalier Y, Bolzinger MA. (2013) Emulsions stabilized with solid nanoparticles: Pickering emulsions. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 439: 23-34.
- [68] Végh A, Laszlovszky J, Alföldy Z, Verzárné Petri G, Pataky I, Kedvessy Gy, Szász Gy (szerk.), *Magyar Gyógyszerkönyv VII. I. kötet* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986: 422-424.
- [69] Sagis LM. (2008) Dynamics of controlled release systems based on water-in-water emulsions: a general theory. *J Control Release*, 131: 5-13.
- [70] Jaitely V, Sakthivel T, Magee G, Florence AT. (2004) Formulation of oil in oil emulsions: potential drug reservoirs for slow release. *J Drug Deliv Sci Technol*, 14: 113-117.
- [71] Rácz I, Selmeczi B. *Gyógyszer-technológia 2. Művelettan-eljárás*, Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 2001: 268-269.
- [72] Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, Solans C. (2004) Formation and stability of nano-emulsions. *Adv Colloid Interface Sci*, 108: 303-318.
- Anton N, Vandamme TF. (2011) Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharm Res*, 28: 978-985.
- [73] McClements DJ. (2012) Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8: 1719-1729.
- [74] Anton N, Vandamme TF. (2011) Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. *Pharm Res*, 28: 978-985.

- [75] Lawrence MJ, Rees GD. (2000) Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*, 45: 89-121.
- [76] Danielsson I, Lindman B. (1981) The definition of microemulsion. *Colloids Surf*, 3: 391-392.
- [77] Li G, Fan Y, Li X, Wang X, Li Y, Liu Y, Li M. (2012) In vitro and in vivo evaluation of a simple microemulsion formulation for propofol. *Int J Pharm*, 425: 53-61.
- [78] Date AA, Nagarsenker MS. (2008) Parenteral microemulsions: an overview. *Int J Pharm*, 355: 19-30.
- [79] Kumar R, Sinha VR. (2014) Preparation and optimization of voriconazole microemulsion for ocular delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 117: 82-88.
- [80] Sintov AC. (2015) Transdermal delivery of curcumin via microemulsion. *Int J Pharm*, 481: 97-103.
- [81] Sane R, Mittapalli, RK, Elmquist WF. (2013) Development and evaluation of a novel microemulsion formulation of elacridar to improve its bioavailability. *J Pharm Sci*, 102: 1343-1354.
- [82] Li M, Zhu L, Liu B, Du L, Jia X, Han L, Jin Y. (2016) Tea tree oil nanoemulsions for inhalation therapies of bacterial and fungal pneumonia. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 141: 408-416.
- [83] Hörmann K, Zimmer A. (2016) Drug delivery and drug targeting with parenteral lipid nanoemulsions—A review. *J Control Release*, 223: 85-98.
- [84] Shinoda K, Arai H. (1964) The correlation between phase inversion temperature in emulsion and cloud point in solution of nonionic emulsifier. *J Phys Chem*, 68: 3485-3490.
- [85] Shinoda K, Saito H. (1969) The stability of O/W type emulsions as functions of temperature and the HLB of emulsifiers: the emulsification by PIT-method. *J Colloid Interface Sci*, 30: 258-263.
- [86] Weichherz J, Schröder J. *Fabrikationsmethoden für galenische Arzneimittel und Arzneiformen*. Springer-Verlag, Bécs, 1930: 165-168.
- [87] Richter A. *Untersuchungen über die zerstäubungstrocknung von emulgierten arzneizubereitungen*. (Doktori disszertáció (sz. 3093), ETH Zürich, 1960: 3-4.
- [88] Lladser M, Medrano C, Arancibia A. (1968) The use of supports in the lyophilization of oil-in-water emulsions. *J Pharm Pharmacol*, 20: 450-455.

- [89] Farah N, Bouzon J, Rollet M, Taverdet JL, Vergnaud JM. (1987) 'Dry emulsion'— a sustained release form: Modelling of drug transfers in liquids. *Int J Pharm*, 36: 81-88.
- [90] Berthod A, Rollet M, Farah N. (1988) Dry adsorbed emulsions: an oral sustained drug delivery system. *J Pharm Sci*, 77: 216-221.
- [91] Takeuchi H, Sasaki H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y, Uesugi K, Kayano M, Miyake Y. (1991) Preparation of powdered redispersible vitamin E acetate emulsion by spray-drying technique. *Chem Pharm Bull*, 39: 1528-1531.
- [92] Takeuchi H, Sasaki H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y, Uesugi K, Ozawa H. (1991). Redispersible dry emulsion system as novel oral dosage form of oily drugs: in vivo studies in beagle dogs. *Chem Pharm Bull*, 39: 3362-3364.
- [93] Porter CJ, Charman SA, Williams RD, Bakalova MV, Charman WN. (1996) Evaluation of emulsifiable glasses for the oral administration of cyclosporin in beagle dogs. *Int J Pharm*, 141: 227-237.
- [94] Christensen KL, Pedersen GP, Kristensen HG. (2001) Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying. *Int J Pharm*, 212: 187-194.
- [95] Christensen KL, Pedersen GP, Kristensen HG. (2001) Technical optimisation of redispersible dry emulsions. *Int J Pharm*, 212: 195-202.
- [96] Christensen KL, Pedersen GP, Kristensen HG. (2002) Physical stability of redispersible dry emulsions containing amorphous sucrose. *Eur J Pharm Biopharm*, 53: 147-153.
- [97] Hansen T, Holm P, Schultz K. (2004) Process characteristics and compaction of spray-dried emulsions containing a drug dissolved in lipid. *Int J Pharm*, 287: 55-66.
- [98] Hansen T, Holm P, Rohde M, Schultz K. (2005) In vivo evaluation of tablets and capsules containing spray-dried o/w-emulsions for oral delivery of poorly soluble drugs. *Int J Pharm*, 293: 203-211.
- [99] Pongsamart K, Kleinebudde P, Puttipipatkachorn S. (2016) Preparation of fenofibrate dry emulsion and dry suspension using octenyl succinic anhydride starch as emulsifying agent and solid carrier. *Int J Pharm*, 498: 347-354.
- [100] Corveleyn S, Remon JP. (1998) Formulation of a lyophilized dry emulsion tablet for the delivery of poorly soluble drugs. *Int J of Pharm*, 166: 65-74.

- [101] Ahmed IS, Aboul-Einien MH. (2007) In vitro and in vivo evaluation of a fast-disintegrating lyophilized dry emulsion tablet containing griseofulvin. *Eur J Pharm Sci*, 32: 58-68.
- [102] Myers SL, Shively ML (1992) Preparation and characterization of emulsifiable glasses: Oil-in-water and water-in-oil-in-water emulsions. *J Colloid Interface Sci*, 149: 271-278.
- [103] Shively ML, Thompson DC. (1995) Oral bioavailability of vancomycin solid-state emulsions. *Int J Pharm*, 117: 119-122.
- [104] Pedersen GP, Fäldt P, Bergenståhl B, Kristensen HG. (1998) Solid state characterisation of a dry emulsion: a potential drug delivery system. *Int J Pharm*, 171: 257-270.
- [105] Dollo G, Le Corre P, Guérin A, Chevanne F, Burgot JL, Leverage R. (2003) Spray-dried redispersible oil-in-water emulsion to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Eur J Pharm Sci*, 19: 273-280.
- [106] Jang DJ, Jeong EJ, Lee HM, Kim BC, Lim SJ, Kim, CK. (2006) Improvement of bioavailability and photostability of amlodipine using redispersible dry emulsion. *Eur J Pharm Sci*, 28: 405-411.
- [107] Ge Z, Zhang XX, Gan L, Gan Y. (2008) Redispersible, dry emulsion of lovastatin protects against intestinal metabolism and improves bioavailability. *Acta Pharmacol Sin*, 29: 990-997.
- [108] Hamoudi MC, Bourasset F, Domergue-Dupont V, Gueutin C, Nicolas V, Fattal E, Bochot A. (2012) Formulations based on alpha cyclodextrin and soybean oil: an approach to modulate the oral release of lipophilic drugs. *J Control Release*, 161: 861-867.
- [109] Zu Y, Wu W, Zhao X, Li Y, Zhong C, Zhang Y. (2014) The high water solubility of inclusion complex of taxifolin- γ -CD prepared and characterized by the emulsion solvent evaporation and the freeze drying combination method. *Int J Pharm*, 477: 148-158.
- [110] Corveleyn S, Remon JP. (1998) Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze-dried tablets. *Int J Pharm*, 173: 149-155.
- [111] Heinzelmann K, Franke K. (1999) Using freezing and drying techniques of emulsions for the microencapsulation of fish oil to improve oxidation stability. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 12: 223-229.

- [112] Nakamoto Y, Hashida M, Muranishi S, Sezaki H. (1975) Studies on pharmaceutical modification of anticancer agents. II. Enhanced delivery of bleomycin into lymph by emulsions and drying emulsions. *Chem Pharm Bull*, 23: 3125-3131.
- [113] Takeuchi H, Sasaki H, Niwa T, Hino T, Kawashima Y, Uesugi K, Ozawa H. (1992) Improvement of photostability of ubidecarenone in the formulation of a novel powdered dosage form termed redispersible dry emulsion. *Int J Pharm*, 86: 25-33.
- [114] Cui F, Wang Y, Wang J, Feng L, Ning K. (2007) Preparation of redispersible dry emulsion using Eudragit E100 as both solid carrier and unique emulsifier. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 307: 137-141.
- [115] Yin YM, Cui FD, Kim JS, Choi MK, Choi BC, Chung SJ, Shim CK, Kim DD. (2009) Preparation, characterization and in vitro intestinal absorption of a dry emulsion formulation containing atorvastatin calcium. *Drug Deliv*, 16: 30-36.
- [116] Li F, Wang T, He HB, Tang X. (2008) The properties of bufadienolides-loaded nano-emulsion and submicro-emulsion during lyophilization. *Int J Pharm*, 349: 291-299.
- [117] do Vale Morais AR, do Nascimento Alencar É, Júnior FHX, de Oliveira CM, Marcelino HR, Barratt G, Fessi H, do Egito EST, Elaissari A. (2016) Freeze-drying of emulsified systems: A review. *Int J Pharm*, 503: 102-114.
- [118] Zhang L, Liu L, Qian Y, Chen Y. (2008) The effects of cryoprotectants on the freeze-drying of ibuprofen-loaded solid lipid microparticles (SLM). *Eur J Pharm Biopharm*, 69: 750-759.
- [119] Lee MK, Kim MY, Kim S, Lee J. (2009) Cryoprotectants for freeze drying of drug nano-suspensions: Effect of freezing rate. *J Pharm Sci*, 98: 4808-4817.
- [120] Marefati A, Rayner M, Timgren A, Dejmek P, Sjö M. (2013) Freezing and freeze-drying of Pickering emulsions stabilized by starch granules. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 436:512-520.
- [121] Onoue S, Sato H, Ogawa K, Kojo Y, Aoki Y, Kawabata Y, Yamada S. (2012) Inhalable dry-emulsion formulation of cyclosporine A with improved anti-inflammatory effects in experimental asthma/COPD-model rats. *Eur J Pharm Biopharm*, 80: 54-60.
- [122] Baek IH, Kim JS, Ha ES, Choo GH, Cho W, Hwang SJ, Kim MS. (2014) Oral absorption of a valsartan-loaded spray-dried emulsion based on hydroxypropylmethyl cellulose. *Int J Biol Macromol*, 69: 222-228.

- [123] Moreno MA, Frutos P, Ballesteros MP. (2001) Lyophilized lecithin based oil-water microemulsions as a new and low toxic delivery system for amphotericin B. *Pharm Res*, 18: 344-351.
- [124] Toorisaka E, Hashida M, Kamiya N, Ono H, Kokazu Y, Goto M. (2005) An enteric-coated dry emulsion formulation for oral insulin delivery. *J Control Release*, 107: 91-96.
- [125] Shah MH, Paradkar A. (2007) Effect of HLB of additives on the properties and drug release from the glyceryl monooleate matrices. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 166-174.
- [126] Csóka G, Marton S, Zelkó R, Otomo N, Antal I. (2007) Application of sucrose fatty acid esters in transdermal therapeutic systems. *Eur J Pharm Biopharm*, 65: 233-237.
- [127] Tsai YH, Chang JT, Chang JS, Huang CT, Huang YB, Wu PC. (2011) The effect of component of microemulsions on transdermal delivery of buspirone hydrochloride. *J Pharm Sci*, 100: 2358-2365.
- [128] Paál T, Kőszeginé Szalai H, Nagy A, Kertész P, Posgayné Kovács E, Takács M, Németh T, Jankovics P, Nyíri J (szerk.), *Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, IV. B kötet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006: 7883-7885 (Citromolaj cikkely).*
- [129] Paál T, Kőszeginé Szalai H, Nagy A, Kertész P, Posgayné Kovács E, Takács M, Németh T, Jankovics P, Nyíri J (szerk.), *Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, IV. B kötet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2006: 8060-8061 (Olívaolaj, finomított cikkely).*
- [130] Gibson L. Lipid-based excipients for oral drug delivery. In: Hauss DJ (ed.), *Oral lipid-based formulations: enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. Informa Healthcare Inc, New York, 2007: 33-61.*
- [131] Gullapalli RP, Sheth BB. (1999) Influence of an optimized non-ionic emulsifier blend on properties of oil-in-water emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 48: 233-238.
- [132] Paál T, Kőszeginé Szalai H, Nagy A, Kertész P, Posgayné Kovács E, Takács M, Németh T, Haraszti Cs (szerk.), *Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, II. kötet. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2004: 2277 (Folyékony paraffin cikkely).*

10. Saját publikációk jegyzéke

- 1.** Niczinger NA, Hajdú M, Budai L, Dredán J, Antal I. (2011) A HLB-érték jelentősége a gyógyszer technológiában. *Acta Pharm Hung*, 81: 151-163.
- 2.** Niczinger NA, Kállai-Szabó N, Dredán J, Budai L, Hajdú M, Antal I. (2015) Application of droplet size analysis for the determination of the required HLB of lemon oil in O/W emulsion. *Curr Pharm Anal*, 11:11-15.
- 3.** Niczinger NA, Kállai-Szabó B, Lengyel M, Gordon P, Klebovich I, Antal I. (2017) Physicochemical analysis in the evaluation of reconstituted dry emulsion tablets. *J Pharm Biomed Anal*, 134:86-93.

11. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni Mindazoknak, akik a doktori értekezésem elkészítésében segítségemre voltak.

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Antal Istvánnak a kutatómunka irányításáért, a sok segítségéért és odafigyeléséért, amelyre mindig számíthattam.

Szeretném megköszönni dr. Hajdú Máriának, hogy diákköri munkám során elindított a tudományos élet útján és doktori munkám során is figyelemmel kísérte, hasznos tanácsaival segítette utamat.

Köszönettel tartozom Dr. Kállai-Szabó Barnabásnak, aki inspiráló ötleteivel és hasznos szakmai tanácsaival támogatta munkámat és mindig bizalommal fordulhattam hozzá.

Köszönöm a Középzemzeti Gyógyszerfejlesztő Laboratórium korábbi és jelenlegi vezetőjének Dr. Dredán Juditnak és Bertalanné Dr. Balogh Emesének, valamint munkatársainak, köztük Dr. Kállai-Szabó Nikolettnek a szakmai kérdésekben nyújtott segítségét. Különösképp köszönöm Bánki-Horváthné Jakab Katalinnak kedves segítségét, akire mindig, minden körülmények között számíthattam. Köszönöm szakdolgozatosomnak, dr. Farkas Dórának a liofilizált tabletták elkészítésében és vizsgálatában nyújtott segítő munkáját. Köszönöm dr. Lengyel Milénának, „szobatársamnak”, hogy támogatott disszertációm megírásában.

Szeretném megköszönni dr. Sinka Melindának, dr. Pápay Zsófiának és dr. Füredi Petrának a lelkesítő szavakat, amelyekkel mindig ösztönözni tudtuk egymást még a legnehezebb időszakokban is.

Hálásan gondolok Stampf tanár úr ösztönző szavaira, biztatására és segítőkézségére.

Köszönöm Dr. Kovács Kristófnak a nagynyomású homogenizátornál nyújtott segítségét és tanácsait, valamint a viszkozitás méréseknél nyújtott segítségét Kiss Borbálának. Köszönöm Prof. Dr. Zelkó Románának, a Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar dékánjának és egyben az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet vezetőjének az intézet készülékeinek rendelkezésemre bocsátását, valamint Dr. Gordon Péternek (BME) a pásztázó elektronmikroszkópos képek elkészülésében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom továbbá a Gyógyszerészeti Intézet korábbi igazgatójának, Prof. Dr. Klebovich Imrének és minden kedves kollégámnak az Intézetben, akik segítségére mindig számíthattam, és akik hozzájárultak doktori munkám zavartalan működéséhez. Nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom Családomnak, akik megteremtették számomra azt az erkölcsi és anyagi háttérrel, amely lehetővé tette doktori munkám elkészítését és a legnehezebb helyzetekben is mellettem álltak.