

Hajtógázmentes gyógyszeres habok formulálása és jellemzése képanalízis módszerével

Tézisfüzet

Farkas Dóra

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



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

Konzulens: Dr. Kállai-Szabó Nikolett, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Zelkó Romána, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Szabóné Dr. Révész Piroska, D.Sc., egyetemi tanár

Dr. Tóthfalusi László, D.Sc., egyetemi docens

Budapest

2021

1. BEVEZETÉS

A X. Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) és a VIII. Magyar Gyógyszerkönyv (Ph.Hg.) a gyógyszeres habokat, musci medicati, bőr- és nyálkahártya kezelésére szánt készítményként definiálja, amelyek nagy térfogatú gáz folyadékban történő diszpergálásával készülnek. Egy vagy több hatóanyagot, valamint a habképzéshez nélkülözhetetlen felületaktív anyagon kívül egyéb segédanyagokat is tartalmazhatnak. Habár a gyógyszeres habok általában az alkalmazás helyén hajtógáz felhasználásával vagy anélkül, ex tempore készülnek, a gyógyszerkönyvi monográfiák csak a hajtógáz, aeroszol hab készítményekre térnek ki.

Az utóbbi években a gyógyszeres habok, mint potenciális hatóanyag-szállító rendszer folyamatosan kerültek előtérbe. Egyszerű és kényelmes alkalmazhatóságuk, valamint a gyors abszorpciójuk miatt tökéletes alternatívának bizonyulnak a különböző konvencionális gyógyszerhordozó rendszereknek, elsősorban a topikálisan alkalmazott kenőcsöknek, krémeknek. A habok hatékonyságuknál, egyszerűségüknél, és biztonságosságuknál fogva kiválóan alkalmasak mind topikális, rektális és vaginális alkalmazásra.

A felhasználó szempontjából ideális gyógyszeres hab tulajdonságai közül kiemelkedő az egyszerű alkalmazhatóság. Enyhe dörzsölés hatására is könnyen összeesik, így nagyobb területeken, szőrös testrészekben, hajas fejbőrön, vagy érzékeny, gyulladt részekben is használható, szükség esetén eltávolítható. Stabil és nem törik össze vagy folyik el a kifújás és a felhasználás közti rövid ideig. A hatóanyagleadó képessége legalább olyan jó, mint a konvencionális transzdermális készítményeknek (krém, kenőcs), miközben nem irritál, nem allergizál és nem toxikus. Az alkalmazás után kevesebb maradék a bőrfelületen, mint kenőcs vagy krém használatakor, így a beteggyüttműködés növeléséhez is hozzájárul.

Stabil, könnyen alkalmazható, és a környezetre ártalmatlan gyógyszeres habkészítmények formulálása nagy kihívást jelent, vizsgálatuk pedig komplex megközelítést igényel. A gyógyszerkönyvi módszereken túl a szerkezet, stabilitás és egyéb minőségi jellemzők tanulmányozása is kulcsfontosságú.

A képanalízis a gyógyszerfejlesztés, -gyártás és minőség-ellenőrzés során számtalan helyen alkalmazható módszer, ami gyors, megbízható és költséghatékony, valamint könnyen automatizálhatóvá teszi az egyes folyamatok ellenőrzését, vizsgálatát akár valós időben is. Alkalmazása nemcsak a fizikai-kémiai folyamatok jobb megértéséhez járulhat hozzá, hanem az összetétel, illetve a gyártási folyamat optimalizálása során is felhasználható halmazállapottól függetlenül mind a szilárd, félszilárd, mind a folyékony gyógyszerformák vizsgálatára is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Doktori munkám során céлом volt olyan folyékony, hajtógázmentes gyógyszeres habok előállítása, amelyek a beteggyütműködés növelésével elősegíthetik a hatékonyabb terápiát. A gyógyszerkönyvi módszereken túl új vizsgálatokkal a habok szerkezetének és stabilitásának komplex jellemzése, valamint a habok előállításához használt kiindulási oldatok és a formulált habok tulajdonságai közötti összefüggések felderítése, ami hozzájárulhat a gyógyszerforma szélesebb körű elterjedéséhez.

Ezek alapján az alábbi célokat tűztem ki:

- Különböző felületaktív anyagok (Labrasol[®] és SLS) minőségének és mennyiségének, valamint a koffein, mint modell hatóanyag hatásának vizsgálata a hajtógázmentes gyógyszeres habok tulajdonságaira.
- A gyógyszerkönyvi vizsgálaton túl a számítógépes képanalízis alkalmazási lehetőségeinek bemutatása mind a habok formulálásához felhasznált kiindulási oldatok, mind az előállított habok szerkezetének és stabilitásának vizsgálatára.
- Kontrollált körülmények között elvégzett buborékképzési kísérlettel a kiindulási oldat felületaktív anyag koncentrációjának, valamint az időnek a buborékméretre gyakorolt hatásának vizsgálata, a befolyásoló tényezők statisztikai elemzése.
- Összefüggések feltárása a híg oldatokon végzett buborékképzési kísérlet, valamint a koncentráltabb oldatokból képződött habban lévő buborékok mérete, és a formulált hab stabilitása között.
- A habok összeesési kinetikájának vizsgálata és leírása képanalízist alkalmazva a habmagasság időbeli változásának elemzéséhez.

3. MÓDSZEREK

3.1. Kiindulási folyadékok vizsgálatai

A vizes oldatok felületi feszültségének meghatározásához egy számítógép vezérelt programozható, dinamikus tenziométert használtam (KSV Sigma 70, KSV Instruments Ltd., Finnország). A mérést érdesített platinából készült Wilhelmy lemez (szélessége 19,6 mm, vastagsága 0,1 mm) segítségével végeztem. A műszert ultra tisztított milli-Q vízre kalibráltam szobahőmérsékleten, ahol a felületi feszültsége az irodalmi adatoknak megfelelően 70,1 mN/m-nek adódott. Minden esetben három párhuzamos mérést végeztem, a mérések pontossága $\pm 0,3$ mN/m volt.

Buborékképzés módszerével meghatározható a hab kiindulási folyadékból fűjt egyedi buborékok maximális átmérője (d_{\max}), valamint az ennek eléréséhez szükséges idő (t_{\max}). A kísérletet egyedi elrendezés segítségével végeztem. Az egyedi buborékok átmérőjének és a buborék élettartamának meghatározásához a videót Videopad Video Editor szoftver (nem kereskedelmi célra ingyenesen elérhető program, NCH[®] Software, Ausztrália) segítségével dolgoztam fel, a képek (1920x1080 px) analízishez pedig ImageJ-t (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) használtam. Minden összetétel esetén öt buborékot vizsgáltam, az eredmények ezek átlagát mutatják.

A felületaktív anyag koncentrációjának (x_1), valamint a buborékképzés idejének (x_2) a buborék méretre (vízszintes átmérő; y) gyakorolt hatásának vizsgálatát kétváltozós regressziós analízissel végeztem (TableCurve[®]3D v4.0; Systat Software Inc., London, Egyesült Királyság).

3.2. Habok vizsgálatai

Az általam készített hab készítményeket hajtógázmentes, mechanikus elven működő habpumpák segítségével állítottam elő (140 ml, PET; Nordtek Imexco Kft., Budapest, Magyarország). Az összehasonlításként vizsgált gyári készítmények esetében azoknak az eredeti tartályát és hab feltétét használtam.

A relatív habsűrűséget a gyógyszerkönyvi előírások alapján (lásd 1.7.1.) egy analitikai mérleg (Kern ABJ-NM/ABS-N, Kern & Sohn GmbH, Németország) segítségével határoztam meg.

A tömegességességet vizsgálatához a hajtógázmentes habok esetén az adagolási egységnek az egy pumpálással formulált habot vettem. A vizsgálatához a függőleges helyzetű tartályból a habot közvetlenül a nyílás alá vízszintesen elhelyezett, előzetesen megmért, ismert tömegű műanyag fóliára nyomtam ki, majd analitikai mérleg segítségével mértem a pumpált tömeget. Minden minta esetében tíz párhuzamos mérést végeztem.

A habstruktúra vizsgálatához a közvetlenül a kinyomás után készített fényképek segítségével az egységnyi területen található buborékok száma és mérete meghatározható. A képek elkészítéséhez az Olympus Stylus TG-4 digitális fényképezőgép (Olympus Corp., Japán) mikroszkóp módját használtam. A képanalízist ImageJ szoftverrel végeztem 5x5 mm-es fotó részleteken.

A hab összeesésének és szétterülésének tanulmányozásához függőleges helyzetű tartályból egy parafilmre kinyomott pumpálásnyi habot vizsgáltam. Az összeesés folyamatát 30 s, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40, 60, 90 és 120 perccel a kinyomás után készített fényképek segítségével vizsgáltam. A képeket Nikon AF-S 50 mm f/1.8G objektívvel felszerelt Nikon D90 fényképezőgéppel (Nikon Corp., Japán) készítettem.

4. EREDMÉNYEK

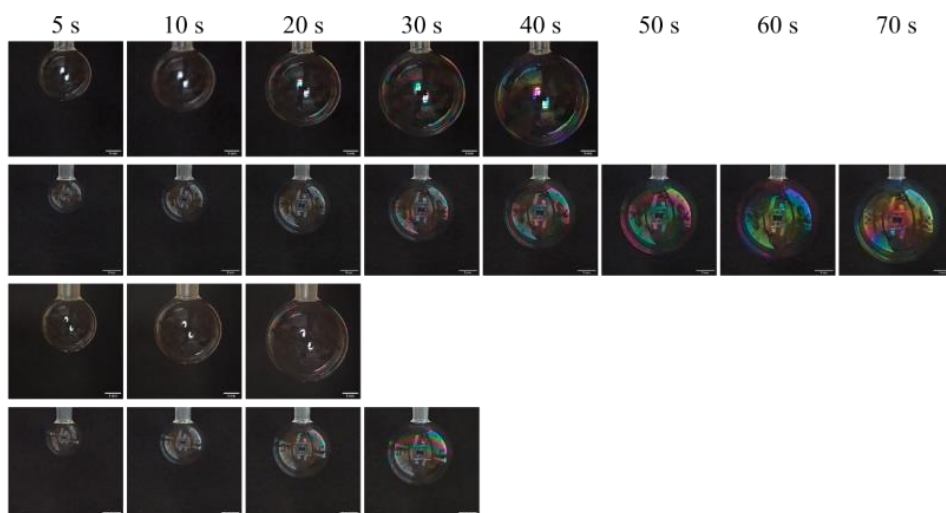
Mivel a felületaktív anyagok jelenléte a habképzéshez nélkülözhetetlen, a folyadékok felületi feszültségének ismerete igen fontos szerepet játszik a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező hab összetétel kiválasztásában (1. táblázat). A gyári készítmények esetében mért felületi feszültség értékeket (Poxclin[®] 31,10 mN/m, SPLAT[®] 34,80 mN/m) a formulálásuk során alkalmazott összetett segédanyag rendszer miatt külön kell értelmezni.

1. táblázat Kiindulási folyadékok felületi feszültség értékei

	<i>CMC felett</i>		<i>CMC alatt</i>	
	<i>c</i> (m/m %)	γ (mN/m)	<i>c</i> (m/m %)	γ (mN/m)
Labrasol[®]	1,5	27,18	0,0023	62,88
	3,0	27,17	0,0034	59,87
	4,5	27,02	0,0045	58,17
	3,0 + koffein	27,56	-	-
SLS	1,5	32,70	0,0536	29,88
	3,0	31,87	0,1338	28,55
	4,5	31,34	0,2140	29,73
	3,0 + koffein	33,02	-	-

A felületi feszültséget definiálhatjuk úgy, mint az egységnyi új felület létrehozásához szükséges munka. A definícióból következik, hogy a kisebb felületi feszültség értékkel jellemezhető oldatokból kevesebb energia befektetésével lehet buborékot fújni. Ebből következik, hogy ugyanakkora buborék létrehozása rövidebb idő alatt is lehetséges, avagy ugyanannyi idő alatt nagyobb buborék formulálható ezen oldatokból.

Ennek megfelelően megfigyelhető a CMC feletti koncentrációk esetében, hogy az alacsonyabb felületi feszültséggel rendelkező Labrasol[®] tartalmú oldatokból az SLS-hez képest némileg nagyobb méretű buborékok fújása is lehetséges (1. ábra).



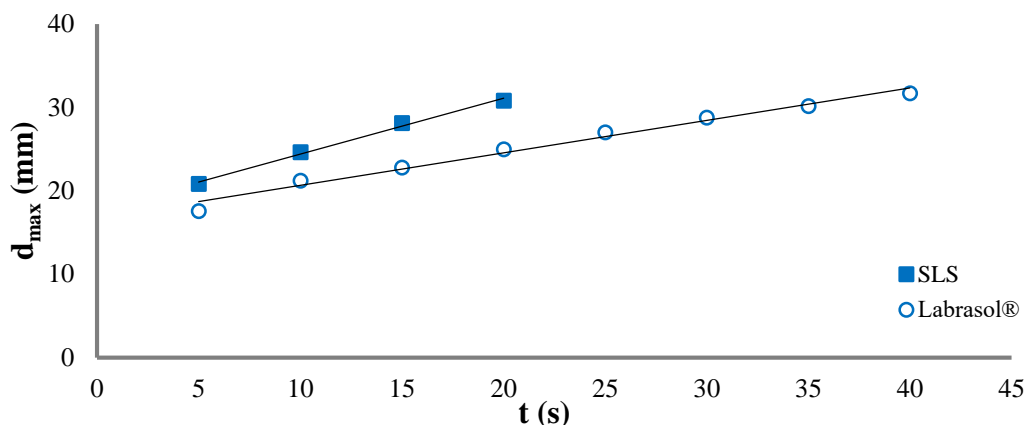
1. ábra Labrasol[®] és SLS tartalmú kiindulási oldatok buborékképzése (jobb alsó sarokban minden fotón 5 mm-es skála)

A koncentráció hatása (1,5-3,0-4,5 m/m%) ezen esetekben azonban elhanyagolható, mivel a CMC feletti koncentrációk esetében a felületi feszültség közel állandónak tekinthető, ezért az azonos felületaktív anyag különböző koncentrációjú oldataiból képzett buborékok méretében az eltérés nem jelentős (2. táblázat).

2. táblázat Buborékok maximális átmérője, élettartama (n=5, átlag ± szórás)

	c (m/m %)	Max. átmérő (mm)	Buborék élettartama (s)
Labrasol[®]	1,5	30,48 ± 2,439	41,86 ± 12,024
	3,0	31,48 ± 5,073	31,48 ± 8,641
	4,5	33,22 ± 4,651	45,76 ± 14,136
	3,0 + koffein	24,67 ± 0,949	69,81 ± 6,618
SLS	1,5	26,31 ± 1,609	23,40 ± 3,076
	3,0	27,16 ± 1,142	23,27 ± 2,842
	4,5	23,36 ± 0,955	16,38 ± 0,838
	3,0 + koffein	20,38 ± 10,44	39,36 ± 5,801
Poxclin[®]		37,84 ± 3,107	61,72 ± 13,170
SPLAT[®]		29,12 ± 0,965	30,38 ± 3,105

A buborék átmérőjének változását a buborékképződés idejének függvényében ábrázolva a buborékképződés kinetikai görbéjét kapjuk. A 3,0% Labrasol[®] és SLS alapú kiindulási oldatok kinetikai görbéit a 2. ábra mutatja, amelyen jól látszik, hogy a két felületaktív anyag viselkedése jelentős különbséget mutat a buborékképződés sebességében, azaz rövidebb időre van szükség ahhoz, hogy az SLS a Labrasol[®]-hoz hasonló méretű buborékokot képezzen.



2. ábra A 3,0% SLS és 3,0% Labrasol[®] tartalmú kiindulási oldatok buborékképződési kinetikai görbéje

A kinetikai görbéket az 1-2. egyenletek írják le:

$$\text{SLS: } y = 0,6687x + 17,721 \quad (1)$$

$$\text{Labrasol}^{\text{®}}: y = 0,3895x + 16,743 \quad (2)$$

A felületaktív anyag koncentráció (x_1) és az idő (x_2) buborékméretre gyakorolt hatásának vizsgálatát kétváltozós, háromszintű faktoriális terv alapján statisztikai elemzéssel végeztem, az összefüggést a 3. egyenlet segítségével írtam le.

$$y = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2 \quad (3)$$

ahol x_1 és x_2 – független változók, b_1 , b_2 – a fő hatásokat leíró együtthatók, b_{11} , b_{22} – a nemlineáris kvadratikus hatásokat leíró együtthatók és b_{12} – az interakciós hatásokat leíró együttható.

Az x_1 , koncentráció értékek meghatározásához az oldatokat tovább hígítottam, és bár ezek az oldatok habképzésre nem alkalmasak, a buborékképzés vizsgálatára megfelelőek. Megfigyelhető, hogy a CMC körüli koncentrációjú oldatokból még könnyen lehet buborékokot

fújni, ezért ezt választottam a legmagasabb koncentrációnak (+1 szint). További hígításokkal megkerestem a legalacsonyabb koncentrációt, amiből még lehet buborékot fújni (-1 szint). Közéértéknek (0 szint) az előbbi koncentrációk átlagát vettem. Így 0,0023%, 0,0034% és 0,0045%-os Labrasol® és 0,0536%, 0,1338%, valamint 0,2140% SLS tartalmú oldatokat állítottam elő.

A másik független változó, az idő (x_2) alacsony értékének (-1 szint) az 1 s-ot, magas értékének pedig a buborék élettartamát (t_{max} , s-ban) vettem. A 0 szint kiszámítását az alábbi képlet segítségével végeztem (4. egyenlet):

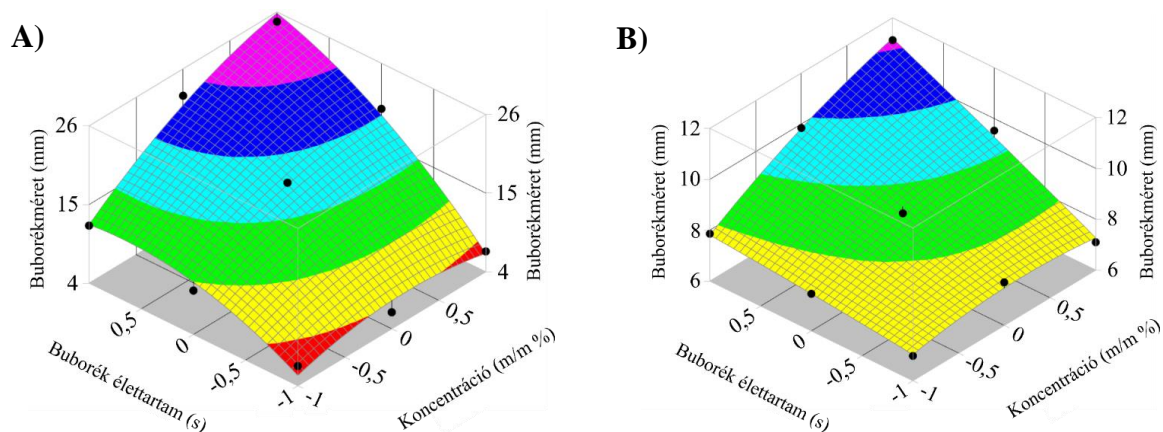
$$\frac{t_{max}-1}{2} + 1 \quad (4)$$

A kísérleti tervet, valamint az eredményeket, azaz a maximális buborék átmérőket a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat Kétváltozós, háromszintű faktoriális kísérleti terv

Kísérleti terv		Független változók értékei		Válasz paraméter (max. átmérő, mm)	
		x_1 (c, m/m %)	x_2 (idő, s)		
Labrasol®	+1	-1	0,0045	1,000	7,0945
	+1	0	0,0045	3,448	9,5244
	+1	+1	0,0045	5,896	11,1271
	0	-1	0,0034	1,000	7,6938
	0	0	0,0034	2,395	8,4498
	0	+1	0,0034	3,789	9,8426
	-1	-1	0,0023	1,000	6,9741
	-1	0	0,0023	1,359	7,4583
	-1	+1	0,0023	1,718	7,8606
SLS	+1	-1	0,2140	1,000	6,8498
	+1	0	0,2140	33,091	19,6244
	+1	+1	0,2140	65,182	24,6567
	0	-1	0,1338	1,000	6,3091
	0	0	0,1338	24,377	17,2630
	0	+1	0,1338	47,753	22,2441
	-1	-1	0,0536	1,000	6,7619
	-1	0	0,0536	4,617	10,1439
	-1	+1	0,0536	8,235	12,0495

A megfigyelt adatpontokat és az illesztett felületeket a 3. ábra mutatja.



3. ábra A koncentráció és az idő buborékméretre gyakorolt hatása (A) Labrasol[®] és (B) SLS esetében

A független változók szignifikáns hatását a fűjt buborék méretére Labrasol[®] ($R^2 = 0,987$) és SLS esetében ($R^2 = 0,976$) 95%-os konfidencia intervallum mellett az alábbi válasz-egyenletek mutatják (5-6. egyenlet).

$$d_{\text{Labrasol}^{\text{®}}} = 8.69 + 0.91x_1 + 1.18x_2 + 0.79x_1x_2 \quad (5)$$

$$d_{\text{SLS}} = 16.96 + 3.70x_1 + 6.50x_2 + 3.13x_1x_2 \quad (6)$$

A modell megerősíti a feltételezést, hogy a koncentráció és az idő buborékméretre gyakorolt hatása szinergista. Az illesztett polinom egyenletek a Labrasol[®] és az SLS hasonló viselkedését mutatják be, amihez hasonló eredmény várható más, hajtógázmentes vizes közegű gyógyszeres hab készítésére alkalmas felületaktív anyagot tartalmazó összetétel esetében is.

Megfigyelhető, hogy ugyan a koffein modell hatóanyag jelenléte csak enyhe növekedést okoz a felületi feszültségben, a buborékméretre gyakorolt hatása ennél határozottabb – azonos idő alatt kisebb méretű buborék formulálható a hatóanyagot is tartalmazó kiindulási oldatokból, mint a hatóanyag nélküliekből. A koffein buborékképzésre gyakorolt hatásának vizsgálatakor a buborékok élettartamában jelentős növekedés figyelhető meg, a t_{max} mind az SLS és a Labrasol[®] esetében is közel duplájára nőtt. Mindeközben a buborékméret a hatóanyag nélküli készítményekhez képest jelentősen csökkent. Ez az eredmény jól korrelál a felületi feszültség adatokkal, hiszen egységnyi felület létrehozására vetítve a magasabb γ érték nagyobb munkát jelent.

A hajtógázmentes gyógyszeres habokra alkalmazható gyógyszerkönyvi vizsgálat, a relatív habsűrűség meghatározás eredményei a várakozásnak megfelelően igen kis számértékkel

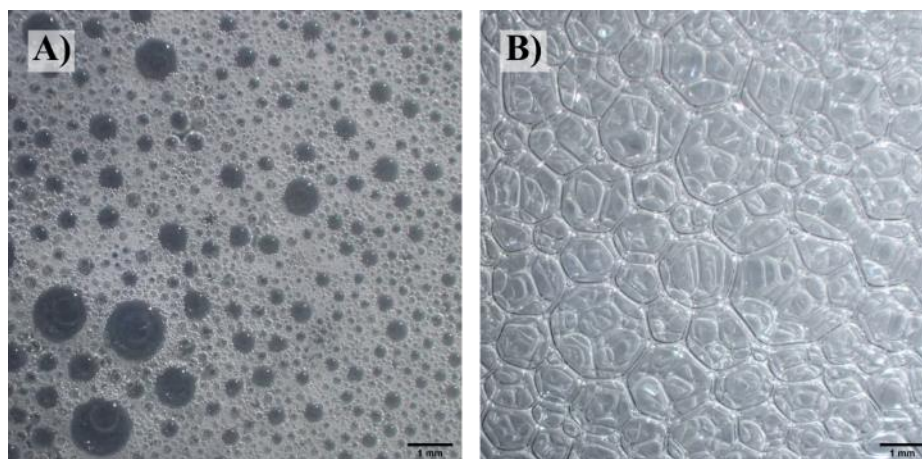
jellemezhetőek, a legnagyobbnak tapasztalt eltérés is megfelel a gyógyszerkönyvi követelményeknek, azaz a három párhuzamos mérés esetén a relatív habsűrűség átlagtól való eltérése nem haladja meg a 20%-ot (4. táblázat).

4. táblázat Vizsgált habok relatív habsűrűsége (n=3; átlag ± szórás), pumpált tömegek egységessége (n=10; átlag ± szórás)

	c (m/m %)	RFD	Tömeg (mg/pumpálás)
Labrasol®	1,5	0,103 ± 0,0061	557 ± 29,7
	3,0	0,083 ± 0,0009	608 ± 27,3
	4,5	0,080 ± 0,0036	609 ± 34,6
	3,0 + koffein	0,056 ± 0,0079	635 ± 14,9
SLS	1,5	0,091 ± 0,0099	795 ± 106,1
	3,0	0,074 ± 0,0035	656 ± 22,5
	4,5	0,074 ± 0,0066	645 ± 34,9
	3,0 + koffein	0,090 ± 0,0066	708 ± 17,5
Poxclin®		0,079 ± 0,0012	804 ± 2,05
SPLAT®		0,092 ± 0,0031	394 ± 7,1

A pumpált tömegek alapján a habok egységnyi dózisa 400 és 800 mg közötti. A Labrasol® tartalmú habok esetében a kis tömegek mellett a szórás a vizsgált koncentráció tartományban elhanyagolható, ami előnyös a gyógyszeres habok adagolásakor. Az SLS tartalmú minták esetében a pumpálásnyi tömegek kismértékű növekedése figyelhető meg. A 1,5% SLS hab esetében a kiugró szórás oka az inhomogén, többi habhoz képest vizesebb konzisztencia. A modell hatóanyag, koffein jelenléte mindkét felületaktív anyag esetén a pumpált dózisok tömegének növekedését okozta. A két kereskedelmi forgalomban kapható hab esetében a pumpálásnyi tömegekben megfigyelhető eltérés elsősorban a gyári pumpa használatával magyarázható, így ezen értékek nem hasonlíthatóak az általam előállított formulációk eredményeihez. Továbbá ezen készítmények az összetett segédanyag rendszert tartalmaznak, ami szintén hatással lehet az adagok méretére. Bár egyetlen gyógyszerkönyvi utasítás sem szabályozza a pumpált tömeget, annak ismerete nagy jelentőséggel bír a gyógyszeres habok esetében, mert jelentősen befolyásolja a hatóanyag pumpált adagját.

Ha a habot buborékok halmazaként definiáljuk, egyértelmű, hogy a hab tulajdonságait jelentősen befolyásolják a felépítő buborékok sajátosságai is. Ezért fontos a hab mikroszkopikus szerkezetének vizsgálata, a buborékok alakjának és méretének jellemzése. A 4. ábrán jól megfigyelhető az SLS és Labrasol[®] tartalmú habok szerkezetének alapvető eltérése – az előbbi esetben a kis folyadékfrakció miatt torzult, sokszög alakú buborékok jellemzőek, míg az utóbbinál szabályos kerek forma figyelhető meg.



4. ábra A 3,0% Labrasol[®] (A) és SLS (B) tartalmú habok mikroszkópos szerkezete

Ugyan a Labrasol[®] esetében szemmel is jól látható, hogy kisebb az átlagos buborékméret, de nagyobb a buborékok méretének diverzitása. Ezt a megfigyelést a képanalízis is megerősíti (5. táblázat).

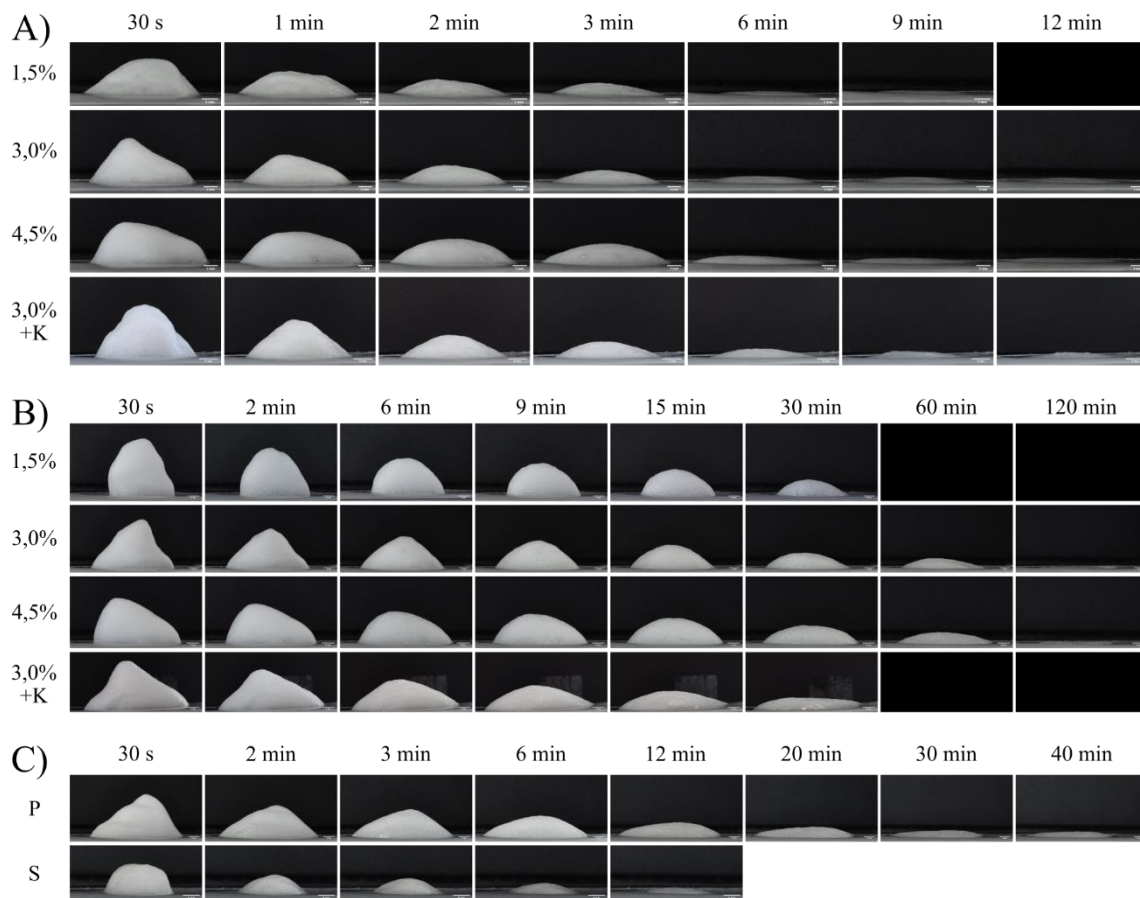
5. táblázat Habok képanalízise

	3,0% Labrasol[®]	3,0% SLS
Buborékok száma	7525	124
Átl. buborék méret (mm²)	0,013	0,8032
Min. buborék méret (A_{min}, mm²)	0,0001	0,0081
Max. buborék méret (A_{max}, mm²)	0,4510	3,5051

A képanalízis eredménye jól korrelál a buborékképzési kísérletben tapasztaltakkal, ahol a kritikus micellaképződési koncentráció alatt az SLS lehetővé tette a Labrasol[®]-hoz képest nagyobb, hosszabb élettartammal rendelkező buborékok fűjását. Ezenkívül az SLS tartalmú

oldatok buborékképződését leíró kinetikai görbét nagyobb meredekség jellemzi, azaz a pumpálás rövid ideje alatt is lehetővé teszi nagyobb buborékok képződését az előállított habokban. Fontos azonban megjegyezni, hogy a buborékképződés ideje nem kizárólagos befolyásoló tényező a habot felépítő buborékok méretében. A két kiválasztott felületaktív anyag nemcsak típusában (ionos / nem ionos), hanem más tulajdonságokban is különbözik, pl. a HLB, a molekulatömeg vagy a permeabilitás szempontjából.

A habok összeesésének vizsgálata által a hab stabilitásáról nyerhetünk információt (5. ábra).

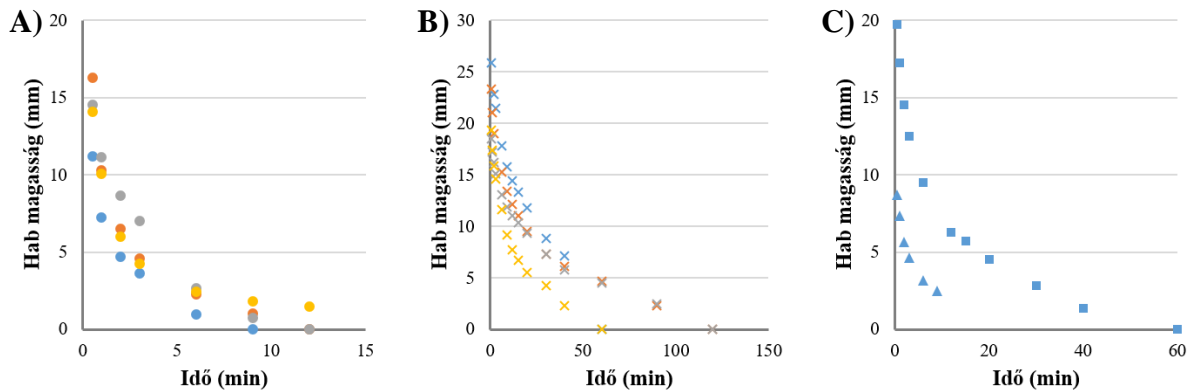


5. ábra Habok összeesésének vizsgálata Labrasol[®](A) és SLS tartalmú habok (B), valamint gyári készítmények esetében (P: Poxclin[®], S: SPLAT[®]; C)

A Labrasol[®] és az SLS egyaránt alkalmazható segédanyag külsőleges gyógyszeres habkészítményekben, kiválasztásukkor azonban mindig szem előtt kell tartani a terápiás célt, aminek egy fontos része a megfelelő habstabilitás. Ezt jól alátámasztja a gyári készítményeknél megfigyelt tendencia is. Míg a SPLAT[®] egy expressz szájhygiénás készítmény, a gyors

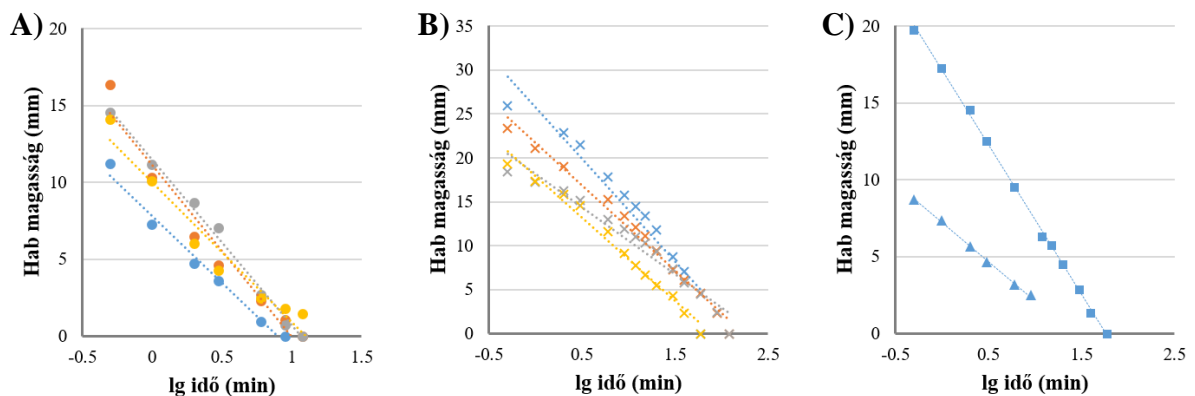
összeesés kimondottan előnyös, a bárányhimlő kellemetlen tüneteinél előnyös a Poxclin[®] lassabb elfolyósodása.

Ha a hab magasságát az idő függvényében ábrázoljuk, a különböző habok összeesése könnyen összehasonlítható (6. ábra).



6. ábra Habok magasságának időbeli változása (A) Labrasol[®], (B) SLS (1,5% kék; 3,0% zöld, 4,5% narancs, 3,0% + koffein szürke) és a (C) gyári készítmények esetében (négyzet: Poxclin[®], háromszög: SPLAT[®])

Amennyiben az idő skálát logaritmizáljuk, a görbék kiegyenesedésével az összeesés kinetikáját tanulmányozhatjuk (7. ábra).



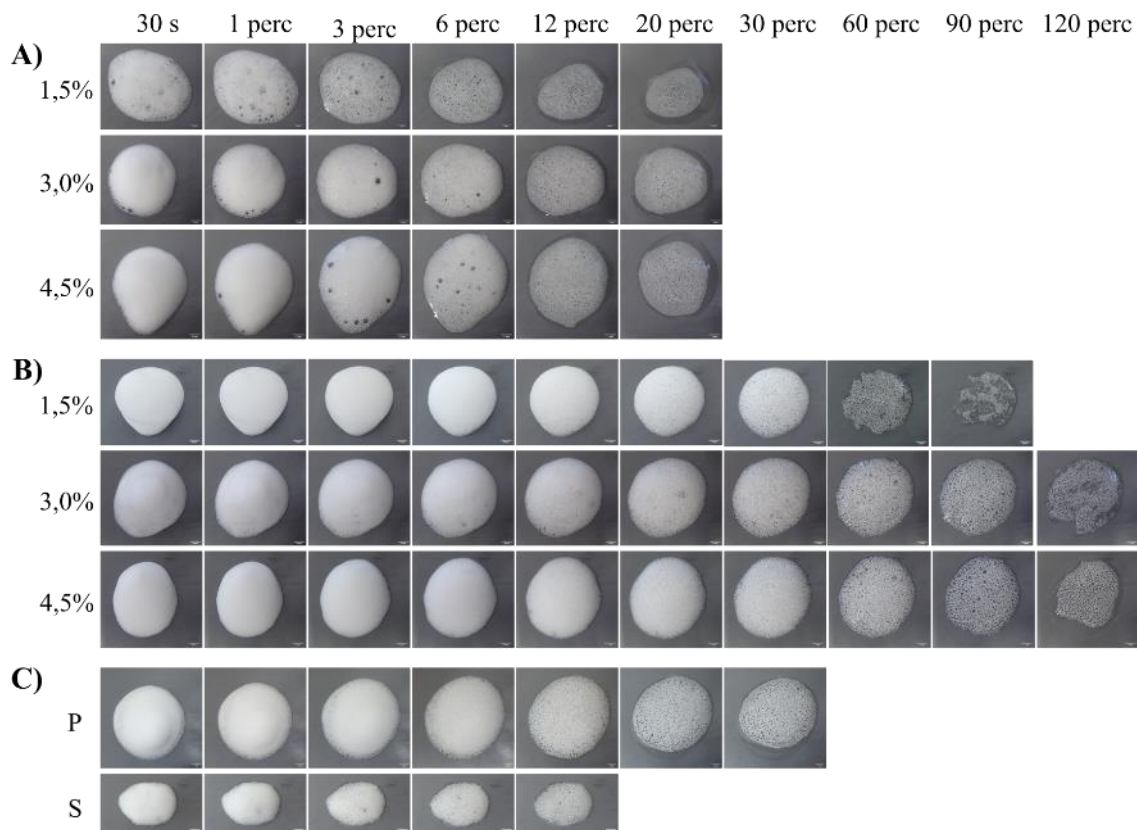
7. ábra Habok összeesési kinetikája (A) Labrasol[®], (B) SLS (1,5% kék; 3,0% zöld, 4,5% narancs, 3,0% + koffein szürke) és a (C) gyári készítmények esetében (négyzet: Poxclin[®], háromszög: SPLAT[®])

Az eredmények alapján a hab magassága adott időpillanatban (F_t) kiszámítható az alábbi egyenlet segítségével (7. egyenlet):

$$F_t = F_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (7)$$

ahol F_0 – kiindulási habmagasság, k – az adott összetételhez tartozó sebességi állandó, t – idő.

A felülnézetből készült képeket vizsgálva jól látható a hab szétterülése, a buborékok méretének változása, valamint a szabad folyadék mennyiségének növekedése (8. ábra).



8. ábra Habok szétterülése (A) Labrasol[®], (B) SLS és a (C) gyári készítmények esetében (P: Poxclin[®], S: SPLAT[®])

Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a híg oldatokon végzett buborékfújási kísérletből megjósolható a koncentráltabb oldatokból képződött habban lévő buborékok mérete, valamint a formulált hab stabilitása.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Doktori munkám során vizes közegű hajtógázmentes gyógyszeres habok előállításával és vizsgálataival foglalkoztam. Értekezésemben bemutattam a habok előállításához használt kiindulási folyadékok tulajdonságainak fontosságát, valamint azoknak a hab szerkezetére és stabilitására gyakorolt hatását. Buborékképzési kísérlettel, továbbá a képanalízis széleskörű alkalmazásával a habok szerkezetének és stabilitásának komplex jellemzése is lehetővé válik.

Eredményeim alapján következtetésem az alábbi pontokban foglalom össze:

- A képanalízis egy olyan a gyógyszeriparban széleskörűen alkalmazható módszer, amely alkalmas a gyógyszeres habok és más, a gyógyszerkönyvek által előírt átfogó vizsgálatokkal még nem rendelkező gyógyszerformák jellemzésére is.
- Statisztikai analízissel igazolható, hogy buborékképzés esetén a kiindulási oldat felületaktív anyag koncentrációja, valamint az idő hatása a buborékméretre szinergista.
- Ennek ismeretében az is feltételezhető, hogy a híg oldatokon végzett buborékfújási kísérlet segítségével megjósolható a koncentráltabb oldatokból képződött habban lévő buborékok mérete, valamint a formulált hab stabilitása.
- A habok magasságát az idő logaritmusának függvényében ábrázolva vizsgálható a habok összeesésének kinetikája. A hab magassága adott időpillanatban (F_t) kiszámítható a kiindulási habmagasság (F_0) és az adott összetételhez tartozó sebességi állandó (k) ismeretében az alábbi egyenlet segítségével:

$$F_t = F_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

- A Labrasol[®] és az SLS is alkalmas felületaktív anyag gyógyszeres habok formulálására. A választást a formulálni kívánt hab stabilitása és a terápiás cél befolyásolja.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A gyógyszertechnológusok számára állandó kihívás olyan gyógyszerformák formulálása, amelyek nemcsak a minőség, hatékonyság és biztonságosság alapkövetelményeinek felelnek meg, hanem a beteggyüttműködés javításával elősegíti a terápiás cél gyorsabb megvalósulását. A topikális gyógyszerhordozó rendszerek között egyre nagyobb arányban előforduló gyógyszeres habok ez utóbbi területen is kiválóak.

A habok, különösképp a vizes közegű hajtógázmentes habok vizsgálata és értékelése komplex megközelítést igényel. Kutatómunkám során céлом volt a gyógyszerkönyvi módszereken túl új vizsgálatokkal a habok szerkezetének és stabilitásának átfogó jellemzése, valamint a habok előállításához használt kiindulási oldatok és a formulált habok tulajdonságai közötti összefüggések felderítése. Eredményeim alapján ez utóbbira a buborékképzési kísérlet alkalmas lehet. Statisztikai elemzéssel bizonyítható a híg oldatok esetén a felületaktív anyag koncentrációjának és az idő hatásának buborékméretre gyakorolt szinergista hatása, továbbá az is megállapítható, hogy az előállított habokban lévő buborékok mérete és száma összefügg az egyes buborékok képződésének kinetikájával.

A számítógépes képanalízis a gyógyszeripar számtalan területén alkalmazott eljárás akár a kiindulási anyagok, akár a végtermékek, vagy folyamatok jellemzésére. Kutatásom során célként tűztem ki ennek használatát a kiindulási oldatok (buborékképzési kísérlet) és a habok tulajdonságainak felderítéséhez is. Sikeresen alkalmaztam képanalízist a habok szerkezetének jellemzésére, a felépítő buborékok méretének meghatározására, valamint a szétterülés és stabilitás vizsgálatához. Ez utóbbi paraméterek jellemzik a nyíróerő (dözsölés) hatása nélkül a hab bőrfelülettel való érintkezési felületét, valamint az alkalmazás helyén való tartózkodás idejét. A habstabilitás képanalízissel történő tanulmányozásával sikerült egy általános egyenlettel leírni a habszerkezetet összeesésének kinetikáját.

Összességében elmondható, hogy hajtógáz mentes gyógyszeres habok formulálásakor a terápiás célt szem előtt kell tartani a felületaktív anyag megválasztásakor. A hab tulajdonságainak és viselkedésének optimalizálásában a gyógyszerkönyvi vizsgálaton túl segítséget nyújthat mind a buborékképzési kísérlet, mind pedig a számítógépes képanalízis széleskörű használata.

7. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

7.1. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények

1. **Farkas Dóra**, Madarász Lajos, Nagy Zsombor Kristóf, Antal István, Kállai-Szabó Nikolett. (2021) Image analysis: a versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050685 *IF: 6,321*
2. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Sárádi-Kesztyűs Ágnes, Lengyel Miléna, Magramane Sabrina, Kiss Éva, Antal István. (2021) Investigation of propellant-free aqueous foams as pharmaceutical carrier systems. Pharm Dev Technol, 26:3: 253–261. DOI: 10.1080/10837450.2020.1863426
IF: 3,133
3. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. (2019) Foams as carrier systems for pharmaceuticals and cosmetics. Acta Pharm Hung, 89:1: 5-15. DOI: 10.1080/10837450.2020.1863426

7.2. Az értekezés témaköréhez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények

1. Kakuk Melinda, **Farkas Dóra**, Antal István, Kállai-Szabó Nikolett. (2020) Advances in drug release investigations: Trends and developments for dissolution test media. Acta Pharm Hung, 90:4: 155-169.
2. Pápay Zsófia Edit, **Farkas Dóra**, Budai Lívía, Balogh Emese, Antal István. (2016) A transzmukozális hatóanyagbevitel biofarmáciai és formulálási szempontjai. Acta Pharm Hung, 88:4: 227-235.