

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2650.

FARKAS DÓRA

A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai
című program

Programvezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Hajtógázmentes gyógyszeres habok formulálása és jellemzése képanalízis módszerével

Doktori értekezés

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: Dr. Bácskay Ildikó, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Dávid Csaba, Ph.D., egyetemi adjunktus

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

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	6
1. BEVEZETÉS.....	8
1.1. Habok, mint kolloid rendszerek.....	10
1.2. Hab a hétköznapokban.....	11
1.3. Szilárd gyógyszeres habok.....	13
1.3.1. Sebkezelés	13
1.3.2. Implantátumok, szivacsok	14
1.3.3. Injekció	15
1.3.4. Egyéb, hab struktúrát felhasználó gyógyszer technológiai megoldások ...	16
1.4. Folyékony gyógyszeres habok.....	18
1.4.1. Gyógyszeres habok terápiai előnyei.....	18
1.4.2. Gyógyszeres habok a közforgalomban.....	20
1.4.3. Gyógyszeres habok csoportosítása	24
1.4.3.1. Hidroetanolos habok	24
1.4.3.2. Emolliens habok.....	25
1.4.3.3. Egyéb oldószeres habok	27
1.4.4. Gyógyszeres habok osztályozása.....	27
1.5. Folyékony habok előállítási lehetőségei	28
1.5.1. Habok előállítása habverő jellegű berendezéssel	29
1.5.2. Habok előállítása rázással.....	29
1.5.3. Habok előállítása gáz áramoltatással	30
1.5.4. Aeroszol habok előállítása.....	30
1.5.5. Hajtógázmentes habok előállítása	31
1.5.6. Segédanyagok.....	33

1.6.	A habok szerkezete, habstabilitás	35
1.6.1.	Destabilizáló folyamatok	37
1.6.2.	Habstruktúra megszüntetése	38
1.7.	Folyékony habok vizsgálata.....	40
1.7.1.	Gyógyszerkönyvi vizsgálatok.....	40
1.7.2.	Nem gyógyszerkönyvi vizsgálatok.....	41
1.8.	Képanalízis.....	45
2.	CÉLKITŰZÉSEK.....	50
3.	ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	51
3.1.	Anyagok.....	51
3.1.1.	Hatóanyag.....	51
3.1.2.	Felületaktív anyagok	52
3.1.2.1.	Labrasol®	52
3.1.2.2.	Nátrium-lauril-szulfát.....	52
3.1.2.	Vizsgált gyári készítmények.....	53
3.2.	Módszerek.....	55
3.2.1.	Felületi feszültség mérése.....	55
3.2.2.	Buborékképzés	55
3.2.2.1.	A buborékképzést befolyásoló tényezők statisztikai analízise.....	57
3.2.3.	Habok előállítása	57
3.2.4.	Gyógyszerkönyvi habvizsgálat.....	57
3.2.5.	Pumpált tömeg egységességének vizsgálata.....	58
3.2.6.	Képanalízis	58
3.2.6.1.	Habstruktúra vizsgálata	58
3.2.6.2.	Hab összeesésének, szétterülésének vizsgálata	58
4.	EREDMÉNYEK.....	61

4.1.	Kiindulási folyadékok jellemzése	61
4.1.1.	Felületi feszültség	61
4.1.2.	Buborékképzés	62
4.2.	Habok jellemzése	69
4.2.1.	Relatív habsűrűség, pumpált tömeg egységessége	69
4.2.2.	Buborék méret	70
4.2.3.	Összeesés, szétterülés	71
5.	MEGBESZÉLÉS	77
5.1.	Kiindulási folyadékok jellemzése	77
5.2.	Habok jellemzése	78
6.	KÖVETKEZTETÉSEK	81
7.	ÖSSZEFOGLALÁS	82
8.	SUMMARY	83
9.	IRODALOMJEGYZÉK	84
10.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	98
10.1.	Az értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények	98
10.2.	Az értekezés témaköréhez kapcsolódó előadások.....	98
10.3.	Az értekezés témaköréhez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények.....	99
11.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	100

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

b ₁ , b ₂	főhatások együtthatói
b ₁₁ , b ₂₂	kvadratikus hatások együtthatói
b ₁₂	interakciós hatások együtthatója
BCS	Biofarmáciai osztályozási rendszer (biopharmaceutical classification system)
CMC	Kritikus micellaképződési koncentráció (critical micelle concentration)
DMSO	Dimetil-szulfoxid
d _{max}	Maximális buborék átmérő [mm]
EMA	Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
FE	Habtágulás (foam expansion)
FLS	Habban levő folyadék stabilitása (foam liquid stability)
FTU	Ujjbegynyi mennyiség (finger-tip unit)
FVS	Hab térfogatának állandósága (foam volume stability)
GC	Gáz kromatográfia (gas chromatography)
GF	Gáz frakció (gas fraction)
HLB	Hidrofil-lipofil egyensúly (hydrophilic-lipophilic balance)
HPC	Hidroxipropil-cellulóz
HPLC	Nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (high performance liquid chromatography)
HPMC	Hidroxipropil-metilcellulóz
L	Labrasol®
m/m %	Tömegszázalék
MVL	Multivezikuláris liposzóma
O/V	Olaj a vízben típusú emulzió
Ph. Eur.	Európai Gyógyszerkönyv (European Pharmacopoeia), 10. kiadás

Ph. Hg.	Magyar Gyógyszerkönyv (Pharmacopoeia Hungarica), 8. kiadás
PU	Poliuretán
RFD	Relatív habsűrűség (relative foam density)
SLS	Nátrium-laurilszulfát (sodium lauryl sulfate)
t_{\max}	Buborékok maximális élettartama [s]
V/O	Víz az olajban típusú emulzió
x_1, x_2	Kísérlettervben szereplő független változók
γ	Felületi feszültség [N/m]

1. BEVEZETÉS

A buborékok és habok már egészen kiskortól életünk szerves részévé váltak, számtalan területen találkozhatunk velünk. Nemcsak a természetes környezetünkben, de az élelmiszereinkben, italainkban, otthonainkban, a mindennapi rutinunk során, és egyre növekvő számban az orvos- és gyógyszerésztudományok területén is előfordulnak. A habköszerektől a parenterális módon alkalmazott készítményeken keresztül a topikális habokig igen széles a paletta.

A habok egy heterogén rendszernek foghatóak fel, ahol a folytonos fázisban, amely szilárd és folyadék halmazállapotú is lehet, a gáznemű anyag zárt buborék formájában oszlik el.

Kutatásuk területén az első nagyobb tudományos áttörés a 19. századi a belga fizikus, Joseph Plateau nevéhez köthető, aki a gyakorlati vonatkozásokon kívül a habképződés matematikai hátterét is leírta, az általa megfogalmazott törvények a mai napig biztos alapként szolgálnak [1].

A gyógyszerfejlesztés alapkövetelménye a minőség, hatékonyság és biztonságosság hármásának való megfelelés, azonban kiemelten fontos a beteggyüttműködés szempontjait is figyelembe venni. A folyékony, bőrfelületen alkalmazható gyógyszeres habok, mint gyógyszerhordozó rendszerek elfogadottságának hátterében leginkább az egyszerű és kényelmes alkalmazhatóság áll. Ezen tulajdonságainak is köszönhetően tökéletes alternatívának bizonyulnak a különböző, elsősorban a topikálisan alkalmazott hagyományos gyógyszerformáknak [2]. A dermatológiai alkalmazáson felül azonban a gyógyszer technológia egyéb területein is nagy szerep jut a habszerkezetnek az oldhatóság növelésétől a módosított hatóanyagleadású készítményekig.

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.

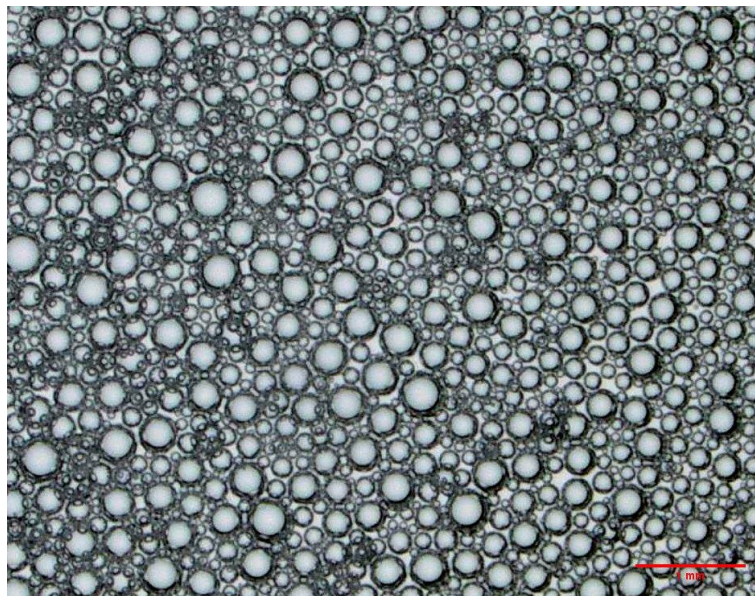
Doktori munkám során folyékony, hajtógázmentes gyógyszeres habok formulálásával és vizsgálatával foglalkoztam, ezért disszertációmban is főként ezen típusra fókuszáltam. Az első részben a habok felhasználásán túl a habképzés, és a szerkezet sajátosságait,

valamint az alkalmazható vizsgálati módszereket ismertetem, kiemelve az ezen a területen is igen széleskörűen alkalmazható képanalízist. A második, kísérletes részben az előállított hajtógázmentes habok jellemzését ismertetem.

1.1. Habok, mint kolloid rendszerek

A habok olyan kolloid rendszerek, amelyekben a folytonos diszperziós közegben eloszlatta a diszpergált gáz halmazállapotú fázis zárt buborékok formájában található. A külső, diszperz fázis lehet folyékony, ezesetben a buborékokat vékony folyadékfilmek határolják, vagy szilárd, amikor vékony polimer falak választják el egymástól. A diszperz rendszerekre jellemző módon a határfelületeken fellépő szabadenergia-többlet miatt termodinamikailag instabilak, azonban gátolt fázisszétválás esetén kinetikai stabilitással rendelkezhetnek [3]. A folyékony habokat a lioszolok, míg a szilárd habokat a xeroszolok közé sorolhatjuk. Mindkét esetben a gáz halmazállapotú fázist elválasztó réteg vastagsága a nano-mikrométeres tartományba esik.

A habok egyik különlegessége, hogy nem a diszpergált fázis (gázbuborékok) mérete alapján tartoznak a kolloid rendszerek közé, hanem a folytonos közeg, a buborékokat határoló lamellák vastagsága miatt, ezért difform, torzult rendszereknek is nevezhetjük őket [4,5]. A különböző habok közös jellemzője, hogy a filmréteg halmazállapotától függetlenül minden buborék zárt, nincs közöttük összekötő gázcsatorna, így módon a szivacsoktól eltérő módon a haboknál a folyadék vagy szilárd fázis folyamatos, míg a gáz fázis nem tekinthető annak [4].



1. ábra Hab szerkezet (jobb alsó sarokban 1 mm-es skála) – saját fotó

1.2. Hab a hétköznapokban

A habos italok már több, mint 500 éve, a maják korában is nagy értékkel bírtak [6], és ez a tény alapjaiban a mai napig se változott. Nehezen képzelhető el a pezsgő vagy sör buborékok nélkül, de a mosás, mosogatás, hajmosás, fogmosás is valamilyen habképzésre alkalmas anyag használatával jár. Hétköznapi életünk számtalan területén találkozhatunk habokkal. Néhány példa a felhasználási terület alapján csoportosítva az 1. táblázatban található.

1. táblázat Habok a hétköznapi életben

Felhasználási terület	Példa
Élelmiszeripar	tejhab [7], tejszínhab pillecukor, törökméz sör, pezsgő, szénsavas üdítők fagylalt [8]
Geológia, mezőgazdaság	rovarirtó hab magma (illékony gázbuborékok) [9]
Természetes környezet	légbuborékok a folyókban, óceánokban vízszennyezés miatti habzás paratölgy, szivacsok [10] tajtékos kabóca nyálhabja [11] halak, békák, rovarok habja [12,13]
Háztartás	mosószer, mosogatószer, tisztítószerek
Építőipar	PUR hab, szigetelések, bitumen
Kozmetikumok	hajhab, sampon, habzó arctisztító, habfürdő, borotvahab
Egyéb	tűzoltó hab [14,15] ásványi- és nyersanyagok kinyerése habflotálással [16,17]

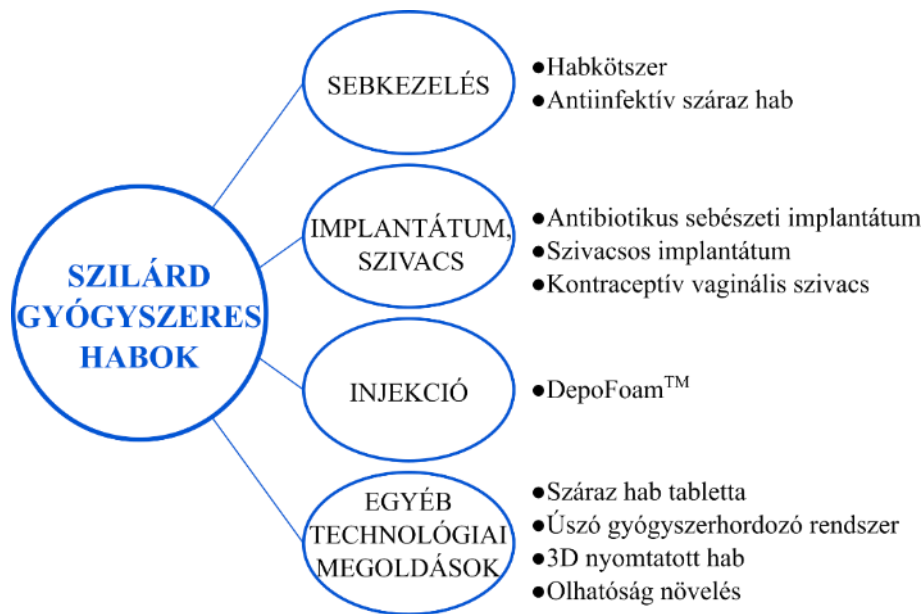
Teremtett környezetünkben is találkozhatunk habokkal – a természetes vizeknél nem feltétlenül szennyezés, vagy nem megfelelő szennyvíztisztítás következtében alakul ki habzás. Az 1970-es évek óta a nyári időszakban a Rajna-vízesés (Rheinfall) környékén az úszó vízboglárka (*Ranunculus fluitans*) elszaporodása miatt a vízben megnövekedett szaponin koncentráció áll az akár kilométereken keresztül húzódó masszív habréteg háttérében. Más növények, algák is lehetnek okozói a sokszor riasztónak tűnő jelenségnek [18,19]. A buborékok azonban a vizek tisztításánál is játszhatnak szerepet: mesterségesen előidézett buborékoltatással a tengerek, folyók műanyag szennyezőktől való megtisztítására is vannak már innovatív megoldások. Egy holland start up cég által kifejlesztett buborék barrier (The Great Bubble Barrier®) a vízfenékre lefektetett perforált csövön keresztül idéz elő buborék függőnyt. Ez nemcsak az érkező szemét számára szolgál gátként, de elősegíti a lesüllyedt hulladék felszínre, majd a kialakított gyűjtőbe történő jutását úgy, hogy se az élővilágot, se a vízi közlekedést nem akadályozza [20]. Bizonyos hal, béka, illetve rovarfajok esetében szintén találkozhatunk habokkal, amelyek ezen esetekben a szaporodást, fajfenntartást hivatottak elősegíteni a peték, spermák, valamint az embriók számára. A főként trópusi területeken a kiszáradáson túl a ragadozók és a mikrobiológiai degradáció ellen is védelmet nyújtanak, miközben a fejlődéshez szükséges biokompatibilis közeget biztosítják [12,13].

Hab az emberi szervezetben is képződik. Így például az emésztőrendszerünkben – a flatulencia és hiperaciditás gyakran párosul habképződéssel. Ezekben az esetekben a hab letörése segíthet a kellemetlen tünetek mérséklésében [21]. *Grand mal*, avagy tónusos-klónusos epilepszia roham esetén az akaratlan, erős izomösszehúzódások képesek a tüdőből a levegőt kiszorítani, ami a nyál habzásában is megmutatkozhat [22]. Azt azonban fontos megemlíteni, hogy a média jellegzetes ábrázolásával és a közhiedelemmel szemben ez nem minden esetben történik [23].

Magának a habszerkezeteknek az orvosi, gyógyszerési felhasználása is egyre szélesebb körű, a gyógyszernek minősülő habokon kívül a habkötszerek és bizonyos implantátumok is a habok közé sorolhatóak. Ezeket részletesen a disszertáció következő fejezete fogja bemutatni.

1.3. Szilárd gyógyszeres habok

A habok fizikai vagy kémiai stabilizáló folyamat végbemenetele nélkül csak igen rövid ideig stabilak. A folyadékfázis viszkozitásának jelentős megnövelése, a gélesedés, illetve a hűtés vagy polimerizáció hatására bekövetkező megszilárdulás a leggyakoribb folyamat a stabilitás növelésére. A kis sűrűség és jelentős mechanikai szilárdság a kis tömeg ellenére is hozzájárul a szilárd habok ipari jelentőségéhez az orvosi, gyógyszerészeti területeken is [5]. Ez utóbbi felhasználási módokat a következő ábra szemlélteti.



2. ábra Szilárd gyógyszeres habok felhasználása

1.3.1. Sebkezelés

A zselatin vagy kollagén alapú szilárd habokat, más néven szivacsokat fertőtlenítő, antibiotikus vagy szteroid hatóanyagtartalmuknak köszönhetően gyakran alkalmazzák sebfedőként is [24]. Az elmúlt évek során a sebek sokféleségének köszönhetően számtalan új típusú kötszer használata vált mindennapossá. Ideális esetben a kötszerek elősegítik a gyors sebgyógyulást, miközben használatuk csak minimális kényelmetlenséget okoz a páciensnek. A habkötszerek leggyakrabban porózus poliuretánból (PU) készülnek, és biztosítják a seb gyógyulásához szükséges nedves, meleg környezetet. A habstruktúrának köszönhetően jó abszorpciós képességgel

rendelkeznek. Ennek a szerkezetnek köszönhetően váladékozó sebeknél is használhatóak [25]. Kísérleteztek már alginát alapú hidrogéllal és juta rostokkal hibridizált PU kötszerekkel is, amelyek innovatív megoldást jelenthetnek a jövőben. A hidrofili keresztkötött alginát pH-szenzitív módon képes a hatóanyagleadásra. Ily módon az „okos” kötszerekből a seb normál bőrhez képest lúgosabb kémhatású környezetében fognak a sebgyógyulást elősegítő citokinek és növekedési faktorok felszabadulni [26].

Az ezüst ionok széles spektrumú antimikróbás hatása már rég ismert, ezért a habkötszerek között is találhatóak ezüst tartalmúak [27]. Kvaterner ammónium csoportok kötése a poliuretán habkötszer felületére megakadályozta fertőzött sebek esetében a baktériumok vándorlását a perifériás területekre, valamint a kötszereken kialakuló biofilm újra fertőző képességét is csökkenti [28].

A mai napig az égési sérült betegek esetén a halálozás egyik leggyakoribb oka a fertőzés, általában *Staphylococcus* és *Pseudomonas* törzsek által, ezért a lokális antibiotikum, antiseptikus terápia fontossága megkérdőjelezhetetlen [29]. Már 1974-ben in vitro körülmények között vizsgálták antiinfektív száraz habok hatásosságát *Pseudomonas aeruginosa* baktériumokra. Gentamicin tartalmú hab esetében azonos, míg az ezüst-nitrátot, valamint az ezüst-szulfadiazint alkalmazó habok esetében magasabb hatékonyságot állapítottak meg a kutatók az azonos hatóanyag tartalmú kenőccsel összehasonlítva [30].

1.3.2. Implantátumok, szivacsok

Tágabb értelemben a habkötszerekhez sorolhatóak a hatóanyag tartalmú sebészeti implantátumok is. A gentamicin antibiotikumot tartalmazó kollagén alapú sebészeti implantátum krónikus és posztoperatív sebek gyógyulását és a szervezet saját sebgyógyító folyamatait gyorsítja. A biodegradábilis hatóanyag-hordozó rendszer a lokálisan biztosítja a gentamicin esetében szükséges minimális baktericid koncentráció elérését, miközben a szisztémás koncentrációja a toxikus alatt marad [31,32].

Módosított zselatin szivacsokat implantátumként alkalmazva az osteogenesis és az anti-osteoclastogenesis indukálható, így a különböző degeneratív csontbetegségek, valamint az osteoporosis kezelése is lehetővé válik [33,34].

Kontraceptív hatóanyaggal átitatva lokális fogamzásgátlóként is használható, hiszen a kollagén nemcsak biokompatibilis, de biodegradábilis is [35]. Egy korábbi összehasonlító tanulmány alapján a nonxynol-9-cel impregnált kontraceptív szivacsok használata a gyakori szexuális úton terjedő betegségek, a chlamidia és a gonorrhoea fertőződés esélyét is csökkenti, azonban a candidiasisra való hajlamot növeli [36].

1.3.3. Injekció

Az intravénás vagy szubkután injekcióként alkalmazott DepoFoam™ technológia egy nyújtott hatóanyag-leadású, lipid-alapú multivezikuláris gyógyszerhordozó rendszer (multivezikuláris liposzóma, MVL) kialakítására alkalmas. Elnevezése a habokéhoz hasonló struktúrának köszönhető, azonban itt a belső, folyékony fázist tartalmazó kamrákat folyamatos, nem-koncentrikus lipid membránok borítják és határolják el egymástól. Ez az egyedi szerkezet biztosítja a magas vizes fázis-lipid arányt (95:5), ami a vízóldékony hatóanyagok, fehérjék, peptidek esetén magas bezárási hatásfokhoz vezet [37].

A hagyományos liposzómákhoz képest nagyobb az MVL átlagos mérete (5-50 μm), ami megakadályozza a részecskék gyors eliminációját a szöveti makrofágok által, így a beadás helyén raktár képződik, amelyből a hatóanyag folyamatosan, lassan szabadul fel [38]. A technológiát sikeresen alkalmazták már többek között interleukin-2, IGF-1, inzulin, interferon- α , myelopoetin, kolónia stimuláló faktorok, valamint különböző peptidek esetén [37–40]. Forgalomba hozott DepoFoam technológiájú készítmények a DepoCyt® (Pacira Pharmaceuticals, San Diego, USA), a DepoDur™ (SkyePharma, San Diego, USA), valamint az Exparel® (Pacira Pharmaceuticals, San Diego, USA). A DepoCyt® egy cytarabin, citotoxikus hatású, tumorelleses készítmény volt, egy malignus limfomatózis meningitisz kezelésére intratekálisan alkalmazott injekció, aminek azonban a forgalmazását az EMA (European Medicines Agency, Európai Gyógyszerügynökség) gyártási problémák miatt néhány évvel az engedély kiadása után felfüggesztett [41]. A DepoDur™ egy főként ortopédiai vagy has-medencei műtétek után a posztoperatív fájdalom csillapítására epidurálisan adott morfin-szulfát tartalmú nyújtott hatóanyagleadású liposzomális injekció [42], az Exparel® pedig egy bupivakaint tartalmazó készítmény, amit enyhe vagy közepes méretű műtéti sebek okozta

posztoperatív fájdalomcsillapításra alkalmaznak felnőttekben [43]. Ezeken felül számos további DepoFoam formuláció van jelenleg kísérleti fázisban [44].

1.3.4. Egyéb, hab struktúrát felhasználó gyógyszer technológiai megoldások

Napjainkban számos hatóanyag a BCS alapján a II. osztályba sorolható, azaz jó permeabilitással, de rossz oldhatósággal jellemezhető. [45]. Erre a problémára megoldást nyújthat a száraz hab szerkezetű tabletták. Vannak olyan hatóanyagok is, amelyek abszorpciós ablaka a gyomor, ebben az esetben a gasztroretentív gyógyszerformák használata az előnyös. A habstruktúra lehetővé teszi úszó gyógyszerhordozó rendszer előállítását is.

Száraz hab tabletták: A száraz hab technológia jól használható a granulálás alternatívájaként a hatóanyag oldhatóságának és ezáltal biohasznosíthatóságának növelésére. A rossz oldhatósággal rendelkező hatóanyagot első lépésként a felületaktív anyag oldatában szuszpendálják, így biztosítva a részecskék megfelelő nedvesedését. Ezután vagy töltőanyag mátrixba ágyazzák, és a kapott viszkózus pasztából vákuum szárítással állítják elő a porózus szerkezetet, vagy a szuszpenzióhoz töltőanyagot adnak és az elegyből készített habot megfelelő körülmények között szárítják. A megfelelő szemcseméretű részecskéket további segédanyagok hozzáadása után tablettázzák. A tablettákat összehasonlítva a poranyagból közvetlenül préseléssel vagy előkészítő műveletként nedves granulálással készült préselvényekhez képest, megnövekedett oldhatóságot, ezáltal jobb biohasznosíthatóságot eredményezett a habstruktúra alkalmazása [46,47].

Úszó gyógyszerhordozó rendszer: Számtalan előnyüknek köszönhetően a módosított hatóanyagleadású gyógyszerkészítmények egyre nagyobb arányban jelennek meg a gyógyszerkincsben. A gyomorból felszívódó hatóanyagok esetében előnyös a gyomorban való tartózkodási idő növelése, melyre többféle technológiai megoldást is kialakult az évek során. Az egyik ilyen lehetőség az úszó készítmények formulálása [48]. Ennek egyik módja a – gyakran polipropilénből készült – habpor használata, ami egyrészt a kis sűrűségének, másrészt a buborékokban levő levegő széteséskor történő felszabadulásának köszönhetően növeli a gyomorban való tartózkodás idejét [49,50]. Úszó hatás érhető el a

habstruktúra miatt nagy belső porozitással rendelkező, hatóanyagot is tartalmazó alginát-poloxamer alapú részecskékkel is [51].

3D nyomtatott oromukozális hab: A 3D nyomtatás elterjedése az élet egyre több területén terjed, így nem meglepő, hogy használata az egészségügyben és a gyógyszeriparban is fokozatosan növekszik. Az első 3D nyomtatott gyógyszer, az epilepszia kezelésére szánt, levetiracetám tartalmú gyógyszer, a Spritam[®] már 2015-ben megkapta az FDA engedélyét [52]. Iftimi és munkatársai különböző polimerek, nyákképzők viszkózus oldatából különböző technológiák segítségével állítottak elő ehető, nagy porozitású, megfelelő mechanikai tulajdonságokkal és hab-szerű struktúrával bíró szilárd hordozókat 3D nyomtatáshoz. A propranolol-hidroklorid tartalmú tinta hordozóra való nyomtatásával akár nagyobb mennyiségű hatóanyag oromukozális bevitelére is alkalmas gyógyszerhordozó rendszer alakítható ki [53].

Oldhatóság elősegítése: A rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére alkalmas módszer lehet annak habosított biopolimerbe történő beágyazása is. Különböző biopolimerekből szuperkritikus fluidummal segített, folyamatos üzemű extrúzióval előállítható olyan termék, ami a megnövekedett porozitásnak köszönhetően akár pillanatszerű hatóanyagleadást is lehetővé tehet [54]

1.4. Folyékony gyógyszeres habok

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 [55].

Általánosságban elmondható, hogy a habok tulajdonságai jelentős mértékben függenek a folyékony készítmény összetételétől, valamint a hajtógáz típusától és mennyiségétől. Meglehetősen egyedi jellemzőjük, hogy a tartályba töltött, és az abból kinyomott anyag fizikokémiai tulajdonságai erősen eltérőek [56,57]. Továbbá, mivel maga a hab közvetlenül a beteg általi használatkor keletkezik és a bőrrel való érintkezés után csak rövid ideig létezik, tulajdonságai az idővel is jelentősen változnak.

1.4.1. Gyógyszeres habok terápiás előnyei

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. Egy pszoriázisos betegek körében végzett felmérés eredményeként is megállapították a kutatók, hogy a kortikoszteroid tartalmú oldat vagy/és habszerkezettel rendelkező készítmények alkalmazását előnyben részesítik a többi gyógyszerformához képest, így a beteggyüttműködés a terápia során javítható [58]. Egy másik tanulmány alapján napi kétszeri alkalmazás mellett a betametazon-valerát tartalmú habot jól tolerálhatónak ítélték a szerzők, ráadásul a gyógyszerformához társuló beteg compliance is 90% fölöttinek adódott [59].

A habok hatékonyságuknál, egyszerűségüknél, és biztonságosságuknál fogva kiválóan alkalmasak mind topikális, rektális és vaginális alkalmazásra. Mindemellett számtalan

hatóanyagcsoporttal kompatibilis, nemcsak a molekula mérete, hanem az esetlegesen nem megfelelő vízoldhatósága sem okoz megoldhatatlan problémát, mert nemvizes közegeű (olajos vagy alkoholos) habok is előállíthatóak.

A felhasználó szempontjából ideális gyógyszeres hab tulajdonságai:

- egyszerűen alkalmazható és szükség esetén eltávolítható
- stabil és nem törik össze vagy folyik el a kifújás és a felhasználás közti rövid ideig
- enyhe dörzsölés hatására is könnyen összeesik, így nagyobb területeken vagy érzékeny, gyulladt részeken is használható
- szőrös testrészeken, hajas fejbőrön is egyszerűen alkalmazható
- a hatóanyagleadó képessége legalább olyan jó, mint a konvencionális transzdermális készítményeknek (krém, kenőcs)
- nem irritál, nem allergizál, nem toxikus
- alkalmazás után kevesebb maradék a bőrfelületen, mint kenőcs vagy krém használatakor [56,57].

A topikális készítmények megfelelő adagolása nem egyszerű feladat sem az orvos, sem a beteg oldaláról. Az egyszerűség és következetesség kedvéért bevezették az ujjbegynyi mennyiséget (FTU, finger-tip unit), ami adott átmérő mellett a mutatóujj hegye és az első ujjperc közötti részre kinyomott kenőcs mennyiségével egyezik meg. Ez megkönnyíti a szükséges mennyiség meghatározását, valamint lehetővé teszi a különböző gyógyszerformák összehasonlíthatóságát is [60]. Ez alapján ugyan a habok esetében kisebb az 1 FTU által lefedhető bőrterület mérete, mint a hagyományos gyógyszerformák esetében, azonban egységnyi tömegrre vetítve az össz kezelhető bőrterület összehasonlítható [61].

Habok transzdermális alkalmazása esetén a biohasznosíthatóság maximalizálásához hozzájárul a hajtógáz gyors elpárolgása, mivel azzal egyidejűleg az alkalmazott gyógyszerformában a hatóanyag koncentrációja megnő, esetenként túltelítődik, ami a felszívódás mértékének növekedéséhez vezet [57].

1.4.2. Gyógyszeres habok a közforgalomban

Jelenleg Magyarországon három gyógyszeres hab található az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) gyógyszeradatbázisában. Ezek közül kettő külsőleges alkalmazásra, a harmadik pedig rektális bevitelre szánt készítmény. Az Enstilar[®] egy kalcipotriolt és betametazont tartalmazó habkészítmény, amely felnőtteknél közöséges pikkelysömör (pszoriázis) kezelésére lett engedélyezve, a Phlogosam (dexpanthenol, lidokain, nátrium-szamárium-diszulfoszalicilát) terápiás javallatai között pedig első- és másodfokú felületi égési sérülések, sebek, dermatitis solaris, dermatitis artificialis, toxicoderma, ekcéma, kontakt ekcéma kezelése, valamint felületi thrombophlebitis adjuváns kezelése szerepel. A Budenofalk végbélhab budezonid tartalmának köszönhetően aktív stádiumban lévő, rectumra és szigmabélre korlátozódó fekélyes vastagbélgyulladás, colitis ulcerosa kezelésére szánt gyógyszerkészítmény. A 2. táblázatban néhány Magyarországon és külföldön közforgalomban elérhető gyógyszeres habkészítmény látható.

Magisztrális készítményként a mai napig szokták elsősorban bőrgyógyászok írni a nátrium-laurilszulfát 5%-os desztillált vizes oldatát hajmosóként, főként seborrhoeás dermatitisben szenvedő betegek számára.

2. táblázat Gyógyszeres habok közforgalomban ([62] alapján)

Alkalmazás	Indikáció	Hatóanyag	Példa
topikális	acne	tazarotén	Fabior [®] (Mayne Pharma)
	acne vulgaris (12 év felett)	klindamicin	Evoclin [®] (Stiefel Laboratories Inc.)
	alopécia	minoxidil	Rogaine [®] (Johnson&Johnson)
	atópiás dermatitisz	dezonid	Verdeso [®] (Aqua Pharmaceuticals)
	ekcéma, pszoriázis és egyéb száraz bőrrel járó kórképek	urea	Umecta [™] (Innouctis Holdings)
	felületes égési sérülések, sebek, bőrgyulladások, ekcéma	dexpanthenol, lidokain, nátrium-szamárium-diszulfoszalicilát	Phlogosam (PannonPharma Kft.)
	kortikoszteroid-érzékeny dermatózisok	hidrokortizon, pramoxin	EpiFoam [®] (Alaven Pharmaceutical LLC)
	gyulladt, viszkető manifesztációi	klobetazol-propionát	Olux-E [™] (Stiefel Laboratories Inc.)
	rosacea (enyhe, közepes)	azelainsav	Finacea [®] Foam (Leo Pharma Inc.)
	plakkos pszoriázis (12 év felett)	klobetazol-propionát	Olux Foam [®] (Stiefel Laboratories Inc.)
	plakkos pszoriázis (felnőttek)	kalcipotrién	Sorilux [®] (Mayne Pharma)
	pszoriázis (felnőttek)	kalcipotriol, betametazon	Enstilar [®] (LEO Pharma Inc.)

2. táblázat folytatása

Alkalmazás	Indikáció	Hatóanyag	Példa
topikális	reumás fájdalom, nem súlyos ízületi-, lágyszöveti sérülések	felbinac	Traxam [®] (Mercury Pharma)
	seborrhoeás dermatitisz (12 év felett)	ketokonazol	Extina [®] (Stiefel Laboratories Inc.), Ketoconazole Foam (Perrigo Company Plc)
	seborrhoeás dermatitisz, seborrhea sicca	nátrium-szulfacetamid	Ovace [®] Plus (Espada Dermatology)
	felületes égési sérülések, sebek, bőrgyulladások, ekcéma	dexpanthenol, lidokain, nátrium-szamárium- diszulfoszalicilát	Phlogosam [®] (PannonPharma Kft.)
	tinea pedis, tinea corporis	tolnaftát	FungiFoam [®] (The Tetra Corporation)
rektális	colitis ulcerosa	budezonid	Budenofalk [®] (Dr. Falk Pharma GmbH), UCERIS [®] Rectal Foam (Salix Pharmaceuticals Inc.)
	colitis ulcerosa	hidrokortizon-acetát	Colifoam [®] (Meda Pharmaceuticals), Cortifoam [®] (Alaven Pharmaceutical LLC)
	aranyér, criptitis, végbélgulladás miatti gyulladás, viszketés fájdalom, duzzadás	hidrokortizon, pramoxin	ProctoFoam [®] -HC (Alaven Pharmaceutical LLC)

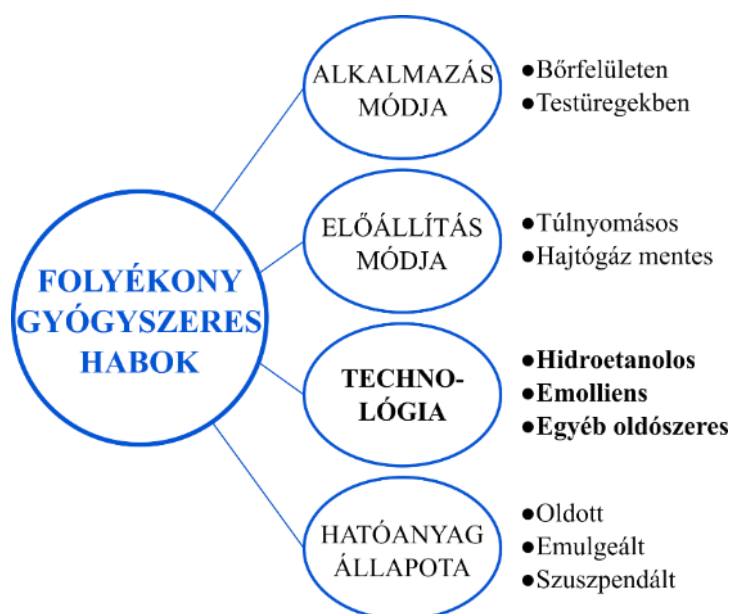
Gyógyszerek nem minősülő, de gyógyászati hatással rendelkező készítmények közül néhányat a 3. táblázat szemléltet.

3. táblázat Gyógyszerek nem minősülő, közforgalmú gyógyszertárban előforduló habkészítmények ([62] alapján)

Indikáció	Hatóanyag	Példa
fogszuvasodás megelőzése	nátrium-fluorid	Oral-B [®] Minute-Foam [®] (Procter & Gamble Co.)
fogápoló hab	termékfüggő	SPLAT [®] (Splat-Cosmetica)
bárányhimlő	2QR bioaktív baktériumblokkoló	PoxClin [®] (TRIMB HealthCare)
napégés, bőrirritáció	dexpanthenol, bisabolol, A-, E- és F-vitamin	Panthenol Foam (Generica)
tisztító, fürdetőhab	panthenol, betain, olíva olaj	Seni Care tisztítóhab, fürdetőhab (TZMO Hungary Kft.)
mosdató hab	—	Tena Wash Mousse (Essity Hygiene and Health AB)
decubitus	csodamogyoró kivonat, α -bisabolol	TEVACARE habspray antidecubitus (Laboratorium Dr. Deppe)
intim higiénia (antimikrobiális, bőrnyugtató)	aloe vera, orvosi zsálya	Gyntima intim hab (Fytofontana Cosmeceuticals)
intim higiénia	prebiotikumok, Tri-Care [™] formula	Betadine [™] intim hab (Mundipharma International Ltd.)
fogamzásgátlás	spermicid	VCF [®] Vaginal Contraceptive Foam (Apothecus Pharmaceutical Corp.)
fejtetű	piretrinek, piperonal butoxide	MILICE [®] (Mipharm S.p.A.)

1.4.3. Gyógyszeres habok csoportosítása

A habokat számos szempont alapján csoportosíthatjuk (3. ábra): a külső fázis halmazállapota alapján megkülönböztethetünk folyékony és szilárd habokat, az előállítás módja alapján például a folyékony habok esetében hajtógáz aszrol habokat és hajtógázmentes formulációk lehetségesek. A hatóanyagot tartalmazhatják oldott, emulgeált, vagy szuszpendált formában, összetétel alapján pedig vizes és nemvizes közegű (alkoholos, olajos) habokra csoportosíthatjuk őket.



3. ábra Folyékony gyógyszeres habok csoportosítása

1.4.3.1. Hidroetanolos habok

Az alkoholos oldatok, tinktúrák alternatívájaként elérhetőek már a kb. 60% etanolt tartalmazó hidroetanolos habok is (pl. Evoclin[®], Olux Foam[®], Luxiq Foam[®]). Betametazon-benzoát hatóanyagtartalmú kenőccsel, krémmel, géllal, valamint a hab koncentrátummal összehasonlítva egy tíz önkéntes bevonásával végzett kutatásban azt találták a kutatók, hogy a hidroetanolos aeroszol hab a konvencionális gyógyszerformáknál nagyobb biohasznosíthatósággal rendelkezik [2].

Az alkohol penetráció-fokozó hatásáról számtalan tanulmány található, azonban a jelenség háttere nem teljesen tisztázott [63–66]. Egyes tanulmányok szerint e hatás az

etanol és más rövid láncú alkoholok (pl. izopropil-alkohol) stratum corneum külső rétegének barrier tulajdonságainak reverzibilis megváltoztatásával magyarázható [64], mások a hatóanyag bőrben való oldhatóságának növelésével magyarázzák [66]. Fontos azonban figyelembe venni azt is, hogy míg kis koncentrációkban az etanol növelheti a habzóképeséget, nagyobb mennyiségben alkalmazva a hab stabilitását csökkenti [67,68].

Az alkohol gyors párolgása miatt a bőrfelületen gyorsan szárad, ezért a hőérékeny hidroetanolos habokat célszerű nem közvetlenül a kezelni kívánt területre fújni, hanem pl. a habtartály kupakjába és onnan kézzel kivenni a szükséges mennyiséget [69,70]. A nemkívánt szárító hatása miatt felhasználási területe korlátozott, ezen felül több páciens is bőrirritációt tapasztalt. Ez utóbbi két mellékhatás kiküszöbölésére a Promius Pharma kifejlesztett emolliens tartalmú hidroetanolos habot is (Scytera™) [71,72].

1.4.3.2. Emolliens habok

A vizes közegű habok közé sorolható emolliens habok a forgalomban levő készítmények jelentős részét felelelik. Az emolliens habok alapjául olaj a vízben (O/V) vagy víz az olajban (V/O) típusú emulziók szolgálnak, hatásuk a hagyományos krémekhez, testápolókhoz hasonló. Táplálják a bőrt, ezáltal csökkentik a további vízvesztést, valamint növelik a stratum corneum nedvességtartalmát, így nemcsak a szárazság kezelésére, hámlásra, ráncosodás ellen hatékonyak, de különböző dermatitisek, ekcéma, ichtyosis (halbőr betegség) kezelésére is alkalmazhatóak [73].

Hidrofób fázisként általában különböző kozmetikailag és gyógyszerkönyvekben is elfogadott ásványi-, növényi olajokat vagy észtereket használnak, a petróleum-származékok alkalmazása a túlságosan zsíros hatás miatt ritka. A választott lipofil fázis omega-3, vagy omega-6 többszörösen telítetlen zsírsavakat is tartalmazhat, így maga az olajos fázis is rendelkezik gyulladáscsökkentő terápiás hatással. Szilikon olajok alkalmazása a jól ismert bőrvédő tulajdonságai miatt fordul elő.

A HLB, azaz a hidrofil-lipofil egyensúly egy, a felületaktív anyagok jellemzésére igen gyakran használt paraméter. A megnevezés William C. Griffin nevéhez fűződik, aki az emulgenseket a bennük levő hidrofil és lipofil csoportok aránya, mérete és erőssége alapján osztályozta. Ez a rendszer lehetővé tette a különböző felületaktív anyagok, nedvesítő szerek viselkedésének előrejelzését, ezáltal megrövidítve a megfelelő emulgens

kiválasztásával töltött időt. Ez azonban még így sem egyszerű feladat a rendelkezésre álló hatalmas választék miatt, hiszen nemcsak az optimális HLB-értéket, hanem a megfelelő kémiai szerkezetet is figyelembe kell venni [74,75]. Habok formulálásakor a felületaktív anyag kiválasztása egy igen fontos lépés. Nemcsak a tenzid HLB értékét kell figyelembe venni, hanem fontos szem előtt tartani az ionos felületaktív anyagok esetleges bőr- és nyálkahártya irritáló hatását is, főként a gyulladt, fertőzött területek kezelésére szánt habok fejlesztésekor [72].

Az emolliens habok testhőmérsékleten viszonylag stabilak, kis nyíróerő hatására azonban könnyen összetörik a szerkezet, ennek köszönhetően nagyobb felületen is könnyen alkalmazhatóak. A gyors abszorpció és a bőrtápláló hatás miatt kedvelt gyógyszerhordozó rendszerek a szárazsággal járó bőrgyógyászati kórképek esetén [71,72]. Míg az alkohol-bázisú habok szárítanak, irritálhatják a bőrt, az emolliens habokkal kibővíthető pl. a kortikoszteroid-érzékeny dermatózisban szenvedő, habbal kezelt betegek köre azokra is, akik az előbb említett mellékhatások miatt kevésbé tolerálják a korábbi, alkohol tartalmú formulációkat [76].

Fontos megjegyezni, hogy amíg a nagynyomású, aeroszol palackok hajtógázai lehetővé teszik a krémesebb, gazdagabb, sűrűbb állagú, stabilabb habok képződését emulziókból, a hajtógáz nélküli pumpás habfeltéttel mikroemulziókból lehet könnyű, kellemes állagú, gyorsan széteső habokat készíteni [77]. A szemmel is jól látható különbség a 4. ábrán is megfigyelhető.



4. ábra Aeroszol és hajtógáz nélküli hab a kinyomás után közvetlenül (balra) és 3 perccel később (jobbra) – saját fotó

1.4.3.3. Egyéb oldószeres habok

Egyelőre kisebb csoportot alkotnak a poláris, aprotikus oldószer tartalmú habok. A dimetil-szulfoxid (DMSO) kiváló poláris oldószer, a bőrbe penetrálva a gyógyszerformában levő oldott anyagokat is átjuttatja a membránokon azok károsítása nélkül, így növelve a hatóanyag abszorpcióját. Laboratóriumi vizsgálatokban a perifériás C idegrostok gátlásával fájdalomcsillapító hatásúnak találták, antioxidáns és membránstabilizáló hatása miatt nemszteroid gyulladáscsökkentőkkel kombinálva osteoarthritis kezelésére is előnyös lehet az alkalmazása [78].

Fejlesztés alatt állnak a vízmentes habok, amelyek a vízben oldhatatlan vagy instabil hatóanyagok hab formában történő alkalmazását tennék lehetővé [71].

1.4.4. Gyógyszeres habok osztályozása

A gyógyszeres habok megfelelő, objektív értékeléséhez elengedhetetlen volt egy általános osztályrendszer kialakítása. Ehhez a habsűrűséget, valamint a szerkezet stabilitását vették alapul és hat különböző csoportot állapítottak meg. Ezek csökkenő krémesség és stabilitás sorrendjében az alábbiak: E (excellent, kiváló), G (good, jó), FG (fairly good, meglehetősen jó), F (fair, megfelelő), P (poor, gyenge), valamint VP (very poor, nagyon gyenge).

A helyileg alkalmazható aeroszol habok a tartályból történő kinyomás után jellemzően E vagy G minőségűek, azaz krémes állag, kis buborékok és stabilitás jellemzi. Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizes közegű, hajtógázmentes habokra kisebb sűrűség és a hajtógáz verzióhoz képest csökkent stabilitás jellemző [71].

1.5. Folyékony habok előállítási lehetőségei

Gravitációs környezetben stabil folyékony habok előállítása felületaktív anyag és befektetett munka nélkül nem lehetséges. A felületaktív anyagok a folyadék-gáz határfelületre adszorbeálódnak és ezáltal csökkentik a felületi feszültséget. Helyzetük azonban nem statikus, a kötődés reverzibilis, a felületre adszorbeálódott és az oldatban lévő tenzid molekulák dinamikus egyensúlyban vannak [79]. A poláris csoportok a víz, a hidrofób részek pedig a levegő felé orientálódva rugalmas monomolekuláris réteget alkotnak és meggátolják a lamellák elvékonyodását. A rendszer stabilitását ezen felül a határfelületen felhalmozódó, részben szolvatálódó szemcsék is elősegítik úgy, hogy a rendszer szabadenergiáját az adhéziós munkával egyenértékű mértékben csökkentik (1. egyenlet):

$$W_a = \gamma \cdot a^2 \cdot \pi \cdot [1 \pm \cos(\theta)]^2 \quad (1)$$

γ – felületi feszültség

a – részecske sugara

θ – a nagyobb sűrűségű fázisban a szétterülés mértékét jellemző peremszög.

A nedvesedés mértékének növekedésével θ értéke csökken [3,5,80].

Ha a habot, mint buborékok halmazát interpretáljuk, a gáz-folyadék határfelület létrehozásához szükséges munka (U) egy buborék esetében kiszámítható az alábbi képlet segítségével (2. egyenlet):

$$U = 4\gamma r_B^2 \quad (2)$$

γ – határfelületi feszültség

r_B – a buborék sugara

Általában ezen munka mértéke nagyságrendekkel nagyobb, mint a termikus energia (kT), amiből következik, hogy buborékképződés nem történik spontán. Az előállítási módok az energiabevitel módjában különböznek – a munka lehet mind fizikai, kémiai, mind biológiai is. Fizikai, mechanikus módszerek a keverés, habverés, rázás, és a gázaramoltatás, valamint a fázis átmenetekkel járó folyamatok, mint a forralás, pezsgés. Kémiai úton elektrokémiai reakciók vagy gázfejlődéssel járó folyamatok képesek

buborékokat, ezáltal habokat létrehozni. A leghétköznapibb biológiai habképző módszer az olyan gáztermelő fajok működésének eredménye, mint pl. az élesztőgomba [81,82]. A kémiai és biológiai módszereket úgy is összefoglalhatjuk, mint olyan módszerek, amelyeknél a folyadékot gázzal túltelítik, amit vagy a gáz nyomás alatt történő oldásával, vagy in situ gázképződéssel érnek el [5,79]. Fontos megjegyezni, hogy az előállított habok tulajdonságait az összetételén túlmenően jelentős mértékben befolyásolja maga az előállítás módszere, és alkalmazott művelethez tartozó folyamatparaméterek [83].

1.5.1. Habok előállítása habverő jellegű berendezéssel

A fizikai habzás előidézésének egyik módja a levegő diszpergálása a folyékony fázisban. Az egyik, talán legalapvetőbb módszer erre az intenzív keverés, illetve a habverés. A bejuttatott levegő mennyisége a keverés és verés intenzitásával arányos, azonban fontos figyelembe venni a kiindulási folyadékelegy viszkozitását. Minél viszkózusabb a kiindulási közeg, annál kevésbé lesz stabil a képződő hab. A keverés, illetve habverés során a buborékok jelentős mechanikai erőknek vannak kitéve, ezáltal a nyugalomban lévő habokhoz képest lényegesen gyorsabb koaleszcencia figyelhető meg. A hab végső térfogata a buborék képződésének és megszűnésének dinamikus egyensúlyától függ [84]. Ez a módszer az élelmiszeriparban igen gyakori (pl. tejszínhab), az esetek nagy részében a hab stabilizálását fehérjék végzik. Ilyenkor fontos, hogy a buborékokat körülvevő fehérje film elég erős legyen, hogy megtartsa a nedvességet és ellenálljon a mechanikai hatásoknak is [85].

1.5.2. Habok előállítása rázással

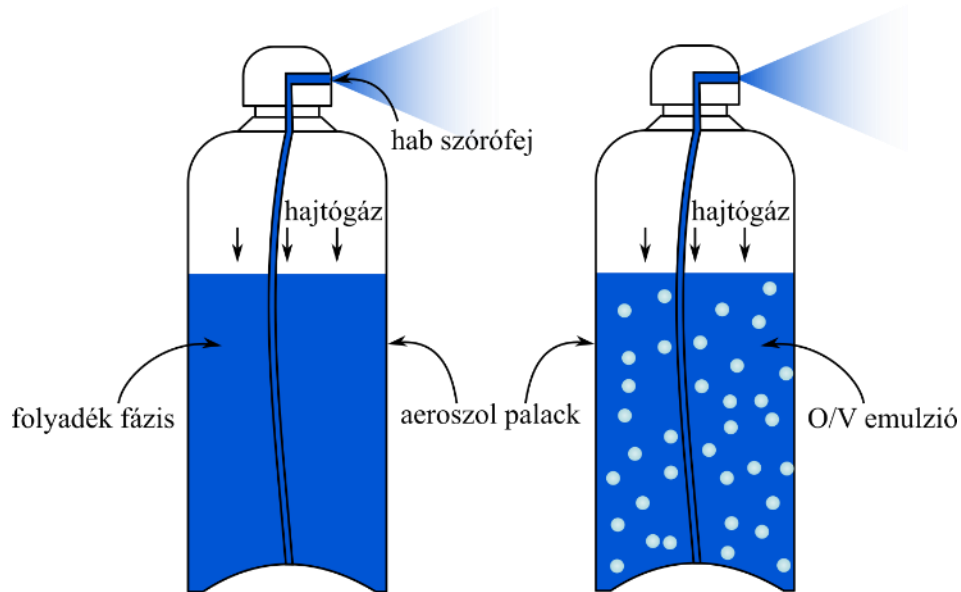
Egy másik, kevésbé gyakran használt módszer a habok rázással történő előállítása. Itt a rázás frekvenciája és amplitúdója határozza meg a folyadékba kerülő gáz mennyiségét, de a tartály térfogata, alakja, valamint a kiindulási elegy összetétele és viszkozitása is hatással van a képződő hab minőségére [86]. Ezen két módszer közös jellemzője, hogy ipari előállításra, vagy kvantitatív tanulmányokhoz nem teljes mértékben megfelelőek, mivel az inkorporált levegő mennyiségének szabályozása nehezen kivitelezhető [81].

1.5.3. Habok előállítása gáz áramoltatással

Ipari előállításához sokkal megfelelőbb módszerek számít, ha meghatározott nyíláson keresztül történő gáz áramoltatása folyadékban, mivel mind a gáz mennyisége, mind az áramoltatás sebessége szabályozható. Ahogy a buborékok a folyadékban felfelé szállnak, a folyadékoszlop tetején egyre növekvő habréteg figyelhető meg. A gáz áramoltatása általában több nyíláson át párhuzamosan történik egy perforált lemezen (azonos méretű, meghatározott eloszlású lyuk), vagy egy porózus tárcsán keresztül (szabálytalan elrendezésű és keresztmetszetű nyílások, de jellemzően meghatározott méret). A pórusok méretén és elhelyezkedésén, a felületi feszültségen, valamint a gáz áramlási sebességén kívül fontos azonban itt a lemez vagy tárcsa anyagát is figyelembe venni, mivel annak nedvesíthetősége azonos körülmények között nemcsak a buborékképződés idejét, hanem a mechanizmusát is befolyásolja [81,82].

1.5.4. Aeroszol habok előállítása

A korábban említett gyógyszeres habok jelentős része túlnyomásos gyógyszerkészítmény, amelyeknél a palackból való kijuttatáshoz különböző hajtógázok, illetve azok keveréke szükséges. Az aeroszol habok két- és háromfázisú habokra oszthatók (5. ábra). Az előbbinél a folyékony hajtógáz nagy nyomás alatt az oldószer, habképző és a stabilizátor oldatában van oldva, utóbbinál pedig az O/V típusú emulzió belső, apoláris fázisában van feloldva. Ebben az esetben a habzószert lehet egyben az emulgens is, a harmadik fázist pedig a propellens gőzei alkotják. Mindkét típusra jellemző, hogy alkalmazás előtt fel kell rázni. A hab a túlnyomás (általában 2-4 bar) hatására a szórófej lenyomásakor kiáramló folyadékból hirtelen elpárolgó hajtógáz hatására képződik. Magasabb forráspontú propellens alkalmazásával a habképződés késleltethető [86].

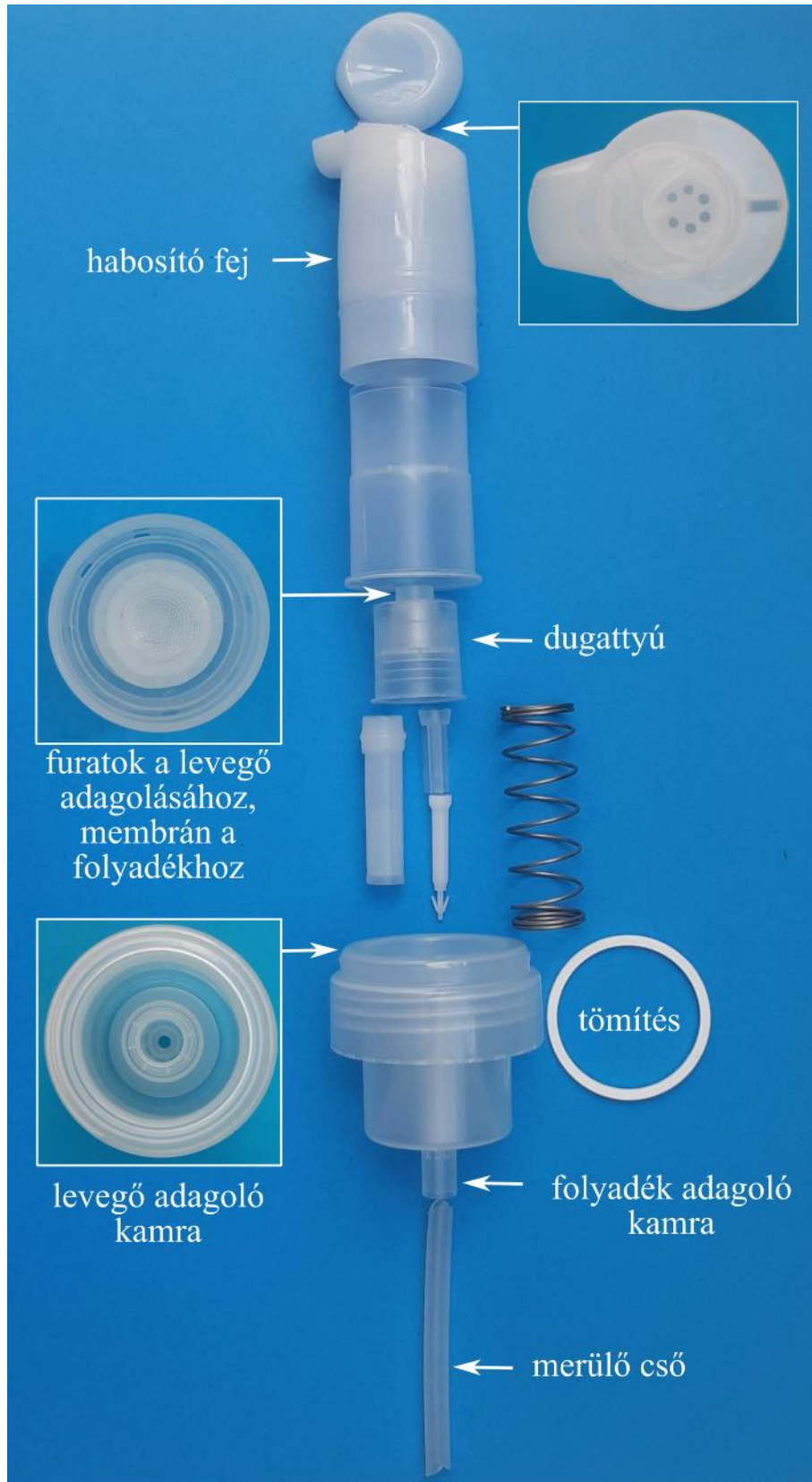


5. ábra Két- és háromfázisú aeroszol habok – saját ábra

1.5.5. Hajtógázmentes habok előállítása

Hajtógázmentes habok előállításához speciális habpumpa szükséges. Többféle szabadalmaztatott elrendezés található a kimondottan szappan habosító berendezésektől [87–89] a kozmetikai [90,91], és egyéb használatra kifejlesztettekig [92–94]. Megoldást találtak már az aktív komponens és a felületaktív anyag csak kinyomáskor való találkozására is, ami az eltarthatóság és a stabilitás növekedését eredményezheti [95].

Egy, a kísérletekhez is használt hajtógázmentes habok előállítására alkalmas habpumpa részei az 6. ábrán láthatóak. A pumpa működésekor a folyadék a merülő csövön keresztül jut a pumpafejbe, ahol a kis pórusú elemen a dugattyú átpréseli, miközben a fej külső részében (levegő adagoló kamra) lévő levegővel elegyedik és hab formában hagyja el a szerkezetet.



6. ábra Hajtógázmentes habpumpa részei – saját fotó

1.5.6. Segédanyagok

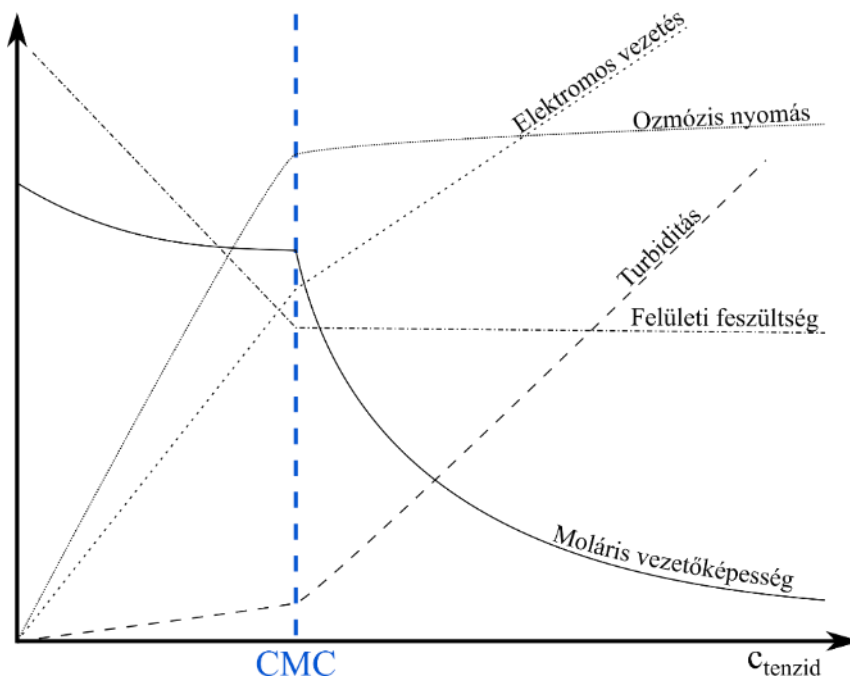
A gyógyszeres habok igen sok, eltérő tulajdonságú hatóanyaggal kompatibilisek, ezáltal rengeteg lehetőség nyílik a különféle hatásokkal rendelkező készítmények gyártásához. Formulálásukhoz azonban különböző segédanyagok felhasználására is szükség van, mivel a legtöbb folyadék önmagában nem habzik, ha nincs jelen valamilyen felületaktív anyag (4. táblázat) [96]. Mivel a folyékony habok metastabilak, valamilyen habstabilizáló segédanyag jelenléte nélkülözhetetlen. Ezt a feladatot általában a felületaktív anyagok látják el, de polimerek, fehérjék és egyéb szilárd részecskék is be tudják tölteni ezt a szerepet. A habstabilizáló szerepe hogy a hab öregedési folyamatait lassítsa [97].

4. táblázat Néhány habképzéshez használt segédanyag

Típus	Példa
Oldószer	desztillált víz, etanol, glicerin, izopropanol, propilén-glikol, dimetil-izoszorbid, DMSO
Felületaktív anyag	cetil-alkohol, cetil-sztearil-alkohol, sztearil-alkohol, poliszorbát 20, poliszorbát 60, sztearinsav
Habstabilizáló	zselatin, glicerin, HPC, HMPC, metilcellulóz, agar-agar, laurilsav, palmitinsav, sztearinsav, kókuszolaj, tragakanta, xantán gumi
Hidrofób komponens, emolliens	ásványi olajok, növényi olajok, észterek (pl. izopropil-mirisztát, diizopropil-adipát)
Felszívódást elősegítő	etanol, zsírsavak, zsíralkoholok
Hajtógáz	propán, bután, dimetil-éter

A felületaktív anyagok igen sokfélék lehetnek. Kémiai szerkezetük szerint például fehérjék, részecskék, polimerek, vagy szervesetlen sókból adszorbeálódó kationok, anionok is, amelyek közül egyesek akár már 10^{-9} M koncentrációban is képesek habzást előidézni [81]. Ez az érték azonban jelentősen függ a választott tenzid kritikus micellaképződési koncentrációjától (CMC) is. A CMC nemcsak a micellaképződés kezdőpontját jelöli, de számos egyéb fizikokémiai paraméter esetében is jól megfigyelhető a változás a CMC

alatti és feletti koncentrációk esetében (7. ábra). Míg az elektromos vezettség, valamint a turbiditás értékei jelentősen növekednek CMC felett, a moláris vezetőképesség szignifikánsan csökken, az ozmózis nyomás, valamint a felületi feszültség pedig szinte konstans marad [98].

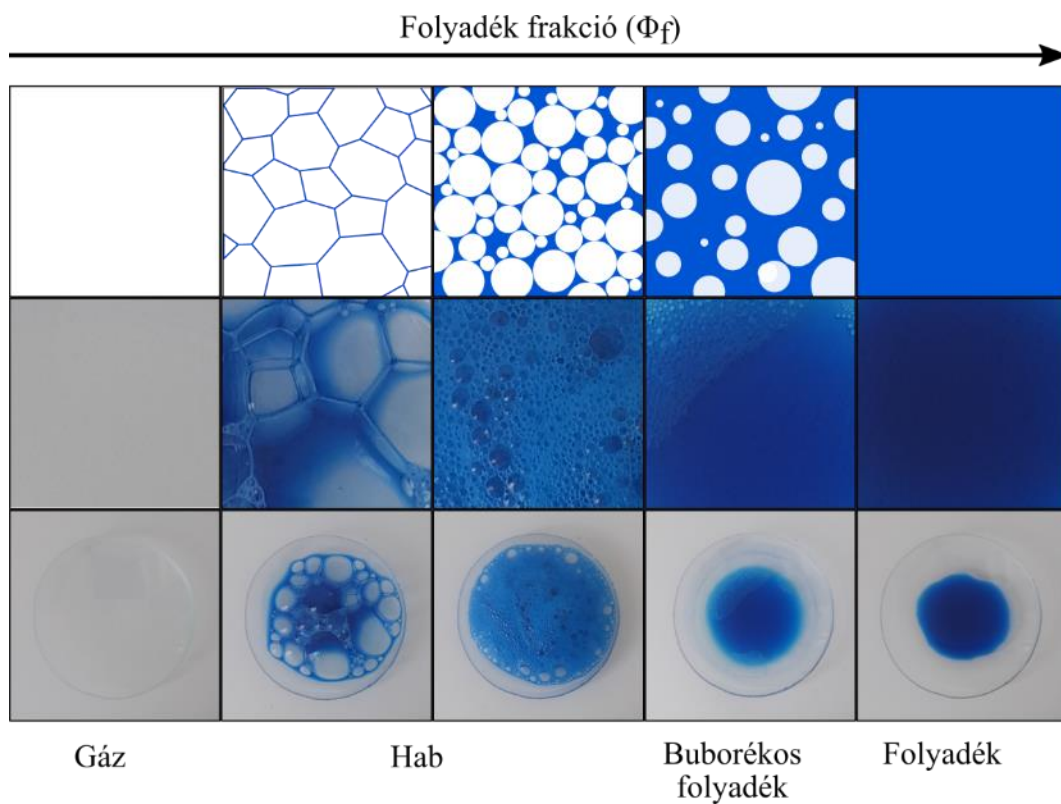


7. ábra Fizikokémiai paraméterek változása a felületaktív anyag koncentrációjának függvényében ([98] alapján)

Bár az aeroszol és a hajtógázmentes habok közötti különbség jelentős, fontos a környezeti szempontokat is figyelembe venni. Annak ellenére, hogy a potenciális humán toxicitás – például az illékony szerves kémiai vegyületek esetében – kockázata alacsony, a hajtógázok rendelkeznek néhány környezetre ártalmas tulajdonsággal, mint például a gyúlékonyság vagy a globális felmelegedéshez való hozzájárulás [99].

1.6. A habok szerkezete, habstabilitás

A habok esetében közös, hogy a folytonos fázisban gázbuborékok vannak diszpergálva, azonban a fázisok aránya igen tág határok között változhat. Ennek számszerűsítéséként a habokat jellemezhetjük mind gáz, mind a folyadék frakcióval is. A diszpergált gázfázis aránya általában 5-97% között található [79]. A folyadékfrakció, azaz a habban levő folyadék aránya (Φ_f) alapján a habokat a száraz és a nedves hab közötti folyamatos átmenettel rendelkező skálán tudjuk elhelyezni (8. ábra).

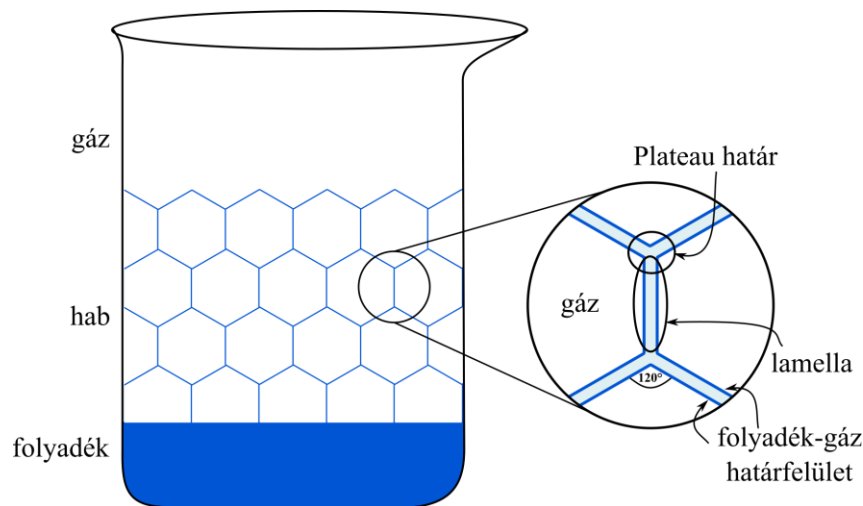


8. ábra Sematikus ábra a folyadék frakció jelentőségéről – saját ábra

A száraz habok esetében a folyadék frakció 1% alatti, a soklapú buborékok találkozásánál egyenes, a halmaz szélénél íves buborékfalak találhatóak. A vékony folyadékfilmek szögeivel és találkozásaiival, ezáltal a felületi feszültség és a buborékokban uralkodó gáznyomás közötti összefüggésekkel a Plateau törvények foglalkoznak.

A folyadék frakció növekedésével a filmek vastagodnak és a találkozásnál kialakulnak a Plateau-határok, ahol Plateau törvényei alapján száraz habok esetében a buborékok találkozása mindig 120° -os szögben történik (9. ábra) [100,101]. 10% feletti folyadékfrakció esetén beszélhetünk az ún. nedves habokról, ahol már elég folyadék van ahhoz, hogy a buborékok közel gömb alakúak legyenek. Ennek határát a buborékok térkitöltöttsége határozza meg, ahhoz közel enyhén deformáció figyelhető meg a buborékok alakjában [100].

Amikor Φ_f eléri a kritikus értéket (kb. 35%), a szilárd helyett egyre inkább a folyékony jellegek válnak dominánssá, a buborékok gömb alakúak és egymástól függetlenül mozognak, azonban ez az állapot már inkább csak buborékos folyadékként jellemezhető, mintsem habként [97,100].



9. ábra A habok sematikus szerkezete – saját ábra

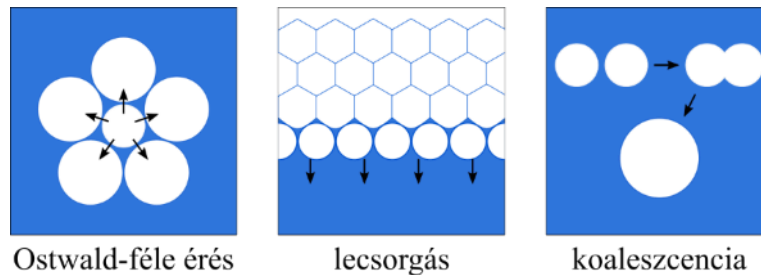
A hatékony habképzés egyik feltétele a megfelelő stabilitás, mert enélkül a folyamat során részlegesen összetörhet a szerkezet, így növelve a buborékméretet [80]. A lamellák stabilitását többek között a van der Waals kötőerők és vele ellentétesen ható elektromos kettősréteg taszítása is befolyásolja. A két erő 10-1000 nm-es folyadékfilm vastagságok esetén általában egyensúlyban van [102].

A lamellák stabilitásához jelentős mértékben járul hozzá a Gibbs-Marangoni effektus, az elvékonyodó folyadékfilmek öngyógyító folyamata. A határfelület növelésével ugyanis a

lokális felületaktív anyag koncentráció lecsökken, így a helyi felületi feszültség nő. Ez a feszültségkülönbség a folyadékáramlás hajtóereje, ami a gyengepont megerősítésével a lamella szakadását akadályozza meg [102].

1.6.1. Destabilizáló folyamatok

Jól ismert jelenség, hogy a habok mikro- és makroszkopikus tulajdonságai a habképzést követően gyorsan változnak, a párhuzamosan zajló öregedési folyamatok (10. ábra) következtében a szerkezet destabilizálódik, míg végül teljesen megszűnik [79].



10. ábra Hab destabilizáló folyamatok – saját ábra

A párolgás miatt bekövetkező diszproporcionálódás, avagy Ostwald-féle érési folyamat (angol nyelvű szakirodalomban *coarsening* néven is előfordul) hajtóereje a különböző méretű buborékok relatív gőznyomás-különbsége. A Laplace törvény (3. egyenlet) leírja, hogy a buborék két oldala közötti nyomáskülönbség (Δp) kisebb buborékok esetében nagyobb, aminek következtében ezek fokozatosan eltűnnek és lassan nagyobbakká alakulnak [101,103]. Ezt a habba inkorporált gáz minősége is befolyásolja, mivel vízdékony gáz esetén a filmrétegen keresztül történő transzport miatt csak kisebb stabilitás érhető el.

$$\Delta p = \frac{2\gamma}{r} \quad (3)$$

γ – felületi feszültség

r – buborék sugara.

A fázisok sűrűségkülönbsége és a gravitációs erő hatására a folyadék tetején krémes habréteget képezve a fázisok szétválnak (*creaming*). A kettőnél több lamella

találkozásánál kialakuló Plateau-határnál a folyadékfilm görbülete miatt a tartomány közepében a nyomás kisebb, mint a film lapos, egyenes részein [104]. E kapilláris szívóhatás, valamint a gravitáció miatt a buborékok közötti lamellákból a víz a Plateau-határokhoz szivárog, majd onnan lecsorog a folyadék fázisba (*drainage*) [79]. Ezt a komplex fiziko-kémiai folyamatot számos tényező befolyásolja, nemcsak a buborékok méretétől és alakjától függ, de az alkalmazott tenzid minősége is mennyisége is hatással van a rá, mivel a felületaktív anyag megváltoztatja a folyadék-gáz határfelület tulajdonságait [105]. A csöpögés addig folytatódik, amíg a buborékok közötti kapillárisok szívóhatása és az ezzel ellentétes irányú gravitációs erő egyensúlyba kerül. A lecsöpögött folyadék közelében a buborékok gömb alakúak, míg a habrétegben felfelé haladva egyre inkább a száraz habokra jellemző torzult, deformált alak és csökkenő lamella vastagság jellemző [106,107]. A csöpögés következtében a buborékok közötti lamellák elvékonyodnak és ha vastagságuk eléri a körülményektől függő, ún. kritikus vastagságot, koaleszcenciához vezet [97].

A folyadék fázis viszkozitásának növelésével a csöpögés jelensége csökkenthető, ezáltal a habok stabilitása, élettartama növelhető. Ezt legegyszerűbben oldószer (pl. glicerin, folyékony paraffin, nagy molekulatömegű polietilén-glikolok), hozzáadásával érhető el, de sokszor a fázis gélesítése járul hozzá a lamellák stabilizálásához. A felületi viszkozitás és elaszticitás növelése is csökkenti a csöpögés sebességét. Ez elérhető nagy molekulatömegű polimerek, fehérjék, poliszacharidok hozzáadásával. Fontos azonban megjegyezni, hogy a viszkozitás növelése a buborékokat körülvevő filmek szakadását csökkenti, a hab szerkezet stabilitásához nem járul hozzá közvetlenül. Sok esetben az ionos felületaktív anyagot tartalmazó oldatok esetében a nemionos detergens hozzáadásával is növelhető a habstabilitás [81].

1.6.2. Habstruktúra megszüntetése

Előfordul, hogy a habzás nem a cél, hanem egy zavaró folyamat. A habképződés megakadályozására habzásgátló segédanyagokat (*antifoamer*) alkalmazhatunk, a már létrejött hab megszüntetését habromboló (*defoamer*) anyagok hozzáadásával érhetjük el. Ezek általában hidrofób részecskék, olajok vagy a kettő keveréke (5. táblázat) [81,108].

5. táblázat Habzágató és habromboló segédanyagok

	Típus	Példa
Szilárd részecskék	szervetlen vegyületek	TiO ₂ , Al ₂ O ₃
	polimerek	poliamid, polipropilén
Olajok	apoláris	ásványi olajok, szilikon olajok
	poláris	zsíralkoholok, alkil-aminok, alkil-amidok

Ezek az anyagok eltérő mechanizmussal érik el a kívánt hatást. A viszkozitást csökkentő anyagok a csöpögés gyorsításával csökkentik a hab szerkezet stabilitását, a felület viszkozitását és elaszticitását csökkentő anyagok pedig a koherens réteg megbontásával járulnak hozzá a hab összeeséséhez. Koszolvens hozzáadásával a felületaktív anyag koncentrációja csökkenthető [81,109].

Jól adszorbeálódó anyagok (pl. alkil-polisziloxánok) hozzáadásával a habok szerkezete megszüntethető, mivel ezek nagyobb felületaktivitásuk miatt képesek a stabilizálószer a határfelületről leszorítani, így a folyadék hidrosztatikus nyomása és a Plateau határok szívó hatása miatt a hárták elvékonyodnak. Az alacsony forráspontú dietil-éter is hatékonyan akadályozza a habzást: a lamellákba beoldódik, azonban gyorsan elpárolog, így azok könnyen kilukadnak [5].

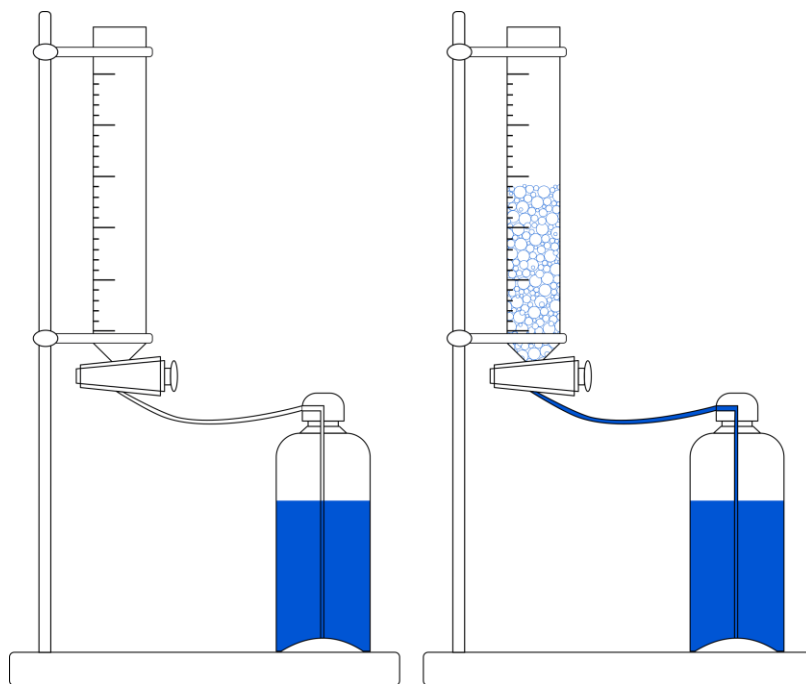
1.7. Folyékony habok vizsgálata

1.7.1. Gyógyszerkönyvi vizsgálatok

A magyar és európai gyógyszerkönyvek a hab relatív sűrűségének és tágulási idejének vizsgálatán túl szükség esetén a sterilitás ellenőrzését írja elő.

A relatív habsűrűséget (RFD) egy meghatározott méretekkkel rendelkező, lapos aljú, egyenes falú tartályedény segítségével mérjük – a végleges térfogatát elért, lemezzel szintezett hab tömegét (m , [g]) azonos térfogatú víz tömegéhez (e , [g]) hasonlítjuk. Megfelelőség esetén az m/e hányados értéke három párhuzamos mérés közül egyiknél sem mutat 20%-nál nagyobb eltérést az átlagtól.

A tágulási időt egy meghatározott paraméterekkel bíró bürettában mérjük (11. ábra). Az összerázás után kinyomott kb. 30 ml hab térfogatát 10 másodpercenként kell leolvasni mindaddig, amíg az el nem éri maximális térfogatát. A tágulási idő megfelelő, ha 5 percnél kevesebb [55].



11. ábra A hab tágulási idejének meghatározására szolgáló eszköz a hatályos magyar (Ph.Hg. VIII.) és európai gyógyszerkönyvek (Ph.Eur. 10.) alapján

Míg az előbbi paraméter a hab keménységének indikátora, az utóbbi a formuláció habzóképeségről nyújt bővebb információt. Ezen vizsgálatok közül a hajtógázmentes habok esetén a tágulási idő nem értelmezhető, ezért a megfelelő jellemzéshez más módszerek alkalmazása is szükséges.

1.7.2. Nem gyógyszerkönyvi vizsgálatok

A habok vizsgálata komplex megközelítést igényel – a gyógyszerkönyvi vizsgálatokon túl számtalan módon jellemezhetjük őket mind makroszkopikusan, mind mikroszkopikusan. Meghatározható a hab szilárdsága, a habban levő folyadék stabilitása, a gázfrakció mennyisége és az adott összetétel habzóképesége is. Vizsgálható a hab állaga, hőmérséklet és idő függvényében az összeesése, ennek kinetikája, de habot felépítő buborékok mérete, homogenitása és a habstruktúra stabilitásának elemzése is fontos lehet egy gyógyszeres hab formulálása esetén. Az utóbb említett vizsgálatoknál a képanalízis alkalmazása új perspektívákat jelenthet [86,110,111].

Mint minden gyógyszerformánál, a megfelelő minőséghez szükséges a hatóanyag és a segédanyagok (főként a tartósítószer) mennyiségének megfelelőisége. Ezt a habok esetén annak sajátságai miatt a valós használati körülményeket imitálva propellens hiányában határozzák meg – általában GC vagy HPLC segítségével [71].

Elkerülhetetlen a habok fizikai tulajdonságainak vizsgálata. A hab minőségét makroszkopikusan a hab megjelenése, a buborékok mérete, a készítmény viszkozitása és eloszlathatósága alapján osztályozzák.

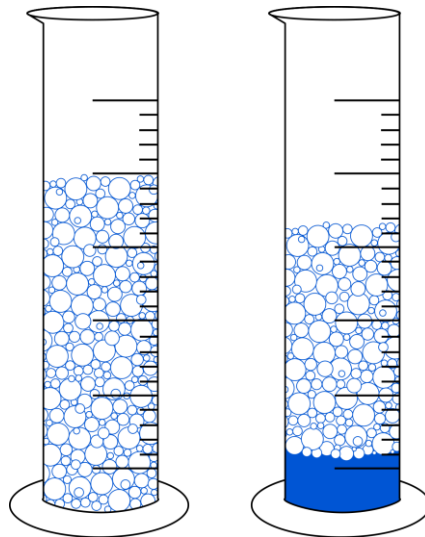
A hab szilárdságáról állományelemző készülék segítségével is nyerhetünk információt: mérhető a korong alakú feltét adott mélységig a habba merüléséhez szükséges erő nagysága [86].

Mikroszkóp vagy fényképezőgép segítségével készült felvételek alapján a buborékok méretén és alakján kívül vizsgálható azok eloszlásának homogenitása, valamint a hab egységessége is értékelhető. Digitális képanalízis segítségével meghatározható a buborékok Feret-átmérője, a kerekdedség és az adott területen levő buborékok mennyisége [110,111]. Videós képanalízissel vizsgálható a hab térfogata, valamint meghatározható a benne levő folyadék és gáz térfogataránya is [112].

Az adott pillanatban a habban levő folyadék mennyisége buborékoltatással vagy kevertetéssel előállított habok esetében elektródok segítségével könnyen meghatározható. A nem habban lévő folyadék ellenállása fordítottan arányos a térfogattal, így ismert kiindulási térfogat esetén kiszámítható a habban levő folyadék mennyisége [113].

Ezen mérések megkönnyítésére a német Krüss cég (Krüss GmbH, Hamburg, Németország) kifejlesztette a dinamikus hab analízáló berendezését a DFA100-at (Dynamic Foam Analyzer), aminek segítségével a habzókéesség és habstabilitás vizsgálatán túl a buborékok méretét és statisztikai eloszlásának vizsgálatát is lehetővé teszi. Továbbá, konduktometriás mérésekkel képes az inkorporált nedvességtartalmat mérni, így a hab nedvességtartalmának időbeli változása és a destabilizáló csöpögés kinetikája is vizsgálhatóvá válik [114].

Az ún. cylinder-módszer (12. ábra) a habtágulás (foam expansion, FE , %), a benne levő folyadék stabilitása (foam liquid stability, FLS , %), a hab térfogatának állandósága (foam volume stability, FVS , %), valamint a gáz frakció (GF , ml) mérésével alkalmas a hab stabilitásának és habzókéességének meghatározására. Fontos megjegyezni, hogy a habzókéesség és a hab stabilitása nem feltétlenül függ össze.



12. ábra A habban levő folyadék stabilitásának meghatározása cylinder módszerrel – saját ábra

A habtágulás (FE) meghatározásához (4. egyenlet) egy hengeres üvegedénybe kinyomott hab és a lecsöpögő folyadék mennyiségét adott időközönként rögzítik [24,86]:

$$FE(\%) = \frac{V_{hab} - V_0}{V_0} \cdot 100\% \quad (4)$$

V_{hab} – a hab térfogata (ml)

V_0 – a V_{hab} térfogatú hab formulálásához szükséges térfogat (ml)

Nagyobb *FE* jobb habzóképessegre utal.

A habban levő folyadék stabilitása (FLS) az 5. egyenlet alapján számítható:

$$FLS(\%) = \frac{V_{f,30m}}{V_{formuláció}} \cdot 100\% \quad (5)$$

$V_{f,30min}$ – a 30 perc alatt lecsöpögött folyadék térfogata ml-ben

Minél kisebb az *FLS* érték, annál stabilabb a hab.

A hab térfogati állandóságát a 6. egyenlet alapján határozhatjuk meg.

$$FVS(\%) = \frac{V_{hab,30min}}{V_{hab}} \cdot 100\% \quad (6)$$

$V_{hab,30min}$ – a hab térfogata 30 perc után (ml)

FVS és a stabilitás között fordított arányosság áll fenn [86].

A gázfrakció (GF) értéke, valamint a habra jellemző buborék méret az alkalmazás függvényében tág határok között változhat [24]. Kiszámítása a 7. egyenlet alapján lehetséges:

$$GF = V_{hab} - V_0 \quad (7)$$

Egy másik módszer a hab stabilitásának megállapításhoz a turbiscan mérés. A diszper és kolloid rendszerekre jellemző Faraday-Tyndall effektus a haboknál is megfigyelhető, azaz a megvilágítás esetén a fényszóródás minden irányba megfigyelhető. A beeső fényre merőlegesen mérhető fényintenzitás a buborékok méretével arányos [86,115]. Fontos azonban figyelembe venni, hogy az értékek a hab destabilizációja miatt időben folyamatosan változnak. Hasonló módon igaz, hogy a reológiai tulajdonságok is ezen

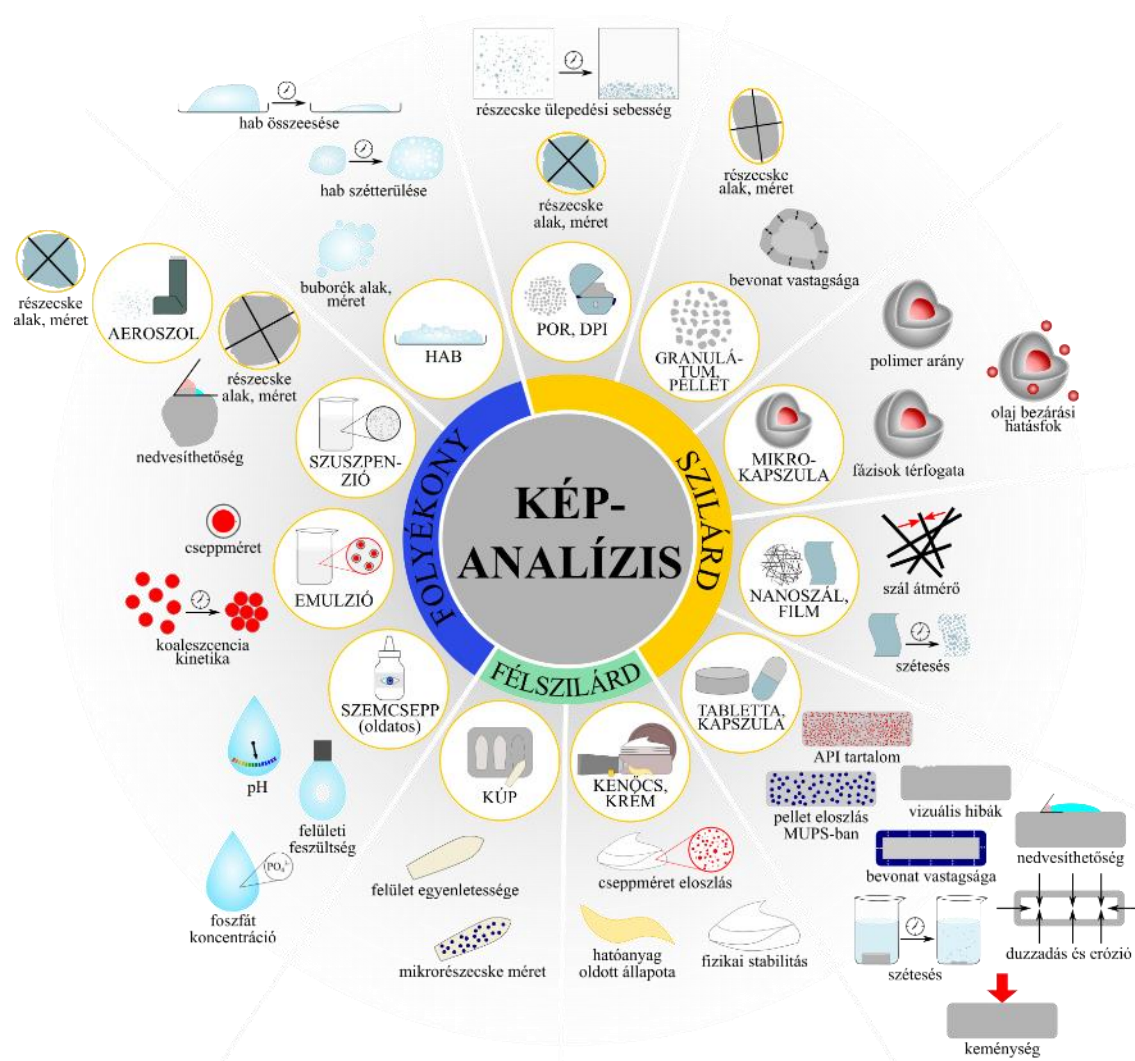
változások miatt nehezebben vizsgálhatóak. Oszcillációs módban azonban a folyadékfilm elaszticitása mérhető [86].

Külső behatás nélkül a hab összeeséséhez (magasságának a felére csökkenéséhez) szükséges idő 36 °C-on rendszeres időközönként készített fényképek alapján megközelítőleg megállapítható. A kényelmes alkalmazás érdekében a bőr hőmérsékletén ennek legalább 1 percnél kell lennie, de inkább 2-3 perc körül ideális [71].

A gyorsan törő habok jellemzése a fent említett módszerekkel a rövid élettartam miatt igencsak bonyolult. Ilyen esetben a kvantitatív habanalízis cryo-SEM (cryogenic scanning electron microscopy) technológiával is lehetséges, melyből a morfológiai jellemzőkön túl a buborékok méretéről és méreteloszlásáról is nyerhetünk információt. Ehhez a habképzés után cseppfolyós nitrogénnel fagyasztják a habot, majd precíziós forgókés segítségével felaprítják és úgy vizsgálják [116].

1.8. Képanalízis

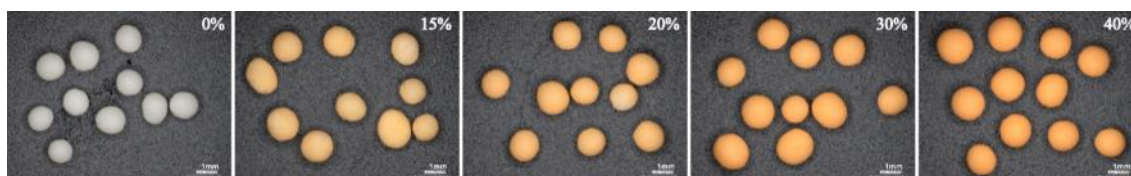
A képanalízis a gyógyszerfejlesztés, -gyártás és minőség-ellenőrzés során számtalan helyen alkalmazható módszer, ami gyors, megbízható és költséghatékony, valamint könnyen automatizálhatóvá teszi az egyes folyamatok ellenőrzését, vizsgálatát akár valós időben is. Alkalmazása nemcsak a fizikai-kémiai folyamatok jobb megértéséhez járulhat hozzá, hanem az összetétel, illetve a gyártási folyamat optimalizálás során is felhasználható halmazállapottól függetlenül mind a szilárd, félszilárd, mind a folyékony gyógyszerformák vizsgálatára is. A 13. ábra összefoglal néhány példát a képanalízis gyógyszeripari alkalmazási lehetőségeire [110].



13. ábra Képanalízis alkalmazási lehetőségei szilárd, félszilárd és folyékony gyógyszerformák esetében – saját ábra

Szilárd gyógyszerformák közé sorolhatók a porok (bevételre, inhalálásra szánt, oldat vagy szuszpenziókészítéshez való), granulátumok, pelletek, mikrokapszulák, nanoszálak, a filmek, valamint a terápiás céllal leggyakrabban alkalmazott tabletták és kapszulák is. A képanalízis lehetővé teszi a részecskék alakjának, méretének és méreteloszlásának [117–120] vizsgálatán túl számtalan egyéb paraméter tanulmányozását, a nedvesedéstől [121], a duzzadáson [122] keresztül a szétesésig [123,124]. Lehetőséget nyújt a bevonatok vastagságának vizsgálatára, de akár a folyamat valós idejű elemzésére is.

A pelletek, tabletták bevonása az ízfedésen kívül a szétesés helyének módosítását és ezáltal felszívódás kinetikáját is képes módosítani [125]. A bevonat vastagságának meghatározására többféle módszer is elérhető, de gyakran használnak képanalízist önmagában, vagy más technikákkal kombinálva [126,127]. A bevonat vastagságának növekedése a részecske alakjára is hatással van – pellet esetében jól megfigyelhető az egyre inkább gömbre hasonlító forma. Inert pellet magokra (mikrokristályos cellulóz, 710-1000 μm átmérő) ibuprofén hatóanyagtartalmú, színezett (Sunset yellow) HPMC bevonatot rétegezve jól megfigyelhető mind az alak, mind a szín változása, ami képanalízis segítségével a digitális mikroszkópos felvételekről (Keyence VHX-970F; Keyence Corp., Japán) számszerűen is meghatározható (14. ábra).

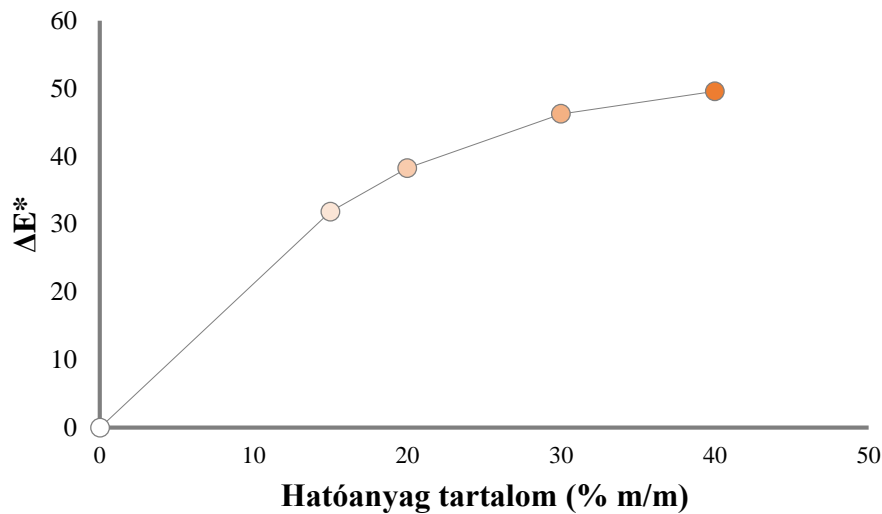


14. ábra Pelleték színváltozása bevonás során (jobb alsó sarokban minden fotón 1 mm-es skála) – saját fotók

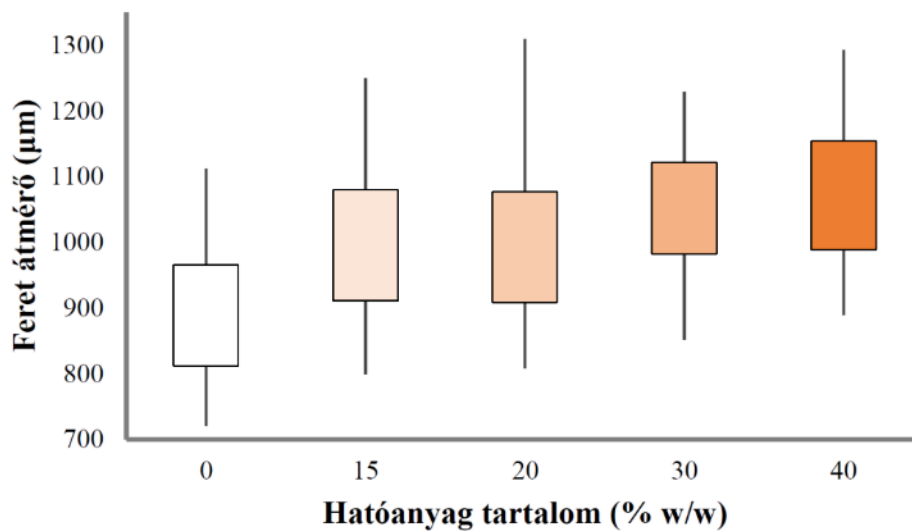
Az $L^*a^*b^*$ (más néven a CIELab) színtér segítségével a narancssárga szín élénkítése számszerűen is leírható. Mind a zöld-vörös átmenetet jellemző a^* (pozitív értékek a vörös szín erősödésére utalnak), mind pedig a kék-sárga átmenetet leíró b^* (pozitív értékek a sárga színt jelölik) paraméter növekedése megfigyelhető. Két szín különbségét a ΔE^* érték jellemzi, ami a 8. egyenlet alapján kiszámítható.

$$\Delta E_{ab}^* = \sqrt{(L_2^* - L_1^*)^2 + (a_2^* - a_1^*)^2 + (b_2^* - b_1^*)^2} \quad (8)$$

A hatóanyagtartalom (m/m %) függvényében a színkülönbséget (15. ábra), illetve a pelletek méretét ábrázolva (16. ábra) jól követhetővé válik a bevonás folyamata.

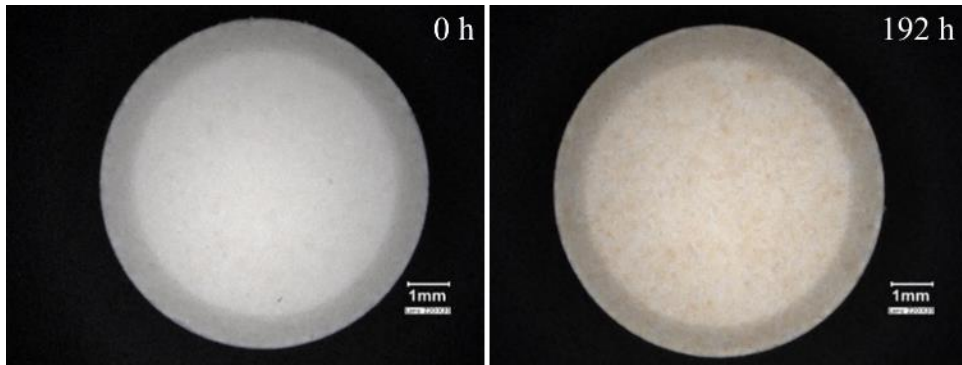


15. ábra Pelletek színváltozása a bevonás során a hatóanyagtartalom függvényében (n=10) – saját eredmények



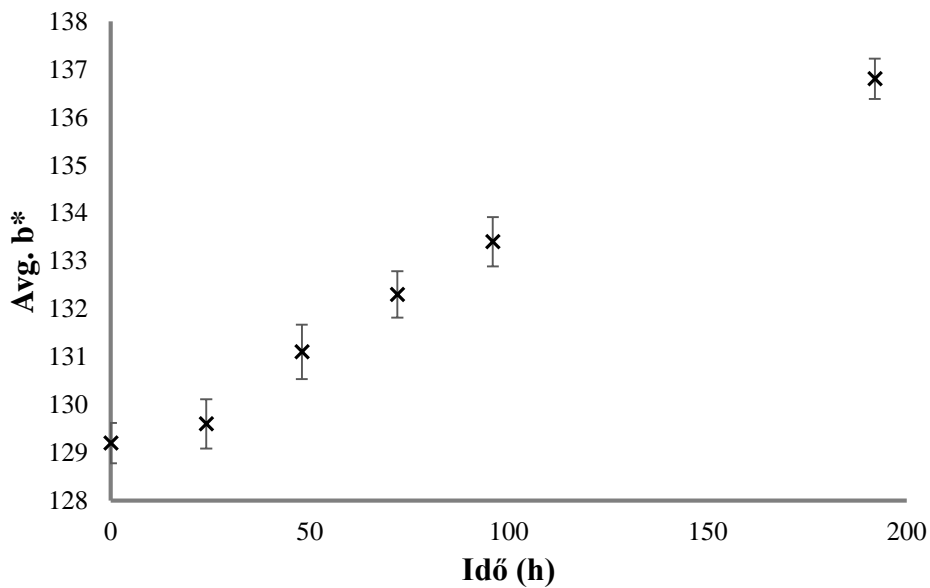
16. ábra Pelletek méretének (Feret átmérő) változása a bevonás során a hatóanyagtartalom függvényében (n=100) – saját eredmények

Hasonlóképp használható a képanalízis a tárolási körülmények hatásának vizsgálatára is. A 17. ábrán az eredeti csomagolásában, illetve egy 192 órán keresztül szárítószekrényben (40 °C, 75% relatív páratartalom) tárolt tableta látható.



17. ábra Tabletta színváltozása 192 óra szárítószekrényben történő tárolás után – saját fotók

Jól megfigyelhető a színelkülönbség, ami az $L^*a^*b^*$ színtér segítségével a b^* érték növekedésével számszerűsíthető is. A b^* értékeket a tárolási idő függvényében jól látható, hogy a színváltozás mértéke a tárolási idővel egyenesen arányos (18. ábra).



18. ábra Tabletta színváltozás a tárolási idő függvényében (n=10, átlag \pm szórás) – saját eredmények

Félszilárd gyógyszerformák esetében is alkalmazható a képanalízis. Segítségével vizsgálható a hatóanyag állapota (oldott, vagy szuszpendált) [128], vagy az O/V típusú

emulziós krémek belső, olajos fázisának cseppmérete [129,130], de meghatározható a pH hatása a krémek fizikai stabilitására is [131]. Kúpok esetén a felület egyenletességének [132], valamint mukoadhezív részecskéket tartalmazó készítmények esetén azok méretének meghatározására is használtak már képanalízist [133].

A sorból természetesen a folyékony gyógyszerformák se maradnak ki. Oldatos szemcsepp pH-jának és foszfát koncentrációjának meghatározása is lehetséges képanalízis segítségével [134], ahogy emulziós rendszerek cseppmérete és a koaleszcencia kinetikája is vizsgálható [135–137]. Szuszpenziók esetében pedig a nedvesíthetőség [138], valamint a részecskeméret képanalízis alapú vizsgálatára is van lehetőség [139].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során céлом volt olyan folyékony, hajtógázmentes gyógyszeres habok előállítása, amelyek a beteggyüttműködés 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. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Anyagok

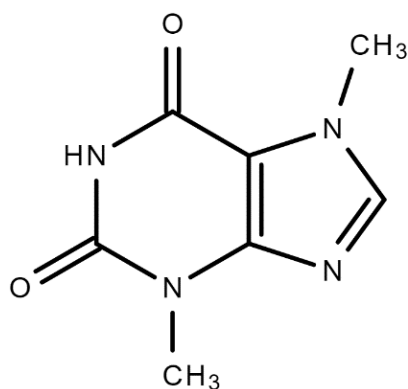
A kiindulási elegyekhez oldószerként minden esetben ultra tisztított milli-Q vizet használtunk (18,2 MΩ·cm 25 °C-on; Simplicity® UV Water Purification System, EMD Millipore Corporation, Billerica, Kanada).

3.1.1. Hatóanyag

Modell hatóanyagként 1 m/m % koffeint alkalmaztam (Molar Chemicals Kft., Halásztelek, Magyarország).

A koffein egy metilxantin származék, fehér színű kristályos por, szagtalan és enyhén keserű ízű. Vízen mérsékelten, forró vízben jól oldódik (19. ábra) [140].

Valószínűleg a legszéleskörűben alkalmazott pszichotróp szer, amit elsősorban központi idegrendszeri stimuláló hatásáért fogyasztanak, de jelentős kardiovaszkuláris és mentális-emocionális hatással is rendelkezik [141]. Koraszülött újszülötteknél primer apnoe kezelésére intravénás injekció vagy perorális oldatként alkalmazzák [142], tablettá formában 12 év fölött általános kimerültséggel, gyengeséggel járó állapotok kezelésére használják [143]. Nem-szteroid gyulladáscsökkentők hatását potenciózza, ezért gyakran kombinálják aszpirinnel vagy paracetammal [144]. Foszfodiészteráz gátló hatása révén aktiválja a zsír oxidációt, valamint a lipolízist, ami a sejt anyagcseréjét növelve elősegíti a proliferációt, ezért gyakran alkalmazzák a koffeint topikálisan hajhullás elleni, valamint cellulitis kezelésére szánt készítmények hatóanyagaként [145,146].



19. ábra A koffein szerkezeti képlete

3.1.2. Felületaktív anyagok

A habképzéshez nélkülözhetetlen felületaktív anyagokat az alábbi táblázatban soroltam fel (6. táblázat).

6. táblázat Habképzéshez felhasznált felületaktív anyagok

Felületaktív anyag	Védjegyzett név	Gyártó, gyártási szám	Gyártási szám
Kaprilokaproil makrogol-8-gliceridek	Labrasol®*	Gattefossé SAS (Saint Priest, Franciaország)	159281
Nátrium-lauril-szulfát	–	Molar Chemicals Kft. (Halásztelek, Magyarország)	AA0573553

*A Labrasol® a Gattefossé adománya.

3.1.2.1. Labrasol®

A Labrasol® védjegyzett név kaprilokaproil makrogol-8-glicerideket takar, kis mennyiségben mono-, di- és triglicerideket, nagyobb részben PEG-8 kapril- (C₈) és kaprinsavval (C₁₀) képzett mono- és diésztereit tartalmazza.

Felhasználása elsősorban szolubilizálószerként, O/V típusú emulgensként történik. Hajtógázmentes rendszerekben könnyű habképzésre alkalmas.

Kritikus micellaképződési koncentráció: CMC = 42 ± 24 mg/l (25 °C) [147].

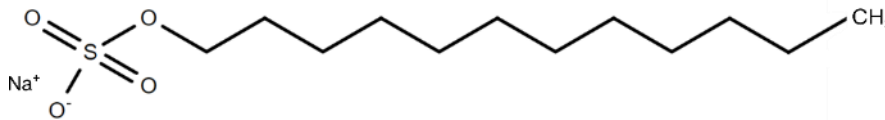
3.1.2.2. Nátrium-lauril-szulfát

A nátrium-lauril-szulfát (SLS), gyógyszerkönyvi nevén Natrii laurilsulfas fehér, vagy enyhén sárgás keserű ízű por, vagy kristályos anyag. Vízen jól oldódik (1g/10ml), oldata lúgos kémhatású és enyhén opálos. Anionos felületaktív anyag, nedvesítőszer, amely mind savas, mind lúgos környezetben hatásos.

Enyhe nyálkahártya irritáló hatása ellenére széleskörűen alkalmazzák mind kozmetikumokban, mind orális és topikális készítményekben is [148]. A tudomány jelen

állása szerint a C12 szénlánc felelős ezért a kellemetlen hatásért, ami láncszubsztitúcióval mérsékelhető. A bőrirritáció mértékét számos tényező befolyásolhatja: a nem, az életkor, az alkalmazás helye, a bőrtípus, bőrszín, valamint a bőr hidratáltsági állapota, érzékenysége és egészsége is. Nem rendelkezik szisztémás toxikus hatással, nem karcinogén, penetráció fokozó hatása a stratum corneum szerkezetének módosításával magyarázható [149].

Kritikus micellaképződési koncentráció: CMC = 2340 mg/l (25 °C) [150].



20. ábra Az SLS szerkezete

3.1.2. Vizsgált gyári készítmények

Két, kereskedelemben elérhető habkészítményt is vizsgáltunk (21. ábra).



21. ábra A vizsgált gyári készítmények – saját fotó

A Poxclin[®] természetes összetevőket tartalmazó hűsítő, bőrnyugtató hab csökkenti a viszketést így enyhítve a bárányhimlő (varicella) kellemetlen tüneteit. Ahogy a vakarás, úgy a hab dörzsölése sem ajánlott, hogy a hólyagok véletlenszerű megsértése is elkerülhető legyen, így csökkentve a vírus terjedését [151].

Másik készítményként a SPLAT[®] mentás fogápoló habot használtuk. A természetes összetevőkkel rendelkező készítményt a mindennapi szájápolás kiegészítéseként javasolják étkezések után, amikor a fogmosás körülményes lenne. Megakadályozza a plakk képződést, véd a fogszuvasodástól, elősegíti az ínyek egészségét és helyreállítja a száj normál pH értékét miközben friss leheletet biztosít [152].

A készítményekről bővebb információ a 7. táblázatban található.

7. táblázat Vizsgált gyári készítmények

Készítmény neve	Gyártó (Gyártási szám)	Felületaktív anyag
Poxclin [®]	YouMedical B.V., Amszterdam, Hollandia (1015292)	laureth-9, pegilált ricinus olaj
SPLAT [®]	Organic Pharmaceuticals LLC for Rusexport LTD, Moszkva, Oroszország (011219)	pegilált ricinus olaj, nátrium- lauril-szarkozinát, poliszorbát 20

3.2. Módszerek

3.2.1. Felületi feszültség mérése

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 platina a nagy felületi szabadenergiának köszönhetően optimális nedvesedéssel jellemezhető, azaz folyadékok esetén a kontaktszög $\Theta = 0^\circ$ ($\cos \Theta = 1$). A lemez folyadékba merülésekor a lemezre ható erő (P_T) mérleg segítségével mérhető, és az ideális felületi feszültség (γ_{ideal}) kiszámítható (9. egyenlet).

$$P_T = P_p + p\gamma_{ideal} \quad (9)$$

P_p – a lemez tömege

p – a lemez kerülete

A felhajtó erő miatt az egyenlet korrigálni kell (10. egyenlet) [153].

$$P_T = P_p + p\gamma_{ideal} + \rho ghA \quad (10)$$

ρ – sűrűség

g – nehézségi gyorsulás

h – a lemez folyadék szinttől mért távolsága

A – a lemez felülete

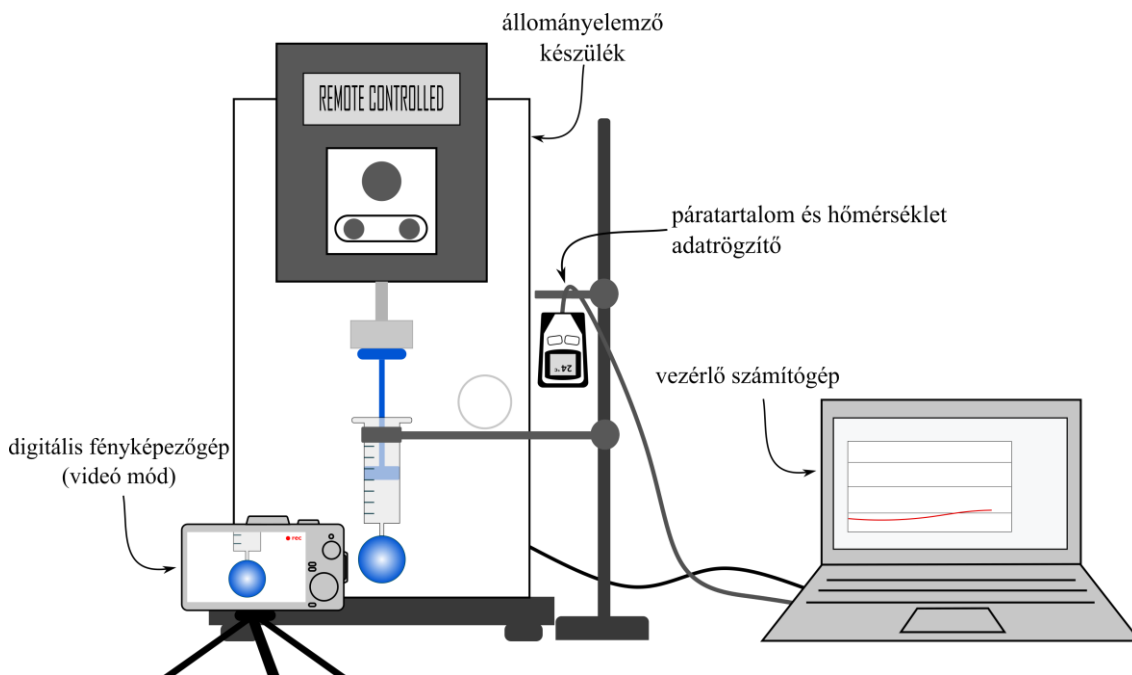
A műszert ultra tisztított milli-Q vízre kalibráltam szobahőmérsékleten, ahol a felületi feszültsége az irodalmi adatoknak megfelelően 70,1 mN/m-nek adódott. Minden esetben három párhuzamos mérést végeztem, a mérések pontossága $\pm 0,3$ mN/m volt.

3.2.2. Buborékképzés

Buborékképzés módszerével meghatározható a hab kiindulási folyadékból fűjt egyedi buborékok maximális átmérője (d_{max}), valamint az ennek eléréséhez szükséges idő (t_{max}).

A kísérletet a 22. ábra szerinti elrendezés segítségével végeztem. A függőleges helyzetű 12 cm³ térfogatú műanyag fecskendő (Chirana T. Injecta, Szlovákia; 15,75 mm belső átmérő) nyílását (2,22 mm belső és 3,94 mm külső átmérő) kihúzott dugattyúval a hab kiindulási folyadékába mártottam. A dugattyút állományelemző készülék (CT3-4500, Brookfield Engineering Laboratories, USA) hengeres geometriájának (TA4/1000, átmérő: 38,1 mm, magasság: 20,0 mm) segítségével egyenletes erővel (0,100_N) és sebességgel (0,5 mm/s) nyomtam a fecskendő testébe, így fújva levegőt a nyílásnál keletkező buborékba. A folyamatról videófelvétel készült (29,97 fps, Olympus Stylus TG-4 digitális fényképezőgép, Olympus Corp., Japán). A beállítások a kísérlet alatt változatlanok voltak. A hőmérséklet és páratartalom folyamatos monitorozásához környezeti adatrögzítőt használtam (Klima-Datenlogger BL30, Trotec GmbH & Co. KG, Németország).

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.



22. ábra A buborékképzéshez használt kísérleti összeállítás – saját ábra

3.2.2.1. A buborékképzést befolyásoló tényezők statisztikai analízise

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). A független változók hatását az y válasz paraméterre az alábbi polinom függvénnyel modelleztem:

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

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

b_{12} – az interakciós hatásokat leíró együttható

3.2.3. Habok előállítása

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.

3.2.4. Gyógyszerkönyvi habvizsgálat

A hajtógázmentes, habpumpával előállított készítmények esetén a gyógyszerkönyv által előírt tágulási idő nem vizsgálható, mivel ebben az esetben a maximális térfogat a kinyomás után közvetlenül mérhető, nincs késleltetett térfogatnövekedés.

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.

3.2.5. Pumpált tömeg egységességének vizsgálata

A tömegegységesség mind az egy-, mind a többadagos gyógyszerformák esetén fontos paraméter. A hajtógázmentes habok esetén az adagolási egység az egy pumpálással formulált hab.

A vizsgálathoz a függőleges helyzetű tartályból a habot közvetlenül a nyílás alá vízszintesen elhelyezett, előzetesen megmért, ismert tömegű műanyag fóliára nyomtam ki, majd analitikai mérleg (Kern ABJ-NM/ABS-N, Kern & Sohn GmbH, Németország) segítségével mértem a pumpált tömeget. Minden minta esetében tíz párhuzamos mérést végeztem.

3.2.6. Képanalízis

A habok képanalízisét minden esetben ImageJ (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) szoftverrel végeztem.

3.2.6.1. Habstruktúra vizsgálata

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 buborékok detektálása manuálisan történt.

3.2.6.2. Hab összeesésének, szétterülésének vizsgálata

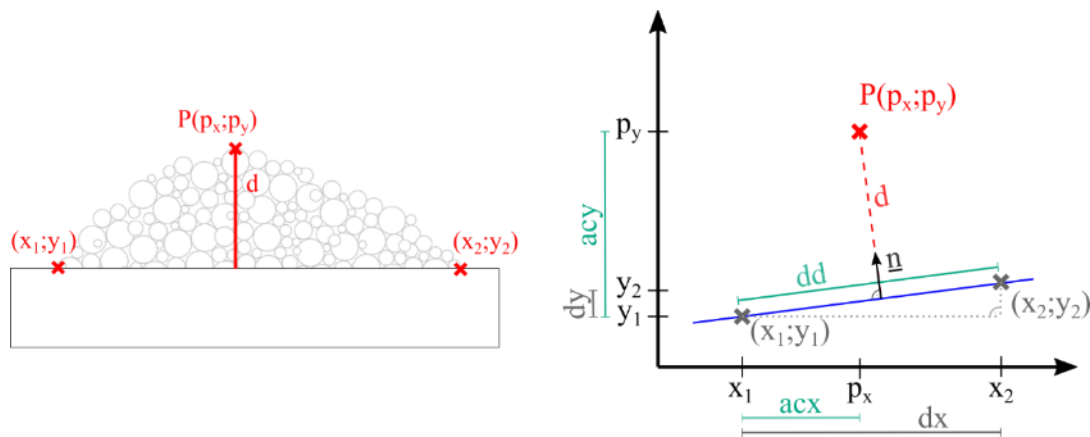
A gyógyszeres habok egyik nagy előnye, hogy nagy nyíró erő nélkül is könnyen alkalmazhatóak akár nagy területeken is. A hab pumpából való kinyomása után rövid idővel már megfigyelhető a hab szétterülése és a szerkezet összeesése.

A hab összeesésének 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.

A kalibrált képekről az automatizált képanalízishez saját ImageJ scriptet használtam, ami az alábbi módszer alapján kiszámolta a hab alapjának és legmagasabb pontjának távolságát.

Ehhez először meghatároztam az alapvonalat, vagyis a hab és a parafilm találkozásának két végpontját ($(x_1; y_1)$ és $(x_2; y_2)$), majd 8-bitessé alakítottam a képet. A 8-bit-es képek jellemzője, hogy minden pixel egy 0 és 255 közé eső világosság értékkel jellemezhető (minél nagyobb az érték, annál világosabb, azaz fehérebb a pont), így a fekete háttérhez alacsony, a fehér habhoz pedig magas értékek társíthatók. A képet a bal felső sarokból indulva balról jobbra és föntről lefelé pixelenként vizsgálva az első világos pont ($P(p_x; p_y)$, világosság értéke ≥ 250) a hab legmagasabb pontja. Az alapvonal két végpontja által meghatározott egyenes és a P pont távolsága a pontból az egyenesre bocsátott merőleges egyenes hosszával egyezik meg, ezt vettem a hab magasságának (d) (23. ábra).



23. ábra A hab magasságának meghatározása – saját ábra

Általános formában minden egyenes felírható a 12. egyenlet szerint. A pont és egyenes távolságának meghatározására az általános 13. egyenlet használható.

$$Ax + By + C = 0 \quad (12)$$

$$d = \frac{|A \cdot p_x + B \cdot p_y + C|}{\sqrt{A^2 + B^2}} \quad (13)$$

Ha meghatározzuk \underline{n} ($n_x; n_y$), az alapvonalra merőleges normálvektort (14-16. egyenlet), akkor felírható az egyenes normálvektoros egyenlete (17. egyenlet).

$$dd = \sqrt{dx^2 + dy^2} \quad (14)$$

$$n_x = -\frac{dy}{dd} \quad (15)$$

$$n_y = \frac{dx}{dd} \quad (16)$$

$$n_x \cdot x + n_y \cdot y + (n_x \cdot x_1 + n_y \cdot y_1) = 0 \quad (17)$$

Ezek alapján a pont és egyenes távolsága, azaz a hab magassága kiszámítható az alábbi egyenlet segítségével (18. egyenlet):

$$d = \frac{|n_x \cdot (p_x - x_1) + n_y \cdot (p_y - y_1)|}{\sqrt{\left(-\frac{dy}{dd}\right)^2 + \left(\frac{dx}{dd}\right)^2}} = |n_x \cdot acx + n_y \cdot acy| \quad (18)$$

A hab összeesési idejének a kiindulási habmagasság 10%-ra csökkenéséhez szükséges időt vettem.

A szétterülés vizsgálatát az előbb ismertetthez hasonló módon, felülnézetből készült fényképek segítségével vizsgáltam. A képek 30 s, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40, 60, 90 és 120 perccel a kinyomás után Olympus Stylus TG-4 digitális fényképezőgép (Olympus Corp., Japán) segítségével készültek.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kiindulási folyadékok jellemzése

A kiindulási folyadékok minden esetben színtelen, és az SLS tartalmúak kivételével tiszta oldatok voltak, amelyeket a felületi feszültséggel, valamint a buborékképző tulajdonságaikkal jellemeztem.

4.1.1. Felületi feszültség

A felületi feszültség jelentősen függ a választott tenzid koncentrációjától, valamint CMC értékétől, ezért kísérleteim során mind CMC feletti, mind azalatti koncentrációjú oldatokat vizsgáltam. Előbbi esetben 1,5-3,0-4,5%-os (m/m %) koncentrációkkal dolgoztam, amelyeknél a várakozásoknak megfelelően a növekvő koncentráció nem okozott szignifikáns változást a felületi feszültségben. Megfigyelhető, hogy a CMC fölött az SLS tartalmú rendszerekhez némileg magasabb felületi feszültség értékek társulnak, mint a Labrasol[®] alapúakhoz (8. táblázat). A koffein ezen értékek esetében enyhe növekedést okozott.

8. táblázat CMC feletti koncentrációjú minták felületi feszültség értékei

	c (m/m %)	γ (mN/m)
Labrasol[®]	1,5	27,18
	3,0	27,17
	4,5	27,02
	3,0 + koffein	27,56
SLS	1,5	32,70
	3,0	31,87
	4,5	31,34
	3,0 + koffein	33,02

Ezzel szemben a hígabb, CMC alatti koncentrációjú oldatok estén a különbség szembetűnőbb – az ionos tenzid a tiszta vízhez képest nagyobb mértékben csökkenti az értékeket (9.táblázat).

9. táblázat CMC alatti koncentrációjú minták felületi feszültség értékei

	c (m/m % w/w)	γ (mN/m)
Labrasol[®]	0,0023	62,88
	0,0034	59,87
	0,0045	58,17
SLS	0,0536	29,88
	0,1338	28,55
	0,2140	29,73

A gyári készítmények közül a Poxclin[®] 31,10 mN/m, a SPLAT[®] 34,80 mN/m felületi feszültséggel jellemezhető.

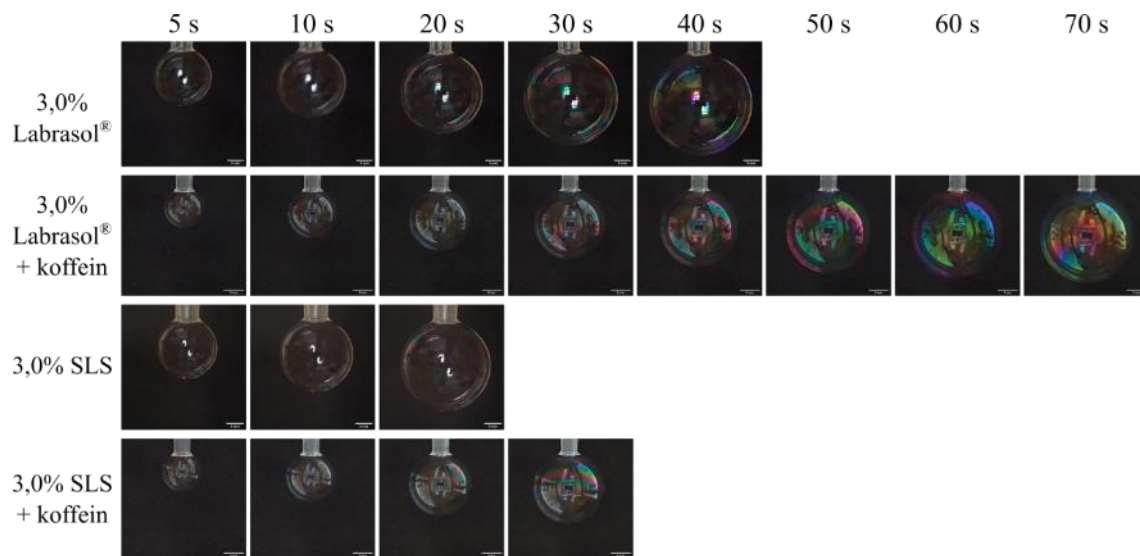
4.1.2. Buborékképzés

A 3.2.2. pontban leírtak alapján képzett buborékokat mind a horizontálisan a buborék szétpukkanása előtti pillanatban horizontálisan mért maximális átmérővel (d_{\max} ; mm), mind az annak eléréséhez szükséges idővel, a buborék élettartamával (t_{\max} ; s) jellemeztem (10. táblázat).

10. táblázat Buborékok maximális átmérője, élettartama (n=5, átlag \pm szórás)

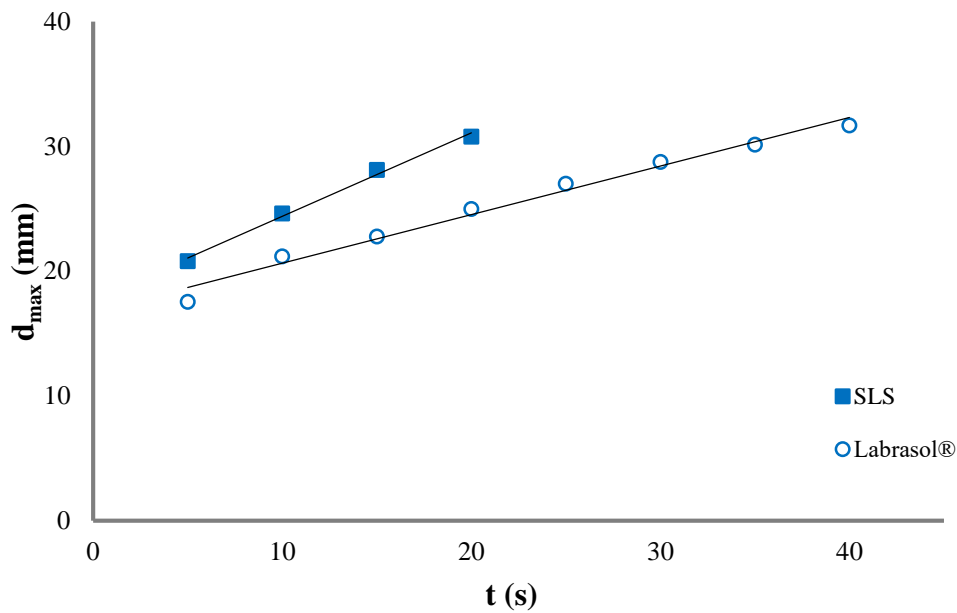
	c (m/m %)	Max. átmérő (mm)	Buborék élettartama (s)
Labrasol[®]	1,5	30,48 \pm 2,439	41,86 \pm 12,024
	3,0	31,48 \pm 5,073	31,48 \pm 8,641
	4,5	33,22 \pm 4,651	45,76 \pm 14,136
	3,0 + koffein	24,67 \pm 0,949	69,81 \pm 6,618
SLS	1,5	26,31 \pm 1,609	23,40 \pm 3,076
	3,0	27,16 \pm 1,142	23,27 \pm 2,842
	4,5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

Mivel a CMC feletti koncentrációk esetében a felületi feszültség szinte konstans, a várakozásnak megfelelően a kontrollált körülmények között fújt buborékok méretében se látható jelentős különbség. Megfigyelhető azonban, hogy koffein jelenlétében a maximális átmérő csökken, a Labrasol[®] esetében 31,48 mm-ről 24,67 mm-re, SLS esetében pedig 27,16 mm-ről 20,38 mm-re. Mindeközben a buborékok élettartama többszörösére, mind az SLS és a Labrasol[®] esetében is közel duplájára nőtt a t_{\max} (24. ábra).



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

A buborék átmérőjének változását a buborékképződés idejének függvényében ábrázolva a buborékképződés kinetikai görbét kapjuk. A 3,0% Labrasol[®] és SLS alapú kiindulási oldatok kinetikai görbéit a 25. ábra mutatja, amelyen jól látszik, hogy a két felületaktív anyag viselkedése jelentős különbséget mutat a buborékképződés sebességében. Az illesztés pontossága mindkét esetben igen jó – az SLS esetében $R=0,9969$, Labrasol[®]-nál pedig $R=0,9916$.



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

A kinetikai görbéket a 19-20. egyenletek írják le:

$$\text{SLS: } y = 0,6687x + 17,721 \quad (19)$$

$$\text{Labrasol}^{\text{®}}: y = 0,3895x + 16,743 \quad (20)$$

A felületaktív anyag koncentrációjának, valamint az idő buborékképzésre gyakorolt hatásának vizsgálatához egy kétváltozós, háromszintű faktoriális tervet alkalmaztam, az összefüggést a 11. egyenlet segítségével írtam le.

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 buborékot fújni, ezért ezt választottam a legmagasabb koncentrációnak (+1 szint). További hígításokkal megkerestem a legalacsonyabb koncentrációt, amiből még lehet buborékot fújni (-1 szint). Középtértéknek (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 maximális buborék átmérőket, valamint a buborékok élettartamát a 11. táblázatban mutatom be.

11. táblázat CMC alatti koncentrációjú oldatokból fújó buborékok maximális átmérője, élettartama (n=5, átlag ± szórás)

	c (m/m %)	Max. átmérő (mm)	Buborék élettartama (s)
Labrasol®	0,0023	7,76 ± 3,482	1,68 ± 0,333
	0,0034	9,72 ± 0,254	3,67 ± 0,416
	0,0045	9,99 ± 0,409	5,34 ± 0,771
SLS	0,0536	7,96 ± 1,333	12,08 ± 0,817
	0,1338	52,49 ± 8,238	22,28 ± 1,266
	0,2140	64,59 ± 4,649	24,51 ± 0,934

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 (21. egyenlet):

$$\frac{t_{max}-1}{2} + 1 \quad (21)$$

Az így módon meghatározott független változók és értékei a 12. táblázatban láthatók.

12. táblázat A kísérlettervben szereplő független változók (x_1 és x_2) szintjei és értékei

Szintek	Labrasol®		SLS	
	x₁	x₂	x₁	x₂
-1	0,0023	1,000	0,0536	1,000
0	0,0034	3,448	0,1338	4,617
+1	0,0045	5,896	0,2140	8,235

A kísérleti tervet, valamint az eredményeket, azaz a maximális buborék átmérőket a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat Kétváltozós, háromszintű faktoriális kísérleti terv és eredményei

x₁	x₂	Max. átmérő (mm)	
		Labrasol®	SLS
+1	-1	7,0945	6,8498
+1	0	9,5244	19,6244
+1	+1	11,1271	24,6567
0	-1	7,6938	6,3091
0	0	8,4498	17,2630
0	+1	9,8426	22,2441
-1	-1	6,9741	6,7619
-1	0	7,4583	10,1439
-1	+1	7,8606	12,0495

A többszörös regressziós analízis eredményeit a szignifikancia és a valószínűség statisztikai kiértékelésével 95%-os konfidencia intervallum mellett a 14. táblázat mutatja.

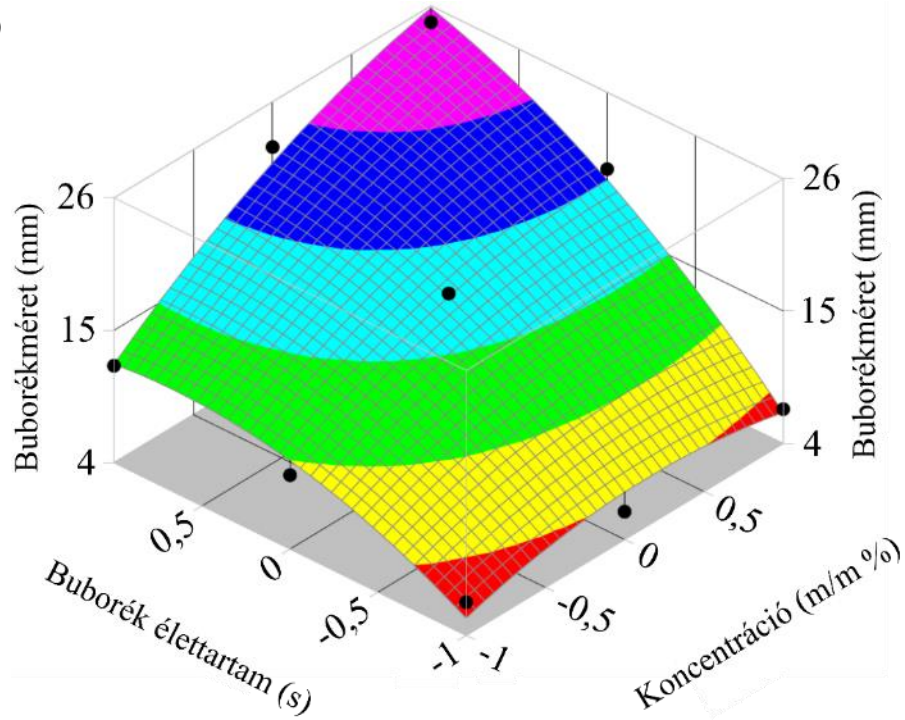
14. táblázat A regressziós analízis értékelése

y	Modell F-érték	Para-méterek	Koefficiensek					
			<i>b₀</i>	<i>b₁</i>	<i>b₂</i>	<i>b₁₁</i>	<i>b₂₂</i>	<i>b₁₂</i>
<i>Labrasol®</i>	45,446 (<i>p</i> >0,005)	Érték	8,69	0,91	1,18	-0,32 ^{NS}	-0,05 ^{NS}	0,79
		Std hiba	0,196	0,108	0,108	0,187	0,187	0,133
		p > t 	0,0001	0,0035	0,0017	0,1841	0,8243	0,0096
<i>SLS</i>	23,965 (<i>p</i> >0,013)	Érték	16,96	3,70	6,50	-1,92*	-2,53*	3,13
		Std hiba	1,354	0,741	0,741	1,284	1,284	0,908
		p > t 	0,0011	0,0155	0,0031	0,2310	0,1432	0,0410

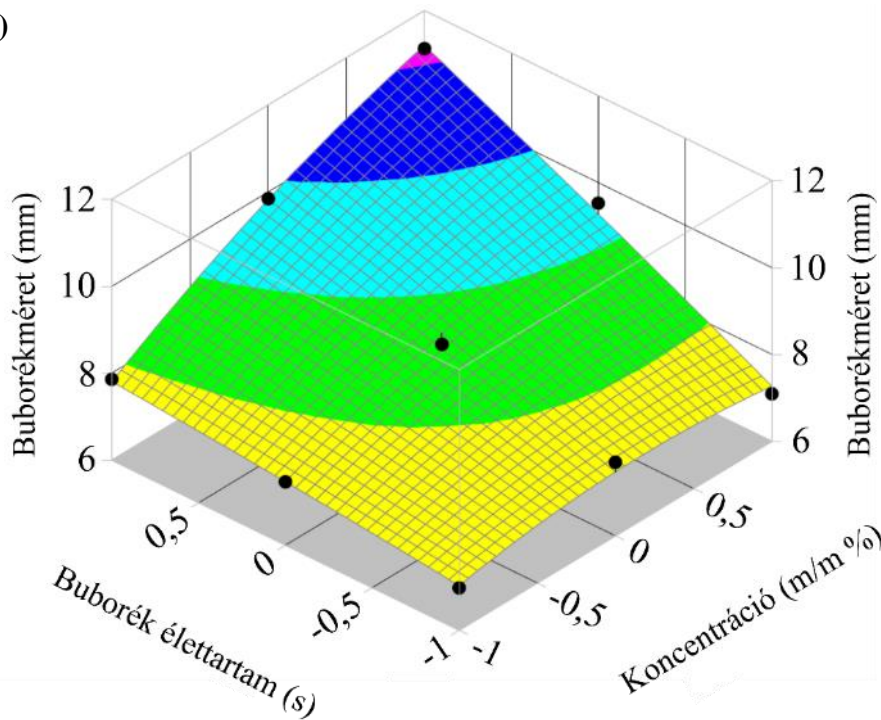
^{NS} az érték nem szignifikáns

A megfigyelt adatpontokat és az illesztett felületeket a 26. ábra mutatja.

A)



B)



26. 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 ($R^2 = 0,976$) az alábbi válasz-egyenletek mutatják (22-23. egyenlet).

$$d_{\text{Labrasol}^{\text{®}}} = 8.69 + 0.91x_1 + 1.18x_2 + 0.79x_1x_2 \quad (22)$$

$$d_{\text{SLS}} = 16.96 + 3.70x_1 + 6.50x_2 + 3.13x_1x_2 \quad (23)$$

4.2. Habok jellemzése

4.2.1. Relatív habsűrűség, pumpált tömeg egységessége

A gyógyszerkönyvi relatív habsűrűség vizsgálatának (n=3), valamint a tömegegységességre (n=10) vonatkozó mérések eredményeit a 15. táblázat tartalmazza.

15. táblázat Vizsgált habok relatív habsűrűsége, pumpált tömegek egységessége

	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

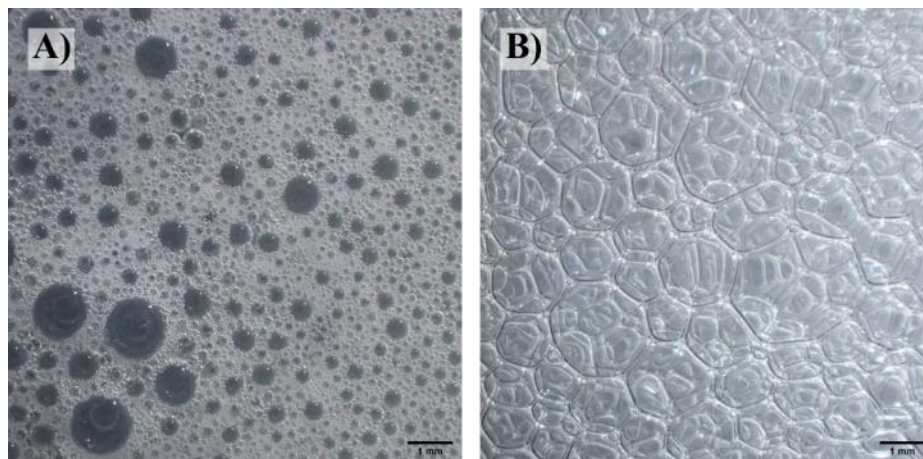
Jól látszik, hogy az RFD értékek igen kicsik, 0,056 és 0,103 közé esnek. A legnagyobb eltérés az átlagtól a 3,0% Labrasol[®] és koffein tartalmú oldat esetében volt megfigyelhető, 15,273%.

A pumpálásnyi egységek vizsgálatakor a koffein hozzáadásának hatására tömegnövekedés figyelhető meg.

A két gyári készítmény az általam vizsgált formulációk tömegéhez hasonlítva a skála két végét képviseli, míg egy pumpálással a SPLAT[®]-ből 400 mg alatti hab képződik, a Poxclin[®] esetében ez az érték több, mint a duplája.

4.2.2. Buborék méret

A habokról készült mikroszkópos felvételek tanulmányozása lehetővé teszi a hab szerkezetének, valamint az egyes buborékok tulajdonságainak (méret, alak) alapos vizsgálatát. Mikroszkópos analízisnek a 3,0%-os Labrasol[®] és SLS tartalmú habokat vettem alá (27. ábra).



27. ábra A 3,0% Labrasol[®] (A) és SLS (B) tartalmú habok mikroszkópos szerkezete (jobb alsó sarokban minden fotón 1 mm-es skála) – saját fotók

A vizsgált rendszerek közül az SLS habok kevesebb vizet tartalmaznak, mint a Labrasol[®] habok, a buborékok első esetben torzultak, sokszög alakúak. A képanalízis eredményei a 16. táblázatban láthatók.

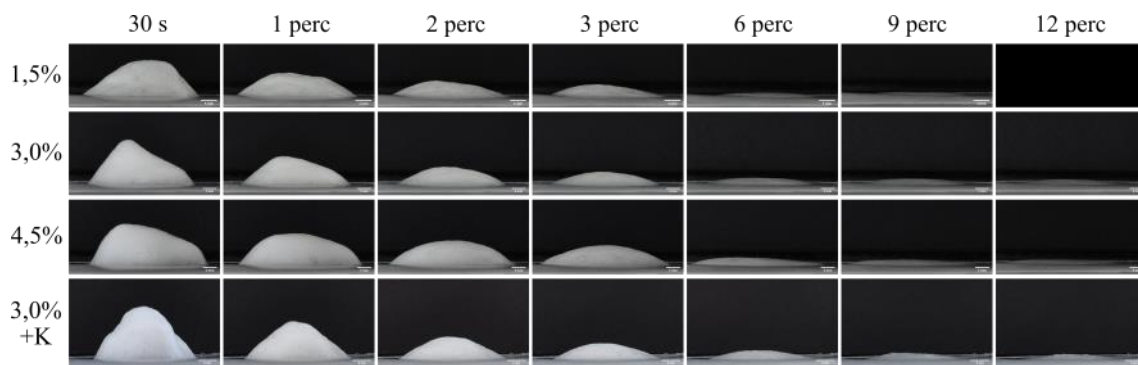
16. táblázat Habok képanalízise

	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

Jól látható, hogy az SLS tartalmú habban a buborékok átlagmérete egy nagyságrenddel meghaladja a Labrasol[®] tartalmút, ennek megfelelően a vizsgált 5x5 mm-es területen sokszor kevesebb buborék található.

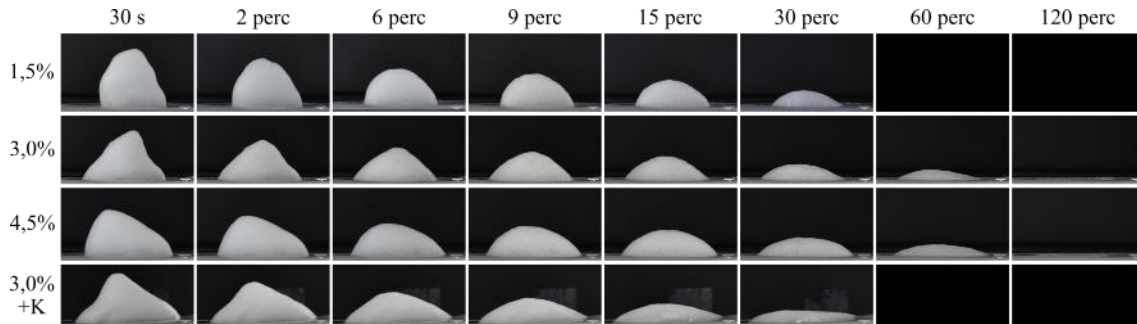
4.2.3. Összeesés, szétterülés

A habszerkezet összeesésének, ezáltal a hab elfolyósodásának vizsgálatával a hab stabilitásáról nyerhetünk információt. Az összeesés folyamata a Labrasol[®] tartalmú habok esetében a 28. ábrán követhető.



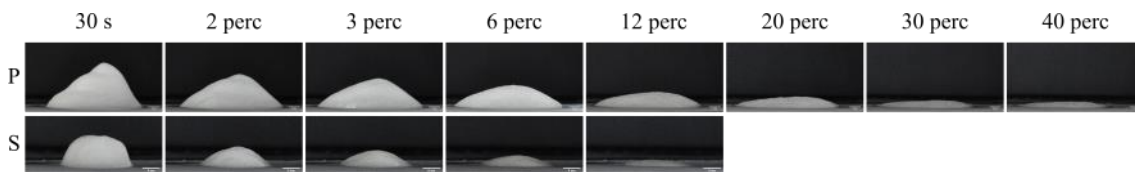
28. ábra Labrasol[®] tartalmú habok összeesésének vizsgálata (jobb alsó sarokban minden fotón 5 mm-es skála) – saját fotók

A Labrasol[®] tartalmú habok mind rövid összeesési idővel jellemezhetőek. Ugyan a koncentráció növelése az növeli a stabilitást, a 4,5%-os minta is teljesen elfolyósodik 12 percen belül. Hasonló tendencia mutatkozik az SLS esetében is (29. ábra).



29. ábra SLS tartalmú habok összeesésének vizsgálata (jobb alsó sarokban minden foton 5 mm-es skála) – saját fotók

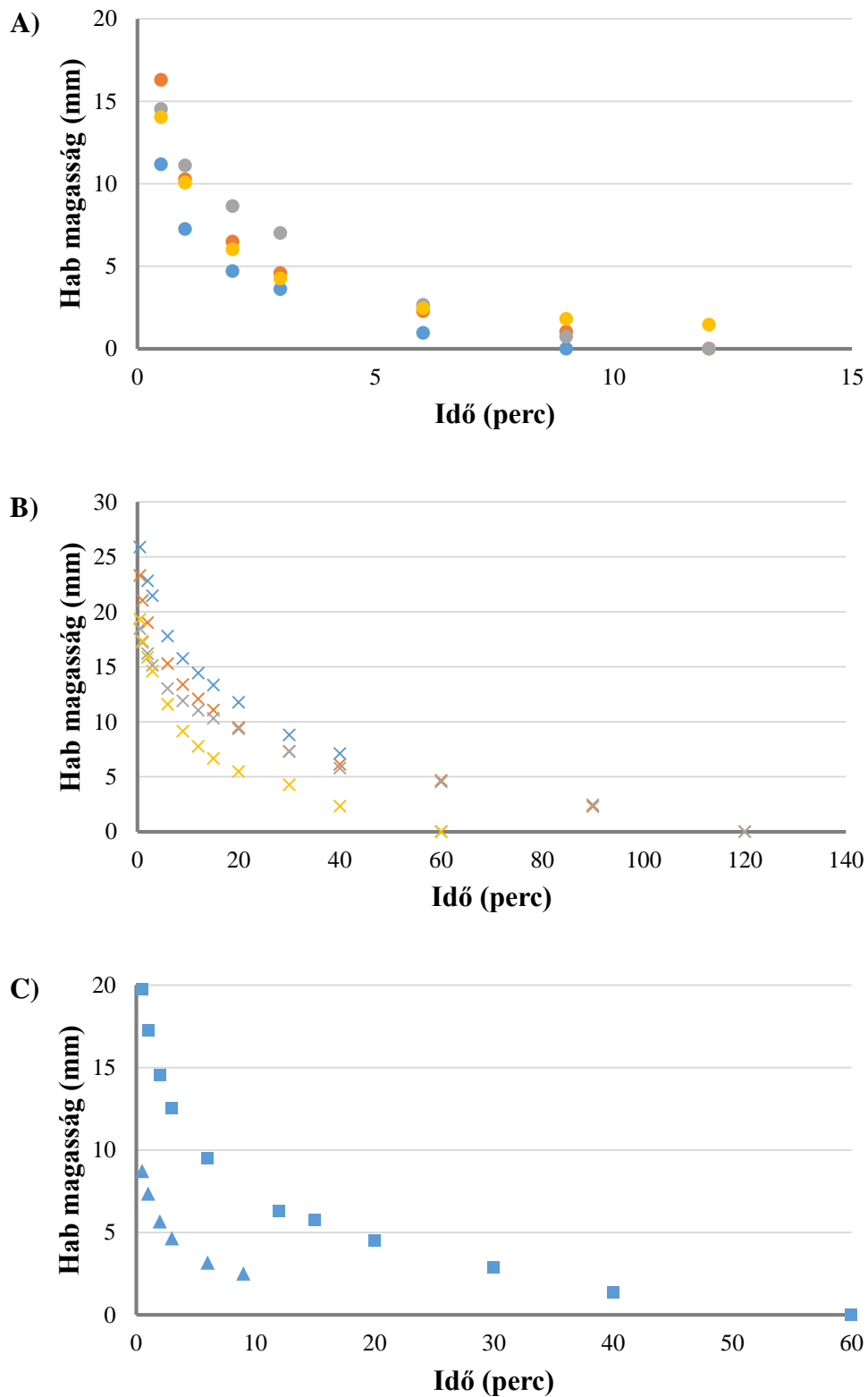
A gyári készítmények esetében is jól megfigyelhető a jelentős különbség a habok összeesési idejének tekintetében (30. ábra).



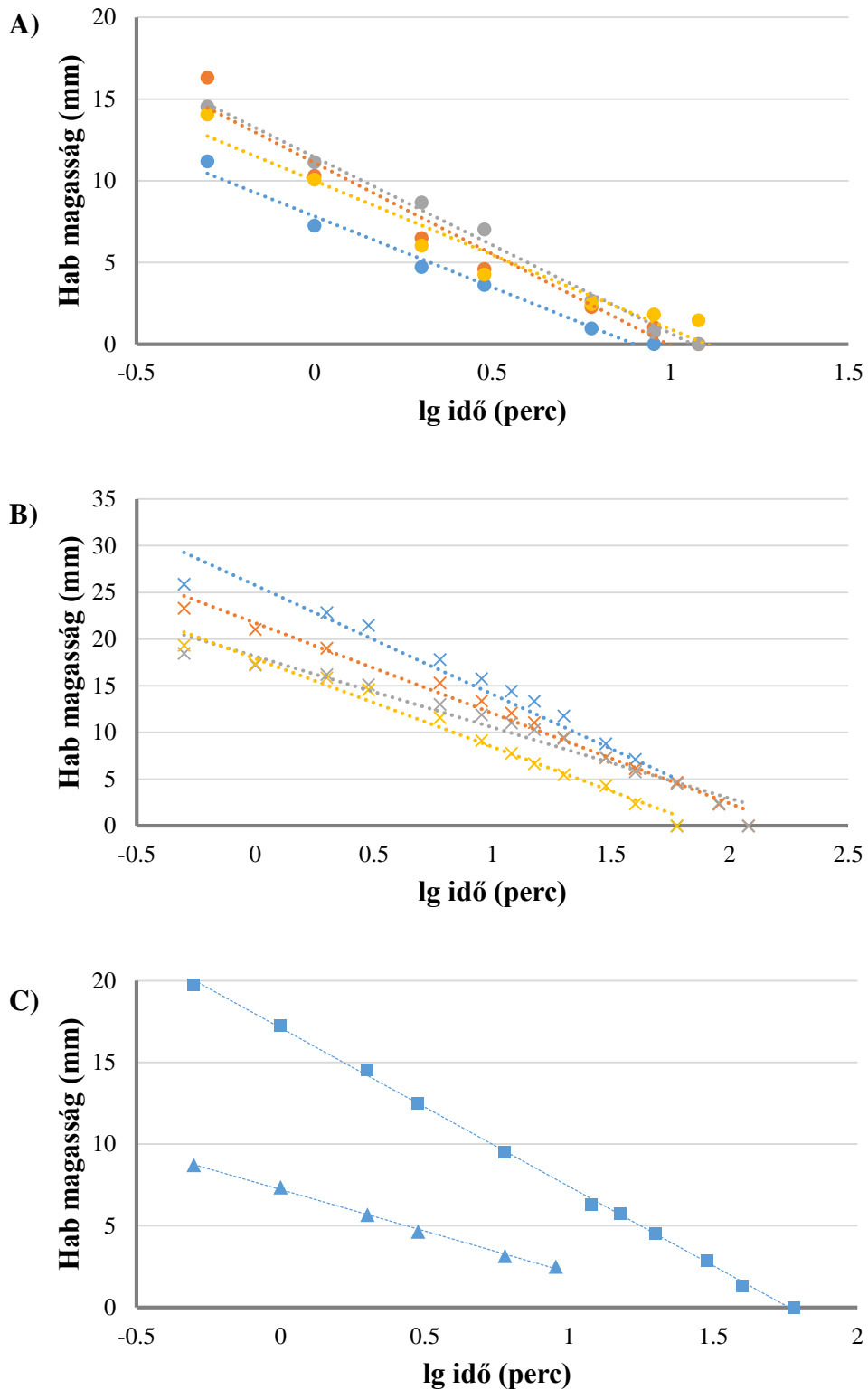
30. ábra A vizsgált gyári készítmények összeesése (P: Poxclin®, S: SPLAT®) (jobb alsó sarokban minden foton 5 mm-es skála) – saját fotók

A vizsgált összetételek közül az SLS rendelkezik a legtartósabb szerkezettel, amely koncentráció-függőséget mutat. A Labrasol®-hoz hasonlóan a SPLAT® igen rövid összeomlási idővel is jellemezhető. Valamivel hosszabb idő tartozik a Poxclin®-hez, de még ez a szerkezet sincs olyan stabil, mint a 1,5%-os SLS hab esetében.

Ha a hab magasságát az idő függvényében ábrázoljuk, a különböző habok összeesése könnyen összehasonlítható (31. ábra). Amennyiben az idő skálát logaritmizáljuk, a görbék kiegyenesedésével az összeesés kinetikáját tanulmányozhatjuk (32. ábra).



31. 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[®])



32. 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[®])

A pontokra illesztett lineáris trendvonalak egyenletei, valamint a hozzájuk tartozó R értékek alább láthatóak (17. táblázat).

17. táblázat Habok összeesési kinetikáját leíró egyenletek

	c (m/m %)	Illesztett egyenes egyenlete	R
Labrasol®	1,5	$y = -8,7159x + 7,8309$	0,9921
	3,0	$y = -11,182x + 11,11$	0,9792
	4,5	$y = -10,787x + 11,459$	0,9966
	3,0 + koffein	$y = -9,0832x + 10,001$	0,9724
SLS	1,5	$y = -11,697x + 25,758$	0,9586
	3,0	$y = -9,6691x + 21,713$	0,9931
	4,5	$y = -7,6071x + 18,166$	0,9794
	3,0 + koffein	$y = -9,4617x + 17,916$	0,9916
Poxclin®		$y = -9,7075x + 17,108$	0,9995
SPLAT®		$y = -5,0866x + 7,2219$	0,9987

Az eredmények alapján a hab magassága adott időpillanatban (F_t) kiszámítható az alábbi egyenlet segítségével (24. egyenlet):

$$F_t = F_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (24)$$

F_0 – kiindulási habmagasság

k – az adott összetételhez tartozó sebességi állandó

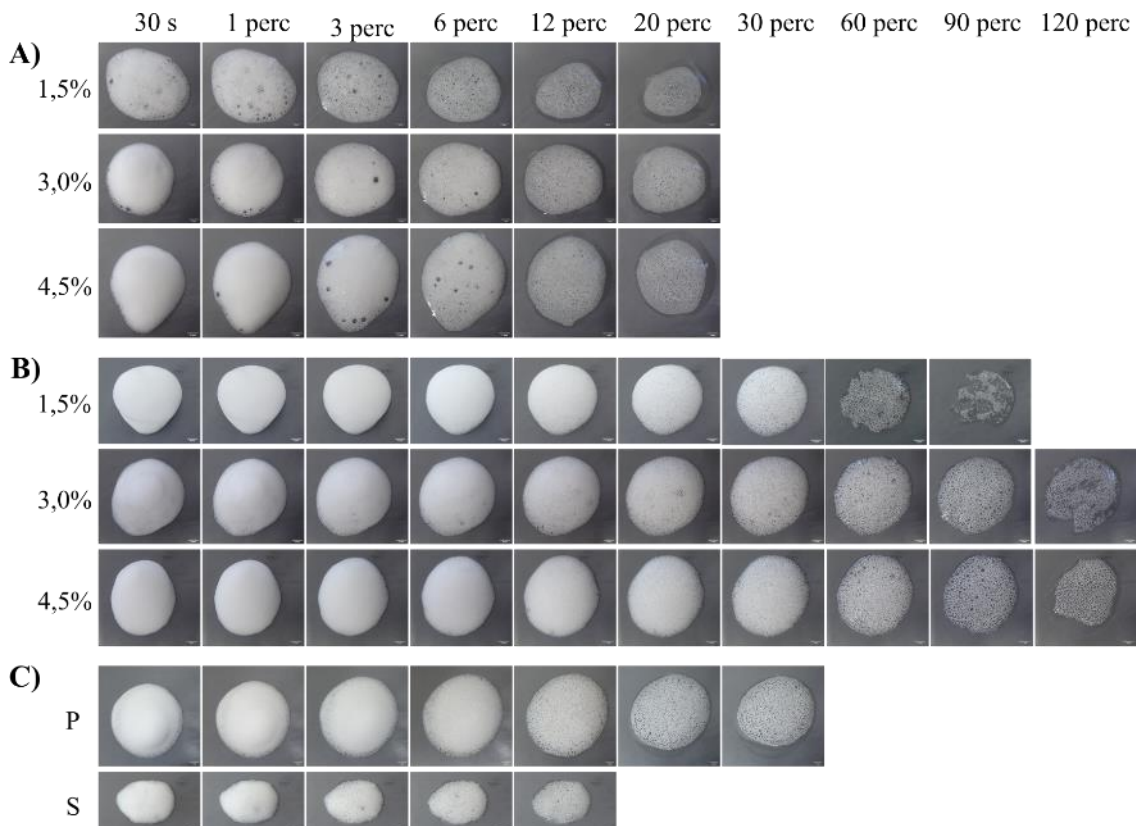
t – idő

Az egyenletek alapján kiszámítható a hab felezési ideje (t_{50}), azaz habmagasság kiindulási érték 50%-ra csökkenéséhez szükséges idő (18. táblázat).

18. táblázat Habok felezési ideje

	c (m/m %)	Felezési idő (perc)
Labrasol®	1,5	1,8
	3,0	1,8
	4,5	2,4
	3,0 + koffein	9,2
SLS	1,5	12,4
	3,0	7,7
	4,5	14,9
	3,0 + koffein	7,4
Poxclin®		5,6
SPLAT®		3,6

A felülnézetből készült képeket vizsgálva jól látható a hab szétterülése, a buborékok méretének változása, valamint a szabad folyadék mennyiségének növekedése (33. ábra).



33. ábra Habok szétterülése (A) Labrasol®, (B) SLS és a (C) gyári készítmények esetében (P: Poxclin®, S: SPLAT®) (jobb alsó sarokban minden fotón 5 mm-es skála) – saját fotók

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Kiindulási folyadékok jellemzése

Mivel a felületaktív anyagok jelenléte a habképzéshez nélkülözhetetlen, a folyadékok felületi feszültségének ismerete igen fontos szerepet játszik a megfelelő tulajdonságokkal rendelkező hab összetétel kiválasztásában. A felületi feszültséget definiálhatjuk úgy, mint az egységnyi új felület létrehozásához szükséges munka [154]. 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. 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 [98], ezért az azonos felületaktív anyag különböző koncentrációjú oldataiból képzett buborékok méretében az eltérés nem jelentős. A gyári készítmények esetében mért felületi feszültség értékeket a formulálásuk során alkalmazott összetett segédanyag rendszer miatt külön kell értelmezni.

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 felületi feszültséget növelő hatása nagyobb koncentrációk (pl. az oldhatósági határ környékén), illetve alkoholos összetételek esetén kimondottan előnyös lehet, mivel kristályosodás esetén az alacsony felületi feszültség elősegíti a nukleációt [155].

A koffein buborékképzésre gyakorolt hatásának vizsgálatok 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.

Ha a buborék átmérő növekedését az idő függvényében ábrázoljuk, a kapott kinetikai görbéket tanulmányozva jól látható, hogy az SLS görbéhez nagyobb meredekség tartozik. Ez azt jelzi, hogy rövidebb időre van szükség ahhoz, hogy az SLS a Labrasol[®]-hoz hasonló méretű buborékot képezzen.

A felületaktív anyag koncentráció (x_1) és az idő (x_2) buborékméretre gyakorolt hatásának vizsgálatát kétváltozós, háromszintű faktoriális terv alapján statisztikai elemzéssel végeztem. A koncentráció hatásának vizsgálatához már ismert okok miatt az oldatok hígítására volt szükség. Ugyan ezen oldatok habképzése nem megfelelő – a formulált habok nagyon vizesek, nagy méretű és inhomogén eloszlású buborékok figyelhetőek meg, buborékképzésre alkalmasak.

A kísérleti terv alapján elvégzett többszörös regressziós analízis eredményeiről általánosságban elmondható, hogy a pozitív előjel növekvő hatást, míg a negatív csökkenő hatást jelez a megfelelő válaszra. Fontos megjegyezni, hogy a negatív előjelű együtthatók egyik esetben sem voltak szignifikánsak. Ez alapján megállapítható, hogy x_1 és x_2 együtthatói, b_1 és b_2 értéke szignifikáns és pozitív, azaz mind a koncentráció, mind az idő növekedése egyenesen arányos a buborékmérettel. A b_{11} és b_{22} , az interakciós hatásokat leíró együtthatók a Labrasol[®] és az SLS esetében se szignifikánsak, ezzel szemben az interakciós hatásokat leíró együttható, a b_{12} , szintén szignifikáns és pozitív, ami a két független változó szimultán változtatásának válaszra gyakorolt hatását jellemzi.

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.

5.2. Habok jellemzése

A hajtógázmentes gyógyszeres habokra alkalmazható gyógyszerkönyvi vizsgálatot, a relatív habsűrűség meghatározását, valamint a pumpált tömeg egységességét csak a 1,5%, 3,0% és a 4,5%-os hatóanyagos és azt nem tartalmazó oldatokból, valamint a gyári készítményekből vizsgáltam, mivel a CMC alatti koncentrációval bíró kiindulási oldatok

esetében habpumpával érdemi habképzés nem figyelhető meg. Az RFD értékek a várakozásnak megfelelően igen kis számértékkel jellemezhetőek, a legnagyobb 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 [55].

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 hasonlíthatók 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 buborékok, és ezáltal a habok tulajdonságait nagymértékben befolyásolja a folyadék frakció, valamint a habban levő gáz és folyadék mennyisége [97].

A 27. 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. 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.

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 fújását. 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. A habok összeesésének ideje alapján csoportosíthatjuk őket, megkülönböztethetünk gyorsan törő (quick breaking), letörhető (breakable) és stabil formulációkat [71]. A kísérletekben vizsgált habok leginkább a törhető kategóriába tartoznak, jellemzőjük, hogy stabilak, de nyíróerő hatására könnyen összeesnek.

A Labrasol[®] és az SLS egyaránt alkalmazható segédanyag külsőleges gyógyszeres habkészítményekben. Ugyan a koncentráció növelése a stabilitást is fokozza, az előbbi segédanyag esetében a 4,5% felületaktív anyag tartalmú hab is teljesen elfolyósodott 12 percen belül, az anionos SLS még 60 perc után is rendelkezett habszerkezettel. Ahogy ez a példa is szemlélteti, a megfelelő segédanyag kiválasztásakor 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 szájhigiéniai készítmény, a gyors összeesés kimondottan előnyös, a bárányhimlő kellemetlen tüneteinek előnyös a Poxclin[®] lassabb elfolyósodása.

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.

6. 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.

7. 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 hajtógázmentes 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.

8. SUMMARY

The formulation of pharmaceutical dosage forms that not only meet the basic requirements of quality, efficacy and safety, but also help to achieve the therapeutic goal more quickly by improving patient compliance is a constant challenge for pharmaceutical technologists. The increasing proportion of medicated foams among topical drug delivery systems is also a proof of their excellence in the latter field.

The study and evaluation of foams, especially aqueous propellant-free foams, requires a complex approach. In the course of my research, my aim was to comprehensively characterize the structure and stability of foams with new methods in addition to the pharmacopoeial tests, and to explore the relationships between the properties of the initial solutions used to prepare foams and the formulated foams. Based on my results, the bubble formation experiment may be suitable for the latter. With statistical analysis the synergistic effect of the surfactant concentration and the time on bubble size in dilute solutions can be demonstrated. Furthermore, it can be concluded, that the size and number of bubbles in the foams produced are related to the kinetics of the individual bubble formation.

Computed image analysis is a method that is already extensively used in numerous fields of the pharmaceutical industry for the characterization of either starting materials, end products or even processes. In my research, I aimed to use it to explore the properties of both initial solutions (bubble forming experiment) and foams. Image analysis was successfully used for the characterization of the foam structure, for the determination of the bubble size in foams, as well as for the study of spread and stability. The latter parameters characterize the contact surface of the foam with the skin surface without the shear (rubbing) and the residence time at the application site. By studying the foam stability with the use of image analysis, we were able to describe the kinetics of the collapse of the foam structure with a general equation.

Overall, when formulating propellant-free medicated foam formulations, the therapeutic purpose should be considered in the choice of surfactant. In addition to pharmacopoeial tests, the carryout of bubble formation experiments and the widespread use of computed image analysis can help in the optimization of the properties and behavior of the foams.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Hill, C.; Eastoe, J. (2017) Foams: From Nature to Industry. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 247, 496–513, doi:10.1016/j.cis.2017.05.013.
2. Woodford, R.; Barry, B.W. (1977) Bioavailability and Activity of Topical Corticosteroids from a Novel Drug Delivery System, The Aerosol Quick-Break Foam. *J. Pharm. Sci.*, 66, 99–103, doi:10.1002/jps.2600660125.
3. Rohrsetzer, S. szerk. Kolloidika. In; Nemzeti Tankönyvkiadó: Budapest, 1999.
4. Bikerman, J.J. General. Foam Films. In *Foams: Theory and Industrial Applications*; Springer-Verlag: New York, 1973; pp. 1–22.
5. Hórvölgyi, Z. Habok És Emulziók. In *A nanotechnológia kolloidkémiai alapjai*; Typotex Kiadó: Budapest, 2011; pp. 117–125.
6. Green, J.S. Feasting with Foam: Ceremonial Drinks of Cacao, Maize, and Pataxte Cacao. In *Pre-Columbian Foodways: Interdisciplinary Approaches to Food, Culture, and Markets in Ancient Mesoamerica*; Staller, J., Carrasco, M., Eds.; Springer: New York, NY, 2010; pp. 315–343 ISBN 978-1-4419-0471-3.
7. Oetjen, K.; Bilke-Krause, C.; Madani, M.; Willers, T. (2014) Temperature Effect on Foamability, Foam Stability, and Foam Structure of Milk. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, 460, 280–285, doi:10.1016/j.colsurfa.2014.01.086.
8. E., X.; Pei, Z.J.; Schmidt, K.A. (2010) Ice Cream: Foam Formation and Stabilization—A Review. *Food Rev. Int.*, 26, 122–137, doi:10.1080/87559120903564472.
9. Vasseur, J.; Wadsworth, F.B.; Dingwell, D.B. (2020) Permeability of Polydisperse Magma Foam. *Geology*, 48, 536–540, doi:10.1130/G47094.1.
10. Rosa, M.E. (2008) An Introduction to Solid Foams. *Philos. Mag. Lett.*, 88, 637–645, doi:10.1080/09500830802302014.
11. Cornara, D.; Bosco, D.; Fereres, A. (2018) Philaenus Spumarius: When an Old Acquaintance Becomes a New Threat to European Agriculture. *J. Pest Sci.*, 91, 957–972, doi:10.1007/s10340-018-0966-0.
12. Cooper, A.; Vance, S.J.; Smith, B.O.; Kennedy, M.W. (2017) Frog Foams and Natural Protein Surfactants. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, 534, 120–129, doi:10.1016/j.colsurfa.2017.01.049.

13. Fleming, R.I.; Mackenzie, C.D.; Cooper, A.; Kennedy, M.W. (2009) Foam Nest Components of the Túngara Frog: A Cocktail of Proteins Conferring Physical and Biological Resilience. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.*, 276, 1787–1795, doi:10.1098/rspb.2008.1939.
14. Peshoria, S.; Nandini, D.; Tanwar, R.K.; Narang, R. (2020) Short-Chain and Long-Chain Fluorosurfactants in Firefighting Foam: A Review. *Environ. Chem. Lett.*, 18, 1277–1300, doi:10.1007/s10311-020-01015-8.
15. Kennedy, M.J.; Conroy, M.W.; Dougherty, J.A.; Otto, N.; Williams, B.A.; Ananth, R.; Fleming, J.W. (2015) Bubble Coarsening Dynamics in Fluorinated and Non-Fluorinated Firefighting Foams. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, 470, 268–279, doi:10.1016/j.colsurfa.2015.01.062.
16. Deliyanni, E.A.; Kyzas, G.Z.; Matis, K.A. (2017) Various Flotation Techniques for Metal Ions Removal. *J. Mol. Liq.*, 225, 260–264, doi:10.1016/j.molliq.2016.11.069.
17. Nguyen, A.; Schulze, H.J. *Colloidal Science of Flotation*; CRC Press, 2003; ISBN 978-0-8247-4782-4.
18. Wegner, C.; Hamburger, M. (2002) Occurrence of Stable Foam in the Upper Rhine River Caused by Plant-Derived Surfactants. *Environ. Sci. Technol.*, 36, 3250–3256, doi:10.1021/es025532p.
19. Schilling, K.; Zessner, M. (2011) Foam in the Aquatic Environment. *Water Res.*, 45, 4355–4366, doi:10.1016/j.watres.2011.06.004.
20. The Great Bubble Barrier - The Great Bubble Barrier® Available online: <https://thegreatbubblebarrier.com/> (accessed on 18 June 2021).
21. Harries, N.; James, K.C.; Pugh, W.K. (1977) Antifoaming and Carminative Actions of Volatile Oils. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2, 171–177, doi:10.1111/j.1365-2710.1977.tb00087.x.
22. Tonic-Clonic (Grand Mal) Seizures Available online: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/epilepsy/tonic-clonic-grand-mal-seizures> (accessed on 11 August 2021).
23. Baxendale, S.; O’Toole, A. (2007) Epilepsy Myths: Alive and Foaming in the 21st Century. *Epilepsy Behav.*, 11, 192–196, doi:10.1016/j.yebeh.2007.04.019.

24. Bureiko, A.; Trybala, A.; Kovalchuk, N.; Starov, V. (2015) Current Applications of Foams Formed from Mixed Surfactant-Polymer Solutions. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 222, 670–677, doi:10.1016/j.cis.2014.10.001.
25. Boateng, J.S.; Matthews, K.H.; Stevens, H.N.E.; Eccleston, G.M. (2008) Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. *J. Pharm. Sci.*, 97, 2892–2923, doi:10.1002/JPS.21210.
26. Oh, S.-T.; Kim, S.-H.; Jeong, H.-Y.; Lee, J.-M.; Cho, J.W.; Park, J.-S. (2013) The Mechanical Properties of Polyurethane Foam Wound Dressing Hybridized with Alginate Hydrogel and Jute Fiber. *Fibers Polym.*, 14, 173–181, doi:10.1007/s12221-013-0173-9.
27. Barrett, S. (2009) Mepilex® Ag: An Antimicrobial, Absorbent Foam Dressing with Safetac® Technology. *Br. J. Nurs.*, 18, S28–S36, doi:10.12968/bjon.2009.18.Sup7.45133.
28. Tran, P.L.; Hamood, A.N.; Souza, A. de; Schultz, G.; Liesenfeld, B.; Mehta, D.; Reid, T.W. (2015) A Study on the Ability of Quaternary Ammonium Groups Attached to a Polyurethane Foam Wound Dressing to Inhibit Bacterial Attachment and Biofilm Formation. *Wound Repair Regen.*, 23, 74–81, doi:https://doi.org/10.1111/wrr.12244.
29. D'Abbondanza, J.A.; Shahrokhi, S. (2020) Burn Infection and Burn Sepsis. *Surg. Infect.*, 22, 58–64, doi:10.1089/sur.2020.102.
30. Catania, P.N.; King, J.C. (1974) Formulation and in Vitro Evaluation of Anti-Infective Dry Foams. *J. Pharm. Sci.*, 63, 1483–1484, doi:10.1002/jps.2600630938.
31. Zilberman, M.; Egozi, D.; Shemesh, M.; Keren, A.; Mazor, E.; Baranes-Zeevi, M.; Goldstein, N.; Berdicevsky, I.; Gilhar, A.; Ullmann, Y. (2015) Hybrid Wound Dressings with Controlled Release of Antibiotics: Structure-Release Profile Effects and in Vivo Study in a Guinea Pig Burn Model. *Acta Biomater.*, 22, 155–163, doi:10.1016/j.actbio.2015.04.029.
32. Griffis, C.D.; Metcalfe, S.; Bowling, F.L.; Boulton, A.J.; Armstrong, D.G. (2009) The Use of Gentamycin-Impregnated Foam in the Management of Diabetic Foot Infections: A Promising Delivery System? *Expert Opin. Drug Deliv.*, 6, 639–642, doi:10.1517/17425240902997919.

33. Sasayama, S.; Hara, T.; Tanaka, T.; Honda, Y.; Baba, S. (2018) Osteogenesis of Multipotent Progenitor Cells Using the Epigallocatechin Gallate-Modified Gelatin Sponge Scaffold in the Rat Congenital Cleft-Jaw Model. *Int. J. Mol. Sci.*, *19*, E3803, doi:10.3390/ijms19123803.
34. Zeng, Y.; Zhou, M.; Chen, L.; Fang, H.; Liu, S.; Zhou, C.; Sun, J.; Wang, Z. (2020) Alendronate Loaded Graphene Oxide Functionalized Collagen Sponge for the Dual Effects of Osteogenesis and Anti-Osteoclastogenesis in Osteoporotic Rats. *Bioact. Mater.*, *5*, 859–870, doi:10.1016/j.bioactmat.2020.06.010.
35. Chvapil, M. (1976) An Intravaginal Contraceptive Diaphragm Made of Collagen Sponge: New Old Principle. *Fertil. Steril.*, *27*, 1387–1397, doi:10.1016/S0015-0282(16)42253-3.
36. Rosenberg, M.J.; Rojanapithayakorn, W.; Feldblum, P.J.; Higgins, J.E. (1987) Effect of the Contraceptive Sponge on Chlamydial Infection, Gonorrhea, and Candidiasis: A Comparative Clinical Trial. *JAMA*, *257*, 2308–2312, doi:10.1001/jama.1987.03390170064029.
37. Ye, Q.; Asherman, J.; Stevenson, M.; Brownson, E.; Katre, N. V (2000) DepoFoam™ Technology: A Vehicle for Controlled Delivery of Protein and Peptide Drugs. *J. Controlled Release*, *64*, 155–166, doi:10.1016/S0168-3659(99)00146-7.
38. Katre, N. V (2001) Lipid Based Multivesicular Carriers for Sustained Delivery of Therapeutic Proteins And Peptides. *BioPharm.*
39. Langston, M. V.; Ramprasad, M.P.; Karali, T.T.; Galluppi, G.R.; Katre, N.V.N. V. (2003) Modulation of the Sustained Delivery of Myelopoietin (Leridistim) Encapsulated in Multivesicular Liposomes (DepoFoam). *J. Controlled Release*, *89*, 87–99, doi:10.1016/S0168-3659(03)00073-7.
40. Angst, M.S.; Drover, D.R. (2006) Pharmacology of Drugs Formulated with DepoFoam: A Sustained Release Drug Delivery System for Parenteral Administration Using Multivesicular Liposome Technology. *Clin. Pharmacokinet.*, *45*, 1153–1176, doi:10.2165/00003088-200645120-00002.
41. European Medicines Agency DepoCyte Summary of Product Characteristics Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product->

- information/depocyte-epar-product-information_en.pdf (accessed on 31 May 2021).
42. DepoDur - FDA Prescribing Information, Side Effects and Uses Available online: <https://www.drugs.com/pro/depodur.html> (accessed on 23 June 2021).
 43. European Medicines Agency Exparel Summary of Product Characteristics Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exparel-liposomal-epar-product-information_en.pdf (accessed on 31 May 2021).
 44. Angst, M.S.; Drover, D.R. (2006) Pharmacology of Drugs Formulated with DepoFoam™. *Clin. Pharmacokinet.*, *45*, 1153–1176, doi:10.2165/00003088-200645120-00002.
 45. Dévay, A.; István, A. *A Gyógyszeres Terápia Biofarmáciai Alapjai*; Medicina Könyvkiadó: Budapest, 2009; ISBN 978-963-226-237-6.
 46. Sawatdee, S.; Atipairin, A.; Yoon, A.S.; Srichana, T. (2016) Enhanced Dissolution of Sildenafil Dry Foam Tablets. *Asian J. Pharm. Sci.*, *11*, 191–192, doi:10.1016/j.ajps.2015.11.042.
 47. Dischinger, A.; Page, S.; Kleinebudde, P. (2015) Fast Dissolving Fillers in Dry Foam Formulation. *Powder Technol.*, *270*, 494–501, doi:10.1016/j.powtec.2014.06.036.
 48. Bhosale, A.R.; Shinde, J.V.; Chavan, R.S. (2020) A Comprehensive Review on Floating Drug Delivery System (FDDS). *J. Drug Deliv. Ther.*, *10*, 174–182, doi:10.22270/jddt.v10i6.4461.
 49. Kandukoori, N.R.; Maimanath, F.; Ravali, K.; Jameel, S.W.; B, D.; Reddy, Y.N. (2018) Studies on Influence of Polypropylene Foam Powder on Gastroretentive Properties of Floating Tablets of Cefditoren Pivoxil. *Res. J. Pharm. Technol.*, *11*, 3923–3926, doi:10.5958/0974-360X.2018.00720.5.
 50. Rajeev, G.; G., D.G. (2009) Preparation and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of Acyclovir. *Curr. Drug Deliv.*, *6*, 437–443.
 51. Yao, H.; Yao, H.; Zhu, J.; Yu, J.; Zhang, L. (2012) Preparation and Evaluation of a Novel Gastric Floating Alginate/Ploxamer Inner-Porous Beads Using Foam Solution. *Int. J. Pharm.*, *422*, 211–219, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.10.054.

52. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Approval Package for SPRITAM 2015.
53. Iftimi, L.-D.; Edinger, M.; Bar-Shalom, D.; Rantanen, J.; Genina, N. (2019) Edible Solid Foams as Porous Substrates for Inkjet-Printable Pharmaceuticals. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 136, 38–47, doi:10.1016/j.ejpb.2019.01.004.
54. Bocz K.; Igricz T.; Kmetty Á.; Tábi T.; Szabó B.; Vadas D.; Kiss L.; Vigh T.; Marosi G. (2016) Funkcionalizált biopolimer habok fejlesztése szuperkritikus széndioxiddal segített extruzióval. *Polimerek*, 2, 46–49.
55. Council of Europe Medicated Foams. *Eur. Pharmacopoeia 10* 2019, 911–912.
56. Kealy, T.; Abram, A.; Hunt, B.; Buchta, R.; Abraham, A.; Hunt, B.; Buchta, R. (2008) The Rheological Properties of Pharmaceutical Foam: Implications for Use. *Int. J. Pharm.*, 355, 67–80, doi:10.1016/j.ijpharm.2007.11.057.
57. Purdon, C.H.; Haigh, J.M.; Surber, C.; Smith, E.W. (2003) Foam Drug Delivery in Dermatology. *Am. J. Drug Deliv.*, 1, 71–75, doi:10.2165/00137696-200301010-00006.
58. Housman, T.S.; Mellen, B.G.; Rapp, S.R.; Fleischer, A.B.; Feldman, S.R. (2002) Patients with Psoriasis Prefer Solution and Foam Vehicles: A Quantitative Assessment of Vehicle Preference. *Cutis*, 70, 327–332.
59. Elewski, B.E.; Abramovits, W.; Kempers, S.; Schlessinger, J.; Rosen, T.; Gupta, A.K.; Abraham, S.; Rowell, R. (2007) A Novel Foam Formulation of Ketoconazole 2% for the Treatment of Seborrheic Dermatitis on Multiple Body Regions. *J. Drugs Dermatol. JDD*, 6, 1001–1008.
60. Long, C.C.; Finlay, A.Y. (1991) The Finger-Tip Unit—a New Practical Measure. *Clin. Exp. Dermatol.*, 16, 444–447, doi:10.1111/j.1365-2230.1991.tb01232.x.
61. Feldman, S.R.; Sangha, N.; Setaluri, V. (2000) Topical Corticosteroid in Foam Vehicle Offers Comparable Coverage Compared with Traditional Vehicles. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 42, 1017–1020, doi:10.1067/mjd.2000.104892.
62. Farkas, D.; Kállai-Szabó, N.; Antal, I. (2019) Foams as Carrier Systems for Pharmaceuticals and Cosmetics. *Acta Pharm. Hung.*, 89, 5–15, doi:10.33892/aph.2019.89.5-15.
63. Lane, M.E. (2013) Skin Penetration Enhancers. *Int. J. Pharm.*, 447, 12–21, doi:10.1016/j.ijpharm.2013.02.040.

64. Percutaneous Absorption Enhancement of an Ionic Molecule by Ethanol–Water Systems in Human Skin | SpringerLink Available online: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1015879925147> (accessed on 7 June 2021).
65. Liu, P.; Kurihara-Bergstrom, T.; Good, W.R. (1991) Cotransport of Estradiol and Ethanol Through Human Skin in Vitro: Understanding the Permeant/Enhancer Flux Relationship. *Pharm. Res.*, 8, 938–944, doi:10.1023/A:1015876117627.
66. Hadgraft, J. (1999) Passive Enhancement Strategies in Topical and Transdermal Drug Delivery. *Int. J. Pharm.*, 184, 1–6, doi:10.1016/S0378-5173(99)00095-2.
67. Ahmed, M.; Dickinson, E. (1990) Effect of Ethanol Content on Foaming of Alcoholic Beverages. *Food Hydrocoll.*, 4, 77–82, doi:10.1016/S0268-005X(09)80330-5.
68. Parsa, M.; Trybala, A.; Malik, D.J.; Starov, V. (2019) Foam in Pharmaceutical and Medical Applications. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 44, 153–167, doi:10.1016/j.cocis.2019.10.007.
69. EVOCLIN Foam - Highlights of Prescribing Information.
70. Bettamousse Cutaneous Foam - Patient Information Leaflet Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9170/pil> (accessed on 7 June 2021).
71. Tamarkin, D. (2013) Foam : A Unique Delivery Vehicle for Topically Applied Formulations., 9, 233–237.
72. Tamarkin, D.; Friedman, D.; Shemer, A. (2006) Emollient Foam in Topical Drug Delivery. *Expert Opin. Drug Deliv. Expert Opin Drug Deliv*, 36, doi:10.1517/17425247.3.6.799.
73. Lodén, M. (2003) Role of Topical Emollients and Moisturizers in the Treatment of Dry Skin Barrier Disorders. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 4, 771–788, doi:10.2165/00128071-200304110-00005.
74. Griffin, W.C. (1949) Classification of Surface-Active Agents by “HLB.” *J Soc Cosmetic Chemists*, 1, 311–326.
75. Griffin, W.C. (1955) Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants. *Am Perfumer Essent Oil Rev*, 65, 26–29.

76. Frangos, J.E.; Kimball, A.B. (2008) Clobetasol Propionate Emollient Formulation Foam in the Treatment of Corticosteroid-Responsive Dermatoses. *Expert Opin. Pharmacother.*, 9, 2001–2007, doi:10.1517/14656566.9.11.2001.
77. Excipients for Pharmaceutical Foams Available online: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals-content/pharmaceutical-foams> (accessed on 21 June 2021).
78. Tamarkin, D. Foamable Vehicle and Pharmaceutical Compositions Comprising Aprotic Polar Solvent and Uses Thereof 2010.
79. Wilson, A.J. *Foams: Physics, Chemistry and Structure*; Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg, 1989;
80. Langevin, D. (2000) Influence of Interfacial Rheology on Foam and Emulsion Properties. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 88, 209–222, doi:10.1016/S0001-8686(00)00045-2.
81. Pugh, R.J. (1996) Foaming, Foam Films, Antifoaming and Defoaming. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 64, 67–142, doi:10.1016/0001-8686(95)00280-4.
82. Drenckhan, W.; Saint-Jalmes, A. (2015) The Science of Foaming. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 222, 228–259, doi:10.1016/j.cis.2015.04.001.
83. Halling, P.J. (1981) Protein-Stabilized Foams and Emulsions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 15, 155–203, doi:10.1080/10408398109527315.
84. Wijnen, M.E. Instant Foam Physics : Formation and Stability of Aerosol Whipped Cream. phd, Wageningen University & Research: Hollandia, 1997, p. .
85. Phillips, L.G.; Haque, Z.; Kinsella, J.E. (1987) A Method for the Measurement of Foam Formation and Stability. *J. Food Sci.*, 52, 1074–1077, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1987.tb14279.x>.
86. Arzhavitina, A.; Steckel, H. (2010) Foams for Pharmaceutical and Cosmetic Application. *Int. J. Pharm.*, 394, 1–17, doi:10.1016/j.ijpharm.2010.04.028.
87. Banks, S. Liquid Dispenser for Dispensing Foam 2000.
88. Hagleitner, H.G. Soap Foam Dispenser. US Patent 5,906,299. 1999.
89. Yates, J.M.; Willis, D.M. Foam Soap Generator and Pump. US Patent US 7,543,722 B2. 2009.
90. CHOI, J.S.; Choi, K.H.; Kim, K.N. Cosmetic Composition Container Comprising Foam. US Patent US 9,585,456 B2. 2017.

91. Koyama, M. Apparatus for Foaming Liquid Cosmetic Substances. US Patent 4,030,665. 1977.
92. Tada, T. Foam Dispenser. US Patent 4,350,298. 1982.
93. Tu, X. Foam Pump. US Patent US 9,109,415 B2. 2012.
94. FILY, S. Foam Pump Dispenser. US Design Patent US D816,498 S. 2018.
95. US Patent for Dispensing Unit Patent (Patent # 7,588,170 Issued September 15, 2009) - Justia Patents Search Available online: <https://patents.justia.com/patent/7588170> (accessed on 10 August 2021).
96. Shinde, N.G.; Aloorkar, N.H.; Bangar, B.N.; Deshmukh, S.M.; Shirke, M.V.; Kale, B.B. Pharmaceutical Foam Drug Delivery System: General Considerations. *3*, 7.
97. Langevin, D. (2017) Aqueous Foams and Foam Films Stabilised by Surfactants. Gravity-Free Studies. *Comptes Rendus Mécanique*, *345*, 47–55, doi:10.1016/j.crme.2016.10.009.
98. Hórvölgyi, Z. Asszociációs Kolloidok, Micellák. In *A nanotechnológia kolloidkémiai alapjai*; Typotex Kiadó: Budapest, 2011; pp. 109–116.
99. Tsai, W.-T. (2005) An Overview of Environmental Hazards and Exposure Risk of Hydrofluorocarbons (HFCs). *Chemosphere*, *61*, 1539–1547, doi:10.1016/j.chemosphere.2005.03.084.
100. Weaire, D.; Phelan, R. (1996) The Physics of Foam. *J. Phys. Condens. Matter*, *8*, 9519–9524, doi:10.1088/0953-8984/8/47/055.
101. Weaire, D.; Hutzler, S. *The Physics of Foams*; Oxford University Press: Oxford, 1999;
102. Durian, D.J.; Raghavan, S.R. (2010) Making a Frothy Shampoo or Beer. *Phys. Today*, *63*, 62–63, doi:10.1063/1.3431341.
103. Kaptay, G. Határfelületek Energiaviszonyai És Alapvető Jelenségei. In *Műszaki felülettudomány és orvosbiológiai alkalmazásai*; Bertóti, I., Marosi, G., Tóth, A., Eds.; B+V Lap- és Könyvkiadó Kft: Budapest, 2003; pp. 22–46.
104. Scheludko, A. (1967) Thin Liquid Films. *Adv. Colloid Interface Sci.*, *450*, 391–464, doi:10.1016/0001-8686(67)85001-2.
105. Kruglyakov, P.M.; Karakashev, S.I.; Nguyen, A.V.; Vilкова, N.G. (2008) Foam Drainage. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, *13*, 163–170, doi:10.1016/j.cocis.2007.11.003.

106. Saint-Jalmes, A. (2006) Physical Chemistry in Foam Drainage and Coarsening. *Soft Matter*, 2, 836–849, doi:10.1039/B606780H.
107. Maestro, A.; Drenckhan, W.; Rio, E.; Höhler, R. (2013) Liquid Dispersions under Gravity: Volume Fraction Profile and Osmotic Pressure. *Soft Matter*, 9, 2531–2540, doi:10.1039/C2SM27668B.
108. Denkov, N.D. (2004) Mechanisms of Foam Destruction by Oil-Based Antifoams. *Langmuir*, 20, 9463–9505, doi:10.1021/la049676o.
109. Garrett, P.R. (2015) Defoaming: Antifoams and Mechanical Methods. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 20, 81–91, doi:10.1016/j.cocis.2015.03.007.
110. Farkas, D.; Madarász, L.; Nagy, Z.K.; Antal, I.; Kállai-Szabó, N. (2021) Image Analysis: A Versatile Tool in the Manufacturing and Quality Control of Pharmaceutical Dosage Forms. *Pharmaceutics*, 13, 685, doi:10.3390/pharmaceutics13050685.
111. Farkas, D.; Kállai-Szabó, N.; Sárádi-Kesztyűs, Á.; Lengyel, M.; Magramane, S.; Kiss, É.; Antal, I. (2020) Investigation of Propellant-Free Aqueous Foams as Pharmaceutical Carrier Systems. *Pharm. Dev. Technol.*, 0, 1–9, doi:10.1080/10837450.2020.1863426.
112. Fains, A.; Bertrand, D.; Baniel, A.; Popineau, Y. (1997) Stability and Texture of Protein Foams: A Study by Video Image Analysis. *Food Hydrocoll.*, 11, 63–69, doi:10.1016/S0268-005X(97)80012-4.
113. Guillerme, C.; Loisel, W.; Bertrand, D.; Popineau, Y. (1993) Study of Foam Stability by Video Image Analysis: Relationship with the Quantity of Liquid in the Foams. *J. Texture Stud.*, 24, 287–302, doi:10.1111/j.1745-4603.1993.tb01285.x.
114. Dynamic Foam Analyzer-DFA100 Available online: <http://www.kruss-scientific.com/en/products-services/products/dfa100> (accessed on 20 January 2021).
115. Kraemer, E.O.; Dexter, S.T. (2002) The Light-Scattering Capacity (Tyndall Effect) and Colloidal Behavior of Gelatine Sols and Gels. *J. Phys. Chem.*, doi:10.1021/j150275a014.
116. Zhao, Y.; Jones, S.A.; Brown, M.B. (2010) Dynamic Foams in Topical Drug Delivery What Are Topical Foams? *J. Pharm. Pharmacol.*, 62, 678–684, doi:10.1211/jpp/62.06.0003.

117. Zingerman, J.P.; Mehta, S.C.; Salter, J.M.; Radebaugh, G.W. (1992) Validation of a Computerized Image Analysis System for Particle Size Determination Pharmaceutical Applications. *Int. J. Pharm.*, 88, 303–312, doi:10.1016/0378-5173(92)90328-Y.
118. Sandler, N.; Wilson, D. (2010) Prediction of Granule Packing and Flow Behavior Based on Particle Size and Shape Analysis. *J. Pharm. Sci.*, 99, 958–968, doi:10.1002/jps.21884.
119. Abdalla, A.; Mäder, K. (2007) Preparation and Characterization of a Self-Emulsifying Pellet Formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 66, 220–226, doi:10.1016/j.ejpb.2006.11.015.
120. He, H.; Wang, Y.; Farkas, B.; Nagy, Z.K.; Molnar, K. (2020) Analysis and Prediction of the Diameter and Orientation of AC Electrospun Nanofibers by Response Surface Methodology. *Mater. Des.*, 194, 108902, doi:10.1016/j.matdes.2020.108902.
121. Csobán, Z.; Kállai-Szabó, B.; Kállai-Szabó, N.; Sebe, I.; Gordon, P.; Antal, I. (2015) Improvement of Mechanical Properties of Pellet Containing Tablets by Thermal Treatment. *Int. J. Pharm.*, 496, 489–496, doi:10.1016/j.ijpharm.2015.10.040.
122. Chirico, S.; Dalmoro, A.; Lamberti, G.; Russo, G.; Titomanlio, G. (2007) Analysis and Modeling of Swelling and Erosion Behavior for Pure HPMC Tablet. *J. Controlled Release*, 122, 181–188, doi:10.1016/j.jconrel.2007.07.001.
123. Berardi, A.; Bisharat, L.; Blaibleh, A.; Pavoni, L.; Cespi, M. (2018) A Simple and Inexpensive Image Analysis Technique to Study the Effect of Disintegrants Concentration and Diluents Type on Disintegration. *J. Pharm. Sci.*, 107, 2643–2652, doi:10.1016/j.xphs.2018.06.008.
124. Redfearn, A.; Scarpa, M.; Orlu, M.; Hanson, B. (2019) In Vitro Oral Cavity Model for Screening the Disintegration Behavior of Orodispersible Films: A Bespoke Design. *J. Pharm. Sci.*, 108, 1831–1836, doi:10.1016/j.xphs.2018.12.025.
125. Kumari, M.H.; Samantha, K.; Balaji, A.; Shankar, U. (2013) Recent Novel Advancements in Pellet Formulation: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 4, 3803–3822.

126. Avalle, P.; Pollitt, M.J.; Bradley, K.; Cooper, B.; Pearce, G.; Djemai, A.; Fitzpatrick, S. (2014) Development of Process Analytical Technology (PAT) Methods for Controlled Release Pellet Coating. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 87, 244–251, doi:10.1016/j.ejpb.2014.01.008.
127. Oman Kadunc, N.; Šibanc, R.; Dreu, R.; Likar, B.; Tomažević, D. (2014) In-Line Monitoring of Pellet Coating Thickness Growth by Means of Visual Imaging. *Int. J. Pharm.*, 470, 8–14, doi:10.1016/j.ijpharm.2014.04.066.
128. Dong, Y.; Qu, H.; Pavurala, N.; Wang, J.; Sekar, V.; Martinez, M.N.; Fahmy, R.; Ashraf, M.; Cruz, C.N.; Xu, X. (2018) Formulation Characteristics and in Vitro Release Testing of Cyclosporine Ophthalmic Ointments. *Int. J. Pharm.*, 544, 254–264, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.042.
129. Realdon, N.; Perin, F.; Morpurgo, M.; Ragazzi, E. (2002) Influence of Processing Conditions in the Manufacture of O/W Creams: I. Effect on Dispersion Grade and Rheological Characteristics. *Il Farm.*, 57, 341–347, doi:10.1016/S0014-827X(02)01213-2.
130. Realdon, N.; Ragazzi, E.; Morpurgo, M.; Ragazzi, E. (2002) Influence of Processing Conditions in the Manufacture of O/W Creams: II. Effect on Drug Availability. *Il Farm.*, 57, 349–353, doi:10.1016/S0014-827X(02)01214-4.
131. Sutton, M.J.; Osborne, D.W.; Dahl, K.; Bax, V.; Schick, G.A. (2018) Characterization of a Liquid Crystal Stabilized Pharmaceutical Oil-in-Water Emulsion Optimized for Skin Delivery. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.*, 08, 207, doi:10.4236/jcdsa.2018.84022.
132. Saleem, M.A.; Taher, M.; Sanaulah, S.; Najmuddin, M.; Ali, J.; Humaira, S.; Roshan, S. (2008) Formulation and Evaluation of Tramadol Hydrochloride Rectal Suppositories. *Indian J. Pharm. Sci.*, 70, 640–644, doi:10.4103/0250-474X.45405.
133. Patil, B.S.; Mahajan, H.S.; Surana, S.J. (2016) Preparation and Evaluation of Flutamide Mucoadhesive Microparticles Loaded Poloxamer Suppositories. *J. Pharm. Investig.*, 46, 139–146, doi:10.1007/s40005-015-0217-9.
134. Berasarte, I.; Bordagaray, A.; Garcia-Arrona, R.; Ostra, M.; Vidal, M. (2021) PH Measurement and Phosphate Determination in Pharmaceutical Eye Drops for Eye Diseases by Digital Image Analysis. *Microchem. J.*, 162, 105854, doi:10.1016/j.microc.2020.105854.

135. Unnikrishnan, S.; Donovan, J.; Macpherson, R.; Tormey, D. (2020) Machine Learning for Automated Quality Evaluation in Pharmaceutical Manufacturing of Emulsions. *J. Pharm. Innov.*, *15*, 392–403, doi:10.1007/s12247-019-09390-8.
136. Prestidge, C.A.; Simovic, S. (2006) Nanoparticle Encapsulation of Emulsion Droplets. *Int. J. Pharm.*, *324*, 92–100, doi:10.1016/j.ijpharm.2006.06.044.
137. Simovic, S.; Prestidge, C.A. (2004) Nanoparticles of Varying Hydrophobicity at the Emulsion Droplet–Water Interface: Adsorption and Coalescence Stability. *Langmuir*, *20*, 8357–8365, doi:10.1021/la0491807.
138. Arias, J.L.; Gómez-Gallo, A.; Delgado, Á.V.; Gallardo, V. (2009) Study of the Stability of Kollidon® SR Suspensions for Pharmaceutical Applications. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, *338*, 107–113, doi:10.1016/j.colsurfa.2009.01.001.
139. Hallworth, G.W.; Hamilton, R.R. (1976) Size Analysis of Metered Suspension Pressurized Aerosols with the Quantimet 720†. *J. Pharm. Pharmacol.*, *28*, 890–897, doi:10.1111/j.2042-7158.1976.tb04087.x.
140. Council of Europe Coffeinum. *Eur. Pharmacopoeia 10* 2019, 2032–2033.
141. Smith, B.D.; Tola, K. Caffeine: Effects on Psychological Functioning and Performance. In *Caffeine*; Spiller, G.A., Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, USA, 1998.
142. European Medicines Agency Peyona Summary of Product Characteristics Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/peyona-epar-product-information_en.pdf (accessed on 15 July 2021).
143. Tabletta Coffeini Alkalmazási Előírás.
144. Sawynok, J. (2011) Caffeine and Pain. *PAIN*, *152*, 726–729, doi:10.1016/j.pain.2010.10.011.
145. Völker, J.M.; Koch, N.; Becker, M.; Klenk, (2020)A. Caffeine and Its Pharmacological Benefits in the Management of Androgenetic Alopecia: A Review. *Skin Pharmacol. Physiol.*, *33*, 153–169, doi:10.1159/000508228.
146. Teaima, M.H.; Abdelhalim, S.A.; El-Nabarawi, M.A.; Attia, D.A.; Helal, D.A. (2018) Non-Ionic Surfactant Based Vesicular Drug Delivery System for Topical Delivery of Caffeine for Treatment of Cellulite: Design, Formulation, Characterization, Histological Anti-Cellulite Activity, and Pharmacokinetic

- Evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 44, 158–171, doi:10.1080/03639045.2017.1386206.
147. Labrasol® Available online: <https://www.gattefosse.com/pharmaceuticals-products/labrasol> (accessed on 6 July 2021).
 148. Behn, S. Sodium Lauryl Sulfate. In *Handbook of Pharmaceutical Excipients*; Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen, S.C., Eds.; Pharmaceutical Press: London, 2006; pp. 687–689.
 149. Lee, C.H.; Maibach, H.I. Sodium Lauryl Sulfate. In *Irritant Dermatitis*; Chew, A.-L., Maibach, H.I., Eds.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Berlin Heidelberg, 2006; pp. 257–267.
 150. Williams, R.J.; Phillips, J.N.; Mysels, K.J. (1955) The Critical Micelle Concentration of Sodium Lauryl Sulphate at 25° C. *Trans Faraday Soc*, 51, 728–737, doi:10.1039/TF9555100728.
 151. TRIMB Healthcare Fast relief for your skin Available online: <https://poxclin.com/> (accessed on 16 July 2021).
 152. SPLAT Express Oral Care Foam Available online: <https://www.splatoralcare.uk/products/express-oral-care-foam> (accessed on 16 July 2021).
 153. Ebnesajjad, S.; Landrock, A.H. Chapter 2 - Surface Tension and Its Measurement. In *Adhesives Technology Handbook (Third Edition)*; Ebnesajjad, S., Landrock, A.H., Eds.; William Andrew Publishing: Boston, 2015; pp. 19–34 ISBN 978-0-323-35595-7.
 154. Adamson, A.W.; Gast, A.P. *Physical Chemistry of Surfaces*; 6th ed.; A.Wiley-Interscience Publication, 1997; ISBN 0-471-14873-3.
 155. Han, J.; Wang, J. (2010) Caffeine Crystallization Induction Time Measurements Using Laser Scattering Technique and Correlation to Surface Tension in Water and Ethanol. *Chin. J. Chem. Eng.*, 18, 767–769, doi:10.1016/S1004-9541(09)60127-0.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. 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

10.2. Az értekezés témaköréhez kapcsolódó előadások

1. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Madarász Lajos, Nagy Zsombor Kristóf, Antal István. The significance of image analysis in the pharmaceutical industry. *PhD Tudományos napok 2021*, Budapest (Magyarország)
2. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. Prospect of image analysis in the evaluation of propellant-free foam characteristics. *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus*, 2020, online
3. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. Hajtógáz mentes gyógyszeres habok formulálása és vizsgálata. *Gyógyszertechnológiai és Ipari Gyógyszerészeti Konferencia 2019*, Siófok (Magyarország)
4. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István Improvement and assessment of propellant-free foam formulations. *PhD Tudományos napok 2019*, Budapest (Magyarország)

5. **Farkas Dóra**, Kállai-Szabó Nikolett, Jakab Géza, Antal István. Development and evaluation of propellant-free pharmaceutical foam formulation. *17th International Conference and Exhibition on Pharmaceutics & Novel Drug Delivery Systems" (Pharmaceutica 2019)*, Edinburgh (Skócia)
6. **Farkas Dóra**, Lengyel Miléna, Balogh Emese, Kállai-Szabó Nikolett, Antal István. Formulation development and image analysis of propellant-free foams. 3rd International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Biological and Non – Biological Complex Drugs: A to Z in Bioequivalence (3rd SRACD), 2018, Budapest (Magyarország)
7. **Farkas Dóra**, Balogh Emese, Lengyel Miléna, Antal István. Application of image analysis in the development and optimization of pharmaceutical foams. *12th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs (CESPT 2018)*, Szeged (Magyarország)

10.3. 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 hatóanyagbevétel biofarmáciai és formulálási szempontjai. *Acta Pharm Hung*, 88:4: 227-235.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton is köszönetemet szeretném kifejezni mindazoknak, akik munkám során mellettem voltak, kutatásomat támogatták, és akik hozzájárultak tudományos cikkeim, illetve doktori értekezésem elkészítéséhez.

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, Prof. Antal Istvánnak a téma felvetéséért, tanácsaiért és irányításáért, valamint hogy doktori kutatásomat a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézetében végezhettem.

Végtelen hálával és hatalmas köszönettel tartozom Dr. Kállai-Szabó Nikolettnek, a rengeteg támogató segítségért, beszélgetésért, nőgatásért és biztatásért mind szakmai, mind az élet más területein.

Továbbá szeretnék köszönetet mondani a Semmelweis Egyetem Gyógyszerészeti Intézet minden jelenlegi és korábbi munkatársának, akivel együtt dolgozhattam, különösen Sárádi-Kesztyűs Ágnesnek, Dr. Hajdú Máriának, Dr. Szalkai Petrának, Dr. Lengyel Milénának, Dr. Virág Dávidnak, Bánki-Horváthné Jakab Katalinnak és Soros Ilonának, hogy mindig számíthattam rájuk. I am grateful for Sabrina Magramane for all the help, thorough language editing and positivity.

Köszönöm Dr. Niczinger Noémi Annának, hogy bevezetett a tudományos kutatás világába és tudta nélkül elindított a tudományos pályán.

Végül szeretnék hálás köszönetet mondani a családomnak és Ádámnak, akik mindig mellettem álltak, szeretettel és figyelemmel kísérték, és akikre minden körülmények között számíthattam. Nélkülük nem tudtam volna mindezt véghezvinni.