B4466

Ph.D. értekezés tézisei

V/O/V ÖSSZETETT EMULZIÓ SZERKEZETÉNEK VIZSGÁLATA

Kovács Anita

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 13.

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai Intézet

Szeged
2007

BEVEZETÉS

A fogyasztói szokások változása miatt egyre nagyobb jelentősége van az emulziós rendszereknek mind a kozmetikai ipar, mind a gyógyszeripar területén. Napjainkban két alapvető vásárlói igény nyilvánul meg: 1) az adagolási gyakoriság lecsökkentése (elhúzódó illetve szabályozott hatóanyag felszabadulás biztosítása); 2) minél több hatást egy készítményben egyesítő („multifunkciós”) termékek alkalmazása.

Az összetett emulziók megfelelnek ezeknek a modern fogyasztói kihívásoknak, és az összetétel változtatásával a felhasználó igényei tetszés szerint kielégíthetők. Jelentőségük elválasztási tulajdonságuknak és ellenőrzött hatóanyag leadásuknak köszönhető, hiszen olyan hatóanyagok válhattak és válhatnak terápiás eszközzé, amelyek összetételekbe (termékbe) építése instabilitásuk, rövid biológiai felezési idejük vagy mellékhatásuk következtében eddig nem volt megoldott.

A kozmetikai termékek gyártásával kapcsolatos jogi szabályok változása, a készítmények minőségével kapcsolatos elvárások folyamatos növekedése, az egyre modernebb vizsgálómódszerek elterjedése szintén napjaink kihívásainak számítanak. Mivel kevés olyan módszer van ezen készítmények minősítésére, ami az előbb említett szakmai elvárásoknak eleget tesz, ezért szükséges a már meglévő, valamint az újabb és újabb szerkezetvizsgáló módszerek tanulmányozása.

Az összetett emulziók érzékeny rendszerek, ezért nagyon fontos folyamatos vizsgálatuk és ellenőrzésük. Ehhez szükséges a meglévő szerkezetvizsgáló módszerek összetett rendszerekre történő alkalmasságának tanulmányozása, kiválasztása és a megfelelő módszer összetett emulziók vizsgálatára történő adaptálása és kidolgozása.

Az összetett emulziók ipari szinten történő nagyobb mértékű alkalmazását gátolja, hogy ezeknek a rendszerek a hosszan tartó stabilitása nem megoldott. Ahhoz, hogy az összetett rendszereket nagy mennyiségben tudjuk előállítani, szükség van olyan megfelelő vizsgálati módszerek kiválasztására, melyek gyorsan, egyszerűen elvégezhetők, könnyen kiértékelhetők és az eredményeik alapján stabil összetett emulziót tudunk létrehozni.

CÉLKITŰZÉS

Kutatási munkám céljául tűztem ki olyan szerkezetvizsgáló módszerek keresését és kidolgozását összetett emulziók tanulmányozására, amelyekkel a klasszikus emulzióvizsgálati

módszerek kiegészíthetők, az összefüggések a szerkezet és az azt befolyásoló különböző tényezők között meghatározhatók, pontosíthatók.

Ezen módszerek segítségével az összetétel, az alkalmazandó eszközök, műszerek és a gyártástechnológia tervezhetővé válik, ami alapvető fontosságú a gyógyszer-és a kozmetikai ipar területén.

Kozmetikai iparban dolgozó kutató-fejlesztőként alkalmazni szeretném a kiválasztott szerkezetvizsgáló módszereket az alábbi területeken:

- megfelelő termékösszetétel és gyártástechnológia kiválasztásához
- gyártásközi ellenőrzések folyamán,
- tárolás során elvégzendő ellenőrzések részeként,
- összetett jelleg igazolása (szabadalmi igénypontok)

Céljaim elérésének érdekében a következő vizsgálatokat végeztem el:

1. V/o/v összetett emulziók előállítása különböző módszerekkel:

- különböző gyártástechnológiával
- az összetételek - különböző paraméterekkel történő - megváltoztatásával

2. Szerkezetvizsgáló módszerek alkalmazása az összetett jelleg igazolására és a fontos, jellemző tulajdonságok kvalitatív és kvantitatív jellemzésére:

- mikroszkópos szerkezet vizsgálat és cseppméret analízis
  - különböző polaritású olajok alkalmazása során
  - hatóanyag nélküli és hatóanyag tartalmú emulzió esetén készítéskor
- DSC módszer

  Termoanalitikai módszerrel vizsgáltam a v/o/v emulzió mikroszerkezetét; az összetétel változtatásának befolyásoló hatását (olajpolaritás), a gyártástechnológia hatását, valamint a különböző típusú (belső, külső) vizes fázis arányait.
  - hatóanyag nélküli emulziók esetén készítéskor
  - hatóanyag tartalmú emulzió esetén tárolás során
- reológiai vizsgálatok
  - hatóanyag nélküli emulziók esetén készítéskor
  - hatóanyag tartalmú emulzió esetén tárolás során

3. Hatóanyag kioldódást tanulmányoztam in vitro körülmények között

- egyszerű v/o emulzióból
- összetett v/o/v emulzióból

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Anyagok

Különböző polaritású olajos fázist tartalmazó rendszereket tanulmányoztam. Az olajok polaritását polaritási index (az olaj és a víz között mért határfelületi feszültség) megadásával jellemeztem. Minden összetétel olajos fázisa hasonló polaritású olajpárokat tartalmazott. Alkalmaztam ásványi olaj származékokat: paraffinolaj (Gustav Hess GmbH, Ph.Eur.4th), izohexadekán /2,2,4,4,6,6,8- heptamethylnonane/ (Uniqema, Uniqema minőség), növényi olaj származékokat: avokádó olaj (Symrise, Kozmetikai minőség), kukoricacsíra olaj (Naturol, Kozmetikai minőség) és észtereket: izopropil-mirisztát (Oleon NV, Ph.Eur.4th), oktil-sztearát (Cognis, Ph.Eur.4th).

Az emulzió készítésekor a következő emulgátorokat használtam: polioxietilén (2) sztearil éter /Steareth-2/ (Uniqema, Uniqema minőség), polioxietilén (21) sztearil éter /Steareth-21/ (Uniqema, Uniqema minőség), polioxietilén (30) dipolihidroxi-sztearát /PEG-30 Dipolyhydroxystearate/ (Uniqema, Uniqema minőség), polietilén oxid és polipropilén oxid blokk kopolimer /Poloxamer 407/ (Uniqema, Uniqema minőség).

A külső vizes fázisba a következő viszkozitás növelő anyagokat alkalmaztam a rendszer stabilizálásának érdekében: nátrium-alginát (ISP Alginates Ltd., Kozmetikai minőség), karboxi-vinil-polimer (BF. Goodrich, Ph.Eur.4th).

Hat különböző összetételt készítettem a kísérlet során. Modell anyagként - ureát (Honeywell Co. Belgium, Ph.Eur.4th) használtam a kiválasztott összetett emulzió belső vizes fázisában, azért hogy tanulmányozzam a modell anyag hatására fellépő ozmózisnyomás változást, valamint modell aktív anyagként – ketamin-hidrokloridot (Calypsol, Richter Ph.Eur.4th) használtam ugyanazon összetett rendszer vizes fázisaiban.

Módszerek

Emulziók előállítása

Az összetett v/o/v emulzió elkészítése 1 lépéses („one step”) és 2 lépéses („two step”) technológiával történt.

<u>1 lépéses technológia</u>: Az eljárás során az olajos fázist -amely tartalmazta a felületaktív anyagokat- és a vizes fázist külön-külön melegítettem 75°C-ra, majd az olajos fázist öntöttem a vizes fázishoz. Ezután az emulziót 5 percig homogenizáltam, majd további mérsékelt keverés közben hűtöttem 25°C-ra. Így egy $v_1/o/v_1$ összetett emulziót kaptam. Előállítás során alkalmazott fordulatszámok (percenkénti rotáció) a következők: 1000, 4000, 8000, 13500.

2 lépéses technológia: első lépésként elkészítettem az egyszerű v_1/o emulziót úgy, hogy mindkét fázist külön-külön melegítettem 75°C-ra, majd a v_1 vizes fázist öntöttem az alacsony HLB értékű felületaktív anyagot tartalmazó olajos fázisba. Előállítás során alkalmazott fordulatszámok (percenkénti rotáció) a következők: 1000, 4000, 8000, 13500.

A második lépésként a kapott v_1/o emulziót emulgeáltam a magas HLB értékű felületaktív anyagot tartalmazó v_2 vizes fázisba. Így egy v_1/o/v_2 összetett emulziót kaptam.

Mikroszkópos analízis

A mikroszkópos megfigyelésekhez LEICA Image Analysis System számítógéppel vezérelt képanalizáló berendezést használtam, amely fénymikroszkóppal volt összekötve. A mikroszkópos mérések során megállapítható az összetett emulzió típusa, az összetett cseppek mérete és eloszlása. Az alkalmazott nagyítás 100x-os volt. Meghatároztam az olajcseppek és a belső vízcseppek átlagos cseppátmérőjét. Megszámoltam az egy adott képmezőben levő egyszerű és összetett cseppek számát és ez alapján megállapítottam az emulzió összetett jellegét százalékosan. Az emulzió homogenitását a cseppátmérők segítségével jellemeztem.

Termoanalitikai mérések

A méréseket Mettler Toledo DSC821^e berendezéssel, hígítás nélkül hajtottam végre. A mintákat (10±1mg) alumínium tégelybe mértem be, melyeket préseléssel azonnal légmentesen zártam. Referenciaként üres tégelyt használtam. A mérések során a mintákat először hűtöttem +25°C-tól -60°C-ig, majd egyenletesen visszafűtöttem +25°C-ig, mindkét esetben a fűtési sebesség +5°C/perc volt. A mérések nitrogén atmoszférában történtek. A hőáram mennyiségét mértem a hőmérséklet függvényében. A készülékkel a hűtés vagy fűtés hatására a vizsgált anyagban végbement energiaváltozás jól követhető és termikus görbén rögzíthető. A termikus görbén jelentkező csúcs területe a teljes entalpiaváltozást adja meg. A DSC csúcs alatti terület kiértékelésére STAR^e Softwaret használtam.

Reológiai vizsgálatok

A reológiai vizsgálatokat RheoStress 1 HAAKE reométerrel végeztem. A mérések 25°C±0,1°C on történtek. A mérés során felvettem a minták folyás-és viszkozitás görbéit. A nyírási sebességgradienst 0-tól 100 1/s-ig (felszálló ág), majd 100-tól 0 1/s-ig (leszálló ág) változtattam. A nyírás időtartama 60 s volt. A kiértékelés során a Casson matematikai modellt alkalmaztam.

A relatív viszkozitás adatokat a mért viszkozitás értékekből számoltam a külső vizes fázis viszkozitásának (14mPas) felhasználásával, melyet Brookfield viszkoziméterrel mértem (2 orsó, 50 1/s, 25°C; víz+felületaktív anyag (Poloxamer 407).

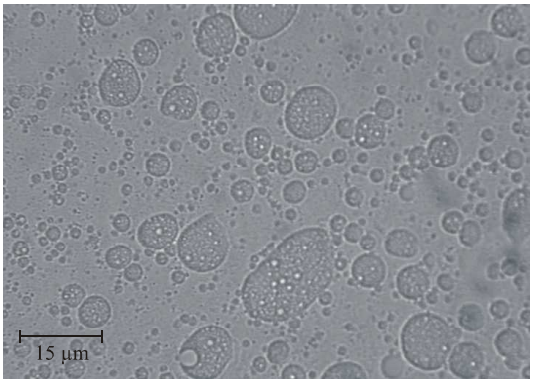
In vitro hatóanyagfelszabadulás vizsgálata

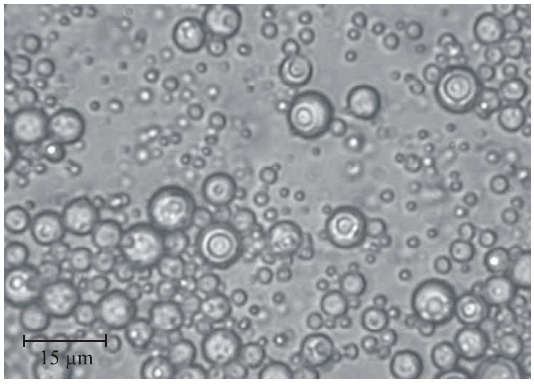
Az in vitro hatóanyagfelszabadulás vizsgálatokat Franz vertikális diffúziós cella (Hanson Microette System, Hanson Research Corporation) segítségével végeztem. 0,3 g mintát helyeztem a cellulóz acetát membránra (Porafil, Macherenerey-Nagel, Germany), melynek diffúziós felülete 1,767 cm^2 és pórusátmérője 0,45 μm. A kísérletet 25±0.5 °C-on végeztem és akceptor fázisként foszfát puffert alkalmaztam. A mérést 5 órán keresztül végeztem. A ketamin-hidroklorid mennyiségi meghatározása spektrofotometriásan (Unicam Helios α UV-vis Spectrophotometer, England) 269 nm hullámhosszon történt.

EREDMÉNYEK

Mikroszkópos képanalízis:

A mikroszkópos felvételek segítségével láthatjuk, hogy hogyan függ az összetett rendszerek típusa és a cseppek mérete az előállítási technológiától. A mikroszkópos felvételeken 2 típusa látható az összetett emulziónak: az 1 lépéses technológiával készült emulziók esetén az olajcseppekben több apró belső vízcsepp található (B típus), míg a 2 lépéses technológiával készült emulzióknál csak egy belső vízcsepp látható (A típus). Az 1 lépéses emulzióknál az olajcseppek átlagos átmérője 5-20μm között van; míg a belső vízcseppek átmérője 0,5-2,0μm között változik. A 2 lépéses emulzióknál az olajcseppek átlagos átmérője 5-8μm között van, míg a belső vízcsepp átmérője 0,8-2,5μm között változik. Az 1. ábrán a különböző technológiával készült emulziók mikroszkópos felvételei láthatóak.





1 .a) *1.b)*

1. ábra: 1 lépéses technológiával 1. a) és 2 lépéses technológiával 1.b) előállított v/o/v emulziók fénymikroszkóppal készült felvételei

Részecskeméret analízis:

A cseppméretanalízis adatai alapján megállapítottam, hogy az 1 lépéses emulziókban az olajcseppek átlagos átmérője nagyobb, mint a 2 lépéses technológia esetén. Azonban a mérési adatok egyedül –mikroszkópos felvételek nélkül– nem mutatják a cseppek szerkezetének különbségét.

A mérési eredmények alapján nem látható különbség a különböző polaritású olajokkal készült rendszerek és a cseppszerkezet között. Azonban a mikroszkópos vizsgálat során megállapítható volt, hogy a paraffinolaj és izohexadekán olajpárt tartalmazó összetételek esetén az összetett cseppek száma jelentősen alacsonyabb, mint a másik két olajpárt tartalmazó emulzióknál, ezért a továbbiakban ezeket a rendszereket DSC módszerrel nem vizsgáltam.

A bezárt aktív anyagok hatása az összetett emulzió szerkezetére

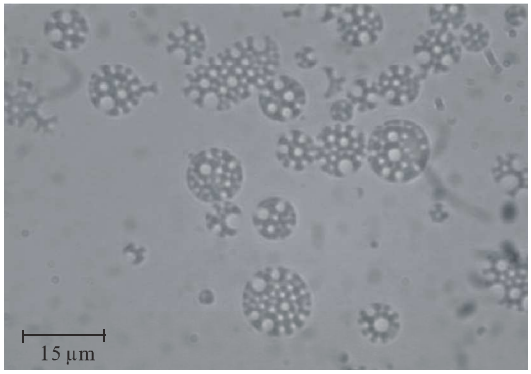
A)Urea

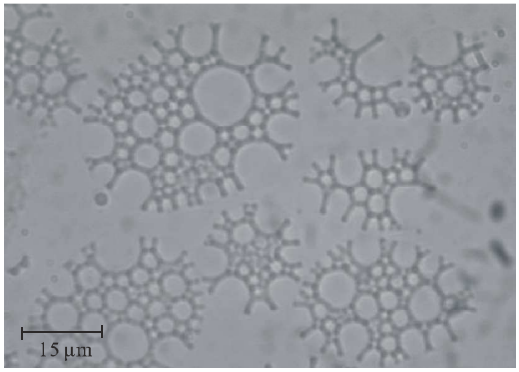
2 lépéses technológiával (1000 rpm), avokádó - és kukoricacsíra olaj tartalmú olajos fázissal készített urea tartalmú összetett emulziót vizsgáltam fél éves szobahőmérsékleten történő tárolása során. Ureát (8m/m%) csak a belső vizes fázis tartalmaz. Jól megfigyelhető, hogy az urea hatására a már bemutatott 2 lépéses technológiával készített emulziók összetett cseppjeinek cseppszerkezete megváltozott, az egy nagyobb belső vízcsepp helyett több apró belső vízcsepp figyelhető meg készítéskor. Továbbá megfigyelhető, hogy tárolás során ezek a belső vízcseppek összefolynak egy nagyobb cseppé, majd az ozmózisnyomás fokozatos növekedése miatt az olajos fázis felszakad és egyesül a belső és külső vizes fázis.

B) Ketamin-hidroklorid

2 lépéses technológiával (8000 rpm), avokádó -és kukoricacsíra olaj tartalmú olajos fázissal készített ketamin-hidroklorid (1m/m%) tartalmú összetett emulzió fénymikroszkópos felvételei jól szemléltetik az összetett emulzió szerkezetének változását (2. ábra). Amikor a ketamin-hidrokloridot csak a belső vizes fázis tartalmazta, a belső vizes fázis ionos jellegének megváltozása miatt megváltozott az ozmózisnyomás, ezért készítés után azonnal megkezdődött az olajos fázis felszakadása és a belső vizes fázis kiáramlása, vagyis az összetett v/o/v emulzió megszűnése, amely mikroszkópikusan, majd makroszkópikusan is láthatóvá vált. A 2. ábra mutatja az összetett emulzió belső vizes fázisában levő aktív anyag jelenlétének hatását; jól látható, hogy először az olajcseppek megduzzadnak, majd felbomlanak.

A stabilitási probléma megoldása érdekében szükség volt a két vizes fázis közötti egyensúly helyreállítására, ezért módosítottam az összetételt. Az 1,0 m/m% hatóanyagot 0,5-0,5%-ban tettem az emulzió belső és külső vizes fázisába, valamint a külső vizes fázisban a viszkozitás növelő polimer mennyiségét megemeltem, ezzel is tovább akadályozva a belső vizes fázis kiáramlását. Az ilyen összetétellel készített emulzió stabil maradt, hűtőben (5°C-on) történő tárolás során még 1 év után is.





2. ábra: Az összetett cseppek duzzadása és megszűnése

DSC módszer

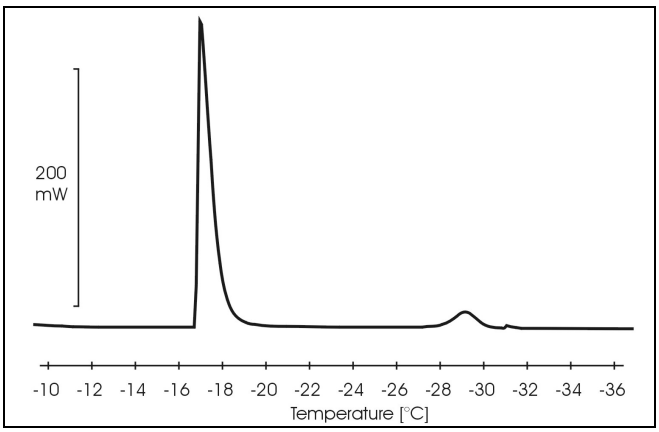
A DSC módszer alkalmas vizsgálati módszer az összetett emulziók szerkezetének kvalitatív és kvantitatív tanulmányozására.

a) kvalitatív eredmények:

A v/o/v mintákon egyenletes hűtéssel végrehajtott DSC mérés jól szemléltette a kétféle víz jelenlétét azzal, hogy a külső vizes fázis és a belső diszpergált fázis dermedése különböző hőmérsékleten történt (3. ábra).

A termikus görbék alakjából következtettem a belső vizes fázis jelenlétére, amit a görbén egy újabb csúcs megjelenése mutatott. Továbbá a görbén a 2. csúcs magasságának csökkenéséből ill. eltűnéséből láthatóvá vált a tárolás során bekövetkező összetett szerkezet felbomlása.

A termikus görbe alakja visszatükrözi a fénymikroszkópos felvételek során kapott különböző cseppszerkezetet a két technológia esetén. Míg az 1 lépéses technológia esetén a belső vizes fázis jelenlétét tükröző második csúcs – 45 °C felett jelent meg, addig a 2 lépéses technológia esetén már – 30 °C és – 40°C között látható volt.

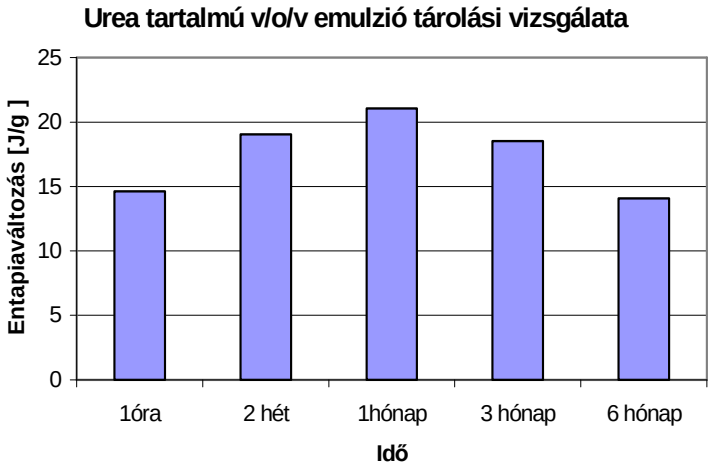


3. ábra: V/o/v összetett emulzió jellegzetes DSC görbéje, ahol az első csúcs a külső vizes fázist (-18°C), a második csúcs a belső vizes fázist (-30°C) mutatja.

b) kvantitatív eredmények:

A termikus görbék segítségével megállapítottam a belső vizes fázis fagyási entalpiaváltozását ($\Delta \mathbf{H}^{\mathbf{II}}_{\mathbf{c}}$). Az entalpiaváltozásból meghatároztam a belső vizes fázis tömegarányát ($\mathbf{X}_{\mathbf{i}}^{\mathbf{CII}}$). A legnagyobb entalpiaváltozás (($\Delta \mathbf{H}^{\mathbf{II}}_{\mathbf{c}}$) eredményét 8000 rpm keverési fordulatszámnál kaptam, mind az 1 lépéses, mind a 2 lépéses technológia esetén, ez alapján ennél a fordulatszámnál a legnagyobb a belső vizes fázis aránya ($\mathbf{X}_{\mathbf{i}}^{\mathbf{CII}}$). Az eredmények alapján kiválasztható a legoptimálisabb keverési fordulatszám, amellyel a legtöbb belső vizes fázis inkorporálható.

Tanulmányoztam az urea tartalmú összetett emulzió belső vizes fázis változását tárolás során. Az összetett cseppek megszűnését jól tükrözik a DSC mérés során kapott eredmények, amit a 4. ábrán láthatunk.



4. ábra: 2 lépéses technológiával készült urea tartalmú v/o/v összetett emulzió vizsgálata során kapott entalpiaváltozási adatok az idő függvényében

A 4. ábrán jól látszik, hogy a belső vizes fázis mennyisége hogyan változik a tárolás során. Az első hónapban történő növekedés annak tulajdonítható, hogy az ureát tartalmazó belső vizes fázis felé áramlik – a két vizes fázis között fellépő ozmózisnyomás különbség miatt - a külső vizes fázisból a víz, amely az idő folyamán telítődik és a belső vizes fázist körülvevő olajmembrán elszakad és kiáramlik a belső víz, amit az entalpiaváltozás csökkenés mutat. Ezen eredmények összefüggésbe hozhatók a reológiai mérésekkel.

Reológiai vizsgálatok

1 lépéses technológiával készített v/o/v emulzió tanulmányozása

A folyás – és viszkozitás görbék alapján jól látható, hogy az 1 lépéses technológiával, adott összetétellel készített összetett emulziók pszeudoplasztikus-tixotróp viselkedést mutatnak. A folyáshatár értékeket a visszaágból határoztam meg, mivel jobban tükrözi a felhasználás és tárolás körülményeit. A folyásgörbén hiszterézishurok látható. A hiszterézishurok arányos a szerkezet megváltoztatásához szükséges befektetett munkával.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a paraffinolaj és izohexadekán (magas polaritási index) tartalmú olajos fázissal készített emulziónál a tixotróp terület nagysága a legkisebb, tehát ezen rendszernél kell viszonylag a legrövidebb idő a szerkezet újbóli kiépüléséhez. Továbbá mindhárom rendszernél 8000 rpm fordulatszámon a tixotróp terület értéke kicsit csökken, majd a keverési fordulatszám növelésével újra növekszik.

2 lépéses technológiával készített v/o/v emulzió tanulmányozása

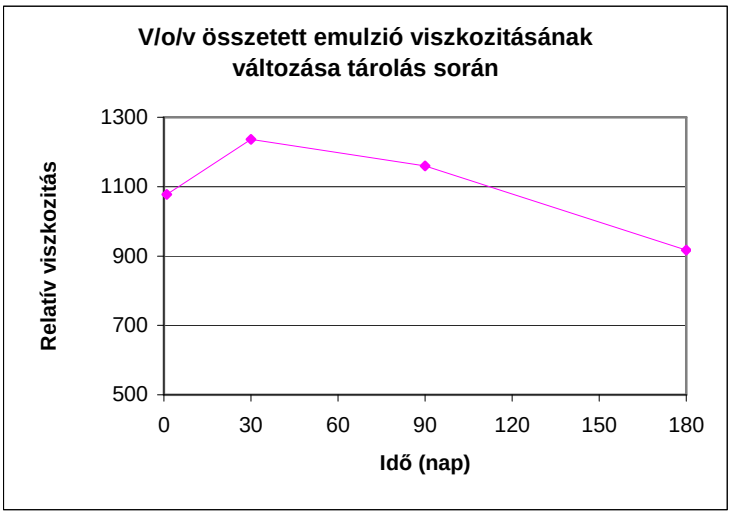
A 2 lépéses technológiával készített összetett emulziók szerkezetviszkozitást mutatnak és nem tixotróp rendszerek, mivel a folyásgörbe felszálló és leszálló ága teljesen egybeesik.

Az emulziók viszkozitása a keverés fordulatszámának növelésével növekszik. Ez azzal magyarázható, hogy minél nagyobb a keverés fordulatszáma annál kisebb az összetett rendszert alkotó olajcseppek mérete – amit a cseppméret analízis adatai is alátámasztanak - ezáltal tömörebb a rendszer, így nő a viszkozitás.

A reológiai vizsgálatok alkalmazásával nyomon követhető a különböző hatóanyagok befolyásoló hatása. Két hatóanyagot vizsgáltam: a kozmetikai iparban gyakran használt hidratáló hatású ureát, valamint a gyógyszerkészítményekben alkalmazott ketamin-hidrokloridot. Mindkét vizsgált hatóanyagot 2 lépéses technológiával előállított, avokádó –és kukoricacsíra olaj tartalmú emulzióba inkorporáltam.

Urea tartalmú összetett emulzió vizsgálata

Az összetett rendszer viszkozitása az előállítás után fokozatosan növekedett, majd miután elért egy maximum értéket, csökkent. A belső vizes fázis fokozatos térfogat növekedésének hajtóereje az olajos fázis két oldalán található hidrosztatikai ill. ozmózisnyomás különbség. A növekedés addig tart, míg az összetett csepp szétrobban. Ezt a folyamatot a viszkozitás jellemző csökkenése követi, amely a 5. ábrán látható. Továbbá az előző fejezetben ismertetett DSC módszerrel kapott eredményekre is jó magyarázatot adnak a reológiai paraméterekben tárolás során mutatkozó változások.



5. ábra: Urea tartalmú v/o/v összetett emulzió relatív viszkozitása az idő függvényében

Ketamin-hidroklorid tartalmú összetett emulzió vizsgálata

A ketamin-hidroklorid hatására az összetett rendszer konzisztenciája nagymértékben változott, amit viszkozitás csökkenés jelzett.

A reológiai vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy -az eddigi két szerkezetvizsgáló módszer által kapott eredményekkel összhangban– a folyás-és viszkozitás görbék pontosan mutatják az általam vizsgált v/o/v összetett emulziókban a szerkezet kialakulását és a tárolás során bekövetkező változásokat (duzzadás, felbomlás).

In vitro hatóanyagfelszabadulás vizsgálat:

A szerkezetvizsgáló módszerek alkalmazása során kapott eredmények alapján, kiválasztottam a legmegfelelőbb összetételű v/o/v összetett emulziót. A kiválasztott rendszerbe

inkorporáltam a hatóanyagot (belső és külső vizes fázis). Az így létrehozott formula hatóanyag kioldódását hasonlítottam össze a v/o egyszerű emulzióval (a 2 lépéses eljárás első lépésében előállított egyszerű emulzió), melyben azonos mennyiségű hatóanyag található.

A mérést 5 órán keresztül végeztem, ezen idő alatt a v/o/v összetett emulzióból 75% hatóanyag oldódott ki, míg az egyszerű v/o emulzióból 37%.

5 óra alatt több hatóanyag szabadult fel a v/o/v összetett emulzióból, mint az egyszerű v/o emulzióból. A felszabadult hatóanyag mennyiségi különbségének oka a rendszerek eltérő szerkezete és reológiai tulajdonsága. A v/o/v összetett emulzió esetén a hatóanyag jelen van a külső vizes fázisban is. Ez utóbbi esetben a hatóanyag leadást a külső vizes fázisban oldott hatóanyag biztosítja egy kezdő adaggal, amit a belső vizes fázisból folyamatos hatóanyag utánpótlás követ.

KÖVETKEZTETÉSEK

A gyógyszer - és a kozmetikai iparban is nagy jelentősége van a validált módszerekkel mért, reprodukálható adatokkal alátámasztott, jól dokumentált laboratóriumi fejlesztéseknek.

Minden termékről adatlap készül, amelyben rögzítik a vizsgálandó paramétereket (standard érték meghatározás), ezekhez igazodnak a gyártás és a minőség-ellenőrzés során.

Termékfejlesztés lépései: 1) ötlet 2) laboratóriumi megvalósítás 3) próbagyártás 4) gyártás

Mivel az összetett emulziók nagyon érzékeny rendszerek, ezért nagyon fontos a megfelelő vizsgálati módszerek kiválasztása, kidolgozása és a vizsgálati paraméterek standardizálása.

A tanulmányozott szerkezetvizsgáló módszerek alkalmazása a termékfejlesztés során:

I. Stabil v/o/v összetett emulzió előállítása adott hatóanyaggal

II. A v/o/v összetett emulzió szerkezetének és stabilitásának vizsgálata

A) Képanalizátorral összekapcsolt optikai mikroszkóppal történő vizsgálat

A mikroszkópos vizsgálat végigkíséri egy termék megvalósítását az előállítástól a tárolás közben végzett stabilitást ellenőrző vizsgálatokig.

Vizsgálandó paraméterek:

a) az összetett emulzió képződése
b) összetett cseppek típusa és száma
c) átlagos cseppméret analízis
d) tárolás során bekövetkező változások (stabilitás vizsgálat)
e) bezárt aktív anyag összetett emulzióra tett hatása

B) DSC vizsgálat

Vizsgálandó paraméterek:

a) az összetett emulzió kialakulásának ellenőrzése (a termikus görbén 2. csúcs megjelenése jelzi)
b) külső-és belső vizes fázis mennyiségi arányának meghatározása
c) tárolás során bekövetkező kvalitatív (2. csúcs eltűnése)-és kvantitatív (belső vizes fázis mennyiségi arányának csökkenése) változások ellenőrzése

C) Reológiai vizsgálatok

Konzisztencia vizsgálat:

a) Folyás-és viszkozitás görbe felvétele és értékelése
b) Megfelelő viszkozitás beállítása
c) Tárolás során bekövetkező változások nyomon követése (konzisztencia szilárdulás ill. lágyulás)

Ezen három szerkezetvizsgáló módszer együttes alkalmazásával egy stabil összetett emulziót tudunk létrehozni, amely rendszernél megfelelően nyomon követhetők az előállítás, a tárolás és szállítás során bekövetkező változások. Továbbá úgy gondolom, hogy ezek a vizsgálati módszerek az ipar számára nagyon fontos kívánalmaknak – gyors, pontos, költségkímélő előállítás és ellenőrzés – is eleget tesznek, és pontos leírást adnak a vizsgált félszilárd rendszerek tanulmányozása során.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleti munkám célja különböző szerkezetvizsgáló módszerek szerepének meghatározása a v/o/v összetett emulziók esetén.

Az eredményeket összefoglalva megállapítottam, hogy a **mikroszkópos vizsgálatok** számos közvetlen és jól detektálható információt adnak az összetett emulziók mikroszerkezetéről.

A részecskeméret analízis eredményei alapján azt találtam, hogy az 1 lépéses technológiával készült emulziók esetén az olajcseppek átlagos cseppátmérője nagyobb, mint a 2 lépéses technológiával készült emulzióknál. Azonban a mérési adatok egyedül – mikroszkópos felvételek nélkül – nem jelzik a különböző cseppszerkezetet. Ezért a részecskeméret analízis a mikroszkópos felvételekkel együtt írja le pontosan az összetett szerkezetet.

A cseppszerkezetben nem volt látható jelentős különbség a különböző polaritású olajpárok alkalmazása során; habár az összetett cseppek %-os aránya alacsonyabb volt a paraffinolaj és izohexadekán (magas polaritási index) tartalmú olajos fázissal készített összetétel esetén (állandó emulgens koncetráció mellett).

Az összetett emulziók esetén a **DSC módszer** alkalmasnak bizonyult:

- a különböző vizes fázisok tömegarányának meghatározására
- az optimális előállítási technológia (keverési fordulatszám) és a belső vízcseppek tömegaránya közötti kapcsolat detektálására
- a kialakult összetett szerkezet jellegzetességeinek meghatározásával az előállítási technológiára való következtetésre
- a tárolás során bekövetkező változások nyomon követésére

A szerkezet konzisztencia-változásának nyomon követésére a **reológiai vizsgálatok** nyújtottak segítséget. A reológiai vizsgálatok jól tükrözték a fent említett két szerkezetvizsgáló módszerrel kapott eredményeket. A folyás - és viszkozitás görbék alapján láthatóvá vált a tárolás során bekövetkező szerkezet változás mechanizmusa. Mind a DSC módszerrel, mind a reológiai vizsgálatokkal kapott eredmények mutatják, hogy a belső vizes fázis 1 hónapos tárolási időpontban a legnagyobb, melyet a DSC mérés során a legnagyobb entalpiaváltozás érték és a reológiai mérés során a legnagyobb viszkozitás érték jelez. Ezt a jelenséget megfigyelhetjük a mikroszkópos felvételeken is.

Az **in vitro** hatóanyag felszabadulási vizsgálatok eredményei alapján látható, hogy a leadott hatóanyag mennyisége függ a rendszer szerkezetétől és reológiai tulajdonságaitól.

A fent említett mikroszkópos vizsgálatok, a DSC módszer, a reológiai vizsgálatok és a hatóanyag felszabadulás vizsgálatok együttes alkalmazása szükséges a v/o/v emulzió teljes jellemzéséhez. A gyártástechnológia, az összetétel és a hatóanyag természete nagy hatással van a belső és külső vizes fázis arányára, ami befolyásolja a leadott hatóanyag mennyiségét.

A fent említett módszerek együttes alkalmazásával gyors és hatékony vizsgálati eljárás áll rendelkezésünkre a v/o/v összetett emulziók optimalizálására, és így a felhasználási igényeknek megfelelő tulajdonságok megvalósíthatóvá válnak.

Következtetésképpen, ezen módszerek alkalmazását javaslom a gyógyszer - és a kozmetikai ipar területén a fejlesztési folyamatban, a gyártástechnológia kidolgozásában és a tárolási vizsgálatok során is.

MELLÉKLET

Az értekezés alapját képező közlemények és előadáskivonatok:

Közlemények:

I. **A. Kovács**, I. Csóka, M. Kónya, E. Csányi, A. Fehér, I. Erős: Structural analysis of w/o/w multiple emulsions by means of DSC, *J. Term. Anal. Cal., Vol. 82 (2005) 491-497* IF: 1,478

II. **Kovács Anita**, Csóka Ildikó, Sipos Péter, Erős István: Összetett emulziók előállítása, tulajdonságai, stabilitása és alkalmazhatósági területei a kozmetikában, *Olaj, szappan, kozmetika 54. évf.(2005)*

III. A. Fehér, E. Csányi, I. Csóka, **A. Kovács** and I. Erős: Thermoanalytical investigation of lyotropic liquid crystals and microemulsions for pharmaceutical use, *J. Term. Anal. Cal. Vol. 82 (2005) 507-512* IF: 1,478

IV. **A. Kovács**, M. Kónya, N. Zajc, I. Csóka, S. Srcic, I. Erős: Use of thermal methods in the optimisation of w/o/w coherent emulsions; *5th Central European Symp. On Pharm. Techn. And Biotechnology*, Ljubljana, Farm. Vestn. 54 465-466 (2003)

Előadáskivonatok:

1. M. Kónya, **A. Kovács**, I. Csóka, I. Erős: Influence of the microstructure on drug release from o/w and w/o/w emulsion systems; *International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Nurnberg, (2004)

2. **A. Kovács**, I. Csóka, M. Kónya, E. Csányi, A. Fehér, I. Erős: Structural analysis of w/o/w multiple emulsions by means of DSC *6th Central European Symp. On Pharm. Techn. And Biotechnology,* Siófok (2005)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a lehetőséget **Dr. Erős István** Professzor Úrnak és **Dr. Révész Piroska** Professzor Asszonynak, hogy a Gyógyszertechnológia Tanszéken dolgozhattam.

Nagyon hálás vagyok **Dr. Erős István** Professzor Úrnak, mint témavezetőmnek, hogy támogatott és segített a Ph.D. munkám során.

Szeretnék köszönetet mondani **Dr. Csóka Ildikónak**, mint társtémavezetőmnek, az elmúlt öt év alatt nyújtott értékes segítségéért, különösen hálás vagyok bátorításáért és a tézis készítés során folytatott számos megbeszéléséért.

Szeretnék köszönetet mondani támogatásáért **Molnár Ernőnének** a Florin Rt. Fejlesztési igazgatójának, **Glózikné Egedi Ilonának**, valamint a Florin Rt. Fejlesztési osztályán dolgozó **munkatársaimnak**.

Szeretném megköszönni **családomnak**, hogy folyamatosan bátorított és segített a munkám során.

Köszönöm még **társszerzőimnek** és a **tanszék dolgozóinak** az együttműködést és a segítséget.