

**Szegedi Tudományegyetem  
Gyógyszertechnológiai Intézet**

**Polimer emulgenst tartalmazó gél-emulziók tervezése és vizsgálata**

Ph.D. értekezés tézisei

**Budai-Szűcs Mária**

Témavezető:

**Prof. Dr. habil. Erős István Ph.D., D.Sc.**

Szeged

2008

## 1 BEVEZETÉS

A gyógyszerek és kozmetikai termékek gyártása során egyre több figyelmet kapnak azok a többfunkciós készítmények, melyek programozott hatóanyag-leadást biztosítanak. Ez a programozott hatóanyag-leadás lehetővé teszi kisebb hatóanyag-tartalmú készítmények előállítását, amely a mellékhatások csökkenéséhez vezet, valamint az alkalmazás gyakoriságának csökkenése következtében a beteg-compliance-t is növelik. Az emulziós rendszerek az ilyen típusú készítmények közé tartoznak.

A gyógyászat területén több olyan előnyös tulajdonságot lehet megemlíteni, amely az emulziók alkalmazását indokoltá teszi (alkalmazhatóak mindenféle beviteli kapu esetén; fokozzák a hatóanyag biohasznosulását, csökkentik a mellékhatásokat, stb.). Ezzel szemben használatuk mégsem olyan elterjedt, mint más hagyományos gyógyszerkészítményeké. Ennek fő oka a szerkezetükből eredő instabilitás, melynek következtében a hatóanyag leadás nem tervezhető, esetenként mérgezést is okozhat. Ezért az egyik legfontosabb feladatnak tekinthető kinetikailag stabil emulziós rendszerek előállítása. Mindezek mellett természetesen olyan szempontokat is figyelembe kell venni, mint a biztonságos összetevők (nem toxikus vagy allergizáló) alkalmazása és tetszetős küllemű készítmények előállítása.

A gél-emulziók, hasonlóan a mikroemulziókhoz és a krémekhez, a koherens emulziók közé tartoznak. Gél-emulziók előállítására három módszer ismeretes:

- A külső fázis gélesítése hidrofil vagy hidrofób polimerekkel;
- In situ gélképzés a határfelületen vagy a külső fázisban, amely történhet az emulgeálás közben, után, vagy az alkalmazást követően;
- Polimer emulgens alkalmazásával.

A polimer emulgensek az egyik leghatásosabb stabilizálók az emulziós rendszerek esetében, ami az alacsony alkalmazási koncentrációjukban is megnyilvánul. A polimer emulgensek szerkezetüknél fogva három csoportra oszthatók: i) lineáris blokk; ii) „fésű” (graft) jellegű és iii) csillag polimerek. PhD munkámban a polimer emulgenst tartalmazó gél-emulziók részletes tanulmányozásával foglalkoztam.

## 2 CÉLKITŰZÉS

Munkám főbb céljait az alábbiak voltak:

1. Feltérképezni a polimer emulgensek jellemzőit: felületaktivitás, nedvesedés, duzzadás.
2. Megvizsgálni a pH hatását az emulgens gélekre és meghatározni a gélekben emulgeálható maximális olajmennyiséget.

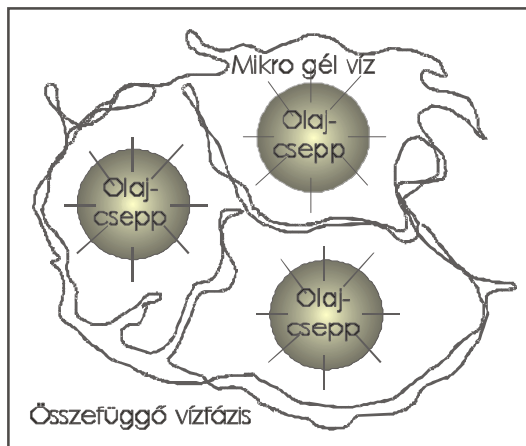
3. A preformulációs vizsgálatok alapján meghatározni az előállítás körülményeit.
4. Megismerni a szerkezetét, tulajdonságait (reológiai jelleg, cseppméret, vízkötődési mechanizmusok, gél szerkezet) a polimer emulgensekből képzett géleknek és emulzióknak direkt (képanalizátor, konfokális lézer pásztázó mikroszkóp) és indirekt (reológia, termogravimetria) módszerek segítségével.
5. Tanulmányozni a fenti rendszerek változását eltartás folyamán a már említett direkt és indirekt vizsgálatokkal, majd következtetni az emulziók stabilitására.
6. Lehetséges alkalmazási területek feltérképezése a bioadhezivitás és a hatóanyagleadás vizsgálatával.
7. Összefüggések keresése az előállítás és szerkezet, az előállítás és stabilitás, valamint az előállítás és alkalmazhatóság (bioadhézió, hatóanyag-felszabadulás) között.

## **2 ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

### **2.1 Anyagok**

#### **Polimer emulgensek**

A Pemulen TR1 és TR2 (PTR1 és PTR2) blokk kopolimer melyek hidrofil blokkja poliakrilsav, míg hidrofób blokkja egy metakrilát származék. A hagyományos ionos és nemionos felületaktív anyagok egy, a határfelületen képzett lamelláris folyadékkristályos réteg segítségével stabilizálják az emulziós rendszereket, amely esetenként csak igen nagy (3-7% vagy annál nagyobb) emulgens koncentráció mellett valósul meg. Ezzel szemben a Pemulenek már igen kis koncentrációban (kevesebb, mint 1%) stabil emulziót képeznek. Ez annak köszönhető, hogy hidrofób részük az olajcseppbe integrálódik, míg hidrofil részük gél képez közvetlenül a csepp körül, amely megakadályozza azok összefolyását (1. ábra).



*1.ábra A Pemuleneket tartalmazó emulziók sematikus szerkezet.*

### **Egyéb komponensek**

- Olajfázis: Miglyol 812 (Frakcionált kókuszolaj, Triglicerida saturata media, Ph.Hg.VIII.)
- Koemulgens: Synperonic PE/L 31; 61; 62; 101 (Uniqema, UK) (etilén-oxid propilén-oxid blokk kopolimer) (S31; S61; S62; S101)
- Semlegesítő komponens: Trolaminum (Ph.Hg.VIII.)
- Hidrofil modell hatóanyag: Metronidazolum (Ph.Hg.VIII.)
- Lipofil modell hatóanyag: Lidocainum (Ph.Hg.VIII.)

## **2.2 Módszerek**

### **Emulziók előállítása**

A polimer emulgenst a trolamint tartalmazó tisztított vízhez adtam. 24 óra várakozást követően az olajat apró részletekben intenzív keverés mellett (MLW ER-10, 800 rpm) adtam hozzá a már kialakult gélhez. Azoknál a mintáknál, ahol koemulgenst is használtam, a koemulgenst az olajfázissal elegyítettem, ezt követően történt az emulgeálás.

### **Felületi feszültség mérése**

A méréseket Krüss tenziométer segítségével végeztem. A levegő-polimer emulgens vizes oldata közötti határfelületi feszültséget határoztam meg.

### **Nedvesedési peremszög meghatározása**

Az emulgensekből próbatetek préseltem, majd ezt követően Dataphysics OCA készülék segítségével a víz-polimer, olaj-polimer nedvesedési peremszögét határoztam meg. A peremszög értékeket a Young-Laplace összefüggés alapján számoltam ki.

## **Enslin szám meghatározása**

Enslin készülék segítségével 10 percen keresztül vizsgáltam a polimerek vízfelvételét.

## **Cseppméret analízis**

Leica Q500MC képanalizátorral mintánként 500 csepp átmérőjét határoztam meg, melyből átlagos cseppméretet és cseppméret-eloszlást határoztam meg.

## **Termogravimetriás vizsgálatok**

A gélszerkezet vizsgálatára MOM Derivatograph-C (MOM GmbH, Hungary) készüléket használtam. A minták fűtése 25-től 200 °C-ig történt, 5°C/perc illetve 10°C/perc. TG (tömegvesztés % a hőmérséklet függvényében) és DTG (TG görbe időszerinti deriváltja) görbéket vettem fel.

## **Reológiai vizsgálatok**

A vizsgálatok HAAKE RheoStress 1 (HAAKE GmbH, Germany) kúp-lap geometriájú reométerrel készültek. Kontrollált nyírási sebességgradiensű rotációs méréssel felvettem a minták folyás- és viszkozitásgörbéjét. A rendszerek viszkoelasztikus jellegének vizsgálatára oszcillációs tesztek alkalmaztam, melyekből a következő paraméterek kiértékelése történt:  $G'$  (tárolási modulusz),  $G''$  (vesztési modulusz),  $\tan\delta$  (vesztési tangens,  $\tan\delta=G''/G'$ ).

## **Tensile (szakító) teszt**

Az emulziók és gélek bioadhezivitásának méréséhez TA-XT2 Plus (Stable Micro Systems, Enco, Italy) szerkezet analízáló készüléket alkalmaztam. A szakítási tesztek folyamán a bioadhezív erőt mértem, valamint az erő-út görbe alatti területből az adhezív munkát számítottam ki.

## **Konfokális lézer pásztázó mikroszkóp**

A gélszerkezet tanulmányozásához és a bioadhezív kötések megjelenítéséhez Leica DMIRBE fordított mikroszkóphoz kapcsolt Leica TCS SP2 konfokális lézer pásztázó mikroszkópot alkalmaztam. A gélszerkezetet rhodamin B-vel festettem meg, a bioadhezív kötések kialakításához pedig sertés nyálmirigyből izolált mucint alkalmaztam.

## **In vitro hatóanyag-felszabadulás**

Az emulziók és gélek hatóanyag-felszabadulását Hanson SR8-Plus™ (Hanson Research Corporation, USA) forgólapátos kioldó készülékkel határoztam meg. A mintákat mesterséges

membránnal elválasztott, speciális kenőscellákba helyeztem. A felszabadult hatóanyag meghatározása spektrofotométerrel történt (Unicam Helios- $\alpha$ , Spectronic Unicam, UK).

### **3 EREDMÉNYEK**

#### **3.1 Preformulációs vizsgálatok**

A preformulációs vizsgálatok folyamán megállapítottam, hogy a polimer emulgensek vízzel nagyon rosszul nedvesednek, olajjal viszont jól. A polimerek duzzadása igen lassú folyamat, az időegység alatt egységnyi tömegű polimer által felvett víz mennyisége (Enslin szám) nagyon csekély. A két polimer nem mutatott jelentős eltérést ilyen téren. Ezen tulajdonságokat figyelembe véve a polimer gélekben csak 24 óra állást követően (ennyi idő elegendő volt a nedvesedéshez és a duzzadáshoz) emulgeáltam az olajat az emulziók előállítására folyamán.

Amint az az irodalmi adatokból is ismeretes, a polimer emulgensek csekély mértékben csökkentik a felület feszültséget, ezt az általam használt két polimer emulgens is alátámasztotta. Tehát stabilizáló hatásuk főként a sztérikus gátlással magyarázható.

A pH változtatása mindössze a nagy polimer tartalmú minták esetében mutatott eltérést a viszkozításban, kb. 4-7 pH tartományban állandónak tekinthető a viszkozitás.

A polimer emulgensekből képzett gélek olajfelvevő-képessége jelentős eltérést mutatott a két különböző polimerizációs fokú emulgens esetében. A nagyobb polimerizációs fokú polimernél (PTR1) maximum 50 % olaj volt emulgeálható, míg a kisebb polimerizációs fokúnál a 70 %-ot is elérte.

#### **3.2 Az emulziók és gélek szerkezete, tulajdonságai**

##### **Reológiai vizsgálatok**

Néhány irodalmi forrás már említést tett az ilyen típusú polimer emulgenseket tartalmazó emulziók reológiai jellegére vonatkozóan. Többek között leírták a viszkozitás változását a polimer tartalommal, valamint a nagyobb polimer tartalmú rendszereknél a tixotrópia illetve a reopexia jelenségét is megfigyelték. Jelen munkámban a reológiai paraméterek közül a kezdeti viszkozitást ( $\eta_0$ ), valamint a veszteségi tangenst ( $\tan\delta$ ) használtam a minták reológiai jellemzésére.

A kezdeti viszkozitást az alábbi összefüggés alapján számolható:

$$\eta = \eta_0 D^n \quad (1)$$

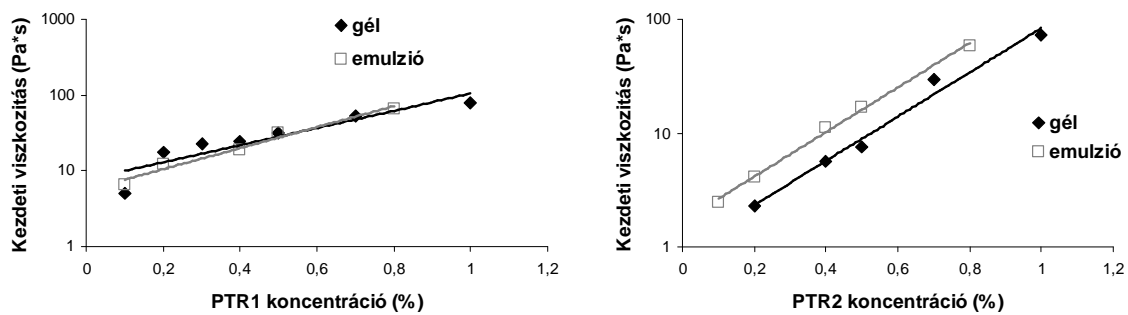
ahol  $\eta$  a viszkozitás,  $\eta_0$  a kezdeti viszkozitás,  $D$  a nyírási sebességgradiens és  $n$  a hatványfüggvény iránytangense.

A viszkoelasztikus tulajdonságuk jellemzésére a veszteségi tangens alkalmaztam:

$$\tan\delta = G''/G' \quad (2)$$

ahol  $G'$  a minták elasztikusságára jellemző tárolási modulusz, míg  $G''$  a minták viszkózusságára jellemző veszteségi modulusz. Minél kisebb értéket vesz fel a veszteségi tangens, annál nagyobb kötőerőkkel rendelkező gélszerkezet jellemzi a rendszert.

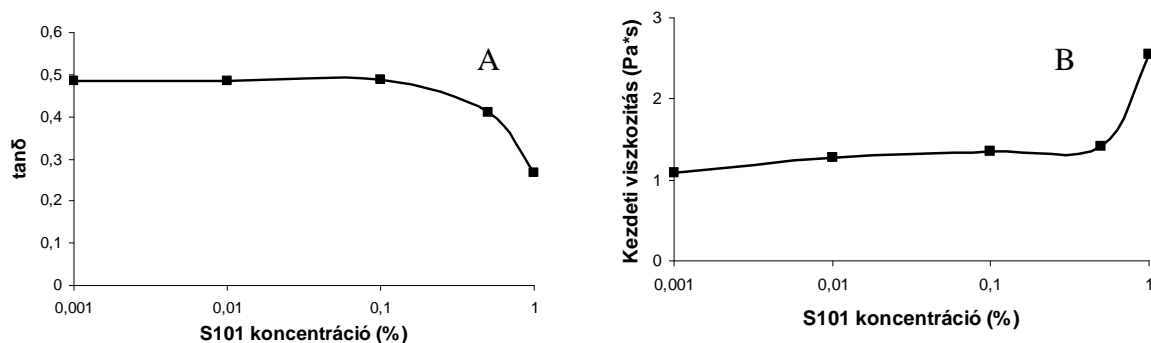
Összehasonlítva az egyszerű gélek és az emulziók viszkozitását a PTR1 minták között nem tapasztalható eltérés, viszont a PTR2 esetében a diszperz fázis jelenléte viszkozitás növekedést okozott (2. ábra).



2. ábra A kezdeti viszkozitás változása a polimer emulgens koncentrációjával (olaj 20%)

Az olajtartalom növekedésével a viszkozitás növekedése volt megfigyelhető mindkét polimer esetében. Ezzel szemben a veszteségi tangens értékek a PTR2 tartalmú mintákban növekedést mutattak a PTR1 tartalmú minták csökkenésével szemben. Ez azt jelzi, hogy a PTR2 rendszerekben a belső fázis jelenléte és mennyiségének növelése csökkenti az emulziók elasztikusságát.

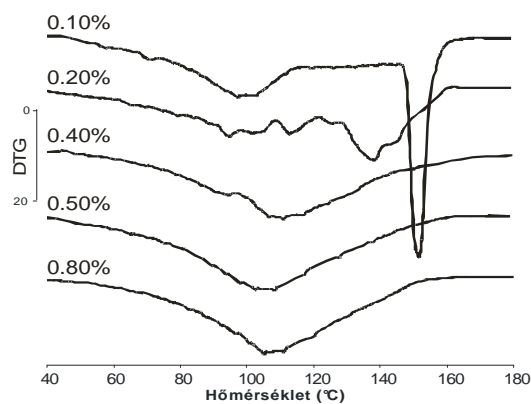
Koemulgenst alkalmazva az emulziókban a viszkozitás jelentős növekedést, míg a veszteségi tangens csökkenést mutat, főként magasabb koncentrációnál (3. ábra).



3. ábra A kezdeti viszkozitás (A) és a veszteségi tangens (B) változása az S101 koncentrációjával (PTR2 0,10%, olaj 20%)

## Termogravimetriás vizsgálatok

Elvi megfontolás szerint a polimer emulgensek amfifil jellegüknek köszönhetően a határfelületre fognak koncentrálni. Abban az esetben, ha a határfelület és a cseppektől távolabbi területeken a polimer koncentrációja jelentősen eltér, kétféle módon kötött vizet tudunk elkülöníteni a termogramokon. Az egyik a határfelületen a gélhez kötött víz (mikro gél víz), és egy a polimer által relatíve kevésbé kötött, szabad vizet. Ennek megfelelően kis polimer tartalmú mintákban két csúcs különíthető el a termogramokon, az első (100-110 °C) a szabad víznek megfelelő, míg a második (140-150°C) a mikro gél víznek megfelelő. Növelve a polimer koncentrációját a két csúcs helyett már csak egy csúcs figyelhető meg (4.ábra), tehát a differenciált gél szerkezet megszűnik.



4.ábra Különböző polimer tartalmú PTR2 emulziók DTG görbéje (olajtartalom 20%)

Ha növeljük az olajtartalmat, növekszik a második csúcshoz tartozó víz mennyisége, ami a növekvő határfelülethez tartozó nagyobb mennyiségű mikro géllal magyarázható.

Koemulgens alkalmazásával mikroszerkezetbeni változásokat feltételezhetünk. A kisebb molekulatömegű koemulgens várhatóan leszorítja a határfelületről a vizsgált polimereket, melynek következtében a mikro gél szerkezet nem vagy csak kisebb mennyiségben fog kialakulni.

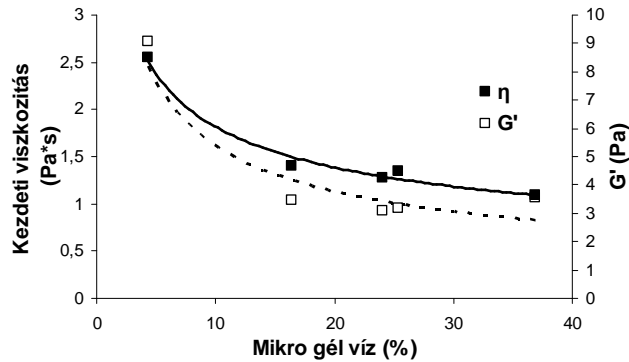
Ha a mikro gélben kötött víz mennyiségét a koemulgens mennyiségének növekedésével befolyásoljuk, a rendszerek reológiai jellege és a mikro gél víz mennyisége között a következő összefüggést írhatjuk le (5.ábra):

$$\eta = 4,45c^{-0,39} \quad (R^2 = 0,980) \quad (3)$$

$$G' = 17,24c^{-0,51} \quad (R^2 = 0,851) \quad (4)$$

ahol,  $\eta$  a kezdeti viszkozitás,  $G'$  a tárolási modulusz és  $c$  a mikro gél víz mennyisége.





5.ábra Összefüggés a rendszerek viszkozitása és a mikro gél víz mennyisége között PTR2 és S101 tartalmú emulziókban (PTR2 0,1%, olaj 20%)

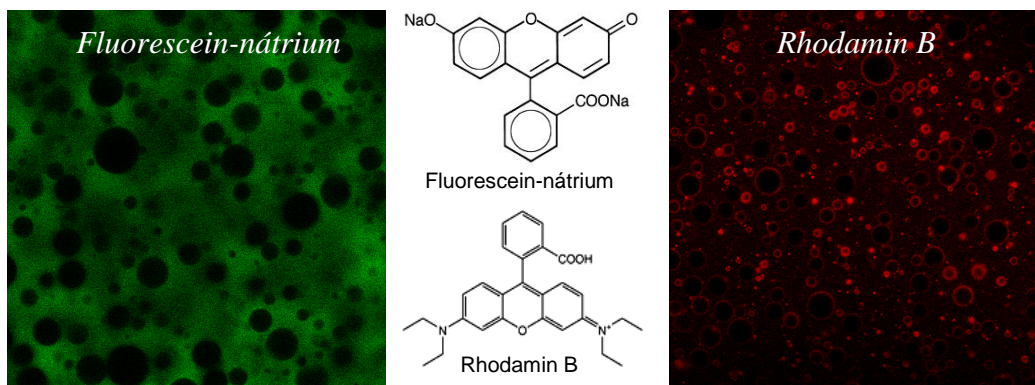
## Mikroszkópos vizsgálatok

### Cseppméret analízis

Az átlagos cseppméret a vártnak megfelelően csökkent a polimer emulgens tartalommal. Míg az olaj koncentrációját növelve az átlagos cseppméretben maximum értékeket kaptam mindkét emulgens esetében 30%-os olajtartalomnál. 30% feletti olajtartalomnál a cseppméret csökkenése figyelhető meg. A jelenség azzal magyarázható, hogy az emulziók stabilabb szerkezettel rendelkeznek azokban az összetételekben, ahol a külső és a belső fázis aránya közel azonos. Koemulgensek hozzáadásával a cseppméret változása nem egyértelmű, valószínűleg a határfelület átalakulása miatt. A koemulgensek közül a leghatékonyabb kombinációnak a PTR1 és S101 mutatkozott, ebben az esetekben az S101 koncentrációjával a cseppméret fokozatosan csökkent.

### Konfokális lézer pásztázó mikroszkóp

Kihasználva, hogy a rhodamine B és a Pemulenek között másodrendű kötések alakulnak ki, melynek következtében a festék koncentrációja nagyobb lesz ott, ahol a polimeré is nagyobb, a polimer emulgensek elhelyezkedése mutatható ki. Abban az esetben, amikor a fluorescein-nátriummal festettem a mintákat, a festék homogén eloszlást mutatott, míg a kötést létesítő rhodamin B a cseppek környékére éles kontúrt festett, jelezve e polimer nagyobb koncentrációját (6.ábra).



6.ábra Az emulziók különböző festékekkel mutatott konfokális mikroszkópos képe

### 3.3 Stabilitás

Az emulziók tárolása során bekövetkező változásokat két fő csoportra oszthatjuk: i) a gél szerkezet változása; ii) emulziós szerkezetbeli változások (flokkuláció, koaleszcencia, ülepedés, stb.). A gél szerkezet változását termogravimetriás mérések, míg az emulziós szerkezet változását reológiai és mikroszkópos mérések segítségével követtem nyomon a (25°C-on) 3 hónapos eltartás során.

A gél szerkezetben történő változásokat jelzi az, hogy a párolgási sebesség az emulziókból az eltartás során folyamatosan csökkent a polimer láncok hidratációjának következtében, amely a következő összefüggéssel írható le:

$$v = A_0 t^k \quad (5)$$

ahol  $A_0$  a 0 időponthoz tartozó párolgási sebesség,  $t$  az idő és  $k$  a sebességi állandó. A párolgási sebesség csökkenése mellett a mikro gélben lévő víz mennyisége is változást szenvedett. A PTR1 emulziók esetén csökkent a kötött víz mennyisége, míg a PTR2 mintákban növekedett.

Ha flokkuláció következik be a mintákban a kezdeti viszkozitás ( $\eta_0$ ) és a folyáshatár ( $\sigma_0$ ) növekedését kellene tapasztalnunk. A kezdeti viszkozitást a már ismertetett összefüggés alapján számoltam, míg a folyáshatárt a Harschel-Bulkley folyásgörbe modellből:

$$\sigma = \sigma_0 + kD^n \quad (6)$$

ahol  $\sigma_0$  a folyáshatár,  $k$  a folyási koefficiens, míg  $n$  a Harschel-Bulkley index.

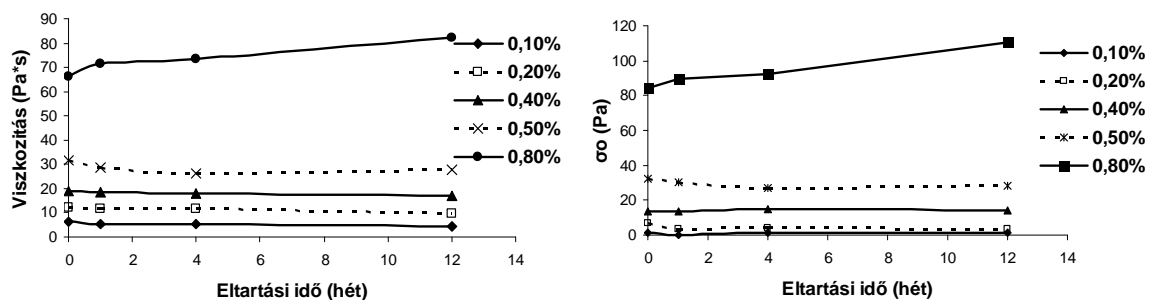
A flokkulált struktúra kiterjedésének mérésére alkalmas az oszcillációs tesztekkel számítható kohezív energia ( $E_c$ ):

$$E_c = \frac{1}{2} G' \gamma_{cr}^2 \quad (7)$$

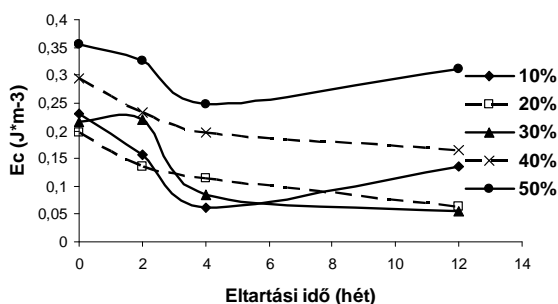
ahol  $G'$  a tárolási modulusz, míg  $\gamma_{cr}$  az a kritikus feszültség a rendszerben, amelynél a szerkezet letörik. Minél nagyobb a kohezív energia, annál kiterjedtebb a flokkulált szerkezet.

Az általam vizsgált gél-emulziókban az olajcseppeket körülvevő mikro gélek flokkulációja a leginkább várt szerkezeti változás.

A viszkozitás és a folyáshatár párhuzamosan változott az eltartás során (7.ábra), kivéve az alacsony polimer tartalmú mintákban. Ez utóbbinak általában két oka van, egyrészt a speciális flokkulátumok képződése, és/vagy az „Ostwald ripening” (a különböző méretű olajcseppek eltérő oldékonysága miatt a kis cseppek mérete csökken, míg a nagyobb cseppeké növekszik) történik az emulziókban. Viszont feltétlenül meg kell említeni, azt a tényt, hogy a gél szerkezeti változások és az emulziós szerkezetbeli változások nem különíthetők el tökéletesen, az előbbieket jelenléte szintén befolyásolja a reológiai paraméterek változását. Valószínűleg ezzel magyarázható az a tény is, hogy a kohéziós energia csökken az alacsony polimer tartalmú mintákban (8.ábra), ami nem lehet flokkulált struktúra esetén, viszont annál inkább magyarázható a polimer láncok további tömörödésével a határfelületen, amely pont a flokkulációval ellentétes folyamatot eredményez. Ezt figyelembe véve elmondható, hogy nem instabilitási problémákkal állunk szemben, hanem a gél szerkezet változása eredményezi a reológiai paraméterek változását is.

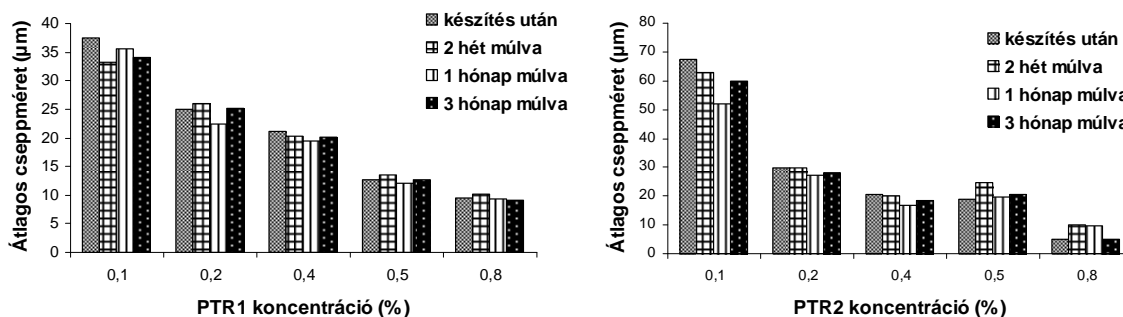


7.ábra A viszkozitás és a folyáshatár változása az eltartás során különböző polimer tartalmú emulziókban (olaj 20%)



8.ábra A kohéziós energia változása az eltartás során különböző olajtartalmú minták esetében (PTR1 0,10%)

Alátámasztva azt, hogy az emulziós szerkezet nem változik jelentősen az eltartás során, a mikroszkópos vizsgálatok sem mutattak jelentős cseppméret növekedést ez idő alatt.

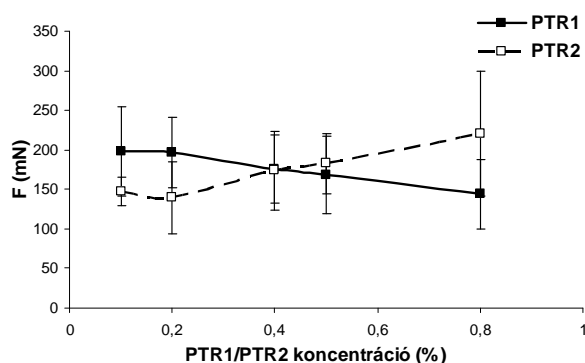


9. ábra Az átlagos cseppméret változása az eltartás során különböző polimer koncentrációjú mintákban (olaj 20%)

### 3.4 Alkalmazhatóság

#### Bioadhézió

A két különböző polimerizációs fokú emulgens jelentős eltérést mutatott a bioadhezivitás vizsgálatok alkalmával. Növekvő polimer tartalom mellett egy plató szakaszt követően (0,20% felett) a PTR1 mintáknál csökkent az adhezivitás, míg a PTR2 mintáknál növekedett (10.ábra).



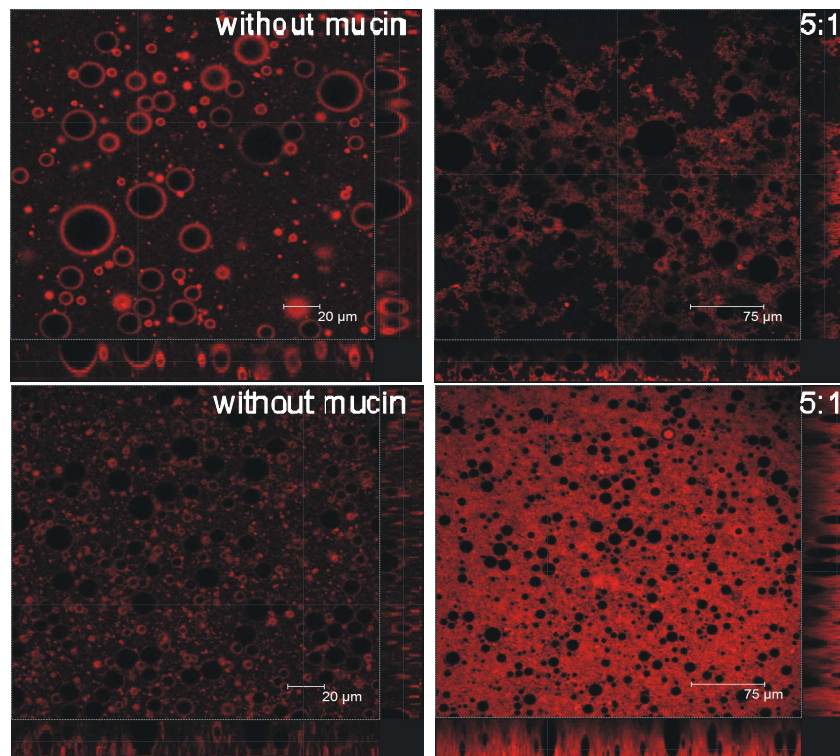
10.ábra A polimer emulgens koncentrációjának hatása az adhezív erőre (olaj 20%)

Nem volt számottevő eltérés az adhezivitásban, ha növeltem az olaj koncentrációját, vagy ha az egyszerű gélek adhezivitásához viszonyítom. Ez azt feltételezi, hogy a gélekben emulgeált olaj nem befolyásolja a bioadhezív tulajdonságokat.

Azokban a mintákban, ahol koemulgenst is alkalmaztam, mind az adhezív erő, mind az adhezív munka csökkenést mutatott, főleg nagy (1,00%) koemulgens koncentráció mellett.

A konfokális mikroszkóppal készített képeken, jól kivehetőek a bioadhezív kötések hatására létrejövő változások. Kis polimer tartalomnál polimer agglomerátumok képződnek, melyekben olajcseppek találhatóak. Ez azt jelenti, hogy a mucin a bioadhezív kötéseket a cseppek körüli mikro géllal alakították ki. Ezzel szemben nagyobb koncentrációknál, nincsenek agglomerátumok, a kötések a teljes vízfázisban jöttek létre (11.ábra). A termogravimetriás vizsgálatokban éppen azon összetételeknél jelentkezett a mikro gél

szerkezet, ahol agglomerátumok láthatóak a konfokális képeken, valamint a tensile tesztek folyamán, ahol ez a szerkezet volt jellemző (0,20% polimer koncentrációig) az adhezivitás állandó értéken maradt (10.ábra).

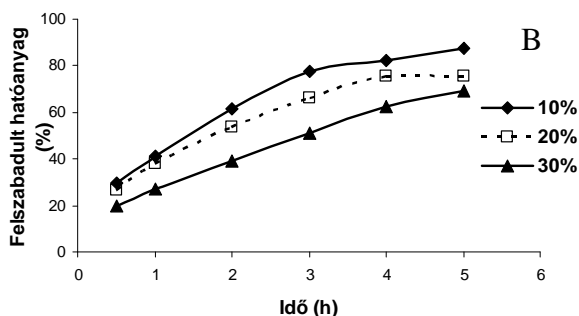
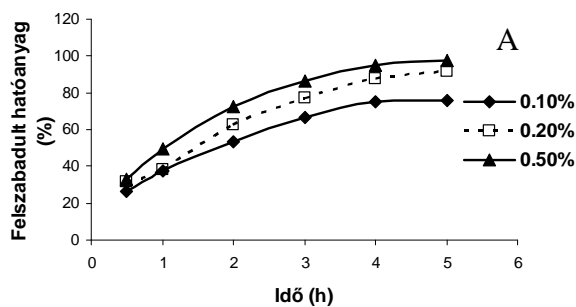


11.ábra Konfokális mikroszkópos képe az emulzióknak és az emulzió 8% mucin oldat 5:1 arányú keverékeknek alacsony (első sor) és magas polimer (második sor) tartalomnál

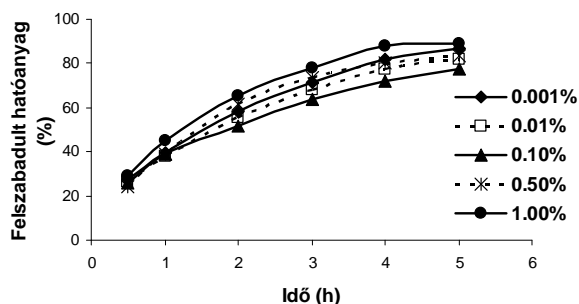
### **In vitro hatóanyag-felszabadulás**

Abban az esetben, ha vízdékony hatóanyagot vizsgáltam (Metronidazol), semmiféle változást nem tapasztaltam a hatóanyag-leadásban az összetételt változtatásával. Az egyetlen eltérést az egyszerű gélek, és az ugyanolyan polimer tartalmú emulziók hatóanyag-leadása mutatta. Ez esetben az emulziók az első három órában csökkentették a hatóanyag felszabadulást a gélekhez képest, amely lehet, hogy a speciális gél szerkezetüknek tudható be.

Ha viszont vízben rosszul oldódó hatóanyagot (Lidokain) oldottam az olajfázisban, jelentős eltéréseket tapasztalhattam. A polimer koncentrációjának növelésével nőtt a hatóanyag-felszabadulás sebessége, és a leadott hatóanyag mennyisége is, míg az olajtartalmat növelve csökkent a hatóanyag-leadás (12.ábra). Ezen jelenségekben a következők játszhatnak szerepet: i) a határfelületi réteg szerkezete; ii) a határfelület kiterjedésének változása; valamint iii) a koncentráció-gradiens a vizes és olajos fázis között.



12. ábra A polimer (A) és az olaj (B) koncentrációjának hatása a Lidokain felszabadulására



13. ábra A koemulgens koncentrációjának hatása a Lidokain felszabadulására (PTR1 0,10%, olaj 20%)

Ha koemulgens is jelen van, 0,10%-os koncentrációja mellett mutatkozott egy minimum a hatóanyag-felszabadulásban (13. ábra). Ebben az esetben a két emulgens aránya 1:1 volt. Valószínűleg ilyen aránynál olyan szerkezetű határfelület jön létre, amely csökkenti a hatóanyag diffúzióját a vizes fázis irányába.

## 4 ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám célja a gél-emulziók kialakulásának, szerkezetének, stabilitásának, és mint potenciális hatóanyag-leadó rendszernek a részletes tanulmányozása volt. A kísérleti eredményeim az alábbiakban foglalhatók össze:

- A vizsgált polimer emulgensek vízzel rosszul nedvesednek, duzzadásuk lassú, valamint felületi feszültség csökkentő hatásuk sem jelentős.
- A gél-emulziók viszkoelasztikus tulajdonságokkal rendelkeznek, melyet az emulzió összetétele (olaj, emulgens, koemulgens koncentráció) erősen befolyásol.
- A gél-emulziókban speciális gél szerkezet kialakulását figyelhetjük meg (mikro gél struktúra), amely összetételtől függően alakul ki. Ezen szerkezet termogravimetriás mérésekkel és konfokális mikroszkóppal detektálható.
- Az emulziók stabilitását két részre oszthatjuk: egyrészt a makroszerkezet, másrészt a mikroszerkezet stabilitására. A makroszerkezet, amely ez emulziók cseppméretét, cseppméret-eloszlását jelenti, nem változott az eltartás során, míg a

mikroszerkezet, amely a polimer láncok szolvatációját, a kötött víz mennyiségét, reológiai tulajdonságait jelenti, az emulgeálást követően folyamatosan változott.

- Az egyszerű gélekhez adott olaj nem csökkentette a rendszerek bioadhezív tulajdonságait, tehát az emulziók ilyen tekintetben azonosnak tekinthetők az egyszerű hidrogélekkel. A két különböző polimerizációs fokú emulgens eltérést mutatott, a nagyobb polimerizációs fokút nem érdemes 0,20% feletti koncentrációban alkalmazni, mivel az adhézió csökkenését eredményezi. A koemulgens a gél szerkezet megváltoztatása révén szintén csökkentette a bioadhezív jelleget.
- Összevetve a termogravimetriás és bioadhezív méréseket, levonhatjuk azt a következtetést, hogy a mikro gél szerkezettel rendelkező emulziók jobb bioadhezív tulajdonságokkal rendelkeztek, és azokban az összetételekben ahol ez a struktúra dominál, az adhezivitás állandó értéket vett fel.
- Hatóanyag-felszabadulás szempontjából az emulziók szerkezetének nincs hatása hidrofil hatóanyag esetében, míg lipofil hatóanyagnál a már ismert faktorokon kívül (pl. viszkozitás, cseppméret, vízfázis-olajfázis arány) figyelembe kell venni a speciális gél szerkezet jelenlétét, szerkezetét is, mivel ezek mind befolyásolják az emulziók hatóanyag-leadását.

A fenti eredmények azt mutatják, hogy a gél-emulziók potenciális bioadhezív gyógyszerformának tekinthetők. A gél szerkezet változtatása révén befolyásolható az adhezivitás és a hatóanyag-leadás is. Ennél fogva viszont az emulziók tervezésénél elengedhetetlen a fent említett módszerek alkalmazása gél szerkezetük részletes tanulmányozásához, és ez által a programozott hatóanyag-leadás megtervezéséhez.

## KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁS-KIVONATOK

### Az értekezés anyagát képező közlemények

- I. **Szűcs Mária**, Budai Szabolcs, Erős István, Gel-emulsion systems I: Physical-chemical characterisation, *Acta Pharmaceutica Hungarica* 78 (2008) 11-21 **IF: -**
- II. Budai Szabolcs, **Szűcs Mária**, Erős István, Gel-emulsion systems II: Stability, *Acta Pharmaceutica Hungarica* 78 (2008) 23-30 **IF: -**
- III. **Mária Szűcs**, Giuseppina Sandri, M. Cristina Bonferoni, Carla M. Caramella, Patrizia Vaghi, Piroska Szabó-Révész, István Erős, Mucoadhesive behaviour of emulsion containing polymeric emulsifier, *European Journal of Pharmaceutical Science* 34 (2008) 226-235 **IF: 3.127**
- IV. **Mária Szűcs**, Patrizia Vaghi, Giuseppina Sandri, M. Cristina Bonferoni, Carla M. Caramella, Piroska Szabó-Révész, István Erős: Thermoanalytical and microscopical investigation of the microstructure of emulsions containing polymeric emulsifier, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 94 (2008) 271-274 **IF: 1.483**

### Egyéb közlemények

- I. Péter Sipos, **Mária Szűcs**, András Szabó, István Erős, Piroska Szabó-Révész, An assessment of the interaction between diclofenac sodium and ammonio methacrylate copolymer using thermal analysis and Raman spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 46 (2008) 288-294 **IF: 2,761**

### Előadás-kivonatok

- I. **Szűcs Mária**: Polimer emulgensekkel stabilizált emulziók, Ph.D. *Tudományos Nap, Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 2006. május 3.*
- II. István Erős, **Mária Szűcs**, Szabolcs Budai, Erzsébet Csányi, Zsolt Makai, Péter Sipos, András Fehér and Piroska Szabó-Révész: Physico-chemical investigation of acrylate based polymeric emulsifiers, *5th World Meeting on Pharmaceutics Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, Switzerland, 27<sup>th</sup> to 30<sup>th</sup> March 2006*
- III. **Szűcs Mária**, Révész Piroska, Erős István: Polimer emulgensek fizikai-kémiai vizsgálata, *Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XIII, Budapest, 2006. május 25-27.*



- IV. Szűcs Mária,** Révész Piroska, Erős István: Polimer emulgenst tartalmazó emulziók szerkezetvizsgálata, *Gyógyszerkutatási Szimpózium, Debrecen, 2006. november 24-25.*
- V. Szűcs Mária:** Polimer emulgensek bioadhéziója, *Magyar Tudomány Ünnepe, Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza, 2007. november 6.*
- VI.** Erős István, **Szűcs Mária:** Gél-emulziók tervezése és vizsgálata, *Kozmetikai Szimpózium 2007, Budapest, 2007. november 8.*
- VII. Szűcs Mária,** Giuseppina Sandri, Carla Caramella, Szabóné Révész Piroska, Erős István: Polimer emulgenseket tartalmazó rendszerek bioadhezív tulajdonságainak jellemzése, *Gyógyszerkutatási Szimpózium, Szeged, 2007. november 9-10.*
- VIII. Mária Szűcs,** Giuseppina Sandri, M. Cristina Bonferoni, Carla M. Caramella, Patrizia Vaghi, Piroska Szabó-Révész, István Erős, Bioadhesive study of gel-emulsions: effect of the components and the microstructure, *6<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Barcelona, Spain, 7<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> April 2008*