



**Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Farmaceutyczny**

Helena Barańska

**WPŁYW WARUNKÓW SPORZĄDZANIA I SKŁADU
MIKROSFER LIPIDOWYCH NA ICH PENETRACJĘ
DO MIESZKÓW WŁOSOWYCH**

Praca doktorska wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej

**Promotor pracy:
dr hab. n. farm. Krzysztof Cał, prof. uczelni
Kierownik Katedry i Zakładu:
prof. dr hab. n. farm. Małgorzata Sznitowska**

Gdańsk 2019

STRESZCZENIE

W toku przeprowadzonych doświadczeń zbadano wpływ warunków sporządzania i składu mikrosfer lipidowych na ich penetrację do mieszków włosowych. Parametrami, które różnicowały poszczególne formułacje były skład, moc dezintegratora ultradźwiękowego oraz czas prowadzenia procesu ich otrzymywania. W pierwszym etapie badań składy mikrosfer lipidowych różniły się między sobą rodzajem użytego emulgatora (Tego Care 450, Axol C 62, MSG i Tween 80). W drugiej kolejności zbadano wpływ stężenia emulgatora Tego Care 450, następnie oznaczono wpływ użycia mieszaniny emulgatorów (Tego Care 450 i Tween 80) w różnych stosunkach zawartości aby na koniec prześledzić wpływ konserwantu (Euxyl PE 9010) na właściwości sporządzonych cząstek lipidowych. W celu otrzymania mikrosfer zastosowano trzy różne wartości mocy aparatu – maksymalną, pośrednią i minimalną (50, 150 i 300 W). Czas prowadzenia procesu wynosił 5, 10 lub 15 minut. Do zaplanowania i analizy niektórych etapów wykonywanych badań posłużono się metodą planowania doświadczeń. Metodą sonikacji otrzymano w sumie 51 formułacji. Ocena wielkości cząstek, potencjału zeta i współczynnika polidispersji mikrocząstek za pomocą *full factorial design* pozwoliła wybrać parametry procesowe (maksymalna moc aparatu, około 12-minutowy czas trwania procesu oraz skład: Tego Care 450 w stężeniu 3,8%) umożliwiające otrzymanie sfer o optymalnych właściwościach.

Przeprowadzono również badania tolerancji skórnej na modelu *EpiDerm*[®]. Wykazały one, że mniejszy wpływ na żywotność komórek mają cząstki wytworzone z użyciem emulgatora Tego Care 450 (formulacja 15 i 39) w porównaniu z Tween 80 (formulacja 29). Badania *in vivo* potwierdziły dobrą tolerancję skórą mikrosfer lipidowych (formulacja 15 i 39), gdyż nie stwierdzono potencjału drażniącego.

W badaniach przenikania cząstek lipidowych do mieszków włosowych *in vitro* wykorzystano dwie formułacje, które różniły się wielkością cząstek. Zaobserwowano, że mikrosfery lipidowe o wymiarach 190 nm i 350 nm przenikają do mieszków włosowych i kumulują się w regionie *infundibulum*, ujściu gruczołu łojowego i regionie *bulge*.

SUMMARY

In the course of conducted experiments, the impact of the preparation conditions and composition of lipid microspheres on their penetration into the hair follicles were examined. The parameters that differentiated the individual formulations were: the composition, power of the ultrasonic disintegrator and the duration of the obtaining process. In the first stage of research, the composition of lipid microspheres differed in the type of used emulsifier (Tego Care 450, Axol C 62, MSG and Tween 80). Secondly, the effect of the emulsifier Tego Care 450 concentration was investigated followed by the effect of using a mixture of emulsifiers (Tego Care 450 and Tween 80) in various content ratios to finally observe the influence of the preservative (Euxyl PE 9010) on the properties of the lipid particles. To obtain microspheres, three different power values of the device were used - maximum, intermediate and minimum (300, 150 and 50 W). Processing time was 5, 10 or 15 minutes. In order to plan and analyze some of the stages of the research, the design of experiments method was used. A total of 51 formulations were obtained by sonication. Evaluation of the particle size, zeta potential and microparticles polydispersity index by means of *full factorial design* allowed to select process parameters (maximum power of the device, about 12 minutes duration of the process and composition: Tego Care 450 in a concentration of 3.8%) enabling obtaining particles with optimal physical properties.

Skin tolerance studies were carried out on the EpiDerm® model. They showed that particles produced using Tego Care 450 emulsifier (formulation 15 and 39) had a smaller effect on cell viability compared to Tween 80 (formulation 29). *In vivo* studies confirmed good skin tolerance of lipid microspheres (formulations 15 and 39) as no irritation potential was indicated.

Two formulations that differed in particle size were used to study the penetration of lipid particles into the hair follicles *in vitro*. It was observed that 190 nm and 350 nm lipid microspheres penetrate the hair follicles and accumulate in the *infundibulum* region, sebaceous gland outlet and bulge region.