Streszczenie w języku polskim

Tkanka skórna ze względu na ciągłą ekspozycje na zróżnicowane czynniki zewnętrzne o charakterze fizycznym, chemicznym oraz biologicznym podlega zmianom starzeniowym oraz chorobowym. W celu zminimalizowania lub leczenia negatywnych skutków eskpozycji tkanki skórnej na wyżej wymienione czynniki stosowane są preparaty aplikowane na powierzchni skóry zarówno w kontekście kosmetycznym jak i terapeutycznym.

Corocznie pojawia się wiele potencjalnych substancji aktywnych o profilu dermatologicznym w fazie badań klinicznych i przedklinicznych, gros tych substancji stanowią związki biologiczne o znacznej masie cząsteczkowej. Właściwości biofarmaceutyczne preparatów dermatologicznych są determinowane własnościami fizykochemicznymi substancji aktywnej oraz zespołu zastosowanych substancji pomocniczych stanowiących nośnik substancji aktywnej.

Puktem wyścia do rozważań na temat zastosowania pomiarów ciśnienia powierzchniowego przy użyciu wagi Langmuira było zjawisko Gibbsa – Marangoniego w którym identyfikuje się gradient ilości zwiazków powierzchniowoczynnych na granicy międzyfazowej. Założono, że nierównomierność dystrybucji surfaktantu na granicy międzyfazowej może być symulowana poprzez proces tworzenia monowarstwy przy jednoczesnym pomiarze ciśnienia powierzchniowego, z wykorzystaniem analizy izotermy π-A w zakresie występowania fazy ciekłej rozprężonej oraz fazy ciekłej sprężonej.

Celem przedstawionej rozprawy doktorskiej było opracowanie metodyki badań oraz ocena właściwości fizykochemicznych, ważnych z punktu widzenia technologicznego przy opracowaniu płynnych i półstałych postaci leku aplikowanych na powierzchnię skóry i tym samym pogłębienie stanu wiedzy o wpływie struktury na właściwości emulgacyjne niejonowych związków powierzchniowoczynnych. Szczegółowe cele pracy badawczej obejmowały ustalenie związku pomiędzy parametrami badanych izoterm i wartościami HLB, charakterystycznymi dla surfaktantów i ich mieszanin, wykorzystując narzędzia matematyczno-statrystyczne.

Eksperymenty przeprowadzono na szeregu homologicznym surfaktantów niejonowych typu Span – pochodnych sorbitanu i odpowiednich kwasów tłuszczowych, o zdefiniowanych parametrach fizykochemicznych i strukturalnych. Zastosowanie związków o wspólnej strukturze hydrofilowej pozwoliło na badanie interakcji struktur hyfrofobowych, za pomocą wagi Langmuira, poprzez ocenę zmian ciśnienia powierzchniowego i analizę właściwych izoterm π-A. W obszarze metod obliczeniowych przeprowadzono analizę linearyzacji przebiegu izoterm π-A dla fazy ciekłej oraz ciekłej skompresowanej, co pozwoliło na wyodrębnienie parametrów opisujących właściwości

mechaniczne tworzącej się monowarstwy. Parametry mechaniczne, powierzchnię przypadającą na cząsteczkę oraz parametr HLB opisujący właściwości lipofilowo-hydrofilowe badanych związków posłużyły jako zmienne do wnioskowania statystyczno-analitycznego, przeprowadzonego za pomocą metody odpowiedzi powierzchni (Response Surface Methodology, RSM).

Przedstawiona w ramach niniejszej rozprawy analiza oparta o badania praktyczne oraz przegląd literaturowy dowiodły, że matematyczna optymalizacja parametrów fizykochemicznych, takich jak równowaga hydrofilowo-lipofilowa, (hydrophilic-lipophilic balance, HLB), parametry mechaniczne monowarstw odczytane z izoterm π-A, pozwalają na ocenę właściwości mieszanin już przed badaniami modelowych postaci leku.

Uzyskane wyniki i wypracowana metodologia badawcza stanowią dobrą podstawę do kontynuacji prac nad zagadnieniami oceny właściwości hydrofilowo-lipofilowych monowarstw surfaktantów w obecności ko-surfaktantów, jako składników zapewniających trwałość płynnej lub półstałej postaci leku. Rozwój badań w przedmiotowym zakresie może pozwolić na dalszą optymalizację składu substancji pomocniczych i przyszłego wykorzystania opisu jakościowego oraz ilościowego zjawisk międzyfazowych w formulacjach dermatologicznych aplikowanych na powierzchnię skóry, również w celach klinicznych.

Streszczenie w języku angielskim

Due to its constant exposure to various external factors of a physical, chemical, and biological nature, skin tissue is subject to changes caused by aging and disease. To minimize or treat the negative effects of skin tissue exposure to these factors, preparations applied to the skin's surface are used in both cosmetic and therapeutic contexts.

Every year, numerous potential active substances with a dermatological profile are developed in clinical and preclinical research, the majority of which are biological compounds with high molecular weight. The biopharmaceutical properties of dermatological preparations are determined by the physicochemical properties of the active substance and the complex of excipients used as carriers for the active substance.

The starting point for considering the application of surface pressure measurements using a Langmuir trough was the Gibbs–Marangoni phenomenon, which identifies a gradient in the amount of surfactants at the interface. It was assumed that the uneven distribution of surfactant at the interface can be simulated by the process of monolayer formation while measuring the surface pressure using the π-A isotherm analysis in the presence of the expanded liquid phase and the compressed liquid phase.

The aim of this Ph.D. dissertation was to develop research methodology and assess physicochemical properties that are technologically important in the development of liquid and semi-solid drug forms for skin application, thus advancing our understanding of the influence of structure on the emulsifying properties of nonionic surfactants. The specific objectives of this research included establishing the relationship between the parameters of the studied isotherms and the HLB values characteristic of surfactants and their mixtures, using mathematical and statistical tools.

Experiments were conducted on a homologous series of nonionic Span surfactants – sorbitan derivatives and corresponding fatty acids – with defined physicochemical and structural parameters. The use of compounds with a common hydrophilic structure allowed for the study of the interactions of hydrophobic structures using a Langmuir trough, assessing changes in surface pressure, and analyzing the corresponding π-A isotherms. In the area of computational methods, a linearization analysis of the π-A isotherms was conducted for the liquid and compressed liquid phases, which allowed for the isolation of parameters describing the mechanical properties of the forming monolayer. Mechanical parameters, surface area per particle, and the HLB parameter describing the lipophilic-hydrophilic properties of the tested compounds were used as variables for statistical and analytical inference, conducted using the Response Surface Methodology (RSM).

The analysis presented in this dissertation, based on practical research and a literature review, demonstrated that mathematical optimization of physicochemical parameters, such as HLB and mechanical parameters of monolayers derived from π-A isotherms, allows for the assessment of mixture properties prior to testing model drug forms.

The obtained results and the developed research methodology provide a sound basis for further work on the assessment of the hydrophilic-lipophilic properties of surfactant monolayers in the presence of co-surfactants, as components ensuring the stability of liquid or semi-solid drug forms. The development of research in this area may enable further optimization of the composition of excipients and the future use of qualitative and quantitative description of interfacial phenomena in dermatological formulations applied to the skin surface, also for clinical purposes.