

Barbara TAL-FIGIEL¹, Wiesław FIGIEL¹, Magdalena KWIECIEN²

e-mail: btfiegel@pk.edu.pl

¹ Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Krakowska, Kraków² Greenset S.C., Kraków

Pomiary oscylacyjne leczniczych układów żelowych

Wstęp

Pomiary reometryczne wykorzystywane są w różnych gałęziach przemysłu, w dużym stopniu w branżach farmaceutycznej i kosmetycznej, których produkty wykazują charakter płynów nienewtonowskich. W literaturze, zwłaszcza farmaceutycznej, często spotyka się wyniki standartowych badań (jak krzywa płynięcia), rzadziej reprezentowane są wyniki badań oscylacyjnych, stanowiące podstawowe źródło informacji o lepkościach właściwościach płynu.

Badania oscylacyjne służą do określenia głównie modułu zachowawczego G' , odpowiadającego reakcji sprężystej oraz modułu stratności G'' , który charakteryzuje reakcję lepka podczas sinusoidalnie zmiennego odkształcenia [Kiljański i in., 2009]. Pomiary tego typu są bardzo pomocne przy badaniu zmian strukturalnych materiałów polimerowych i ich kompozytów, w których zachodzą m. in. procesy sieciowania i krystalizacji, przyczyniające się do zmian strukturalnych preparatów leczniczych.

W pracy przedstawiono wyniki testów reologicznych żeli farmaceutycznych, przeprowadzonych z wykorzystaniem techniki oscylacyjnej, co pozwala oceniać stabilność przedmiotowych preparatów lepkościowych [Bahia i in., 2006].

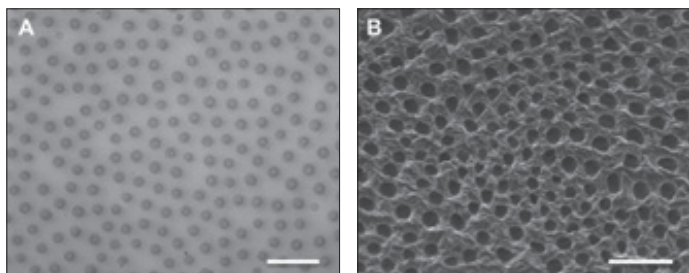
Podłoża żelowe

Podłoża żelowe, ze względu na szereg zalet, zyskują coraz większą popularność, szczególnie w zakresie lecznictwa (dermatologii). Łatwość aplikacji, niepozostawianie tłustych śladów na skórze w przeciwieństwie do standardowych podłoży oraz lekka konsystencja sprawiają, że są one postrzegane jako nowoczesna postać leku do użytku zewnętrznego.

W światowej recepturze aptecznej coraz częściej proponuje się podłoża żelowe jako nośniki substancji leczniczej [Sikorska i in., 2009].

Struktura

Żele to koloidalne dyspersje ciała stałego w cieczy. W skład struktury żelu wchodzi cząstki organiczne i nieorganiczne. Żele organiczne są to układy dyspersyjne, których strukturę analizować można przy użyciu mikroskopu elektronowego (Rys. 1). Z kolei żele nieorganiczne są to układy dwufazowe, w których cząstki o rozmiarach rzędu kilkudziesięciu mikrometrów rozproszone są w ośrodku ciągłym. Struktura żelu nieorganicznego widoczna jest pod okularem mikroskopu optycznego. Wyróżnia się dwa rodzaje ośrodków dyspersyjnych: hydrofilowe i oleiste [Cox, 2008].



Rys. 1. Obrazy struktur żeli [Cox, 2008]: A – mikroskop optyczny, B – skaningowy mikroskop elektronowy

Podział żeli

Układy żelowe, w których fazę rozpraszającą stanowi olej, określane są mianem żeli liofilowych, powszechnie nazywanymi oleożelami.

Otrzymywane są one przez żelowanie cieczy lipofilowych odpowiednimi substancjami żelującymi, w wyniku czego powstaje struktura sieciowa.

Oleożele. Fazę ciekłą oleożeli stanowią zwykle oleje mineralne (parafina ciekła), oleje roślinne (olej rycynowy, rzepakowy), bądź oleje syntetyczne (*Miglyol*). Najbardziej znanym i stosowanym preparatem żelującym jest krzemionka koloidalna. Zwiększenie lepkości fazy rozpraszającej, spowodowane właściwościami koloidalnego ditlenku krzemu, wynika z obecności na powierzchni cząstek grup silanolowych oraz siloksanowych, które posiadają zdolność do tworzenia wiązań wodorowych, a tym samym struktury sieciowej, umożliwiającej żelowanie fazy ciekłej.

Hydrożele. W przypadku hydrożeli fazę rozpraszającą stanowi woda, natomiast środkiem żelującym są różnego rodzaju polimery. Jednym z rodzajów substancji żelujących są pochodne kwasu akrylowego lub metakrylowego, zaliczane do grupy syntetycznych surowców żelujących.

Polimer kwasu akrylowego (Carbopol) powstaje w wyniku polimeryzacji w mieszaninie cykloheksanu i octanu etylu nienasyconego kwasu akrylowego. Po dodaniu polimeru kwasu akrylowego do wody widoczne jest pęcznienie polimeru, lecz konsystencja nie przyjmuje struktury żelowej. Dopiero w wyniku jonizacji układ ulega natychmiastowemu i bardzo silnemu zagęszczeniu. Po dodaniu zasady do roztworu wzduż łańcucha polimeru powstają ładunki ujemne, a ich wzajemne odpychanie jest odpowiedzialne za całkowite rozwinięcie cząsteczki.

Właściwości fizyczne

Żele wykazują szereg interesujących właściwości fizycznych takich, jak: inhibicja czyli zjawisko polegające na wchłanianiu wody lub innych płynów przez żel bez znacznego wzrostu jego objętości, pęcznienie czyli pochłanianie wody bądź innych płynów przez żel, synergeza określana jako kurczenie się żelu, czego wynikiem jest wydzielenie ośrodka dyspersyjnego z żelu oraz tiksotropia, będąca właściwością, która polega na odwracalnej przemianie zolu w żel bez zmiany objętości. Na charakter wymienionych właściwości mają znaczący wpływ głównie takie czynniki, jak: temperatura, pH , obecność elektrolitów, czy też skład receptury preparatu żelowego.

Część doświadczalna

Materiały, preparatyka

Hydrożele przygotowano na bazie *Carbopolu*, w zakresie stężeń 0,2–2%, natomiast w przypadku oleożeli zastosowano *Cab-O-Sil* (krzemionkę koloidalną stosowaną w preparatyce farmaceutycznej) o stężeniu 10%. Preparatyka oraz proporcje poszczególnych składników były zgodne z zapisami w obowiązującym wydaniu *Farmakopei Polskiej* [2011].

Podłoża żelowe sporządzono w mikserze recepturowym (*Unguator 2100, Gako*), używając programu odpowiedniego dla preparatów żelowych. Dwudziestosiedmiominutowy proces mieszania prowadzono jednoetapowo, przy zmiennej częstotliwości obrotów mieszadła i stałym poziomie ruchu posuwistego windy. Do wytarowanego pojemnika odpowiedniej wielkości wprowadzano odważone składniki stałe i płynne.

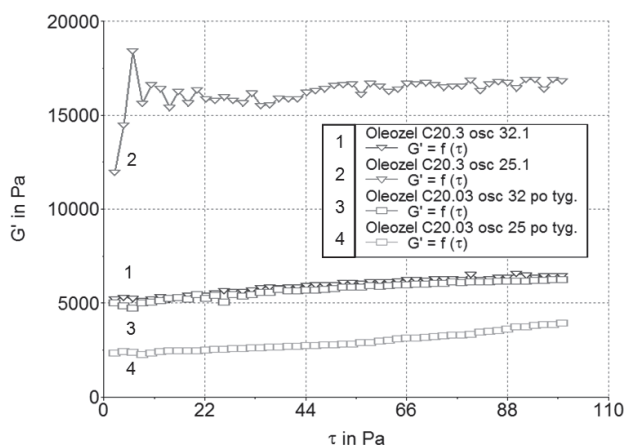
Pomiary reometryczne

Sporządzone preparaty poddano pomiarom reometrycznym, które polegały na wyznaczeniu krzywej płynięcia, sprawdzeniu efektu tiksotropii układów oraz testach oscylacyjnych w temperaturze pokojowej (25°C) oraz w temperaturze aplikacji preparatu na skórę bądź błony śluzowej.

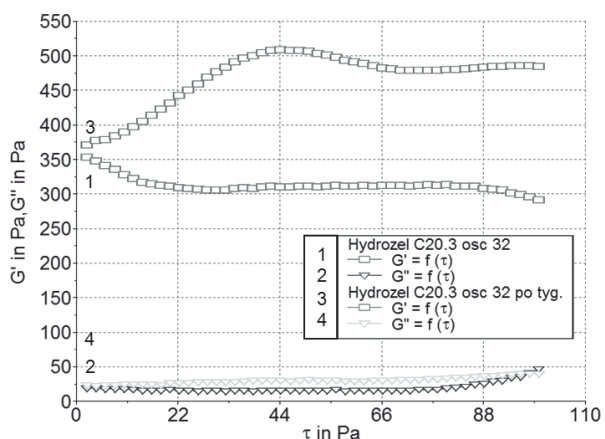
zowe (32°C). Preparaty umieszczano w komorze klimatycznej, zaprogramowanej na temperaturę 25°C na okres tygodnia, po czym wszystkie testy powtarzano. Badania prowadzono za pomocą reometru rotacyjnego *Haake RS 75*, stosując rotor typu stożek tytanowy o średnicy 20 mm i kącie 0,3° oraz płytkę o średnicy 60 mm.

Wyniki badań i dyskusja

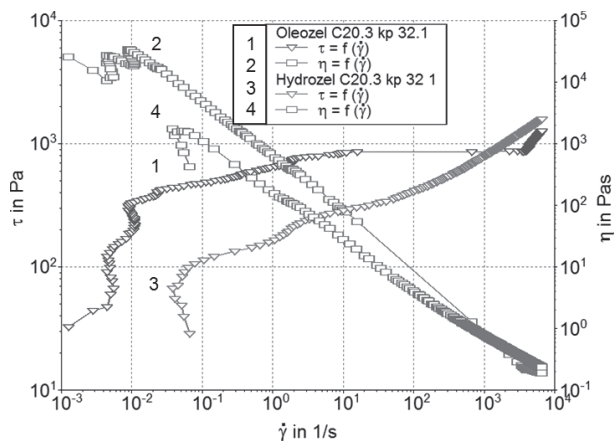
Typowe wyniki badań, opracowane w formie graficznej za pomocą programu *Haake RheoWin 3.61*, przedstawiono na rys. 2–5.



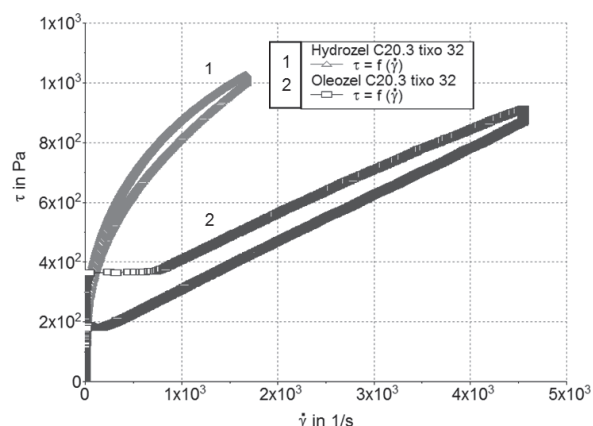
Rys. 2. Porównanie modułów zachowawczych oleożelu w temperaturach 25°C i 32°C



Rys. 3. Wyniki badań oscylacyjnych hydrożelu w temperaturze 32°C



Rys. 4. Porównanie krzywych płynięcia i krzywych lepkości żeli



Rys. 5. Porównanie pętli histerezy żeli w temperaturze 32°C

W celu prawidłowego prowadzenia i interpretacji testów oscylacyjnych niezbędna jest znajomość zakresu liniowej lepkości sprężystości, charakterystycznego dla badanego materiału. Jeżeli moduł sprężystości płynu lepkości sprężystego G' osiąga wartości wyższe od modułu stratności G'' , badany preparat ma konsystencję półstałą. Z przebiegu krzywych doświadczalnych wynika, że żele badane tuż po sporządzeniu, w wyniku intensywnego mieszania, mają bardziej płynną konsystencję, przy czym oleożel wykazuje znacznie wyższe wartości modułu zachowawczego. Wzrost sztywności badanych żeli w ciągu tygodniowego przetrzymania w temperaturze 25°C, świadczy o kontynuacji procesu żelowania po zakończeniu mieszania.

Trwałość termiczna preparatów jest spowodowana silnymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi pomiędzy łańcuchami polimerów. W ich strukturze występują silne wiązania kowalencyjne, które nadają żelom trwałość chemiczną i temperaturową.

Obydwa rodzaje przedmiotowych preparatów żelowych okazały się płynami rozrzedzonymi ścinaniem (Rys. 4) i charakteryzowały się szybką odbudową struktury (niewielkie pole pętli histerezy), co obrazuje rys. 5.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonych badań preparatów żelowych wskazują, że mogą one stanowić alternatywę dla tradycyjnych nośników substancji leczniczych ze względu na bardzo dobre właściwości reologiczne oraz stabilność temperaturową, w porównaniu z podłożami maściowymi [Figiel i Kwiecień, 2010].

Zaobserwowano wzrost sztywności badanych żeli w ciągu tygodniowego ich przetrzymywania w komorze klimatycznej w temperaturze 25°C, co świadczy o kontynuacji procesu żelowania, po zakończeniu mieszania.

Pomiary oscylacyjne pozwalają na obserwację procesu żelowania, a tym samym sterowanie właściwościami żeli i mogą stanowić istotną pomoc przy komponowaniu żeli o konkretnym przeznaczeniu.

LITERATURA

Bahia F., Isabel F., Almeida M., 2006. Evaluation of the physical stability of two oleogels. *Int. J. Pharm.* 327, 73-77. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.07.036

Farmakopea Polska, 2011. *Podstawowe wymagania jakościowe oraz metody badania produktów leczniczych i ich opakowań oraz surowców farmaceutycznych*, wyd. IX, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Figiel W., Kwiecień M., 2010. Właściwości reologiczne komponentów maści farmaceutycznych, *Czas Tech.*, 10. Chemia, 1-Ch, 73-81

Gad S.C., 2008. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. Wiley-Interscience.

Kiljański T., Dziubiński M., Sęk J., Antosik K., 2009. *Wykorzystanie pomiarów właściwości reologicznych płynów w praktyce inżynierskiej*. Wyd. EKMA, Warszawa

Sikorska K., Szulc J., Pietkiewicz J., Sznitowska M., 2009. Oleożele z kwasem salicylowym w praktyce leku recepturowego. *Farm. Pol.* 65, nr 1, 5-8.