

Barbara TAL-FIGIEL, Magdalena KWIECIEN, Wiesław FIGIEL

e-mail: btficiel@pk.edu.pl

Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska, Kraków

## Inżynieria procesowa, a potrzeby współczesnej farmacji

### Wstęp

Współczesna farmacja stała się potężną gałęzią przemysłu, w której nakłady na badania i rozwój daleko wykraczają ponad średnią. Jest to związane zarówno z rentownością tego przemysłu, ale również z powrotem do źródeł. Dziś poddaje się ponownej analizie dawne ludowe przepisy, dążąc do pozyskania maksymalnej ilości substancji czynnej, z surowców naturalnych [1].

Dostarczanie czynników aktywnych do organizmu człowieka, stanowiło dotychczas domenę medycyny i farmacji. Zwłaszcza ta ostatnia nauka czerpie szeroko z dorobku inżynierii chemicznej i procesowej. Sposób pozyskania substancji aktywnych, zwykle oparty na tradycyjnych metodach zielarskich, takich, jak: maceracja etc, można zintensyfikować stosując nowoczesne metody ekstrakcji [2]. Terapeutyczna aplikacja tak otrzymanych preparatów jest w zasadzie domeną farmacji, jednak postać, w jakiej są uzyskane, w dużej mierze determinuje metodę aplikacji. Zagadnienie to jest bardzo szerokie i wciąż otwarte, gdyż rozwój mikro- i nanotechnologii doprowadziły do powstania nowych nośników leków [3], zwłaszcza o stopniowym uwalnianiu, których synteza jest pokrewna najnowszym tendencjom inżynierii chemicznej i procesowej.

W niniejszej pracy ograniczono się do środków, podawanych transdermalnie, tzn. maści, kremów i past. W tym przypadku należy uwzględnić ogromny postęp, jaki dokonał się w przeciągu ostatnich kilkunastu lat w dermatologii. Jest to związane ze stopniowym odkrywaniem struktury skóry oraz roli jej poszczególnych warstw, a zwłaszcza warstwy rogowej, która, mimo znikomej grubości, stanowi główną osłonę organizmu, gdyż zrogowaciałe, dachówkowato ułożone płytki tej warstwy, stanowią trudną do przebycia barierę, przede wszystkim dla substancji toksycznych, ale także dla podawanych tą drogą substancji leczniczych. Uwzględnienie budowy i chemicznego charakteru tej warstwy, pozwoliło na weryfikację wielu (niekiedy kilkudziesięcioletnich) receptur farmaceutycznych i poprawę ich skuteczności przez lepszy dobór podłoża lub postaci substancji aktywnej, co prowadziło do lepszej wchłaniania leku.

Tradycyjna inżynieria chemiczna kojarzona była zawsze z wielkim przemysłem, zaś farmacja z móżdżkiem. Współczesne zakłady farmaceutyczne są to duże zakłady chemiczne, w których wymagania co do czystości i powtarzalności produktów, są znacznie wyższe niż w przypadku wyrobów wielkoprzemysłowych. Domeną dzisiejszej inżynierii chemicznej i procesowej jest matematyczny opis procesu produkcyjnego, dlatego może ona w wielu przypadkach wspomóc farmację swym dorobkiem.

Warunkiem prawidłowego opisu układów dyspersyjnych jest znajomość właściwości fizykochemicznych, uczestniczących w nim substancji. Dużą grupę produktów farmaceutycznych stanowią wielofazowe substancje półstałe – maści i pasty. Są to substancje nienewtonowskie, których pełny opis jest dość skomplikowany i niejednoznaczny, gdyż *Farmakopea*, tak polska [4] jak i zagraniczne, ściśle określa zakresy dopuszczalnej zmienności kilku prostych do wyznaczenia parametrów, natomiast właściwości istotne z procesowego punktu widzenia są często nienormowane. Dotyczy to szczególnie reologicznych charakterystyk podłoża maściowych oraz samych maści. W przypadku maści typu past i zawiesin duży wpływ na ich właściwości reologiczne ma wielkość, kształt oraz rodzaj ciała stałego dodawanego do fazy ciągłej.

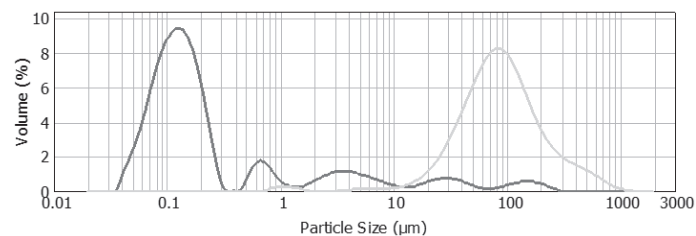
Do niedawna głównym narzędziem receptury aptecznej służącym do sporządzania maści był móżdżek; jego niewątpliwą wadą była septyka wytwarzania, a zaletą – pełna kontrola farmaceuty nad przebiegiem

procesu. Obecnie coraz więcej aptek jest wyposażonych w miksery recepturowe, które mogą mieszać maści w warunkach aseptycznych. Aparaty te, w standardowych, a zatem najtańszych wersjach, posiadają ograniczoną ilość procedur, odpowiadającą podstawowym produktom farmaceutycznym i zwykle nie pozwalają na stopniowe dozowanie składników. Często zdarza się również, że otrzymany produkt nie spełnia wymagań jakościowych. Spowodowane to jest często zbyt dużym rozrzutem właściwości bazowych produktów farmaceutycznych (zwłaszcza podłoża), niejednokrotnie jednak złym doborem, bądź niedostateczną elastycznością fabrycznie ustawionych procedur mikserów recepturowych.

### Opis badań doświadczalnych

W niniejszej pracy przeprowadzono *badania reologiczne past* opartych na wazelinie, z tlenkiem cynku i kwasem salicylowym w charakterze fazy stałej, sporządzonych zgodnie z recepturą apteczną [5]. Właściwości reologiczne samej wazeliny, przebadano wcześniej [6]. W związku z tym, że w przypadku past i zawiesin wpływ na ich podstawowe właściwości ma wielkość, kształt oraz rodzaj ciała stałego dodawanego do fazy ciągłej, uwzględniono również wpływ stężenia fazy stałej, parametrów morfologicznych cząstek oraz sposobu przygotowania, na właściwości reologiczne badanych układów.

Ponadto przeprowadzono *badania rozkładu wielkości cząstek*, jak również (w przypadku kwasu salicylowego) także ich kształtu, oraz przeanalizowano wpływ tych parametrów na właściwości reologiczne produktów finalnych. Do pomiarów wykorzystano aparat *Malvern Mastersizer 2000*. Wyniki analizy przedstawiono na rys. 1.



— ZnO - Average, 10 maja 2011 17:22:39

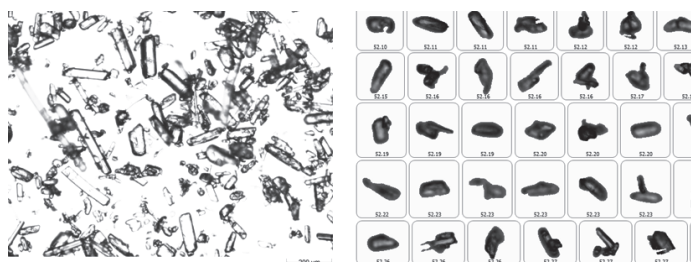
— kwas salicylowy - Average, 30 marca 2011 13:46:25

Rys. 1. Rozkłady wielkości cząstek stosowanych substancji stałych

Dodatkowo *przeanalizowano kształt cząstek* kwasu salicylowego za pomocą urządzenia *Malvern Morphology G3*. Kształt cząstki ma istotny wpływ na jakość parametrów produktów finalnych. Do głównych parametrów kształtu zalicza się: kolistość, określaną jako stosunek obwodu koła o równoważnej powierzchni do obwodu obrazu cząstki, wypukłość – stosunek obwodu napiętej nici, opinającej cząstkę do obwodu obrazu cząstki i wydłużenie, traktowane jako stosunek głównych wymiarów cząstek [7].

Preparaty do badań sporządzano w sposób tradycyjny stosując móżdżek i pistel oraz mechaniczny – za pomocą *Unguatora 2100* firmy *GAKO*. Sporządzone pasty zbadano pod względem reologicznym, za pomocą reometru rotacyjnego *HAAKE RS75*, stosując układy stożek-płytkę o średnicy 35 mm i kącie 1° oraz płytkę – płytkę o średnicy 60 mm.

Właściwości reologiczne badano w temperaturze 32°C, odpowiadającej ciepłocie skóry ludzkiej (temperatura aplikacji), ustalonej z dokładnością  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ , za pomocą termostatu firmy *HAAKE*.



Rys. 2. Mikroskopowe zdjęcie kwasu salicylowego i obraz pojedynczych cząstek wyizolowanych dla potrzeb analizy morfologicznej

Wielkości cząstki nie da się opisać za pomocą jednej liczby – jest to możliwe tylko i wyłącznie, gdy badana cząstka jest idealną kulką, co generalnie jest bardzo rzadkim zjawiskiem w świecie ciał rzeczywistych. Zresztą nawet w tym przypadku zwykle nie ma się do czynienia ze zbiorem monodispersyjnym, a zastępczą wartością średnicy cząstek takiego układu oblicza się za pomocą różnych korelacji, których dobór przeważnie zależy od rodzaju procesu [8].

W niniejszej pracy w charakterze fazy stałej zastosowano niekuliste cząstki, z których cząstki kwasu salicylowego wykazywały charakter wydłużony (igły), natomiast dla cząstek tlenku cynku (których obserwacja mikroskopowa była niemożliwa) przyjęto kształt nieregularny, aczkolwiek zbliżony do kulistego.

W trakcie badań reologicznych za test podstawowy przyjęto krzywą płynięcia, dodatkowo wykonywano badania oscylacyjne ze względu na występowanie procesu fizycznego wzajemnego zakleszczania cząstek fazy stałej (*jamming*), zwłaszcza przy wyższych stężeniach fazy stałej.

### Wyniki badań i ich ocena

Uzyskane wyniki, wykazujące silnie nienewtonowski charakter badanych substancji, opracowano za pomocą modeli reologicznych zestawionych w tab. 1.

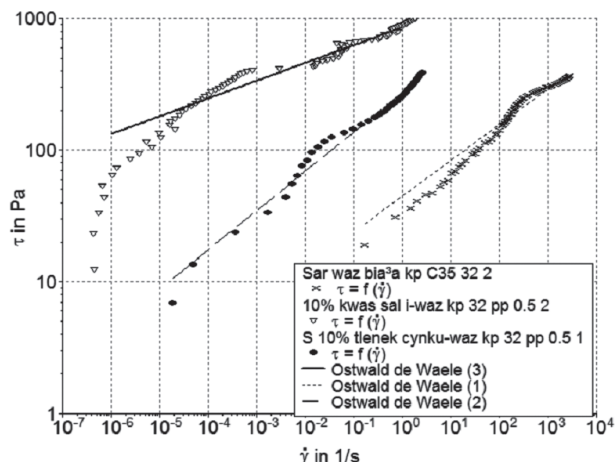
Tab. 1. Modele wykorzystane w pracy

Autor	Równanie krzywej płynięcia
Ostwald-de Waele	$\tau = K\dot{\gamma}^n$
Herschel-Bulkley	$\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n$
Tscheuschner	$\tau = \tau_0 + \dot{\gamma}\eta_\infty + \left(\frac{\dot{\gamma}\eta_b}{\dot{\gamma}_b}\right)^n$

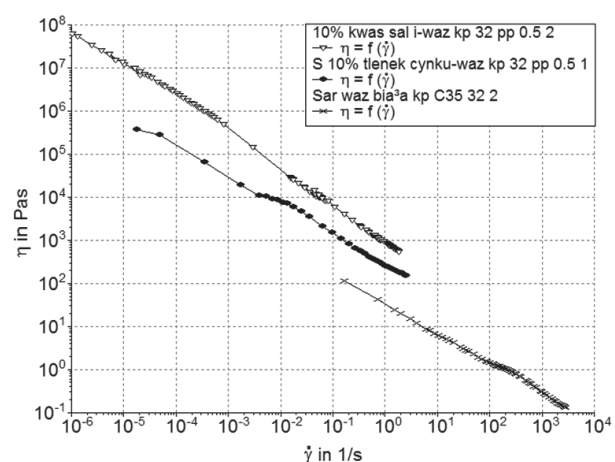
Jakkolwiek w większości testów, zwłaszcza przeprowadzonych przy wyższych stężeniach fazy stałej, występowała granica płynięcia, zdecydowano się na regresję modelem potęgowym, z uwagi na zakres prędkości ścinania stosowany dla tych produktów w praktyce. Przy ograniczeniu zakresu zmienności szybkości ścinania, model ten zapewniał jednocześnie najwyższe wartości współczynnika regresji *R*. Wyniki doświadczeń dla czystej wazeliny oraz 10-procentowych zawiesin wraz z aproksymującymi je obrazami równania *Ostwalda-de Waele* przedstawiono na rys. 3.

We wszystkich przypadkach dają się zaobserwować nieregularności w przebiegu krzywych. Wynika to z oddziaływania na siebie cząstek fazy stałej. Ma to również miejsce w przypadku wazeliny, w której znajdują się kryształy trudno topniejących składników. Na kolejnym rysunku zamieszczono te same dane, tym razem w postaci krzywych lepkościowych (Rys. 4).

W tym przypadku widać większą regularność krzywych, jak również, wyraźny wpływ nie tylko samego dodatku fazy stałej, ale także wielkości i kształtu jej ziaren, na wartość dynamicznego współczynnika lepkości. Podobne zależności uzyskano dla większych stężeń ciała stałego.



Rys. 3. Krzywe płynięcia wazeliny i sporządzonych na jej bazie zawiesin



Rys. 4. Krzywe lepkościowe wazeliny i sporządzonych na jej bazie zawiesin

### Wnioski

W niniejszej pracy przebadano pod względem reologicznym kilka układów wielofazowych typu farmaceutycznego, opartych na wazelinie jako fazie zwartej.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w przypadku substancji pastowatych, do jakich należą maści i kremy farmaceutyczne, istotny wpływ na przebieg charakterystyk reologicznych ma sposób ich przygotowania.

Wpływ dodatku fazy stałej ma bardziej złożony charakter, niż ma to miejsce w przypadku zawiesin ciekłych i w znacznie większym stopniu zależy od kształtu cząstek.

### LITERATURA

- [1] L. Packer, C. N. Ong, B. Halliwell [eds]: Herbal and Traditional Medicine, Marcel Dekker, New York (2004).
- [2] B. Tal-Figiel, W. Figiel: Inż. Ap. Chem. **49**, nr 3, 115 (2010).
- [3] Y. Pathak, D. Thassu (eds): Drug Delivery Nanoparticles Formulation & Characterization, Informa Healthcare, New York (2009).
- [4] Farmakopea Polska VII, Warszawa (2006).
- [5] L. Króczyński, R. Jachowicz: Ćwiczenia z receptury, Wyd. UJ, Kraków (1999).
- [6] W. Figiel, M. Kwiecień: Czasopismo Techniczne 1-Ch, 73 (2010).
- [7] P. Arcichowski: LAB, **11**, nr 4, 12 (2006).
- [8] Poradnik górnika, T 5, Śląsk, Katowice 1976.