

WIESŁAW FIGIEL, MAGDALENA KWIECIEŃ*

WŁAŚCIWOŚCI REOLOGICZNE KOMPONENTÓW MAŚCI FARMACEUTYCZNYCH

RHEOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMPONENTS OF PHARMACEUTICAL OINTMENTS

Streszczenie

Potrzeba prowadzenia badań reologicznych dotyczących układów dyspersyjnych z nienewtonowską fazą ciągłą stosowanych w farmacji jakimi są maści jest oczywista ze względu na ciągłe unowocześnianie technologii produkcji. W niniejszym artykule wykonano badania reologiczne typowych podłoży maściowych wykorzystywanych w farmacji. Wyznaczono krzywe płynięcia w szerokim zakresie prędkości ścinania w temperaturach typowych odpowiadających aplikacji i wytwarzania maści w recepturze aptecznej oraz opisano za pomocą różnych równań reologicznych.

Słowa kluczowe: podłoża maściowe, reologia, krzywa płynięcia

Abstract

Investigation of rheological characteristics of dispersed systems with non-Newtonian continuous phase like ointments is required due to rapid development of technological processes and growth of quality demands referring to the products. In this work rheological investigation of typical ointment bases utilized in pharmacy had been carried on. Flow curves in wide range of shear rates and typical temperatures corresponding to ointment application and production were determined and described using various rheological models.

Keywords: ointment bases, rheology, flow curve

* Dr inż. Wiesław Figiel, mgr inż. Magdalena Kwiecień (Koło Naukowe Chemików), Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

Oznaczenia

τ	–	naprężenie styczne [Pa]
η	–	dynamiczny współczynnik lepkości [Pa·s]
γ	–	szybkość ścinania [1/s]
τ_0	–	graniczne naprężenie styczne (granica płynięcia) [Pa]
η_p	–	lepkość plastyczna [Pa·s]
n	–	wskaźnik charakterystyczny płynięcia [–]
K, η_{∞}, η_b	–	współczynniki równań korelacyjnych

1. Wstęp

Maści to jedne z najczęściej spotykanych preparatów farmaceutycznych, przeznaczonych do stosowania zewnętrznego. Z fizykochemicznego punktu widzenia są to układy o właściwościach plastycznych żeli. W ich skład wchodzi jedna lub kilka substancji leczniczych rozpuszczonych, zemulgowanych lub zawieszonych w podłożu [1]. W zależności od tego spotyka się następujące formy maści:

- roztwory – substancje lecznicze całkowicie rozpuszczają się w podłożu maściowym (maść cholesterolowa);
- emulsje (kremy) – substancje lecznicze nie mieszają się z podłożem, wprowadzane są w formie kropeł fazy rozproszonej, stabilizowanych dodatkiem emulgatora (maść z kwasem borsym);
- zawiesiny – substancje lecznicze nie rozpuszczają się w żadnym składniku podłoża i są wprowadzane w postaci stałej, przy czym średnica cząstek nie może przekraczać 80 μm ; maści zawierające ponad 40% rozproszonych w podłożu substancji stałych nazywane są pastami (maść z tlenkiem cynku).

Podłoża maściowe, posiadające zazwyczaj największy udział w gotowym produkcie, a zwłaszcza ich skład, odgrywają zasadniczą rolę jeśli chodzi m.in. o szybkość i głębokość przenikania substancji leczniczych. Stanowią one nośnik, w którym umieszczane są substancje aktywne i nie powinny wywierać własnego działania leczniczego, ani wchodzić w interakcję z zawartymi w nich lekami, natomiast powinny być trwałe z fizykochemicznego punktu widzenia. Dodatkowo, muszą posiadać odpowiednią konsystencję, co rzutuje na ich właściwości reologiczne takie jak: granica płynięcia i lepkość plastyczna (rozsmarowywalność), jak również przyczepność do skóry bądź błon śluzowych. Z uwagi na pastowatą konsystencję należą one do kategorii ciał nienewtonowskich, toteż do ich badania powinny być wykorzystywane przyrządy absolutne – reometry [2]. W praktyce farmaceutycznej były one badane w uproszczony sposób [3], często organoleptycznie. Dopiero najnowsze VII wydanie *Farmakopei Polskiej* [4] uwzględniła wiskozymetry rotacyjne, jako przyrządy do badania lepkości, jednak w opisach poszczególnych substancji, brak, jak na razie, odniesienia do tych metod. Coraz powszechniejsze stosowanie w aptekach mikserów recepturowych, w których proces mieszania maści zachodzi w trybie automatycznym, bez kontroli wizualnej, co ma miejsce w technice tradycyjnej, wymaga znajomości parametrów reologicznych mieszanych substancji tak, aby można było na ich podstawie dobrać prawidłowe nastawy urządzenia, takie jak częstość obrotów i czas mieszania. Badania reologiczne podłoży maściowych spotykane w literaturze, mają charakter wycinkowy i nie dają podstaw do prawidłowego zaprogramowania procesu mieszania.

W niniejszym artykule przedstawiono wyniki wstępnych badań reologicznych podstawowych podłoży maściowych, zalecanych przez Farmakopeę Polską.

2. Analiza literaturowa

Typowe podłoża maściowe to układy wieloskładnikowe, pochodzenia naturalnego [5], których właściwości reologiczne nie są ściśle określone przez Farmakopeę Polską, w związku z czym różnią się one w zależności od producenta [6].

O ile w przypadku płynów newtonowskich wystarczającą daną charakteryzującą charakter płynu jest współczynnik lepkości, o tyle układy nienewtonowskie wymagają większej liczby parametrów charakteryzujących ich właściwości reologiczne. Zależność pomiędzy prędkością ścinania, a naprężeniem stycznym (krzywa płynięcia) odbiega od linii prostej, występuje dodatkowo jej przesunięcie wzdłuż osi rzędnych i w związku z tym najprostszymi zależnościami opisującymi jej przebieg, są równania dla nieliniowych płynów plastyczno-lepkich [7] przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 1

Równania opisujące krzywe płynięcia i lepkości płynów plastyczno-lepkich

Autor	Równanie krzywej płynięcia	Równanie krzywej lepkościowej
Casson	$\tau = \sqrt[n]{\tau_0^n + (\eta_p \dot{\gamma})^n}$	$\eta = \sqrt[n]{\left(\left(\frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} \right)^n + \eta_p^n \right)}$
Herschel – Bulkley	$\tau = K \dot{\gamma}^n + \tau_0$	$\eta = \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + K \dot{\gamma}^{n-1}$
Tscheuschner	$\tau = \dot{\gamma} \left(\eta_\infty + \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + \frac{\eta_b}{\left(\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_b} \right)^n} \right)$	$\eta = \eta_\infty + \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} + \frac{\eta_b}{\left(\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_b} \right)^n}$

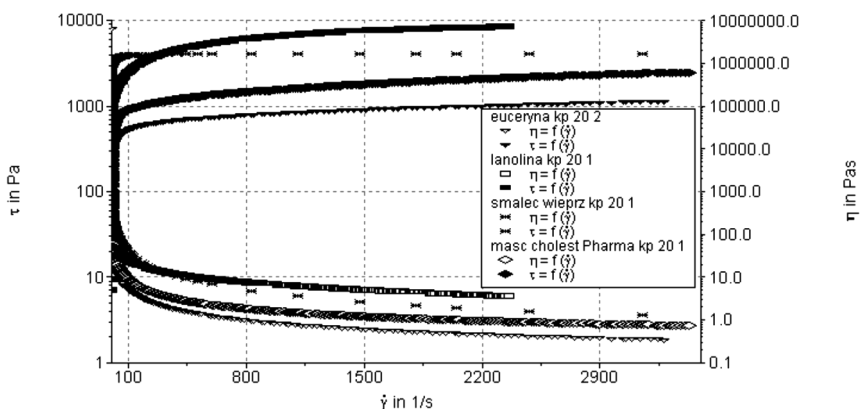
Dodatkowo, z uwagi na wieloskładnikowy charakter tych układów, należy się liczyć z występowaniem przemian fazowych i zmianami stanu skupienia poszczególnych składników nawet w stosunkowo wąskim obszarze typowych temperatur aplikacji, bądź wytwarzania maści, co wymaga traktowania tych substancji jako zakleszczających się (ang. *jamming*). Zjawisko to zachodzi w układach makrodyspersyjnych, zwykle z nienewtonowską fazą ciągłą. Jest to proces fizyczny podczas którego niektóre substancje niejednorodne, takie jak: zawiesiny, emulsje, pianki, hydrożele „uszywniają” swoją strukturę na skutek bezpośredniego oddziaływania cząstek, czemu towarzyszy wzrost lepkości. Przy niskich prędkościach ścinania układy te również odkształcają się (płyną), lecz nie jest to ruch gładki, tak jak w przypadku np. polimerów, natomiast przy wyższych prędkościach ścinania dochodzi zwykle do rozwarstwienia próbki w reometrze. Analiza zachowania tych układów, odbiega zatem od klasycznych reguł reologii i musi uwzględniać także nieciągłą strukturę sub-

stancji [8, 9]. Z użytkowego punktu widzenia, najważniejsze są wartości granicy płynięcia w temperaturze 20°C, którą można skojarzyć z pobieraniem preparatu, lepkości przy niskich (10–100 s⁻¹) prędkościach ścinania, towarzyszących nakładaniu preparatu na skórę oraz przy prędkościach ścinania z zakresu 10²–10⁴s⁻¹ w temperaturze 32°C, który charakteryzuje wcieranie maści.

Reologiczne badania maści i ich komponentów, spotyka się w literaturze [10, 11], jednak stosowane przez różnych autorów prędkości ścinania, jak również temperatury są zróżnicowane, co utrudnia właściwe porównanie wyników. W związku z tym w niniejszej pracy wyznaczono krzywe płynięcia w szerokim zakresie prędkości ścinania, obejmującym zarówno ich pobieranie, jak i aplikację.

3. Część doświadczalna

W związku ze stwierdzonymi różnicami we właściwościach reologicznych tych samych substancji, zgodnych z Farmakopeą Polską, a wyprodukowanych przez różne firmy, w badaniach wykorzystano produkty jednego konfektora, Pharma Cosmetics Kraków, zgodne z FP VI.

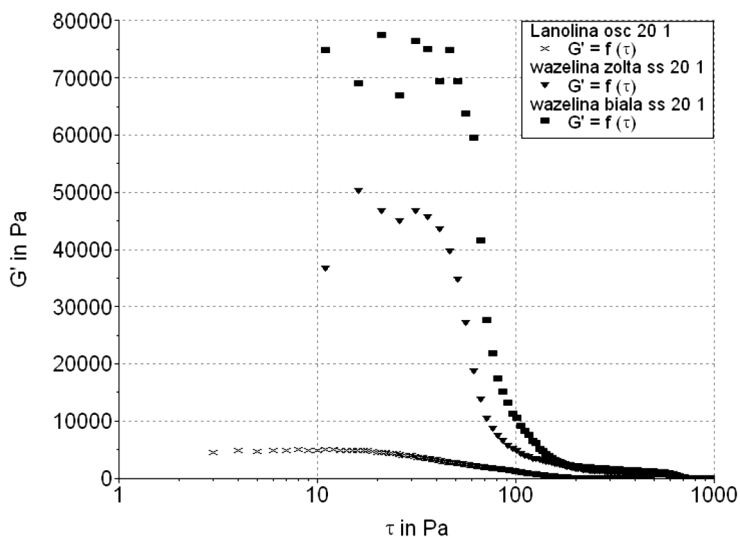


Rys. 1. Krzywe płynięcia i lepkości dla czterech podłoży w temperaturze 20°C

Fig. 1. Flow and viscosity curves for four ointment bases at 20°C

Badania przeprowadzono z wykorzystaniem następujących podłoży maściowych [12, 13]:

- Lanoliny
- Wazeliny żółtej
- Wazeliny białej
- Euceryny
- Lekobazy
- Maści cholesterolowej
- Smalcu wieprzowego
- Mieszanin poszczególnych podłoży w różnych proporcjach.



Rys. 2. Zależność modułu sprężystości trzech podłoży od naprężenia stycznego, przy częstotliwości oscylacji 1 Hz, w temperaturze 20°C

Fig. 2. Dependence of a storage modulus of three bases on shear stress at the oscillation frequency 1 Hz, in 20°C

Badania reologiczne prowadzono za pomocą reometru rotacyjnego HAAKE RS75, stosując układ stożek-płytkę o średnicy 35 mm i kącie 1°.

Właściwości reologiczne badano w dwóch temperaturach, ustalanych za pomocą termostatu firmy HAAKE z dokładnością $\pm 0,1$ K:

- 20°C, co odpowiada normatywnej temperaturze przechowywania;
- 32°C, co odpowiada temperaturze skóry człowieka (typowej temperaturze aplikacji).

Jako podstawowy test przyjęto krzywą płynięcia, jednak z uwagi na „zakleszczający” charakter badanych substancji, jako drugi test wybrano badania oscylacyjne z tzw. przemiastaniem naprężenia stycznego.

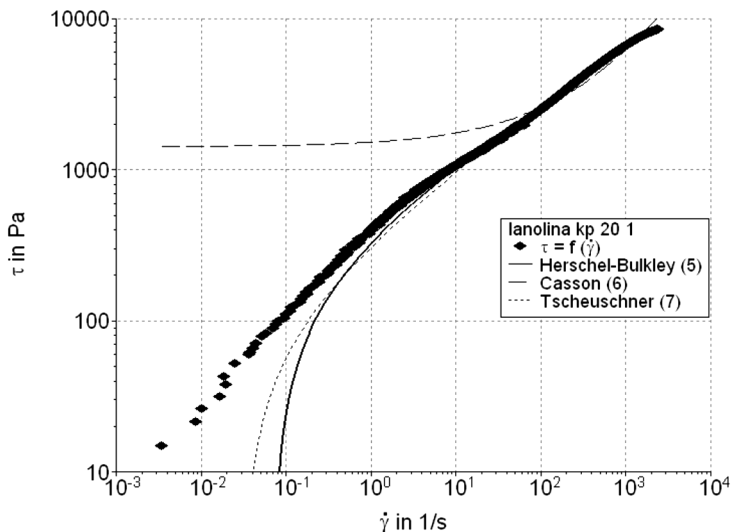
Przykładowe wyniki badań przedstawiono graficznie. Rysunek 1 pokazuje przebieg krzywych płynięcia dla kilku badanych podłoży w temperaturze 20°C, natomiast rys. 2 zależność modułu zachowawczego od naprężenia stycznego.

4. Opracowanie wyników

Uzyskane wyniki opracowano, przez regresję punktów doświadczalnych [14, 15] za pomocą równań podanych w tabeli 1, z wykorzystaniem oprogramowania firmowego reometru. Wyniki przedstawiono w formie graficznej, na kolejnych rysunkach. Jak widać, wszystkie analizowane korelacje pozwalają na dobre przybliżenie przebiegu krzywych płynięcia badanych podłoży w wysokich zakresach szybkości ścinania, odpowiadającym ich typowym aplikacjom. W zakresach niskich prędkości ścinania największe odstępstwa wykazuje równanie Cassona, mimo dość wysokich współczynników regresji (powyżej 0,9), które wynikają z identycznych wag, jakie przypisane są wszystkim punktom pomiarowym. W przypadku

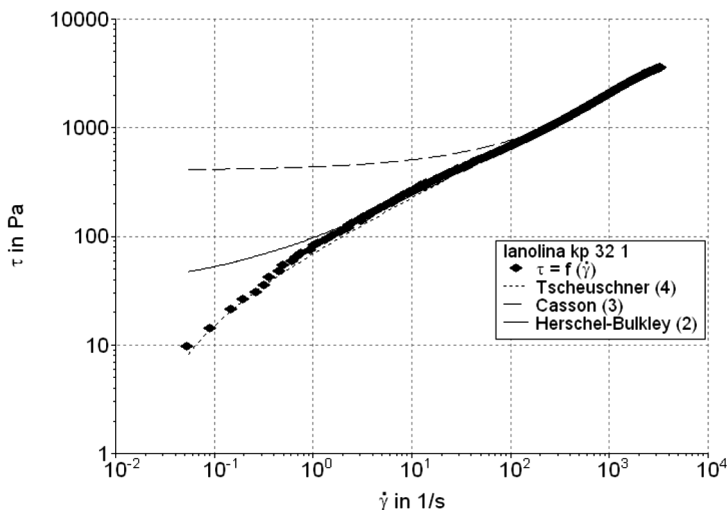
wieloparametrowych równań, podobnego typu jak wykorzystane w niniejszej pracy równanie Tscheuschnera, w wyniku regresji uzyskuje się niejednokrotnie ujemne wartości niektórych parametrów, niezgodnie z ich sensem fizycznym. Ich stosowanie wymaga większej ilości danych doświadczalnych, tak aby można było nałożyć racjonalne ograniczenia na wartości stałych uzyskiwane w przebiegu regresji.

Na kolejnych rysunkach przedstawiono graficznie wyniki dopasowania dla kilku podłoży.



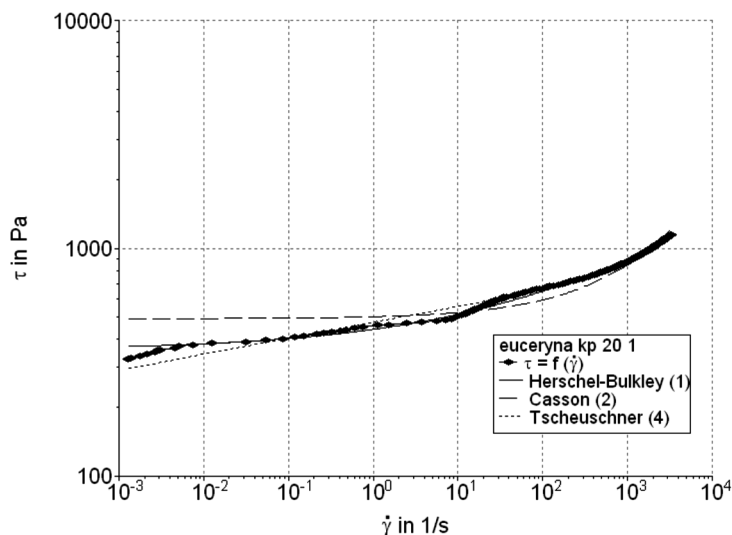
Rys. 3. Krzywa płynięcia lanoliny w temperaturze 20°C

Fig. 3. Lanolin flow curve at 20°C



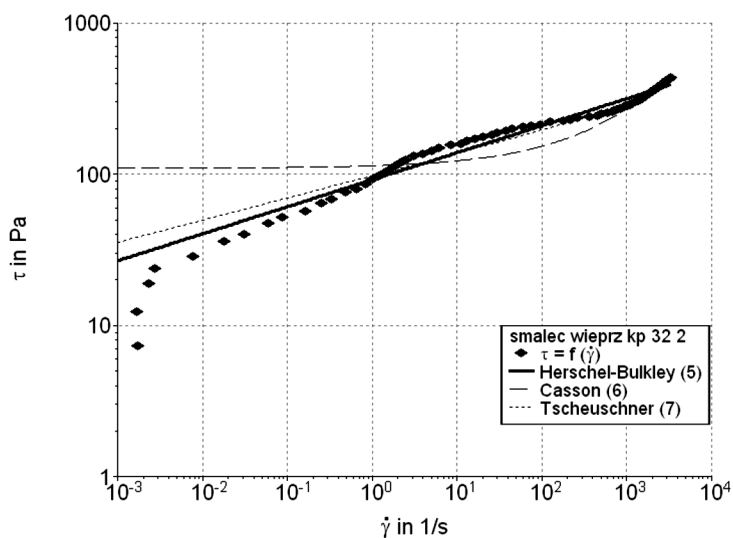
Rys. 4. Krzywa płynięcia lanoliny w temperaturze 32°C

Fig. 4. Lanolin flow curve at 32°C



Rys. 5. Krzywa płynięcia euceryny w temperaturze 20°C

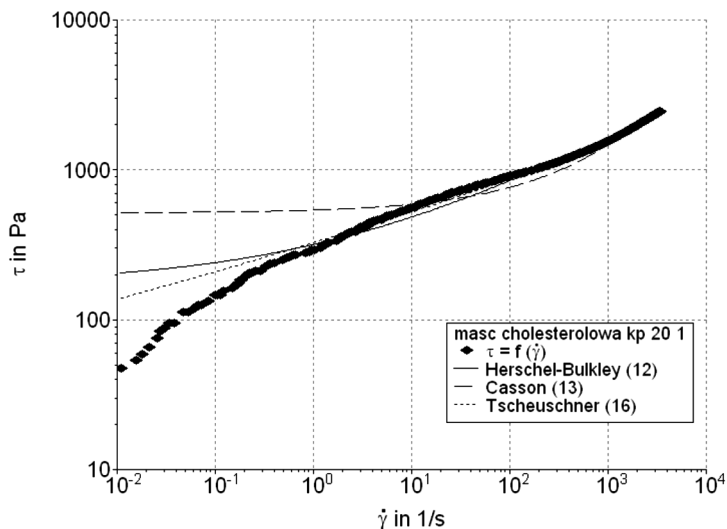
Fig. 5. Eucerin flow curve at 20°C



Rys. 6. Krzywa płynięcia smalcu wieprzowego w temperaturze 32°C

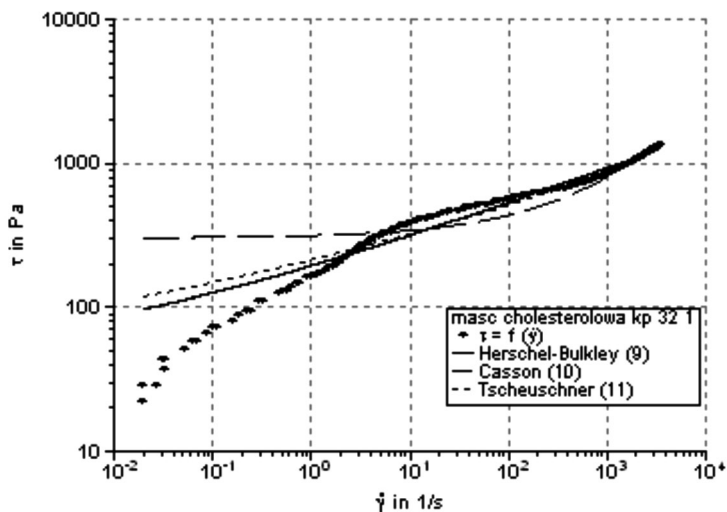
Fig. 6. Pork lard flow curve at 32°C

Jak widać, pomimo wysokich współczynników regresji krzywe aproksymujące odbiegają od danych doświadczalnych w dolnym zakresie prędkości ścinania, jednak powyżej prędkości ścinania równej 10 s^{-1} za wyjątkiem równania Cassona, pozostałe korelacje dają poprawne wyniki.



Rys. 7. Krzywa płynięcia maści cholesterolowej w 20°C

Fig.7. Cholesterol ointment flow curve at 20°C



Rys. 8. Krzywa płynięcia maści cholesterolowej w 32°C

Fig. 8. Cholesterol ointment flow curve at 32°C

5. Wnioski

Badane podłoża maściowe należą do płynów nienewtonowskich, ściślej do płynów plastyczno lepkich. W związku z tym, posiadają granicę płynięcia i muszą być opisywane za pomocą odpowiednich równań reologicznych. Z wyników niniejszej pracy wynika, że jak-

kolwiek najlepsze dopasowanie i najwyższe współczynniki regresji w całym zakresie zmienności prędkości ścinania uzyskuje się stosując wieloparametrowe równanie Tscheuchnera, to w zakresie praktycznie stosowanych prędkości ścinania zbliżone rezultaty uzyskuje się za pomocą prostszego równania Hershela-Bulkleya. Co więcej, łatwiej jest uchwycić fizyczny sens stałych tego równania, podczas gdy w równaniach wieloparametrowych jest to niemożliwe, bez wprowadzania dodatkowych ograniczeń. Dotyczy to zwłaszcza wartości granicy płynięcia, oraz współczynników lepkości w stanach granicznych, które przy całkowitym uwolnieniu parametrów regresji, nieraz przyjmują wartości ujemne, niezgodne z ich fizyczną interpretacją.

Literatura

- [1] Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M., *Farmacja stosowana*, Wyd. 4, PZWL, Warszawa 2008.
- [2] Steffe J.F., *Rheological Methods In Food Process Engineering*, Freeman Press, East Lansing 1996.
- [3] Minister Zdrowia, *Farmakopea Polska VI*, Warszawa 2002.
- [4] Minister Zdrowia, *Farmakopea Polska VII*, Warszawa 2006.
- [5] Pr. zbior., *Encyklopedia Techniki-Materialoznawstwo*, WNT, Warszawa 1969.
- [6] Piechota-Urbańska M., Kołodziejaska J., Zgoda M.M., *Lepkość farmakopealnych wielkocząsteczkowych podłoży maściowych, a dostępność farmaceutyczna modelowego środka leczniczego*, Polim. w Med. 37, 2, 2007.
- [7] Figura L.O., Teixeira A.A., *Food Physics*, Springer-Verlag, Berlin 1987.
- [8] Liu A.J., Nagel S.R., *Jamming and rheology*, Taylor&Francis, London 2001.
- [9] Coussot Ph., *Rheometry of pastes, suspensions, and granular materials*, Wiley, New Jersey 2005.
- [10] Song K.-W., Chang G.-S., *Rheological Behaviour of Viscoelastic Semi-Solid Ointment Base (Vaseline) In Oscillatory Shear Flow Fields*, J. Kor. Pharm. Sci., 2006, 36 (1), 31-38.
- [11] Chiang C.-H., Wu M.-C., *Evaluation of Zinc Oxide Ointment by Rheological Method*, J. Med. Sci, 1992, 12 (4), 255-260.
- [12] Krówczyński L., Jachowicz R., *Ćwiczenia z receptury*, Wyd. 4, WUJ, Kraków 1998.
- [13] Hildebrand G.E., *Technologia nowoczesnych postaci leków*, PZWL, Warszawa 1998, 2003.
- [14] Schramm G., *A Practical Approach to Rheology and Rheometry*, Haake Karlsruhe, 1994.
- [15] Kiljański T., Dziubiński M., Sęk J., Antosik K., *Wykorzystanie pomiarów właściwości reologicznych płynów w praktyce inżynierskiej*, Warszawa 2009.