

MARIAN MIKOŁAJ ZGODA¹⁾, MARCIN WOSKOWICZ¹⁾, MICHAŁ NACHAJSKI¹⁾,
MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK^{1*)}, MAREK LUKOSEK²⁾, WOJCIECH JERZYKIEWICZ²⁾

Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenowanych estrów kwasów tłuszczowych

Cz. II. PODSTAWOWE WIELKOŚCI LEPKOŚCIOWE A RÓWNOWAGA HYDROFILOWO-LIPOFILOWA PRODUKTÓW OKSYETYLENOWANIA ESTRÓW METYLOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OLEJU RZEPAKOWEGO^{**)}

Streszczenie — Przedmiotem badań były roztwory wodne szeregu homologicznego związków powierzchniowo czynnych typu „Rofam” różniących się liczbą wbudowanych ugrupowań tlenu etylenu. Określono wpływ liczby tych ugrupowań na równowagę hydrofilowo-lipofilową, właściwości hydrodynamiczne oraz aktywność powierzchniową. Wyniki posłużyły do określenia mechanizmu solubilizacji i oszacowania wpływu tego procesu na dostępność farmaceutyczną i biologiczną micelnego adduktu „Rofamów” w modelowych formach środków farmaceutycznych.

Słowa kluczowe: solubilizacja, związki powierzchniowo czynne, „Rofamy”, roztwory wodne, równowaga hydrofilowo-lipofilowa, właściwości hydrodynamiczne, aktywność powierzchniowa.

SURFACTANTS FROM THE GROUP OF FATTY ACIDS POLYETHYLENATED ESTERS. PART II. BASIC VISCOMETRIC VALUES AND SOLUBILITY PARAMETER IN RELATION TO HYDROPHILIC-LIPOPILIC BALANCE OF THE PRODUCTS OF OXYETHYLENATION OF RAPE OIL FATTY ACIDS METHYL ESTERS

Summary — Aqueous solutions of homologous series of “Rofam” type surfactants (ZPC) based on rape oil fatty acids methyl esters, differing in oxyethylene segments content (n_{TE}), were the subjects of investigations. Content of oxyethylene segments n_{TE} , determined by ^1H NMR, allowed to verify ZPC molecular weight and to calculate structural hydrophilic-lipophilic balance (HLB , by Davis or Griffin methods) as well as required solubility level of the balance (HLB_R) (Table 1). The following values were determined on the basis of viscometric measurements: limiting viscosity number $[\eta]$, viscometric average molecular weight (M_η), specific volume (Ω) and hydrodynamic radius of micelle (R_{obs}) (Table 2 and 3). Viscometric measurements let also calculate average number of water molecules hydrating the micelle built of “Rofam” homologous structures. Determination of critical micellar concentration (cmc) was the base for calculation of thermodynamic potential of micelle formation (ΔG_m^0) and micellar level of hydrophilic-lipophilic balance (HLB_{cmc}) (Table 4, Fig. 1—3). The value of surfactant’s lipophilic core upthrust over the phase boundary (A_m , Fig. 4) let analyze the effect of oxyethylene segments’ content in “Rofam” molecule structure on its potential solubilization properties. The results of investigations and the values calculated on this basis make clearer the mechanism of solubilization of lipophilic drugs what determines the pharmaceutical and biological availability of micellar adducts from the model forms of drugs.

Key words: solubilization, surfactants, “Rofam” surfactants, aqueous solutions, hydrophilic-lipophilic balance, hydrodynamic properties, surface activity.

Oksyetylenowane estry wyższych kwasów tłuszczowych należą do grupy niejonowych związków powierzchniowo czynnych (ZPC) znajdujących powszechnie za-

stosowanie w technologii produktów farmaceutycznych i kosmetyków (stałe doustne postacie leków, systemy terapeutyczne, formy leków głębokiego przenikania podawane na skórę) [1—6].

Wykorzystywane do produkcji niejonowych ZPC oksyetylenowane estry kwasów tłuszczowych wchodzących w skład triglicerydów farmakopealnego oleju rzepakowego mają istotną zaletę polegającą na kompatybilności z α - i β -lecytyną, których zawartość decyduje

¹⁾ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku, ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź.

²⁾ Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia” w Kędzierzynie-Koźlu.

^{*)} e-mail: mkolodziejczyk@pharm.am.lodz.pl

^{**)} Cz. I — por. [17].

o zdolności do emulgowania i solubilizacji leków w dwunastnicy, czyli o tzw. indeksie litogolitycznym żółci „A” [7, 8]. Inną ich zaletą jest znaczna podatność na biodegradację [9—12].

Podjęcie prac koncepcyjnych nad wytwarzaniem nowych klas ZPC na podstawie oksyetylenowanych estrów małowcząsteczkowych oligoeteroalkoholi i kwasów tłuszczowych (nasyconych i nienasyconych) stało się uzasadnione dzięki jednoczesnemu opracowaniu efektywnych katalizatorów bezpośredniego oksyetylenowania [13, 14]. Produkty wytworzone z zastosowaniem takich katalizatorów cechuje wysoka, przekraczająca 99,5 % czystość i jasna barwa (<5 w skali Gardnera).

Opublikowane wyniki badań szeregu homologicznego „Rofamów” dowodzą, że metoda $^1\text{H NMR}$ umożliwia wiarygodne przewidywanie ich właściwości aplikacyjnych [15—17]. Stwierdzenie tego faktu skłoniło nas do podjęcia prac prowadzących do określenia badanych już uprzednio zdolności solubilizacyjnych wodnych roztworów „Rofamów”, również w farmakopealnych mediach izosmotycznych [18], w stosunku do albendazolu [19], niesteroidowych leków przeciwzapalnych i pochodnych kwasu fibrowego (fenofibrat, bezafibrat, gemfibrozil) stosowanych z powodzeniem w leczeniu hipercholesterolemii i hipertriglicydemii [20].

W niniejszym artykule przedstawiliśmy wyniki badań fizykochemicznych właściwości wodnych roztworów związków powierzchniowo czynnych typu „Rofam” o wzrastającej zawartości segmentów oksyetylenowych, otrzymywanych na podstawie estrów metyloowych kwasów tłuszczowych oleju rzepakowego (EMKOR), oraz określiliśmy możliwości ich farmaceutycznych zastosowań. Porównaliśmy też uzyskane przez nas wartości parametrów charakteryzujących zdolności solubilizacyjne „Rofamów” z danymi literaturowymi. Na tej podstawie oszacowaliśmy przydatność „Rofamów” jako środka solubilizacyjnego w stosunku do wybranych lipofilowych środków leczniczych. Przydatność taka stwarzałaby możliwość wprowadzenia ich do stałej doustnej postaci leku.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

Badane „Rofamy” R-3—R-18 zsyntetyzowano w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia” w Kędzierzynie-Koźlu. Wybrane właściwości ww. szeregu homologicznego omówiono w publikacji [17].

Do badań włączono nowe typy „Rofamów” R-20, R-30, R-40, R-50 i R-60 wytworzone z zastosowaniem wspomnianego selektywnego katalizatora zapewniającego nie tylko wysoką jakość i homogeniczność produktu, lecz także nie utrudniającego procesu tabletkowania. Są to produkty również opracowane w ICSO „Blachownia”.

Metodyka badań

— Metodą $^1\text{H NMR}$ oznaczano zawartość rzeczywistej liczby moli tlenu etylenu — n_{TE} (segmentów oksyetylenowych), co pozwoliło na obliczanie analitycznego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej ($HLB_{^1\text{H NMR}}$, czyli H/L , gdzie H/L jest stosunkiem segmentów hydrofilowych do lipofilowych), przy czym widma $^1\text{H NMR}$ związków powierzchniowo czynnych typu „Rofam” uzyskiwano analogicznie jak w publikacji [15—17].

Analityczny poziom $HLB_{^1\text{H NMR}}$ obliczano z empirycznej zależności:

$$HLB_{^1\text{H NMR}} = \frac{A \cdot h}{[0,05(A \cdot h + B \cdot l)]} \quad (1)$$

gdzie: A i B — stałe współczynniki odnoszące się do wszystkich niejonowych ZPC, wynoszące $A = 15$ i $B = 10$; h — wysokość (w mm) krzywej całkowania protonów hydrofilowych (pochodzących z segmentów oksyetylenowych — n_{TE}); l — wysokość (w mm) krzywej całkowania protonów lipofilowych.

Wartość n_{TE} w odniesieniu do badanego ZPC podano jako wartość średnią z 3—5 pomiarów widm $^1\text{H NMR}$. Maksymalne odchylenie standardowe od wartości średniej nie przekraczało 0,67 %.

Określony w ten sposób parametr n_{TE} ZPC, odniesiony do znanego ciężaru cząsteczkowego estru metyloowego kwasu oleinowego (EMKO), posłużył do obliczenia ciężaru cząsteczkowego „Rofamów” (M_n) z równania (2):

$$M_n = M_{cz}(\text{EMKO}) + n_{TE} \cdot 44,05 \quad (2)$$

gdzie: 44,05 — masa molowa segmentu oksyetylenowego.

— Wymaganą rozpuszczalnościową wartość HLB_R [21] obliczano z równania

$$HLB_R = \left[\frac{(\delta + 7)}{8} \right]^4 \quad (3)$$

gdzie: δ — parametr rozpuszczalności.

Wartość δ określa równanie (4):

$$\delta = \sqrt{\frac{\sum \Delta Q_i}{\sum \Delta V_i}} \quad (4)$$

wykorzystujące opisane przez Fedorsa [22] zjawisko addytywności stałych energii parowania $\sum \Delta Q_i$ oraz objętości molowych $\sum \Delta V_i$ poszczególnych grup pierwiastków wchodzących w skład badanych ZPC.

— Graniczną liczbę lepkościową ($[\eta]$) wodnych roztworów „Rofamów” wyznaczaliśmy za pomocą wiskozymetru Ubbelohde’a wg polskiej normy PN-93/C-89430, korzystając przy tym z wartości stałych Hugginsa [23, 24]. Wartość $[\eta]$ umożliwia, na podstawie znanego równania Marka—Kuhna—Houwinka $[\eta] = K \cdot M_n^\alpha$, obliczenie lepkościowo średniego ciężaru cząsteczkowego (M_η), objętości efektywnej (Ω) oraz promienia hydrodynamicznego miceli ($R_{obs.}$) [23, 24].

Alternatywnie wyznaczono graniczną liczbę lepkościową z zależności [26]:

$$[\eta] = - \left[\frac{\eta_{wt} + 3 \ln(\eta/\eta_0)}{4c} \right] \quad (5)$$

gdzie: η_{wt} — lepkość właściwa związku powierzchniowo czynnego, η_0 — lepkość wody podwójnie destylowanej, η — lepkość roztworu wodnego ZPC, c — stężenie ZPC w wodzie, g/100 cm³.

— Aktywność powierzchniową wodnych roztworów „Rofamów” oceniano metodą stalagmometryczną i alternatywnie metodą tensjometryczną (tensjometr firmy Krüss z zestawem pierścieni) wg zaleceń polskiej normy PN-90/C-04809 [26]. Wyznaczone na tej podstawie krytyczne stężenie micelarne (cmc) pozwoliło na obliczenie HLB_{cmc} i termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0).

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Równowaga hydrofilowo-lipofilowa (HLB , H/L) w szeregu homologicznym „Rofamów”

Ciężar cząsteczkowy EMKO i deklarowana przez producenta liczba segmentów oksyetylenowanych (liczba moli tlenu etylenu w strukturze „Rofamów”) — n_{TE} stanowi podstawę do obliczenia wartości ciężaru cząsteczkowego ZPC, liczbowej wartości strukturalnego poziomu HLB (H/L) oraz parametru rozpuszczalności δ i HLB_R w szeregu homologicznym „Rofamów” o większej zawartości segmentów oksyetylenowych ($n_{TE} \geq 20$).

Rzeczywiste uśrednione wartości n_{TE} wyznaczone metodą ¹H NMR i określone odpowiadające im wartości $HLB_{^1H NMR}$ oraz zweryfikowane wartości M_n przedstawia tabela 1.

Zawarte w tabeli 1 procentowe udziały tlenu etylenu (% TE) obliczone na podstawie zweryfikowanej wartości M_n posłużyły do określenia rzeczywistej strukturalnej wartości HLB w skali Griffina (HLB_G) i Daviesa (HLB_D).

Równaniami aproksymacyjnymi ($p = 0,05$ i $r \geq 0,9925$) opisano zależności HLB_R , $HLB_{^1H NMR}$, HLB_G , HLB_D w funkcji n_{TE} (środowisko CDCl₃);

$$\log HLB_R = 1,1861 + 2,6673 \cdot 10^{-2} \cdot \log n_{TE} \quad (6)$$

$$\log HLB_{^1H NMR} = 1,0857 + 0,1002 \cdot \log n_{TE} \quad (7)$$

$$\log HLB_G = 1,0080 + 0,1387 \cdot \log n_{TE} \quad (8)$$

$$\log HLB_D = -0,4845 + 0,9965 \cdot \log n_{TE} \quad (9)$$

Powyższe równania aproksymacyjne umożliwiają przewidywanie kierunków użytkowania różnych homologów związków powierzchniowo czynnych typu „Rofam”. Warto przy tym jednak podkreślić, że słuszność tych równań ogranicza się do danych uzyskanych metodą ¹H NMR jedynie w środowisku CDCl₃.

Podstawowe wielkości hydrodynamiczne wodnych roztworów „Rofamów”

Obliczyliśmy na drodze kolejnych rozcieńczeń wartości lepkości zredukowanej $\eta_{zred} = [\eta] + b \cdot c$ na poziomie ufności $p = 0,05$, a następnie na ich podstawie graniczną liczbę lepkościową $[\eta]$ badanych wodnych roztworów „Rofamów”. Współczynniki korelacyjne r odpowiadające wyznaczonym wartościom $[\eta]$ zawiera tabela 2.

Znajomość wartości stałej Hugginsa (k') pozwoliła na ocenę wpływu zwiększania udziału segmentów oksyetylenowych w szeregu homologicznym „Rofamów” na kształt miceli. Przedstawiony na rys. 1 model zachowa-

T a b e l a 1. Oznaczona metodą ¹H NMR uśredniona zawartość segmentów oksyetylenowych (n_{TE}) oraz obliczona liczbowo średnia wartość M_n i parametru rozpuszczalności ($\delta^{1/2}$) oraz poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB , HLB_R) „Rofamów”

T a b l e 1. Averaging contents of oxyethylene segments (n_{TE} , by ¹H NMR) and calculated number-average molecular weights (M_n) of “Rofam” surfactants as well as their solubility parameters $\delta^{1/2}$ and hydrophilic-lipophilic balance values (HLB , HLB_R)

„Rofam” — typ	$n_{TE}^{*)}$	$M_n^{**)}$	% TE	$\delta^{1/2}$ (cal/cm ³) ^{1/2}	HLB_R	HLB		
						¹ H NMR (poziom analityczny)	rzeczywista strukturalna wartość	
							w skali Griffina (HLB_G)	w skali Daviesa (HLB_D)
$n = 20$ TE	1. 26,29	1453,68	79,57	9,18	16,73	16,62	15,91	8,72
$n = 30$ TE	1. 37,86	1962,76	84,97	9,22	16,93	17,50	16,97	12,53
$n = 40$ TE	1. 39,86	2050,76	85,52	9,23	16,95	17,58	17,10	13,19
	2. 47,78	2399,28	87,62	9,25	17,04	17,96	17,52	15,81
$n = 50$ TE	1. 56,91	2800,96	89,39	9,26	17,10	17,94	17,87	18,82
	2. 60,62	2964,20	89,98	9,27	17,12	18,35	17,99	20,01
$n = 60$ TE	1. 68,50	3310,92	91,03	9,28	17,16	18,61	18,20	22,64
	2. 78,42	3747,40	92,07	9,29	17,20	18,70	18,46	25,92

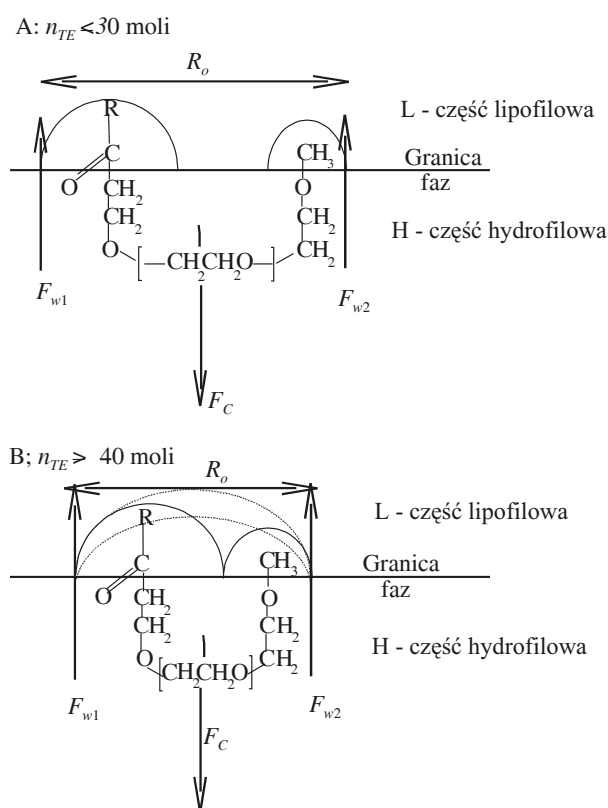
*) 1. Oznaczanie przeprowadzono w środowisku CDCl₃. 2. Oznaczanie przeprowadzono w środowisku D₂O.

**) Wartość M_n obliczano wg równania (2), gdzie M_{cz} (EMKO) = 296,92.

Tabela 2. Podstawowe wielkości hydrodynamiczne wodnych roztworów „Rofamów”
 Table 2. Basic hydrodynamic parameters of „Rofam”s aqueous solutions

ZPC	Zakres wartości $\eta_{red} \cdot 10^2$	$r^{*)}$	$[\eta] \cdot 10^2$ 100 cm ³ /g	k'	M_η	$R_o \cdot 10^7$ cm	$R_{obs.} \cdot 10^8$ cm	$\Omega \cdot 10^{21}$ cm ³
„Rofam R-14”	7,6729—6,5863	0,9275	6,4685	0,8431—0,1979	1186,25	2,8680	2,2998	5,0958
„Rofam R-15”	8,2445—7,8029	0,9222	7,2842	0,7251—0,8225	1444,01	3,1291	2,5548	6,9852
„Rofam R-16”	10,1267—8,5386	0,9906	7,4436	0,9518—1,0138	1496,70	3,1896	2,6042	7,3986
„Rofam R-17”	12,2839—8,9627	0,9997	7,9712	2,3473—2,3455	1676,39	3,3889	2,7670	8,8744
„Rofam R-18”	10,5604—9,0108	0,9329	8,1423	1,1912—1,1464	1736,39	3,4533	2,8195	9,3893
„Rofam R-20”	9,7642—8,3061	0,9921	7,4933	1,2481—1,2955	1513,30	3,2085	2,6196	7,5309
„Rofam R-30”	13,7975—11,5265	0,9406	10,2692	0,8393—1,0169	2549,80	4,2408	3,4625	17,3895
„Rofam R-40”	14,8940—12,1583	0,9975	11,0442	0,8405—0,8271	2876,30	4,5230	3,6929	21,0967
„Rofam R-50”	19,6039—14,0314	0,9751	11,1161	1,5468—1,8063	2907,30	4,5490	3,7141	21,4629
„Rofam R-60”	22,6169—14,9488	0,9920	11,5021	1,6758—1,7669	3076,40	4,6886	3,8281	23,4999

*) r — współczynniki korelacji odpowiadające oznaczonym wartościom $[\eta]$.



Rys. 1. Modelowy rozkład sił na granicy faz w wodnym roztworze ZPC typu „Rofam” na przykładzie fragmentu miceli: F_{w1} , F_{w2} — siły wyporu, F_c — siła ciągnięcia, R_o — ograniczająca odległość między końcami łańcucha

Fig. 1. Model forces' distribution at phase boundary in aqueous solution of „Rofam” types ZPC on the example of micelle fragment: F_{w1} , F_{w2} — buoyant forces, F_c — drawing load, R_o — limiting distance between chain ends

nia się niejonowego „Rofamu” pozwala sądzić, że w przypadku różnych wymiarów segmentów lipofilowych na granicy faz ($-\text{CH}_3$ oraz $\text{O}=\text{C}-\text{R}$) i zwiększenia liczby łączących je fragmentów oksyetylenowych zmienia się rozłożenie sił wyporu ($F_{w1,2}$) oraz dominującej siły ciągnięcia (F_c). Wówczas możliwe jest przestrzenne zbliżenie lipofilowych końców łańcucha, czyli zmniej-

szenie średniej odległości między końcami łańcucha w strukturze miceli (R_o) do wartości granicznej. Tak więc wzrostowi części hydrofilowej „Rofamu” (rys. 1) (zwiększeniu wartości n_{TE}) towarzyszy zmniejszenie promienia R_o w części lipofilowej. Powoduje to ograniczenie zdolności solubilizacyjnych oraz zmianę kształtu miceli z kulistej na elipsoidalną. Trwałość miceli zwiększa się, aczkolwiek dostępność lipofilowego rdzenia dla środka leczniczego uwarunkowana graniczną wartością R_o staje się mniejsza.

Rozstrzygnięcie postulatu Rosena [27] w odniesieniu do badanej tu klasy związków w toku dalszych prac pozwoli zapewne na lepsze rozumienie niektórych omawianych tu zagadnień i znalezienie optymalnych rozwiązań.

Opisana równaniem aproksymacyjnym zależność między M_η a oznaczaną wartością n_{TE} ($p = 0,05$, $r \geq 0,913$) ma postać

$$M_\eta = 669,737 + 39,945 \cdot n_{TE} \quad (10)$$

Równanie (10) umożliwia, gdy $n_{TE} = 0$, określenie łącznej masy lipofilowego rdzenia „Rofamów” ($M = 296,20$) wraz ze średnią liczbą cząsteczek wody (n_{H_2O}) związanych przez wiązanie eterowe: $n_{H_2O} = (669,737 - 296,20)/18,01 = 20,75$

Równania aproksymacyjne typów $y = a + bx$, $y = a + b/x$ lub $\log y = a + b/x$, opisują odpowiednio zależności R_o , $R_{obs.}$ oraz Ω w funkcji n_{TE} ($p = 0,05$ i $r \geq 0,987$):

$$R_o = 2,3917 \cdot 10^{-7} + 3,8507 \cdot n_{TE} \quad (11)$$

$$R_o = 5,5843 \cdot 10^{-7} + (-5,4670 \cdot 10^{-6}) \cdot 1/n_{TE} \quad (12)$$

$$R_{obs.} = 1,9527 \cdot 10^{-8} + 3,1439 \cdot n_{TE} \quad (13)$$

$$R_{obs.} = 4,5594 \cdot 10^{-8} + (-4,4637 \cdot 10^{-7}) \cdot 1/n_{TE} \quad (14)$$

$$\Omega = 8,9771 \cdot 10^{-22} + 3,9958 \cdot 10^{-22} \cdot n_{TE} \quad (15)$$

$$\log \Omega = (-19,3050) + (-18,9434) \cdot 1/n_{TE} \quad (16)$$

Określona postać równań jest uwarunkowana zróżnicowaniem kinetyki procesu solubilizacji.

Rozwiązując te równania dla $n_{TE} = 0$ określiliśmy parametry hydrodynamiczne charakteryzujące lipofilowy

Tabela 3. Podstawowe wielkości hydrodynamiczne wodnych roztworów „Rofamów” oznaczone z pojedynczego pomiaru lepkości
Table 3. Basic hydrodynamic parameters of „Rofam”s aqueous solutions, determined from the single viscosity measurement

„Rofam”	$c, \text{g}/100 \text{ cm}^3$	$[\eta], 100 \text{ cm}^3/\text{g}$	M_η	$R_o \cdot 10^7, \text{cm}$	$R_{obs.} \cdot 10^8, \text{cm}$	$\Omega \cdot 10^{21}, \text{cm}^3$
„Rofam R-20”	1,1173	$8,0338 \cdot 10^{-2}$	1806,08	3,4832	2,8840	9,6296
„Rofam R-30”	1,1723	$10,9901 \cdot 10^{-2}$	2853,03	4,5033	3,6769	20,8231
„Rofam R-40”	1,1044	$12,0507 \cdot 10^{-2}$	3323,12	4,8860	3,9893	26,5953
„Rofam R-50”	1,3060	$13,1708 \cdot 10^{-2}$	3849,90	5,2859	4,3158	33,6750
„Rofam R-60”	1,4744	$13,8692 \cdot 10^{-2}$	4193,76	5,5334	4,5178	38,6279

rdzeń „Rofamów” (pochodzący od estrów metylowych kwasów oleju rzepakowego). Mianowicie $R_{obs.} = (1,95 \text{ albo } 4,55) \cdot 10^{-8} \text{ cm}$, $\Omega = (0,897 \text{ albo } 49,545) \cdot 10^{-20} \text{ cm}^3$ oraz $R_o = (2,39 \text{ albo } 5,58) \cdot 10^{-8} \text{ cm}$.

Znajomość podstawowych wielkości hydrodynamicznych micelarnych roztworów „Rofamów” umożliwia określenie miejsca sorpcji powierzchniowej środka leczniczego podczas efektywnego procesu micelarnej solubilizacji. Mianowicie, wzrost wartości parametrów hydrodynamicznych ($R_o, R_{obs.}, \Omega$) świadczy o solubilizacji w hydrofilowej części miceli, natomiast brak zmiany tych wartości dowodzi o sorpcji w lipofilowym rdzeniu.

Niezależnie od pomiarów lepkościowych przeprowadzonych metodą rozcieńczeniową, wyznaczyliśmy według [5] wartość $[\eta]$ z jednostkowego pomiaru wodnych roztworów „Rofamów” (zakres stężeń roztworów $c = 1,10\text{—}1,47 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$). Tymi wartościami $[\eta]$ posłużyliśmy się do oszacowania podstawowych wielkości charakteryzujących micelarne roztwory „Rofamów” ($M_\eta, R_o, R_{obs.}, \Omega$) zestawionych w tabeli 3.

Z opisanej równaniem aproksymacyjnym zależności ($p = 0,05$ i $r \geq 0,945$)

$$M_\eta = 781,733 + 52,81 \cdot n_{TE} \quad (17)$$

wynika, że liczba związanych przez lipofilowy rdzeń „Rofamu” ($n_{TE} = 0$) cząsteczek wody wynosi $n_{H_2O} = (781,733 - 296,20)/18,01 = 26,95 \approx 27,0$.

Zależności $R_o, R_{obs.}$ i Ω od rzeczywistej średniej wartości n_{TE} w szeregu homologicznym „Rofamów” przedstawiają równania (18)—(23):

$$R_o = 2,7017 \cdot 10^{-7} + 4,4385 \cdot 10^{-9} n_{TE} \quad (18)$$

$$R_o = 6,8585 \cdot 10^{-7} - 8,7100 \cdot 10^{-6} \cdot 1/n_{TE} \quad (19)$$

$$R_{obs.} = 2,2462 \cdot 10^{-8} + 3,5535 \cdot 10^{-10} \cdot n_{TE} \quad (20)$$

$$R_{obs.} = 5,5676 \cdot 10^{-8} - 6,9466 \cdot 10^{-7} \cdot 1/n_{TE} \quad (21)$$

$$\Omega = 4,0552 \cdot 10^{-21} + 6,5219 \cdot 10^{-22} \cdot n_{TE} \quad (22)$$

$$\Omega = 5,5786 \cdot 10^{-21} + (-1,2290 \cdot 10^{-18}) \cdot 1/n_{TE} \quad (23)$$

Na tej podstawie oszacowaliśmy parametry hydrodynamiczne rdzenia w badanym szeregu homologicznym „Rofamów” ($n_{TE} = 0$), które wynoszą: $R_o = (2,7017 \text{ albo } 6,8585) \cdot 10^{-7} \text{ cm}$, $R_{obs.} = (2,2462 \text{ albo } 5,5676) \cdot 10^{-8} \text{ cm}$, oraz $\Omega = (4,0552 \text{ albo } 5,5786) \cdot 10^{-21} \text{ cm}^3$.

Zatem, charakterystyki hydrodynamiczne lipofilowego rdzenia „Rofamów” oszacowane na podstawie równań aproksymacyjnych zarówno z serii (11)—(16),

jak i (18)—(23), aczkolwiek zachowują zbliżony w każdym przypadku rząd wielkości, to są jednak wyraźnie zróżnicowane. Zaobserwowane różnice wynikają z odmiennej liczby solwatowanych przez micelę ZPC cząsteczek wody.

Aktywność powierzchniowa wodnych roztworów „Rofamów”

Pomiary współczynnika napięcia powierzchniowego (σ^{25}) wodnych roztworów homologicznych struktur „Rofamów” wykorzystaliśmy do wyznaczenia krytycznego stężenia micelarnego (cmc), termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0), micelarnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{cmc}) w notyfikacji metod Griffina i Daviesa oraz do oceny z równania stanu powierzchniowego (24) wielkości A_m , czyli powierzchni przypadającej na jedną cząsteczkę zaadsorbowaną na granicy faz (liczbowej wartości wypiętrzenia lipofilowego rdzenia ZPC nad granicą faz).

$$f \cdot A_m = k \cdot T \quad (24)$$

gdzie: f — współczynnik aktywności powierzchniowej, k — stała Boltzmana, T — temperatura bezwzględna.

Uzyskane, zestawione w tabeli 4 dane pozwalają na prześledzenie wpływu rosnącej zawartości segmentów oksyetylenowych (n_{TE}) w „Rofamach” na poziom HLB_{cmc} , a przede wszystkim na liczbową wartość ΔG_m^0 . Zależność $\Delta G_m^0 = f(n_{TE})$ ilustruje rys. 2. W postaci funkcji $\Delta G_m^0 = f(1/n_{TE})$ opisuje ją następujące równanie aproksymacyjne ($p = 0,05$ i $r \geq 0,9344$):

$$\Delta G_m^0 = (-25,757) + 130,203 \cdot 1/n_{TE} \quad (25)$$

Z tabeli 4 i rys. 1 wynika, że termodynamiczną stabilność (czyli względnie stałą niezależnie od n_{TE} wartość ΔG_m^0) uzyskuje micela zbudowana z „Rofamów”, w których strukturze oznaczona zawartość segmentów oksyetylenowych jest nie mniejsza niż 30 ($n_{TE} \geq 30$).

Także równanie (26) ($p = 0,05$, $r = 0,9619$) i rys. 3 obrazujący wpływ wartości (oznaczanego wiskozymetrycznie) średniego ciężaru cząsteczkowego M_η na termodynamiczny potencjał tworzenia miceli

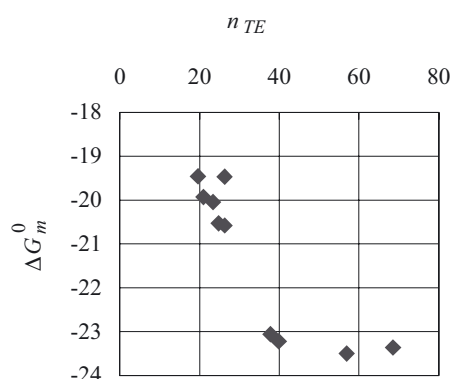
$$\Delta G_m^0 = (-16,559) + (-2,323 \cdot 10^{-3}) \cdot n_{TE} \quad (26)$$

dowodzą, że w obszarze $M_\eta = 2500\text{—}3100$, liczbowa wartość termodynamicznego potencjału tworzenia mi-

T a b e l a 4. Wybrane wielkości fizykochemiczne charakteryzujące w roztworze wodnym micelle szeregu „Rofamów”
T a b l e 4. Selected physicochemical parameters characterizing the micelles of “Rofam” series in aqueous solutions

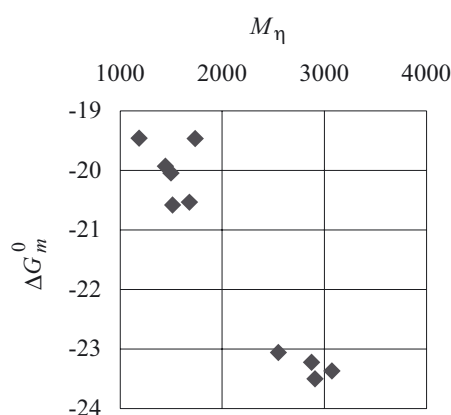
Typ „Rofamu”	M_η	$cmc \cdot 10^2$ g/100 cm ³	$cmc \cdot 10^4$ mol · dm ⁻³	ΔG_m^0 kJ · mol ⁻¹	$\sigma_{cmc}^*)$ mJ · m ⁻²	$A_m \cdot 10^{19}$ m ²	HLB_{cmc}	
							w skali Griffina	w skali Daviesa
„Rofam R-14”	1186,25	4,6317	3,9044	-19,458	45,71	1,5669	29,14	160,56
„Rofam R-15”	1444,01	4,6704	3,2343	-19,925	45,01	1,5262	27,91	151,27
„Rofam R-16”	1496,70	4,6219	3,0880	-20,040	45,71	1,5669	27,60	148,98
„Rofam R-17”	1676,39	4,2470	2,5334	-20,531	41,76	1,3621	26,29	139,22
„Rofam R-18”	1736,40	6,7626	3,8946	-19,465	44,51	1,4849	29,13	160,43
„Rofam R-20”	1513,30	3,7615	2,4856	-20,578	44,26	1,4834	26,17	138,27
„Rofam R-30”	2549,80	2,3332	0,9146	-23,057	49,42	1,8246	19,57	88,94
„Rofam R-40”	2876,30	2,4611	0,8556	-23,222	52,22	2,0832	19,13	85,64
„Rofam R-50”	2907,30	2,2238	0,7649	-23,500	53,74	2,2568	18,39	80,11
„Rofam R-60”	3076,40	2,4866	0,8082	-23,364	53,14	2,1849	18,75	82,83

^{*)} σ_{cmc} — napięcie powierzchniowe w obszarze krytycznego stężenia micelnarnego $cmc = 3,9$.



Rys. 2. Zależność termodynamicznego potencjału tworzenia miceli (ΔG_m^0) od oznaczonej zawartości segmentów oksyetylenowych (n_{TE}) w szeregu homologicznym „Rofamów”

Fig. 2. Dependence of thermodynamic potential of micelle formation (ΔG_m^0) on determined oxyethylene segments content (n_{TE}) in homologous “Rofam” series



Rys. 3. Zależność ΔG_m^0 od oznaczonego lepkościowego średniego ciężaru cząsteczkowego M_η w szeregu homologicznym „Rofamów”

Fig. 3. Dependence of ΔG_m^0 on determined viscometric average molecular weight (M_η) in homologous “Rofam” series

celi (ΔG_m^0) ulega stabilizacji w granicach (-23)—(-24) kJ/mol.

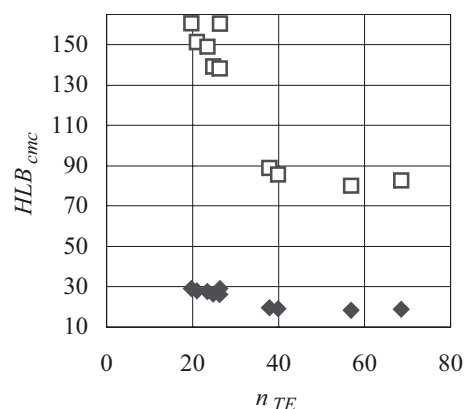
Tak więc w przypadku lipofilowego rodnika estru metylowego kwasu tłuszczowego o budowie stereospecyficznej ($M_{cz} = 282,47$, odmiana izomeryczna *cis*) pochodzącego z oleju rzepakowego (EMKOR), wprowadzenie do struktury „Rofamu” więcej niż 40 moli tlenu etylenu nie zmienia już ustalonej termodynamicznej stabilności miceli. Można oczekiwać, że efektywny proces solubilizacji lipofilowych środków leczniczych będzie miał miejsce w wodnych roztworach „Rofamów”, gdy zawartość $n_{TE} \geq 40$ moli.

Dalsze potwierdzenia tego faktu można uzyskać na podstawie obliczonej wartości HLB_{cmc} w notyfikacji metod Griffina i Daviesa [równania (26) i (27), $p = 0,05$, $r = 0,9344$].

$$HLB_{cmc} \text{ (skala Griffina)} = 12,38 + 346,52 \cdot 1/n_{TE} \quad (27)$$

$$HLB_{cmc} \text{ (skala Daviesa)} = 35,19 + 2591,46 \cdot 1/n_{TE} \quad (28)$$

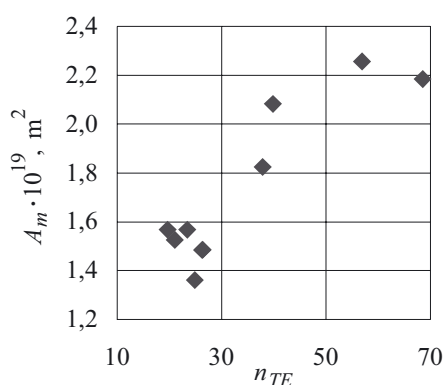
Mianowicie, w razie stereospecyficznej budowy ZPC typu „Rofam” HLB_{cmc} ulega stabilizacji w warunkach $n_{TE} \geq 40$ mol (rys. 4).



Rys. 4. Micelarny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{cmc}) w funkcji oznaczonej zawartości n_{TE} : □ — metoda Daviesa, ◆ — metoda Griffina

Fig. 4. Micellar level of hydrophilic-lipophilic balance (HLB_{cmc}) versus n_{TE} : □ according to Davies method, ◆ according to Griffin method

Oszacowanie z równania stanu powierzchniowego [równanie (24)] liczbowej wartości A_m , czyli wypiętrzenia lipofilowego rdzenia ZPC nad granicę faz, umożliwia — pod warunkiem asymetrycznej lokalizacji na granicy faz fragmentów lipofilowych — prześledzenie wpływu zawartości segmentów oksyetylenowych w „Rofamie” na jego potencjalne właściwości solubilizujące. Przebieg zależności A_m w funkcji n_{TE} (rys. 5) wskazuje, że nieoczekiwanie, gdy zawartość segmentów oksyetylenowych w cząsteczce „Rofamu” rośnie do poziomu $n_{TE} = 40$ moli zwiększa się również liczbowo wartość A_m , co sprzyja efektywnemu procesowi solubilizacji w wodnych roztworach tych ZPC.



Rys. 5. Wielkość wypiętrzenia lipofilowego rdzenia ZPC (A_m) w funkcji oznaczonej zawartości n_{TE}

Fig. 5. Value of surfactant's lipophilic core upthrust (A_m) versus n_{TE} determined

Dane liczbowe z rys. 5 przedstawiają równanie aproksymacyjne (29) i (30) charakteryzujące się wartością $r \geq 0,9980$ ($p = 0,05$).

$$A_m = 1,1149 \cdot 10^{-19} + 1,7964 \cdot 10^{-21} \cdot n_{TE} \quad (29)$$

$$\log A_m = (-19,3448) + 0,3851 \cdot \log n_{TE} \quad (30)$$

PODSUMOWANIE

Równowaga hydrofilowo-lipofilowa

Oznaczona metodą 1H NMR zawartość segmentów oksyetylenowych — n_{TE} w homologicznych strukturach „Rofamów” umożliwia weryfikację ich ciężaru cząsteczkowego, a przede wszystkim niezależne obliczenia (w skali Griffina i Daviesa oraz metodą 1H NMR) strukturalnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB) i wymaganego poziomu rozpuszczalnościowej takiej równowagi (HLB_R). Z zestawionych w tabeli 1 wartości liczbowych HLB wynika daleko idąca zbieżność tych wielkości.

Tak więc metoda 1H NMR jest niezwykle przydatną techniką w kompleksowej analizie struktury „Rofamów”. Zawarte w tabeli 1 dane dotyczące wartości HLB

wskazują na praktyczne możliwości zastosowania „Rofamów” w technologii farmaceutycznej i kosmetyce.

Właściwości hydrodynamiczne

Liczbowe wartości stałej Hugginsa sugerują, że w roztworze wodnym micelle zbudowane z cząsteczek „Rofamów” mają kształt kulisty z tendencją do eliptycznego spłaszczenia w miarę zwiększania udziału segmentów oksyetylenowych w ZPC.

Określiliśmy wartości R_o , R_{obs} i Ω odpowiadające asymetrycznemu, dwubiegunowemu lipofilowemu rdzeniowi „Rofamów” ($n_{TE} = 0$).

Wielkości te, charakteryzujące micelarne roztwory „Rofamów”, zostały wiarygodnie zweryfikowane wynikami badań $[\eta]$ (tabela 3). Na podstawie tych pomiarów wiskozymetrycznych obliczyliśmy średnią liczbę cząsteczek wody n_{H_2O} związanych przez micelę zbudowaną z homologicznych struktur „Rofamów”. W zależności od sposobu oznaczania $[\eta]$ (metoda rozcieńczeniowa bądź z jednego pomiaru), wartość n_{H_2O} wynosi 21 lub 27 moli.

Powyższe wyniki badań właściwości hydrodynamicznych stanowią podstawę do określenia mechanizmu solubilizacji lipofilowych środków leczniczych i, pośrednio, do oszacowania wpływu tego procesu na dostępność farmaceutyczną i biologiczną micelnarnego adduktu „Rofamów” z modelowych form środków farmaceutycznych.

Aktywność powierzchniowa

Określiliśmy wpływ zawartości n_{TE} na aktywność powierzchniową wodnych roztworów „Rofamów”, zatem na obszar potencjalnych aplikacyjnych zastosowań tej klasy niejonowych ZPC.

Ustaliliśmy, że efektywny proces solubilizacji w tych roztworach następuje wówczas, gdy udział segmentów oksyetylenowych odpowiada warunkowi $n_{TE} \geq 40$ moli.

Jak już wspomnieliśmy, analizowana zależność między wielkością wypiętrzenia lipofilowego segmentu nad granicę faz (A_m) w funkcji oznaczonej zawartości n_{TE} nieoczekiwanie wykazuje tendencję wzrostową, która ulega stabilizacji po przekroczeniu liczby 40 moli tlenu etylenu (TE) w cząsteczce ZPC.

Z rezultatów badań przedstawionych w niniejszym artykule wynika, że o efektywności solubilizacyjnej, a zatem o przydatności aplikacyjnej ZPC typu „Rofam” w technologii produktów farmaceutycznych i kosmetycznych, decydują dwa przeciwstawne czynniki. Pierwszy czynnik stanowi trwałość micel rosnąca ze wzrostem liczby segmentów oksyetylenowych. Drugim z nich jest dostępność rdzenia lipofilowego micel ZPC dla środka leczniczego, która niestety maleje wraz ze zwiększaniem n_{TE} .

Celem naszych dalszych badań będzie m.in. znalezienie „złotego środka” między tymi dwoma czynnikami.

LITERATURA

1. Wode A., Weller P. J.: „Handbook of Pharmaceutical Excipients”, wyd. 2., American Pharmaceutical Association, Waszyngton, oraz The Pharmaceutical Press, Londyn 1994, str. 367 i 371.
2. Rosen J. M.: *Allured's Cosmetics-Toiletries* 2001, **116**, nr 7, 67.
3. Klein K.: *Allured's Cosmetics-Toiletries* 2001, **116**, nr 7, 43.
4. O'Lenick J. A. jr.: *Allured's Cosmetics-Toiletries* 2001, **116**, nr 7, 49.
5. Somasundaran P., Zhany L., Lou A.: *Allured's Cosmetics-Toiletries* 2001, **116**, nr 7, 53.
6. Lochhead Y. R., Huisinga R. L.: *Allured's Cosmetics-Toiletries* 2001, **116**, nr 7, 55.
7. Zgoda M. M., Karczewski T.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, nr 5—6, 61.
8. Zgoda M. M., Karczewski T.: *Diagn. Lab.* 1993, **29**, 163.
9. Szwadz I., Bekierz G.: *Przem. Chem.* 1996, **75**, 49.
10. Hreczuch W., Bekierz G.: *Przem. Chem.* 1996, **75**, 172.
11. Hreczuch W., Mittelbach M., Holas J., Soucek J., Bekierz G.: *Przem. Chem.* 2000, **79**, 111.
12. Pyżalski K., Hreczuch W., Siwek Z., Holas J.: *Przem. Chem.* 1999, **78**, 213.
13. Nowicki J., Wasilewski J., Góralczyk K., Lukasek M.: *Przem. Chem.* 2004, **83**, 130.
14. Fabisz E., Morawiecki I.: *Przem. Chem.* 1999, **78**, 175.
15. Kołodziejczyk M., Redliński A., Zgoda M. M.: *Polimery* 1998, **43**, 307.
16. Zgoda M. M., Kołodziejczyk M., Redliński A.: *Polimery* 1998, **43**, 612.
17. Zgoda M. M., Hreczuch W., Woskowicz M., Nachajski M., Kołodziejczyk M.: *Polimery* 2003, **48**, 365.
18. Nachajski M., Zgoda M. M.: *Farm. Pol.* 2003, **59**, 688.
19. Woskowicz M., Zgoda M. M.: „Kompleksowa ocena jakości substancji leczniczych i postaci farmaceutycznych”, Poznań 2003, materiały konferencyjne, str. 192—196.
20. Kołodziejczyk M., Zgoda M. M.: *ibid*, str. 76—80.
21. Voughan D. Ch.: *Cosmetics-Toiletries* 1993, **108**, nr 9, 57.
22. Fedors F. R.: *Polym. Eng. Sci.* 1974, **14**, 147.
23. Zgoda M. M.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, nr 5—6, 55.
24. Zgoda M. M.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1995, **52**, nr 1, 61.
25. Makarewicz E., Mikulski T.: *Polimery* 1998, **43**, 247.
26. Zgoda M. M.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, nr 5—6, 78.
27. Podgórski K. R., Pluciński J.: *Wiad. Chem.* 1989, **43**, nr 3—4, 191.

Otrzymano 30 VII 2004 r.
Wersja skorygowana 24 II 2005 r.