

Barbara TAL-FIGIEL¹, Wiesław FIGIEL¹, Aldona MACIEJEWSKA², Magdalena KWIECIEN³

e-mail: btfigiel@pk.edu.pl

¹ Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Krakowska, Kraków² Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków³ IG-Intergroup, Kraków

Wpływ rodzaju i wielkości cząstki substancji aktywnej na właściwości reologiczne zawiesin i past farmaceutycznych

Wstęp

Wśród układów rozproszonych występujących w farmacji zawiesiny lecznicze odgrywają dość istotną rolę. Stanowią one postać leku do użytku zewnętrznego, wewnętrznego bądź pozajelitowego, z wyjątkiem iniekcji dosercowych, dordzeniowych i donaczyniowych [Kulshreshtha i in., 2010].

Dość popularnymi w preparatyce aptecznej są maści typu zawiesin, stanowiące główny cel badań fizycznych i morfologicznych niniejszej pracy. W zależności od ilości substancji stałej, zawieszony w fazie ciągłej, są one odpowiednio kwalifikowane. Zawartość substancji stałej może stanowić od 0,5÷40%, a powyżej 40% zawartości cząstek stałych zawiesiny określane są mianem past [Krówczyński i Jachowicz, 1999].

W przypadku preparatów maściowych do użytku zewnętrznego (*continuum*), w którym zawieszony są substancje aktywne ma zazwyczaj charakter nienewtonowski (maści lecznicze) i musi wykazywać ściśle określone właściwości reologiczne, przykładowo odpowiednia lepkość, rozsmarowywalność bądź przyczepność do skóry lub błon śluzowych. Struktura siateczkowa, powstała przez powiązanie fazy stałej i ciekłej (*vehiculum*) jest czynnikiem decydującym o jego cechach lepkościowych.

Działanie lecznicze maści zależy w dużej mierze od właściwości substancji leczniczej oraz podłoża maściowego, które w dużym stopniu wpływa na szybkość dostarczania środka leczniczego do powierzchni skóry, przy czym odpowiednio dobrana baza maściowa może w istotny sposób wpływać na przenikanie substancji leczniczej w głąb skóry [Maciejewska i in., 2012].

Maści typu zawiesin w porównaniu z innymi dyspersjami, są postacią leku charakteryzującą się niezwykłą stabilnością układu. Warunkami niezbędnymi do zapewnienia trwałości preparatu są jednolitość rozproszenia oraz odpowiednie rozdrobienie cząstek substancji leczniczej. Nie bez znaczenia pozostaje również stosowanie różnego rodzaju dodatków określanych mianem substancji pomocniczych, będących pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, przykładowo zwiększających lepkość. Substancje te nie mogą wchodzić w interakcje z substancjami aktywnymi oraz wywoływać działania własnego.

Ogromną rolę w przypadku badań fizycznych układów rozproszonych odgrywa reologia, w której do badań tego typu układów wykorzystuje się zwykle reometry rotacyjne, które dzięki zróżnicowanym czujnikom oraz szerokiej palecie procedur pomiarowych umożliwiają pomiar praktycznie każdego rodzaju dyspersji.

Niezwykle istotnymi czynnikami dla układów niejednorodnych wielofazowych, są parametry kształtu oraz rodzaj i wielkość cząstki ciała stałego, które wpływają znacząco głównie na przebieg procesu wytwarzania, a co za tym idzie doboru optymalnych parametrów mieszania i warunków procesowych [Figiel i Kwiecień, 2010].

Wysokie wymagania dotyczące środków leczniczych, stawiane przez współczesną analizę farmaceutyczną są wyznacznikiem nowej jakości. Głównym parametrem określającym ową jakość jest dystrybucja wielkości cząstek. Parametr ten ma szczególny wpływ na cechy reologiczne preparatu oraz jego właściwości fizykochemiczne, co jest niezwykle przydatne w przypadku badań form półstałych działających transdermalnie [Maruszak, 2012].

W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań reologicznych czystych podłoży maściowych oraz sporządzonych zgodnie z zasadami receptury aptecznej zawiesin i past leczniczych, opartych na kwasie salicylowym, siarce oraz moczniku.

W związku z tym, że w przypadku zawiesin i past, duży wpływ na ich podstawowe cechy ma kształt, wielkość oraz rodzaj cząstki ciała stałego dodawanego do (*vehiculum*), wzięto pod uwagę wpływ stężenia fazy stałej oraz parametrów morfologicznych cząstek na właściwości reologiczne badanych układów.

Kształt cząstki ma istotny wpływ na jakość produktów końcowych. Do głównych parametrów kształtu zalicza się: kolistość, opisywaną jako stosunek obwodu koła o równoważnej powierzchni do obwodu obrazu cząstki. Kolejny parametr to wypukłość czyli stosunek obwodu napiętej nici, opinającej cząstkę do obwodu obrazu cząstki oraz trzeci parametr – wydłużenie, pojmowane jako stosunek głównych wymiarów cząstek [Allen, 2003]. W pracy przeprowadzono badania wielkości i kształtu cząstek, uwzględniając rodzaj cząstki oraz określając znaczenie tych parametrów w kwestii reologii.

Opis badań doświadczalnych

Pomiary morfologiczne wykonano za pomocą aparatu *Malvern Morphology G3*, uśrednione wyniki zestawiono w tab. 1.

Tab. 1. Parametry morfologiczne cząstek stałych.

Substancja	Średnia średnica [μm]	Kolistość	Wypukłość	Wydłużenie
Siarka	29,31	0,496	0,84	0,46
Kwas salicylowy	37,11	0,428	0,79	0,32
Mocznik	9,79	0,645	0,92	0,73

Preparaty sporządzono metodą mechaniczną, przy użyciu miksera recepturowego UNGUATOR 2100, stosując tryb ręczny z parametrami: winda (poziom 3), częstość obrotów (poziom 5), czas mieszania (10 min.).

Badaniami objęto następujące podłoża maściowe:

- *Vaselineum album*,
- *Vaselineum flavum*,
- *Unguentum molle*,
- *Unguentum simplex*,
- *Unguentum album*,
- *Unguentum Cholesteroli*,
- *Eucerinum*,
- *Vaselineum hydrophylicum*,
- *Unguentum leniens*,
- *Lekobaza*,
- *Hascobaza*,
- *Lekobaza Lux*.

Zawiesiny oraz pasty lecznicze sporządzono z wykorzystaniem zmikronizowanych cząstek. Stężenia wynosiły odpowiednio 5, 10, 20, 30%. W roli substancji aktywnych użyto cząstek stałych kwasu salicylowego, siarki oraz mocznika.

Układ pomiarowy: Czyste podłoża maściowe oraz sporządzone z ich udziałem maści typu zawiesin zbadano pod kątem reologicznym, przy

użyciu reometru rotacyjnego firmy *Haake RS75*, stosując układ pomiarowy stożek – płytka o średnicy 35 mm i kącie 1°.

Właściwości reologiczne badano w trzech temperaturach ustalanych za pomocą termostatu:

25°C – temperatura przechowywania preparatu,

32°C – temperatura aplikacji maści na skórę,

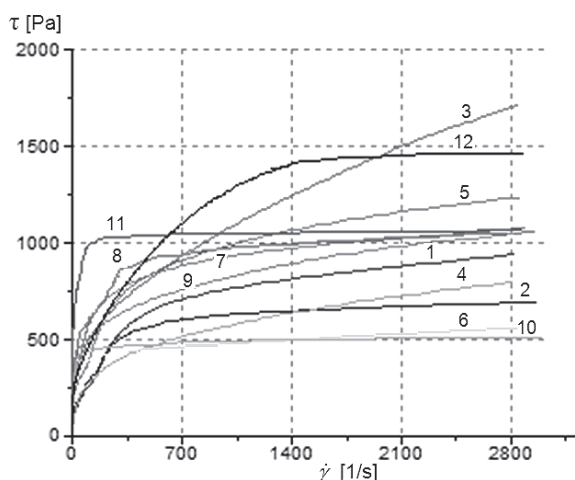
36,6°C – temperatura ciała ludzkiego.

Za test podstawowy przyjęto krzywą płynięcia.

Wyniki pomiarów

Wyniki badań reologicznych opracowano graficznie w celu porównania właściwości poszczególnych baz oraz sporządzonych preparatów z uwzględnieniem rodzaju, wielkości oraz kształtu cząstki zawieszanej substancji leczniczej. Przykładowe wyniki pomiarów przedstawiono na rys. 1–3.

Na rys. 1 zestawiono krzywe płynięcia wszystkich badanych baz w temperaturze 25°C.



Rys. 1. Krzywe płynięcia badanych podłoży maściowych (układ stożek – płytka o średnicy 35 mm i kącie 1°) w temperaturze 25°C
 1 – *Vas. album* 5 – *Ung. album* 9 – *Ung. Leniens*
 2 – *Vas. flavum* 6 – *Ung. Cholester.* 10 – *Lekobaza*
 3 – *Ung. molle* 7 – *Eucerinum* 11 – *Hascobaza*
 4 – *Ung. simplex* 8 – *Vas. Hydrophyl.* 12 – *Lekobaza Lux*

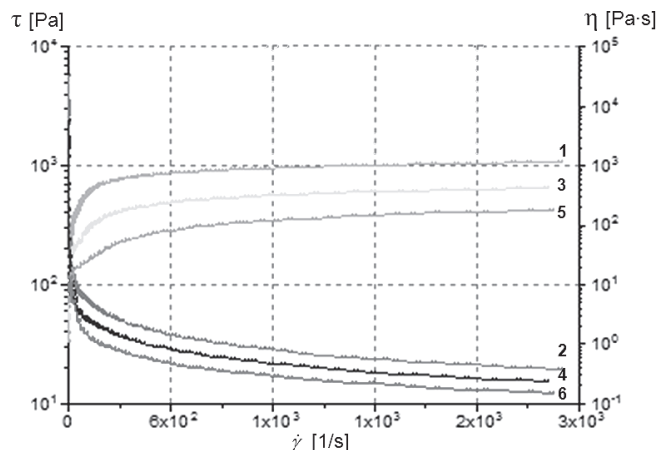
Uzyskane wyniki wskazują, że właściwości analizowanych mediów są silnie zróżnicowane, szczególnie pod względem granicy płynięcia.

Na rys. 2 przedstawiono krzywe płynięcia i krzywe lepkości *Eucerinum*, jednej z najpopularniejszych baz maściowych, w funkcji temperatury.

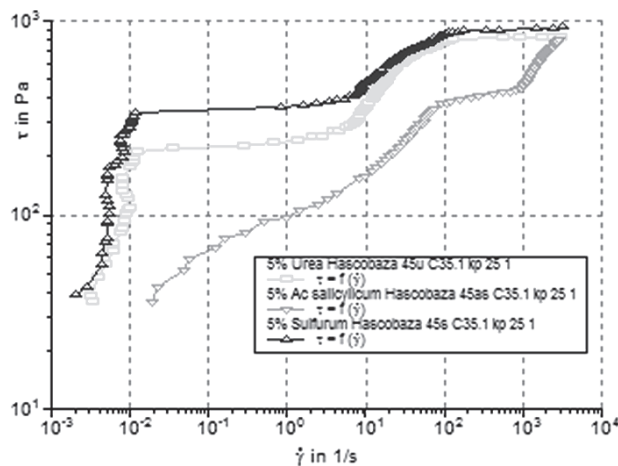
Na rys. 3 przedstawiono krzywe płynięcia 5% zawiesiny cząstek stałych w podłożu *Hascobaza*. Zróżnicowane przebiegi krzywych płynięcia świadczą o silnym wpływie kształtu cząstek na właściwości reologiczne, nawet w przypadku dość niskiego stężenia zawieszonych cząstek.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, iż wielkość i kształt cząstek zawieszonych ma ogromny wpływ na przebieg krzywych płynięcia, a tym samym na właściwości użytkowe danego preparatu. Nie bez znaczenia pozostaje również stężenie oraz rodzaj podłoża, w którym dane cząstki się znajdują.



Rys. 2. Krzywe płynięcia oraz krzywe lepkościowe *Eucerinum* w temperaturach 25°C, 32°C oraz 36,6°C (układ stożek – płytka o średnicy 35 mm i kącie 1°):
 1 – 25°C $\tau = f(\dot{\gamma})$; 2 – 25°C $\eta = f(\dot{\gamma})$; 3 – 32°C $\tau = f(\dot{\gamma})$;
 4 – 32°C $\eta = f(\dot{\gamma})$; 5 – 36,6°C $\tau = f(\dot{\gamma})$; 6 – 36,6°C $\eta = f(\dot{\gamma})$



Rys. 3. Krzywe płynięcia 5% zawiesin w podłożu *Hascobaza* w temperaturze 25°C

Badania morfologii cząstek w połączeniu z pomiarami reometrycznymi dają pełny i kompleksowy opis badanego typu układu, są zarazem wyznacznikiem jakości preparatu półstałego.

W przypadku maści typu zawiesin korzystne właściwości reologiczne wykazują preparaty z siarką w roli substancji aktywnej na podłożu *Lekobaza Lux* w temperaturze aplikacji preparatu na skórę.

LITERATURA

Allen T, 2003. *Powder Sampling and Particle Size Determination*. Elsevier, Amsterdam
 Figiel W., Kwiecień M., 2010. Właściwości reologiczne komponentów maści farmaceutycznych. *Czas. Techn.*, **107**, nr 1-Ch, 73-81
 Krówczyński L., Jachowicz R., 1999. *Ćwiczenia z receptury*, Wyd. UJ, Kraków
 Kulshreshatha A.K., Singh O.N., Wall G.M., 2010. *Pharmaceutical suspensions*. Springer, New York
 Maciejewska A., Kwiecień M., Figiel W., Tal-Figiel B., 2012. Nowe aspekty wytwarzania maści recepturowych. *Farm Pol.*, **68**, nr 6, 365-374
 Maruszak W., 2012. Pomiary rozkładu wielkości i kształtu cząstek. Niezbędne elementy współczesnej analizy farmaceutycznej. *Przem. Chem.* **91**, nr 3, 327-332