

Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenowanych estrów kwasów tłuszczowych z gliceryną.

Część II. Analiza chromatograficzna i podstawowe wielkości lepkościowe produktu jako kryterium oceny efektywności procesu katalitycznego oksyetylenowania frakcji smalcu wieprzowego (Adeps suillus FP VII)

JOWITA BARBARA PIOTROWSKA¹,
MICHAŁ JAKUB NACHAJSKI²,
MAREK LUKOSEK³, JACEK KOSNO³,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA²

¹ Apteka Szpitalna – Pracownia Leku
Cytotoksycznego Wojewódzkiego Szpitala
Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi

² Zakład Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

³ ICSO „Blachownia”, Zakład Analityczny
i Zakład Środków Powierzchniowo Czyn-
nych w Kędzierzynie Koźlu

Streszczenie

Przeprowadzono analizę chromatograficzną m. HPLC i m. GPC produktów katalitycznego oksyetylenowania trójglicerydów smalcu wieprzowego i Tweenów jako produktu referencyjnego. Oznaczono przede wszystkim dyspersję mas cząsteczkowych (M_w i M_n) i zawartości polietylenoglikoli (PEG), które powstają podczas katalitycznego oksyetylenowania oraz liczbę jodową ($L_{(I_2)}$) produktu. Pomiary wiskozymetryczne wykonane m.U-belohde'a umożliwiły wyznaczenie podsta-

wowych wielkości lepkościowych i hydrodynamicznych.

Uzyskane rezultaty wskazują, że w stosunku do referencyjnych produktów – polisorbatów typu Tween, produkty oksyetylenowania trójglicerydów zawierają znacznie mniej, a w niektórych przypadkach prawie śladową ilość polietylenoglikoli (PEG), a także – o czym świadczy liczba jodowa – zachowały w strukturze wysoką zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych (kw. olejowy).

Wyliczona liczbową wartość n_{s/H_2O} potwierdza istotne różnicowanie warstwy palisadowej miceli, powstających na bazie oksyetylenowanych trójglicerydów o $n_{TE}=40$. Powyższe wskazuje na znaczące możliwości solubilizacyjne ich wodnych roztworów o $c_{exp} \geq cmc$.

Słowa kluczowe: oksyetylenowane trójglicerydy, tweeny, analiza m.HPLC i m. GPC, zawartość PEG, liczba jodowa, n_{s/H_2O}

Surface-active agents from the group of polyoxyethylated Glycerol Esters of Fatty Acids.

Part II. Chromatographic analysis and basic viscosity parameters as a estimate criterion of efficiency of catalytic oxyethylation of Lard's fractions (Adeps suillus FP VII)

Summary

The catalytic oxyethylation products of Lard's fractions and Tweens – as a reference products, were analysed by chromatographic analysis HPLC and GPC. The above part was determination average molecular weights

dispersion (M_w i M_n) and the content of polyethylene glycols (PEG), which are obtained during catalytic oxyethylation, and determination iodine value of the product ($L_{(I_2)}$). Viscosity measurements were carried out by Ubelohde method and enabled determination of basic viscosity and hydrodynamic parameters.

The obtained results indicate that, comparing reference products – polysorbates, Tweens, products of triglycerides oxyethylation contain significantly less, in some cases very small amount of polyethylene glycols (PEG), and also maintained a high amount of unsaturated fatty acids (oleic acid), which is proven by the iodine value.

Numerical value $n_{s/H_2O/}$ confirms important disparity of micells palisad structure, which are created based on oxyethylated triglycerides $n_{TE}=40$. That indicates significant solubilization possibilities of their aqueous solutions $C_{exp} \leq C_{mc}$.

Key words: ethoxylated triglycerides, tweens, m.HPLC and GPC analysis, content of PEG, Iodine value, $n_{s/H_2O/}$

WSTĘP

W opublikowanej części badań nad produktami oksyetylenowania frakcji smalcu wieprzowego (Adeps suillus FP) zwrócono szczególną uwagę na wybrane wielkości termodynamiczne, które określają strukturę pochodnych, a także na poziom równowagi hydrofilo-lipofilowej (HLB), który umożliwia ich aplikację jako modelowych substancji pomocniczych w technologii postaci leku [1]. Uprofilowanie kierunku aplikacji, a przede wszystkim określenie efektywności procesowej katalizatora dało asumpt do przeprowadzenia metodą HPLC i GPC analizy chromatograficznej produktów oksyetylenowania frakcji trójglicerydów i porównawczo Tweenów [2], jako referencyjnej struktury, w celu oznaczenia powstających w katalizie polietylenoglikoli (PEG), a także dystrybucji mas cząsteczkowych (M_w) [3]. Istotne znaczenie dla prowadzenia procesu oksyetylenowania będzie mieć również wiarygodne oznaczenie stopnia przereagowania surowca, przy zastosowaniu katalizatora wapniowego w poszczególnych frakcjach smalcu.

Uzyskane w tym segmencie badań rezultaty będą stanowiły podstawę do przeprowadzenia pomiarów wiskozymetrycznych rozpuszczalnych w wodzie nowej klasy związków powierzchniowo czynnych, a także przesłedzenie równowagowej solubilizacji rutyny i lipofilowych środków leczniczych z II i III klasy BCS[4].

Przeprowadzone badania preformulacyjne umożliwią w następnym etapie oznaczenie aktywności powierzchniowej γ^{25} pochodnych oraz ich adduktu z lipofilowym środkiem leczniczym [5].

Kompatybilność oksyetylenowanych pochodnych smalcu wieprzowego z „sebum” ludzkiej skóry, a także z układem enzymatycznym płynów górnego odcinka przewodu pokarmowego [6] sprawia, że ten rodzaj (typ) biodegradowalnego związku powierzchniowo czynnego, który nie jest ksenobiotykiem, może uzupełniać fizjologicznie indeks litogenolityczny żółci A (treści dwunastniczej) [7].

Uzyskane rezultaty będą stanowiły podstawę do przeprowadzenia modelowych prac formułacyjnych nad stałą doustną postacią leku i formą preparatu podawanego na skórę [8].

MATERIAŁ

- Oksiran (tlenek etylenu) produkcji Mazowieckich Zakładów Rafineryjnych i Petrochemicznych „Petrochemia” w Płocku .
- Katalizator wapniowy K-A /XXA zastosowany w procesie oksyetylenowania otrzymano w Zakładzie Środków Powierzchniowo Czynnych IC-SO „Błachownia” w Kędzierzynie Koźlu.
- Parametry fizykochemiczne frakcji trójglicerydów wydzielonych ze smalcu wieprzowego przez „Laboratory Gralisa” i produktów ich katalitycznego oksyetylenowania zostały określone poprzez badania preformulacyjne i pomieszczone w publikacji [1].
- Polisorbaty. Estry kwasów tłuszczowych polioksyetylenosorbitanu – Tweeny:
 Tween 40 firmy „Aldrich”, Tween 40 firmy „Fluka”.
 Tween 60 firmy „LOBA”, Tween 60 firmy „Serva”.
 Tween 61 firmy „Koch-Light”.
 Tween 80 firmy „Suchardt”, Tween 80 firmy „PochGliwia”.
 Tween 85 firmy „Atlas”, Tween 85 firmy „LOBA”.
 Podstawowe wielkości fizykochemiczne i aplikacyjne Tweenów jako powszechnie stosowanych substancji pomocniczych w formułacji kosmetyków i produktów farmaceutycznych, zestawiono w opracowaniach monograficznych i publikacjach [2, 9].

METODY I APARATURA

Oznaczenie metodą HPLC średnich mas cząsteczkowych w produkcie oksyetylenowania frakcji trójglicerydów.

Oznaczenie rozkładu mas cząsteczkowych w produktach katalitycznego oksyetylenowania trójglicerydów smalcu metodą HPLC (chromatografia żelowa GPC), polega na rozdziale próbki w zależności od objętości hydrodynamicznych cząsteczek. Metoda praktycznie jest względna (m. GPC), a to za sprawą kalibracji układu i zachowania stabilnych warunków analizy.

Do kalibracji układu zastosowano wzorce struktury polistyrenu o budowie liniowej i znanych parametrach fizykochemicznych, takich jak liczbowo średnia M_{cz} i wagowo średnia M_w masa cząsteczkowa.

Aparatura badawcza

Zestaw chromatograficzny: pompa L7100 (firmy Merck Hitachi) z degazerem (firmy Knauer) i ręcznym zaworem dozującym (firmy Knauer), o pojemności pętli 20 μ l, detektor refraktometryczny (firmy Varian) oraz program komputerowy „GRAMS-386 for Chromatography” (firmy Galactics) do zbierania i obróbki danych eksperymentalnych.

Warunki przeprowadzenia analizy chromatograficznej

Kolumna: szeregowo połączona przedkolumna 50 x 4,6 mm i dwie kolumny Plgel Mini Mix E 3 μ m 250 x 4,6 mm, przepływ eluentu (THF-tetrahydrofuran) 0,3 cm^3/min przy temp. kolumny $30 \pm 0,1$ $^\circ\text{C}$, odchylenie czasu retencji poniżej 0,2 %.

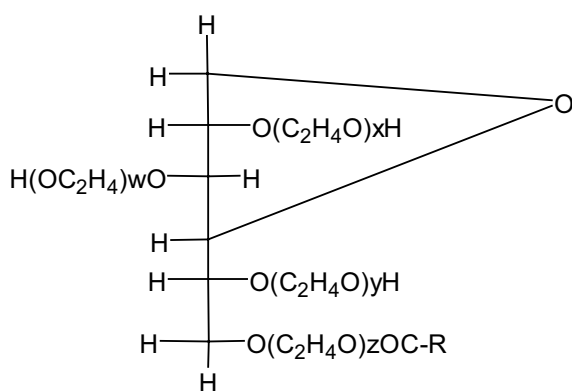
Czas retencji wszystkich chromatografów korygowano zmieniając końcowy czas analizy tak, aby uzyskać stały czas retencji pików systemowego – $22,350 \pm 0,001$ min.

Do kalibracji układu stosowano polistyrenowe (PS) wzorce mas cząsteczkowych (Polymer Laboratories); PS o M_w 93300 i 9200 (firmy Aldrich) i PS o M_w 500 (firmy Fluka).

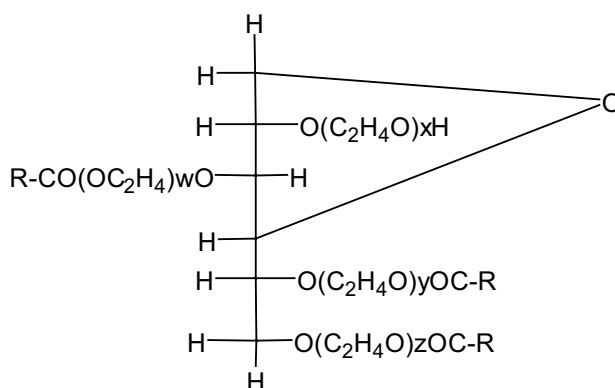
Stężenie przygotowanych roztworów do kalibracji wynosiło 10–16 μg PS/10 cm^3 eluentu. Skuteczność rozdzielu kolumny wyznaczona dla wzorców PS 9200 i PS 93300 wynosiła 4,32.

Oznaczenie zawartości polietylenoglikoli (PEG) w produkcie oksyetylenowania trójglicerydów

Do oznaczenia stężenia sumy polietylenoglikoli w produkcie oksyetylenowania trójglicerydów, zastosowano chromatografię cieczową w układzie faz odwróconych oraz jako eluent 65%, wodny roztwór ace-



monoester sorbitanu



trójester sorbitanu

dla polisorbatów 20, 40, 60, 80 i 85 liczba grup tlenku etylenu wynosi $x+y+z+w = \text{ok. } 20$

RYC. 1. Budowa strukturalna referencyjnych polisorbatów typu Tween

FIG. 1. The structure of reference polisorbate (Tween)

tonitrylu. Do oznaczenia ilościowego użyto: kolumnę ODS 250 x 2,1 mm i detektor ELSD (Evaporative Light Scattering Detector), który działa na zasadzie rozpylenia i odparowania eluentu wypływającego z kolumny oraz pomiarze intensywności światła rozproszonego przez wytworzony układ dyspersyjny (mgiełka). Wykorzystując wzorcowy PEG 1000 (firmy Merck) przeprowadzono kalibrację kolumny, analizując zależność między progresją stężenia od 0,48 mg/10 ml do 2,40 mg/10 ml, a powierzchnią piku (mm^2):

$$P(\text{mm}^2) = f(c, \text{mg/ml})$$

Przebieg powyższej zależności przy $p = 0,05$ i $r^2 \geq 0,9950$ opisano równaniem aproksymacyjnym $y(P) = 12,5150 \cdot c - 6,4748$, które przekształcone do formy aplikacyjnej $c = y(P) + 6,4748 / 12,5150$ umożliwiło wyliczenie zawartości PEG w produkcie oksyetylenowania trójglicerydów.

PODSTAWOWE WIELKOŚCI LEPKOŚCIOWE WODNYCH ROZTWORÓW OKSYETYLENOWANYCH TRÓJGLICERYDÓW

Graniczną liczbę lepkościową $GLL, [\eta]$ wodnych roztworów produktów oksyetylenowania trójglicerydów frakcji smalcu wieprzowego oznaczono wg Polskiej Normy wiskozymetrem rozcieńczeniowym Ubbelohde'a [10]. Stanowiła ona podstawę do wyliczenia wybranych wielkości lepkościowych: M_η, R_O, R_{obs} i Ω [4].

Oznaczenie m. $^1\text{HNMR}$ zawartości segmentów oksyetylenowych $n_{TE}(x)$ i równowagi hydrofilo-lipofilowej (HLB) Tweenów

Widma $^1\text{HNMR}$ produktów oksyetylenowania (rycina 1), mono i trójestrów polioksyetylenosorbitanów (Tweeny), wykonano analogicznie jak w publikacji [4]. Stanowiły one podstawę do wyliczenia równowagi hydrofilo-lipofilowej $HLB_{^1\text{HNMR}}$ z zależności

$$(1) \quad HLB_{^1\text{HNMR}} = \frac{15x_A(h)}{0,05(15x_{A_h} + 10x_{A_l})}$$

W strukturze monoestru polioksyetylenosorbitanu znajduje się w cząsteczce Tweenu 40 (monopal-

mitynian) 39 protonów lipofilowych ΣH_l , w cząsteczce Tweenu 60 (monostearynian) 43 protony liofilowe – $\Sigma H_l = 43$, w cząsteczce Tweenu 80 (monooleinian) 41 protonów lipofilowych – $\Sigma H_l = 41$. Dla struktury oleinianu polioksyetylenosorbitanu w cząsteczce Tweenu 85 znajduje się 107 protonów liofilowych – $\Sigma H_l = 107$.

Ten stan rzeczy umożliwił z zależności

$$(2) \quad n_{TE} = [\Sigma H_l \cdot \frac{A_h}{A_l} - 3] / 4$$

oszacowanie liczbowej zawartości segmentów oksyetylenowych $n_{TE}(x)$ w produkcie referencyjnym.

Oznaczona zawartość $n_{TE(x)}$ umożliwia wyliczenie wagowo średniego ciężaru cząsteczkowego – M_W z zależności :

$$(3) \quad M_W = 402,572 + n_{TE}(x) \cdot 44,053 \text{ dla Tweenu 40}$$

$$(4) \quad M_W = 430,626 + n_{TE}(x) \cdot 44,053 \text{ dla Tweenu 60 i 61}$$

$$(5) \quad M_W = 430,986 + n_{TE}(x) \cdot 44,053 \text{ dla Tweenu 80}$$

$$(6) \quad M_W = 964,644 + n_{TE}(x) \cdot 44,053 \text{ dla Tweenu 85}$$

Wyliczenie wagowo średniej M_W dla referencyjnych struktur Tweenów, umożliwiło po oznaczeniu zawartości segmentów oksyetylenowych – $n_{TE(x)}$ oszacowanie liczbowej wartości $E(\%)$, tj. procentowej zawartości segmentów hydrofilowych w strukturze surfaktanta. Powyższe dla niejonowej klasy surfaktantów umożliwia z zależności

$$(7) \quad HLB_{Griffin} = E(\%) / 5$$

Wyliczenie strukturalnej wartości HLB wg. m. Griffina

Oznaczone i wyliczone wielkości fizykochemiczne charakteryzujące strukturę referencyjnych surfaktantów typu Tween zestawiono w tabeli 1.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Analiza chromatograficzna metodą HPLC i metodą GPC referencyjnych polisorbitatów-Tweenów i produktów oksyetylenowania frakcji smalcu wieprzowego

Pokrewieństwo strukturalne – daleko idąca kompatybilność polisorbitatów tj. monoestru poliok-

TABELA 1. Wybrane wielkości fizykochemiczne charakteryzujące strukturę referencyjnych surfaktantów typu Tween
TABLE 1. Selected physicochemical properties of reference surfactant Tween type

Polisorbat Producent	Wyliczona M_{cz}	Deklarowana HLB	Oznaczona zawartość $n_{TE} (\bar{x})$	Oznaczo- na M_W	E%	Wyliczona HLB	
						m. 1HNM R	m. Griffin a
1. Tween 40 „Fluka”	1283,63	15,6	29,13	1685,83	76,12	16,43	15,22
2. Tween 40 „Aldrich”			20,30	1296,85	68,95	15,39	13,79
3. Tween 60 „LOBA”	1311,68	14,9	27,89	1659,29	15,98	15,98	14,81
4. Tween 61 „Koch-Light”	606,84	9,6	7,60	765,43	43,74	10,76	8,75
5. Tween 80 „Schuchardt”	1312,05	15,0	28,75	1697,50	74,61	16,24	14,92
6. Tween 80 „Poch Gliwice”			25,34	1547,28	72,14	15,86	14,43
7. Tween 85 „LOBA”	1845,72	11,0	30,23	2296,36	57,99	12,69	11,59
8. Tween 85 „Atlas”			32,23	2384,47	59,54	12,96	11,91

setylenoisorbitanu z kwasem palmitynowym (Tween 40), kwasem stearynowym (Tween 60), kwasem olejowym (Tween 80) i trójestru polioksyetylenoisorbitanu z kwasem olejowym (Tween 85) (rycina 1), w stosunku do produktów oksyetylenowania frakcji trójglicerydów wydzielonych ze smalcu wieprzowego, stanowiło podstawę do przeprowadzenia analizy porównawczej, w celu oznaczenia zawartości polietylenoglikoli (PEG), stopnia przereagowania trójglicerydów oraz dyspersji mas cząsteczkowych (M_W i M_n) [11–16].

Powszechne zastosowanie Tweenów – niejonowych związków powierzchniowo czynnych w technologii postaci leku jako hydrofilizatorów masy tabletkowej, a także jako emulgatorów lipofilowych faz i solubilizatorów wybranych środków leczniczych z II i III klasy BCS, było powodem przyjęcia ich struktury i składu jako referencyjnego w stosunku do wytworzonej nowej klasy surfaktantów produktów katalitycznego oksyetylenowania smalcu wieprzowego.

Przebieg procesu rozdziału produktów oksyetylenowania trójglicerydów o deklarowanej zawartości $n_{TE} = 5,20,40$ przedstawiają ryciny 2–7, natomiast oznaczone metodą HPLC M_n i M_W oraz zawartość powstających w procesie katalizy polietylenoglikoli (PEG) zestawiono w tabeli 2.

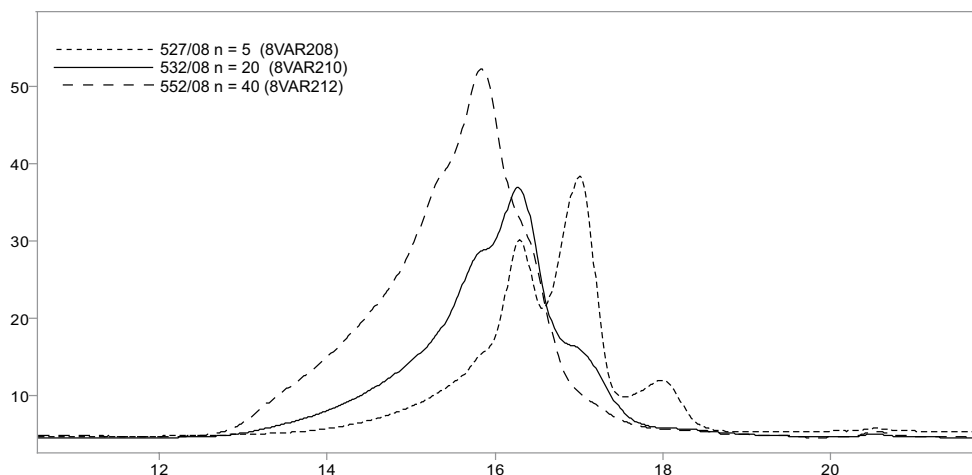
Dla aplikacyjnej oceny jakości wytwarzanego produktu, w tabeli 3 zestawiono oznaczoną ilość

nieprzereagowanego surowca i jego M_p oraz liczbę jodową. Z zestawionych w tabeli 3 danych wynika, co potwierdzają chromatogramy rozdziału produktu (m. HPLC), iż jest on obciążony stosunkowo niską zawartością polietylenoglikoli (PEG) i stopniem nieprzereagowania surowca.

W strukturze katalizowanej pochodnej trójglicerydów zostały zachowane nienasycone kwasy tłuszczowe (kwas olejowy), co może mieć istotne znaczenie w procesie emulgowania fazy olejowej, a przede wszystkim w efektywnym procesie równowagowej solubilizacji środków leczniczych i suchych mianowanych ekstraktów roślinnych.

Aby ocenić jakość wytworzonego produktu poddano analizie chromatograficznej referencyjne polisorbaty typu Tween (40, 60, 80 i 85) wiodących, światowej klasy producentów tego rodzaju niejonowych surfaktantów stosowanych powszechnie w technologii postaci leku i kosmetyku [17–19].

Proces rozdziału przedstawiono na rycinach 8–11, zaś uzyskane rezultaty charakteryzujące ich rzeczywisty skład zestawiono w tabeli 4. Z powyższego zestawienia wynika (tabela 2 i 4), że produkty oksyetylenowania trójglicerydów smalcu wieprzowego w stosunku do referencyjnych Tweenów, zawierają przeciętnie 3–5-krotnie mniej polietylenoglikoli (PEG) i charakteryzują się znacznie mniejszą dyspersją mas cząsteczkowych (M_n i M_W), tzn. produkt jest



MilliVolts/Minutes

File # 3 = 8VAR212

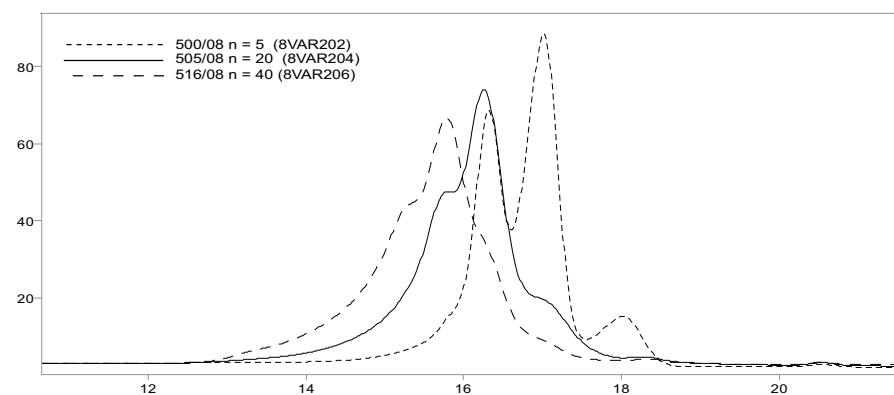
552/08 n = 40 (50 mg/10 mlei)przedkol+2 x MiniMIX - E(44+63); el:THF; 0,3 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

94-11-05 08:36 Res=None

Ryc. 2-7. Rozkłady chromatograficzne produktów oksyetylenowania frakcji smalcu wieprzowego

FIG. 2-7. Chromatographic distribution of the product of oxyethylation of Lard's fractions



MilliVolts/Minutes

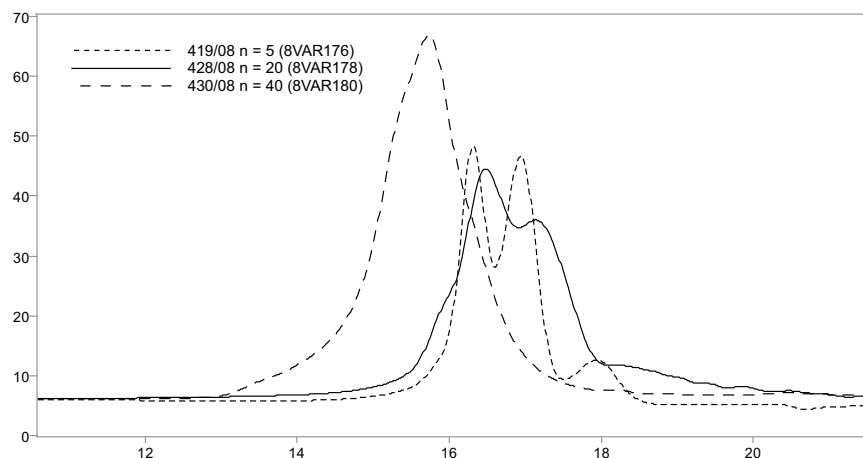
File # 3 = 8VAR206

516/08 n = 40 (54 mg/10 mlei)przedkol+2 x MiniMIX - E(44 + 63); el:THF; 0,3 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

08-11-04 12:07 Res=None

Ryc. 3. FIG. 3.



MilliVolts/Minutes

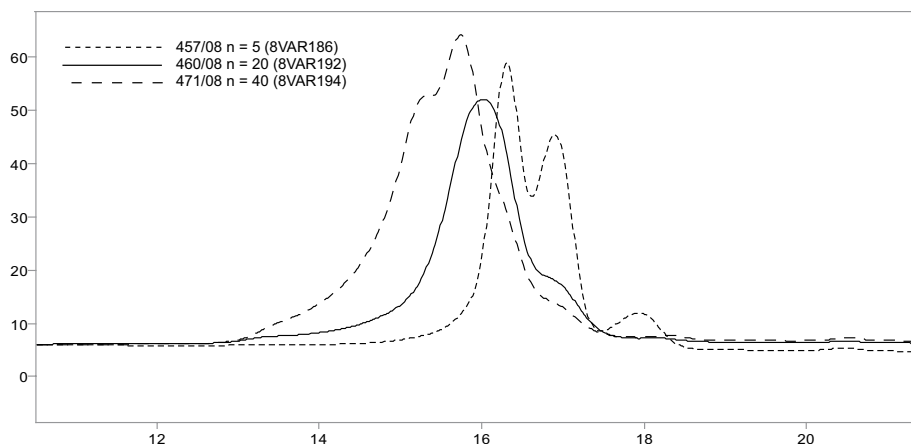
File # 3 = 8VAR180

430/08 n = 30 (52,0 mg/10 mlei)przedkol + 2 x MiniMIX - E(44 + 63); el:THFzLiCl; 0,3 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

94-10-29 11:12 Res=None

Ryc. 4. FIG. 4.



MilliVolts/Minutes

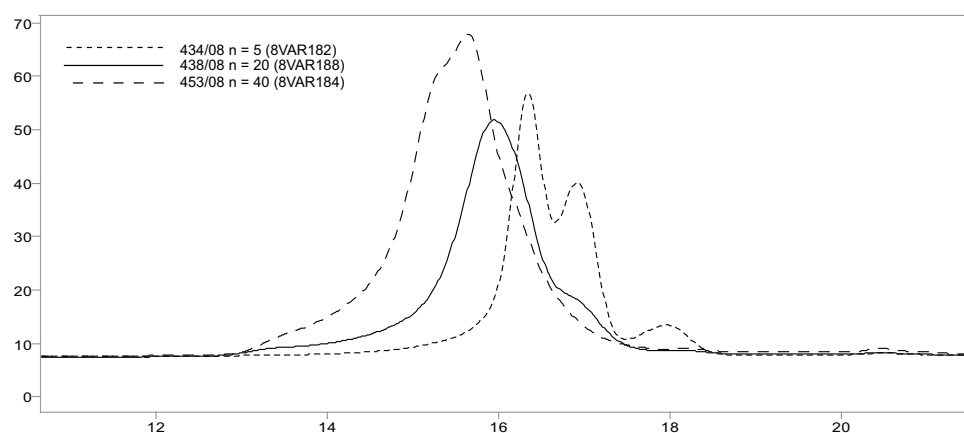
File # 3 = 8VAR194

471/08 n = 40 (51,6 mg/10 mlei)przedkol + 2 x MiniMIX - E(44 + 63); el:THF; 0,3 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

08-10-30 13:08 Res=None

Ryc. 5. FIG. 5.



MilliVolts/Minutes

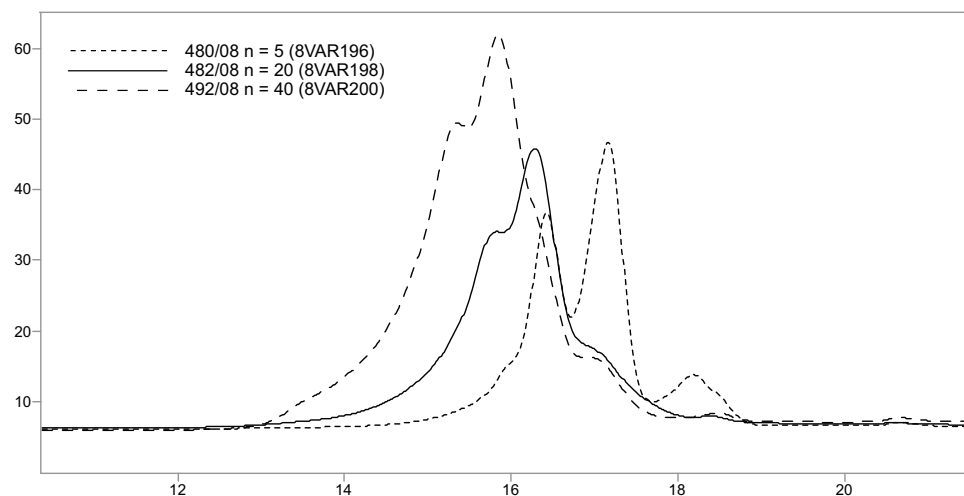
File # 3 = 8VAR184

453/08 n = 40 (53,0 mg/10 mlei)przedkol + 2 x MiniMIX - E(44 + 63); el:THFzLiCl; 0,3 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

94-10-29 13:13 Res=None

Ryc. 6. FIG. 6.



MilliVolts/Minutes

File # 3 = 8VAR200

492/08 n = 40 (52,0 mg/10 mlei)przedkol + 2 x MiniMIX - E(44 + 63); el:THF; 0,5 ml/min.

Overlay Y-Zoom CURSOR

08-10-31 11:56 Res=None

Ryc. 7. FIG. 7.

TABELA 2. Oznaczona m. HPLC zawartość poliglikoli oraz m. GPC rozkład średnich mas cząsteczkowych: wagowo średniej (M_w) i liczbowo średniej (M_n) w produktach oksyetylenowania frakcji trójglicerydów smalcu wieprzowego

TABLE 2. The content of polyglycole and mas distribution (M_w), (M_n) in the product of oxyethylenation of Lards's fractions measured by means of HPLC and GPC methods

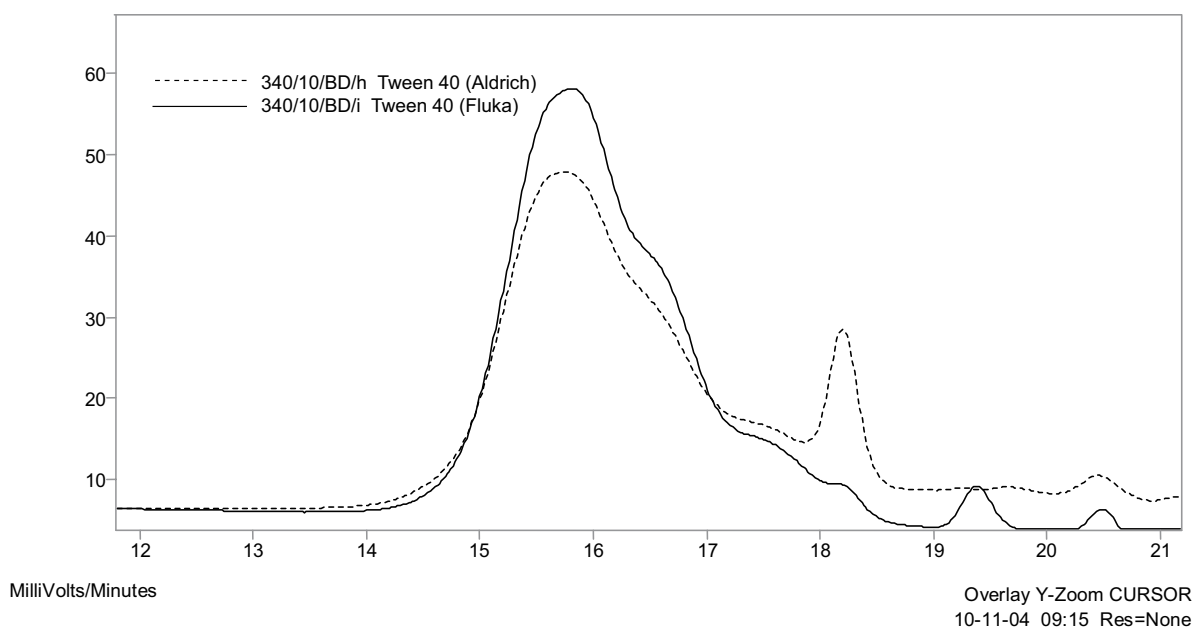
Rodzaj surowca	Nr. próbki	n_{TEsr}	M_n^*	M_w	D M_w/M_n	Zawartość poliglikoli [%]
Frisol 50i 325-08-BD	527.08	5	1674	2115	1.26	0.41
	532.08	20	2412	3126	1.29	2.86
	552.08	40	3011	3988	1.32	5.20
Frisol 37R 326-08-BD	500.08	5	1586	1788	1.13	0.28
	505.08	20	2150	2637	1.23	2.46
	516.08	40	2882	3680	1.28	3.63
Friolehina FL12N 328-08-BD	419.08	5	1610	1812	1.13	0.31
	428.08	20	1615	1822	1.13	16.94
	430.08	40	2833	3380	1.19	5.76
Friolehina FL12i 328-08-BD	457.08	5	1707	1900	1.11	0.23
	460.08	20	2379	3678	1.20	1.25
	471.08	40	2933	3678	1.25	4.14
Friolehina FL6 330-08-BD	434.08	5	1706	1901	1.11	0.21
	438.08	20	2519	3058	1.21	1.59
	453.08	40	2988	3678	1.23	6.12
Curtoil 329-08-BD	480.08	5	1417	1688	1.19	0.36
	482.08	20	2145	2689	1.25	2.06
	492.08	40	2736	3526	1.29	4.93

* Oznaczone masy cząsteczkowe M_w i M_n są równoważne masom polistyrenu

TABELA 3. Zestawienie stopnia przereagowania trójglicerydów w produkcie oksyetylenowania o $n_{TE} = 5$

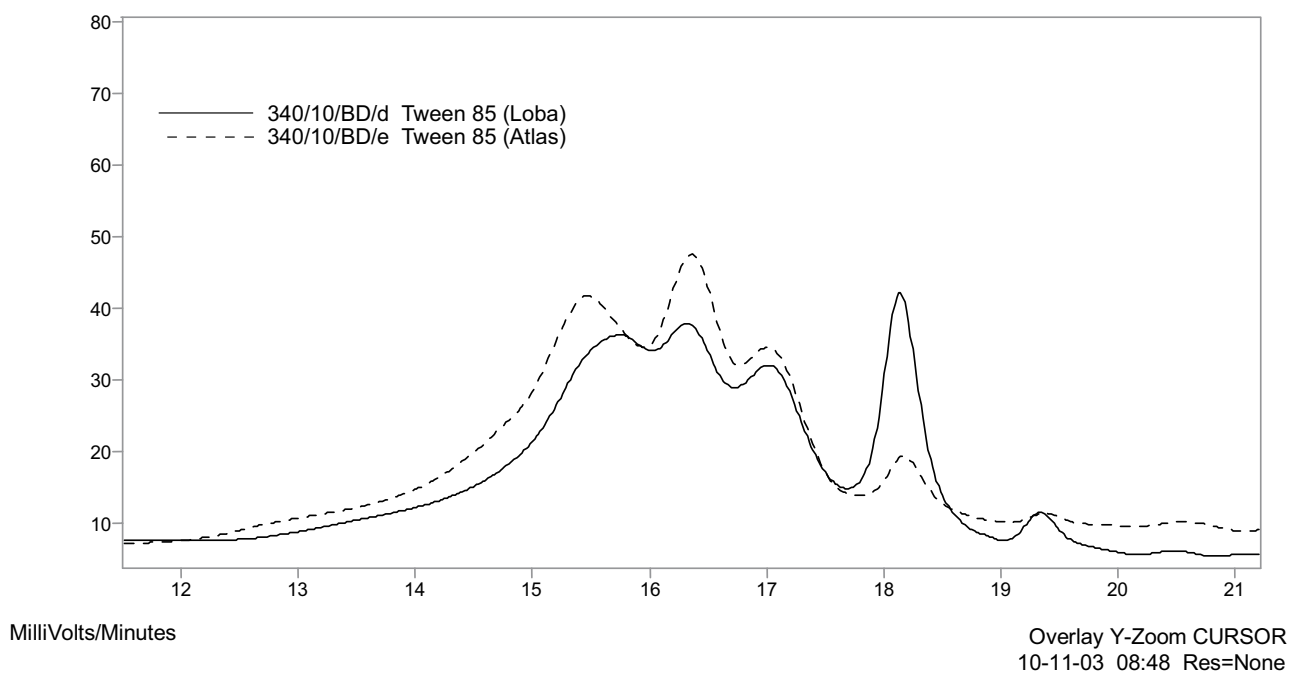
TABELE 3. The degree of conversion of triglyceride in the product ethoxylation

Rodzaj surowca	Nr. próbki	Liczba jodowa surowca	M_p	Zawartość nieprzereagowanego surowca – % (m/m)
Frisol 50i 325-08-BD	527.08	35,4	795	10,39
Frisol 37i 326-08-BD	500.08	55,6	780	8,45
Friolehina FL12N 328-08-BD	419.08	76,8	828	9,92
Friolehina FL12i 327-08-BD	457.08	77,2	831	7,94
Friolehina FL6 330-08-BD	434.08	82,8	810	8,13
Curtoil 329-08-BD	480.08	90,2	696	11,54



Ryc. 8-11. Rozkład mas polisorbatów typu Tween

FIG. 8-11. Mas distribution of polisorbats Tween-type

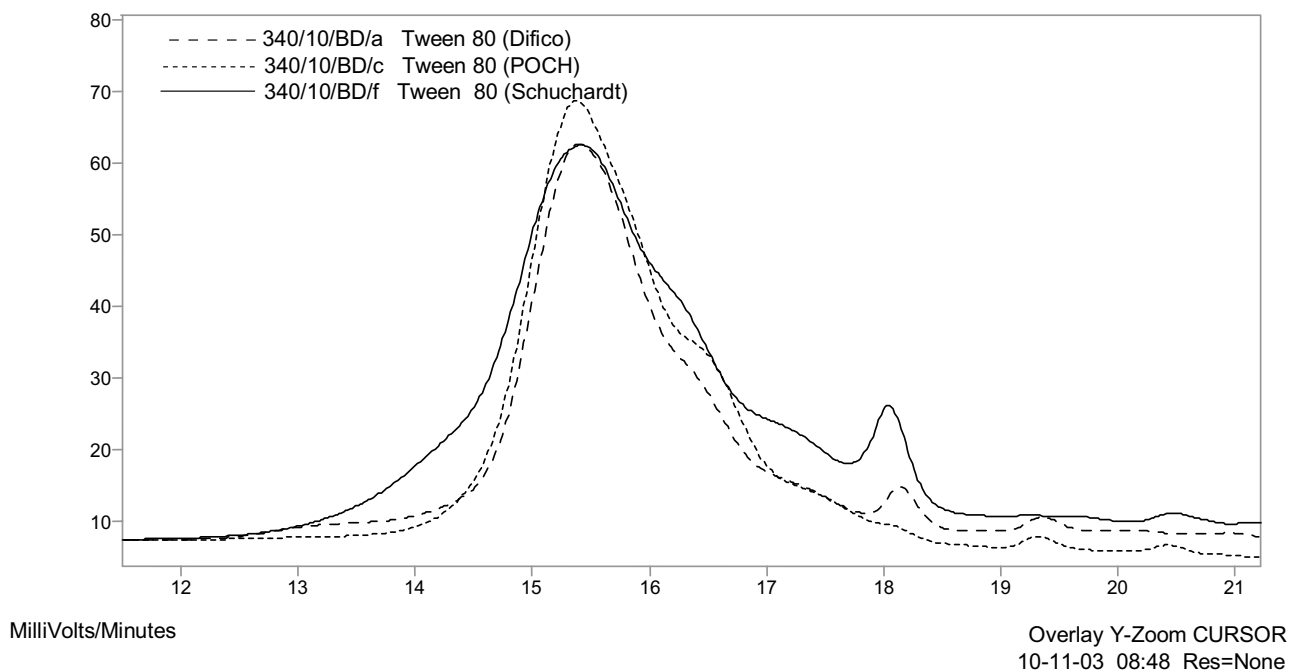


Ryc. 9. FIG. 9.

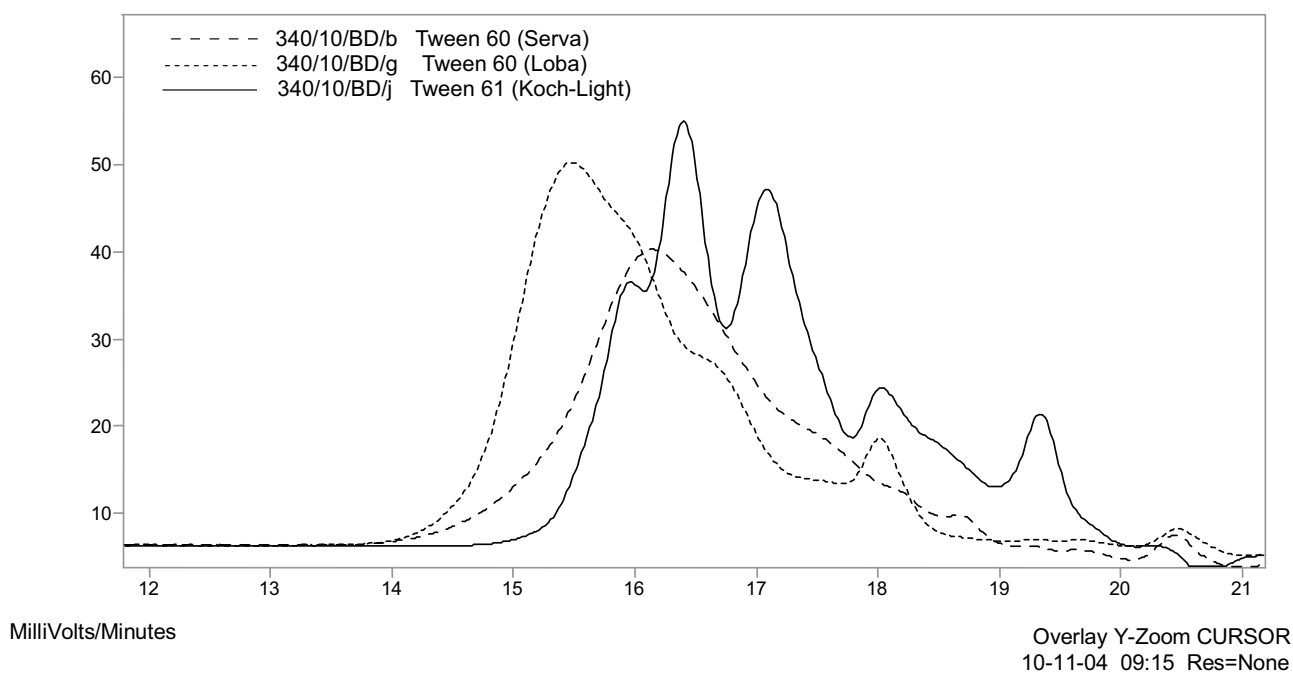
bardziej zwarty strukturalnie, co ma istotne znaczenie dla aplikacji oksyetylenowanych trójglicerydów, szczególnie jako solubilizatorów do składu granulometrycznego mas tabletkowych [20].

Lepkość i niektóre parametry hydrodynamiczne wodnych roztworów oksyetylenowanych trójglicerydów smalcu wieprzowego

Wyznaczone metodą Ubbelohde'a lepkości wodnych roztworów produktów oksyetylenowania trójgli-



Ryc. 10. FIG. 10.



Ryc. 11. FIG. 11.

cerydów smalcu wieprzowego o deklarowanej zawartości $n_{TE} = 40$, umożliwiły wyliczenie granicznej liczby lepkościowej GLL $[\eta]$, oraz lepkościowo średniej $M\eta$, a także hydrodynamicznych wielkości charakteryzujących micelę, tj. R_o , R_{obs} i Ω .

Pomiary lepkości przeprowadzono dla roztworów o $C=1,0$ g/100 cm³, w których stężenie surfak-

tanta wielokrotnie przekracza krytyczne stężenie micelarne (cmc).

Oszacowano również z zależności

$$n_{s/H_2O} = \frac{M - M_{CZ}}{18,015}$$

przybliżoną liczbę cząsteczek wody, tworzących wraz z hydrofilowymi segmentami $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]$ surfaktanta palisadową warstwę miceli. Wyliczone wartości zestawiono w tabeli 5.

Przy całej złożoności interpretacyjnej liczbową wartość $n_{\text{S/H}_2\text{O}}$ odniesiona do oznaczonej liczby jodowej produktu, wskazuje na określone preferencje solubilizacyjne miceli. Analizując uzyskane rezultaty można zaobserwować prawidłowość, że przy progresji liczby jodowej produktu (tabela 3) zdolności hydratacyjne struktury miceli maleją (tabela 5), co przy zachowanej izomerii cis-trans kwasu olejowego stwarza znaczące możliwości solubilizacyjne lipofilowych środków leczniczych (odsłonięta struktura liofilowego rdzenia miceli).

Przebieg zależności między liczbą jodową ($L_{(J_2)}$), a współczynnikiem hydratacyjnym $n_{\text{S/H}_2\text{O}}$ przedstawiono na rycinie 12. Przy całej złożoności interpretacyjnej z przebiegu powyższej zależności wynika, że strukturalnie oksyetylenowane trójglicerydy smalcu rozdzieliły się w dwa zbiory: pierwszy o znaczącej progresji $n_{\text{S/H}_2\text{O}}$ w stosunku do oznaczonej liczby jodowej $L_{(J_2)}$, do którego należą Curtiol, Friolehina 12i i 12N i Frisol 37R, oraz drugi o mniejszej progresji $n_{\text{S/H}_2\text{O}}$, do którego należą Friolehina Fl6 i Frisol 50i.

WNIOSKI

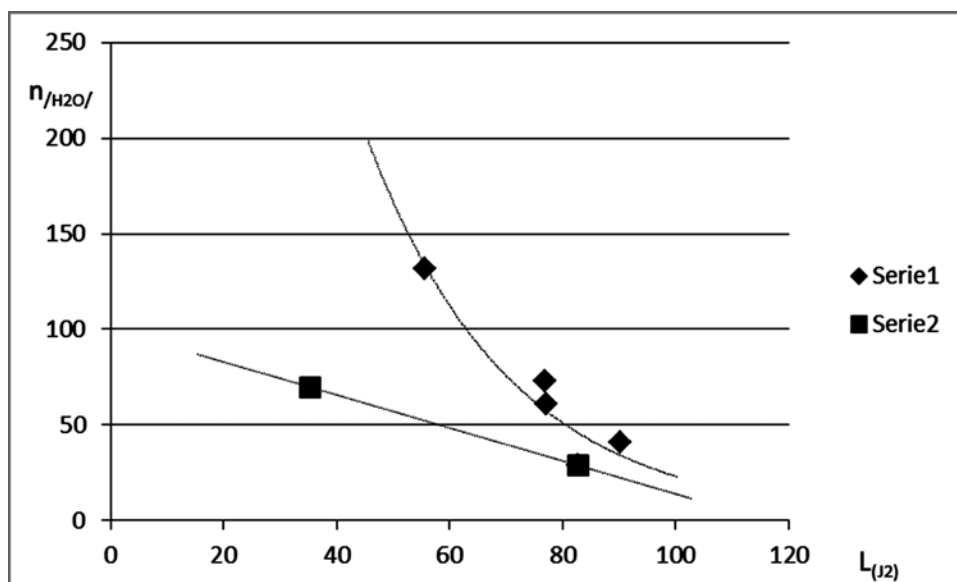
1. Z przeprowadzonych badań wynika, że zastosowany katalizator w procesie oksyetylenowania trójglicerydów smalcu, umożliwia w sposób powtarzalny wytwarzanie produktu o nieznacznej dyspersji mas

cząsteczkowych (M_w i M_n) oraz niskiej zawartości polietylenoglikoli (PEG), co ma istotne znaczenie dla profilu aplikacyjnego badań preformulacyjnych z zakresu technologii postaci leku.

2. Nieoczekiwanie po przeprowadzeniu kompleksowych badań analitycznych okazało się, że polisorbaty typu Tween (niezależnie od klasy producenta, którym są renomowane firmy światowe), charakteryzują się głęboko zróżnicowaną dyspersją mas cząsteczkowych (M_w i M_n) i wysoką zawartością polietylenoglikoli (PEG). Nie zmienia to faktu, że Tweeny w farmakopei amerykańskiej i europejskiej [9, 21] oraz polskiej (FP VIII) są klasą niejonowych surfaktantów powszechnie stosowaną w technologii postaci leku i kosmetyku.
3. Kataliza oksyetylenowania trójglicerydów smalcu nie obniża w strukturze pochodnych zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych, o czym świadczy oznaczona liczbową wartość liczby jodowej $L_{(J_2)}$. Ten fakt ma istotne znaczenie w kształtowaniu palisadowej warstwy miceli, o czym świadczy wyliczona wartość liczby hydratacyjnej (tabela 5). Ten stan rzeczy świadczy o zachowaniu izomerii cis-trans kwasu olejowego, co może przesądzić o ilościowym przebiegu procesu micelarnej solubilizacji lipofilowych środków leczniczych z II i III kl. BCS.

LITERATURA

- [1] PIOTROWSKA J. B., NACHAJSKI M. J., LUKOSEK M., ZGODA M. M.: Związki powierzchniowo



RYC. 12 Przebieg zależności między liczbą jodową produktu a współczynnikiem hydratacyjnym miceli.

FIG. 12 The relationship between iodine value and micelle hydration factor

TABELA 5. Wyliczone niektóre wielkości lepkościowe i hydrodynamiczne produktów oksyetylenowania trójglicerydów smalcu rozpuszczalnych w wodzie
 TABLE 5. Calculated viscosity and hydrodynamic parameters of water-soluble Ladr's triglycerides oxyetylenation products

Produkt oksyetylenowania trójglicerydu	M_{cz} „deklarowana”	C_{exp} g·100 cm ⁻³	$[\eta]$ GLL	M_η	$R_o \cdot 10^{-7}$ cm	$R_{obs} \cdot 10^{-8}$ cm	$\Omega \cdot 10^{-20}$ cm ⁻⁵	$n_{H_2O}^*$
1. Friolehina FL 6 · $n_{TE} = 40$	1740,47	1,0010	0,095438	2259,63	3,0751	3,2456	1,4322	28,84
2. Friolehina FL 12i · $n_{TE} = 40$	1740,47	1,0033	0,109578	2839,13	4,4916	3,6673	2,0661	61,04
3. Friolehina FL 12N · $n_{TE} = 40$	1764,49	1,0050	0,114943	3072,97	4,6858	3,8258	2,3458	72,69
4. Curtoil · $n_{TE} = 40$	1740,47	1,0007	0,100898	2476,57	4,1752	3,4090	1,6595	40,89
5. Frisol 37i · $n_{TE} = 40$	1743,49	1,0032	0,137091	4113,89	5,4767	4,4716	3,7454	131,68
6. Frisol 50i · $n_{TE} = 40$	1738,45	1,0140	0,113082	2991,03	4,6185	3,7709	2,2463	69,58

$$* \text{ współczynnik hydratacji} - n(H_2O) = \frac{M - M_{cz}}{18}$$

- czynne z grupy polioksyetylenowanych estrów kwasów tłuszczowych z gliceryną. Cz. I. Polim. Med., (2010), 40, 3, 27–36.
- [2] NASSAR M. M., NESARIKAR V. N., LOZANO R., PARKER W. L., end W.: Influence of Formaldehyde Impurity in Polysorbate 90 and PEG on the Stability of a Parenteral Formulation of BMS-204352: Identification and Control of the Degradation Product., Pharm. Development and Technology, (2004), 9, 2, 189–195.
- [3] NACHAJSKI M. J., KOŁODZIEJCZYK M. K., LUKOSEK M., ZGODA M. M.: Chromatographic analysis of New nonionic surfactants of oxyethylation products In the presence of calcium catalyst of rapeseed oil fatty acid methyl esters (RME), Polim. Med., (2010), 40, 4, 3–16.
- [4] ZGODA M. M., NACHAJSKI M. J., KOŁODZIEJCZYK M. K., WOSKOWICZ M. H., LUKOSEK M.: Właściwości solubilizacyjne i litogenolityczne wodnych roztworów niejonowych związków powierzchniowo aktywnych produktów oksyetylenowania cholesterolu. Polim. Med., (2007), 37, 39–57.
- [5] ZGODA M. M., NACHAJSKI M., WOSKOWICZ M., LUKSEK M.: Equilibrium solubilization of diclofenac by aqueous solutions of the products of lanolina oxyethylenations. Polim. Med., (2004), 34, 4, 31–44.
- [6] ZGODA M. M., KORCZEWSKI T.: Właściwości makrocząsteczek w płynach ustrojowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Cz. II. Diagn.Lab., (1993), 29, 163–171.
- [7] ZGODA M. M., KARCZEWSKI T.: VII Próba wykorzystania krytycznego stężenia micelnego (cmc) poziomu równowagi hydrofilo-lipofilowej (HLB) oraz wymiarów makrocząsteczek (R_o , Ω) w żółci „A” zdrowych i chorych do oceny właściwości litogenolitycznych polietierodiolii. Acta Polon. Pharm. Drug Research. (1990), 47, 5–6, 61–70.
- [8] WOSKOWICZ M., ZGODA M. M.: Polioksyetylenowane estrы metylowe kwasów tłuszczowych oleju rzepakowego jako niejonowe surfaktanty w modelowej postaci leku z albendazolem. Polim. Med. (2006), 36, 4, 25–38.
- [9] USP NF 2006. The United States Pharmacopeia. Twenty-Fourth Edition. “Polysorbate 80” monograph. “Sorbitan Trioleate monograph.
- [10] Polska Norma – PN-53/C-39430. Tworzyw sztuczne. Zasady normalizacji metod oznaczenia liczby lepkościowej i granicznej liczby lepkościowej polimerów w roztworach rozcieńczonych. Dz. Norm i Miar nr. 3/1993, poz.5.
- [11] WIJNGAARDEN VON D.: Modified Rapid Preparation of Fatty Acid Esters from Lipids for Gas Chromatographic analysis. Chem. Anal., 39, 7, 848–849.
- [12] VIOQUE E., HOLMAN R.T.: Quantitative Estimation of esters by Thin-Layer Chromatography. J. Am. Oil Chemists Society. (1962), Vol.39, 63–69.
- [13] METCALFE L. D., SCHMITZ A. A.: The Rapid Preparation of Fatty Esters for Gas Chromatographic Analysis. Analytical Chem., (1961), 33, 3, 363–364.
- [14] STOFFEL W., CHU F., AHRENS E. H. JR.: Analysis of Long- Chain Fatty Acids by Gas-Liquid Chromatography. Micromethod for Preparation of Methyl Esters. Analytical Chem., 31, 2, 307–308.
- [15] KÖNIG H., STROBEL W.: Separation, identification and determination of alkyl- and alkylphenol ether carboxylates by HPLC., Fresenius’ J. Analytical Chem. (1990), 338, 728–731.
- [16] SUPELC O.: One – Step Triglyceride Separation by Reserved Phase HPLC Without Argentation. Sigma – Aldrich Co 1997 (Materiały analityczne).
- [17] ROSEN M. J.: A General Method for the chromatographic Separation of Nonionic Surface-Active Agents and Related Materials. Analytical Chem. (1963), 35, 13, 2074–2077.
- [18] WALLINGFORD R. A.: Oligomeric Separation of Ionic and Nonionic Ethoxylated Polymers by Capillary Gel Electrophoresis. Analytical Chem., (1996), 68, 15, 2541–2548.
- [19] ASERIN A., GARTI N., FRENKEL M.: HPLC Analysis of Nonionic Surfactants., V. Ethoxylated Fatty Acids, J. Liquid Chromatography. (1984), 7, 8, 1545–1557.
- [20] LOBBACK C., BACKENFELD TH., FUNKE A., WEITSCHIES W.: Quantitative Determination of Nonionic Surfactants with CAD., Liquid Chromatography – Chromatography Techniques., (2007), 18–20.

Praca zrealizowana w ramach projektu badawczego własnego o numerze rejestracyjnym N N209 145736 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Decyzja Nr 1457/B/H03/2009/36).

Adres autorów:

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. 42 677-92-41, w. 241
E-mail: marian.zgoda@umed.lodz.pl