

MARIAN MIKOŁAJ ZGODA,
MICHAŁ KOŁODZIEJCZYK, ARTUR REDLIŃSKI
Akademia Medyczna w Łodzi
Instytut Technologii i Chemii Leków
Zakład Farmacji Stosowanej
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź

Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenomonooli i polioksyetylenopolioli^{*)}

CZ. II. ROZPUSZCZALNOŚĆ IDEALNA I PARAMETR ROZPUSZCZALNOŚCI A AKTYWNOŚĆ POWIERZCHNIOWA PRODUKTÓW ADDYCJI TLENKU ETYLENU DO KWASU STEARYNOWEGO I OLEJU RYCYNOWEGO

SURFACTANTS OF THE POLYOXYETHYLENE MONO AND POLYOL GROUPS. Part. II. THE IDEAL SOLUBILITY, SOLUBILITY PARAMETER, AND SURFACE ACTIVITY OF OXYETHYLENATED DERIVATIVES OF STEARIC ACID AND CASTOR OIL

Summary — Polish nonionic surfactants, viz., oxyethylenated derivatives of stearic acid (Rokacets S) and of castor oil (Rokacets R) were characterized in terms of the structural level of the hydrophilic—lipophilic equilibrium (HLB), the hydrophile/lipophile segments ratio $(H/L)_{mic}$, critical micellar concentration (cmc), and surface tension at cmc (σ_{cmc} @ 25°C). The topological indices, ΣIC and ΣSIC , and the solubility parameter allowed to estimate the concentration range of the Rokacets within which they exhibit the emulsifying and solubilizing properties. Viscosimetric studies of aqueous and *n*-propanolic solutions of the Rokacets allowed to establish the limiting viscosity number (η), viscosity-average molecular weights ($\overline{M}_\eta$), effective volume (Ω), and the hydrodynamic micelle radius (R_{obs}) (Table 4). The surface activity of the Rokacets was compared with that of the Brij (imported) non-ionic surfactants. Results show the Rokacets to be applicable as accessory components of selected dermatological drugs and cosmetics.

Key words: oxyethylenated derivatives of stearic acid (Rokacets S) and castor oil (Rokacets R), ideal solubility, surface tension, free energy of micelle formation, solubilization.

Zróznicowana rozpuszczalność, dobra tolerancja przez organizm ludzki oraz odpowiedni poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB) polieterooli stwarzają możliwość selektywnego ich zastosowania jako substancji pomocniczych w technologii wybranych postaci leków i kosmetyków na skórę.

Interesującą aplikacyjnie klasą związków powierzchniowo czynnych (ZPC) są produkty addycji tlenu etylenu (TE) do alkoholi kwasów tłuszczowych oraz glicerydów i niektórych wosków farmakopealnych [1].

Rosnąca zawartość segmentów oksyetylenowych w homologicznych strukturach krajowych polioksyetyle-

nooli (Rokanol, Rokacetów) stwarza możliwość określenia wpływu tych segmentów na strukturalny i micelarny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej, krytyczne stężenie micelarne (cmc), a także na napięcie powierzchniowe w obszarze krytycznym (σ_{cmc}) [2, 3].

Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na istotną pierwotną biodegradowalność polioksyetylenooli [4–6] i stabilizację przez nie pH skóry [7–10].

Obliczenie indeksów topologicznych ΣIC i ΣSIC [11] oraz rozpuszczalności idealnej ($-\log x_2^i$) i przewidywanej, rzeczywistej ($\log x_2$) stwarza możliwość oszacowania aplikacyjnego przedziału efektywnych stężeń emulgujących i solubilizujących [11–17].

Badania wiskozymetryczne wodnych i niewodnych

^{*)} Cz. I — por. [2].

roztworów Rokacetów umożliwiły — na podstawie granicznej liczby lepkościowej $[\eta]$ — obliczenie objętości efektywnej (Ω) i hydrodynamicznego promienia ($R_{obs.}$) miceli [18].

Uzyskane wyniki pozwalają na optymalny dobór typu Rokacetu do wytworzenia adsorbcyjnego podłoża (*vehiculum*), w którym niejonowy ZPC będzie pełnił funkcję promotora sorpcji (promotora przejścia przezskórnego) [19–22].

Przedstawione w niniejszym artykule badania miały na celu, poprzez oznaczenie rozpuszczalności idealnej i parametru rozpuszczalności uzupełnione oceną równowagi hydrofilowo-lipofilowej, określenie zdolności solubilizacyjnych krajowych ZPC typu Rokacet w stosunku do lipofilowych struktur substancji biologicznie czynnych.

Przeprowadzone badania porównawcze Rokacetów serii R (produkty addycji tlenku etylenu do farmakopealnego oleju rycynowego) i serii S (produkty addycji tlenku etylenu do kwasu stearynowego) odniesiono do wybranych farmakopealnych zagranicznych ZPC typu Brij.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

Wykorzystano następujące wzorcowe niejonowe ZPC firmy „Fluka” AG lub „Serva”.

— Brij 30, 35 — eter monolaurylowy glikolu polioksyetylenowego;

— Brij 52, 56, 58 — eter monocetylowy glikolu polioksyetylenowego;

— Brij 72, 78 — eter oktadecylowy glikolu polioksyetylenowego;

— Brij 92, 96, 99 — eter oleinowy glikolu polioksyetylenowego.

Badanymi krajowymi ZPC były produkty firmy „Rokita” SA w Brzegu Dolnym, mianowicie:

— Rokacety szeregu R (R-26, R-40, R-70) — produkty addycji TE do oleju rycynowego;

— Rokacety szeregu S (S-2, S-7, S-8, S-24) — produkty addycji TE do kwasu stearynowego.

Metodyka badań

Widma NMR ZPC zarejestrowano przy użyciu spektrofotometru NMR Varian EM-360-60 MHz w temp. $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$, stosując do tego celu 1–5-proc. roztwory badanych związków w CDCl_3 i D_2O wobec tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Z integracji sygnału występującego przy 0,4–2,35 ppm (A_1) w przypadku protonów o właściwościach lipofilowych oraz przy 2,35–4,9 ppm (A_2) w odniesieniu do protonów o właściwościach hydrofilowych obliczono średnią zawartość jednostek oksyetylenowych ($\bar{n}_{TE}$) w cząsteczce z zależności [2]:

$$\bar{n}_{TE} = (R_H \cdot A_2 / A_1 \cdot 3) / 4 \quad (1)$$

gdzie: R_H — liczba protonów w lipofilowym rodniku kwasu alifatycznego.

Liczbowa wartość równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{1H-NMR}) obliczono na podstawie widm NMR wg empirycznej zależności*):

$$HLB_{1H-NMR} = A \cdot h / [0,05 (A \cdot h + B \cdot l)] \quad (2)$$

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; l — wysokość (w mm) krzywej całkowania protonów lipofilowych.

Strukturalny poziom HLB obliczono metodami: Grifina, Atlas Co ($HLB = 0,2 \cdot M_1/M_2$, gdzie M_1 — ciężar cząsteczkowy fragmentu hydrofilowego cząsteczki, M_2 — ciężar cząsteczkowy całej cząsteczki) oraz H/L Moora i Bella ($H/L = n_{TE} \cdot 100/\text{liczba atomów we fragmencie lipofilowym}$) [23].

W pomiarach napięcia powierzchniowego roztworów ZPC stosowano stalagmometrię objętości 28,20 cm^3 i 45 cm^3 (typu Tropfen Wasser) firmy „Medingen Sitz Freital” z układem termostatuującym przestrzeń pomiarową, typu MLW-U2C (VEB MLW „Medingen Sitz Freital” NRD) oraz piknometr objętości 20,0 cm^3 .

Metodyka pomiarów i sposób obliczenia wybranych wielkości fizykochemicznych (patrz tabela 5) charakteryzujących w roztworze wodnym micelle niejonowych ZPC typu Brij oraz Rokacetów R i S były takie jak w publikacji [24].

Jednorodność chromatograficzną Rokacetów określono metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na podłożu żelu krzemionkowego 60F₂₅₄ przy użyciu wariantowych układów rozwijających. Uzyskane liczbowe wartości współczynnika rozdzielu R_f umożliwiły obliczenie parametru strukturalnego R_M [$R_M = \log (1/R_f - 1)$].

Szereg homologiczny Rokacetów S scharakteryzowano ilorazem $p_i = x_i/x$ (x — liczba atomów w danej cząsteczce, x_i — liczba atomów danej klasy, p_i — prawdopodobieństwo znalezienia atomu danej klasy), który umożliwił obliczenie indeksów topologicznych ΣIC i ΣSIC [25]**).

Lepkość wodnych i n -propanolowych roztworów Rokacetów badano w temp. 25°C wiskozymetrem rozcieńczeniowym Ubbelohde’a z termostatem typu MLW-U2C, tak jak w publikacji [26]. Na tej podstawie wyznaczono wartości granicznej liczby lepkościowej $[\eta]$, co z kolei umożliwiło z odpowiednich zależności obliczenie lepkościowo średniego ciężaru cząsteczkowego ($\bar{M}_\eta$), objętości efektywnej (Ω) i hydrodynamicznego promienia miceli ($R_{obs.}$) [18].

*) Por. odsyłacz [3] w części I.

**) Por. równania (3) i (4) w [2].

Temperaturę topnienia (T_i) Rokacetów R i S określono metodą farmakopealną wg FP V.

Z równania Yalkowskiego i Valvani [27] obliczono ułamek molowy rozpuszczalności idealnej ($-\log x_2^i$).

Entropię parowania ΔS_f wyznaczono z zależności:

$$\Delta S_f = -\log x_2^i \cdot R / \log (T_m / T) \quad (3)$$

gdzie: T_m — temperatura topnienia w K, T — temperatura pomiaru w K,

zaś pozorne ciepło parowania ΔH_f^{app} oszacowano z równania

$$\Delta H_f^{app} = \Delta S_f \cdot T_m \quad (4)$$

Badane Rokacety scharakteryzowano też parametrami rozpuszczalności δ występującymi w teorii rozpuszczalności Hildebranda — Scatcharda — Fedorsa. Wartości δ obliczano z równania

$$\delta = \sqrt{\Sigma \Delta Q_i / \Sigma \Delta V_i} \quad (5)$$

gdzie: $\Sigma \Delta Q_i$ — suma energii parowania atomów i grup funkcyjnych, $\Sigma \Delta V_i$ — objętość molowa polimeru [28].

Przewidywaną rozpuszczalność rzeczywistą ($\log x_2$) obliczono z równania Hildebranda — Scotta — Scatcharda [29].

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Efektywny poziom równowagi hydrofilowo—lipofilowej w szeregu homologicznym polioksyetylenooli

Na podstawie znanego ciężaru cząsteczkowego ($M_{cz.}$) rodnika lipofilowego i podawanej przez producenta liczby segmentów oksyetylenowych obliczyliśmy wartości strukturalnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB) Rokacetów; wartości te wraz z wartościami $LD_{50}^{*)}$ (mg/kg) zawiera tabela 1.

Mające charakter aplikacyjny zmiany HLB i H/L Rokacetów S w funkcji n_{TE} opisują (przedział ufności $p = 0,05$, współczynnik korelacji $r > 0,9890$) następujące równania prostych:

$$HLB_{(G)} = 1,7660 + 10,050 \cdot \log(n_{TE}) \quad (6)$$

$$HLB_{(Atlas Co)} = 2,8908 + 9,4057 \cdot \log(n_{TE}) \quad (7)$$

$$\log H/L = 0,7697 + 1,0001 \cdot \log(n_{TE}) \quad (8)$$

W przypadku Rokacetów typu R odpowiednie równania mają postać:

$$HLB_{(G)} = 16,7682 - 142,1893 \cdot 1/n_{TE} \quad (9)$$

$$HLB_{(Atlas Co)} = 16,8153 - 138,9883 \cdot 1/n_{TE} \quad (10)$$

*) LD_{50} (ang. *Lethal Dosis*) — dawka powodująca śmiertelność 50% badanych obiektów, stanowiąca kryterium toksyczności danego związku.

T a b e l a 1. Strukturalny poziom HLB i H/L oraz wartość LD_{50} produktów oksyetylenowania kwasu stearynowego — Rokacetów S i oleju rycynowego — Rokacetów R

T a b l e 1. The structural level of HLB , the (H/L) -ratio, and LD_{50} data for Rokacets S and R

Typ Rokacetu	$M_{cz.}$	$[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n$ $n_{TE\text{rel.}}$	$LD_{50}^{*)}$ mg/kg	HLB		H/L metoda Moora i Bella
				metoda Griffina	metoda Atlas Co.	
S-2	360	2	A ^{**)}	4,88	5,83	11,76
S-7	584	7	12 500	10,35	10,85	41,17
S-8	680	8	60 000	10,54	11,13	47,05
S-24	1340	24	20 000	15,76	16,01	141,17
R-26	2030	26	25 100	11,27	11,43	48,14
R-40	2650	40	75 000	13,28	13,41	74,07
R-70	4190	70	A	14,70	14,78	129,63

*) wg Hodge'a i Sternera.

**) A — w praktyce nietoksyczny.

$$H/L = (-1,2466 \cdot 10^{-2}) + 1,8520 \cdot n_{TE} \quad (11)$$

Efektywną liczbę segmentów oksyetylenowych n_{TE} w cząsteczce Rokacetów oraz ich wartości HLB_{1H-NMR} wyznaczyliśmy metodą $^1\text{H-NMR}$ [por. równanie (2)].

Uzyskane dane umożliwiły weryfikację wagowo średniego ciężaru cząsteczkowego ($\bar{M}_w = M_{cz.} + 44 \cdot n_{TE}$) Rokacetów oraz wiarygodne określenie rzeczywistej procentowej zawartości w nich segmentów oksyetylenowych (tabela 2). Dane dotyczące % TE w Rokacetach R obliczono przy tym nie na podstawie zweryfikowanej wartości $\bar{M}_w$, lecz wartości ciężarów cząsteczkowych podanych przez producenta. Oznaczona metodą $^1\text{H-NMR}$ procentowa zawartość segmentów oksyetylenowych umożliwiła zweryfikowanie liczbowych wartości HLB obliczonych metodą Griffina w porównaniu z wartościami z tabeli 1 opartymi na danych producenta.

Równaniami aproksymacyjnymi (13) i (14) ($p = 0,05$, $r = 0,978$) opisaliśmy przebieg zależności HLB_{1H-NMR} i HLB_G od oznaczonej zawartości segmentów oksyetylenowych w Rokacetach S:

$$HLB_{1H-NMR} = 3,4926 + 9,1869 \cdot \log n_{TE(ozn.)} \quad (12)$$

$$HLB_G = (-0,6169) + 0,5188 \cdot n_{TE(ozn.)} \quad (13)$$

Zestawione w tabeli 2 podstawowe wielkości chromatograficzne — współczynnik rozdzielności R_f i parametr strukturalny R_M — umożliwiły prześledzenie zmian poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB_{1H-NMR} i HLB_G) w szeregach homologicznych, które wynikają z technologicznego „miareczkowania” (rozcieńczania) lipofilowego rdzenia ZPC hydrofilowym segmentem oksyetylenowym $n_{TE(ozn.)}$: $R_M = f [n_{TE(ozn.)}]$. W przypadku szeregu homologicznego Rokacetów S powyższą zależność ($p = 0,05$, $r > 0,965$) opisują równania prostych:

$$R_M = -0,4703 + 8,3672 \cdot 10^{-2} \cdot \log n_{TE(ozn.)} \quad (14)$$

(z zastosowaniem fazy ruchomej UR-1)

T a b e l a 2. Analityczny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej *HLB* oraz współczynnik rozdziału chromatograficznego (*R_f*) i parametr strukturalny (*R_M*)

T a b l e 2. The analytical level of the hydrophilic-lipophilic equilibrium (*HLB*), chromatographic partition coefficient (*R_f*), and structural parameter (*R_M*)

Typ Rokacetu	<i>n_{TE}</i>		% TE ^{*)}	<i>HLB</i>			<i>R_f</i>		<i>R_M</i>	
	CDCl ₃	D ₂ O		metoda ¹ H-NMR CDCl ₃	metoda ¹ H-NMR D ₂ O	metoda Griffina	UR-1 ^{**)}	UR-2 ^{**)}	UR-1	UR-2
S-2	1,02	0,625	4,35	4,65	3,82	0,87	0,747	0,818	-0,4702	-0,6526
S-7	6,27	5,52	8,34	10,92	11,24	1,67	0,770	0,541	-0,5247	-0,0713
S-8	7,28	6,74	13,74	11,58	10,36	2,75	0,782	0,538	-0,5547	-0,0661
S-24	21,85	23,93	55,70	15,89	16,18	11,14	0,793	0,492	-0,5833	0,0138
R-26	38,32	33,02	16,21	13,87	13,24	3,24	0,608	0,262	-0,1906	0,4492
R-40	55,04	55,85	40,37	15,27	15,78	8,07	0,564	0,240	-0,1117	0,5006
R-70	56,01	58,87	46,86	15,34	15,52	9,37	0,453	0,142	0,0748	0,7812

^{*)} Wartości % TE obliczono na podstawie *n_{TE}* z pomiarów D₂O.

^{**)} Rodzaj fazy ruchomej w badaniach chromatograficznych.

$$R_M = 3,9677 \cdot 10^{-2} + (-0,7066) \cdot \log n_{TE(ozn.)} \quad (15)$$

(z zastosowaniem fazy ruchomej UR-2).

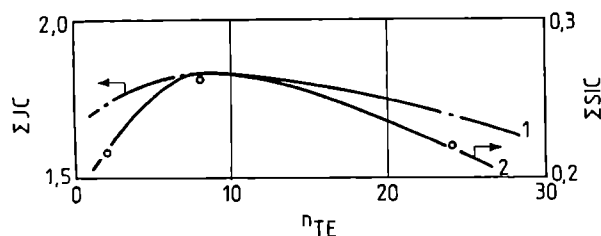
W odniesieniu do sprecyzowanych strukturalnie Rokacetów typu S dokonaliśmy notyfikacji atomów oraz poprzez wielkość $p_i = x_i/x$ obliczyliśmy indeksy topologiczne ΣIC i ΣSIC (tabela 3).

T a b e l a 3. Notyfikacja atomów w strukturze Rokacetów S oraz obliczone indeksy topologiczne ΣIC i ΣSIC

T a b l e 3. Notation of atoms in, and calculated topological indices ΣIC and ΣSIC of, the Rokacet S molecule

Klasyfikacja atomów	Wartości $p_i = x_i/x$ dotyczące Rokacetów:			
	S-2	S-7	S-8	S-24
C (1 ¹ ,1 ¹ ,1 ¹ ,1 ¹)	1:70	1:105	1:112	1:224
H (1 ⁴)	3:70	3:105	3:112	3:224
C (1 ¹ ,1 ¹ ,1 ⁴ ,1 ⁴)	16:70	16:105	16:112	16:224
H (1 ⁴)	32:70	32:105	32:112	32:224
C (1 ⁴ ,1 ² ,2 ²)	1:70	1:105	1:112	1:224
O (2 ³)	1:70	1:105	1:112	1:224
O (1 ⁴ ,1 ⁴)	1:70	1:105	1:112	1:224
C (1 ¹ ,1 ¹ ,1 ² ,1 ⁴)	4:70	14:105	16:112	48:224
H (1 ⁴)	8:70	28:105	32:112	96:224
O (1 ⁴ ,1 ⁴)	1:70	6:105	7:112	23:224
O (1 ⁴ ,1 ¹)	1:70	1:105	1:112	1:224
H (1 ²)	1:70	1:105	1:112	1:224
ΣIC	1,738863	1,823549	1,821391	1,700320
ΣSIC	0,2183698	0,261594	0,267562	0,220346

Interesujący w przypadku badanej klasy niejonowych ZPC jest fakt, że w miarę zwiększania liczby segmentów oksyetylenowych do $n_{TE(ozn.)} = 7-8$ wzrasta liczbowo wartość indeksu ΣIC i ΣSIC , gdy zaś $n_{TE(ozn.)} > 8$, zależność ΣIC i $\Sigma SIC = f[n_{TE(ozn.)}]$ nabiera charakteru zdecydowanie regresywnego (rys. 1).



Rys. 1. Zależność wartości indeksów topologicznych ΣIC (krzywa 1) i ΣSIC (krzywa 2) od liczby segmentów oksyetylenowych n_{TE} w cząsteczce Rokacetów typu S

Fig. 1. Topological indices ΣIC (curve 1) and ΣSIC (curve 2) in relation to the number of oxyethylene segments (n_{TE}) in the Rokacet S molecule

Lepkość i aktywność powierzchniowa roztworów polioksyetylenooli

Mała rozpuszczalność rzeczywista Rokacetów S (S-2, S-7, S-8) w wodzie spowodowała konieczność prowadzenia pomiarów wiskozymetrycznych ich roztworów w *n*-propanolu, natomiast Rokacety R i Rokacet S-24 scharakteryzowaliśmy wiskozymetrycznie w roztworach wodnych.

Przedstawione w tabeli 4 wartości granicznych liczb lepkościowych $[\eta]$ wyznaczone w temp. 25°C z przebiegu zależności $\eta_{zred.} = f(c)$ (c w g/cm³) umożliwiły określenie postaci równania Marka — Kuhna — Houwinka $[\eta] = K \cdot M_n^\alpha$ w odniesieniu do badanego szeregu homologicznego S-2—S-24 w *n*-propanolu:

$$[\eta] = 2,16 \cdot 10^{-2} \cdot M_n^{0,9856} \quad (16)$$

Przekształcenie powyższego równania do postaci:

$$\log M_n = 1,6635 + \log[\eta]/(0,09856) \quad (17)$$

umożliwiło obliczenie lepkościowo średniego ciężaru cząsteczkowego M_n oraz, pośrednio, objętości efektyw-

T a b e l a 4. Wyniki badań viskozymetrycznych *n*-propanolowych roztworów Rokacetów S i wodnych roztworów Rokacetów R oraz Rokacetu S-24 w temp. 25°C

T a b l e 4. Viscosimetric data at 25°C on *n*-propanolic Rokacets S and aqueous Rokacets R solutions

Typ Rokacetu	$\overline{M}_w$	Współczynnik korelacji, r	$[\eta]$	$\overline{M}_\eta$	Ω, cm^{-2}	$R_{obs.}$	$H/L_{mic.}$
S-2	320	0,9383	0,03877±0,00147	361	9,2945 10^{-19}	0,4595 10^{-8}	1,383
S-7	543	0,9987	0,03997±0,00009	492	13,0616 10^{-19}	1,4609 10^{-8}	2,348
S-8	592	0,9754	0,04029±0,00044	533	14,2683 10^{-19}	1,5045 10^{-8}	2,658
S-24	1281	0,9956	0,04429±0,00083	1394	41,0119 10^{-19}	2,1392 10^{-8}	9,515
S-24	1281	0,9825	0,08151±0,00494	1742 (2026)	9,4277 10^{-19}	2,8233 10^{-8}	9,515
R-26	2257	0,9416	0,06463±0,01054	1186 (1409)	5,0901 10^{-19}	2,2990 10^{-8}	12,00
R-40	2879	0,9261	0,07985±0,00829	1683 (1962)	8,9260 10^{-19}	2,7723 10^{-8}	21,79
R-70	4193	0,9230	0,09714±0,00461	2329 (2656)	15,0231 10^{-19}	3,2977 10^{-8}	37,36

nej (Ω) i promienia hydrodynamicznego miceli ($R_{obs.}$) Rokacetów S [18].

W przypadku Rokacetów R graniczna liczba lepkościowa $[\eta]$ stanowiła podstawę do obliczenia z zależności:

$$\log M_\eta = 3,0460 + \log[\eta]/0,6039 \text{ (wzorce PEG)} \quad (18)$$

oraz

$$\log M_\eta = 3,2024 + \log[\eta]/0,6039 \text{ (wzorce Pluroniki)} \quad (19)$$

wariantowych wartości M_η (po dwie wartości M_η w tabeli 4) oraz, pośrednio, po obliczeniu $M_{mic.}$ (czyli lepkościowo średniego ciężaru cząsteczkowego miceli) — objętości efektywnej (Ω) i hydrodynamicznego promienia miceli ($R_{obs.}$).

Następnie oszacowaliśmy wpływ liczby segmentów oksyetylenowych (n_{TE}) na hydrodynamiczne parametry miceli, tzn. na wartości Ω i $R_{obs.}$

Liniowe przebiegi zależności $\Omega = f(n_{TE})$

$$\Omega_{(S)} = 3,9004 \cdot 10^{-19} + 1,5130 \cdot 10^{-19} n_{TE} \quad (r > 0,9910) \quad (20)$$

w szeregu Rokacetów S)

$$\Omega_{(R)} = 3,9161 \cdot 10^{-20} + 2,2216 \cdot 10^{-20} n_{TE} \quad (r > 0,9970) \quad (21)$$

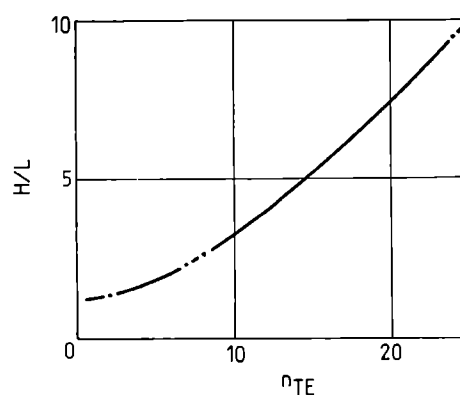
w szeregu Rokacetów R)

umożliwiły w odniesieniu do granicznej wartości $n_{TE} = 0$ określenie metodą ekstrapolacji objętości efektywnej cząsteczki kwasu stearynowego w *n*-propanolu i oleju rycynowego w wodzie. Przyjmując, że te wartości graniczne $\Omega_{0(1)}$ kwasu stearynowego i oleju rycynowego stanowią lipofilowy segment miceli ($L_{mic.}$), poprzez modyfikację zależności podanej przez Moora i Bella [23] do wzoru:

$$H/L_{mic.} = (\Omega_{mic.} - \Omega_{0(1)})/\Omega_{0(1)} \quad (22)$$

obliczyliśmy micelarny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej ($H/L_{mic.}$).

Uzyskane wartości zestawione w tabeli 4 umożliwiły prześledzenie w przypadku Rokacetów S zależności między ilorazem $H/L_{mic.}$ a zawartością segmentów oksyetylenowych n_{TE} w cząsteczce ZPC (rys. 2); zależ-



Rys. 2. Zależność ilorazu H/L od liczby segmentów oksyetylenowych n_{TE} w cząsteczce Rokacetów S

Fig. 2. The H/L ratio in relation to the number of oxyethylene segments (n_{TE}) in the Rokacet S molecule

ność ta ($p = 0,05$, $r > 0,9971$) opisuje równanie aproksymacyjne:

$$\log H/L_{mic.} = 9,7923 \cdot 10^{-2} + 3,7143 \cdot 10^{-2} n_{TE} \quad (23)$$

Powyższa zależność daje możliwość przewidywania micelarnego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej $H/L_{mic.}$ w szeregu homologicznym Rokacetów S.

Omówione badania uzupełniliśmy o pomiary aktywności powierzchniowej Rokacetów rozpuszczalnych w wodzie i ich strukturalnych analogów — oksyetylenowanych pochodnych typu Brij. Wyznaczone z pomiaru napięcia powierzchniowego krytyczne stężenie micelarne (cmc) stanowiło podstawę do oszacowania HLB_{cmc} i termodynamicznego potencjału tworzenia miceli ΔG_{mic}^0 (tabela 5).

Obliczone liczbowe wartości ΔG_{mic}^0 wskazują na znaczną stabilność miceli Rokacetu S-24 (analog Brij B-78). Mniejsze wartości ΔG_{mic}^0 w klasie niejonowych ZPC typu Brij wynikają z ich odmiennej struktury, a także z różnej liczby atomów węgla w rodniku lipofilowym.

Liczbowa wartość zmniejszenia napięcia powierzchniowego w obszarze krytycznym σ_{cmc}^{25} w porównaniu z napięciem powierzchniowym wody umożliwiła oblicze-

T a b e l a 5. Wielkości charakteryzujące aktywność powierzchniową wybranych polioksyetylenooli na granicy faz w układzie wodnym
T a b l e 5. Quantities characterizing the surface activity of selected poli(oxyethylenol)s at the interface in the aqueous system

ZPC	$\bar{M}_w$	n_{TE}	$c_{mc}, g \cdot 100 cm^{-3}$	$c_{mc}, mol \cdot dm^{-3}$	HLB_{cmc}	$\Delta G_{mc}^0, kJ \cdot mol^{-1}$	$\sigma_{cmc}^{25}, mJ \cdot m^{-2}$	$A_{mc}^{*}) \cdot 10^{19}, m^2$
Rokacet								
R-26	2257	26	0,0495	$2,1962 \cdot 10^{-5}$	10,15	-26,58	53,4	2,2155
R-40	2879	40	0,0643	$2,2368 \cdot 10^{-5}$	10,32	-26,53	53,8	2,2643
R-70	4193	70	0,0431	$1,0278 \cdot 10^{-5}$	5,14	-28,46	54,8	2,3962
S-24	1282	24	0,0639	$4,9824 \cdot 10^{-5}$	15,56	-22,48	48,10	1,7301
Brij								
B-30	362	4	0,0526	$1,4522 \cdot 10^{-4}$	22,62	-20,06	31,36	1,0151
B-35	1198	23	0,0651	$5,4331 \cdot 10^{-5}$	16,25	-22,29	44,25	1,4887
B-52	330	2	0,0063	$1,9067 \cdot 10^{-5}$	9,22	-24,66	50,33	1,9134
B-56	682	10	0,1243	$1,8215 \cdot 10^{-4}$	24,11	-19,54	40,58	1,3142
B-58	1122	20	0,1274	$1,1351 \cdot 10^{-4}$	20,99	-20,68	42,33	1,3920
B-78	1150	20	0,0828	$7,1987 \cdot 10^{-5}$	17,99	-21,65	47,32	1,6749
B-92	256	2	0,0055	$1,5427 \cdot 10^{-5}$	7,82	-25,15	64,60	5,6561
B-96	708	10	0,0868	$1,2551 \cdot 10^{-4}$	21,49	-20,45	40,20	1,2983
B-99	1148	20	0,1286	$1,1197 \cdot 10^{-4}$	20,91	-20,65	40,58	1,3141

*) A_{mc} — wypiętrzenie lipofilowego rdzenia na granicy faz (por. tekst).

T a b e l a 6. Wielkości fizykochemiczne obliczone na podstawie składowych teorii rozpuszczalności Hildebranda—Scotta—Scatcharda
T a b l e 6. Physicochemical data calculated from the Hildebrand—Scott—Scatchard solubility theory

Rokacet	T_m, K	$\Sigma \Delta Q, kJ \cdot mol^{-1}$	$\Sigma \Delta V, cm^3 \cdot mol^{-1}$	$\delta, kJ^{1/2} \cdot cm^{3/2}$	$\Delta S_f^0, kJ \cdot mol^{-1}$	$\Delta H_f^{app}, kJ \cdot mol^{-1}$	$-\log x_2^i$
Kwas stearynowy	342,6	111,474	319,6	0,5905	a) 61,095 b) 62,441	21,001 21,411	0,4490 0,3290
S-2	324,5	137,955	391,6	0,5935	a) 59,355 b) 59,452	19,324 19,292	0,2650 0,1450
S-7	301,2	204,157	571,6	0,5976	a) 57,355 b) 58,499	17,275 17,619	0,0320 0,0880
S-8	304,2	217,399	607,6	0,5981	a) 57,639 b) 58,788	17,534 17,883	0,0620 0,0580
S-24	307,5	429,244	1183,6	0,6022	a) 57,952 b) 59,107	17,820 18,175	0,0950 0,0250
Olej rycynowy	263	310,541	891,6	0,5901	a) 53,628	13,841	-0,3500
R-26	282,5	654,792	1827,6	0,5985	a) 55,551 b) 56,672	15,693 16,009	0,1550 0,2750
R-40	298,2	840,157	2331,6	0,6003	a) 57,082 b) 58,208	17,021 17,357	0,0020 0,1180
R-70	304,2	1237,369	3411,6	0,6022	a) 57,639 b) 57,558	17,534 17,509	0,0620 0,0580

*) a) — $T = 298K (25^\circ C)$, b) — $T = 310K (37^\circ C)$.

nie z równania powierzchni stanu ($\Delta \sigma \cdot A_{mc} = k \cdot T$) parametru A_{mc} , tj. wypiętrzenia lipofilowego rdzenia na granicy faz.

Z zestawionych w tabeli 5 danych wynika, że Rokacety R i Rokacet S-24 oraz ZPC typu Brij o $\Delta G_{mc}^0 = ok. 20 kJ \cdot mol^{-1}$ charakteryzują się właściwościami efektywnego upolarniania fazy lipidowej.

Liczbowe wartości σ_{cmc}^{25} wskazują ponadto, że w obszarze krytycznym wszystkie zestawione w tabeli 5 niejonowe ZPC spełniają tzw. postulat Rosena, tj. zmniejszają napięcie powierzchniowe o ponad $20 mJ/m^2$ w stosunku do $\sigma_{H_2O}^{25}$ ($71,87 mJ/m^2$).

Składowe teorii rozpuszczalności Hildebranda — Scotta — Scatcharda uzupełnione zależnościami wpro-

wadzonymi przez Yalkowskiego i Valvani [27] umożliwiły obliczenie parametru rozpuszczalności δ , pozornego molowego ciepła ΔH_f^{app} i entropii ΔS_f parowania oraz rozpuszczalności idealnej ($-\log x_2^i$). Wielkości te zawiera tabela 6.

Szczególną uwagę zwraca wzrost wartości parametru rozpuszczalności δ w miarę zwiększania liczby segmentów oksyetylenowych w cząsteczce Rokacetów S i R. Zależność $\delta = f(n_{TE})$ opisuje równanie:

$$\delta = 0,59306 + 6,3659 \cdot 10^{-3} \cdot \log(n_{TE}) \quad (24)$$

Równanie (24) umożliwia obliczenie wartości parametru rozpuszczalności w odniesieniu do przewidywanej zawartości segmentów oksyetylenowych w cząsteczce

ZPC typu Rokacetu.

Obliczona rozpuszczalność idealna Rokacetów $-\log x_2^i$ zdecydowanie maleje wraz ze wzrostem liczby segmentów oksyetylenowych; zatem wzrost polarności Rokacetów powoduje zwiększenie ich rzeczywistej rozpuszczalności. Powyższe zjawisko w powiązaniu z małą liczbową wartością A_{m1} wskazuje na możliwość wykorzystania badanej klasy ZPC w technologii kosmetyków i dawkowanych postaci leków podawanych na skórę, bowiem w zakresie wartości A_{m1} podanych w tabeli 5 nie następują działania niepożądane na powierzchnię skóry i śluzówki jamy ustnej.

WNIOSKI

— Potwierdzona równaniami aproksymacyjnymi zależność HLB i H/L_{mic} od n_{TE} umożliwia przewidywanie właściwości aplikacyjnych ZPC, w tym rozpuszczalności rzeczywistej Rokacetów w fazie zewnętrznej układów emulsyjnych (woda/olej lub olej/woda).

Znaczne zmniejszenie napięcia powierzchniowego na granicy faz σ_{cmic}^{25} , a także liczbowe wartości A_{m1} i ΔG_m^0 wskazują na termodynamiczną stabilność układów rozproszonych wytworzonych z udziałem Rokacetów.

— Liczbowa wartość HLB produktów oksyetylenowania oleju rycynowego — Rokacetów R — wskazuje na możliwość solubilizowania przez ich wodne roztwory lipofilowych substancji biologicznie czynnych. Za powyższym przemawiają duże bezwzględne ujemne wartości ΔG_m^0 przekraczające $126,51 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ oraz duża objętość efektywna (Ω) i duży hydrodynamiczny promień ($R_{obs.}$) miceli w roztworze.

— Wyznaczona metodą farmakopealną ($^1\text{H-NMR}$) wartość segmentów oksyetylenowych n_{TE} umożliwia nie tylko obliczenie analitycznej wartości HLB , lecz także wiarygodne oszacowanie z zależności $\bar{M}_{wv} = M_{cz} + 44 \cdot n_{TE}$ wagowo średniego ciężaru cząsteczkowego.

— Obliczone współczynniki topologiczne ΣIC i ΣSIC w funkcji zwiększania wartości n_{TE} wykazują maksimum w obszarze $n_{TE} = 7-8$, a po przekroczeniu wartości $n_{TE} = 8$ następuje zdecydowane zmniejszenie tych współczynników.

— Osobnym zagadnieniem wymagającym wyjaśnienia jest zależność między parametrami rozpuszczalności Rokacetów typu R i S a realną zawartością w nich polarnych segmentów oksyetylenowych. Interesujące jest bowiem, że wraz ze wzrostem n_{TE} zwiększa się parametr rozpuszczalności (δ), o czym świadczy równanie (24). Równanie to jednak dotyczy tylko polieterooli o zbyt małej z punktu widzenia biodegradowalności zawartości segmentów TE w cząsteczce.

LITERATURA

1. Bukowska A., Bukowski W., Galina H.: *Wiadomości Chemiczne* 1997, **51**, 217.
2. Kołodziejczyk M., Redliński A., Zgoda M. M.: *Polymer* 1998, **43**, nr 5.
3. Zgoda M. M.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, nr 5—6, 78.
4. Szwach I., Bekierz G.: *Przem. Chem.* 1996, **75**, 49.
5. Piotrowska-Opuszyńska W., Kikolski P., Bolińska A.: *Pollena-TŚPK* 1997, **41**, 209.
6. Boliński L.: *Pollena-TŚPK* 1997, **41**, 213.
7. Umbach W.: *Cosmetics — Toiletries* 1995, **110**, 33.
8. Kim D. Y., Kim Ch. K., Lee Ch. N., Ha B. J., Lee W. Y.: *Cosmetics — Toiletries* 1993, **108**, 63.
9. Mayer P., Pitterman W., Wallat S.: *Cosmetics — Toiletries* 1993, **108**, 99.
10. Rieger M.: *Cosmetics — Toiletries* 1995, **110**, 31.
11. Carstensen T. J., Franchini M.: *Drug Develop. Ind. Pharm.* 1993, **19**, 85.
12. Small P. A.: *J. Appl. Chem.* 1953, **3**, 71.
13. Fedors F. R.: *Polym. Eng. Sci.* 1974, **14**, 147.
14. Regosz A.: *Farmacja Polska* 1989, **6**, 361.
15. Regosz A., Kowalski P., Gładys J., Thiel Z.: *Farmacja Polska* 1993, **49**, 9.
16. Loftsson T., Seir Petersen D., Le Goffic F., Olafsson H. J.: *Pharmazie* 1997, **52**, 463.
17. Abraham H. M., Martins F., Mitchell C. R.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1997, **49**, 858.
18. Zgoda M. M., Karczewski T.: *Diagnostyka Laboratoryjna* 1993, **29**, 163.
19. Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E.: *Farmacja Polska* 1995, **51**, 185.
20. Thoma K.: *Pharmazie* 1996, **51**, 337.
21. Williams L. P., Riviere E. J.: *J. Pharm. Sci.* 1995, **84**, 599.
22. Abraham H. M., Chadha S. H., Mitchell C. R.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1995, **47**, 8.
23. Moore D. C., Bell M.: *Soap. Perf. Cosmetics*. 1956, **29**, 893.
24. Zgoda M. M.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1991, **48**, 1.
25. Zgoda M. M., Leszko K., Janik R.: *Pollena-TŚPK* 1993, **37**, 382.
26. Zgoda M. M., Karczewski T.: *Acta Polon. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, nr 5-6, 61.
27. Yalkowsky S. M., Valvani S. C.: *J. Pharm.* 1980, **69**, 912.
28. Regosz A., Krzykowska Z.: *Acta Pharm.* 1993, **43**, 43.
29. Hildebrand J. H., Scott R. I.: „The Solubility of Nonelectrolytes”, Dover Publications Inc. 1964.

Otrzymano 10 II 1998 r.