

MARIAN MIKOŁAJ ZGODA¹⁾, WIESŁAW HRECZUCH²⁾, MARCIN WOSKOWICZ¹⁾,
MICHAŁ NACHAJSKI¹⁾, MICHAŁ KOŁODZIEJCZYK^{1*)}

Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenowanych estrów kwasów tłuszczowych

Cz. I. RÓWNOWAGA HYDROFILOWO-LIPOFILOWA (*HLB*) I PARAMETR ROZPUSZCZALNOŚCI A TYP AKTYWNOŚCI POWIERZCHNIOWEJ PRODUKTÓW OKSYETYLENOWANIA ESTRÓW METYLOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OLEJU RZEPAKOWEGO

SURFACTANTS FROM THE GROUP OF FATTY ACIDS POLYOXYETHYLENATED ESTERS. Part I. HYDROPHYLIC-LIPOPILIC EQUILIBRIUM (*HLB*), SOLUBILITY PARAMETER AND A TYPE OF SURFACE ACTIVITY OF THE RAPE OIL FATTY ACIDS METHYL ESTERS OXYETHYLENATION PRODUCTS

Summary — Possibility of the application of domestic surfactants (ZPC) from the „Rofam” series (oleic acid oxyethylenated methyl esters) in a drug form technology has been investigated. The real mean number of oxyethylene units (\bar{n}_{TE}), measured by ¹H NMR, has been used to determine the analytical level of hydrophylic-lipophylic equilibrium (*HLB*, *H/L*). The number of oxyethylene units in the „Rofam” homologous series, declared by producer (n_{TE}) as well as experimentally found (n_{TE}), made possible verification of their molecular weights (M^* and M , respectively) and calculation of the topological indices (ΣIC and ΣSIC), solubility parameters (δ^* i δ) and structural level of hydrophylic-lipophylic equilibrium (*HLB*), using methods by Griffin or Davies, as well as HLB_R (required *HLB* value) and *H/L*. Dependences between the number of oxyethylenated units in the „Rofam” structure and *HLB*, *H/L* and the topological indices (ΣIC and ΣSIC) have been described using correlation equations. It was demonstrated that the values of structural and analytical *HLB* levels are similar what makes the experimental evaluation of *HLB* value of chosen ZPC possible. This let estimate of ZPC practical usability. „Rofam” products characterized with $n_{TE} \geq 8$ showed the best functional properties from the pharmaceutical point of view, as transdermal transition promoters, solubilizers and emulsifiers of oil/water type.

Key words: nonionic surfactants, „Rofam” homologous series, ¹H NMR analysis, hydrophylic-lipophylic equilibrium, topological indices, solubility parameter.

Współczesna technologia postaci leków podawanych na skórę i na błony śluzowe, a przede wszystkim stałych doustnych środków farmaceutycznych, wymaga aby substancja biologicznie czynna po rozpadzie leku znaj-

dowała się w stanie rozproszenia molekularnego [1]. Rozproszenie to zapewniają rozpuszczalne w wodzie i płynach ustrojowych górnego odcinka przewodu pokarmowego niejonowe związki powierzchniowo czynne (ZPC) z grupy estrów polioksyetylenosorbitanów z kwasami tłuszczowymi („Tween”), estrów kwasu stearynowego z glikolami polioksyetylenowymi („Cremphor”), a także eterów glikoli polioksyetylenowych i alkoholi tłuszczowych („Brij”), które w technologii postaci leków pełnią funkcję biodegradowalnych emulgatorów i solubilizatorów (pośredników rozpuszczalności).

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

²⁾ Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej Błachownia, Kędzierzyn-Koźle.

^{*)} Autor, do którego należy kierować korespondencję; e-mail: mkolodziejczyk@pharm.am.lodz.pl

Efektywność terapeutyczna jest w istotny sposób wspomagana wówczas, gdy substancje pomocnicze równocześnie odgrywają rolę promotorów przejścia przezskórnego [2—10] lub emulgatorów poprawiających indeks litogenolityczny żółci A (zdolność do emulgowania i solubilizacji leków w dwunastnicy) [11, 12].

Kompatybilne ZPC w stężeniu przekraczającym krytyczne stężenie micelarne (cmc), $c_{exp} \geq cmc$, powinny micelarnie solubilizować aktywne biologicznie leki z ugrupowaniem estrowym lub amidowym o niskim poziomie równowagi hydrofilowo-lipofilowej ($HLBG \leq 10$), zwiększając tym samym ich dostępność farmaceutyczną [13].

Powyższe wymagania w znacznej mierze spełniają niejonowe ZPC, zwłaszcza produkty addycji tlenu etylenu do alkoholi i kwasów tłuszczowych [14, 15], farmakopealnych wosków (lanolina, wosk pszczeli) i glicerydów (olej rycynowy), a także ich pochodnych [16]. Oryginalną i nową klasą takich niejonowych ZPC są krajowe „Rofamy” — produkty oksyetylenowania estrów metylowych i etylowych [17, 18] kwasów tłuszczowych wchodzących w skład oleju rzepakowego (*Rapae Olei*, FP V) [19].

Celem pracy stanowiącej przedmiot niniejszego artykułu było wszechstronne zbadanie otrzymanyh na skalę przemysłową „Rofamów” o wzrastającej zawartości segmentów oksyetylenowych (w odniesieniu do niektórych z nich opracowano karty bezpieczeństwa produktu [20, 21]), określając możliwe farmaceutyczne kierunki ich zastosowań.

Metodą 1H NMR scharakteryzowaliśmy szereg homologiczny „Rofamów” R-3—R-18 określając rzeczywistą zawartość segmentów oksyetylenowych (n_{TE}), a także strukturalny i analityczny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB , H/L gdzie H/L — stosunek segmentów hydrofilowych do lipofilowych [14, 15]). Strukturalny poziom HLB oblicza się na podstawie podanej przez producenta zawartości segmentów oksyetylenowych (n_{TE}), podczas gdy analityczny poziom HLB odnosi się do określonej doświadczalnie (metodą 1H NMR) zawartości tych segmentów.

Równanie Fedorsa [22, 23] wykorzystaliśmy do obliczenia parametru rozpuszczalności δ i tzw. wymaganej rozpuszczalnościowej wartości HLB (HLB_R) [24]. Określenie w strukturze produktu rzeczywistej liczby segmentów oksyetylenowych n_{TE} umożliwiło weryfikację ciężaru cząsteczkowego M [14, 15].

Wariantowe liczbowe wartości (HLB oraz H/L) odnieśliśmy do oznaczonej zawartości segmentów oksyetylenowych n_{TE} , indeksów topologicznych ΣIC i ΣSIC oraz parametrów rozpuszczalności δ [14, 15, 25].

Uzyskane rezultaty porównane ze wzorcowymi ZPC typu „Brij” stanowiły podstawę do oszacowania przewidywanych zdolności solubilizujących i emulgujących badanego przez nas szeregu homologicznego „Rofamów”.

CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

Badane „Rofamy” R-3—R-18 zsyntetyzowano w Instytucie Ciężkiej Syntezy Organicznej Blachownia w Kędzierzynie-Koźlu, „Rofamy” R-10 i R-15 zostały dodatkowo wytworzone w firmie Rokita SA w Brzegu Dolnym.

Jako wzorcowe niejonowe ZPC do badań porównawczych wykorzystano następujące produkty firm Fluka A.G. lub Serva:

- „Brij” 30 i 35 — etery monolaurynowe glikolu polioksyetylenowego;
- „Brij” 52, 56 i 58 — etery monoacetylowe glikolu polioksyetylenowego;
- „Brij” 72 i 78 — etery oktadecylowe glikolu polioksyetylenowego;
- „Brij” 92, 96 i 99 — etery oleinowe glikolu polioksyetylenowego.

Metodyka badań

Widma 1H NMR ZPC „Brij” i „Rofam” wykonano przy użyciu spektrofotometru NMR — Varian 300 MHz z urządzeniami towarzyszącymi w systemie „Merkury” i programem operacyjnym „Solaris” (firmy Varian Internationale AG — Varian Switzerland) w temp. $25 \pm 1^\circ C$ stosując 5—15-proc. roztwory tych ZPC w $CDCl_3$ lub D_2O wobec tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego.

Wartości n_{TE} obliczano na podstawie otrzymanych widm oraz zależności [26, 27]:

$$n_{TE} = \left(L \cdot \frac{A_1}{A_2} - 3 \right) / 4 \quad (1)$$

gdzie: L — liczba protonów w segmentach alifatycznych oksyetylenowanego estru, 3 — liczba aktywnych spektrofotometrycznie protonów w segmencie oksyetylenowym, A_1 — protony segmentu lipofilowego dające sygnał między 0,4 a 2,35 ppm, A_2 — protony segmentu hydrofilowego dające sygnał między 2,35 a 4,9 ppm.

Wartości n_{TE} w odniesieniu do każdego z badanych ZPC podawano jako wartość średnią $\bar{x}(n_{TE})$ z 3—5 pomiarów jego widma 1H NMR (\bar{n}_{TE}). Maksymalne odchylenie standardowe od wartości średniej nie przekraczało 0,87%.

Określona w ten sposób wartość \bar{n}_{TE} pozwoliła na obliczenie procentowej zawartości tlenu etylenu (TE) w badanych ZPC, a pośrednio — na oszacowanie liczbowej wartości HLB .

Do obliczenia strukturalnej oraz analitycznej wartości HLB i H/L stosowano różne aplikacyjne metody obliczeniowe (Griffina, Daviesa oraz Moore’a i Bella [13, 25, 28, 29]).

Wartość \bar{n}_{TE} ZPC odniesiona do znanego ciężaru cząsteczkowego estru metylowego kwasu oleinowego

(EMKO) umożliwiła wyznaczenie ciężaru cząsteczkowego „Rofamów”, mianowicie:

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

Strukturę badanych ZPC scharakteryzowano za pomocą indeksów topologicznych ΣIC (Information Content) oraz ΣSIC (Structural Information Content) wywodzących się z matematycznej teorii informacji i teorii grafów molekularnych. Indeksy te obliczono na podstawie następujących znanych zależności [25, 30]:

$$p_i = \frac{x_i}{X} \quad \text{gdzie } i = 1, 2, 3, \dots, k \quad (3)$$

$$IC = p_i \log_2 p_i = p_i \frac{\ln p_i}{\ln 2} \quad (4)$$

$$SIC = \frac{IC}{\log_2 X} = IC \frac{\ln 2}{\ln X} \quad (5)$$

gdzie: X — liczba atomów w cząsteczce ZPC, x_i — liczba atomów danej klasy, p_i — prawdopodobieństwo znalezienia atomów danej klasy, k — liczba klas.

Parametr rozpuszczalności obliczono wg zależności (6), posługując się opisaną przez Fedorsa metodą [22] opartą na addytywności stałych energii parowania $\Sigma \Delta Q_i$ oraz objętości molowych $\Sigma \Delta V_i$ poszczególnych grup pierwiastków wchodzących w skład badanych ZPC.

$$\delta = \sqrt{\frac{\Sigma \Delta Q_i}{\Sigma \Delta V_i}} \quad (6)$$

Wymaganą rozpuszczalnościową wartość równowagi hydrofilowo-lipofilowej HLB_R [24] obliczano z zależności:

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

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Strukturalny i rzeczywisty poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB i H/L) w szeregu homologicznym „Rofamów”

Na podstawie znanego ciężaru cząsteczkowego segmentu lipofilowego (M kwasu oleinowego) i deklarowanej przez producenta liczby segmentów oksyetylenowych (n_{TE}) obliczono wartość ciężaru cząsteczkowego (M^*) i liczbową wartość strukturalnego poziomu HLB oraz H/L w szeregu homologicznym „Rofamów” (tabela 1).

Dane te umożliwiają określenie charakteru zmian równowagi hydrofilowo-lipofilowej „Rofamów” w funkcji n_{TE} [$HLB, H/L = f(n_{TE}^*)$, $p = 0,05$ i $r \geq 0,9990$]:

$$HLB_R = 15,2108 + 1,2277 \cdot \log n_{TE}^* \quad (8)$$

$$H/L = -0,0640 + 5,2673 \cdot n_{TE}^* \quad (9)$$

$$HLB_G = 0,9280 + 10,9518 \cdot \log n_{TE}^* \quad (10)$$

$$HLB_D = -0,3500 + 0,3300 \cdot n_{TE}^* \quad (11)$$

Tabela 1. Strukturalny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej ($HLB, H/L$) homologicznego szeregu „Rofamów” obliczony na podstawie wartości n_{TE} deklarowanej przez producenta (n_{TE}^*)

Tabela 1. Structural level of hydrophylic-lipophylic equilibrium ($HLB, H/L$) of homologous „Rofam” series, calculated on the basis of n_{TE} value declared by producer (n_{TE}^*)

Typ „Rofamu”	M^*	% TE	HLB_R	H/L	HLB	
					wg Griffina (HLB_G)	wg Daviesa (HLB_D)
R-3	428,67	30,33	15,82	15,79	6,16	0,64
R-4	472,72	37,27	15,95	21,05	7,45	0,97
R-5	516,78	42,62	16,06	26,21	8,52	1,30
R-6	560,83	47,13	16,15	31,57	9,43	1,63
R-7	604,88	50,97	16,24	36,84	10,19	1,96
R-8	648,98	54,31	16,31	42,10	10,86	2,29
R-9	692,98	57,21	16,38	47,36	11,44	2,62
R-10	737,04	59,77	16,44	52,63	11,95	2,95
R-11	781,09	62,04	16,49	57,89	12,41	3,28
R-12	825,14	64,06	16,54	63,15	12,31	3,61
R-13	869,20	65,88	16,58	68,42	13,17	3,94
R-14	914,25	67,53	16,62	73,68	13,51	4,27
R-15	957,31	69,02	16,66	78,94	13,81	4,60
R-16	1001,36	70,38	16,69	84,21	14,07	4,93
R-17	1045,41	71,64	16,72	89,47	14,33	5,26
R-18	1089,46	72,78	16,76	94,73	14,55	5,59

Tabela 2. Oznaczona metodą spektroskopową 1H NMR uśredniona zawartość segmentów oksyetylenowych n_{TE} oraz obliczona na jej podstawie wartość parametru rozpuszczalności (δ) i analitycznego poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej homologicznego szeregu „Rofamów”

Tabela 2. Mean number of oxyethylene units \bar{n}_{TE} , determined by 1H NMR spectroscopy, and calculated on its basis the value of solubility parameter (δ) and analytical level of hydrophylic-lipophylic equilibrium of „Rofam” homologous series

Typ „Rofamu”	\bar{n}_{TE}	M	% TE	HLB_G	H/L	$HLB_{H\text{NMR}}$	δ	HLB_R
R-3	4,97	515,45	42,47	8,49	27,61	5,64	9,015	16,08
R-4	5,82	552,89	46,37	9,27	32,33	10,59	9,035	16,14
R-5	7,24	615,45	51,82	10,36	40,22	11,56	9,064	16,25
R-6	8,68	678,89	56,32	11,26	48,22	12,37	9,089	16,36
R-7	9,72	724,71	59,08	11,82	54,00	12,84	9,104	16,42
R-8	11,25	792,10	62,56	12,51	62,50	13,46	9,124	16,50
R-9	12,52	848,05	65,03	13,00	69,44	13,89	9,139	16,56
R-10	14,24	923,82	67,90	13,58	79,11	14,39	9,156	16,63
R-11	16,54	1025,16	71,17	14,23	91,88	14,95	9,175	16,71
R-12	18,48	1110,62	73,30	14,66	102,66	15,34	9,188	16,76
R-13	19,03	1134,85	73,87	14,77	105,72	15,44	9,192	16,78
R-14	19,65	1162,17	74,48	14,89	109,16	15,55	9,196	16,79
R-15	20,99	1221,20	75,72	15,14	116,61	15,77	9,204	16,83
R-16	23,39	1326,93	77,65	15,53	129,94	16,02	9,216	16,88
R-17	24,84	1390,81	78,68	15,73	138,00	16,28	9,222	16,91
R-18	26,32	1456,01	79,63	15,92	146,2	16,45	9,228	16,93
R-10 ^{*)}	13,71	900,49	67,07	13,42	76,16	4,32	9,151	16,613
R-15 ^{*)}	21,62	1248,95	76,26	15,25	120,11	15,86	9,207	16,846

^{*)} — Zakłady Chemiczne Rokita.

Rzeczywistą uśrednioną liczbę segmentów oksyetylenowych w strukturze „Rofamów” (\bar{n}_{TE}^*) wyznaczano

Tabela 3. Strukturalny i analityczny poziom równowagi hydrofilowo-lipofilowej ZPC typu „Brij”

Tabela 3. Structural and analytical level of hydrophilic-lipophilic equilibrium of Brij type ZPC

Typ struktury ZPC	R-OH (M)	\bar{n}_{TE}	M (ZPC)	HLB			H/L (wg Moore'a i Bella)
				$^1\text{H NMR}$ (analityczny)	wg Griffina (strukturalny)	wg Daviesa (strukturalny)	
„Brij 30”; C ₁₂ E ₁	C ₁₂ H ₂₅ -OH	4,43	381,39	11,08	10,23	4,46	36,9
„Brij 35”; C ₁₂ E ₂₃	(186,24)	19,60 (1) ^{*)}	1049,62	16,60	16,45	9,67	163,3
		19,46 (2) ^{**)}	1043,52	17,93	16,43	9,62	162,2
„Brij 52”; C ₁₆ E ₂	C ₁₆ H ₃₃ -OH	2,04	332,32	6,72	5,41	1,97	12,7
„Brij 56”; C ₁₆ E ₁₀	(242,45)	8,88	633,64	12,73	12,34	4,23	55,5
„Brij 58”; C ₁₆ E ₂₀		24,55 (1) ^{*)}	1323,96	16,43	16,33	9,40	153,4
		16,98 (2) ^{**)}	990,47	15,27	15,12	6,90	106,1
„Brij 72”; C ₁₈ E ₂	C ₁₈ H ₃₇ -OH (270,5)	2,01	359,04	6,19	4,93	1,01	11,2
„Brij 92”; C ₁₈₋₁ E ₂	CH-C ₈ H ₁₇	2,27	368,49	6,82	5,43	1,10	
„Brij 99”; C ₁₈₋₁ E ₂₀	CH-[CH ₂] _R -OH (268,49)	22,38	1254,41	16,09	15,72	7,73	12,6 124,33

^{*)} „Brij” firmy Fluka. ^{**)} „Brij” firmy Serva.

metodą $^1\text{H NMR}$ i określano odpowiadającą jej wartość $HLB_{^1\text{H NMR}}$ oraz zweryfikowaną wartość M (tabela 2).

Procentową zawartość tlenu etylenu w badanych „Rofamach” obliczono na podstawie zweryfikowanej wartości M , co umożliwia obliczenie rzeczywistych war-

tości HLB metodą Griffina i równowagi H/L metodą Moore'a i Bella.

Równaniami aproksymacyjnymi ($p = 0,005$; $r \geq 0,992$) opisano przebieg zależności HLB_G , HLB_R i H/L w funkcji \bar{n}_{TE} :

Tabela 4. Notyfikacja atomów w strukturze „Rofamów”

Tabela 4. Notation of atoms in „Rofam” structure

Notyfikacja atomów w strukturze Rofamów	„Rofam-O”		„Rofam R-3”		„Rofam R-4”		„Rofam R-5”		„Rofam R-6”			
	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i		
1 H; (1 ⁴)	36	0,6315	36	0,4615	36	0,4235	36	0,3913	36	0,3636		
2 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	1	0,0175	1	0,0128	1	0,0117	1	0,0108	1	0,0108		
3 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	14	0,2456	14	0,1794	14	0,1647	14	0,1521	14	0,1414		
4 C; (1 ¹ , 1 ⁴ / ₂ , 1 ⁴)	2	0,0351	2	0,0256	2	0,0235	2	0,0217	2	0,0202		
5 C; (1 ⁴ , 1 ² / ₄ , 1 ²)	1	0,0175	1	0,0128	1	0,0117	1	0,0108	1	0,0101		
6 O; (1 ⁴ / ₂)	1	0,0175	1	0,0128	1	0,0117	1	0,0108	1	0,0101		
7 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)	1	0,0175	1	0,0128	1	0,0117	1	0,0108	1	0,0101		
8 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ³)	1	0,0175	1	0,0128	1	0,0117	1	0,0108	1	0,0101		
9 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)			3	0,0384	4	0,0470	5	0,0543	6	0,0606		
10 C; (1 ² , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)			6	0,0769	8	0,0941	10	0,1086	12	0,1212		
11 H; (1 ⁴)			12	0,1538	16	0,1882	20	0,2173	24	0,2424		
X	57		78		85		92		99			
Notyfikacja atomów w strukturze Rofamów	„Rofam R-7”		„Rofam R-8”		„Rofam R-9”		„Rofam R-10”		„Rofam R-11”		„Rofam R-12”	
	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i
1 H; (1 ⁴)	36	0,3396	36	0,3185	36	0,3000	36	0,2834	36	0,2686	36	0,2553
2 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	1	0,0094	1	0,0088	1	0,0083	1	0,0078	1	0,0074	1	0,0071
3 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	14	0,1320	14	0,1238	14	0,1166	14	0,1102	14	0,1044	14	0,0992
4 C; (1 ¹ , 1 ⁴ / ₂ , 1 ⁴)	2	0,0188	2	0,0178	2	0,0166	2	0,0157	2	0,0149	2	0,0141
5 C; (1 ⁴ , 1 ² / ₄ , 1 ²)	1	0,0094	1	0,0088	1	0,0083	1	0,0078	1	0,0074	1	0,0071
6 O; (1 ⁴ / ₂)	1	0,0094	1	0,0088	1	0,0083	1	0,0078	1	0,0074	1	0,0071
7 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)	1	0,0094	1	0,0088	1	0,0083	1	0,0078	1	0,0074	1	0,0071
8 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ²)	1	0,0094	1	0,0088	1	0,0083	1	0,0078	1	0,0074	1	0,0071
9 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)	7	0,0660	8	0,0708	9	0,0750	10	0,0787	11	0,0821	12	0,0851
10 C; (1 ² , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	14	0,1320	16	0,1416	18	0,1500	20	0,1574	22	0,1642	24	0,1702
11 H; (1 ⁴)	28	0,2641	32	0,2832	36	0,3000	40	0,3149	44	0,3283	48	0,3404
X	106		113		120		127		134		141	

cd. tabeli 4

Notyfikacja atomów w strukturze Rofamów	„Rofam R-13”		„Rofam R-14”		„Rofam R-15”		„Rofam R-16”		„Rofam R-17”		„Rofam R-18”	
	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i	x_i	p_i
1 H; (1 ⁴)	36	0,2432	36	0,2322	36	0,2222	36	0,2130	36	0,2045	36	0,1967
2 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	1	0,0067	1	0,0064	1	0,0062	1	0,0059	1	0,0056	1	0,0054
3 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴ , 1 ⁴)	14	0,0946	14	0,0903	14	0,0864	14	0,0828	14	0,0795	14	0,0765
4 C; (1 ¹ , 1 ⁴ /2, 1 ⁴)	2	0,0135	2	0,0129	2	0,0123	2	0,0118	2	0,0113	2	0,0109
5 C; (1 ⁴ , 1 ² /4, 1 ²)	1	0,0067	1	0,0064	1	0,0062	1	0,0059	1	0,0056	1	0,0054
6 O; (1 ⁴ /2)	1	0,0067	1	0,0064	1	0,0062	1	0,0059	1	0,0056	1	0,0054
7 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)	1	0,0067	1	0,0064	1	0,0062	1	0,0059	1	0,0056	1	0,0054
8 C; (1 ¹ , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ²)	1	0,0067	1	0,0064	1	0,0062	1	0,0059	1	0,0056	1	0,0054
9 O; (1 ⁴ , 1 ⁴)	13	0,0878	14	0,0903	15	0,0925	16	0,0946	17	0,0965	18	0,0984
10 C; (1 ² , 1 ¹ , 1 ¹ , 1 ⁴)	26	0,1756	28	0,1806	30	0,1852	32	0,1893	34	0,1932	36	0,1967
11 H; (1 ⁴)	52	0,3513	56	0,3613	60	0,3703	64	0,3786	68	0,3863	72	0,3934
X	148		155		162		169		176		183	

$$\log HLB_G = 0,6906 + 0,3743 \cdot \log \bar{n}_{TE} \quad (12)$$

$$H/L = 1,2688 \cdot 10^{-2} + 5,5560 \cdot \bar{n}_{TE} \quad (13)$$

$$HLB_{1, H NMR} = 18,4410 + 54,9988 \cdot 1/\bar{n}_{TE} \quad (14)$$

$$HLB_R = 15,2246 + 1,2108 \cdot \log \bar{n}_{TE} \quad (15)$$

Powyższe równania aproksymacyjne umożliwiają, dzięki określeniu poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej, przewidywanie kierunków użytkowania różnych homologów „Rofamów”.

Przewidywane cechy użytkowe oksyetylenowanych EMKO porównaliśmy z odpowiednimi właściwościami ZPC typu „Brij” zestawionymi w tabeli 3.

Indeksy topologiczne ΣIC oraz ΣSIC a parametr rozpuszczalności δ w szeregu homologicznym „Rofamów”

W konsekwencji addycji tlenu etylenu do EMKO następuje chemiczna modyfikacja struktury EMKO; wraz ze wzrostem udziału segmentów oksyetylenowych uwydatnia się charakter hydrofilowy, co wyraża się zwiększeniem liczbowej wartości HLB i H/L .

W celu pełnego zobrazowania wpływu segmentów oksyetylenowych na wzrost rozpuszczalności rzeczywistej, z równania Fedorsa wyznaczyliśmy parametr rozpuszczalności δ „Rofamów” (por. tabela 3).

Notyfikacje atomów w klasach (p_i) przeprowadziliśmy w odniesieniu do szeregu homologicznego stosując wartość \bar{n}_{TE} (tabela 4). Umożliwia to obliczenie indeksów topologicznych ΣIC i ΣSIC (tabela 5) oraz oszacowanie wpływu wzrostu liczby segmentów oksyetylenowych w homologicznym szeregu „Rofamów” na kierunek zmian grafu molekularnego.

Z danych zestawionych w tabeli 5 wynika, że wprowadzeniu do EMKO segmentów oksyetylenowych towarzyszy początkowo wzrost wartości ΣIC , natomiast w miarę dalszego zwiększania \bar{n}_{TE} obserwujemy regularny spadek liczbowej wartości tego parametru. Maksimum

wartości liczbowej indeksu ΣSIC występuje gdy $\bar{n}_{TE} = 4$ („Rofam” R-4).

T a b e l a 5. Parametr rozpuszczalności δ^* oraz indeksy topologiczne ΣIC i ΣSIC homologicznego szeregu „Rofamów” (obliczone na podstawie \bar{n}_{TE})

T a b l e 5. Solubility parameter (δ^*) and topological indices ΣIC and ΣSIC of „Rofam” homologous series (calculated on the basis of \bar{n}_{TE})

Typ „Rofamu”	$\Sigma \Delta Q_i$ cal/mol	$\Sigma \Delta V_i$ cm ³ /mol	δ^*	ΣIC	ΣSIC
„Rofam-O” [EMKO]	25,980	334,0	8,819	1,5964	0,2736
R-3	35,460	422,0	8,957	2,3774	0,3782
R-4	38,620	478,0	8,988	2,4878	0,3881
R-5	41,780	514,0	9,015	2,4703	0,3786
R-6	44,940	550,0	9,039	2,4877	0,3752
R-7	48,100	586,0	9,059	2,4908	0,3702
R-8	51,260	622,0	9,078	2,4878	0,3647
R-9	54,420	658,0	9,094	2,4791	0,3589
R-10	57,580	694,0	9,108	2,4665	0,3529
R-11	60,740	730,0	9,121	2,4537	0,3472
R-12	63,900	766,0	9,133	2,4296	0,3393
R-13	67,060	802,0	9,144	2,4227	0,3337
R-14	70,220	838,0	9,154	2,4062	0,3306
R-15	73,380	874,0	9,163	2,3914	0,3237
R-16	76,540	910,0	9,171	2,3731	0,3206
R-17	79,700	946,0	9,178	2,3546	0,3156
R-18	82,860	982,0	9,186	2,3399	0,3113

Odpowiednie zależności opisano następującymi równaniami aproksymacyjnymi ($p = 0,05$; $r \geq 0,700$):

$$\frac{1}{\Sigma IC} = 0,3973 + 1,3299 \cdot 10^{-3} \cdot \bar{n}_{TE} \quad (16)$$

$$\Sigma SIC = 0,4038 - 5,1855 \cdot 10^{-3} \cdot \bar{n}_{TE} \quad (17)$$

Jeżeli założy się, że hydrofilowość struktury „Rofamów” zależy od zawartości segmentów oksyetylenowych, to charakterystyczny jest fakt zmniejszania się

wartości indeksów topologicznych ΣIC oraz ΣSIC z jednoczesnym wzrostem liczbowej wartości H/L i HLB . Interesująca z aplikacyjnego punktu widzenia jest także zależność parametru rozpuszczalności od liczby segmentów oksyetylenowych. Opisanie jej przebiegu równaniem aproksymacyjnym ($p = 0,05$; $r \geq 0,9990$)

$$\log \delta^* = 0,9450 + 1,4425 \cdot 10^{-2} \cdot \log n_{TE}^* \quad (18)$$

umożliwia doświadczalną weryfikację parametru rozpuszczalności po wyznaczeniu n_{TE} metodą 1H NMR.

WNIOSKI

Oznaczona metodą spektroskopową rzeczywista zawartość segmentów oksyetylenowych \bar{n}_{TE} w szeregu homologicznym „Rofamów” umożliwiła oszacowanie na podstawie kilku różnych metod obliczeniowych poziomu równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB , H/L), która w wiarygodny sposób rozstrzyga o potencjalnym kierunku ich zastosowań.

Wiadomo, że potencjalnych solubilizatorów, promotorów przejścia przeskórznego oraz emulgatorów typu O/W należy poszukiwać wśród ZPC o $HLB \geq 10$. Warunek ten spełniają „Rofamy” o $n_{TE}^* \geq 5$. Ustaliliśmy, że odpowiada to wartości $\bar{n}_{TE} \geq 8$.

Z aplikacyjnego punktu widzenia ważna jest zbieżność między liczbowymi wartościami HLB_G (metoda Griffina) a $HLB_{H\ NMR}$ (metoda spektroskopowa). Można więc uznać analityczną metodę spektroskopową 1H NMR za wystarczającą w ocenie przewidywanych właściwości „Rofamów”.

Równanie aproksymacyjne (18) opisujące zależność między wartością n_{TE}^* a parametrem rozpuszczalności δ^* umożliwia, poprzez oznaczenie wartości \bar{n}_{TE} , obliczenie rzeczywistego parametru rozpuszczalności (δ) i tzw. wymaganej rozpuszczalnościowej wartości HLB_R .

Addycji tlenu etylenu do EMKO w szeregu homologicznym „Rofamów” towarzyszy asymptotyczna zmiana grafu molekularnego w postaci indeksów topologicznych ΣIC i ΣSIC , która może być wykorzystana do oszacowania strukturalnego poziomu HLB odpowiadającego założonej liczbie segmentów oksyetylenowych.

Niniejsza praca została zrealizowana w ramach projektu badawczego nr 502-13-854(211) finansowanego przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

LITERATURA

- Kaliszan R., Janicki S.: *Farmacja Polska* 2001, **57**, 456.
- Loftsson T., Seir Petersen D., Le Goffic F., Olafsson H. J.: *Pharmazie* 1997, **52**, 463.
- Sznitowska M., Janicki S., Ruczyńska E.: *Farmacja Polska* 1995, **51**, 185.
- Zgoda M. M.: *Biuletyn Kosmetyczny* 1998, nr 1, 25.
- Sznitowska M., Janicki S., Williams C. A.: *J. Pharm. Sci.* 1998, **87**, 1109.
- Abraham H. M., Chodna S. H., Mitchell C. R.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1994, **47**, 8.
- Abraham H. M., Martins F., Mitchell C. R.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1997, **49**, 858.
- Hino T., Takeuchi H., Niwa T., Kitagawa M., Kawashima Y.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1995, **47**, 1.
- Harris W. T., Tenjarla S. i in.: *J. Pharm. Sci.* 1995, **84**, 640.
- Lopez O., De La Maza A., Coderich L., Parro J. L.: *J. Disper. Sci. Tech.* 1997, **18**, 503.
- Zgoda M. M., Karczewski T.: *Diagnostyka Laboratoryjna* 1993, **29**, 163.
- Zgoda M. M., Karczewski T.: *Acta Pol. Pharm. — Drug Research* 1990, **47**, 61.
- Pfüller U.: „Mizelen — Veskiel — Mikroemulsionen, Tensidassoziate und ihre Anwendung in Analytic und Biochemia”, Berlin 1986.
- Zgoda M. M., Kołodziejczyk M., Redliński A.: *Poli-mery* 1998, **43**, 612.
- Kołodziejczyk M., Redliński A., Zgoda M. M.: *Poli-mery* 1998, **43**, 307.
- Wade A., Weller J. P.: „Handbook of Pharmaceutical Excipients”, wyd. 2., American Pharmaceutical Association, The Pharmaceutical Press, Londyn 1994, str. 367, 371, 375 i 379.
- Hreczuch W., Mittelbach M., Holas J., Soucek J., Bekierz G.: *Przem. Chem.* 2000, **79**, 111.
- Pyzalski K., Hreczuch W., Siwek Z., Holas J.: *Przem. Chem.* 1999, **76**, 213.
- Hehn Z., Jabłońska J., Maciejewski M., Glodos S.: *Przem. Chem.* 1999, **78**, 252.
- Farbisz E., Morowski J.: *Przem. Chem.* 1999, **78**, 175.
- Karta bezpieczeństwa produktów chemicznych, Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej Błachownia, „Rofam R-10”, dw. 04.07.2000; „Rofam R-15”, dw. 04.07.2000.
- Fedors F. R.: *Polym. Eng. Sci.* 1974, **14**, 147.
- Voelkel A., Fall J.: *Wiad. Chem.* 1997, **51**, 701.
- Voughan D. Ch.: *Cosmetics—Toiletries* 1988, **103**, 47.
- Zgoda M. M., Leszko K., Janik R.: *Pollena—TŚPK* 1993, **37**, 382.
- The United States Pharmacopoeia — US XXIII, The National Formulary — NF XVIII 1995, str. 2226, 2279 i 2294.
- British Pharmacopoeia 1993, t. I, HMSO, Londyn.
- Zgoda M. M.: *Acta Pol. Pharm.* 1988, **64**, 1.
- „Martindale — The Extra Pharmacopoeia — Reynolds J. E. F., The Pharmaceutical Press, Londyn 1989, str. 1243.
- Zgoda M. M., Rogiewicz K., Glinka R.: *Acta Pol. Pharm. — Drug Research* 1995, **52**, 515.

Otrzymano 7 II 2002 r.