

Измерение вязкости растворов метилцеллюлозы, используемых для фармацевтических продуктов

Реологические измерения только частично укоренились в фармацевтической промышленности. Для определения вязкости часто проводят только одноточечное измерение, при этом реологическое поведение в определенном диапазоне скоростей сдвига не учитывается. Цель этой работы состояла в том, чтобы определить и проиллюстрировать кривые течения и кривые вязкости для метилцеллюлозы в различных концентрациях и скоростях сдвига с помощью модульного компактного реометра (MCR) от Антон Паар при соблюдении условий, требуемых монографией M52230. Кроме того, обсуждается значение поведения медицинского продукта при различных скоростях сдвига в соответствующих областях применения.



1 Введение

Метилцеллюлоза широко используется в фармацевтической промышленности.

Она используется в качестве

- гелеобразователя
- загустителя
- стабилизатора суспензии
- филлеров в капсулах
- связующего в таблетках
- дезинтегрантов

Метилцеллюлоза представляет собой белый нетоксичный гидрофильный порошок без запаха, хорошо растворимый в холодной воде. Он медленно набухает, образуя коллоидную дисперсию.

Растворимость в воде уменьшается с повышением температуры от около 50°C. Образуется вязкий гелеобразный раствор (термическое гелеобразование). Таким образом, растворимость метилцеллюлозы сильно зависит от температуры воды (растворима при температуре ниже 40 °C).

Существует широкий спектр применений метилцеллюлозы, начиная от растворов с очень низкой вязкостью и заканчивая высоковязкими веществами. Лишь некоторые из практических применений включают такие лекарства, как глазные капли, растворы для инъекций и гелеобразные кремы, а также твердый порошок в таблетках.

Ожидается, что в глазных каплях метилцеллюлоза будет способствовать возможности жидкости увлажнять весь глаз. Но в растворах для инъекции она должна иметь вязкость, соответствующую вязкости крови, чтобы сохранялся ламинарный поток в кровеносных сосудах.

Из-за динамического характера физических свойств метилцеллюлозы, а также в зависимости от конечных продуктов, в которые она входит, возможность надежного анализа и точного количественного определения значений ее вязкости в различных условиях чрезвычайно важна.

1.1 Вязкость

Вязкость описывает внутреннее трение веществ. Жидкости, такие как вода и масла, идеально вязкие, они известны как ньютоновские жидкости. Это означает, что вязкость не меняется при различных скоростях сдвига. Однако большинство жидкостей и вязкоупругих веществ на самом деле изменяют свою вязкость при различных скоростях сдвига, проявляя поведение сдвигового утоньшения или сдвигового утолщения. Сдвиговое утоньшение описывает эффект снижения вязкости при повышении скоростей сдвига. И наоборот, сдвиговое утолщение демонстрирует возрастающую вязкость при более высоких скоростях сдвига.

Внимание: при измерении только при одной скорости или скорости сдвига нельзя определить сдвиговое утоньшение или утолщение образца.

Для ньютоновских жидкостей было бы достаточно измерения вязкости в одной точке, поскольку вязкость не меняется в широком диапазоне скоростей сдвига. Иначе обстоит дело с жидкостями, которые не проявляют ньютоновского поведения. Если определяется только вязкость при определенной скорости сдвига, то нельзя сделать никаких выводов о вязкостных свойствах (сдвиговое утоньшение или сдвиговое утолщение) вещества. Только анализ в широком диапазоне скоростей сдвига, определение вязкости в нескольких точках дает информацию о вязкости.

Кроме того, следует отметить, что для реометра используются абсолютные системы измерения, тогда как вискозиметры работают с относительными системами измерения. Преимущество систем абсолютного измерения состоит в том, что определяются абсолютные значения (в данном случае вязкость). В отличие от относительных систем измерения, абсолютные системы измерения соответствуют четко определенным условиям сдвига, которые определяются стандартами, специфичными для систем измерения, такими как ISO 3219 и DIN 53019.

2 Оборудование и подготовка образца

2.1 Оборудование

Измерения проводились на ViscoQC (рис. 1) и модульном компактном реометре (MCR) от Anton Paar (рис. 2). С ViscoQC измерения проводились с помощью измерительных шпинделей; а на MCR измерения проводились с использованием измерительной системы конус-плоскость (CP).

Для подтверждения полученных данных в каждом случае проводили двойное измерение.

2.2 Подготовка образца

Приготовили растворы метилцеллюлозы с концентрацией 1, 2, 3 и 5 мас.%, как описано в монографии M52230.

Для измерений с помощью ViscoQC рекомендуется образец объемом 500 мл.

Порошок метилцеллюлозы помещали в закрывающуюся бутылку с широким горлышком в соответствии с концентрацией, которую затем наполняли до 500 мл горячей дистиллированной водой (около 90 °C). Суспензию перемешивали в течение 15 минут при скорости вращения 450 об/мин. Затем образец перемешивали при 450 об/мин в течение 45 минут на ледяной бане при температуре менее 5 °C.

2.3 ViscoQC

Скорость вращения зависела от приблизительной вязкости метилцеллюлозы. Шпindel (каждый из которых помечен номером) и скорость вращения, установленная для измерения, использовались, как описано в монографии M52230, и перечислены в таблице 1.

Согласно монографии M52230 измерения следует проводить при 20,0 °C ± 0,1 °C. Поскольку невозможно отрегулировать температуру этого количества образца (500 мл) с помощью ViscoQC, температуру растворов метилцеллюлозы необходимо было контролировать в климатической камере при 19 °C в течение ночи, чтобы измерения можно было проводить при 20,0 °C, так как образец был прогрет окружающей средой комнатной температуры. Температуру контролировали с помощью датчика температуры Pt100.

Измеряемая вязкость [мПа*с]	Номер шпинделя	Скорость [об/мин]
600 - 1400	3	60
1400 - 3500	3	12
3500 - 9500	4	60
9500 - 99500	4	6
> 99500	4	3

Таблица 1: Шпиндели и скорости вращения (об/мин) для измерения значения вязкости.



Рисунок 1: Вискозиметр ViscoQC.

2.4 MCR

Используемые измерительные системы перечислены в Таблице 2. Для контроля температуры образцов до 20,0 °C использовали P-PTD (температурная система Пельтье для плоскостей). Это устройство позволяет быстро (всего за несколько минут) регулировать температуру, при этом требуется лишь небольшое количество образца (примерно 1 мл).

Внимание: «CP» указывает на измерительную систему «конус-плоскость» диаметром 50 мм или 25 мм соответственно.

Метил-целлюлоза [%w/w]	Используемая измерительн. система
1	CP50
2	CP50
3	CP25
5	CP25

Таблица 2: Измерительные системы, используемые с MCR.



Рисунок 2: Модульный компактный реометр (MCR).

3 Результаты и Выводы

3.1 Измерения ViscoQC

Измерения вязкости в одной точке проводились с прибором и настройками, как описано в M52230 и в разделе 2.3. Измерения проводились при 20°C. Результаты представлены в таблице 3. Как и ожидалось, при увеличении концентрации наблюдается увеличение вязкости. Увеличение вязкости было примерно на один порядок между выбранными концентрациями метилцеллюлозы.

Метил-целлюлоза [%w/w]	ViscoQC Вязкость [мПа*с]
1	268
2	3729
3	21300
5	296400

Таблица 3: Значения вязкости различных концентраций растворов метилцеллюлозы, измеренные с помощью вискозиметра (ViscoQC).

3.2 Измерения MCR

Были проведены многоточечные измерения вязкости с помощью абсолютной измерительной системы в широком диапазоне скоростей сдвига. Были исследованы вязкости растворов метилцеллюлозы с различными концентрациями, зависящие от скорости сдвига. Результаты представлены на рисунке 3. Измерительные системы использовались в зависимости от вязкости и выбирались путем визуальной проверки образца - был ли он водным или гелеобразным (см. Таблицу 2).

Все растворы метилцеллюлозы показали одинаковое общее поведение. Вязкость была постоянной при низких скоростях сдвига, а затем непрерывно снижалась с увеличением скорости сдвига. Это поведение Сдвигового утоньшения. В области низких скоростей сдвига был промежуток, где вязкость оставалась постоянной. Это плато называется диапазоном «вязкости при нулевом сдвиге» (см. рис. 3).

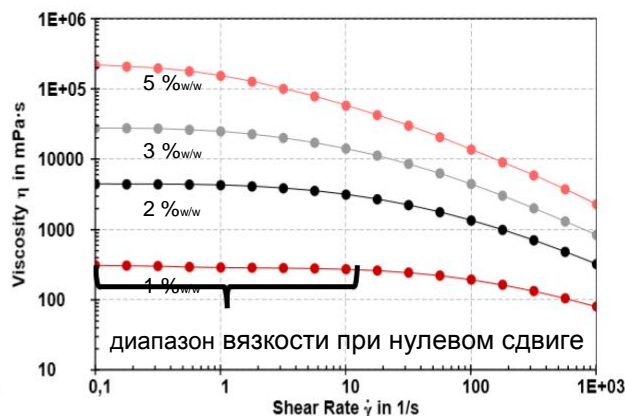


Рисунок 3: Кривые вязкости растворов метилцеллюлозы при различных концентрациях. Темно-красный 1 %w/w.; черный 2 %w/w.; серый 3 %w/w и розовый 5 %w/w.

Такое поведение можно объяснить тем, что длинные несшитые молекулы полимера образуют энергетически выгодные кластеры, противодействующие распутыванию полимерных цепей, вызванному сдвигом, когда такое вещество находится в состоянии покоя или, когда скорость сдвига приближается к нулю.

Если скорость сдвига увеличивается, то молекулы распутываются и выравниваются, и, следовательно, сопротивление потоку (а, следовательно, вязкость) уменьшается. Этот эффект распутывания возникает в более высоких концентрациях даже при низких скоростях сдвига. Таким образом, с увеличением концентрации поведение сдвигового утоньшения проявляется уже при более низких скоростях сдвига (см. рис. 3).

3.3 Связь одноточечных измерений и измерений, зависящих от сдвига

На рис. 3 показано, насколько важно определять значения вязкости в широком диапазоне скоростей сдвига. Кривые течения, измеренные с помощью MCR, продемонстрировали четкое поведение сдвигового утоньшения растворов метилцеллюлозы, которое невозможно обнаружить при одноточечном измерении.

Значения вязкости, полученные с помощью измерительной системы MCR (CP), были взяты из точек измерения в диапазоне вязкости при нулевом сдвиге (диапазон, где вязкость постоянна, как видно на Рисунке 3 и Рисунке 4) и также перечислены в Таблице 4. Измерения вязкости, полученные с помощью вискозиметра (предустановленная постоянная скорость вращения и шпиндель), отображаются сплошными линиями на рисунке 4.

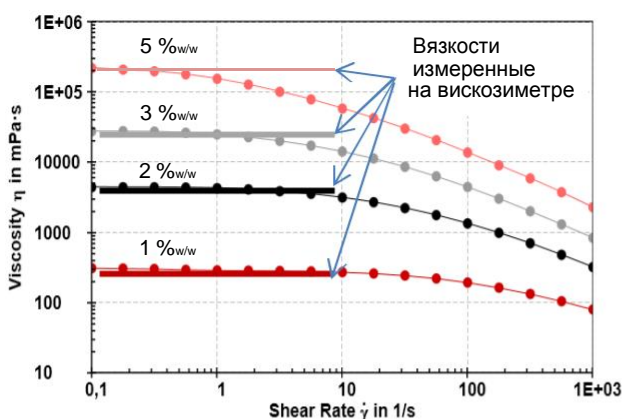


Рисунок 4: Кривые вязкости растворов метилцеллюлозы, полученные с помощью реометра (пунктирные линии) и вискозиметра (сплошные линии). Темно-красный 1% w/w; черный 2% w/w; серый 3% w/w и розовый 5% w/w.

Значения вязкости, полученные при измерениях вискозиметром ViscoQC и реометром MCR, представлены в таблице 4. Незначительное отклонение значений вязкости между различными измерительными системами можно объяснить тем фактом, что система CP (конус-плоскость) является абсолютной измерительной системой, а шпиндели - относительные измерительные системы.

Расчет скорости сдвига по скорости вращения возможен только в абсолютных измерительных системах.

Из-за большого зазора (т.е. зазор точно не определен) между шпинделем и стенкой стакана в вискозиметре нет четко определенных условий сдвига при использовании относительных измерительных систем. Поэтому невозможно рассчитать скорость сдвига непосредственно по скорости вращения, что затрудняет прямое сравнение результатов.

Метилцеллюлоза [%w/w]	ViscoQC Вязкость [мПа*с]	MCR (CP) Вязкость [мПа*с]
1	268	289
2	3729	3960
3	21300	21680
5	296400	289890

Таблица 4: Сравнение значений вязкости различных концентраций растворов метилцеллюлозы, измеренных с помощью вискозиметра (ViscoQC) и MCR с системой CP.

Для обеспечения сопоставимости результатов также можно использовать относительные измерительные шпиндели на MCR. Для крепления шпинделя к MCR необходимо использовать подходящий адаптер.

4 Заключение

Измерения показали, что одноточечные определения вязкости могут давать быстрые результаты; но они не обязательно показывают всю картину. Особенно в случае неньютоновских жидкостей, таких как растворы полимеров, которые демонстрируют поведение, зависящее от скорости сдвига. Поэтому реологические испытания в широком диапазоне скоростей сдвига могут предоставить важную дополнительную информацию и ценность.

Если требуется точное определение кривых вязкости, рекомендуется иметь:

- абсолютную измерительную систему (не шпиндели)
- возможность измерения в широком диапазоне скоростей сдвига
- точный контроль температуры
- возможность измерения только небольшого количества пробы