

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA KNIFIC

DIPLOMSKA NALOGA

VREDNOTENJE REOLOŠKIH PARAMETROV KREM V
KORELACIJI Z NJIHOVO RAZMAZNOSTJO

UN KOZMETOLOGIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



TJAŠA KNIFIC

**VREDNOTENJE REOLOŠKIH PARAMETROV
KREM V KORELACIJI Z NJIHOVO
RAZMAZNOSTJO**

**EVALUATION OF RHEOLOGICAL PARAMETERS OF
CREAMS IN CORRELATION WITH THEIR SPREADABILITY**

Ljubljana, 2016

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom prof. dr. Saše Baumgartner in somentorstvom prof. dr. Mirjane Gašperlin.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Saši Baumgartner in somentorici prof. dr. Mirjani Gašperlin za vso strokovno pomoč, usmerjanje in še posebej za vso potrpežljivost pri izdelavi diplomske naloge, Tatjani Hrovatič pa za koristne nasvete in pomoč pri delu v laboratoriju.

Zahvala gre tudi moji družini, fantu Jaku in prijateljem, ki so me vseskozi podpirali, vzpodbujali in verjeli vame.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Saše Baumgartner in somentorstvom prof. dr. Mirjane Gašperlin.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	REOLOGIJA.....	1
1.1.1	DEFINICIJE REOLOŠKIH PARAMETROV	1
1.1.2	VREDNOTENJE REOLOŠKIH LASTNOSTI SNOVI Z ROTACIJSKIMI REOLOŠKIMI TESTI.....	3
1.1.3	OSCILACIJSKE MERITVE	4
1.1.3.1	Merjenje viskoznosti	4
1.1.3.2	Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi	5
	• <i>Teoretične osnove</i>	5
	• <i>Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi s testi</i>	6
	• <i>Amplitudni test</i>	6
	• <i>Frekvenčni test</i>	6
1.2	RAZMAZNOST.....	7
1.2.1	DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA RAZMAZNOST	7
1.2.2	METODE MERJENJA RAZMAZNOSTI	8
1.2.2.1	Metoda vzporednih plošč	8
1.2.2.2	Subjektivno ocenjevanje razmaznosti	9
1.2.2.3	Metoda glavne krivulje.....	10
1.2.2.4	In vivo raziskave	11
1.2.2.5	Druge metode	11
1.3	PRIMERI VREDNOTENJA REOLOŠKIH LASTNOSTI KREM V LITERATURI.....	12
2	NAMEN DELA	16
3	MATERIALI IN NAPRAVE.....	17

3.1	MATERIALI.....	17
3.2	NAPRAVE	17
4	POSTOPKI IN METODE	18
4.1	IZDELAVA STANDARDNIH VZORCEV	18
4.2	MERJENJE RAZMAZNOSTI.....	19
4.3	REOLOŠKE MERITVE – MERJENJE VISKOZNOSTI, AMPLITUDNI IN FREKVENČNI TEST	21
5	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	23
5.1	RAZVOJ METODE ZA MERJENJE RAZMAZNOSTI	23
5.1.1	Določanje količine vzorca.....	23
5.1.2	Vpliv časa merjenja	23
5.1.3	Vpliv uteži.....	23
5.1.4	Opredelitev dobre razmaznosti in odstopanja.....	25
5.1.5	Primerjava razmaznosti standardnih in testiranih vzorcev	26
5.2	DOLOČANJE VISKOZNOSTI.....	27
5.2.1	Primerjava viskoznosti z razmaznostjo.....	30
5.3	OPREDELITEV REOLOŠKIH PARAMETROV VZORCEV Z OSCILACIJSKO REOMETRIJO	33
5.3.1	DOLOČANJE LVO Z AMPLITUDNIM TESTOM.....	33
5.3.2	DOLOČANJE REOLOŠKIH LASTNOSTI VZORCEV S FREKVENČNIM TESTOM	34
5.3.2.1	Primerjava rezultatov frekvenčnega testa z razmaznostjo	36
5.3.3	UGOTAVLJANJE KORELACIJE TANGENSA δ Z RAZMAZNOSTJO	38
5.3.3.1	Določanje $\tan \delta$	38
5.3.3.2	Primerjava $\tan \delta$ z razmaznostjo	39

6	ZAKLJUČEK.....	41
7	VIRI.....	42

KAZALO SLIK

Slika 1: Prikaz strižne deformacije (1)	1
Slika 2: Brookfieldov viskozimeter (5)	3
Slika 3: Geometrija senzorskega sistema koaksalnih valjev (2).....	4
Slika 4: Senzorski sistem stožec-plošča (2).....	4
Slika 5: Sistem dveh vzporednih plošč (2)	4
Slika 6: Merilec razmaznosti (»spread meter«).....	11
Slika 7: Prikaz nanašanja vzorca za merjenje razmaznosti - vzorec na stekleni plošči je znotraj najmanjšega kroga tarče	20
Slika 8: Merjenje razmaznosti s pomočjo uteži.....	20
Slika 9: Reometer Anton Paar Physica MCR 301	21
Slika 10: Odvisnost polmera razmaza standardnih vzorcev v različnem razmerju med lipofilno in hidrofilno fazo pri različni obtežitvi. Razmaz smo vrednotili po 1 min. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	24
Slika 11: Odvisnost povprečnega polmera razmaza standardnih in testiranih vzorcev od obtežitve po času 1 min.	26
Slika 12: Viskoznostni diagram standardnih vzorcev; polna črta opisuje spreminjanje viskoznosti vzorcev ob zveznem povečevanju strižne hitrosti od 1 s^{-1} proti 100 s^{-1} (»up krivulje«), črtkana pa zvezno zmanjševanje strižne hitrosti od 100 s^{-1} proti 1 s^{-1} (»down krivulje«). Na grafikonu so podani tudi intervali napak.....	28
Slika 13: Viskoznost standardov v odvisnosti od strižne hitrosti, ko ta narašča od 1 proti 100 s^{-1} . Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	28
Slika 14: Viskoznostni diagram komercialnih vzorcev; polna črta opisuje »up krivulje«, črtkana pa »down krivulje«. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.....	29
Slika 15: Viskoznostni diagram standardnih in komercialnih vzorcev. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	30

Slika 16: Korelacija med razmaznostjo (povprečni polmer po 1 min pri obtežitvi z 20 g) in viskoznostjo (pri $38,6 \text{ s}^{-1}$) testiranih in standardnih vzorcev	31
Slika 17: Viskoznost standardnega vzorca 30:70 (pri povečevanju strižne hitrosti od 1 proti 100 s^{-1}), ki smo ga izbrali kot zgornjo mejo za opredelitev vzorca kot dobro razmaznega. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	32
Slika 18: Amplitudni test za standardne vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	33
Slika 19: Amplitudni test za testirane vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	34
Slika 20: Frekvenčni test: prikaz elastičnega modula (G') za standarde in kreme s trga. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	35
Slika 21: Frekvenčni test: prikaz plastičnega modula (G'') za standardne in testirane vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.	36
Slika 22: Primerjava elastičnega modula (G') z razmaznostjo	37
Slika 23: Primerjava plastičnega modula (G'') z razmaznostjo	37
Slika 24: Vrednosti elastičnega modula (G') standardnega vzorca 30:70	38
Slika 25: Tangens δ standardnih in testiranih vzorcev pri frekvenčnem testu. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.....	39
Slika 26: Primerjava $\tan \delta$ z razmaznostjo	40

POVZETEK

Razmaznost je pomembna lastnost poltrdnih snovi, ki določa enostavnost premikanja vzorca s krožnimi gibi po koži, vpliva pa tudi na »iztisk« iz embalaže in na sprejemljivost za uporabnika. Odvisna je od reoloških lastnosti vzorca (viskoznost, elastičnost, ...), ki so tudi najpomembnejši dejavniki pri razvoju kozmetičnega izdelka z ustrezno razmaznostjo.

Cilj diplomske naloge je bil določiti reološke parametre in razmaznost vzorcev ter ugotoviti morebitne korelacije. Preverili smo, če lahko s pomočjo korelacij le na podlagi rezultatov reoloških meritev določimo, ali je vzorec dobro razmazan ali ne. Pripravili smo vzorce po že znani recepturi (»Unguentum emulsificans aquosum« oz. hidrofilno mazilo z vodo iz Formularium Slovenicum), ki smo ji nato spreminjali razmerje med lipofilnim delom in vodo, da smo dobili vzorce z različno konsistenco (»standardni vzorci«). Izdelanim standardnim vzorcem smo določili razmaznost z optimirano metodo vzporednih plošč in reološke parametre z rotacijskim in oscilacijskim reometrom. Z rotacijskimi testi smo določali viskoznost, z oscilacijskimi pa viskoelastične lastnosti vzorcev.

Nato smo izbrali nekaj komercialnih krem in losjon s tržišča (»testirani vzorci«) in tudi njim izmerili reološke parametre in razmaznost. Razmaznost standardnih in komercialnih vzorcev smo primerjali z rezultati reoloških parametrov in poskusili poiskati korelacije.

Rezultati testa razmaznosti so pokazali, da je glede na dolžino razmaza standardne vzorce mogoče razdeliti na tri skupine: *manj razmazne*, *bolj razmazne* in *zelo razmazne*. Tri od štirih komercialnih vzorcev smo uvrstili med *bolj* in *zelo razmazne*, le enega pa med *manj razmazne*. Standardni vzorci z večjim deležem vode so imeli pri vseh obtežitvah večji povprečni polmer razmaza in zato boljše razmaznost. Z rotacijskimi testi smo vzorcem določali viskoznost in ugotovili, da imajo standardni vzorci z manjšim deležem vode pri izbrani strižni hitrosti večjo viskoznost kot tisti z večjim deležem vode. Z oscilacijsko reometrijo smo izvedli amplitudni in frekvenčni test. Pri amplitudnem testu smo določili LVO in izbrali 0,1 % deformacijo znotraj tega območja za izvedbo frekvenčnega testa. S frekvenčnim testom smo določali viskoelastične lastnosti snovi, izražene z elastičnim in plastičnim modulom, in ugotovili, da elastični in plastični modul pri vseh vzorcih s frekvenco bolj ali manj linearno naraščata.

Primerjave so pokazale, da manjša viskoznost vzorca pri vseh obtežitvah pomeni boljšo razmaznost. Vzorec ima boljšo razmaznost tudi, če ima manjši elastični oz. plastični modul. Tan δ z razmaznostjo ne korelira.

SEZNAM OKRAJŠAV

$\tan \delta$ - tangens delta

G' - elastični modul

G'' - plastični modul

LVO - linearno viskoelastično območje

STD - standardna deviacija

γ - strižna deformacija

ν - frekvenca

PAS - površinsko aktivne snovi

KI - kozmetični izdelki

PEG – polietilen glikol

RV – relativna vlažnost

FS – Formularium Slovenicum (nacionalni dodatek Evropske farmakopeje)

1 UVOD

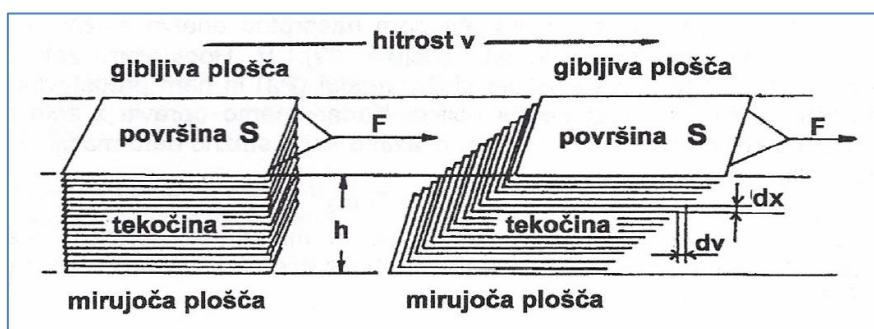
1.1 REOLOGIJA

Reologija je veda o deformaciji in pretočnih lastnostih snovi. Izraz je sestavljen iz dveh besed in izhaja iz grščine: *rheos* pomeni tok, *logos* pa pomeni veda. Znanja reologije so uporabna v mnogih znanstvenih disciplinah, med drugim v kemiji, biologiji, fiziki in medicini, pomembno vlogo pa imajo tudi v kozmetologiji in farmaciji, saj nam pomagajo razjasniti notranjo strukturo sistemov, omogočajo pa nam tudi spremljanje fizikalne stabilnosti posameznih sestavin in izdelkov (1, 2).

Reologija omogoča ovrednotenje mehanskih lastnosti snovi, predvsem tekočin, poltrdnih ter viskoelastičnih trdnih snovi (1). Pestrost njihovega tokovnega obnašanja najlažje prikažemo z reogrami, ki prikazujejo odvisnost strižne napetosti τ [Pa] od strižne hitrosti $\dot{\gamma}$ [s^{-1}]. Za prikaz pa lahko uporabimo tudi tako imenovane viskoznostne diagrame, ki ponazarjajo viskoznost η [$Pa \cdot s$] v odvisnosti od strižne hitrosti $\dot{\gamma}$ [s^{-1}] (2).

1.1.1 DEFINICIJE REOLOŠKIH PARAMETROV

Osnovne reološke parametre lahko ponazorimo s preprostim modelom (Slika 1). Imamo dve vzporedni plošči s površino S [m^2] in medsebojno razdaljo h [m], med katerima je preiskovana tekočina. Medtem ko spodnja plošča miruje, zgornjo premikamo z določeno silo F [N] in hitrostjo v [$m \cdot s^{-1}$]. Predpostavimo, da nastane plastni laminarni tok in ne prihaja do turbulenc. Nato si izberemo dve sosednji plasti, ki sta razmaknjeni za dx prečno glede na smer gibanja. Razlika hitrosti med gibanjem teh dveh plasti je dv (2).



Slika 1: Prikaz strižne deformacije (1)

Strižna deformacija (shear strain): γ

Sila, ki deluje v smeri ploskve, je strižna sila. Ta je odgovorna za spremembo oblike telesa, njeno delovanje pa povzroči določen premik plasti, kar opišemo s strižno deformacijo oziroma s strigom (γ):

$$\gamma = \frac{dy}{dx} = \tan \theta \cong \theta \quad \text{Enačba 1}$$

y – premik; x – višina oz. debelina

Po prenehanju delovanja mehanske sile se lahko atomi (molekule) vrnejo v prvotni položaj, kar pomeni, da gre za prožno ali elastično deformacijo. Če pa se atomi med obremenitvijo preveč odmaknejo in se niso sposobni vrniti na prvotno mesto, ali če pride do njihovega preurejanja in se zaradi tega kemijske vezi prekinejo, opredelimo deformacijo kot trajno oz. plastično. Vrsta deformacije je tako odvisna od zgradbe sistema ter od velikosti in trajanja deformacije (2).

Strižna napetost (shear stress): τ

Strižna napetost je količnik sile F, ki leži v ploskvi (strižna sila), in površine S (2).

$$\tau = \frac{F}{S} \quad [Pa = N/m^2] \quad \text{Enačba 2}$$

Strižna hitrost (shear rate): $\dot{\gamma} = D$

Strižna hitrost je mera tekočinske deformacije oz. kvocient med diferencialom hitrosti in razmikom med sosednjima tekočinskima plastema.

$$D = \frac{dv}{dx} \quad [s^{-1}] \quad \text{Enačba 3}$$

V primeru poltrdnih in trdnih sistemov je strižna hitrost obravnavana kot odvod deformacije $d\gamma$ po času dt (2).

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} \quad [s^{-1}] \quad \text{Enačba 4}$$

Viskoznost (viscosity): η

- **Dinamična viskoznost η** je sorazmernostni faktor med strižno napetostjo in strižno hitrostjo in predstavlja notranji upor tekočin pri pretakanju:

$$\frac{F}{S} = \eta \times \frac{dv}{dx} \Rightarrow \tau = \eta \times \gamma \quad [Pa \cdot s] \quad \text{Enačba 5}$$

- **Kinematična viskoznost ν** je kvocient med dinamično viskoznostjo in gostoto sistema pri točno določeni temperaturi (2):

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad \left[\frac{m^2}{s} \right] \quad \text{Enačba 6}$$

1.1.2 VREDNOTENJE REOLOŠKIH LASTNOSTI SNOVI Z ROTACIJSKIMI REOLOŠKIMI TESTI

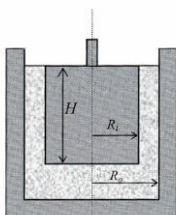
Rotacijski viskozimetri in reometri so instrumenti, ki se zelo pogosto uporabljajo za proučevanje reološkega obnašanja nenewtonskih tekočin (1). Rotacijski viskozimetri delujejo po principu, da na trdno rotirajoče telo (vreteno), potopljeno v tekoči oz. poltrdni vzorec, deluje zaviralna sila, premosorazmerna z viskoznostjo vzorca. Njihova prednost je v tem, da lahko merimo v širokem območju strižnih sil, slabost pa v grobosti metode, saj pride med merjenjem do porušanja notranje strukture vzorca. Merilni deli rotacijskih viskozimetrov so različnih oblik (veslo, disk, vetrnica, ...), poleg tega se rotacijski viskozimetri med sabo razlikujejo še po merilnih sistemih, območju merjenja, možnosti uravnavanja temperature, ... Slika 2 prikazuje pogosto uporabljan Brookfieldov viskozimeter, katerega merilno telo predstavljajo vretena različnih dimenzij za merjenje vzorcev različnih viskoznosti (2).



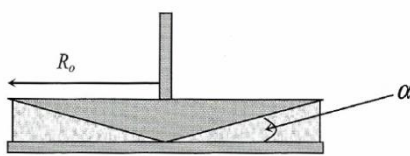
Slika 2: Brookfieldov viskozimeter (5)

Poleg rotacijskih viskozimetrov poznamo tudi rotacijske reometre. Glede na način merjenja jih delimo na take z nastavljivo strižno hitrostjo, s katerimi merimo strižno napetost, in take

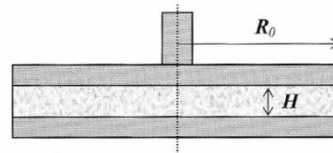
z nastavljivo strižno napetostjo, s katerimi merimo strižno hitrost. Njihov merilni sistem je sestavljen iz dveh delov, od katerih eden miruje in drugi rotira ali pa rotirata oba dela. Osnovne zveze, ki opisujejo reološko obnašanje tekočin, je mogoče definirati pri pogojih enostavnega strižnega toka - ta nastopi med dvema vzporednima »ploščama«, od katerih ena miruje, druga pa se giblje s konstantno hitrostjo. Pri takšnih pogojih merjenje izvajamo v geometrijsko različnih senzorskih sistemih različnih dimenzij, ki so odvisni od lastnosti proučevanega vzorca. **Sistem koaksialnih valjev** deluje tako, da eden od valjev (notranji ali zunanji) rotira z določeno kotno hitrostjo, drugi pa miruje - proučevana tekočina se nahaja v reži med obema valjema (Slika 3). Pri **sistemu stožec-plošča** se vzorec nahaja v reži med stožcem in ploščo, strižna napetost in strižna hitrost pa sta za majhne kote stožca po celotni reži enaki. Prednosti sistema so enostavno nanašanje vzorca in čiščenje merilnega sistema po meritvi ter majhne količine potrebnega vzorca (Slika 4). Za **sistem dveh vzporednih plošč**, kjer se vzorec nahaja med dvema vzporednima ploščama, pa je značilno, da se strižna hitrost po celotnem vzorcu spreminja – uporablja se za merjenje bolj viskoznih tekočin in poltrdnih snovi (Slika 5) (1).



Slika 3: Geometrija senzorskega sistema koaksialnih valjev (2)



Slika 4: Senzorski sistem stožec-plošča (2)



Slika 5: Sistem dveh vzporednih plošč (2)

1.1.3 OSCILACIJSKE MERITVE

1.1.3.1 Merjenje viskoznosti

Oscilacijske meritve so nekoliko dolgotrajnejše od rotacijskih, vendar se lahko za merjenje uporablja enake merilne sisteme. Oscilacijski viskozimetri v primerjavi z drugimi reološkimi metodami omogočajo natančnejšo določitev lastnosti viskoelastičnih sistemov, ne da bi med meritvijo bistveno posegli v notranjo strukturo vzorca (porušenje sekundarnih vezi). Vzorec namestimo v merilni sistem ter ga izpostavimo različno velikim (hitrim) strižnim

obremenitvam, kar dosežemo z osciliranjem merilnega sistema. Vsiljenemu nihanju se vzorec upira z določenim navorom, kar zazna merilna vzmet, signal se pretvori v električnega, računalniški program pa nato izračuna različne reološke parametre (2).

1.1.3.2 Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi

Teoretične osnove

Za lažje definiranje vzamemo strižno deformacijo kot vsiljeno nihanje. Odziv snovi na vsiljeno strižno deformacijo je periodično nihanje strižne napetosti z določeno frekvenco (ω) in amplitudo (γ_a).

Definiramo:

Elastični modul (storage modulus) - G' (Pa)

Je modul akumulacije energije; pri oscilatornih strižnih pogojih je tisti del strižne napetosti, ki je v fazi s strižno deformacijo.

Plastični/viskozni modul (loss modulus) - G'' (Pa)

Je modul energetskih izgub; pri oscilatornih strižnih pogojih je tisti del strižne napetosti, ki ni v fazi s strižno deformacijo.

Elastični in viskozni modul predstavljata komponenti kompleksnega strižnega modula (G^*), ki ga vektorsko zapišemo:

$$G^* = G' + iG'' \quad \text{Enačba 7}$$

Fazni zamik - δ

Je pomemben parameter, katerega tangens je razmerje viskoznega in elastičnega modula:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad \text{Enačba 8}$$

Večji kot je $\tan \delta$, bolj je snov viskozna (plastična), in manjši kot je, bolj je snov trdna (elastična) (1).

Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi s testi

Način merjenja mehanskih lastnosti viskoelastičnih snovi je odvisen od namena pridobljenih rezultatov in razpoložljive opreme. Namen meritev je določitev deleža viskoznega in elastičnega doprinosa k viskoelastičnemu odzivu tekočine oz. poltrdne snovi. Poznamo različne tipe reometrov, številne tehnike in postopke, pomembno pa je, da meritve izvajamo pri pogojih majhnih strižnih deformacij (nedestruktivni strižni pogoji). Tako lahko zagotovimo, da se bo snov na strig odzvala v območju linearnega viskoelastičnega območja (LVO), reološke količine pa bodo relativno enostavno merljive. Meritve izvajamo z uporabo dveh merilnih tehnik:

- z dinamičnimi oz. oscilatornimi testi
- s statičnimi testi oz. s testi lezenja in obnove (1).

Amplitudni test

Test pri konstantni frekvenci oscilacije oz. amplitudni test najpogosteje predstavlja prvi korak za reološko opredelitev viskoelastične snovi, saj z njim določimo območje linearnosti. Reološke lastnosti viskoelastičnih snovi so do neke kritične vrednosti neodvisne od amplitude strižne deformacije/napetosti; nad to vrednostjo pa začnejo vrednosti dinamičnih količin (G , η , ...) z naraščajočo amplitudo deformacije padati. Reološko obnašanje testirane snovi tu preide iz linearnega v nelinearen viskoelastičen odziv. Teste pri konstantni frekvenci oscilacije izvajamo tako, da zvezno povečujemo amplitudo strižne deformacije in merimo odziv (periodično spreminjanje strižne napetosti). Ko notranja struktura vzorca popusti, odziv periodičnega nihanja strižne napetosti ni več pravilen (sinusen), vrednosti reoloških količin pa se spreminjajo (1).

V splošnem sta kritični amplitudi strižne deformacije in/ali napetosti (poleg mehanskih lastnosti testirane snovi) odvisni od frekvence oscilacije, zato se nadaljne teste, pri katerih spreminjamo frekvenco oscilacije, izvaja v območju nižjih amplitud kot je zgornja meja LVO pri določeni frekvenci oscilacije (1).

Frekvenčni test

Z oscilacijskimi testi določamo viskoelastične lastnosti snovi tako, da merimo frekvenčno odvisnost dinamičnih količin. Meritve se izvaja pri različnih frekvencah oscilacije, običajno gre za zvezno ali stopenjsko povečevanje frekvence (s tem spreminjamo hitrost strižne deformacije), v območju amplitud, ki zagotavljajo LVO. Na ta način določimo frekvenčno

odvisnost dinamičnih količin v pogojih, ko se notranja struktura vzorca ne podira (nedestruktivni strižni pogoji) (1).

Frekvenčna odvisnost je lastnost snovi, ki pove, kakšen je v območju linearno-viskoelastičnega odziva vpliv frekvence na viskozni in elastični doprinos k viskoelastičnemu obnašanju snovi. Ta odvisnost, imenovana tudi mehanski spekter, omogoča določanje tipa mikrostrukture, sklepanje o jakosti vezi, stopnjo geliranosti, premreženost polimerov ipd. (1)

1.2 RAZMAZNOST

Razmaznost je lastnost, ki določa enostavnost premikanja vzorca s krožnimi gibi po koži (18). Razmaznost vzorca je dobra, če se da kremo enostavno razmazati, ne da bi bilo treba preveč drgniti oz. vleči, in med razmazovanjem ne povzroča (pre)velikega trenja (17). Učinkovitost lokalne aplikacije poltrdnih in tekočih farmacevtskih oblik ali kozmetičnih formulacij je odvisna od tega, kako vsak posameznik razmaže formulacijo v čim bolj enakomeren sloj, da zagotovi standardni odmerek zdravilne učinkovine za zdravila oz. aktivnih sestavin za kozmetične izdelke. Razmaznost je zato pomembna značilnost teh formulacij, saj vpliva na količino odmerka, ki doseže tarčno mesto, na enostavnost nanašanja, »iztisk« iz embalaže, predvsem pa na sprejemljivost za uporabnika. Povezana je s stičnim kotom kapljice tekoče ali poltrdne snovi na standardnem substratu in je meritev drsenja, ki je neposredno povezano s koeficientom trenja. Subjektivno ocenjevanje razmaznosti poteka pri strižni hitrosti $10^2 - 10^5 \text{ s}^{-1}$ (3).

1.2.1 DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA RAZMAZNOST

Lastnosti formulacije

Značilnosti formulacije, vključno z viskoznostjo in elastičnostjo, so najpomembnejši dejavniki pri razvoju kozmetičnih izdelkov z ustrezno razmaznostjo. Z naraščanjem viskoznosti vehikla se podaljšuje čas zadrževanja izdelka na tarčnem mestu, razmaznost pa se manjša. Raziskave na mazilih so pokazale, da večja kot je viskoznost, manjša je razmaznost in obseg prehoda mazila v kožo. Razmaznost formulacije mora biti prilagojena

tako, da je primerna za nanos na kožo, da se izdelek na mestu delovanja zadrži dovolj časa, da doseže zelene učinke in je sprejemljiva za uporabnika (3).

Hitrost in čas striga

Pri reološkem opredeljevanju razmaznosti mora biti hitrost striga dosežena v času, primerljivim s tistim, ki ga uporabnik potrebuje, da razmaže formulacijo. Najprimernejše območje strižnih hitrosti za opredeljevanje razmaznosti poltrdnih formulacij naj bi bilo od 0 od 250 s^{-1} . V kasnejši raziskavi pa so navedli, da bi morali viskoznost in razmaznost dermalnih izdelkov meriti pri strižni hitrosti 10^4 s^{-1} , ki naj bi bila dosežena v času 10 s (3).

Temperatura

Tanek film formulacije se hitro po razmazu segreje na telesno temperaturo. Ta se spreminja zaradi povečanega toka krvi, zaradi mazanja izdelka ali kot posledica posameznikovih psiholoških dejavnikov. Zato naj bi se reološki eksperimenti za korelacijo z razmaznostjo izvajali pri temperaturi 30-35 °C oz. takšni, ki je prilagojena za vsak eksperiment posebej (3).

1.2.2 METODE MERJENJA RAZMAZNOSTI

Ob upoštevanju, da vsak posameznik nanaša poltrdne formulacije na kožo z nekoliko drugačnim gibom, pritiskom in hitrostjo, ima vsako še tako dobro reološko ocenjevanje tega procesa določena odstopanja. Znanstveniki so razvili različne metode za merjenje reoloških značilnosti poltrdnih izdelkov in losjonov; nekateri se za ocenjevanje razmaznosti poslužujejo teoretične enačbe vodoravnega laminarnega toka med vzporednima ploščama, drugi primerjajo ne-Newtonske viskoznosti ali pa uporabljajo *in vivo* metode skupaj s senzoričnim ocenjevanjem prostovoljcev (3).

1.2.2.1 Metoda vzporednih plošč

Metoda vzporednih plošč je najbolj široko uporabljana metoda za določanje razmaznosti poltrdnih formulacij. Je enostavna in relativno poceni. Čeprav gre za eno metodo, jo vsak izvaja na nekoliko drugačen način. V osnovi gre za 2 stekleni plošči, običajno veliki 20x20 cm, zgornja naj bi tehtala 125 g. Nekateri uporabijo več plošč z različnimi – znanimi –

masami. V eni od raziskav so med plošči nanesti določeno - nam neznano - količino vzorca in razmaznost določali s pomočjo naslednje enačbe (3):

$$S = m \times \frac{l}{t} \quad \text{Enačba 9}$$

pri kateri je S razmaznost, m masa zgornje plošče (g), l dolžina steklene plošče (cm) in t čas, da plošča zdrsne čez celotno dolžino. V neki drugi raziskavi so določali razmaznost z nanašanjem vzorcev med oz. pod plošče z različnimi znanimi masami. Za vsak vzorec so uporabili 20 različno težkih zgornjih plošč in po 1 minuti v milimetrih merili območje razmaza, navpično in vodoravno. Rezultate so predstavili s pomočjo naslednje enačbe (3):

$$Si = d^2 \times \frac{\pi}{4} \quad \text{Enačba 10}$$

kjer Si pomeni indeks razmaznosti in predstavlja območje razmaza (mm^2), ki je odvisno od nanesene mase i (g), d pa premer (mm), ki ga doseže vzorec. Nato so ugotavljali še vpliv mase zgornje plošče na območje razmaza istega vzorca in tako določali profile razmaznosti vzorcev (3). V eni od raziskav pa so razmaznost določali kremam tipa olje v vodi, in sicer tako, da so 1 g vzorca nanesti med dve plošči (20x20 cm, masa zgornje je 125 g) in merili premer razmaza po 1 minuti. Vzorce s premerom, manjšim od 50 mm so opredelili kot »poltrdne kreme«, vzorce s premerom med 50 in 70 mm pa kot »poltekoče kreme«.

Slabost metode je v tem, da je manj natančna in občutljiva, dobljene podatke pa moramo interpretirati ročno (3).

1.2.2.2 Subjektivno ocenjevanje razmaznosti

Metoda temelji na senzoričnem ocenjevanju prostovoljcev. Ta način merjenja razmaznosti je najbližji pravi oceni razmaznosti, saj so rezultati prikaz tega, kako vsak posameznik občuti formulacijo. Ravno zaradi človeškega ocenjevanja pa je metoda nepredvidljiva in variabilna, ponovljivost pa zaradi različnih atributov posameznikov slaba (3).

V vsaki raziskavi izvajajo metodo nekoliko drugače. Med opisanimi načini so v eni od raziskav prostovoljci ocenjevali razmaznost olj različnih viskoznosti na hrbtni strani dlani; enostavnost razmaza so točkovali in nato točke primerjali z viskoznostjo olj. Najbolj sprejemljiva viskoznost je bila tista z največ točkami, saj so jo prostovoljci določili kot

najbolje razmazno (31). V neki drugi raziskavi so predpostavili, da subjektivno razmaznost in viskoznost predstavlja strižna napetost (premikanje prsta vzdolž površine), subjektivno lepljivost formulacije pa predstavlja čas, ki ga potrebujemo, da odlepimo prst z lepljive površine. Predvidevali so, da ko se prsta premikata v oscilatornem gibanju eden proti drugemu, s konstantno amplitudo in enako časovno obdobje, se hitrost prsta malo spreminja zaradi različnih viskoznosti vzorcev. Ugotovili so, da je subjektivna razmaznost obratno sorazmerna s strižno napetostjo, saj bolj (lažje) kot se je prst pomikal vzdolž površine, manjša je bila viskoznost vzorca (10). Vsako od omenjenih raziskav so izvedli z različnim številom prostovoljcev različnih starosti, kar pomeni, da je primerljivost metod problematična (3).

1.2.2.3 Metoda glavne krivulje

Metoda glavne krivulje združuje senzorično ocenjevanje razmaznosti s konceptom glavne krivulje, ki ga poznamo iz reološkega merjenja viskoznosti vzorcev, zato združuje prednosti obeh – instrumentalnega merjenja in subjektivnega ocenjevanja. Prostovoljci so v raziskavi (29) primerjali formulacije različnih konsistenc (od tekoče do poltrdne) s silikonskimi olji različnih viskoznosti. Silikonska olja so namreč glede na reološko analizo Newtonske tekočine, imenovane tudi »idealne tekočine«, za katere je značilno, da je njihova viskoznost odvisna le od temperature in atmosferskega tlaka, ne pa tudi od smeri, jakosti in časa delovanja sile na sistem (1, 2). Formulacije in silikonska olja so primerjali tako, da so jih razmazali po notranjem delu podlahti in ugotavljali, katero olje ima enako razmaznost kot testna formulacija. Z viskozimetrom (stožec - plošča) so nato izmerili viskoznostne krivulje. Nato so določili tudi presečišča reogramov posameznih testnih formulacij in silikonskih olj, ki so bila po senzorični oceni najbolj podobna izbrani testni formulaciji. Vrednosti teh presečišč naj bi podale oceno strižnih pogojev, ki so prisotni ob aplikaciji dermatološke formulacije na kožo v praksi. Na grafu, kjer sta obe osi logaritemski (graf log-log), so prikazali krivuljo dobljenih strižnih napetosti v odvisnosti od strižnih hitrosti in tako dobili glavno krivuljo.

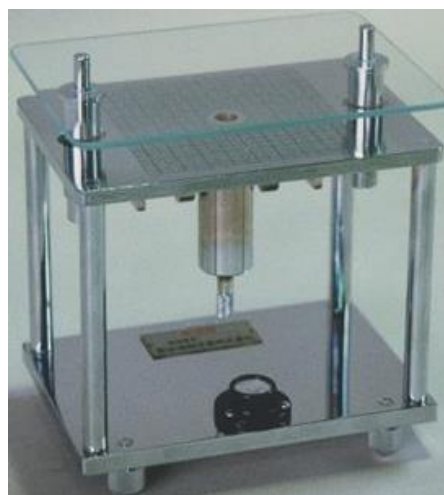
Prostovoljci so nato pri istih formulacijah ocenjevali še preferirano razmaznost, s čimer so raziskovalci dopolnili glavno krivuljo, iz katere je bilo potem razvidno, kateri so idealni pogoji razmaznosti za čim boljšo sprejemljivost uporabnika. To so bile formulacije, ki se jih je dalo razmazati s strižno hitrostjo $400-700\text{ s}^{-1}$ in strižno napetostjo $200-700\text{ Nm}^{-2}$ (3).

1.2.2.4 In vivo raziskave

In vivo raziskave so najboljša metoda za ocenjevanje farmacevtskih in kozmetičnih formulacij, saj niso pristranske in omejene z instrumenti, dajejo pa natančno sliko pogojev v naravnem okolju. Kljub temu je treba poudariti, da so etično sporne (sploh kadar ni zadostnih podatkov o toksičnosti uporabljenih snovi), drage in dolgotrajne, značilna pa je tudi inter- in intraindividualna variabilnost (3, 11). Testiranje se izvaja na živalskih modelih in prostovoljcih, ugotavlja pa se širjenje (razmaznost) in zadrževanje formulacije npr. na sluznici. Prostovoljcem nanesejo formulacijo pomešano z radioaktivnim markerjem in nato z gama scintigrafijo spremljajo širjenje oz. zadrževanje te snovi na sluznici (3).

1.2.2.5 Druge metode

Za razliko od že naštetih metod so bile dodatne metode primarno razvite za drugačne namene, nato pa so jih uporabili še za vrednotenje razmaznosti poltrdnih snovi. Sem med drugim spadajo viskozimetri, ki razmaznost merijo kot funkcijo viskoznosti, penetrometri, ki jih sicer uporabljamo za merjenje viskoznosti in konsistence, lahko pa z njim določimo korelacijski koeficient med razmaznostjo in čvrstostjo, in analizatorji teksture. Obstaja pa tudi naprava, imenovana merilec razmaznosti (»spread meter«), ki je bila narejena prav za merjenje razmaznosti poltrdnih snovi. Gre za mehaniziran improviziran instrument, sestavljen iz dveh vzporednih steklenih plošč, med kateri naneseemo vzorec, po 1 minuti na sobni temperaturi pa odčitamo premer razmaza vzorca (območje vzamemo kot indeks razmaznosti). Naprava zagotavlja natančnost, ponovljivost in daje statistično pomembne podatke (3).



Slika 6: Merilec razmaznosti (»spread meter«)

1.3 PRIMERI VREDNOTENJA REOLOŠKIH LASTNOSTI KREM V LITERATURI

Do sedaj obstaja že kar nekaj raziskav, kjer so z merjenjem reoloških lastnosti proučevali različne lastnosti krem oz. kozmetičnih emulzij. Korhonen in soavtorji so vrednotili reološke lastnosti 4 krem tipa O/V, ki so vsebovale različne kombinacije neionskih emulgatorjev: PEG 10 soja sterola, PEG 25 soja sterola, sorbitan monooleata in sorbitan trioleata. Za vrednotenje so uporabili reometer (sistem stožec-ploščica) za dinamične in statične reološke teste, merili pa so tudi velikost kapljic in prevodnost. Meritve so opravili v prvih 2 dneh po nastanku kreme, potem pa še po 14 in 28 dneh shranjevanja krem pri različnih pogojih: na hladnem (5 °C), na sobni temperaturi (25 °C, 60% RV) in ob pospešenih pogojih staranja (40 °C, 75% RV) (6).

Za različne kombinacije emulgatorjev so uporabili že prej omenjene emulgatorje: PEG 10 soja sterol in PEG 25 soja sterol, oba polietilenglikolna (PEG) derivata sojinega olja (višja maščobna alkohola), ki vsebujeta povprečno 10 in 25 molov etilen oksida, ter sorbitan monooleat (Span 80) in sorbitan trioleat (Span 85), monoester in triester oleinske kisline in sorbitana (estra sorbitana z višjo maščobno kislino). Vsi uporabljeni derivati so neionske površinsko aktivne snovi (PAS). Poleg njih so bili v formulaciji še kaprilni trigliceridi, izopropil palmitat, cetostearil alkohol, glicerol, metil- in propilparaben ter prečiščena voda. Vsaka kombinacija PAS je imela drugačno HLB-vrednost; nižja kot je, bolj je snov lipofilna. Najnižja HLB vrednost je značilna za sorbitan trioleat, sledi sorbitan monooleat, nekoliko višjo vrednost pa imata PEG soja sterola, od katerih ima višjo PEG 25 soja sterol. V vsaki kombinaciji emulgatorjev sta bila prisotna tako PEG soja sterol kot sorbitan oleat (6, 13, 14, 15).

Rezultati so pokazali, da konsistenca krem s časom shranjevanja pada, kar je znak nestabilnosti sistema. Ne glede na pogoje shranjevanja je konsistenca iste formulacije po 28 dneh enaka. PEG 10 soja sterol in sorbitan trioleat pripomoreta k večji elastičnosti in tudi boljši konsistenci kreme kot PEG 25 soja sterol in sorbitan monooleat. Rezultati testa prevodnosti in meritve velikosti kapljic v primeru kreme s PEG soja sterolom podpirajo rezultate reoloških testov. Poleg tega pa so ugotovili, da je HLB vrednost povezana z

viskoelastičnostjo krem ne glede na pogoje in čas shranjevanja: manjša kot je HLB vrednost, bolj viskoelastična je krema (6).

V drugi raziskavi so primerjali fizikalne lastnosti (vsebnost vezane in nevezane vode ter reološke profile) »vodne kreme« (Aqueous cream BP) različnih proizvajalcev, nato pa še 3 serije te kreme istega proizvajalca (7). Vse kreme so bile – kljub različnim proizvajalcem – podobnega izgleda; izstopala je le ena, z opazno manj čvrsto konsistenco. Za vrednotenje vzorcev so uporabili 2 metodi: termogravimetrično analizo (TGA) in reološke stresne teste.

S termogravimetrično analizo so opazovali spreminjanje mase krem glede na spreminjanje temperature in tako določali vsebnost vezane in nevezane vode v vzorcu. Različna stanja vezave vode v kremi nakazujejo na njeno mikrostrukturo. TGA-meritve so na prvih posnetih krivuljah podale dva glavna vrhova, ki predstavljata prosto in lamelarno vodo. Čeprav je bila vsebnost celotnega deleža vode v vseh vzorcih podobna, so bile med kremami različnih proizvajalcev opazne precejšnje razlike. TGA profili krem različnih serij istega proizvajalca pa so bili zelo podobni (7).

Reološke teste so izvedli z reometrom z nastavljivo strižno napetostjo, po sistemu stožec – plošča. Ob zveznem povečevanju strižne napetosti od 0 do 100 Pa in nazaj so določali reološke profile krem in posredno določali tudi njihovo viskoznost. Reogrami so pokazali, da je razlika med kremami različnih proizvajalcev velika. Še posebej je odstopala ena, ki je imela pri vseh strižnih napetostih veliko večje strižne hitrosti, kar naj bi pomenilo tudi na splošno manjšo viskoznost, omenjena krema pa je imela tudi največjo histerezo območje. Reogrami krem istega proizvajalca so bili prav tako precej različni, vendar so bile razlike vseeno manjše kot med kremami različnih proizvajalcev (7).

V tej raziskavi niso našli direktne korelacije med TGA in reološkimi podatki, kar je presenetljivo, saj naj bi obstajala jasna povezava med notranjo strukturo in reološkimi lastnostmi teh sistemov. Ugotovili so, da je lahko nadzor nad kemijsko sestavo krem še tako dober, vendar so lahko razlike v fizikalnih lastnostih kljub temu precejšnje (7).

Opravljena pa je bila tudi raziskava, s katero so želeli opredeliti občutke ob aplikaciji kozmetičnega izdelka na kožo, in sicer z merjenjem fizikalnih parametrov vzorcev.

Predpostavili so, da imajo reološke lastnosti velik vpliv na občutek pri aplikaciji, saj naj bi med drugim določale konsistenco in razmaznost kreme. Zato so poskušali najti povezavo med občutkom vzorca na koži in njegovimi reološkimi lastnostmi. Že na začetku so »občutek na koži« razdelili na dva dela, primarni in sekundarni, od katerih vsak korelira z drugo reološko spremenljivko. Primarni opisuje občutke ob začetku aplikacije in je povezan z dinamično viskoznostjo in s strižno napetostjo v trenutku, ko vzorec steče. Sekundarni se poskuša približati občutenjem, ko vzorec že skoraj popolnoma vtremo v kožo. Povezan je s stacionarno viskoznostjo pri hitrosti striga, ki prevladuje ob koncu nanašanja izdelka na kožo. Razpon spremenljivk vključuje vse vrednosti izdelkov, ki so bili na senzoričnih testih dobro ocenjeni (8).

Za opredelitev primarnega občutka na koži so senzorične ocene primerjali z vrednostjo, ko je vzorec »stekel«, in z največjo izmerjeno viskoznostjo vzorcev. Začetek toka so določili s testom strižne napetosti, in sicer z maksimumom viskoznostne krivulje. Primerjava ocen senzoričnega testiranja in reoloških meritev je podala rezultate v obliki kvadrata (t.i. okno – »window«) – dve stranici določata vrednosti začetka toka, drugi dve pa maksimum viskoznosti – katerega meje označujejo rezultati 2 losjonov s slabimi senzoričnimi ocenami, znotraj njega pa se nahajajo rezultati dobro ocenjenih losjonov (8).

Za korelacijo sekundarnega občutka na koži z reološkimi spremenljivkami pa so primerjali senzorično oceno izdelkov z njihovo krivuljo stacionarne viskoznosti; rezultate so pridobili s pomočjo rotiracijskega reometra in visokotlačnega kapilarnega viskozimetra. Za določitev dejanske strižne hitrosti, s katero nanašamo izdelek na kožo, so najprej s pomočjo Newtonskih olj določili optimalno viskoznost (glede na občutek na koži), nato izmerili viskoznost vzorcem in na podlagi tega določili strižno hitrost, pri kateri je viskoznost vzorca odgovarjala »optimalni« viskoznosti. To strižno hitrost so nato primerjali z rezultati senzoričnega testa. Ker večina kozmetičnih izdelkov (KI) izkazuje ne-Newtonsko obnašanje, se hitrost striga da določiti pri viskoznosti okoli 0,028 Pa·s; ta je bila približno 5000 s^{-1} pri O/V losjonih in približno 500 s^{-1} pri V/O/V kremah. Razlike v hitrosti aplikacije so razumljive, saj losjone običajno nanašamo na večje površine (roke, noge, ...), kreme pa na manjša področja (npr. obraz), zato slednje vtiramo počasneje (8).

Rezultati so pokazali, da strižna napetost, pri kateri vzorec steče, ni najboljši kriterij za opredelitev tipa in konsistence izdelka, saj so razlike med izdelki istega tipa večje kot med različnimi tipi izdelkov. Konsistenco, zaradi katere ločimo različne vrste emulzij med seboj,

lahko določimo glede na maksimalno viskoznost vzorca; ta je pri kremah precej večja kot pri losjonih. Z merjenjem krivulj dinamične viskoznosti se da pridobiti »okna«, ki opredeljujejo primaren in sekundaren občutek na koži. Poznavanje teh »oken« je tako lahko v veliko pomoč pri razvoju in optimiziranju novih izdelkov (8).

2 NAMEN DELA

Cilj diplomske naloge bo ugotoviti korelacijo med razmaznostjo krem in njihovimi reološkimi parametri. S tem bi lahko le na podlagi rezultatov reoloških meritev (z reometrom) določili, ali je krema dobro razmazna ali ne.

Pripravili bomo enostavno recepturo, pri kateri bomo izhajali iz »Unguentum emulsificans aquosum« (Hidrofilno mazilo z vodo – FS). Osnovna receptura predvideva 30-odstotni delež vode (razmerje med lipofilnim delom in vodo je 70:30), ki ga bomo nato spreminjali, da bomo dobili vzorce z različno konsistenco. Predvidevamo namreč, da je ta odvisna od deleža lipofilnega in hidrofilnega dela. Na ta način bomo oblikovali vzorce, ki jih bomo uporabili kot standarde (v nadaljevanju *standardni vzorci*). Izdelanim standardnim vzorcem bomo določili razmaznost z metodo vzporednih plošč in jim z reometrom izmerili reološke parametre. Oblikovali bomo standardno krivuljo (umeritveno premico) odvisnosti razmaznosti od reoloških parametrov. Nadalje bomo vzeli nekaj izbranih krem in losjonov s tržišča (v nadaljevanju *testirani vzorci*), jim izmerili reološke lastnosti in določili razmaznost. Na podlagi dobljenih rezultatov bomo ugotovili, ali lahko že na osnovi merjenj reoloških parametrov in iz standardne krivulje, ki prikazuje odvisnost razmaznosti od viskoznosti, napovemo razmaznost.

3 MATERIALI IN NAPRAVE

3.1 MATERIALI

- Lanette N; cetil in stearylalkohol, emulgirajoči (vrsta A), (Lex, Slovenija)
Sestava: najmanj 80 % cetil in stearylalkohola v razmerju 1 : 1 in vsaj 7 % natrijevega cetostearilsulfata; emulgator tipa O/V. Videz: bela ali rumenkasto bela voskasta snov v obliki ploščic, kosmičev ali zrnč z malo oz. brez vonja
- tekoči parafin (Lex, Slovenija)
- beli vazelin (Lex, Slovenija)
- prečiščena voda (pripravljena na Fakulteti za farmacijo)
- krema za roke s karitejevim maslom (20 %), za suho kožo; L'Occitane en Provence, Francija
- losjon za telo z vonjem kokosa, Fruits of paradise – coconut; Raphael Rosalee Cosmetics GmbH, Nemčija
- krema za sončenje, Sundance – SPF 30; DM, Nemčija
- krema za roke s sivko, Kremca; Koželj d. o. o., Slovenija

3.2 NAPRAVE

- analitska tehtnica, Mettler Toledo AG245, Švica
- analitska tehtnica, Vibra AJ-2200, Japonska
- reometer z nastavljivo strižno napetostjo, Anton Paar Physica MCR 301, senzorski sistem stožec – plošča CP50-2
- steklena plošča (15x15 cm; debelina 2 mm; 104,24 g)
- steklena plošča (15x15 cm; debelina 5 mm; 270,09 g)

4 POSTOPKI IN METODE

4.1 IZDELAVA STANDARDNIH VZORCEV

Pri pripravi standardnih vzorcev smo izhajali iz enostavne recepture »Unguentum emulsificans aquosum« (FS), opisane v Tabela 1. Vsakič smo pripravili 50 g kreme, ki smo jo nato dali v plastične lončke, kjer je bila shranjena do meritev.

Tabela 1: Receptura za izdelavo hidrofilnega mazila z vodo

UNGUENTUM EMULSIFICANS AQUOSUM		FS
Hidrofilno mazilo z vodo		
<i>Hidrofilno mazilo</i>	30 delov	
<i>Prečiščena voda</i>	70 delov	
UNGUENTUM EMULSIFICANS		
Hidrofilno mazilo		
<i>Cetil in stearil alkohol, emulgirajoči (vrsta A)</i>		30 delov
<i>Tekoči parafin</i>		35 delov
<i>Beli vazelin</i>		35 delov

Najprej smo pripravili lipofilni del kreme, v recepturi imenovan »hidrofilno mazilo«, ki je sestavljen iz 30 delov cetil in stearil alkohola (emulgirajoči, vrsta A), iz 35 delov tekočega parafina in iz 35 delov belega vazelina. Vse našete sestavine smo zatehtali v pateno in raztalili na vodni kopeli pri približno 70 °C. Talini smo nato postopoma dodajali na enako temperaturo segreto prečiščeno vodo, ki smo jo zaradi vzdrževanja temperature med postopnim dodajanjem odlagali nazaj na kopel, in mešali do ohladitve. Delež vodne faze je bil odvisen od želenega končnega razmerja hidrofilne in lipofilne faze. Osnovna receptura sicer predvideva hidrofilno mazilo in prečiščeno vodo v razmerju 30:70, mi pa smo ga

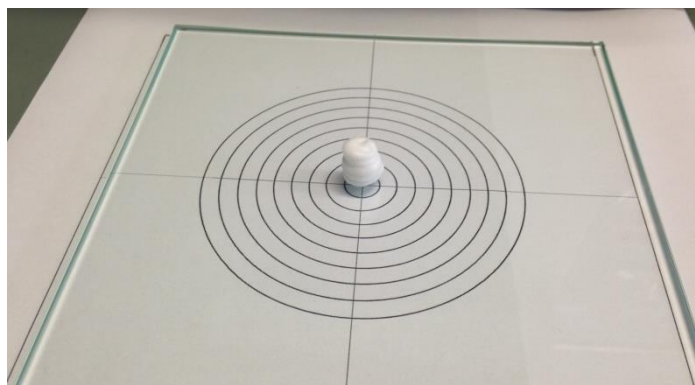
pripravili še v razmerjih hidrofilno mazilo:voda = 70:30, 60:40, 55:45, 50:50, 45:55, 40:60, 20:80 in 10:90.

Izdelani standardni vzorci so se med izdelavo obnašali zelo različno. Vzorci z večjim delom lipofilne faze so po dodatku vode imeli videz tekočine, v kateri plavajo kosmiči (čeprav je sprva kazalo, da bo nastala homogena krema, je nato prišlo do ločitve faz). V takšnih primerih smo pri izdelavi kremo neprestano mešali vse do ohladitve, ko je bil hladen sistem po videzu homogen. Nekaj podobnega se je dogajalo tudi pri standardnih vzorcih z večjo količino vodne faze, a so se v tem primeru »kosmiči« pojavili še preden smo dodali vso zahtevano količino vode.

Standardne vzorce smo pripravljali v različnih časovnih obdobjih, zato je bila temperatura v laboratoriju v času izdelav različna. Vzorce določene strukture smo pripravili večkrat, da bi ugotovili ponovljivost testiranja (lahko je prišlo do manjših razlik pri tehtanju sestavin, kar bi lahko vplivalo na razlike v rezultatih): razmerje 70:30 dvakrat, 30:70 trikrat, ostale sestave samo po enkrat.

4.2 MERJENJE RAZMAZNOSTI

Razmaznost smo merili po metodi, ki jo je razvil Dušan Vivoda mag. farm., spec. (test razmaznosti) (4). Za merjenje smo uporabili list papirja, na katerega smo narisali kroge v obliki tarče, med katerimi je imel sredinski premer 1 cm, vsak naslednji pa je bil za 0,5 cm oddaljen od prejšnjega. Za bolj natančno merjenje smo med kroge dorisali še črtice, ki so predstavljale razdaljo v milimetrih. Na ta list smo položili debelejšo stekleno ploščo in nanjo z brizgo nanesli 0,5 mL vzorca (standardni ali testirani vzorec). Pri tem smo bili pozorni na to, da je bil nanešen vzorec vedno znotraj najmanjšega kroga tarče (premer manjši kot 1 cm), čeprav je lahko na račun tega v višino meril tudi do 1 cm (Slika 7).



Slika 7: Prikaz nanašanja vzorca za merjenje razmaznosti - vzorec na stekleni plošči je znotraj najmanjšega kroga tarče

Ploščo smo nato poravnali s tarčo, da je bil vzorec na sredini, in nanjo vzporedno položili tanjšo stekleno ploščo. To smo naredili tako, da smo z dvema prstoma vsake roke (robovi členkov palca in kazalca) od strani prijeli nasprotna kota plošče, jo – ko je ta dosegla vzorec – počasi spuščali in hkrati za nekaj sekund fiksirali robove obeh steklenih plošč. Potem smo začeli meriti čas in v različnih časovnih intervalih (10 s, 1 min, 3 min) odčitali polmer razmaza. Ta je bil v večini primerov neenakomeren, zato smo zabeležili najmanjšega in največjega in izračunali srednjo vrednost. Da bi ugotovili ponovljivost, smo za vsako meritev naredili še eno ponovitev in za rezultat vzeli povprečje obeh (v primeru standardnih vzorcev, ki smo jih v enakem razmerju izdelali večkrat, smo vzeli povprečje vseh srednjih vrednosti posameznih serij).



Slika 8: Merjenje razmaznosti s pomočjo uteži

Ugotavljali smo tudi kakšen je vpliv uteži na razmaznost. Izbrali smo različne uteži (10 g, 20 g, 50 g in 100 g), ki smo jih takoj po fiksaciji steklenih plošč postavili čimbolj na sredino zgornje steklene plošče (nad vzorec) in šele potem začeli z merjenjem časa (Slika 8). Preizkušali smo različne načine, da bi bila naša metoda čimbolj ponovljiva in relevantna.

4.3 REOLOŠKE MERITVE – MERJENJE VISKOZNOSTI, AMPLITUDNI IN FREKVENČNI TEST

Reološke parametre smo določali z rotacijskim in oscilacijskim reometrom Anton Paar Physica MCR 301. Ko smo reometer prižgali, smo ga morali pripraviti na merjenje: inicializiranje, pritrditev nastavka, s katerim smo merili, in nastavitev t.i. »zero gap-a«. Pred nanosom vzorcev na ploščo smo le-te rahlo pomešali s plastično žličko (bili so različnih starosti, kar bi lahko vplivalo na rezultate). Nato smo na ploščo nanесли manjšo količino vzorca (približno v velikosti lešnika), po približanju in postavitvi nastavka v lego merjenja obrisali odvečni vzorec in pričeli z merjenjem. Vse meritve smo opravljali z merilnim telesom stožec – ploščica CP50-2.



Slika 9: Reometer Anton Paar Physica MCR 301

Teste rotacije, s katerimi smo določali viskoznost, smo izvajali pri temperaturi 23 °C. Najprej smo za 30 s vzorec izpostavili strižni hitrosti 5 s⁻¹, da smo izbrisali njegovo »reološko zgodovino«, ga pustili 1 minuto mirovati, nato pa ga izpostavili zveznemu spreminjanju strižne hitrosti od 1 do 100 s⁻¹ in od 100 do 1 s⁻¹. Za vsak vzorec smo naredili 3 meritve in za prikaz rezultatov vzeli njihovo povprečje.

Tudi meritve oscilacije so potekale pri 23 °C. Amplitudne teste smo izvajali pri frekvenci 1 Hz in določali linearno viskoelastično območje, ko se je strižna deformacija spreminjala od 0,01 do 10 %.

Za frekvenčni test smo izbrali amplitudo znotraj LVO - 0,1 %. Potem smo spremljali obnašanje elastičnega in plastičnega modula (tudi $\tan \delta$) pri spreminjanju frekvence od 0,1 do 100 Hz.

5 REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1 RAZVOJ METODE ZA MERJENJE RAZMAZNOSTI

5.1.1 Določanje količine vzorca

Za količino vzorca 0,5 mL smo se odločili zato, da je celoten vzorec ostal znotraj sredinskega kroga in ni segal previsoko, hkrati pa je bila količina dovolj velika, da so bile pri razmazu razlike še vedno dovolj vidne. Čeprav je bilo natančno odmerjanje z brizgo težje (merilo za 0,2 mL), smo ugotovili, da je izbrana količina bolj primerna kot bi bil 1 mL vzorca.

5.1.2 Vpliv časa merjenja

Razmaznost smo vrednotili z metodo s steklenimi ploščami in utežmi pri sobni temperaturi, opisano v eksperimentalnem delu. Pred začetkom je bilo treba najprej določiti najoptimalnejši čas za odčitavanje razmaznosti. Polmer razmaza smo merili v treh različnih časovnih točkah: po času 10 s, 1 min in 3 min. Čas 10 s je bil izbran, ker v praksi za razmaz kreme po rokah potrebujemo približno toliko časa, vendar je bilo težko natančno po 10 s odčitati premer razmaza, saj so se dobro razmazne kreme in standardi zelo hitro »širili«. Dodatno je včasih prišlo tudi do nekaj-sekundnega zamika pri samem fiksiranju plošč, nameščanju uteži in začetku merjenja časa. Po drugi strani pa po 3 min ni bilo več bistvenih razlik v razmazu (v primerjavi z 1 min), poleg tega se krema pri nanašanju na kožo po tolikem času že vpije. Kot optimalnejši čas za vrednotenje razmaznosti in za primerjavo rezultatov smo tako izbrali razmaznost po 1 min. Nekaj sekund zamika tu ni predstavljalo težav, saj se razmaz ni več širil hitro, predvsem pa so bile ob tem času dobro vidne razlike med vzorci, kar je bil tudi namen naših poskusov.

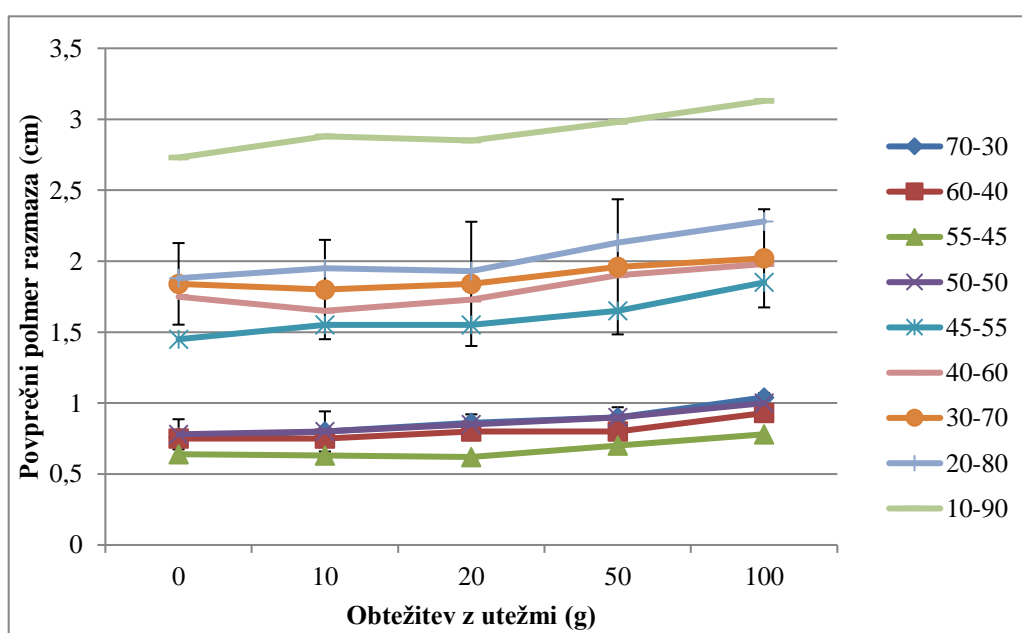
5.1.3 Vpliv uteži

Ko smo določili optimalen čas za merjenje, nas je zanimalo, če na dolžino razmaza vpliva tudi obtežitev oz. sila, ki pritiska na vzorec. Z 10-, 20-, 50- in 100-gramsko utežjo smo preučevali vpliv obtežitve na razmaznost in s tem poskusili ponazoriti, kako v praksi na razmaznost kreme vpliva sila roke. Najprej smo po že opisanem postopku z utežmi vrednotili razmaznost standardnega vzorca 30:70. Njegova razmaznost se ob večanju obtežitve – z izjemo meritve brez obtežitve – povečuje. Na enak način smo določali odvisnost razmaznosti od obtežitve še pri drugih standardnih vzorcih, pri katerih smo prav tako ugotovili, da je ob

uporabi težjih uteži razmaznost večja. Ker pri vsakem od teh vzorcev rezultat pri eni od lažjih uteži odstopa, o linearnem naraščanju na splošno ne moremo govoriti, lahko pa na podlagi tega splošno ugotovimo, da pritisk oz. sila roke povečuje razmaznost.

Potem smo med sabo primerjali razmaznost standardnih vzorcev v odvisnosti od obtežitve (Slika 10). S slike lahko razberemo, da pri vsaki obtežitvi večji delež vodne faze v standardnem vzorcu pomeni boljšo razmaznost vzorca. Manjša odstopanja so vidna le pri tistih standardnih vzorcih, kjer delež vode ne presega 50 %. Standardne vzorce smo razvrstili v tri skupine, ki določajo nivo razmaznosti: *manj razmazne*, kamor uvrščamo standardne vzorce s 30 – 50 % deležem vode, *bolj razmazne*, kamor spadajo vzorci s 55 – 80 % vode, in *zelo razmazne*, ki jih predstavlja standardni vzorec z 90 % vode.

Zaradi enostavnejše interpretacije smo za nadaljnje primerjave uporabili rezultate razmaznosti standardnih vzorcev pri obtežitvi z 20 g.



Slika 10: Odvisnost polmera razmaza standardnih vzorcev v različnem razmerju med lipofilno in hidrofilno fazo pri različni obtežitvi. Razmaz smo vrednotili po 1 min. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

Pri obtežitvi z 20 g je povprečni polmer razmaza *manj razmaznih* vzorcev širok največ 1 cm, povprečni polmer razmaza *bolj razmaznih* vzorcev 1,5 – 2 cm, *zelo razmazni* vzorci pa imajo povprečni polmer širši od 2,5 cm.

Namesto tanjše plošče smo za zgornjo ploščo poskusili uporabiti tudi debelejšo ploščo, a je bila ta pretežka in je povzročila prevelik razmaz pri vseh kremah in mazilih, tako da razlik skorajda ni bilo. Tudi uteži v tem primeru na razmaz niso imele posebnega vpliva. Tanjša plošča pa je bila dovolj lahka, da so bile razlike pri razmazih opazne, poleg tega je njena masa (104,24 g) tudi bolje ponazarjala silo, s katero razmažemo kremo (npr. po rokah). Debelejšo ploščo smo zato uporabljali le kot spodnjo, nosilno ploščo.

Metod za vrednotenje razmaznosti je sicer več in vsak si izbere tisto, ki mu najbolj ustreza. Pomembno pa je, da vzorce (kreme, mazila ipd.) vedno vrednotimo na enak način, vse po istem postopku. Le tako namreč dobimo rezultate, ki jih lahko primerjamo med sabo.

5.1.4 Opredelitev dobre razmaznosti in odstopanja

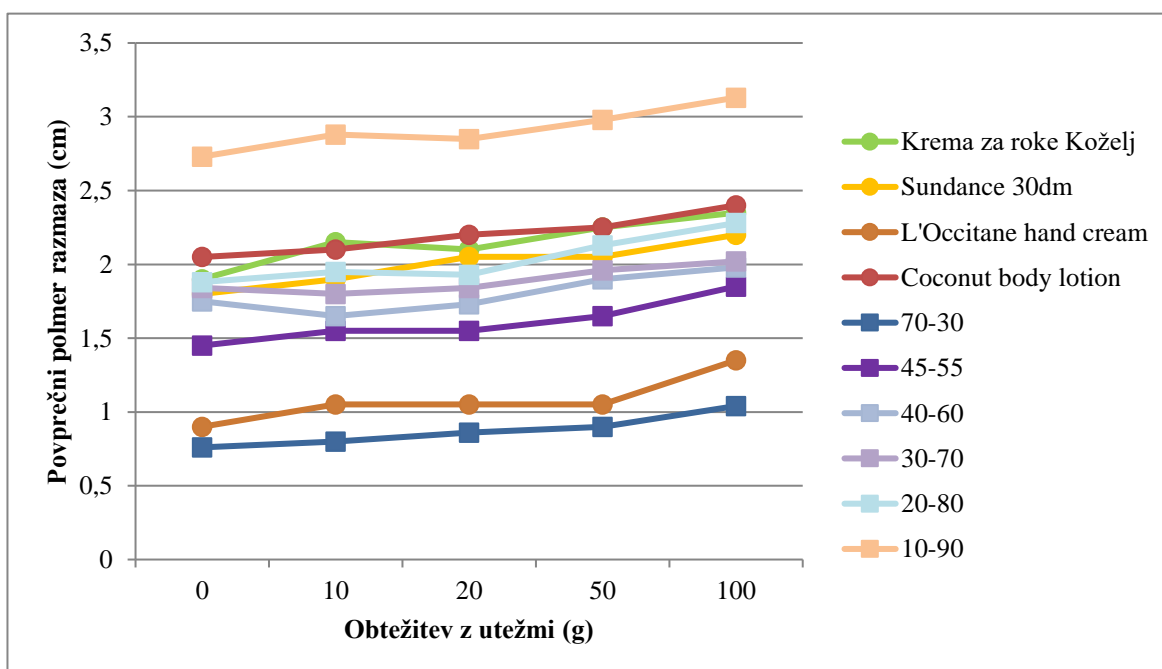
Z organoleptičnim vrednotenjem standardnih vzorcev smo ugotovili, da je šele vzorec s 70 % vode dobro razmazan in prijeten na otip, zato smo to formulacijo določili kot merilo za dobro razmaznost. Omenjeni standardni vzorec je bil na videz podoben običajni kremi, rahel in prijeten na otip, enostaven za razmaz po koži in ni puščal preveč mastnega videza. Vsak standardni vzorec z manjšim deležem vode je bil težji in bolj neprijeten za razmaz po koži, poleg tega je bil po nanosu masten videz kože zelo opazen. Standardni vzorci z deležem vodne faze, večjim od 70 %, pa so bili vsi prijetejši na otip, enostavni za razmaz in z lahkotnejšim občutkom na koži. Če je torej polmer razmaza vzorca pri enakih pogojih merjenja večji ali enak polmeru razmaza standardnega vzorca 30:70, je testiran vzorec zagotovo dobro razmazan; po 1 min merjenja in obtežitvi z 20 g mora biti polmer razmaza kreme večji ali enak 1,84 cm.

Pred izvedbo poskusov smo pričakovali, da bodo imeli standardni vzorci z večjim deležem vodne faze boljšo razmaznost in da bo ta naraščala premo sorazmerno z večanjem hidrofilnega dela. Pričakovali smo bolj enakomerne razlike pri povprečnem polmeru razmaza, ki bi se tudi ujemale z razmerjem vodne in lipofilne faze. Kljub drugačnim rezultatom pa moramo poudariti, da prikazani rezultati kažejo povprečje razmazov; ena serija standardnega vzorca 30:70 je namreč imela celo slabši razmaz kot standardni vzorec 45:55. Do odstopanj in nelogičnih rezultatov (npr. standardni vzorec 70:30 je bolj razmazan kot standardni vzorec 60:40) je lahko prišlo zaradi različnih sobnih temperatur pri izdelavi in merjenju (gretje, klima), različnih količin vzorca (premalo natančno odmerjanje, zrak v

brizgi), različne starosti vzorcev, napak naprav in zaradi človeške napake (tehtanje sestavin, odčitavanje dolžine razmaza, ...). Da bi bilo primerjanje testiranih in standardnih vzorcev enostavnejše in bolj pregledno, v nadaljevanju nismo uporabili standardnih vzorcev 60:40, 55:45 in 50:50.

5.1.5 Primerjava razmaznosti standardnih in testiranih vzorcev

Želeli smo preveriti, ali je razmaznost vzorcev s tržišča primerljiva z razmaznostjo vzorcev, ki smo jih uporabili za standarde, zato smo po enakih postopkih izmerili tudi razmaznost nekaterih komercialnih krem in losjona (testirani vzorci), in sicer kreme za roke Koželj, kreme za sončenje »Sundance 30DM«, losjona za telo z vonjem kokosa (»Coconut body lotion«) in kreme za roke L'Occitane (»L'Occitane hand cream«), in jih primerjali z razmaznostjo standardov. Komercialne vzorce smo izbrali na podlagi njihove raznolikosti glede na uporabo in izgled. Zanimalo nas je, ali lahko z rezultati razmaznosti standardov zajamemo oz. »postavimo okvirje« za razmaznost naključno izbranih krem s trga.



Slika 11: Odvisnost povprečnega polmera razmaza standardnih in testiranih vzorcev od obtežitve po času 1 min.

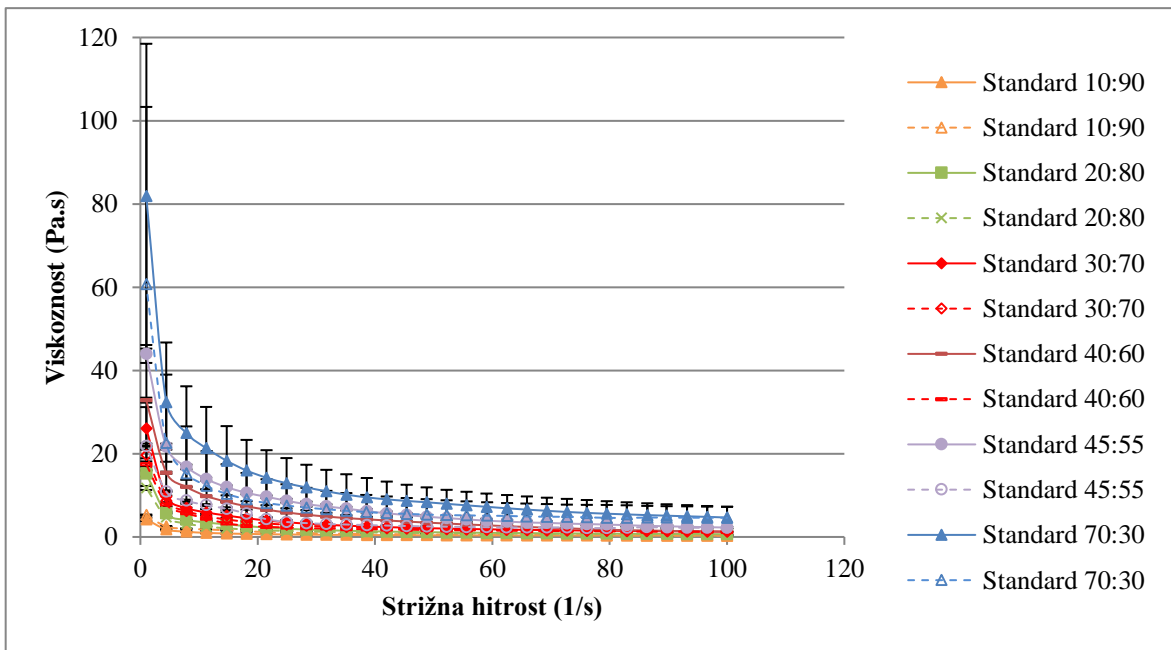
Rezultati, prikazani na Slika 11, so pokazali, da imajo testirani vzorci precej podobno razmaznost; dolžina povprečnega polmera razmaza brez obtežitve je približno 2 cm in se z obtežitvijo rahlo povečuje. Odstopa le L'Occitane hand cream, saj je njena razmaznost dokaj slaba - dolžina povprečnega polmera razmaza pri skoraj vseh obtežitvah (0 – 50 g) je približno 1 cm - in je tako precej slabša od ostalih testiranih vzorcev. Razlog za slabšo razmaznost te kreme je lahko večja vsebnost lipidov, ki povzroči večjo viskoznost in je posledično bolj mastna, lepljiva ter slabše razmazna (20). Krema je namreč namenjena negi suhe kože, kar pojasnjuje večjo količino lipidov v sami sestavi.

Ugotovili smo tudi, da so razmaznosti vseh preučevanih vzorcev znotraj meja, ki smo jih določili z našimi standardnimi vzorci, kar smo tudi želeli doseči. Razmaznost treh od štirih testiranih vzorcev je locirana med *bolj razmazne* in *zelo razmazne* standardne vzorce, ena pa je v skupini *manj razmaznih* vzorcev. Krema za roke Koželj, Sundance 30DM in Coconut body lotion izkazuje večjo razmaznost od standardnega vzorca 30:70, kar pomeni, da so po naših kriterijih dobro razmazne.

5.2 DOLOČANJE VISKOZNOSTI

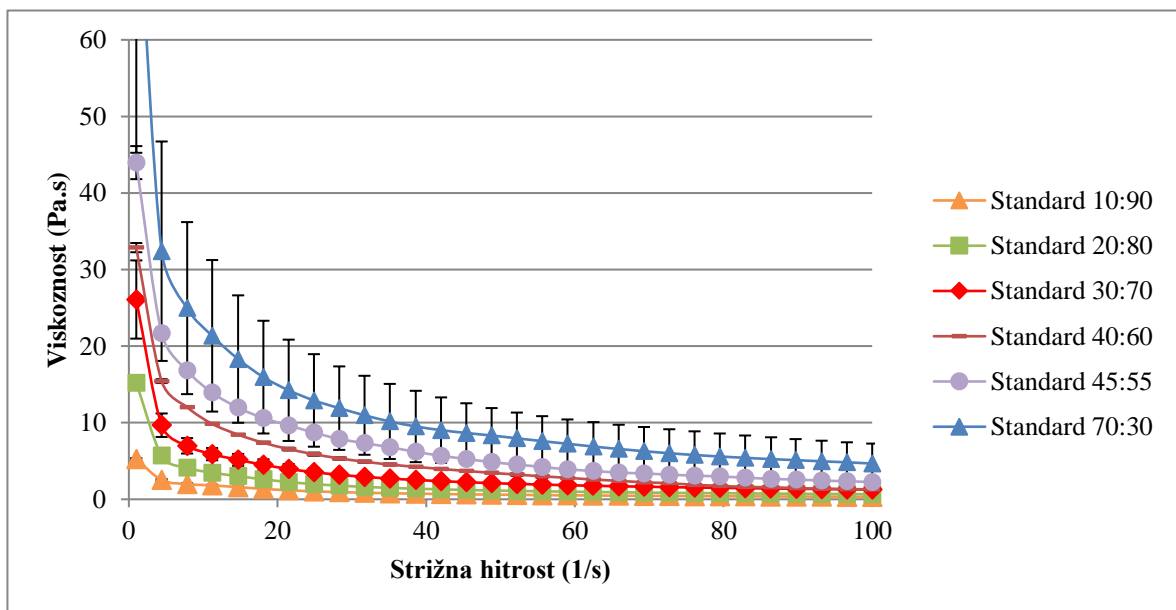
Vzorcem smo določali viskoznost, ki je eden od osnovnih reoloških parametrov in odraz strukture vzorca in posledično tudi njegove razmaznosti. Določali smo jo z rotacijskimi testi z merilnim sistemom stožec – plošča. Najprej smo vzorec za 30 s izpostavili strižni hitrosti 5 s^{-1} in ga nato 1 min pustili mirovati. S tem smo »izbrisali zgodovino« vzorca in ga pripravili na nadaljnje meritve. Strižno hitrost smo nato 100 s zvezno povečevali od 1 s^{-1} proti 100 s^{-1} in prav toliko časa zmanjševali. Za vsak vzorec smo izvedli tri ponovitve, nato smo izračunali njihovo povprečje in dobljene rezultate grafično prikazali.

Slika 12 prikazuje kako se spreminja viskoznost standardnih vzorcev, če strižno hitrost zvezno povečujemo od 1 do 100 s^{-1} in nato zmanjšujemo nazaj proti 1 s^{-1} . Viskoznost s strižno hitrostjo eksponentno pada. Najbolj viskozni so standardni vzorci z več lipofilne faze, začeni s standardom 70:30, z naraščanjem deleža vode se viskoznost manjša.



Slika 12: Viskozostni diagram standardnih vzorcev; polna črta opisuje spreminjanje viskoznosti vzorcev ob zveznem povečevanju strižne hitrosti od 1 s^{-1} proti 100 s^{-1} (»up krivulje«), črtkana pa zvezno zmanjševanje strižne hitrosti od 100 s^{-1} proti 1 s^{-1} (»down krivulje«). Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

Ker je Slika 12 zaradi velikega števila vzorcev in krivulj (»up in down krivulje«) zelo nepregledna, smo na Slika 13 prikazali samo spreminjanje viskoznosti ob povečevanju strižne hitrosti (»up krivulje«). Ugotovimo lahko, da imajo standardi z veliko vodne faze

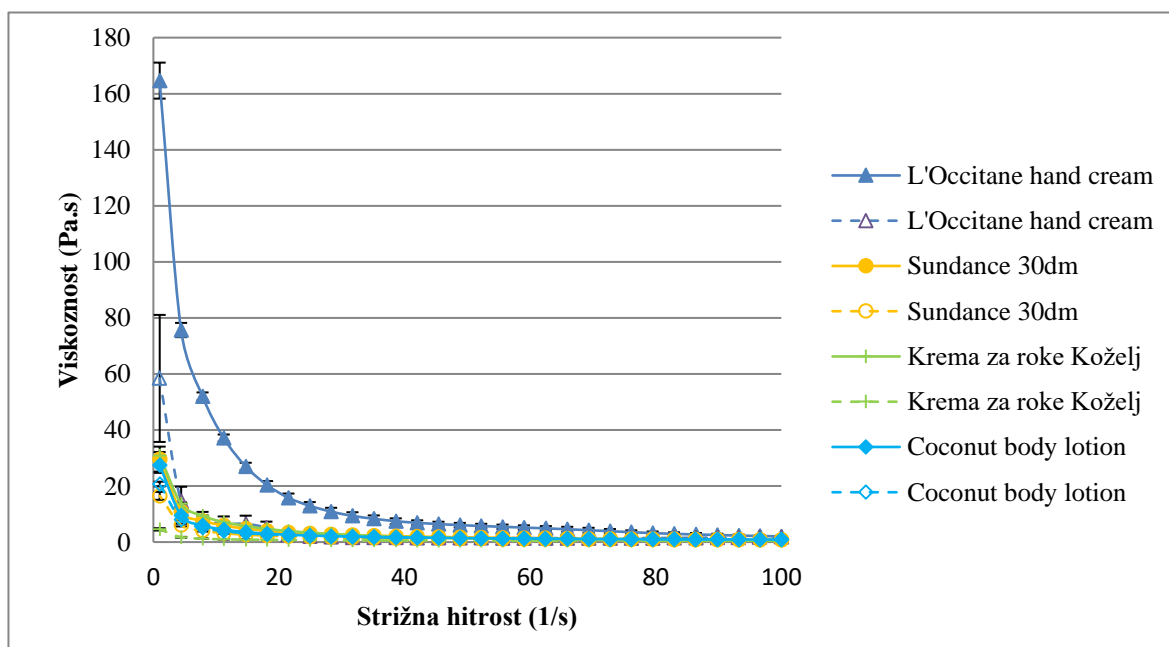


Slika 13: Viskoznost standardov v odvisnosti od strižne hitrosti, ko ta narašča od 1 proti 100 s^{-1} . Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

podobno viskoznost, kar se še posebej izrazi pri velikih strižnih hitrostih. Največje razlike med viskoznostjo standardnih vzorcev so se pokazale pri manjših strižnih hitrostih, vse do strižne hitrosti 40 s^{-1} , nato pa so razlike vse manjše. V celotnem obsegu strižnih hitrosti ima standardni vzorec 70:30 največjo, vzorec 10:90 pa najmanjšo viskoznost. Viskoznost vseh vzorcev z večanjem deleža vode pada.

Na sliki, ki prikazuje viskoznost standardnih vzorcev, ni prikazanih vzorcev v razmerju 60:40, 55:45 in 50:50, ki smo jih izdelali naknadno, saj se jih na reometru ni dalo izmeriti; najverjetneje zaradi prevelike elastičnosti. Vzorci so bili ob merjenju stari nekaj dni.

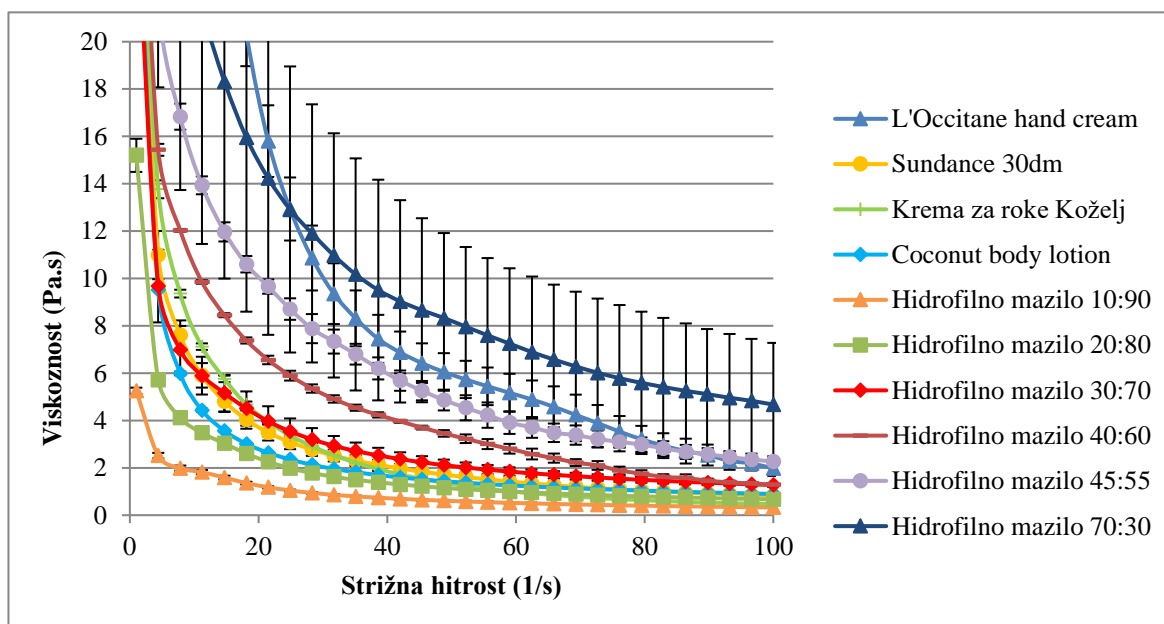
Potem smo po enakem postopku izmerili viskoznost še testiranim komercialnim vzorcem (Slika 14). Ugotovili smo, da tudi viskoznost testiranih vzorcev s strižno hitrostjo eksponentno pada, kar smo pričakovali. Rezultati prikazujejo veliko viskoznost L'Occitane hand creme, ki je vse do strižne hitrosti 20 s^{-1} nekajkrat večja od viskoznosti drugih testiranih vzorcev, pri visokih strižnih hitrostih (od 80 s^{-1} naprej) pa je ta viskoznost že zelo podobna ostalim testiranim vzorcem. Viskoznosti Sundance 30DM, kreme za roke Koželj in Coconut body lotion-a so že pri strižni hitrosti 20 s^{-1} dokaj nizke in se z večanjem strižne hitrosti le še malo spreminjajo (manjšajo), vseskozi pa so si med seboj zelo podobne.



Slika 14: Viskoznostni diagram komercialnih vzorcev; polna črta opisuje »up krivulje«, črtkana pa »down krivulje«. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

5.2.1 Primerjava viskoznosti z razmaznostjo

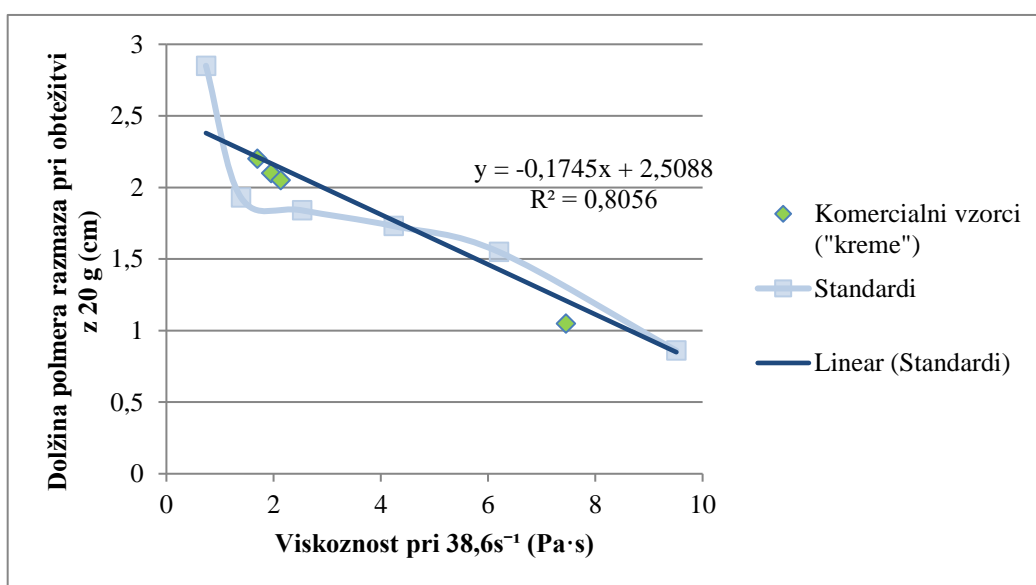
Poskusili smo poiskati korelacijo med razmaznostjo in viskoznostjo. Opazili smo, da imajo testirani vzorci (razen L'Occitane hand creme) in standardni vzorci z večjim deležem vode pri manjši strižni hitrosti nižjo viskoznost, kar smo tudi pričakovali (Slika 15). Istim vzorcem pa smo že prej določili *boljšo razmaznost*. Za primerjavo obeh parametrov smo vzeli točke, in sicer: razmaznost po času 1 min pri obtežitvi z 20 g in viskoznost pri strižni hitrosti $38,6 \text{ s}^{-1}$ (ob zveznem povečevanju strižne hitrosti), saj so bile pri teh pogojih razlike med vzorci največje. Hipotezo, da sta viskoznost in razmaznost parametra, ki sta med seboj odvisna, smo želeli dokazati tudi z meritvami izbranih komercialnih vzorcev. Če bi namreč korelacijo dokazali, bi bilo mogoče, da bi naključno izbrani kremi s tržišča samo na osnovi podatka o izmerjeni viskoznosti napovedali, če je krema dobro ali slabo razmazna.



Slika 15: Viskoznočni diagram standardnih in komercialnih vzorcev. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

Slika 16 prikazuje korelacijo med razmaznostjo (po času 1 min pri obtežitvi z 20 g v cm) in viskoznostjo (pri $38,6 \text{ s}^{-1}$) komercialnih in standardnih vzorcev. Na podlagi rezultatov razmaznosti in viskoznosti standardnih vzorcev smo izdelali umeritveno krivuljo, ki je v našem primeru premica, ki jo označuje na sliki izpisana enačba. Ta enačba označuje funkcijo, pri kateri je vsota kvadratov odklonov naših empiričnih podatkov najmanjša, in premica nakazuje, da gre za linearno regresijsko funkcijo oz. linearno odvisnost med dvema

spremenljivkama. Iz determinacijskega koeficienta (R^2) 0,8056 smo izračunali Pearsonov korelacijski koeficient (r) 0,8976 in nato s pomočjo tabele, ki za izbrano verjetnost prikazuje kritične absolutne vrednosti ocene Pearsonovega korelacijskega koeficienta, poiskali kritično absolutno vrednost za naš primer. Za 6 vzorcev je pri stopnji značilnosti $\alpha=0,05$ kritična absolutna vrednost r enaka 0,8114, pri stopnji značilnosti $\alpha=0,01$ pa 0,9172. V našem primeru to pomeni, da lahko s 95 % verjetnostjo trdimo, da med razmaznostjo in viskoznostjo obstaja linearna korelacija, vendar tega ne moremo trditi z 99 % verjetnostjo. Na podlagi tega lahko ugotovimo, da med razmaznostjo in viskoznostjo obstaja neka povezava oz. odvisnost, ne pa tudi linearna korelacija (30).



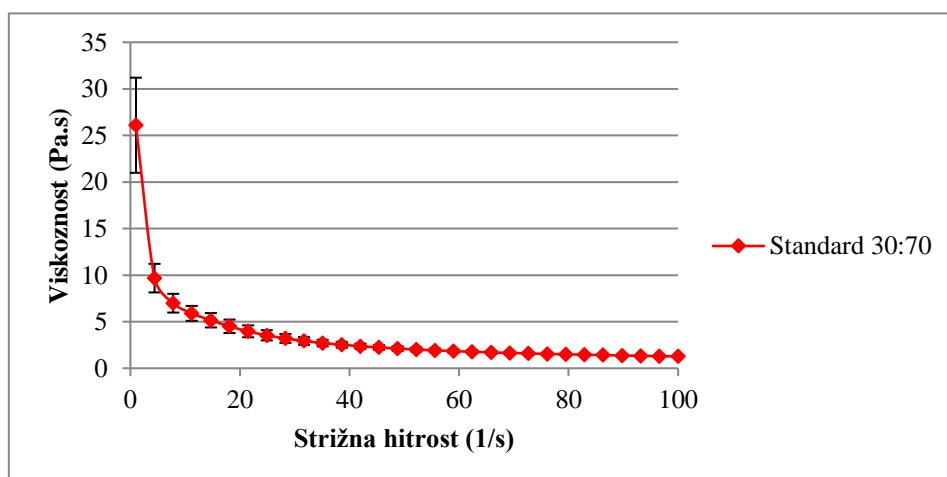
Slika 16: Korelacija med razmaznostjo (povprečni polmer po 1 min pri obtežitvi z 20 g) in viskoznostjo (pri 38,6 s⁻¹) testiranih in standardnih vzorcev

Vzrokov za to, da nismo našli korelacije je lahko več. Na rezultat je verjetno vplivala sama izdelava standardnih vzorcev, saj smo jih izdelali ročno, premalo uporabljenih vzorcev, morda tudi slab izbor standardnih vzorcev ali pa linearne korelacije med razmaznostjo in viskoznostjo preprosto ni.

Na grafu smo prikazali tudi rezultate komercialnih vzorcev, ki se regresijski premici precej približajo. To potrjuje, da je zasnova našega modela, s katerim bi lahko le s podatkom o viskoznosti določili razmaznost, dobra. Model bi bilo sicer potrebno še dovršiti in za preizkus uporabiti več komercialnih vzorcev.

Rezultati potrjujejo, da manjša viskoznost pomeni boljšo razmaznost. Tak rezultat smo tudi pričakovali: manj viskozna kot je krema, bolj tekoča je, lepše se nanaša, ima bolj rahlo strukturo, zato ne potrebujemo veliko sile, da jo porušimo, poleg tega je lepo mazljiva. In bolj, kot je krema viskozna, močnejšo rešetko ima, njena struktura je trša in bolj odporna na obremenitev, ob uporabi enake sile je njena razmaznost slabša.

Za merilo dobro razmaznega vzorca smo vzeli standard 30:70. Kriterij za dobro razmaznost določa spodnja meja oz. najkrajša dolžina povprečnega polmera razmaza. Zaradi obratnega sorazmerja med razmaznostjo in viskoznostjo pa določa izbrani standard zgornjo mejo za viskoznost kreme pri izbrani strižni hitrosti, da je ta še dobro razmazna (Slika 17). Številčno to pomeni, da je krema dobro razmazna, če med drugim ustreza pogoju, da je njena viskoznost pri strižni hitrosti $38,6 \text{ s}^{-1}$ manjša od $2,9 \text{ Pa}\cdot\text{s}$.

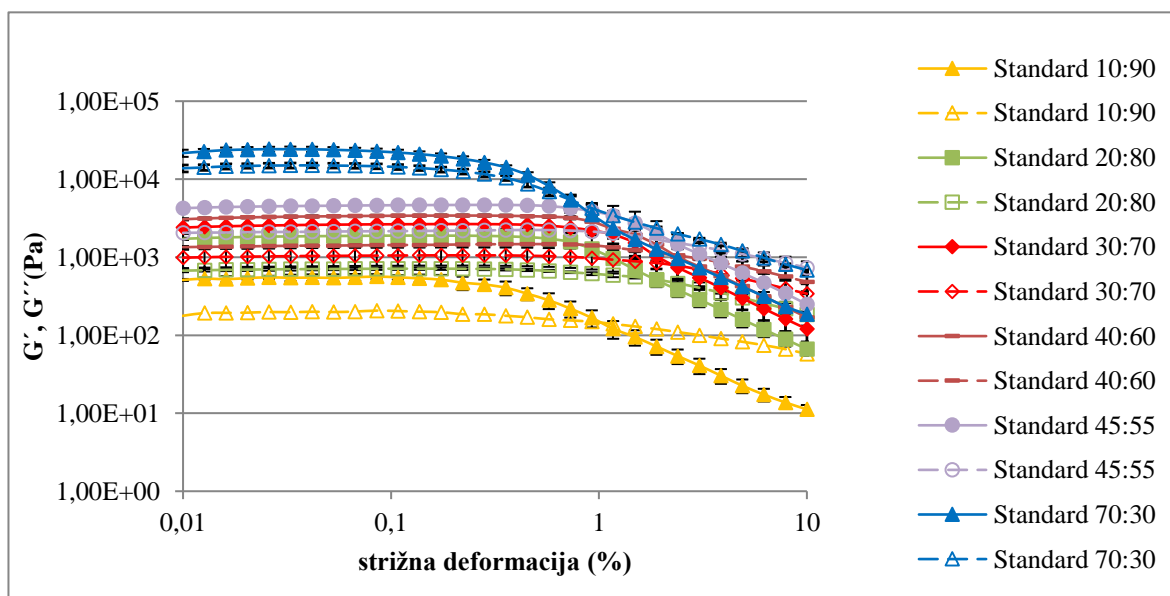


Slika 17: Viskoznost standardnega vzorca 30:70 (pri povečevanju strižne hitrosti od 1 proti 100 s^{-1}), ki smo ga izbrali kot zgornjo mejo za opredelitev vzorca kot dobro razmaznega. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

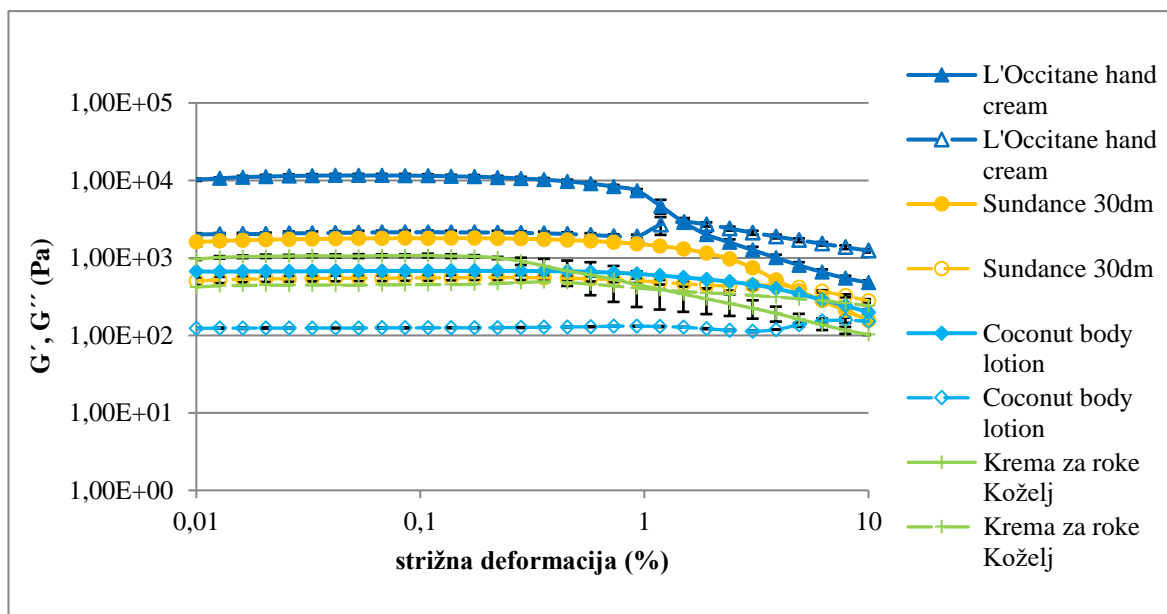
5.3 OPREDELITEV REOLOŠKIH PARAMETROV VZORCEV Z OSCILACIJSKO REOMETRIJO

5.3.1 DOLOČANJE LVO Z AMPLITUDNIM TESTOM

Da bi ugotovili območje linearne viskoelastičnosti (LVO) naših vzorcev, smo izvajali amplitudni test, in sicer pri frekvenci 1 Hz in temperaturi 23 °C. Ob sinusno spreminjajoči se deformaciji v deformacijskem območju $\gamma = 0.01 - 100\%$ smo ugotovili, da se pri 0,1 % deformaciji nobena struktura še ne poruši, zato smo to vrednost uporabili tudi pri frekvenčnem testu. Rezultate amplitudnega testa prikazujeta Slika 18 (za standardne vzorce) in Slika 19 (za testirane vzorce), kjer lahko opazujemo spreminjanje G' in G'' ob povečevanju strižne deformacije.



Slika 18: Amplitudni test za standardne vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.



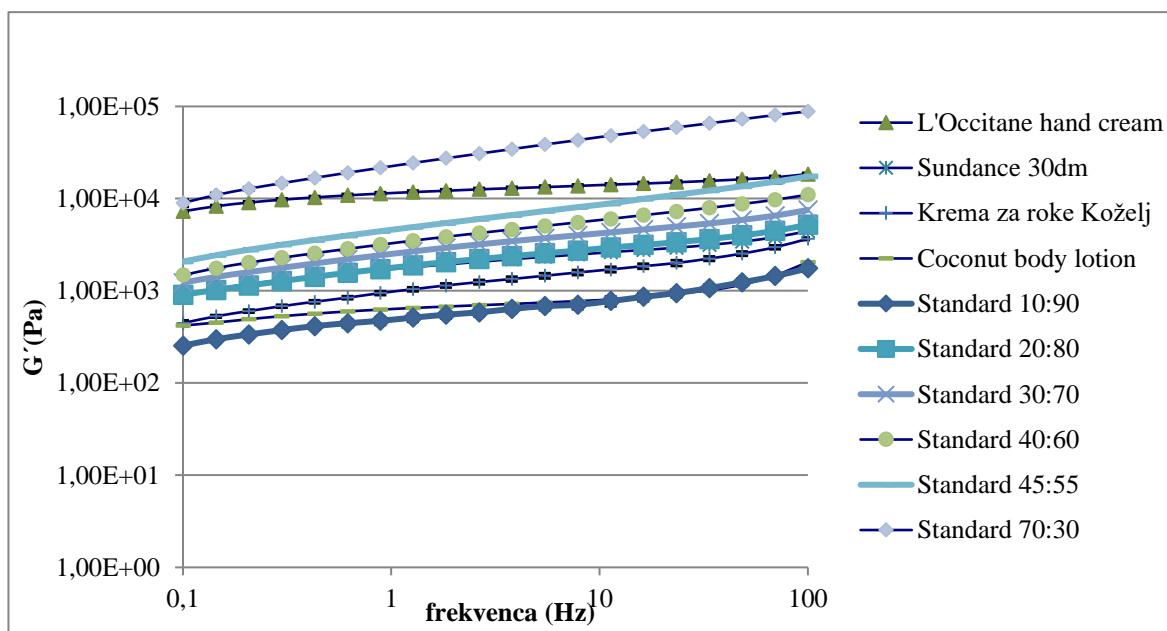
Slika 19: Amplitudni test za testirane vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

5.3.2 DOLOČANJE REOLOŠKIH LASTNOSTI VZORCEV S FREKVENČNIM TESTOM

S frekvenčnim testom smo določali viskoelastične lastnosti vzorcev, jih primerjali med sabo in ugotavljali, če in kako so povezane z drugimi reološkimi lastnostmi preiskovanih vzorcev. Pri predhodno določeni amplitudi 0,1 znotraj LVO in temperaturi 23 °C smo zvezno povečevali frekvenco od 0,1 do 100 Hz in opazovali obnašanje G' in G'' . Pri vseh standardnih in komercialnih vzorcih je G' večji od G'' (Slika 20, Slika 21), kar pomeni, da prevladuje elastičnost (vzorci so poltrdni sistemi), za večino pa velja, da oba modula bolj ali manj linearno naraščata. Za boljšo preglednost smo G' in G'' prikazali na različnih grafih.

Iz rezultatov na Slika 20 je razvidno, da ima standardni vzorec 70:30 pri vseh frekvencah največji G' , njegova elastičnost s frekvenco naraste iz približno 8900 Pa na kar 88000 Pa. Z naraščanjem deleža vodne faze pri standardnih vzorcih pa G' upada; ti si v logičnem zaporedju sledijo vse do G' -ja standardnega vzorca 10:90, katerega elastičnost znaša okoli 700 Pa. Sama primerjava rezultatov nakazuje na podobno razporeditev kot pri razmaznosti, saj se vrednosti spreminjajo sorazmerno s količino vode, ki jo vsebuje naš standardni vzorec. Meritve testiranih vzorcev so pokazale, da ima L'Occitane hand cream zelo velik G' , približno 12700 Pa, kar pomeni, da je njegova struktura najbolj elastična, G' drugih testiranih

vzorcev pa je majhen in zelo podoben: najmanjšega ima Coconut body lotion, okoli 800 Pa, sledi krema za roke Koželj s približno 1400 Pa, še največjega od teh pa ima Sundance 30DM, s povprečjem 2250 Pa. Slednje so zaradi manjšega G' manj elastične oz. je njihova struktura manj trdna.



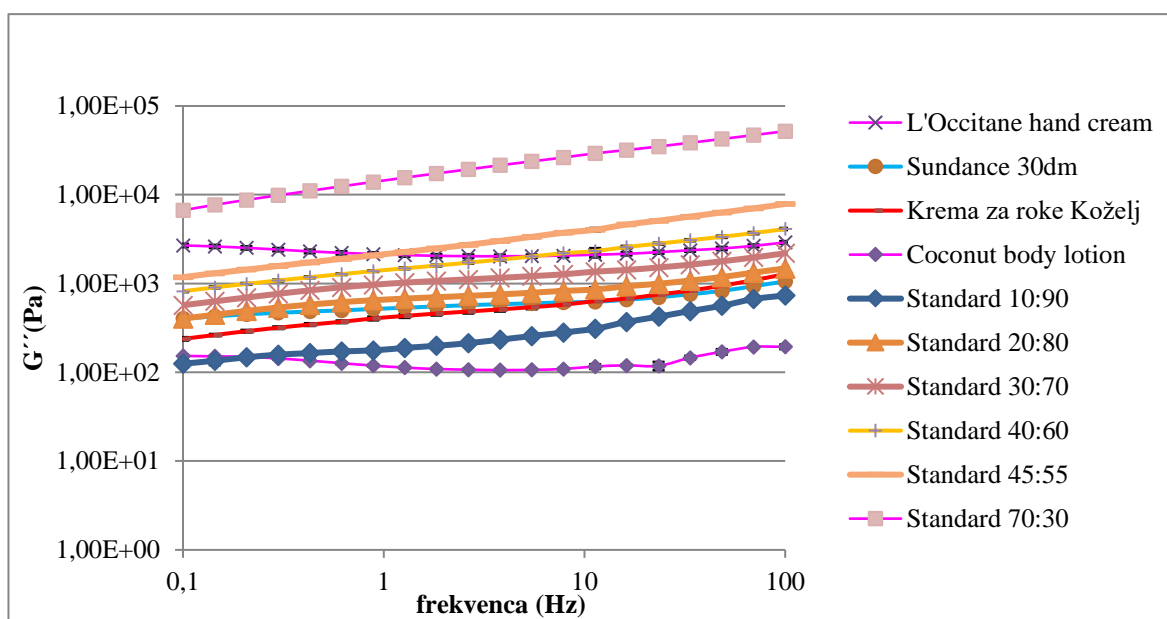
Slika 20: Frekvenčni test: prikaz elastičnega modula (G') za standarde in kreme s trga. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

Če elastičnost krem s tržišča primerjamo z elastičnostjo standardov, ki smo jih pripravili mi, lahko ugotovimo, da je L'Occitane hand cream podoben standardoma z najmanj vodne faze, le s frekvenco ne naraste toliko kot onadva. Ostale tri kreme s trga pa se po elastičnosti vse nahajajo med standardoma z največ vodne faze (razmerje 20:90 in 10:90), kar pomeni, da so vse približno enako rahle strukture.

Spreminjanje G'' glede na frekvenco pa prikazuje Slika 21. Ugotovimo lahko, da ima daleč največji G'' standard 70:30, torej standard z najmanjšim deležem vodne faze, približno 23500 Pa, z naraščanjem deleža vode v vzorcih pa G'' pada. G'' standarda z največjim delom vodne faze je približno 300 Pa. Iz rezultatov lahko razberemo tudi, da plastičnost vseh standardov s frekvenco narašča.

Testirani vzorci imajo precej raznolike vrednosti G'' : L'Occitane hand cream ima največjega, pri višjih frekvencah podobnega kot standardni vzorec 40:60, krema za roke Koželj in Sundance 30DM imata približno takšnega, kot je pri standardnem vzorcu 20:80, Coconut

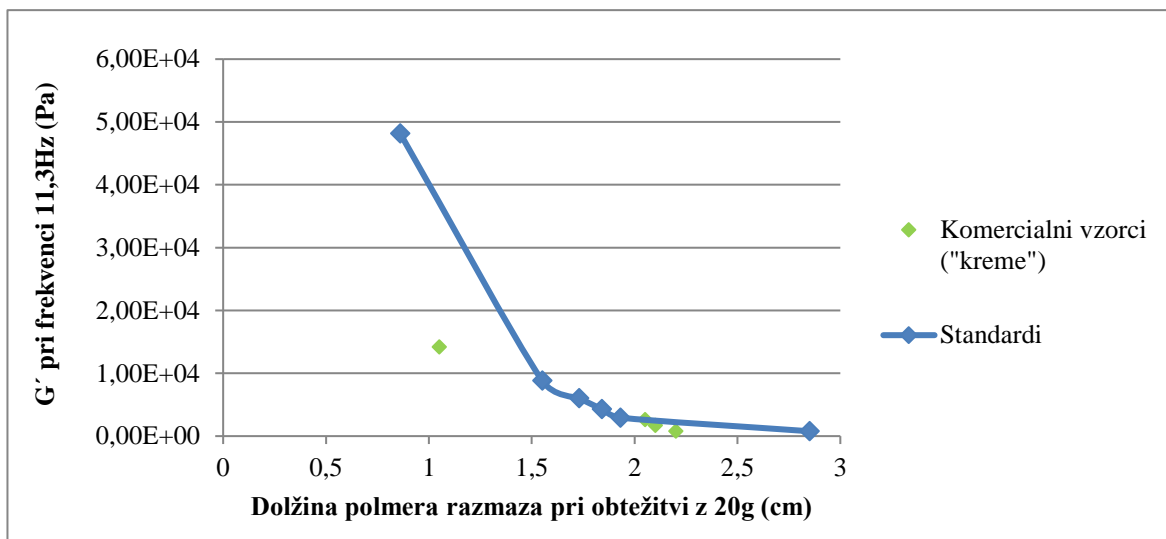
body lotion pa ima še nekoliko manjšega kot standardni vzorec 10:90, približno 100 Pa. Za razliko od standardnih vzorcev se njihova plastičnost ne spreminja enakomerno.



Slika 21: Frekvenčni test: prikaz plastičnega modula (G'') za standardne in testirane vzorce. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

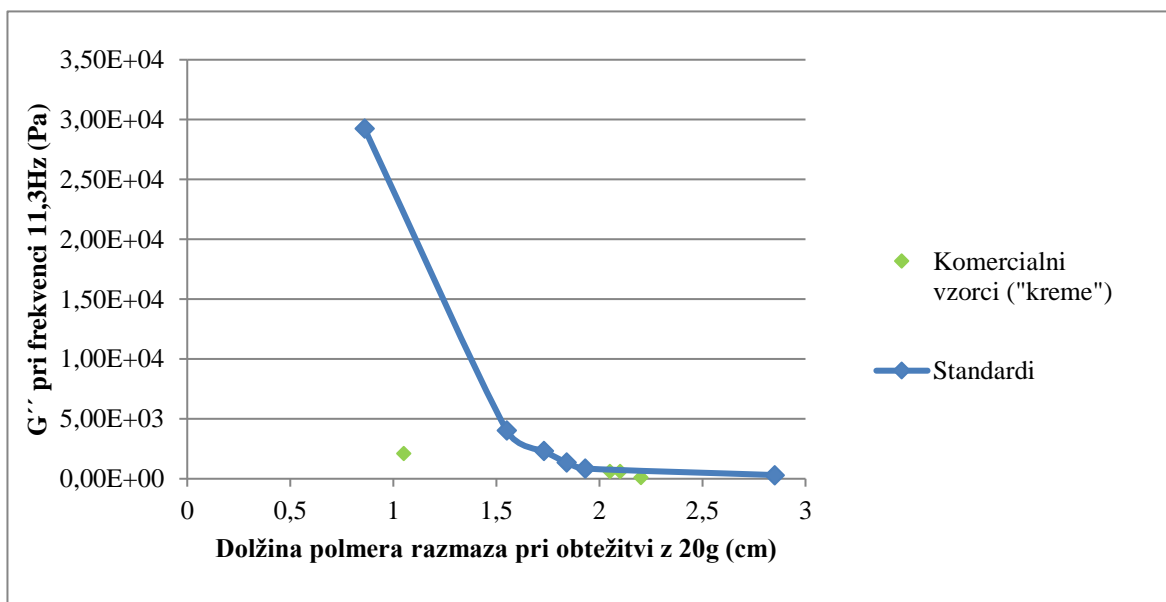
5.3.2.1 Primerjava rezultatov frekvenčnega testa z razmaznostjo

Ob primerjavi G' z razmaznostjo lahko ugotovimo, da večji kot je G' , slabša je razmaznost standarda oz. kreme, kar je tudi pričakovano, saj višji G' pomeni večjo elastičnost (Slika 22). Krema je v tem primeru trša, bolj kompaktna, njena struktura se težje poruši, zato je razmaznost pri uporabi slabša (v primerjavi z manj elastičnimi). Pri organoleptičnem vrednotenju so razlike med vzorci s podobnim G' minimalne – sploh pri kremah s tržišča -, med standardom z majhnim in standardom z velikim G' pa je razlika očitna tudi organoleptično. Linearne korelacije v tem primeru nismo računali, saj je že na prvi pogled očitno, da so razlike med rezultati prevelike, da bi lahko ugotovili linearnost.



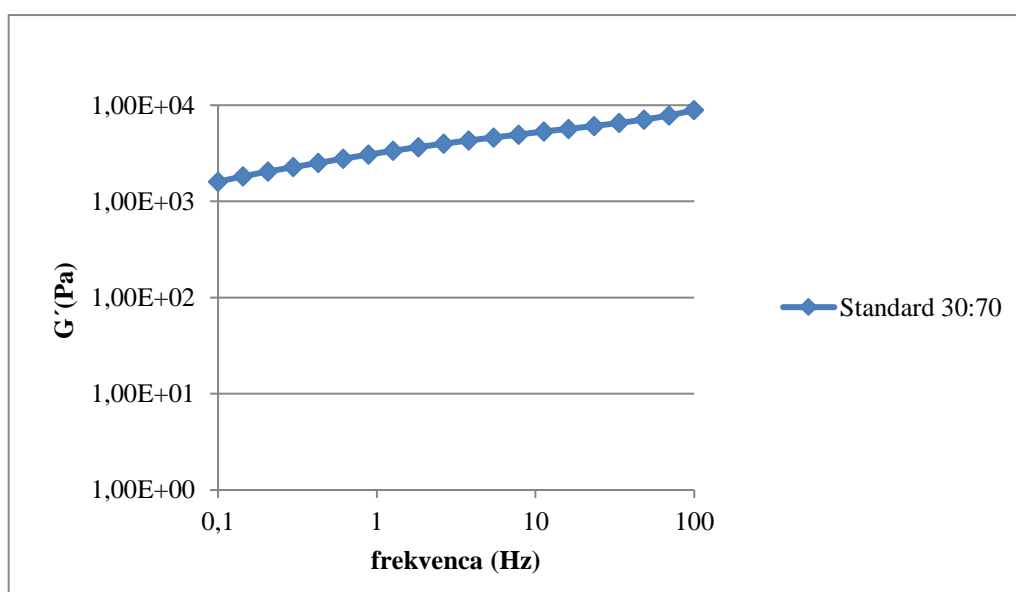
Slika 22: Primerjava elastičnega modula (G') z razmaznostjo

Tudi ob primerjavi plastičnega modula G'' z razmaznostjo lahko ugotovimo, da večji G'' pomeni manjšo razmaznost, vendar v našem primeru to velja le za standardne vzorce (Slika 23). Opazimo lahko, da je razlika med rezultati primerjav G'' z razmaznostjo še večja kot pri G' , zato linearne korelacije ni. Komerzialni vzorci v tej regresiji odstopajo.



Slika 23: Primerjava plastičnega modula (G'') z razmaznostjo

Ker smo pri testu razmaznosti kot merilo dobro razmaznega vzorca vzeli standard 30:70, je smiselna primerjava z vrednostmi G' , ki so značilne za omenjeni standard (Slika 24). Glede na rezultate smo določili, da je krema dobro razmazna, če je pri določenih frekvencah vrednost njenega G' manjša od G' standarda 30:70; kar pomeni, da mora biti pri frekvenci 0,616 Hz G' manjši od 2,78 kPa, pri 5,46 Hz manjši od 4,62 kPa in pri 48,3 Hz manjši od 7,11 kPa. Za to določitev nismo vzeli povprečja vseh serij, ampak rezultate serije standarda 30:70, ki je imel največji G' , kar naj bi pomenilo, da je bil izmed teh najmanj razmazan.



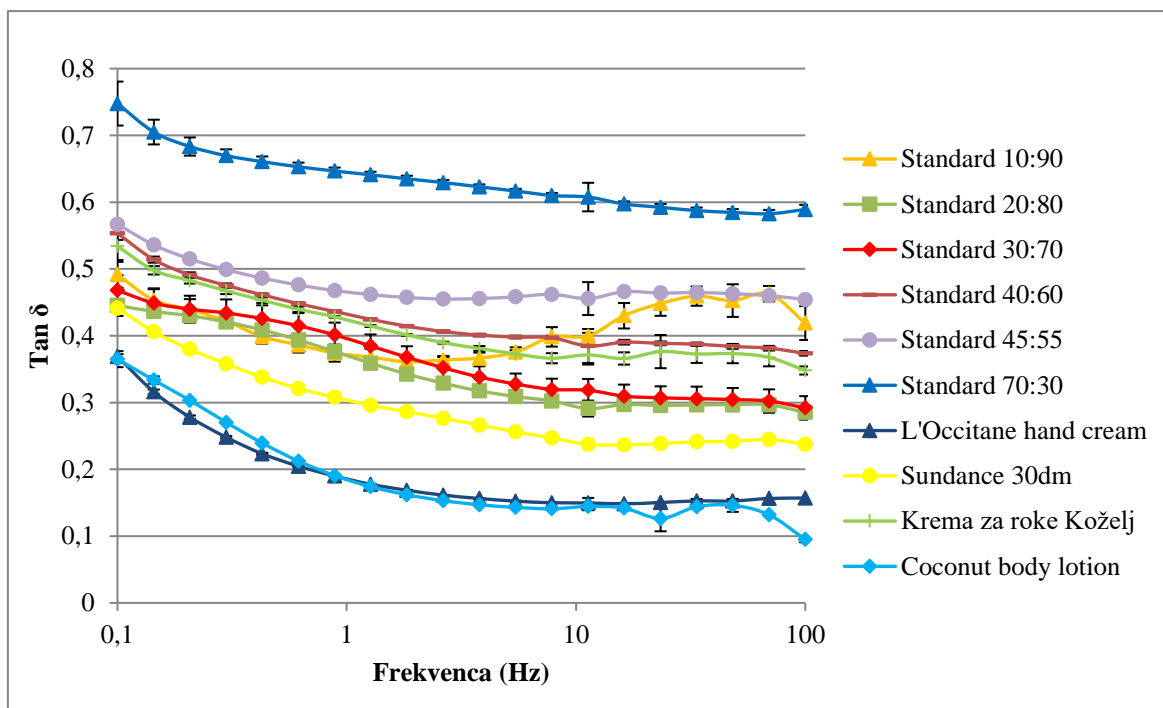
Slika 24: Vrednosti elastičnega modula (G') standardnega vzorca 30:70

5.3.3 UGOTAVLJANJE KORELACIJE TANGENSA δ Z RAZMAZNOSTJO

5.3.3.1 Določanje $\tan \delta$

$\tan \delta$ predstavlja razmerje med plastičnim in elastičnim modulom. Predpostavljali smo, da bo $\tan \delta$ najbolj opredeljeval razmaznost, saj velja, da večji, kot je G'' (oz. bolj kot je sistem plastičen), večji je $\tan \delta$ in pričakovano je boljša razmaznost. Rezultate $\tan \delta$ smo dobili z meritvami pri frekvenčnem oscilacijskem testu.

Slika 25 prikazuje $\tan \delta$ za vse preučevane vzorce v odvisnosti od frekvence oscilacije. Razvidno je, da so vrednosti $\tan \delta$ največje za standardni vzorec 70:30, precej manjšega imajo standardni vzorci 45:55, 40:60, 30:70 in 20:80. Vrednosti $\tan \delta$ se s frekvenco



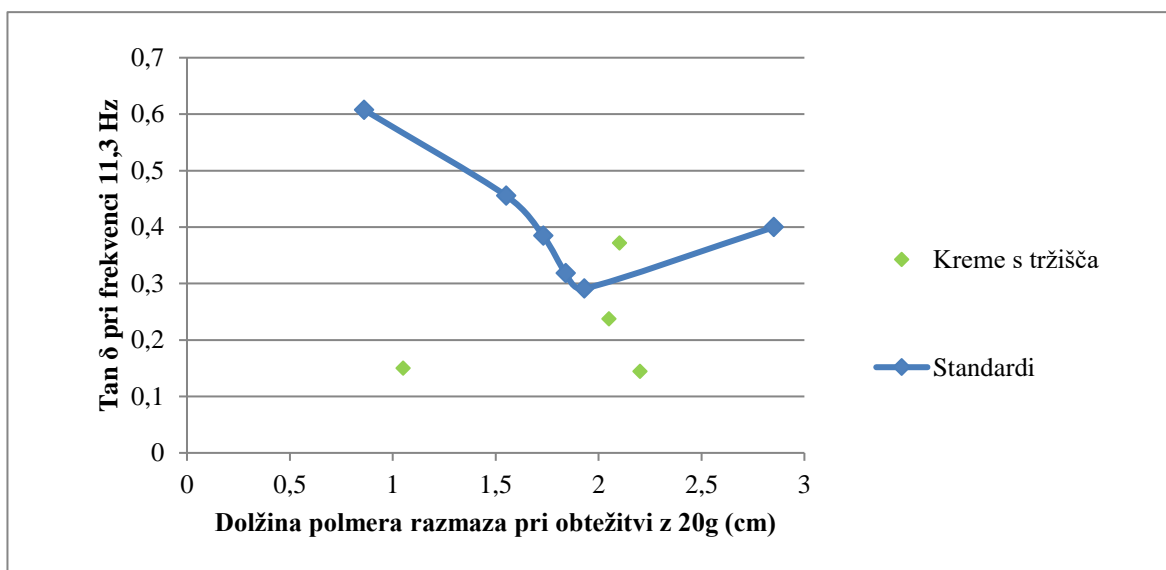
Slika 25: Tangens δ standardnih in testiranih vzorcev pri frekvenčnem testu. Na grafikonu so podani tudi intervali napak.

manjšajo. Med standardi je izjema vzorec 10:90, ki se s frekvenco najbolj spreminja: na začetku pada, ob naraščanju frekvence pa se nato povečuje. Rezultati za testirane vzorce pa kažejo, da ima najvišje vrednosti $\tan \delta$ pri vseh frekvencah krema za roke Koželj, nekoliko manjšega ima Sundance 30DM, L'Occitane hand creme in Coconut body lotion pa imata še manjši, skoraj identičen $\tan \delta$ pri vseh frekvencah. $\tan \delta$ kreme za roke Koželj je podoben tistemu od standardnega vzorca 40:60, ostali testirani vzorci pa imajo precej nižjega še od standardnega vzorca z najnižjim $\tan \delta$.

5.3.3.2 Primerjava $\tan \delta$ z razmaznostjo

Če grafično prikažemo $\tan \delta$ pri izbrani frekvenci (11,3 Hz) in dolžino polmera razmaza pri obtežitvi z 20 g (Slika 26), lahko ugotovimo, da večina rezultatov kaže na to, da večji kot je $\tan \delta$, slabša je razmaznost, kar pa ni v skladu s predpostavko, saj bolj elastične kreme ne morejo biti bolj razmazne od bolj plastičnih. Glede na dobljene rezultate lahko zato rečemo, da med $\tan \delta$ in razmaznostjo ni korelacije oz. možna razlaga je ta, da $\tan \delta$ ponazarja jakost

strukture v celotnem območju (pri različnih frekvencah), razmaznost pa preučuje silo na začetku; tisto, ki jo potrebujemo, da kremo razmažemo.



Slika 26: Primerjava $\tan \delta$ z razmaznostjo

6 ZAKLJUČEK

Pripravili smo standardne vzorce, pri čemer smo izhajali iz enostavne recepture v FS in osnovni recepturi spreminjali delež vode, da smo dobili vzorce z različno konsistenco. Izbrali smo tudi tri kreme in en losjon s trga (t.i. testirani vzorci), da bi jih primerjali s standardnimi.

Obstoječo metodo razmaznosti s steklenimi ploščami smo optimirali (0,5 mL nanešenega vzorca, čas merjenja 1 min, obtežitev 20 g) in izmerili razmaznost standardnim in testiranim vzorcem. Ugotovili smo, da so imeli standardni vzorci z večjim deležem vode pri vseh obtežitvah večji povprečni polmer razmaza in zato boljšo razmaznost. Na osnovi dobljenih rezultatov smo standardne vzorce razporedili v tri skupine: *manj razmazne*, *bolj razmazne* in *zelo razmazne* in določili kvantitativne parametre za posamezne kategorije. Tri testirane vzorce smo glede na rezultate uvrstili med *bolj* in *zelo razmazne*, en testiran vzorec pa med *manj razmazne*. Z organoleptičnim vrednotenjem smo za merilo za dobro razmaznost izbrali standardni vzorec 30:70, ki ima povprečni polmer razmaza pri obtežitvi 20 g enak 1,84 cm.

Z rotacijskimi testi smo vzorcem določali viskoznost in ugotovili, da imajo standardni vzorci z manjšim deležem vode pri izbrani strižni hitrosti večjo viskoznost kot tisti z večjim deležem vode. Primerjali smo viskoznost pri strižni hitrosti $38,6 \text{ s}^{-1}$ in razmaznost po 1 minuti pri obtežitvi z 20 g in ugotovili, da imajo vzorci z manjšo viskoznostjo boljšo razmaznost.

Z oscilacijsko reometrijo smo izvedli amplitudni in frekvenčni test. Pri amplitudnem testu smo določili LVO in izbrali 0,1 % deformacijo znotraj tega območja za izvedbo frekvenčnega testa. S frekvenčnim testom smo določali viskoelastične lastnosti snovi, izražene z elastičnim in plastičnim modulom, in ugotovili, da elastični in plastični modul pri vseh vzorcih s frekvenco bolj ali manj linearno naraščata. Primerjava razmaznosti z G' in G'' je pokazala, da tako večja elastičnost kot večja plastičnost pomenita slabšo razmaznost vzorca, vendar linearne korelacije nismo uspeli dokazati. $\tan \delta$ z razmaznostjo ne korelira.

Na podlagi naših rezultatov lahko zaključimo, da je za primerjavo potrebno hkrati vzeti več reoloških parametrov. Za nadaljnja raziskovanja pa bi bilo potrebno vrednotiti več komercialnih vzorcev in ugotoviti, kateri reološki parameter najbolj korelira z razmaznostjo.

7 VIRI

1. Zupančič Valant, A.: Uvod v reologijo. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Ljubljana 2007.
2. Planinšek, O., Srčič, S.: Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2007.
3. Garg, A., Aggarwal, D., Garg, S., Singla K. A., 2002. Spreading of semisolid formulations. *Pharmaceutical technology* 2002; 84-90.
4. Vivoda, D.: Priročnik Magistralne recepture II: Predgovor farmacevta (test razmaznosti). Lexarna, Koper 2011.
(<http://spotidoc.com/doc/2751731/magistralne-recepture-ii>) (zadnjič gledano 15.6.2016)
5. Slika 2 - Brookfieldov viskozimeter:
<http://www.brookfieldengineering.com/img/products/viscometers/laboratory/dialreading.gif> (zadnjič gledano 15.6.2016)
6. Korhonen, M., Hellen, L., Hirvonen, J., Yliruusi, J., 2001. Rheological properties of creams with four different surfactant combinations – effect of storage time and conditions. *International Journal of Pharmaceutics* 221, 187-196.
7. Peramal, V.L., Tamburic, S., Craig, D.Q.M., 1997. Characterisation of the variation in the physical properties of commercial creams using thermogravimetric analysis and rheology. *International Journal of Pharmaceutics* 155, 91-98.
8. Brummer, R., Godersky, S., 1999. Rheological studies to objectify sensations occurring when cosmetic emulsions are applied to the skin. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 152, 89-94.
9. Boylan, J.C., 1967. Rheological estimation of the spreading characteristics of pharmaceutical semisolids. *Journal of pharmaceutical sciences* 56, 1164-1169.
10. DeMartine, M.L., Cussler, E.L., 1975. Predicting subjective spreadability, viscosity, and stickiness. *Journal of pharmaceutical sciences* 64, 976-982.
11. Gosenca, M., Gašperlin, M., 2009. Membrane za *in vitro* testiranje dermalne absorpcije. *Farmacevtski vestnik* 60, 8-13.
12. Huong, S.P., et al., 2009. Use of various models for *in vitro* percutaneous absorption studies of ultraviolet filters. *Skin research and technology* 15, 253-261.

13. (no authors listed), 2004. Final report of the amended safety assessment of PEG-5, -10, -16, -25, -30, and -40 soy sterol. *International journal of toxicology* 23, 23-47.
14. Zvonar A: Navodila za vaje pri predmetu kozmetični izdelki I (vaja 6). Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2010.
15. Gašperlin M: Predavanje pri predmetu kozmetični izdelki I (Površinsko aktivne snovi). Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2010.
16. Romanowski, P., Shuller, R., 2009. *Beginning cosmetic chemistry* Third edition, Allured Bussines Media, IL USA, 241-249.
17. Sabale, V., Kunjwani, H., Sabale, P., 2011. Formulation and in vitro evaluation of the topical antiageing preparation of the fruit of Benincasa hispida. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* 2(3), 124-128.
18. Lyondell Chemical Company, 2006. Skin Feel Test (2426).
19. Gosenca M: Navodila za vaje pri predmetu farmacevtska tehnologija I (Tekoče in poltrdne farmacevtske oblike). Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2014.
20. Brookfield Engineering: Moisturizing Cream - Spreadability Test. (<http://www.brookfieldengineering.com/education/applications/texture-moisturizing-cream-spreadability.asp>) (zadnjič gledano 24.11.2015)
21. Colo, S.M, Herh, P.K.W., Roye, N., Larsson, M., 2004. Rheology and the Texture of Pharmaceutical and Cosmetic Semisolids. *American laboratory; Application note*.
22. Adeyeye, M.C., Jain, A.C., Ghorab, M.K.M., Reilly, W.J., Jr, 2002. Viscoelastic Evaluation of Topical Creams Containing Microcrystalline Cellulose/Sodium Carboxymethyl Cellulose as Stabilizer. *AAPS PharmSciTech* 3 (2), article 8.
23. Nae, H.: *Rheological Properties of Topical Formulations*. Hydan Technologies; Chapter 11.
24. Zupančič Valant A.: Reologija. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo. (<https://kocke.gzs.si/pripon/KoCKE%20Reologija%20modul%201.pdf>) (zadnjič gledano: 15.06.2016)
25. Honary, S., Chaigani, M., Majidian, A., 2007. The effect of particle properties on the semisolid spreadability of pharmaceutical pastes. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 69, 423-426.
26. Grina, D., 2011. *Technology and Analysis of Semisolid Preparations with Tolnaftate*. Master Thesis, Faculty of Pharmacy (Lithuanian University of Health Sciences)

27. Product data sheet: LANETTE® N. Cognis, Care Chemicals.
(https://cosming.com/dosyalar/msds/LANETTE_r_N_E.pdf) (zadnjič gledano: 15.6.2016)
28. Obreza, A., Bevc, B., Baumgartner, S., Sollner Dolenc, M., Humar, M.: Pomožne snovi v farmaciji: od njihovega poimenovanja do vloge v zdravilu; spletni učbenik za študente farmacije, laboratorijske biomedicine in kozmetologije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2015.
29. Barry, B.V., Meyer, M.C., 1972. Sensory assessment of spreadability of hydrophilic topical preparations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 62, 1349-1354.
30. Kovačič, G.: Regresija in korelacija; kvantitativne metode v geografiji in uvod v GIS. Fakulteta za humanistične študije; Univerza na Primorskem 2014.
31. Langenbucher, F., Lange, B., 1970. Prediction of the Application Behaviour of Cosmetics from Rheological Measurements. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 45 (9), 572-582.