

Nghiên cứu tính chất nhiệt của hệ ba thành phần polysorbat 80 – alcol béo – nước bằng kỹ thuật nhiệt lượng quét vi sai

Trần Hữu Hưng¹, Nguyễn Phương Nhung², Nguyễn Thị Minh Huệ³, Vũ Đặng Hoàng^{4,*}

¹ Bộ môn Hóa, Đại học Kiến trúc Hà Nội

² Bộ môn Hóa Đại cương và Vô cơ, Trường Đại học Dược Hà Nội

³ Bộ môn Hoá lý thuyết và Hoá lý, Khoa Hoá học - Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

⁴ Bộ môn Hóa phân tích và Độc chất, Trường Đại học Dược Hà Nội

*Tác giả liên hệ: hoangvd@hup.edu.vn

(Ngày gửi đăng: 14/5/2021 – Ngày duyệt đăng: 09/7/2021)

SUMMARY

In this study, polysorbate 80 – fatty alcohol – water ternary systems were used as models to represent the corresponding oil-in-water emulsions. Their thermal properties were investigated by using differential scanning calorimetry (DSC) as they aged for 2 month at ambient temperature. DSC experiments were performed in 3 consecutive cycles: heating – cooling – reheating in the range 15-80 °C at the rate of 10 °C/min. The ternary system containing a mixture of cetyl and stearyl alcohols (1:1, w/w) existed as a α -gel network, of which the extent was linearly dependent upon emulsifier concentration used (5-15%). This system was stable during storage (evidenced by unchanged characteristics of the endotherm related to melting of the gel network). In contrast, the cetyl or stearyl alcohol systems destabilized after 1-month storage as they broke down into non-swollen β , γ crystals. This finding strongly suggests the use of cetostearyl alcohol rather than pure cetyl or stearyl alcohol to enhance the physical stability of topical oil-in-water emulsions containing fatty alcohol and polysorbate 80.

Từ khóa: polysorbat 80, alcol béo, DSC, α -gel, độ ổn định vật lý.

Đặt vấn đề

Hỗn hợp chất nhũ hóa được sử dụng để bào chế dược phẩm và mỹ phẩm bôi da có cấu trúc nhũ tương dầu trong nước thường bao gồm chất diện hoạt và alcol béo. Về nguyên tắc, chất diện hoạt và alcol béo có thể trộn lẫn dưới dạng sáp nhũ hóa hoặc thêm vào riêng rẽ từng thành phần trong quá trình bào chế. Các chế phẩm này có thể chất thay đổi từ lỏng (liquid – với sữa dưỡng (lotion)) đến bán rắn (semisolid – với kem bôi da) tùy theo nồng độ và dạng chất nhũ hóa sử dụng.

Trên thực tế, cetostearyl alcol hoặc hỗn hợp của cetyl và stearyl alcol được sử dụng khá phổ biến để bào chế kem bôi da. Theo lý thuyết, kem bôi da được bào chế từ cetyl hoặc stearyl alcol sẽ kém bền hơn so với hỗn hợp đồng đẳng alcol béo là cetostearyl alcol [1], [5], [7]. Với một số hỗn hợp nhũ hóa, việc đánh giá độ ổn định vật lý của chế phẩm sẽ gặp khó khăn hơn do thể chất của chúng thay đổi trong quá trình bảo quản [6].

Nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry – DSC) là kỹ thuật phân tích nhiệt xác định sự thay đổi năng lượng (dòng nhiệt – heat flow) khi mẫu được đun nóng, làm lạnh hoặc giữ đẳng nhiệt. Theo lý thuyết, DSC có thể giúp đánh giá độ ổn định vật lý nhờ xác định các tham số của quá trình nóng chảy, kết tinh, chuyển dạng thù hình ở thể rắn, chuyển kính (glass transition), giãn nở nhiệt (thermal expansion). Trên thế

giới, nhiệt lượng quét vi sai là kỹ thuật phân tích nhiệt đã được ứng dụng thành công để đánh giá độ ổn định vật lý của kem bôi da. Ví dụ, trong thập niên 1980 de Vringer và cộng sự đã ứng kỹ thuật này kết hợp với phép đo nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction) và hồi phục mạng spin (spin-lattice relaxation) để nghiên cứu sự hydrat hóa ở nhiệt độ thấp của chuỗi polyoxyetylen trong phân tử chất diện hoạt không ion Polywachs1550® [2]; cấu trúc gel của kem dầu trong nước bào chế từ chất diện hoạt không ion có chứa một nhóm polyoxyetylen theo công thức của Dược điển Đức 1979 [3]; giám sát độ ổn định trong quá trình bảo quản của của một loạt kem dầu trong nước bào chế từ chất diện hoạt không ion có chứa một nhóm polyoxyetylen [4].

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm tìm ra mối quan hệ giữa quá trình chuyển pha với độ ổn định vật lý của hệ ba thành phần polysorbat 80 – alcol béo – nước. Hệ ba thành phần này được sử dụng như mô hình cho kem bôi da kiểu nhũ tương dầu trong nước tương ứng [9]. Cho tới nay, hầu như chưa có nhiều công trình nghiên cứu tính chất nhiệt của kem bôi da được bào chế từ chất diện hoạt không ion có chứa nhiều nhóm polyoxyetylen trong phân tử (ví dụ: polysorbat 80).

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

Công thức và phương pháp bào chế hệ ba thành phần

Alcol béo (cetyl – C16 và stearyl – C18 \geq 99 %) và chất diện hoạt không ion (polysorbat 80) đạt tiêu chuẩn dược dụng được Croda (Singapore) cung cấp. Hệ ba thành phần “chất diện hoạt – alcol béo – nước” (TS - bảng 1) được điều chế khi thêm dần hỗn hợp nóng chảy (alcol béo và chất diện hoạt) vào nước ở 70 °C, có khuấy trộn trong 10 phút bằng máy Overhead Stirrer (VELP Scientifica, Mỹ) với tốc độ 700 vòng/phút; tiếp tục khuấy trộn với tốc độ 300 vòng/phút cho đến khi hệ đạt nhiệt độ phòng. Hệ ba thành phần này cũng được bào chế với tổng nồng độ chất nhũ hóa trong khoảng 5 – 15 %.

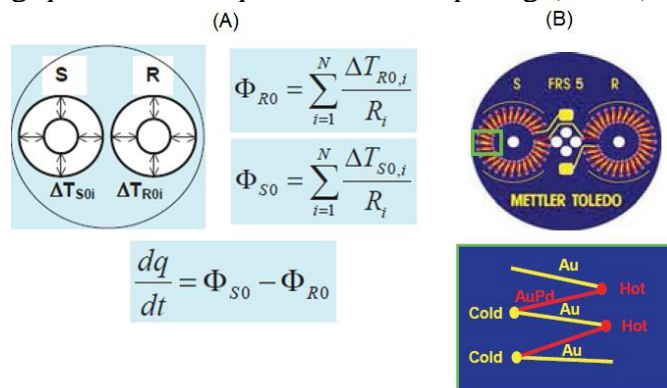
Bảng 1. Thành phần của hệ ba thành phần “chất diện hoạt – alcol béo – nước”.

Nguyên liệu	Khối lượng (g)		
	TSC18	TSCSA	TSC16
Polysorbat 80	4	4	4
Cetyl alcohol	0	8	16
Stearyl alcohol	16	8	0
Nước loại ion	180	180	180
Tổng	200	200	200

Lựa chọn thông số đo DSC

Mẫu đo (alcol béo hoặc hệ ba thành phần) khoảng 10 mg được để trong nôi đựng làm bằng nhôm (40 μ L) được dập kín. Hỗn hợp alcol béo C16:C18 (1:1, kl/kl) được điều chế bằng làm lạnh sau khi đun chảy 5 g hỗn hợp alcol béo. Thử nghiệm DSC được tiến hành trong khoảng nhiệt độ 15-80 °C theo 3 chu kỳ liên tiếp: đun nóng, làm lạnh và đun nóng với tốc độ 10 °C/phút sử dụng thiết bị DSC1 (Mettler Toledo, Thụy Sĩ). Với bộ phận cảm biến MultiSTAR (hình 1), thiết bị này cho phép đo riêng dòng nhiệt cho từng vị trí đặt mẫu (so sánh – thử) nhờ n cặp nhiệt điện (ví dụ: n = 56 với FRS5) được bố trí đối

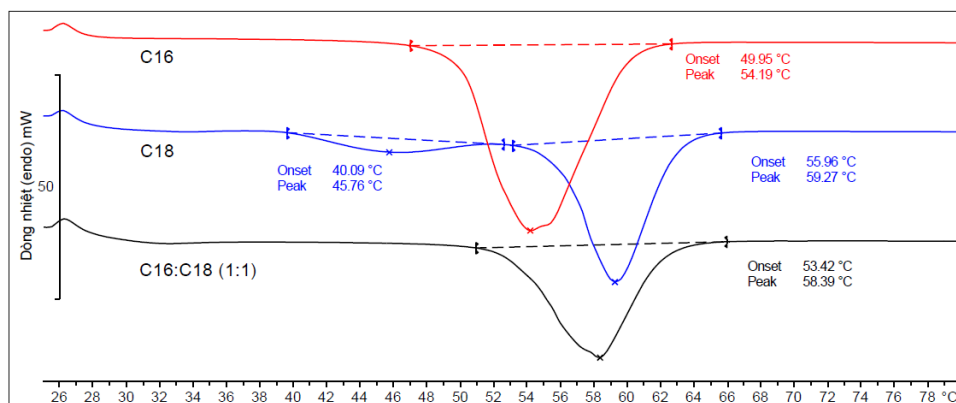
xúng, xuyên tâm theo hình ngôi sao (hình 3). Do vậy, phép đo DSC đã được cải thiện đáng kể về độ phân giải và độ nhạy cùng với đường nền phẳng. Hệ ba thành phần được định kỳ kiểm tra trong quá trình bảo quản ở nhiệt độ phòng (25 °C).



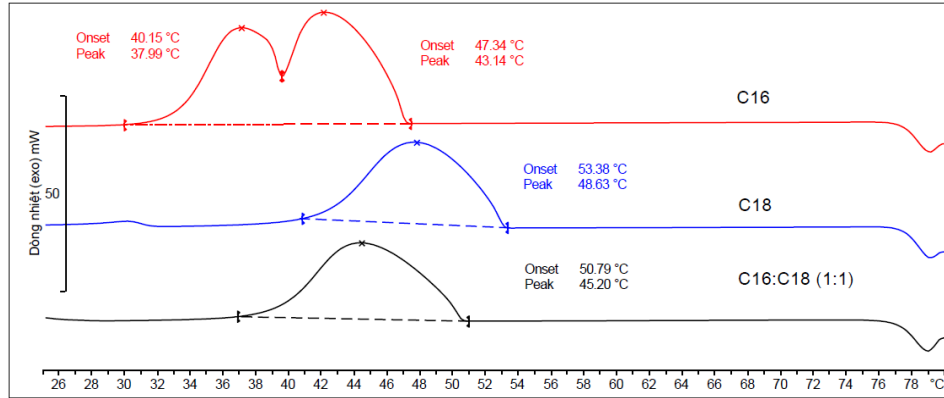
Hình 1: (A) thiết kế cảm biến MultiSTAR của thiết bị DSC1 (Mettler Toledo); (B): hình ảnh cảm biến MultiSTAR@FRS5

Kết quả nghiên cứu

Các mẫu TSC16, TSC18 và TSCSA ngay sau khi bào chế có thể chất kem bôi da (dạng bán rắn, màu trắng đục). Tuy nhiên, sau khi bảo quản ở nhiệt độ phòng một tháng mẫu TSC16 dần chuyển sang dạng lỏng màu trắng sữa. Đáng chú ý, bề mặt hai hệ TSC16 và TSC18 dần có màu sáng bóng sau một tháng bảo quản. Trái lại, với hệ TSCSA không có sự thay đổi nào đáng kể về mặt cảm quan trong hai tháng bảo quản ở nhiệt độ phòng. Hình 2 biểu diễn phổ DSC thu được khi đun nóng các alcol béo C16, C18 và hỗn hợp C16:C18 (1:1, kl/kl). Kết quả cho thấy trên phổ DSC chỉ có duy nhất một peak từ thu nhiệt với alcol béo C16 và hỗn hợp C16:C18 lần lượt tại 54 và 58 °C; ngược lại alcol béo C18 có hai peak từ thu nhiệt tách khỏi nhau hoàn toàn tại 45 và 59 °C. Khi làm lạnh các mẫu đo này (hình 3), trên phổ DSC lần lượt xuất hiện hai peak từ tỏa nhiệt bị xen phủ một phần tại 37 và 43 °C với alcol béo C16; trong khi đó phổ DSC của alcol béo C18 và hỗn hợp C16:C18 chỉ xuất hiện một peak từ tỏa nhiệt tương ứng tại 48 và 45 °C.

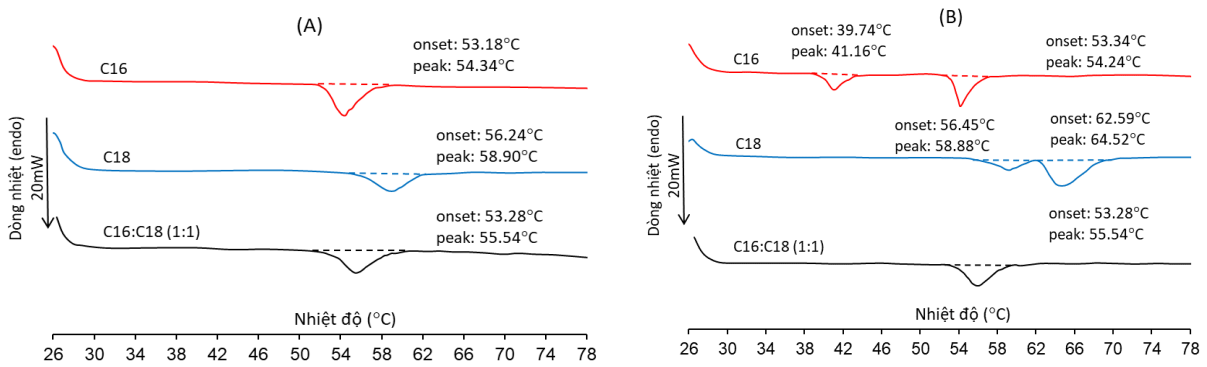


Hình 2: Phổ DSC khi đun nóng các alcol béo C16, C18 và hỗn hợp C16:C18 (1:1, kl/kl)

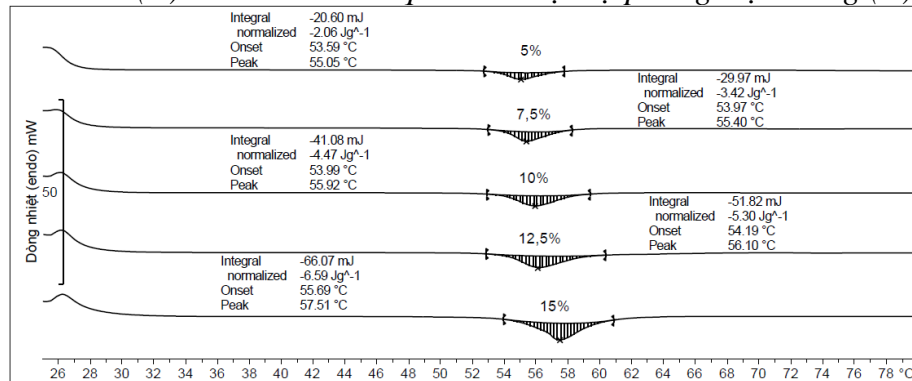


Hình 3: Phổ DSC khi làm lạnh (ngay sau đun nóng) các alcol béo C16, C18 và hỗn hợp C16:C18 (1:1, kl/kl)

Ngay sau khi bào chế, khi bị đun nóng cả ba hệ khảo sát (TSC16, TSC18 và TSCSA) đều có duy nhất một peak thu nhiệt đạt đỉnh trong khoảng nhiệt độ 54 – 58 °C (hình 4A).



Hình 4: Phổ DSC của hệ ba thành phần polysorbate 80 – alcol béo – nước ngay sau khi bào chế (A) và sau khi bảo quản ở nhiệt độ phòng một tháng (B)



Hình 5: Phổ DSC khi đun nóng hệ ba thành phần polysorbate 80 – C16:C18 (1:1) – nước với nồng độ chất nhũ hóa 5 – 15 % ngay sau khi bào chế (normalized: enthalpy đã hiệu chỉnh theo khối lượng mẫu đo)

Với hệ TSCSA, enthalpy của peak thu nhiệt (khi đun nóng lần đầu) có xu hướng giảm theo nồng độ hỗn hợp chất nhũ hóa sử dụng 5 – 15 % (hình 5). Mối quan hệ này được biểu diễn bằng phương trình hồi qui bậc nhất: “enthalpy = $-0,4376 \times$ nồng độ nhũ hóa + 0,008 ($R^2 = 0,9939$)”; đường thẳng biểu diễn phương trình này giao trục hoành tại giá trị nồng độ nhũ hóa = 0,0183 %. Phổ DSC của loại hệ này hầu như không thay đổi đặc điểm trong hai tháng bảo quản (hình 4B).

Ngược lại, sau một tháng bảo quản trên phổ DSC của hệ TSC16 có xuất hiện thêm một peak thu nhiệt ở 41 °C với enthalpy nhỏ hơn; trên phổ DSC của hệ TSC18 xuất hiện hai peak thu nhiệt liền kề nhau tại 59 và 64 °C, trong đó peak ở nhiệt độ thấp có enthalpy nhỏ hơn.

Bàn luận

Trong công thức của hệ ba thành phần polysorbat 80 – alcol béo – nước, cetyl và stearyl alcol được phân loại là chất béo lưỡng phần (fatty amphiphile). Đây là hai chất trong dãy đồng đẳng của rượu no đơn chức với 16 (cetyl alcol) và 18 (stearyl alcol) nguyên tử carbon trong phân tử. Ở dạng nguyên chất, hai alcol béo này có ít nhất ba dạng thù hình là α , β và γ . Ở nhiệt độ thấp, chúng có thể tồn tại ở dạng β hoặc γ hoặc cả hai dạng này với chuỗi hydrocarbon không xoay (dạng β) hoặc nghiêng (dạng γ). Ở nhiệt độ cao, dạng β hoặc γ sẽ chuyển thành dạng α có chuỗi hydrocarbon xếp theo cụm hình lục giác (hexagonal), cấu hình trans và có thể quay xung quanh trục phân tử. Dạng α không bền ở nhiệt độ cao và có nhiệt độ nóng chảy tăng lên khi phân tử lượng của alcol tăng [11]. Đáng chú ý, chỉ có alcol béo ở dạng α mới có khả năng tạo pha gel dạng phiến (α -gel – lamellar gel phase). Với cetostearyl alcol (thành phần chủ yếu là cetyl và stearyl alcol ≥ 90 %), chuyển dạng thù hình sẽ xảy ra trên khoảng rộng ở vùng nhiệt độ thấp hơn.

Các nghiên cứu trước đây đã xác nhận tín hiệu DSC chuyển dạng thù hình và nóng chảy của alcol béo C16, C18 có thể tách thành hai peak riêng biệt và peak ở vùng nhiệt độ thấp tương ứng với chuyển dạng thù hình [8], [10]. Điều này cũng phù hợp với kết quả đo DSC trong nghiên cứu này (hình 4): với alcol C16 và hỗn hợp alcol C16:C18 (1:1) peak duy nhất tại 54-58 °C là sự chồng chập tín hiệu của sự chuyển dạng thù hình β , γ - α và nóng chảy của dạng α ; với alcol C18 chuyển dạng thù hình β - γ có thể đã xảy ra tại 45 °C và peak thu nhiệt tại 59 °C bao gồm cả chuyển dạng thù hình β , γ - α và nóng chảy của dạng α . Phổ DSC ghi lại khi làm lạnh alcol C16 đang nóng chảy (hình 3) đã khẳng định sự chồng chập tín hiệu như được giải thích (kết tinh và chuyển dạng thù hình α - β , γ). Với các alcol béo này, nhiệt độ kết tinh đều thấp hơn so với nhiệt độ nóng chảy tương ứng là do ảnh hưởng “siêu lạnh” (supercooling). Kết quả DSC của chúng tôi với hỗn hợp alcol béo C16:C18 (1:1) khác với công bố của Wunsch và cộng sự [12] ghi nhận sự xuất hiện thêm một peak {tương ứng với chuyển dạng orthorhombic (trực thoi) sang α } ở vùng nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ nóng chảy của dạng α . Nhóm tác giả này cũng chỉ rõ nhiệt độ nóng chảy của hỗn hợp alcol béo C16:C18 (1:1) được hydrat hóa sẽ tăng khoảng 2 °C và enthalpy của peak nóng chảy cũng tăng lên.

Theo lý thuyết mạng gel (gel network theory) do Eccleston đề xuất [9], hệ ba thành phần polysorbat 80 – alcol béo – nước có cấu trúc mạng gel (α -gel) với ít nhất ba pha

cùng tồn tại: (i) pha gel thân nước cấu tạo bởi các lớp kép (bilayer) của chất diện hoạt và alcol béo; và một phần nước của hệ được giữ cố định giữa các lớp kép xen kẽ nhau (nước liên kết); (ii) nước tự do cân bằng với nước liên kết; (iii) pha gel thân dầu được tạo thành từ lượng alcol béo dư (không tham gia tạo pha gel thân nước). Tín hiệu DSC của các hệ ba thành phần TSCSA, TSC16 và TSC18 (có tỉ lệ mol alcol béo : chất diện hoạt là khoảng 20:1) cho thấy sự có mặt của mạng gel ngay sau khi các hệ này được bào chế (hình 4A): peak thu nhiệt xuất hiện trong khoảng 54 – 58 °C biểu diễn sự nóng chảy của alcol béo. Với hệ TSCSA, mạng gel chỉ có thể hình thành khi nồng độ chất nhũ hóa $\geq 0,02\%$ (hình 5). Khi mẫu được bảo quản 1 tháng ở nhiệt độ phòng, với hệ TSCSA peak này không thay đổi đáng kể về nhiệt độ và enthalpy. Ngược lại, hai peak thu nhiệt đã được phát hiện trên phổ DSC của TSC16 và TSC18 (peak ở nhiệt độ thấp biểu diễn sự chuyển dạng thù hình β , γ - α ; peak ở nhiệt độ cao biểu diễn sự nóng chảy của alcol béo) chứng tỏ cấu trúc mạng gel đã bị phá vỡ một phần trong các hệ này. Điều này cũng phù hợp với giả thiết: một phần alcol béo trong các hệ này chuyển dạng từ dạng α (ở 70 °C khi bào chế) sang dạng β , γ (khi bảo quản ở 25 °C) và tách ra dưới dạng tinh thể (làm cho bề mặt các hệ này có màu sáng bóng). Có thể nhận thấy quá trình hydrat hóa trong quá trình bảo quản đã làm tăng đáng kể nhiệt độ nóng chảy của mạng gel trong TSC18 (từ 58 đến 64 °C).

Kết luận

Độ ổn định của các hệ ba thành phần polysorbat 80 – alcol béo – nước có thể được giải thích bằng lý thuyết mạng gel do Eccleston đề xuất mô tả mối quan hệ giữa cấu trúc và tính chất lý hóa của mạng gel dạng phiến α trương nở (swollen α lamellar gel network). Kết quả thực nghiệm DSC cho thấy hệ TSCSA ổn định khi được bảo quản 2 tháng ở nhiệt độ phòng. Ngược lại, tính kém bền của các hệ TSC16 và TSC18 sau 1 tháng bảo quản có liên quan đến quá trình chuyển dạng thù hình từ α sang β , γ và tách ra dưới dạng tinh thể của alcol béo (không có khả năng trương nở khi có mặt chất diện hoạt). Nghiên cứu này cũng đề xuất việc sử dụng cetostearyl alcol thay vì cetyl hoặc stearyl alcol trong công thức bào chế để cải thiện độ ổn định vật lý của kem bôi da dạng nhũ tương dầu trong nước có chứa alcol béo và polysorbat 80.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.99-2016.39.

Tài liệu tham khảo

1. Barry B.W. (1970), “Rheology of emulsions stabilized by sodium dodecyl sulfate / long-chain alcohols”, *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 32, no. 3, pp. 551-560.
2. de Vringer, T., Joosten, J.G.H., Junginger, H.E. (1986), “A study of the hydration of polyoxyethylene at low temperatures by differential scanning calorimetry”, *Colloid and Polymer Science*, vol. 264, pp. 623-630.
3. de Vringer, T., Joosten, J.G.H., Junginger, H.E. (1986), “A study of the gel structure in a nonionic o/w cream by differential scanning calorimetry”, *Colloid and Polymer Science*, vol. 264, pp. 691-700.

4. de Vringer, T., Joosten, J.G.H., Junginger, H.E. (1987), "A study of the aging of the gel structure in a nonionic o/w cream by X-ray diffraction, differential scanning calorimetry and spin-lattice relaxation measurements", *Colloid and Polymer Science*, 265, 448-457.
5. Eccleston G.M. (1977), "Structure and rheology of cetomacrogol creams: the influence of alcohol chain length and homologue composition", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 29, no.3, pp. 157-162.
6. Eccleston G.M. (1982), "The influence of fatty alcohols on the structure and stability of creams prepared with polyethylene glycol 1000 monostearate/fatty alcohols", *International Journal of Cosmetic Science*, vol. 4, no. 4, pp. 133-142.
7. Eccleston, G.M. (1976), "The structure and rheology of pharmaceutical and cosmetic creams. Cetrinide creams, The influence of alcohol chain length and homolog composition", *Journal of Colloidal and Interface Science*, 57, 66-74.
8. Eccleston, G.M. (1985), "Phase transition in ternary systems and in oil-in water emulsions containing cetrinide and fatty alcohols", *International Journal of Pharmaceutics*, vo. 27, pp. 311-323
9. Eccleston, G.M. (1997), "Functions of mixed emulsifiers and emulsifying waxes in dermatological lotions and creams", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 123–124, pp. 169-182.
10. Fukushima S., Takahashi M., Yamaguchi M. (1976), "Effect of cetostearyl alcohol on stabilization of oil-in-water emulsion", *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 57, no. 2, pp. 201-206.
11. Itawa T. "Chapter 25. Lamellar gel network" in "Cosmetic Science and Technology, Theoretical Principles and Applications" 2017 edited by Sakamoto K., Lochhead R.Y., Maibach H.I. Yamashita Y., 1st Edition, *Elsevier*, pp. 415-447.
12. Wunsch K, Relkin P., Cuvelier G., Clément F., Nicolas-Morgantini L., Benkhelifa H., Flick D. (2016), "Effect of surfactant on structure thermal behavior of cetyl stearyl alcohols", *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, vol. 123, pp. 1411-1417.