

AGNIESZKA KULAWIK  
BARBARA TAL-FIGIEL

Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska, Kraków

# Metody wytwarzania stabilnych farmaceutycznych emulsji suchych

## Wprowadzenie

Emulsja sucha (*dry emulsion*) stanowi połączenie dwóch postaci leków: emulsji farmaceutycznych i tabletek. W praktyce stosuje się ją do produkcji szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletek, (*fast dissolving/disintegrating tablets*), nie wymagających popijania wodą [1]. Z farmaceutycznego punktu widzenia emulsje takie są atrakcyjne, ponieważ stanowią układy fizycznie i mikrobiologicznie stabilne. Stwarzają możliwość zapewnienia odpowiedniego stężenia terapeutycznego, będąc zarazem łatwe i wygodne w stosowaniu, w szczególności dla pacjentów mających problem z połknięciem [2–4].

## Metody wytwarzania stabilnych farmaceutycznych emulsji suchych

Emulsja sucha wykorzystywana do produkcji szybko rozpadających się tabletkowanych emulsji otrzymywana jest poprzez suszenie emulsji typu o/w tzw. emulsji pierwotnej, zawierającej nośnik stały – rozpuszczalny albo nierozpuszczalny w środowisku wodnym. Podczas suszenia faza wodna jest usuwana, a nośnik stały kapsułkuje rozproszoną fazę olejową [4, 5]. Otrzymuje się suchy proszkowy prekursor emulsji, który pod względem budowy stanowi dyspersję niemieszalnej fazy olejowej wewnątrz fazy stałej [4, 5]. Suszenie emulsji pierwotnej odbywa się z wykorzystaniem techniki liofilizacji lub suszenia rozpyłowego [3–7]. Obecnie w przemyśle wykorzystuje się także inne technologie do otrzymywania szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletek, np. formowanie, sublimację, metody ciśnieniowe (kompresja bezpośrednia), moką granulację, w technologiach tych nie występuje emulsja pierwotna [2, 5, 8–12].

## Charakterystyka tabletek otrzymanych poszczególnymi metodami produkcji

Tabletki, otrzymane techniką liofilizacji, charakteryzują się bardzo krótkim czasem rozpadu – rzędu kilkunastu sekund, chemiczną stabilnością oraz brakiem smaku. Oznaczają się kruchością, niską wytrzymałością mechaniczną i higroskopijnością, dlatego muszą być przechowywane w określonych warunkach i opakowaniach. W przypadku stosowania techniki suszenia rozpyłowego uzyskane tabletki charakteryzują się wyższą wytrzymałością, ale jednocześnie dłuższym czasem rozpadu niż ich odpowiedniki, otrzymane metodą liofilizacji. Liofilizacja jest procesem długim, stosunkowo drogim, wymagającym specyficznych wytwórni, natomiast przy stosowaniu techniki suszenia rozpyłowego i emulsji pierwotnej o zbyt dużej lepkości następuje powstawanie dużych cząstek produktu, co prowadzi do blokowania atomizera [1–3, 5, 8, 11].

## Eksperymenty

Celem pracy było opracowanie metod wytwarzania stabilnych emulsji pierwotnych typu o/w, stosowanych do produkcji farmaceutycznych emulsji suchych metodą liofilizacji.

Do badań zastosowano dyspersyjne układy modelowe, będące emulsją typu o/w. Fazę tłuszczową stanowiły: *Miglyol*, oliwa z oliwek, olej kukurydziany, olej rzepakowy, a zawartość fazy tłuszczowej wynosiła: 10, 15, 20 i 30% masowych. Fazą wodną była woda destylowana. Zastosowano następujące substancje aktywne: witaminę: A, E, C; koenzym Q<sub>10</sub>. Użyto następujących emulgatorów: *Tween 20*, *Tween 21*, *Tween 40*, *Tween 60*, *Tween 65*, *Tween 80*, *Tween 85*, *HPMC*, *lecytyna*, *Span 40*, *Span 60*, *Span 65*; o stężeniach 1–4% masowych.

W celu otrzymania emulsji pierwotnych zastosowano następujące techniki:

1. homogenizację przy użyciu homogenizatora MPW-120, o częstości obrotów 15000 obr./min, czasie homogenizacji 5 min.
2. mieszanie mechaniczne z zastosowaniem mieszadła LI-GHTNIN model L1U08F, o częstości obrotów 1800 obr./min, mieszadeł: łopatkowego, śmigłowego; średnica mieszadła  $d = 0,05$  [m] czasie mieszania: 2, 5, 7, 10 i 15 min.
3. energię ultradźwięków – wykorzystując w tym celu dezintegrator typu UD-11, czas działania ultradźwięków: 1, 2 i 3 minut, natężeniach ultradźwięków  $I = 24 \div 64$  [kW/m<sup>2</sup>], częstotliwości  $f = 22,5$  [kHz].
4. techniki kombinowane (łączone):
  - a) homogenizację + energię ultradźwięków, przy czym homogenizacja trwała 5 minut, przy częstości obrotów 15000 obr./min, czas działania ultradźwięków, przy natężeniu ultradźwięków  $I = 64$  [kW/m<sup>2</sup>], wynosił 1 min.
  - b) mieszanie mechaniczne + energię ultradźwięków, mieszanie mechaniczne trwało 7 minut, przy częstości obrotów 1800 obr./min, czas działania ultradźwięków, przy natężeniach  $I = 24 \div 64$  [kW/m<sup>2</sup>], wynosił 2 min.

Stabilność emulsji określano na podstawie obserwacji wizualnych ich struktur i rozdziału faz po 1, 24 godzinach oraz po 3, 7 i 21 dniach, od ich wytworzenia.

## Interpretacja uzyskanych wyników badań

Dla badanych stężeń fazy olejowej *Miglyol* w emulsjach typu o/w przy użyciu energii ultradźwięków, dla natężenia  $I = 24 \div 64$  [kW/m<sup>2</sup>], uzyskano największą stabilność dla emulsji nadźwiękowionych przez okres 3 minut. Przy niższej zawartości fazy tłuszczowej stabilną emulsję można otrzymać stosując krótsze czasy nadźwiękowania niż 3 minuty. Wyniki stabilności emulsji uzyskane dla natężenia 34 [kW/m<sup>2</sup>] przedstawiono w tablicy 1.

**Tablica 1**  
Wyniki stabilności emulsji o/w uzyskane dla natężenia 34 [kW/m<sup>2</sup>], faza tłuszczowa *Miglyol*, emulgator 2% *Tween 85* + emulsja stabilna – emulsja niestabilna

34 kW/m <sup>2</sup>		Czas [min]	Stabilność			
			1 h	3 h	24 h	72 h
Stężenie fazy olejowej	10%	1	+	+	+	+
		2	+	+	+	+
		3	+	+	+	+
	15%	1	+	+	+	+
		2	+	+	+	+
		3	+	+	+	+
	20%	1	+	+	-	-
		2	+	+	-	-
		3	+	+	+	+

Analiza wpływu rodzaju mieszadła na stabilność emulsji wykazała, że przy mniej efektywnym emulgatorze dla danej fazy olejowej, rodzaj zastosowanego mieszadła ma wpływ na stabilność emulsji. Najwyższą stabilność wykazują emulsje mieszane przez 7 minut, przy częstości obrotowej 1800 obr./min ( $Re_m = 237 \div 4650$ ). Stosując technikę mieszania mechanicznego oliwę z oliwek (10, 20 i 30%) jako fazę tłuszczową, oraz emulgatory 2% *Tween 85*, 1% *Tween 85* + 1% *Span 40*, a także, jako fazę tłuszczową olej kukurydziany (10%) oraz emulgatory z grupy *Tweenów* (3%), nie uzyskano stabilnych emulsji, zaobserwowano natomiast, że emulgator *Tween 65* powoduje zgęstnienie emulsji.

Wykorzystując technikę mieszania mechanicznego i energię ultradźwięków, dla fazy *Miglyol* (10%, emulgatory z grupy *Tweenów*) wykazano, iż uzyskane emulsje są bardziej stabilne niż ich odpowiedniki, otrzymane metodą mieszania mechanicznego. Przy czasie działania ultradźwięków 2 minuty nie zaobserwowano znacznego wpływu natężenia ultradźwięków na stabilność emulsji.

Dla fazy tłuszczowej oliwa z oliwek żaden z zastosowanych emulgatorów z grupy *Tweenów* (2% *Tween 85*, 3% *Tween 20*, *Tween 60*, *Tween 65*, *Tween 80*) i *Spanów* (1 i 2% *Span 40*, *Span 60*, *Span 65*); 2% *Span 40*, *Span 60*, *Span 65*, a także HPMC (stężenie 0,2%) i lecytyna (0,5 i 1%) nie jest odpowiednim emulgatorem, ponieważ nie uzyskano stabilnych emulsji także techniką homogenizacji. Zastosowanie techniki łącznej homogenizacji i ultradźwięków pozwoliło tylko na otrzymanie stabilnej emulsji dla fazy oliwa z oliwek (10%), dla stężenia 3% emulgatorów *Tween 40* oraz *Tween 65*. Emulsja stabilna była przez 24 godziny.

Dla fazy tłuszczowej *Miglyol* zastosowanie techniki homogenizacji i energii ultradźwięków w każdym przypadku dla wykonanej serii pomiarów wydłuża czas stabilności emulsji, w porównaniu z emulsjami, uzyskanymi wyłącznie poprzez homogenizację. Użycie techniki łącznej pozwoliło uzyskać stabilne emulsje dla emulgatorów, dla których zastosowanie techniki homogenizacji było nieskuteczne, np. dla emulgatora HPMC. Dla oleju rzepakowego – jako fazy tłuszczowej – nie wykazano powyższych prawidłowości. Zmiana stężenia i rodzaju emulgatora, stężenia fazy tłuszczowej powoduje zwiększenie, spadek lub brak zmian w stabilności emulsji. Wyniki stabilności przykładowych emulsji, zawierających fazę olejową *Miglyol* lub olej rzepakowy uzyskanych metodą homogenizacji i metodą kombinowaną przedstawiono w tablicy 2.

**Tablica 2**  
Wyniki stabilności emulsji o/w uzyskane metodą homogenizacji, czas 5 min. (technika A) i techniki kombinowanej: homogenizacja czas 5 minut + ultradźwięki czas 1 min.,  $I = 64$  [kW/m<sup>2</sup>] (technika B) dla emulsji, zawierającej 1) fazę tłuszczową *Miglyol* 20%, emulgatory 2%. 2) fazę tłuszczową olej rzepakowy 20%, emulgatory 2%.  
Stabilność podano w dniach

Technika	Emulgator						
	Tween 20	Tween 21	Tween 40	Tween 60	Tween 65	Tween 80	Tween 85
A <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	0
B <sup>1)</sup>	0	19	0	7	0	0	22
A <sup>2)</sup>	0	0	0	0	2	0	0
B <sup>2)</sup>	4	0	1	0	2	0	0

Rodzaj i ilość zastosowanej substancji aktywnej wpływa w różny sposób na stabilność emulsji. Decydujące znaczenie ma tu także rodzaj użytego emulgatora i jego stężenie. Przykładowo, stosując technikę mieszania mechanicznego (7 minut 1800 obr./min, mieszadło łopatkowe) dla 10% fazy *Miglyol* oraz 3% *Tween 65*, stabilne emulsje otrzymano przy użyciu witamin: A, E i C (dodatek 0,5 g). Emulsje te wykazały większą stabilność niż emulsje bez dodatku substancji aktywnych. Technika homogenizacji oraz homogenizacji i ultradźwięków wykazała podobne zależności.

#### Podsumowanie i wnioski

Technika mieszania mechanicznego i samej homogenizacji okazała się niewystarczająca w przypadku badanych faz olejowych. W celu uzyskania stabilnych emulsji z użyciem tych technik należałoby znacznie wydłużyć czas mieszania i homogenizacji, a także dodać większe – powyżej 4% – stężenie emulgatora, co ze względu na zastosowanie preparatów w farmacji jest ograniczone, a z punktu widzenia ekonomicznego nieopłacalne.

Zastosowanie energii ultradźwięków dało możliwość otrzymania stabilnych emulsji dla badanych faz olejowych. Na stabilność emulsji wpływa zawartość fazy tłuszczowej, czas działania ultradźwięków, a także natężenie ultradźwięków.

Wykorzystanie techniki kombinowanej: homogenizacji i ultradźwięków pozwoliło na uzyskanie najlepszych rezultatów, a także szerokiego spektrum stabilnych emulsji, które następnie poddawano procesowi liofilizacji.

Rodzaj i ilość zastosowanej substancji aktywnej wpływa w różny sposób na stabilność emulsji. Stabilność zależy także od rodzaju i stężenia emulgatora oraz od rodzaju i ilości fazy tłuszczowej.

#### LITERATURA

1. R.H. Müller, G.H. Hildebrand: Technologia nowoczesnych postaci leków, Warszawa, PZWL, 1998.
2. I.S. Ahmed, M.H. Aboul-Eini: Eur. J. Pharm. Sci. **32** (2007).
3. K.L. Christensen, G.P. Pedersen, H.G. Kristensen: Eur. J. Pharm. Biopharm. **53** (2002).
4. G. Dollo, P. Le Corre, A. Guerin, F. Chevanne, J. Burgot: Eur. J. Pharm. Sci. **19** (2002).
5. A. Kulawik, B. Tal-Figiel, Czasopismo Techniczne z.1-Ch, Kraków, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej, 2008.
6. M. Lladser, C. Medrano, J. Pharm. Pharmacol. **20** (1968).
7. V. A. Richter, K. Steiger-Trippi, Pharm. Acta Helv. **36** (1961).
8. S. Corveleyn, J. P. Remon: Inter. J. Pharm. **152** (1997).
9. H. Sunada, Y. Bi: Powder Techn. **122** (2002).
10. G. Abdelbary, P. Prinderre, C. Eouani, J. Joachim, J. P. Reynier, Ph. Piccerelle: Inter. J. Pharm. **278** (2004).
11. S. Corveleyn, J. P. Remon: Inter. J. Pharm. **173** (1998).
12. S. Schiermeier, P. C. Schmidt: Eur. J. Pharm. Sci. **15** (2002).