
AGNIESZKA KULAWIK
BARBARA TAL-FIGIEL
NOEMÍ INCINILLAS RAMOS

Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska, Kraków

Badania charakterystyk reologicznych emulsji pierwotnych wykorzystywanych do produkcji szybko rozpadających się tabletkowanych emulsji suchych

Wprowadzenie

Szybko rozpadające się tabletkowane suche emulsje (*Rapidly or Fast Disintegrating Dry Emulsion Tablets*) stanowią receptę na powszechnie istniejący problem z połykaniem stałych form leków, takich jak: tabletki czy kapsułki. Problem ten dotyczy wielu pacjentów, przede wszystkim osób starszych, dzieci, osób chorych psychicznie, ale występuje także w podróży, gdzie dostęp do wody jest ograniczony [1, 2].

Pod pojęciem szybko rozpadających się tabletkowanych suchych emulsji rozumie się stałą postać leku np. tabletki, które po umieszczeniu w jamie ustnej rozpadają się lub rozpuszczają, dając w rezultacie emulsję lub roztwór. Pod względem budowy emulsja sucha stanowi dyspersję niemieszalnej fazy olejowej wewnątrz fazy stałej. Szybko rozpadające się tabletkowane emulsje suche otrzymuje się poddając technice suszenia (np. liofilizacji, suszeniu rozpyłowemu, odparowaniu roz-

puszczalnika) tzw. emulsję pierwotną, która jest emulsją O/W [3–11].

Badania właściwości fizykochemicznych tabletkowanych emulsji suchych obejmują zarówno badania gotowych tabletek, jak i emulsji, z której są sporządzone [6]. Badania emulsji dotyczą pomiaru lepkości emulsji pierwotnej oraz rozkładu i wielkości kropeł fazy rozproszonej emulsji pierwotnej jak i po jej rekonstrukcji. Obszar badań tabletek odnosi się do: badania czasu rozpadu tabletki, jej wytrzymałości, zmian w składzie podczas przechowywania (stabilność w różnych warunkach wilgotności i temperatury) [3–6, 8].

Lepkość emulsji

Lepkość emulsji determinuje porowatość struktury. Im emulsja ma wyższą lepkość, tym tworzy się mniej porowata struktura i wydłuża się czas rozpadu. Zbyt duża lepkość

emulsji jest przyczyną problemów technicznych podczas suszenia rozpylowego, powstają duże cząstki produktu, co powoduje m.in. blokowanie się atomizera. Z drugiej zaś strony przy wyższej lepkości emulsji pierwotnej, otrzymana szybko rozpadająca się tabletką odznacza się lepszym odczuciem smakowym – produkt nie pozostawia po sobie wrażenia ziarnistości. Stosując odpowiednie emulgatory, można otrzymać czas rozpadu, zgodny z normami, zawartymi w *Farmakopei Europejskiej* [4–6, 11, 12, 28]. Emulgatory niejonowe w szczególności estry sorbitolu i kwasów tłuszczowych – *Spany* oraz oksyetylenowane estry sorbitolu i kwasów tłuszczowych – *Tweeny*, pozwalające na otrzymanie emulsji o współczynniku lepkości dynamicznej rzędu kilku Pa·s, natomiast zastosowanie emulgatora z grupy pochodnych celulozy, np. HPMC powoduje znaczny wzrost lepkości emulsji do wartości rzędu kilkudziesięciu Pa·s [5].

Innymi parametrami, determinującymi lepkość emulsji, a tym samym czas rozpadu tabletki, jest rozkład wielkości kropeł fazy rozproszonej [13].

Rozkład wielkości kropeł fazy rozproszonej

Emulsja pierwotna powinna charakteryzować się jak najmniejszym wymiarem kropeł fazy rozproszonej. Umożliwia to skrócenie czasu rozpadu i zwiększenie biodostępności substancji aktywnej. Zmniejszenie wielkości kropeł powoduje znaczący wzrost lepkości [13].

O wielkości kropeł fazy rozproszonej decydują takie parametry, jak: typ i stężenie fazy wodnej oraz olejowej. Średnice kropeł fazy rozproszonej w przypadku szybko rozpadających się tabletek są rzędu kilku μm [5, 6].

Rozkład wielkości kropeł wpływa zauważalnie na lepkość emulsji [13]. Rozkład wielkości kropeł fazy rozproszonej, jest także informacją o zdolności rekonstrukcji emulsji po jej ponownym uwodnieniu [6]. Z dostępnych w literaturze wyników badań wynika, iż niezależnie od: typu emulgatora, stężenia

fazy olejowej, techniki suszenia emulsji pierwotnej, rozmiar kropeł fazy rozproszonej emulsji po rekonstrukcji jest większy niż emulsji pierwotnej przed suszeniem [4–6].

Eksperymenty

Celem pracy było przeprowadzenie badań charakterystyk reologicznych emulsji pierwotnych stosowanych do wytwarzania szybko rozpadających się tabletkowanych suchych emulsji. Emulsje pierwotne stanowiły emulsje typu o/w. Fazą olejową była farmaceutyczna faza tłuszczowa *Miglyol* i oliwa z oliwek. Fazą wodną stanowiła woda podwójnie destylowana. Zawartość fazy tłuszczowej wynosiła 10–50%. Jako emulgatory wykorzystano emulgatory z grupy *Tweenów* i *Spanów*, a także HPMC.

Emulsje pierwotne otrzymano przy użyciu następujących technik: mieszania mechanicznego, homogenizatora i energii ultradźwięków [14, 15].

Badania właściwości reologicznych prowadzono w temperaturze otoczenia, przy użyciu reometru rotacyjnego RS 75 firmy HAAKE, w układzie stożek – płytka. Krzywe płynięcia uzyskiwano poprzez pomiar szybkości ścinania przy zmienianym naprężeniu stycznym. Czas pomiaru wynosił 240 s.

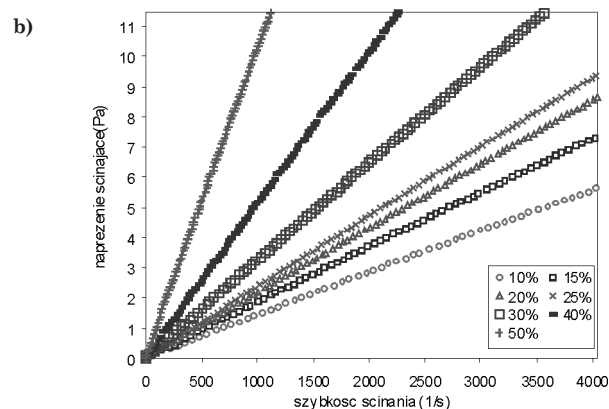
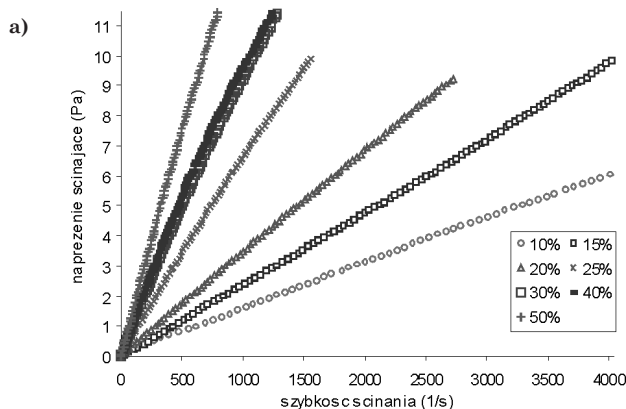
Interpretacja uzyskanych wyników badań

Na wartość współczynnika lepkości kinematycznej emulsji pierwotnej wpływa zawartość i rodzaj fazy tłuszczowej, a także technika otrzymywania. Uzyskane wyniki badań dla fazy *Miglyol* i oliwy z oliwek przedstawiono w tabelicy 1. Dla fazy olejowej oliwa z oliwek stabilne emulsje uzyskano dla stężenia fazy 10–20%.

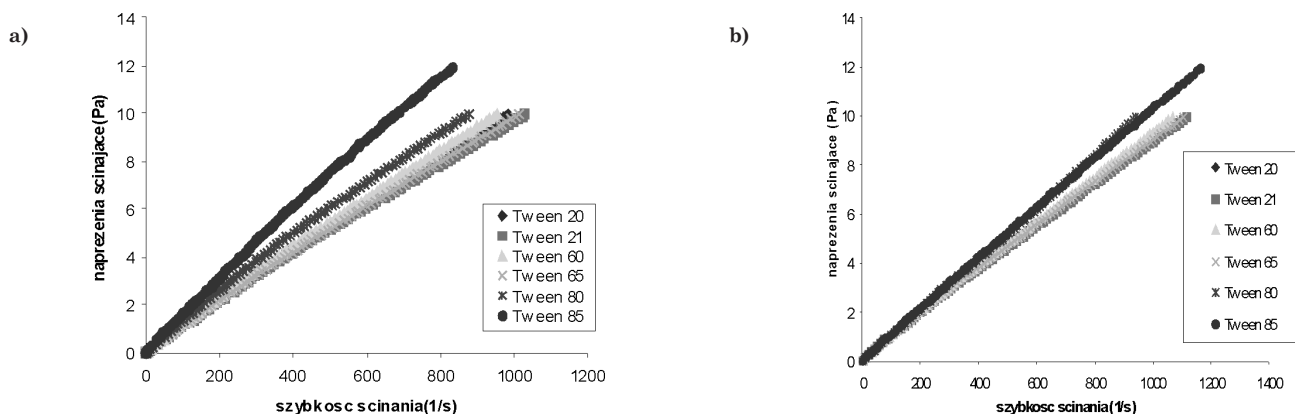
Na podstawie przeprowadzonych badań krzywych płynięcia stwierdzono, że badane układy są cieczami newtonowskimi. Wykazują one liniową zależność pomiędzy naprężeniami ścinającymi, a szybkością ścinania. Przykładowe krzywe płynięcia

Tabela 1
Wartość współczynnika lepkości dynamicznej [Pa·s] dla emulsji zawierającej fazę olejową *Miglyol* 10–50%, oraz oliwę z oliwek 10–20%, emulgator *Tween 85*. Technika A – homogenizacja technika B – technika kombinowana (homogenizacja + energia ultradźwięków)

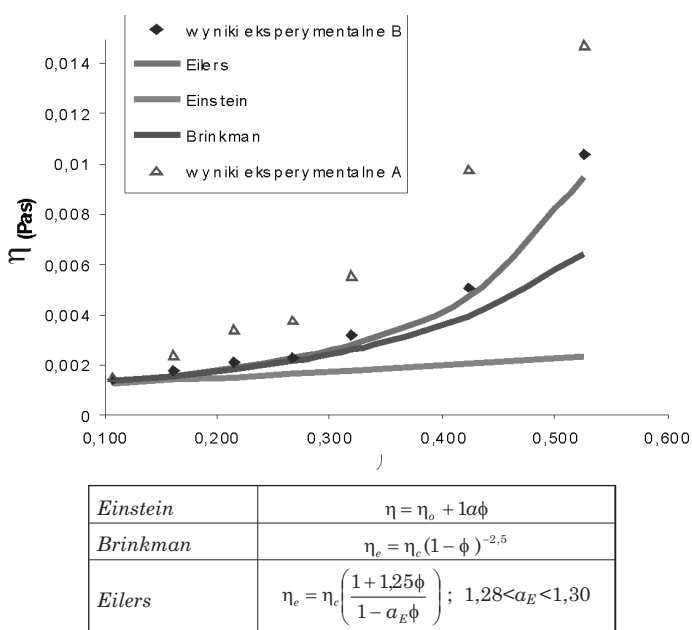
Faza tłuszczowa	Technika	10%	15%	20%	25%	30%	40%	50%
Oliwa z oliwek	A	0,0016	0,0019	0,0024	–	–	–	–
	B	0,0013	0,0016	0,0019	–	–	–	–
<i>Miglyol</i>	A	0,0015	0,0024	0,0034	0,0038	0,0056	0,0098	0,0148
	B	0,0014	0,0018	0,0021	0,0023	0,0032	0,0051	0,0104



Rys. 1. Zależność naprężenia ścinającego od szybkości ścinania dla emulsji o zawartości fazy tłuszczowej *Miglyol* 10–50% a) emulsje otrzymane techniką homogenizacji b) emulsje otrzymane techniką kombinowaną (homogenizacja + energia ultradźwięków)



Rys. 2. Zależność naprężenia ścinającego od szybkości ścinania dla emulsji zawierającej 50% fazy *Miglyol* i różne typy emulgatora z grupy *Tweenów*: a) emulsja otrzymana techniką homogenizacji, b) emulsja otrzymana techniką kombinowaną (homogenizacja + energia ultradźwięków)



Rys. 3. Wyniki doświadczalne i przewidywane wartości zależności lepkości od stężenia fazy wewnętrznej. A – emulsja otrzymana techniką homogenizacji B – emulsja otrzymana techniką kombinowaną (homogenizacja + energia ultradźwięków). Znaczenie symboli: η_c – lepkość fazy ciągłej, η_e – lepkość emulsji, ϕ – stężenie fazy wewnętrznej

cia, obrazujące wpływ stężenia fazy olejowej, przedstawiono na rys. 1. Na rys. 2 pokazano wpływ rodzaju użytego emulgatora.

Uzyskane wyniki pomiarów zweryfikowano 3 modelami teoretycznymi (*Eilers'a*, *Einsteina*, *Brinkmana*). Najlepsze dopasowanie uzyskano dla modelu *Eilers'a*, gdy emulsję otrzymywano metodą kombinowaną (homogenizacja + energia ultradźwięków). Błąd pomiędzy wartością eksperymentalną, a przewidywaną był rzędu 0,7–12,5%. Dla pozostałych modeli błąd sięgał do 78%.

Wnioski

Badane układy są cieczami newtonowskimi. Ze wzrostem stężenia fazy rozproszonej obserwuje się wzrost lepkości

emulsji pierwotnej. Emulsje pierwotne otrzymane metodą kombinowaną wykazują niższą lepkość niż emulsje otrzymane tylko techniką homogenizacji. Wraz ze wzrostem stężenia fazy tłuszczowej różnica w wartościach lepkości pomiędzy technikami otrzymywania rośnie. Stosując, jako fazę tłuszczową oliwę z oliwek można uzyskać emulsje o niższej lepkości niż w przypadku fazy *Miglyol*. Zastosowanie emulgatora HPMC powoduje znaczny wzrost lepkości emulsji do wartości rzędu kilkudziesięciu Pa·s, co jest zgodne z danymi wynikającymi z literatury [5].

Przeprowadzona analiza modeli reologicznych krzywych płynięcia wykazała, że najlepsze dopasowanie daje model *Eilers'a* dla techniki kombinowanej.

Najwyższą stabilnością odznaczały się emulsje otrzymywane techniką kombinowaną. Na stabilność emulsji wpływały rodzaj i stężenie fazy tłuszczowej, a także rodzaj zastosowanego emulgatora. Długotrwałe badania stabilności emulsji są kontynuowane.

LITERATURA

1. R.H. Müller, G.H. Hildebrand: Technologia nowoczesnych postaci leków, PZWL, Warszawa 1998.
2. J. Vetulani, Wiadomości psychiatryczne, **10** (2007).
3. S. Corveleyn, J. P. Remon, Inter. J. Pharm., **166** (1998).
4. K.L. Christensen, G. P. Pedersen, H. G. Kristensen, Inter. J. Pharm., **212** (2001).
5. I.S. Ahmed, M. H. Aboul-Einien, Eur. J. Pharm. Sci., **32** (2007).
6. A. Kulawik, B. Tal-Figiel, Czasopismo Techniczne z.1-Ch, Kraków, Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej, 2008.
7. S. Corveleyn, J. P. Remon: Inter. J. Pharm. **152** (1997).
8. H. Sunada, Y. Bi: Powder Techn. **122** (2002).
9. G. Abdelbary, P. Prinderre, C. Eouani, J. Joachim, J. P. Reynier, Inter. J. Pharm. **278** (2004).
10. S. Corveleyn, J. P. Remon: Inter. J. Pharm. **173** (1998).
11. S. Schiermeier, P. C. Schmidt: Eur. J. Pharm. Sci. **15** (2002).
12. Farmakopea Europejska
13. Z. Kembłowski, J. Sęk, K. Krynke: Przemysł Chem. **82**, 8-9 (2003).
14. B. Tal-Figiel, Transactions of the Institution of Chemical Engineers, part A, Chemical Engineering Research and Desing **85**, 2007.
15. B. Tal-Figiel, W. Figiel: J. Disp. Sci. Techn. 296112008.