MECHANIKA
CZASOPISMO TECHNICZNE
TECHNICAL TRANSACTIONS
MECHANICS
WYDAWNICTWO POLITECHNIKI KRAKOWSKIEJ
2-M/2012
ZESZYT 6
ROK 109
ISSUE 6
YEAR 109

BARBARA TAL-FIGIEL, AGNIESZKA KULAWIK-PIÓRO, TOMASZ GÓRALCZYK[1]

WYTWARZANIE STABILNYCH EMULSJI TYPU O/W O POTENCJALNYM ZNACZENIU FARMACEUTYCZNYM ZA POMOCĄ MIESZANIA MECHANICZNEGO

STABLE OIL IN WATER EMULSIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS PREPARED VIA MECHANICAL MIXING

Streszczenie

Celem pracy było wytworzenie stabilnych emulsji pierwotnych typu O/W techniką mieszania mechanicznego. Fazę wodną emulsji stanowiły wodne roztwory hydrokoloidów. Emulsje pierwotne wytwarzano przy zastosowaniu różnych rodzajów mieszadeł (turbina Rusthona, mieszadło śmigłowe) przy częstościach obrotów w zakresie 3,33 ÷ 33,3 s^{-1}. W ramach pracy określono przydatność techniki mieszania mechanicznego do wytwarzania emulsji pierwotnych o potencjalnym znaczeniu farmaceutycznym oraz najkorzystniejsze parametry procesu ich wytwarzania.

Słowa kluczowe: emulsje farmaceutyczne, mieszanie mechaniczne, hydrokoloidy

Abstract

The aim of this study was to produce a stable oil in water emulsion for pharmaceutical preparation via mechanical mixing. Oil-in-water emulsions were prepared using solution of hydrocolloids as water phase and Miglyol 812N and vegetable oils as the oil phase. These emulsions were prepared using different types of stirrers like Rusthon turbine and propeller stirrer. The range of stirrer speed was 3.33 ÷ 33.3 s^{-1}. Mechanical mixing has limitations in the production of these emulsions. In this research the most favourable parameters of preparation of emulsion was determined.

Keywords: pharmaceutical emulsions, mechanical mixing, hydrocolloids

[1] Dr hab. inż. Barbara Tal-Figiel, prof. PK, mgr inż. Agnieszka Kulawik-Pióro, Tomasz Góralczyk, Politechnika Krakowska.

1. Wprowadzenie

Obecnie szacuje się, że ponad 50% populacji ma trudności z połykaniem tradycyjnej postaci leku – tabletki [1-3]. Są to przede wszystkim dzieci, osoby starsze i osoby chore psychicznie [2, 4-9]. Do najistotniejszych przyczyn tego problemu zaliczyć można duży rozmiar, kształt i nieodpowiedni smak tabletki. Problem połykania tabletek występuje przy wielu różnych jednostkach chorobowych, np.: choroba lokomocyjna, przy napadach kaszlu, w chorobie Parkinsona, czy w przypadku nudności po zastosowaniu radio- i/lub chemioterapii w leczeniu m.in. raka piersi u kobiet [10, 11]. W konsekwencji, pacjenci nie przestrzegają zaleceń w dawkowaniu leków, czym samym obniżają skuteczność terapii [2].

Receptą na zaistniały problem są tabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej. Najlepszą techniką wytwarzania tych układów wydaje się być technika liofilizacji, której poddaje się tzw. emulsje pierwotne. Emulsje pierwotne po suszeniu sublimacyjnym tworzą tzw. emulsję suchą, którą wykazuje zwiększoną absorpcję substancji aktywnej i wysoką biodostępność. Posiada ona także takie cechy, jak: szybka rekonstrukcja i stabilność [5, 12-14].

Na podstawie przeglądu literaturowego można stwierdzić, iż autorzy w celu otrzymania emulsji pierwotnych stosują wyłącznie technikę emulgowania przy użyciu homogenizatora.

Przesłanki, świadczące o tym, iż wielkość kropel fazy rozproszonej wpływa na najważniejsze parametry tabletek, w tym biodostępność oraz fakt, iż wielkość kropel fazy rozproszonej emulsji po rekonstrukcji jest większa niż emulsji pierwotnej, powinny pociągnąć za sobą badania nad wykorzystaniem innych technik emulgowania, np. mieszania mechanicznego. Celowe wydaje się zatem wytworzenie emulsji pierwotnych o potencjalnym znaczeniu farmaceutycznym techniką mieszania mechanicznego oraz stwierdzenie, czy i jakie ograniczenia niesie ona za sobą.

2. Materiały i metodyka badań

Badania doświadczalne prowadzono na modelowych układach dyspersyjnych – emulsjach pierwotnych typu O/W. Fazę wodną emulsji pierwotnych stanowiły wodne roztwory hydrokoloidów. W badaniach zastosowano 1,5% mas. wodny roztwór żelatyny, 0,5% mas. wodny roztwór gumy ksantanowej, 0,5% mas. wodny roztwór gumy guar, oraz mieszaninę wodnych roztworów GG i XG w stosunku mas. XG/GG 1:1. Jako fazę tłuszczową wykorzystano olej farmaceutyczny Miglyol 812N, oraz oleje: oliwkowy, rzepakowy i słonecznikowy. Zawartość fazy tłuszczowej wynosiła $\phi_{mas} = 0{,}1\text{-}0{,}3$.

Emulsje pierwotne typu O/W otrzymywano za pomocą mieszadła Heidolph RZR 2102 Control. Proces mieszania prowadzono w termostatowanym mieszalniku o pojemności $V = 217\ cm^3$ z zastosowaniem mieszadła śmigłowego, odlewanego typu śruby okrętowej AP-3, lub turbiny Rusthona z 6 łopatkami. Średnica mieszalnika wynosiła $D_m = 0{,}069$ m, odległość od dna mieszalnika $h_m = 0{,}013$, objętość próbki 45 cm^3. Emulsje wytwarzano przy częstościach obrotów mieszadła w zakresie $3{,}33 \div 33{,}3\ s^{-1}$. Czas mieszania zmieniano w granicach $60 \div 300$ s.

Wytworzone emulsje pierwotne poddano badaniom stabilności. Badania stabilności prowadzono dwoma metodami.

Pierwsza metoda – metoda wizualna polegała na obserwacji wizualnej struktury i rozdziału faz próbek otrzymanych emulsji pierwotnych. Próbki umieszczono w cylindrach. Stabilność określano po 1, 24 godzinach oraz po 3, 7 i 21 dniach od ich wytworzenia. Za stabilne emulsje uznano takie, w których rozdział faz nie nastąpił po 3 dniach od ich wytworzenia.

Druga metoda polegała na pomiarze rozkładu i wielkości kropel fazy rozproszonej emulsji podczas starzenia. W tym celu zastosowano analizator wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej Mastersizer 2000, firmy Malvern Instruments Ltd., którego zasada działania opiera sie na metodzie małokątowego rozpraszania światła. Analizator zaopatrzony był w przystawkę dyspergującą na mokro 2000 hydro MU.

3. Wyniki badań i ich dyskusja

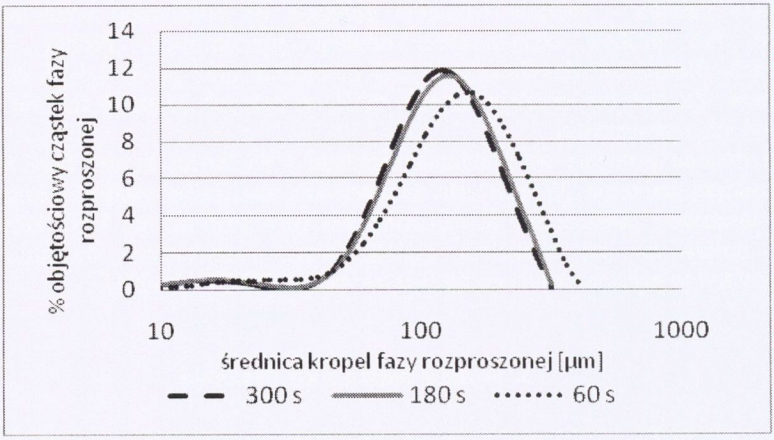
Emulsje pierwotne, otrzymane techniką mieszania mechanicznego, odznaczały się niską stabilnością. Stabilność emulsji pierwotnych zależała od rodzaju zastosowanej fazy wodnej oraz od parametrów prowadzenia procesu. Przykładowe wyniki badań stabilności wytworzonych układów przedstawiono w tabeli 1.

Jak wynika z tabeli 1 stabilność emulsji pierwotnych można zwiększyć poprzez wydłużenie czasu mieszania próbki. Potwierdzają to uzyskane wyniki rozkładów wielkości kropel fazy rozproszonej (rys. 1). Wraz ze wzrostem czasu emulgowania rozkład objętościowy kropel fazy rozproszonej przesuwa się w stronę niższych wartości średnic kropel fazy rozproszonej.

Tabela 1

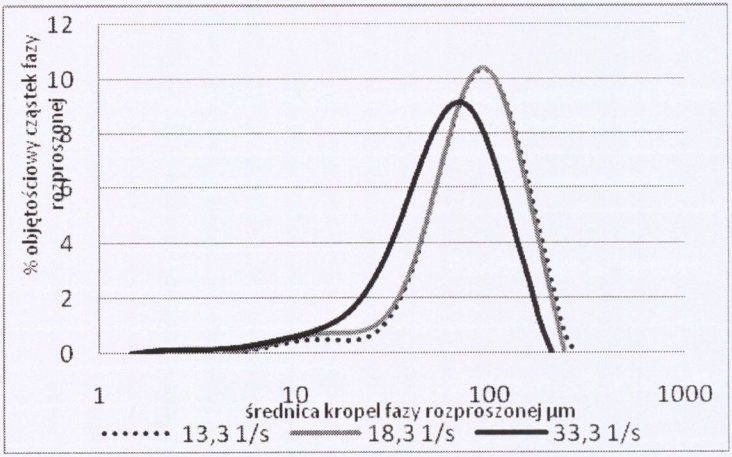
Stabilność emulsji pierwotnych, faza tłuszczowa Miglyol 812N ϕ_{mas} = 0,1; faza wodna 90% mas. wodne roztwory zagęstników t = 60 ÷300 s, n = 33,3 s^{-1}, turbina Rusthona

Faza wodna	Czas emulgowania [s]	Stabilność [dni]
1,5% mas. wodny roztwór Ż	60	7
	180	7
	300	7
0,5% mas. wodny roztwór XG	60	1
	180	3
	300	3
0,5% mas. wodny roztwór GG	60	1
	180	3
	300	7
0,5% mas. wodny roztwór GG 0,5% mas. wodny roztwór XG (stos. mas. XG/GG 1:1)	60	1
	180	3
	300	7



Rys. 1. Wpływ czasu mieszania na przebieg krzywej rozkładu objętościowego kropel fazy rozproszonej emulsji pierwotnej blank, faza tłuszczowa Miglyol 812N ϕ_{mas} = 0,1; faza wodna 90% mas.: 0,5% mas. wodny roztwór XG, n = 33,3 s^{-1}, turbina Rusthona

Fig. 1. Effect of mixing time on the volume droplet size distribution, emulsion blank, oil phase Miglyol 812N, ϕ_{mas} = 0.1, water phase 90%: 0.5% solution of xanthan gum (XG), stirrer speed n = 33.3s^{-1}, Rusthon turbine

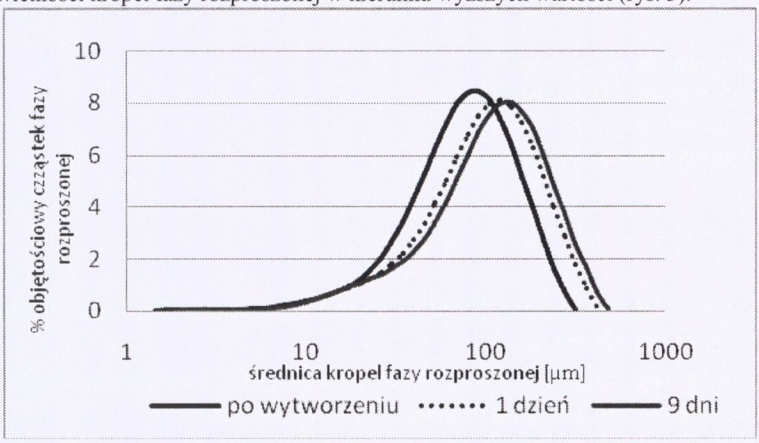


Rys. 2. Wpływ częstości obrotów mieszadła na przebieg krzywych rozkładu objętościowego wielkości kropel fazy rozproszonej emulsji pierwotnej blank, faza tłuszczowa Miglyol 812N ϕ_{mas} = 0,1, faza wodna 90% mas.: 0,5% mas. wodny roztwór XG, 0,5% mas. wodny roztwór GG, stos. masowy XG/GG 1:1, t = 300 s, turbina Rushtona

Fig. 2. Effect of stirrer speed on the volume droplet size distribution, emulsion blank, oil phase Miglyol 812N, ϕ = 0.1, water phase: 90% mixture of 0,5% XG aqueous solution, 0.5% aqueous solution of GG (guar gum), ratio XG/GG 1:1, mixing time t = 300 s, Rushton turbine

Obniżenie wielkości kropel fazy rozproszonej, a tym samym wzrost stabilności emulsji pierwotnych osiągnięto poprzez zastosowanie wyższych częstości obrotów mieszadła. Rodzaj mieszadła nie wpływał na stabilność uzyskanych emulsji. Przykładowe wyniki przedstawiono na rysunku 2.

Podczas przechowywania emulsji pierwotnych, otrzymanych techniką mieszania mechanicznego postępował w nich proces koalescencji kropel fazy rozproszonej, o czym świadczy przesunięcie się rozkładów wielkości kropel fazy rozproszonej w kierunku wyższych wartości (rys. 3).



Rys. 3. Wpływ czasu przechowywania na przebieg krzywych rozkładu objętościowego wielkości kropel fazy rozproszonej. Emulsja pierwotna blank, faza tłuszczowa olej oliwkowy $\phi_{mas} = 0{,}1$; faza wodna 90% mas.: 0,5% mas. wodny roztwór XG, $t = 300$ s, $n = 33{,}3$ s^{-1}, Rusthon turbine

Fig. 3. Effect of storage time on the volume droplet size distribution, emulsion blank, oil phase olive oil $\phi = 0.1$, water phase: 90% 0.5% solution of XG, mixing time $t = 300$ s, stirrer speed $n = 33.3$ s^{-1}, Rusthon turbine

Stosując technikę mieszania mechanicznego, maksymalną częstość obrotów mieszadła w badanym zakresie czasów mieszania, nie było możliwe uzyskanie stabilnych emulsji pierwotnych o zawartości fazy tłuszczowej wyższej niż $\phi_{mas} = 0{,}1$, dla faz wodnych nie posiadających właściwości żelujących, tj. 0,5% mas. wodnego roztworu XG, 0,5% mas. wodnego roztworu GG oraz mieszaniny tych dwóch faz wodnych. Wyniki te świadczą o ograniczeniu, jakie niesie za sobą stosowanie techniki mieszania mechanicznego w wytwarzaniu emulsji pierwotnych, zawierających hydrokoloidy.

4. Podsumowanie i wnioski

Technika mieszania mechanicznego nie jest odpowiednia dla emulsji pierwotnych o potencjalnym znaczeniu farmaceutycznym, zawierających jako fazę wodną wodne roztwory polisacharydów, takich, jak: XG i GG. Badania wykazały znaczące ograniczenia, jeśli chodzi o ilość możliwej do wprowadzenia do receptury fazy tłuszczowej. Szczególnie istotne jest to w przypadku substancji aktywnych o charakterze lipofilowym, które przed wprowadzeniem do receptury są wstępnie dyspergowane w fazie tłuszczowej.

Wytwarzając emulsje pierwotne, zawierające jako fazę wodną hydrokoloidy, należy stosować wysokie częstości obrotów mieszadła oraz długie czasy mieszania. Umożliwia to osiągnięcie średnic kropel fazy rozproszonej rzędu kilkudziesięciu mikrometrów oraz stabilnych emulsji pierwotnych, które to następnie można zliofilizować do emulsji suchych.

Oznaczenia

GG – wodny roztwór gumy guar
XG – wodny roztwór gumy ksantanowej
Ż – wodny roztwór żelatyny
ϕ_{mas} – ułamek masowy fazy tłuszczowej

Literatura

[1] Singh S. K., Mishra D. N., Jassal R., Soni P.: Asian J. Pharm. Clinic Reserch, 2, (3), (2009), 74.
[2] Abdelbary G., Prinderre P., Eouani C., Joachim J., Reynier J. P., Piccerelle Ph.: Inter. J. Pharm.: 278, (2004), 423.
[3] Dobetti L.: Pharm. Techn. Europe: 12, (9), (2000), 32.
[4] Sunada H., Bi Y.: Powder Techn., 122,(2002), 188.
[5] Corveleyn S., Remon J. P.: Inter. J. Pharm., 152, (1997), 215.
[6] Vetulani J.: Wiadomości psychiatryczne, 10, (2007), 3.
[7] Schiermeier S., Schmidt P. C.: Eur. J. Pharm. Sci., 15, (2002), 295.
[8] Corveleyn S., Remon J. P.: Inter. J. Pharm., 166, (1998) , 65.
[9] Bogner R. H., Wilkosz M. F.: Fast-Dissolving Tablets. US. Pharmacist, A Jobson Publication, (2005), 1.
[10] Watanabe Y., Koizumi K., Zama Y., Kiriyama M., Matsumoto Y., Matsumoto M.: Biol. Pharm. Bull., 18, (9), (1995), 1308.
[11] Shulla D., Chakraborty S.: Scientia Pharm., 77, (2009), 309.
[12] Ahmed I., Aboul-Einien M.: Eur. J. Pharm. Sci., 32, (2007), 58.
[13] Vyas S. P., Jain C. P., Kaushnik A., Dixit V. K.: Pharmazie 47, (6), (1992), 463.
[14] Corveleyn S., Remon J. P.: Int. J. Pharm., 173, (1998), 145.

Praca naukowa finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2010-2012 jako projekt badawczy promotorski nr: NN 209 415139