

AGNIESZKA KULAWIK, BARBARA TAL-FIGIEL\*

## FARMACEUTYCZNE UKŁADY ROZPROSZONE

## PHARMACEUTICAL DISPERSION SYSTEMS

### Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono rolę układów rozproszonych stosowanych w przemyśle farmaceutycznym. Szczególny nacisk położono na charakterystykę, metody otrzymywania i zastosowanie szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletkowanych suchych emulsji.

*Słowa kluczowe: układy rozproszone, szybko rozpadające się tabletkowane suche emulsje, emulsje farmaceutyczne, inhalatory*

### Abstract

The main objective of this work is to present dispersion systems and their application in pharmacy. Special attention was put on the characteristics, preparation methods and application of the quick-dissolving dry emulsion tablets.

*Keywords: dispersion systems, fast disintegrating dry emulsion tablet, pharmaceutical emulsions, inhalators*

---

\* Dr hab. inż. Barbara Tal-Figiel, prof. PK, mgr inż. Agnieszka Kulawik, Instytut Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

## 1. Wstęp

Pod pojęciem układu dyspersyjnego rozumie się układ wielofazowy (najczęściej dwufazowy), w którym cząstki jednej fazy (fazy rozproszonej lub wewnętrznej) są rozproszone w drugiej, zwanej fazą ciągłą lub rozpraszającą (zewnętrzną).

Obie fazy mogą występować w różnych stanach skupienia, dzięki czemu istnieje duża liczba różnorodnych dyspersji. Wyjątek stanowi układ, w którym fazą rozpraszaną, jak i rozpraszającą jest gaz. W takim przypadku tworzy się zawsze układ jednofazowy [1, 2].

W zależności od stanu skupienia fazy rozproszonej i rozpraszającej można wyróżnić następujące układy dyspersyjne:

- aerozole – dyspersje cząstek stałych lub ciekłych w gazach,
- piany i tworzywa porowate – dyspersje gazów w cieczach lub ciałach stałych,
- emulsje – dyspersje cieczy w cieczach,
- zole – dyspersje ciał stałych w cieczach,
- zole stałe – dyspersje ciał stałych w ciałach stałych.

Wielkością, która charakteryzuje układy dyspersyjne jest udział fazy rozproszonej, a także stopień dyspersji. Stopień dyspersji określa wielkość cząstek fazy rozproszonej. W zależności od wielkości cząstek fazy rozproszonej mamy do czynienia z **koloidami** – wielkość cząstek mieści się w zakresie 1–200 nm, **roztworami** (układy właściwe), gdy stopień dyspersji jest bardzo duży, a w układzie znajdują się pojedyncze cząstki lub atomy, jony, i **zawiesinami** (suspensjami), gdy cząstki są większe od cząstek w układach koloidalnych.

Trwałość układów dyspersyjnych jest ściśle związana z rodzajem i wielkością sił oddziaływania między cząsteczkami lub między dużymi powierzchniami międzyfazowymi [1, 2].

## 2. Zastosowanie układów dyspersyjnych

Układy dyspersyjne występują w świecie powszechnie. Wyróżnić tu można: pektyny, białka, mgły, pył wulkaniczny, smog, dym, kurz, ale także używane na co dzień produkty spożywcze: mleko, majonezy, sosy, napoje czy margarynę. Występują również w innych aspektach naszego życia. Możemy je znaleźć np. w przemyśle drukarskim – laminowane okładki i obwoluty czasopism, książek, w przemyśle budowlanym – farby dyspersyjne do malowania elewacji i wnętrz, zaprawy krzemianowe, pianobeton, emulsje bitumiczne, w przemyśle chemicznym – otrzymywanie i stabilizacja lateksów, wytwarzanie tworzyw sztucznych, w przemyśle kosmetycznym – lotiony, mleczka, balsamy, kremy, lakiery do włosów, środki czystości, ochrony osobistej, odświeżacze powietrza. Dyspersje znalazły zastosowanie także w przemyśle farmaceutycznym.

Ze względu na bardzo szerokie zastosowanie układów dyspersyjnych w niniejszym artykule przedstawiono ich rolę, ograniczając się do przemysłu farmaceutycznego [1–3].

### 3. Typy układów dyspersyjnych stosowanych w przemyśle farmaceutycznym i ich charakterystyka

#### 3.1. Suspensje farmaceutyczne

Suspensje farmaceutyczne stanowią pod względem budowy dyspersję cząstek stałych nierozpuszczalnego lub słabo rozpuszczalnego leku w ośrodku ciekłym, najczęściej wodnym. Zalicza się do nich: suspensje podawane doustnie, niektóre antybiotyki, środki kontrastujące i cieniujące, preparaty stosowane w dermatologii oraz suspensje pozajelitowe.

W przypadku preparatów stosowanych w dermatologii wymagane jest użycie dużego stężenia fazy rozproszonej.

Kryteriami charakterystycznymi dla suspensji farmaceutycznych są:

- stabilność fizyczna i koloidalna,
- brak niestabilności Ostwalda (ang. *Ostwald ripening*, np. wzrost cząstek podczas przechowywania może powodować przesunięcie w rozkładzie wielkości cząstek do większych wartości i tym samym wpływać na biodostępność i stabilność fizyczną),
- brak opadania (cząstki, które charakteryzują się większą gęstością niż medium mają tendencję do opadania pod wpływem grawitacji, co w rezultacie prowadzi do zwiększenia koncentracji cząstek w przekroju poprzecznym reaktora) [3–7].

#### 3.2. Aerozole

Dostarczanie leków z użyciem inhalatorów wykorzystywane jest w leczeniu chorób układu oddechowego, m.in. astmy oskrzelowej czy przewlekłego zapalenia oskrzeli. Do inhalacji stosuje się aerozole lecznicze. Stwarzają one możliwość błyskawicznej aplikacji ściśle określonej dawki leczniczej. Aerozole lecznicze są dyspersją cząstek substancji aktywnej, stałych, płynnych lub płynno-krystalicznych rozproszonych w gazie. W lecznictwie stosowane są dwa typy inhalatorów: inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (ang. *Pressurized Metered Dose Inhaler* – pMDI) i tzw. inhalatory proszkowe (ang. *Dry Powder Inhaler* – DPI) [4–8].

Aerozole mogą też mieć zastosowanie jako preparaty podawane do nosa. Są to leki o działaniu ogólnoustrojowym. Należy podkreślić, że podawanie leków tą drogą niesie ze sobą bardzo duże ryzyko uszkodzenia błony śluzowej nosa [4].

##### 3.2.1. Inhalatory proszkowe

Najstarszy inhalator proszkowy opracowano w latach 70. [4]. W aerozolach proszkowych dawka suchego proszku jest ściśle określona. Zostaje ona rozpylona w momencie wciągania powietrza przez pacjenta; jest to tzw. dawka wyzwalana wdechem. Aby cząstki mogły dotrzeć do oskrzeli, muszą mieć wymiary w granicach 0,5–5  $\mu\text{m}$ .

Istnieją dwa główne typy inhalatorów proszkowych: inhalatory wielokrotnego użycia i inhalatory proszkowe jednorazowego użytku. Urządzenia te mogą zawierać lek absorbowany na nośniku laktozowym lub w kapsułce bez substancji pomocniczych (*in substantia*) [4, 5, 8, 9].

Do zalet inhalatorów proszkowych (w porównaniu z inhalatorami ciśnieniowymi z dozownikiem) zaliczyć można:

- brak zanieczyszczeń powietrza przez sprężone gazy,
- brak wrażliwości na zmiany temperatury,

- niewystępowanie astmatycznego odruchu na zimno,
- łatwiejsza kontrola dawki u dzieci.

Wady inhalatorów proszkowych są następujące:

- substancje lecznicze są higroskopijne, a konstrukcja inhalatorów proszkowych nie zapewnia wystarczającej ochrony przed dostępem wilgoci,
- aby cząstki substancji leczniczej mogły dotrzeć do oskrzeli, muszą mieć wymiar  $\mu\text{m}$  (być zmiękczane), w takiej postaci mogą uzyskiwać ładunek elektryczny,
- w przypadku niektórych chorych mogą wystąpić kaszel i skurcz oskrzeli po podaniu czystej substancji leczniczej,
- istnieje ograniczona ilość substancji leczniczych, jaka może być podawana [4].

### 3.2.2. Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem

W tym przypadku substancja lecznicza może być zmieszana z substancją wytłaczającą (propelentem) lub rozpuszczona w niej. Całość (substancja lecznicza wraz z propelentem) umieszcza się w odpowiednim pojemniku umożliwiającym inhalację [4, 5, 8].

W początkowych etapach produkcji jako propelenty używano substancji zubożających warstwę ozonową, tzw. preparatów freonowych. Obecnie związki te są zastępowane przez substancje nieszkodliwe dla środowiska [4].

Uwolnienie dawki leku w inhalatorach tego typu następuje wskutek gwałtownej dekompresji nośnika podczas naciśnięcia zaworu.

## 3.3. Emulsje farmaceutyczne

Chcąc zwiększyć wartość biodostępności słabo rozpuszczalnych substancji leczniczych, można zastosować jako formę leku emulsję [10, 11]. Pod względem budowy emulsje stanowią dyspersję dwóch niemieszalnych faz ciekłych. Wyróżnia się dwie główne klasy emulsji: O/W i W/O. Zapis O/W oznacza, że fazę rozproszoną stanowi faza olejowa, zaś fazę ciągłą faza wodna [1–3].

W celu stworzenia stabilnej dyspersji dwóch faz ciekłych potrzebny jest emulgator. Emulgator ma zapewnić stabilność układu. Emulgatory muszą być w tym celu sprawdzone i dopuszczone do użytku przez komisję *Food and Drug Administration* (FDA) [1–4].

Jako fazę olejową w produkcji farmaceutyków stosuje się oleje roślinne, np. z soi, słonecznika oraz syntetyczne triglicerydy i acetoglicerydy lub ich mieszaniny [4].

Do produktów farmaceutycznych w formie emulsji zaliczyć można:

- pozajelitowe systemy emulsyjne (ang. *Parenteral Emulsion System*),
- perfluorochemiczne emulsje jako sztuczny substytut krwi,
- emulsje jako środki dla szczepionek,
- typowe formułacje, np. do leczenia niektórych chorób skórnych [4, 10].

Produkty farmaceutyczne mogą również występować w postaci emulsji submikronowych i mikroemulsji [4, 10, 11].

### 3.3.1. Emulsje submikronowe

Pod pojęciem emulsji submikronowych rozumie się emulsje typu O/W, w których krople fazy rozproszonej mają średnice poniżej  $1 \mu\text{m}$  (zwykle ich średnica mieści się w przedziale 100–500 nm). Zawartość fazy olejowej wynosi 10–20%, dodatkowo emulsje zawierają stabilizator w ilości 0,5–2% [4]. Stabilizatorami są najczęściej polimery; dzięki ich zastosowaniu emulsje są trwalsze chemicznie, wykazują większą odporność na elektrolity,

można także oczekiwać wystąpienia efektu mukoadhezyjnego [4]. Ilość substancji leczniczej, jaka może być rozproszona w fazie olejowej, zależy od właściwości fizykochemicznych substancji, zdolności rozpraszania oleju lub mieszaniny olejów.

Emulsje submikronowe umożliwiają dożylną aplikację substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych lub nierozpuszczalnych w wodzie [4].

Przykładem emulsji submikronowych stosowanych w leczeniu są tzw. emulsje tłuszczowe [4].

#### 3.3.1.1. Emulsje tłuszczowe

Emulsje tłuszczowe stanowią nośnik substancji leczniczych do podawania pozajelitowego (preparaty do odżywiania pozajelitowego), a także stosowane są w anestezjologii [3, 4]. Do ich najważniejszych zalet należą: trwałość i stabilność składu podczas przechowywania. Preparaty do odżywiania pozajelitowego mogą występować także w postaci hydrozoli (patrz dalej) [3, 4].

#### Sporządzanie emulsji tłuszczowych

Emulsję tłuszczową można sporządzić dwiema metodami – *de novo* i *in situ*. W metodzie pierwszej substancja lecznicza jest rozpuszczana w fazie olejowej, następnie dodaje się fazę wodną i emulgator. W wyniku zastosowania wysokociśnieniowej homogenizacji powstaje emulsja. W metodzie drugiej wprowadza się substancję leczniczą do handlowej emulsji O/W i próbuje solubilizować w fazie olejowej przez np. mieszanie. Wadą tej metody jest to, że znajduje zastosowanie tylko w niewielu przypadkach i nie nadaje się do produkcji na skalę przemysłową [4].

Wadą emulsji tłuszczowych jest konieczność wyjąławiania ich w temperaturze 121°C, co w przypadku substancji termolabilnych może powodować ich rozkład [3, 4].

Obecnie emulsje submikronowe, oprócz powyższych zastosowań, stanowią przedmiot badań jako leki do stosowania w okulistyce [4, 12].

#### 3.3.2. Mikroemulsje

Mikroemulsje są to „roztwory krytyczne”, mające właściwości charakterystyczne tak dla roztworów, jak i dla emulsji [3, 4, 10, 11, 13–15]. Pierwszy patent z zastosowaniem mikroemulsji w dziedzinie farmaceutyczno-kosmetycznej pochodzi z lat 80. [3, 4].

Wielkość cząstek fazy rozproszonej jest  $< 1 \mu\text{m}$ . Do jej wytworzenia potrzebne są – tak jak przypadku klasycznych emulsji – faza wodna, faza tłuszczowa i emulgator. Niektóre mikroemulsje wymagają dodatkowo zastosowania co-emulgatora.

Są one układami o niskiej lepkości, tworzącymi się spontanicznie, gdzie następuje błyskawiczne przechodzenie jednej fazy w drugą [3, 4, 13–15]. Mikroemulsje odznaczają się bardzo małym lub nieistniejącym napięciem międzyfazowym. Przewaga mikroemulsji nad klasycznymi emulsjami jest wynikiem posiadania obszarów hydrofilowych i hydrofobowych, a nie – jak w przypadku klasycznej emulsji – fazy zewnętrznej o charakterze hydrofilowym bądź hydrofobowym [4, 13–15]. Mikroemulsje charakteryzują się następującymi cechami (wynikającymi z ich budowy fizycznej i chemicznej):

- są stabilne termodynamicznie,
- w niskiej lub wysokiej temperaturze ulegają zmętnieniu, tworząc maziste układy z jednoczesnym rozdziałem faz, w temperaturze pokojowej wracają do pierwotnej struktury, stając się przezroczystym lub opalizującym układem o konsystencji oleju.

Do zalet mikroemulsji należą:

- przezroczystość,
- stabilność termodynamiczna,
- łatwość sporządzania,
- poprawa stabilności i rozpuszczalności substancji leczniczej,
- poprawa dostępności biologicznej substancji trudno rozpuszczalnych,
- możliwość przedłużenia czasu działania substancji leczniczej,
- ułatwienie wchłaniania, zwłaszcza w przypadku stosowania doustnego [4, 10, 11, 13–15].

### 3.3.2.1. Preparaty farmaceutyczne oparte na mikroemulsjach

#### **Choroby oczu**

Najpopularniejszymi preparatami stosowanymi w chorobach oczu są krople, ze względu na łatwość ich wykonania i dobrą tolerancję przez chorych. Mają jednak wiele wad. Lek jest wymywany z oka, istnieje możliwość podawania tylko niewielkiej objętości roztworu, w której stężenie leku jest bardzo małe, nie zawsze wystarczające. Biodostępność jest na poziomie 1–10%. Istnieje konieczność stosowania ich kilkakrotnie w ciągu dnia [4, 12, 15]. W związku z tym prowadzone są intensywne badania nad nowymi układami uwalniającymi substancję leczniczą do oka. Jednym z takich rodzajów układów są mikroemulsje.

Mikroemulsje z punktu widzenia farmaceutycznego i ich zastosowania w okulistyce mają wiele zalet: są łatwe w produkcji, proste w sterylizacji, stabilne, a także stwarzają możliwość solubilizacji leków [4, 12, 15].

#### **Mikroemulsje stosowane w chorobach skóry: łuszczyca, grzybica i inne dermatozy**

Stosując mikroemulsję, możliwe jest osiągnięcie dużego stężenia substancji leczniczej przez krótki czas w warstwie rogowej. Jest to możliwe, ponieważ lek nie ulega uwolnieniu z mikroemulsji, ale wnika wraz z nią do skóry. Taką zdolność mikroemulsji wykorzystuje się w preparatach przeciwgrzybiczych, gdzie miejscowo działające preparaty powinny wykazywać swoją aktywność w zewnętrznej warstwie skóry i nie powinny głębiej penetrować.

Nie wszystkie substancje zatrzymują się w zewnętrznej warstwie skóry, przykładem są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Powinny one wnikać do tkanki podskórnej, a następnie dyfundować do głębszych warstw skóry [4, 13, 14].

Stosując mikroemulsję można zatem regulować głębokość penetracji substancji leczniczej do skóry [4].

#### **Preparaty doustne z mikroemulsji**

Mikroemulsja może także dzięki prawie nieistniejącemu napięciu międzyfazowemu oddziaływać z błoną śluzową przewodu pokarmowego. Przykładem leku stosowanego w postaci mikroemulsji doustej jest Cyklosporyna A – lek immunosupresyjny, stosowany podczas transplantacji narządów.

Problemy aplikacyjne tego typu preparatów stwarzają stosowane surfaktanty, które po przekroczeniu określonego stężenia granicznego stają się toksyczne i mogą powodować uszkodzenie błony śluzowej [4].

Emulsje są układami niestabilnymi. Najczęstszymi objawami niestabilności są: śmientankowanie, flokulacja, koalescencja, rozdział faz, inwersja faz, a także niestabilność Ostwalda [1, 3]. Dlatego jedną z alternatyw dla nowoczesnych, stabilnych postaci leków, są

tw. suche emulsje, które wykorzystuje się do produkcji szybko rozpadających się tabletek (ang. *Rapidly or Fast disintegrating tablets*).

### 3.4. Szybko rozpadające się tabletkowane suche emulsje

Pod pojęciem szybko rozpadających (rozpuszczających się) suchych emulsji rozumie się stałą formę leku, np. tabletkę, która po umieszczeniu w jamie ustnej szybko rozpuszcza się lub rozpada, dając w rezultacie emulsję lub roztwór [17, 18, 19]. Z farmaceutycznego punktu widzenia takie emulsje są atrakcyjne, ponieważ są fizycznie i mikrobiologicznie stabilne [20].

W celu wytworzenia takiego układu potrzebny jest suchy proszkowy prekursor emulsji, który pod względem budowy stanowi dyspersję niemieszalnej fazy olejowej wewnątrz fazy stałej [21]. Układ taki opisano po raz pierwszy we wczesnych latach 60. XX w. [21]. Aby go otrzymać, należy usunąć fazę wodną z olejowej emulsji. W tym celu można zastosować m.in.: suszenie rozpyłowe (Richter, Steiger-Trippi 1961 r.), liofilizację (Lladser et al. 1968 r.), odparowanie rozpuszczalnika (Myers, Shively 1993 r.) [19, 21].

#### 3.4.1. Zalety i wady szybko rozpadających się tabletkowanych suchych emulsji

Tabletki podawane doustnie mogą uwalniać substancję leczniczą w różnych odcinkach przewodu pokarmowego. Główne miejsca wchłaniania to żołądek i jelita. Takie miejsca wchłaniania są typowe dla wszystkich tabletek do połykania. Jednak w tym przypadku pojawiają się komplikacje. Wiele osób starszych czy dzieci ma problemy z połykaniem. Trudności te mają także osoby z chorobami psychicznymi: dzieci autystyczne, osoby chore na schizofrenię.

W farmacji znane są postacie tabletek, takie jak: tabletki do ssania, rozgryzania, żucia, podjęzykowe czy podpoliczkowe, gdzie wchłanianie rozpoczyna się przez błonę śluzową jamy ustnej i nie jest konieczne połknięcie tabletki. Zatem łącząc tradycyjną formę leku, jaką jest tabletkę, i możliwość wchłaniania leku przez błonę śluzową, stworzono szybko rozpadające się tabletkowane suche emulsje, które są wybawieniem dla wielu pacjentów [4, 17, 22–25].

#### **Zaletami tych układów są:**

- substancja czynna uwalnia się w kilkadziesiąt sekund po zetknięciu z niewielką ilością śliny, szybko wchłaniana jest przez błony śluzowe jamy ustnej, krtani, przełyku, dzięki czemu następuje zwiększenie biodostępności substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie, lipofilowych,
- uzyskanie dużego początkowego stężenia substancji aktywnej w osoczu, co zapewnia natychmiastowe działanie,
- tabletki nie wymagają popijania – mogą ich używać osoby mające problem z połykaniem,
- można je stosować dla różnych pacjentów: dzieci, osoby starsze, chorzy psychicznie,
- stanowią odpowiednią formę leku w podróży (gdzie nie zawsze jest dostępna woda),
- są stabilne chemicznie,
- istnieje możliwość maskowania smaku leku; tabletki pozostawiają przyjemny posmak w ustach.

#### **Wady tych układów są następujące:**

- tabletki są higroskopijne – wymagają przechowywania w określonych warunkach temperatury i wilgotności,



- słaba jest spoiistość struktury fizycznej (zwłaszcza tabletki otrzymane metodą bezpośredniej kompresji, formowania); ogranicza to dalsze procesy produkcyjne, takie jak np. blistrowanie,
- droga produkcja [4, 17, 22–26].

#### 3.4.2. Sposób działania tabletkowanych suchych emulsji

Wyróżnia się dwa kierunki sposobu działania tabletek. Pierwszy kierunek to taki, w których tabletki rozpuszczają się w ślinie w ciągu kilku sekund; są to szybko rozpuszczające się tabletki (ang. *Fast Dissolving Tablets*). Drugim sposobem jest wprowadzenie dodatkowej substancji, która powoduje, przy kontakcie ze śliną, pęcznienie i rozpad tabletki w jamie ustnej. Może to trwać kilka minut. Tabletki te zwane są szybko rozpadającymi (ang. *Fast Disintegrating Tablets*) [4]. Według Farmakopei Europejskiej za szybko rozpadające się tabletki uznaje się takie, których rozpad jest krótszy niż 3 min [24, 27].

Momentalny rozpad (rozpuszczenie) tabletki uwalnia lek. Część leków może być absorbowana w ustach, gardle i przetyku, wędrując ze śliną aż do żołądka. Dlatego też biodostępność takich tabletek w określonych przypadkach jest większa niż w przypadku tabletek tradycyjnych [23]. Jednak żeby tabletki rozpadły się w ciągu kilku sekund czy minut po umieszczeniu na języku, musi ona charakteryzować się bardzo porowatą, miękką, bezpostaciową strukturą, w której substancja lecznicza występuje w formie stałej dyspersji; można także dodać substancję powodującą rozpad lub musującą [4, 28].

#### 3.4.3. Produkcja szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletkowanych suchych emulsji

Sucha emulsja otrzymywana jest przez suszenie ciekłej emulsji O/W, zawierającej rozpuszczalny albo nierozpuszczalny w środowisku wodnym nośnik stały. Podczas suszenia faza wodna jest usuwana, a nośnik stały kapsułkuje rozproszony olej (fazę olejową) [20, 29].

Obecnie w przemyśle wykorzystuje się następujące technologie produkcji szybko rozpadających się tabletkowanych suchych emulsji [19, 22–24, 26, 28, 30]:

- liofilizację,
- formowanie,
- suszenie rozpyłowe,
- sublimację,
- metody ciśnieniowe (bezpośrednią kompresję),
- moką granulację.

##### 3.4.3.1. Charakterystyka tabletek otrzymanych poszczególnymi metodami produkcji

#### **Liofilizacja**

Stosując tę technikę, można uzyskać preparat o bardzo porowatej, otwartej sieci w matrycy, w której zawarta jest substancja lecznicza. Oprócz matrycy rozpuszczalnej w wodzie, substancji leczniczej, tabletki zawierają inne substancje, podwyższające jakość tabletki lub poprawiające jej właściwości. Wyróżnić tu można: dyspersant, zwilżacz, substancje ochronne, przeciwutleniacze, barwniki i substancje smakowe. Z całości sporządza się emulsję, którą umieszcza się w opakowaniach blistrowych i liofilizuje. Otrzymane w ten sposób tabletki są higroskopijne, dlatego należy po zakończeniu procesu zablistrzować preparat.



Preparaty farmaceutyczne otrzymane w wyniku liofilizacji charakteryzują się tym, że wykazują zwiększoną absorpcję i biodostępność substancji leczniczej. Powinny je cechować także: niska dawka leku, chemiczna stabilność, mały rozmiar cząstek oraz brak smaku.

Tabletki otrzymane tą techniką mają najkrótszy czas rozpadu, charakteryzują się jednak wysoką kruchością i niską wytrzymałością mechaniczną. Są silnie higroskopijne, co uniemożliwia ich długie przechowywanie. Nie mogą być także przechowywane w standardowych opakowaniach.

Liofilizacja jest procesem długim, złożonym, drogim, wymaga specyficznych wytwórni. Technika liofilizacji charakteryzuje się także ograniczoną zdolnością do umieszczenia wewnątrz tabletki dużych dawek substancji aktywnych [4, 17, 19, 22, 26].

### **Formowanie**

W metodzie tej używa się substancji rozpuszczalnych w wodzie. Mieszanka proszków jest nasączona alkoholowym rozpuszczalnikiem i następnie formowana w tabletkę pod ciśnieniem niższym niż to, którego używa się w przypadku tabletek konwencjonalnych. Usunięcie rozpuszczalnika następuje przez suszenie powietrzem, w wyniku którego otrzymuje się strukturę porowatą.

W przypadku tej techniki najczęstszymi problemami jest niska wytrzymałość mechaniczna i słaby smak (niewystarczający do maskowania innych efektów, np. smaku leku). Zwiększenie wytrzymałości mechanicznej uzyskuje się przez zastosowanie substancji wiążącej, takiej jak: sacharoza, guma arabska czy poliwinylpirolidon [24, 30].

### **Suszenie rozpyłowe**

Stosując suszenie rozpyłowe emulsji, otrzymuje się wysokoporowaty, drobny proszek. Fazę wodną emulsji stanowi matryca bazowa wraz z innymi komponentami pozwalającymi na uzyskanie struktury porowatej. Uzyskany w ten sposób proszek mieszany jest z substancją aktywną i ściskany w formę tabletki.

W przypadku stosowania emulsji o wysokiej lepkości podczas suszenia występują problemy techniczne, powstają bardzo duże cząstki produktu, co prowadzi do blokowania atomizera [18, 20, 30].

### **Sublimacja**

Technologia ta opiera się na dodaniu obojętnego, stałego, łatwo lotnego składnika, np. kamfory, wodorowęglanu amonu, naftalenu do pozostałych składników tabletki. Cała mieszanina prasowana jest do formy tabletki. Lotną substancję usuwa się następnie przez sublimację i tworzy się porowata struktura [30].

### **Metoda ciśnieniowa (bezpośrednia kompresja)**

Tabletkę otrzymuje się przez bezpośrednie sprasowanie mieszaniny leku i innych składników receptury, bez żadnego wstępnego traktowania. Mieszanina musi charakteryzować się odpowiednią zdolnością płynięcia i przylegania.

Technika ta nie nadaje się do wszystkich substancji aktywnych. Ważnym elementem tej technologii jest typ substancji powodującej rozpad i jej ilość. Inne parametry, na które należy zwrócić szczególną uwagę, to: rozkład wielkości cząstek fazy rozproszonej, kąt zwilżania, rozkład wielkości porów, twardość tabletki i napięcie powierzchniowe wody. Wszystkie te parametry determinują rozpad tabletek.

Tabletki te, w porównaniu z tabletkami otrzymanymi metodą liofilizacji, charakteryzują się wyższą wytrzymałością, ale jednocześnie dłuższym czasem rozpadu. Technika ta jest tania, można uzyskać tabletki o zadowalającej wytrzymałości [24].

#### 3.4.4. Smak tabletek

Istotną rolę dla pacjenta odgrywa smak tabletki. W przypadku szybko rozpadających się tabletek jakiegokolwiek większe cząstki, nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne w ślinie, mogą pozostawić nieprzyjemny posmak w ustach. Dąży się zatem do tego, aby większość cząstek miała rozmiar poniżej wykrywalności przez pacjenta oraz by produkt po rozpadzie nie dawał wrażenia ziarnistego. Jednym z rozwiązań jest stworzenie efektu musowania przez dodatek substancji musującej. Substancja ta wydziela ditlenek węgla, zmniejszając przy tym czas rozpadu tabletki. Ujemną stroną stosowania takich związków jest higroskopijność preparatu. Dlatego produkcja tabletek z dodatkiem substancji musującej jest utrudniona i wymaga kontroli prowadzenia procesu, co podwyższa cenę produktu.

Innymi technikami stosowanymi w celu poprawienia smaku są:

- mikrokapsułkowanie we wrażliwych na pH polimerach akrylowych,
- powlekanie np. etylocelulozą drobnych granulek leku i substancji powodującej rozpad,
- koacerwacja z zastosowaniem żelatyny,
- zastosowanie monoglicerydów o niskiej temperaturze topnienia.

#### 3.4.5. Badania właściwości fizykochemicznych szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletkowanych suchych emulsji

Badania właściwości fizykochemicznych tabletkowanych suchych emulsji obejmują zarówno badania gotowych tabletek, jak i emulsji, z której są sporządzone.

##### 3.4.5.1. Badania emulsji

W przypadku szybko rozpadających (rozpuszczających) się tabletkowanych suchych emulsji istotnymi parametrami wpływającymi na jakość tabletek są: lepkość emulsji, rozkład i wielkość kropeł fazy rozproszonej [17, 19].

#### **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 jest przyczyną wielu problemów technicznych w czasie suszenia rozpyłowego. Z drugiej zaś strony, odpowiednio dobrana lepkość emulsji powoduje lepsze odczucia smakowe.

Mimo że wzrost lepkości powoduje wydłużenie czasu rozpadu tabletki, można – stosując odpowiednie emulgatory – otrzymać czas rozpadu zgodny z normami zawartymi w Farmakopei Europejskiej [18, 19, 27, 28].

#### **Rozmiar, rozkład i wielkość kropeł fazy rozproszonej**

Emulsja, na bazie której otrzymuje się suchą emulsję do produkcji szybko rozpadających się tabletek, powinna charakteryzować się jak najmniejszym wymiarem kropeł fazy rozproszonej. Umożliwia to skrócenie czasu rozpadu i zwiększenie biodostępności substancji aktywnej. 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 wynoszą kilka  $\mu\text{m}$ .

Dodatkową informacją, jaką można uzyskać z rozkładu wielkości kropeł fazy rozproszonej, jest zdolność rekonstrukcji emulsji. Poprzez zdolność rekonstrukcji emulsji rozumie się odtworzenie emulsji pierwotnej z tabletki.

Na podstawie dostępnych w literaturze wyników badań można stwierdzić, że niezależnie od tego, jaki typ emulgatora czy substancji wiążącej był używany, a także jaką technikę stosowano do suszenia emulsji, rozmiar kropeł fazy rozproszonej jest większy niż przed suszeniem [18–20].

#### 3.4.5.2. Badania tabletek

Zgodnie z normami zawartymi w Farmakopei Europejskiej czas rozpadu powinien być krótszy niż 3 min. Nie ma natomiast informacji dotyczących takich właściwości, jak: kruchość, trwałość, zawartość wilgoci po suszeniu, porowatość [27].

##### **Czas rozpadu**

Pierwszym krokiem w procesie rozpadu jest penetracja wody (zawarta w ślinie) przez tabletkę. A zatem im bardziej jest porowata struktura, tym czas rozpadu jest krótszy. Na porowatość struktury wpływa wiele parametrów: lepkość emulsji, rodzaj materiału poddanego tabletkowaniu (w przypadku techniki kompresji bezpośredniej), stężenie i typ substancji powodującej rozpad (dodatek substancji powodującej rozpad zmniejsza czas rozpadu tabletki). Efektywność substancji powodującej rozpad zależy od jej typu, a także od rodzaju zastosowanej substancji wiążącej [19, 22, 23].

Do substancji przyspieszających rozpad zaliczyć można: mikrokrystaliczną celulozę, sól sodową rozgałęzionej karboksymetylocelulozy, rozgałęziony poliwinylpirolidon, częściowo podstawioną hydroksypropylocelulozę. Są to składniki nierozpuszczalne w wodzie, pochłaniają ją jednak, następują wtedy spęcznienie (na skutek działania sił kapilarnych) i rozpad tabletki [23, 28].

Rozpuszczanie szybko rozpadających się tabletek zależy także od techniki suszenia, hydrofilowości użytych związków, zdolności pęcznienia. Różnice w czasie rozpadu tabletki dla różnych układów są wynikiem braku lub obecności zjawiska koalescencji [19].

##### **Wytrzymałość mechaniczna tabletek, zawartość wilgoci po suszeniu, stabilność tabletek podczas przechowywania**

Obszar badań szybko rozpadających się tabletkowanych suchych emulsji, obok badań czasu rozpadu, obejmuje badania wytrzymałości, gdyż cecha ta determinuje ich dalsze zastosowanie w późniejszych etapach produkcji, w procesie pakowania.

Zmiany w składzie leku podczas przechowywania wpływają niekorzystnie na jego działanie, dlatego zawartość wilgoci po suszeniu, a także stabilność tabletek podczas przechowywania (w różnych warunkach wilgotności i temperatury), poddawane są analizie [17–19, 23, 29]. Układami rozproszonymi, stosowanymi w farmacji, są także nanodyspersje.

#### 3.5. Nanodyspersje

Nanodyspersje stanowią nowe postacie leku dla trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych. Są to zawiesiny o dużym stopniu rozproszenia, w których cząstki fazy rozproszonej mają średnicę rzędu 100–1000 nm. Są to układy wymagające stabilizacji [4].

Do metod konwencjonalnych otrzymywania nanodyspersji zalicza się mikronizację i homogenizację wysokociśnieniową [4].

Charakterystycznymi właściwościami nanodispersji są: możliwość zwiększenia stężenia roztworu nasyconego, przyspieszenie szybkości rozpuszczania, właściwości adhezyjne małych cząstek, większa powierzchnia zetknięcia wpływająca na ich lepsze działanie.

Do zalet nanodispersji można zaliczyć stosowalność w różnych postaciach leków, np.: leki do stosowania zewnętrznego – na skórę, w lekach do oczu, zawiesiny wodne do pędzlowania i nanocząstki w lekach doustnych w postaci tabletek, peletek lub kapsułek. Takie postaci leków charakteryzują się większą dostępnością biologiczną.

Przykładem nanodispersji są hydrozole lecznicze.

#### 3.5.1. Hydrozole lecznicze

Hydrozole lecznicze są to koloidalne cząstki substancji leczniczej, zawieszonych w wodzie. Rozmiary cząstek zawierają się w granicach 1–1000 nm. Dzięki takim wymiarom hydrozole mogą być podawane dożylnie, ponieważ nie zatykają małych naczyń włosowatych.

W celu osiągnięcia takiego wymiaru cząstek stosuje się mikronizację lub asocjację cząsteczek do cząstek koloidalnych podczas wytrącania z roztworu, który stanowi ośrodek strącający. Konieczne w tych przypadkach jest stosowanie stabilizatorów zapobiegających agregacji cząsteczek.

Hydrozole stosowane są do pozajelitowego podawania substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie.

### 4. Podsumowanie

Do produkcji farmaceutyków powszechnie wykorzystuje się układy dyspersyjne. Stosowane są one do wytworzenia takich form leków, jak: aerozole lecznicze – inhalatory, aerozole do nosa, emulsje farmaceutyczne, obejmujące: emulsje submikronowe do odżywiania pozajelitowego i mikroemulsje jako nowoczesne krople do oczu czy preparaty stosowane w chorobach skóry.

Na bazie układów dyspersyjnych stworzono także szybko rozpadające (rozpuszczające) się tabletkowane suche emulsje. Są to tabletki, które po umieszczeniu w jamie ustnej rozpadają się lub rozpuszczają, dając w rezultacie emulsję lub roztwór. Tabletki te stwarzają możliwość zapewnienia odpowiedniego, ściśle określonego w czasie i charakterystycznego dla danej substancji leczniczej stężenia terapeutycznego; są zarazem łatwe i wygodne w stosowaniu.

Reasumując, dzięki tak szerokiemu wykorzystaniu układów rozproszonych istnieje możliwość tworzenia coraz to nowszych systemów dostarczania leków, na które jest ciągłe zapotrzebowanie.

Problem badań suchych emulsji pozostaje wciąż otwarty, ponieważ brakuje wyników kompleksowych badań ich właściwości. Celowe zatem jest prowadzenie dalszych badań powyższych układów.

## Literatura

- [1] Sonntag H., *Koloidy*, PWN, Warszawa 1999.
- [2] Stauffer C.E., *Emulgatory*, WNT, Warszawa 2001.
- [3] Tadros T.F., *Applied Surfactants. Principles and Applications*, WILEY-VCH 2005.
- [4] Müller R.H., Hildebrand G.H., *Technologia nowoczesnych postaci leków*, PZWL, Warszawa 1998.
- [5] Kuczyński L., *Technologia środków leczniczych*, PZWL, Warszawa 1963.
- [6] Tkaczyński T., Tkaczyńska P., *Synteza i technologia chemiczna leków*, PZWL, Warszawa 1996.
- [7] Rybacki E., Stożek T., *Substancje pomocnicze w technologii postaci leków*, PZWL, Warszawa 1980.
- [8] Chan H., *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 284-285, (2006), 50.
- [9] Prime D., Attkins P.J., Slater A., Sumbly B., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 26 (1997), 51.
- [10] Tal-Figiel B., *Inż. Chem. Proc.*, 26, 2005.
- [11] Tal-Figiel B., Figiel W., *J. Disp. Sci. Techn.* 296112008.
- [12] Lang J.C., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16 (1995) 39.
- [13] Yuan Y., Li S., Mo F., Zhong D., *International Journal of Pharmaceutics*, 321 (2006), 117.
- [14] Rhee Y., Choi J., Chi S., *International Journal of Pharmaceutics*, 228 (2001), 161.
- [15] Vandamme T.F., *Progress in Retinol and Eye Research*, 21 (2002), 15.
- [16] Alany R.G., Rades T., Nicoll J., Tucker I.G., Davies N.M., *Journal of Controlled Release*, 111(2006), 145.
- [17] Corveleyn S., Remon J.P., *International Journal of Pharmaceutics*, 166 (1998), 65.
- [18] Christensen K.L., Pedersen G.P., Kristensen H.G., *International Journal of Pharmaceutics*, 212 (2001), 187.
- [19] Ahmed I.S., Aboul-Einien M.H., *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32 (2007), 58.
- [20] Christensen K.L., Pedersen G.P., Kristensen H.G., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 53 (2002), 147.
- [21] Dollo G., Le Corre P., Guerin A., Chevanne F., Burgot J., *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19 (2002), 273.
- [22] Corveleyn S., Remon J.P., *International Journal of Pharmaceutics*, 152 (1997), 215.
- [23] Sunada H., Bi Y., *Powder Technology*, 122 (2002), 188.
- [24] Abdelbary G., Prinderre P., Eouani C., Joachim J., Reynier J.P., Piccerelle Ph., *International Journal of Pharmaceutics*, 278 (2004), 423.
- [25] Vetulani J., *Wiadomości psychiatryczne* 10 (2007), 3.
- [26] Corveleyn S., Remon J.P., *International Journal of Pharmaceutics*, 173 (1998), 149.
- [27] *Farmakopea Europejska*.

- [28] Schiermeier S., Schmidt P.C., European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15 (2002), 295.
- [29] Hansen T., Holm P., Rohde M., Schultz K., International Journal of Pharmaceutics, 293 (2005), 203.
- [30] Cui F., Wang Y., Wang J., Feng L., Ning K., Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 307 (2007), 137.