

## Evaluarea stabilității fizice în timp a unor emulsii duble H/L/H conținând 1% piroxicam prin determinări reologice

### *Evaluation of physical stability during ageing of some W/O/W double emulsions containing 1% piroxicam by rheological measurements*

DR. FARM. LAVINIA VLAIA, ȘEF LUCR. DR. VICENȚIU VLAIA,  
ASIST. UNIV. DRD. FARM. LENUȚA-MARIA MICLEA,

ASIST. UNIV. DRD. FARM. GEORGETA CONEAC, PREP FARM. IOANA OLARIU,  
ASIST. UNIV. DR. FARM. ALINA HEGHEȘ

*Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara*

#### REZUMAT

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea stabilității fizice în timp a unor emulsii duble H/L/H (hidrofil-lipofil-hidrofil sau apă/ulei/apă) cu 1% piroxicam, prin urmărirea comportamentului lor reologic. Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam au fost preparate prin tehnica emulsionării în două etape. Parametrii variabili ai formulărilor au fost următorii: concentrația emulgatorului lipofil, compoziția și concentrația fazei uleioase, compoziția și concentrația fazei interne apoase, natura emulgatorului hidrofil, concentrația emulsiei primare H/L în emulsia multiplă A/U/A, precum și compoziția fazei apoase externe. Comportamentul reologic și vâscozitatea emulsiilor multiple H/L/H obținute s-au determinat la preparare, la 1 lună și la 3 luni după preparare.

Rezultatele obținute au arătat că emulsiile duble H/L/H studiate au fost stabile în timp (cel puțin în perioada de urmărire), chiar dacă evoluția proprietăților reologice analizate a fost diferită, fiind datorată variabilelor de formulare.

**Cuvinte cheie:** emulsie dublă H/L/H, reologic, vâscozitate, stabilitate fizică, timp.

#### ABSTRACT

The aim of this paper was to evaluate physical stability during ageing of some W/O/W double emulsions containing 1% piroxicam following the evolution of their rheological behaviour from preparation to 1 month, and respectively 3 months after preparation. The W/O/W double emulsions containing 1% piroxicam were prepared using the two-step procedure. The variables parameters of formulations were: the concentration of lipophilic emulsifier, the oily phase composition and concentration, the internal aqueous phase composition and concentration, the nature of hydrophilic emulsifier, the concentration of primary W/O emulsion in the final W/O/W double emulsion and also the composition of external aqueous phase. Rheological behaviour and viscosity of the obtained W/O/W double emulsions was measured immediately, and at 1 month and 3 month respectively after preparation.

The obtained results demonstrated that the studied W/O/W double emulsions containing 1% piroxicam were stable during ageing (at least in the 3 months under examination), although they exhibited some differences in the evolution of the measured rheological properties, caused by the formulation variables.

**Key words:** W/O/W double emulsion, rheological, viscosity, physical stability, ageing.

#### INTRODUCERE

Emulsiile duble, denumite și „emulsii de emulsii”, prezintă o structură ternară în care faza dispersată este ea însăși o emulsie. De exemplu, o emulsie dublă H/L/H (hidrofil-lipofil-hidrofil sau apă/ulei/apă) este un sistem dispers în care globule mici de apă (H) sunt dispersate în faza uleioasă (L), iar

această emulsie simplă H/L este la rândul său dispersată sub formă de globule mari în faza apoasă externă (1, 2, 3).

În scopul obținerii emulsiilor duble H/L/H se cunosc diferite procedee, dintre care cel mai frecvent aplicat și mai performant este procedeul în etapă dublă (se realizează în două etape) (1, 2).

Adresă de corespondență:

Lavinia Vlaia, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, P-ța. Eftimie Murgu, Nr. 2, Timișoara  
mail: lavinia@umft.ro

Datorită structurii complexe, emulsiile duble H/L/H pot fi folosite ca vehicule pentru substanțele medicamentoase, oferind numeroase avantaje. Pe de altă parte, această structură complexă le limitează în același timp aplicabilitatea, deoarece este responsabilă de instabilitatea lor termodinamică accentuată și, ca urmare, de dificultatea asigurării stabilității lor pe termen lung (1, 2, 4, 5). În acest context, emulsiile duble H/L/H sunt intens cercetate în prezent, încercându-se optimizarea caracteristicilor structurale și a stabilității printr-o formulare și preparare adecvată (ex.: reducerea dimensiunii particulelor emulsiei primare H/L; creșterea vâscozității fazelor apoase internă și/sau externă cu ajutorul compușilor macromoleculari hidrofilii etc.) (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8).

Analizele reologice sunt folosite pentru evaluarea stabilității emulsiilor duble H/L/H, deoarece permit atât urmărirea modificărilor induse în aceste sisteme sub acțiunea unor factori externi (ex.: timp de păstrare, tensiuni de forfecare, variații de temperatură), cât și predicția stabilității lor. Este cunoscut faptul că acești „factori de stres” pot determina ruperea emulsiei prin transferul apei din faza internă în cea externă sau invers și în consecință, creșterea sau scăderea vâscozității emulsiilor duble H/L/H. În consecință, stabilitatea emulsiilor duble H/L/H în timp poate fi asigurată prin limitarea acestui fenomen de transfer și implicit, prin minimalizarea modificărilor proprietăților reologice, cu ajutorul unor stabilizatori (ex.: coloizi hidrofilii, electroliți). Astfel, coloizii hidrofilii (ex.: derivați de celuloză, gelatină, carbomeri etc.) dizolvăți într-una din fazele apoase ale emulsiilor duble H/L/H, acționează ca stabilizatori prin fixarea moleculelor de apă, împiedicând difuzia acestora prin filmul uleios intermediar în cealaltă fază apoasă și măbind vâscozitatea fazei în care sunt dispersați. În plus, unii coloizi hidrofilii pot forma complecși cu emulgatorul hidrofil, stabilizând interfața L/H (2, 3, 5, 7).

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea stabilității fizice a unor emulsii duble H/L/H, conținând

1% piroxicam suspendat în faza internă, prin urmărirea evoluției caracteristicilor lor reologice (comportament reologic și vâscozitate) în timp. În scopul stabilizării emulsiilor duble H/L/H studiate, în compoziția fazelor apoase s-au adăugat ca stabilizatori diferiți coloizi hidrofilii (hidroxietilceluloză, gelatină, Carbopol 940), precum și un electrolit (sulfat de magneziu). Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam 1% au fost preparate prin tehnica emulsionării în două etape.

## MATERIALE ȘI METODE

Substanța medicamentoasă: piroxicam (F.R. X) (Terapia Cluj-Napoca); faza uleioasă: ulei de parafină (Mercur Vaseline), eventual asociat cu alcool cetilstearyllic (F.R. X, Merk); faza apoasă internă: soluție conservantă (F.R. IX), soluție coloidală de hidroxietilceluloză (HEC, Merk) 3% sau de gelatină (F.R. X, Rousselot) 3%; faza apoasă externă: soluție coloidală de hidroxietilceluloză 3% sau de Carbopol 940 (BF Goodrich) 0,3%; emulgator primar, lipofil: Span 80 (sorbitan monooleat, HLB=4.3, Fluka); emulgatori secundari, hidrofilii: Tween 20 (polioxietilen sorbitan monolaurat, HLB=16, Merk) sau Tagat S<sub>2</sub> (monostearat de gliceril polioxietilen, HLB=15, T.H. Goldschmidt A.G. Essen); stabilizator al fazei interne apoase: sulfat de magneziu hidratat (MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) (F.R. X, Reactivul București).

### Prepararea emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1%

S-au preparat 2 seturi a câte 2 și respectiv 3 emulsii duble H/L/H cu piroxicam 1%, conform formulelor indicate în tabelele 1 și 2.

Faza apoasă internă emulsiilor duble din setul I a fost obținută prin suspendarea piroxicamului (sita IX, F.R. X) fie în soluția coloidală de HEC 3% (formula 1P), fie în soluția coloidală de gelatină 3% (formula 2P). Faza apoasă internă emulsiilor duble

**Tabelul 1.** Formulele de preparare ale emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1% din setul I.

	Componente	Emulsia dublă H/L/H	
		1P	2P
Emulsia primară H/L	Piroxicam	1,00 g	1,00 g
	Span 80	4,00 g	4,00 g
	Ulei parafină	14,00 g	14,00 g
	Alcool cetilstearyllic	4,00 g	4,00 g
	Hidroxietilceluloză	0,51 g	–
	Gelatină	–	0,51 g
	Soluție conservantă	la 40,00 g	la 40,00 g
Emulsia dublă H/L/H	Emulsie primară H/L	40,00 g	40,00 g
	Tween 20	1,00 g	1,00 g
	Hidroxietilceluloză	1,77 g	1,77 g
	Soluție conservantă	la 100,00 g	la 100,00 g

**Tabelul 2.** Formulele de preparare ale emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1% din setul II.

	Componente	Emulsia dublă H/L/H		
		3P	4P	5P
Emulsia primară H/L	Piroxicam	1,00 g	1,00 g	1,00 g
	Span 80	3,20 g	3,20 g	3,20 g
	Ulei parafină	16,00 g	16,00 g	16,00 g
	Sulfat de magneziu hidratat	0,56 g	0,56 g	0,56 g
	Hidroxietilceluloză	–	–	0,87 g
	Soluție conservantă	la 80,00 g	la 80,00 g	ad 80,00 g
Emulsia dublă H/L/H	Emulsie primară H/L	80,00 g	80,00 g	80,00 g
	Tagat S <sub>2</sub>	1,00 g	1,00 g	1,00 g
	Carbopol 940	0,057 g	–	0,057 g
	Hidroxietilceluloză	–	0,57 g	–
	Trietanolamină	0,04 g	–	0,04 g
	Soluție conservantă	la 100,00 g	la 100,00 g	la 100,00 g

din setul II a fost obținută fie prin dizolvarea sulfatului de magneziu în soluție conservantă, urmată de suspendarea piroxicamului (sita IX, F.R. X) în această soluție (formulele 3P și 4P), fie prin dizolvarea sulfatului de magneziu în soluția coloidală de HEC 3%, urmată de suspendarea piroxicamului (sita IX, F.R. X), în această dispersie coloidală (formula 5P).

Faza uleioasă a fost obținută prin dispersarea la cald (70-80°C) a Span-ului 80 fie în amestecul de ulei de parafină și alcool cetilstearyl (emulsiile din setul I – 1P și 2P), fie în ulei de parafină (emulsiile din setul II – 3P, 4P și 5P).

Faza apoasă externă a emulsiilor duble din setul I conține emulgatorul hidrofil (Tween 20) dizolvat în soluția coloidală de hidroxietilceluloză 3%, iar faza apoasă externă a emulsiilor duble din setul II a fost preparată prin dizolvarea emulgatorului hidrofil Tagat S<sub>2</sub> în soluția coloidală de Carbopol 940 0,3% (formulele 3P și 5P) sau de hidroxietilceluloză 3% (formula 4P).

Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam 1% au fost preparate prin procedeul în etapă dublă. În prima etapă, emulsia primară H/L a fost preparată prin adăugarea în porțiuni mici, sub agitare, a fazei apoase interne la faza uleioasă, ambele faze fiind în prealabil încălzite la aceeași temperatură (75-80°C). Agitarea amestecului s-a realizat cu un agitator electric, cu o viteză de 2000 de rotații/minut, timp de 30 minute. În a doua etapă, emulsia primară H/L, răcită la temperatura camerei, a fost adăugată în porțiuni, sub ușoară agitare (600 de rotații/minut) timp de 40 minute, la faza apoasă externă.

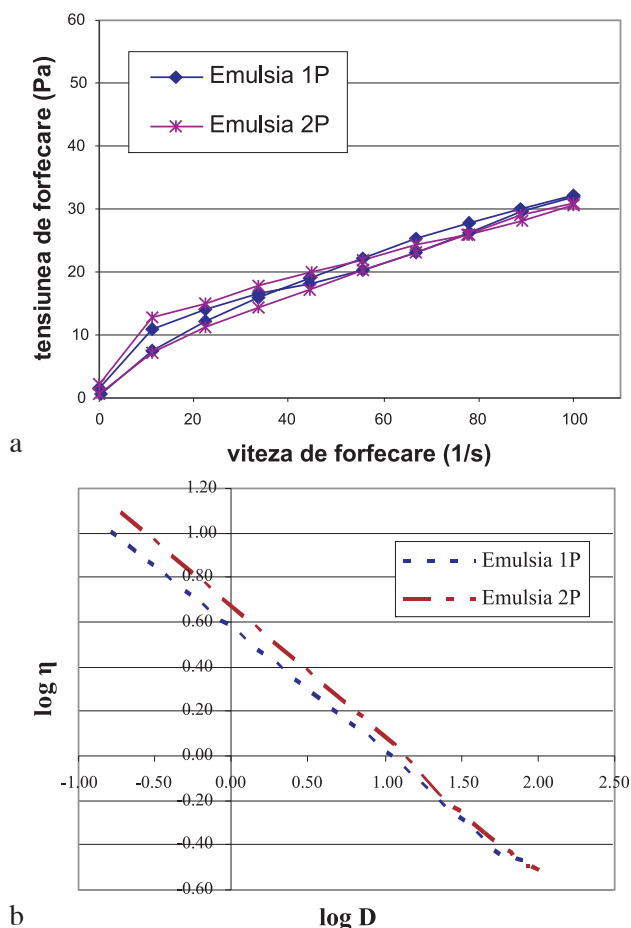
### Caracterizarea reologică a emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam

Măsurătorile reologice au fost efectuate cu un reometru RheoStress RS 100 (Haake Instruments, Hungary), la preparare, la 1 lună și la 3 luni după preparare. Toate valorile înregistrate reprezintă media aritmetică a trei măsurători.

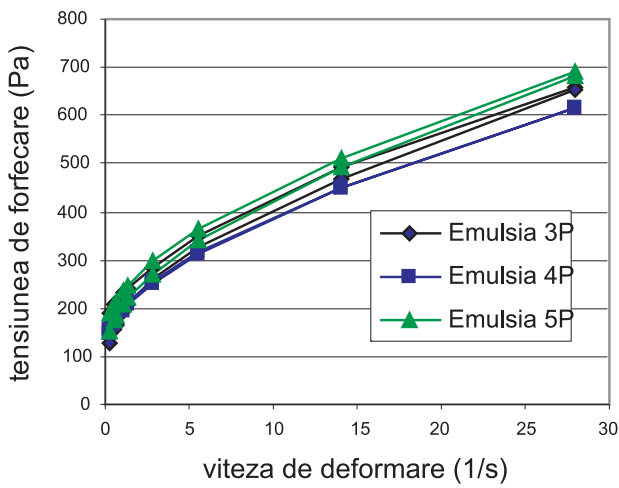
## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Caracterul multiplu, forma sferică și distribuția mărimii globulelor emulsiilor obținute au fost evidențiate prin analiza microscopică (13).

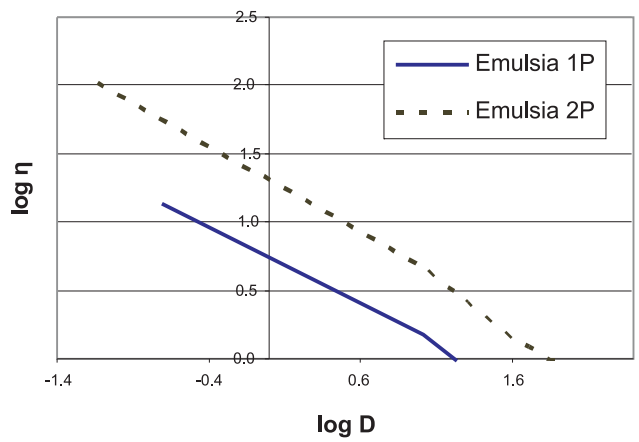
Figurile 1-6 prezintă variațiile tensiunii de forfecare și respectiv ale vâscozității aparente în funcție de viteza de deformare, măsurate pentru emulsiile duble studiate la preparare, la 1 lună și la 3 luni după preparare.



**Figura 1.** Curbele de curgere (a) și liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H din setul I (1P și 2P) la preparare.

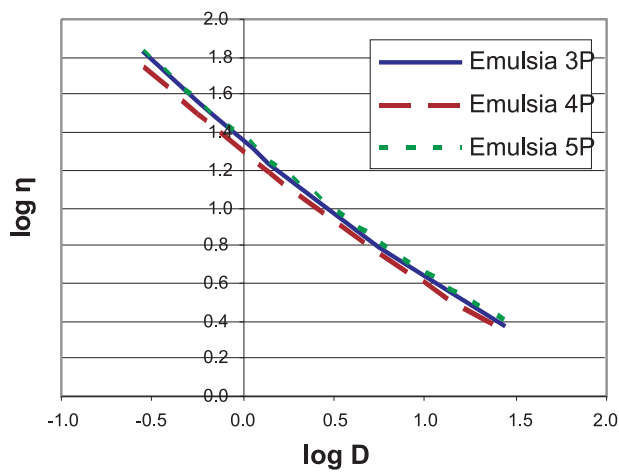


a



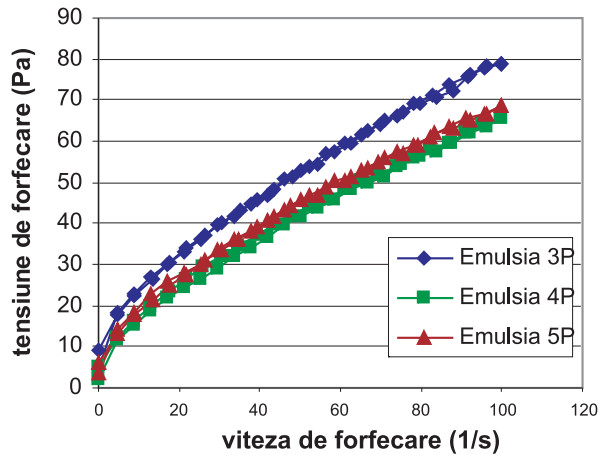
b

Figura 3. Curbele de curgere (a) și liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H din setul I (1P și 2P) la 1 lună după preparare.

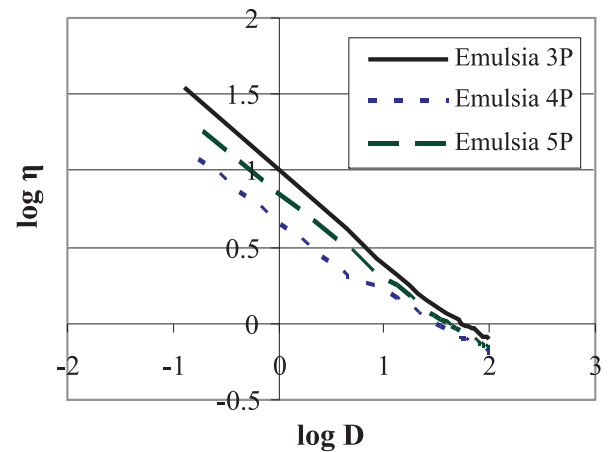


b

Figura 2. Curbele de curgere (a) și liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H din setul II (3P, 4P și 5P) la preparare.

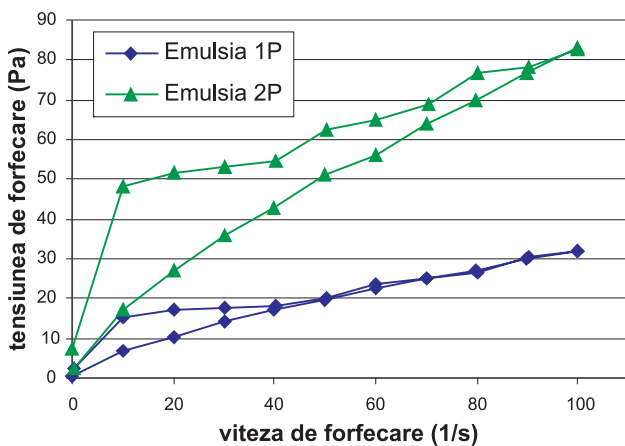


a

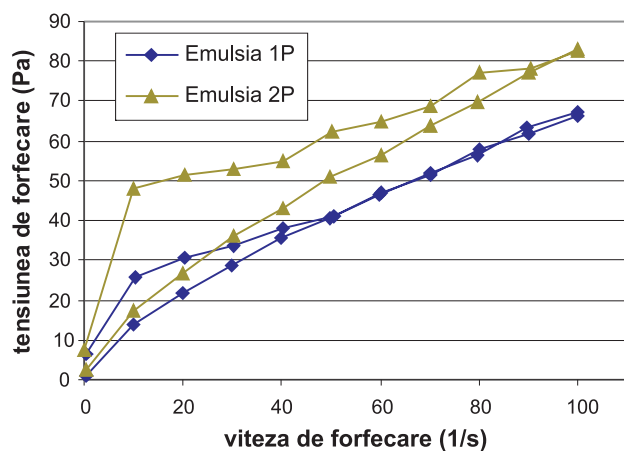


b

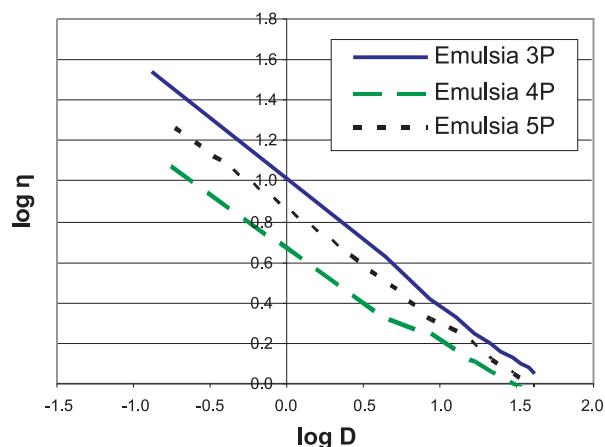
Figura 4. Curbele de curgere (a) și liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H din setul II (3P, 4P și 5P) la 1 lună după preparare.



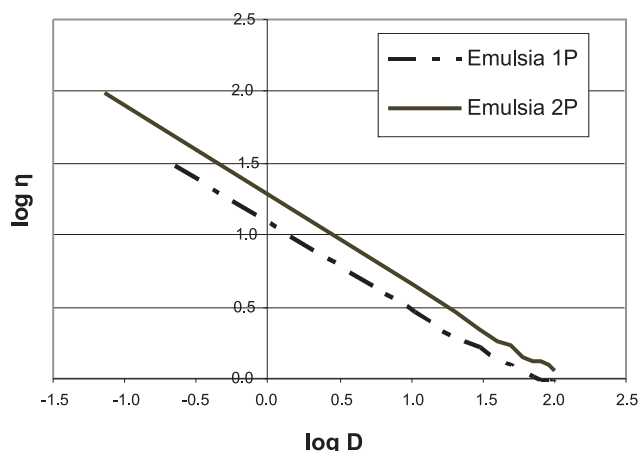
a



a



b



a

b

**Figura 6.** Curbele de curgere (a) și liniarizarea curbelor de vâscozitate (b) ale emulsiilor duble H/L/H din setul II (3P, 4P și 5P) la 3 luni după preparare.

Prin analiza comparativă a curbelor de curgere ale emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1% la preparare, la 1 lună și la 3 luni după preparare, se constată că sistemele își păstrează comportamentul pseudoplastic, cu o ușoară tixotropie la emulsia dublă 3P, pe toată perioada de urmărire, indicând stabilitatea lor în timp.

În schimb, vâscozitatea acestor emulsii duble s-a modificat, mai ales la 1 lună după preparare, ca urmare a fenomenelor de transport posibile între fazele apoase ale sistemelor. Astfel, în cazul emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1% din setul I, se constată o creștere a vâscozității aparente la 1 lună după preparare. La 3 luni după preparare, vâscozitatea emulsiei duble 1P se modifică foarte puțin, în timp ce vâscozitatea emulsiei duble 2P prezintă o ușoară creștere.

În cazul emulsiilor duble H/L/H cu piroxicam 1% din setul II, se observă că vâscozitatea acestora scade mai ales în prima lună de la preparare. La 3 luni după preparare, scăderea vâscozității emulsiilor duble 3P, 4P și 5P se produce în măsură mai redusă.

Se consideră că mărirea vâscozității emulsiilor duble H/L/H din setul I în timp (perioada de urmărire), este rezultatul pătrunderii apei din faza externă a emulsiei, prin filmul lipidic, în faza internă apoasă, iar scăderea vâscozității emulsiilor duble din setul II este datorată fenomenului invers (apa din faza internă este eliberată în compartimentul apos extern). Totuși, în ambele cazuri, vâscozitatea emulsiilor duble se modifică în limite relativ reduse, fapt ce atestă efectul stabilizator al coloizilor hidrofilizolvați în fazele apoase. La sfârșitul perioadei de urmărire, vâscozitatea tuturor emulsiilor duble

**Tabelul 3.** Ecuțiile și pătratele coeficienților de corelare ale dreptelor obținute în urma liniarizării curbelor de vâscozitate corespunzătoare emulsiilor duble H/L/H studiate la preparare, la 1 lună și la 3 luni după preparare.

Emulsia dublă H/L/H	Ecuția dreptei și pătratul coeficientului de corelare liniară (R <sup>2</sup> )		
	la preparare	la 1 lună după preparare	la 3 luni după preparare
1P	$y = -0,5513x + 0,5587$ R <sup>2</sup> = 0,9960	$y = -0,6321x + 1,0291$ R <sup>2</sup> = 0,9945	$y = -0,5762x + 1,0794$ R <sup>2</sup> = 0,9959
2P	$y = -0,5964x + 0,6527$ R <sup>2</sup> = 0,9983	$y = -0,6803x + 1,2666$ R <sup>2</sup> = 0,9964	$y = -0,6187x + 1,2785$ R <sup>2</sup> = 0,9988
3P	$y = -0,7281x + 1,3732$ R <sup>2</sup> = 0,9945	$y = -0,5613x + 0,9821$ R <sup>2</sup> = 0,9923	$y = -0,5999x + 1,0031$ R <sup>2</sup> = 0,9990
4P	$y = -0,7022x + 1,3103$ R <sup>2</sup> = 0,9956	$y = -0,4421x + 0,672$ R <sup>2</sup> = 0,9895	$y = -0,4729x + 0,6902$ R <sup>2</sup> = 0,9938
5P	$y = -0,7169x + 1,3804$ R <sup>2</sup> = 0,9952	$y = -0,5155x + 0,8371$ R <sup>2</sup> = 0,9945	$y = -0,5459x + 0,8559$ R <sup>2</sup> = 0,9990

studiate se modifică foarte puțin, deoarece se stabilește temporar un echilibru osmotic între fazele apoase ale sistemelor.

Valorile lui R<sup>2</sup>, foarte apropiate de 1, subliniază variația liniară a vâscozității aparente a emulsiilor multiple studiate în funcție de viteza de forfecare, pe toată perioada de urmărire. Valorile negative din ecuațiile dreptelor indică scăderea vâscozității aparente.

## CONCLUZII

Emulsiile duble H/L/H cu piroxicam 1% studiate au prezentat o bună stabilitate fizică în timp, păstrându-și comportamentul pseudoplastic cu o ușoară tixotropie pe toată perioada de urmărire (3 luni).

Vâscozitatea aparentă a emulsiilor obținute după formula generală I crește în timp, iar cea a emulsiilor multiple preparate conform formulei generale II scade, însă în ambele cazuri, valorile variaza în limite reduse. Astfel, la 3 luni de la preparare se regăsesc aproape în totalitate valorile vâscozității obținute la 1 lună după preparare. Deoarece vâscozitatea emulsiilor 1P și 2P prezintă, în timp, variații mai mari decât cea a emulsiilor duble 3P, 4P și 5P, se poate afirma că acestea din urmă sunt mai stabile în timp decât primele. Cea mai bună stabilitate în timp prezintă emulsia dublă H/L/H 5P, urmată de emulsia dublă 4P.

## BIBLIOGRAFIE

1. Popovici I. – Emulsii multiple. Emulsii structurate și miniemulsii, în: Popovici I., Lupuleasa D. Tehnologie farmaceutică vol.2, Iași: Polirom, 2008, 266-279.
2. Grossiord J.L., Seiller M. – Multiple emulsions. Structure, Properties and Applications, Paris: Editions De Sante, 1998, 169-192.
3. Garti N. – Double emulsions – scope, limitations and new achievements. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 1997; 123-124: 233-246.
4. Grossiord J.L., Seiller M. – W/O/W multiple emulsions: a review of the release mechanism by break-up of the oily membrane. *S.T.P. Pharma Sciences* 2001; 11 (5): 331 – 339.
5. Wen L., Papadopoulos C.D. – Effects of osmotic pressure on water transport in W<sub>1</sub>/O/W<sub>2</sub> emulsions. *J Colloid Interface Sci* 2001; 235: 398-404.
6. Kanouni M., Rosano H.L., Naouli N. – Preparation of a stable double emulsion W<sub>1</sub>/O/W<sub>2</sub>: role of the interfacial films on the stability of the system. *Adv Colloid Interface Sci* 2002; 99: 229-254.
7. Özer Ö., Muguet V., Roy E., Grossiord J.L., Seiller M. – Stability study of W/O/W viscosified multiple emulsions. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26(11): 1185 – 1189.
8. Su J., Flanagan J., Singh H. – Improving encapsulation efficiency and stability of water-in-oil-in-water emulsions using a modified gum arabic (Acacia (sen) SUPER GUMTM). *Food Hydrocolloids* 2008; 22: 112-120.
9. Muguet V., Seiller M., Barratt G., Özer Ö., Marty J.P., Grossiord J.L. – Formulation of shear rate sensitive multiple emulsions. *J Control Rel* 2001; 70: 37-49.
10. Olivieri L., Seiller M., Bromberg L., Besnard M., Duong T.N., Grossiord J.L. – Optimization of a thermally reversible W/O/W multiple emulsion for shear-induced drug release. *J Control Rel* 2003; 88: 401-412.
11. Pal R. – Rheology of double emulsions. *J Colloid Interface Sci* 2007; 307: 509-515.
12. Urșica L., Vlaia V., Coneac G., Miclea L.M., Hegheș A., Olariu I. – Study on the influence of some formulation variables and ageing on W<sub>1</sub>/O/W<sub>2</sub> double emulsions stability by rheological measurements. *Farmacia* 2009; LVII,1: 65-72.
13. Urșica L., Tița D., Palici I., Tița B., Vlaia V. – Particle size analysis of some w/o/w multiple emulsions. *J Pharm Biomed Anal* 2005; 37 (5): 931-936.