



Tekoče in poltrdne farmacevtske oblike

asist. Mirjam Gosenca, mag. farm.

Vsebina:

- **1. Tekoče FO**
 - 1.1 Emulzije
 - 1.2 Suspenzije
 - 1.3 Mikroemulzije
- **2. Poltrdne FO**
 - 2.1 Hidroksietilcelulozni gel
 - 2.2 Hidrofilna krema
 - 2.3 Hidrofobna krema
- **3. Izračun HLB vrednosti**



Tekoče peroralne farmacevtske oblike:

- So raztopine, emulzije ali suspenzije, ki vsebujejo eno ali več ZU v ustreznem vehiklu.

Tekoče dermalne farmacevtske oblike:

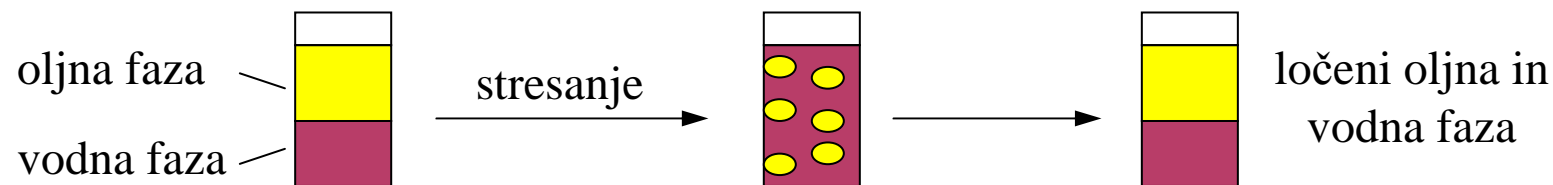
- So raztopine, emulzije ali suspenzije, ki vsebujejo eno ali več ZU v ustreznem vehiklu.
- Uporabljajo se na koži (vključno z lasiščem) ali na nohtih, kjer delujejo lokalno ali transdermalno.



1.1 Emulzije

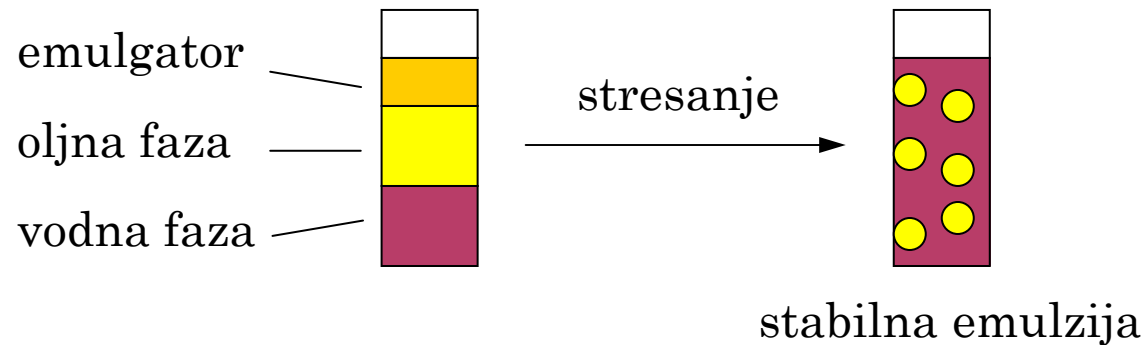
- heterogeni sistemi, sestavljeni iz dveh med seboj nemešajočih se tekočin
- po velikosti delcev sodijo med **grobo-disperzne sisteme** (delci $> 1 \mu\text{m}$ oz. med 0.1 in $50 \mu\text{m}$)
- so termodinamsko nestabilni sistemi
- Razlog za nestabilnost je velika medfazna energija $[W]$, ki je odvisna od medfazne napetosti $[\gamma]$ obeh faz in površine $[S]$ med obema fazama

$$W = \gamma * S$$



1.1 Emulzije

- Emulzije lahko stabiliziramo z dodatkom površinsko aktivnih snovi (PAS).

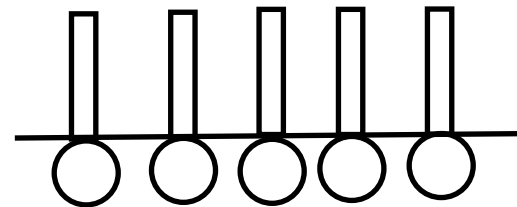


- **PAS oz. emulgatorji** so molekule, ki imajo v strukturi hidrofilen (polarna glava) in lipofilen (nepolaren rep) del.



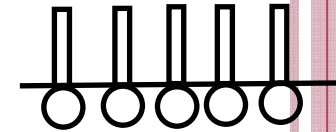
olje

voda



1.1 Emulzije

- **Emulgator** se zaradi svoje kemijske zgradbe razporedi na meji med fazama in **zmanjša medfazno napetost** → manjša medfazna energija → **stabilizacija sistema.**



Dispergirana faza – faza, ki je razpršena v drugi fazi v obliki kapljic (notranja faza)

Disperzni medij – zunanja faza

- **Bancroftovo pravilo:**

Zunanja faza je tista, v kateri je emulgator bolje topen.

- če je bolj topen v vodi, nastane emulzija O/V
- če je bolj topen v olju, nastane emulzija V/O

Pomembna pa je tudi celotna sestava emulzije (razmerje faz...)

- **Dve vrsti klasičnih emulzij:**

O/V – olje je notranja ali dispergirana faza, voda pa zunanja faza ali disperzni medij

V/O – voda je notranja ali dispergirana faza, olje pa zunanja faza ali disperzni medij



14. vaja: Dermalna emulzija

Stearinska kislina	2,0 g
Lanolin	1,2 g
Trietanolamin	0,6 g
Mandljevo olje	2,4 g
Prečiščena voda	36,0 g

Izdelamo 50 g emulzije!

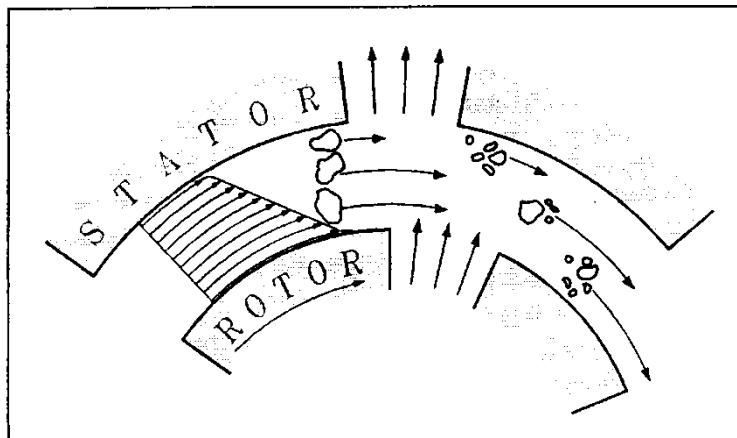
Stearinsko kislino in lanolin raztalimo na vodni kopeli pri približno 70 °C, nato dodamo mandljevo olje. Vodo prevremo, o hladimo na 70 °C in dodamo trietanolamin. Hidrofilno fazo vmešamo v lipofilno (temperaturi obeh faz naj bosta podobni) in mešamo 5 min. Odstavimo z vodne kopeli, mešamo do ohladitve in nadomestimo izparelo vodo.

Emulzijo homogeniziramo z Ultraturraxom (8000 obratov, 3 minute) ali s homogenizatorjem pod visokim tlakom (do 500 barov, 1 cikel). Velikost kapljic izmerimo pred in po homogeniziranju.



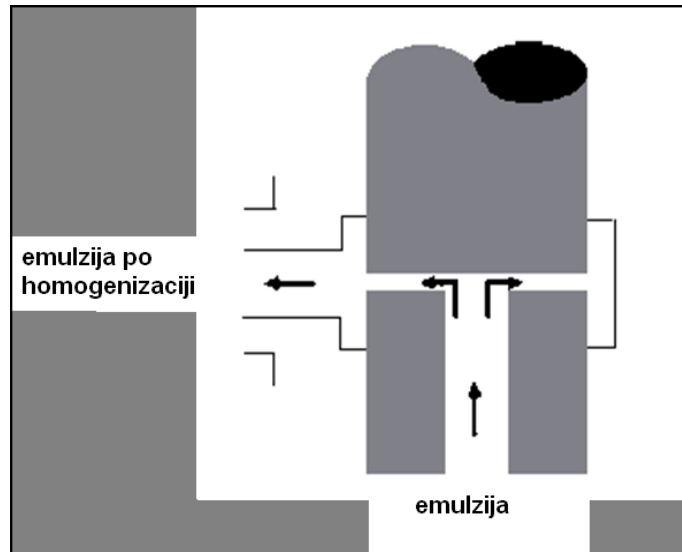
Princip homogeniziranja z rotor-stator homogenizatorjem

- V reži med zunanjim mirujočim statorjem in notranjim rotorjem prihaja zaradi velikih strižnih sil do turbulence. To povzroča razprševanje večjih kapljic v manjše.
- **Cilj:** poenotenje oz. razbijanje kapljic notranje faze.



Homogenizator pod visokim tlakom

- potiskanje emulzije s pomočjo bata skozi ozke reže pod visokim tlakom – kapljice se zmanjšujejo zaradi kavitacije (tvorba mehurčkov, nato pokanje mehurčkov)
- notranja faza se razprši v drobne kapljice
- dispergiranje je odvisno od pogojev kot so tlak in število ciklov



Določevanje velikosti kapljic

- **optični mikroskop** - razmaz na objektnem steklu
- vsak študent izmeri 10 kapljic s pomočjo okularnega mikromerila (pred in po homogenizaciji)
- podatke razporedimo po izbranih razredih velikosti kapljic
- podatke lahko izrazimo kot % posameznih skupin velikosti kapljic v vzorcu – narišemo **histogram**



1.2 Suspenzije

- grobo disperzni sistemi (velikost delcev 0,1 – 50 μm)
- dispergirana faza so trdni delci, ki so v disperznem mediju praktično netopni
- delež trdne faze je lahko od 0.5 do 40%
- suspenzije so zaradi sedimentacije delcev fizikalno nestabilne
- **Stokesova enačba** - opisuje sedimentacijo delcev:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

v – hitrost sedimentacije

r – polmer delcev

ρ_1 – gostota dispergirane faze

ρ_2 – gostota disperznega medija

η - viskoznost disperznega medija



15. vaja: Suspenzija barijevega sulfata

Barijev sulfat	5,00 g
Natrijev lavrilsulfat	0,25 g
3 % vodna raztopina metilceluloze	30.00 g
Natrijev saharinat	0,05 g
Konservans	0,10 g
Prečiščena voda	do 100 g

Izdelamo 1/2 predpisa!

Barijev sulfat presejemo skozi najfinejše sito. Močljivec, sladilo in konservans raztopimo v majhnem delu vode in to raztopino postopoma primešamo k barijevemu sulfatu. Končno dodamo še preostalo vodo in koloidno raztopino metil celuloze.

Opremimo s signaturo "Pred uporabo pretresi".



1.3 Mikroemulzije

- so **termodinamsko stabilne**, optično bistre disperzije sestavljene iz med seboj nemešajočih se tekočin.
- stabilizirane so z medfaznim filmom emulgatorja (en sam, mešan oz. je dodan koemulgator).
- tipa O/V ali V/O, Bancroftovo pravilo NE velja

	Klasična emulzija	Mikroemulzija
velikost kapljic	0.1 - 50 μ m	< 140 nm
izgled	mlečnato bele	bistre
stabilnost	termodinamsko nestabilne	temodinamsko stabilne



16. vaja: Mikroemulzija za peroralno uporabo (demonstracijska vaja)

Miglyol 812	30,0 g
Labrasol	48,0 g
Plurol oleique	12,0 g
Voda	10,0 g

Izdelamo 1/5 oz. 20 g mikroemulzije.

Lipofilno fazo v čaši pomešamo z emulgatorjem in koemulgatorjem in nekaj časa ročno stresamo. Potem dodamo vodo in stresamo, dokler se disperzija ne zbistri. Pustimo stati nekaj časa, da ugotovimo ali je mikroemulzija stabilna.



POLTRDNI SISTEMI

= vmesno stanje med tekočim in trdnim;
poltrdna konsistenca

- Fizikalno gledano so poltrdne dermalne FO plastični geli:
- geli so koloidno disperzni sistemi iz dveh komponent:
 - trdna, 3D, koherentna rešetka
 - tekoča komponenta, ki je v njej imobilizirana
- plastičnost: po nanosu na kožo oz. po majhni obremenitvi se struktura gela podre in se ne vzpostavi več (interakcije med tekočo in trdno fazo gela so šibke)



2. Poltrdne dermalne farmacevtske oblike

- **MAZILA:** enofazna podlaga (samo hidrofilna ali samo lipofilna faza)
- **KREME:** večfazna podlaga iz lipofilne in vodne faze (emulgatorji V/O ali O/V)
- **GELI:** tvorijo jih tekočine, gelirane s tvorilci gelov;
- **PASTE:** velike količine drobno uprašenih trdnih snovi, enakomerno dispergiranih v podlagi



2. Poltrdne dermalne farmacevtske oblike

Mazila (Ointments) (FS)		
HIDROFOBNA	VODO EMULGIRAJOČA	HIDROFILNA
lahko sprejmejo le majhno količino vode	podlage kot pri hidrofobnih mazilih + emulgatorji v/o ali emulgatorji o/v	podlage, ki se mešajo z vodo



2. Poltrdne dermalne farmacevtske oblike

Kreme (Creams)

→ emulzijski geli

→ večfazni sistemi (lipofilna in vodna faza)

HIDROFOBNE	HIDROFILNE
zunanja faza je lipofilna, notranja faza je vodna (hidrofilna)	zunanja faza je vodna (hidrofilna), notranja faza je lipofilna
<u>Emulgatorji V/O:</u> lanolinski alkoholi estri sorbitana (Spani) monogliceridi	<u>Emulgatorji O/V:</u> Na- in trietanolaminska mila, sulfatirani maščobni alkoholi, polisorbati (Tweeni)

2. Poltrdne dermalne farmacevtske oblike

Geli (Gels)	
→ transparentni sistemi → HETEROGELI	
LIPOFILNI (OLEOGELI)	HIDROFILNI (HIDROGELI)



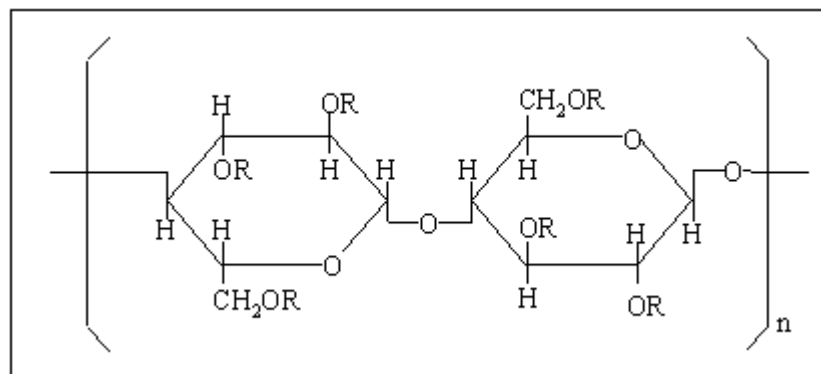
17. vaja: Hydroxyethylcellulosi mucilago Hidroksietilcelulozni gel - FS

Hidroksietilceluloza 10000	2,5 dela
Glicerol	10,0 delov
Voda	7,5 delov

- **HIDROGEL**; praviloma iz 4 osnovnih komponent:
 - makromolekula
 - voda
 - vlažilec
 - konzervans
- Hidroksietilceluloza 10000 (HEC): derivat celuloze, tvorilec gela
- Glicerol: vlažilec
- Voda: disperzni medij;
skupaj z glicerolom sta imobilizirana v koherentni rešetki iz HEC



CELULOZNI ETRI



- Polimerne linearne (nitaste) molekule
- R (alkil) - \uparrow alkil \rightarrow \downarrow topnost cel. etrov v vodi
- V vodi nabrekajo, deloma se koloidno raztapljajo, odvisno od konc. in T

Substitucijska stopnja (DS – Degree of substitution) –
število zaetrenih OH skupin v glukopiranozni enoti

Polimerizacijska stopnja (DP – Degree of polymerization) –
število glukopiranozskih enot v polimerni verigi



18.vaja: UNGUENTUM EMULSIFICANS AQUOSUM (Hidrofilno mazilo z vodo) – FS

HIDROFILNA KREMA

Hidrofilno mazilo	30 delov
Voda	70 delov

Talini hidrofilnega mazila ($T = 70^{\circ} \text{C}$) postopoma dodajamo na enako T segreto vodo (predhodno prekuhano). Mešamo do ohladitve.

UNGUENTUM EMULSIFICANS (Hidrofilno mazilo)

Cetil in stearil emulgirajoči, (vrsta A)	30 delov
Tekoči parafin	35 delov
Beli vazelin	35 delov



Cetil in stearil alkohol, emulgirajoči (vrsta A)
(lat. Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A;
angl. Cetostearyl alcohol (type A) emulsifying)

EMULGATOR O/V

SESTAVA:

najmanj 90 % cetostearola

najmanj 7 % Na-cetilstearilsulfata

kompleksni emulgator:

- mešanica emulgatorjev V/O in O/V
- sinergistično delovanje, lastnosti enega prevladajo
- tvorijo bolj koherenten (čvrst) film na medfaznih površinah kot vsak emulgator posebej



19. vaja: LANAE ALCOHOLUM UNG.AQ. Mazilo z lanolinskimi alkoholi in z vodo - FS

HIDROFOBNA KREMA

Mazilo z lanolinskimi alkoholi	1 del
Voda	1 del

Talini mazila z lanolinskimi alkoholi ($T = 60^{\circ} \text{C}$) postopoma dodajamo na enako T segreto vodo (predhodno prekuhano). Mešamo do ohladitve.

LANAE ALCOHOLUM UNGUENTUM Mazilo z lanolinskimi alkoholi

Cetil in stearil alkohol	0.5 delov
Lanolinski alkoholi	6 delov
Beli vazelin	93,5 delov



1. Cetil in stearyl alkohol

(CETYLSTEARYLALKOHOL; Alcohol cetylicus et stearylicus; Cetostearolum)

EMULGATORJI V/O

2. Lanolinski alkoholi

(WOLLWACHSALKOHOL; Alcoholes adipis lanae; Wool alcohols; Lanalolum)

Zmes sterolov, višjih alifatskih in triterpenskih alkoholov.

Pridobivamo jih iz LANOLINA s saponifikacijo ali s hidrogeniranjem.

Uporabljajo se kot neionogeni lipofilni emulgatorji pri izdelavi krem za nego nežne in občutljive kože.



Pridobivanje lanolinskih alkoholov

S saponifikacijo:

- Surovi lanolin saponificiramo (močna baza), z org. topilom ekstrahiramo nastale alkohole.
- V vodni fazi ostane saponificirani del (soli vMK).
- Izkoristek je ~ 40 %.
- Predvsem ciklični steroli (holesterol, ...), tudi triterpenski in alifatski alkoholi z najmanj 18 C-atomi

S hidrogeniranjem:

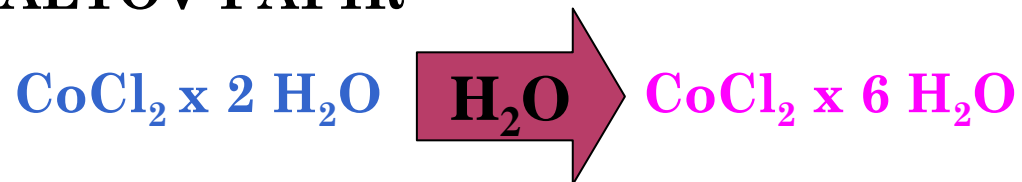
- Surovi lanolin hidrogeniramo ($\uparrow T$, $\uparrow P$, katalizatorji-Cu, Zn, Cr).
- Cepimo estre, reduciramo sproščene vMK v alkohole, istočasno poteka nasičenje dvojnih vezi.
- Izkoristek je ~ 90%.
- Relativna vsebnost sterolov je za polovico manjša.



Določanje tipa emulzijskega gela:

- **TEST RAZREDČEVANJA Z ZUNANJO FAZO**
(dilution test)
- **MERJENJE ELEKTRIČNE PREVODNOSTI**
(conductivity measurements)

- **KOBALTOV PAPIR**



- **TEST OBARVANJA** (staining test)



3. HLB – Hydrophile Lipophile Balance HIDROFILNO LIPOFILNO RAVNOTEŽJE

$$\text{HLB} = \frac{\text{masa hidrofil. dela mol.}}{\text{masa celotne molekule}} \times 100 \times 1/5$$

- Število nas informira o tem, v kolikšni meri se nek emulgator topi v vodi oz. v olju.
- Možne vrednosti so med 0 in 20
- Velja le za neionogene emulgatorje
- Lahko ga izračunamo
- HLB vrednosti so aditivne



- Posamezne komponente lipofilne faze kreme zahtevajo točno določene HLB vrednosti.
- To vrednost imenujemo **zahtevani HLB (HLB₀)** in ji prilagodimo izbor emulgatorjev, tako da kombiniramo različne emulgatorje.
- Izberemo lahko emulgator z optimalno HLB vrednostjo (glede na sestavo emulzijskega sistema).



Primer za izračun HLB!

LIPOFILNA FAZA JE
TISTA, KI ZAHTEVA
DOLOČEN HLB
EMULGATORJA!

IZDELAJTE KREMO O/V S
SESTAVO:

Tekoči parafin	35
Lanolin	1
Cetanol	1
Emugatorji	7
Glicerol	10
Prečiščena voda	46

Lipofilna FAZA	HLB (O/V) tabelirano	DELEŽ LIPOFILNE FAZE	ZAHTEVANI HLB IZRAČUNAMO
TEKOČI PARAFIN	12	35/37	11,4
LANOLIN	10	1/37	0,3
CETANOL	15	1/37	0,4

= 12,1



Emulgatorsko zmes sestavimo iz Spana 80 (HLB = 4,3) in Tweena 80 (HLB = 15)!

$$4,3 x + 15 (1-x) = 12,1$$

$$x = 0,27 \text{ (Span 80)}$$

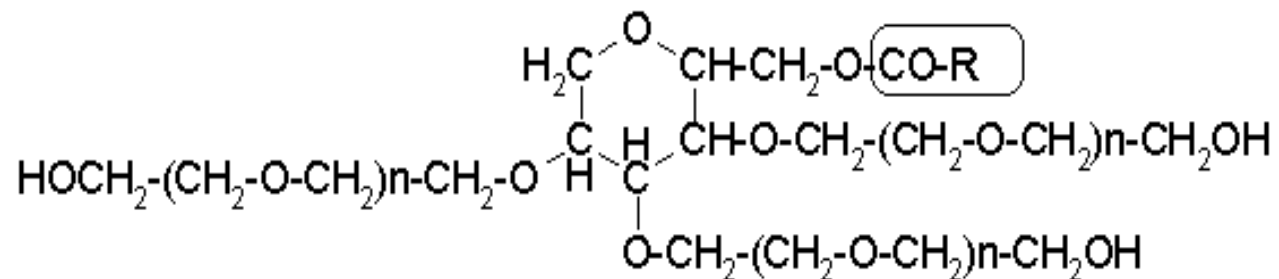
$$1-x = 0,73 \text{ (Tween 80)}$$

$$0,73 \times 7 \text{ g} = 5,1 \text{ g Tween 80}$$

$$7 \text{ g} - 5,1 \text{ g} = 1,9 \text{ g Spana 80}$$



TWEEN® = zaščiteno ime za emulgatorje sinteznega izvora, ki so derivati sorbitola



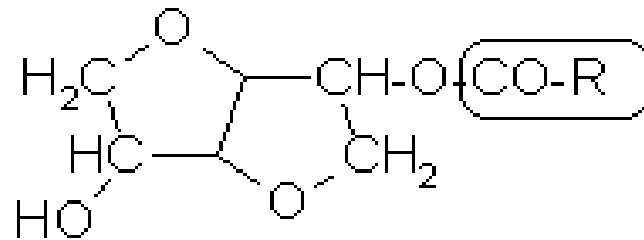
Tweeni (POLISORBATI) so estri sorbitana z višjimi maščobnimi kislinami in etri s polietilenglikoli.

So emulgatorji tipa **O/V**.

TWEEN 60: HLB = 1043/1310 x 20 = 15,92



SPAN[®] = zaščiteno ime za emulgatorje sinteznega izvora, ki so derivati sorbitola



Spani so estri sorbitana z višjimi maščobnimi kislinami.

So emulgatorji tipa **V/O**.

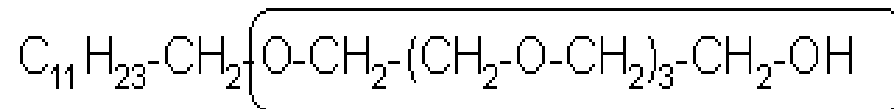
Na sliki je derivat sorbitana = sorbitan (= anhidrid sorbitola)!



Zaščiteno ime	Kemijsko ime	HLB
Tween 20	Polioksietilen-(20)-sorbitanmonolavrat	16,7 ± 1
Tween 21	Polioksietilen-(4)-sorbitanmonolavrat	13,3 ± 1
Tween 40	Polioksietilen-(20)-sorbitanmonopalmitat	15,6 ± 1
Tween 60	Polioksietilen-(20)-sorbitanmonostearat	14,9 ± 1
Tween 61	Polioksietilen-(4)-sorbitanmonostearat	9,6 ± 1
Tween 80	Polioksietilen-(20)-sorbitanmonooleat	15,0 ± 1
Tween 81	Polioksietilen-(5)-sorbitanmonooleat	10,0 ± 1
Span 20	Sorbitanmonolavrat	8,6 ± 1
Span 40	Sorbitanmonopalmitat	6,7 ± 1
Span 60	Sorbitanmonostearat	4,7 ± 1
Span 80	Sorbitanmonooleat	4,3 ± 1



**BRIJ[®] = zaščiteno ime za emulgatorje
sinteznega izvora, ki so ETRI vMA in PEG**



Brij 30 (polioksietilen-4-lavrilni eter)

$$\text{HLB} = 193/362 \times 20 = 10,66$$



HVALA ZA POZORNOST!

