

Diszperz rendszerek I.

Emulziók

*Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*



Diszperz rendszerek

A gyógyszeres terápiában, a diszperziók alkalmazásának számos lehetősége van:

- 1)orális** (pl.: nyálkahártyán alkalmazható szuszpenziók),
- 2)perorális** (pl.: o/v típusú emulzió íz fedésére, antacid szuszpenzió)
- 3)intravénás** (emulziók mesterséges táplálásra, nanokészítmények)
- 4)dermális és transzdermális** (pl.: gyógyszeres kenőcsök, krémek, kozmetikumok)
- 5)vaginális** (pl.: hüvelyöblítők, hüvelyhabok, szuszpenziók)
- 6)rektális** (pl.: klizmák) alkalmazásban.

Diszperz rendszerek

Diszperz rendszerek stabilitásában meghatározó jelentőségű a diszpergált részecskék körül kialakuló **elektromos kettősréteg**, és az ***elektrokinetikai*** vagy ***zéta potenciál***.

Ennek kialakulásának okai a következők:

1. a szilárd részecskék eleve **töltéssel rendelkeznek**,
2. a szilárd részecskék **ionokat adszorbeálnak**,
3. **felületi disszociáció** következik be,
4. poláris molekulák **irányítottan helyezkednek** el a szilárd test felszínén.

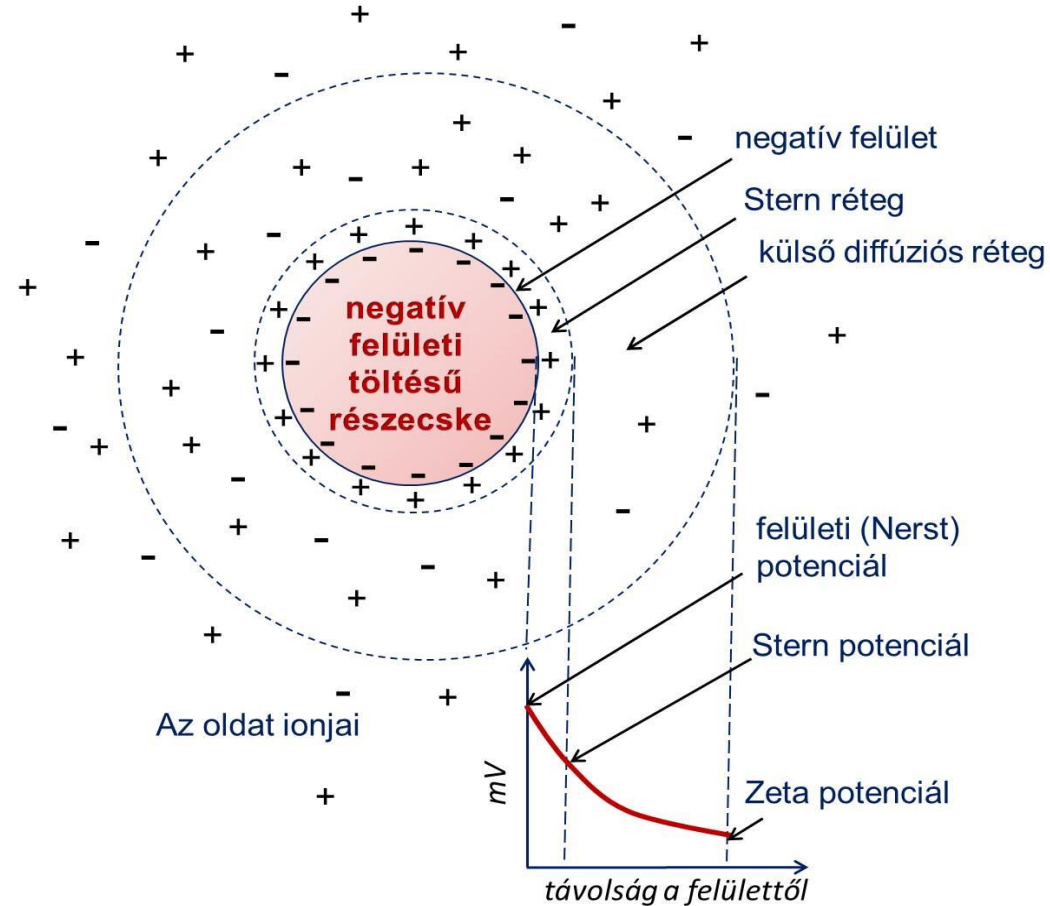
A kettősréteg közül az egyik réteg **rögzített** (***Stern réteg***, „tapadó réteg”) a **szilárd fázis felületén**, míg a másik a folyadék fázisban van, és azzal együtt mozdul el.

Diszperz rendszerek

A **részecske körüli elektromos potenciál** (ψ) a folyadék belseje felé, a részecske felületétől mért távolsággal, a Stern réteg esetében lineárisan, ezt követően exponenciálisan **csökken**:

$$\Psi = \Psi_0 \cdot e^{(-\kappa x)}$$

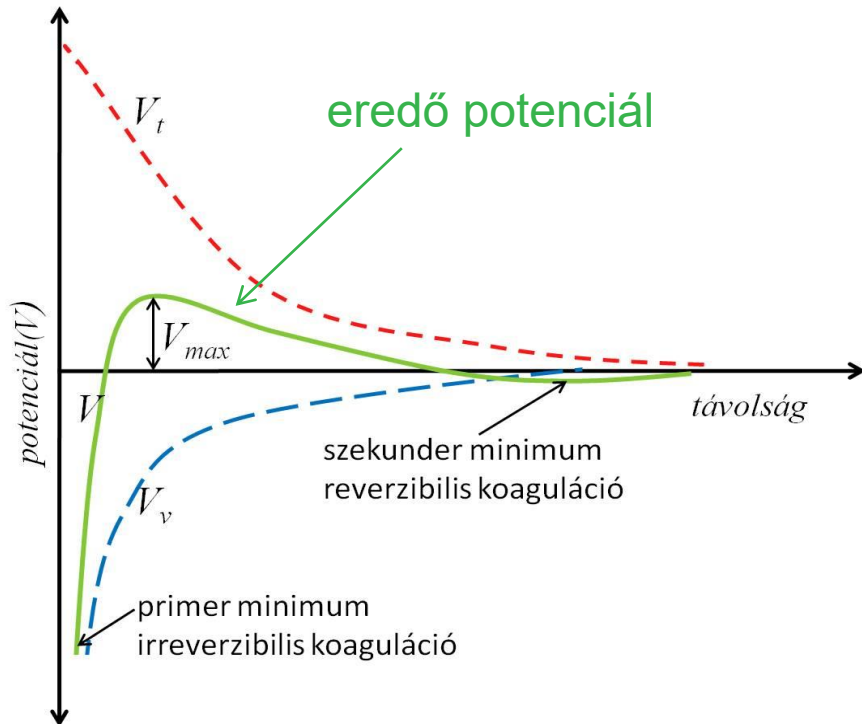
x a távolság az oldat belseje felé
 κ annak a távolságnak a reciproka, melyen belül a ψ_0 potenciál a ψ/e értékre csökken.



Diszperz rendszerek

A **D**erjagin, **L**andau, **V**erwey és **O**verbeek által kidolgozott **DLVO-elmélet** a diszperz rendszerek **aggregatív stabilitását** a részecskék közötti vonzó- és taszítóerők **eredőjeként** értelmezi, mely szerint

- a **vonzóerő** a távolsággal hatványfüggvény szerint **növekszik**,
- a **taszítóerő** pedig exponenciálisan **csökken**.



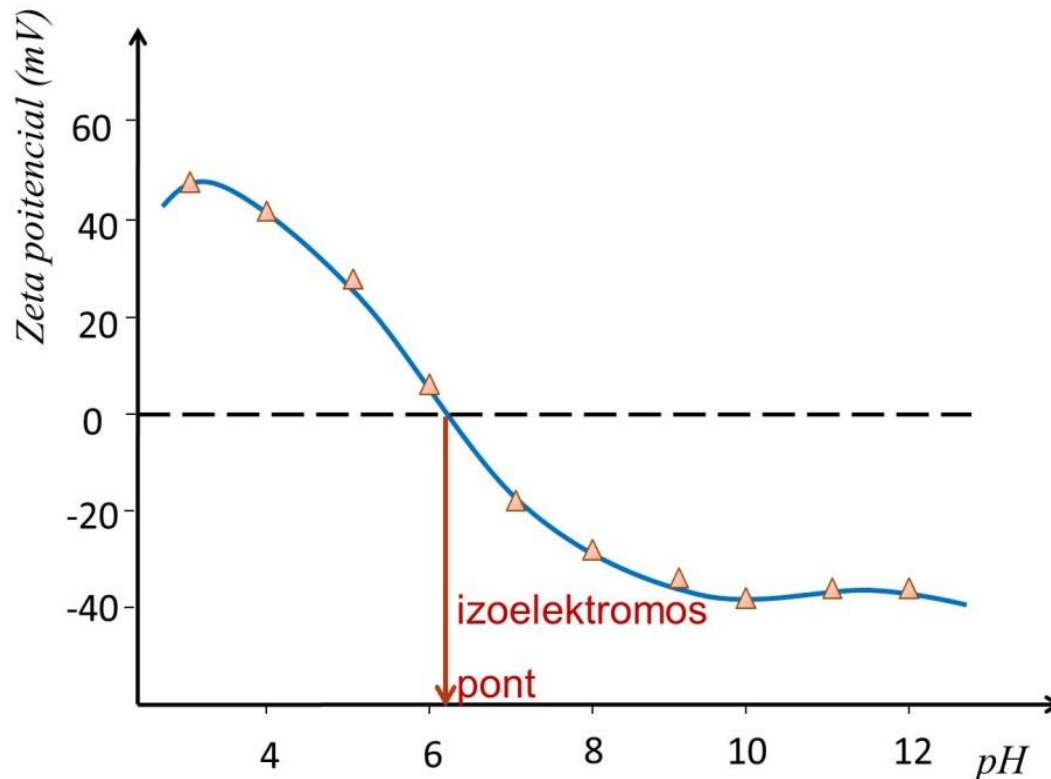
Az **eredő potenciál (V)** a **vonzási (V_v)** és a **taszítási (V_t)** potenciálok algebrai összegéből számolható ki:

$$V = V_v + V_t$$

Diszperz rendszerek

A kettős réteg különösen érzékeny a pH változásra.

A **zéta potenciál** a közeg pH-jának függvényében változik, és az **izoelektromos pontban a zéta-potenciál értéke nulla**.



Emulziók

*Pécsi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet*



Az emulziók fogalma

Az **emulzió**, mint gyógyszerforma, **bevétele**re vagy **külső használatra** szánt, **egymással nem elegyedő** fázisokból álló **folyékony** gyógyszerkészítmény, amelyben **az egyik fázis a másikban tartósan diszpergált állapotban van.**

Az emulziók fogalma

Anyagszerkezeti szempontból az emulziók a folyékony halmazállapotú, **heterogén diszperz** rendszerek, és az **L/L típusú lioszólok** csoportjába tartoznak.

Ezek a rendszerek **többkomponensűek**, amelyek

- **diszpergáló közegből** és
- **diszpergált a részecskékből** állnak.

Emulziók

Az emulziók fogalma

Ha a diszpergált folyadékrészecskék átmérője a **kolloid** dimenziók határain belül van, akkor ezt a lioszolt ***kolloid emulziónak*** nevezzük.

Az emulziók fogalma

A külsőleges használatra szánt emulziókat szokták linimentumnak (kenet) is nevezni, de fontos megjegyezni, hogy **nem minden linimentum emulziós rendszer.**

Pl. Linimentum scabucidum
Linimentum calcis

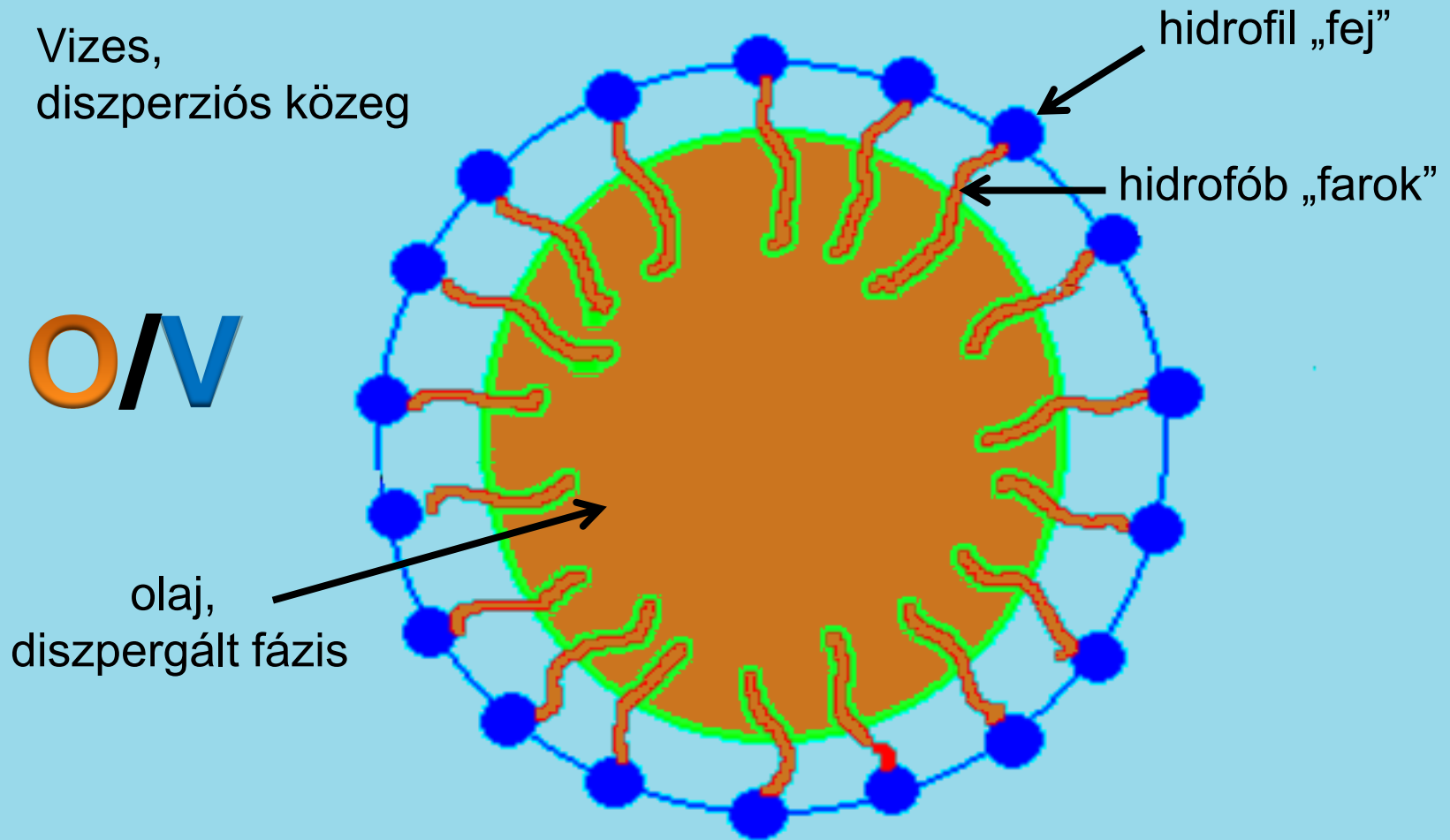
Emulziók

Az emulziós típusú gyógyszerkészítmények **előnyei**:

- 1. növelhető** a biológiai felhasználhatóság,
2. hatóanyag-leadás **szabályozása** érhető el,
 - 1. Zsírok bevitele vizes fázissal*
 - 2. v/o emulzióból lassabban szabadul fel a vízben oldott h.a.*
3. hatóanyag oxidáció és hidrolízis elleni **védelme**,
4. infúzióban megvalósítható a parenterális **táplálás**.

Emulziók elméleti alapjai

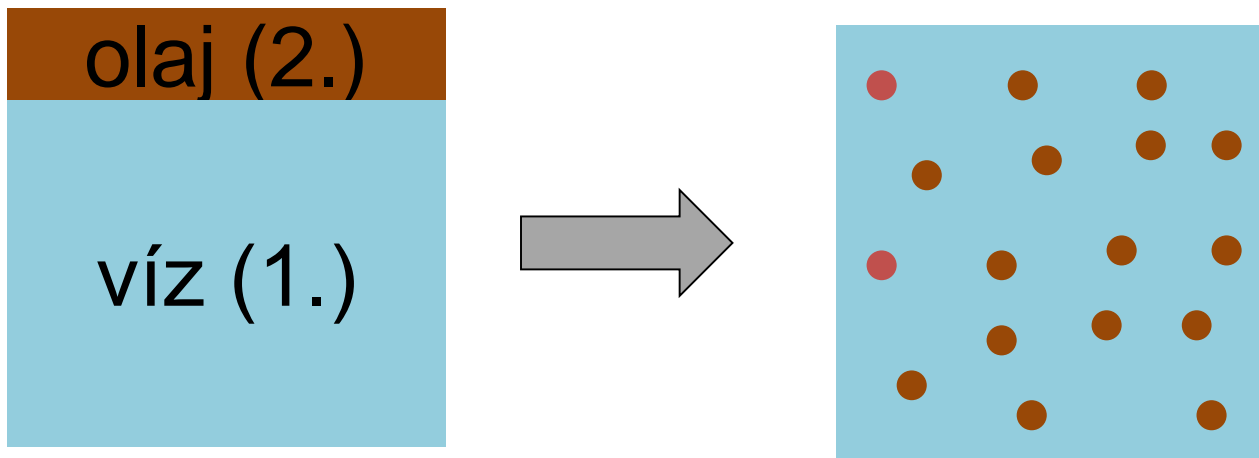
Az emulziók elméleti alapjai



Az emulziók elméleti alapjai

Emulzió képződés során

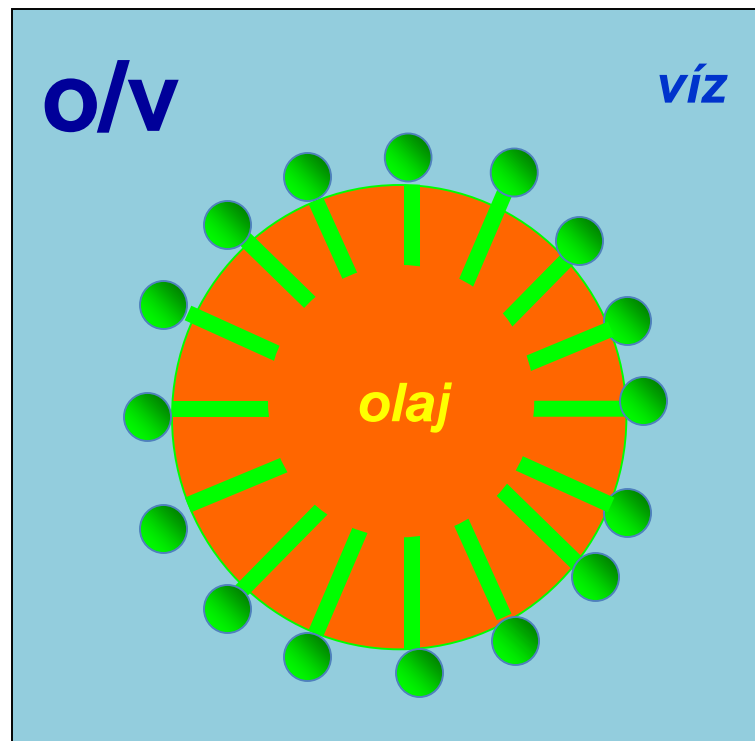
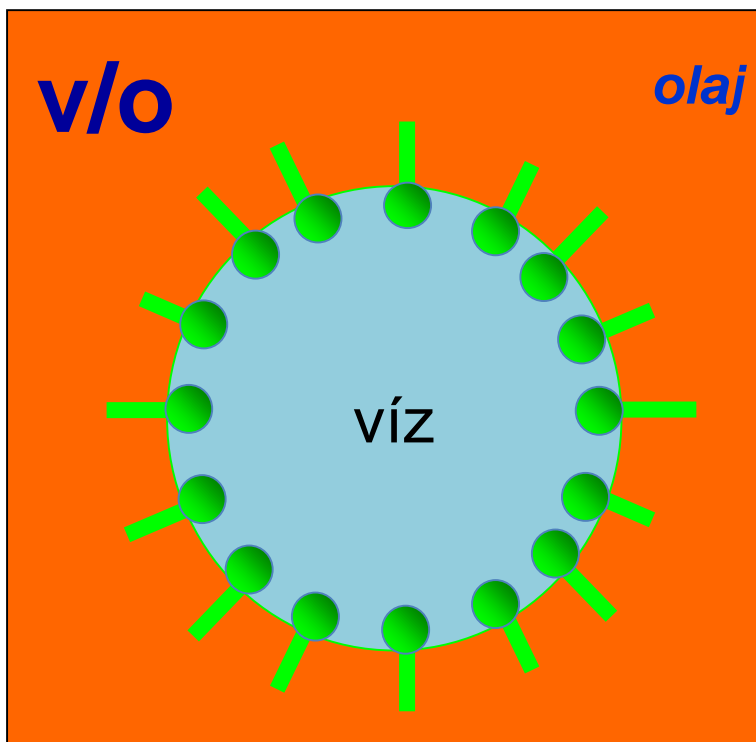
1. **NEM változik** a komponensek, fázisok száma, de
2. **Változik** a határfelület, ill. a diszperzitás fok



Az emulziók elméleti alapjai

Emulziók komponensei

1. belső, diszperz fázis
2. külső, folytonos, diszperziós fázis
3. emulgens (általában)



Az emulziók elméleti alapjai

Emulziók előállításához munka (L) a nagy felületnöveléshez szükséges.

A munkát a felületi feszültség ellenében végezzük (összerázással vagy keveréssel).

$$L = \gamma dF$$

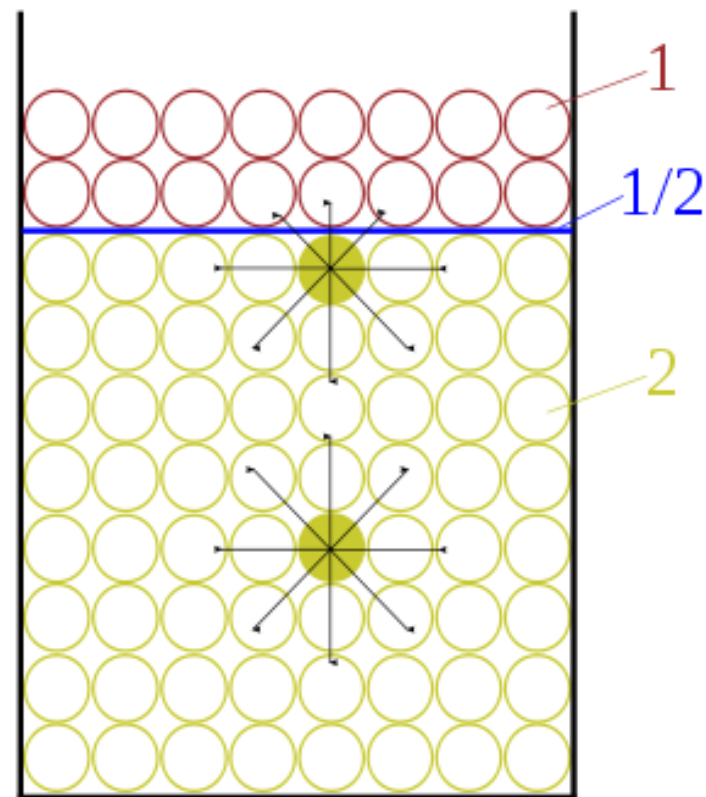


L = felület növeléséhez szükséges energia
 γ = felületi feszültség
 F = felület

Határfelületi feszültség

Felületi feszültség:

A felületi feszültség az a munka, mely egységnyi új határfelület kialakulásához szükséges.



Határfelületi feszültség

Antonov összefüggés

A határfelületi feszültség két **egymással nem elegyedő** folyadék felületi feszültség **különbségéből** adódik.

$$\gamma = \gamma_1 - \gamma_2$$

γ = a határfelületi feszültség két folyadék között

γ_1 = 1. fázis felületi feszültsége

γ_2 = 2. fázis felületi feszültsége

Az emulziók elméleti alapjai

Határfelületi feszültség vizsgálata

Donnan pipetta

$$\gamma = \frac{v \Delta \rho g}{2 \pi r k}$$

$$V = \frac{v}{n}$$

v egy csepp térfogata

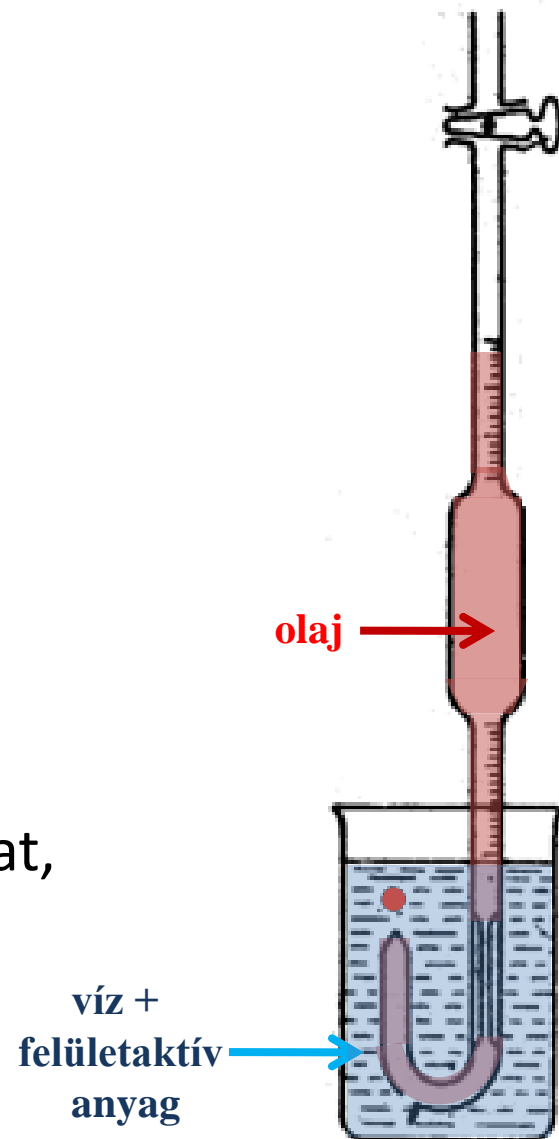
n cseppszám

V Donnan-pipetta két jele közötti térfogat,

r kapilláris sugara,

k korrekciós faktor,

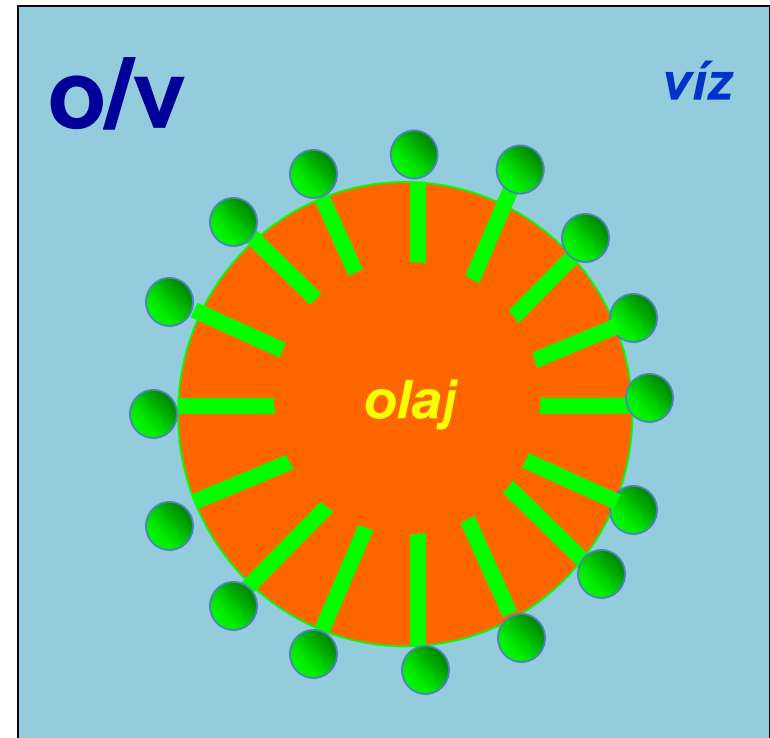
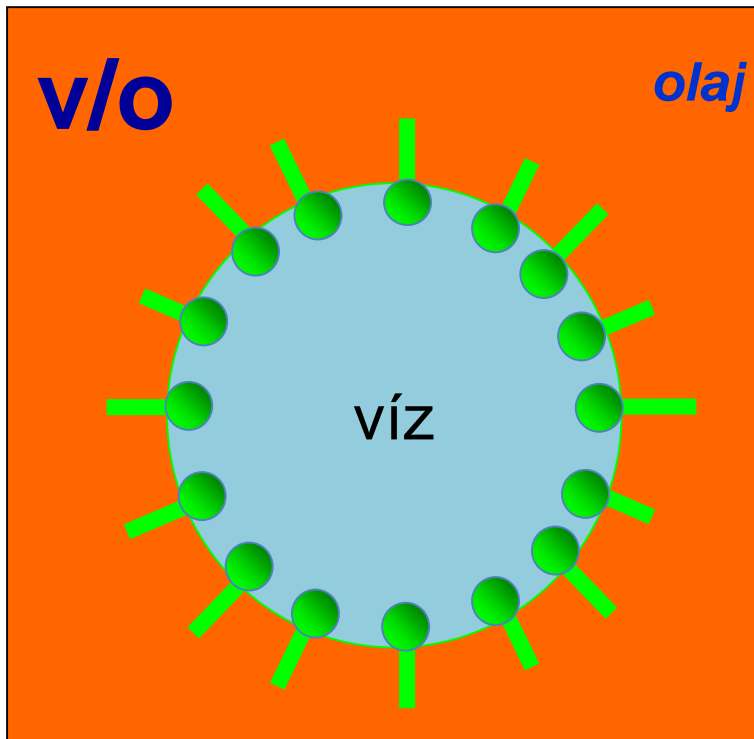
$\Delta \rho$ sűrűség-különbség



Az emulziók elméleti alapjai

Bancroft szabály:

A **diszperziós közeg** az a fázis lesz, amelyikben az emulgens jobban oldódik



Fázistérfogat elmélet

$$F = \frac{V_b}{V_k}$$

V_b = a belső fázis térfogata

V_k = a külső fázis térfogata

$F < 0,3$	alacsony belső fázis arány (pl. arctej)
$0,3 < F < 0,7$	közepes belső fázis arány (pl. krém)
$F > 0,7$	magas belső fázis arány (pl. zsíros krém)

Felületaktív anyagok

Az emulzió elkészítésére felületaktív anyagot három okból adhatunk:

1. **befolyásolja**, hogy milyen típusú- o/v vagy v/o emulzió képződjön,
2. **csökkenti a határfelületi feszültséget**, ezáltal kevesebb munkára van szükség,
3. **növeli** az emulzió **stabilitását**.

Felület aktív anyagok

A két fázis között az emulgens **folyamatos átmenetet** biztosít.

Amfipatikus jellegük alapján, mindkét fázissal szemben mutatnak kapcsolódási hajlamot.

Emulziós szám

Az emulgensek **emulgeálóképességét** jellemzi.

$$E_{sz} = \frac{V_E - V_0}{V_E} \cdot 100$$

E_{sz} = emulziós szám

V_E = emulgeált olaj térfogata

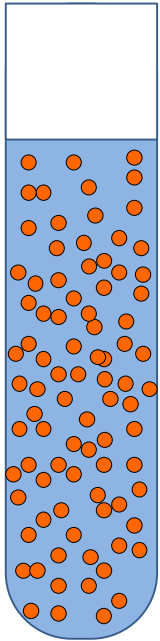
V_0 = az elkülönült olaj térfogata

The background of the slide features a pattern of overlapping, light gray circles of varying sizes, creating a textured, cellular appearance. The circles are arranged in a somewhat random, non-grid pattern, filling the entire frame.

Emulziók stabilitása

Emulziók stabilitása

Átalakulási lehetőségek



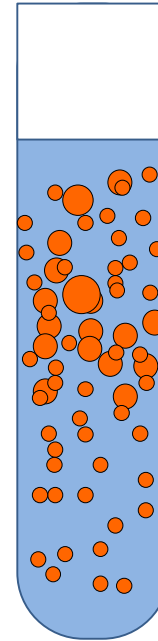
kezdeti emulzió,
vagy
szuszpenzió



emulziók
krémesezése



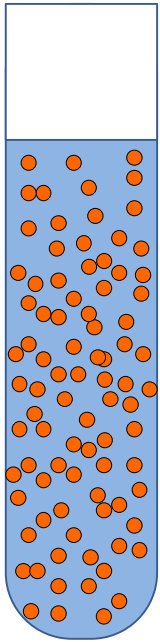
ülepedés,
szedimentáció



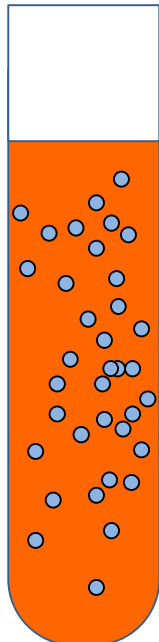
emulziók
koagulációja,
flokkulációja,
aggregációja

Emulziók stabilitása

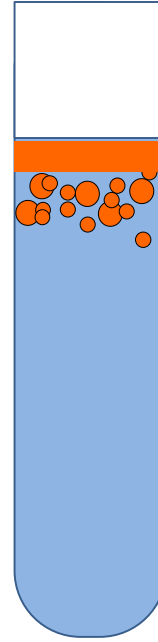
Átalakulási lehetőségek



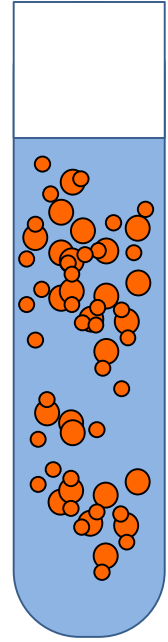
kezdeti emulzió,
vagy
szuszpenzió



emulziók
fázis inverziója



emulziók
koaleszcenciája
(összeolvadása),
fázis szeparációja,
olajosodása

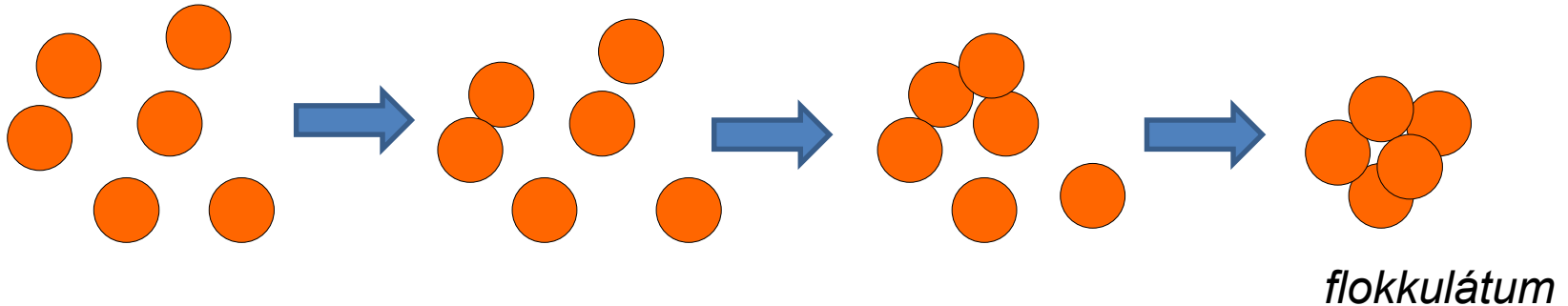


emulziók
Ostwald
féle érése

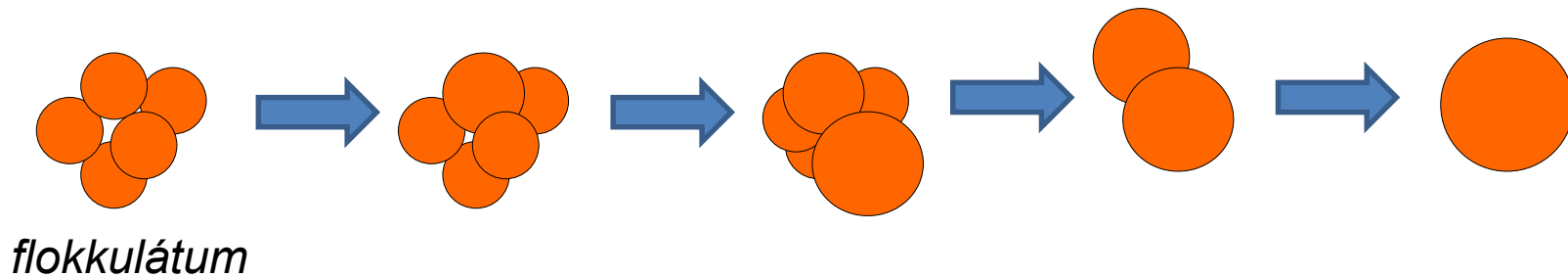
Emulziók stabilitása

Szerkezeti átalakulási lehetőségek

Flokkuláció: részecskék **aggomerálódása** nagyobb részecs-kékké **koaleszcencia nélkül**.



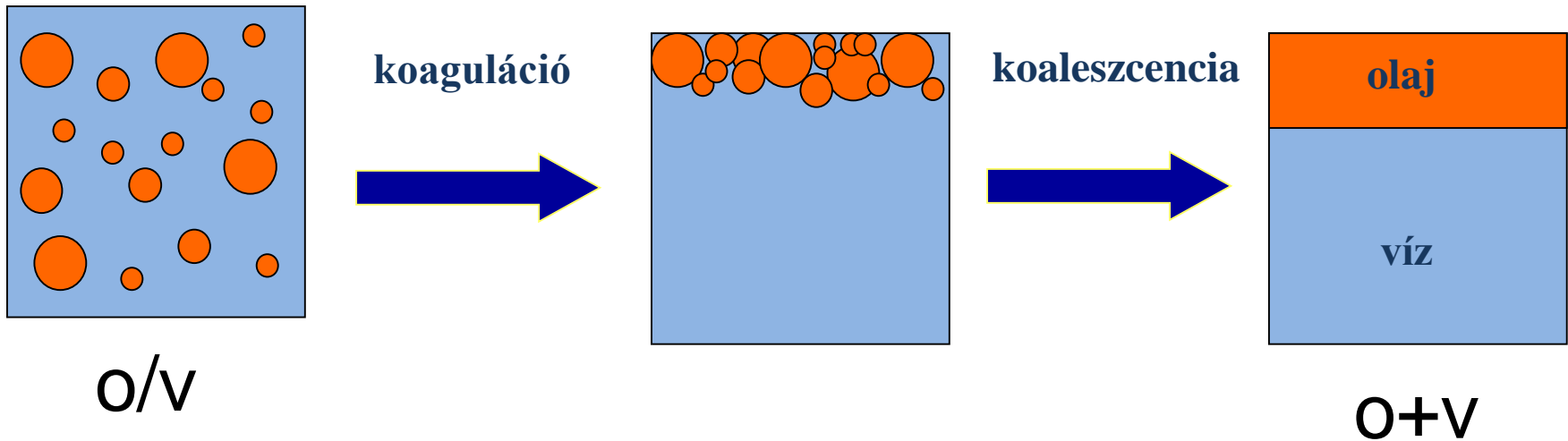
Koaleszcencia: kettő, vagy **több egyedi cseppecske** összefolyása **egy nagyobb cseppé**.



Emulziók stabilitása

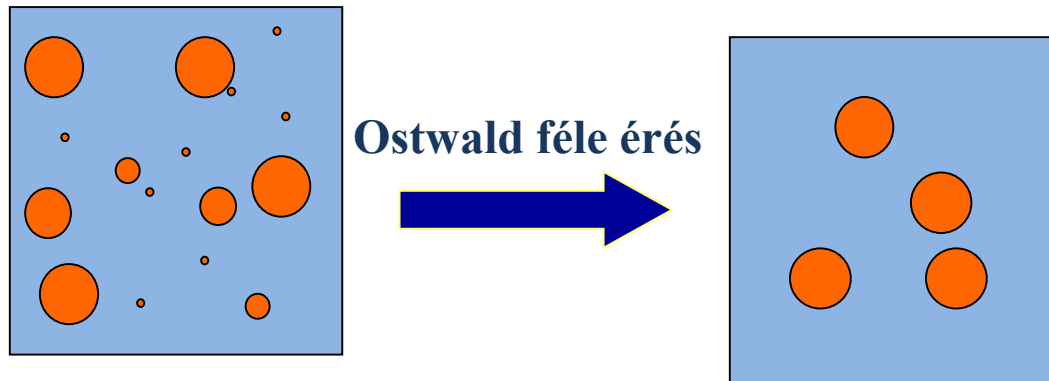
Szerkezeti átalakulási lehetőségek

Krémesedés (fölszödés): fázisok szétválása



Szerkezeti átalakulási lehetőségek

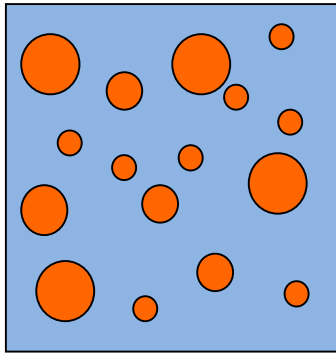
Ostwald féle érési folyamat : kis részecskék a nagyobbakkal folynak össze



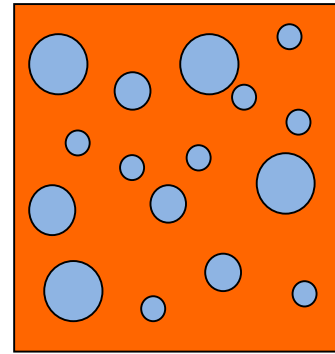
Emulziók stabilitása

Szerkezeti átalakulási lehetőségek

Fázis inverzió: fázisok megcserélődése



o/v

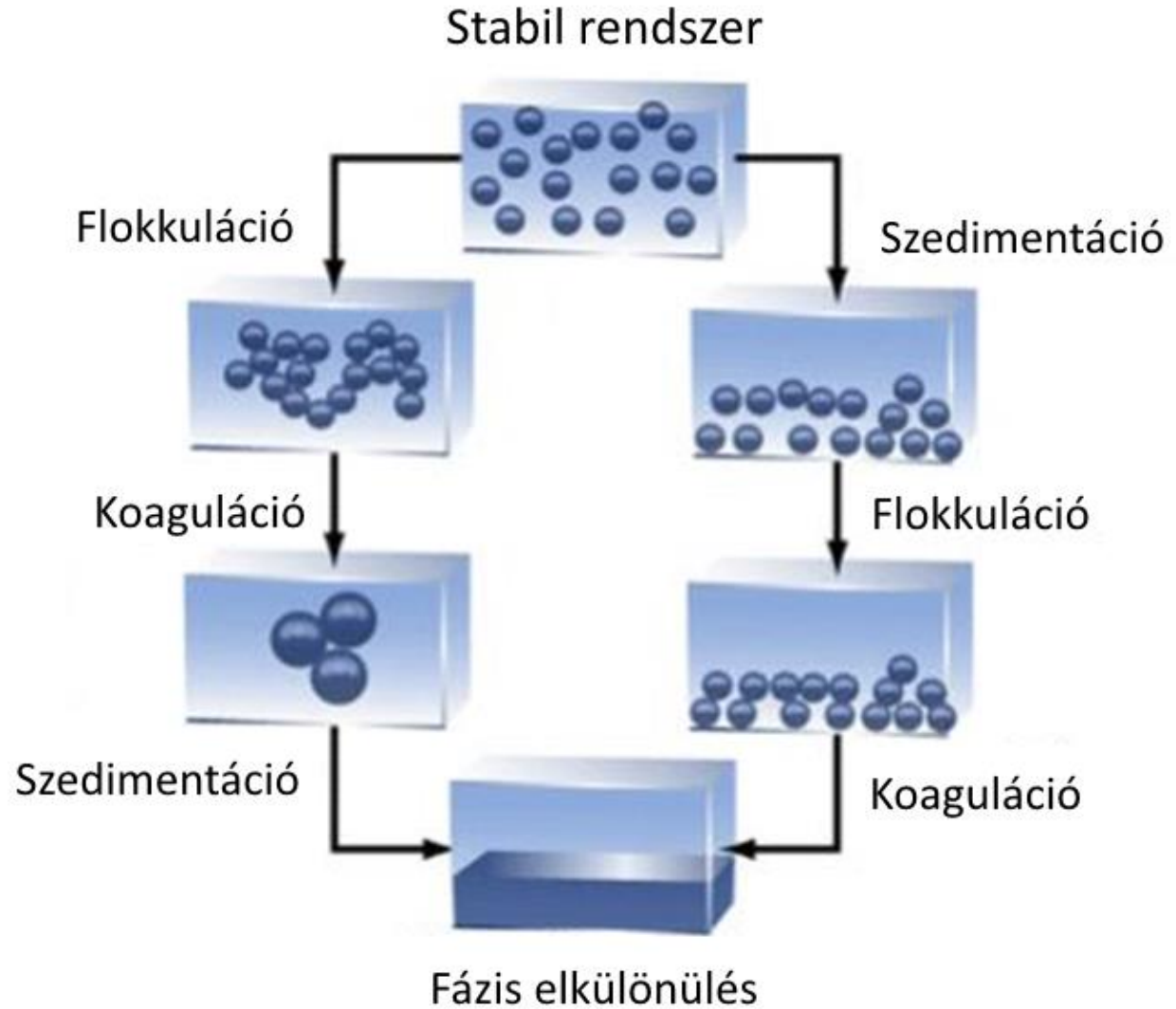


v/o

Emulziók stabilitása

stabilitás

- fizikai (kinetikai) állandóság
- kémiai állandóság
- mikrobiológiai állandóság



Emulziók fizikai stabilitása függ a

- Diszperzitásfok állandósága
- Szemcseméret eloszlástól
- Felületi töltéstől

Emulziók stabilitása

A felületi réteg kialakítása függ:

- poláros és apoláros részekkel rendelkező vegyületektől,
- elektrolitoktól (értékűség),
- pH-tól.

Stokes törvény

Szedimentáció, fölöződés, szétválás **sebessége**

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

v = a csepp mozgási sebessége

d = szemcse sugara

ρ_1 = diszperz fázis sűrűsége

ρ_2 = a folytonos fázis sűrűsége

g = nehézségi gyorsulás

η = diszperziós közeg viszkozitása

A flokkuláció kinetikája

$$V_f = \frac{2\pi r^4 (\rho_2 - \rho_1)g}{3k_B T}$$

V_f = flokkuláció sebessége

r = csepp sugara

ρ_1 = diszpergált fázis sűrűsége

ρ_2 = diszperziós közeg sűrűsége

k_B = Boltzmann állandó

T = abszolút hőmérséklet

Emulziók előállításának mechanizmusa

1. Cseppek kialakulása

- a cseppek létrehozásához energia szükséges
- a szükséges energia csökkenthető:
 - *a határfelületi feszültség csökkentésével,*
 - *felület-aktív anyagok hozzáadásával*

2. Cseppek stabilizálása

- felületi töltés,
- polimer védőhatás

Emulziók előállítása

Kis mennyiségű emulzió előállítása során:

a vízben oldódó komponenseket a vízfázisban,
az olajban oldódó komponenseket pedig az olajfázisban oldjuk.
A két fázist célszerű egymással kisebb részletekben elegyíteni,
gondos keverés, vagy rázás közben.

Nagyobb mennyiségű (több dózisú) emulzió előállítására megfelelő
eszközök a nagy fordulatszámú mixer típusú keverőket
alkalmazzunk.

V/O esetén a tartályba először az olajfázist mérjük be
(emulgenssel), majd a viszkozitás növelő anyagot tartalmazó vizet
(emulgenssel).

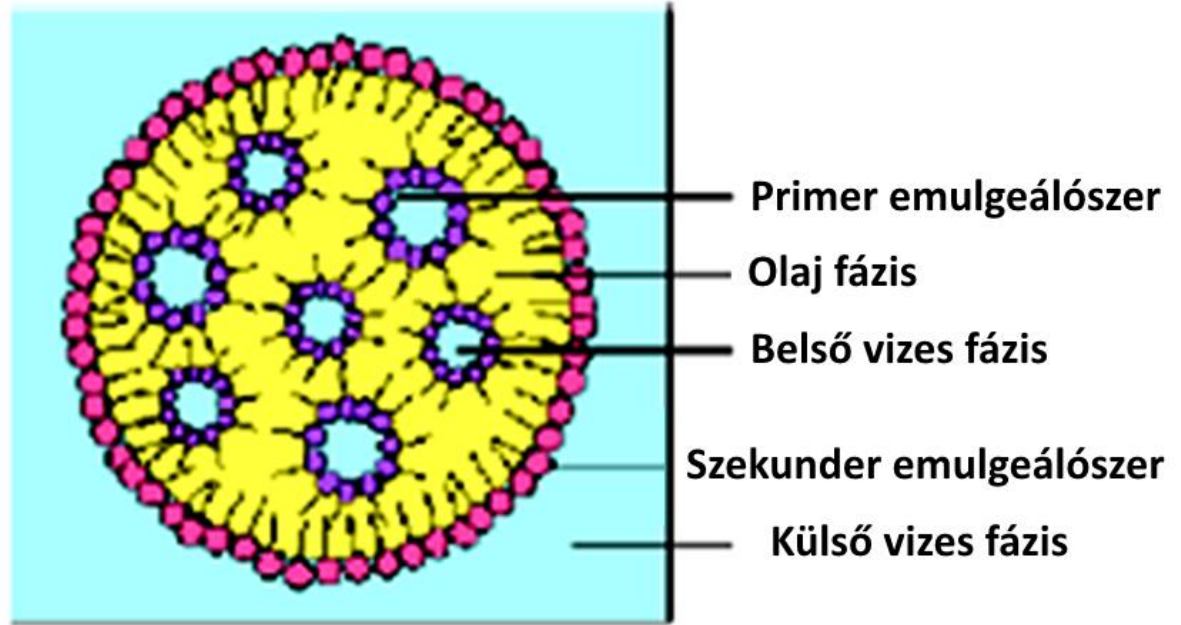
Emulziók előállítása

Gyakrabban alkalmazott segédanyagok:

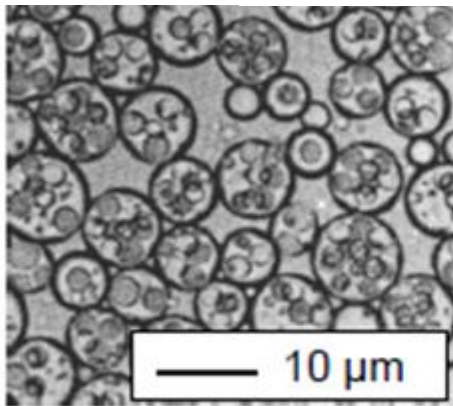
1. emulgensek pl. poliszorbátok,
trietanol-amin,
nátrium-lauril-szulfát,
2. viszkozitást növelő anyagok (zselatin, cellulóz
származékok, polivinil-alkohol, polividon),
3. mikrobiológiai stabilizálószer
4. íz- és szagjavítók (vanillin, citromsav).

Emulziók előállítása

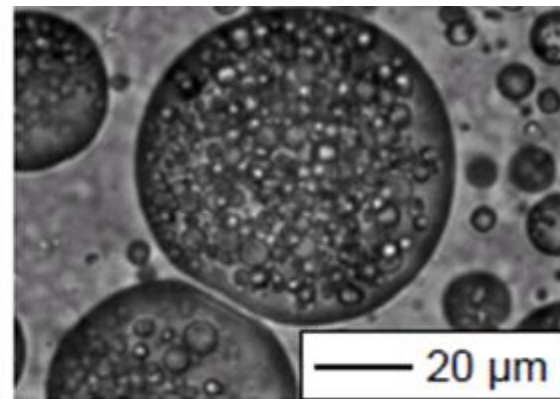
Összetett emulzió



V/O/V emulzió



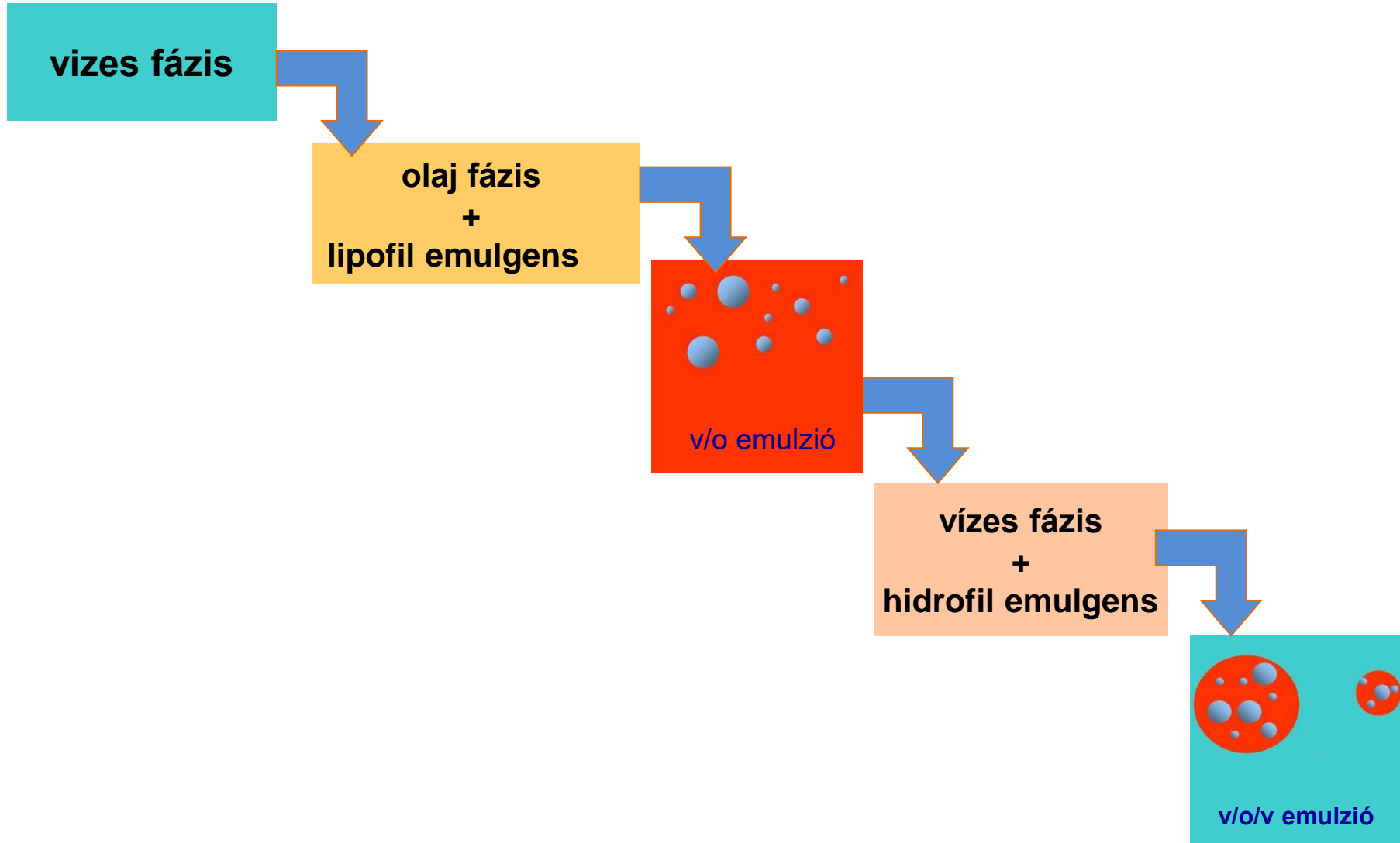
V/O/V



O/V/O

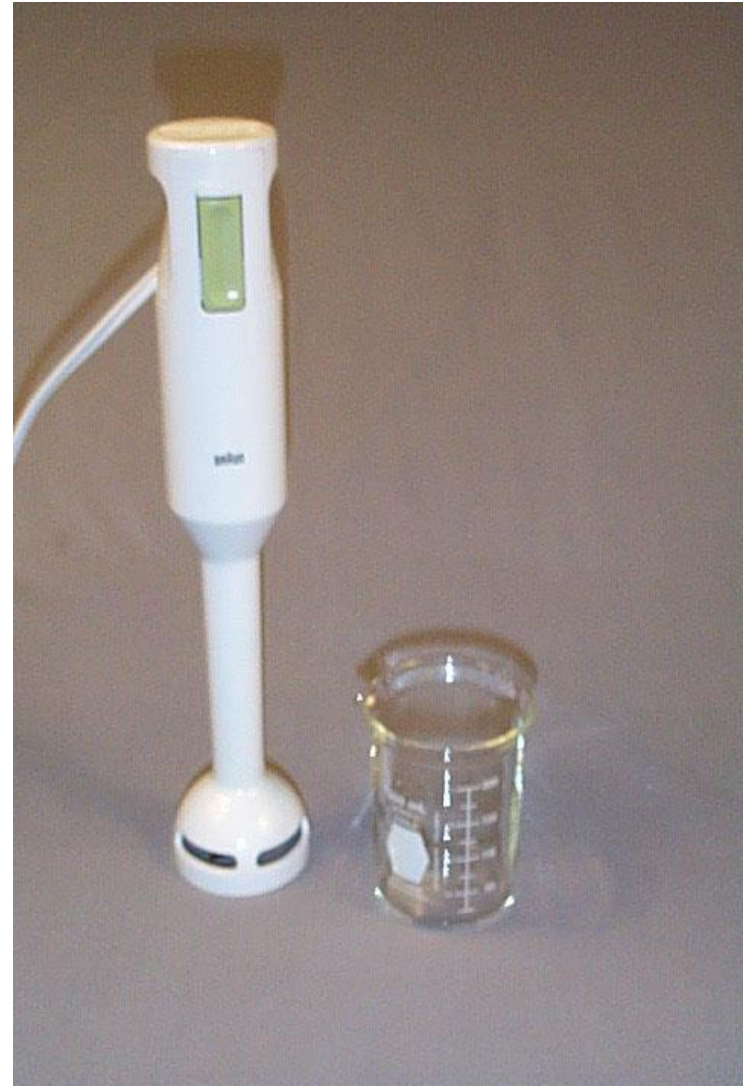
Emulziók előállítása

Összetett emulzió



Emulziók előállítása

Kézi gyorsmixer



Emulziók előállítása

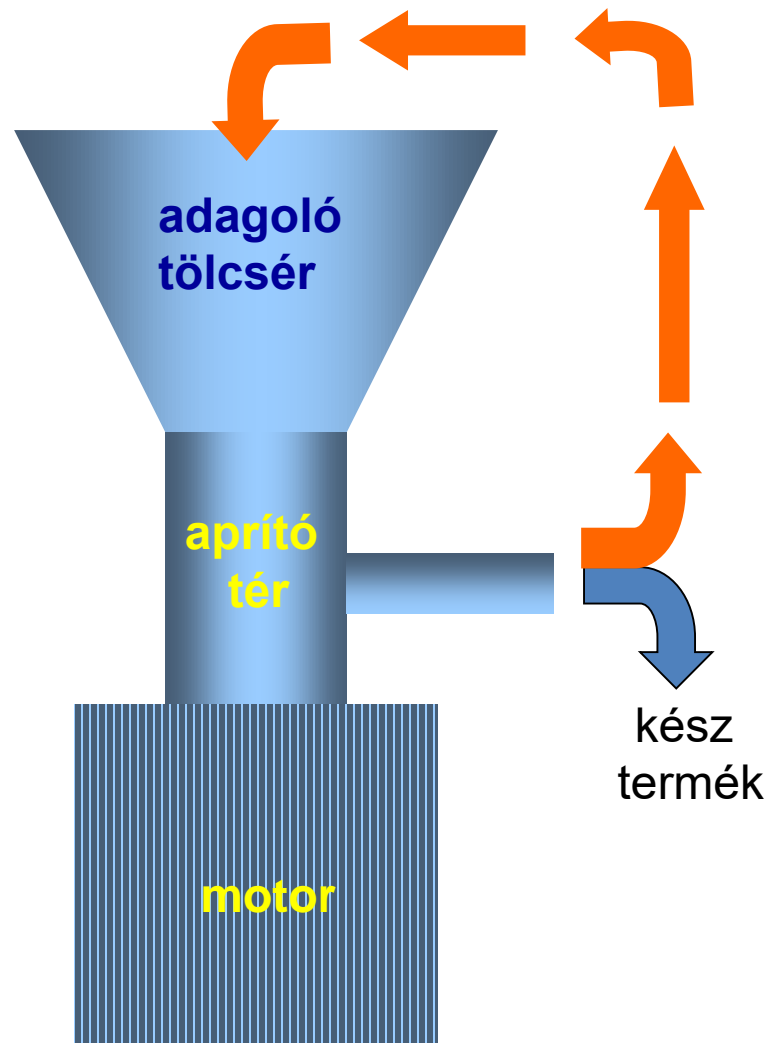
Nagy fordulatszámú keverők



Emulziók előállítása

Kolloid malom

többszöri visszavezetés

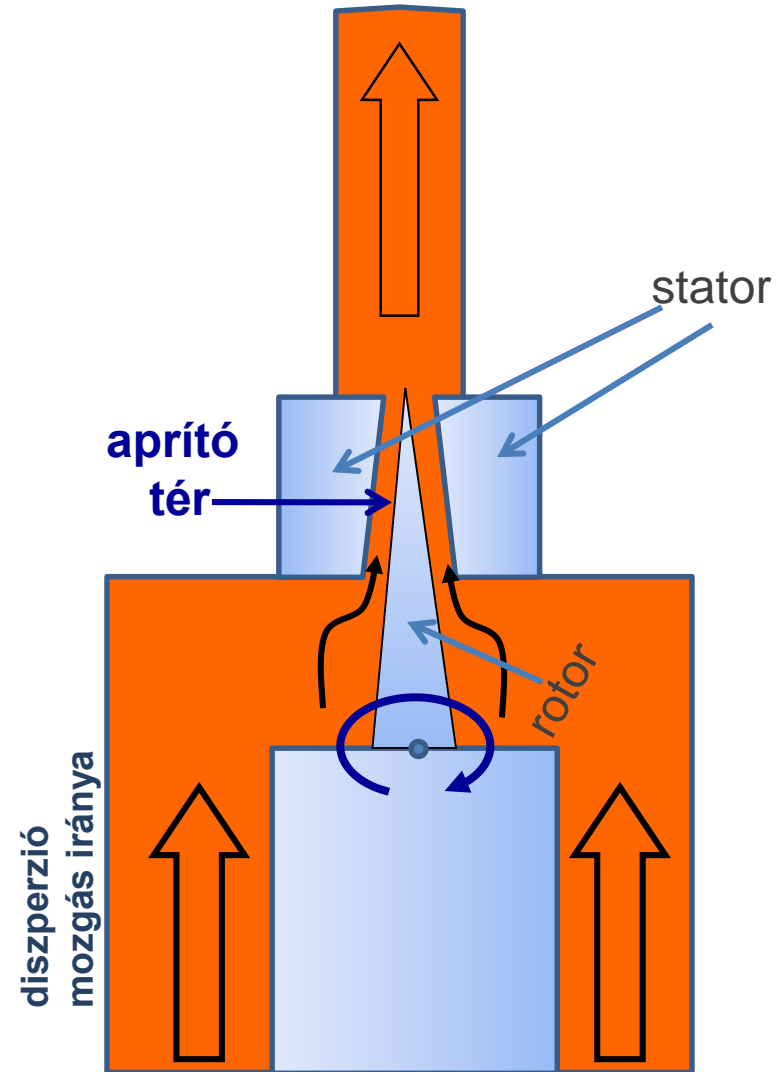


Kolloid malom

Nagy nyíró erő az álló rész (stator) és a forgó rész (rotor) között

A szemcseméret csökkenthető:

- a rotor fordulatszám növelésével,
- a stator és a rotor közti távolság csökkentésével,
- diszpergálási ciklus növelésével

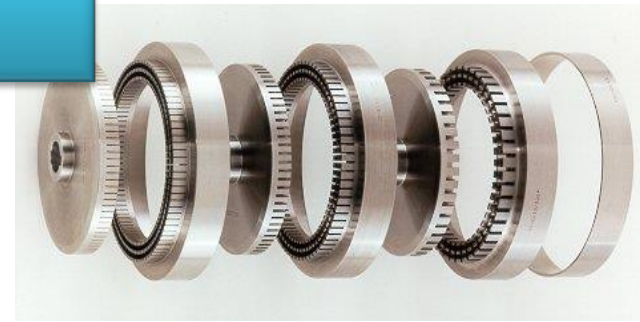


Kolloid malom



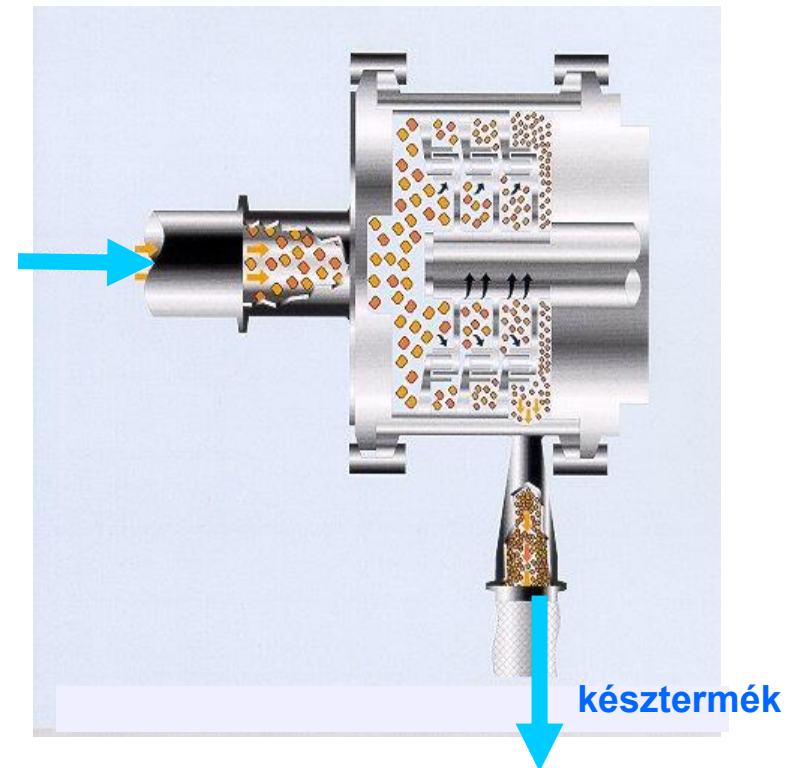
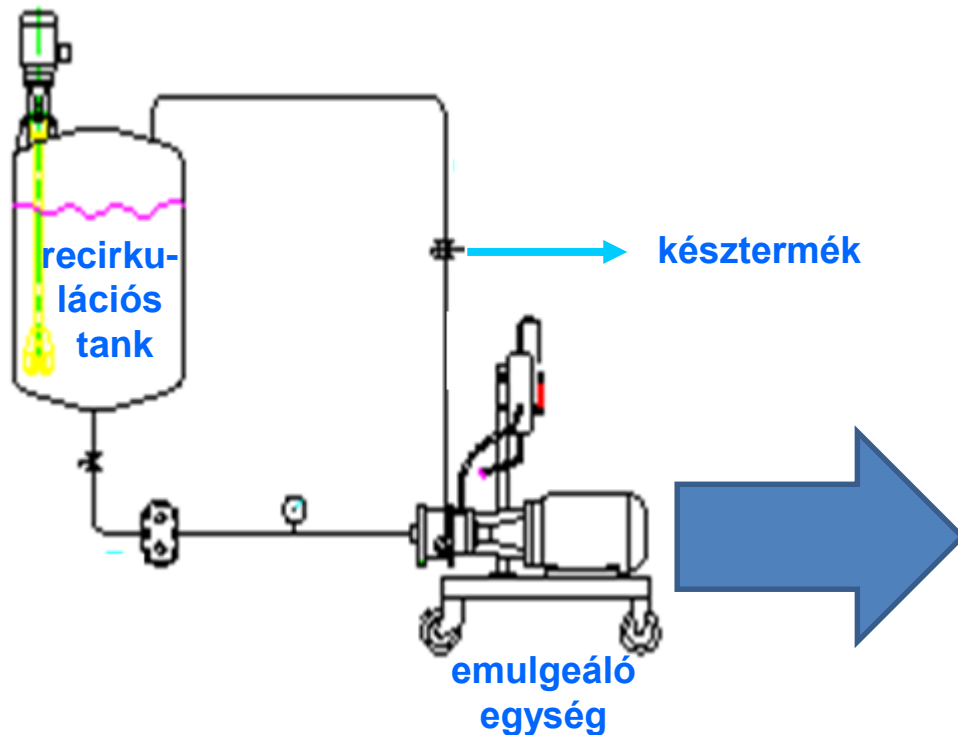
stator

rotor



Ytron Jet mixer

Egymás után több stator és rotor fokozatos,
nagy hatékonyságú aprítást tesz lehetővé



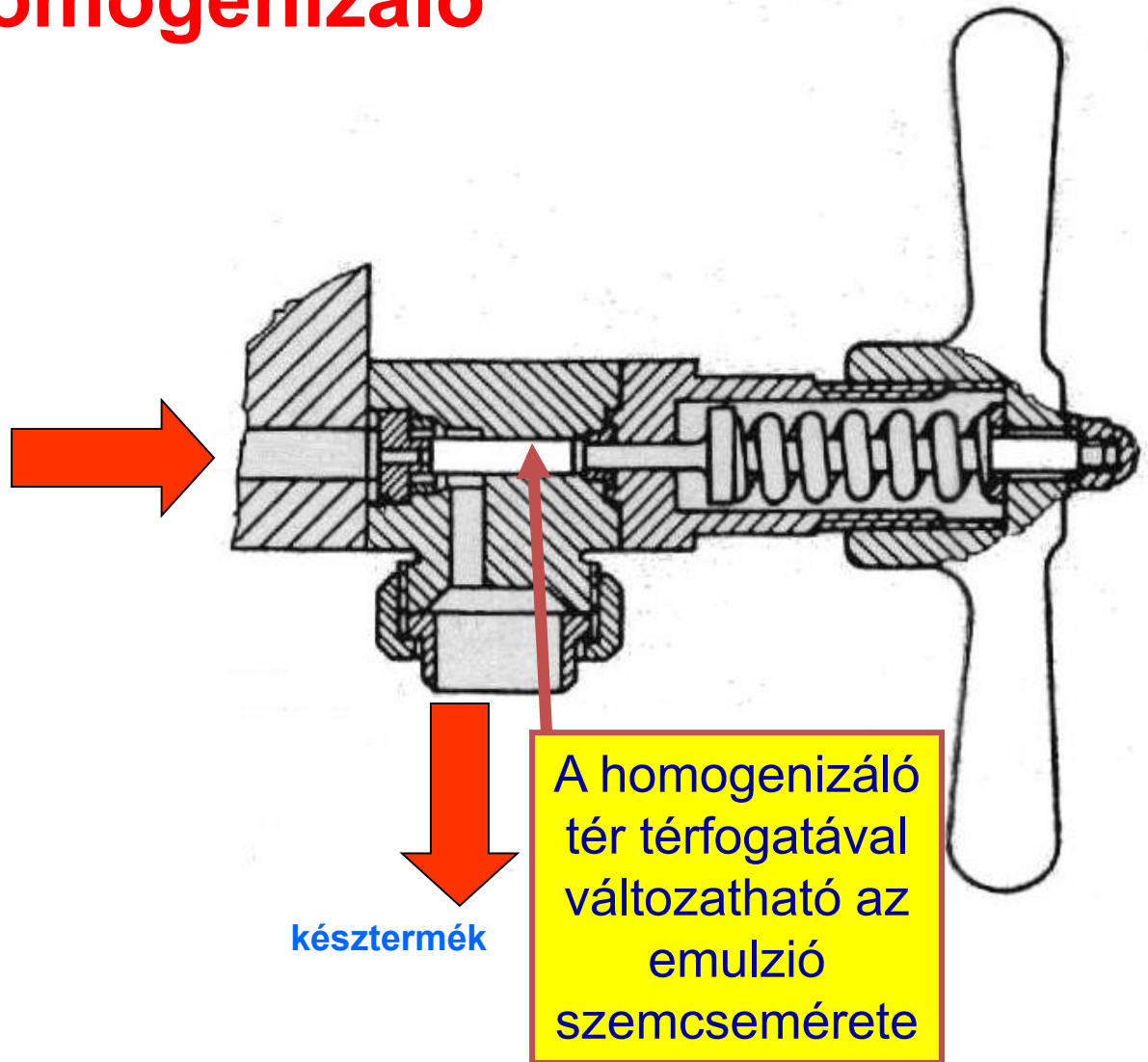
Emulziók előállítása

Ultrahangos homogenizáló



Emulziók előállítása

Gaulin féle homogénizáló



késztermék

A homogénizáló tér térfogatával változatható az emulzió szemcsemérete

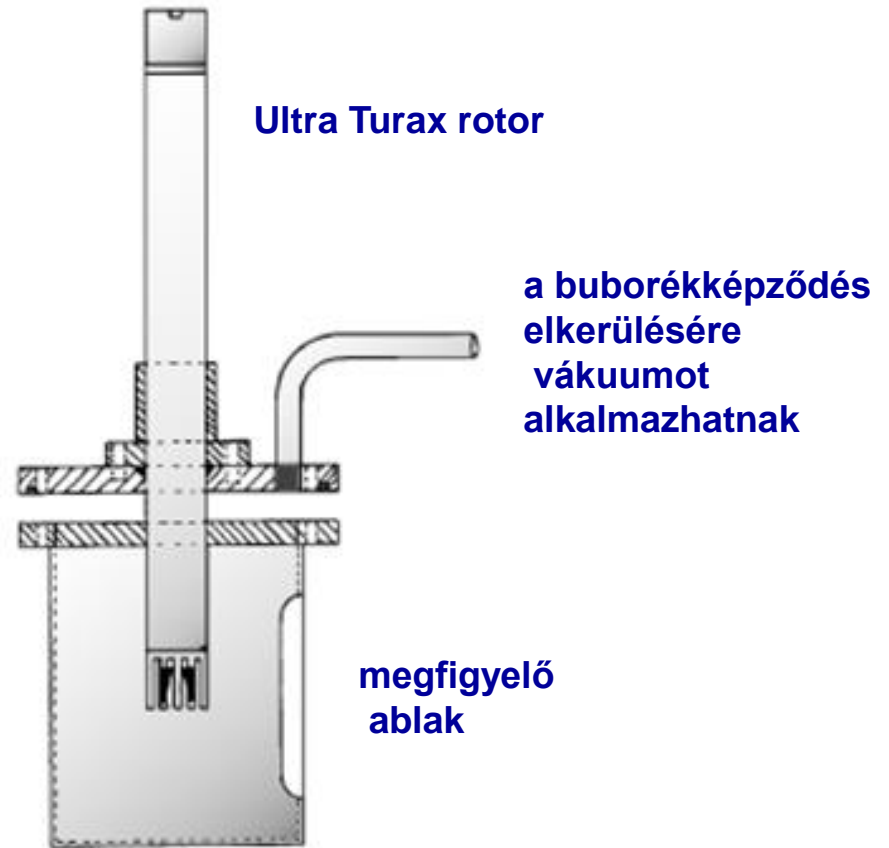
Emulziók előállítása

UltraTurax

Nyílt rendszerű



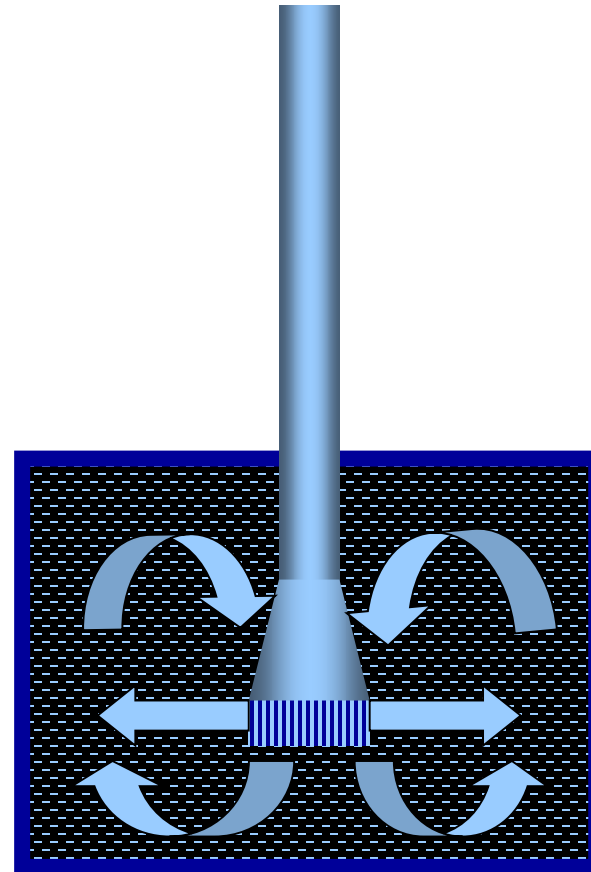
Zárt rendszerű



Emulziók előállítása

UltraTurax

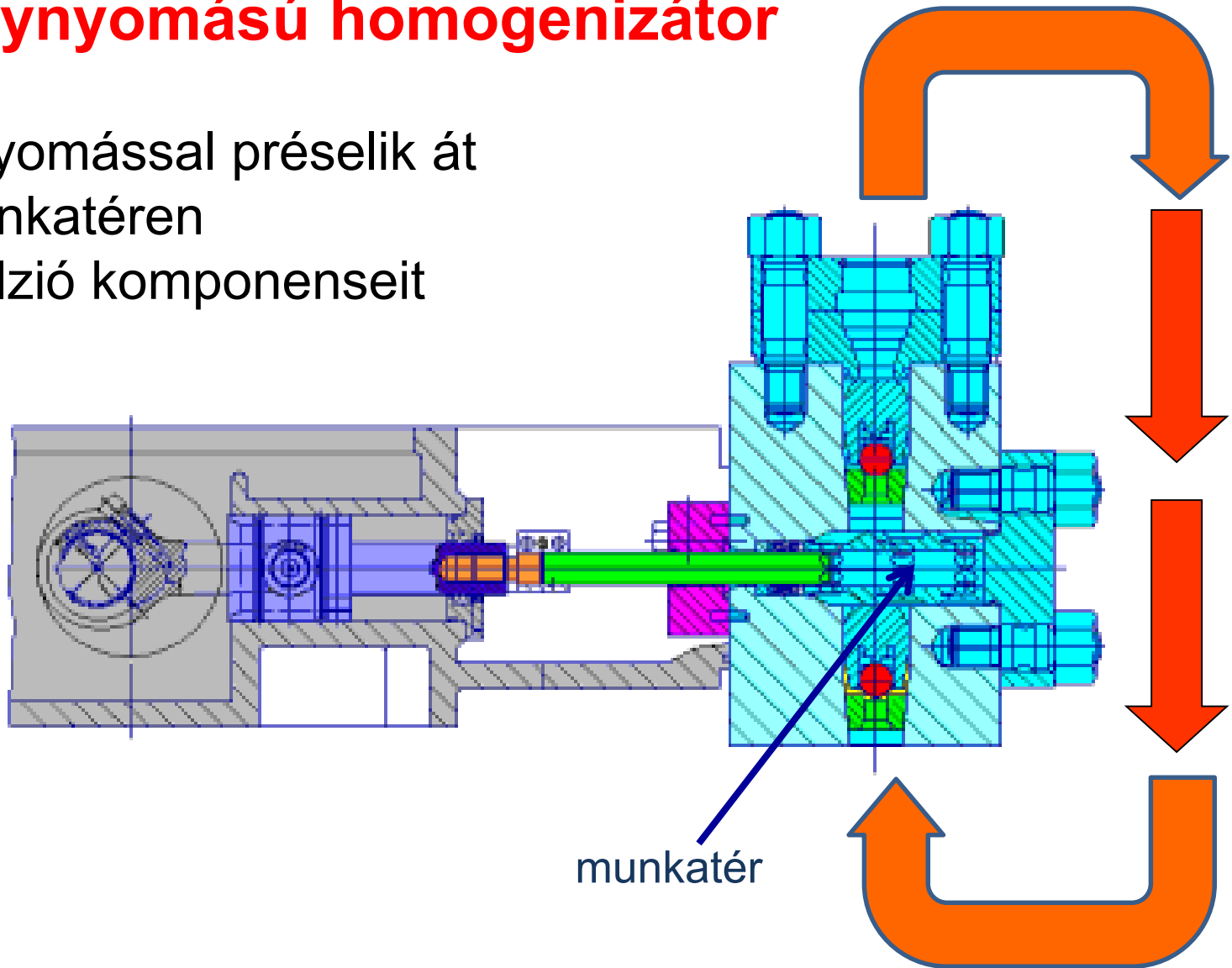
Nagy nyíróerő



Emulziók előállítása

Nagynyomású homogenizátor

Nagy nyomással préselik át
egy munkatéren
az emulzió komponenseit



Microfluidizer

Az emulzió komponenseit nagy nyomással nyomják át egy ún. interakciós cellán, többször egymás után.

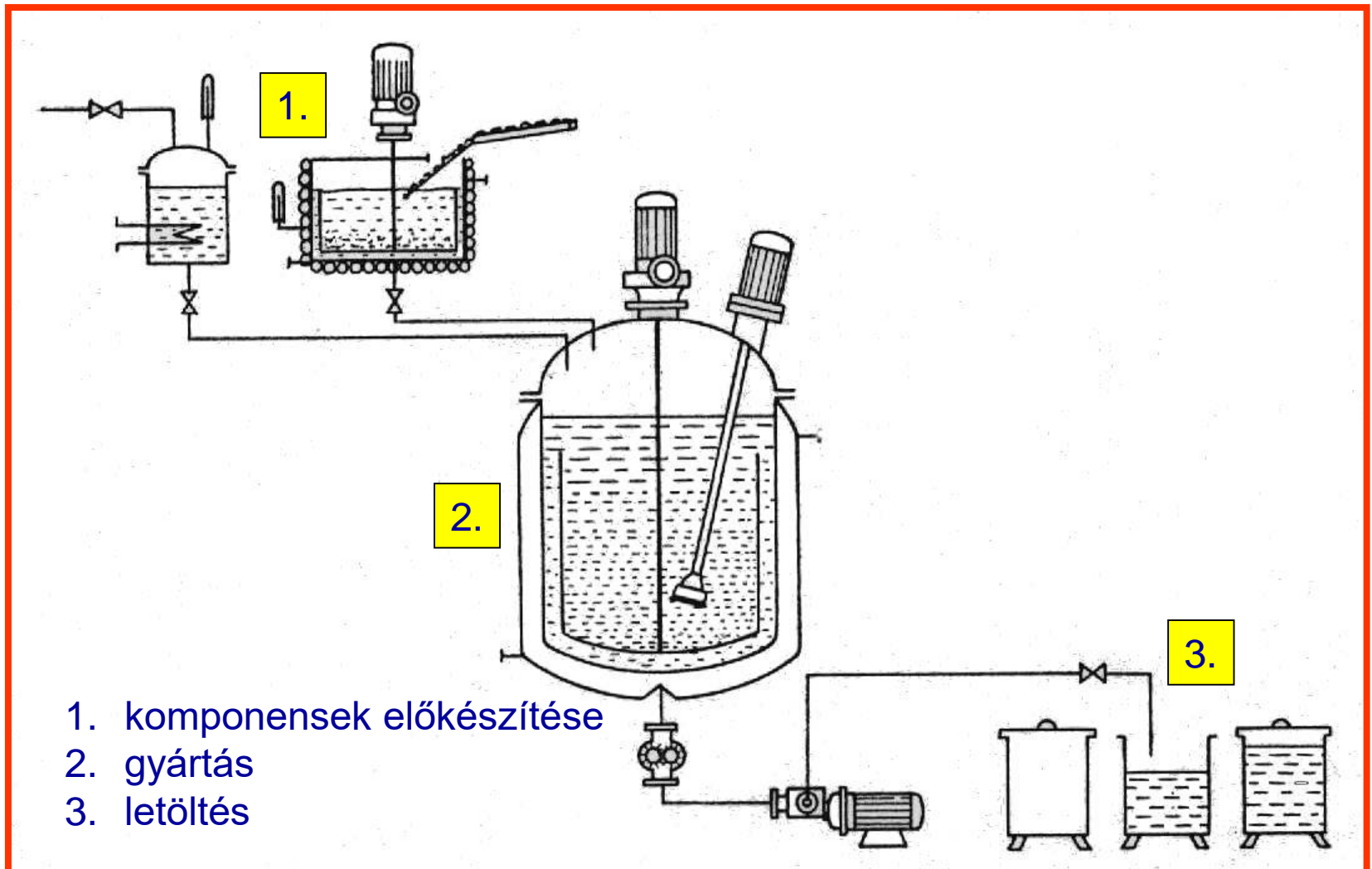


Üzemi gyártás

- Egyszerű keverők
- Homogenizátorok
- Kolloidmalmok
- Ultrahang

Emulziók előállítása

Üzemi gyártás



Emulziók vizsgálata

Emulziók konzisztenciáját, viszkozitását befolyásoló paraméterek

1. a diszperz fázis térfogat-arányának növelésével rendszerint nő az emulzió viszkozitása
2. a diszperz fázis szemcseméretének növelésével nő a viszkozitás
3. a külső fázis viszkozitása
4. az alkalmazott emulgens

Emulziók cseppmérete

A cseppméret befolyásolja az emulzió

- viszkozitását
- fény-áteresztőképességét
- stabilitását

Emulziók cseppmérete

Az emulzió cseppmérete függ a

- felület-aktívanyag típusától, mennyiségétől
- a diszpergálás idejétől
- a diszpergálás intenzitásától
(diszpergáló berendezés)
- az emulzió egyéb anyagaitól

Emulziók vizsgálata

Emulziók típusának vizsgálata

1. hígítási vizsgálat:

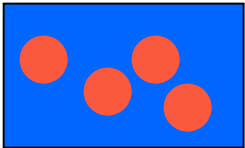
o/v emulzó vízzel hígítható

v/o emulzió az olajos fázissal hígítható

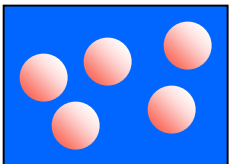
2. vezetőképesség mérés:

ha a víz a külső fázis, nagyobb a vezetőképesség

3. festési módszer (a fázisok megfesthetők)

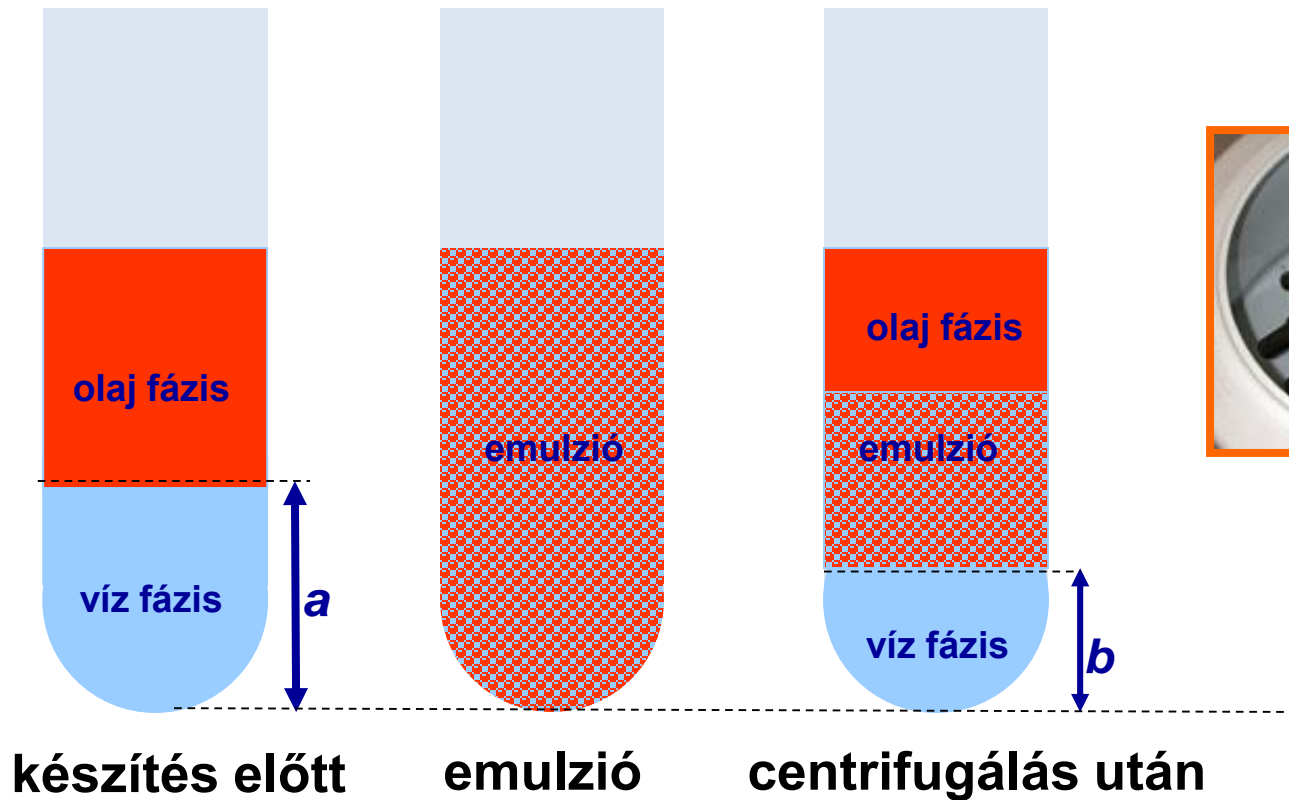


4. fluoreszcencia módszer (az olajcseppek fluoreszkálnak UV fényben)



Emulziók vizsgálata

Gyorsított stabilitás vizsgálat



Emulziók vizsgálata

Gyorsított stabilitás vizsgálat

$$S = \frac{a - b}{a}$$

S = stabilitási százalék

a = vízfázis térfogata az emulzió **készítés előtt**

b = az emulzióból kivált víz térfogata **centrifugálás után**

Fázis inverzió

- a v/o belső fázis arányának növelésével egy pontig nő a viszkozitás, a fázis inverzió után (o/v) viszont csökken,
- a gyakorlatban általában **74%** belső fázis arány felett következik be.

The background of the slide features a repeating pattern of overlapping circles in various sizes, creating a cellular or bubble-like texture. The circles are light gray with a thin white outline, set against a white background.

Emulziós készítmények

Az emulziók alkalmazása

- **külsőleges adagolás**
 - hatóanyagok bevitele a bőrbe

- **perorális adagolás esetén**
 - növelhető a biológiai felhasználhatóság
 - hatóanyag-leadás szabályozása érhető el
 - hatóanyag oxidáció és hidrolízis elleni védelme
 - bevételre szánt emulziók o/v típusúak.

- **parenterális adagolás esetén**
 - nanoemulziók

Nanoemulziók

A nanoemulziók általában **o/v típusúak**, átlag szemcseméretük 1-1000 nm.

Alkalmazás

- mesterséges táplálás,
- bőr kezelés (pl. fertőzés),
- rekombináns proteinek, vagy
- inaktivált mikroorganizmusok adagolása,
- kozmetika.

Mesterséges táplálás

Az **Intralipid** vénán keresztül történő táplálásra szoruló betegek energia és esszenciális zsírsav ellátására javallott.

Az Intralipid olyan o/v emulzió, amelyben a cseppek 250-300 nm szemcseméretűek, és trigliceridek a hatóanyaguk .

A stabilizáló burkolat egyrétegű foszfolipid molekulákból áll.



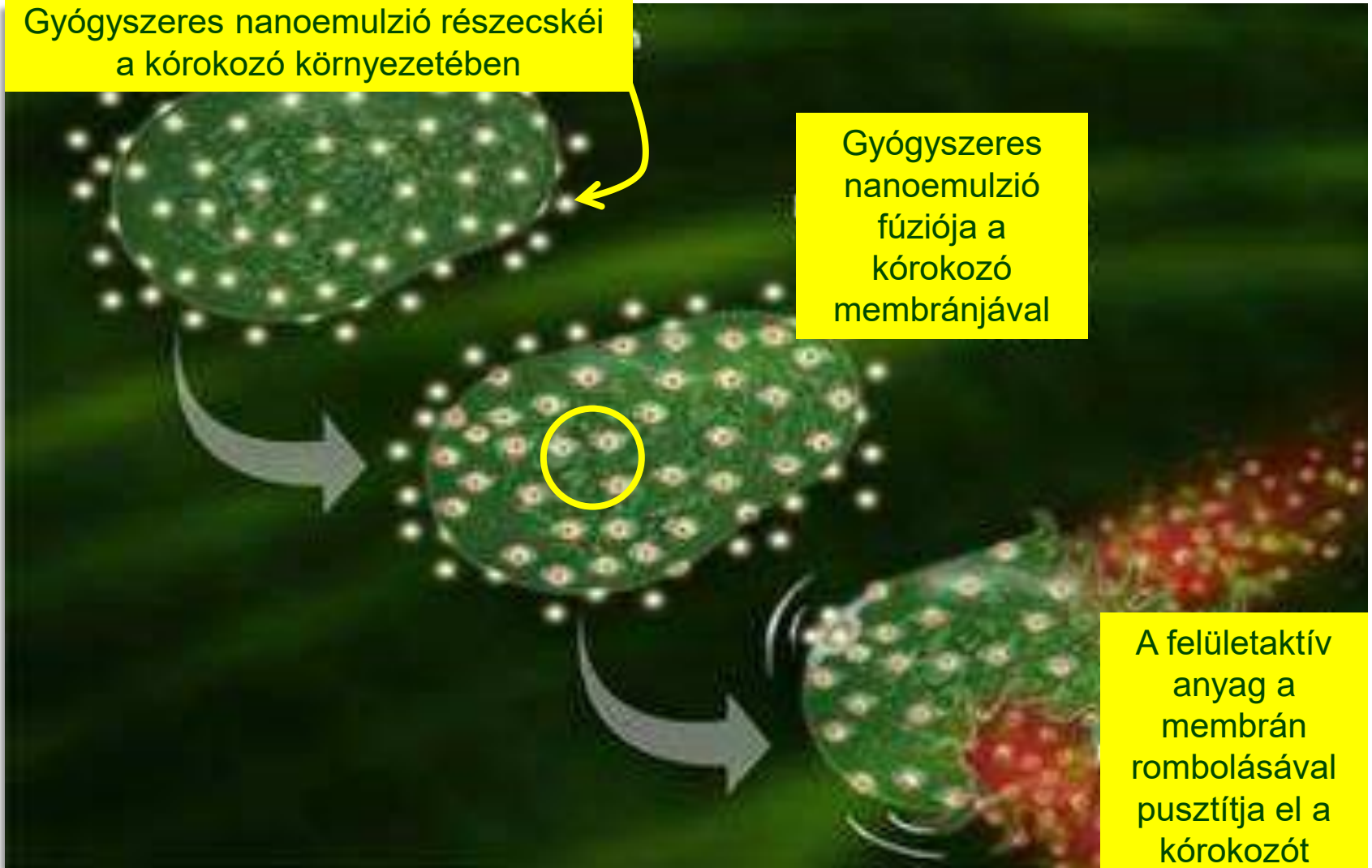
Az emulziók alkalmazása

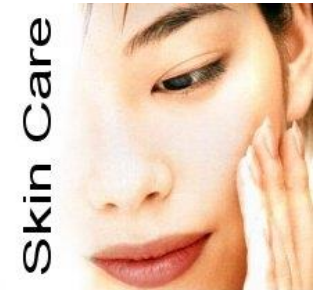
Nanoemulziók fertőzés ellen

Gyógyszeres nanoemulzió részecskéi a kórokozó környezetében

Gyógyszeres nanoemulzió fúziója a kórokozó membránjával

A felületaktív anyag a membrán rombolásával pusztítja el a kórokozót





Kozmetológia

- **o/v emulzió vízoldékony** gyógyszereknél alkalmazható, gyorsabban felszívódik, könnyen lemosható
- v/o emulzióval a felszívódás szabályozható
- lemosó krém (*cleansing cream*)
- hidratáló krém (*moisturizing cream*)



1. A helyesen elkészített emulzióban a fázisok szétválása nem, vagy csak hosszabb tárolás után következik be.
2. Ha az összetételben megfelelő mennyiségű emulgens van, a szétvált emulzió könnyen és gyorsan rediszpergálható.
3. Ha az emulzió olyan hatóanyagot is tartalmaz, amely **egyik fázisban sem oldódik** ezt a kész emulzióban **szuszpendáljuk**. Célszerű az emulzió kis részletével gondosan eldörzsölni, majd az emulzió további részleteivel hígítani.

Expediálás:

Megfelelő üvegben vagy műanyag tartályban (ezek **térfogata mindig nagyobb** legyen, mint az emulzió térfogata, hogy az — esetleg — szétvált készítmény biztonságosan homogenizálható legyen).

Emulziók a FoNo-ban

- Emulsio olei jecoris Fo No VII.
- Emulsio olei jecoris composita Fo No VII.
- Emulsio olei ricini Fo No VII.
- Emulsio paraffini cum phenolphthaleino Fo No VII.
- Emulsio laxans Fo No Vet III.

- Linimentum ad pernionem Fo No VII.
- Linimentum ammoniatum Fo No VII.
- Linimentum scabucidum Fo No VII.

- Linimentum camphoratum Fo No Vet III.

Emulziók

Emulsio olei jecoris

Roborans. Antirachiticum. Rachitis, osteomalatia, spasmophilia, keratomalatia, reconvalescentia esetén.

Hatóanyagok: **Oleum jecoris: D és A vitaminban, valamint esszenciális zsírsavakban gazdag, a tőkehal májából előállított olaj. Rachitis, osteomalatia, spasmophilia, scrofulosis, keratomalatia, reconvalescentia esetén használják.**



EMULSIO OLEI JECORIS

(Emuls. ol. jecor.)

I. Tinctura saponariae	1,0	g
I. Vanillinum	0,01	g
I. Solutio conservans	1,0	g
I. Aetheroleum citri	XV	g«
I. Mucilago hydroxyaethylcellulosi .	92,0	g
II. Saccharimidum natricum	0,50	g
II. Acidum citricum	1,0	g
III. Oleum jecoris	100,0	g
IV. Aqua destillata	. ad 200,0	g

Készítés: Az I. alatti alkotórészek elegyében a II. alatti alkotórészek homogén keverékét rázogatással feloldjuk úgy, hogy a szacharint előtte elporítjuk. A folyadékban a III-at 4-5 kb. egyenlő részletben, erőteljes összerázással emulgeáljuk. Az emulzió tömegét a IV-kel 200 g-ra kiegészítjük.

Emulziók



Linimentum scabidum

Scabies (rühesség) kezelésére.

Külsőleg. Bekenésre. Használat előtt felrázandó! Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

LINIMENTUM SCABICIDUM

(Linim. scabid.)

I. Triaethanolaminum . .	1,0	g	
I. Acidum oleinicum . . .	4,0	g	
II. Benzylum benzoicum	25,0	g	
III. Aqua destillata	25,0	g	
IV. Aqua destillata	ad 100,0	g	(45,0 g)

Készítés: Az I. alatti alkotórészek elegyéhez a II-at hozzákeverjük és a III-ka! erőteljesen összerázzuk. Az emulzió tömegét a IV-kel kiegészítjük és ismét összerázzuk.

Expedíció: Sötét üvegben.

Szignatúra: Külsőleg. Bekenésre. Használat előtt felrázandó.

Felhasználhatósági időtartam 3 hónap.

Dermatologicum. Scabidum.

Emulziók

Cremor aquosus

Seborrhea kezelésére. Deramtologicum. Antisenborrhoicum.
Bőrpuhító krém. Külsőleg alkalmazandó. Hűvös helyen tartandó.



CREMOR AQUOSUS

(Crem. aquos.)

I. Paraffinum microcrystallicum

vei

Paraffinum solidum	6,0	g
1. Paraffinum liquidum	10,0	g
1. Alcoholum cetylstearylicum . . .	8,0	g
1. Glycerinum	5,0	g
II. Nátrium laurylsulfuricum	1,0	g
III. Solutio conservans	1,0	g
III. Aetheroleum citri	III	gtt
IV. Aqua destillata	. . ad 100,0	g

Készítés: Az I. alatti alkotórészek kb. 70 °C hőmérsékletű olvadékához az azonos hőmérsékletű II. kb. 65 g vízzel készült oldatát elegyítjük, az emulziót kihűlésig keverjük, majd hozzáadjuk a III. alatti alkotórészeket, és újra összekeverjük. A krémet vízzel 100,0 g-ra kiegészítjük.

Emulziók

Cremor refrigerans

Dermatologicum. Adstringens. Antiphlogisticum.

A bőr különböző eredetű gyulladákos folyamatai. Hűsítő krém.

Külsőleg alkalmazható. Hűvös helyen tartandó.

Hatóanyagok: Aluminium aceticum tartaricum solutum, mint *adstringens*.

Mellékhatás: Enyhén irritálhat"

CREMOR REFRIGERANS

(Crem. refrag.)

I. Aluminium aceticum tartaricum

solutum **.2,5 g**

II. Unguentum hydrophilicum

nonionicum **ad 50,0 g (47,5 g)**

**Köszönöm
a
figyelmet**

Fontos időpontok:

Márc. 19.

Ápr. 16.

Május 07.