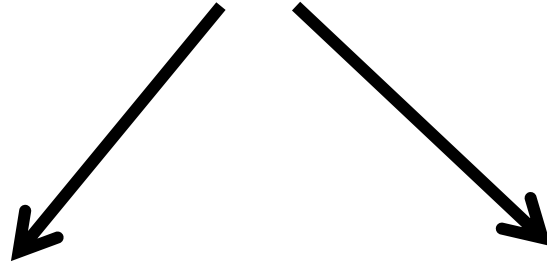


# ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ



ΔΙΕΣΠΑΡΜΕΝΗ ΦΑΣΗ

ΜΕΣΟ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ Ή  
ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΥΣΑ ΦΑΣΗ

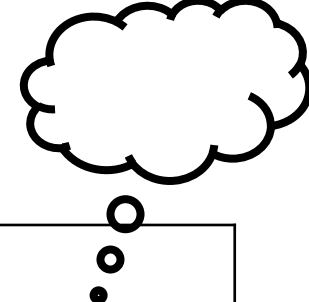
- ΜΟΡΙΑΚΕΣ (μία φάση με δύο συστατικά, ονομάζονται και διαλύματα)
  - ΚΟΛΛΟΕΙΔΕΙΣ
  - ΑΔΡΟΜΕΡΕΙΣ
- (ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων της διεσπαρμένης φάσης)

ΔΙΑΣΠΟΡΕΣ

- **δυσδιάλυτα φάρμακα** σχηματίζουν λυόφοβες κολλοειδείς διασπορές. Πολύ μικρό μέγεθος σωματιδίων → μεγάλη ειδική επιφάνεια → μεγάλη επιφανειακή ενέργεια → μεγάλη αστάθεια. Τα τεμαχίδια τείνουν να σχηματίσουν συσσωματώματα για να μειωθεί η επιφανειακή ενέργεια και να γίνει πιο σταθερό το σύστημα.
- **γαλακτώματα**: σταγονίδια συνενώνονται μέχρι να αποχωριστούν πλήρως οι δύο φάσεις και να οδηγηθεί το σύστημα σε σταθερή κατάσταση.

**Στην φαρμακευτική:**

Θερμοδυναμικά ασταθή συστήματα διασποράς, τείνουν να σταθεροποιηθούν χάνοντας όμως την δομή τους και μέρος της λειτουργικότητάς τους.



| Διεσπαρμένη φάση | Μέσο διασποράς | Παράδειγμα                       |
|------------------|----------------|----------------------------------|
| Υγρό             | Αέριο          | Αερολύματα                       |
| Στερεό           | Αέριο          | Κόνις αιωρούμενη στην ατμόσφαιρα |
| Αέριο            | Υγρό           | Αφρός                            |
| Υγρό             | Υγρό           | Γαλακτώματα                      |
| Στερεό           | Υγρό           | Εναιωρήματα                      |
| Αέριο            | Στερεό         | Ξηρός αφρός                      |
| Υγρό             | Στερεό         | Αλοιφές (τύποι γαλακτωμάτων)     |
| Στερεό           | Στερεό         | Μίγματα κόνεων                   |

# ΕΝΑΙΩΡΗΜΑΤΑ Ή ΑΙΩΡΗΜΑΤΑ (SUSPENSIONS)

- **Ορισμός:** Τα συστήματα διασποράς σωματιδίων ενός στερεού (τεμαχίδια) σε κάποια υγρή ή αέρια φάση.
- **Φαρμακευτικά εναιωρήματα:** διασπείρουσα φάση  $\longrightarrow$  **ύδωρ (νερό)** αλλά και **μη υδατικοί φορείς** (πχ προωθητικά αέρια στις εισπνεόμενες κόνεις).  
**Αδρομερείς διασπορές:** τα σωματίδια του εναιωρήματος είναι ορατά στο οπτικό μικροσκόπιο και καθιζάνουν αργά υπό την επίδραση της βαρύτητας.



Ερ.91

Ένα φαρμακευτικό εναιώρημα, για να είναι αποδεκτό, θα πρέπει να έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- 1** τα διεσπαρμένα σωματίδια να μην καθιζάνουν πολύ γρήγορα
- 2** τα σωματίδια που καθιζάνουν να μην σχηματίζουν ισχυρά συγκρατούμενα συσσωματώματα, αλλά να επαναδιασπείρονται εύκολα με απλή ανακίνηση
- 3** το εναιώρημα να μην είναι ιδιαίτερα ιξώδες αλλά να έχει ελεύθερη ροή από τον υποδοχέα ή τη βελόνα της σύριγγας (εάν πρόκειται για ενέσιμο)

- Με καθίζηση

Κατά τον πρώτο τρόπο το στερεό που πρόκειται να απαιωρηθεί διαλύεται σε οργανικό διαλύτη που αναμειγνύεται με το νερό, όπως αλκοόλη, ακετόνη, πολυαιθυλενογλυκόλη και στη συνέχεια το διάλυμα προστίθεται στο νερό με πρότυπες συνθήκες. Το αδιάλυτο στο νερό στερεό αποβάλλεται αργά με την μορφή σκόνης περισσότερο ή λιγότερο λεπτής μέσα στο υδατοοργανικό περιβάλλον. Ο οργανικός διαλύτης απομακρύνεται στη συνέχεια με θέρμανση σε χαμηλή θερμοκρασία και με ελαττωμένη πίεση.

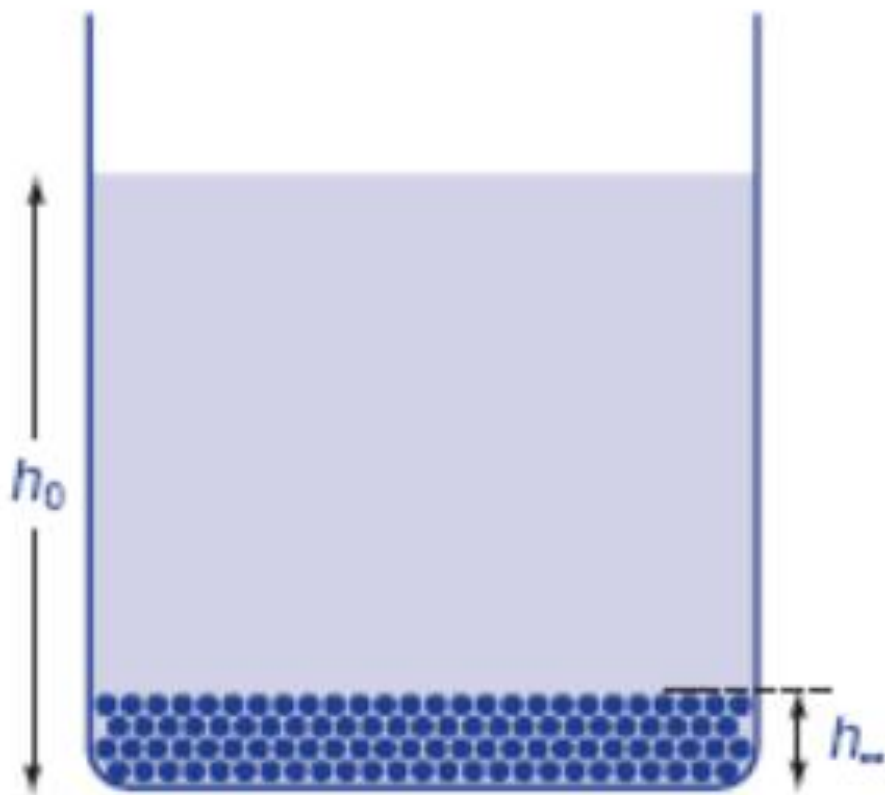
Με τον δεύτερο τρόπο η στερεά ουσία που πρόκειται να απαιωρηθεί, καθιζάνει από το υδατικό της διάλυμα με αλλαγή του pH του διαλύματος. Η μέθοδος είναι απλή, αλλά για να χρησιμοποιηθεί θα πρέπει η διαλυτότητα της ουσίας να εξαρτάται από το pH του διαλύματός της.

- Με διασπορά

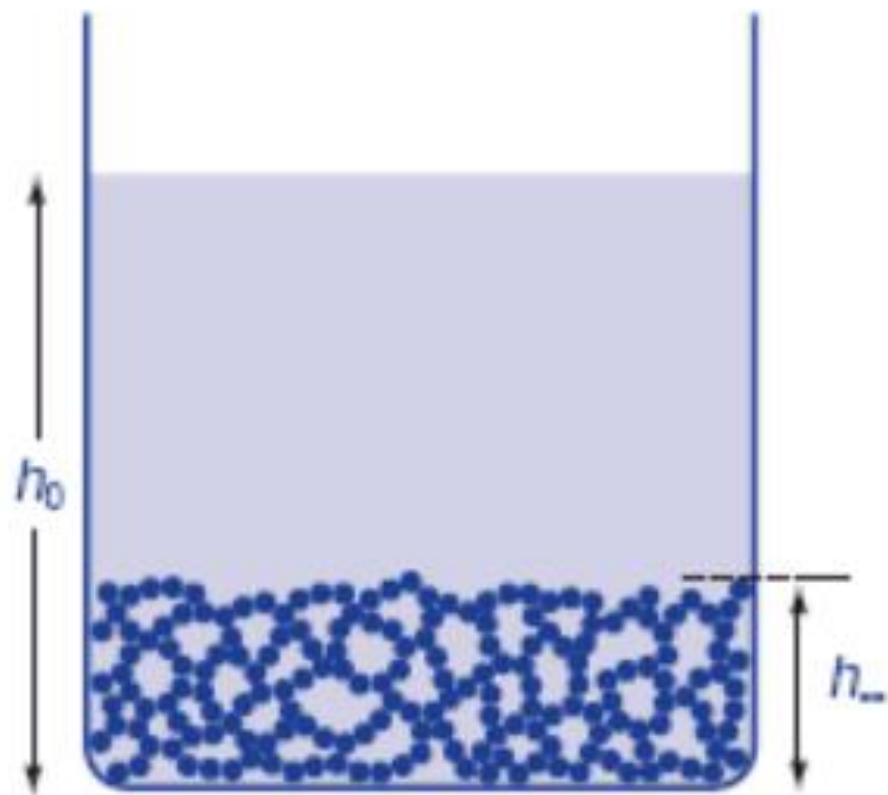
Απλά διασπείρεται η σκόνη σε υγρό μέσο, μέσα στο οποίο επιτυγχάνεται η διαβροχή του στερεού από το υγρό (μέσω κατάλληλου παράγοντα).

• **Πλακούντας:** συμπαγές συσσωμάτωμα που σχηματίζεται μετά από την κατακάθιση των σωματιδίων με την πάροδο του χρόνου και την απώλεια φυσικής σταθερότητας. Τα σωματίδια υπερνικούν τις απωστικές δυνάμεις και προσεγγίζουν το ένα το άλλο. *Ανεπιθύμητος* ο σχηματισμός του πλακούντα διότι δυσχαιρένει την επαναπαιώρηση των σωματιδίων με μηχανική ανατάραξη του εναιωρήματος. Απώλεια της ομοιόμορφης διασποράς.

• **Ελεγχόμενη Κροκίδωση ή Θρόμβωση:** για να αποφευχθεί ο σχηματισμός πλακούντα. Σχηματίζονται οι θρόμβοι ή κροκίδες δηλαδή συσσωματώματα σωματιδίων που συγκρατούνται χαλαρά μεταξύ τους ώστε να επαναπαιωρηθούν εύκολα με μηχανική ανακίνηση. Επιτυγχάνεται με προσθήκη κατάλληλων ουσιών (π.χ κροκιδωτικό μέσο). Οι θρόμβοι είθισται να έχουν πιο χαλαρή συγκράτηση απ'ότι οι κροκίδες.



πλακούντας



Καθίζημα ελεγχόμενα  
κροκιδωμένου  
εναιωρήματος

# ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ (EMULSIONS)

- **Ορισμός:** Συστήματα διασποράς δύο μη μιγνυόμενων υγρών.
- Διασπείρουσα φάση: εξωτερική
- Διεσπαρμένη φάση σε μορφή σταγονιδίων: εσωτερική
- Όχι αυθόρμητη διασπορά αλλά με την απαραίτητη βοήθεια τασενεργών ουσιών (γαλακτωματοποιητές).
- Συνήθως κολλοειδείς διασπορές.





# Γιατί να χρησιμοποιηθούν ως φαρμακομορφή τα Γαλακτώματα ;

**Στα γαλακτώματα:**

- ✓ γίνεται επικάλυψη δυσάρεστης γεύσης-οσμής
- ✓ Αυξάνεται ο βαθμός απορρόφησης δυσδιάλυτων ουσιών
- ✓ Αυξάνεται η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού σκευάσματος

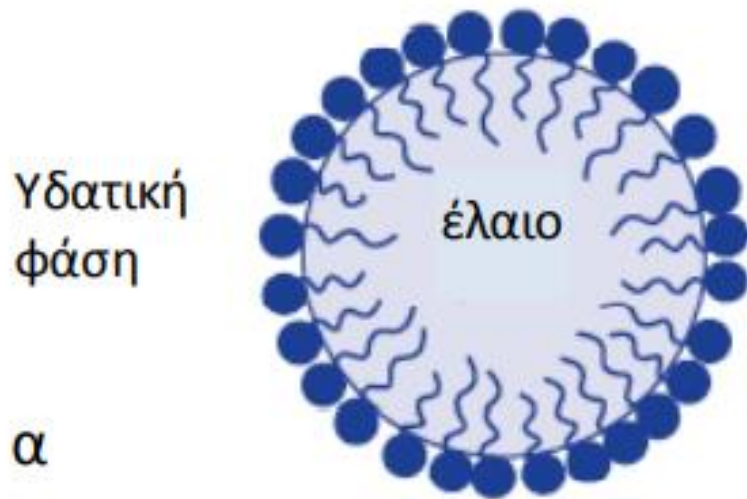


Υλικά διαφορετικής συνεκτικότητας:

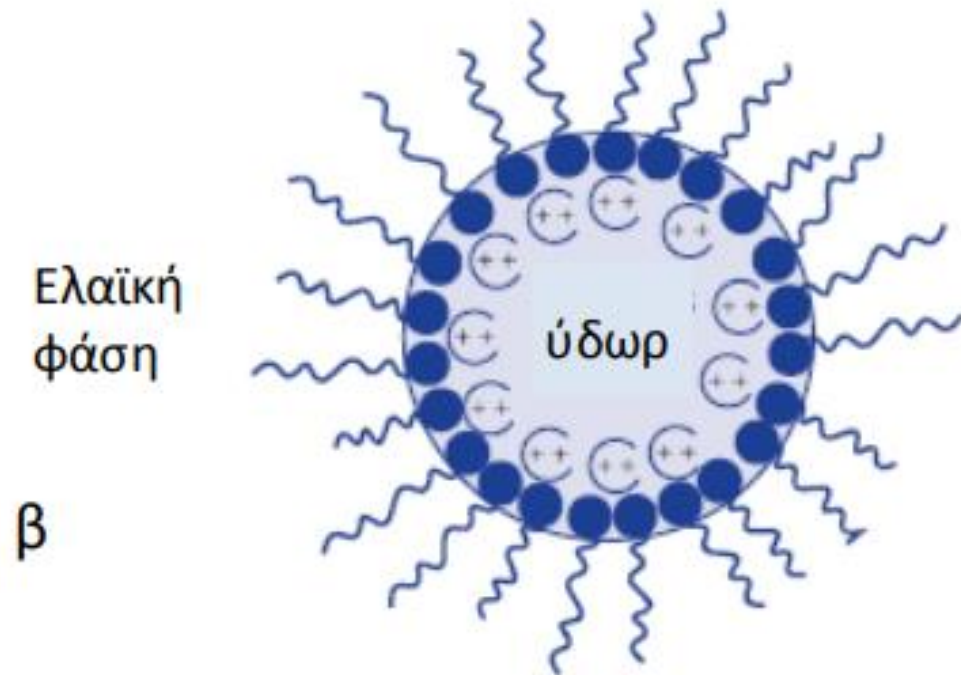
Πλύματα (lotions) με χαμηλό ιξώδες

Αλοιφές, κρέμες σε ημιστερεή κατάσταση

Με τη μορφή υγρού γαλακτώματος μπορούν να χορηγηθούν σκευάσματα από το στόμα, τοπικά ή παρεντερικά



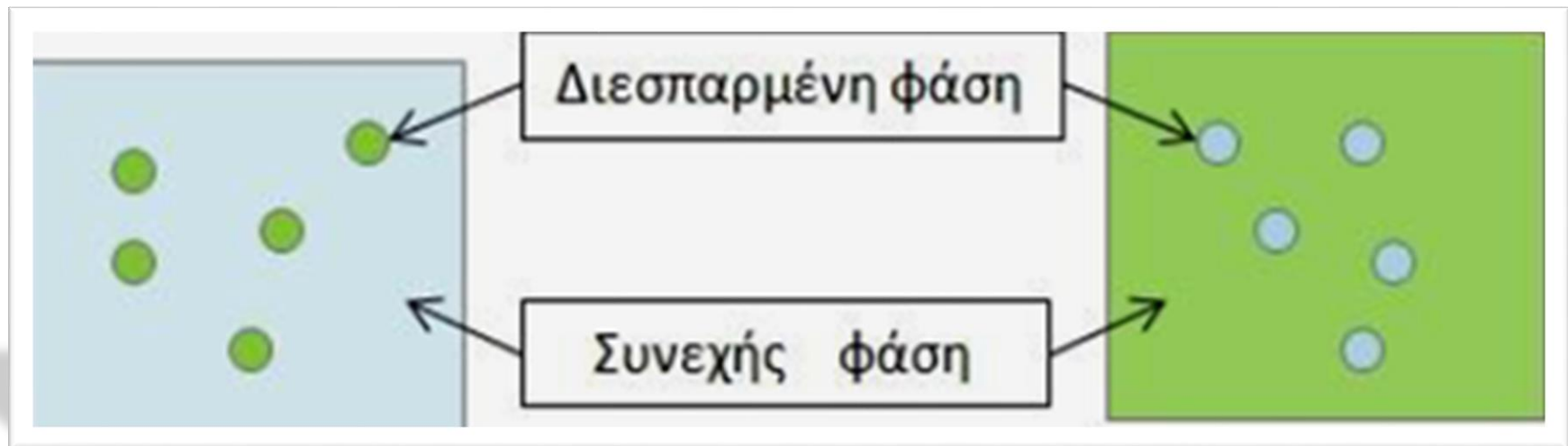
(α) Γαλάκτωμα ο/w



(β) Γαλάκτωμα w /o  
Φαρμακευτικά  
γαλακτώματα τέτοιου  
τύπου αποκλειστικά  
για εξωτερική  
δερματική χρήση

Ο **τύπος του γαλακτώματος**, δηλαδή το ποιο από τα δύο μη μίγνυόμενα υγρά θα σχηματίσει σταγονίδια και ποιο θα σχηματίσει τη συνεχή φάση, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως:

- την αναλογία ελαίου:ύδατος (το υγρό που βρίσκεται σε μεγαλύτερη αναλογία είναι πιθανότερο να σχηματίσει την εξωτερική φάση)
- τη σειρά προσθήκης των συστατικών (αργή προσθήκη ελαίου σε ύδωρ ευνοεί το σχηματισμό Ε/Υ γαλακτώματος)
- το είδος των γαλακτωματοποιητών (είναι γνωστός ο **κανόνας του Bancroft**, σύμφωνα με τον οποίο η φάση στην οποία διαλύεται ο γαλακτωματοποιητής, είναι συνηθέστερα η συνεχής φάση)



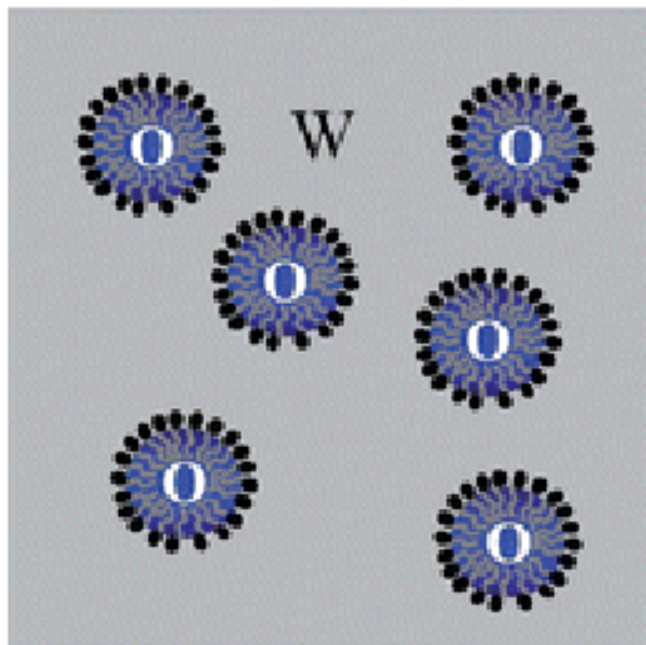
Surfactant =  
επιφανειοδραστική ή  
τασενεργή ουσία  
(γαλακτωματοποιητής)

molecular structure of surfactant

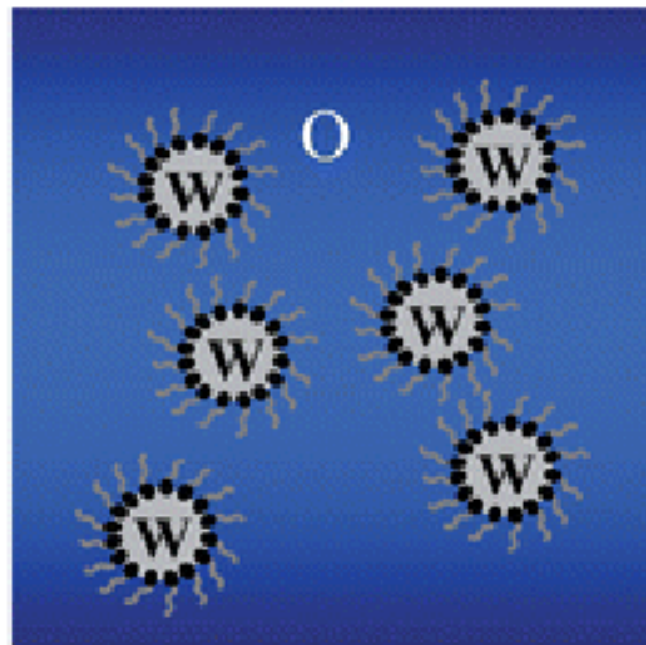
Hydrophilic head   Lipophilic tail

**O/W**

**W/O**

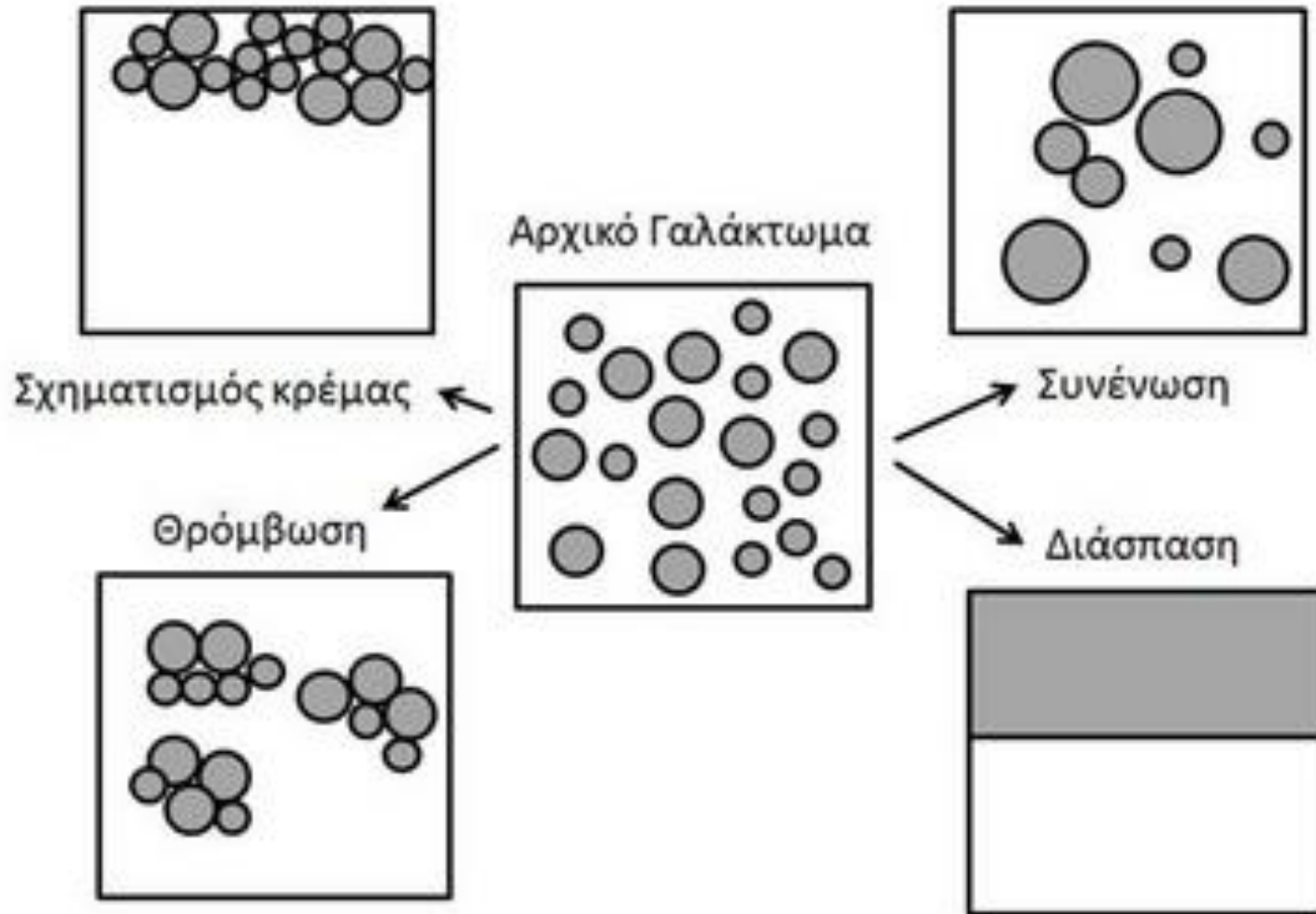


**high HLB**  
**(hydrophilic)**



**low HLB**  
**(hydrophobic)**

# Φυσική σταθερότητα γαλακτωμάτων

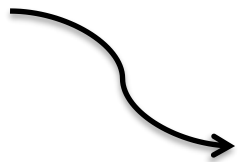


# Παρασκευή γαλακτωμάτων

Στο φαρμακείο σε μικρές ποσότητες:

**α) Μέθοδος υγρού κόμμεως.** Μέσα στο γουδί φέρεται η ακακία και διπλάσιου βάρους ποσότητα νερού. Με τη βοήθεια του υπέρου σχηματίζεται γλίσχρασμα στο οποίο προστίθεται η ελαιώδης φάση σε μικρά ποσά. Έτσι σχηματίζεται το αρχικό γαλάκτωμα στο οποίο προστίθεται κατόπιν το υπόλοιπο νερό. Το γλίσχρασμα προέρχεται από ανάμιξη στερεής και υγρής φάσης μέχρι ομογενοποίησης (η στερεά φάση δεν διαλύεται στο νερό).

**β) Μέθοδος ξηρού κόμμεως,** γνωστή και σαν μέθοδος 4:2:1, 4 μέρη ελαίου, 2 μέρη νερού και 1 μέρος ακακίας. Μέσα στο γουδί φέρεται η ακακία και η ελαιώδης φάση. Αφού διασπαρθεί η ακακία με τη βοήθεια του υπέρου, προστίθεται μονομιάς ποσότητα νερού διπλάσια της ακακίας και σχηματίζεται το «αρχικό γαλάκτωμα» ή «πυρήνας», στο οποίο προστίθεται κατόπιν το υπόλοιπο νερό.



Ακακία ή τραγάκανθα ως  
γαλακτωματοποιητές

## Εφαρμογές γαλακτωμάτων

- Χορήγηση δυσδιάλυτων φαρμάκων- διαλύονται στην εσωτερική ελαϊκή φάση ενός O/W γαλακτώματος οπότε και αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητά του.
- ενδοφλέβια ή παρεντερική χορήγηση διατροφικών παραγόντων (σκευάσματα παρεντερικής θρέψης κ.ά). Μικρός όγκος νερού περιέχει διατροφικά συστατικά υψηλής ενεργειακής αξίας όπως λιπαρά οξέα φυτικής προέλευσης και φωσφολιπίδια.
- χρήση ως φορείς για φαρμακευτικών ουσιών (π.χ διαζεπάμης).
- Με την μορφή ημιστερεού γαλακτώματος μπορούν να χορηγηθούν τοπικά σκευάσματα.

## Εφαρμογές γαλακτωμάτων

- Ελαιώδη προϊόντα (καστορέλαιο, υγρή παραφίνη) για τοπική χρήση δίνουν καλύτερο αποτέλεσμα όταν χρησιμοποιηθούν με την μορφή γαλακτώματος, γιατί απλώνονται ευκολότερα στο δέρμα και παρουσιάζουν αυξημένη διεισδυτικότητα.
- Από το στόμα με την μορφή υγρού γαλακτώματος μπορούν ευκολότερα να ληφθούν φάρμακα που έχουν δυσάρεστη οσμή και γεύση. Το μουρουνέλαιο που λαμβάνεται με τη μορφή γαλακτώματος ο/ω, στο οποίο αυτό αποτελεί την εσωτερική φάση, ενώ η εξωτερική φάση περιέχει βελτιωτικά της οσμής.
- Γαλακτώματα για τοπική χρήση είναι και τα αερολύματα όπου ο προωθητής γαλακτωματοποιείται σε νερό ή άλλο σύστημα διαλυτών στο οποίο περιέχεται το δραστικό συστατικό. Εάν το γαλάκτωμα είναι τύπου ελαίου σε νερό (ο/ω), το προϊόν που ψεκάζεται είναι αφρός, ενώ εάν είναι τύπου νερού σε έλαιο (ω/ο) το προϊόν ψέκασμα είναι υγρό.



Τα γαλακτώματα είναι συστήματα διασποράς δύο μη μιγνυόμενων υγρών τα οποία δεν είναι σταθερά και διατηρούνται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, οπότε και διαχωρίζονται πάλι σε δύο διαφορετικές φάσεις. Τα σταγονίδια έχουν την τάση να σχηματίζουν μεγαλύτερες σταγόνες, με αποτέλεσμα το σύστημα να διαχωρίζεται στις φάσεις του με ταυτόχρονη έκλυση ενέργειας. Οι γαλακτωματοποιητές εμποδίζουν τα σταγονίδια να σχηματίζουν μεγαλύτερες σταγόνες και σταθεροποιούν τη διασπορά της μιας φάσης στην άλλη για μεγάλο χρονικό διάστημα.

**Επιφανειοδραστικές -τασενεργές** καλούνται οι ουσίες που, όταν διαλύονται σε ένα υγρό (διαλύτη) ή βρίσκονται σε ένα σύστημα δύο φάσεων (O/W), προσροφώνται στην επιφάνεια του διαλύτη ή στην επιφάνεια διαχωρισμού των δύο φάσεων, με αποτέλεσμα να **μειώνεται η επιφανειακή τάση**.

Τα μόρια μιας επιφανειοδραστικής ουσίας αποτελούνται από ένα υδροφιλικό και ένα λιποφιλικό μέρος. Σε ένα σύστημα δύο φάσεων, τα μόρια αυτά κινούνται αρχικά ελεύθερα μέσα στο σύστημα και σταθεροποιούνται στη διαχωριστική επιφάνεια, με το υδρόφιλο μέρος τους στην υδατική φάση και με το λιπόφιλο στη λιπαρή φάση.

Για να μπορέσει να δράσει μια ουσία ως επιφανειοδραστική, δηλαδή να συγκεντρώσει τα μόριά της στην επιφάνεια διαχωρισμού, θα πρέπει να υπάρχει μια ισορροπία ανάμεσα στο υδρόφιλο και στο λιπόφιλο μέρος της. Η ισορροπία αυτή λέγεται υδροφιλική - λιποφιλική ισορροπία και παριστάνεται με τα αρχικά HLB είναι ένα χαρακτηριστικό μέτρο για κάθε επιφανειοδραστική ουσία.

Ουσίες με χαμηλές τιμές HLB (κάτω του 10) δρουν ως γαλακτωματοποιητές σε γαλακτώματα τύπου W/O, ενώ ουσίες με μεγάλες τιμές HLB χρησιμοποιούνται ως γαλακτωματοποιητές σε γαλακτώματα του τύπου O/W.

Τα εναιωρήματα είναι φαρμακοτεχνικά σκευάσματα που περιέχουν μια ή περισσότερες στερεές φαρμακευτικές ουσίες, αδιάλυτες, αλλά διεσπαρμένες με τη μορφή μικρών σωματιδίων μέσα σε ένα υγρό έκδοχο. Τα αδιάλυτα σωματίδια που αποτελούν και το δραστικό συστατικό, προορίζονται να δράσουν είτε εξωτερικά, όπως για δερματολογική χρήση, ή εσωτερικά μετά από εντερική απορρόφηση ή παρεντερικά.

Για παράδειγμα ένα εναιώρημα το οποίο προορίζεται για χορήγηση από το στόμα είναι αποδεκτό αν έχει αποβάλλει ίζημα, αρκεί με μέτρια ανατάραξη του περιέκτη του να επαναπαιωρείται, και να διατηρείται ομοιογενές τουλάχιστον για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται ώστε να λάβει ο ασθενής μια δόση φαρμάκου.

Ειδικότερα, κατά την παρασκευή ενός γαλακτώματος σημαντικά βήματα αποτελούν:

- 1) Η εκλογή της ελαιώδους φάσης.
- 2) Η αναλογία των φάσεων.
- 3) Η εκλογή του γαλακτωματοποιού παράγοντα (γαλακτωματοποιητή).

Σε ένα γαλάκτωμα του τύπου O/W θα πρέπει ο γαλακτοματοποιητής να έχει τιμές  $HLB > 10$ .

Πειραματικά, έχει αποδειχθεί ότι τα γαλακτώματα w/o παρασκευάζονται όταν ο γαλακτωματοποιητής έχει τιμές  $HLB$  από 3 έως 6 και τα γαλακτώματα o/w παρασκευάζονται όταν οι τιμές  $HLB$  είναι μεταξύ 8 και 18.

Οι μη ιονικοί είναι συνθετικοί γαλακτωματοποιητές π.χ. μονοστεατική γλυκερίνη, Spans, Tweens. Διακρίνονται σε λιπόφιλους και υδρόφιλους. Λιπόφιλοι είναι η μονοστεατική γλυκερίνη και οι εστέρες της σορβιτάνης με λιπαρά οξέα (Spans). Υδρόφιλοι είναι τα Tweens και οι εστέρες της πολυαιθυλενογλυκόλης με λιπαρά οξέα.

ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΚΑΠΟΙΟ  
ΗΛΕΚΤΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΣΤΟ  
ΜΟΡΙΟ ΤΟΥΣ

| Ταξινόμηση                          | Είδος αιωρημάτων |
|-------------------------------------|------------------|
| Σχήμα σωματιδίων                    | Σφαιρικά         |
|                                     | Μη σφαιρικά      |
| Βαθμός παραμόρφωσης                 | Παραμορφώσιμα    |
|                                     | Μη παραμορφώσιμα |
| Ποικιλομορφία μεγέθους σωματιδίων   | Μονο-διεσπαρμένα |
|                                     | Πολυ-διεσπαρμένα |
| Δυνάμεις που επιδρούν στα σωματίδια | Κολλοειδή        |
|                                     | Μη κολλοειδή     |

Μέγεθος σωματιδίων