

EMULSÕES

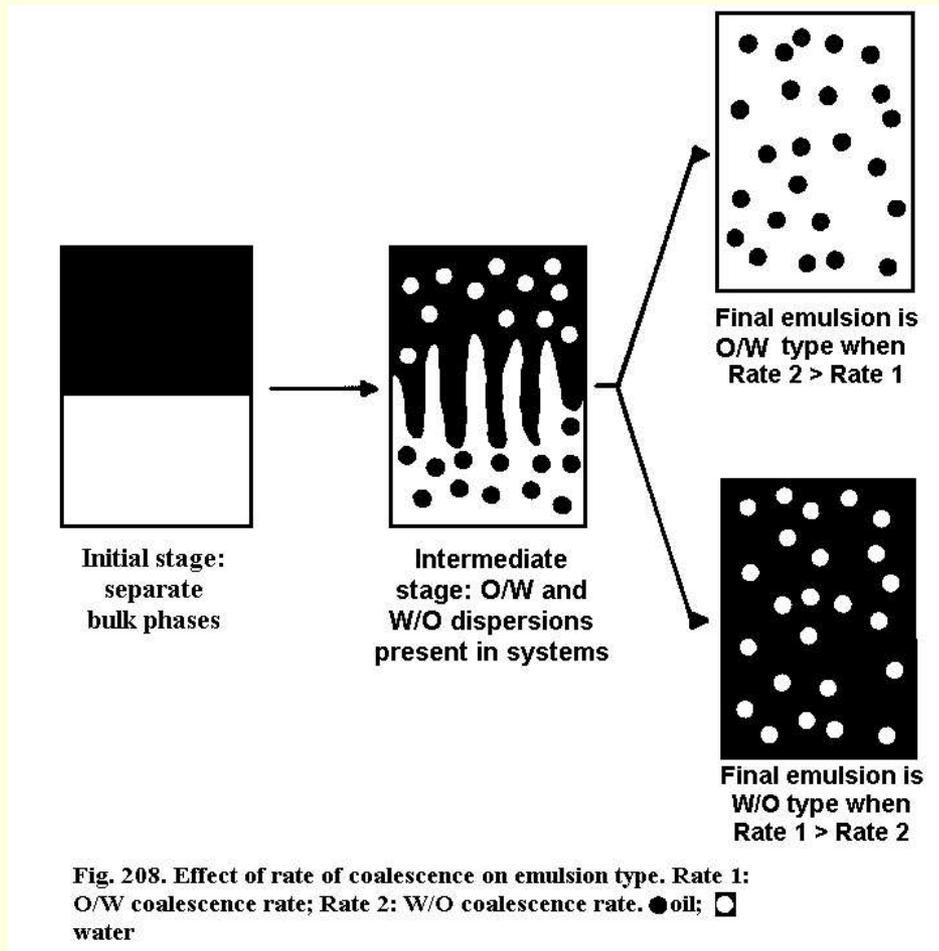
Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri
Disciplina de Farmacotécnica – FBF 341

Emulsões

- **Definição** - São dispersões nas quais a fase dispersa é constituída por pequenas gotículas de líquido distribuídas em um veículo no qual são imiscíveis
- **Macroemulsões** - tamanho das gotículas varia de 100 a 100.000 nm
- **Microemulsões** - tamanho das gotículas varia de 10 a 100 nm*

*transparentes

Emulsões tipos



Emulsões

- As emulsões são sistemas bifásicos
 - **FASE DISPERSA** Fase interna ou descontínua
 - **FASE DISPERGENTE** Fase externa ou contínua
- De acordo a predominância da fase e tipo de emulsificante temos:
 - Emulsões óleo em água (O/A) Óleo é a fase interna
 - Emulsões água em óleo (A/O) Água é a fase interna

Emulsões - consistência

- As emulsões podem ter variadas viscosidades e sua consistência varia de *líquida a semi-sólida*.

Emulsões líquidas: uso oral, tópico ou parenteral

Emulsões semi-sólidas: uso tópico

- Muitas preparações são emulsões denominadas farmacêuticamente como loções, cremes, unguentos, etc.

Emulsões -aplicações

- **Uso externo** -
 - Emulsões tópicas - cremes ou loções
- **Uso interno** - geralmente O/A, para veicular:
 - fármacos hidrofílicos e lipofílicos simultaneamente;
 - veicular fármacos lipofílicos;
 - mascarar odor e sabor desagradável;
 - aumentar a absorção ou permeação dos fármacos

Mistura óleo/água



Emulsões

Emulsion

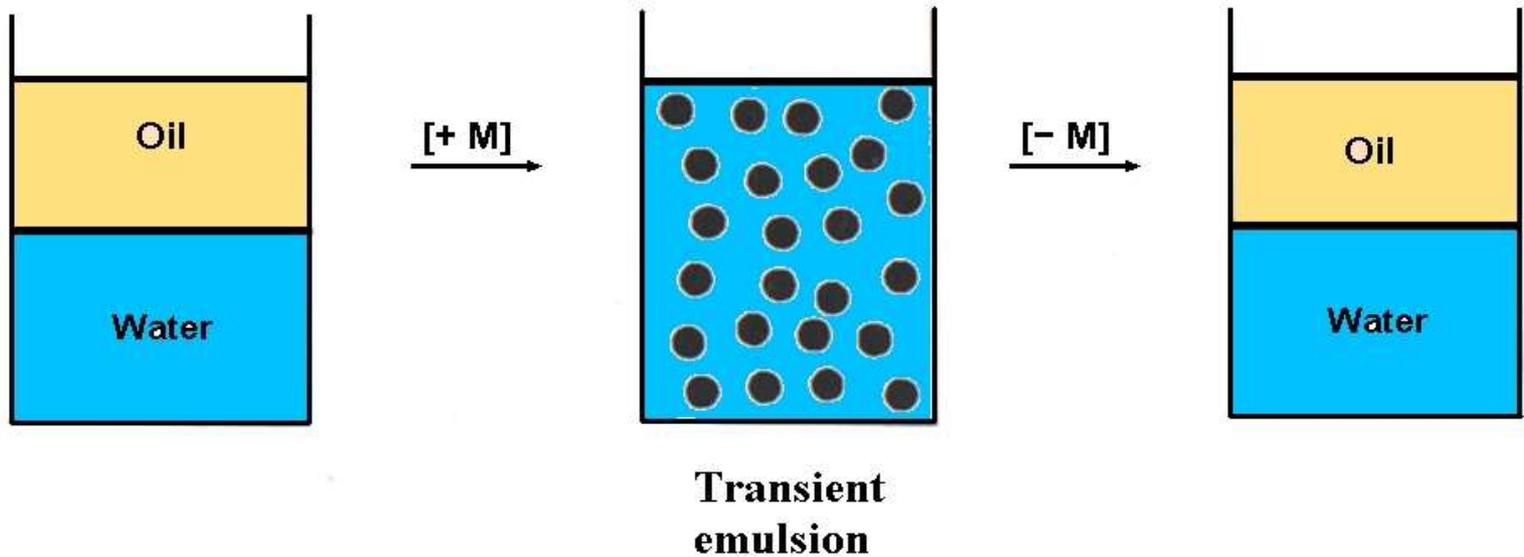
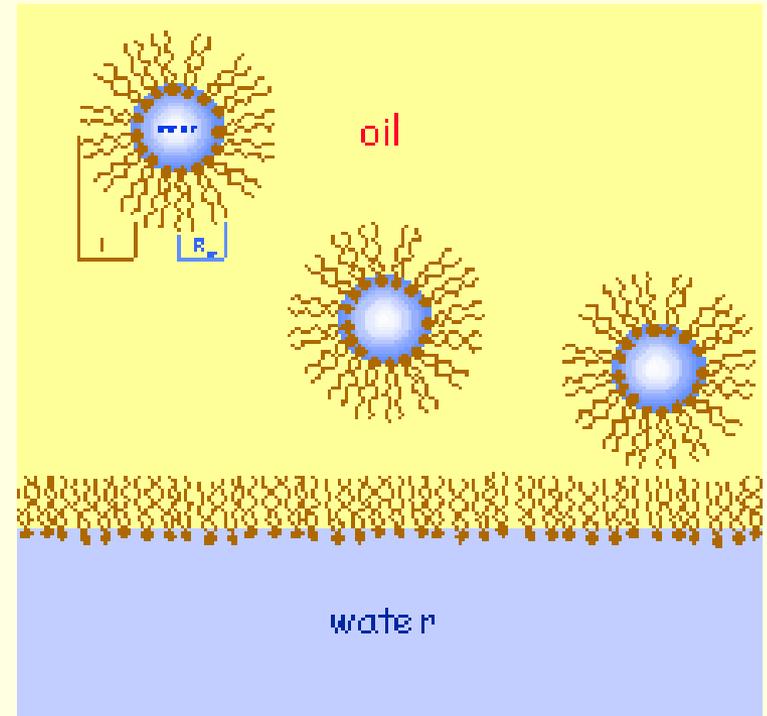


Fig. 19.1 The formation of an emulsion. M, mechanical energy

Teorias da emulsificação

■ Teoria da tensão interfacial

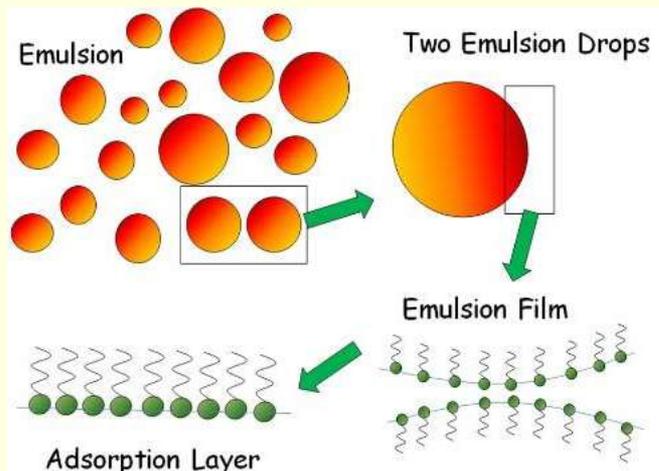
- Todos os líquidos tendem a assumir a forma que produza a menor **área superficial**. Quando juntamos dois líquidos imiscíveis, existe uma força que faz com que cada um deles resista à fragmentação em partículas menores chamada tensão **interfacial**.
- Os emulgentes (ou emulsificantes) primários são substâncias que **reduzem** a tensão interfacial entre os líquidos imiscíveis e permitem a sua mistura dando estabilidade à formulação.



Teorias da emulsificação

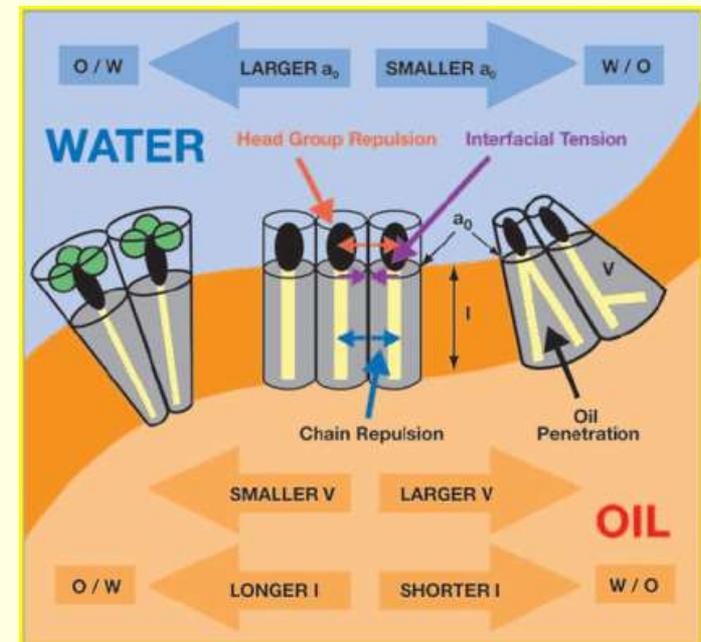
T. do filme interfacial

- Emulgente está na interface O/A, em volta das gotas da fase interna, como fina camada de filme adsorvido na superfície
- O filme evita o contato e a coalescência da fase interna, e quanto mais resistente e flexível ele for maior estabilidade da emulsão.



T. da cunha orientada

Os emulgentes possuem uma porção **hidrofílica** e outra **hidrofóbica**, orientando-se dentro de cada fase em um arranjo em cunha, circundando a fase interna.



Emulsões

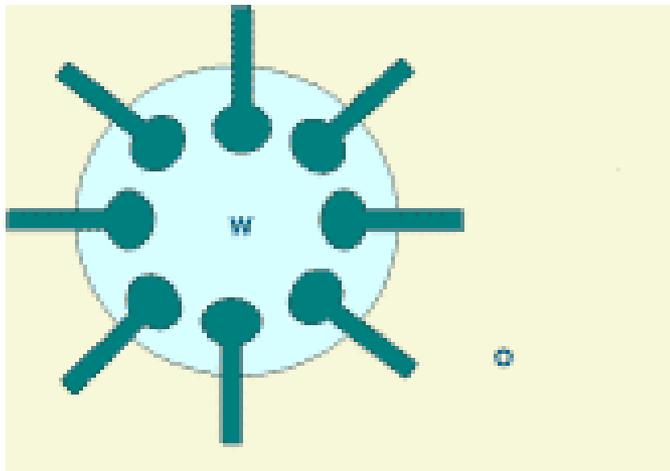
- A emulsão é um sistema *termodinamicamente instável*, portanto há necessidade de incorporar um *agente emulsificante*
- Os **EMULSIFICANTES** são tensoativos que diminuem a "*tensão interfacial*" entre a fase interna e a externa fazendo com que as fases se misturem e a dispersão permaneça estável.

Emulsões

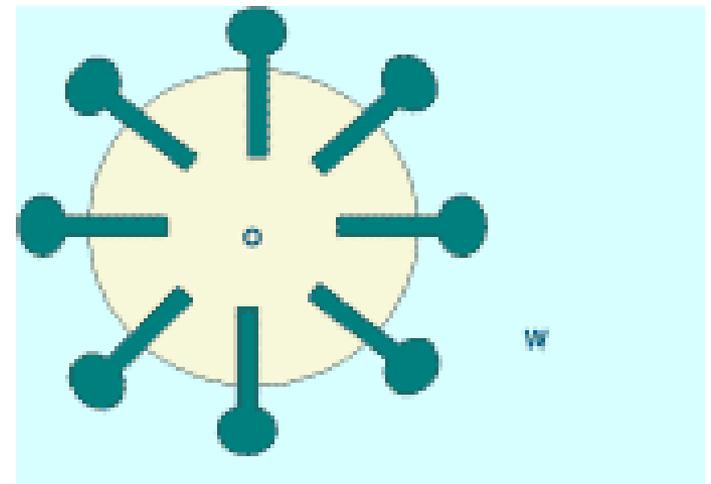
- **Componentes básicos das emulsões:**
 - Fase aquosa
 - Fase oleosa
 - Agente emulsificante (propriedades tensoativas)

Tipos de emulsões

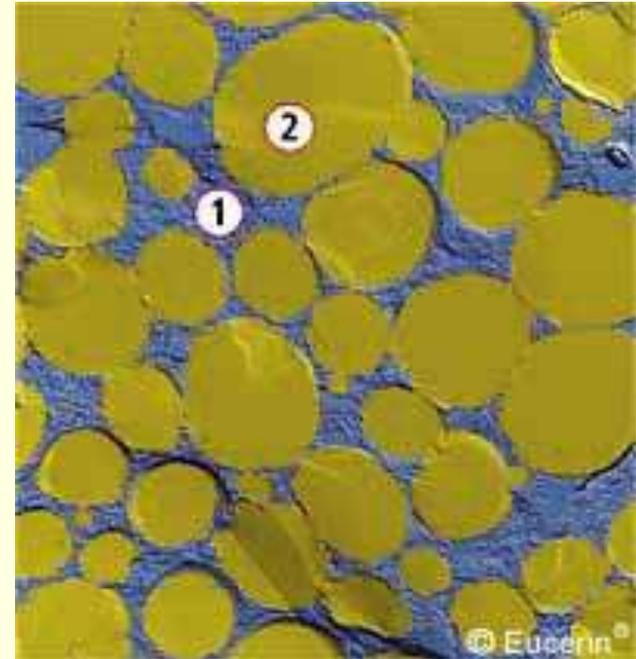
Emulsion W/O
Water in Oil



Emulsion O/W
Oil in Water



Emulsão óleo em água



1-água
2-óleo

Formulações

■ FASE OLEOSA

■ Adjuvantes

- Antioxidantes
- Conservantes
- Umectantes
- Emolientes
- Estabilizantes secundários

■ FASE AQUOSA

■ Adjuvantes

- Antioxidantes
- Quelantes
- Conservantes
- Estabilizantes secundários

■ AGENTE EMULSIFICANTE

Fase oleosa

- A seleção das substâncias graxas está ligada diretamente às características finais desejadas para o produto em função de sua aplicação
-

- **Tipos de Aplicação:**

- **Via oral** - óleo mineral; óleo de fígado de bacalhau; óleo de mamona
- **Via parenteral** - óleo de semente de algodão; óleo de soja; óleo de amendoim; óleo de gergelim

- **Via tópica** - óleo mineral; vaselina sólida; óleo de amêndoas; ceras (cera de abelha, cera de carnaúba); ácidos graxos (ácido esteárico; ácido palmítico, ácido mirístico); álcoois graxos (álcool estearílico e cetílico)

Emulsões - adjuvantes

■ Fase oleosa:

- **Antioxidantes** - BHA e BHT (0,02-0,1%); tocoferol (0,001%); propil, dodecil e octil galato (0,001-0,1%)
- **Conservante:** propilparabeno

Fase aquosa

- A seleção das substâncias adjuvantes presentes na fase aquosa depende das **características físico-químicas e estabilidade do fármaco**, se presente na fase aquosa (antioxidantes, tampões, por exemplo) e da correção das características organolépticas, se esta for a fase externa
-

Emulsões - adjuvantes

■ Fase aquosa:

- **Antioxidantes:** sulfitos (metabissulfito de sódio) - 0,05-0,15%; ácido ascórbico e seus sais - concentração usual é de 0,01 a 0,05%.
- **Quelantes:** sais do EDTA
- **Conservantes:** ác. sórbico, ác. benzóico e seus sais (0,1-0,2%, pH < 5); parabenos (0,1-0,2%, pH 7-9); clorocresol (0,1%); fenoxietanol (0,5 a 1,0%); quaternários de amônio (cetilpiridíneo)
- **Umectantes:** propilenoglicol, glicerina e sorbitol (5%)

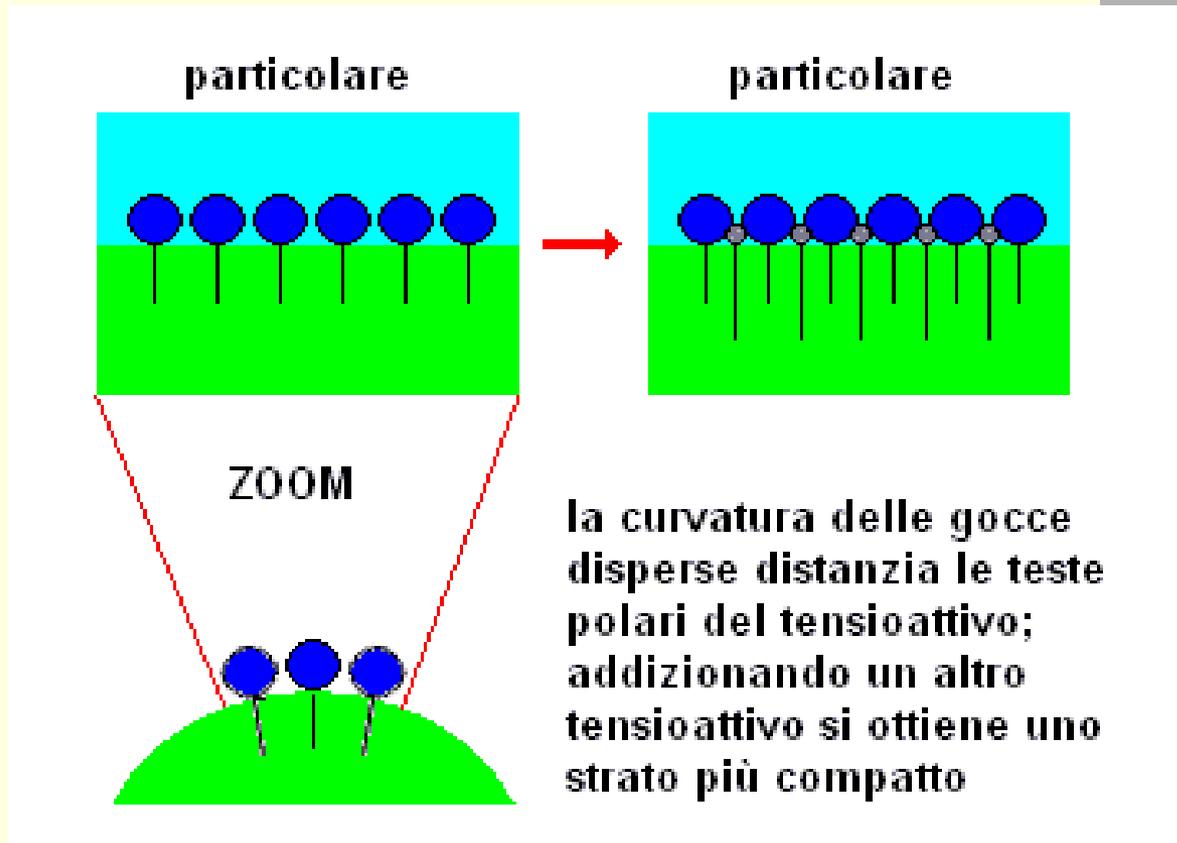
Emulsificantes

- **Tensoativos** substâncias que reduzem a tensão superficial.
- Ex. valores de tensão superficial:
 - água = 72,8 dinas/cm;
 - água + 0,1% de tensoativo = 28,7 dinas/cm
- Possuem afinidade com as interfaces de líquidos imiscíveis;
- Estrutura anfifílica - na mesma molécula - estrutura polar (solúvel em água - hidrófila) e apolar (insolúvel em água - hidrófoba)
- Garantem a estabilidade física das emulsões

Emulsões - emulsificantes

- **Características ideais dos emulsificantes:**
 - Balanço adequado entre estrutura hidrófila e hidrófoba - para que se mantenham na interface
 - Produzir emulsões estáveis (podem ser usados agentes emulsificantes secundários)
 - Estáveis à degradação química e microbiológica
 - Inertes
 - Não-tóxicos
 - Inodoro; insípido; incolor
 - Custo baixo

Emulsões



LOCALIZAÇÃO DOS TENSOATIVOS NA INTERFACE
ÁGUA/ÓLEO

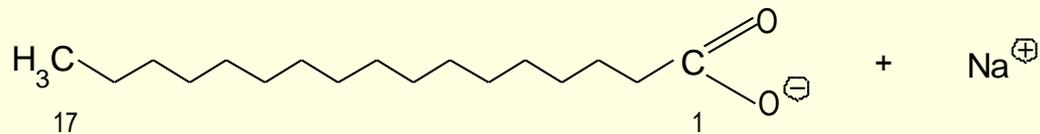
EMULSIFICANTES - Classificação em função de sua constituição química

- A solução aquosa dos tensoativos pode, ou não, apresentar dissociação eletrolítica. Segundo este comportamento temos tensoativos iônicos e não-iônicos
- **TENSOATIVOS ANIÔNICOS** - radical hidrófilo é um ânion
- **TENSOATIVOS CATIÔNICOS** - radical hidrófilo é um cátion
- **TENSOATIVOS ANFÓTEROS** - comporta-se como aniônico ou catiônico em função do pH do meio
- **TENSOATIVOS NÃO-IÔNICOS**

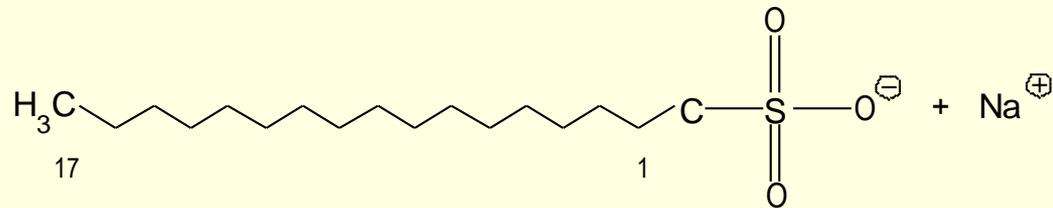
TENSOATIVOS ANIÔNICOS

- Compostos hidrocarbonados hidrófobos (C12 a C18) ligados a grupos aniônicos como carboxilato, fosfato, sulfonato, sulfato.
- Aqueles contendo íons carboxilato são denominados de sabões.
- Cátions comumente associados: sódio, potássio, amônio e trietanolamina.
- Cátions multivalentes como Mg^{+2} e Ca^{+2} produzem marcada insolubilidade.

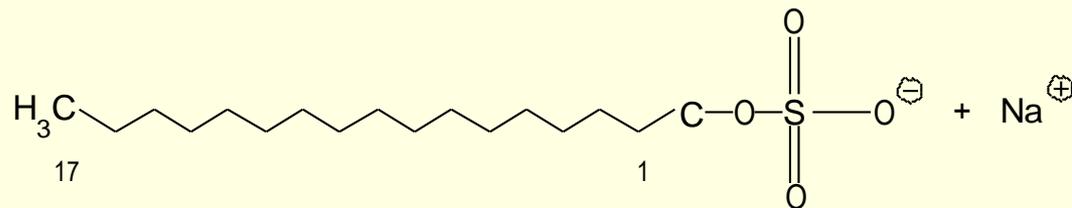
TENSOATIVOS ANIÔNICOS



Estearato de sódio



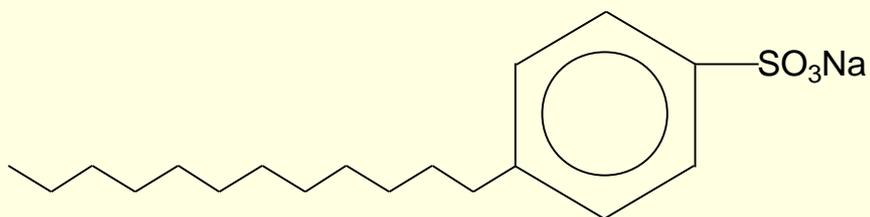
Estearilsulfonato de sódio



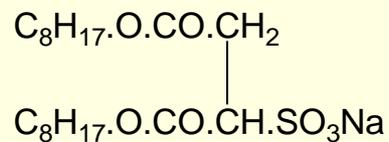
Estearilsulfato de sódio

Representados nas formas dissociadas para destaque da forma aniônica

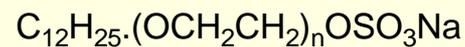
TENSOATIVOS ANIÔNICOS



Laurilbenzenosulfonato de sódio



Diocilsulfosuccinato sódico

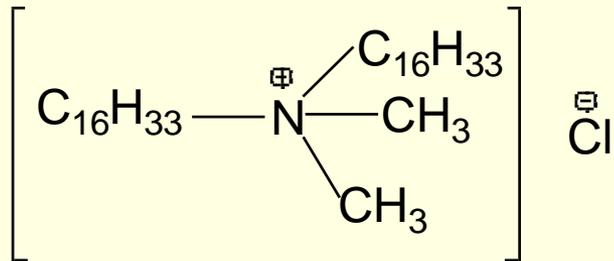


Lauriletoxisulfato de sódio
n = 1 a 5

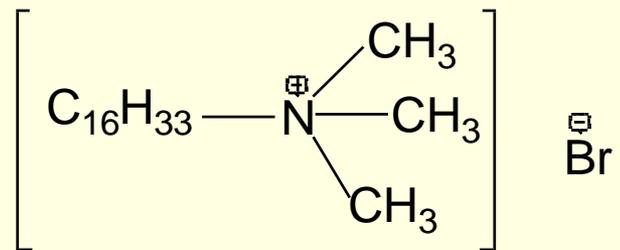
TENSOATIVOS CATIÔNICOS

- Incluem sais de amina ou sais de amônio quaternários ligados a grupos hidrocarbonados hidrófobos.
- antimicrobianos em preparações farmacêuticas
- Agentes condicionadores para pele e cabelos em cosmética
- Tem propriedades anti-sépticas e desinfetantes
- Empregados como conservantes

TENSOATIVOS CATIÔNICOS



Cloreto de dicetildimetil amônio

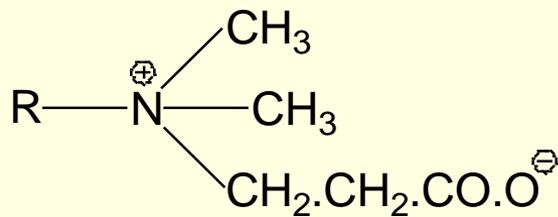


Brometo de cetiltrimetil amônio

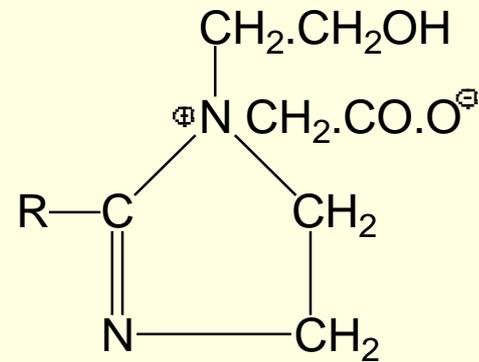
TENSOATIVOS ANFOTÉRICOS

- Possuem cargas negativas e positivas em função do pH. Contém grupos ácidos (carboxilatos) e básicos (amônio quaternário) em sua molécula. Exemplos - alquilbetaínas; lecitina; cefalinas.
- Empregados na cosmetologia - fabricação de xampus condicionantes e condicionadores
- Ex: coco betaína; coco amido propilbetaína;

TENSOATIVOS ANFOTÉRICOS



Alquilbetaína



Alquilimidazolina

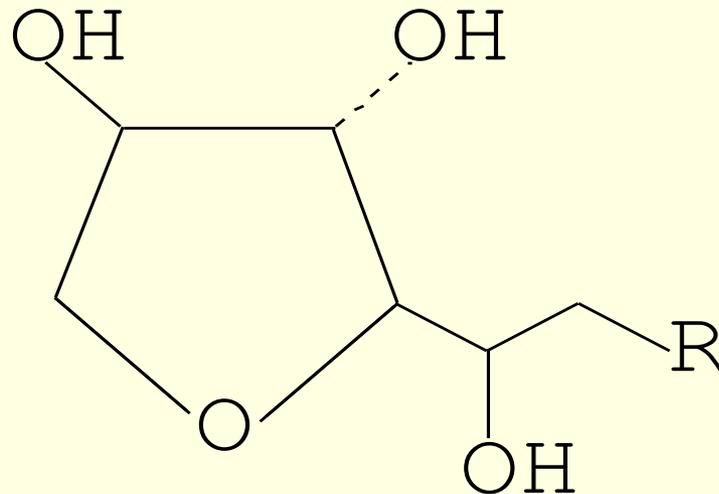
TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS

- Grupos polares não iônicos ligados a grupos hidrocarbonados hidrófobos.
- Maior classe de compostos empregados em sistemas farmacêuticos
- Boa estabilidade e compatibilidade química
- Menos sensíveis a variações de pH
- Baixa toxicidade e não irritantes
- Empregados em formas de uso tópico, oral e parenteral

TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS

- **Ésteres do glicol e glicerol** - MEG (monoestearato de glicerila); MOG (monooleato de glicerila); DEG (diestearato de glicerila); MEPPG (monoestearato de propilenoglicol); MOPPG (monooleato de propilenoglicol)
- **Ésteres do Sorbitan** - Monolaurato de sorbitan (Span 20); Monopalmitato de sorbitan (Span 40)
- **Polissorbatos** - monooleato de polioxietilenossorbitan (Tween 80); monolaurato de polioxietilenossorbitan (Tween 20)
- **Álcoois graxos etoxilados** (álcool laurílico; álcool cetílico; álcool estearílico)

TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS



Laurato de sorbitan

$R = \text{OOC}(\text{C}_{11}\text{H}_{23})$

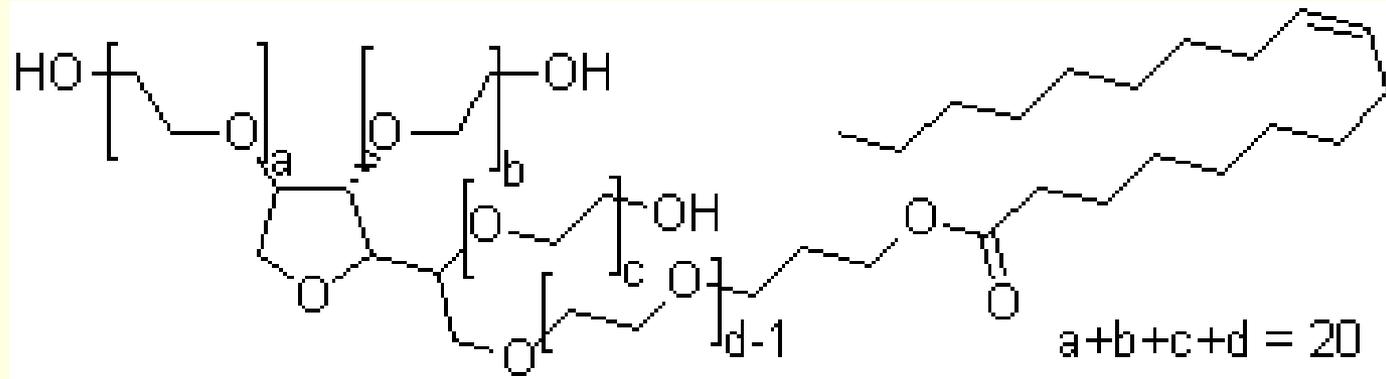
Estearato de sorbitan

$R = \text{OOC}(\text{C}_{17}\text{H}_{35})$

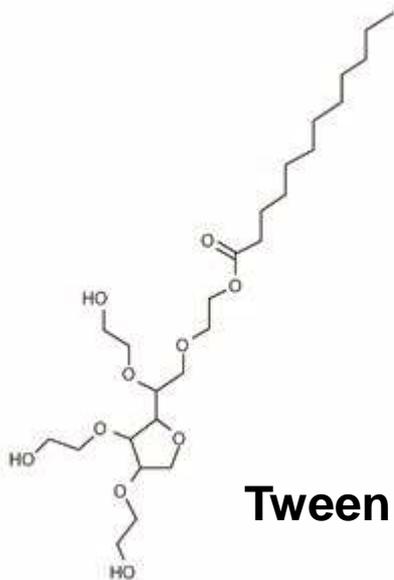
Oleato de sorbitan

$R = \text{OOC}(\text{C}_{17}\text{H}_{33})$

TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS



Tween 80



Tween 20

TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS



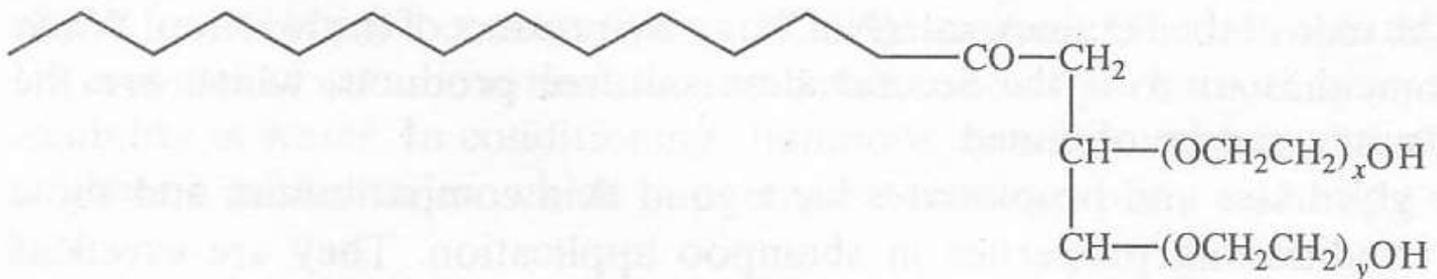
Fatty alcohol ethoxylate



Fatty acid ethoxylate



Fatty amide ethoxylate



Monoglyceride ethoxylate

OUTROS AGENTES EMULSIFICANTES

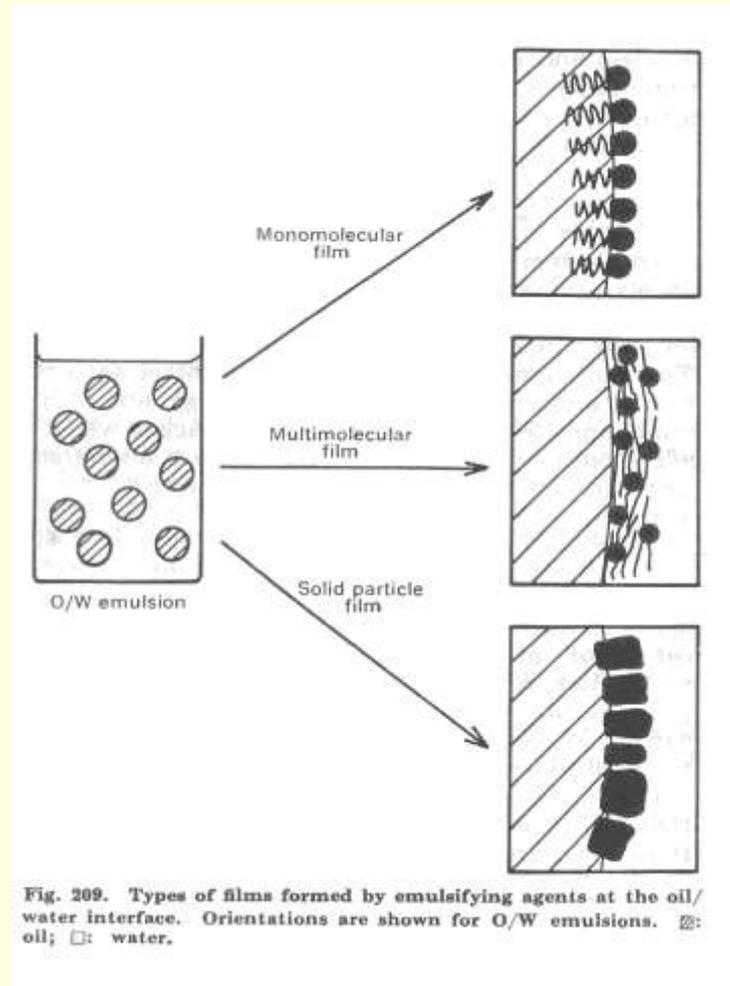
■ NATURAIS

- Colóides hidrofílicos - gomas acácia, arábica; gelatina; lecitina; colesterol

■ SÓLIDOS FINAMENTE DIVIDIDOS

- Hidróxidos metálicos - hidróxido de magnésio
- Argilas coloidais - bentonita, Veegum

MECANISMOS DE FORMAÇÃO DE FILMES



CERAS AUTO-EMULSIFICANTES

- Compostos de ceras + tensoativos não iônicos ou aniônicos
- Espessantes
 - Polawax NF
 - CosmoWax
 - Chembase
 - Polibase
 - Crodabase
 - Uniox
 - Lanette N (aniônico)
 - Unibase (aniônico)
 - Monoestearato de glicerilo AE (aniônico)

Emulsões - estabilidade química e microbiológica

■ Considerar:

- características físicas (cor, odor, aspecto)
- degradação química (reações de oxirredução, hidrólise, incompatibilidades)
- contaminação microbiana

■ SOLUÇÃO - Seleção adequada dos adjuvantes

- Lembrar da incompatibilidade química entre tensoativos e conservantes

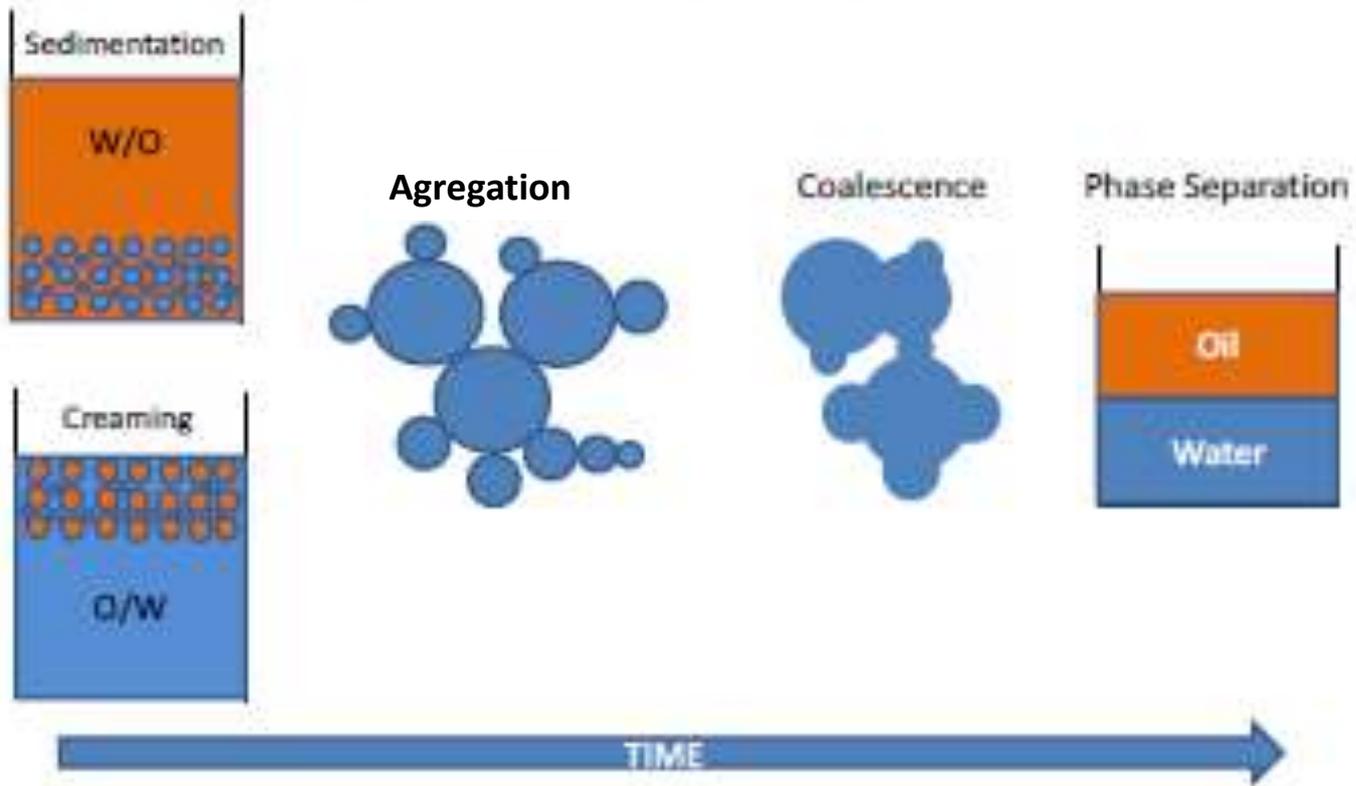
Emulsões – estabilidade física

- **Cremação ou cremagem**
 - movimentação das partículas dispersas para cima
- **Sedimentação**
 - movimentação das partículas dispersas para baixo
- **Agregação**
 - união das partículas dispersas
- **Coalescência**
 - fusão das partículas dispersas - separação de fases

Solução - seleção do emulsificante e adequada concentração do mesmo e aumento da viscosidade da fase externa

Estabilidad Física

Figure 1. Steps toward phase separation in oil-water emulsions.



Exemplos de formulações

■ Emulsão de óleo mineral (via oral)

Óleo mineral.....	500 mL
Goma arábica.....	125 g
Xarope.....	100 mL
Vanilina.....	40 mg
Álcool.....	60 mL
Água deion. qsp.	1000 mL

■ Creme base MEG (uso externo)

Polawax	8,0%
Óleo mineral.....	4,0%
MEG	2,0%
PPG	5,0%
Nipagim.....	0,15%
Nipazol.....	0,05%
Água destilada qsp....	100,0 %

EMULSIFICANTES

Classificação segundo à
composição hidrofílica e lipofílica
da molécula

SISTEMA EHL

EMULSIFICANTES - Classificação em função de sua composição hidrofílica e lipofílica

- Os tensoativos podem ser classificados em função de sua composição hidrofílica e lipofílica - relacionada com a polaridade:
 - Tensoativos mais polares (hidrofílicos) e mais apolares (lipofílicos)
 - Equilíbrio Hidrofílico Lipofílico - EHL

EMULSIFICANTES - Classificação em função de sua composição hidrofílica e lipofílica

- SISTEMA EHL - GRIFFIN (1954) baseado:
 - Toda molécula de tensoativo apresenta uma parte lipofílica e outra hidrofílica
- GRIFFIN (1954) estabeleceu que a porcentagem da fração hidrofílica da molécula do tensoativo dividida por 5 representa o valor de EHL
 - Ex. álcool estearílico etoxilado (PM = 700); fração hidrofílica (PM = 430); porcentagem da fração hidrofílica = $430 \times 100 / 700 = 61,43\%$
 - Portanto, $EHL = 61,43 / 5 = 12,3$

EMULSIFICANTES - Classificação em função de sua composição hidrofílica e lipofílica

- Nesse esquema cada tensoativo é classificado por um número que varia de 1 a 20
- Números atribuídos pelo sistema EHL indicam a polaridade do tensoativo
- Tensoativos altamente polares (hidrofílicos) são atribuídos números mais elevados do que àqueles de caráter mais lipofílico.
- Um certo balanço entre estas partes é necessário para determinar a função ou tipo de aplicação dos tensoativos

APLICAÇÃO E VALORES DE EHL

Os tensoativos podem ter as funções de:

	EHL
■ ANTIESPUMANTES	1 a 3
■ EMULSIFICANTES (A/O)	3 a 6
■ UMECTANTES	7 a 9
■ EMULSIFICANTES (O/A)	8 a 18
■ SOLUBILIZANTES	15 a 20
■ DETERGENTES	13 a 15

EHL no preparo das emulsões

- EHL de 3 a 6 - LIPOFÍLICOS - produzem emulsões do tipo água em óleo.
- EHL de 8 a 18 - HIDROFÍLICOS - produzem emulsões do tipo óleo em água

EHL exemplos

- Monoestearato de propilenoglicol 3,4
- Monooleato de sorbitan (Span 80) 4,3
- Monoestearato de sorbitan (Span 60) 4,7
- Gelatina 9,8
- Monoestearato de sorbitan polioxietileno (Tween 60)..... 14,9
- Monooleato de sorbitan polioxietileno (Tween 80)..... 15,0
- Monolaurato de sorbitan polioxietileno (Tween 20)..... 16,7
- Oleato de sódio 18,0
- Oleato de potássio 20,0

DÚVIDAS????????????????



EHL Como Calcular ???

- No *Sistema EHL* são atribuídos valores requeridos de EHL para os óleos e substâncias semelhantes;
- Pelo sistema EHL os emulsificantes a serem empregados devem ter o EHL mais próximo ao da fase oleosa da emulsão pretendida;
- Ex: óleo mineral - EHL = 5 (A/O) e EHL = 12 (O/A)

EMULSÕES - EHL

Valores de EHL requeridos

	A/O	O/A
Ácido esteárico	6	15
Álcool cetílico	-	15
Álcool estearílico	-	14
Lanolina	8	10
Óleo mineral	5	12
Vaselina	5	12
Cera de abelha	4	12

Etapas para o cálculo do EHL requerido

■ FÓRMULA:

- Óleo mineral.....35%
- lanolina.....1,0%
- Álcool cetílico.....1,0%
- Sist. Emulsificante.....5,0%
- Água.....qsp.....100,0%

1. Determinar a quantidade total de fase oleosa
2. Calcular a fração de cada componente oleoso na fase oleosa
3. EHL necessário para cada componente x fração do componente na f.o
4. EHL final igual a soma de cada valor obtido
5. Selecionar o tensoativo c/ valor de EHL mais próximo do obtido

EHL - exemplo

- **Calcule o EHL requerido da emulsão:**

Óleo mineral.....	35,0 g
Lanolina.....	1,0 g
Álcool cetílico.....	1,0 g
Emulsificante.....	5,0 g
Água.....qsp.....	100,0 mL

% Total da fase oleosa = 37

- **Fração decimal de cada componente na fase oleosa:**

$$\text{OMI} = 35/37 = 0,946$$

$$\text{lanolina} = 1/37 = 0,027$$

$$\text{Álc cetíl} = 1/37 = 0,027$$

- **VALOR DE EHL REQUERIDO PELA FÓRMULA:**

$$\text{OMI} = 0,946 \times 12 = 11,4$$

$$\text{lanolina} = 0,027 \times 10 = 0,3$$

$$\text{Álc cetíl} = 0,027 \times 15 = 0,4$$

- **$\text{EHL}_{\text{requerido}} = \text{SOMA} = 12,1$**

EHL - exemplo

- Estabelecendo que o sistema emulsificante será formado por uma mistura de A=monooleato de sorbitan (EHL = 4,3) e
- B=monooleato de polioxietileno sorbitan (EHL = 15) , quais as quantidades de cada emulsificante?
Sabe-se que:
- EHL requerido = 12,1
- Porcentagem = 5 g
- A e B são frações dos emulsificantes
- $A + B = 1$ (ou 100%)
- $(A \times EHL_A) + (B \times EHL_B) = EHL_{req}$
- $A = 1 - B$
- $(1 - B) 4,3 + 15 B = 12,1$
- $B = 0,73$ (3,64 g)
- $A = 0,27$ (1,36 g)

EXERCÍCIOS

1. Calcule o EHL resultante da mistura de 45 g de Span 80 (EHL= 4,3) e 55 g de Tween 80 (EHL=15).(R. EHL=10,19)

2. Calcule o EHL necessário para a fase oleosa da seguinte emulsão (O/A): (R. EHL=12,14)

Óleo mineral	30 g (EHL= 12)
Lanolina	2 g (EHL= 10)
Álcool cetílico	3 g (EHL= 15)
Emulsificante	qs
Água dest. Qsp	100 g

3. Um creme necessita de 5% de uma mistura de emulsificantes constituída de Span 60 (EHL= 4,7) e Tween 20 (EHL= 16,7). O EHL necessário para fase oleosa é de 14. Quantos gramas de cada emulsificante serão necessários para preparar 500 g de creme ?
(R. T=19,375 g e S=5,625 g)

DÚVIDAS????????????????

