



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
FACULTATEA DE FARMACIE



Provocările formelor farmaceutice inovative

Conf. Univ. Dr. Ionela BELU

• GELURILE

- reprezintă un tip de coloid care constă dintr-o rețea tridimensională asemănătoare unui solid, în care este prinsă o fază lichidă
- definite ca sisteme coerente de cel puțin două componente, care prezintă anumite proprietăți și în care ambele componente sunt dispersate iar mediul de dispersie se extinde continuu pe tot parcursul întregului sistem
- conceptul de bază este al unei configurații fluide care prezintă regiuni cheie de rezistență pentru o textură care nu se deplasează, dar este adaptabilă și păstrează anumite aspecte fluide.

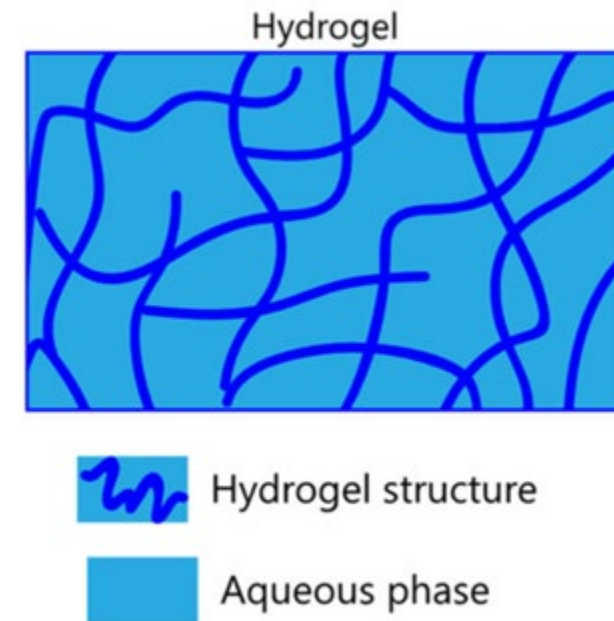


- GELURILE
- Hermans a propus această definiție ca autor al primei consemnări în efortul de a conecta proprietățile macroscopice și microscopice ale unui gel
- gelurile pot fi împărțite în două clase majore în funcție de solventul utilizat
 - **HIDROGELURILE** - faza lichidă este apa
 - -o rețea polimerică hidrofilă, care poate absorbi cantități mari de lichid
 - **ORGANOGELE** (sau oleogelurile) când lichidul dispersat este un solvent organic și este structurat de un organogelator



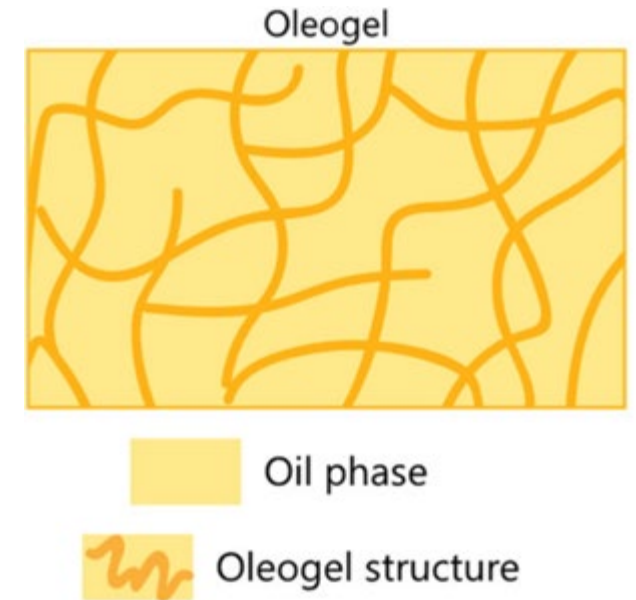
HIDROGELURILE

- Capacitatea hidrogelurilor de a absorbi fluide rezultă din grupările funcționale hidrofile de pe lanțurile polimerice reticulate care facilitează difuzia moleculelor lichide și a substanțelor dizolvate
- Caracteristicile hidrogelurilor: hidrofilia, flexibilitatea, elasticitatea și capacitatea mare de umflare, care le permit o multitudine de utilizări
 - aplicații farmaceutice deoarece caracteristicile lor le fac extrem de eficiente pentru administrarea transdermică a medicamentelor
 - alte domenii, cum ar fi ingineria țesăturilor, cosmeticelor și produselor alimentare etc.

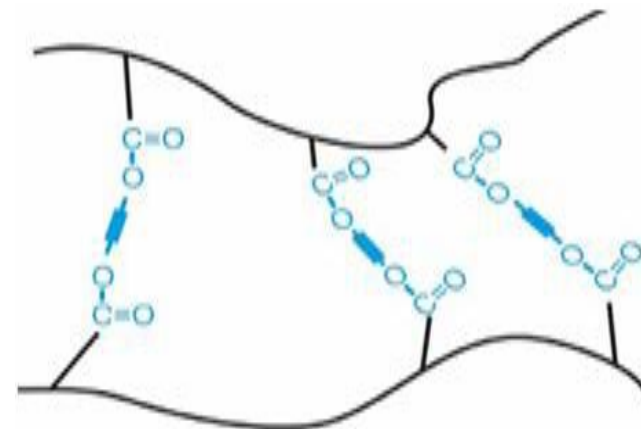
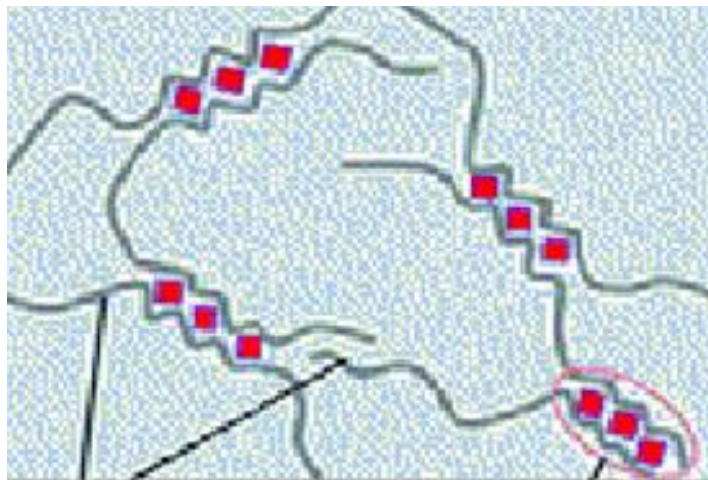
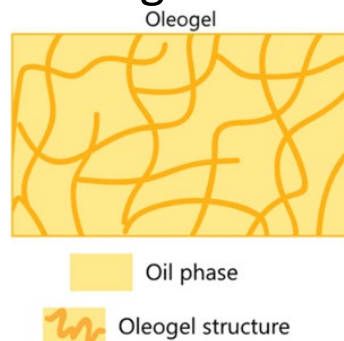


ORGANOGELEURILE

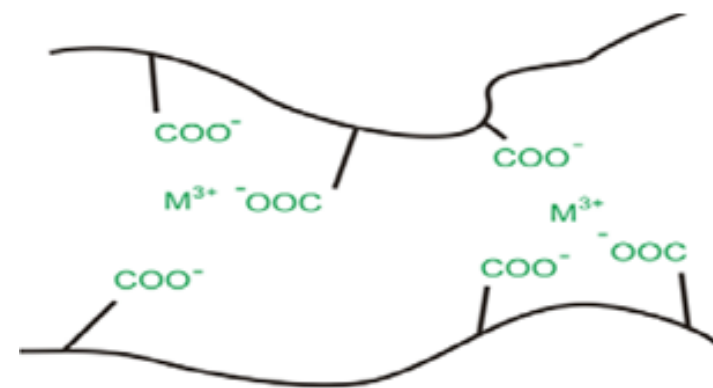
- sunt formulări semirigide considerate sisteme bicontinue
- cuprind două faze:
 - *agentul de gelifiere* < 15%
 - transformări fizice și chimice care creează structuri auto-asamblate;
 - aceste structuri se amestecă între ele, formând o rețea tridimensională.
 - *solventul organic* este reținut și imobilizat în spațiile rețelei gelatoare
 - = ulei, atunci termenul oleogel
 - oleogelurile au proprietăți care trebuie explorate în viitor



- MECANISMUL DE FORMARE A OLEOGELULUI
- formele diferite de reticulare ale agentului de gelifiere creează scheletul gelului



Reticulare chimică

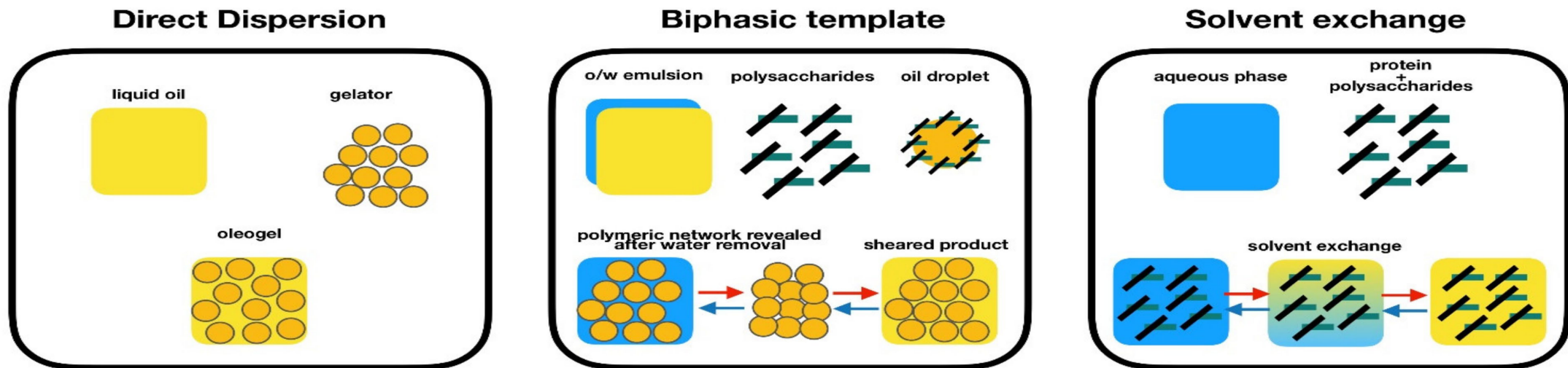


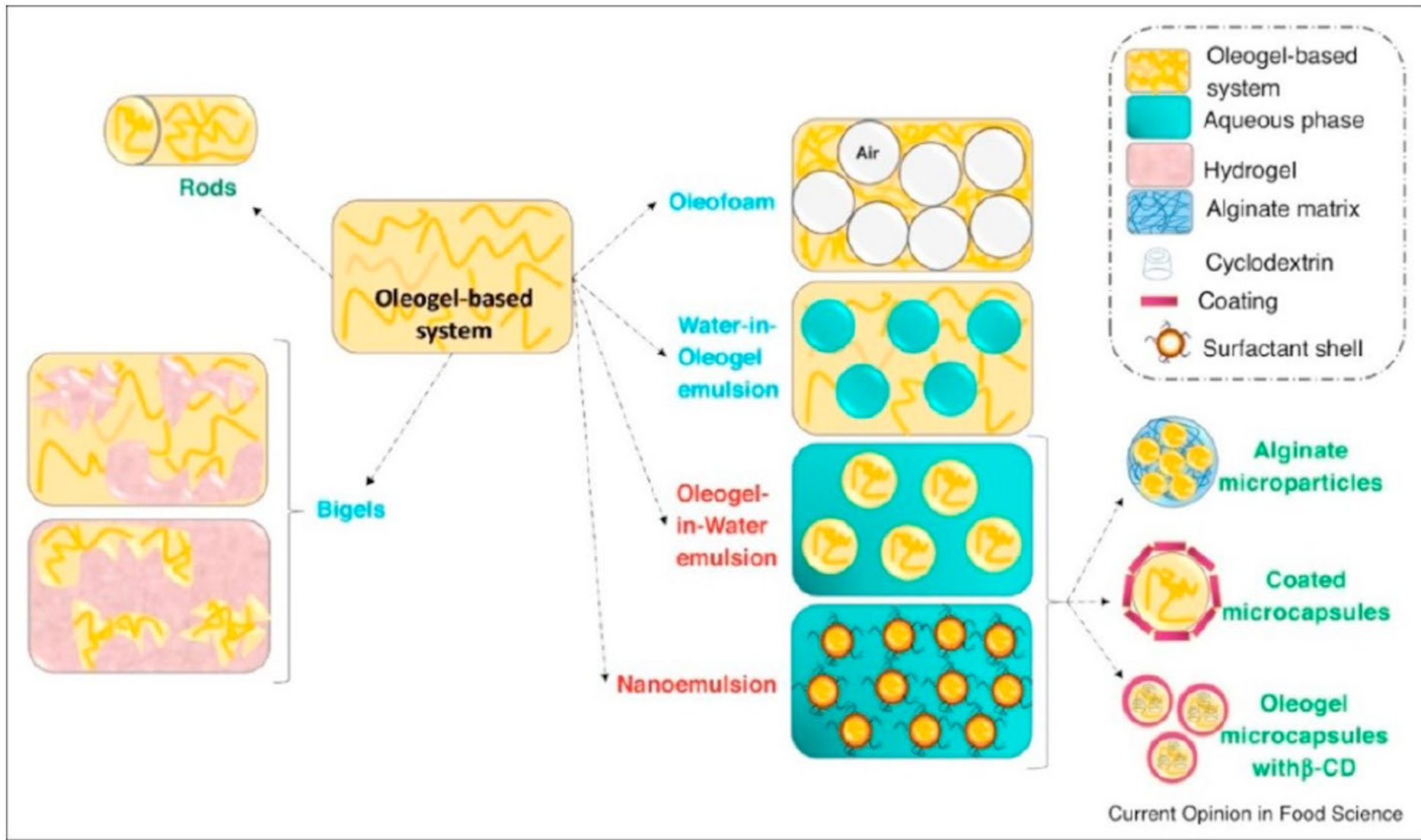
Reticulare ionică



ORGANOGELEURILE

- auto-asamblarea polimerilor/componentelor cu greutate moleculară mică + captarea fazei lichide
 - Organogelatori/agenți de gelifiere
 - acizi grași și alcooli grași, lecitină, amestec de sitosterol și orizanol, ceară, steroizi și derivații acestora, acid 12-hidroxistearic (HSA), produse pe bază de L-lizină, ciclodextrine, etc.
 - Solvenți studiați ca fază lichidă
 - benzen, hexan și uleiuri comestibile, inclusiv ulei de floarea soarelui, ulei de porumb, ulei de migdale dulci, ulei de ficat de cod, ulei de măsline.





Reprezentarea schematică a diferitelor sisteme derivate din organogel

- (i) textul de culoare albastră reprezintă sisteme cu textură semisolidă,
- (ii) textul de culoare roșie reprezintă sisteme cu caracteristici asemănătoare lichidelor,
- (iii) textul de culoare verde reprezintă sisteme având modelate și structuri compartimentate.

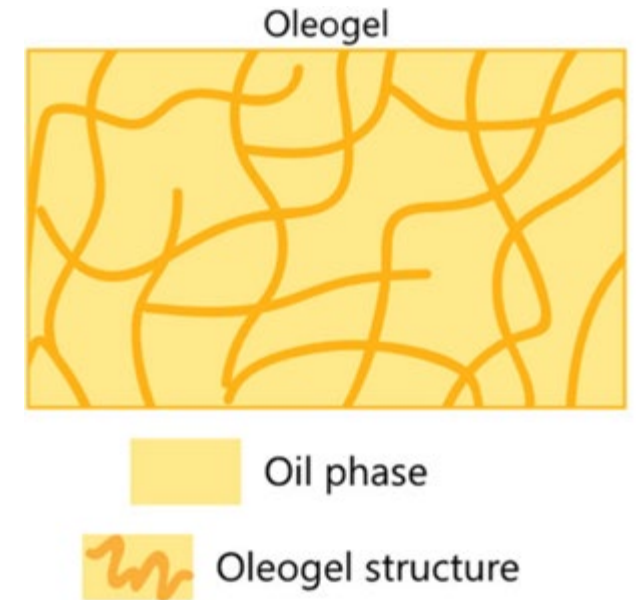


UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA

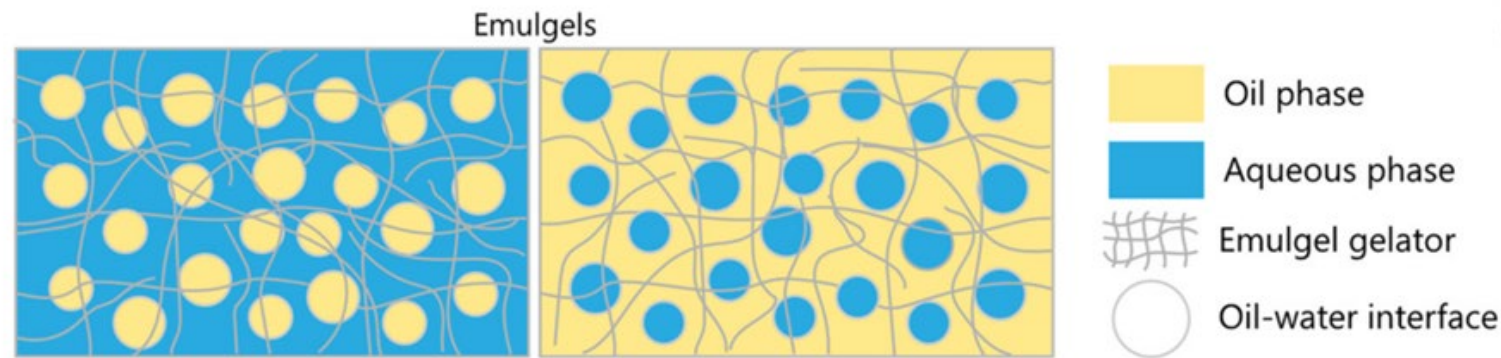
www.umfcv.ro

ORGANOGELELURILE

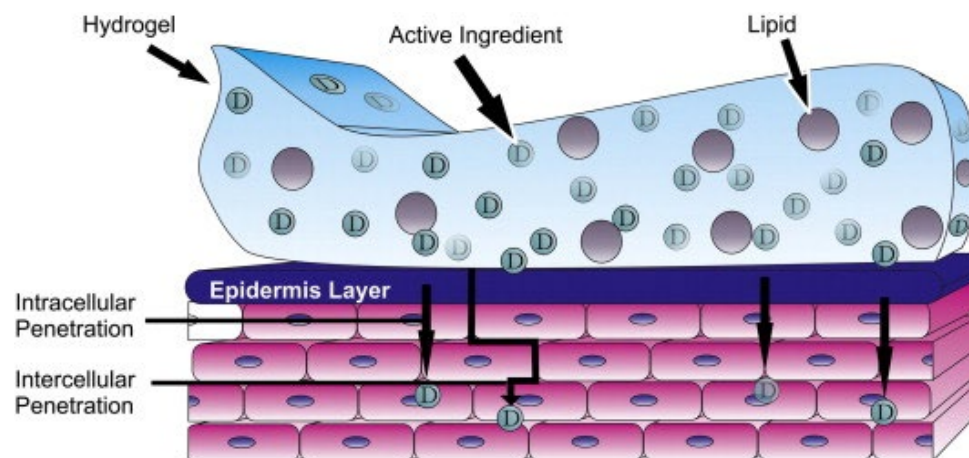
- principalele avantaje - posibilitatea de a transporta compuși bioactivi lipofili (farmaceutici sau alimentari)
- structura + beneficiile pentru sănătate susțin rolul important pe care oleogelurile îl pot avea în
 - administrarea principiilor active (extern/intern)
 - produse alimentare noi
- pot fi adaptate pentru a găsi proprietățile ideale pentru un produs farmaceutic/alimentar, acționând ca un înlocuitor sănătos al unor produse alimentare nesănătoase (grăsimi)



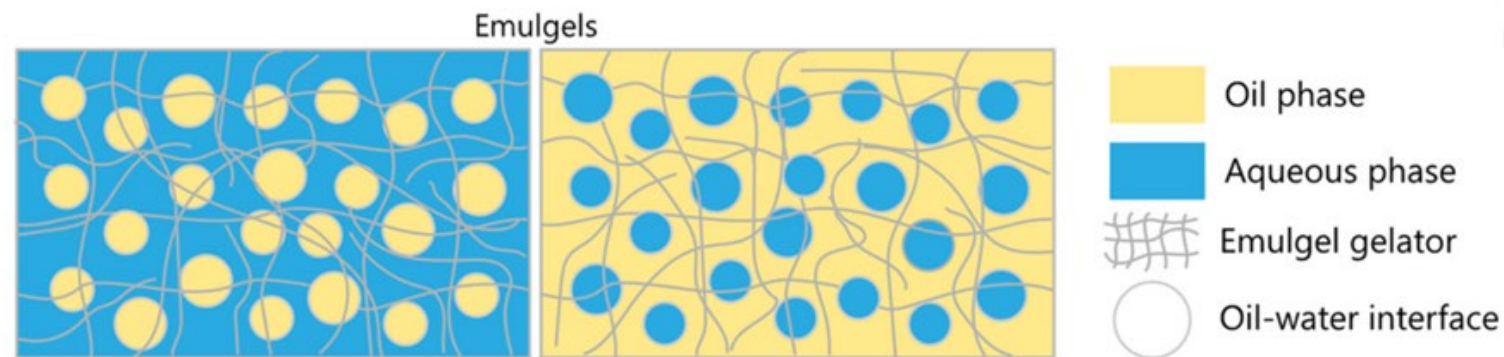
EMULGELURILE



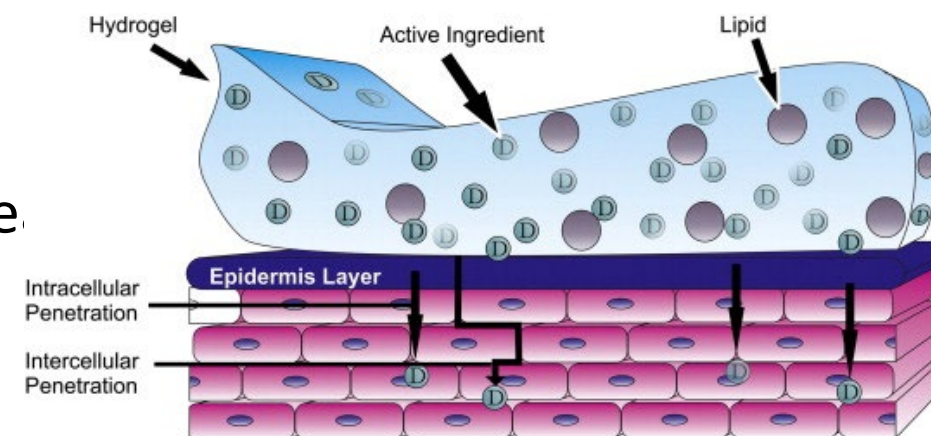
- pot fi considerate o formă farmaceutică hibridă între emulsii și geluri
 - un proces inițial de emulsionare
 - urmat de un proces de gelificare și/sau reticulare a compușilor prezenți în amestec
- comportamentul amfifil al emulgelurilor
 - este potențat de afinitățile hidrofile și lipofile ale constituenților
 - o opțiune bună pentru administrarea de agenți activi, într-un mod similar cu bigelurile



EMULGELURILE

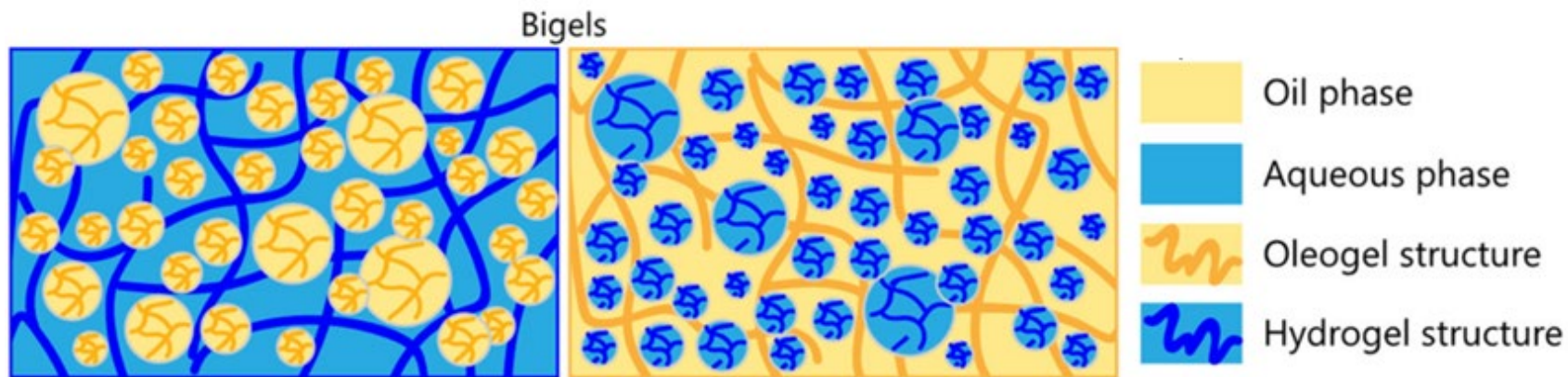


- emulgelurile sunt utilizate pentru eliberarea topică/transdermică de medicamente, datorită unor caracteristici cum ar fi
 - îndepărtarea ușoară de pe piele,
 - acțiunea emolientă,
 - ușurința de extrudare și etalare.
- **dezavantaj** - uneori predispoziție la separare fazelor



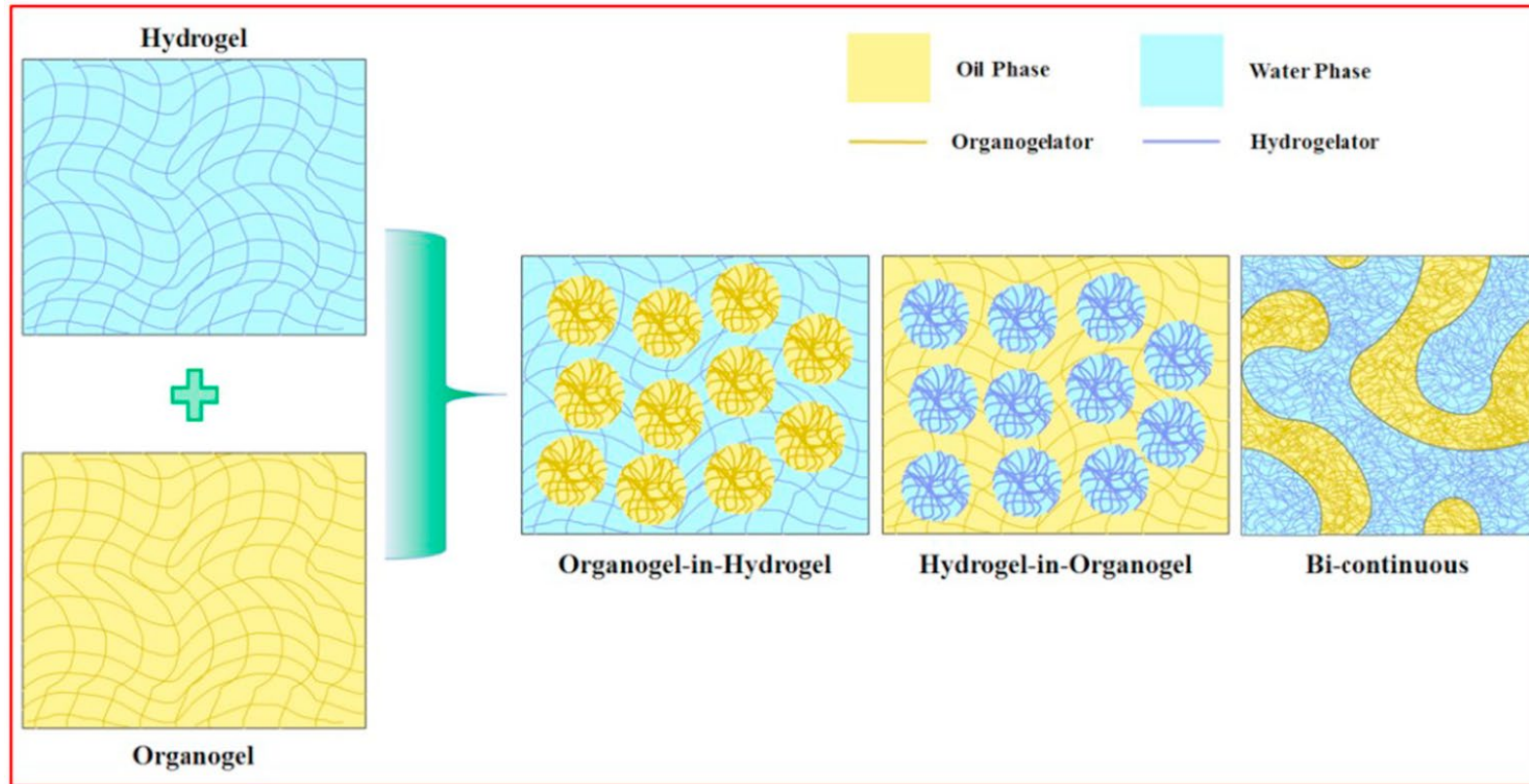
BIGELURI

- geluri dezvoltate relativ recent, care combină anumite caracteristici atât ale hidrogelurilor cât și ale oleogelurilor
- geluri hibride



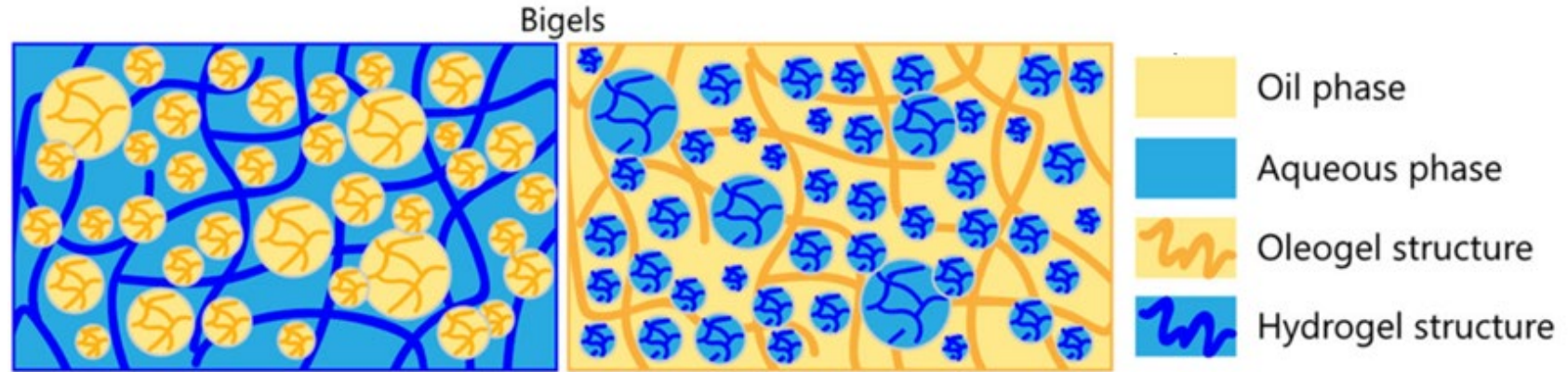
BIGELURI

- sunt sisteme care, în general, conțin două faze lichide cu vascositare crescuta, nemiscibile care sunt stabilizate individual utilizând agenți de gelifiere



Reprezentare schematică a diferitelor bigeluri convenționale obținute prin variația raportului organogel/hidrogel

BIGELURI



- **avantaje**
 - atât ale fazei apoase, cât și ale fazei uleioase,
 - capacitatea de a furniza simultan agenți activi hidrofilii și lipofili
 - proprietăți vâscoelastice îmbunătățite
- formulări cosmetice/farmaceutice
 - caracteristici hibride
 - maximizează beneficiile de hidratare pentru piele
 - simplifică pătrunderea agenților activi în straturile mai profunde ale țesutului pielii
- în ciuda potențialului lor recunoscut, bigelurile sunt insuficient explorate



Tipuri de bigel

- **Oleogel dispersat în hidrogel (O/W)**

- conține oleogel ca fază dispersată în interiorul hidrogel ca fază continuă.

- **Hidrogel dispersat în oleogel (W/O)**

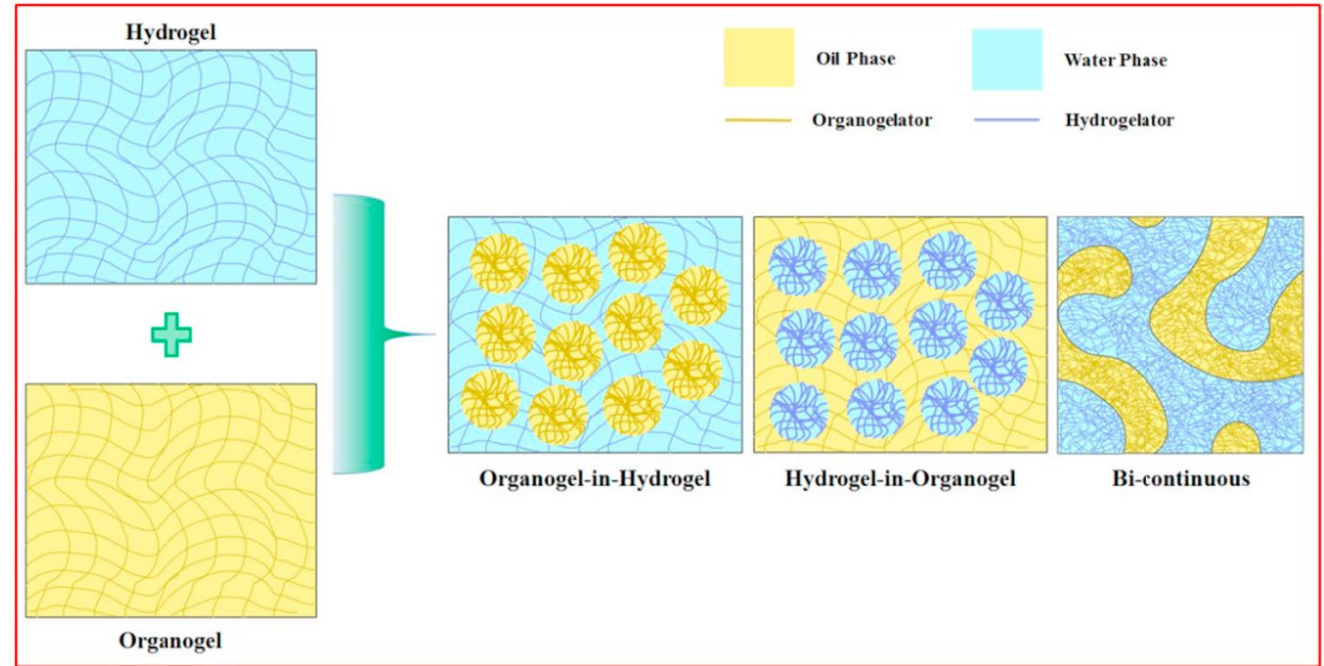
- conține hidrogel ca fază dispersată în oleogel ca fază continuă.

- **Bigel bicontinuu**

- se formează atunci când o proporție mai mare de hidrogel/oleogel este dispersată în proporție mai mică de oleogel/hidrogel,

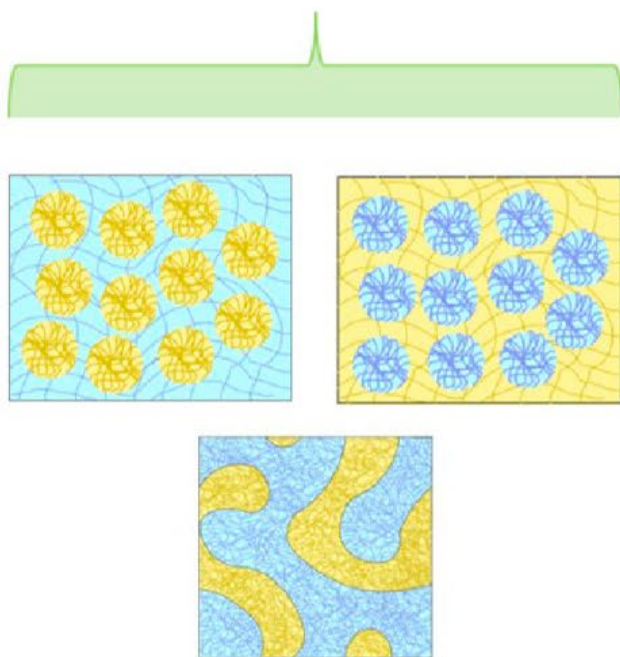
- **Bigel complex**

- sunt preparate prin adăugarea de organogel/hidrogel la o emulsie structurată ulei în apă/ apă-în-ulei.



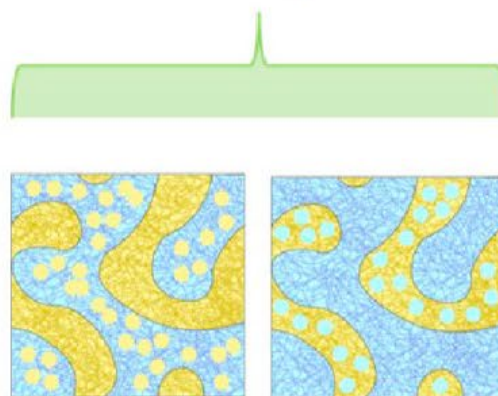
Conventional approach

By varying
organogel/hydrogel
ratio

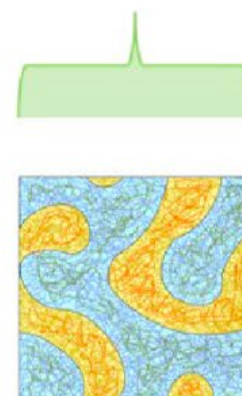


Unconventional approach

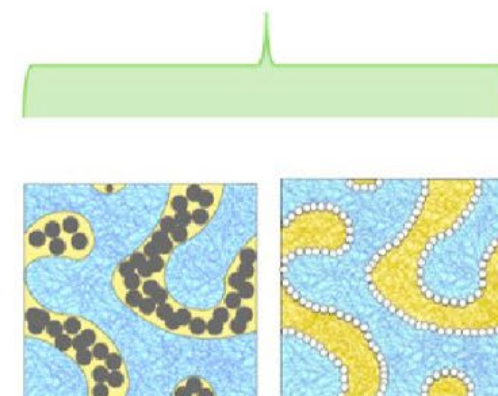
By having
unstructured
oil/water phase



By using multiple
gelators



By incorporating
colloidal particles

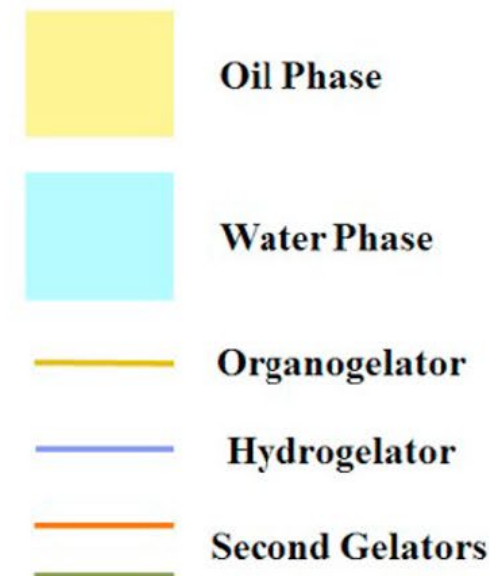
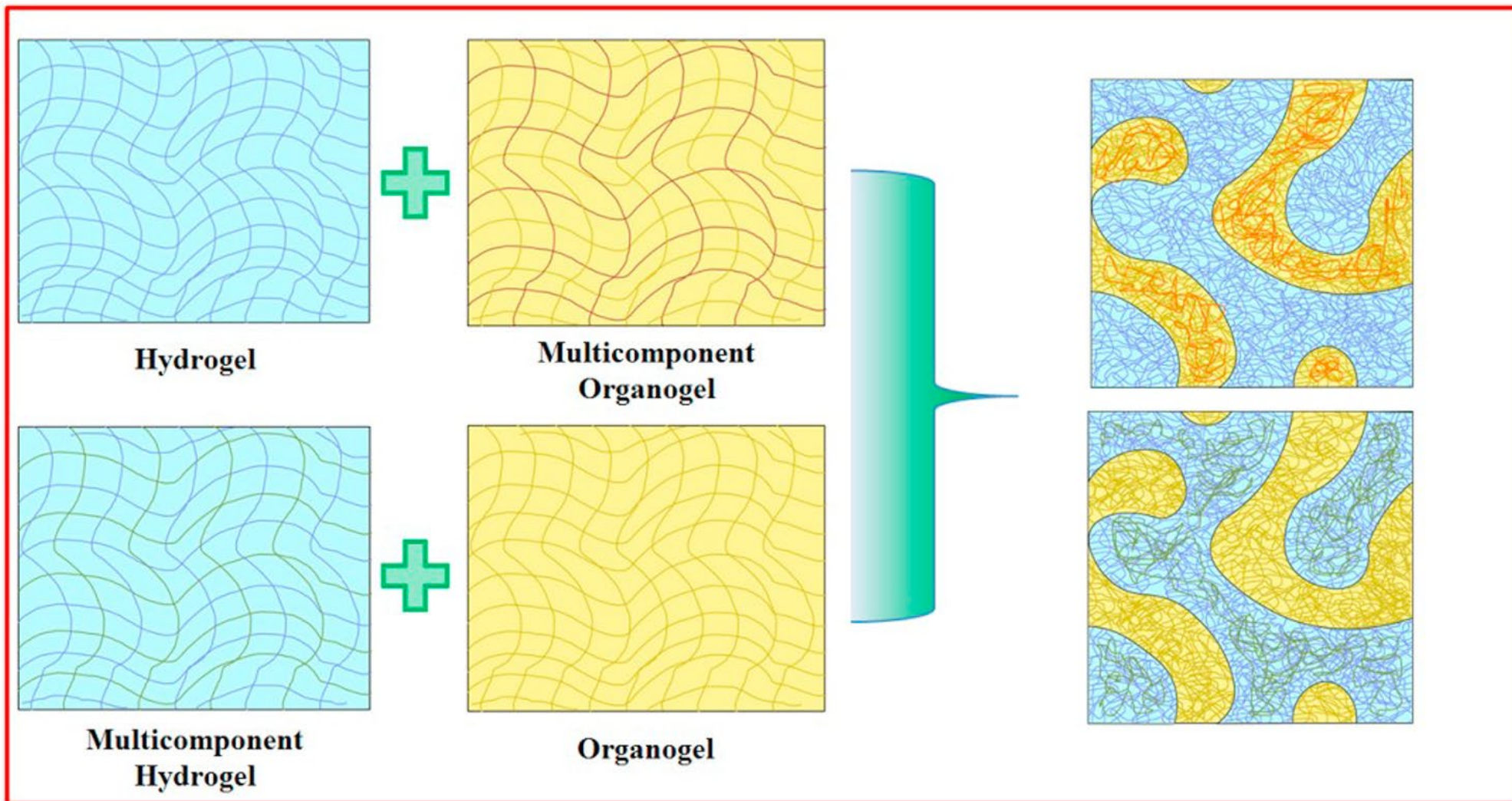


Reprezentare schematică a abordărilor convenționale și neconvenționale
pentru a formula diferite sisteme tip bigel



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA

www.umfcv.ro



Reprezentarea schematică a sistemelor bigel neconvenționale obținute prin utilizarea organogelului *multicomponent* sau hidrogelului multicomponent.



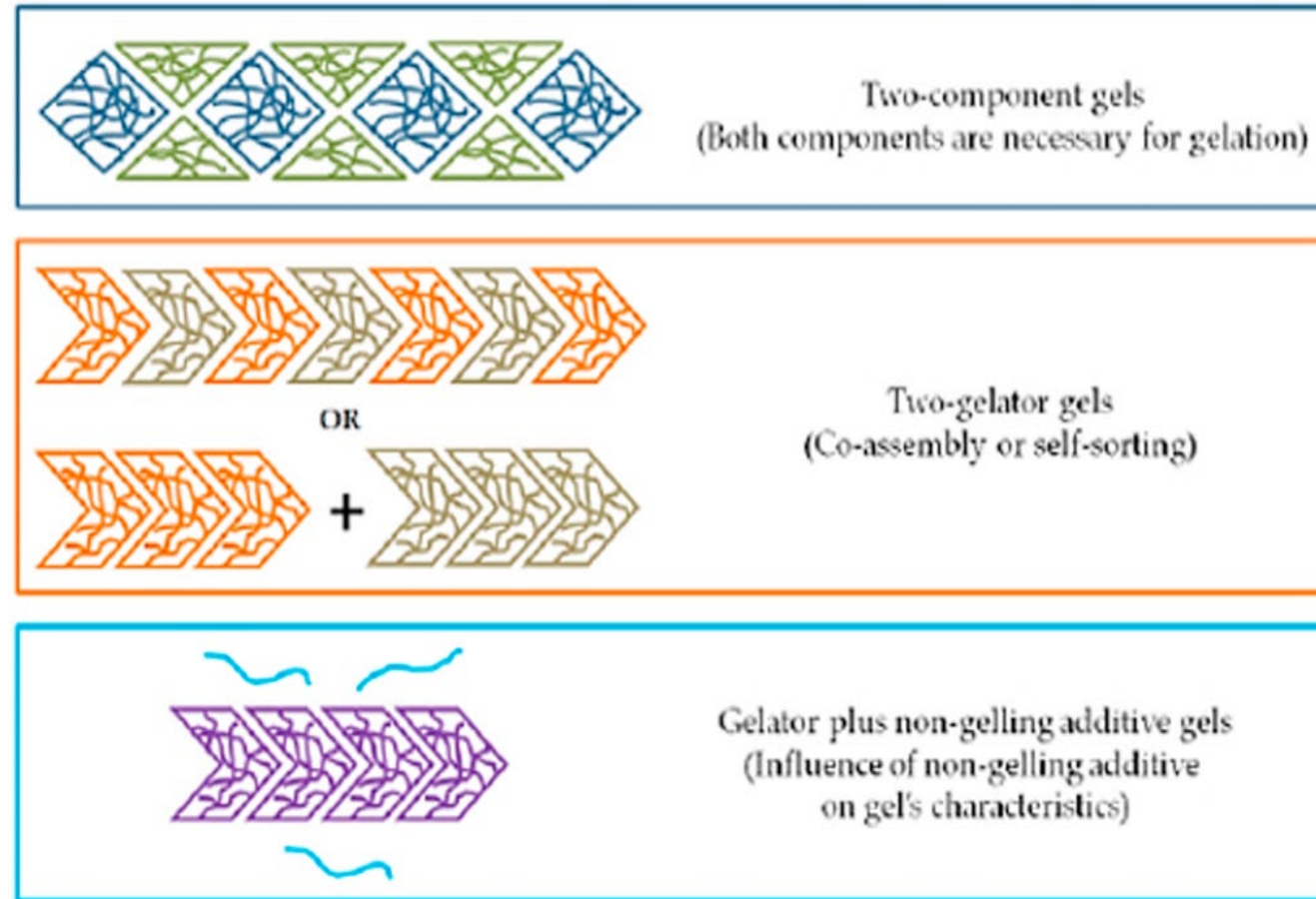
UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA

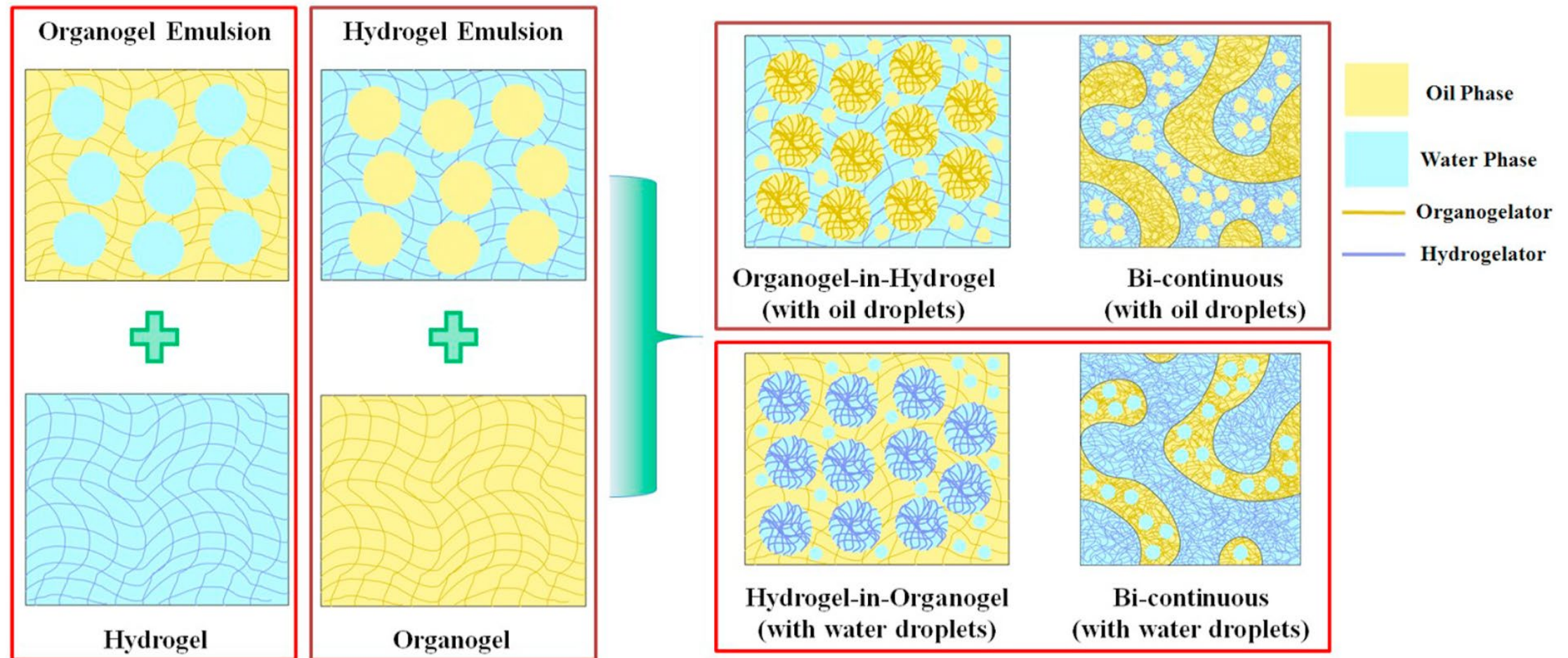
www.umfcv.ro

Reprezentare schematică a trei tipuri diferite de organogeluri multicomponent

Termenul de auto-asamblare caracterizează agenții de gelifiere care în mod independent se grupează pentru a forma rețele distincte (sau care se întrepătrund).

Linii ondulate albastru deschis reprezintă aditivii negelifianți.



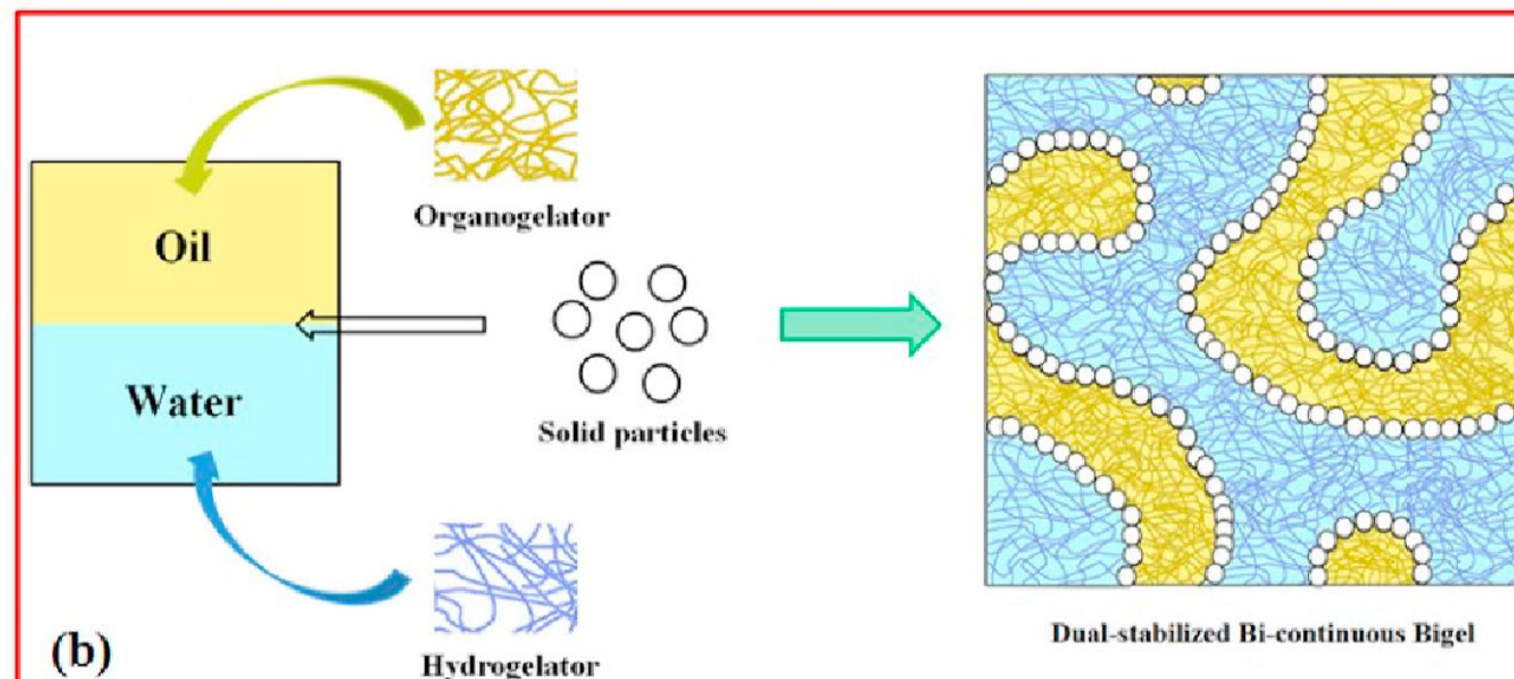
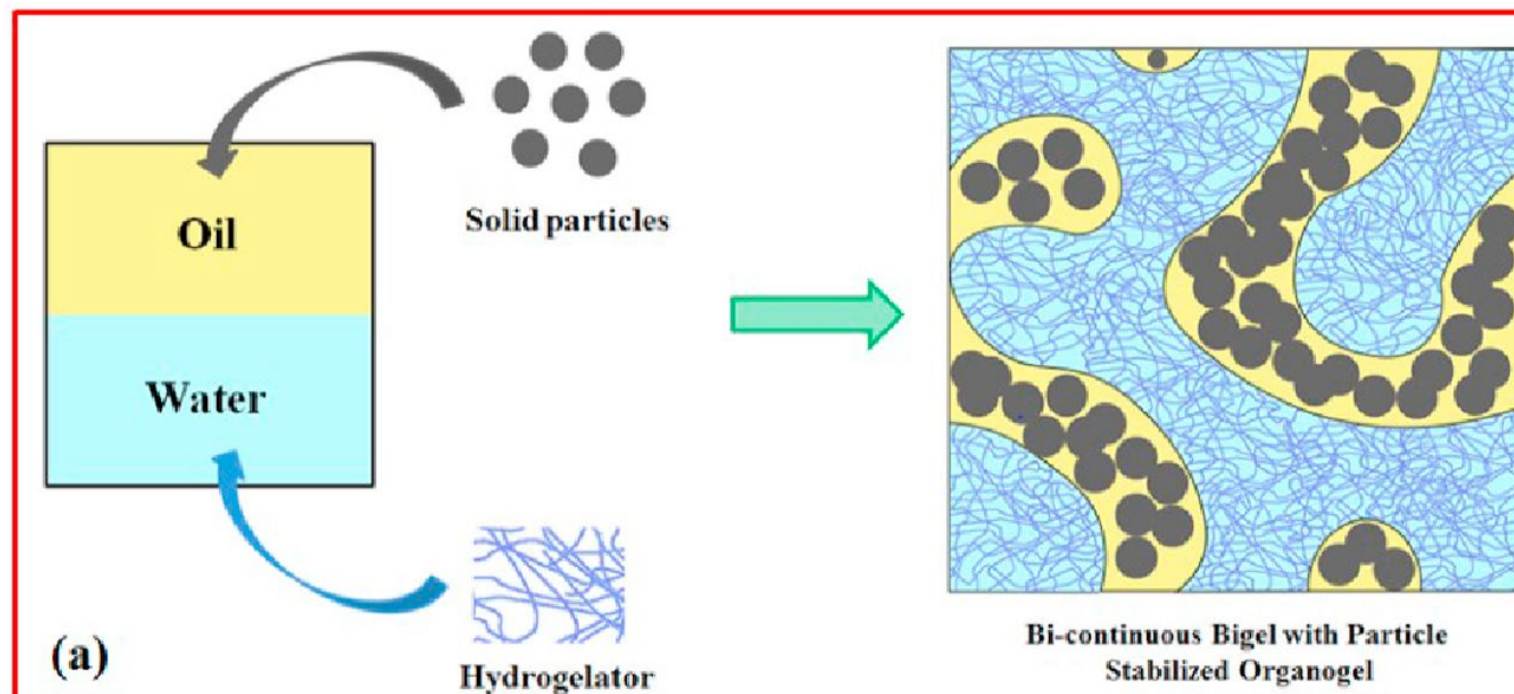


Reprezentarea schematică a bigelurilor neconvenționale obținute prin utilizarea unui organogel tip emulsie sau a unui hidrogel tip emulsie



Reprezentare schematică a bigelurilor neconvenționale obținute prin:

- (a) amestecarea hidrogelului cu organogel ce conține particulele solide
- (b) stabilizarea interfacială a bigelului convențional utilizând particule solide (stabilizare duală)



AVANTAJELE BIGELURILOR FAȚĂ DE ALTE PREPARATE SEMISOLIDE TOPICE



1. Stabilitate îmbunătățită.
2. Ușurință la spălare.
3. Complanță bună a pacientului fără a compromite efectele benefice ale fazei uleioase
4. Sunt ușor de preparat.
5. Conțin cantitate mai mică de surfactant - mai puțin toxice.
6. Pot încorpora atât medicamentele hidrofile, cât și lipofile datorită prezenței a două fa:
7. Pot pătrunde cu ușurință prin piele, prin urmare, este o alegere mai bună pentru eliberarea transdermică a medicamentelor.
8. Sunt capabile să regleze eliberarea de substanțe active.
9. Sunt utile pentru eliberarea de medicamente prin iontoforeză.



DEZAVANTAJELE BIGELURILOR FAȚĂ DE ORGANOGELURI

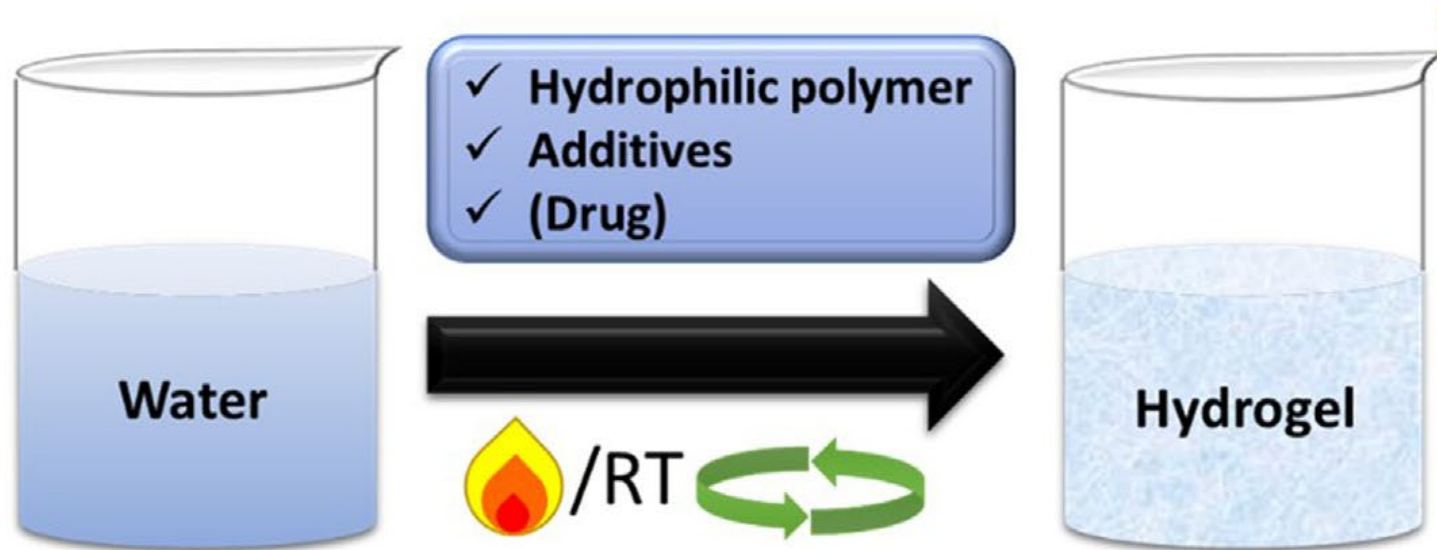
- ✓ Separarea fazelor în anumite situații, în absența emulgatorului.
- ✓ Instabilitatea la temperaturi mai ridicate.
- ✓ Sunt termo-ireversibile.



METODA DE PREPARARE A BIGELULOR - etape

1. PREPARAREA HIDROGELULUI

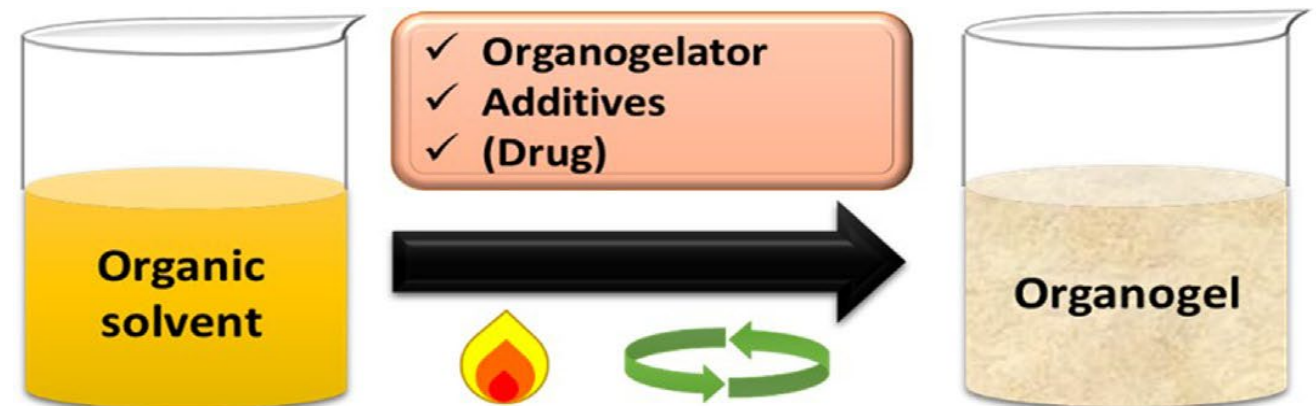
- o dispersie apoasă care conține o rețea tridimensională formată din materiale naturale sau sintetice - agent de gelifiere, cum ar fi hidrogelatorul, pentru a imobiliza faza apoasă
- parametrii importanți ai procesului
 - viteza de forfecare
 - temperatura
 - trebuie optimizați



METODA DE PREPARARE A BIGELULOR - etape

2. PREPARAREA OLEOGELULUI

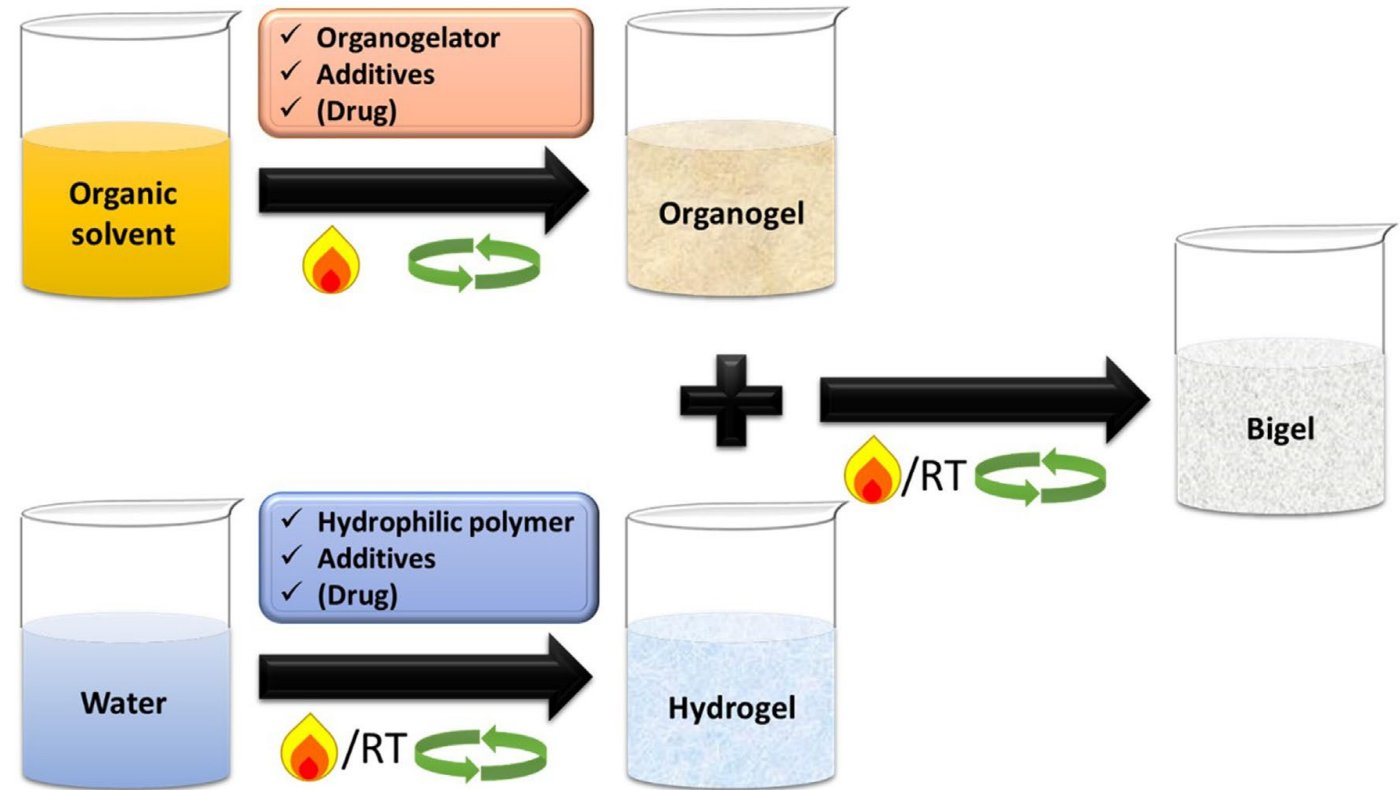
- auto-asamblare fie a componentelor polimerice, fie a componentelor cu greutate moleculară mică pentru a capta faza uleioasă
- organogelatorii
 - acizi grași, alcooli grași, lecitină, ceară, ciclodextrine, steroizi și derivații săi
 - sunt aduși în fază uleioasă predefinită
 - omogenizare constantă și o temperatură mai mare decât punctul de topire
- gelificarea se va obține când temperatura este coborâtă la temperatura camerei 25°C



METODA DE PREPARARE A BIGELULOR - etape

3. Prepararea bigelului

- prin amestecarea hidrogelului și oleogelului
 - ☐ viteză mare de forfecare
 - ☐ o anumită temperatură
 - ☐ fără a modifica proprietățile caracteristice ale ambelor componente.
- forma stabilă de bigel depinde în principal de compoziția ambelor faze.



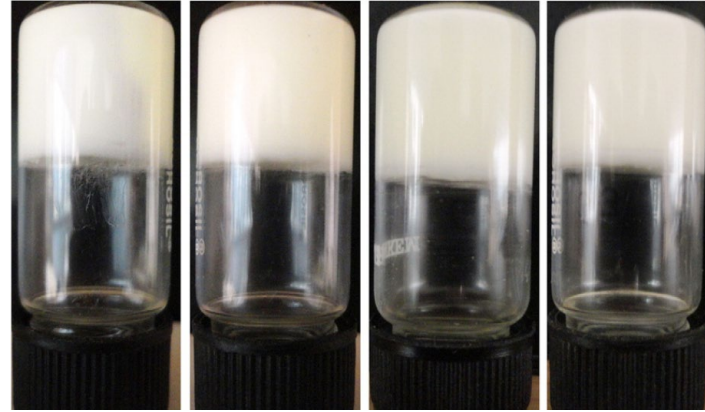
CARACTERISTICI

Bigelurile sunt caracterizate pentru proprietăți:

- fizice,
- mecanice,
- structurale,
- termice,
- reologice,
- electrice.

Creșterea concentrației de oleogel duce la:

- rigiditate,
- coezivitate,
- vâscozitate,
- fermitate,
- adezivitate.



Metoda prin care este verificată formarea bigelului
„TESTUL TUBULUI INVERSAT”

Proprietățile mecanice sunt afectate de:

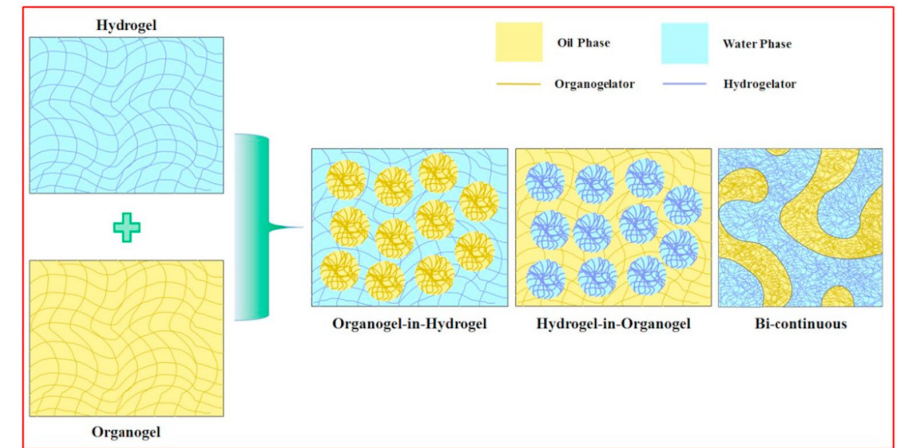
- conținutul de oleogel/hidrogel,
- structura polimerului (liniară sau ramificată)
- concentrația polimerului.

Creșterea concentrației de hidrogel duce la:

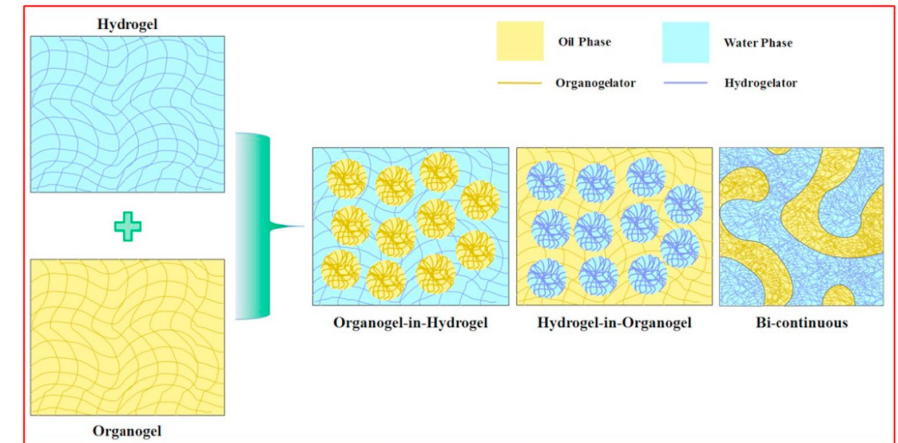
- creșterea durității.



- Sistemele bigel care conțin polizaharide ramificate, ca agent de structurare a apei, au prezentat
 - o rezistență mai bună la deformare.
- Concentrația agentului de structurare a apei (polimer) are un efect profund asupra:
 - fermității,
 - adezivității,
 - întinderii.

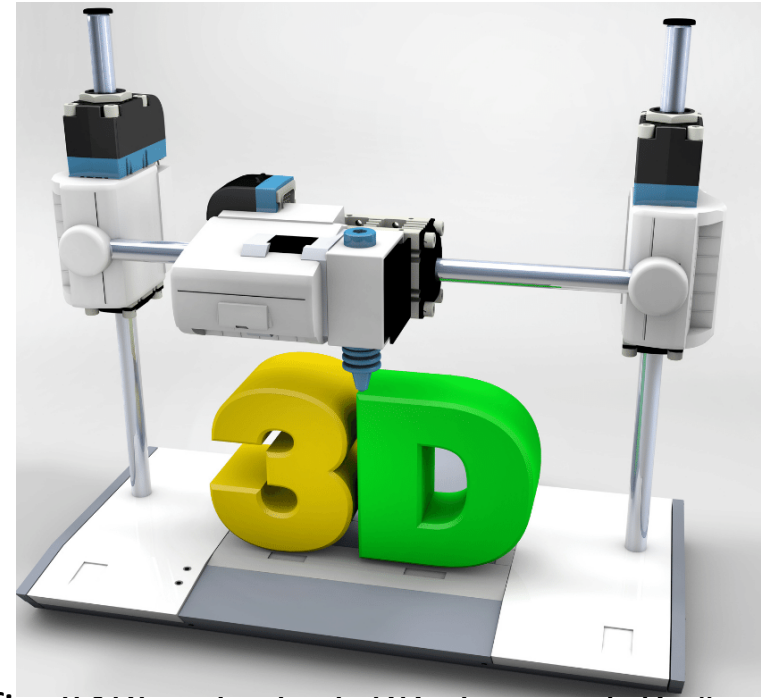


- încorporarea organogelului în hidrogel a dus
 - la îmbunătățirea efectului de hidratare
 - datorită eliberării și reținerii simultane a apei.
- analiza separării fazei uleioase din formulările preparate
 - separarea din bigeluri a fost extrem de mică în comparație cu emulgelurile
 - bigelurile pe bază de ulei de soia au un procent de separare mai mic în comparație cu bigelurile pe bază de ulei de susan.



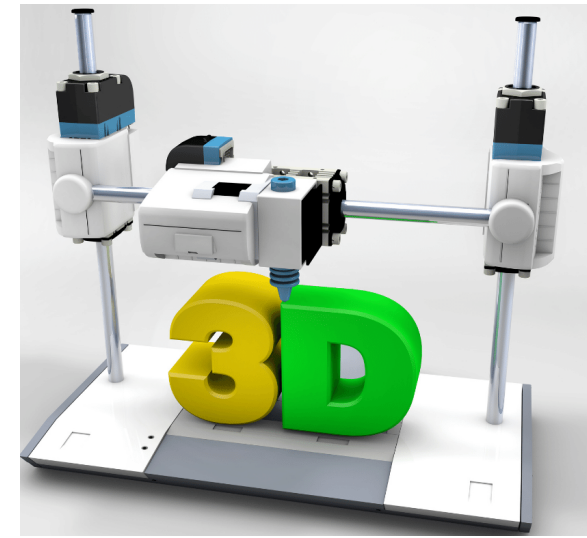
TEHNOLOGIA DE IMPRIMARE 3D

- cercetată pe scară largă
- în industria farmaceutică/alimentară/etc. datorită caracteristicilor sale unice.
 - potențialul de a oferi nutriție personalizată
 - terapie personalizată
- ❖ medicamente/alimente cu texturi speciale ajuta la rezolvarea dificultăților de deglutiție la populația în vârstă.
- ❖ mâncarea imprimată 3D ar putea fi populară și atrăgătoare pentru a satisface dorința adolescenților și a copiilor



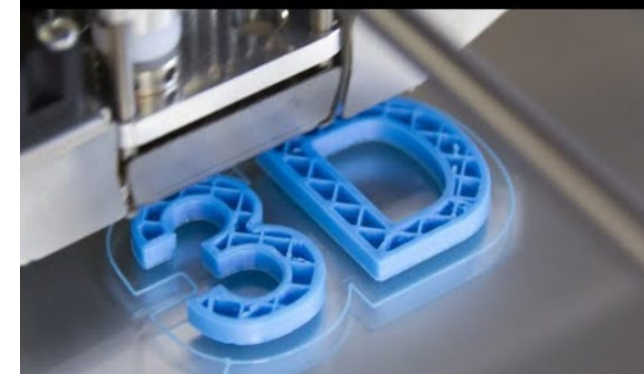
TEHNOLOGIA DE IMPRIMARE 3D

- Sistemele tip bigel
 - potrivite pentru procesele de imprimare
 - semisolide
 - stabilitate bună
 - pot încapsula componente active/nutrienți lipofili și hidrofili
 - au permis să se îmbunătățească nutriția diversificată sau administrarea externă/internă de substanțe active



Bigeluri utilizate pentru imprimare 3D

- bigelurile preparate folosind diferite proporții de
 - hidrogeluri: HPMC
 - oleogeluri: ceară de albine + PGPR, ulei de soia
- diferitele formulări au fost utilizate la imprimarea 3D pentru a stabili formulările potrivite pentru diferite tipuri de alimente necesare satisfacerii dorinței consumatorilor



- ceară de albine (punct de topire 76–82 °C),
- hidroxipropil metilceluloză (HPMC, 1500 cps)
- poliricinoleat de poliglicerol (PGPR)
- ulei de soia rafinat



1. OLEOGEL

- 10% ceară de albine
- 1% PGPR
- dizolvate în ulei de soia încălzit la 85°C în baie de apă cu agitare la 500 rpm/min timp de 15 min.

PREPARAREA BIGELURILOR

2. HIDROGEL

- 3% HPMC
- apă distilată încălzită la 7 °C
- agitare la 200 rpm/min

OG-80%



OG-60%



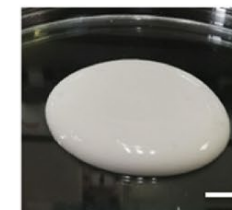
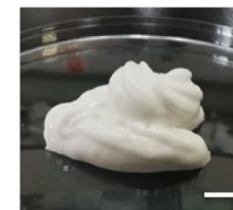
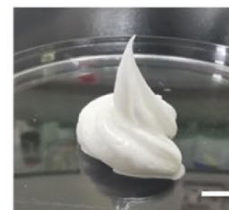
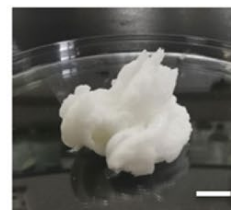
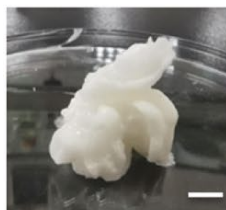
OG-50%



OG-40%

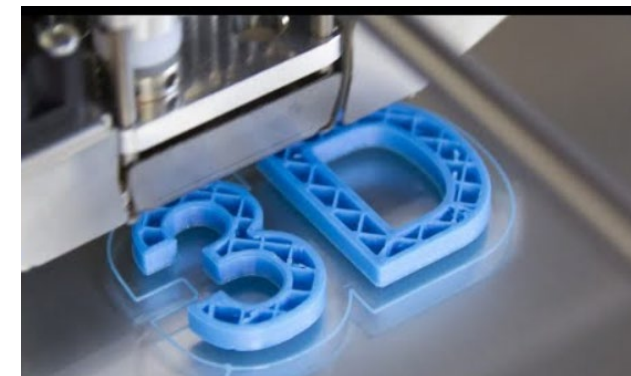


OG-20%



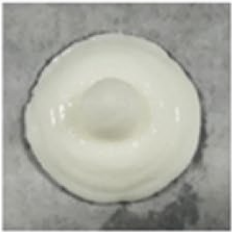
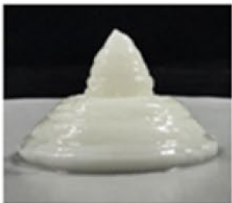
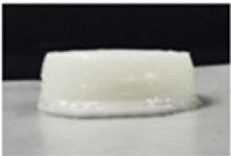
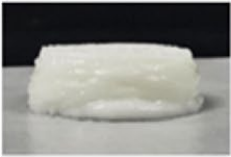
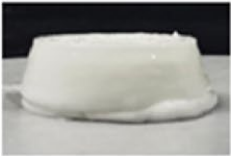
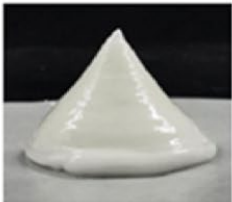
3. AMESTECAREA în proporții diferite a hidrogelurilor și oleogelurilor preparate

- la 85 °C, 8000 rpm, timp de 1 min
- transferare rapidă la 4°C
- s-au obținut bigeluri cu oleogel în proporție de la 80% până la 20%



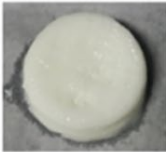
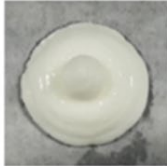
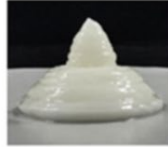
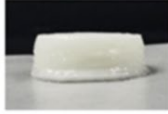
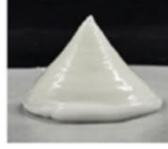
Aspectul vizual al bigelului, vedere frontală și vedere verticală, pentru trei modele

- cilindru,
- fulg de nea,
- con.

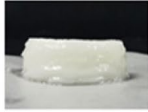
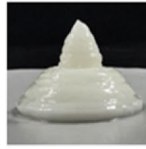
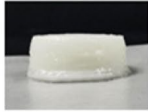
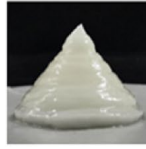
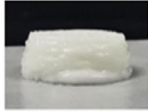
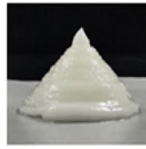
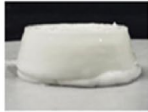
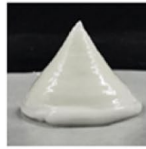
Sample	Cylinder		Snowflake		Cone	
	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view
OG-80%						
OG-60%						
OG-55%						
OG-50%						



- capacitatea de imprimare 3D a diferitelor tipuri de bigel a fost evaluată
 - bigelurile în stare semi-bicontinuă au prezentat cea mai slabă capacitate de extrudare din cauza neomogenității sistemului.
- bigelul W/O cu 60% oleogel a afișat o integritate excelentă de imprimare în toate procedurile de imprimare 3D.

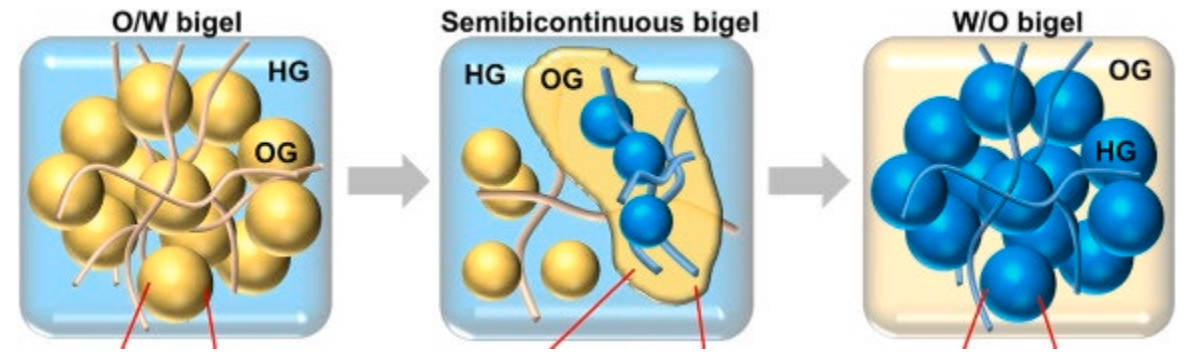
Sample	Cylinder		Snowflake		Cone	
	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view
OG-80%						
OG-60%						
OG-55%						
OG-50%						

- Rezultatele imprimării pentru diferite modele au indicat
 - bigelul W/O părea să fie mai potrivit pentru modelele plate.
 - bigelul O/W are bună performanță în modele cu structuri monostrat cu suprafață mică.
- ❖ Bigelurile preparate
 - ❖ au arătat un mare potențial de a înlocui tradiționalele grăsimi solide
 - ❖ utile pentru proiectarea alimentelor cu aspect specific

Sample	Cylinder		Snowflake		Cone	
	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view	Vertical view	Front view
OG-80%						
OG-60%						
OG-55%						
OG-50%						



CONCLUZII

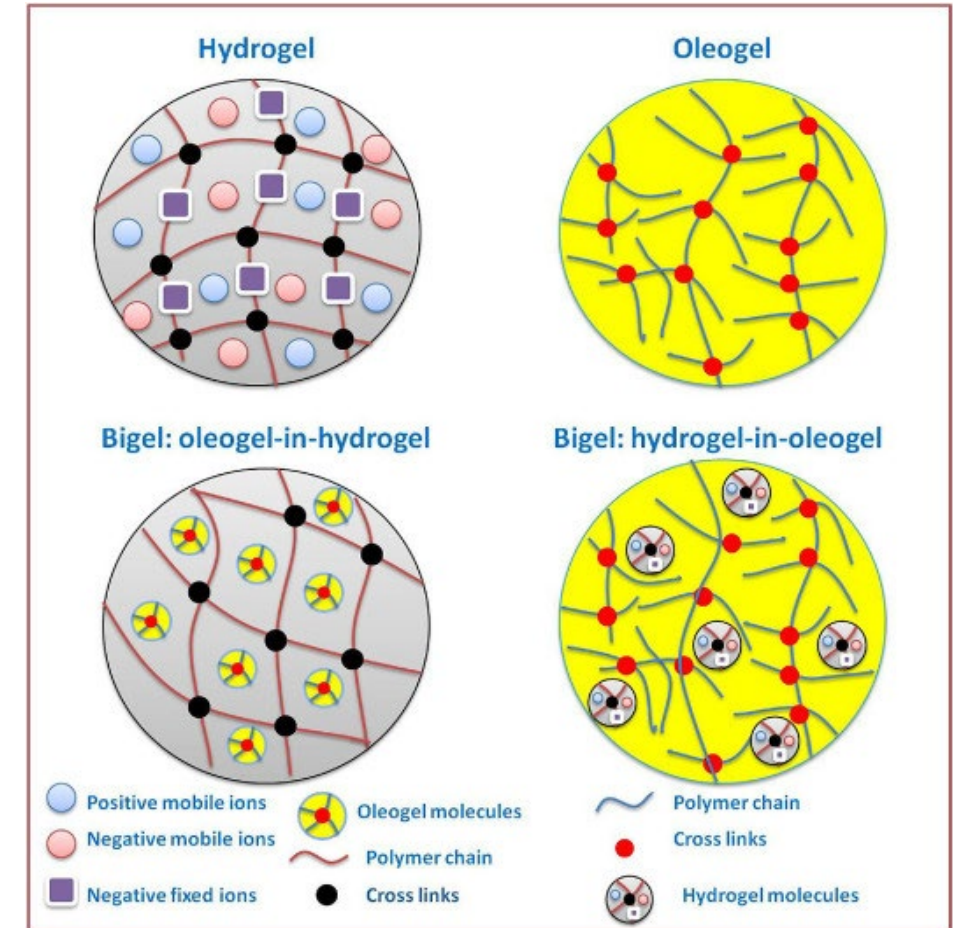


- sunt puține studii în literatură care au prezentat proprietățile în general dar și caracteristicile reologice superioare ale bigelurilor în comparație cu gelurile individuale
- această abordare interesantă poate fi investigată în viitor pentru a exploata beneficiile în vederea producerii de sisteme terapeutice
- în ultimii ani, numeroase sisteme tip-bigel au fost propuse pentru administrarea medicamentelor pentru o utilizare în scop farmaceutic dar și cosmetic și alimentar.



CONCLUZII

- Cele mai multe dintre aceste sisteme bigel sunt utilizate ca purtători pentru eliberarea controlată a medicamentelor, a ingredientelor active pentru aplicare topică și transdermică.
- În ultima vreme, diferite sisteme bigel au fost produse și modificate în funcție de nevoile diferitelor aplicații de livrare a medicamentelor, crescând interesul pentru printarea 3D.
- Bigelurile sunt o clasă de materiale în curs de dezvoltare și, prin urmare, este necesară o analiză extinsă a acestui sistem pentru aplicarea comercială.





UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
FACULTATEA DE FARMACIE



Mulțumesc!

Conf. Univ. Dr. Ionela BELU