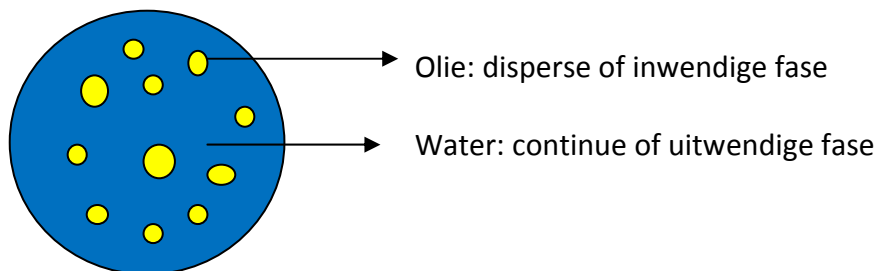

Fysico-chemische eigenschappen van een crème

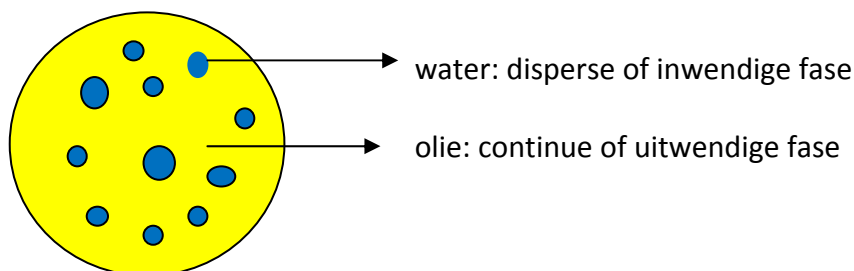
1 Omschrijving

Een crème is een halfvaste emulsie. Een emulsie is een mengsel van niet met elkaar mengbare vloeistoffen, waarbij de ene vloeistof (disperse of inwendige fase) onder vorm van zeer kleine druppeltjes verdeeld is in de andere vloeistof (continue of uitwendige fase). Twee vloeistoffen zullen niet mengbaar zijn als de één lipofiel (vetminnend) en de andere hydrofiel (waterminnend) is. Emulsies zijn dus niet stabiel. De vloeistofmoleculen zullen elkaar wederzijds afstoten. Ze neigen naar zo weinig mogelijk contact met elkaar. Om toch een homogeen mengsel te verkrijgen wordt gebruik gemaakt van hulpstoffen, nl een emulgator of eventueel een viscositeitverhogende stof die de uitwendige fase indikt. Een emulgator is een stof die de vereniging van de vloeistofdruppeltjes van de disperse fase verhindert door zich op de grenslaag tussen de twee fasen te plaatsen.

We bespreken twee typen crèmes: oliedruppeltjes die gedispergeerd zijn in water (olie in water crème; hydrofiële crème) en waterdruppeltjes die gedispergeerd zijn in olie (water in olie crème; lipofiele crème). Er bestaan ook meer ingewikkelde structuren zoals water/olie /water emulsies en bicontinue systemen, die we hier niet bespreken.



olie in water-emulsie of hydrofiële emulsie



water in olie-emulsie of lipofiele emulsie

Het type crème dat men bekomt, wordt voornamelijk bepaald door de keuze van het type emulgator(en). De fase-volume-verhouding heeft in mindere mate invloed op het uiteindelijke emulsietype. Een hydrofiële crème bevat ongeveer 70 % water. Gewoonlijk bevatten hydrofiële crèmes een olie in water- of een mengfilmemulgator. (zie verder)

*Optisch zijn emulsies/crèmes meestal ondoorschijnend en melkwit. Dit is het gevolg van een verschillend lichtbrekend vermogen van de twee fasen. Wanneer een lichtstraal overgaat van een minder naar een sterker lichtbrekend midden, wordt iedere keer een deel van het licht weerkaatst. In een emulsie herhaalt zich dit fenomeen, zodat spoedig alle invallend licht is weerkaatst en het preparaat ondoorschijnend wordt.
Een goede emulsie/crème is blinkend wit!*

2 Fysische stabiliteit

Emulsies bestaan uit hydrofiele en lipofiele bestanddelen. Emulsies zijn daardoor fysisch niet stabiel. Twee fenomenen zorgen voor deze instabiliteit:

- de inwerking van de oppervlaktespanning tussen de twee fasen
- het verschil in dichtheid van de twee fasen

Hierdoor zal een emulsie makkelijk ontmengen (sedimentatie van de waterfase in een water in olie-crème of romen van de oliefase in een olie in water-crème) of zelfs breken. Bij dit laatste fenomeen is de emulgatorfilm verbroken en vloeit de gedispergeerde fase in elkaar. Dit wordt ook wel coalescentie genoemd. De fysische stabiliteit van emulsies kunnen we vergroten door de druppels van de inwendige fase te verkleinen (cfr wet van Stokes), door de viscositeit van de buitenfase te verhogen (cfr wet van Stokes), maar vooral door de oppervlaktespanning tussen de vet- en de waterfase te verlagen.

3 Emulgator

3.1 Verband tussen de chemische structuur en werking van echte emulgatoren

Emulgatoren zijn hulpstoffen die aan een emulsie stabiliteit geven. Ze verhinderen het terug samenvloeien van de disperse deeltjes in de emulsie/crème.

Emulgatoren ontleen hun eigenschappen aan hun moleculaire structuur. Een emulgatormolecule bestaat altijd uit een apolair lipofiel en een polair hydrofiel gedeelte.

De lipofiele kant richt zich naar de olie-fase, de hydrofiele kant richt zich naar de water-fase. Daarmee wordt het grensvlak olie / water doorbroken; de oppervlaktespanning (of grensvlakspanning) wordt verlaagd. Hierdoor zal de verdeling tussen olie en water blijven bestaan. Anionogene of kationogene emulgatoren zullen door hun lading elkaar afstoten en het samenvloeien van de disperse fase nog beter verhinderen.



Natriumlaurylsulfaat als emulgator op het grensvlak tussen een oliedruppel en water

Het chemisch sterkste deel van de emulgator zal zich steeds naar buiten richten. Bij gebruik van een emulgator waarvan het hydrofiel deel chemisch gezien overheerst, zal men een olie in water-crème bekomen. Dergelijke emulgatoren noemt men ook hydrofiele of olie in water-emulgatoren.

Lipofiele emulgatoren of water in olie-emulgatoren vinden we terug in water in olie-crèmes.

3.2 Indeling van emulgatoren

3.2.1 Naar werkzaamheid

Sterk werkende emulgatoren bezitten een chemisch sterk polair of apolair gedeelte.

Voorbeelden zijn natriumlaurylsulfaat, span, natriumcetostearylsulfaat ...

Zwak werkende of hulp-emulgatoren (zoals cetylalcohol, cetostearylalcohol ...) bezitten geen uitgesproken sterk polair of apolair deel. Zij kunnen nooit als enige emulgator in een crème, een stabiele emulsie geven.

3.2.2 Naar ionogene eigenschappen

Bij een anionogene of anionactieve emulgator bezit het actief gedeelte van de molecule een negatieve lading. Het is geen anion want de globale molecule is niet geladen.

Anionactieve emulgatoren zijn onverenigbaar met kationactieve stoffen (geneesmiddelen of hulpstoffen); ze zijn enkel stabiel in alkalisch midden.

Kationactieve emulgatoren daarentegen zijn onverenigbaar met anionactieve stoffen (geneesmiddelen of hulpstoffen); ze zijn enkel stabiel in zuur midden.

Amfotere emulgatoren zoals lecithine worden in de farmacie niet veel gebruikt omdat afhankelijk van de pH de lading van de emulgator zal wijzigen.

Omdat het toegevoegd farmacon aan een crème invloed kan hebben op de uiteindelijke pH

maar vooral omdat de pH invloed heeft op de stabiliteit van een geneesmiddel wordt dit niet veel gebruikt.

In de voedingsindustrie wordt lecithine wel veel gebruikt; denk maar aan mayonaise (een instabiele olie in water-emulsie) waar eigeel gebruikt wordt als emulgator.

Niet ionogene emulgatoren bezitten het voordeel dat zij met veel geneesmiddelen verenigbaar zijn en ook stabiel zijn in zuur en basisch midden.

Zij geven ook weinig irritatie indien ze in contact komen met slijmvliezen.

3.3 Zelfemulgerende wassen (Cera emulsificans, self emulsifying wax)

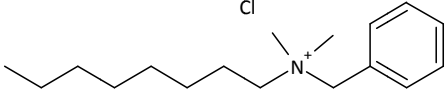
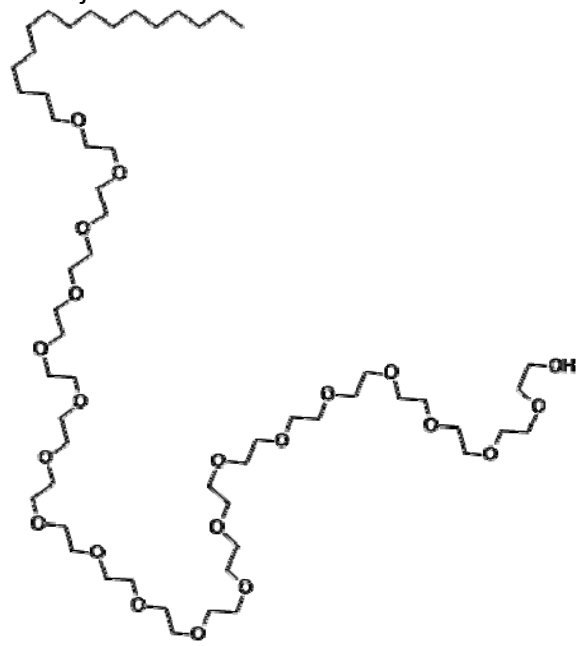
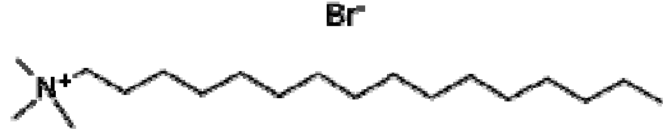

Zelfemulgerende wassen zijn mengsels van emulgatoren; meestal een sterk werkzame echte emulgator met een zwakke emulgator die een stabiliserende werking heeft.


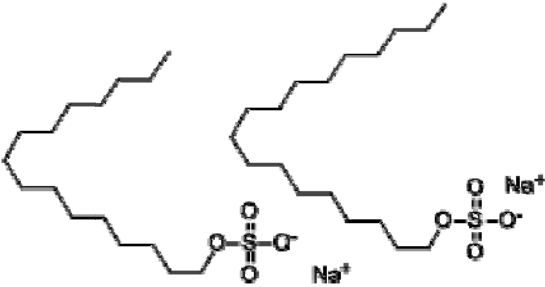
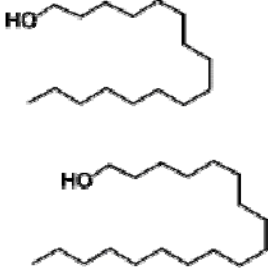

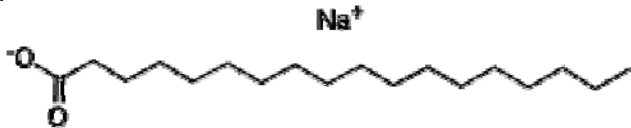
Men spreekt van wassen omdat ze 80 tot 90% van een lipofiele emulgator bevatten. Met deze emulgatoren kan men, zonder aanwezigheid van een vetfase, toch een stabiele emulsie vormen. Ze geven steeds olie in water emulsies.

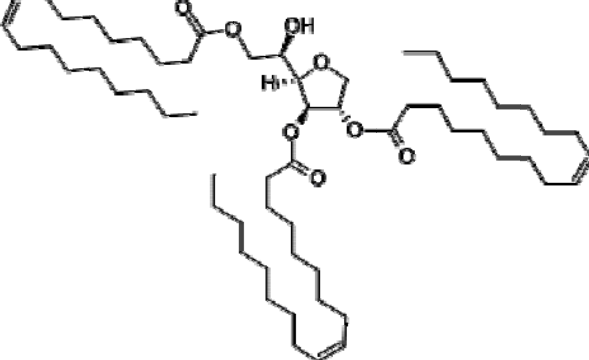
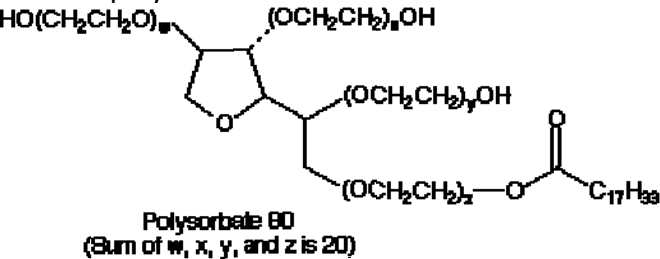
Afhankelijk van de samenstelling is de zelfemulgerende was anionactief, kationactief of niet-ionogeen.

Door gebruik te maken van een mengsel van emulgatoren bekomt men een meer stabiele emulsie.

3.4 Overzicht emulgatoren

| | | | |
|---|---|----------------|-----------|
| Benzalkoniumchloride  | Hydrofiele emulgator | Kationoogeen | Sterk |
| Cera emulcificans cetomacrogolis | Zelfemulgerende was | Niet-ionoogeen | Sterk |
| Cetaceum = walschot | Vet (zwakke water in olie emulgator) | | Zwak |
| Cetomacrogol = Brij Vb brij 58  | Hydrofiele emulgator met ook lipofiele eigenschappen (in vetfase smelten) | Niet-ionoogeen | +/- Sterk |
| Cetrimoniumbromide = cetrimide  | Hydrofiele emulgator | Kationoogeen | Sterk |
| Cetylalcohol  | Lipofiele emulgator | Niet-ionoogeen | Zwak |
| Eucerine | Zalfbasis (emulgerend water in olie) | | Sterk |

| | | | |
|--|--|---------------|----------|
| <p>Glycerolmonostearaat</p>  | Lipofiele emulgator | Niet-ionogeen | Zwak |
| <p>Lanette E = natrium cetostearylsulfaat (= mengsel van natrium cetylsulfaat en natrium stearylsulfaat)</p>  | Hydrofiele emulgator | Anionogeen | Sterk |
| <p>Lanette N = Cera emulcificans BF V = emulgerende cetostearylalcohol type A</p> | Zelfemulgeren de was | Anionogeen | Sterk |
| <p>Lanette O = cetostearylalcohol = cetylstearylalcohol (= mengsel van ceylalcohol en stearylalcohol)</p>  | Lipofiele emulgator | Niet-ionogeen | Zwak |
| <p>Lanette SX</p> | Zelfemulgeren de was | Anionogeen | Sterk |
| <p>Lanoline = waterhoudend wolvet</p> | Zalfbasis / vetfase (emulgerend water in olie) | | +/- Zwak |
| <p>Na-laurylsulfaat</p>  | Hydrofiele emulgator | Anionogeen | Sterk |
| <p>Na- en K-zouten van vetzuren bv. na-stearaat, K-palmitaat</p>  | Hydrofiele emulgator | Anionogeen | Sterk |

| | | | |
|---|--|---------------|-------------|
| <p>Span = Arlacel = sorbitan ester Vb span 85</p>  | Lipofiele emulgator | Niet-ionogeen | Sterk |
| <p>Tween = polysorbaat HO(CH₂CH₂O)_w(OCH₂CH₂)_xOH</p>  <p>Polysorbate 80 (Sum of w, x, y, and z is 20)</p> | Hydrofiele emulgator | Niet-ionogeen | Sterk |
| Wolvet | Zalfbasis / vetfase (emulgerend water in olie) | | +/- Zwak |

Zelfemulgerende wassen:*Lanette N = Emulgerende was BF V*

90 delen Lanette O

10 delen Lanette E

Lanette SX

90 delen Lanette O

10 delen Na-laurylsulfaat

Cera emulsificans cetomacrogolis

20 delen cetomacrogol 1000

80 delen Lanette O

3.5 HLB-waarde

De hydrofiele-lipofiele balans (HLB) geeft de verhouding weer van de afmeting en sterkte van het hydrofiel gedeelte t.o.v de afmeting en sterkte van het lipofiel gedeelte van de emulgatormolecule. De balans wordt gekwalificeerd met een nummer: HLB-waarde genoemd.

Emulgatoren die even goed oplosbaar zijn in olie als in water, hebben een HLB-waarde van 7. Emulgatoren die beter oplosbaar zijn in olie hebben een HLB-waarde < 7 en emulgatoren die beter oplosbaar zijn in water een HLB-waarde > 7.

Emulgatoren kunnen een *HLB-waarde hebben van 1-40*.

Lage HLB-waarden duiden op sterke lipofiele eigenschappen. (Arlacel C heeft een HLB van ± 3,7).

Hoge HLB-waarden duiden op sterke hydrofiele eigenschappen. (Natriumlaurylsulfaat heeft een HLB gelijk aan 40)

De HLB-waarde van een gebruikte emulgator is bijgevolg een indicatie voor het bekomen eindproduct.

4 Samenstelling crème

Een crème bestaat uit een waterfase, vetfase en één of meerdere emulgatoren. Hier volgt de bespreking van de verschillende bestanddelen waaruit de vetfase of waterfase kan bestaan.

4.1 Vetfase

De vetfase wordt gevormd door hydrofobe, olieachtige halfvaste stoffen en vloeistoffen. Chemisch gezien zijn alleen triglyceriden (esters van glycerol) vetten.

Hydrofobe stoffen zoals koolwaterstoffen (paraffine en vaseline) en wassen (zoals bijenwas (Cera alba en Cera flava), wolvet (Adeps lanae) en decyloleaat (Cetiol V)) zijn dus strikt genomen geen vetten. Toch worden deze stoffen in de praktijk meestal aangeduid als vetfase.

De vetfase heeft een hydraterend effect omdat zij de verdamping van water in de huid tegengaat. De mate van hydratatie is afhankelijk van de eigenschappen van de hydrofobe stof.

Hydrofobe stoffen die niet of weinig in de huid trekken (zoals koolwaterstoffen) hebben in de regel een groter hydraterend effect dan stoffen die goed in de huid trekken (zoals triglyceriden). Triglyceriden zouden de doordringbaarheid van farmaca in de huid bevorderen.

Oliën verlagen de consistentie van halfvaste dermatica en verhogen daarmee de smeerbaarheid.

Wassen zijn esters van vetalcoholen en vetzuren. De vaste wassen worden vooral gebruikt voor de verbetering van de consistentie van halfvaste dermatica. Hoewel wolvet wordt ingedeeld bij de wassen heeft het ook een emulgerende werking doordat het veel onzuiverheden bevat. Wolvet wordt door extractie met water uit schapenwol gewonnen. Het bestaat uit een complex en variabel mengsel van vele esters en polyesters van alcoholen met een hoog moleculair gewicht (wolvetalcoholen) en vetzuren.

4.2 Waterfase

De waterfase of hydrofiele fase bestaat voornamelijk uit water maar er kunnen ook met water mengbare vloeistoffen aan toegevoegd worden.

4.2.1 Water

Gezien crèmes moeilijk te conserveren zijn en de bestanddelen van een crème een goede voedingsbodem vormen voor bacteriën moet een crème steeds bereid worden met gezuiverd water (aqua purificata). Daarbij komt dat een crème vaak wordt aangebracht op een beschadigde en dus kwetsbare huid waardoor de eisen strenger worden. Een beschadigde huid is gevoeliger voor micro-organismen van buitenaf. Een bijkomend voordeel van het gebruik van gezuiverd water is dat ook de concentratie ionen laag is. Ionen kunnen ontledingsreacties katalyseren en onoplosbare complexen vormen met farmaca en hulpstoffen.

Gezuiverd water kan men bekomen door het demineraliseren van water dmv een ionenuitwisselaar of door destillatie. Om de contaminatie zeer laag te houden zal men bij voorkeur gebruik maken van vers gekookt en afgekoeld gezuiverd water.

4.2.2 Met water mengbare vloeistoffen

Water verdampt snel op de warme huid waardoor een preparaat zijn eigenschappen verliest. Om uitdroging van de waterige fase tegen te gaan kunnen we een zogenaamd humectans of bevochtiger toevoegen.

Humectantia zijn niet-vluchtige oplosmiddelen die de uitdroging van de waterfase zowel tijdens bewaren als na applicatie tegengaan. Voorbeelden zijn propyleenglycol, glycerol 85% (glycerine) en sorbitol 70%.

Bovendien hebben de stoffen boven een bepaalde concentratie een kiemreducerende werking. Deze is het sterkst bij propyleenglycol. Andere voordelen van propyleenglycol zijn dat het een oplosmiddel is voor farmaca en dat het de penetratie van farmaca uit de basis in de epidermis bevordert.

4.2.3 Conserveermiddelen

Vooraf olie in water-crèmes zijn zeer gevoelig voor microbiële contaminatie. Doordat water als buitenfase aanwezig is kunnen micro-organismen zich over de gehele continue fase uitbreiden. Daarom zal men bij het bereiden van een crème niet enkel gebruik maken van vers gekookt gezuiverd water maar ook steeds een bewaarmiddel toevoegen. Zonder toevoegen van een bewaarmiddel is een crème één week houdbaar. Met bewaarmiddel is een crème bereid volgens een niet-gevalideerde formule één maand houdbaar, crèmes bereid volgens gevalideerde formuleringen zijn tussen de 2 en 12 maanden houdbaar. (op voorwaarde dat de vervaldata van de gebruikte grondstoffen niet overschreden is.)

Bij een water in olie-crème is het niet altijd noodzakelijk de waterfase te conserveren op voorwaarde dat de uitgangscontaminatie tijdens de bereiding laag wordt gehouden en de microbiologische kwaliteit systematisch wordt gecontroleerd. In theorie treedt in een water in olie-systeem afsterving op van micro-organismen binnen de kleine waterdruppels ('roombotertheorie').

Conserveermiddelen zijn wateroplosbaar maar hebben ook hydrofobe eigenschappen. Immers, deze stoffen moeten hun werking uitoefenen in de waterfase maar tegelijkertijd de celwand van micro-organismen penetreren. Door deze eigenschappen zal een deel van het conserveermiddel vanuit de waterfase naar de vetfase diffunderen en/of kan een deel gesolubiliseerd (solubilisatie: door vorming van micellen in oplossing brengen) worden in de waterfase. Hierdoor kan de concentratie conserveermiddel in de waterfase lager zijn dan gewenst. Conserveermiddelen in hydrofiele crèmes worden daarom gewoonlijk hoger geconcentreerd dan in hydrofiele oplossingen.

Conserveermiddelen met een grote verdelingscoëfficiënt olie-water, waaronder de hydroxybenzoëzure esters (parabenen), zijn minder geschikt voor verwerking in crèmes. Daarenboven reageren veel mensen allergisch op parabenen. De gebruikelijke concentratie voor parabenen is 0,1 en 0,3% en parabenen zijn stabiel in een pH-gebied < 9.

Veel gebruikte bewaarmiddelen zijn 0,1 à 0,2% sorbinezuur, propyleenglycol en eventueel glycerol. Bij de laatste twee moet de concentratie wel vrij hoog zijn nl. respectievelijk 15 en 30% (of hoger) van de waterfase. Hoewel sorbinezuur en parabenen betere bewaarmiddelen zijn, is propyleenglycol een goed alternatief omdat sorbinezuur soms ook overgevoeligheidsreacties veroorzaakt en enkel stabiel is bij een pH < 5,5. Propyleenglycol is stabiel voor het volledige pH-gebied.

5 Bereidingswijze

Indien alle bestanddelen vloeibaar of halfvast zijn kan men een crème koud bereiden. Men mengt eerst de lipofiele emulgator met de vetfase of/en de hydrofiele emulgator met de waterfase. Daarna voegt men de twee fasen geleidelijk samen. (zie labo bereiding van de water in olie-crème)

Meestal is één van de vetten of emulgatoren vast en dan moet men gaan verwarmen. (zie labo bereiding van een olie in water-crème) Hierbij geldt de regel dat men alle lipofiele stoffen (vetten, oliën, wassen lipofiele emulgatoren) samenvoegt in een getarpeerde beker of gietkom. Dit noemt men de vetfase. De waterfase nl. alle hydrofiele stoffen (water, bevochtigers, bewaarmiddelen en hydrofiele emulgatoren) voegt men samen in een andere beker. Daarna warmt men voorzichtig beide fasen op tot 60 – 70 °C. Hierbij let men erop dat vooral de vetfase niet oververhit (rans worden van de vetten) Daarna voegt men al roerend de waterfase bij de vetfase (niet andersom om verlies tegen te gaan) en blijft men roeren tot afkoelen. Hierbij is het belangrijk om zeer goed te roeren (zeker op het moment dat de crème indikt) en dat men de randen van de beker of gietkom tijdens het roeren meeneemt. Na afkoelen bepaalt men de hoeveelheid verdampt water en voegt men dit toe en mengt men dit nog even onder de crème. Indien bij een water in olie-crème het verdampte water niet onder de crèmebasis wil mengen kan men de crème nog even heel lichtjes al roerend verwarmen en terug afkoelen. Indien het verdampte water wordt toegevoegd als de crème nog lauw is lukt dit meestal zonder extra verwarmen. Doorwerken is de boodschap! Is het resultaat een gekabbelde crème dan kan men bij lage temperatuur de crème al roerend terug opwarmen en daarna terug goed roerend laten afkoelen.

6 Onverenigbaarheden

Crèmes en emulsies zijn complexe preparaten met relatief veel bestanddelen die onderling onverenigbaar kunnen zijn. Het gevolg van deze onverenigbaarheden kan zijn dat een hulpstof niet de juiste werking meer kan uitoefenen. Het is ook mogelijk dat de werkzaamheid van het farmacon door de interactie zodanig verandert dat het farmacon niet meer werkzaam is.

Een bekende ladingsonverenigbaarheid is de reactie van de anionogene emulgator zoals natriumlaurylsulfaat met kationen of kationogene geneesmiddelen zoals clindamycine HCl, promethazine HCl ...

Er ontstaat er een instabiel product.

Een ander voorbeeld daarvan is Lanettecrème met chloorhexidinedigluconaat. Het in lanettewas SX aanwezige natriumlaurylsulfaat slaat neer met chloorhexidinedigluconaat, wat niet alleen de fysische stabiliteit van de crème maar ook de werkzaamheid van de chloorhexidine nadelig beïnvloedt.

Onverenigbaarheden tussen emulgator en geneesmiddel zijn niet altijd optisch waarneembaar.

Onverenigbaarheden bestaan er ook tussen verschillende emulsietypes. Het mengen van een hydrofiele met een lipofiele crème geeft vaak een gekabbelde niet gladde crème.

In bepaalde gevallen zal zelfs de waterfase vrijkomen zoals bij het mengen van een lipofiele crème met Arlancel C als emulgator en een kleine hoeveelheid Liquor carbonis detergens (een hydroalcoholische oplossing van teer en saponinen (hebben een olie in water-emulgerende werking))