

ЭМУЛЬСИИ

Сёмкина Ольга Александровна
доцент кафедры ОФ и БМТ, к.ф.н.

Эмульсии –

однородные по внешнему виду ЖЛФ, состоящие из взаимно нерастворимых, тонко диспергированных жидкостей, чаще всего воды и масла.

Эмульсии –

микрөгетерогенные дисперсные системы. Размеры капель жидкости в эмульсиях колеблются от 0,1 до 50 мкм.

Достоинства ЛФ эмульсии

1. Ускорить терапевтическое действие ЛВ, диспергированных в неполярной жидкой фазе - маслах
2. Обеспечить всасывание масляной фазы в желудке из эмульсий первого рода (М/В), ускорить гидролиз диспергированных жиров ферментами ЖКТ
3. Ускорить всасывание масел в мелкодисперсном состоянии при парэнтеральном применении
4. Облегчить прием вязких жидкостей (винилин, масло касторовое и др.) за счет снижения вязкости масляной фазы
5. Замаскировать неприятный вкус и запах ЛВ и масел
6. Смягчить раздражающее действие на кожу и слизистые некоторых ЛВ (хлоралгидрата, бромидов, метилурацила)
7. Использовать как основу для создания комбинированных препаратов, т.к. в их состав можно вводить гидрофильные и гидрофобные ЛВ.
8. Возможность совмещения в одной ЛФ двух несмешивающихся жидкостей
9. Регуляция биодоступности ЛВ

Классификация эмульсий

По применению:

- ✓ Для наружного (клизмы, очищающие эмульсии, косметическое молочко и др.);
- ✓ Для внутреннего (микстуры);
- ✓ Для инъекционного (эмульсии для парэнтерального питания) – промышленное производство.

Эмульсионные композиции входят в

- ✓ МЛФ (эмульсионные мази, кремы, линименты)
- ✓ Пенообразующие аэрозоли

По типу эмульсии:

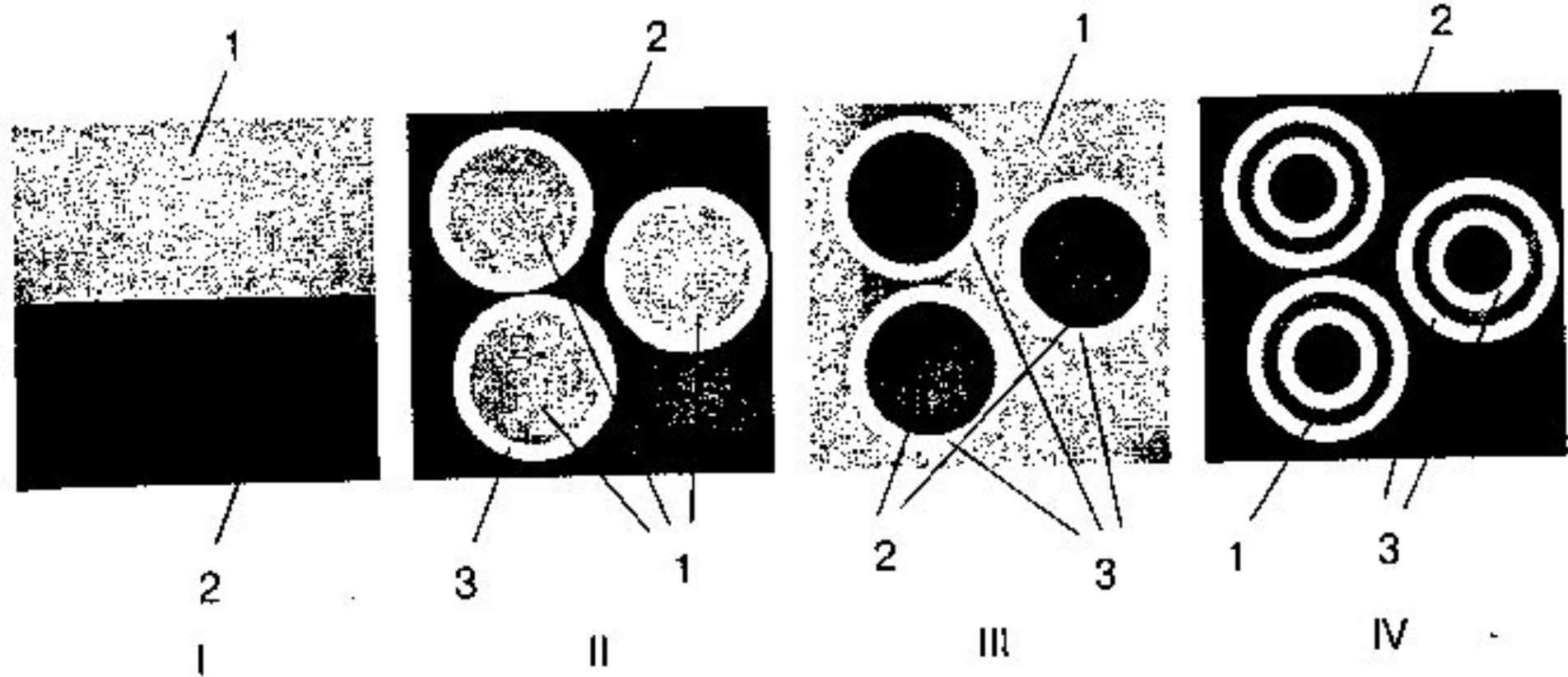
✓ *Эмульсии первого рода (м/в)*

ДФ (масло) в виде капелек распределена в водной ДС. Эмульсии этого типа – более жидкие, по внешнему виду напоминают молоко. Применяются: внутрь, наружно, инъекционно.

✓ *Эмульсии второго рода (в/м)*

ДФ (вода) в виде капелек распределена в масляной ДС. Эмульсии этого типа – более вязкие, густые. По внешнему виду напоминают мягкое сливочное масло. В основном применяются наружно: мази, линименты, кремы.

✓ *«Множественные» эмульсии*, в каплях ДФ диспергирована жидкость, являющаяся ДС, например, в/м/в или м/в/м



1 — масло 2 — вода 3 — ПАВ

I — две несмешивающиеся жидкости (вода и масло)

II — прямая эмульсия «м/в» (частицы масла окружены слоем эмульгатора) первого рода

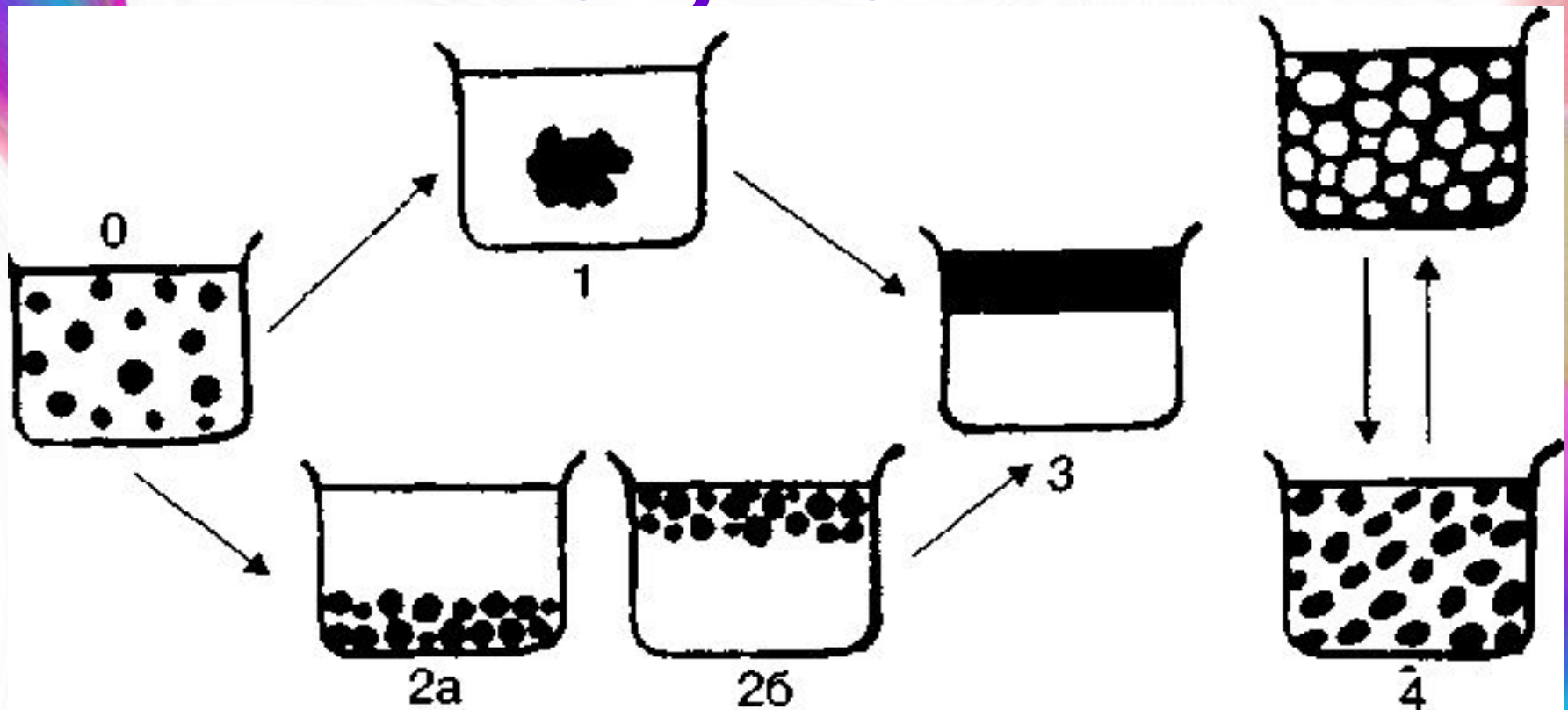
III — обратная эмульсия «в/м» (частицы воды окружены слоем эмульгатора) второго рода

IV — сложная эмульсия «вода/масло/вода»

Виды неустойчивости эмульсий:

- **Термодинамическая (агрегативная)** - проявляется в виде коалесценции (слияния) капелек. Коалесценция протекает в две стадии: первая флокуляция (слипание), когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая — собственно коалесценция, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую;
- **Кинетическая**, проявляется вследствие осаждения (седиментации) или всплывания (кремаж) частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести, согласно закону Стокса;
- **Обращение фаз (инверсия)** — изменение типа эмульсии от в/м к м/в и наоборот. На инверсию влияют соотношение фаз, природа, концентрация и гидрофильно-липофильный баланс (**ГЛБ**) эмульгаторов, способ приготовления эмульсии.

Виды неустойчивости эмульсии



- 1 — флокуляция (слипание);
- 2 — кинетическая неустойчивость (расслоение):
 - 2а — седиментация; 2б — кремаж;
- 3 — коалесценция (разрушение);
- 4 — обращение (инверсия) фаз

Химическая стабильность

стабильность ЛВ и отсутствие химических реакций между ЛВ и ВВ.

Химическая неустойчивость может отражаться на физической стабильности эмульсий, которые могут разрушаться вследствие омыления, окисления, гидролиза составных компонентов, их взаимодействия между собой и с материалом упаковки.

Микробиологическая стабильность

Зависит от:

- ✓ микробной контаминации ВВ и упаковки,
- ✓ условий изготовления,
- ✓ гигиены обслуживающего персонала.

Следует предъявлять повышенные требования к микробной чистоте таких эмульгаторов, как бентониты, альгинаты, желатин и желатоза. Эмульсии содержат воду, являющуюся благоприятной средой для развития микроорг.

В эмульсионные ЛФ вводят консерванты: эфиры пара-оксибензойной кислоты (парабены), спирты (этиловый, бензиловый, хлорбутанолгидрат), кислоты (бензойная, сорбиновая), фенолы и др.

Кинетическая (седиментационная) устойчивость

- Способность системы сохранять равномерное распределение частиц ДФ по все объему или массе препарата:
- Закон Стокса

V - скорость оседания частиц, м/с;

r - радиус частиц, м

d₁ - плотность ДФ, г/м³;

d₂ - плотность ДС, г/м³;

η - вязкость среды, Па x с

g - ускорение свободного падения, м/с²

$$V = \frac{2r^2 (d_1 - d_2) g}{9\eta}$$

Скорость седиментации прямо пропорциональна разности плотности ДФ ДС

$$d_1 > d_2$$

оседание частиц

$$d_1 < d_2$$

всплывание частиц

$$d_1 = d_2$$

система устойчива

Скорость седиментации обратно пропорциональна **вязкости ДС**

Повышают вязкость: сироп сахарный, глицерин, растворы ВМС

Скорость седиментации прямо пропорциональна **размеру частиц ДФ**

Размер частиц изменяют использованием специальных приемов и правил

$\Delta G = \Delta S \times \sigma$ ΔG – изменение свободной поверхностной энергии, н/м

ΔS – изменение поверхности, м²;

σ – поверхностное натяжение, н/м

Уменьшение свободной поверхностной энергии происходит за счет агрегации частиц.

Необходимо сохранить максимальное значение ΔG сохранив наибольшее значение площади удельной поверхности и снизив σ , что будет препятствовать слипанию частиц

Агрегативная устойчивость

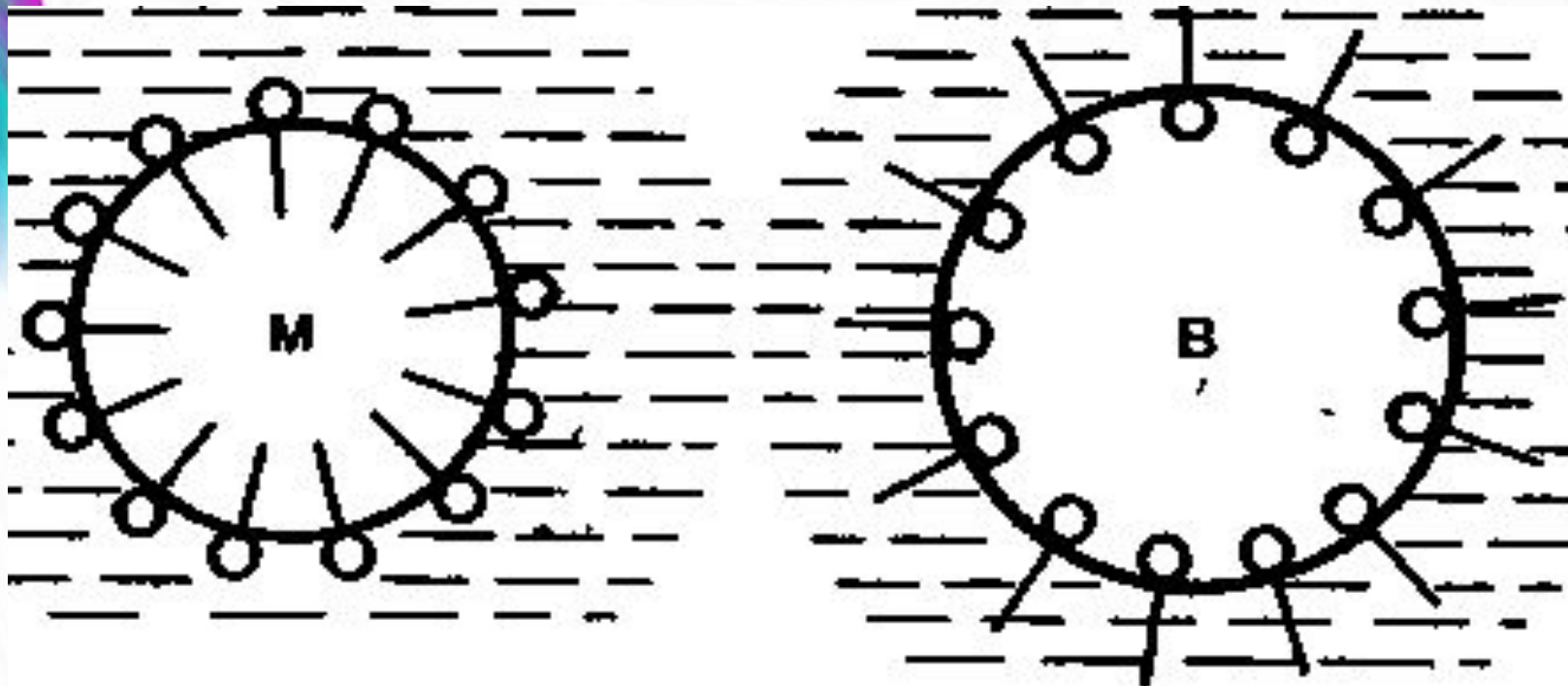
Способность частиц ДФ противостоять слипанию (агрегации) за счет:

1. Заряд на поверхности частиц ДФ
2. Сольватный слой , оболочка из ВМС, ПАВ вокруг частиц ДФ

Нарушение агрегативной устойчивости ведет нарушению седиментационной устойчивости

Механизм стабилизирующего действия ПАВ обусловлен их способностью:

- адсорбироваться на поверхности твердых частиц или капелек жидкости. Ориентация ПАВ происходит по принципу «подобное к подобному», т. е. полярные части молекул ПАВ будут обращены к полярному веществу, а неполярные части молекул — соответственно, к неполярной фазе. ;
- снижать межфазное натяжение на границе раздела фаз, снижать запас поверхностной энергии
- образовывать защитную пленку (моно – или полимолекулярный слой); сольватный слой; двойной электрический слой (в случае ионогенных ПАВ);
- повышать вязкость (ВМВ – производные целлюлозы, крахмал).



Стабилизирующее действие ПАВ в эмульсиях типа:

(а) масло в воде

(б) вода в масле

Классификация и характеристика эмульгаторов

По способности стабилизировать эмульсии	<ol style="list-style-type: none">1. эмульгаторы первого рода (м/ в/ в) - для прямого типа эмульсий;2. эмульгаторы второго рода (в/ в/ м) - для обратного типа эмульсий
По химической природе	<ul style="list-style-type: none">✓ вещества с амфифильным строением молекул: ПАВ — твины, спены и др.;✓ ВМС: желатин, белки, поливиниловый спирт, полисахариды и др.;✓ неорганические вещества: бентонит, аэросил и др.
По способу получения	<p>синтетические и полусинтетические (МЦ, ПЭГ, спены, твины, эмульгатор Т-2)</p> <p>природные:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ животного происхождения (желатин, белки);✓ растительного происхождения (полисахариды, крахмал, камеди, альгинаты)

Неионогенные ПАВ

- Высшие жирные спирты и кислоты (олеиновая к-та, спирты синтетические первичные C16-C21)
- Сложные эфиры гликолей и жирных кислот (спены, жирсахара, твины, пентол, эмульгатор Т2)

Катионактивные ПАВ

- Четвертичные аммониевые и пиридиновые соединения (бензалкония хлорид, цетилпиридиний хлорид, этоний)

Амфотерные ПАВ

- Белки (желатин, желатоза, казеин, казеинат Na)
- Липиды (лецитин, кефалин, бетаин, стеринны)

Анионактивные ПАВ

- соли высших жирных кислот (олеат натрия)
- соли сульфозэфиров высших жирных спиртов (натрия лаурилсульфат)

Гидрофильно-липофильный баланс

- ✓ ПАВ имеют **дифильное строение**, т.е. содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы.
- ✓ Соотношение между гидрофильной и гидрофобной частью молекул есть величина, характеризующая гидрофильно-липофильный баланс (**ГЛБ**), числовые значения которого имеются в справочной литературе.

$$\text{ГЛБ} = E / \sigma$$

где **E** - % массовое содержание гидрофильной части;
σ - поверхностное натяжение (н/м)

Значение 1-20, (это не показатель эффективности эмульгирования, а показатель типа образующейся эмульсии)

Эмульсии в/м ГЛБ 3-6

Эмульсии м/в ГЛБ 8-18

Биофармацевтические аспекты ЭМУЛЬСИЙ

Биодоступность (БД) определяется количеством всосавшегося в кровь ЛВ от общего содержания его в ЛФ, скоростью появления в кровеносном русле, продолжительностью нахождения его определенной концентрации в организме

Чтобы ЛВ попало в кровь, должно произойти его высвобождение из ЛФ, взаимодействие с биообъектом и транспорт через биомембраны.

Эмульсии в зависимости от поставленных задач могут:

1. Способствовать быстрому и полному высвобождению лекарственного вещества;
2. Обеспечивать пролонгацию их действия.

Чтобы целенаправленно влиять на БД лекарственного в-ва из эмульсий, необходимо учитывать:

- ✓ липофильность ЛВ;
- ✓ состояние, в котором находится ЛВ в эмульсии (в виде раствора, суспензии или в заэмульгированном виде);
- ✓ место локализации ЛВ (вода, масло, жидкокристаллическая фаза ПАВ).

На высвобождение гидрофильных и липофильных ЛВ оказывают влияние:

- тип эмульсии;
- свойства ДС

Для высвобождения ЛВ из ДФ эмульсий существует энергетический барьер в виде ДС, в которой вещество плохо смачивается или в которой оно не растворимо - так проявляется эффект замедления скорости высвобождения ЛВ.

Для пролонгации действия гидрофильных ЛВ рекомендуются эмульсии в/м и наоборот.

Однако этот эффект проявляется неодинаково для эмульсий м/в и в/м.