

Лекции 3,4

Эмульсии

1.1. Характеристика эмульсии

Эмульсии – однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для внутреннего, наружного или парентерального применения.

Эмульсии – микрогетерогенные системы, состоящие из взаимно не растворимых, тонко диспергированных жидкостей, чаще всего воды и масла.

Эмульсии представляют собой грубодисперсные системы, в которых жидкость, взвешенная в виде капелек, называется дисперсной фазой, а жидкость, в которой распределена дисперсная фаза, называется дисперсионной средой.

1.2. Достоинства эмульсий:

- возможность назначать в одной лекарственной форме несмешивающиеся жидкости, что очень важно для точности их дозировки;
- с раздроблением масла увеличивается его свободная поверхность, что способствует более быстрому действию лекарственных веществ, растворенных в нем, а также ускоряется процесс гидролиза жиров ферментами желудочно-кишечного тракта, что ведет к более быстрому терапевтическому эффекту;
- в эмульсиях имеется возможность смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка некоторых лекарственных веществ;
- имеется возможность маскировки неприятного вкуса и запаха жирных и эфирных масел, смол, бальзамов и некоторых лекарственных средств, облегчается прием вязких масел, которые плохо дозируются;
- эмульсии являются ценными лекарственными средствами в детской фармакотерапии.

1.3. Недостатки эмульсий:

- малая стойкость, т.к. они быстро разрушаются под влиянием различных факторов;
- эмульсии являются благоприятной средой для развития микроорганизмов;

- относительная длительность приготовления (при этом требуются соответствующие технологические приемы, практический опыт);
- необходимость применения эмульгаторов, чтобы удержать фазу в диспергированном состоянии.

1.4. Классификация эмульсий

По разделению на дозы:

1. Недозированные (неразделённые): сборы, карандаши, лекарственные, клей кожный, настои, отвары, настойки, эликсиры, сиропы.
2. Могут быть как дозированными, так и недозированными: порошки, гранулы, мази (в том числе, пасты, кремы, гели, линименты), пластыри, суспензии (взвеси), эмульсии, растворы, микстуры, аэрозоли (в том числе, спреи).
3. Дозированные (разделённые): брикеты, капсулы (в том числе, спансулы, таблетки), таблетки (в том числе, драже, глоссетты, медицинская жевательная резинка), пилюли, карамели, пастилки (троше), плёнки глазные, суппозитории (в том числе, палочки, пессарии, шарики, свечи), капли.

По консистенции

1. Твердые: сборы, карандаши лекарственные, порошки, гранулы, брикеты, капсулы (в том числе, спансулы, пеллеты), таблетки (в том числе, драже, глоссетты), пилюли и т. д.), пастилки (троше), плёнки глазные.
2. Мягкие: мази, (в том числе, пасты, кремы, гели, линименты), суппозитории (в том числе, палочки, пессарии, шарики, свечи), пластыри.
3. Жидкие: настои, отвары, настойки, эликсиры, сиропы, растворы (в том числе, капли), суспензии (взвеси), эмульсии, микстуры.
4. Могут быть как твёрдыми, так и мягкими, так и жидкими: экстракты, среди которых различают:
 - жидкие экстракты (подвижные жидкости); на спирте этиловом 70 %, в соотношении 1:1;
 - густые экстракты (вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %), на спирте этиловом, воде, эфире;
 - сухие экстракты (сыпучие массы с содержанием влаги не более 5 %), высушенные густые.
5. Газообразные: аэрозоли (в том числе, спреи).

По цели действия и способу применения:

- для местного (локального) действия;
- для общего (системного, резорбтивного) действия;
- для энтеральных способов применения;
- для парентеральных способов применения (в том числе, лекарственные формы для инъекций: порошки, суспензии (взвеси), эмульсии, растворы, лекарственные формы для ородисперсного или сублингвального приёма).

Эмульсии классифицируют по двум признакам:

1. По полярности дисперсной фазы и дисперсионной среды: масло в воде (сокращенно М/В) и вода в масле (В/М). Типы и названия эмульсий представлены в таблице 1. Системы эмульсий в зависимости от полярности дисперсной фазы и дисперсионной среды изображены на рисунке.

2. По концентрации дисперсной фазы: разбавленные ($C_{Ж1} \leq 0,1 \%$); концентрированные ($0,1 \leq C_{Ж1} < 74\%$); высококонцентрированные, желатинированные ($C_{Ж1} \geq 74\%$).

В концентрированных эмульсиях содержание дисперсной фазы может достигать 74 мас.% (в случае если эмульсия монодисперсная и сферические капли не деформированы) и больше (если эмульсия полидисперсная и капельки деформированы).

В разбавленных эмульсиях достаточным фактором стабилизации является электрический заряд взвешенных частичек, т.е. разбавленные эмульсии проявляют свойства золь гидрофобных коллоидов.

Эмульсии, применяемые для медицинских целей, относятся к концентрированным эмульсиям, в которых содержание дисперсной фазы более 5%. В концентрированных эмульсиях условия стабилизации во многом отличаются от коллоидных растворов, т.к. электрический заряд частиц дисперсной фазы не оказывает существенного влияния на стабильность дисперсной системы.

Первое отличие концентрированных эмульсий от разбавленных заключается в возможности одновременного образования и существования эмульсий двух типов. Например, если смешать равные объемы растительного масла и воды, то шансы диспергирования масла в воде, с одной стороны, и воды в масле – с другой, теоретически примерно одинаковы, так что одновременно получаются оба типа эмульсий – М/В и В/М. Такое состояние будет сохраняться и в случае незначительного преобладания одной фазы над другой.

Второе существенное отличие заключается в том, что концентрированные эмульсии, образованные двумя чистыми жидкостями, являются абсолютно неустойчивыми системами и расслаиваются, как только прекращается диспергирование. Для обеспечения стабильности таких систем необходимо введение третьего компонента, который тем или иным путем затруднял бы коалесценцию дисперсной фазы. Вещества, которые препятствуют слиянию шариков дисперсной фазы, иначе говоря, способные превратить неустойчивую эмульсию в устойчивую, содействующие эмульгированию, называют эмульгаторами (emulgens). При наличии активного эмульгатора возможно изготовление предельно концентрированных эмульсий, в которых дисперсионная среда находится в состоянии тончайшей пленки (толщиной около 10 мкм) между деформированными капельками масла. Предельно концентрированные эмульсии приобретают студнеобразную консистенцию, и их можно резать ножом.

Методы определения типа эмульсии

Тип образующейся эмульсий зависит от ряда факторов, но во многом определяется природой эмульгатора в соответствии с правилом Банкрофта. Существует несколько экспериментальных методов определения типа эмульсий.

Метод смачивания гидрофобной поверхности (метод парафиновой пластинки): при нанесении капли испытуемой эмульсии на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля растекается, если дисперсионной средой служит масло (эмульсия типа В/М), и не растекается, если таковой является вода (эмульсия типа М/В).

Метод разбавления: эмульсии типа М/В сохраняют устойчивость при разбавлении их водой и становятся негетерогенными при добавлении масла; эмульсии обратного типа сохраняют устойчивость при добавлении масла, но становятся негетерогенными при добавлении воды. Каплю испытуемой эмульсии помещают на предметное стекло рядом с каплей воды. Слияние капель произойдет лишь при условии, если эмульсия – масло в воде. В другом опыте рядом с каплей эмульсии наносят каплю масла: капли сольются, если испытуемая эмульсия – вода в масле.

Метод определения непрерывной фазы (метод окраски): дисперсионная среда окрашивается краской, растворимой либо в воде, либо в масле. На каплю испытуемой эмульсии наносят крупинку краски, растворимой в воде, например крупинку метиленового синего, и наблюдают под микроскопом. В случае эмульсии типа «масло в воде» дисперсионная среда окрасится в голубой цвет, и будут видны неокрашенные «глазки» – капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки метиленового

синего останутся лежать на поверхности капли, так как краска не сможет проникнуть в капельки воды, а в масле она не растворима.

Метод определения электропроводности: в эмульсию помещают два электрода, соединенные с источником переменного тока и неоновой лампой. Если эмульсия типа М/В, то неоновая лампа загорается, т.к. водная непрерывная среда обладает на много большей электропроводностью, чем масляная.

2.2. Условия образования эмульсий

Фармацевтические эмульсии – жидкие, однородные по внешнему виду ЛФ, состоящие из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенные для внутреннего (микстуры – эмульсии), наружного (смазывания, полоскания, спринцевания) и инъекционного (в/мышечного и в/сосудистого) введения.

Условия образования:

Разбавленные – стойкие системы без добавления эмульгатора. Концентрация ДФ 0,01 – 0,1%

1. При приготовлении ароматных вод;
2. При добавлении к микстурам нашатырно – анисовых капель.

Концентрированные – не стойкие системы. Концентрация ДФ до 75%

1. При введении эмульгаторов;
2. С использованием технологических приемов.

2.3 Факторы, влияющие на агрегативную и седиментационную устойчивость эмульсий.

Основной проблемой в технологии эмульсий является обеспечение их физической стабильности. Эмульсиям - дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз и обладающим избытком свободной поверхностной энергии свойственны следующие виды неустойчивости (рис.2):

- термодинамическая (агрегативная);
- кинетическая (седиментационная);
- обращение фаз (инверсия).

Термодинамическая (агрегативная) устойчивость эмульсий – способность сохранять во времени неизменные размеры капель дисперсной фазы. Большинство эмульсий являются термодинамически неустойчивыми системами. Неустойчивость проявляется в виде **коалесценции (слияния)** капелек дисперсной фазы, т.к. вследст-

вие высокой концентрации капли находятся в постоянном контакте. Коалесценция протекает в две стадии:

первая - **флокуляция (слипание)**, когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая – **собственно коалесценция**, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую. Для стабилизации эмульсий используют эмульгаторы;

Кинетическую (седиментационная) устойчивость – способность сохранять неизменной во времени распределение капель дисперсной фазы по объему системы, т.е. способность системы противостоять действию силы тяжести. Разбавленные эмульсии тонкодисперсны и седиментационно устойчивы благодаря наличию броуновского движения и диффузных электрических слоев.

Концентрированные эмульсии седиментационно неустойчивы, что проявляется в виде **осаждения (седиментации)** или **всплывания (кремаж)** частиц дисперсной фазы под влиянием силы тяжести, согласно закону Стокса. Устойчивость таких эмульсий зависит только от эмульгатора.

Обращение фаз (инверсия) – изменение типа эмульсии от в/м к м/в и наоборот. На инверсию влияют объемное соотношение фаз, природа, концентрация и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) эмульгаторов, температура, способ изготовления эмульсии. Обращение фаз происходит чаще всего при изменении свойств эмульгатора.

Изменение типа эмульсии – переход М/В в В/М или обратно – наблюдается в том случае, если добавленное ПАВ является стабилизатором обратного типа эмульсии. Например, эмульсия типа М/В, стабилизированная натриевым мылом, может быть обращена в эмульсию типа В/М взбалтыванием с раствором кальция хлорида (поскольку при этом образуется эмульгатор-антагонист – кальциевое мыло).

Обращение фаз при добавлении противоположного эмульгатора происходит не сразу. Вначале образуются оба типа эмульсии, но затем остается или преобладает одна, более устойчивая система.

2.4 Стабилизация эмульсий

Стабильность эмульсий можно подразделить на три вида: физическую, химическую и микробиологическую.

Под **химической стабильностью** понимают как стабильность лекарственного вещества, так и отсутствие химических реакций между ингредиентами эмульсии. Хими-

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

Используемые в составе эмульсий масла и углеводы часто представляют собой природные вещества растительного или животного происхождения. Они могут быть легко разрушены при окислении и гидролизе. Масла, за исключением вазелинового, представляют собой триглицериды с высоким содержанием не насыщенных жирных кислот, подверженных аутоокислению. Окисление протекает в виде цепной реакции, катализируемой светом, теплом, следами тяжелых металлов. При этом образуются перекиси, гидроперекиси, альдегиды, кетоны с неприятным запахом и вкусом. Жиры прогорают. На скорость окисления масляной фазы влияет степень растворения кислорода, который может попадать из воздуха при эмульгировании.

С целью химической стабилизации рекомендуется эмульсии : хранить при низких температурах, защищать от воздействия воздуха и света, вводить антиоксиданты (бутилоксилолуол, бутилоксианизол, пропилгаллат, аскорбилпальмитат и др). Важно также предусмотреть такие технологические процессы, которые предупреждают «завоздушивание» эмульсий.

Гидролитическому расщеплению препятствует выбор соответствующего рН среды, а легкоокисляемые или омыляемые вещества можно защитить солюбилизацией мицеллами эмульгатора. Во-избежании реакций между ингредиентами эмульсий и материалами упаковки последняя должна быть изготовлена из инертного материала, желательно из нейтрального стекла.

Важным требованием, определяющим качество фармацевтических эмульсий, является **микробиологическая стабильность**, зависящая от их микробной чистоты. Как и для других лекарств, для эмульсий она зависит от загрязнения микробами вспомогательных веществ и упаковки, от условий получения, от гигиены обслуживающего персонала. Следует предъявлять повышенные требования к микробной чистоте таких эмульгаторов, как альгинаты, желатин и желатоза, которые могут служить носителями различных микроорганизмов. В настоящее время нет законодательной нормативной документации в отношении требований к микробиологической чистоте не стерильных эмульсий. Однако, существуют определенные рекомендации: не более 100-1000 аэробных непатоген-

ных бактерий на 1 мл, не более 100 дрожжевых и плесневых грибов и отсутствие патогенных микробов. Общее количество их не должно превышать 1000.

Эмульсии содержат воду, являющуюся благоприятной средой для развития микробов. Поэтому в эмульсии вводят консерванты и антисептики: эфиры *p* – оксибензойной кислоты (парабены), кислоты, фенолы и др. Антибактериальный эффект консервантов зависит от гидрофобных свойств, определяющих сродство их молекул к мембранам микробных тел, и концентрации консервантов в водной среде. С увеличением гидрофобных свойств консервирующий эффект понижается вследствие перераспределения консервантов в масляную фазу, в мицеллы ПАВ, т.е. за счет их взаимодействия со вспомогательными веществами. Поэтому рекомендуется для использования смесь хорошо растворимого в воде нипагина и более активного, но менее растворимого в воде нипазола. Необходимо также учитывать, что в щелочной среде парабены гидролизуются с потерей консервирующих свойств.

Бензойную и сорбиновую кислоты рекомендуется применять при рН менее 5, так как их активность снижается с увеличением степени диссоциации. С понижением рН увеличивается процент более активной недиссоциированной формы, консервирующий эффект при этом снижается за счет повышения солюбилизации в мицеллах ПАВ и растворимости в маслах. Следует учитывать, что растительные масла – лучшие растворители для консервантов, чем минеральные.

Из новых консервантов наиболее часто используются соли четвертичных аммониевых и пиридиниевых соединений. Эффективным считается консервант, который обеспечивает гибель 99% бактерий за 3 недели и не увеличивает количества грибов в течение 6 недель.

При разработке составов эмульсий и их производстве применение консервантов ни в коей мере не должно заменять все меры по обеспечению микробной чистоты вспомогательных веществ и эмульсии в целом.

Эмульсии, как правило, стабилизированы эмульгаторами. Существует два основных типа эмульсий – дисперсии масла в воде (м/в) – эмульсии первого рода и воды в масле (в/м) – эмульсии второго рода. Кроме того, существуют «множественные» эмульсии, в которых в каплях дисперсной фазы диспергирована жидкость, являющаяся дисперсионной средой, например, в/м/в или м/в/м.

Теориям стабилизации эмульсий посвящено большое количество работ, но для фармацевтической технологии практический интерес представляют труды академика П.А. Ребиндера и его школы, который разработал теорию о влиянии двух факторов на стабильность системы структурно-механического барьера и термодинамической устойчивости. Образование эмульсии всегда сопровождается поглощением механической энергии. В результате резко возрастает поверхность раздела фаз и свободная межфазная энергия, что увеличивает агрегативную неустойчивость эмульсий.

$$\varepsilon = s_m \cdot S, \text{ где}$$

ε - свободная поверхностная энергия (Н/м);

S – суммарная поверхность раздела фаз (м^2);

s_m — поверхностное натяжение (Н/м)

Из формулы видно, что чем больше поверхность раздела фаз, тем больше избыточная поверхностная энергия, сконцентрированная на поверхности раздела.

Вместе с тем, при повышении дисперсности возрастает энтропия системы. Согласно второму закону термодинамики процессы, при которых энтропия системы возрастает, могут проходить самопроизвольно. Поэтому характер процессов, протекающих в эмульсиях (**диспергирование** или **коалесценция**), будет зависеть от сбалансированности прироста удельной свободной межфазной энергии и энтропии. Существует некоторое граничное значение межфазного натяжения (s_m), ниже которого повышение межфазной энергии, происходящее при диспергировании капель, полностью компенсируется повышением энтропии системы. Такие эмульсии термодинамически устойчивы, диспергирование в них протекает самопроизвольно, без внешних механических сил за счет теплового движения молекул (при комнатной температуре) $s_m \ll 10^{-4}$ Дж/м². В соответствии с этим все дисперсные системы были разделены на две группы: лиофильные, для которых $s < s_m$, и лиофобные, для которых $s > s_m$.

Леофобные эмульсии агрегативно неустойчивы. Их стабильность следует понимать как время существования самих эмульсий. Их неустойчивость возрастает с уменьшением размеров частиц дисперсной фазы и с увеличением их числа в единице объема. Для придания агрегативной устойчивости лиофильным эмульсиям необходимо введение дополнительного стабилизирующего фактора. Значительная стабилизация, предотвращающая флокуляцию, коалесценцию и кинетическую неустойчивость,

может быть достигнута, если в объеме дисперсионной среды и на границе раздела фаз возникает структурно-механический барьер, характеризующийся высокими значениями структурной вязкости.

Практически создать такой барьер можно за счет применения высокомолекулярных вспомогательных веществ, повышающих вязкость водной среды, например, различных производных целлюлозы, альгината натрия, а также посредством введения ПАВ. Вспомогательные вещества, стабилизирующие эмульсии, называют *эмульгаторами*.

Поверхностно-активные эмульгаторы по мере понижения межфазной поверхностной энергии накапливаются на поверхности раздела. Результатом подобной концентрации является образование адсорбционной пленки из эмульгатора, прочно облегающей всю дисперсную фазу.

Мицеллы или молекулы эмульгатора, находящиеся в пограничном слое, обладают векториальными свойствами, т. е. не разбросаны беспорядочно, а ориентированы определенным образом. Характер ориентации находится в зависимости от полярных групп мицелл или молекул. Эти группы являются гидрофильными, способны к гидратации, причем гидратированные группы на поверхности раздела всегда ориентированы к водной фазе и погружены в неё. Неполярные же участки молекул или мицелл (например, углеводородные цепи в молекулах мыл) не гидратируются, являясь по своей природе гидрофобными, или, иначе говоря, олеофильными, ориентируются к масляной фазе, распределяясь в ней.

Таким образом, действие эмульгатора заключается в придании гидрофобной системе гидрофильных свойств.

Природа эмульгатора определяет не только устойчивость, но и тип эмульсии (правило Банкрофта). Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется. Таким образом, для получения устойчивых эмульсий типа М/В необходимы гидрофильные эмульгаторы, хорошо растворимые в воде, образующие на капельках масла прочную структурированную оболочку. Эмульсии типа В/М стабилизируются олеофильными эмульгаторами, растворимыми в маслах

Кроме природы эмульгаторов, на стабильность эмульсий влияет ряд других факторов. В первую очередь, это природа дисперсионной среды и масляной фазы. Природа и полярность масляной фазы влияет на эмульгирующую способность ПАВ и ста-

бильность эмульсий. Так, эмульсии, дисперсная фаза которых состоит из длинноцепочечных алканов или хотя бы содержит их в небольшом количестве, более устойчивы, чем эмульсии, содержащие короткоцепочечные алканы. Эмульсии с растительными маслами менее стабильны, чем с минеральными.

Соотношение между маслом, водой и ПАВ сильно влияет на свойства эмульсий: их тип, реологические параметры и стабильность. При определенных соотношениях между ингредиентами эмульсий образуются так называемые микроэмульсии. Это прозрачные системы, содержащие сферические агрегаты масла или воды, диспергированные в другой жидкости и стабилизированные поверхностным натяжением пленок ПАВ, причем диаметры капель находятся в интервале от 10 до 200 нм. Микроэмульсии в отличие от обычных эмульсий являются термодинамически стабильными системами и могут храниться годами. На стабильность эмульсий м/в влияет способ их приготовления. Для повышения их стабильности рекомендуется метод инверсии фаз. Оба эмульгатора при $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ сплавляют с масляной фазой, добавляют часть горячей воды и эмульгируют, получая при этом эмульсию в/м. Затем приливают остальную воду, происходит инверсия фаз; эмульгирование продолжают, охлаждая эмульсию до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Из технологических приемов, влияющих на структурно-механические параметры лиофобных вязкопластичных эмульсий, можно рекомендовать способ введения эмульгаторов. Наиболее вязкие и структурированные эмульсии получаются при диспергировании эмульгатора м/в и высших жирных спиртов в водной среде при $70-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ с последующим введением масляной фазы при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, эмульгированием и охлаждением эмульсии при перемешивании до $20-25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Размер капелек дисперсной фазы зависит от величины снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз и величины энергии, затраченной на измельчение частиц дисперсной фазы. Особенно большую устойчивость эмульсии получают в результате гомогенизации, т. е. при дополнительном энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. При гомогенизации не только повышается дисперсность эмульсии; последняя становится монодисперсной, что значительно повышает ее устойчивость.

2.4.1 Современный ассортимент эмульгаторов

Эмульгаторами называются вещества, препятствующие слиянию шариков дисперсной фазы и способные превратить неустойчивую эмульсию в относительно устойчивую систему.

Требования к эмульгаторам

Эффективность эмульгаторов определяется степенью дисперсности, которую они способны придать диспергируемой жидкости, и тем минимальным количеством, которое является достаточным для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Обязательным условием для использования вещества в качестве эмульгатора в составе лекарственных форм является его фармакологическая безвредность.

При выборе эмульгаторов для фармацевтических эмульсий необходимо учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными веществами.

Для изготовления эмульсий для внутреннего применения необходимо использовать эмульгаторы, не обладающие неприятным вкусом, что ограничивает применение большинства синтетических ПАВ. Эмульгаторы, используемые для получения парентеральных эмульсий, не должны обладать гемолитическими свойствами.

Для стабилизации эмульсий эмульгаторы используют в широком диапазоне концентраций (0,1 – 25%). Современные эмульгаторы, используемые для изготовления эмульсий

Классификации эмульгаторов

Классификации эмульгаторов основаны на различных признаках.

1. По способности стабилизировать эмульсии типа м/в или в/м эмульгаторы можно разделить на эмульгаторы первого (м/в) и второго (в/м) рода.

2. По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: вещества с дифильным строением молекул, высокомолекулярные соединения, неорганические вещества.

3. По способу получения выделяют синтетические, полусинтетические и природные (животного, растительного и микробного происхождения) эмульгаторы.

4. По молекулярной массе эмульгаторы можно разделить также на низкомолекулярные и высокомолекулярные. К высокомолекулярным относят желатин, белки, поливиниловые спирты, полисахариды растительного и микробного происхождения, жира сахара, пектиновые вещества, ультраамилопектин, камеди, глицерин, производные целлюлозы и др. На поверхности раздела фаз они образуют трехмерную сетку с опре-

деленными параметрами и стабилизируют эмульсии за счет создания структурно-механического барьера в объеме дисперсионной среды. Данные эмульгаторы получили название «загустители». Наибольшее значение в качестве эмульгаторов имеют низкомолекулярные ПАВ.

5. По способности к ионизации в воде их можно разделить на три класса: ионогенные (анионные, катионные), неионогенные и амфолитные. Данные эмульгаторы получили название «стабилизаторы».

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ)

Гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) – это соотношение двух противоположных групп молекул – гидрофильной и гидрофобной (липофильной) в эмульгаторе.

Для определения ГЛБ пользуются предложенной Гриффином полуэмпирической системой, позволяющей количественно оценить и выразить в виде условных групповых чисел степень взаимодействия с водой отдельных групп, из которых состоит ПАВ.

Числа ГЛБ различных ПАВ вычисляются по специальным формулам как сумма групповых чисел или определены экспериментально. Чем больше в молекуле ПАВ превалирует гидрофильная часть над гидрофобной, иначе говоря, чем больше баланс сдвинут в сторону гидрофильности, тем выше число ГЛБ. Числа ГЛБ для всех известных ПАВ составляют шкалу («шкала Гриффина») от 1 до 40. Число 10 является приближенной границей между гидрофильными и липофильными ПАВ. Маслорастворимые эмульгаторы, образующие эмульсии типа В/М, характеризуются числами ГЛБ ниже 10. Чем выше число ГЛБ, тем больше склонность к образованию эмульсии типа М/В.

Шкала ГЛБ, которая служит в основном для выбора эмульгатора, имеет значение и для определения ПАВ другого назначения

Методы определения ГЛБ можно разделить на расчетные, базирующиеся на молекулярной структуре ПАВ, и экспериментальные, основанные на измерении каких-либо свойств ПАВ, связанных с их ГЛБ, позволяющих его вычислить. Из расчетных методов рекомендуется метод Дэвиса, согласно которому различные функциональные группы и сочетания атомов, входящие в молекулы ПАВ, имеют определенные гидрофильные коэффициенты «групповые числа». Они положительны для гидрофильных групп и отрицательны для липофильных.

Система ГЛБ рекомендуется для оценки области применения ПАВ, их возможных свойств и организации поиска оптимальных эмульгирующих смесей.

Суммарный ГЛБ смеси ПАВ рассчитывают по формуле:

$$\text{ГЛБ смеси ПАВ} = x_1 \cdot \text{ГЛБ}_1 + x_2 \cdot \text{ГЛБ}_2 / 100,$$

Где x_1 , x_2 – процентное содержание первого и второго ПАВ в смеси.

По системе ГЛБ для выбора оптимального состава эмульгирующей смеси рекомендуется использовать два ПАВ, одно из них с высоким значением ГЛБ – эмульгатор м/в, а другое с низкой величиной ГЛБ – эмульгатор в/м. Готовится ряд эмульсий, в котором при одинаковом содержании масляной фазы и суммарной концентрации двух эмульгаторов варьируется соотношение ПАВ, выражаемое через суммарную величину ГЛБ их смеси. При этом свойства эмульсий в ряду и их стабильность зависят от величины ГЛБ и строения молекул эмульгаторов.

Для получения стабильных эмульсий со сроком годности два года и более рекомендуется применять ПАВ, содержащие алкильные цепочки не менее чем с 16 – 18 атомами углерода. При этом необходимо соответствие длины алкильных радикалов эмульгаторов м/в и в/м.

Сильный стабилизирующий эффект при использовании двух эмульгаторов м/в и в/м вызван формированием в эмульсиях из молекул лиотропных жидких кристаллов.

Способность эмульгаторов м/в стабилизировать эмульсии первого рода в смеси с высшими жирными спиртами за счет создания структурно-механического барьера была использована при создании таких эмульгаторов, как эмульсионные воски, представляющие собой сплав спиртов синтетических жирных первичных фракций $C_{16} - C_{21}$ с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров указанных спиртов, а также эмульгатор №1 – сплав спиртов фракции $C_{16} - C_{21}$ с натриевыми солями сульфозэфиров этих же спиртов в соотношении примерно 30 : 70. Эти эмульгаторы рекомендуются для стабилизации эмульсионных мазей, кремов, пенообразующих аэрозолей. Однако они имеют ряд недостатков: при их получении не удается добиться строго определенного соотношения между спиртами и гидрофильными ПАВ, это соотношение не всегда оптимально для различных масляных фаз и эмульсий с различными лекарственными веществами; анионоактивные ПАВ несовместимы со многими лекарственными веществами. Поэтому при разработке фармацевтических эмульсий рациональнее пользоваться двумя эмульгаторами м/в и в/м, подбирая для них нужное соотношение и концентрацию применительно к конкретному лекарственному препарату. Причем, чем длиннее алкильные цепи эмульгаторов, тем больше вязкость и стабильность эмульсий м/в.

Ионогенные ПАВ

Подразделяются на анионные и катионные. **Анионные ПАВ** содержат в молекуле полярные группы и диссоциируют в воде с образованием отрицательно заряженных длинноцепочечных органических ионов, определяющих их поверхностную активность. Из анионных ПАВ для стабилизации фармацевтических эмульсий рекомендуются как наиболее перспективные мыла (соли высших жирных кислот) и натриевые соли сульфэфиров высших жирных спиртов, например натрия лаурилсульфат. Свойства анионных ПАВ зависят от природы катиона. Натриевые, аммониевые и триэтаноламиновые соли растворимы в воде и служат эмульгаторами М/В, а мыла с такими катионами, как кальций, магний, алюминий и железо в воде не растворимы и являются эмульгаторами типа В/М.

Катионные ПАВ диссоциируют в воде с образованием положительно заряженных органических ионов, определяющих их поверхностную активность. Катионоактивные ПАВ, особенно соли четвертичных аммониевых и пиридиниевых соединений, обладают сильным бактерицидным действием. Их рекомендуется включать в лекарственные препараты в качестве консервантов и антисептиков. Наибольшее применение в фармации из этого класса ПАВ нашли бензалконий хлорид, цетилпиридиний хлорид, этоний.

2.4.2 Механизм действия эмульгаторов

Для изготовления эмульсий особенно широко используются камеди. Применяются также пектиновые и слизистые вещества. По своей природе они должны быть отнесены к анионоактивным эмульгаторам, поскольку все они представляют собой соли полиарабиновой (камеди) и других полиуроновых кислот. В связи с этим не исключена возможность, что в высоком эмульгирующем эффекте этих веществ, помимо адсорбционной пленки, известную роль играет также двойной электрический слой, образующийся на поверхности капелек в результате ионизации присутствующих ионогенных групп.

Камеди. Образуемые камедями на границе раздела фаз адсорбционные пленки отличаются высокой упругостью и прочностью.

Аравийская камедь (*Gummiarabicum*) Является импортным продуктом. Добывается из нескольких видов африканских акаций (*Acaciasenegal* и др.). Лучшие сорта – слегка желтоватые, полупрозрачные куски. Худшие сорта сильно окрашены и со-

держат загрязнения (кусочки земли, веточек, коры и др.). Аравийская камедь растворяется в двойном количестве воды медленно, но полностью, образуя густую клейкую жидкость. Это наиболее давно применяемый эмульгатор для приготовления аптечных эмульсий. Эффективность эмульгирования зависит от сорта камеди. Лучшие сорта дают высокодисперсные эмульсии, содержащие до 64 % шариков диаметром 2,5 мкм. На 10 частей масла берется 5 частей камеди.

Абрикосовая камедь (*Gummiarmeniaca*) предложена З.М.Уминским (1943). Камедь выступает из надрезов и трещин стволов и веток абрикосовых деревьев (*Armeniacavulgaris*). Официальный препарат (с 1961 г.) представляет собой светло-желтые или желтые, твердые, хрупкие, просвечивающие кусочки с раковистым изломом. Является полноценным аналогом гуммиарабика, так как полностью растворим в воде и дает совершенно белый порошок. На 10 частей масла берутся 3-4 части камеди.

Трагакант (*GummiTragacanthae*) Высокоэффективный эмульгатор. На 20 г масла можно брать 2 г трагаканта в тонком порошке. Применяется редко, так как вкус этих эмульсий напоминает вкус исходных масел (малая степень дисперсности). Очень хорошим является сочетание трагаканта с гуммиарабиком. Это старейший в фармацевтической практике сложный (комбинированный) эмульгатор, дающий высокодисперсные и стойкие эмульсии.

Растительные слизи представляют собой вещества, близкие к полисахаридам. Слизь образуется в результате «слизистого» перерождения клеток эпидермиса (например, у семян льна), отдельных клеток, разбросанных в тканях растительного организма, слизистых клеток в клубнях ятрышника или корнях алтея и межклеточного вещества (у водорослей). Разбухая в воде, слизь образует вязкие растворы.

Пектиновые вещества широко распространены в растениях: в овощах, плодах, листьях, семенах и корнях. Они входят в состав клеточных стенок, склеивая соседние клетки между собой. Одним из характерных свойств пектиновых веществ является их высокая желатинирующая способность. Пектиновые вещества – высокомолекулярные полимерные вещества. Их структурная основа – частично этерифицированная метиловым спиртом полигалактуроновая кислота.

Пектин (*Pectinum*). Продукт, применяемый в пищевой промышленности, испытывался в качестве аптечного эмульгатора еще в 1933 г. А.Л. Каталхерманом. Для понижения слишком активной желатинирующей способности пектин целесообразнее использовать в сочетании с абрикосовой камедью (1:1).[2]

Неионогенные ПАВ

Неионогенные ПАВ не образуют ионов. Растворимость их в воде определяется наличием полярных групп с сильным сродством к воде. К этому классу ПАВ относятся высшие жирные спирты и кислоты, сложные эфиры гликолей и жирных кислот, спены (эфиры высших жирных кислот и сорбита). К неионогенным ПАВ относятся также жирозахара, которые в зависимости от строения молекулы могут выполнять роль эмульгаторов с образованием эмульсий типа м/в или в/м.

Неионогенные ПАВ нашли широкое применение в медицинской промышленности благодаря следующим качествам:

- устойчивость в кислой и щелочной среде, а также в растворах солей;
- совместимость с большинством лекарственных веществ;
- отсутствие раздражающего действия на кожу и слизистые;
- ускорение или повышение высвобождения и резорбции лекарственных веществ.

Среди синтетических ПАВ менее токсичны неионогенные, а катионные – самые токсичные; анионные ПАВ в целом занимают между ними промежуточное положение.

Современный каталог неионогенных эмульгаторов весьма значителен. В основном они находят применение при производстве линиментов и мазей.

Крахмал. Крахмал в виде клейстера оказался неплохим стабилизатором аптечных эмульсий.

Крахмальный клейстер (*Mucilago Amyli*). Для изготовления аптечных эмульсий предложен Н.Г. Гойхман (1939). Для эмульгирования 10 г масла требуется 5 г крахмала в виде клейстера. Большую часть сухой массы крахмалов (97,3 – 98,9%) составляют полисахариды крахмала, остальное – примеси: белковые вещества (0,28 – 1,5%), клетчатка (0,2 – 0,69%) и зольные вещества (0,30 – 0,62%). В крахмалах, полученных из злаков, найдены небольшие количества высших жирных кислот и 2-глицеринофосфорная кислота. Клейстеризация внешне выражается в сильном набухании крахмальных зерен, их разрыве и образовании вязкого гидрозоля.

Целлюлоза и ее производные. Подобно крахмалу, молекулярные цепи целлюлозы построены из остатков глюкозы, но отличаются пространственным расположением этих звеньев. Благодаря наличию гидроксильных групп целлюлоза способна

этерифицироваться, образуя производные, обладающие высокой стабилизирующей способностью.

Метилцеллюлоза представляет собой метиловые эфиры целлюлозы различной степени этерификации; растворима в воде.

Карбоксиметилцеллюлоза является эфиром целлюлозы и гликолевой кислоты. Применяется в виде натриевой соли (натрий-карбоксиметилцеллюлоза), поскольку сама карбоксиметилцеллюлоза в воде нерастворима.

Твины и спаны. Синтетические производные сорбитана. Применяются в количестве 5 – 10% к объемной массе эмульсии. В фармакологическом отношении они безвредны.

Эмульгатор Т-2. Диэфир триглицерина. Воскоподобная, твердая (при 20°C) желтого или светло-коричневого цвета масса. Получают этерификацией тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16-18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой) при 200°C.

В качестве общего положения следует указать, что эмульгирующее действие неионогенных ПАВ тем эффективнее, чем лучше сбалансированы полярные и неполярные части молекулы эмульгатора между обеими фазами эмульсии. Это значит, что дифильная молекула (если эмульгатор хороший) должна обладать сродством как к полярным, так и неполярным средам. Только при условии сбалансированности молекулы эмульгатора будут находиться на межфазной поверхности, а не будут растворяться преимущественно в какой-нибудь одной из фаз.[9]

Молекулы эмульгатора Т-2 можно отнести к хорошо сбалансированным, поскольку для получения 100 мл устойчивой 10 % эмульсии его расходуется всего 1,5 г. Правило сбалансированности распространяется и на ионогенные эмульгаторы. В этом случае сбалансированность определяется, с одной стороны, длиной углеводородной цепи, с другой – сродством ионогенной группы к воде.

Эмульгатор №1 ВНИХФИ. Сплав 85 частей высших жирных кислот кашалотового жира и 15 частей натриевых солей серноокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира.

Эмульсионные воски. Сплав синтетических высокомолекулярных спиртов фракции C₁₂ – C₁₅ с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров этих же спиртов в соотношении 70:30.

Все большее применение в фармацевтической технологии находят такие вспомогательные вещества, как дистиллированные моноглицериды высших жирных кислот (МГД), поливинилпироллидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВС), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полипропиленгликоль (ППГ), моноэтиловый эфир этиленгликоля (целлозольв). Эти вещества одновременно выполняют роль загустителя, стабилизатора и пролонгатора.[9]

Амфолитные ПАВ

Амфолитные ПАВ содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от значения рН они могут ионизироваться с образованием либо длинноцепочечных анионов, либо катионов, что придает им свойства анионных или катионных ПАВ.

Эту группу эмульгаторов составляют продукты белкового происхождения. Белковые молекулы как продукты конденсации аминокислот содержат основные группы NH_2 и кислотные COOH . Благодаря этому они способны диссоциировать и по кислоте, и по основному типу в зависимости от рН среды.

ПАВ содержат в молекуле гидрофильные и гидрофобные группы, т.е. обладают амфифильным строением. Полярная (гидрофильная) группа – это функциональная группа с дипольным моментом, имеющая сродство к полярным средам и обуславливающая растворимость ПАВ в воде.

При попадании ПАВ в воду полярные группы сольватируются, а неполярные алкильные цепи окружаются льдоподобной структурой воды. Изменение структуры воды в сторону увеличения ее кристалличности приводит к уменьшению энтропии системы. Поэтому возникает движущая сила, вытесняющая неполярную часть молекул ПАВ из воды. Этим обусловлены эффект адсорбции ПАВ на границе раздела фаз с понижением межфазной энергии и мицеллообразование – фазовый переход из молекулярного в коллоидно-мицеллярное состояние, который происходит при критической концентрации мицеллообразования (ККМ). В зависимости от концентрации ПАВ форма мицелл меняется.

Желатоza (Gelatos). Продукт неполного гидролиза желатины с водой в соотношении 1 : 2 в автоклаве в течение 2 ч при давлении 2 атм. Желатин при такой обработке теряет способность желатинироваться, сохраняя эмульгирующую способность. Желатоza хорошего качества равноценна гуммиарабику. Желатоza предложена М.Г.

Вольпе (1931). Эмульсии с желатозой являются благоприятной средой для развития микроорганизмов, а поэтому быстро портятся, особенно в летнее время.

Казеин, казеинат натрия, сухое молоко. Казеин предложен в качестве эмульгатора А.Л. Каталхерманом (1933). Дает высокодисперсные эмульсии. Казеин выделяется из казеиногена – белка молока, содержит 23,3 % глутаминовой кислоты, много лецитина (9,7 %), серина (7,7 %), лизина (7,6 %), тирозина (6,7 %), валина (6,5 %) и аспаргиновой кислоты (6,1 %). В качестве эмульгатора может быть использован также сухой молочный порошок, которым можно эмульгировать масло в соотношении 1:1 (Огороднова О.А., Розенцвейг П.Э. 1963). В сухом молоке находятся белки – казеиноген (фосфопротеид) и молочные – альбумин и глобулин. Амфолиты, в частности фосфатиды растительного и животного происхождения, используются не только в фармации, но и весьма широко в пищевой промышленности.

Типичными представителями этого класса ПАВ являются также **бетаин и лецитин**

2.5 Методы изготовления эмульсий (семенных и масляных)

Эмульсии могут быть семенные (*Emulsaseminalia*) и масляные (*Emulsaoleosa*). Семенные эмульсии получают из жиромасличных семян и плодов без добавления эмульгаторов, поскольку таковые (белки, слизи, камеди) находятся в семенах и плодах вместе с жирным маслом. Масляные эмульсии изготавливают из жирных масел, а также из бальзамов и смол при добавлении эмульгаторов.[9]

Семенные эмульсии (*Emulsa seminalia*)

Семенные эмульсии изготавливают из семян сладкого миндаля, мака, тыквы, земляного ореха. ГФ XI издания допускает применение с этой целью и других жирномасличных семян. Эмульгаторами в таких эмульсиях являются белки с характером глобулинов, в большинстве семян составляющих главную часть запасного белка. В маслянистых семенах глобулинов содержится значительно больше, чем в крахмалистых.

Перед изготовлением эмульсий из некоторых семян (миндаля и земляного ореха) предварительно удаляют семенную оболочку с целью получения эмульсии чисто белого цвета. Кроме того, содержащиеся в семенной оболочке дубильные вещества могут вызвать частичную коагуляцию белков семени.

Семенные эмульсии также нельзя фильтровать через бумажные фильтры, поскольку они задерживают капельки масла. Поэтому используют марлю. Если в рецепте нет других указаний, для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г семян.