

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России**  
**Кафедра фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии**

## **Лекция 14. ЭМУЛЬСИИ**

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

**Эмульсии** – микрогетерогенные дисперсные системы.

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

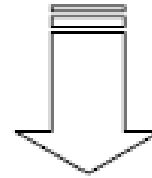
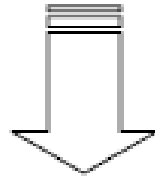
### **ОФС.1.4.1.0017.15 Эмульсии**

Эмульсии – жидкие лекарственные формы, представляющие собой гетерогенную двухфазную дисперсную систему с жидкой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой.

# Свойства эмульсии

положительные

отрицательные



*в фармацевтических эмульсиях  
имеется возможность*

- ❖ совмещать в одном лекарственном препарате несмешивающиеся жидкости
- ❖ регулировать биодоступность лекарственных веществ (способствовать быстрому и полному высвобождению или обеспечить пролонгацию действия)
- ❖ устранять раздражающее действие на кожу и слизистые, свойственные отдельным лекарственным веществам
- ❖ возможность маскировать неприятный вкус и запах некоторых лекарственных средств

- ❖ неустойчивость эмульсий как дисперсных систем под влиянием различных факторов (температуры, воздуха, света)
- ❖ способность подвергаться микробной обсемененности (эмульсии – благоприятная среда для развития микроорганизмов)
- ❖ относительная длительность приготовления, требующая соответствующих технологических приёмов и специального технологического оборудования
- ❖ необходимость применения эмульгаторов для стабилизации дисперсной системы

# Классификация эмульсий

## По применению:

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

(ГФ 13) Эмульсии предназначены для приема внутрь, ингаляций, местного, наружного и парентерального применения.

Эмульсионные композиции входят в

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

## **По составу:**

- ✓ *Простые эмульсии* (масло (гидрофобная жидкость), эмульгатор, вода (гидрофильная жидкость));
- ✓ *Сложные препараты* (эмульсия, раствор, суспензия в различных сочетаниях).

## **По исходному материалу**

- ✓ **Масляные**
- ✓ **Семенные**

## По концентрации:

- ✓ Разбавленные эмульсии (до 0,1% жидкой фазы).  
Разбавленные эмульсии стабильны без добавления стабилизатора за счет высокой дисперсности и низкой концентрации ДФ.
- при приготовлении ароматных вод
- при добавлении к микстурам нашатырно-анисовых капель
- ✓ Концентрированные эмульсии (более 5% жидкой фазы).  
Большинство эмульсий относится к эмульсиям концентрированным. Для стабилизации таких эмульсий требуется добавление стабилизатора (эмульгатора) и использование технологических приемов
- ✓ Высокконцентрированные эмульсии (более 70% жидкой фазы).

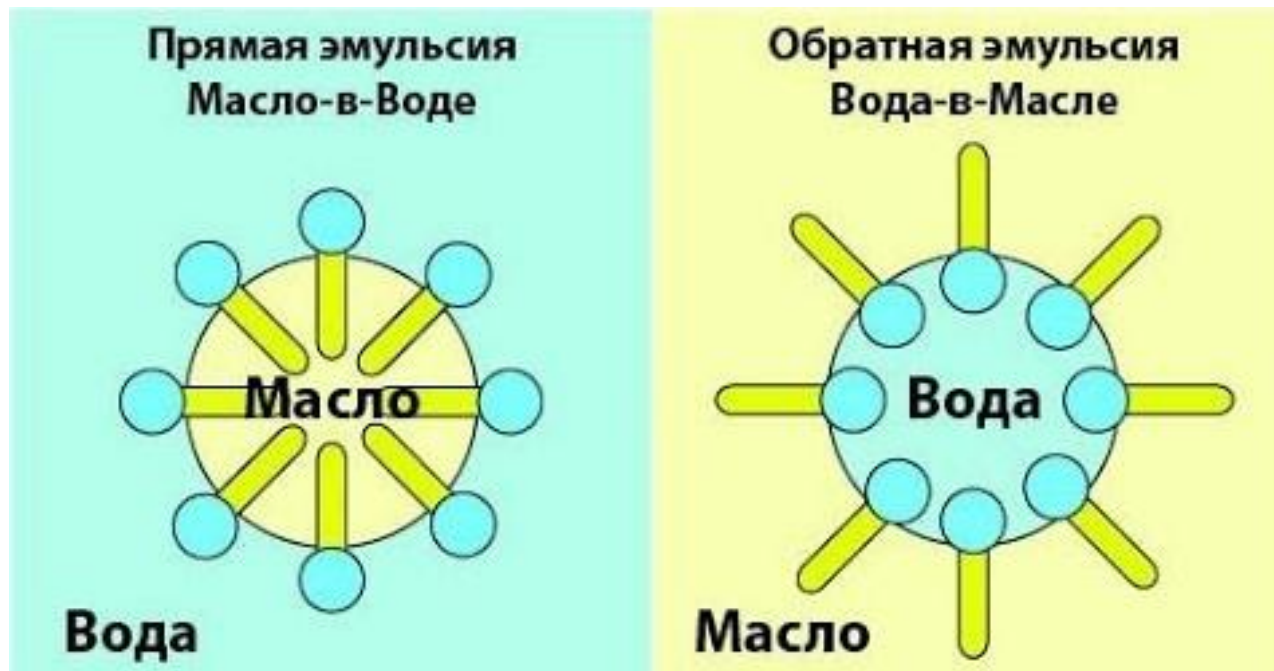
## По типу эмульсии:

### ✓ 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.



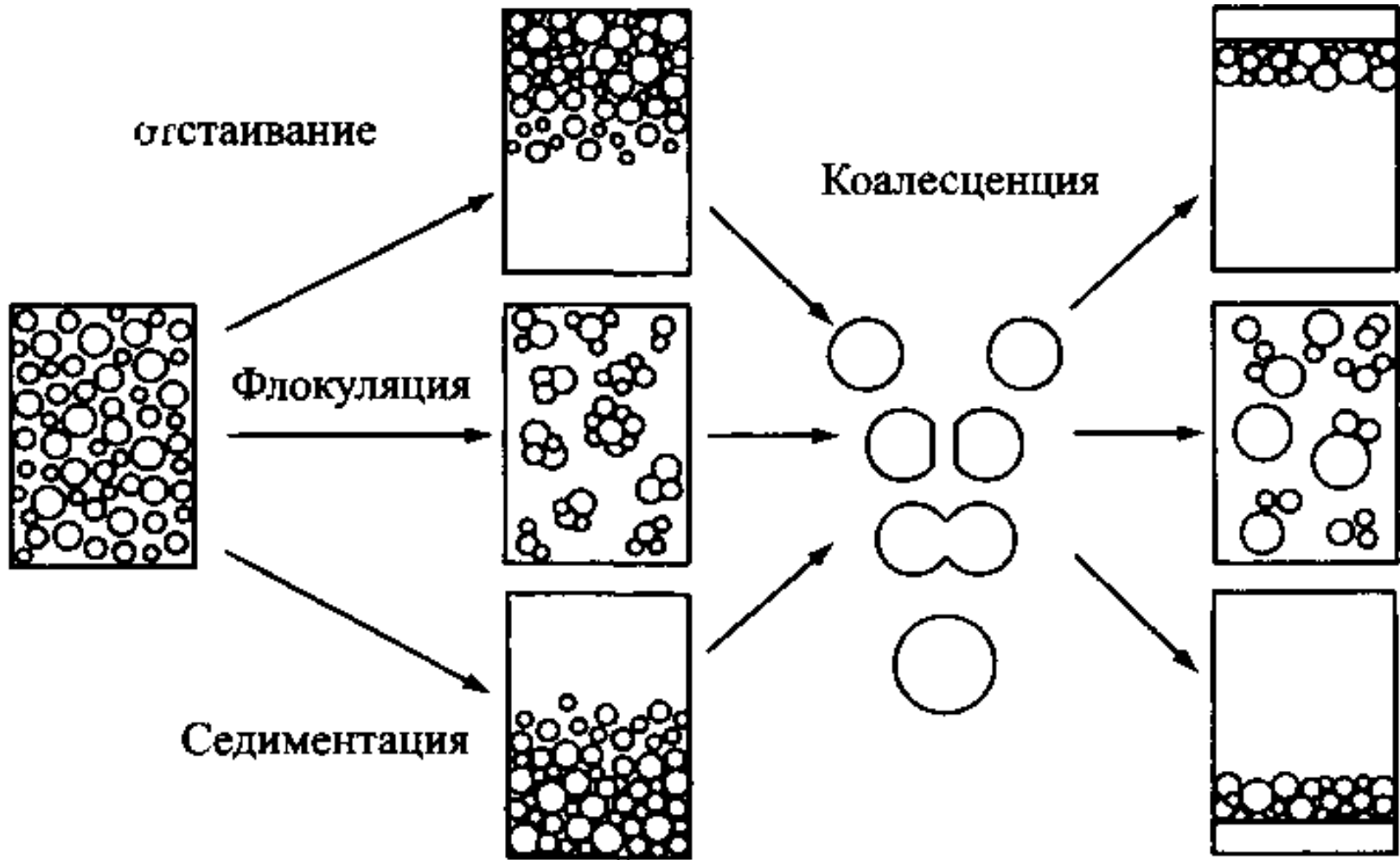
✓ «Множественные» эмульсии, в каплях ДФ диспергирована жидкость, являющаяся ДС, например, в/м/в или м/в/м

# Виды неустойчивости эмульсий:

- **Термодинамическая (агрегативная)** - проявляется в виде коалесценции (слияния) капелек. Коалесценция протекает в две стадии: первая флоркуляция (слипание), когда капельки дисперсной фазы образуют агрегаты; вторая — собственно коалесценция, когда агрегировавшие капли соединяются в одну большую (рис. 1);
- **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 эмульсий



# 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 микроорганизмов

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

**d<sub>1</sub>** - плотность ДФ, г/м<sup>3</sup>;

**d<sub>2</sub>** - плотность ДС, г/м<sup>3</sup>;

**η** - вязкость среды, Па × с

**g** - ускорение свободного падения, м/с<sup>2</sup>

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

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

$$\Delta G = \Delta S \times \sigma$$

$\Delta G$  – изменение свободной поверхностной энергии, н/м  
 $\Delta S$  – изменение поверхности, м<sup>2</sup>;  
 $\sigma$  – поверхностное натяжение, н/м

Уменьшение свободной поверхностной энергии происходит за счет агрегации частиц.

Необходимо сохранить максимальное значение  $\Delta G$  сохранив наибольшее значение площади удельной поверхности и снизив  $\sigma$ , 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 к нарушению седиментационной устойчивости

# Классификация и характеристика эмульгаторов

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

# Неионогенные ПАВ

- ✓ Не образуют ионов.
- ✓ Растворимость в воде определяется наличием полярных групп с сильным сродством к воде.
- ✓ Высшие жирные спирты и кислоты, сложные эфиры гликолей и жирных кислот, спены (эфиры высших жирных кислот и сорбита), жирсахара.
- ✓ Для фармацевтических эмульсий: ТВИН-  
80, пентол, эмульгатор Т-2, спирты синтетические жирные первичные фракции С16 - С21, крахмал, целлюлоза.



# Ионогенные ПАВ

## Анионактивные

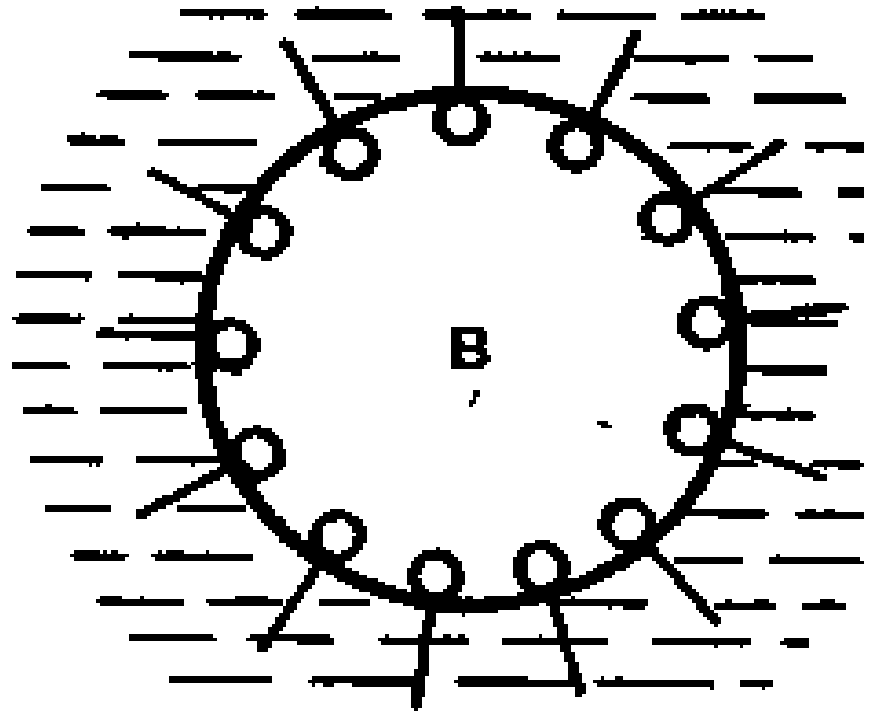
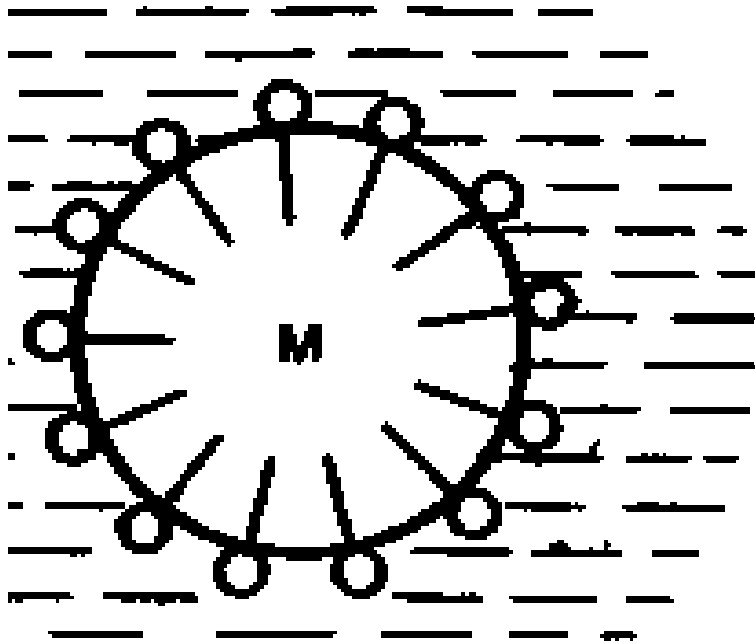
**ПАВ** диссоциируют в водном растворе образуя отрицательно заряженные длинноцепочечные органические ионы. мыла (соли высших жирных кислот) и натриевые соли сульфэфиров высших жирных спиртов - натрия лаурилсульфат и камеди.

## Катионактивные ПАВ

диссоциируют в воде образуя положительно заряженные органические ионы, определяющие поверхностную активность, обладают сильным бактерицидным действием. Вводят в ЛП в качестве консервантов и антисептиков.

## Амфотерные ПАВ

содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от рН могут ионизироваться. бетаин и лецитин, желатоза, казеин, казеинат натрия, сухое молоко.



*Стабилизирующее действие ПАВ в эмульсиях типа:*

*(а) масло в воде*

*(б) вода в масле*

# 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

Величина ГЛБ тесно связана со свойствами ПАВ и областью их применения:

### **Значение ГЛБ**

### **Область применения**

1,5 – 3,0

пеногасители

3,0 – 6,0

эмульгаторы типа в/м

7,0 – 9,0

смачивающие в-ва

10,0 – 16,0

эмульгаторы типа м/в

13 – 15

моющие средства

15 – 18

солюбилизаторы

при ГЛБ 7 – 8

наблюдается инверсия

# Методы определения ГЛБ

Свойства ПАВ зависят от:

1. общей величины гидрофильной и липофильной части молекул
2. соотношения частей между ними (выражается через ГЛБ)

## Методы определения ГЛБ

### Метод Дэвиса

$$\text{ГЛБ смеси ПАВ} = X_1 \times \text{ГЛБ}_1 + X_2 \times \text{ГЛБ}_2 / 100$$

$X_1$  и  $X_2$  - процентное содержание первого и второго ПАВ в смеси

## **Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для.....»**

Суспензии и эмульсии изготавливаются в ступке или с использованием смесителей различной конструкции.

Суспензии и эмульсии независимо от концентрации изготавливаются по массе.

При изготовлении суспензий и эмульсий в смесителях все ингредиенты помещаются в аппарат и перемешиваются до получения однородной массы. Время смешивания определяется свойствами лекарственных средств и конструкцией аппарата.

Суспензии не подлежат фильтрации.

Изготовление суспензий в ступке путем измельчения порошкообразных нерастворимых лекарственных средств производится по правилам изготовления порошков с последующим диспергированием оптимальным количеством жидкости (в количестве 1/2 от массы измельчаемого лекарственного средства или измельчаемого лекарственного средства и стабилизатора) и разбавлением дисперсионной средой.

Изготовление суспензии из гидрофобных лекарственных средств осуществляется с использованием стабилизаторов гетерогенных систем, указанных в приложении N 12 к настоящим Правилам, и с учетом физико-химических свойств лекарственных средств и стабилизаторов, а также способа применения лекарственной формы.

При изготовлении эмульсий используются эмульгаторы, выбор которых обусловлен их технологическими и физико-химическими свойствами, количеством масляной фазы и назначением эмульсии.

Эмульсии изготавливаются в ступке через стадию первичной эмульсии с расчетом количества ее ингредиентов с последующим разбавлением дисперсионной средой.