

Эмульсии. Характеристика. Классификация. Технология.

В настоящее время эмульсии привлекают все более пристальное внимание специалистов, так как они нашли широкое применение в медицинской практике. Кроме перорального употребления, эмульсионные системы интенсивно используются для местного применения в форме мазей, кремов, линиментов, пенообразующих аэрозолей, а также парентерального введения. Это стало возможным в связи с качественно новым уровнем научных исследований и достижений в области создания эмульсионных систем, а также расширением ассортимента вспомогательных веществ, используемых для этих целей.

Эмульсиями называются гетерогенные дисперсные системы, состоящие из взаимно нерастворимых, тонко диспергированных жидкостей, чаще всего воды и масла. 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 (рис. 1).

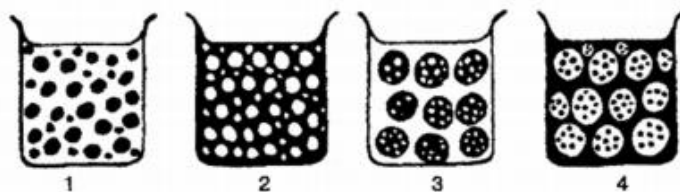


Рис. 1. Типы эмульсий: 1 — эмульсия м/в; 2 — эмульсия в/м; 3 — множественная эмульсия в/м/в; 4 — множественная эмульсия м/в/м; - вода; - масло

Основной проблемой в технологии эмульсий является их физическая стабилизация. Эмульсиям свойственна неустойчивость, как дисперсным системам с развитой поверхностью раздела фаз и обладающим избытком свободной поверхностной энергии. Различают следующие виды нестабильности:

- термодинамическую, или агрегативную, которая 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;

- кинетическую, которая проявляется вследствие осаждения (седиментации) или всплытия (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 объемное соотношение фаз, природа, концентрация и гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ) эмульгаторов, способ приготовления эмульсии.

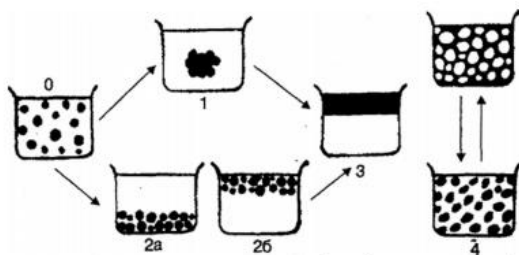


Рис. 2. Виды неустойчивости эмульсий: 1 - флоркуляция (слипание);

2 - кинетическая неустойчивость (расслоение): 2а - седиментация; 2б - кремаж;

3 - коалесценция (разрушение); 4 - обращение (инверсия)

Теориям стабилизации эмульсий посвящено большое количество работ, но для фармацевтической технологии практический интерес представляют труды академика П.А. Ребиндера и его школы. Он выдвинул и разработал теорию о влиянии двух факторов на стабильность системы структурно-механического барьера и термодинамической устойчивости. При получении эмульсий резко возрастает поверхность раздела м/в и свободная межфазная энергия, что увеличивает агрегативную неустойчивость эмульсий. Однако с повышением дисперсности возрастает энтропия (превращение фаз) 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 (σ_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) $\sigma_m \approx 10^{-4}$ Дж/м. В соответствии с этим все дисперсные системы были разделены на две группы: лиофильные, для которых $\sigma < \sigma_m$, и лиофобные, для которых $\sigma > \sigma_m$. 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 флоркуляцию, коалесценцию и кинетическую неустойчивость, может быть достигнута, если в объеме дисперсионной среды и на границе раздела фаз возникает

структурномеханический 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 (табл. 1).

Таблица 1

Наиболее перспективные эмульгаторы для приготовления фармацевтических эмульсий

Эмульгатор	Характеристика	ГЛБ	Примечание
Лецитин	Амфолитный эмульгатор первого рода		Рекомендуется для стабилизации эмульсий типа м/в для парентерального введения
МГД (моноглицериды дистиллированные) и МД (смесь моно- и диглицеридов высших жирных кислот)	Эмульгаторы второго рода		Рекомендуются для получения вязкопластичных эмульсий типа в/м
Натрия додецил сульфат	Анионоактивный эмульгатор м/в	40	
Пентол	Эмульгатор второго рода	4,1	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения высокодисперсных самоэмульгирующихся систем типа м/в и в/м
Препарат ОС-20	Неионогенный эмульгатор первого рода	13,4	
Спирты синтетические жирные фракции С16-С21	Эмульгатор второго рода	0,21	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения вязкопластичных систем типа м/в в производстве мягких лекарственных форм
Твин-80	Неионогенный эмульгатор первого рода	14,6	
Эмульгатор Т-2	Эмульгатор второго рода	5,5	Совместно с эмульгатором первого рода рекомендуется для получения высокодисперсных самоэмульгирующихся и вязкопластичных эмульсий типа м/в и в/м
Эмульгатор №1	Комплексный эмульгатор		Рекомендуется для получения вязкопластичных эмульсий типа м/в
Эмульсионные воски	Комплексный эмульгатор		Рекомендуется для получения вязкопластичных эмульсий типа м/в

При выборе эмульгаторов для фармацевтических эмульсий рекомендуется учитывать механизм их стабилизации, токсичность, величину рН, химическую совместимость с лекарственными веществами. Для приготовления эмульсий надо 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%). По способности стабилизировать эмульсии м/в или в/м их можно разделить на эмульгаторы первого (м/в) и второго (в/м) рода. По химической природе эмульгаторы делятся на три класса: вещества с дифильным строением молекул, высокомолекулярные соединения, неорганические вещества. По способу получения выделяют синтетические, полусинтетические и природные (животного и растительного происхождения) эмульгаторы. Их можно разделить также на низкомолекулярные и высокомолекулярные.

К высокомолекулярным относят желатин, белки, поливиниловые спирты, полисахариды растительного и микробного происхождения и др. На поверхности раздела фаз они образуют трехмерную сетку с определенными параметрами и стабилизируют эмульсии за счет создания структурно-механического барьера в объеме дисперсионной среды. Наибольшее значение в качестве эмульгаторов имеют низкомолекулярные ПАВ. По способности к ионизации в воде их можно разделить на четыре класса: анионные, катионные, неионогенные и амфолитные.

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 сульфозэфиров 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 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,

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 глико- 30 лей и жирных кислот, сены (эфиры высших жирных кислот и сорбита). Наиболее распространены такие неионогенные эмульгаторы м/в, как полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, кислот и сенов. К неионогенным ПАВ относятся также жирсахара, которые в зависимости от строения молекул могут выполнять роль эмульгаторов с образованием эмульсий типа м/в или в/м. Среди синтетических ПАВ менее токсичны неионогенные ПАВ, а катионные - самые токсичные; анионные ПАВ в целом занимают между ними промежуточное положение.

Амфолитные ПАВ содержат несколько полярных групп; в воде в зависимости от рН они могут ионизироваться с образованием либо длинноцепочечных анионов, либо катионов, что придает им свойства анионных или катионных ПАВ. Амфолитные ПАВ обычно содержат одновременно аминогруппу с сульфэфирной, карбоксильной или сульфонатной группами. Типичными представителями этого класса ПАВ являются бетаин и лецитин. 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 коллоидномицеллярное состояние, который происходит при критической концентрации мицеллообразования. В зависимости от концентрации ПАВ форма мицелл меняется. Свойства ПАВ зависят не только от общей величины гидрофильной и липофильной частей их молекул, но и от соотношения частей между ними, которое выражается через ГЛБ. ГЛБ был введен для характеристики неионогенных ПАВ (продуктов присоединения окиси этилена) и показывает для них 1/5 массового процентного содержания гидрофильной части в молекуле. ГЛБ 0 имеют неионные полностью липофильные вещества, а ГЛБ 20 присущ неионным полностью гидрофильным продуктам, например ПЭО. ПАВ с различной степенью оксиэтилирования имеют промежуточные значения ГЛБ, которые могут быть вычислены по формуле: $ГЛБ = E/5$, где E — процентное массовое содержание гидрофильной части. Величина ГЛБ тесно связана со свойствами ПАВ и областью их применения.

ПАВ с ГЛБ 1,5-3 — пеногасители, 3-6 — эмульгаторы в/м, 7-9 — смачиватели, 8-18 — эмульгаторы м/в, 13-15 — пенообразователи, 15-18 — солибилизаторы.

Все 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. 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. Жидкокристаллическим (мезоморфным) называется такое состояние веществ, когда оно обладает структурными свойствами, промежуточными между свойствами твердого кристалла и жидкости. В кристаллах упорядочено как положение, так и ориентация молекул. В жидких кристаллах остается упорядоченная ориентация молекул, но отсутствует корреляция их положений. Молекулы могут взаимно перемещаться, но в мезофазах сохраняется анизотропия (характеризующая различие физических свойств по разным направлениям). Если использовать одно гидрофильное ПАВ, то мезофазы образуются при достаточно высоких его концентрациях (свыше 30-50%), что мало приемлемо в технологии лекарств. Поэтому рекомендуется в систему с эмульгатором м/в ввести липофильный эмульгатор в/м. Они образуют совместные ассоциаты, в которых плотность упаковки алкильных цепей и анизотропия резко возрастают и увеличиваются с уменьшением суммарного ГЛБ ПАВ, т.е. с понижением ГЛБ возрастает тенденция к образованию жидкокристаллических ассоциатов, которые при достаточной концентрации образуют в объеме дисперсионной среды эмульсий м/в пространственную сетку. Причем эта концентрация гораздо меньше, чем таковая при использовании только одного гидрофильного ПАВ. Явление критического ГЛБ представляет собой частный случай образования на поверхности масляных глобул жидкокристаллического молекулярного слоя ПАВ, отделяющего их от водного окружения. Адсорбционный слой при этом является мезофазой, сложенной в глобулярную структуру, которая возможна только при определенных соотношениях ПАВ и при условии высокого ГЛБ эмульгатора в/м. В лиофобные вязкопластичные эмульсии типа м/в рекомендуется включать в концентрациях 10-50% полярные гидрофильные растворители: пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин и др. Они разрушают мезофазы, уменьшая плотность упаковки молекул ПАВ. В результате объем, занимаемый мезофазой, увеличивается и структурная вязкость лиофобных вязкопластических эмульсий возрастает. В случае же эмульсий при критическом ГЛБ эти растворители

рекомендуется включать в концентрации не более 10%. Уменьшение плотности упаковки адсорбционного слоя приводит к снижению критического ГЛБ, понижению сольватации, разрыву жидкокристаллического адсорбционного слоя и дестабилизации эмульсий. Гидрофобные растворители не только повышают структурную вязкость, но и понижают высыхание эмульсий м/в, увеличивают их термостабильность, снижают температуру кристаллизации дисперсионной среды. Дестабилизирующий эффект возрастает с увеличением неполярной части растворителя. Способность эмульгаторов м/в стабилизировать эмульсии первого рода в смеси с высшими жирными спиртами за счет создания структурномеханического барьера была использована при создании таких эмульгаторов, как эмульсионные воски, представляющие собой сплав спиртов синтетических жирных первичных фракций С16-С21 с калиевыми солями фосфорнокислых эфиров указанных спиртов, а также эмульгатор №1 - сплав спиртов фракции С16-С21 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 удастся 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. 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 стабильность 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 без расслоения. На стабильность эмульсий м/в влияет способ их приготовления. Для повышения их стабильности рекомендуется метод инверсии

фаз. Оба эмульгатора при 70-75°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°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°C с последующим введением масляной фазы при 60°C, эмульгированием и охлаждением эмульсии при перемешивании до 20-25°C.

Эмульсии в зависимости от поставленных задач должны способствовать либо быстрому и полному высвобождению лекарственного вещества, либо обеспечивать пролонгацию их действия. Поскольку эмульсии — многофазные дисперсные системы, в которые могут входить различные вспомогательные вещества, то они позволяют регулировать высвобождение и всасывание лекарственных веществ. Чтобы целенаправленно влиять на БД лекарственного вещества из эмульсий, необходимо учитывать: липофильность лекарственного вещества; состояние, в котором находится лекарственное вещество в эмульсии (в виде раствора, суспензии или заэмульгировано); место локализации лекарственного вещества (вода, масло, а также жидкокристаллическая фаза ПАВ). В зависимости от этих моментов следует подбирать технологические приемы, регулирующие БД лекарственного вещества.

Тип эмульсии и свойства дисперсионной среды оказывают существенное влияние на высвобождение гидрофильных и липофильных лекарственных веществ. Для высвобождения лекарственного вещества из внутренней фазы эмульсий существует энергетический барьер в виде дисперсионной среды, которой вещество плохо смачивается или в которой оно не растворимо. При этом проявляется эффект замедления скорости высвобождения лекарственного вещества. Поэтому для пролонгации действия гидрофильных лекарственных веществ рекомендуются эмульсии в/м и наоборот. Однако этот эффект проявляется неодинаково для эмульсий м/в и в/м. Масляная среда - более существенный барьер для транспорта гидрофильных лекарственных веществ, чем водная для липофильных. Это обусловлено наличием в водной среде ПАВ, которые в силу смачивающих и солюбилизующих свойств обеспечивают транспорт липофильных лекарственных веществ к биомембранам.

Для стабилизации эмульсий в/м можно использовать два эмульгатора м/в и в/м, образующих жидкокристаллическую пленку на поверхности раздела фаз. На этапе получения многофазной эмульсии в/м/в рекомендуется использовать те же ПАВ и высокомолекулярные эмульгаторы, вызывающие гелеобразование в водной среде: производные целлюлозы и альгиновой кислоты, желатин и др.