



УДК 6:539.2-022.532:615.4:620.3

Ю.В. СОКОЛОВ, канд. фарм. наук, начальник научного отдела ООО «АТ Биофарм», Харьков

СУБМИКРОННЫЕ ЭМУЛЬСИИ

Субмикронные эмульсии (наноэмульсии) перспективны для фармацевтической промышленности и ветеринарии, поскольку увеличивают срок хранения фармпродукции. Это прозрачные, термодинамически стойкие, изотропические жидкие смеси масла, воды, сурфактанта и ко-сурфактанта со средним размером частиц 5–100 нм. Широко распространены в производстве лекарств и пищевой технологии. Наноэмульсии – перспективное средство для доставки липофильных активных фармацевтических ингредиентов. Имеют ряд преимуществ: увеличивают биодоступность препаратов, термодинамически стабильны, легко проникают в органы и/или ткани.

Наноэмульсии также называют мини-эмульсиями, ультрадисперсными эмульсиями и субмикронными эмульсиями. Частицы наноэмульсии могут существовать в формах «масло-в-воде» и «вода-в-масле», где их ядром являются масло или вода [13]. Размер частиц зависит от состава эмульсии.

Способность наноэмульсий растворять в больших количествах гидрофобные вещества, а также защищать вещества от гидролиза и ферментализации делают их идеальными средствами для парентеральной доставки лекарственных средств (ЛС). Частота и доза инъекций могут быть уменьшены на протяжении всего периода терапии, т. к. эти эмульсии гарантируют постепенное и управляемое высвобождение лекарственных средств в течение длительного периода времени. Кроме того, отсутствие флоккуляции, седиментации и расслоения в сочетании с большой площадью поверхности являются очевидными преимуществами по сравнению с эмульсиями с большим размером частиц. Большая площадь поверхности позитивно влияет на распространение ЛС в организме [1, 11].

Преимущества наноэмульсий:

- наноэмульсии — это способ повышения водорастворимости и биодоступности липофильных лекарственных средств [7];
- размеры частиц наноэмульсий сравнимы с длиной волны видимого света, поэтому большинство их оптически прозрачны, даже при большой нагрузке ЛС [19];
- быстро высвобождают свое содержимое в желудке и способствуют широкому распространению ЛС по всему желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), тем самым минимизируя раздражение слизистой желудка [10];
- способны переносить больше ЛС, чем обычные мицеллярные системы, и термодинамически стабильны, что является преимуществом по сравнению с нестабильными дисперсиями – эмульсиями и суспензиями [12];

- способны доставлять пептиды, которые подвергаются ферментативному гидролизу в ЖКТ [14];

- недостатки, присущие макроэмульсиям (флоккуляция, слипание частиц, расслоение), в наноэмульсиях не наблюдались [2];

- производятся из поверхностно-активных веществ (ПАВ), которые разрешены для употребления человеком, нетоксичны и не вызывают раздражения, поэтому могут применяться трансдермально, на слизистых оболочках [16] и перорально [18];

- не повреждают здоровые клетки человека и животных, поэтому пригодны для терапевтического применения в фармации и ветеринарии [8].

К недостаткам наноэмульсий следует отнести то, что их производство является дорогостоящим процессом из-за необходимости применения особого оборудования и технологических приемов [4, 5].

В зависимости от состава существует три типа наноэмульсий: «масло-в-воде», в которых частицы масляной фазы диспергированы в водной фазе, «вода-в-масле» – частицы водной фазы диспергированы в масляной, смешанные. Во всех трех типах [15] система стабилизируется соответствующей комбинацией сурфактантов и/или соразтворителей. Три главных компонента наноэмульсий – масло, ПАВ, ко-сурфактанты и/или соразтворители.

Наноэмульсии – коллоидные дисперсии, состоящие из масляной фазы, водной и ПАВ в необходимом соотношении. В отличие от макроэмульсий, образующихся с помощью приложения внешней энергии, наноэмульсии основаны на низком поверхностном натяжении. Это достигается путем добавления ПАВ, что приводит к спонтанному образованию термодинамически стабильных наноэмульсий. Размер частиц дисперсной фазы очень мал, обычно менее 140 нм, поэтому наноэмульсии прозрачны [21].

Наноэмульсии могут быть использованы для введения ЛС различным образом, но наибольший интерес в последнее время представляет трансдермальный путь.

Для стабилизации таких систем используются неионогенные, цвиттерионные, катионогенные, анионогенные ПАВ.

Сочетание ионогенных и неионогенных ПАВ очень эффективно для повышения стабильности наноэмульсий. Были предприняты попытки рационализировать соотношение ПАВ путем расчета гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) [3], а также критического параметра упаковки [6, 9]. ГЛБ учитывает относительный вклад гидрофильных и гидрофобных фрагментов в молекулу ПАВ. Общеизвестно, что ПАВ с низким ГЛБ (3–6) предпочтительны для форми-



рования наноэмульсий «вода-в-масле», а с высоким (8–18) – «масло-в-воде».

Методы получения наноэмульсий – гомогенизация высокого давления, микрофлюидизация, метод фазовой инверсии, метод замещения растворителя, метод самоэмульгирования.

Наноэмульсии, содержащие фармацевтически активные ингредиенты, могут быть использованы для получения фармацевтических препаратов, в которых наноэмульсии в качестве активного компонента смешиваются с твердым или жидким носителем, подходящим для терапевтического применения. Смеси можно придать необходимую лекарственную форму: раствор, в т. ч. инъекционный, инфузионный и для перорального применения [20]; глазные капли [20] и назальные капли, содержащие различные вспомогательные вещества; аэрозоль – дозируемый и недозированный, содержащий пропелленты и стабилизаторы [7]; гидрофильные и гидрофобные гели и мази [20]; крем «м/в» или «в/м»; лосьон или паста [17].

ВЫВОДЫ

Важность разработок в области наноэмульсий, направленных на создание лекарственных форм с контролируемым высвобождением лекарственных средств и/или повышенным уровнем биодоступности, трудно переоценить. Наноэмульсии перспективны в качестве дисперсий деформируемых наноразмерных частиц с уникальными физическими свойствами. Производство препаратов на основе наноэмульсий возрастает по мере совершенствования технологий производства. Они обладают рядом преимуществ, важных для доставки ЛС, поэтому им уделяется все большее внимание в качестве носителей активных фармацевтических ингредиентов. Они применимы практически

для всех способов введения ЛС и, следовательно, перспективны в различных областях: косметике, фармации и ветеринарии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Anton N.** The universality of low-energy nano-emulsification / N. Anton, T. Vandamme // *International Journal Pharmaceutics*. – 2009. – Vol. 377 (1–2). – P. 142–147.
2. **Benita S.** Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: Comprehensive physicochemical characterization / S. Benita, M.Y. Levy // *J. Pharm. Sci.* – 1993. – Vol. 82 (11). – P. 1069–1079.
3. **Carlfors J.** Lidocaine in microemulsion – a dermal delivery system / J. Carlfors, I. Blute, V. Schmidt // *J. Disp. Sci. Technol.* – 1991. – Vol. 12. – P. 467–482.
4. **Date A.A.** Parenteral microemulsion: An overview / A.A. Date, S. Nagar-senker // *Int. J. Pharm.* – 2008. – Vol. 355. – P. 19–30.
5. **Gupta P.K.** / P.K. Gupta, J.K. Pandit, A. Kumar [et al.] // *The Pharm. Research*. – 2010. – Vol. 3. – P. 117–138.
6. **Israelachvili J.N.** Theory of self assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers / J.N. Israelachvili; D.J. Mitchell, B.W. Ninham // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*. – 1976. – Vol. 72. – P. 1525–1567.
7. **Lawrence M.J.** Microemulsion-based media as novel drug delivery systems / M.J. Lawrence, G.D. Rees // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2000. – Vol. 45. – P. 89–121.
8. **Mason T.G.** Monodisperse emulsions: properties and uses / T.G. Mason, A.H. Krall, H. Gang [et al.] // *Encyclopedia of Emulsion Technology*. – New York: Marcel Dekker, 1996. – Vol. 4. – P. 299–336.
9. **Mitchell D.J.** Micelles, vesicles and microemulsions / D.J. Mitchell, B.W. Ninham // *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*. – 1981. – Vol. 77. – P. 601–629.
10. **Pouton C.W.** Self-emulsifying drug delivery system, assessment of the efficiency of emulsification / C.W. Pouton // *Int. J. Pharm.* – 1985. – Vol. 27. – P. 335–348.





11. **Ravi T.P.U.** Nanoemulsions for drug delivery through different routes / T.P.U. Ravi, T. Padma // Research in Biotechnology. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 1–13.
12. **Shafiq S.** Development and bioavailability assessment of ramipril nano-emulsion formulation / S. Shafiq, F. Shakeel, S. Talegaonkar [at al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2007. – Vol. 66. – P. 227–243.
13. **Shah P.** Nanoemulsion: A pharmaceutical review / P. Shah, D. Bhalodia, P. Shelat // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2010. – Vol. 1 (1). – P. 24–32.
14. **Shaji J.** Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for improving bioavailability of hydrophobic drugs and its potential to give sustained release dosage forms / J. Shaji, V. Joshi // Indian J. Pharm. Educ. – 2005. – Vol. 39 (3). – P. 130–135.
15. **Shinoda K.** Organised surfactant systems: micro-emulsions / K. Shinoda, B. Lindman // Therapeutic Drug Carrier Systems. – 1987. – Vol. 3. – P. 135–149.
16. **Sing A.J.F.** Interactions and coalescence of nanodroplets in translucent O/W emulsions / A.J.F. Sing, A. Gracia, J. Lachaise [at al.] // Colloids and Surfaces. – 1999. – Vol. 152 (1–2). – P. 31–39.
17. **Sintov A.C.** New nanoemulsion vehicle facilitates percutaneous penetration in vitro and cutaneous drug bioavailability in vivo / A.C. Sintov, L. Shapiro // J. Control. Rel. – 2004. – Vol. 95. – P. 173–183.
18. **Solans C.** Absorption and aggregation of surfactants in solution / C. Solans, J. Esquena, A.M. Forgiarini [at al.]. – New York: Marcel Dekker, 2003. – Vol. 109.
19. **Tadros T.F.** / T.F. Tadros, P. Becher // Encyclopedia of Emulsion Technology. – New York: Marcel Dekker, 1983. – P. 129–285.
20. **Tamilvanan S.** Submicron emulsions as a carrier for topical (ocular and percutaneous) and nasal drug delivery / S. Tamilvanan // Indian J. Pharm. Educ. – 2004. – Vol. 38 (2). – P. 73–78.
21. **Tenjarla S.N.** Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications / S.N. Tenjarla // Critical Reviews TM in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 1999. – Vol. 16. – P. 461–521.

Одержано 10.07.2013

Субмікронні емульсії. Ю.В. Соколов

Субмікронні емульсії (наноемульсії) перспективні для фармацевтичної промисловості та ветеринарії, оскільки збільшують строк придатності фармпродукції. Це прозорі, термодинамічно стійкі, ізотропічні рідкі суміші олій, води, сурфактанту і ко-сурфактанту із середнім розміром частинок 5–100 нм. Широко застосовуються у виробництві ліків та харчовій технології. Наноемульсії – перспективний засіб для доставки ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів. Мають низку переваг, серед яких збільшення біодоступності препаратів, термодинамічна стабільність, легкість проникнення в органи та/або тканини.

Submicron emulsions. Yu.V. Sokolov

Nanoemulsions have the potential in pharmaceutical industries because of the higher rate of bioavailability and increased shelf life of the pharmaceuticals. Nanoemulsions are clear, thermodynamically stable, isotropic liquid mixtures of oil, water, surfactant and co-surfactant with the average droplet size ranging 5–100 nm. Have widespread applications in different fields such as pharmaceuticals, food technology. Nanoemulsion offers a promising vehicle for increasing the aqueous solubility of poorly water-soluble drugs. They have many advantages – enhance drug solubility, perfect thermodynamic stability and permeation. ☉

ПрАТ "Реагент"

- це вітчизняні ветеринарні препарати на основі:

Гентаміцину

Енрофлоксацину

Тилозину

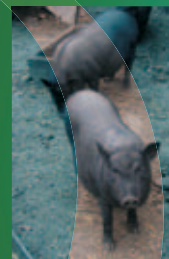
Левамізолу

Альбендазолу

Івермектину

Окситоцину

Вітамінів А, D₃, Е, F...



...а також понад 250 найменувань ветеринарних препаратів відомих виробників!

ПрАТ "Реагент"

- це набори хімреактивів для ветсанекспертизи продуктів харчування:

- молока та молочних продуктів;

- м'яса;

- продуктів рослинного походження;

- фарби для мікроскопії мазків;

- набір для визначення трихінельозу в м'ясі;

- фарба для клеймування м'яса.



49019, Дніпропетровськ,
вул. Ударників, 27
Тел./факс (056) 370-38-67
Тел. (056) 372-35-57
Ліцензія АВ 541557 від 21.10.2010

ПрАТ "Реагент"

- це європейська якість та українські ціни!