

## Субмикронные эмульсии

Ю.В.Соколов, начальник научного отдела ООО «АТ Биофарм», к.фарм.н.  
УДК 6:539.2-022.532:615.4:620.3

*Субмикронные эмульсии (наноэмульсии) перспективны в фармацевтической промышленности и ветеринарии благодаря высокой биодоступности и увеличению срока хранения фармацевтической продукции. Наноэмульсии - прозрачные, термодинамически стойкие, изотропические жидкие смеси масла, воды, сурфактанта и ко-сурфактанта. Они являются эмульсиями со средним размером частиц от 5 нм до 100 нм. Наноэмульсии широко распространены в разных отраслях, например, в производстве лекарств или пищевой технологии. Наноэмульсии - перспективное средство для доставки липофильных активных фармацевтических ингредиентов. Наноэмульсии имеют ряд преимуществ: увеличение биодоступности препаратов, термодинамическая стабильность, легкость проникновения в органы и/или ткани.*

**Ключевые слова:** наноэмульсия, доставка лекарственных средств, метод приготовления, биодоступность

### 1. Введение

Наноэмульсии являются эмульсиями со средним диаметром частиц от 50 до 1000 нм. Частицы могут существовать в форме “масло-в-воде” и “вода-в-масле”, в которых ядром частицы являются масло или вода [1]. Наноэмульсии также называют миниэмульсиями, ультрадисперсными эмульсиями и субмикронными эмульсиями. 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 флокуляции, 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 [2,3].

### 2. Преимущества наноэмульсий

- наноэмульсии — это способ повышения водорастворимости и биодоступности липофильных лекарственных средств [4];
- размеры частиц наноэмульсий сравнимы с длиной волны видимого света, поэтому большинство наноэмульсий являются оптически прозрачными, даже при большой нагрузке ЛС; [7]
- быстро высвобождают свое содержимое в желудке и способствуют широкому распространению ЛС во всем желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и тем самым минимизируют раздражение слизистой желудка [5];
- способны переносить больше ЛС, чем обычные мицеллярные системы и

являются термодинамически стабильными, что является преимуществом по сравнению с нестабильными дисперсиями, такими как эмульсии и суспензии [6];

- способны доставлять пептиды, которые подвергаются ферментативному гидролизу в ЖКТ [8];
- недостатки, присущие макроэмульсиям (флоккуляция, слипание частиц, расслоение), не наблюдались в наноэмульсиях [9];
- производятся из поверхностно-активных веществ (ПАВ), которые разрешены для употребления человеком, являются нетоксичными и не вызывают раздражения, поэтому они могут применяться трансдермально, на слизистых оболочках [10] и перорально [11];
- не повреждают здоровые клетки человека и животных, поэтому пригодны для терапевтического применения в фармации и ветеринарии [12].

### **3. Недостатки наноэмульсий**

Производство наноэмульсий является дорогостоящим процессом из-за необходимости применения особого оборудования и технологических приемов. [13,14]

### **4. Три типа наноэмульсий, которые образуются в зависимости от состава :**

- Наноэмульсии “масло-в-воде”, в которых частицы масляной фазы диспергированы в водной фазе ;
- Наноэмульсии “вода-в-масле”, в которых частицы водной фазы диспергированы в масляной фазе;
- Смешанные наноэмульсии.

Во всех трех типах наноэмульсий [15] система стабилизируется соответствующей комбинацией сурфактантов и/или соразтворителей.

### **5. Компоненты наноэмульсий**

Главными тремя компонентами наноэмульсий являются следующие:

- 1) масло;
- 2) ПАВ ;
- 3) Ко-сурфактанты и/или соразтворители.

Наноэмульсии являются коллоидными дисперсиями, состоящими из масляной фазы , водной фазы 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, что делает наноэмульсии прозрачными [16]

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

ПАВ, используемые для стабилизации таких систем, могут быть:

- неионогенными;
- цвиттерионными;
- катионогенными;
- анионогенными.

Сочетание ионогенных и неионогенных ПАВ может быть очень эффективным в повышении стабильности наноэмульсий. Были предприняты попытки рационализировать соотношение ПАВ путем расчета гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) [17], а также критического параметра упаковки [18,19]. ГЛБ учитывает относительный вклад гидрофильных и гидрофобных фрагментов в молекулу ПАВ. Общеизвестно, что ПАВ с низким ГЛБ (3-6) являются предпочтительными для формирования наноэмульсий “вода-в-масле”, а ПАВ с высоким ГЛБ (8-18) предпочтительны для формирования наноэмульсий “масло-в-воде”.

## **6. Методы получения наноэмульсий**

- гомогенизация высокого давления;
- микрофлюидизация;
- метод фазовой инверсии;
- метод замещения растворителя;
- метод самоэмульгирования.

## **7. Применение наноэмульсий**

Наноэмульсии, содержащие фармацевтически активные ингредиенты, могут быть использованы для получения фармацевтических препаратов, в которых наноэмульсии смешиваются в качестве активного компонента 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 [23]; глазные капли [20] и назальные капли, содержащие различные вспомогательные вещества; аэрозоль - дозируемый и недозируемый, содержащий пропелленты и стабилизаторы [21]; гидрофильные и гидрофобные гели и мази [20]; крем “м/в” или “в/м”; лосьон или паста [22].

## 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. Наноэмульсии обладают рядом преимуществ, важных для доставки ЛС, поэтому им уделяется все большее внимание в качестве носителей активных фармацевтических ингредиентов. Они применимы для практически всех способов введения ЛС и, следовательно, перспективны в различных областях : косметике , фармации и ветеринарии.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] P. Shah, D. Bhalodia and P. Shelat, "Nanoemulsion: A Pharmaceutical Review," *Systematic Reviews in Pharmacy*, Vol. 1, No. 1, 2010, pp. 24-32.
- [2] T. P. U. Ravi and T. Padma, "Nanoemulsions for Drug Delivery through Different Routes," *Research in Biotechnology*, Vol. 2, No. 3, 2011, pp. 1-13.
- [3] N. Anton and T. Vandamme, "The Universality of Low-Energy Nano-Emulsification," *International Journal Pharmaceutics*, Vol. 377, No. 1-2, 2009, pp. 142-147.
- [4] Lawrence, MJ, and Rees, GD (2000), "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems", *Adv Drug Deliv Rev*, Vol. 45, 89-121.
- [5] Pouton, CW (1985), "Self-emulsifying drug delivery system, assessment of the efficiency of emulsification", *Int J Pharm*, Vol. 27, 335-48.
- [6] Shafiq, S; Shakeel, F; Talegaonkar, S; Ahmed, FJ; Khar, RK and Mushir, A (2007), "Development and bioavailability assessment of ramipril nanoemulsion formulation", *Eur J Pharm Biopharm*, Vol. 66, 227-43.
- [7] Tadros, TF and Becher, P, (1983), "*Encyclopedia of Emulsion Technology*", Marcel Dekker, New York, 129-285.
- [8] Shaji, J and Joshi, V (2005), "Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for improving bioavailability of hydrophobic drugs and its potential to give sustained release dosage forms", *Indian J Pharm Educ*, Vol. 39 (3), 130-5.
- [9] Benita, S and Levy, MY (1993), "*J Pharm Sci*", Vol. 82, 1069.
- [10] Sing, AJF; Gracia, A; Lachaise, J; Brochette, P and Salager, JL (1999), "*Colloids and Surfaces*", Vol. 152, 31.
- [11] Solans, C; Esquena, J; Forgiarini, AM; Ulson, N; Morales, D; Izquierdo, P; Azemar, N and Garcia-Celma, MJ (2003), "*Absorption and Aggregation of Surfactants in Solution*", Marcel

Dekker, New York, 109.

[12] Mason, TG; Krall, AH; Gang, H; Bibette, J and Weitz, DA (1996), “*Encyclopedia of Emulsion Technology*”, Marcel Dekker, New York, Vol. 4, 299.

[13] Gupta, PK; Pandit, JK; Kumar, A; Swaroop, P and Gupta, S (2010), “*The Pharma Research*”, Vol. 3, 117-138.

[14] Date, AA and Nagarsenker, S (2008), “Parenteral microemulsion: An overview”, *Int J Pharm*, Vol. 355, 19-30.

[15] Shinoda, K and Lindman, B (1987), “Organised surfactant systems: micro-emulsions”, *Langmuir*, Vol. 3, *Therapeutic Drug Carrier Systems*, 135-149.

[16] Tenjarla, SN (1999), “Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications”, *Critical Reviews TM in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol. 16, 461-521.

[17] Carlfors, J; Blute, I and Schmidt, V (1991), “Lidocaine in microemulsion - a dermal delivery system”, *J Disp Sci Technol*, Vol. 12, 467-482.

[18] Israelachvilli, JN; Mitchell, DJ and Ninham, BW (1976), “Theory of self assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers”, *J Chem Soc Faraday Trans. II*, Vol. 72, 1525-1567.

[19] Mitchell, DJ and Ninham, BW (1981), “Micelles, vesicles and microemulsions”, *J Chem Soc Faraday Trans. II*, Vol. 77, 601-629.

[20] Tamilvanan, S (2004), “Submicron emulsions as a carrier for topical (ocular and percutaneous) and nasal drug delivery”, *Indian J Pharm Educ*, Vol.38 (2), 73-78.

[21] Lawrence, M.J and Rees, G.D (2000), “Microemulsion-based media as novel drug delivery systems”, *Adv Drug Deliv Rev*, Vol. 45, 89-121.

[22] Sintov, A.C and Shapiro, L (2004), “New nanoemulsion vehicle facilitates percutaneous penetration in vitro and cutaneous drug bioavailability in vivo”, *J ControlRel*, Vol.95, 173-83.

[23] Tamilvanan, S (2004), “Submicron emulsions as a carrier for topical (ocular and percutaneous) and nasal drug delivery”, *Indian J Pharm Educ*, Vol. 38(2), 73-8.

## **Субмікронні емульсії**

Ю.В.Соколов ТОВ “АТ Біофарм”, Харків, Україна

Субмікронні емульсії (наноемульсії) є перспективними у фармацевтичній промисловості та ветеринарії завдяки високій біодоступності та збільшенню строку придатності фармацевтичної продукції. Наноемульсії прозорі, термодинамічно стійкі, ізотропічні рідкі суміші олії, води, сурфактанту і ко-сурфактанту. Вони є емульсіями з середнім розміром частинок від 5 нм до 100 нм. Наноемульсії широко поширені в різних галузях, як наприклад виробництво ліків або харчова технологія. Наноемульсії - перспективний засіб для доставки ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів. Наноемульсії мають

низку переваг: збільшення біодоступності препаратів, термодинамічна стабільність, легкість проникнення в органи та/або тканини.

## **SUBMICRON EMULSIONS**

Yu.V.Sokolov «AT Biopharm» JSC, Kharkov, Ukraine

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. These are emulsions with the average droplet size ranging from 5nm to 100 nm. Nanoemulsions 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. Nanoemulsions have many advantages; for instance, enhance drug solubility, perfect thermodynamic stability and permeation .