



## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОВЕРХНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**А.В. ПАНТЮХИН<sup>1</sup>**  
**Э.Ф. СТЕПАНОВА<sup>2</sup>**  
**А.Ю. ПЕТРОВ<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> *Саратовский государственный  
медицинский университет  
им. В.И. Разумовского*

<sup>2)</sup> *Пятигорская государственная  
фармацевтическая академия*

<sup>3)</sup> *Уральская государственная  
медицинская академия*

*e-mail: pav74@yandex.ru*

Большинство поверхностно активных веществ (ПАВ) обладает комплексом побочных неблагоприятных воздействий на организм человека. Снизить токсичное воздействие ПАВ на организм с одновременным усилением терапевтического действия можно используя вещества природного происхождения. Сложность использования таких веществ связана с их химическим составом и сложностью определения физико-химических параметров. Для глицирама, соевого лецитина и их композиций оптимизированы методы определения физико-химических характеристик и определены гидрофильно-липофильный баланс, критическая концентрация мицеллообразования и величина предельной сорбции на поверхности раздела фаз.

Ключевые слова: поверхностно активные свойства, лецитин, глицирам.

При разработке гетерогенных систем приходится сталкиваться с выбором поверхностно активных веществ (ПАВ). Однако большинство ПАВ обладает комплексом побочных неблагоприятных воздействий на организм человека. Одним из вариантов снижения токсичности ПАВ в лекарственных формах и биологически активных добавках для перорального применения использование веществ природного происхождения. К ним можно отнести наиболее известные и достаточно часто используемые ПАВ природного происхождения такие как: лецитины, сапонины, полипептиды и аминокислоты, полисахариды. Для большинства этих веществ характерно отсутствие побочного действия на организм человека, некоторые поверхностно активные вещества обладают собственной терапевтической активностью, кроме того, большинство таких ПАВ легко утилизируются в организме. Основной проблемой в использовании ПАВ природного происхождения является их сложный многокомпонентный и непостоянный химический состав, из-за которого достаточно сложно определить многие физико-химические показатели, необходимые для создания и производства лекарственных форм. Выделение отдельных компонентов ПАВ из природного комплекса значительно повышает стоимость лекарственных форм. Поэтому основной целью настоящего исследования является разработка и адаптация методов физико-химических исследований для выяснения свойств ПАВ, представляющих собой сложные природные комплексы веществ со схожей химической структурой.

Одним из таких широко используемых ПАВ природного происхождения в пищевой промышленности является лецитин. В связи с этим, задачей настоящего исследования является изучение поверхностно-активных свойств лецитина с целью использования в качестве эмульгатора в технологии лекарственных форм, биологически активных добавок (БАД) к пище и косметических средств.

В качестве объектов исследования нами использовался концентрат фосфолипидов сои в соевом масле. Данный концентрат вырабатывается из сои и представляет концентрированный раствор комплекса фосфолипидов, который широко используется в пищевой и косметической промышленности как эмульгатор, для получения липосом, очищенные фосфолипиды как БАД к пище для лечения и профилактики заболеваний печени. В организме лецитин служит в качестве строительного материала для построения клеточных мембран и легко утилизируется. На этих свойствах основано его применение в терапии и профилактике заболеваний печени [4]. Получают лецитины из различных видов растительного и животного сырья: из семян или ростков сои или кукурузы, мозгов животных, яичных желтков и др. По внешнему виду это маслянистые жидкости различной консистенции вплоть до густой мазеобразной массы от светло желтого до темно коричневого цвета. Среди фосфатидов выделяют собственно лецитины и кефалины. По химической структуре лецитины напоминают жиры, в отличие от

которых один остаток глицерина замещен остатком фосфорной кислоты этерифицированной аминспиртом: холином, серином, инозитолом и др. Изомерия обусловлена изменяемым составом жирных кислот и положением остатка жирной кислоты у различных спиртовых радикалов глицерина. Лецитинам всегда сопутствует фосфатид – кефалин у него – первичный аминспирт коламин. Лецитин вызывает значительное понижение поверхностного натяжения и образует стойкие эмульсии типа М/В.

Достаточно известные и используемые в качестве природные ПАВ экстракт солодки густой – экстракт солодкового корня густой, экстракт лакричного корня густой (*Extractum Glycyrrhizae spissum*). Основным действующим веществом является глицирризиновая кислота. Представляет собой густую массу бурого цвета со своеобразным запахом и приторно-сладким вкусом. Сапонины, содержащиеся в растении, способствуют раздражают слизистые оболочки не только дыхательного тракта, но и других органов, усиливая при этом секрецию их желез, поэтому солодку включают в состав отхаркивающих, мочегонных и слабительных средств. Благодаря флавоноидным соединениям препараты солодки действуют спазмолитически на гладкие мышцы бронхов. В солодке содержатся вещества, близкие как по своему строению, так и по действию к стероидным гормонам, которые вырабатываются корковым слоем надпочечников и обладают чрезвычайно сильными противовоспалительными свойствами. Из солодки выделили ряд биологически активных веществ, снижающих уровень холестерина в крови и способствующих исчезновению холестериновых бляшек в кровеносных сосудах. При взбалтывании с водой образует коллоидный, сильно пенящийся раствор. В фармацевтической практике экстракт находит свое применение в качестве эмульгатора, стабилизатора, загустителя и корригента.

Для эксперимента использовался очищенный комплекс фосфолипидов из концентрата. Очистка осуществлялась многократным, последовательным осаждением фосфолипидов из хлороформного раствора ацетоном. В результате установлено содержание очищенных фосфолипидов в соевом лецитине, который составил 74% [5, 6].

Одной из основных характеристик эмульгатора как ПАВ является гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ). Существует ряд методов определения ГЛБ эмульгатора, среди которых можно выделить методы связанные с теоретическим расчетом геометрии молекулы эмульгатора и экспериментальные, основанные на исследовании поверхностно активных свойств веществ [1, 2, 7]. В связи с тем, что объектом исследования служит не индивидуальное вещество, а комплекс веществ, с этой целью использовали метод титрования эмульгатора в системе диоксан:бензол [3, 8].

Метод исследования заключается в следующем: в стаканчике для титрования готовят модельные смеси по 0,5 г, состоящих из двух эмульгаторов с известным значением ГЛБ. В качестве эталона использовали олеиновую кислоту с ГЛБ=1,0 и Na – лаурил сульфат с ГЛБ=40. ГЛБ полученных смесей рассчитывали по формуле:

$$ГЛБ_{смеси} = \frac{K_1 \times ГЛБ_1 + K_2 \times ГЛБ_2}{K_1 + K_2} \quad (1)$$

где  $ГЛБ_1$  и  $ГЛБ_2$  известные значения ГЛБ,

$K_1$  и  $K_2$  – количество эмульгаторов взятых для приготовления смесей

Затем к модельной смеси эмульгаторов добавляют по 50,0 мл системы для титрования, состоящей из диоксана и бензола в соотношении 96:4. Полученный раствор эмульгаторов в бензоле титруют водой до появления устойчивого помутнения. Количество воды, необходимой для титрования, называется «водное число» (табл. 1.)

По полученным данным строили калибровочный график зависимости «водного числа» от ГЛБ модельных смесей эмульгаторов, (рис. 1).

Затем титруют по выше описанной методике 0,5 г исследуемого вещества и по определенному водному числу из калибровочного графика находят значение ГЛБ. После чего по найденному значению ГЛБ и классификации по Гриффину, приведенной в табл. 2, относят вещество к той или иной группе поверхностно – активных веществ.

Таблица 1

**Результаты определения водного числа модельных смесей эмульгаторов**

№ смеси	Состав смеси в %		ГЛБ модельной смеси	Водное число
	Кислота олеиновая	Na – лаурил сульфат		
1	100	0	1,0	10
2	90	10	4,9	14,1
3	70	30	12,7	22,2
4	60	40	16,6	25,8
5	40	60	24,4	34,4
6	30	70	28,3	38,6
7	10	90	36,1	46,1
8	0	100	40,0	50,8



Рис. 1. График зависимости водного числа от ГЛБ модельной смеси эмульгаторов.

Результаты определения ГЛБ фосфатидного комплекса лецитина и эмульгирующей композиции приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Результаты исследования ГЛБ эмульгаторов**

Объект	Мл пошедшее на титрование объектов	ГЛБ
Фосфолипиды	18,3	9,5
Эмульгирующая композиция лецитин:глицирам 8:0,5	21,9	12

Из полученных экспериментальных данных следует, что по классификации Грифина комплекс фосфолипидов относится к эмульгаторам стабилизирующим эмульсии прямого типа. Для создания устойчивых эмульсий исследовалась также композиция, состоящая из фосфолипидов и глицирама, которая также соответствует необходимому уровню гидрофильно-липофильного баланса для эмульсий типа М/В.

Следующим параметром, характеризующим ПАВ, являются показатели мицеллообразования. Причиной мицеллообразования является наличие в молекуле сильно полярной группы и гидрофобного радикала. Одна из групп обуславливает тенденцию к растворимости, другая — препятствует ей. При образовании конгломератов возникает энергетически наиболее выгодное состояние системы: гидрофильные группы окружены гидрофильными, а гидрофобные — гидрофобными, аналогично тому, как при адсорбции в системе жидкость — газ или жидкость — жидкость.

Предел истинной растворимости или концентрация, при которой появляются мицеллы, называется критической концентрацией мицеллообразования (ККМ). Различают два вида ККМ — это ККМ<sub>1</sub>, когда образуются мицеллы сферической формы и ККМ<sub>2</sub> характеризующее образование мультислойных слоев из мицелл. Определение ККМ<sub>1</sub> проводили по методу наибольшего давления пузырьков воздуха (по Ребиндеру) [3, 7]. Метод заключается в измерении поверхностного натяжения растворов ПАВ с различной концентрацией, по полученным данным строится график зависимости по-

верхностного натяжения  $\sigma$  мПа\*с от логарифма концентрации  $\lg C$ . На основании анализа получены кривых рассчитывается величина  $KKM_1$ , (рис. 2).

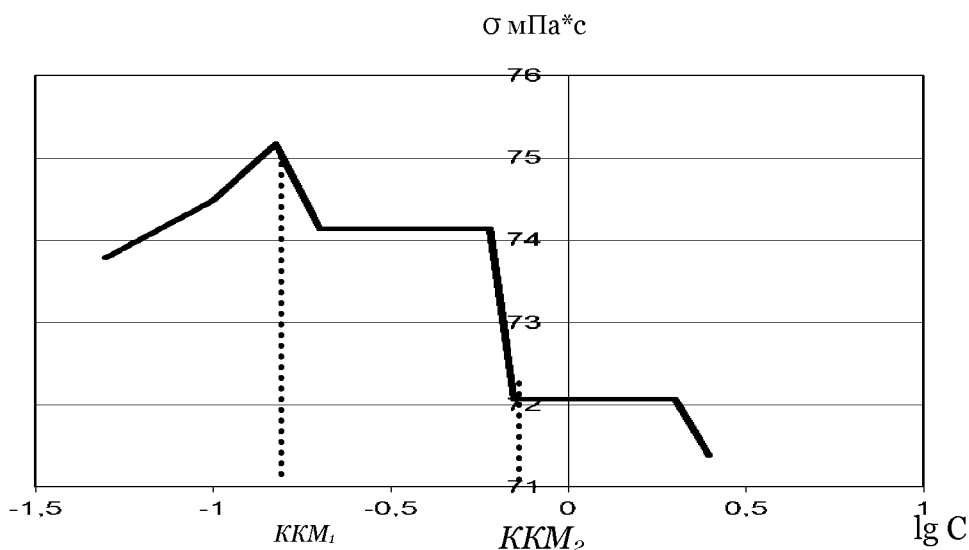


Рис. 2. График зависимости поверхностно натяжения от логарифма концентрации

По излому в точке К определялось значение  $KKM_1$ , которое составило после возвращения числа из логарифма 0,2% фосфолипидов.

Определение  $KKM_2$  проводили по изменению вязкости водного раствора фосфолипидов. Исследование проводили по методике определения вязкости эмульсий в соответствии ГФ XI на капиллярном вискозиметре серии ВНЖ с диаметром капилляра 1,31 мм. Определение вязкости проводилось не менее 10 раз по сравнению с вязкостью воды, а так как эмульсии представляют собой сложные гетерогенные системы, являющиеся неньютоновскими жидкостями, то использовали среднее значение и доверительный интервал. По полученным результатам строили график зависимости вязкости от концентрации фосфолипидов (рис. 3).

Вязкость, мПа\*с

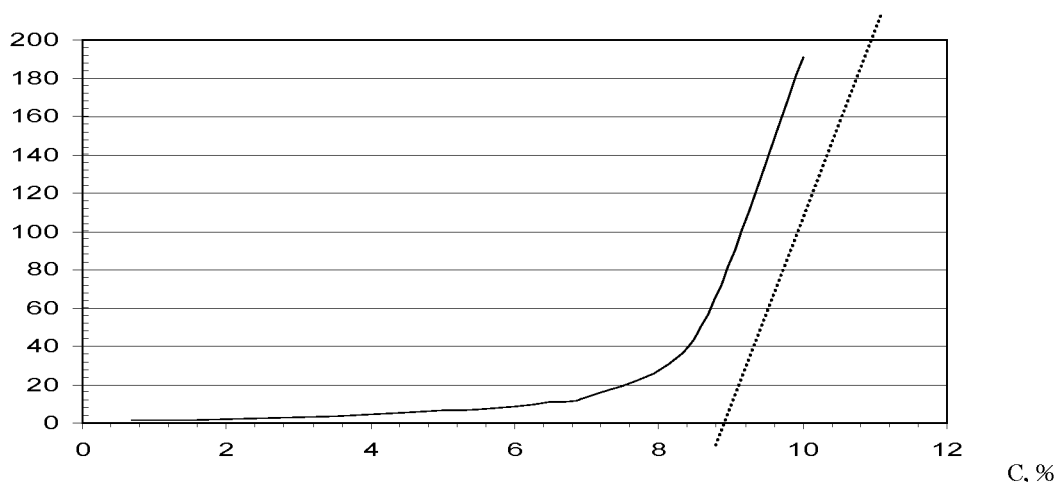


Рис. 3. График зависимости вязкости растворов от концентрации фосфолипидов

Результаты эксперимента показывают резкое изменение вязкости водных растворов фосфолипидов в концентрации от 6% до 10%. Для более точного определения проведена прямая линия, характеризующая значение точки  $KKM_2$ , которое равно 8% содержанию фосфолипидов.

Кроме определения некоторых физико-химических свойств, как показывает практика стабилизации гетерогенных систем необходим расчет количества ПАВ, который часто проводится экспериментально без обоснования с точки зрения коллоидной

системы. Представленные расчеты основаны на том, что процесс эмульгирования обратим: так, при эмульгировании наряду с разрушением капель происходит их коалесценция, но в начале процесса преобладает дробление капель на более мелкие, а затем наступает равновесие между двумя процессами и в дальнейшем размер частиц не изменяется. Равновесие, следуя данному условию, может быть сдвинуто с увеличением содержания эмульгатора, которое должно привести к уменьшению размера частиц дисперсной фазы, следовательно, к повышению стабильности эмульсии.

Для обоснования необходимого количества эмульгатора в эмульсии определялась величина предельной адсорбции эмульгатора на поверхности раздела фаз  $\Gamma_{\max}$ . Расчет проводился с использованием метода Кремнева, в соответствии с которым:

$$\Gamma_{\max} = \frac{X}{S_{\text{общ}}}, \quad (2)$$

где  $S_{\text{общ}}$  – общая поверхность раздела фаз  $\text{см}^2/\text{г}$ ,

$X$  – количество эмульгатора в  $\text{мг}/\text{г}$  эмульсии.

Принцип расчета заключается в определении размера частиц в эмульсиях с разным количеством эмульгатора, затем проводится ряд расчетов: усреднение размера частиц в каждой фракции, расчет среднего размера частиц и их количество в 1 г эмульсии, 1-й частицы общую поверхность частиц ( $\text{см}^2$ ) и поверхность раздела фаз.

По данной методике проводилась оптимизация количества лецитина в эмульсии.

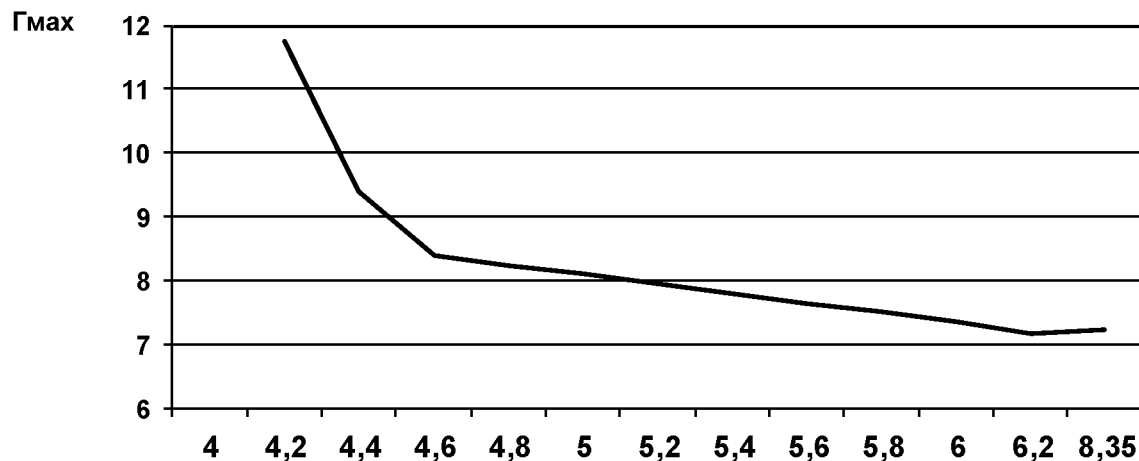


Рис. 4. График зависимости  $\Gamma_{\max}$  от дисперсности эмульсии

D

Из рис. 4 видно, что размер частиц уменьшается но до определенного предела, при этом  $\Gamma_{\max}$  почти не изменяется и резко возрастает лишь в том случае, когда происходит прекращение увеличения дисперсности. Проводя аналогию с критической концентрацией мицеллообразования (ККМ), можно сделать вывод о том, что при концентрации лецитина в эмульсии от 4% до 8% практически весь эмульгатор расходуется на образование защитных оболочек эмульгатора на каплях масла, а затем при увеличении концентрации лецитина его избыток остается в растворе, повышая его вязкость.

На основании формулы 2 установлена зависимость, а на основании объема внутренней фазы эмульсии ( $V$  и  $\Gamma_{\max}$  – для соответствующего эмульгатора) можно рассчитать количество эмульгатора  $X_{\text{теор}}$ , необходимого для получения эмульсий с заданным размером частиц  $D$ :

$$X_{\text{теор}} = \Gamma_{\max} * \pi D^2 * \frac{6V}{\pi D^3} \quad (3)$$

Заключение: в результате проведенного исследования оптимизированы и обоснованы методы исследования физико-химических свойств ПАВ природного происхождения. Уставлены характеристики ПАВ природного происхождения известного под торговой маркой соевый лецитин или концентрат соевых фосфолипидов в соевом масле (Голландия).



### Литература

1. Абрамзон, А.А. Поверхностно – активные вещества /А.А. Абрамзон – Л.: Химия, 1975. – 250 с.
2. Дякина, Т.А. Концентрированные эмульсии на основе смесей желатины с лецитином: реологические свойства / Т.А. Дякина, С.Р. Деркач, С.М. Левачев // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. химия. – 2004. – т. 45. – № 1.
3. Лабораторные работы и задачи по коллоидной химии. / Под ред. Ю. Г. Фролова, А. С. Гродского. – М.: «Химия», 1986. – 216 с.
4. Луфт, В.М. Нутриционная поддержка больных в клинической практике (Методическое пособие по искусственному питанию) /Луфт В.М., И.Е. Хорошилов. – Санкт-Петербург, 1997.
5. Пантюхин, А.В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров. / А.В. Пантюхин // Вестн. Воронежского государственного ун-та. Сер. химия, биология, фармация. – 2010. – № 1. – С. 161 – 166.
6. Пантюхин, А.В. Гетерогенные наносистемы в технологии биологически активных добавок (Сообщение 1) /А.В. Пантюхин, А.А. Архангельская //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – №6. – с. 3.
7. Оценка реологических свойств мазей с липоевой кислотой /Насыбуллина Н.М., Заялутдинова Л.Н., Захматова Е.Ю., Зверев Р.Р.// Фундаментальные исследования. 2005. № 8. С. 40-41.
8. Растворимость липоевой кислоты и кинетика набухания полимера / Насыбуллина Н.М., Захматова Е.Ю., Зверев Р.Р. // Фармация., 2005.- №4. -- С.35-36.
9. Щукин, Е.Д. Коллоидная химия. / Е.Д. Щукин, А.В. Перцов, Е.А. Амелина. – М.: Химия, 1992.

## MODERN ASPECTS OF USE NATURAL SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

**A.V. PANTYUHIN<sup>1</sup>**  
**E.F. STEPANOVA<sup>2</sup>**  
**A.YU. PETROV<sup>3</sup>**

<sup>1)</sup> *Saratov State Medical University  
named after V.I. Razumovsky*

<sup>2)</sup> *Pyatigorsk State Pharmaceutical  
Academy*

<sup>3)</sup> *Ural State Medicinal Academy*

*e-mail: pav74@yandex.ru*

The majority is superficial – active substances possesses a complex collateral adverse influences on a human body. To lower toxic influence of them on organism with simultaneous strengthening of therapeutic actions is possible using substances of a natural origin. Complexity of use of such substances is connected with their complex chemical structure and definition of physical and chemical parameters. For glycyram, soy lecithin and their compositions methods of definition of physical and chemical characteristics are optimized and the hydrophylic-lipophilic balance, critical concentration of formation of micelles and size limiting adsorbing on an interface of phases are defined.

Key words: superficial – active substances, glycyram, lecithin.