

Химия и технология лекарственных препаратов
и биологически активных соединений

Chemistry and technology of medicinal compounds
and biologically active substances

УДК 615.456.3

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-297-309>

EDN ZFDCMS



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Разработка технологии получения субмикронной эмульсии пропофола с помощью гомогенизатора высокого давления

Г.Д. Мошков¹, А.М. Нормов^{1,2,✉}, Е.А. Шняк^{1,2}, А.В. Панов^{1,2}

¹ МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

² Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: a.m.normov@ipt.ru.com

Аннотация

Цели. В настоящее время в клинической практике активно используются эмульсии пропофола, обладающие быстрым действием, низкой токсичностью, легкостью введения, контролем глубины анестезии и быстрым восстановлением пациента после наркоза. На рынке представлены лекарственные препараты как иностранных, так и российских производителей, содержащие импортные фармацевтические субстанции. Целью данной работы являлась разработка технологии получения жировой эмульсии пропофола для парентерального применения с помощью гомогенизатора высокого давления на основе фармацевтической субстанции пропофола, полученной по методу алкилирования и последующего декарбоксилирования 4-гидроксibenзойной кислоты, а также изучение физико-химических свойств полученных субмикронных эмульсий.

Методы. Субмикронную эмульсию пропофола получали с помощью гомогенизатора высокого давления. Значения pH определяли с использованием pH-метра, оснащенного комбинированным стеклянным электродом. Определение размера частиц и дзета-потенциала субмикронной эмульсии проводили на лазерном анализаторе частиц методом динамического светорассеивания и методом электрофоретического светорассеивания соответственно. Количественное содержание пропофола в полученной эмульсии определяли с помощью высоко эффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Подобраны оптимальные технологические параметры процесса гомогенизации высокого давления. Установлено, что методика введения масляной фазы напрямую в гомогенизатор высокого давления осуществляется с меньшими временными и энергетическими затратами по сравнению с методикой гомогенизации с предварительной стадией получения предэмульсии. Определено, что физико-химические характеристики полученных субмикронных эмульсий соответствуют характеристикам, предъявляемых оригинальному препарату Пропофол-Липуро®.

Выводы. Предложена технология получения субмикронной эмульсии пропофола для парентерального применения, основанная на диспергировании водной и масляной фазы с помощью гомогенизатора высокого давления. В результате проведенного исследования было установлено, что введение масляной фазы напрямую в гомогенизатор высокого давления при 20 МПа, а также дальнейшее проведение процесса диспергирования при 60 МПа в течение 8 циклов является оптимальным для получения субмикронной эмульсии пропофола с требуемыми характеристиками.

Ключевые слова

пропофол, Пропофол-Липуро®, предэмульсия, субмикронная эмульсия, гомогенизатор высокого давления

Поступила: 04.02.2025

Доработана: 24.03.2025

Принята в печать: 10.06.2025

Для цитирования

Мошков Г.Д., Нормов А.М., Шняк Е.А., Панов А.В. Разработка технологии получения субмикронной эмульсии пропофола с помощью гомогенизатора высокого давления. *Тонкие химические технологии*. 2025;20(4):297–309. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-297-309>

RESEARCH ARTICLE

Development of technology for producing submicron emulsion of propofol using a high-pressure homogenizer

Herman D. Moshkov¹, Andrey M. Normov^{1,2,✉}, Elizaveta A. Shnyak^{1,2}, Alexey V. Panov^{1,2}

¹ MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia

² Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: a.m.normov@ipt.ru.com

Abstract

Objectives. Currently, propofol emulsions are widely used in clinical practice due to their rapid action, low toxicity, and ease of administration, including control of anesthetic depth and rapid recovery of the patient following anesthesia. The market offers drugs from both foreign and domestic manufacturers containing imported pharmaceutical substances. The study set out to develop a technology for obtaining a fat emulsion of propofol for parenteral purposes using a high-pressure homogenizer based on pharmaceutical propofol obtained by alkylation and subsequent decarboxylation of 4-hydroxybenzoic acid, as well as to study the physicochemical properties of the obtained submicron emulsions.

Methods. A submicron propofol emulsion was prepared using a high-pressure homogenizer. pH was determined using a pH meter equipped with a combined glass electrode. Particle size and zeta potential of the submicron emulsion were determined on a laser particle analyzer using the dynamic and electrophoretic light-scattering methods, respectively. Quantitative propofol content in the resulting emulsion was determined using high-performance liquid chromatography.

Results. Optimal technological parameters of the high-pressure homogenization process were selected. The method of adding the oil phase directly into the high-pressure homogenizer is shown to entail lower time and energy costs as compared to the homogenization method involving a preliminary stage of obtaining a pre-emulsion. The physicochemical characteristics of the obtained submicron emulsions were subsequently determined to correspond to the characteristics required for the original drug Propofol-Lipuro®.

Conclusions. The proposed technology for obtaining a submicron propofol emulsion for parenteral use is based on dispersion of the aqueous and oil phases using a high-pressure homogenizer. As a result of the study, it was found that adding the oil phase directly into the high-pressure homogenizer at 20 MPa, including further dispersion at 60 MPa for 8 cycles, is optimal for obtaining a submicron propofol emulsion with the required characteristics.

Keywords

propofol, Propofol-Lipuro®, pre-emulsion, submicron emulsion, high-pressure homogenizer

Submitted: 04.02.2025

Revised: 24.03.2025

Accepted: 10.06.2025

For citation

Moshkov H.D., Normov A.M., Shnyak E.A., Panov A.V. Development of technology for producing submicron emulsion of propofol using a high-pressure homogenizer. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2025;20(4):297–309. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-297-309>

ВВЕДЕНИЕ

Пропофол (2,6-диизопропилфенол) — это сильнодействующий анестетик для внутривенного введения, который широко применяется для введения и поддержания анестезии, а также для седации в отделениях интенсивной терапии [1–3].

2,6-Диизопропилфенол представляет из себя маслянистую жидкость при комнатной температуре. Значение $\log P$ для молекулы 2,6-диизопропилфенола, отражающее ее гидрофобные свойства, составляет 4.0, а коэффициент распределения между октанолом и водой равен 6761. Эти показатели свидетельствуют о практически полной нерастворимости молекулы в водных растворах, соответственно, для введения пропофола в организм человека необходимо использовать различные носители [4].

Пропофол обладает рядом фармакологических эффектов: снижает мозговой кровоток, скорость мозгового метаболизма и внутричерепное давление; действует как антиоксидант: удаляет свободные радикалы и уменьшает перекисное окисление липидов; активизирует рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК А) [2, 3].

Впервые клинические испытания лекарственного препарата в виде эмульсии, содержащей пропофол, проводились в 1977 г. Однако из-за возникновения анафилактических реакций на полиэтоксилированное касторовое масло (Stemphor EL®), которое использовалось в качестве растворителя фармацевтической субстанции, препарат был снят с рынка. Тем не менее исследования в области создания лекарственного препарата на основе 2,6-диизопропилфенола продолжались, и в 1983 г. в Европе, а затем в 1986 г. в Соединенных Штатах была представлена эмульсия типа масло-в-воде, анестезирующее действие которой было аналогично лекарственному препарату, содержащему полиэтоксилированное касторовое масло, но исключало какие-либо анафилактические реакции [5]. В 1989 г. на рынке Соединенных Штатов был представлен Диприван® — лекарственный препарат для введения и поддержания общей анестезии у взрослых пациентов, который представлял собой

фосфолипидную эмульсию для внутривенного введения, содержащую пропофол. Данный лекарственный препарат стал первоначальной моделью для этого типа лекарств [6].

В настоящее время на рынке представлены различные виды лекарственных препаратов в виде эмульсий на основе пропофола, а именно: Пропофол-Липуро® (Германия), Пропофол-Эген® (Россия), Пропофол-Бинергия® (Россия), Пропофол® (Корея), Пропофол Фрезениус® (Австрия), Диприван® (Италия). Данные препараты производятся в виде 1–2%-ных жировых эмульсий для парентерального применения^{1,2}, в состав которых входят: соевое масло (5–10%), среднецепочечные триглицериды (0–5%), глицерол (2.25–2.5%), лецитин яичный (1.2%). В качестве поверхностно-активных веществ (ПАВ) применяются 0.03%-ный натрия олеат или 0.04–0.08%-ная олеиновая кислота и 0.005–0.011%-ный натрия гидроксид [6–8].

В России производство препаратов, содержащих в качестве действующего вещества пропофол, основано на использовании импортных фармацевтических субстанций. В данной работе использовалась фармацевтическая субстанция пропофола, полученная по методу алкилирования и последующего декарбоксилирования 4-гидроксibenзойной кислоты³; структура полученной субстанции пропофола подтверждена с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ¹H [9].

Полученные субмикронные эмульсии должны соответствовать требованиям ОФС.1.4.1.0007 15-го издания Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ XV)⁴; средний размер частиц должен составлять менее 500 нм в соответствии с ОФС.1.4.2.0028 ГФ РФ XV; дзета-потенциал должен быть более ± 30 мВ [10, 11].

Размер частиц эмульсии является важным параметром, поддержание постоянного значения которого необходимо для обеспечения стабильности итоговой лекарственной формы [12]. Кроме того, масла в виде эмульсий лучше усваиваются в организме, т.к. всасывание масел в желудочно-кишечный тракт происходит только в присутствии ПАВ [13]. Частицы же размером более 300 нм могут увеличить риск

¹ Products. Binergia.ru. 2024. URL: <https://binergia.ru/en/catalog/products.php>. Дата обращения: 01.11.2024. / Accessed November 01, 2024.

² Пропофол-ЭГЕН®. Armbio.bio. 2017. URL: https://armbio.bio/catalog/medications_contracts/non-inhalation_general_anesthetic_contract/propofol_egen. Дата обращения: 01.11.2024. [Propofol-Egen®. Armbio.bio. 2017. URL: https://armbio.bio/catalog/medications_contracts/non-inhalation_general_anesthetic_contract/propofol_egen. Accessed November 01, 2024.]

³ CN 106565424 A. Preparation method for high-purity propofol. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/36/be/e3/540d7228956dba/CN106565424A.pdf>. Дата публикации 19.04.2017. Дата обращения 12.09.2024. / Published April 19, 2017. Accessed September 12, 2024.

⁴ Государственная фармакопея Российской Федерации. 15-е изд. М.: 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>. Дата обращения 12.12.2024. [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th Ed. Moscow: 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>. Accessed December 12, 2024.]

возникновения жировой эмболии. Дзета-потенциал определяет стабильность эмульсии. Уменьшение модуля значения электрического заряда на границе раздела между двойным электрическим слоем и дисперсионной средой может увеличить скорость агрегации и коалесценции [14].

Субмикронные эмульсии могут быть получены как с помощью высокоэнергетических, так и низкоэнергетических методов. Высокоэнергетические методы предполагают применение механических устройств, которые создают значительные деструктивные силы. В свою очередь, низкоэнергетические методы основаны на изменении внутренних параметров, которые влияют на гидрофильно-липофильный баланс систем. Хотя низкоэнергетические подходы обычно более эффективны и не вызывают разрушения или повреждения инкапсулированных молекул, они имеют определенные ограничения, связанные с использованием компонентов. Для достижения стабильных эмульсий в таких случаях требуется высокая концентрация синтетических ПАВ, что ограничивает область их применения. В контексте получения эмульсий для парентерального применения предпочтение отдается высокоэнергетическим методам, где механическое диспергирование осуществляется с помощью гомогенизаторов высокого давления, высокоскоростного перемешивания и ультразвуковых генераторов. Внешняя нагрузка, подаваемая на систему (ультразвуковые волны и повышение давления), разрушает капли до наноразмеров, образуя устойчивые, термокинетические стабильные эмульсии [15–16].

Цель данной работы заключается в разработке технологии получения субмикронной эмульсии пропופола для парентерального применения с помощью гомогенизатора высокого давления, а также в изучении физико-химических свойств полученных субмикронных эмульсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы следующие вещества: субстанция пропופола, полученная методом алкилирования и последующего декарбоксилирования 4-гидроксibenзойной кислоты (*Acros Organics*, Бельгия), соевое масло LIPOID Purified Oil (*LIPOID*, Германия), фосфолипид яичного желтка LIPOID E80 (*LIPOID*, Германия), олеат натрия LIPOID Sodium Oleate B (*LIPOID*, Германия), среднецепочечный триглицерид Lipoid MCT (*LIPOID*, Германия), глицерин (*ХимМед*, Россия), вода для инъекций (ГФ РФ XV, ФС.2.2.0019).

Выбор процентного содержания компонентов (табл. 1) в субмикронной эмульсии был основан на рецептуре оригинального препарата Пропопол-Липуро® 1%⁵.

Для подтверждения структуры фармацевтической субстанции пропופола (рис. 1), полученной алкилированием и последующим декарбоксилированием 4-гидроксibenзойной кислоты, использовали метод ¹H ЯМР-спектроскопии. На рис. 2 приведены результаты проведения анализа.

Спектры ¹H ЯМР пропופола, измеренные в диметилсульфоксиде DMSO-*d*₆ и дейтерированном хлороформе CDCl₃, соответствуют структуре 2,6-диизопропилфенола, а также совпадают с литературными данными [9]. В спектрах очищенных образцов пропופола сигналы сторонних примесей отсутствуют.

Таблица 1. Состав оригинального препарата Пропопол-Липуро®

Table 1. Composition of the original drug Propofol-Lipuro®

Компонент Component	Количественное содержание, мас. %/мас. Quantitative content, wt %/wt
Масляная фаза Oil phase	
Среднецепочечный триглицерид Medium chain triglyceride	5.0
Соевое масло Soybean oil	5.0
Лецитин Lecithin	1.2
Пропопол Propofol	1.0
Водная фаза Water phase	
Глицерин Glycerol	2.5
Олеат натрия Sodium oleate	0.03
Вода для инъекций (ФС.2.2.0019.15) Water for injection (PA.2.2.0019.15)	До 100% Up to 100%

⁵ Пропопол-Липуро® 10 мг/мл (1%). Bbraun.ru. B. Braun Melsungen AG; 2024. URL: <https://www.bbraun.ru/ru/products/b/propofol-lipuro10mgml1.html>. Дата обращения 05.12.2024. [Propofol-Lipuro® 10 mg/mL (1%). Bbraun.ru. B. Braun Melsungen AG; 2024. URL: <https://www.bbraun.ru/ru/products/b/propofol-lipuro10mgml1.html>. Accessed December 05, 2024.]

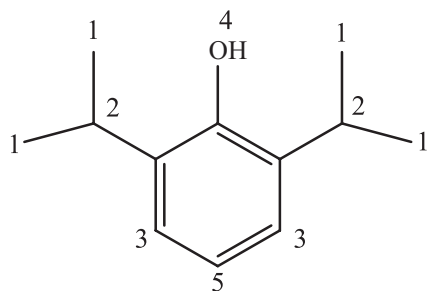


Рис. 1. Структура фармацевтической субстанции пропофола

Fig. 1. Structure of the pharmaceutical substance propofol

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8.01 (с, 1H, H4), 6.98–6.97 (м, 2H, H3), 6.81–6.77 (м, 1H, H5), 3.33 (гепт, $J = 6.9$ Гц, 2H, H2) 1.16 (д, $J = 6.9$ Гц, 12H, H1).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 7.19–7.17 (м, 2H, H3), 7.05–7.01 (м, 1H, H5), 4.98 (уш. с, 1H, H4), 3.28 (гепт, $J = 6.9$ Гц, 2H, H2) 1.39 (д, $J = 6.9$ Гц, 12H, H1).

Приготовление субмикронной эмульсии состоит из приготовления водной и масляной фаз с последующей их гомогенизацией.

Приготовление водной фазы: в стакане 1 смешивали точные навески глицерина и олеата натрия с водой для инъекций. Затем полученную смесь помещали на водяную баню при температуре 55–65°C и перемешивали с помощью лопастной верхнеприводной мешалки «ULABUS-2200D» (ULAB, Россия) до полного растворения компонентов.

Приготовление масляной фазы: в стакан 2 отмеряли точные навески среднецепочечного триглицерида и лецитина, далее стакан устанавливали на водяную баню при температуре 55–65°C и перемешивали с помощью лопастной верхнеприводной мешалки в течение 45 мин. В стакан 3 вносили точные навески соевого масла и пропофола, тщательно перемешивали в течение 3 мин при скорости вращения верхнеприводной мешалки 500 об/мин. После чего

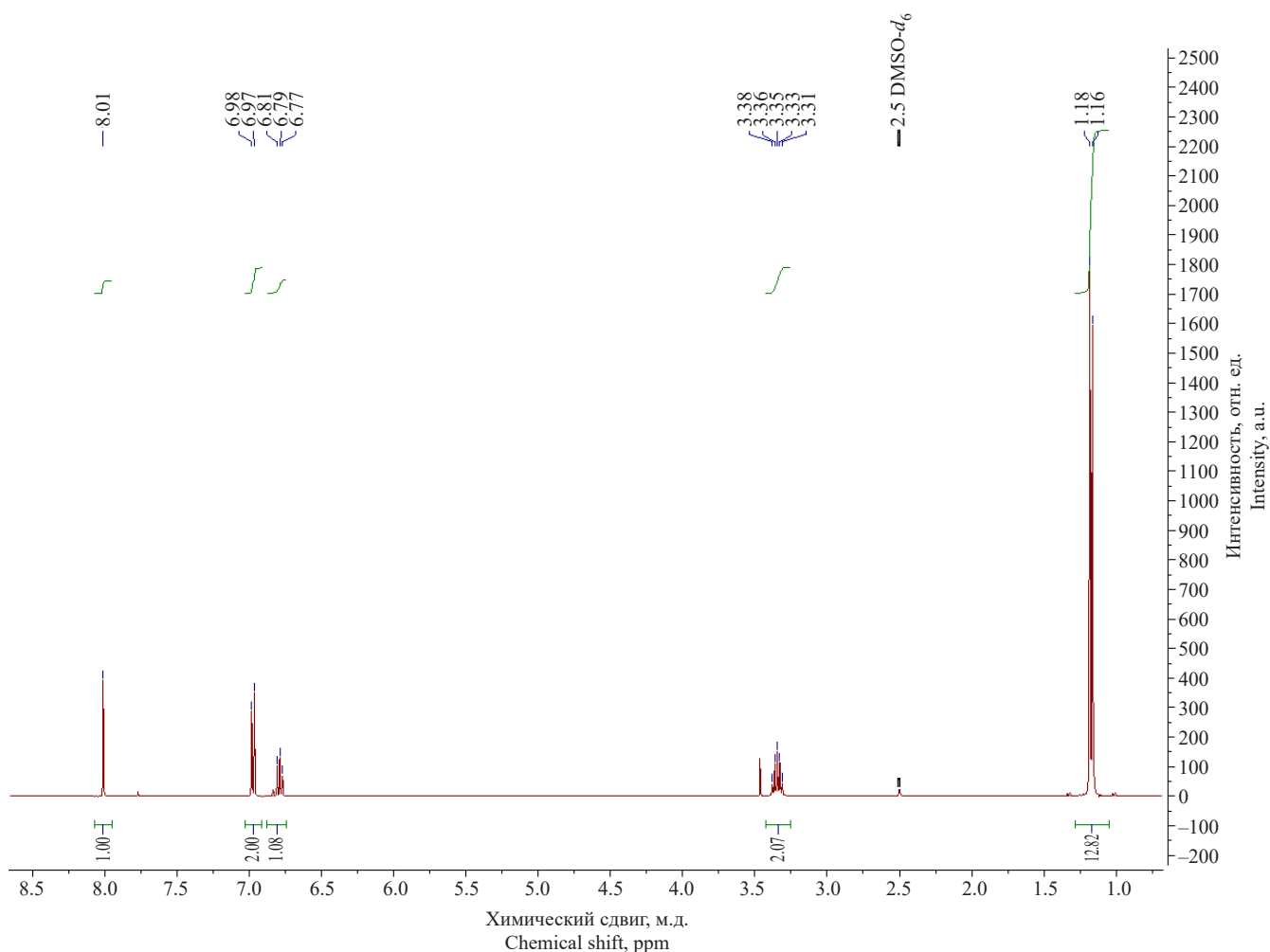


Рис. 2. Спектры ^1H ЯМР фармацевтической субстанции пропофола, полученной алкилированием и последующим декарбоксилированием 4-гидроксибензойной кислоты

Fig. 2. ^1H NMR spectra of the pharmaceutical substance propofol obtained by alkylation and subsequent decarboxylation of 4-hydroxybenzoic acid

содержимое стакана 3 приливали к стакану 2, полученную смесь перемешивали в течение 5 мин.

В данной работе субмикронную эмульсию пропофола получали с помощью гомогенизации высокого давления по двум методикам.

Методика 1. Основываясь на экспериментальных исследованиях [17–19], получение эмульсии осуществляли с предварительной стадией подготовки предэмульсии. Масляную фазу порционно приливали к водной при постоянном перемешивании с помощью диспергирующих устройств (верхнеприводная мешалка «ULABUS-2200D» (ULAB, Россия), диспергатор T25 BASIC ULTRA-TURRAX® (IKA, Германия) и лабораторный гомогенизатор ГЛ-П 500/30000 (Wiggen, Китай)) в течение 5 мин до получения визуально однородной системы.

Далее проводили диспергирование предэмульсии, которое осуществляли с помощью гомогенизатора высокого давления “Донор-3” (Донор, Россия). Гомогенизацию проводили при давлении равном 40, 60, 80, 100 МПа до получения продукта с необходимыми размерами частиц.

Методика 2. Водную фазу вводили в гомогенизатор высокого давления “Донор-3”. При давлении 20 МПа с помощью шприцевого дозатора (Hunan Beyond Medical Technology Co., Китай) осуществляли подачу масляной фазы в водную фазу. После того как масляная фаза была полностью введена, повышали давление гомогенизации до 40, 60, 80, 100 МПа. Диспергирование проводили до получения продукта с необходимыми размерами частиц.

Гомогенизацию в обоих случаях проводили при постоянном термостатировании установки на уровне 6°C. Температуру в камере гомогенизации измеряли в течение всего эксперимента с помощью термометра GEMLUX GL-DT-11 (GEMLUX, Китай).

Измерение pH было выполнено в соответствии с фармакопейной статьей ОФС 1.2.3.0004 «Ионометрия» ГФ РФ XV с применением pH-метра pH-150МИ (портативный, со штативом) (Измерительная техника, Россия), оснащенного комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10603/7 (Измерительная техника, Россия).

Определение размера частиц и дзета-потенциала субмикронной эмульсии проводили в Центре коллективного пользования РТУ МИРЭА с помощью лазерного анализатора частиц DelsaNano C (Beckman Coulter, США).

Количественное содержание пропофола в итоговом продукте определяли с помощью разработанной ранее методики с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии на системе Стайер

(НПО Аквилон, Россия). В работе использовали колонку Luna (Phenomenex, США), 250 × 4.6 мм, заполненную сорбентом C18(2) с размером частиц 5 мкм и размером пор 10 нм. В качестве подвижной фазы А использовали 0.276%-ный раствор натрия фосфата однозамещенного моногидрата в воде очищенной, pH раствора доводили до 3.0 85%-ной фосфорной кислотой; подвижная фаза В — ацетонитрил.

Концентрацию пропофола ($C_{\text{пропофола}}$) в препарате (в г/л) определяли по формуле:

$$C_{\text{пропофола}} = \frac{A_{\text{PRL}} \times W_{\text{ST}}}{A_{\text{ST}} \times 10},$$

где A_{PRL} — площадь пика пропофола на хроматограмме испытуемого раствора; A_{ST} — площадь пика пропофола на хроматограмме стандартного раствора; W_{ST} — навеска стандарта пропофола, г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основным критерием подбора технологических параметров субмикронной эмульсии является соответствие качества полученного продукта качеству эмульсии оригинального препарата Пропофол-Липуро® по параметрам: средний размер частиц, распределение размера частиц по объему и числу, дзета-потенциал.

Оригинальный лекарственный препарат характеризуется узким, унимодальным распределением размера частиц по объему и числу (рис. 3). Средний размер частиц в эмульсии оригинального лекарственного препарата Пропофол-Липуро® составил 186.2 ± 15.0 нм. Значение дзета-потенциала составило 35 мВ.

Первый этап работы заключался в изучении влияния типа механического воздействия на качество получаемой макроэмульсии пропофола; результаты представлены в табл. 2.

Как видно из полученных результатов, при использовании гомогенизатора лабораторного ГЛ-П 500/30000 получаемая макроэмульсия пропофола характеризуется меньшим значением среднего размера частиц и наибольшей стабильностью, что является оптимальным для дальнейшего проведения процесса гомогенизации под высоким давлением.

Далее подбирали режимы гомогенизации под высоким давлением с предварительной стадией получения предэмульсии в соответствии с методикой 1. В табл. 3 приведены параметры гомогенизации, распределение и средние размеры частиц для полученных эмульсий.

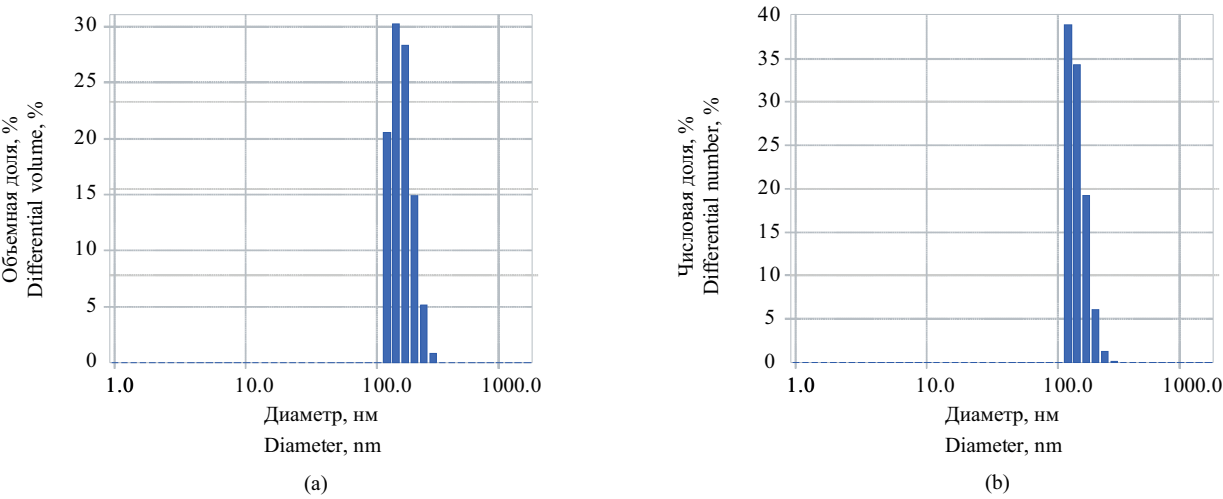


Рис. 3. Вид дифференциального распределения объемной (а) и числовой (б) доли частиц по размерам для субмикронной эмульсии оригинального препарата Пропофол-Липуро®

Fig. 3. Differential distribution of volume (a) and numerical (b) fraction of particles by size for a submicron emulsion of the original drug Propofol-Lipuro®

Таблица 2. Характеристики макроэмульсии пропофола

Table 2. Characteristics of propofol macroemulsion

Тип диспергирующего устройства Dispersing device type	Скорость вращения диспергирующего устройства, об/мин Rotation speed of the dispersing device, rpm	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Описание макроэмульсии Description of macroemulsion
Верхнеприводная мешалка Overhead stirrer	2200	5350 ± 800	Через 5 мин после завершения процесса диспергирования наблюдалось образование масляных капель на поверхности макроэмульсии After 5 min of completion of the dispersion process, the formation of oil droplets on the surface of the macroemulsion was observed
Диспергатор Dispersant	25000	5520 ± 500	Через 5 мин после завершения процесса диспергирования наблюдалось образование масляных капель на поверхности макроэмульсии After 5 min of completion of the dispersion process, the formation of oil droplets on the surface of the macroemulsion was observed
Гомогенизатор лабораторный Laboratory homogenizer	30000	2140 ± 500	Образование масляных капель на поверхности макроэмульсии не наблюдалось. Полученная макроэмульсия стабильна в течение 1 ч No oil droplets were observed on the surface of the macroemulsion. The resulting macroemulsion was stable for 1 h

По результатам экспериментов, приведенных в табл. 3, были сделаны следующие выводы: у жировых эмульсий, полученных в экспериментах 1–6, 9, 15 и 16, наблюдается бимодальное распределение частиц по объему. Жировые эмульсии, полученные в экспериментах 7, 8, 10–13, 14, 17, характеризуются узким унимодальным распределением, но средний размер частиц не соответствует среднему размеру частиц оригинального препарата. У эмульсий, полученных в экспериментах 18–20, наблюдается унимодальное распределение частиц с нужным средним размером, что соответствует заданному диапазону значений. При этом по результатам проведенных исследований было установлено, что увеличение давления и количества циклов гомогенизации непосредственно влияет на размер частиц конечной эмульсии в сторону уменьшения.

Таблица 3. Параметры гомогенизации и характеристики эмульсии, получаемой по методике 1**Table 3.** Homogenization parameters and characteristics of the resulting emulsion according to method 1

№	Температура внутри установки, °C Temperature inside the unit, °C	Количество циклов при 40 МПа, шт Number of cycles at 40 MPa, pcs.	Количество циклов при 60 МПа, шт Number of cycles at 60 MPa, pcs.	Количество циклов при 80 МПа, шт Number of cycles at 80 MPa, pcs.	Количество циклов при 100 МПа, шт Number of cycles at 100 MPa, pcs.	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Распределение частиц Particle distribution
1	24	2	–	–	–	655.8 ± 29.9	Бимодальное Bimodal
2	24	4	–	–	–	423.3 ± 23.0	Бимодальное Bimodal
3	23	6	–	–	–	334.9 ± 25.1	Бимодальное Bimodal
4	24	8	–	–	–	320.7 ± 17.9	Бимодальное Bimodal
5	23	10	–	–	–	276.4 ± 12.4	Бимодальное Bimodal
6	24	–	2	–	–	578.7 ± 15.8	Бимодальное Bimodal
7	24	–	4	–	–	439.3 ± 14.5	Унимодальное Unimodal
8	25	–	6	–	–	370.6 ± 21.6	Унимодальное Unimodal
9	25	–	8	–	–	307.5 ± 29.4	Бимодальное Bimodal
10	25	–	10	–	–	271.1 ± 11.2	Унимодальное Unimodal
11	25	–	–	2	–	264.7 ± 18.9	Унимодальное Unimodal
12	27	–	–	4	–	223.1 ± 23.1	Унимодальное Unimodal
13	27	–	–	6	–	215.1 ± 21.7	Унимодальное Unimodal
14	35	–	–	8	–	203.8 ± 15.4	Унимодальное Unimodal
15	34	–	–	10	–	198.8 ± 24.5	Бимодальное Bimodal
16	29	–	–	–	2	243.4 ± 12.3	Бимодальное Bimodal
17	37	–	–	–	4	203.3 ± 16.8	Унимодальное Unimodal
18	42	–	–	–	6	191.9 ± 9.4	Унимодальное Unimodal
19	41	–	–	–	8	180.1 ± 11.2	Унимодальное Unimodal
20	42	–	–	–	10	174.0 ± 12.5	Унимодальное Unimodal

На следующем этапе работы подбирали режимы гомогенизации под высоким давлением в соответствии с методикой 2. Ввод масляной фазы во всех экспериментах осуществляли при давлении 40 МПа. В табл. 4 приведены параметры гомогенизации, распределение и средние размеры частиц для полученных эмульсий.

По результатам экспериментов, приведенных в табл. 4, были сделаны следующие выводы: у жировых эмульсий, полученных в экспериментах 21–23, 26, 30, 33 наблюдается бимодальное распределение частиц по объему. Жировые эмульсии, полученные в экспериментах 24, 25, 27, 31, 34–40, характеризуются узким унимодальным распределением, но средний размер частиц не соответствует среднему размеру частиц оригинального препарата. У эмульсий, полученных в экспериментах 28, 29, 32, наблюдается унимодальное распределение частиц с требуемым средним

размером, что соответствует заданному диапазону значений оригинального препарата Пропофол-Липуро®.

Таким образом установлено, что обе разработанные методики позволяют получить продукт с характеристиками, аналогичными предъявляемым к оригинальному препарату Пропофол-Липуро®. Тем не менее, предпочтительной является методика 2, работа в соответствии с которой сокращает время получения конечного продукта. Кроме того, для достижения требуемых параметров (среднего размера частиц и распределения размера частиц по объему и числу) необходимо использовать меньшее давление гомогенизации, в результате чего срок службы рабочих частей прибора увеличивается. Ко всему прочему, при давлении гомогенизации свыше 80 МПа происходит нагрев внутренней камеры установки и продукта, что может привести к окислению компонентов, входящих в состав эмульсии.

Таблица 4. Параметры гомогенизации и характеристики эмульсии, получаемой по методике 2

Table 4. Homogenization parameters and characteristics of the resulting emulsion according to method 2

№	Температура внутри установки, °C Temperature inside the unit, °C	Количество циклов при 40 МПа, шт Number of cycles at 40 МПа, pcs.	Количество циклов при 60 МПа, шт Number of cycles at 60 МПа, pcs.	Количество циклов при 80 МПа, шт Number of cycles at 80 МПа, pcs.	Количество циклов при 100 МПа, шт Number of cycles at 100 МПа, pcs.	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Распределение частиц Particle distribution
21	24	2	–	–	–	464.6 ± 25.2	Бимодальное Bimodal
22	24	4	–	–	–	371.7 ± 22.4	Бимодальное Bimodal
23	24	6	–	–	–	278.0 ± 23.4	Бимодальное Bimodal
24	24	8	–	–	–	267.1 ± 17.5	Унимодальное Unimodal
25	23	10	–	–	–	244.9 ± 18.1	Унимодальное Unimodal
26	25	–	2	–	–	249.2 ± 26.9	Бимодальное Bimodal
27	24	–	4	–	–	225.3 ± 17.1	Унимодальное Unimodal
28	25	–	6	–	–	202.8 ± 15.8	Унимодальное Unimodal
29	26	–	8	–	–	185.9 ± 12.1	Унимодальное Unimodal
30	25	–	10	–	–	179.2 ± 24.5	Бимодальное Bimodal
31	25	–	–	2	–	210.6 ± 16.4	Унимодальное Unimodal

Таблица 4. Продолжение

Table 4. Continued

№	Температура внутри установки, °C Temperature inside the unit, °C	Количество циклов при 40 МПа, шт Number of cycles at 40 MPa, pcs.	Количество циклов при 60 МПа, шт Number of cycles at 60 MPa, pcs.	Количество циклов при 80 МПа, шт Number of cycles at 80 MPa, pcs.	Количество циклов при 100 МПа, шт Number of cycles at 100 MPa, pcs.	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Распределение частиц Particle distribution
32	28	–	–	4	–	195.8 ± 11.9	Унимодальное Unimodal
33	29	–	–	6	–	181.3 ± 21.8	Бимодальное Bimodal
34	33	–	–	8	–	175.1 ± 11.4	Унимодальное Unimodal
35	33	–	–	10	–	172.0 ± 15.6	Унимодальное Unimodal
36	30	–	–	–	2	180.9 ± 14.4	Унимодальное Unimodal
37	37	–	–	–	4	160.8 ± 13.1	Унимодальное Unimodal
38	42	–	–	–	6	141.4 ± 10.6	Унимодальное Unimodal
39	44	–	–	–	8	144.5 ± 10.1	Унимодальное Unimodal
40	43	–	–	–	10	139.1 ± 11.8	Унимодальное Unimodal

В качестве наиболее оптимального был выбран результат, полученный в эксперименте № 29. Полученный продукт характеризуется узким унимодальным распределением размера частиц по объему

и числу (рис. 4) со средним размером частиц в субмикронной эмульсии 185.9 ± 12.1 нм.

Далее были наработаны 5 серий эмульсии пропופола в соответствии с условиями эксперимента

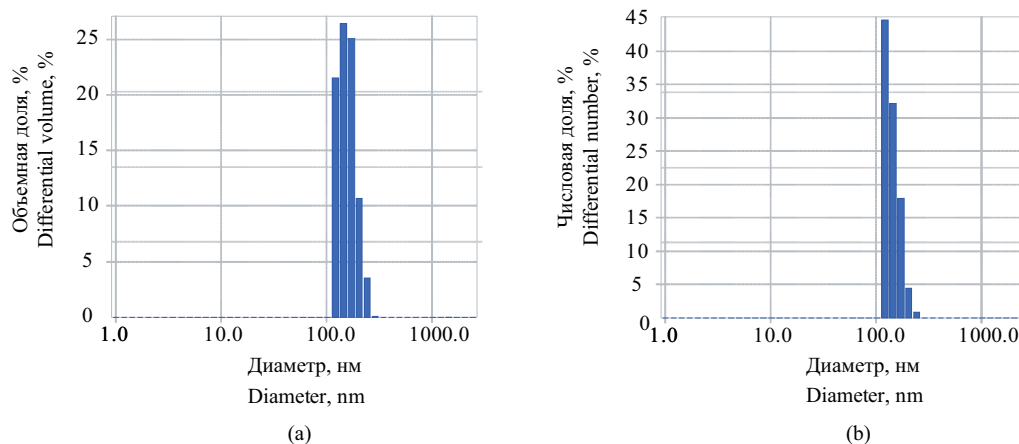


Рис. 4. Вид дифференциального распределения объемной (а) и числовой (б) доли частиц по размерам для субмикронной эмульсии, полученной в эксперименте № 29

Fig. 4. Differential distribution of volume (a) and numerical (b) fraction of particles by size for a submicron emulsion obtained in experiment No. 29

Таблица 5. Результаты определения pH, количественного содержания пропофола и дзета-потенциала в полученных субмикронных эмульсиях

Table 5. Results of determination of pH, quantitative content of propofol, and zeta potential in the obtained submicron emulsions

Номер серии (номер/ дата изготовления) Series No. (number/ date of manufacture)	Количественное содержание, г/л Quantitative content, g/L	pH	Дзета- потенциал, мВ Zeta potential, mV	Средний размер частиц, нм Average particle size, nm	Распределение частиц Particle distribution
01/15.05.2023	9.97	7.6	35.0	185.5 ± 1.31	Унимодальное Unimodal
02/16.05.2023	9.75	7.4	35.3	186.1 ± 1.42	Унимодальное Unimodal
03/17.05.2023	9.78	7.7	34.5	185.9 ± 1.26	Унимодальное Unimodal
04/20.05.2023	9.99	7.6	34.6	186.2 ± 1.50	Унимодальное Unimodal
05/21.05.2023	9.85	7.6	35.1	184.7 ± 1.38	Унимодальное Unimodal
Ср. значение Average	9.87 ± 0.13	7.60 ± 0.09	34.90 ± 0.42	185.68 ± 0.76	—

№ 29, для которых определены следующие параметры: pH, количественное содержание пропофола и дзета-потенциал. Полученные результаты представлены в табл. 5.

Анализ результатов показал, что методом гомогенизации высокого давления возможно получать воспроизводимые результаты.

Показатели качества (pH, количественное содержание пропофола и размер частиц) для 5 наработанных серий эмульсий пропофола соответствуют значениям, характерным для данной лекарственной формы. Значение дзета-потенциала составляет 34.9 мВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований была разработана технология получения субмикронной эмульсии пропофола для парентерального применения с помощью гомогенизатора высокого давления. Проведение процесса гомогенизации при давлении 60 МПа в течение 8 циклов является оптимальным для получения эмульсии с требуемыми характеристиками. Отличительная черта данной технологии заключается во введении масляной фазы напрямую в гомогенизатор высокого

давления непосредственно во время процесса диспергирования.

Физико-химические характеристики полученной субмикронной эмульсии пропофола соответствуют оригинальному препарату Пропофол-Липуро®. Усредненное значение количественного содержания пропофола в 5 наработанных сериях составило 9.87 ± 0.13 г/л, pH 7.60 ± 0.09, дзета-потенциал 34.90 ± 0.42 мВ, средний размер частиц 185.68 ± 0.76 нм, распределение частиц является унимодальным для всех полученных эмульсий.

Вклад авторов

Все авторы принимали активное участие в обсуждении, анализе и разработке эксперимента, обработке полученных результатов, написании текста статьи и ее обсуждении.

Authors' contribution

All the authors actively participated in the discussion, analysis, and design of the experiment, processing the obtained results, writing the text of the article and discussing it.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57:1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
2. Kotani Y., Nakajima Y., Hasegawa T., et al. Propofol Exerts Greater Neuroprotection with Disodium Edetate than without It. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008;28(2):354–366. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600532>
3. Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S., Iwama T., Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14(2):95–106. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x>
4. Walsh C.T. Propofol: Milk of Amnesia. *Cell.* 2018;175(1):10–13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.031>
5. Baker M.T., Naguib M., et al. Propofol: The challenges of formulation. *Anesthesiology.* 2005;103(4):860–876. <https://doi.org/10.1097/0000542-200510000-00026>
6. Thompson K., Goodale D. The Recent Development of Propofol (DIPRIVAN®). *Intensive Care Med.* 2000;26(3):400–404. <https://doi.org/10.1007/PL00003783>
7. Kam E., Abdul-Latif M.S., McCluskey A. Comparison of Propofol-Lipuro with propofol mixed with lidocaine 10 mg on propofol injection pain. *Anaesthesia.* 2004;59(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03964.x>
8. Сорокина Е.Ю. Пропрофол в современной поликомпонентной общей анестезии. *Медицина неотложных состояний.* 2014;3(58):69–75.
9. Pramanik C., Kotharkar S.A., Patil P., Gotrane D., More Y.W., Borhade A.S., Chaugule B., Khaladkar T.P., Neelakandan K., Chaudhari A., Kulkarni M.G., Tripathy N.K., Gurjar M.K. Commercial Manufacturing of Propofol: Simplifying the Isolation Process and Control on Related Substances. *Org. Process Res. Dev.* 2014;18(1):152–156. <https://doi.org/10.1021/op400300t>
10. Onugwu A.L., Nwagwu C.S., Onugwu O.S., Echezona A.C., et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *J. Control. Release.* 2023;354:465–488. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.018>
11. Honary S., Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems – A Review (Part 1). *Tropical J. Pharmaceutical Res.* 2013;12(2):19. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.19>
12. Гунар О.В., Доренская А.В. Определение размеров жировых капель в эмульсиях для парентерального применения. *Фармация.* 2022;71(5):11–17. <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-05-02>
13. Алексеев К.В., Кедик С.А. *Фармацевтическая технология.* М.: АО ИФТ; 2025. 592 с.
14. Alison G.F. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharm. Sci. Technol. Today.* 1999;2(4):134–143. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00141-8)
15. Kumar M., Bishnoi R.S., Shukla A.K., Jain C.P. Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2019;24(3):225–234. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.225>
16. Çınar K. A Review on Nanoemulsion: preparation method and method stability. *Tarkya University J. Eng. Sci.* 2017;18(1):73–87.
17. Prasetyo B., Shamsuddin A., Azmi N. Preparation and Physical Stability Evaluation of Palm Oil-Based Nanoemulsion as a Drug Delivery System for Propofol. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia (Malaysian J. Health Sci.).* 2018;16(02):5–13. <https://doi.org/10.17576/JSKM-2018-1602-02>

REFERENCES

1. Sahinovic M.M., Struys M.M.R.F., Absalom A.R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin. Pharmacokinet.* 2018;57:1539–1558. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0672-3>
2. Kotani Y., Nakajima Y., Hasegawa T., et al. Propofol Exerts Greater Neuroprotection with Disodium Edetate than without It. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008;28(2):354–366. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600532>
3. Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S., Iwama T., Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci. Ther.* 2008;14(2):95–106. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00043.x>
4. Walsh C.T. Propofol: Milk of Amnesia. *Cell.* 2018;175(1):10–13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.031>
5. Baker M.T., Naguib M., et al. Propofol: The challenges of formulation. *Anesthesiology.* 2005;103(4):860–876. <https://doi.org/10.1097/0000542-200510000-00026>
6. Thompson K., Goodale D. The Recent Development of Propofol (DIPRIVAN®). *Intensive Care Med.* 2000;26(3):400–404. <https://doi.org/10.1007/PL00003783>
7. Kam E., Abdul-Latif M.S., McCluskey A. Comparison of Propofol-Lipuro with propofol mixed with lidocaine 10 mg on propofol injection pain. *Anaesthesia.* 2004;59(12):1167–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03964.x>
8. Sorokina Ye.Yu. Propofol in modern multicomponent general anesthesia. *Medsitsina neotlozhnykh sostoyanii = Emergency Medicine.* 2014;3(58):69–75 (in Russ.).
9. Pramanik C., Kotharkar S.A., Patil P., Gotrane D., More Y.W., Borhade A.S., Chaugule B., Khaladkar T.P., Neelakandan K., Chaudhari A., Kulkarni M.G., Tripathy N.K., Gurjar M.K. Commercial Manufacturing of Propofol: Simplifying the Isolation Process and Control on Related Substances. *Org. Process Res. Dev.* 2014;18(1):152–156. <https://doi.org/10.1021/op400300t>
10. Onugwu A.L., Nwagwu C.S., Onugwu O.S., Echezona A.C., et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *J. Control. Release.* 2023;354:465–488. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.018>
11. Honary S., Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems – A Review (Part 1). *Tropical J. Pharmaceutical Res.* 2013;12(2):19. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.19>
12. Gunar O.V., Dorenskaya A.V. Determination of the size of fat droplets in emulsions for parenteral use. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2022;71(5):11–17 (in Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-05-02>
13. Alekseev K.V., Kedik S.A. *Farmatsevticheskaya tekhnologiya (Pharmaceutical Technology).* Moscow: IFT; 2025. 592 p. (in Russ.).
14. Alison G.F. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. *Pharm. Sci. Technol. Today.* 1999;2(4):134–143. [https://doi.org/10.1016/S1461-5347\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1461-5347(99)00141-8)
15. Kumar M., Bishnoi R.S., Shukla A.K., Jain C.P. Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2019;24(3):225–234. <https://doi.org/10.3746/pnf.2019.24.3.225>
16. Çınar K. A Review on Nanoemulsion: preparation method and method stability. *Tarkya University J. Eng. Sci.* 2017;18(1):73–87.
17. Prasetyo B., Shamsuddin A., Azmi N. Preparation and Physical Stability Evaluation of Palm Oil-Based Nanoemulsion as a Drug Delivery System for Propofol. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia (Malaysian J. Health Sci.).* 2018;16(02):5–13. <https://doi.org/10.17576/JSKM-2018-1602-02>

18. Rooimans T., Damen M., Markesteyn C.M.A., Schuurmans C.C.L., de Zoete N.H.C., van Hasselt P.M., Hennink W.E., van Nostrum C.F., Hermes M., Besseling R., Vromans H. Development of a compounded propofol nanoemulsion using multiple non-invasive process analytical technologies. *Int. J. Pharm.* 2023;640:122960. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122960>
19. Prasetyo B., Azmi N., Shamsuddin A. *In vivo* characterization of less painful propofol nanoemulsion using palm oil for intravenous drug delivery. *Int. J. Appl. Pharm.* 2019;11(4): 98–102. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.33039>
18. Rooimans T., Damen M., Markesteyn C.M.A., Schuurmans C.C.L., de Zoete N.H.C., van Hasselt P.M., Hennink W.E., van Nostrum C.F., Hermes M., Besseling R., Vromans H. Development of a compounded propofol nanoemulsion using multiple non-invasive process analytical technologies. *Int. J. Pharm.* 2023;640:122960. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122960>
19. Prasetyo B., Azmi N., Shamsuddin A. *In vivo* characterization of less painful propofol nanoemulsion using palm oil for intravenous drug delivery. *Int. J. Appl. Pharm.* 2019;11(4): 98–102. <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.33039>

Об авторах

Мошков Герман Дмитриевич, аспирант, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: hdmannihalation@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-0598-6992>

Нормов Андрей Максимович, лаборант, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78); технолог производственного отдела, АО «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, Москва, Сколковское ш., д. 21, оф. 1). E-mail: a.m.normov@ipt.ru.com. <https://orcid.org/0009-0004-7720-6530>

Шняк Елизавета Александровна, к.фарм.н., доцент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78); старший инженер-технолог, АО «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, Москва, Сколковское ш., д. 21, оф. 1). E-mail: elizaweta__@mail.ru. ResearcherID H-9402-2013, SPIN-код РИНЦ 7112-7197, <https://orcid.org/0000-0001-8560-7060>

Панов Алексей Валерьевич, к.х.н., доцент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78); директор по науке, АО «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, Москва, Сколковское ш., д. 21, оф. 1). E-mail: panov@mirea.ru. Scopus Author ID 59339673200, SPIN-код РИНЦ 5369-3083, <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>

About the Authors

Herman D. Moshkov, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: hdmannihalation@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0009-0598-6992>

Andrey M. Normov, Laboratory Assistant, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia); Technologist of the Production Department, Institute of Pharmaceutical Technologies (of. 1, 21, Skolkovskoe sh., Moscow, 121353, Russia). E-mail: a.m.normov@ipt.ru.com. <https://orcid.org/0009-0004-7720-6530>

Elizaveta A. Shnyak, Can. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia); Senior Process Engineer, Institute of Pharmaceutical Technologies (of. 1, 21, Skolkovskoe sh., Moscow, 121353, Russia). E-mail: elizaweta__@mail.ru. ResearcherID H-9402-2013, RSCI SPIN-code 7112-7197, <https://orcid.org/0000-0001-8560-7060>

Alexey V. Panov, Can. Sci. (Chem.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia); Director of Science, Institute of Pharmaceutical Technologies (of. 1, 21, Skolkovskoe sh., Moscow, 121353, Russia). E-mail: panov@mirea.ru. Scopus Author ID 59339673200, RSCI SPIN-code 5369-3083, <https://orcid.org/0000-0002-1603-143X>