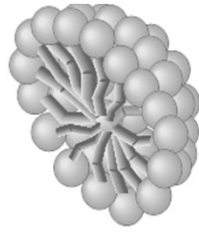
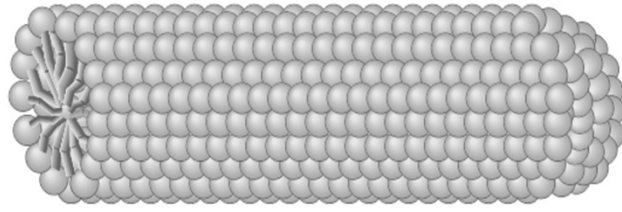


المستحلبات

Emulsions



Spherical micelle

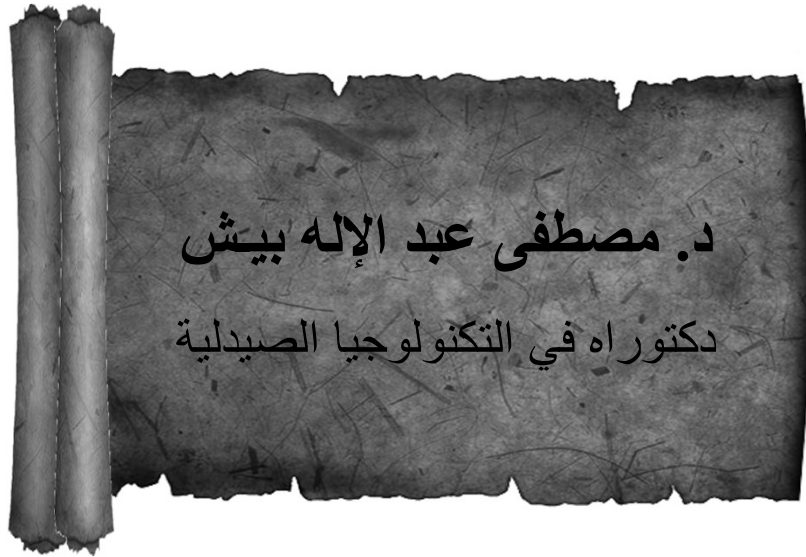


Cylindrical micelle

Figure 6.27 Elongation of a spherical micelle to form a cylindrical micelle at high concentration.

1

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2



2

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

the theoretical section:	النظري:
-General concepts: dissolution, solubility and solutions types.	1- مفاهيم عام عن الذوبان والاندحلال وsolubility أنواع المحاليل.
-Molar solutions.	- المحاليل المولية Molar solution
-Equivalent solution.	- المحاليل النظامية equivalent solution
-Solubility enhancers: definitions and mechanism of action.	2- العوامل المساعدة على الذوبان، آلية عملها.
-Mechanical factors affecting dissolution rates.	3- العوامل الميكانيكية المحسنة للذوبان .
-Partition coefficient.	4- الطرق الدستورية لفحص الإنحلالية
-Preparation methods of pharmaceutical liquid dosage forms including: Syrups; Solutions; Elixirs; extracts; Tinctures; oral gargles.	5- المحاليل المستخدمة في الصيدلانيات والمحاليل المساعدة.
-Parameters affecting sedimentation rate of solid articles in suspensions.	6- معامل التوزع زيت- ماء partition coefficient
-Suspensions: methods of preparation and stability-enhancing methods.	7- تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة:
0-Dispersed systems	- الشرابات syrup
1-Suspensions: physical concepts and preparation	- المحاليل solutions
Emulsifications theories, emulsions types and w/o and o/w surfactants.	- الأكاسير elixirs
3-Emulsions: preparation methods, emulsions types and kinds of emulsifiers used.	- الخلاصات extract
4-Hydrophile-lipophile balance (HLB): definition and concept.	- الصبغات tincture
5-Phase transition.	-الغراغر الفموية oral gargles
	8- سرعة الترسيب في المعلقات، العوامل المؤثرة
	9- طرق تحضير المعلقات وطرق تحسين الثباتية
	11-النظم المبعثرة dispersed systems ، مفاهيم أساسية، التصنيف.
	12- المعلقات suspensions
	- مفاهيم فيزيائية
	13- نظريات الاستحلاب، المستحلبات surfactants م/ز ، ز/م
	جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

المستحلبات : أشكال صيدلانية سائلة غير متجانسة مكونة من سائلين غير ممتزجين يتبعثر أحدهما ضمن الآخر بشكل قطرات
تكون هذه الجملة قليلة الثبات ؟؟؟؟
مواد فعالة سطحياً لتخفيض التوتر السطحي

Box 8.1 Advantages and disadvantages of emulsions as dosage forms

Advantages

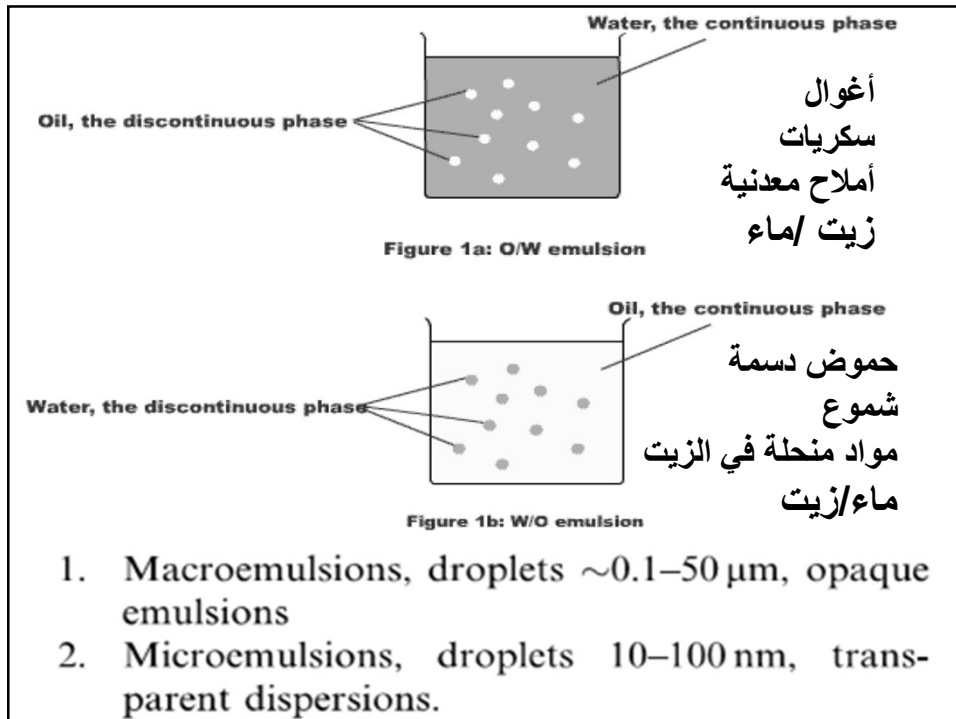
Unpalatable drugs can be administered in palatable form
 Unpalatable oil-soluble drugs can be administered in palatable form
 Aqueous phase easily flavoured
 Oily sensation easily removed
 Increased rate of absorption
 Possible to include two incompatible ingredients, one in each phase of the emulsion

Disadvantages

Preparation needs to be shaken well before use
 Measuring device needed for administration
 Need a degree of technical accuracy to measure a dose
 Storage conditions may affect stability
 Bulky, difficult to transport and prone to container breakages
 Liable to microbial contamination which can lead to cracking

5

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2



1- المستحلبات الخشنة Macroemulsions:

- 0,1- 50 ميكرون
- مظهر عاتم - حليبي
- المحتوى من المواد الفعالة سطحياً : $\pm 10\%$
- غير ثابت
- تشكل صعب بحاجة لقوة بعثرة كبيرة

7

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

2- المستحلبات الدقيقة Microemulsions:

- 10-100 nm
- مظهر شفاف
- المحتوى من العوامل الفعالة سطحياً حوالي 15 %
- ثابت أثناء التخزين
- تشكل سهل وتلقائي

8

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

ميزات المستحلبات كشكل صيدلي:

- A. يمكن الاستحلاب من تحضير مزيج متجانس ثابت لسائلين غير ممتزجين
- B. يمكن إخفاء طعم بعض الزيوت الدوائية عن طريق بعثرتها بشكل قطيرات ضمن طور مائي محلى و منكه
- C. إن صغر حجم قطيرات الزيت يمكن أن يحسن من هضم هذا الزيت و يسرع من امتصاصه
- D. إن المواد الدوائية المخرشة للجلد تصبح أقل تخريشا عند إدخالها في الطور الداخلي لمستحلب معد للتطبيق الجلدي

فحوص تحديد نمط المستحلب:

- i. الإمتزاج مع الماء أو الزيت
- ii. استخدام الصبغات الملونة
- iii. الفحص المجهرى بواسطة الأشعة فوق البنفسجية
- iv. قياس الناقلية الكهربائية

طرق تحديد نمط المستحلب:

1- طريقة المزج

نقوم بمزج المستحضر الناتج مع وسط مائي أو دسم فإذا كان :
الوسط الخارجي مائي فإنه يمتزج مع الماء ولا يمتزج مع الدسم
الوسط الخارجي زيتي فإنه يمتزج مع الدسم ولا يمتزج مع الماء

2- الفحص المجهرى بعد التلوين

استخدام ملونات خاصة بكل وسط مثل :

أزرق الميتلين : ملون مائي يلون الوسط المائي فقط بلون أزرق
أحمر السودان : ملون زيتي يلون الوسط الزيتي فقط بلون أحمر

طرق تحديد نمط المستحلب:

2- الفحص المجهرى بواسطة الأشعة فوق البنفسجية

ويظهر الوسط الدسم بواسطة الأشعة بشكل لماع :
فإذا ظهرت قطيرات لماعة في الساحة فيكون المستحلب ز/م
إذا ظهرت الساحة لماعة تحوي قطيرات بلون كامد يكون
المستحلب م/ز

4- قياس الناقلية

ويعتمد مبدأ هذه الطريقة على قدرة الوسط المائي دون الزيتي
على نقل التيار الكهربائي :
فإذا نقل المستحلب التيار الكهربائي يكون الطور الخارجي مائي
وإذا لم ينقل التيار يكون الطور الخارجي زيتي

نظريات الاستحلاب
سطح الفصل أو التوتر في سطح الفصل

عدد القطرات 1909.10^9
مساحة : 6.10^4 cm^2

13 جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

Table 19-1. Surface Tension of Various Liquids at 20°C

Substance	Surface Tension (dyne/cm)
Mercury	476
Water	72.8
Glycerin	63.4
Oleic acid	32.5
Benzene	28.9
Chloroform	27.1
Carbon tetrachloride	26.8
1-Octanol	26.5
Hexadecane	27.4
Dodecane	25.4
Decane	23.9
Octane	21.8
Heptane	19.7
Hexane	18.0
Perfluoroheptane	11.0
Nitrogen (at 75° K)	9.4

Table 19-2. Interfacial Tension of Various Liquids Against Water at 20°C	
Substance	Interfacial Tension (dyne/cm)
Decane	52.3
Octane	51.7
Hexane	50.8
Carbon tetrachloride	45.0
Chloroform	32.8
Benzene	35.0
Mercury	428
Oleic acid	15.6
1-Octanol	8.51

إن خفض التوتر في سطح الفصل هو الوسيلة الوحيدة لإنقاص القدرة السطحية الناتجة عن تبعثر الطور الداخلي للمستحلب وتشكل القطيرات التي يترافق مع زيادة كبيرة في سطح الفصل إذ أن زيادة القدرة السطحية الحرة تتناسب مع زيادة سطح الفصل كما هو مبين في العلاقة التالية :

$$\Delta E = \gamma \Delta S$$

ΔE هي زيادة القدرة السطحية الحرة

ΔS هي زيادة سطح الفصل مقدره Cm^2

γ هي التوتر في سطح الفصل Dyn / Cm^2

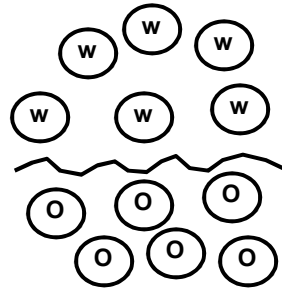
لكي تتمتع **الجملة المبعثرة بثبات كاف** يجب إنقاص قيمة التوتر في سطح

الفصل بين طورَي المستحلب. من الناحية العملية :

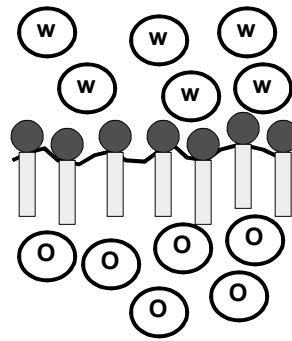
- يكون الاستحلاب صعباً إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بين طورَي المستحلب أكبر من 10 Dyn / Cm^2

- يكون الإستحلاب بسهولة إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بين طورَي المستحلب محصورة بين $5 - 10 \text{ Dyn / Cm}^2$

*بينما يتشكل المستحلب تلقائياً إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بحدود 1 Dyn / Cm^2



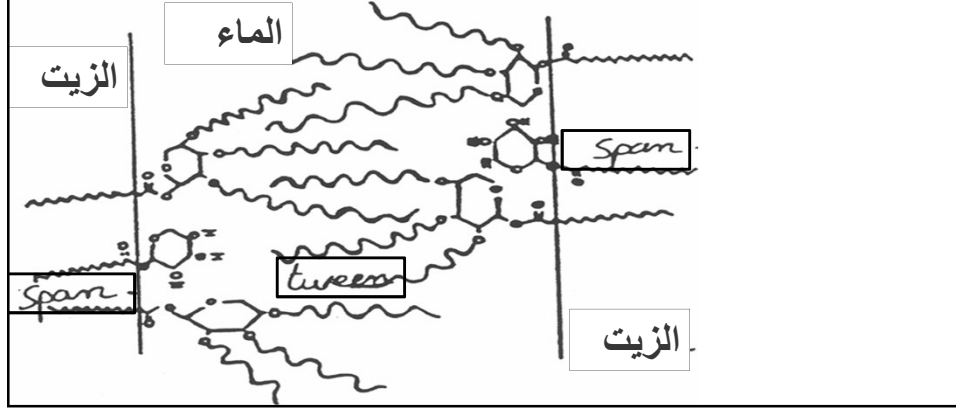
حالة غير مرغوبة



حالة التوازن

استعمال العوامل الفعالة سطحياً

العوامل الاستحلابية تخفض التوتر السطحي بتخفيض من قيمة التوتر في سطح الفصلين بين سائلين غير ممتزجين بفضل امتزاز جزيئاتها الإيجابي على سطح الفصل بين هذين السائلين.



صياغة المستحلبات

لا بد من الخبرة لاختيار العامل الاستحلابي الأمثل و هذا يتعلق بالطبع بخصائص المستحضر و المواد الموجودة فيه.

اختيار نمط المستحلب:

- مستحلبات فموية: ز/م
- مستحلبات للحقن الوريدي : ز/م (أبعادها أصغر من 3 ميكرومتر)
- مستحلبات للحقن العضلي: ز/م أو م/ز
- مستحلبات للتطبيق الخارجي: كريمات (مستحلبات نصف صلبة)- غسولات أو مروحات (مستحلبات غير لزجة).
- كريمات م/ز: خواص عازلة للجلد: زيادة إمالة الجلد. تنظيف جيد للجلد للأوساخ الدهنية- ملمس دهني غير محبب و صعوبة في الغسل و الإزالة.
- كريمات ز/م: فعالية أقل للتنظيف- ملمس محبب للمريض- سهولة الغسل.

اختيار الطور الزيتي:

زيوت تستخدم كمواد دوائية فعالة عن طريق الفم: زيت الخروع- زيت كبد الحوت.

زيوت للحقن العضلي: زيت بذور القطن و فول الصويا

زيوت للتطبيق الخارجي: زيت التربينتين- بنزوات البنزيل.

زيوت تستخدم كحوامل للمواد الدوائية للاستخدام الجلدي: توتر في لزوجة المستحضر و في اختراق المواد الدوائية للجلد (زيت البارافين)

زيوت ذات منشأ نباتي: زيت السمسم- زيت الذرة- زيت الأراشيد و تستخدم في تحضير المستحلبات داخلية و خارجية الاستعمال لخلوها من السمية.

ملاحظة:

- كلما زادت نسبة الطور المبعثر كلما زادت لزوجة المستحلب.

اختيار العامل الاستحلابي:

بنية العامل الفعال سطحيا- نمط المستحلب:

تكون المادة الفعالة سطحيا أكثر ميلا للماء أو أكثر ميلا للزيت و ذلك

حسب تغلب المجموعات القطبية أو المجموعات اللاقطبية في الجزيئة

و من الضروري أن يكون هناك توازن مناسب بين هذين الميئين

بحيث تتوضع جزيئة المادة الفعالة سطحيا في سطح الفصل بين

طوري المستحلب بحيث يتجه القسم القطبي منها نحو الطور المائي

و القسم اللاقطبي نحو الطور الزيتي.

عندما تكون جزيئات العامل الاستحلابي أكثر حبا للماء يكون المستحلب

الناتج عادة من نمط ز/م و العكس صحيح

اختيار العامل الاستحلابي

إن اختيار العامل الاستحلابي لا يتعلق فقط بقدرته الاستحلابية و إنما أيضا بطريق التناول و بالتالي بسميته.

إن العوامل الاستحلابية غير المتشردة هي عادة أقل سمية و أقل تخريشا من العوامل المتشردة.

إن تراكيز العوامل الاستحلابية المتشردة سلبياً الضرورية للاستحلاب تكون مخرشة للقناة الهضمية و تملك تأثيراً مسهلاً و يجب ألا تستخدم فمويًا.

العوامل الاستحلابية المتشردة ايجابيا سامة حتى بتراكيز منخفضة.

للاستخدام الحقتي: هناك عدد محدود من العوامل الاستحلابية غير المتشردة يمكن استخدامها مثل الليستين و التوين 80 و المتيل سيللوز و الجيلاتين و الألبومين.

إن كل نوع من الزيوت المستخدمة يتطلب عاملاً استحلابياً ذي قيمة توازن مائي زيتي خاصة لضمان الحصول على مستحلب ثابت.

على سبيل المثال من أجل مستحلب زيت/ماء كلما كان الطور الزيتي أكثر قطبية كلما كان من الواجب استخدام عامل استحلابي أكثر قطبية

لتحضير مستحلب يتم اختيار مزيج من العوامل الاستحلابية الحاوية على نفس الحمض العضوي الدسم (الرقم)

Tween and Span

**Exemple: Emulsion (O/W)
use Span® 60 - Tween® 60**

**Emulsion (W/O)
Use Span® 80 - Tween® 80**

الصيغة المستخدمة:

$$\text{HLB المطلوب} = (P_a \cdot \text{HLB}_a + P_b \cdot \text{HLB}_b) / P_a + P_b$$

حيث P_a : وزن Span

P_b : وزن Tween

HLB_a : HLB Span

HLB_b : HLB Tween

**عموماً تكون كمية العوامل الاستحلابية تعادل 10% من كمية الزيت
المستخدم في الصيغة**

اختيار العوامل الاستحلابية (تابع)

يجب علينا معرفة قيمة HLB الفضلى (Required HLB) لمكونات الطور الزيتي, حيث تختلف هذه القيم حسب مكان تواجد الطور الزيتي :

	For w/o emulsion	For an o/w emulsion
Beeswax	5	12
Cetyl alcohol	-	15
Liquid paraffin	4	10- 12
Soft paraffin	4	12
Wool fat	8	10-15

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

27

Required HLB values for a range of oils and waxes

	For w/o emulsion	For an o/w emulsion
Beeswax	5	12
Cetyl alcohol	-	15
Liquid paraffin	4	10- 12
Soft paraffin	4	12
Wool fat	8	10-15

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

28

Exemple :

**Emulsion (O/W) with 50% of Liquid paraffine
+ water q.s. 100 ml**

**It need $10/100 \times 50 = 5\%$ of tensioactif, 5 g of mix Tween®
80- Span® 80**

HLB optimal of Emulsion = 11

$$11 = \frac{P_{\text{Span}} \times 4.3 + P_{\text{Tween}} \times 15}{5}$$

or $P_{\text{Tween}} = 5 - P_{\text{Span}}$

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

29

$$11 = \frac{P_{\text{Span}} \times 4.3 + 15 (5 - P_{\text{span}})}{5}$$

$$55 = P_{\text{Span}} 4,3 + 75 - 15 P_{\text{Span}}$$

$$-20 = -10 P_{\text{Span}}$$

$$P_{\text{Span}} = 2 \text{ g}$$

$$P_{\text{tween}} = 5 \text{ g} - 2 \text{ g} = 3 \text{ g}$$

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

30