سنبدأ الان بدراسة التفصيلية لإحدى الجمل المبعثرة وهي:

المستحلبات Emulsions

Emulsions: disperse systems in which an insoluble liquid phase dispersed within a second liquid phase.

The major use of emulsions is as cream formulations(for external application);however,emulsions may also be applied rectally ! orally.

Emulsions are physically unstable :the various excipients in the formulation are present primarily to stabilise the physically properties of the system.

هي عبارة عن جمل مبعثرة غير متجانسة مكونة من سائلين غير منحلين ببعضهما فيتبعثر أحدهما ضمن الاخر بشكل قطيرات يتجاوز قطرها 0.1 ميكرومتر عبر عوامل إستحلابية فعالة على السطح .

مثال : الحليب هو أول الأمثلة التي يمكن الحديث عنها لفهم بنية المستحلبات ، فالحليب هو الغذاء الأول الذي يتناوله الطفل بعد ولادته مباشرة وذلك لأهميته الغذائية حيث أن الحليب غني بعدة مواد أساسية (البروتينات / الدسم / الكلس / السكاكر) أما بالنسبة لنا كصيادلة فيهمنا معرفته بشكل أدق فالحليب عبارة عن شكل مبعثر من نمط زيت في ماء يحوي عامل إستحلابي هو الليستين (يعمل على خفض التوتر السطحي بين الزيت والماء) .

ملاحظات :

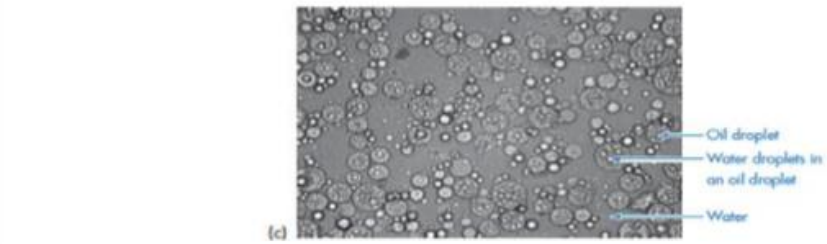
- نلاحظ وجود البروتينات بشكل واضح في الجبن حيث أن البروتينات هي أول من يتخثر عند تحضير الجبن .
- السكر المتواجد بالحليب هو سكر الحليب (سكر ثنائي).
- الحليب يحوي مواد منحلة بالماء (كالكلس) وبعضها منحل بالزيت (كالفيتاميات).

أنماط المستحلبات :

☺ **زيت في ماء (ز/م) :** يكون الطور الخارجي (المبعثِر) هو الماء والطور الداخلي (المبعثَر) هو الزيت

☺ **ماء في زيت (م/ز) :** يكون الطور الخارجي (المبعثِر) هو الزيت والطور الداخلي (المبعثَر) هو الماء

☺ **المستحلبات المتعددة Multiple Emulsions:** يكون فيها الطور الداخلي نفسه مؤلف من طورين حيث يكون كامل نمط المستحلب من نمط("م/ز/م" أو "ز/م/ز") وهي مستحلبات عديدة تم طرح فكرتها في فرنسا سابقاً للتخلص من السموم ولكن لم تطبق طبياً حتى الآن حيث أنها كانت تعطي نتائج إيجابية في الزجاج وليس داخل العضوية الحية (فهي جمل معقدة أكثر من باقي الجمل) .



water-in-oil-in-water emulsion in which the internal water droplets can be seen in the larger oil droplets.

فالمستحلبات المتعددة: هي عبارة عن قطيرات تتوضع ضمن قطرات أكبر منها وهذه القطرات مبعثرة ضمن وسط خارجي مستمر حيث يتم تحضير المستحلب (مستحلب بدئي أو أولي) ثم الطور الخارجي لهذا المستحلب يعاد إستحلابه فيكون عبارة عن مستحلب أولي تم استحلابه في وسط خارجي "مستمر" مماثل لنمط الطور الداخلي الذي استخدم في المستحلب الأولي .

كيف نضمن عدم خروج القطيرات ضمن القطرات واندماجها مع الوسط المستمر؟ نستخدم مواد رافعة للزوجة (لمنع القطيرات من الخروج) ونستخدم أيضاً جملة من العوامل الاستحلابية الخاصة التي تؤخر هذا الاندماج وتضمن استقرار القطيرات داخل القطرات .

نظريات الاستحلاب :

تم تقديم العديد من النظريات في محاولة لإيضاح كيف يمكن للعوامل الاستحلابية أن تعمل على تعزيز الاستحلاب وتحافظ على ثبات المستحلب الناتج ، على الرغم من أن بعض هذه النظريات ينطبق بشكل نوعي إلى حد ما على أنماط محدودة من العوامل الاستحلابية وفي شروط محددة (مثل ph أطوار الجملة، والخصائص الانسيابية ، وطبيعة الأطوار الداخلية والخارجية) ، فإنه يمكن دراستها بأسلوب عام لوصف الطريقة الممكنة في إنتاجها لتلك المستحلبات وتثبيتها .

ومن بين النظريات الأكثر شيوعا نظرية التوتر السطحي ، وتوجه جزيئات العامل الاستحلابي في سطح الفصل ونظرية الفيلم اللّدن الواقع بين السطحين .

ملاحظة هامة جداً : واحدة التوتر السطحي بالجملة الدولية: ***mN/m*** (ميلي نيوتن على المتر) وبالجملة السغثية هي ***dyn/cm***

تذكرة:

- ♦ في جميع المستحلبات يكون غالبا شكل القطيرات (للطور الداخلي) كروية لتأخذ أصغر مساحة سطح وبالتالي تقليل التوتر السطحي (الكراهية) بينها وبين الوسط المستمر فيه .
- ♦ يتراوح قطر الأجزاء المبعثرة في المستحلبات بين 0.2 و 10مكرومتر إلا أنه من الممكن أن يصل قطر الأجزاء الى 0.01 مكرومتر في المستحلبات الدقيقة micro emulsion وإلى 50مكرومتر في المستحلبات الخشنة .
- ♦ تكون هذه الجمل قليلة الثبات ويمكن زيادة ثباتيتها باضافة مواد مساعدة تسمى العوامل الاستحلابية Emulators.

يمكن أن يعتبر أن الإستخدام الرئيسي للمستحلبات هي الكريمات حيث أن الكريمات تعتبر الأكثر شيوعاً واستخداماً من بين باقي المستحلبات الصيدلانية .

ما الفرق بين الكريمات والمراهم :

الكريمات creams : هي مستحلبات من نمط زيت في ماء (له قوام نصف صلب) , لا تترك أثر على الجلد حيث أنه يتلاشى بمجرد تطبيقه على الجلد (لأنه يحوي عامل إستحلابي يسهل عملية إمتصاص المادة من الجلد) .

المرهم Ointments : هي مستحلبات من نمط ماء في زيت (لها قوام زيتي) يترك أثر عند تطبيقه على الجلد .

تطبيق المستحلبات :

المستلحبات يمكن أن تعطى :

- **داخليا :** مثل مستحلب الآغارول الذي سنحضره في العملي وهو مضاد إسهال الذي يعطى فموياً / ويمكن إعطاء المستحلبات وريدياً (ولكن يجب الحذر عند إعطاءها فيجب أن تكون من نمط زيت في ماء , وأن تكون أبعاد الطور الداخلي صغيرة جداً بحيث لاترتفع اللزوجة لكي نتجنب حدوث صمة رئوية) .
- **خارجيا :** كل الكريمات أو المراهم هي مستحلبات تطبق موضعياً .

فوائد ومساوئ المستحلبات الصيدلانية
Advantages and disadvantages of pharmaceutical emulsion

فوائد المستحلبات Advantages :

1. pharmaceutical emulsion may be used to deliver drugs that exhibit a low aqueous solubility.
2. Emulsion may be commonly used to administer oils that may have a therapeutic effect.

3. pharmaceutical emulsion may be used to mask the taste of therapeutic agents ,in which the drug is dissolved in the internal phase of an o/w emulsion.
4. pharmaceutical emulsion may be employed to administer drugs to patients who have difficulty of swallowing solid-dosage forms.
5. Emulsions are employed for total parenteral nutrition.

1) يمكن إستخدام المستحلبات لتحضير الأشكال الصيدلانية التي تحوي مادة ضعيفة الإنحلال بالطور المستمر .

ملاحظة : المادة الدوائية المحبة للماء تنحل بالطور المائي للمستحلب
المادة الدوائية المحبة للزيت تنحل بالطور الزيتي للمستحلب
أما المادة الوسط " ثنائية الميل " المذبذبة تنحل ضمن العامل الاستحلابي

2) تستخدم المستحلبات لإدخال الزيوت التي تحمل فعالية دوائيه للمستحضرات الصيدلانية (يفيد في إمكانية استخدام المادة الدوائية قليلة الانحلال بالماء) مثل بعض الفيتامينات والمواد العطرية كالزيوت العطرية .

3) يمكن استخدام المستحلب كماسك لتقنيع الطعم غير المقبول في المستحضرات الفموية خصوصاً إذا كانت هذه المادة منحلة ضمن الدسم

إذا كانت الدسم في المستحلب هي الطور الداخلي فعادة يكون طعمها مقبول اكثر مما لو كانت بالطور الخارجي ☺

4) المستحلبات أسهل اعطاء لمن يعاني صعوبة في البلع (أطفال ،كبار السن،حالات كسر الفك) مقارنة مع الأشكال الصيدلانية الصلبة .

5) يفيد في التغذية الوريدية ، فالإنسان يحتاج إلى غذاء متوازن بشكل دائم حيث يتطلب للمريض فاقد الوعي اعطاؤه ما يحتاجه من فيتامينات وحموض دسمة على شكل مستحلبات والشرط أن يكون من نمط "ز/ م" وأبعاد أجزاؤه أقل من 1ميكرومتر.

مساوئ إستخدام المستحلبات Disadvantages :

1. pharmaceutical emulsions are thermodynamically unstable and therefore must be formulated to stabilize the emulsion from separation of the two phases.
2. pharmaceutical emulsions may be difficult to manufacture.

1. المستحلبات غير ثابتة من الناحية الترموديناميكية thermodynamically unstable ويجب الحفاظ عليها قدر الأمكان حتى لا تنفصل الى طورين وتتخرب فيما بعد .

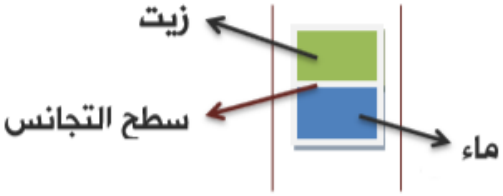
2. صناعة المستحلبات صعبة وتتطلب سواغات وأجهزة وعمليات حفظ صعبة .

مثلاً: نعلم أن الأحياء الدقيقة قابلة للنمو والتكاثر في الوسط المائي فاذا كانت المادة الحافظة مبعثرة ضمن الطور الزيتي وليس المائي فلا نستفيد من المادة الحافظة ويتخرب المستحلب ، فنؤكد أن الشرط الأساسي في المستحلبات هو إنتقاء المادة الحافظة التي تتبعثر في الطور المائي للمستحلب .

مثال لتوضيح : سبب ميل الجمل المبعثرة (المستحلبات خاصة) لانفصال الطور الزيتي فيها عن المائي

نأخذ أنبوب قاعدته مربعة وطول ضلعه 1cm ونضع فيه (1ml ماء & 1ml زيت)

فنلاحظ توضع الماء كما في الشكل



تكون مساحة سطح التجانس (التماس) بينهما = $1cm^2$ / والحجم الكلي = $1cm^3$

ثم قمنا بعملية الرج فسيتبعثر الزيت في الماء وتتشكل قطيرات ، لنفرض قطر كل منها (d) 1ميكرو متر

لنحسب الآن مساحة سطح التماس بين كل القطيرات الزيتية المتشكلة بالرج وبين الماء.

سطح التماس الكلي=سطح القطيرة الواحدة*عدد القطيرات. ولحساب عدد القطيرات نتبع مايلي:

❖ **لحساب حجم القطيرة الواحدة (باعتبارها كرة) :**

$$v = \frac{4\,\pi r^3}{3}$$

حيث أن : r نصف قطر القطيرة (0.5 ميكرومتر) ، نحول من µm الى cm

حيث : 1ml=1000µm

1cm=10000µm

1µm=10^{-4}cm

$ml = cm^3$

$$V = \frac{4}{3}\pi r^3 = \frac{4}{3}\pi (0{\cdot}5 \times 10^{-4})^3 = 0{\cdot}524 \times 10^{-12}\ ml$$

❖ **لحساب عدد القطيرات المتشكلة من 1ml من الزيت :**

$$\frac{\text{حجم الزيت الكلي}}{\text{حجم قطيرة الزيت الواحدة}}$$

$$\frac{1\ ml}{0.524 \times 10^{-12}\ ml/globule} = 1.91 \times 10^{12}\ \text{globule/ml}$$

أي ما يقارب ألفي مليار قطيرة *globule* تشكل من 1ml زيت

❖ **لحساب مساحة سطح القطيرة الواحدة :**

$$S = 4\,\pi\,r^2 = 4\,\pi\,(0.5 \times 10^{-4})^2 = 3.14 \times 10^{-8}\ cm^2$$

❖ **لحساب مساحة سطح كل القطيرات :**

مساحة سطح القطيرة الواحدة × عدد القطيرات

$$(1{\cdot}91 \times 10^{12}) \times (3{\cdot}14 \times 10^{-8}) = 6 \times 10^{4}\ cm^2$$

نلاحظ أن سطح التماس بين الزيت والوسط الخارجي المستمر (الماء) ازداد بشكل كبير بعد الرج حيث كان $1cm^2$ واصبح $6m^2 = 60000cm^2$

وزيادة سطح التماس ينجم عنه زيادة التوتر السطحي (أي زيادة الكراهية بين الزيت والماء) مما يفسر ميل المستحلبات لإنفصال الطورين فيها في حالة السكون ، ولزيادة سطح التماس أهمية كبيرة لزيادة الكفاءة والفعالية للمواد الدوائية فالدواء يتحرر بسرعة لوجود مساحة سطح كبيرة جدا .

ملاحظة : دائماً الزيت أقوى من الماء بسبب وجود الروابط الهيدروجينية .

❁ How many molecules may be present in a 1ng particle of ibuprofen with a formula weight of 206 (g/mol) ??

إحسب عدد الجزيئات التي تتواجد في 1 ng من معلق الايبوبروفين الذي له وزن جزيئي (g/mol) 206

في معلق الايبوبروفين Ibuprofen وهو مضاد التهاب غير ستيروئيدي أخذنا منه 1 ng =10^{-9}g (كمية صغيرة لا ترى بالمجهر الضوئي) فلحساب عدد الجزيئات المتجمعة في هذه الكمية المتناهية في الصغر (1ng) حيث أن الوزن الجزيئي للايبوبروفين 206 (g /mol)

1 mole يحوي عدد أفوكادرو من الجزيئات 6.02×10^{23}=

206g	6.02×10^{23}	
$1ng=10^{-9}g$	x	

$$x = \frac{10^{-9} \times (6.02 \times 10^{23})}{206}$$

$X=2.923\times10^{12}$ molecules in 1ng (جزيء في1نانوغرام)

This illustrates that a 1ng invisible particle will contain 2,923,000,000,000 molecules.

فجزيئة الايبويروفين المأخوذة على الرغم من حجمها المهمل الا أنها تحوي كمية كبيرة من المواد الدوائية فان 1ngمن المعلق تحوي ما يقارب 3 الاف مليار جزيء !!!

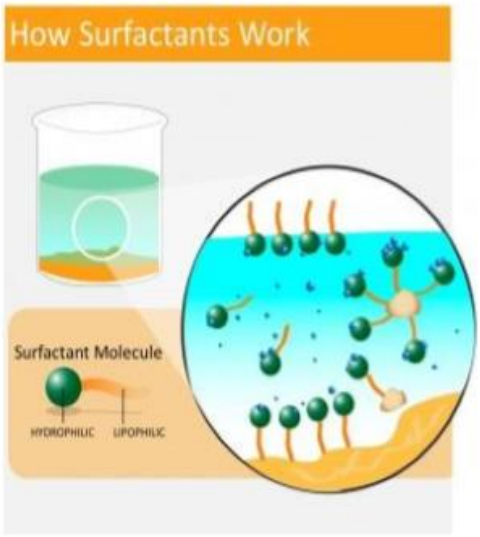
خلاصة : الجمل الصيدلانية المبعثرة (المعلق والمستحلب) تؤمن مساحة سطح واسع مما يزيد الكفاءة والفعالية للأدوية و وضع مادة دوائية شديدة الفعالية بإحدى الشكلين الصيدلانيين (معلق أو مستحلب) يعطي فعالية أكبر من أي شكل صيدلاني آخر.
وتعتمد الوسيلة المتبعة في انتقاص قيمة التوتر في سطح الفصل بين سائلين على تغيير طبيعة سطح الفصل بين هذين السائلين وذلك باضافة عامل مناسب "العامل الاستحلابي "

العوامل الفعاله على السطح :

Surfactants have two distinct regions in their chemical structure, one of which is water-liking or hydrophilic and the other of which is water hating or hydrophopic.

These molecules are referred to as amphiphilic or amphipathic molecules or simply as surfactant or surface active agents.

HLB stands for hydrophile - lipophile balance. compounds with a high HLB (greater than about 12)are predominantly hydrophilic and water – soluble. those with very low HLB values are hydrophobic and water – insoluble.



*we express the strength of contraction by the work required to increase the surface area by $1m^2$; this is referred to as the surface tension γ

*unit of surface and interfacial tension are mNm^{-1}.

هي مواد تخفض من قيمة التوتر السطحي للسوائل التي تضاف إليها نتيجة امتزاز جزيئاتها الإيجابي على سطح السائل فهو يؤمن ثبات المستحلب .

1. يكون الاستحلاب صعباً إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بين طوري المستحلب أكبر من 10 dyn/cm
2. يتشكل المستحلب بسهولة عندما تكون قيمة التوتر في سطح الفصل محصورة بين 5 و 10 dyn/cm
3. يتشكل المستحلب تلقائيا إذا كانت قيمة التوتر في سطح الفصل بحدود 1dyn/cm

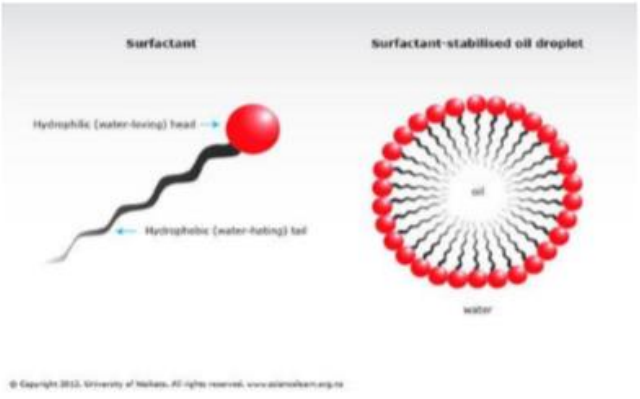
يتميز العامل الفعال بأنه ثنائي الميل (ثنائي الألفة) amphipathic = amphiphilic

فهو مكون من : 1. طرف "رأس" محب للماء كاره للزيت (سائل قطبي)

Hydrophilic=Water liking=: *Lipophobic*

2. طرف "ذيل" محب للزيت وكاره للماء (سائل غير قطبي)

Lipophilic = Hydrophobic = water hating



عامة يمثل القسم المحب للماء من الجزيئة بدائرة ،ويمثل القسم المحب للزيت بمستطيل أو بخط مستقيم أو أيضا بخط متعرج يمثل وضع مجموعات CH_2 للسلسلة الفحمية في الفراغ .

تنويه: تكون المادة ثنائية الميل أكثر ميلا للماء أو أكثر ميلا للزيت وذلك حسب تغلب المجموعة القطبية أو المجموعات اللاقطبية في الجزيئة وبالتالي من الضروري أن يكون هناك توازن بين هذين الميلين وهو ما يفسره مفهوم ال HLB (Balance Lipophilic Hydrophilic) "يسمى التوازن المائي الزيتي "

ونميز في حال كان لكل جزيء من جزيئات العامل الفعال على السطح:

ذيل كاره للماء > من الرأس المحب للماء ⟵ يميل الى الزيت

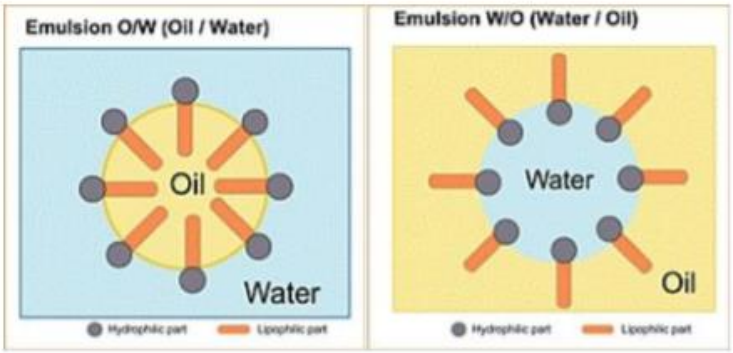
ذيل كاره للماء < من الرأس المحب للماء ⟵ يميل الى الماء

ملاحظة :الميل هو ميل فيزيائي فقط وجود مع الوسط دون أي تفاعل كيميائي

HLB [التوازن المائي الزيتي]	نوع العامل الفعال على السطح Surface active agent
7	ألفته للماء =ألفته للزيت
أكبر من 7	محب للماء
أصغر من 7	محب للزيت
HLB عالي جدا أعلى من 12	محبة جدا للماء لدرجة أنها تنحل فيه

فالعامل الفعال على السطح يجب أن يتوضع على سطح التماس بين الوسطين غير المزوجين (زيت-ماء) ليضمن ثبات المستحلب ولبقاء الطورين ممتزجين .

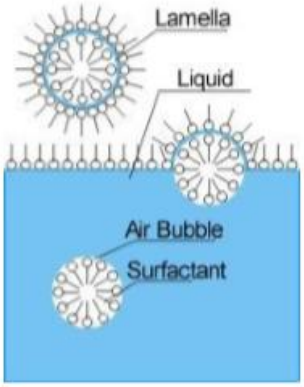
أما في حال كان المستحلب ميال لطرف أكثر من الاخر ومنحل فيه ستقل فعاليته السطحية (وهذا يفيد في تحضير مستحلب من نمط زيت/ماء مثل الشامبو ومساحيق التنظيف)



توضع العامل الاستحلابي على سطح التماس يعطينا أفضل ثبات.

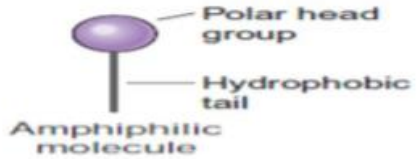
توضيح :عنما نقوم برج المستحلب نكون قد أجبرنا جزيئات الزيت بأن تتبعثر ضمن الماء أي أن امتزاج الطورين في المستحلب كان على حرج .

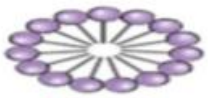
متى يشكل العامل الفعال على السطح المذيلات (micelles) ؟؟



★ عند وضع العامل الفعال بين وسطين غير مزوجين نلاحظ توضعه على سطح الفصل بينهما فإذا زاد تركيز العامل الفاعل على السطح الفاصل ما بين وسطين هما الماء والهواء (هنا لا يوجد زيت) عن التركيز المذيلي الحرج فإنه يشكل ما يسمى **مذيلات Micelles.**

ويعود السبب في تشكلها إلى أن السائل أصبح مشبعاً بالعامل الفاعل والسطح لم يعد قادراً على استيعاب كمية أكبر منه فيحاول العامل الفاعل أن يصغر سطح التماس بتشكيل هذه المذيلات بحيث يكون الجوف الداخلي فيها كاره للماء والخارجي محب للماء ، علماً أن أغلب أشكال المذيلات تكون على شكل كرة لأنها تملك أصغر مساحة سطح.

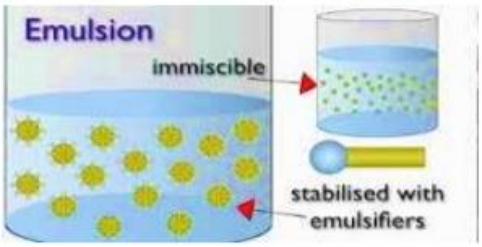




نلاحظ من الشكل السابق : liposome [جسيم شحمي] يشبه إلى حد كبير غشاء الخلية [خصوصا الحيوانية]حيث أنه مكون من طبقتين من الفوسفوليبيدات .

ويستفاد من الليبوزوم كحامل للأدوية سواء الكارهة للماء[تتوضع في منطقة الأذيال لليبوزوم] أو المحبة للماء [يتوضع داخل الليبوزوم بجهة الرؤوس] .

شكل المذيلة كروي (باعتبار للكرة أصغر مساحة سطح) حيث الهدف الأساسي للعامل الاستحلابي والمذيلات التي يشكلها تقليل التماس بين الوسطين غير المزوجين.



فائدة المذيلات : تفيد في ذوبانية بعض المواد الدوائية حيث تتوضع المادة قليلة الانحلال بالماء داخل جوف المذيلة دون أن تتنافر مع الوسط المائي .

الخلاصة : فالمذيلات

1) يشكلها العامل الفعال على السطح عندما يصبح سطح الفصل بين الوسطين مشبعاً

2) تتشكل المذيلة إذا زاد تركيز العامل الاستحلابي CMC
(critical micelles concentration)

امتزاز العامل الفعال على السطح Adsorption

There is an equilibrium between surfactant molecules at the surface of the solution and those in the bulk of the solution which is expressed by the Gibbs equation.

بشكل عام يتطلب أي مستحلب أن يتوضع العامل الفعال على سطح التماس بين الوسطين لكي يقوم بدوره المطلوب منه ، ويتم حساب كمية العامل الاستحلابي المطلوب إضافته وفقاً لعلاقة جيبس Gibbs Equation

حيث تعبر العلاقة عن عدد وحدات العامل الفعال على السطح المتوضعة في سطح التماس (بوحدة السطح مثلا $1cm^2$) مقارنةً مع الوحدات الموجودة في المحلول .

$$\tau_2 = \frac{-1}{RT}\frac{d\gamma}{d\ln c} = \frac{-c}{RT}\frac{d\gamma}{dc}$$

Where R is the gas constant (8.314j/mol K) and T_2 is the amount of surfactant in the surface phase in excess of that in the bulk (the surface excess concentration)

T2: معامل الامتزاز (عدد وحدات العامل الاستحلابي الموجودة في سطح التماس مقارنة مع تلك الموجودة في المحلول)

R: ثابتة الغاز الكامل 8.314 J/mol.k

T: الحراة بالكلفن

$d\gamma$: فرق التوتر بين الوسطين ماء وهواء يسمى surface tension

ماء وزيت يسمى interfacial tension

dc: فرق التركيز للعامل بين الوسطين (ويفضل أن تتم الدراسة بين هواء وماء فيكون هو فرق التركيز بين سطح الفصل وبين المحلول المائي).

C: تركيز العامل الفعال على السطح ضمن كامل الجملة (أي على السطح +ضمن المحلول).

م=(ت/ثا ح)*(Δتو /Δف)

حيث: م= الامتزاز، أي زيادة كمية العامل الفعال في وحدة السطح بالنسبة لكمية العامل الفعال الداخلة ضمن كتلة المحلول.

ت: تركيز المادة الفعالة سطحيا

تو: التوتر في سطح الفصل

ثا: ثابتة الغازات الكاملة

ح: درجة الحرارة المطلقة

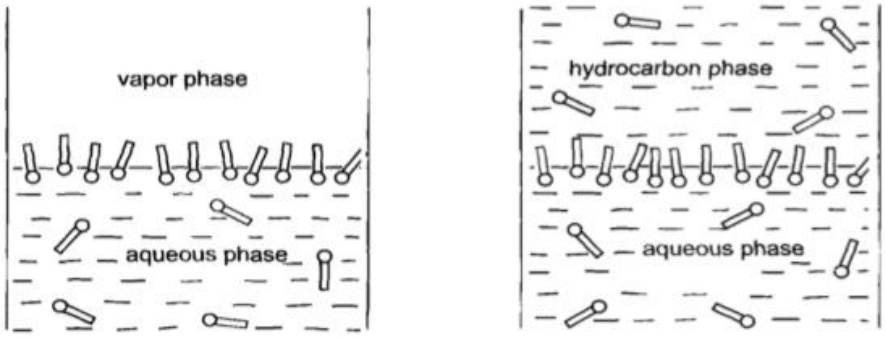


Figure 1.18. Adsorption of tenside molecules at air/water and oil/water interfaces.

من الشكل نتوه أن معامل الإمتزاز T_2 يختلف حسب نمط الوسطين اللذين يحددان العامل الاستحلابي وذلك بسبب اختلاف $d\gamma$ و C بين سائل وسائل وبين هواء وسائل .