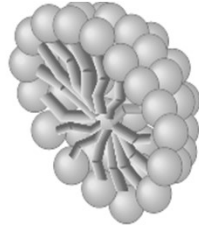
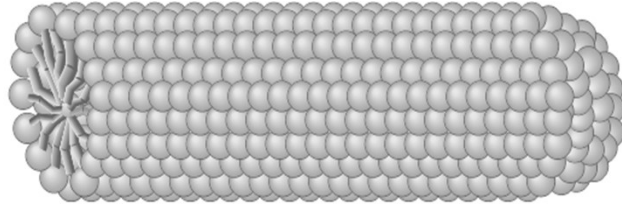


تحضير المستحلبات

Prepetition of Emulsions



Spherical micelle

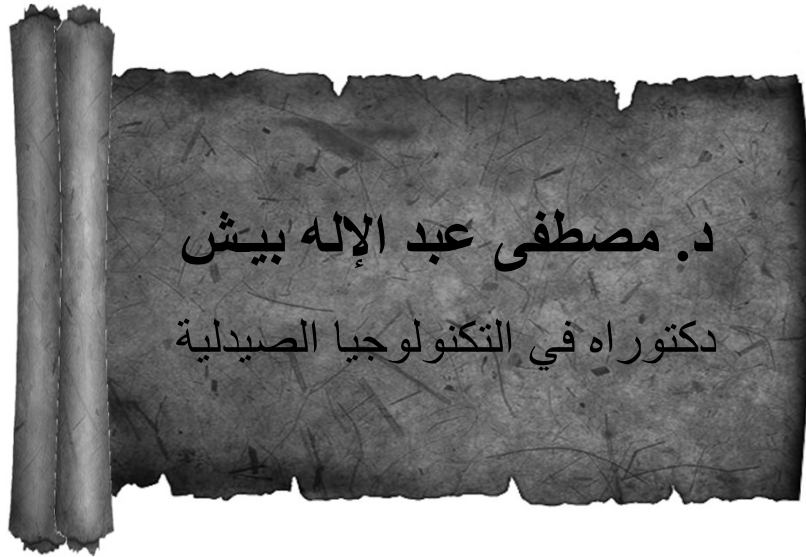


Cylindrical micelle

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

1

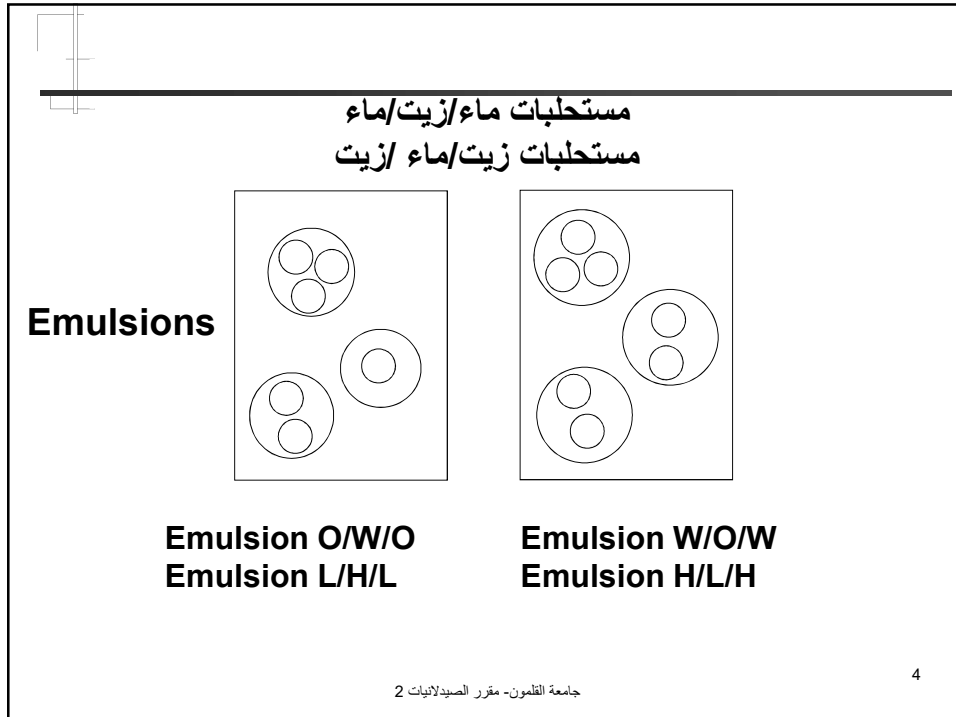
جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2



2

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

the theoretical section:	النظري:
-General concepts: dissolution, solubility and solutions types.	1- مفاهيم عام عن الذوبان dissolution والانحلال solubility 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- المحلات المستخدمة في الصيدلانيات والمحلات 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 suspensions 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





1- تحضير الأسس الاستحلابية

يتم تحضيرها على ثلاث مراحل :

1-1- الاستحلاب البدئي:

- إضافة المواد الفعالة إلى الطور المناسب
- إضافة العوامل الفعالة على السطح كل إلى الطور الذي ينحل فيه أو غالباً ما تضاف إلى الطور الزيتي.
- تسخين الأطوار في وعاء منفصل لكل منها ويتم التسخين غالباً بالنسبة للطور الزيتي إلى درجة حرارة 60-75 °م. أما المائي فيكون أعلى بـ 5 °م من الطور الزيتي

مزج الأطوار ويتم ذلك بإحدى الطرق التالية :

1- طريقة المايونيز (مستحلبات نمط م/ز ، ز/م)

وتتم فيها إضافة الطور الداخلي الحاوي على العوامل الإستحلابية بالتدريج إلى الطور الخارجي مع المهك والتحرك البطيء و المستمر وغالباً في هذه الطريقة يتم تشكيل العامل الاستحلابي بعد إضافة الأطوار (مثل الصوابين) تضاف الحموض الدسمة (حمض الزيت أو الشحم) للطور الزيتي بينما تضاف المواد القلوية للطور المائي

2- طريقة انقلاب الأطوار (مستحلبات نمط ز/م)

توضع العوامل الإستحلابية في الطور الزيتي, ثم يضاف إليه الطور المائي مع التحريك

1- تحضير الأسس الاستحلابية

1-2- التبريد

في الصيدلية نستخدم فيها غالباً ماء الصنبور أو باستخدام تيار من الماء البارد ضمن الجدران المضاعف لحوض التحضير ويتم ذلك مع التحريك الشديد باتجاه واحد والعمل على منع دخول فقاعات الهواء وذلك باستخدام احواض خاصة مجهزة بحواجز لتغيير اتجاه حركة السوائل

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

7

عند التحضير يراعى ما يلي :

- المواد الطيارة : نضيفها للسواغ الدسم على البارد بعد الانتهاء من التسخين
- نحل المواد الدوائية كل حسب ما يناسبه (محبة أو كارهة مع مراعاة كون المادة حساسة للحرارة)
- إذا كانت المادة الدوائية غير منحلة في أحد الطورين تمهك على البارد
- اختيار العامل الاستحلابي تبعاً لمواصفات المادة الدوائية :
- ✓ المواد الدوائية الشرجبية (الأسس العضوية وأملاحها) تتوافق مع السواغات الشرجبية وغير المتشردة
- ✓ المواد الدوائية الشرسبية (الحموض العضوية وأملاحها) تتوافق مع السواغات الشرسبية وغير المتشردة
- ✓ المواد الدوائية الغير متشردة : تتوافق مع جميع السواغات

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

8

1- تحضير الأسس الاستحلابية

1-3- المجانسة

و تتم بواسطة مجانسات خاصة: للحصول على مستحلبات ناعمة 1 ميكرون باستخدام :

- مجانسات دوارة
 - مجانسات ذات الصمام
 - باستخدام الامواج فوق الصوتية (مستحلبات ناعمة وثابتة)
- و على مراحل : في اليوم الأول ثم الثاني .

2- طرق تثبيت المستحلبات

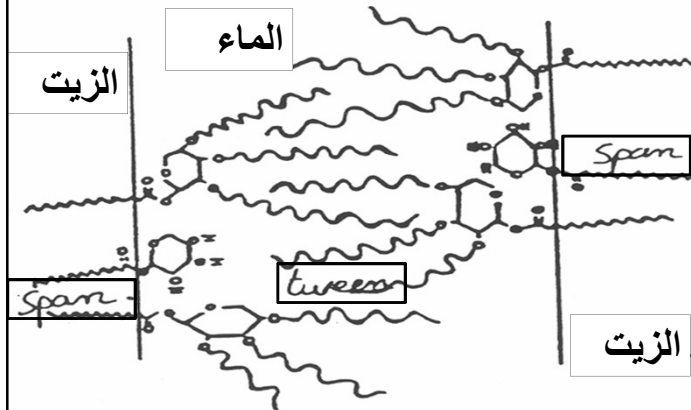
2-1- التثبيت باستعمال العوامل الفعالة سطحياً عديمة الشحنة

➤ ازدياد طول سلسلة مجموعات أكسيد الأيتلين في جزيئاتها يؤدي إلى انخفاض قيمة الكمون الكهربائي للقطيرات ويزيد مع ذلك من ثبات المستحلبات

➤ تكوين بنية متماسكة بين سلاسل أكسيد الأيتلين تثبت تلك السلاسل بجزيئات من

الماء بواسطة

روابط هيدروجينية.



2- طرق تثبيت المستحلبات

2-2- التثبيت بواسطة الجزيئات الضخمة

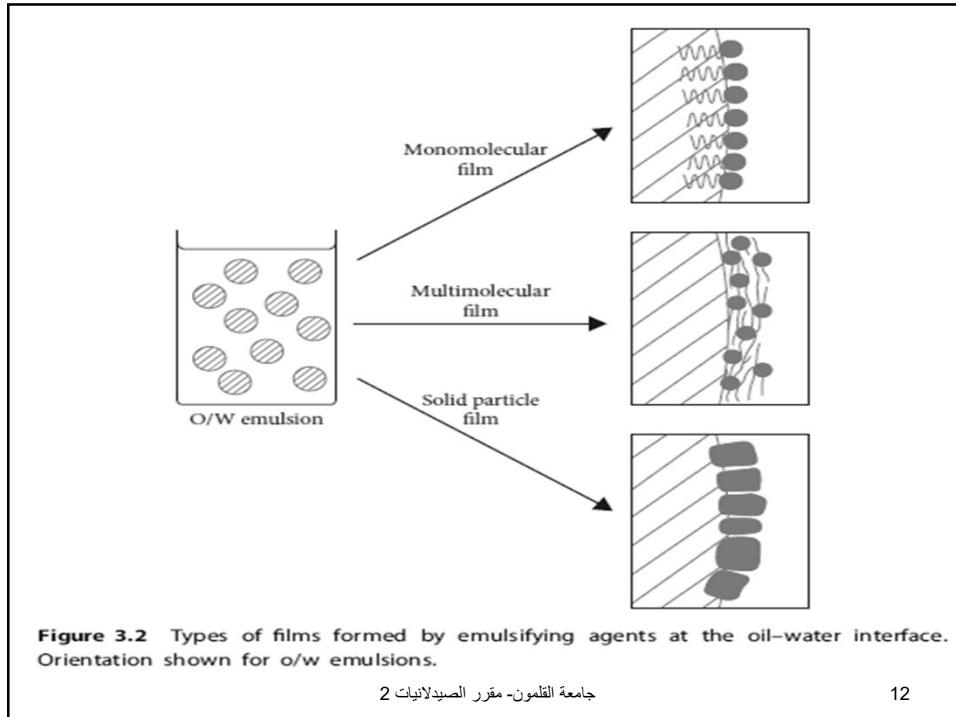
بواسطة الغروانيات المائية ك:

➤ الصمغ العربي

➤ الجيلاتين

➤ الميثيل سيللوز

والتي تشكل غلاف متعدد الطبقات ذو خصائص لزجة ومرنة وبما أن هذه المواد محبة للماء فهي تعطي فقط مستحلبات من نمط **ز/م**



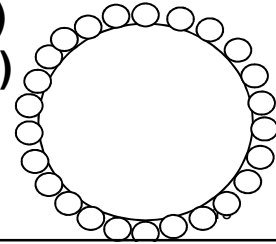
2- طرق تثبيت المستحلبات

2-3- التثبيت بواسطة المواد الصلبة الناعمة:

شروط أن تكون المواد ناعمة جداً وغير منحلة في طورى المستحلب وأن تتوضع في سطح الفصل بين طورى المستحلب مما يؤدي إلى انخفاض في القدرة السطحية الحرة.

- تكون ميالة للطور المائي فتعطي مستحلب ز/م (كالبانتونيت، والسيليس، وهيدروكسيدات المعادن الثقيلة Ca, Al, Mg)
- ميالة إلى الطور الزيتي فتعطي مستحلبات من نمط م/ز (الفحم الحيواني والغرافيت).

(توص/م) > (توص/ز) المستحلب ز/م
(توص/م) < (توص/ز) المستحلب م/ز



جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

لزوجة المستحلب

تتعلق لزوجة المستحلب بـ:

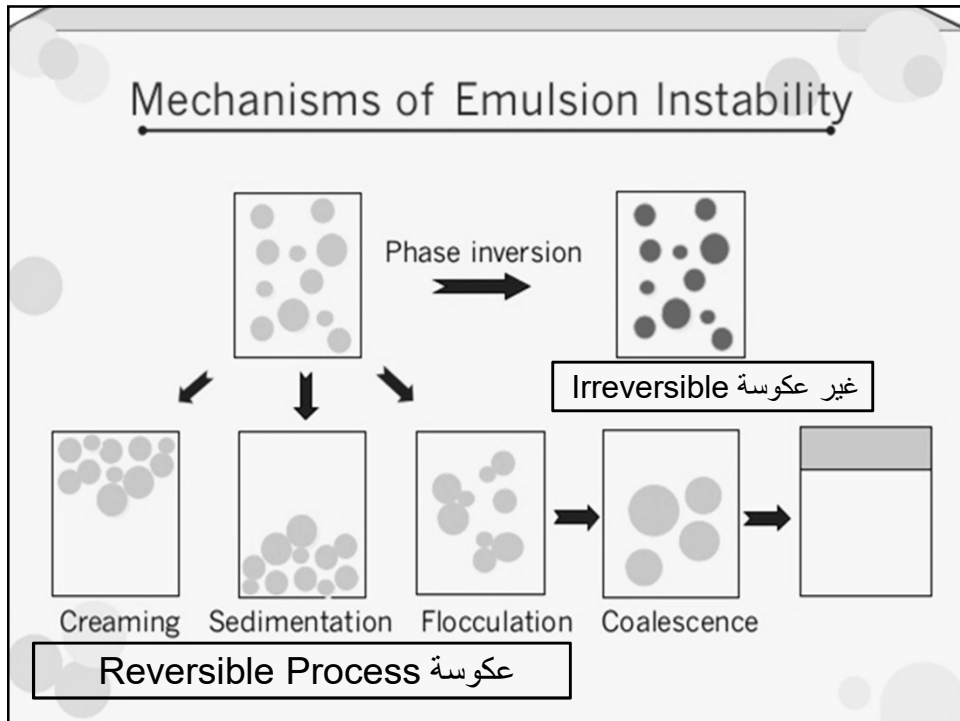
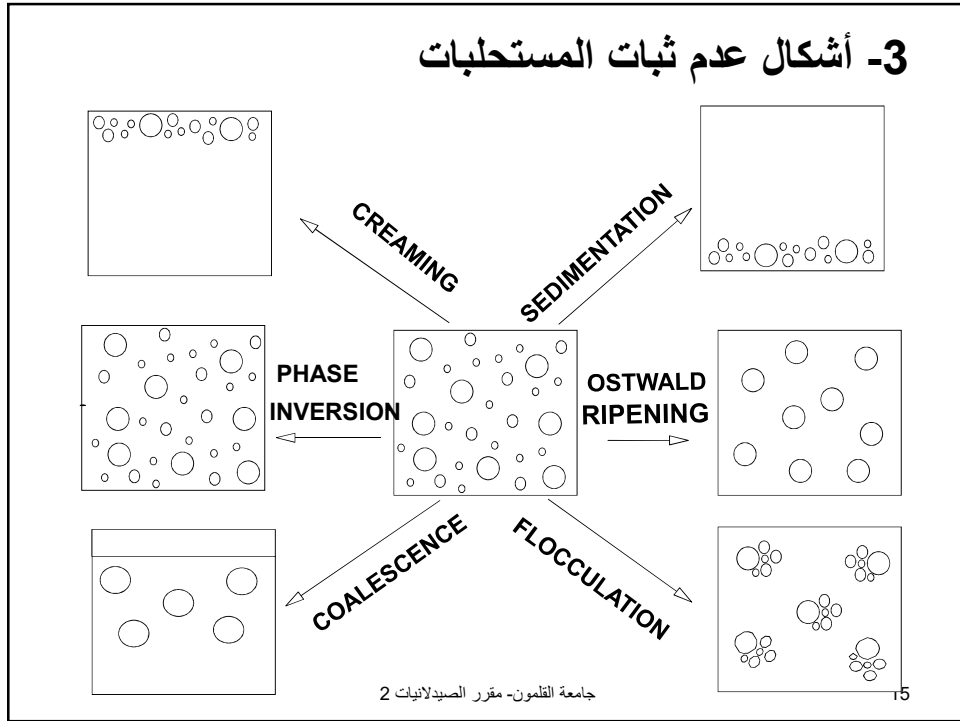
- **الطور الداخلي** : نسبة الطور المبعثر – التأثير بين الأجزاء – أبعاد وتجانس الأجزاء المبعثرة- اللزوجة الخاصة بالطور المبعثر.
- **لزوجة الطور المستمر** : لزوجة الطور المستمر ووجود مواد مزيده للزوجة- التركيب الكيميائي للطور المستمر – تركيز الكهارب إذا كان الوسط قطبياً.
- **العامل الأستحلابي**: الطبيعة الكيميائية للعامل الأستحلابي – تركيزه - ثخانة طبقة العامل الأستحلابي وخصائصها الانسيابية.
- من العوامل الهامة التي تؤثر في لزوجة المستحلب هي ازدياد النسبة الحجمية للطور المبعثر حسب علاقة انشتاين:

$$\eta = \eta_0 (1 + 2.5 \Phi)$$

حيث Φ هي النسبة الحجمية للطور الداخلي.

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

14

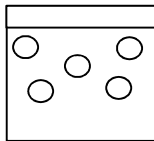


Factors that contribute to emulsion instability

- **Forces of attraction between droplets**
- **Gravity**
- **Random movement of droplets**

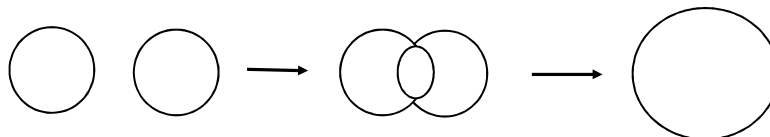
جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

17



1-Coalescence

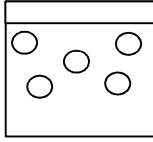
- **Not reversible**
- **May lead from flocculation, creaming O/W / sedimentation W/O or Brownian motion**
- **Involves 2 drops coming together**



May lead to complete separation .

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

18



Coalescence

Coalescence increases if:-

- **Fat or ice crystals present**
- **Viscosity of continuous phase is decreased**
- **Emulsion is agitated**
- **Interfacial viscosity is decreased**

PHYSICAL PHARMACY CAPSULE 14.2

Sedimentation Rate and Stokes' Equation

Stokes' Equation:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_i - \rho_e)g}{18\eta}$$

where

dx/dt is the rate of settling,
 d is the diameter of the particles,
 ρ_i is the density of the particle,
 ρ_e is the density of the medium,
 g is the gravitational constant, and
 η is the viscosity of the medium.

A number of factors can be adjusted to enhance the physical stability of a suspension, including the diameter of the particles and the density and viscosity of the medium. The effect of changing these is illustrated in the following example.

يمكن تأخير التقشيد أو الترسب (sedimentation -creaming):

- تقليل حجم قطيرات المستحلب
- المقاربة بين كثافتي الطورين
- زيادة لزوجة الطور المستمر

2- تغير نمط المستحلب أو انقلاب المستحلب Phase Inversion

- المستحلبات من نمط ز/م المحضرة باستعمال الصابون المعدني كعامل استحلابي عندما يضاف إليها شوارد Ca^{++} Mg^{++} حيث تتحول إلى مستحلب م/ز
- الناحية النظرية يصل التركيز الأعظمي من الطور المبعثر التي يمكن استعماله إلى 74% حالة المستحلبات ز/م
- المستحلبات م/ز من الصعب أن يتجاوز الطور المبعثر 40% دون أن يحدث تبدل في نمط المستحلب.
- لدرجة الحرارة تأثير في حادثة انقلاب المستحلب كلما ارتفعت الحرارة كلما أصبح العامل الاستحلابي أكثر حياً للزيت، مما يؤدي إلى انقلاب المستحلب من ز/م إلى م/ز.

3- تعبئة المستحلبات

- 3-1- أنابيب مصنوعة من الألمنيوم المرن المطلي من الداخل بطبقة واقية من المتماثرات: ميزات:
- تعتبر أفضل مواد التعبئة لأنها تحمي من تأثير الهواء، التلوث الخارجي، التماس المباشر مع الأيدي
 - تسمح بتطبيق المستحضرات على السطوح الصغيرة بفضل تزويدها برأس صغير يؤمن وصول المادة الدوائية للموضع المطلوب
 - تحوي غطاء رقيق من الألمنيوم يتم فتحه عند الاستعمال وهذا يمنع التماس مع الهواء أو الوسط الخارجي قبل الاستعمال

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

23

3-1- أنابيب مصنوعة من الألمنيوم المرن المطلي من الداخل بطبقة واقية من المتماثرات:

مشاكلها و عيوبها

- تأتي هذه المشاكل غالبا من طبقة الفلم الرقيقة " الراتنجية "
- وجود تحزرات طولانية و أماكن تمزق على الغلاف الخارجي
 - وجود مسامات مختلفة الأبعاد ناتجة عن سوء عملية : الإرداذ ، تجانس توزع البوليمير
 - وجود ثقبوب دقيقة على سطح المعدن لا يمكن للفلم الالتصاق عليها
 - عدم تجانس توزع طبقة الفلم الداخلي

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

24

3-1- أنابيب مصنوعة من الألمنيوم المرن المطلي من الداخل بطبقة واقية من المتماثرات:

الفحوص التي يجب إجراؤها

- تحديد سماكة طبقة الفلم
- تحديد درجة التماثر
- تحديد التصاق الفلم على الألمنيوم
- تحديد مسامية الفلم
- تحديد مدى مقاومة طبقة الفلم للمواد الداخلة في تركيب المستحضر الجلدي

3-2- أنابيب بلاستيكية:

3-2-1- بولي إيثيلين عالي الضغط

- تكون هذه الأنابيب ذات مقاومة متوسطة تجاه المواد الدسمة وسيئة تجاه بعض المحلات العضوية و نفوذة للعطور والزيوت الطيارة
- مقاومتها جيدة للمحاليل المائية و نفوذية معدومة لبخار الماء

3-2-2- بولي إيثيلين منخفض الضغط

- مقاومتها أكبر تجاه المحلات الدسمة وأقل نفوذية للزيوت الطيارة
- أقل نفوذية لبخار الماء

3-2-3- بولي بروبيلين

- يتمتع بخواص مشابهة لـ (2)
- مقاوم المواد الكيميائية الدسمة و معدوم النفوذية تجاه العطور و الزيوت الطيارة

3-2-2- أنابيب بلاستيكية:**3-2-4- كلور بولي فنيل**

- مقاومته أفضل مما سبق ونفوذيته أقل للمحلات العضوية
- أكثر نفوذية لبخار الماء وبالتالي لا يمكن استخدامه لتعبئة الأسس الاستحلابية ز/م .

3-2-5- بولي إيتلين + بولي أميد

- تكون فيه الطبقة الداخلية مؤلفة من البولي أميد ، الخارجية من البولي إيتلين

- مقاومته أفضل من كل ما سبق +++
- معدوم النفوذية تجاه العطور و الزيوت الطيارة +++

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

27

سلبات الأنابيب البلاستيكية :

- لا تتحمل الحرارة العالية اللازمة لعملية التعقيم
- تخرب المواد الدوائية بالأكسدة نتيجة عودة الأنابيب البلاستيكية إلى وضعها الأصلي بعد كل استعمال مما يؤدي إلى دخول الهواء من الوسط الخارجي إلى داخل العبوة الذي يمكن أن يؤدي بدوره إلى حدوث تلوث بالجراثيم أو حدوث تفاعلات أكسدة بواسطة الأوكسجين الجوي.

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

28

4- حفظ المستحلبات

- تعد المستحلبات وسطاً ملائماً لنمو العضويات الدقيقة وذلك بسبب طبيعة المكونات التي تدخل في تركيبها لذلك تضاف المواد الحافظة:
- تركيز المواد الحافظة في الطور المائي من المستحلب كافياً لكي تكون تلك المادة فعالة في حماية المستحلب من نمو العضويات الدقيقة
 - المادة الحافظة في الطور المائي بشكل حرة غير مرتبطة بالجزيئات الضخمة أو بمذيلات العامل الاستحلابي بشكل معقدات تفقدها فعاليتها لعدم نفوذ تلك المعقدات خلال الغشاء الجرثومي
 - معامل توزع المادة الحافظة بين الزيت والماء كبيراً لصالح الزيت يجب إضافة كميات كبيرة
 - المواد الدسمة المستخدمة في تحضير المستحلبات تتعرض للأكسدة وتكسبها رائحة وطعم غير مرغوب فيها لذلك يجب إضافة مواد مضادة للتأكسد

جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

➤

Preservatives used in Emulsions

1. Benzoic acid: (0.1%) at pH below 5.
2. Esters of parahydroxybenzoic acid such as methyl paraben (0.01 – 0.3%).
3. Chloroform Water (0.25% V/V).
4. Chlorocresol (0.05 - 0.2%).
5. Phenoxyethanol (0.5 - 1.0%).
6. Quaternary ammonium compounds (**cetramide**).
7. Organic mercurial compounds such as phenylmercuric nitrate and acetate (0.002 -0.01%).

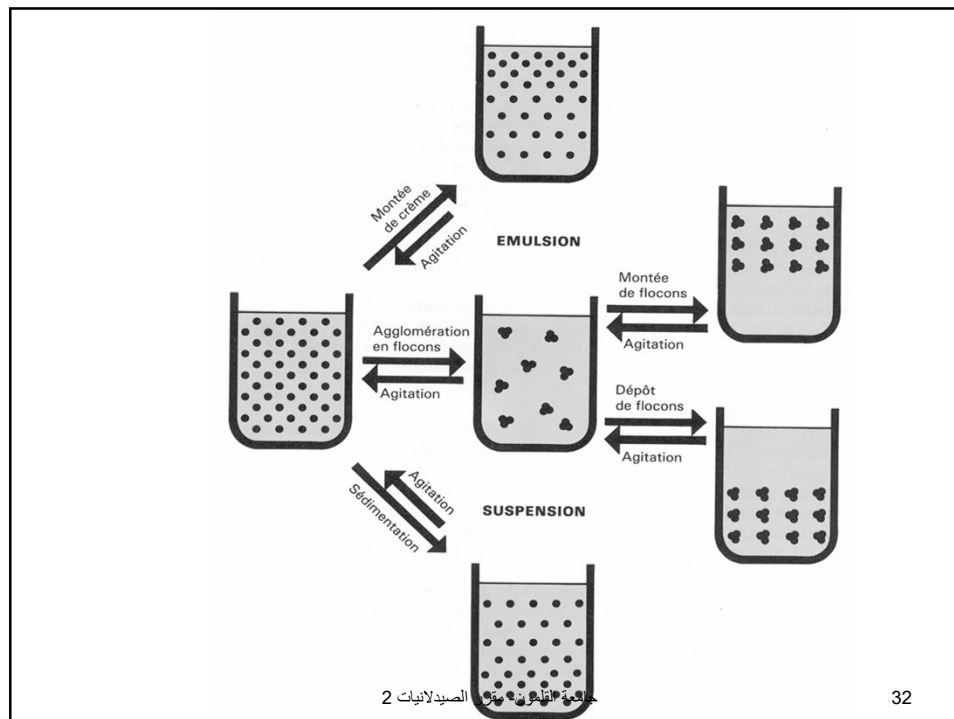
جامعة القلمون- مقرر الصيدلانيات 2

30

Antioxidant

- Some oils are liable to degradation by oxidation and therefore antioxidant may be added to the formulation.
- Antioxidants used in oral emulsions which are odorless and tasteless include **ascorbic acid**, **citric acid**, **sodium metabisulphite** and **sodium sulphite**.

جامعة القلمون- مؤهل الصيدلانيات 2



32