

جامعة البعث - كلية الصيدلة

السنة الثانية

الفصل الثاني

قبل الحسم 75  
بعد الحسم 50

## صيدلانيات 2

### المستحلبات 2

المحاضرة الخامسة

د . أمين سويد

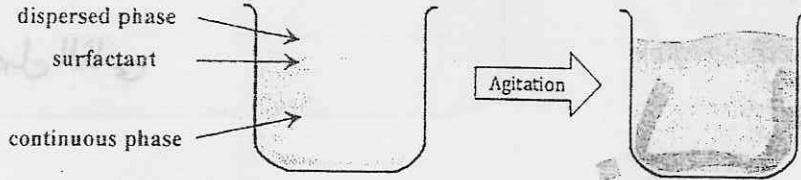


2742

مكتبة أسامة كافة خدمات كلية الصيدلة و طب الأسنان - جميع المحاضرات بأسعار مخفضة

/2140611/

## المستحلبات (2) Emulsions



المحاضرة الخامسة  
صيدلانيات (2)  
د. أمين سويد

### العناوين الرئيسية

- ☐ لزوجة المستحلبات
- ☐ أشكال عدم ثبات المستحلبات
- ☐ تحديد تركيب المستحلب
- ☐ طرائق تحضير المستحلبات
- ☐ مراقبة المستحلبات
- ☐ حفظ المستحلبات

## أولاً : لزوجة المستحلبات

- ازدياد لزوجة المستحلب تزيد من ثباته نتيجة إنقاص حركة القطيرات المبعثرة وبالتالي إعاقه اندماجها
- تؤثر لزوجة المستحلبات في سهولة استعمالها بسبب :
  - ✓ إمكانية تناول مقادير دوائية متساوية
  - ✓ سهولة إعطائها عن طريق الحقن
  - ✓ سهولة مدها على الجلد
  - ✓ سهولة تعبئتها وإخراجها من أوعيتها
- تعتبر المستحلبات من السوائل اللانيوتونية ويغلب عليها النموذج شبه البلاستيكي
- يوجد العديد من العوامل التي تؤثر في لزوجة المستحلبات تتعلق بالطور الداخلي والطور الخارجي والعامل الاستحلابي

## □ العوامل المؤثرة في لزوجة المستحلبات

### 1- العوامل المتعلقة بالطور الداخلي

- أ- النسبة الحجمية للطور المبعثر
- ب- أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد
- ج- التأثير المتبادل بين الأجزاء وتشكيل تجمعات
- د- لزوجة الطور الداخلي المتعلقة بتركيبه الكيميائي

### 2- العوامل المتعلقة بالطور المستمر

- أ- التركيب الكيميائي للطور المستمر وقطبيته ودرجة pH
- ب- تركيز الكهارل إذا كان الوسط قطيياً
- ج- لزوجة الطور المستمر ووجود مواد رافعة للزوجة

### 3- العوامل المتعلقة بالعامل الاستحلابي

أ- التركيب الكيميائي للعامل الاستحلابي

ب- تركيز العامل الاستحلابي ودرجة انحلاله في كل من الطور الداخلي والخارجي

ج- نمط المستحلب

د- ثخانة طبقة العامل الاستحلابي في سطح الفصل وخصائصها الانسيابية

□ أهم العوامل المؤثرة في لزوجة المستحلبات

✓ النسبة الحجمية للطور المبعثر

علاقة انشتاين : لز = لز<sub>0</sub> (1 + 2.5 φ) حيث φ = النسبة الحجمية للأجزاء الكروية

علاقة ريتشاردسون : لز = لز<sub>0</sub> e<sup>-kφ</sup> حيث φ = النسبة الحجمية للأجزاء الكروية

حيث لز : لزوجة المستحلب ، لز<sub>0</sub> : لزوجة الطور المستمر ، φ : النسبة الحجمية للطور

المبعثر ، k : أساس اللوغاريتمات الطبيعية

- حسب العلاقتين السابقتين تزداد اللزوجة بازدياد نسبة الطور المبعثر

- عند ازدياد نسبة الطور المبعثر إلى الحد الذي يسبب تغير نمط المستحلب عندها تنخفض

اللزوجة بشكل مفاجئ بسبب تغير طبيعة الطور المبعثر

✓ أبعاد الأجزاء المبعثرة وتجانس هذه الأبعاد

- كلما كانت الأجزاء المبعثرة في مستحلب صغيرة تزداد لزوجة هذا المستحلب نتيجة زيادة

سطح الفصل وبالتالي زيادة التأثير المتبادل بين الأجزاء

- المستحلب الذي يتميز بمنحني توزيع ضيق لأبعاد أجزائه يكون أكثر لزوجة من المستحلب

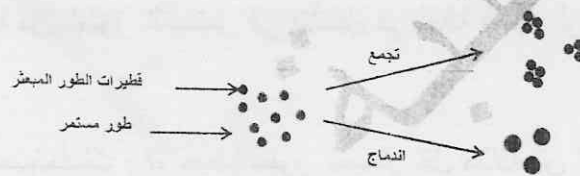
الذي يكون منحني توزيع أبعاد أجزائه واسعاً إذا كان البعد الوسطي متماثلاً في الحالتين

## ثانياً : أشكال عدم ثبات المستحلبات

- تبدي المستحلبات أثناء تحضيرها أو تخزينها أشكالاً مختلفة من عدم الثبات الفيزيائي وهي

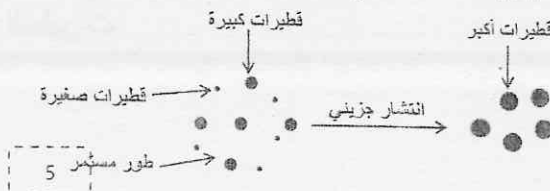
### 1- التجمع flocculation

- عندما تكون قوى التجاذب بين الأجزاء المبعثرة هي الغالبة تشكل الأجزاء تجمعات
- يمكن أن تبقى الأجزاء متجمعة دون حدوث اندماج فيعاد بعثرتها بالرج (حالة عكوسة)
- يمكن أن تندمج الأجزاء المتجمعة فيؤدي ذلك إلى انفصال المستحلب (حالة غير عكوسة)
- يلعب العامل الاستحلابي دوراً هاماً في تحديد ذلك



### 2- انفصال المستحلب (انكسار المستحلب) breaking

- ظاهرة غير عكوسة لأن إعادة تشكيله تتطلب إجراء عملية استحلاب جديدة
  - يتجلى بنقص سريع في سطح الفصل فيصبح في حدوده الدنيا عندما ينفصل طوراً المستحلب انفصلاً كاملاً ويحدث بسبب :
  - أ- ظاهرة اندماج قطيرات الطور المبعثر (coalescence) نتيجة التماس المباشر بينها
  - ب- ظاهرة الانتشار الجزيئي (ostwald ripening)
- ✓ يزداد حجم القطيرات الكبيرة على حساب القطيرات الصغيرة دون تماس مباشر بينهما
- ✓ تكون القطيرات الصغيرة ذات درجة انحلال أعلى وبالتالي غير ثابتة ترموديناميكياً
- ✓ تميل القطيرات الصغيرة إلى الانحلال في الطور المستمر فيزداد حجم القطيرات الكبيرة



- ✓ يزداد عدم ثبات المستحلبات من نمط ز/م الناتج عن الانتشار الجزيئي عند زيادة قطبية الطور الزيتي المبعثر بسبب زيادة درجة انحلاله في الماء
- ✓ يمكن معالجة عدم ثبات مستحلبات ز/م الناتج عن الانتشار الجزيئي باستخدام زيوت قليلة القطبية مؤلفة من فحوم هيدروجينية ذات سلاسل طويلة

### 3- التقشيد (creaming) أو الترسيب (sedimentation)

- التقشيد (أو الترسيب) هو نزوح قطيرات الطور المبعثر نحو الأعلى (أو نحو الأسفل) حيث يتشكل في تلك المنطقة مستحلب مركز نتيجة نقص المسافة بين القطيرات
- تتشكل طبقة رقيقة من الطور المستمر في الأسفل في حالة التقشيد أو في الأعلى في حالة الترسيب
- يحدث التقشيد في مستحلبات ز/م حيث الطور المبعثر أقل كثافة من الطور المستمر
- يحدث الترسيب في مستحلبات م/ز حيث الطور المبعثر أكثر كثافة من الطور المستمر

- تقدر سرعة التقشيد أو الترسيب وفق علاقة ستوكس :

$$\text{سر} = \frac{2}{9} \times r^2 \times (K_1 - K_2) \times \theta$$

سر : سرعة التقشيد أو الترسيب ، ر : نصف قطر الأجزاء المبعثرة ،  $K_1$  ،  $K_2$  : كثافة

طورا المستحلب ،  $\theta$  : ثابتة الجاذبية الأرضية ، لز : لزوجة الطور المستمر

✓ تتناسب السرعة طرداً مع أبعاد الأجزاء ومع الفرق بين كثافتي الطورين

✓ تتناسب السرعة عكساً مع لزوجة الطور المستمر

- يعتبر التقشيد أو الترسيب حادثة عكوسة لأنه يمكن إعادة بعثرة القطيرات بالرج

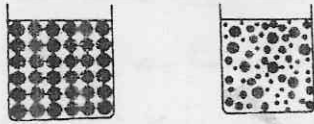
- يمكن أن تسهل هذه الحادثة ظاهرة اندماج القطيرات لأنها تؤدي لنقص كبير في المسافة

الفاصلة بين القطيرات

#### 4- تغيير نمط المستحلب (انقلاب المستحلب) phase inversion

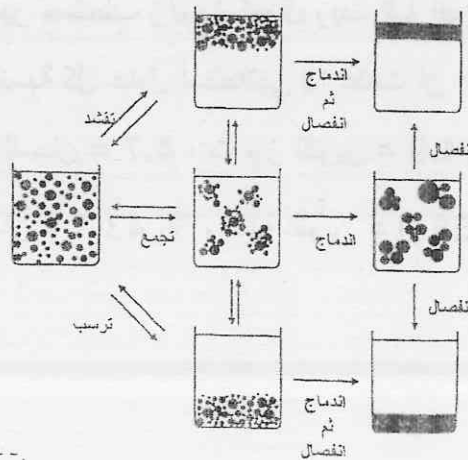
- يحدث نتيجة تغير بنية العامل الفعال سطحياً من محب للماء إلى محب للزيت أو العكس
- تحدث بخاصة في مستحلبات ز/م المحضرة باستعمال الصوابين القلوية كعامل استحلابي فعند إضافة شوارد ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم أو المغنيزيوم أو الزنك يتشكل صابون معدني أكثر حباً للزيت فيغير نمط المستحلب إلى م/ز
- يتغير نمط المستحلب أيضاً عندما تصبح نسبة الطور المبعثر أعلى من الحد الأقصى الذي يستطيع المستحلب استيعابه :

- ✓ في مستحلبات م/ز تبلغ نسبة الطور المبعثر العظمى حوالي 40%
- ✓ في مستحلبات ز/م يمكن أن تصل إلى حوالي 75% بسبب قابلية انضغاط قطيرات الزيت وعدم تجانس أبعاد هذه القطيرات



- درجة الحرارة لها تأثير كبير في حادثة انقلاب المستحلب

- ارتفاع درجة الحرارة ينقص تمييه المجموعات المحبة للماء لجزيئات العامل الفعال سطحياً عديم الشحنة فيصبح العامل أكثر حباً للزيت فينقلب نمط المستحلب من ز/م إلى م/ز
- تسمى درجة الحرارة التي ينقلب فيها المستحلب بدرجة حرارة انقلاب الطور



### ثالثاً : تحديد تركيب المستحلبات

#### 1- اختيار العامل الاستحلابي

- يحدد العامل الاستحلابي نمط المستحلب حسب خواصه المحبة للماء أو الزيت
- عند تحضير مستحلب ز/م يستخدم عامل استحلابي محب للماء مثل توين
- عند تحضير مستحلب م/ز يستخدم عامل استحلابي محب للزيت مثل سبان
- استعمال مزيج من عاملين فعالين على السطح من نمطين مختلفين يزيد من ثباتية المستحلب

#### 2- تحديد كمية العامل الاستحلابي

- يمتلك كل زيت قيمة محددة من التوازن المائي الزيتي تسمى قيمة ت م ز الفضلى يتصف المستحلب عندها بأفضل شروط ثبات
- يتم تحديد الكمية الواجب استخدامها من كل عامل استحلابي بحيث تكون قيمة ت م ز لمزيج العاملين الاستحلابيين مطابقة لقيمة ت م ز الفضلى للزيت والتي تعطى بالعلاقة :

$$\text{ت م ز الفضلى} = (1 \times \text{ت م ز} + 2 \times \text{ت م ز} + 2 \times \text{ت م ز}) / (1 + 2 + 2)$$

حيث 1 و 2 : نسبة العامل الاستحلابي الأول والثاني ،  $1 + 2 = 1$

ت م ز 1 ، ت م ز 2 : قيمة ت م ز للعامل الاستحلابي الأول والثاني

- مثال : يراد تحضير مستحلب ز/م باستعمال زيت البارافين ومزيج مكون من السبان 60 و

توين 60 ، ما هي نسبة كل عامل استحلابي إذا علمت أن : ت م ز الفضلى للزيت البارافين

$$= 10,5 \text{ ، ت م ز للسبان} = 4,7 \text{ ، ت م ز للتوين} = 14,9 \text{ ؟}$$

الجواب : نسبة السبان = 43,1 % ، نسبة التوين = 56,9 %



## رابعاً : طرق تحضير المستحلبات

- تحضر المستحلبات بعدة طرق نذكر منها :

### □ الطريقة الأولى

- يضاف الطور المبعثر الحاوي على العامل الاستحلابي المنحل فيه تدريجياً مع التحريك إلى الطور المستمر الحاوي على العامل الاستحلابي الآخر المنحل فيه
- مثال : إضافة الطور المائي الحاوي على توين إلى الطور الزيتي الحاوي على سبان
- لتحضير مستحلبات م/ز

### □ الطريقة الثانية

- يوضع مزيج العوامل الاستحلابية في الطور المبعثر
- يضاف الطور المستمر تدريجياً مع التحريك إلى الطور المبعثر
- يتشكل في البداية مستحلب ذو نمط معاكس لنمط المستحلب النهائي ثم ينقلب باستمرار

15

- إضافة الطور المستمر والتحريك لذلك تسمى هذه الطريقة بطريقة انقلاب الأطوار
- مثال : إضافة الطور المائي إلى الطور الزيتي الحاوي على مزيج من السبان والتوين
- تؤدي إلى تشكيل مستحلب م/ز سرعان ما ينقلب مع استمرار الإضافة والتحريك إلى مستحلب ز/م

### □ الطريقة الثالثة

- يتشكل العامل الاستحلابي في المستحلب أثناء التحضير
- مثال : يضاف الطور الزيتي الحاوي على حموض دسمة مثل حمض الزيت تدريجياً مع التحريك إلى الطور المائي الحاوي على مادة قلوية مثل الصود فيتشكل العامل الاستحلابي (زيئات الصوديوم) أثناء التحضير وهو صابون قلوي يعطي مستحلب ز/م

### □ الطريقة الرابعة

- تعتمد على استخدام الصمغ كعوامل استحلابية طبيعية

- تكون نسب مكونات المستحلب البدني (3 زيت بارافين -2 ماء - 1 صمغ ) ثم تضاف الكمية اللازمة من الماء

- بما أن الصمغ محبة للماء فهي تعطي مستحلبات ز/م

#### □ ملاحظات عند تحضير المستحلبات

- يصعب تحضير مستحلبات ثابتة باستعمال العوامل الفعالة سطحياً لوحدها عندما تكون نسبة الطور المبعثر أقل من 15-20% حيث تكون لزوجة هذه المستحلبات قليلة مما يسهل حدوث تقشّد أو ترسب المستحلب.
- في هذه الحالة تشارك العوامل الفعالة سطحياً مع عوامل رافعة للزوجة
- تضاف العوامل الرافعة للزوجة مباشرة بعد إنتهاء التحضير لأن زيادة لزوجة الجملة أثناء التحضير يعيق تبعثر الطور الداخلي فيها
- يتم اختيار درجة الحرارة التي يتم عندها تحضير المستحلب في ضوء سهولة انحلال

العوامل الاستحلابية في طوري المستحلب ودرجة انصهار المواد الصلبة الدسمة الداخلة في تركيب المستحلب

- ارتفاع درجة الحرارة يؤدي إلى تخفيض التوتر السطحي للسوائل وتسهيل الاستحلاب
- ارتفاع درجة الحرارة يؤدي إلى ازدياد القدرة الحركية للقطيرات المتشكلة وبالتالي ازدياد احتمال اندماجها لذلك يجب تخفيض درجة الحرارة مباشرة بعد الاستحلاب
- تتطلب بعثرة الطور الداخلي إجراء تحريك مستمر لكن يجب ألا يستمر التحريك أكثر من الفترة الضرورية للاستحلاب

- زيادة فترة التحريك قد تؤدي لإدخال كمية كبيرة من الهواء فيتشكل طور مبعثر إضافي يستهلك جزءاً من العامل الاستحلابي ويمكن أن يسبب رغوة غزيرة تعيق تعبئة المستحلب

## خامساً : مراقبة المستحلبات

### 1- تحديد نمط المستحلب

#### 1-1- طريقة التمديد

- مبدأ هذه الطريقة هو أن مستحلب ز/م يتصرف كما لو كان مؤلفاً من الماء ومستحلب م/ز يتصرف كما لو كان مؤلفاً من الزيت
- إضافة بضع قطرات من مستحلب ز/م إلى الماء يشكل مزيجاً متجانساً معه وعند إضافتها إلى الزيت لا تمتزج معه وتبقى منفصلة
- إضافة بضع قطرات من مستحلب م/ز إلى الزيت يشكل مزيجاً متجانساً معه وعند إضافتها إلى الماء لا تمتزج معه وتبقى منفصلة

#### 1-2- طريقة التلوين

- مبدأ هذه الطريقة هو إضافة محلول مادة ملونة منحلة في أحد طورَي المستحلب وغير

12

### منحلة في الطور الآخر

- ملون أحمر السودان الثالث ينحل في الزيت ولا ينحل في الماء
- ملون أزرق الميثيلين ينحل في الماء ولا ينحل في الزيت
- إضافة محلول أحمر السودان إلى مستحلب م/ز يؤدي إلى تلوينه بلون أحمر متجانس
- إضافة محلول أحمر السودان إلى مستحلب ز/م لا يؤدي إلى تلوين واضح
- إضافة محلول أزرق الميثيلين إلى مستحلب ز/م يؤدي إلى تلوينه بلون أزرق متجانس
- إضافة محلول أزرق الميثيلين إلى مستحلب م/ز لا يؤدي إلى تلوين واضح
- تبدو هذه الفحوص واضحة جداً بالفحص المجهرى للمستحلب الملون حيث توضع على صفيحة قطرة من المستحلب وتمزج مع قطرة من محلول الملون وتفحص بالمجهر
- في حال استخدام أحمر السودان كملون يبدو المستحلب تحت المجهر :
- ✓ بشكل قطيرات حمراء مبعثرة في وسط غير ملون إذا كان مستحلب ز/م

- ✓ بشكل قطيرات غير ملونة مبعثرة في وسط ملون بالأحمر إذا كان مستحلب م/ز
- في حال استخدام أزرق الميثيلين يبدو المستحلب تحت المجهر :
- ✓ بشكل قطيرات زرقاء مبعثرة في وسط غير ملون إذا كان مستحلب م/ز
- ✓ بشكل قطيرات غير ملونة مبعثرة في وسط ملون بالأزرق إذا كان مستحلب ز/م

### 1-3- طريقة نقل التيار الكهربائي

- مبدأ هذه الطريقة هو أن الماء ناقل للتيار الكهربائي بينما الزيت غير ناقل للتيار الكهربائي
- إذا كان الطور الخارجي مائي كما في مستحلب ز/م فهو ناقل للتيار الكهربائي
- إذا كان الطور الخارجي زيتي كما في مستحلب م/ز فهو غير ناقل للتيار الكهربائي
- تستخدم هذه الطريقة في المستحلبات الملونة لتعذر تطبيق طريقة التلوين

### 2- تحديد توزيع أبعاد الأجزاء

- تتجلى أهمية دراسة توزيع أبعاد الأجزاء (أو درجة التبعثر) بعدة أمور :

✓ إعطاء فكرة عن ثبات المستحلب أثناء التخزين

✓ مدى فعالية طريقة التحضير المتبعة

✓ مقارنة المستحلبات المحضرة بطرق مختلفة

- تطبيق دراسة توزيع أبعاد الأجزاء على المستحلبات الممددة لذا يمدد المستحلب قبل فحصه

### 2-1- الطريقة المجهرية

- يتم قياس أبعاد الأجزاء المبعثرة وتوزعها بفحص مستحلب ممدد تحت المجهر
- طريقة بطيئة ومتعبة لذلك يستخدم التصوير المجهرى بالاستعانة بأجهزة نصف اتوماتيكية

### 2-2- الطريقة الضوئية

- تعتمد على تحديد نقص شدة الضوء فور نفوذه عبر المستحلب الممدد أو على تحديد تغيرات تواتر الضوء الذي تحرفه الأجزاء المبعثرة بصورة عمودية على الشعاع الوارد
- تستخدم أجهزة حديثة تقيس أبعاد الأجزاء المبعثرة وتوزع هذه الأبعاد مثل

### 3-2- الطريقة الالكترونية

- يتم قياس أبعاد الأجزاء المبعثرة باستخدام أجهزة الكترونية كعداد كولتر (coulter counter) الذي يعتمد على قياس المقاومة الكهربائية التي تسببها الأجزاء المبعثرة والمتعلقة بأبعادها في محلول ناقل للتيار الكهربائي

### 3- تحديد الخواص الانسيابية

- من المهم مراقبة الخواص الانسيابية للمستحلب لأن تغير هذه الخواص أثناء التحضير أو التخزين يجعل المستحلب غير مناسب للاستعمال
- مراقبة الخواص الانسيابية تعطي فكرة عن تغير أبعاد الأجزاء
- تقاس الخواص الانسيابية باستخدام أجهزة مقياس اللزوجة الشعري أو مقياس اللزوجة الدوار أو مقياس اللزوجة ذي الكرات

### 4- الفحوص المسرعة

- تساعد الفحوص المسرعة على التنبؤ بالتغيرات التي تطرأ على المستحلبات خلال فترة طويلة من التخزين في الشروط الطبيعية
- يتم تعريض المستحلبات إلى درجات حرارة مرتفعة (40-60 درجة مئوية) وإلى التفتيل
- يمكن أخذ فكرة عن ثبات المستحلب من عدد المرات التي يخضع فيها المستحلب إلى عمليتي التجمد وإزالة التجمد قبل أن يتعرض للتخرب
- في ضوء نتائج هذه الفحوص تقدر المدة التي يبقى فيها المستحلب ثابتاً في شروط طبيعية
- يمكن أن تكون نتائج الفحوص المسرعة غير دقيقة لأن :
  - ✓ درجات الحرارة المرتفعة تؤدي أحياناً إلى تخرب العامل الاستحلابي مما يؤدي إلى انفصال المستحلب
  - ✓ تعريض مستحلب ز/م للتجمد يسبب تشكل بلورات من الجليد في الطور المستمر تدفع القطيرات مما يؤدي إلى تجمع القطيرات واندماجها

## سادساً : حفظ المستحلبات

- يجب تجنب تلوث المستحلبات عن طريق استخدام مواد أولية نظيفة
- يمكن استخدام مواد حافظة لمنع النمو الجرثومي
- يجب أن تكون المواد الحافظة خاملة وتركيزها في الطور المائي كافياً ولا تسبب سمية
- يمكن إضافة مواد مضادة للأكسدة لحماية المواد الدسمة المستخدمة في تحضير المستحلب من التأكسد