



جامعة إبلأ الخاصة
محافظة إبلأ - ناحية سراقب
مختبر التكنولوجيا الصيدلانية

التكنولوجيا الصيدلانية (2)

Pharmaceutical technology(2)

الجلسة العملية الخامسة

تحضير الكريمات الدهنية

Oleganeous creams preparation

=

تحضير الكريمات الباردة

Cold creams preparation

الأسس الاستحلابية Emulsion bases

تعريفها:

جمل غير ثابتة، تتألف من طورين لا يمتزج أحدهما مع الآخر (زيت، ماء) يتوزع أحد الطورين ضمن الطور الآخر توزيعاً متقطعاً، على شكل قطرات دقيقة، تحوي عامل استحلابي أو مزيج من العوامل الاستحلابية (الطور الثالث) تضمن ثبات المستحلب مع الزمن.

يسمى الطور السائل المتوزع بشكل قطرات بـ الطور الداخلي (أو الطور المبعثر) والسائل الخارجي بـ الطور الخارجي (أو الطور المستمر). يتراوح قطر القطرات المبعثرة ما بين 100 نانومتر 50 ميكرومتر، قد تحوي على مواد دوائية منحلة أو معلقة في أحد الطورين فتسمى أسس استحلابية دوائية أو قد لا تحوي على مواد دوائية فتسمى أسس استحلابية لا دوائية.

تطبيقاتها:

تفيد الأسس الاستحلابية في العديد من المجالات:

1. الصناعات الغذائية (مثال المايونيز، Salad Creams)
2. الصناعات الكيماوية (مثال الدهانات)
3. الصناعات التجميلية ومواد العناية الشخصية (الكريمات المطرية للبشرة، الغسولات Lotions المنظفة للبشرة)
4. الصناعات الصيدلانية: مثل الأسس الاستحلابية الجلدية (كريمات المضادات الحيوية، كريم الجنتاميسين، كريم الهيدروكينون)، المستحلبات الفموية (مستحلب زيت الخروج)، المستحلبات المعدة للحقن (Parenteral Emulsions)...

أنماطها:

1. الأسس الاستحلابية ثنائية الطور، وهي نوعان:

A. أسس استحلابية من نمط ماء/زيت (W/O): قد تكون سائلة (تسمى المروخات Liniments)، أو

نصف صلبة (تسمى الكريمات الباردة Cold cream)

خواصها: زيتية القوام، لا تمتزج بالماء إنما تستطيع امتصاص كميات محدودة منه، لا تغسل بالماء، دهنية الملمس، تترك طبقة رقيقة كثيفة لدى تطبيقها على الجلد فتمنع تبخر الماء منه، وتساهم كمطرية للجلد الجاف. لها تأثير منعش ومبرد يلي تطبيقها على الجلد يعزى إلى تبخر طورها المائي يتأثير حرارة الجلد، تفضل للتطبيق على الجلد الجاف، ولا يجوز استخدامها مع الجلد الدهني أو الآفات النازرة، قادرة على إيصال الدواء إلى الطبقات العميقة من الجلد، لكن اختراقها أقل من الكريمات المتلاشية.

✓ المروخات Liniments: هي مستحضرات خارجية الاستخدام تتمتع بدرجة قوام أعلى من الماء وأقل من المراهم، تطبق عادةً على الجلد مع المرخ (الفرك اللطيف باليد).

B. أسس استحلابية من نمط زيت/ماء (O/W): قد تكون سائلة (الغسولات Lotions) أو نصف صلبة (الكريمات المتلاشية Vanishing creams):

خواصها: مائية، تمتزج بالماء دون أن تتحل فيه، تمتزج مع المفززات المصلية، لا تترك طبقة مستمرة كثيفة على سطح الجلد، يمكن غسلها بالماء، ملمسها غير دهني، تفضل للتطبيق على الجلد الدهني أو الآفات النازة، عالية الاختراق ما يمنحها القدرة على إيصال الدواء الى طبقات عميقة من الجلد.

✓ الغسولات Lotions: هي مستحضرات سائلة، تتضمن عادة معلقات لمواد غير ذوابة تطبق خارجياً.

تختلف الغسولات عن المروخات بطبيعتها المائية على عكس المروخات ذات الطبيعة الزيتية.

2. الأسس الاستحلابية متعددة الأطوار: وهي نوعان:

A. أسس استحلابية من نمط زيت/ماء/زيت (O/W/O)

B. أسس استحلابية من نمط ماء/زيت/ماء (W/O/W)

من أهم ميزاتها قدرتها على ضبط تحرر الدواء وإيصاله الى طبقات الجلد العميقة، لكنها صعبة التحضير ضعيفة الثباتية.

ثباتها:

يتعلق ثبات الأسس الاستحلابية بما يلي:

- تركيز الطور المتبعثر.
- أبعاد قطيرات الطور المتبعثر وتجانسها.
- تركيز العامل الاستحلابي والتي تتعلق ب (كمية الطور المتبعثر، نعومة الأجزاء الناتجة أثناء التحضير).

تحديد نمط استحلابها:

1. طريقة المزج:

نقوم بمزج المستحضر الناتج مع وسط مائي أو دسم، ونلاحظ الامتزاج:

- 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:

و يتم ذلك باستخدام ملونات خاصة بكل وسط، ثم نلاحظ الألوان تحت المجهر:

○ أزرق الميتلين: ملون مائي، يلون الوسط المائي فقط باللون أزرق.

○ أحمر السودان: ملون زيتي، يلون الوسط الزيتي فقط باللون أحمر.

3. الفحص المجهرى بواسطة الأشعة فوق البنفسجية:

ويظهر الوسط الدسم لماعاً بواسطة الأشعة فوق البنفسجية:

○ فإذا ظهرت القطيرات لماعة في ساحة كامدة اللون، فيكون المستحلب ز/م

○ وإذا ظهرت الساحة لماعة تحوي قطيرات كامدة اللون، يكون المستحلب م/ز

4. قياس الناقلية الكهربائية:

ويعتمد مبدأ هذه الطريقة على قدرة الوسط المائي دون الزيتي على نقل التيار الكهربائي:

○ فإذا نقل المستحلب التيار الكهربائي يكون الطور الخارجي مائياً.

○ وإذا لم ينقل التيار يكون الطور الخارجي زيتياً.

مكونات الأسس الاستحلابية:

تتكون المستحلبات بشكل عام من:

1. الماء المنقى

2. الزيت

3. العوامل الاستحلابية

4. المواد الحافظة: (مثل بنزوات الصوديوم، ميتيل بارابين، بروبيل بارابين، الفينول)

5. مضادات الأكسدة: (مثل BHT, BHA)

6. معطر

7. ملون

8. العوامل المرطبة Humectants

العوامل الاستحلابية Emulsifying agents:

هي مركبات تضمن ثبات المستحلب

أنواع العوامل الاستحلابية:

1- مواد غروانية أليفة للماء:

هي مواد ذات طبيعة كربوهيدراتية مثل الأكاسيا، صمغ الكثيراء، الآغار والبكتين.

تشكل هذه المواد أفلام حول الجزيئات تمنع اندماجها كما تزيد لزوجة وسط التبعثر وتعطي مستحلبات من نمط O/W، كما يستخدم السللوز مكروي التبلور في العديد من المستحلبات والمعلقات كعامل منظم للزوجة.

2- مواد صلبة بشكل مسحوق ناعم:

تمتص هذه المواد على سطح الجزيئة وتشكل طبقة مقاومة حول الجزيئة تعيق الاندماج، مثل البنتونايت (سيليكات الألمينيوم)، الفيكوم (سيليكات الألمينيوم والمغنزيوم)، هيدروكسيد الألمينيوم.

3- المواد البروتينية:

مثل الجيلاتين، الكازئين.

4- الكحولات ذات الوزن الجزيئي المرتفع:

الكحول الستيريلى *stearyl alcohol*، الكحول السيتيلي *cetyl alcohol*، تستخدم كعوامل رافعة للقوام (مثقنة).

5- عوامل فعالة سطحيًا *Surfactant*:

عبارة عن مواد ثنائية الألفة ذات قطبين: قطب محب للماء، والآخر محب للدهن. يدفعها ميلها الثنائي إلى التواجد على السطوح الفاصلة بين الطورين، فينحل جزء منها في كل طور مما يخفض التوتر السطحي بين هذه السوائل غير المتمازجة. فإذا كانت ألفتها للماء تفوق ألفتها للزيت، فإنها تميل إلى إعطاء مستحلبات من النمط ز/م، وإذا كانت ألفتها للزيت تفوق ألفتها للماء فإنها تميل إلى إعطاء مستحلبات من النمط م/ز...

تصنف العوامل الفعالة سطحيًا إلى:

(a) عوامل فعالة سطحيًا شرسبية:

- الصوابين القلوية أحادية التكافؤ (المعدنية أو النشادرية).
- الصوابين القلوية ذات المعادن ثنائية أو ثلاثية التكافؤ.
- الصوابين الأمينية.
- أملاح صوديوية لاسترات سلفاتية أو فوسفاتية لأغوال دسمة: مثل الصوديوم لوريل سلفات.

(b) عوامل فعالة سطحيًا شرجبية:

مشتقات مركبات الأمونيوم الرباعية مثل الستريميد.

(c) عوامل فعالة سطحيًا مذذبة (ثنائية التشرد):

بنسب مختلفة، كذلك الداى بالميتونين فوسفوتيدين...

(d) عوامل فعالة سطحيًا غير متشردة:

تتضمن العوامل الفعالة سطحيًا غير المتشردة:

i. الأسترات:

استرات الغليسرول مع الحموض الدسمة: شمعات الغليسرول الأحادية.

80 استرات الغليكول مع الحموض الدسمة: مثل شمعات البروبيلين

غليكول.

80 استرات السوربيتان مع الحموض الدسمة:

✓ السوربيتان: ننزع جزيئة ماء من الغول السداسي السوربيتول (محلي نصف صناعي)

فنحصل على بلاماء السوربيتول (السوربيتان)، نؤستره مع حمض دسم معين، فنحصل على

السبان (أو الأارلاسل)، وهو عائلة من العوامل الاستحلابية غير المتشردة، تميل إلى إعطاء

مستحلبات نمطها م/ز.

* تختلف السبانات حسب نوع الحمض الدسم:

1	حمض الغار	سبان 20	3	حمض الشمع	سبان 60
2	حمض النخل	سبان 40	4	حمض الزيت	سبان 80

ii. مشتقات البولي أوكسي اتيلين:

a. استرات البولي أوكسي اتيلين + الحموض الدسمة (Myrij).

b. اتيرات البولي أوكسي اتيلين + الأغوال الدسمة (Brij).

c. اتيرات السبان مع البولي أوكسي إيتلين:

إذا ثبتنا مجموعات أوكسيد الايتيلين على الزمر الغولية في السبان نحصل على التوين.

تختلف التوينات حسب نوع الحمض المؤستر وحسب عدد مجموعات أوكسيدات الايتيلين المثبتة مكان

الزمر الغولية في السبان.

• استخدامات العوامل الاستحلابية حسب قيمة HLB:

الاستخدام	قيمة HLB	الاستخدام	قيمة HLB
مضادات رغوة (م/ز)	1 - 3	عوامل استحلابية (ز/م)	8 - 18
عوامل استحلابية (م/ز)	2 - 6	عوامل منظفة	13 - 15
عوامل مبللة	7 - 9	عوامل مساعدة على الانحلال	15 - 18

• كيفية اختيار العوامل الاستحلابية وكمياتها:

يتم اختيار العوامل الاستحلابية ونسبتها آخذين بعين الاعتبار كلا مما يلي:

1. طبيعة المواد الفعالة:

a) المواد الفعالة موجبة الشحنة "الأسس وأملاحها": نقوم باستخدام عوامل استحلابية شرجبية أو

غير متشردة.

(b) المواد الفعالة سالبة الشحنة "الحموض وأملاحها": نقوم باستخدام عوامل استحلابية شرسبية أو غير متشردة.

(c) المواد الفعالة غير متشردة: لدينا حرية استخدام أي نوع من العوامل الاستحلابية (شرجية أو سالبة أو غير متشردة).

2. نمط المستحلب:

يشكل العامل الاستحلابي طبقة رقيقة تغطي سطح قطرات الطور المتبعثر. فكميته المستخدمة تتعلق بما يلي:

- كمية الطور المتبعثر (الداخلي)
- سطح قطرات الطور المتبعثر. ففي حالة القطرات دقيقة الحجم يكون سطح التماس بين الطورين المائي والزيتي كبيراً، يستهلك كمية كبيرة من العامل الاستحلابي، أما إذا كانت القطرات كبيرة الحجم يكون سطح التماس بين الطورين المائي والزيتي صغيراً، يستهلك كمية أقل من العامل الاستحلابي.

٨٥ مستحلبات نمط ز/م:

يمكن أن تصل نسبة الطور المتبعثر حتى 60%، ونستخدم هاهنا عوامل استحلابية رئيسية محبة للماء مع عوامل استحلابية أخرى مختلفة الطبيعة (محبة للزيت). بحيث تكون قيمة التوازن المائي الزيتي للعوامل الاستحلابية (HLB = 6-12). يبلغ تركيز العامل الاستحلابي حوالي 10% من الطور الزيتي.

٨٦ مستحلبات نمط م/ز:

يمكن أن تصل نسبة الطور المتبعثر فيها حتى 40%، ونستخدم هاهنا عوامل استحلابية رئيسية محبة للزيت مع عوامل استحلابية أخرى مختلفة الطبيعة (محبة للماء). ينبغي أن يكون HLB للعوامل الاستحلابية ضمن المجال (HLB = 2-6).

تحضير الأسس الاستحلابية:

- ✓ إضافة المواد الفعالة إلى الطور المناسب.
- ✓ إضافة كل عامل استحلابي إلى الطور الذي ينحل فيه.
- ✓ تسخين كل طور في وعاء منفصل، ويسخن الطور الزيتي إلى درجة الحرارة 60 - 75 °م أما الطور المائي فيسخن إلى درجة حرارة أعلى بـ 5 °م من الطور الزيتي...
- ✓ مزج الأطوار: ويتم ذلك بإحدى الطرق التالية:
- طريقة المايونيز:

وتتم فيها إضافة الطور الداخلي الحاوي على العامل الاستحلابي الذي ينحل فيه بالتدريج إلى الطور الخارجي الذي يحوي العامل الاستحلابي الآخر الذي ينحل فيه مع المهك والتحريك البطيء المستمر. وغالباً ما يتم تشكيل العامل الاستحلابي في هذه الطريقة بعد إضافة الأطوار "مثل الصوابين".

• طريقة انقلاب الأطوار:

تخصص هذه الطريقة بشكل عام لتحضير مستحلبات من نمط o/w حيث توضع العوامل الاستحلابية في الطور الزيتي، ثم يضاف الطور الخارجي إلى الطور الداخلي مع التحريك، نستمر بالإضافة والتحريك حتى انقلاب الأطوار والحصول على مستحلب o/w.

✓ نبرد الوعاء من الخارج باستخدام ماء الصنبور غالباً مع التحريك البطيء.

✓ تتم مجانسة أبعاد القطيرات المعلقة بواسطة مجانسات خاصة.

• ملاحظات هامة:

1. لا يحبذ الإفراط في التسخين أثناء تحضير الكريمات، خشية تخرّب المواد الدوائية وقد تتأكسد الزيوت وتزنخ، كذلك يؤدي رفع درجة الحرارة إلى زيادة زمن التبريد وإلى دخول الهواء.
2. يتسبب خفض درجة الحرارة غير الملائم بسوء الامتزاج، إذ تتكتل المواد الصلبة، ونحصل على توزيع غير متجانس.
3. يفضل إضافة الطور الداخلي إلى الخارجي أي العمل بطريقة المايونيز...
4. يفقد الماء حرارته أسرع من الزيت، وبالتالي يجب تسخين الطور المائي حتى درجة حرارة أعلى من الطور الزيتي، فالتفاوت بين درجة حرارة الطورين قد يؤدي إلى التحبّب.
5. الاستمرار بالتحريك باتجاه واحد يمنع دخول الهواء حتى البرودة التامة.
6. يتم التحريك في البداية بسرعة، ثم نحرك ببطء ما إن تبرد المواد قليلاً مخافة استحلاب الهواء.
7. قد تتعرض الكريمات للعديد من مشاكل الثباتية، نذكر منها التقشّر Creaming والتندف Flocculation وانقلاب المستحلب Phase inversion.

❖ سابعاً - القسم العملي Practical part:

• الصيغة الأولى:

Ingredient	Quantity (g)	Function	
------------	--------------	----------	--

1	Diclofenac Diethylamin	1	API	مادة فعالة
2	Span 80	9	emulsifying agent	عامل مستحلب
3	Tween 80	1 g	emulsifying agent	عامل مستحلب
			Stabilizer	عامل مثبت
4	Bees wax	5 g	Stabilizer	عامل مثبت
			thickening agent	رافع قوام
5	Distilled Water	27 g	Aqueous phase	طور مائي
6	Paraffin oil	22 g	Oleganeous phase	طور دسم
7	Petrulatum	35 g	Oleganeous phase	طور دسم
8	Perfum	Q.S.		

• مراحل التحضير:

1. نأخذ بيشرين أحدهما للطور المائي والآخر للزيتي:
 ○ في بيشر الطور الزيتي نضع زيت البارافين والسبان 80 والفازلين وشمع النحل ونسخنه باستخدام حمام مائي حتى الدرجة 65°م ، نستمر بالتحريك مع المحافظة على درجة الحرارة حتى الحصول على سائل زيتي رائق شفاف.
 ○ في بيشر الطور المائي نضع الديكلوفيناك دي إيتيل أمين (بعد تنعيمه في الهاون)، ونبلله بالتوين 80 ثم نضيف الماء شيئاً فشيئاً مع التحريك اللطيف، ثم نسخن حتى 70°م.
2. نضيف الطور المائي الى (الطور الزيتي) حسب الترتيب.
3. نستمر بعملية الخلط حتى نحصل على قوام كريمي جيد.
4. نبرد التحضير لدرجة حرارة 27°-30°c.

	Ingredient	Quantity
1	Parafin oil	42 g
2	Bees wax	18 g
3	Lanolin	3.5 g
4	Span 80	1.5 g
5	Propyl Paraben	0.05 g
6	Borax	0.7 g
7	Methyl Paraben	0.15 g

8	Water	34 g
---	-------	------

• الصيغة الثانية:

- ما هي المواد الداخلة في تكوين كل من الطور الزيتي والمائي؟
- 1- ما هي العوامل الاستحلابية في الصيغة وما هي طبيعتها؟
 - 2- ما هو دور البروبيل بارابين في هذه الصيغة؟
 - 3- اقترح طريقة لتحضير المستحلب.
 - 4- ما هي طبيعة المستحلب الناتج وما هو قوامه؟

معلومات عن مكونات الصيغة:

1- الديكلوفيناك دي إيثيل أمين **DiclofenacDiethylamine**:

مسحوق متبلور أبيض إلى بني فاتح اللون، ضئيل الانحلال في الماء والأسيتون، ينحل بحرية من الإيثانول (96%) وفي الميثانول. لا ينحل عملياً في محلول ماءات الصوديوم النظامي. ينصهر بدرجة حرارة 154° ويتحلل. يحفظ في أوعية محكمة الإغلاق محمية من الضوء.

الفعالية والاستخدام **Action and use**:

مثبط لإنزيم السيكلوأكسجيناز **Cyclo-oxygenase inhibitor**

مسكن للألم **Analgesic**

مضاد التهاب غير ستيرويدي **Non-steroidal anti-inflammatory**

2- استرات الحموض الدسمة مع السوربتان البولي أوكسي إيثيلينية

:PolyoxyethyleneSorbitan Fatty AcidEsters

• الأسماء المرادفة:

Tween 20 , 40 , 60 , 80 و Polysorbate 20 , 40 , 60 , 80

يتمتع البولي سوربات برائحة مميزة ودافئة، طعمه مر أحياناً، يختلف قوامها بين الصلب والسائل كما يختلف لونها باختلاف الرقم المرافق.

تستخدم ك :

عامل استحلابي **emulsifying agent**

عامل فعال سطحياً غير متشرد **nonionic surfactant**

عامل مساعد على الانحلال **solubilizing agent**

عامل مبلل **wetting agent**

عامل مبعثر **Dispersing agent**

عامل معلق **suspending agent**

تُستخدم على نطاق واسع كعوامل استحلابية لتحضير مستحلبات صيدلانية ثابتة من النمط (ز/م). كما قد استخدمت أيضاً كعوامل مساعدة على الانحلال solubilizing agents للعديد من المواد تتضمن الزيوت العطرية والفينامينات المنحلة بالزيت وكعوامل مبللة wetting agents في أشكال المعلقات الفموية والخلالية، تعتبر بشكل عام غير مهيجة وغير مخرشة.

3- إسترات السوربيتان (مع الحموض الدسمة) Sorbitan Fatty Acid Esters (span)

إسترات السوربيتان تظهر كسوائل أو مواد صلبة قشدية اللون أو كهيمانية ذات رائحة وطعم مميزين، تعتبر بشكل عام عديمة السمية وغير مخرشة.

تستخدم ك :

عامل استحلابي emulsifying agent

عامل خافض للتوتر السطحي غير متشرد nonionic surfactant

عامل مساعد على الانحلال solubilizing agent

عامل مبعثر Dispersing agent

عامل مبلل wetting agent

عامل معلق suspending agent

تشكل إسترات السوربيتان بمفردها مستحلبات ثابتة (ماء/زيت) إلا أنها تشارك على الغالب مع نسب متفاوتة من بولي سوربات، وذلك للحصول على مستحلبات أو كريمات مختلفة القوام من نمط (ماء /زيت) أو (زيت/ماء).