

Experiment 5

Liquid dosage forms: Dispersed Systems Emulsions and Gels

Emulsion

is a dispersion system consisting of two immiscible liquids, one of which (the disperse phase) is distributed throughout the other (the continuous phase) with the help of emulsifying agents.

هو نظام تشتت يتكون من سائلين غير قابلين للامتزاج، أحدهما (الطور المشتت) ينتشر في الآخر (الطور المستمر) بمساعدة عوامل الاستحلاب.

- Pharmaceutical emulsions are prepared for: Oral, external, parenteral and ophthalmic use as **liquids or semisolids**.

يتم تحضير المستحلبات الصيدلانية للاستخدام، عن طريق الفم، أو خارجيًا، أو عن طريق الحقن، أو في طب العيون، كسوائل أو مواد شبه صلبة.

- Emulsions are generally divided into two types:

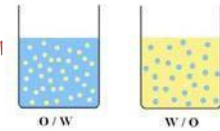
(1) Oil in water (o/w)

(3) يوجد أيضًا نوع ثالث يُسمى المستحلب المتعدد، وهو متوفر بصيغة م/ز/م أو ز/م/ل.

(2) Water in oil (w/o)

(3) Also there is a third type called multiple emulsion

which available both as w/o/w or o/w/o.



The factors affecting the type of emulsion produced include the relative proportion of the two phases present and the type of emulsifying agent selected.

تشمل العوامل المؤثرة على نوع المستحلب الناتج النسبة النسبية للمرحلتين الموجودتين ونوع عامل الاستحلاب المختار.

- Emulsions are prepared by **dry gum method**, **wet gum method**, or **Forbes(bottle) method**.

يتم تحضير المستحلبات بطريقة الصمغ الجاف أو طريقة الصمغ الرطب أو طريقة فوربس (الزجاجة).

Differences between O/W and W/O emulsions

| | Oil in water emulsion (o/w) | Water in oil emulsion (w/o) |
|---|--|---|
| 1 | Water is the dispersion medium and oil is the dispersed phase | Oil is the dispersion medium and water is the dispersed phase |
| 2 | They are non-greasy and easily removable from the skin surface | They are greasy and not water washable |
| 3 | They are used externally to provide cooling effect e.g. vanishing cream | They are used externally to prevent evaporation of moisture from the surface of skin e.g. Cold cream |
| 4 | Water soluble drugs are more quickly released from o/w emulsions | Oil soluble drugs are more quickly released from w/o emulsions |
| 5 | Can be used for internal formulation especially for bitter taste drugs. | They are preferred for formulations meant for external use like creams. |
| 6 | O/W emulsions give a positive conductivity test as water is the external phase which is a good conductor of electricity. | W/O emulsions do not give a positive conductivity test as oil is the external phase which is a poor conductor of electricity. |

الماء هو وسط الانتشار والزيوت هو الطور المشتت. وهي غير دهنية وسهلة الإزالة من سطح الجلد. تُستخدم خارجيًا لتوفير تأثير تبريد، على سبيل المثال، كريم التلاشي. يتم إطلاق الأدوية القابلة للذوبان في الماء بسرعة أكبر من مستحلبات الزيت في الماء. يمكن استخدامه للتكوين الداخلي، خاصة للأدوية ذات المذاق المر.

تعطي مستحلبات الزيت في الماء (O/W) اختبار توصيل كهربائي إيجابي لأن الماء هو الطور الخارجي وهو موصل جيد للكهرباء.

الزيت هو وسط التشييت والماء هو الطور المنتشر. وهي دهنية وقابلة للغسل. تُستخدم خارجيًا لمنع تبخر الرطوبة من سطح الجلد، على سبيل المثال، كريم التبريد. تُطلق الأدوية القابلة للذوبان في الزيت بشكل أسرع من مستحلبات الماء في الزيت، وهي مفضلة في التركيبات المفصصة للاستخدام الخارجي مثل الكريمات.

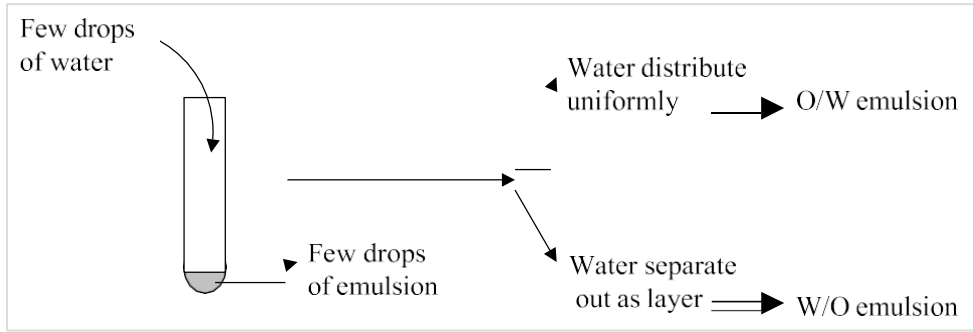
لا تعطي مستحلبات الماء في الزيت اختبار توصيل إيجابي لأن الزيت هو الطور الخارجي وهو موصل ضعيف للكهرباء.

تحديد نوع المستحلب المحضر باستخدام اختبار التخفيف:

Determine the type of the prepared emulsion using Dilution test:

Oil in water emulsion can easily be diluted with an aqueous solvent whereas water in oil emulsion can be diluted with oily liquids.

يمكن تخفيف مستحلب الزيت في الماء بسهولة باستخدام مذيب مائي، بينما يمكن تخفيف مستحلب الماء في الزيت باستخدام سوائل زيتية.



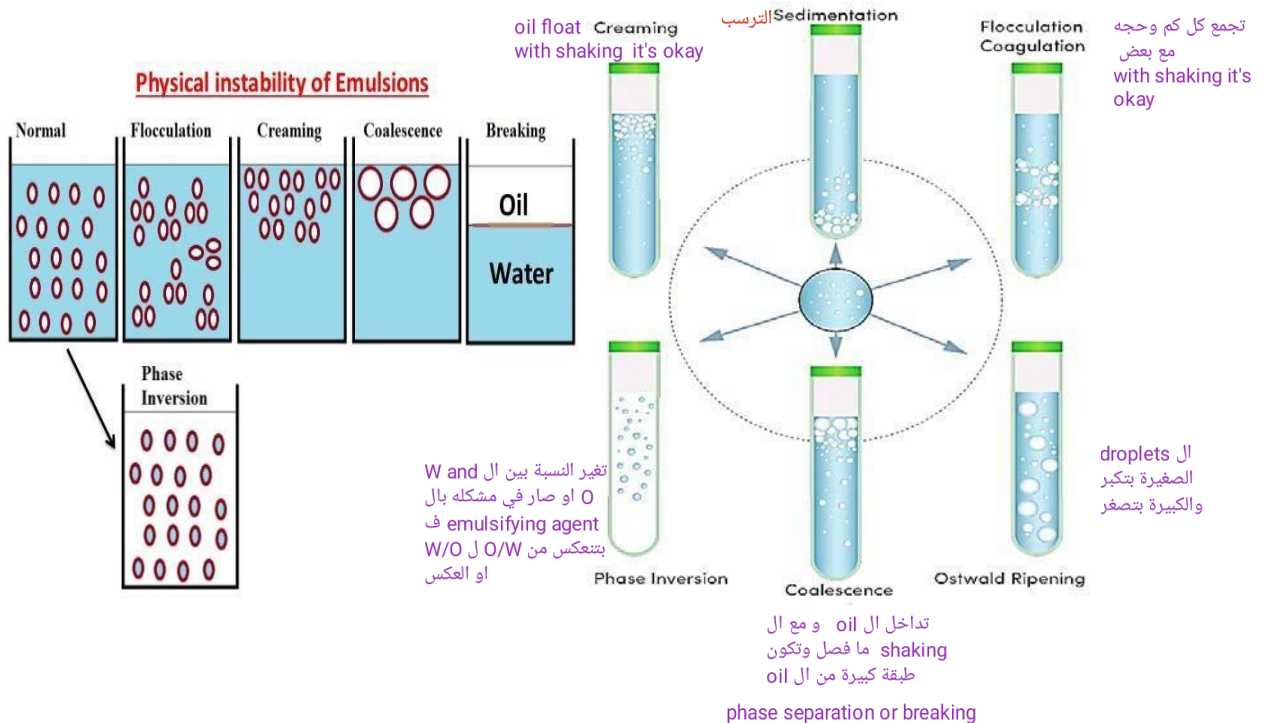
يجب تعبئة المستحلبات في عبوات مناسبة حسب الاستخدام. عادة ما تُعبأ المستحلبات المخصصة للاستخدام الفموي في زجاجات مملوءة جيداً ومحكمة الإغلاق. تُعبأ المنتجات الحساسة للضوء في زجاجات بلون كهرماني. بالنسبة للمستحلبات اللزجة، يجب استخدام زجاجات واسعة الفوهة.

Packaging, Labeling and Storage of Emulsions

- Depending on the use, emulsions should be packed in suitable containers. Emulsions meant for oral use are usually packed in well filled bottles having an air tight closure. Light sensitive products are packed in amber colored bottles. For viscous emulsions, wide mouth bottles should be used.
- The label on the emulsion should mention that these products have *to be shaken thoroughly before use*. External use products should clearly mention on their label that they are meant for external use only. Emulsions should be stored in a cool place and freezing should be avoided as it can adversely affect the stability of preparation.

يجب أن يذكر الملصق الموجود على المستحلب أنه يجب رج هذه المنتجات جيداً قبل الاستخدام. يجب أن تذكر منتجات الاستخدام الخارجي بوضوح على ملصقها أنها مخصصة للاستخدام الخارجي فقط. يجب تخزين المستحلبات في مكان بارد ويجب تجنب التجميد لأنه يمكن أن يؤثر سلباً على استقرار المستحضر.

Self-reading: (Emulsion stability)



Oral emulsion preparation: dry gum and wet gum methods

Emulsions for oral use

يستخدم صمغ الأكاشيا عادةً عند تحضير مستحلبات الزيت في الماء للاستخدام الفموي، ما لم يُنص على خلاف ذلك.

- Acacia gum is usually used when making extemporaneous o/w emulsions for oral use, unless otherwise specified.
- If using acacia, a primary emulsion should be prepared first. This is a thick stable emulsion prepared by using optimal proportions of the ingredients. These proportions vary with the nature of the oil.

في حالة استخدام الأكاشيا، يجب تحضير مستحلب أولي أولاً. وهو مستحلب سميك ومستقر يُحضر باستخدام النسب المثلى للمكونات. تختلف هذه النسب باختلاف طبيعة الزيت.

Emulsions for oral use Quantities for primary emulsions

| Type of oil | Examples | Oil | water | Gum (acacia) |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------|-------|---------------------|
| | | Parts by volume (ml) | | Parts by weight (g) |
| Fixed | Almond, arachis, cod liver, castor | 4 | 2 | 1 |
| Mineral (hydrocarbon) | Liquid paraffin | 4 | 2 | 1 |

Continental (Dry Gum, or 4:2:1) Method

Dry Gum Method / Continental Method

"4:2:1" Method

4 parts (volumes) of oils

2 parts of water

1 part of gum

In dry gum method the oil is first triturated with gum & then water is added.

تستخدم الطريقة القارية لتحضير المستحلب الأولي أو الأساسي من الزيت والماء ومستحلب من نوع الغرواني المائي أو "الصمغ" (عادةً لأكاشيا). يتكون المستحلب الأساسي، أو نواة المستحلب، من 4 أجزاء من الزيت، وجزئين من الماء، وجزء واحد من المستحلب.

- The continental method is used to prepare the initial or primary emulsion from oil, water, and a hydrocolloid or "gum" type emulsifier (usually acacia). The primary emulsion, or emulsion nucleus, is formed from 4 parts oil, 2 parts water, and 1 part emulsifier.
- In a mortar, the 1 part gum is levigated with the 4 parts oil until the powder is thoroughly wetted; then the 2 parts water are added all at once, and the mixture is vigorously and continually triturated until the primary emulsion formed is creamy white and produces a "cracking" sound as it is triturated (usually 3-4 minutes). Make sure that the mortar and pestle are completely dry in the dry gum method. If the mortar is not dry, acacia will not be wetted well by the oil, and, probably, the primary emulsion will fail to form.
- Additional water or aqueous solutions may be incorporated after the primary emulsion is formed. يمكن إضافة المزيد من الماء أو المحاليل المائية بعد تشكل المستحلب الأولي.
- Solid substances (e.g., active ingredients, preservatives, color, flavors) are generally dissolved with water and added as a solution to the primary emulsion.
- Oil soluble substance, in small amounts, may be incorporated directly into the primary emulsion. يمكن إضافة مواد قابلة للذوبان في الزيت، بكميات صغيرة، مباشرة إلى المستحلب الأساسي.

في هاون، يُطحن جزء واحد من الصمغ مع 4 أجزاء من الزيت حتى يتبلل المسحوق تمامًا، ثم يُضاف جزء الماء دفعة واحدة، ويُطحن الخليط بقوة وباستمرار حتى يصبح المستحلب الأولي المتكون أبيض كريميًا ويصدر صوت "فرقعة" أثناء طحنه (عادةً 3-4 دقائق). تأكد من جفاف الهاون والمدقة تمامًا في طريقة الصمغ الجاف. إذا لم يكن الهاون جافًا، فلن يجف صمغ الأكاشيا. إذا تبللت المادة جيدًا بالزيت، فمن المحتمل ألا تتشكل المستحلبات الأولية.

تذاب المواد الصلبة (مثل المكونات النشطة والمواد الحافظة والألوان والنكهات) عمومًا بالماء وتُضاف كمحلول إلى المستحلب الأولي.

يجب إضافة أي مادة قد تقلل من الاستقرار الفيزيائي للمستحلب، مثل الكحول (الذي قد يُرسب الصمغ)، في أقرب وقت ممكن من نهاية العملية لتجنب تفكك المستحلب.

- Any substance which might reduce the physical stability of the emulsion, such as alcohol (which may precipitate the gum) should be added as near to the end of the process as possible to avoid breaking the emulsion.
- When all agents have been incorporated, the emulsion should be transferred to a calibrated vessel, brought to final volume with water, then homogenized or blended to ensure uniform distribution of ingredients.

English (Wet Gum) Method

بعد إضافة جميع المواد، يُنقل المستحلب إلى وعاء مُعاير، ويُملأ بالماء حتى يصل إلى الحجم النهائي، ثم يُجانس أو يُخلط لضمان توزيع متجانس للمكونات.

Wet Gum Method / English Method

4 parts (volumes) of oil
2 parts of water
1 part of gum

In wet gum method first gum triturated with water to form a mucilage & then oil added in small quantities.

في هذه الطريقة، تكون نسب الزيت والماء والمستحلب هي نفسها (4:2:1)، لكن ترتيب وتقنيات الخلط مختلفة. يُطحن جزء واحد من الصمغ مع جزئين من الماء لتكوين مادة هلامية، ثم تُضاف الأجزاء الأربعة من الزيت ببطء، على دفعات، مع الاستمرار في الطحن. بعد إضافة كل الزيت، يُطحن الخليط لعدة دقائق لتكوين المستحلب الأولي. ثم يمكن إضافة المكونات الأخرى كما في الطريقة القارية. بشكل عام، تُعد الطريقة الإنجليزية أكثر صعوبة في التنفيذ بنجاح، خاصة مع الزيوت الأكثر لزوجة، ولكنها قد تُنتج مستحلباً أكثر استقراراً.

- In this method, the proportions of oil, water, and emulsifier are the same (4:2:1), but **the order and techniques of mixing are different.**
- The 1 part gum is triturated with 2 parts water to form a mucilage; then the 4 parts oil is **added slowly**, in portions, while triturating. After all the oil is added, the mixture is triturated for several minutes to form the primary emulsion. Then other ingredients may be added as in the continental method.
- Generally speaking, the English method is **more difficult** to perform successfully, especially with more viscous oils, but may result in a **more stable emulsion.**

Difference Between Both Methods

| Dry gum method | Wet gum method |
|--|--|
| Oil and water are added at once | Water is added to dissolve the gum then oil is added dropwise |
| If primary emulsion isn't formed, can't be corrected, therefore discard | If ropy appearance , stop oil addition and add few drops of water to maintain the emulsion |

يُضاف الزيت والماء دفعة واحدة

يُضاف الماء لإذابة الصمغ ثم يُضاف الزيت قطرة قطرة

إذا لم تتكون مستحلب أولي، فلا يمكن تصحيح ذلك، لذا يُتخلص منه

إذا ظهر مظهر لزج، توقف عن إضافة الزيت وأضف بضع قطرات من الماء للحفاظ على المستحلب

Formula (1):

Rx 100 ml mineral oil emulsion (Wet Gum method) U.S.P. 1980

| Ingredients | Master formula | Scaled formula |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Mineral oil (M.O.) | 500ml | |
| Acacia | 125gm | |
| Vanillin alcohol mixture | 60 ml | |
| Syrup | 100ml | |
| Water up to | q.s. 1000ml | q.s. 100 ml |

Procedure (Wet gum method):

To prepare the primary emulsion follow step 1-3

1. Put 12.5 gm (1 part) acacia in mortar, pour 25 ml (2 parts) of water, and triturate until a mucilage (sticky) is noticed.
2. Then pour 50 ml (4 parts) of oil portion-wise with vigorous unidirectional mixing.
3. Triturate until hearing the clicking sound and get a white emulsion (i.e., primary emulsion).

Then,

4. In a beaker, add the required volume of vanillin alcohol mixture, syrup, and few ml of water and mix well
5. Add the mixture in step 4 to the primary emulsion and mix.
6. Complete the volume with water in a measuring cylinder and mix with a glass rod.
7. Put it in a wide-mouth container.

Use of ingredients:

- (1) **Mineral oil:** laxative
- (2) **Acacia :** emulsifying agent (gum).
- (3) **Syrup :** sweetening agent
- (4) **vanillin :** flavoring agent.
- (5) **Alcohol:** preservative.
- (6) **Water:** aqueous phase, vehicle.

- (1) زيت معدني: ملين
- (2) صمغ عربي: عامل استحلاب (صمغ). (3) شراب: عامل تحلية (4) فانيلين: عامل منكه. (5) كحول: مادة حافظة. (6) ماء: طور مائي، ناقل.

Labeling:

- Main label:-
- Auxiliary label:
Shake well before use, don't freeze

Storage:

Store in a cool, dry place (Avoid extreme temperatures). Store in a wide-mouthed container.

BUD 14 days if stored in cool and dry place, avoid freezing.

يُحفظ في مكان بارد وجاف (تجنب درجات الحرارة القصوى). يُحفظ في عبوة واسعة الفوهة.

مدة الصلاحية 14 يوماً إذا تم تخزينه في مكان بارد وجاف، تجنب التجميد.

Use of preparation:

Laxative

استخدام المستحضر: ملين

Gels

هو مستحضر شفاف، شبه شفاف، غير دهني، شبه صلب، يُستخدم خارجياً.

Gel:

Is a transparent, translucent, non-greasy, semisolid preparation, applied externally.

وهي تتكون من جزيئات غير عضوية صغيرة أو جزيئات عضوية كبيرة، حيث تُقيد هذه الجزيئات حركة الوسط الفشئت من خلال تكوين شبكة ثلاثية الأبعاد متشابكة من الجزيئات أو الجزيئات الكبيرة المذابة. تُصنع المواد الهلامية باستخدام مواد تُسمى عوامل التجلط

من حيث الوزن، تكون المواد الهلامية سائلة في الغالب، ومع ذلك فهي تتصرف مثل المواد الصلبة بسبب وجود شبكة ثلاثية الأبعاد داخل السائل.

- Gels are considered colloidal dispersion because they contain particles of colloidal dimension (1 micron -100 microns)
- They are composed of small inorganic particles or large organic molecules in which the particles restrict movement of the dispersing medium by forming an interlacing three dimensional network of particles or solvated macromolecules
- Gels are made by using substances called gelling agent
- Gelling agent undergo extensive unfolding and enlargement when dissolved or dispersed in the dispersing medium
- This unfolding increases the viscosity of the dispersing medium and also restricts its movement
- Gels are useful as liquid formulations in oral, ophthalmic, nasal, topical, vaginal, and rectal administration
- By weight, gels are mostly liquid, yet they behave like solids due to a three-dimensional network within the liquid.
- It is the unfolding within the fluid that gives a gel its structure (hardness) and contributes to the adhesive stick.

تعتبر المواد الهلامية تشتتاً غروائياً لاحتوائها على جزيئات ذات أبعاد غروائية (1 ميكرون - 100 ميكرون)

تخضع عوامل التجلط لعملية فك وتمدد واسعة النطاق عند إذابتها أو تشتيتها في وسط التشتيت

يزيد هذا التفكك من لزوجة الوسط المشتمت ويقيد حركته أيضاً

تعد المواد الهلامية مفيدة كتركيبات سائلة في الإعطاء عن طريق الفم، والعين، والأنف، والموضعي، والمهلي، والمستقيمي

إن التفكك داخل السائل هو الذي يمنح الهلام بنيته (صلابته) ويساهم في الالتصاق.

(1) إذا أضيف عامل التجلط إلى وسط التشتيت بسرعة كبيرة، فإن العوامل تميل إلى التكتل > طبقة ذات سطح متجلط يصعب على الوسط ترطيبه:

Common properties of gelling agents:

- (1) If the gelling agent is added to the dispersing medium too rapidly the agents tend to clump → layer with a gelled surface that is more difficult for the medium to hydrate:

Some compounding techniques to minimize the problem:

- a) Sift the powders into the vortex of the rapidly stirring medium (أ) انخل المساحيق في دوامة الوسط سريع التحريك
- b) Levigate the powder with a water miscible non-solvent such as absolute alcohol or propylene glycol
- c) Use a blender to mix the powder and solvent homogenously (ج) استخدم الخلاط لخلط المسحوق والمذيب بشكل متجانس

(ب) اخلط المسحوق مع مذيب غير قابل للامتزاج بالماء مثل الكحول المطلق أو بروبيلين جليكول

(2) الماء الساخن على سبيل المثال بعض عوامل التبلور أكثر قابلية للذوبان في الماء البارد من ميغيل السليلوز، والبولوكساميرات لديها قابلية ذوبان أفضل في الماء البارد (3) البنتونيت والجيلاتين وكربوكسي ميثيل السليلوز الصوديوم أكثر قابلية للذوبان في الماء الساخن

- (2) Some gelling agents are more soluble in cold water than in hot water e.g. methylcellulose and poloxamers have better solubility in cold water
- (3) Bentonite, gelatin, and sodium carboxymethylcellulose are more soluble in hot water
- (4) Carbomers, tragacanth, and alginic acid gels are made with tepid water
- (5) Some gelling agents (e.g. carbomers) require a “neutralizer” or pH adjusting chemical to create the gel after the gelling agent has been wetted in the dispersing medium

(4) تُصنع هلامات الكاربومير، والتراغكانث، وحمض الألجينيك باستخدام الماء الفاتر. (5) تتطلب بعض عوامل التجلط (مثل الكاربومير) معادلاً أو مادة كيميائية لضبط درجة الحموضة لتكوين الهلام بعد ترطيب عامل التجلط في وسط التشتيت

- (6) Most gelling agents require 24 to 48 hours to completely hydrate and reach maximum viscosity and clarity
- (7) Gelling agents commonly are used in concentrations of 0.5-2% but some may be used up to 10%
- (8) It is easier to add the active drug before the gel is formed if the drug doesn't interfere with the gel formation
- (9) Gels are usually stored in airtight container to minimize the water evaporation in a cool place

(6) تتطلب معظم عوامل التبلور من 24 إلى 48 ساعة للترطيب الكامل والوصول إلى أقصى لزوجة وشفافية

(7) تُستخدم عوامل التجلط عادةً بتركيز تتراوح بين 0.5-2%، ولكن قد يُستخدم بعضها بتركيز تصل إلى 10%

(8) من الأسهل إضافة الدواء الفعال قبل تكون الجل إذا لم يتداخل الدواء مع تكوينه

(9) تُخزن المواد الهلامية عادةً في حاوية محكمة الإغلاق لتقليل تبخر الماء في مكان بارد

Carbomers:

- (1) Carbomer is a generic name for a family of polymers known as Carbopol®
- (2) They are dry powders with high bulk density
- (3) Form acidic aqueous solutions with pH around 3
- (4) Thicken at a higher pH (5 or 6) → swell as much as 1,000 times their original volume. Therefore a neutralizer (e.g. sodium hydroxide, triethanolamine) is added to increase the pH to form the gel.
- (5) Carbomer polymers are quite hygroscopic → store away from moisture

(1) كاربومير هو اسم عام لمجموعة من البوليمرات تُعرف باسم كاربوبول® (2) وهي مساحيق جافة ذات كثافة عالية (3) تُشكل محاليل مائية حمضية بدرجة حموضة حوالي 3 حجم. لذلك، (4) يزداد سمكها عند درجة حموضة أعلى (5 أو 6) - تتنخف حتى 1000 ضعف حجمها الأصلي. لذلك، يُضاف مُعادِل (مثل هيدروكسيد الصوديوم أو ثلاثي إيثانول أمين) لرفع درجة الحموضة وتكوين الهلام. تتم إضافة مُعادِل (مثل هيدروجين الصوديوم الذي يُحول ثلاثي إيثانول أمين الأصلي) لزيادة درجة الحموضة لتكوين الجل. (5) بوليمرات الكاربومير شديدة الاسترطاب، لذا تُحفظ بعيداً عن الرطوبة

Formula (2):

Rx. 25 gm Clindamycin Gel

| Ingredients | Master formula | Scaled formula |
|----------------------|----------------|----------------|
| Clindamycin | 1 gm | |
| Glycerol | 20gm | |
| Isopropyl alcohol | 20 ml | |
| Carbomer | 0.8gm | |
| Triethanolamine(TEA) | 0.8 ml | -----drops |
| Water | q.s. 100gm | q.s. 25 gm |

Procedure:

1. Weight ----- gm of clindamycin and dissolve it in -----ml of water.
2. Weigh-----g carbomer and add to the solution in step 2 in a portion wise. Mix until having a uniform dispersion.
3. Add isopropyl alcohol and mix
4. Add glycerin and mix
5. Add TEA drops and mix gently to avoid air bubbles.

Use of ingredients:

- (1) **Clindamycin:** antibacterial,
- (2) **Glycerin :** Humectant (emollient)
- (3) **Isopropanol:** preservative, co solvent, cleansing agent (organic solvent dissolve waxy layer on skin).
- (4) **Carbomer:** gelling agent, acidic and should be neutralized by a base (i.e. TEA)
- (5) **Triethanolamine (TEA):** neutralizing agent
- (6) **Water:** vehicle

(1) كليندامايسين: مضاد للبكتيريا، (2) جلسرين: مرطب (ملطف) (3) ايزوبروبانول: مادة حافظة، مذييب مساعد، عامل تنظيف (مذييب عضوي يذيب الطبقة الشمعية على الجلد). (4) كاربومين: عامل تبلور، حمضي ويجب معادلته بقاعدة (مثل ثلاثي إيثانول أمين). (5) ثلاثي إيثانول أمين (TEA): عامل معادلة. (6) ماء: مذييب

Labeling:

- Main Label:
- Auxiliary label:
For external use only.

Storage:

Store in a cool place. Store in a wide-mouthed container or in
prober tube.
Thirty days if stored in a cool and dry place.

يُحفظ في مكان بارد. يُحفظ في عبوة واسعة الفوهة أو في أنبوب مناسب.

ثلاثون يوماً إذا تم تخزينه في مكان بارد وجاف.

Use of preparation:

For treatment of acne.

لعلاج حب الشباب.