تهیه میکروامولسیون روغن تخم کدوی کاغذی (*Cucurbita pepo*) به عنوان یک حامل دارورسانی خوراکی

مهرداد قهرائی[۱]، پریسا خدیوپارسی[۲]*، بابک کفاشی[۳]، عبدالله ممجد[٤]، جابر بابایی[٥]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی داروسازی، دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران

۲- استادیار، دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران

۳- دانشیار، دانشکده مهندسی شیمی، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران

٤- دکترای تخصصی داروسازی صنعتی، شرکت تحقیقاتی- دارویی سها ۲

٥- کارشناس شیمی، جهاددانشگاهی دانشکده فنی، دانشگاه تهران، تهران

*آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه تهران، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشکده مهندسی شیمی

تلفن: ٦١١١٢١٨٣ (٠٢١)، نمابر: ٦٦٩٥٧٧٨٤ (٠٢١)، صندوق‌پستی: ١١١٥٥/٤٥٦٣

پست الکترونیک: kparsi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ٨٦/١١/١٣ **تاریخ تصویب:** ٨٨/١/٢٦

چکیده

مقدمه: استفاده از میکروامولسیون، جهت دارورسانی خوراکی داروهای کم محلول در آب، یکی از شیوه‌های نوین دارورسانی است. به کاربردن روغن گیاهان دارویی در این سامانه، محلولی با خواص درمانی جهت حمل داروهای چربی دوست به دست می‌دهد. روغن تخم کدوی کاغذی *Cucurbita pepo* یکی از روغن‌های گیاهی است که خواص درمانی فراوانی برای آن از جمله درمان بیماری‌های پروستات، مانند بزرگی خوش‌خیم پروستات آمده است. جذب خوراکی این روغن در بدن مانند سایر روغن‌ها مناسب و قابل توجه است.

هدف: تهیه میکروامولسیون از روغن تخم کدوی کاغذی جهت دارورسانی خوراکی.

روش بررسی: انتخاب مواد فعال و کمک فعال سطحی براساس ساختار اجزای تشکیل دهنده روغن تخم کدو و فرموله کردن این مواد با روش‌های مختلف، در شرایط متفاوت و سپس بررسی تکرارپذیری و پایداری ظاهری نمونه‌ها و در نهایت سنجش اندازه ذرات محصول

نتایج: الکل‌های خطی کوتاه زنجیره، مواد کمک فعال سطحی مناسبی برای این پژوهش نمی‌باشد. از بین مواد فعال سطحی، ماده پلی سوربات ۸۰ به همراه ماده کمک فعال سطحی شکر بهترین نتیجه را می‌دهد. افزایش بسیار (پلیمر) تاثیری در پایداری میکروامولسیون ندارد. از سویی در مقیاس آزمایشگاهی دور همزن نیز تاثیری ندارد. بهتر است که تهیه میکروامولسیون در دمای محیط انجام شود.

نتیجه‌گیری: با استفاده از ماده فعال سطحی پلی سوربات۸۰ (توئین ۸۰) و با استفاده از شکر به عنوان کمک فعال سطحی می‌توان از روغن تخم کدوی کاغذی، میکروامولسیون ٥ - ١٠ درصد روغن در آب تهیه نمود.

گل‌واژگان: میکروامولسیون، روغن تخم کدو، دارورسانی خوراکی

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

مقدمه

کدو حلوایی[1] با نام علمی کوکوربیتاپیو یکی از گیاهانی است که در درمان بشر پیشینه بسیار داشته و خواص درمانی بسیاری از آن مشاهده شده است [۱]، از جمله:

۱- از بین بردن کرم‌ها و انگل‌های روده و معده

۲- کاهش کلسترول خون

۳- رفع التهاب مثانه، مجاری ادرار و کلیه

٤- رفع التهاب و جلوگیری از بزرگ شدن پروستات

امروزه بیشترین استفاده دارویی این گیاه مخصوصاً در اروپا برای رفع التهاب و جلوگیری از بزرگ شدن پروستات است. بدین‌منظور تخم کدو حلوایی را از آن جدا نموده، سپس خشک و فشرده می‌کنند و از روغن حاصل از آن، کپسول نرم[2] تهیه می‌کنند و یا آن را روی یک پایه پلیمری مثل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) جذب و از آن قرص یا کپسول سخت تهیه می‌نمایند [۲]. البته روغن را هم می‌توان مستقیماً استفاده کرد، کما اینکه در استرالیا به عنوان روغن سالاد مصرف می‌شود [۳]. اما یکی از اموری که در بهره‌برداری از این روغن هنوز بکر مانده است استفاده از آن، به عنوان حامل داروهای چربی دوست[3] در محیط امولسیونی روغن در آب است.

روغن تخم کدو[4] می‌تواند جهت دارورسانی خوراکی[5] داروهای آبگریز[6] انتخاب مناسبی باشد چراکه:

۱- جذب نسبتاخوبی در بدن دارد

۲- طعم مناسبی دارد

۳- اثرات دارویی وپیشگیری از بیماری دارد

٤- تاکنون عارضه جانبی برای آن گزارش نشده است [۱]

به نظر می‌رسد استفاده از این روغن جهت حمل داروهایی که خود خواص درمانی مشابه روغن کدو دارند بهتر است. چراکه هم احتمال تداخلات دارویی کاهش می‌یابد و هم اثر درمانی مضاعف می‌شود. البته طراحی چنین سامانه دارورسانی به صورت امولسیون معایبی دارد [۷-٤]:

۱- محصول، شیری رنگ خواهد بود و مقبولیت ظاهری ندارد.

۲- پایداری محصول قابل اطمینان نیست.

۳- اندازه بزرگ ذرات موجود در امولسیون باعث کاهش جذب می‌شود.

و برای رفع این معایب، تهیه سامانه به صورت میکروامولسیون[1] پیشنهاد می‌شود.

میکروامولسیون محلولی همگن (تک فاز)، شفاف و پایدار از لحاظ ترمودینامیکی است که حداقل از سه جزء تشکیل می‌شود. فاز آبی[2]، فاز آلی[3] (روغنی) و ماده فعال سطحی[4]. البته اغلب، برای تشکیل میکرو امولسیون جزء دیگری ـ معمولا یک الکل کوتاه زنجیره ـ به عنوان کمک فعال سطحی[5] باید در محلول حضور داشته باشد [۸].

نقش ماده فعال سطحی این است که در یکی از فازها حل می شود سپس با بهره گیری از خاصیت دو گانه دوست[6] خود، فاز دیگر را در خود حل می‌کند این انحلال معمولاً در صورتی رخ می‌دهد که مواد کمک فعال سطحی، تشکیل مایسل‌هایی[7] با اندازه نانومتری را امکان‌پذیر سازند. در واقع نقش کمک فعال سطحی غلبه بر نیروهای دافعه فازهای مشابه و سیالیت فاز بین آب و روغن جهت افزایش نفوذپذیری دو فاز درهم و تشکیل مایسل‌های متورم و در نهایت تولید میکروامولسیون است. مواد فعال سطحی در هر محصول دارویی با توجه به ساختار دو فاز باید از موادی انتخاب شود که سمیت خوراکی نداشته باشند [۸،۹].

ویژگی‌های میکروامولسیون‌ها عبارت است از [۹،۱۰]:

- اندازهٔ ذرات تشکیل‌دهنده کمتر از ۲۰۰ نانومتر است.
- پایداری ترمودینامیکی دارند.
- دارای شفافیت ظاهری هستند.
- سطح بین فازی بسیار بالایی دارند.

---

1 *Cucurbita pepo*
2 Soft Gel
3 Lipophile
4 Pumpkin Seed Oil
5 Oral Drug Delivery
6 Hydrophobe

1 Microemulsion
2 Aqueous
3 Organic
4 Surfactant
5 Cosurfactant
6 Amphiphile
7 Micelles

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

- قابلیت بالایی برای انحلال مواد ـ چه چربی دوست و چه آبدوست[1] دارند

لازم به ذکر است که اطلاق میکروامولسیون به این محلول در برابر ماکروامولسیون (امولسیون معمولی) بوده است. امروزه نوع دیگری از مخلوط‌های مایع در مایع با عنوان نانوامولسیون شناخته می‌شود که از لحاظ اندازه نانومتری ذرات تشکیل‌دهنده، مشابه میکروامولسیون‌ها است. اما میزان ماده فعال سطحی در نانوامولسیون‌ها مانند ماکروامولسیون حداکثر ۷ درصد وزن مخلوط است حال آنکه در میکروامولسیون‌ها این مقدار حتی به ٤٠ درصد نیز می‌رسد به گونه‌ای که نسبت ماده فعال سطحی به فاز پراکنده[2] بزرگتر از یک می‌شود [۱۱،۱۲].

محققین معتقدند که در میکروامولسیون قطره وجود ندارد بلکه یک فاز، توسط تشکیل مایسل‌های متورم درون فاز دیگری حل شده است یا دو فاز در خلال یک شبکه بهم پیوسته از مایسل‌ها کنار یکدیگر و به صورت محلول وجود دارند. بر این اساس میکرو امولسیون‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند [٤،٥،٨]:

- میکروامولسیون روغن در آب حاوی مایسل‌های متورم – که در فاز آب تشکیل می‌شود.
- میکروامولسیون آب در روغن حاوی مایسل‌های معکوس متورم[3] – که در فاز روغن تشکیل می‌شود.
- میکرو امولسیون هم پیوسته[4]

امروزه میکروامولسیون‌ها در صنایع گوناگون از جمله داروسازی کاربردهای فراوان دارند یکی از این کاربردها در زمینه دارورسانی است که خود شاخه‌های متعدد دارد.

از میان روش‌های دارورسانی، روش خوراکی رایج‌ترین و راحت‌ترین است. استفاده از میکروامولسیون در این روش باعث جذب بهتر دارو، افزایش کارآیی دارو و کاهش سمیت و بالطبع عوارض جانبی دارو می‌شود [۹]. میکروامولسیون‌ها برای دارورسانی خوراکی استروئیدها، هورمون‌ها و پادزیست‌ها سامانه بسیار خوبی می‌تواند باشد. در ضمن دارورسانی پروتئین‌ها و پپتیدها که فراهمی زیستی[1] شان در روش‌های سنتی خوراکی کمتر از ده درصد است و ناگزیر از تجویز آنها به صورت تزریقی بوده‌اند توسط میکروامولسیون به صورت خوراکی می‌تواند صورت گیرد نمونه بارز این مدعا داروی سیکلوسپورین است.

به طور کلی یکی از روش‌های نوین دارورسانی برای داروهای کم محلول استفاده از میکروامولسیون است [۹،۱۰].

مواد و روش‌ها

مواد

فاز آبی: از آب مقطر استفاده شده است.

فاز آلی: روغن تخم کدوی کاغذی تهیه شده توسط شرکت داروئی زردبند است. دانه‌های گیاه کدوی تخم کاغذی حاوی ۳۵ تا ۵۵ درصد روغن است. مهم‌ترین اجزای تشکیل‌دهنده این روغن به این شرح است:

اسیدهای چرب: اسیدهای چرب موجود در این روغن شامل اسید پالمیتیک، استئاریک، اولئیک و لینولئیک بوده که از این میان اسید لینولئیک (امگا ٦) (٥٥ – ٤٣ درصد) و اسید اولئیک (امگا ۹) (۳۸ – ۲۷ درصد) بیشترین درصد را به خود اختصاص می‌دهند.

استرول‌ها: به صورت آزاد و گلوکوزیده در حدود ۰/۱ درصد کل روغن را شامل شده و مهم‌ترین آنها, بتاسیسترول – استیگما سترول –کلسترول – ایزوفوکسترول می‌باشند.

عناصر کمیاب: شامل روی – سلنیوم- پتاسیم بوده که در این میان روی و سلینوم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند.

ویتامین‌ها: که حدود ۰/۰۳ درصد روغن را در برمی‌گیرد و بیشترین درصد آن را گاما توکوفرول تشکیل می‌دهد.

پروتئین‌ها: دسته دیگری از مواد موجود در روغن هستند [۱].

مواد فعال سطحی شامل پلی سوربات ۸۰، اسپن ٦٠، سدیم لوریل (دودسیل) سولفات، کروموفور، مواد کمک فعال

[1] Hydrophile
[2] Dispersed phase
[3] Swollen Reverse Micelle
[4] Bicontinuous

[1] Bioavailability

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

سطحی شامل اتانول، پروپانول و بوتانول و پلیمرهای پلی‌اتیلن گلایکول با جرم‌های مولکولی ٦٠٠ و ١٠٠٠، پلی وینیل پیرولیدون با جرم مولکولی ١٠٠٠٠ و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز با جرم مولکولی ٨٦٠٠٠ که همگی دارای استاندارد USP هستند، توسط شرکت لابراتوارهای رازک از شرکت‌های دارویی مرک و فلوکای آلمان، کرودای انگلستان و آی - اس- پی سوییس تامین شد.

سایر مواد فعال سطحی شامل پلی سوربات ٢٠ و ٦٠، اسپن ٤٠ و ٨٠ از جهاددانشگاهی دانشگاه تهران و شکر از منابع مختلف داخلی تهیه شد.

روش ساخت

یکی از مواد را نگه داشته و مابقی درون بشر ١٠٠ سی‌سی توسط دستگاه گرم کن دارای همزن مغناطیسی[1] هایدولف آلمان مدل MR3001 به همراه حس‌گر حرارتی EKT3001 قابل نصب روی دستگاه، مخلوط می‌شوند - این مخلوط، سامانه پایه نام دارد، سپس ماده باقی‌مانده با پیپت مدرج تدریجاً به سامانه در حال هم خوردن افزوده می‌شود.

معیار تشخیص این که آیا محصول تولید شده میکروامولسیون است یا خیر شفاف شدن سامانه در اثر افزودن تدریجی جزء آخر فرمول می‌باشد.

ساخت نمونه بر اساس چهار روش و با بررسی اثر حرارت و دور همزن در هر روش صورت گرفت [١٣]:

١ ـ روغن به تدریج به سامانه پایه افزوده می‌شود.

٢ ـ آب و شکر به تدریج به سامانه پایه افزوده می‌شود.

٣ ـ پلی سوربات ٨٠ به تدریج به سامانه پایه افزوده می‌شود.

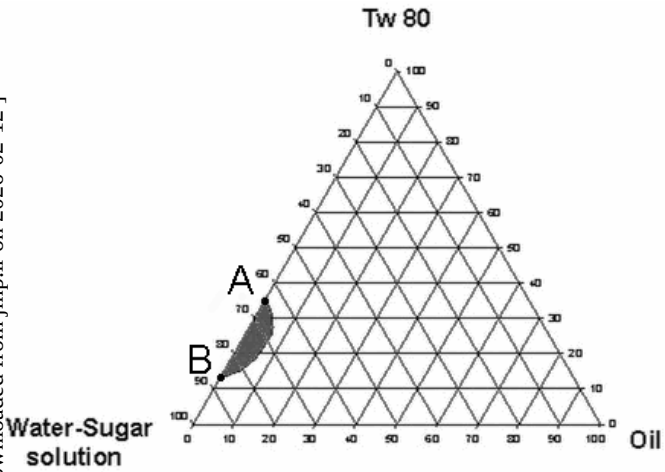
٤ ـ نمونه به یکی از روش‌های فوق ساخته و سپس تدریجاً بدان آب افزوده می‌شود.

[1] Heater Stirrer

در دما و فشار ثابت می‌توان رفتار فازی یک میکروامولسیون ساده متشکل از آب، روغن و ماده فعال سطحی را بر روی یک منحنی مثلثی که هر گوشه آن نمایان‌گر ماده خالص (غلظت صد در صد یکی از تشکیل‌دهنده‌ها) است نشان داد.

در اکثر میکروامولسیون‌های دارویی حضور کمک فعال سطحی هم لازم است. به همین دلیل در یکی از گوشه‌های نمودار مثلثی، اطلاعات مربوط به مخلوط یکی از مواد با کمک فعال سطحی آورده می‌شود. همان‌طور که در شکل شماره ١ دیده می‌شود [٩].

جهت تشخیص محدوده تک فازی میکروامولسیون روغن در آب، ابتدا محلول‌هایی از آب و شکر و توین ٨٠ با درصدهای وزنی مختلف تهیه و به آن‌ها چند قطره روغن با درصد وزنی ناچیز نسبت به سامانه اضافه می‌شود، اگر کدر شد، معلوم می‌شود در ناحیه میکروامولسیون نیست. به جدول شماره ١ توجه شود:



شکل شماره ١- نمودار فازی سه تایی آب و شکر، روغن تخم کدو و پلی سوربات ٨٠ (توین ٨٠) در دمای ٢٠ درجه سانتی‌گراد که در آن محدوده میکروامولسیون روغن در آب تعیین شده است

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

جدول شماره ۱- اطلاعات مربوط به تعیین مرزهای ناحیه میکروامولسیون روغن در آب در منحنی فازی سه تایی

درصد آب و شکر	۰	۲۰	٤۰	٥۰	٦۰	٦٥	۷۰	۷٥	۸۰	۸٥	۹۰	۱۰۰
درصد توین۸۰	۱۰۰	۸۰	٦۰	٥۰	٤۰	۳٥	۳۰	۲٥	۲۰	۱٥	۱۰	۰
وضعیت مخلوط پس از افزودن چند قطره روغن	کدر	کدر	کدر	کدر	کدر	شفاف	شفاف	شفاف	شفاف	شفاف	کدر	کدر

بدین‌ترتیب ترکیب درصد وزنی نقطه‌های A و B که در شکل شماره ۱ مشخص شده‌اند به قرار زیر طبق جدول شماره ۲ می‌باشد:

جدول شماره ۲- ترکیب درصد وزنی نقطه‌های A و B در نمودار فازی سه تایی آب وشکر،روغن تخم کدو و پلی سوربات ۸۰

ترکیب محلول در نقطه A	
٦٥	درصد آب و شکر
۳٥	درصد توین

ترکیب محلول در نقطه B	
۸٥	درصد آب و شکر
۱٥	درصد توین

جدول شماره ۳- ترکیب درصد محلول‌های بدون روغن در مرز ناحیه میکروامولسیون

درصد آب و شکر	٦٦	٦۷	٦۸	٦۹	۷۰	۷۱	۷۲	۷۳	۷٤	۷٥	۷٦	۷۷	۷۸	۷۹	۸۰	۸۱	۸۲	۸۳	۸٤
درصد توین ۸۰	۳٤	۳۳	۳۲	۳۱	۳۰	۲۹	۲۸	۲۷	۲٦	۲٥	۲٤	۲۳	۲۲	۲۱	۲۰	۱۹	۱۸	۱۷	۱٦

سپس با ساخت ترکیب درصدهای مختلف از آب و شکر، توین و روغن در محدوده فوق، ناحیه میکروامولسیون به صورت شکل شماره ۱ حاصل می‌آید.

در شکل شماره ۱ مابین نقاط A و B و بر روی ضلع چپ مثلث ۱۹ نقطه با فواصل مساوی در نظر می‌گیریم و محلول‌های متناظر با آن‌ها را می‌سازیم به قرار جدول شماره ۳، سپس به آنها قطره قطره و تا جایی که شفافیت محلول مبدل به کدورت شود روغن می‌افزاییم، در طول این مدت همزن مغناطیسی که روی دور متوسط حدود ٤۰۰ دور در دقیقه تنظیم شده است، اختلاط بهتر را باعث می‌شود. با اندازه‌گیری مقدار روغن افزوده شده به محلول‌های بدون روغن، ترکیب درصد محلول‌های متناظر همراه با روغن و براساس این مقادیر نقاط مرزی محدوده میکروامولسیون درون منحنی مثلثی حاصل می‌آید.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

ساخت نمونه بر اساس چهار روش ارایه شده، منحنی‌های فازی مشابهی را به دست می‌دهد اما از نظر تکرارپذیری و پایداری ظاهری تفاوت‌های عمده مابین این چهار روش موجود است.

آزمون پایداری ظاهری[1]

جهت بررسی پایداری، از محصولات شفاف سه نمونه برداشته و در شرایط دمایی مختلف (۰/۵± ۲ درجه سانتی‌گراد درون یخچال، ۰/۵± ٤۸ درجه سانتی‌گراد درون گرم‌خانه و در دمای محیط) - بر اساس الگوهای بررسی پایداری USP - نگهداری می‌شود و در فواصل زمانی معین بررسی می‌شوند. برخی نمونه‌ها پس از مدتی دچار جدایی فازی[2]، کدورت و یا شکرک زدن شده‌اند که اینها جهت استفاده در دارورسانی مناسب نیستند.

آزمون اندازه ذرات

بر روی تعدادی از نمونه‌های شفاف و پایدار، آزمایش اندازه‌گیری اندازه ذرات توسط دستگاه مستر سایزر ۲۰۰۰ مالورن[3] موجود در شرکت زمزم ایران صورت گرفته است. اندازه‌گیری در این دستگاه براساس تفرق اشعه ایکس انجام می‌شود.

نتایج

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مربوط به فرمولاسیون

– الکل‌های خطی کوتاه زنجیره مانند اتانول، پروپانول و بوتانول به عنوان مواد کمک فعال سطحی قادر به تشکیل میکروامولسیون از روغن تخم کدو نیستند چراکه این روغن‌ها ترکیبات پیچیده و درشت مولکول دارند و برای انحلال در میکروامولسیون نیاز به ترکیبی درشت مولکول و حلقوی حاوی گروه‌های هیدروکسی زیاد (عامل الکلی) است به همین خاطر شکر به عنوان کمک فعال سطحی انتخاب شد [۱،۸] و جهت ورود این ماده جامد به سامانه ابتدا آن را در آب حل کرده و سپس به سامانه افزوده می‌شود چراکه انحلال شکر در اجزای دیگر تشکیل‌دهنده سامانه (مانند روغن) بسیار مشکل است، برای تعیین مقدار لازم شکر در نمونه، محلول‌هایی با درصدهای مختلف از مقدار صفر تا درصد اشباع از آب و شکر تهیه و در آن ماده فعال سطحی حل شد، سپس به آنها روغن کدو افزوده شد. نمونه‌هایی که حاوی درصدهای پایین شکر بودند سریعاً کدر شدند، در کلیه آزمایش‌های انجام شده، میکروامولسیون فقط در محلول‌های حاوی حداقل ۵۰ درصد شکر تشکیل شد.

– ماده فعال سطحی که به توسط آن میکروامولسیون حاوی بیشترین مقدار روغن حل شده و در بازه وسیع‌تری از دما پایدار باشد پلی سوربات ۸۰ بوده است، این به علت آبدوستی بسیار و برهمکنش منحصر به فرد این ماده با شکر در جهت تشکیل میکروامولسیون است [٤،۸]، استفاده از مخلوط مواد فعال سطحی هم علی‌رغم گزارش‌های برخی محققین در نافع بودن استفاده از مخلوط مواد فعال سطحی با میزان آبدوستی مخالف هم، محصولی بهتر از میکروامولسیون حاصل از پلی‌سوربات ۸۰ تنها، به دست نداد.

– تغییر pH تاثیری بر تشکیل میکروامولسیون ندارد چرا که ماده فعال سطحی به کاررفته غیریونی[1] است (pH سامانه در حالت طبیعی خنثی است).

افزایش پلیمرها کمکی به تشکیل و پایداری میکروامولسیون نکرد، مولکول‌های پلیمر به خاطر اندازه بزرگ باعث پس زدن فاز پراکنده و کاهش قابلیت انحلال در میکروامولسیون می‌شوند مگر این‌که یا برخی از آنها به عنوان ماده فعال سطحی استفاده شوند (مانند پلی اتیلن گلایکول) که قابل رقابت با پلی سوربات ۸۰ نیستند و یا از این پلیمرها جهت پایداری سامانه بهره برده شود (مانند پلی وینیل پیرولیدون و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز) چراکه افزایش پلیمر باعث ازدیاد گرانروی[2] و تثبیت فازها و دوام محصول می‌شود. اما در این‌جا با توجه به گرانروی بالای سامانه بدون

[1] Form Stability Test [2] Phase separation
[3] Master Sizer 2000, Malvern Instruments Ltd.

[1] Nonionic [2] Viscosity

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

پلیمر، نیازی به آن نیست. در ضمن استفاده از پلیمر، احتمال ژل شدن سامانه را هم زیاد می‌کند.

– در آزمایش‌های صورت گرفته با اعمال حرارت، پس از برگشت دمای نمونه به دمای محیط تغییراتی در آن حاصل شد و چه بسیار آزمایش‌هایی که با افزایش دما انجام شد و میکروامولسیون در دمای ۵۰ – ٤۰ درجه سانتی‌گراد حاصل شد اما با بازگشت دمای نمونه به دمای محیط پدیده کدر شدن و یا دو فاز شدن رخ داد. گاهی برخی نمونه‌ها بعد از بازگشت به دمای محیط هم شفافیت خود را حفظ می‌کنند اما بازه دمایی پایداری ظاهری محصول نهایی نسبت به حالتی که در تهیه میکروامولسیون از حرارت استفاده نشده، کاهش یافته است. علت این است که مواد فعال سطحی غیریونی در دمای پایین‌تر آبدوست‌تر هستند تا دمای بالاتر و در اثر کاهش دما مقداری از روغن پس زده می‌شود [٤،۱۰].

– دور همزن هم عامل موثری است اما از آنجا که آزمایش‌ها در مقیاس آزمایشگاهی صورت گرفته و اثرات دیواره‌های ظرف و گرانروی بالای نمونه دور همزن را شدیداً تحت تاثیر قرار می‌دهند، سعی شده است در هر آزمایش متناسب با ویسکوزیته مواد و براساس تجربه و پیگیری روند اختلاط توسط آزمایش‌گر دور مناسب همزن، انتخاب شود و بدیهی است در صورت نیاز به بزرگ‌نمایی مقیاس جهت طراحی فرآیند صنعتی الگوی اختلاط و نوع همزن هم یکی از عوامل بسیار مهم است که حتماً باید بررسی شود. البته لازم به ذکر است که فرایند تشکیل میکروامولسیون خودبخودی است و نیاز به همزدن ندارد اما همزدن اجتناب‌ناپذیر است چرا که:

۱– گاهی گرانروی سامانه به اندازه‌ای است که پخش مواد در هم خوب صورت نمی‌گیرد.

۲– معمولاً قبل از تشکیل میکروامولسیون، امولسیون تشکیل می‌شود گاهی فاصله این دو اتفاق بسیار کم است به همین علت ما با اعمال همزدن به تشکیل امولسیون اولیه کمک می‌کنیم.

نتایج مربوط به پایداری و تکرارپذیری

در مجموع، آزمایش‌ها بر روی ۲۱ نقطه مرزی ناحیه میکروامولسیون شامل A، B و ۱۹ نقطه فی مابین، با فواصل مساوی انجام گرفته است.

جهت بررسی تکرارپذیری آزمایش‌ها هر کدام سه بار انجام شده است، اگر در هر سه مورد نتیجه یکسان از نظر کدر بودن یا شفاف بودن حاصل آمده است آزمایش تکرارپذیر و در غیر این صورت تکرارناپذیر برشمرده می‌شود. در جدول شماره ٤ نتایج حاصل از این بررسی آمده است.

داده‌های این جدول پس از درصدگیری تعداد آزمایش‌های تکرارپذیر در شکل شماره ۲ آورده شده است.

جهت بررسی پایداری ظاهری نمونه‌ها آزمون پایداری ظاهری صورت گرفت، بدین‌ترتیب که نمونه‌های شفاف و تکرارپذیر با ترکیب درصد یکسان حاصل از چهار روش ساخت، طبق جدول زمان‌بندی (جدول شماره ۵) بررسی و وضعیت شفافیت آنها ثبت شد.

جدول شماره ٤– بررسی تکرارپذیری آزمایش‌ها در چهار روش ساخت

روش انجام آزمایش	۱	۲	۳	٤
تعداد کل آزمایش‌های انجام شده	۲۱	۲۱	۲۱	۲۱
تعداد آزمایش‌های تکرارپذیر	۲	١٤	١٤	۸

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

شکل شماره ۲- نمودار تکرارپذیری بر حسب روش ساخت

جدول شماره ۵- پایداری ظاهری نمونه‌های حاصل از چهار روش ساخت در زمان

الگوی انجام آزمایش	۱	۲	۳	٤
وضعیت شفافیت بعد از ۱ روز	کدر	شفاف	شفاف	شفاف
وضعیت شفافیت بعد از ۱ هفته	کدر	شفاف	شفاف	شفاف
وضعیت شفافیت بعد از ۱ ماه	کدر	کدر	شفاف	شفاف
وضعیت شفافیت بعد از ۱ سال	کدر	کدر	کدر	شفاف

در شکل شماره ۳ تاثیر روش ساخت بر پایداری ظاهری نمونه‌ها بر اساس جدول فوق مشاهده می‌شود:

شکل شماره ۳- نمودار پایداری ظاهری بر حسب روش ساخت

طبق مشاهدات صورت گرفته، نمونه‌هایی که پایداری ظاهری خود را بیش از دو ماه حفظ کرده‌اند تا یک سال دچار جدایی فازی، کدورت و یا شکرک زدن نشده‌اند و می‌توانیم آنها را دارای پایداری ترمودینامیکی در نظر بگیریم.

تحلیل دقیق و موشکافانه نمودارهای فوق نیاز به بیان مبانی ترمودینامیکی تشکیل میکروامولسیون در هر روش دارد اما آنچه اجمالاً از بررسی آنها حاصل می‌شود این‌که:

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

– در کل تکرارپذیری آزمایش‌ها کم است چرا که پدیده‌های بین فازی در محیطی با گرانروی بالا و در محدوده کوچکی از منحنی فازی (ناحیه میکروامولسیون روغن در آب) رخ می‌دهد.

– وقتی گرانروی سامانه پایه کمتر باشد تکرارپذیری بیشتر است زیرا پدیده‌های بین فازی نامطلوب در تشکیل میکروامولسیون مثل ژل شدن کمتر رخ می‌دهد.

– جهت تشکیل میکروامولسیون، روغن بایستی در سامانه پایه قرار گیرد تا بتواند خود را در فرمول تثبیت کند.

– با بررسی نتایج معلوم می‌شود که روش‌هایی که تکرارپذیرتر هستند محصولات پایدارتری هم به دست می‌دهند مگر در مورد روش چهار که بهترین پایداری را داشته است اما تکرارپذیری آن نسبت به دیگر روش‌ها مناسب نیست. علت این است که برای پیروی از روش چهارم بایستی ابتدا نمونه به یکی از روش‌های ۱ تا ۳ ساخته و به عنوان سامانه پایه قرار داده شود و سپس آب بدان افزوده شود و در اکثر موارد سامانه پایه حالت ژل مانند دارد و پس از افزودن آب، شفاف می‌شود پدیده ژل شدن تکرارپذیری را به شدت کاهش می‌دهد.

در نهایت بر روی یکی از نمونه‌ها که تکرارپذیر و پایدار بوده است، آزمون اندازه ذرات صورت گرفته که بر طبق آن متوسط اندازه ذرات میکروامولسیون تولید شده حدود هفتاد نانومتر می‌باشد (شکل شماره ٤).

نتیجه‌گیری نهایی

– غلظت محلول آب و شکر به کار رفته بایستی بالای ۵۰ درصد باشد.

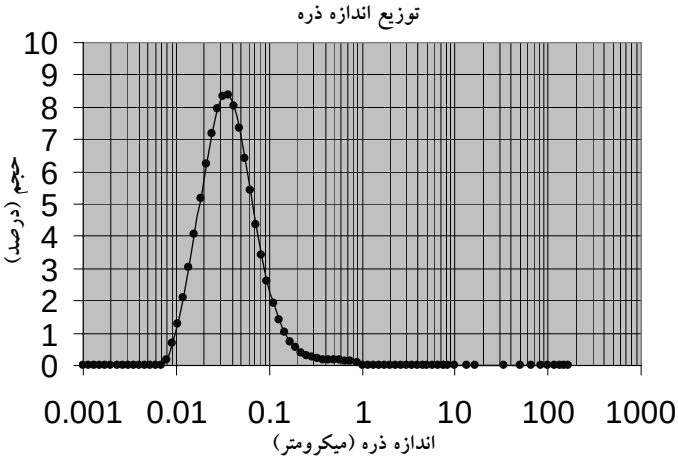
– پلی سوربات ۸۰ بهترین انتخاب برای ماده فعال سطحی به کار رفته است.

– افزایش پلیمرهای خوراکی کمکی به تشکیل و پایداری میکروامولسیون نمی‌کند.

– بهتر است فرایند ساخت تا حد امکان بدون گرمادهی صورت گیرد.

– به منظور دست‌یابی به محصول بهینه از نظر تکرارپذیری، پایداری و درصد روغن حل شده در میکروامولسیون، بهتر است در فرایند ساخت، آب موردنیاز جهت رقیق‌سازی فرمولاسیون به سامانه پایه‌ای که از روش ۳ حاصل شده است به تدریج افزوده شود.

– با استفاده از ماده فعال سطحی پلی سوربات ۸۰ (توئین ۸۰) و با استفاده از شکر به عنوان کمک فعال سطحی می‌توان از روغن تخم کدوی کاغذی، میکروامولسیون۱۰ – ۵ درصد روغن در آب تهیه نمود.



شکل شماره ٤– نمودار توزیع اندازه ذرات میکروامولسیون

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]

پیشنهادها

با توجه به مزایای استفاده از روغن‌های گیاهی به عنوان حامل داروهای چربی دوست و خواص منحصر به فرد میکروامولسیون به عنوان یک سامانه نوین دارورسانی بسیار به جا است که تحقیقاتی در زمینه نحوه ساخت میکروامولسیون از روغن‌های گیاهی صورت گیرد. بدین‌منظور لازم است محققین و دانشجویان کشورمان با هم همکاری کنند.

– محققین علوم دارویی در زمینه انتخاب مواد اولیه آزمون‌های فارماکولوژیک محصول

– شیمیدانان در زمینه ساختار مواد و نحوه برهم‌کنش آنها و نحوه تشکیل میکروامولسیون

– مهندسین در زمینه فرایند ساخت و صنعتی کردن محصول

تشکر و قدردانی

از مدیرعامل محترم و همکاران عزیز بخش تحقیق و توسعه شرکت لابراتوارهای رازک و نیز از اعضا و به خصوص مدیر محترم بخش تحقیق و توسعه شرکت زمزم ایران قدردانی می‌شود.

منابع

1. Schilcher, *Cucurbita pepo*, Presented on conference, Curative power from nature, Special issue, 1988 - 1989.

2. http://www.google.com/products?q=pumpkin+seed+oil++drug&hl=en&show=dd.

3. http://www.pumpkinseedoil.com/

4. Salager JL. Formulation Concepts for the Emulsion Maker, In: Nielloud F., Marti-Mestres G., Editors. Pharmaceutical Emulsion and Suspension, New York, Marcel Dekker. 2000, pp: 19 - 73.

5. Salager JL, Emulsion Properties and Related Know-how to Attain Them, In: Nielloud F., Marti-Mestres G., Editors. Pharmaceutical Emulsion and Suspension, New York, Marcel Dekker, 2000, pp: 73 - 127.

6. Bakan JA, Microemulsions, In: Swarbrick J., Boylan J.C., Editors. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, New York, Marcel Dekker, 1994, Vol. 9, pp: 375 – 421.

7. Craig DQM, Patel MJ, Ashford M. Administration of Emulsion to the Gastrointestinal Tract, In: Nielloud F., Marti-Mestres G., Editors. Pharmaceutical Emulsion and Suspension, New York, Marcel Dekker, 2000, pp: 323 - 61.

8. Abd El-Galeel MAS, Solubility and Stability of Natural Food Colorants in Microemulsions, Ph.D. Thesis, Rheinschen Friedrich-Wilhelms-University, 2002.

9. Patel MR, Microemulsions as Novel Drug Delivery Vehicle, in latest http://www.pharmainfo.net reviews, 2007.

10. Lawrence MJ, Rees GD, Microemulsion-based Media as Novel Drug Delivery Systems, *J. Advanced Drug Delivery Rev.* 2000; 45: 89 - 121.

11. Wen-Ting K, Shyr-Yi L, Hsiu-O H, Ming-Thau S. Physical Characterizations of Microemulsion Systems Using Tocopheryl Polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a Surfactant for the Oral Delivery of Protein Drugs, *J. Controlled Release* 2005; 102: 489 – 507.

12. Tadros TF. ”Applied Surfactants,Principles and Applications” Weily-VCH, Weinheim, 2005, pp: 285 - 334.

13. Vandamme ThF. “Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges”, *J. Progress in Retinal and Eye Res.* 2002; 21: 15 – 34.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-02-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2009.8.30.5.8]