

تنظیم کنندگان :  
کلیه ترمیمی  
فروغ خضریان

تاریخ : ۹۸ / ۱ / ۲۱  
جلسه : ۱

درس : دکتر سلیمی (سیوتیکس ۴)  
استاد :



تأمین جزوات دانشگاهی: iranpuyesh.ir

ژل نوعی سیستم نیم جامد است که در داروسازی استفاده می شود

کلمه ژل از لاتین به آید که به زبان یونانی به معنی هر چیزی است که منعقد می شود

( Freeze یا congeal ) می شود

البته خیلی مواقع ژل ها را فریز نمی کنند یعنی در اثر سرما ژل تولید نمی شه یعنی از مواد برای

ژل شدن نیاز به سرما دارند و اگر سرد شوند از حالت ژل خارج می شوند

تعریف ژل بر اساس USP 8 در واقع بین gel و jelly وجه مشترک یک تفاوت

داریم :

بر اساس USP 8 gel ها در واقع سیستم های نیم جامدی هستند که شش سلول سوسپانسیون از

ذرات معدنی کوچک و یا مولکول های آلی بزرگ که در داخل یک سیال نفوذ کرده اند (

interpenetrated شده اند)

و ژل های gel :

۱- semi solid (نیم جامد) هستند

۲ - ممکن است اجزای تشکیل دهنده آنها ترکیبات معدنی کوچک یا مولکول های آلی بزرگ باشد  
۳ - این مولکول ها در داخل liquid (\* که می تواند آب و یا هر مایع دیگری باشد) قرار گرفته اند

✓ اکثر پایه gel آب باشد به آن Hydrogel می گویند  
این مواد که در پایه مایع به صورت interpenetrated هستند یک شبکه سه بعدی تشکیل می دهند که این network با شبکه سه بعدی می تواند حاوی ذرات غیر آبی از جمله ژل کننده باشد یا می تواند یک شبکه ای را ایجاد کند و معرفی را بین عامل ژل کننده و مایع خواهد دید

تعریف دیگری برای ژل ها: ژل ها سیستم های two-component هستند یعنی ۲ اجزا دارند:  
۱) عامل ژل کننده (۲) حامل (که هم مایع می تواند باشد)

و ژل هم دیگری که دارند چون نیمه جامد هستند ساختارشان solid like (شبه جامد) است  
بنابراین شبیه چگلات خنثی سفت نیستند که مانند لوله ها بشوند یا مثل طبیعت روان نیستند و معرفی بین این دو هستند

تعام این و ژل هم ها از زیبایی می شوند یعنی خواص جامد بودنشان را با یک دستگاه می سنجند و روان بودن آن را با یک تکنیک می سنجند

دسته جامد ژل کننده در مایع بزرگ three-dimensional-network (ساختار سه بعدی) تشکیل می دهد در واقع واکنش بین ژل ترکیب کننده و حامل مایع باعث ایجاد این شبکه می شود که پیوندهای میان آنها می تواند از نوع کووالانسی و یا غیر کووالانسی باشد

بر مبنای نوع پیوند میان عامل ژل کننده و حامل ژل ها را تقسیم بندی می کنند  
\* تفاوت gel و jelly: jelly ها معمولاً بیشتر از مایع هستند (میزان مایع jelly ها از gel بیشتر است)

در مقابل jelly ها xerogel ها را داریم (xero به معنی خشک است) یعنی مایع ژل را از آن خارج می کنیم (نه اینکه به صورت خود به خود خارج شود چون در این صورت

نشاندنده ناپایداری ژل است) و زمانی که مایع از ژل خارج می‌کنیم یک Frame (قاب) از ژل باقی می‌ماند که همان xerogel است مانند (۱) صفحات ژلاتین (۲) قطعات آکا سی (۳) فلزهای مختلف که مربوط به کثیر است  
✓ بزرگ جدا همان ژلاتین است

\* بعضی اوقات مایعات داریم که به صورت lyophobic هستند (حلال نمی‌زنند) ژل‌هایی که حلال آنها یونیک هستند بر اساس ماهیت یوندهای کربن شبکه ای به دو دسته تقسیم می‌شوند

① type 1 gels & سیستم های برگشت ناپذیر irreversible هستند و یوندهای مایع ژل کتده و حلال از نوع کووالان است

② type 2 gels & سیستم های برگشت پذیر reversible هستند یوندهای مایع ژل کتده و حلال از نوع هیدروژن است. دایر حرارت بیشتر ممکن است به حالت اول برگردند و مایع شوند به این ژل ها ژل فیزیکی گفته می‌شود

مانند poly.vinyl alcohol (PVA) & در بازار نمونه ای آن را پارچه سفید قطره های سیستمی tear lose ژل می‌گویند اما در واقع ساختار آن ساختار شبکه ای است (از نظر میکروزیستریک) این ترکیبات در سرما یونیک ژل می‌کنند به همین دلیل قطره اشک مصنوعی را در یخچال نباید نگهداری کنیم

نمونه دیگر synperionic & plaronic که اینها سورفاکتانت هستند اینها در اکثر سرما یونیک ژل می‌کنند و برای ژل شدن اینها به خلط لازم و حرارت لازم نیاز دارند

### gel micro structure &

۱. جنین سیستم هایی بوجود آمده که به آنها lipogel می‌گویند مانند بهاد لیپوزوم سیستمی که در بازار موجود هستند لیپوزول ها محلی که در آن ژل تشکیل می‌شود محلولی است چرب است لیپوزول ها در فرآورده های cosmetic (آنها را که زیر پوست هستند) هم استفاده می‌شوند

عوامل اثر کننده اینها با عوامل اثر کننده اثرهایی که در محیط آبی تولید می شوند تفاوت دارد  
در اثرهایی که حالت تشکیل نشان در محیط آب است از پلیمرهایی استفاده می شود که در آب حل  
می شوند یا به آب قابل دارند (هیدروفیلک هستند) پلیمر مورد استفاده به عنوان عامل اثر کننده باید  
قدرت solvation داشته باشد

✓ تفاوت Hydrations solvation چیست؟ solvation یعنی بتواند مولکول های حلال را  
جذب کند پس پلیمری که استفاده می شود پلیمر هیدروفیلک است که توانایی solvation آن بالاست  
یعنی مولکول های زیادی از حلال را می تواند به سمت خود جذب کند  
بر همین سبب آقای ظوری اثرها را به ۳ دسته تقسیم کرد:

① Covalently bonded polymer network : اثرهایی که در آن شبکه پلیمر با پیوند کووالانسی  
بهم متصل شده اند - ساختارها منظم دارند این دسته از اثرها شیمیایی هستند

② physically bonded polymer network : اثرهایی که شبکه پلیمر با پیوند فیزیکی ساخته شده  
ذرات به صورت منظم در کنار هم قرار گرفته اند

③ well-ordered lamellar structures : ساختارهای لایه ای که به خوبی منظم شده اند  
مثال بعضی اوقات سرد فاکانت در روغن را با هم اضافه می کنیم بدون نیاز به آب خود به خود ترکیب  
اثر می کنند و عمده ی خاک رسین بعضی تشکیل این نوع از اثرها می دهند

دسته اول : برگشت ناپذیر (irreversible) هستند - اثرهای تشکیل شده به سخت  
rigid و سخت هستند - هیدروژل ها معمولاً در این دسته قرار می گیرند  
\* به دلیل برگشت ناپذیر بودن از هیدروژل ها در سیستم های دارو رسانی جدید استفاده می شود  
موارد استفاده از هیدروژل ها : ۸ پیپرزها - هیدروژل ها قدرت جذب آب بالایی دارند و این  
قدرت جذب آب بالا به دلیل پیوندهای کووالانسی موجود در آنهاست - عوامل دیگری که در پیوندهای  
آن وجود دارد که هیدروژل است که در جذب آب نقش مهمی دارد - نمونه های دیگر هیدروژل ها

در درمان و فرآورده های cosmet, استفاده می شود.

دسته دوم 8 پیوندهای فنری در آنها می تواند از نوع هیدروژنی باشد - بدین ترتیب، اثرات فیزیکی مهم گفته می شود این اثرات دارای شبکه های reversible با برگشت پذیر هستند.

یعنی هنگامی که به اثر حرارت دهم اثر برداشته شود. مثلاً اثرات هالی می سازیم که با سولفونامیدها هستند یعنی وقتی در چشم می اندازیم بر اثر حرارت چشم این اثر به صورت soe در می آید و دارو را آزاد می کند که به آنها termo responsive hydrogel یا termo responsive gel می گویند. وقتی به آنها

گرفتا ده می شود ساختارشان شکسته می شود و دارو آزاد می شود این سیستم ها قابل بازگشت هستند در تشکیل این اثرات مواد دیگری هم نقش دارند مثل دما و یون ها و مواد افزودنی.

وقتی می خواهیم یک اثر را تشکیل دهم مقداری رنگ اضافه می کنیم بدلیل اینکه قدرت یونی تغییر می کند خیلی از پلیمرهای ارگانیک مثل پروتئین ها، پلی ساکاریدها می توانند تولید اثرات فیزیکی بکنند.

همچنین بعضی از ترکیبات نیمه سنتتیک سلولزی مثل کربوکسی متیل سلولز و هیدروکسی متیل سلولز هم می توانند اثرات فیزیکی تولید کنند.

بزرگ میکرو و سلولز می توانیم با این شدن در شبکه پلیمری بسیمیم البته با اینریماسی های مختلف این کار را انجام می دهیم بعضی از اثرات ها ساختارشان منظم است مثل مارپیچ و هالکس مربوط به انگار

بعضی از آنها ساختارشان مثل egg box هستند مثل کسیم اثراتیات (این ماده در دندان پزشکی برای پر کردن دندان استفاده می شود).

دسته سوم 8 اثرات هالی هستند که ساختارشان منظم خیلی خاص دارد بعضی از ترکیبات را وقتی در آب می اندازیم مثل سیلیکا و آلومینا و ترکیبات خاک رس رنگی بعضی ایجاد می کنند بدین ترتیب

همه اثرات گفته می شود اثرات هالی که در حلال ساخته می شوند.

همه ترکیبات خاک رس این ساختار را ایجاد نمی کنند مثلاً یاد کالامین حاصل امولسیون کننده

سیانیدات (در این ها  $Ca(OH)_2$  اضافه می کنیم تا بیوات فعال شود و بیوات در محیط هالی فعال می شود).

ترکیباتی مثل بنتونیت - آلومینوم هیدروکسید سیلیکات (دیسم) ، *lapinite* & *hectorite* هستند که در آب قرار می‌گیرند ساختارهای منحصر به فردی ایجاد می‌کنند و به عبارتی *interlayer swelling* هستند یعنی لایه لایه متورم می‌شوند

روش ساخت بنتونیت در آزمایشگاه :

۱- می‌توانیم بنتونیت را روی آب گرم بپاژیم و چند لحظه صبر کنیم تا متورم شود در بد لایه بپزد این کار می‌پاژیم و بعد مقدور می‌شود *interlayer swelling* می‌کنند و این تورم لایه به لایه می‌آید در نهایت تولید ژل می‌کنند اثر از همین مدل و سلولزیتیم هم ساختار ه مدل در رفتار و سلولزیتیم می‌آید تفاوت است (ساختار دسته کاری درست می‌شود وقتی استرسی به آن وارد می‌شود)

← بعد از اینها از بین رفتن و بعد بقیه از بین می‌روند

بعضی از ترکیبات مثل  $Al(OH)_3$  به صورت ترکیبات خوشه‌ای در محیط تشکیل ژل می‌دهند پس نوع ژل در رابطه با بعضی ترکیبات مثل  $Al(OH)_3$  آبی است در واقع این ترکیبات به صورت خوشه‌ای در محیط آبی کنار هم قرار می‌گیرند

\* هیچ‌گاه به جای  $Al(OH)_3$  در صنعت  $Mg(OH)_2$  را نذارید چون ممکن است بی‌اثر بماند و میزان برخی سموم در بدن آنها بالا رود و مشکل ایجاد کند

بعضی از سورفکتانت‌ها می‌توانند تولید بعضی از ژل‌ها را بکنند که این ژل‌ها را ژل‌های لایه‌ای می‌نامند سورفکتانت‌ها به مخلوطی از سورفکتانت‌ها و امیده‌های چرب در واقع از بصره کوتاه را با هم مخلوط کنیم بدون اینکه آب نیاز داشته باشند تولید ژل می‌کنند که به آنها ژل‌های لایه‌ای می‌گویند تقسیم بندی خواص فنریکی ژل‌ها :

۱- خواص ترانزیشنال ، انتقالی

۲- خواص پوزولوژیکیال

بوارد زیر مجموع خواص انتقالی : *gel point* (نقطه ژل‌ای شدن) که نشان از صفره

مقدار عامل ژلی کننده که در محلول باید رعایت بشود

در خواص رئولوژیکیال Rigiditi (سفتی) که خواصشان solidlike است مورد بررسی قرار میگیرد

قدرت از هم گسختگی ژل از خواصی است که در خواص رئولوژیکیال مورد ارزیابی قرار میگیرد  
برای ارزیابی این دو مورد با سی رواند از خواص اسپکترو فوتومتری استفاده کنند با از تکنیک های حرارتی

اگر خواص از ویژگی های ساختاری و دینامیکی ژل را بررسی کنیم از NMR استفاده می کنیم  
NMR 8 تکنیک برای بررسی خواص دینامیک و ساختاری ژل ها است

برای بررسی خواص مکانیکی با خواص دیگر از تکنیک های میکرونیکی استفاده می کنیم  
۱. برای بررسی rigidity از هم گسختگی ژل اصولاً از تکنیک های کاتیکال استفاده می کنیم به این صورت که به آن کشش وارد می کنیم و نیرویی که باعث پاره شدن ژل می شود را ارزیابی می کنیم

یکی از فاکتورهای که در زیر مجموعه ترنزیسیونال است gel point است یعنی نقطه ژل شدن در ساختار ژل ها و تشکیل ژل ها با نقطه ژل شدن بسیار مهم است  
Sol gel transition یعنی انتقال حالت محلول به ژل ... این نقطه با نقطه ژل شدن در بسیاری از ترکیبات ژله ای تفاوت است ... در این نقطه تغییر می کند

۲ - دما سنجی دارد  
\* دو فاکتور اساسی که در ژل ها مهم هستند: ۱- غلظت ۲- دما است

از تکنیک differential scanning calorimetry (DSC) و در دما سنجی برششی اختراع  
برای بررسی gel point استفاده می شود  
دما خوب ژل با DSC تعیین می کنند

در ژل ها یک معیار مهم critical gelling concentration یعنی غلظت بحرانی ژل شدن

وجود دارد که به معنی حداقل غلظت از عامل ژل گفته که در بالای این غلظت ما ساختارها

ژله ای را می بینیم ← در زیر آن غلظت ساختار ژله ای را نمی بینیم .

\* critical gelling concentration یک مقدار کمی است .

critical gelling concentration به چه عواملی بستگی دارد؟

۱- interaction بین پلیمر و پلیمر : عامل ژل کننده اگر پلیمر باشد پلیمرها طولانی هستند ←

تداخلی که پلیمر با پلیمر ایجاد میکنند می توانند روی غلظت بحرانی تاثیر گذار باشد .

۲- interaction پلیمر و حلال

۳- خواص هیدروفیلیک ، لیپوفیلیک پلیمر : پلیمرها HLV دارند چون یک سرشان زنجیره

است و یک سرشان می تواند گروه های OH قرار گرفته باشد .

۴- وزن مولکولی پلیمر ۸ ترکیبات نیم سنتتیک وجود دارند که وزن-واکولی متفاوت دارند مثلا

۶۰۰۰ دالتون - ۴۰۰۰ دالتون غلظت کمی که از هر کدام برای عامل ژل کننده استفاده می شود .

متفاوت است پس وزن مولکولی می تواند در غلظت که جهت تولید ژل اصحاب داریم تاثیر گذار باشد

۵- Flexibility زنجیره پلیمر ۸ می تواند در غلظت موثر در ژل یا تولید ژل تاثیر داشته باشد

پس چند آنهم را متوجه شدیم :

✓ gel point : غلظتی که ژل از حالت محلول به حالت ژل تبدیل می شود .

و عوامل در آن موثر است : غلظت و دما

و بوسیله تکنیک DSC از رایس می شود

✓ gel concentration : که غلظتی است که زیر آن غلظت ساختار ژله ای نداریم ولی در

بالای آن ژل تولید می شود .

یکی دیگر از عوامل ژل ها physical aging است &

ژله که ساخته شد به مدت ۱-۲ سال حالت لایع را دارد و به مرور در حالت پلیمر می کند که به آن

کهنگی فیزیکی گفته می شود به این دلیل که در این مدت ریز ساختارهاش تغییر می کند و نیز وضعی



بین مدلولی است تغییر نکند

در این خصوص دو پدیده داریم ۱

۱- Retrogradation

۲- Syneresis % درصدی است که طی آن مایع به صورت ناخواسته و خود به خودی

لیسیت می شود ( آزاد می شود )

\* گفتیم که در Xerogel ها خودمان مایع را پدید تکلیک هایی خارج می کنیم ولی در این جا به صورت خود به خود آزاد می شود که این مایع از ماتریکس ژل خارج می شود و به این پدیده سینتیزیس می گویند به دلیل ناپایداری که درون ژل اتفاق می افتد ژل از حالت متقابل خارج می شود و فشار افسردگی آن ممکن است تغییر کند

\* interaction پلیمر - حلال مهم کلان است تغییر کند پس علت آن تغییر در شرایط خارجی است

\* وقتی ژل تشکیل می شود نیروهای بین مولکولی در بین حلال و پلیمر در حال متقابل است هر چیزی که باعث برهم زدن این متقابل شود باعث ایجاد ناپایداری می شود که در نهایت موجب پدیده سینتیزیس می شود

۱- آگار و کارائینان از جمله ژل هایی هستند که این پدیده در آنها اتفاق می افتد که علت آن تغییرات شرایط خارجی است که بر روی ژل ها اعمال می شود و منجر به لیسیته شدن مایع از ماتریکس ژل می شود

2 Retrogradation تبدیل خود به خودی محلول پلیمر به ژل در اثر آسیابی میسینگ

محلول پلیمر را در فرور می ریزیم و دسته نگهداری می کنیم و به ژل تبدیل می شود پس فصلی شکل

از این دسته مواد است

نشاسته وقتی ساخته می شود یک جزیره نام تشکیل دارد که باعث برآورد بیشتر در محلول

نشاسته می شود

خواص رنگدانه تک در ژل ها ۱

\* ژل‌هایی که حالت Physical دارند خواص رئولوژیک بیشتری دارند.  
 ژل‌های فیزیکی بر اساس خواص رئولوژیک به سه دسته تقسیم می‌شوند:

① entanglement network

② strong gel

③ weak gel

از نظر دستگورزی: entanglement network < weak gel < strong gel

entanglement network: معمولاً در رقیق‌سازی ساده‌ترند. منع‌نوار و هیالورونیک اسید

\* هیالورونیک اسید در درمان مجدد استفاده. قدری می‌گیرد (مبلغ  $Na^+$  آن را به زیان‌آور می‌کنند)

strong gel: قتل آگار، مایع آثرنیات، مایع‌تین و کیتین

\* در رقیق‌سازی از مایع‌ها کیتین اضافه می‌شود. علاوه بر تقویت قوام دهنده نقش محافظت کننده

هم دارد.

weak gel: قتل زانتان گام و کاربوهرها (carbomer and xanthan gum)

کاربوهرها جز ترکیبات سنتتیک هستند که امروزه زیاد استفاده نمی‌شوند.

1. هیالورونیک ژل که entanglement network است اثر فیزیکی تغییرات را در محیط ایجاد  
 می‌کند (مثلاً pH را تغییر می‌دهیم در وی ۲.۵ تنظیم کنیم یا یک اضافه کنیم) به یک ژل ضعیف تبدیل می‌شود

8 Rigidity

در رابطه با ترکیبات قتل ژل‌ها گفته می‌شود که توانیم بگویم این‌ها با این‌ها و سیگنال‌های سیستم

\* در ترکیبات قتل مایع‌ها، اگر هم قتل‌ها و سیگنال‌ها معنی ندارد و دقیقاً در هم نیست

Rigidity با معمولاً  $G$  نمایش می‌دهند

$$G = \frac{\text{share stress}}{\text{strain}}$$

در واقع در بررسی سختی ژل ما به دنبال این هستیم که مقاومت کشش ژل در برابر دفرمه شدن

رایرسی کنیم ( یعنی حقیقتاً برآیند آن را بکشیم که پاره نشود )

برای این کار آن را بین دو مضمخ قرار می دهند و پس از آن که مضمخ سرد می شود به این آن را در می آورند  
پس از آن رایرسی می کنند و نیز بررسی می کنند که باعث پاره شدن آن می شود یا نه پس می کنند معمولاً در بعضی  
از آن ها که خاصیت کوکوا دهسیو استفاده می کنند که به آنها فضا ط حسب گفته می شود این  
آن ها حالت چسبندگی دارند و در آن آزاد می کنند

این تست بسیار مناسب است به این دلیل که ساختار بدن را پاره می کنند قلاً زبان گاو را می بینند  
و آن را روی آن می ریزند و آن را بدستگاه سفت می کنند و آن نیز بررسی می کنند باعث چسبیدن آن  
می شود رایرسی می کنند

آن های گوری انواع مختلفی دارند ( از این آن ها در قسمت های مختلفی استفاده می شود مثل :  
① آن Dentol یا دندان 8 Dentol ( آن که برای بچه ها استفاده می کنند برای دندان درد و آن های  
که برای تبخال استفاده می شوند

هر کدام گیری در آن ها دارند مثلاً به شدت تیکوتروپ هستند  
قابل بازگشت بودن ( حالت آن به محلول در آن دیگر است که باید داشته باشند ) ( یعنی تیکوتروپ )  
- دیسکوزیت بالایی دارند که بتوانند در جبهه دندان قرار بگیرند

- باید قابلیت چسبیدن به enamel ( منای دندان ) را داشته باشند  
- water soluable باشند

در صورتی که بیمار آن را خورد مشکلی برایش پیش نیاید

② آن های پوستی EX : آن دکلو فلک ، آن های ضد درد ، ویکس ها و آن های  
که برای بی حسی استفاده می شود  
- water soluable

تیکوتروپ باشند

skin availability خوب داشته باشند یعنی باید به خوبی بتوانند در سطح پوست نفوذ کنند

و این طور نباشد که وقتی به آن فشار وارد می‌کنیم تفاوت کند در روی سطح پوست بخش نشود

- Greaseless باشد (خلی چرب نباشد)

- حالت emollient یا نرم‌کنندگی داشته باشد

- به راحتی شسته شود (چون پایه‌شان آب است به راحتی شسته می‌شوند)

- حالت مرطوب برای پوست داشته باشند

- پوست را زخمی نکنند

- water soluble or miscible باشند (قابل استخراج در آب باشند)

③ ژل‌ها محیط بینی و EX: ترسوراوا و وکس

\* وکس حاویه های آبی دارند و روی آنها gel نوشته شدن و مورد استفاده است چرب

شدن بینی و تقویت راحت تر است

- چسبندگی باشد

- odorless باشد (بدون بو باشد)

- عذیر محرک

- قابل حل در آب

④ ژل چشمی :

- optically clear ژل چشمی باید شفاف باشد تا کاری دید ایجاد نکند

- استریل باشد

- با ساختار و ترسحات چشم سازگار باشد و ساختاری شبیه آنها داشته باشد

- pH آن با pH چشم یکی باشد

- حالت مرطوب داشته باشد

- عذیر محرک باشد

- قابل استخراج در آب باشد

۵) از نفی اثرها در وسایل جراحی استفاده می‌کنند :

اثر که در بازار وجود دارد اثر lubricant است

کسی که بخواهد الکتر و کاردوگرام بگیرد زمانی که الکترود را روی مقننه می‌گذارد اول

روی آن مس است که اثر عالی می‌شود مادر سرد تراش هم به همین صورت است :

- این اثرها باید چسبندگی داشته باشند ← در حالی که ضلع چسبندگی نباشند که گنده نشوند  
و ضلع هم مثل نباشند

۶) اثرهای وارثیال : قبل از تبادلین و اثرها در صورتی نباشد می‌شوند

- استبدیل باشند

- مقاوم بر اسید باشند

- چسبندگی و lubrication خوبی داشته باشند

- آزادسازی کاروباید آهسته میرت بگیرد

- ضلع جریب نباشند

- ایجاد ترمک نکنند