

تحضير مستحلب نانوي للديكلوفيناك ومراقبة جودته ودراسة تأثير بعض شروط التحضير على مواصفاته

المؤلفون: الطالبة: يارا رمضان (1)

المشرفون : الدكتورة هيفاء العلي (2) - الدكتور أمين سويد (3)

(1) طالبة ماجستير مراقبة دوائية في كلية الصيدلة - جامعة البعث

(2) أستاذ مساعد في كلية الصيدلة جامعة البعث

(3) مدرس في كلية الصيدلة جامعة البعث

الملخص:

يواجه طريق الإعطاء الموضوعي بعض الصعوبات المتعلقة بامتصاصية المادة الدوائية إذ إن الطبقة القرنية من الجلد تعتبر الحاجز الرئيسي للامتصاصية. لذلك تم استخدام استراتيجيات مختلفة لحل هذه المشكلة، أشهرها أنظمة التوصيل المعتمدة على الجسيمات النانوية مثل المستحلبات النانوية نظراً لما تقدمه من مزايا عديدة. يعرف المستحلب النانوي بأنه نظام غروي يتألف من سائلين غير ممتزجين، يُشتت أحدهما ضمن الآخر، وقد يكون إما زيت/ماء أو ماء/زيت يتميز بأبعاد قطيرات يقع دون المجال الميكروي.

تقدم المستحلبات النانوية مزايا عديدة تفوقت بها على باقي الأشكال الصيدلانية الأخرى أهمها زيادة الامتصاصية وبالتالي تحسين التوافر الحيوي، وتقليل مقدار الجرعة الفعالة.

تم اختيار ديكولفيناك الصوديوم كمادة فعالة، إذ يسبب الإعطاء الفموي له العديد من الآثار الجانبية لذلك تم التوجه لإعطائه جليدياً.

تم تحضير المستحلب النانوي من ديكولفيناك الصوديوم باستخدام طريقة الطاقة العالية ودراسة تأثير درجة الحرارة والأمواج فوق الصوتية على ثباتيته الفيزيائية وأبعاد قطيراته باستخدام جهاز (DLS) Dynamic Light Scattering جهاز مُسْتَنَّت الضوء الديناميكي.

أدى ارتفاع درجة الحرارة إلى إنقاص أبعاد قطيرات المستحلب، بينما سببت الأمواج فوق الصوتية زيادة أبعاد القطيرات. أما من ناحية الثباتية فقد كانت المستحلبات ثابتة فيزيائياً بعد إجراء فحص الثبات المسرع، وعند تخزين المستحلبات لمدة شهرين بدرجة حرارة الغرفة لوحظ ارتفاع بسيط في أبعاد القطيرات ووجود قمة صغيرة في المجال الميكروي قد تكون ناتجة عن ظاهرة استوالد.

كلمات مفتاحية:

مستحلب نانوي، ديكولفيناك الصوديوم، طريقة الطاقة العالية، أمواج فوق صوتية.

Preparing and Quality Control of Diclofenac Nanoemulsion and Studying the Effect of Some Preparation Condition on its Specifications

Abstract

Topical drug delivery faces some challenges related to drug absorption. Stratum corneum of skin forms the major barrier for percutaneous penetration, different strategies like nanoparticles have been used to solve these problems owing to their several advantages. Nanoemulsion is a colloidal particulate system which disperses in two immiscible liquids; either oil in water phase [O/W] or water in oil phase [W/O] in the submicron size

Nanoemulsion offer various advantages over other dosage forms, and the most important of them are enhanced bioavailability because it increases rate of absorption, and reduce total dose.

Diclofenac sodium has been chosen as an active ingredient, due to its harmful sides effects after oral administration, there is a need to be administrated topically to avoid its harmful sides effects.

Nanoemulsions were prepared by using high–energy method, and we studied the influence of both temperature and ultrasonication on their physical stability and particles dimension which were studied using DLS (Dynamic Light Scattering).

When the temperature increased, the particles dimension of nanoemulsion decreased, while the ultrasonication caused increasing of particles dimension. In terms of physical stability, the prepared nanoemulsions were stable after doing accelerated stability test and after storing it in room temperature for two months. When it was measured by DLS after two months, there was a simple increasing in particles dimensions, and a small peak appeared in the micron range, probably resulting from Ostwald ripening.

Keywords : Nanoemulsion, diclofenac sodium, high–energy method, ultrasonication.

1. مقدمة:

أصبح الإعطاء الموضعي طريقاً بديلاً عن طرق الإعطاء التقليدية للعديد من الأدوية إذ يملك العديد من المزايا مثل تجنب المرور الكبدي الأول وبالتالي تحسين التوافر الحيوي. ومع ذلك فهو يواجه بعض الصعوبات المتعلقة بامتصاصية المادة الدوائية إذ أن الطبقة القرنية من الجلد تعتبر الحاجز الرئيسي للامتصاصية [1,2]. لذلك تم استخدام استراتيجيات مختلفة لحل هذه المشكلة، مثل أنظمة التوصيل المعتمدة على الدهون، والجسيمات النانوية، والهندسة البلورية (تقنية البلورات النانوية، وتقنية البلورات المشتركة).

جذب نظام توصيل الدواء باستخدام الجسيمات النانوية مثل الجسيمات النانوية الشحمية والجسيمات النانوية البوليمرية والمستحلبات النانوية (NE) الكثير من الاهتمام، يمكن للجسيمات النانوية تحسين التوافر الحيوي للأدوية ضعيفة الذوبان في الماء بسبب صغر حجم الجسيمات وارتفاع نسبة السطح إلى الحجم [3].

تم اختيار المستحلب النانوي في دراستنا إذ يعرف بأنه نظام غروي يتألف من سائلين غير ممتزجين، يُشكّل أحدهما ضمن الآخر، وقد يكون إما زيت/ماء أو ماء/زيت يتميز بأن أبعاد قطيراته يقع دون المجال الميكروي. لا يوجد مجال معياري محدد لأبعاد القطيرات فقد اقترح شاه وزملاؤه 2010 أن أبعاد قطيرات المستحلب النانوي تتراوح ما بين 50 وحتى 1000 نانومتر، بينما اقترح شاخيل وزملاؤه 2008 أن جملة المستحلب النانوي الشفافة والتي تتألف من زيت وماء وعامل فعال على السطح كمادة مثبّنة تمتلك أبعاد قطيرات تتراوح بين 50 و 500 نانومتر أو 20 و 200 نانومتر [4].

تقدم المستحلبات النانوية مزايا عديدة تفوقت بها على باقي الأشكال الصيدلانية الأخرى فهي (1) تزيد معدل الامتصاص (2) تعمل على حماية المادة الدوائية من الأكسدة والحلمهة عند وضعها في مستحلب زيت/ماء (3) إمكانية توصيل الأدوية ذات الطبيعة

الدسمة بعد تحسين انحلاليتها (4) زيادة التوافر الحيوي للعديد من المواد الدوائية، (5) إمكانية وضع المواد ذات الطبيعة الدسمة والمائية، (6) زيادة الفعالية حيث تقلل مقدار الجرعة الفعالة وتحمي من التأثيرات الجانبية، (7) غير سامة وغير مخرشة للجلد والأغشية المخاطية، (8) ضبط تحرر المادة الدوائية من خلال تعزيز اختراقيتها عبر الفيلم السائل المحيط بها، حيث يمكن ضبطها بدقة حسب طبيعته المائية أو الدسمة بالإضافة إلى درجة سماكته [5].

استُخدم ديكلوفيناك الصوديوم في هذه الدراسة كمادة فعالة حيث يعمل الديكلوفيناك على منع تشكيل البروستاغلاندين ويطبق موضعياً ويفيد في تسكين الآلام الحادة والمزمنة [6]، وهو ينتمي لمجموعة NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) ويستخدم بشكل شائع لعلاج العديد الأمراض بما فيها التهاب المفاصل والعظام والتهاب المفاصل الروماتيزمي، لكن يسبب الإحشاء الفموي لهذا الدواء لفترة طويلة قرحة هضمية [4].

ركزت العديد من الأبحاث على طرق تحضير المستحلبات النانوية منها الطرق التي تُستخدم فيها الطاقة المنخفضة مثل طريقة انقلاب طور المستحلب بتغيير الحرارة أو التركيز، وغيرها تُستخدم فيها الطاقة العالية عن طريق تطبيق الضغط العالي والأمواج فوق الصوتية [7] والسرعات العالية [8].

2. هدف البحث:

تحضير مستحلب نانوي لديكلوفيناك الصوديوم باستخدام الطاقة العالية ومراقبته، ودراسة تأثير بعض شروط التحضير مثل درجة الحرارة والأمواج فوق الصوتية على ثباتيته وأبعاد قطيراته.

3. مواد البحث وطرائقه:

1.3. المواد :Materials

ديكلوفيناك الصوديوم (مختبرات ميديكو)، زيت الخروع (nandoz vilty)، إيتانول Titan Biotech,) برويلين غليكول (Industriezone "De Arend"2 100% (India)، توين 80 (Molekula, UK)، ماء مقطر (جامعة البعث)، ميثيل بارابين، بروبييل بارابين (Titan Biotech, India).

2.3. الأجهزة المستخدمة:

يبين الجدول [1] الأجهزة المستخدمة في هذا البحث.

الشركة المصنعة	الجهاز المستخدم
Germany [DI] 18 basic	محرك كهربائي بسرعات عالية Mixer
Germany [Hwashin Technology]	حوض الأمواج فوق الصوتية Ultrasonic
Australia [Velp scientifica]	محرك مغناطيسي مع التسخين Magnetic stirrer
UK [Malvern Instruments]	جهاز تحديد الأبعاد Zeta sizer nano
Germany [Hettich]	مثقلة centrifuge
Germany [Sartorius Stedim Biotech]	جهاز قياس درجة الحموضة pH-meter

الجدول (1): الأجهزة المستخدمة

4. طرائق العمل:

1.4. تحضير المستحلب النانوي لديكلوفيناك الصوديوم

تم تحضير 100 غ من المستحلب النانوي لديكلوفيناك الصوديوم كما يلي:

تحضير الطور الزيتي: عن طريق حل 1,16 غ من ديكلوفيناك الصوديوم في 20 غ من الايتانول وتحريكها باستخدام المحرك المغناطيسي مع التسخين بدرجة حرارة 50° C وبعدها إضافة 5 غ من زيت الخروع بالتدريج.

تحضير الطور المائي: عن طريق وزن 32 غ من توبين 80، ثم تمت إضافة 19,5 غ من الماء المقطر وأخيراً أضيف لها 20 غ من البروبيلين غليكول وتحريكها باستخدام المحرك المغناطيسي مع التسخين بدرجة حرارة 50° C [4].

تم حل المواد الحافظة ميتيل بارابين بمقدار 0.03 g وبروبيل بارابين 0.1 g في البروبيلين غليكول قبل أن تتم إضافته إلى الطور المائي.

أضيف الطور الزيتي بالتدريج إلى الطور المائي مع التحريك باستخدام محرك كهربائي بسرعات عالية وذلك بسرعة 24000 دورة/دقيقة مع التسخين بدرجة حرارة 50° C حتى تشكل مستحلب أصفر شفاف، وتم ترميز هذا المستحلب بـ F1 (الشكل 1).



الشكل (1): تحضير المستحلب F1

تحضير المستحلب النانوي

- تم إعادة تحضير المستحلب النانوي لديكلوفيناك الصوديوم مع تعديل بعض شروط التحضير:
- تعديل درجة الحرارة:

تم استخدام نفس الخطوات السابقة لكن مع تعديل الحرارة إلى 70°C ، وتم تمييز هذا المستحلب بـ F2.

- إضافة تأثير الأمواج فوق الصوتية:

تم استخدام نفس الخطوات السابقة لكن مع إضافة تأثير الأمواج فوق الصوتية بشدة 780 ميل في الساعة لمدة 30 دقيقة، وتم تمييز هذا المستحلب بـ F3 .

2.4. الفحص الحسي

تم فحص مظهر المستحلب ورائحته.

3.4. تحديد نمط المستحلب:

تم استخدام ملون أزرق الميثلن المنحل بالماء، في حال تلون الطور الخارجي للمستحلب باللون الأزرق فهذا يدل على أنه مستحلب زيت/ماء، أما إذا تلون الطول الداخلي أي قطيرات المستحلب باللون الأزرق فهو مستحلب ماء/زيت [9].

4.4. قياس أبعاد قطيرات المستحلب:

تم استخدام جهاز zeta sizer nano حيث تم قياس أبعاد قطيرات المستحلب، كما تم قياس توزع أبعاد القطيرات بالاعتماد على مؤشر التشتت (polydispersity index (PDI). أخذت 3 عينات من المستحلب ومددت بالماء المقطر بنسبة 1/400 ووضعت في كوفيت خاص ثم تم قياسها وحساب القيمة الوسطية [4].

5.4. قياس كمون زيتا:

تم باستخدام جهاز zeta sizer nano من خلال قياس الشحنة الكهربائية المتوضعة على سطح قطيرات المستحلب [4].

6.4. قياس درجة الحموضة pH:

تم قياس درجة الحموضة للمستحلبات المحضرة باستخدام جهاز قياس درجة الحموضة pH-meter وذلك من خلال وضع electrode الخاص بالجهاز في المستحلب وأخذ القراءة من شاشة الجهاز بعد ثباتها.

7.4. دراسة ثباتية المستحلب

تم إجراء فحص ثبات مسرع عن طريق عملية التثقيب حيث تم تطبيق سرعة 3500 rpm ولمدة 30 min ومراقبة أي تغيرات في المظهر من انفصال أطوار أو ترسب للمادة الدوائية [1].

كذلك تمت دراسة ثبات المستحلب بعد شهرين من تخزينه في درجة حرارة الغرفة [25°C] وذلك من خلال الفحص الحسي وقياس أبعاد قطيرات المستحلب وقياس مؤشر التشتت باستخدام جهاز zeta nano sizer [10].

. النتائج ومناقشتها:

1.5. الفحص الحسي

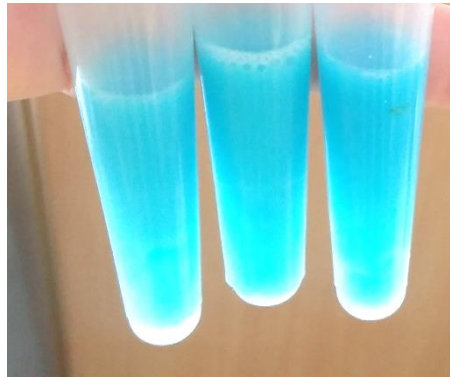
تشكل لدينا في كل مرة مستحلب شفاف بلون أصفر ورائحة زيت الخروع المميزة. (الشكل 2) إذ تميل المستحلبات النانوية لأن تكون شفافة في الضوء المرئي، ويفسر ذلك بأنه عندما يكون الطول الموجي الساقط أكبر بكثير من أبعاد القطيرات فإن هذه القطيرات تشتت الضوء بشكل ضعيف لذلك يميل المستحلب لأن يكون شفاف، وكما كانت القطيرات أصغر يكون المستحلب أكثر شفافية [11,12].



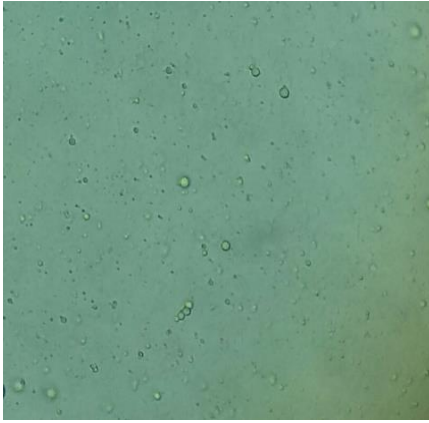
الشكل (2): مظهر المستحلب النانوي

2.5. تحديد نمط المستحلب:

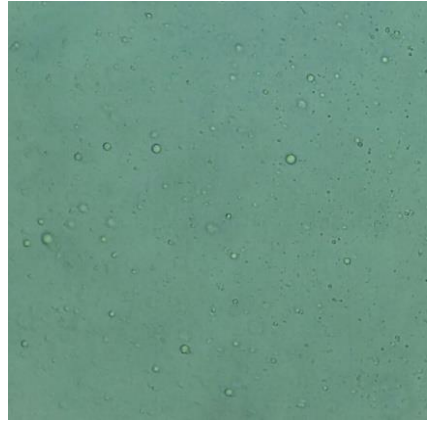
بعد التلوين بأزرق الميتلن المنحل في الماء، تلون الطور الخارجي للمستحلب باللون الأزرق (الشكل 3)، وعند وضعه تحت المجهر ظهرت لدينا ساحة مجهرية بلون أزرق وقطيرات بيضاء في الوسط (الأشكال 4,5,6) مما يؤكد أن نمط المستحلب هو زيت في ماء ز/م [9].



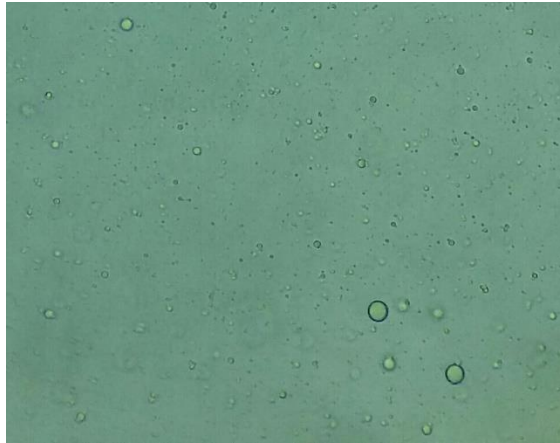
الشكل (3): مظهر المستحلب بعد تلوينه بأزرق الميتلن



الشكل (5): المستحلب F2 بعد تلوينه تحت المجهر الضوئي



الشكل (4): المستحلب F1 بعد تلوينه تحت المجهر الضوئي



الشكل(6): المستحلب F3 بعد تلوينه تحت المجهر الضوئي

3.5. أبعاد قطيرات المستحلب

يبين الجدول (2) نتائج قياس أبعاد قطيرات المستحلبات وتوزع هذه الأبعاد، وتم إجراء تحليل إحصائي لمتوسطات الأبعاد Z-average باستخدام برنامج Genistate 12 واختبار One Way Anova وتحديد قيمة LSD عند مستوى المعنوية 1%، وتعتبر

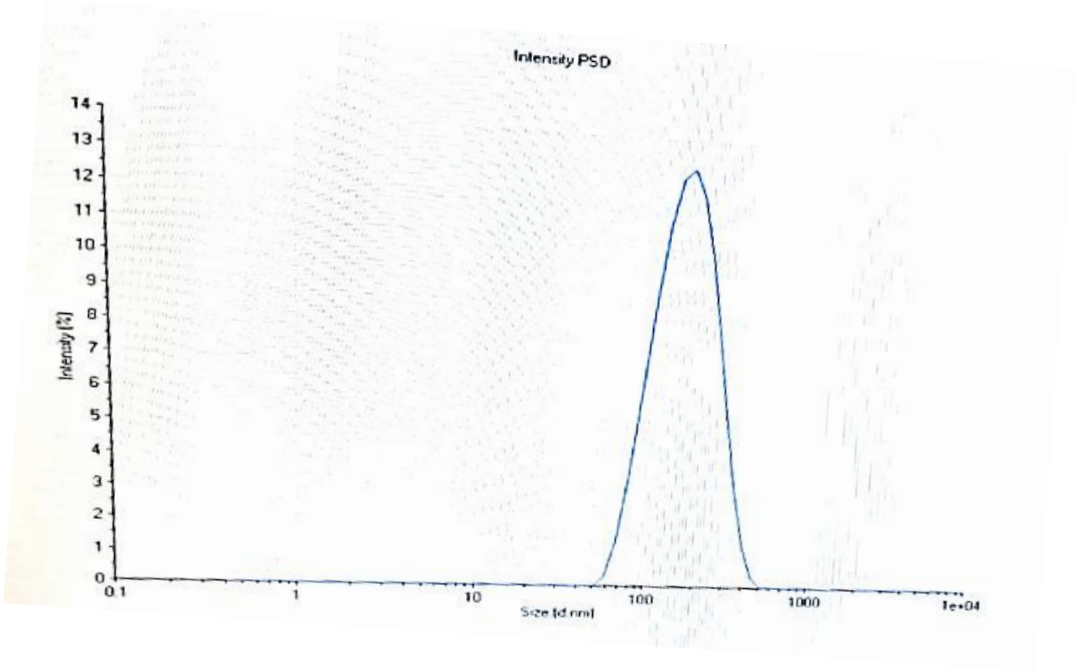
قيمة LSD عن وجود فرق معنوي بين القيم فعنما يزيد مقدار الفرق بين القيمتين عن هذه القيمة فهذا يدل على وجود فرق معنوي، وعندما يقل عنها فهو يدل على عدم وجود فرق معنوي.

عند وجود حرفين متشابهين عند القيمتين فهذا يدل على عدم وجود فرق معنوي بين القيمتين، وفي حال اختلاف الأحرف فهذا يدل على وجود فرق معنوي.

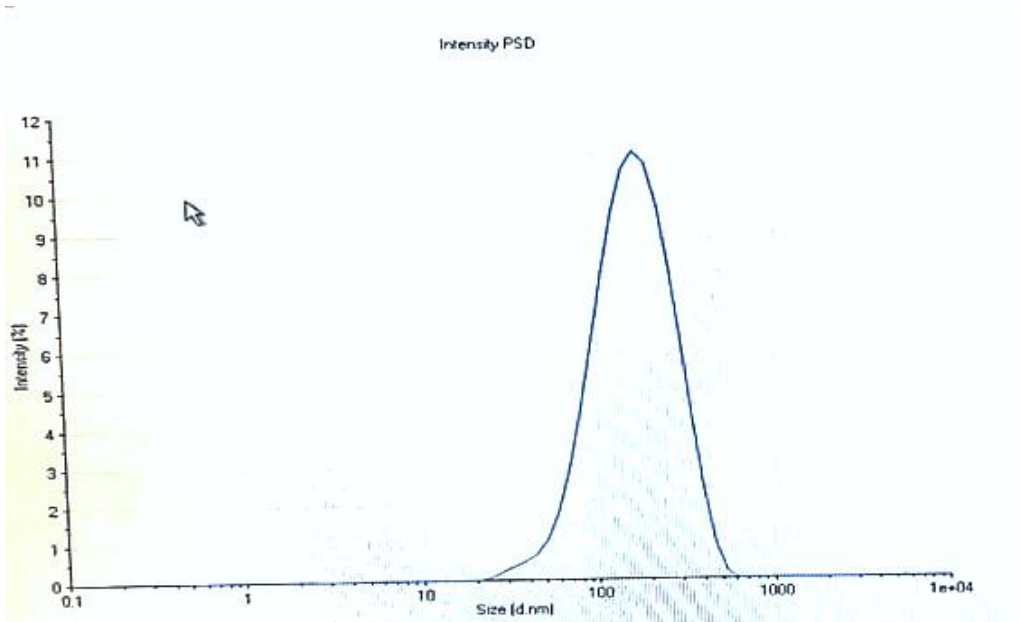
المستحلب	z-average(nm)	PDI
F1	148 ^b	0.201
F2	136 ^a	0.214
F3	154 ^b	0.130
L S D 1%	10.06	

الجدول (2): نتائج قياس أبعاد قطيرات المستحلبات وتوزعها

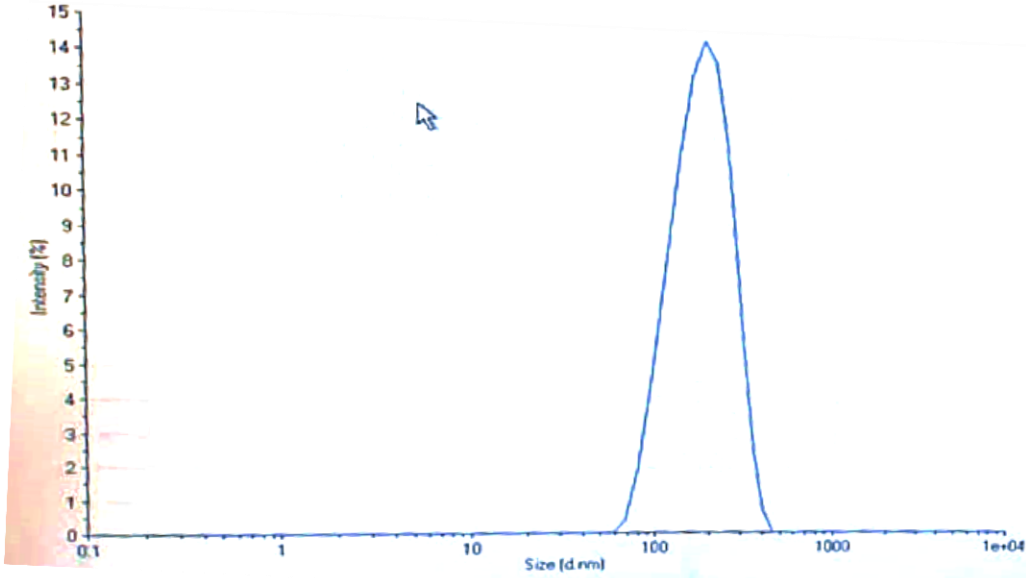
من الجدول (2) نلاحظ أن متوسط أبعاد القطيرات لكل المستحلبات يقل عن 200 nm مما يشير إلى أن المستحلبات نانوية، كما أن مؤشر التشتت PDI منخفض (أقل من 0.5) مما يدل على أن هذه المستحلبات متجانسة الأبعاد وهذا ما تؤكدته منحنيات توزع أبعاد قطيرات المستحلبات (الأشكال 7,8,9) [13].



الشكل (7): المنحنى البياني لتوزيع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F1



الشكل (8): المنحنى البياني لتوزيع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F2



الشكل (9): المنحنى البياني لتوزع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F3

نلاحظ بأن رفع درجة الحرارة في المستحلب F2 أدى إلى تخفيض أبعاد القطيرات بمقدار 12nm وبفرق معنوي من ناحية قيمة متوسطات الأبعاد حسب الدراسة الإحصائية التي أجريناها، حيث أن الحرارة تقلل اللزوجة فتسهل من عملية الاستحلاب وبالتالي تسهل الحصول على قطيرات صغيرة وهذه النتيجة تتوافق مع دراسة أجراها بارزيغار وزملائه [14].

تم تطبيق الأمواج فوق الصوتية على المستحلب F3 وهي أحد طرق الطاقة العالية الأكثر استخداماً لتقليل حجم قطرات المستحلبات النانوية إذ تخلق الاهتزازات الميكانيكية من الموجات فوق الصوتية (< 20 كيلو هرتز) تبايناً في الضغط الجيبي في نظام

المستحلب [15]. نلاحظ في دراستنا أن استخدام الأمواج فوق الصوتية أدى إلى زيادة أبعاد القطيرات بمقدار 6nm ، ويمكن تفسير ذلك بأن الإفراط في إمداد الطاقة يؤدي إلى حجم جسيمات أعلى من المتوقع وهذا ما يسمى ظاهرة "الإفراط في المعالجة" والتي تحدث بشكل كبير في المستحلبات المعرضة بشدة للأمواج فوق الصوتية ولكن بدون وجود فرق معنوي من ناحية قيمة متوسطات الأبعاد Z-average [16].

4. كمون زيتا

يبين الجدول (3) نتائج قياس كمون زيتا لقطيرات المستحلبات

المستحلب	كمون زيتا (mv)
F1	-32
F2	-28
F3	-34

الجدول (3): نتائج كمون زيتا

كمون زيتا إلى الشحنة الكهربائية لقطيرات المستحلب، القيمة الأعلى لكمون زيتا ستساعد على زياد كمون زيتا لجميع المستحلبات النانوية بين 28- و 34- مللي فولت. يعد كمون زيتا بمثابة مؤشر جزئي لاستقرار جملة المستحلب، وتجدر الإشارة إلى أن القيم الإيجابية أو السلبية بشكل ملحوظ (أعلى من 30+ مللي فولت أو أقل من 30- مللي فولت) قد تكتسب ثباتية المستحلب نتيجة التناثر الكهربائي للقطيرات مما يمنع اندماجها [17]. كانت قيم ون مفضلة لتعزيز ثباتية جملة المستحلب نظراً للتناثر بين القطيرات [18]. أشارت النتائج إلى أن الصيغة F1 والصيغة F3 تميل إلى أن تكون أكثر ثباتية مقارنة بالصيغة F2.

5.5. درجة الحموضة:

يبين الجدول (4) نتائج قياس درجة حموضة المستحلبات

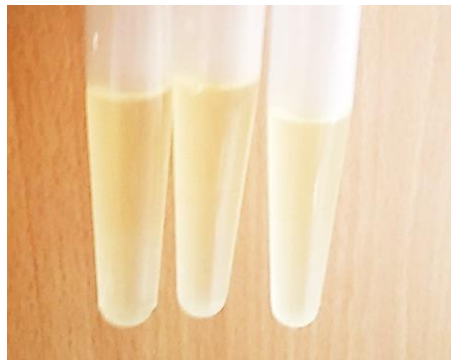
المستحلب	درجة الحموضة
F1	6.88
F2	6.76
F3	6.74

الجدول 4: نتائج درجة الحموضة

تراوحت درجات الحموضة للمستحلبات بين 6.88 و6.76، وحتى يكون المستحضر الجلدي مناسب وغير مخرّش يجب أن يتوافق مع درجة حموضة الجلد التي تتراوح بين 4-7 [19]، يمكن القول حسب النتائج بأن المستحلبات جيدة التحمل من قبل الجلد.

6.5. الثباتية:

بعد أن تم تثقيب كل مستحلب على حدى لم نلاحظ أي انفصال للأطوار أو ترسب للمادة الدوائية كما هو مبين في الشكل [10].



الشكل (10): مظهر المستحلبات بعد التثقيب

من حيث المظهر لم يُلاحظ أي علامات تقشُد أو انفصال للمستحلبات بعد شهرين من تخزينها بدرجة حرارة الغرفة (الشكل 11) ، وهذا يتوافق مع أغلب الدراسات التي تشير إلى أن المستحلبات النانوية مستحلبات ثابتة حركياً أي لا يوجد تقشُد واضح أو انفصال على مدى فترات طويلة من الزمن، بسبب الحجم الصغير لقطيرات المستحلب وذلك بالاعتماد على قانون ستوك الذي ينص على أن معدل التقشُد يزداد بازدياد مربع قطر القطيرات وبالتالي إنقاص حجم القطيرات إلى المجال النانوي سوف يقلل بكثير معدل التقشُد. [20,21].



الشكل (11): مظهر المستحلبات بعد شهرين من تخزينها بدرجة حرارة الغرفة

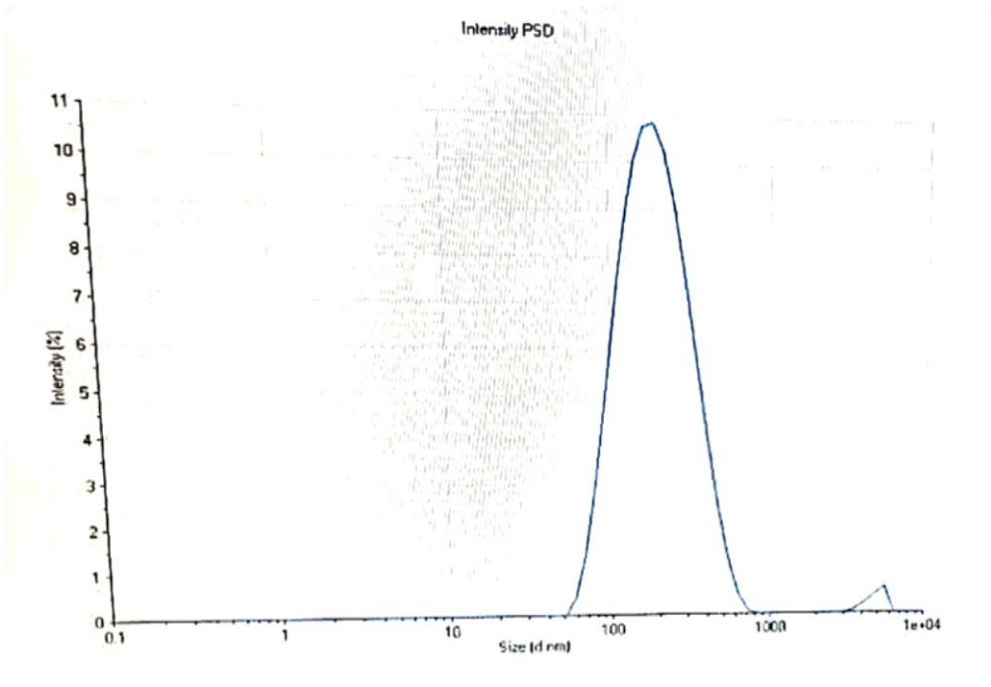
كذلك تم قياس أبعاد قطيرات المستحلبات ومؤشر التشتت PDI بعد شهرين من تخزينها في درجة حرارة الغرفة، ويوضح الجدول (5) ملخص النتائج:

المستحلب	z-average	PDI
F1	160	0.268
F2	198	0.370
F3	209	0.296

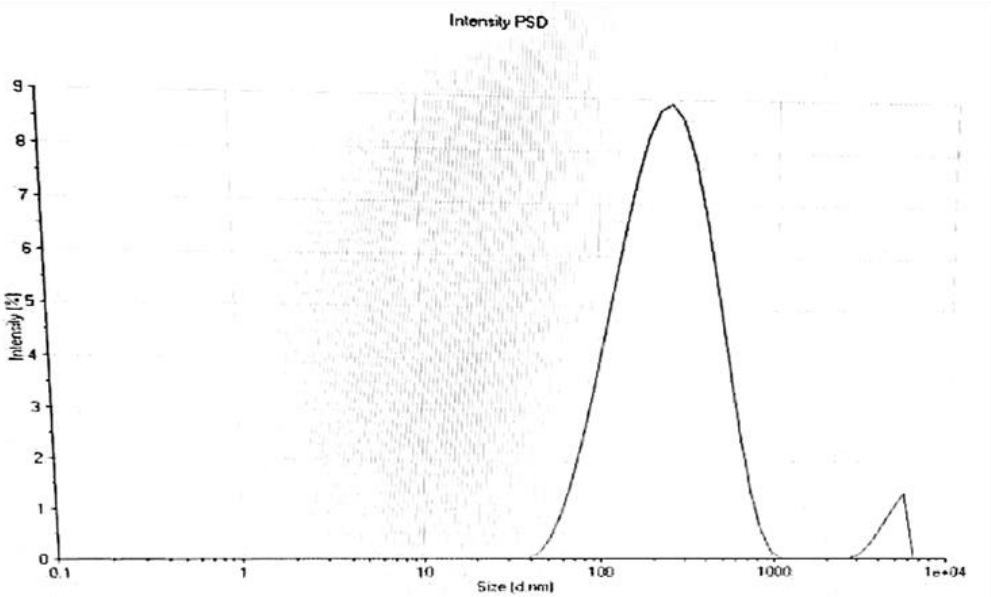
الجدول (5): الجدول 2: نتائج قياس أبعاد قطيرات المستحلبات وتوزعها بعد شهرين من تخزينها بدرجة حرارة الغرفة

أن أبعاد القطيرات قد زاد في المستحلبات F1، F2، F3، بمقدار 12nm، 62nm، 55nm على التوالي وهذه الزيادة قليلة في جميع المستحلبات ولكنها كانت الأقل في المستحلب الأول قد يكون ذلك لكونها استهلكت أقل طاقة وبالتالي كانت أكثر ثباتية.

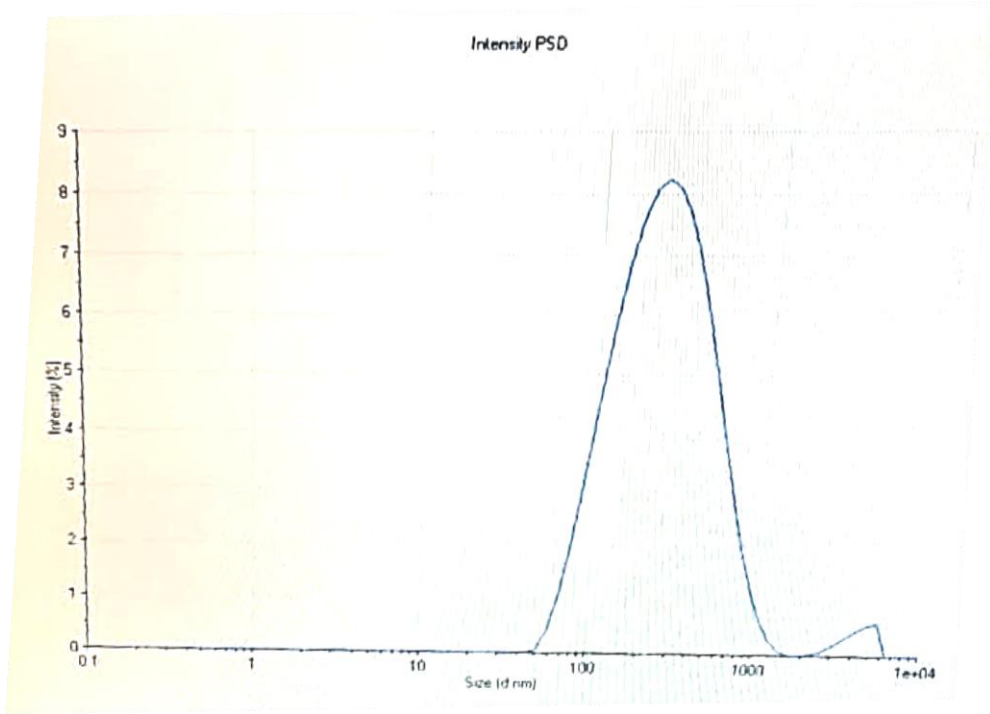
عند النظر في منحنيات توزع أبعاد قطيرات المستحلبات كما هو موضح في الأشكال [12,13,14]، نلاحظ وجود قمة صغيرة في المجال الميكروي قد تكون ناتجة عن ظاهرة استوالد وهي ظاهرة تنتج عن انحلال القطيرات الصغيرة على حساب ازدياد أبعاد القطيرات الكبيرة مع الزمن [22] ولكن نلاحظ أن هذه الظاهرة قد حدثت بشكل بسيط لا سيما وأن PDI ما زال أقل من 0.5.



الشكل (12): المنحنى البياني لتوزيع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F1



الشكل (13): المنحنى البياني لتوزيع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F2



الشكل (14): المنحنى البياني لتوزيع أبعاد قطيرات المستحلب النانوي F3

وعند إجراء التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج لمتوسطات الأبعاد باستخدام برنامج Genistate 12 واختبار Two Way Anova وتحديد قيمة LSD عند مستوى المعنوية 1.

نلاحظ عدم وجود فرق معنوي بين متوسط الأبعاد عند التحضير ومتوسط الأبعاد بعد شهرين من التحضير في الصيغة F1 بينما نجد فروق معنوية في باقي الصيغ وبالتالي يمكن القول بأن المستحلب F1 أكثر ثباتاً من باقي المستحلبات.

المستحلب	z-average	z-average after two months
F1	148 ^{ab}	160 ^b
F2	136 ^a	198 ^c
F3	154 ^b	209 ^c
LSD1%	16.92	

الجدول(6): نتائج قياس ابعاد القطيرات وتوزعها بعد شهرين من تخزينها بدرجة حرارة الغرفة

7. الاستنتاجات:

1. تم الحصول على مستحلبات نانوية بطريقة الطاقة العالية بأبعاد تقل عن 200nm ومؤشر توزع يقل عن 0.5.
2. أدت الحرارة إلى إنقاص أبعاد قطيرات المستحلب النانوي وبفرق معنوي.
3. سببت الأمواج فوق الصوتية ظاهرة الإفراط في المعالجة وزادت من أبعاد قطيرات المستحلب ولكن بدون وجود فرق معنوي.
4. كانت المستحلبات ثابتة بفحص الثبات المسرع، وعند تخزينها بدرجة حرارة الغرفة لمدة شهرين لم يلاحظ أي تغير في المظهر
5. كان هناك ارتفاع بسيط في أبعاد قطيرات المستحلبات ووجود قمة صغيرة في المجال الميكروي وذلك بعد شهرين من تخزينها بدرجة حرارة الغرفة وكان المستحلب F1 أكثر ثباتية من المستحلبات F2 و F3.
6. النتائج التي حصلنا عليها بالنسبة للمستحلب النانوي تثبت أنه طريقة واعدة لإنتاج الأدوية

8. التوصيات:

1.8. استخدام طريقة تحضير المستحلبات النانوية بالطاقة العالية لكن بدون تسخين وبدون الأمواج فوق صوتية كونها الأكثر ثباتاً حيث كانت الأقل تأثراً بظاهرة استوالد أثناء عملية التخزين فضلاً عن أن أبعاد القطيرات كان الأقل ازدياداً بالمقارنة مع الطرق الأخرى.

2.8. اختبار فعالية المستحلبات النانوية المحضرة على العضوية الحية (in vivo).

3.8. إجراء دراسات وأبحاث محلية على المستحلبات النانوية ومحاولة طرحها في الأسواق كشكل صيدلاني جديد، كونها تملك مزايا كثيرة تميزها عن الأشكال الصيدلانية التقليدية.

9. المراجع:

1. SHADAB, M 2020 Improved analgesic and anti-inflammatory effect of diclofenac sodium by topical nanoemulgel: Formulation development—In vitro and in vivo studies Journal of chemistry, Vol. 2020, Article ID 4071818, 10 pages.
2. HAJJAR, B 2017 Evaluation of a microemulsion-based gel formulation for topical drug delivery of diclofenac sodium Journal of Pharmaceutical Investigation, vol. 48: 351–362
3. Fardous, J 2021 Development and characterization of gel-in-water nanoemulsion as a novel drug delivery system, Materials Science & Engineering C, vol. C, 2021, 124: 112076
4. Prasetyo, B 2018 Formulation and Physical Evaluation of Castor Oil based Nanoemulsion for Diclofenac Sodium Delivery System Research Journal of Pharmacy and Technology, vol.11.9: 3861–3865

5. GURPREET, K 2018 nanoemulsion formulation and characterization techniques Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 80 p: 5.
6. MANIAN, M., 2022 Formulation and evaluation of the in vitro performance of topical dermatological products containing diclofenac sodium Pharmaceutics vol.14, 1892.
7. YERANOSSIAN, V 2015 Understanding Nanoemulsion Formation and Developing a Procedure for Porous Material Growth using Assembled Nanoemulsions. University of California, Santa Barbara, 52 pages.
8. SAFAYA, M 2020 Nanoemulsions: A review on low energy formulation methods, characterization, applications and optimization technique Materials Today: Proceedings, vol. 27: 454–459.
9. JAISWAL, M 2015 Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system 3 Biotech, vol. 5: 123–127.
10. Sugumar, S 2015 Nanoemulsion formation and characterization by spontaneous emulsification: Investigation of its antibacterial effects on Listeria

- monocytogenes. Asian Journal of Pharmaceutics, vol. 9 p [1].
11. JINTAPATTANAKIT, A 2018 Preparation of nanoemulsions by phase inversion temperature [PIT] method. Pharmaceutical Sciences Asia, vol. 45.1:p 1-12.
12. Mason Thomas, G 2006 Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties." Journal of Physics: condensed matter vol.18. p 41: R635.
13. ATIQAHA, J 2022 Development and optimization of nanoemulsions from ethanolic extract of eentella asitic using D-optimal Mixture design to improve blood barrier pereumabilityEvidence-Based Complementary and Alternative Medicine vol.2022, p 3483511
14. BARZEGAR, H 2018, Fabrication of peppermint essential oil nanoemulsions by spontaneous method: Effect of preparing conditions on droplet size. Flavour and Fragrance Journal, vol. 33.5: p 351-356.
15. PRATAP-SINGH, A 2021 Optimal ultrasonication process time remains constant for a specific

- nanoemulsion size reduction system. *Scientific Reports***, vol. 11.1: 9241.
16. SIVA, Sangeetapriya P 2019 **Prediction of droplet sizes for oil-in-water emulsion systems assisted by ultrasound cavitation: transient scaling law based on dynamic breakup potential. *Ultrasonics sonochemistry***, vol. 55: 348-358.
17. TUAN TQ, H 2015 **Preparation and Properties of Silver Nanoparticles by Heat-combined Electrochemical Method. *VNU Journal of Science: Mathematics – Physics***.vol. 31[2]: 36-44
18. SOUZA, R 2023 **Nanoemulsion Improves the Anti-Inflammatory Effect of Intraperitoneal and Oral Administration of Carvacryl Acetate. *Pharmaceuticals***, vol. 17.1: 17.
19. LAMBERS, H 2006 **Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International journal of cosmetic science***, vol. 28.5: 359-370.
20. CORNIER, J 2019 **Nanocosmetics: from ideas to products**. Springer, Germany, 365 pages.

21. CHIRCOV, C [2019]. **Nanoemulsion preparation, characterization, and application in the field of biomedicine. In Nanoarchitectonics in biomedicine** vol. 2019 [pp. 169–188].
22. ATANASE L, J 2022–**Nanoemulsion for drug delivery**. Academic press, chapter 2, England, 20 pages.