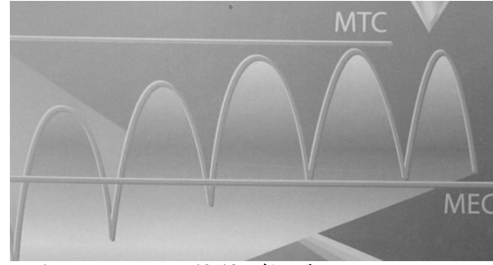


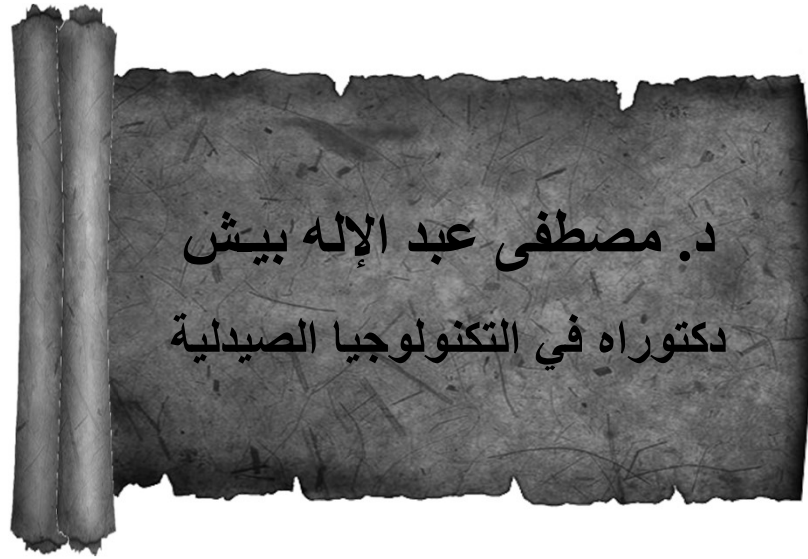
# الصيدلة الحيوية وحركية الدواء

## Introduction to Biopharmaceutics & Pharmacokinetics



1

حيوية وحرانك - 19-18



د. مصطفى عبد الإله بيش  
دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

2

حيوية وحرانك - 19-18

## تعليمات مدرس المقرر

- يمنع استخدام الهواتف النقالة بعد بداية المحاضرة
- يمنع الطعام والشراب خلال المحاضرة
- تقييم الفصل متعلق بالمشاركة الفعالة بنقاش القضايا المطروحة أثناء المحاضرة
- يمنع الحضور المتأخر عن المحاضرة

3

حيوية وحرانك - 19-18

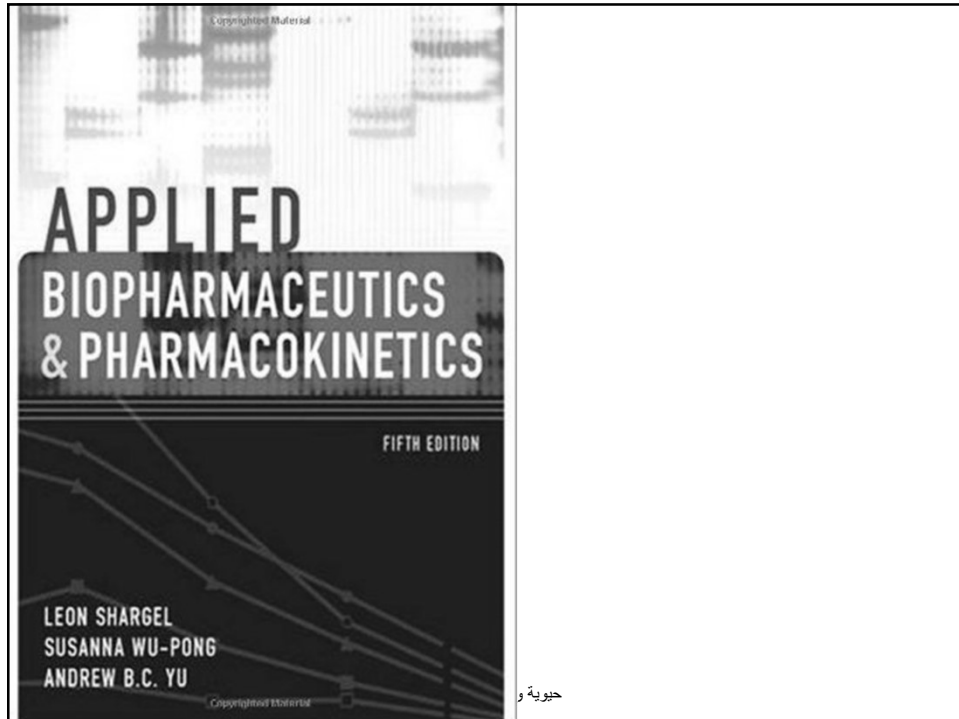
## أهداف المقرر

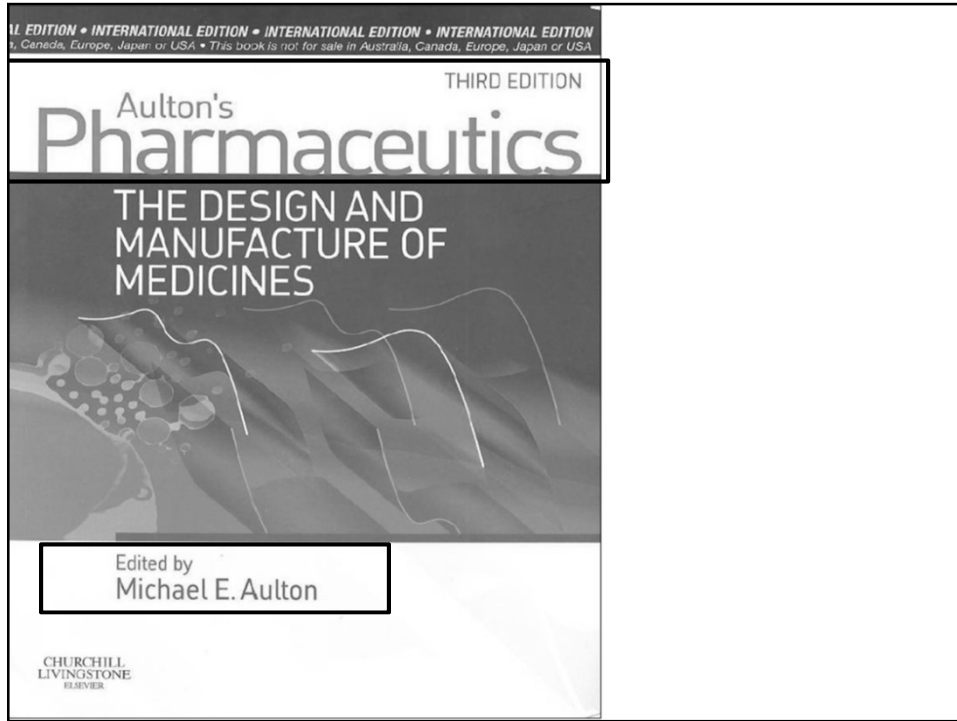
- 1- دراسة تأثير صياغة و تصميم الشكل الصيدلاني على التوافر الحيوي للدوية
- 2- شرح العوامل الفيزيولوجية المؤثرة التي تؤخذ بعين الإعتبار عند تصميم الشكل الصيدلاني
- 3- تعريف و تمثيل و تقييم معالم الحركية الدوائية في تحديد تأثير الدواء باستخدام النماذج الرياضية
- 4- طرائق حساب معالم الحركية الدوائية المؤثرة في تصميم الشكل الصيدلاني
- 5- حساب و إستنتاج التوافر و التكافؤ الحيوي

4

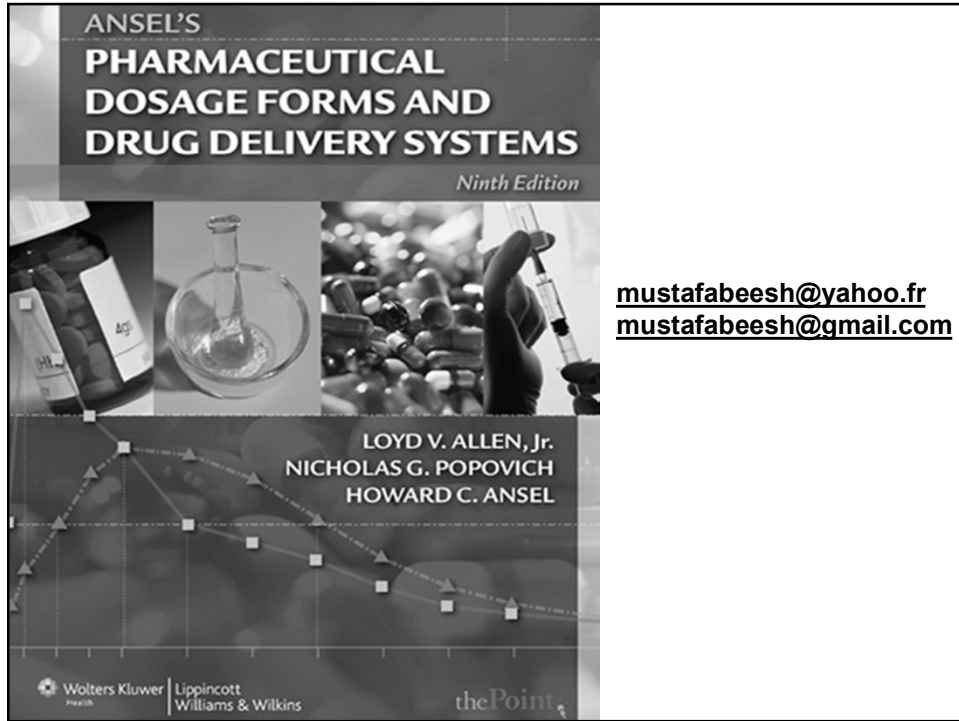
حيوية وحرانك - 19-18

النظري
<p>1- مقدمه في الصيدله الحيويه</p> <p><b>Biopharmaceutics</b></p> <p>- الإمتصاص</p> <p>- الإنتشار</p> <p>- الإطراح</p> <p>2- العوامل الفيزيولوجية المؤثرة في امتصاص الدواء</p> <p>- البنية التشريحية لمكان تطبيق الدواء</p> <p>- النية التشريحية و الوظيفة لأعضاء الإطراح</p> <p>- بيئة المحيطة بمكان تطبيق الدواء</p> <p>3- طرق النقل عبر الأغشية الخلوية</p> <p>4- اعتبارات الصيدلة الحيوية في تصميم الشكل الصيدلاني (الأشكال الصلبة و نصف الصلبة و السائلة)</p> <p>5- عوامل الصياغة الدوائية المؤثرة في امتصاص الدواء</p> <p>6- طرق قياس التحرر في الزجاج</p> <p>7- التوافر الحيوي و التكافؤ الحيوي</p> <p>8- تصميم عن معادلات الحركية الدوائية</p>
<p><b>Pharmacokinetics</b></p> <p>- درجة التفاعل</p> <p>- ورسم منحى المستوى البلازمي مقابل الزمن</p> <p>9- نماذج دراسة الحركية الدوائية</p> <p>-نموذج وحيد الحجر و متعدد الحجر</p> <p>-المعالم التي يتم تحديدها من خلال النموذج</p> <p>10- الحركية الدوائية للدواء المعطى بجرعة وريدية وحيدة (نموذج وحيد الجرعة)</p> <p>11- الحركية الدوائية للدواء المطبق بجرعة وريدة وحيدة (نموذج متعدد الجرعة)</p> <p>12- التسريب الوريدي</p> <p>13- الحركية الدوائية للدواء المعطى ع ط الفم</p> <p>14-تصميم نظام متعدد الجرعة</p> <p>15- أنظمة التحرر الاستهدافي و الاشكال الصيدلانية الحيوية</p>

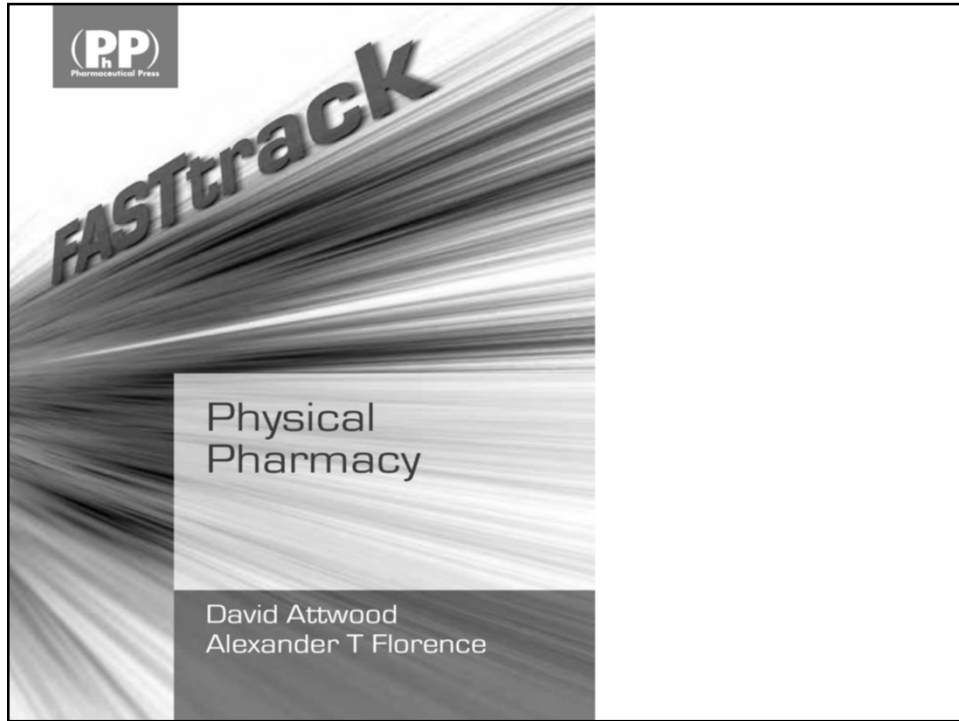




CONTENTS	
22. Assessment of biopharmaceutical properties 304	34. Hard gelatin capsules 515 <i>B. E. Jones</i>
23. Dosage regimens 324 <i>J. H. Collett</i>	35. Soft gelatin capsules 527 <i>K. G. Hutchison, J. Ferdinando</i>
<b>PART 5</b> <b>Dosage form design and manufacture 335</b>	36. Pulmonary drug delivery 539 <i>K. M. G. Taylor</i>
24. Pharmaceutical preformulation 336 <i>J. I. Wells, M. E. Aulton</i>	37. Nasal drug delivery 555 <i>P. M. Taylor</i>
25. Solutions 361 <i>M. R. Billany</i>	38. Transdermal drug delivery 565 <i>B. W. Barry</i>
26. Clarification 374 <i>A. M. Twitchell</i>	39. Wound dressings 598 <i>G. M. Eccleston</i>
27. Suspensions and emulsions 383 <i>M. R. Billany</i>	40. Rectal and vaginal drug delivery 606 <i>J. J. Tikker</i>
28. Powders and granules 406 <i>M. P. Summers</i>	41. Delivery of pharmaceutical proteins 616 <i>D. J. A. Crommelin, E. van Winden, A. Mekking</i>
29. Granulation 410 <i>M. P. Summers, M. E. Aulton</i>	42. Packs and packaging 626 <i>P. M. Taylor</i>
30. Drying 425 <i>M. E. Aulton</i>	43. Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines 640 <i>N. A. Hodges</i>
31. Tablets and compaction 441 <i>G. Alderborn</i>	44. Product stability and stability testing 650 <i>A. R. Barnes</i>
32. Modified-release peroral dosage forms 483 <i>J. H. Collett, R. C. Moreton</i>	45. Pharmaceutical plant design 666 <i>M. E. Aulton, A. M. Twitchell</i>
33. Coating of tablets and multiparticulates 500 <i>S. C. Porter</i>	46. Heat transfer and the properties and use of steam 679 <i>A. M. Twitchell</i>
	Index 691



<b>Contents</b>	
Preface .....	iii
List of Physical Pharmacy Capsules .....	viii
<b>Section I. Introduction to Drugs, Drug Dosage Forms, and Drug Delivery Systems</b>	
1 Introduction to Drugs and Pharmacy .....	1
2 New Drug Development and Approval Process .....	27
3 Current Good Manufacturing Practices and Current Good Compounding Practices .....	66
<b>Section II. Drug Dosage Form and Drug Delivery System Design</b>	
4 Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations .....	90
5 Dosage Form Design: Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Considerations .....	143
<b>Section III. Solid Dosage Forms and Solid Modified-Release Drug Delivery Systems</b>	
6 Powders and Granules .....	184
7 Capsules .....	203
8 Tablets .....	225
9 Solid Oral Modified-Release Dosage Forms and Drug Delivery Systems .....	257
<b>Section IV. Semisolid Dosage Forms and Transdermal Systems</b>	
10 Ointments, Creams, and Gels .....	272
11 Transdermal Drug Delivery Systems .....	294
<b>Section V. Pharmaceutical Inserts</b>	
12 Suppositories and Inserts .....	312
<b>Section VI. Liquid Dosage Forms</b>	
13 Solutions .....	331
14 Disperse Systems .....	376
<b>Section VII. Sterile Dosage Forms and Delivery Systems</b>	
15 Parenterals .....	431
16 Biologics .....	493
17 Special Solutions and Suspensions .....	531
<b>Section VIII. Novel and Advanced Dosage Forms, Delivery Systems, and Devices</b>	
18 Radiopharmaceuticals .....	559
19 Products of Biotechnology .....	591
20 Novel Dosage Forms and Drug Delivery Technologies .....	646
<b>Appendices</b>	
A Definitions of Selected Drug Categories .....	668
B Glossary of Pharmaceutical Terms and Dosage Forms .....	676
C Systems and Techniques of Pharmaceutical Measurement .....	679
Index .....	689



Introduction to the FASTtrack series	vii	<b>4. Surfactants</b>	<b>43</b>
Preface	viii	Some typical surfactants	43
About the authors	ix	Reduction of surface and interfacial tension	45
<b>1. Solids</b>	<b>1</b>	Insoluble monolayers	46
Crystal structure and external appearance	1	Adsorption at the solid-liquid interface	48
Polymorphism	3	Micellisation	51
Crystal hydrates	5	Formation of liquid crystals and vesicles	54
Wetting of solid surfaces and powders	6	Solubilisation	58
Dissolution of drugs	7	Multiple choice questions	60
Solid dispersions	7	<b>5. Emulsions, suspensions and other dispersed systems</b>	<b>63</b>
Multiple choice questions	8	Colloid stability	63
<b>2. Solubility and solution properties of drugs</b>	<b>11</b>	Emulsions	69
Solvents for pharmaceutical aerosols	11	Suspensions	75
Factors influencing solubility	13	Foams and defoamers	78
Ionisation of drugs in solution	16	Multiple choice questions	79
pH of drug solutions	19	<b>6. Polymers</b>	<b>81</b>
Buffers	20	Polymer structure	81
Thermodynamic properties of drugs in solution	21	Solution properties of polymers	84
Osmotic properties of drugs in solution – isotonic solutions	22	Properties of polymer gels	86
Partitioning of drugs between immiscible solvents	24	Some water-soluble polymers used in pharmacy and medicine	88
Diffusion of drugs in solution	25	Water-insoluble polymers	90
Multiple choice questions	26	Application of polymers in drug delivery	92
<b>3. Drug stability</b>	<b>29</b>	Multiple choice questions	95
The chemical breakdown of drugs	29	<b>7. Drug absorption</b>	<b>97</b>
Kinetics of chemical decomposition in solution	31	Biological membranes and drug transport	97
Factors influencing drug stability of liquid dosage forms	34	<b>Routes of administration</b>	<b>102</b>
Factors influencing drug stability of solid dosage forms	39	The oral route and oral absorption	102
Stability testing and calculation of shelf-life	40	Buccal and sublingual absorption	106
Multiple choice questions	40	Intramuscular and subcutaneous injection	106
		Transdermal delivery	109
		The eye	113
		The ear	114

حنو!

Contents	
Absorption from the vagina	115
Inhalation therapy	115
The nasal route	117
Rectal absorption of drugs	118
Intrathecal drug administration	120
Multiple choice questions	121
<b>8. Physicochemical drug interactions and incompatibilities</b>	<b>125</b>
Solubility problems	125
pH effects in vitro and in vivo	126
Dilution of mixed solvent systems	128
Cation-anion interactions	128
Ion-pair formation	129
Chelation and other forms of complexation	130
Adsorption of drugs	132
Drug interactions with plastics	132
Protein binding of drugs	133
Multiple choice questions	135
<b>9. Peptides, proteins and other biopharmaceuticals</b>	<b>137</b>
Structure and solution properties of peptides and proteins	137
The stability of proteins and peptides	140
Protein formulation and delivery	145
Therapeutic proteins and peptides	146
DNA and oligonucleotides	148
Multiple choice questions	148
<b>10. In vitro assessment of dosage forms</b>	<b>151</b>
Dissolution testing of solid dosage forms	151
In vitro evaluation of non-oral systems	154
Rheological characteristics of products	154
Adhesivity of dosage forms	155
Particle size distribution in aerosols	156
In vitro-in vivo correlations	159
Multiple choice questions	159
Answers to self-assessment	161
Memory diagrams	163
Index	169

## المهارات العامة والقابلة للانتقال

- 1- التواصل مع مختصي الرعاية الصحية والمرضى وأفراد المجتمع الآخرين بشكل مباشر أو غير مباشر باحترافية ومرونة.
- 2- العمل المنهج والمنظم زمنياً وإدارة الوقت.
- 3- العمل بشكل فعال ضمن فريق طبي متعدد الاختصاصات.
- 4- امتلاك مهارات التحصيل المعرفي الذاتي والبحث العلمي المستمر والتطوير المهني.
- 5- استخدام تكنولوجيا المعلومات الحديثة في المجال المعرفي والبحث العلمي.
- 6- التعبير العلمي بلغة عربية سليمة.
- 7- التواصل بإحدى اللغات الأجنبية الحية والامام بالمصطلحات الطبية.
- 8- العمل ضمن إطار أخلاقيات وقواعد ممارسة المهنة وبما يتواءم مع محيطه الاجتماعي والثقافي.



## Biopharmaceutics (BP) ?

(Bioavailability)

Pharmacokinetics (PK)?

Pharmacodynamics (PD) ?

Pharmacology ?

15

حيوية وحرانك - 19-18

◆ **Biopharmaceutics** explores how **the physico-chemical properties** and the **technological "design" (formulation)** and the **additives that are utilized** during the manufacturing **affects the therapeutical effect.**

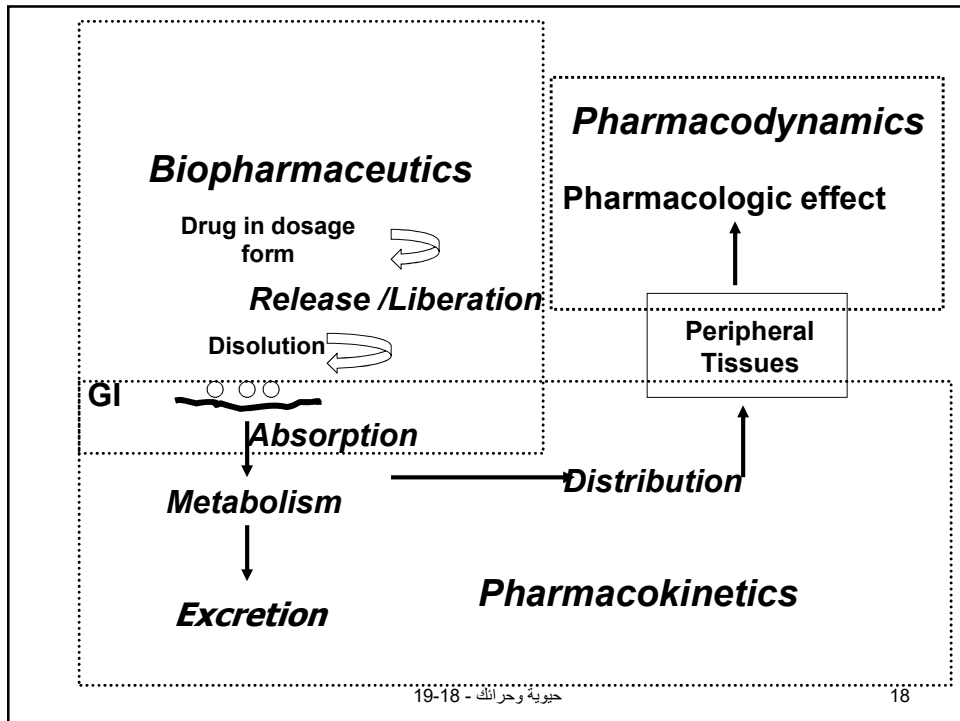
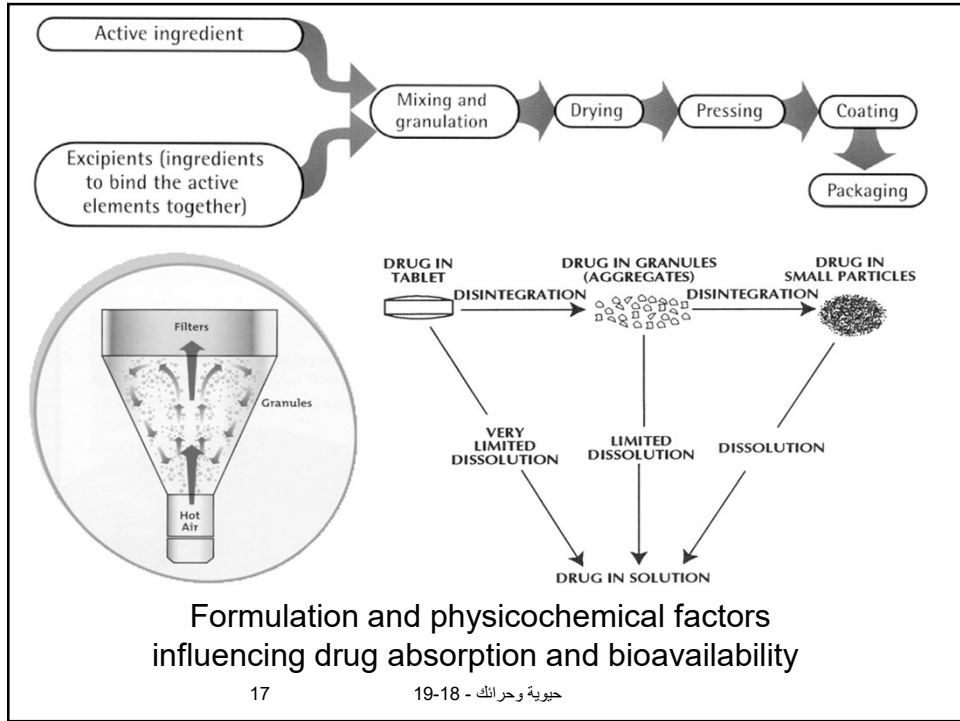
◆ **Pharmacokinetics** deals with "the **fate** of the drug in the body". **WHO's** definition: the study of how drugs are **adsorbed** into, **distributed** and **broken down** in, and **excreted** from, the body (=LADME-system).

◆ **Pharmacodynamics** explores what a drug **does** to the **body**, pharmacokinetics explores what the body does to the drug.

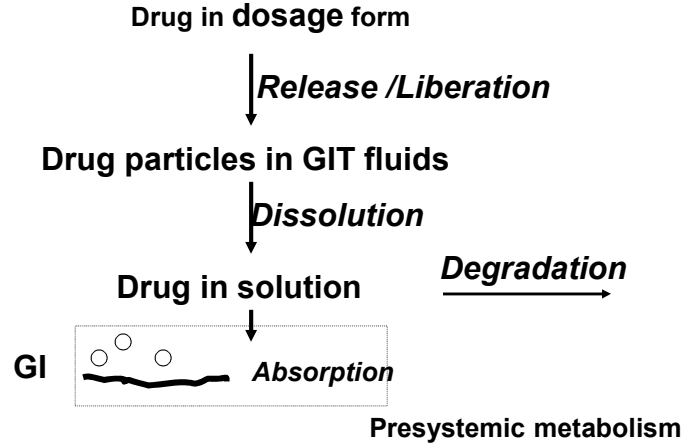
16

حيوية وحرانك - 19-18





## BIOPHARMACEUTICS (BP)



حيوية وحرانك - 19-18

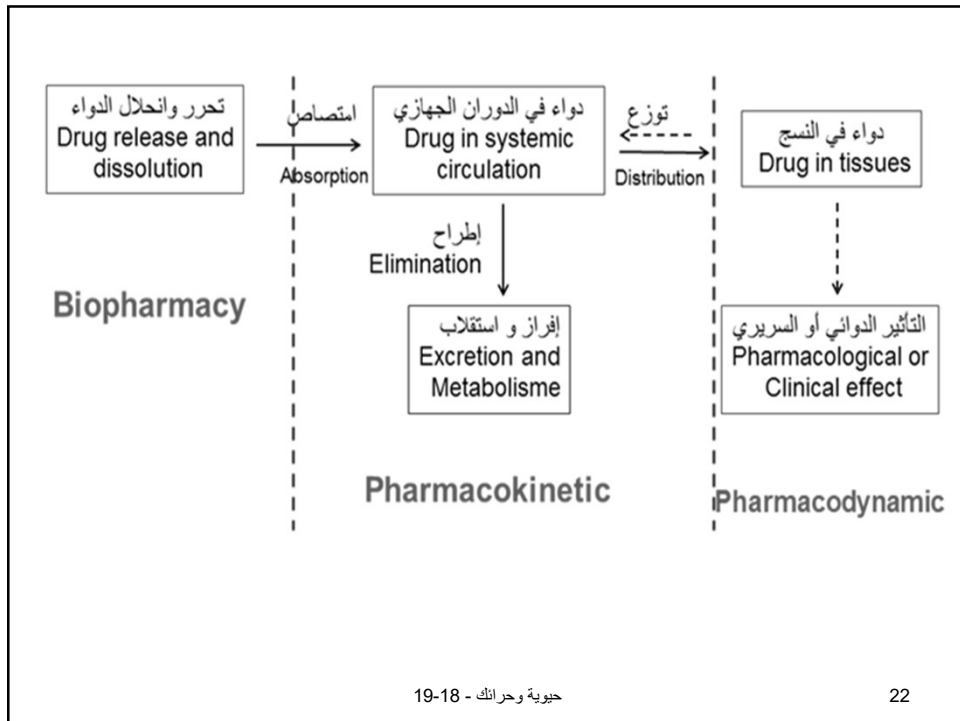
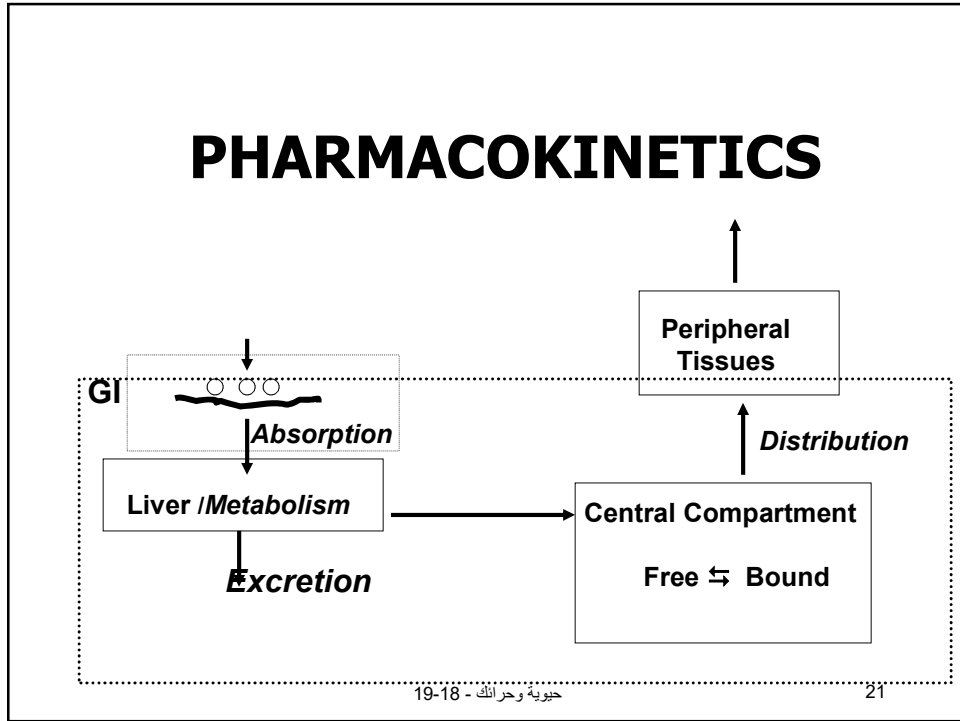
19

## حركية الدواء-الصيدلة الحركية PHARMACOKINETICS

- 1- Widmark 1920: درس حركية الأسيتون في جسم الأرنب
- 2- Teorrell 1937: أبو حركية الدواء – فكرة تقسيم الجسم أقسام مختلفة (الحجرات)
- 3- Dost 1953: أدخل مصطلح Pharmacokinetics

20

حيوية وحرانك - 19-18



## نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS) Biopharmaceutics Classification System

قسم المواد الفعالة بحسب انحلاليتها في 250 مل ماء (pH 1-8) و نفوذيتها عبر جدار الأمعاء, إلى اربع أصناف:

- Class I - High Permeability, High Solubility
- Class II - High Permeability, Low Solubility
- Class III - Low Permeability, High Solubility
- Class IV - Low Permeability, Low Solubility

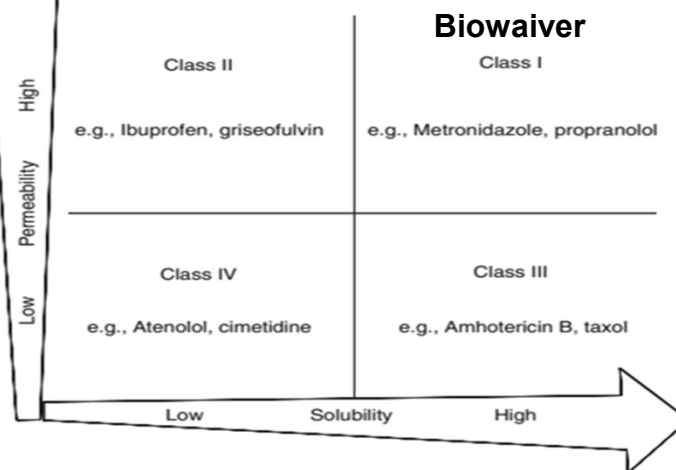


23

intestinal permeability and aqueous solubility

حيوية وحرانك - 19-18

### BCS System Divides Drugs into Four Categories



**FIGURE 16** Biopharmaceutics classification system. The drugs are classified based on drug solubility and drug permeability. A drug is considered to be highly soluble if the highest dose of the drug is soluble in 250 mL of water varying in pH from 1 to 7.8 (GIT pH range). A drug is considered highly permeable if more than 90% of the drug is bioavailable by oral route. Class I drugs are highly soluble and highly permeable, class II drugs are poorly soluble but highly permeable, class III drugs are highly soluble but poorly permeable, and class IV drugs have poor solubility and permeability.

24

حيوية وحرانك - 19-18

		HIGH SOLUBILITY	LOW SOLUBILITY
HIGH PERMEABILITY		<b>CLASS 1 (amphiphilic)<sup>a</sup></b> diltiazem antipyrine labetalol glucose captopril L-dopa enalapril metoprolol propranolol phenylalanine	<b>CLASS 2 (lipophilic)<sup>b</sup></b> flurbiprofen ketoprofen naproxen desipramine diclofenac itraconazole piroxicam carbamazepine phenytoin verapamil
		<b>1</b>	<b>2</b>
LOW PERMEABILITY		<b>CLASS 3 (hydrophilic)<sup>c</sup></b> famotidine atenolol cimetidine acyclovir ranitidine nadolol hydrochlorothiazide	<b>CLASS 4<sup>d</sup></b> terfenadine furosemide cyclosporine
		<b>3</b>	<b>4</b>

**pH 1-8**

<sup>a</sup> RATE OF DISSOLUTION limits *in vivo* absorption  
<sup>b</sup> SOLUBILITY limits absorption flux  
<sup>c</sup> PERMEABILITY is rate determining  
<sup>d</sup> No IVIV (*in vitro* - *in vivo*) correlation expected

**Figure 2.9** Biopharmaceutics classification system [101–110]. Examples are from Refs. 102 and 104. [Avdeef, A., *Curr. Topics Med. Chem.*, **1**, 277–351 (2001). Reproduced with permission from Bentham Science Publishers, Ltd.]

نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS) Biopharmaceutics Classification System			
ملاحظات	النفوذية	الانحلالية	الصف
ينحل الدواء بسرعة ويمتص بشكل جيد عدم توقع حدوث مشاكل بالتوافر الحيوي مع المنتجات الدوائية سريعة التحرر	مرتفع	مرتفع	<b>Class 1</b>
الدواء ذو انحلالية محدودة ويمتص بشكل جيد التوافر الحيوي محدد بالشكل الصيدلاني وسرعة تحرر وانحلال المادة الدوائية	مرتفع	منخفض	<b>Class 2</b>
الدواء ذو نفوذية محدودة التوافر الحيوي يمكن أن يكون محدودا إذا لم يتحرر الدواء وينحل في نافذة الامتصاص	منخفض	مرتفع	<b>Class 3</b>
صعوبة صياغة منتج دوائي قادر على إعطاء توافر حيوي ثابت الحاجة إلى طرق إعطاء أخرى	منخفض	منخفض	<b>Class 4</b>

26 حيوية وحرانك - 19-18

## الانحلال والانحلالية: Dissolution and Solubility

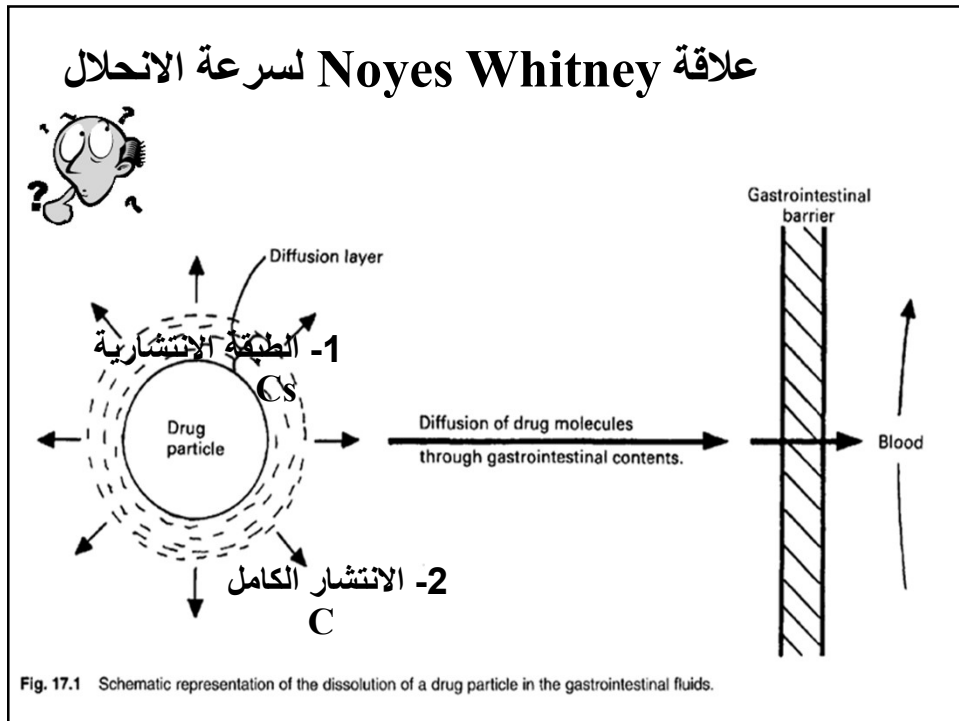
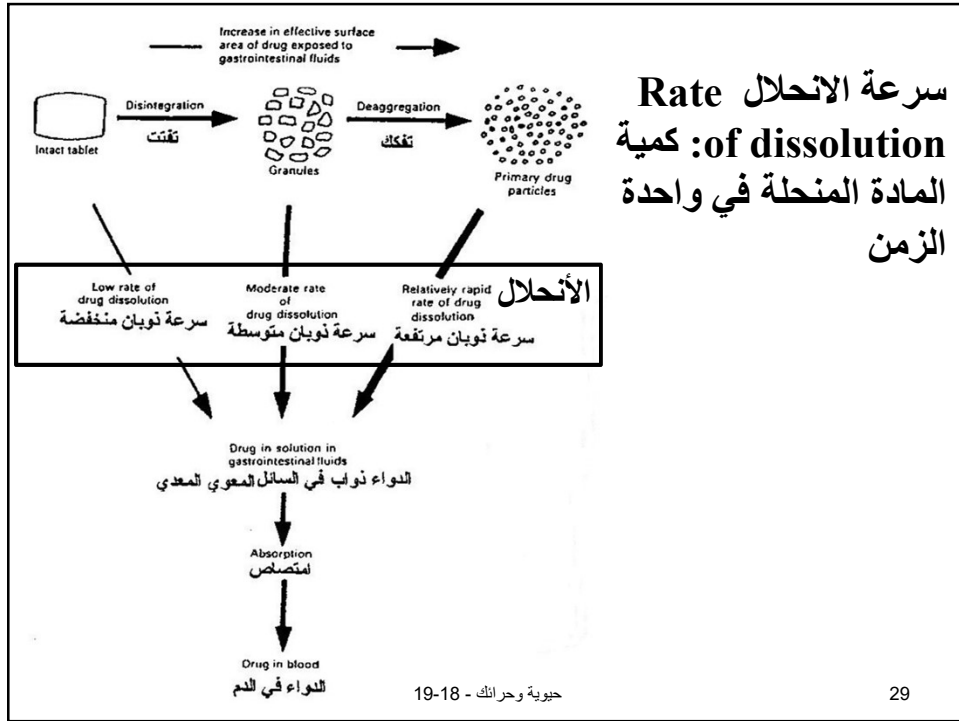
الانحلال **Dissolution**: العملية التي تصبح بها المادة الدوائية الصلبة منحلّة في محل ما

الانحلالية **Solubility**: الكتلة من المادة المنحلّة التي تنحل في كتلة أو حجم معين من المحل عند درجة حرارة معينة

DESCRIPTIVE TERM	PARTS OF SOLVENT REQUIRED FOR 1 PART OF SOLUTE
Very soluble	<1
Freely soluble	1-10
Soluble	10-30
Sparingly soluble	30-100
Slightly soluble	100-1000
Very slightly soluble	1000-10000
Practically insoluble or insoluble	>10000

## Illustrative Categories for Solubility

Descriptive Term for Solubility (Ph.Eur.)	Category
Very soluble (< 1 ml/g) Freely soluble (1 – 10 ml/g) Soluble (10 – 30 ml/g)	High solubility (<30 ml/g)
Moderately soluble Sparingly soluble (30 – 100 ml/g) Slightly soluble (100 – 1000 ml/g)	Moderate solubility (30 – 1000 ml/g)
Very slightly soluble (1000 – 10000 ml/g) Practically insoluble (> 1000 ml/g) Relatively insoluble Insoluble	Low solubility (> 1000 ml/g)



يمكن وصف انحلال هذه الأدوية باستخدام المعادلة التالية :

$$dC/dt = DA(Cs-C)/h$$

$dC/dt$ : سرعة انحلال جسيمة الدواء (↑+++)

$D$ : معامل انتشار الدواء في سوائل الأنبوب الهضمي (↑)

$A$ : المساحة السطحية الفعالة لجسيمات الدواء والتي هي بتماس سوائل الأنبوب الهضمي (↑)

$H$ : سماكة طبقة الانتشار حول جسيمة الدواء (↓)

$C_s$ : تركيز المادة العظمى الطبقة الانتشارية (↑)

$C$ : تركيز الدواء في السوائل الهضمية (↓)

معامل الانتشار: ثابتة فيزيائية تعبر عن سرعة انتشار المادة

↑ يتناسب طردياً  
↓ يتناسب عكساً

حيوية وحرانك - 18-19

31

نستفيد من هذا القانون:

✓تناسب طردي بين عامل الانتشار وسرعة الانحلال

✓تناسب طردي مع المساحة السطحية الفعالة

✓كلما كان الفارق بين  $(C_s - C)$  أكبر كلما تحررت المادة بشكل

أكبر من الحثيرة وبالتالي يزداد الانحلال لأن فارق التركيز سوف

يجبر المادة على الانتشار باتجاه أنبوب الهضم

✓تناسب عكسي مع سماكة طبقة الانتشار أي كلما قلت السماكة

تزداد الانحلالية

حيوية وحرانك - 18-19

32



**Tab. 21.2.** Physico-chemical and physiological parameters important to drug dissolution in the gastrointestinal tract [22].

<i>Factor</i>	<i>Physico-chemical parameter</i>	<i>Physiological parameter</i>
Surface area of drug (↑)	Particle size ↓ wettability ↑	Surfactants in gastric juice and bile ↑
Diffusivity of drug (↑)	Molecular size ↓	Viscosity of luminal content ↓
Boundary layer thickness ↓		Motility patterns and flow rate ↑
Solubility (↑)	Hydrophilicity, crystal structure, solubilization	pH, buffer capacity, bile, food components
Amount of drug already dissolved (X) ↑		Permeability ↑
Volume of solvent available (↑)	يتناسب طردياً ↑ يتناسب عكسياً ↓	Secretions, coadministered fluids

33 حيوية وحرانك - 19-18

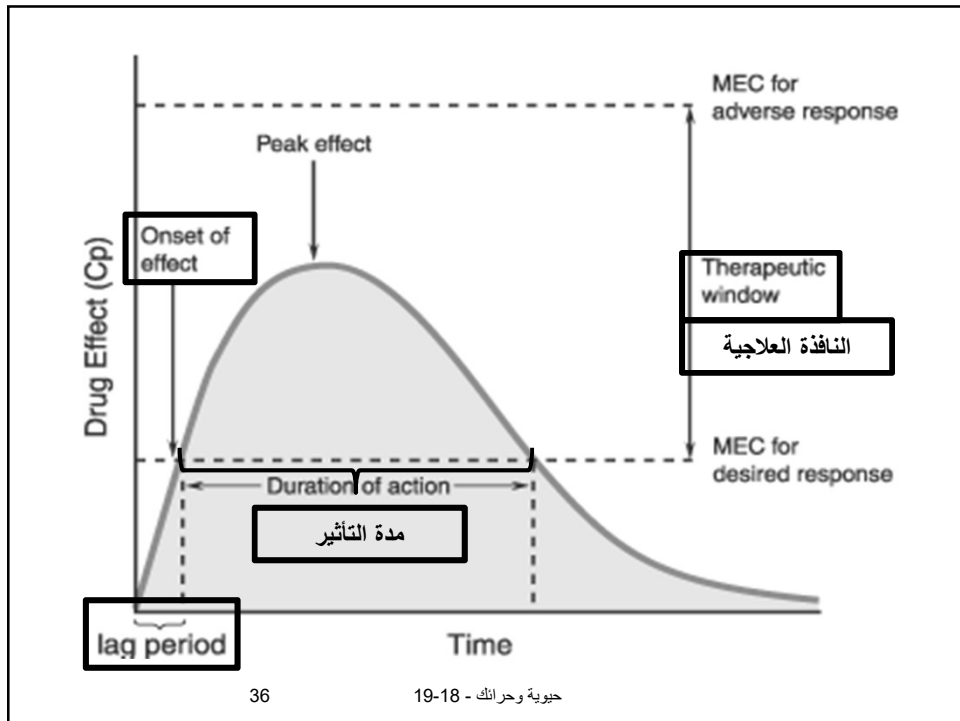
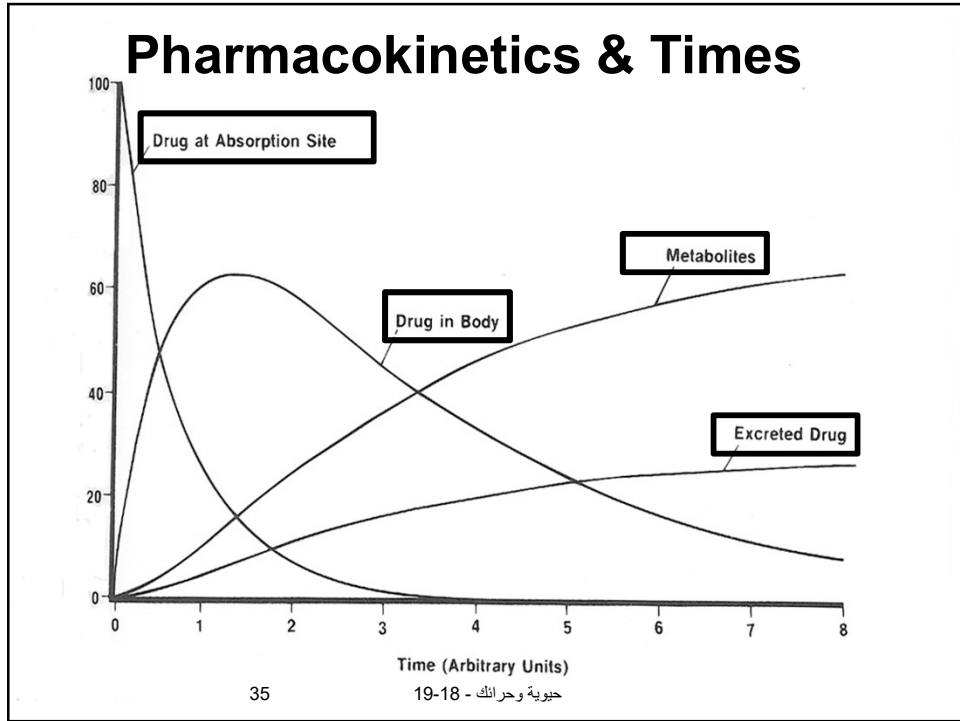
## Pharmacokinetics

**A**bsorption

**D**istribution

**M**etabolism

**E**xcretion



• الجرعة المؤثرة الدنيا (The Minimum Effective Dose MED):  
الكمية من العناصر الدوائية و القادرة على إثارة التفاعل الفارماكولوجي

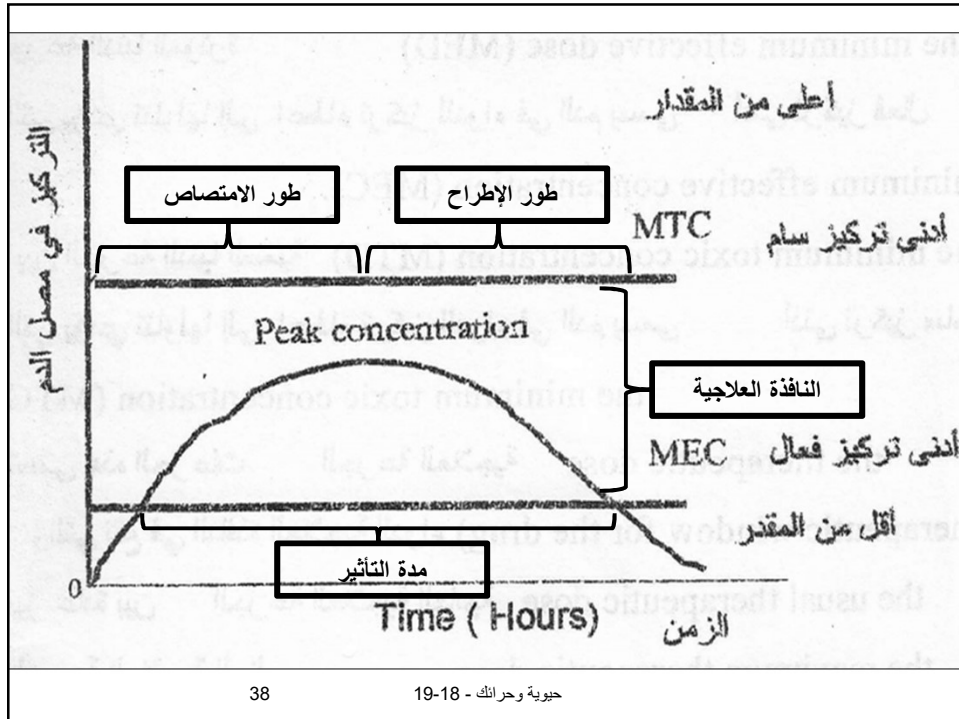
• الجرعة السمية الدنيا (The Minimum Toxic Dose MTD):  
المقادير من الدواء التي تحدث لدى حيوانات التجربة أدنى تركيز سام

• الجرعة الفعالة 50 % Median Effective Dose (ED<sub>50</sub>): في  
الدراسة السريرية هي الجرعة من الدواء التي ستؤدي لإعطاء التأثير  
المطلوب لنصف أو 50 % من الأشخاص المتطوعين

• الجرعة السامة 50 % - Median Toxic Dose (TD<sub>50</sub>): في  
الدراسة السريرية هي الجرعة من الدواء التي ستحدث تأثيراً سميّاً محدوداً  
لنصف أو 50 % من الأشخاص المتطوعين

37

حيوية وحرانك - 19-18



38

حيوية وحرانك - 19-18

## العوامل المؤثرة على تحرر وانحلال الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب

1. عوامل متعلقة بالدواء (الخواص الفيزيائية الكيميائية للمادة الفعالة)
2. عوامل متعلقة بالشكل الصيدلاني (طبيعة السواغات المستعملة)
3. طريقة التحضير

39

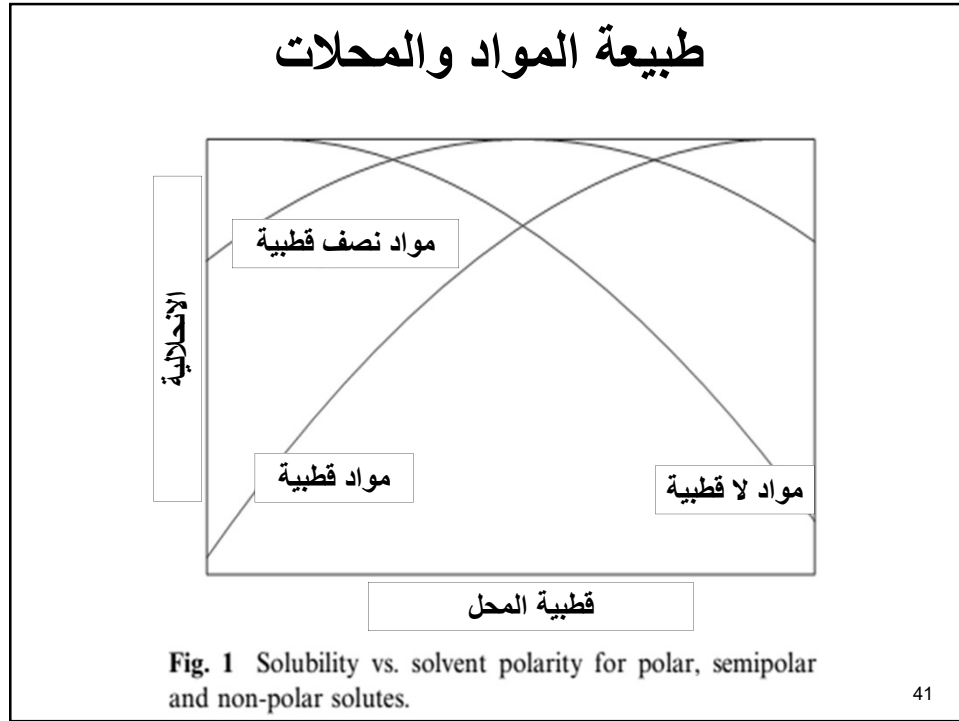
حيوية وحرانك - 19-18

## 1- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

- A. الانحلالية والـ pH
- B. الثباتية والـ pH
- C. أبعاد أجزاء الدواء
- D. ظاهرة تعدد الشكل

40

حيوية وحرانك - 19-18



41

تصنيف الوظائف الكيميائية	
اللاحقة	الانحلالية
-CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl, - Br, -F -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub> -OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	كاره للماء
-OCH <sub>3</sub> -NO <sub>2</sub>	محببة قليلاً للماء
-CHO -COOH -COO <sup>-</sup> -NH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> -OH	محببة للماء

- توزع الزمر  
- تشعب المرتبطات



## 1- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

### A. الانحلالية والـ pH

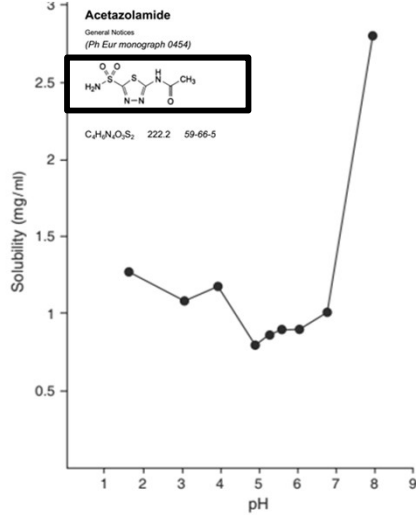


Fig. 4 pH-Solubility profile of acetazolamide. (From Ref.<sup>[26]</sup>)

حيوية وحرانك - ا

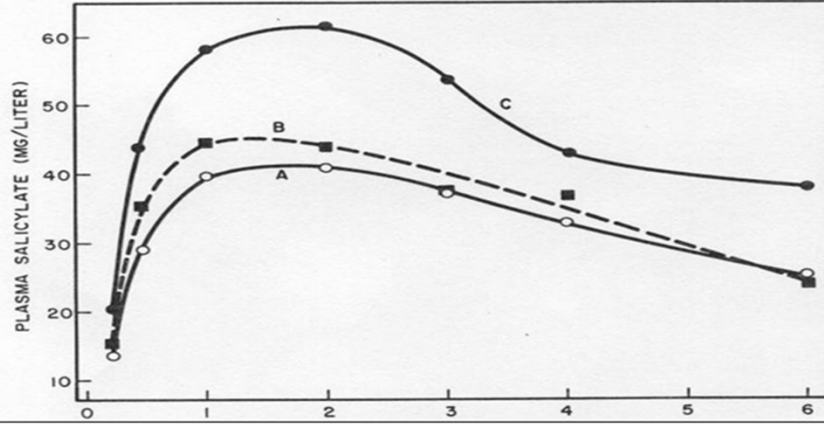
43

معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة  
تتغير درجة الانحلالية مع تغير الـ pH نتيجة  
تغير درجة التشرد:  
• الدواء القلوي أكثر انحلالية في الوسط  
الحمضي (المعدة): تشكيل ملح منحل  
• الدواء الحمضي أكثر انحلالية في الوسط  
القلوي (الامعاء): تشكيل ملح منحل

**TABLE 13.2 WATER AND ALCOHOL SOLUBILITIES OF SOME WEAK ACIDS, WEAK BASES, AND THEIR SALTS**

DRUG	MILLILITERS OF SOLVENT TO DISSOLVE 1/2 OF DRUG	
	WATER	ALCOHOL
Atropine	455.0	2
Atropine sulfate	0.5	5
Codeine	120.0	2
Codeine sulfate	30.0	1280
Codeine phosphate	2.5	325
Morphine	5000.0	210
Morphine sulfate	16.0	565
Phenobarbital	1000.0	8
Phenobarbital sodium	1.0	10
Procaine	200.0	Soluble
Procaine hydrochloride	1.0	15
Sulfadiazine	13000.0	Springly soluble
Sodium sulfadiazine	2.0	Slightly soluble

## تأثير التوافر الحيوي للأسبرين بوجود قاء



A: مضغوظة أسبرين عادية

B: مضغوظة أسبرين مع وقاء (بيكربونات الصوديوم)

C: مضغوظة أسبرين منعم جداً مع وقاء (بيكربونات الصوديوم)

## التشرد والـ pH والامتصاص

علاقة: Hendersson – Hasselbalch

Weak acids الحموض الضعيفة

Weak Bases الأسس الضعيفة

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left( \frac{[\text{متشرد}]}{[\text{غير متشرد}]} \right)$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left( \frac{[\text{غير متشرد}]}{[\text{متشرد}]} \right)$$

أساس ضعيف جداً

أساس

أساس قوي

امتصاص غير معتمد على الـ pH

امتصاص معتمد على الـ pH

متشرد كلياً

امتصاص ضعيف

غير متشرد

± غير متشرد حسب الـ pH

متشرد

متشرد (+)

± غير متشرد حسب الـ pH

غير متشرد

حمض قوي

امتصاص معتمد على الـ pH

امتصاص غير معتمد على الـ pH

متشرد كلياً

حمض ضعيف جداً

امتصاص ضعيف

حمض

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 pKa

## pH-partition hypothesis of drug absorption

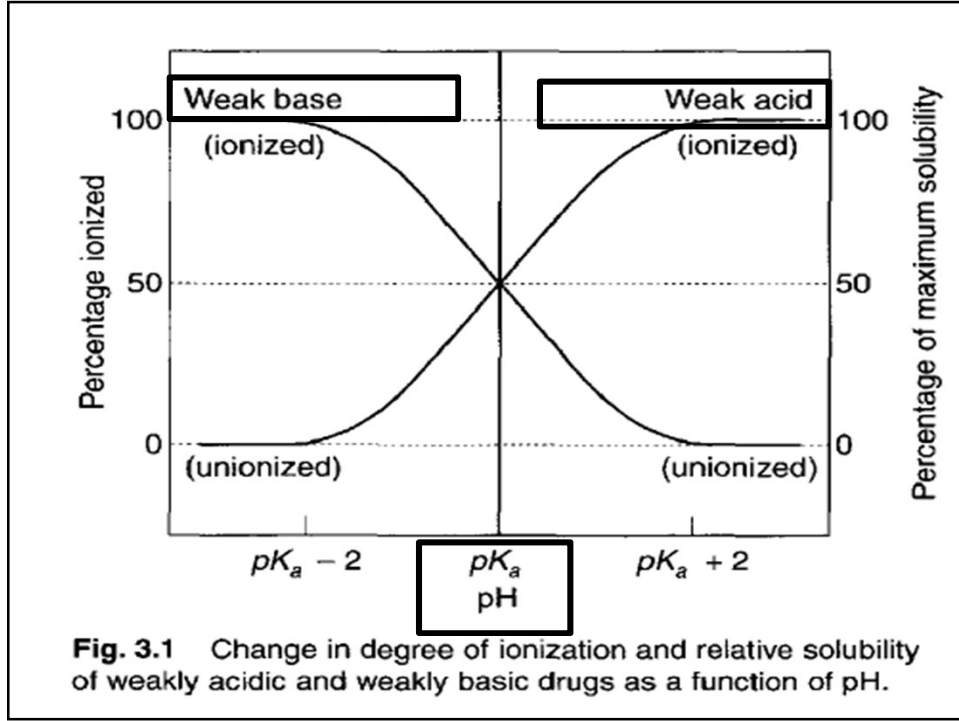
- According to these equations a weakly acidic drug, pKa 3.0, will be predominantly unionized in gastric fluid at pH **1.2** (98.4%) and **almost totally ionized** in intestinal fluid at pH **6.8** (99.98%), whereas a weakly basic drug, pKa 5, will be almost entirely ionized (99.98%) at gastric pH of 1.2 and **predominantly unionized** at intestinal pH of 6.8 (98.4%)
- This means that, according to the pH-partition hypothesis, a weakly acidic drug is more likely to be absorbed from the **stomach** where it is unionized, and a weakly basic drug from the **intestine** where it is predominantly unionized. However, in practice, other factors need to be taken into consideration.

Drugs	pKa	pH/site of absorption
Very weak acids e.g. pentobarbital Hexobarbital	>8	Unionized at all pH values; <b>Absorbed along the entire length of GIT</b>
Moderately weak acids e.g. aspirin Ibuprofen	2.5 – 7.5	Unionized in gastric pH & ionized in intestinal pH; better absorption from stomach
Stronger acids E.g. disodium cromoglylate	< 2.0	Ionized at all pH values; <b>Poorly absorbed from GIT</b>
Very weak bases e.g. theophylline Caffeine	< 5.0	Unionized at all pH values; <b>Absorbed along entire GIT</b>
Moderately weak bases e.g. codeine	5 – 11	Ionized at gastric pH, unionized at intestinal pH; better absorption from intestine.
Stronger bases e.g. guanethidine	> 11	Ionized at all pH values; <b>Poorly absorbed from GIT</b>

حيوية وحرانك - 19-18

48





## B. الثباتية والـ pH

مخطط ثباتية الـ pH (Stability-pH profile): هو تحديد قيم ثابت سرعة تخرّب الدواء مقابل قيم pH مختلفة يسمح بمعرفة فيما إذا كان الدواء يتفكك في وسط حمضي أو قلوي وبالتالي التنبؤ وتجنب تفككه خلال التخزين أو خلال مروره في الأنبوب الهضمي

مثال: الاريترومايسين (صاد حيوي): لديه مخطط ثبات معتمد على الـ pH:

يتخرّب الدواء بسرعة في الوسط الحمضي بينما يكون ثابتاً نسبياً في الوسط المعتدل والقلوي وبالتالي يمكن: تحضير الاريترومايسين بشكل مضغوطات ملبسة معوياً أو ستثيرات الأريترومايسين لحمايتها من التخرّب بحموضة المعدة.

Q9 Erythromycin undergoes acid-catalysed hydrolysis in gastric acid. Its stability in gastric acid can be improved by:

- 1  formulating it in enteric dosage form
  - 2  forming erythromycin estolate
  - 3  administering with meals
- A  1  
 B  2  
 C  3  
 D  1 and 2  
 E  1, 2 and 3

51

حيوية وحرانك - 19-18

أكسدة المورفين تتم بسرعة أكبر في وسط قلوي أو معتدل منه في وسط حمضي

52

حيوية وحرانك - 19-18

## C. تحسين الانحلالية وبتصغير حجم الجزيئات Solubility & particle size

تزداد سرعة انحلالية المواد بشكل عام عندما تنقص أبعاد جزيئاتها وهذا ناتج عن زيادة مساحة التماس مع المحل, لذلك تعتبر عملية الطحن والتنعيم للمواد الصيدلانية الصلبة إحدى طرق تحسين الانحلالية.

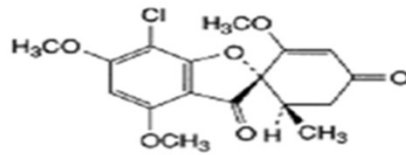
الديجوكسين - الأسبرين - النابروكسين - اليبوبروفين

حيوية وحرانك - 19-18

53

### Griseofulvin

General Notices  
(Ph Eur monograph 0182)



CH<sub>17</sub>ClO<sub>6</sub> 352.8 126-07-8

**Action and use**  
Antibacterial.

#### Solubility

Practically insoluble in water, freely soluble in dimethylformamide and in tetrachloroethane, slightly soluble in anhydrous ethanol and in methanol.

تصغير الأبعاد من 10 إلى 2.7 ميكرون يزيد التوافر الحيوي

The relative bioavailability of **danazol** has been increased 400% by administering particles in the nano-rather than the micrometre size range.

حيوية وحرانك - 19-18

54

## PHYSICAL PHARMACY CAPSULE 4.5

**Solubility and Particle Size**

The particle size and surface area of a drug exposed to a medium can affect actual solubility within reason, for example, in the following relationship:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\gamma V}{2.303 RT r}$$

where

- S is the solubility of the small particles,
- $S_0$  is the solubility of the large particles,
- $\gamma$  is the surface tension,
- V is the molar volume,
- R is the gas constant,
- T is the absolute temperature, and
- r is the radius of the small particles.

The equation can be used to estimate the decrease in particle size required to increase solubility. For example, a desired increase in solubility of 5% would require an increase in the  $S/S_0$  ratio to 1.05; that is, the left term in the equation would become  $\log 1.05$ . If a powder has a surface tension of 125 dynes per centimeter, molar volume of  $45 \text{ cm}^3$ , and temperature of  $27^\circ\text{C}$ , what is the particle size required to obtain the 5% increase in solubility?

$$\log 1.05 = \frac{(2)(125)(45)}{(2.303)(8.314 \times 10^7)(300)r}$$

$$r = 9.238 \times 10^{-6} \text{ cm or } 0.09238 \mu$$

A number of factors are involved in actual solubility enhancement, and this is only an introduction to the general effects of particle size reduction.

حبرية وحرانك - 19-18

55

## الأدوية الكارهة للماء- Hydrophobic drugs

تصغير الأبعاد إلى رتبة الميكرون يؤدي إلى تجمع الأجزاء.

تحل هذه المشكلة بإضافة العوامل المبللة - توين 80 -  
مثلاً: إضافة التوين 80 إلى معلق الفيناستين (أبعاد 75  
مكرون) حسن التوافر الحيوي بالمقارنة مع نفس المعلق  
بدون توين 80

**Chemical instability:** Some drugs, such as penicillin G, are unstable in the pH of the gastric contents. Others, such as insulin, are destroyed in the GI tract by degradative enzymes.

**Q1. The amount of morphine sulphate in milligrams that dissolves in 10 ml is (solubility 1 :21):**

- A - 0.476 mg**
- B - 2.1 mg**
- C - 47.6 mg**
- D – 476 mg**
- E – 2100 mg**

57

حيوية وحرانك - 19-18

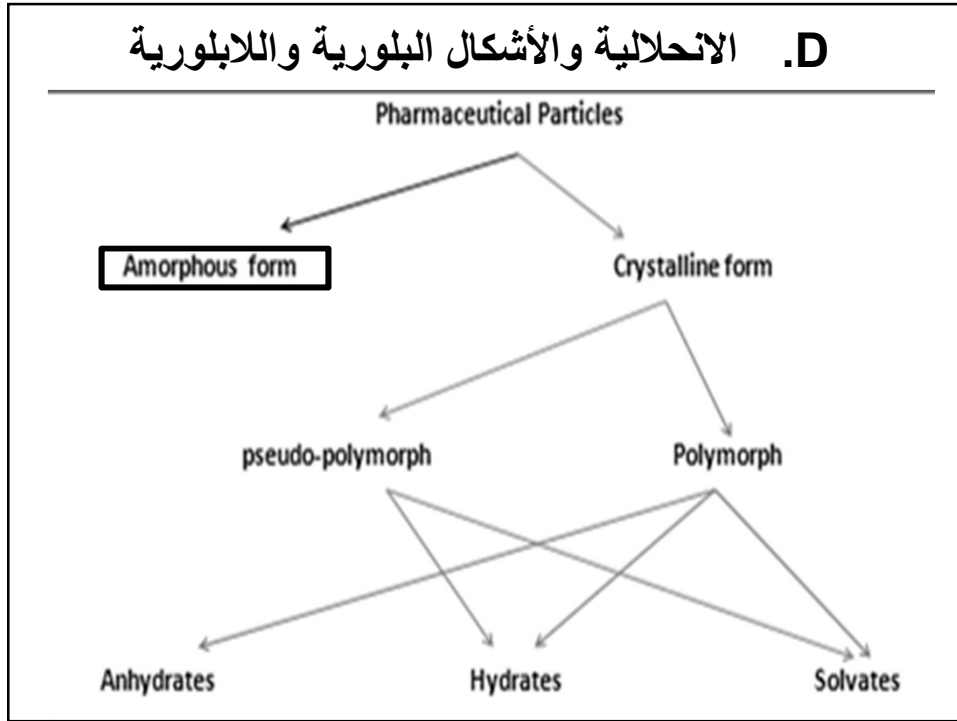
**Q13** The dissolution rate of solids in liquids increases with increase in:

- 1  temperature
- 2  viscosity of the dissolution medium
- 3  particle surface area
- 4  diffusion coefficient
- 5  diffusion layer thickness
- A  1, 2 and 3
- B  2, 3 and 4
- C  3, 4 and 5
- D  1, 3 and 4**
- E  2, 4 and 5

58

حيوية وحرانك - 19-18

## D. الانحلالية والأشكال البلورية واللابلورية



الأملاح ( Hydrate , Solvate ) عبارة عن أملاح بلورية تحوي في شبكتها البلورية على جزيئات من المذيب ( الماء في أملاح الـ hydrate و المذيب العضوي في أملاح الـ Solvate )

**Absorption rate** of hydrocortisone tertiary butyl acetate and prednisolone tertiary butyl acetate ( $\text{mg h}^{-1} \text{cm}^{-2}$ )

Prednisolone tertiary butyl acetate:	
anhydrous	$1.84 \times 10^{-3}$
monoethanol solvate	$8.7 \times 10^{-3}$
hemiacetone solvate	$2.2 \times 10^{-1}$
Hydrocortisone tertiary butyl acetate:	
anhydrous	$4.74 \times 10^{-3}$
hemichloroform solvate	$7.40 \times 10^{-1}$

After B. E. Ballard and J. Biles. *Steroids* 4, 273 (1964)

الأشكال البلورية للأملاح:

1- حقيقية Polymorphic

2- كاذبة Pseudo-polymorphic

الكلورامفينيكول بالميتات فهو يبدي ظاهرة تعدد الأشكال البلورية الحقيقية

(Polymorphic) حيث توجد له ثلاث اشكال بلورية حقيقية تسمى :

هذه ( Polymorph C , Polymorph B , Polymorph A ) و هذه

الأشكال البلورية لها نفس التركيب الكيميائي و نفس الوزن الجزيئي و لكنها

تختلف عن بعضها البعض في الصفات الفيزيوكيميائية التالية : درجة الانصهار

, الكثافة , الانحلالية في الماء , الامتصاص , سرعة الانحلال , التوافر

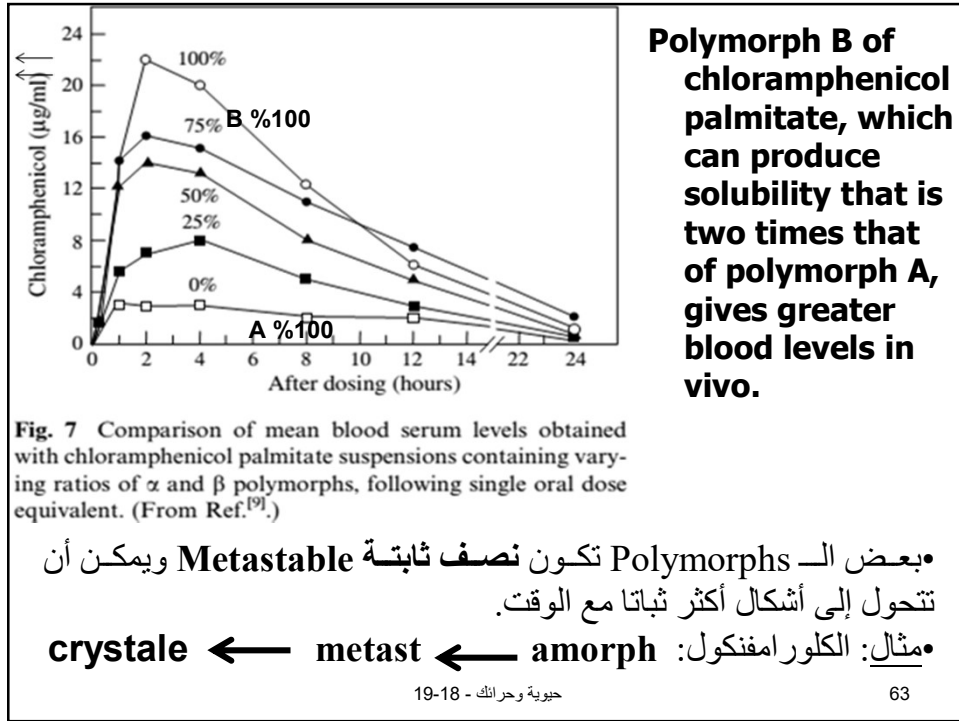
الحيوي. (الشكل B الأكثر امتصاصاً)

كيف نحصل على هذه الأشكال البلورية المختلفة؟؟؟

- عندما نبلور الكلورامفينيكول بالاسيتون نحصل على شكل ألفا ( $\alpha$ ).

- عند بلورته بالغول نحصل على الشكل بيتا ( $\beta$ ) .

- عند بلورته بخلات الايتيل نحصل على الشكل غاما ( $\gamma$ ).



الشكل اللامائي للامبيسيلين أكثر انحلالاً بالمقارنة مع الشكل المائي

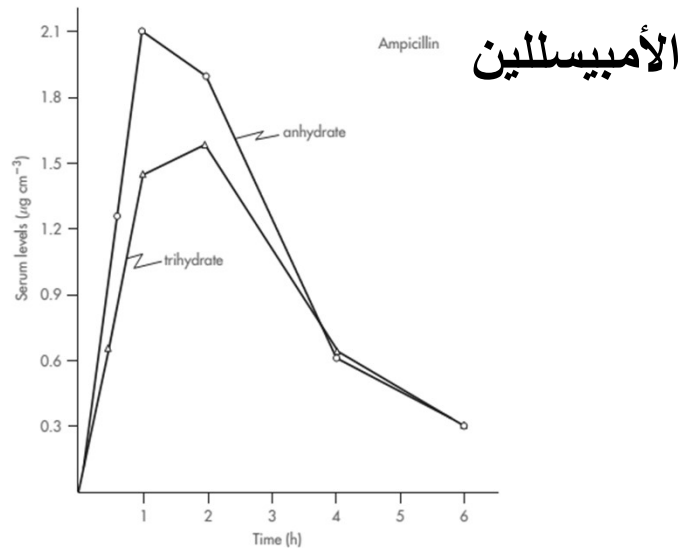
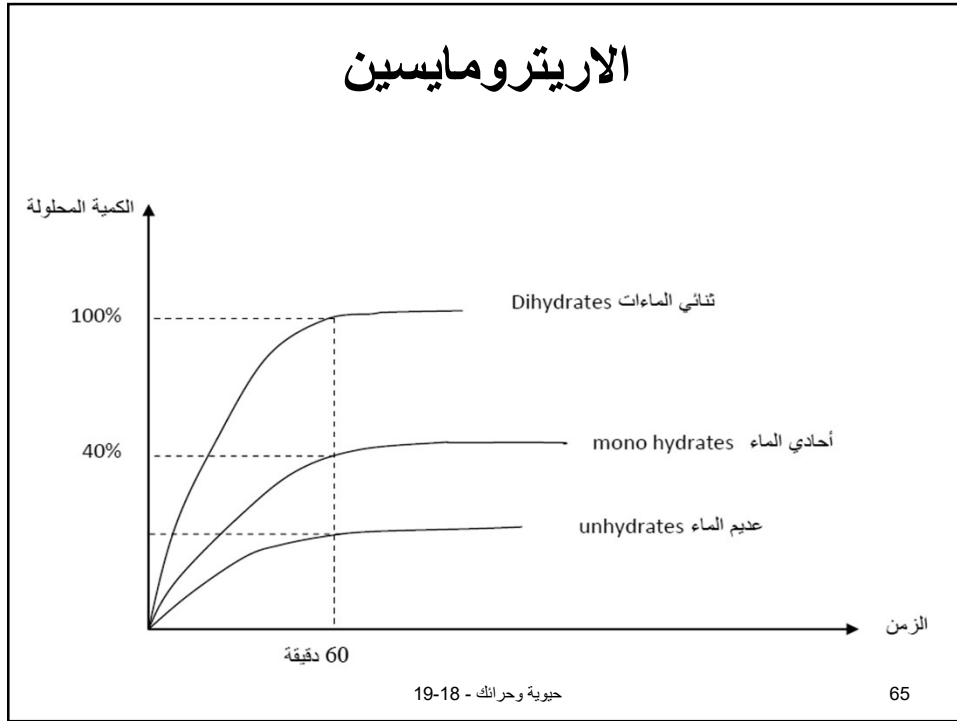


Figure 1.14 Serum levels ( $\mu\text{g cm}^{-3}$ ) obtained after oral administration of a suspension containing 250 mg ampicillin as the anhydrous and as the trihydrate.



## الاريترومايسين



Solubility			
	Temperature (°C)	Hydrate (mg cm <sup>-3</sup> )	Anhydrate (mg cm <sup>-3</sup> )
<b>Theophylline:</b>	25	6.25	12.5
	35	10.4	18.5
	45	17.6	27.0
	55	30	38.0
<b>Glutethimide:</b>		(per cent w/v)	(per cent w/v)
	25	0.0263	0.042
	32	0.0421	0.0604
	40	0.07	0.094

Erikson. *Am. J. Pharm. Educ.* 28, 47 (1964)

66

حيوية وحرانك - 19-18

Q8 Which of the following statements is (are) correct?

- 1  the amorphous form of a drug is always more soluble than the corresponding crystalline form
- 2  generally, the anhydrous form of the drug dissolves more rapidly in water than the hydrous form
- 3  solubility of a weak acid can be increased by adding a conjugate base

- A  1
- B  1 and 2
- C  3
- D  2 and 3
- E  1, 2 and 3

67

حيوية وحرانك - 19-18

Q1 Drug A is a weak acid ( $pK_a$  6.4) and has a  $\log P$  (partition coefficient) of 2.06. Drug B is also a weak acid ( $pK_a$  6.4) and has a  $\log P$  of 0.89. According to the pH-partition hypothesis, which of the following will be true with regard to the absorption of these two drugs from the stomach?

- A  absorption of Drug A > Drug B
- B  absorption of Drug A = Drug B
- C  absorption of Drug B > Drug A
- D  only Drug A will be absorbed from the stomach
- E  neither drug will be absorbed from the stomach

68

حيوية وحرانك - 19-18

## Lipid solubility



- A number of drugs are poorly absorbed from the gastrointestinal tract **despite** the fact that their unionized forms predominate
- For example, the barbiturates, barbitone and thiopentone, have similar pKa 7.8 and 7.6, respectively - and therefore **similar** degrees of **ionization** at intestinal pH. However, thiopentone is absorbed much better than **barbitone ??????**
- The reason for this difference is that the absorption of drugs is also affected by the **lipid solubility** of the drug. **Thiopentone, being more lipid soluble than barbitone**, exhibits a greater affinity for the gastrointestinal membrane and is thus far better absorbed. **Partition coefficient**

حيوية وحرانك - 19-18

Membrane	Paracellular resistance ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Ophthalmic (cornea)	1012	$\leq 500$	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	$\leq 400$	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	$\leq 1000$	Salmon calcitonin (3432)	1.0–4.0
Pulmonary	266 (bronchial)	$< 500$	Insulin (5808) <76 000	-1 to 4
Buccal	1803 (buccal)	$< 500$	Buprenorphine (467.6)	2–4
Small intestine	211–266	$\leq 500$	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	$\leq 300$	Ergotamine (581.6)	0–5

حيوية وحرانك - 19-18

70

Membrane	Paracellular resistance ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Blood-brain barrier	2000	$\leq 400$	Amphotericin B (924)	0-5
Intramuscular		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Subcutaneous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Intravenous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Skin	9703	$< 500$	Tacrolimus (822)	1.0-4.0
Transdermal	9703	$< 400$	Buprenorphine (467.6)	2.0-4.0

حيوية وحرانك - 19-18

71

Site	Surface area	Fluid volume available for drug dissolution, pH	Relative enzyme activity
Intravenous	Capillary bed in target tissue	95 mL/minute (median cubital vein), 7.4	Moderate
Intramuscular	Capillary bed in muscle tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Subcutaneous	Capillary bed in subcutaneous tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Oral cavity	100-200 $\text{cm}^2$	0.9-1.1 mL, pH 5.8-7.4	Moderate
Stomach	0.1-0.2 $\text{m}^2$	118 mL, pH 1-3.5	High
Small intestine	100 $\text{m}^2$	212 mL, pH 5.0-7.0	High
Large intestine	0.5-1 $\text{m}^2$	187 mL, pH 6.4-7.0	Moderate
Rectum	200-400 $\text{cm}^2$	2-3 mL, pH 7.0-7.4	Low
Nose	160 $\text{cm}^2$	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ , pH 5.5-7.4	Moderate
Lungs	$> 70 \text{ m}^2$	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ alveolar surface liquid approx. 0.02 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ , pH 6.6-6.9	Moderate
Skin	1.73 $\text{m}^2$	Negligible (water is 10-20% of stratum corneum by weight), pH 4.2-5.6	Moderate
Vagina	65-107 $\text{cm}^2$	1 mL/hour premenopausal	Moderate

حيوية وحرانك - 19-18

72

# Lipid solubility



- The lipophilicity of a drug is critical in the drug discovery process
- Polar molecules, i.e. those that are **poorly lipid soluble** ( $\log P < 0$ ) and relatively large, such as **gentamicin, ceftriaxone, heparin** and **streptokinase**, are poorly absorbed after oral administration and therefore have to be given by **injection**
- **Smaller** molecules that are **poorly lipid soluble**, i.e. hydrophilic in nature, such as the  **$\beta$ -blocker atenolol**, can be absorbed via the **paracellular** route

حيوية وحر 73 - 19-18

Oral Dosage form Options	
<b>Class I: High Solubility, High Permeability</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No major challenges for immediate-release dosage forms</li> <li>• Controlled release dosage forms may be needed to slow drug release from the dosage form and reduce absorption rate.</li> </ul>	<b>Class II: Low Solubility, High Permeability</b> <p>Formulations designed to overcome solubility or dissolution rate problems</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Particle size reduction</li> <li>• Salt formation</li> <li>• Precipitation inhibitors</li> <li>• Solid dispersion</li> <li>• Complexation</li> <li>• Nano technologies</li> <li>• Cocrystals</li> </ul>
<b>Class III: High Solubility, Low Permeability</b> <p>Approaches to improve permeability</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prodrugs</li> <li>• Permeation enhancers</li> <li>• Ion pairing</li> <li>• Bioadhesives</li> <li>• Nano technologies</li> </ul>	<b>Class IV: Low Solubility, Low Permeability</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formulations often use a combination of approaches identified in Class II and Class III to overcome dissolution and permeability problems.</li> <li>• Strategies for oral administration are not often feasible.</li> <li>• Often use alternative delivery methods, such as intravenous administration.</li> </ul>

حيوية وحر 73 - 19-18

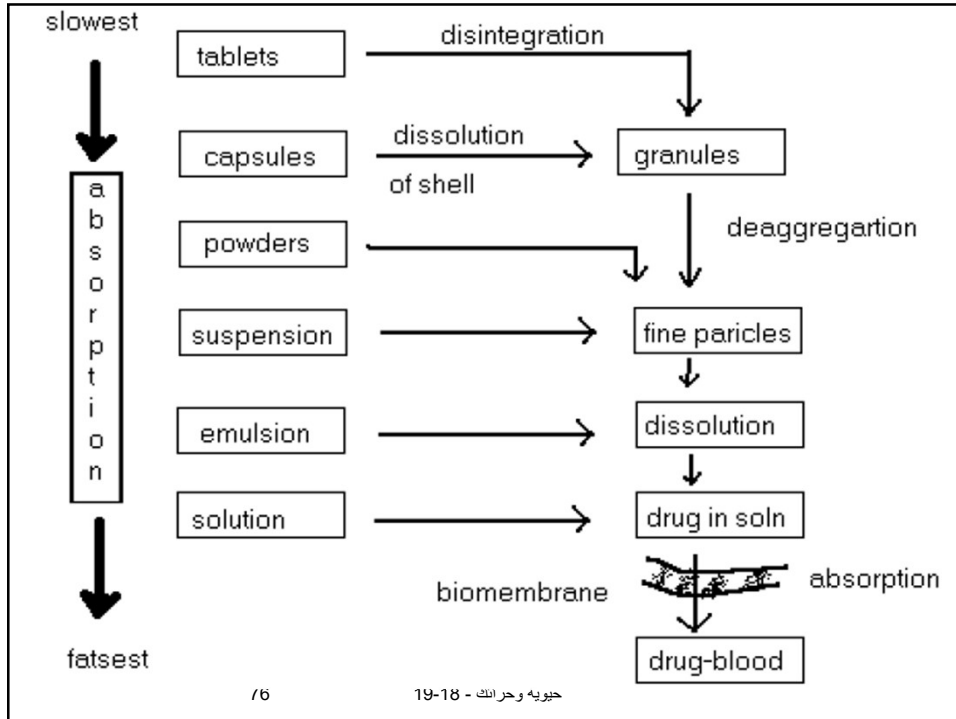
74

## العوامل المؤثرة على تحرر وانحلال الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب

1. عوامل متعلقة بالدواء (الخواص الفيزيائية الكيميائية للمادة الفعالة)
2. عوامل متعلقة بالشكل الصيدلاني (طبيعة السواغات المستعملة)
3. طريقة التحضير

75

حيوية وحرانك - 19-18



/6

حيوية وحرانك - 19-18

## تصنيف الأشكال الصيدلانية حسب التوافر الحيوي

المحاليل < المعلق < الكبسولة < المضغوطة < المضغوطة الملبسة

مثال:

الفيونوباربيتال وهو حمض ضعيف  $pka=7.4$ ؛ المحلول المائي منه توافره أفضل من المعلق المائي لكن المعلق المائي كان مساوياً للكبسولة؛ و المعلق و الكبسولة أفضل من المضغوطة.



77

حيوية وحرانك - 19-18

Q2 The base form of prednisolone is most suitable to be formulated as:

- 1  a tablet for oral administration
  - 2  an eye drop
  - 3  an enema
  - 4  a slowly absorbed intramuscular suspension injection
- A  1 and 2  
 B  2 and 3  
 C  1 and 3  
 D  1 and 4  
 E  2

The base prednisolone has low aqueous solubility and suitable lipophilicity to be absorbed orally as a tablet. It is also insoluble enough to be formulated as a suspension for intramuscular injection to achieve the slow release of drug for a sustained effect.

78

حيوية وحرانك - 19-18

**Q3** The sodium phosphate salt of prednisolone is most suitable to be formulated as:

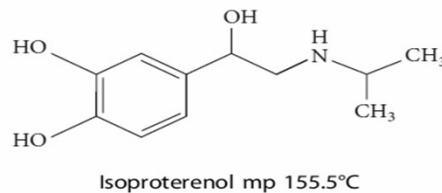
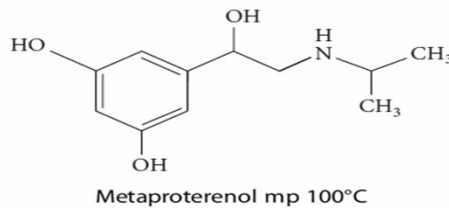
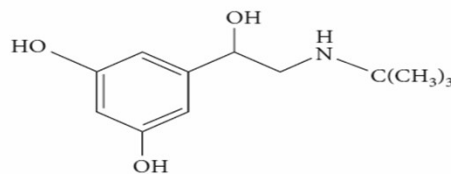
- 1  a tablet for oral administration  
 2  an eye drop  
 3  an enema  
 4  a slowly absorbed intramuscular suspension injection  
 A  1 and 2  
 B  2 and 3  
 C  1 and 3  
 D  1 and 4  
 E  3

The sodium phosphate salt of prednisolone is water-soluble and most suitable to be formulated as an eye drop and enema to achieve a local effect.

79

حيوية وحرانك - 19-18

**4.** The melting points (mp) of three beta agonist homologues are given below:





What is their expected order of solubility in water, from *highest* to *lowest*?

(a) terbutaline > metaproterenol > isoproterenol

(b) metaproterenol > terbutaline > isoproterenol

(c) isoproterenol > metaproterenol > terbutaline

(d) isoproterenol > terbutaline > metaproterenol

2. A polymorph describes:

(a) A solid with solvent molecules incorporated in its crystalline structure

(b) A solid that takes up water from the environment

(c) A solid that forms distinct orderly arrangements between molecules

(d) A solid that sorbs water vapor from the environment and gradually forms a solution

## تأثير السواغات على سرعة الانحلال والتوافر الحيوي

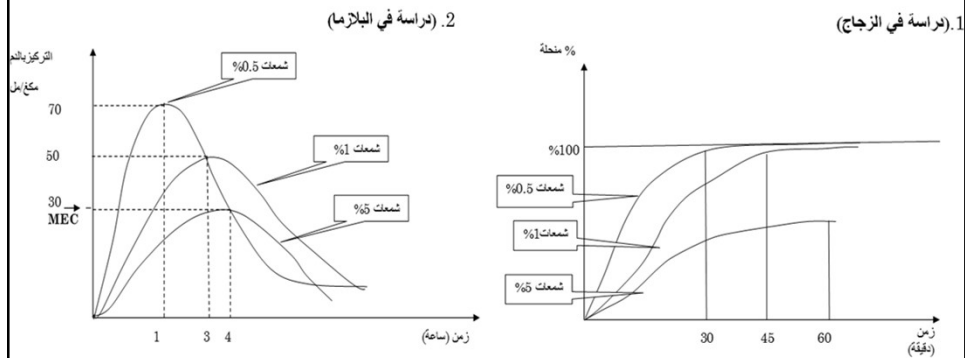
•العوامل المعلقة: ترفع لزوجة المحل وبالتالي تخفض سرعة انحلال الدواء من المعلق  
•المزلاقات: معظمها مواد كارهة للماء (مثال: شمعات المغنزيوم) تسبب نفور الماء و تؤخر الانحلال و تبطئ سرعة الانحلال عند استعمالها بكميات كبيرة

•العوامل الفعالة سطحيا: (من الصعب التنبؤ بتأثيرها)  
➤تركيز قليل: تنقص التوتر السطحي وتزيد سرعة الانحلال  
➤تركيز كبير: تميل لتشكيل ميكلات **Micelles** مع الدواء وتنقص سرعة الانحلال

## تأثير السواغات على سرعة الانحلال والتوافر الحيوي

السواغات	أمثلة	(ثابت سرعة الامتصاص)	(زمن القمة)	(التوافر النسبي)
		Ka	Tmax	RA
المفككات	أفيسل، نشاء جاف	↑	↓	↑
المزلاقات	تالك، زيت بارافين، شمعات	↓	↑	↓
التليبس المعدي	سكري، مشتقات سيللوز	-	-	-
	ذوابة "CMC, HPMC"			
التليبس المعوي	اسيتات فتالات سيللوز	↓	↑	↓
عوامل التحرر المديد	ايتيل سيللوز، صموغ، Veggum، كاربواكس	↓	↑	↓

## مقارنة بين النسبة المنحلة في الزجاج والنسبة المنحلة في العضوية بوجود كميات متفاوتة من الشمعات:



لا يوجد هناك توافق لكن هناك تناغم ، فدراسات الزجاج لا تعوض عن دراسات البلازما، إلا أن الدراستين قد توافقتا من حيث كون الشكل الذي يحتوي على كمية أكبر من المزلق كان توافره الحيوي أسوء.

## فحوص تحرر وانحلال الدواء في الزجاج *In vitro*

- يعتبر هذا الفحص كفحص مراقبة نوعي ويمكن من خلاله:
- ✓ تخمين الفعالية في العضوية
  - ✓ تحري تجانس تحرر المادة الدوائية من دفعة لأخرى
  - ✓ تحري ثباتية الدواء
  - ✓ كشف مشاكل الصياغة بالمنتج الدوائي والتي يمكن أن تؤدي إلى مشاكل بالتوافر
- يجب على فحص الانحلال أن يكون قادراً على:
- ✓ التمييز بين صيغ الدواء المقبولة وغير المقبولة
  - ✓ كشف أثر طريقة تصنيع الصيغة ( ضغط مباشر، تحثير رطب، تحثير جاف ) على التحرر حيث يتم اختيار
  - الطريقة التي تعطي تحرراً أفضل
  - كشف أثر شروط الحفظ والتخزين

85

حيوية وحرانك - 19-18

## فحوص تحرر وانحلال الدواء في الزجاج *In vitro*

عموماً فإن الفحص المثالي *In Vitro* هو الذي يعكس التوافر الحيوي للدواء في العضوية الحية *In Vivo*

أي يحقق التوافق *In vitro- In vivo* (IVIVC)

(*In vitro- In vivo* Correlation- IVIVC)



بمعنى: تأسيس علاقة بين خاصية بيولوجية للدواء (مثل التأثير الدوائي أو التراكيز البلاسمية) وخاصية فيزيوكيميائية للمنتج الدوائي الحاوي على المادة الدوائية (مثل سرعة الانحلال).

86

حيوية وحرانك - 19-18

### شروط فحص الانحلال

تطوير فحص انحلال مناسب يتطلب تجريب:

- أنواع مختلفة من أجهزة الانحلال
- أوساط مختلفة وحجوم مختلفة (بما فيه حجم الوسط ودرجة pH الوسط)
- سرعات تحريك مختلفة ودرجات حرارة مختلفة

يتضمن دستور الأدوية الأمريكي قائمة لمختلف أجهزة الانحلال الممكن استخدامها حالما يتم الحصول على فحص انحلال مناسب.

• **Sink conditions**: مصطلح يشير إلى الحجم الزائد للوسط الذي يسمح للدواء بالانحلال بشكل مستمر

• **حسب الـ USP**: فإن كمية الوسط المستعملة يجب أن **لا تقل** عن ثلاث أضعاف الكمية المطلوبة لتشكيل محلول مشبع من المادة الدوائية

87

حيوية وحرانك - 19-18

### العلاقة بين الانحلالية والتفتت:

- لا يمكن اعتبار التفتت معياراً أساسياً للانحلال؟؟؟
- التفتت شرط لازم وغير كافي
- فحص الانحلال يأخذ بعين الاعتبار التفتت.

فحص الانحلالية ضروري لتقييم التوافر الحيوي وخصوصاً إذا كانت الانحلالية هي الخطوة المحددة للامتصاص ( **BCS: Type II** )

88

حيوية وحرانك - 19-18

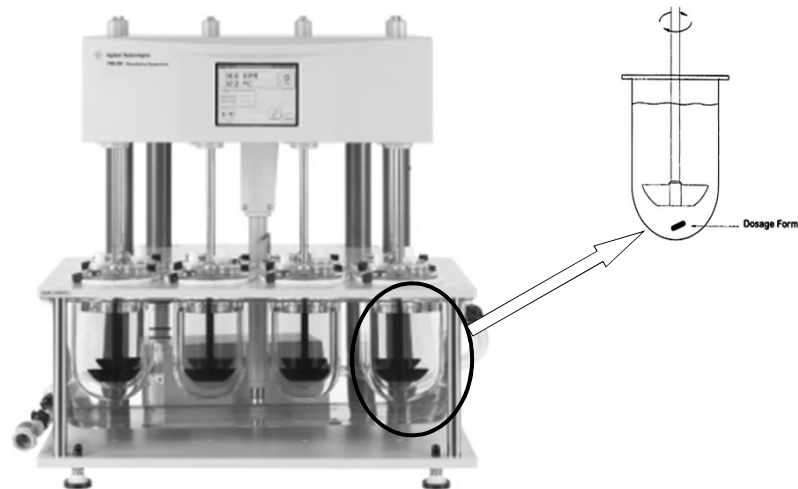
## Conditions that May Affect Drug Dissolution and Release: methodology related

- **Medium**
  - **Volume**
  - **pH**
  - **Molarity**
  - **Co-solvents, added enzymes/surfactants**
- **Temperature of medium**
- **Apparatus**
- **Hydrodynamics**
  - **Agitation rate**
  - **Shape of dissolution vessel**
  - **Placement of tablet in vessel**

حيوية وحرانك - 19-18

89

## Dissolution Apparatus



حيوية وحرانك - 19-18

90

## Dissolution Apparatus



	I.P.	USP	B.P.	E.P.
Type 1	Paddle apparatus	Basket apparatus	Basket apparatus	Paddle apparatus
Type 2	Basket apparatus	Paddle apparatus	Paddle apparatus	Basket apparatus
Type 3		Reciprocating cylinder	Flow through cell apparatus	Flow through cell apparatus
Type 4		Flow through cell apparatus		
Type 5		Paddle over disk		
Type 6		cylinder		
Type 7		Reciprocating holder		

## Dissolution Apparatus USP

Apparatus <sup>a</sup>	Name	Drug Product
Apparatus 1	Rotating basket	Tablets
Apparatus 2	Paddle	Tablets, capsules, modified drug products, suspensions
Apparatus 3	Reciprocating cylinder	Extended or targeted release drug products
Apparatus 4	Flow cell	Drug products containing low-water-soluble drugs
Apparatus 5	Paddle over disk	Transdermal drug products
Apparatus 6	Cylinder	Transdermal drug products
Apparatus 7	Reciprocating disk	Transdermal drug products

<sup>a</sup>Apparatus 1–7 refer to compendial dissolution apparatus in USP-NF (United States Pharmacopeia)

حيوية وحرانك - 19-18

92

USP APP.	DESCRIPTION	ROT. SPEED	DOSAGE FORM
Type 1	Basket apparatus	50-120rpm	IR, DR, ER
Type 2	Paddle apparatus	25-50rpm	IR, DR, ER
Type 3	Reciprocating cylinder	6-35rpm	IR,ER
Type 4	Flow through cell apparatus	N/A	ER , poorly soluble API
Type 5	Paddle over disk	25-50rpm	TRANSDERMAL
Type 6	cylinder	N/A	TRANSDERMAL
Type 7	Reciprocating holder	30rpm	ER

حيوية وحرانك - 19-18

93

**Q19** The objective(s) of performing dissolution tests is (are) to:

- 1  determine the solubility of the drug
- 2  predict the absorption pattern in vivo
- 3  serve as a quality control procedure

A  1  
 B  2  
 C  1 and 2  
 D  2 and 3  
 E  1, 2 and 3

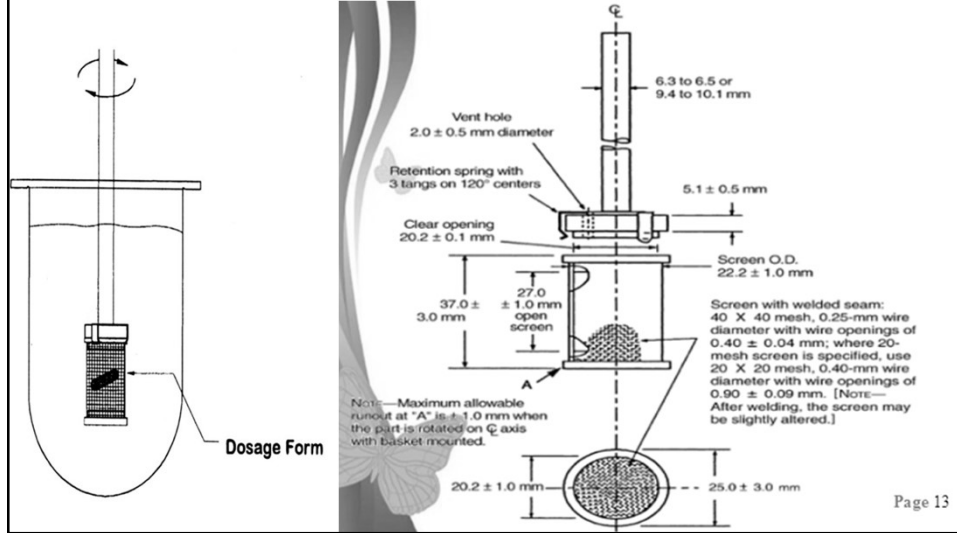
**Q20** Surfactants can function as solubilising agents for certain poorly soluble drugs because they can:

A  form more soluble ionised salts with the drugs  
 B  form more soluble complexes with the drugs  
 C  alter the dielectric constant of the medium  
 D  increase the viscosity of the medium  
 E  alter the pH of the medium

حيوية وحرانك - 19-18

94

## Rotating basket (Apparatus 1)



## Rotating basket (Apparatus 1)

- In case of **none-disintegrating** dosage forms this apparatus is superior to apparatus 2 since it constraints the dosage form in a **steady state** fluid flow
- It is **inferior** for testing dosage forms which contains gums **due to clogging of screen matrix**



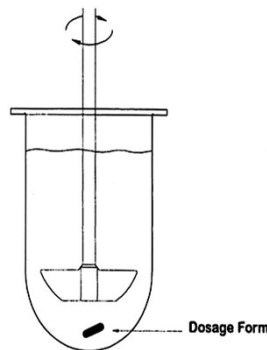
## Rotating basket (Apparatus 1)

- In the case of floating dosage forms this method performs well, but care should be taken that excipients do not clog the basket mesh

حيوية وحرانك - 19-18

97

## Rotating **Paddle** (Apparatus 2)



حيوية وحرانك - 19-18

98

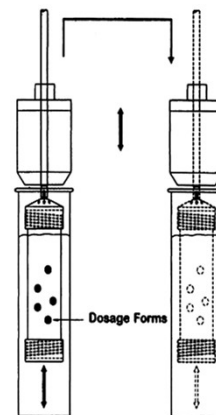
## Rotating Paddle (Apparatus 2)

- This apparatus is identical to apparatus 1 except that the **paddle is substituted** for the rotating basket
- Frequently used for **both disintegrating and non-disintegrating** dosage forms

حيوية وحرانك - 19-18

99

## Reciprocating cylinder (Apparatus 3)



حيوية وحرانك - 19-18

100

## \*Reciprocating cylinder type (USP apparatus 3)

### Design:

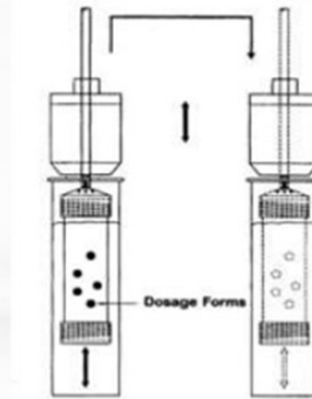
Vessel:- Cylindrical flat bottom glass vessel.

Agitation:- Reciprocating  
Generally 6-35 cycles/min

Volume of dissolution fluids:- 200-250 ml

Water bath:- Maintain at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$

Use:- Extended release



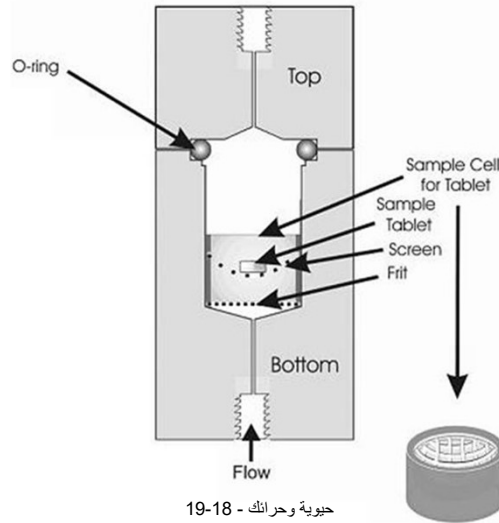
### Reciprocating cylinder (Apparatus 3)

- One advantage of the reciprocating cylinder is that the **gastrointestinal tract** conditions can be **easily simulated**, as it is easy to make time dependent pH changes
- This apparatus is most suitable for **non-disintegrating (extended release) or delayed release (enteric coated) or targeted release dosage forms**

حيوية وحرانك - 18-19

102

## Flow cell (Apparatus 4)



## Flow cell (Apparatus 4)

- The advantage of flow through **cell apparatus** is the ability to test **drugs of very low aqueous solubility** and the ability to change the pH conveniently during the test

## Types of dissolution media



- a) Purified water
- b) Dilute acid (0.001 N-0.1 N HCl)
- c) Simulated gastric fluid (with or without enzymes)
- d) Simulated intestinal fluid (with or without enzymes)
- e) Surfactants (with or without acids or buffers)
- f) Buffered aqueous solution (pH 4-8)

## Selection of dissolution media

### Oral formulation



- Physiological pH
- pH 1.2-6.8 for IR formulations
- pH 1.2-7.5 for MR formulations

### Low solubility compounds

- Surfactants (e.g., polysorbate, SLS, bile)
- wetting agent
- solubilizing agent

القياسات التقريبية للأدوية :	
65 ملغ	قمحة (gr) (Grain)
454.5 غرام	الباوند (lb) (1 كلغ = 2.2 باوند)
29.5 مل (30 مل) – 30 غرام	الاونصة السائلة (Oz)
2 مل	نصف ملعقة شاي
5 مل	ملعقة الشاي (tsp) Teaspoonful
10 – 8 مل	ملعقة طهي
15 مل	ملعقة حساء (Tbsp) Tablespoon
120 مل	فنجان شاي
240 مل	كأس ماء
يعادل 20 قطرة	1 غ ماء
يعادل 60 قطرة	1 غ كحول 95°

حيوية وحرانك - 19-18

107

- Q5** Which of the following statements about particle size reduction is incorrect?
- A  particle size reduction results in an increase in the surface area
- B  particles with smaller sizes generally dissolve at a faster rate
- C  particle size reduction can always improve drug bioavailability
- D  the bioavailability of spironolactone can be improved by particle size reduction
- E  optimising the particle size of drugs is a common practice in the pharmaceutical industry
- Q6** Which of the following statements about the crystal properties of drugs that exhibit polymorphism is incorrect?
- A  the different crystalline forms vary in physical properties such as dissolution and solid-state stability
- B  a drug can exist in more than one crystalline form
- C  crystalline form transition can occur during milling
- D  different crystalline forms vary in hardness, shape and size
- E  it is usually difficult to identify and separate polymorphic forms after the drug is incorporated in a formulation

**Q9** Erythromycin undergoes acid-catalysed hydrolysis in gastric acid. Its stability in gastric acid can be improved by:

- 1  formulating it in enteric dosage form
- 2  forming erythromycin estolate
- 3  administering with meals

A  1  
 B  2  
 C  3  
 D  1 and 2  
 E  1, 2 and 3

109                      حيوية وحرانك - 19-18

**Q21** The following properties are true concerning weak acids or weak bases:

- A  weak acids are essentially fully dissociated at pH 7.0
- B  weak acids are more soluble in solutions of low pH than in solutions of high pH
- C  the % ionisation of weak acids increases as the solution pH is increased
- D  the % ionisation of weak bases increases as the solution pH is increased

E  A and C

**Q26** The diffusion of drugs of molecular weight <700 in solution is dependent on:

- A  temperature
- B  viscosity
- C  molecular weight
- D  nature of the solvent

E  temperature, viscosity and nature of the solvent

110                      حيوية وحرانك - 19-18