

عملية الحل والمحاليل

Dissolution and solutions



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

1



2

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

the theoretical section:	النظري:
-General concepts: dissolution, solubility and solutions types.	1- مفاهيم عام عن الذوبان dissolution والانحلال solubility أنواع المحاليل.
-Molar solutions.	- المحاليل المولية Molar solution
-Equivalent solution.	- المحاليل النظامية equivalent solution
-Solubility enhancers: definitions and mechanism of action.	2- العوامل المساعدة على الذوبان، آلية عملها.
-Mechanical factors affecting dissolution rates.	3- العوامل الميكانيكية المحسنة للذوبان .
-Partition coefficient	4- الطرق الدستورية لفحص الإنحلالية
-Preparation methods of pharmaceutical liquid dosage forms including: Syrups; Solutions; Elixirs; extracts; Tinctures; oral gargles.	5- المحلات المستخدمة في الصيدلانيات والمحلات المساعدة.
-Parameters affecting sedimentation rate of solid articles in suspensions.	6- معامل النوزج زيت- ماء partition coefficient
-Suspensions: methods of preparation and stability-enhancing methods.	7- تحضير الأشكال الصيدلانية السائلة: الشرابات syrup، المحاليل solutions، الأكاسير elixirs، الخلاصات extract، الصبغات tincture، الغرغرة الفموية oral gargles.
0-Dispersed systems	8- سرعة الترسب sedimentation rate في المعلقات، العوامل المؤثرة
1-Suspensions: physical concepts and preparation	9- طرق تحضير المعلقات suspensions وطرق تحسين الثباتية
Emulsifications theories, emulsions types and w/o and o/w surfactants.	10- النظم المبعثرة dispersed systems، مفاهيم أساسية، التصنيف.
3-Emulsions: preparation methods, emulsions types and kinds of emulsifiers used.	11- المعلقات suspensions
4-Hydrophile-lipophile balance (HLB): definition and concept.	- مفاهيم فيزيائية
5-Phase transition.	- طرق التحضير.
	12- نظريات الاستحلاب، المستحلبات surfactants م/ز، ز/م

Contents		المراجع المعتمد	
Physiology of the respiratory tract	182	Coating of tablets	244
Factors affecting the deposition of particles/droplets within the respiratory tract	184	Multiple choice questions	251
Mechanisms of particle deposition within the respiratory tract	185	10. Solid-dosage forms 2: capsules ...	255
Formulation of respiratory dosage forms	187	Introduction	255
Multiple choice questions	199	Advantages and disadvantages of capsule formulations	256
9. Solid-dosage forms 1: tablets ...	203	Materials and manufacture of capsules	256
Introduction	203	Formulation considerations for hard gelatin capsules	260
Advantages and disadvantages of tablets as dosage forms	209	Soft gelatin capsules	266
Manufacture of tablets	210	Multiple choice questions	270
Tablet defects	243	Multiple choice answers	273
Postprocessing effects on tablet properties	243	Index	276

Pharmaceutics – Dosage Form and Design

David Jones

mustafabeesh@yahoo.fr
mustafabeesh@gmail.com

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

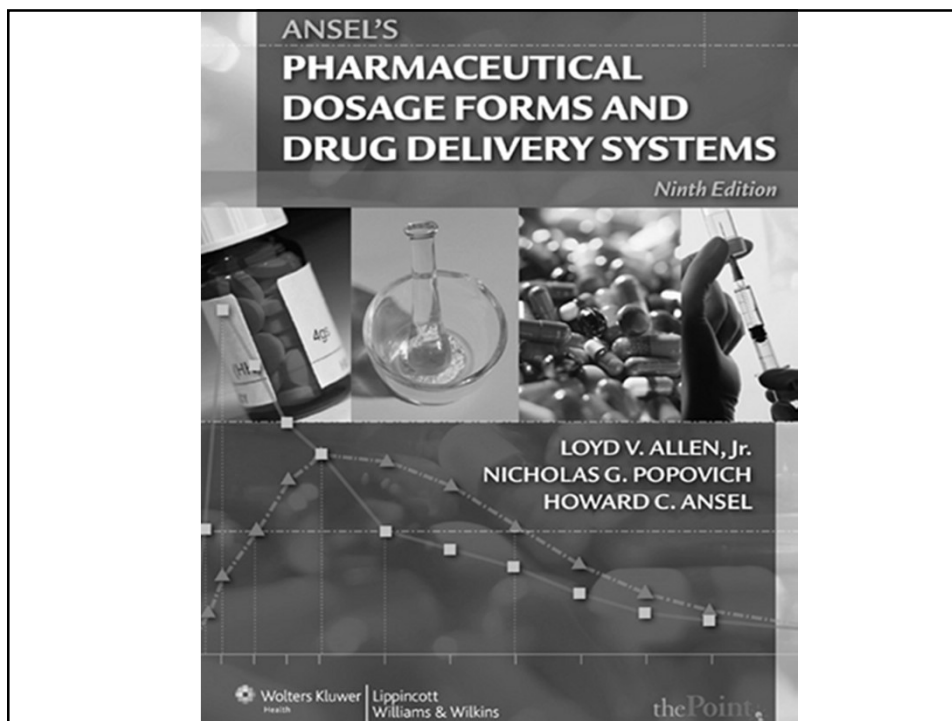
Contents	
Introduction to the FASTtrack series	vii
Preface	viii
About the authors	ix
1. Solids	1
Crystal structure and external appearance	1
Polymorphism	3
Crystal hydrates	5
Wetting of solid surfaces and powders	6
Dissolution of drugs	7
Solid dispersions	7
Multiple choice questions	8
2. Solubility and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

PP
Pharmaceutical Press

FASTtrack

Physical Pharmacy

David Attwood
Alexander T Florence



Contents

Preface	iii
List of Physical Pharmacy Capsules	viii
Section I. Introduction to Drugs, Drug Dosage Forms, and Drug Delivery Systems	
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
Section II. Drug Dosage Form and Drug Delivery System Design	
4 Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations	90
5 Dosage Form Design: Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Considerations	143
Section III. Solid Dosage Forms and Solid Modified-Release Drug Delivery Systems	
6 Powders and Granules	184
7 Capsules	203
8 Tablets	225
9 Solid Oral Modified-Release Dosage Forms and Drug Delivery Systems	257
Section IV. Semisolid Dosage Forms and Transdermal Systems	
10 Ointments, Creams, and Gels	272
11 Transdermal Drug Delivery Systems	294
Section V. Pharmaceutical Inserts	
12 Suppositories and Inserts	312
Section VI. Liquid Dosage Forms	
13 Solutions	331
14 Disperse Systems	376
Section VII. Sterile Dosage Forms and Delivery Systems	
15 Parenterals	431
16 Biologics	493
17 Special Solutions and Suspensions	531
Section VIII. Novel and Advanced Dosage Forms, Delivery Systems, and Devices	
18 Radiopharmaceuticals	559
19 Products of Biotechnology	591
20 Novel Dosage Forms and Drug Delivery Technologies	646

المهارات المهنية والعملية

- 1- استخدام المصطلحات والاختصارات والرموز المناسبة.
- 2- تصنيع ومراقبة والمستحضرات الصيدلانية السائلة المختلفة وفقاً لقواعد ممارسة التصنيع الجيد.
- 3- التعامل الآمن والفعال مع السواغات المختلفة والمستحضرات الصيدلانية السائلة.
- 4- استخدام الأدوات والأجهزة المخبرية بشكل احترافي.
- 5- تحضير وتصنيع الأدوية العشبية والنباتات الطبية كأشكال السائلة بكفاءة واحترافية واعتماداً على الأدلة والبيانات.
- 6- انتقاء الأشكال الصيدلانية السائلة اعتماداً على فهم السبب والإمراضيات. تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع ولأخصائي الرعاية الصحية فيما يتعلق الاسخدام الرشيد والأمن للأدوية.
- 7- تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع بما يتعلق بالمواد الكيميائية المتداولة في الحياة العملية ذات التأثيرات الضارة ونشر التوعية حول مخاطر أدوية المعاقرة.

المهارات العامة والقابلة للانتقال

- 1- التواصل مع مختصي الرعاية الصحية والمرضى وأفراد المجتمع الآخرين بشكل مباشر أو غير مباشر باحترافية ومرونة.
- 2- العمل الممنهج والمُنظم 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 باحدى اللغات الأجنبية الحية والامام بالمصطلحات الطبية.
- 8- العمل ضمن إطار أخلاقيات وقواعد ممارسة المهنة وبما يتواءم مع محيطه الاجتماعي والثقافي.

9

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

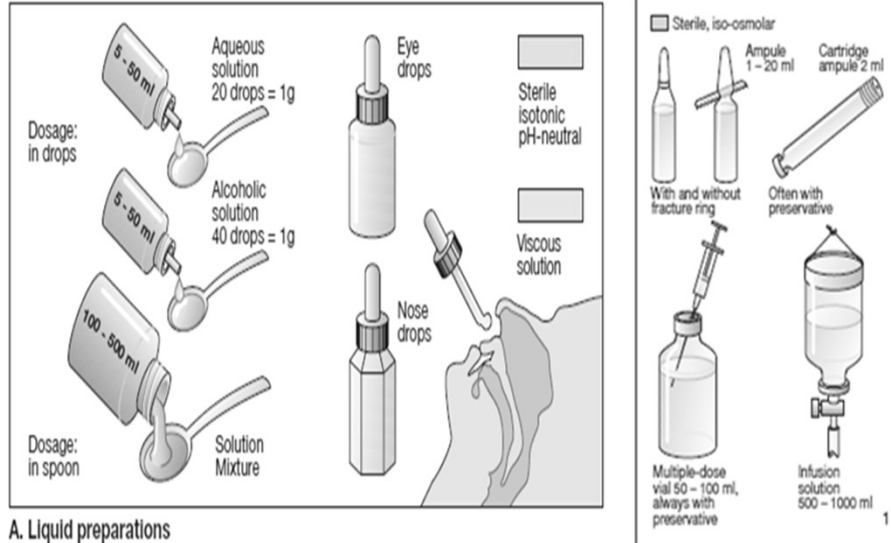
أهداف المحاضرة :

1. الأشكال الصيدلانية السائلة
2. الحل والعوامل المؤثرة على الانحلالية
3. طرق تحسين الانحلالية
4. أهم المحلات المستخدمة في الصيدلة

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

10

بعض الأشكال الصيدلانية السائلة



A. Liquid preparations

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

11

الشكل الصيدلي	طريق الإدخال أو التناول
محاليل - شرابيات - معلقات - مستحلبات - هلامات - مساحيق حثيرات - محافظ - مضغوطات	انفموي
تحاميل - مراهم - كريمات - مساحيق - محاليل	المستقيم
مراهم - كريمات - معاجين - غسولات - هلامات - محاليل - رذادات - موضعية	موضعي
الحقن (محاليل - معلقات - مستحلبات) + الزرع	حقني
حلايات (محاليل - معلقات - مستحلبات - مساحيق)	تنفسي
محاليل - قطورات - أدوية استنشاقية	أنفي
قطورات - مراهم - كريمات	العين
محاليل - معلقات - مراهم - كريمات	الأذن

12

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

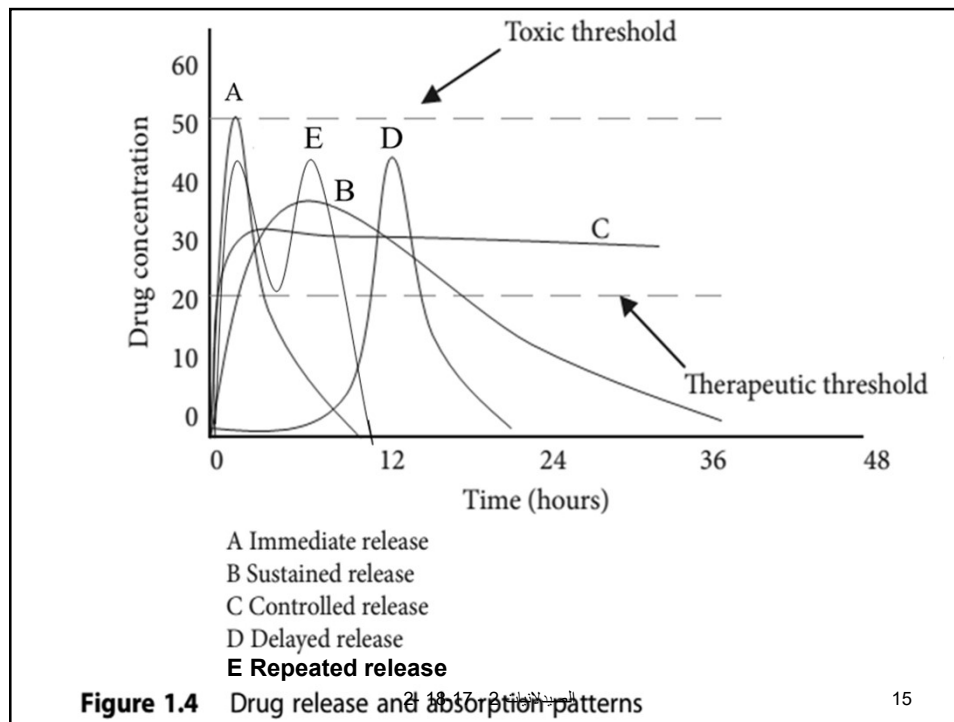
Dosage form	Frequency (%)
Tablets	46
Liquid oral	16
Capsules	15
Injections	13
Suppositories	3
Topicals	3
Eye preparations	2
Aerosols	1
Others	1

13 الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

Table 2.3 Particle sizes in commercially manufactured dosage forms	
Dosage form	Drug particle size range (μm)
Ophthalmic suspensions	≤ 10
Oral suspensions	10–50
Parenteral suspensions	0.5–25
Parenteral dispersions for intravenous use (emulsions, liposomes, nanoparticles) USP	0.1–0.5
Aerosols for the lung	1–5
Tablets and capsules, immediate release	≤ 50
Topical aerosols	50–100
Topical emulsions	≤ 50
Topical suspensions	10–50

14 الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2





15

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 cm ²	0.9–1.1 mL, pH 5.8–7.4	Moderate
Stomach	0.1–0.2 m ²	118 mL, pH 1–3.5	High
Small intestine	100 m ²	212 mL, pH 5.0–7.0	High
Large intestine	0.5–1 m ²	187 mL, pH 6.4–7.0	Moderate
Rectum	200–400 cm ²	2–3 mL, pH 7.0–7.4	Low
Nose	160 cm ²	Airway surface liquid 0.7–7 μL/cm ² , pH 5.5–7.4	Moderate
Lungs	>70 m ²	Airway surface liquid 0.7–7 μL/cm ² alveolar surface liquid approx. 0.02 μL/cm ² , pH 6.6–6.9	Moderate
Skin	1.73 m ²	Negligible (water is 10–20% of stratum corneum by weight), pH 4.2–5.6	Moderate
Vagina	65–107 cm ²	1 mL/hour premenopausal	Moderate

2- 18-17- 2 الصيدلانيات

16



أولاً- الأشكال الصيدلانية السائلة
1- محاسن الأشكال الصيدلانية السائلة :

- A. أكثر قبولاً
- B. أسرع تأثيراً
- C. أقل ضرراً (الأسبرين – أقراص فوارة)
- D. أكثر تجانساً



2 – مساوئ الأشكال الصيدلانية السائلة:

- A. صعوبة عملية التعبئة والنقل
- B. أقل ثباتاً
- C. وسط جيد لنمو الجراثيم
- D. صعوبة تحديد الجرعة ???

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

17

ثانياً - المحاليل:

مزيج من مواد صلبة أو سائلة أو غازية (Solute) منحلّة في سائل مناسب (Solvents) وتوزيعها توزيعاً متجانساً والشكل الناتج محلول.

يمكن تمييز الحالات التالية:

- أ - مزج (صلب + سائل):
- ب - مزج (سائل + سائل) :
- ج - مزج (سائل + غاز) :

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

18

3-1. شروط اختيار المحل:

- 1- القادر على حل المادة بشكل جيد
- 2- عدم وجود تنافرات فيزيائية أو كيميائية
- 3- لا يكون للمحل تأثير فيزيولوجي مستقل

3-2. عملية الحل (Dissolving):

الحل هو عملية تتم بآلية فيزيائية أو كيميائية

- فيزيائية
- كيميائية

3-3. الهدف من عملية الحل :

توزيع المادة الدوائية الصلبة أو السائلة أو الغازية في محل مناسب
توزيعاً متجانساً

3-4. العوامل المؤثرة على الانحلالية Solubility :

الانحلالية أو درجة الانحلال: عدد أقسام المذيب المقدر بالميليلتر
القادرة على حل قسم واحد من المادة المعتبرة مقدره بالغرام في
الدرجة 25 م

TABLE 13.1 RELATIVE TERMS OF SOLUBILITY (2)

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

Solubility of Paracetamol
Sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in methylene chloride.

21

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)

2- 18-17 - 2 الصيدلانيات

22

5-3. العوامل المؤثرة على الانحلالية:

A - التركيب الكيميائي لكل من المادة و المحل:

الشبيه يحل اشباهه (السكر ينحل في الماء- S ينحل CS₂)
NaCl ينحل في الماء ???



• محب للماء

Water- loving = Hydrophilic

• محب للشحم أو محب للزيت

Oil-loving = Lipophilic

المُحَلَّات اللاقطبية مثل الإيتر والكلوروفورم والبنزن مُحَلَّات
جيدة للمركبات العضوية

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

23

تصنيف الوظائف الكيميائية

اللاحقة	الانحلالية
-CH ₃ -CH ₂ -Cl, - Br, -F -N(CH ₃) ₂ -SCH ₃ -OCH ₂ CH ₃	كاره للماء
-OCH ₃ -NO ₂	محب قليلاً للماء
-CHO -COOH -COO ⁻ -NH ₂ -NH ₃ ⁺ -OH	محب للماء

- توزع الزمر
- تشعب المرتبطات

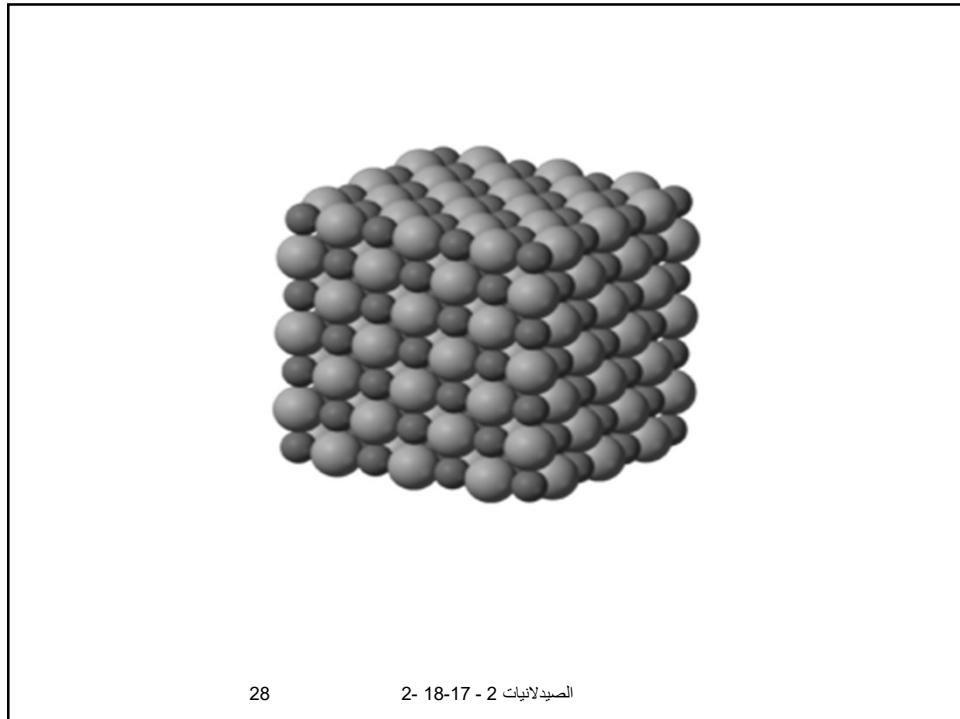
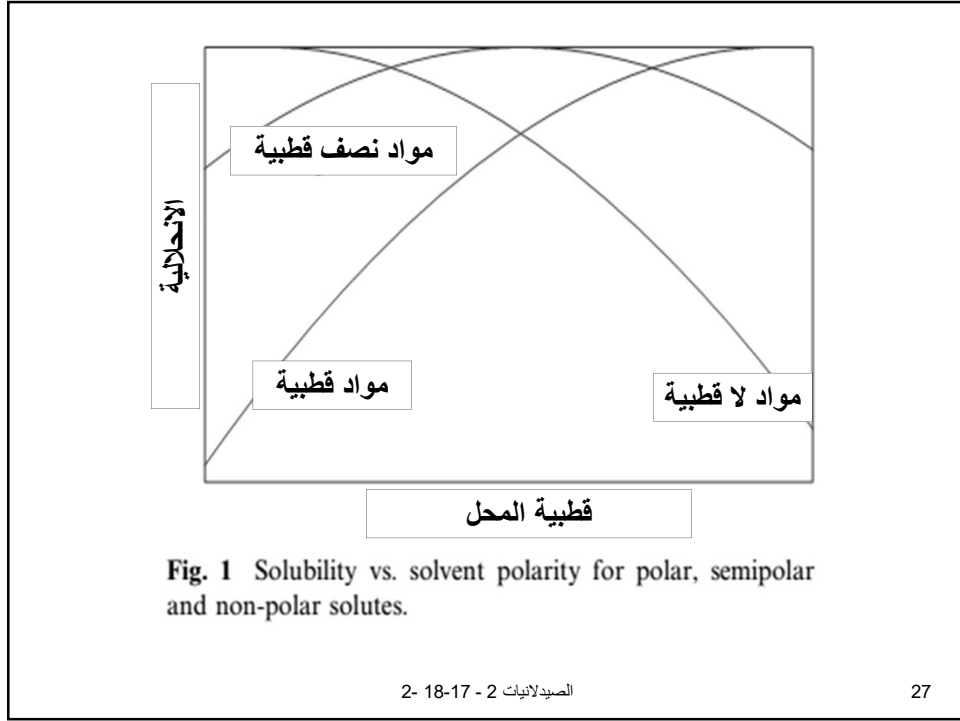
- يعد الماء مُحللاً جيداً للكثير من المواد و للمركبات :
- 1- طبيعته القطبية
 - 2- ارتفاع قيمة ثابت العزل الكهربائي (80)
 - 3- قدرته على تشكيل روابط هيدروجينية

المذيبات المتشابهة تذيب بعضها البعض أي إذا كان المذاب يشبه المذيب من حيث الخواص الفيزيائية فأنهما يذوبان .

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

25

<u>Dipole moment</u>	<u>الكثافة</u>	<u>ثابت العازل</u>	<u>نقطة الغليان</u>	<u>الصيغة الكيميائية</u>	<u>المذيب</u>
<u>مذيبات غير قطبية</u>					
0.00 D	0.626 g/ml	1.84	36 °C	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	<u>بينتان</u>
0.00 D	0.751 g/ml	1.97	40 °C	C ₅ H ₁₀	<u>بينتان حلقي</u>
0.00 D	0.655 g/ml	1.88	69 °C	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	<u>هكسان</u>
0.00 D	0.779 g/ml	2.02	81 °C	C ₆ H ₁₂	<u>هكسان حلقي</u>
0.00 D	0.879 g/ml	2.3	80 °C	C ₆ H ₆	<u>بنزين</u>
<u>مذيبات قطبية</u>					
1.69 D	0.789 g/ml	24.55	79 °C	CH ₃ -CH ₂ -OH	<u>Ethanol</u>
1.70 D	0.791 g/ml	33	65 °C	CH ₃ -OH	<u>Methanol</u>
1.85 D	1.000 g/ml	80	100 °C	H-O-H	<u>Water</u>





1- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

A. الانحلالية والـ pH

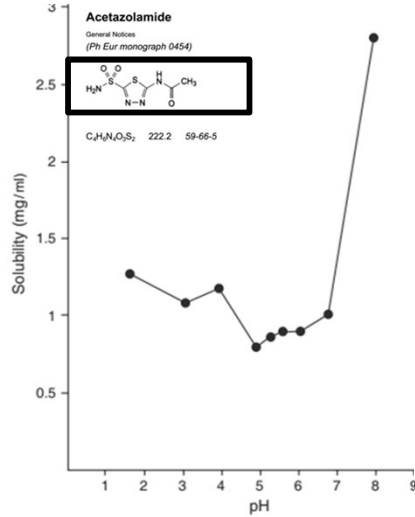


Fig. 4 pH-Solubility profile of acetazolamide. (From Ref.^[26])

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

$$C_s = C_o + \frac{K_a C_o}{[H^+]}$$

$$C_s = C_o + \frac{C_o [H^+]}{K_a}$$

7 - 2

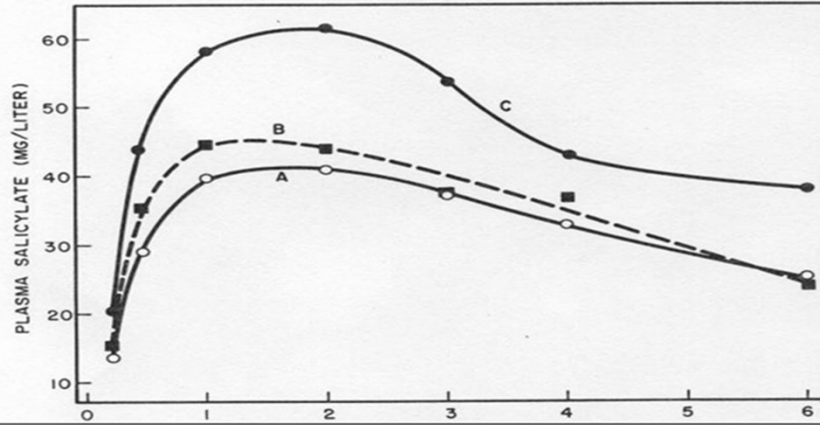
29

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	Sparingly soluble
Sodium sulfadiazine	2.0	Slightly soluble

اسس ضعيفة واملاحها
حموض ضعيفة واملاحها

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)

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

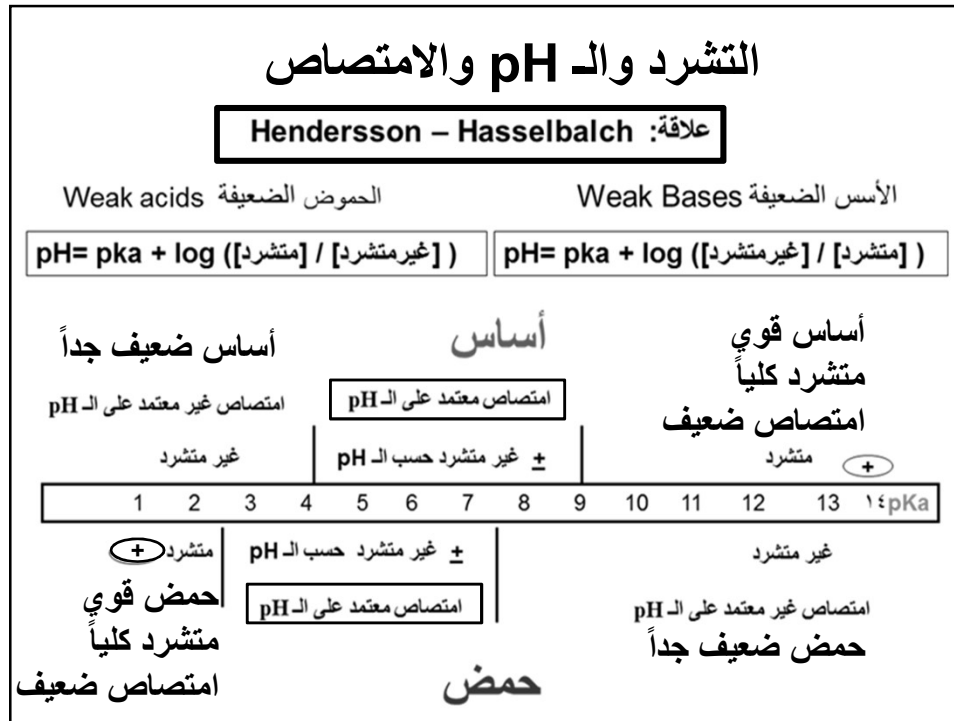
B 2 and 3

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.

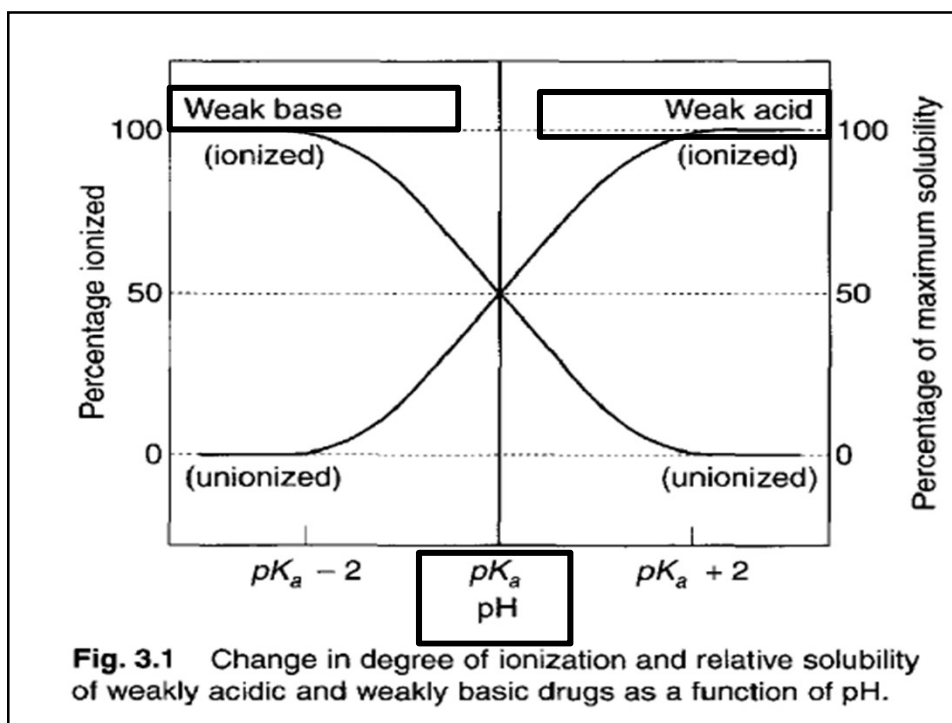


pH-partition hypothesis of drug absorption

- 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; Absorbed along the entire length of GIT
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; Poorly absorbed from GIT
Very weak bases e.g. theophylline Caffeine	< 5.0	Unionized at all pH values; Absorbed along entire GIT
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; Poorly absorbed from GIT

2- 18-17 - 2 الصيدلانيات 35



C - درجة الحرارة:

* تزداد انحلالية عموماً بارتفاع درجة الحرارة

كلوربوتانول 1:125

1:10 (100م°)

* لا تتأثر انحلالية بعض المواد بارتفاع درجة الحرارة

Nacl 1:2.78 ماء

1:2.6 ماء (100 م°)

* على العكس بعض المواد لا تنحل بالماء المغلي و تنحل بالماء

البارد مثل: متيل سيلولوز- هيدروكسي بروبيل سيلولوز -

فوسفات ثنائية الصوديوم Na_2HPO_4

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

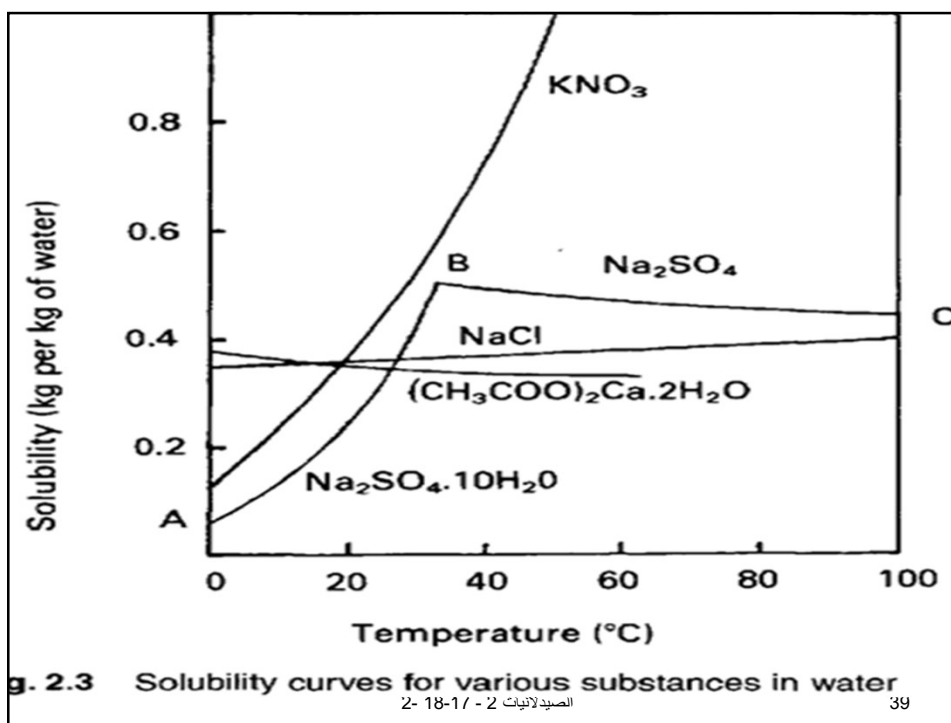
37

Solubility			
	Temperature (°C)	Hydrate (mg cm ⁻³)	Anhydrate (mg cm ⁻³)
Theophylline:	25	6.25	12.5
	35	10.4	18.5
	45	17.6	27.0
	55	30	38.0
Glutethimide:		(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)

38

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2



Plots of solubility versus temperature, which are referred to as **solubility curves**, are often used to describe the effect of temperature on a given system. Some examples are shown in Figure 2.3. Most of the curves are continuous; however, abrupt changes in slope may be observed with some systems if a change in the nature of the dissolving solid occurs at a specific transition temperature. For example, sodium sulphate exist as the decahydrate $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ up to 32.5°C , and its dissolution in water is an endothermic process. Its solubility therefore increases with rise in temperature until 32.5°C is reached. Above this temperature the solid is converted into the anhydrous form Na_2SO_4 and the dissolution of this compound is an exothermic process. The solubility therefore exhibits a change from a positive to a negative slope as the temperature exceeds the transition value.



متى نحتاج إلى تحسين انحلالية المواد الفعالة ???
متى نقول أن المادة الفعالة بحاجة إلى تحسين الانحلالية ???

TABLE 4.1
Solubility Data Interpretation

Solubility ($\mu\text{g/mL}$)	Classification	Comments
≤ 20	Low	Will have solubility problems
20–65	Moderate	May have solubility problems
≥ 65	High	No solubility problem

41

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

رابعاً - طرق تحسين الانحلالية (Solubilization):

i. استخدام محل مشترك (co – solvent):



مثل: ماء + كحول / ماء + غليسيرين لماذا؟؟؟؟

تزيد من قطبية الماء وبالتالي تزداد الانحلالية

يسبب الغليسيرين بالحقن الوريدي (بتراكيز عالية < 50%) انحلال
الدم وعضلياً تخريش نسيجي

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

42

II. تشكيل معقدات:

- اليود + يود البوتاسيوم يشكل معقد منحل في الماء .
- اليود + البولي فينيل بيروليدين PVP يشكل معقد بوفيدون
- اليود + حمض العفص يشكل معقد اليود العفصي المنحل في الماء
- الكافنين + بنزوات الصوديوم يشكل معقداً

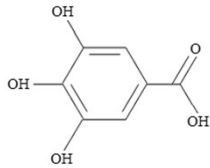
الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

43

شروط المعقد المنحل :

- 1 (غير سامة و أن تكون قابلة للأستقلاب بسهولة في الجسم
- 2 (أن يحرر المعقد المادة الفعالة داخل الجسم بسهولة
- 3 (ألا تنقص المادة المساعدة في المعقد من فعالية المادة الدوائية بتشكيلها معقدا معها
- 4 (ليس من الضروري أن تكون المادة المساعدة على الحل في المعقد هي نفسها منحلة في الماء

مثلاً : حمض العفص ضعيف الانحلال جدا في الماء و لكن معقده مع اليود منحل في الماء



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

44



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

A - 0.476 mg

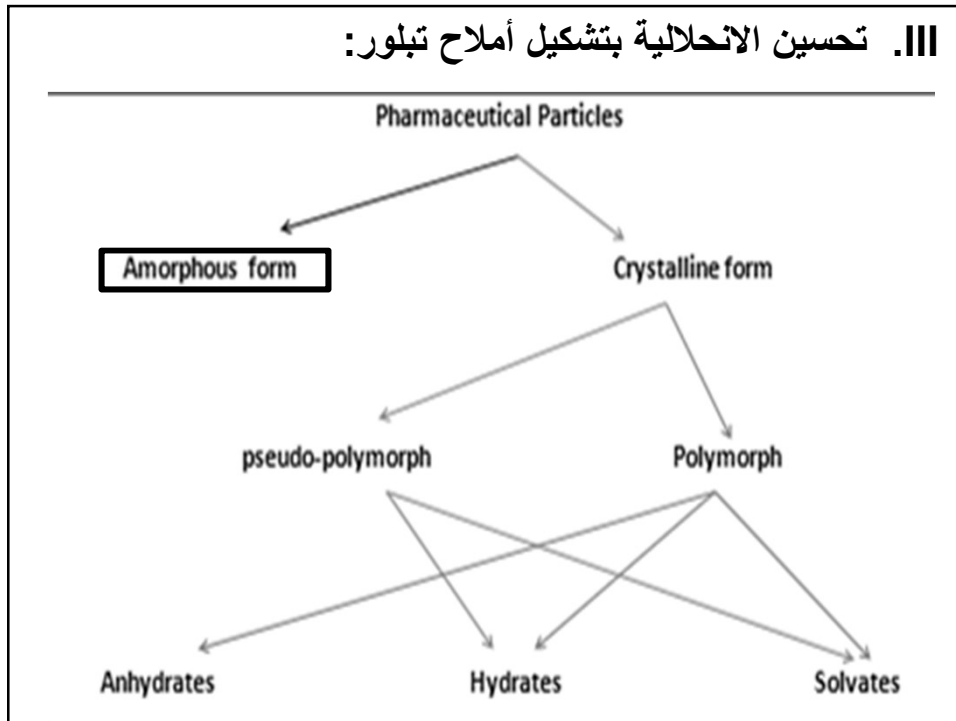
B - 2.1 mg

C - 47.6 mg

D – 476 mg

E – 2100 mg

III. تحسين الانحلالية بتشكيل أملاح تبلور:



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

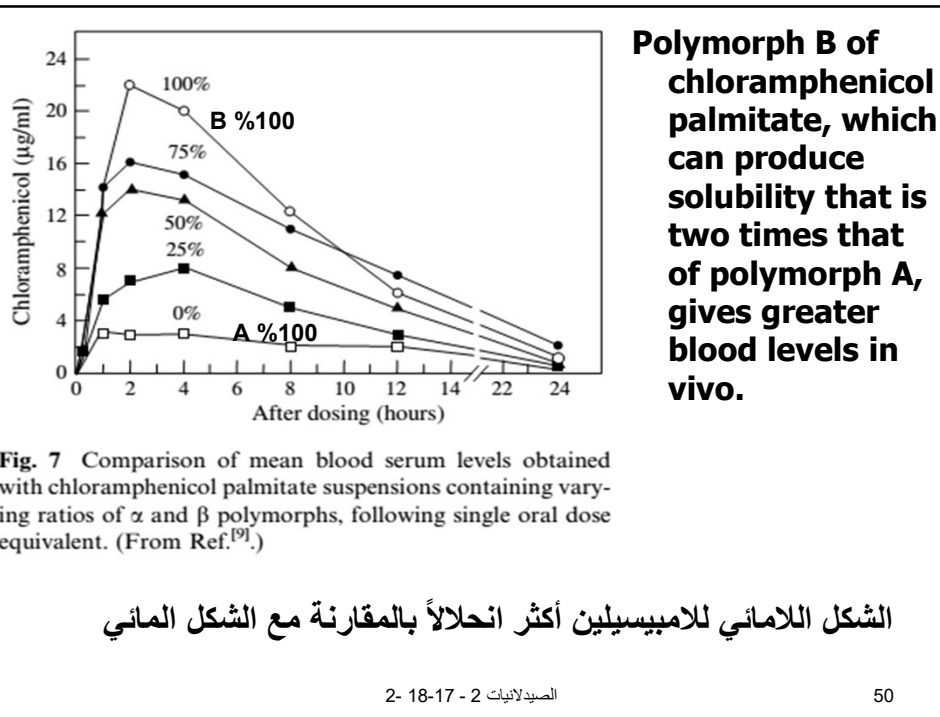
تختلف عن بعضها البعض في الصفات الفيزيوكيميائية التالية : درجة الانصهار

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

الحيوي. (الشكل B الأكثر امتصاصاً)

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

49



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

50

كيف نحصل على هذه الأشكال البلورية المختلفة؟؟؟

- عندما نبلور الكلورامفينيكول بالاسيتون نحصل على شكل ألفا (α).
- عند بلورته بالغول نحصل على الشكل بيتا (β).
- عند بلورته بخلات الايتيل نحصل على الشكل غاما (γ).

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

51

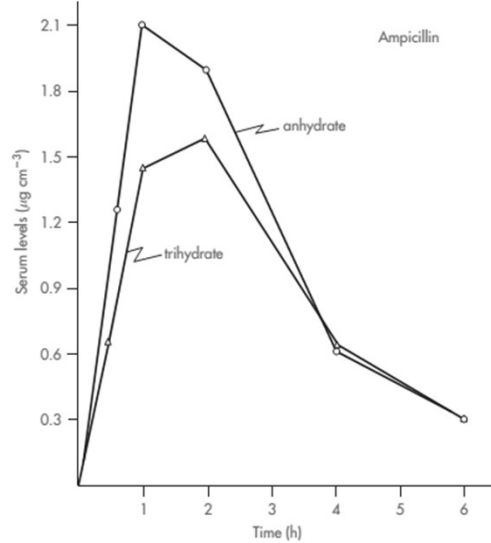


Figure 1.14 Serum levels ($\mu\text{g cm}^{-3}$) obtained after oral administration of a suspension containing 250 mg ampicillin as the anhydrous and as the trihydrate.

Reproduced from J. W. Poole et al., *Curr. Ther. Res.*, 10, 292 (1968).

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

52

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

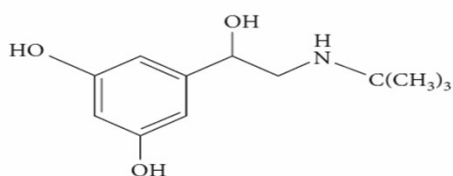
- 1 the amorphous form of a drug is always more soluble than the corresponding crystalline form
- 2 generally, the anhydrous form of the drug dissolves more rapidly in water than the hydrous form
- 3 solubility of a weak acid can be increased by adding a conjugate base

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

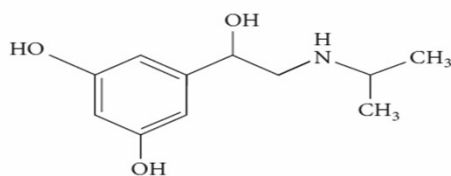
53

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

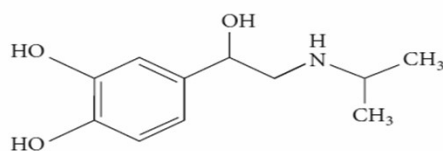
4. The melting points (mp) of three beta agonist homologues are given below:



Terbutaline mp 119-122°C



Metaproterenol mp 100°C



Isoproterenol mp 155.5°C

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

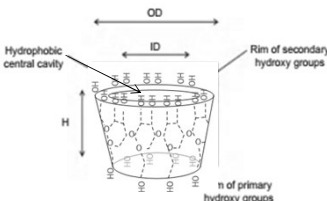
(c) A solid that forms distinct orderly arrangements between molecules

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

IV. تحسين الانحلالية باستخدام سيكلوديكترين

تشقق من النشاء العادي و ذلك بإخضاعه إلى إمالة خمائرية

Table 3.1 Structure and physicochemical properties of the natural α CD, β CD and γ CD.



Property	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Synonyms:	Cyclo- α -(1 \rightarrow 4)-D-hexaglucopyranoside Cyclomaltose Cyclohexaamylose Alfadex	Cyclo- α -(1 \rightarrow 4)-D-heptaglucopyranoside Cyclomaltose Cycloheptaamylose Betadex	Cyclo- α -(1 \rightarrow 4)-D-octaglucopyranoside Cyclomaltose Cyclooctaamylose Gammadex
Molecular weight of anhydrous compound (Dalton):	972.84	1134.98	1297.12
Number of glucopyranose units:	6	7	8
Melting temperature range: ^a	255–260	255–265	240–245
Crystal water content (% w/w): ^a	10.2	13.0–15.0	8–18
Approximate dimensions (nm): ^a			
height (H):	0.78	0.78	0.78
inner diameter (ID):	0.50	0.62	0.80
outer diameter (OD):	1.46	1.54	1.75
Solubility in water at 25°C (mg/ml): ^b	129.5 \pm 0.7	18.4 \pm 0.2	249.2 \pm 0.2

زيادة انحلال BCD بتشكيل مشتقات منه

The 2,6-DM14-b-CD and the 2,3,6-TM21-b-CD have solubilities of 57 and 31 g/100 ml, respectively, versus 1.8 g/100 ml for the parent b-CD. The introduction of the methyl groups disrupts the “belt of H-bonds” effectively increasing the polarity of the derivative.

Table 2 Nomenclature and substituent structures for modified CDs				Solubility g/100 ml
	Position of substituent	Substituent structure ^a	Nomenclature # ^{b,2}	
<i>Parent cyclodextrins</i>				
Alpha-CD		-OH	α-CD	12.9
Beta-CD		-OH	β-CD	1.86
Gamma-CD		-OH	γ-CD	24.9
<i>Modified cyclodextrins neutral</i>				
<i>Methyl derivatives</i>				
Dimethyl	2, 6-	-O-CH ₃	2,6-DM14-CD	57
Methyl	Random	-O-CH ₃	M#-CD	31
Trimethyl	2, 3, 6-	-O-CH ₃	2,3,6-TM-CD	
Ethyl derivatives	Random	-O-CH ₂ -CH ₃	E#-CD	
الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2				57

تشكيل معقدات انضمامية **inclusion complexes** مع العديد من المواد الدوائية المحبة للدهن و المعروفة بعدم انحلالها في الماء و المعقدات الناتجة تكون بصورة عامة أفضل انحلالية في الماء من الأدوية الحرة

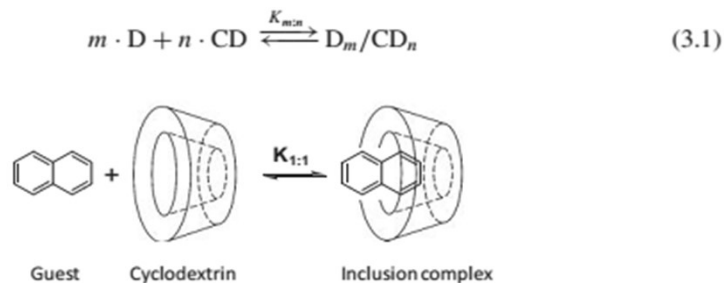
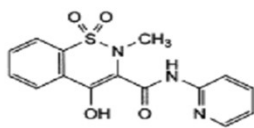


Figure 3.2 Formation of a guest/host inclusion complex. In this case one guest molecule ($m = 1$) forms a complex with one host molecule ($n = 1$).

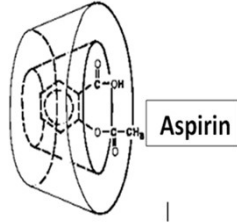
Table 1 Commercial pharmaceuticals with CD-based formulations			
Drug product	Trade name	Company	Country
PGE ₁ /α-CD	Prostandin	Ono	Japan
Intra-arterial infusion	Prostvasin	SchwarzPharma	Germany
Intracavernous injection	Edex	SchwarzPharma	Italy USA
Cefotiam Hexetil HCl/α-CD	Pansporin T	Takeda	Japan
Tablet			
Piroxicam/β-CD	Various	Various	Belgium Brazil France Germany Italy The Netherlands Scandinavia Switzerland
Tablet			
Suppository			
Oral liquid			
Piroxicam			
General Notices (Ph Eur monograph 0944)			
			
C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄ S 331.4 36322-90-4			
Solubility			an
Practically insoluble in water, soluble in methylene chloride, slightly soluble in anhydrous ethanol.			
	ithisol	Synthelabo	Italy
	tarmon E	Ono	Japan
	it	Teikoku	Japan
	niel	Shionogi	Japan
	a-Gargle	Kyushin	Japan

59

Cyclodextrins are not only used to improve the water solubility of poorly water-soluble drugs. Drug-cyclodextrin complexes have also been developed for taste and smell masking or to decrease gastric and ophthalmic irritation of the drug.

تشكيل **inclusion complexes** مع **CD** ليس فقط من أجل تحسين انحلالية في الماء ولكن أيضاً من أجل:

- 1- أخفاء الرائحة والطعم غير المستحي للمادة الفعالة
- 2- تخفيف التخريش في المعدة والعين



Solubility

Slightly soluble in water, freely soluble in ethanol

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

61



هل يوجد سيكلودكسترين (CD) يحوي أقل من ست ذرات غلوكوز أو أكثر من ثمان ذرات ؟؟؟؟؟ ولماذا؟؟

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

62

V. العوامل فعالة على السطح

وهي جمل نفورة من جهة ومحبة من جهة أخرى. أي يتخلل بالماء جزئياً وفي الزيت جزئياً كالجمل المذبذبة أو ذات الصفات المشتركة سواء كانت المجموعة القطبية أمينية أو الدهيدية أو حمضية.

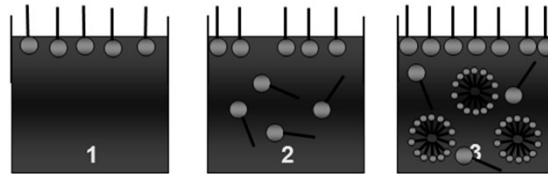
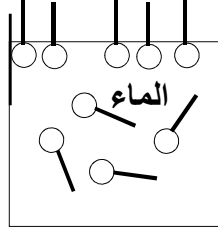


إذا حاولنا أن نحل مركب ثنائي الميل في الماء فإن هذه الوحدات سوف تصطف في السطح الفاصل بين الماء والهواء (بحيث تتجه المجموعات القطبية نحو الماء أما غير القطبية نحو الهواء)

63

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

الهواء



الشكل يمثل التحول من الشكل تحت الغرويدي (1) إلى الشكل الغرويدي (3)

64

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

TENSIOACTIFS
H.L.B.
(hydrophile/lipophile - balance)

Griffine 1949
العوامل الاستحلابية ونظام التوازن المائي
الزيتي (ت م ز)
Hydrophile – Lipophile Balance
(HLB)

وضع نظام التوازن المائي الزيتي HLB
وضع ليصف ألفة المواد الفعالة على السطح
إلى الطور المائي والزيتي وهي قيمة عددية
تجريبية تتراوح بين 1-20
- العوامل الفعالة المحبة للماء تكون لها
HLB عالية
- العوامل الفعالة المحبة للدهن تكون لها
HLB منخفضة

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 65

الشكل يمثل تشكل المركبات الغرويدية لمذيبة بشكل كرة أو اسطوانة

CMC: Critical Micelle Concentration

التوتر السطحي

التركيز الحرج لتشكيل المذيبة

التركيز

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 66

VI. تحسين الانحلالية وبتصغير حجم الجزيئات Solubility & particle size

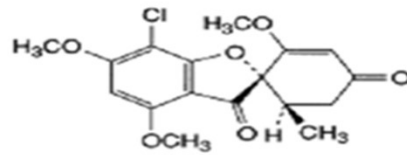
تزداد سرعة انحلالية المواد بشكل عام عندما تنقص أبعاد جزيئاتها وهذا ناتج عن زيادة مساحة التماس مع المحل, لذلك تعتبر عملية الطحن والتنعيم للمواد الصيدلانية الصلبة إحدى طرق تحسين الانحلالية.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

67

Griseofulvin

General Notices
(Ph Eur monograph 0182)



CH₁₇ClO₆ 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.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

68

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,
- γ 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 cm^3 , and temperature of 27°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. الصيدلانيات 2- 18-17 - 2

69

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.

ويمكننا وصف المحاليل التالية كما يلي :

- 1• المحاليل الحقيقية: وهي محاليل تحوي مركبات أبعادها الجزيئية صغيرة (شاردية - ذرية - جزيئية) وهي ميالة للحل أقل من $10^{\circ} A$
- 2 - محاليل مركبات ضخمة الجزيء: وهي محاليل تحوي مواد ثنائية الميل بتركيز تحت غرويدية
- 3 - محاليل غرويدية: وهي محاليل تحوي مركبات ثنائية الميل ذات تبعثر غرويدي حاوية على مذيلات $10-1000^{\circ} A$
- 4 - المعلقات: عبارة عن أشكال صيدلانية تكون المادة الفعالة بشكل أجزاء صلبة مبعثرة بشكل متجانس في السواغ السائل الذي تبدي فيه المادة الفعالة درجة دنيا من الانحلال حيث تضاف إليه المواد المعلقة أكبر من $1000^{\circ} A$

71

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

علاقة Noyes- Whitney سرعة الانحلال: 

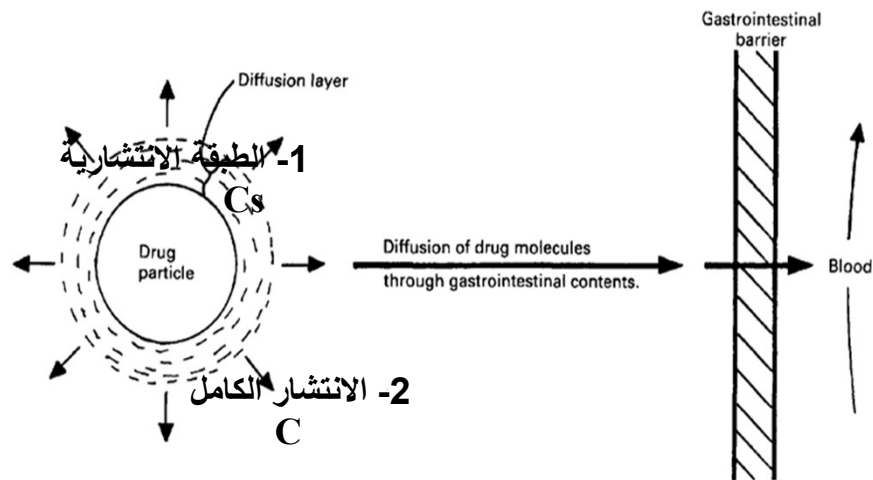


Fig. 17.1 Schematic representation of the dissolution of a drug particle in the gastrointestinal fluids.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

12

يمكن وصف انحلال هذه الأدوية باستخدام المعادلة التالية :

$$dC/dt = DA(C_s - C)/h V$$

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

D : معامل انتشار الدواء في المحل (↑)

A : المساحة السطحية الفعالة لجسيمات الدواء (↑)

h : سماكة طبقة الانتشار حول جسيمة الدواء (↓)

C_s : تركيز المادة العظمى الطبقة الانتشارية

C : تركيز الدواء في السوائل

V : حجم المحلول (↓)

معامل الانتشار: ثابتة فيزيائية تعبر عن سرعة انتشار المادة الدوائية في المحل

↑ يتناسب طردياً
↓ يتناسب عكساً

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

73

يؤثر في سرعة الانحلال العديد من العوامل وهي مجملتها بعلاقة Noyes-whitney التالية :

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

حيث :

dC/dt : سرعة الانحلال

D : معامل انتشار الدواء في سوائل الأنبوب الهضمي

A : المساحة السطحية الفعالة لأجزاء الدواء والتي هي بتماس سوائل الأنبوب الهضمي

H : سماكة طبقة الانتشار حول جسيمة الدواء

C_s : الانحلالية العظمى للدواء في الطبقة الانتشارية (طبقة النفوذ)

C : تركيز الدواء في السوائل الهضمية

نلاحظ من العلاقة السابقة ما يلي :

- هناك تناسب طردي مع معامل الانتشار و سطح التماس والتركيز في منطقة الانتشار.
- هناك تناسب عكسي مع كل من التركيز في الأنبوب الهضمي وسماكة طبقة الانتشار.

نستفيد من هذا القانون:

✓تناسب طردي بين عامل الانتشار وسرعة الانحلال

✓تناسب طردي مع المساحة السطحية الفعالة

✓كلما كان الفارق بين (Cs-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 و حجم السائل

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

75

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

76

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

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

77

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

أهم المحلات المستعملة بالصيدلة:

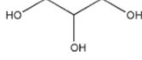
1- الغول الايتيلي: الغول محل جيد فهو يحل القلويدات والراتنج والعطور وبعض الأملاح وأكثر المواد العضوية والمواد الدسمة والزيوت العطرية.

يتنافر مع الصموغ والبروتينات ومع الأملاح المعدنية واللعابات ومع المواد المؤكسدة لأن الغول مادة مرجعة وخاصة في الوسط الحامض يتنافر مع (برمنغنات البوتاسيوم و الكرومات) يجب أن يكون الغول خالياً من الغول الميثيلي

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

78

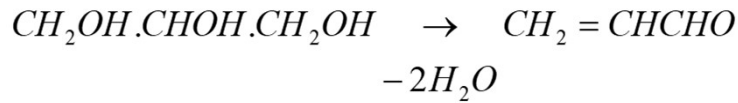
2- الغول الإيزوبروبيلي: ينحل بالماء و الغول الإيتيلي و له صفات الغول الإيتيلي كمحل و لكنه لا يستعمل داخليا , اقتصادي ارخص من الغول الإيتيلي.



3- الغليسيرين Glycerine :

- يحل الغليسيرين الزيوت والأغوال والفينولات (المنتول والتيمول والفينول) وأملاحا عضوية ومعنوية وينحل بالماء
- قدرة على امتصاص 16% ماء
- إذا سخن الغليسيرين إلى ما فوق الدرجة 150 درجة مئوية يتحول إلى ألدهيد سام وهي مادة مخرشة وسامة تدعى أكروليئين :

$$150^{\circ}c$$



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

79

Table I: Uses of glycerin.

Use	Concentration (%)
Antimicrobial preservative	<20
Emollient	≤30
Gel vehicle, aqueous	5.0–15.0
Gel vehicle, nonaqueous	50.0–80.0
Humectant	≤30
Ophthalmic formulations	0.5–3.0
Patch additive	Variable
Plasticizer in tablet film coating	Variable
Solvent for parenteral formulations	≤50
Sweetening agent in alcoholic elixirs	≤20

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

80

4- زيئات الإيتيل : الستيروئيدات- الحقن العضلي
5- البروبيلين غليكول :

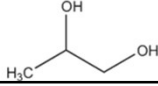
6- البولي ايتلين غليكول 400 PEG

7- الزيوت : محاليل حقتية من فيتامين **A** وفيتامين **D₃** , **K** , **E**
وتدخل الزيوت في تحضير المروخات, وفي تحضير قطورات الأذن والأنف
والتي تحضر من زيت البرافين (زيت معدني - C_nH_{2n+2}) كي تكون
مدة التطبيق أطول منها في حالة المحاليل المائية

8- الإيتر والكلوروفورم: (خارجياً)

Table I: Uses of propylene glycol.

Use	Dosage form	Concentration (%)
Humectant	Topicals	≈15
Preservative	Solutions, semisolids	15-30
Solvent or cosolvent	Aerosol solutions	10-30
	Oral solutions	10-25
	Parenterals	10-60
	Topicals	5-80



31

9- الماء:

الماء المستعمل في الصيدلة يجب أن يحقق الشروط التالية:

- 1- نظيفاً مقطراً
- 2- عقيماً (خال من الجراثيم ومولدات الحرارة Pyrogene)
- 3- عديم اللون والرائحة والطعم
- 4- خال من الغازات المنحلة
- 5- pH معتدلة متراوحة بين 7,5 – 7
- 6- أن يستعمل الماء المعقم خلال 24 ساعة من تحضيره

• أنواع الماء المستعمل في الصيدلة:

1- الماء العادي (Tap water):

2- الماء المقطر **Distilled water**:

فوائد التقطير:

- قتل الجراثيم التي تموت بالغليان بالدرجة

- ترسيب بعض الشوارد المنحلة في الماء (شوارد **Mg** وشوارد **Ca**) حيث تتحول إلى أكاسيد **CaO, MgO** غير منحلة في الماء.

- إذا كان التقطير يجري في جو مغلق نتخلص أيضاً من الغازات المنحلة

3- الماء مضاعف التقطير: ويستعمل لأغراض التحليل وكمحل للمواد

الدوائية في تحضير الشرابات والقطورات العينية والمحاليل العقيمة

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

83

4- الماء المعقم **Sterile water**: (عبر فلتر 0.22 ميكرون)

5- الماء منزوع الشوارد (الماء المجرد) **Deionized**

water: يستعمل عادةً لأغراض التحليل ولتحضير المحاليل

الخارجية

6- الماء العطري **Aromatic water**:

7- الماء المعدني **Mineral water**:

8- الماء المرشح **Filtered water (Aqua filtered)**:

9- الماء منزوع الأوكسجين:

10- الماء العسر (القاسي) **Hard water**: يحتوي على تراكيز

أكبر من 180 ملغ/ل من CaCO_3 المنحلة

11- الماء غير العسر (اللين) **Soft water**: أقل من 60 ملغ/ل

من CaCO_3 المنحلة

12- الماء المعد للحقن الموقوف لنمو الجراثيم:

الصيدلانيات 2 - 18-17-2

84

WATER HARDNESS

Water hardness classification	mg/L or ppm as CaCO ₃
Soft	0-60
Moderate	61-120
Hard	121-180
Very hard	> 180

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

85

العلاقة بين درجة الانصهار والانحلالية في الماء

TABLE 4.8 Correlation between Melting Points of Sulfonamide Derivatives and Aqueous Solubility [7]

Compound	Melting Point (°C)	Solubility (g/Liter)
Sulfadiazine	253	0.077
Sulfamerazine	236	0.200
Sulfapyridine	192	0.285
Sulfathiazole	174	0.588

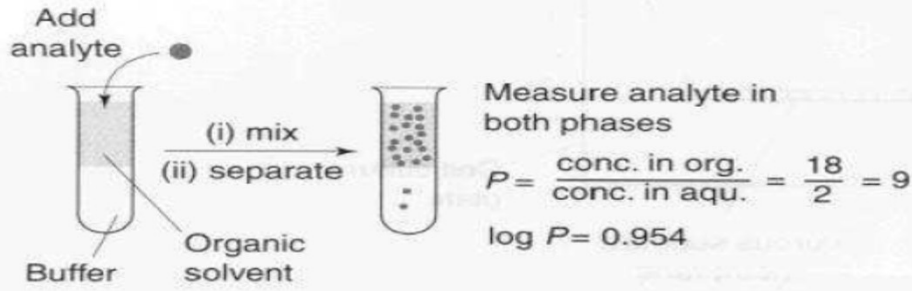
Reproduced from Florence AT, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy, 5th ed. New York: Pharmaceutical Press, 2011, with permission.

86

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

معامل التوزع: PARTITION COEFFICIENT

معامل توزع بين الطور المائي والزيتي (LogP).
يعطي هذا قياس خاصية حب الدسم في الجزيئة الذي يمكن استخدامه



ومن غير المرجح أن تعبر الجزيئة الغشاء (أي أن يتم امتصاصه عبر الطريق (Passive route) العبور المنفعل) إذا كان (LogP) أقل من صفر.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

87

PARTITION COEFFICIENT

- ✦ Between the time of drug administration & elimination it diffuse through several membranes (Lipid barrier's)
- ✦ Oil/Water partition coefficient plays a major role in evaluating the drug penetration.

$$P = C_o / C_s$$

Where..

C_o= Equilibrium concentration in organic phase.

C_s= Equilibrium concentration in aqueous phase.

- ✦ Drugs with extremely high partition coefficient are very oil soluble and penetrates in to various membranes very easily.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

88

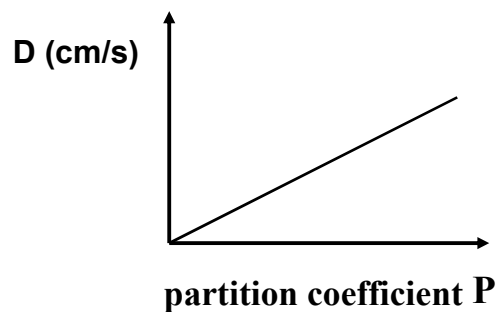
Key Points

- Log partition coefficient is the log of the drug concentration in octanol divided by the drug concentration in water.
- Log P provides the pharmacist an appreciation of the drug's partitioning preference.
 - A positive log P tells us that more drug has moved into octanol
 - A negative log P tells us that the drug has partitioned more into water.
- The log P of an ionizable drug is understood to be for the unionized form.
- Log D is the partition coefficient for the combination of ionized and unionized forms of a drug at a specified pH.
- Using the *United States Pharmacopoeia* definition of water solubility (greater than 3.3% in water), compounds with a log P less than 0.5 are considered water soluble.
- Compounds with a log P of 0.5 or greater are considered water insoluble. Although log P is used in some instances to predict water solubility, its significance lies in its ability to predict partitioning into biological membranes.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

89

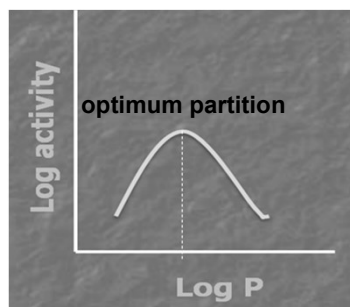
العلاقة بين معامل التوزيع زيت/ماء ومعدل النفوذية عبر الأغشية الحيوية



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

90

↪ The relationship between tissue penetration and partition coefficient for the drug is known as Hansch Correlation.



↪ The activity of the drug is a function of its ability to cross membranes and interact with receptors. The more effectively the drug crosses the membrane the greater is the activity

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

91

↪ There is an optimum partition coefficient for a drug in which it permeates membrane effectively and shows greater activity.

↪ Partition coefficient with higher or lower than the optimum are poorer candidates for the formulation

↪ Unionized water soluble are highly absorbed from the intestine and lipid soluble drugs are absorbed from the tissue.

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

92

↪ Values of partition coefficient **below** optimum result in the decreased lipid solubility and remain localized in the first aqueous phase it contacts.

↪ Values **larger** than the optimum , result in poor aqueous solubility but enhanced lipid solubility and the drug will not partition out of the lipid membrane once it gets in.

Table A.1 Membrane and drug permeability characteristics by route				
Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Ophthalmic (cornea)	1012	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	≤ 400	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	≤ 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	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	≤ 300	Ergotamine (581.6)	0–5

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

95

الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2



الصيدلانيات 2 - 18-17 - 2

96