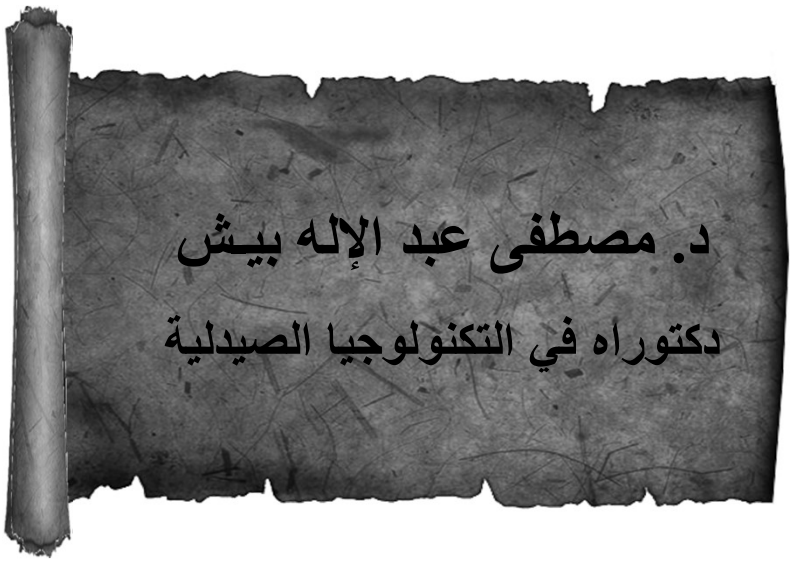
AL ANDALUS UNIVERSITY
FOR MEDICAL SCIENCES
Faculty of Pharmacy

جامعة الأندلس
الخاصة للعلوم الطبية
كلية الصيدلة

الصياغة ما قبل التركيب، الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة

Pre-formulation



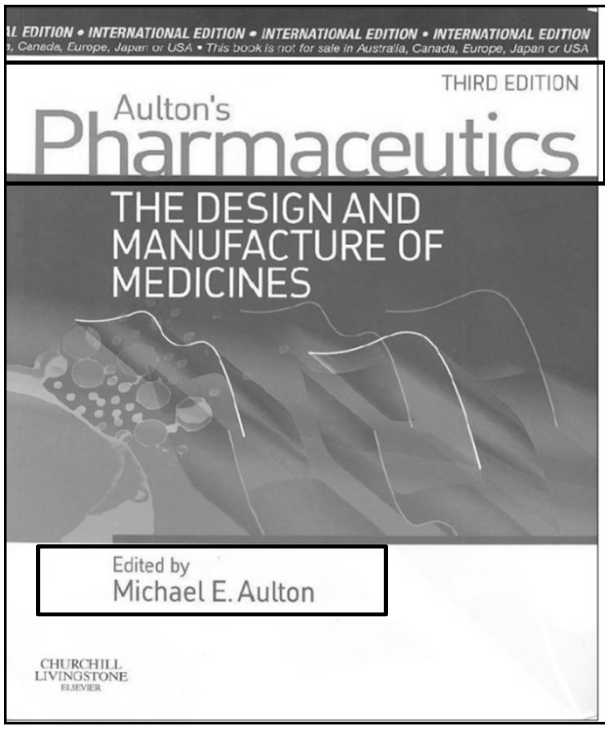
صيدلة صناعية 1

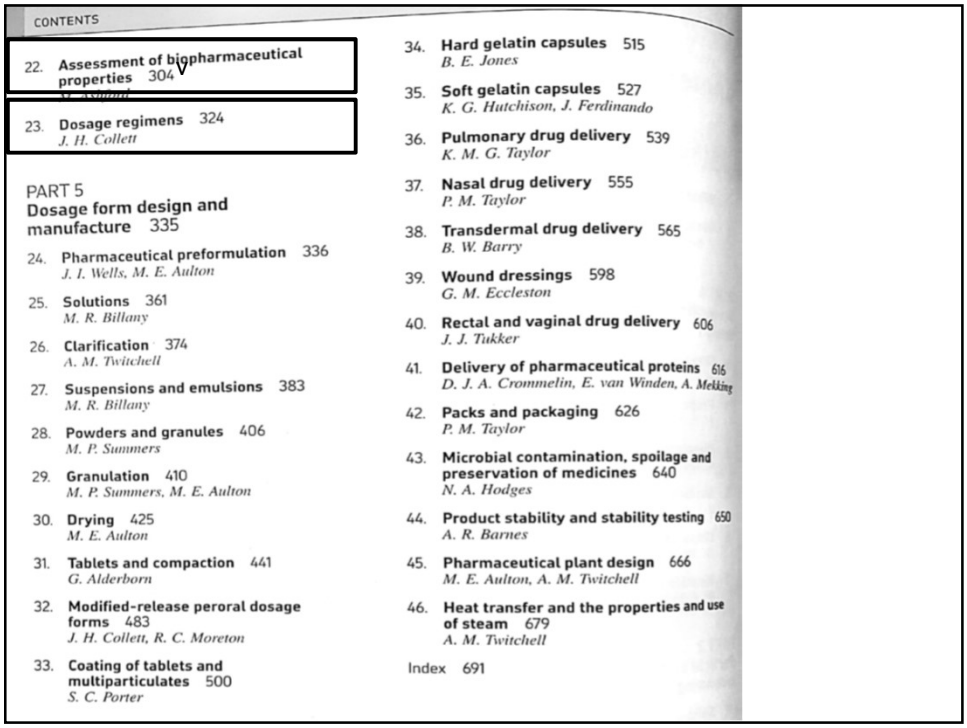
Industrial Pharmacy 1

القسم النظري

أهداف المقرر
1- تعليم الطالب وتدريبه على ممارسة قواعد التصنيع الجيد GMP 2- تمييز الأقسام الإنتاجية المختلفة في منشآت الصناعية الدوائية 3- شرح العمليات الصناعية ما قبل التصنيع ومعالجة الهواء والمياه 4- تفصيل الأعمال الصناعية الأولية من تجزئة، وفصل الأجسام الصلبة عن بعضها البعض، والغرف العقيمة، وشروط إنتاج جميع المستحضرات الصيدلانية. 4- دراسة العمليات الصيدلانية المختلفة الفيزيائية والصيدلانية والتي تتدخل في الحصول على منتج جيد. -5 دراسة و مقارنة العوامل المؤثرة في صياغة الأشكال الصيدلانية.

1	قواعد تسجيل المنتجات الصيدلانية الصحية العامة غير الدوائية واستمارة طلب ترخيص مستحضر دوائي في وزارة الصحة
2	الانحلالية والذوبان
3	الصياغة ما قبل التركيب، الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة
4	الصياغة ما قبل التركيب، الصياغة الأولية، مرحلة ما قبل الصياغة
5	دراسات الثباتية
6	تجزئة الأجسام الصلبة
7	المزج
8	الانسيابية
9	التجفيف
10	معالجة أمكنة التصنيع
11	معالجة المياه
12	الممارسات التصنيعية الجيدة
13	ضمان الجودة
14	ضمان الجودة





CONTENTS

22. **Assessment of biopharmaceutical properties** 304
V. Antypas

23. **Dosage regimens** 324
J. H. Collett

PART 5
Dosage form design and manufacture 335

24. **Pharmaceutical preformulation** 336
J. I. Wells, M. E. Aulton

25. **Solutions** 361
M. R. Billany

26. **Clarification** 374
A. M. Twitchell

27. **Suspensions and emulsions** 383
M. R. Billany

28. **Powders and granules** 406
M. P. Summers

29. **Granulation** 410
M. P. Summers, M. E. Aulton

30. **Drying** 425
M. E. Aulton

31. **Tablets and compaction** 441
G. Alderborn

32. **Modified-release peroral dosage forms** 483
J. H. Collett, R. C. Moreton

33. **Coating of tablets and multiparticulates** 500
S. C. Porter

34. **Hard gelatin capsules** 515
B. E. Jones

35. **Soft gelatin capsules** 527
K. G. Hutchison, J. Ferdinando

36. **Pulmonary drug delivery** 539
K. M. G. Taylor

37. **Nasal drug delivery** 555
P. M. Taylor

38. **Transdermal drug delivery** 565
B. W. Barry

39. **Wound dressings** 598
G. M. Eccleston

40. **Rectal and vaginal drug delivery** 606
J. J. Tukker

41. **Delivery of pharmaceutical proteins** 616
D. J. A. Crommelin, E. van Winden, A. Mekking

42. **Packs and packaging** 626
P. M. Taylor

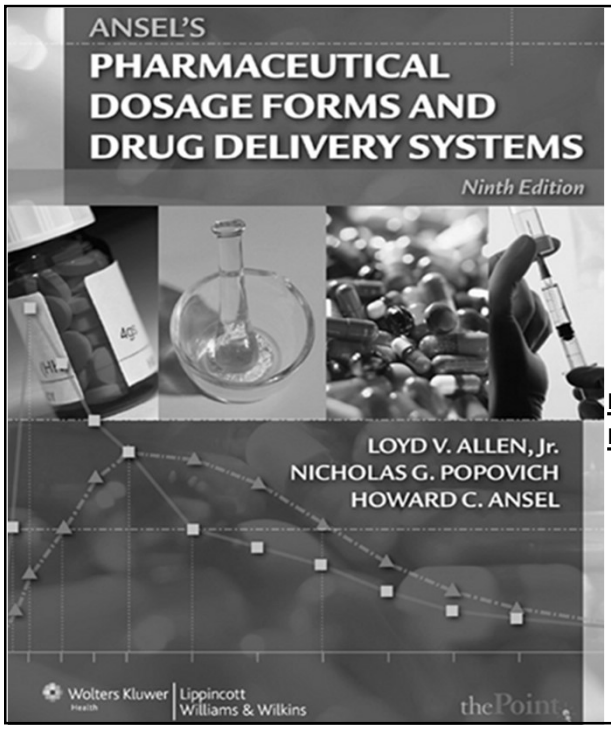
43. **Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines** 640
N. A. Hodges

44. **Product stability and stability testing** 650
A. R. Barnes

45. **Pharmaceutical plant design** 666
M. E. Aulton, A. M. Twitchell

46. **Heat transfer and the properties and use of steam** 679
A. M. Twitchell

Index 691



mustafabeesh@yahoo.fr
mustafabeesh@gmail.com

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

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 $\mu L/cm^2$ pH 5.5–7.4	Moderate
Lungs	>70 m^2	Airway surface liquid 0.7–7 $\mu L/cm^2$ alveolar surface liquid approx. 0.02 $\mu L/cm^2$, 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

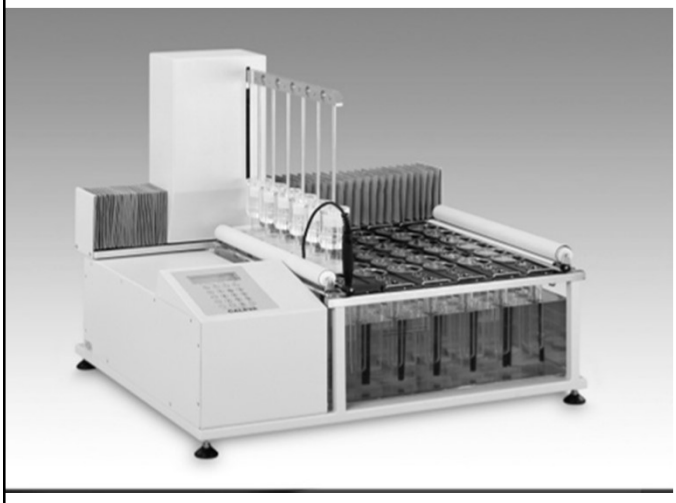
33. The product inserts for many drug products contain cautionary statements. Which one of the following sequences lists the three types of cautions in the order of least serious to most serious?

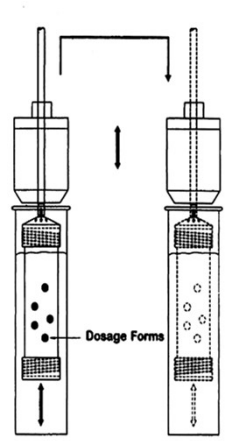
(A) contraindication, precaution, warning
(B) precaution, warning, contraindication
(C) warning, contraindication, precaution
(D) warning, precaution, contraindication
(E) contraindication, warning, precaution

Dissolution Apparatus

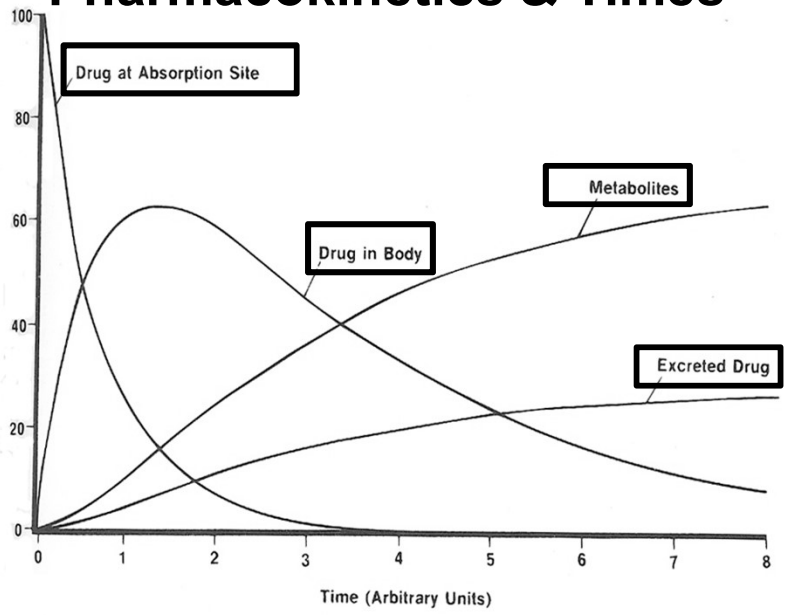
	I.P.	USP	B.P.	E.P.
Type 1	Paddle apparatus	Basket apparatus	Basket apparatus	Paddle apparatus
Type 2	Basket apparatus	Paddle apparatus	Paddle apparatus	Basket apparatus
Type 3		Reciprocating cylinder	Flow through cell apparatus	Flow through cell apparatus
Type 4		Flow through cell apparatus		
Type 5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

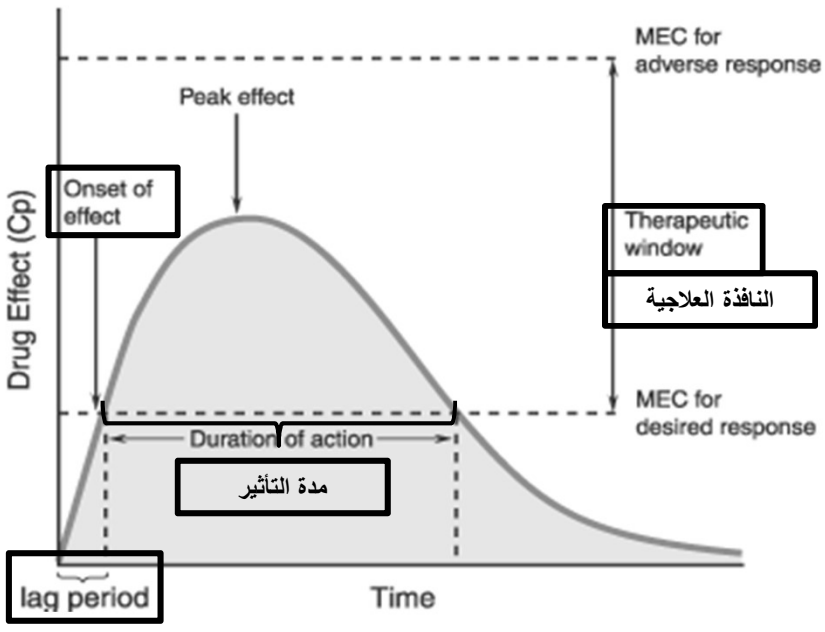
Reciprocating cylinder (Apparatus 3)





Pharmacokinetics & Times



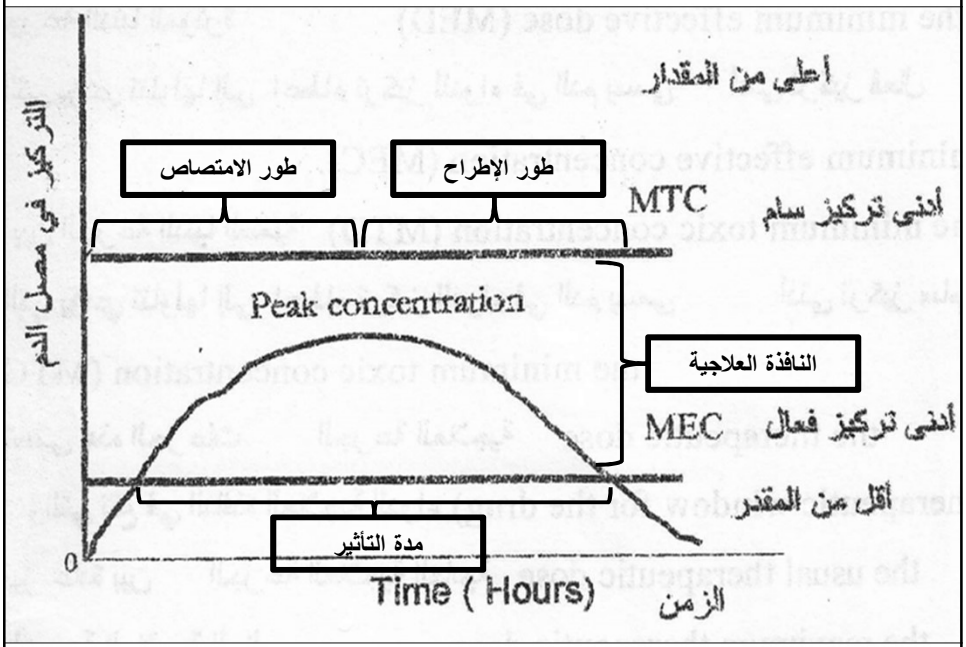


- **الجرعة المؤثرة الدنيا (The Minimum Effective Dose MED): الكمية من العناصر الدوائية و القادرة على إثارة التفاعل الفارماكولوجي**

- **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_{50}) : 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_{50}) : في الدراسة السريرية هي الجرعة من الدواء التي ستحدث تأثيراً سمياً محدوداً لنصف أو 50 % من الأشخاص المتطوعين**



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

1- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

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

طبيعة المواد والمحلات

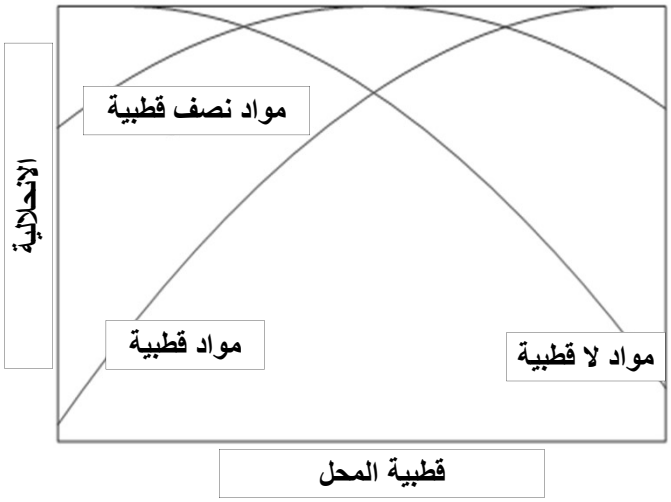


Fig. 1 Solubility vs. solvent polarity for polar, semipolar and non-polar solutes.

19

تصنيف الوظائف الكيميائية	
اللاحقة	الانحلالية
$-CH_3$ $-CH_2$ -Cl, - Br, -F $-N(CH3)_2$ $-SCH_3$ $-OCH_2CH_3$	كاره للماء
$-OCH_3$ $-NO_2$	محبة قليلاً للماء
-CHO -COOH $-COO^-$ $-NH_2$ $-NH3^+$ -OH	محبة للماء

- توزع الزمر
- تشعب المرتبطات

1- الخواص الفيزيائية الكيميائية للدواء

A. الانحلالية والـ pH

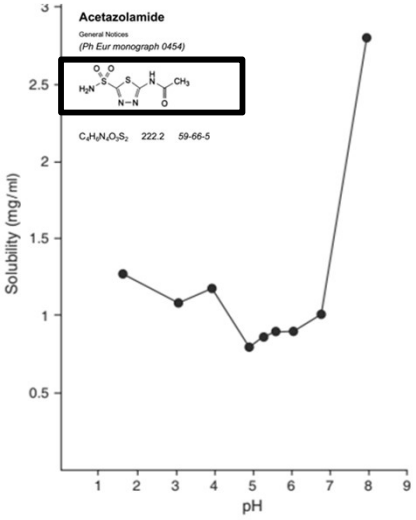


Fig. 4 pH-Solubility profile of acetazolamide. (From Ref.[26].)

معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة تتغير درجة الانحلالية مع تغير الـ pH نتيجة تغير درجة التشرد :

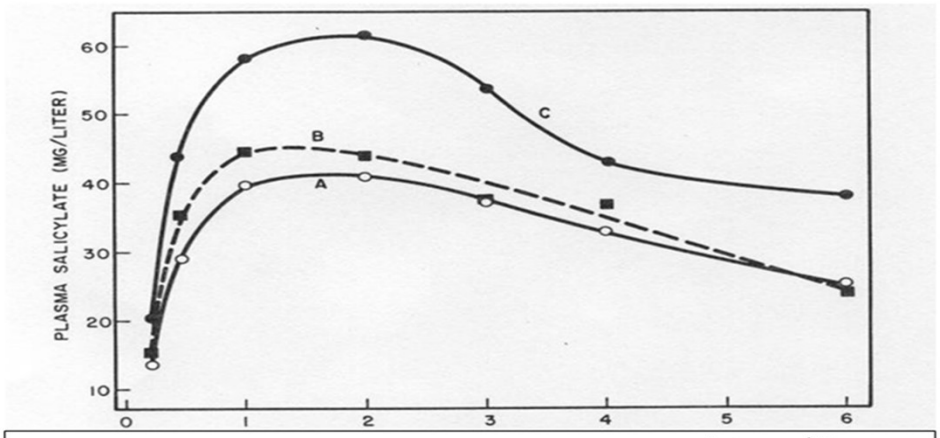
- الدواء **القلوي أكثر انحلالية في الوسط الحمضي** (**المعدة**): تشكيل ملح منحل
- الدواء **الحمضي أكثر انحلالية في الوسط القلوي** (**الامعاء**): تشكيل ملح منحل

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

اسس ضعيفة واملاحها
حموض ضعيفة واملاحها

DRUG	MILLILITERS OF SOLVENT TO DISSOLVE 1 g 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

تأثير التوافر الحيوي للأسبرين بوجود قاء



A: مضغوطة أسبرين عادية

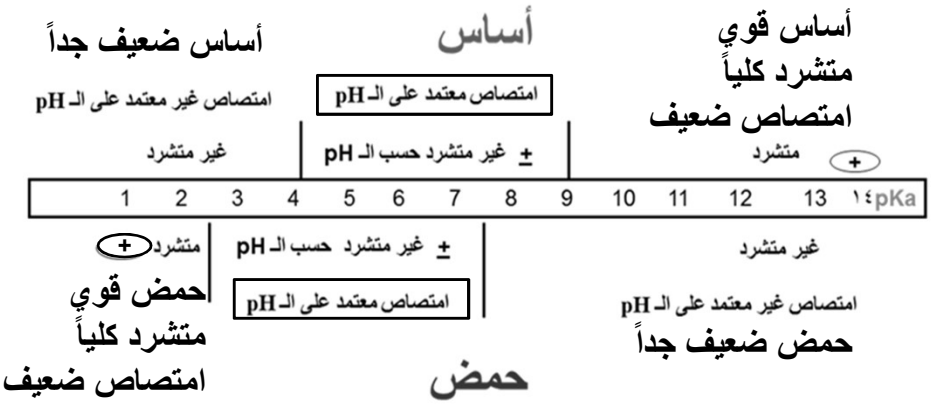
B: مضغوطة اسبرين مع وقاء (بيكربونات الصوديوم)

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

التشرد والـ pH والامتصاص

علاقة: Hendersson – Hasselbalch

الأسس الضعيفة Weak Bases	الحموض الضعيفة Weak acids
pH= pka + log ([متشرد] / [غيرمتشرد])	pH= pka + log ([غيرمتشرد] / [متشرد])



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

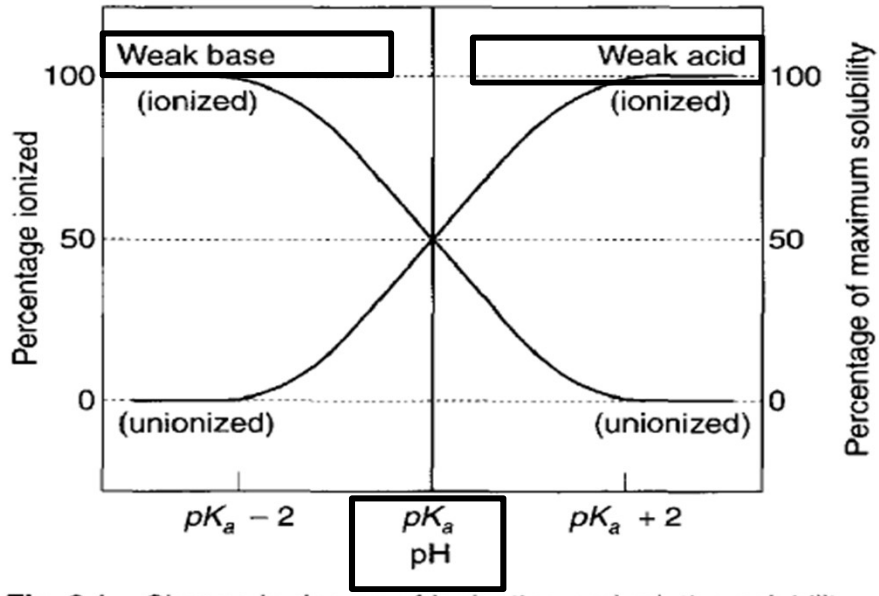


Fig. 3.1 Change in degree of ionization and relative solubility of weakly acidic and weakly basic drugs as a function of pH.

B. الثباتية والـ pH

مخطط ثباتية الـ pH (Stability-pH profile): هو تحديد قيم **ثابت سرعة تخرب 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:

يتخرب الدواء بسرعة في الوسط الحمضي بينما يكون ثابتا نسبياً في الوسط **المعتدل والقلوي** وبالتالي يمكن: تحضير الاريترومايسين بشكل **مضغوطات ملبسة معوياً أو ستئيرات الأريترومايسين** لحمايتها من التخرب 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

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

C. تحسين الانحلالية وبتصغير حجم الجزيئات
Solubility & particle size

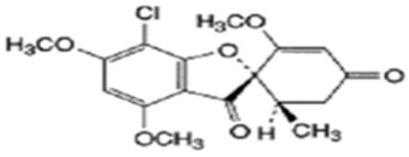
تزداد سرعة انحلالية المواد بشكل عام عندما تنقص أبعاد جزيئاتها وهذا ناتج عن زيادة مساحة التماس مع المحل, لذلك تعتبر عملية الطحن والتنعيم للمواد الصيدلانية الصلبة إحدى طرق تحسين الانحلالية.

الديجوكسين – الأسبرين- النابروكسين- الايبوبروفين

Griseofulvin

General Notices

(Ph Eur monograph 0182)



$CH_{17}ClO_6$ 352.8 *126-07-8*

Action and use

Antibacterial.

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

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

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:

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

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.

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 (أبعادة 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

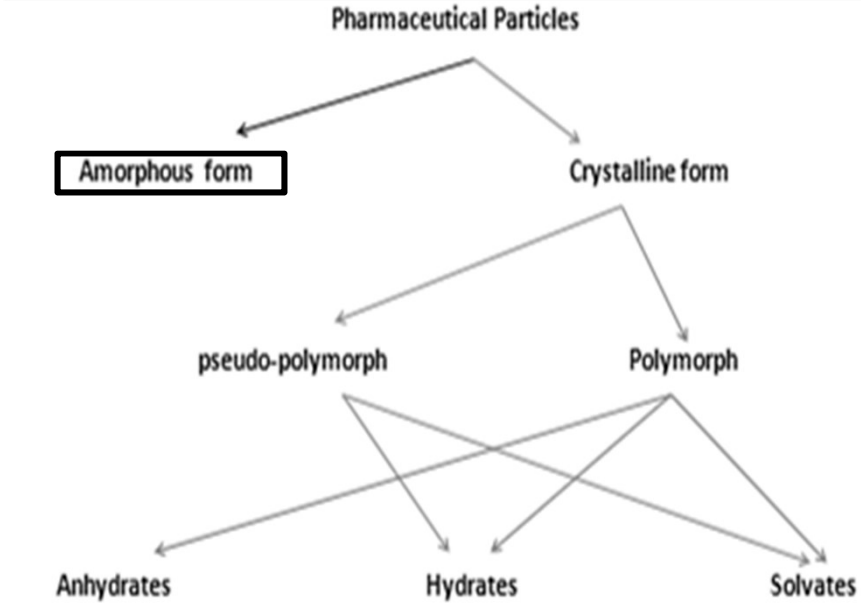
E – 2100 mg

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

D. الانحلالية والأشكال البلورية واللابلورية



الأملاح (Solvate , Hydrate) 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 ($mg\,h^{-1}\,cm^{-2}$)

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

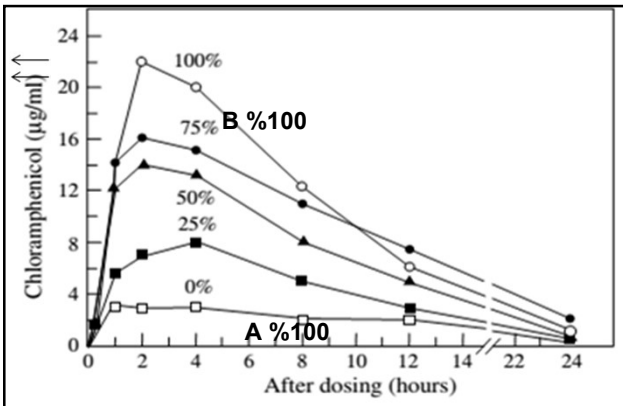
2- كاذبة Pseudo-polymorphic

الكلورامفنيكول بالميتات فهو يبدي ظاهرة تعدد الأشكال البلورية الحقيقية (Polymorphic) حيث توجد له ثلاث اشكال بلورية حقيقية تسمى :

(Polymorph A , Polymorph B , Polymorph C) و هذه الأشكال البلورية لها نفس التركيب الكيميائي و نفس الوزن الجزئي و لكنها تختلف عن بعضها البعض في الصفات الفيزوكيميائية 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 الكلورامفنيكول بالاسيتون نحصل على شكل ألفا(α).
- عند بلورته بالغول نحصل على الشكل بيتا(β) .
- عند بلورته بخلات الايتيل نحصل على الشكل غاما (γ).



Polymorph B of chloramphenicol palmitate, which can produce solubility that is two times that of polymorph A, gives greater blood levels in vivo.

Fig. 7 Comparison of mean blood serum levels obtained with chloramphenicol palmitate suspensions containing varying ratios of α and β polymorphs, following single oral dose equivalent. (From Ref.[9].)

- بعض الـ Polymorphs تكون **نصف ثابتة Metastable** ويمكن أن تتحول إلى أشكال أكثر ثباتا مع الوقت.
- مثال: الكلورامفنكول: **amorph ⟵ metast ⟵ crystale**

الشكل اللامائي للامبيسيلين أكثر انحلالاً بالمقارنة مع الشكل المائي

الأمبيسللين

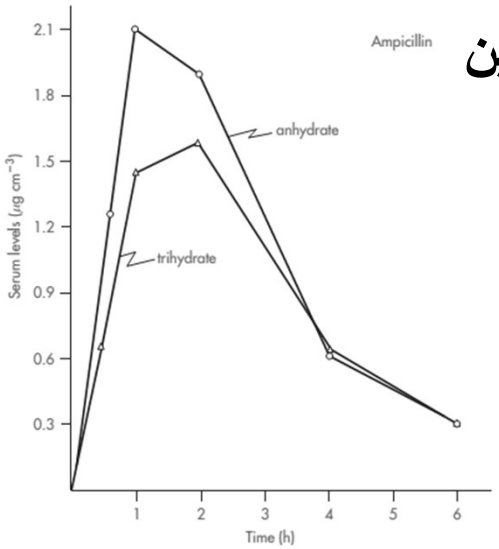
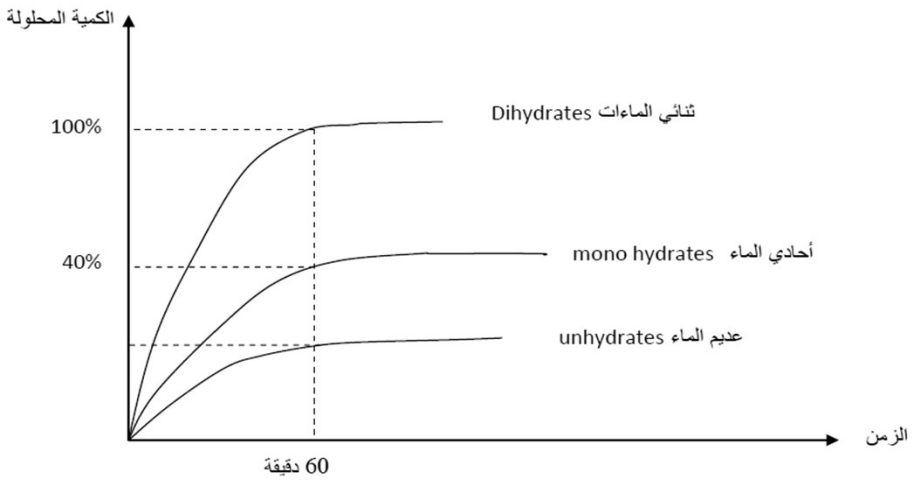


Figure 1.14 Serum levels (µg cm^{-3}) obtained after oral administration of a suspension containing 250 mg ampicillin as the anhydrate and as the trihydrate.

تشكل Hydrate بنسبة 11% بالنسبة للأشكال:

1. **50% منها تكون Monohydrate (جزيئة ماء واحدة لكل بلورة).**
2. **20% منها تكون ثنائية (جزيئا ماء لكل بلورة).**
3. **8%منها تكون ثلاثية.**
4. **8% منها تكون جزيئة ماء لكل بلورتينHemihydrate.**

الاريتروماسين



	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
		(per cent w/v)	(per cent w/v)
Glutethimide:	25	0.0263	0.042
	32	0.0421	0.0604
	40	0.07	0.094

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

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

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

1. فموياً, يفضل استعمال تقنية الفوران في التفكيك لأجل:

1. المادة الفعالة ضعيفة الانحلال
2. المادة الفعالة ذات خواص قلوية ضعيفة
3. المادة الفعالة ذات خواص حمضية ضعيفة
4. المادة الفعالة تتخرب بحموضة المعدة
5. المادة الفعالة تتخرب بالأنزيمات الهاضمة

A-5 و 1 | **B- 4 و 3 و 1** | **C-3 و 5** | **D- 4 و 5** | **E- 5 و 4 و 1**

Lipid solubility

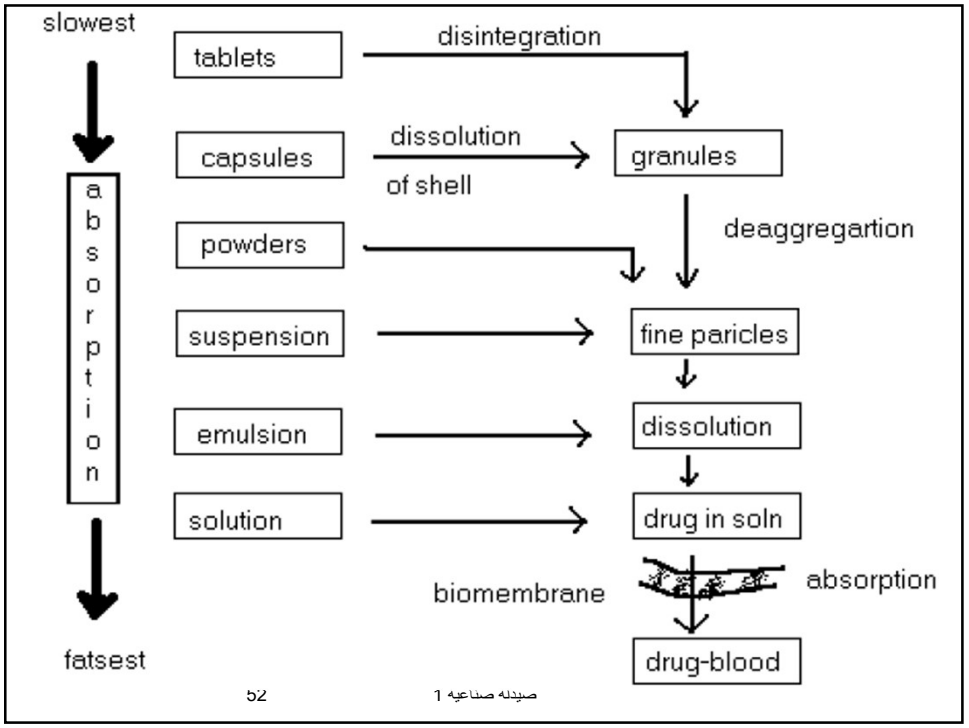
- A number of drugs are poorly absorbed from the gastrointestinal tract **despite** the fact that their unionized forms predominate
- For example, the barbiturates, barbitone and thiopentone, have similar pKa 7.8 and 7.6, respectively - and therefore **similar** degrees of **ionization** at intestinal 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**

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 β-blocker **atenolol**, can be absorbed via the **paracellular** route

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



تصنيف الأشكال الصيدلانية حسب التوافر الحيوي

المحاليل > المعلق > الكبسولة > المضغوطة > المضغوطة الملبسة

<u>مثال:</u>

الفينوباربيتال 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.**

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.

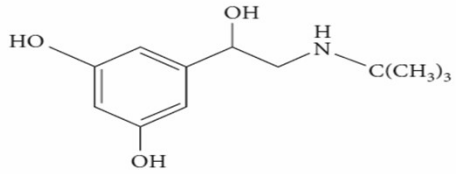
Q3 The sodium phosphate salt of prednisolone is most suitable to be formulated as:

1 ❑ a tablet for oral administration
2 ❑ an eye drop
3 ❑ an enema
4 ❑ a slowly absorbed intramuscular suspension injection

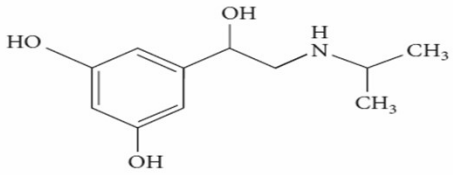
A ❑ 1 and 2
B ❑ 2 and 3
C ❑ 1 and 3
D ❑ 1 and 4
E ❑ 3

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.

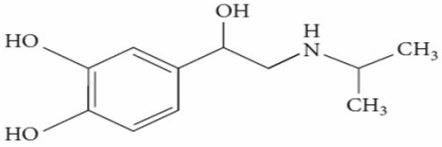
4. The melting points (mp) of three beta agonist homologues are given below:



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

العلاقة بين درجة الانصهار والانحلالية في الماء

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

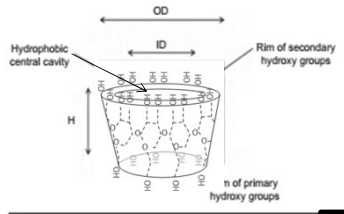
Compound	Melting Point (°C)	Solubility (g/Liter)
Sulfadiazine	253	0.077
Sulfamerazine	236	0.200
Sulfapyridine	192	0.285
Sulfathiazole	174	0.588

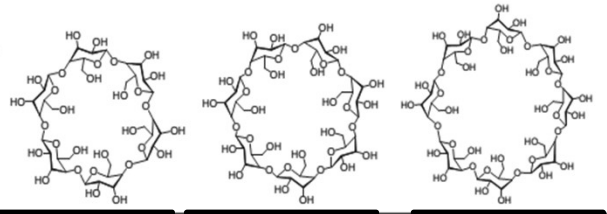
Reproduced from Florence AT, Attwood D. Physiochemical Principles of Pharmacy, 5th ed. New York: Pharmaceutical Press, 2011, with permission.

IV. تحسين الانحلالية باستخدام سيكلوديكسترين Cyclodextrine

تشتق من النشاء العادي و ذلك بإخضاعه إلى إماهة خمائرية

Table 3.1 *Structure and physicochemical properties of the natural αCD, βCD and γCD.*





Property	α-Cyclodextrin	β-Cyclodextrin	γ-Cyclodextrin
Synonyms:	Cyclo-α-(1→4)-D-hexaglucopyranoside Cyclomaltohexaose Cyclohexaamylose Alfadex	Cyclo-α-(1→4)-D-heptaglucopyranoside Cyclomaltoheptose Cycloheptaamylose Betadex	Cyclo-α-(1→4)-D-octaglucopyranoside Cyclomaltooctaose 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 ± 0.7	18.4 ± 0.2	249.2 ± 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

Position of substituent	Substituent structure[a]	Nomenclature #[b]-?	Solubility g/100 ml
Parent cyclodextrins			
Alpha-CD	-OH	α-CD	12.9
Beta-CD	-OH	β-CD	1.86
Gamma-CD	-OH	γ-CD	24.9
Modified cyclodextrins neutral			
Methyl derivatives			
Dimethyl 2, 6-	$-O-CH_3$	2,6-DM14-CD	57
Methyl Random	$-O-CH_3$	M#-CD	
Trimethyl 2, 3, 6-	$-O-CH_3$	2,3,6-TM-CD	31
Ethyl derivatives Random	$-O-CH_2-CH_3$	E#-CD	

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

$$m \cdot \mathrm{D} + n \cdot \mathrm{CD} \overset{K_{m:n}}{\rightleftharpoons} \mathrm{D}_m/\mathrm{CD}_n \qquad (3.1)$$

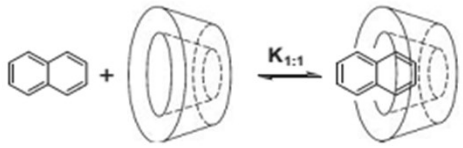


Figure 3.2 *Formation of a guest/host inclusion complex. In this case one guest molecule (m = 1) forms a complex with one host molecule (n = 1).*

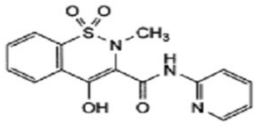
Table 1 Commercial pharmaceuticals with CD-based formulations

Drug product	Trade name	Company	Country
PGE_1/α-CD	Prostandin	Ono	Japan
Intra-arterial infusion	Prostavasin	SchwarzPharma	Germany Italy
Intracavernous injection	Edex	SchwarzPharma	USA
Cefotiam Hexetil HCl/α-CD Tablet	Pansporin T	Takeda	Japan
Piroxicam/β-CD Tablet Suppository Oral liquid	Various	Various	Belgium Brazil France Germany Italy The Netherlands Scandinavia Switzerland
	ıthisol	Synthelabo	Italy
	tarmon E	Ono	Japan
	ıt ıniel	Teikoku Shionogi	Japan
	a-Gargle	Kyushin	Japan

Piroxicam

General Notices

(Ph Eur monograph 0944)



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ 331.4 *36322-90-4*

Solubility ıan

Practically insoluble in water, soluble in methylene chloride, slightly soluble in anhydrous ethanol.

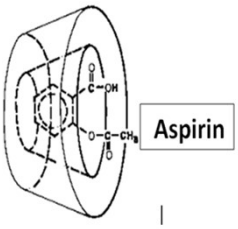
62

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 اجل تحسين انحلالية في الماء ولكن ايضاً من أجل:

1- أخفاء الرائحة والطعم غير المستحي للمادة الفعالة

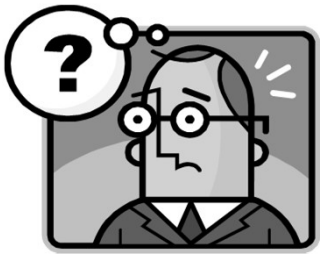
2- تخفيف التخريش في المعدة والعين



Aspirin

Solubility

Slightly soluble in water, freely soluble in ethanol

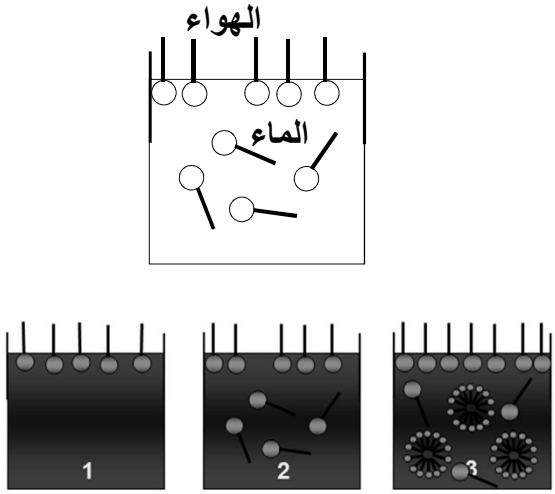


هل يوجد سيكلودكسترين (CD) يحوي أقل من ست ذرات غلوكوز أو أكثر من ثمان ذرات ؟؟؟؟؟ ولماذا؟؟

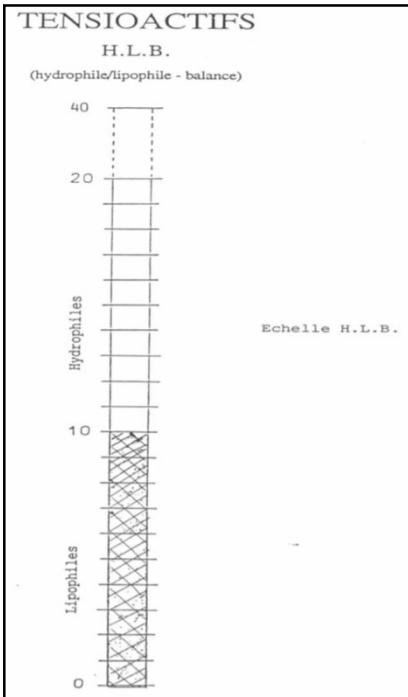
V. العوامل فعالة على السطح

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 ألدهيدية 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)



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



Griffine 1949

العوامل الاستحلابية ونظام التوازن المائي الزيتي (ت م ز)

Hydrophile – Lipophile Balance (HLB)

وضع نظام التوازن المائي الزيتي HLB

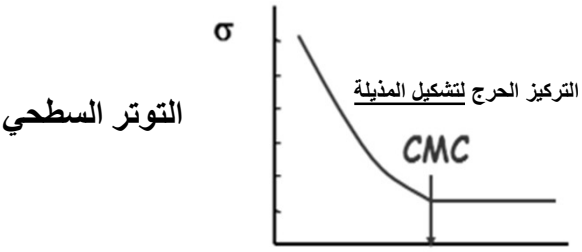
وضع ليصف ألفة المواد الفعالة على السطح إلى الطور المائي والزيتي وهي قيمة عددية تجريبية تتراوح بين 1-20

- العوامل الفعالة المحبة للماء تكون لها HLB عالية

- العوامل الفعالة المحبة للدسم تكون لها HLB منخفضة

الشكل يمثل تشكل المركبات الغرويدية لمذيلة بشكل كرة أو اسطوانة

CMC: Critical Micelle Concentration

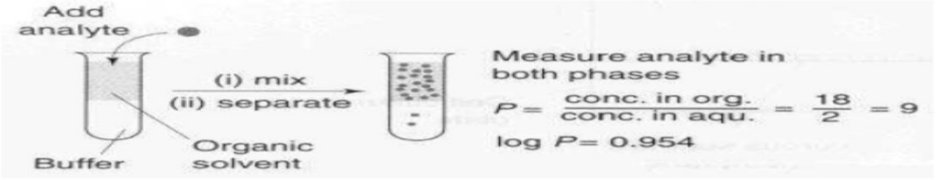


معامل التوزع:PARTITION COEFFICIENT

معامل توزع بين الطور المائي والزيتي (LogP).

يعطي هذا قياس خاصية حب الدسم في الجزيئة الذي يمكن استخدامه كتنبؤ لأي درجة سيكون قادراً على عبور الغشاء الحيوي.

اكثر الطرق شيوعاً لقياس معاملات التوزع هي استخدام طريقة رجّ البوتقة باستعمال الاوكتانول أو البوتانول أو الكلوروفورم وزيت الزيتون ايضا يمكن استخدامه. الطور المائي عادة ما يكون الماء او وقاء فوسفاتي ذو pH 7.4 (pH الدم).



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

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 =Co/Cs

Where..

Co= Equilibrium concentration in organic phase.

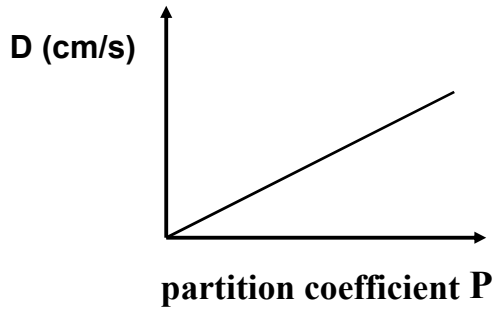
Cs= Equilibrium concentration in aqueous phase.

- **Drugs with extremely high partition coefficient are very oil soluble and penetrates in to <u>various membranes very easily.</u>**

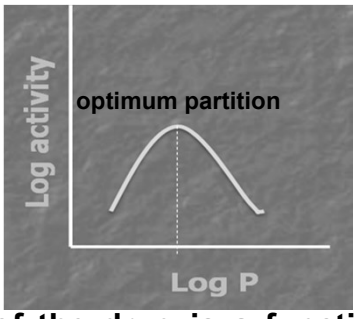
Key Points

- 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.

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



- **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**

- **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.**

- **Values of partition coefficient <u>below</u> optimum result in the decreased lipid solubility and remain localized in the first aqueous phase it contacts.**

- **Values <u>larger</u> 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 (Ω 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

Membrane	Paracellular resistance (Ω cm^2)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log *P*
Blood–brain barrier	2000	≤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

تأثير السواغات على سرعة الانحلال والتوافر الحيوي

- **العوامل المعلقة: ترفع لزوجية المحل وبالتالي تخفض سرعة انحلال الدواء من المعلق**
- **المزلقات: 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**
  - **تركز كبير: تميل لتشكيل ميزلات Micelles مع الدواء وتنقص سرعة الانحلال**

تأثير السواغات على سرعة الانحلال والتوافر الحيوي

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