كلية الصيدلة
Faculty of Pharmacy
Al-Baha University جامعة الباحة
2006
BU

Department of Pharmaceutics
College of Pharmacy
Al-Baha University

Physical Pharmacy

Solubility and Partition Phenomena

Solubility and Partition Phenomena

Contents:

- Introduction
- Solute-Solvent Interactions
- Solubility of Gases in Liquids
- Solubility of Liquids in Liquids
- Solubility of Solids in Liquids
- Partition Phenomena

Introduction

- A fundamental understanding of factors affecting solubility
  - is important to the pharmacist,
    - not only because many drugs are formulated as solution dosage forms,
    - but also because, regardless of dosage form a drug must be in solution form to be biologically active.

الفهم ألاساسي للعوامل التي تؤثر على الذوبان مهم للصيدلي،

- ليس فقط لأن العديد من الأدوية تصاغ على شكل محاليل
- ولكن أيضًا لأنه، بغض النظر عن الجرعة، يتم تحضير الدواء يجب أن يكون في شكل محلول ليكون نشطًا بيولوجيًا.

المذاب: هو العامل المذاب (الجزء الأقل وفرة في المحلول)، وقد يكون غازياً أو سائلاً أو صلباً.

المذيب : هو المكون الذي يذوب فيه المذاب (الجزء الأكثر وفرة في المحلول).

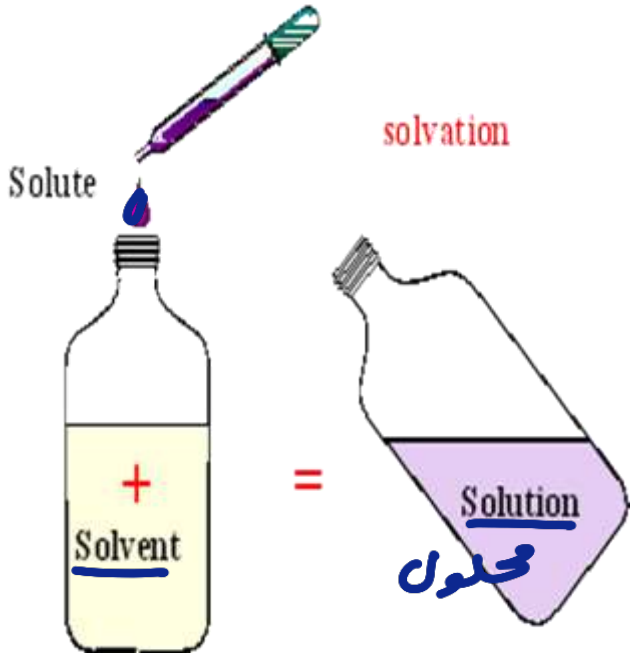
مذاب — الأقل وفرة

- **Solute:** is the dissolved agent (less abundant part of the solution), It can be a gas, liquid or a solid.

مذيب

- **Solvent** : is the component in which the solute is dissolved (more abundant part of the solution).

الأكثر وفرة



الذائبية: كمية المادة المذابة التي تذوب في المذيب لتكوين محلول مشبع تحت ظروف محددة من درجة الحرارة والضغط.

الذائبية

- **Solubility:** amount of solute that dissolves in a solvent to form a saturated solution under specified conditions of temperature and pressure.

USP Chart of Descriptive Solubility Terms

Descriptive Term	Parts of Solvent Required for 1 Part of Solute
Very soluble	Less than 1
Freely soluble	From 1 to 10
Soluble	From 10 to 30
Sparingly soluble	From 30 to 100
Slightly soluble	From 100 to 1000
Very slightly soluble	From 1000 to 10,000
Practically insoluble, or Insoluble	10,000 and over

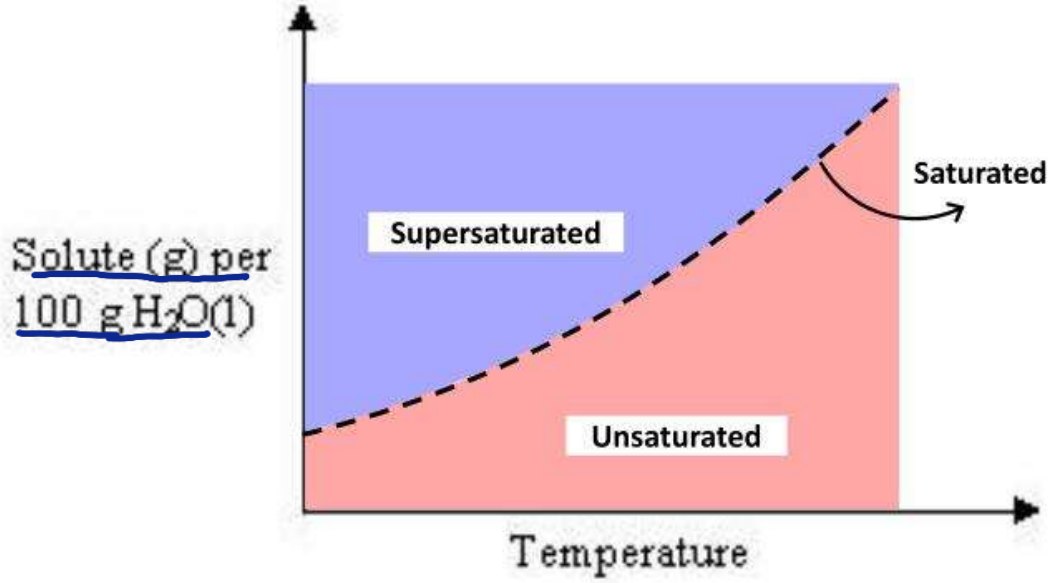
معتدل

Types of Solutions

- **Solution**: a homogeneous mixture of two or more substances.
- **Saturated Solution:** a solution containing the maximum conc. of a solute dissolved in the solvent.
- **Unsaturated or Subsaturated Solution**: a solution containing the solute in a conc. below that necessary for complete saturation.
- **Supersaturated Solution:** a solution that contains more solute than what the solvent can dissolve.

- المحلول : خليط متجانس من مادتين أو أكثر.
- المحلول المشبع: المحلول الذي يحتوي على الحد الأقصى من التركيز. من المذاب في المذيب .
- المحلول غير المشبع أو المشبع جزئيا: المحلول الذي يحتوي على المذاب في محاليل تركيزها أقل من ذلك اللازم للتشبع الكامل.
- المحلول فوق المشبع: المحلول الذي يحتوي على كمية من المذاب أكبر مما يمكن أن يذوبه المذيب.

Solubility curve



Any solution can be made saturated, unsaturated, or supersaturated **by changing the temp.**

يمكن الحصول على محلول مشبع غير مشبع
او فوق الاشباع عند تغيير درجة الحرارة

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

Importance of Solubility

- Solubility of a substance serves as a standard test for purity.
- Select the best solvent for a drug or a mixture of drugs
- Overcome problems arising during preparation of pharmaceutical solutions.
- Drug molecules are required to present in dissolved form,
  - in order to be transported across biological membranes.
- When direct administration of drug into the blood stream is desired.
- Development of analytical methods for drug
  – Reverse phase liquid chromatography
- Development of sustained release products, taste masking and enhancement of chemical stability → **Solubility reduction**

أهمية الذائبية

- ذوبان مادة ما بمثابة اختبار قياسي للنقاء.
- اختيار أفضل مذيب للدواء أو لخليط من الأدوية
- التغلب على المشاكل التي تنشأ أثناء تحضير المحاليل الصيدلانية.
- جزيئات الدواء مطلوبة لتقديمها في شكل مذاب،

- لكي يتم نقلها عبر الأغشية البيولوجية.
- عندما يكون من المرغوب فيه إعطاء الدواء مباشرة إلى مجرى الدم.

- تطوير الطرق التحليلية للدواء

– كروماتوجرافيا سائلة الطور العكسية

- تطوير منتجات الإطلاق المستدام. اخفاء الذوق وتعزيز الاستقرار الكيميائي

طرق التعبير عن الذائبية

① النسب المئوية Percentag

$$\frac{\%}{100g} = \frac{\text{وزن المذاب}}{\text{وزن المحلول}} \quad \frac{W}{W} \% \quad \frac{g}{g}$$

$$\frac{\%}{100mL} = \frac{\text{حجم المذاب } V}{\text{حجم المحلول } V} \quad \frac{mL}{mL} \%$$

$$\frac{\%}{100mL} = \frac{W}{V} \% \quad \text{نسبة وزن الى حجم}$$

② مولارية Molarity :- عدد مولات المذاب في لتر واحد من المحلول

$$M = \frac{\text{عدد المولات}}{\text{الحجم (L)}} = mol/L$$

③ مولالية Molality :- عدد مولات المذاب في 1 kg من المذيب

$$mole/kg = \frac{\text{عدد مولات المذاب}}{\text{كتلة المذيب (kg)}}$$

Solubility Expressions

يتم التعبير عن الذائبية بعدة طرق

- The solubility of a substance can be expressed in a number of ways:
  – Percentage, molarity and molality
- In the pharmaceutical field, three concentration terms are often used these are:
  - Percent **weight** by **weight** (%w/w):

    which is the number of grams of solute dissolved in 100 grams of solution.
  - Percent **volume** by **volume** (%v/v) :

    which is the number of mL of solute dissolved in 100 mL of solution.
  - Percent **weight** by **volume** (%w/v):

    which is the number of grams of solute dissolved in 100 mL of solution.

Cont'd,…

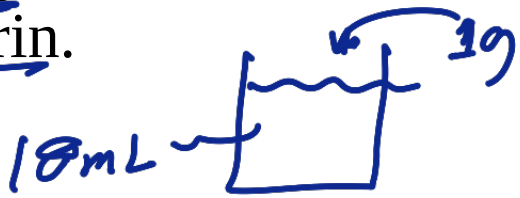
- Molarity:
  - is defined as the number of moles (or gram molecular weight) of solute dissolved in 1liter(1000ml) of solution.
- Molality:
  - is defined as the number of moles of solute dissolved in 1kg (1000g) of solvent.

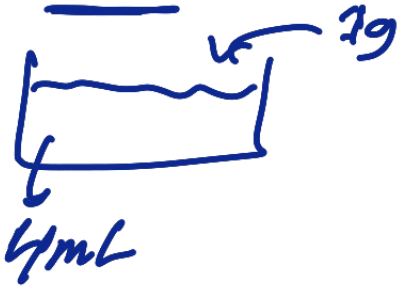
تعريف الصور الصيدلاني الامريكي لذائبية الدواء

❖**The USP lists the solubility of drugs as**:

- the number of ml of solvent in which 1g of solute will dissolve. عدد mL المذاب التي تذيب عدد معين g

E.g. 1g of boric acid dissolves in 18 mL of water and in 4 mL of glycerin.





$\frac{g}{mL}$ عكسه مجهد

Types of Solutes According to their Ionization

1. Non-electrolyte solutes:

a. Do not form ions when dissolved in water.
b. Do not conduct electric current.

Example: urea, sucrose and glycerin.

2. Electrolyte Solutes:

a. Do form ions in solution.
b. Conduct electric current.

Types of Electrolyte Solutes:

a. Strong electrolytes: completely ionized in water (Example: Sodium chloride).

b. Weak electrolytes: partially ionized in water (Example: Aspirin and Atropine).

Solute –Solvent Interactions

Selection of the most suitable **solvent** is based on the principle of **"Like dissolves Like".**

- That is, a solute dissolves best in a solvent with similar chemical properties. Or
- two substances with similar intermolecular forces are likely to be soluble in each others.

- Polar solutes dissolve in polar solvents.

  E.g **salts & sugar dissolve in water .**

- Non polar solutes dissolve in non polar solvents.

  Eg. **Naphtalene dissolves in benzene.**

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

Types of Solvents

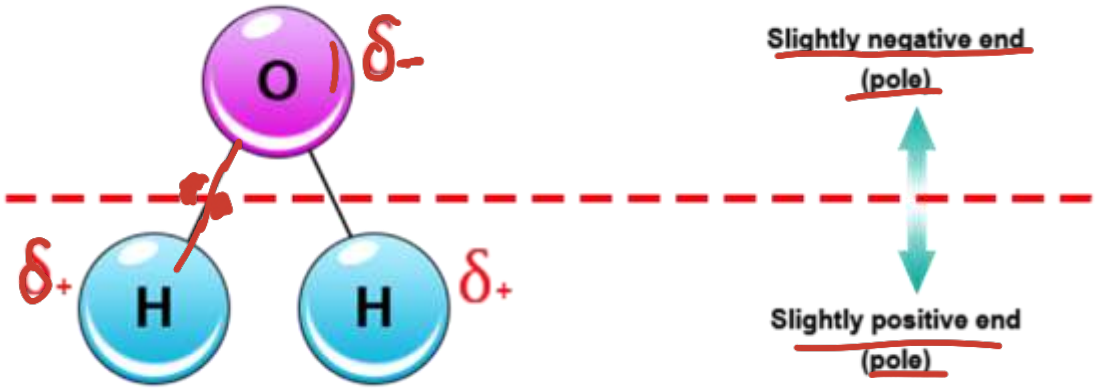
- **Polar** قطبية
- **Nonpolar** غير قطبية
- **Semi-polar** شبه قطبية

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

Polar Solvents

- Polar solvents are liquids having large dipole moments (partial charges); they contain bonds between atoms with very different electronegativity, such as oxygen and hydrogen.

المذيبات القطبية هي سوائل ذات عزم ثنائي القطب كبير (شحنات جزئية)؛ أنها تحتوي على روابط بين ذرات ذات سالبية كهربية مختلفة جدًا، مثل الأكسجين والهيدروجين.



- Polar solvents dissolve ionic solutes and polar substances.
- Polar solvents (water, glycols, methyl and ethyl alcohol).

- تعمل المذيبات القطبية على إذابة المواد المذابة الأيونية والمواد القطبية.
- (الماء، الجلايكول، الميثيل والكحول الإيثيلي).

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

العوامل المؤثرة على الذائبية في المذيبات القطبية

Factors Affecting Solubility of Solutes in Polar Solvents

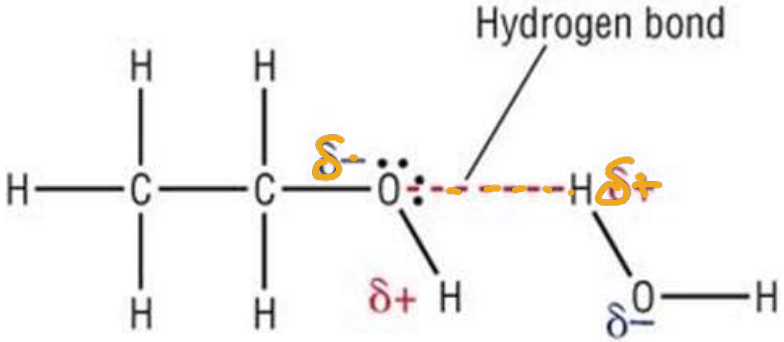
1. **Polarity of both solutes and solvents.**

قطبية كلا من المذيب والمذاب

2. **Ability of solutes to form hydrogen bonding.**

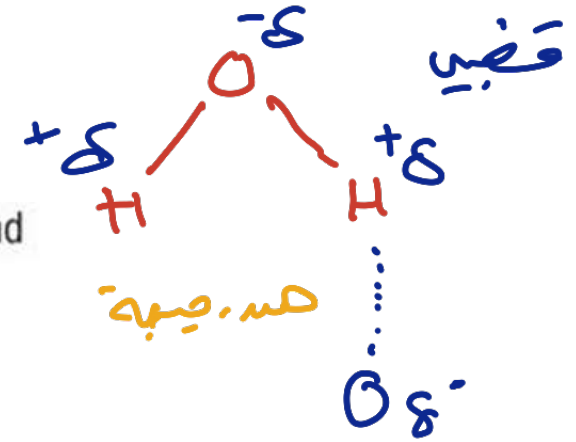
قدرة المذاب على تكوين رابطة هيدروجينية

Water dissolves phenols, alcohols and other oxygen-and nitrogen-containing compounds that can form hydrogen bond with water.



كحول
فينول

ماء



قطبي

هيدروجينية

تستخدم الماء لإذابة جميع المواد التي تكون رابطة هيدروجينية

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

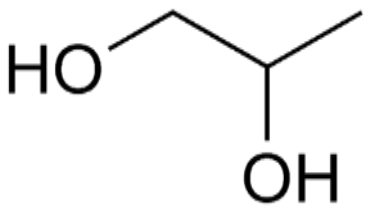
Factors Affecting Solubility of Solutes in Polar Solvents

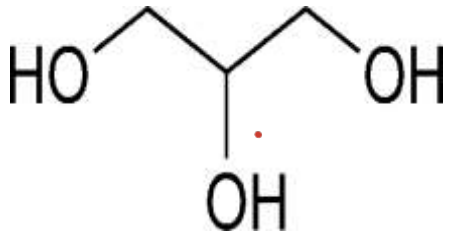
النسبه بين المجموعات القطبيه وغير القطبيه الجزيء

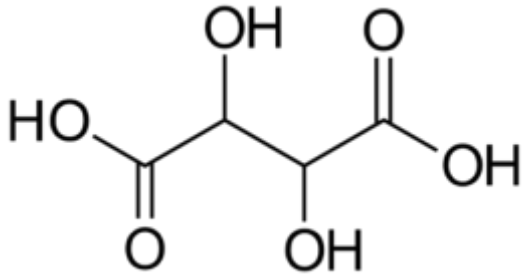
3. Ratio of polar to nonpolar groups of the molecule:

The more polar groups in a molecule (e.g. propylene glycol, glycerin, and tartaric acid), the more water solubility.

كما كانت المجموعات القطبيه اكثر كانت الذائبيه اكبر



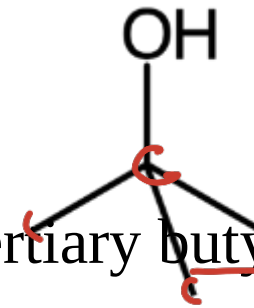




Aliphatic straight chain monohydroxy alcohols with 4 carbons and up have slightly water solubility because they cannot enter into a hydrogen- bonded structure of water.

n-butyl alcohol

Branching of the carbon chain reduces the nonpolar effect and leads to increased water solubility.



Tertiary butyl alcohol

BahaUniversity
contact@bu.edu.sa
bu.edu.sa

Factors Affecting Solubility of Solutes in Polar Solvents

عوامل تركيبه للمذيب

4. Structural features of the solvent

ثابت عزل كهربائي

Dielectric constant: because of the high dielectric constant (its ability to store electrical energy) of polar solvents, they reduce the force of attraction between oppositely charged ions in crystals.

Example: water's dielectric constant (> = 80) can dissolve NaCl, while: chloroform dielectric constant (> = 5) cannot dissolve NaCl.

لان المذيبات القطبيه لديها ثابت عزل عالي وهذا
تقلل / لتجاذب بين الايونات و البلورات

Non-Polar Solvents

المذيبات غير القطبية

لا تستطيع المذيبات غير القطبية (مثل الهيدروكربونات) إذابة المواد الأيونية والقطبية.

قدرة منخفضة على تقليل التجاذب بين أيونات البلورات (ثوابت العزل الكهربائي منخفضة).

1) Non-Polar Solvents (e.g. hydrocarbons) can not dissolve ionic and polar substances.

2) They can not reduce attraction between ions of crystals (low dielectric constants).

3) Non-polar solvents are unable to form hydrogen bonds with non-electrolytes.

المذيبات غير القطبية غير قادرة على تكوين روابط هيدروجينية مع غير الكهرلية.

4) Non-polar solvents dissolve non-polar substances with similar internal pressures (attractive forces) through induced dipole interactions.

Example: carbon tetrachloride or benzene can dissolve oils & fats .

تعمل المذيبات غير القطبية على إذابة المواد غير القطبية ذات الضغوط الداخلية المماثلة (قوى الجذب) من خلال تفاعلات ثنائية القطب المستحثة.

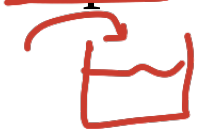
مثال: يمكن لرابع كلوريد الكربون أو البنزين إذابة الزيوت والدهون.

Semi-Polar Solvents

مذيبات شبه قطبية

- Semi-polar solvents **induce certain degree of polarity** in non-polar solvents

- Semi-polar solvents act as intermediate solvents that generate miscibility between polar and nonpolar liquids.



e.g. Acetone increases the solubility of ether in water.

المذيبات شبه القطبية تحفز درجة معينة من القطبية في المذيبات غير القطبية

تعمل المذيبات شبه القطبية كمذيبات وسيطة تولد الامتزاج بين السوائل القطبية وغير القطبية.

على سبيل المثال يزيد الأسيتون من ذوبان الأثير في الماء.

أنواع الذائبية

Types of solubility

ذائبية الغاز في السوائل

i. Solubility of Gases in liquids
ii. Solubility of Liquids in liquids ذائبية السائل في السائل
iii. Solubility of Solids in liquids ذائبية الصلب في السوائل

Solubility of Gases in liquids

- **The solubility of a gas in a liquid :**
  - *is the concentration of the dissolved gas when it is in equilibrium with some of the pure gas above the solution.*
- Pharmaceutical solutions of gases include:
  - **hydrochloric acid** and **effervescent preparations** containing carbon dioxide that are dissolved & maintained in solution under positive pressure.
  - **Aerosol** products in which the propellant (liquefied gas) is either carbon dioxide or nitrogen,
    - some of which is dissolved under pressure.

Factors affecting the solubility of gases in liquids

تعتمد

❑The solubility of gases in liquids depends on:

1. **The mass of gas molecules** (Molecular size)

حجم جزيئات الغاز

2. **Pressure** ↑↑ الضغط

3. **Temperature** ↑↓ درجة الحرارة

4. **Presence of salt** وجود الاملاح

5. **Chemical reactions with solvent**

التفاعل الكيميائي مع المذاب

Cont'd,…

1. The Mass of Gas Molecules

- The solubility of gas molecules typically increases with increasing mass of the gas molecules.
- The larger the mass of gas molecules:

  the stronger London forces between gas and solvent molecules.

كلما ازدادت كتلة جزيئات الغاز المذاب
زادت ذائبيته في السائل كان قوى لندن
اصبحت اكبر مع زيادة الحجم

Cont'd,…

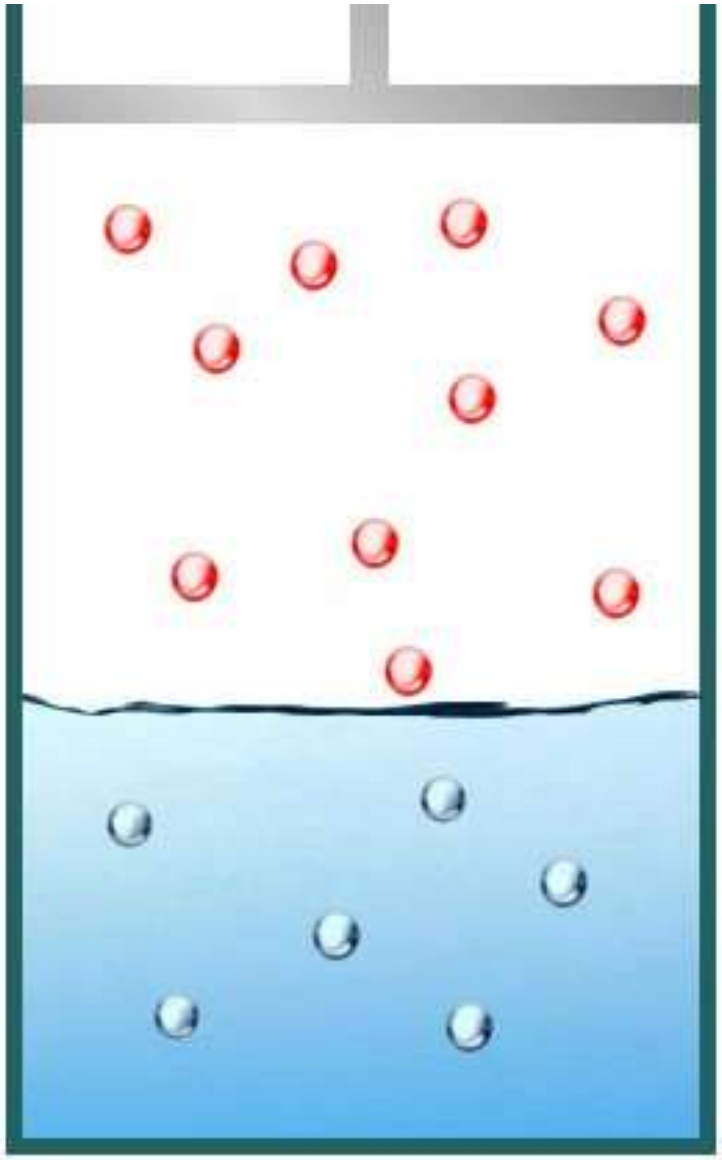
كلما قل الضغط فوق السائل قلت ذائبية الغاز فيه

2. Pressure

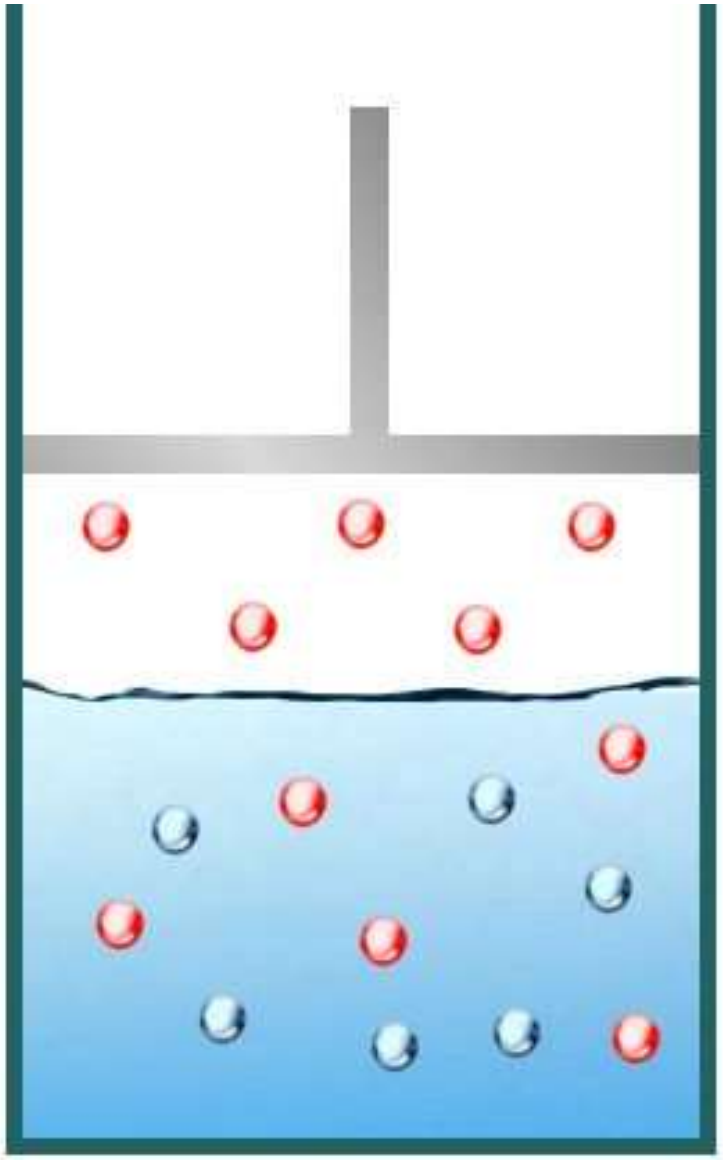
- When the pressure above the solution is released (decreases), the solubility of the gas decreases.
- Increasing the pressure results in more collisions of the gas molecules with the surface of the solvent (more solvation); and

  => hence greater solubility.

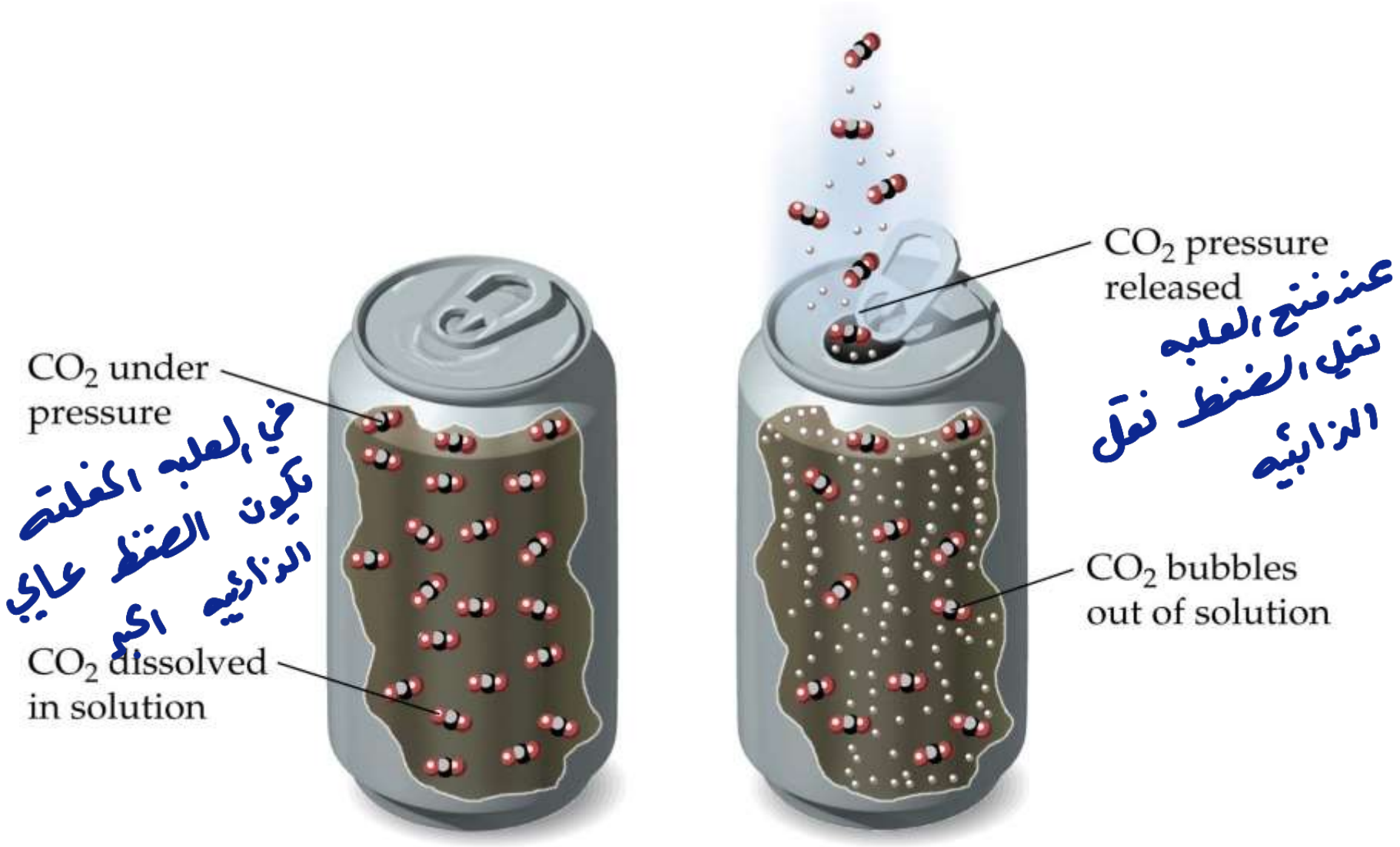
كلما زاد الضغط على سطح السائل تسبب عدداً اكبر من التصادمات الناتجة من جزيئات و ذلك يؤدي الى تكوين محلول اذا تصبح الذائبية اكبر



Under normal conditions



More gas molecules are soluble at higher


CO_2 under pressure
CO_2 dissolved in solution
CO_2 pressure released
CO_2 bubbles out of solution
في العلبه المغلقة يكون الضغط عالي الذائيه اكبر
عند فتح العلبه تقل الضغط نقل الذائيه

Henry's law

قانون هنري

يدرس قانون هنري تأثير الضغط على ذائبية الغازات في السوائل

- The effect of the pressure on the solubility of a gas is expressed by *Henry's law*
- ***Henry's law states***, 'Solubility is directly proportional to partial pressure of gas at a constant temperature'.

تتناسب طرديا

$S = KP$, k solubility coefficient

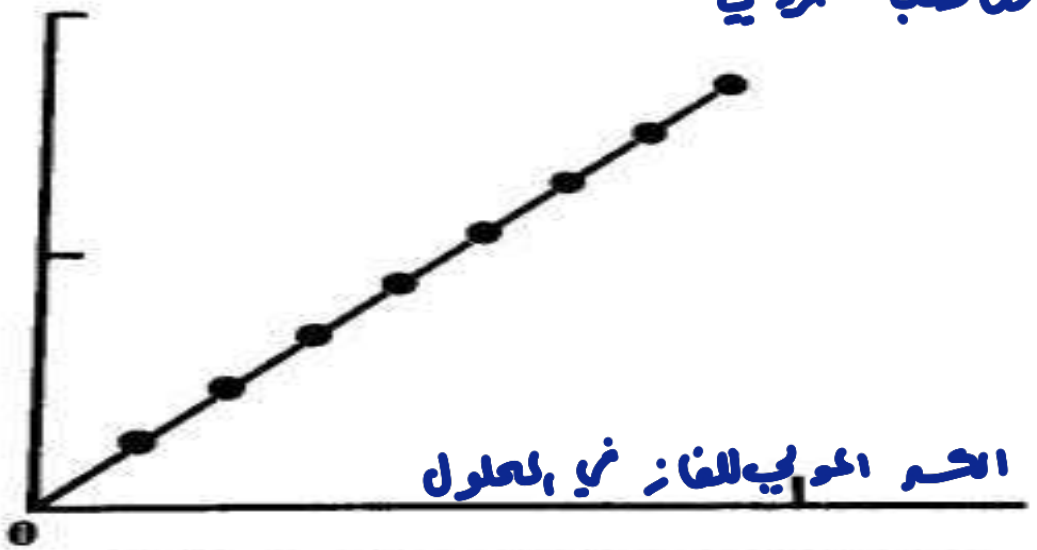
تناسب طردي

الضغط الجزئي للغاز

Partial pressure of the gas in vapour phase (p)

$S = KP$

في ثابت الذائبية



Cont'd,…

3. Temperature

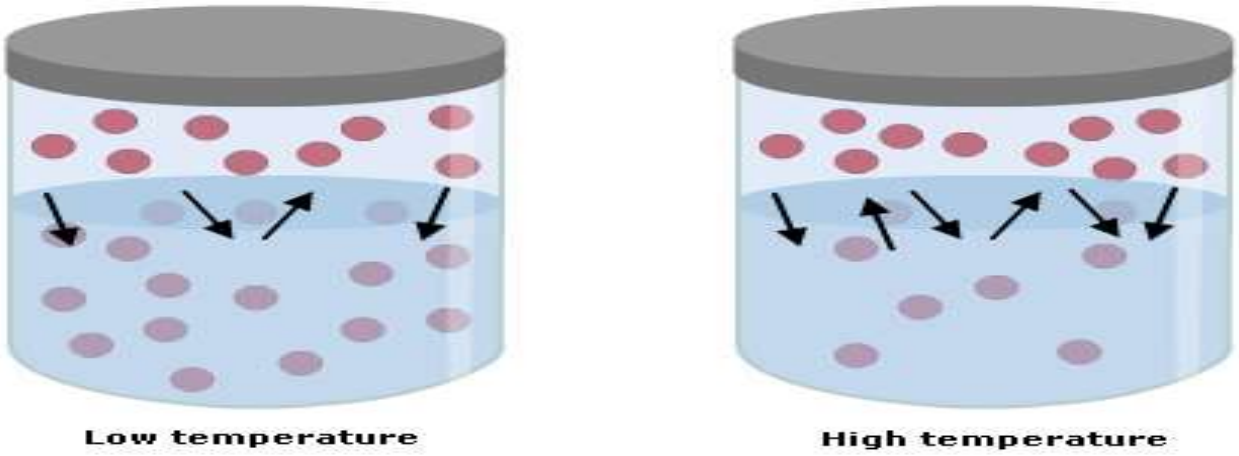
كلما زادت درجه الحرارة قلت الذائبية

Solubility of gases decreases as temp increases.

Temp. increases kinetic energy of gas molecules and breaks down of intermolecular bonds causing gas to scape from solution. عند زيادة درجه الحرارة تزيد الطاقه الحركيه لجزيئات الغاز وتكسر الروابط وبسببه هروبها من السائل

#Example: CO_2 gas escape carbonated drink as the temp increases. يهرب غاز CO_2 من المشروب الغازي عند رفع درجه الحرارة

More molecules are in solution at the lower temperature



Low temperature

High temperature

Cont'd,...

المحاليل الغازيه يمكن ان تصبح خطرة عند تسخينها

- Solutions of gases are potentially dangerous when exposed to **warm temperature**
  - because of the liberation and expansion of dissolved gas
    - which may cause the container to burst.

تحرير الغاز والمتمدده يمكن ان تؤدي الى انفجار العبوة

- The pharmacist exercise **caution** in opening containers of gaseous solutions in **warm climates.**

اذا كان لدينا وعاء يحتوي على سائل فيه غاز ذو ضغط مرتفع مثل:-

- **A vessel containing a gaseous solution** or a liquid with a high vapor pressure such as ethyl nitrite and strong ammonia solution :
  - should be immersed in ice or cold water for some time
  - to reduce the temperature & pressure of the gas before opening the container.

عمرها في سائل بارد او ثلج

نحاول ان نخفف الحرارة والضغط عند الامكان

Cont'd,...

4. Presence of Salts

- Dissolved gases are often liberated from solutions
  - by the introduction of an electrolyte **(e.g. NaCl)** and
  - sometimes by a non-electrolyte **(e.g. sucrose)**
    - This phenomenon is known as **SALTING OUT**.
- The salting out effect can be demonstrated by adding a small amount of salt to a "carbonated" solution,
- Example: add salt in soft drinks like coca cola.

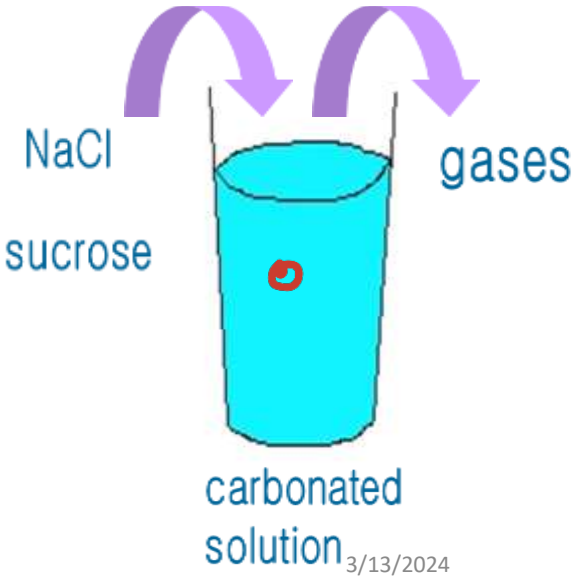
Cont'd,…

سبب خروج الغاز هو جذب ايونات الملح او جزيئات السكر (عاليه القطبيه) لجزيئات الماء مما يقلل الكثافة

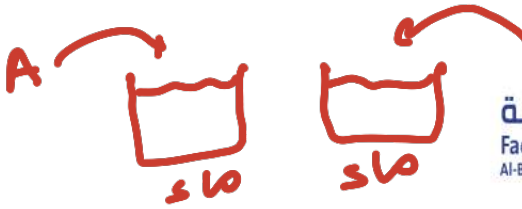
- The resultant **escape of gas is due to** the attraction of salt ions or the highly polar non-electrolyte like sucrose for the water molecules which reduces the density, structure and dynamics of the aqueous environment adjacent to the gas molecules and therefore,

وبالتالي تتغير البنية التركيبية حول جزيئات الغاز مما يقلل الذائبية و يؤدي الى خروج الغاز

Reduce the solubility of the gas.



Cont'd,...



تأثير التفاعلات الكيميائية

5. Effect of chemical reaction

- Henry's law applies strictly to gases that are **only slightly soluble in solution & do not react** in any way in the solvent.

قانون هنري يدرس الغازات التي تذوب بشكل قليل في المحاليل ولا تتفاعل معها

- Gases such as **hydrogen chloride, ammonia & carbon dioxide** show deviations as a result of chemical reaction between the gas & solvent,

=> increase in solubility.

بعض الغازات مثل كلوريد الهيدروجين والأمونيا وثاني أكسيد الكربون أظهرت بعض الانحرافات بسبب تفاعلها مع المذيب أدى إلى زيادة الذائبية

- Accordingly, hydrogen chloride is about 10,000 times more soluble in water than is oxygen.

يذوب غاز كلوريد الهيدروجين 10000 مرة أكثر من غاز الأكسجين

Applications

التسخين يتخلص من الغازات في المحلول

- Dissolved gases are **removed** by heating the solution.

يتم حفظ الماء المقطر كما درجة 80 لتكون مناسبة لاستخدامات الحقن

- **Distilled water is maintained at 80°C** in order to make it convenient for parenteral use,

لان الغازات لا تذوب في هذه الحرارة

- because gases cannot dissolve in water at that temp.

الغازات المذابة تؤثر على درجة غليان السوائل

- Dissolved air influences boiling of liquids.

التخدير بالغاز

- Dissolution of **gaseous anesthesia in blood** influenced by factors mentioned.

العوامل المذكورة سابقا تؤثر في ذائبية غاز التخدير في الدم

Solubility of liquids in liquids

كلية الصيدلة
Faculty of Pharmacy
Al-Baha University جامعة الباحة

- Frequently **two or more liquids** are mixed together in the preparation of pharmaceutical solutions.
- For example:
  - Alcohol is added to water to form **hydroalcoholic solutions**
  - Volatile oils are mixed with water to form dilute solutions known as **aromatic waters**
  - Volatile oil are added to alcohol to yield spirits and elixirs
  - Various fixed oils are blended into lotions, sprays and medicated oils.

Ideal and Real solution

Ideal solutions

- **An ideal solution is a solution in which:**
  - there is **no attraction** between solute and solvent molecules.
  - there is **no change in the properties** of the components, other than dilution, when they are mixed to form the solution.
  - No **heat is evolved or absorbed** during the mixing process.
  - Stated another way, **no shrinkage or expansion** occurs when the substances are mixed.

Ideal solutions

عند خلط سائل A مع سائل B لتكوين محلول تكون قوى الترابط
A---A A---B B--- B

- we can also say that it is the solution of two components A and B in which the A---B interactions are of **same** magnitude as A---A and B----B interaction

نفس المقدار

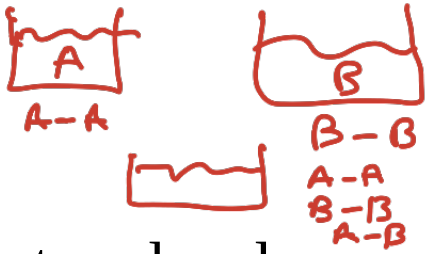
- **Only solutions with low conc of solute behave ideally**.
- Ex. benzene+toluene
chlorobenzene+ bromobenzen

يمكن ان تقترب بخصائصها من المحاليل المخففه (تركيزها قليل)
المحلول المثالي

امثله على محاليل مخففه تقترب من خصائص المحلول المثالي

Cont'd,...

Real (Non ideal) solutions



- It is the solution in which solute and solvent molecules **interact with one another with a different force** than forces of interaction between the molecules of the pure compounds

- the "cohesive" force of attraction between *A* for *A* **exceeds** the "adhesive" force of attraction existing between *A* and *B* . **Alternatively**, the attractive forces between *A* and *B* may be **greater** than those between *A* and *A* or *B* and *B*.

Cont'd,…

Real (Non ideal) solutions

مذاب مذيب

Ex: Sulphuric acid (solute) and water(solvent) the amount of heat is evolved is large and thus change in volume is also seen

مثال على محلول حقيقي :- ينتج تحيه حراره كبيره
ويظهر تغير في الحجم بشكل واضح

كلية الصيدلة
Faculty of Pharmacy
Al-Baha University جامعة الباحة
2006
BU

To be Continued….

Thank you