تفريغ فيزيكال

اسم الموضوع: Solid state part 1

إعداد الصيدلاني/ـة:
Heba Abusbeitan

لجان الدّفعات

Solid state

- Solid particles are made up of molecules, atoms or ions that are held in close proximity to each other.
  تريبسن جدًّا أو بعض، ماني فراغات بينا تقسم
- They are much denser than both gases and liquids due to the presence of very strong forces between molecules, atoms or ions.
  ما عدا حالة واحدة فقط الي هي الماء بتكون كثافة السائل أعلى من الصلب
- Solids are unique because their physical form (the packing of molecules and the size and shape of particles) can have an influence on the way the material will behave.
  حجم وشكل معيّن، طبعًا هاد بميّز الـ solid، حيث ما بتغيّر وتكون البلورات الها صفات بتميزها ما في جميل بالحالة السائلة أو الغازية، بأخذوا كمية واحدة، مالها شكل أو حجم معيّن، ماني ماخش وماعندام!
- Solids may be 1 crystalline (جلوريّة، تكون مرتبة) or 2 amorphous (تكون عشوائيّة) (or a combination of both).
  يتقسم الـ solid الى قسمين: [حسب ترتيب الجزيئات]

- مثال على solid مكوّن من ذرات: جليد/ألماس
- مثال على solid مكوّن من جزيئات: سكر/سكروز/جلوكوز/معظم الأدوية زي paracetamol

* وممكن يكون حالة وسط، جزء منه crystalline وجزء amorphous
- يعني في درجات منه -

Solid state

- Crystalline materials are those in which the units (i.e. molecules, ions or atom) are packed in a defined order, and this same order repeats over and over again throughout the particle.

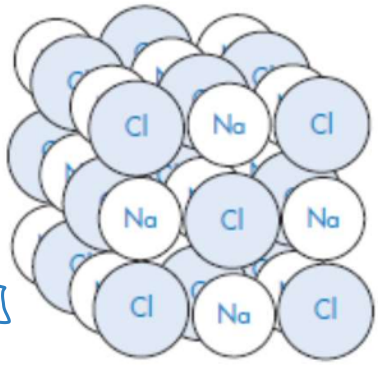
- The forces of interaction between units include:
  - metallic bonds (في حالة الـ metal)
  - covalent bonds (e.g. Diamond)
  - ionic bonds (between ions in salts such as NaCl crystals)
  - hydrogen bonds (between molecules), زي جزيئات السكر مع بعض / الجليد
  - van der Waal's forces

في حالة المواد اللي ماعندها فرق تعمل hydrogen bond زي معظم الدهون

Ionic bonds

Cubic System

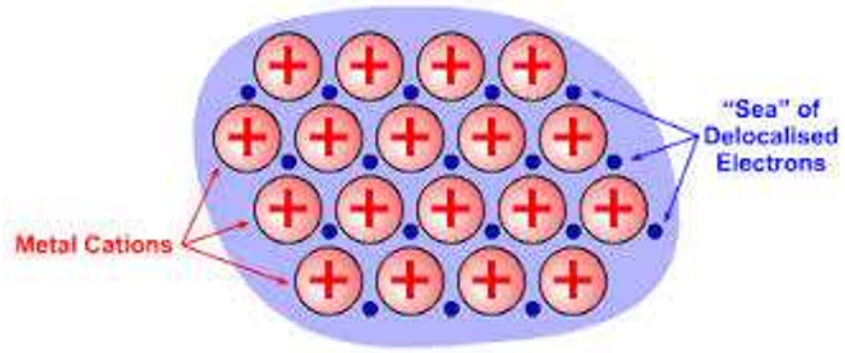
بترتيبوا حيل لانه المختلفات بتجاذبوا والمتشابهات بتنافروا فبيكون هاد أفضل ترتيب



Space lattice of sodium chloride crystal. Each sodium ion is octahedrally surrounded by six chloride ions and each chloride ion is octahedrally surrounded by six sodium ions.

(8) منمّن الأسطح

Metallic bonds



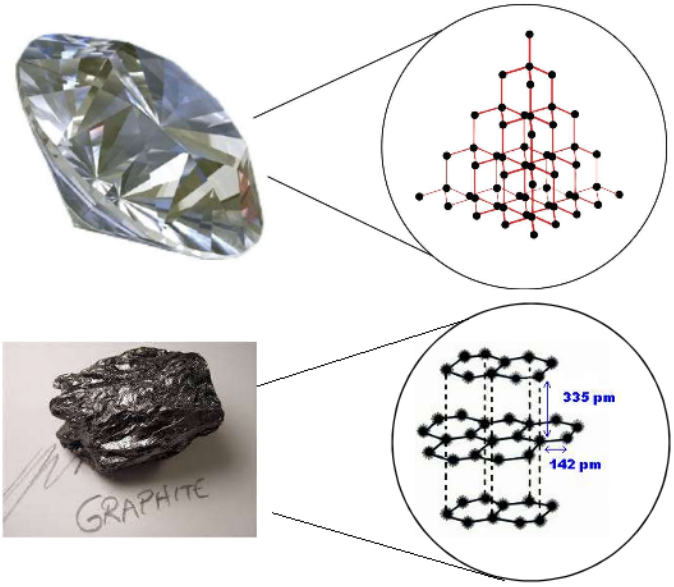
Electrons are not bonded to any particular atom and are free to move about in the solid

غير مرتبط بذرة معينة

زي عاشها بسبح بحر من الأذونية فبتقدر توصل التيار الكهربائي

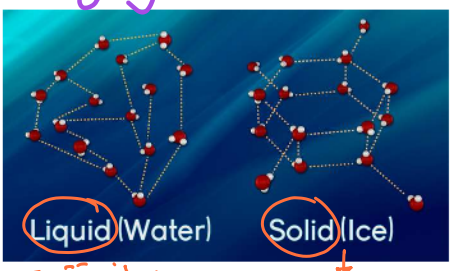
Covalent bonds

مع انه التنين بتكون من كربون، لكن فرق الترتيب خلاهم مختلفين عن بعض



Hydrogen and Van der Waals bonds

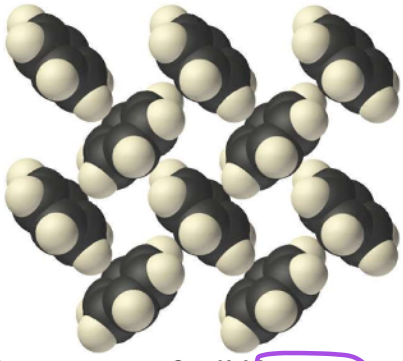
Hydrogen bond



صمون ما في ترتيب

Solid في حالة الـ بتكون في ترتيب

Van der Waals bond



The structure of solid benzene

Solid state

- Crystalline solids have a melting point which is the temperature at which crystal lattice breaks down.
- Crystals with weak forces holding the molecules together will have low melting points, whereas crystals with strong attractive forces will have high melting point.

Substance	Bonding	MP
CH_4	van der Waal's	-182°C
CH_3F	dipole-dipole	-141°C
CH_3OH	hydrogen bonds	-93°C
Al	metallic	660°C
AlF_3	ionic	1291°C
C	covalent	3550°C

-183 بتكون الـ solid
-182 بتتحول الـ Liquid

London force mainly

فرق في الكهروسلبية بين الكربون والهالوجين ← زاد الـ melting point لـ -141

أقوى روابط

مع كربون تساهمية مع

melting point
بتمثل درجة الحرارة اللي عندها بتتبخر المادة ، بتتحول Liquid state وبتكسر الروابط تبعت الـ solid state

البلورات اللي الروابط بتعتها ضعيفة ، رح يكون الـ melting point الها قليلة ، والبلورات اللي الروابط بتعتها قوية رح تكون الـ melting point الها عالية

ال crystal عبارة عن solid state بتميز عن ال amorphous انها regular
[الوحدات تبعتها الها ترتيب محدد]

بتتكون ال crystals بعمليات ال

Crystallization

- Crystals are produced by inducing a change from the liquid or gas state to the solid state by either: ٣ طرق

Crystallization from melt ← المادة لما أبردها لتحت ال melting point بتتبلور

- Cooling of a molten sample to below its melting point. مثال الجليد، ال melting point الجليد صفر.

Crystallization from solution

- To make a supersaturated solution by: معلول فوق الإشباع

1 – Removing the liquid by evaporation

2 – Cooling the solution, as most materials become less soluble as temperature is decreased heating نادرة في حالات

3 – Adding antisolvent (another liquid which will mix with the solution, but in which the solute has low solubility)

Crystallization from vapor ← بعض المواد فيها خاصية ال sublimation (التسامي)، وهو التحول من الحالة الصلبة إلى الغازية مباشرة دون المرور بالحالة السائلة، هذا الغاز إذا عرضت لسطح بارد جدًا يرجع يتحول من غاز إلى صلب مباشرة وتتكون البلورات، وهذي الطريقة بطيئة ومحدودة لمواد معينة.

Super saturated فوق الإشباع
Saturated مشبع
under saturated تحت الإشباع

Cooling or heating the solution

حتى أعمل محلول supersaturation بتنقله عادةً من saturated مشبع عن طريق ال ٢ طرق
ال saturation هل عن طريق التبخير على الحلين ولا التبريد حتى أوصل أعلى حد ممكن.
بعض ما يقدر أعمل supersaturation هذي بطريقة

هذي المادة اللي بضيفها بتتبخر مع الماء، لكن لما يتبخروا ذا بتخلي المواد فيهم تتبلور، فالذائبية بتنخفض في هذا الـ mixture، مابين الماء وأضافات

لكان عندي ١٠٠ مل محلول مشبع لـ mol formula في الماء وحطت عليه ١٠٠ مل إيثيون، الحجم تقريبًا صار "تضاعف" ٢٠٠ مل، إذا الذائبية قلت للنص مارح يصير اشي لكن الي يصير عادة أن الناتج يتضاءل الحجم أو تضيف بل ١٠٠ تضيف ٢٠٠ مل لكن الذائبية بتقل ٣ أضعاف، وهذي الحالة يصير عندي supersaturated solution.

كلمة الـ antisolvent هي عكس الـ cosolvent الـ cosolvent كنا نستخدمها حتى يزيد ذائبية المادة، كنا نستخدمها في الـ formulation، وهنا بنستخدمها بالـ crystallization.

* crystallization from solution الـ
1 – نعمل محلول saturated ويركد يتبخر أو نبرده على جهاز تبخير
2 – معظم المواد ذائبيتها بتزيد بالتسخين، عشان أعمل saturated solution، عشان أعمل حلول ٥٠ درجة مئوية وبعدين أبردها لـ ١٠ اللي أوصل درجة صفر مئوية (درجة أقل قوة مناسبة)
في حالات نخزن جسم الكبس، زي الأطباء المتيبوم والكالسيم، هاي الأدوية ذائبيتها تقل بالتسخين [أوضح مثال لما تغلي مي وتلاقي فيها طبقة بيضاء ذي كلس]

* الـ crystallization from solution هي أكثر طريقة مستخدمة في تصنيع الأدوية لأنه الـ crystallization from melt بتطلب لبعض الأدوية أن تسخنها على درجات حرارة عالية وهذا يؤدي إلى chemical degradation لمعظم الأدوية.

Crystallization

قسموها لمرحلتين:

- The processes by which a crystal forms are called ***nucleation*** and ***growth***.

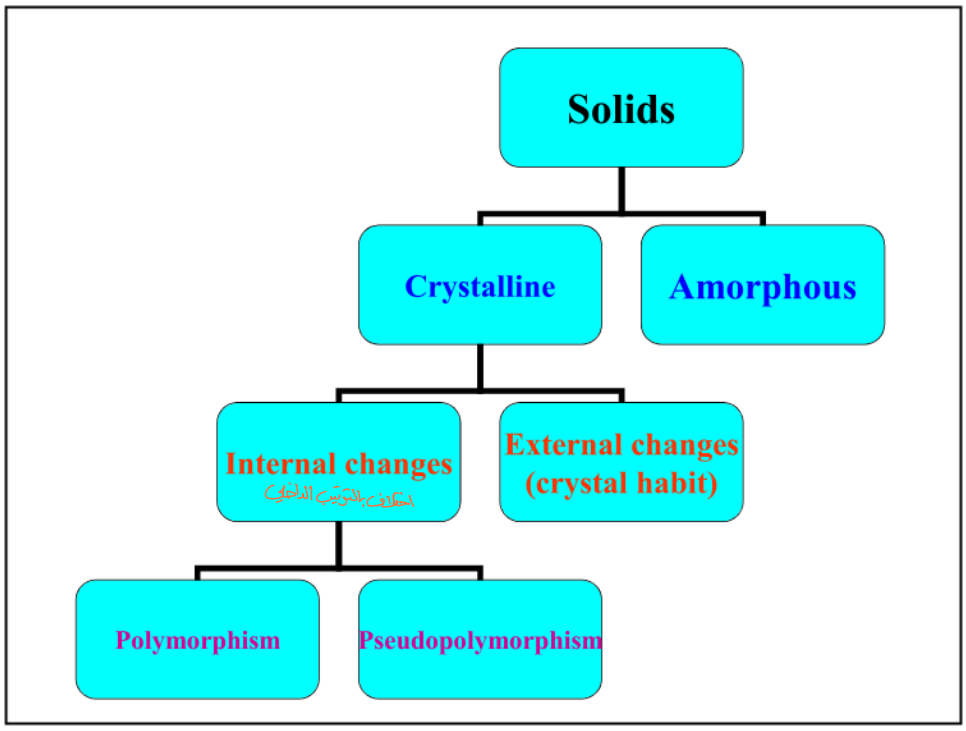
- Nucleation is the formation of a small mass on to which a crystal can grow. تكون كتل بسيطة يبلش ينمو عليها الـ crystals

- Growth is the addition of more solute molecules to the nucleation site.

- In order to achieve nucleation and growth it is necessary to have a supersaturated solution.

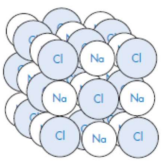
حتى يصير عندي بلوصتين لكي يكون growth و nucleation المحلول super saturated.

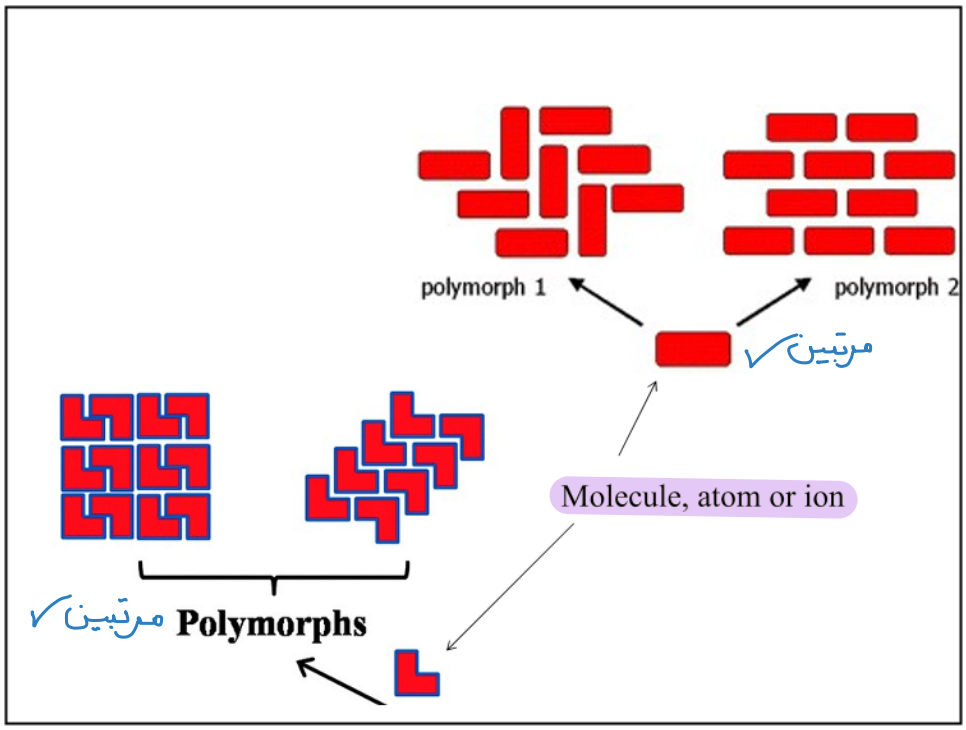
* ما في حد فاصل بين الـ Growth والـ Nucleation.

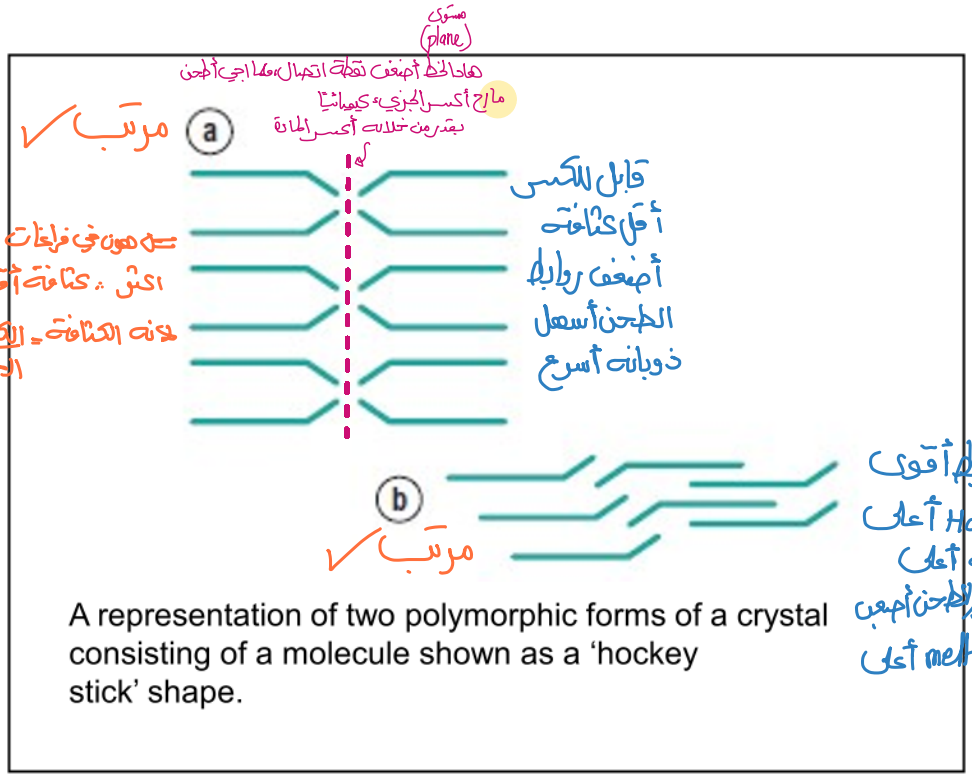


Polymorphism

- The ability of material to exist in more than one packing pattern (leading to crystals with different internal structure = different crystal lattice) is termed polymorphism
- Number of polymorphs ≥ 2
- If the crystallization conditions are changed, it is possible that the molecules may start to form crystals with a different packing pattern from that which occurred with the original conditions.
- The change in condition could be :
  - A different solvent
  - Change in the stirring
  - Different cooling conditions
  - Different impurities in the crystallization liquid



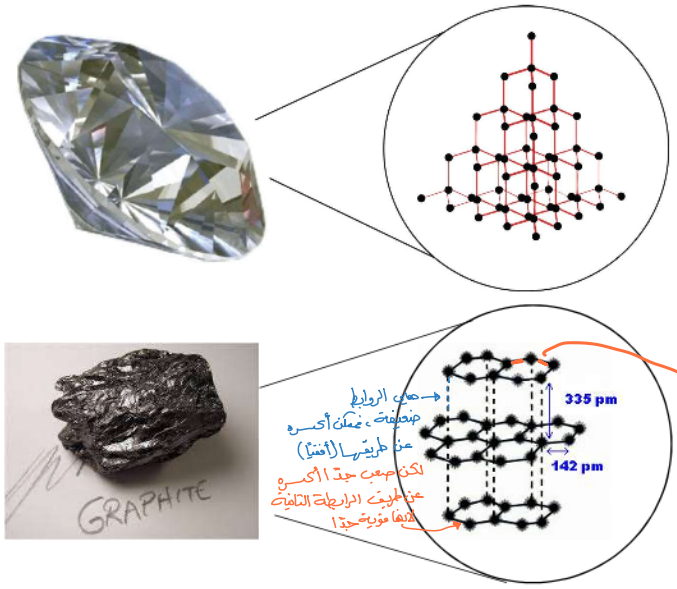




A representation of two polymorphic forms of a crystal consisting of a molecule shown as a 'hockey stick' shape.

الكربون فيه ظاهرة الـ polymorphism
(ظاهرة في عنصر أكثر من طريقة واجدة)

Covalent bonds



ليه الـ Graphite قوي؟
عشان الروابط تبعته أقوى من تبعت الـ diamond

Polymorphism

- Many drugs and excipients exhibit polymorphism.
- Different polymorphs have different physcial properties such as: true density, melting point, apparent solublity, dissolution rate, hardness, hygroscopicity ....
  القدرة على امتصاص الرطوبة
- For a compound that exhibits polymorphism, only one of the forms will be the most thermodynamically favorable (stable) at room temperature and the other(s) is/are termed metastable
  أقل ثباتاً
  stable إلى metastable واحد ثابت "stable"، الباقيين ممكن يتحولوا من
- Transformation of the metastable polymorph(s) to the stable one may occur and may be catalyzed by:
  ليس شرطاً، ليس بالضرورة
  - Energy (heating, milling) الطحن بطحين طاقة ميكانيكية
  - Presence of solvent

شو أهمية الـ polymorphism؟

(true density) كثافة المادة الصلبة بدون فراغات

اذا كان عندي 2 polymorphs بكون واحد stable والثاني metastable
اذا كان عندي 3 polymorphs بكون واحد stable وتنين metastable
اذا كان عندي 4 polymorphs بكون واحد stable وثلاثة metastable

* شو الفرق بين metastable و unstable؟
metastable أقل ثباتاً، زي مثلاً لو واحد جاب علامة perfect 10/10 هتبقى واحد جاب ٩٨ بنفس الشعبة، ما بيقدر احكي انه موشطر بحكي انه أقل شطارة من الأول. نفس الشيء صح.
مثلاً الـ diamonds علشان هو metastable والـ Graphite هو الـ stable.

Physical properties of pharmaceutical significance that may be affected by polymorphism

Physical property	Examples on pharmaceutical importance
Melting point	Suppository base (Theobroma oil)
Apparent solubility	Poorly soluble drugs
Dissolution rate	Poorly soluble drugs
Hardness	Milling, Tableting (paracetamol)
Hygroscopicity	Chemical stability
Rates of solid state reactions	Chemical stability
Habit (i.e., shape)	Powder flow, mixing

Polymorphism

- In general there will be the following correlation between the melting point of different polymorphs and their dissolution rate:

High melting point = strong lattice = hard to remove molecules = low dissolution rate (and vice versa)

- The stable form has the highest melting point → slowest dissolution.

- When a metastable polymorphic form is dissolved it can give a greater amount of material in solution than the saturated solution. These supersaturated solutions will eventually return to the equilibrium solubility due to the precipitation of stable crystal form.