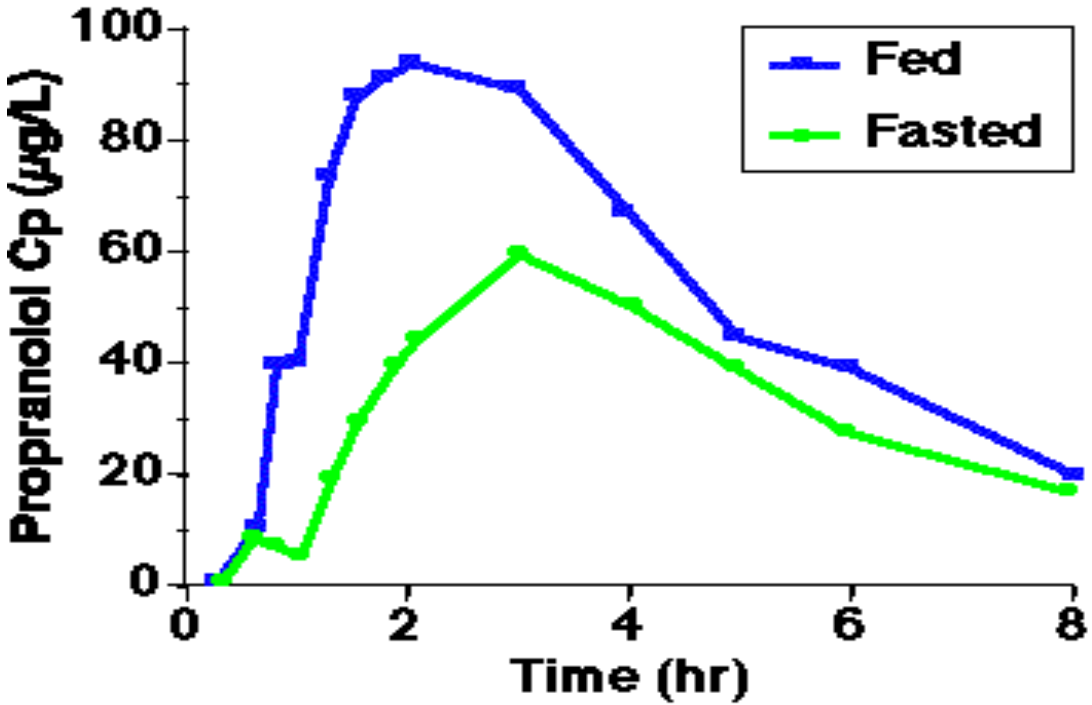
III Effect of Food



Effect of Fasting *versus* Fed on Propranolol Concentrations

إحنا المرة الماضية كنا بنحكي عن الـ effect of food، وحكينا ايش الأكل أثره على امتصاص الأكل... امتصاص الدواء سوري؟ بيزيد ولا بيقلل؟ بيقلل الامتصاص، ليش؟ بيقلل الـ rate of emptying، هي واحدة. كمان... بيقلل الـ dissolution للدواء، كمان بيزيد الـ viscosity للأكل، فكمان الامتصاص مرور الدواء من المكان تبعه من الـ particle تبعته للـ epithelial cells عشان يصير له امتصاص كمان بيصير أبطأ، اوكي؟

هاد بشكل عام للأدوية، شو قلنا في عندنا استثناء؟ هاي لـ propranolol. Propranolol شو قلنا عنه؟ لأ لأ شوفوا، الـ fasting بالـ fasting امتصاصه والـ peak تبعه كلياته أقل، اوكي؟ هاي وصل الـ peak بعد ساعتين كان موصل الـ peak، هون مثلاً أكثر من 3 ساعات ليوصل الـ peak لما كان fasting. شو قلنا للـ propranolol؟ شو كان الأشياء؟ ليش الـ food زاد من الامتصاص تبعه؟ Two factors يعني.

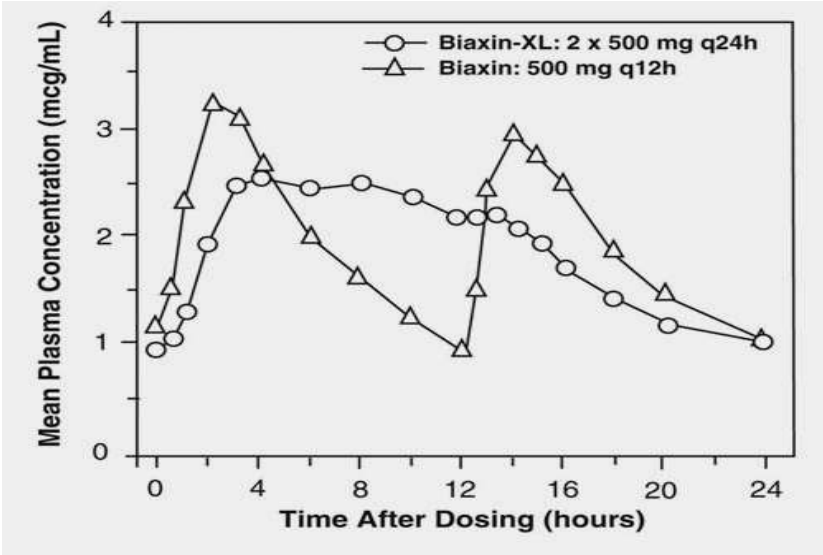
وجود الـ oil في الأكل بيزيد من الامتصاص إله، والشغلة الثانية شو قلنا عنه؟ هو اللي بيصير له أصلاً، بيزيد الامتصاص تبعه بوجود الأكل كلياته، عندهم شرط. في شغلة ثانية، متذكرين لما حكينا عن الـ first-pass metabolism؟ اه شو قلنا؟ قلنا لما أنا بفوت كمية كبيرة من الدواء مرة واحدة على الكبد شو بيصير؟ saturation للـ liver enzymes، فكمية أكبر ممكن إنها تروح للدم. فهاد اللي عم يوصل intact to the blood،

بعيد عن الـ propranolol في عندنا عيار 10، عيار 40، فعلياً الـ dose اللي إحنا بدنا إياها أقل بكثير من هيك، بس 70% منه ممكن يروح بالـ first-pass metabolism، فإحنا بنرفع الـ dose عشان تكون هاي النسبة أقل ونوصل عندي الكمية اللي أنا بدي إياها للدواء توصل intact.

Double peak phenomena

- Some drugs such as cimetidine and ranitidine, after oral administration produce a blood concentration curve consisting of two peaks.

- The presence of double peaks has been attributed to variability in stomach emptying, variable intestinal motility, presence of food, enterohepatic cycle or failure of a tablet dosage form.



طيب، في عندنا بعض الأحيان ممكن إحنا نواجه مشكلة الـ double peak، طبعاً هاي الـ double peak الموجودة عندنا هي عبارة عن two doses، اوكي؟ أعطيت الـ dose، بعد 12 ساعة أعطيت dose ثانية صار double. بس مش هاي هي المشكلة. بعض الأحيان ممكن يكون في عندنا نتيجة الاختلاف أو التغير بالـ gastric emptying، إذا صار في عندي الدواء أتاخد صار في عندي gastric emptying جزئي وبعدين رد مرة ثانية نزل الكمية، يعني إذا كان في عندي اختلاف بالـ gastric emptying مشكلة فيه.

إذا كان في عندنا مشكلة بالـ intestinal motility كمان، الـ motility تبعت الـ intestine فيها إشكالية. إذا كان في عندنا وجود الأكل، يعني الواحد كان مش ماكل كان في امتصاص معين للدواء بعدين أكل صار في امتصاص مختلف تماماً للدواء ممكن إنه يطلع عندي الـ double peak.

في عندنا الـ enterohepatic cycle، الـ enterohepatic cycle إنه الدواء راح للـ liver ورجع مرة ثانية عمل له pumping to the bile من خلال الـ bile على الـ gallbladder، ورجع مرة ثانية على الـ intestine ورجع مرة ثانية امتصوه، فممكن يبين كـ double peak،

والـ tablet dosage form ممكن يكون failure يعني هي ما انكسرتش كلها ما صارهاش disintegration كلها مرة واحدة، كان في عندنا مشكلة بالـ tablet نفسها، وبالتالي ممكن إنها تظهر على شكل double peak، ما صار release للـ dosage form كلياته أو للدواء من الـ dosage form مرة واحدة، طلع على مرحلتين نتيجة مشكلة بالـ tablet هاي ممكن إنها تعطين double peak.

Presystemic metabolism

Definition:

The metabolism of orally administered drugs by gastrointestinal and hepatic enzymes, resulting in a significant reduction of the amount of unmetabolized drug reaching the systemic circulation.

Gut wall metabolism

- This effect is known as first-pass metabolism by the intestine.
- Cytochrome P450 enzyme, CYP3A, that is present in the liver and responsible for the hepatic metabolism of many drugs, is present in the intestinal mucosa and that intestinal metabolism may be important for substrates of this enzyme e.g. cyclosporin.

طيب، الـ presystemic metabolism هاي في عندي أنا مرحلتين أو شغلتين ممكن إنها تصير as presystemic metabolism. أول شيء بالـ gut wall، هلا إحنا الـ cytochrome P450، CYP...

الـ cytochrome P450 عندنا إياه موجود في الـ gut wall وفي عندنا إياه بالـ liver، الـ liver أساساً، بس في عندي بالـ intestinal epithelial cells في عندي موجود كمان cytochrome 3A، 3A موجود كمان بالـ intestinal wall.

هلا، في بعض الأدوية ومنها cyclosporine حكينا عن الـ propranolol حكينا، في عندنا عدد من الأدوية ممكن إنه تمر بالـ first-pass metabolism، يصير لها extensive metabolism ممكن يوصل 50%، 60%، حتى مرات 70% metabolism، يوصل بس كـ circulation as intact drug مش أكثر من 30%، فنتيجة إنه هو زي ما قلنا extensive metabolism اللي بيصير له خلال عملية الـ absorption.

طيب، شو قلنا الحل إلها؟ شو إلها حل؟ يا أما بعطيها بـ dose أعلى، طيب، إذا كان الدواء potent drug؟ يعني ممكن يكون toxic؟ اه؟ ينفع أعطيه؟ بغير الـ route of administration. بغير الـ route of administration، في حكينا إنه خيار عندنا، طبعاً إذا كان الـ dose قليلة ممكن إحنا نروح لخيارات الـ sublingual way، طبعاً مرات في limitation، الـ sublingual مش ظابط مع الكل بس الـ dose قليلة، طيب شو أعمل؟ ليش مش ظابط؟ بيكون مر كثير الدواء، كيف بدك تحطه تحت اللسان؟ بيحس الواحد بمرارة، صح ولا لا؟ أو الـ dose بتاعته عالية شوي ما بضبطش، يعني مش دائماً إنه بيضبط إني أعطي sublingual، خيار كويس ولكن مش دائماً بيضبط.

Presystemic metabolism

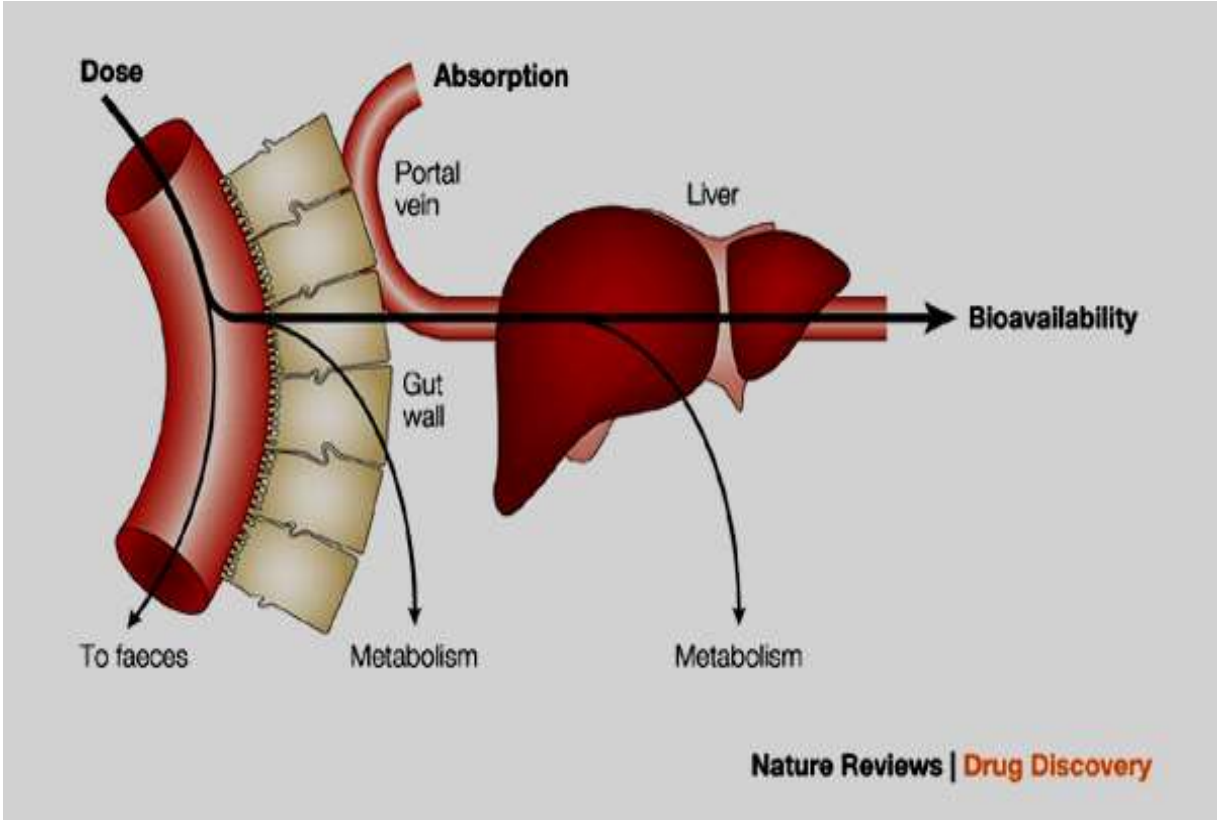
Hepatic metabolism

- After a drug is swallowed, it is absorbed by the digestive system and enters the hepatic portal system. It is carried through the portal vein into the liver before it reaches the rest of the body.

- The liver metabolizes many drugs (e.g. propranolol), sometimes to such an extent that only a small amount of active drug emerges from the liver to the rest of the circulatory system.

- This *first pass* through the liver thus greatly reduces the bioavailability of the drug.

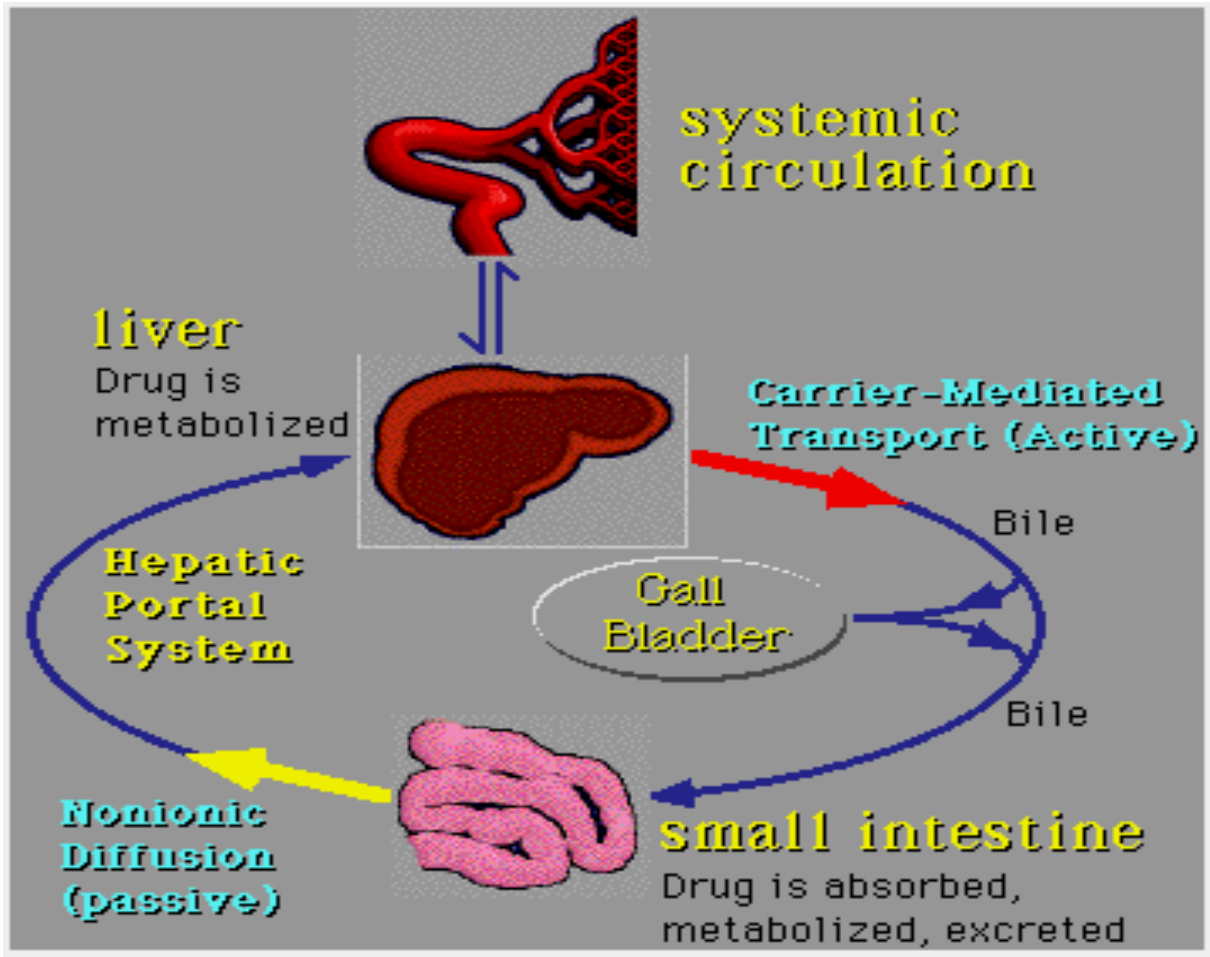
Presystemic metabolism



فزي ما قلنا، ممكن يكون intestinal وممكن يكون hepatic metabolism. الـ hepatic metabolism إنه الدواء بيصير له امتصاص عادي من الـ intestine مر وراح على الـ portal vein على الـ liver، شايفين؟ أنا في عندي مشكلتين، هاي في عندي الـ gut، هاي عندي الـ gut wall اللي هو الـ epithelial cells تبعت الـ intestinal cells، هون ممكن يصير في عندي جزء منه يصير له metabolism، وممكن عادي يروح من خلال الـ portal vein على الـ liver، وبالـ liver يصير له هون metabolism، والـ cytochrome P450 نفس القصة، وبعد هيك اللي راح يمرق بعد ما يكون أُعمل له كل عمليات الـ metabolism، الـ metabolism اللي بيوصل على الدم intact كامل، المركب كامل بدون ما يصير له metabolism هاد هو الـ bioavailability.

اوكي؟ يعني ايش الـ bioavailability؟ شو بتفرق؟ النسبة من الدواء اللي وصلت للـ systemic circulation intact، اوكي؟ إذا وصل مكسر؟ ما بضبط، ما بضبط. اوكي؟ هاي الشغلة، هاي معناها بينشطب من الـ... كمية الدواء اللي وصلت عندنا هون.

Hepatic metabolism



هون نفس الشيء، في عندنا زي ما قلنا الـ intestinal ممكن إنه يصير في عندنا absorption ونروح للـ liver من خلال الـ portal vein، في جزء منهم قلنا هي active transport ممكن يروح ويصير له عملية pumping to the bile للـ gallbladder ومرة ثانية يصير في عندنا مرة ثانية release، يعني مجرد ما أكل الواحد الـ gallbladder بينزل الـ bile مع الدواء، مرة ثانية راح تشوفوا إنه في double peak مثلاً من الأشياء اللي ممكن إنها تصير لها enterohepatic circulation، فهاي بين الـ entero والـ liver بتضلها تلف عدة مرات، وأخر شيء في جزء من اللي صار له يعني اللي بيوصل للـ liver في جزء راح يروح عندنا على الـ systemic circulation. فهاي واحدة من عمليات الـ excretion ممكن إنها تروح من خلال الـ bile وبس توصل للـ intestine بيصير لها excretion in feces وبتروح بالـ feces.

II Physical-Chemical Factors Affecting Oral Absorption

Physical-chemical factors affecting oral absorption include:

A- pH-partition theory

B- Lipid solubility of drugs

C- Dissolution and pH

D- Drug stability and hydrolysis in GIT

E- Complexation

F- Adsorption

A. pH - Partition Theory

- According to the pH-partition hypothesis, the gastrointestinal epithelia acts as a lipid barrier towards drugs which are absorbed by passive diffusion, and those that are lipid soluble will pass across the barrier.

- As most drugs are weak electrolytes, the unionized form of weakly acidic or basic drugs (the lipid-soluble form) will pass across the gastrointestinal epithelia, whereas the gastrointestinal epithelia is impermeable to the ionized (poorly-lipid soluble) form of such drugs.

- Consequently, the absorption of a weak electrolyte will be determined by the extent to which the drug exists in its unionized form at the site of absorption.

A. pH - Partition Theory

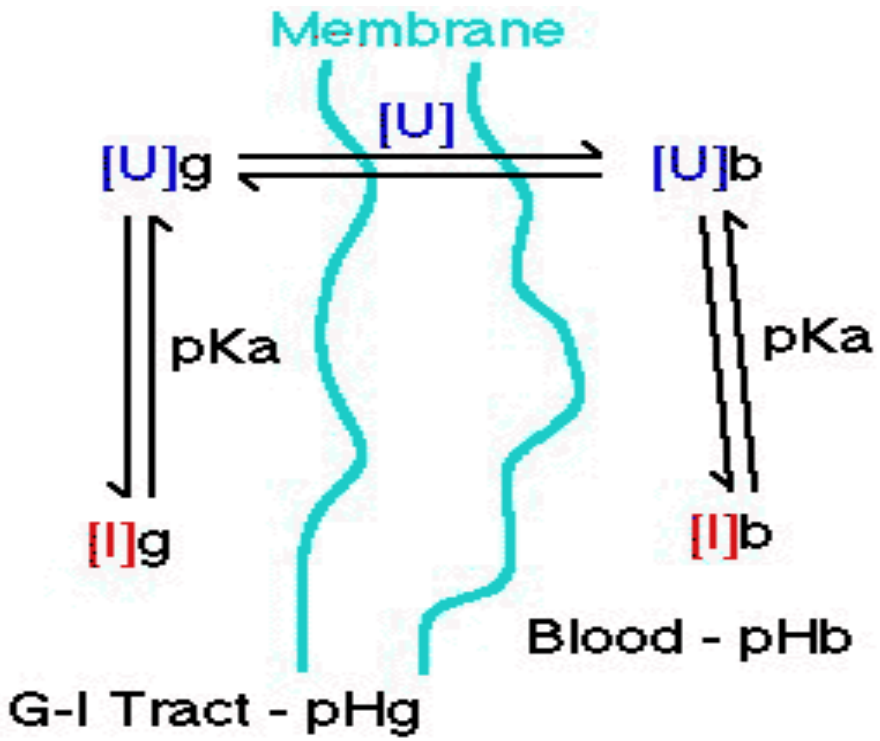


Diagram Showing Transfer Across Membrane

طيب، نيجي للـ factor الثاني اللي هو الـ physicochemical properties للمركب نفسه، الدواء نفسه. كمان ممكن يأثر على الـ oral absorption لما نحكي عن الـ pH-partition theory، في عندنا lipid solubility of the drug، في عندنا الـ dissolution and pH، في عندنا hydrolysis in GIT، drug stability. هاي كلها factors ممكن إنها تأثر على عملية complexation and adsorption امتصاص الدواء.

نبدأ بالـ pH and partition theory، زي ما بتعرفوا إنه الأدوية عندنا يا أما weak acids يا أما weak bases، وقليل جداً نلاقي شيء neutral، اوكي؟ شو معناها weak acid أو weak base؟ معناها إنه ممكن يكون يتواجد بالـ ionized والـ unionized form، ممكن إنه يتواجد بالـ ionized وبالـ unionized form.

طيب، مين اللي بيمرق منهم هذول من خلال الـ gut wall؟ الـ unionized بس. معناها حسب مقدار الـ ionization اللي موجود عندنا وهاي حكيناها وناقشناها بالـ... بالـ organic متذكرين؟ قلنا على حسب نسبة الـ unionized اللي موجود عندنا بتكون سرعة الـ absorption للدواء، فـ نرجع لـ Henderson-Hasselbalch equation والـ pKa مع الـ pH شو علاقتهم ببعض؟ طبعاً زي ما قلنا إنه أغلبهم يا weak acid يا weak base وبالتالي الـ absorption بيتحدد بمقدار الـ ionization للدواء الموجود، قديش في عندي نسبة unionized drug على الـ pH اللي محدودة بتكون موجودة، وهاي... يعني بيكون في عندنا مقدار الـ absorption.

هلا الـ unionized drug زي ما قلنا هو اللي ممكن إنه يخترق الـ membrane تبع الـ gut wall، ممكن إنه يدخل وساعتها بعد هيك ممكن إنه يتحول للـ ionized. هلا، إذا متذكرين كنا بنقول إنه إحنا عندنا الدواء بيكون بالـ unionized، هيك في عندنا equilibrium بينهم، بين الـ ionized وهاي بالـ unionized. Unionized وهاد الـ ionized form.

هلا، إحنا هاي equilibrium، الـ unionized form هو بس اللي بيمرق من خلال الـ membrane، تمام؟ فشو بيصير عندنا؟ طالما إنه هاد مر، معناته هاد عم ينقص، فالـ equilibrium اختل. فشو بيعمل؟ جزء من الـ ionized راح يتحول لـ unionized form، ومرة ثانية راح يصير له absorption، وتضلها العملية هاي مستمرة، وعلى طول الـ intestine مع أنه الـ... الـ surface area لها كثير كبيرة وبالتالي الـ residence time تبعها كبير، هاي كلها factors بتساعد إنه امتصاص الدواء خصوصاً إذا كان acidic من الـ intestinal wall ألموست كامل، يعني حتى بيوصل 100%.

A. pH - Partition Theory

- The extent to which a weakly acidic or basic drug ionizes in solution in the gastrointestinal fluid may be calculated using ***Henderson - Hasselbalch equation.***

**** Weak acids (e.g. aspirin):**

$$HA \rightleftarrows H^+ + A^-$$

$$Ka = \frac{a_{H^+} \bullet a_{A^-}}{a_{HA}} \approx \frac{[H^+] \bullet [A^-]}{[HA]}$$

Dissociation Constant equation - Weak Acids

taking the negative log of both sides

A. pH - Partition Theory

$$-logKa = -log[H^+] - log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

Rearranging gives the following equation:

$$pKa - pH = log\frac{[U]}{[I]} = log\frac{[HA]}{[A^-]}$$

Henderson - Hasselbalch Equation - Weak Acids

A. pH - Partition Theory

Weak Bases:

$$pKa - pH = log\frac{[I]}{[U]} = log\frac{[HB^+]}{[B]}$$

Henderson - Hasselbalch Equation - Weak Bases

Limitations of the pH-partition hypothesis:

-Despite their high degree of ionization, weak acids are highly absorbed from the small intestine and this may be due to:

1- The large surface area that is available for absorption in the small intestine.

2- A longer small intestine residence time.

مين الـ basic drugs، الـ basic drugs شو قلنا عنهم؟ شو قلنا عن الـ basic drugs؟ إنه ممكن ما يوصلش، ممكن 70%، 80%، يعني عادةً 100% هاي ما بنشوفها بالـ basic drugs. الـ 100% ما بنشوفها. ليش؟ ليش؟ نرجع لـ Henderson-Hasselbalch equation، متذكرينها هاي المعادلة؟

بعدين قديش الـ K بيساوي؟ K_a بيساوي:

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

وبعدين قلنا نشتق المعادلة، ناقص log للكل:

$$-log(K_a) = -log([H^+]) - log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

طيب، -log(K_a) شو بيساوى؟ pKa. وال-log([H^+])؟ pH. الـ pH بنخليها بهاي الجهة وبننقل:

$$pH = pKa + log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

طيب، لما كنا بنحكي عن acidic drug أو basic drug لما يكون عندي طبعاً هي الـ pKa زائد log الـ base على الـ acid، فهاي قاعدة عامة بتمشي للكل:

$$pH = pKa + log\left(\frac{\text{Base}}{\text{Acid}}\right)$$

هاي conjugate base للـ acidic، وهاي... وهاي الـ acid، الـ acid form منه. لما يكون عندي مركب basic compound شو بيكون الـ pH بيساوي؟ بيساوي الـ pKa زائد الـ log الـ base على الـ acid برضه، الـ base شو بيكون؟ بيكون اللي هو... أو الـ base نفسها، Base، اوكي؟ على الـ acid اللي هو الـ HB^+. هلا لو كانت مثلاً هاي عبارة عن NH_3، هاي شو راح تكون؟ راح تكون NH_4^+، هاي conjugate acid وهاي base، فهي القاعدة العامة إله.

تمام؟ ليش قلنا إنه الأدوية الـ basic بيكنش امتصاصها كامل؟ قلنا لأنه عندي أنا بالـ acidic pH بالـ acidic pH في عندي جزء من الدواء اللي acidic بيتم امتصاصه هناك في الـ stomach، اوكي؟ يعني لما بتكون عندي الـ pH هناك 2، والـ pKa للدواء 4، اوكي؟ قديش مقدار الـ ionization بالـ stomach؟

$$pH = pKa + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

ال pH=2 ، وال pKa=4 :

$$2 = 4 + \log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right)$$

$$2 - 4 = -2$$

$$\log\left(\frac{[A^-]}{[HA]}\right) = -2$$

بالتالي، مين الكمية أكبر؟ لما تكون -2؟ معناته اللي بالمقام هو الأكبر. اللي بالمقام 100 ضعف اللي بالبسط. اوكي؟ لأنه بالـ antilog، minus معناها إنها هاي:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{-2} = 0.01$$

هيك معناها، 0.01. اوكي؟ يعني كل 0.01 في عندي 1 من الـ HA، فالـ HA نسبتها 99% تقريباً.

لهون تمام؟ طيب، خلينا نروح الـ... معناها في عندي 99% في 10% من الدواء راح يتم امتصاصه بالـ stomach، ففي شوي بالـ stomach. راح تكمل وين؟ بالـ intestine. بالـ intestine الـ pKa إله 4، الـ pH كم بالـ intestine؟ حكينا من 5 لـ 7، خلينا نقول 6 بالنص، اوكي؟ فشو راح يصير؟ هاي هون... هاي كلياته للـ acidic drug، اه؟ الـ pH = 6 وهون هاي pKa = 4 ما تغيرتش:

$$6 - 4 = 2$$

معناها شو صار عندنا؟ الـ antilog للـ 2 ايش؟ 100. 100 هاي للـ 100:

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^2 = 100$$

ال100(A-)ضعف الـ HA.

معناها في عندي 99% A^- و 1% للـ HA وواحد اللي قبل شوي كنت أحكي عنه إنه الـ HA بيدخل، بيرجع بيصير له equilibrium مرة ثانية، برد يدخل equilibrium، وبما إنه أنا هاد الـ residence time بالساعات عندنا، وكمان عندنا الـ... ايش قلنا؟ الـ... الـ residence time والـ... والـ surface area، الـ surface area لها كبيرة كثير وبالتالي بتخلي الامتصاص الـ surface area بتلعب دور كبير. هاي بالنسبة للـ acidic drug.

طيب، نيجي للـ basic drugs، الـ basic drugs هيك الـ base هون وهون الـ HB^+. الـ ionized تحت. فلو كانت الـ base الـ pKa لها 9 مثلاً، 9، عند pH = 2:

$$pH = pKa + \log\left(\frac{[\text{Base}]}{[HB^+]}\right) \qquad 2 = 9 + \log\left(\frac{[\text{Base}]}{[HB^+]}\right) \qquad 2 - 9 = -7$$

$$\log\left(\frac{[\text{Base}]}{[HB^+]}\right) = -7 \qquad \frac{[\text{Base}]}{[HB^+]} = 10^{-7} = \frac{1}{10,000,000}$$

فالامتصاص من الـ stomach راح يكون شبه معدوم، ضئيل جداً قليل، اوكي؟ الأغلب من 10 ملايين ضعف اللي هو الـ ionized form، اوكي؟
طيب، طلعنا للـ intestine، الـ intestine كم الـ pH هناك حكينا؟ 6:

$$6 - 9 = -3$$

$$\log\left(\frac{[\text{Base}]}{[HB^+]}\right) = -3$$

$$\frac{[\text{Base}]}{[HB^+]} = 10^{-3} = \frac{1}{1000}$$

يعني بتحكي عن 1000 ضعف هاي. اوكي؟ فهاي لأنه الـ surface area كبيرة ولأنه في عندنا residence time أطول ممكن إنه يصير الامتصاص أحسن شوي، أحسن شوي.
عشان هيك بالـ stomach ما في امتصاص للـ basic drugs نهائياً، وبالـ intestine في امتصاص ولكن ما بيوصل لـ 100%.

A. pH - Partition Theory

3- A microclimate pH, that exists on the surface of intestinal mucosa and is lower than that of the luminal pH of the small intestine.

واضح؟ هاي اللي بنحكيه إنه في عندنا residence time أكثر وفي عندنا الـ large surface area وفي كمان شغلة ثالثة اللي هي الـ microenvironment الموجودة عندنا على سطح الـ intestinal mucosa، هاي كمان بتلعب دور إنه إحنا بنحكي عن الـ intestinal lumen الـ pH عندي هون 6، بس على السطح الـ intestine نفسها بتكون الـ pH أقل شوي. فبالنسبة للـ acidic drugs بتكون نسبة الـ ionization ايش؟ أقل، يعني الـ unionized أكسـ... أكثر.

أعيد مرة ثانية؟ الـ microenvironment الموجودة على الـ epithelial cells الموجودة بالـ intestine هاي بتكون الـ pH تبعتها أقل شوية، يعني مش 6 شو بتكون؟ ممكن تكون 5، 4 ونصف، اوكي؟ فبتكون نسبة الـ unionized من الدواء ايش؟ للـ acidic drugs أكثر، نسبة الـ unionized وبالتالي الامتصاص بيكون أحسن. واضح؟ والـ basic drugs؟ لا، العكس.

إنه إحنا هسا بالنسبة للـ acidic drug، الـ unionized أكثر، فالـ absorption بتاعها أعلى؟ يس. يعني إحنا حكينا إنه هاي بالـ stomach بيكون في إله امتصاص، صح الـ surface area صغيرة، بس في عندي كمية منيحة ممكن هي 10% من الدواء ممكن يمتص بالـ stomach، اوكي؟ هلا الـ basic drug ما عنده خيارات، ما عندوش أي فرصة يصير له امتصاص بالـ stomach، اوكي؟ راح للـ intestine، هلا بالـ intestine قديش الـ pH قلنا؟ 5 لـ 7، بس على السطح تبع الـ epithelial cells أقل شوي الـ pH، فالـ acidic drugs بتستفيد، هي مش 6، هي 6 مش 99% أنا، 6 هون في عندي 99% ionized بالـ ionized form، الـ unionized أديش؟ 1%، ولكن على السطح على سطح الـ epithelial cells الـ pH هناك أقل شوي مش 6، أقل شوي، 5، 4.5 اوكي؟ فبتكون نسبة أكثر مش 1%، أكثر من 1% موجودة عندي على شكل unionized وبالتالي امتصاصها أسرع. بس هيك، بس هي ثلاث factors عندنا. هاي واحدة من الـ factors، إنه بالـ lumen الـ pH 6 تقريباً 5 لـ 7 بينما على الـ surface بتكون أقل شوي، فامتصاص الأسيد بيكون أحسن. بالـ intestine الـ residence time طويل، بالـ stomach ممكن أنا أخذته على معدة فاضية ما يقعدش غير بالـ stomach نص ساعة، اوكي؟ وراح للـ intestine، بالـ intestine مش نص ساعة، اوكي؟ راح يضله ماشي إنت بتحكي عن 5-6 متر، فماشي مسافة طويلة، بده 3 ساعات minimum، اوكي؟ عشان هيك الـ residence time أطول. كمان شو قلنا؟ الـ environment هاي، والشغلة الثالثة الـ surface area، مش قلنا في villi وبيكون أصلاً الـ intestine في عندنا اللي هو هاي البروزات الموجودة، هاي كلياتها بتزيد الـ surface area للامتصاص تبع الدواء.

B. Lipid solubility of drugs

- Some drugs are poorly absorbed after oral administration even though they are non-ionized in small intestine. Low lipid solubility of them may be the reason.
- The best parameter to correlate between water and lipid solubility is **partition coefficient**.

Partition coefficient (p) = [L] conc / [W] conc

where, [L] conc is the concentration of the drug in lipid phase.

[W] conc is the concentration of the drug in aqueous phase.

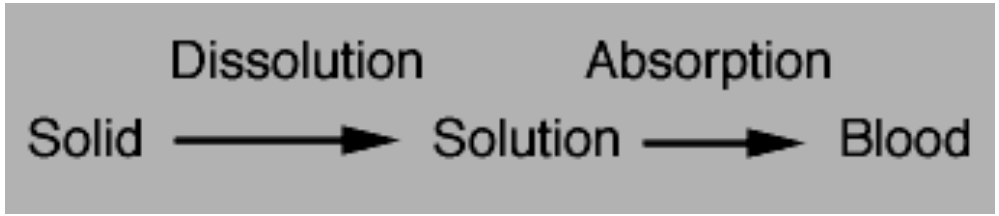
- The higher p value, the more absorption is observed.

طيب، في عندنا كمان الـ lipid solubility للدواء، كل ما كانت الـ lipid solubility إله أكثر كل ما كان امتصاصه أعلى، كل ما كان الامتصاص إله أعلى، طبعاً هاي إحنا بنحددها بالـ partition coefficient، الـ partition coefficient قديش الـ concentration إله بالـ lipid solvent على الـ water... الـ concentration إله بالـ water، طبعاً هاد الـ partitioning إنتوا متذكرين الـ... أخذتوا organic صح؟ كنتوا بتعملوا extraction و... ايش اسمه؟ ايش اسمه الجهاز؟ الزجاجية اللي كنتوا بتعملوا فيه الـ partitioning؟ اللي زي الإجاصة... شو كان اسمه الـ... الفنل؟ separatory funnel؟ separatory funnel شو كنا بنحط فيه؟ بنحط فيه ماء وبنحط فيه organic solvent، يعني ممكن أحط فيه مثلاً هكسان، الهكسان والماء ما بيلتقوش مع بعض، شو بعمل؟ بحط الدواء تبعي بأحد منهم، بشوفه مثلاً بيدوب بالهكسان أكثر بيدوب بالماء أكثر، بحطه بواحد منهم، اوكي؟ بعد هيك بنحط الاثنين على بعض وببلش أسكره وأبلش أعمل عملية mixing لهم برجهم، طبعاً بدك تنفسه شوي لأنه إذا الـ... الهكسان organic solvents عادةً يعني الفولتيلية لها عالية شوي، بتفتحه بتسكره بتفتحه بتسكره لحد ما بعدين بتسكره، إقلبه وشيل الغطاء وبتنزل الـ solution بخليهم ينفصلوا تماماً، في عندي طبقة الماء وطبقة الهكسان بنزل واحدة منهم، طبعاً بأخذهم الاثنين بالآخر، بنزلهم الاثنين أو واحدة منهم ممكن إني أروح أحللها أو الاثنين أحللهم، إذا قدرت أحلل الاثنين بيكون أحسن، ولكن إحنا عادةً بنروح بنكون عارفين قديش مثلاً الـ concentration للدواء عندي مثلاً بالماء، بعدين بأخذ الماء بعد ما أكون عملت الـ partitioning فيه وبقيس قديش الـ concentration إله بالـ water بتكون الكمية اللي راحت وين راحت؟ راحت على الهكسان، اوكي؟ فهمتوا فكرته؟ أو على الأوكتانول أو على المش عارف إيش... حسب الـ solvent اللي أنا بستخدمه.

كل ما كانت الـ P value أعلى كل ما كان امتصاص أعلى، إلى ما لا نهاية ولا في حد؟ طالما soluble in water هي في امتصاصه وفي partitioning، راحت الـ solubility بسبب الـ lipophilicity العالية إله؟ مفيش امتصاص. طالما إنه هو solid state ما في امتصاص، يعني إحنا ما بنقدر الجسم عندي الـ intestine ما بتسحب particle كاملة، particle معناها راح تضلها بالـ... بالـ small intestine، اوكي؟

C. Drug Dissolution

- Many drugs are given in solid dosage forms and therefore must dissolve before absorption can take place.



- If dissolution is the slow, it will be the rate determining step (the step controlling the overall rate of absorption) then factors affecting dissolution will control the overall process.

C. Drug Dissolution

- Drug dissolution is considered to be diffusion controlled process through a stagnant layer surrounding each solid particle.

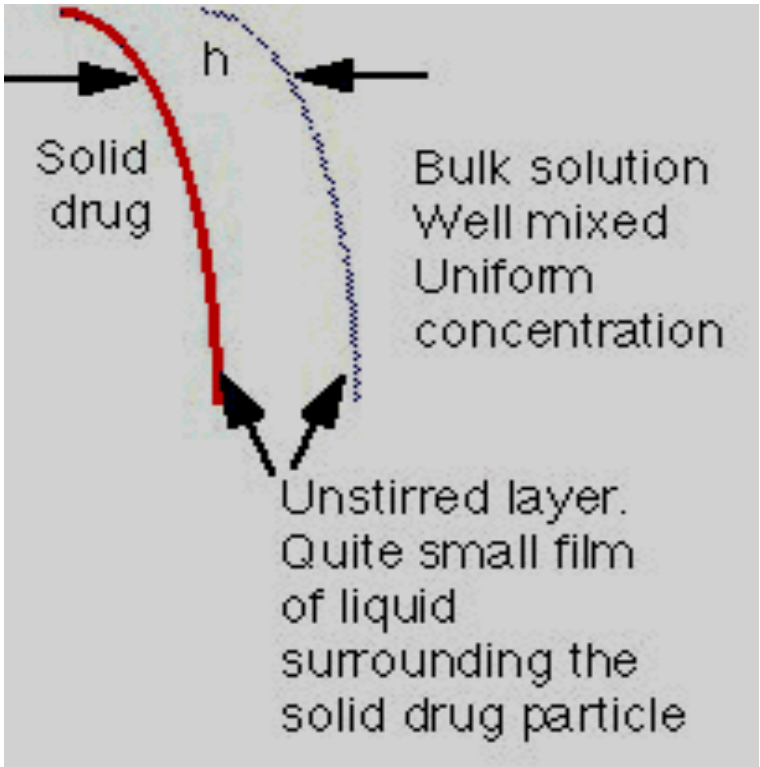


Diagram Representing Diffusion Through the Stagnant Layer

طيب، الـ drug dissolution، drug dissolution كمان عندي it must dissolve، لازم يكون بالـ soluble form حتى إنه يصير له absorption، فالـ dissolution rate ممكن يكون هو الـ rate-limiting step وهو المتحكم يعني بالـ absorption كلياتها، فإذا كان الـ dissolution إنه بطيء معناها عملية الامتصاص كلها راح تكون شو بتكون؟ كمان بطيئة، اوكي؟ كل عملية الامتصاص بتكون بطيئة أو الـ rate-limiting step هو اللي يحدد لي إياه الـ dissolution.

هلا الـ dissolution نفس الفكرة لو أجينا أطلعنا على... مش على السطح تبع الـ epithelial cells، أنا عم بحكي عن سطح الـ particle، انكم شايفين هاي عندك الـ particle بتاعة الدواء الـ... اللي بيصير لها الـ dissolution، هلا راح تلاقي إنه في عندي زي طبقة stagnant layer بنسميها، أو عارفين الـ unstirred water layer اللي كنا بنحكي عنها على سطح الـ epithelial cells؟ نفس المبدأ، نفس الفكرة، في عندنا اللي هي stagnant layer بتكون على سطح الـ particle، فالـ diffusion للدواء بيكون من هاي وعلى... في عندي هون على الـ surface of the particle وفي عندي هون الـ concentration بالـ bulk، ونفس الشيء الـ diffusion إلها هاي إنه محكوم بـ diffusion coefficient، بيكون بالـ thickness لجميع الـ... الـ layer، يعني هاي الـ layer هاي صغيرة ولا كبيرة؟ حتى إنه يخترقها الدواء، هلا بنحكي عن المعادلة نفسها.

C. Drug Dissolution

- The dissolution of drugs can be described by the **Noyes-Whitney equation:**

$$\text{Rate of Solution} = \frac{D \bullet A \bullet (Cs - Cb)}{h}$$

- Where D is the diffusion coefficient, A the surface area, Cs the solubility of the drug, Cb the concentration of drug in the bulk solution, and h the thickness of the stagnant layer.

-If Cb is much smaller than Cs then we have so-called "Sink Conditions" and the equation reduces to

$$\text{Rate of Solution} = \frac{D \bullet A \bullet Cs}{h}$$

المعادلة نفس المعادلة اللي حكينا عنها سابقاً لما قلنا عن الـ rate of diffusion، الـ rate of dissolution الـ diffusion coefficient اللي هو نعتبره constant هاد نعتبره، الـ surface area نفس المعادلة اللي ذكرناها من قبل الـ... اللي بتعبر عن الـ dissolution، في عندي الـ concentration at the surface وفي عندي الـ concentration بالـ bulk، طبعاً الفرق بين هاي وهاي، عندي الـ surface بتكون كل الـ particle كل الدواء موجود عندي بالـ particle فالتركيز بيكون كثير عالي، بس لما نروح على سطح الـ... آخر شيء آخر الـ layer بيكون عندنا هو الـ bulk concentration بيكون أقل ما يمكن، أقل ما يمكن. والـ h ايش هي؟ الـ thickness للـ stagnant layer اللي حكينا عنها، thickness of the stagnant layer فهاي هي الـ h. أنا ما بحكي عن membrane، أنا بحكي عن diffusion من سطح الـ particle للـ bulk، اوكي؟

C. Drug Dissolution

Factors affecting drug dissolution in the GIT:

I Physiological factors affecting the dissolution rate of drugs:

- The environment of the GIT can affect the parameters of the Noyes-Whitney equation and hence the dissolution rate of a drug.

A- Diffusion coefficient, D:

- Presence of food in the GIT → increase the viscosity of the gastrointestinal fluids → reducing the rate of diffusion of the drug molecules away from the diffusion layer surrounding each undissolved drug particles **(↓ D)**

  → decrease in dissolution rate of a drug.

C. Drug Dissolution

B- Drug surface area, A:

Surfactants in gastric juice and bile salts → increase the wettability of the drug → increase the drug solubility via micellization.

C. The thickness of diffusion layer, h:

An increase in gastric and/or intestinal motility → decrease the thickness of diffusion layer around each drug particle → increase the dissolution rate of a drug.

D. The concentration, C, of drug in solution in the bulk of the gastrointestinal fluids:

C. Drug Dissolution

Increasing the rate of removal of dissolved drug by absorption through the gastrointestinal-blood barrier and increasing the intake of fluid in the diet will decrease in C → rapid dissolution of the drug.

II Physicochemical factors affecting the dissolution rate of drugs:

A- Surface area, A:

- The smaller the particle size → the greater the effective surface area of drug particle → the higher the dissolution rate.

فأكيد في عندنا different factors ممكن إنها تأثر على العملية، في عندنا الـ physiological factor ممكن إنه يلعب دور بهاي العملية، presence of food مثلاً شو قلنا بيساوي؟ بيزيد الـ viscosity، بيزيد الـ viscosity للـ gastrointestinal fluid زي ما هو موجود وبالتالي الـ rate of diffusion راح يكون أقل، الـ rate of diffusion راح تكون هاي من سطح الـ particle لـ يوصل للـ intestinal fluid راح تكون أقل وبالتالي الأكل شو بيعمل؟ بيقلل الـ dissolution rate، بس الاستثناءات اللي ذكرناها استثناءات، بشكل عام الـ food بيقلل الـ dissolution، بيقلل الـ dissolution. الـ surface area، حكينا كمان وجود الـ surfactants على بالـ gastric juice زي الـ bile... الـ bile acid بيزيد الـ wettability للـ drug وبيزيد الـ solubility عن طريق الـ micellization خصوصاً الأدوية الـ lipophilicity إلها عالية وsolubility إلها قليلة، كمان وجود الأكل انفرز عندي bile معناها راح تحسن من الـ... الـ dissolution للدواء وبالتالي من الامتصاص إله.

الـ thickness of diffusion layer، كمان إنه هاي عندنا زيادة الـ gastric أو الـ intestinal motility، إنت عارف كيف لما تكون بتخض بالشيء، اه؟ حطينا أنا مية وسكر وقعدت أخض فيها، بيدوبوا ولا ما بيدوبوا؟ هيك، إذا كانت الـ intestinal movement الـ motility والـ gastric motility الحركة فيها شغال ينقل كان... كمان بدي يقلل الـ thickness للـ diffusion layer وبالتالي بيزيد من الـ dissolution rate وبيزيد عندنا من الامتصاص.

الـ concentration of the drug كمان بالـ dissolution بالـ bulk من الـ gastrointestinal fluid، كمان هاد من الـ factors اللي ممكن إنها عندنا، كل ما كان الدواء بس يوصل للـ bulk عم بيصير له washing عم بيروح بيعمل له dilution كل ما كان ايش؟ صار عندي الـ gradient أعلى، صح ولا لا؟ فالـ diffusion راح يقل.

نعيد مرة ثانية: أنا عندي هاي الـ layer اللي اللي هيك، هون على سطح الـ particle وهنا عندي إياه الـ bulk، اوكي؟ كل ما كان هاد الـ concentration أقل، يعني عم بيصير له washing في حركة في stagnant movement فيها بتسحب لي إياه لهاد الـ concentration كل ما كان الـ gradient الفرق بين الـ concentration على الـ surface والـ concentration بالـ bulk بيصير أكبر وبيصير الـ diffusion عندنا أعلى، كل ما كان الـ diffusion عندنا أعلى.

طيب، الـ fluids كمان، إذا الواحد بياخد مع الدواء كاسة مية كمان هاي بتزيد من الـ dissolution للدواء وبتساعد في امتصاصه بشكل أسرع.

طيب، في عندنا الـ surface area...

الـ surface area للـ particles أو للـ powder الموجود عندنا، وهاد لبعض الأدوية بيلعب دور كثير كبير. هلا كل ما كانت الـ particle size أصغر شو معناها؟ الـ surface area شو بتكون؟ أعلى. أنا عندي particle كرة هالقد، طيب طحنتها صارت 10 particles أنعم، اوكي؟ الـ surface area لـ هذول الـ 10 أقد كبيرة ولا أكثر من كبيرة؟ أكثر. اوكي؟ نعمناها أكثر، particle 100، صار surface area أعلى. طب لما يكون عندي كل particle كل وحدة منهم حجمها هيك كثير صغير هاي دغري بيصير لها dissolution بسرعة.

اوكي، شو صار الـ solubility إلها؟ أحسن. شو صار إلها dissolution أعلى؟ dissolution rate، فالـ dissolution rate بيصير أفضل وبالتالي عملية الامتصاص إلها أعلى. هلا في واحد من الأدوية اللي بنحكي عنهم اللي هو الـ phenytoin. Phenytoin بيستخدموه للـ epilepsy، للصرع حالات الصرع. هلا الـ phenytoin من الأدوية اللي بنسمي الـ I إلها narrow. اوكي؟ عشان هيك، إذا شركة معينة بتصنع هاد الدواء بـ dosage form على شكل كبسولة بـ particle size محدد والشخص أو المريض ارتاح عليه، يعني هو بيجي من هاي الشركة دائماً بياخد، في إله شركات ثانية، اوكي؟ ما كان موجود عنده، في بديل ولا لا؟ هاي من الأشياء اللي ما بتبدل

C. Drug Dissolution

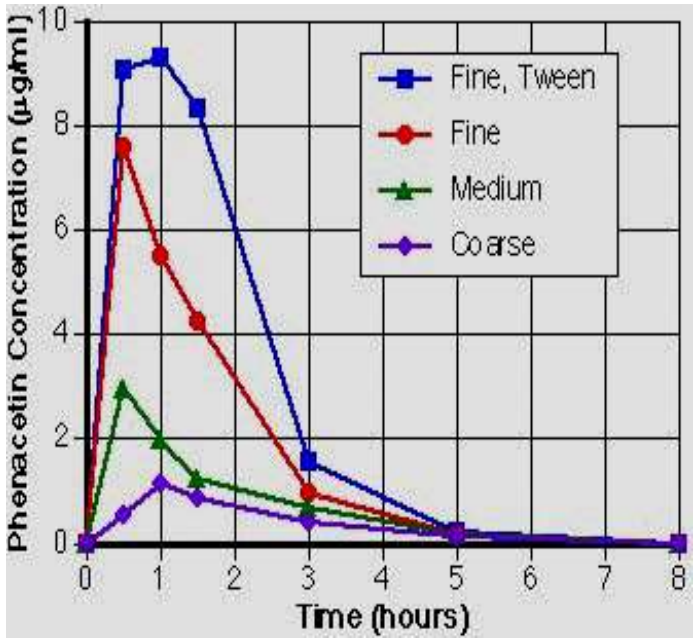
- *Methods of particle size reduction include:* mortar and pestle, mechanical grinders, mills, solid dispersions in readily soluble materials (PEG's).
- However very small particles can

clump together. Therefore

a wetting agent such as Tween 80

can have a beneficial effect on

the overall absorption.



C. Drug Dissolution

B-Diffusion coefficient, D:

The value of D depends on the size of the molecule and the viscosity of the dissolution medium.

C- Solubility in the diffusion layer, C_s:

- The dissolution rate of a drug is directly proportional to its intrinsic solubility in the diffusion layer surrounding each dissolving drug particle.

حكينا إنه الـ... يعني الـ particle size reduction ممكن إحنا نعملها، شوفوا كيف هاد. هاي... هاي coarse، بعدين هاي medium، هاي fine، وهاي fine مع surfactant. هلا شو، ليش كل الأشياء هاي زادت فيها الـ solubility للدواء أو الـ concentration للدواء؟ لما كان حجمه كبير شو معناها؟ معناها particle size كبيرة، surface area إلها أقل، فكان عملية الـ dissolution إله محدودة. زدت... طحنتها أكثر صارت medium، شو صار عندنا؟ الـ dissolution صار أحسن شوي. طيب هون؟ fine، معناها الـ dissolution أحسن وأحسن، particle size reduction صار أسرع الـ dissolution إلها أفضل شيء. طبعاً وحطيت surfactant شو عمل؟ للـ fine، ليش ليش زاد الأس؟ بيزيد الـ wettability، فالـ powder عملية دخوله بالـ solution بتصير أسرع، تمام؟ بيزيد الـ wettability للـ... هو عبارة عن wetting agent بيعتبروه، اوكي؟ فبيكون إله أثر إنه بيزيد من عملية الـ dissolution وبيزيد من الـ absorption للدواء.

الـ diffusion coefficient، diffusion هاد بيعتمد على الـ size of the molecule وكمان الـ viscosity of the dissolution medium، قلنا وجود الأكل بيزيد الـ viscosity فبيقلل من الـ dissolution وبيقلل من الـ diffusion coefficient.

الـ solubility الـ solubility in the stagnant layer اللي هو الـ concentration at the surface of the particle، كمان هاي من يعني علاقتهم طردية مع الـ solubility، كل ما كان الـ concentration على السطح أعلى كل ما كان الـ dissolution rate إله أعلى، وهي من الأشياء اللي بالبسط.

C. Drug Dissolution

D- Salts:

- **Salts of weak acids and weak bases generally have much higher aqueous solubility than the free acid or base.**

- The dissolution rate of a weakly acidic drug in gastric fluid (pH 1 – 3.5) will be relatively low.

- If the pH in the diffusion layer increased, the solubility, $C_{s,}$ of the acidic drug in this layer, and hence its dissolution rate in gastric fluids would be increased.

طيب، في عندنا كمان الـ salts، الـ salts هلا في كثير من الأدوية إحنا بنلاقي بالصيدليات مثلاً الـ diclofenac بتلاقيه على شكل دواء بالـ acidic form، اوكي؟ تلاقيه على أي شكل؟ salt، يا diclofenac potassium، diclofenac sodium، اوكي؟ المهم إنه موجود عندنا الـ... كل ما لما يكون عندي على شكل salt الـ solubility إله؟ أصلاً ولا مش أصلاً؟ أسرع. يعني بدي لسه أستنى الدواء لـ يبلش يدوب شوي شوي على مهله؟ لأ، شو بنعمل؟ بنحضره على شكل salt.

طيب، هلا شو أقول لك؟ طبعاً بالـ pKa عندي بالـ stomach قديش؟ 2، صح؟ وعند إياها أنا الـ pH 2، معناها إذا أنا حطيت diclofenac sodium وأخذت الحبة وبلعتها ووصلت عندي للـ stomach، شو راح يصير في الـ... راح تدوب وبعدين؟ بيصير لها absorption؟ مش راح يلحق. بتدوب وترجع تترسب! بس انفتحت هاي الحبة بتدوب على شكل salt بتدوب لأنه salt، بعدين بس تواجه الـ pH المنخفضة هاي شو بيصير له؟ بيترسب، طب أنا شو استفدت من هيك؟ هيه اترسبت.

ليش ما بنستخدم أدوية ثانية؟ مع... مستخدمينهم كثير أدوية، بيتاكسيوم... يعني ليش استخدمت بالأول طالما نعم هو قدر ناعم وهو واستخدمه أسيد فورم؟ شو استفدت أني أحوله للـ base للـ... للكونجيت base تبعته، الـ sodium salt؟ ما هو هيك هيك راح يترسب هاد، بس يدوب راح يترسب. تمام؟ شو الفكرة؟ ايش؟ عارفين شو اللي راح يصير؟ هو راح أصلاً يتفكك بيتأين، بس يوصل ويلاقي pH 2 شو راح يصير له؟ precipitation مرة ثانية، راح يصير له precipitation. كمان مرة راح يصير له dissolution، هلا شو الفائدة من هاي الشغلة كلها؟ لما يصير له precipitation عندي بالـ stomach بيصير له precipitation لـ particles كثير ناعمة.

C. Drug Dissolution

- The pH of the diffusion layer would be increased if the chemical nature of the weakly acidic drug was changed from that of the free acid to a basic salt (the sodium or potassium form of the free acid.

- The pH of the diffusion layer would be higher (5-6) than the low bulk pH (1-3.5) of the gastric fluids because of the neutralizing action of the strong (Na^+, K^+) ions present in the diffusion layer.

- The drug particles will dissolve at a faster rate and diffuse out of the diffusion layer into the bulk of the gastric fluid, where a lower bulk pH.

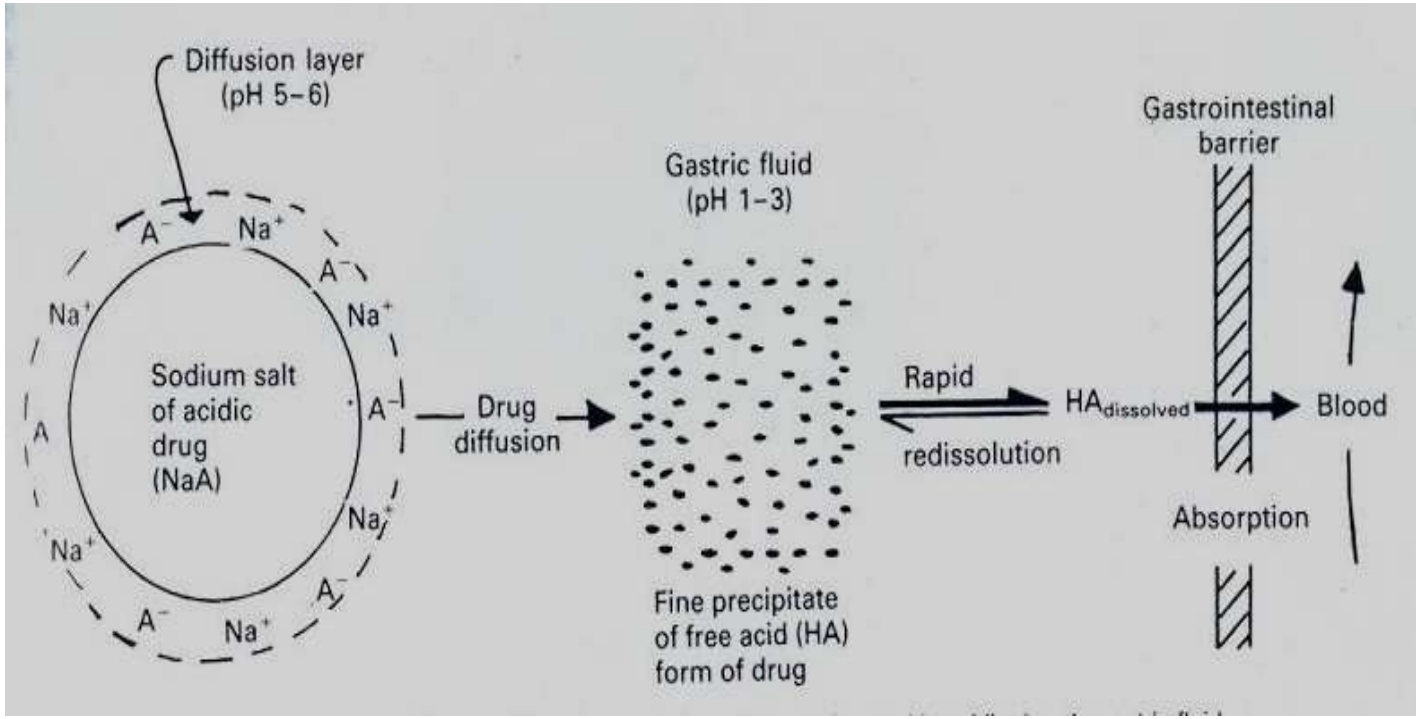
C. Drug Dissolution

- Thus the free acid form of the drug in solution, will precipitate out , leaving a saturated solution of free acid in gastric fluid.

This precipitated free acid will be in the form of:

- very fine,
- non-ionized,
- wetted particles which have a very large surface area in contact with gastric fluids, facilitating rapid redissolution when additional gastric fluid is available.

Drug Dissolution



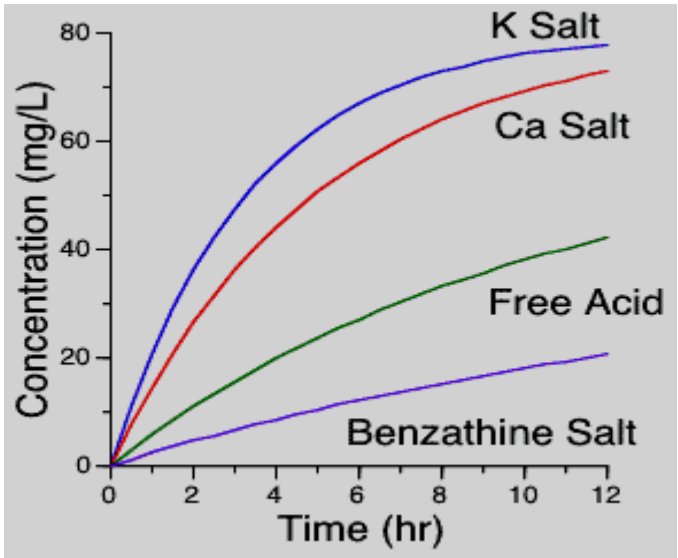
Dissolution process of a salt form of a weakly acidic drug in gastric fluid.

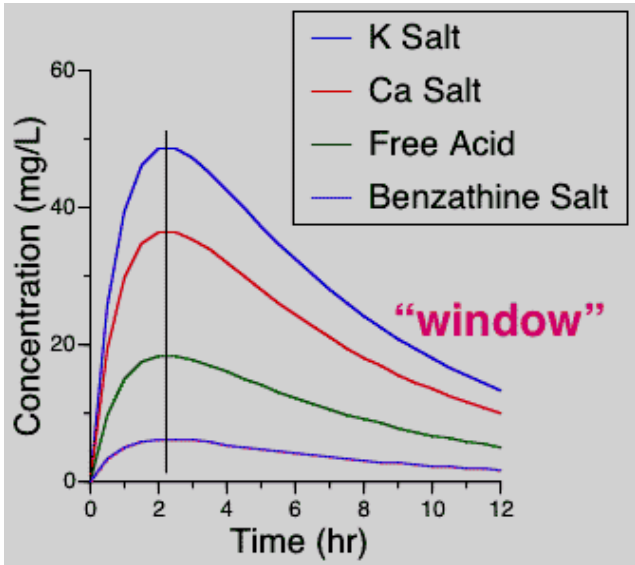
طيب، الـ pH للـ diffusion حكينا عنها، حكينا بالـ intestine عندي إياها 5 لـ 6 بينما عندنا إياها بالـ stomach أقل، وحكينا عن الـ sodium and potassium salts إنه مجرد ما يوصلوا للـ pH المنخفضة على طول راح يبلشوا يترسبوا، والـ dissolution راح تكون إلها بطيئة شوي، ولكن يعني هيك هيك مش هالامكانية الكبيرة، قلنا إنه بيكون الـ precipitate عندنا very fine فبتكون بالـ unionized form non-ionized، راح ترسب لأنه non-ionized أصلاً، وalready wetted particles، يعني أنا مش حرجع أعمل لها wetting، يعني أنا لو عملت على شكل particle بالـ acid form بدي أستنى أول شيء تدخل بالـ solution بيصير لها wetting، شو كنا نضيف للـ phenytoin عشان نعملها wetting؟ ما في داعي للـ wetting لأنها هيك هيك دخلت بالماء وذابت ورجعت اترسبت، ففيش wettability وفيش عندنا الـ particle رجعت كان very fine فيش داعي أنا أصرف عليها كهرباء عشان أنعمها، والشغلة الثالثة already موجودة عندي بالـ ionized بالـ non-ionized form، الـ non-ionized form اوكي؟ وبالتالي الامتصاص إلها أو الـ dissolution إلها راح تكون أسرع وأحسن.

هاي يعني هنا شايفين؟ مجرد ما عم بتطلع على شكل الـ A^- على طول هون شو صار؟ بالـ particles كثير صغيرة اترسبت وبعد هيك الـ dissolution بيكون إلها سريع جداً وبنحصل إياها بالـ non-ionized form ونحتاج امتصاص هو أسرع.

Drug Dissolution

- One example is the dissolution and bioavailability profiles of Penicillin V with various salts.





These results might support the use of the benzathine or procaine salts for IM depot use and the potassium salt for better absorption orally.

طيب، نشوف نوع الـ salt اللي بدنا بنحضره كمان بيلعب دور كثير كبير بـ dissolution للدواء. هلا إذا أنا بدي الدواء يدوب مباشرة بروح للـ sodium or potassium salts، اوكي؟ بدي الدواء ايش؟ مجرد ما حطيتها تدوب، اوكي؟ إذا بدي إياه ايش؟ أعطيه injection ويشتغل as a depot شوي شوي يعني هاد؟ لا، بروح لـ salts الـ solubility إلها عالية يعني ما بروح للـ KOH والـ NaOH بروح لمين؟ بروح للـ calcium salt، وبروح للـ benzathine، اوكي؟ فايدين شايفين أقل من الـ potassium، حسب أنت ايش بدك الـ rate of dissolution إله، الـ benzathine penicillin مثلاً من الأدوية اللي بتنعطى depot injection، ليش؟ لأن الـ dissolution إلها هيك بتكون salt، ولكن salt two molecules كبار، واحد positively charged وواحد negatively charged مرتبطين مع بعض، فالـ dissolution إله شو بتكون؟ بتكون بطيئة جداً، تكون بطيئة.

اوكي؟ فحسب شو salt الموجودة عندنا بينما الـ penicillin G لما يكون عندي على شكل potassium salt الـ dissolution إلها سريع والـ injection بتكون إلها أسرع وأقوى.

فواحدة من الخيارات إنه إذا بدي إياه على شكل depot ولا بدي إياه على شكل ايش قلنا؟ solubility أشي يكون إله أعلى.

Drug Dissolution

E- Crystal form:

1- Polymorphism:

- Some drugs exist in a number of crystal forms or polymorphs. These different forms may have different solubility properties and thus different dissolution characteristics.
- Chloramphenicol palmitate is one example which exists in three crystalline forms A, B and C.

A → is the stable polymorph

B → is the metastable polymorph (more soluble)

C → is the unstable polymorph

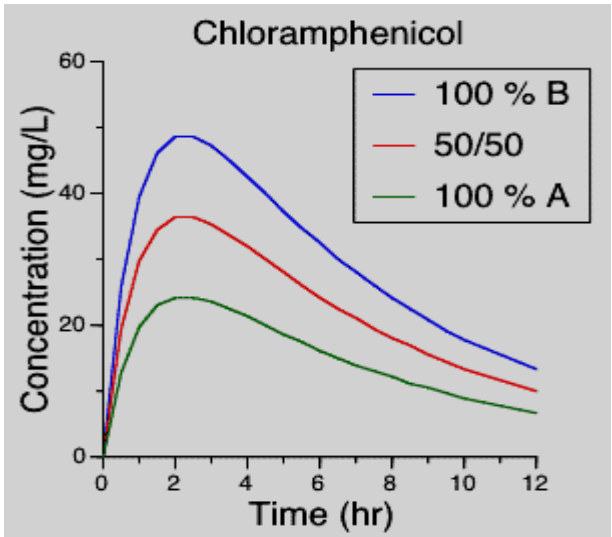
- The plasma profiles of chloramphenicol from oral suspensions containing different proportions of

طيب، كمان الـ form للـ drug، إذا كان على شكل crystal ولا على شكل amorphous، اوكي؟ amorphous ولا على شكل crystal؟ في عندنا عدد من الأدوية في different polymorphs إله، كل واحد من هدول بيعطيني solubility مختلفة عن الثانية، طالما إنه الـ solubility اختلفت معناها كمان الامتصاص إله من الـ GIT اختلف، فالـ A عندنا اللي هو more stable polymorph، في عندنا الـ B هو الـ metastable بالنسبة للـ chloramphenicol palmitate، في عندي different forms في different crystalline forms زي الـ A والـ B والـ C، واحد منهم الـ stable، الأخير unstable، واللي بالنص اللي هو الـ metastable بنسميه. هلا الـ solubility للي بالنص أعلى شيء solubility.

Drug Dissolution

Polymorphic forms A and B were investigated.

-The extent of absorption of Chloramphenicol increases as the Proportion of the polymorphic form B is increased in each suspension. This is attributed to the more rapid Dissolution of the metastable Polymorphic form B.



- Shelf-life could be a problem as the more soluble (less stable) form may transform into the less soluble form (more stable).

اوكي؟ الـ metastable هو أعلى solubility إله، فكمان هاي ممكن إنه لما بدنا نعمله على شكل suspension ممكن إنه نحضر أكثر من form نتحكم إحنا بالـ polymorphs الموجودة عندنا، شوفوا هاي هون بالـ results هنا حاطين الـ A لحاله 100% من A، شوفوا كيف الـ dissolution إله أديش، إذا كنت حاطط B كامل، B حكينا هو الـ solubility إله أعلى شيء، فـ B كامل الامتصاص إله أعلى شيء، وإذا كنت حاطط 50% 50% مكس من الاثنين راح يعطيني اللي هو هاد الكيرف اللي بالنص. اوكي؟ فإحنا كمان ممكن إنه نتحكم بالـ bioavailability عن طريق الـ يعني الـ stability كمان، يعني أنا بهمني إنه الـ drug يكون على الـ shelf تبعي stable، أنا ما بدي شيء يخرب بسرعة، اوكي الـ solubility إله أحسن ولكن ممكن إنه يكون unstable للتخزين لفترة طويلة.

فـ كل واحد لحاله منهم ما بينفع عندنا، الـ shelf life ممكن يكون عندنا زي ما قلنا problem إذا كان more soluble بيكون less stable، والـ less soluble بيكون more stable، فإحنا بنحضر مكس من الاثنين حتى إنه نحصل الـ stability والـ solubility بشكل معقول.

Drug Dissolution

2- Amorphous solid:

- The amorphous form dissolves more rapidly than the corresponding crystalline form.

- The more soluble and rapidly dissolving amorphous form of novobiocin antibiotic was readily absorbed following oral administration of an aqueous suspension to humans. However, the less soluble and slower-dissolving crystalline form of novobiocin was not absorbed (therapeutically ineffective).

- The amorphous form of novobiocin slowly converts to the more stable crystalline form, with loss of therapeutic effectiveness.

الـ amorphous اللي هو مش بالـ crystalline form، مرات إحنا بيكون عندي، عارفين حبات السكر الـ crystals؟ اه؟ الكهرباء أظن أصلها مقطوعة... طيب، حبات السكر بتكون على شكل crystals بس في عندنا النشا مثلاً كيف شكل الـ حبة crystalline؟ لأ، amorphous، يعني ما لها شكل محدد، مش crystal، بتكون بدون شكل، بدون شكل محدد، لما يكون عندي طبعاً بحكي يعني فيها هو شيء أبيض أصلاً زي powder أبيض، هاد عادةً amorphous form من الأدوية، هدول بيكون عادةً الـ solubility إله أحسن من الـ crystalline، لما يكون على شكل crystal بيكون الـ solubility تكون مرتبة أكثر، الـ crystal نفسها بالتالي الـ solubility إلها بتكون...

كل ما كان الـ solubility إله أكثر، يعني في عندنا هاي إنه novobiocin antibiotic حكينا إنه الـ amorphous والـ crystalline form إنهم كل واحدة منها بتلعب دور في عملية امتصاص، كل ما كانت الـ solubility إله أعلى، يعني لما يكون عندي إياه بالشكل الـ amorphous form بيكون الـ bioavailability إله أحسن والـ... سوري الامتصاص إله أحسن، بينما لما يكون عندنا بالـ crystalline form الـ crystalline بتكون less soluble وكمان الـ dissolution إله بطيء جداً وبالتالي الـ bioavailability قليل جداً وممكن إنه ما يعطينا أي شيء، يعني بدل ما هو antibiotic بدل ما يعطيني هيك بهاد الشكل شو بيعطينا؟ هيك، ممكن ما يوصلش إنه يعطي concentration، اوكي؟ فبيكون إنـ... يعني ما بستفيدش منه شيء.

هلا مع الوقت شايفين الـ amorphous هاد إذا بتتخزن بيكون على الـ shelf لفترة كثير طويلة ممكن الـ amorphous يتحول للـ crystalline وتروح الـ activity تبعته ولسه المريض ما استخدموش، لسه المريض ما استخدموش بيصير في عندنا loss of function إله.