

Solubility and distribution phenomena

Introduction

- A **solution** can be defined as a system in which molecules of a solute are dissolved in a solvent vehicle.
- **Solubility** is defined as the maximum solute concentration in a certain solvent at a certain temperature.

Solute concentration < solubility → undersaturated solution

Solute concentration = solubility → saturated solution

Solute concentration > solubility → supersaturated solution

• يمكن تعريف المحلول بأنه نظام تذوب فيه جزيئات المذاب في مذيب.

تُعرّف الذوبانية بأنها أقصى تركيز للمذاب في مذيب معين عند درجة حرارة معينة.

تركيز المذاب > الذوبانية ← محلول غير مشبع.

تركيز المذاب = الذوبانية ← محلول مشبع

تركيز المذاب < الذوبانية ← محلول فوق مشبع

لأنه ال solubility هي ال max فبالتالي اذا قال يكون غير مشبع اذا تساوي يكون مشبع واذا اكبر يكون فوق الاشباع

Expressions of solubility

- The solubility of a drug can be expressed in terms of concentration such as:
 - Molarity
 - Normality
 - Molality
 - Mole fraction
 - percentage (% w/w, % w/v, % v/v).

كل هاي المصطلحات
اخذناها سكند

تعبيرات الذوبانية: يمكن التعبير عن
ذوبانية الدواء بدلالة التركيز، مثل:
المولارية، العيارية، المولالية، الكسر
المولي.
- النسبة المئوية (% w/w, % w/v, % v/v).

Expressions of solubility

- The pharmacopeias used the following less specific way to denote to solubility

استخدمت دساتير الأدوية
الطريقة الأقل تحديدا التالية
للدلالة على الذوبانية

حفظ كله

Descriptive term	Approximate volume of solvent in milliliters per gram 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	more than 10 000

Prediction of solubility

- Solubility depends on chemical, electrical & structural effects that lead to mutual interactions between the solute and the solvent.
- "like dissolves like".
- A solute dissolves best in a solvent with similar chemical properties. i.e.
 - 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.

تعتمد الذوبانية على التأثيرات الكيميائية والكهربائية والبنية التي تؤدي إلى تفاعلات متبادلة بين المذاب والمذيب.

"المتشابهات تذيب بعضها بعضاً".

يذوب المذاب بشكل أفضل في مذيب ذي خصائص كيميائية مشابهة. أي:

تذوب المذابات القطبية في المذيبات القطبية. على سبيل المثال، تذوب الأملاح والسكر في الماء.

تذوب المذابات غير القطبية في المذيبات غير القطبية. مثال: يذوب النفثالين في البنزين.

Prediction of solubility

- If the solvent is A and the solute B and the forces of attraction are represented by $A-A$, $B-B$ and $A-B$, one of three conditions will arise:
 - If $A-A \gg A-B$, i.e. the affinity of a solvent molecule for its own kind is markedly greater than its affinity for a solute molecule, the solvent molecules will be attracted to each other and form aggregations from which the solute is excluded (e.g. benzene in water).
 - If $B-B \gg A-B$, the solvent will not be able to break the binding forces between solute molecules and disperse them (e.g. sodium chloride in benzene).
 - If $A-B > A-A$ or $B-B$, or the three forces are of the same order, the solute will disperse and form a solution.

cohesive interactions are stronger than adhesive
no solution form

adhesive interactions are stronger than cohesive

إذا كان المذيب A والمذاب B، وفُتلت قوى التجاذب $A-A$ و $B-B$ و $A-B$ ، فسيحدث أحد الشروط الثلاثة التالية:

١. إذا كانت $A-A \gg A-B$ ، أي أن ميل جزيء المذيب لجزيء من نوعه أكبر بكثير من ميله لجزيء المذاب، فسوف تنجذب جزيئات المذيب إلى بعضها البعض وتُشكل تجمعات يُستبعد منها المذاب (مثل البنزين في الماء).

٢. إذا كان $B-B \gg A-B$ أكبر من $A-B$ ، فلن يتمكن المذيب من كسر قوى الارتباط بين جزيئات المذاب وتفتته (مثلاً: كلوريد الصوديوم في البنزين).

٣. إذا كانت قوة الرابطة بين المذاب والمحلل ($A-B$) أكبر من قوة الرابطة بين المذاب والمحلل ($A-A$) أو بين المذاب والمحلل ($B-B$)، أو إذا كانت القوى الثلاث من نفس الرتبة، فإن المذاب سينتشر ويشكل محلولاً.

تذيب المذيبات القطبية المواد المذابة الأيونية والمواد القطبية.

• تعتمد ذوبانية الدواء في المذيب القطبي على:

1. قطبية المذيب (مقاسة بنات العزل الكهربائي)
2. قدرة المذاب على تكوين روابط هيدروجينية.

يذيب الماء الفينولات والكحولات. الألدهيدات والكيونونات والأمينات وغيرها من المركبات المحتوية على الأكسجين والنيتروجين التي يمكنها تكوين روابط هيدروجينية مع الماء.

3. نسبة المجموعات القطبية إلى غير القطبية في الجزيء.

كلما زاد طول السلسلة غير القطبية للكحول الأليفاتي، قلت قابليته للذوبان في الماء (على سبيل المثال، لا تستطيع الكحولات أحادية الهيدروكسيل ذات السلسلة المستقيمة، والألدهيدات، والأحماض التي تحتوي على أكثر من 4 ذرات كربون الدخول في بنية الماء المرتبطة بروابط هيدروجينية، وبالتالي تكون قليلة الذوبان).

Factors influencing solubility

Polar solvents

- Polar solvents dissolve ionic solutes and polar substances.
- The solubility of a drug in polar solvent depends on:
 1. The polarity of the solvent (measured by dielectric constant)
 2. The ability of the solute to form hydrogen bonds.
 - Water dissolves Phenols, alcohols, aldehydes, ketones, amines, and other oxygen- and nitrogen-containing compounds that can form hydrogen bonds with water
 3. The ratio of polar to nonpolar groups of the molecule
 - As the length of a nonpolar chain of an aliphatic alcohol increases, the solubility in water decreases (e.g. Straight chain monohydroxy alcohols, aldehydes, and acids with more than 4 carbons cannot enter into the hydrogen- bonded structure of water and hence are only slightly soluble).

كل ما كان قادر انه يعمل hydrogen bonds كل ما زادت قدرته على الذوبان في الماء

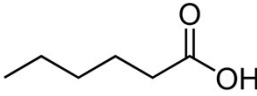
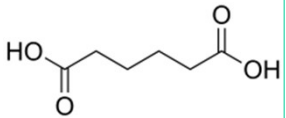
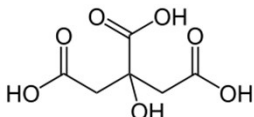
كل ما زاد الجزء ال nonpolar كل ما قلت الذائبية (R)

Factors influencing solubility

Polar solvents

- When additional polar groups are present in the molecule, water solubility increases greatly.

عند وجود مجموعات قطبية إضافية في الجزيء، تزداد الذوبانية في الماء بشكل كبير.

Name	Chemical formula	structure	Solubility
Hexanoic acid	$C_6H_{12}O_2$		1 g/100 ml
Adipic acid	$C_6H_{10}O_4$		24 g/100 ml
Citric acid	$C_6H_8O_7$		148 g/100 ml

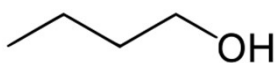
كل ما زادت المجموعات ال polar زادت الذائبية

فهون بنلاحظ انه كل ما زادت عدد ال carboxyl groups زادت الذائبية

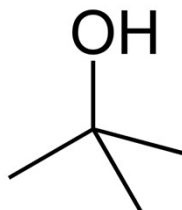
Factors influencing solubility

Polar solvents

- Branching of the carbon chain reduces the nonpolar effect and leads to increased water solubility (E.g. Tertiary butyl alcohol is miscible in all proportions with water, whereas n-butyl alcohol dissolves to the extent of about 8 g/100 mL of water at 20°C).



n-butanol



tert-butanol

• يقلل تفرع سلسلة الكربون من التأثير غير القطبي ويؤدي إلى زيادة الذوبانية في الماء (على سبيل المثال، يمتزج كحول ثالثي البيوتيل بجميع النسب مع الماء، بينما يذوب كحول ن-بيوتيل إلى حوالي 8 جم/100 مل من الماء عند 20 درجة مئوية).

كل ما زاد التفرع
زادت الذائبية

Factors influencing solubility

Polar solvents

Table 5.2 Solubilities of pentanol isomers in water^a

Compound	Solubility (molality, <i>m</i>)	Surface area (nm ²)	Boiling point (°C)	Structure
n-Pentanol	2.6×10^{-1}	3.039	137.8	
3-Methyl-1-butanol	3.11×10^{-1}	2.914	131.2	
2-Methyl-1-butanol	3.47×10^{-1}	2.894	128.7	
2-Pentanol	5.3×10^{-1}	2.959	119.0	
3-Pentanol	6.15×10^{-1}	2.935	115.3	
3-Methyl-2-butanol	6.67×10^{-1}	2.843	111.5	
2-Methyl-2-butanol	1.403	2.825	102.0	

هون بنلاحظ انه مع زياده التفرع
حتى لو ال chain 4 بنقدر نذوبه

هذا كله بال polar
solvents لحد هون

Factors influencing solubility

Nonpolar solvents

B-B > A-B

- Non polar solvents are unable to reduce the attraction between the ions due to their *low dielectric constants*.
- They are unable to form hydrogen bonds with non electrolytes.
- Non polar solvents can dissolve non polar solutes through weak van der Waals forces
- Example: solutions of oils & fats in carbon tetrachloride or benzene.



لا تستطيع المذيبات غير القطبية تقليل التجاذب بين الأيونات بسبب ثوابتها العازلة المنخفضة. كما أنها لا تستطيع تكوين روابط هيدروجينية مع المواد غير الإلكتروليتية.

يمكن للمذيبات غير القطبية إذابة المواد المذابة غير القطبية من خلال قوى فان دير فالس الضعيفة.

مثال: محاليل الزيوت والدهون في رابع كلوريد الكربون أو البنزين.

Factors influencing solubility

Semipolar solvents

يساعد co solvent على الذوبان

- Semipolar solvents, such as ketones can induce a certain degree of polarity in non polar solvent molecules.
- They can act as intermediate solvents to bring about miscibility of polar & non polar liquids.
- Example: acetone increases solubility of ether in water.

يمكن للمذيبات شبه القطبية، مثل الكيتونات، أن تحدث درجة معينة من القطبية في جزيئات المذيبات غير القطبية.

ويمكنها أن تعمل كمذيبات وسيطة لتحقيق امتزاج السوائل القطبية وغير القطبية.

• مثال: يزيد الأسيتون من ذوبانية الإيثر في الماء.

Solubility of gases in liquids

- Examples of pharmaceutical solutions of gases include: HCl, ammonia water & effervescent preparations containing CO₂ maintained in solution under pressure.
- The solubility of a gas in a liquid is the *concentration of dissolved gas when it is in equilibrium with some of the pure gas above the solution*.
- The solubility depends on:
 - molecular weight of gas
 - the pressure
 - temperature
 - presence of salts
 - chemical reactions that sometimes the gas undergoes with the solvent

هو غاز ينذوبه بسائل وعشان يعرف الذوبان هون هو تركيز الغاز الموجود بحالة اتزان مع ال غاز الي فوق المحلول (vapor)

من أمثلة المحاليل الصيدلانية للغازات: حمض الهيدروكلوريك، وماء الأمونيا، والمستحضرات الفوارة التي تحتوي على ثاني أكسيد الكربون، والمحافظة في محلول تحت ضغط.

ذوبانية الغاز في سائل هي تركيز الغاز المذاب عندما يكون في حالة اتزان مع بعض الغاز النقي الموجود فوق المحلول. تعتمد الذوبانية على:

الوزن الجزيئي للغاز، والضغط ودرجة الحرارة، ووجود الأملاح. التفاعلات الكيميائية التي قد يخضع لها الغاز مع المذيب

Solubility of gases in liquids

Effect of molecular weight of gas

- The solubility of gas molecules typically increases with increasing molecular weight of gas due to stronger London and Debye forces between gas and solvent molecules.

Effect of pressure

- The effect of the pressure on the solubility of a gas is expressed by *Henry's law*, which, states that in a very dilute solution at constant temperature, the concentration of dissolved gas is proportional to the partial pressure of the gas above the solution at equilibrium.

كل ما زاد الحجم بتزيد قوى ال interaction وبالتالي يزيد الذوبان

كل ما زاد الضغط الجزيئي للغاز فوق المحلول زاد الذوبان لانه اكيد رح يحتاج تركيز اعلى حتى يكون على حاله اتزان مع ضغط بخاري اعلى

تزداد ذوبانية جزيئات الغاز عادةً مع ازدياد وزنها الجزيئي نتيجةً لزيادة قوى لندن وديباي بين جزيئات الغاز والمذيب. تأثير الضغط.

يُعتبر قانون هنري عن تأثير الضغط على ذوبانية الغاز، حيث ينص على أنه في محلول مخفف جدًا عند درجة حرارة ثابتة، يتناسب تركيز الغاز المذاب طرديًا مع الضغط الجزئي للغاز فوق المحلول عند الاتزان.

Solubility of gases in liquids

Effect of temperature

- As the temperature increases, the solubility of most gases decreases, owing to the greater tendency of the gas to expand, increased kinetic energy of gas molecules, leading to breaking of intermolecular forces.

Presence of salts

- Gases are often liberated from solutions in which they are dissolved by the introduction of an electrolyte such as sodium chloride and sometimes by a nonelectrolyte such as sucrose. This phenomenon is known as *salting out*.

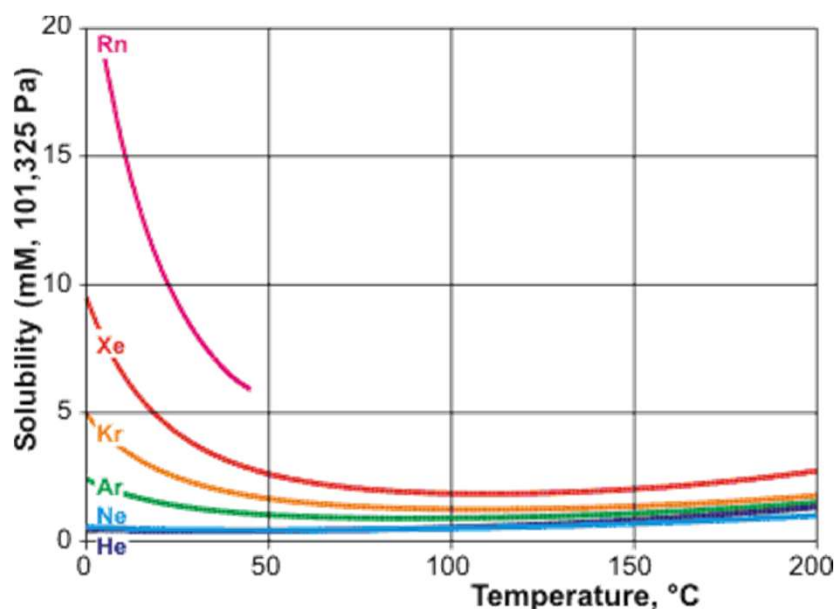
• مع ارتفاع درجة الحرارة، تقل ذوبانية معظم الغازات، وذلك بسبب زيادة ميل الغاز للتمدد، وزيادة الطاقة الحركية لجزيئات الغاز، مما يؤدي إلى كسر الروابط بين الجزيئات.

• غالباً ما تتحرر الغازات من المحاليل التي تذوب فيها بإضافة إلكتروليت مثل كلوريد الصوديوم، وأحياناً بإضافة مادة غير إلكتروليتية مثل السكر. تُعرف هذه الظاهرة بالترسيب الملحي.

كل ما زادت درجة الحرارة رح تكتسب جزيئات الغاز طاقة حركية أعلى تتغلب على قوى التجاذب ومنه راح يتحول ل vapor وبالتالي تقل الذائبيه

كل ما أضفنا salts رح يتحرر الغاز وتقل ذائبيه وبالتالي رح يحل الملح محل جزيئات الغاز

Solubility of gases in liquids



كل ما ارتفعت درجة الحرارة قلت الذائبيه بالاضافه انه يلاحظ كل ما زاد الوزن زادت الذائبيه

Solubility of gases in liquids

Effect of chemical reactions

- Henry's law applies strictly to *gases* that are only slightly soluble in solution and that do not react in any way in the solvent.
- Gases such as *hydrogen chloride*, *ammonia*, and *carbon dioxide* show deviations as a result of chemical reaction between the gas and solvent, usually with a resultant increase in solubility.
- Accordingly, *hydrogen chloride* is about 10,000 times more soluble in water than is oxygen.

• ينطبق قانون هنري بدقة على الغازات قليلة الذوبان في المحلول والتي لا تتفاعل بأي شكل من الأشكال في المذيب.

• تظهر غازات مثل كلوريد الهيدروجين والأمونيا وثاني أكسيد الكربون انحرافات نتيجة للتفاعل الكيميائي بين الغاز والمذيب، وعادة ما ينتج عن ذلك زيادة في الذوبانية.

• وبناءً على ذلك، فإن كلوريد الهيدروجين أكثر ذوبانية في الماء بحوالي 10000 مرة من الأكسجين.

Solubility of gases in liquids

Table 4-3 Solubilities of some gases in water

Gas	Structure*	Polarity	Solubility in water (g/L)	Temperature (°C)
Nitrogen	$\text{N}\equiv\text{N}$	Nonpolar	0.018	40
Oxygen	$\text{O}=\text{O}$	Nonpolar	0.035	50
Carbon dioxide	$\begin{array}{c} \delta^- \quad \delta^- \\ \text{O}=\text{C}=\text{O} \end{array}$	Nonpolar	0.97	45
Ammonia	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \quad \diagup \\ \text{N} \\ \diagup \quad \quad \diagdown \\ \text{H} \quad \delta^- \end{array}$	Polar	900	10
Hydrogen sulfide	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{S} \\ \diagup \quad \\ \text{H} \quad \delta^- \end{array}$	Polar	1,860	40

Solubility of liquids in liquids

➤ Liquid-liquid systems may be divided into 2 categories:

- 1) Systems showing **complete miscibility** such as alcohol & water, glycerin & alcohol, benzene & carbon tetrachloride.
 - Complete miscibility occurs when the **adhesive forces** between different molecules (A-B) >> **cohesive forces** between like molecules (A-A or B-B).
- 2) Systems showing **Partial miscibility** as phenol and water; two liquid layers are formed each containing some of the other liquid in the dissolved state.

يمكن تقسيم الأنظمة السائلة إلى فئتين:

(1) الأنظمة التي تظهر امتزاجاً تاماً، مثل الكحول والماء، والجلسرين والكحول، والبنزين ورابع كلوريد الكربون.

يحدث الامتزاج التام عندما تكون قوى الالتصاق بين الجزيئات المختلفة (A-B) >> قوى التماسك بين الجزيئات المتشابهة (A-A أو B-B).

(2) أنظمة تُظهر امتزاجاً جزئياً مثل الفينول والماء، حيث تتشكل طبقتان سائلتان تحتوي كل منهما على جزء من السائل الآخر في الحالة المذابة.

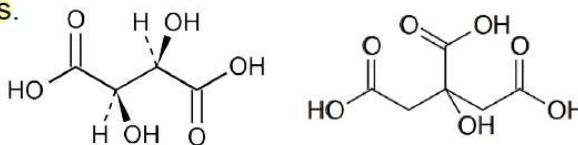
Solubility of solids in liquids

Effects of substituents

Substituents can influence solubility by affecting the solute molecular cohesion and its interaction with water molecules.

Polar groups such as -OH are capable of hydrogen bonding (high solubility).

E.g. Hydroxy acids, such as tartaric and citric acids, are quite soluble in water because they are solvated through their hydroxyl groups.



Non-polar groups such as -CH₃ and -Cl are hydrophobic (low solubility).

يمكن أن تؤثر البدائل على الذوبانية من خلال التأثير على التماسك الجزيئي للمذاب وتفاعله مع جزيئات الماء.

المجموعات القطبية مثل -OH قادرة على تكوين روابط هيدروجينية (ذوبانية عالية).

على سبيل المثال، الأحماض الهيدروكسيلية، مثل حمض الطرطريك وحمض الستريك، قابلة للذوبان في الماء لأنها مذابة من خلال مجموعات الهيدروكسيل الخاصة بها.

المجموعات غير القطبية مثل -CH₃ و -Cl كارهة للماء (ذات ذوبانية منخفضة).

حسب المجموعات على المركب

Factors influencing solubility

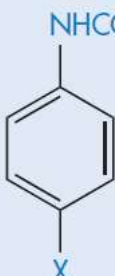
حفظ

Table 5.4 Substituent group classification

Substituent	Classification
$-\text{CH}_3$	Hydrophobic
$-\text{CH}_2-$	Hydrophobic
$-\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{F}$	Hydrophobic
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Hydrophobic
$-\text{SCH}_3$	Hydrophobic
$-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	Hydrophobic
$-\text{OCH}_3$	Slightly hydrophilic
$-\text{NO}_2$	Slightly hydrophilic
$-\text{CHO}$	Hydrophilic
$-\text{COOH}$	Slightly hydrophilic
$-\text{COO}^-$	Very hydrophilic
$-\text{NH}_2$	Hydrophilic
$-\text{NH}_3^+$	Very hydrophilic
$-\text{OH}$	Very hydrophilic

Factors influencing solubility

Table 5.5 The effect of substituents on solubility of acetanilide derivatives in water

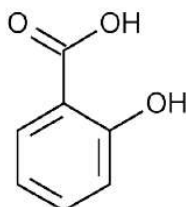
Derivative	X	Solubility (mg dm^{-3})
	H	6.38
	Methyl	1.05
	Ethoxyl	0.93
	Hydroxyl	13.9
	Nitro	15.98
	Aceto	9.87

Solubility of solids in liquids

Effects of substituents

The position of the substituent on the molecule can affect the solute molecular cohesion and its interaction with water molecules, and hence its solubility.

E.g. the OH group of salicylic acid cannot contribute to the solubility because it is involved in an intramolecular hydrogen bond.



يعني كمان موقع هائي المجموعات باثر

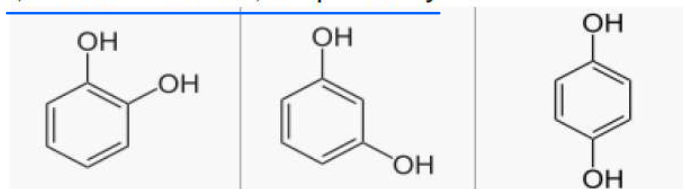
يمكن أن يؤثر موضع البديل على الجزيء على التماسك الجزيئي للمذاب وتفاعله مع جزيئات الماء، وبالتالي ذوبانيته.

على سبيل المثال، لا يمكن لمجموعة OH في حمض الساليسيليك أن تساهم في الذوبانية لأنها تشارك في رابطة هيدروجينية داخلية.

Solubility of solids in liquids

Effects of substituents

E.g. the aqueous solubility of o-, m- and p-dihydroxybenzenes are 4, 9 and 0.6 mol/L, respectively.



Symmetric particles (p-dihydroxybenzenes) can be less soluble than unsymmetric ones (m-dihydroxybenzenes) because they form a compact crystals (which require more work to separate the particles), while the unsymmetric particles pack less efficiently in crystals.

ال para عشان ال symmetry بتكون ال dipole moment شبه معدومة وبالتالي هو اقل واحد

على سبيل المثال، تبلغ الذوبانية المائية لمركبات أورثو، ميتا، وبارا-ثنائي هيدروكسي بنزين 4، 9، و0.6 مول/لتر على التوالي.

قد تكون الجسيمات المتناظرة (بارا-ثنائي هيدروكسي بنزين) أقل ذوباناً من الجسيمات غير المتناظرة (ميتا-ثنائي هيدروكسي بنزين) لأنها تُشكل بلورات متراصة (مما يتطلب جهداً أكبر لفصل الجسيمات)، بينما تتراص الجسيمات غير المتناظرة بكفاءة أقل في البلورات.

Solubility of solids in liquids

Effects of solid state

- The less stable solid state (e.g. metastable polymorph, amorphous or anhydrous state) will be more soluble than the stable state.

تكون الحالة الصلبة الأقل استقراراً (مثل الشكل متعدد الأشكال شبه المستقر، أو الحالة غير المتبلورة، أو الحالة اللامائية) أكثر ذوباناً من الحالة المستقرة.

Particle size

- Above a certain size, solubility is not influenced by the particle size of the solid solute. However, the reduction in the size of particles to micron or sub-micron size can influence solubility.
- A micronized drug may have an increase in solubility if the micronization process breaks down the crystal lattice of the solid.

بعد حجم معين، لا تتأثر الذوبانية بحجم جسيمات المذاب الصلب. ومع ذلك، فإن تقليل حجم الجسيمات إلى ميكرون أو أقل من ميكرون يمكن أن يؤثر على الذوبانية.

قد تزداد ذوبانية الدواء الفجراً إذا أدت عملية التجزئة إلى تكسير الشبكة البلورية للمادة الصلبة.

يعني كل ما قلت ال solid stability زادت الذائبية

يعني لو وصلنا لحجم المايكرو او اقل بصير اسهل تذويبه

Solubility of solids in liquids

Effects of salt form

- The solubility of the drug in aqueous media may be markedly dependent on the salt form.

قد تعتمد ذوبانية الدواء في الأوساط المائية بشكل ملحوظ على شكل الملح.

Table 5.13 Solubilities of salts of an antimalarial drug (XIX)^a

Salt	Melting point (°C) ^b	Solubility (mg cm ⁻³)
Free base	215	7–8
Hydrochloride	331	32–15
d/Lactate	172 (dec)	1800
l-Lactate	193 (dec)	900
2-Hydroxy-1-sulfonate	250 (dec)	620
Methanesulfonate	290 (dec)	300
Sulfate	270 (dec)	20

^a Reproduced from S. Agharkar, S. Lindenbaum and T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 65, 747 (1976).

^b (dec) – with decomposition.

تقريباً علاقه عكسيه مع ال melting points

Solubility of solids in liquids

Table 5.3 Correlation between melting points of sulfonamide derivatives and aqueous solubility

Compound	Melting point (°C)	Solubility
Sulfadiazine	253	1 g in 13 dm ³ (0.077 g dm ⁻³)
Sulfamerazine	236	1 g in 5 dm ³ (0.20 g dm ⁻³)
Sulfapyridine	192	1 g in 3.5 dm ³ (0.29 g dm ⁻³)
Sulfathiazole	174	1 g in 1.7 dm ³ (0.59 g dm ⁻³)

Solubility of solids in liquids

Effect of temperature

- A rise in temperature will lead to an increase in the solubility of a solid with an endothermic dissolution.
- Conversely, in the case of the less commonly occurring systems that exhibit exothermic dissolution, an increase in temperature will give rise to a decrease in solubility.
- Plots of solubility versus temperature, which are referred to as *solubility curves*, are often used to describe the effect of temperature on a given system.
- Most of the curves are continuous; however, abrupt changes in slope may be observed with some systems if a change in the nature of the dissolving solid occurs at a specific transition temperature.

• تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى زيادة ذوبانية المادة الصلبة في حالة الذوبان الماص للحرارة.

• على العكس من ذلك، في حالة الأنظمة الأقل شيوعاً التي تظهر ذوباناً طارداً للحرارة، تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى انخفاض الذوبانية.

تستخدم غالباً رسومات الذوبانية مقابل درجة الحرارة، والتي تُعرف بمنحنيات الذوبانية، لوصف تأثير درجة الحرارة على نظام معين.

معظم المنحنيات متصلة، ومع ذلك، قد نلاحظ تغيرات مفاجئة في الميل مع بعض الأنظمة إذا حدث تغيير في طبيعة المادة الصلبة المذابة عند درجة حرارة انتقال محددة.

هون بال solid ، الغاز العكس

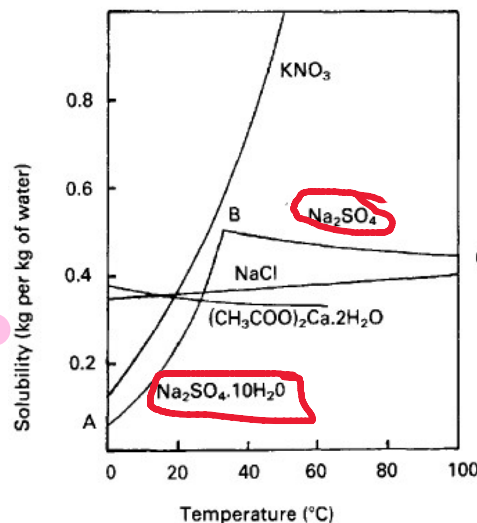
حسب نوع التفاعل
طاردا او ماص للحرارة

هذا التغير في الميل يحدث اذا ادى
التسخين الى التغير طبيعه ال solid

Solubility of solids in liquids

Effect of temperature

- Sodium sulphate exist as the decahydrate $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ up to 32.5°C , and its dissolution in water is an endothermic process.
- Its solubility therefore increases with rise in temperature until 32.5°C is reached.
- Above this temperature the solid is converted into the anhydrous form Na_2SO_4 , and the dissolution of this compound is an exothermic process.
- The solubility therefore exhibits a change from a positive to a negative slope as the temperature exceeds the transition value.



• يوجد كبريتات الصوديوم على شكل عشرة هيدرات $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ حتى 32.5°C درجة مئوية، وذوبانه في الماء عملية ماصة للحرارة.

لذلك، تزداد ذوبانيته مع ارتفاع درجة الحرارة حتى الوصول إلى 32.5°C درجة مئوية.

فوق هذه الدرجة، يتحول المركب الصلب إلى شكله اللامائي Na_2SO_4 ، وذوبان هذا المركب عملية طاردة للحرارة.

لذلك، تتغير الذوبانية من ميل موجب إلى ميل سالب عندما تتجاوز درجة الحرارة قيمة التحول.

يعني الصوديوم سلفايت سيكون hydrate موجود على شكل hydrate ويكون التفاعل ماصه للحرارة وبالتالي يتكون العلاقة طرديه فالميل الموجب لحد ما يوصل لدرجة حراره 32.5 بعدها يتحول من شكل hydrate ل anhydrous form فيتاالي بتحول التفاعل لطارد للحراره وبالتالي الميل صار سالب

Solubility of solids in liquids

Influence of pH on solubility of weak electrolytes

Systems of solids in liquids include the most frequent and important type of pharmaceutical solutions.

Most drugs belong to the class of weak acids and bases. They react with strong acids or bases to form water soluble salts.

Acidic drugs (e.g. NSAIDs), are more soluble in alkaline solutions where the ionized form is the predominant.

$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{Ionized}]}{[\text{Unionized}]}$$

Basic drugs (e.g. ranitidine), are more soluble in acidic solutions where the ionized form of the drug is predominant.

$$pH - pK_a = \log \frac{[\text{Unionized}]}{[\text{Ionized}]}$$

تأثير الرقم الهيدروجيني على ذوبانية الإلكتروليتات الضعيفة.

تعد أنظمة المواد الصلبة في السوائل من أكثر أنواع المحاليل الصيدلانية شيوعاً وأهمية.

تنتمي معظم الأدوية إلى فئة الأحماض والقواعد الضعيفة. تتفاعل مع الأحماض أو القواعد القوية لتكوين أملاح قابلة للذوبان في الماء. الأدوية الحمضية (مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) تكون أكثر قابلية للذوبان في المحاليل القلوية حيث يكون الشكل المتأين هو السائد.

الأدوية القاعدية (مثل الرانيتيدين) تكون أكثر قابلية للذوبان في المحاليل الحمضية حيث يكون الشكل المتأين للدواء هو السائد.

Solubility of solids in liquids

Influence of pH on solubility of weak acids

- If we represent the drug as HA and the total saturation solubility of the drug as S , and if S_0 is the solubility of the undissociated species HA then:

$$pH - pK_a = \log\left(\frac{S - S_0}{S_0}\right)$$

S_0 is termed intrinsic solubility

تأثير الرقم الهيدروجيني على
ذوبانية الأحماض الضعيفة

• إذا رمزنا للدواء بـ HA وذوبانية
التشبع الكلية للدواء بـ S، وإذا كانت
S هي ذوبانية النوع غير المتأين
HA، فإن:

يطلق على S اسم الذوبانية الذاتية.

Solubility of solids in liquids

Example

What is the pH below which sulfadiazine ($pK_a = 6.48$) will begin to precipitate in an infusion fluid, when the initial molar concentration of sulfadiazine sodium is $4 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$ and the solubility of sulfadiazine is $3.07 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$?

Answer

The pH below which the drug will precipitate is calculated using equation (5.11):

$$\begin{aligned} pH &= 6.48 + \log \frac{(4.00 \times 10^{-2}) - (3.07 \times 10^{-4})}{3.07 \times 10^{-4}} \\ &= 8.60 \end{aligned}$$

Solubility of solids in liquids

Influence of pH on solubility of weak bases

- If we represent the basic drug as B and BH⁺ and the total saturation solubility of the drug as S, and if S₀ is the solubility of the unprotonated species B then:

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log\left(\frac{S_0}{S - S_0}\right)$$

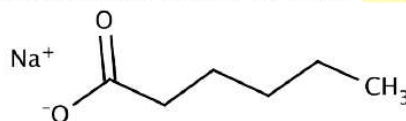
بحالة ال base بس بقلب

• إذا رمزنا للدواء القاعدي بـ B وBH⁺، وللذوبانية الكلية المشبعة للدواء بـ S، وS₀ هي ذوبانية النوع غير البروتوني B، فإن:

Solubility of solids in liquids

Influence of pH on solubility of weak electrolytes

Carboxylic acids containing more than 5 carbons are relatively insoluble in water; however, they react with dilute NaOH, carbonates, and bicarbonates to form soluble salts.



The fatty acids (> 10 carbon) form soluble soaps with the alkali metals and insoluble soaps with other metal ions.

Phenol is weakly acidic and only slightly soluble in water but is quite soluble in dilute sodium hydroxide.



تأثير الرقم الهيدروجيني على ذوبانية الإلكتروليتات الضعيفة:

الأحماض الكربوكسيلية التي تحتوي على أكثر من 5 ذرات كربون غير قابلة للذوبان نسبياً في الماء، ومع ذلك، فإنها تتفاعل مع هيدروكسيد الصوديوم المخفف والكربونات والبيكربونات لتكوين أملاح قابلة للذوبان.

الأحماض الدهنية (> 10 ذرات كربون) تتكون صابوناً قابلاً للذوبان مع الفلزات القلوية وصابوناً غير قابل للذوبان مع أيونات المعادن الأخرى.

الفينول حمضي ضعيف وقابل للذوبان بشكل طفيف فقط في الماء ولكنه قابل للذوبان تماماً في هيدروكسيد الصوديوم المخفف.

Solubility of solids in liquids

Boiling point and melting point

In general, aqueous solubility decreases with increasing boiling and melting point.

This is because the higher the boiling point of liquids and melting point of solids, the stronger the interactions between the molecules in the pure liquid or the solid state.

Solubility increases with decreasing particle size, due to the increased particle surface area; meaning more of the solid is in contact with the solvent.

بشكل عام، تقل الذوبانية في الماء مع ارتفاع درجة الغليان ودرجة الانصهار.

هذا لأن كلما ارتفعت نقطة غليان السوائل ونقطة انصهار المواد الصلبة، زادت قوة التفاعلات بين الجزيئات في الحالة السائلة النقية أو الحالة الصلبة.

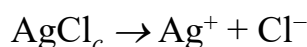
تزداد الذوبانية مع انخفاض حجم الجسيمات، بسبب زيادة مساحة سطح الجسيمات، مما يعني أن المزيد من المادة الصلبة يكون على اتصال بالمذيب.

كل ما زادوا معناها زادت قوه التجاذب بين الجزيئات عشان هيك بدهم طاقه عاليه وبالتالي صار ال ذوبان اقل

كل ما قل الحجم زادت الذائبية، لما يقل حجم الذرات فبالتالي زاد عدد الجزيئات المواجهه لل solvent يعني مساحه سطح اعلى وبالتالي ذائبية اعلى

Solubility products

- For poorly soluble materials such as silver chloride and barium sulfate the concept of the solubility product can be used.
- The following equilibrium exists in solution between crystalline silver chloride AgCl_c and ions in solution:



- An equilibrium constant K can be defined as:

نواتج على متفاعلات

$$K = \frac{[\text{Ag}^+][\text{Cl}^-]}{[\text{AgCl}_c]}$$

- At saturation the concentration of the crystalline silver chloride $[\text{AgCl}_c]$ is essentially constant and the solubility product, K_{sp} , may therefore be written:

$$K_{sp} = [\text{Ag}^+][\text{Cl}^-]$$

• بالنسبة للمواد قليلة الذوبان مثل كلوريد الفضة وكبريتات الباريوم، يمكن استخدام مفهوم حاصل الذوبان.

يوجد التوازن التالي في المحلول بين كلوريد الفضة البلوري AgCl وأيونات في المحلول: $\text{AgCl} \rightarrow \text{Ag} + \text{Cl}^-$

• يمكن تعريف ثابت التوازن K على النحو التالي: $K = [\text{Ag}^+][\text{Cl}^-]$

• عند التشبع، يكون تركيز كلوريد الفضة البلوري $[\text{AgCl}]$ ثابتاً تقريباً، وبالتالي يمكن كتابة حاصل الذوبان، K_{sp} ، على النحو التالي: $K_{sp} = [\text{Ag}^+][\text{Cl}^-]$

Solubility of slightly soluble electrolytes

Table 5.7 Solubility products of some inorganic salts

Compound	K_{sp} ($\text{mol}^2 \text{dm}^{-6}$)
AgCl	1.25×10^{-10}
$\text{Al}(\text{OH})_3$	7.7×10^{-13}
BaSO_4	1.0×10^{-10}

لازم poorly soluble

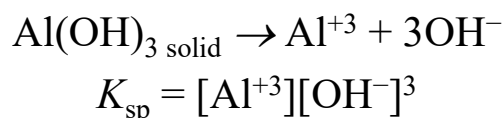
- The solubility product equation is not applicable to freely soluble salts (such as NaCl) and loses accuracy for sparingly soluble (1 part in 30-100 parts) or if other salts are present.
- When other salts are present activity rather than concentration should be used

لا تنطبق معادلة حاصل الإذابة على الأملاح سهلة الذوبان (مثل NaCl) وتفقد دقتها في حالة الأملاح قليلة الذوبان (جزء واحد في 30-100 جزء) أو في حالة وجود أملاح أخرى.

عند وجود أملاح أخرى، يجب استخدام النشاط بدلاً من التركيز

Solubility products

- As in the case of other equilibrium expressions the concentration of each ion is raised to a power equal to the number of ions appearing.
- Thus, for $\text{Al}(\text{OH})_3$



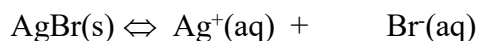
حسب عدد الايونات الموجوده برفعه ك اس
المعادله مثلاً هون عندي ثلاث ايونات من ال
OH فبالتالي بالمعادله حطيتها اس ثلاث

• كما هو الحال في تعابير التوازن الأخرى، يُرفع تركيز كل أيون إلى أس يساوي عدد الأيونات الظاهرة. وبالتالي، بالنسبة لـ $\text{Al}(\text{OH})_3$



Solubility products

- Example: Calculate the solubility of AgBr in water in grams per liter if $K_{sp} = 5.0 \times 10^{-13}$
- We start with the balanced equation for the equilibrium.



We then write the solubility product expression for this reaction.

$$K_{sp} = [\text{Ag}^+][\text{Br}^-] = 5.0 \times 10^{-13}$$

- Because there is no other source of either ion in this solution, the concentrations of these ions at equilibrium must be the same.

$$[\text{Ag}^+] = [\text{Br}^-]$$

- Substituting this equation into the K_{sp} expression gives the following result. $[\text{Ag}^+]^2 = 5.0 \times 10^{-13}$
- Taking the square root of both sides of this equation gives the equilibrium concentrations of the Ag^+ and Br^- ions.

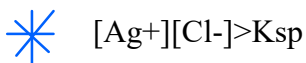
$$[\text{Ag}^+] = [\text{Br}^-] = 7.1 \times 10^{-7} M$$

بما انه ما في اي مصدر ثاني للايونات
غاز ال AgBr فالتالي تركيز ال Ag
يساوي تركيز ال Br

بما انهم متساويين فحط ال Ag
تربيع او بامكاني ان اقول x^2 حيث x
هي تركيز ال Ag هو نفسه هو تركيز
ال Br وبعدها اخذ الجذر التربيعي

Solubility products: common ion effect

- The presence of other sources of the same ions like Cl^- or Ag^+ reduces the solubility of AgCl.
- Because



AgCl precipitates until $[\text{Ag}^+][\text{Cl}^-] = K_{sp}$

- In some cases the solubility increases when a common ion is added this is due to the formation of complexes with the compound that are soluble.

يؤدي وجود مصادر أخرى لنفس
الأيونات، مثل Cl^- أو Ag^+ ، إلى تقليل
ذوبانية AgCl. لأن

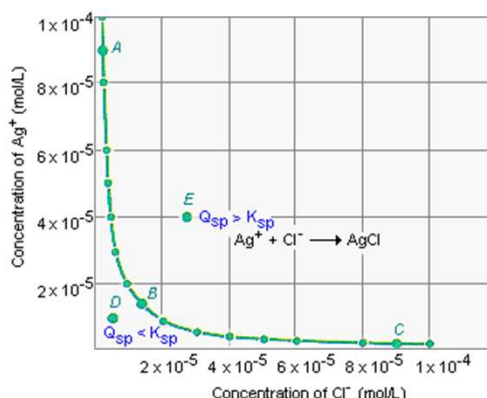
في بعض الحالات، تزداد الذوبانية
عند إضافة أيون مشترك، ويعود ذلك
إلى تكوين معقدات مع المركب قابلة
للذوبان.

اما لو في اي مصدر ثاني ف
رح تقل الذائبية من الامثله
عن المصادر الثانيه لهذا
المثال هو ال AgCl يعني ال
Ag جاي من مصدرين

Solubility products: common ion effect

Saturated solution of AgCl to which NaCl has been added:

- The figure below shows a small portion of the possible combinations of the Ag^+ and Cl^- ion concentrations in an aqueous solution. Any point along the curved line in this graph corresponds to a system at equilibrium, because the product of the Ag^+ and Cl^- ion concentrations for these solutions is equal to K_{sp} for AgCl.

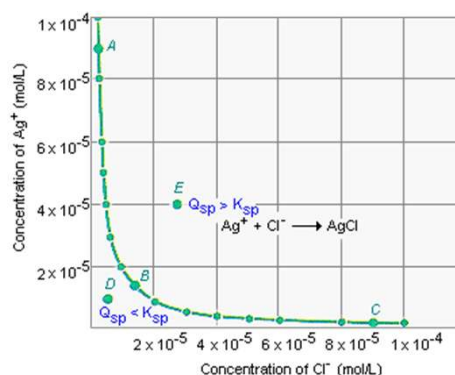


يوضح الشكل أدناه جزءاً صغيراً من التراكيب الممكنة لتركيزات أيونات Ag^+ و Cl^- في محلول مائي. أي نقطة على طول الخط المنحني في هذا الرسم البياني تشير إلى نظام في حالة اتزان، لأن حاصل ضرب تركيزي أيونات Ag^+ و Cl^- لهذه المحاليل يساوي K_{sp} لـ AgCl .

Solubility products: common ion effect

Saturated solution of AgCl to which NaCl has been added:

- Point A represents a solution at equilibrium that could be produced by dissolving two sources of the Ag^+ ion such as AgNO_3 and AgCl in water.
- Point B represents a saturated solution of AgCl in pure water, in which the $[\text{Ag}^+]$ and $[\text{Cl}^-]$ terms are equal.
- Point C describes a solution at equilibrium that was prepared by dissolving two sources of the Cl^- ion in water, such as NaCl and AgCl .



نواتج الذوبان: تأثير الأيون المشترك. محلول مشبع من AgCl أُضيف إليه NaCl .

النقطة A تمثل محلولاً في حالة اتزان يمكن إنتاجه بإذابة اثني مصدرين لأيون الفضة (Ag^+)، مثل نترات الفضة (AgNO_3) وكلوريد الفضة (AgCl) في الماء.

تمثل النقطة B محلولاً مشبعاً من كلوريد الفضة (AgCl) في الماء النقي، حيث يتساوى تركيزا $[\text{Ag}^+]$ و $[\text{Cl}^-]$.

تصف النقطة C محلولاً في حالة اتزان تم تحضيره بإذابة مصدرين لأيون الكلوريد (Cl^-) في الماء، مثل كلوريد الصوديوم (NaCl) وكلوريد الفضة (AgCl).

يعني بالنقطة a عندي تركيز ال Ag اعلى من تركيز ال Cl لانه ال Ag جاي من مصدرين

بالنقطة b تراكيزهم متساوية لانه ذوبنا بس AgCl يعني مصدر واحد لكل واحد

اما بالنقطة c فتركيز ال Cl اعلى من تركيز ال Ag لانه ال Cl جاي من مصدرين

Solubility problems in formulation

Mixtures of acidic and basic compounds

e.g. Septirin infusion

- **Sulfamethoxazole** is a weakly acidic substance and **trimethoprim** is a weakly basic one.
- In consequence, in an ordinary aqueous solution **sulfamethoxazole** and **trimethoprim** demonstrate a high degree of incompatibility and mutual precipitation occurs on mixing.
- To optimize mutual dissolution, an aqueous solution which includes 40% propylene glycol is utilized in the formulation of the infusion.
- On dilution, the infusion becomes less stable and at the recommended 1 in 25 dilution stability is about 7 hours.

يعني بالعاده هم مش متوافقين
فبالتالي بنروح بنضيف ماده
بتساعدهم على الذوبان اللي هي
propylene glycol 40%

بس اذا خففناه بصبر مش مستقر
فبالتالي التخفيف الموصى به اللي
هو 1 في 25 بخليله مستقر حوالي
سبع ساعات

مخاليط من المركبات الحمضية
والقاعدية، مثل محلول سيبرين

سلفاميثوكسازول مادة حمضية
ضعيفة، وتريميثوبريم مادة قاعدية
ضعيفة.

نتيجة لذلك، في المحلول المائي
العادي، يظهر سلفاميثوكسازول
وتريميثوبريم درجة عالية من عدم
التوافق، ويحدث ترسب متبادل عند
الخلط.

لتحسين الذوبان المتبادل، يُستخدم
محلول مائي يحتوي على 40% من
البروبيلين جليكول في تركيب
المحلول الوريدي.

عند التخفيف، يصبح المحلول أقل
استقرارًا، وعند التخفيف الموصى به
1 في 25، يكون الاستقرار حوالي 7
ساعات.

Partition coefficient

Pharmaceutical applications

The movement of molecules from one phase to another is called **partitioning**. Examples of the process include:

- The absorption and distribution of drug in the body is affected by partitioning between aqueous phases and lipid biophases
- Preservative molecules in emulsions partitioning between the aqueous and oil phases
- Antibiotics partitioning into microorganisms
- Drugs and preservative molecules partitioning into the plastic of containers or giving sets
- Extraction from crude drugs.

تُسمى حركة الجزيئات من طور
إلى آخر بالتوزيع. ومن أمثلة هذه
العملية:

• يتأثر امتصاص الدواء وتوزيعه
في الجسم بالتوزيع بين الأطوار
المائية والأطوار الحبيوية الدهنية

• جزيئات المواد الحافظة في
المستحلبات تتوزع بين الطورين
المائي والزيتي.

• المضادات الحيوية تتوزع في
الكائنات الحية الدقيقة

• الأدوية وجزيئات المواد الحافظة
تتوزع في بلاستيك الحاويات أو
مجموعات التغليف

• الاستخلاص من الأدوية الخام.

Partition coefficient

- If a substance (liquid or solid) is added to a mixture of two immiscible liquids, it will distribute itself between the two phases in a definite concentration ratio.
- The distribution of the solute between the two phases is represented by the partition coefficient or distribution coefficient, P, defined as the ratio of the solubility in the nonaqueous (oily) phase, C_o , to that in the aqueous phase, C_w , i.e.

$$P = C_o / C_w$$



• عند إضافة مادة (سائلة أو صلبة) إلى خليط من سائلين غير قابلين للامتزاج، فإنها ستتوزع بين الطورين بنسبة تركيز محددة.

يُعبر عن توزيع المذاب بين الطورين بمعامل التوزيع، P، والذي يُعرّف بأنه نسبة الذوبانية في الطور غير المائي (الزيتي)، C_o ، إلى الذوبانية في الطور المائي، C_w ، أي:

Partition coefficient

Example

When boric acid is distributed between water and amyl alcohol at 250 C', the concentration in water was found to be 0.0510 mole/liter and in amyl alcohol it was found to be 0.0155 Mole/liter. What is the distribution coefficient?

$$K_{w/o} = C_{H_2O} / C_{alc} = 0.0510 / 0.0155 = 3.29$$

No convention has been established with regard to whether the concentration in the water phase or in the organic phase should be placed in the numerator. Therefore, the result may also be expressed as

$$K_{o/w} = C_{alc} / C_{H_2O} = 0.0155 / 0.0510 = 0.304$$

One should always specify in which of these two ways the distribution constant is being expressed.

لم يتم تحديد أي اتفاق بشأن ما إذا كان يجب وضع التركيز في الطور المائي أو في الطور العضوي في البسط. لذا، يمكن التعبير عن النتيجة أيضًا على النحو التالي:

يجب دائمًا تحديد أي من هاتين الطريقتين يتم التعبير بها عن ثابت التوزيع.

حسب شو بطلب منا بالسؤال
يستخدم واذا ما حدد لازم
اوضح انا شو استخدمت

② Partition

* Test tube with 2 immisible liquids.

Polar and non polar Sample مختلطة *

Octanol
(non polar)

water
(polar)

* Polar مختلطة water (polar) مختلطة

* non polar مختلطة Octanol مختلطة

* partition coefficient $\log P$

$$\log P = \frac{[]_{\text{octanol}}}{[]_{\text{water}}}$$

إذا $\log P$ أعلى من 4
toxic مختلطة

If $\log P > 1 \rightarrow$ non polar

If $\log P < 1 \rightarrow$ polar

Partition coefficient

Octanol as a nonaqueous phase

- Octanol is often used as the nonaqueous phase in experiments to measure the partition coefficient of drugs.
- It most closely simulates the properties of biological fluids. Its polarity means that water is solubilised to some extent in the octanol phase (biological membranes are also not simple anhydrous lipid phases).

$$P = C_o / C_w$$

- It is usual to express the partitioning as $\log P$. The greater the value of $\log P$, the higher the lipid solubility of the solute.

• يُستخدم الأوكتانول غالباً كطور غير مائي في التجارب لقياس معامل توزيع الأدوية.

فهو يُحاكي خصائص السوائل البيولوجية بشكل كبير. تعني قطبيته أن الماء يذوب إلى حد ما في طور الأوكتانول (كما أن الأغشية البيولوجية ليست أطواراً دهنية لا مائية بسيطة).

• من المعتاد التعبير عن التوزيع بـ $\log P$. كلما زادت قيمة $\log P$ ، زادت ذوبانية المذاب في الدهون.

Partition coefficient

$P > 1$ or $\log P > 0$ implies that the drug has affinity for lipid membranes.

$P = 1$ or $\log P = 0$ there is equal distribution between the water and oil layer.

$P < 1$ or $\log P < 0$ the drug has affinity for water or hydrophilic layer.

Structure affect the value of partition coefficient P e.g. substituent that increase P value are -alkyl, -aryl, -halogens and substituent that decrease P decrease are -OH, -COOH, -NH₂, -O, -CO.

$\log P > 0$ أو $P > 1$ يعني أن الدواء ألفة للأغشية الدهنية

يعني $\log P = 0$ أو $P = 1$ توزيعاً متساوياً بين طبقة الماء والزيت

يعني $\log P < 0$ أو $P < 1$ أن الدواء ألفة للماء أو الطبقة المحبة للماء

يؤثر التركيب على قيمة معامل التوزيع P ، على سبيل المثال، البدائل التي تزيد قيمة P هي -ألكيل، -أريل، -هالوجينات، والبدائل التي تقلل قيمة P هي -OH، -COOH، -NH₂، -O، -CO.

Apparent partition coefficient (P_{app})

When association and dissociation of drugs occur, the situation becomes more complicated, e.g. benzoic acid associates in the oil phase and dissociates in the aqueous phase.

Drugs that are weak acids or weak bases ionize in water, depending on their pK_a s and on the pH of the aqueous phase.

In general, **ionized structures cannot partition in octanol or other hydrophobic solvents.**

P value cannot be used to assess the true distribution of the ionizable drug in the two immiscible phases, simply because its value is dependent on the ionic state of the drug (which in turn depends on pH).

لأنه $p = 0$ وما ينفع

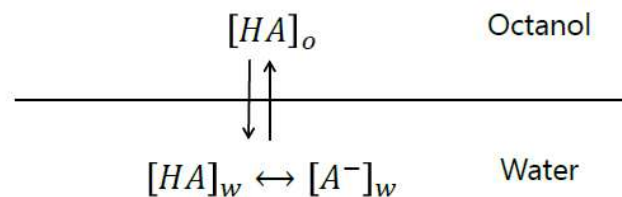
عندما يحدث ارتباط وانفصال الأدوية، يصبح الوضع أكثر تعقيداً، على سبيل المثال، يرتبط حمض البنزويك في الطور الزيتي ويتفكك في الطور المائي.

تتأين الأدوية التي هي أحماض ضعيفة أو قواعد ضعيفة في الماء، اعتماداً على ثابت تأينها (pK_a) وعلى الرقم الهيدروجيني (pH) للطور المائي.

بشكل عام، لا يمكن للهياكل المتأينة أن تتوزع في الأوكتانول أو المذيبات الكارهة للماء الأخرى.

لا يمكن استخدام قيمة P لتقييم التوزيع الحقيقي للدواء القابل للتأين في الطورين غير القابلين للامتزاج، ببساطة لأن قيمتها تعتمد على الحالة الأيونية للدواء (والتي بدورها تعتمد على درجة الحموضة).

Apparent partition coefficient (P_{app})



$$P = \frac{C_o}{C_w}$$

$$C_o = [HA]_o$$

$$C_w = [HA]_w + [A^-]_w$$

$$P_{app} = \frac{[HA]_o}{[HA]_w + [A^-]_w} \quad *$$