



PHYSICAL PHARMACY

MORPHINE ACADEMY

By Maryam Alhasan

MORPHINE
ACADEMY



Physical Pharmacy I

Intermolecular forces

Dr. Isra Dmour
1st Sem 2025-2026

Credits: Dr. Areen Alshweiat
Prof. Nizar Al-Zoubi

1

1

Objective of the chapters

- **Differentiate forces:**
Compare intramolecular forces (inside molecules) with intermolecular forces (between molecules).
- **Classify interaction types:**
Identify Van der Waals, hydrogen bonding, and ionic interactions.
- **Analyze energy curves:**
Explain how attractive and repulsive forces determine bond length and stability.
- **Understand molecular polarity:**
See how electronegativity creates dipoles that affect interaction strength.
- **Apply to pharmacy:**
Relate these forces to tablet compression, emulsion stability, and drug structure.

2

2

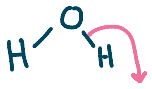
هي between molecules itself

holding ingredients مع بعض

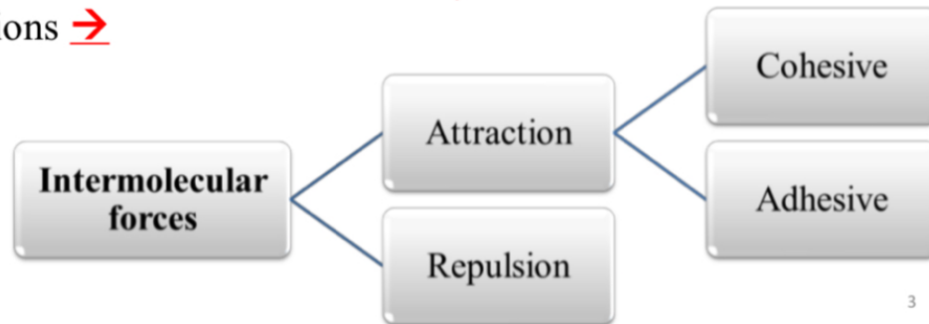
between atoms بتكون

Intermolecular Vs. Intramolecular forces

- **Intramolecular forces:** they are bonding forces **inside** the same molecule, i.e., between atoms or groups (e.g., covalent, ionic, and metallic). It affect the chemical properties of the compoundds
- **Intermolecular forces:** **between** molecules (e.g. Van der waal forces).It influence the physical properties of the substance boiling point, heat of fusion, etc
- **Less energy** is required to break intermolecular forces as compared to intramolecular ones because the **covalency** is not established in intermolecular interactions →



● هل الاسهل اكسر هاي bond ولا عمل evaporation or melting ؟
عمل evaporation or melting
فمين اضعف inter ولا intra ؟ ال inter

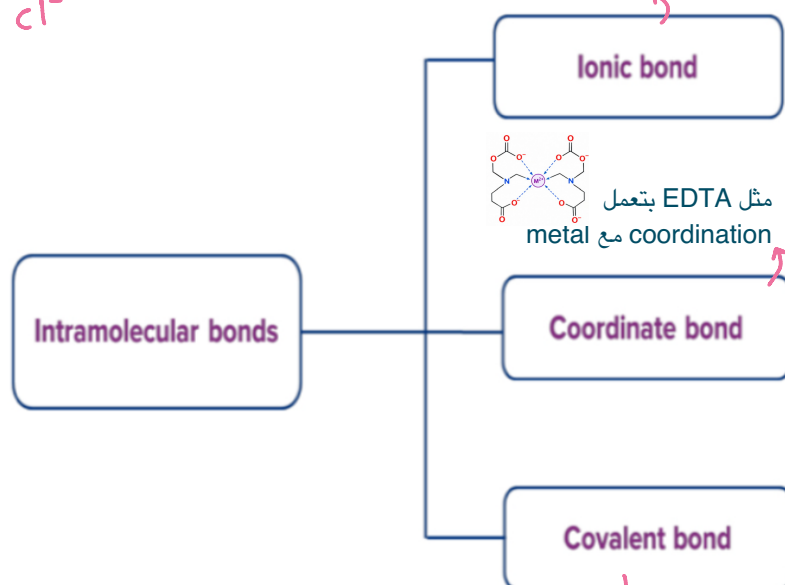


3

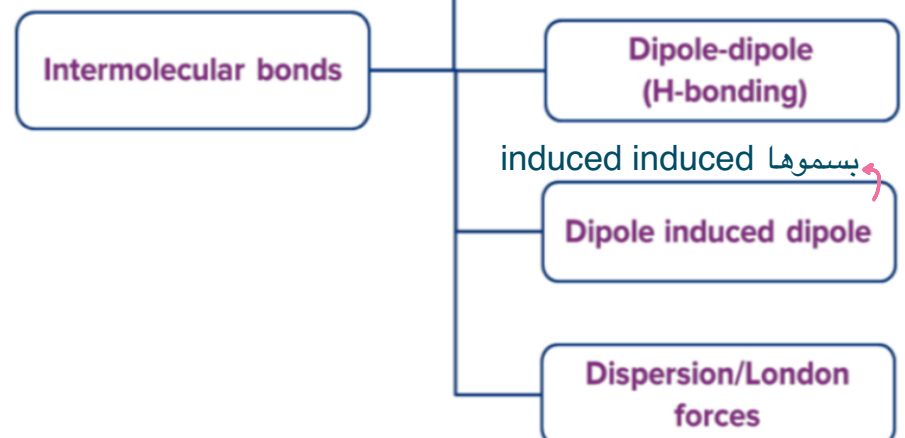
- محتاجها بالصيدة، لما نحكي عن solubilization ، اغلب الادوية ال administration لها oral ، اغلب الجسم
- media فيه aqueous بس بمكان واحد ال media هي lipophilic بال brain
- هاد بهمني عشان هل رح اعرف رح يصير عندي interaction بال drug بال solvent aqueous mainly
- وهل في عندي stability لما احضر solution او suspension، هل بحتاج اضعف solubilizer

● ال fusion هي من solid الى liquid او اسم ثاني melting

ابسط مثال عال ionic bond هو NaCl فيه full ionic part
 $Na^+ \quad Cl^-$



يعني shared pair of electrons



يعني full charge + dipole

ال dipole صار له induction

بسموها induced induced

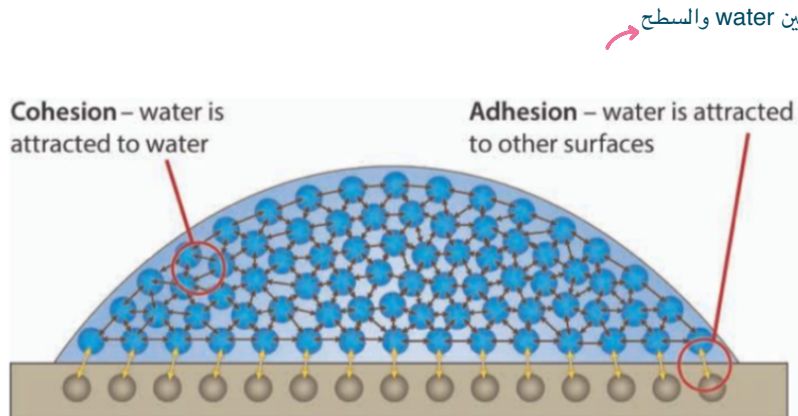
● ايش يعني dipole ؟
عنا مثلا H bonding ، اشهر مادة فيها H bonding هي water
كله partial O

● رح نحكي عنهم كلهم بالتفصيل

Intermolecular forces

Cohesive: is the attraction of like molecules

Adhesive: is the attraction of unlike molecules



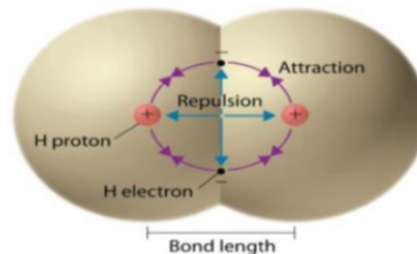
5

- ليش المي مآخدة شكل كروي ؟ لانه forces بين المي كثير اقوى من انها تعمل forces مع ال surface
- لو حطيت المي على ملح شو رح يصير ؟ المي رح تفرد ، ليه ؟ لانه عندي interaction صار بين الملح والمي
- اذاً كل ما كان في عندي مجال لل interaction between 2 surfaces يكون عملية wetting اسهل ال wetting يعني اسهل عملية تجانس بين مادتين

Repulsive and Attractive Forces

- لكن طول ما ال atoms بعيدة عن بعض ما في attraction ولا repulsion بصير attraction
- When two atoms or molecules are brought closer together, the **opposite charges** and binding forces in the two molecules are closer together than the **similar charges** and forces, causing the molecules to **attract** one another. بصير repulsion
- When the molecules are brought so close that the similar charges touch, they **repel** each other like rigid elastic bodies. اذا اقتربو الى مسافة محددة حيصير عندي complete repulsion
- At a certain equilibrium distance, (about 3–4 Å), the repulsive and attractive forces are equal.

• عند distance معينة بين 2 nucleus يكون repulsion and attractive forces equal ففي عندي balancing between forces ، لكن ما بوصل مرحلة sharing ويصير covalent bond

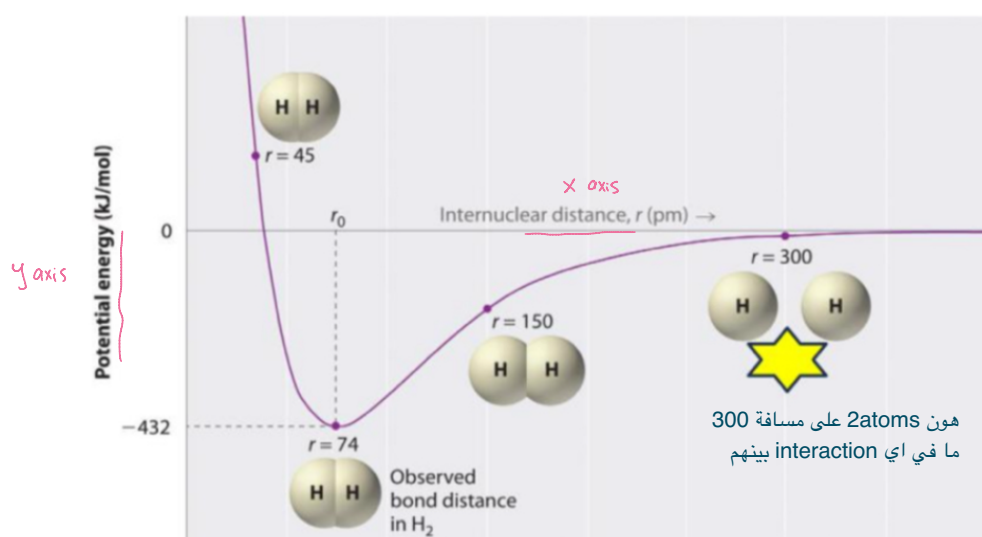


- At this position, the potential energy of the two molecules is a minimum and the system is most stable.

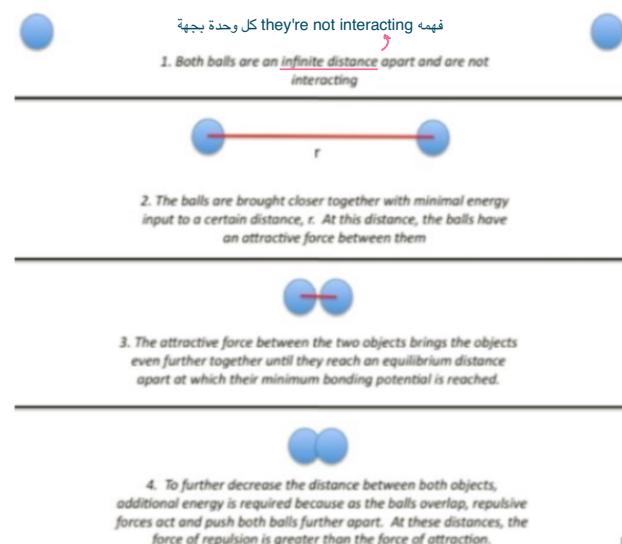
6

- هاي الرسمة 2 Hydrogen atoms بدنا نحدد منهم ايش هو ال gas
- على x axis موجود المسافة بين 2 nucleus ، هل nucleus اشي فاضي ولا اشي فيه material ؟ فيه material
- هل فيه مجال كثير يصير فيه overlapping ؟ لا ، في حد معين لل solid material يصير فيها تداخل ، المادة مش اشي طيفي او موجي، هي ال nucleus فيها proton + electron

Repulsive and Attractive Forces



-432 (KJ/mol) bond dissociation energy
(or bond energy) of the hydrogen molecule (H_2)



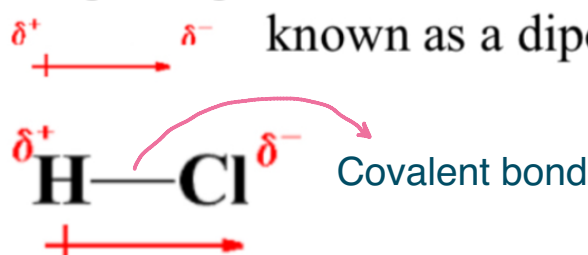
7

- بلش قربهم من بعض ، بس لازم عندي distance عشان تقترب electron clouds من بعض
- شو اللي رح يحصل ؟ اذا منشوف ال energy عال y axis ال energy عم بتقل (كل system بالكون بحب low energy) اذا احنا هيك منروح على more stable على favorable conditions
- اقتربو ال atoms من بعض وصلوا 150 بلش ال attraction, لما نزلت عند 74 يعني distance عم تنزل بينهم تكون molecule H_2 وال energy صارت very low ، اذا هاي very favorable condition تكون عندها molecule
- لما يصير distance كثير اقل رح يحصل repulsion كامل وال energy صارت كثير مرتفعة

Polarity

- One of the atom in the covalent bond has the ability to attract the shared electrons to itself resulting in a polar molecules
- Difference in the **electronegativity**
- Dipole is a separation of two opposing charges over a distance r and generally described by a vector moment (μ).

يعني متجه ، المتجه دايما اله
magnitude and direction

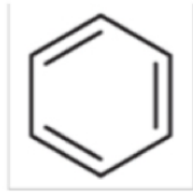


- ايش يعني polarity ؟ حكيئا قبل شوي اشي dipole ، ايش يعني dipole ؟ polar
- لازم يكون عندي direction منسميه vector للاتجاه

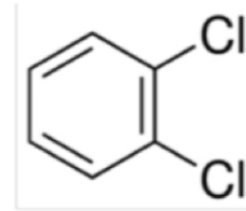
- ايش السبب اللي بخلي للمادة polarity ؟ electronegative
- امثلة على atoms بتعطيني electronegativity (Cl , F , Br , I , N , O)
- اليود مش قوي electronegative as السبب حجمه كبير صار مبعد عن الالكترونات
- فاذا عندي مادة electronegative وهي قوية رح تسحب الالكترونات باتجاهها بصير الجزء الثاني ضعيف electropositive

Benzene

هو non polar
السبب انه ما فيه غير C و H

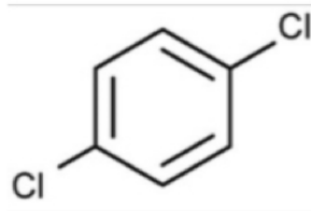


Nonpolar



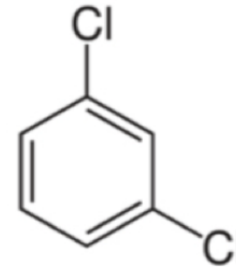
ضفنا cl ortho

Polar



الpara مش polar لانه لغو
بعض الnet result =Zero

Nonpolar



Meta

Polar

The symmetry of the molecules affects
generally its dipole moment

9

Van der Waals forces

- Van der Waal interactions are weak forces that involve the dispersion of charge across a molecule called a **dipole**.
- Van der Waal interactions can be classified into:
 - A. Keesom force:** Dipole–dipole interaction, orientation effect
 - B. Debye force:** Dipole-induced dipole interaction, induction effect, or
 - C. London force** Induced dipole–induced dipole interaction, dispersion effect

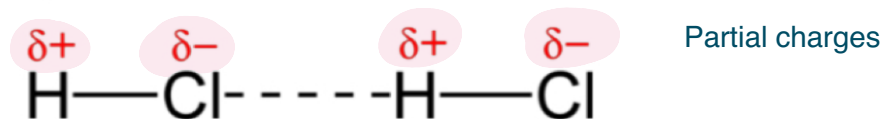
الvan der waals forces هي ضعيفة لكن ليش هي موجودة بكل التحضيرات ؟ لانه عددها كبير ، يعني لما نيجي نحكي عن table او capsule قديه فيه particles ؟ كثير ، فهي قوية لانه تعدادها كبير لكن هي نفسها ضعيفة

رح نشوف انواع منها :

- الkeesom منسميها orientation والdipole بهاي الحالة يكون already موجود
- الdeby forces عبارة عن dipole induced حيصير induction للdipole بهالحالة ، منسميها induction effect
- الlondon forces الاكثر شيوعا induced induced ومنسميها dispersion effect

Van der Waals forces

- The Partial opposite charges (permanent dipoles) attract one another (**dipole-dipole interactions**)
- **Two polar molecules (two permanent dipoles)**
- The dipole-dipole forces increases as the polarity of the molecule increases.
- **Keesom forces** are much weaker than ionic bonds because the charges involved in bonding are partial.



● عنا 2 polar molecules فيهم permanent dipoles مثل HCl ، interaction بينهم منسميه keesom forces

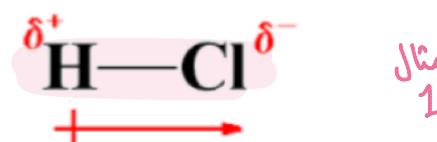
● شو اللي بزيد ال polarity بالمolecules ؟ ال electronegativity يعني مثال ال HCl ايش ممكن مقابلها احط اشي يكون اقوى ؟ HF ال F اكر electronegative فال polarity بتكون اعلى بهاي الحالة

● ال ionic الي هي full charges زي NaCl اقوى بكثير من keesom forces

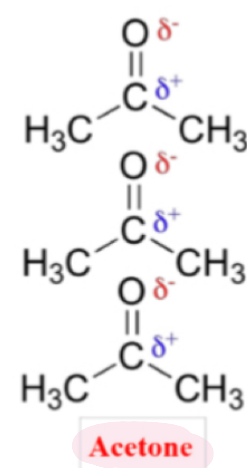
Van der Waals forces

Keesom forces

- **They** occur between polar molecules in which the permanent dipoles interact with one another (*dipole-dipole interactions*) or (*orientation effect*).
- Polar molecules have polar covalent bonds which are unevenly distributed in space due to the difference in the electronegativity of the atoms forming the bond e.g. HCl.
- The nucleus of the chlorine atom pulls the electron pair involved in the chlorine–hydrogen bond closer to itself and creates a permanent partial positive charge on the hydrogen and a permanent partial negative charge on the chlorine (**Permanent dipole**)



Dipole Moment has a Magnitude and a Direction



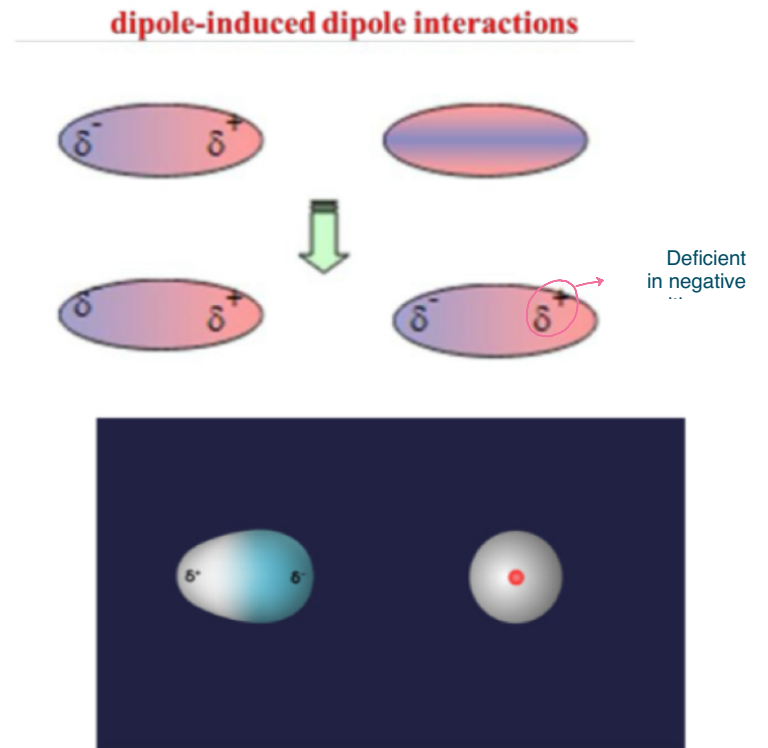
● ال acetone عندها partial negative بسبب وجود oxygen و partial positive بسبب وجود carbon

● دايمًا الاكسجين رايع باتجاه ال electronegative وال partial positive باتجاه المقابل

Van der Waals forces

Debye forces

- **Debye** forces occur between a polar and a nonpolar molecule in which the permanent dipole in the polar molecule induce an electric dipole in the non polar one (dipole-induced dipole interactions) or (induction effect) e.g. water and oxygen.

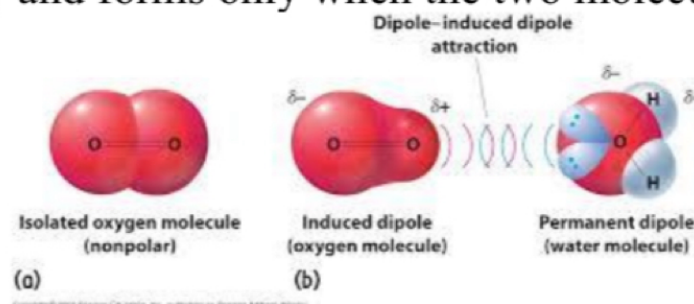


- ايش ال deby forces ؟ في عندي molecule ما عليه اي charge ما عليه اي moment, وفي عندي dipole جاهز شو اللي رح يحصل ؟ ال dipole رح يعمل بهالحالة induction للي ما عليه اي charge وحيصير عندي opposite charge مقابل لبعض
- مثال عليه ، مثلاً مشروبات غازية حيكون عندي water و oxygen (ال gases هي hydrophobic) ليه الاكسجين دخل المي عدا عن سبب الضغط ؟ ال water عنا ال dipole ال oxygen رح تعمل induction لل oxygen molecule فبتعمله partial positive partial negative
- اذا كيف ذاب ال oxygen in water مع انه hydrophobic ؟ صار induction
- حيكون اضعف من keesom force

Van der Waals forces - Water as a polar solvent

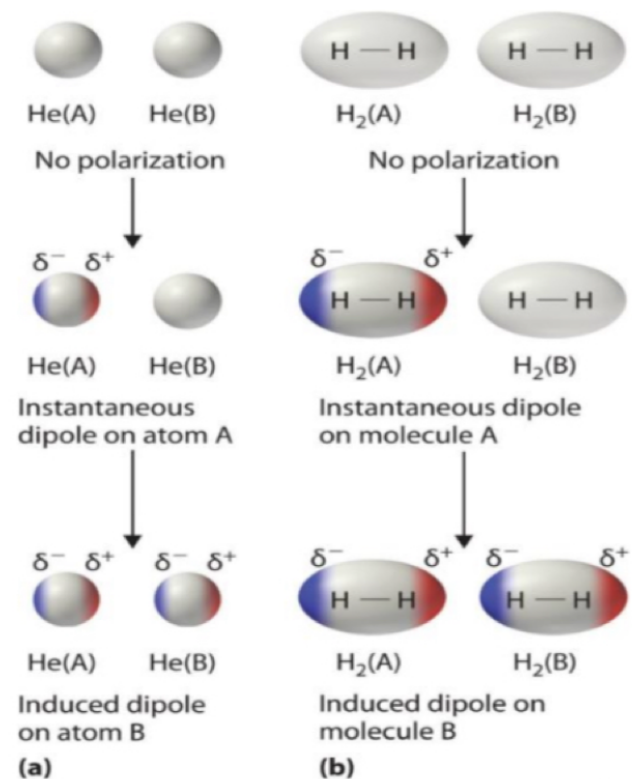
- **The oxygen molecule is nonpolar.** However, when it comes close to the oxygen atom in a water molecule, the partial negative charge on the oxygen atom repels the electrons in the oxygen molecule.
 - non polar gases هي and lipophilic
 - charge ال oxygen ال already zero عليها
- This causes (induces) a temporary partial positive charge in the end closest to the water molecule and a buildup of a partial negative charge in the end furthest away.
 - اذا امامها positive حتخلي الابد negative
- This induced dipole is temporary and forms only when the two molecules are extremely close to one another.

تحت الضغط العالي



Van der Waals forces

- This attraction is produced by temporary asymmetry in the distribution of the electrons around the nucleus.



15

● London forces هي الاضعف فيهم ، وهي شائعة بالادوية

● التين ما فيهم اي dipole moment مثل helium ما فيه polarization, لكن في لحظة معينة ممكن يصير ل both of them induction, فبصير عندي induced induced

● كمان مثال H2 gas ما فيه polarization لكن بلحظة معينة جزء من الثانية ممكن يصير عندي instantaneous dipole عليهم بصير في عندي induced induced induced , فهاي اشيء بتكون لحظية فقط

Van der Waals forces

- The strength of Debye forces increases with the ease of distortion of the electron cloud of the nonpolar molecule (i.e. polarizability of the molecule).
- Debye forces is weaker than Keesom forces** because the dipole in the nonpolar molecule is temporary (induced) and forms only when the two molecules are extremely close to each other.

● اذاً بهاي الحالة اذا بتتطلعوا على حسب طريقة ال induction كيف رح يكون عندي سهل اعمل induction حيصير عنا polarizability وبصير عندي attractive forces

16

● ال deby forces بشكل عام اضعف من keesom , السبب ال keesom هي dipole dipole اما deby هي induced صار induction صار attraction , ما صار induction ما صار attraction فهي ضعيفة

● ال dipole هو permanent

● ال induced فقط لحظي فهو ضعيف

● ال distance مهمة جدا بال attraction

Van der Waals forces

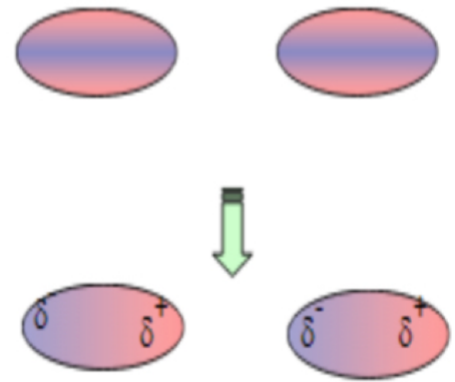
موجود بكل الاشياء منتشر

- **London forces** occur between all atoms and molecules (between polar/polar and polar/nonpolar molecules as well)
- The larger the atom or molecule, the greater its polarizability (easier to induce a momentary dipole) and the stronger the dispersion forces become.
- This is because:

سهل التحكم فيهم 1. The electrons are farther from the positive nucleus and so are held less strongly

2. The number of electrons is greater

- London Force is the **weakest** of all the intermolecular forces.



17

بهاي الحالة يكون عددهم اكبر ، عادة الاشياء الضعيفة لما يكون عددها كبير يكون تأثيرها اكبر بهاي الحالة

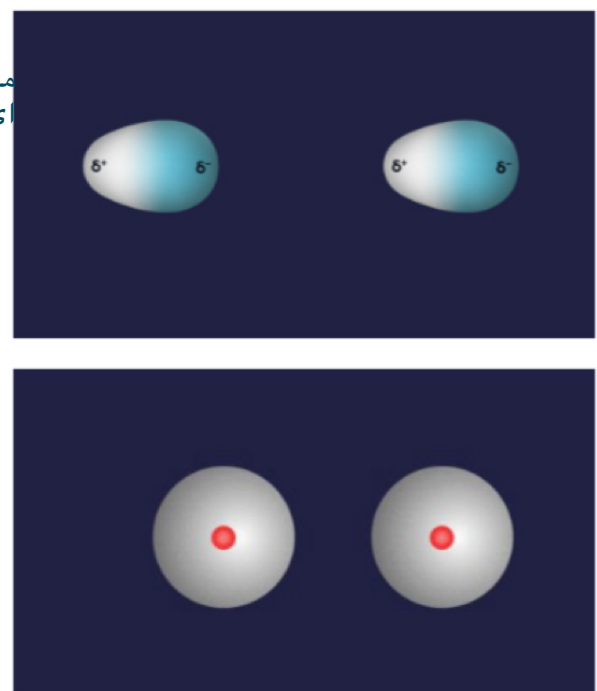
حكيانا london forces التتين nonpolar بهاي الحالة ، وممكن كمان يصير عندي polar او nonpolar ، london forces شائعة بكل المواد وممكن تكون بين powders بين particles بين granules ... الى اخره

ايش السبب ؟ nucleus مش عاملة good attraction للelectrons تتحكم فيها ، كل ما كانت loose كل ما كان سهل يكون عندي نوع من التغيير اغير polarizability تبعهم

Van der Waals forces

- **London forces** occur between two nonpolar (neutral) molecules in which molecules can induce polarity on each other (*induced dipole-induced dipole interactions*) or (*dispersion effect*). e.g. Helium , Neon, hydrocarbons...

ما عليهم اي charge



18

18

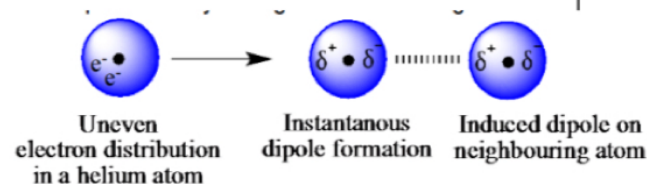
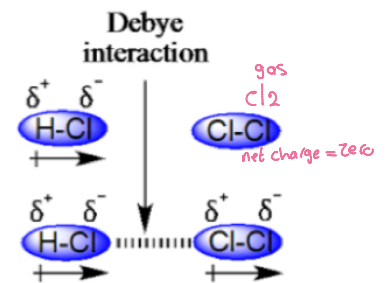
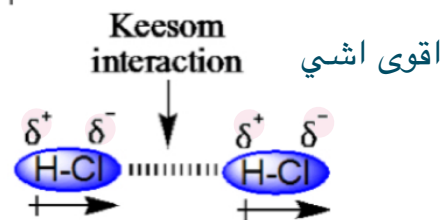
Keesom forces

Deby forces

London forces

امنعف اشي

Force Type	Interaction	Effect	Description
Keesom Force	Dipole–dipole interaction	Orientation effect	Occurs between two permanent dipoles, where polar molecules align due to electrostatic attraction between opposite charges. Not full charge
Debye Force	Dipole–induced dipole interaction	Induction effect	Involves a permanent dipole inducing a temporary dipole in a non-polar molecule, leading to attraction.
London Force	Induced dipole–induced dipole interaction	Dispersion effect	Arises from temporary dipoles caused by electron cloud fluctuations in non-polar molecules, resulting in weak attraction.



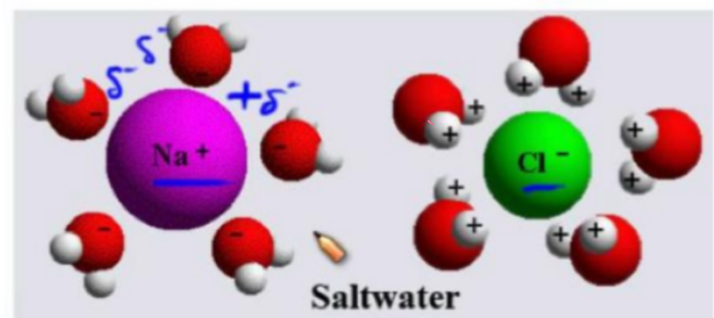
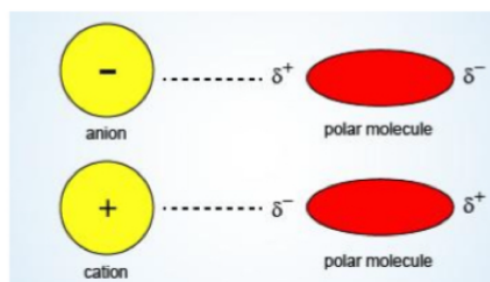
19

همه بالاصل ما فيهم permanent dipole بلحظة معينة بصير تغير ب cloud electron يعمل بالاتجاه الثاني resulting in weak attraction

19

Ion-dipole forces

- These types of interactions account in part for the solubility of ionic crystalline substances in water; the cation, for example, attracts the relatively negative oxygen atom of water and the anion attracts the hydrogen atoms of the dipolar water molecules.

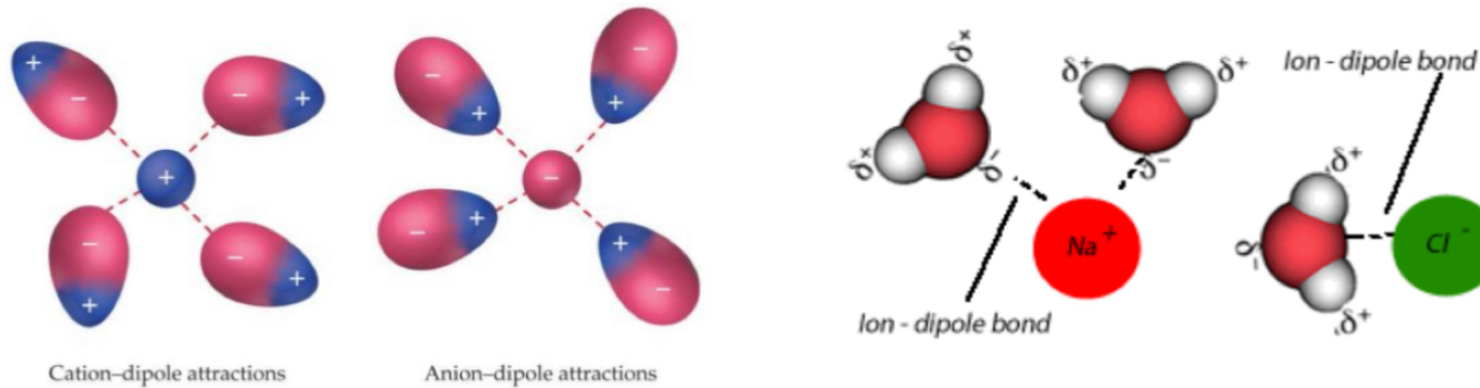


ال ion يكون full charge سواء كان cation او anion

مثال عليها Sodium chloride, الصوديوم cation جزء ال oxygen من ال water حيرج باتجاهه لانه partial negative
ال chloride رح يجي باتجاهه ال hydrogen

Ion-dipole forces

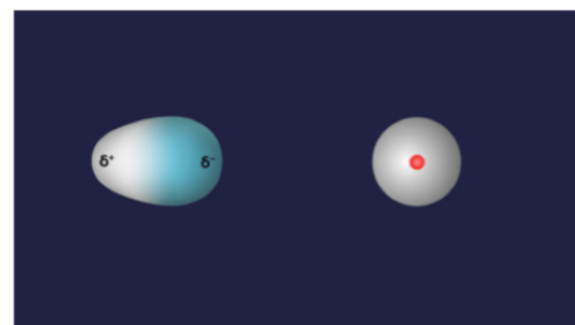
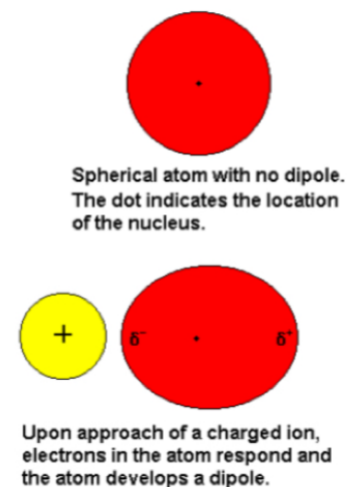
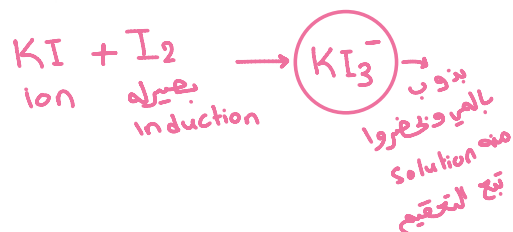
- Ion-dipole forces occur between a charged ion and a polar molecule (i.e. a molecule with a dipole) ^{مثل water}
- Cations are attracted to the negative end of a dipole, while anions are attracted to the positive end of a dipole



21

Ion-Induced dipole

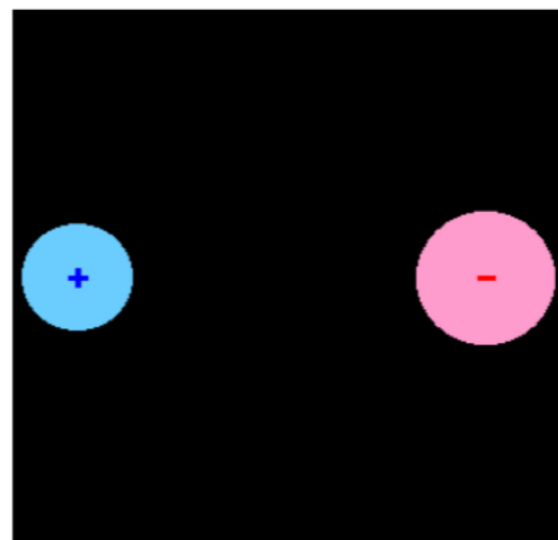
- **Ion-Induced dipole forces occur between a charged ion and a nonpolar molecule.**
- These forces result when the approach of an ion induces a dipole in an atom or in a **nonpolar molecule** by disturbing the arrangement of electrons
- Ion-induced dipole forces are presumably involved in the formation of the iodide complex
- $I_2 + K + I^- = K + I_3^-$



- اليود as molecule كبير ، ما بذوب بالملي ، كيف بحضرو منه اليود تبع التعقيم lugol's solution ؟ بعملوا KI_3 ، ال I_2 هو nonpolar بذوبوه مع KI اللي هو عبارة عن ionic compound ، فبصير عندي ion induced dipole
- اذاً حيكون عندي ion fully charged وحيكون عندي non ionic nonpolar compound حيصير في induction بلحظات معينة ، وحيكون charged complex (KI_3^-) ذائب مثلاً بالملي
- اذاً ال induction كله بشكل عام تغيير لتوزيع ال cloud of electrons بحيث يصير الجزء الاقرب لل ion العكس يعني negative مقابلها positive

Ion-ion interactions

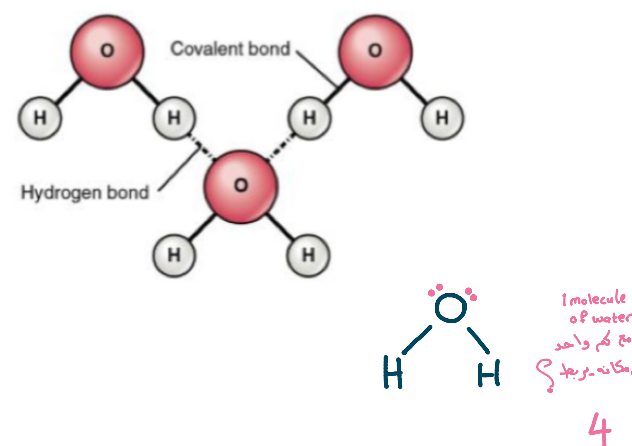
- A cation on one compound will interact with an anion of another compound.
- Ion-ion interactions may be **intermolecular** (e.g. a hydrochloride salt of a drug) or **intramolecular** (e.g., a salt bridge interaction between counter ions in proteins).



- ايش bonding بين molecule والprotein ؟ protein بالاصل بتكون من amino acids يعني NH_2 و Carboxylic acid ، على حسب طبيعة ال PH رح يحصل ionization
- ال PH اذا كانت acidic حيصير ionization ل NH_2^+ ، لما تصير الامين protonated رح تعمل interaction مع carboxyl او اذا كان عندي اي group على amino acid charge
- فحسب PH وحدة فيهم رح تتأين ، اذا صار COO^- رح تعمل ionic bonding مع اي شي positive بالبروتين ، عشان هيك بصير عندي secondary structure, tertiary الى اخره

Hydrogen bond

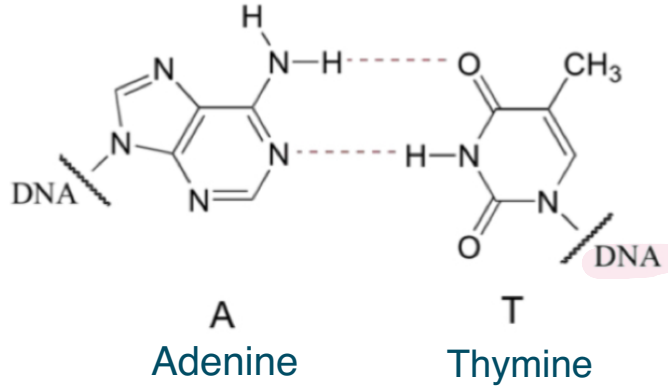
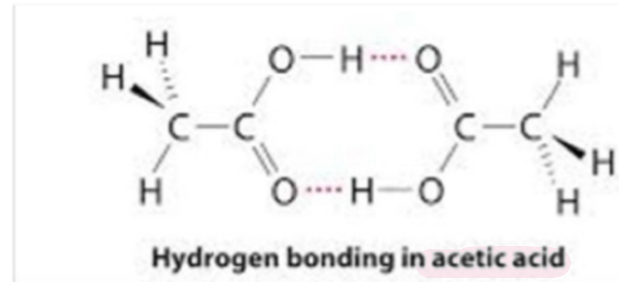
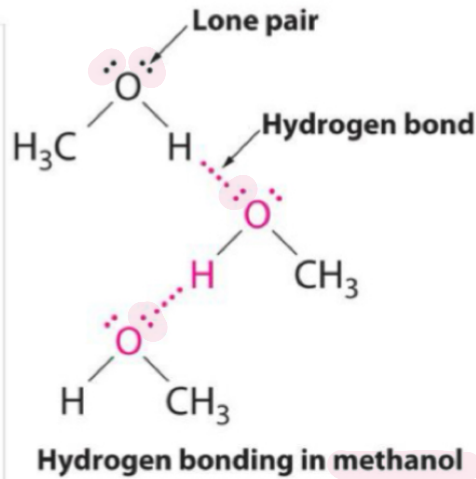
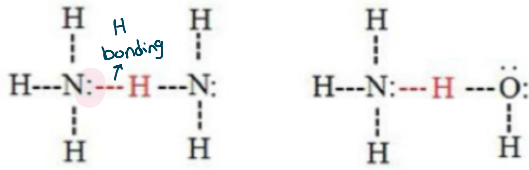
- They are given their own classification)
- **Hydrogen bond is a strong type of dipole-dipole interaction** that occurs between a molecule containing a hydrogen atom and a strongly electronegative atom such as **fluorine, oxygen, or nitrogen**
- In order to create the bond, **the hydrogen atom must be covalently attached to another electronegative atom.**
- A perfect example of hydrogen bond is water.
- Hydrogen bonds can also exist between alcohol molecules, carboxylic acids, aldehydes, and DNA and polypeptides.



- متى يحصل Hydrogen bonding ، افضل مثال هو water ، لكن كيف بعمل ال water ال hydrogen bonding مع other molecules ؟ اذا كان ال molecule فيه (N,O,F) الميزة المشتركة بينهم ال electronegativity لانه عليهم pairs of electrons ، فالاكسجين مثلا عليه 2 pairs
- لازم ال O او N او F اللي عليهم lone pairs of electrons لازم ترتبط مع ال H عشان تعمل interaction مع other molecules

Hydrogen bond- Examples

Ammonia

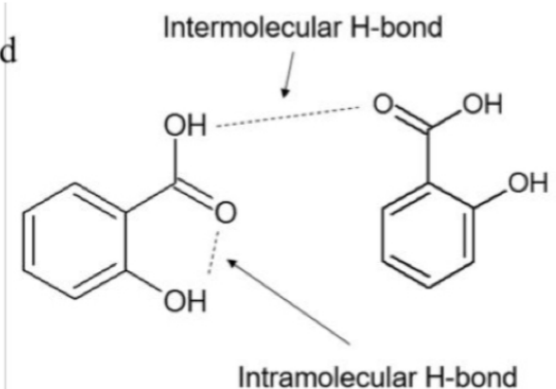


25

Hydrogen bond

- Hydrogen bonds are responsible for many unusual physical properties of water including its abnormally low vapor pressure, high boiling point, and the greater volume of ice water.
- Hydrogen bonding is **stronger** than all Van der Waals intermolecular forces but are still weaker than ionic and covalent bonds.

Salicylic acid



26

● ال high boiling point كيف بفسره من ناحية الhydrogen bonding, مثلا ethanol بتبخر لو حطيته عايدك عحرارة 73 بينما المي بده 100 ، السبب H bonding بين الmolecule عالية جدا

● الرسمة salicylic acid الsolubility ضعيفة جدا و acetylsalicylic acid كمان ضعيف ، وجود H bonding بتخلي عملية solubilization صعبة فعشان هيك بحتاج wetting agent و Cosolvent والى اخره

Bond energies

كم بتحتاج energy to break

- Bond energy is a measure of the strength of bond.

Intramolecular forces: Ionic > covalent > metallic

Intermolecular forces:

- ^{Full charge} Ion-dipole > ion-induced dipole > hydrogen bond > Keesom > Debye > London

- مبدأ ال solubility ايش هو فعليا ؟ كيف منععمل solubilization لأي material ؟ لازم نكسر الروابط اللي داخل molecules ال ويصير يعمل روابط مع ال water , يعني نععمل bonding بين ال drug وال solvent , طول ما عندي bonding قوي يكون ل solubility قليلة to solubilize لازم نععمل new bonding بين drug and solvent

Importance of intermolecular forces

- These forces govern the interactions between all kinds of matter (e.g., atoms, molecules, bulk)
- They are important to understand the properties of **gases**, **liquids** and **solids**.
- Intermolecular forces influence the physical properties of the substance boiling point, heat of fusion
- Understand various physicochemical phenomenon and processes:
 - **Interfacial phenomena**: are the ones that occur at the limit between two immiscible phases, so-called **surface or interface**. Liquid مع liquid
 - **Stabilizations of emulsions**, Solid مع liquid Emulsion stability refers to the ability of an emulsion to resist change in its properties over time.



28

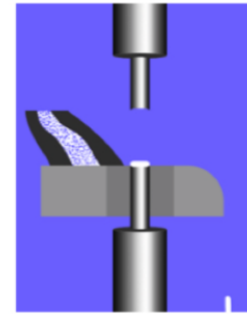
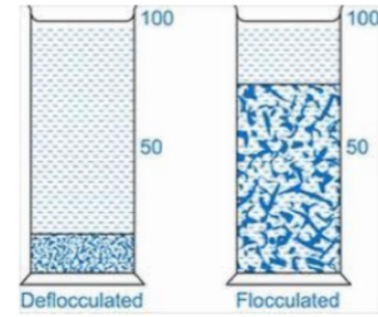
- Boiling from liquid to vapor
- Fusion from solid to liquid

- خصائص زي interfacial phenomena كل ما كان عنا liquid فيه interaction داخله قوي حيكون صعب يعمل interaction مع other surface

- ال emulsion عبارة عن oil and water كيف بدنا نحضر emulsion stable ؟ لازم نضيف اشني زي emulsifying agent

Importance of intermolecular forces

- **Flocculation of suspensions** : is a process wherein colloids come out of suspension in the form of floc or flake
انه sediment ينزل loose محمل معه liquid
- **Compaction** of powders in capsules.
- **Dispersions** of powders or liquid droplets in aerosols (An aerosol is a colloid of fine solid particles or liquid droplets, in air or another gas).
- **Compression** of granules to form tablets.

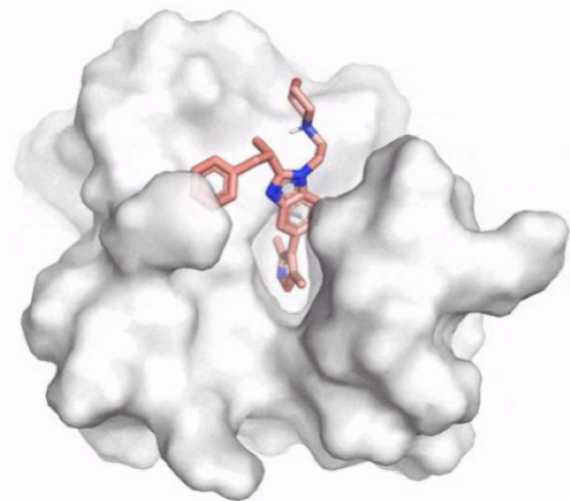


29

- ايش يعني flucculated suspension؟ انه insoluble solid in liquid ، عشان اخذ جرعة صح لما بدي ياها بعد ما اعمل shaking الاصل بس اخذ الجرعة واتركه solid standing كيف ينزل؟ ما ينزل متقارب على بعضه ، لا ينزل وياخذ معاه liquid فبضله loose فلما نخضه بصيرله dispersion اما بالحالة الثانية حيصير caking, ومنقدر نضيف flocculating agents او suspending agents الى اخره عشان نمنع formation of caking فالحطاً ينزل deflocculated ويصير caking
- ال compaction زي ما حكينا ال forces بتيجي بال powder الحبة لازم بعد ما تنكس تضل متناسبة سنتين او ثلاث او حسب الصلاحية وما بصير يمكسها ال patient وتتفتت ، عدا عن قوة الضغط في عنا interaction بين ال powder نفسه
- ال dispersion كمان مثلاً بال aerosol و colloid وفي بخاخ ممكن يكون suspension ممكن تكون emulsion سواء بالهوا او الغاز المضغوطة فيه

Importance of intermolecular forces

- **Within the cell:**
- Various intermolecular and intramolecular forces govern the secondary, tertiary and quaternary **structures** of biomolecules (e.g., proteins, DNA, RNA).
- They influence the **stability**, formulation and storage of pharmaceutical product derived from such biomolecules.



- الدوا كيف يشتغل؟ لازم يروح عال site of action وفي receptor بياخذ information معين بعدين بعمل interaction ، عحسب ايش الجروب الموجود فهاد الدوا اذا في جروب متشابهة معها بتتوافق معها ، عحسب طبيعة ال interaction يشتغل الدوا، اذا دخل وما عمل interaction ما رح يشتغل الدوا
- الفكرة انه موضوع ال interaction وال molecular forces هاد كله بندرس بعد ما يتصنع الدوا، بندرس خلال عملية التصنيع ، وبندرس كمان داخل الجسم مع ايش بعمل interaction على حسب ال forces على حسب ال groups الموجودة بالدوا