تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: Lecture 2

إعداد الصيدلاني/ـة: نور ابوليلى

لجان الدفعات

« بسم الله الرحمن الرحيم »

General principles

* علم الأدوية ندرسه فيه طريقة شغل الأدوية في تغير الـ pathophysiology اي درسناه ، هون رح نشوف شو الـ Mechanism اي الدوا بيغير فيه الـ pathophysiology حتى يرجع الجسم نرمالاً ما طبيعي ولعلاج مرض معين

When a drug is ingested in the body, what happens?

- The body acts on the drug :Pharmacokinetics
- The drug act on the body : Pharmacodymanics

- In these two complex processes, numerous factors interfere to give the final outcome.

Pharmacokinetics

1) • Absorption → pharmacokinetics
2) • Distribution
3) • Metabolism
4) • Elimination

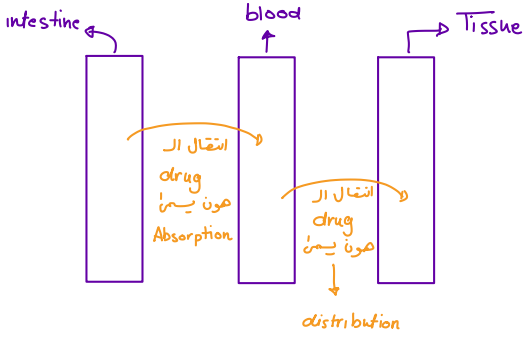
* أول خطوة بتصير بال

* المقصود فيها انو الدوا يطلع من الـ stomach أو intestines الى الدم

* عملية إنتقال الـ drug من الدم الى الـ Tissue

حسبما الجسم بحاول الدوا يطلع من جسم غريب ف بعض بكسر مفعول الدوا (عملية تكسير الدوا) تسمى Metabolism

كل كمية الدوا اللي دخلت الجسم مش بتطلع برا الجسم



* ف هاي cycle أي دوا رح يير منها

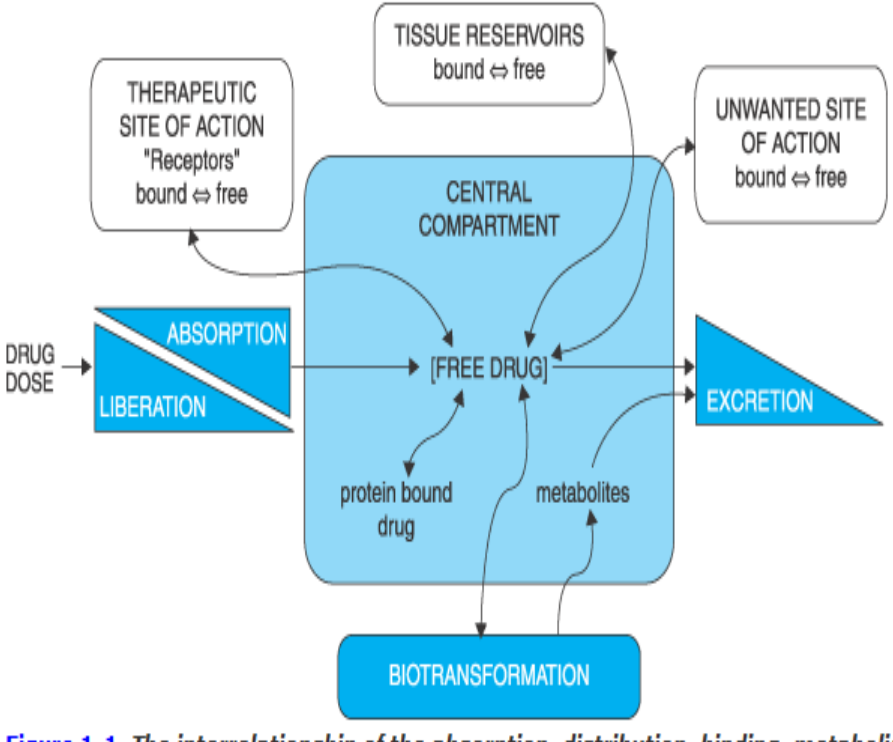


Figure 1-1. *The interrelationship of the absorption, distribution, binding, metabolism, and excretion of a drug and its conce sites of action.*

Absorption

* انا وين حطيت الدوا بالجسم بصيرلو إمتصاص وينتقل الى الدم
اذا ما وصل الدم ← ما وصل لل Target Tissue ← ما بستفيد من الدوا

- A drug should be absorbed from the site of adminstration into the plasma

* عشان يحطيني معمول الدوا لازم يصيرلو Absorbed إمتصاص
يعني من المكان أو الطريقة اللي From site of adminstration
إنحطيا فيها الدوا (orally / Topical / IV ....)

- To produce its effect, a drug much reach its site of action at appropriate concentration.

لازم يوصل الـ drug لل Tissue بتركيزات كافية

Factors affecting Drug Absorption

- Drug physicochemical properties
- Route of drug administration
- Effect of pH on drug absorption
- Blood flow to the absorption site
- Total surface area available for absorption
- Contact time at the absorption surface
- Expression of drug carriers such as " P-glycoprotein"

* خصائصها الكيميائية للمركب نفسه . كيف تركيبتو؟ بيذوب بالماء ولا الدهون ....

كيف أعطيتو الدوا ؟ بيختلف Topical عن الـ oral عن IV وهكذا

* لما أحكي pH بحكي عن السائل إنو حامض أو قاعدي بالاعتماد على الـ pH , أما الدواء Acid or base

تدفق الدم إلى موقع الامتصاص

أحكي عن الدوا أو المركب Acid or base بنسمية PKa

مبدأ جسم الانسان عندي نوعين pH ورح تأثر على الإمتصاص

pH المعدة 1-2

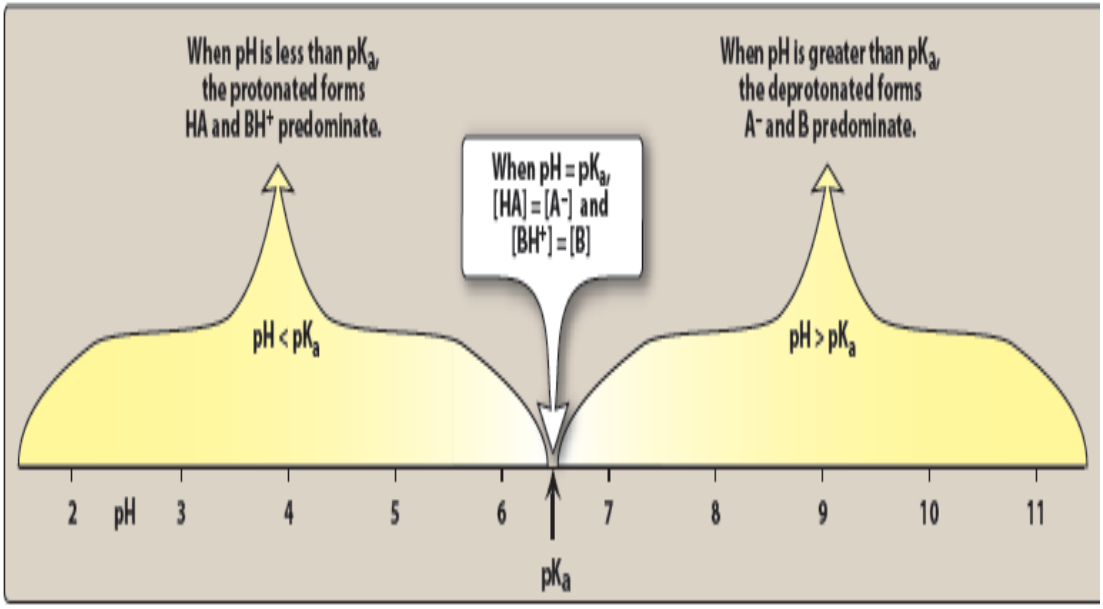
pH في كل الجسم 7.4 ≈

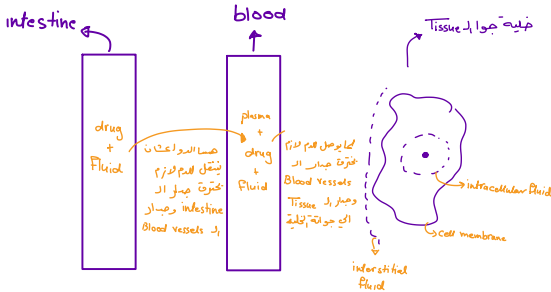
قديش المساحة المهيأة إنو الدوا يمتص منها ، كل ما زادت كل ما زاد الـ Surface area الـ Absorption للدواء .

قديش الوقت اللي بضل الدوا بـ صاد المكان ، كل ما زاد الوقت زاد الـ Absorption

هي بروتينات موجودة جوا الخلايا وظيفتها تحمي الخلية من أي اشي خارجي بدخل عليها من ضمنها المواد الكيميائية اللي ممكن تكون Toxic للخلية ، شو بتعمل ؟ لما الدوا بدخل الخلية بيحس صاد p-glycoprotein بمسكو و بطلعو برا فالجسم ما بستفيد ف الكمية اللي دخلت طلعت عطول وما إستفاد الجسم منها من الأمثلة عليها : خلايا السرطان بتكون فيها مجموعات كبيرة من p-glycoprotein بتقاوم أدوية السرطان ف المريض ما بستفيد منها لإنو الدوا أول ما بدخل الخلية عن طول بيطلع

شرح السلايد تحت ⬇





* حتى يخترق الدوا اي جدار أو حاجز لازم يكون Unionized ← يعني فاعلية مجنة .

* pKa هو Acid or base الركب اذا كان أحمض أو محايد عشان

و اذا كانت الـ pKa ↓ يعني Acidic

واذا كانت الـ pKa ↑ يعني Basic

* Acidic drug + Basic medium → ionization الدوا يصير

يعني مارح يصير له Absorption

* Acidic drug + Acidic medium → Unionized drug

مارح يصير له Absorption

في مثلاً الأسبرين (Acidic drug) بيكون إمتصاصه أحسن بالمعدة

أما Basic drug رح يكون إمتصاصه احسن بالأمعاء .

في الدوا عشان يعطيني مفعول لازم ينتقل من الـ intestine لجوا الخلية فلازم يكون مصمم بطريقة تخترق كل هاي الحواجز عشان يوصل للخلية.

في دوا لحما يصمموا لازم جزء منه يذوب بالماء ← Hydrophilic

و جزء منه يذوب بالدهون ← Lipophilic

و بصير إختلافات بنسب ذوبان الدوا بالدهون أو الماء .

70 % ← فحكي انو صار الدوا Lipophilic

30 %

Lipophilic ← drug → Hydrophilic

30 %

70 %

لما بحكي صار الدوا Hydrophilic معناتو

P-glycoprotein

- Multidrug transmembrane transporter protein
- Transports various drugs and causes drug resistance!

Liver	transporting drugs into bile for elimination
Kidney	pumping drugs into urine for excretion
Placenta	transporting drugs back into maternal blood,
Intestine	transporting drugs into the intestinal lumen and reducing drug absorption into the blood
Brain Capillaries	pumping drugs back into blood, limiting drug access to the brain

Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

عملية الـ Absorption بتصير في عدة طرق بالجسم :

①

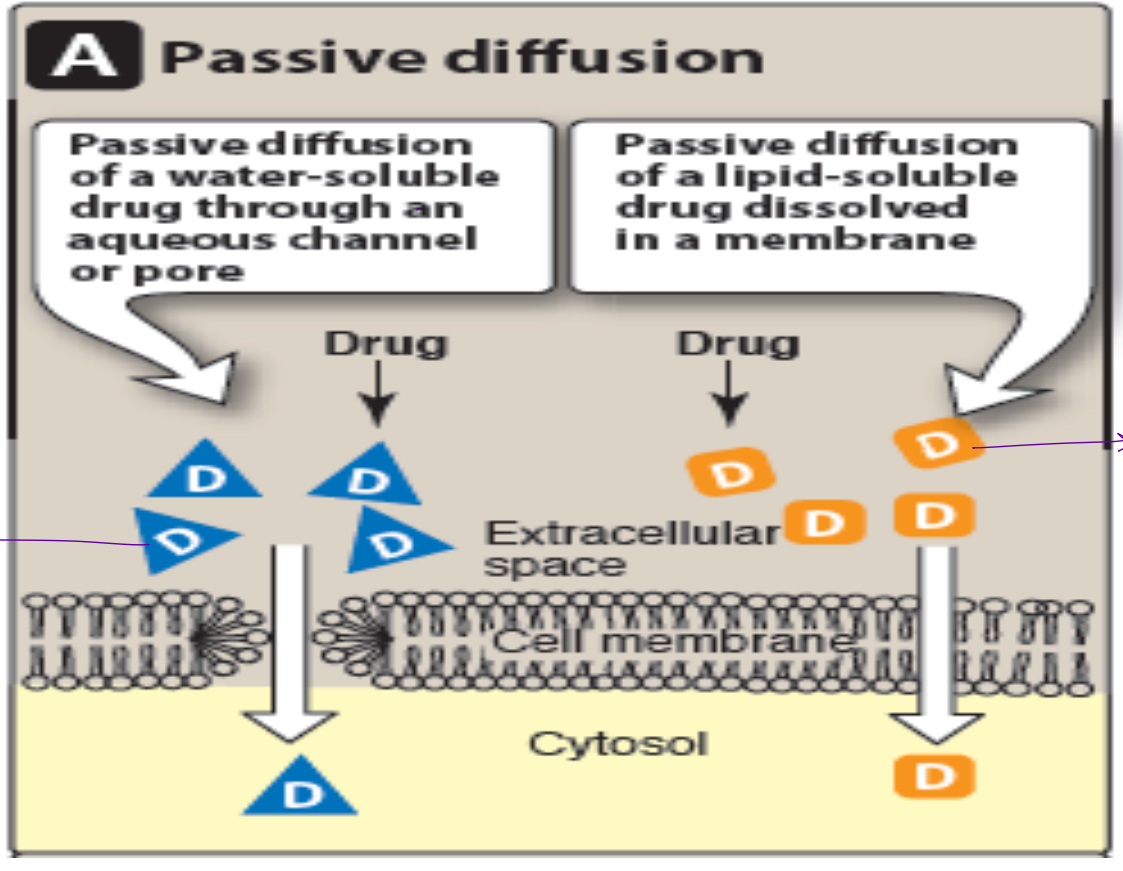
- **Passive diffusion :**

Along concentration gradient → الدوا بكون في الأمعاء بنسب عالية أما في الدم بنسب صغر فبصير الدوا ينتقل من المنطقة اللي فيها نسب عالية الى المنطقة الأقل بعملية تسمى concentration gradient، من التركيز الأعلى الى الأقل

Semi permeable membrane ← لازم يكون الـ membrane Semi permeable يكون إلو نفاذية عشان ينتقل، بكون فيه ثقوب من خلالها بيقدر الدوا يمر

Major mechanism of absorption of drugs ↓ هي طريقة الـ Absorption الأساسية

+No need energy



Water soluble
يقدر يمر من الثقوب

lipid soluble
يقدر يمر بسرعة من الـ membrane

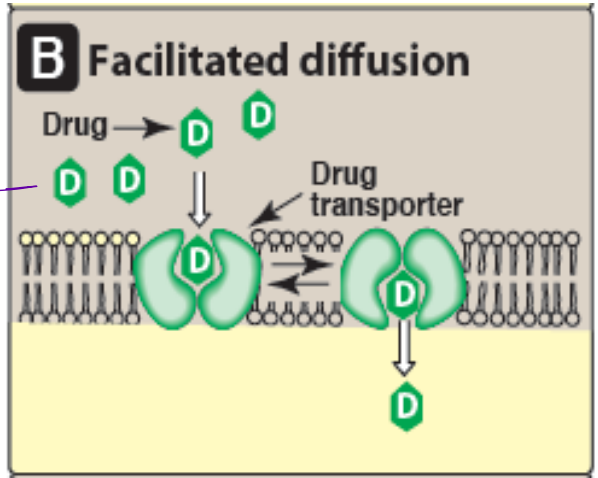
Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

- **Facilitated diffusion :**

  More specific mechanism

  Specific transmembrane protein carriers

  Along concentration gradient, No energy needed



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

Active transport :

- Involves specific carrier proteins
- More specific to drug structure
- Against concentration gradient
- Needs energy
- Shows saturation kinetics

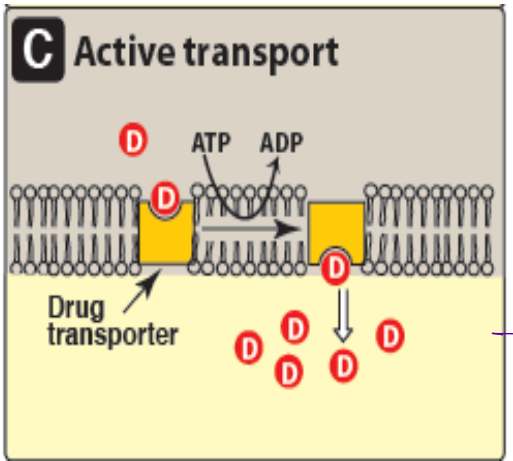
Active transport ③

↳ عكس الـ Concentration gradient

↳ ممكن استغلها عشان اعمل ادوية more targeting

↳ بنتقل الدوا من المنطقة اللي فيها low concentration الى high concentration : المنطقة

↳ كل كمية الدوا اللي برا الخلية رح تدخل جوا الخلية و بصير فيها إشباع من كمية الدوا



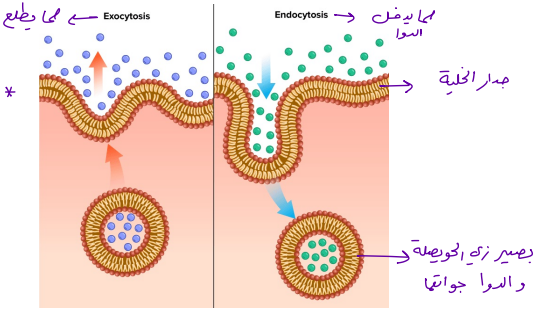
↳ جوا الخلية أكثر

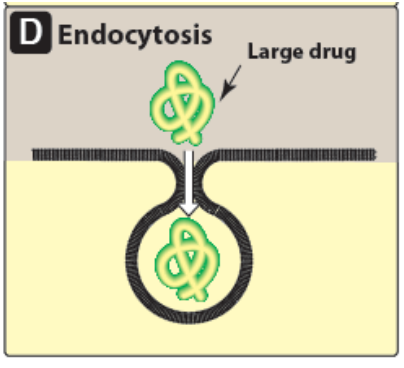
Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

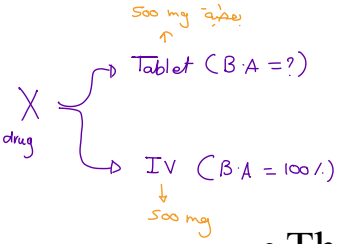
- **Endocytosis and exocytosis :**

Large sized drugs

Endocytosis involves engulfment of a drug molecule by the cell membrane and transport into the cell by pinching off the drug filled vesicle







Bioavailability

كم كمية الدوا اللي وصلت للدم بدون اي تغير (فعالية)

- The fraction of administered drug that reaches the systemic circulation.
- **Determination of bioavailability :**

(1) Absolute B.A: Drug plasma levels of a given route (PO)/Drug plasma levels of the IV route(100%).

(referred to the I.V route)

Absolute Bioavailability is used when the drug is approved for IV adminstration

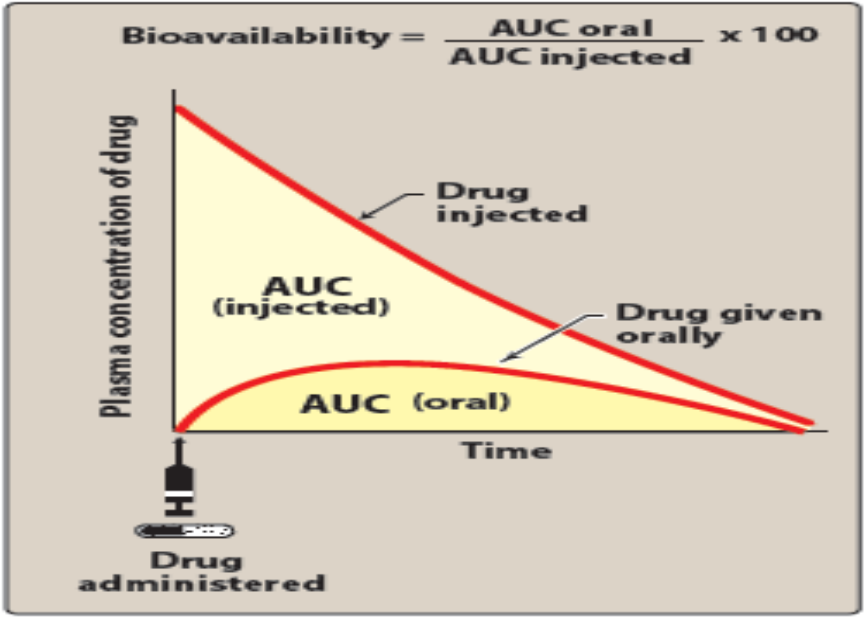
* هنا بعطي الدوا الشخص مثلاً 500mg paracetamol عن شكل Tablet بدي بوخذ عينة دم واحوف الـ Concentration نفس الشي بعطي شخص تاني 500mg paracetamol عشكل IV و بوخذ عينة دم و بقيس الـ Concentration بدي بشوف الـ Bioavailability عن طريق :-

$$B\cdot A = \frac{\text{Concentration Tablet}}{\text{Concentration IV}} \times 100\,\%$$

((لنفس الدوا))

عشان لنفس الدوا بسميها Absolute B·A بدي يطلع رقم دقيق بدي يطلع 100%

Absolute Bioavailability



يستخدمها لما ما يكون في الدوا IV بـ Tablet

كيف احسبها؟

$$R \cdot B \cdot A = \frac{\text{Test drug}}{\text{conc (std)}} \times 100\ \%$$

Test drug: الي بدي أختبرو

conc (std): يكون معروف ومش به الدوا الي بدي اختبرو

بتطلع رقم غير دقيق نسبيا

Relative Bioavailability:

Many drugs are not approved for intravenous administration.

In such cases, the bioavailability of the test drug is compared to a reference standard , both being given by the same route (other than intravenous) and in the same dose. This is known as relative bioavailability

Relative bioavailability=AUC(test)/AUC(std)

يس Bioavailability بتأثر على Absorption

ف دوا ممكن يكون Absorption إلو 100 ٪ بس Bioavailability أقل ، ليش؟

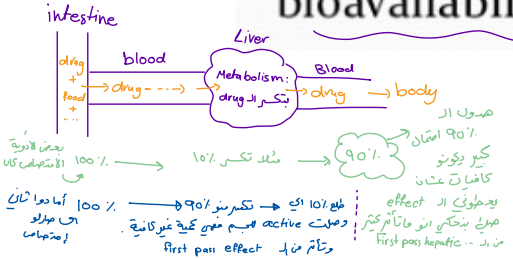
يوصم سبب تأثر الـ B.A هو First pass hepatic effect

Bioavailability is NOT Absorption !!

Absorption

It is only one of the steps separating drug administration from its delivery to the site of action.

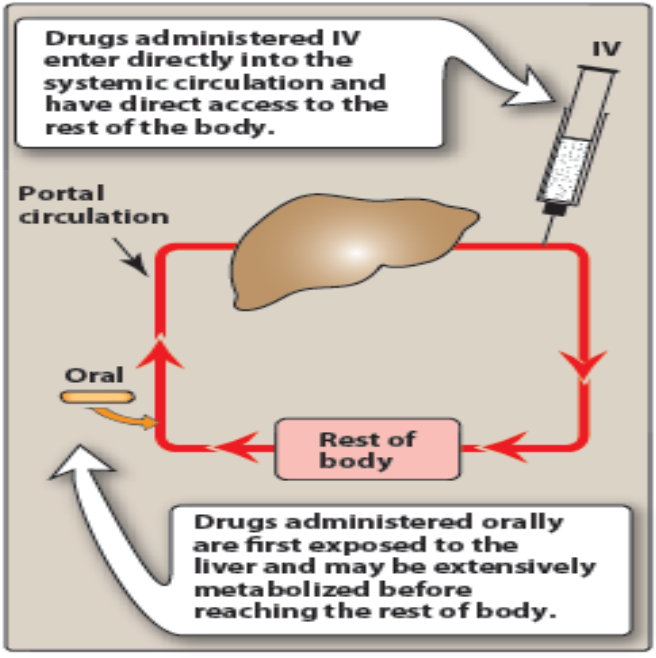
e.g. a drug can be 100% absorbed from a given formulation but have nevertheless a low bioavailability due to breakdown after absorption



Factors that influence bioavailability

- **First-pass hepatic metabolism** → اللي حكيناه فوق
- **Solubility of the drug** → ذائبية الدوا ان كان في الدهون أكثر من الماء
- **Chemical instability** ← لما أخدت الدوا وصل للمعدة وهو Stable ؟
- **Nature of the drug formulation** ↓ طبيعة صنعة الدوا

First-pass hepatic metabolism



Bioequivalence:

Paracetamol → Panadol (أول واحد طرح بيمن originator)
Panda, Revanin } Generic (بدائل)

- Two related drug preparations are bioequivalent if they show comparable bioavailability and similar times to achieve peak blood concentrations.
- Used to compare generic products with original brands

Panda الـ B.A لحسن.
وبقارنها مع الـ B.A تبعت (مجروحة) Panadol اذا كان الفرق بينهم أقل من 25% بحكم إنو الـ Panda is Bioequivalent to Panadol يعني إنو نفس الفعول.
* أما اذا طلع الفرق أقل من 80% بحطلي موافقة لدولة من مساوي الـ Panadol.

✓ Differences of **less than 25%** in bioavailability among several formulations of one drug will usually have *no significant effect on clinical outcome*, hence such formulations can be called as bioequivalent.