تفريغ فارما ١

اسم الموضوع: Lec .1

إعداد الصيدلاني/ـة: ياسمين خليل

Soul Academy

لجان الدُّفعات

General principles

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

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

حرف D مشترك للتمييز

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

The act of body on drug

Pharmacokinetics

- Absorption → يحدث الامتصاص من أي مكان في الجسم وليس مقتصر على المعدة أو الأمعاء، مثلاً الكريم والمرهم topical الامتصاص يحدث من الجلد
- Distribution → بعد الامتصاص بتصير المادة الفعالة تتوزع في الدم وتوصل للخلايا
- Metabolism → وإلا نسجة المحتاجة وبتعمل effect وبرضو بتوصل للخلايا غير المحتاجة وبتعمل فيهم Side effect.
- Elimination → هاي الخطوة بتصير بوجهين: عشان الدواء يصير polar، وثانياً: يصير inactive، باختصار لولا ها صار بصير عنا تراكم للدواء في الجسم وطبعاً الدواء صار بفلو إذا كان (polar) water soluble + inactive form

الإطلاق excretion أشمل من metabolism

لأنه يشمل (metabolism + excretion)

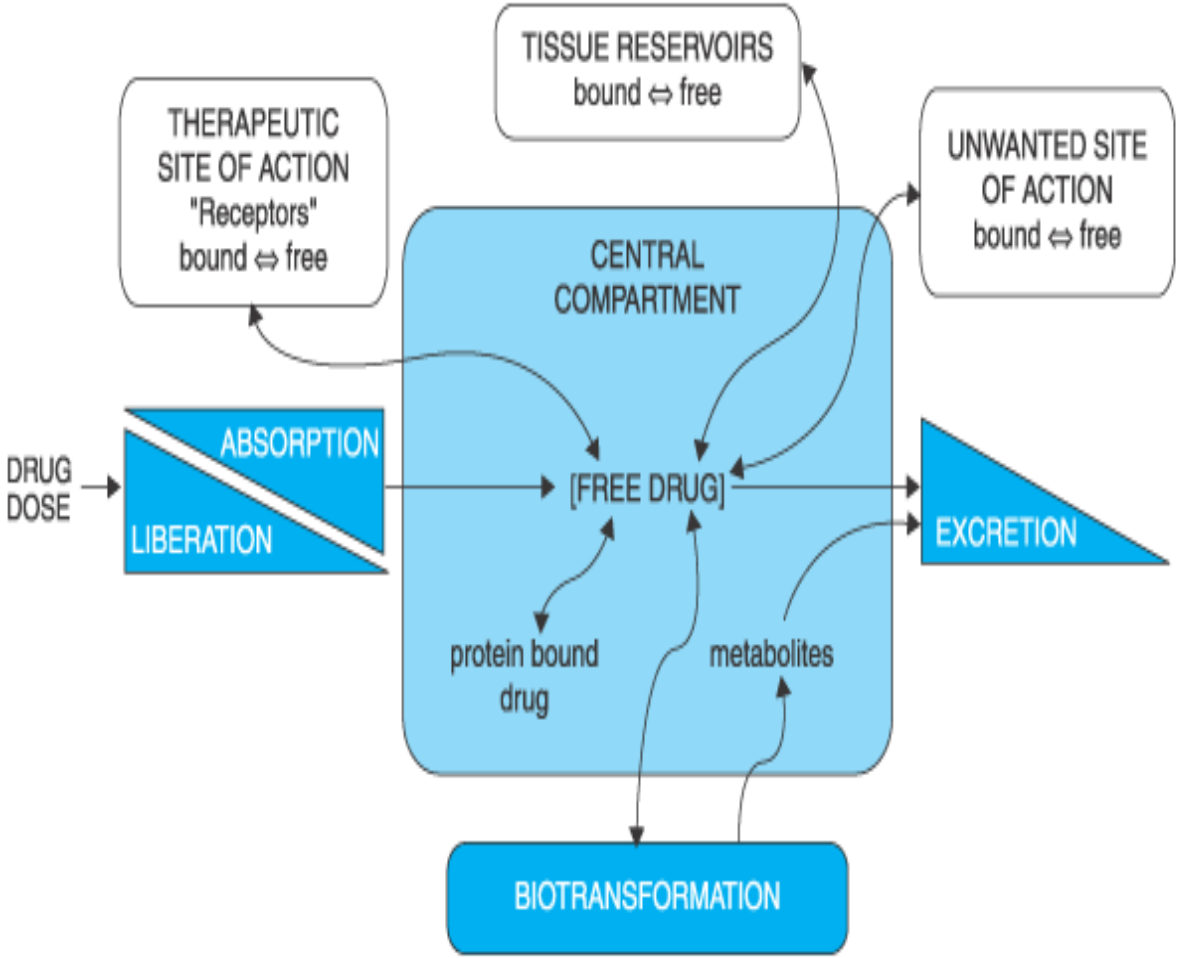


Figure 1-1. *The interrelationship of the absorption, distribution, binding, metabolism, and excretion of a drug and its conce sites of action.*

Absorption

من أي مكان في الجسم
يصل إمتصاص

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

in the blood

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

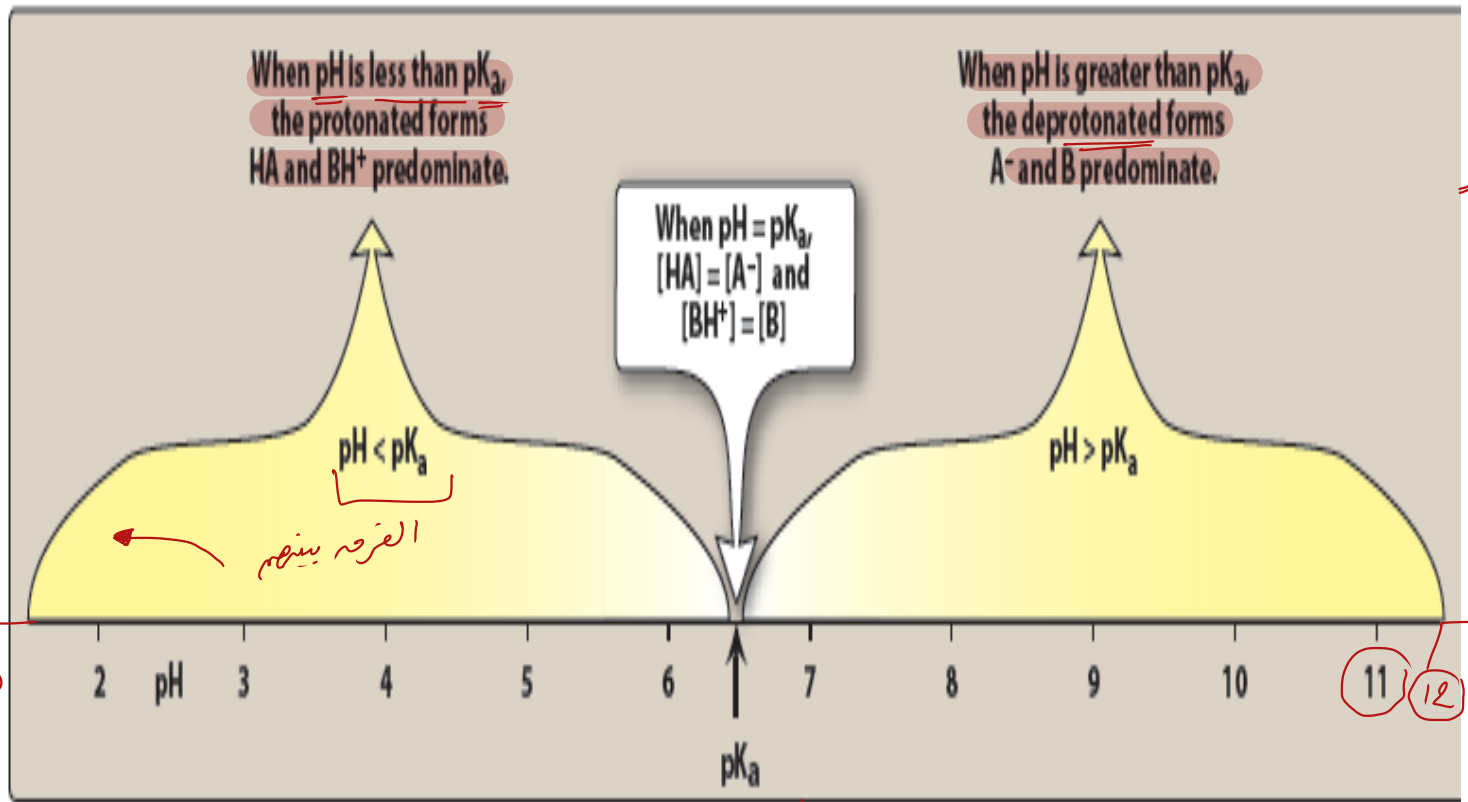
Factors affecting Drug Absorption

- 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”

الدواء كمايعبر خلال الجسم بينتقل من جلبته دهوه إلى السائل المحيط بالخلايا (interstitial fluid) إلى داخل الخلية (دهنه) إلى السائل داخل الخلية (intracellular fluid)

← كيف صايح ؟؟ تركيبة الدواء بتكون جزئين : lipophilic + hydrophilic ← بالتالي يقدر دهوه دهاء

بالإضافة إلى طرق نقل الدواء حوك passive ، active ، ...



ما ننسى إنه الدواء عشان يصير له إمتصاص لازم يكون : unionized = uncharged

pH : عضة وقاعدة Solution

pKa : عضة وقاعدة Compound

① أقوى عضة

⑭ أقوى قاعدة

المرحة بينهم

pKa أكل يعني عضة أقوى والعكس صحيح

كل ما زادت pH عن 7 كانه قاعدة أكثر

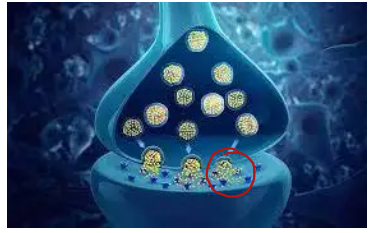
كل ما قلت عن 7 كان عضة أقوى

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

Passive diffusion	Facilitated diffusion	Active diffusion	Exo + Endocytosis
From high to low concentration	From high to low concentration	From low to high conc	for large sized drugs
عما إنه مع التركيز بالتالي صايب طاقة. no ATP is needed	no ATP is needed	عما إنه عكس التركيز بالتالي بدنا طاقة ATP is needed	 هيك هو بالناقل العصبي من exocytosis من عصبون لآخر عن طريق
no carrier أغلب الأدوية بتدخل عن طريق هاي الطريقة	Carrier is needed		

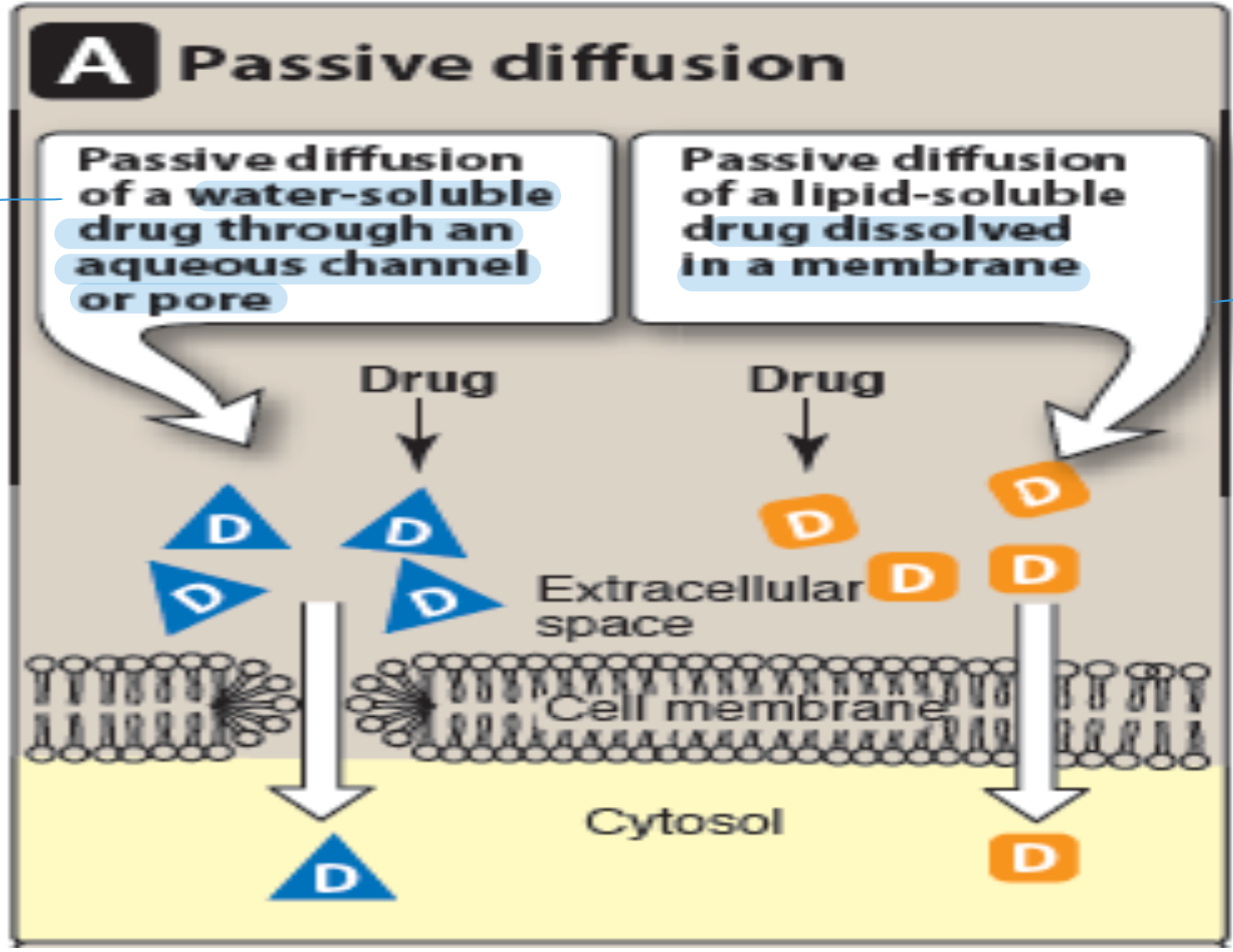
Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

- **Passive diffusion :** from high concentration to low ones
  no need for ATP

  Along concentration gradient

  Semi permeable membrane

  Major mechanism of absorption of drugs



hydrophilic نقل الحواد ← يحتاج لها قنوات أو ثقوب

أدوية hydrophobic + lipophilic تنتقل عن طريق الغشاء مباشرة عادي لأنه دهون أصلًا

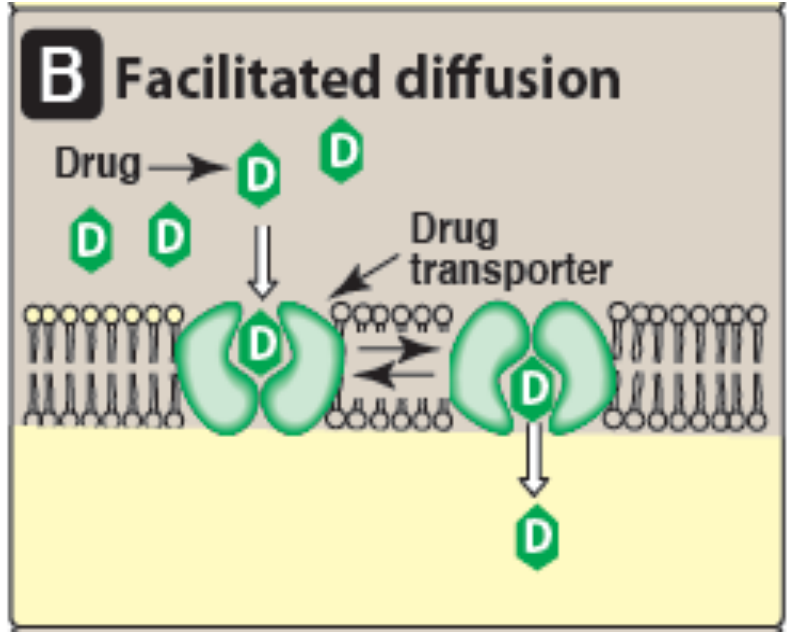
Mechanisms of absorption of drags from the GI tract

- **Facilitated diffusion :** like passive but it has carrier protein

  More specific mechanism

  Specific transmembrane protein carriers

  Along concentration gradient, No energy needed



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

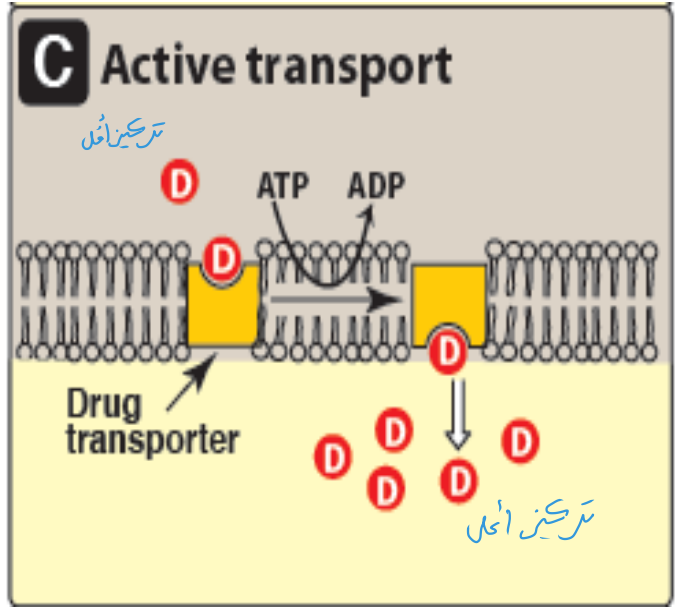
Active transport : from low to high , need carriers + ATP

Active

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

تستعمل هاي الطريقة عكس ما يحدث تركيز المادة جوا الخلية أعلى من برا وبالتالي الخلية بتضطر تعطي المفعول المطلوب

الاشباع saturation أو وصول الكمية إلى حد تعطي المفعول المطلوب



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

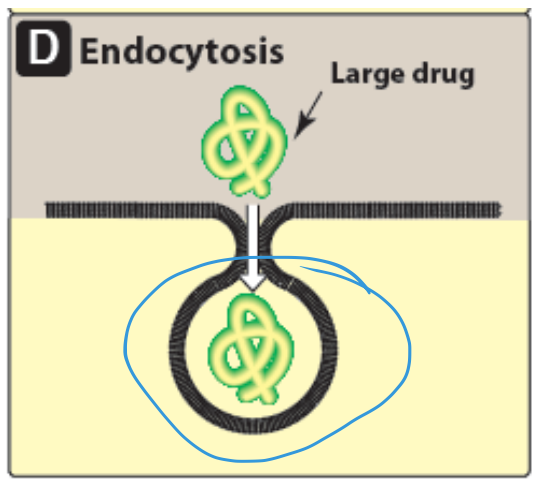
• Endocytosis and exocytosis :

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

engulfment then pinching off

endo exo



active كمية الدواء الي وصلت دون تدمير وصل لـ

Bioavailability

BA

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

العنصر الناتجة
حقيقية مليون بالمئة
لا مجال للشك فيها
(BA · IV=100) بإنه مرجعنا ثابت

(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

liver is detoxification or an

Bioavailability (BA)

① Absolute BA

لما يكون عندي دواء منه أشكال مثلاً oral + IV

موجودة IV وهكذا، المهم IV + IV

BA for IV is 100% (ثابتة)

بالتالي لو بدنا نحسب مثلاً BA لشكل الدواء

بس يُعطى بشكل oral في الجهة عنا هو IV

نحتاج للحساب area under the curve (AUC)

$$BA_{absolute} = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} * 100\%$$

الموجود في المقام

(هاي الطريقة أكثر دقة من relative)

② relative

أما هو لما يكون عندي الدواء

إلا على شكل واحد، شكلان بس oral أو

بس IV يعني مرجعي هو مثل injection

طيب كيف بدنا نحسب؟!

نبأخذ الطريقة مرجع لنفسها، كيف؟

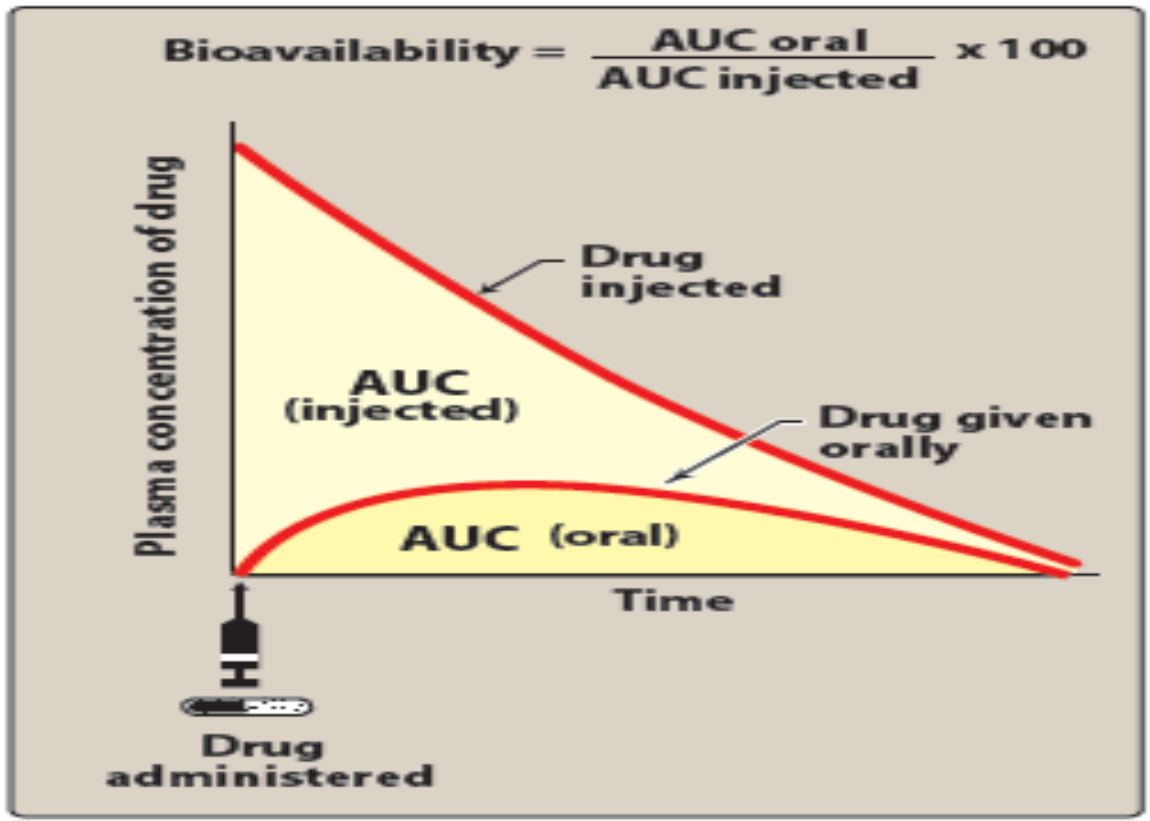
كما نأخذ عينة من المريض من plasma

ويكون أصلاً موجود عنا أرقام ثابتة عليها

$$BA_{relative} = \frac{AUC_{test}}{AUC_{std}} * 100\%$$

reference drug صار مقارنة بـ

Absolute Bioavailability



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

There is no IV route

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

Sometimes the ba is 100%
but absorption is 10% only !!

Bioavailability is NOT Absorption !!

- *Absorption*

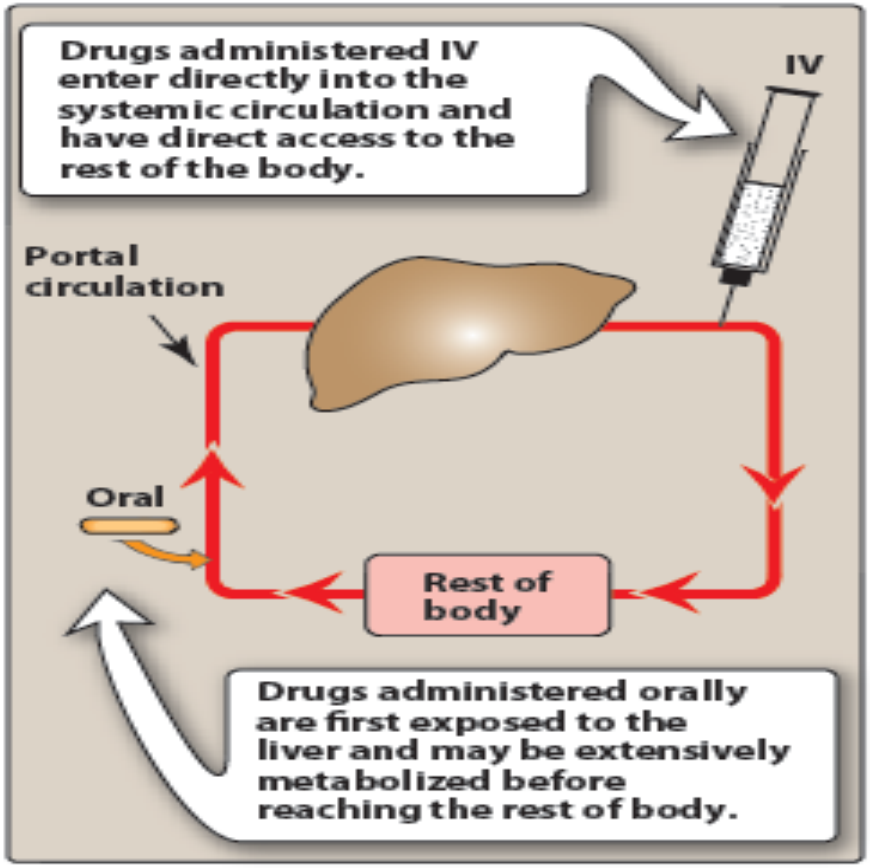
It is only one of the steps separating drug administration from its delivery to the site of action.

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 → BA تقلل من
- Solubility of the drug
- Chemical instability
- Nature of the drug formulation

First-pass hepatic metabolism



two drugs have the same active components but differ with inactive ones

Bioequivalence:

- 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

✓ 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.

بعد صناعة بديل الدواء الأصلي، ما هي الشروط
التي لازم تتوفر عشان يتم الموافقة عليه؟

لازم يكون BA للبديل مساوية
أو أقل فقط بـ 25%
من الدواء الأصلي.

يعني لو BA الأصلي = 80%
وكان BA البديل = 65%
يتم الموافقة عليه

أما لو كانت 64% لا يتم الموافقة
عليه بما إنه أقل بـ 16%

- اللهم اغفر لي ولوالدتي وللمسلمين والمسلمات الأحياء والأموات
- اللهم إنّا نسألك الجنة ونعوذ بك من النار وما قرب إليها من قول أو عمل
- اللهم انصر الإسلام والمسلمين، وزلزل الأرض تحت أعداء الإسلام وأعوانهم وأخوانهم وأعوانهم
- اللهم اجمعنا وأهلنا والمسلمين عند حوض رسولك الكريم صلى الله عليه وسلم
- اللهم ارحم أبي واغفر له وأدخله الجنة بغير حساب ولا عذاب واجمعه وأهله في الفردوس الأعلى آمين
- ربِّ إني لما أنزلت إليّ من خيرٍ فقير
- اللهم أدخلنا مدخل صدق، وأخرجنا مخرج صدق، واجعل من لدنك سلطانًا نصيرًا
- سبحان الله، والحمد لله، لا إله إلا الله، الله أكبر، اللهم ارزقني وارحمني واغفر لي واهدني ونور لي بنور الدنيا والآخرة

آمين ♡