نكمل بالـfactors اللي بتأثر على الـabsorption وهو الp-glyco protien

P-glycoprotein

وظيفته الأساسية يحمي الخلية من المواد الكيمائية بشكل عام ما بفرّق لو كانت دوا وبطردها برا الخلية، هو موجود في كل خلايا الجسم بس متركز أكثر بالـcancer cells

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

عشان هيك أنواع من السرطان بصير عندهم **drug resistance** لأنه بطلع للدوا وما بستفيد منه

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 :

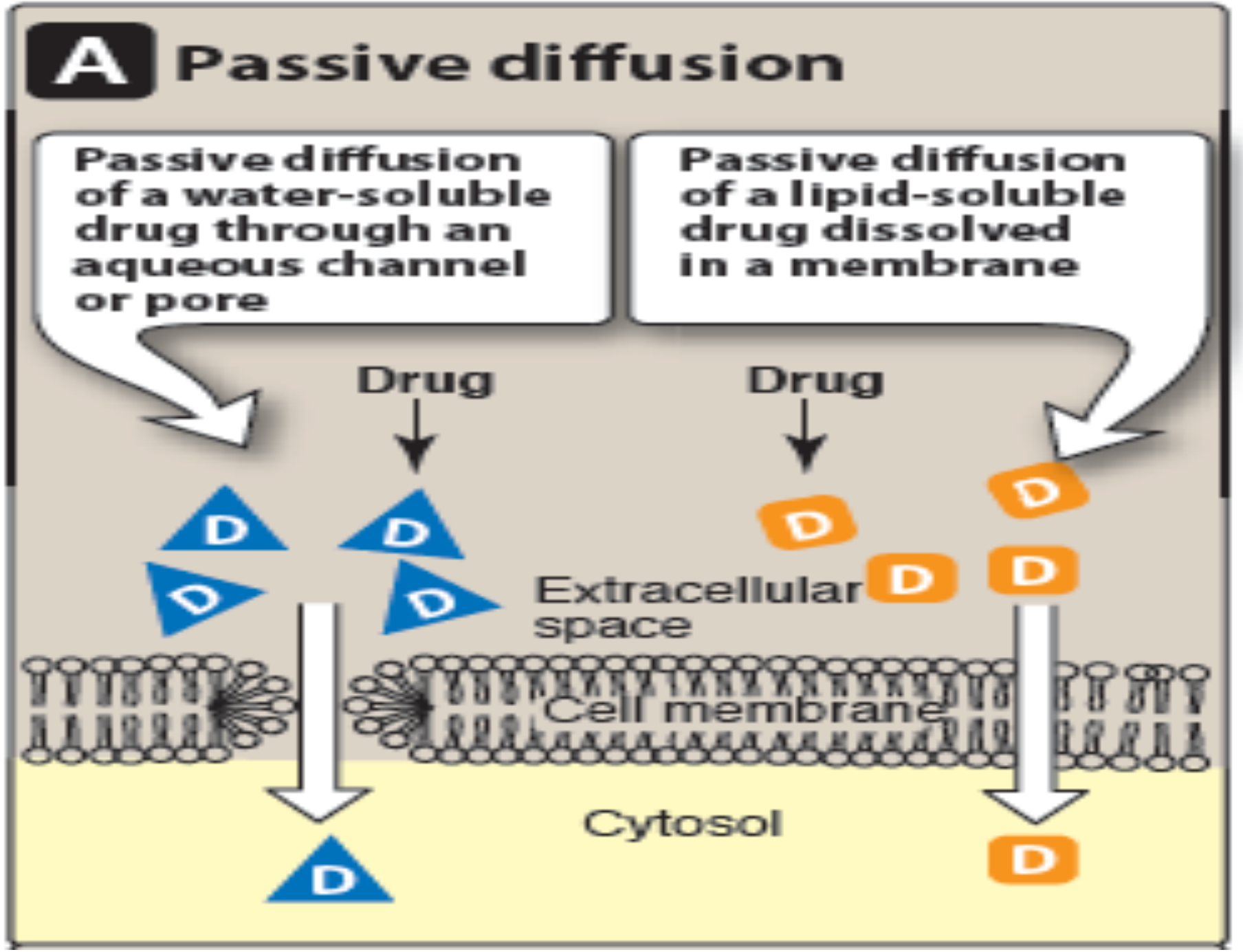
with
Along concentration gradient

Semi permeable membrane ← لازم تتوافر مثل فتحات صغيرة junction ينتقل الدوا عن طريقه

Major mechanism of absorption of drugs

بنتقل الدواء **من** المكان اللي تركيزه فيه الأعلى **إلى** المكان الأقل
حتى تستمر العملية مهم يكون عندي **فرق في التركيز** -بدون الحاجة لأي energy- وبتتوقف العملية لما نوصل للـequilibrium وهو balance/توازن في التراكيز بحيث بكونوا 50/50

فاحنا بنحدد الجرعة وتكرارها حتى يكون عندي تركيز الدوا أعلى من الخلايا وتستمر الـpassive diffusion


A Passive diffusion
Passive diffusion of a water-soluble drug through an aqueous channel or pore
Passive diffusion of a lipid-soluble drug dissolved in a membrane
Drug
Drug
D
Extracellular space
Cell membrane
Cytosol

Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ **Facilitated diffusion :**

بعض أنواع الأدوية بس

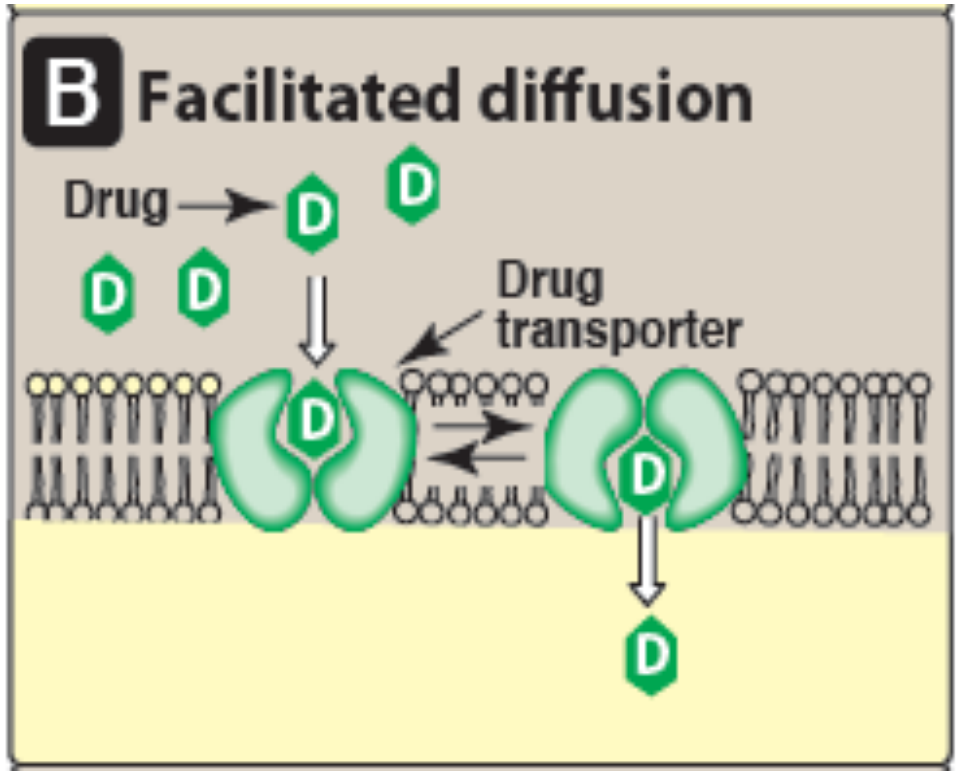
More specific mechanism

Specific transmembrane protein carriers

Along concentration gradient, No energy needed

بتعتمد على فرق التركيز وما بتحتاج طاقة

البروتين بكون موجود على جدار الخلية، وهو مكون من **جزءين** وعبارة عن فتحة برتبط فيها الدواء الموجود برا الخلية وبعدين بعمل البروتين على نقله للداخل



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ Active transport :

Involves specific carrier proteins

أنواعها مختلفة عن الـ Facilitated

More specific to drug structure ⇐ حدد قليل من الأدوية

وهاي لسا more specific

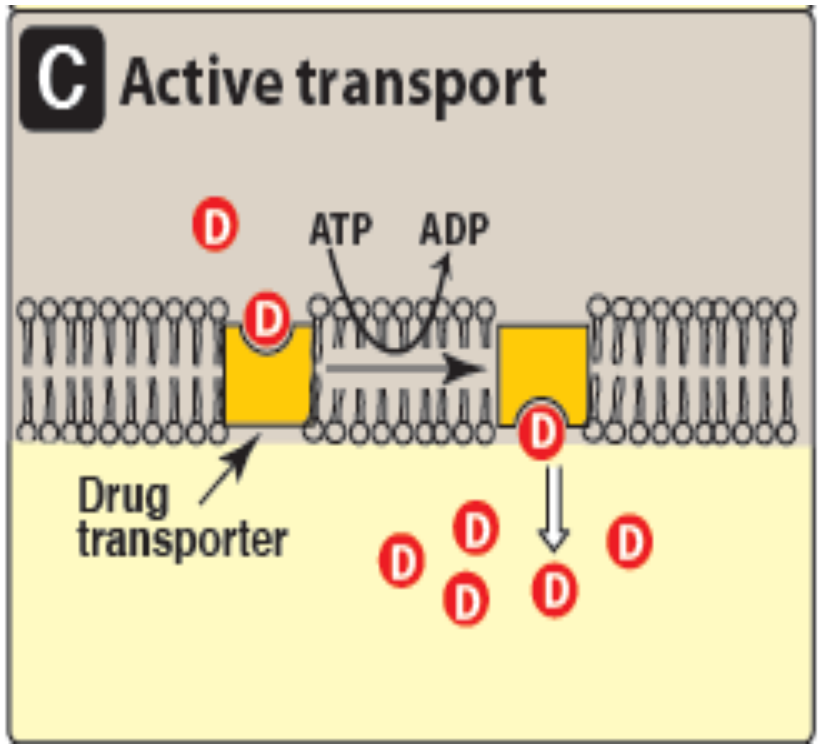
Against concentration gradient

Needs energy

Shows saturation kinetics

متى بستخدمها؟

كونها بتعمل على انتقال الدوا **من** التركيز الأقل **إلى** التركيز الأعلى، فالدوا ممكن يكون تركيزه عاالي بالخلية بس لسا ما وصل لمرحلة الـ**saturation** المطلوبة ليعطي الeffect

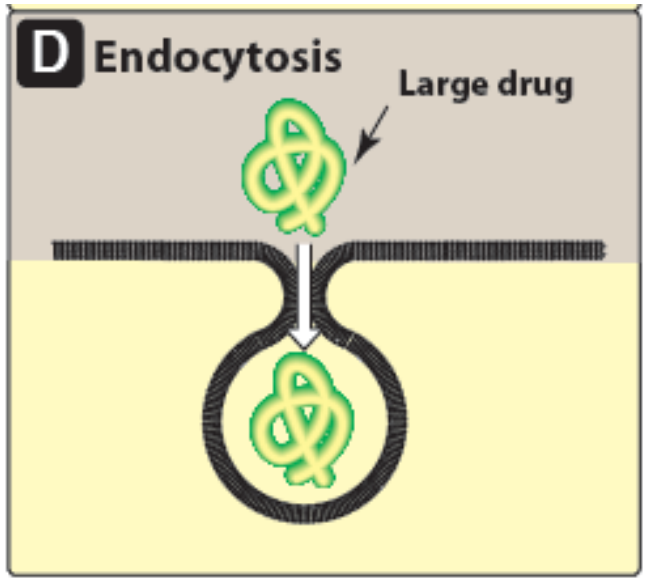


Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ 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



الـcell wall عندي **غالبًا** semipremeable (ما عدا الـbrain مثلًا) فبكون فياته pores مسامات فتحات صغيرة،الدوا هون أكبر من إنه يدخل عن طريقهم وما اله carrier فـ بضغط على جدار الخلية ليدخل مثل عملية البلع
والعكس لما تطلعها بصير اسمها exocytosis

Bioavailability

يعني لما أقول مثلًا الـBA لدواء فياته 500mg = 80%
هذا يعني الجسم وصله 400mg بدون تغيير
وهي ليش مهمة؟ حتى أقدر أحدد الـdose&frequancy المناسبين

- The fraction of administered drug that reaches the systemic circulation. (unchanged)
- **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) = intravenous

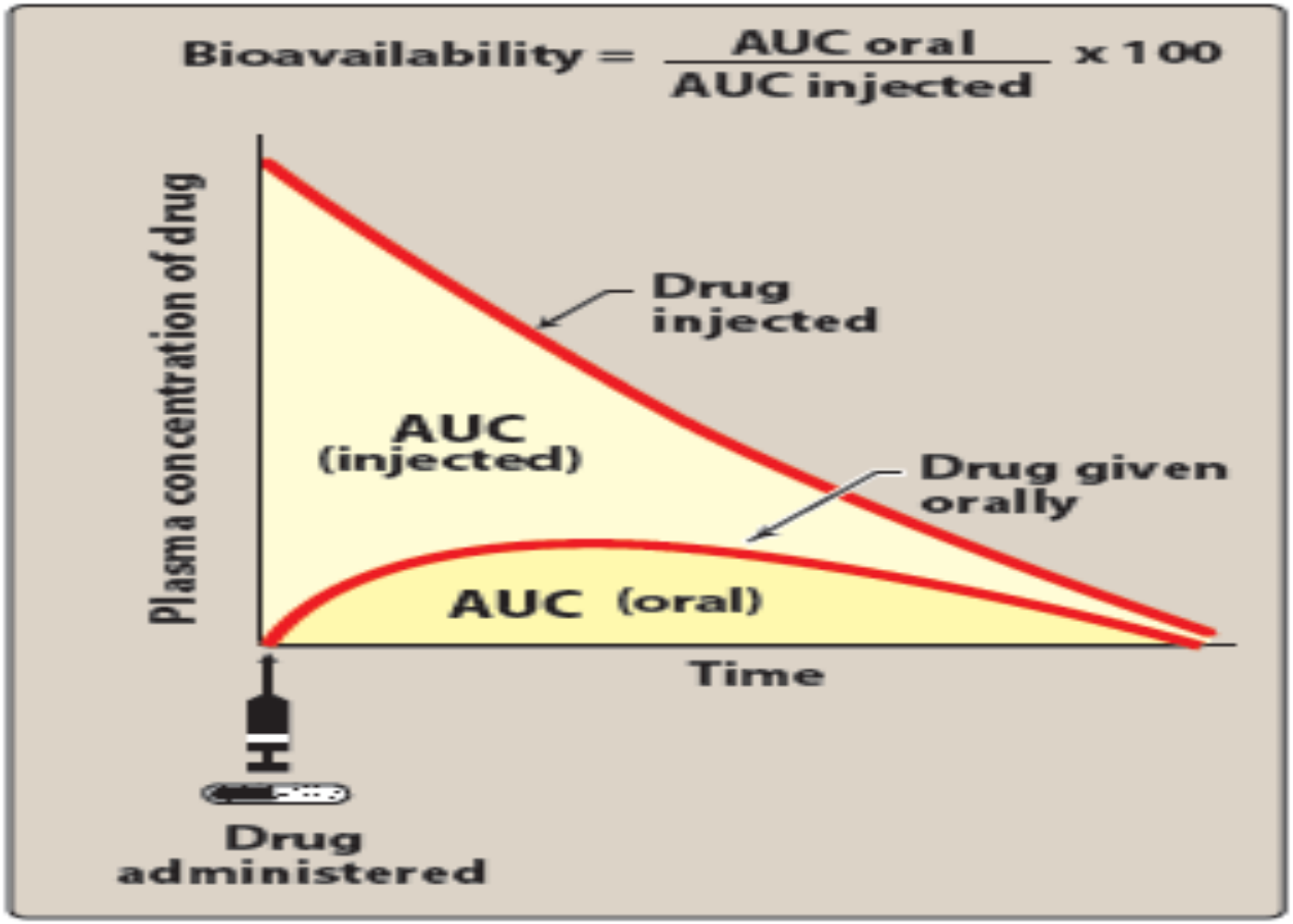
  Absolute Bioavailability is used when the drug is approved for IV adminstration

كيف نحسب الـBA؟ Z

لازم نعرف الـdosage form للدواء/route of adminstration سواء oral/iv/im/...
الـBA of IV=100% كونه ما بتعرض لـfirst pass metabolism
فأول طريقة أقارن بين أي dosage form (غالبًا orally)مع الIV لنفس الدواء وبنسميه **absolute**

Absolute Bioavailability

Auc = area under curve



وممكن أقارن بين عينتين دوا لنفس dosage forms وحدة منهم standard لو ما في IV ويسمى **relative**

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)

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

مش كل الدواء اللي بصيرله امتصاص بالضرورة ما يصيرله تغيير،
في عوامل كثيرة ممكن تقلل من الـBA فما الهم علاقة ببعض

Factors that influence bioavailability

- **First-pass hepatic metabolism** → *أهم عامل*
- **Solubility of the drug**
- **Chemical instability**
- **Nature of the drug formulation**

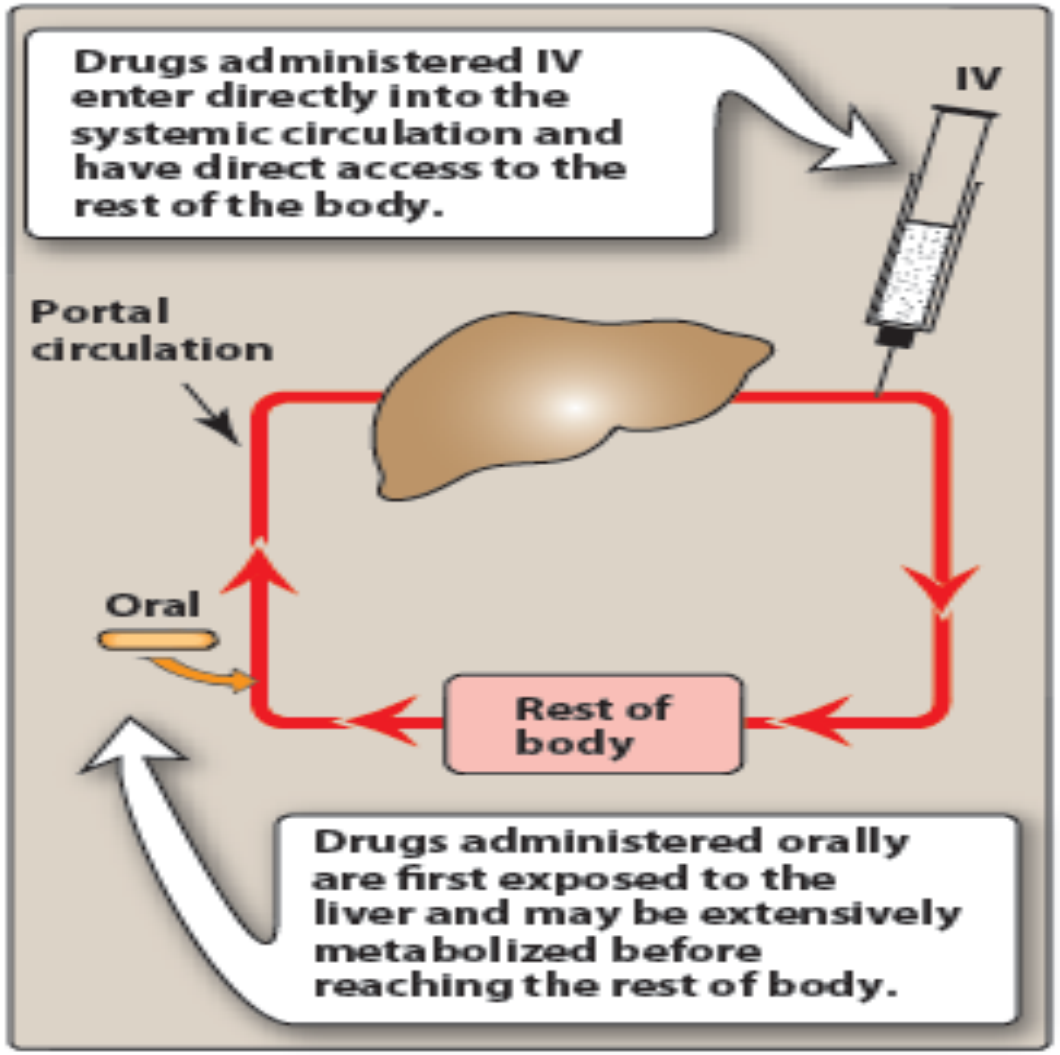
2) Partition coefficient of the drug,

كل ما زاد الـlipophilicity للدواء بزيد الـBA ووصوله للدم

3)حسب وين بعطيه بالأمعاء أو المعدة

4)كيفية تصنيع الـparticle للدواء واختيارها، مثلًا أخليه sustained release أو أعمله coated حتى ما يصيرله disintegration

First-pass hepatic metabolism



الأدوية اللي بتنعطى orally أو rectally يعني بيتم امتصاصها من الأمعاء تحديدًا، بتمر على الـliver اللي بتشتغل **detoxification**، يعني أي مادة كيميائية رح تمر حتى تتخلص من السميّة وبهيك رح نخسر جزء منها

مثلًا دواء nitroglycerin والمعروفة بـ"حبة تحت اللسان" عملوها هيك ليزيدوا من الـBA وتتخطى الfirst pass metabolism، لأنه قبل لما كانت تنعطى orally ومع إنه الabsorptin كان يوصل لحد 100% في الأمعاء، كانت تتكسر في الـliver ويقلل من فعاليتها وما بنوصل للـeffect المطلوب

زي الجملة المشهورة : عندي بديله شركة ثانية ✨

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.

مثال الـ**paracetamol,** الشركة اللي صنعته بدايةً هي gsk وسمته باسم براند panadol وهذا هو الدواء **originated** وبكون للشركة حقوق لسنين معينة ما حدا يعمل نفس التركيبة patent
لما تخلص بتقدر شركات ثانية تصنع دواء **generic**، مثلًا panda اللي صنعته شركة joswee

متى بقول عنه bioequivalent؟
لما ما تتجاوز نسبة الـerror ٢٥٪
مثلًا الBA للبنادول ٨٠٪ لازم ما يزيد الفرق بينه وبين الباندا عن 25%