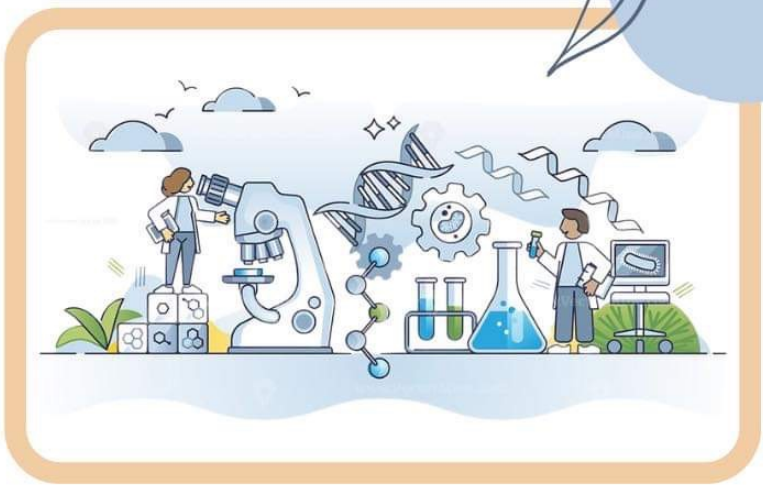
تفريغ بيوفارما



اسم الموضوع: Bioavailability

إعداد الصيدلاني/ـة: ياسمين خليل

لجان الدُّفعات

بسم الله الرحمن الرحيم

مصطلحين جداد في الأدوية

in vitro : في المختبر

in vivo : في جسم الإنسان

Bioavailability

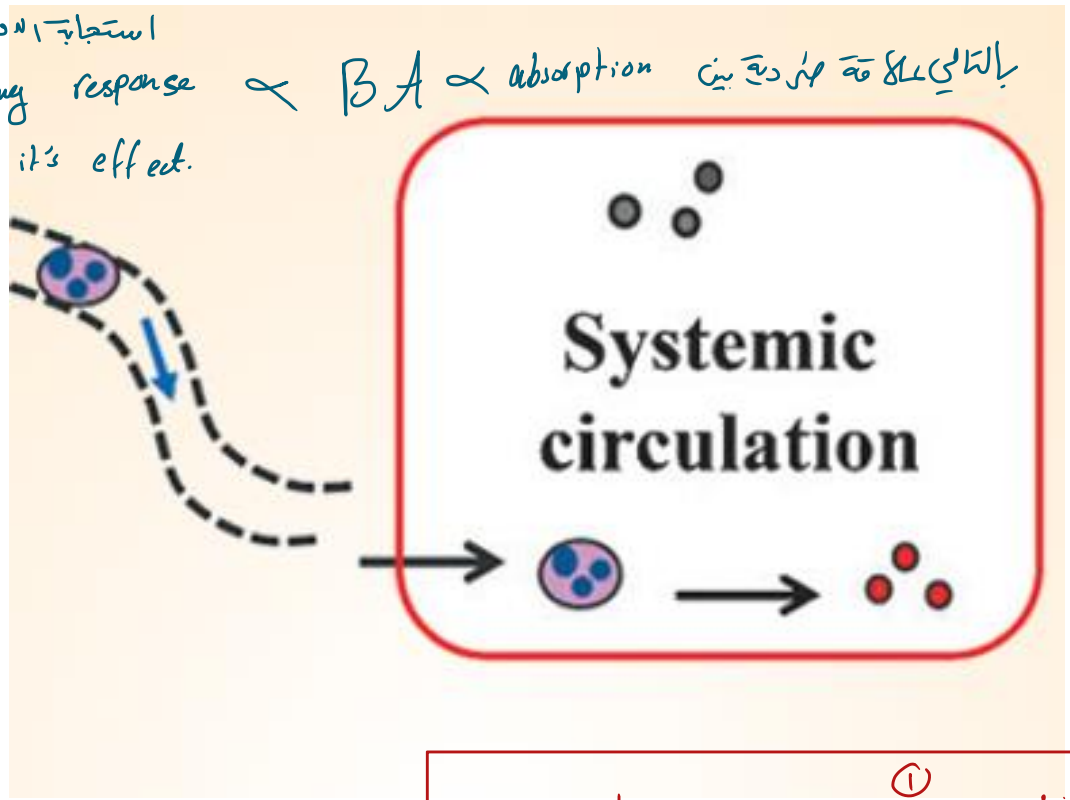
(systemic circulation) الجرعة من الدواء إلي توصل إلى الدم

↳ the measurment of rate and extent of drug absorption

استجابة الدواء وتأثيره

Drug response ∝ BA ∝ absorption بالتالي العلاقة طردية بين

and it's effect.



BA of IV drugs = 100%

BA of oral drugs = less than 100%

① أول جزء من الجرعة بتكسر في أعضاء الهضم، وبعض شوائب إلي متهاوا

② كل الجرعة في الأمعاء كانت رح يطل جزء من الدواء في ionized form

③ metabolism الجزء إلي تم إمتهاوا وراح للكبد، رح يصير له

هنان بالتالي لو في دواء جرعته 100 mg بعد دوبه يوصل الدم منه 40 mg

Introduction

- The most important property of any non-intravenous dosage form, intended to treat a systemic condition, is the ability to deliver the active ingredient to the bloodstream in an amount sufficient to cause the desired response

- This property of a dosage form has historically been identified as physiologic availability, biologic availability or bioavailability

- Bioavailability captures two essential features, namely how fast the drug enters the systemic circulation (**rate of absorption**) and how much of the nominal strength enters the body (**extent of absorption**)

هاد الشرح لنقطة 3 سلايد 5
ما فيه وسع إلها تحت.

pre systemic metabolism:
هو الأيض إلي بصير للأدوية قبل ما يتم إمتصاصها في الأمعاء وتروح للكبد

systemic
بعد ما تتوزع من الدم للخلايا بترجع للدم وبرجع الدم للكبد ويصير الأيض ؟

Introduction

تركيز الأعلى في الدم من الدواء يعني مفعول أقوى

- Given that the therapeutic effect is a function of the drug concentration in a patient's blood, these two properties of non-intravenous dosage forms are, in principle, important in identifying the response to a drug dose:

1. Onset of response is linked to the rate of drug absorption whereas the time-dependent
2. Extent of response is linked to the extent of drug absorption.

زي ما كنا فوق

عملية الإمتصاص سريعة = احتاجت وقت صغير/قليل كان تعطي مفعول

↑ rate of absorption = ↓ Onset of action

مفعول الدواء مرتبط في الكمية المجرعة

يعني كمية الدوا في دمها منيح ومنها وسط

نقص الحوضوع

اللهم اعقلي دار حمي وعافتي واعفُ عني

Introduction

- Bioavailability following oral doses may vary because of either patient-related or dosage-form-related factors
- Patient factors can include the nature and timing of meals, age, disease, genetic traits and gastrointestinal physiology
- The dosage form factors include:

1) the chemical form of the drug (e.g. salt vs. acid),
2) its physical properties (e.g. crystal structure, particle size),
3) an array of formulation (e.g. non-active ingredients) and manufacturing (e.g. tablet hardness) variables.

The Importance of Bioavailability Studies

1. In the strict sense, bioavailability studies provide an **estimate of the fraction of the orally administered dose** that is absorbed into the systemic circulation when compared to the bioavailability for a solution, suspension, or intravenous dosage form that is completely available

1. نستخدم في حساب B.A إنه نقارن مين أحسن طريقة oral نعطي عن طريقها الدواء ، سواء محلول، مستحلب، كبسولات
محلقات أو oral مع طريقة ثانية مثل IV زي ما كانش نتشابتر قبل كدا نحسب absolute / relative B.A

2. Bioavailability studies provide other useful information that is important to **establish dosage regimens** and to support drug labeling, such as distribution and elimination characteristics of the drug

جدول دوائي مناسب مع B.A عالية
لما يصير توزيع و إفراز للدواء بسرعة يعني عندهم B.A قليلة و AUC بتكون صغيرة والعكس صحيح
2. وبرضو معرفة B.A ممكن تخلينا نعمل دوا بدل ما يأخذ المريض 3 مرات في اليوم مع B.A قليلة بقا يصير يأخذه مرة أو مرتين بس مع B.A عالية وهاد أفضل عشان المريض يلتزم

3. Bioavailability studies provide indirect information regarding the **presystemic and systemic metabolism** of the drug and the role of transporters such as p-glycoproteins

3. وعن طريقها منعرف B.A مع نعرف قديش صار للدواء metabolism يعني أعطينا المريض 100 mg وصل للدم منها 60 mg ، والدواء آمن
وصل من 100mg بس 30mg ! والسؤال هون صين بتتوقع صار metabolism أكثر؟ الدواء إلي وصل منه 30mg للدم صح ! صح ← التكملة

The Importance of Bioavailability Studies

- Bioavailability studies designed to study the food effect provide information on **the effect of food** and other nutrients on the absorption of the drug substance

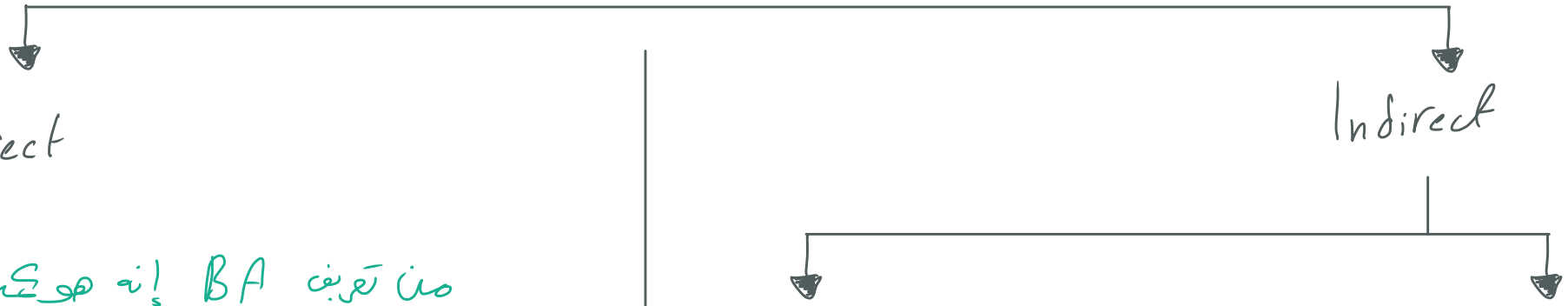
- Such studies when designed appropriately provide information on the **linearity or nonlinearity in the pharmacokinetics** of the drug and the dose proportionality

- Bioavailability studies provide information regarding the **performance of the formulation** and subsequently are a means to document product quality

انتبهوا من شركات الأدوية المقاطعة

حكينا عن فوائد وأهمية معرفة BA للأدوية ، طيب كيف بدنا نقيسها ؟!

من خلال طريقتين



Direct

من تعريف BA إنه هو كمية الدواء اللي وصلت الدم وهي Active ، إذا من الدم مباشرة يتم قياسها

① Based on urin excretion dat

نحسب BA عن طريق أخذ عينات urin في أوقات مختلفة وهاي مخصصة للأدوية اللي بتطير excretion بدون ما يصير لها (unchanged) metabolism و اللي طالع فقط عن طريق البول دون طرق أخرى (عرق، لعاب، ...)

② Based on acute pharmacodynamic effect

بنقيسها عن طريق نشوف تأثير الدواء مثل مُسكنات الصلاحيات موضعي وهاد الدواء ما بيشتغل عن طريق يروح للدم بل من الجلد للخلايا مباشرة فبنقيس كما نشوف هاد مسكّن للألم بالشكل المطلوب ! ...

لا إله إلا أنت سبحانك
إني كنت من الظالمين

Bioavailability Assessment Methods

1. Direct measure of bioavailability: → قياس BA مباشرة من الدم

- ***Based on Plasma Drug Concentrations:*** Drug concentrations in the blood and plasma are the most direct methods of determining the systemic availability of a drug

2. Indirect measure of bioavailability → في حالات أخذ الدواء ما بيكون متركز في الدم أو دوا بصيرله إفراج بدوه أيض

[أيض

- ***Based on Urinary Excretion Data:*** This method can be used only if urinary excretion of unchanged drug is the main mechanism of elimination of the drug and urine samples have been collected in intervals as short as possible to measure the rate and amount of excretion as accurately as possible

no metabolism occured

- ***Based on Acute Pharmacodynamics Effect:*** This approach may be applicable when the drug is not intended to be delivered into the bloodstream for systemic availability. It is an indirect measure of bioavailability in cases where the analytical method for assessing drug concentrations in the plasma or other biological fluids cannot be developed.

The act of drug on the body

يرجع للخلايا والأنسجة على طول دون الدوران الدموي

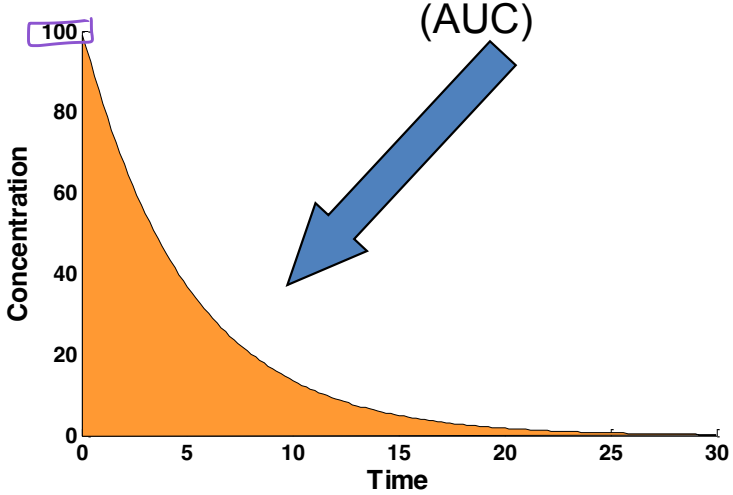
Absolute Bioavailability

- **Absolute bioavailability** of a drug is the systemic availability of the drug after extravascular administration of the drug and is measured by comparing the area under the drug concentration–time curve after extravascular administration to that after IV administration

- Extravascular administration of the drug comprises routes such as oral, rectal, subcutaneous, transdermal, nasal, etc.

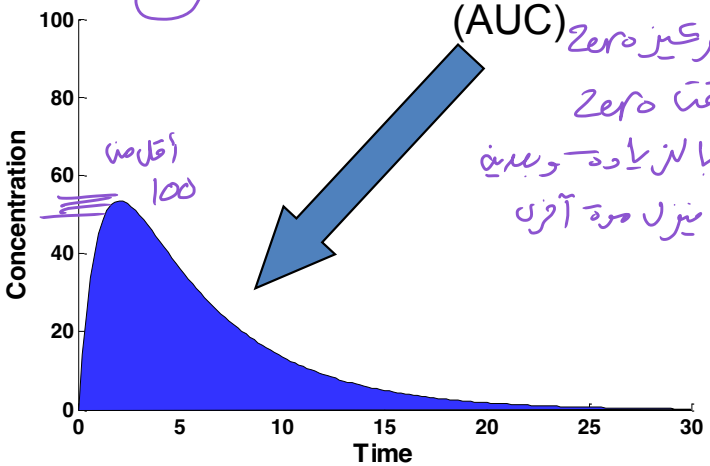
① IV bolus

Area under concentration curve (AUC)



Oral dosage form (product A)

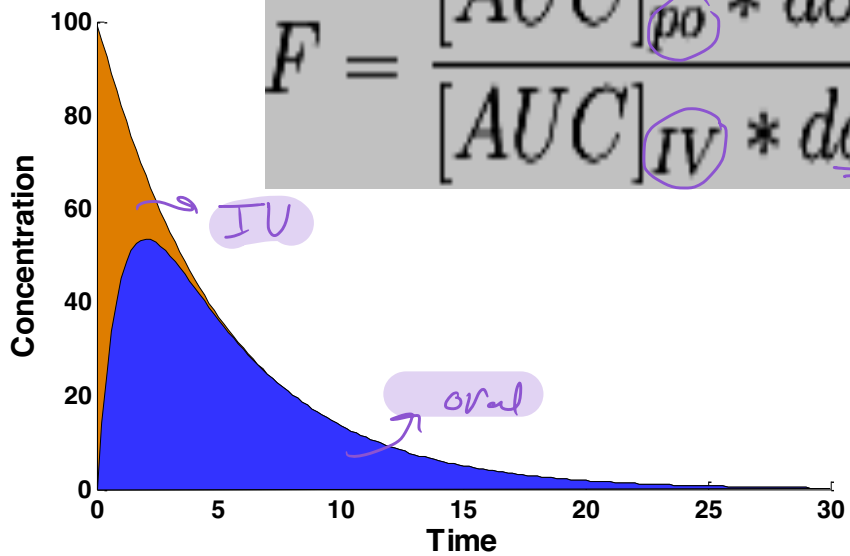
② Area under concentration curve (AUC)



③ Absolute bioavailability

For the different doses (IV vs. Oral), the bioavailability is given by:

$$F = \frac{[AUC]_{po} * dose_{IV}}{[AUC]_{IV} * dose_{po}}$$



Relative Bioavailability

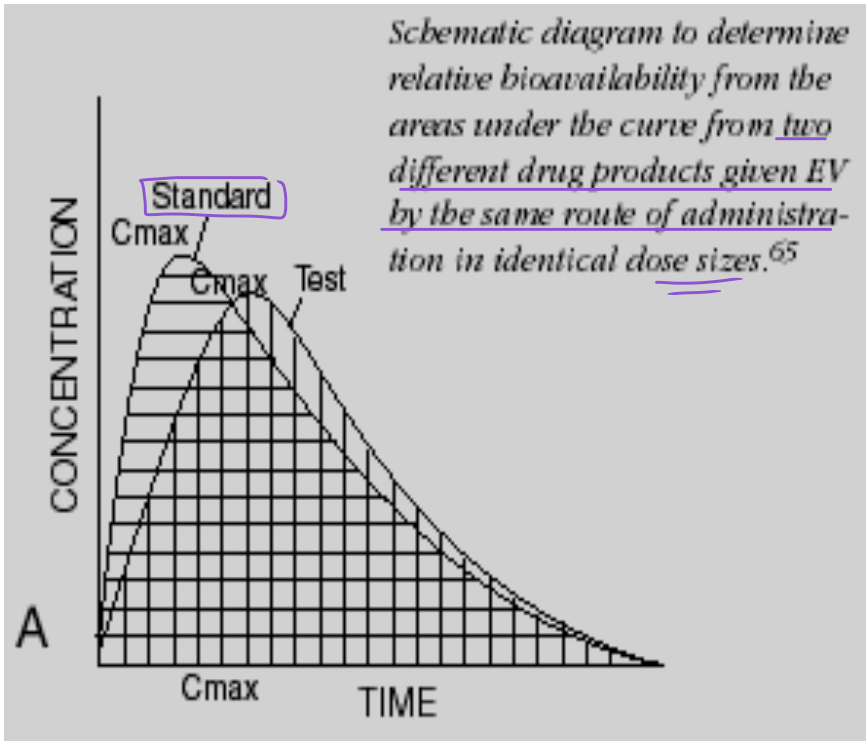
مقارنة دواء اوراد مع دواء آخر اوراد بس بشكل آخر ويكون Standar

IV route مافي أي علاقة مع

- **The relative bioavailability** is the systemic availability of a drug from one drug product (*A*) compared to another drug product (*B*) as Capsule Vs Tablet.

both are orally

$$relative\ bioavailability = \frac{[AUC]_A * dose_B}{[AUC]_B * dose_A}$$



ربّ ادخل والدتي الجنة
بغير حساب وعذاب

① لما يكون عندي دوايين عندهم نفس rate and extent of absorption سواء نفس Dosage form

أول ما اختلفوا بنحكي عنهم Bioequivelance

ⓐ وهاي الأدوية ممكن نصنفها Pharmaceutical alternatives [بديل صيدلاني] هون الدوايين رح يكونوا ذي بعض في كل الخصائص حتى في المادة الفعالة ويختلفوا بس في بعض هاي المادة (ممكن يكونوا زي بعض أو غير عن بعض من Dosage form)

ⓑ والتصنيف الثاني Pharmaceutical equivelance نفس بعض في كل شي حتى Dosage form وحتى كمية المادة الفعالة زي بعض بس اختلافهم هو المواد غير الفعالة inactive ingredients

مهم التمييز بينهم

طيب نحكي عن مصطلحات ثانية :

لو عندي دواء Panda أو Panadol ومطلوب مني تحديد ③ أشياء هم [المثال مش حفظ بس توضيح للمسميات لقدام]

① Brand name : Panda or Panadol

هو الاسم التجاري للدواء المعروف في السوق

② Chemical name : N-(4-hydroxyphenyl)acetamide

الاسم الكيميائي للمادة الفعالة حسب IUPAC

③ Generic name : Paracetamol

الاسم العلمي للدواء اللي بتورسه (المادة الفعالة فيه)

Bioavailability and Bioequivalence

Same active component but differ with final formula [المكونات غير الفعالة مختلفة] ← two drugs has the same rate + extent of absorption

Bioequivalence: this means: they have the same curve on plasma-level-time curve

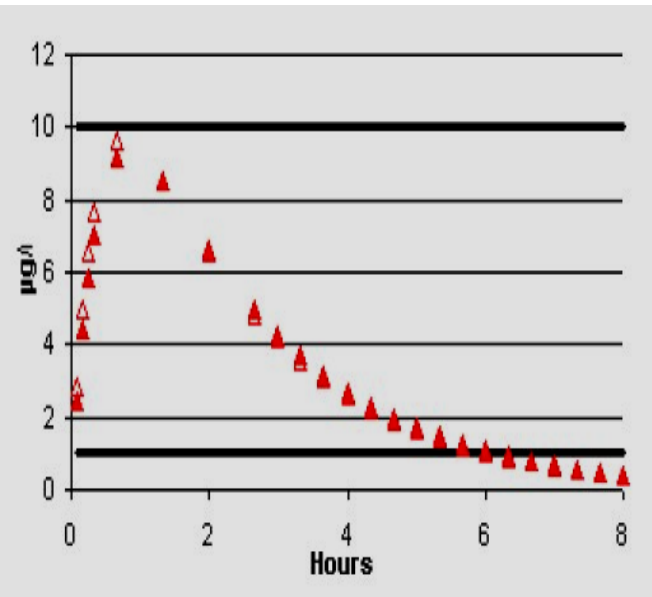
- means pharmaceutical equivalents or pharmaceutical alternatives whose rate and extent of absorption do not show a significant difference when administered at the **same molar dose** of the therapeutic moiety under similar experimental conditions.

أكثر شي بيستخدم فيه bioeqv هو لما يصير طرح دواء جديد بحيث السوق بس شابه للمادة الفعالة لدواء موجود أصلاً في بنقارنهم مع بعض وإذا كانو كتيرين تحاليلهم في rate + extent الإمتصاصية

- Bioequivalence studies are usually performed to compare the rate and/or extent of absorption of a new drug product or a generic equivalent with that of a recognized standard (usually original).

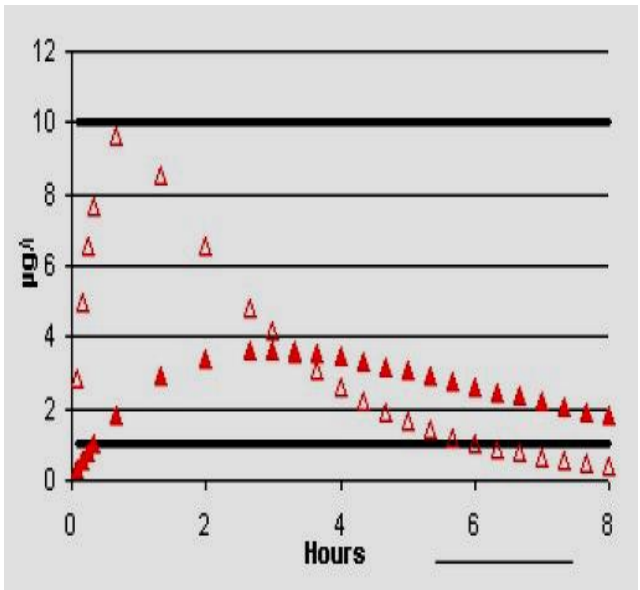
أصلي موجود هاد الدواء

Two dosage forms are bioequivalent



Two drugs عندهم نفس plasma level time curve هدول بوصفهم bioequivalent

Two dosage forms are not bioequivalent



Bioavailability and Bioequivalence

bioequivalent هم equivalents alternative بين فرق كل pharmaceutical equivalent أو pharmaceutical alternatives ممكن تكون bioequ ←

صيدلية بدائل

- ① **Pharmaceutical Alternatives:**

means drug products that contain the **identical therapeutic moiety**, or its precursor, but **not** necessarily in the **same amount** or **dosage form** or as **the same salt or ester**.

Para cetamol من 150 mg و كبسولة فيها Paracetamol من 200 mg بس active component هدول عندي دوبين إلهم نفس صفات بنفس الكمية يعني مثلاً عندي تابليت فيها نفس

صفات شرط يكونوا نفس الشكل الصيدلاني يعني ممكن كبسولة مع تابليت ...

- ② **Pharmaceutical Equivalent:** → عندهم نفس الكمية من المادة الفعالة بس بختلفوا في المكونات غير الفعالة (زي مواد تحسّن من أداء الحبة داخل الجسم)

means drug products that contain **identical amounts** of the identical active drug ingredient, i.e., **the salt or ester of the same therapeutic moiety**, in **identical dosage forms**, but **not** necessarily containing the same **inactive ingredients**, and that meet the identical applicable standard of identity, strength, quality, and purity, including potency and where applicable, content uniformity, disintegration times and/or dissolution rate.

الحبتين كبسولات أو تابليت الهم صايختلف الشكل الصيدلاني تبعهم

قوة مفعول الدواء

الجودة

النقاء

تأثيرها داخل الجسم

الوقت إلي تحتاجه الحبة عشانه تتكسر من الحجم الكبير للصغير وبعدين تذوب

Bioavailability and Bioequivalence

الاسم التجاري للدواء

- **Brand Name:** is the trade name of the drug.
- **Chemical Name:** is the name used by the organic chemist to indicate the chemical structure of the drug.
- **Generic Name:** is the established, non proprietary or common name of the active drug in a drug product.

الاسم الكيميائي للمادة الفعالة في الدواء
IUPAC تبعًا لنظام

العوامل المؤثرة فيها

Methods to Assess Bioavailability:

تفكك الدواء من كبير لصغير وسائل

I. Dissolution at administration or absorption site:

Method of evaluation: Dissolution rate

بنشوف كم احتاجت حبة الدواء عشان توصل للتفكك السائل في النهاية

في المختبر نحاكي السوائل في الجسم عشان نعرف العقبة

Example: I*n vitro:* water, buffer, artificial gastric fluid, artificial intestinal fluid, artificial saliva, artificial rectal fluid.

اللي لازم للتفكك

صناعية في المختبر
كلها بس بتحاكي سوائل الجسم

اللهم اهدني لما اختلف فيه من الحق بإذنك

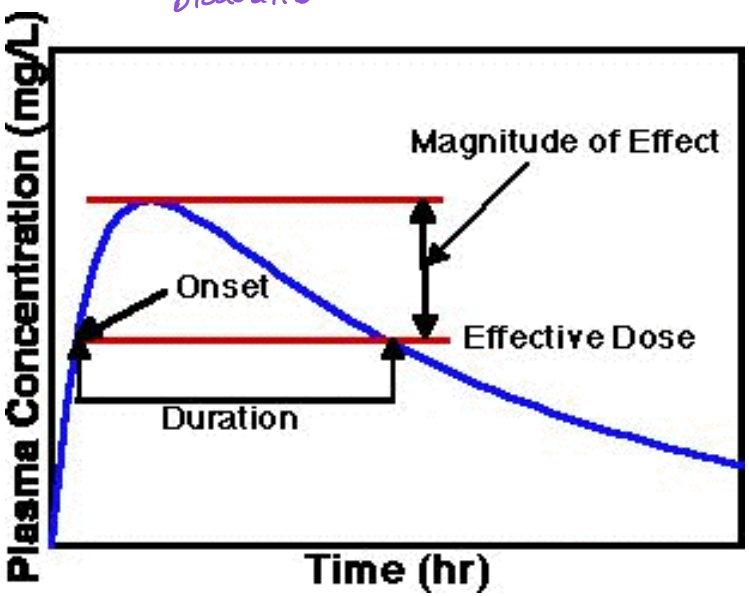
Bioavailability and Bioequivalence

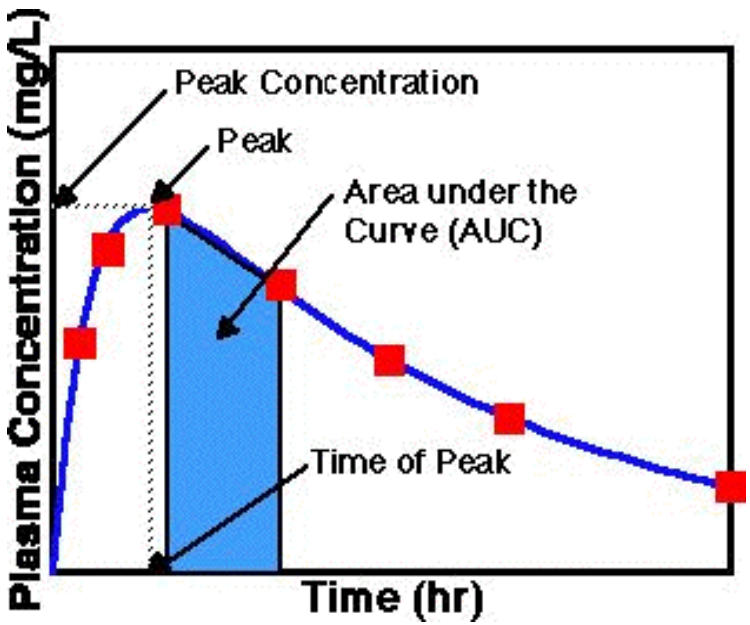
II. Free drug in systemic circulation:

Method of evaluation:

1. Blood level time profile
2. Peak blood level
3. Time to reach peak
4. Area under blood level time curve

Example: *In vivo:* whole blood, plasma, serum





Bioavailability and Bioequivalence

III. Pharmacologic effect: →

Method of evaluation: onset of effect, duration of effect, and intensity of effect

Example: *In vivo:* discriminate measurement of pharmacologic effect (blood pressure, blood sugar, blood coagulation time)

IV. Clinical response: →

Method of evaluation: controlled clinical blind or double- blind study, observed clinical success or failure

Example: *In vivo:* evaluation of clinical responses

V. Elimination:

Method of evaluation: cumulative amount of drug excreted, maximum excretion rate and peak time of excretion.

Example: *In vivo:* urine

Practice Problem

- The bioavailability of a new drug was studied in 12 volunteers. Each volunteer received either a single oral tablet containing 200 mg of the drug, 5 mL of a pure aqueous solution containing 200 mg of the drug, or a single IV bolus injection containing 200 mg of the drug. The average AUC values are given in the table below. From these data, calculate:

Drug Product	Dose (mg)	AUC (ug. hr/mL)
Oral tablet	200	50
Oral solution	200	75
IV bolus injection	200	150

ثم ذكر شكلين ل السؤال: tablet و oral solution مع ! بس كمان بدي نحسب bioavail

oral solution أول حرف ذكره أول وهو tablet أول حرف ذكره ثاني هو

- the relative bioavailability of the drug from the tablet compared to the oral solution

$$= \frac{AUC_{tablet} * dose\ of\ oral\ solution}{AUC_{oral\ solution} * dose\ of\ tablet}$$

$$= \frac{50 * 200}{75 * 200} * 100$$

$= 66\%$ → bio availability of oral tablet equals 66% of bio avail of oral solution

- the absolute bioavailability of the drug from the tablet.

any extravascular form with IV form

$$= \frac{50 * 200}{150 * 200} * 100$$

$= 33\%$ → 33% bioavai of tablet from 100% bioava of IV

Factors Affecting Bioavailability

1. **Gastric emptying:** Although not true in all cases, increased gastric emptying generally enhances bioavailability of orally administered drugs. Gastric emptying depends on the following factors:

- Volume of liquid intake
- Volume of solid food intake and its fat content
- Viscosity of stomach content
- pH of the stomach
- Intake of other drugs
- Age and weight of the patients
- Physical activity of the patients taking drug
- Emotional state of the patient
- Various disease states

Factors Affecting Bioavailability

2. Pre-systemic and systemic metabolism

Pre-systemic metabolism, which occurs during first-pass metabolism, can decrease the bioavailability of a drug. The following types of metabolism are commonly seen:

- First-pass metabolism occurs when an absorbed drug passes directly through the liver before reaching systemic circulation after oral administration.
- Intestinal metabolism: Drug metabolizes in the intestine itself or during the passage through the intestinal wall.
- Hydrolysis of the drug in the stomach fluids.
- Transporters such as p-glycoprotein may influence the bioavailability of a drug.

Factors Affecting Bioavailability

3. Complexation with other agents in the gastrointestinal tract
   - example:
     - tetracyclin with Ca or iron or milk
     - streptomycin binds to mucin
4. Formulation factors, such as may occur with inert ingredients, the manufacturing process and/or use of surfactants, etc.

🔻اللهم اغفر لي وارحمني واهدني وعافني وأعفُ عني ولا تكلني إلى نفسي طرفة عين واجعلني خير للأمة ولا تبتليني في ديني وارزقني ووالديّ والمسلمين والمسلمات جنات الفردوس نتنعم بها حيث نشاء

🔻اللهم ارزق عبادك المظلومين النصر والعزة ، اللهم أعز أهل غزة كما أعزوا الإسلام ،اللهم أكرمهم في حياتهم قبل دخولهم الجنة كما جعلوا دينهم ثغرهم ، وأجعل نتاج صبرهم الحسنى وزيادة (رؤية وجه رب العالمين)

🔻اللهم أرحم عبدك أيهم واغفرله وعافه وأعفُ عنا واجعل الجنة داره ، وحور العين زوجه ، وأسكن أهله معه في الجنة ،واجعله من أصحاب اليمين في عليين وإيانا أجمعين

🔻وما تنسوا الدعاء لأهلنا في اليمين ولبنان والسودان وكل مسلم مستضعف في الأرض

+ سوريا

🇵🇸