



تفريغ كايبتك

محاضرة: أسبتر ١٥

الصيدلانية: لنور صانور + آية عياض



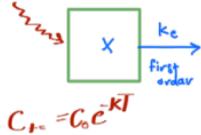
لجان الرفعات



الوضع الطبيعي لما كنا نأخذ بالـ IV

كنا نخطي المريفه أعلى conc بمرتين بيلش يعمل

Decline باللي بيلش يقل Disposition

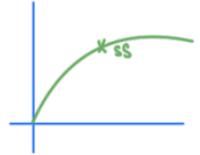


$$C_t = C_0 e^{-Kt}$$

Oral administration part II

PK theory lec 10

صدينا بيلسنا ناخذ بالـ IV infusion بيلش الـ in line بيلش بال steady state



$$C_{ss} = \frac{K_0}{VdK} (1 - e^{-Kt})$$

وسعة روح ناخذ عن الـ oral



$$\frac{dX}{dt} = K_a X_{GI} + K_e X_{blood}$$

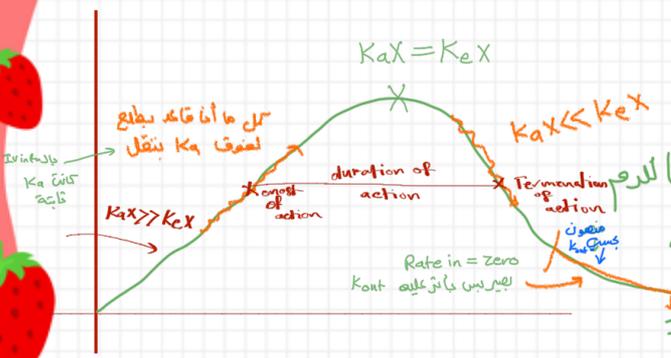
$$K_{1-} = \frac{K_a f X_0 (e^{-Kt} - e^{-K_a t})}{K_a - K}$$

$R = R_{in} + R_{out}$ الكلاص القم ضمن بالخطلة

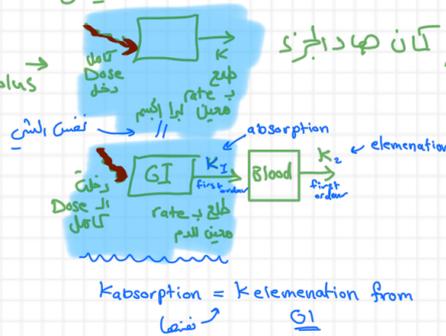
كلشي كتبه الدكتور عاللوح حطيته بالتفريغ بس عشان تفهموا احسن
شغلوا الريكورد وانتوا بتدرسوا الشابتر هو كتير بصير حلو لما
تفهموه والشابتر جداً ممتع ❤️

في ريكوردين لهاد الشابتر لدكتور خالد ...

أول ما أعطيت الدواء Tablet رح تدخل ال GI وبعير لها abs ل Blood فحمة حكا أنه الودا



كامل ال Dose أعطيتها جوال ال GI وال GI قاعد يطبع فيها للدور
 يعني نفس فكرة ال IV bolus تنأ نعط ال الودا وكان يطبع ب rate
 هعيت من الدم لبرا الجسم يعني كان صداد الجزي



معادلات الاعداد

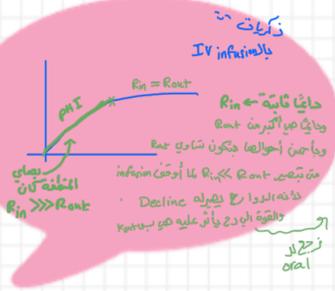
$$\frac{dx}{dt} = \frac{dx}{dt} \text{ in} - \frac{dx}{dt} \text{ out}$$

$$K_a \times C_{GI} - K_e \times C_{Blood}$$

$$X_{t=0} = \frac{K_a f_0 X_0}{(K_a - K_e) V_d} (e^{-K_e t} - e^{-K_a t})$$

لو صهي ال رسة صهي رسة Oral ف بالذو أدت قاعد بتعطي Tablet
 لو أخذت أي عينة جلا Blood صرح يكون في عنك حدا! لل
 لأنه بالنضايه ما وصل أي conc جوال ال GI لل Blood بس بعدين
 بعير عندي absorption ف بالتالي لما أكل شوي قاعد يزيد داخل ال Blood
 ف بالتالي قاعد يتأخذ different conc ف بالتالي أدت رح توصل بعد نقطة معينة
 "c max" بعد صهي النقطة رح بعير بعد صها dissipation

لألسف جال oral عننا $\frac{K_a}{K_e} \gg 2$ كيف بي أحسبهم؟



- بأول مرحلة $K_a \gg K_e$
 لأنه الودا قاعد بعير absorption
 وقوة يروح ليو أعلن بكم من
 ما يطبع لبرا الجسم
 "الودا كامل جوال GI"

Absorption phase

$K_e \gg K_a$ بتبعصا من اخر مرحلة اي بعين زي IV bolus
 طيب K_a هن وين بيبي احسبصا! لا إما هن
 أو K_e هن البداية لأنه $R_{in} \gg R_{out}$

- ثالين مرحلة $K_a = K_e$
 ههنا كند cmax الودا رح بعيلش
 دق جال GI شوي شوي حتى هاعير
 $K_a X = K_e X$

- ثالث مرحلة $K_a \ll K_e$ ← last absorption phase

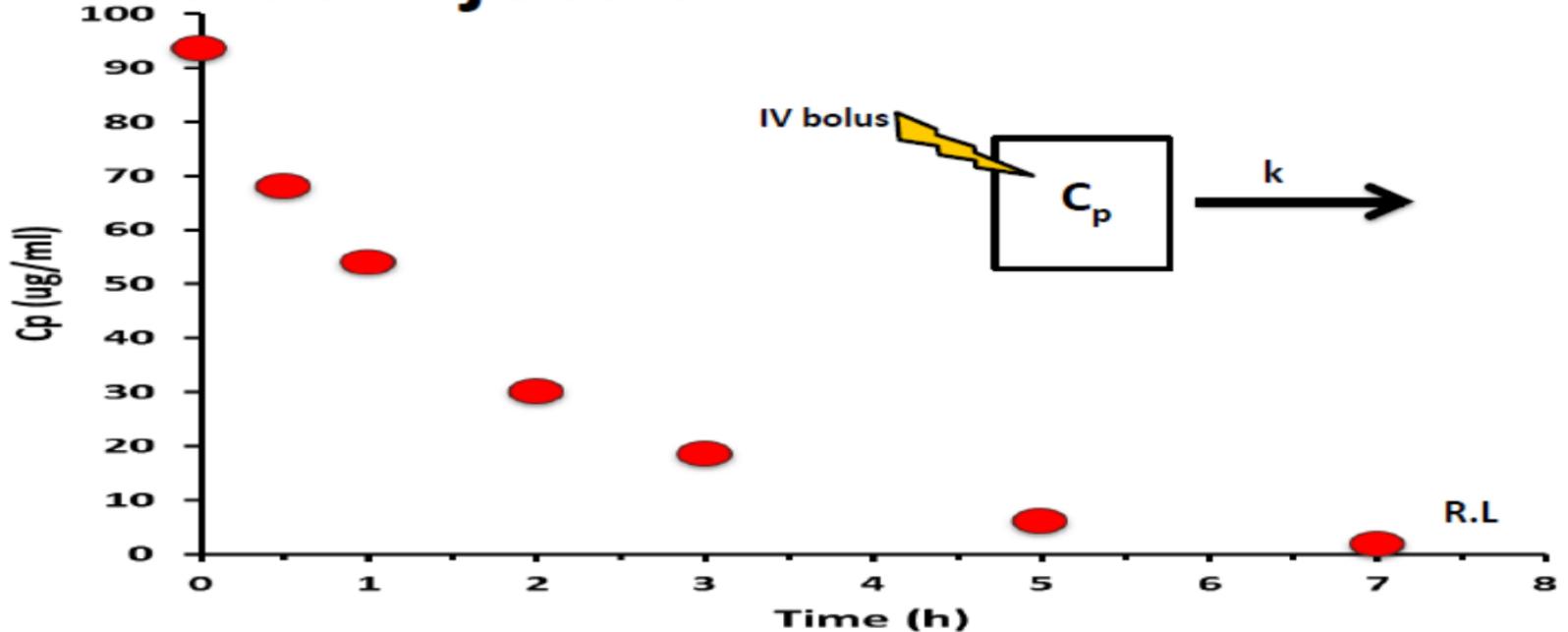
لأنه الودا قاعد بعير له Disposition بكا بفرق

← Elimination phase - آخر مرحلة $K_a \ll K_e$ ونبي K_e صهي اي جالين. من صون بسبب K_e

Remember

* تجربة *

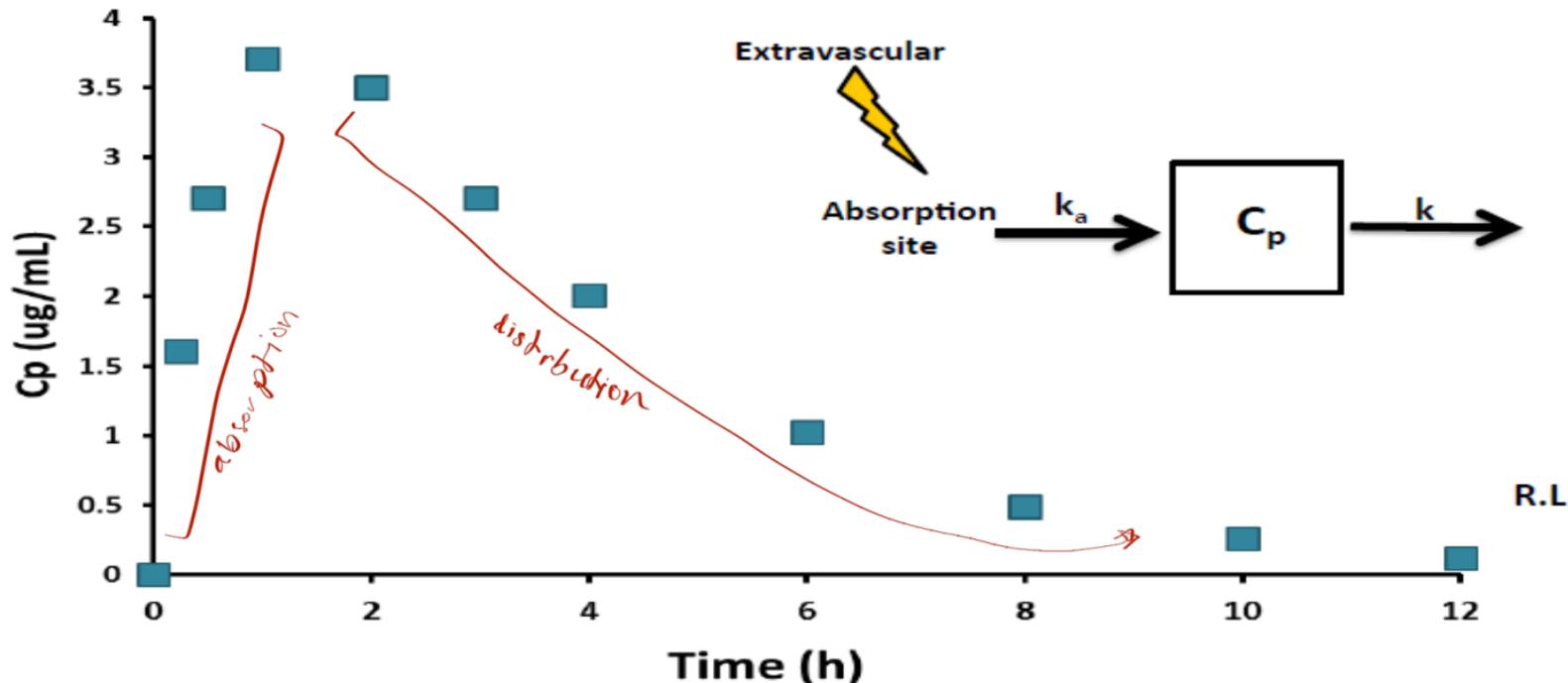
IV-Bolus injection



100% of the administered dose directly in the systemic circulation ($t=0$), followed by distribution, metabolism and elimination

absorption cycle

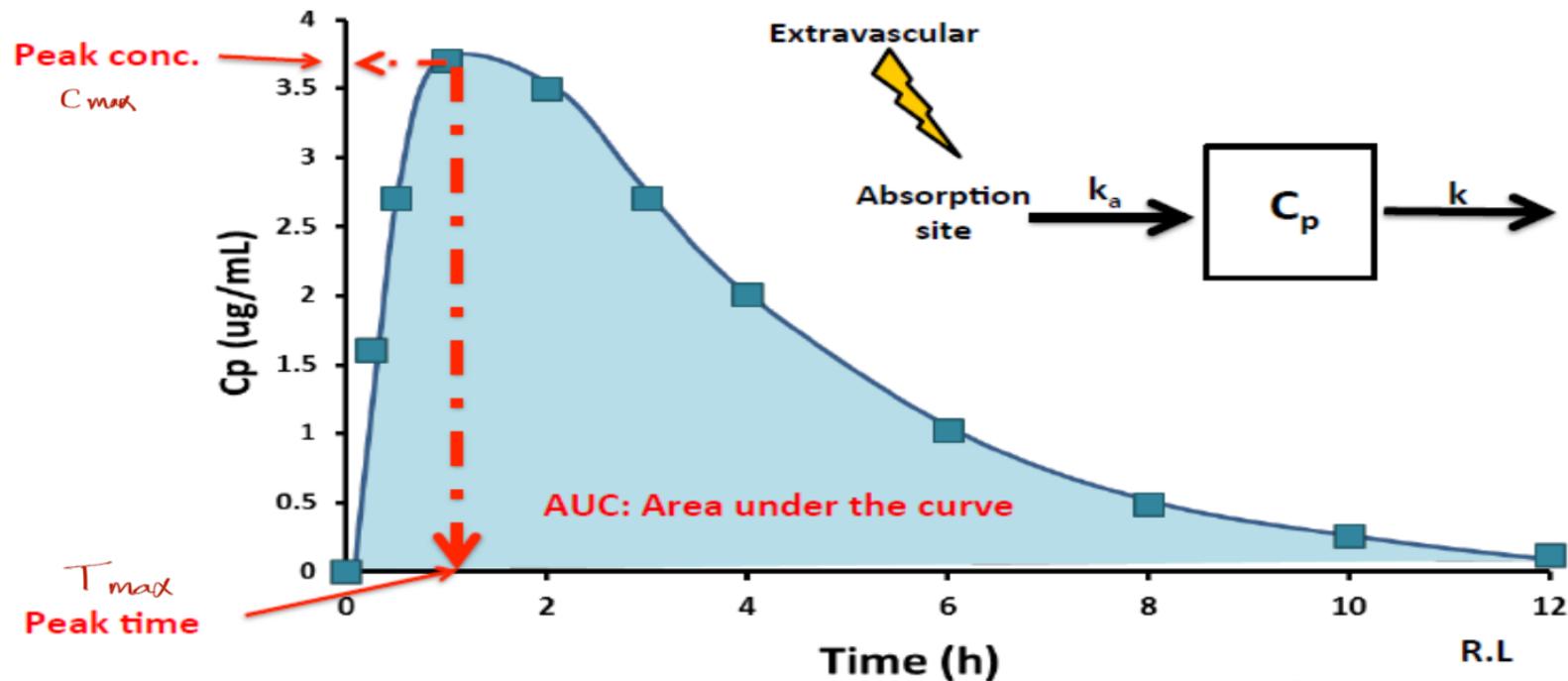
Extravascular administration



Amount of the drug = 0, in the systemic circulation, at $t=0 \rightarrow$

Followed by absorption then distribution, metabolism and elimination

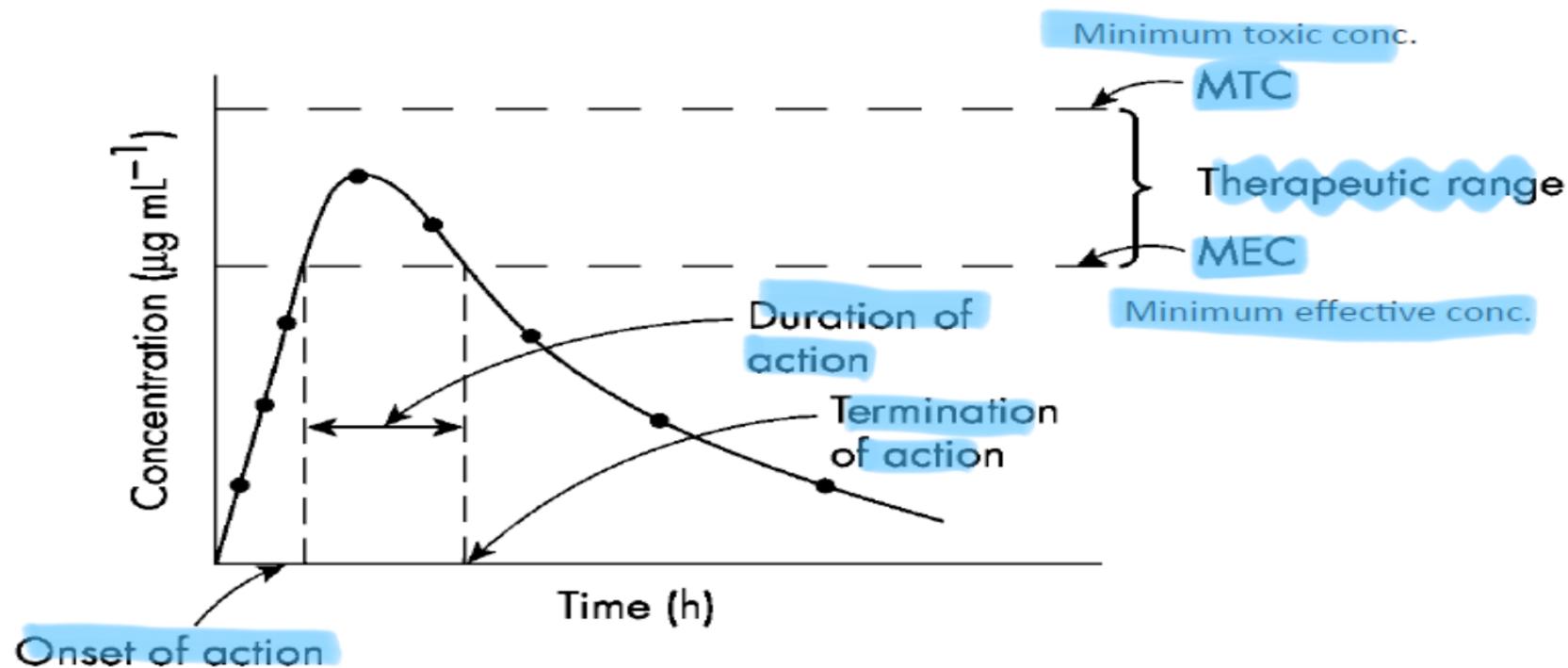
Extravascular administration



Amount of the drug = 0, in the systemic circulation, at $t=0 \rightarrow$

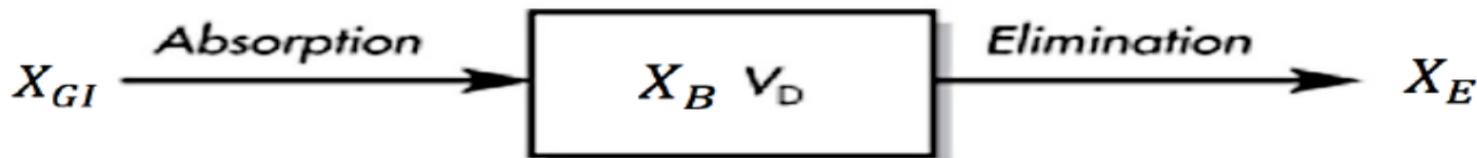
Followed by absorption then distribution, metabolism and elimination

Plasma Level–Time Curve



Generalized plasma level–time curve after oral administration of a drug

Oral-One Compartment PK Model



The rate of change in the amount of drug in the body (dX_B/dt) is dependent on:

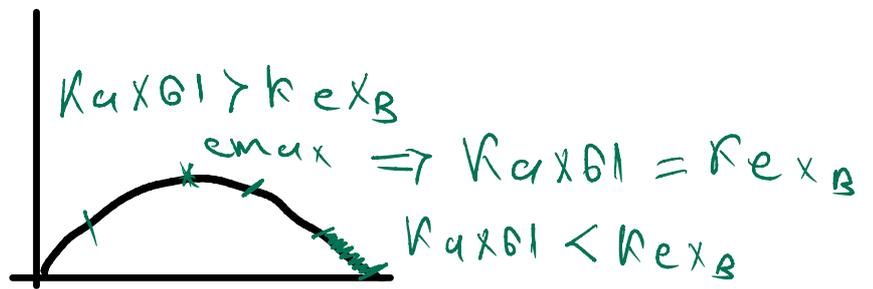
1. The rate of drug absorption
2. The rate of drug elimination

The net rate of drug accumulation in the body at time (t) is equal to:

$$\frac{dX_B}{dt} = \frac{dX_{GI}}{dt} - \frac{dX_E}{dt}$$

regardless of whether absorption is zero-order or first-order.

$$k_{axB} \gg k_{exB}$$

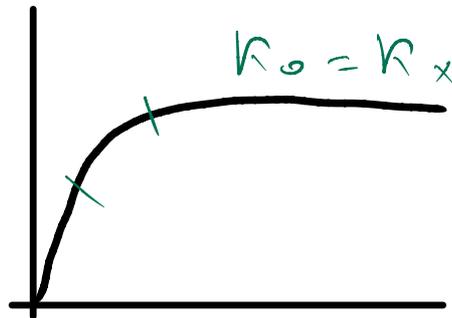


$$\frac{dx}{dt} = -k_{exB} x$$

$$x_B = x_0 e^{-kt}$$

$$\frac{dx}{dt} = -kx$$

$$\text{GI} \xrightarrow{k_a} x = x_0 e^{-kt}$$



$$\frac{dx_{aI}}{dt} = -k_a x_{aI}$$

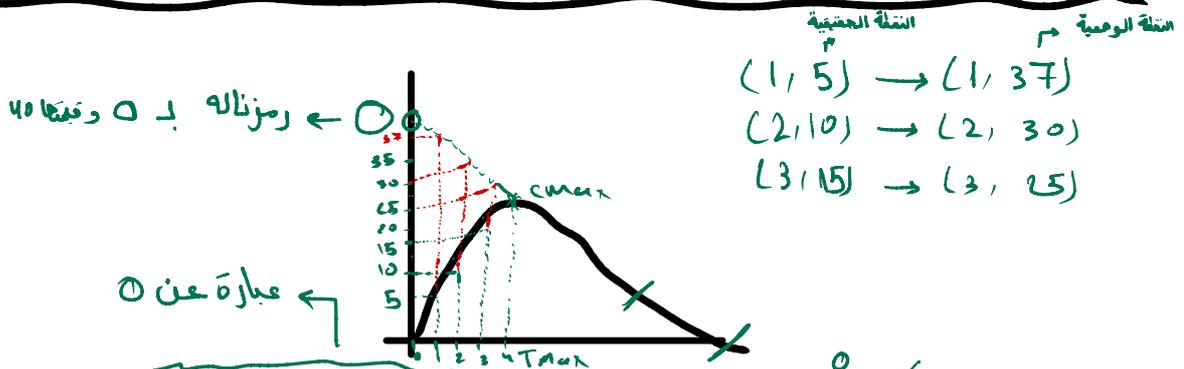
$$k_0 \gg k_x$$

$$k_0 > k_x$$

$$x_{aI} = x_{0aI} e^{-kt}$$

$$x_{aI} = F x_0 e^{-kt}$$

↓
سهولة



$$(1, 5) \rightarrow (1, 37)$$

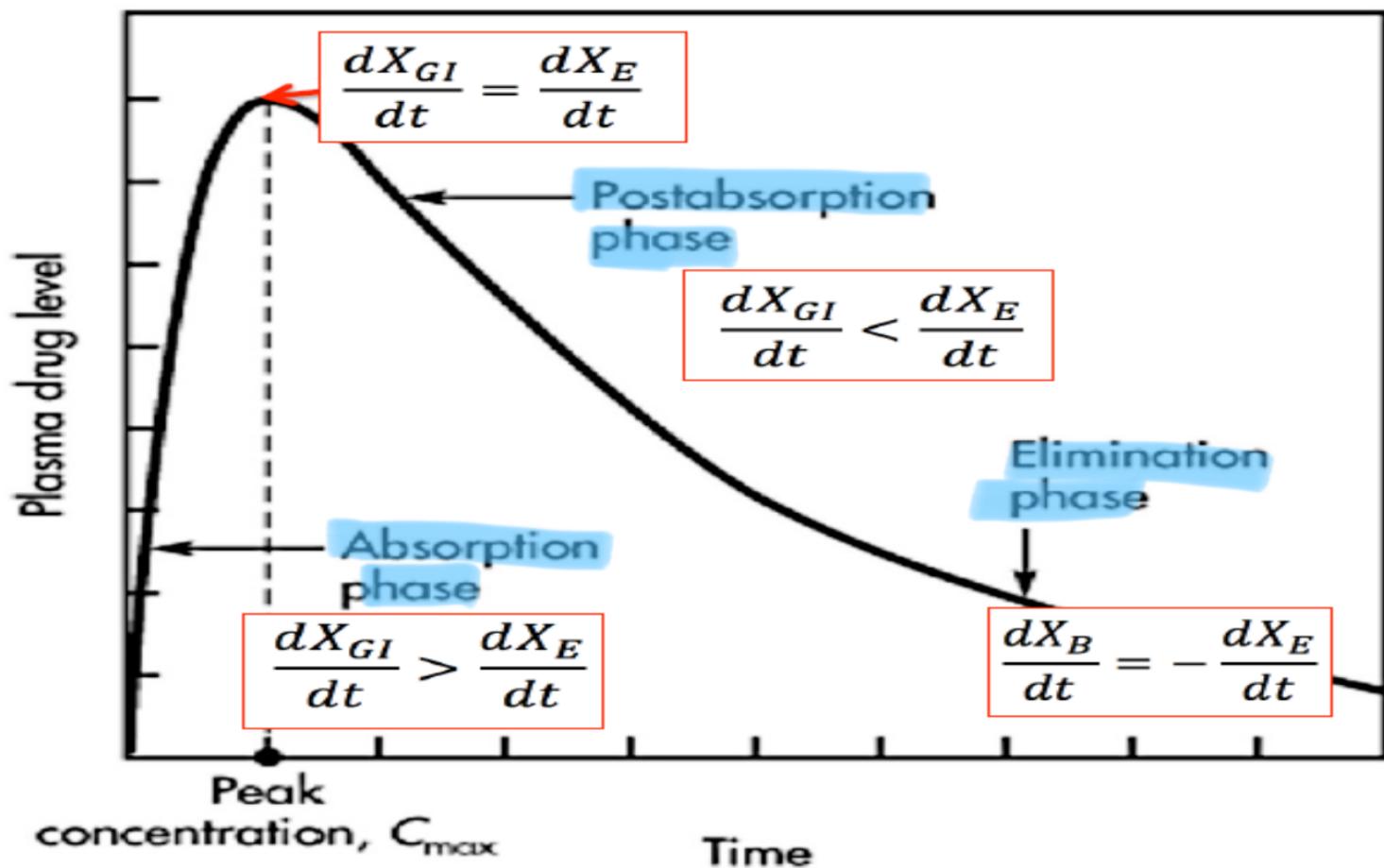
$$(2, 10) \rightarrow (2, 30)$$

$$(3, 15) \rightarrow (3, 25)$$

$$c = \frac{k_a}{k_a - k} * \frac{F \cdot x_0}{v_d} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

$$c = 0 * e^{-kt} \rightarrow \ln c = \ln 0 - kt$$

$$\log c = \log 0 - kt / 2.303$$



Absorption process could be:

- Zero-order process
- First order process

First-order absorption model

- Absorption is usually assumed to be a first-order process
- This model applies mostly to the oral absorption of drugs in solution or rapidly dissolving dosage forms (immediate release)



The rate of disappearance of drug from the gastrointestinal tract:
 لأنه يقل بال GI

$$\frac{dD_{GI}}{dt} = -K_a \times D_{GI}$$

← زي IV body
 Kabsorption (تفصيل)
 K elimination from gi

عشان احسب K_a عندي 3 متجهول
 F ✓
 D_0 ✓
 T ✓
 صرعني متجهولين

$$D_{GI} = D_{GI}^0 e^{-k_a t}$$

① Amount of drug at any time
 ايجي يالها K_a
 اذا عرفت هاي العتية بقدر اطلع K_a

$$D_{GI} = F \cdot D^0 e^{-k_a t}$$

amount of the drug at time zero in GI
 Bioavailability

لكن اجي احكيلكم كم اول amount of drug بمراسين كيف يتحصيها؟ بدك تاخذ عينة من كل cell جال GI

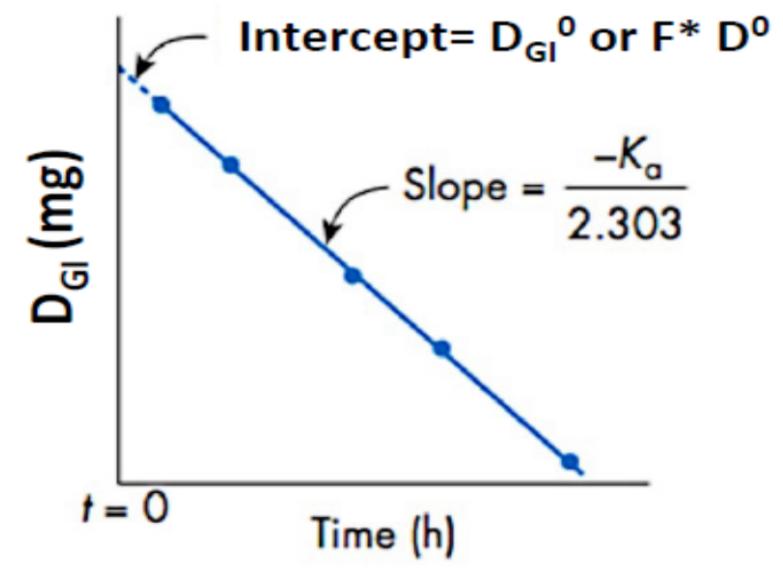
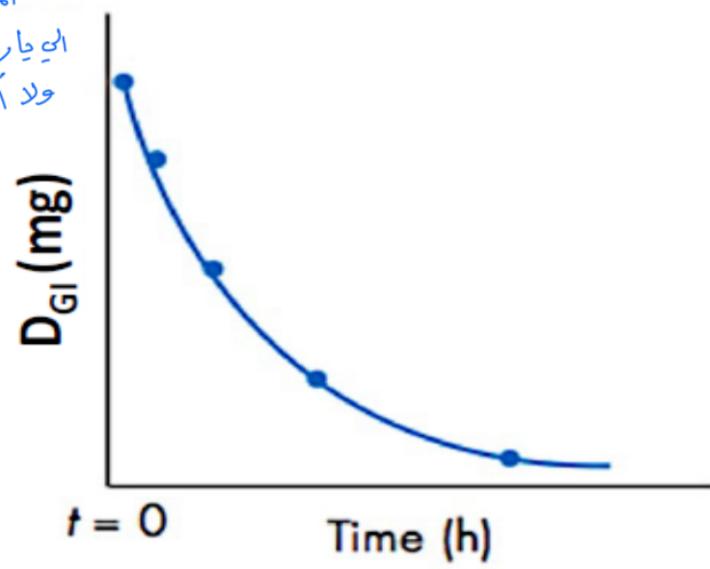
or $D_{GI} = D^0 e^{-k_a t} \rightarrow$ When? $I = (\text{Bioavailability}) \cdot k$

لذلك ما يتعرف هل ادوا بالعدد ولا بالعدد هل هو طرازو لا و صعب اني احسبها

مسان صلیح طلوعوا بنظرية أو كذبة "جدیدة"
 خنایة هه فزلیکات، دکاستاک
 Feathringy المی صی

$$D_{GI} = D_{GI}^0 e^{-k_a * t}$$

رح نتعرف علیها
 المحاضرة الجاي
 اني ياريتهم هاعرفوها
 ولا الشفوها



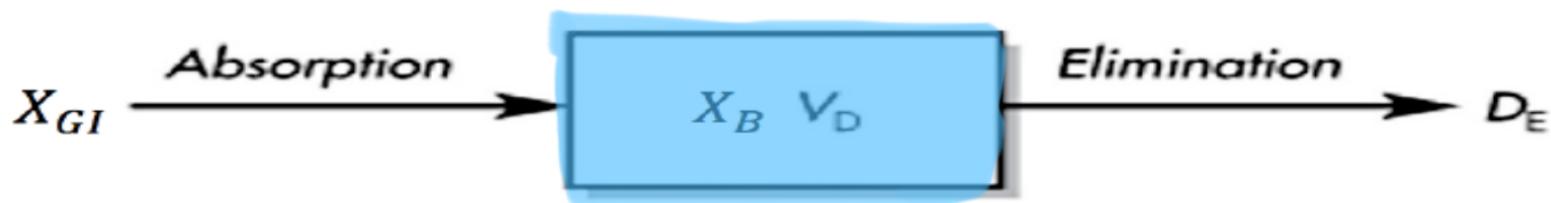
Amount of drug remaining at the site of administration vs. time

- BUT, we can't measure the amount of drug remaining to be absorbed (D_{GI}) directly, because of practical difficulty → impractical

لأنك خارج تقدر تاخذ عينه من كل الـ D_{GI} كل ساعة واحسب الـ amount

- So, previous eqt. is not useful for determining the absorption rate constant K_a

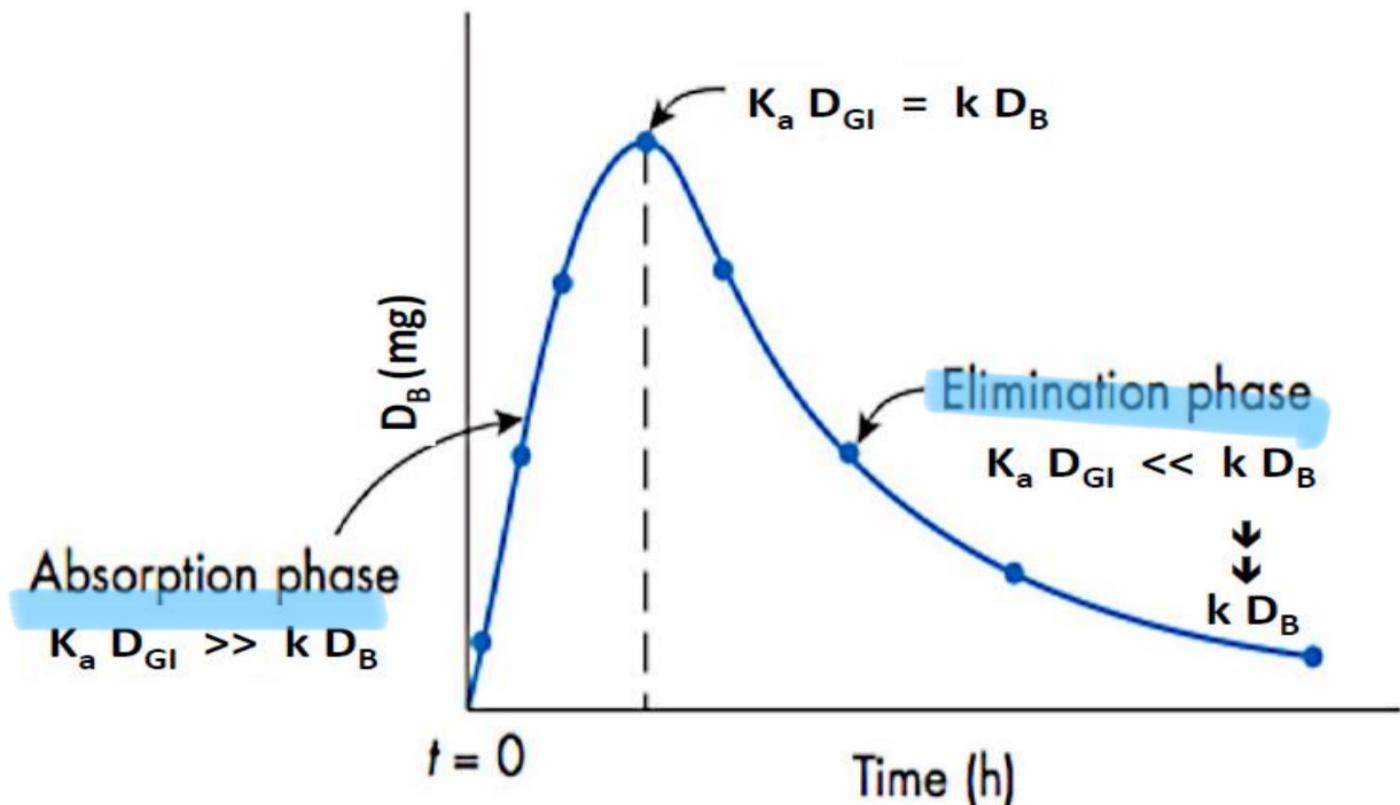
- Therefore, measurement of the drug conc. and/or mass in the blood and/or urine; is usually used to determine the absorption rate constant and the absorption characteristics

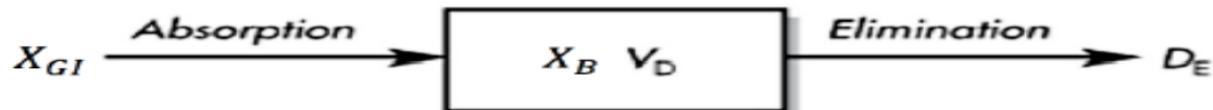


$$\frac{dX_B}{dt} = \text{Rate in} - \text{Rate out}$$

$$\frac{dX_B}{dt} = (k_a \times X_{GI}) - (k \times X_B)$$

dX_B/dt : rate (mass/time) of change of amount of the drug in the blood/plasma/serum





$$\frac{dX_B}{dt} = \text{Rate in} - \text{Rate out}$$

$$\frac{dX_B}{dt} = (k_a \times X_{GI}) - (k \times X_B)$$



$$X_B = \frac{k_a}{k_a - k} \times X_{GI}^0 \times \left[e^{(-k \times t)} - e^{(-k_a \times t)} \right]$$

$$X_B = \frac{k_a}{k_a - k} \times F \times X^0 \times \left[e^{(-k \times t)} - e^{(-k_a \times t)} \right]$$

$$C_p = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times t)} - e^{(-k_a \times t)} \right]$$

Constant X Difference between two exponential terms

A bi-exponential equation

First-order elimination rate constant (k)

$$C_p = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times t)} - e^{(-k_a \times t)} \right]$$

- “k” may be determined from the elimination phase of the concentration–time profile
- At later time intervals, the drug absorption has been completed \rightarrow i.e., $e^{(-k_a \times t)} \approx 0$



k_a
بمرحلة الـ Elimination
من هو وجوده

$$C_p = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times t)} - e^{(-k_a \times t)} \right]$$

(Note: A red arrow points from the text "= 0" above to the $e^{(-k_a \times t)}$ term in the equation.)

First-order elimination rate constant (k)

$$C_p = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times t)} \right]$$

خطاها في log -
عشان تغير
linear

Take the natural logarithm

Rate out حسابها حساب
curve terminal part من
Rate in حسابها حساب
Curve interval ولا
Rate out من Rate in

$$\ln C_p = \ln \left(\frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \right) - kt$$

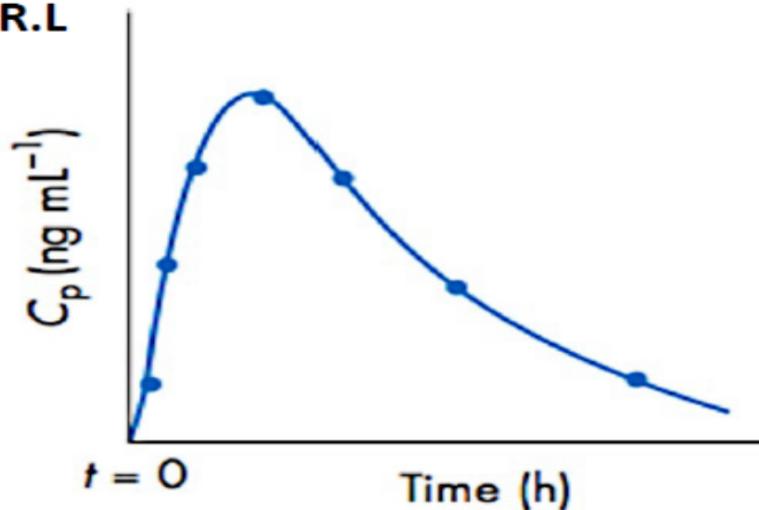
If you change it to the common logarithm

$$\log C_p = \log \left[\frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \right] - \frac{kt}{2.303}$$

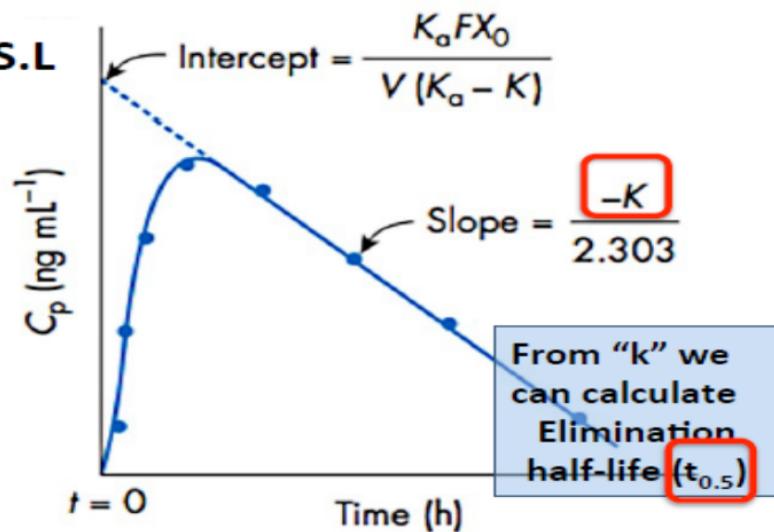
Plasma concentration (C_p) vs. time profile

$$C_p = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times t)} \right]$$

R.L



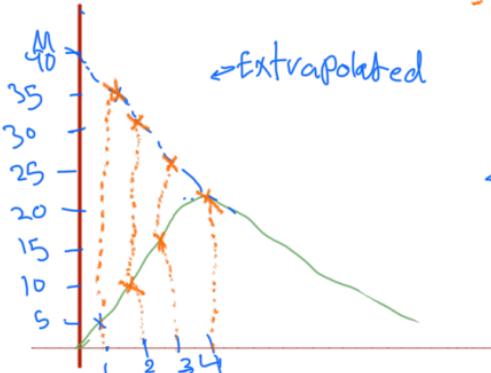
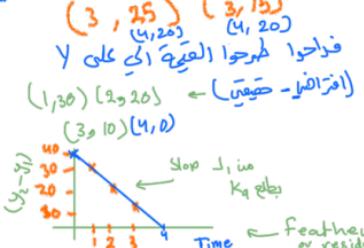
S.L



لنقارن بين actual data curve و np curve
 كنا نأخذ إحداثيات كل نقطة (x, y)

→ لأننا نعلم M_{40}
 conc
 افتراضياً

not actual
 افتراضية
 Hypothetical
 افتراضية
 Extrapolated
 افتراضية

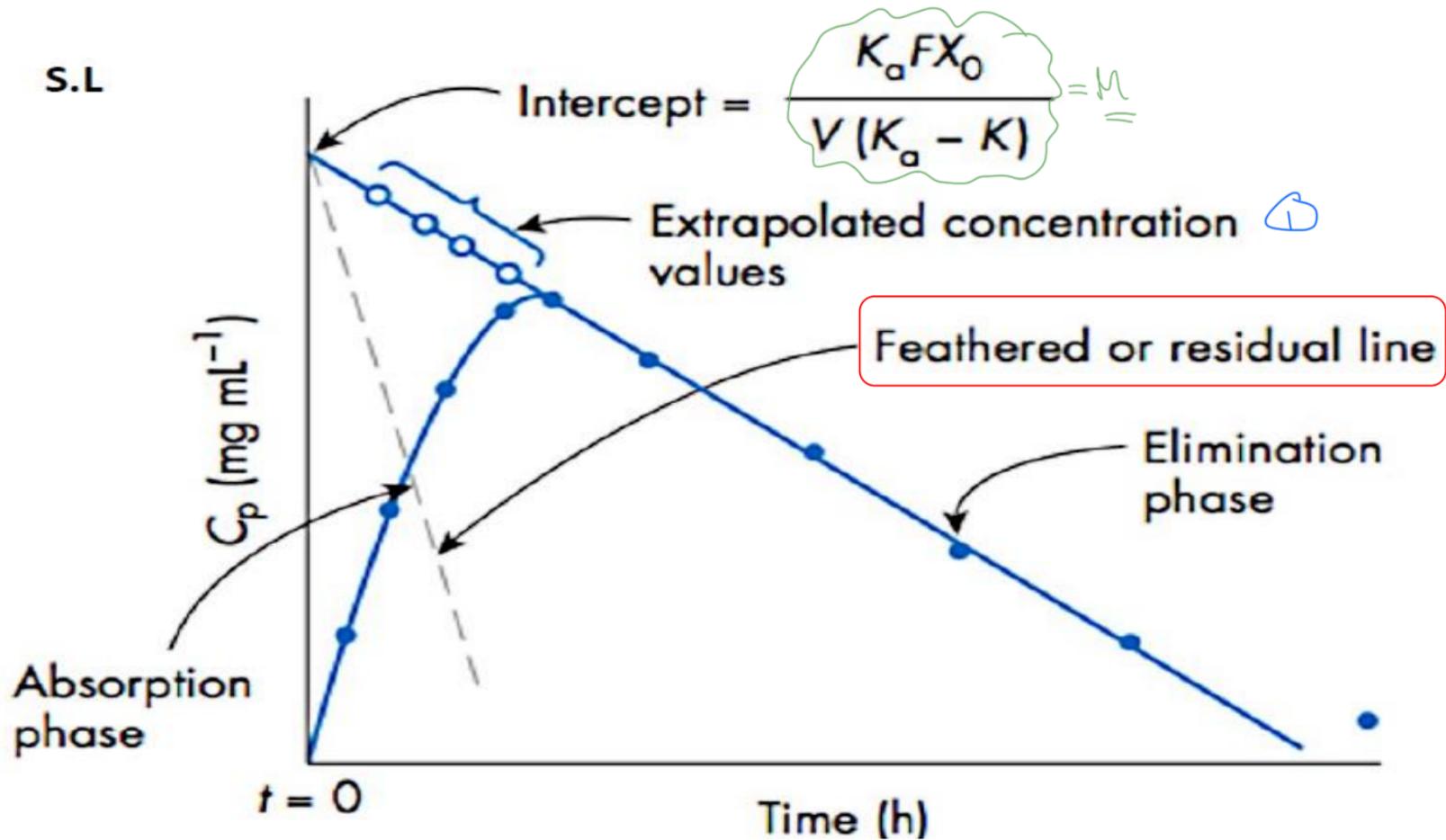


Ⓢ اقل المعدل
 Extrapolated
 axis goes
 X_{max}
 Rate = Rate
 in out

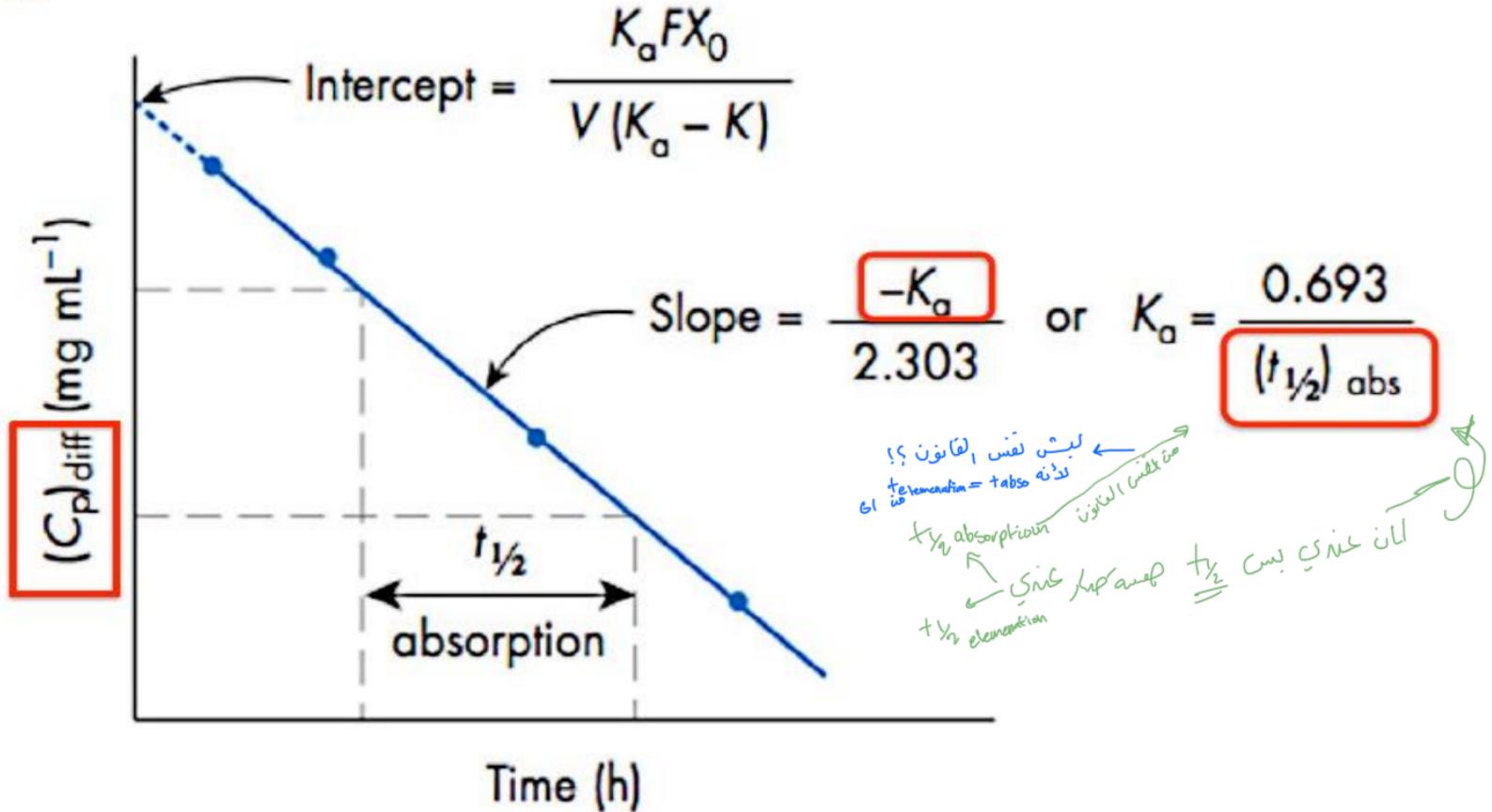
Rate in >> Rate out
 في (من) old
 rate in
 + max
 1 1 1 1
 2 3 4
 x_0 is
 intercept
 $y = x_0 e^{-kt}$

← $X_t = \frac{K_a * F * X_0}{k - K_a} \frac{e^{-k t}}{e^{-k t}}$
 $x_t = \frac{K_a * F * X_0}{k - K_a} \frac{e^{-k t}}{e^{-k t}}$
 constant
 $X_t = M e^{-kt}$
 IK Balas

S.L

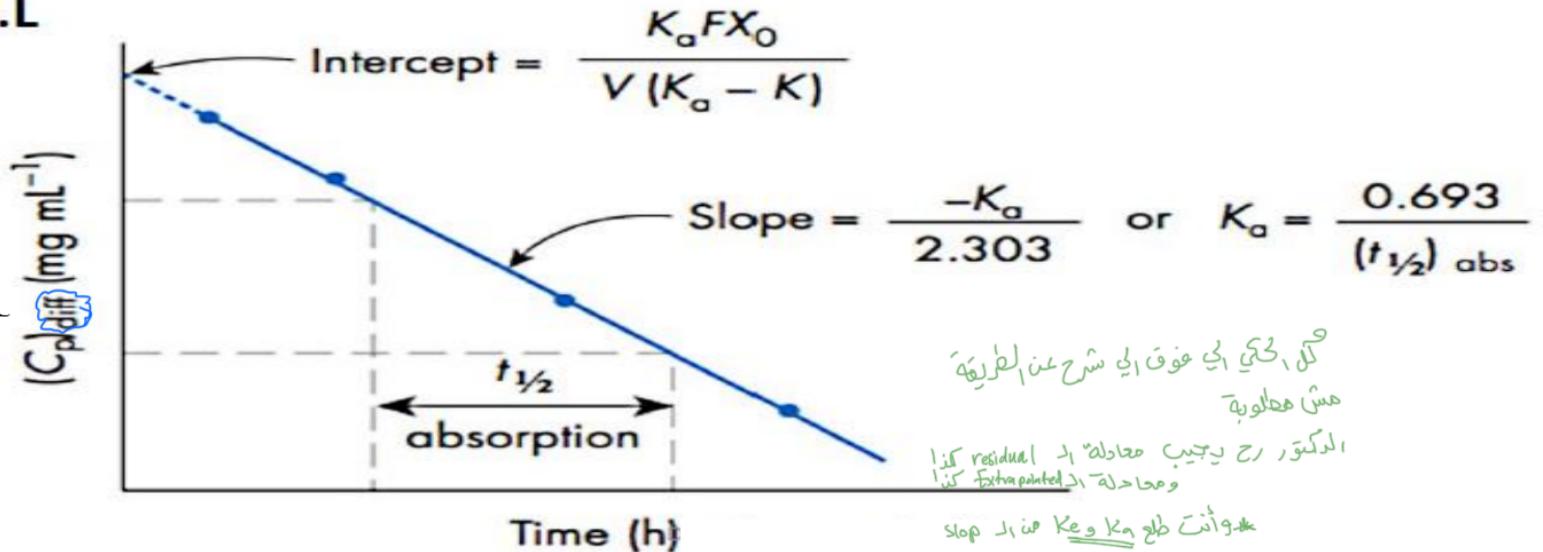


S.L



$$C_{p_{diff}} = \frac{k_a F X^0}{(k_a - k) V_D} \times \left(e^{-k_a x t} \right)$$

S.L



طابق في التفاضل - Calculated

كل ما يحكي الي خوف الي شرح عن الطريقة
 مس معلومة
 الدكتور رح يجيب معادلة ال residual كذا
 ومحاولة ال Extrapolated كذا
 *وانت طلع k_a و k_e من ال slope

Notes-Method of Residuals:

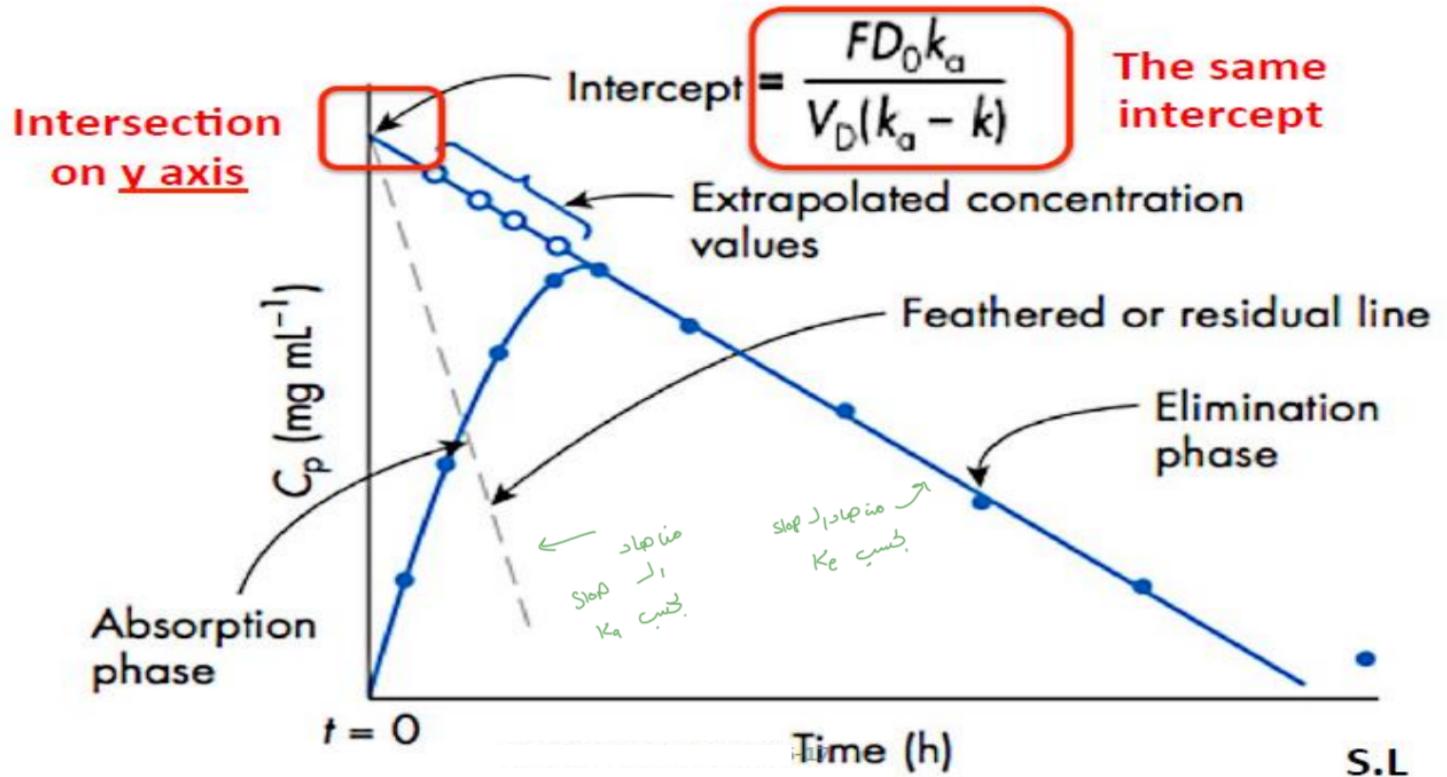
- ① A minimum of three points should be used to define the straight line.
 لدرم يكون عندي 3 نقاط على اذقل
 لو اكثر عن 3 عادي بانكس احسن و accuracy اكثر يعني كلما كثرت (نقاط) مقدار لبه لدرم اكثر عن 3 (معدل) t_{max}
- ② Data points occurring shortly after t_{max} may not be accurate. Because this portion of the curve represents the post-absorption phase (in which drug absorption is still present at that time)
- ③ Only data points from the elimination phase should be used to define the rate of drug elimination as a first-order process (i.e., the terminal linear phase of C_p vs. time profile) to define finally the absorption rate constant.

ما لازم احسن
أي نقطة بعد
+ t_{max}
لانه راح آخذ مني ريم
لانه ما عندي
 t_{max} و t_{abs}

Notes-Method of Residuals:

- This method gives accurate values of k and k_a if one rate constant (k or k_a) is much larger than the other (e.g. $k_a \gg \gg k$) and both absorption and elimination are first order processes

Notes-Method of residuals: (Cont'd)

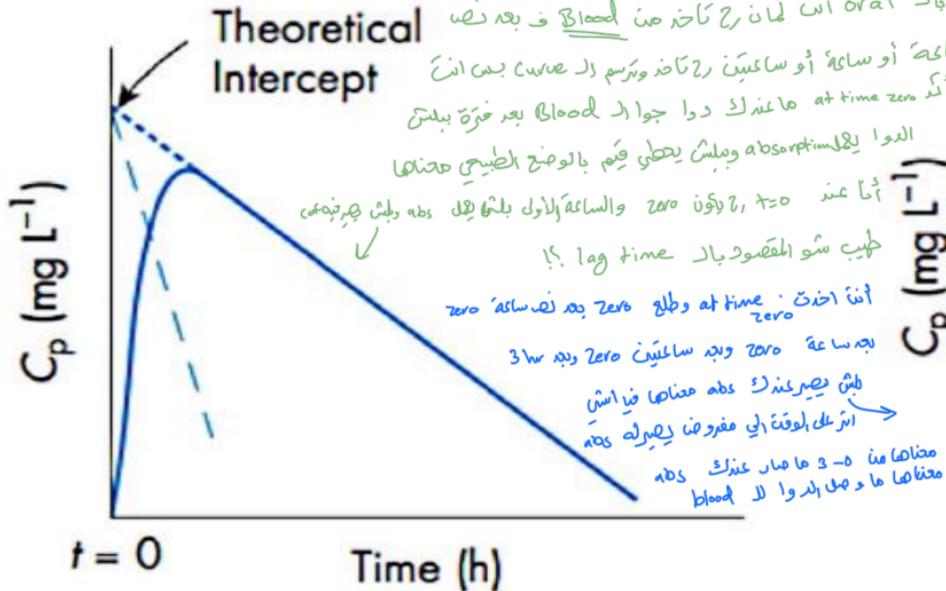


* بس onset of action ما مختلف لانه بنحسب t من لا بلش absorption, بس قيمة intercept بتصير اقل

Lag time (t_0)

لعلف أو تأخر

بالوضح الطبيعي أنت لما كنت تأخذ أي جينت بال IV بتأخر 0 t_0 بعد 2 ساعة بعد زح ساعة، ساعة، ساعة، ساعة واحد Blood من conc بس باد ora أنت كمان زح تأخر من الحاصل ف بعد نص ساعة أو ساعة أو ساعتين زح تأخر وترسم ال curve بس أنت هنا ك at time zero ما عندك دوا جوار ال blood بعد فترة بلش الدوا ليقل absorption وبلش يعطي قيم بالوضح الطبيعي معناها

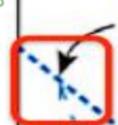


Intersection is NOT on y axis. It's on $t > 0$

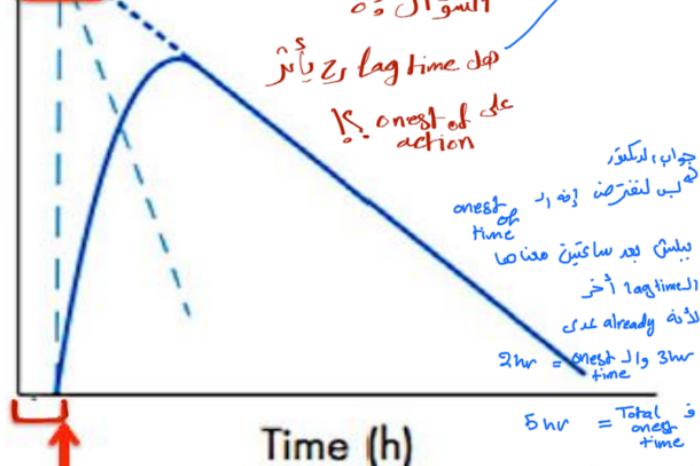
Intercept of feathered line and extrapolated line

1

2



السؤال ده
lag time ده
onset of action



الجواب بنهنية

مارح تأخر على onset time زح تأخر بس على total time

جواب، ليلكون لعلف لفتراض انه ار

بلش بعد ساعتين معناها ال lag time آخر لأنه already عدى 3hr وال onset time 2hr

Lag time (t_0)

تأخير وهو ال دوا للدم أو تأخير بداية ال abs لب مبرد ما بلش ال صفره زح طالعوا نفس ال curve به صافه Shift time

معناها ساعتين لكن بلش الدوا لقل ال action لبقه ماله دخل ال lag time

Lag time (t_0)- Cont'd

- Absorption of the drug after a single oral dose may not start immediately, due to different factors; such as

لماذا لا يبدأ لي عندى الـ lag time ؟!

1) Physiologic factors (e.g. stomach-emptying time and intestinal motility)

لأنه يأخذنا صمم بالبيوفارما ← الـ لا كل ساعت أولاد
لأنه كان يلعب رياضة
لأنه كان معه consumption أو diarrhea
لأنه كان ما كل أولاد

2) Formulation-related problems (e.g. low disintegration, slow and/or poor drug dissolution, and delayed release formulation)

مشكلة في الدواء نفسه

ز يا فتوا
على
absorption
بالتالي ز
خا تفر على
دوائية
onset of action

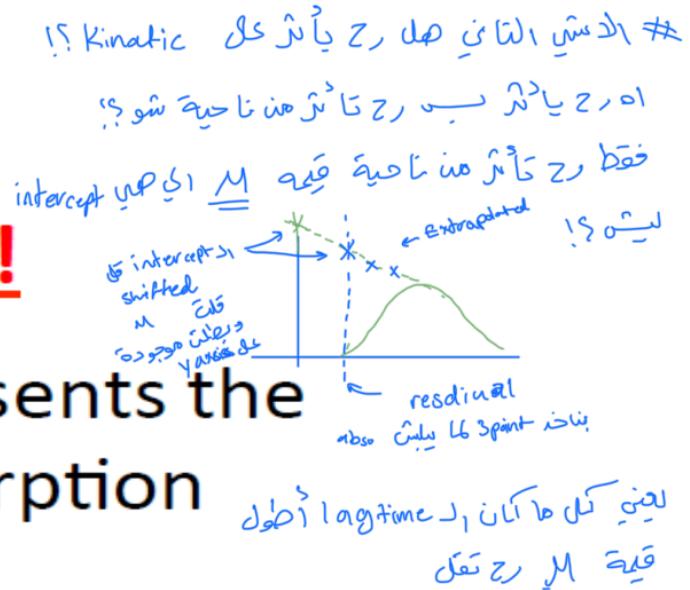
- The lag time (t_0) represents the delay prior to the start of first-order drug absorption

Lag time (t_0) - Cont'd

Be careful!

- The lag time (t_0): represents the **beginning** of drug absorption

- Onset time of action: represents the time required for the **drug to reach minimum effective concentration**



Lag time (t_0) - Cont'd

$$Cp = \frac{k_a}{k_a - k} \times \frac{F \times X^0}{V_D} \times \left[e^{(-k \times (t-t_0))} - e^{(-k_a \times (t-t_0))} \right]$$

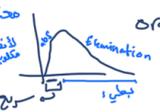
$\nearrow t-t_{lag}$ $\nearrow t-t_{lag}$
↑ ↑

lag time is subtracted from each time point

Remember: the Intersection is NOT on y axis
 So this term will =
 y-value at intersection point NOT y-intercept

absorption rate من elimination عندك

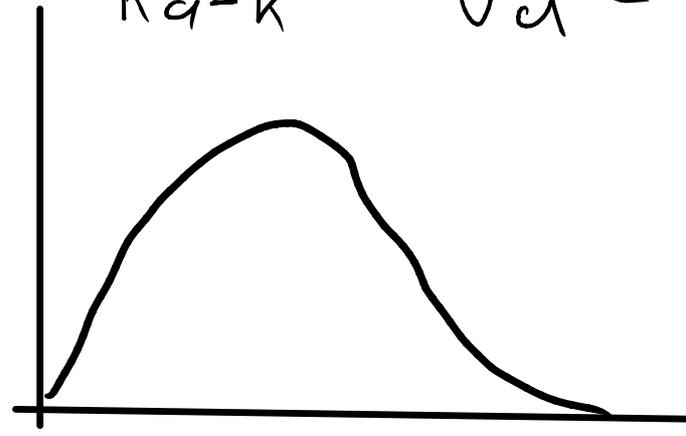
لو رسمت رسمة ال oral elimination
مناصا $k_a \gg k_e$
 $t_{1/2a} \ll t_{1/2e}$



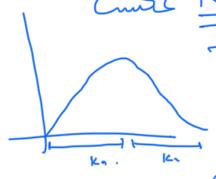
$$C = \frac{k_a}{k_a - k} * \frac{F \cdot X_0}{Vd} (e^{-k(t-t_{lag})} - e^{-k_a(t-t_{lag})})$$

بدهل هذا الشيء بصير دايمًا جال (k_a < k)
للك مرات كثير بصير العكس

والعكس هو
Flip - flop



بصير صارت الكتابة صوره وصوره كتابة
هيك يعني $k_a \ll k_e$ عكس
 $t_{1/2a} \gg t_{1/2e}$



متى بصير عندي صوره يا
عكس $k_a \ll k_e$ مستحيل تقير ليس لادفا تايمه بلك

$k_a \gg k_e$

$t_{1/2a} \ll t_{1/2e}$

الادوية فقط بحالتين بتكون متغيره

غير الدواء (ع) اعطي الورا الواحد وواحد عندهما كل
Liver & renal → healthy

رج تقير

السبب لادفا بتكمن ال elimination في قيمه
رج تقير جال Met وال $F \cdot X_0$ رج تقير

k_a هل تقير؟! طبعا مثلا اعطيت المريض IM و oral

اكثر ال IM اسرع تقير action من oral

فوصلت لـ onset of action و absorption for IM في اسرع

$k_a \gg k_e$

لو في $k_a \ll k_e$ لنفس الورا

في أي تقير جال formulation و route of administration
في غير قيمه k_a في ال absorption متى ثابت هو متغير

$t_{1/2e} \ll t_{1/2a}$

في حالة flip-flop

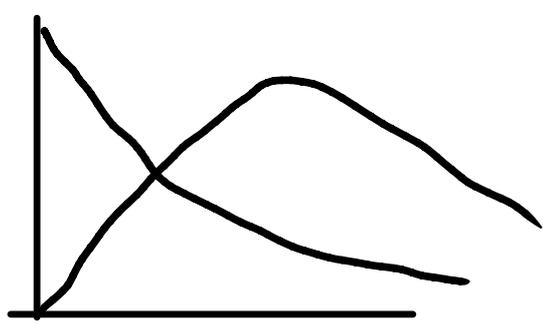
لو في اذا اعطيت دوا sustained release و ال absorption كثير بطيء و رج تقير rate
أبطى من ال elimination



طب و بين المسئلة انه كتبت اخذ من terminal part

مقواز زمان

Rate out كذا
residual دال
Rate in باخ
في عشان يقم
الموضوع دكا



بالوضع الطبيعي

انه terminal part
بمثل الجزء البطيء

Flip - Flop

وال residual بمثل الجزء السريع

معناها زي صورة كتابة

Flip-Flop kinetics

- Oral absorption kinetics often describe the usual case in which the absorption rate constant is greater than the elimination rate constant:

الاصغر الضمني $\rightarrow k_a > k$

In which the absorption process is faster than elimination process

$$t_{0.5 (abs)} < t_{0.5 (Elim)}$$

Shorter

Distinguishing between Normal and Flip-Flop kinetics

كيف الفرق من الرسم انه اذا استغل على Flip-flop

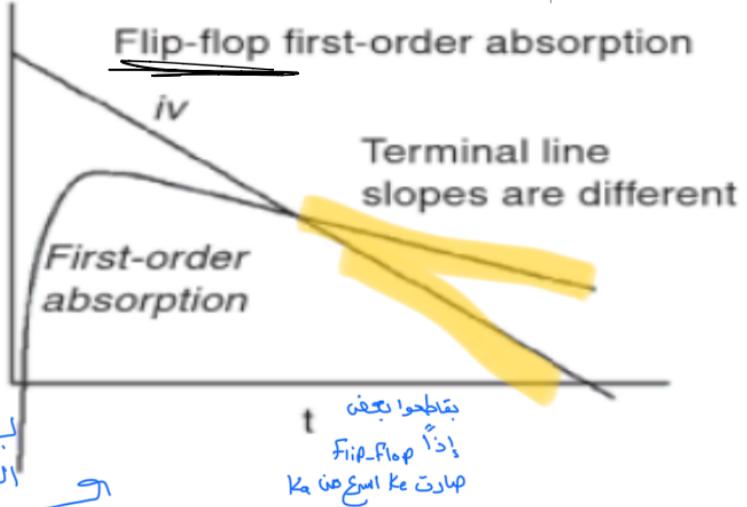
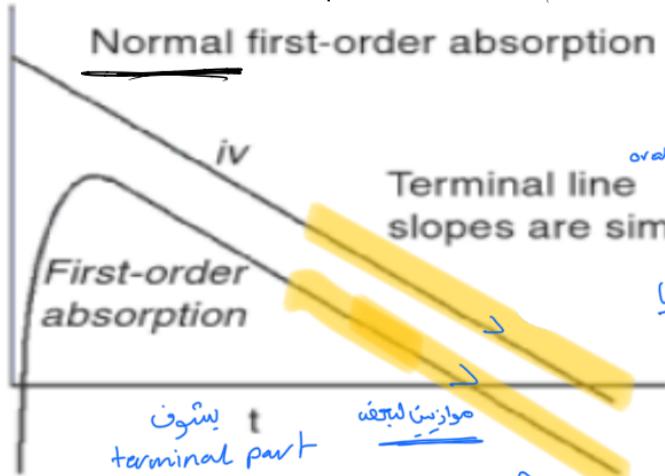
$$k_{IV} = k_{oral}$$

يعطيه IV bolus و oral
و بحسب k من IV bolus

$$k_{IV} \neq k_{oral}$$

قيمة k على الـ k_{IV}
منها ندرم تختلف
كل جيا حسبها من oral
و اذا كانت $k_a \gg k_e$
سواء وضع طبيعي
بي اذا كانت $k_e \gg k_a$

بإسناد كله اذا حصل
القيمة اما اذا الخطأ بجملة



IV bolus data is needed to differentiate between Normal and Flip-Flop kinetics

Flip-Flop kinetics

- Flip-flop kinetics is **an exception** to that usual case
- For drugs with **slow first-order absorption process** (e.g., certain types of **sustained-release** and **controlled-release** formulations)
- When the elimination rate constant starts **to be greater** than the **absorption rate constant**

$(k > k_a)$ → Flipped condition → “Flip-Flop kinetics”

$$t_{1/2e} < t_{1/2ab}$$

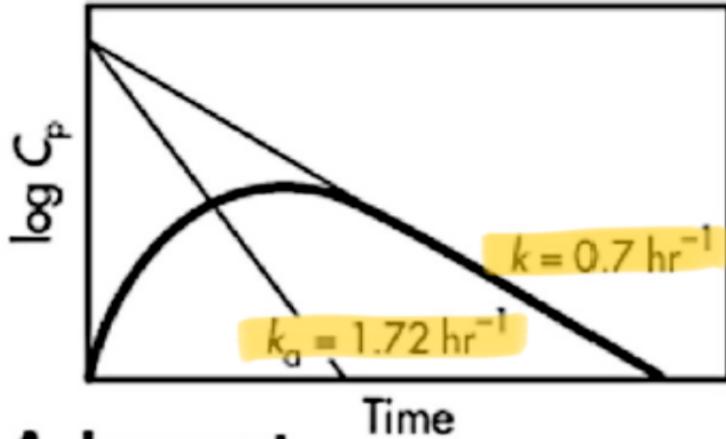
- Then, as the terminal linear slope of plasma drug concentration vs. time (S.L graph) → always represents the slower process → This slope represents the absorption rate constant
- The slope of the feathered line will represent the elimination rate constant

الجزء السريع ← residual part

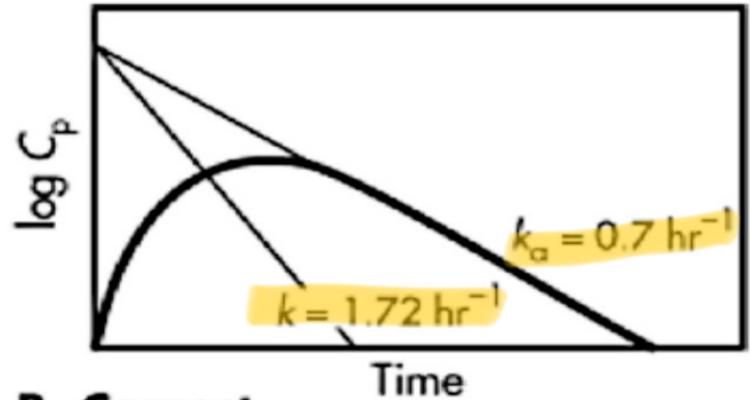
الجزء البطيء ← Terminal part

- الدكتور لب يَجيب سؤال رح يَجيب جنب السؤال
" Flip - Flop "

Flip-Flop kinetics



A. Incorrect



B. Correct