

# PHARMACOKINETICS

FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES  
DR. HALED AEROSAN

LECTURE 1: INTRODUCTION, BASIC CONCEPTS, & THE USES OF PHARMACOKINETICS



\* أول اشئ ادرسوا شرح ليقتر وبعدين ارجعوا مع اسلايدات. 😊

## General definitions

□ **Biopharmaceutics** is a major branch in pharmaceutical sciences which relates between the physicochemical properties of a drug in dosage form and the pharmacology, toxicology, or clinical response observed after its administration.

□ **Pharmacology** is a branch of medicine and pharmaceutical sciences which is concerned with the study of drug or medication action, where a drug can be broadly or narrowly defined as any man-made, natural, or endogenous molecule which exerts a biochemical or physiological effect on the cell, tissue, organ, or organism.

□ **Toxicology** is the scientific study of adverse effects that occur in living organisms due to chemicals. It involves observing and reporting symptoms, mechanisms, detection and treatments of toxic substances, in particular relation to the poisoning of humans.

\* Symptoms → شو ما تكلم بمرهين اعراض  
ممكن 90% مبع شو تكلم.

\* Signs → انا شو كتوفع بمرهين

# General definitions

- **Toxicokinetics** which is the **study of kinetics** of **absorption, distribution, metabolism, and excretion** of a **xenobiotic** under the **conditions of toxicity evaluation** (is **pharmacokinetics** studied at **high doses** (toxic?).
- **Clinical Pharmacokinetics** is the **application of pharmacokinetic principles** to the **safe and effective therapeutic management** of drugs in an individual patient.
- **Traditional pharmacokinetic studies** usually involve **multiple samples taken at fixed intervals** from **healthy volunteers**. **In contrast, population pharmacokinetic data** are obtained from patients being treated with a **drug**. **These patients are often taking different doses and have blood samples at different times.**

## What is pharmacokinetics?

Pharma → drug  
Kinetics → motion.

✓ جرفها بانها حركة، لدوا داخل الجسم.  
✓ (حركة) - غير في (Concentration of drug)  
من خلال الـ size التي تحتلها (administration)  
different tissues and fluids (و انتقاله لـ)

تأثير الجسم على، لدوا

- **Pharmacokinetics** describes the **movement** (Greek- kinesis) of a **drug** (Greek - pharmakon) **around the body**.

- **Pharmacokinetics** is the **branch of pharmacology** dedicated to **determining the fate** of **chemical substances administered** to a living **organism** - **'what the body does to the drug'**.

# Pharmacodynamics (pd)

تأثير الدواء على الجسم

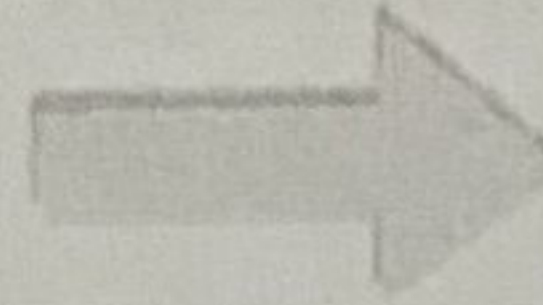
تأثير  
Potency (Efficacy)  
(Therapeutic index)

Pharmacodynamics is the science that studies the relationship between the drug concentration at the site of action (receptor) and its pharmacological response.

Drug + receptor → Pharmacological response or toxic response.

## PHARMACODYNAMICS

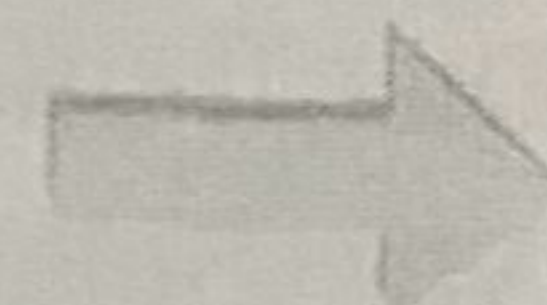
the actions of a drug on the body



- 1-RECEPTOR INTERACTIONS
- 2-THERAPUTIC ACTIONS
- 3-TOXIC ACTIONS

## PHARMACOKINETICS

the action of the body on the drug



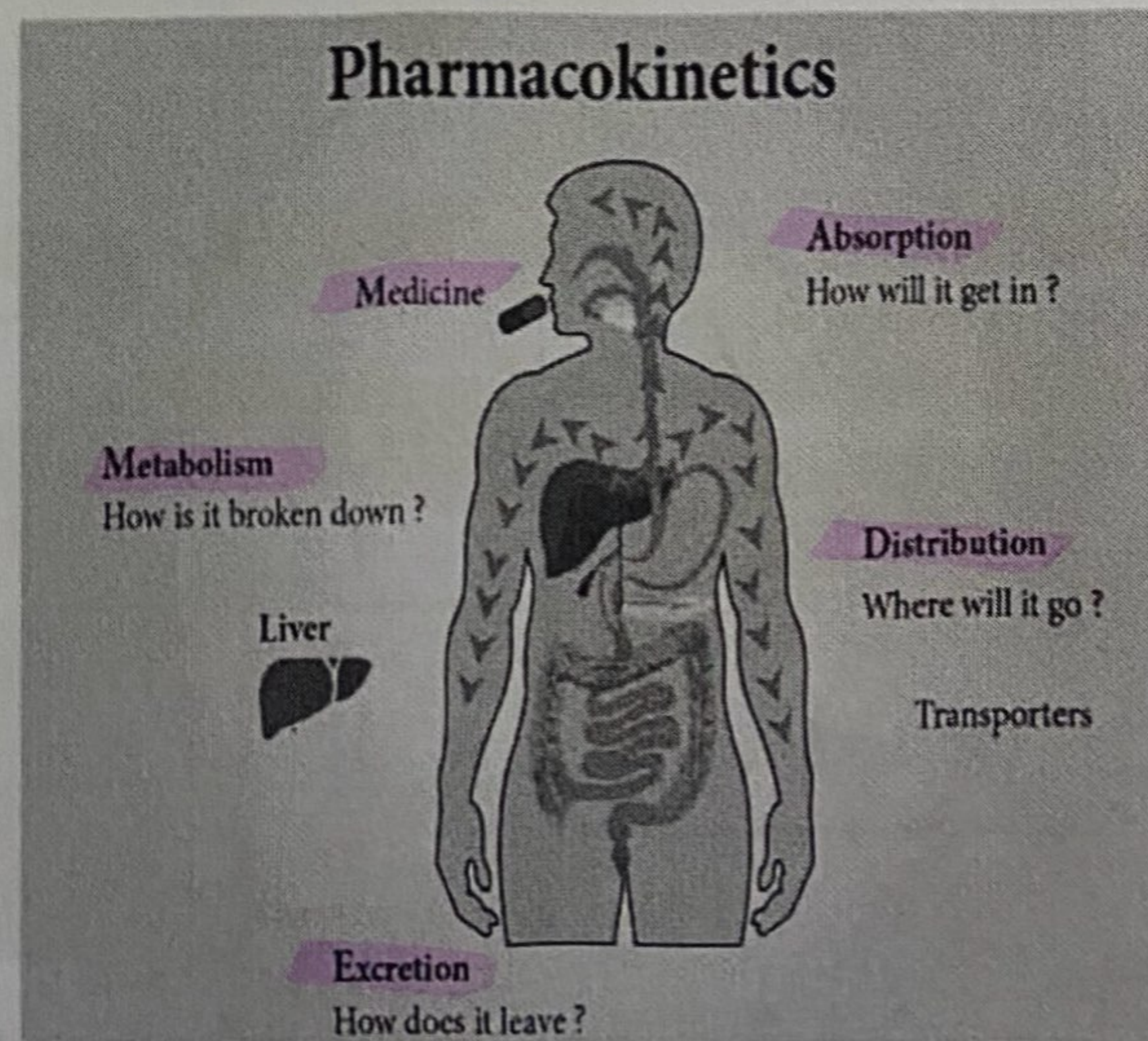
- 1-ABSORPTION
- 2-DISTRIBUTION
- 3-METABOLISM
- 4-EXCRETION

# PHARMACOKINETICS (PK) Principles

The science of the kinetics (the study of the rates) of drug absorption, distribution, metabolism and excretion of a drug and its metabolite(s).

Drug distribution and elimination = Drug disposition.

## Pharmacokinetics

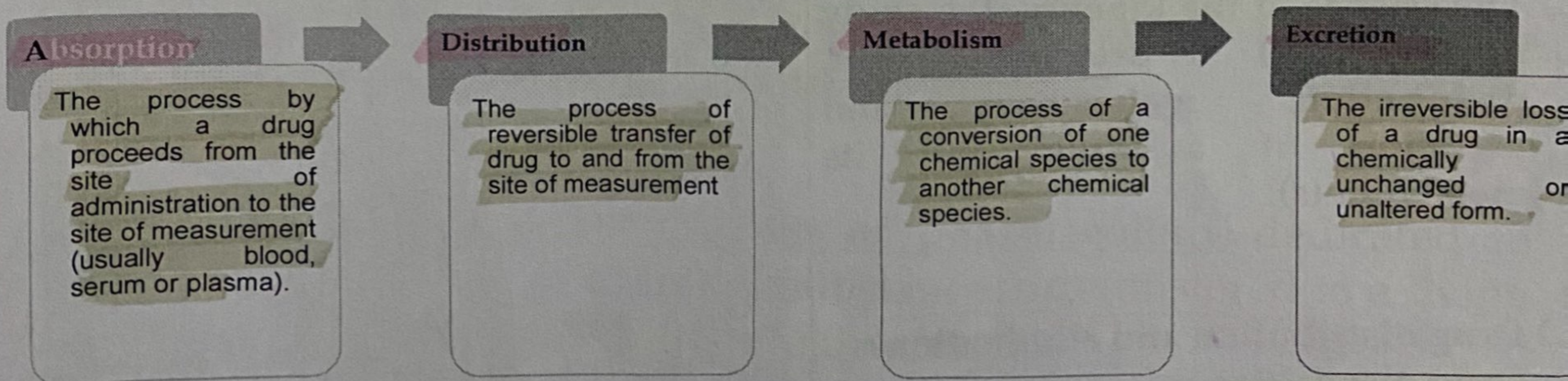


# Review of ADME Processes

□ ADME is an acronym representing the pharmacokinetic processes of:

- ✓ A : Absorption
- ✓ D : Distribution
- ✓ M : Metabolism
- ✓ E : Excretion.

## ADME process



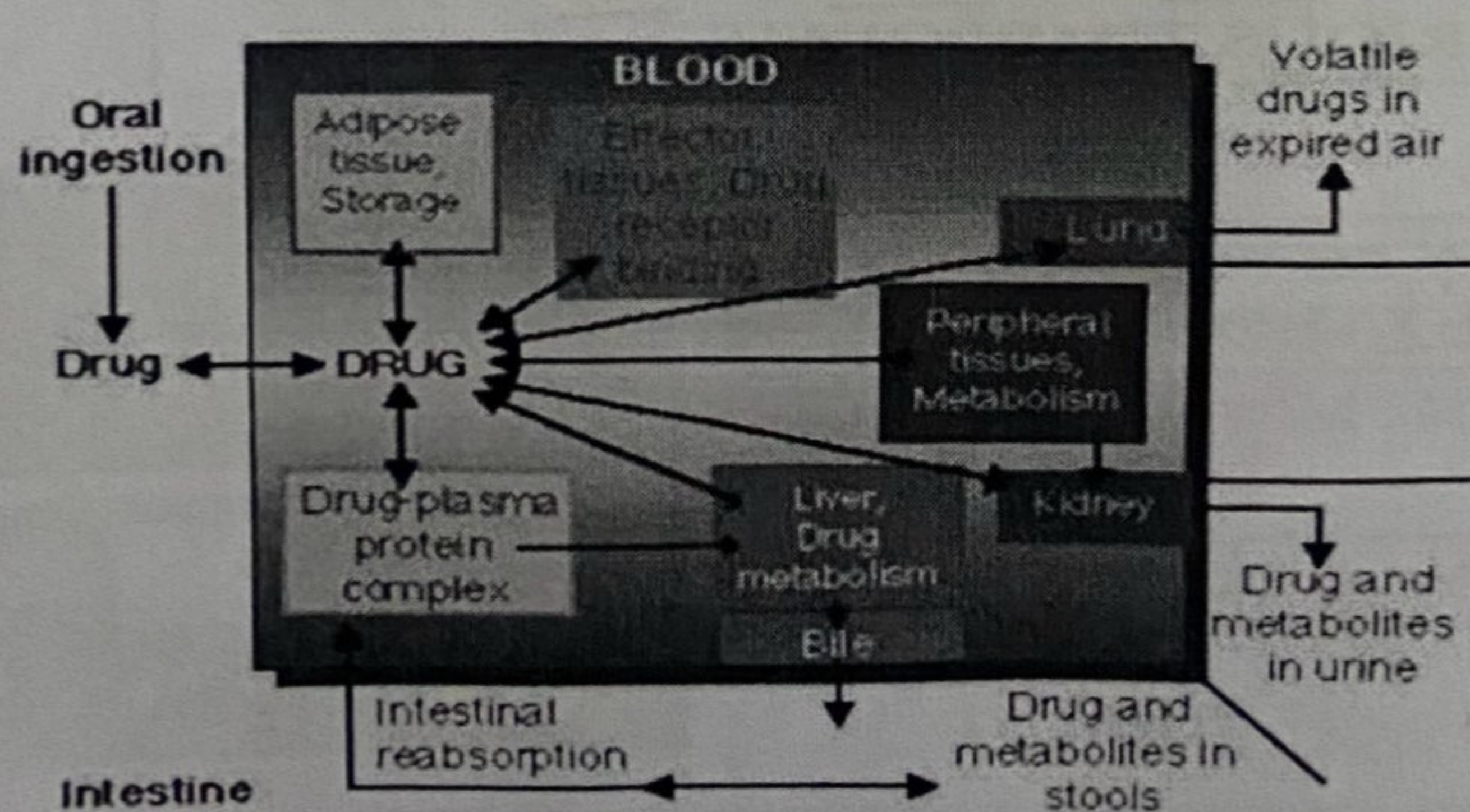
# ADME

- ❑ **Elimination**: the irreversible loss of drug from the site of measurement.
- ❑ **Metabolism and excretion processes** represent the elimination process.
- ❑ **Elimination = Metabolism and Excretion.**

## Pharmacokinetics tries to answer the questions:

- **Why does only a fraction of the total dose reach its target?**
- **How should we dose (route) and how many times (frequency) to maintain drug at target (efficacy)?**

## DRUG DISPOSITION



**WHY DO WE NEED PK?**

# PRE-CLINICAL OUTCOMES FROM DOING PK

- Select compounds that have the maximum potential of reaching the target (PK)
- Select the appropriate route of administration to deliver the drug
- Understand how the blood (or plasma) levels relate to efficacy (PK-PD) or toxicity (TK-TD) in order to select safe doses
- Decide on the frequency and duration of dosing in order to sustain drug at target for disease modification
- Predict Human pharmacokinetics

## How Do We Do PK?

### PERFORMING A PK STUDY

DOSE



COLLECT SAMPLES (BLOOD, URINE, BILE, FECES)  
AT VARIOUS TIMEPOINTS

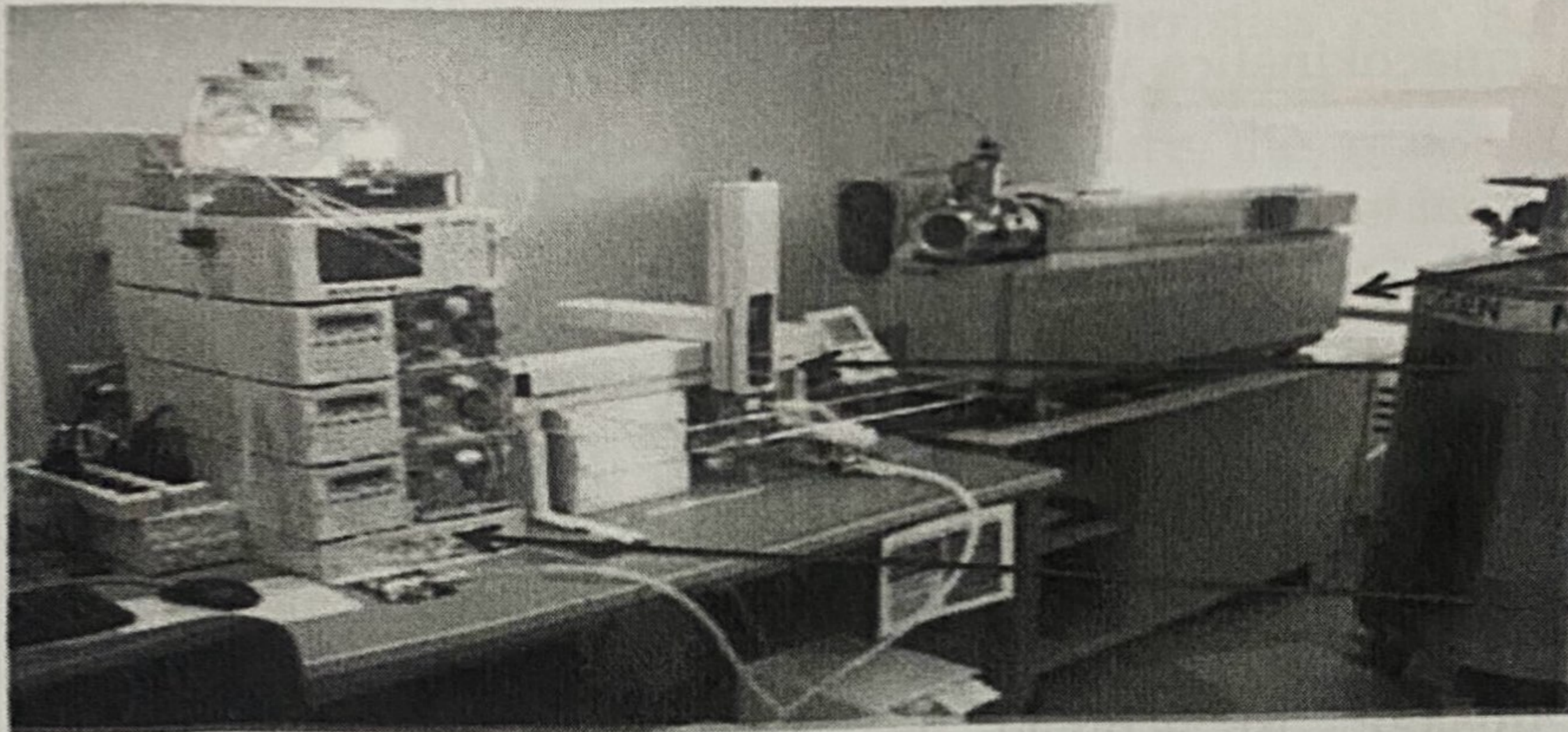
ANALYZE FOR  
DRUG/METABOLITES

PK DATA ANALYSIS



# How is the Data Generated?

## Plasma Concentration vs Time Curves

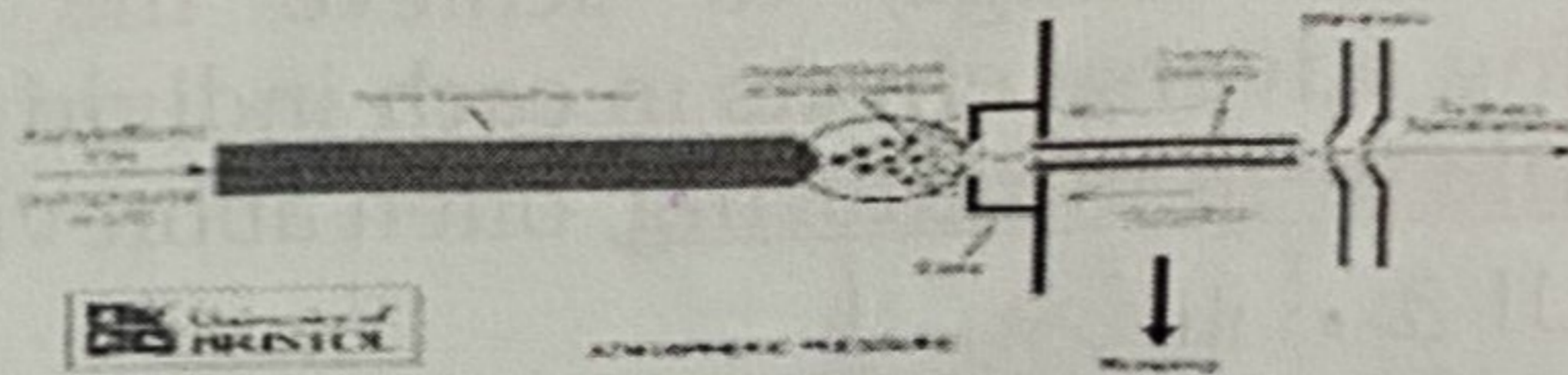


mass spectrometer

HTS autosampler

HPLC

Electrospray ionization MS revolutionized drug discovery! (plasma, urine, bile analysis)



## Concept & Uses of Pharmacokinetics

- In practice this involves the measurement and formal interpretation of changes with time of drug and drug metabolite concentrations in plasma, urine and sometimes other accessible regions of the body, in relation to dosing.
- It provides a framework for understanding what happens to a drug when given to an animal or human, where it goes in the body, and how quickly, that enables one to understand the effects that it produces.

# Concept & Uses of Pharmacokinetics

- In practice, pharmacokinetics usually focuses on concentrations of drug in blood plasma.
- This underpins what is termed the target concentration strategy.
- Formal interpretation of pharmacokinetic data consists of fitting concentration-versus-time data to a model and determining parameters that describe the observed behaviour.
- Plasma concentrations ( $C_p$ ) are therefore useful in the early stages of drug development, and in the case of a few drugs plasma drug concentrations are also used in routine clinical practice to:
  - Individualize dosage, to achieve the desired therapeutic effect while minimizing adverse effects in each individual patient – an approach known as therapeutic drug monitoring, often abbreviated TDM.

لمراقبة الأدوية العلاجية.

## Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

- Table 1.1 shows examples of some drugs where a therapeutic range of plasma concentrations has been established, enabling TDM. Concentrations of drug in other body fluids (e.g. urine, saliva, cerebrospinal fluid, milk) may add useful information.

Table 1.1: Examples of drugs where therapeutic drug monitoring (TDM) of plasma concentrations is used clinically

Category	Example(s)
Immunosuppressants	Ciclosporin, tacrolimus
Cardiovascular	Digoxin
Respiratory	Theophylline
CNS	Lithium, phenytoin
Antibacterials	Aminoglycosides
Anticancer drugs	Methotrexate

# Concept & Uses of Pharmacokinetics

Some descriptive pharmacokinetic characteristics can be estimated directly by inspecting the time course of drug concentration in plasma following dosing - important examples, are the maximum plasma concentration following a given dose of a drug administered in a defined dosing form ( $C_{max}$ ) and the time ( $T_{max}$ ) between drug administration and achieving  $C_{max}$ .

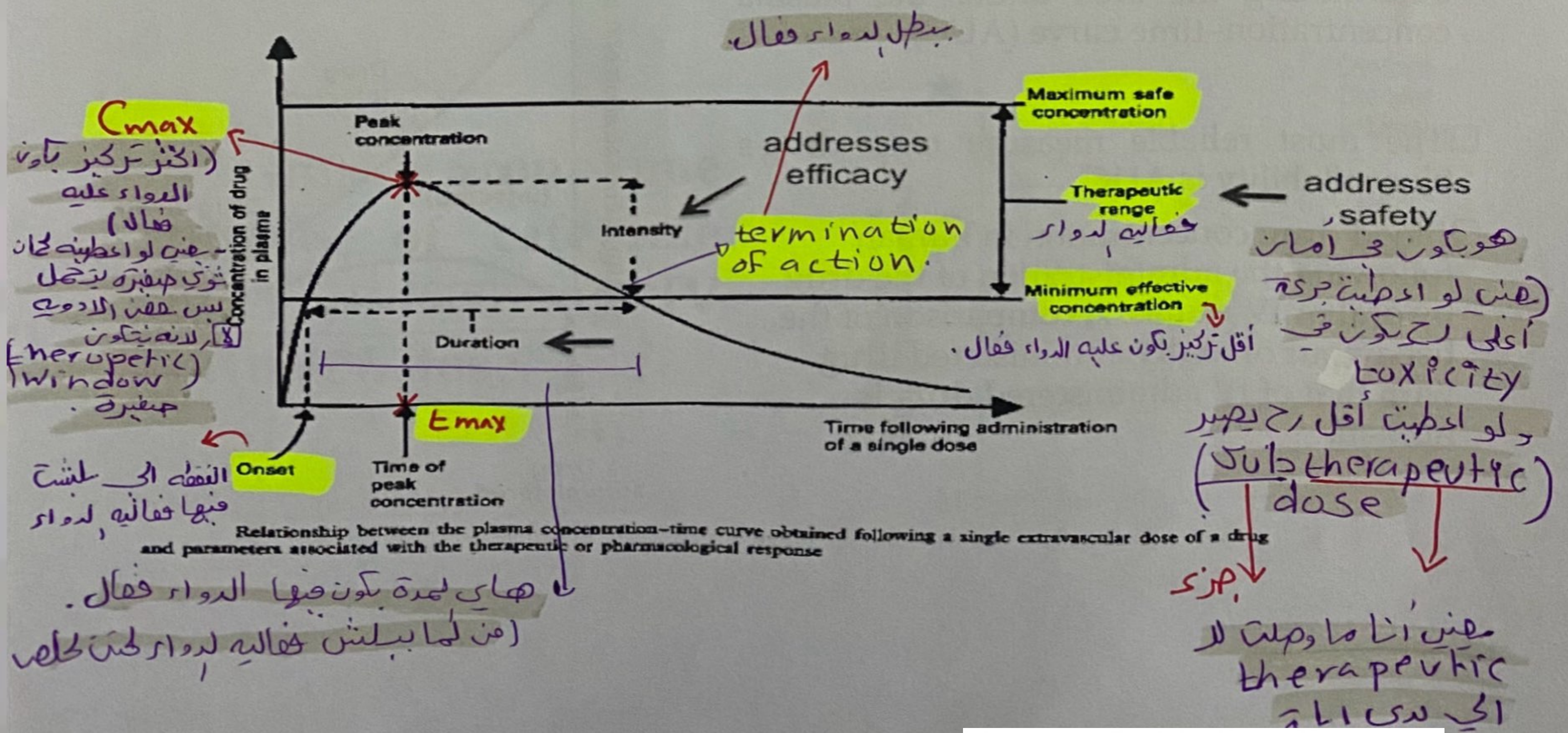
هنا لوقت الحياتي عندها التركيز  $\rightarrow t_{1/2}$   
 تابع لدواء وصل له لخصه

Note في عندي اشياء مهمه (Therapeutic window)  
 تكون عندي MEC - MTC كثير قرايه من عندي  
 وهاد الاشياء بجلي منسكله كجيرة نزي حواس (digoxin)

(في عليه اول بالامتحان)

## Descriptive Pharmacokinetic Characteristics

### Plasma Concentration vs Time Curves



## Bio pharmaceuticals :-

drug (dosage forms) <sup>نوع</sup> physical and chemical <sup>ال</sup>

Routes of administration <sup>وتأثيرها</sup> extent of absorption.  
(Bioavailability)

## Bioavailability :-

كم الجزء الذي استطاع انه الجسم بمتوسطه من الدواء الذي دخل

في اذا دخل الدواء عن طريق (IV) فكمية الدواء الواصلة الى systemic circulation <sup>من توصيل مباشرة</sup>

والتالي orally drug :-

عرق من (mouth ← stomach ← small intestine)

فشر شرط هون بغيره

absorption

لانه هناك يروح الى

liver <sup>ويحل</sup> (metabolism)

[Bioavailability 100% (IV) والتالي ال]

## هاي المعلومة رح بتتوضي بالمداخلة الحاي، تمام (:)

هين نيسألني سؤال حايبي بالمسألة انه في Patient  
↓ أخذ

IV (solution - 100mL)

وإذا رجعت اعدلتو نفس الدواء (orally)  
كم تتوقع لجرعة الاولة عن طريق الفم حيث بعطينا بالأخر نفس لفعالية  
ع الجسم.

\* ف أي مسأله بدي اطلعها بال oral مختلفة تماماً عن IV.

\* اي دواء يتم اعطاه سواء IV أو oral بيضا نعرف انه مش محتوي  
فقط ع (active ingredients)

هو محتوي ع [active ingredients + excipient]  
المواد النشطة + المواد التي يتم ايجادتها.

عشان هيك بس عملوا دراسات لبدائل مهيبة مثلاً بالوقف يكون  
في دواء مهيبة بيبل.

كون اهرم نفسه ال active ingredients فكن مختلفو بال excipient  
كيف همكن بأثر ع ال absorption داخل الجسم وبقسم دونه لمداد

absorption :-

هي عملية انتقال الدواء من الي قلبه عليه

ال administration

بالكتب → بالكتب يكون لمداد  
Systemic Circulation.

لو بيضا احنا بيخافوا بنتكي :-

بنتكي لمداد قبل دخول

Systemic Circulation.

Small intestine. ← stomach ← oral <sup>بروح</sup> oral dose  
 (Systemic circulation) ← وهو ما يصل لل

IV/oral

IV

oral

Route of administration <sup>قناة</sup>

هي حركة الدواء من

Systemic circulation.

Site <sup>موقع</sup> التي ادخلت في

الدواء الى قبل

دخوله الى

Systemic circulation.

distribution

extravascular  
 (adipose tissue)

intravascular <sup>من</sup>  
 (Systemic circulation)

Metabolism

Phase I / Phase II <sup>اختنا</sup> الى

liver <sup>و لكن بشكل رئيسي الى</sup>

active metabolite  
 inactive metabolite

more polar

drug <sup>الى</sup> <sup>لا يكون</sup>

لانه اختنا عن الادوية يتامن (Pro-drug) يتامن هار الادوية (inactive)  
 في عن طريق الى metabolism بها تصير عبارة عن (active)

excretion

- kidney <sup>يكون في</sup>
- skin
- lungs.

absorption  
distribution  
metabolism  
excretion

مهم أنوف العوامل التي يتأثر عن

لأنه قلياً لوفى عامل أثر عن excretion في هابي كلة لوفى قيا جز من الدواء خارج يطلع من جسم ويؤدي الى toxicity .

مهم أنوف العوامل التي يتأثر عن absorption ، هيني لوفى دواء هين يتم اظهاره ولم دواء كانيا (Drug interaction) ف ممكن لدواء ، بناتي نقل من امتصاص الدواء الاول لا Systemic circulation

في هابي كلة حتى لو اد طيته الحركة العادية هو مش عم يستفيد منها كاملة وبالتالي هو رخ يوزر (Suboptimal dose) شرح فوفهم مع فله

Drug Disposition

عبارة  
عن

ف عندي  
distribution  
+  
elimination  
عبارة عن  
↓  
metabolism  
+  
excretion

(C)

(T)

★ احنا بدراستنا بنركز ع عاملين

dependent

Independent

conc

time

$C = \frac{\text{mass}}{\text{Volume}}$

مثلا اعلبيت صريمن حواء عن طريق لقم (ally)  
:مخربة ههينه (الي هي الـ mass)  
milligram  
microgram

عنه كذا  
L / mL / cL  
لنفسها  
CC  
(Cubic centimeter)

ف وحدة C هـ - مثلا microgram/mL

و لقيت conc كده عندي كتبه من حواء ههينه كذا اليا dilution

هو الوقت الي يكون عندها لتركيز ساعة لدواء  
وهل ل الدواء .

فتلا - اعمليت دواء بتركيز معين  
time حتى zero  $\xrightarrow[\text{Zero}]{\text{مخلة}} C_0$

كم تركيز الدواء اذا برى اياة يوصل ل عند  $E_{max}$   
(عني برى يوصل ل نفسه)  $\leftarrow$  (عني لتركيز ما وجود بالكم يساوي منه  
الي دخلته)

اذا دخلت  $C_0$   $\leftarrow$   $\mu$   $\underline{t_{1/2}}$  ؟؟  $C_1 = \frac{1}{2} C_0$   
100mg

الحدة الي اصاحها الدواء انه يقطع من التركيز الاصل  $100mg$   
لحد ما يوصل ل تركيزه راقطه هاي حدة بنسبها  
 $\rightarrow$  ( $t_{1/2}$ )

فتلا هاي ار ( $t_{1/2}$ ) طلعت 6 ساعات .

السؤال الي طرح نفسه (😊) هل كل دواء بدير يتبع كل حدة نفس الحكي .  
(عيني)  $\leftarrow$  لو اعطيت دواء ع جرعة  $100mg$  هل فعليا هاد  
الدواء كل حدة بدي اعطي المريض بس تقطع 6 ساعات من وجوده  
في الجسم هل فعليا هاد الدواء الي بدي عنه بديو يوصل ل نفس التركيز  
الي انا اعطيته .

لنقدر من بدل  $100mg$  اعطيت  $200mg$  هل فعليا رح يوصل  $100mg$   
او لو اعطيت  $400mg$  رح يوصل  $200mg$  بعد 6 ساعات .

هل هاد الحكي منطقي لكل دواء؟ لا

عشان هير من هون اجبت فكرة الـ

Zero order

first order

ليه؟ 😊

لانه فش كل الادوية انه يتبع نفس (t half life)

[چيني فش كل مرة دواء معين واصل من اول مرة بس اعطيتهم انهم

التركيز بعد ك ساعات من شرط يوصل لنص التركيز بعد ك ساعات

لما بي اعطي ثاني مرة]

صبرناكم يا بس الشوايكة

بالوفيف 😊