

anti bacterial / أدوية  
 anti diabetic / أدوية  
 pharmacodynamic / تأثير الجسيم  
 Pharmacokinetics / علم الأدوية (ADME)  
 كيف الدواء يؤثر  
 علم الجسيم  
 (كيف يرتبط)  
 علم المستقبلات

Chapter 1  
صيريسينال

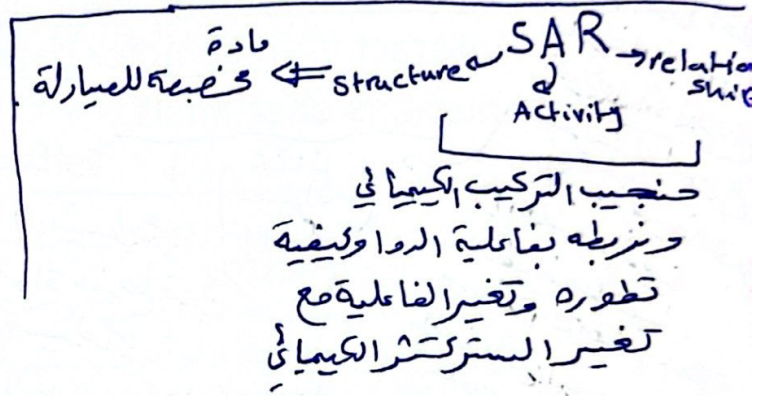
## Pharmacokinetics from medicinal

علم صيريسينال

point of view

علاقة التركيب مع

Pharmacodynamic Kinetics  
Dr. Rand Shaheen



## A definition of medicinal chemistry

- A definition of medicinal chemistry was given by a IUPAC specialized commission:
- "Medicinal chemistry concerns the discovery, the development, the identification and the interpretation of the mode of action of biologically active compounds at the molecular level."

تطوير الأدوية  
 الموجودات  
 (تغيير وابتكار)  
 بالتركيب

\* الصيدية من مادة  
قد عصة للفارما .

\* مع ندرس بالميديسينال SAR Pharmacokinetics  
AR

# A definition of medicinal chemistry

• Medicinal chemistry is also concerned with the study, identification, and synthesis of the metabolic products of these drugs and related compounds.

Drugs – natural and synthetic alike – are chemicals used for medicinal purposes. They interact with complex chemical systems of humans or animals.

• Drugs – natural and synthetic alike – are chemicals used for medicinal purposes. They interact with complex chemical systems of humans or animals.

أي شيء له القدرة على التأثير على الجسم  
 • بتغيير كيميائياً  
 • بالجسم  
 (عادة الدواء أو  
 ما يدخل الجسم  
 يكون Drug substance)  
 تصرف له PI  
 الكيمياء الصيدلانية  
 (OH) كـ Pharmaceutical  
 تصرف كـ Pharmaceutical  
 تصرف كـ Pharmaceutical  
 تصرف كـ Pharmaceutical  
 تصرف كـ Pharmaceutical

• ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) is a system that describes the fate of a drug in the body. It is a complex system that involves the interaction of the drug with the body's chemical systems.

• Absorption

# Definition of Medicinal Chemistry

- So, it is the science that studies the relationship between the chemical structure of the drug/ molecule with its biological activity.
- In our course, this relationship will be studied from different aspects:
  - 1- Structure-activity relationship (SAR):
    - Topological match (3D structure match)
    - Attraction forces
  - 2- structure-pharmacokinetics relationship:
    - Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)
  - 3- Metabolism
  - 4- Prodrugs

---

## Structure activity relationship (SAR)

- 3D match: brings the drug closer to the receptor, thus increases attraction forces
  - Optical isomerism
  - Geometrical isomerism
  - Conformational isomerism
  - isosterism
- Attraction forces:
  - Electrostatic, Van der Waal, covalent, **H- bonding**

\* ربح بندي ربح Pharmacokinetic relationship ← ايها الستركتشر اللي يعطي أفضل امتصاص ، أفضل توزيع أفضل excretion ، أفضل امتصاص ، أفضل توزيع

- بعدها صندوق علاج adrenergic اللي يفرز الادرينالين والنورادرينالين بعد بيتا و ألفا ريبتر صندرسهم

- ندرس 3d structure وكيف يرتبط مع الريبتر

- ما بصير تطلع فضاي طارة بدون ما تعرفه (SAR) - لبوابة بين الفارما والميد يسينال جيب

activity من الفارما و الستركتشر من الميدي يسينال وتفسرهم  
مين يرتبط على ريبتر معين وليس وعكسها

SAR -  
① حنكي ونزف 3D ← كيف المركب يرتبط بال3D بنقه  
② optical ← اللي هو S, R  
③ conformational ← cis و trans  
④ Conformational ← single bond كيف يرتبط وتلفا

متا الا سيكل كولين يرتبط مع ريبتر العسكارينين وصن مع النيكوتينيل وليسا الا سيكل يرتبط معهم

⑤ isosterism ← لين الaromatic ring زي النزيك ممكن يتغيري  
والعوى التجاذب الاربعه  
Electrostatic  
van der waal  
covalent  
H-bonding  
Furan  
other aromatic



معظم الأدوية يعبر عن طريق partitioning orally وهو يدحوس حاله

بين non polar & polar

شرح الرسمة اللي باللايد اخذنا انه صبة الموال لازم تذوب لغا نأخذها للي

disintegrate في GIT بعد التفصيت لازم تذوب بصير عننا الداهة لازم تكون

Polar بنسبة قليلة فوكثير حتى يصير Permeation لازم يصير من ذي balance ريفي لازم عشان hydrophobic & hydrophilic

**Structure - Pharmacokinetics relationship**

which means we'll study شو التغييرات على التركيب اللي بولي الامتصاص

امتصاص الدواء انه توازن بين hydrophilic & hydrophobic

**Structure - Absorption relationship**

وشرطه يكون unionized

**Structure - Distribution relationship**

لانه اذا +ve

**Structure - Elimination relationship**

مع يروح مع -ve فموصية

**Structure - Metabolism relationship**

صمدول شطرين permeation

how the chemical structure affect all these pharmacokinetic profiles

المشكلة هون انه ال phospholipid bilayer الفوسفات قروب عليه (-ve) وأي اشي عليه charge يكون

الخلية عليها غشاء صداد الفشاء فيه اجزاي Polar & non polar الدواء هون لغا بنبلعه

Water filled channel carrier protein

حسب الترتيب اقرأه الشرح

**Structure - Pharmacokinetics relationships**

شرح الامتصاص

**Structure - Absorption relationships**

يعبر خلايا الجهاز الرصني ومن ثم خلايا الجهاز السوي

in order for a drug to be bioavailable the first condition is to be water soluble, if it doesn't dissolve in water (insoluble) it won't be available for absorption

ليوصل الدم حتى يصير

الدوا خلايا الجهاز

غشاء الخلوية

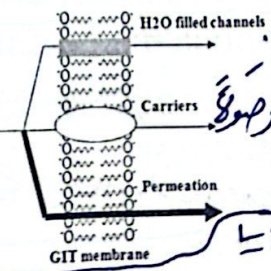
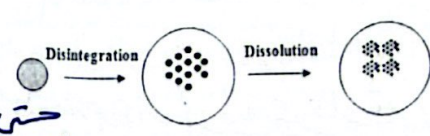
Phospholipid bilayer

في عندي Integral Protein

بروتينات ناقلة و

قنوات Channel

حتى يصير الخلوية لازم يعبر غشاء الخلوية



الامتصاص يطلب من الدواء انه اللي ب GIT يعبر خلايا الجهاز الرصني للدوري وهو لي مجرى الدم

الجهاز الرصني (portal cell) الموجود في الامعاء بعد من خلايا الجهاز الدوري (artery vein vessels) بعد بينه يوصل الدم



# Routes of GIT penetration

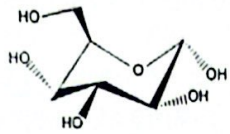
## 2- Carriers (Example)

مركبات لها carrier

①

Glucose ( $\alpha$ -D-glucose)

Is very essential and is hydrophilic due to the presence of hydroxyl groups in its structure and it can't cross the phospholipid bilayer by simple diffusion, it needs a carrier.

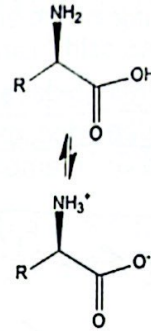


حتى نأخذ الجلوكوز  
من الطعام ربما خلقت  
بين خلايانا بروتينات  
ناقلة للجلوكوز

②

Amino acids

Are essential compounds which contain a carboxyl and an amine group in their structure which are ionized under physiological pH carrying +ve and -ve charges at the same time (zwitterion), so they need carriers.



In order for a drug to cross through a carrier, it must be very similar to one of the essential molecules found in nature because those carriers have 3 special characters:

زي انه بيسمى D-glucose

\* شروط لعبور خلال الناقل carrier

- a. **Very stereoselective:** They can distinguish certain (arrangement of atoms in the 3 dimensional space.) *له تعريف stereoisomeric*
- Example: Amino acids in natural are "L" form (= S form), so it will recognize the L form not the D form amino acids.

بوصولها الى

b. **Saturable:** They can carry limited number of molecules per unit time, so increasing the dose will increase the bioavailability of a particular molecule up to a certain limit.

To overcome

this problem in clinical practice those drugs are given in small divided doses instead of single large doses, or using controlled release formulations.

f. **They either use energy or not.**

هاي carrier ممكن تعتمد او لا تعتمد على الطاقة

- Facilitated diffusion: transport with the concentration gradient and don't need energy.

- Active transport: against the concentration gradient so it needs energy.

اذ اصبت  
against

Concentration gradient

لذا مع حابو طاقة

من الاشياء  
بما الامثلة على  
ادوية carrier  
اصبيلين واموكسيسولين  
ويتناخذها  
نم جرعات /  
كل 6 ساعات

حصص البروتينات لثقله  
saturable فلا لازم اعطيهم  
وقت ليشتغلوا

\* الدوبامين ما وصل الدماغ في طريقه خارج جهاز العصبي المركزي  
 و صا ر يعمل Peripheral زي ارتفاع ضغط الدم side effect

**EXAMPLE (Important)**

- نقصان الدوبامين
- **L-dopa** (Parkinson's disease) is related to deficiency of dopamine which is an amine (pKa=9.5) <sup>للدوبامين</sup> <sup>تعتبره (+ve)</sup>
- Under physiological conditions (pH=7.4) which are acidic conditions having enough hydrogen to keep it protonated (+vely charged) so it's difficult to administer dopamine because it can't cross the BBB due to its charge, if dopamine was given orally it will cause peripheral side effects (hypertension due its adrenergic activity).

To overcome this problem we changed dopamine to its corresponding amino acid form L-dopa which is a liable substrate for the amino acids' carriers found on the BBB.

Inside the brain, L-dopa is converted to dopamine under the action of L-dopa decarboxylase. L-dopa is carried throughout both the BBB and GIT membrane. (BBB is similar to GIT membrane even tighter).

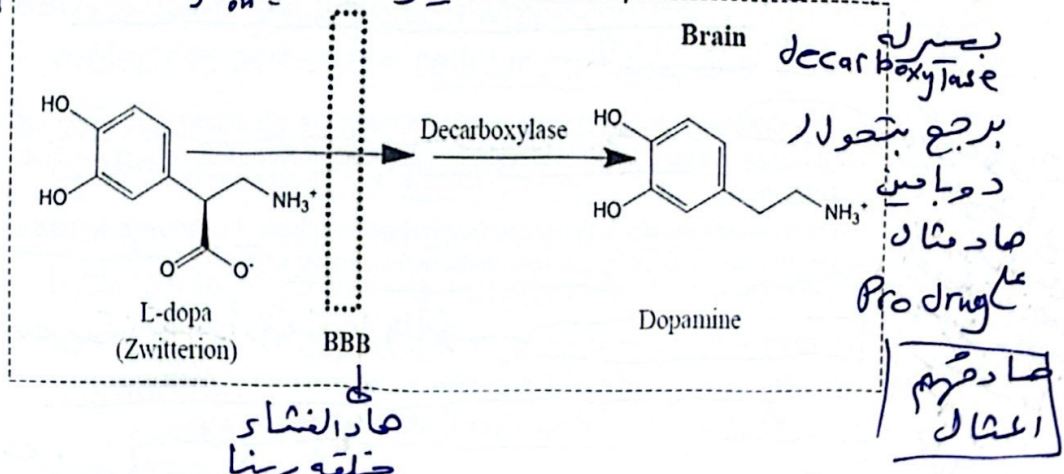
\* مرض الباركنسون (مرض الشلل الرعاش) نقصان ناقل عصبي (الدوبامين) بدوهم يعوضها الناقل فأتخطوا L-dopa لأنه إلى ما ريد (carrier)

\* L-dopa هو amino acid عليه الأمينات قروب ر عليه كاربوكسيلك أسيد الموجود في كل صول و R قروب و H قروب. فخلقيني carrier في BBB (Blood Brain Barrier) فيصين الدوبامين فإعليه كاربوكسيلك أسيد فله ريد في BBB فيه نفاذ بروتينية

**L-dopa**

\* ال levodopa هو better له (+ve) و (-ve) charge

\* BBB بصرفا يعبر الدواء عبر الناقل يصير لنا عملية decarboxylation في ال levodopa



صا د الفشار  
 خلقه رينا  
 nature  
 فالنواقل صا ي  
 للعواد الغذائية  
 التي بتغذي

\* الكساندرفي سنة العشرينات بداية قرن العشرين رحان فكلية الالتهابان

البكتيرية والميكروبية / فكان الكساندري شغل على Petri dish بحبيب مواد

وينزعي بكتيريا ويحط مواد ومامانت بقون البكتيريا لما رجع لقن العقت

## 2- Carriers: Example

مثال ثاني لدوان نقل عند الحرق ال carrier

لاحظ ال Petri dish الذي ظهر عليه العقتا نفس عليه فطر البنسيليوم بقا تم جعل احكاما لتثبيت نفس البكتيريا (فربط بين

1st discovered is Penicillin G which is orally inactive, but when converted to Ampicillin

للتثبيت مع افران ال الفطر

the carboxylic acid (pKa= 3) is ionized to carboxylate which is -vely charged and the amine +vely charged through GIT (pH= 1-8). Ampicillin structure is similar to dipeptides

فال فطر يفرز مواد طبيعية تؤدي الى تثبيط الفطر البكتيري ونسحقها

making it a good candidate to be carried across the GIT by carriers originally found to carry di- and tri-peptides formed by protein break down.

تثبيط الفطر البكتيري ونسحقها

Ampicillin bioavailability can reach a maximum of only 60-66% because the carriers are saturable.

البنسيلينات ال بتتبع من ال

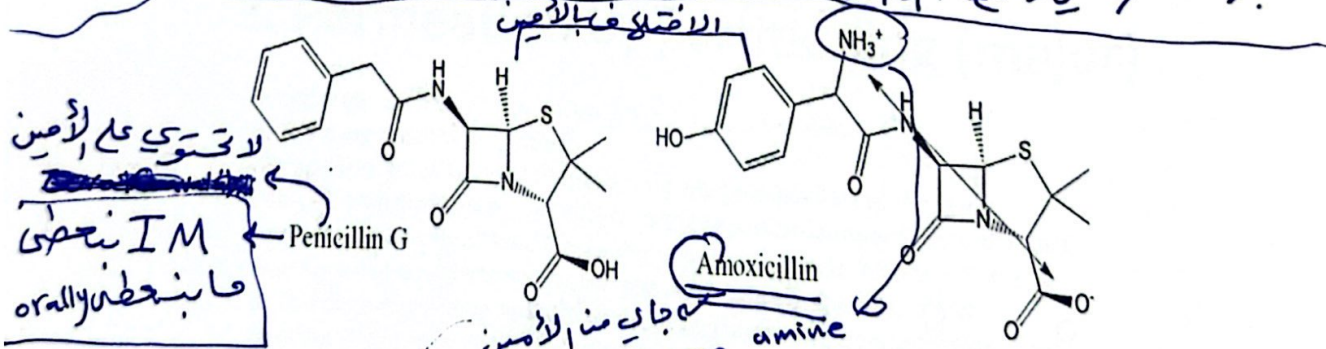
البن موصودم على Penicillin's

بتتبع من ال amino acid عند طريق الفطر

فولاصنع بتتبع البنسيلينات (بيجيبوه من الفطر) وتصوره

3) Chiral center بتتبع من الفطر لانه فوالاصنع stereo center

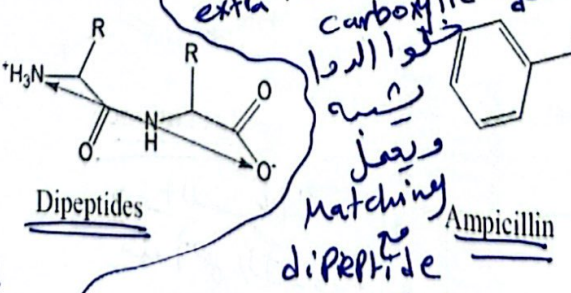
البنسيلين هو 2 or 3 amino acid الجواز الرضعي لان ال dipeptide بتتبع من الفطر فلذلك وجد ال carrier عبر



لا تحتوي على ال ارضين IM بنحطى حابنحطى orally

extra +ve charge amine carboxylic acid

الذ مينو ال (C) Dipeptide ال رعاضا الاكل ال مافة بينهم نفس مافة ال امينو وال اوكسين ال Ampicillin و Amoxicillin



GIT و يتم عبوره عبر

Carrier بروتيني في ال GIT مع تحط بن دipeptide

AmPi... و كحل

\* الكساندرفي سنة المضربيات بيد اية صرنا المضرب ركان مشكلة الالهباري

البيكتيرية والميكروبية / فكان الاكساندري شغل على Petri dish بحبيب حمار

وينزري بيكتيريا وكط مواد وحاميات بقوت البيكتيريا لما رجح لقص العفن

## 2- Carriers: Example

هذا ثاني لدوا منتقل عن

Petri dish الذي ظهر عليه العفن نفس عليه صخر البنسيليوم

لمزق ال carrier

بقا تم جعل احمال لتتوسط نمو البيكتيريا افرط بين

1st discovered is Penicillin G which is orally inactive, but when converted to Ampicillin

the carboxylic acid (pKa= 3) is ionized to carboxylate which is -vely charged and the amine +vely charged through GIT (pH= 1-8). Ampicillin structure is similar to dipeptides

عالمه اللمك مصغرة على البنسيلوم

فالضربيز هو ا د طبيعي تودي اي

making it a good candidate to be carried across the GIT by carriers originally found to carry di- and tri-peptides formed by protein break down.

تتبع الهمر البيكتيري وسعوا

Ampicillin bioavailability can reach a maximum of only 60-66% because the carriers are saturable.

البنسيلينات عند طريق الفطر بتتبع من الفطر لانه في حوال الفطر

3) Chairal Center فوك مصنع بفتح البنسيلينات ربيجتوه من الفطر ونجروه وبستلوا

البنسيلين هو 2 or 3 amino acid

الكبان الرغصي لاد بديتيد ال Dipeptide

الانضغ فبالا عين

