3. **Permeation** by partitioning (major)

The 3rd route of absorption

- Permeation is to cross the membrane by dissolving in the phospholipid bilayer in a process called (**partitioning.**)
- If a drug has optimal hydrophilic/hydrophobic properties then the drug can partition itself and dissolve in both phases (water and oil) to certain limit. After dissolving in water outside the cell it starts to partition in both phases, and then after saturating the oil phase (phospholipid bilayer)
- it starts to partition toward the other water phase inside the cell.

3. **Permeation** by partitioning (major)

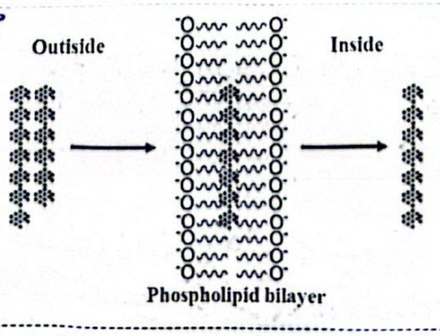
In order for partitioning to occur, 2 conditions must exist:

a. The drug must be unionized

If it was ionized: the +vely charged drug will be adsorbed to the -vely charged phospholipid bilayer heads; while repulsion between -vely charged drugs and the –vely charged phospholipid bilayer heads. Also the charge will make the drug hydrophilic therefore insoluble in the lipid bilayer.

b. The drug must have optimal Hydrophilic/Hydrophobic properties

In order to get partitioned between water and fatty layers.



Scanned with CamScanner

Drug ionization very important

- **Drug ionization**
- We can classify the drugs found in pharmacopeia according to ionization to 3 classes:
- 1. Strong acids and bases.
- 2. Weak acids and bases.
- 3. Intermediate acids and bases.

إذا الدواء ionized يكون unabsorbed
إذا unionized يكون absorbed
إذا بينهم يكون absorbed لما يكون في حالة الـ unionization

* الأدوية أحماض أو قواعد ضعيفة بالأغلب.

* PH صفة من صفات الـ enviroment / الـ molecule صفته PKa قدرته على إعطاء H^+

* strong acid الـ PKa تاعتهم = 2 لـ 3
* الحمض حسب تعريف لويس: هو المادة القادرة على إعطاء H^+ (كلما زادت قدرته على إعطاء H^+ كان الحمض أقوى وكانت PKa أقل.

* PKa تتكون من (صفر – ١٤) لكن في حال الحمض قوي تتكون من (٢ – ٣) مثلا
PH = Extra H^+

* PH=3 و PKa=2 للحمض القوي
* فالأحماض القوية تتأين بالمعدة فما حيصير لهم امتصاص بالمعدة
* PH = 7 – 8 ← كمان حتشوفها قاعدية

* أما مثلا (٧ – ٨) = PH تتكون one H^+
* إذا حمض شوف الوسط قاعدي تكون ionized
* إذا قاعدة بتشوف الوسط حمضي تكون ionized

Strong acids and bases

Strong acids…

- Their **pKa is 2 or less**, and the stomach pH= 1-3 while intestine pH= 7-8; the pH through all the GIT is higher than the pKa which represents basic conditions for this strong acid shifting the equilibrium toward A- side, therefore it will be ionized through all the GIT and its ionization
- accounts for high hydrophilicity making it unavailable for absorption through oral route.

one H^+ ← المعادلة هاي $HA \rightleftharpoons A^+ + H^+$ رح يكون كلشي رايح للـ A^- (رح يكون متأين على طول الـ GIT)

PH = 2–3 في المعدة
PH = 7–8 في الأمعاء

EXAMPLES أهم أمثلة على الأدوية اللي بتحتوي على

- **Sulfonic acid group** pKa<1 so it's always ionized and we expect the drug carrying sulfonic acid group to be totally ionized through the GIT therefore orally unavailable.

* حموضة البيئة (PH) * الحمض إذا قوي كثير رح يشوف
* صفات المركب PKa كلشي قاعدي حتى لو PH=3 ورح يتأين لأنه حيضغي إليها H^+
• فما حيصير امتصاص

* الحمض قوي جدًا PKa = 1 إذا أقل 2 or less رح يشوف الدنيا كلها قاعدية خالية من H^+ وهو

10

Drug ionization very important

إذا الدوا ionized تكون unabsorbed
إذا الدوا unionized تكون absorbed
إذا بينهم تكون absorbed لما يكون في حالة الـ unionization

- **Drug ionization**
- We can classify the drugs found in pharmacopeia according to ionization to 3 classes: * الأدوية أحماض أو قواعد ضعيفة بالأغلب.
- 1. Strong acids and bases.
- 2. Weak acids and bases.
- 3. Intermediate acids and bases.

* PH صفة من صفات الـ enviroment
* الـ molecule صفته PKa قدرته على إعطاء H^+

* الحمض حسب تعريف لويس: هو المادة القادرة على إعطاء H^+ (كلما زادت قدرته على إعطاء H^+ كان الحمض أقوى وكانت PKa أقل.
* strong acid الـ PKa تاعتهم = 2 لـ 3
* PKa تتكون من (صفر - ١٤) لكن مثلاً حمض قوي تتكون من (٢ - ٣) معناها PH= Extra H^+
* أما مثلاً (٨ - ١٠) =PH تتكون one H^+.

* PKa= 2 والـ PH=3 للحمض القوي
* فالأحماض القوية تأتينا بالمعدة فما صيير لهم امتصاص بالمعدة
* PH= 7-8 د ـه كمان مش حيقوا قاعدية

* إذا حمض شوف الوسط قاعدي يكون ionized
* إذا قاعدة بتشوف الوسط حمضي تكون ionized

* **Strong acids and bases**
* **Strong acids...**

- Their **pKa is 2 or less**, and the stomach pH= 1-3 while intestine pH= 7-8; the pH through all the GIT is higher than the pKa which represents basic conditions for this strong acid shifting the

e H^+

PH = 2-3

unionization الـ

• 3. Intermediate acids and bases.

* PH صفة من صفات الـenviroment / الـmolecule صفته PKa قدرته على إعطاء H+

* strong acid الـ PKa تاعتهم = [2] لـ [3]

* الحمض حسب تعريف لويس: هو المادة القادرة على إعطاء H+ (كلما زادت قدرته على إعطاء H+ كان الحمض أقوى وكانت PKa أقل.

* PKa تتكون من (صفر – ١٤) لكن قيمتها في حمض قوي تتكون من (٢ – ٣) ومعناها PH= Extra H+

* [PKa = 2] والـ [PH=3] للحمض القوي

* أما من (٧ – ٨) PH= تتكون one H+ .

* فالأحماض القوية تتأين بالمعدة فما حيصير لهم امتصاص بالمعدة

* و PH = 7 – 8 ← كمان حيشوفها قاعدية

* إذا حمض شوف الوسط قاعدي يكون ionized

* إذا قاعدة بتشوف الوسط حمضي تكون ionized .

* **Strong acids and bases**

* **Strong acids…**

- Their **pKa is 2 or less**, and the stomach pH= 1-3 while intestine pH= 7-8; the pH through all the GIT is higher than the pKa which represents basic conditions for this strong acid shifting the equilibrium toward A- side, therefore it will be ionized through all the GIT and its ionization
- accounts for high hydrophilicity making it unavailable for absorption through oral route.

one H+ ← المعادلة هاي $HA \rightleftharpoons A^+ + H^+$ رح يكون كلشي رايح للـ A^- (رح يكون فقط متأين على طول GIT)

PH = 2-3 في المعدة
PH = 7 – 8 في الأمعاء

EXAMPLES أهم أمثلة على الأدوية اللي بتحتوي على ← مثال

- **Sulfonic acid group** pKa<1 so it's always ionized and we expect the drug carrying sulfonic acid group to be totally ionized through the GIT therefore orally unavailable.

* حموضة البيئة (PH) * الحمض إذا قوي كثير رح يشوف

* صفات المركب PKa كلشي قاعدي حتى لو [PH=3] ورح يتأين لأنه حيضحي بالـH+ عليها

• فما حيصير امتصاص

* الحمض قوي جدا PKa = ١ أو أقل 2 or less رح يشوف الدنيا كلها قاعدية خالية من H+ وصورة

10

ميديسينال (١)

* الأدوية هي إمّا bases or acid .

* الحمض في وسط حمضي غير متأين .

* والقاعدة في وسط قاعدي غير متأينة .

- الحمض لازم يشوف البيئة اللي حواليه عشان يحدد انه متأين أولا .

- الحمض والقاعدة فيه عنا قوي وفي متوسطة وفي ضعيف للقواعد والحمض

* الحمض: مادة قادرة على إعطاء البروتون H^+ .

كلما زادت قدرة الحمض على إعطاء H^+ كلما زادت قوة الحمض والعكس صحيح .

* الكحولات عندها H لكنها حوامض ضعيفة لأنه H ما بقدر ينفصل (OH) عن الأوكسجين .

* الحمض لازم يشوف الدنيا حامضية داخل الجهاز الهضمي حتى يتم امتصاصه .

* عادة الأحماض الـ pKa الها = أقل من واحد إلى أربعة وممكن يوصل لستة .

- الحمض القوي الـ pKa تبعه منخفض والحمض الضعيف الـ pKa اله مرتفع ممكن يوصل ١٤ .

pKa : هي مقياس لقدرة الحمض على إعطاء H^+ (بروتون) .

ممكن توصل لـ ٥٠ زي الكحولات .

الحمض القوي الـ pKa اله = (١-٢) الحمض الضعيف = (٥-٢) = pKa

الأحماض المتوسطة : = (٤,٥) pKa

base مابقلب عنده بروتون بس ما بعطيه

* عملية الامتصاص للأحماض الضعيفة : - الحمض موجود في بيئة [illegible] في GIT , كلكم بتعرفوا المعدة الـ PH=2 والأمعاء PH=8 .

~~[illegible]~~

Amazing

Scanned with CamScanner

إذا عنا حمض قوي pKa = 0,5 قوي جدًا / رايح عالمعدة (pH = 2)

أكبر من pKa 6 حمض وشايف الدنيا قاعدية لأنه pH أكبر من pKa فرح بيتأين لذلك الحموض القوية لا يمكن امتصاصها من الجهاز الهضمي أبدًا

- أنا بهمني شو شايف الدنيا ما بهمني الحكم المسبق.

* الحمض لازم يكون unionized حتى يمتص

Scanned with CamScanner

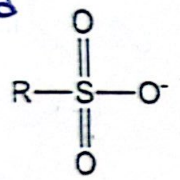
Sulfonate اسمه بصير ionization لما يصير sulfon group حاي S–OH

*ال sulfonic acid دايمًا ionized

Summery examples on strong acids expected to be orally not available

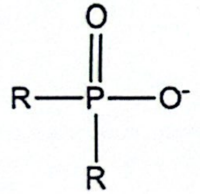
Sulfonic acid

strong acid

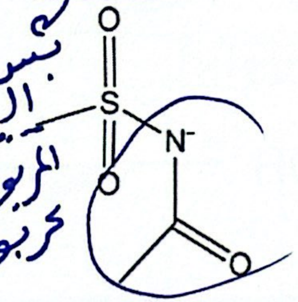


Phosphoric acid

strong acid

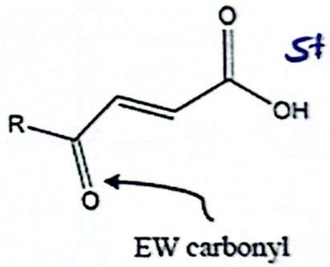


Sulfonamides (with carbonyl at N)



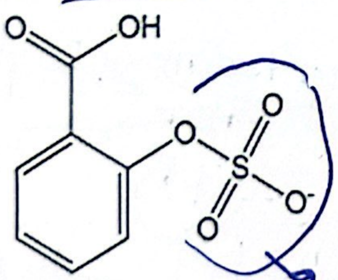
Carboxylic acid (conjugated to EWD)

مع double bond بكون strong لو الحالة بكون متوسط



Sulfosalicylic acid

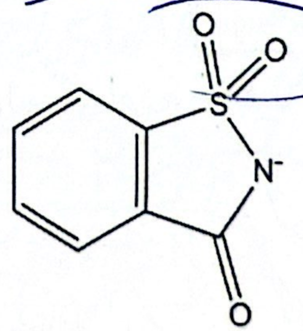
strong



very strong

Saccharine

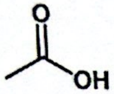
strong



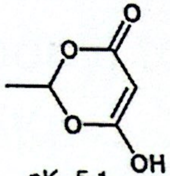
Scanned with CamScanner

very strong

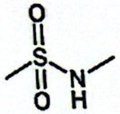
Acidic bioiososteres



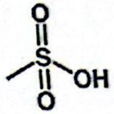
pK_a 4.75
tPSA 37.3
cLogP -0.19
CMR 1.29



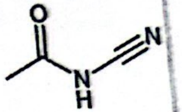
pK_a 5.1
tPSA 55.7
cLogP -0.26
CMR 2.86



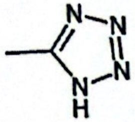
pK_a 10.7
tPSA: 46.17
CLogP: -0.868
CMR: 2.3462



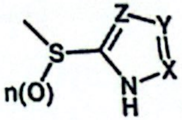
pK_a -1.9
tPSA: 54.37
CLogP: -2.424
CMR: 1.6668



pK_a 8.2
tPSA: 52.89
CLogP: -1.594
CMR: 1.9871

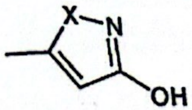


pK_a 4.5
tPSA: 49.11
cLogP: -0.194
CMR: 1.9486



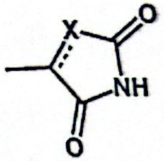
pKa 4.7 - 11.6

X, Y, Z = N, C, CO



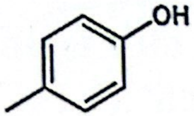
pKa 3.4 - 5.0

X = O, S, NMe

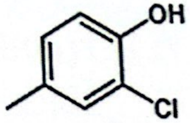


pKa 5.0 - 6.5

X = O, S, N, C



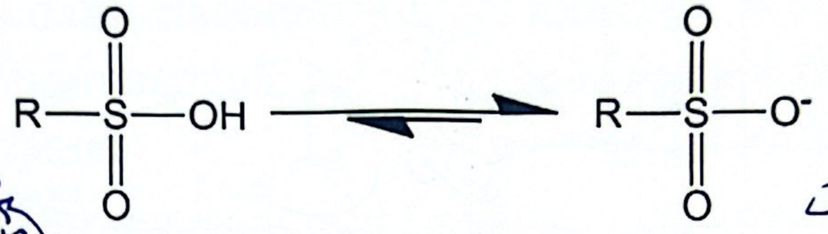
pKa 9.9



pKa 8.5

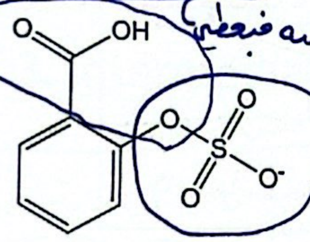
Scanned with CamScanner

- Salicylic acid is the active form of Aspirin (acetylsalicylic acid), salicylic acid is absorbed through the GIT; if I want to treat a local inflammatory condition in the GIT such as crohn's disease or ulcerative colitis we can attach a sulfonic acid group to salicylic acid forming **sulfosalicylic acid** which is not absorbed orally and treat inflammation of the GIT in a local sense minimizing side effects.



Sulfonic acid

Sulfosalicylic acid



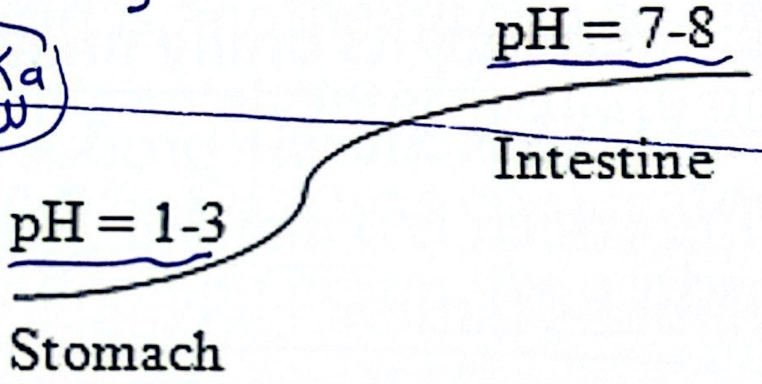
Electronegativity
we most concern about this part of the periodic table:

C	N	O	F
Si	P	S	Cl
			Br
			I

higher electronegative atoms tend to attract the electrons more.
Ex. O withdraw electrons from S in sulfonic acid.

Scanned with CamScanner

Strong acids…



هون قاعدية بشوفها

هون انقسم GI

4,5 pKa للكاربوكسيل أسيد

حمضها شايف الدنيا

حامضية تحت 3 المعدة

وفوق قاعدية

pKa

pKa≤2

هاد الخط الـ pKa للدوا العايزين strong acid

$$HA \leftrightarrow A^- + H^+$$

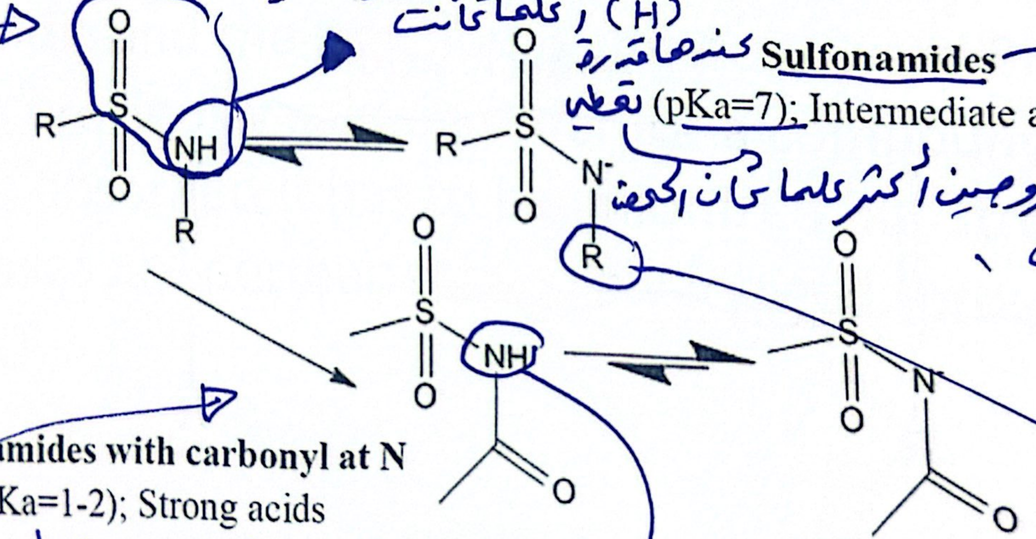
Strong acids (pH>pKa)

أقل من pH بتعت المعدة.

* الحموض القوية مستحيل تمتص من GIT أبدًا.

... anti bacterial

- Another group is **sulfonamids** which is per say an intermediate acid **pKa=7**, but if we attach an extra carbonyl to its nitrogen it becomes strong acid **pKa=1-2**.



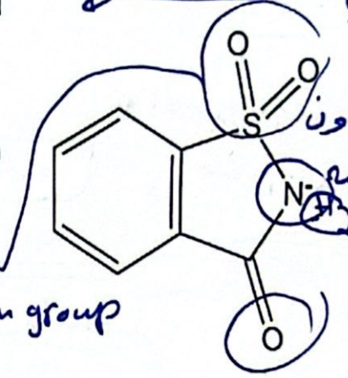
Sulfonamides
(pKa=7); Intermediate acids

Sulfonamides with carbonyl at N
(pKa=1-2); Strong acids

Scanned with CamScanner

- **sulfonamide with the carbonyl at the N** is nearly as strong as the sulfonic acid with a pKa=1-2; therefore its **orally unavailable**.
- An example is **Saccharine** produced as Na-Saccharine which is a diabetic sweetening agent; diabetic patient can feel its sweetness
- without concerning about sugar levels because
- it's eliminated through the without being absorbed.

Saccharine



محلي صناعي يُراد به التحلية بدون ما يتم امتصاصه

هو cyclic sulfonamide

sulfon group مرتبطة مع NH وال N مرتبطة مع كاربونيل

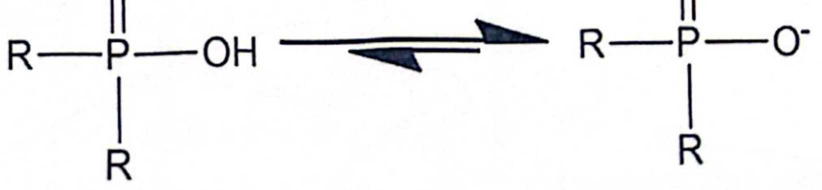
هاي الرابطة بين N-H ضعيفة لأنه الكاربونيل بسحب ع [illegible]

وكذلك ال sulfon فصار فقدان (H) سهل فصار strong acid فصار يشوف GIT قاعدي كله.

- Another example on strong acidic groups which if found in drugs they make them orally
- unavailable is **phosphoric acid**;.

أحد الأحماض القوية

Phosphoric acid



Scanned with CamScanner

Another example on strong acidic groups

R – C(=O) – OH

- **Carboxylic acid** is another group to discuss, even though it's solely intermediate acid
- with **pKa=3-4.5** but if it was conjugated to an electron withdrawing group like carbonyl
- it will become a strong acid.

عادةً مش حمض قوي الكاربوكسيليك أسيد، لكن إذا كان في conjugated single - double رح نسحب e^- فرح تضعف الرابطة بين (O و H) وحيصير حمض أقوى.

note :-

* الحمض لازم يشوف الدنيا حامضية حتى يتم امتصاصه.