Drug absorption

Absorption

Main factors affecting oral absorption:

I Physiological factors.

II Physical-chemical factors.

III Formulation factors.

I Physiological factors affecting oral absorption:

1- Membrane physiology.

2- Passage of drugs across membranes.

3- Gastrointestinal physiology.

I. Characteristics of GIT physiology and drug absorption

II. Gastric emptying time and motility

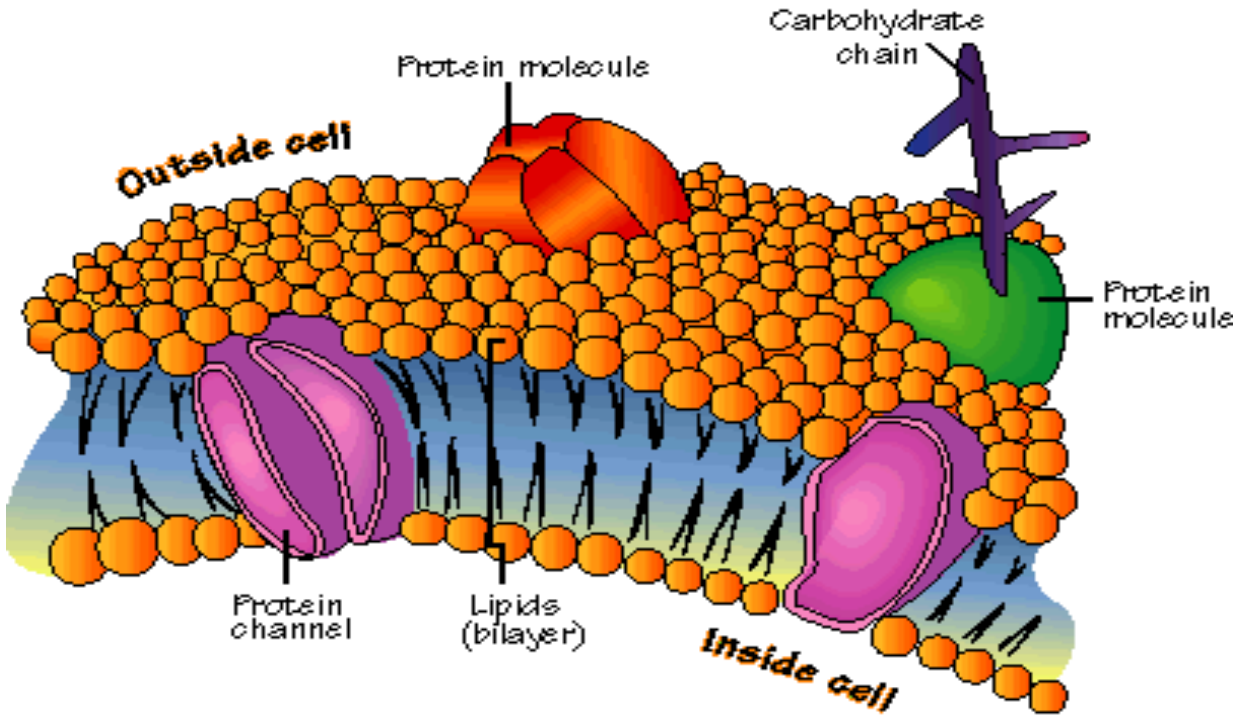
III. Effect of food on drug absorption

في عنا different factors that affect the oral absorption، في عنا أول شيء الـ physiological factor، يعني الـ GI تبعي نفسه، ممكن إنه الـ stomach، الـ intestine، الـ نفس هاي هي عبارة عن factor. إحنا بنعمل بنقيس آخر شيء الـ interaction between الـ physicochemical properties للـ drug والـ biological system اللي هو رح يتعامل معه. يعني هو رح يصيرله absorption، رح يصيرله distribution، رح يصيرله metabolism، رح يصيرله... أنا في عندي خصائص كيميائية فيزيائية لهذا المركب، رح يعتمد عليها عملية الامتصاص لإله. فالـ physiological factors نفس الـ GI تبعنا، الـ physicochemical properties والـ formulation factors كمان هاي بتلعب دور.

هلا بالنسبة للـ physiological factors، في عندنا الـ membrane physiology، وحسب إنه الدوا تبعي رح يصيرله active transport ولا passive transport؟ هل رح يمر عندنا من خلال الـ membrane ولا لأ؟ كمان، في عنا الـ gastrointestinal physiology، الـ characterization للـ GI physiology والـ drug absorption، الـ gastric emptying، هلا في ناس ممكن يكون عامل عملية وقاصينله من الـ intestine تبعته، هلا هذا الـ absorption لإله زيه زى الناس العاديين؟ لأ كمان. الـ gastric emptying أنت ماكل وجبة ثقيلة مقابل أنت شارب مي بس مع الدوا تبعك، شو رح يكون الامتصاص تبعه؟ مع المي لحالها أسرع أكيد، من لما يكون في أكل. الـ gastric emptying قلنا، والـ motility، الـ peristaltic motility تبعت الـ GI بتلعب دور، الـ effect of food على الـ drug absorption كلياته رح نحكي عنه ونوضحه.

Physiological factors influencing bioavailability

1- Membrane physiology:



هاي الـ membrane، طبعاً إذا متذكرين كان في عندي أنا الـ ion channels أو الـ protein channels اللي ممكن إنها تنقل بعض أنواع الأدوية بهذا الشكل، إحنا كانت بتنقل nutrients، كانت بتنقل amino acids، كانت بتنقل glucose وgalactose، صح؟ الـ transporters هذول.

فـ في عنا الـ protein molecules أو الـ transporters، الـ ion channels، وفي عنا الـ glycoproteins ممكن إنها تكون موجودة على السطح، وفي عندي اللي هو الـ lipid membrane اللي هو عبارة عن الـ bilayer اللي هو الـ phospholipid bilayer الموجودة، وهي اللي بيمتص منها أو اللي بيمر من خلالها هم الـ non-polar drugs، non-polar drugs.

حكينا إنه الـ membrane بيشكل barrier، مش بالسهولة ممكن أي دوا إنه يدخل، يتكون من phospholipids, proteins, and glycoproteins. حكينا إنه بيحتوي على part اللي هو الـ hydrophilic، الـ proteins هذول هم الممكن يمرقوا hydrophilic.

وفي عندنا الـ hydrophobic molecules اللي ممكن يمروا من خلال الـ membrane نفسه. الـ بروتينات، هلا في بروتينات ممكن تفوتلي أدوية؟

أه، اللي حضروا المحاضرة مبارح، شو؟ مين حكينا؟ عن مين؟

albumin؟ albumin شو دخله بالـ intestine الـ يا جماعة؟ albumin بالدم.

شو؟ حكينا عن الـ L-dopa.

متذكرين لما حكيت عن الـ L-dopa؟ حكينا إنه بيشبه الـ tyrosine.

فعشان هيك الـ transporter اللي بينقل الـ tyrosine مش رح يتعرف على الـ L-dopa فبروح ممرقه من هناك،

1- Membrane physiology

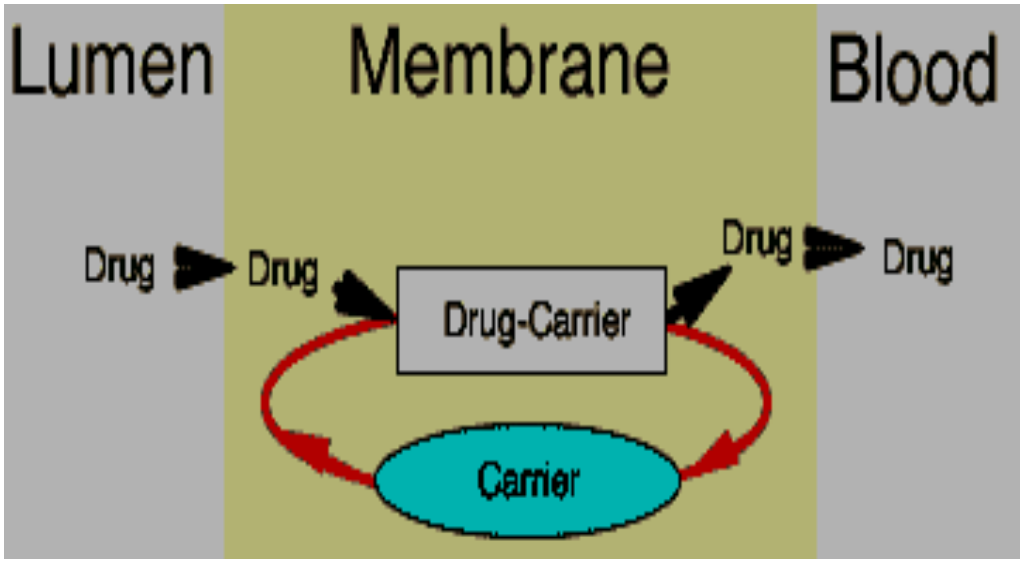
- The cell membrane is the barrier that separates the inside of the cell from the outside.
- The cell membrane is made up of phospholipids, proteins, and other macromolecules.
- The phosopholipids make up a bilayer. It contains hydrophilic and hydrophobic molecules.
- The proteins in the cell membrane are located within the phospholipid bilayer.
- So, the biologic membrane is mainly lipid in nature but contains small aqueous channels or pores.

وحكينا إنه في عندنا الـ pores اللي بتمرق المي، الـ small molecules، الـ water, the small molecules, urea، أشياء صغيرة ممكن إنها إنها تمر. فالـ transportation عنا، في الـ carrier-mediated، الـ carrier-mediated الـ drug اللي موجود عندنا ممكن إنه يرتبط بالـ carrier يكون drug-carrier complex وبعد هيك بيصير يدخل من خلال الـ membrane. هلا مين في عندنا على هذا الشكل؟ حكينا الـ L-dopa هاي واحد، L-dopa لأنه بيشبه مين؟ مين خدعنا؟ خدعنا الـ amino acid transporters، مش قلنا إنه صار يشبه الـ tyrosine؟ فعشان هيك الـ transporter اللي بينقل الـ tyrosine مش رح يتعرف على الـ L-dopa فبروح ممرقه من هناك، ok؟ فـ هاي وحدة، يعني يا بستخدم أنا amino acid أو glucose أو حتى bile acid transporters عشان أدخله. الـ L-dopa example عليها، وفي عندنا كمان الـ fluorouracil-5، الـ fluorouracil-5 هاد واحد من أدوية الـ cancer. بيشبه الـ nucleotides، فكمان الـ nucleotides عندي في إلها carriers بالـ intestine، فشو بنمرق؟ بنمرق الـ fluorouracil-5 من خلال هاي الـ carriers. شو رأيكم، الأكل بيأثر ولا ما بيأثر؟ الأكل بيأثر ولا لأ؟

2-Passage of drugs across membranes

Transport across the membranes:

1- Carrier mediated:



إذا كان protein-rich، رح يصير في عندي competition بين الـ amino acids والـ L-dopa على الـ transporter اللي بده يفوّتلي إياهم لإله. والـ nucleotides نفس الشيء، nucleotides مع الـ fluorouracil-5 رح يتنافسوا على نفس الـ transporter، فمعناها يفضل إنه ما يكونوش موجودين إذا كانت يعني الوجبة فيهاش بروتينات بكون أخف، إذا لازم ياخدوا مع الأكل تكون الوجبة نفسها فيهاش بروتينات. قلنا إنها هاي بتنقل من خلال transporter، بيكون against the concentration gradient، هاي concentration قليل للـ concentration العالي، قلنا إنها بتحتاج لـ طاقة energy consuming. قلنا إنها thir are highly selective، فحتى خليني أغششكم كمان شغلة، هلا إحنا مرات ممكن نضحك على الـ carriers هذول، في عندنا الـ acyclovir، سمعتوا فيه؟ من اسمه "vir" antiviral. بتعرفوه؟ زوفيراكس. زوفيراكس، هاد هو الـ acyclovir، بنستخدمه للحمو، وبنستخدمه للحزام الناري، وبيستخدموه لأكثر من شغلة. هلا الـ acyclovir هذا مشكلته إنه الامتصاص تبعه قليل، ok؟ ليش؟ لأن الـ polarity إله عالية. فشو عملوا عشان يخدعوا الجسم أو هاي؟ ربطوا معه valine. شو الـ valine؟ amino acid، فصار valacyclovir. Valacyclovir can be absorbed من الـ amino acid transporter. تمام؟ فصار الامتصاص لإله أفضل، هاي وحدة من الـ modifications اللي انعملت على دوا عشان أحسن من الـ bioavailability لإله.

حكينا إنه الأكل ممكن يأثر ويعمل competitive inhibition للـ absorption، حكينا إنها saturable، الـ absorption عندنا بما إنه carrier معناها it can be saturated by the drug، فهي saturable process، يعني بتوصل هيك بهذا الشكل وخلاص، أكثر من هيك ما بيمتص.

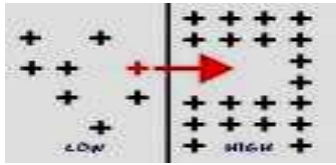
2-Transport across the membranes

A- Active transport:

- A few lipid-insoluble drugs (e.g.5-flurouracil, L-dopa) that resemble natural physiologic metabolites (e.g. glucose, amino acids) are absorbed from the GIT by this process.

- Transport of a drug against concentration gradient (from regions of low drug concentrations to regions of high concentrations).

- It is an energy-consuming system.

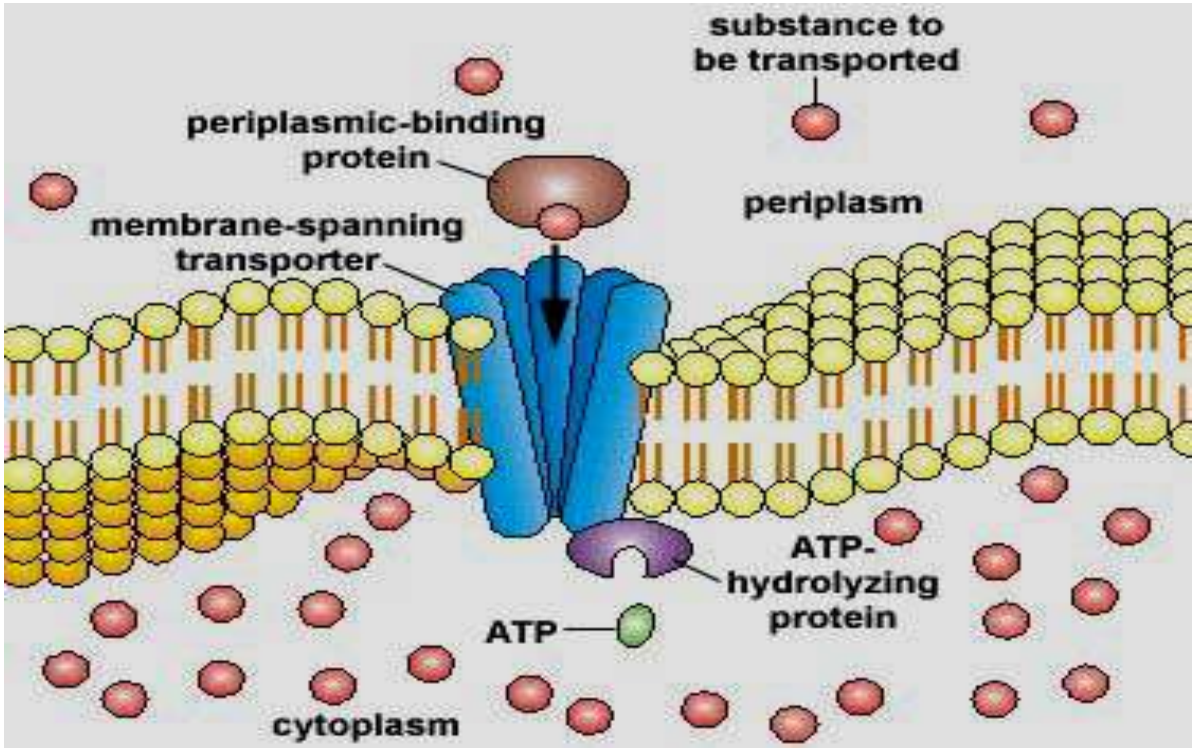


- The carrier molecule may be highly selective for the drug molecule, therefore, drugs of similar structure may compete for sites of adsorption on the carrier (competitive inhibition is possible)

- Because only a certain amount of carrier is available, all the adsorption sites on the carrier may become saturated if the drug concentration gets very high.

حكينا عن الـ Active Transport وقلنا إنه بده طاقة، اه؟ في في عندنا أدوية ممكن إنها تنتقل By Active Transport؟ أدوية... شو؟ في أدوية؟ اه في. مش قلنا إحنا ممكن نضحك على الجسم ونخلي الدوا يمر من المكان اللي بمر منه الـ Amino Acids والـ Nucleotides؟ اه؟ فحكينا الـ Fluorouracil-5، الـ Levodopa، L-dopa، هاي كمان من الأشياء اللي ممكن تعتبر من الـ Transporters الشبيهة بالـ Nucleotides تبعت الـ Proteins، فهذول ممكن إنهم ينتقلوا بـ Active Transportية يعني.

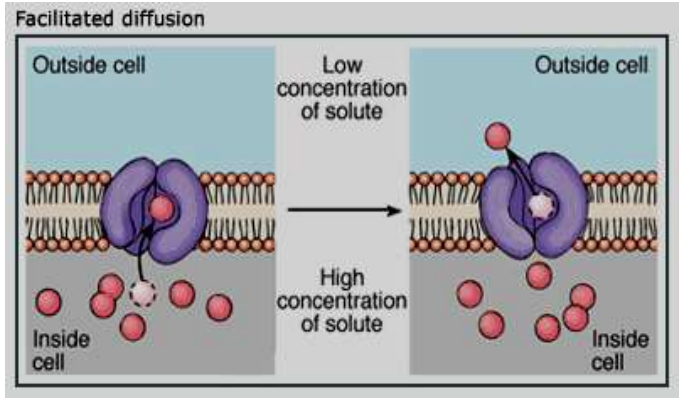
2-Transport across the membranes



2-Transport across the membranes

B- Facilitated diffusion:

- Play a very minor role in absorption.
- A drug carrier is required but no energy is necessary. e.g. vitamin B12 transport.
- Saturable if not enough carrier and structurally selective for the drug and shows competition kinetics for drugs of similar structure.
- No transport against a concentration gradient only downhill but faster.



في عندنا الـ Facilitated Diffusion، Facilitated Diffusion كمان Carrier ولكن ما بده طاقة، وبنتقل من الـ High Concentration للـ Low Concentration. من الـ High Concentration للـ Low Concentration وما في عندنا أي... There is no need for energy. Example عليها الـ Vitamin B12 إذا الواحد أخذه Orally حكينا إنه في عندنا الـ... اللي هو... الـ Factor اللي بفرزه الـ Stomach، الـ Stomach بتفرز زي Factor بساعد على الـ Absorption of Vitamin B12، بس برضه بده Carrier. Carrier إيش ماله؟ Active ولا إن... ولا Facilitative؟ Facilitative. Facilitated Transport معناه الـ... أي إشي Carrier، أي إشي بده Protein، Transporter Transporter العملية عندي Saturable، يعني... يعني قديش أعطيه Dose؟ إذا بتعطيه 10 mg بيمتصه، إذا بتعطيه 20 mg بيمتصه، إذا بتعطيه 50 بيمتصه وبعدين خلص، اوكي؟ مش رح يأخذهم كلهم مرة واحدة، أنا عندي عدد معين من الـ Carriers موجودة عندي بالـ بالـ Intestine، اوكي؟ فـ ما رح يصير في عندي العملية Saturable طالما إنها تعبت عندنا هاي الـ Carriers، ما رح يمتص أكثر من هيك، بينما الامتصاص عندنا للـ لما يكون عندي إياه Diffusion عادي، Passive Diffusion عادي للأدوية، قد ما تزيد الـ Concentration قد ما بكون في عندي Absorption بضله طالع بشكل طردي. بينما لما يكون في عندي Carrier سواء كان Active Transport، سواء كان Facilitated اللي هو Diffusion ممكن، الـ العملية بتكون دائماً Saturable، دائماً Saturable.

اوكي، بده يكون Against الـ Concentration Gradient ولا With؟

مين اللي بس .Low Concentration للـ High Concentration من الـ With.

بس الـAgainst ؟ Active Transport،

2-Transport across the membranes

C- P-glycoprotein:

- P-glycoprotein transporters (PGP) are present throughout the body including liver, brain, kidney and the intestinal tract epithelia.

- Act as reverse pump generally inhibiting absorption.

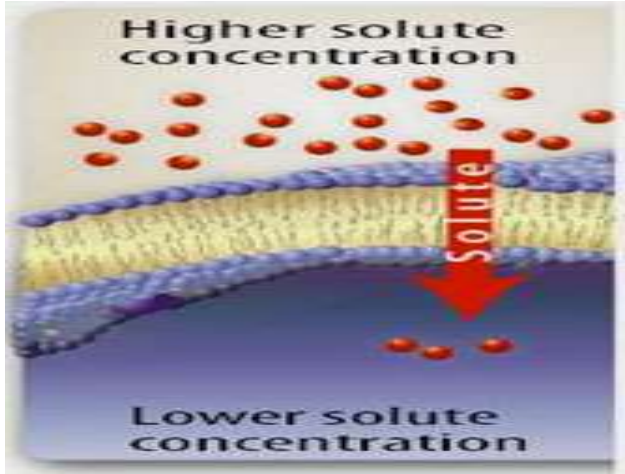
- This is an active, ATP-dependent process.

في عندنا كمان Active Transport ولكن العملية العكسية اللي هو من الـ P-glycoprotein. P-glycoprotein هاي وين بتشوف Resistance في الدنيا... شفتوا كيف الأدوية تبعت الـ Cancer إنه مرات بكون الواحد بياخذها وأموره كويسة وتمام، ولكن بعد شوي ببلش يصير عنده Resistance من هذا الدوا ما بعود يستفيد عليه نهائياً، والسبب إنه بتبلش الخلايا السرطانية تـ تعمل Activation للـ P-glycoproteins. شو هذول الـ P-glycoproteins؟ عبارة عن Carriers، Transporters، Active Transporters، اوكي؟ شو بتعمل؟ بتطلع الدوا لبرة، اوكي؟ Active Transport مش بالداخل شو بتساوي؟ بتطلع. فـ بدخل الدوا عادي ولكن بصير له عملية Expelling أو طرد لـ لخارج الخلية فـ هو عكس الـ... بعمل Pumping، Reverse Pumping للـ للـ للـ Drugs. وقلنا إنها هاي أكثر إشي ممكن إن نشوفها بأدوية الـ Cancer، أدوية الـ Cancer أكثر إشي ممكن إن نشوفها. عشان حتى أدوية الـ Anti-bacterial كمان، البكتيريا ممكن إنها تعمل نفس العملية وتطرد الدوا لبرة وعشان هيك إحنا عندنا دائماً الـ Anti-bacterial Drugs شو بنضلنا؟ بنضلنا نجدد فيهم، مش دائماً عندي بس دوا واحد. يعني بتلاقي إنه مجموعة الـ Penicillins عندي أعداد هائلة من الأدوية تحت Penicillins، Cephalo... عندنا دائماً... نغير بشكل الدوا عشان البكتيريا ما تتعرف عليه لأنه Amoxicillin إحنا شو بنأخذه؟ زي الملبس صار صح؟ هلا أمكن هلا صار زي الملبس كمان. وكمان شوية الـ Cefotaxime والـ Cephalosporins كان بس إيش؟ Cefalexin أول إشي، تمام؟ هلا شو؟ أدوية لأصعب شوي، الـ Third والـ Fourth Generation صارت عادي ملبس، عرفتوا كيف؟ كل ما كان استخدام الأدوية على الفاضي وعلى المليان عم بنستعمل هاي أدوية الـ Anti-bacterial كل ما كانت فرصة إنها يصير عندها Resistance صارت أكثر، اوكي؟ انت لما بتورجي البكتيريا الدوا وما بتقتلها انت أعطيتها فرصة إنها تعمل Resistance لهذا الدوا.

2-Transport across the membranes

2- Passive diffusion:

- Most drugs cross biologic membranes by passive diffusion.
- Diffusion occurs when the drug concentration on one side of the membrane is higher than that on the other side.
- The process is passive because no external energy is expended.
- The driving force for passive diffusion is the difference in drug concentrations on either side of the cell membrane.



2-Transport across the membrane

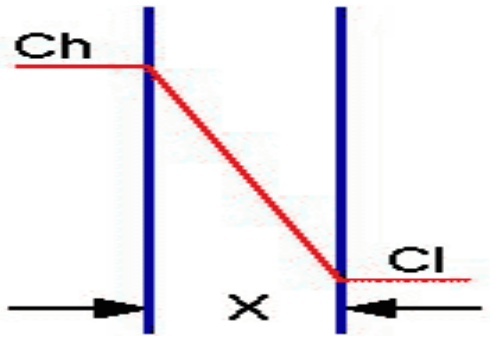


Diagram of Passive Transport with a Concentration Gradient

-The rate of transport of drug across the membrane can be described by Fick's first law of diffusion:-

Fick's First Law, Rate of Diffusion

$$\text{Rate of diffusion} = \frac{dM}{dt} = -\frac{D \bullet A \bullet (Ch - Cl)}{x}$$

في عندنا الـ Passive Diffusion، Passive Diffusion حكينا إنه هذا اللي معظم الأدوية بتكون يعني بتمشي فيه، اللي هو إنه بكون الـ Diffusion إلها Passive وبالتالي هو من الـ High Concentration to the Through the Membrane هو الـ Difference in Low Concentration، Driving Force Concentration. هاي العملية بدها طاقة ولا ما بدها؟ لا، بدون، There is no energy needed، ما في عندي أي طاقة وهي اللي بمر فيها معظم... شو أشياء الـ Factors اللي ممكن إنها تؤثر عليها؟ إحنا في عندنا أول إشي اللي هو الـ Fick's Law of Diffusion، الـ أو Fick's Law Diffusion اللي هو بقولك إنه Rate of Diffusion هو Differencing الـ Concentration in Material by Time يعني dQ/dt ويساوي، Diffusion Coefficient، Surface Area Concentration Gradient أو Difference in Concentration divided by the Thickness of Membrane، اوكي؟ هذا امتى بنستفيد من الحكي أو امتى بيهمني؟ لما انت بتحكي أنا هذا الدوا بدي إياه يمتص من الـ Intestine ولا Buccal؟ شو رأيكم؟ ولا Alveoli؟ امتصاص أحسن وين؟ بدك تروح للـ Rate of Diffusion، طب قبل الأكل ولا بعد الأكل؟ كمان إلها دخل بالـ Rate of Diffusion. هلا بدنا نشوف كل واحد من هذول الـ Factors، Diffusion Coefficient، Surface Area وكل واحد إيش ممكن إنه يأثر.

2-Transport across the membranes

- The parameters of this equation are:-

D: diffusion coefficient. This parameter is related to the size and lipid solubility of the drug and the viscosity of the diffusion medium.

As lipid solubility increases or molecular size decreases then D increases and thus dM/dt also increases.

A: surface area. As the surface area increases the rate of diffusion also increase.

The surface of the intestinal lining (with villae and microvillae) is much larger than the stomach. This is one reason absorption is generally faster from the intestine compared with absorption from the stomach.

أول إشي نبدا بالـ Diffusion Coefficient، قلنا إنه هذا الـ Parameter بعتمد على Size of Molecule وكمان Lipid Solubility وكمان Viscosity للـ Diffusion Medium، يعني... يعني إذا انت مأخذ حبة الدوا بمي تختلف تماماً الـ Diffusion Coefficient عن لما تكون مأخذها مع وجبة دسمة، مع مع شوية منسف بس، اه؟ بتفرق كتير حبة الدوا مأخوذة هيك أو هيك. أدا حجم الـ Molecule صغير؟ صغير ولا كبير؟ كمان له دخل بالـ Diffusion Coefficient تبع، هو اللي بتحكم، كل ما كان أصغر كل ما كان Diffusion Coefficient له أعلى، اوكي؟ كل ما كان Diffusion Coefficient له أعلى. والشغلة الثانية اللي هم الـ Lipid Solubility اللي بعبر عنها Log P، Log P كل ما كان Log P عنده أعلى، يعني Lipid Solubility له أعلى كل ما كان Diffusion Coefficient كمان أعلى لـ حد إيش؟ Unlimited ولا Limited هذا الإشي؟ Limited، كل ما كان أعلى أعلى ولكن بدو يوصل حد الـ Solubility صارت قليلة، اوكي؟ أنا إذا ما ذاب الـ Molecule معناها ما له Absorption، إذا ما ذاب ما له Absorption. فأنا بدي إياه يكون دايب بس كمان Lipophilic enough to cross the membrane، هاي اللي بدي إياها.

طيب، نيجي للـ Surface Area، Surface Area كمان هاي شغلة مهمة. هلا لما بتحكي انت عن Absorption للـ Drug من الـ Stomach، Stomach قديش الـ Surface Area فيها؟ قديش المعدة تبعتنا؟ صغيرة صح؟ فالـ Surface Area إلها محدودة. بينما بالـ Intestine، Intestine في عندنا إيش؟ أول إشي الطول 6 meter ولا 5 meter وفي عندنا إيش كمان على الـ Surface الـ Villi صح؟ Villi، صح؟ فـ هاي الـ Lining إلها، الـ Villi الـ Microvilli اللي بتكون موجودة هاي بتزيد من الـ Surface Area بتضاعفها أصلاً أضعاف كتير كبيرة وعشان هيك دائماً الامتصاص عندنا من الـ Small Intestine أعلى بكثير من الـ Stomach، مع إنه بعض الأحيان الـ Ionization للـ Drug بتكون أكثر Ionized وين؟ بالـ Intestine، اوكي؟ ومع ذلك امتصاصه ما زال أعلى لأنه أنا بحكي عن Surface Area كتير كبيرة.

2-Transport across the membranes

x: membrane thickness. The smaller the membrane thickness the quicker the diffusion process. As one example, the membrane in the lung is quite thin thus inhalation absorption can be quite rapid.

(Ch -Cl): concentration difference.

The drug concentration in blood or plasma will be quite low compared with the concentration in the GI tract. It is this concentration gradient which allows the rapid complete absorption of many drug substances.

- Normally Cl << Ch then:-

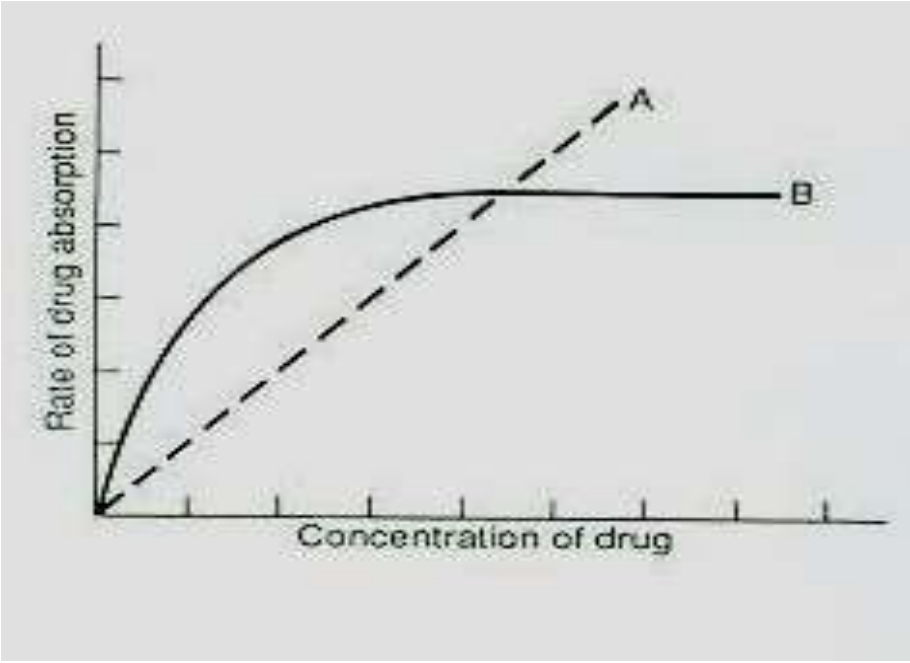
$$\frac{dM}{dt} = -\frac{D \bullet A \bullet Ch}{x}$$

constant, ka

الشغلة الثالثة اللي هو الـ Membrane Thickness، Membrane Thickness شو قلنا؟ كل ما كانت الـ Thickness رق... كل ما كان أصغر الـ Thickness كل ما كان امتصاص أحسن، اوكي؟ هاي اللي قلنا عنها بالـ Mucous Membranes اللي موجودة عندي بالمق... والشغلة الثانية الـ Alveoli، Alveoli قديش كتير رقيقة الـ Membranes تبعتها، فكمان هاي بتزيد من الامتصاص عشان هيك إحنا في كتير من الأدوية اللي بنكون موجهينها مثلاً للـ الجهاز التنفسي أفضل إني إيش أعطيها؟ بخاخة صح ولا لا؟ امتصاصها بكون أسرع وبكون وصولها أسرع للمنطقة.

الـ Concentration Difference، Concentration Difference زي ما قلنا إنه عادة إحنا الفرق بين الـ Concentration الموجود عندي بالـ Intestine والموجود عندنا بالدم، الدم شو بعمل؟ بعمل بكون زي Washing، بعمل عملية Dilution للـ Drug، يعني أنا امتص عندي اه قد إيش؟ أنا حطيت أعطيته 500 mg، اوكي؟ دخل منهم مثلاً 10 mg أول امتصاص، الـ 10 mg هذول بروح الجسم إيش بعمل فيهم؟ بخلطهم مع 6 liter دم، اوكي؟ يعني أنا مأخذهم مع كاسة مي، قديش كاسة المي؟ 250 ml، اه؟ خلطهم إيش هاي الـ 10؟ مع 6 liter دم، وزعها ووصلها وعملها Metabolism وعملها... هاي الـ Concentration الفرق الـ Concentration بين اللي موجود عندي بالـ Intestine وبين اللي وصل للدم أديش صار التركيز بالدم؟ كتير قليل، 10 mg اقسمها على 6 liter، فصار التركيز عندنا قليل، عشان هيك إحنا الـ Difference between C_H and C_L الـ اللي عندنا بالـ Lumen واللي عندنا بالـ Blood الفرق بينهم كتير كبير بحيث إنه هذا Negligible، اوكي؟ هذا يعني بحيث إنه يعني لا يذكر، ماشي؟ فعشان هيك إحنا بس ممكن نحط بس الـ C_H بنقول Concentration في الـ Site of Absorption، At site of absorption، اوكي؟ الـ C_L بكون أقل بكثير من الـ C_H.

2-Transport across the membranes



Relationship between drug concentration and absorption rate For a passive process (Curve A) and for a carrier-mediated Process (Curve B).

2-Transport across the membranes

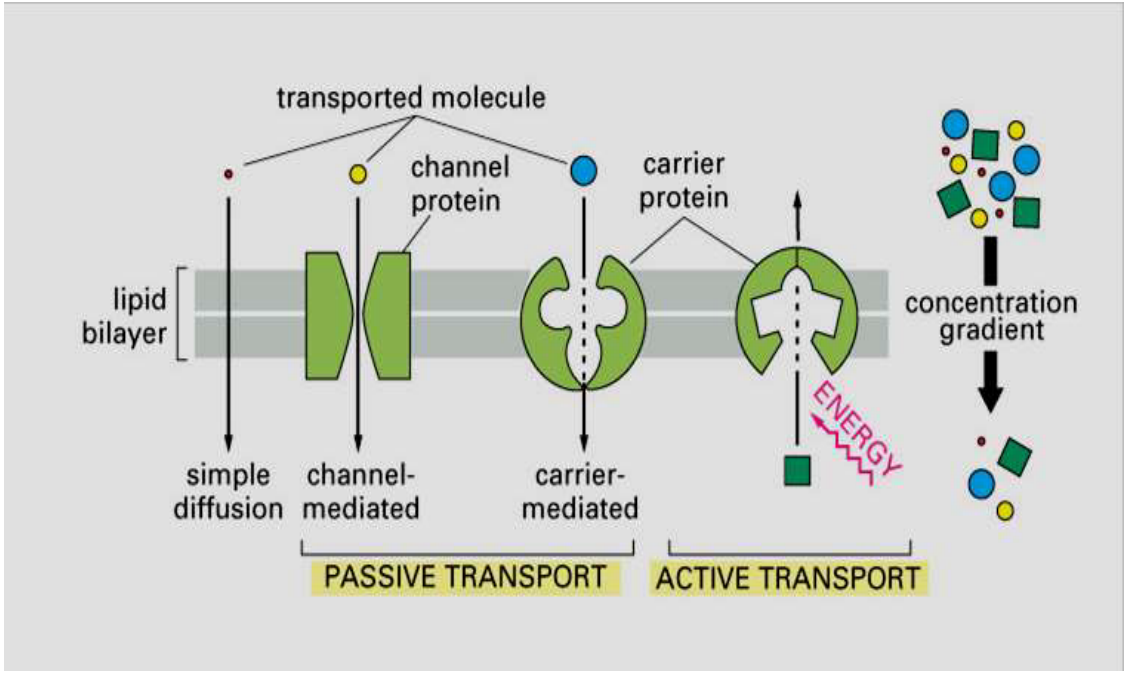


Illustration of Different Transport Mechanisms

هاي حكينا عنها وقلنا عن الـ Passive Diffusion بكون عندي إياه كل ما زدنا الـ Concentration كل ما زاد الـ Absorption، ولكن إذا بتحكي عن الـ Carrier Mediated بكون عندي إياه Saturable بس يصير Saturation للـ Carriers معناها خلص انتهى الموضوع. وقلنا الأدوية اللي بتمتص من خلال Carrier مش بس أنا عندي إياها Carrier Mediated يعني مش بس إنها Saturable، كمان إذا كان في إشي كمان بيمتص من نفس المكان زي البروتينات الـ Amino Acids بيمتصوا من نفس مكان الـ L-dopa معناها إيش؟ إذا انت مأكل وجبة فيها بروتينات بكميات كبيرة شو رح يصير في عندنا؟ Competition at site of absorption، Competition at site of absorption وبالتالي رح تقلل من الامتصاص للدوا.

هاي حكينا عنهم، Carrier Mediated، في عندنا الـ Protein، Channel Channels، في عندنا اللي هو الـ Carrier الـ الـ Passive Diffusion أو الـ اللي بدون طاقة، هاي بس بتمرر الدوا وبتنزله لهون. هاي في عندنا الـ Pores أو الـ Protein Channels للـ Small Molecules بعض الـ Sugars ممكن إنها تمر من هون، الـ Urea، هاي من خلال Pores هاي ممكن تمر، وفي عندنا الـ Active Transport كمان Protein Mediated أو Carrier Mediated بس شو بده؟ بده طاقة، بالإضافة لـ ايش؟ Passive Diffusion شو في عندنا؟ اللي هو خلال الـ Membrane نفسه من High Concentration لـ Low Concentration.

2-Transport across the membranes

3- Vesicular transport:

- It is the process of engulfing particles or dissolved materials by the cell.

- Pinocytosis and phagocytosis are forms of vesicular transport that differ by the type of material ingested.

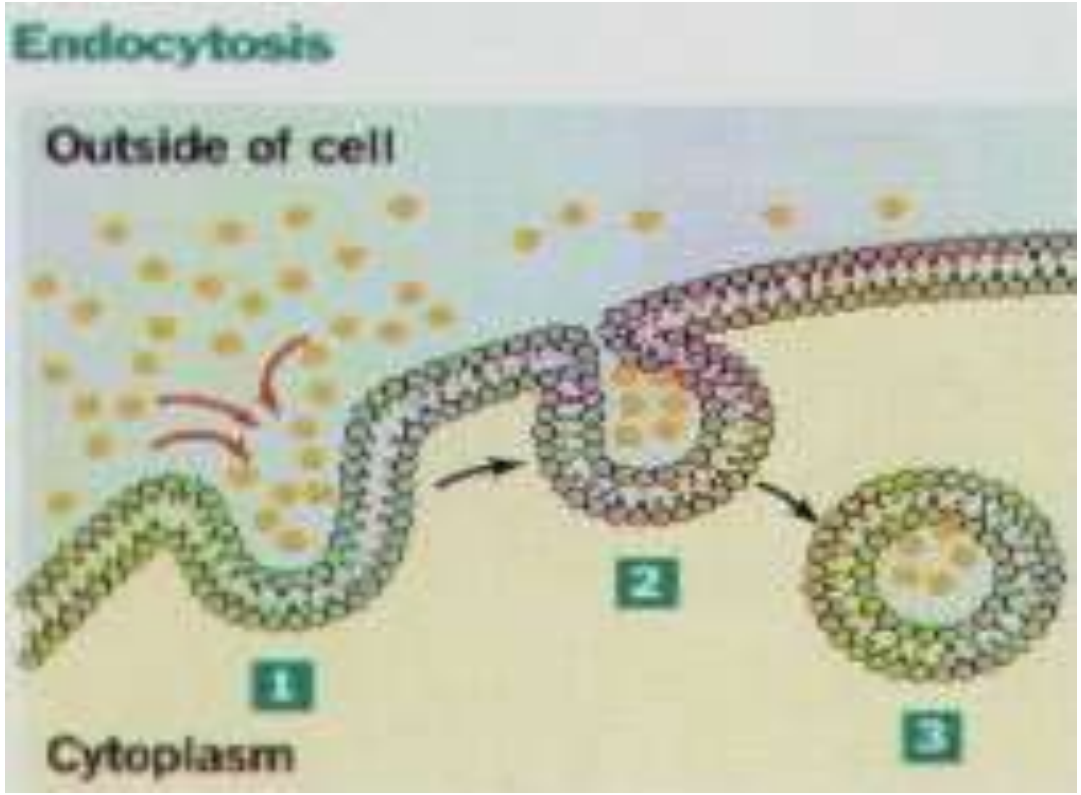
Pinocytosis: refers to the engulfment of small molecules or fluid.

Phagocytosis: refers to the engulfment of larger particles or macromolecules.

- During pinocytosis or phagocytosis, the cell membrane invaginates to surround the material, and then engulfs the material into the cell. Subsequently, the cell membrane containing the material forms a vesicle or vacuole within the cell.

- Vesicular transport is the proposed process for the absorption of Vitamin A, D, E, and K, peptides in new born.

2-Transport across the membranes



2-Transport across the membranes

4- Pore (convective) transport:

- A certain type of protein called transport protein may form an open channel across the lipid membrane of the cell.
- Very small molecules, such as urea, water and sugars are able to rapidly cross the cell membrane through these pores.

5- Ion pair formation:

- Strong electrolyte drugs are highly ionized or charged molecules, such as quaternary nitrogen compounds.
- These drugs penetrate membranes poorly. When linked up with an oppositely charged ion, an ion pair is formed in which the overall charge of the pair is neutral. This neutral complex diffuses more easily across the membrane.
- e.g. the formation of an ion pair for propranolol (basic drug) with oleic acid.

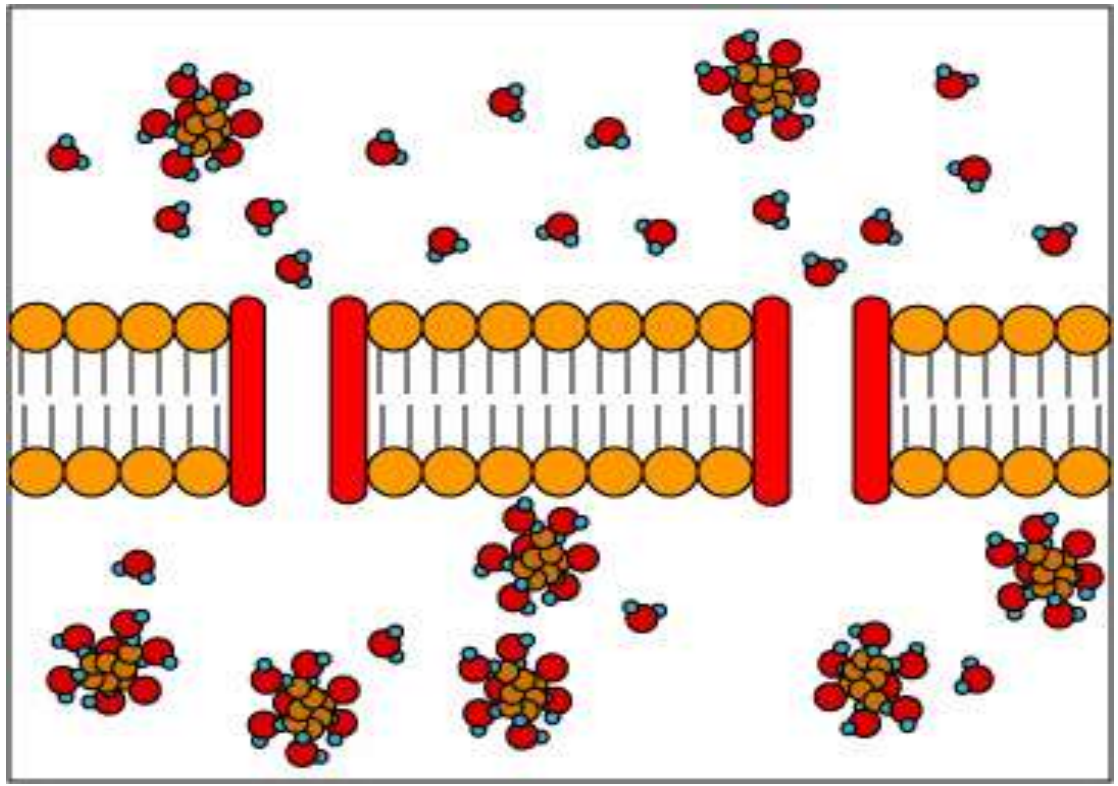
طيب، في عندنا كمان الـ Vesicular Transport، Vesicular قلنا إنها عبارة عن Engulfment لـ Molecules فـ زي ايش؟ زي حكينا عن الأنسولين، الأنسولين كيف بدخل للـ Brain؟ Phagocytosis، Engulfment، بس الـ Membrane بدخله وبطلع وبدخله لـ جوه. في عندنا كمان الـ Pinocytosis، Pinocytosis و Phagocytosis يا أما Fluid بكون عندنا أو بكون على شكل Fluids، Solid بالـ Pinocytosis والـ الـ Solids بتكون Phagocytosis زي ما قلنا، هاي شوفوا إيش في عندنا Examples، الـ Vitamins in general اللي هم الـ Lipid-soluble vitamins الـ A والـ D والـ E والـ K، بالإضافة لبعض الـ Peptides بالـ New-born هذول كلياتهم امتصاصهم من خلال Engulfment بالـ، Phagocytosis Phagocytosis هاي هي اللي بنحكي عنها طبعاً بدخل عندي الـ Molecules بهذا الشكل بعدين الـ Membrane بحاول يسكر عليهم بدخلهم على شكل Vesicle بدخلهم لداخل الخلية. عملية Endocytosis.

الـ Pores حكينا عنها إنه قلنا الـ Small Molecules ممكن إنها تمر من خلال Pores بالـ Membrane اللي هم الـ Water، Urea، بعض الـ Sugars ممكن إنها تمر من خلال Lipid Membrane بـ Pores صغيرة أو Channels.

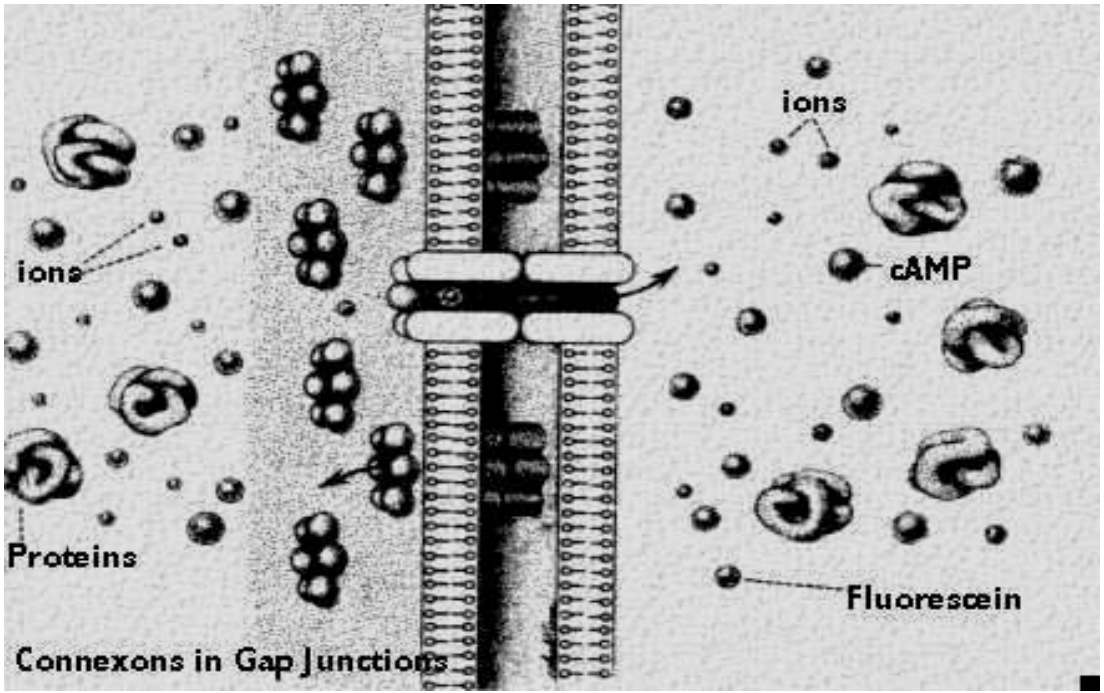
في عندنا الـ Ion Pairing، الـ Ion Pairing Formation هاي لما يكون عندي الـ Molecule كبير وعليه Charge فوقهم، عليه Charge مستحيل يمر من خلال Lipid Membrane، كيف بدو يمر؟ بروح عامل Ion Pairing مع إشي Already موجود Negatively charged وهذا Positively charged بيعملوا Ion Pairing صاروا Neutral فبقدر يمر من خلاله، تمام؟

معناته شو صار عندي خصائص للmolcule عشان يقدر يمر من خلال ال membrane اول اشي لازم يكون neutral ال ionized ما بمر ولازم يكون lipophilic وكمان يكون water soluble ما بمتص اشي solid والحجم ما يكون كبير كثير احنا لما نصنع دوا بنحاول قدر الامكان انه ما يزيد عن ال 500g/mol

Transport of Substances Across a Membrane by Channel Proteins



2-Transport across the membranes



Mechanism of ion pair transport of drugs

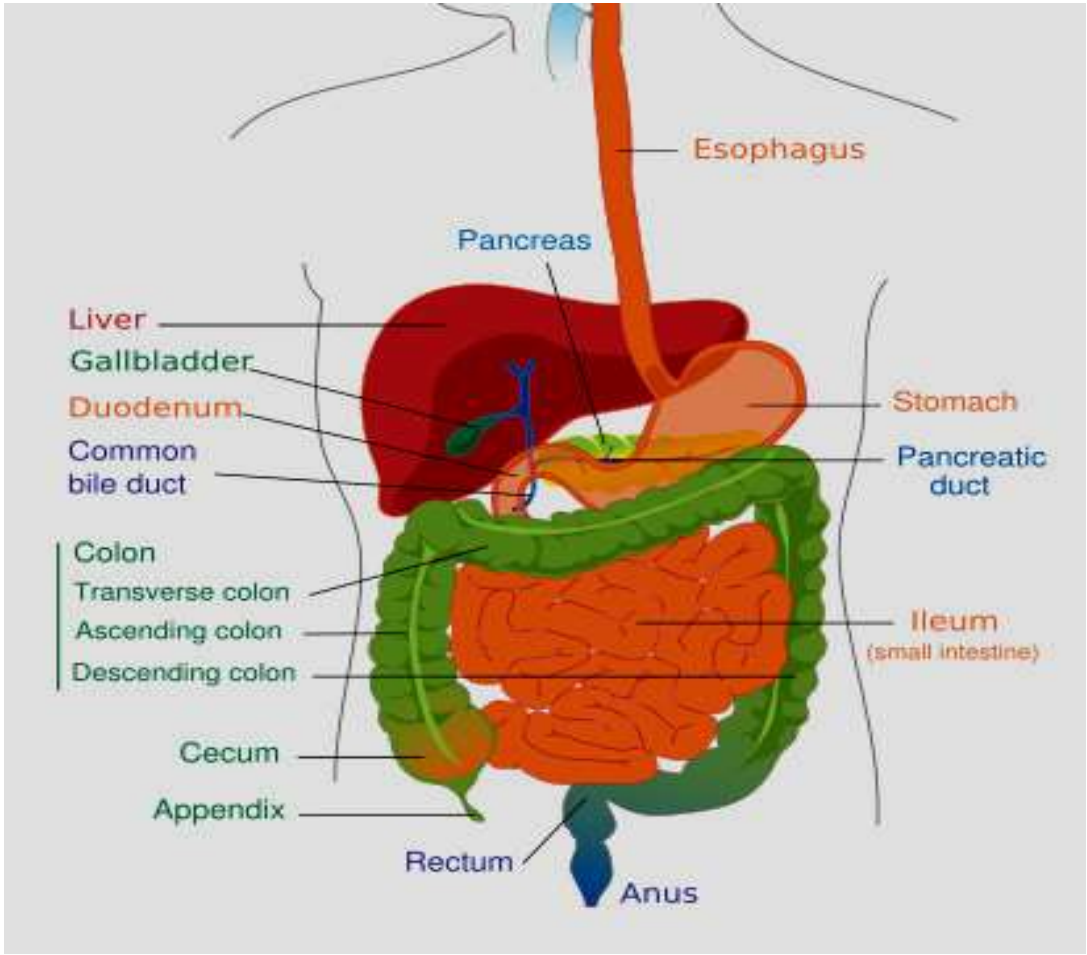
3- Gastrointestinal (GI) Physiology

- The gastrointestinal tract is a muscular tube approximately 6 m in length with varying diameters.

- It stretches from the mouth to the anus and consists of four main anatomical areas: the oesophagus, the stomach, the small intestine and the large intestine or colon.

- The majority of the gastrointestinal epithelium is covered by a layer of mucous. This is a viscoelastic translucent aqueous gel that is secreted through out the GIT, acting as a protective layer and a mechanical barrier.

Gastrointestinal (GI) Physiology



طيب، هاي حكينا إن الـ Transportation across the membrane ممكن يكون من Ion Channel وممكن يكون من خلال الـ Membrane نفسه، وحكينا هاي إنه الـ Ion Pairing شايفين هاي كيف إنه في عندنا كرتين صغار ممكن إنهم يعملوا Ion Pairing وبتخترق الـ Membrane وبتدخل لجوه من خلال Lipid Membrane من خلال Lipid Membrane، بس بكون هذا عليه Positive charge هذا عليه Negative charge الاثنين بمرواش من خلال الـ Membrane، بس يعملوا Ion Pairing صارت الـ Charge عليهم Neutral وممكن إنهم ينقلوا.

طيب، نيجي للـ Gastrointestinal أو Physiological factor اللي ممكن كمان يأثر عندنا على عملية الامتصاص، هلا من من لما نوصل من الـ From the mouth to the anus في عندنا حوالي 6 meter length، هلا مش أـ يعني All over the GI we have differences، عندي الـ Esophagus مش زي الـ Stomach، مش زي الـ Intestine، مش زي الـ Large intestine صح ولا لا؟ في عندي أنا مناطق مختلفة بالجسم أو بالـ GI هاي كلياتها بتخلي في عندنا اختلاف في عمليات امتصاص من مكان للتاني. All over the GI في عندنا إحنا طبقة من الـ Mucus كمان مغطية حتى إنها تساعد بعملية الامتصاص تمنع التصاق الأمعاء المعدة اللي مش عارفين، تمنع التصاقهم ببعضه، فـ كمان هاي بتشكل حماية للـ GI بشكل عام من الأحماض، من الأشياء المختلفة اللي ممكن إنها تأثر عليها. قلنا إنه في عندنا الـ Mouth، في عندنا الـ Esophagus، بعدين في عندنا الـ Stomach، في عندنا الـ Duodenum أول جزء أمكن من الـ Stomach بعدين نروح على الـ Jejunum، Ileum اللي هو الـ Small intestine وبعدين بنروح للـ Large intestine أو إيش بنسميه؟ Colon، الـ Colon يس، Colon

Gastrointestinal (GI) Physiology

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption:

Organs	pH	Membrane	Blood Supply	Surface Area	Transit Time	By-pass liver
Buccal	approx 6	thin	Good, fast absorption with low dose	small	Short unless controlled	yes
Oesophagus	5-6	Very thick no absorption	-	small	short, typically a few seconds, except for some coated tablets	-

نبدا بـ الجزء الأول وهو الـ Buccal، Mouth. Buccal ممكن يكون في منه Absorption؟ اه، حبة تحت اللسان شو قلنا؟ اوكي؟ الـ Nitroglycerin، Isosorbide dinitrate كمان عبارة عن حبة تحت اللسان فـ ممكن إنه الواحد يأخذها بالـ Buccal. في عندنا Nicotine قلنا اللي هو العلكة، اه؟ الـ Chewing gum، Nicotine chewing gum للناس اللي بدهم يعملوا Cessation of smoking ساعتها ممكن كمان يستعملوها، الـ Buccal أصلاً pH بتسعة، الـ Membrane تبعها Thin، اوكي؟ Blood supply إلها Good، اه؟ و Fast absorption بس إيش المحدودين فيه؟ Low dose، يعني ما عنديش خيارات إنه أحط هلقد Dose، اه؟ يعني مش رح أحط mg 500 تحت اللسان، صح؟ مش حبة دوفين دي. Surface area له هاي واحدة، إنها محدودة صغيرة، وقلنا إنه الـ Transit time هاي يا أنت بتقدر تتحكم فيها يا أما هي شو، اوكي؟ أد أديش رح تحط بفمك حبة؟ فترة طويلة؟ لا، لا مش فترة طويلة، والـ Control هاي اللي بنحكي عنها اللي هو Nicotine gum، Nicotine gum ممكن الواحد يعمل له زي الكيف Park بالـ بين الـ Between the cheek and the... اه؟ and the gum ممكن إنه، بس إنه Bypass liver؟ هاي كمان مهمة، Bypass liver ولا لا؟ اه، يعني ما بمر بالـ First-pass metabolism، مش رايح على الـ Liver ولا هون نص رايح، ما في عندي هاي الخيار. وكمان Bypass لمين كمان؟ الـ Stomach! يعني إذا كمان الدوا بتكسر بالـ بالـ Pepsin، بالـ Stomach pH، الأحماض اللي موجودة بالـ Stomach كمان هاي راحت ما مرش أصلاً، اوكي؟ ما مر عليها.

الـ Esophagus، Esophagus هذا Very thick الـ Membrane تبعة كتير سميك ما في عندنا أي Absorption from the esophagus وأصلاً الـ Blood supply يعني الـ Blood supply عليه Surface area كتير صغيرة و يعني انت أصلاً ما بتجدر تتحكم فيه أنه بلعت الشغلة ايش بستنى شوي خليني أنط؟ لا، بضل ماشي صح ولا لا؟ فـ ما في عندنا أي امتصاص وهي يعني يعني Very short الـ Transit time إلها كتير قصير وما في امتصاص بهاي.

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

Organs	pH	Membrane	Blood Supply	Surface Area	Transit Time	By-pass liver
Stomach	1.7-3.5	normal	good	small	30 min (liquid) - 120 min (solid food)	no
Duodenum	5 - 7	normal	good	Very large	very short,	no

نيجي للـ Stomach، Stomach قديش الـ pH عندها؟ هاي، من 1 إلى 3 قلنا، 1.7 إلى 3.5، الـ Membrane تبعها Thickness كمان Blood، Size، Normal supply إلها Surface area، Good اه Small، اوكي؟ ما في عندي Surface area عالية، الـ Transit time كمان حسب الأكل اللي أكلناه، إذا مي 30 دقيقة، وإذا... إذا وجبة دسمة ممكن إنها توصل لـ 120 دقيقة وحتى مرات أكثر إذا نسبة الـ Fat فيه كتير، Does it يعني Bypass liver؟ لا، هاي على طول، اللي بمتصه بروح على الـ Liver ونازل، وهناك كمان ممكن يتكسر

الDuodenum، Duodenum إيش قلنا؟ 5 لـ 7 الـ pH إله، Normal membrane، Good blood supply، كمان الـ Surface area في الـ Villi فهي Large، الـ Transit time، Transit time بمرش يعني بتعرفوا قديش الـ Duodenum؟ 20؟ 20 cm أو 25 cm مش أكثر، 12؟ اوكي فبمر أديش؟ 12؟ والله مش بالضبط عارفة، بس إنه يعني مش طويل، اوكي؟ مش طويل. المهم إنه الـ Transit time very short و Bypass liver؟ No، على طول بروح للـ Liver ومن هناك ممكن يتكسر الدوا، بس أكثر الـ Absorption بصير عندنا بالـ Duodenum، اوكي؟ أكثر الـ Absorption بصير بالـ Duodenum.

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

Organs	pH	Membrane	Blood Supply	Surface Area	Transit Time	By-pass liver
Small Intestine	6 – 7.5	normal	good	Very large	About 3 hours	no
Large intestine	6.8 - 7	-	good	Not very large	long, up to 24 hours	Lower colon, rectum yes

الSmall intestine اللي هو الباقي، Jejunum و 6 ،Ileum لـ 7.5 وقلنا Normal membrane، Good blood supply، Very large surface area والـ Transit time ممكن يوصل 3 ساعات وكمان Does not bypass the liver، بمر على الـ Liver وبتكسر الدوا عندنا هناك.

يعني قليل ما تلاقي إنه في امتصاص لأدوية Large intestine، Large intestine Blood supply is good هنا أعلى شوي 6.8 لـ 7، في عندنا pH هناك، قليل جداً، الـ Large intestine يعني مش كتير كبيرة لأنه أصلاً Surface area وحكينا إنه الـ Water، هلا أصلاً قصيرة، بضل فيها الأكل لفترات كتير طويلة، أكثر إشي امتصاص للـ Bypass liver؟ بس الـBypass liver لا، مين اللي Large intestine .؟ حسب من، اوكي؟ التحاميل يعني بمروا ولا ما Lower part اللي هو Rectum، Rectum إلا إذا دخلها كتير الواحد، دخلها Bypass liver، التحاميل Bypass liver بمروا؟ الـ الجزء الأسفل من القولون الـ Large intestine الـ Liver. كتير ممكن تروح للـ Rectum Bypass liver وممكن إنه يعني ما يمر والدوا ما يتكسر بالـ... دكتورة؟ نعم. مالـه؟ Duodenum فيه أعلى؟ ايش؟ الـ Duodenum Absorption الـ عالية. وهو Surface area إله منيح والـ Absorption فيه أعلى؟ Absorption فيه؟ اه بس سعة معظم المركبات، الأدوية، الـ الـ Transit time بس... ما الـ Surface ،كلياتهم امتصاصه أكثر هناك، أكثر هناك Sugar الجلوكوز، الـ ،acids عالية جداً هناك مع إنه قصير يعني. اوكي، أغلب الامتصاص بهديك المنطقة area.

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

The environment within the lumen:

Gastrointestinal pH

- As we observed from the previous tables, the pH of fluids varies along the length of the GIT.
- The gastrointestinal pH may influence the absorption of drugs in a variety of ways:

A- It may affect the chemical stability of the drug in the lumen e.g. penicillin G, erythromycin

B- affect the drug dissolution or absorption e.g. weak electrolyte drug

Luminal enzymes

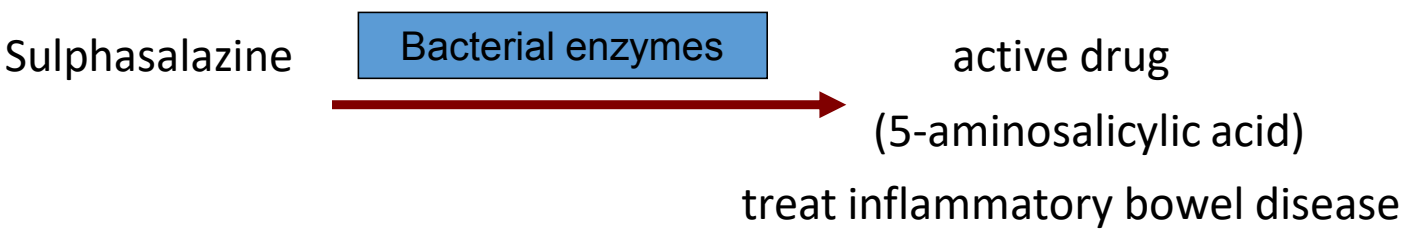
- The primary enzyme found in gastric juice is pepsin. Lipases, amylases and proteases are secreted from the pancreas into the small intestine.
- Pepsins and proteases are responsible for the digestion of protein and peptide drugs in the lumen.

طيب نيجي كمان الـ Environment حكينا Within the lumen، أول إشي كمان Gastrointestinal pH ممكن إنها تتحكم بعملية الامتصاص، إحنا قلنا شو لازم يكون؟ لازم يكون Neutral، شو يعني Neutral؟ بأي قالب، Ionized ولا Un-ionized؟ Un-ionized، Un-ionized عشان يمتصه، فالـ pH عندنا حسب كل واحد وين الـ pH تبعته هلا شفناهم بالجدول، كل واحدة من هذول ممكن إنها تأثر على امتصاص الدوا من خلال شغلتين: ممكن إنها تأثر على ،Chemical stability of the drug Chemical stability of the drug زي مين؟ زي Penicillin G، زي Erythromycin، إيش هذول؟ هذول بس يوصلوا للـ Stomach بتكسروا، ليش؟ الـ pH هناك كتير منخفضة كتير منخفضة وبالتالي It will degrade the Penicillin G والـ Erythromycin، Erythromycin شو بيعملوا له؟ بيعملوا له ،Enteric coating Penicillin G شو بيساووا؟ Injectable، اوكي؟ بعطوه Injectable بدل ما نروح بالـ Administration كلياتها. والشغلة الثانية إنه بدو يأثر على الـ Drug dissolution والـ Absorption، حكينا إنه طبعاً كل ما كان بالـ Ionized form أكثر كل ما كان Dissolution إله أحسن بس الامتصاص بكون إله أقل، اوكي؟ ورح نيجي نحكي عنها عملية الـ Solubility والـ Dissolution هاى كلياتها.

في عندنا كمان الـ Luminal enzymes، الـ Enzymes الموجودة عندي بالـ Gastric juice والموجودة عندي بالـ Intestine هاي كل واحدة من هذول مسؤولة عن Degradation لعدد من الأدوية، يعني في عندنا أدوية ممكن إنها الـ Peptide drugs شو رأيكم؟ يعني شو الـ المشكلة الواحد يأخذ Insulin oral؟ اه مشكلة! بتتكسر. الـ الجسم أو الـ الـ Pancreatic enzymes تبعتنا ما رح تقول والله هذا دوا أخليه بروتين، هذا لحمة ولا بروتين ولا أي إشي صح ولا لا؟ ما بتتعرف عليه إنه هذا دوا أخليه يمر هيك، أي إشي بروتين هي بتكسره، أي إشي Peptidases، Lipases، الـ... بعتت لك إمبارح إنه بدي أتأخر عشان انتظر كتير لأجيب ورقة من الدكتور، اه تفضلي، خضتيني يا بنت الحلال هههه، طيب، هلا بدي أطاس الرابع أنا هههه، وين كنا؟ بنحكي عن الـ Proteins، Proteins ما بتتعرف إن هذا دوا وهذا مش دوا، كلياتهم بالنسبة إله بروتين، لحمة، لازم تنضم وتتكسر ودي، فعشان هيك إحنا شو بنعمل؟ كيف بنعطيه؟ كيف بنعطيه؟ Subcutaneous أو IV أو بـ Different routes of administration ولكن ولكن مش Oral، اوكي؟ مش Oral، Oral رح تتكسر.

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

- The lipases may affect the release of drugs from fat / oil – containing dosage forms.
- Bacteria which are localized within the colonic region of the GIT secrete enzymes which are capable of a range of reactions.
- e.g. Sulphasalazine which is a prodrug used to target the colon.



I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

Disease state and physiological disorders

- Local diseases can cause alterations in gastric pH that can affect the stability , dissolution and absorption of the drug.

- Partial or total gastrectomy results in drugs reaching the duodenum more rapidly than in normal individuals. This may result in an increased overall rate of absorption of drugs that are absorbed in the small intestine.

- However, drugs that require a period of time in the stomach to facilitate their dissolution may show reduced bioavailability in such patients.

طيب، في عندنا كمان حكينا إنه الـ Oil-coated dosage forms ممكن إنه الـ Lipases ممكن إنها تعمل Release لهاي الأدوية إذا كانت مغطاة مغلفة بـ Oil-coated.

في عندنا كمان البكتيريا الموجودة بالـ Large intestine موجودة عندي بنهاية الـ Ileum، بنهاية الـ Ileum في عندنا عدد منهم، في بعض الأدوية ممكن إحنا نستغل هاي الانزيمات تبعت البروتين حتى إنه نحول الـ Prodrug لـ Active drug، في عندنا Sulfasalazine، Sulfasalazine بصير له تقسيم بالـ Bacterial enzymes وبعطينا الـ 5-Aminosalicylic acid اللي هو الـ Active form من الدوا، طبعاً الناس اللي بكون عندهم Inflammatory bowel disease بستخدموا الـ Sulfasalazine لعلاج الانفلاميشن. بتعرفوا كيف الأسبرين؟ أسبرين شو هو؟ Acetylsalicylic acid، هذا إيش؟ هذا 5-Aminosalicylic acid نفس الإشي Anti-inflammatory، Anti-inflammatory بس هذا بيشتغل Local بالـ بالقولون يعني.

طيب، في عندنا كمان الـ Disease state ممكن إنها تأثر على الـ Stability، Dissolution والـ Absorption للـ Drugs، هلا الناس اللى بكونوا عاملين Gastrectomy partial أو Total، شايل إشي من الـ GI تبعته، اه؟ قاصص إشي من المعدة، قاصص من الأمعاء نتيجة أي إشي يعني بكيفه أو غصباً عنه، ماشي؟ في ناس بكون قاصص من المعدة، بكيفه ولا مش بكيفه؟ حد يجاوب؟ اللي قاصص المعدة هذول إيش؟ بكيفهم أكيد. طب شو تأثيره على امتصاص الأدوية؟ حتماً رح بكون أقل، اوكي؟ أكيد رح بكون أقل. في ناس ممكن بكون صار معهم Cancer غصباً عنهم بالإشي، فـ سواء هاي أو هاي هاي كلياتها ممكن إنها تأثر على امتصاص الأدوية عند هذول الأشخاص وبالتالي يعني مش رح يكونوا زي الأشخاص الطبيعيين. في في العكس مرات إنه الأدوية اللي ممكن يصير لها Degradation بالـ Stomach إذا الواحد قاص معدته تحسنت على طول مرأ ضله رايح وين على الـ Duodenum، فالامتصاص رح يكون أحسن، اوكي؟ فحسب الوضع لهذا الشخص بكون يعني الامتصاص عند هذول الأشخاص. في إشي ممكن يقلل وفي إشي ممكن إنه يزيد الامتصاص عندهم.

I. Characteristics of GI physiology and Drug Absorption

The unstirred water layer

- It is a more or less stagnant layer of water and mucous adjacent to the intestinal wall.

- This layer can provide a diffusion barrier to drugs.

- Some drugs (antibiotics e.g. tetracycline) are capable of complexing with mucous, thereby reducing their availability for absorption.

في عندنا كمان الـ Unstirred water layer هاي ممكن إنها تشتغل As a diffusion barrier لـ بعض الـ الأدوية طبعاً حكينا إنها عبارة عن Stagnant layer of water and mucus adjacent to the intestinal wall، حكينا إنه في عندي دائماً طبقة من المي هون، متذكرين بالـ Diagram؟ اه، متذكرين، حكينا عنها سابقاً، اه؟ هاي هي الـ Unstirred water layer قلنا إنه لا يكفي إنه يكون الدوا Lipophilic لازم يكون في عنده شوية Hydrophilicity عشان يقدر يمر من هاي الطبقة، من هاي الـ Layer، فـ هاي قلنا إنها ممكن تشتغل As a barrier لبعض الأدوية إذا كانت الـ Lipophilicity لهم عالية ممكن إنه ما يمروا بسهولة. بعض الأحيان هاي الأدوية وواحد منهم اللي هو الـ Tetracycline أنا ما في عندي بس الـ Unstirred water layer في عندنا كمان طبقة Mucus، اوكي؟ Mucus هذا ممكن بعض الأدوية تربط فيه زي Tetracycline، Tetracycline ممكن يربط بالـ Mucus ويقلل من الامتصاص إله من خلال طبعاً الـ ارتباطه ويقلل من الكمية اللي عم توصل للدم اللي عم تدخل لجوه.

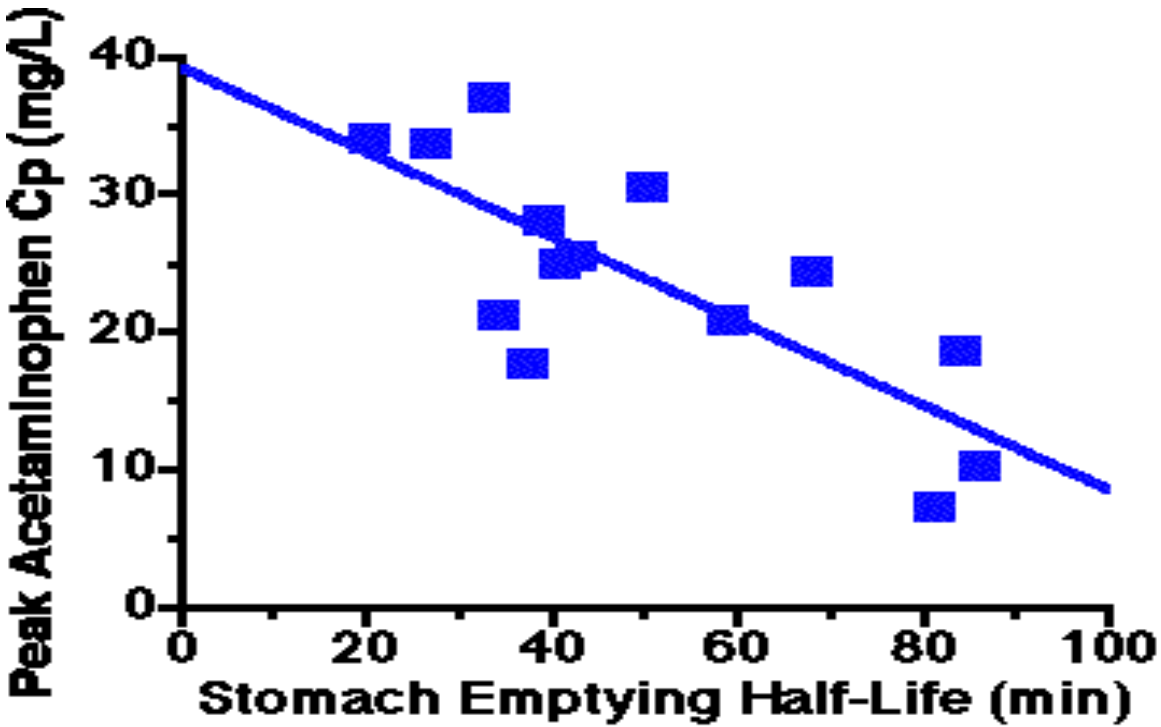
II Gastric emptying and motility

- The time a dosage form takes to traverse the stomach is usually termed: the gastric residence time, gastric emptying time or gastric emptying rate.

- Generally drugs are better absorbed in the small intestine (because of the larger surface area) than in the stomach, therefore quicker stomach emptying will increase drug absorption.
- For example, a good correlation has been found between stomach emptying time and peak plasma concentration for acetaminophen. The quicker the stomach emptying (shorter stomach emptying time) the higher the plasma concentration.
- Also slower stomach emptying can cause increased degradation of drugs in the stomach's lower pH; e.g. L-dopa.

كمان في عندنا الـ Dosage form أديش بتضلها عندنا بالـ Stomach؟ يعني إذا انت عم تأخذ إشي Liquid غير عن لما بتأخذ إشي كبسولة، الكبسولة قلنا ما في Disintegration هي Powder بتذوب على طول الـ Shell اللي من برة وبنزل Powder، لما بتحكي عن Tablet، Tablet إيش في عندنا؟ في عندنا Disintegration وبعدين بصير في عندنا بتحول لـ Powder بتتفكك وبعدين لـ Powder وبعدين بدو يبلش عندنا امتصاص، في عندنا كمان إيش؟ الـ Enteric-coated اللي ما بتكسرش أصلاً بالـ Stomach، اوكي؟ إيش في عندنا كمان إشي ألتوه؟ الـ Extended؟ الـ Extended-release، في عندي أكثر من شغلة معناها ممكن إنها تأثر، أديش بضل عندي الدوا بالمعدة؟ كمان هذا بيلعب دور إنه أديش صار في عندنا مأكل مش مأكل Gastric emptying عنده؟ Gastric emptying time أديش عنده؟ والـ أديش موجود عند هذا الشخص كل هاي بتأثر على امتصاص الدوا رح يمتصه سريع ولا رح يمتصه بطيء. المكان اللي امتصاصه أحسن حكينا إنه مثلاً الـ Acidic drugs امتصاصها وين أحسن؟ بالـ Stomach ولا بالـ Intestine؟ Stomach، Stomach امتصاصها أحسن فـ كل ما كانت الـ Surface area للمنطقة كمان أعلى كل ما كان، يعني المعدة صح، امتصاص أحسن ولكن Surface area تبعته صغيرة فكمان عندي Surface area بتلعب دور، الـ Small intestine قلنا امتصاصها لأنه Surface area عندها أعلى، امتصاص بكون أحسن ولكن كتير من الأدوية الـ بتكون عندي بـ Un-ionized form فمن خلال الـ Membrane ممكن إنها تمر بالـ Stomach بـ Rate أعلى

II Gastric emptying and motility



Dependence of peak acetaminophen plasma concentration as a function of stomach emptying half-life

الـ Stomach emptying والـ Peak plasma concentration للـ Acetaminophen كل ما كان الـ Gastric emptying له أسرع يعني Shorter time اه، كل ما كان إيش؟ الـ Peak عم يوصل له أعلى صح؟ كل ما بصير عندنا Gastric emptying عالي، يعني معناها إذا أنا بأخذ حبة باراسيتامول على معدتي مليانة، مأكل قبل شوي شو بتوقع إنه تكون الفائدة تبعتي منها؟ أحسن ولا أقل؟ أقل، لما بآخذها على معدة فاضية أحسن، ومعظم الأدوية قلنا معظم الأدوية كل ما كان الـ الواحد أخذها على معدة فاضية كل ما كان امتصاصها أحسن وإحنا مرات بنضطر إننا نأخذها مع الأكل لأنه بتعمل Irritation للـ GI، يعني عشان نتجنب مشكلة الـ Irritation ممكن نضطر إني أأخذها لـ مع مع الـ الوجبة تبعتنا. حكينا كمان الـ الـ Slow، Stomach emptying كمان ممكن يأثر إنه كل ما طول الدوا بالمعدة أكثر، أنا عندي هناك إيش؟ pH منخفضة وفي عندنا أنزيمات، صح ولا لا؟ فالـ pH المنخفضة ممكن إنها تكسر لي الدوا، هاي واحدة من المشاكل، يعني معناها كل ما كان كل ما كان الفترة اللي بقضيها الدوا بالـ Stomach أقصر كل ما كان الـ Bioavailability إله أو الامتصاص إله أحسن، اوكي؟ Bioavailability والامتصاص إله أحسن. هاي الـ، Stomach emptying time Half-life إله مع الـ Peak plasma، Peak plasma concentration حكينا كل ما كان Shorter كل ما كان Peak plasma أعلى، هاي هاي منطقية طبعاً.

II Gastric emptying and motility

Factors Affecting Gastric Emptying

Volume of Ingested Material	As volume increases initially an increase then a dcrease. Bulky material tends to empty more slowly than liquids
Type of Meal	
Fatty food	Decrease
Carbohydrate	Decrease
Temperature of Food	Increase in temperature, increase in empyting rate
Body Position	Lying on the left side decreases emptying rate. Standing versus lying (delayed)
Drugs	
Anticholinergics (e.g. atropine)	Decrease
Narcotic (e.g. morphine)	Decrease
Analgesic (e.g. aspirin)	Decrease

II Gastric emptying and motility

Factors Affecting Gastric Emptying

Viscosity	Rate of emptying is greater for less viscous solutions
Emotional states	- Stressful emotional states increase stomach contraction and emptying rate - Depression reduces stomach contraction and emptying
Disease states	-Rate of emptying is reduced in: Some diabetic patients, hypothyrodism -Rate of emptying is increased in: hyperthyrodism
Excercise	Reduce emptying rate

في عندنا كمان الـ Gastric emptying في عندنا Different factors ممكن إنها تأثر عليه، إحنا حكينا كل ما كانت الـ وجبة أدسم كل ما كان مليانة زيوت وFat وهيك كلياتها كل ما كان الـ Gastric emptying لها أبطأ صح؟ كل ما كان عم تطول الأكل أكثر، فالـ Fatty food بقلل الـ Gastric emptying، في عندنا Carbohydrates كمان بتقلل الـ Gastric emptying، الـ Temperature of food كل ما زادت الـ Temperature كل ما كان الـ Emptying أعلى، زيادة حرارة الأكل بتخلي زيادة للـ Emptying بتسرع الـ إله، في عندنا كمان الـ Body position حكينا إنه عشان هيك من السنة إنه الواحد يأكل إيش؟ وهو جالس لا متمدد ولا لجنبه ولا، صح ولا لا؟ فشوفوا كيف بدو يأثر على الـ Gastric emptying عند هذول الأشخاص Lying on the left side decrease the emptying rate والـ Standing كمان ممكن إنه يعمل Delay للـ Gastric. بعض الأدوية كمان ممكن إنها تأثر زي الـ ،Atropine Anticholinergic drugs بتقلل الـ Emptying، في عندنا الـ Narcotics زي الـ Morphine كمان بتقلل والـ Analgesics كـ Aspirin كمان بتقلل الـ Gastric emptying.

عرفتم السؤال ولا لا؟ اه؟ سؤال الامتحان عرفتوه ولا لا؟ لا؟ يا خسارة، إيش؟ مين حد يصيغ لي السؤال من هذا الجدول يلا؟ العوامل اللي بتأثر... لا، Which of the following factors will increase الـ Gastric emptying؟ أي واحد؟ Temperature، بس. الباقي؟ كله Decrease.

طيب، في عندنا كمان Factors ثانية بتزيد الـ Gastric emptying وتقلل. طيب، Emotional state شوفوا هاي كمان الشغلة، عشان هيك الواحد ما يأكل وهو زعلان أو فرحان أو، اه؟ Stressful emotional state بتزيد عندنا الـ Stomach contraction والـ Emptying rate، يعني بتكسر الوقت اللي بصير فيه Emptying. Depression العكس، إذا الواحد مكتئب اه بصير الأكل يطول بمعدته أكثر بيعمل Inhibition للـ Contraction، في عندنا كمان الـ Emptying بقل بحالات الـ Diabetic patients، الـ Hypothyroidism والـ Rate of emptying بيزيد بحالة الـ Hyperthyroidism، شايفين في عندنا Different factors، الـ Exercise بيزيد ولا بقلل؟ بقلل، لأنه بيزيد الـ Blood flow لوين؟ للعضلات، فبتلاقي إنه الـ Stomach بالعكس Inhibited مش مش وقتها هاي، بكون Inhibited فبقلل الـ Emptying rate، اوكي؟

III Effect of Food

- The presence of food in the GIT can influence the rate and extent of absorption, either directly or indirectly via a range of mechanisms.

A- Complexation of drugs with components in the diet

e.g.Tetracycline forms non-absorable complexes with calcium and iron, and thus it is advised that patients do not take products containing calcium or iron, such as milk, iron preparations or indigestion remedies, at the same time of day as the tetracycline.

B- Alteration of pH

Food tends to increase stomach pH by acting as a buffer. This liable to decrease the rate of dissolution and absorption of a weakly basic drug and increase that of a weakly acidic one.

الEffect of food إيش في عندنا Factors بتأثر؟ في عندنا أكثر من شغلة، بالنسبة للأكل إذا الواحد مأكل أو مش مأكل ممكن يأثر على الـ Absorption لكثير من الأدوية، أول إشي ممكن إنه يعمل Complexation مع الدوا، رح تشوفوا إنه في أشياء مش لازم إنك تعملها Combination مع بعض، يعني مثلاً إذا بتأخذ حديد على إيش إنك تأخذه؟ معدة فاضية، ولا أدوية ولا أكل ولا أي إشي، اوكي؟ ليش؟ ممكن يشبك مع أي إشي صح ولا لا؟ وهو أصلاً بيعمل Irritation شديدة؟ إيش بيعمل؟ حديد. Irritation إذا عامل Irritation ساعتها بتروحي بتاخديه مع الأكل، بس هو على معدة فاضية، اوكي؟ هاي أفضل إشي إله. الـ Thyroxine بيأخذوه على معدة فاضية، اوكي؟ إلا إذا يعني حتى بقلل من امتصاصه الأكل، يعني ما ما إذا في عندنا مشكلة، اوكي؟ في عندنا بعض الأدوية حكينا إنه ممكن إنها تتضرر مثلاً الـ Tetracyclines هذول يعني لحالهم هيك عندهم مشـ مشاكل مع كل الدنيا، الحليب الكالسيوم اللي موجود عندنا بالحليب مع الحديد الـ Iron هاي كلياتها بتعمل Complexation، أصلاً هو عامل مع الـ Mucus اللي بالـ Intestine Complexation وبالتالي بقلل من الـ Absorption إله، طب إذا أنا بأخذ Supplement وبأخذ Tetracycline شو اعمل؟ بأخذ حديد. أباعد بينهم. أديش أباعد؟ أديش أباعد؟ أكثر من ساعتين، يا قبله بساعتين يا بعده بأربع ساعات، يا قبله بساعتين يا بعده بأربع ساعات.

الـ Change in the pH كمان العكس شو بيعمل؟ بغير لي بالـ pH، هلا إحنا بنكون الـ Stomach الحموضة تبعتها على الـ Lowest صح ولا لا؟ لما بناكل شو بصير عندنا؟ بتزيد الـ pH تبعت الـ Stomach، طيب إذا كان الأكل إذا كان عندي الدوا Acidic drug، إذا كان الدوا Acidic drug بدون أكل عندي الـ pH بحدود 1، 1 ونصف، اوكي؟ شو رح يكون الدوا عندنا؟ بالـ Un-ionized form، فالامتصاص تبعه بكون منيح بالـ Stomach، اوكي؟ إذا أنا أخذته مع الأكل، إذا أخذته مع الأكل الـ pH ممكن توصل لـ 3، 3 ونصف، فشو رح يصير؟ رح يقل الـ Ionization تبعه، سوري رح يزيد الـ Ionization، الـ Un-ionized رح يقل عندنا والامتصاص إله كمان رح يكون أقل، اوكي؟ فالـ pH بتلعب دور مختلفين لما يكون الواحد مأكل Acidic drugs هي أكثر إشي ممكن إنها تتأثر.

III Effect of Food

C- Alteration of gastric emptying

Fats and some drugs tend to reduce gastric emptying and thus delay the onset of action of certain drugs.

D- Stimulation of gastrointestinal secretions

- Gastrointestinal secretions (e.g. pepsin) produced in response to food may result in the degradation of drugs that are susceptible to enzymatic metabolism, and hence a reduction in their bioavailability.
- Fats stimulate the secretion of bile. Bile salts are surface active agents which increase the dissolution of poorly soluble drugs (griseofulvin).

  Bile salts can form insoluble and non-absorbable complexes with some drugs, such as neomycin and kanamycin.

الGastric emptying هاي كمان حكينا عنها وقلنا إنه إيش كيف الأكل ممكن حسب طبيعة الأكل كمان ممكن إنها تأثر على الـ Gastric emptying للأدوية وبالتالي الـ Onset of action للـ Drug ممكن إنه يتضرر، هذا الإشي ممكن إنه للأدوية اللي حكينا إيش دوا ضغط دوا يعني مش هالقد إياها يشتغل صح ولا لا؟ دوا دوا الضغط الواحد بياخذه كل يوم، دوا السكري لو أخذه مع الأكل عادي ما في مشكلة صح ولا لا؟ لكن إذا بتحكي عن دوا لوجع الراس، تخليه كمان ساعة يشتغل؟ أهو هلقيت رأسي بوجعني أنا مش صح ولا لا؟ فبدي الـ Action إله يكون سريع، الأفضل إنه الواحد يأخذه بدون أكل. هلا لما تيجي تحكي عن الـ NSAIDs، Non-steroidal anti-inflammatory drugs، هذول بيعملوا Irritation للـ GI شو اعمل؟ غصباً عني بدك تأخذهم مع الأكل، رح يتضرر أو يتأثر الـ Gastric emptying ورح يتأثر الـ Onset of action للدوا ولكن I have no choice، اوكي؟ عشان هيك الأفضل خذ Paracetamol، إلا إذا الـ Paracetamol مش نافع معك، يعني إذا وجع أسنان مين Paracetamol هذا؟ من رأسك اطلعه، إذا مش Profen و صح ولا لا؟ فيعني اه

طيب، Stimulation للـ Gastrointestinal secretions، كمان حكينا إنه الأكل بحفز البيسين، إفراز الـ المواد اللي ممكن إنها تزيد من الـ Degradation لبعض الأدوية معناها... الـ Bile salts كمان، Bile salts ممكن إنها بوجود الـ Fat يزيد عندنا كميتها وبالتالي بيزيد الـ Dissolution للـ Poorly soluble drugs زي Griseofulvin، Griseofulvin Anti-fungal drug طبيعته Lipophilic أكثر، يعني Lipophilic Highly lipophilic فاللي بصير إنه الـ Solubility إله قليلة لما بكون في عندنا Fat بالوجبة تبعتنا بيزيد من الامتصاص تبعته لأنه بحفز إفراز الـ Bile salts والـ Bile salts بتزيد من الـ Solubility للـ Griseofulvin، اوكي؟ والعكس لبعض الأدوية الثانية زي Kanamycin زي Neomycin، هذول العكس هذول عليهم Positive charge فبروحوا شابكين مع الـ Bile salts اللي عليها Negative charge وبقل الامتصاص، تمام؟ بقل امتصاصهم لأنهم بيشبكوا مع يعني بيتحولوا لـ Complex ما بيمتصوش. يعني معناها شو شو فهمنا؟ Bile salts منيحة ولا مش منيحة؟ اه، منيحة ولا لا؟ يعني Griseofulvin إذا الواحد أكل مـ أخذها مع الأكل كويسة ولا لا؟ اه كويسة، ليش؟ لأنه Fat الموجود عندي بالـ أكل ممكن إنه يزيد إفراز الـ Bile salts اللي بتزيد من الـ Dissolution للدوا وتزيد من امتصاصه والـ Bioavailability تبعته، بالمقابل Kanamycin والـ Neomycin مالهم؟ بقل الامتصاص تبعهم لأنه بيعمل Complexation معهم بقلل من الـ Bioavailability لـ هذول.

III Effect of Food

E-Competition between food components and drugs for specialized absorption mechanisms

There is a possibility of competitive inhibition of drug absorption in case of drugs that have a chemical structure similar to nutrients required by the body for which specialized absorption mechanisms exist.

F- Increased viscosity of gastrointestinal contents

The presence of food in the GIT provides a viscous environment which may result in:

- Reduction in the rate of drug dissolution
- Reduction in the rate of diffusion of drug in solution from the lumen to the absorbing membrane lining the GIT.

Hence, there is reduction in drug bioavailability.

طيب، Competition مع الأكل إحنا قلنا مين؟ L-dopa، ה-5-Fluorouracil لما يكون في عندي إشي من الـ Components تبعت الأكل اللي بصير لها امتصاص مع نفس الـ Carrier، مع نفس الـ Transporter بصير Competition بينهم، اوكي؟ فـ رح يكون عندنا لهذه الأدوية امتصاصها أقل. كمان لما بتزيد عندنا الـ Viscosity للـ Gastrointestinal، بكون الأكل موجود الـ Solution اللي بكون محيط بهذا الدوا بكون Viscous، فالـ Dissolution إله عشان هاي الـ Particles يصير لها Disintegration و Dissolution وإنها تتفكك وتطلع وهي محيط فيها الـ Diffusion coefficient شو حكينا عنه؟ Diffusion coefficient بعتمد على Viscosity للميديا المحيط فيها، فإذا كان الميديا هذا Viscous بسبب وجود الأكل كل ما كان Dissolution إله أقل معناها وصوله للـ Membrane of the intestine رح يكون أصعب، اوكي؟ وبالتالي الامتصاص رح يكون أقل، زي ما قلنا كل ما كانت Viscous environment بقل عندنا الـ Rate of dissolution بقل عندنا الـ Rate of diffusion لهذا الـ Molecules ليوصل للـ مكان الـ Membrane اللي بده يصير له Absorption منه وبالتالي بقلل من الـ Bioavailability إلها.

III Effect of Food

G- Food-induced changes in presystemic metabolism

- Certain foods may increase the bioavailability of drugs that are susceptible to presystemic intestinal metabolism by interacting with the metabolic process.
- E.g. Grapefruit juice is capable of inhibiting the intestinal cytochrome P450 (CYP3A) and thus taken with drugs that are susceptible to CYP3A metabolism which result in increase of their bioavailability.

H- Food-induced changes in blood flow

- Food serve to increase the bioavailability of some drugs (e.g. propranolol) that are susceptible to first-pass metaolism.
- Blood flow to the GIT and liver increases after a meal. The faster the rate of drug presentation to the liver; the larger the fraction of drug that escapes first-pass metabolism. This is because the enzyme systems become saturated.

في عندنا كمان الـ Presystemic metabolism ممكن إنه يتضرر الواحد لما بياكل مش بتزيد الـ Blood supply to the GI؟ اه، لما بناكل بتزيد الـ Blood supply to the GI وبالتالي ممكن إنه هذا الإشي يزيد الـ Bioavailability لبعض الأدوية، Blood supply أكثر معناته عملية دخولها للـ دم صارت أحسن، أفضل. في عندنا الـ بقلل عندنا كمان الـ حكينا إنه بتزيد الـ Bioavailability إذا كانت في عندنا Intestinal metabolism بتزيد الـ Blood supply بتزيد الـ Absorption إلها، في عندنا بعض المواد الـ الأشياء اللي إحنا بنشربها وبنأكلها مع الأكل زي Grapefruit، Grapefruit شو بيعمل؟ بيعمل Inhibition للـ Cytochrome P450 3A4، هذا موجود عندنا بالـ Intestine منه، فإذا صار له Inhibition شو بصير للـ Bioavailability للأدوية؟ أقل ولا أعلى؟ Inhibition. هلا إحنا في مرات الأدوية ممكن إنه يصير لها Presystemic metabolism، يعني الـ Enzymes الموجودة بالـ Intestine بتكسر لي إياها، تمام؟ إذا عملنا Inhibition الـ Grapefruit بيزيد الـ Bioavailability لكتير من الأدوية، كتير من الأدوية ممكن إنها تزيد الـ Bioavailability إلها وبالتالي بسبب الـ Inhibition للـ Cytochrome P450 اللي موجود عندنا بالـ Intestine. في عندنا كمان الـ Blood flow، Blood flow كل ما زاد الـ Blood flow كل ما كان الـ Absorption أكثر كل ما صار الفرق بين الـ Concentration الـ High concentration والـ Low concentration أعلى، الـ Concentration gradient وبالتالي امتصاص بصير عندنا أفضل.

طيب إذا كان الدوا Susceptible للـ First-pass metabolism؟ اه، وزدنا الـ Blood flow؟ بيزيد كمان الـ Blood flow للـ Liver عشان ينقل Portal vein، بصير كمان Degradation أعلى، يعني الـ First-pass metabolism بصير أكثر أعلى، اوكي؟ فكمان هاي واحدة من المشاكل، شو بنعمل عشان نخفف منه أو نقلل منه؟ هيك هيك لما الواحد بده يأكل بيزيد الـ Blood supply، شوفوا بالنسبة للـ Propranolol من الأدوية اللي ممكن إنه تزيد الـ Bioavailability إلها إذا زاد الـ Blood supply زاد، شوفوا الفكرة كيف، هلا أنا في عندي Propranolol molecules، هاي آخر إشي بحكيه خلص، Propranolol molecules في عندي شغلتين الأكل بيسويهم للـ Propranolol بيزيدوا عندنا الـ Bioavailability إلها، الشغلة الأولى: إحنا حكينا إنه بيعمل Ion pairing مع الـ Oleic acid، فإذا انت مأكل إشي فيه زيت شو بيساوي؟ بيزيد بيعمل pairing معه وبيزيد امتصاصه، هاي أول شغلة. الشغلة الثانية: إنه انت لما هاي بصير له First-pass metabolism، بروح للـ Liver، الـ Blood supply to the liver زاد، اتكسر؟ لا، هو هو لو كان كميته قليلة بتكسر بس إحنا بنحط كمية كبيرة، هلا الـ الكمية الكبيرة شو بتعمل؟ كل ما كانت الكمية أكبر كل ما كانت الانزيمات عم بصير لها Saturation، يعني أنا في 10 molecules عملوا Saturation للـ Enzymes الـ 20 اللي وراهم نفذوا اه اتنفذ، فهمتوا كيف الفكرة؟ هلا لو كانت Concentration للـ Molecules قليلة لهي الأدوية كميتها قليلة لا، ممكن إنه كل ما زاد الـ Blood supply First-pass metabolism بيزيد، ولكن إحنا شو بنحلها؟ بنحلها بـ Dose عالية، Propranolol بنعطي منه Dose عالية حتى إنه نتجنب مشكلة الـ الـ First-pass metabolism، تمام؟ Saturation للـ Enzymes والباقي كلياته رح يمر والشغلة الثانية مع الأكل Ion pairing معناته الـ Propranolol قلنا عنه يعني هاي هاي سؤال علل اه؟ امتصاص الـ Propranolol