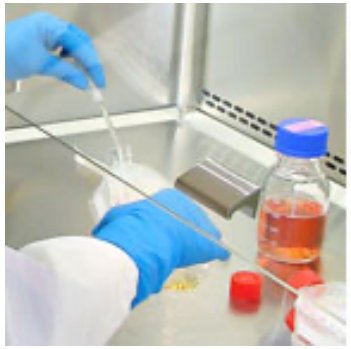
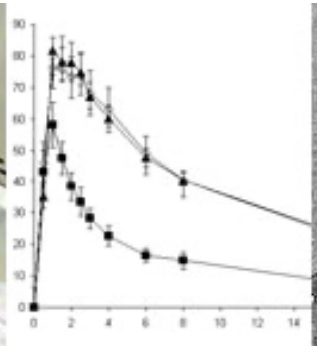
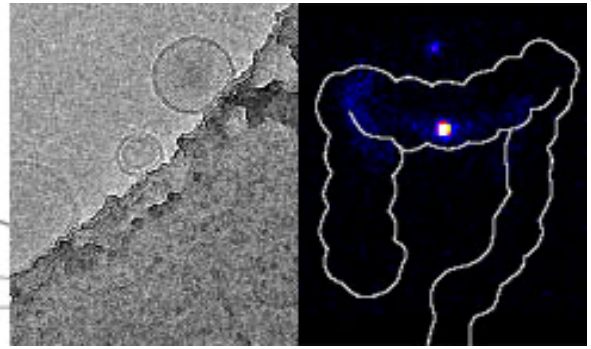
Biopharmaceutics

Introduction







Introduction to biopharmaceutics

- **Biopharmaceutics:** the study of how the physicochemical properties of drugs, dosage forms and routes of administration affect the rate and extent of the drug absorption.
- Thus, biopharmaceutics involves factors that influence the:

1) The rate of drug release from the product;
2) Stability of the drug in the route of administration
3) The rate of dissolution of the drug at the absorption site; and
4) The availability of the drug at its site of action.

أول إشي، شوهو ال Biopharmaceutics؟ وبعدين كيف هدول بأثروا على ال Rate of Absorption. طبعًا شو ال Rate وشو ال Extent؟ هلا رح نحكي عنهم.
غال Biopharmaceutics بدرس كل ال Factors اللي بتدخل بإنه الدواء راح يمتص ولا لا، وقديش هذا الامتصاص، يعني كم الكمية اللي راح تمتص مثلاً، أنا أعطيت المريض mg 500 من الدواء، لكن اللي امتصه الجسم كان mg 400 فقط، يعني امتص 80% من لجرعة. هاي بنسميها Extent of Absorption أو Bioavailable Dose
خليني أحكي عن Antibiotic.
هلا ال Antibiotic شو لازم يكون عندي؟ لازم يكون في عندي Concentration معين بالدم لهذا الشخص.
لوكان ال Concentration أقل، يعني لوكان عندي الامتصاص كامل، ولكن الامتصاص بطيء، شورح يكون؟
رح يكون الدواء بالنهاية امتص، لكن ببطء.
مسارح نحكي عن عدد من المصطلحات.
طبعًا في عنا إشي اسمه Minimum Effective Concentration (MEC).
شايفين؟ هاي هي. عندي أنا منحنى الامتصاص، وفي عندي Minimum Effective Concentration، هون بلش الفعل أو المفعول تبعه.
وفي عندي Minimum Toxic Concentration (MTC).
Minimum Effective، وكمان مش لازم يرتفع عن ال Minimum Toxic Concentration هلا الدواء مش لازم ينخفض عن ا Concentration.
ليش؟
شو اللي بصير إذا نزل شوي عن ال Minimum Effective Concentration؟ شو يعني لو نزل؟

عارفين شو يعني **Resistance**؟ هلا عارفين كيف إنه أنت مش عارف شو السلاح اللي مع عدوك، طالما مش عارف شو هو، ما في عندك إشي مقاوم إله. طيب، إذا أنا بس وريتك السلاح وما قتلتك، بتقدر تعمل إشي مضاد إله؟ آه، ورجيتك إياه.

بتعرفوا الصينيين والهندسة العكسية ولا مش سامعين عنها؟ أنت بتجيب لهم جهاز وتعطيهم إياه، بس يمسكه بفكفكه كله وبرجع بركبه مرة ثانية. خلص، عرف كيف يفكه وعرف شو مكوناته. هلا شو بعمل؟ كل القطع اللي فككها بصنع زيها، وبروح بصنع جهاز نفس جهازك.

هي أصلًا ليش الصين متفوقة على الدنيا كلها؟ لأنه شو ما اخترعت، شو ما ابتكرت، شو ما سويت، بعملوا هندسة عكسية ويطلعوا نفس الكوبي من الجهاز تبعك.

فهيك بالنسبة للبكتيريا، البكتيريا مجرد ما شافت الـ **Antibiotic** تبعي، شو صار؟ صارت عارفة شو العدو تبعها. بتعرف كيف بدخل على الخلية تبعتها، يعني مثلًا بدخل من خلال **Transporter**. أوكي، هذا الـ **Transporter** بغيره، أو بتغير الـ **Structure**، أو بتغير الجين تبع الـ **Transporter**، بحيث إنه المرة الجاية ما بفوته. أو بتطلع إنزيم يكسره، أو بتطلع أي **Mechanism** لمقاومته.

فأنا صار عندي مشكلتين: الـ **Effect** راح، والشغلة الثانية صارت مقاومة تبعت الـ **Microorganism**، لأني لا أعطيته **Dose** يقتل البكتيريا، ولا إني ما ورجيتهوش الدواء.

فزي ما قلنا، طبعًا إحنا لما بنحكي عن الـ **Factors Affecting Absorption**، في عندي كثير شغلات.

أول إشي: **Protection and Stability of the Drug**.انه لازم أحافظ على **Temperature** معينة للدواء. في كثير مرات مثلًا التحاميل، ممكن تكون سايحة، أستعملها ولا لا؟ ما بينفع. أوكي، فـ **Stability** للدواء، لازم يكون **Stable**، ولازم الـ **Temperature** تبعته والـ **Conditions** كلها محافظ عليها.

ثاني إشي: **Rate of Drug Release from the Product**. هاي راح نحكي عنها، لأنها من الـ **Factors Affecting Absorption**.

شو يعني **Rate of Release**؟ هلا مرات إذا أنا بستخدم... بتعرفوا إحنا لما نحضر شغلة على شكل **Tablet**، أنا بضيف عليها **Excipients**، أنا ما بحط الدواء لحاله. يعني ما بروح أجيب دواء عياره **10 mg** وأحطه بكبسولة ولا **Tablet** ولا شغلة **10 mg**. عمركم شفتوا؟

شفتوا؟
أقل إشي **200** أو **300 mg**، أقل إشي. حتى الحبة الصغيرة هاي **100** أو **200 mg**. فهمتوا كيف؟ ما في عندي دواء هيك لحاله.
Flow وبنحط أكثر من شغلة، حتى إنها تسهل عملية ال **Glidants**، بنحط **Diluents**، بنحط **Excipients** شوبنحط معه؟ بنحط للمواد بال **Tableting Machine.**
يعني في شغلات بتنضاف له، وبعد هيك إحنا بكبس الحبة. هاي المواد إلها دخل بالدواء تبعي؟ بتأثر عليه؟ كمان واحدة من المشاكل اللي ممكن تأثر على **Rate of Absorption** وتأثر على **Rate of Release**. يعني اذا هذا بشبك الدواء بعي راح يصير له **Release** ويذوب ويطلع، لا. ممكن يكون عندي مشكلة بال **Formulation**، وال **Formulation** هي اللي عندي فيها مشكلة، فممكن تأثر على **Release from the Product**، وتكون عاملة **Binding** معه وما طلع.
وفي كمان **Rate of Dissolution**، وال **Solubility** لهذا ال **Drug**، كلياتها ممكن تأثر عليه.
Absorption. بتأثر على ال **Factors** طبعًا في كثير
هلا إذا أنا أخذت الدواء على معدة فاضية، أحسن ولا على معدة مليانة؟

Introduction to biopharmaceutics

- A given drug may exhibit differences in its availability at the site of action if it is administered:
- in the same type of dosage form by different routes of administration (e.g. an aqueous solution of the drug administered by the oral and intramuscular routes);
- by the same route of administration but in different types of dosage form (e.g. a tablet, a capsule and an aqueous suspension administered by the oral route)
- in the same type of dosage form by the same route of administration but in different formulations (e.g. different formulations of an oral aqueous suspension)

أحسن، لأنه بكون عندي **Surface Area** عالية جدًا، بحيث إنه الـ **Dissolution** له بصير أفضل.

طبعًا رح نحكي أمثلة لما نحكي عن كل واحد منهم، بس أكثر مثال هو **Phenytoin**، لأنه الـ **Solubility** إله قليلة، وكمان الـ **Particle Size** بتلعب دور كثير كبير بالـ **Bioavailability** للدواء.
و في عندي **Stereochemistry of Drug** في **Omeprazole S** و **R** معناته إلها دخل.

وكمان مش بس رح تأثر على الـ **Absorption**، كمان على الـ **Metabolism** تبعه. يعني الـ **R** والـ **S** بفرقوا عندي بعمليات الـ **Metabolism**، في واحد أسرع من الثاني.

Salt Formation: هلا في كثير أدوية كمان ممكن نضطر نحولها لـ **Salt.**

ليش؟ لأنه بصير الـ **Dissolution** أحسن.

يعني إذا كان عندي الدواء زي مثلًا **Diclofenac**، على أي شكل موجود؟ يا **Diclofenac Sodium**، يا **Diclofenac Potassium**، صح ولا لا؟

طب ليش ما أخليه **Diclofenac** عادي؟ وين المشكلة؟ الـ **Solubility** رح تكون قليلة، فالـ **Bioavailability** أقل.

أنا بحكي عن دواء للألم، يعني أخليه يشتغل كمان ساعة، بزبط ولا ما بزبط؟

لا، ما بزبط. بوجعني راسي، بوجعني جرح، بوجعني عضلاتي، ما بزبط يستجيب بعد ساعة.

أما أدوية ثانية، زي أدوية الضغط، بيزبط كمان ساعة يشتغل؟ آه، بيزبط. هو أصلًا حبة باليوم ومفعوله **24** ساعة. لو اشتغل كمان ساعة، ما في مشكلة، مش مستعجل على الـ **Activity** تبعته.

فـ **Salt Formation** ممكن تساعد بزيادة الـ **Solubility**، وبالتالي بكون عندنا **Onset of Action** أسرع.

وفي عنا لما يكون الدواء بالـ **Crystalline Form** أو بالـ **Amorphous Form**

من ضمن الأشياء، في دراسات وأبحاث ورسائل ماجستير ودكتوراه على موضوع **Crystalline** و**Amorphous**.

عرفتوا؟ بفرق معنا كمان لبعض الأدوية إنه يكون بالـ **Crystalline Form** أو يكون بالـ **Amorphous Form**.

شو يعني بالـ **Crystalline**؟ يعني بكون مشكّل هيك، كريستال، وشكله منتظم. أما الـ **Amorphous**، بكون الشكل تبعه مش منتظم، عشوائي. أوكي؟

وطبعًا هذا ممكن يفرق بال
كمان في عندنا الأكل، وطبيعة الأكل نفسها.

مثلًا **Propranolol** من الأدوية اللي فيها اختلاف. هلا إحنا إذا أكلنا وجبة دسمة، مش كثير مفضلة للأدوية. ليش؟ لأنها بتطول **Gastric Emptying Time**. أوكي؟ الـ **Gastric Emptying** بصير يحتاج فترة أطول، ممكن ساعتين، عشان يصير **Gastric Emptying** ويبدأ الامتصاص من الـ **Intestine**.

معناته شو صار للدواء تبعي؟ تأخر امتصاصه لمدة ساعتين أو أكثر.

أما الـ **Propranolol**، فعندنا العكس. الـ **Absorption** تبعه بصير أحسن لما يكون مع **Fatty Acids**.

ليش؟ الـ **Propranolol** عليه **Positive Charge**، ولما تحطه مع **Fatty Acid**، والـ **Fatty Acid** عليه **Negative Charge**، بروح عامل رابط معه، وبدخل كـ **Complex**.

هذا الامتصاص للأشياء اللي عليها **Positive Charge** بكون قليل، لأنه إحنا بنحكي عن **Lipophilic Membrane**، فعشان يمتصه، بكون صعب.

فشو بعمل؟ لما بعمل **Complexation** مع الـ **Fatty Acid**، بصير **Neutral**، فبصير امتصاصه أحسن.

فالـ **Dissolution Rate** بلعب دور، والأشياء اللي بتساعد الـ **Dissolution**، مع أكل أو بدون أكل، كلها بتلعب دور.

كمان الـ **Formulation**. أنا بأي شكل محضره؟ محضره على شكل **Tablet**، ولا **Capsule**، ولا أي إشي؟

أيهم أسرع امتصاصًا، الـ **Tablet** ولا الـ **Capsule**؟

الـ **Capsule**.

ليش؟ لأنه الـ **Tablet** فيها **Disintegration Step**، لازم أول إشي يصير لها **Disintegration** وتتفكك وتصير على شكل **Powder**.

أما الـ **Capsule**، فالـ **Powder** موجود أصلًا، فما في عنده هاي الخطوة.

معناته الـ **Capsule** امتصاصها أسرع.

فالـ **Formulation** بتلعب دور.

هلا كمان أنا معطيه على أي شكل؟ معطيه على شكل **Extended Release**، ولا **Sustained Release**، ولا **Tablet** عادي، ولا **Solution**؟

الـ **Dosage Form** اللي أنا بسويها، والـ **Formulation**، وشو الـ **Ingredients** المحطوطة فيها، كلها بتلعب دور بامتصاص الدواء.

كمان **Manufacturing Process**.

عارفين الـ **Compression Force** تبعة الـ **Tablet**؟ كمان إلها دخل.

يعني حتى هاي الأشياء كلها بتكون مدروسة من قبل الشركة.

اللي بيشتغل بالإنتاج، هاي كلها دراسات، وبجربوا كيف الـ **Disintegration**، والـ **Dissolution**، وكل الـ **Process** بتكون مدروسة.

كمان في أشياء ممكن تأثر، مثل إذا كان الدواء **Hygroscopic**، فعملية التخزين ممكن تغير خصائصه وتخربه.

وآخر إشي **Permeability** ، هل هو **Lipophilic** ولا **Hydrophilic**؟ هاي كلياتها بتلعب دور بكيفية امتصاصه.

وهل امتصاصه **Active Transport** و **Passive Transport** كمان إلها دور.

ليش؟ الـ **Propranolol** عليه **Positive Charge**، ولما تحطه مع **Fatty Acid**، والـ **Fatty Acid** عليه **Negative Charge**، بروح عامل رابط معه، وبدخل كـ **Complex**.

هذا الامتصاص للأشياء اللي عليها **Positive Charge** بكون قليل، لأنه إحنا بنحكي عن **Lipophilic Membrane**، فعشان يمتصه، بكون صعب.

فشو بعمل؟ لما بعمل **Complexation** مع الـ **Fatty Acid**، بصير **Neutral**، فبصير امتصاصه أحسن.

فالـ **Dissolution Rate** بلعب دور، والأشياء اللي بتساعد الـ **Dissolution**، مع أكل أو بدون أكل، كلها بتلعب دور.

كمان الـ **Formulation**. أنا بأي شكل محضره؟ محضره على شكل **Tablet**، ولا **Capsule**، ولا أي إشي؟

أيهم أسرع امتصاصًا، الـ **Tablet** ولا الـ **Capsule**؟

الـ **Capsule**.

ليش؟ لأنه الـ **Tablet** فيها **Disintegration Step**، لازم أول إشي يصير لها **Disintegration** وتتفكك وتصير على شكل **Powder**.

أما الـ **Capsule**، فالـ **Powder** موجود أصلًا، فما في عنده هاي الخطوة.

معناته الـ **Capsule** امتصاصها أسرع.

فالـ **Formulation** بتلعب دور.

هلا كمان أنا معطيه على أي شكل؟ معطيه على شكل **Extended Release**، ولا **Sustained Release**، ولا **Tablet** عادي، ولا **Solution**؟

الـ **Dosage Form** اللي أنا بسويها، والـ **Formulation**، وشو الـ **Ingredients** المحطوطة فيها، كلها بتلعب دور بامتصاص الدواء.

كمان **Manufacturing Process**.

عارفين الـ **Compression Force** تبعة الـ **Tablet**؟ كمان إلها دخل.

يعني حتى هاي الأشياء كلها بتكون مدروسة من قبل الشركة.

اللي بيشتغل بالإنتاج، هاي كلها دراسات، وبجربوا كيف الـ **Disintegration**، والـ **Dissolution**، وكل الـ **Process** بتكون مدروسة.

كمان في أشياء ممكن تأثر، مثل إذا كان الدواء **Hygroscopic**، فعملية التخزين ممكن تغير خصائصه وتخربه.

وآخر إشي **Permeability** ، هل هو **Lipophilic** ولا **Hydrophilic**؟ هاي كلياتها بتلعب دور بكيفية امتصاصه.

وهل امتصاصه **Active Transport** و **Passive Transport** كمان إلها دور.

طيب، نيجي للمصطلحات.

في عنا أول مصطلح رح نحكي عنه، **ADME**.

طبعًا الـ **ADME** هذا رح يضل ماشي معنا من هون لآخر الكورس.

ADME هي اختصار لـ **Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion.**

أوكي؟

إحنا حكينا لأنه الـ **Biopharmaceutics** هي أصلًا جزء من الـ **Pharmacokinetics**.

وحكينا إنه الجزء الـ **Theory** هو الـ **Biopharmaceutics**، ولكن عملية الـ **Calculations** أنا أحسبها لما أحكي عن **Extent and Rate of Absorption**.

بالـ **Pharmacokinetics** أنت بتحسبهم، أما أنا هون بحكي عنهم حكي بس.

يعني بقولك في **Rate of Absorption**، وحسب الـ **Rate of Absorption**، إذا كان الامتصاص سريع، بكون الوقت اللي وصل فيه الـ **Peak Concentration** قصير.

فهاي أنا مصطلحات بس بحكي فيها، ولكن قديش الـ **Rate of Absorption** للدواء الفلاني؟ هاي بتحسبها وين؟ بالـ **Pharmacokinetics**، مالنا علاقة فيها هون.

إحنا حكينا وقلنا إنه هون بحكيلك المصطلحات، أما لما تقوللي مثلًا: قديش الـ **Half-life** للدواء؟

شو يعني **Half-life**؟

إذا قلتلك إن الـ **Half-life** خمس ساعات، شو يعني خمس ساعات؟

إذا بدي خمس ساعات، يعني بدي خمس ساعات عشان جرعة الدواء تنقص للنص.

يعني إذا كانت عندي الجرعة **500 mg**، قديش بتصير بعد خمس ساعات؟

250 mg.

وبعد خمس ساعات ثانية؟

125

أوكي، يعني قديش بدي عشان أطلعه من الجسم كله؟

إحنا عادةً بنستنى حوالي **5 Half-lives**. أوكي؟

بشكل عام، إذا كان الـ **Half-life** قصير، خلال هاي الفترة بكون الجسم تخلص من أغلب الدواء. أما إذا كان الـ **Half-life** طويل، ساعتها ممكن نستنى أكثر.

ليش؟

عشان نتأكد إنه الدواء **Wash Out**، يعني الجسم تخلص من الدواء، وما ضل منه كمية مؤثرة.

ما رح يضل في الدواء.

في أدوية الـ **Water Solubility** تبعتها عالية، فهي موجودة بالدم. أوكي؟ وحتى إذا كانت منتشرة بالـ **Extracellular Fluid** كمان قاعدة بتنعملها **Washout**، وبتنعملها **Dilution**، وبتروح باليورين. ليش بدها تضل؟

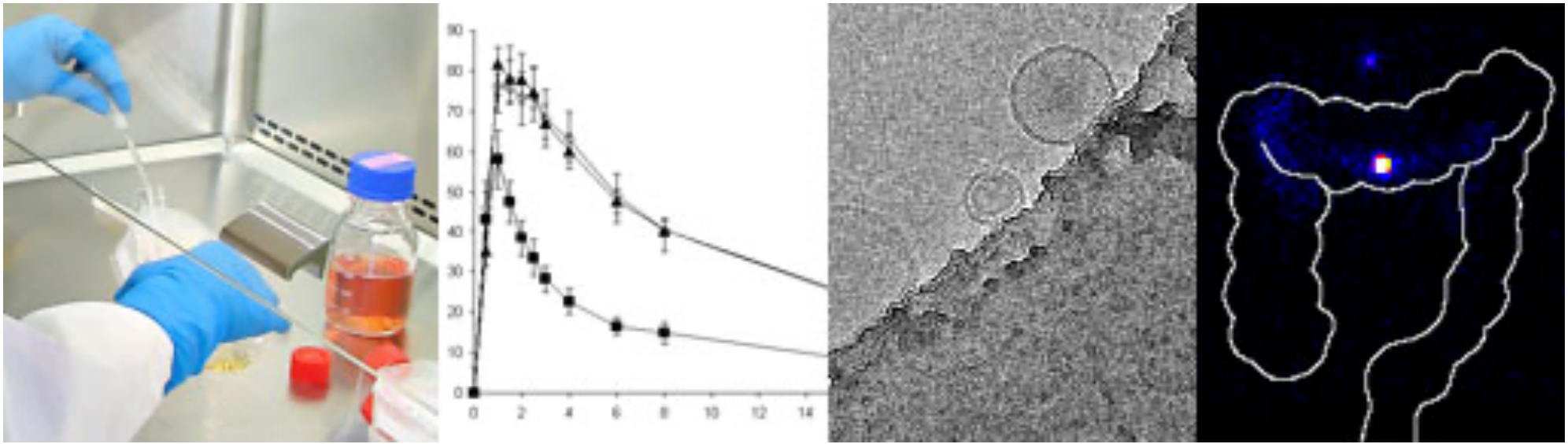
هلا بكون في عنا دراسات **Bioavailability** للدواء. شو بيعملوا؟ بياخذوا مثلًا جروب وجروب، هدول الجروبين. بيعطوا الجروب الأول دواء، والجروب الثاني دواء ثاني، وبقارنوا بينهم.

هلا عشان يتجنبوا الاختلافات بين الأشخاص، لأنه ممكن استجابتي للدواء تختلف عن استجابتك، شو بعملوا؟ بيعملوا **Switch**.

يعني هدول الجروبين اللي عملتهم هلا، بالمرة اللي بعدها بعكسهم. اللي أعطيتهم **Panadol** بعطيهم الدواء الثاني، واللي أعطيتهم الدواء الثاني بعطيهم **Panadol**.

وبعدين برجع مرة ثانية بحلل العينات، وبشوف إذا نفس الشخص اللي كان عنده الامتصاص قليل، كمان ظل الامتصاص عنده قليل، معناته المشكلة من الشخص نفسه.

فهاي الأشياء إلها دور كبير، وزي ما قلت لكم، هاي كلها **Calculations**. الناس اللي بتحب الحسابات وتحب الـ **Calculations** بتبدع بالـ **Pharmacokinetics**



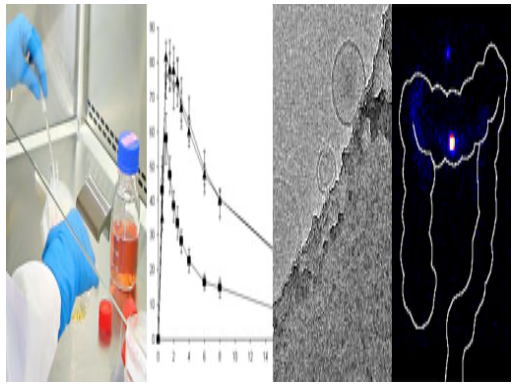
Scheme demonstrating the dynamic relationship between the drug, the drug product, and the pharmacologic effect.

Introduction to biopharmaceutics

- **ADME:** is an acronym in pharmacokinetics and pharmacology for **a**bsorption, **d**istribution, **m**etabolism, and **e**xcretion, and describes the disposition of a pharmaceutical compound within an organism.

- **Pharmacokinetics:** The study and characterization of the time course (kinetics) of drug absorption, distribution, metabolism and elimination (ADME).

Introduction to biopharmaceutics



- **Absorption:** is the process of a substance entering the body.
- **Distribution:** is the dispersion of substances throughout the fluids and tissues of the body.
- **Metabolism:** is the irreversible transformation of parent compounds into daughter metabolites.
- **Excretion:** is the elimination of the substances from the body.

إذا أعطيته **Oral**، أول شيء بصير عندي **Absorption**.

إذا أعطيته **IV**، ما عندي **Absorption Step**، لأنه دخل مباشرة على الدم.

هلا الأدوية والمواد اللي تكون عالية الـ **Water Solubility**، وين رح تلاقيها؟

بالـ **Blood**، وكمان حوالين الخلايا بالـ **Extracellular Fluid**.

طيب جوا الخلايا؟

إذا كان الدواء **Polar**، امتصاصه قليل، زي لو أعطيت **Injection Mannitol**.

وين رح يروح؟ **Mannitol**

وين عندي **Blood vessels**؟ وين عندي حوالين الخلايا؟ رح يكون منتشر هناك.

أما جوا الخلايا، إذا أعطيته **Oral** مش رح يمتصه، لأنه ما بخترق الـ **Membrane**، وما بمر عبرها، فمش رح تلاقيه جوا الخلايا.

طيب الـ **Distribution** وين بروح الدواء إذا كان **Lipophilic**؟

مش رح يخلي مكان إلا ويروح عليه.

مش بس رح ألاقيه بالبلازما، بالعكس ممكن تلاقي الـ **Concentration** قليل بالبلازما، وتلاقيه جوا الخلايا أكثر.

طيب، الـ **Metabolism**.

زي ما حكينا، هي عملية **Transformatin** أو تغيير في تركيب الـ **Compound**.

من المعلومات المهمة اللي لازم تعرفها من الـ **Biopharmaceutics**:

لما أعمل **Metabolism** للـ **Drug**، مش بعمله لأنه **Toxic** أو لأنه **Active** وبدي أخليه **Inactive**.

الجسم ما بميز.

الجسم بميزه إنه هذا الدواء **Non-polar** ومش عارف يطلعه، فشو لازم يعمل؟

يزيد الـ **Polarity** تبعته عشان يطلعه من الجسم.

وعشان هيك في عنا مرحلتين لـ **Metabolism**:

Phase I

* مثل عملية **Hydroxylation**.

Phase II

* عملية **Conjugation** مع:
* **Amino acids.**
* **Glucuronide.**
* **Glutathione.**
* مع اكثر من شغلة.

هذول هم عمليات الـ **Metabolism**.

وطبعًا إذا حطيت عليه **Glucuronide** وصار **Polar**، خلص.

إذا تفلتر هذا شو بده يرجع؟ أنت بتحكي عن مادة مليانة **OH groups**، إذا تفلترت ما بترجع.

وخلص بكون طلعنا الـ **Excretion**، أو الـ **Elimination**.

الـ **Elimination** لـ **Parent Drug** إذا كان **Polar**، وممكن يكون لـ **Metabolite** تبعته.

بعد ما نكون عملنا له **Metabolism**، بنطلعه من خلال:

Excretion

إذا كان **Oral**، أول شيء بصير:
Absorption

في عندي:

*** Passive Diffusion.**
*** Active Transport.**
*** ~~Carrier~~-mediated Transport.** ← Passive

إحنا بالـ **Intestine** في عنا الـ **Enterocyte**. أول إشي ممكن يدخل من خلال الـ **Passive Diffusion**، وممكن يدخل من خلال الـ **Active Transport**، أو من خلال **Carrier**.

وكمان في عنا إنزيمات بالـ **Intestine**، زي ما حكينا عن **Cytochrome P450**، فكمان بعض الأدوية ممكن يصير إلها **Metabolism** بالـ **Intestine**. ↳ In liver and intestine

يعني الكمية اللي قاعدة توصل للدم، هل هي كاملة؟ **100%**؟ لا، أكيد مش **100%**
بعدها الخطوة اللي وراها:

Distribution

إذا أعطيته **Intravenous**، هو الوحيد اللي ما فيه **Absorption**، لأنه دخل مباشرة بالدم.

بروح على الـ **Distribution**.

عندي:

*** Intravascular Space.**
*** Extravascular Space.**
*** Protein Binding.**

وبعدها الجزء اللي ظل عندي **soluble** بال **BV** بالدم هو اللي بروح لـ **Liver**.

الدواء ماشي مع الدم، بروح لـ **Liver**، وجزء منه بصير له **Metabolism** حسب الـ **Polarity**.

إذا كان الدواء **Polar**، ما يحتاج **Metabolism** بالـ **Liver**.

إذا كان **Non-polar**، بروح يعمل **Hepatic Metabolism**.

في factors عندي:

* Phase I Metabolism.
* Phase II Metabolism (Conjugation).

بعدها في أكثر من طريق للـ Excretion:

* Biliary Excretion: يروح على الـ Bile، ومنه على الـ Intestine ويطلع مع الـ Feces.
* Renal Excretion: يروح على الـ Kidney ويتفلتر.
إذا رجع صار له Reabsorption، معناته لساته non polar .

إذا ظل بالـ Urine خلص انتهى.

إذا رجع مرة ثانية للـ Liver، وإذا Phase I ما كانت كافية، يعمل Phase II.

يعني إذا ربطته مع Glycine أو Sulfate أو Glucuronide، خلص انتهى الموضوع.

نيجي لمصطلح مهم Bioavailability has two factors: Extent and Rate of Distribution..

الاثنين لازم يندرسوا، ولازم يكونوا مطابقين.

إذا عندي Panadol ودواء ثاني ،،ريڤانين،،، وبدي أقارن بينهم:

الـ Extent نقيسه بالـ Area Under the Curve (AUC).

يعني قديش المساحة الموجودة تحت المنحنى.

ممكن يكون شكل المنحنى مختلف، لكن إذا كانت الـ AUC نفسها معناته الـ Extent of Absorption متساوي.

أما الـ Rate بنشوف:

* الوقت للوصول للـ Peak.
* والـ Concentration اللي وصلها.

إذا اختلفوا، معناته عندي مشكلة بالـ Rate of Absorption.

لازم يكونوا متطابقين بالـ Rate وبالـ Extent.

الـ AUC لازم تكون ضمن الرينج المقبول حسب الـ Pharmacopoeia تقريبًا 90–110%.

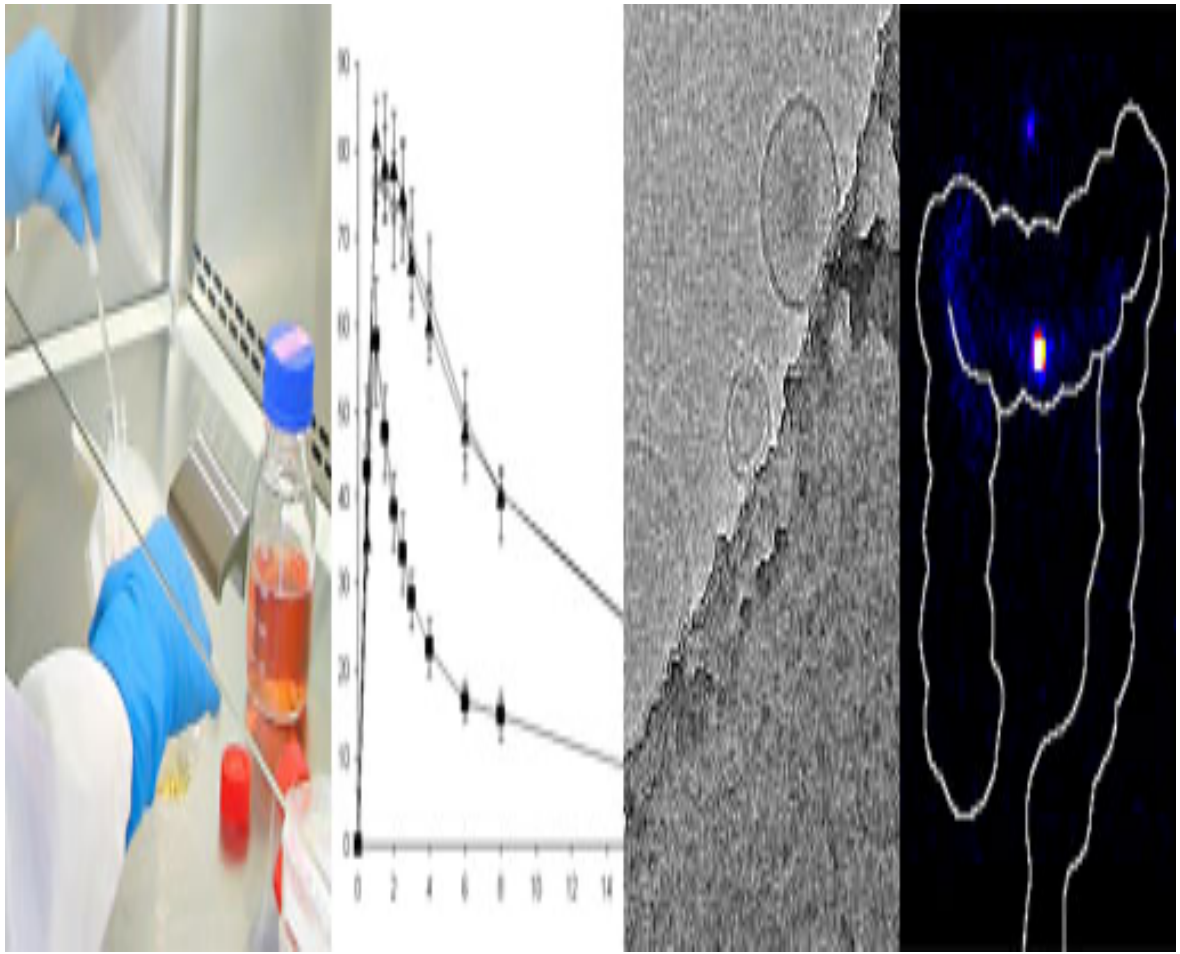
إذا حسبت كل الـ AUC وطلع معي 450 mg، والجرعة الأصلية ،،Administered،، كانت 500 mg:

450 ÷ 500 × 100 = 90%

يعني الـ Bioavailability = 90%

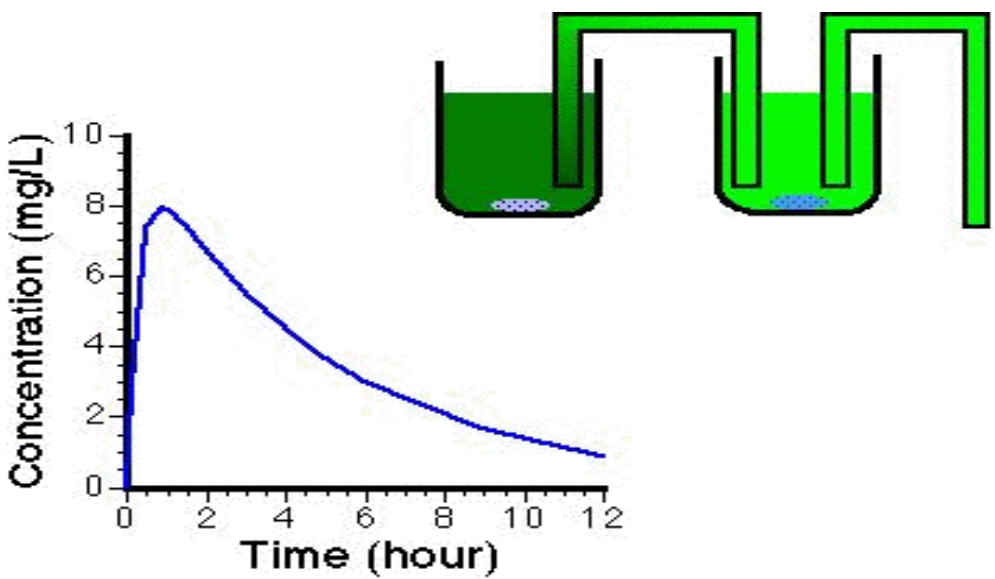
لما بدي أعمل Bioequivalence study لازم آخذ 12 واحد لكل دراسة

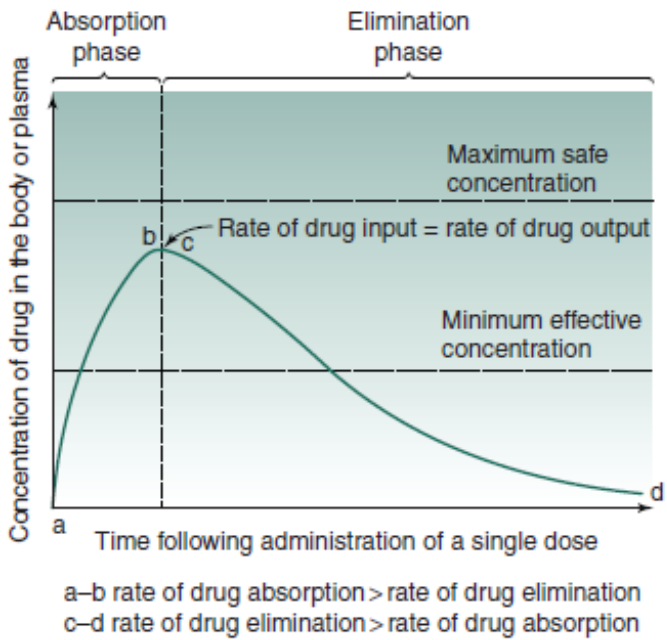
Introduction to biopharmaceutics



Introduction to biopharmaceutics

- **Bioavailability:** The rate and extent of drug absorption.
- **Bioavailable dose:** The fraction of an administered dose of a particular drug that reaches the systemic circulation intact.
- **Plasma level-time curve:**





Introduction to biopharmaceutics

- The plasma level-time curve is generated by measuring the drug concentration in plasma samples taken at various time intervals after a drug product is administered.

- The concentration of drug in each plasma sample is plotted against the corresponding time at which the plasma sample was removed.

Introduction to biopharmaceutics

- **Drug Product Performance Parameters:**

1- Minimum effective concentration (MEC): The minimum concentration of drug needed at the receptors to produce the desired pharmacologic effect.

2- Minimum toxic concentration (MTC): The drug concentration needed to just produce a toxic effect.

3- Onset time: The time required for the drug to reach the MEC.

4- Duration of action: The difference between the onset time and the time for the drug to decline back to the MEC.

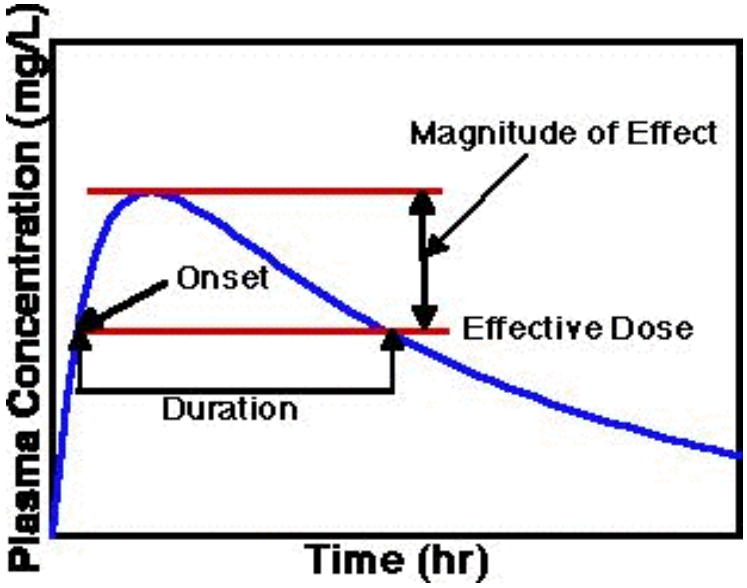
Introduction to biopharmaceutics

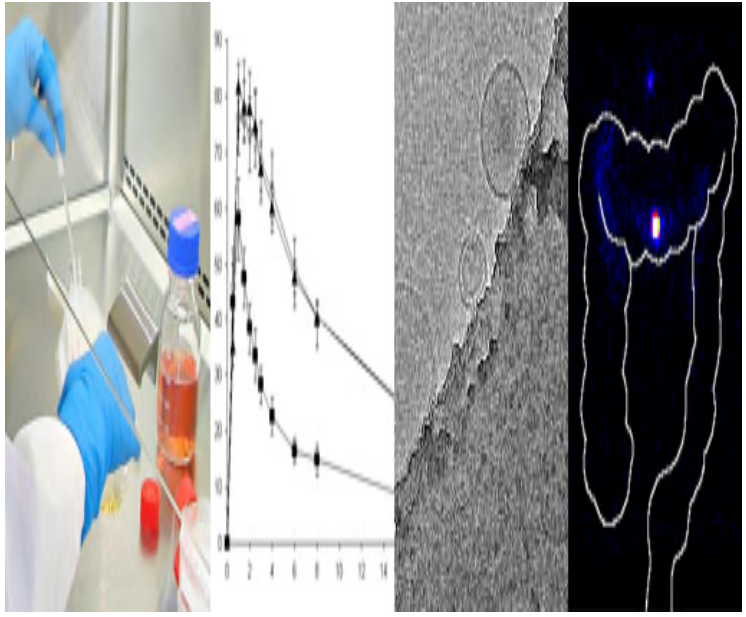
5- The time of peak plasma level (tmax): The time of maximum drug concentration in the plasma and is proportional to the rate of drug absorption.

6- The peak plasma level (Cmax): The maximum drug concentration, usually related to the dose and the rate constants for absorption and elimination of the drug.

7- Area under the plasma conc-time curve (AUC): It is related to the amount of drug absorbed systemically.

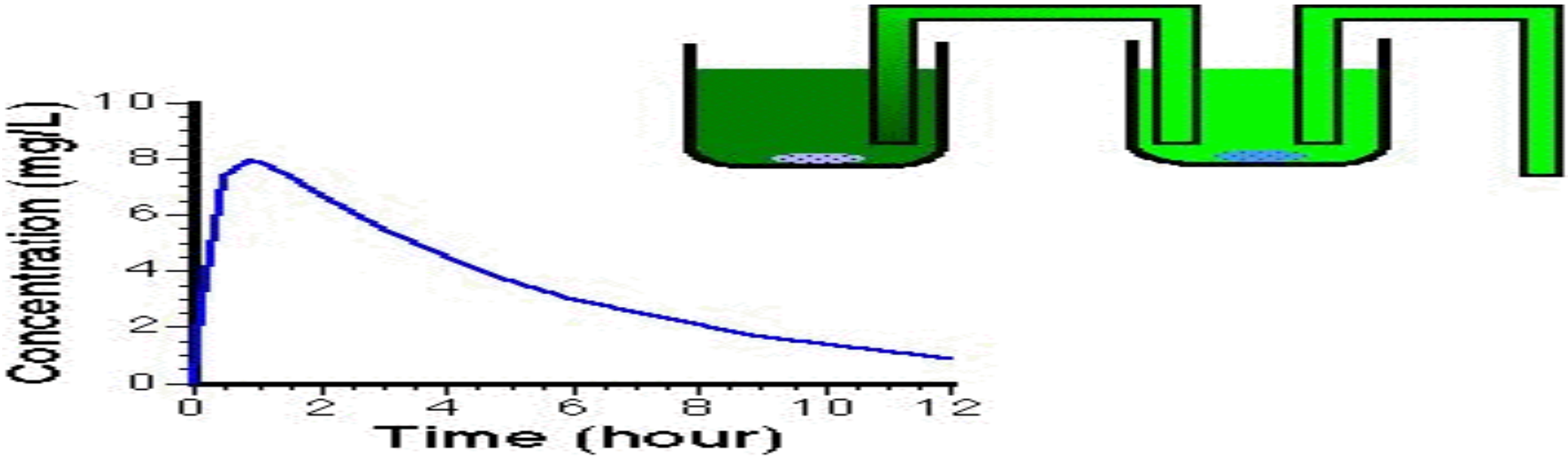
Introduction to biopharmaceutics





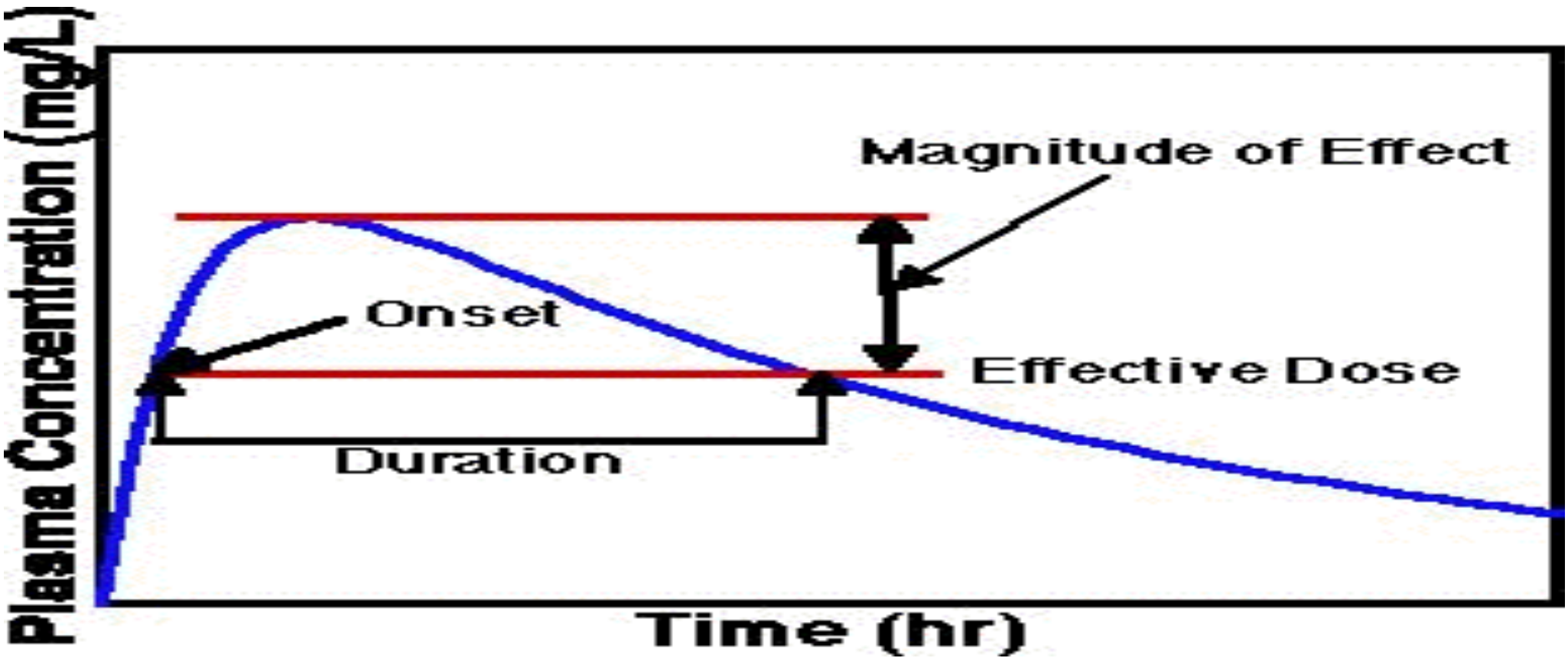
Introduction to biopharmaceutics

Biopharmaceutical considerations in drug discovery and development



Scheme demonstrating the importance of biopharmaceutics in drug discovery and development.

Introduction to biopharmaceutics



Introduction to biopharmaceutics

- Poor biopharmaceutical properties that impact the rate and extent of drug absorption may result in:
  - poor and variable bioavailability;
  - poor therapeutic outcomes
  - the need for multiple daily dosing;
  - long and costly development times for industry; and high cost of products.

باخذ عدد من الـ **Patients**، حسب الـ **Pharmacopoeia** أو حسب الـ **FDA**. الـ **FDA** بتحددهم بـ **12** شخص لكل دراسة **Bioequivalence** أو **Bioavailability**، يعني أقل إشي **12** شخص.

هلا هدول الـ **12** شو بعمل فيهم؟

بوديهم المستشفى وبنيمهم فيها ، عشان آخذ منهم عينات. يعني مش رح أقول له: روح اشتغل وتعال أعطيني عينة، لأنه هيك الدراسة بتخرب

فلازم تنيم المريض عندك بالمستشفى، وتدفع له، وتبلش تاخذ منه عينات دم.

بأول فترة باخذ العينات بفترات قصيرة، عشان أقدر أرسم الـ **Curve**.

مثلًا:

* بعد ربع ساعة.
* بعد نص ساعة.
* بعد ثلاثة أرباع الساعة.
* بعد ساعة.
* بعد ساعة ونص.
* بعد ساعتين.

وبعدين بصير الـ **Intervals** أطول:

* **3** ساعات.
* **4** ساعات.
* **6** ساعات.
* **10** ساعات.

وهاي نفسها باخذها لكل المرضى أو كل الـ **Patients** الموجودين عندي.

بعدين باخذ **Average** ، وبرسم الـ **Curve** تبعي، وبقارنه مع الدواء الثاني.

وبعدين بعمل **Blocking** لـ **Data** اللي طلعت معنا، وأي إشي بكون **Abnormal** أو من البيانات اللي مش مضبوطة، ممكن نستثنيه.

زي ما قلت، في عنا عدة مصطلحات ممكن نستخدمها.

يوصل لـ **Effective**، ممكن يكون عنده الدواء **Concentration** هو أقل **Minimum Effective Concentration (MEC)** تبعه ويعطينا الـ **Receptor Desired Pharmacological Action.**

أما **Minimum Toxic Concentration (MTC)**، فهو أقل تركيز ممكن يبدأ عنده الدواء يعطي **Toxic Action**.

تبع الدواء **Action** هو الوقت اللي بلش فيه الـ **Onset Time**.

إحنا حكينا إنه الـ **Curve** بكون بهذا الشكل.

هاي عندي الـ **Minimum Effective Concentration**، وهاي عندي الـ **Minimum Toxic Concentration**.

من هون، لما قطع الـ **MEC**، بلش التأثير، فهذا الوقت اسمه **Onset Time**.

وهون لما نزل تحت الـ **MEC**، خلص التأثير.

إذن:

* هون بلش الـ **Effect**.
* وهون انتهى الـ **Effect**.

طيب، لما يكون الدواء قرب يخلص، والـ **Duration of Effect** قربت تنتهي، شو لازم أعمل؟

I have to administer another dose.

يعني قبل ما ينزل تحت الـ **Minimum Effective Concentration**، بعطيه جرعة ثانية، فبترجع الجرعة ترتفع مرة ثانية، وبرجع تركيز الدواء يصير أعلى من الـ **MEC**.

في عنا كمان **Time to Peak**، وهو الوقت اللي أخذه الدواء حتى يوصل لأعلى تركيز.

هذا اسمه **Peak Time (Tmax)**.

وفي عنا **Peak Plasma Level** أو **Peak Concentration (Cmax)**، وهو أعلى تركيز وصل له الدواء بالدم.

وفي عنا **Area Under the Curve (AUC)**.

الـ **AUC** هلا الكمبيوتر بحسبها مباشرة، لكن زمان كانوا يحسبوها يدويًا.

كيف؟

كانوا يقسموا المنطقة تحت المنحنى لمربعات، ويحسبوا مساحة كل مربع، وبعدين يجمعوا المساحات.

فالـ **AUC** هي اللي بتعطيني **Extent of Absorption**، يعني **Amount of Drug Absorbed**.

إذن:

* **Duration of Effect:** الفترة اللي ظل فيها تركيز الدواء فوق الـ **Minimum Effective Concentration**.
* **Onset Time:** الوقت اللي بلش فيه تأثير الدواء.
* **Peak Concentration (Cmax):** أعلى تركيز وصل له الدواء.
* **Time to Peak (Tmax):** الزمن اللازم للوصول لأعلى تركيز.
* **AUC:** المساحة تحت المنحنى، وهي اللي تعبر عن **Extent of Absorption**.