

Introduction

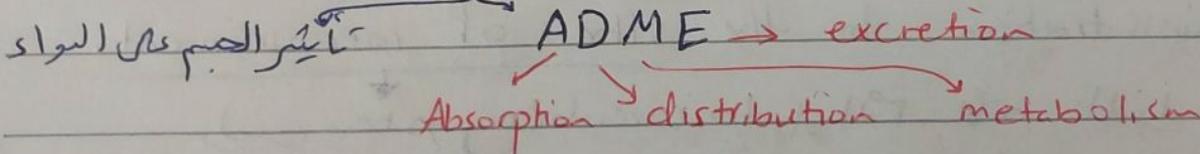
* مطابقة Kinetic النوى *

* Kinetic هي عبارة عن نظريات = theories عن كيفية الدواء بين يدخل الجسم بصره كتوقعات لكن مش الفعلي (not actual)

* وحدة من النظريات = أنه الجسم مقسم الى compartments يعني boxes يعني الجسم عبارة عن one compartment ، الدواء دخل هاد ال box وطلع . النظرية الأعتقد حكت أنه الجسم هو two compartments دخل الدواء توزع في البوكسين او خزائين وطلع وفي الأعتقد وای هي أنه الجسم عبارة عن 3 compartments ، دخل الدواء للتلات خزائنا توزع فيهم وطلع . هاي عبارة عن فئة نظريات الواقع غير لأنه الجسم فيه ^{زي النظرية} organs والدواء أكيد ما يوصل لكل الأعضاء بنفس المقدار ↑ ولكن من باب تسهيل الدراسة، افترضنا الجسم عبارة عن one compartment / one box والدواء بيتوزع فيه

* 90٪ من Kinetic تعتمد على one compartment theory .

* pharmacokinetic : ~~pharmacokinetic~~ تأثير الدواء

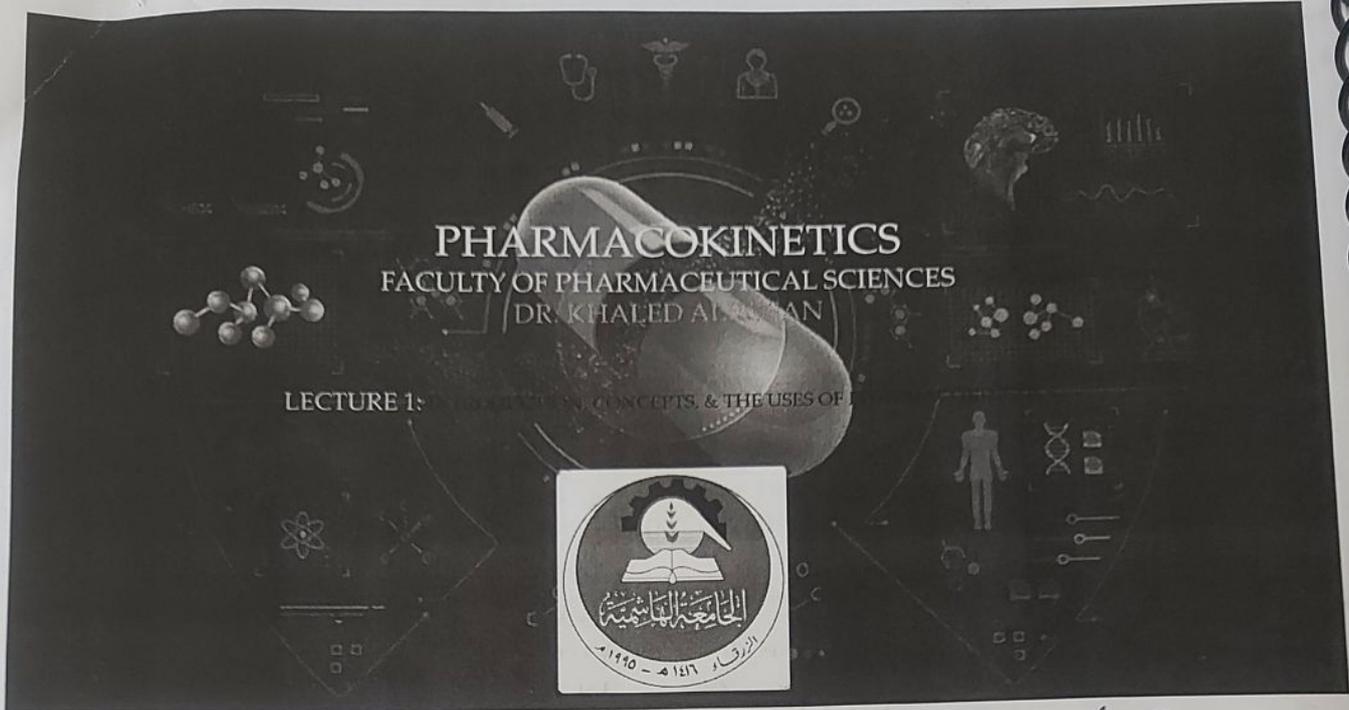


* ~~مؤثرات~~ : Inotropic agent : ~~بأثر على~~ contractility

heart rate : chronotropic agent

Signs : شواهدا بنتوف

Symptoms : امراضا بشكي منها المريض



Kinetic هي عبارة عن نظرية كيفية الدواء يتسلف بالجسم كتوقعات بين هو من العلي (not actual) الجسم تقسم إلى Compartments يعني box

* يهتم خصائص الدواء قبل ما اعرف شو رح يصير له بالجسم

General definitions

علاقة ADME و physicochemical properties للدواء

□ **Biopharmaceutics** is a major branch in pharmaceutical sciences which relates between the physicochemical properties of a drug in dosage form and the pharmacology, toxicology, or clinical response observed after its administration.
 → particle size, solubility, ionized/unionized (خصائصه الدوائية)

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

Side effects

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

* يهتم شو symptoms تبع Side effects

* دواء digoxin ← positive inotropic agent

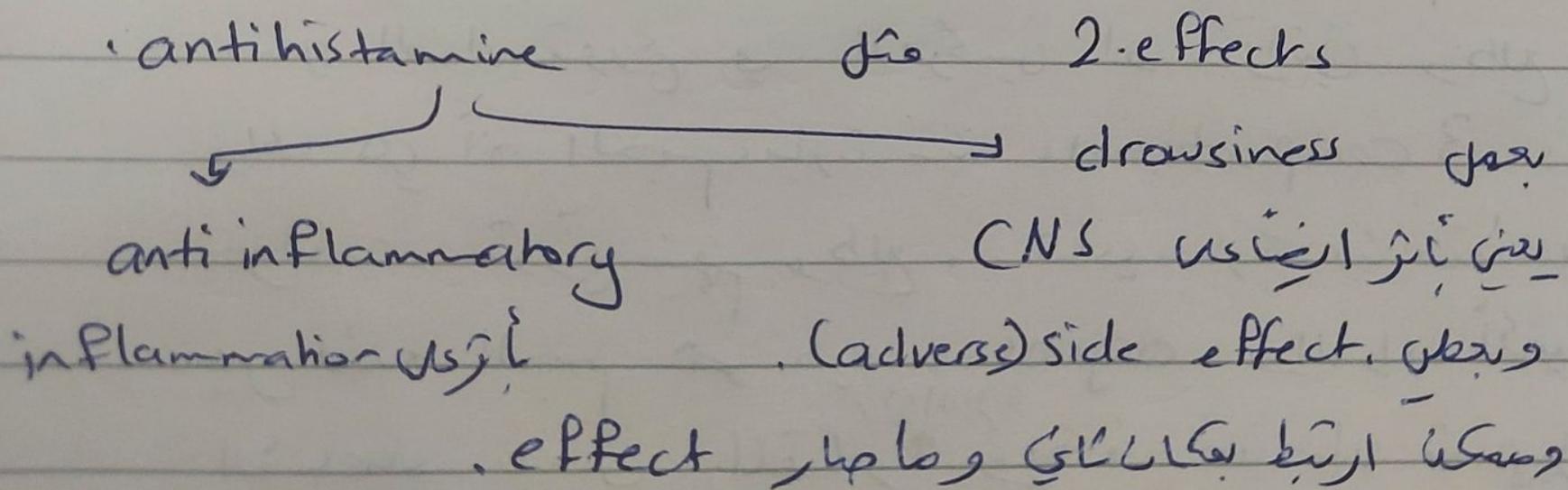
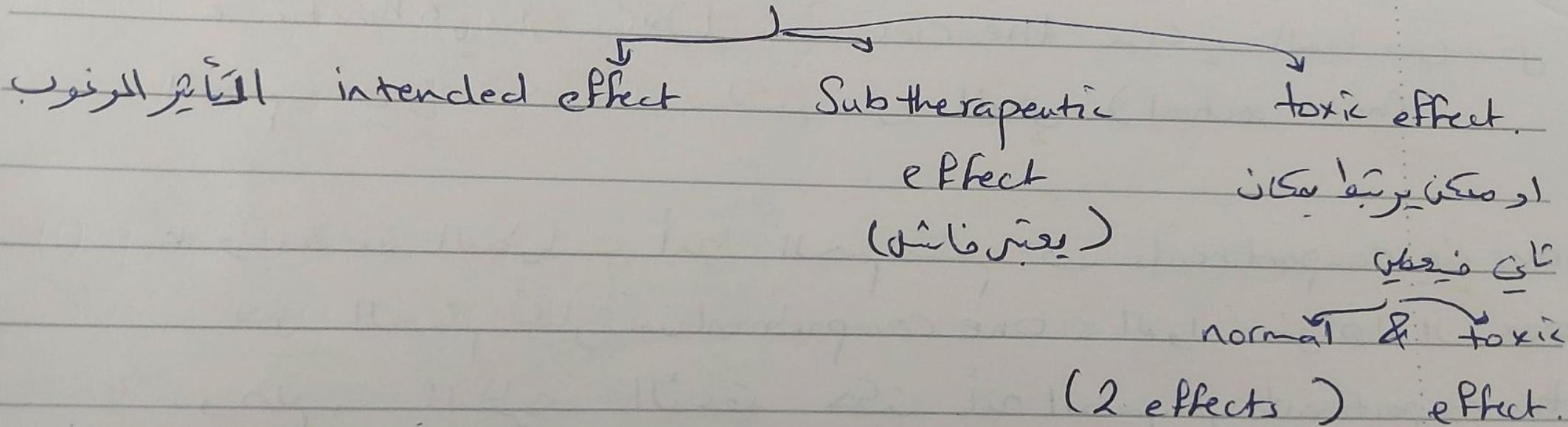
↓ Symptoms ← بشوف الأشياء لرن أميز

← detection ← عينة لاشوف Concentration of digoxin

potassium ~~antidote~~: mechanism
 Conc
 digoxin Conc. ← disturbance
 digoxin antidot: digifab : treatment

فعال

pharmacodynamic: ارتباط الدواء بـ Receptors

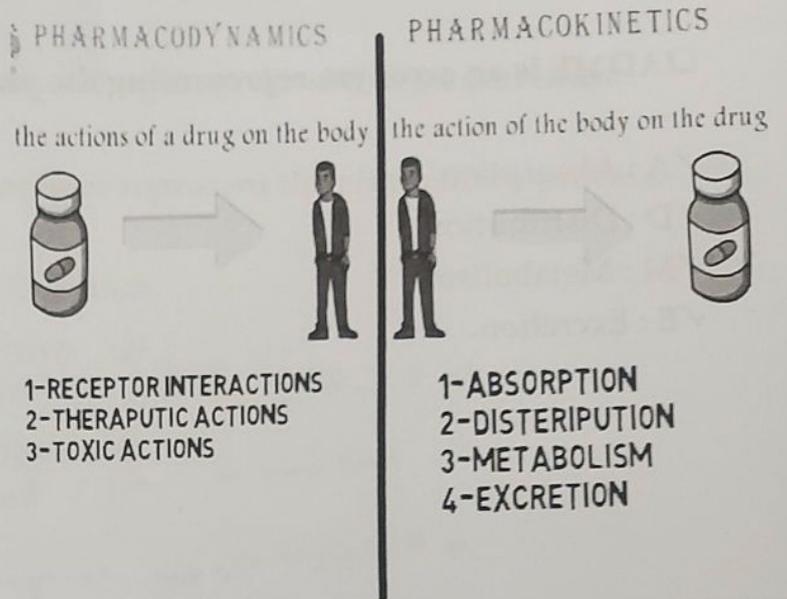


Pharmacodynamics (pd)

تأثير الدواء على الجسم

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

□ Drug + receptor \rightarrow Pharmacological response or toxic response.



PHARMACOKINETICS (PK) Principles

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

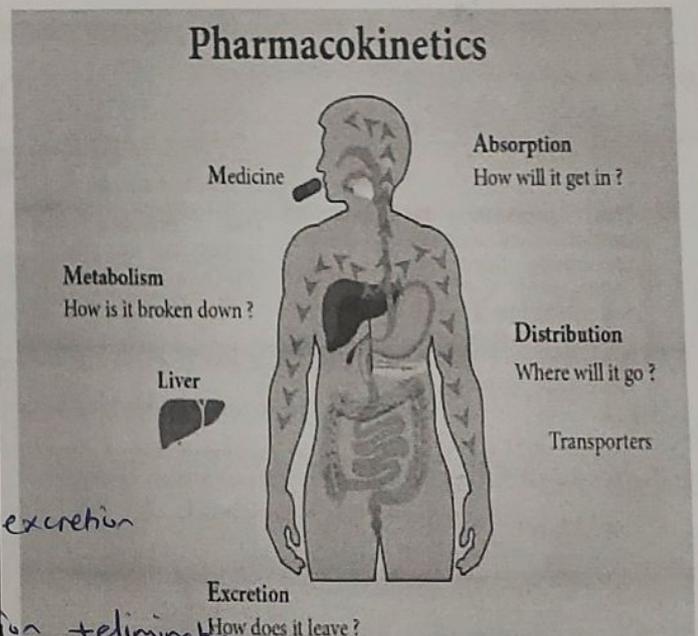
□ Drug distribution and elimination = Drug disposition.
 + not excretion.
 \downarrow
 = Metabolism + excretion

تعريف كيناتي

pharmacokinetic = Absorption + distribution + elimination

او = Absorption + disposition

= Absorption + distribution + metabolism + excretion.



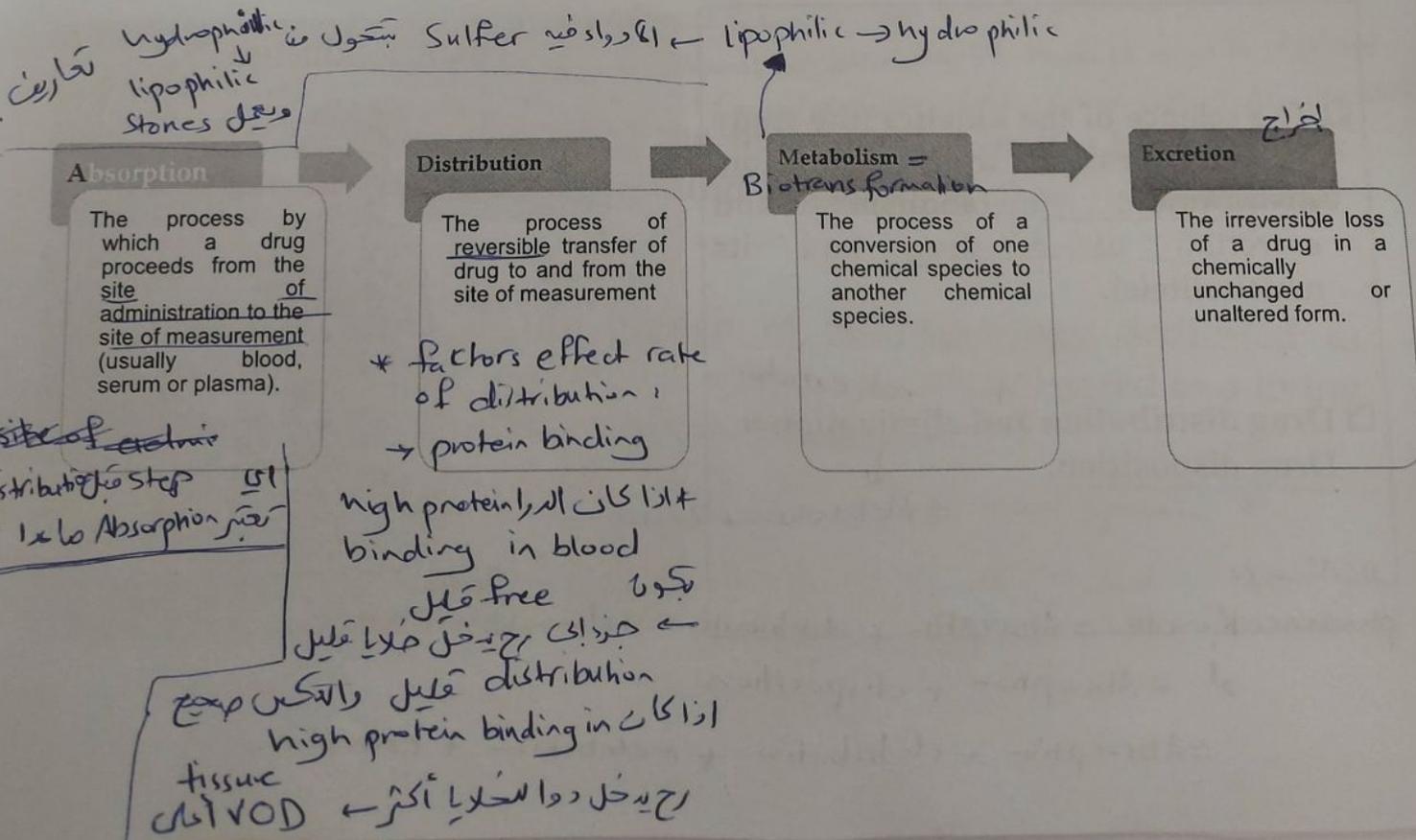
Review of ADME Processes

□ ADME is an acronym representing the pharmacokinetic processes of:

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

ADME process

active → inactive
inactive → active (prodrug)



Slide 10: why does only a fraction of the total dose reach its target?

يعني ليه جزء من الدواء يوصل لا target كانه
باعتبار السبب هو انه كل step تؤثر على كمية الدواء ابي رح توصل
او target .

جزء يصله امتصاص وجزء لا من : Absorption لا
الدوا بسبب إما PH او الـ ionized/nonionized
enzymes والدوا كازم جزء منه lipophilic وكمية hydrophilic
partition coefficient. ←
او السبب particle size ← كل ما كان الدوا حجمه صغير الامتصاص
أفضل او gastric emptying ← كلما تأخر بالتوصل
absorption.

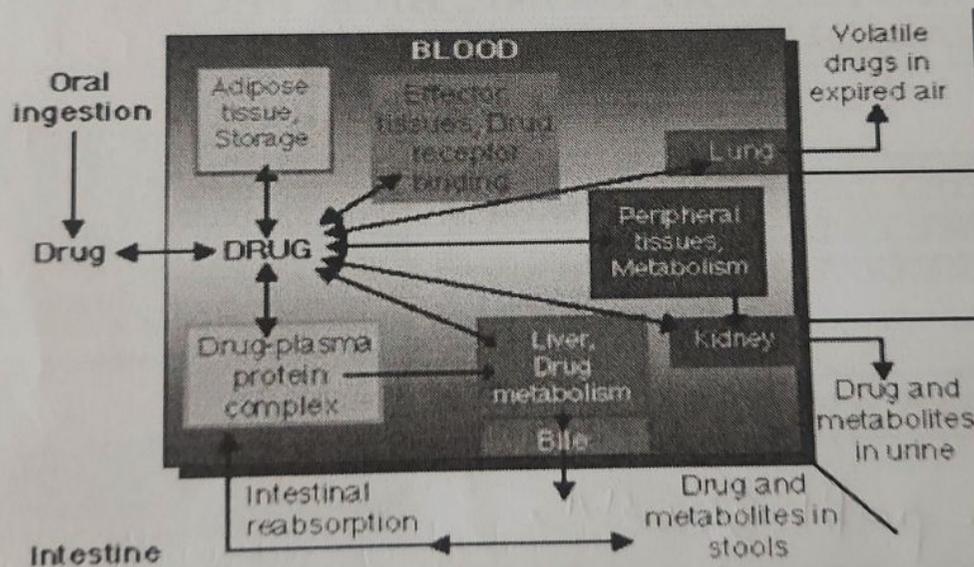
نجا انها reversible يتبع للـ protein binding
او drug-drug interaction و يمكن يصير displacement
لانه في ادوية الها potential عالي انه ترتبط ببروتين معين وتحتل
ادوية ثانية تفضل عنها ، اذا فضلته يتحتل لها يرتبط يسمح للدوا يدخل
وإذا ما فضلته فيدخل الدوا يرتبط بالبروتين وبالتالي جزء الـ free ما
رح يكون موجود وصارح يدخل لداخل الخلايا .

* ادوية CNS مثل phenytoin يتكون highly highly
بسبب وجود blood brain barrier → lipophilic
وكمية هاي الادوية بتدخل على adipose tissue لانها fatty drugs وبالتالي
حتى لو وقفت الدوا رح لفضل تتحال لانه عملية توزيع الدوا reversible
حينما بعد فترة الدوا رح يتوزع بالدماغ ويرجع لا CNS ويحط effect
لهين لو الدواء أنا موقوفه بس رح لفضل يحط effect فيه بعد فترة
لهين اذا مريض عنده hepatic/Renal impairment الدوا رح لفضل مآثر عليه حتى بعد

Pharmacokinetics tries to answer the questions:

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

DRUG DISPOSITION



WHY DO WE NEED PK?

صادام يعرف كل step شوي يتقبل معناها بقدر اختيار أنسب دواء وبقدر اعمل dose regimen

Renal impairment Ideal dose لكل مريض الة dose خاصه فيه هتا لو مريضين نفس العمر ونفس المرض والاشياء عندهم لكن كل شخص الة genetic تختلف عن الآخر ولكن هذه السيرة مهمه.

PRE-CLINICAL OUTCOMES FROM DOING PK

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

كيف يعمل pharmacokinetic

How Do We Do PK?

بالدول يشتغل على فترات
بعضهم الدواء ويحصل بوظائف
كل ساعة
Conc./time Curve

PERFORMING A PK STUDY

DOSE



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

ANALYZE FOR DRUG/METABOLITES



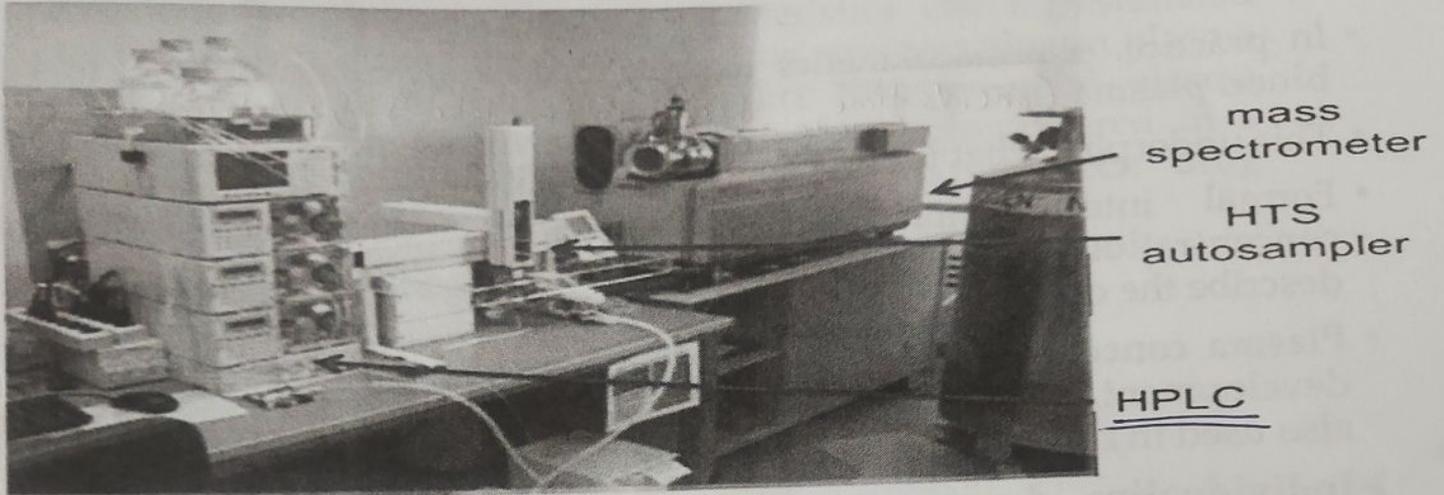
PK DATA ANALYSIS



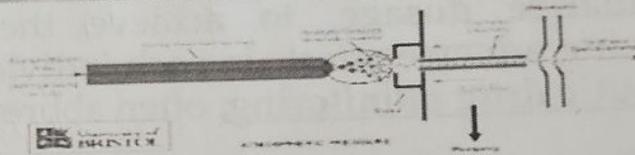
ويأتي بترتيب pharmacokinetic لهذا الدواء على الحيوانات ثم يتبعه من الإنسان

How is the Data Generated?

Plasma Concentration vs Time Curves



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



Concept & Uses of Pharmacokinetics

بوضوح عينه ثم بقيت Conc. للدواء اوله metabolite

□ In practice this involves the measurement and formal interpretation of changes with time of drug and drug metabolite concentrations in plasma, urine and sometimes other accessible regions of the body, in relation to dosing.

هاد بطن الطبايع عن سرعة تحول ال drug له metabolite وشو صير الدواء بالزيت

□ It provides a framework for understanding what happens to a drug when given to an animal or human, where it goes in the body, and how quickly, that enables one to understand the effects that it produces.

* HPLC : high performance liquid chromatography.

بتخطی Curves کی peak سے retention time میں
لنڈ کے دوا سے retention time و mobile phase خاص فیہ

و ابتدائی کل peak بتطلع بنحسب area under the curve

کد ما کان ترکیز عالی بتکون AUC عالیہ وکل ما قل ترکیز
بتقل ال peak و AUC.

Concept & Uses of Pharmacokinetics

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

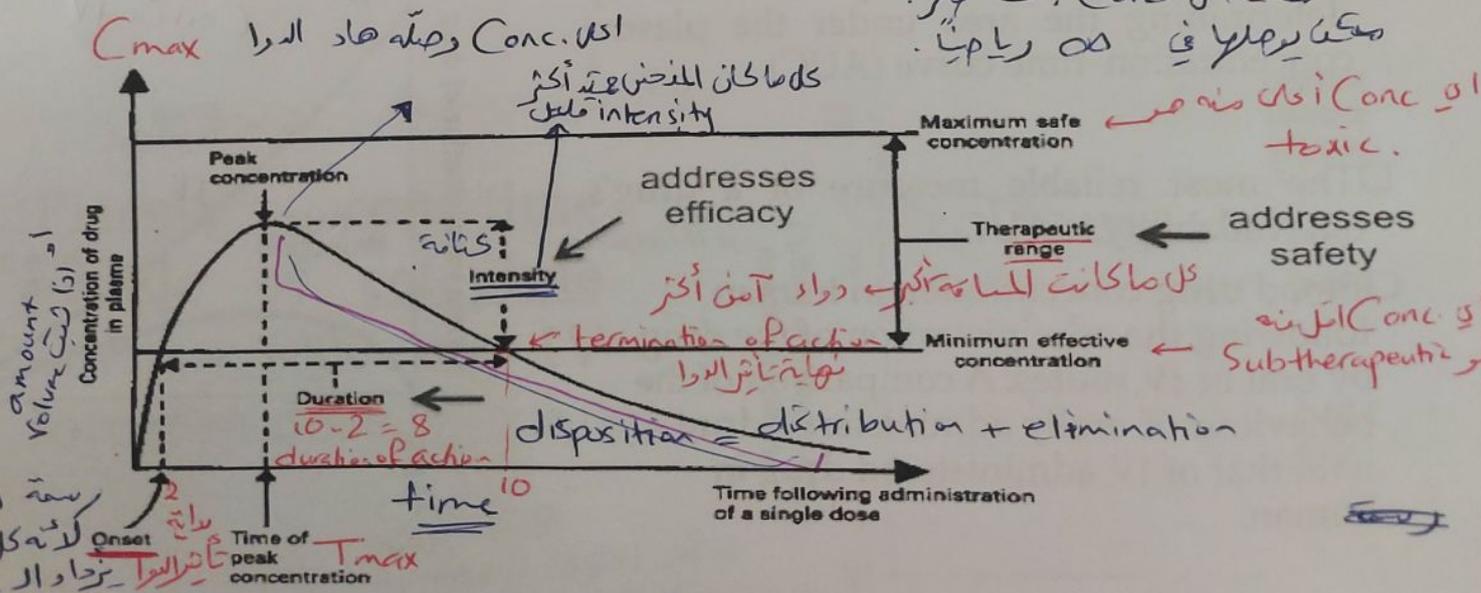
Conc. Vs time curve
 بقدر اعرف C_{max} و T_{max}

duration of action = MEC
 frequency \rightarrow relationship

duration of action = 8 hours.
 intensity \leftarrow Sharper curve \leftarrow T_{max} اقل
 * اذا وصلنا C_{max} بسرعة \rightarrow T_{max} يكون اقل
 كل ما كانت ال Curve \leftarrow more extended \leftarrow intensity اقل

Descriptive Pharmacokinetic Characteristics

Plasma Concentration vs Time Curves



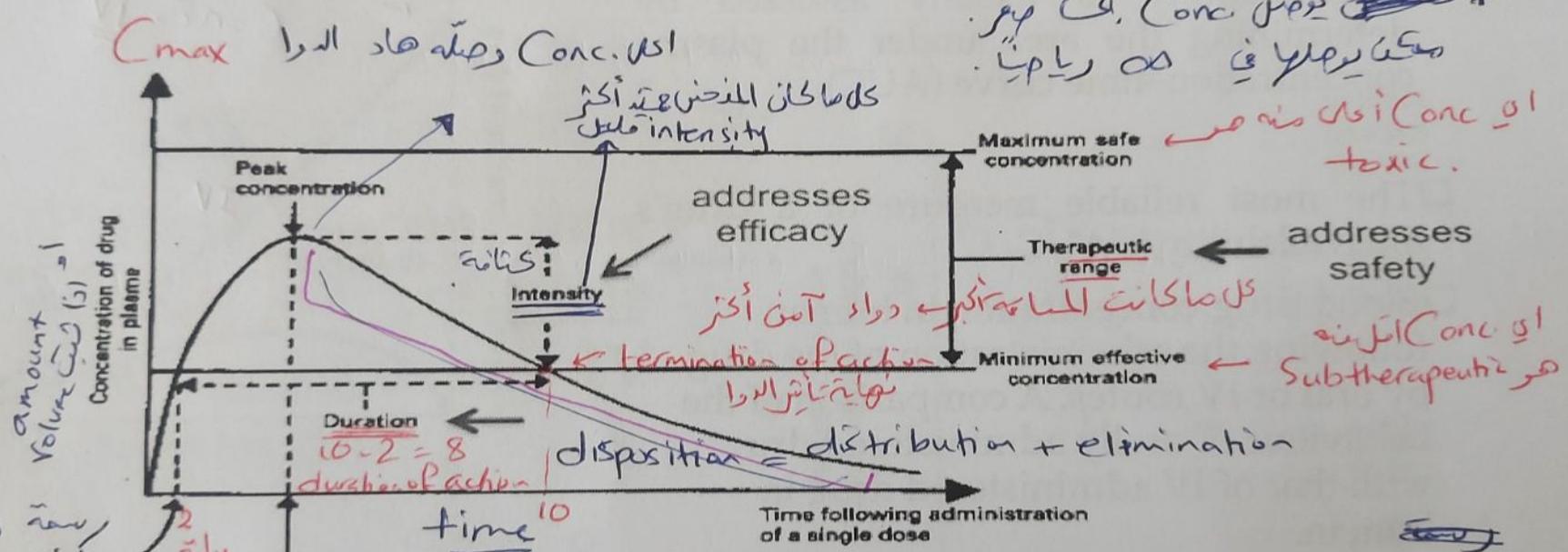
احدها وصل لوقت
 لظن يزيد اكثر مره الى هو اك
 * Conc. of drug بقدر احكي = amount قبله اذا Volume ثابت
 * C_{max} اذا وصلت بسرعة \rightarrow T_{max} يكون اقل
 * كل ما كانت المسافة اكبر \rightarrow دواء آمن أكثر
 * C_{max} اقل من C_{min} toxic
 * C_{max} اقل من C_{min} Sub-therapeutic

duration of action = MEC الفرق \rightarrow frequency
 الوقت الذي يظل الدواء فوق MEC
 \rightarrow frequency

duration of action = 8 hours.
 * اذا وصلنا C_{max} بسرعة \rightarrow تكون T_{max} اقل \rightarrow Sharper curve \rightarrow intensity اقل
 كل ما كانت ال Curve \rightarrow more extended \rightarrow يكون intensity اقل
 اذا زادت dose

Descriptive Pharmacokinetic Characteristics

Plasma Concentration vs Time Curves



Oral ربة
 لانه كل شوي عم
 Conc مع
 مرور الزمن
 Relationship between the plasma concentration-time curve obtained following a single extravascular dose of a drug and parameters associated with the therapeutic or pharmacological response

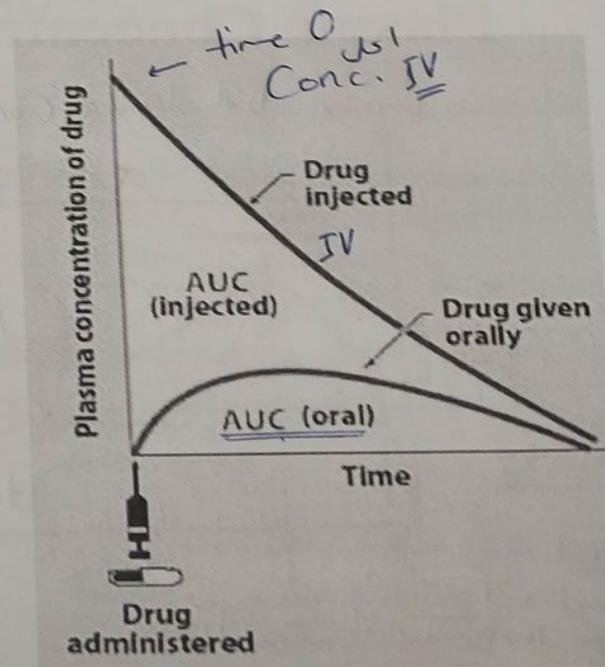
احد ما وصل لوقت
 * $Conc. of drug = \frac{amount}{volume}$ بقرا احكي
 * متى بيبقى ال volume؟ لما اعطيت دوا معين بمرح volume كاه، VOD ثابتة
 * $Y-axis$ كاه $dose$ (amount) \rightarrow ال وحدة دايقا اذا طلب Conc هي mg/L
 * $Conc. = \frac{mass}{V}$ شو ما كانت mass ممكن تكون mg/L

Applications of Pharmacokinetics

- Bioavailability measurements.
- Effects of physiological and pathological conditions on drug disposition and absorption.
- Dosage adjustment of drugs in disease states, if and when necessary.
- Correlation of pharmacological responses with administered doses.
- Evaluation of drug interactions.
- Clinical prediction: using pharmacokinetic parameters to design a dosing regimen and thus provide the most effective drug therapy.

Bioavailability measurements

- Bioavailability is usually assessed by determining the area under the plasma concentration-time curve (AUC).
- The most reliable measure of a drug's bioavailability is AUC.
- Blood drug concentration in human following the administration of the drug by oral or IV routes. A comparison of the behaviour of orally administered drug with that of IV administered drug in human.



Bioavailability Slide 21

* هو الجزء الذي يصل الدم بعد كل دونه مراراً وتكراراً.

* حتى كل استر يصله absorption يصل للـ systemic circulation

لأنه في جزء بزرع أثناء absorption وجزء بزرع مع انزيمات التي بالأمعاء (وغيرها من enzymes) يصله metabolism أي هي جزء من elimination

وحيث كان portal vein ~~الجزء~~ بزرع للـ liver ليهل كمان في first pass metabolism يصل

* إذا أعطيت 100mg من دواء معين \rightarrow 20 يصله absorption

الاصغاد \rightarrow بالانزيمات \rightarrow بزرع

20 \rightarrow first pass metabolism بزرع فيبقى

فقط 5.0mg يصل للدم.

لهيل Bioavailability هي الجزء الذي يصل للدم وليس فقط الذي يصله absorption

لذلك \neq fraction of drug that has been absorbed.

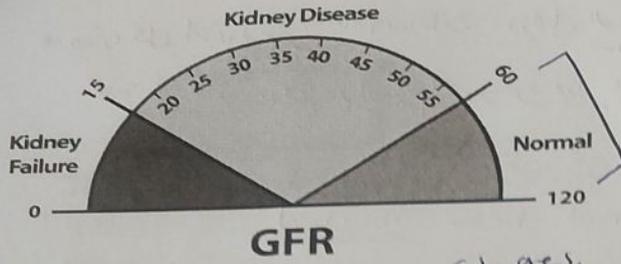
بقيتها \rightarrow AUC bioavailability

بحسبها عن طريق مساحة Trapezoids (أشبه المنحرف)

مساحة شبه المنحرف = $\frac{1}{2} \times$ مجموع القاعدتين \times الارتفاع

مساحة AUC = مجموع مساحات شبه المنحرف. ومراح يجب بالإمتحان

$$\text{Bioavailability for IV} = 100\% = 1$$



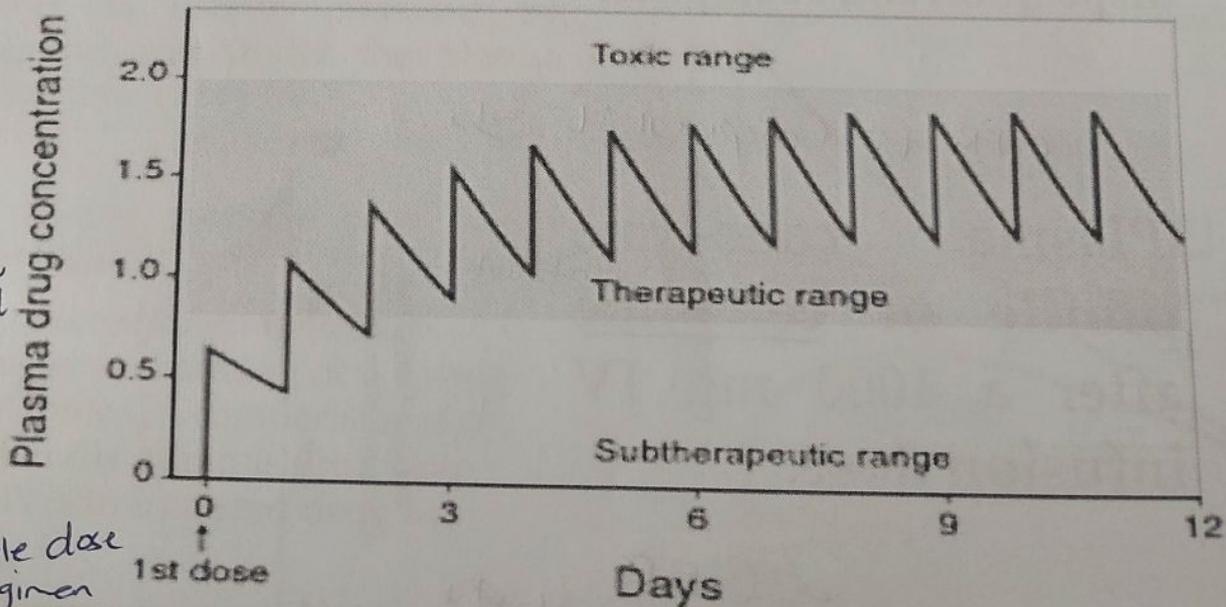
Stages:

GFR category	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.
Note: Data from KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.²
Abbreviation: GFR, glomerular filtration rate.

اي اعل

Applications of pharmacokinetics



بين الدواء يصل لتركيزه المطلوب
 بالجسم بين تصريفه
 elimination
 ثانية

Multiple dose regimen

Using pharmacokinetic parameters to design a dosing regimen and thus provide the most effective drug therapy

Done by Marah Rihani



Artery Academy