مسجله مودل .

Bioavailability and bioequivalence

عشان هدول المصطلحين ليه؟
لانه الـ ← bioavailability
والـ ← bioequivalence
testing كثير بفيدنا نعمل
لدواء بدو ينزل جديد على السوق
وبالتالي عشان نقارن الدواء القديم
بالدواء الجديد .
الدواء الي الناس بتستعملوا بنحكي عنه (reference)

- مثلاً أنا مستحيل انزل دواء جديد وعندي نفسه قديم الا اذا كان القديم بعطيني effect أقل ، وهاي الاشياء بعرفها عن طريق factor ، parameters انه مين الدواء الي أحسن من بين اللي أجي بدي اقارن بينهم

Pk theory lec 14

زميلاتكم ريماس الشوابكة

Bioavailability

unchanged ← بحكي عن → drug

* لأنه راح نحسب الـ Bioavilability سواء مرة بالـ plasma او بالـ urine راح احسب unchanged amount of drug

"The **rate** and **extent** to which the active ingredient or therapeutic moiety is absorbed from a product and becomes available at the site of drug action"

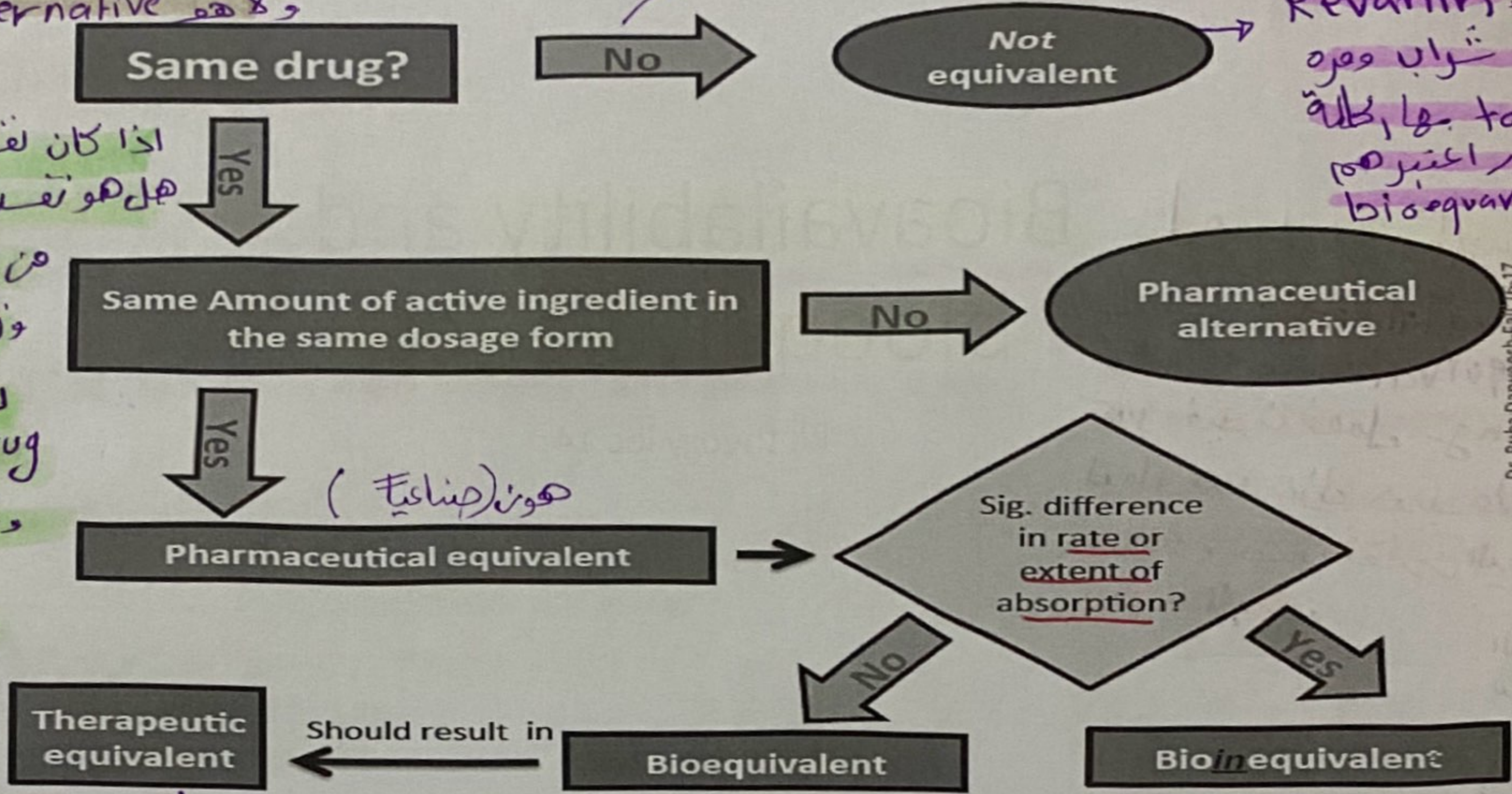
(US Food and Drug Administration, 1977)

"The relative **amount** of an administered dose that reaches the general circulation and **the rate** at which this occurs"

(American Pharmaceutical Association, 1972)

* بسألني هون هل أنا بدرس "نفس الدواء"؟ نفس therapeutic نفس active ingredient؟ ولا هم alternative؟

اذا ما كنت حقارن دوبين نفس شي



زي بس ناخذ الـ Revanin: مرة شراب ومرة tablet بها، كطالة فالقدر اعتبرهم bioequivalent drug

اذا كان نفس الدواء بشوف هل هو نفس الـ amount من الـ active ingredient ونفس dose. بعتبرهم bioequivalent drug وبالتالي بقدر أعمل الدراسة للـ bioequivalent

هون (صناعيا)

* يعني عنزي نفس الدواء وعطي نفس amount ونفس dose واعطاني active ingredient نفس therapeutic فـ هم بكونوا bioequivalent drug.

زي بس تقارن بين الـ oral و Subcutaneous

Pharmaceutically or chemically equivalent products

Two or more drug products contain equal **amounts** of the same **therapeutic active ingredient(s)** in identical **dosage forms**

Pharmaceutical alternatives

Drug products that contain **the same therapeutic ingredient(s)** but differ in salt or ester form, in the dosage form or in the strength.

- Controlled-release dosage forms vs. conventional formulations of the same active ingredients

إذا دوبين ش Pharmaceutical equivalence.

Therapeutic equivalence

- Two or more chemically or **pharmaceutically equivalent** products produce the **same efficacy and/or toxicity** in the **same individuals** when administered in an identical **dosage regimen**

تنوضحها لقدام ت

Bioavailability

Types:

*فش اهم وحدة بنحسبهم غالبا كنسبة

- Absolute
- Comparative (or relative)

Absolute Bioavailability

Could be assessed by using:

- $AUC_{(0\to\infty)}$
- Cumulative amount of drug excreted in the urine $(D_u)\infty$ → **When a significant fraction of the drug is excreted unchanged in the urine and you reached at least your practical half-lives to $(D_u)\infty$**

شو هو الـ Absolute Bioavailibility ?

* هي الـ bioavalibility systemic لدواء معين اعطيتو على شكل oral / rectal / subcotaneus / ...الخ بدي اقارنوا مع (IV)، هون كنا بنحكي الـ bioaviability فبا احسبها أخذ الـ (AUC):

[Absolute Bioavailability]

1. From area under the plasma concentration-time curve data:

Absolute bioavailability **(Extent)**= fraction of drug absorbed (F)=

$$F = \frac{(AUC_0^\infty)_{extravascular}}{(AUC_0^\infty)_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{extravascular}}$$

F هي اعلى 100%

* لو اعطيت دواء بكون extravascular زي subcotaneus وطلعت bioavability = IV 1 هاد يعني انه ممتاز وهاد يعني انه كل الجرعة وصلت (systmic circulation)

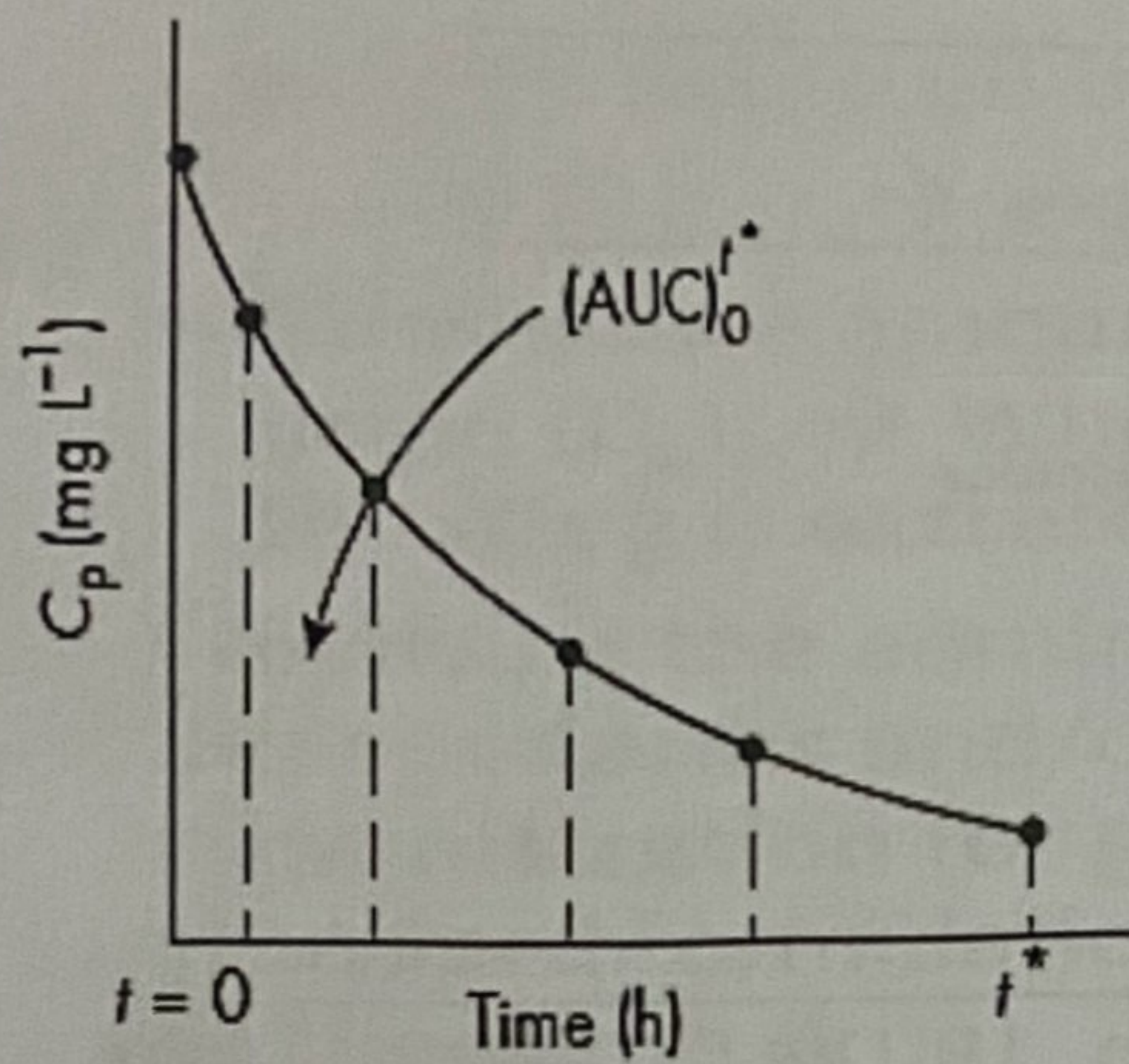
* اذا كانت الـ bioavability الـ extravascular تساوي (IV) بتساوي (1)

* اذا كانت الـ bioavability تاعت الـ IV أكبر extravascular بتكون أقل من (1)

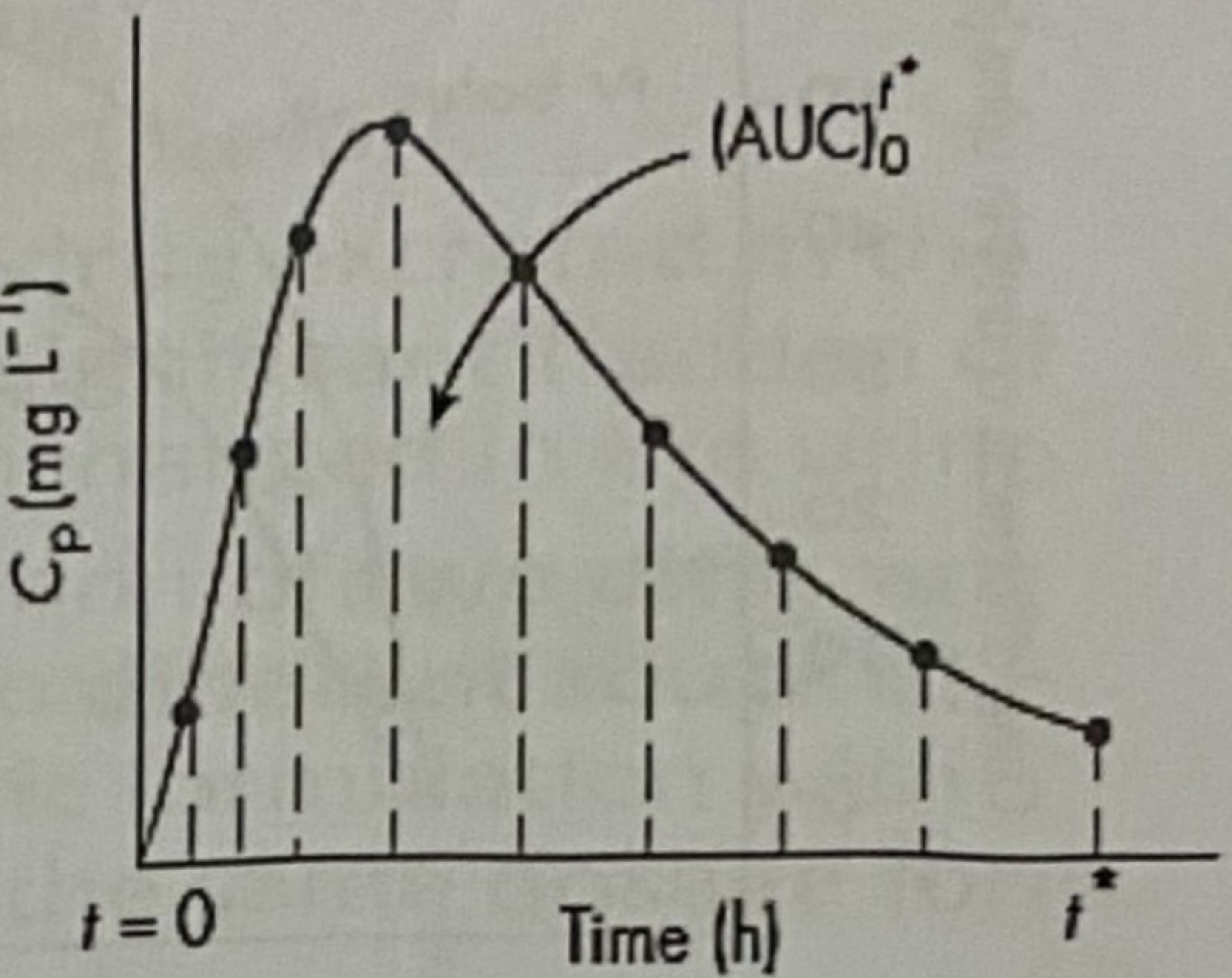
* اذا كانت الـ bioavabilty تاعت الـ extravasculer أعلى من IV. بتكون اكبر من (1) ما رح تكون اكبر من (1) لانه اصلا IV ← 100%

نركز هون نحسب unchanged لا حسب الـ bioavailbility

* لأنه انا اذا اعطيت الدواء extravascular بدي عملية الي اصار الها absorption، طيب هو جزء ما من بالـ GI أصلا لانه احنا اصلا رح نضربه بالـ dose الاصلية



(IV)



(orall)

Absolute Bioavailability

* اي دواء بعطي IV ذنه ما بمر First Pass metabolism
بصير urine unchanged secretion

2. <u>From urinary data:</u>

- Using the cumulative amount of drug in urine

Absolute bioavailability **(Extent)**= fraction of drug absorbed (F)=

*

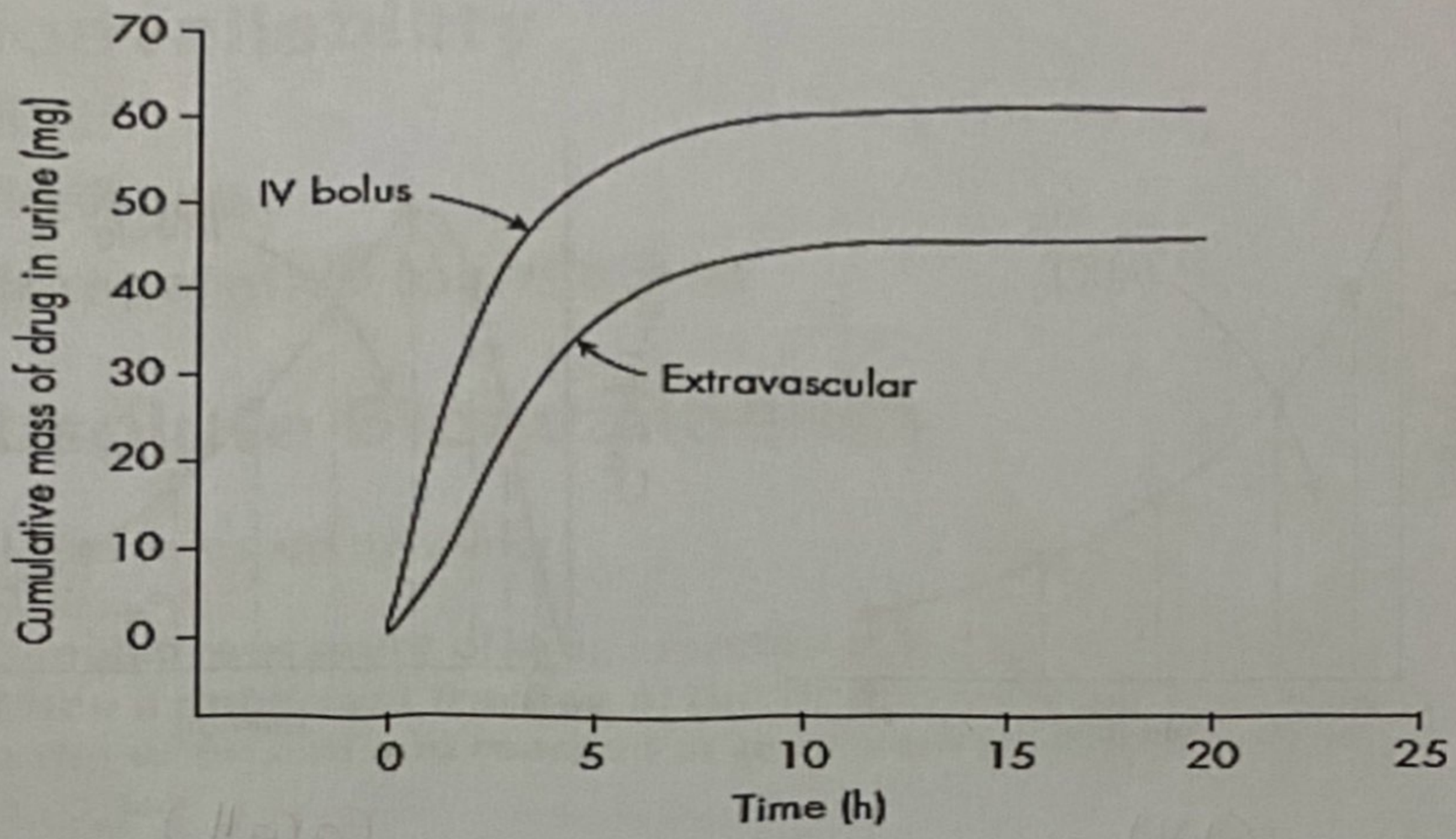
$$F = \frac{(D_u^{\infty})_{extravascular}}{(D_u^{\infty})_{IV}} \times \frac{Dose_{IV}}{Dose_{extravascular}}$$

هاد القانون من

$$f = \frac{AUC \times (K \times Vd)}{D}$$

* هون أنا شغلة بهرول

لانه أنا باخد نفس الـ drug وبقارن (two route of admintration) وهنا Vd و K مش / رح تعتمد ع (route of administration) / مذكرين بس حكينا اذا اعطاني الـ K و Vd لنقل الدواء ولنفس الشخص مرة IV ومرة Orally انه هاي الارقام بقدر أعرضهم لانهم ثابتين بين بعض الـ condition تخليهم يتغيروا



Absolute Bioavailability

(حكيناهم)

- Absolute bioavailability= F can be:
  - =1→
  - <1→
  - Can F be >1?

(Referance) Well Known ← (ال bioavability معروفه)

[two drug Product في حكي] *

(بدي اعرف ال bioavability الها) New ←

اما بحطلهم بنفس طريقة الاعطاء بس اغير dosage form او بغيرال dosage form بس بعطيهم بنفس route of adminstation

Relative (Comparative) bioavailability

Could be assessed by using:

- $AUC_{(0\rightarrow\infty)}$ → explained before
- Cumulative amount of drug excreted in the urine $(D_u)_\infty$ → When a significant fraction of the drug is excreted unchanged in the urine

Following the administration of **two different dosage forms** and/or **two different route of administration** (or **generic** formulation with **standard** formulation of the same dosage form of the same drug)

Relative (Comparative) bioavailability

1. From area under the plasma concentration-time curve data:

$$F_{rel} = \frac{(AUC_0^{\infty})_{extravascular\,1}}{(AUC_0^{\infty})_{extravascular\,2}} \times \frac{Dose_{extravascular\,2}}{Dose_{extravascular\,1}}$$

e.g.

$$F_{rel} = \frac{(AUC_0^{\infty})_{tablet}}{(AUC_0^{\infty})_{solution}} \times \frac{Dose_{solution}}{Dose_{tablet}}$$

or

$$F_{rel} = \frac{(AUC_0^{\infty})_{sc}}{(AUC_0^{\infty})_{oral}} \times \frac{Dose_{oral}}{Dose_{sc}}$$

انتبه شو reference وشو هو ال test.

Relative (Comparative) bioavailability

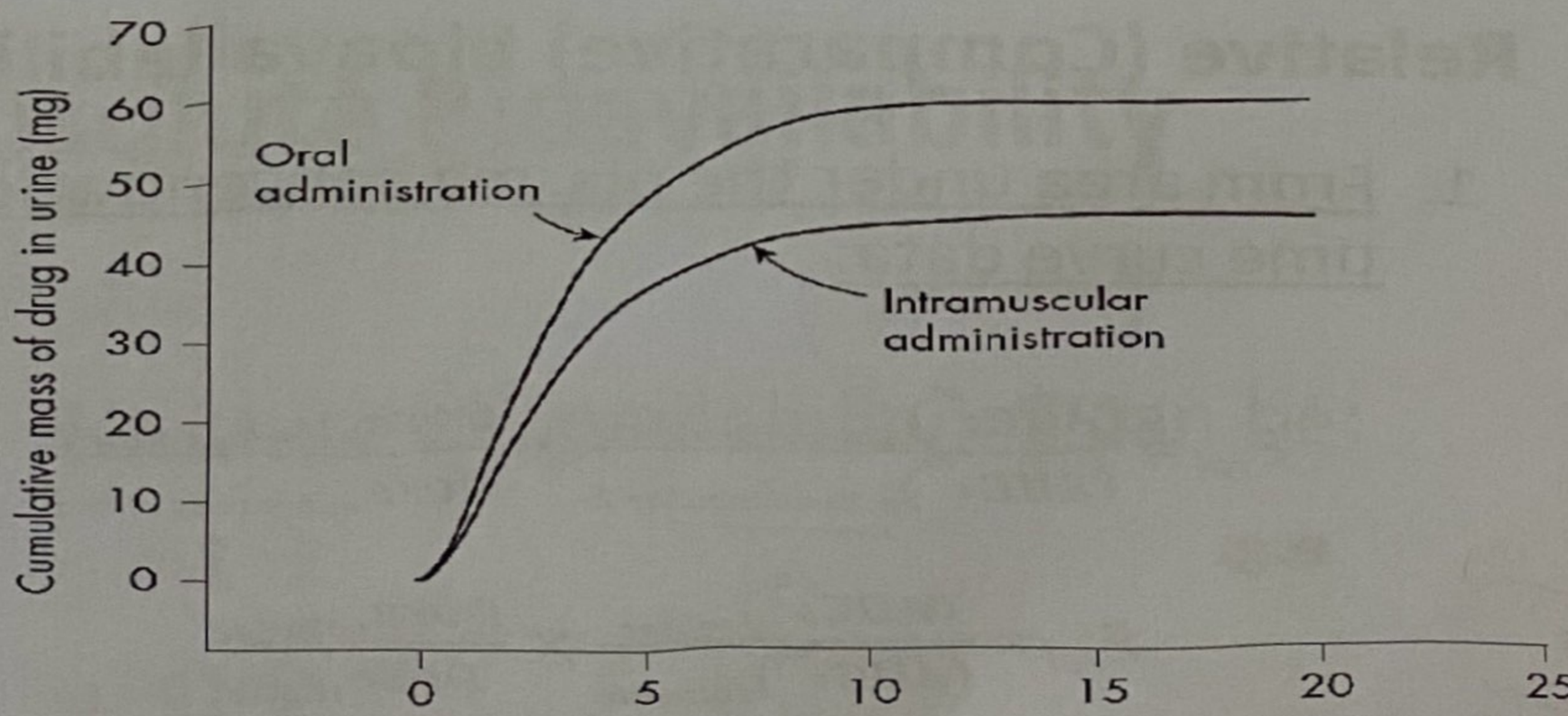
2. From urinary data:

- Using the cumulative amount of drug in urine

$$F_{rel} = \frac{(D_u^{\infty})_{tablet}}{(D_u^{\infty})_{solution}} \times \frac{Dose_{solution}}{Dose_{tablet}}$$

or

$$F_{rel} = \frac{(D_u^{\infty})_{sc}}{(D_u^{\infty})_{oral}} \times \frac{Dose_{oral}}{Dose_{sc}}$$



1. For different routes of administration (Above)

or 2. For different dosage forms and same extravascular route

or 3. For different formulations and the same dosage form

Relative (Comparative) bioavailability

- Relative bioavailability= F_{rel} can be:
  - =1→
  - <1→
  - Can F_{rel} be >1? Yes

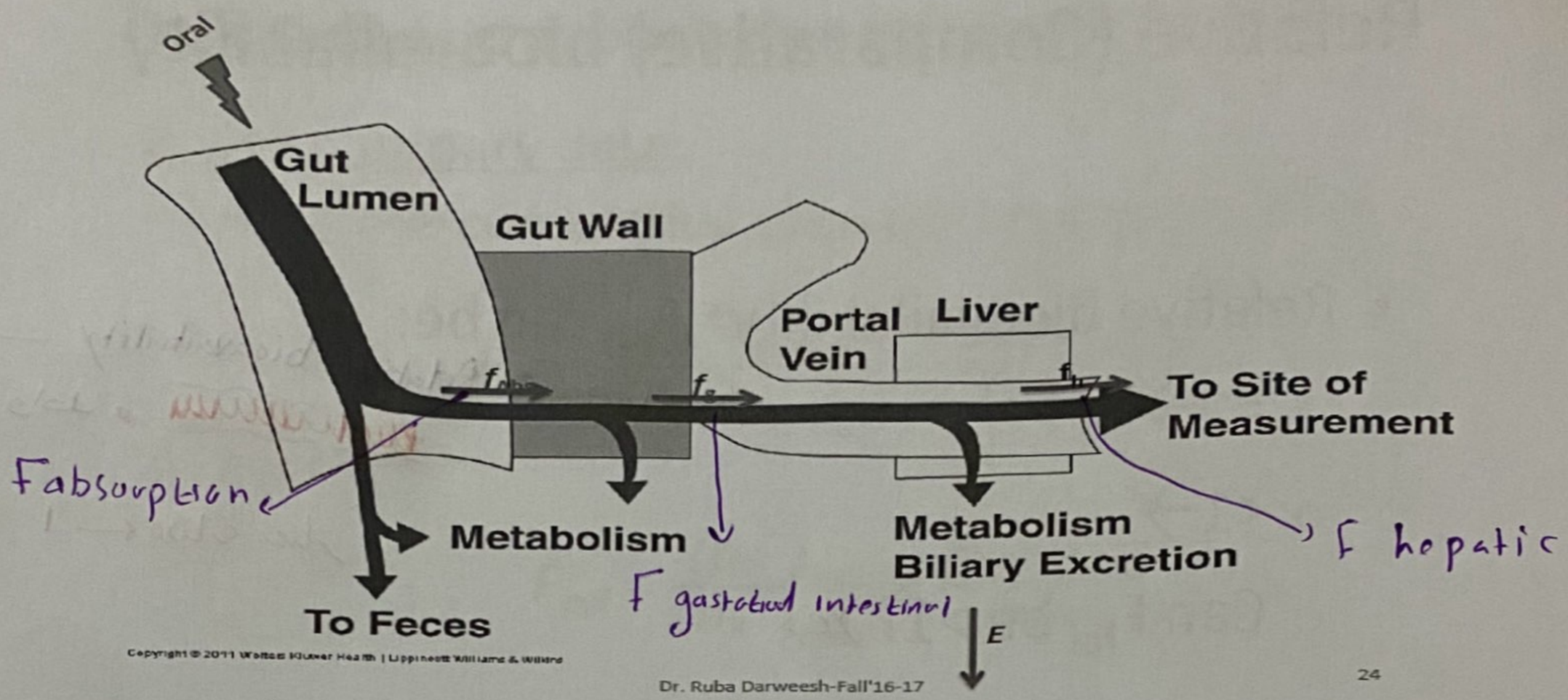
*في الـ Relative bioavaibility ممكن تكون أكبر من واحد ، Bioavailability

- أكبر من ١ ← معناة ممتاز

- Bioequivalence (BE) study: is a type of relative bioavailability study.
- But the difference between BE and relative bioavailability is that in BE:

(AUC), (Cp_{max}) and (t_{max}) are determined for two or more chemically or pharmaceutically equivalent products **(with identical dosage forms)** where at least one of them **is an innovator product** (= the Brand Name= Reference Standard)

أقارن الـ Relative bioavaibility ما بين الـ Newdrug مع reference



$$F = f_{Abs} \times f_g \times f_h$$

F: The fraction of administered drug that eventually reaches the general circulation→ =?

f_{Abs}: The fraction of dose that is successfully pass to the gut wall from the gut lumen

f_g: The fraction of dose absorbed from gut into the portal circulation (not the systemic circulation)

f_h: The fraction of absorbed dose that entering the liver and survives the first pass effect

- f_g: The fraction of orally administered drug that successfully passes through gut lumen and gut wall is then taken via the hepatic portal vein to the liver, where metabolism of the drug by enzymes may take place .
- Extraction by the liver of orally administered drugs = First pass-effect= E
- f_h: The fraction of drug entering the liver that survives the first-pass effect

(elimination ratio)

$$F = 1 - ER - f_{nh}$$

If we consider all non-hepatic to be negligible

Then,

$$F = 1 - ER$$

lipid solube

And ER can be estimated by:

$$ER = 1 - F$$

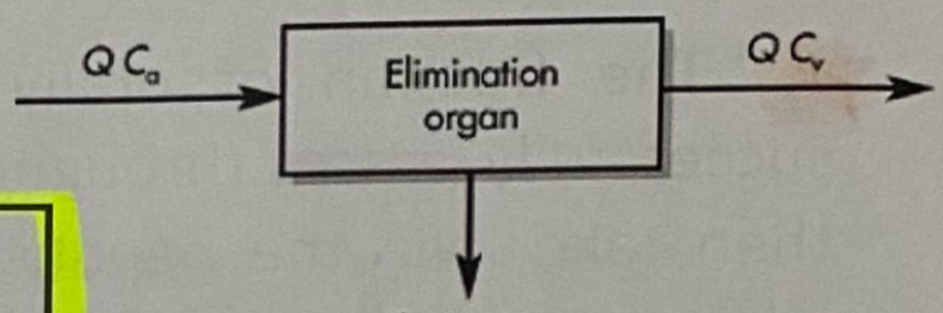
$$ER = 1 - \frac{AUC_0^{\infty}{}_{(oral)} \Big/ D^0_{oral}}{AUC_0^{\infty}{}_{(IV)} \Big/ D^0_{IV}}$$

Dr. Ruba Darweesh-Fall'16-17

لأن ال IV ما بتمر ع الكبد
First Pass Metabolism

Stander IV

Liver extraction ratio



liver

$Q^{\bullet}Ca$: the rate at which drug enters the organ (amt/time)
$Q^{\bullet}Cv$: the rate at which drug leaves the organ (amt/time)

$$Cl = Q^{*}ER$$

$$ER = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

$$Cl = Q * \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

The same thing for liver ER and Cl_{hep}

ER value ranges from 0 to 1
0: $(C_a = C_v)$ → i.e.
1: $(C_v = 0)$ → i.e.

If we have 1st pass effect:
ER will be < 1