



لجان الزفوعات

Pharmacology 1

MORPHINE ACADEMY

By: Dana AlHroub

MORPHINE
ACADEMY

متabolism اني جسمنا معاً مخلوق انه يفاع عن حالة عبر ال Immune system مثلاً احنا معرضين ل Chemical compounds الجسم يعمل processes لمقاومة يتعلم منها من مناعها ال metabolism
شئ المقصود بال Metabolism؟

ال Metabolism انه مثلاً مركب كيميائي دخل على الجسم، فالجسم بوصله لل Liver، بال Liver بصير في عملية Metabolism. هذا ال Metabolism بحول ال Compound هذا، أو المركب الكيميائي اللي دخل على الجسم، ببحوله لمركب ثاني Inactive، وبسهل خروجه من الجسم. رح نعرف هاي التفاصيل.

كيف الجسم يعامل الادوية؟

ببعض الطرق ليه؟

لأنها هي مركبات كيميائية، فبعاملها كاجسام غريبة، فهو يحاول يتخلص منها. فلذلك أي شركة أدوية أو أي دواء بده يتم اختراعه عشان الإنسان يصير يستعمله، لازم نكون حاسبين حساب العملية اللي رح الجسم يعملها عشان يقاوم الدواء

ببعض ال دواء على الجسم هو بصير؟ → عنا مصطلحين (تأثيرين) هـ

شو تأثير الجسم على الدواء اللي احنا بنحطه. هذا في Pharmacokinetics أو حركية الدواء، لازم ندرسها مضبوط. عشان نضمن إيش؟ نضمن إنه الدواء بوصل للمكان بالجسم اللي بده يشتغل فيه، صح؟ أنا إذا أخذت حبة دواء وظلت موجودة عندي في المعدة أو الأمعاء، باستفيد منها؟ أو ما وصلت للمكان أو لل Target Tissue اللي لازم يعني تعطينا مفعول؟ هاي أول خطوة اللي هي Pharmacokinetics

طبيب شو تأثير الدواء على الجسم؟ تأثير الدواء على الجسم، هذا اللي هو بسميه Pharmacodynamics، تأثير الدواء على الجسم، طبياً اللي هو كيف الدواء يعطي مفعول جوا الجسم.

طبياً، بالعادة بالعادة، الدواء عشان يعطي مفعول جوا الجسم لازم يرتبط ب Receptors، ورح نحكي هاي التفاصيل بعدين بس القاعدة العامة، أنا عشان دواء يعطيني Effect جوا الجسم، لازم يوصل لل Target Tissue بتركيز كافي. يعني مش أي كمية دواء توصل لل Target Tissue ممكن تعطيني مفعول، لا، لازم يكون ال Concentration أو تركيز الدواء بال Target Tissue تركيزه كافي انو يعطي مفعول

لما ندرس نحن هاي المواضيع، بتحدد لي بالنهاية أنا كم جرعة الدواء اللي لازم أعطيها للمريض. بتشوفوا أنتم مثلاً في أدوية، مثلاً بكون مكتوب عليها إنه والله هي 500 mg، ودواء ثاني مكتوب عليه 800 mg، دواء ثالث مكتوب عليه 10 mg، وفي أدوية 5 mg، وفي أدوية بال Micrograms. كل دواء له هاي الحسية، ال 500 mg أو اللي هي الجرعة تبعت الدواء، بتطلع بعد ما نكون فاهمين ال Pharmacokinetics وال Pharmacodynamics لكل دواء

General principles

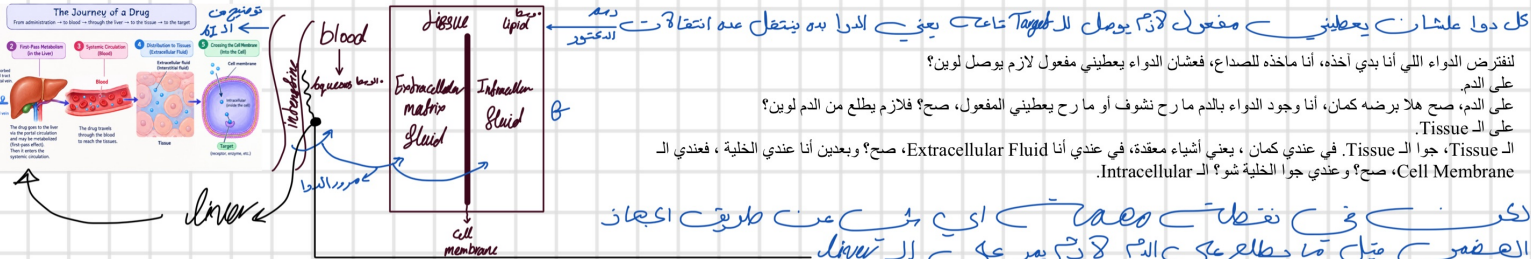
When a drug is ingested in the body, what happens?

← The body acts on the drug : Pharmacokinetics

← The drug act on the body : Pharmacodynamics

In these two complex processes, numerous factors interfere to give the final outcome.

بوظيفة دواء هه ال التأثيرين؟



لنفترض الدواء اللي أنا بدي أخذه، أنا ماخذه للصدا، فعشان الدواء يعطيني مفعول لازم يوصل لوين؟ على الدم.

على الدم، صح هلا برضه كمان، أنا وجود الدواء بالدم ما رح نشوف أو ما رح يعطيني المفعول، صح؟ فلازم يطلع من الدم لوين؟ على ال Tissue.

Tissue، جوا ال Tissue. في عندي كمان، يعني أشياء معقدة، في عندي أنا Extracellular Fluid، صح؟ وبعدين أنا عندي الخلية، فعندي ال Cell Membrane، صح؟ وعندي جوا الخلية شو؟ ال Intracellular.

دكتور في نقطة هه اي شئ عن طريق اجزاء العضلات مثل ما يطلع على ال Liver لازم يمر على ال Liver

ليه لازم يمر على ال Liver؟

عشاش يعكس الـ First-Pass Metabolism (Debiofication) ^{تخفيض}

لأنه فيه إنزيمات بتعمل Metabolism؛ يعني بتغير التركيب الكيميائي لبعض الأدوية ليه^٢ لأن الجسم عنده أنظمة بتحول كثير من المواد الكيميائية إلى أشكال أسهل في التعامل معها والتخلص منها. لكن انتبهني: مش كل دواء مادة ضارة، ومش كل عملية Metabolism معناها Detoxification فقط.

2. شو يعني First-Pass Metabolism؟
كلمة First-Pass معناها المرور الأول.

يعني الدواء لسه ما وصل للدورة الدموية العامة بشكل كامل، ويكون مرّ أو لا على الكبد، وهناك ممكن ينكسر جزء منه أو يتحول إلى مادة ثانية.
مقال بسيط: ^{الـ Blood}

تخيلني أخذت 100 mg من دواء، والكبد استقلب جزءًا منه قبل وصوله للدورة الدموية العامة. مش بالضرورة كل الـ 100 mg توصل للدم كما هي. هذا بسمي First-Pass Effect، وممكن يقلل كمية الدواء الفعال اللي بتوصل للدورة الدموية. ومهم تعرفي إنه مش كل الأدوية القوية بتتأثر بنفس الدرجة، وبعض الأدوية بتتجاوز هذا المرور الأول بطرق مختلفة حسب طريقة إعطائها

ممكن تنقل الداء كثير ما بين Membrane/Fluid /Membrane/Fluid -- فكلها تعتبر حواجز الماء لازم يفتورها

لازم إحنا نكون مراعين شغلتين. أنا عندي الـ Fluid، فهو Hydrophilic، صم؟ والـ Membranes هو Hydrophobic.

لازم الداء يكون له Hydrophilic ويعني الـ جزئين عشاش بتدبر ويرعطى مفعول

طبعًا الـ Solubility للأدوية بالدهون أو بالماء يختلف عن بعض. يعني في أدوية تكون ذائبيتها بالدهون عالية كثير وبالماء قليلة، والعكس صحيح. لكن In General، في نسبة معينة ذائبة بالدهون ونسبة معينة ذائبة في الماء

هنا الدواء لما كان موجود عندي في الـ Intestine وانتقل للـ Blood، هاي العملية شو اسمها؟
Absorption.

ماشني، هاي العملية اسمها Absorption. طبيب، لما الدواء صار موجود بالـ Blood وانتقل للـ Tissue، سميها Distribution. Distribution، بعدين Distribution، بعدين في عا الـ Metabolism. الـ Metabolism طبعًا هو ممكن يكون قبل الـ Distribution وبعد الـ Distribution، داء في عندي كميات كميات من الأدوية موجودة في الدم، فالجسم بظل يعمل لها Metabolism عشاش يقدر يتخلص منها. بعد الـ Metabolism، بصير عا عملية الـ Elimination، والـ Elimination اللي هي التخلص من الدواء، التخلص من الدواء، بصير عن طريق؟ عن طريق الـ Urine، عن طريق الـ Kidney. فهو يعني المكان الرئيسي اللي الجسم بطلع الأدوية هو بيبكون عن طريق الـ Urine، وطبعًا في طرق ثانية ممكن عن طريق الـ Feces، عن طريق الـ GI Tract. Bile. إيش كمان؟

ممكن طبعًا عن طريق أي سائل بيطلع من الجسم، ماشي؟ ممكن تطلع معه كمية أدوية، يعني حتى عن طريق الدموع، عن طريق الـ Sweat، ماشي؟ فكل هاي السوائل ممكن الجسم يعني يتخلص

صاحب نفسي عن الـ Absorption

لماذا ممكن يصحى أكثر من طريقته مثلا Injections / Solutions / IV ← Topical / Inhalers / Intranasal / IM

بكل الطرف بصير عندي Absorption، الـ IV؟ الـ IV؟

الـ IV ما في خطوة الـ Absorption، مش موجودة؛ لأنه أنت Direct، أنت بتخط الدواء في الـ Blood Circulation

Pharmacokinetics

- Absorption
- Distribution
- Metabolism
- Elimination

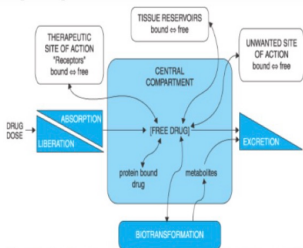


Figure 1-1. The interrelationship of the absorption, distribution, binding, metabolism, and excretion of a drug and its sites of action.

Absorption

عملية الـ Absorption هـي بتعتمد على عدة عوامل. يعني كيف أنا ممكن أعرف خصائص الدواء، أو كيف ممكن أحسن الـ Absorption

- A drug should be absorbed from the site of administration into the plasma
- To produce its effect, a drug must reach its site of action at appropriate concentration.

Factors affecting Drug Absorption

- Drug physicochemical properties
- Route of drug administration
- Effect of pH on drug absorption
- Blood flow to the absorption site
- Total surface area available for absorption
- Contact time at the absorption surface
- Expression of drug carriers such as "P-glycoprotein"

شرح هاي النقاط برضى خلاصتها

النتيجة على امتصاص ووصول الدواء: كلما كان موقع الامتصاص أو النسيج مزوداً بتدفق دم أكبر، كان امتصاص الدواء فيه أفضل ووصول كميات الدواء إليه أعلى وأسرع مقارنة بالأنسجة الأخرى

لأي دواء؟ لازم أدرس العوامل اللي بتأثر على الـ Absorption

أول عامل، اللي هو Drug physicochemical properties، وهـي من الأشياء المهمة يعني، الـ Physical Properties. المقصود فيها الخصائص الفيزيائية من أهمها الـ Solubility والـ Partition Coefficient. هـي الـ Partition Coefficient عالي أو واطي، اللي هو قديش نسبة الـ Hydrophobic على الـ Hydrophilic، شو يعني الـ Partition Coefficient؟ هـلا لما نحكي مركب له

مثلاً؟ فكم نسبته الدهون والي؟ هـلا يعني بالمجمل، بالمجمل، الدواء اللي بتكون ذائبته في الدهون عالية، يكون الـ Absorption له أحسن، ماشي؟ ويدخل للجسم بشكل أسرع

كمان الـ Route of Administration، الـ Route of Administration برضه كمان بيختلف الـ Absorption. يعني إذا أنا بدي أوصل

كمية دواء كبيرة للدّم، هـلا أفضل شي أعطيته IV، بس في بعض الأدوية ما بقدر أعطيها IV طيب، الـ Route of Administration هو أحد

الأشياء أو أحد العوامل المهمة اللي بتأثر على الـ Absorption.

يعني باختصار، مثلاً دواء أنا أعطيته Topical، دهنته على إيد مريض، ماشي؟ والدواء أعطيته Orally، مين الـ Absorption أحسن؟

عن طريق الفم

Oral الـ

لي الـ oral احسن؟
الـ oral جوهل للـ GI و

الـ GI Tract (الجهاز الهضمي) مصمم أساساً لعملية الامتصاص؛ جدار الأمعاء دقيق جداً وملين شعيرات دموية ومساحة سطحه ضخمة جداً (عشان يمتص الأكل والدواء). أما الـ Skin (الجلد) فهو حصن منيع (Barrier)، هدفه الأساسي الحماية ومنع دخول المواد (حتى المي والسموم)، فامتصاص الدواء من خلاله يكون بطيء جداً وقليل مقارنة بالجهاز الهضمي. ليش الجهاز الهضمي والـ GI Tract امتصاصهم ممتاز؟ لأن ترويتهم الدموية عالية جداً.

بعدين أعطى قاعدة عامة عن أجهزة الجسم:

1. الأعضاء الحيوية الأربعة (The 4 Vital Organs):

القلب بيضخ معظم الدم للجسم لتغذيته، وأكبر حصة بتروح لـ:

الكبد (Liver)

القلب (Heart)

الكلية (Kidney)

الدماغ (Brain)

2. باقي الأعضاء (مثل الجلد والجلد والعضلات السطحية): بتوصلها كمية دم أقل بكثير مقارنة بالأربعة الكبار فوق.

عشان يصير امتصاص ممتاز وسريع للدواء، لازم المكان اللي بنعطي فيه الدواء يكون عنده تروية دموية (Blood Supply) عالية جداً.

الجهاز الهضمي (GI Tract) والـ الكبد مرتبطين بشبكة دم ضخمة جداً، ولما يمتص الدواء من الأمعاء بروح مباشرة وبسرعة على الدورة الدموية (عبر الأوعية المحيطة)، على عكس الجلد (Skin) اللي ترويته الدموية ضعيفة فيتأخر الامتصاص فيه ضعيف.

الـ Other Factor اللي هو Effect of pH on Drug Absorption.

الـ pH، طب الـ pH للجسم قديش؟

7.4، إلا وين؟

بالـ Stomach، صح

طبيب، خلينا، أنا عندي، حكينا إنه بالـ Body تقريباً الـ pH 7.4، صح؟ وبالـ Stomach يعني هو من 1 إلى 2 حسب طبيعة الأكل، الإنسان بياكل.

هـلا الأدوية هي عبارة عن Chemical Products أو Chemical Compounds. هـاي الـ Chemical Compounds يا إما بتكون Acidic أو Basic، ما في شيء بالنص، ماشي؟ فأي مركب كيميائي يا إما بيكون Acidic، أو كي؟ طبعا بالعادة الأدوية هي بتكون

Weak Acid أو Weak Base، ماشي؟

فلو أخذنا مثلاً الـ Aspirin، الـ Aspirin شو تركيبته؟ Acid، حطيتُه أنا في Acidic Fluid أو Environment، شو راح يصير فيه؟ ما راح يصير شي ليه؟ لأنو ما راح يتأين

أي دواء عشان يصير له Absorption لازم يكون في حالة Non-ionized. فإير أكم الـ Aspirin، الامتصاص تبعه أحسن وين؟ بالمعدة، بالـ Stomach، لأنها Acidic مع Acidic. لما يطلع على الـ Intestine، الـ pH تكون أعلى بكثير، فرح يصير له Ionization، فامتصاصه رح يكون قليل. وهذا الحكي ينطبق على كل الأدوية، فالأدوية الـ Basic رح يكون امتصاصها أحسن بالـ Intestine. فهي المقصود بالنقطة هاي

acid compound & acid environment = Unionized
acid compound & base environment = ionization

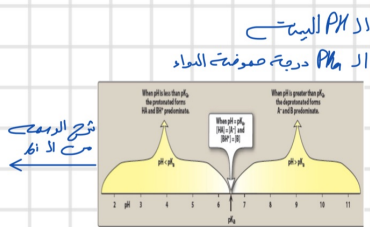
Total Surface Area Available for Absorption

شو المقصود فيها؟ المقصود فيها إنه كم المساحة الي مخصصة أو الي ممكن يصير فيها عمل الـ Absorption، ودائماً هو أفضل مثال الي هو الـ Gastrointestinal System. أنا عندي الـ Intestine تقريباً حجمها كثير طويل، صح؟ فكلها هي عبارة عن أماكن ممكن يصير في عنا Absorption للدواء منها، بينما أنا لما أجيب دواء أحطه مثلاً بس على منطقة معينة بالجسم مثلاً، حطيت كريم على المنطقة معينة، ماشي؟ فهو الامتصاص رح يكون بس من هاي المنطقة مقارنة بأمكان ثانية، فرح تكون قليلة

Contact Time، قديش الدواء بضل في المكان، أو اللي هو في الـ Site of Administration. في فرق ما بين دواء يقعد مثلاً بالـ Intestine ساعة، وفي دواء، وفي فرق مقارنة طبعاً مع دواء ممكن يقعد أربعة أو خمسة أو ست ساعات. في عنا بعض الـ Tablets اللي هي Extended Release، هي بتضل تقريباً 12 ساعة موجودة في الـ Intestine، فبظل عنا عملية Absorption مستمرة

طبعاً، هلا آخر عامل هو الـ Expression، ك الـ P-glycoprotein. الـ P-glycoprotein هو عبارة عن بروتين موجود في معظم خلايا الجسم، وظيفته Scavenging protein. بيعمل عكسي؟ كيف يعني الدوا بفوت جوا الخلية، بيجي هو بيمسكه ويبطلعه، ما بخله يشتغل؛ لأنه هو بينظف الخلية من الـ Chemical Compounds، ومن ضمنها زي ما حكينا الأدوية. فكل ما زادت كمية الـ P-glycoprotein جوا الخلية، راح الـ Absorption راح يقل أكثر. والـ P-glycoprotein موجود كثير في الـ Cancer Cells. المريض بأخذ الدواء، بس الدواء ما يشتغل. ليش ما يشتغل؟ لأنه هو الدواء لما يدخل على الخلية السرطانية، الـ P-glycoprotein بتخلص منه أو برجع يبطلعه برّه، فما بعطيه فرصة.

الحالة الأولى: الحموضة البسيطة (pH < 7.4)
الوسط حمضي أكثر من الدواء
الشكل الناتج: أشكال بيوتونية مثل (HA) للأحماض و (BH+) للقواعد
من يتخرج فيها؟ الأحماض الضعيفة (Weak Acids) باشها متعادلة وفرح متحمزة فيكون امتصاصها ممتاز جداً مثل الأسبرين
الحالة الثانية: الحموضة البسيطة (pH > 7.4)
الوسط قلوي أكثر من الدواء
الشكل الناتج: أشكال غير بيوتونية مثل (A-) للأحماض و (B) للقواعد
من يتخرج فيها؟ القواعد الضعيفة (Weak Bases) باشها متعادلة وغير متحمزة في هذه البيئة فيكون امتصاصها هو الأفضل (مثل امتصاصها بالأغذية)



شرح الرسم
مع الـ pH

خلاصة سريعة جداً وقت السريع (Chest Sheet):
حمض ضابط في وسط حمضي (pH < 7.4): امتصاص ممتاز (خلع / متعادل / Unionized).
قاعدة ضعيفة في وسط قلوي (pH > 7.4): امتصاص ممتاز (خلع / متعادلة / Unionized).
الـ Ionization (التأين والتشحيد) هو العدو الي يمنع الدواء من العبور والامتصاص.

- دوره في أعضاء الجسم المختلفة (الجدول):
- الكبد (Liver): يقوم بنقل الأدوية إلى العصارة الصفراوية (Bile) لتتم عملية التخلص منها (Elimination).
 - الكلى (Kidney): يضخ الأدوية داخل البول ليتم إخراجها خارج الجسم (Excretion).
 - الشميمة (Placenta): ينقل الأدوية رجوعاً إلى دم الأم لحماية الجنين.
 - الأمعاء (Intestine): ينقل الأدوية إلى تجويف الأمعاء (Lumen) ويقلل من امتصاص الدواء إلى الدم.
 - شعيرات الدماغ الدموية (Brain Capillaries): يضخ الأدوية رجوعاً إلى الدم، ليحد ويمنع وصول الأدوية إلى الدماغ (وهذا جزء من حماية الحاجز الدماغي

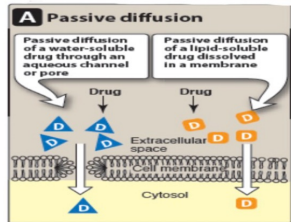
P-glycoprotein

- دورته في ناقل عبر الأغشاء
Multidrug transmembrane transporter protein
مقاومة
Transports various drugs and causes drug resistance!

Liver	transporting drugs into bile for elimination
Kidney	pumping drugs into urine for excretion
Placenta	transporting drugs back into maternal blood,
Intestine	transporting drugs into the intestinal lumen and reducing drug absorption into the blood
Brain Capillaries	pumping drugs back into blood, limiting drug access to the brain

✓ **Passive diffusion :**

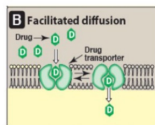
Along concentration gradient
Semi permeable membrane
Major mechanism of absorption of drugs



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ **Facilitated diffusion :**

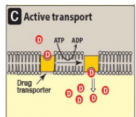
More specific mechanism
Specific transmembrane protein carriers
Along concentration gradient, No energy needed



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ **Active transport :**

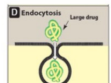
Involves specific carrier proteins
More specific to drug structure
Against concentration gradient
Needs energy
Shows saturation kinetics



Mechanisms of absorption of drugs from the GI tract

✓ **Endocytosis and exocytosis :**

Large sized drugs
Endocytosis involves engulfment of a drug molecule by the cell membrane and transport into the cell by pinching off the drug filled vesicle



Fusion أو Fusion للأدوية في الجسم. يتصير بأربع طرق. يعني كيف الدواء ينتقل مثلاً من الـ Intestine للدم؟ شو الطريقة اللي راح ينتقل فيها؟
أول طريقة ممكن تكون اللي هي الـ Passive Diffusion، وهي طبعاً الطريقة الـ Most Common، ماشي؟ الـ Passive Diffusion يتميز بشغلتين. أول شيء إنه الدواء ينتقل
Down Gradient. شو يعني؟ من التركيز الأعلى للتركيز الأقل، وهي الحالة ما بتحتاج طاقة، ماشي؟ فذلك الجسم أو الأدوية بتستخدم يعني Mainly بتستخدم هاي الطريقة.
الثاني اللي هي الـ Facilitated Diffusion. شو يعني كلمة Facilitated؟
تسهيل.

مسهل أو تسهيل. لما نحكي إنه والله في عنا تسهيل، معناها أنا في عندي شيء يساعد.
مش الطاقة، لا.

Carrier، ماشي؟ الـ Carrier Protein، الـ Carrier Protein. فالـ Diffusion بهي الحالة في عندي أنا Carrier Proteins بتكون موجودة على الـ Cell Membrane، الدواء
يترتبط فيها وهي بتدخله، بتسحب أجوا الخلية، فهي الحالة بسميها الـ Facilitated Diffusion. نفس الشيء ما بتحتاج طاقة

صوت عنا طاهر شيت

ظاهرة التشبع (Saturation Kinetics):

المشكلة: عدد النواقل (Carrier Proteins) في الخلية هو عدد محدود وثابت.

ماذا يحدث عند زيادة الدواء؟ لو كانت كمية الدواء بره الخلية كبيرة جداً، ستصل إلى مرحلة تصبح فيها كل النواقل مشغولة بالكامل.

النتيجة: تتوقف سرعة النقل عن الزيادة وتثبت (لأن النواقل امتلأت، مهما زاد عدد الدوا لن تتسع النواقل أكثر من طاقتها).

ظاهرة التنافس (Competition):

الفكرة: إذا دخل إلى الجسم دواءان مختلفان يستخدمان نفس الناقل (Carrier Protein) ليعبرا إلى داخل الخلية.

النتيجة: سيحدث بينهما تنافس وصراع على هذا الناقل المحدود، وكل دواء سيؤثر على سرعة وكمية امتصاص ودخول الدواء الآخر.

الـ Active Transport (النقل النشط):

هو الطريقة الثالثة من طرق نقل الأدوية، وهنا بصير عنا العكس تماماً.

بيكون Against Concentration Gradient (عكس منحدر التركيز)، فذلك بتحتاج طاقة.

برضه في عنا فيها Carrier Proteins (بروتينات نواقل).

الجسم بيستخدم هاي الطريقة في بعض الأحيان أو الأعضاء؛ مثلاً زي الدماغ (لأن حواليه الـ Blood-Brain Barrier يمنع أي شيء يدخل أصلاً، فبعلو الأدوية عشان تدخل عليه بهذه الطريقة).

وممكن بعض الخلايا إذا كانت ممرات الأدوية بتحسس الخلية إنها بحاجة للدواء، فبدها كميات كبيرة.

آلية الانتقال والوصول للتساوي (Equilibrium):

لو عنا دواء في الـ Intestine (الأمعاء) وعنا الدم؛ لما ينتقل بعملية الـ Passive Diffusion، رح ينتقل من التركيز الأعلى للأقل.

فرح بصير عنا عملية Diffusion، وتركيز الدواء بالجهة الثانية رح يزد.

هاي العملية بتستمر لمتى؟ لحين تساوي التراكيز (لما بصير في توازن).

متى نلجا الـ Active Transport بعد التساوي؟

لما نوصل لمرحلة التساوي، بس لسه إحنا بدنا كمية دواء أكثر؛ هون رح نصير نستخدم الـ Active Transport.

نفس الشيء، بما إنه عنا Carriers (بروتينات نواقل)، فممكن بصير في عنا Saturation (تشبع).

طريقة الـ Endocytosis (الإدخال الخلوي):

هي إحدى الطرق المستخدمة لنقل أو الـ Absorption للمركبات.

نستخدم الـ Compounds اللي حجمها كبير؛ ومن أشهر الأمثلة عليها: Vitamins (الفيتامينات)، فعندما نأخذ الفيتامينات، عملية امتصاصها تحدث عن طريق الـ Endocytosis والـ Exocytosis.

الفرق بين الـ Endocytosis والـ Exocytosis:

الـ Endocytosis: تعني أن الدواء أو المادة تدخل من برة الخلية لجوا الخلية عن طريق عملية الـ Phagocytosis (أو البلعمة)؛ لأن جدار الخلية يقوم بعمل "بلعمة" للدواء ويدخله جوا.

الـ Exocytosis: تعني أن شيئاً موجوداً جوا الخلية ويريد الخروج لبرة.

أمثلة مشهورة على الـ Exocytosis:

Excretion أو الـ Release (الإفراز).

مثل إفراز الـ Neurotransmitters (الناقلات العصبية)؛ حيث تتذكروا في الـ Neurotransmitters قلنا مثل الـ Acetylcholine وغيره، تكون أصلاً مخزنة في الجسم أو الخلايا، ولما تحتاجها، الجسم يسمح بإطلاقها (Release) عن طريق الـ Exocytosis.

Bioavailability

طبيب، نيجي على الأشياء الأهم اللي هي مرتبطة كثير بالأدوية. في عنا مصطلح اسمه Bioavailability

• The fraction of administered drug that reaches the systemic circulation.

• **Determination of bioavailability:**

(1) **Absolute B.A:** Drug plasma levels of a given route (PO)/Drug plasma levels of the IV route(100%).

(referred to the IV route)

Absolute Bioavailability is used when the drug is approved for IV administration

هلا أنا عشان الدواء يعطيني مفعول جوا الجسم، فهو مش لازم يتكسر و يوصل بحالة Target Tissue، صح؟

طبيب، هلا لما حكينا إنه أول شيء بصير عنا عملية الـ Absorption، فالدواء بمر بالبداية وين؟ على الـ Liver.

جوا الـ Liver بصير عنا عملية الـ Detoxification، صح؟ الـ Detoxification هذا هو رح يكسر جزء من الدواء. ممكن يكون هذا التكسير قليل، ممكن يكون كثير، ماشي؟ الجزء المتبقي من الدواء اللي بطلع من الـ Liver ويرجع للدم مرة ثانية، إذا كان ظل في حالة Active، فهي هاي النسبة اللي بحكي عنها، شو؟

هاي الـ Bioavailability

يعني لنفترض أنا عندي الـ Paracetamol، حبة الـ Paracetamol فيها 500 mg، صح؟ الـ 500 mg هدول لما المريض ياخذهم، مش كل الـ 500 راح يوصلوا للدم في حالة Active. جزء منهم راح بصير له شو؟ الـ First-Pass Metabolism، اللي هو في الـ Liver.

طبيب من الـ 500 نفترض الـ 100 تكسر قبل عندي الـ 400 فـ 400mg وطولوا للدم بكمية الصحيح فـ الـ Bioavailability الـ paracetamol هو

$$80\% = \frac{400}{500} \times 100$$

طب هذا الحكي ليش مهم؟ هو أصلاً ممكن بعض الأدوية تكون الـ Metabolism أو الـ First-Pass Metabolism إليها كثير عالي، ففعلياً الدواء المريض ياخذ الـ Orally، بس النسبة اللي بتوصل للدم في حالة Active، يعني تكاد تكون صفر أو قليلة كثير، وما راح تعطيني مفعول في الجسم؛ لأنه زي ما حكينا بأول Slide، عشان الدواء يعطيني مفعول لازم يوصل بتركيز كافي، صح؟

نعم.

طبيب، إذا الـ 90% من الدواء تكسر في الـ Liver، الـ 10% اللي ظلوا على الأغلب ما راح يعطوني مفعول. فمعناته أنا هذا الدواء مش لازم أعطيه الـ Oral، لازم أغير Route.

مثال ب

Relative Bioavailability:

Many drugs are not approved for intravenous administration.

In such cases, the bioavailability of the test drug is compared to a reference standard, both being given by the same route (other than intravenous) and in the same dose. This is known as **relative bioavailability**

Relative bioavailability=AUC(test)/AUC(std)

مثال دواء الـ Nitroglycerin (النيتروجليسرين):

هو دواء يُستخدم للذبحة الصدرية وجلطات القلب، ويوضع تحت اللسان.

لو أخذ عن طريق الفم (Oral) وتناولناه عبر الـ Gastrointestinal System: فإن 90% منه يتكسر بفعل الـ First-Pass Metabolism في الكبد.

الـ 10% المتبقية التي تصل للدم تكون غير كافية نهائياً لإعطاء المفعول المطلوب، لذلك توقفنا عن إعطائه فمويًا لأنه بلا فائدة بهذه الطريقة.

الحل: نضعه تحت اللسان (Sublingual) لكي تتجاوز عملية المرور الأول (First-Pass \ Metabolism \ Bypass \ To).

ما هي الأدوية التي يتعرض للـ First-Pass Metabolism؟

يحدث حصراً للأدوية التي تؤخذ عن طريق الـ Gastrointestinal System؛ سواء كانت أقراص (Tablets) أو محاليل (Solutions)، أي كل ما يشربه أو يأكله المريض كدواء.

وحتى الـ Suppositories (التحاميل)؛ لأن جزءاً منها يمتص عبر أورددة المستقيم التي تصب في الدورة الكبدية البابية وتمر بالجهاز الهضمي/الكبد.

باختصار: كل الأدوية التي تدخل على المعدة والأمعاء تمر بالـ First-Pass Metabolism.

محاولات شركات الأدوية والحلول البديلة:

في عملية تصنيع الأدوية، حاول العلماء دائماً تقليل تأثير الـ First-Pass Metabolism، ولذلك يوجد الكثير من الأدوية التي نأخذها فمويًا ولها تأثير (Effect) ممتاز وفعال.

ولكن في بعض الأدوية لا يمكن حل المشكلة أبداً عن طريق الفم، فيضطرون لاستخدام طرق إعطاء أخرى؛ مثل دواء الـ Penicillin (البنسلين) الذي لا يتوفر إلا حقناً وريدياً (IV) ولا يُعطى فمويًا.

ملاحظة:
الأشكال المختلفة من penicillin
oral
penicillin
IV
ب

ملاحظة

الفرق الجوهرى بين الـ Absorption والـ Bioavailability:

الـ Absorption (الامتصاص): هو انتقال الدواء من مكان إعطائه (مثل الأمعاء) إلى الدم، وممكن يكون الامتصاص بنسبة 100% ممتاز جداً.

الـ Bioavailability (التوافر الحيوي): هي النسبة أو الـ Fraction من الدواء اللي يتوصل للدم وهي بشكلها الفعال (Active) وجاهزة تعطي مفعول، بعد ما تمر وتتكسر في الـ First-Pass Metabolism (عبر الكبد).

الخلاصة اللي حكاها الدكتور:

الـ Bioavailability مختلفة عن الـ Absorption تماماً وليست نفس الشيء.

عنا نوعين من الـ Bioavailability: 1- Absolute 2- Relative

النوع الأول: الـ Absolute Bioavailability:

قاعدة الـ IV (الوريدي):

أي دواء يُعطى عن طريق الـ IV (Intravenous) تكون الـ Bioavailability له 100%.

السبب: لأنه لا يمر على أي مكان ولا يتعرض لأي استقلال مسبق، بل يُعطى مباشرة داخل الدم (Direct).

مثال توضيحي من الدكتور:

لو عفا دواء اسمه (Drug X)، متوفر منه شكل وريدي (IV) وشركة الأدوية صنعت منه شكل فموي (Oral).

أردنا حساب الـ Bioavailability للشكل الفموي (Oral)، فسنقوم بمقارنته بالـ (IV).

لنفترض وصل للدم من الشكل الفموي كمية فعالة معينة وقسمناها على كمية الـ (IV)، وطلعت النسبة مثلاً 70%.

الـ Absolute Bioavailability (التوافر الحيوي المطلق):

تعريفها من كلام الدكتور: هي الحالة التي نقارن فيها نفس الدواء عندما يكون متوفراً بشكلين دوائيين أحدهما IV (مثل مقارنة الـ Oral بالـ IV لنفس الدواء).

القائي: Relative Bioavailability

مشكلة عدم توفر شكل IV للدواء الجديد:

لو كان لدينا دواء جديد (Drug Y) مصنع بالشكل الفموي (Oral)، ولكنه غير متوفر بشكل IV، فكيف سنحسب الـ Bioavailability له؟

لا بد من مقارنته بشيء (Standard أو Reference).

شروط الـ Reference (الدواء المرجعي):

يجب أن يكون له نفس الـ Route of Administration (نفس طريقة الإعطاء، فإذا كان Oral نقارن ب Oral).

قد نقارن الـ Oral Form لـ (Drug Y) مع الـ Oral Form لـ (Drug X) إذا كان مناسباً.

لا يشترط أن يكون نفس الـ Active Ingredient تماماً، ولكن يجب أن يكون:

من نفس العائلة.

له تركيبات كيميائية مشابهة.

الخصائص الفيزيائية والكيميائية قريبة جداً؛ مثل الذوبان (Solubility)، ومعامل التوزيع (Partition Coefficient)، وقمة التأيين (pK_a)، بحيث تكون الفروقات بسيطة.

الـ Relative Bioavailability (التوافر الحيوي النسبي):

تعريفها: هي المقارنة التي لا تتم باستخدام شكل الـ IV، بل تتم بمقارنة الدواء بدواء مرجعي (Reference) له نفس طريقة الإعطاء.

الفرق عن الـ Absolute:

Absolute: تكون مطلقة ودقيقة جداً لأننا نقارن نفس الدواء بشكله الوريدي (IV) (مثل Drug X بين Oral و IV).

Relative: تكون نسبية وليست مطلقة، لأننا نقارن دواء بدواء آخر مرجعي مشابه له في الخصائص وليس نفس المادة الفعالة تماماً

سألت الطالبة: "لش ما أقارن الجرعة اللي أعطيت لي إياها قبل وبعد ما يصير Absorption كامل، أشوف الـ Bioavailability بعد ما يوصل لدمه؟"

لأن الموضوع مو بهالسهولة ف تحسب الـ Bioavailability عملياً (الحساب الدقيق):

الموضوع ليس بهذه البساطة (مجرد قسمة عادية)، بل يعتمد على إعطاء الدواء على مراحل وأوقات عديدة، وسحب عينات دم لأخذ التراكيز (Concentration).

عمل الـ Curve (المنحنى): يتم رسم منحنى يوضح العلاقة وتحديد الـ Area Under the Curve (مساحة تحت المنحنى).

مثال توضيحي: لو أعطينا 500 mg من دواء IV، وقمنا بفحص الدم بعد نص ساعة، ساعة، ساعة ونص، ساعتين (Time Zero فصاعداً)، لنرى قديمش تبقى منها وهل تغير عليها شيء.

يتم حساب أشياء أخرى مثل: متى يحدث أعلى تركيز (Peak \ Concentration)، وقديمش بياخد وقت لحتي يختفي الدواء ويصير تركيزه صفر.

ملاحظة الدكتور: هذه التفاصيل المطولة ستدرسونها بشكل أكبر في مادتي الـ Biopharmaceutics (الصيدلانيات الحيوية) و الـ Pharmacokinetics (حركية الدواء).

مراحل اختراع واكتشاف الأدوية:

شركات الأدوية تختبر تركيبة جديدة لعلاج مرض معين، وتبدأ العملية بمراحل طويلة.

أول خطوة هي عمل التركيبة وافترض أنها تعالج المرض، ثم إجراء الدراسات اللازمة لإثبات ذلك.

تشمل هذه الدراسات: Safety Studies (دراسات الأمان) و Efficacy Studies (دراسات الفعالية) للتأكد فعلياً أن التركيبة آمنة وفعالة في علاج المرض المستهدف.

الحصول على الموافقات الرسمية (الـ FDA):

بعد انتهاء الدراسات، تقوم شركة الأدوية بتقديم كافة المعلومات والملفات الخاصة بالدواء إلى الجهات المسؤولة عن منح الموافقات.

وأشهر مثال على هذه الجهات هي الـ FDA (مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية).

موافقة الـ FDA ودراسات الأمان والفعالية:

تقدم شركة الأدوية ملف التركيبة الجديدة للـ FDA (مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية).

إذا كانت الملفات مقبلة وتثبت أن الدواء آمن وفعال (Safety and Efficacy)، تمنح الـ FDA الشركة موافقة على تسويق العلاج.

براءة الاختراع (Patent):

الشركة التي اخترعت الدواء ودفعت ملايين أو مليارات الدولارات على الدراسات لسنوات طويلة (مثلاً 10 سنين)، تطالب بحقوقها الحصري.

الـ Patent: هو براءة الاختراع التي تعطي الحق للشركة المصنعة الأصلية لتكون الوحيدة في العالم التي تصنع وتسوق الدواء، وتكون كل الأرباح خلال فترة البراءة لها.

الأصل (Originator) مقابل النسخ (Generic):

بعد انتهاء مدة براءة الاختراع، تسمح القوانين لشركات أخرى بتصنيع نفس التركيبة بأسماء تجارية مختلفة.

مثال الـ Paracetamol:

الشركة الأصلية التي اخترعته هي شركة بريطانية (GSK أو GlaxoSmithKline)، وسفنت الدواء Panadol (وهو الـ Originator أي الدواء الأصلي).

بعد انتهاء الـ Patent، قامت شركات أخرى يصنعها بأسماء تجارية مختلفة (مثل دواء Panda الذي تصنعه شركة أردنية مثل JOSWE).

شروط اعتماد الشركات البديلة والتكافؤ الحيوي (Bioequivalence):

عندما تأتي شركة (مثل JOSWE مع دواء Panda) لتسجيل الدواء لدى مؤسسة الغذاء والدواء، تطالبهم المؤسسة بإثبات أن الدواء البديل له نفس فعالية الأصلي.

كيف يثبتون ذلك؟ يعمل دراسات تسمى Bioequivalence Study (دراسات التكافؤ الحيوي).

الشرط الأساسي للـ Bioequivalence: يجب ألا يقل التوافر الحيوي للدواء البديل عن الأصلي بنسبة معينة (مثلاً الدكتور ضرب مثالاً: إذا كان الـ Bioavailability للـ Panadol هو 80%، فإن دواء الـ Panda يجب

ألا يقل عن نسبة تسمح بقبوله، بحيث تكون ضمن المدى المسموح به مقارنة بالأصل).

Bioavailability is NOT Absorption !!

Absorption

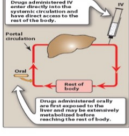
It is only one of the steps separating drug administration from its delivery to the site of action.

e.g. a drug can be 100% absorbed from a given formulation but have nevertheless a low bioavailability due to breakdown after absorption

Factors that influence bioavailability

- First-pass hepatic metabolism
- Solubility of the drug
- Chemical instability
- Nature of the drug formulation

First-pass hepatic metabolism



Bioequivalence:

- * Two related drug preparations are bioequivalent if they show comparable bioavailability and similar times to achieve peak blood concentrations.
- Used to compare generic products with original brands

Differences of less than 20% in bioavailability among several formulations of one drug will usually have no significant effect on clinical outcome, hence such formulations can be called as bioequivalent.