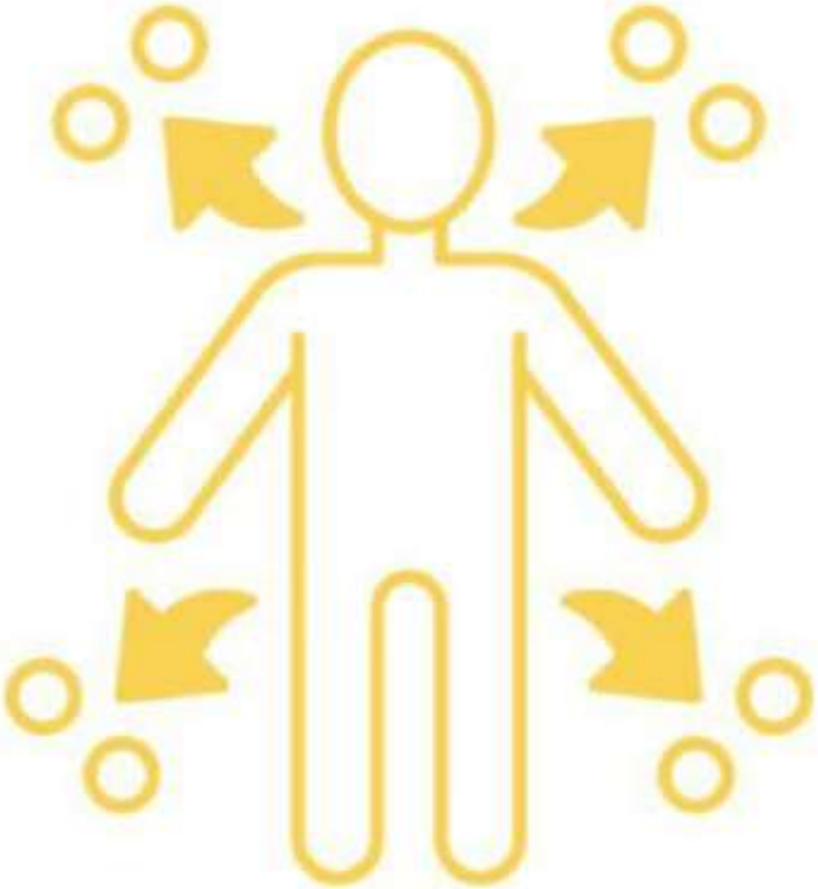


MIRACLE Academy

سموم

زميلتكم نهى حسن

لجان الدفعات

قال تعالى (يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

Toxicodynamics & Kinetics

في كثير أشياء تأثر على سُميه المادة غير
substancesتبعه فtoxicologyالها دخل ب
compositionو dispositionتبعه محل ما يمسك ب
concentration in blood reseptor

- The toxicity of a substance depends on the dose
- The concentration of a chemical at the site of action is usually proportional to the dose
- But……same dose of two different chemical may lead to vastly different concentrations???
- …….Disposition…..

Excretion ---first order

Toxicokinetics: Disposition (ADME)

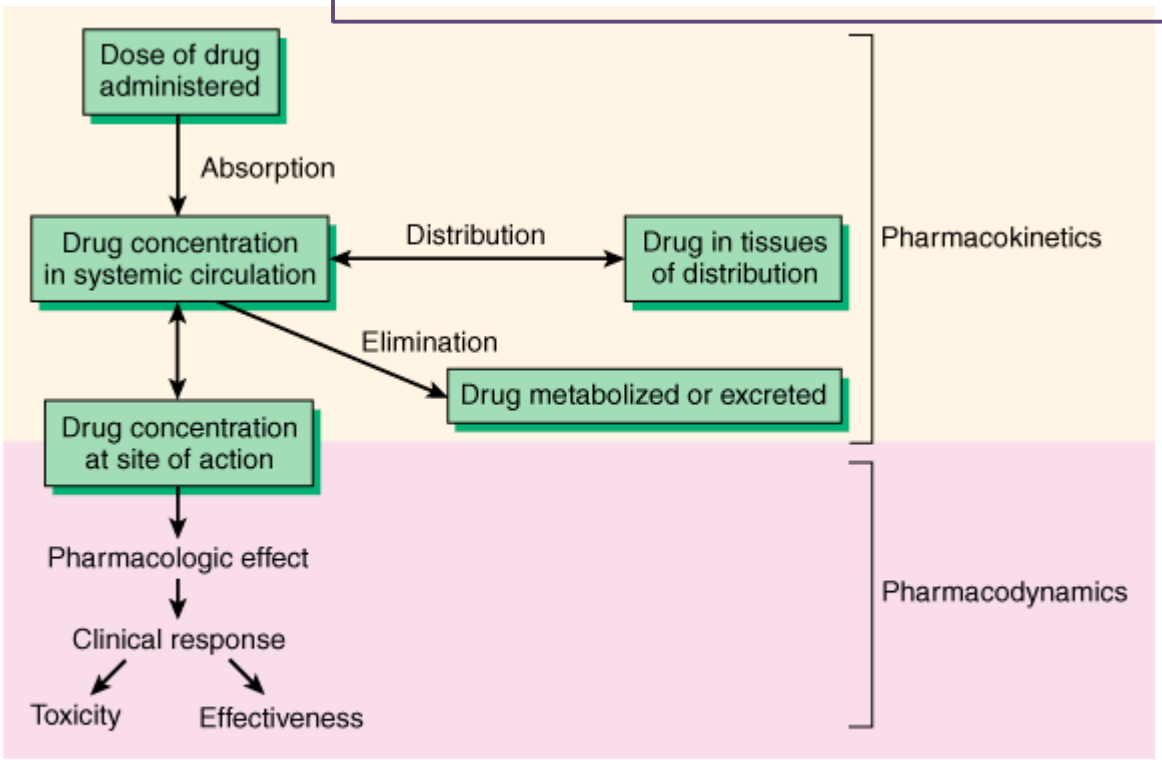
هو الوقت الي تحتاجه المواد السامه حتى تدخل على الجسم ويصيرلها امتصاص -توزيع- تغير شكلها داخل الجسم – وطرحها خارج الجسم والتخلص منها

- **Toxicokinetics** is the quantitation of the time course of toxicants in the body during the processes of **absorption**, **distribution**, **biotransformation**, and **excretion** or clearance of toxicants
- In other words, toxicokinetics reflects how the body handles toxicants as indicated by the plasma concentration of that xenobiotic at various time points
- The end result of these toxicokinetic processes is a **biologically toxic dose** of the toxicant/s

هسا أي دواء يتم امتصاصه رح يبلش excretion باللحظه الي يصل فيها compoundالي bloodرح يوصل على الكلية بعدها الى bile
مهو excretionيبلش مع absorptionولكن يعتمد على concentrationكل ما زاد رح excretion يزيد

Toxicodynamics & Kinetics

عنا واحد اخذ نوع دواء طيب
هسا صار اله امتصاص وتوزع جزء منه وراحو ل tissueمختلفين وفي جزء وصل لدوره الدمويه عنا وهون رح جزء نتخلص منه باحتماليه صار اله first pass metabolism واباقي راح site of action
وهون يبلش مفعوله ف اذا كانت الجرعه عاليه رح يصير تسمم واذا جرعه عاديه رح يعمل استجابه



يتم الاحتفاظ
ب99% من ca+
بالعظم

Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition:* http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Toxicokinetics: ADME

- Once a living organism has been exposed to a toxicant, the compound must get into the body and to its target site in an active form in order to cause an adverse effect

- The body has defenses:
  - Membrane barriers
    - ✓ Passive, simple diffusion (pH, protein bound??), facilitated (saturable, inhibitable, selective), active (ABC transporters), or special carriers
  - Biotransformation enzyme, antioxidants
  - Elimination mechanisms

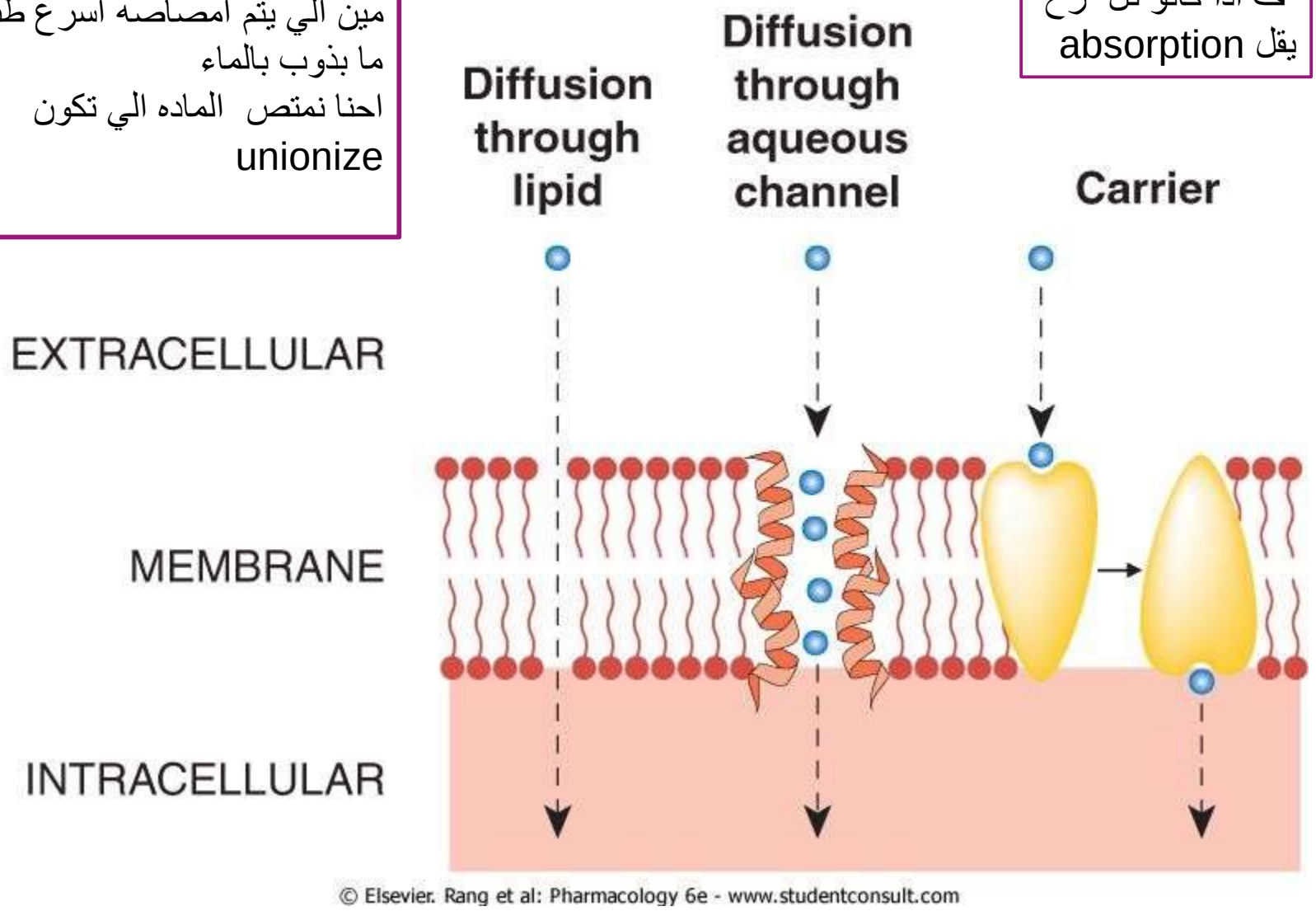
اغلب substances سامه لذلك ما نوكل أي اشي
هسا الجسم عنده طرق ليحمي نفسه عن طريق carriers
يعني يالاشياء الي ما تعبر المعده تنتقل من خلاله
ولكن عندي أشياء يتم انتقالها من خلال diffusionمثل الماء
وحسب كميه الماء رح توصل لدم ولاماكن أخرى بالجسم

لما يصير امتصاص لماده رح احولها لشكل نهائي يسهل خروجها من الجسم مثلا دخل unionizeبحوله الى ionize حتى يخرج مع urine

في مرات تتحول المواد الى free radicalوبتخلص منهم عن طريقantioxidants

بدنا نعرف انو في قنوات تنقل hydrophilic(لي بتذوب بالمي)
مين الي يتم امصاصه اسرع طبعا الي ما بذوب بالماء
احنا نمتص الماده الي تكون unionize

عنا مستقبلات لل glucose
ف اذا كانو فل رح يقل absorption



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Absorption

هي السرعه بالتخلص من السموم وطبعا تتاثر ب concentration

هي الكميه الي تم التخلص منها Zero order

- Ability of a chemical to enter the blood stream (GI tract, skin, lungs)
- **Absorption: RATE & EXTENT**
- **The rate** is of toxicological importance coz is the main determinant of the peak plasma concentration
- **The extent** determine the total body exposure or internal dose
- The fraction absorbed…..bioavailability(F)
- Comparing to i.v (1 or 100%)

Absorption

- **Route of exposure**
- **Inhalation:** readily absorb gases into the blood via the alveoli (large alveolar surface, high blood flow)
- Particle size is the main determinant, ≤ 1µm penetrate the alveolar sacs of the lungs (nanoparticles!!)
- **Enteral administration**: particle size, surface area, blood flow rate, pKa, Pgp, intestinal motility??
- ✓ First-pass effect (intestine and/or liver can modify)

كل ما كان قليل وحبه الدواء كثير مضغوطه رح يكون الامتصاص قليل

هاد يمسك الأشياء الي الجسم بدو يرجعها على intestine لنتخلص منها وبالمقابل في منهم يمسكو المواد ويخلوهم الجسم وهاد سيء

لما يكون واحد معه رح diarrhea يكون الامتصاص طبعا اقل

تحمي كبار السن لما يكون عندهم veins تبعين اللقلب والمعده متصلبين ف يقل BF ويقل toxic

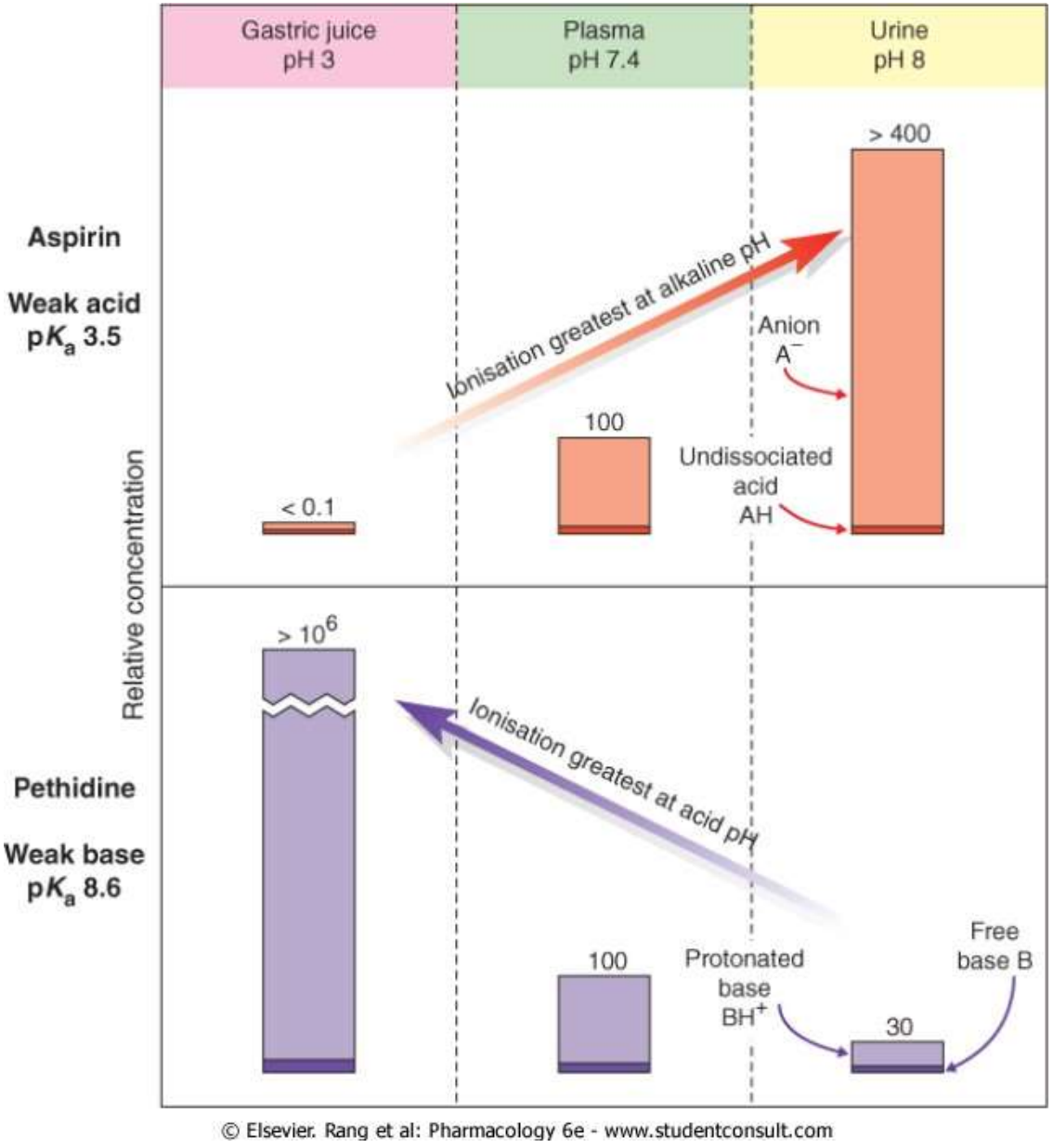
اذا اخذنا ماده سامه وكانت acidكيف بتخلص منها عن طريق اجعل urine alkaline

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{nonprotonated species}]}{[\text{protonated species}]}$$

For acids: $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

For bases: $pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

اذا كان week acid امتصاصه احسن لانه بشكل ionize بالمعده من week bace



Absorption

يكون topically على الجلد نادر ما يوصل لل systemic circulation
ولكن في حاله كان الجلد متشقق عليه اكزيما رح يوصل الها مباشره لانه بهاي الحاله الامتصاص رح يكون جدا عالي

- **Dermal**: fortunately not very permeable
  - ✓ Absorption through epidermis by passive diffusion (stratum corneum thickness, condition of skin, blood flow, small size)
  - ✓ …..then dermis by diffusion….systemic circulation
- **Parenteral**: I.V, I.P, I.M, S.C

- **Physicochemical properties of the toxicant..**

Distribution

كثير مهم نفهم هاد الدواء وين يروح في بعض TOXINSمثل DDT المبيد الحشري بذوب الدهون فاذا كان في BLEEDING وتعرض للمبيد الحشري ف رح يوصل للدم وبزيد BLEEDING

- The process in which a chemical agent translocates throughout the body…reversible process
- Blood carries the agent to and from its site of toxicity, storage depots, organ of transformation, and organs of elimination
- Storage in adipose tissue: very lipophilic compounds (DDT) will store in fat
  - ✓ Rapid mobilization of the fat (starvation) can rapidly increase blood concentration
- Liver and kidney: high binding capacity for several chemicals
- Storage in bone: chemicals analogues to calcium, fluoride, lead, strontium

يخزن السكر B12

في عندي ca+الي يتخزن بالعظم والجسم ما بميز بينه وبين الرصاص والليد لذلك ممكن يرتبطو على ca+ receptor ويصير هشاشه بالعظم

Distribution: storage & binding

- Rate of distribution dependent upon
  - ✓ **Blood flow**
  - ✓ **Characteristics of toxicant** (affinity for the tissue, and the partition coefficient)
- Binding plasma proteins: in equilibrium with the free portion, displacement by another agent
- Distribution may change over time

التغير ناتج عن التغير ب
BLOOD FLOW

- BBB……tight capillary endothelial cells, P-gp (not fully developed at birth)

ELIMINATION =

EXCRETION + METABOLISM

Elimination

طرق التخلص من السموم من الجسم

- **Toxicants are eliminated from the body by several routes**
- Urinary excretion
  - ✓ Water soluble products are filtered out of the blood by the kidney and excreted into the urine
- Exhalation
  - ✓ Volatile compound are exhaled by breathing
- Biliary excretion via fecal excretion
  - ✓ Compounds can be extracted by the liver and excreted into the bile. The bile drains into the small intestine and is eliminated in the feces
- Milk, Sweat, Saliva

Metabolism (biotransformation)

في عندي خطوتين لتخلص من السموم

حكينا الي يقدر يدخل للخلايا شرط يكون ما بذوب بالماء لذلك اذا بدي اقلل من دخول المواد السامه بخلي المواد اكثر ذائبيه

- Toxic response **depends** on the concentration of active compound at the target site over time
- The process by which the administered chemical (parent compound) are modified by the organsim by enzymatic reactions
- 1^{st} objective – make chemical agents more water soluble and easier to excrete
  - Increase solubility ---- decrease amount at target
  - Increase ionization ---- increase excretion rate ---- decrease toxicity
- **Bioactivation/toxication** ---- biotransformation can result in the formation of reactive metabolites

مش شرط تكون الماده الي دخلت سامه يمكن تتحول داخل الجسم لشكل النشط منها وهو السام

حكينا الي يصير اله امتصاص هو UNIONIZEف اذا بدي اقلل الامتصاص بخليه IONIZE
والي يصير اله EXCREATIONهو طبعا IONIZE فبسرعه بتخلص منه

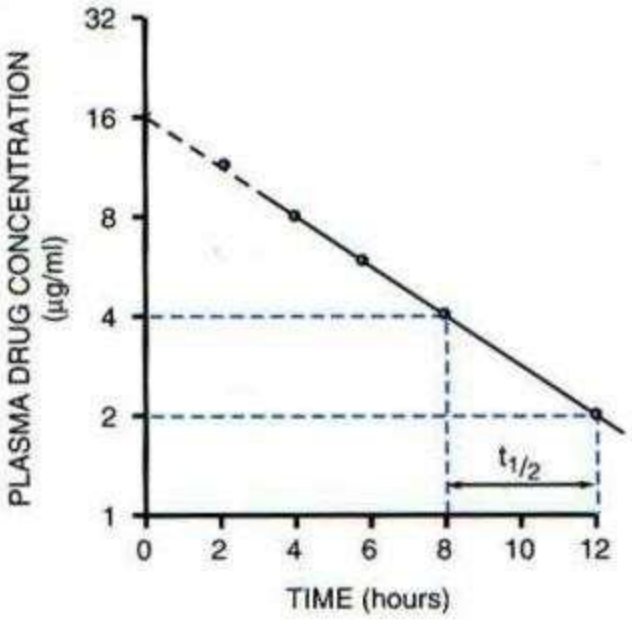
Metabolism (biotransformation)

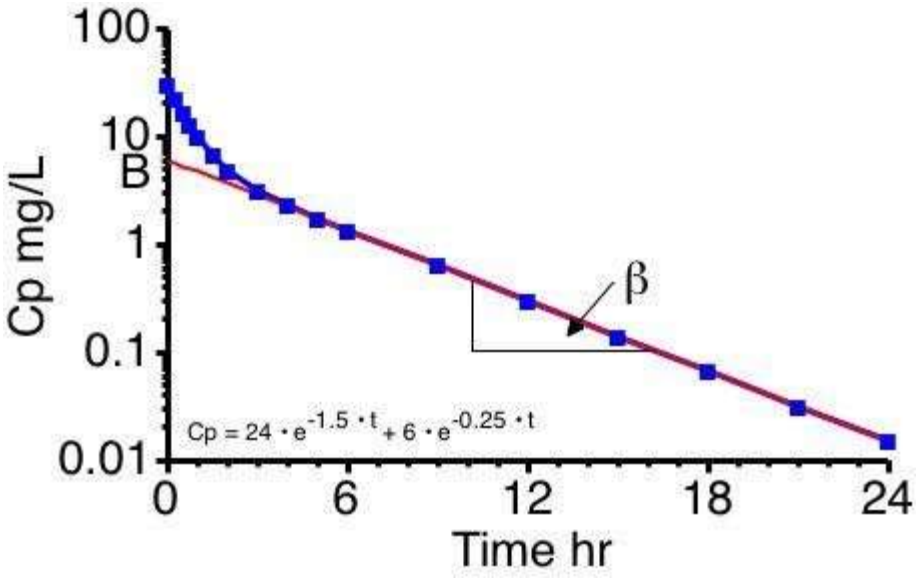
- Can drastically affect the rate of clearance of compounds
- Can occur at any point during the compound's journey from absorption to excretion
- Key organs in biotrasnformation
  - Liver (principal)
  - Lung, kidney, intestine
  - Others
- Biotransformation pathways
  - Phase I: make the toxicant more water soluble
  - Phase II: links with a soluble endogenous agent

Classical Toxicokinetics

الكِليه تعتبر first order
ولكن liverمش دائما بكون
first

- ***One Compartmental Model vs Two Compartmental Model***
  - **Vd**……dose/C_p





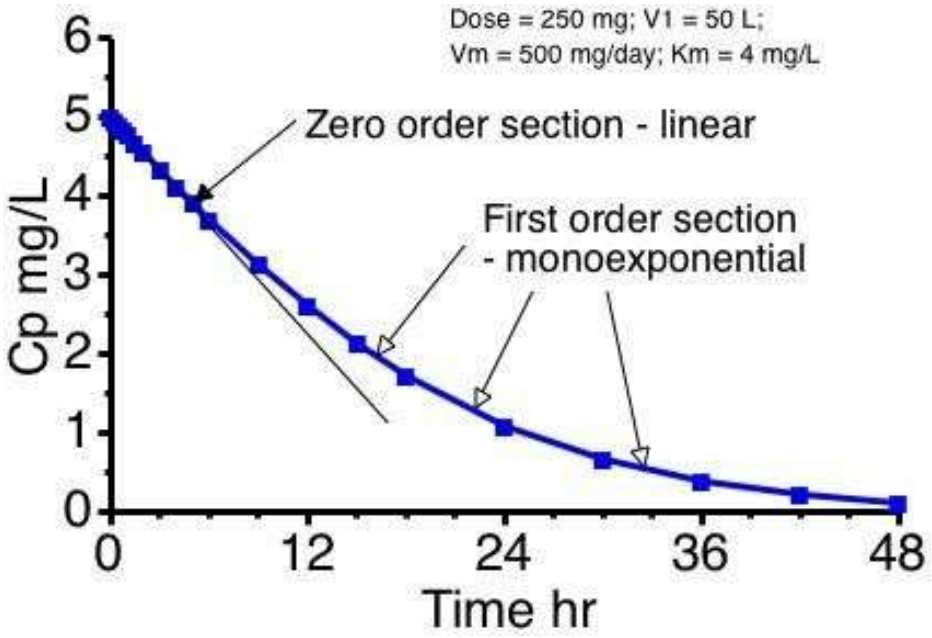
Classical Toxicokinetics

بالغالب يصير هون toxicallyبعد مدة معينة ليش لانه بعد فتره معينه رح يفلل receptor ويوفق eliminated ويصير تراكم لسموم

- **Half-life**....0.693 X V_d/CL
- **Clearance (CL)** is the amount of body fluid cleared of the toxicant per unit time (ml/min)...
  - K_e X V_d = (0.693/$t_{1/2}$) * V_d
  - **First-order vs. Zero-order kinetics**
- Concentration is the major factor influencing 1st order kinetic
- ✓ The rate of "elimination" depends on conc.
- Zero-order (capacity limited) kinetic, when a fixed amount of drug is "eliminated" over a period of time

Classical Toxicokinetics

- Drugs highly charged or polar are excreted by the kidney…1st order elimination
- Lipid soluble drugs, first metabolized by liver….if enzymes saturated…zero order elimination



Factors influencing Toxicity

- Poisoning do not always follow the “text-book” descriptions commonly listed for them
- S&S that are often stated as being pathognomonic for a particular toxic episode may or may not be evident with each case of poisoning
- An experimentally determined acute oral toxicity expression, such as LD50 value, is not an absolute description of the compound’s toxicity in all individuals
- Imp. principle to be always kept in mind when evaluating a victim’s response to a toxic chemical is that there are numerous factors that may modify the patient’s response to the toxic agent
- Those factors are the same as those which determine a drug’s pharmacologic action

Factors influencing Toxicity

من هون بلش الجد

1. COMPOSITION OF THE TOXIC AGENT
2. DOSE & CONCENTRATION
3. ROUTE OF EXPOSURE
4. METABOLISM OF THE TOXICANT
5. STATE OF HEALTH
6. AGE & MATURITY
7. NUTRITIONAL STATE
8. GENETICS
9. GENDER
10. ENVIRONMENTAL FACTORS

Factors influencing Toxicity

1. Composition of the toxic agent:

- A basic fallacy: responsible toxicant is the pure substance
- Physiochemical composition of toxicant: solubility, charge, hydrophobicity, powder/dust
  - Solid vs Liquid
  - Poisoning is more with liquid and small particles (particle size)

اذا كانت الجزيئات صغيره ممكن يصير استنشاق ويوصل لرئه ويصير تسمم

اذا كانت الذائبيه ا من حيث lipid عاليه رح يكون التسمم عالي والعكس صحصح

تعتمد على substance ولكن مش دائما تعتمد عليه ممكن تكون مشكله باشي مرتبط فيه

Factors influencing Toxicity

عنا هون مثلا الكروميوم لما يكون 3+ يكون مش سام
وبستخدمه لتنطيم السكري ولكن ما يغني عن ادويه السكري
اذا صار6+ رح يتحول لسام ويعمل كانسر بالرئه

1. Composition of the toxic agent:

- E.g: Cr^{3+} relatively non-toxic, Cr^{6+} causes skin and nasal corrosion and lung cancer
- PH: strong acids or bases vs mild acids and basics
- Stability: paraldehyde.....acetaldehyde (nausea, pulmonary edema)

Paraمنيح ولكن يتحول
الى acetal يصير سام
ويعمل ماء بالرئه

Factors influencing Toxicity

2. **Dose and concentration:**

- Most important factor: e.g. *acute ethanol exposure* causes CNS depression, chronic exposure liver cirrhosis
- Diluted solutions Vs concentrated solution (easily absorbed)

3. **Route of exposure:** oral, inhalation, dermal
   - Affect time of onset, intensity and duration
   - Predict the degree of toxicity and the organ mainly affected

في مواد سامه بقدر اعمللها diluted حتى اقلل من سميتها

IV>Inhalation>Oral>Dermal

ترتيب حسب سرعه التسمم

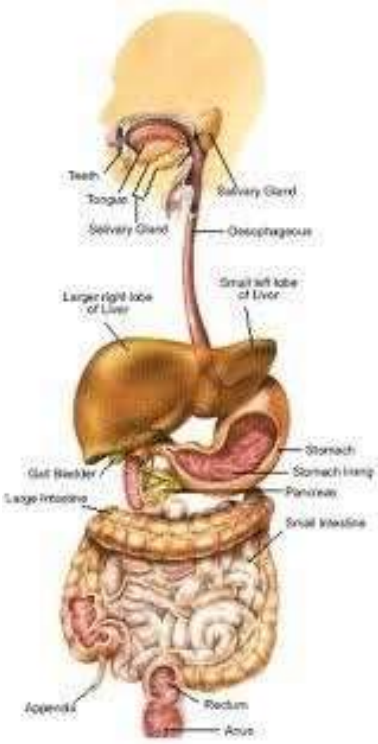
Factors influencing Toxicity

لما تكون unionize رح يكون
الامتصاص اسرع من ionize

Oral is related to:

اذا كانت كثير
متماسكه الامتصاص
رح يكون بطيء

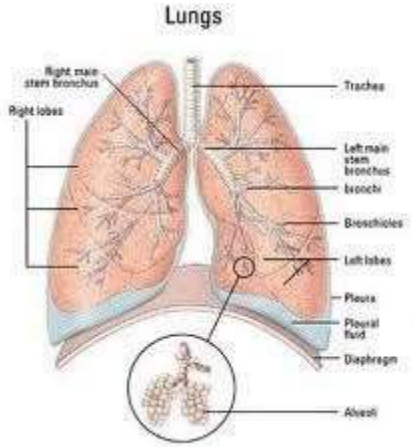
- Rate of disintegration & dissolution
- Degree of ionization
- Solid forms? Tendency to clump together
- Presence of food: protein and fat delay absorption, carbohydrate beverages increase absorption
- Chance to readily metabolize…and “hoped” detoxify!! 1st pass effect



Factors influencing Toxicity

Inhalation:

- Particle size is a limited factor ≤ 1μm



Dermal:

- Penetration is time dependent
- Skin condition
- Nature of the toxicant (irritant)

Factors influencing Toxicity

الغبي الي بيتعاطى ميثانول كيف رح اقلل من سميه بالجسم عن طريق اشربه ايثانول لانهم الهم نفس المستقبل فيصير تنافس ويقل ارتباطهم حتى لو ارتبط ايثانول بيضل اخف من الميثانول

4. Metabolism of the toxicant

✓ 1st pass effect

- NOT ALWAYS
- MeOH —Ox.→ Formaldehyde + Formic acid …serious side effects

5. State of health:

- Hepatic, renal insufficiency
- Diarrhea or constipation may decrease or increase the time of contact between chemical and absorptive site
- Hypertension may exacerbate response to chemical with sympathomimetic activity

الي يوخذ مواد مهدئه

Factors influencing Toxicity

6. Age and maturity

- Chloramphenicol….grey baby syndrome

لانه ما اله انزيم مكتمل عندهم

الكبار بالعمر

- Geriatric….generalized decrease in blood supply to tissue…..decrease in toxicity….(not always)

Oral drug

- P.O drugs….absorption decrease
- Diseases (hepatic, renal, CV)….decrease detoxification, excretion, distribution

الأطفال اقل من عمر سنتين الادويه جدا خطيره عليهم لانو أصلا الانزيمات بالجسم ما يكونو مكتملين لذلك بعطيهم بحاله مثلا اذا عليهم حراره وكانت تسبب خطر اكثر من الدواء بعطيهم هون دواء

دواء السبرو تبع الالتهابات ممنوع مع الكالسيوم

Factors influencing Toxicity

موجود بالاجبان وياثر على CNS

الحاله الغذائيه اكثر اشي بنلاحظه بالمرضى الي يوخذو كيموثيرابي
نقص الترويه يسبب تسمم

7. Nutritional state

- Empty stomach or food contents (pH, high fat,….)
  - ➢ Ca^{2+} in milk and tetracycline
  - ➢ Fatty food increase absorption of griseofulvin
  - ➢ Tyramine rich food and MAO inhibitors
  - ➢ Hypoalbuminemia: greater amount of free drug

اذا واحد عنده نقص بالالبيومين
لازم اقلل من doesالدواء حتى اقلل التسمم

واحد يوكل الدواء بدون fatty food

فاذا قرر يغير ويوخذهم مع fatty رح يزيد الامتصاص ويتسمم

Factors influencing Toxicity

من حيث الكتله العضليه
طبعا بتكون عند maleاكبر
من حيث الدهون عند
femaleاكثر فهي عرضه
لتسمم اكثر لان المواد
السامه بتذوب بالدهون

9. Gender

- Difference in absorption…..
- Difference in metabolism rate…. عند MALEاكثر
- Differences in quantities of muscle mass and fat tissue….in i.m injection

Factors influencing Toxicity

8. **Genetics:** ***(Genetic toxicology….normal Gaussian curve)***

- Species, strain variation, inter-individual variations
- Succinylcholine metabolized by **pseudocholisterenase** into succinylmonocholine + choline then….

بستخدمه لاعمل شلل بالعضلات للعمليات

Esterase (liver)

- Succinic acid + choline

تبع التفول G6PD deficiency…..protect RBCs from oxidative damage, may cause hemolytic anemia

NSAID ادويه
اكثر ادويه تعمل تفول

Toxicology….summary!

- All substances can be poison
- Dose determines the response
- Pathway, duration, frequency of exposure and chemical determine dose
- The extend of the effect is dependent upon the concentration of the active compound at its site of action over time
- Bioactivation…..compounds to reactive metabolites
- Individual variation of the organism will affect absorption, distribution, metabolism, & excretion

Check your understanding

- True or false

All substances can be poison
Dose determines the response

Pathway, duration, frequency of exposure and chemical determine dose

The extend of the effect is dependent upon the concentration of the active compound at its site of action over time

Bioactivation may change compounds to reactive metabolites

Individual variation of the organism will affect absorption, distribution, metabolism, & excretion

Homework

- You learnt today about zero order and first order kinetics, use the Access pharmacy website to find the book Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 10e >

- Browse the book and find the definition of the above terms