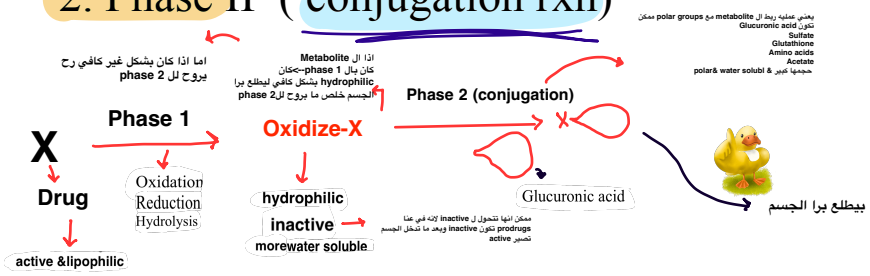
اللهم ارحم زميلنا أيهم، واغفر له وارفع درجته في الجنة، واجعل قبره روضة من رياض الجنة، واغسله بالماء والثلج والبرد، ونقه من الخطايا كما ينقى الثوب الأبيض من الدنس. اللهم اجعل مثواه الجنة، وارزق أهله الصبر والسلوان، واملأ قلوبهم بالسكينة والرضا. آمين.

METABOLISM OF DRUGS

- Lipophilic drugs can not be excreted from the body
- Therefore, they have to be metabolized into more hydrophilic molecules
- Liver metabolism of drugs consists of 2 phases:

1. Phase I (convert drug into more polar cpds)
2. Phase II (conjugation rxn)



General metabolism

وظيفه ال metabolism بالجسم هو تحويل ال lipophilic drugs الى hydrophilic drugs
الى <-- lipophilic compounds
hydrophilic compounds

يحول ال compoundالى more polar الى more water soluble
يحول بالعادة ال active الى inactive drugs
لحتى ال elimenation يصير أسهل
عمليه ال metabolism بتصير. Mainly بال liver ولكن بصير بكل الجسم
يمر بمرحلتين
convert drug <-- minor reaction <--- phase 1 نسميهم
into more polar cpds
conjugation reaction<---- و2 phase نسميها

يعني عندي دوا دخل ع جسم الانسان واعطى effect والجسم بده يتخلص منه هاد الدوا صفاته active &lipophilic
رح يمر ب phase 1 rxn ممكن تكون oxidation or reduction or hydrolysis

في استثناء لل metabolism

1- Morphine---->Morphine-6-glucuronide (M6G)
تاثيره بالجسم يزيد ويستمر لمدة طويله

Active---> more active

في شركات ادويه تستخدم طريقة تصنيع بعض الادويه ع شكل pro-drug يعني يكون inactiveويعد عمليه الmetabolism يصير active

2- Pro-drugs---->drug
Inactive------->active

يعملوا هيك لانه في بعض الادويه بس توصل ال liver تتكسر كلها وتطلع لهيك معطيها بشكل inactive بزيد ال B.A

في مجموعه انزيمات موجودة بال liver مسؤوله عن عمليات ال metabolism اسمهم cyp450 هي مجموعه انزيمات superfamily كل انزايم مسؤول عن metabolism لمجموعه مركبات

Phase I

- Catalyzed by the cytochrome P450 system
- Cytochrome P450, designated as CYP, is a superfamily of hemecontaining isozymes that are located in most cells but are primarily found in the liver and GI tract.

- The P450 system is important for the metabolism of many endogenous and exogenous compounds

- Oxidation/Reduction/Hydrolysis

CYP3A4/5,(also in intestinal mucosa)
CYP2D6,
CYP2C8/9,
CYP1A2

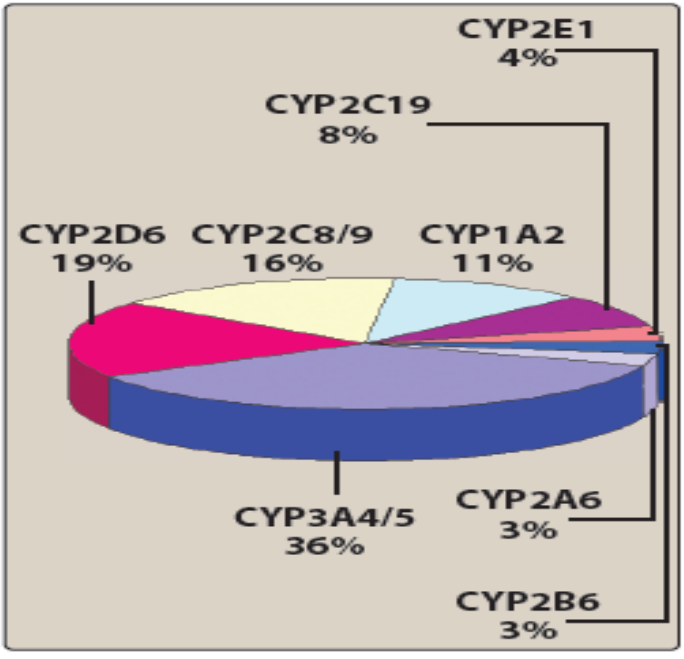


Figure 1.18
Relative contribution of cytochrome P450 (CYP) isoforms to drug bio-transformatin.

Genetic variability in CYP450 enzymes

- Difference in genetic make up may lead to different enzymatic activities!!
- Poor metabolizer (enhanced drug response!)
- Rapid metabolizer (lower drug response)
- Ultra rapid metabolizer (very low response)
- Examples are : clopidogrel,

also lack of CYP2D6 and lack of codeine effect!!

1. **Poor Metabolizer:** هؤلاء الأفراد لديهم نشاط إنزيمي منخفض أو معدوم ، مما يؤدي إلى بقاء الدواء لفترة أطول في الجسم. قد يؤدي ذلك إلى زيادة تأثير الدواء وزيادة خطر السمية مثال : **clopidogrel** حيث لا يتمكن من التحول إلى شكله النشط.
2. **Rapid Metabolizer:** هؤلاء الأفراد يستقلبون الدواء بشكل أسرع من المعتاد، مما يؤدي إلى استجابة دوائية أقل لأن الدواء يمر عبر الجسم بسرعة أكبر.
3. **Ultra-Rapid Metabolizer:** يستقلب هؤلاء الأفراد الدواء بسرعة كبيرة، مما يقلل بشكل كبير من تأثير الدواء بسبب قصر مدة بقائه في الجسم.

في شخص انولد وهاد الانزيم مش عنده بسبب genetic variation او طفرة جينيه poor metabolizer معناها هاد الشخص لما اعطيه الدوا الجسم ما رح يقدر يتخلص من الدوا لانه ما عنده الانزيم يلي يكسر الدوا هدول الاشخاص يكون التعامل معهم مختلف ف الجرعه يلي يوخذها مختلفه عن يلي اعطيها لاشخاص طبيعيه او اصلا في ادويه مو لازم يوخذها لانه رح يصير عنده toxicity

الكودايين هو مسكّن ألم خفيف يستخدم لعلاج الآلام المتوسطة، ولكنه لا يعمل بفعالية في شكله الأصلي. لكي يظهر تأثيره المسكّن، يجب أن يتحول في الجسم إلى مورفين، وهو المركب الفعّال الذي يسبب تخفيف الألم. هذا التحول يتم بواسطة إنزيم **CYP2D6**، وهو أحد إنزيمات **CYP450**.

هنا يأتي دور التباين الجيني في إنزيم **CYP2D6**:

1. الأشخاص الذين يفتقرون إلى **CYP2D6 (Poor Metabolizers)**: هؤلاء لا يستطيعون تحويل الكودايين إلى المورفين بشكل كافٍ. لذلك، لن يشعروا بتأثير الكودايين المسكن للألم، لأنه لن يتحول إلى الشكل الفعال (المورفين).
2. **Rapid** أو **Ultra-Rapid Metabolizers**: هؤلاء الأشخاص لديهم نشاط إنزيمي زائد لإنزيم **CYP2D6**. هذا يعني أنهم يحولون الكودايين إلى المورفين بسرعة كبيرة. بالنسبة لبعضهم، قد يحدث تأثير مسكّن قوي جداً أو حتى سمّية بسبب ارتفاع مستويات المورفين في الجسم.

في بعض الاشخاص عندهم زيادة بالانزايم نسميهم **metabolism inducers** بصير عندهم العكس الجسم يكسر الدوا بسرعه ويطلعه برا الجسم وما بصير عنا ال **effect** يلي بدنا اياه ممكن هاد الحكي عن طريق **genetic variation** الجسم ينتج الانزايم بشكل اكثر مش طبيعي او عن طريق **drug drug interaction** دوا يأثر على دوا ثاني او **drug food interaction** اكل معين او عصير معين ياثر على ال **metabolism** للدوا

CYP450 Inducers

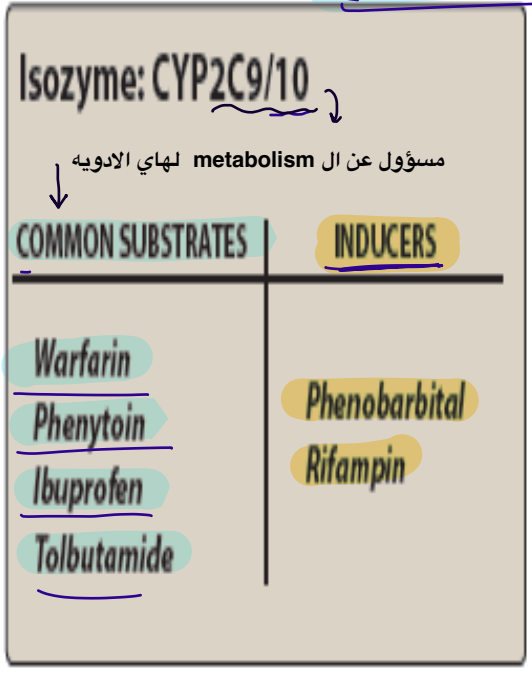
- Xenobiotics that induce CYP gene expression

- Results in more drug biotransformation , lower plasma levels , and lower pharmacological response of substrates

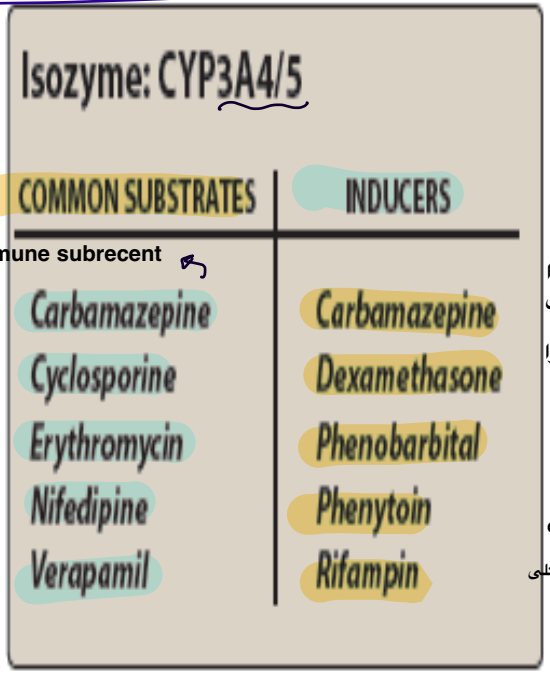
➢ Dose alteration is needed to maintain efficacy

المركبات الغريبة **(Xenobiotics)** التي تحفز تعبير جينات **CYP** ، تحفيز **CYP** يؤثر على كيفية استقلاب الأدوية، مما يتطلب تعديل الجرعة لضمان فعالية العلاج.

Examples of Inducers



مثلا في مريض يستخدم warfarin وبنفس الوقت استخدم phenobarbital او Rifampin نسميهم metabolism inducer يعني يزيد ال metabolism لل warfarin يقل ال response to warfarin يصير المريض يلي يستخدم ال warfarin كانه ما اخذه ما بستفيد ف ما بصير اعطيهم سوا



واحد عملوله عمليه زراعه كلى الجسم لما تحط كليه جديدة بصير يقاومها لانها زي كانها جسم غريب يقتلها المرضى يلي بدهم يعملوا العمليه يعطوهم دوا يقلل مناعه الجسم cyclosporine هاد الدوا بحافظ ع الكليه الجديدة

هلأ لو مريض يستخدم ال cylosporine واخذ معه دوا dexamethasone رح يزيد metabolism لل cyclsporine بالتالي يزيد المناعه والمريض ما بستفيد من الدوا ف رح تقتل الكلى

مثل ما في metabolism inducer في عنا اشياء تقلل ال metabolism في عنا دوا معدة اسمه omeprazole اخذت معه دوا ثاني رح يقلل ال metabolism للدوا ورح يزيد ال effect اله ممكن يصير toxic

CYP450 Inhibitors

- Inhibition occurs mainly through competition such as Omeprazole and Ketoconazole, Erythromycin, Ritonavir
- Results in less drug biotransformation, higher plasma levels and more pharmacological effect.

ال grapefruit juice رح يقلل ال metabolism لانه يثبط الانزيمات يلي تعمل metabolism مثل مريض يستخدم دوا nifedipine وشرب معه العصير رح يزيد تأثير الدوا

- For instance, because grapefruit and its juice inhibits CYP3A4, drugs such as *nifedipine, clarithromycin, and simvastatin* will be less metabolized
- Serious Interaction with low therapeutic index medications such as : warfarin

Paracetamol

Wide theraputic index

الأدوية التي تمتلك Therapeutic Index واسع تكون اكثر امانًا، لأن هناك فارق كبير بين الجرعة الفعالة الدنيا (التي تعطي التأثير المطلوب) والجرعة السامة أو الضارة.

Minimum effectors dose

أقل جرعة من الدواء التي يمكن أن تُعطي التأثير العلاجي المطلوب. يعني أنها الجرعة التي إذا تناولتها، يبدأ الدواء في العمل ويحقق الهدف

Maximum effect dose

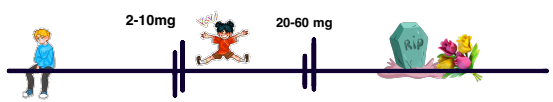
اعلى جرعة يمكن ان يتناولها الشخص للحصول على التاثير العلاجي الأمثل، ولكن دون التسبب في آثار جانبية خطيرة او تسمم. تناول اكثر من هذه الجرعة قد لا يزيد من الفعالية، ولكنه يزيد من احتمالية حدوث آثار جانبية او مضاعفات، مثل تسمم الكبد في حالة الباراسيتامول.

هون اذا قل او زاد ال metabolism مش رح يكون هاد التاثير الخطير لانه الtheraputic index واسع متى يكون خطير واله تاثير

Warfarin

إذا كان الرقم صغيراً، فهذا يعني أن الدواء يحتاج إلى متابعة دقيقة وجرعات دقيقة، لأنه يمتلك Narrow Therapeutic Index.

مثل ال warfarin



Minimum effectors dose

أقل جرعة من الدواء التي يمكن أن تُعطي التأثير العلاجي المطلوب. يعني أنها الجرعة التي إذا تناولتها، يبدأ الدواء في العمل ويحقق الهدف

Maximum effect dose

اعلى جرعة يمكن ان يتناولها الشخص للحصول على التاثير العلاجي الأمثل، ولكن دون التسبب في آثار جانبية خطيرة او تسمم. تناول اكثر من هذه الجرعة قد لا يزيد من الفعالية، ولكنه يزيد من احتمالية حدوث آثار جانبية او مضاعفات، مثل تسمم الكبد في حالة الباراسيتامول.

Minor Rxns

- **Phase I reactions not involving the P450 system: These include:**

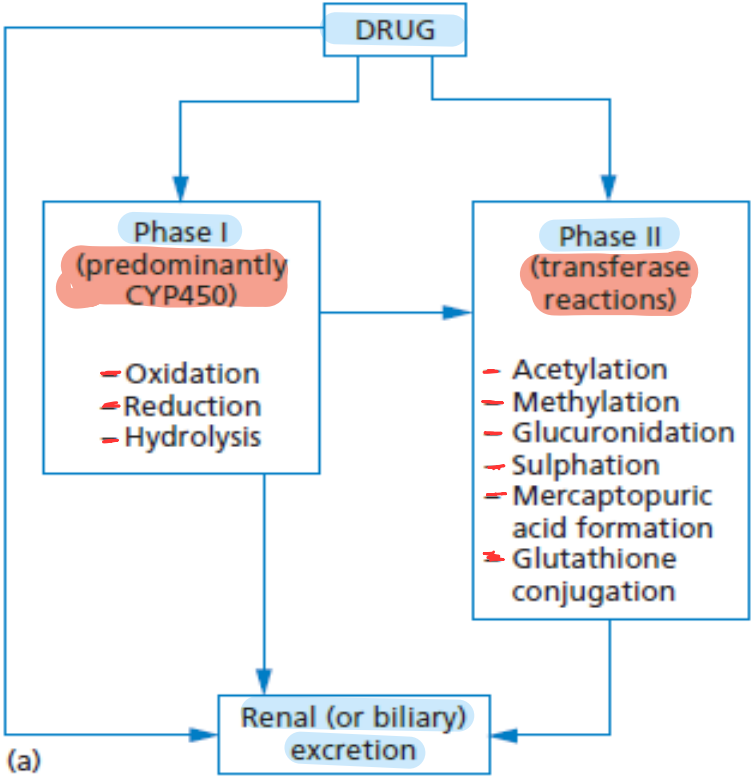
amine oxidation (for example, oxidation of catecholamines or histamine), alcohol dehydrogenation (for example, ethanol oxidation), esterases (for example, metabolism of *pravastatin in* liver), and hydrolysis (for example, of *procaine)*.

Phase II (conjugation):

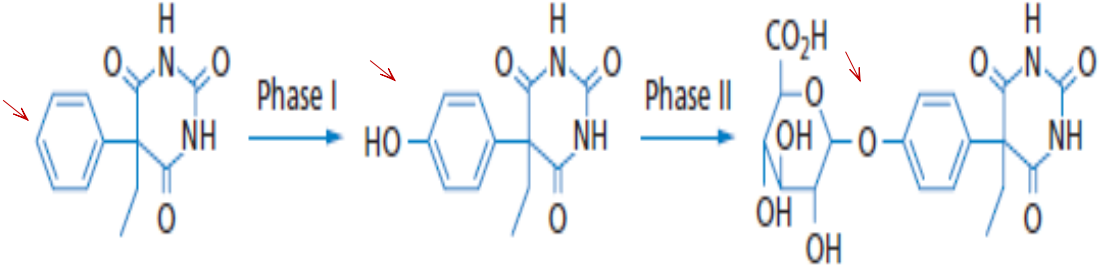
- Many phase I metabolites are still lipophilic, so, subsequent conjugation occurs with endogenous substrates such as:

  - Glucuronic acid
  - Sulfate
  - Glutathione
  - Amino acids
  - Acetate

These highly **polar** water soluble conjugates generally are i**nactive** and are excreted rapidly in the urine and feces.


DRUG
Phase I
(predominantly CYP450)
Oxidation
Reduction
Hydrolysis
Phase II
(transferase reactions)
Acetylation
Methylation
Glucuronidation
Sulphation
Mercaptopuric acid formation
Glutathione conjugation
Renal (or biliary) excretion
(a)

Example


Phase I
Phase II
Phenobarbital
p-Hydroxy phenobarbital
p-Hydroxy phenobarbital glucuronide

Excretion of Drugs

- Generally, drugs are excreted either:
  - ➢ Unchanged (hydrophilic drugs)
  - ➢ Changed (metabolites)

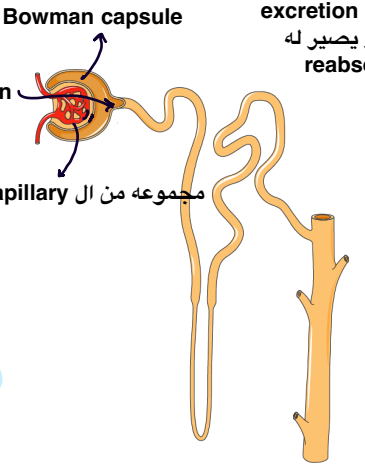
- *Lipid-soluble drugs thus are not readily eliminated until they are metabolized to more polar compounds*.

لو الدوا **hydrophilic**
يلي المريض اخذه ما
بصير له **metabolism**
لانه رح يطلع من الجسم
بسرعه **unchanged**
ال **lipophilic drug**
هي تطلع من الجسم
يصير لها
metabolism وتتحول
ل **metabolite** يلي
مفروض يكون.
Inactive

Excretatory Organs:

- Kidney اهم organ لنتخلص من الادويه
- Intestine
- Lungs (mucus)
- Breast Milk

1 ال filtrate يمر بكل النفرون جزء منه راح يصير له excretion جزء آخر يصير له reabsorption



2 مرات يصير reabsorption لبعض الادويه مرات يكون مش مقبول لانه ما بتخلص من الدوا لانه رح يصير تركيزه بالدم عالي و side-effect اعلى

3 بعض الادويه ما تطلع عن طريق ال glomerular filtration بهاي الحاله نستخد active tubular secretion

4 المقصود فيه active نفس active transporter في عندي منطقه proximal tubule فيها زي ال carrier رح تسحب الادويه يلي ما طلعت من ال glomeruler filtration تطلع عن طريق active tubular secretion ولكن استخدامها selective لانها تحتاج طاقه وهي لبعض الاشياء يلي الجسم مش قادر يتخلص منها

5 الدوا ليطلع برا الجسم لازم يكون بحاله ionization لانه اذا الدوا ال ionized ما بخترق اي membrane بالتلي بضل بالدم ويطلع مع ال urine

6 اذا الدوا كان ionized ونتيجه اي تفاعل بال tubules تحول الى unionized رح يزيد فرصه يصير له reabsorption اذن الجسم ما رح يتخلص منه رح يرجع للدم ويزيد ال side effect لهيك بهمني لما الدوا يوصل لعمليه ال filtration يكون بحاله ionization عشان ما يصير اله re-absorption

عمليه الionization للدوا ع شو تعتمد ؟ ال pka وال ph
Acid&acid ---->unionized
Acdid&base---> ionized
دوا acid وال urine base رح يصير ionization للدوا رح يصير له excretion
اما اذا كان الدوا acid وال urine acid رم يصير unionization ويصير reabsorption
مثال الاسبرين دوا acid الجرعه تبعته 100mg once a day
مريض اخذ جرعه زيادة صار toxic الجسم بده يتخلص منه
المشكله انه الاسبرين acid وال urine كمان acid الدوا يصير unionization ويصير reabsorption وبالتالي ما بتخلص منه
العمل انه بعطيه دوا بخلي الurine base نعطي المريض IV bicarbonate ... رح نرفع ال ph لل urine فالاسبرين يصير ionization ونتخلص منه هاي العمليه نسميها urine alkalinization

Renal Excretion

Excretion of drugs and metabolites in the urine involves three distinct processes :

- Glomerular filtration
- Active tubular secretion
- Passive tubular reabsorption

"In the treatment of drug poisoning, the excretion of some drugs can be hastened by appropriate alkalinization or acidification of the urine"

Glomerular filtration

- Free drugs enters Bowman's capsule
- The normal glomerular filtration rate (125 mL/min)
- Filtration is not altered by pH or lipophilicty
- Filtration rate and drug protein bindings are main factors

Proximal tubular secretion

- Unfiltered drugs will pass through the efferent arteriole
- Drugs undergo selective secretion via carriers

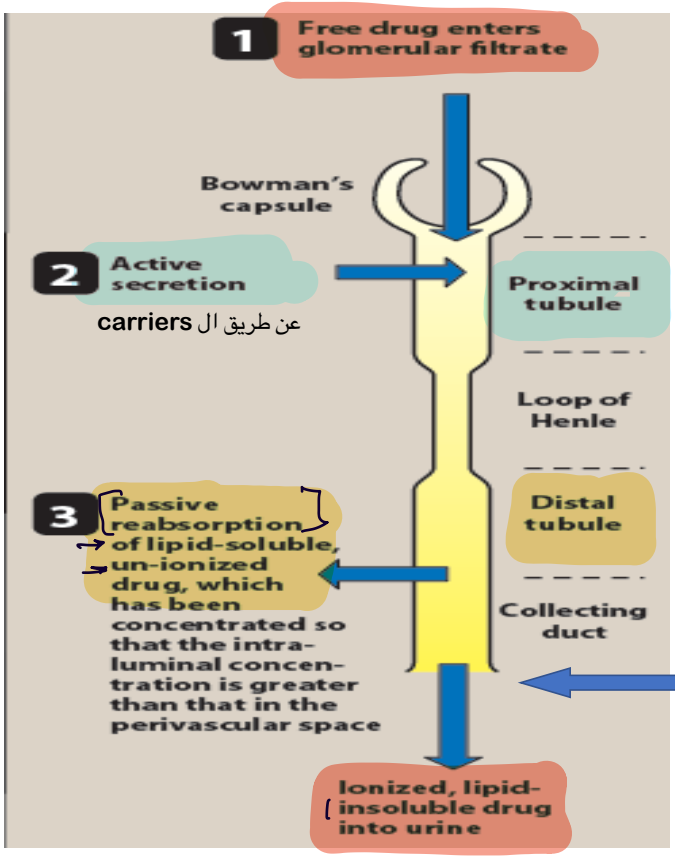
- Carriers are not specific, so transporter can carries different compounds. Drug competition should be considered.

Distal tubular reabsorption

- Uncharged drugs diffuse out from lumen to circulation

شرح فوق

- As a general rule, weak acids can be eliminated by alkalinization of the urine,whereas elimination of weak bases may be increased by acidification of the urine “Ion trapping.”



Phase I and II by products

Biliary and Fecal Excretion

- Drugs are mainly conjugated with glucouronic acid or glutathion, or sulfate conjugates, then they are excreted via the biliary duct to the intestine.
- this conjugate maybe hydrolyzed through intestinal enzymes and is reabsorbed (thus prolonging drug effect or poison effect) this phenomenon is termed as Enterohepatic- recycling

في عن طريق الbiliary excretion يلي هو الliver ينتجه ويدخله ع ال intestine

Excretion by Other Routes

- Sweat
- Saliva
- Tears

اي **fluid** يطلع من الجسم ممكن الجسم يستخدمه ليطلع الادويه

- $CL_{total} = \mathbf{CL_{hepatic}} + \mathbf{CL_{renal}} + CL_{pulmonary} + CL_{other}$

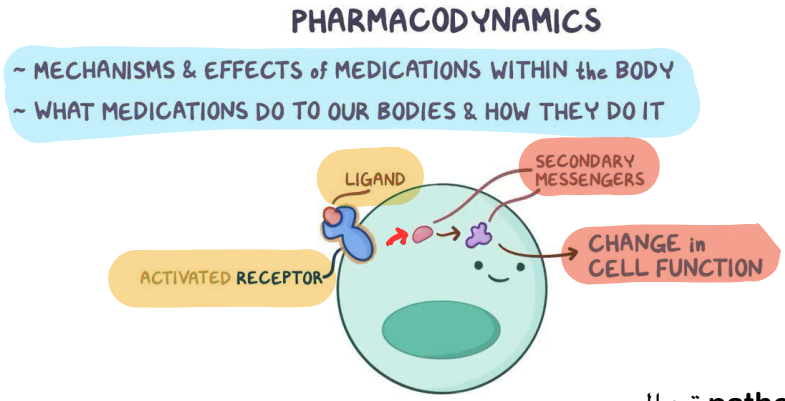
تأثير الدوا على الجسم

كيف يتفاعل الدوا بجسم الانسان

PHARMACODYNAMICS

- Pharmacodynamics deals with the study of the biochemical and physiological effects of drugs and their mechanisms of action.

- The effects of most drugs result from their interaction with macromolecular components of the organism .. **(Receptors)**



بعض الادويه تشتغل بعد ما ترتبط على ال **receptor** هاد ال**receptor** هي **macromolecule** غالبا **protein**
الجسم يكون مصنعها وظيفتها تستقبل اشياء **endogenous** يعني

ال **receptor**موجود على الخليه ليستقبل **endogenous** مثل هرمون انزايم يكون الجسم يصنعه
فهي موجودة لحتى تمشي تفاعلات داخليه داخل الجسم لكن بالفارما بستغل هاي ال **receptor**لحتى اغير ال **pathophysiology** تبع الجسم لحتى اعالج مرض معين
مثلا عندي مستقبلات انسولين وظيفته استقبال الانسولين, نتيجه ارتباط انسولين مع المسقبل رح يصير **activation** نتيجه ال**activation**لل **receptor** رح الخليه تقدر تاخذ الجلوكوز من برا الخليه وتدخله داخل الخليه ليعطيها طاقه
اذا هاد المستقبل بطل موجود بسبب خلل معين
ف الانسولين لما يجي بده يرتبط ما بلاقي مسقبل لهيك رح تتراكم الجلوكوز بالدم بصير عنا **hyperglycaemia** تعمل مرض السكري

Drug Receptors

➢ The term *receptor* denotes the component of the organism with which the chemical agent is presumed to interact.

➢ Receptors are mainly protein, such as :

- Receptors for endogenous ligands: hormones,
- Enzymes
- Pumps

- Also Nucleic acids also serve as receptors

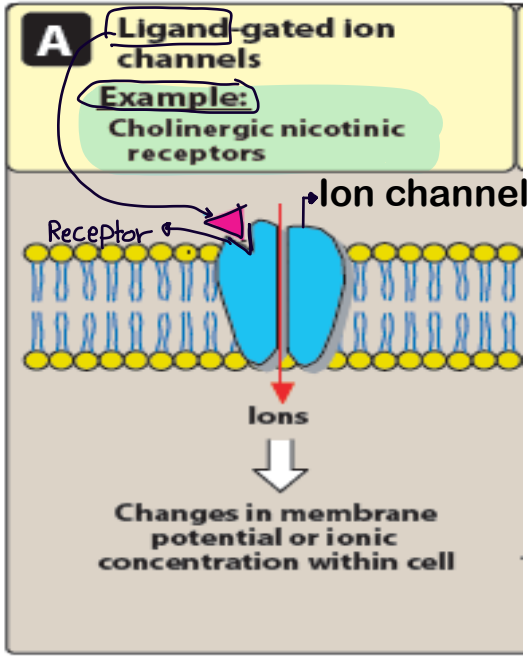
Receptor Families

Sodium ion Channels
Potassium ion channels

1. **Transmembrane ligand-gated ion channels**
2. **Transmembrane G protein–coupled receptors**
3. **Enzyme-linked receptors**
4. **Intracellular receptors**

زي ال **substrate**
هو الاشي يلي بده
يرتبط على المستقبل

1. **Transmembrane ligand**
   - Regulation of the flow of ions across cell membranes
   - Ultra rapid response *(m.seconds)*
   - Neurotransmission
   - Cardiac conduction
   - Muscle contraction



2. Transmembrane G protein–coupled receptors

- The extracellular domain of this receptor usually contains the ligand-binding area
- Intracellularly, these receptors are linked to a G protein which consist of Alpha,Beta & Gamma subunits
- Upon activation, G-protein disscociates to activate Secondary messenger
- Responses occurs within seconds to minutes

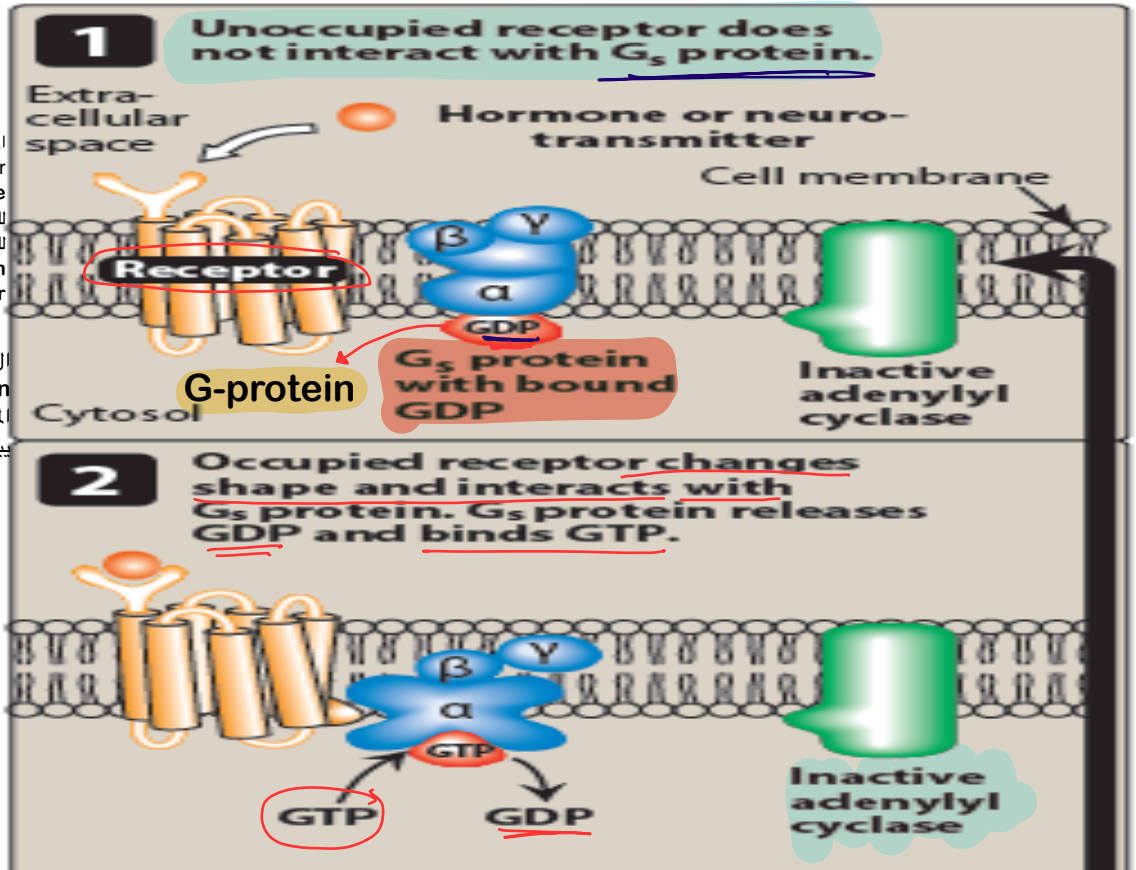
- **Second messengers:**

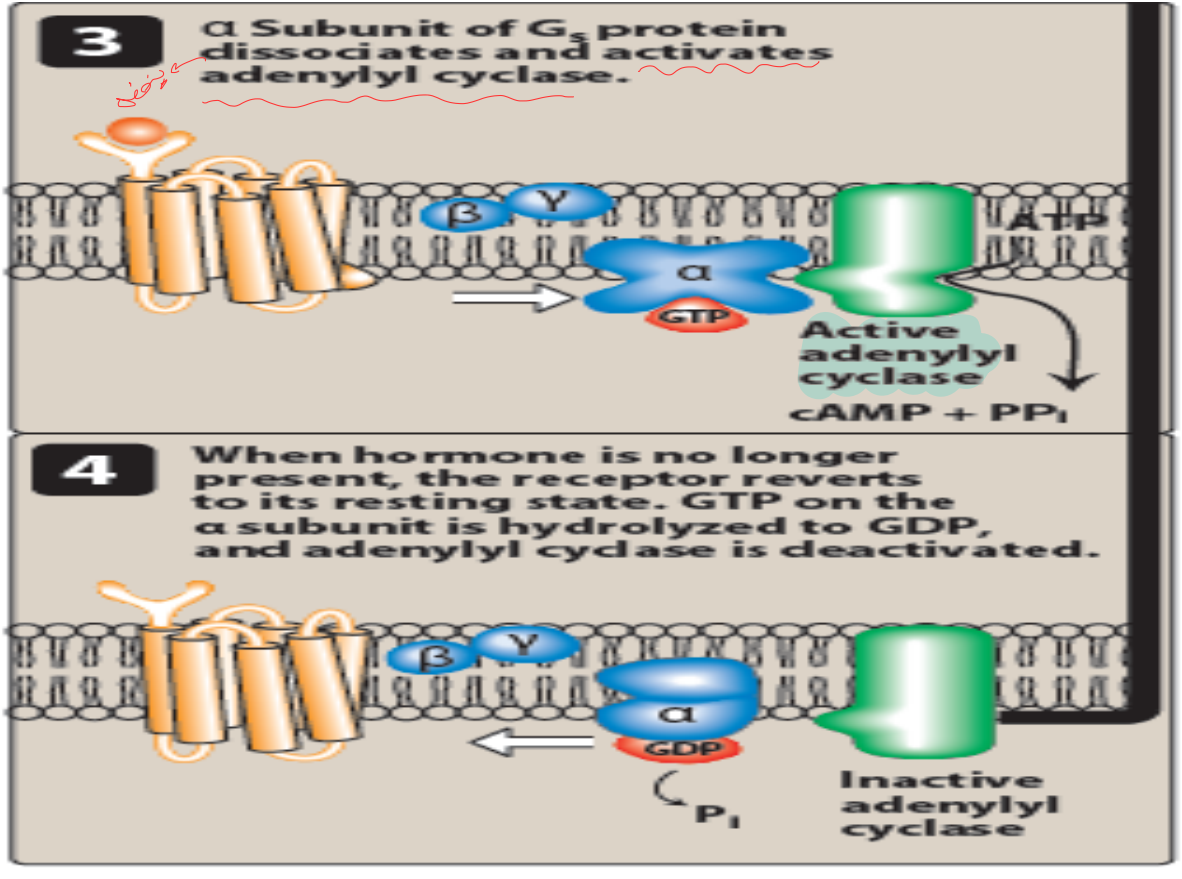
  These are essential in conducting and amplifying signals coming from G protein–coupled receptors.

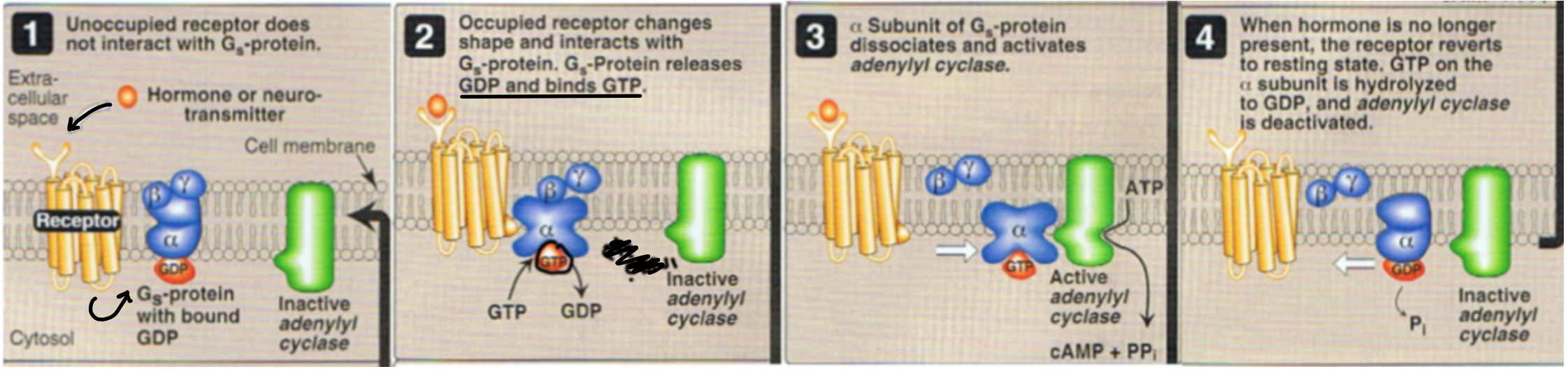
Example : cAMP, leads to protein phosphorylation, and downstream gene induction

ارتباط ال ligand على ال receptor نسميه ال **first message** اعطى مسج للمستقبل , كيف المستقبل يبعثها للخليه ؟عن طريق ال **g-protein** هو ال **second messenger**

ال receptors مرتبط مع ال **g-protein** اذا تحفز المستقبل ال **g-protein** يبعث اشارة




3
α Subunit of G_s protein dissociates and activates adenylyl cyclase.
β
γ
α
GTP
ATP
Active adenylyl cyclase
cAMP + PP_i
4
When hormone is no longer present, the receptor reverts to its resting state. GTP on the α subunit is hydrolyzed to GDP, and adenylyl cyclase is deactivated.
β
γ
α
GDP
P_i
Inactive adenylyl cyclase



1.ارتباط الدواء بالمستقبل:
عندما يدخل الدواء *(الليجند)* جسمك ويرتبط بالمستقبل على سطح الخلية، يحدث تغيير في شكل المستقبل.
2.تفعيل بروتين *G*:
هذا التغيير يؤدي إلى تفعيل بروتين *G* المرتبط بالمستقبل من الداخل. في الحالة غير النشطة بروتين *G* يكون مرتبطًا بجزيء *GDP* على الجزء *α*.
3.استبدال *GDP* بـ *GTP*:
عندما ينشط المستقبل، يتم استبدال *GDP* بجزيء *GTP* على الوحدة الفرعية *α*. هذا التبديل هو ما يُنشط بروتين *G*.
4.انفصال الوحدات:
بعد تفعيل بروتين *G* بواسطة *GTP*، ينفصل الجزء *α* الذي يحتوي على *GTP* عن باقي الوحدات *(β و γ)*. هذا الانفصال يسمح لكل جزء بإرسال إشارات إلى بروتينات أخرى داخل الخلية.
5.إرسال الإشارة داخل الخلية:
الجزء *α* *(المتصل بـ GTP)* والوحدتان *β* و *γ*، كل منهما يقوم بتنشيط مسارات خلوية مختلفة.
6.إيقاف الإشارة:
بعد فترة، يقوم الجزء *α* بتحويل *GTP* إلى *GDP* مرة أخرى *(من ثلاثي فوسفات إلى ثنائي فوسفات)*، مما يؤدي إلى عودة بروتين *G* إلى وضعه غير النشط، ويعيد الانضمام إلى *β* و *γ*. عندها تتوقف الإشارة.

3. Enzyme-linked receptors

امثله عليه مستقل
انسولين

- Multisubunit complexes linked to intracellular cytosolic enzymes
  (tyrosine kinase activity as part of their structure)
- Response occurs in minutes to hours
- Metabolism
- Growth
- Differentiation

انسولين يرتبط على المستقبل رح يحفز انزيم داخل
الخليه هاد الازيم رح يمشي جوا الخليه لمكان ثاني
لحتى يعطينا التأثير تبع الانسولين