^ **Mostly** in occure in **LIVER**

الخطوة الثالثة من الـ Pharmacokinatic

METABOLISM OF DRUGS

Metabolism

Active drug ---> inactive metabolites

الـ **liver** بحتوي على مجموعة من الأنزيمات هي CYP المسؤولة عن عملية الـ metabolism متل 450 enzyme, family

لما يكون عندي دواء (Lipophilicity اله عالية مقارنة بالـ Hydrophilicity) فجسمي صعب إنه يتخلص منه إلا لما يحوله لمركب الـ hydrophilicity اله عالية ليقدر يمشي مع الدم ويروح للـ kidney ويطلع مع الـ urin، كيف بصير هاد الشي ؟ عن طريق الـ metabolism
** طبعًا هاد الشي بنطبق على كل المركبات الكيميائية الي بتدخل جسمي أو مواد جسمي انتجها وأنا مش بحاجتها بهالوقت مش بس الأدوية **

- 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)

الـ metabolism مكون من مرحلتين phase 1 & 2

الآن ممكن الدواء يدخل بالمرحلة الأولى phase 1 وتكون كافية إله ليستطيع يكون hydrophilic بشكل كافي وقادر على الخروج من الجسم وممكن ما تكون هاي المرحلة كافية تمامًا لأنه have high lipophilicty فيضطر الدواء يدخل بالمرحلة الثانية phase 2 ويصيرله conjugation على large polar molecule ويصير hydrophilic بشكل كافي ويطلع من الجسم فبمشي مع الدم وبروح للكلية وبصيرله excreation

Drug X ----(Ph1) ----> oxidized X ---(Ph2)---> ox.x + large polar molecule

(more polar than Drug X)

الأدوية الي الـ Hydrophilicity الها عالية كتير فما بتحتاج تدخل الـ metabolsim لتطلع من الجسم، خروجها بكون من الأساس سهل وما عندي فيها مشاكل

Phase I

الـ Phase 1 بصير فيها واحد من هالتفاعلات
Oxidation (mainly) , reduction or hydrolysis

- 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

مركبات جسمي بصنعها

مركبات بتيجي من برا الجسم

- Oxidation/Reduction/Hydrolysis

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

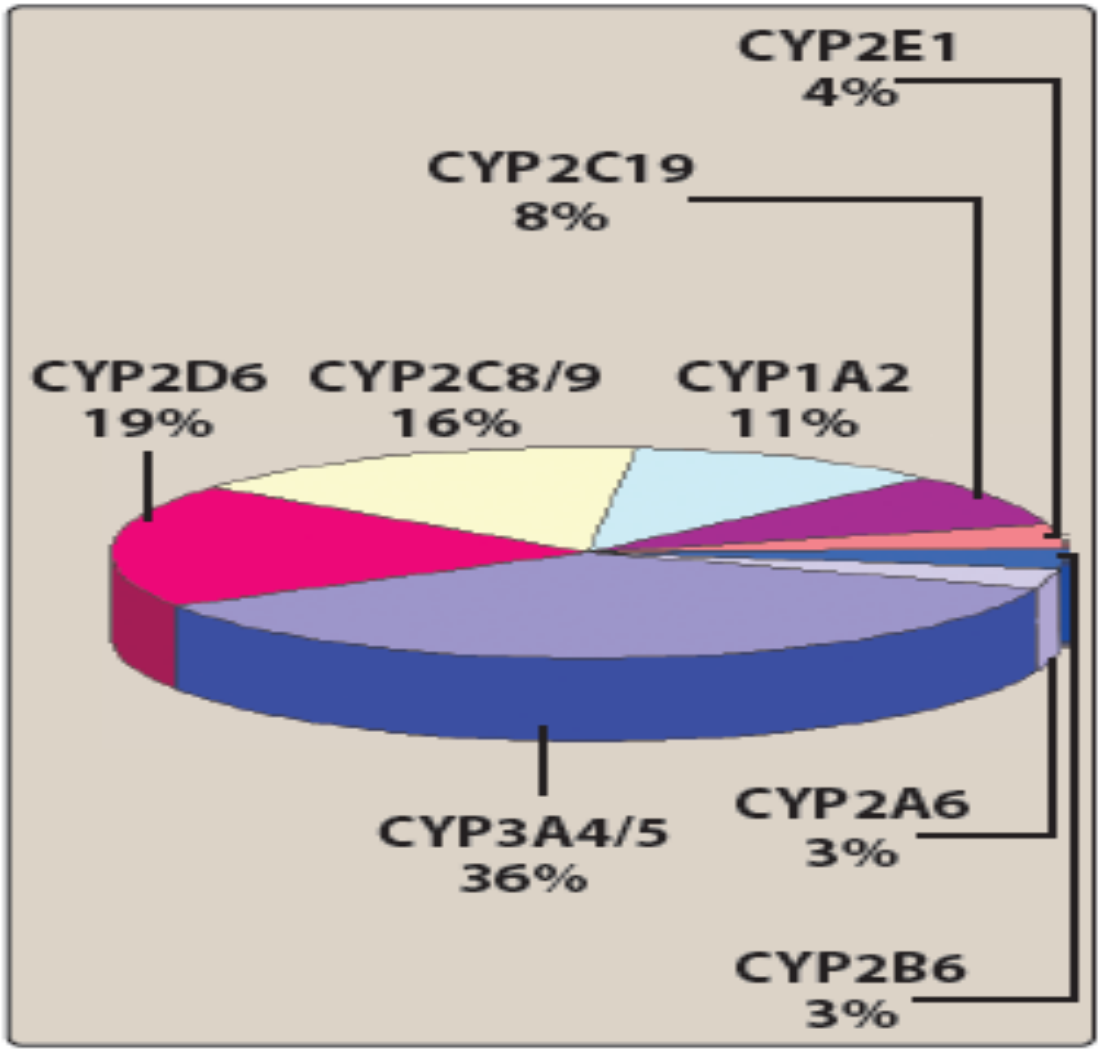


Figure 1.18
Relative contribution of cytochrome P450 (CYP) isoforms to drug bio-transformatin.

هلأ هدول الإنزيمات بكون كل إنزيم فيها مسؤول عن metabolism لمجموعة معينة من الأدوية ، فممكن أنا أعطيت المريض دوا paracetamol 500mg وصدفت إنه هالمريض عندي مشكلة بالـ إنزيم المسؤول عن metabolism للـ paractamol (مُحفز - بعمل metabolsim سريع - أو مُثَبِّط - بعمل metabolism بطيء للدواء) راح يكون عندي عدة أسباب لهاد الموضوع من ضمنها :

1 . Genetic variability in CYP450
2. Drug-Drug interaction (يعني أخد دوا تاني ممكن يأثر على الانزيم)
3. Food like grapefruit.

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)

واحد انولد بجينات مثبطة للـ CYP450 فالـ metabolism بطيء فالدوا بضل كتير بجسمي (بعطيه جرعة أقل من الطبيعي)

واحد انولد بجينات محفزة للـ CYP450 فالـ metabolism سريع فالدوا ما بضل كتير بجسمي (بعطيه جرعة أعلى من الطبيعي)

✓ Examples are : clopidogrel.

مُميع هاد الدوا هو prodrug

also lack of CYP2D6 and lack of codeine effect!!

Clopidogrel (inactive form) ----->codeine (active metabolite)

فلما يكون الـ انزيم ضعيف وفالـ active form ما بطلع معي بشكل كافي فالـفعالية له بتقل

الـ prodrug هي عبارة عن ادوية بتكون بالـ inactive form وعشان استفيد منها وتصير active لازم تمر بالـ metabolism

فبنستنتج انه الـ metabolism ممكن تحول الدوا من Inactive to inactive

لهيك بتلاحظوا فوق كتبتلكم مش mostly all Active to inactive

محفزات

CYP450 Inducers

- Xenobiotics that induce CYP gene expression

Induced CYP450 = Drug metabolism ⬆️ = drug in plasma (plasma level) ⬇️ = efficacy ⬇️

ولعلاج المشكلة بزيد dose الدوا عن الـ dose الطبيعي

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

➢ Dose alteration is needed to maintain efficacy

لو شخص بياخد warfarin (anticoagulant / مميع) ولسبب ما أخد معه phenobarbital فهون زي ما قلنا بتقل الـ efficacy of warfarin لأنه صارله matabolism سريع وبطلع من الجسم بشكل سريع أيضًا وممكن الموضوع يكون خطير ويسبب جلطة للمريض

طبعًا هاد تعارض أدوية وبسميه drug-drug interaction وما بصير اعطي الادوية هاي سوا

Examples of Inducers

Isozyme: CYP2C9/10

COMMON SUBSTRATES	INDUCERS
Warfarin	Phenobarbital
Phenytoin	Rifampin
Ibuprofen	
Tolbutamide	

Isozyme: CYP3A4/5

COMMON SUBSTRATES	INDUCERS
Carbamazepine	Carbamazepine
Cyclosporine	Dexamethasone
Erythromycin	Phenobarbital
Nifedipine	Phenytoin
Verapamil	Rifampin

Inhibited CYP450 = Drug metabolism ⬇️ = drug in plasma (plasma level) ⬆️ = Side effects ⬆️ = toxicity ⬆️

الحل : بقلل الجرعة عن الجرعة الطبيعية

CYP450 Inhibitors

- Inhibition occurs mainly through competition such as Omeprazole and Ketoconazole, Erythromycin, Ritonavir

دوا معدة

مضاد فيروسات

- Results in less drug biotransformation, higher plasma levels and more pharmacological effect.

Food :

- 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

Difference between therapeutic level and toxic level is narrow

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).*

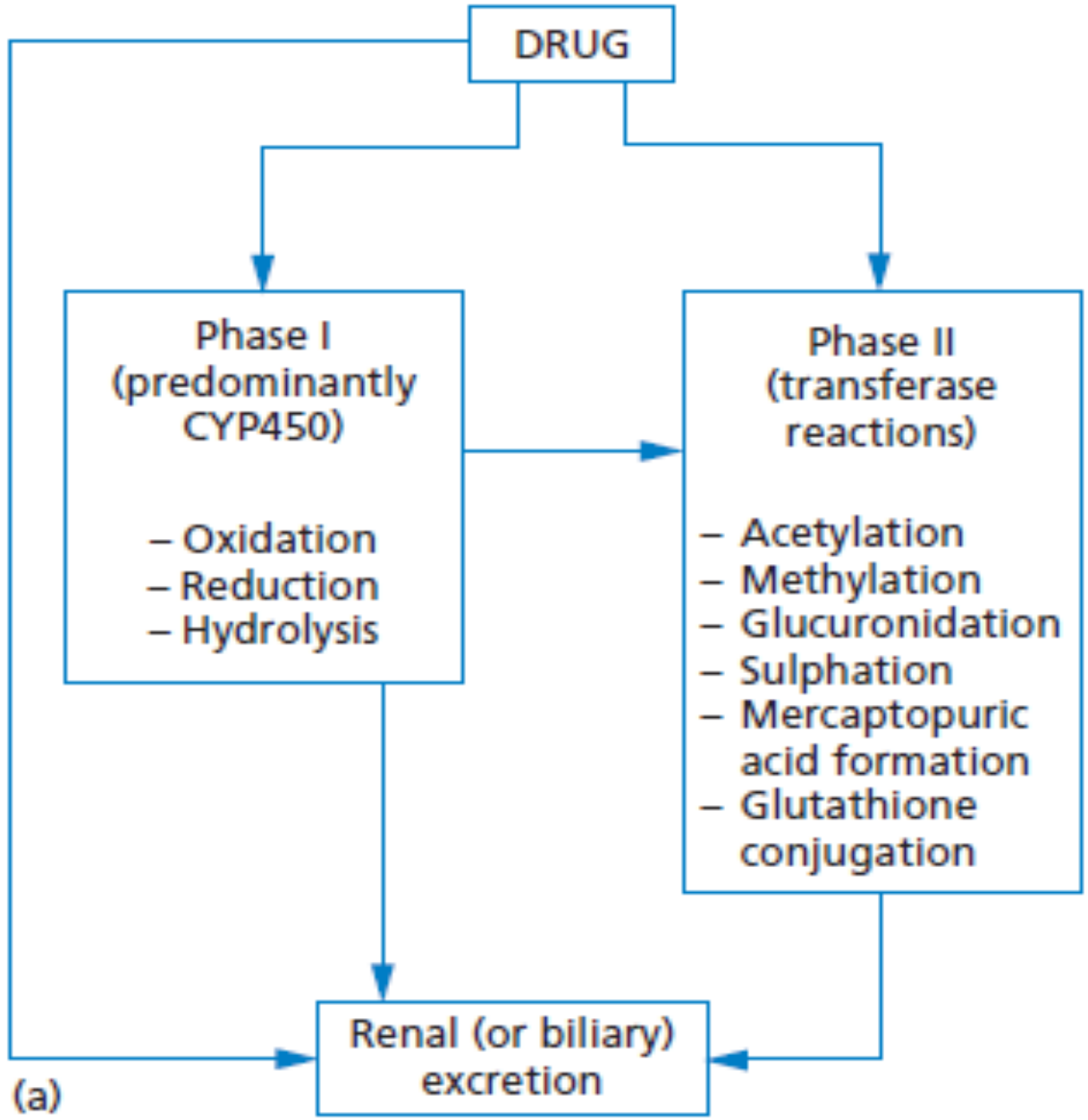
Phase II (conjugation):

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

Large polar molecules

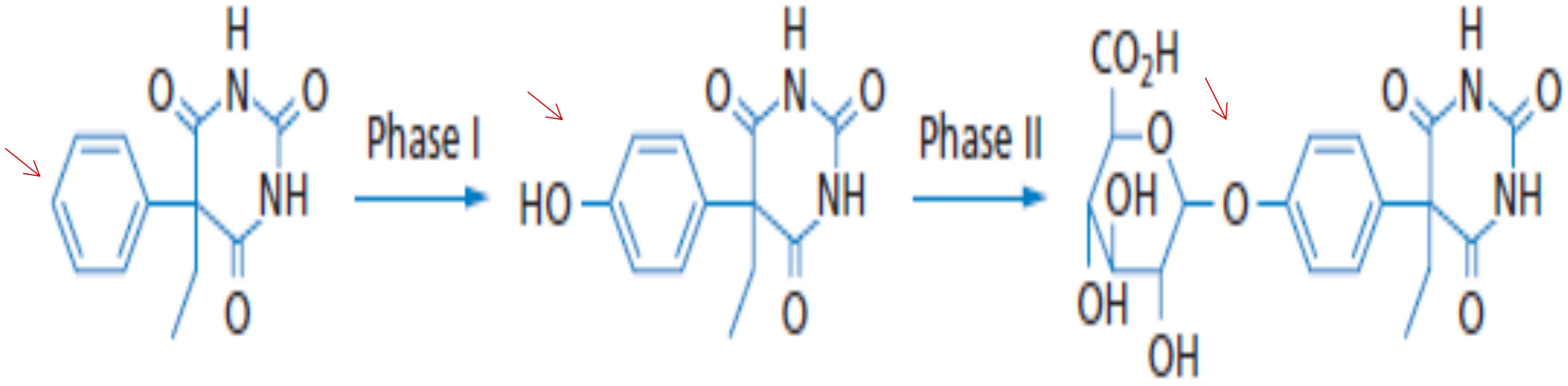
- Glucuronic acid
- Sulfate
- Glutathione
- Amino acids
- Acetate

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

pharmacokinetics المرحلة الرابعة من الـ

Excretion of Drugs = Elimination

- Generally, drugs are excreted either:
  - ➢ Unchanged (hydrophilic drugs) من الأساس هو highly polar (hydrophilic) (ما بصيرله metabolism فما بتتغير)
  - ➢ Changed (metabolites) ناتج من الـ metabolism

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

Excretatory Organs:

معظم الأدوية بتطلع عن طريق الـ urine فـ mainly

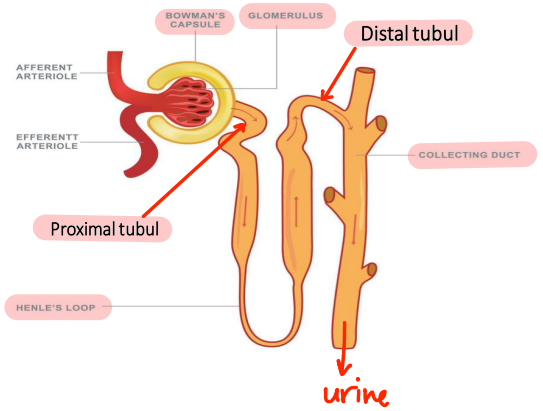
- Kidney بصير excretion عن طريق
- Intestine
- Lungs (mucus)
- Breast Milk

عشان هيك بقلك المرضعة ممنوع تاخد اي دوا بدون استشارة الطبيب لأنه بتنزل على الحليب

Renal Excretion

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

1) Glomerular filtration
2) Active tubular secretion
3) 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"

بنوضحها تحت

أول منطقة بوصلها الدم هي Bowman's capsule الي نفاذيتها عالية جدًا وضغط الدم فيها مرتفع فبصير في عندي فلترة لـ ٩٩٪ من الدم الجاي (ما عدا البروتينات بسبب كبر حجمها وكريات الدم الحمراء) فبالتالي بتكون عندي الـ filtrate (سوائل ومواد جسمي بحتاجها + waste + polar drug) وبعدين بنتقل للـ proximal tubule

Glomerular filtration

مواد جسمي بحتاجها :
Electrolyte , water, amino acid, glucose

- 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

شروط الأدوية عشان تقدر تمر من الـ Glomerular filtrated membrane :

1. Uncharged (لو مشحونة ما بتقدر تمر)
2. Not binding with protein , should be free (عشان حجمها ما يكون كبير)

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.

الأدوية الحمضية أو القاعدية أو الكبيرة الي ما صارلها فلترة فبصيرلها active secretion هون عن طريق قنوات carriers (القنوات بتنقسم لقناة للادوية الحمضية بتنقل كل الادوية الحمضية مش نوع دوا معين وقناة للقاعدية ونفس المبدأ كمان) وكونه عندي carriers معناها عندي competition

المواد الي جسمي بحتاجها بصير الها اعادة امتصاص هون بنسبة كبيرة

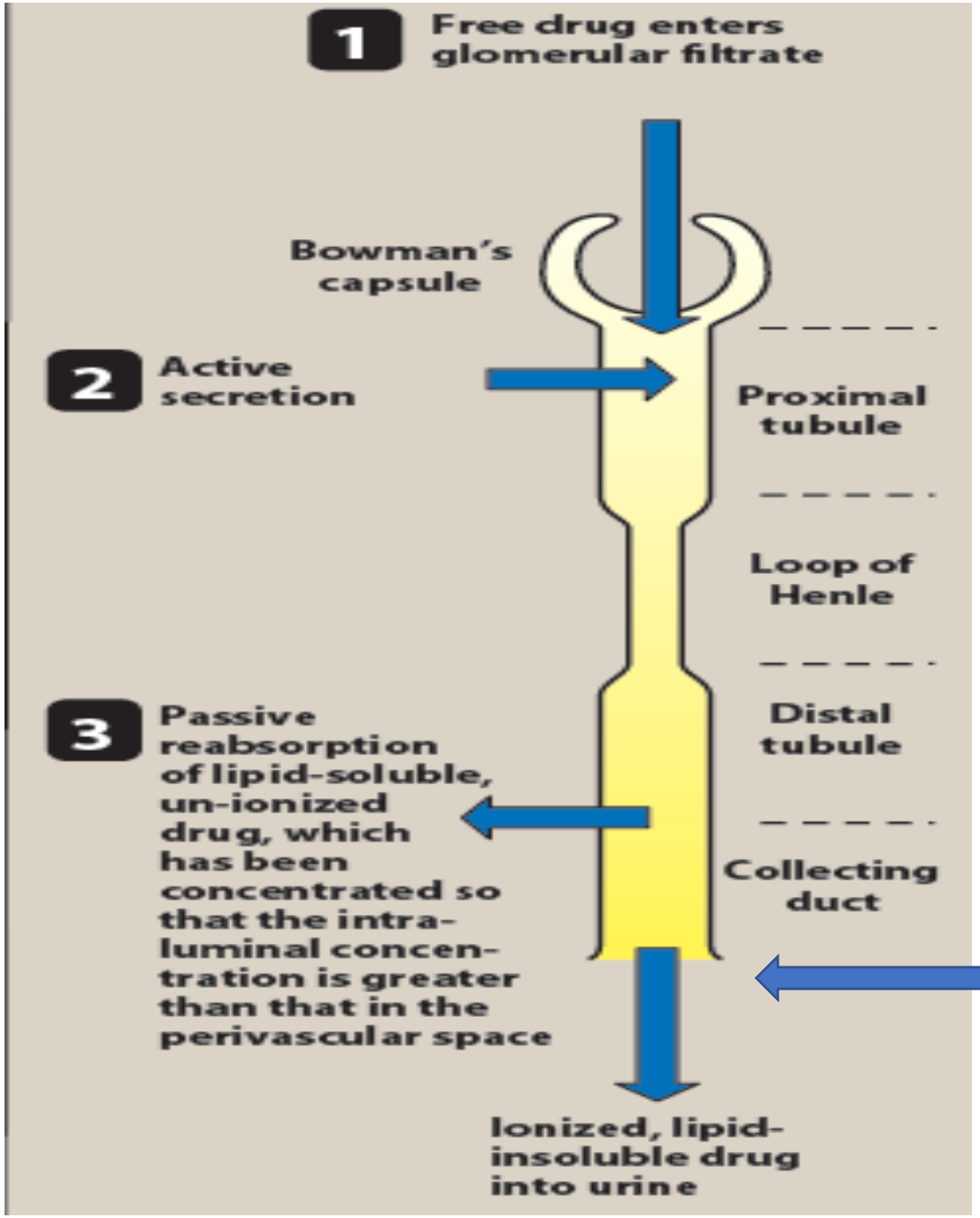
Distal tubular reabsorption

- Uncharged drugs diffuse out from lumen to circulation

- 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.”

ركزوا معي ، لو الدوا وصل للـ collective duct ووصل للـ urine فخلص بضل طالع من جسمي بس
في عندي حالات للـ drug بتعتمد على موضوع الـ ionized and unionized form of drug وممكن الدوا نفسه يرجع يصيرله امتصاص وهاد الشي ممكن يعمل side effects then toxicity، طيب ليش وكيف ؟ هلأ بقلكم

هلأ قلنا إنه الدوا الي بصيرله فلترة لازم يكون **uncharged** ، هلأ هاد الدوا لما يقرب يوصل الـ distal tubule لازم يخضع للـ **ionization** عشان يصير **charged** عشان **ما ترجع** الخلايا تمتصه وترجعه ع الدم وهاد الموضوع جدًا بهمني في حالات الـ Overdose الجرعات الزائدة من الأدوية وراح اضربلكم مثال تحت



في عندي واحد أخد جرعة زايدة من phenobarbital كيف بعالج الموضوع ؟ (acidic drug)

في عندي شغلة خليها ببالكم (الشبيه لا يأين الشبيه ، حمض وحمض لا يتأين وكذلك القاعدة فـ so بصفي إنه الحمض مع قاعدة بتأين)

نرجع ، فبعمل alkalization يعني بروح بعطي الشخص هاد محلول قاعدي متل NaHCO3 (sodium bicarbonate) وهاد راح يخلي الـ urine basic -> وراح تخلي الدوا يتأين (ionized form) وبالتالي أي دوا راح يصيرله filtration or secretion ما يرجع يصيرله reabsorption فبالتالي بضل بوجهه طالع من جسمي وبشكل سريع كمان (--chargeg

وطبعا لو الدوا basic فبروح بعطيه محلول حمضي

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

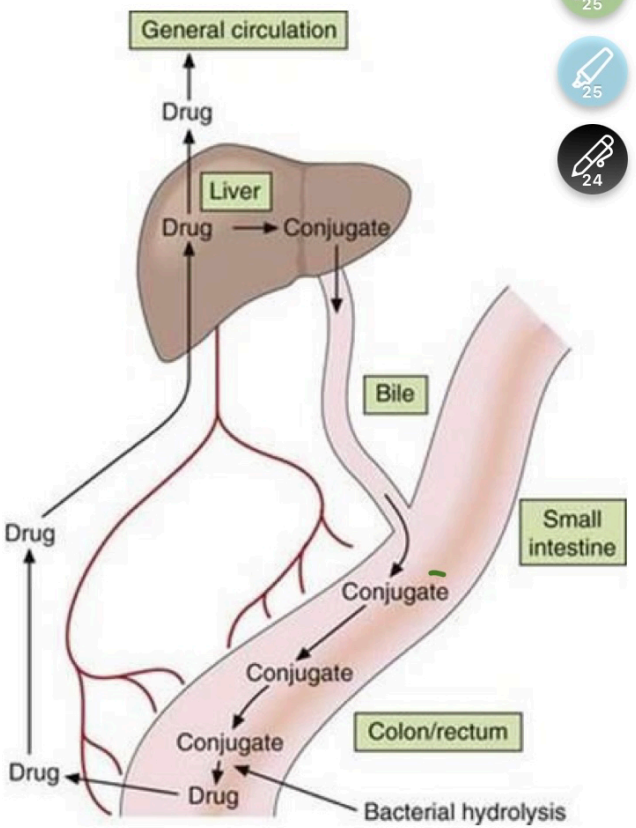
hope it will be helpful سلايد من البيوفارما عن موضوع السلايد السابق

Drug Excretion

- Once a substance has been excreted by the liver into the bile, and subsequently into the intestinal tract, it can then be eliminated from the body in the feces, or it may be reabsorbed.

- Since most of the substances excreted in the bile are water-soluble, they are not likely to be reabsorbed as such. However, enzymes in the intestinal flora are capable of hydrolyzing some glucuronide and sulfate conjugates, which can release the less-polar compounds that may then be reabsorbed. This process is known as the **enterohepatic circulation.**

- The effect of this enterohepatic circulation is to prolong the life ($t_{1/2}$) of the drug in the body.



Enterohepatic circulation

Excretion by Other Routes

- Sweat
- Saliva
- Tears

Clearance

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

تأثير الدواء على الجسم(كيف الدواء بشتغل بالجسم)

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)**

لما الدواء يوصل الـ target site لازم يرتبط بشيء (,macromolecules -> receptors, hormone DNA, RNA or enzyme)
عشان يعطيني الـ(effect (response

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 (DNA and RNA)

أكثر مكان الأدوية ترتبط فيه عشان تعطي فعالية، اله انواع

Receptor Families

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

داخل الخلية

اخلصوا النية، واصدقوا الطلب، واحسنوا السعي

زميلتكم بتول أبوصبيح 💙