Bio Pharma
Amarat Hamdeh

Drug metabolism

بالمحاضرة الماضية حكينا عن الdrug fate وحكينا إنو ممكن الدواء على طول يصير إلو excretion وممكن يدخل phase one بعدها phase two وبعدها يصير إلو excretion وممكن يتعدى phase one ويدخل مباشرة phase tow .... وحكينا بعدها عن التفاعلات اللي

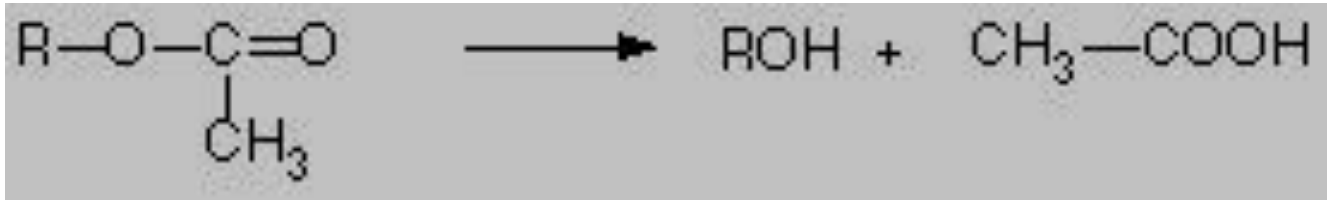
ب phase one واللي هم oxidation, reduction, hydrolysis.... أما phase two واللي هو ال conjugation ومعناها الربط يعني انا بربط ال drug ب bulky group متل ال glucuronide, glutathione, sulfate acetate, amino acids .

Phases of metabolism

3.Hydrolysis

Addition of water with breakdown of molecule.

Esters ---> alcohol and acid



- for example aspirin to salicylic acid

Phase II

1.Conjugation

Conjugation reactions covalently add large, polar endogenous molecules to parent drug or Phase I metabolite →inactive and excretable

(glucuronide, glutathione, sulfate, acetate, amino acids etc)

Phases of metabolism

- **Glucuronidation**

This is the main conjugation reaction in the body. This occurs in the liver. Aliphatic alcohols and phenols are commonly conjugated with glucuronide. Thus hydroxylated metabolites can also be conjugated. for example morphine

- **Acylation**

Acylation, especially acetylation with the acetyl group, e.g. sulfonamides

- **Glycine**

Glycine addition (NH2CH2COOH) for example nicotinic acid

- **Sulfate**

Sulfate (-SO4) for example morphine, paracetamol

ال glucuronidation: هي أكثر مجموعة برتبط فيها الدواء وبصورة أساسية الأدوية اللي فيها phenol او alcohol ومثال على دواء من هاي الأدوية هي morphine .

في بعض الأدوية رح يصير إلها acylation وبهاي glucuronidationالحالة بصيف acetyl group ومثال على هاي الأدوية اللي بصير إلها acylation ال sulfonamide.

بعض الأدوية بضيف إلها glycine مثل ال nicotinic acid وبعض الأدوية بضيف إلها sulfate مثل ال paracetamol وال morphine.

Drug metabolism

- In most cases the metabolites are inactive, however, occasionally the metabolite is also active, even to the extent that the metabolite may be the preferred compound to be administered. The original drug may take on the role of a pro-drug. For example:-

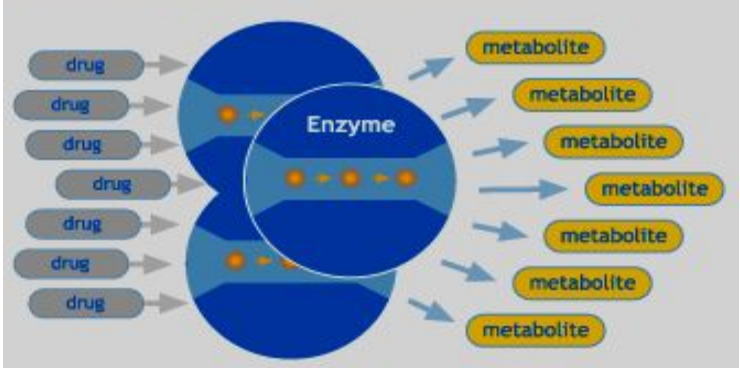
codeine ---> morphine

primidone ---> phenobarbital

- Drug metabolism can be quantitatively altered by drug interactions. This alteration can be an increase by induction of enzyme activity or a reduction by competitive inhibition.

هسا بمعظم الحالات أنا بحول الدواء من soluble ل insoluble او inactive لكن بعض الادوية بتتحول من inactive ل active وبنسميهم ال prodrug فبال metabolism بتحول ل active أما اللي بعطيه إياه قبل ما يصير إلو metabolism بكون inactive مثال عليه ال codeine بتحول ل morphine وال primidone بتحول ل phenobarbital لكن بما إنو أنا بحكي عن metabolism ممكن يحدث drug drug interactions.

Drug metabolism



I. Induction

Induction ~ ↑ metabolic activity of enzyme = ↓ [drug]

E.g. Phenobarbitone will induce the metabolism of itself, phenytoin, warfarin, etc.

E.g. Cigarette smoking can cause increased elimination of theophylline.

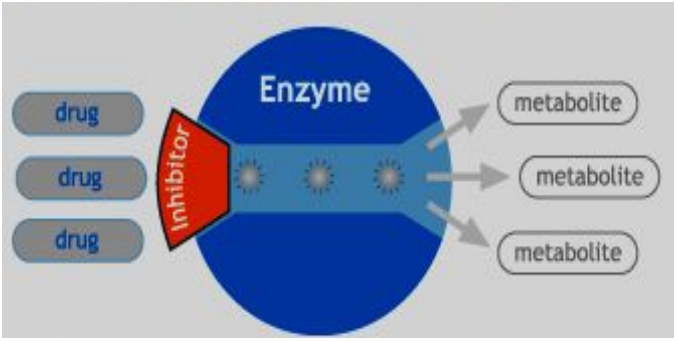
E.g. alcohol, Dosing rates may need to be increased to maintain effective plasma concentrations.

أنا لما أحكي عن drug drug interactions بحكي إما عن تحفيز اللي هو induction أو تثبيط inhibition هسا بشكل عام الدواء برتبط ب Cytochrome p450 وهاد إلو أكثر من substrate وممكن إذا ارتبط واحد من الأدوية بال substrate يعمل induction أو inhibition... لنفترض إنو عندي 30 دواء برتبطو بهاد ال substrate واحد منهم عمل inhibition بالتالي رح يقلل فعالية الإنزيم وبالتالي ريح يقل ال metabolism لل 29 دواء الباقيين اذا واحد منهم أنا أخدتو مع هاد الدواء اللي عمل inhibition ... هسا تقليل ال metabolism رح يرافقو قلة بال excretion يعني elimination قليل بشكل عام إذا صار inhibition للإنزيم وبالتالي رح يزيد ال concentration للدواء بالدم فبالتالي أنا بقلل الجرعة للدواء اذا أخدتو مع الدواء اللي بعمل inhibition مثال على دواء بعمل inhibition هو ال warfarin بعمل inhibition للداء tolbutamide اللي يستخدم للسكري فبالتالي إحنا بنقلل جرعتو عشان التركيز بالدم يقل وما يوصل لل toxic effect

ومثال آخر cimetidine بقلل ال metabolism لبعض الأدوية وال grapefruit بعمل inhibition.

هسا لو نحكي عن ال induction لو واحد من الأدوية عمل induction للإنزيم رح يزيد فعالية هاد الإنزيم بالتالي رح يزيد ال metabolism للأدوية اللي بترتبط على هاد الإنزيم وبالتالي رح يقل ال concentration لهدول الأدوية بالدم والحل هون إني أنا بزيد الجرعة حتى يوصل على ال plasma الجرعة اللي أنا بدي أياها .

Drug metabolism



II. Inhibition

Inhibition ~ ↓ metabolic activity of enzyme = ↑ [drug]

e.g. grapefruit juice

- For example, warfarin inhibits tolbutamide elimination which can lead to the accumulation of drug and may require a downward adjustment of dose.
- Cimetidine is a therapeutic agent (prevent ulcer) that has been found to impair the in vivo metabolism of other drugs.

Drug metabolism

Factors that can influence drug metabolism:

1. **Age:** Drugs metabolism is slower in fetal, neonatal and elderly humans than in adults.

2. **Sex:** women metabolize alcohol more slowly than men

3. **Other drugs:** Certain drugs (enzyme inducers) can increase the rate of metabolism of active drugs (enzyme induction) and thus decrease the duration and intensity of the their action. The opposite is also true (enzyme inhibition).

من العوامل اللي بتأثر على ال metabolism هم ال age هسا الكبار بالعمل والرضع والأطفال بكون عندهم ال metabolism أقل من ال adult.

ال sex هسا ال female ال metabolism عندها قليل خصوصا للكحول والكحول بتعمل induction للإنزيمات اللي بتعمل metabolism بالتالي رح يزيد ال elimination وهاد كلو لإنو الكحول بتقعد في جسمها أكثر .

بعض الأدوية بتعمل induction وبالتالي بتزيد ال metabolism وبعضها بتعمل inhibition وبتقلل ال metabolism

Drug metabolism

4. **Food:** Grapefruit juice contains furanocoumarins which inhibit drug metabolism by interfering with hepatic cytochrome P450.

5. Genetic variation (polymorphism):

With N-acetyltransferases (involved in Phase II reactions), individual variation creates a group of people who acetylate drugs (isoniazid) slowly (slow acetylators) and those who acetylate quickly.

- This variation may have dramatic consequences, as the slow acetylators are more prone to dose dependent toxicity.
- 13% of Egyptians are slow acetylators. Warfarin (bleeding) and phenytoin (ataxia) are examples

بعض الأطعمة بتعمل inhibition متل ال grapefruit بعمل inhibition لل Cytochrome p450 .

ال genetic variation: بعض الناس بكون عندهم ال metabolism قليل متل الناس اللي بسميهم slow aceylators بتالي الأدوية اللي بتحتاج conjugation رح تتأخر ال excretion لإلهم ورح يزيد ال concentration اللي إلهم بالدم وفي ناس عندهم ال metabolism عالي بنسميهم ال high aceylators وهون رح يزيد ال excretion للدواء ... مثال على بعض الأدوية اللي رح يتأخر ال excretion لإلها هي isoniazid بالناس اللي slow aceylators.
مثال تاني اللي هما الناس المصريين 13٪ منهم هما slow aceylators بالتالي اذا اعطيتهم warfarin رح يصير معهم bleeding واذا باخدو phenytoin رح يصيبهم ataxia وهو إضطراب بالحركة

Drug metabolism

6. **Physiological factors** that can influence drug metabolism include age, individual variation (e.g., pharmacogenetics), enterohepatic circulation, nutrition, intestinal flora, or sex differences.

7. **Pathological factors** can also influence drug metabolism, including liver, kidney, or heart diseases.

هسا ال physiological factors هم العمر والجينات والأغذية
والـ sex differences والـ enterohepatic circulation والـ
intestinal flora وحكينا عنها إنو هي بكتيريا موجودة بال
small intestine بتعمل metabolism لبعض الأدوية وبتحول ال
prodrug ل active drug مثل ال salfasalazine بتحولو ل 5
aminosalicylic acid بالتالي الناس اللي بعانو من نقص في هاي
البكتيريا ما رح يصير metabolism للأدوية هاي وبالتالي رح
تتأقر

Diseases and Drug metabolism

Liver Disease:

- Acute or chronic diseases that affect liver function markedly affect hepatic metabolism of some drugs. Such conditions include **fat accumulation, alcoholic cirrhosis, biliary cirrhosis, and acute viral or drug hepatitis**. These conditions may impair hepatic drug-metabolizing enzymes, particularly microsomal oxidases, and thereby markedly affect drug elimination.
- For example, the half-life of diazepam in patients with liver cirrhosis or acute viral hepatitis is greatly increased, with a corresponding prolongation of its effect.

Renal Disease:

Chronic renal failure affect the drugs that excreted unchanged in the urine e.g Metformin will lead to lactic acidosis and so contraindicated if GFR<30ml/min per 1.73m2 body surface area

Cardiac Disease:

- Cardiac disease, by limiting blood flow to the liver, may impair disposition of those drugs whose metabolism is flow-limited.

ال liver diseases بأثرو على ال metabolism لبعض الأدوية ومن هاي الأمراض اللي بتأثر على ال metabolism هي ال fat accumulation, alcoholic cirrhosis , billiary cirrhosis, hepatitis هدول الأمراض بقللو ال metabolism وبالتالي ال excretion رح يقل ورح يضل الدواء فترة أطول بالجسم .

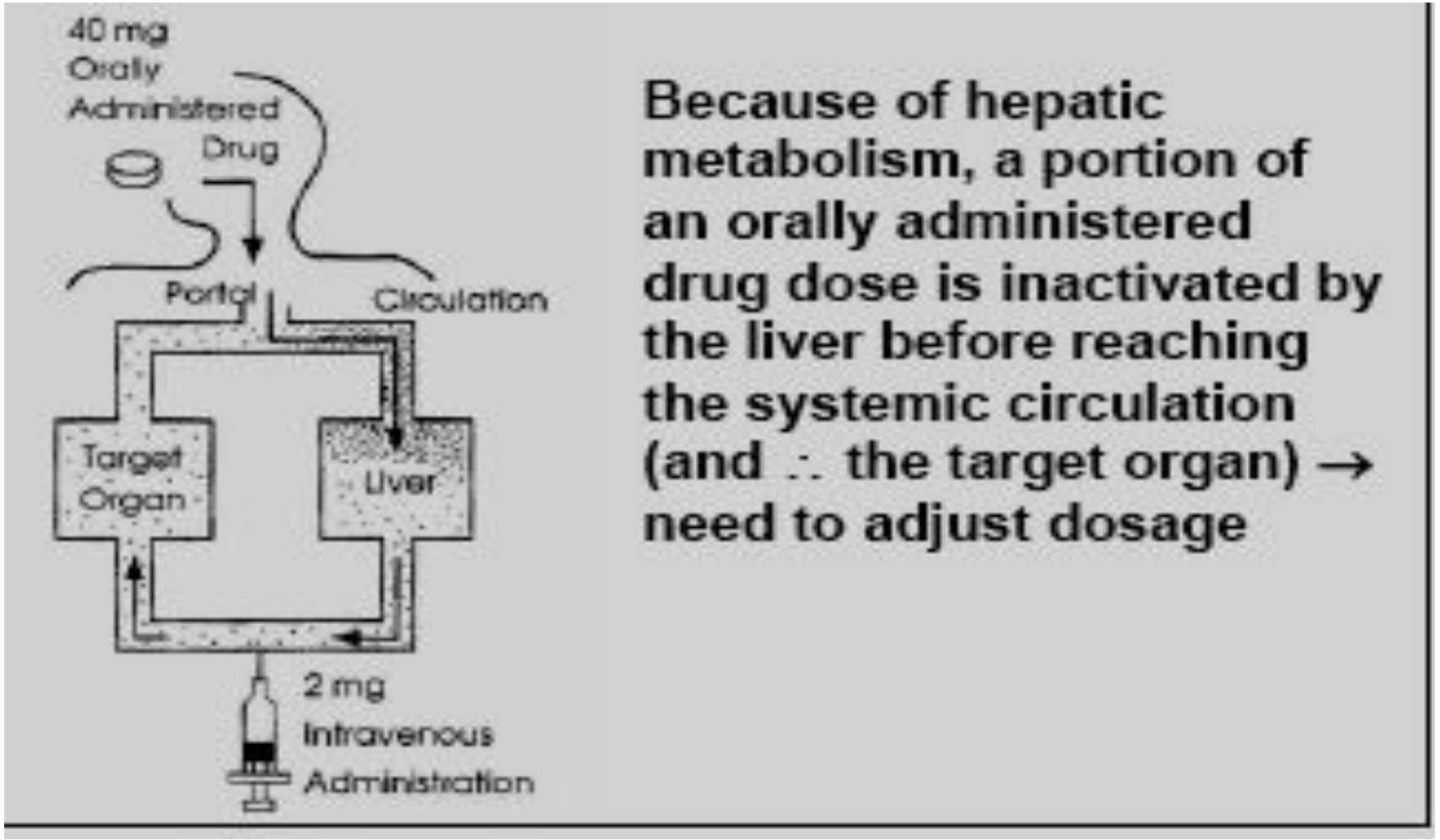
ال renal diseases هسال ال kidney هي المسؤولة عن ال excretion لبعض الأدوية بعض الأدوية ما بتنعطى إذا ال glomerular filtration rate قليل لإنو اذا ضلت بالجسم ممكن تعمل toxic effect مثال على الأدوية هي Metformin هو دواء باخدو الناس اللي مصابين بالسكري عشان يزيد حساسية الخلايا للإنسولين هسا مشكلة هاد الداوء انو بعمل lactic acidosis بالتالي ما بنعطى للناس اللي ال glomerular filtration rate أقل من 30

ال cardiac diseases في هاي الأمراض ال cardiac output رح يقل رح يقل ال perfusion لل liver ورح يقل ال metabolism.

هسا رح نحكي عن ال enterohepatic circulation: الدواء بدخل على ال intestine بعدها بصير إلو absorption لكن مشكلة الأدوية اللي بناخدها oral إنها بتروح على ال liver وبصير في عندي كمان first pass metabolism فلو اعطيت دواء تركيزه 40g رح يوصل لل intestine بعدها ال liver رح يصير هناك metabolism ورح يطلع مثلا 2g رح يطلع لل intestine وهناك يصير absorption بالتالي أنا اللي استفدت منو هو 2g بس فكل ما كان ال rate لل enterohepatic circulation عالي رح يزيد ال metabolism وبالتالي رح يقل ال concentration للدواء اللي المفروض أنا أستفيد منو فبهاي الحالة أنا بزيد ال dose حتى يوص التركيز اللي أنا بدي أياه للجسم

Drug metabolism

Enterohepatic circulation:



نهاية شابتر ال
Metabolism

بداية شابتر ال
Excretion

Excretion of drugs

ال excretion معناه انو أتخلص من الدواء من الجسم ... وحكينا بالمحاضرات الماضية انو ال excretion مش نفسو ال elimination لأنو ال elimination معناها excretion+ metabolism أما معنى ال excretion هو irreversible loss of drug from the body .... ننتبه على كلمة irreversible لأنو حكينا إنو ال distribution reversible وال metabolism irreversible.... ال excretion بصير بشكل أساسي في ال kidney و عند طريق ال bile لكن في طرق تانية بطلع فيها الدواء خارج الجسم واللي هي مثلا ال salivary excretion أو ال pulmonary excretion أو ال mammary excretion .... فلو لدي أحكي عن ال excretion هو أني أتخلص من الدواء اللي صار إلو metabolism يعني مش ال parent drug اللي أنا أعطيتو إياه لا أنا بتخلص من الأجزاء المتبقية من ال metabolism أما ال elimination أنا بتخلص من الparent drug بشكل نهائي يعني الدواء الأصلي اللي أنا أعطيتو للمريض مش بقايا ال metabolism عشان هيك هو excretion+ metabolism .

Excretion

The irreversible loss of drug from the body

- primarily via kidney and bile (feces, sweat, saliva, tears, expired air & breast milk to lesser degrees)

NOTE: **Excretion ≠ Elimination**

Excretion:	irreversible loss of drug from body
Elimination:	irreversible loss of parent drug by metabolism and/or excretion

∴ **Elimination = Metabolism &/or Excretion**

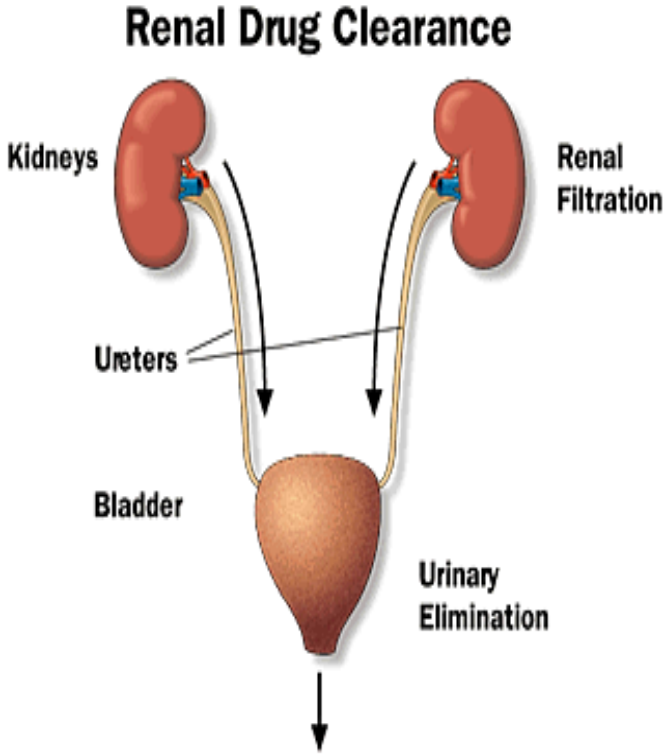
زي ما حكينا إنو ال excretion mainly بصير عن طريق ال kindney والوحدة الوظيفية في ال kindney هي ال nephron بتكون بشكل أساسي من bowman's capsule, proximal tubule, distal tubule,loop of henle وال loop of henle جزئين ascending loop of henle وال descending loop of henle...كل جزء من هاي الأجزاء إلو مهمة في ال excretion...

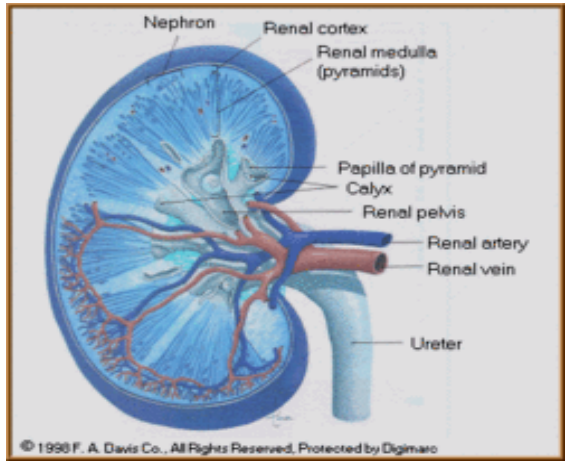
لو نرجع على المحاضرات الماضية حكينا من الأشياء اللي بتأثر على ال rate of distribution هي ال permeability وال perfusion of blood ... لو نيجي على ال permeability حكينا إنو في أماكن بتكون فيهم ال permeability عالية لأنو بنوجد فيهم. زي pores أو sinusoids ومن هاي الأماكن هي ال bowman's capsule وال liver عشان هيك إحنا بنحكي إنو ال bowman's capsule هي من الأماكن اللي بصير فيها filtration بشكل عالي .

Drug excretion

1. Renal excretion:

-The major organ for the excretion of drugs is the KIDNEY. The functional unit of the kidney is the nephron in which there are three major processes to consider:-

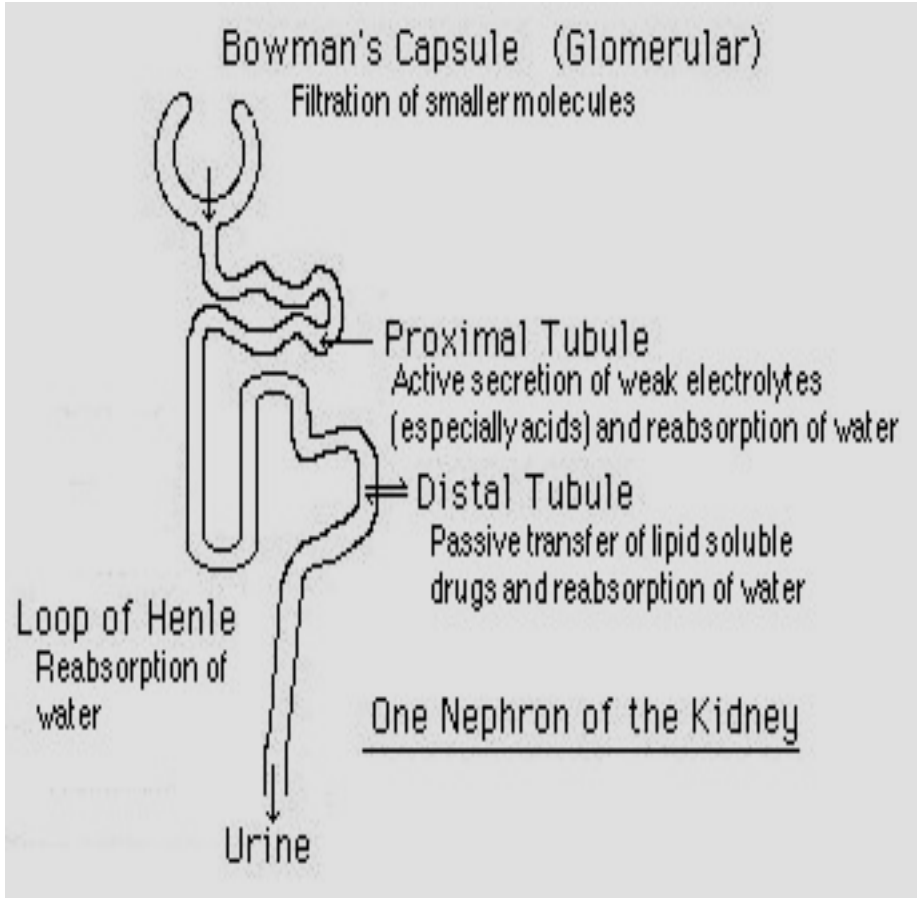




ال bowman's capsule بتسمح بال filtration لبعض الأدوية لكن إلها شروط لهاد الدواء اللي بدها تعمل إلو filtration ورح نحكي عنهم كمان شوي تاني مشكلة اللي هي إنها بتسمح بس ل filtration ال 20٪ من مكونات الدم يعني 80% ما رح يصير إلها لا filtration وبالتالي ما رح يصير إلهم excretion ورح ترجع لل efferent arteriole .. وشروط ال filtration للدواء إنو يكون free يعني مش مرتبط من ال plasma proteins وبالتالي ال drug اللي هما high plasma proteins binding ما رح يصير إلهم filtration إلا بنسبة قليلة اللي هما ال free منهم لأنو الباقي مرتبطين مع ال plasma proteins وبالتالي ما رح تمررهم وما رح تعمل filtration لإلهم .. تاني شرط وهو ال size of molecule اذا كان اقل من 2 Dalton بتمررو إذا أكبر من هاد الرقم رح ترجع ال molecule لل efferent arteriole وبعدها لل capillary اللي حوالين ال nephron وبالتالي ال molecule اللي حجمها ما صار إلها لا filtration ولا excretion.

Drug excretion

1) Passive glomerular filtration
2) Active tubular secretion
3) Passive tubular re-absorption

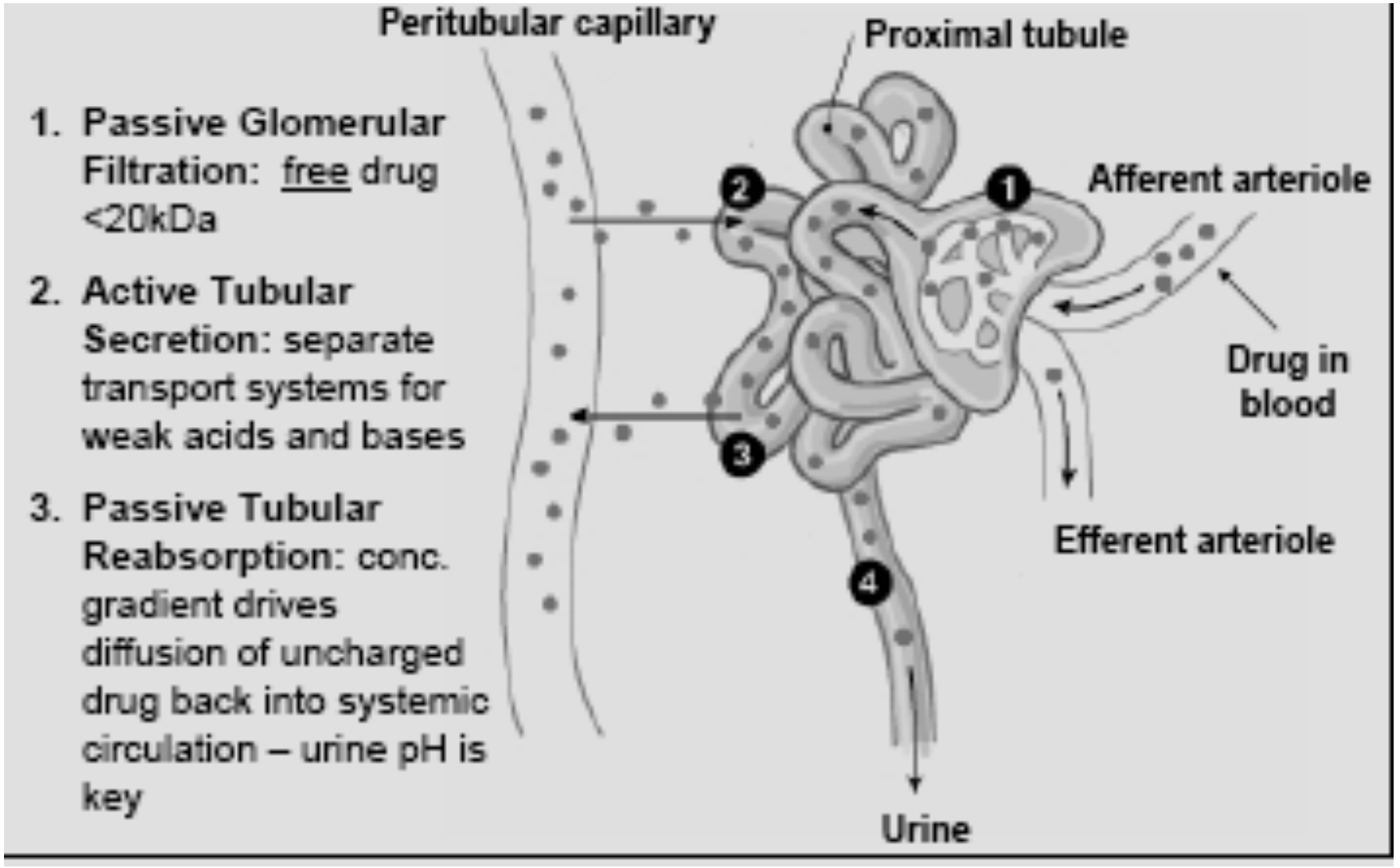


ال active tubular secretion من إسمو أول إشي هو active يعني بحتاج ل Atp
وهو عكس ال concentration gradient وتاني إشي secretion ومعناها إنو الدواء
أو ال components للدم رح تطلع من ال capillary اللي حوالين ال nephron لل
nephron وتوصل لل tubule بالتحديد و ال active tubular secretion من الطرق
اللي بتساعد على ال excretion وبتزيد من نسبتو وخصوصا للأدوية اللي بتكون weak
acid or base مشكلة هاي الطريقة نفس مشكلة ال active transport وهو ال
saturation لإنو في carrier محددة تاني إشي هو ال competitive inhibition
فممكن drug إلو نفس الشكل يرتبط بال carrier وبالتالي يضل الدواء اللي أنا بدي أعمل
إلو excretion...

ال loop of henle بصير فيها reabsorption لل water بالتالي لما نخلص من مرحلة ال reabsorption من ال loop of henle ال components الباقية رح تكون concentrated لإنو ال water صار إلو reabsorption فلما يوصل لل distal tubule رح يكونو ال components concentrated رح يصير في عندي concentration gradient ورح يصير reabsorption لإلهم فبالتالي ال diffusion ل components للدم عالي وال excretion قليل ...

Renal excretion

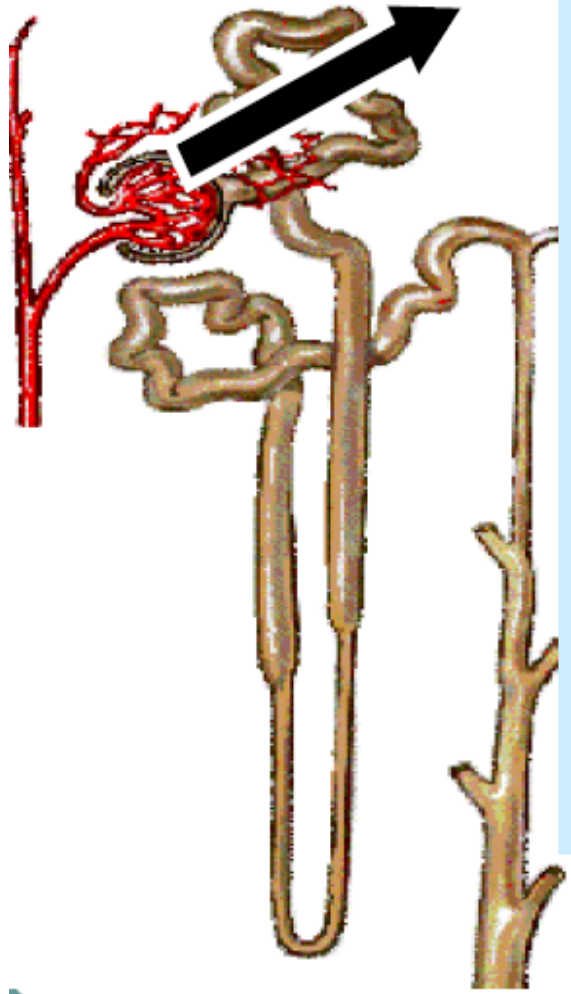
1. Passive Glomerular Filtration: free drug <20kDa
2. Active Tubular Secretion: separate transport systems for weak acids and bases
3. Passive Tubular Reabsorption: conc. gradient drives diffusion of uncharged drug back into systemic circulation – urine pH is key



في ال glomerular filtration زي ما حكينا بصير ال filtration في ال bowman's capsule ومحكينا مشكلتها إنو بس بتمرر ال free drug وال molecules اللي حجمها قليل هسا كيف بدي أعرف ال rate of filtration من خلال شغلتين الأولى : ال inulin هو molecules لازم يصير إلو filtration بشكل كامل وما بصير إلو reabsorption فإذا شفنا كمية ال inulin بالدم عالية هاد بدل على إنو في مشكلة في ال filtration rate عندي لإنو زي ما حكينا لازم يصير إلو filtration و excretion بشكل كامل .. التانية : ال creatinine جزيء موجود بالعضلات بحتوي بتركيبتو على ال creatine هاد الجزيء ما لازم يصير إلو reabsorption وبالتالي رح يصير إلو بشكل كامل filtration فأي كمية عالية بالدم منو بتدل إنو في مشكلة بال filtration .

Drug excretion

1) Glomerular filtration



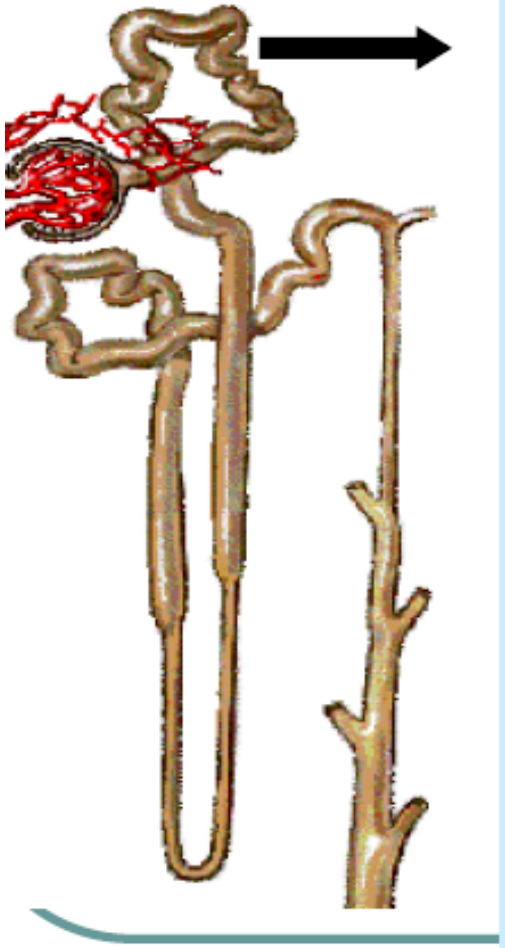
- In the glomerulus all molecules (including drugs) of low molecular weight (less than 2000) are readily filtered out of the blood unless they are tightly bound to plasma protein (albumin).
- This filtration rate is often measured by determining the renal clearance of inulin. Inulin is readily filtered in the glomerular, and is not subject to tubular secretion or re-absorption. Thus inulin clearance is equal to the glomerular filtration rate.

ال tubular secretion بتزيد من فعالية ال excretion لإنو ال components اللي ما صار إلها filtration رح يصير الها excretion بهاي الطريقة بنحتاج في هاي الطريقة ل carrier و ATP بتسمح بال excretion للأدوية اللي بتكون weak acid or base ...
مثال على الأدوية اللي بصير إلها secretion ال penicillin في ال glomerular filtration بصير بس 20% منو filtration وبضل 80% بال efferent arteriole هاد الدواء antibiotic يعني تأثيرو بالدم فال 80٪ الضايلين هما proteins bound بصير إلهم secretion بال proximal tubule بالتالي كل كمية ال penicillin رح تروح وما رح يكون في تأثير بنحل الموضوع هاد عن طريق إني أنا بستفيد من ال competitive inhibition اللي بال active secretion ال penicillin بنعطى مع probenecid هو بعمل competitive inhibition لل secretion of penicillin وبالتالي بتضلها الكمية بالدم وبضل تأثيرها فترة أطول ... فبالتالي هو بقلل ال excretion لل penicillin

Drug excretion

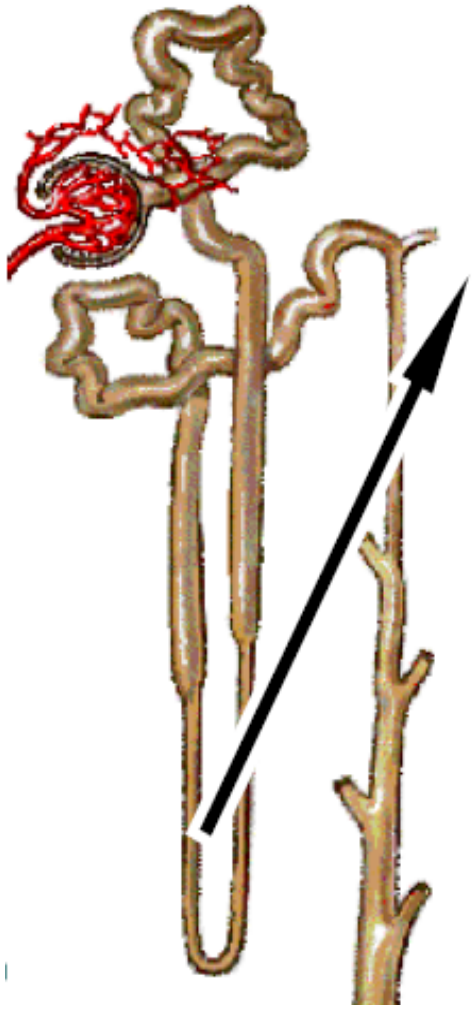
2)Tubular secretion

-



- Only less than 20% of renal plasma flow is filtered through the glomerulus, leaving at least 80% to pass on to the peritubular capillaries of the proximal tubule.
- There, drug molecules are transferred to the tubular lumen by two non-selective carriers (one transports acidic drugs, while the other handles organic bases.
- This is active transport and therefore:
- It can secrete all of the drug (even if it is bound to plasma protein) making it the most effective mechanism of renal elimination .
- **Penicillin**, for example being 80% protein-bound is cleared only slowly by filtration, but almost completely removed by proximal tubular secretion
- Competitive inhibition of the secretion of one compound by another may occur (inhibition of penicillin excretion by probenecid).

Drug excretion



- In the loop of Henle, 99% of the filtered water is re-absorbed.
- All solutes (including drugs) in the lumen are therefore significantly concentrated.
- When the drugs reach the distal tubule, their high luminal concentration favours their re-absorption

بال loop of henle بصير في عندي absorption لل water وكمية ال water
اللي بصير إلها reabsorption هي 99% فبالتالي ال components المتبقية بال
loop of henle رح تكون concentrated فلما توصل لل distal tubule رح يكون
في concentrated components هاد رح يزيد من ال reabsorption اللي لإلها
فبقلل ال excretion لل drug ولهاي ال components..

بال distal tubule زي ما حكينا بتوصل المواد من loop of henle ك
concentrated components فرح يصير في عندي reabsorption لل
molecules لكن زي ما حكينا ال absorption بعتمل على ال lipid soluble
فبس بتسمح بال lipid soluble drug reabsorption فبالتالي الأدوية لأنو معظمها
weak acid or base لازم تكون بحالة ال nonionized حتى يصير إلها
reabsorption واللي بأثر على ال ionized وال nonionized هو pka وال ph لل
urea فحتى يكون ال weak acid non ionized لازم ال urea تكون acid وحتى
يكون ال base non ionized لازم تكون ال base urea ... هاد بأيش بفيد ؟! بفيد
بال over dose عشان اتخلص منها مثلا اذا كانت ال over dose هي weak acid
وبدي أقلل ال reabsorption بغير ال ph لل urea حتى يصير base وبالتالي رح
تكون ionized وما رح يصير إلها absorption وبعمل إلو excretion .

واذا كانت ال over dose هي base بعطي acid فبصير ionized بصير water soluble بقلل ال absorption وبزيد ال excretion.

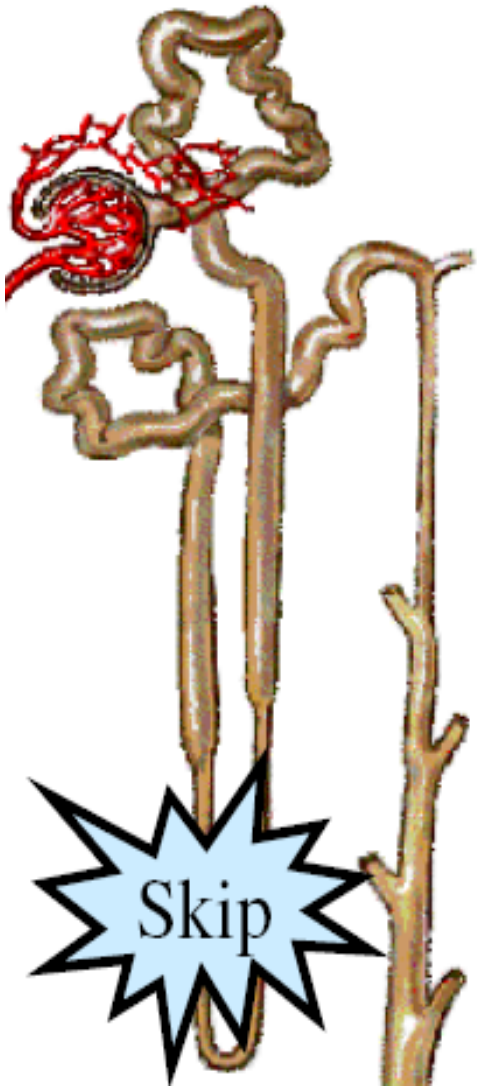
Drug excretion

3)Tubular re-absorption

- In the distal tubule there is passive excretion and re-absorption of lipid soluble drugs. Filtered lipophilic drugs are extensively reabsorbed. Thus if a drug is non-ionized or in the unionized form it maybe readily reabsorbed.
- Many drugs are either weak bases or acids and therefore the pH of the filtrate can greatly influence the extent of tubular re-absorption for many drugs.
  - When urine is acidic weak acid drugs tend to be reabsorbed.
  - Alternatively when urine is more alkaline, weak bases are more extensively reabsorbed.

(continued)

3)Tubular re-absorption



Urine pH varies from 4.5 to 8.0 depending on the diet (e.g. meat can cause a more acidic urine) or drugs (which can increase or decrease urine pH).

In drug overdose it is possible to increase the excretion of some drugs by suitable adjustment of urine pH.

In overdoses with weak acids (pentobarbital, aspirin) injecting sodium bicarbonate increases drug excretion.

In overdoses with weak bases (codeine, amphetamine) ammonium chloride lowers pH and increases ionization of bases

الrenal clearance هو معدل إخراج الدواء من هاد الجسم .. شافو إنو معدل إخراج الدواء هو 120ml /min وهو معدل ال filtration اءا كان بالزبط 120ml /min هو بصير فقط إلو filtration بس ما بصير إلو secretion ولا reabsorption.... إذا كان أكثر من 120ml /min بكون صار إلو secretion أما إذا أقل بكون صار إلو reabsorption.

Drug excretion

Renal clearance:

- One method of quantitatively describing the renal excretion of drugs is by means of the renal clearance value for the drug.
- Renal clearance can be used to investigate the mechanism of drug excretion:

A- If the drug is filtered but not secreted or reabsorbed the renal clearance will be about 120 ml/min in normal subjects.

B- If the renal clearance is less than 120 ml/min then we can assume that at least two processes are in operation, glomerular filtration and tubular re-absorption.

C- If the renal clearance is greater than 120 ml/min then tubular secretion must be contributing to the elimination process.

Drug excretion

Renal clearance is then:-

$$CL_{renal} = \frac{\text{filtration rate} + \text{secretion rate} - \text{reabsorption rate}}{Cp}$$

$$\text{Renal Clearance} = \frac{\text{Rate of Excretion}}{\text{Plasma Concentration}}$$

العوامل اللي بتأثر على ال clearance هي elderly and newborn لأنو بكون معاهم atrophy فال clearance إلهم أقل ال weman ال clearance ألها أقل ب 20% بالتالي معادلة ال clearance بضربها بهاي النسبة وال kidney and heart diseases بتأثر على ال perfusion والنمرضى اللي باخدو أدوية بتقلل ال secretion أو بتعمللها block متل ال aspirin.

Factors Altering Renal Drug Clearance

Renal drug clearance is lower [therefore you must reduce dose] in:

- Elderly and Newborn
- Women (20%) than men
- Kidney and Heart Disease
- Patients taking drugs which block secretion (aspirin, probenecid)

ال hemodialysis هو غسيل الكلى بكون في جهاز هاد الحهز بعمل عمل الكلية الاصطناعية بستخدم حتى يتخلص من ال toxic components وبصرة أساسية الأمونيا بما انو ال kidney ما بتكون شغالة بوصل زي tube بين ال vein وال artery فمر الدم من خلال membrane هاد ال membrane بعمل كأنو glomerular filtration بالتالي بس ال free drug هي اللي رح نتخلص منها أما المرتبطة مع ال plasma proteins بترجع للدم تاني إشي لازم يكون water soluble وحجمو صغير وال volume of distribution إلو قليل حتى يضل بالدم ونقدر نتخلص منو من خلال هاد الجهاز.