تفريغ بيوفارما

اسم الموضوع: Drug metabolism

إعداد الصيدلاني/ـة: Jeneen

Seul Academy

لجان الدفعات

Drug metabolism

Drug metabolism

- **Metabolism is defined as:** The irreversible biotransformation of drug in the body → typically involves making it more polar to enhance renal excretion

non polar drug الـ على hydroxyl group اضافة عن طريق metabolism للـ الرئيسي الهدف *1

- Drug metabolism often converts lipophilic chemical compounds into:
  - more hydrophilic, more water soluble
  - have their actions decreased (become less effective) or increased (become more effective)
  - May be converted to less toxic or more toxic metabolites or to metabolites with different type of effect or toxicity

more active
- pro- drugs

less active
- most drugs

2*

3*

in microsomal enzymes

- The metabolism of drugs takes place mainly in the liver (the smooth endoplasmic reticulum of the liver cell) . However, other organs such as the kidney, lung, intestine and placenta can also be involved in this process.

1*حطيت عالدوا hydroxyl group و راح عالkidney (عشان يصيرله excretion) بس الدوا رد رجع و صارله reabsorption فبروح يرجع مرة تانية عالliver و بزيد ال polarity عن طريق اشي اسمه conjugation فبضيف عليه اشي ما يخليه يرجع عالكبد مثل (sulfate , glucoronide , glycine) يعني اي اشي highly polar و عليه charge.... فالعملية بالآخر irreversible

2*في بعض الأدوية مثل benzodiazepines بكون active و بس يصيرله metabolism بصير more active يعني مش بالضرورة يصير inactive

3*اغلب الادوية بس يصيرلها metabolism ممكن تصير less toxic بس مش كلهم فمثلا الparacetamol إذا صارلها metabolism بالكبد بتصير more toxic فالناس اللي بتموت من الجرعة الزيادة من الparacetamol بتكون بسبب ال toxicity... و في كمان مثال ال inhalational anaesthetics بتدخل من الرئة و بتطلع من الرئة كمان ففي جزء منها flourinated و هي مادة toxic ف اذا صارلها metabolism بالكبد بتطلّع radical و ممكن ترتبط مع البروتينات اللي بالكبد و تعمل مشاكل صحية للشخص و كلما كانت الكمية اللي بصيرلها metabolism اكتر مثلا 30% معناها بكون very toxic اما اذا كان مثلا 1% رح يكون more safe لانه less toxic

Drug metabolism

* حالات نادرة جدًا مثل :-

- In some occasions, the metabolite is less water soluble.
- A significant example is the acetyl metabolite of some of the sulfonamides.

* تطبيق على الادوية الجديدة

- Some of the earlier sulfonamides are acetylated to relatively insoluble metabolites which precipitated in urine, crystalluria.

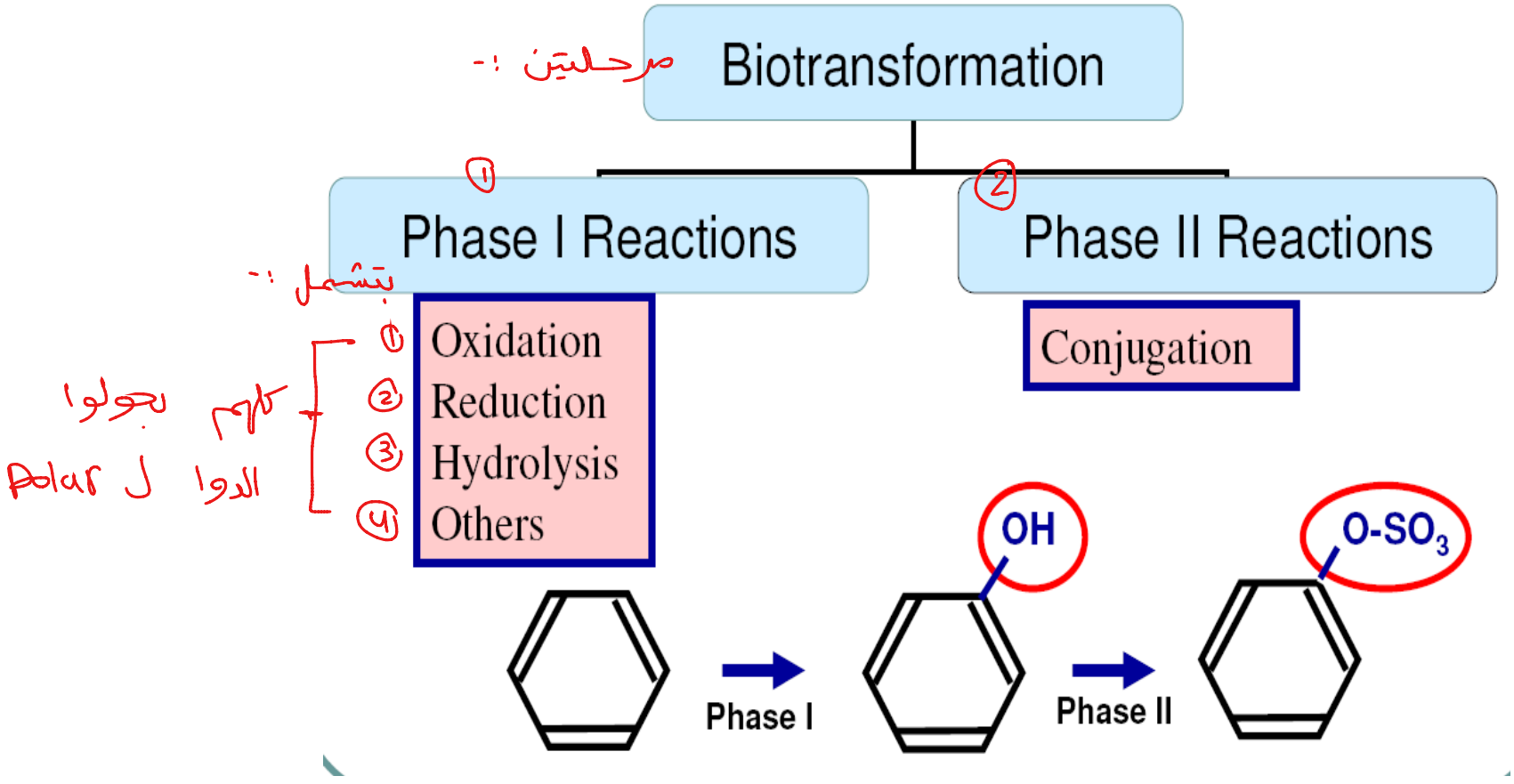
- Now the more commonly used sulfonamides have different elimination and solubility properties and exhibit less problems.

عملية الacetylation:-

الNH2 تبعت ال sulfonamides بنضاف عليها acetyl group و بتتحول ل اشي less polar

بعد ما يصيرلها acetylation بتروح للkidney و بتترسب بسبب الsolubility القليل و بتعمل حصى بالكلى و الحل لهاي المشكلة انه اخلي المريض يشرب سوائل حتى يقدر يطلع الsulfonamides من الجسم

Two types of Metabolic Reactions



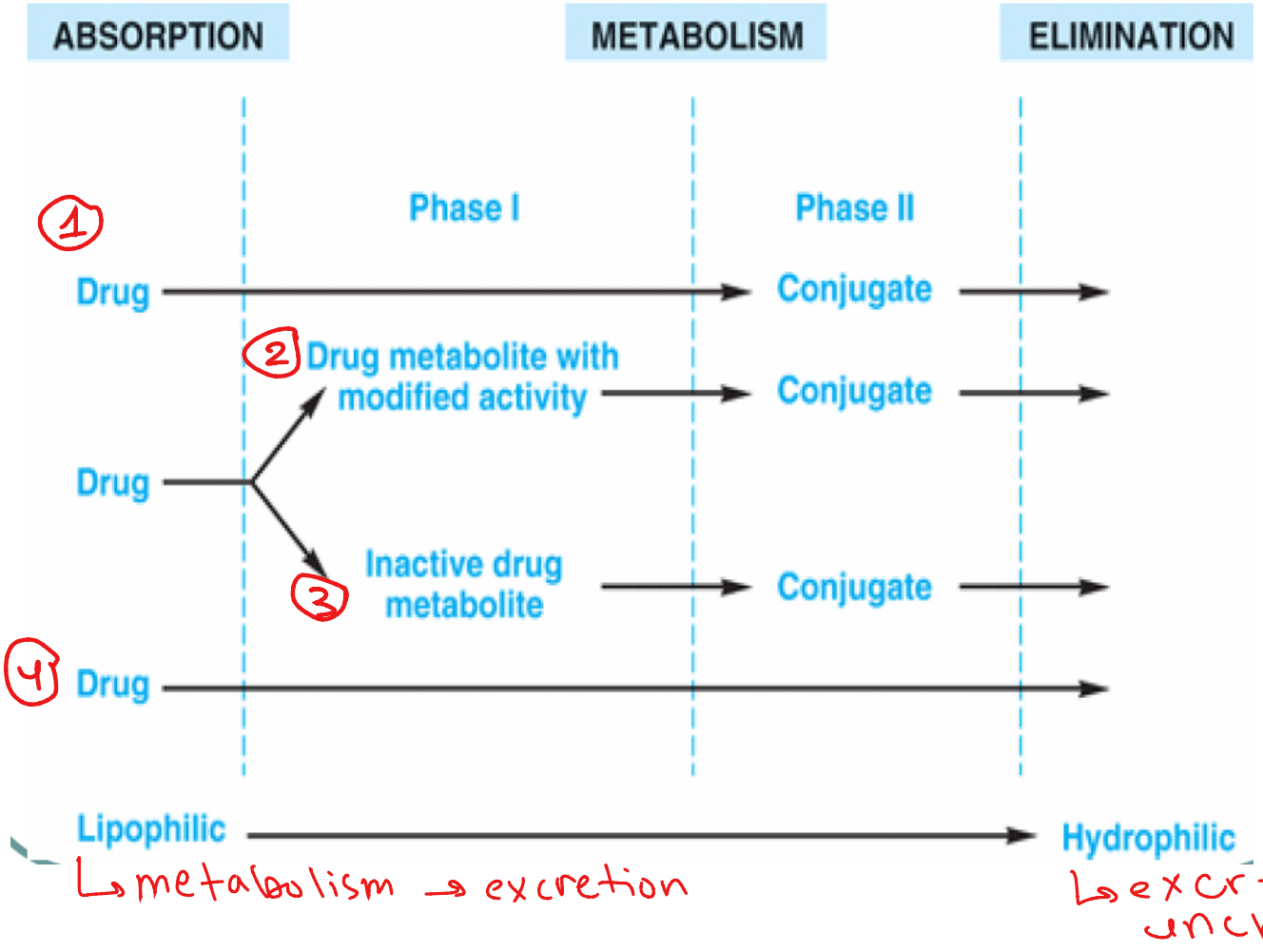
Hydrolysis:

- ممكن يكون الدوا عشكل **ester** فبتفكك و ال**OH** بصير **exposed**
- ممكن يكون عشكل **amide** فبتفكك و ال**NH2** بصير **exposed**

Reduction :

ممكن يكون **NO2** و يتحول ل **NH2**

ممكن الدوا يكون **polar** بس ما بكفي حتى يصيرله **excretion** زي الكوليسترول اللي عليه **OH** رح يضل **lipophilic** يعني ال**OH** مش كتير بتأثر فالخيار التاني انه اعمللله **conjucation** فبضيف عال**OH** اشي عليه شحنة زي ال**sulfate** فبخلي المركب **ionized** .. مثال تاني ال**glucoronide** و هو مليان **OH** فبتكون **highly polar** .. و عملية ال**conjucation** بالعادة بتكون المرحلة النهائية لما يكون الدوا **not polar enough to be excreted**

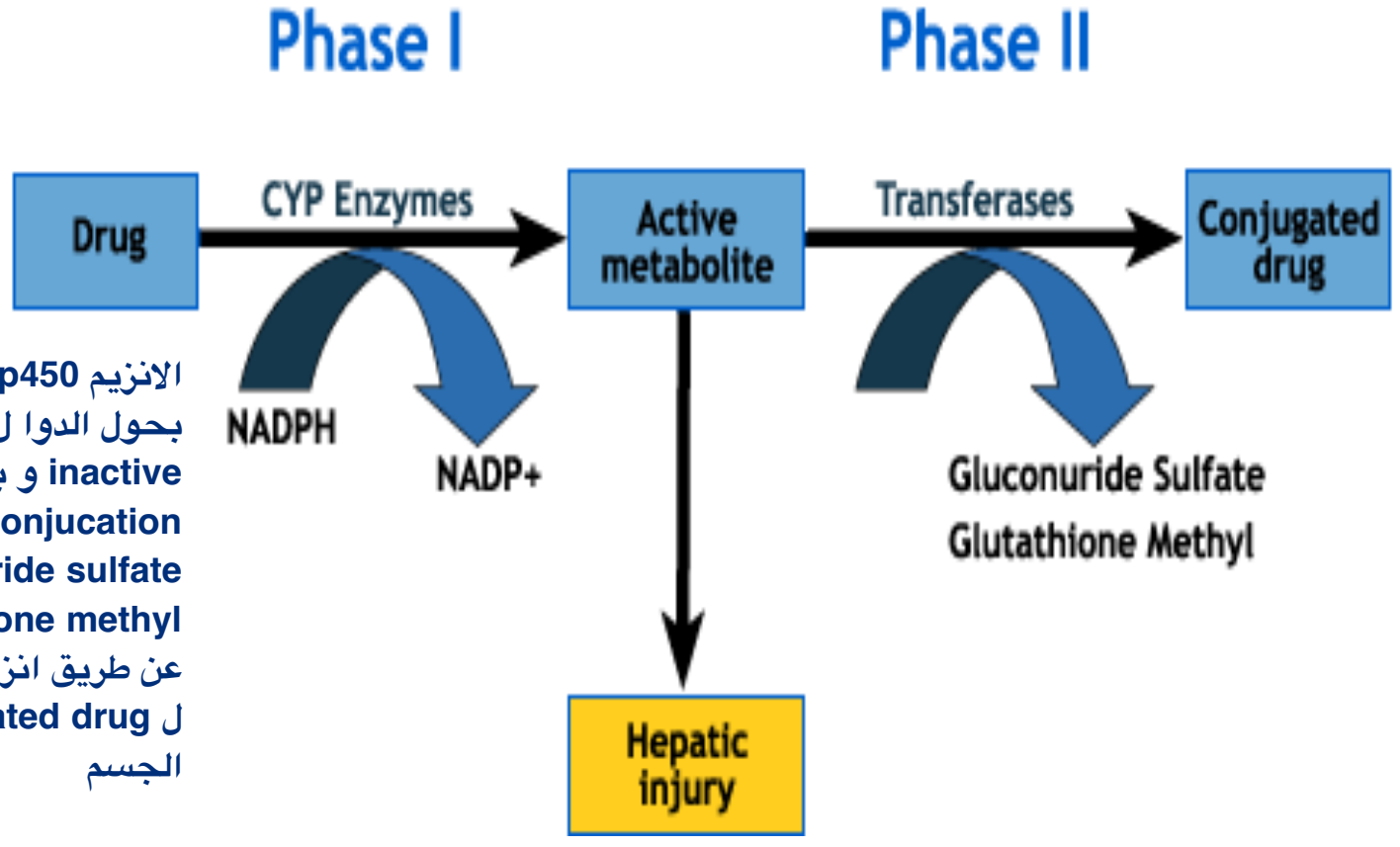

ABSORPTION
METABOLISM
ELIMINATION
Phase I
Phase II
1
Drug
Conjugate
2
Drug metabolite with modified activity
Conjugate
Drug
3
Inactive drug metabolite
Conjugate
4
Drug
Lipophilic
Hydrophilic
↳ metabolism → excretion
↳ excretion unchanged

Absorption :

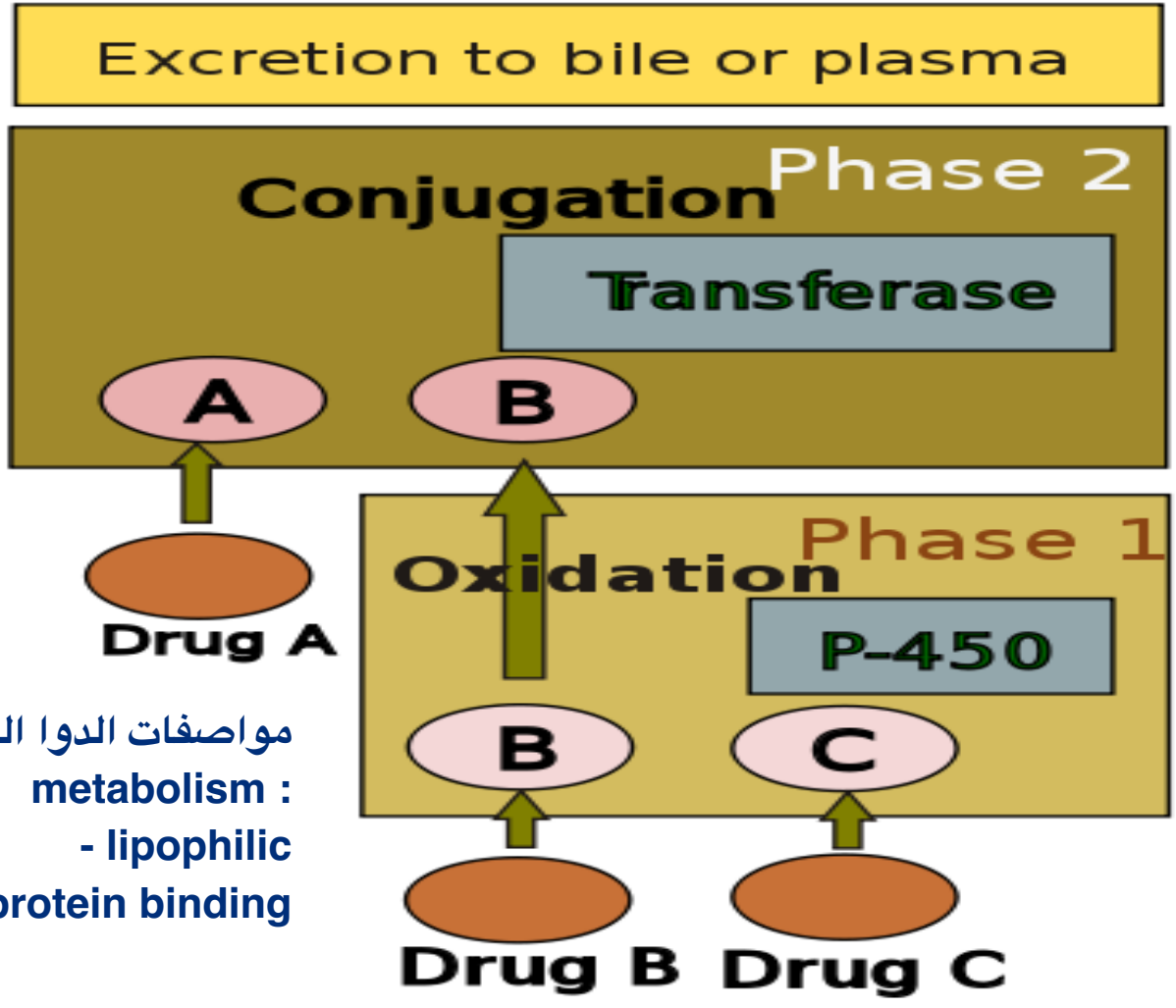
1. ممكن الدوا يدخل عالدم و ما يمر بـphase I و يروح مباشرة على phase II و يصيرله عملية conjucation و يطلع
2. و ممكن الدوا يصيرله عمليات metabolism و بعد هيك يصيرله conjucation و بعدين excretion
3. و ممكن يتحول ل inactive drug و يصيرله conjucation و يطلع
4. و ممكن يكون highly polar فبروح للدم بدون ما يصيرله عمليات metabolism بالكبد و بصيرله excretion عطول ... مثال عليها الmetformin الpka اله 12.5 - 12.8 فهو highly polar بالتالي ما بصيرله metabolism

فالmetabolism بتتأثر بال physicochemical properties تبعت الدوا زي الlipophilicity

Phases of metabolism



الانزيم cytochrome p450 بحول الدوا ل active او inactive و بعد هيك بصير conjucation و ممكن يكون gluconuride sulfate او glutathione methyl بتحول عن طريق انزيم الtransferases ل conjucated drug و بطلع من الجسم



مواصفات الدوا اللي بصيرله
metabolism :
- lipophilic
- protein binding

Phases of metabolism

Phase I reactions:

- Change drugs to more hydrophilic metabolites which are more readily excreted

- Introduce into the drug molecule sites for phase II reactions
  ممكن الOH اللي ضفتها ب phase I تسهل عملية الconjucation

- May be less toxic (but not always)

- Mostly occur in the endoplasmic reticulum (microsomes) of liver cells.
  Microsomal metabolism or microsomal cytochrome p450 metabolism

- Usually involve oxidation, reduction, hydrolysis or other reactions

Phase I reaction

1- Oxidation

Oxidation is the addition of oxygen and/or the removal of hydrogen, carried out by oxidases . Most oxidation steps occur in the endoplasmic reticulum. These oxidative reactions typically involve a cytochrome P450, NADPH and oxygen.

Common reactions include :-

- **Alkyl group ----> alcohol**

- **Aromatic ring ----> phenol**

ال**microsomal enzyme** بحتاج ل **NADPH** لعمليات ال**metabolism** فالناس اللي عندهم مشكلة بتصنيع ال**NADPH** مش كل الادوية بتزبط معهم

بعمل **hydroxylation** لل**alkyl group** و اذا كان عشكل **aromatic ring** بتحول ل**phenol** فهون مش بس صار **more polar** .. صار **more acidic** كمان

Phases of metabolism

for example phenytoin

Oxidation at S or N

for example chlorpromazine

2.Reduction

Add a hydrogen or remove oxygen

مثال : الO double bond تاع الاديهايد اعمللله reduction ل OH

Phases of metabolism

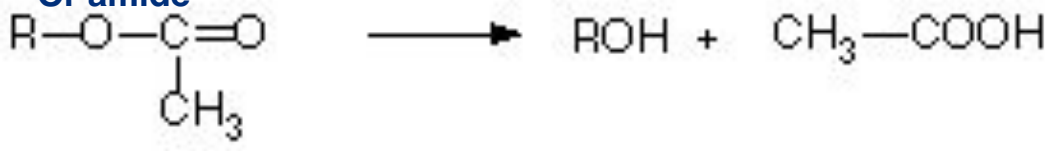
ال**erythromycin** عشان اعمل **stabilization**
ل اله ممكن احضره على شكل **ester** مع **very long fatty acid** بحيث انه اقلل
ال**solubility** ... ف بس يوصل الامعاء بكون
في **esterases** ممكن انه يكسروا ال**ester** و
يحولوه ل **free drug** مرة تانية بالامعاء فهاي
الانزيمات ممكن الاقيهم بالامعاء و بالكبد

3.Hydrolysis

Addition of water with breakdown of molecule.

Esters ---> alcohol and acid

Or amide



- for example aspirin to salicylic acid

Phase II

1.Conjugation بكل الاحوال ال**phase II** بتحول الدوا ل **inactive**

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)

↳ excretion of billirubin

↳ glycine
↳ Taurine

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

لازم يكون في كحول .. اذا المركب ما عليه كحول بكون مر ب phase I بالأول و انحط عليها كحول و glucoronide conjugation بعدين صارله

- **Acylation**

بس يصيرله metabolism بقل الsolubility ل اله

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

- **Glycine**

في fast acetylators و slow acetylators حسب الاختلاف بالmetabolism من شخص ل اخر و تحمل جرعة الدوا

Glycine addition (NH2CH2COOH) for example nicotinic acid

- **Sulfate**

Sulfate (-SO4) for example morphine, paracetamol

الparacetamol بصيرله كمان glutathione conjucation

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:-

ممكن يكون prodrug (inactive) و يتحول ل active

Antitussive

عشرة بالمية منه بتحول لmorphine بس يصيرله metabolism

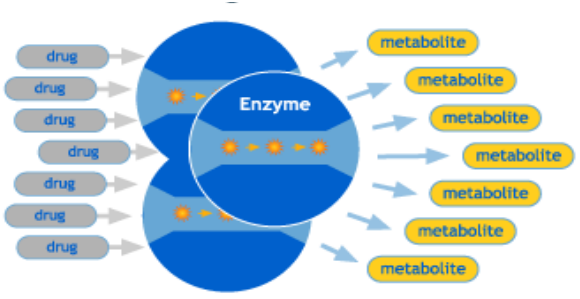
codeine ---> morphine Active

primidone ---> phenobarbital Active

- 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.

في بعض الادوية ممكن تعمل induction او inhibition للmicrosomal enzymes (cytochrome p450) و ممكن انها تأثر على metabolism الادوية
التانية يعني ممكن مريض الصرع بياخد phenobarbitone مع phenytoin
فالphenobarbitone ممكن يقلل الacidity تبع الphenytoin فلازم المريض يوازن بينهم حتى يستفيد

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. For asthma

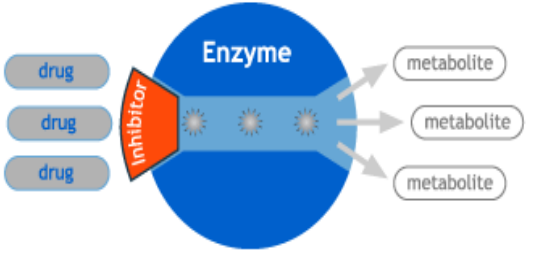
E.g. alcohol, Dosing rates may need to be increased to maintain effective plasma concentrations.

ال**ethanol** بعمل **induction** ل انزيمات ال**metabolism**
فبعمل **degradation** للادوية اللي بحتاجها الجسم فممكن
الناس اللي بتشرب كحول منحتاج نعطيهم **dose** اعلى لمعظم
الادوية

Drug metabolism

II. Inhibition

ممكن سببها الادوية نفسها او من الاكل



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

e.g. grapefruit juice **Inhibition of cytochrome p450**

- For example, warfarin inhibits tolbutamide elimination which can lead to the accumulation of drug and may require a downward adjustment of dose.

tolbutamideال دوا سكري مع **warfarin** دوا **anticoagulant**
ففرصة انه يصير للشخص **hypoglycemia** صارت اعلى

- Cimetidine is a therapeutic agent (prevent ulcer) that has been found to impair the in vivo metabolism of other drugs.

Inhibition of cytochrome p450

Drug metabolism

Factors that can influence drug metabolism:

1. **Age:** Drugs metabolism is slower in fetal, neonatal and elderly humans than in adults. الاطفال الصغار بكون مش مكتمل عندهم الorgans
الكبار بالسن اعضاء جسمهم بتكبر بالعمر فجزء من الخلايا ممكن تتلف

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).

Drug metabolism

اذا تداخل مع الwarfarin ممكن يزيد تركيزه و يعمل للشخص نزيف bleeding

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

5. Genetic variation (polymorphism): Mutation

يكون في بطء او سرعة ب اداء الانزيمات عند اشخاص معينة و مش شرط يكون عندهم امراض وراثية

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.

الisoniazid من الادوية الاساسية اللي تستخدم لمرض tuberculosis ك antibiotic و يعتبر كمان hepatotoxic

Acetylation:
-sulphonamides
-isoniazid

- This variation may have dramatic consequences, as the slow acetylators are more prone to dose dependent toxicity.

بعانوا من side effects اعلى من الناس العاديين

- 13% of Egyptians are slow acetylators. Warfarin (bleeding) and phenytoin (ataxia) are examples

الataxia بكون الشخص ما بمشي عخط مستقيم

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.

احيانا ممكن الكبد يعمل metabolism للدوا و يوديه عالgallbladder و مجرد ما اكلنا يصيرله secretion من الgallbladder و يروح عالامعاء وبرجع مرة تانية عالكبد و هاد اسمه enterohepatic circulation

الintestinal flora مسؤولة عن الmetabolism لعدد من الvitamens و لو كانت الintestinal flora ناقصة ممكن انها تعطي مجال للopportunistic bacteria انها تنمو

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.

Liver diseases:
-ال**chronic** بأثر اكتر
-الناس اللي بعانوا من تراكم الدهون بالكبد بكون عندهم مشكلة بعمليات ال**metabolism**
-بتقلل عمليات ال**metabolism** فبالتالي لازم اقلل ال**dose** تبعت الادوية اللي بصيرلها **metabolism** بالكبد

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:

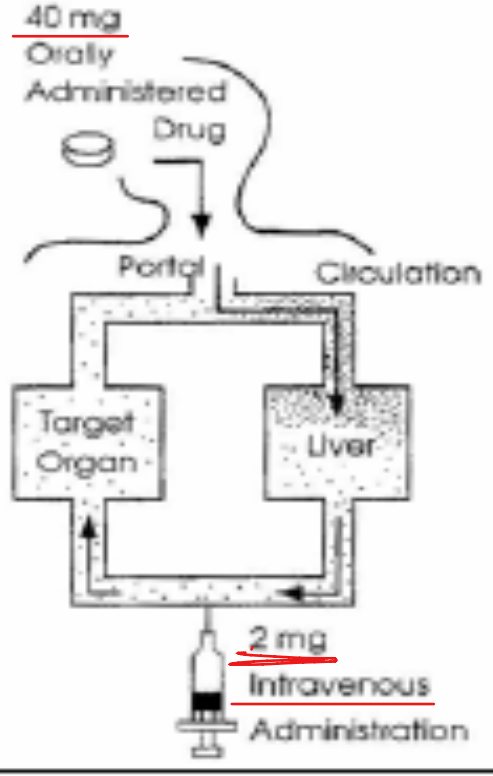
cardiac output ↓ metabolism ↓

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

هو اللي بضخ الدم للكبد و الكلى ف رح يكون اله تأثير

Drug metabolism

Enterohepatic circulation:



Because of hepatic metabolism, a portion of an orally administered drug dose is inactivated by the liver before reaching the systemic circulation (and ∴ the target organ) → need to adjust dosage