

PHARMACOLOGY

#Lec6

DONE BY:

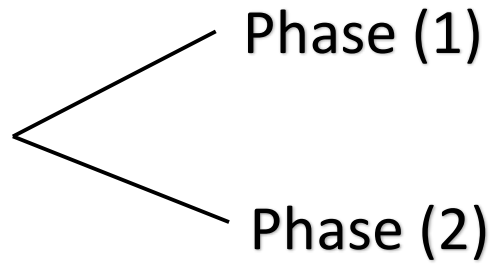
Haneen bani younis & Rowan Zoubi



- Reactions of Drug

Metabolism:

We have 2 phases in metabolism,



NOT all drugs are interboth phases, but some times we need them.

❖ Phase(1): for activation and inactivation 90%.

❖ Phase(2):for making drugs polar.

❖ Most drugs in phase1 depend mainly on **enzymes**, which is called (**cytochrome p450**)

❖ Except for alcohols don't need cytochrome

cytochrome بحيث انه 99% من الأدوية الأخرى غير الكحول تحتاج

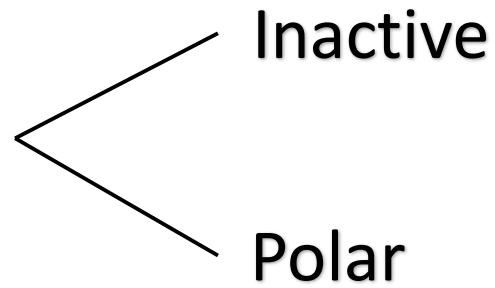
❖ These enzymes are selective for certain structures

❖ For example:

If a drug doesn't have certain enzyme for hydroxylation or oxidation it wont undergo metabolism.

Metabolism here (phase1) depends on isoenzyme structure.

❖ The main objective of these two phases is to convert the drug to :



❖ In phase(1) there is an enzyme, and this enzyme has many isoenzymes .

❖ Each enzyme has group of competing drugs

❖ كل انزيم يتعامل مع الادوية المناسبة له من حيث الشكل مثلا (القفل و المفتاح)

❖ These enzymes may be induced or inhibited by other drugs. So, the propriarity of drug-drug interaction is very high

❖ If the drug “A” inhibits this enzyme, and drug “B” need this enzyme, so if the metabolism was inhibited (by drug “A”) drug “B” wont be be metabolized. So, drug “B” will remain in the body for longer time and the concentration will increase, so that, it reaches **toxicity**.

As a doctor you should decrease the dose.

❖ If drug “A” induce the enzyme (**the metabolism not the drug**), it will make more metabolite, so the concentration will decrease very fast.

❖ حيث انه ال “prodrugs” بتدخل الجسم **inactive** و يحدث لها **metabolism** في الكبد فبتتحول الى **active** و من ثم distribution ليؤدي وظيفته, و يرجع كمان مرة على phase1 عشان يتحول ل **inactive**.

❖ Usually, this phase doesn't do all the task; it changes the drug to **inactive**, but it stays non polar, so it has two pathways:

1. Either goes to the bile, then to feces. (بس هون يحصل مشاكل)
2. Or goes to phase2, which can continue what started in phase1 by **conjugation**.

بدي اربط معه مركب ذائب
(soluble) و يسمى (conjugate)
بمعنى تحميل / تركيب. و عند
التركيب: يتحول الدواء الى
soluble



❖ So, these conjugates make the drug more polar so it will be eliminated mainly in urine.

❖ كيف يخرج من الكبد ؟ In bile

❖ 2 states :

- 1) If the drug is POLAR , it will be in urine and then immediately excreted .
- 2) If the drug is NON POLAR, and went to the intestine , it will be reabsorbed .

و رح أضل ألف فيه (لفي فينا يا دنيا) ويرجع على ال Liver / مثال: موانع الحمل .

❖ اذا واحد عنده مشكلة في الكلى , و عم بعطي دوا (Chloramphenicol) mainly conjugates with شو رح يصير ... ؟

1. This drug wont be excreted
2. will be accumulated
3. Reaches the toxic effect

❖ Glucouroniolation depends on **Glucuronic acid**

بحوله لل polar و بنفس الوقت INACTIVE



To the urine

❖ Chloramphenicol is an antibiotic

يعمل حالات مرضية لل newborns بيجوا بالتهاب معين by vaginal delivery فبيجي عندهم eye contamination

❖ مثال بيبي انولد من مرأة عندها sexual transmitted disease in the vagina

So the new born will come with eye contamination

ف لازم يعطوهم Chloramphenicol ولكن عندما اعطوا ال Chloramphenicol لل neonates وجودوا انو عندهم gray-baby syndrome

Gray-baby syndrome

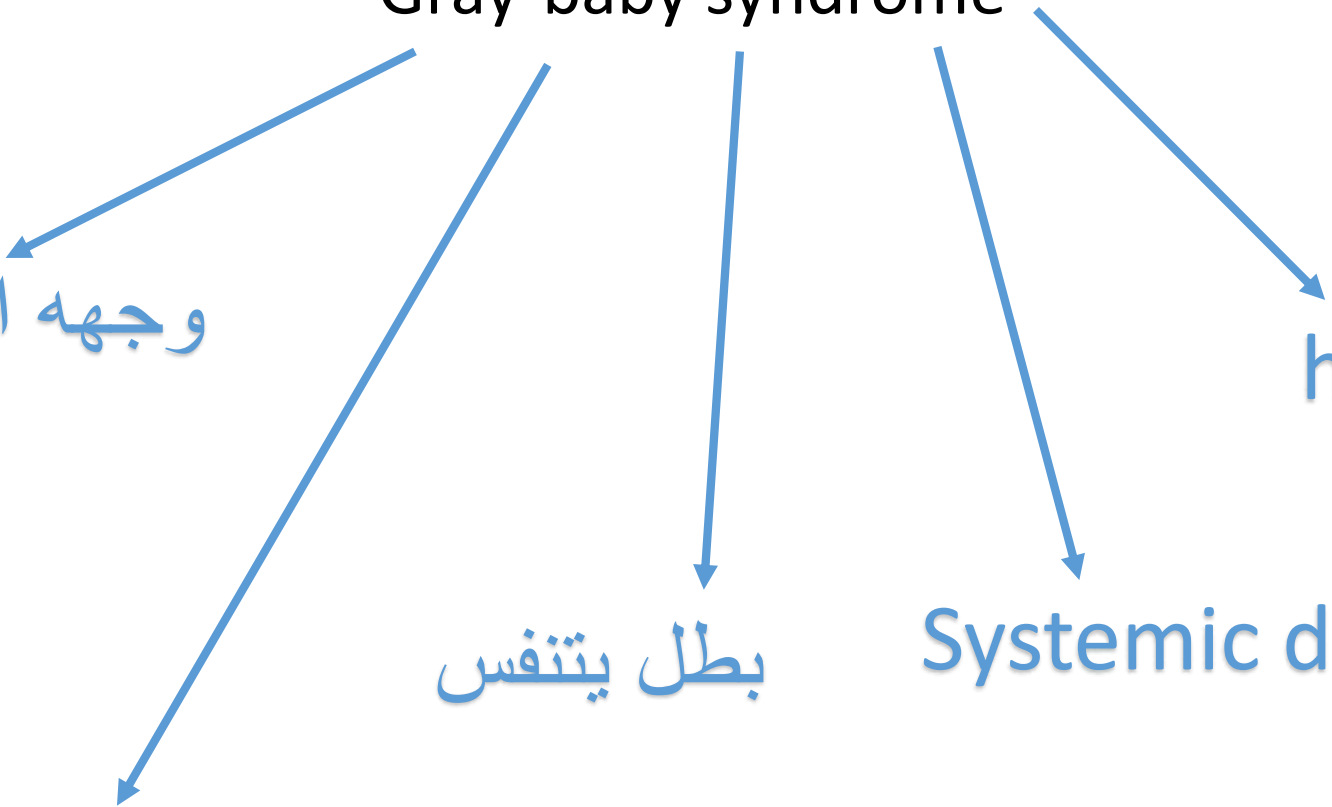
وجهه ازرق رمادي

hypotension

بطل يتنفس

Systemic depression

Death
ممکن يلحقوه



Because: CP is secreted by Glucouroniolation ;which is not developed in the baby

❖ الاولاد اقل من 6 اشهر خط احمر ممنوع ينعطوا دوا الا للضرورة و لازم تكون

1. Very safe
2. Doesn't depend on the liver

مافي انزيمات وقتها حتى النيرون

So; no Glucouroniolation → no excretion of CP → accumulated
→ toxic effect

CO2 concentration in plasma تهاجم مواقع ال RC ف ما بيتنفس
increase

فيؤدي الى الاختناق و الوفاة و هذه الحالة تعتمد بشكل رئيسي على ال
metabolism

ELIMINATION

❖ Suppose the drug is polar now (polar, by itself or by phase 2) **بعض النظر المهم**
وصل للكلى

❖ Some drugs can go to the urine without metabolism

EX : Penecillen , which depend mainly on kidney , and goes to it as its active form ,
so it is used to treat urinary tract infection . **Depend on filtration rate** .

❖ Nephrons have glomerules ,proximal tubules 100p of hinli and distal tubules.

❖ Glomerulas depends on the size of particles because it has pores in its structure

❖ فلما أعطي دوا , مين الدوا الي رح ينزل بال Urine ؟

1. Small molecular weight

2. Free not bound to protiens

❖ اذا الدوا ضل بالبلازما و لم يحدث له elimination خلص ؟ لا



❖ يحدث هنا active transport و هذه تنقل الحموض الضعيفة مع بعض و القواعد الضعيفة .

❖ Selectivity is not high

يعني ما بميز , ممكن تطلع حمض ضعيف سواء من جسمي او من ال outside

❖ Drug drug interaction at kidney level . (competition) . So this part is actively transport by portal

❖ زي كأي بشيل الدوا من البلازما و برمييه بالبول .

Of course , this active transport needs energy and carriers . (The concentration gradient is not important) .

لو اعطيت 2 drugs مثل : probenciol , mathatoxate

مين فهم رح يطلع اول ؟ probenciol دواء حمضي للنقرص و رح يضل ال

Mt:

1) Anti cancer

2) Has narrow therapeutic index

بعمل nephrotoxicity بحيث انه يجتمع بالنيفرون و بعمل هاد

❖ الان هل في احتمال بحيث اعادة امتصاص للدواء على التواء هنلي؟؟ نعم ولكن بشروط : يكون nonionized ولكن رح يعمل مشاكل لانه عطول بالجسم (بالبلازما)

❖ Ion trapping : مصيدة الايونات

1. لو كان ايون ← eliminated

2. لو كان مش ايون ← reabsorbed

في بعض الادوية , لو صار تسمم بالاسبرين, عشان اطلع اكبر عدد من الاسبرين لازم يتحول الى ionized form (absorption عكس elimination)

❖ شرح: يتم امتصاص الحمض بفاعلية في بيئة حمضية

يتم اخراج الحمض بفاعلية في بيئة قاعدية

Kidney (acid in basic / base in acidic)

❖ Aspirin is weak acid and if we have over toxicity in aspirin by ten tablets شو الحل

بعطي بال IV bolus (infusion) ← NaHCO₃ و تسمى هذه العملية alkylation (يعني قلت الحمضية و زادت القاعدية)

و بالتالي عملنا تأين للاسبيرين و من ثم يخرج مع البول.

- ❖ Phenoparbital is an inducer و هو منوم و يعمل ادمان
- ❖ هذا الدواء مثلا صارت حالة تسمم به , و هو حمضي بس ما لحقت اعالج تسمم بالفحم المنشط, بعالجه بنفس طريقة الاسبيرين.
- ❖ العكس تماما في حالة الادوية القاعدية مثل: kebtagon
- ❖ Hyperkinatic tension disorder: حالة مرضية من اعراضها بطء بالاستيعاب بسبب تأخر النواقل العصبية للوصول بالدماغ, طب شو الحل؟؟
- باخذوا amphetamine which is drug and medicine بس المشكلة صار عليه استخدام مفرط عشان الشخص يضل مصحح بس هون يحصل bock لانه النواقل تصبح سريعة جدا , لكن دون استيعاب . طيب صار تسمم فيهم, شو الحل؟؟
- بما انه weak base معناتو رح تعمل:
- بنزل ال PH و بتأين ثم "acidification (elimination)"
- ❖ شو المادة ؟ NH₄Cl مادة طبية بتكون محضرة ال solution و يتم حقنها بالوريد .

❖ Total clearance = hepatic + sweat + saliva ...

❖ و توصل بعدها لتركيز صفر (مش دائما)

❖ Steady state concentration

❖ Our body is not closed ,because we have inputs and outputs (open system)

مثلا لو ماء, عشان يشتغل لازم اوصل لحفة الدلو بس بالمقابل عندي فتحة من تحت اذا بدخل قاعد بطلع

❖ When the output equals the input ; it reaches a certain concentration

❖ يعني عشان يضل معبى, لازم $input=output$ و بالتالي ما رح ينزل مستوى المي .

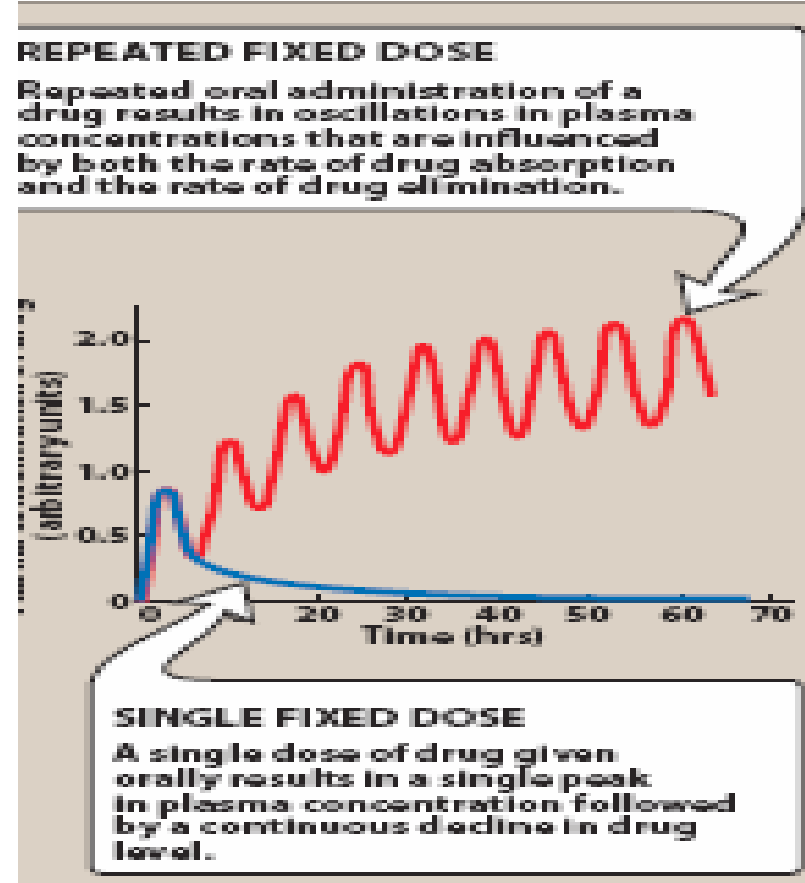
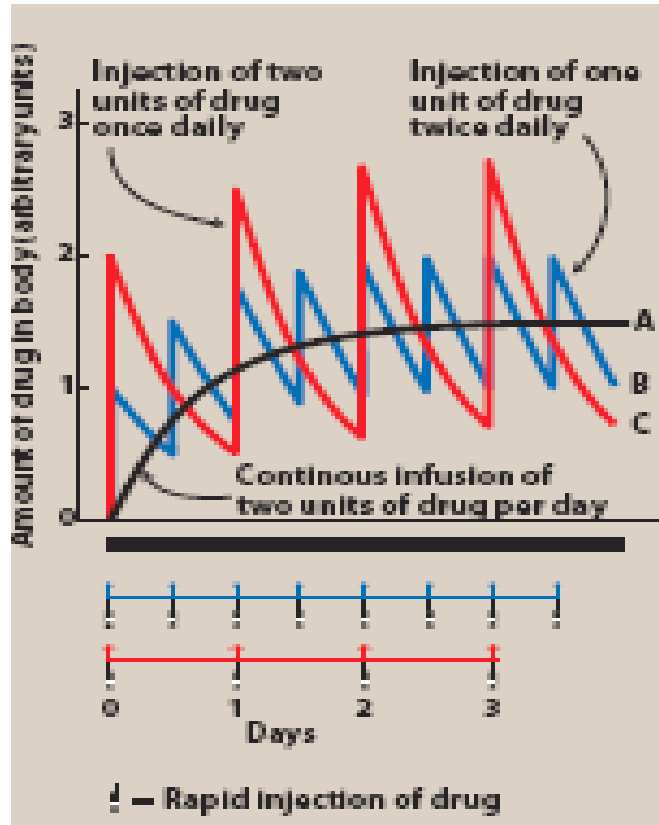
و هنا ما يسمى بال steady state

❖ Steady state : it is the concentration when drug absorption= drug elimination or drug inputs = drug outputs.

❖ This concentration is above the therapeutic and below the toxic

لانه لو نزل شوي رح يوصل لل sub therapeutic و لو طلع شوي رح يوصل ال toxic concentration شو رح اعمل عشان يضل ثابت .

ما بدي امشي عمبدأ اعبي و افضي (اخذ حبة و ينتهي دورها و ارد ارجع اخذ كمان حبة) لانو انا بدي اعبي قبل ما يفضى , اذا لازم احسب متى اعبي (half-time) .



❖ الصورة عن oral dose /مثلا ال half-time : 12 hour

For elimination and also absorption

❖ اعطيت اول جرعة 100مليغرام / بعد 12 ساعة رح يحصبح التركيز mg50

❖ الجرعة الثانية كمان $50+100 = 150$ بس بعد 12 ساعة بصيروا mg75

موجودة بالاصل

❖ أعطيت الجرعة الثالثة صاروا $175=75+100$ و بعد 12 ساعة يصبح 87.5

❖ أعطيت الجرعة الرابعة صاروا $187.5=87.5+100$ و بعد 12 ساعة يصبح 93.25 / وصلت على 100%؟ لا!!!!!!

❖ الجرعة الخامسة بصير 93.25 و بعد 12 ساعة يصبح 97 (تقريبا 100) يعني هون تقريبا رجعنا عبيننا الدلو بعد 5 half-lives وصلنا ال steady state

❖ لو أعطينا حبة antibiotic عشان يقتل البكتيريا كل 8 ساعات . مثلا أخذ أول و ثاني و ثالث حبة ,
الرابعة ما أخذها شو بصير ؟؟ رح ينزل للصفر التركيز.

❖ Which means : need other 5 half-lives to reach the steady state . يعني رح نعيد من أول

و طبعا بهاي الفترة ال antibiotic رح يعمل emergence resistance و ما رح يطيب.

❖ يعني عشان أحافظ على ال steady state لازم اعطي الدواء in a range that depends on half life (frequency)

❖ If half life is 10 , how many times you have to give ? 3 times

❖ 12-14 ? Twice

❖ حالة : شخص أعطيه warfarine بس بعد 3 ايام رجع مجلوط مما يدل انه الدواء ما اشتغل ليش ؟؟؟



هسا ال half life الدوا هاد = 40 ساعة

$$200 = 5 * 40 \quad \leftarrow \quad 200/24 \text{ تقريبا } 10 \text{ days}$$

مما يعني أنه بعد 10 ايام تا يشتغل الدوا , طيب شو لازم ياخذ بهاي الحالة ؟ heparine
بمشي عليه هالعشر أيام زي التجسير (bridging) يعني بكون مبلش بالدويين (وارفرين و هيبارين مع
بعض) ببلش الهيبارين بشغلة و بحمي الجسم لحد ما يشتغل ال warfarine .

- ❖ The advantage of long half life : low frequency
- ❖ The disadvantage : slow onset of reaction but longer duration which is not good according to elimination
بكون خطر لما ياخذ جرعة زيادة
- ❖ The advantage of short half life : faster onset of reaction .

مثلا كانت 4 $20 = 5 * 4$ ساعة يعني رح يشتغل بعد تقريبا يوم

- ❖ The disadvantage : high frequency but slower duration which is good according to elimination

❖ هل لازم دائماً أوصل لل steady state؟

مثلا أدوية القلب و المضادات الحيوية لازم

❖ Paracetamol / panado; given many times during a 24 hr , because its half-life is very short

❖ المخطط بالاحمر : حكي الدكتور ليش أعطيه مرتين باليوم , لا بعطيه ضعف الجرعة لمرة واحدة.

هسا العمر النصفى عندي هون 12 ساعة , و لحد ما أستنى للجرعة الثانية رح يكون نزل كثير (بطلع كثير و بنزل كثير) (flaqtiation) فالدوا بدل ما ينزل للنص نزل للربع عشان هيك ما بصير أغير على كيفي ; لأنه أعطيته مرة باليوم يعني(2 half lifes) فقلت للربع.

➤ Once daily (X)

✓ Once every 24 hr

❖ ما بتنحكي 3 مرات باليوم / بل كل 8 ساعات

2 مرة باليوم / كل 12 ساعة

مرة باليوم/ كل 24 ساعة

➤ 50 % one half life

➤ 90% 3.3 times half life

➤ 99% 4 times half life

بصم

Onset of action starts at 3.3 half lifes

❖ وبوصل لل fixed steady state على ال 5 half lifes

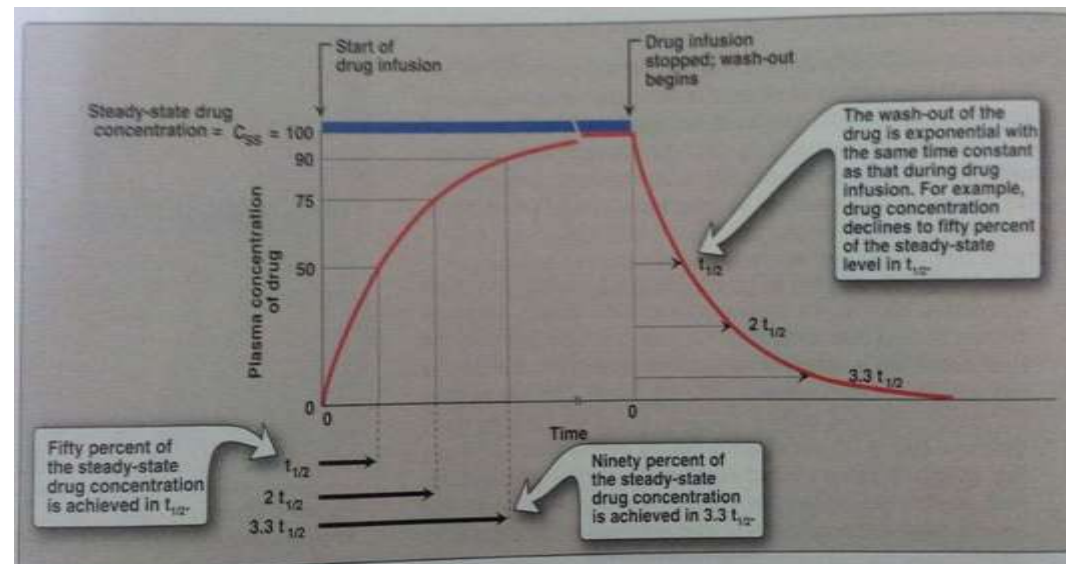


Figure 1.21
Rate of attainment of steady-state concentration of a drug in the plasma.

❖ الان الدواء في الوريد و رح أضلني أحمل و أحمل , وهون ما فيه absorption , طيب كيف رح يعمل
الدوا ؟ build in

يعني بعد كم (half life) رح يوصل لل steady state ؟ 4 times half lifes
here, outputs= inputs .

❖ الان بطلب يوقفوا ال infusion , ف رح ينزل بنفس الطريقة (each half life ↓ 50%)

❖ So the time needed to build up this concentration is the same as time needed to be eliminated

❖ Ladokayeen : مخدر dejocxine : لعضلة القلب

High half-life كيف رح احل هاي المشكلة

يعني لو بدني بسرعة اوصل لل steady state / بدني بسرعة يصير onset of action

❖ Loading dose : given when the drug is with long duration of action (24-more) and in emergency cases . ما بقدر استنى هون بحسب على ال .
Loading dose

هاي معروفة

❖ Loading dose = $\frac{Vd * \text{desired concentration in plasma}}{F}$

F: bioavailability

❖ لو كانت iv ما فيه داعي أقسم على F لأنها = 1

❖ طبعا هاي الجرعة بعطيها مباشرة 1 shot

بس بعدين بكم على ال oral dose بعد ما اكون وصلته لل steady state

$$\text{❖ Maintenance dose} = \frac{\text{Plasma concentration} * \text{Cl}}{F}$$

❖ Example: *السلامة الى قبل الاخير*

❖ Concentration in plasma = 0.8 mcg/L , so it is not effective *لازم تحول الجرعة*

❖ $C_1V_1 = C_2V_2$ (loading dose *قانون ال*)

$$\text{❖ } V_d = \frac{\text{dose}}{\text{conc}} = \frac{50}{0.8} = 62.5 \text{ mcg/L}$$

ثابت $V_d * c$

$$\text{Desined dose} = 62.6 * 2 = 125 \text{ mcg}$$

➤ Concentration will decrease according to dose

➤ Steady state in infusion does not depend on dose , but on rate of infusion (طردي)