Modified slides

Pharmacology

Lecture #9+10

Writer: متطوع

Ju dentistry.com

هِمّةُ الأسْنان

اليوم رح نحكي عن ال. Drug discovery
لكن الدكتورة لخصت اهم ٦ مواضيع لمادة الفيديوهين
رح أحط الملخص آخر سلايد
برأيي هاي اكثر أشياء الدكتورة رح تجيب عليها بالامتحان
نصيحة ركزوا عليها

Drugs have been discovered by two approaches

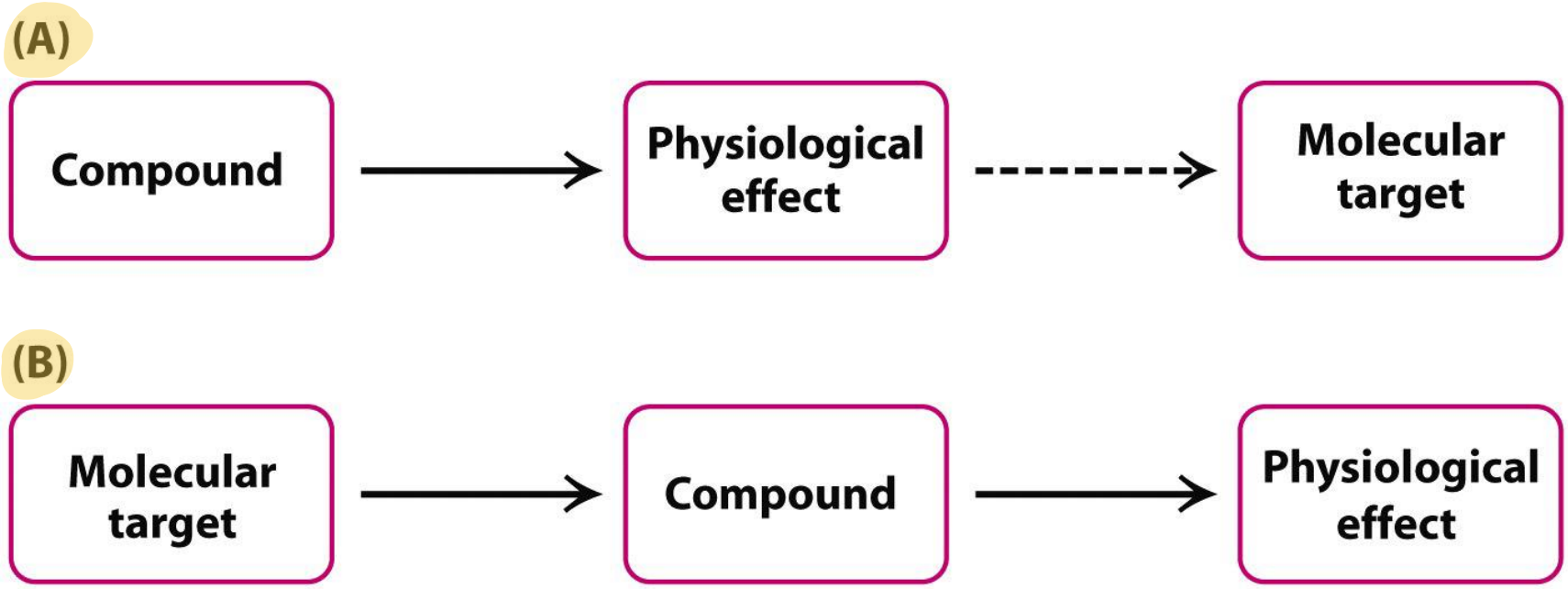

Figure 35-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

القصة الشهيرة اللي حفظناها :
ال pharmaceutical industry شغلهم : هي في اسبرين بال test tube, كيف ممكن احولها إلى بودرة يعني حبة دواء تنشرب
تكون مستساغة ؟؟ drugs formulation
احنا pharmacology شو شغلنا ؟ we try to discover new drugs يعني عنا مشكلة ، بدنا نحاول نفهم شو المشكلة اللي
صارت بجسم المريض أدّت إلى هذا المرض و بعدين بنروح لزملائنا بال pharmacy school
طيب كيف بنكتشف الدواء ؟ بالطرق هذه: A B

(A)

نوعا ما قديمة
مثل العالم Alexander fleming لما اكتشف البنسلين كيف ؟
بسبب العفن (الفطر) اللي طلع على البكتيريا وقتلها compound
عن طريق انه منع بناء ال cell wall — هاي اكتشفناها لما عملنا research

كمان مثال عالطريقة القديمة : كانوا يستخدموا مستخلص من لحاء شجرة الصفصاف لتسكين الآلام هذا قديم جدًا BC قبل الميلاد
لقدام اكتشفنا انه هذا هو الاسبرين و انه يعمل عن طريق تثبيط الإنزيم COOX cyclo oxygenase

(B)

مثال أنا بدرس ال vessels لمرضى السكري ، هلأ الأصل انه الوعاء الدموي يتمدد و ينقبض بشكل طبيعي
لكن لما يصير في خلل رح يصير عندي نقص تروية لأعضاء الجسم و أهمها : renal (kidney) , eye , nerves , CVS (هذه اكثر اجهزة بتضرر عند مرضى السكري)
ف قررنا نفهم شو بصير على ال molecular level
عنا الglucose لما يرتفع رح يشتغل عندي cascade بالخلية هذا ال pathway اسمه
Kinase A pathway (ro-A)
وهذا الpathway يؤدي إلى ارتفاع إنزيم مهم اسمه ال arginase , هذا مهم بال urea cycle يعني اني احول ال ammonia to urea، عشان أتخلص من الaminoالسيئة
لاحظنا انه اللي عنده مشاكل بالأوعية الدموية ، يرتفع عندهم ال arginase في الخلايا المبطنة للأوعية الدموية ، ف حاولنا نعمل دراسات انه لو اثبط الarginase بالأوعية الدموية هل رح تتحسن الأوعية الدموية بال drug response عند مرضى السكري ؟ نعم.

شوفوا تسلسل الاكتشاف : احنا اكتشفنا ال signaling pathway بالجسم و عرفنا ال target اووول اشي ، بعدين صرنا بدنا نصنع inhibitors الهم (هاي الinhibitors مو موجودة clinically إنما احنا صنعناها chemically) و بلشنا تجارب :

(كيف جربنا الدواء)

Cell cultures 🫓 > mice 🐁 > clinical trials on inhibitors of arginase

و حاليًا احنا عندنا قدرة نتطلع جوا الخلية و نشوف مستويات البروتينات ، زمان ما كان هيك، بطرق عديدة من ضمنها Western blotting
و حتى على ال gene level بنعملPCR و بنشوف هذا الحين اللي بصنعلي البروتين اللي قاعد بدرسه

مثال جديد على طريقة اكتشاف الدواء ابتداءً بال molecular target (b)

NO (nitric oxide): vasodilator { for eschemia + angina patients} important for cardiovascular health

أنا بدي أزيده بجسم المريض عشان يستمر في توسيع الأوعية

احدى الطرق لحمايته و المحافظة عليه —> هي منع تكسيره

مع العلم انه هذا الغاز

very short lived gas — half life is mili seconds

كيف بعمل توسيع ؟؟ ⁉️

اولاً هو ينتج من الendothelial cells in vessel / endothelial nitric oxide synthase

بروح على الvascular smooth muscle cells

شو الtarget ؟ Guanylyl cyclase هو الذي ينتج cyclic GMP و هو تحديدًا المسؤول عن الvasodilation

🔴 يعني الفكرة المقصودة ، انه احنا بلشنا بالtarget على المستوى ال molecular ثم بدأنا بتصنيع الدواء

و على مثالنا الحالي: أنا هدفي الأسمى اني أحافظ على ال

Guanylyl cyclase

☹️لكن هناك مركب يكسره اسمه phospho diesterase

ف الدواء اللي بدي اصنعه ، لازم يعمل inhibition لل phosphodiesterase عشان توقفه عن تكسير guanylyl cyclase عشان يتحقق ال dilation

⛓️ اسم الpathway المسؤول عن الdilation :

NO >guanylyl cyclase>cyclic GMP pathway

اخيرًا وجدنا المركب الذي يمنع ال phosphodiesterase

ف بالتالي رح ارفع الvasodilation —> هذا المركب اسمه Sildenafil و هو الاسم العلمي لل viagra

الهدف الأساس منه كان vasodilation

لكن صدفة اكتشفنا انه helps in erection for males ⁉️

فقررت شركة الأدوية تترك ال main use of the drug و تشتغل على ال side effect اللي اكتشفوه اصلاً صدفة

✅ لذلك ما رح نسألكم : هل هذا الدواء لمصنع بهذه الطريقة ام هذه - لانه ممكن دوا واحد احتمل كل هذه الطرقات مع بعض

🐀 بعدين بنبلش نعمل فحص على فئران ، مثلاً :
بعطي الفئران كمية من ال angiotensin ف بالتالي بصير عندهم hypertension
بعدين ببلش أجرّب عليهم أدوية و أشوف هل هذه الأدوية نجحت في التخلص من ال hypertension و أعراضه ام لا

هاي العملية تأخذ سنوات ، عشان هيك لما شركة تعمل دواء جديد يكون غالي جدًا ، عشان يعوضوا تكلفة ال research اللي عملوه ، عشان هيك بكون الهم ميزة حصر انه بس هم فقط اللي يقدروا يصنعوا هذا الدواء لمدة ١٠ سنوات مثلاً
زي أبوا التنحيف مثلاً ، سعرها حاليًا ١٠٠ دينار
يقال انه في نهاية هذه السنة بتكون انتهت هاي ال ١٠ سنين
ف بصير الكل يقدر يصنعها ، ف بنزل السعر

⚠️ملاحظة مهمة و دقيقة

جربنا تجربة على فارين (🐀X2)

🐀واحد شلنا من عنده كل ال arginase يعني منعنا الجينين (يعني اللي من الام و اللي من الأب) لاحظنا انه الفأر مات اول ما انولد لانه تراكمت ال ammonia

🐀والثاني : عملنا heterozygous يعني خليت عنده جين واحد و شلت جين واحد ، فلاحظوا انه هاد الفأر محمي من ال hypertension و من مشاكل الأوعية الدموية التي تنتج عن ال diabetes

✅ف الفكرة انه أنا احاول اثبط الarginase فقط بال endothelial cells مش في كل الجسم

في عنا natural arginase inhibitors مثل ال citroline هو supplements amino acid / ينتج بجسمنا لكن ممكن ناخذه من برا ، اله طريقة معينة في منع ال arginse بس مو بشكل كامل يعني مش بكل الجسم ف مفيد لمرضى ال سكري

Drug discovery phase : Another classification

- Serendipity Fleming حسن الطالع زي
  - Penicillin
  - Sildenafil
- Screening →
  - aspirin
  - Statins/HMG CoA reductase inhibitors

يكون عندي عدد كبير من الأدوية library of drugs
مثلاً : لحاء شجرة الصفصاف، هل فيه فقط الaspirin ولا فيه مركبات
أخرى ؟؟ فيه الكثيير من المركبات ، جبتهم كلهم و فحصتهم عشان اعرف اي
مركب هو اللي سبّب تسكين الألم

- Design →
  - HIV protease inhibitors
  - COX2 specific inhibitors

انه احكي لزملاء الصيدلة : حاولوا صمموا مركب يعمل تثبيط لل
Arginase
لانه معذبني بال
blood vessels

Cox2 : مسكن بدون ما يسبب ايذاء للمعدة

هلأ الأدوية اللي زي ibuprofen بتعمل inhibition of COOX لكن المشكلة انها الها اثر على المعدة — ف قررنا نعمل دواء يعمل
inhibition لل COOX2 فقط ! بدون COOX1 عشان ما نأذي المعدة

Naming the drugs

- Chemical name: atomic/molecular structure

- Generic name
  - derived from chemical name
  - listed in US Pharmacopedia & Formulary

- Trade name
  - selected by Manufacturer
  - copyrighted

الأدوية الها ٣ أسماء
1.Trade name
2.Chemical name : structure
3.Scientific name (generic name) :
مثلاً بأمريكا يكون في شركة كبير بتصنع كميات كبيرة من الدواء و بتوزعه على الشركات و كل وحدة بتطلقه باسمها و بتطرحه باسم البراند الخاص بهم
مثلاً الشركة الكبيرة هاي بتصنع paracetamolو بضلّ اسمه هيك على اختلاف الشركات (الحكمة،دار الدواء...اي شركة)
تشبيه : الاسم العلمي نفترضه (الشوكولاته)
الها أنواع : netella , Twix,kinder .... كلها اسمها تجارية بتعبر عن الاشي اللي جواتها اللي هو الشوكولاته (الاسم العلمي)

احنا ك دكاترة شو بنحفظ و شو بنكتب بالوصفة؟؟ scientific name

Drug Names

ما بدنا نحفظ ال chemical name ما بهمنا ، لكن بهم الصيدلة ، مثلاً ممكن يعدلوا على صيغة دواء عشان يعدلوا ال bioavailability الخاصة به

Chemical Name	*Generic Name*	*Trade Name*
-7chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5 phenyl 2H-1, 4-benzodiazepin 2-one	*diazepam* آثار جانبية مثل التعود dependence ، مثلاً لما نخلع wisdoms و تكون الحالة صعبة	*Valium* هذا مهدئ ، بس ما بنوصف كتير لانه اله احيانا بنوصفه لمرضى العمليات الصعبة
Ethyl 1-methyl 4-pheyli-sonipecotate hydrochloride	*meperidine*	*Demerol*
acetylsalicyclic اسمه الكيميائي سهل شوي (غالبًا قصدها نحفظه)	*aspirin* اسبرين :	*Ecotrin*

مثال على "شو بكتب بالوصفة " prescription ؟؟
Paracetamol, 500 mg (1*3 مثلاً)
و بخلي للمريض الخيار انه يختار ، مثلاً في ناس بحبوا الأدوية الأجنبية لانه طعمها مستساغ اكتر خاصة الأطفال خصوصًا لما نجيب suspension of antibiotics ازا كان طعمه كتير سيء الطفل رح يستفرغه ف انت خسرت dose كامل من الدواء
ف الفكرة انه نترك الخيار للمريض

⚠️إلا إذا كان عندي سبب علمي :
مثلاً الibuprofen مسكن لكن اله اثر جانبي انه بأثر على المعدة خاصة إذا كان على معدة فاضية ، فإذا عندنا مريض بدنا نعطيه اشي الطف على المعدة ، بروح بكتبله دواء محدد
او مثلاً في أدوية الها sustained release يعني يبقى اثرها مدة طويلة ، ف المريض يحتاج حبة وحدة بس باليوم ، فبحكي للمريض خذ هذا ال brand تحديدًا حبة وحدة بس ، لانه اثرها رح يضل مدة طويلة

رح بيجيك مستقبلاً مندوب يحكيلك عن دواء محدد ، بس انت لازم تحط مصلحة المريض اولوية أولى من انه بس اعمل commercialization لدواء معيّن

Phases of Clinical Investigation

هذا موضوع بسيط جدًا و بيجي عليه اسئلة بالامتحان

TABLE 1.1 Phases of Clinical Investigation

Phase	Purpose
I	Establish safety
II	Establish efficacy and dose
III	Verify efficacy and detect adverse affects
IV	Obtain additional data following approval

Phase I

الدكتورة حكت عن هاي الجملة : مهم و ركزوا عليها

- When a drug is administered to humans for the first time .
  - Healthy *men* between 18 and 45 years of age

طلاب متطوعين و صحيين
ليش men عشان ال
hormonal disturbances

- Can this be applied to all drugs!!!!?

الدكتورة حكت : كثير مهم

- The purpose of phase I studies is to establish the dose level at which signs of toxicity first appear.

طيب هل أنا بقدر أعطي الشخص اي دواء بدي اياه بالعالم ؟؟ لأ طبعًا في أدوية خطيرة أعطيها لأي حد زي : الأدوية ال toxic زي ال chemotherapy لانه can kill cells

لازم الدواء يكون اله therapeutic index عالي جدًا،
❌يعني مش يكون dose of toxicity 1000 اروح أعطي المريض 900
✅لازم ارجع كثير عن هذا الدوز / therapeutic window كبيرة جدًا

في مرة صار مركز زي هيك بالأردن ، كانوا يستقبلوا طلاب صحيين و حتى بعطوهم مصاري ، بنعطيه الدواء و بنصير نسأله عن أعراض جانبية (مثلاً هل عملك غثيان ...)
بس تكون الأعراض اشي يستحمل مش اشي يسبب له مرض

Phase II

على عدد اكبر من الناس

- Phase II: Drugs are given to larger group [100-300] to confirm effectiveness, monitor SE, & further evaluate safety

المرحلة الاولى ما بتطلع قديش الدواء بطيّب الناس ، بس بتطلع على ال toxicity

لكن المرحلة الثانية بتتطلع على تخفيف الألم يعني "effectiveness" و برجع كمان مرة بنظر إلى ال toxicity

Phases of Clinical Trials (cont(.

الفرق الوحيد بين ٢ و ٣ هو العدد (والعدد مهم ممكن تسأل عنه مباشر)
و مرّات بهاي المرحلة بنصير نقارن الدواء بالأدوية اللي موجودة بالسوق من ناحية ال bio equivalent

- **Phase III:** New drug given to even larger group [1,000-3,000] to fulfill all of Phase II objectives & compare it to other commonly used txs & collect data that will allow it to be used safely
- **Phase IV:** Done after new drug has been marketed - studies continue to test and to collect data about effects in various populations & SE from long term use.

Genitic differences

هلأ الدواء طلع على السوق ، هل تتوقف الدراسات؟؟ لأ ابدًا
ولأنه في أعراض بتطلع بعد مدة طويلة من اخد الدواء
⛔ و ممكن الدواء يطلع على السوق ، بعدين يتم سحبة من السوق

مثل : COOX2 inhibitors اللي اسمه celecoxib لاحظوا انه ممكن يعمل تجلطات بالأوعية الدموية thrombo embolic diseases او sudden death ☠️ هلأ الدوا طبيعي يكون اله نسبة قليلة من ال SE side effect — بس هذا تجاوز النسبة !! عشان هيك نضع عليه black box warning ⚠️

انه عشان الكل يشوفه يعني يكون ظاهر للعين (مثلاً زي الأدوية اللي تؤثر على المرأة الحامل) يعني بهذا الخط ، نضع الخطر على علبة الدواء عشان الكل يشوف

Summary of Phases I-III

هذا الملخص ، الأرقام مهمة جدًا و المدة و الهدف

	#Subs .	Length	Purpose	%Drugs Successfully Tested
Phase I	100 – 20	Several months	Mainly Safety	%70
Phase II	Up to several 100	Several months- 2 yrs.	Short term safety; mainly effectiveness	%33
Phase III	100s – several 1000	4-1yrs.	Safety, dosage & effectiveness	%30-25

لاحظوا هاي المرحلة أخذت سنوات

و قبلها سنوات من الفحوصات بال lab 🧫 🐀 و برضو ممكن افحص على ال monkeys 🐒

زي لما بدي ادرس CNS او recognition + Alzheimer او أشياء بالطب النفسي

Areas of Pharmacology

- The main areas of pharmacology are :

  A. Pharmacodynamics: the study of the biochemical and physiological effect of the drugs and their mechanism of action .

  B. Pharmacokinetics: the way the body handle drug absorption, distribution, biotransformation, and excretion.

هل كل الجداول مطلوبة ؟ نعم ، الدكتورة حاولت تلخص قد ما بتقدر ، التركيز على ما ركزت عليه بالفيديو ، مثال ، ليش في أدوية ما بقدر أعطيها orally و بروح بعطيها IV ؟
الجواب لانه ال bio availability تبعها قليل ⬇️

مراجعة : كيف نحسب ال bio availability ؟ أنا اخدت ٥٠٠ مغم دواء يعني هاي هي ال concentration of the drug
➗ المعادلة : التركيز بالدم / تركيز الدواء اصلاً اللي هو هون ٥٠٠ مثلاً
🧠كل ما كانت اعلى يعني وصل كمية اكبر للدم يعني الدواء احسن
طب ليش ممكن يكون قليل ؟! It's big molecule or it's highly polar ف عند هاي المشكلة بضطر أعطي المريض IV

و تذكّر بال IV ال bio availability تكون 100%

** و سبب آخر يمنعني من أخذ الدواء orally ؟
لانه رح يتحطم ب إنزيمات المعدة
مثال : الأدوية اللي بتكون hormone زي ال growth hormone or insulin رح نعطيهم by injection

مصطلحات مهمة :
اي اشي بنعطيه orally بنسميه : Enteral route انه مشتقة من enteric system يعني GI
و الطرق الأخرى بنسميها para entral يعني not oral زي مثلا الأنسولين بنعطيه sub cutaneous
يعني we skipped the enteric system
أمثلة : IV, intramuscular, subcutaneous

❓ طب سؤال، مين اسهل المريض ياخد الابرة subcutaneous ولا ياخدها IV ؟
اكيد subcutaneous زي مرضى الأنسولين يحطوا الابرة ببطنهم ، اسهل من انه يحط ابره بالدم ليش؟
لانه هو مو دكتور ف مش رح يعرف يدخلها بدقة
و برضو لو نفترض انه في جراثيم ، أنا قاعد بدخّلها عالدم دغري ، ف خطر اعلى ⚠️ بنخاف يصير عنّا Septicemia
((وتعني تجرثم/إنتان الدم))
طبعًا حتى بالsubcutaneous بعقّم بس انه بالدم اخطر و اخطر
لذلك لازم اعمل ✨ Aseptic technique
((ومعناها: تقنية أو أسلوب معقّم لمنع التلوث والعدوى))

الدكتورة : ركزوا على advantages, disadvantages

هلأ ال trans dermal لا يعتبر para entral
طبعا شو هاي ال trans dermal ؟ هي زي لزقة بحطوها اللي بدهم يتخلصوا من التدخين
بتعطيهم مقدار خفيف من الnicotine بحيث انه ما يقطع فجأة عشان يتخلصوا من ال nicotine addiction شوي شوي
بتضلها تعمل slow release of the drug اللي هو عنا هون nicotine for long periods of time
ف النيكوتين هون بعتبره drug ✅
أمثلة أخرى ع نفس الفكرة : الأنسولين ، صراحة حاولوا يعملوله patches بس مو كتير كانت فعالة شو الأسباب ؟ هم الموجودين بالجدول عند disadvantages box
انه مو كل الأشخاص عندهم نفس كمية الدهون ((يعني انه ناس انصح من ناس مثلاً))
يعني للأنسولين طريقة الإعطاء الأحسن هي subcutaneous ✅

بالنسبة لطرق النقل ، هاي فسيولوجي ما رح نرجع نشرحها (اكتفت بشرح الفيديو / الملف السابق)
...

اعادت التركيز على موضوع : 🚨
The only absorbed form of the drug in the GI is the UNCHARGED form
ف للacid المفضّل عندي : HA
بينما لل base : المفضل عندي هو الbase نفسها B
ف يعتمد على خاصية الدواء و الPka
....
بعدين مشت لعند ال bioavailability و حكت ممكن يجيك سؤال ان تحسبها

Inhalation:
مرضى الربو Asthma patients
طيب ماذا تحتوي البخاخات inhalers ؟
1. beta adrenergic agonist / Butirol. موسع قصبات
2. Cortisol (corticosteroid)

آخر موضوع انطرح بالمحاضرة هو ال bio equivalence

أنا لما اصنّع دواء جديد — مشش عم بكتشف دواء جديد
يعني ال paracetamol اصلاً موجود بالعالم و approved
لكن أنا بدي اصنع دواء جديد ف وظيفتي اني اثبت انه هاد الدواء اللي أنا عم بصنعه بتصرّف في جسمي نفس الدواء اللي اصلاً موجود و approved

مثال الrevanin هو المنتج الأردني من المركّب المعروف و الموثّق (paracetamol /panadol)

بجيب مجموعة شباب متطوعين و صحيين و بجرب عليهم الدواء اللي أنا بدي اصنعه بالأردن
جزء مهم بعطيهم panadol و جزء بعطيهم revanin
و بتطلّع على تركيز الدواء في الدم للجهتين ⭐
لازم يكونوا almost same bio equivalence
يعني ما رح يكون ملزّق عليه تماما :Almost
المهم ما يكونوا statically different

و هيك بنكون سكّرنا موضوع ال pharmacokinetics 1&2 (الفيديوهين و المحاضرة الوجاهية المراجعة) ✅