



لِجَانِ الرَّفْعَاتِ

Pharmacology 1

MORPHINE ACADEMY

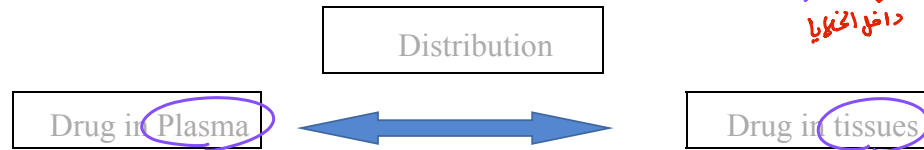
من صفحه ٢٠-٢٦ محذوف
(administration routes)



MORPHINE
ACADEMY

Distribution

- After reaching plasma, drug has to leave it to be distributed into the interstitial and intracellular fluids



- انتقال الدواء من البلازما إلى أنسجة الجسم
 (Distribution) is the dispersion of the drug among the various organs or compartments within the body

• الوضع الطبيعي
 عدم تواجده في أنسجة الجسم
 فقط في الدم بسبب
 حجم البروتينات

①
 الشعيرات المكان
 يتغير فيه عملية
 الـ exchange لدم

③
 مكونات الدم
 proteins cells plasma
 الجسم بروتين
 الألبومين

②
 سائل موجود
 داخل الخلايا

②
 tight junctions
 أوسع
 exchange
 أكثر
 أغشية
 exchange
 أكثر

DISTRIBUTION OF DRUGS

- After absorption, drug distributes to
 - Interstitial fluid السائل الموجود بين الخلايا fluid between cells.
 - Intracellular fluid السائل داخل الخلايا fluid inside the cells.
- أعضاء ذات تروية دموية جيدة-1.
liver, kidney, brain, and other well-perfused organs receive most of the drug, whereas delivery to muscle, most viscera, skin, and fat is slower
أنسجة يكون وصول الدم إليها أبطأ نسبياً

➤The **rate** of delivery and potential **amount** of drug distributed into tissues depend on :

العوامل المؤثرة في توزيع الدواء

- Cardiac output كمية الدم التي يضخها القلب
- Regional blood flow كمية الدم التي تصل لكل منطقة
- Capillary permeability مدى سهولة عبور الدواء من الشعيرات
- Degree of binding to plasma and tissues protein ارتباط الدواء بالبروتينات
- Relative lipophilicity of the drug قدرة الدواء على الذوبان في الدهون

← توزيع الدواء أعلى كل ما كان ذوبانه في
الدهون أعلى

➤Well perfused organs (**liver, kidney, brain**) initially receive most of the drug

➤Less perfused organs: (**muscles ,most viscera, skin, and fat**) initially receive less drug

الفكرة الأساسية: الأنسجة التي يصلها الدم أكثر تستقبل الدواء أسرع في البداية، لكن كمية الدواء التي تتوزع في الأنسجة تتأثر أيضاً ببقية العوامل.

Volume of distribution (V_d)

- Fluid volume that is required to contain the entire drug in the body at the same concentration measured in the plasma at time zero.
- Importance : it can be useful to compare the distribution of a drug within the volumes of the water compartments in the body

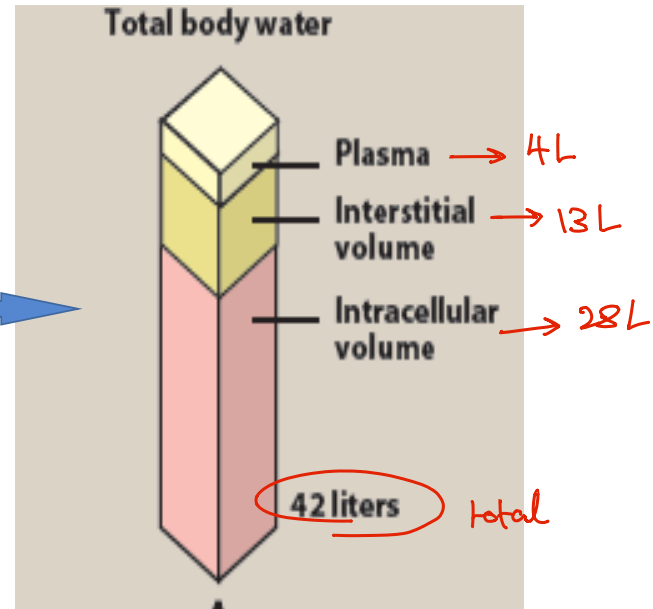
أن الدواء موجود في الدم، ونريد أن نعرف: هل بقي معظمه في الدم، أم انتشر في أنسجة الجسم؟

منخفض: غالباً يبقى الدواء بدرجة أكبر في البلازما أو الدم.

مرتفع: غالباً ينتشر الدواء بدرجة أكبر خارج البلازما، إلى الأنسجة.

Water presence in various body compartments :

Schematic representation of body water in a 70kg adult. A total of 42 L. Intracellular volume 28L, Interstitial 13 L and plasma about 4L



Body water Compartments

intracellular V > interstitial V > plasma.

V_d

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_p}$$

جرعة الدواء
تركيز الدواء في البلازما

- $V_d = \text{Dose} / C_p$

- ① • Water soluble drugs will reside in the blood, and fat soluble drugs will reside in cell membranes, adipose tissue and other fat-rich areas.
- ② • Drugs distributed mainly in plasma will have lower V_d values compared to drugs distributed mainly in tissues

① Water-soluble drugs ← الأدوية الذائبة في الماء تميل إلى البقاء في الدم والسوائل المائية.
Fat-soluble drugs ← الأدوية الذائبة في الدهون تميل إلى التوزع في أغشية الخلايا والأنسجة الدهنية.

② الدواء الذي يبقى أساساً في البلازما يكون له V_d منخفض.
الدواء الذي يتوزع بكثرة في الأنسجة يكون له V_d مرتفع

- Volume of Distribution also relates to whether a drug is Free / protein bound
- Drugs that are charged tend to bind to serum proteins.
- Protein bound drugs form macromolecular complexes that cannot cross biological membranes and remain confined to the bloodstream.

الأدوية المشحونة تميل إلى الارتباط بروتينات المصل

الدواء المرتبط بالبروتين يُكوّن مركّبًا كبيرًا لا يعبر الأغشية الحيوية بسهولة، فيبقى غالبًا داخل مجرى الدم

← وغالبًا له V_d منخفض!

Plasma Proteins

- Albumin is a major carrier for acidic drugs
- α 1- acid glycoprotein binds basic drugs
- Plasma protein acts as a reservoir

الدواء يستطيع (عكسي) Reversible

الارتباط بالبروتين ثم الانفصال عنه

البروتين قد: (غير نوعي) Non-specific

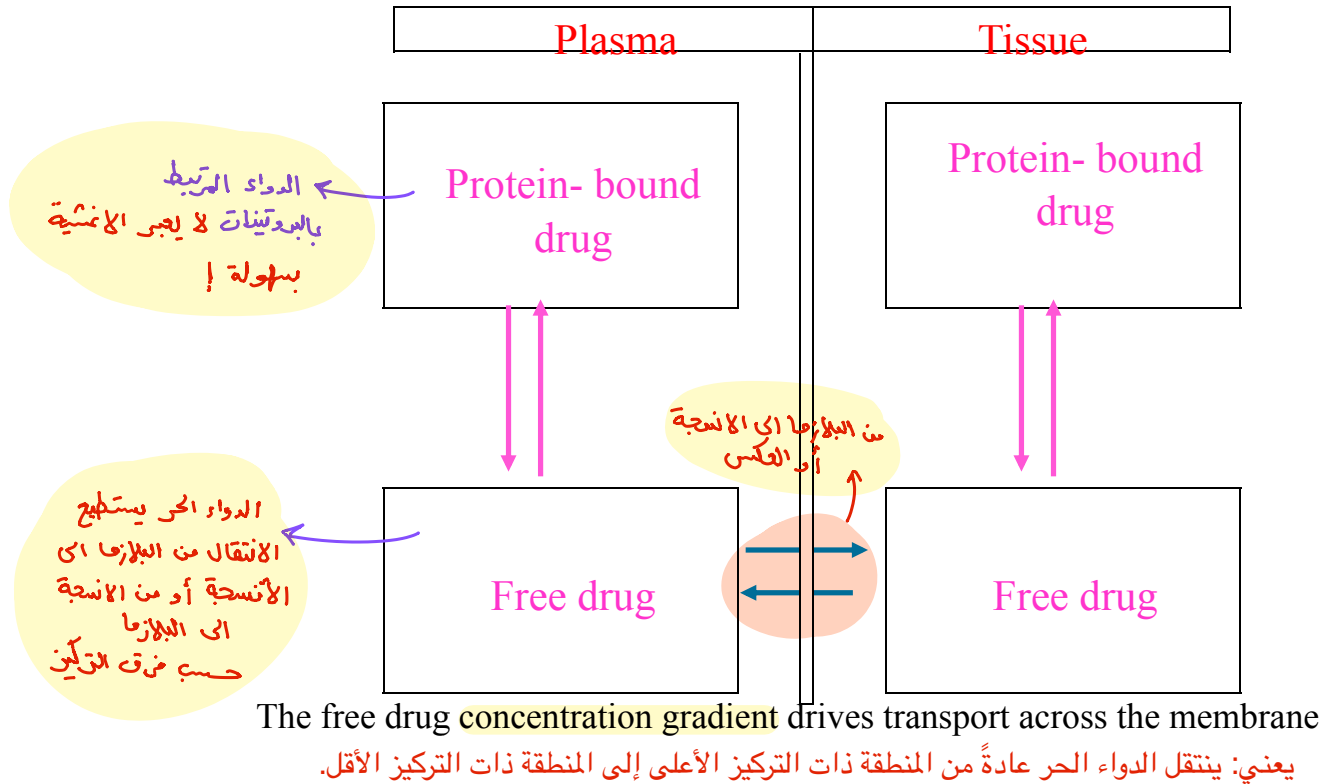
يرتبط بأكثر من نوع من الادويه

- The binding is usually reversible and non specific Therefore many drugs may compete on Albumin binding, resulting in a noticeable displacement of one drug by another (warfarin)
- Protein binding affect drug excretion through the kidneys, its transport and metabolism ارتباط الدواء بالبروتين يؤثر في إخراجة عن طريق الكلى، ونقله، واستقلابه.

- قد تتنافس الأدوية على الارتباط
بالألبومين، وقد يزيح دواءً دواءً آخر من
موقع الارتباط، مثل Warfarin

الشرح: الدواء المرتبط بالبروتين لا يكون متاحاً
بسهولة للانتقال إلى الأنسجة أو الإخراج؛ أما
الدواء الحر فهو متاح أكثر لهذه العمليات

Reversible drug binding to albumin is critical to effective drug distribution



- A large variety of drugs ranging from weak acids and weak bases bind to plasma proteins.

- Binding to other plasma proteins (e.g., lipoproteins and globulins) occurs to a much smaller extent.

← يعني الادوية اكثر شي ترتبط ببروتينات البلازما اكثر من باقي
الفئة البروتينات .

إزاحة مادة أو دواء من موقع ارتباطه بالبروتين بواسطة مادة أخرى.

Protein Displacement

- For example, displacement of unconjugated bilirubin from binding to albumin by the sulfonamides and other organic anions is known to increase the risk of bilirubin encephalopathy in the newborn

اعتلال الدماغ

- Note that drugs are active in the unbound form.

الأدوية تكون فعالة عندما تكون في الصورة الحرة غير المرتبطة بالبروتين.

مثل: sulfonamides

الألبومين مثل مقعد يجلس عليه البيليروبين. إذا جاء دواء وأزاح البيليروبين من المقعد، يصبح البيليروبين حرًا في الدم، وقد يرتفع خطر وصوله إلى دماغ حديث الولادة والتسبب بالضرر

مثل:

اعتلال الدماغ بالبيليروبين

bilirubin encephalopathy

Tissue Binding

تتراكم أدوية كثيرة في الأنسجة بتركيزات أعلى من تراكيزها في السوائل خارج الخلايا والدم، مثل

Azithromycin (أزيثروميسين)، الذي قد يستمر تأثير عشر أيام

- Many drugs accumulate in tissues at higher concentrations than those in the extracellular fluids and blood as in (Azithromycin) (10days effect)

يمكن أن يعمل ارتباط الدواء بالأنسجة كمستودع أو مخزن، مما يسمح بإطلاق الدواء تدريجيًا إلى الدورة الدموية.

- Tissue binding can serve as depot (Reservoir), allowing sustained drug release into the circulation

يخرج الدواء من المخزن تدريجيًا،
فيستمر وجوده وتأثيره مدة أطول

- Tissue binding of drugs usually occurs with cellular constituents such as proteins, phospholipids, or nuclear proteins and generally is reversible

يحدث ارتباط الأدوية بالأنسجة عادةً مع مكونات الخلايا، مثل البروتينات، والفسفوليبيدات، أو البروتينات النووية، ويكون هذا الارتباط قابلاً للعكس غالبًا.

Fat As a Reservoir

- In obese persons, the fat content of the body may be as high as 50%, however, in lean individuals it constitutes 10% of body weight.

قد يوجد 70% من دواء Thiopental، وهو من الباربيتورات شديدة الذوبان في الدهون، في دهون الجسم بعد 3 ساعات من إعطائه.

- 70% of the highly lipid-soluble barbiturate *thiopental* may be present in body fat 3 hours after administration

- Fat is a rather stable reservoir because it has a relatively low blood flow

مستودع مستقر

تدفق الدم إليها منخفض!

Bone

يمكن أن تعمل العظام كمستودع يطلق المواد السامة، مثل الراديوم (Radium)، ببطء إلى الدم.

- Bone can become a reservoir for the slow release of toxic agents such as radium into the blood

- Tetracycline bone adsorption .

يمكن أن يرتبط هذا المضاد الحيوي بالعظام ويتراكم فيها

Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid

يتميّز انتقال الأدوية من الدم إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS) بخصائص خاصة

- The distribution of drugs into the CNS from the blood is unique
- The unique characteristics of brain capillary endothelial cells which constitute the blood-brain barrier (BBB) تنظم مرور المواد من الدم إلى الدماغ
توجد خصائص مميزة في الخلايا البطانية للشعيرات الدموية في الدماغ، وهي التي تكوّن الحاجز الدموي الدماغي.
- the brain capillary endothelial cells have continuous tight junctions) تحتوي الخلايا البطانية لشعيرات الدماغ على وصلات محكمة ومتصلة).

← شرح عنها الدكتور بالمحاضرة .

← الخلايا متصلة ببعضها بوصلات محكمة، لذلك لا تستطيع جميع الأدوية العبور بسهولة

← بعض الأدوية تستطيع العبور، خصوصًا إذا كانت مناسبة للمرور عبر أغشية

اختراق الحاجز الدموي الدماغي

- The lipid solubility of the nonionized and unbound species of a drug is therefore important factors for BBB penetration
- The more lipophilic, the more Centrally absorbed hence the greater the effect will be.

حتى يصل الدواء إلى الدماغ، مهم أن يكون:

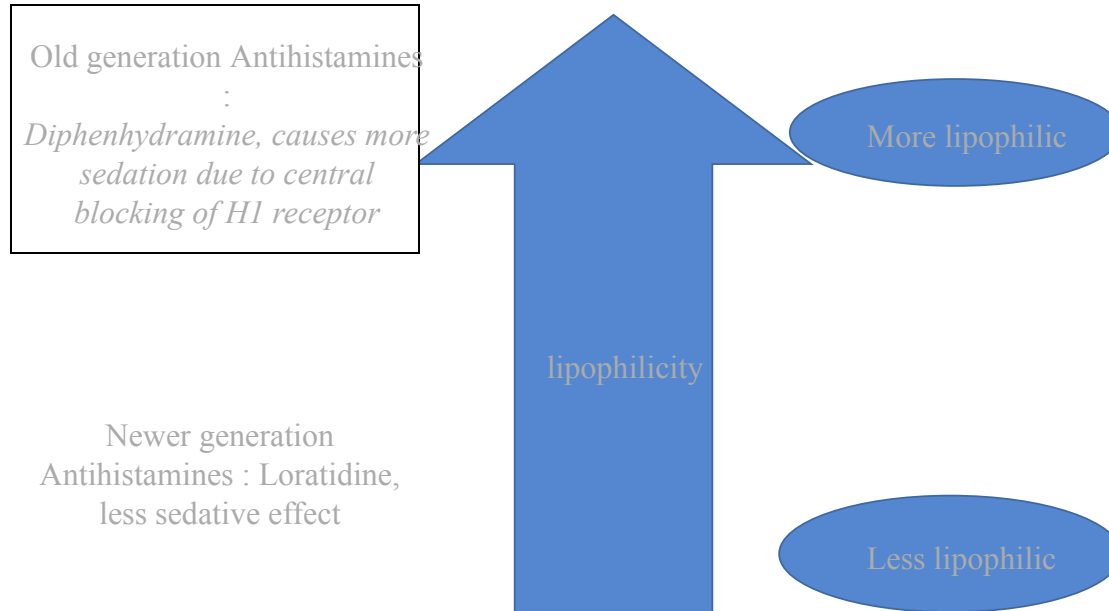
Nonionized: غير متأين.

Unbound: غير مرتبط ببروتينات البلازما.

Lipophilic: يذوب في الدهون.

كلما زادت ذوبانيته في الدهون، أصبح عبوره للحاجز أسهل غالباً.

Example of BBB drug penetration importance



- Old generation — الجيل القديم: مثل **Diphenhydramine**؛ يعبر إلى الدماغ بدرجة أكبر، وقد يسبب النعاس.
- Newer generation — الجيل الأحدث: مثل **Loratidine**؛ تأثيره المسبب للنعاس أقل عادةً، لأنه أقل وصولاً إلى الدماغ.

← إذ أن الـ **Diphenhydramine** ذائب في الدهون بنسبة أكبر من **Loratidine**.

Placental Transfer of Drugs

- Lipid solubility
- Extent of plasma binding
- Degree of ionization of weak acids and bases

① الدواء الأكثر ذوباناً في الدهون يستطيع عادةً عبور الأغشية بسهولة أكبر.

② الدواء المرتبط ببروتينات البلازما يعبر عادةً بدرجة أقل؛ لأن الجزء الحر هو المتاح للعبور.

③ درجة التأين تؤثر في قدرة الدواء على عبور الأغشية