

تفريغ فارما ١

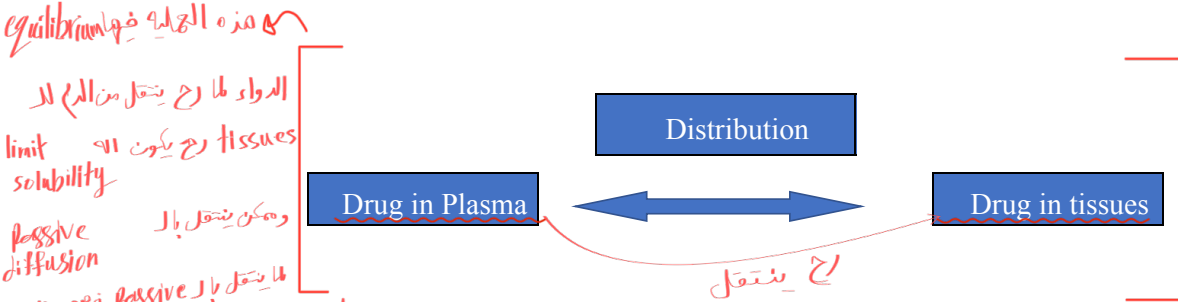
اسم الموضوع: Lecture 3

إعداد الصيدلاني / ة: Islam_Masarwah



Distribution

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



- “Distribution is the dispersion of the drug among the various organs or compartments within the body”

Concentration of drug

بالمواد

DISTRIBUTION OF DRUGS

- After absorption, drug distributes to

- Interstitial fluid

- Intracellular fluid

المستودع ^{هنا} distribution
← Interstitial fluid
Intracellular fluid

- liver, kidney, brain, and other well-perfused organs receive most of the drug, whereas delivery to muscle, most viscera, skin, and fat is slower

الأدوية يمكن توصيل بكميات أكبر لأنها تذهب إلى بيوتها الدم أكثر مثل الـ
heart , brain , kidney , liver
و أسرع

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

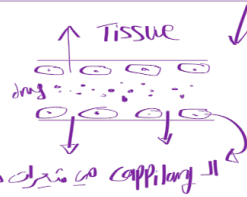
- **Cardiac output**
- **Regional blood flow** → (كمية الدم التي يتوصل اليها النسيجة)
- **Capillary permeability**
- **Degree of binding to plasma and tissues protein**
- **Relative lipophilicity of the drug**
(كمية ما كان الدواء lipophilicity له كان distribution له اقل)

(كمية الدم الخارجة من القلب)
وهو الاندمان الطبيعي =
من 5 إلى 100 في كل دقيقة
كل ما زاد الـ cardiac output
كان الـ distribution للدواء
افضل

50% drug مرتبط بالبروتين
50% free
albumin
وجوده في الدم
هو الـ albumin
فجعله كبير
الـ drug المرتبط مع الـ albumin
ما يطلع من الدم وما يتوصل
لـ tissue وما يصير لـ
distribution والد drug effect
هو يجعل الـ effect
(الدواء المرتبط مع البروتين ما
يعطي effect مناسب)

➤ **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



نشاء الـ capillary very thin فيه نفاذات
فراغات في الجدران تعمل لنفاذها ومنها الدماء
يتصل لـ tissue ويتوصل لـ tissue جميع الخلايا
ببعضها من tissue لـ tissue
او من organ لـ organ بعض الـ organ
جميع الخلايا كبيرة فالنفاذ فيه عاليه مثل الـ liver وجفنها
او لما فيه فراغات مثل الـ blood brain barrier (BBB)
(كلما كانت الـ permeability عاليه كان الـ distribution للدواء اقل)

(كلما كانت الـ permeability عاليه كان الـ distribution للدواء اقل)

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.

→ المقصود فيها انه الدواء
ما يوجد في الدم ويبحث
distribution هذا الدواء في

الكمية منه في كل جزء من جوار plasma وكل
الكمية منه في كل جزء تكون موجودة في
interstitial fluid وكل كميته الدواء في كل جزء من
intra cellular fluid وكل الدواء

- Importance : it can be useful to compare the distribution of a drug within the volumes of the water compartments in the body

كل جزء يكون موجود في مكان واحد أو مكانين أو أكثرهم .

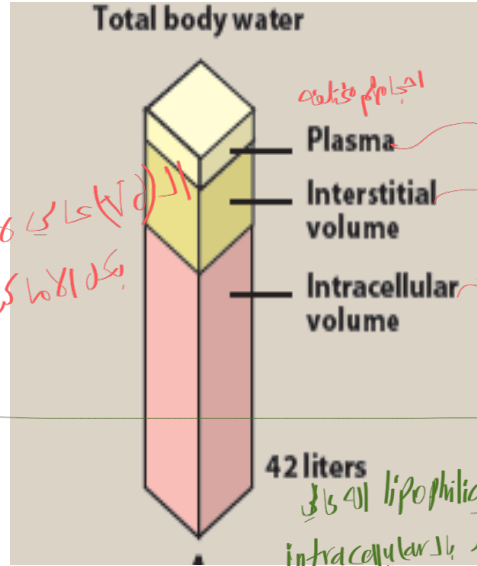
هذا ما يسمى بـ (V_d)

(كل ما زاد الـ V_d
كل ما كان تأثير الدواء
على الجسم أفضل)
بعضنا effect أعلى
بالمقابل ممكن يعطينا
side effect (أعلى)

Water presence in various body compartments :

plasma
interstitial fluid
intracellular fluid

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



اجمالی مقدار

Plasma

Interstitial volume

Intracellular volume

4 L

13 L

28 L

42 liters

ہیٹا اڈا روای کان ال lipophilic وہ کافی
فالجسم. ۴۰۰ والروای بکون موجود بال intracellular fluid
۲۸ لیٹر اڈا ۲۸ ال intracellular fluid

۱۳
۴
ہیٹا اڈا کان الروای موجود فی ال plasma و ال interstitial بکون ۱۷ L
۱۷ L
۱۳
۴

V_d

- $V_d = \text{Dose} / C_p$
- Water soluble drugs will reside in the blood, and fat soluble drugs will reside in cell membranes, adipose tissue and other fat-rich areas.
- Drugs distributed mainly in plasma will have lower V_d values compared to drugs distributed mainly in tissues

|| V_d $\propto$ $\frac{1}{\text{lipophilicity}}$

1 - lipophilicity & hydrophilicity (solubility)

2. Volume of Distribution also relates to whether a drug is Free / protein bound

3. 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.

(دواءاً اللادوية)
- يابى يكون على
ممكنه يكون ارب
الاسترجاع
بمكونات الدم
ال (albumin).

warfarin به هذه الحالة وين يكون أكثر بال plasma يعني ال Vd الة قريب من حجم ال plasma

protein binding بيحس على
acidic or basic

Plasma Proteins

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

equilibrium distribution بيحس على

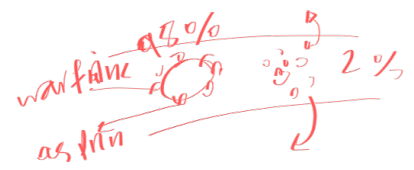


من الجسم
يستقر فيه
تلك كمية
free drug

- 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

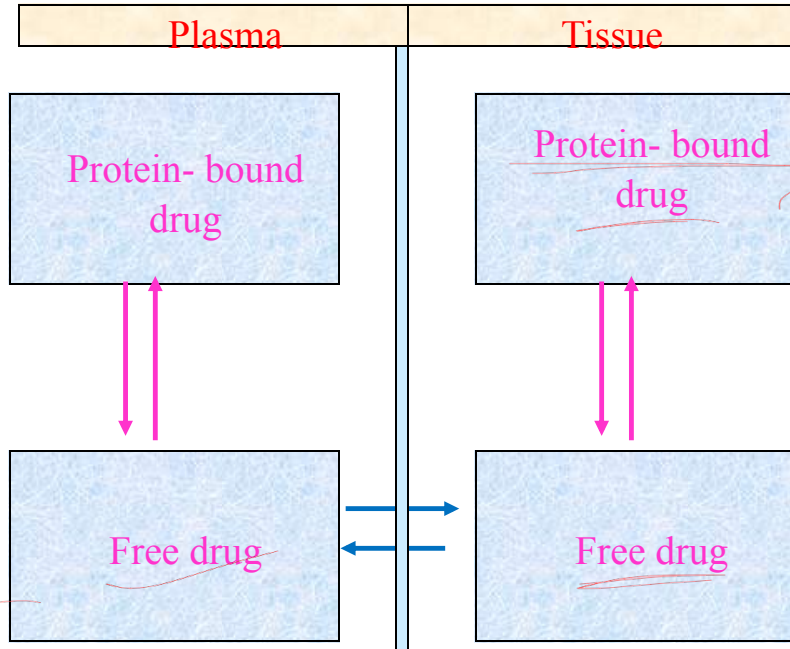
ال protein binding ل warfarin كثير عال
99% من ال drug (يعني بال albumin و 1% free)

warfarin و aspirin
acidic-acidic
يعني يتنافسان على ال albumin
warfarin على ال aspirin



من ال اى اى ال بتأثر على
ال protein binding
drug-drug interaction
ال (التنافس الدوائى)

Reversible drug binding to albumin is critical to effective drug distribution



إذا كان الدواء
مترابطاً مع
تأثيره في
من
tissues

إذا كان الدواء
مترابطاً مع
تأثيره في
Protein binding

The free drug concentration gradient drives transport across the membrane.

- 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.

من ضمن الأشياء التي يتأثر بها عملها البروتين binding (الموجود فيها أنه إذا فيه بعض المواد التي أصغر الجسم ينتجها برفقه لها
 ترتبط مع البروتينs فبعض الأدوية لها توفد للمع بتعمل displacement يعني ترتبط مكان هذه المواد فهناك المواد كانت أصلاً بالوضع الطبيعي انهم تكون
 مرتبطة مع الـ albumin تصير free ورح تعطينا effect سلبى على الجسم زي مادة بالبح اسمها bilirubin.

Protein Displacement

مثلاً دويه (للطاردان الجويه)
 ترتبط الـ free bilirubin

- 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

زي صبغه ناتجه عن تكسر الـ RBC فالجسم يتخلص منها
 بكسر فينتج عنها أحد
 للارادى هي bilirubin

- Note that drugs are active in the unbound form.

تأثير سلبى اسمه
 وهي بي يتعلق في صفار يا جسم ويطلع
 brain encephalopathy
 (يعني زي مشكله في الدماغ اذا الطفل كان
 عند bilirubin عالي واما تعالى ممكن
 يسبب مشكله في الدماغ)

(الصفار: هو ارتفاع بنسبه الـ bilirubin)

(الـ RBC لها عمر محدود حوالي ١٢٠ شهر)

Tissue Binding

- Many drugs accumulate in tissues at higher concentrations than those in the extracellular fluids and blood as in (Azithromycin) (10days effect)
Handwritten notes: 70-5, antibiotic, and Arabic text: الجسيمات تتواجد من تأخر بعد 10 ايام
- Tissue binding can serve as depot (Reservoir), allowing sustained drug release into the circulation
- Tissue binding of drugs usually occurs with cellular constituents such as proteins, phospholipids, or nuclear proteins and generally is reversible

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.
- 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

أي إذا الدواء ذا انبسيه في الدهون عاليه كثير فالجسم يمتصه او الـ distribution
يكون عالي فيوصف له tissues بسهولة ولذا كانت ذا انبسيه بالدهون كثير عاليه فهو
يتركز بالـ fat/adipose tissue هذا الشيء يخفي الدواء موجود بالجسم لفترة طويله فهذا راح
as reservoir يعني كيان الدواء الموجود ويخزنه جوا الـ fat tissue راح يصير لها release في فترات طويله ممكن
بعض الادويه تفضل بالجسم لتتخلص منها مثل الـ Veacutane .

Bone

الادوية يرتبط فيها بكميات كبيرة وتبذل لفترة طويلة فيها بالجسم

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

دواء الالتهاب غير الستيرويدي

- Tetracycline bone adsorption .

anti biotic

دواء الالتهاب ايضا doxycycline أحد ال side effect انه يجعل

Yellowish teeth لانه يرتبط بالكالسيوم ويرتبط بالعظم.

Central Nervous System and Cerebrospinal Fluid

- 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
- the brain capillary endothelial cells have continuous tight junctions

الترافيق بين الخلايا

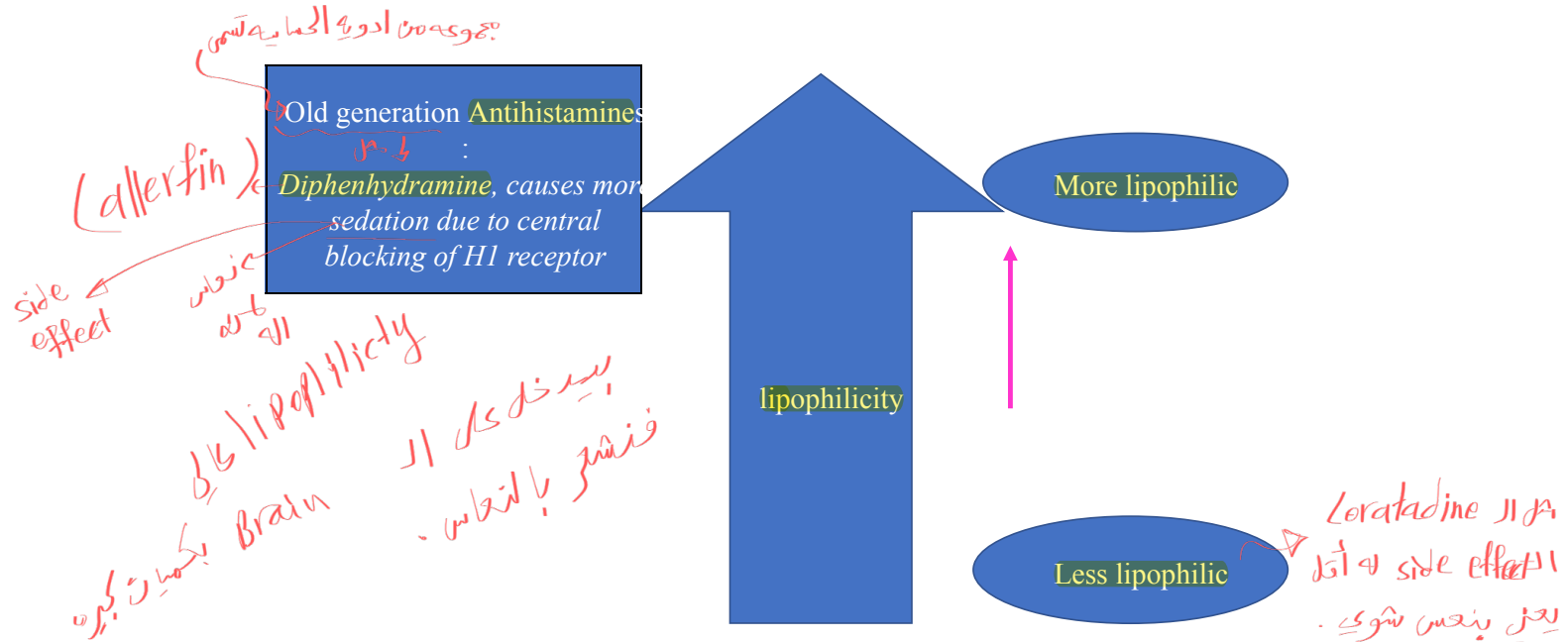
مستلصقات بعض
الخلايا ببعض

فقد دخل الدواء لا brain يكون كثير صعب او بالـ CNS بشكل عام .
الدواء الوحيدة التي تدخل انه الدواء يكون very lipophilic (ذائبيه كثير عاليه) او ينتقل عن طريق
الـ active transport يكون فيه carrier ينقل هذا الدواء له داخل CNS .

• Brain لا يتركز فيه الدواء على الإطلاق

- The ¹lipid solubility of the ²nonionized and ³unbound 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.

Example of BBB drug penetration importance



Placental Transfer of Drugs

تأثير الدواء على الجنين

- Lipid solubility

انتقال الدواء من دم الأم إلى دم الطفل يعتمد على هذه العوامل

- Extent of plasma binding

- Degree of ionization of weak acids and bases



كل ما زادت الـ lipophilicity

كل ما زادت سهولة انتقال الدواء من دم الأم إلى دم الطفل.

Administration Routes

• Oral

• Sublingual

• Rectal

• Intravenous

• Subcutaneous

• Intramuscular

• Intra-arterial

• Intrathecal and epidural

• Pulmonary absorption

Parenteral

Administration routes :Oral route

- Most common method of administration, safest and most convenient and economical
- Disadvantages include limited absorption for some drugs, emesis and GE upset, destruction of some drugs by gastric enzymes and always needs patient cooperation.
- Absorption is governed by :
 - Drug factors: pH, ionization, etc..
 - Blood flow to the area of absorption
- * Entering coating for acid labile drugs
- * Controlled release preparations (increase compliance)

Sublingual route :

Despite the small surface area, however its significant for some medication with high lipid solubility thus ensuring very fast absorption

(Nitroglycerine in angina)

Rectal route:

Used when oral route is precluded (patient is unconscious).

Mainly used for children . Almost 50% of the dose will bypass liver metabolism , irregular absorption rate, and may cause irritation

Parenteral injection

- **Intravenous** :BA is complete and rapid. Used in cases such as general anesthesia, also used for irritating drugs because they will be diluted in blood. however unpleasant action may happen, so there is a need of slow infusion and clinical supervision when using this route.

- **Intramuscular :**

- Drugs in aqueous solutions have rapid absorption or specialised depots via this route depending on the blood flow rate.
- Absorption in females is slower due to different adipose tissue distribution. Also absorption pattern is unpredictable with obese patients.

- Intra arterial:

occasionally some drugs are injected into arteries to localize the effect such as in head and neck cancer.

- Intrathecal :

mainly used when drugs cant cross BBB or CSF

- Pulmonary absorption :

used for volatile drugs and gases, ensures rapid and high absorption due to the large surface area of lungs. Such as Aerosols as inhalation.

“Advantages are mainly bypass liver , and this route is ideal for lung diseases such as asthma because the site of administration is the site of action”.

- **Subcutaneous :**

Used only for drugs that are not tissue irritating, otherwise it causes severe pain and necrosis .Insulin and heparin administration is a good example of this route .

Unsuitable for drugs which are administered with large volume.

Topical application

1) **Mucous membranes :**

Drugs applied to such membranes as, conjunctiva, nasopharynx, oropharynx, vagina

2) **Skin :**

few drugs can penetrate intact skin!!! Penetration depends on the surface area of application and on the lipid solubility. However , systemic absorption occurs in cases of wounds and burns.