Drug distribution

إحنا لحد الآن شو حكينا؟ حكينا عن الأدوبة الـ مختلفة، وكيف بيصير لها absorption، شو الـ factors اللي بتأثر على الـ absorption تبعتها من الـ GI، وبتروح بعدين وين؟ وين بتوصل؟ على الدم. Okay، وصلت هون to the blood، خلاص؟ بتضلها قاعدة هناك ولا ممكن يصير لها انتشار على أجزاء أخرى؟ بيصير لها انتشار.

الـ drug distribution اللي هو الـ الـ بيصير في عندنا في انتشار طبعاً حسب جسم الإنسان، والـ properties للأدوية هاي، بيصير لها distribution to the organs, to the blood لحاله، to the interstitial fluid يعني الـ الـ الـ extracellular fluid كلياتها، وممكن تروح لـ intracellular fluid يدخل لداخل الخلايا، وممكن إنها تنتشر بالـ tissues. Okay، فإحنا الـ الـ drug distribution من الأشياء اللي كمان بتندرس بالـ pharmacokinetics، ومن الأشياء المهمة جداً؛ لأنه أنا كـ بدي أعمل مثلاً الـ bioavailability أو bioequivalence لـ دواء معين، أنا ما بعرف أقيسه بالجسم، أنا بقيسه بالدم، صح ولا لا؟ مش وا- باخد عينة دم من المريض، ومـ باخد البلازما اللي فيها، وبشوف قديش تركيزه بالبلازما، إذا كان undetectable وفي كمية قليلة؛ لأنه صار له distribution to the organs معناها، معناها بدي أروح أدور على very sensitive method of analysis حتى إني أقدر أحدد إيش الـ concentration.

Distribution

Drug distribution: means the reversible transfer of drug from one location to another within the body.

- The distribution of drugs in the body depends on:

1- their lipophilicity

2- protein binding.

Low plasma binding or high tissue binding or high lipophilicity usually means an extensive tissue distribution.

طيب، drug distribution، الـ drug distribution زي ما قلنا، هو عملية انتشار طبعاً، هي عملية reversible transfer of drug from one location to another within the body. مجرد ما إحنا وصلنا امتصاص معناها راح لوين؟ يـ راح للدم، هلا من الدم بيبلش يا إما ينتقل لـ extracellular fluid، للـ intracellular fluid، أو to different organs. ممكن تكون العملية بسيطة زي ما بنحكي إنه بس هيه بالدم، وممكن تكون العملية لا، معقدة إنه عم ينتقل لأكثر من organ و... بتعتمد على على عدة factors الـ العملية. طيب.

نبدأ بـ الـ أول شيء الـ distribution of drugs بيعتمد على lipophilicity of drugs. كل ما كانت الـ lipophilicity أكثر كل ما كان...؟ منتشر أكثر، وبالتالي الـ volume of distribution له أعلى. Okay، كل ما كان more lipophilic معناها الـ volume of distribution له بيكون أعلى.

في الـ protein binding، إذا كان مش protein-bound أصلاً، مش protein-bound معناه يقدر ينتقل ويروح لأي organ موجود عنا، ولكن إذا كان highly protein-bound، أنا وين حجزته؟ محجوز بالدم، محجوز بالدم، ما عنديش مكان تاني، okay؟ الكمية القليلة منه ممكن بس تروح لـ interstitial fluid، لـ المهم إنه وين موجود؟ بالـ blood، ما طلع منه لا راح ولا ولا أجا.

Distribution

- In pharmacokinetics, the distribution is described by the parameter V, the apparent volume of distribution.

- At equilibrium, V will theoretically not be lower than 7 L in a 70-kg person, but it has no upper limit.

طيب... هلا حكينا إنه volume of distribution اللي هو الـ represented by. الـ volume of distribution في له طبعاً الـ أو الـ apparent volume of distribution له قيم مختلفة، ممكن تكون أد الـ plasma volume، يعني ممكن تلاقي بعض المركبات لها الـ volume of distribution 3، 4، okay؟ أد الـ plasma volume الموجود عنا، بالمقابل في أشخاص ممكن أو مش أشخاص، أدوية ممكن يكون الـ volume of distribution لها بـ مئات أو آلاف... آلاف لترات.

مع إنه كل الجسم 70 كيلو ولا 80، صح؟ كيف آلاف اللترات؟ شو؟

حكينا الـ volume of distribution ممكن يكون بحجم البلازما volume، من 3 لـ 4، أو 3 لـ 3 ونص هيك. تمام؟ وممكن تكون بآلاف اللترات. طبعاً هذا بيعتمد على إحنا كيف بنحسب الـ volume of distribution.

الـ V_D أو V صح؟ هذا كيف بيتحسب؟ بيعطوا dose as injection, IV injection. IV injection فيها absorption؟ في شيء راح من هون ولا راح من هون؟ ولا كلياتها دخلت؟ كلياتها دخلت للدم. بيستنوا عليه شوي، دقيقتين تلاتة لسه ما بلش metabolism ولا شيء، وبياخدوا عينة دم.

هلا عينة الدم هاي بيروحوا بيقيسوا الـ concentration تبعها. لنفرض إنه أنا أعطيت لهذا الشخص الـ dose كانت 500 ملغم، okay؟ أعطيته 500 ملغم، ولما قيلنا دقيقتين تلاتة لقينا قسنا الـ concentration، الـ concentration كان... 5 مايكروغرام لكل... إيش؟ لتر؟ اه؟ شو؟ أديش الـ volume of distribution لهذا الشخص؟ لهذا الدواء؟

الـ concentration شو بيساوي؟ مش amount على volume؟ صح؟ يعني volume شو بيساوي؟ هاي هون، وهي هون. هاي الـ concentration صح؟ وهي الـ volume، صح؟

طيب، هاي الـ dose كم؟ 500. هاد لازم نوحد الـ units، 500 ملغم يا بنحولها لملغم يا بنحولها لمايكروغرام، تمام؟ هاي 500 ملغم وخلينا هاي ملغم. هاي 5... 0.005 ملغم لكل 100 مل. تمام؟ لكل 100 مل يعني... خلاص خليها، هاي ملغم. ملغم مع ملغم بيروح، 500 على 0.005... خليني أكتبها أسهل.

مش هاي... اضربوها بـ 100. أو أو... 0.1. مش 500/0.05، هاي شيل هاي مع هاي... في 1000 يعني... 500 في 1000... في 0.1... هيك؟ 500/0.05 هاي شو معناها هاي؟ 5^10، صح؟

هيك؟ 5^10 لتر. رح تطلع 5^10، هاد 5^10 ملغم، هي 3 رح تصير 5^10، ضرب الـ... 5^10 لتر. 10 آلاف لتر.

Drug distribution patterns

- The extent to which a drug distributes affects the half-life of the drug and the fluctuation of the concentration at steady state.

Distribution can be thought of as following one of four types of patterns:

1-The drug may remain largely within the vascular system. Mannitol and plasma substitutes such as dextran are examples of this type, but drugs which are strongly bound to plasma protein may also approach this pattern.

Drug distribution patterns

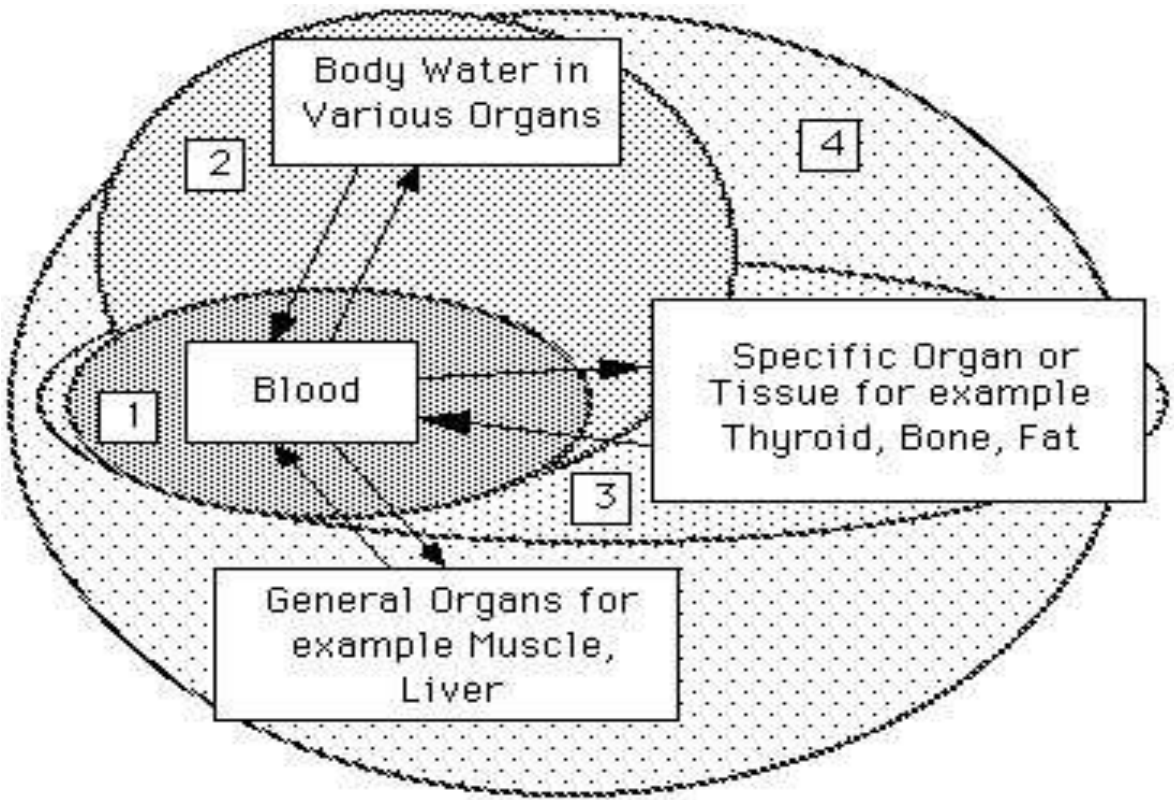


Diagram Representing Various Volumes Distribution Patterns

Drug distribution patterns

2- Some low molecular weight water soluble compounds such as ethanol and a few sulfonamides become uniformly distributed throughout the body water.

Drug distribution patterns

3- A few drugs are concentrated specifically in one or more tissues that may or may not be the site of action.

Iodine is concentrated by the thyroid gland.

The antimalarial drug chloroquine may be present in the liver at concentrations 1000 times those present in plasma.

طيب، نيجي الـ drug distribution... في عندنا different patterns له. كل مجموعة من الأدوية ممكن يكون لها pattern معين. حكينا في عنا rate وفي عنا extent of distribution. في rate of distribution وفي عنا extent of distribution. فالـ different patterns زي الموجودة في 4 حالات منه:

أول واحد: إنه يضل عندي إياه كلياته بالدم، كلياته بالـ plasma، okay؟ هذول مين اللي بيكونوا هيك؟ إذا كان الـ water solubility very high water-soluble زي مين؟ زي الـ mannitol، زي الـ dextran، okay؟ والأدوية اللي بتكون highly protein-bound. highly protein-bound هاي كلياتها بتضل بالدم، فـ أد ايش الـ volume of distribution تبعها؟ ألي- 3 ونص، إما 3 أو 4، 3 ونص لـ 4 تقريباً، اللي هي هاي الـ type 1، هاي أول شيء.

النوع الثاني: النوع الثاني اللي هم الـ low molecular weight water-soluble substances زي حجمهم الصغير زي ethanol، زي بعض الـ sulfonamides، الحجمهم صغير هذول كمان بـ بيـ بينتشروا بالـ extracellular fluid، كلياته. يعني إحنا في عنا الدم وفي عنا بين الخلايا برا، بين الخلايا بيصير عنا سوائل مية، اه؟ وهناك بينتشر، حجمهم صغير فبيقدروا يمروا من خلال الـ capillaries وينتشروا بالـ intracellular fluid وبالـ interstitial fluid والـ blood vessels الموجودة، هاي النوع الثاني.

بعدين النوع الثالث: هذول عادة they are concentrated in one organ. يعني مـ مش بينتشروا بالجسم كله، بينتشروا بـ organ واحد، تقريباً. فعنا الـ iodine، بتعرفوا لما الواحد ياخد dose iodine, radioactive iodine كله بيروح على الـ thyroid، كله بيروح على الـ thyroid gland، والباقي... الشيء الضئيل اللي ضل هو اللي ضل بالـ plasma، يعني... طيب.

في عنا الـ antimalarial drug اللي هو الـ chloroquine, chloroquine كمان من الأشياء اللي بتتجمع بالـ liver. بتروح وين؟ على الـ liver تقريباً، كلياته يعني تركيزه بالـ liver 1000 ضعف تركيزه بالـ plasma، شوفوا كيف إنه مركز وين؟ بالـ liver.

Drug distribution patterns

Tetracycline is almost irreversibly bound to bone and developing teeth.

Consequently tetracyclines should only be given to young children or infants in extreme conditions as it can cause discoloration and mottling of the developing second set of teeth.

Another type of specific concentration may occur with highly lipid soluble compounds which distribute into fat tissue.

Drug distribution patterns

4- Most drugs exhibit a non-uniform distribution in the body with variations that are largely determined by the ability to pass through membranes and their lipid/water solubility.

The highest concentrations are often present in the kidney, liver, and intestine usually reflecting the amount of drug being excreted.

في عنا كمان الـ tetracycline، الـ tetracycline حكينا إنه هذا irreversible binding. وين؟ بالـ bones، okay؟ بيربط مع الـ عـ العظام ومع بيربط مع الكالسيوم الموجود بهذول، الأسنان والعظام، عشان هيك إحنا بنمنع نعطيه لـ ولد صغير؛ لأنه بعده بتتجدد عنده الـ الأسنان، بعده في أسنان مو طالعة، فـ ممكن الأسنان الجديدة تكون كلياتها رابطة مع الـ tetracycline وتخرب له إياهم وكمان يغير لونهم، يصير لونهم على صفار أو على سواد، تخرب له إياهم، وتعمل discoloration ممكن للـ للـ...

آخر شيء نحكي عنه بهذه الـ اللي هم الـ pattern 3: اللي هو الـ barbiturates بالذات الـ barbiturates. thiopental حكينا إنهم بيستخدموه للـ epilepsy، وكانوا بيستخدموهم ملون بالسابقة، بيعمل induction طبعاً. المشكلة تبعته إنه highly lipophilic عشان هيك بيقدر يجتاز الـ blood-brain barrier ويوصل للـ target تبعهم، اللي بيصير إنه بينتشر لـ الـ adipose tissue الموجودة عندي بالجسم، okay؟ فإذا الشخص ناصح شوي... نسبة الـ adipose tissue عنده أكثر معناها انتشار الدواء راح يكون أعلى.

طيب شو المشكلة تبعته؟ إحنا شو حكينا؟ حكينا إنه إحنا في عنا rate of distribution، هذا الـ rate of distribution بيكون عالي جداً للـ organs الـ vital organs. vital زي مين؟ زي زي الـ liver، زي الـ kidney، زي الـ brain، زي هذول بيكون على السريع بينتشر فيها، بينما في عنا الـ adipose tissue، الـ skin، الـ bones... الـ distribution لها بيكون بطيء، okay؟ يعني صح هو عم بيدخل، عم بيوصل لهناك، ولكنه وصوله بطيء، distribution rate تبعه slow, slow. okay؟ طيب عملية خروجه؟ نفس الشيء. يعني اللي بيدخل بسرعة بيطلع بسرعة، لكن اللي بيدخل بطيء كمان بيطلع بطيء، فرح تلاقي إنه في عنده شيء اسمه hangover؛ لأنه الدواء عم بيطلع عباله بطيء للدم مرة ثانية، هو ما أخدش الدواء خلص خلص أخد الحبة امبارح بالليل وهلا أخد الدواء وشو صار؟ صار عنده اللي هو خروج للدواء من الـ adipose tissue، خروج بطيء طبعاً، وبيضل الـ effect للدواء شغال لفترة طويلة.

الرابع، الـ pattern الرابع: اللي هو هذا أغلب الأدوية تمشي عليه إنه بيكون عنا uniformity. يعني بيدخل لـ معظم الـ tissues بيروح يدخل لداخل الخلايا،فـ الـ volume of distribution عادة بيكون له عالي. okay؟ حكينا الـ organs, vital organs اللي بيكونوا يعني الـ liver، الـ kidney، بيكون الـ blood flow لهم كثير منيح، الـ intestine هاي كلياتها بيكون لما أعطيت دواء فيها أكثر من الـ باقي الـ organs.

Drug distribution patterns

- Apparent volume of distribution (V) is a useful indicator of the type of pattern that characterizes a particular drug.
- A value of V in the region of 3-5 liter (in an adult) would be compatible with pattern 1. This is approximately the volume of plasma.
- Pattern two would be expected to produce a V value of 30 to 50 liter, corresponding to total body water.
- Agents or drugs exhibiting pattern 3 would exhibit very large values of V. Chloroquine has a V value of approximately 115 L/ kg .
- Drugs following pattern 4 may have a V value within a wide range of values.

Drug distribution patterns

Volumes of body fluids	
Fluid substances	**Volume (liter)**
Extracellular Fluid	19
Plasma	3
Interstitial fluids	16
Intracellular fluids	23
Total body water	42

طيب... حكينا إنه قديش حجم يعني الـ volume of distribution الموجود عندي ممكن يحدد لي إيش الـ pattern اللي موجود لهذا الدواء. إذا كان عندي الـ volume of distribution من 3 لـ 5 لتر معناها هذا pattern 1 اللي هو حكينا عنه موجود كلياته بالدم. إذا كان عندنا إياه من 30 لـ 50 لتر معناها هذا عن أصل الـ pattern 2. إذا كان عنا الـ pattern 3 بيكون شغلة استثنائية، يعني عنا الـ chloroquine بيوصل لحدود الـ 115 لتر لكل كيلو غرام من طول أو وزن الشخص، هاد استثناء. والـ pattern 4 بيكون very very high volume of distribution بالآلاف ممكن يكون.

طيب، إذا بنيجي للـ fluids الموجودة عنا، في عنا أشياء extracellular fluid، وفي عنا الـ intracellular, intracellular fluid. الـ extracellular fluid في عنا البلازما والـ interstitial fluid، هاي 19 لتر (3 و16)، okay؟ 3 لتر البلازما و16 لتر الـ interstitial fluid اللي بنحكي عنه بين الخلايا. الـ intracellular fluid هاي 23 لتر، مجموع كلياته 42 لتر من السوائل المائية الموجودة عنا بالجسم. فـ حسب انتشار الدواء لوين بروح، راح يكون عنا الـ volume of distribution.

Factors affecting drug distribution

Factors Affecting Distribution	
A- Rate of distribution	**B- Extent of Distribution**
1. Membrane permeability 2. Blood perfusion	1. Lipid Solubility 2. pH – pKa 3. Plasma protein binding 4. Tissue drug binding

هلا الـ factors that affect the distribution، في عندي شيء بياثر على الـ rate of distribution، وفي شيء بياثر على الـ extent of distribution.
الـ rate of distribution بيعتمد على الـ membrane permeability، يعني أنا بقول لك أديش الـ distribution لهذا الدواء to the brain؟ أديش الـ permeability للـ blood-brain barrier؟ هذا السؤال. أديش بيسمح إنه يمر؟ مشدودة، صح ولا لا؟ بينما أديش الـ permeability للـ للـ kidney مثلاً؟ للـ liver؟ عاليه، عاليه، okay؟
والشغلة الثانية: الـ blood perfusion. كمان الـ perfusion لـ هاي الـ organs هي عالية أو قليلة؟ يعني مثلاً الـ brain، الـ blood perfusion له عاليه، ولكن في عنا blood-brain barrier مانع، مانع... الـ blood-brain barrier مانع أي مش أي مركب أو أي كذا دواء بـ أي physicochemical properties ممكن يمر.
الـ extent of distribution بيعتمد على الـ lipid solubility، كل ما كان solubility, lipophilicity له أعلى، كل ما كان... بينتشر أكثر من خلال الـ membranes تبعت الخلايا وممكن يصير له distribution لـ organs أكثر. الـ pH والـ pKa، إيش حكينا عنهم؟ إنه معظم الأدوية عنا weak acids أو weak bases، okay؟ الـ pH عنا كم هناك؟ بدك تشوف أد إيش الـ pH بالدم 7.4، على 7.4 أد إيش بيكون عندي مقدار الـ ionization للـ drug، فإذا كان الـ drug ionized... اه؟ ممكن ما يمرش، ممكن ما يمرش. الـ non-ionized هو اللي بيمر.
كمان في عنا الـ plasma protein binding، والـ plasma protein binding إذا كان مع الـ albumin bound معناها كمان ما راح يمر من خلال الـ capillaries ولا راح يروح على organs ثانية وراح يضل محجوز عنا بالدم. والـ tissue drug binding كمان إذا ارتبط مع tissue معينة ممكن يروح على organ معين و- يضل مسنتر هناك فترات طويلة.

Factors affecting drug distribution

A. Rate of distribution

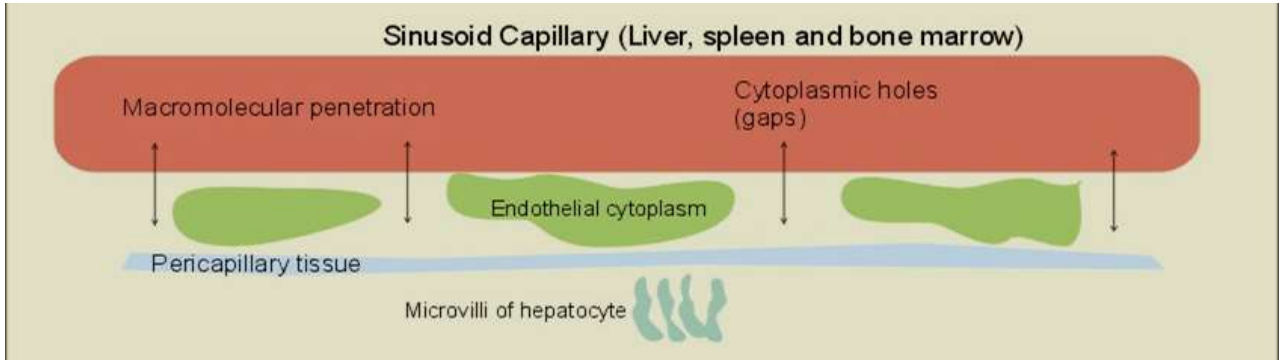
1. Membrane permeability:

- Capillary walls are quite permeable.
- Lipid soluble drugs pass through very rapidly.
- Water soluble compounds penetrate more slowly at a rate more dependent on their size.
- Low molecular weight drugs pass through by simple diffusion. For compounds with molecular diameter above 100 Å transfer is slow.
- For drugs which can be ionized the drug's pKa and the pH of the blood will have a large effect on the transfer rate across the capillary membrane.

Factors affecting drug distribution

- There are two deviations to the typical capillary structure which result in variation from normal drug tissue permeability.

i) Permeability is greatly increased in the renal capillaries by pores in the membrane of the endothelial cells, and in specialized hepatic capillaries, known as sinusoids which may lack a complete lining. This results in more extension distribution of many drugs out of the capillary bed.



طيب، الـ membrane permeability حكينا إنه الأشياء اللي بتأثر على الـ rate of distribution، في عنا الـ membrane permeability، طبعاً الـ capillary walls are quite permeable، إحنا بنحكي عن permeability عالية، ولكن لـ حد معين، okay؟ هلا لما يكون عندي المركب non-polar، ما عندي مشكلة إنه راح يمر من خلال الـ الـ capillary من الـ membrane تبعها، okay؟ مين اللي عنده مشكلة فيه؟ لما يكون polar، لما يكون polar هلا polar بيعتمد على الوزن، خليني أورجيكم شغلة بس إنه هاي... هاي شوفوا الاختلاف، شوفوا الـ موجود عندي بالـ liver, RBCs, bone marrow, kidney، شايفين الـ membrane كيف؟ هاي الـ endothelial cells, okay؟ وهاي كلياتها الفتحات ممكن يمر منها الدواء. فإذا كان الدواء polar، أي شيء أصغر من 100 أنجستروم بيمر، أي شيء أكبر من هيك ما بيمر من هاي الفتحات، okay؟

يعني polar ما راح يمر من خلال الـ الـ lipid membrane تبع الـ capillaries، ولا راح يمر من خلال الـ pores، ممكن يضله محجوز عنا بالدم أو بالـ بالـ يعني بالـ interstitial fluid.

واضحة الفكرة كيف؟

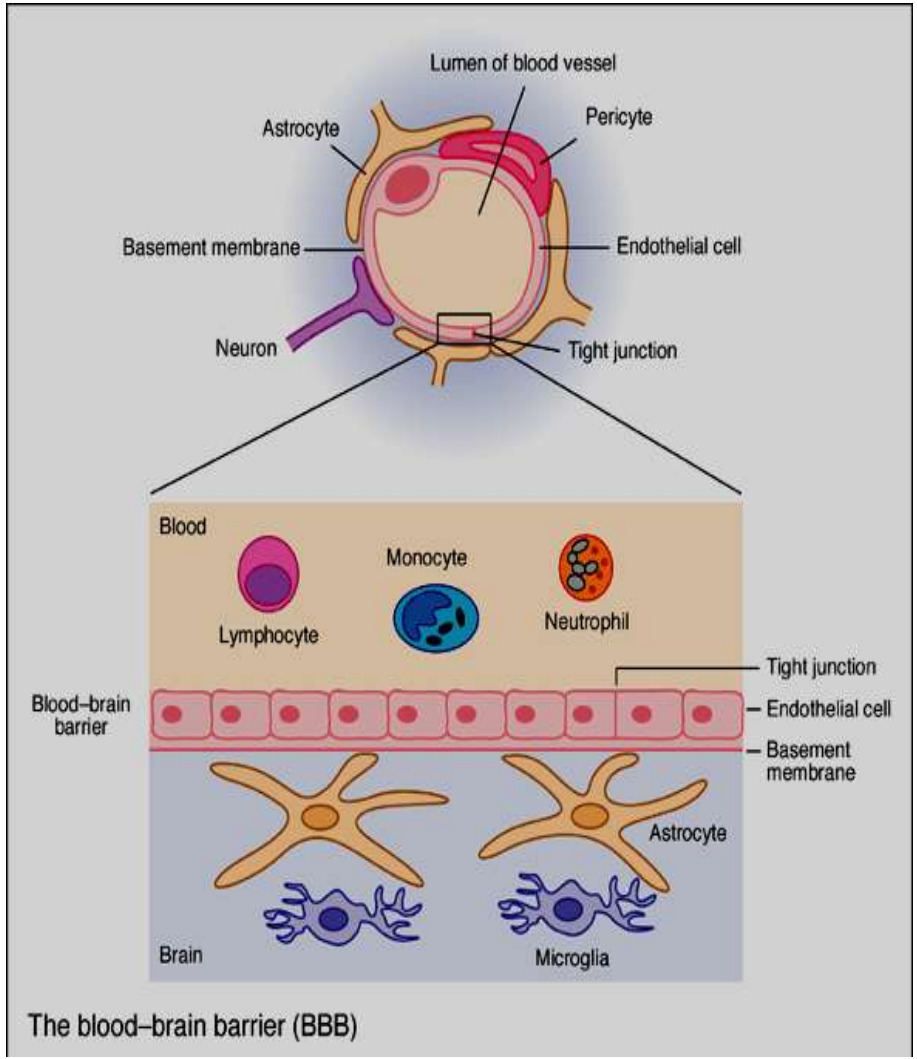
فـ الـ polar drugs في عندي الفكرة إنه يكون low molecular weight أو يكون high molecular weight. low molecular weight ممكن يخليهم يمروا من خلال الـ الـ pores هاي اللي بين الـ endothelial cells، والـ... اللي حجمهم أكبر، أكثر من 100 أنجستروم ممكن إنه تكون العملية أصعب بالنسبة لهم. كمان مقدار الـ ionization شو حكينا؟ إذا كان عندي إياه موجود بالـ un-ionized form ممكن إنه يمر من خلال الـ membrane، بينما إذا كان الـ ionization له عالي، لا، ممكن إنه ما يمر.

هاي الـ حكينا عنها إنه بالـ liver، بالـ renal capillaries الـ الـ permeability عالية جداً حتى إنه تقدر تفرز قديش شغلات، فـ ما في عنا أي مشاكل، ومش بس هيك، إحنا في عنا كمان الـ blood flow to these organs عندي إياه عالي، فكمان الدواء ممكن إنه ينتشر لهناك بسهولة.

II) On the other hand, brain capillaries seem to have impermeable walls restricting the transfer of molecules from blood to brain tissue.

- Lipid soluble compounds can be readily transferred but the transfer of polar substances is severely restricted.

This is the basis of the "blood-brain" barrier.

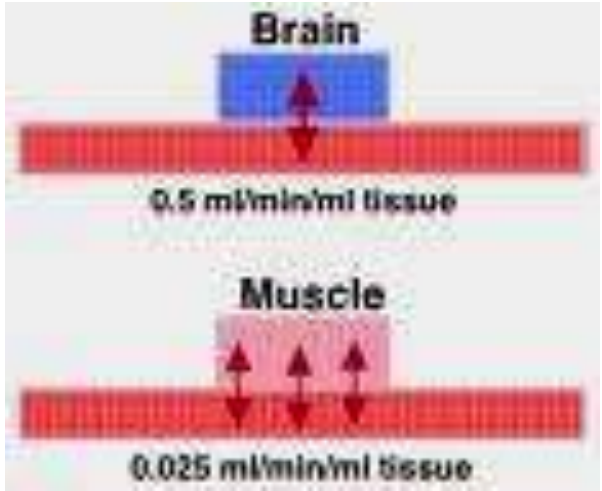


The blood–brain barrier (BBB)

Factors affecting drug distribution

2. Blood perfusion rate:

- The rate at which blood perfuses to different organs varies widely:



Blood Perfusion Rate		
Organ	**Perfusion Rate (mL/min/mL of tissue)**	**Percent of cardiac output (CO)**
Bone	0.02	5
Brain	0.5 - 0.55	14 - 15
Fat	0.01 - 0.03	2 - 4
Heart	0.6 - 0.7	4
Kidneys	4.0 - 4.5	22 - 24
Liver	0.8 - 0.95	25 - 27
Muscle	0.025 - 0.030	15
Skin	0.04 - 0.05	5 - 6

طيب، نيجي للشيء الأصعب اللي هو مين؟ الـ blood-brain barrier. blood-brain barrier فيه restriction كثير على طبعاً... شايفين هناك شفنا كيف إنه فيه pores وهون ما... هاي شفتوا كيف مسكرة؟

تأقلمنا، هاي هادا الشغلة اللي الواحد بيتخيلها. فعشان هيك إذا ما كان lipophilic enough حكينا إنه الـ Log P له بين 2 لـ 3 لازم يكون lipophilic، حتى إنه يقدر يمر. الـ polar substances بتمر؟ لا، لا، غير قادر على إنه يجتاز أي polar substances، صاير restricted للـ non-polar بس، واللي حتى الـ non-polar بيكون يعني non-polar لـ حد معين، non-polarity لـ حد معين.

طيب، حكينا كمان الـ blood perfusion بيتحكم عنا بعملية الـ الـ distribution، فشوفوا كيف إن الـ blood perfusion ml of tissue، okay؟ هاي مهمة الـ الفكرة أو الـ... الـ bones في عليها 0.02، okay؟ في عنده 100 جرام، فكل اللي بيوصله من الـ cardiac output 5%، من الـ cardiac output بيروح للـ bones. الـ brain هي 0.5، 0.55، كمية كثير كبيـ مش أديش جرام حجمه؟ أيوة، فـ عندي من 14 لـ 15% من الـ cardiac output طالعة للـ brain. الـ fat... شوفوا 0.05، كمية ضئيلة جداً عشان هيك الـ distribution لهناك بطيء، بطيء. كل ما كان perfusion يعني قليل، كل ما كان الـ الـ distribution له بطيء. الـ fat ممكن إنه ياخد أحياناً من 2 لـ 4 وهي فيها fat كثير بالجسم. الـ 4% ،0.7 ،0.6 heart، والـ يعني القلب هذا أر- زي زي كل الـ fat tissue تقريباً. يعني الـ الـ perfusion قليل جداً للـ fat، ولـ muscles حكينا نفس الشيء. kidney, kidney عنا 22 لـ 24% بروح للـ kidney. الـ 25 liver لـ 27% من الـ cardiac output بروح للـ liver. وعنا الـ muscles, muscles كونه كتلة عضلية كبيرة بالجسم، بس كمية الـ perfusion 0.025 to 0.03 بس 15% من الـ cardiac output بروح للـ للـ muscles، والـ skin أخر شيء كمان أصل الـ skin 5%. okay؟ فالـ skin عنا كثير قليل، perfusion له بطيء، بطيء.

Factors affecting drug distribution

- The rate at which a drug reaches different organs and tissues will depend on the blood flow to those regions.

- Equilibration is rapidly achieved with heart, lungs, liver, kidneys and brain where blood flow is high.

- Skin, bone, and depot fat equilibrate much more slowly.

زي ما قلنا، اللي بيكون عنا الـ perfusion إلها عالي الـ equilibration بيتحقق بسرعة. فـ بعدين لما يخلص الدواء من البلازما، يعني أنا بخليه يضله عندي بالبلازما راح للـ liver والـ kidney بيصير له metabolism وراح، تخلصت منه. عملية رجوعه من الـ organ اللي راحت عليها بتكون على حسب الـ perfusion لهذا الـ organ. هلا بلش إإ يعني عشان يحقق الـ equilibration مرة ثانية ممكن إني أرد أسحب من الـ tissues اللي راحت عليها، إذا كانت الـ perfusion تبعها عالي معناها راح تكون الـ equilibration سريع، وأرجع كمية الدواء مرة ثانية للـ دم، ويرجع مرة ثانية للمكان اللي بـ metabolism وso on، وتصير العملية أسرع. بينما لما تكون لواحد من الـ organs اللي الـ perfusion تبعها قليل زي skin, bone، الـ adipose tissue, fat، هاد كلياته بيكون كمان عملية equilibration بطيئة very slow، ورجوع الدواء بطيء.

Factors affecting drug distribution

B. Extent of Distribution

1.Lipid Solubility:

- Lipid solubility will affect the ability of the drug to bind to plasma proteins and to cross lipid membrane barriers.

- Very high lipid solubility can result in a drug partitioning into highly vascular lipid-rich areas. Subsequently these drugs slowly redistribute into body fat where they may remain for long periods of time.

Factors affecting drug distribution

2. Effects of pH:

- The rate of movement of a drug out of circulation will depend on its degree of ionization and therefore its pKa.
- Changes in pH occurring in disease may also affect drug distribution. For example, blood becomes more acidic if respiration is inadequate.

3.Plasma protein binding:

- Extensive plasma protein binding will cause more drug to stay in the central blood compartment. Therefore drugs which bind strongly to plasma protein tend to have lower volumes of distribution. (↑ protein binding = ↓ V)

الـ Extent of Distribution اللي هو قدّيش الكمية اللي بيصير لها Distribution as a quantity, الكمية.

هلق، إيش الأشياء الـ Factors اللي ممكن إنها تؤثر على الـ Extent of Distribution؟

أول إشي: Lipid solubility.

الـ Lipid solubility حكينا إنها... هاي يعني لها علاقة بقدرة الدواء إنه يربط مع الـ Plasma proteins الموجودة، وقدرته كمان على إنه يختلق الـ membranes.

إذا كان Very high lipid solubility، هاي معناها إنه الـ Distribution له وين؟

بالـ Fat الموجود بالجسم، معناته الفرق مع الـ Distribution لهاد الشخص... uh إذا كان الشخص سمين كتير أو إذا كان هاد الشخص سمين... ساعتها ممكن إنها تفرق معاه لـ lipid-rich areas بيصير عنده كمية الدواء اللي صار له Distribution...

يعني أسرع وأكثر، أكبر... كمية أكبر. وحتى بقاؤه بالجسم بيبص لفتة أطول، والسبب إنه: مخزن عندنا بالـ Fat. يعني حتى لو خلصنا من الدم، شو بيصير؟Re-distribution له، بيرجع مرة ثانية... بيرجع على الدم من خلال الـ Fat tissue.

طيب، الـ pH... شو حكينا عنها الـ pH؟ شو تأثيرها؟

حكينا إنه معظم أدويتنا يا إما Weak acid يا إما Weak base, okay؟

طيب، إذا كان عندي يا Weak acids، هدول لهم دخل كمان بـ... حركة الدواء إذا كان هو بالـ Ionized form ولا بالـ Un-ionized form حسب اللي هو Henderson-Hasselbalch equation اللي حكينا عنها سابقًا، والـ pKa لهاد الدواء بدها تُنتج لي قدّيش نسبة الـ De-ionized drug أو الـ Un-ionized drug وقدّيش نسبة الـ Ionized.

كل ما كان الـ Un-ionized أكثر كل ما كان الـ Distribution... نحكي الـ Distribution له أكثر, okay؟

إذا صار فيه عندنا certain disease، يعني لنفرض إنه هاد الشخص عنده Hypoxia، شو يعني Hypoxia؟نقص أكسجين.شو بحول جسمه على ايش ؟ على lactic acidosis

فـ كنا نحكي إنه عندنا عمليات Metabolism طالما الأكسجين موجود معناته كل الـ NADH بيروح على Oxidative phosphorylation وبيتحول لـ ATP.
إذا ما كان عندي أكسجين، الأكسجين ناقص عندنا، كل خلايا الجسم رح تحول على... الـ NADH هاي اللي طلعت أروح أحولها لـ Lactic acid أستعملها عشان أحول الـ Pyruvate لـ Lactic acid، فتحول كل خلايا الجسم على الـ Lactic acidosis وبيصير عندنا Acidosis بسبب الـ accumulation تبع الـ Lactic acid, okay؟
هاي واحدة من المشاكل. كمان الناس اللي بيصير عندهم سكري، وأكثر الناس اللي عندها سكري من النوع الأول، هدول معرضين جداً لـ Diabetic ketoacidosis، يعني بتتراكم عندهم الـ Keto bodies، بيصير ممكن إنها تنزل الـ pH بتاعت الدم عندهم. طيب؟ سواء هاي أو هاي...
شو كان السبب يعني، تغير الـ pH بيغير الـ Ionization للدواء وبالتالي ممكن يغير بالـ Distribution لهاد الدواء.
تمام؟ فالـ pH لها تأثير.

الـ Protein binding وخاصة الـ Plasma protein binding:
حكينا إنه هاي بتحافظ على الدواء جوه الـ Blood vessels مش عشان ينتشر لمكان ثاني.
هلق رح تشوفوا إنه طالما إنه الدواء Protein-bound بيرتبط هون، معناته لا له Distribution، الـ Volume of distribution له كتير قليل, okay؟ لا له Distribution مش عم بيروح على مكان، الـ Excretion له كيف؟ قليل رح يكون أنا بدي أطلع عن الـ Urine excretion بطلع عن الـ Liver؟ لا.
طيب، إذن هو وبده يفوت على الـ Liver... لا.
لأنه مرتبط. الأشياء اللي كلياتها هاد الدواء مرتبط، معناته مين اللي رح يدخل؟
مين اللي بيتفلتر؟ بس الـ Free drug!
إذا كان High protein bound معناته قدّيش نسبة الـ Free drug اللي عندنا؟ قليلة.
قليلة! في واحدة هون نسبتها 99%.
فهمتوا كيف؟ يعني كلياتها Protein bound وفيه عندي كمية ضئيلة جداً من الدواء إيش؟ Free.
الـ Free هاي هي اللي عم تعطينا Action، وهي اللي عم بيصير لها Excretion، وهي اللي عم بيصير لها Metabolism, okay؟ وهي اللي بدها تصير لها Distribution.

بالتالي، لا بيصير له Distribution، ولا بيصير له Metabolism سريع، فلعبة العملية كلياتها بتعتمد على الإتزان بين الـ Free والـ Bound! يعني أنا هاي أخذت جزء على الـ Liver عملت له Metabolism، نقصت الكمية بالدم، شو بيصير؟

بيرجع يطلع...Equilibrium بينهم, okay؟

زي ما كنا نحكي عن الـ HA والـ A-؟ نفس الفكرة! هلق هاي في إشي رح ينفك منه وبيصير Free، فيه نسبة 1% لازم تضلها Free, okay؟ هاد اللي راح على الـ Metabolism، الـ 1% رح تضلها Free، ترجع تزيد, okay؟ فبتضل عندنا العملية شغالة لحد ما الدواء يطلع من الجسم. معناته بالـ High protein bound عملية التخلص منهم بتكون بطيئة ولا سريعة؟ بطيئة! بطيئة جداً, okay؟

Factors affecting drug distribution

- Albumin comprises 50 % of the total proteins binds the widest range of drugs. Acidic drugs commonly bind to albumin, while basic drugs often bind to α1-acid glycoproteins and lipoproteins.
- ***Forces involved:***
- Groups on the protein molecules that are responsible for **electrostatic interactions** with drugs include:
  - NH3+ of lysine
  - N- terminal amino acids
  - NH2+ of histidine
  - S- of cysteine
  - COO- of aspartic and glutamic acid residues.

Factors affecting drug distribution

- In order to achieve stable complexes, the initial electrostatic attraction is reinforced by **van der Waal's forces** and **hydrogen bonding**.

What is the effect of protein binding on drug action?

1. Extensive plasma protein binding will decrease the amount of absorbed drug (decrease peak plasma level).

2. Elimination of a highly bound drug may be delayed. Since the concentration of free drug is low, drug elimination by metabolism and excretion may be delayed. This effect is responsible for prolonging the effect of the drug digoxin.

فيه عندنا عملية الإرتباط لهم بتعتمد على طبيعة الدواء إذا كان Acidic أو Basic.
الأدوية اللي... Acidic drugs mainly بترتبط مع الـ Albumin، بينما الـ Basic drugs بترتبط مع الـ Alpha-1-acid glycoproteins والـ Lipoproteins اللي بيكون عندي موجود بالدم بـ Plasma proteins bound OK، هلق هاي الـ Interactions بتعتمد عادةً على نوع الـ electrostatic interactions أو الـ ionic interaction، يعني ممكن إنه الـ acidic drug يعمل ربط مع الـ basic amino acid زي الـ Lysine, فيه عندنا N-terminal amino acids اللي هي زي الـ Lysine, Histidine, والـ sulfhydryl group بالـ Cysteine مع الـ carboxylate تبع الـ acidic drug مثلاً... هدول ممكن إنهم يعملوا interaction مع الـ different drugs.
حكينا إنه فيه عندنا كمان other Van der Waals forces, hydrogen bonding، ممكن إنها تدعم الـ ionic interactions اللي بتصير.
هلق... حكينا إنه هاد الـ Protein binding بيأثر على الـ Drug action، قلنا من خلال إنه كل ما كان الـ Protein binding أعلى، كل ما كان الـ amount absorbed من الـ drug أقل, okay؟ يعني الـ concentration بالـ plasma، يعني الـ peak plasma هاد اللي بنحكي عنه، بيكون:
أقل! الـ Free drug اللي عندي إياه قليل.
الـ Action له بدها تكون إذا ما كانش Very potent drug بدها تكون الـ Action له كمان قليلة, okay؟
الـ Elimination... حكينا الـ Elimination بيكون له كمان قليل لأنه الـ concentration في الـ drug قليل بالتالي كمية الدواء اللي رح يصير لها عملية Metabolism بدها تكون قليلة، وكمان الكمية اللي بيصير لها Excretion in urine يعني بتتفلتر وترجع تطلع بتكون كمان قليلة.

Factors affecting drug distribution

3. Changes in the concentration of plasma proteins will influence the effect of a highly bound drug.

A low plasma protein level may occur in:

- *old age*
- *malnutrition*
- *illness such as liver disease (remember that most plasma proteins are made in the liver), or chronic renal failure where there is excessive excretion of albumin.*

In each case the result is a smaller proportion of drug in bound form and more free drug in the plasma. The greater amount of free drug is able to produce a greater therapeutic effect and reduced drug dosages may be indicated in these cases.

فيه عندنا different factors ممكن إنها تأثر على الـ Protein concentration، يعني لما بنحكي عن Albumin أو بنحكي عن الـ plasma proteins الموجودة، هاي كلياتها ممكن إنها تنخفض في عدة حالات:

أول إشي: Old age، لما الواحد يكبر بالعمر, okay؟ الناس الكبار بالسن كتير بيكونوا عندهم الـ Protein أقل بالنسبة لـ plasma proteins عندهم مش بالـ normal range، أقل من هيك. تغذيتهم بتكون أسوأ، ويكون عندهم عدة أمراض، يكون عندهم مشاكل، الـ Aging ممكن إنه يقلل.

الـ Malnutrition، لو كان عنده سوء تغذية شخص، كمان... ممكن إنها تقلل الـ plasma proteins وخصوصاً إذا ما كانش بياكل أشياء فيها بروتين.

بعض الأمراض زي الـ Liver disease والـ Chronic renal failure. الـ Liver disease، الـ Liver هو المسؤول عن تصنيع هاي البروتينات وبالتالي الناس اللي بيكون عندهم Liver cirrhosis ممكن إنه... تقليل الـ Albumin عندهم والـ بروتينات كلها بدها تكون القراءة عندهم... وبرضه الناس اللي بيكون عندهم Chronic renal failure بيصير في عندهم leakage لـ هاي البروتينات أو بتطلع من خلال الـ الكلية اللي بتكون هي رح تكون... damaged glomerulus، فبتبلش إنها تطلع وبالتالي الـ Excretion للـ Albumin بيزيد عندهم بالـ Urine بيطلع بكلمات كتير كبيرة، وهاد بيخلي إنه كمية الـ drug bound to the albumin مالها؟

أقل! يعني نسبة الـ Free drug شو صارت؟

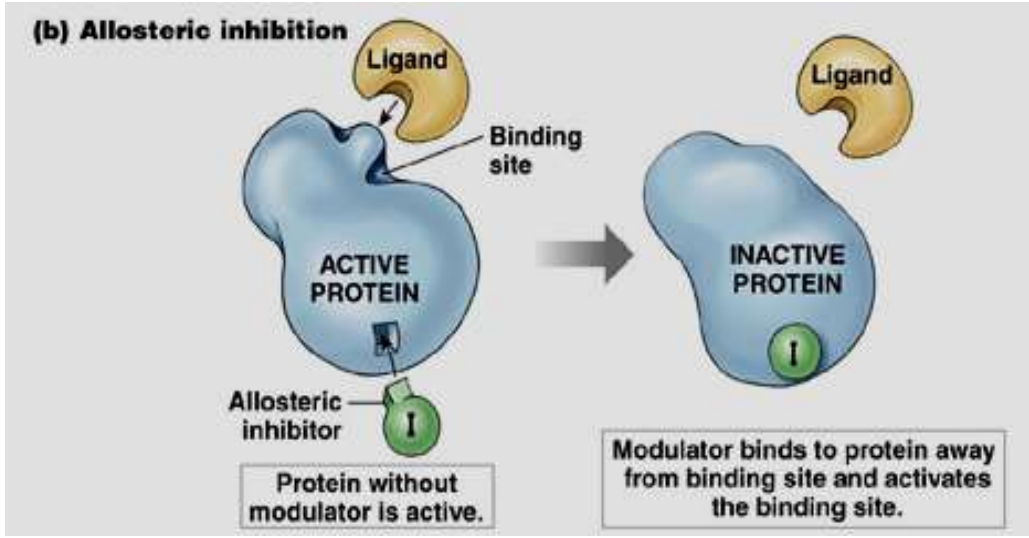
أعلى.

أعلى! يعني هدول الناس معرضين لـ Toxicity أكثر من الناس الثانية! إذا كان عنده Renal failure و... أعطيته مثلاً دواء زي الـ Digoxin عنده مشاكل بالقلب فكّيت الأمور... شو ماله هاد؟ هاد أول إشي بشكل طبيعي عنده البروتينات منخفضة، غير هيك إنه عنده Renal failure معناته الـ Albumin قاعد بيطلع من جسمه، والشغلة الثالثة...

إنك إنت قاعد بتعطيه Digoxin، هاد High protein bound والـ Digoxin هو Very potent drug، يعني نسبة ضئيلة إذا بتتضاعف الكمية كلياتها بتعمل عنده ايش؟

الArrhythmia أو Heart block كمان, okay؟ ممكن يكون هاد... فعادةً هاي الأدوية بـ يتجنبها الواحد بـ حالات الـ Renal failure، بـ الـ Chronic renal failure عند هدول الأشخاص

Factors affecting drug distribution



4.There may be competition between drugs, in which agents that are bound very tightly, such as coumarin anticoagulants, are able to displace less tightly bound compounds from their binding sites.

طبعاً فيه عندنا مجموعة من الأدوية عندنا High protein bound:

عندنا Warfarin -سجلوهم عندكم-

فيه عندنا Digoxin.

فيه عندنا Sulfonylureas اللي هم...

فيه عندنا أول إشي الـ Sulfonamides اللي هم... Sulfonamides antibiotics

هدول High protein bound.

الـ Sulfonylureas اللي هم Glibenclamide, Glipizide, أه؟ كمان هدول أدوية السكري، هدول كمان سجلوهم عندكم كلياتهم Protein bound والـ Protein binding لهم كتير عالي.

كمان... فيه عندنا مشكلة الـ Competition، هاي كمان مشكلة ثانية.

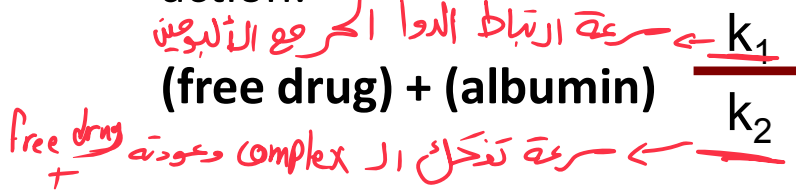
يعني إذا هاد الشخص كان بياخد Digoxin، وبعدين مثلاً صار معاه جلطة أو صار معاه إشي وببلشوا له Warfarin، بدهم ياخدوا بعين الاعتبار إنه هو بياخد إشي High protein bound وأنا هلق شو بدي أعطيه؟

بدي أعطيه كمان إشي ثاني High protein bound وبالتالي رح يصير في عندنا Competition على الـ Protein binding ممكن إشي يحل محل إشي. الـ Warfarin مع الـ Sulfonylureas، مع الـ Sulfonamides كمان ممكن إنها تعمل نفس الـ Interaction، فالواحد بده يكون دير باله إنه الجرعات تكون أقل لأنه رح يكون الـ Free drug كميته أكثر.

الFree drug أكثر يعني Toxicity أعلى للدواء.

Factors affecting drug distribution

- In general, plasma protein binding is reversible and obeys the law of mass action:



where k1 and k2 are the association and dissociation rate constants, respectively.

At equilibrium:

$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[\text{free drug}] \times [\text{albumin}]}{[\text{drug-albumin complex}]}$$

- where KD is the equilibrium dissociation constant. It is a measure of the affinity of the drug for albumin:

Factors affecting drug distribution

- The lower the KD ⟶ the higher the affinity.
- The higher the KD ⟶ the lower the affinity.

بعني الدواء بيتفكك بسهولة

- As the concentration of drug increases in plasma, the percent that is bound will decrease.

because the binding site will be saturated

طيب، مقدار الـ Interaction هاد، فيه عندنا ثوابت تفكك معينة، طبعاً العملية Reversible إنه الـ Free drug بيرتبط مع الـ Albumin بيدينا Drug-Albumin complex اللي هو كمان فيه عندنا ثوابت K_1 و K_2. طبعاً قلنا العملية Reversible عشان هيك إحنا فيه عندنا أي زيادة بالدواء اللي بيكون Free وصار له Metabolism على طول رح ينسحب جزء منه ويرجع مرة ثانية.

هلق إذا إحنا أخدنا K_D أو ثوابت الـ K_D:

ال K_1 / K_2 اللي هو نسبة الـ Free drug مضروبة بالـ Free albumin على الـ Drug-Albumin complex.

هلق شوفوا هاد الرقم، إذا انخفض شو معناها

فـ Lower K_D معناها Higher affinity، و Higher K_D معناها Lower affinity وبالتالي الـ Protein binding بتكون أقل. كل ما كان أعلى بيكون...

Factors affecting drug distribution

4. Tissue drug binding (tissue localization of drugs):

- In addition to plasma protein binding, drugs may bind to intracellular molecules.
- The affinity of a tissue for a drug may be due to: binding to tissue proteins or to nucleic acids, or in the case of adipose tissue, dissolution in the lipid material.

e.g. The concentration of **chloroquine** in the liver is due to the binding of the drug to DNA.

e.g. **Barbiturates** distribute extensively into adipose tissue, primarily because of their high lipid solubility.

e.g. **Tetracyclines** bind to bone thus should be avoided in young children or discoloration of permanent teeth may occur.

فيه عندنا Tissue binding، الـ Tissue binding بيعتمد على عدة Factors:
طبعاً هو ارتباط الـ molecule أو الـ drug بـ يا إما protein، يا إما DNA، يا إما يكون صار له Solubilization بالـ Fat الموجود عندي بالخلية.
يعني يا إما ارتبط بالبروتينات بشفرة بروتين معين بيفضله وبيطلع عليه، أو عندي ارتبط بالـ Nucleic acid أو إنه ذاب صار له Solubilization بالـ Fat material اللي جوه.
طيب، بناخد الـ Chloroquine، الـ Chloroquine عادةً مجرد ما وصل للـ Liver على طول شو بيسوي؟ بيرتبط بالـ DNA الموجودة هناك، ووجدوا إنه كمية الـ Chloroquine أكثر بـ 1000 ضعف من وجودها بالـ Plasma! شو السبب؟ إنه Mainly بيصير له Distribution to the Liver. مجرد ما يوصل للـ Liver بيروح شابك مع الـ DNA اللي هناك وخلاص.
بينما الـ Thiopental إيش؟
الـ Thiopental...بيعدي الـ Blood-Brain Barrier، معناه شو الـ...
الـ Lipid solubility تبعه؟ عالية! معناه الـ Lipophilicity له عالية، بيذوب وين؟
بيذوب بالـ Lipid، بيذوب بـ الـ Adipose tissue وأكثر من الأشياءَ الثانية، وسببها معناه السبب هو زيادة الـ Lipid solubility له.
الـ Tetracycline، الـ Tetracycline بإيش بيرتبط؟
بيرتبط بالـ Calcium الموجود، يا إما بالعظم يا إما بالاسنان
بالأسنان يا بالعظم, okay؟ فهو كمان بيرتبط بـ molecule بيرتبط بـ إشي موجود عندي بالـ Tissue فـ... بـ شو بدي أقول؟ In children, young children، لأنه ممكن يعملهم يعني permanent discoloration of their teeth، يعني بيكون توه مطلع أسنان دائمة وكلياتها إيش لونها؟ أصفر.
فيه الـ Iodine كمان، بيرتبط على بروتين موجود عندنا بالـ Thyroid gland, okay؟ الـ Iodine كمان distributed to the Thyroid gland.

Factors affecting drug distribution

Other distribution considerations

1.Weight considerations:

A- Body composition of the very young and the very old may be quite different from 'normal', that is the average subject in whom the parameter values may have been originally determined.

B- Another group of patients in which body composition may be greatly altered from `normal' is the obese. These patients have a higher proportion of adipose tissue and lower percentage of water.

Thus for drugs which are relatively polar, volume of distribution values may be lower than normal.

For example the apparent volume of distribution of antipyrine is 0.62 l/kg in normal weight subjects but 0.46 l/kg in obese patients.

Other drugs such as digoxin and gentamicin are also quite polar and tend to distribute into water rather than adipose tissue.

طيب، الـ Body composition كمان other factors ممكن إنها تؤثر على الـ Distribution:

حكينا إنه الـ Body composition بيكون بـ Very young والـ Very old هاد بيختلف، رح تلاقي إنه.شو رأيكم؟ نسبة الـAdipose tissue عندهم أكثر ولا أقل؟عالي. أعلى! ونسبة المية عندهم...أقل, okay؟

هلق لما بيكبروا بيكون عندهم الـ Adipose tissue أعلى، ويكون عندهم نسبة السوائل المية أقل. كبار العمر وصغار العمر الـ Volume of distribution ممكن إنه يتفاوت بينهم. زي ما قلنا، الناس اللي بيكونوا Obese بيكون عندهم نسبة Fat عالية وبالمقابل نسبة الـ Water قليلة، رح تختلف من Non-polar drugs للـ Polar drugs.

الـ Non-polar drugs ممكن إنها تسوي لها Distribution to the fat، صار لها Distribution أكثر لأن نسبة الـ Fat عندهم أعلى. ولكن الأدوية الـ Polar إن ممكن يصير لها Distribution to water ونسبة الـ Water عندهم صارت أقل وبالتالي الـ Volume of distribution عندهم رح يكون:

أقل, okay؟ يعني حسب Polar أو Non-polar الـ Molecule الموجود عندي.

خلونا نحكي عن الـ Polar والـ Non-polar فيه عندنا 3 Examples عليهم:

فيه عندنا انتبهوا لقصة الـ Digoxin وال gentamicinوالـ Antipyrine، الـ Antipyrine شوفوا كيف الـ Volume of distribution له بـ Normal weight people عندي إياه 0.62 بينما liter per kilogram ...per kilogram، بينما بالـ Obese patients عندهم 0.46، يعني إيش صار؟أقل!

لأنه Polar drug، وبروح للـ Water، والـ Water عندهم أقل, okay؟

هاي الـ Digoxin والـgentamicinحكينا الـ Digoxin بنفس الشيء، الـ Volume of distribution عنده بيكون أقل، بالمقابل الـ Barbiturates بيزيد عند ال obese