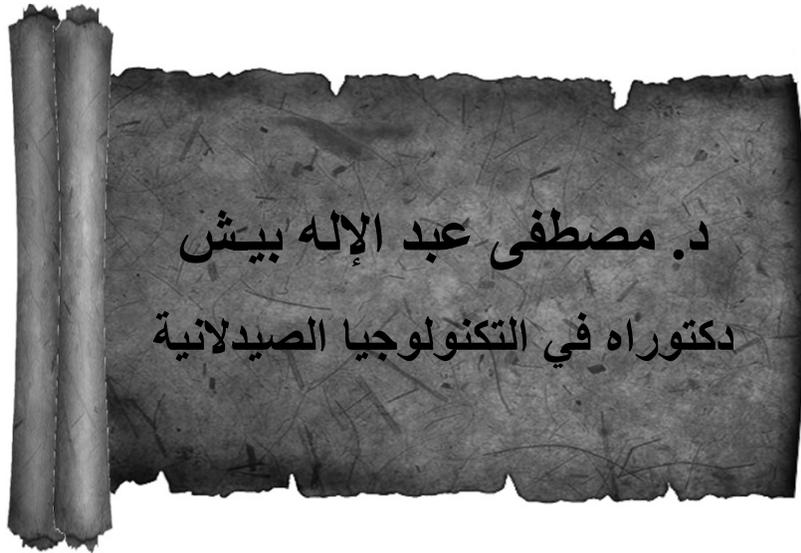
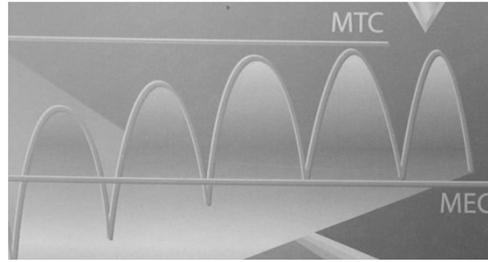


# التوزيع والارتباط بالبروتين Distribution & Protein Binding



د. مصطفى عبد الإله بيش  
دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

## أهداف المقرر

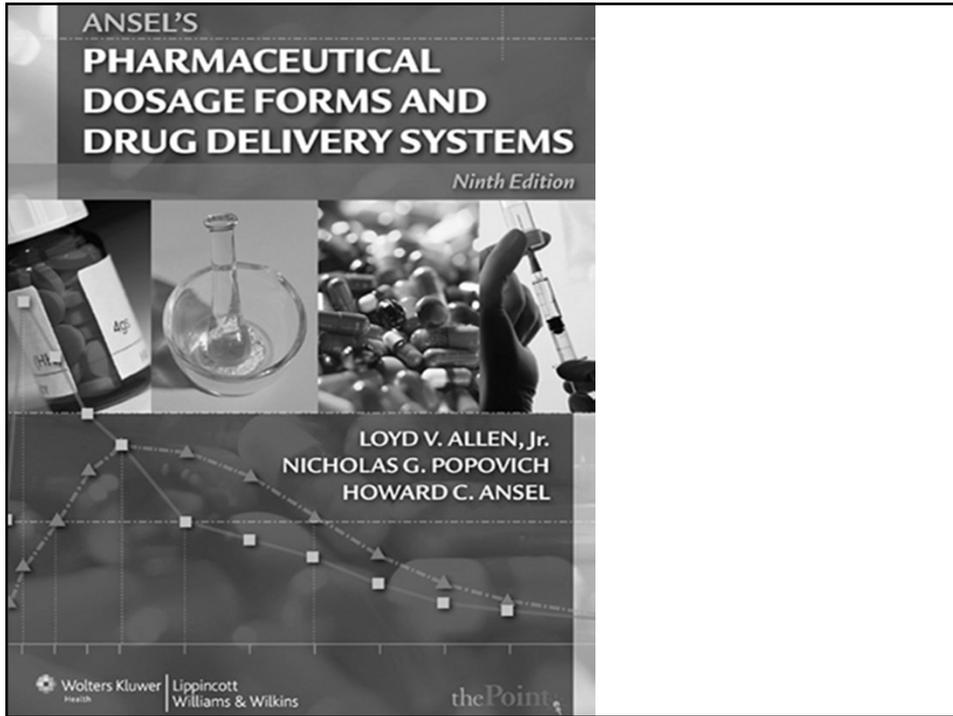
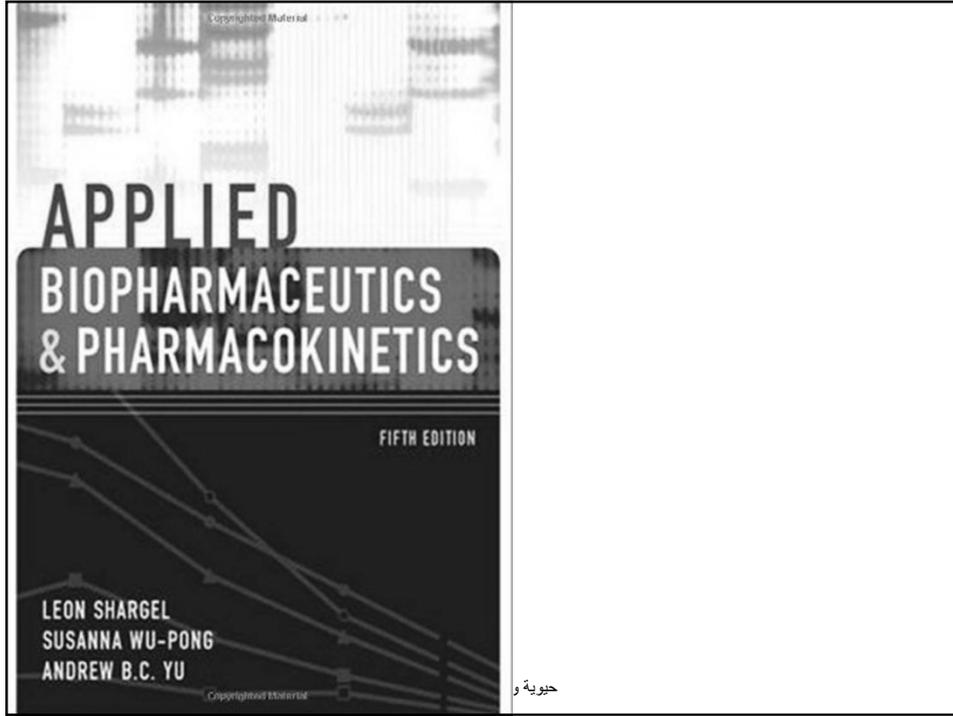
- 1- دراسة تأثير صياغة و تصميم الشكل الصيدلاني على التوافر الحيوي للدوية
- 2- شرح العوامل الفيزيولوجية المؤثرة التي تؤخذ بعين الإعتبار عند تصميم الشكل الصيدلاني
- 3- تعريف و تمثيل و تقييم معالم الحركية الدوائية في تحديد تأثير الدواء باستخدام النماذج الرياضية
- 4- طرائق حساب معالم الحركية الدوائية المؤثرة في تصميم الشكل الصيدلاني
- 5- حساب و إستنتاج التوافر و التكافؤ الحيوي

3

حيوية وحرانك - 18-17

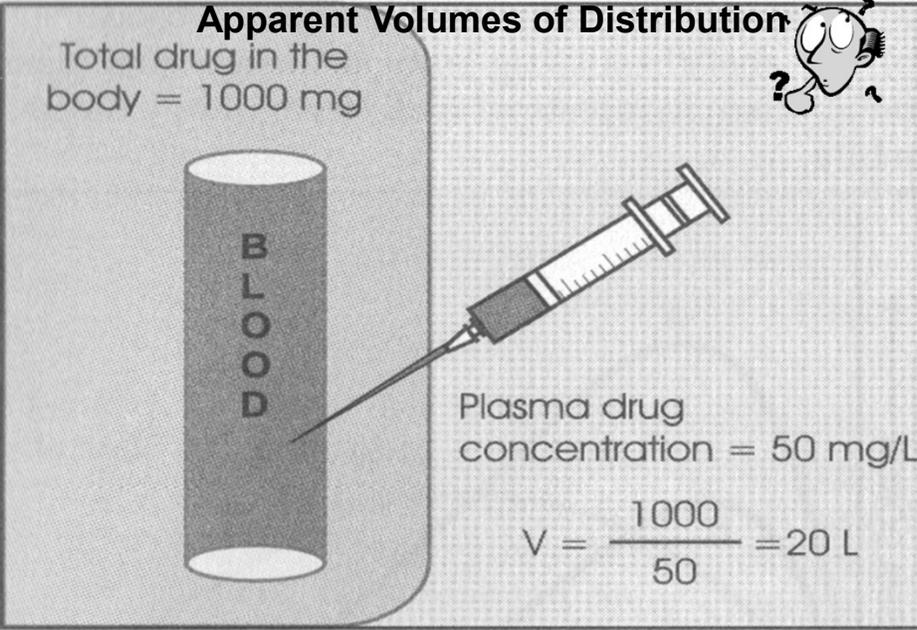
## النظري:

- 1- مقدمة في الصيدلة الحيوية
  - الإمتصاص
  - الإنتشار
  - الإطراح
- 2- العوامل الفيزيولوجية المؤثرة في امتصاص الدواء
  - البنية التشريحية لمكان تطبيق الدواء
  - النية التشريحية و الوظيفة لأعضاء الإطراح
  - بيئة المحيطة بمكان تطبيق الدواء
- 3- طرق النقل عبر الأغشية الخلوية
- 4- اعتبارات الصيدلة الحيوية في تصميم الشكل الصيدلاني (الأشكال الصلبة و نصف الصلبة و السائلة)
- 5- عوامل الصياغة الدوائية المؤثرة في امتصاص الدواء
- 6- طرق قياس التحرر في الزجاج
- 7- التوافر الحيوي و التكافؤ الحيوي
- 8- مقدمة عن معالم الحركية الدوائية
  - درجة التفاعل
  - ورسم منحي المستوى البلازمي مقابل الزمن
- 9- نماذج دراسة الحركية الدوائية
  - نموذج وحيد الحجر و متعدد الحجر
  - المعالم التي يتم تحديدها من خلال النموذج
- 10- الحركية الدوائية للدواء المعطى بجرعة وريدية وحيدة (نموذج وحيد الجرعة)
- 11- الحركية الدوائية للدواء المطبق بجرعة وريدية وحيدة (نموذج متعدد الجرعة)
- 12- التسريب الوريدي
- 13- الحركية الدوائية للدواء المعطى ع ط الفم
- 14- تصميم نظام متعدد الجرعة
- 15- أنظمة التحرر الاستهدافي و الأشكال الصيدلانية الحيوية



### Apparent Volumes of Distribution

Total drug in the body = 1000 mg

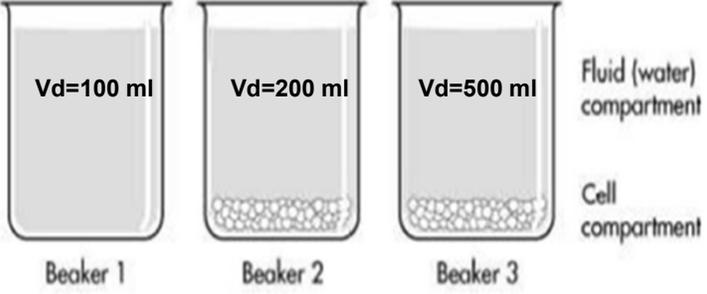


Plasma drug concentration = 50 mg/L

$$V = \frac{1000}{50} = 20 \text{ L}$$

حيوية وحرانك - 18-17 7

**100 mg (B= 1 mg/ml –B 2 = 0.5 mg/ml –B 3 = 0.2 mg/ml)**



Beaker 1      Beaker 2      Beaker 3

- Assume that three beakers are each filled with 100 mL of aqueous fluid. Beaker 1 contains water only; beakers 2 and 3 each contain aqueous fluid and a small compartment filled with cultured cells. **The cells in beaker 2 can bind the drug** while the **cells in beaker 3 can metabolize the drug.**

حيوية وحرانك - 18-17 8

**Q31** The absorption of which of the following drugs cannot be improved by particle size reduction?

- A  griseofulvin
- B  spironolactone
- C  digoxin
- D  erythromycin**
- E  none of the above

**Q50** Which of the following is true for determining the volume of distribution ( $V_D$ ) for a new drug?

- A   $V_D$  is determined from single-dose oral drug administration
- B   $V_D$  is determined from single-dose intravenous injection**
- C   $V_D$  is determined from single-dose subcutaneous drug administration
- D   $V_D$  is determined from single-dose intramuscular drug administration
- E   $V_D$  is determined from intravenous infusion

حيوية وحرانك - 18-17

9

**Q53** A drug will have a long half-life if:

- 1**  the volume of distribution ( $V_D$ ) is large
- 2**  drug clearance is high
- 3**  it is highly bound to plasma proteins
- A  1
- B  2
- C  1 and 2
- D  1 and 3**
- E  2 and 3

حيوية وحرانك - 18-17

10

## التوزيع الدوائي Drug distribution

عملية عكوسة حيث يترك الدواء الدوران الدموي لينتشر في العضوية ( السائل خارج الخلوي، الخلايا، الأنسجة)

□ ترتبط ألفة الدواء Affinity تجاه الأنسجة المختلفة

بالخواص الفيزيائية والكيميائية لهذا الدواء

□ يعتمد وصول الدواء إلى الخلال على:



A. جريان الدم

B. نفوذية الأوعية الشعرية

C. ارتباط الدواء بروتينات البلازما والأنسجة

D. ذوبانية الدواء في الماء أو الدسم (معامل التوزيع

(Log P

حيوية وحرانك - 17-18

11

## أنماط التوزيع

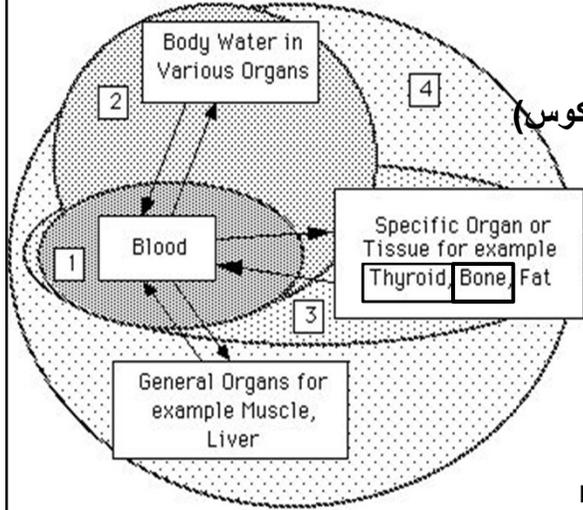
1- دكستران و الهيبارين

2- MW / + Soluble - - الإيتانول

3- يود - تتراسيكلين -

DDT- dicophane

4- معظم الأدوية (توزع عكوس)



ثنائي كلور ثنائي فنيل ثلاثي كلورو ايتان DDT



## Vd ومكان التوزيع

- 1- دكستران و الهيبارين ( $Vd=4$  ل) سيتوبلازما
- 2- MW /+ Solubl - الايتانول (30-50 ل) حجم الماء الكلي
- 3- يود - تتراسيكلين - dicophane ولديها Vd كبير جداً
- 4- معظم الأدوية (توزع عكوس)

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

13

## علاقة حجم التوزيع الظاهري Vd بالتوزيع

يعكس حجم التوزيع إلفة المادة الدوائية لبروتينات الدم وبروتينات الأنسجة :

حجم التوزيع كبير: يعني أن المادة الدوائية متجهة إلى الأنسجة (أي تبدي المادة الدوائية إلفة لبروتينات الأنسجة أكبر من الإلفة لبروتينات الدم).

حجم التوزيع صغير: يعني أن المادة الدوائية ذات إلفة لبروتينات الدم أكبر من الإلفة لبروتينات النسج.

حيوية وحرانك - 17-18

14

<b>Apparent Volumes of Distribution</b>		
<b>Drug</b>	<b>Liter/Kg</b>	<b>Liter/70 Kg</b>
<b>Chloroquine</b>	94	<b>6600</b>
<b>Nortriptyline</b>	20	<b>1400</b>
<b>Digoxin</b>	6.3	<b>440</b>
<b>Lidocaine</b>	1.5	<b>110</b>
<b>Theophylline</b>	0.45	<b>32</b>
<b>Tolbutamide</b>	0.12	<b>8.4</b>
حيوية وحرانك - 18-17		15

<b>العوامل المؤثرة على توزع الدواء</b>	
<b>Factors Affecting Distribution</b>	
<b>A- Rate of distribution</b>	<b>B- Extent of Distribution</b>
<b>1. Affinity and Membrane permeability</b> <b>2. Blood perfusion</b>	<b>1. Lipid Solubility</b> <b>2. pH - pKa</b> <b>3. Plasma protein binding</b> <b>4. Tissue drug binding</b>
حيوية وحرانك - 18-17	
16	

## A- معدل التوزيع (سرعة) Rate of distribution

حيوية وحرانك - 17-18

17

### 1- الألفة والنفوذية

- تختلف الكمية المثبتة من المادة من نسيج لآخر ويعود ذلك إلى :
- التوجه نحو موضع التأثير تفضل الأدوية التثبت على المواضع التي تظهر فيها فعاليتها فالأدوية المضادة للالتهاب مثل اندوميتاسين وفينيل بوتازون تميل للتوضع في المكان المصاب بالالتهاب
  - الفعالية الاستقلابية والاطراحية معظم الأدوية تنجذب بقوة نحو الكبد لفعاليتها الاستقلابية العالية ونحو الكليتين لوظيفتها الإطراحية
  - التفاعلات الكيميائية بين الدواء ومكونات العضوية ونذكر كأمثلة:
    - تتراسكلين + كالسيوم في العظام والأسنان
    - فينوتيازين + ميلانين في النسيج البصرية

حيوية وحرانك - 17-18

18



## 1- الألفة والنفوذية

التوزع في الجهاز العصبي المركزي :

يوجد حاجزان أساسيان يمكن للدواء أن يعبر من خلالهما نحو الجهاز العصبي المركزي :

➤ الحاجز الدموي الدماغي حيث يعبر الدواء مباشرة إلى الخلايا المخية

➤ الحاجز الدموي السيسائي حيث يعبر الدواء إلى السائل الدماغي السيسائي ومنه نحو الخلايا المخية

نقاط يجب أن تؤخذ بالاعتبار :

1- بطانة الشعيرات المخية مؤلفة من خلايا مترابطة تشكل حاجز يعيق عبور الأدوية

2- الفراغ بين الخلايا المخية صغير وفقير بالبروتينات التي يحتمل لها أن تثبت الأدوية

3- الشعيرات الدماغية مغطاة بخلايا نجمية تقف حائلاً أمام بلوغ الخلايا العصبية

حيوية وحرانك - 17-18

19 العصبية

## الآليات والعوامل المؤثرة في الانتشار العصبي:

يوجد آليتان رئيسيتان لمرور الأدوية عبر الحاجز الدماغي :

الجزئيات الغريبة المحبة للدهن تعبر بآلية الانتشار البسيط أو المسهل وفق اصطفاائية شديدة وتتعلق سرعة العبور :

1- بمعامل توزع المادة

**مثال:** توزع التيوبنتال أسرع من الباربيتال باثنين وعشرين مرة لأن معامل توزع الأول أكبر بخمسين مرة

2- بالتروية الجيدة للدماغ

**مثال:** سرعة دخول التيوبنتال إلى الدماغ أكبر بكثير من سرعة دخوله إلى العضلات

\*المواد الطبيعية كالحموض الأمينية والسكريات والمواد المشابهة لبنية المواد داخلية المنشأ تعبر بآلية النقل الفعال وفق انتقائية نوعية خاصة

**مثال :** الشكل المتناول في معالجة داء باركنسون هو الليفودوبا وليس

الدوبامين لأن الأخير لا يصل إلى الجهاز العصبي المركزي

حيوية وحرانك - 17-18

20

## عبور الحاجز المشيمي والعوامل المؤثرة فيه:

يتم تبادل المواد بين دم الجنين والأم عبر المشيمة عن طريق آليتين رئيسيتين :

- الانتشار المنفعل بالنسبة للأدوية غير المتشردة المنحلة في الدم وفق قانون فيك
- النقل الفعال والانتشار البسيط بالنسبة للمواد داخلية المنشأ فقط

حيوية وحرانك - 18-17

21

## والعوامل المؤثرة في عبور الحاجز المشيمي

الدور الذي تلعبه	العوامل المؤثرة
 <p>كلما كان ضعيفاً كان العبور سريعاً دور غير مؤكد دور مؤكد &gt;500 يعبر بسهولة 1000-500 العبور أصعب &lt;1000 العبور غير ممكن</p>	<p>المركب : التثبت على البروتينات البلازمية درجة التشرد الانحلالية في الدم الوزن الجزيئي</p>
<p>تؤثر فقط في عبور الجزيئات المنحلة بالدم خلال الحمل تنقص ثخانتها ويزداد سطحها مما يسهل عبورها مختلفة في أول الحمل ومتماثلة في آخر الحمل</p>	<p>المشيمة : التروية الدموية و طبيعتها الألفة نحو أنسجة الأم والجنين</p>

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

حيوية وحرانك - 18-17

23

لا يشكل الغشاء الخلوي عائقاً أمام المواد شديدة الانحلال في  
الدهم والمواد القطبية ذات الكتلة الجزيئية الصغيرة وهنا نجد  
أن الأعضاء التي ترويتها الدموية جيدة تجذب المواد بسهولة  
أكبر

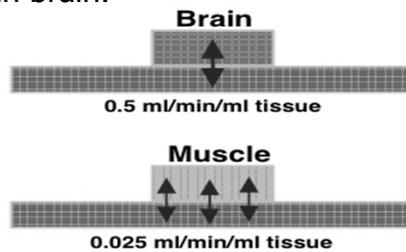
الأعضاء ذات التروية الجيدة:

الرئتين < الكليتين < الكبد < القلب < الدماغ

- لا نجد للتروية الدموية أثراً هاماً على سرعة توزع المواد ذات  
الانحلالية الضعيفة في الدهم والمواد القطبية ذات الكتلة  
الجزيئية الكبيرة ذات التغلغل النسيجي الضعيف بالأصل

- **Thiopental gets into the brain faster than muscle, whereas, penicillin gets into muscle more quickly than it gets into brain. Why ?**
- i) **Thiopental** is only **partly ionized** and passes into the brain or muscle easily. **Perfusion** limits the transport. Since brain has a **higher perfusion rate** the **thiopental** can transfer in and out more **quickly**.
- ii) **Penicillin** is quite **polar** and is thus slowly permeable. Permeability limited transfer is **faster in muscle** as muscle **capillaries are less restrictive**. Thus transfer of penicillin is faster in muscle than brain.

Comparison between drug transfer to Brain and Muscle



25

## B- مدى التوزيع (الكمية) Extent of Distribution

1. Lipid Solubility
2. pH - pKa
3. Plasma protein binding
4. Tissue drug binding

حيوية وحرانك - 17-18

26

## 1- الخواص الفيزيوكيميائية للدواء

- تلعب الخواص الفيزيوكيميائية للدواء الدور الأول في التوزيع
- تتعلق إمكانية عبور الغشاء الدسم وبالتالي التوزيع من الدم نحو الأنسجة بنسبة الشكل غير المتشرد إلى الشكل المتشرد من المادة التي تعتمد بدورها على كل من :

➤ درجة التشرد **pKa** للمادة

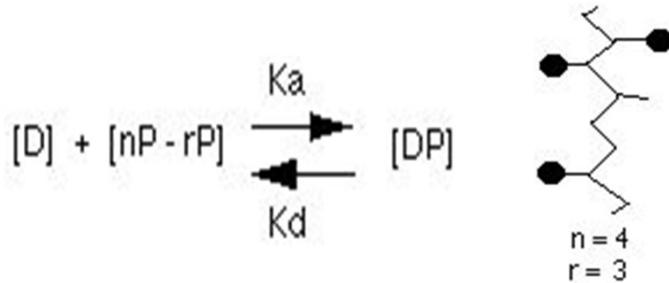
➤ ودرجة الحموضة **pH** للوسط المحيط

- المواد غير المتشردة ذات الانحلالية العالية في الدسم هي فقط القادرة على عبور الغشاء الدسم

حيوية وحرانك - 17-18

27

## Protein binding equilibria



حيوية وحرانك - 17-18

28



## 2- البروتينات البلازمية

- الشكل الحر للدواء هو القابل للانتشار في النسج
- شدة الارتباط بالبروتين تؤثر في التوزع النسيجي فالحموض الضعيفة التي نسبة ارتباطها بالألبومين (60% من بروتينات البلازما) عالية يكون حجم توزعها ضعيف لذلك نجدها في البلازما كالوارفرين وحمض الصفصاف
- تؤثر طبيعة المادة في سرعة التوزع بدءاً من البروتينات بالنسبة للمواد المحبة للدهن أما المواد القطبية فليس للتثبت البروتيني دور يذكر.

حيوية وحرانك - 18-17

29

Proteins with Potential Binding Sites for Various Drugs		
	Acidic Drugs	Basic Drugs
Binding Sites	Albumins	Globulins, $\alpha_{1r}$ $\alpha_{2r}$ $\beta_{1r}$ $\beta_{2r}$ $\gamma$
Example Drugs	Bilirubin, Bile acids, Fatty Acids, Vitamin C, Salicylates, Sulfonamides, Barbiturates, Phenylbutazone, Penicillins, Tetracyclines, Probenecid	Adenisine, Quinacrine, Quinine, Streptomycin, Chloramphenicol, Digitoxin, Ouabain, Coumarin

حيوية وحرانك - 18-17

30

## تصنيف الأدوية اعتماداً على تثبتها على البروتينات البلازمية:

1. أدوية شديدة التثبيت يزيد تثبتها على 75% مثل :  
وارفرين، فينيل بوتازون، كلوربرومازين، اميرامين
2. أدوية متوسطة التثبيت يتراوح تثبتها بين 35% إلى 75%  
مثل : بنلسين، أسبرين، تيوفيللين، كينيدين
1. أدوية ضعيفة التثبيت يقل تثبتها عن 35% مثل:  
باراسيتامول، مورفين، تتراسكلين، جنتاميسين



حيوية وحرانك - 18-17

31

## مقارنة بين خواص تثبت الأدوية الحمضية والأساسية الضعيفة:



الخاصية	حموض ضعيفة	أسس ضعيفة
طبيعة الارتباط	عكوس	عكوس
الألفة	قوية	ضعيفة
عدد مواضع التثبيت	قليل	كبير
ظاهرة الإشباع	ممكنة	نادرة
التداخلات الدوائية	محتملة	ضعيفة الاحتمال

حيوية وحرانك - 18-17

32

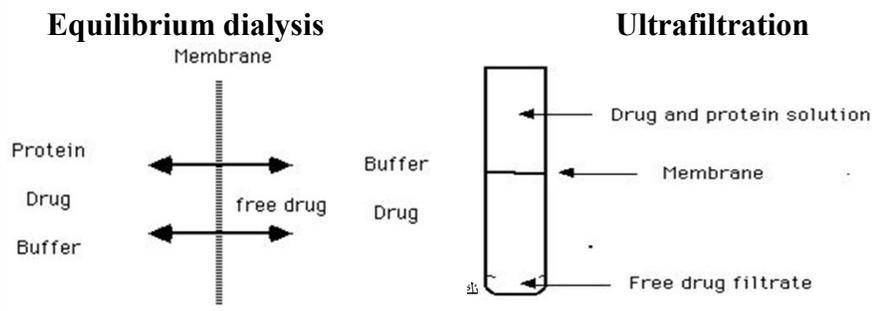
Percent Unbound for Selected Drugs	
Drug	Percent Unbound (100 * fu)
Digoxin	77
Gentamicin	90
Theophylline	85
Phenytoin	11 - 13
Diazepam	3 - 4
Warfarin	0.5
Phenylbutazone	1 - 5
Dicumarol	1 - 3

حيوية وحرانك - 18-17

33

## طرق دراسة التثبيت على البروتينات الدموية

- 1- مقياس الطيف : Spectral changes
- 2- الترشيح على الجيلاتين : Gel filtration
- 3- الديال أو التحال : Equilibrium dialysis
- 4- الترشيح الفائق : Ultrafiltration



## Factors that Decrease Plasma Protein Concentration

Mechanism	Disease State
Decreased protein synthesis	Liver disease
Increased protein catabolism	Trauma, surgery
Distribution of albumin into extravascular space	Burns
Excessive elimination of protein	Renal disease

حيوية وحرانك - 18-17

35

## العوامل المؤثرة في التثبث البروتيني:

يتأثر التثبث البروتيني للأدوية بأحد ثلاثة عوامل:

1. زيادة التركيز البروتيني البلازمي أو خفضه
  2. تغير في هيئة جزيء البروتين
  3. إزاحة مادة بأخرى عن موضع الارتباط
- ونلاحظ أن وجود عدد من العوامل السابقة يرتبط بحالات فيزيولوجية (العمر) أو مرضية أو دوائية.

حيوية وحرانك - 18-17

36

## العوامل المؤثرة في التثبث البروتيني:

### 1- العمر:

أ- حديثو الولادة: ليس هنالك نقص بالألبومين بل تكون لديهم:

1-ألفة الأدوية للبروتينات ضعيفة

2-تركيز البيليروبين والحموض الدسمة مرتفع وهي ذات ألفة كبيرة للألبومين

النتيجة : - ارتفاع الشكل الحر لبعض الأدوية مثل: الأمبيسيلين و دي فينيل هيدانتونين مقارنة مع الأشخاص البالغين

3 -ارتفاع الشكل الحر من البيليروبين ليصبح قادراً على عبور الحاجز الدماغي وبالتالي تخريب العصب لدى تناول أدوية شديدة الارتباط بالبروتينات كالسلفاميدات و الكلورامفينيكول التي تزيح البيليروبين من مواضع تثبته

حيوية وحرانك - 17-18

37

## العوامل المؤثرة في التثبث البروتيني:

### 1- العمر:

ب- المسنين: يصادف لديهم تناقص في الألبومينات وبالتالي نقص في التثبث البروتيني لبعض الأدوية غير أن هناك اختلاف كبير في التثبث من مادة لأخرى

أمثلة :- زيادة ارتباط بنزيل بنسيلين

- ثبات ارتباط الديازيبام

- تناقص ارتباط فينيل بوتازون و الوارفارين ومضادات

الاكتئاب ثلاثية الحلقة

حيوية وحرانك - 17-18

38

## العوامل المؤثرة في التثبيت البروتيني:

### 2- الحالات المرضية :

أ- القصور الكبدي : يلاحظ تناقص الألبومين نتيجة نقص التركيب و انتشار البروتين في الفراغات بين الخلايا مما يؤدي إلى تناقص العدد الكلي لمواقع الارتباط

### النتيجة :

- تأثير طفيف كما في المورفين (زيادة 15% في الشكل الحر فقط)
- تأثير شديد كما في الكينيدين (زيادة 300% في الشكل الحر)

حيوية وحرانك - 17-18

39

## العوامل المؤثرة في التثبيت البروتيني:

### 2- الحالات المرضية : ب- القصور الكلوي :

- يحدث إطراح بولي للألبومين و تغيير في بنية جزيئته وانشغال لمواقع الارتباط بمواد داخلية المنشأ

(حمض بول، بولة، كرياتينين، حمض الهيپوريك)

- تترافق الإصابة بزيادة في حمض ألفا 1-غليكوبروتين

### النتيجة :

- زيادة في الشكل الحر للأدوية المؤلفة من حموض ضعيفة بالخاصة مثل فينيتوين، كلوفيرات، ثيوبنتال
- تناقص الشكل الحر لبعض الأدوية الأساسية الضعيفة مثل الكينيدين نتيجة زيادة نسبة تثبته على حمض ألفا 1-

حيوية وحرانك - 17-18

40 غليكوبروتين

## العوامل المؤثرة في التثبيت البروتيني:

2- الحالات المرضية : ج- أمراض أخرى :

-الحالات الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي، داء كرون، عقب العمليات الجراحية، ردود الفعل بعد زرع الكلية، تنخرات العضلة القلبية، والحمل تؤدي جميعاً لزيادة في تركيز حمض ألفا 1-غليكوبروتين وإلى نقص الألبومين نتيجة انتشاره في السائل خارج الخلوي.

**النتيجة :**

- زيادة تثبت كل من البروبرانولول و الكلوربرومازين و الليدوكائين (أدوية أساسية)
- نقص تثبت كل من الوارفارين و الاندوميثاسين و الايبوبروفين (أدوية حمضية)
- فرط إفراز الدرق يؤدي لزيادة في البروتينات الشحمية
- الانتانات المزمنة تؤدي لزيادة في الغاما غلوبولينات

حيوية وحرانك - 17-18

41

## العوامل المؤثرة في التثبيت البروتيني:

3-التداخلات :

- أ- مواد داخلية المنشأ : خصوصاً في الحموض الضعيفة ويعود ذلك إلى التنافس على مواضع الارتباط نفسها ومن هذه المواد :
- حموض دسمة حرة ويزداد تركيزها بصورة مباشرة بعد الصيام، نتيجة التمارين الفيزيائية، في الداء السكري، فرط الدرق، الإنتان.
- البيليروبين الذي يقل استقلابه ويزداد تركيزه بشكل واضح عند حديثي الولادة
- المستقبلات الناتجة عن استقلاب الدواء في العضوية كما في الديزوبيراميد الذي يتنافس مع مستقبله منزوع الألكيل على مواضع الارتباط نفسه

**النتيجة :** إزاحة الدواء من مواضع ارتباطه وزيادة تراكيزه الحرة في

الدم<sup>42</sup>

حيوية وحرانك - 17-18

### العوامل المؤثرة في التثبيت البروتيني:

#### 3- التداخلات : ب- التداخلات الدوائية :

تعبر على قدرة مادة شديدة التثبيت على إزاحة مادة أخرى ويكون هناك: تثبيط تنافسي أي التنافس على موضع الارتباط ذاته

مثال : إزاحة الوارفارين من قبل فينيل بوتازون والتولبوتاميد من قبل السلفافينازول

تثبيط غير تنافسي ويحدث نتيجة تغير يطرأ على بنية جزيئة الألبومين

مثال : يقوم الأسبرين بأستلة الليزين في جزيئة الألبومين مما ينقص من تثبت مواد حمضية سلبية الشحنة كحمض التيلينيك

### 3- البروتينات النسيجية

- يعتمد التوزيع على ألفة الدواء للبروتينات النسيجية

- قد يظهر تنافس بين تثبت الدواء على البروتينات البلازمية والبروتينات النسيجية

- تكون شدة التثبيت على البروتينات النسيجية عالية لأسباب منها الألفة نحو البروتينات النسيجية، أو نحو الحموض النووية أو نحو النسيج الشحمية

مثال ذلك الأدوية شديدة الارتباط بالبروتينات البلازمية مثل الايمبرامين والبروبرانولول اللذان يتثبتان بنسبة عالية على حمض ألفا 1- غليكوبروتين.

مما سبق نستطيع أن نميز ما بين التركيز الدموي الكلي والتركيز الدموي الحر و هذا نعبر عنه بما يسمى نسبة الدواء الحر (غير المرتبط) في الدم (Fu (fraction unbound) .

وبالمثل لدينا تركيز نسيجي كلي وتركيز نسيجي حر و نعبر عنه بما يسمى بنسبة الدواء الحر (غير المرتبط) في الأنسجة Fut (t) تعني tissue).

تتراوح قيمة كل من Fu و Fut ما بين (الصفير والواحد) وعند ضربها بالحجم سنحصل على كمية الدواء الموجودة في الجسم، حيث أن ضرب Fu بحجم الدم ينتج عنه كمية المادة الدوائية الحرة في الدم، وضرب Fut بحجم النسج ينتج عنه كمية المادة الدوائية الحرة في النسج.

مثلاً  $Fu = 0.25$  يعني أن ربع التركيز المتواجد في الدم في تلك اللحظة يكون بشكل حر والباقي يكون بشكل مرتبط مع بروتينات الدم.

لدينا أيضاً ما يعرف بالـ **Fb (fraction bound)** وهو الجزء المرتبط مع بروتينات الدم:

$$Fb=1-Fu$$

كذلك لدينا **Fbt** الذي يمثل الجزء المرتبط مع بروتينات النسج:

$$Fbt=1-Fut$$

عندما يتساوى التركيز الحر الدموي مع التركيز الحر النسيجي نحصل على ما يسمى بـ تجانس توزع المادة الدوائية في الجسم ، لكن هذا لا يعني تساوي التراكيز الكلية في كل من الدم و الأنسجة .

## التثبيت على الكريات الحمراء

- أقل أهمية من التثبيت على البروتينات البلازمية
- يتوضع الدواء على الغشاء الخلوي أو في مكونات الخلية كالهيموغلوبين والأنيدراز الكربونية
- أمثلة الأدوية التي تثبت عليها : كلوربرومازين - بروبرانولول - فينوباربيتال- حمض الصفصاف
- ظاهرة الإزاحة ليست مماثلة لما يتم في البلازما فحمض الصفصاف يزيج الفينوباربيتال من مواضع ارتباطه على الألبومين ولكنه غير قادر على ذلك حين يكون التثبيت على الكريات الحمراء.

حيوية وحرانك - 17-18

47

## التوزع الظاهري والعمر النصفى للدواء

- يؤثر حجم التوزع الكبير على العمر النصفى للدواء  $t_{1/2}$
- حجم التوزع الظاهري كبير ← معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلاسمي الأمر الذي يعني أن:
  - الدواء غير متوافر للإطراح
  - زيادة العمر النصفى للدواء
- أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفى للدواء

$$t_{1/2} = (Vd \times 0.693) / Cl$$

حيوية وحرانك - 17-18

48