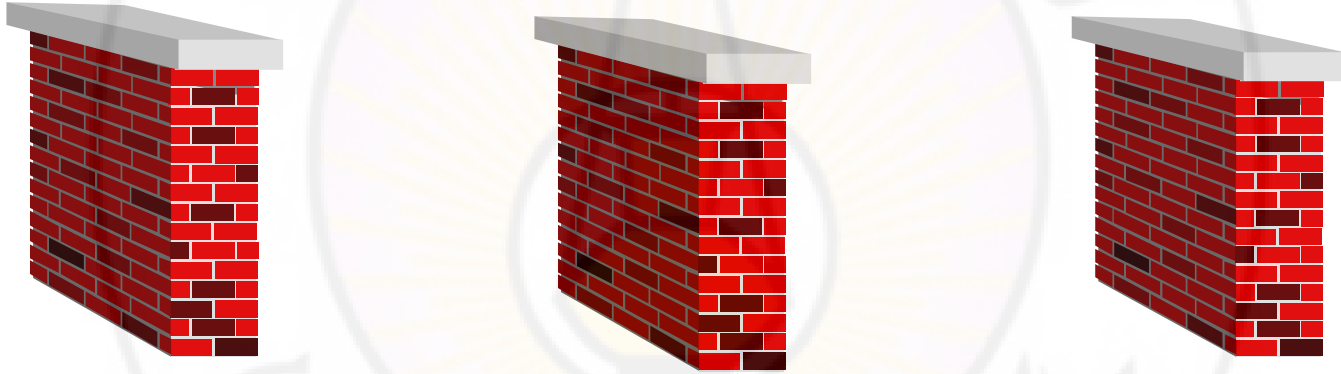


Biopharmaceutical Classification System

Class	solubility	permeability	comment
Class 1	High	High	Bioavailability problem is not expected for immediate release drug products
Class 2	Low	High	Bioavailability is controlled by the dosage form and rate of release of the drug substance.
Class 3	High	Low	Drug is permeability limited Bioavailability may be incomplete if the drug is not released and dissolved within absorption window.
Class 4	Low	Low	Difficulty in formulating a drug product that will deliver consistent drug bioavailability. An alternate route of administration may be needed.

ركائز التصنيف الصيدلاني الحيوي

Pillars of the BCS

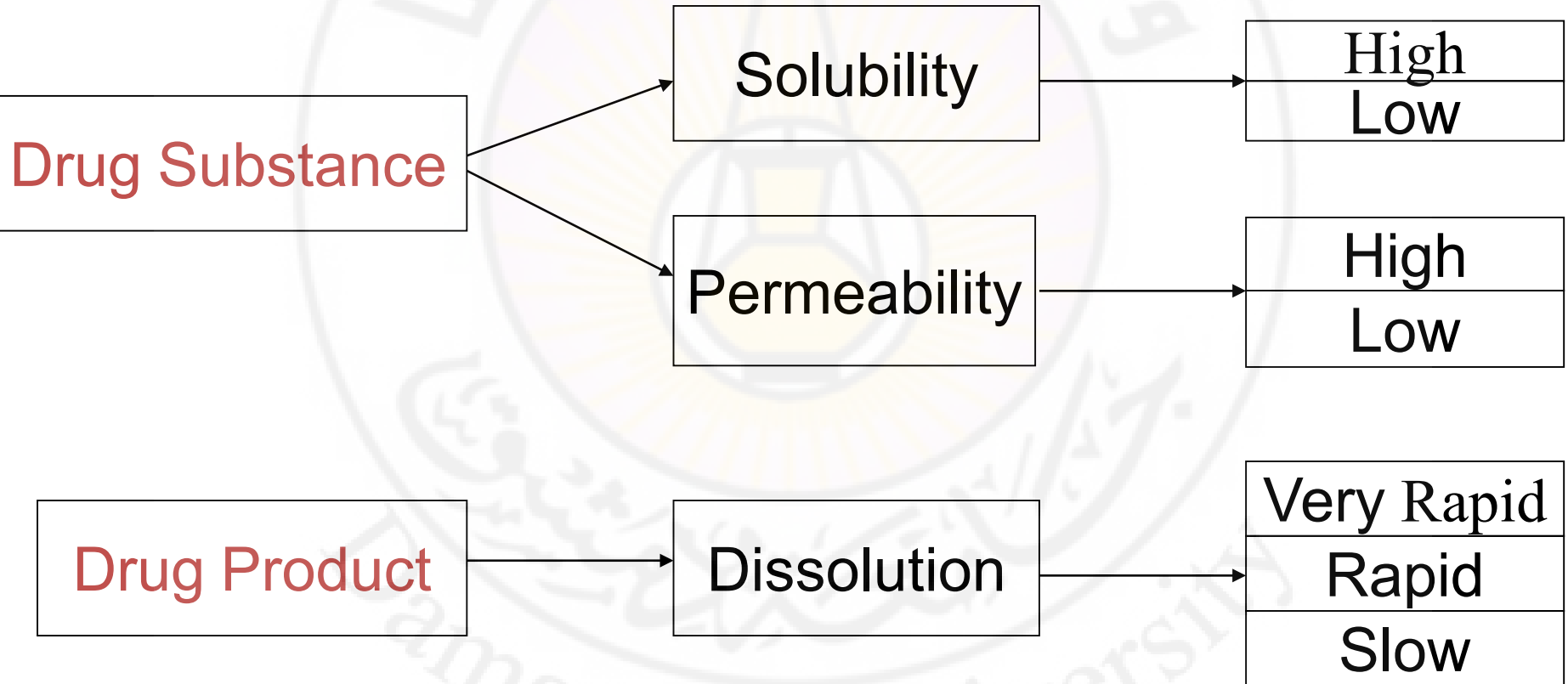


معدل الانحلال

النفوذية

الذوبانية

BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)



FDA BCS-BIOWAIVER GUIDANCE

Dissolution

- ▶ Very rapidly dissolving $\geq 85\%$ within **15 min**
- ▶ Rapidly dissolving $\geq 85\%$ within **30 min**
- ▶ Slowly dissolving – more than **30 min** for **85%** dissolution

EMA BIOEQUIVALENCE GUIDELINE - 2010

solubility drug substance

- The pH-solubility profile of the drug substance should be determined and discussed.
- The drug substance is considered highly soluble if the highest single dose administered as immediate release formulation(s) is completely dissolved in 250 ml of buffers within the range of pH 1 – 6.8 at 37 ± 1 °C.

This demonstration requires the investigation in at least three buffers within this pH range (preferably at pH 1.2, 4.5 and 6.8)

BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)

- ❖ The successful development of medicinal products for oral use requires identification of the rate limiting step(s) of the intestinal absorption process of the active substance
- ❖ 3 major factors govern drug absorption:
 - Aqueous solubility
 - Intestinal permeability
 - Dissolution

active substance
active substance
oral formulation

Biopharmaceutics Classification System

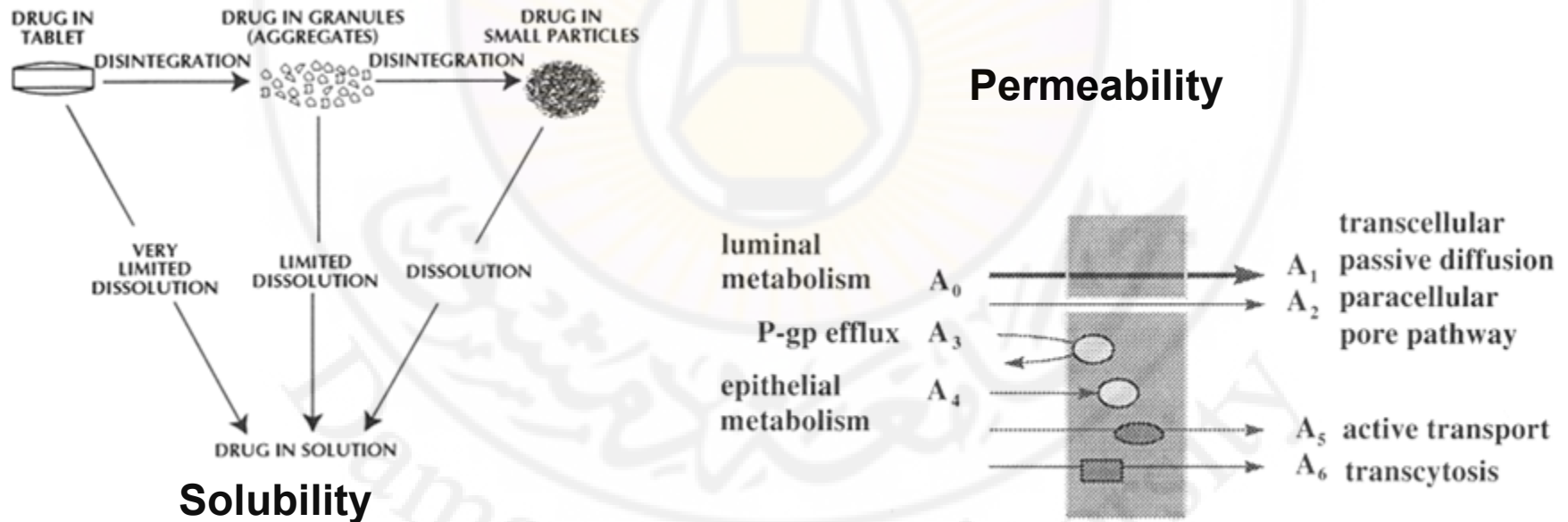
Permeability: P_{eff} ($\times 10^{-4}$) cm/sec	Class I: HS/HP RLS: Gastric emptying IVIVC: No When dissolution rate > gastric emptying, dissolution is not likely to be rate limiting Examples: Verapamil, Propranolol, Metoprolol	Class II: LS/HP RLS: Dissolution IVIVC: Yes Examples: Ketoprofen, Naproxen, Carbamazepine
	Class III: HS/LP RLS: Permeability IVIVC: No Examples: Ranitidine, Cimetidine, Atenolol	Class IV: LS/LP RLS: Various factors In vitro dissolution may not be reliable IVIVC: May be. Examples: Furosemide, Hydrochlorothiazide
	0	10
	100	250
	1000	10,000
	ml	

Volume of aqueous buffer needed to dissolve the highest unit dose, pH 1-8 arrange.

RLS: Rate limiting Step.

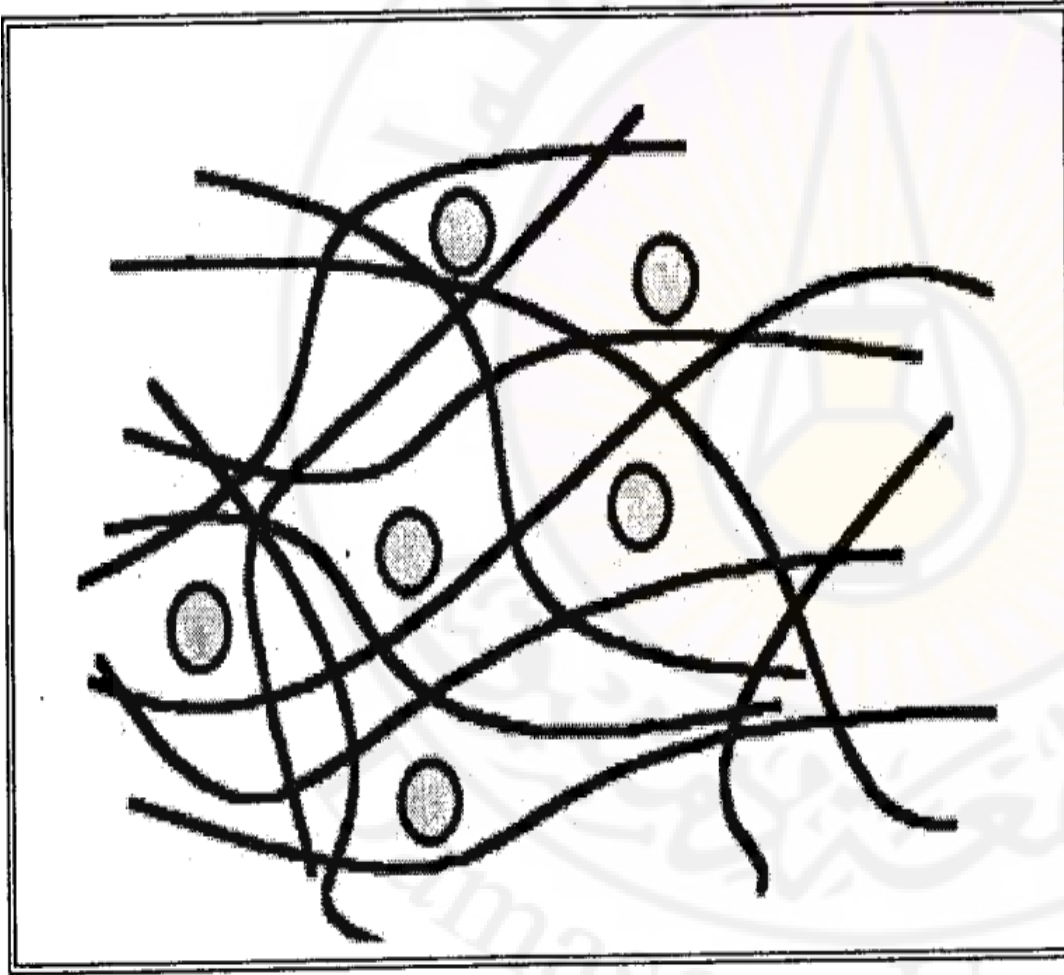
BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)

solubility, dissolution and **permeability** are the 3 major factors controlling the oral absorption of drug substances from IR oral medicinal products



Enhancing dissolution profile

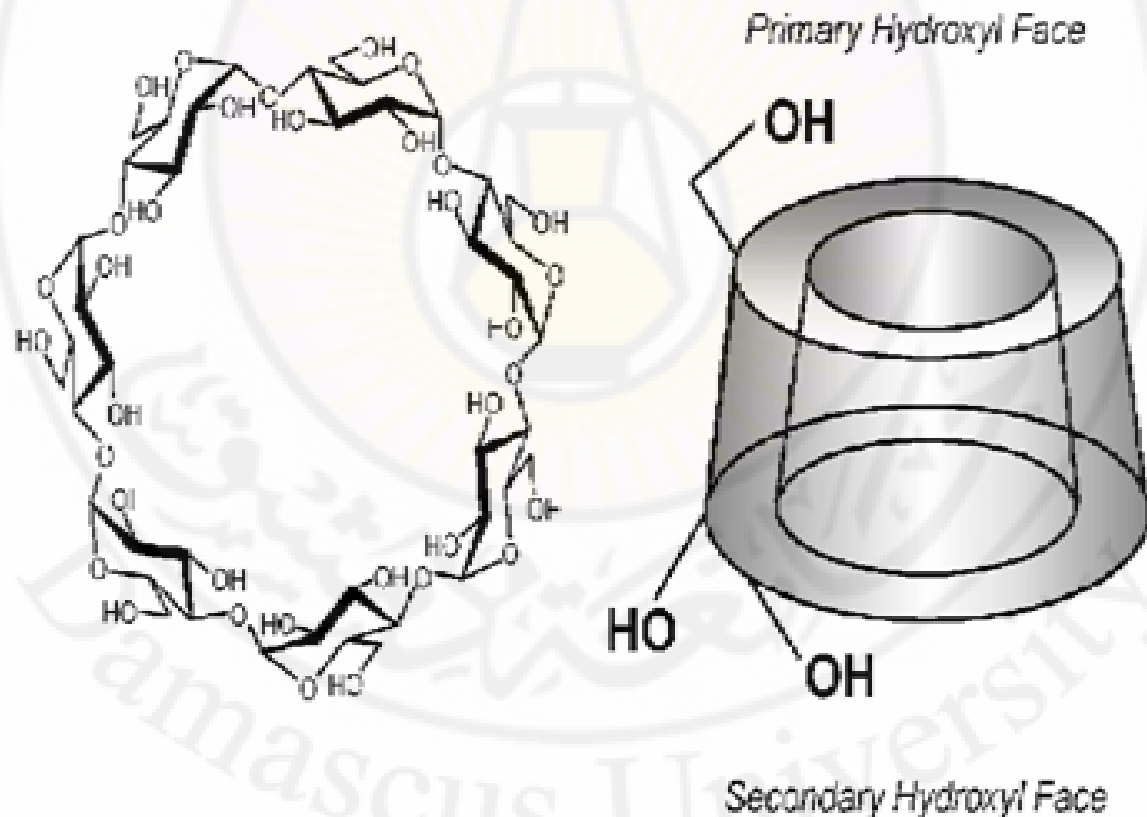
تحسين مرتسم الانحلال



المبعثرات الصلبة
solid dispersion

تشكيل معقدات مع مشتقات السيكلوديكسترين

Complexation with cyclodextrin derivatives



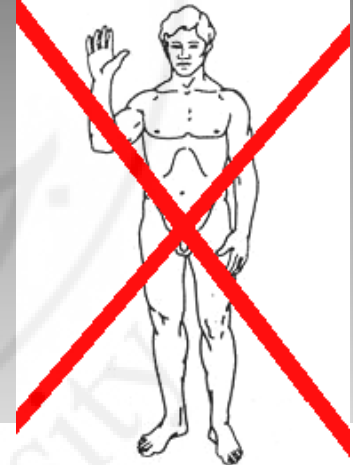
BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM

API	BCS	API	BCS	API	BCS
Alprazolam	Class I	Clarithromycin	LS	Nimesulide	Class II
Amlodipine	Class I	Doxazocin	Class I	Nitrofurantoin	Class IV
Ascorbic Acid	Class III	Flurbiprofen	Class II	Penicilamine	Class III
Atorvastatin	Class II	Folic Acid	Class IV*	Simvastatin	Class II
Azithromycin	LS - Class II	Glipizide	Class II*	Terazocin	Class III
Celecoxib	Class II	Ibuprofen	Class II	Terbinafine	Class I
<u>Cetirizine</u>	<u>Class I</u>	Montelukast	Class I	Valsartan	Class II
<u>Levocetirizine</u>	<u>Class I</u>	Lomefloxacin	Class I	Lidocaine	Class I
Minocycline	Class I	Niacin	Class III	Pravastatin sodium	Class I

Biowaiver الاعفاء الحيوي

الاعفاء الحيوي هو قبول استبدال دراسات التكافؤ الحيوي في المختبر بالدراسات في الانسان.

Biowaiver is in vitro instead of in vivo
'bioequivalence' testing



FDA BCS-BIOWAIVER GUIDANCE

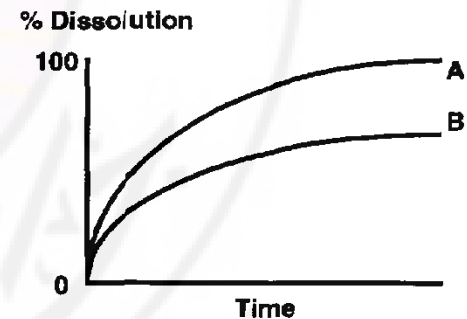
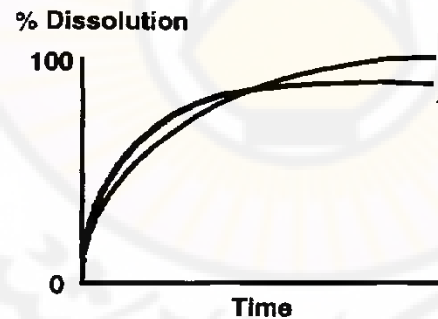
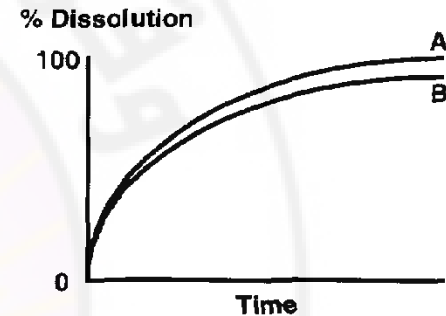
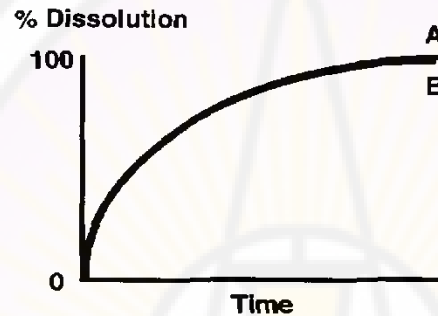
Dissolution

- FDA criteria for BCS-based biowaiver:
 - **BCS class I** drug substances
 - Oral IR solid dosage form
 - Rapid in vitro dissolution and similar to **REFERENCE** product
 - Wide therapeutic window
 - Excipients should be FDA approved for IR solid dosage forms

مقارنة مرتسمات الانحلال

Dissolution Profile Comparison

Are These
Profiles
Similar?



Dissolution Profile Comparison

$$f_1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} \cdot 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

- R_t and T_t are the cumulative % dissolved at each of the selected n time points
- f_1 is proportional to the average difference between the two profiles (difference factor)
- f_2 is inversely proportional to the average squared difference between the two profiles and measures the closeness between the two profiles (similarity factor).

F1 between (0 – 15)

F2 between (50 – 100)

عامل التشابه Similarity Factor

$$f_2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

n = عدد النقاط الزمنية

R_t= x النسبة المئوية الدائبة من المستحضر المرجعي عند النقطة الزمنية

T_t= x النسبة المئوية الدائبة من المستحضر المرجعي عند النقطة الزمنية

- ثلاث نقاط زمنية على الأقل
- 12 يجب العمل على 12 وحدة من المستحضرين
- قياس واحد فقط بعد الوصول الى 85% ذويان
- **RSD**: ≤ 20% at early time point & ≤ 10% at higher time points

USP General Chapter <711> Dissolution

■ Apparatus 1 and 2

- Disintegrating Tablets for *USP Dissolution* Performance Verification Test: Prednisone RS Tablets, lot P0E203
- *USP Dissolution Calibrator, Non-disintegrating* Type: Salicylic Acid Tablets RS, lot Q0D200

■ Apparatus 3

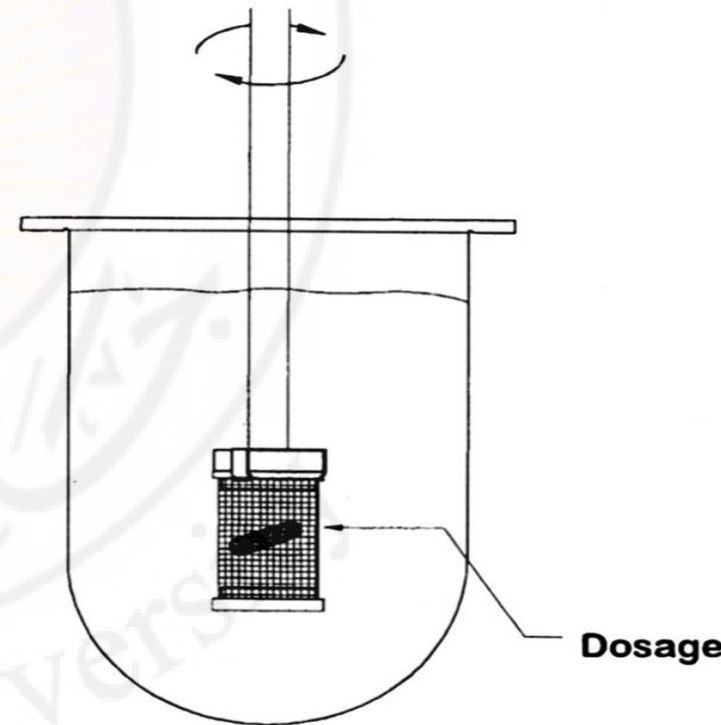
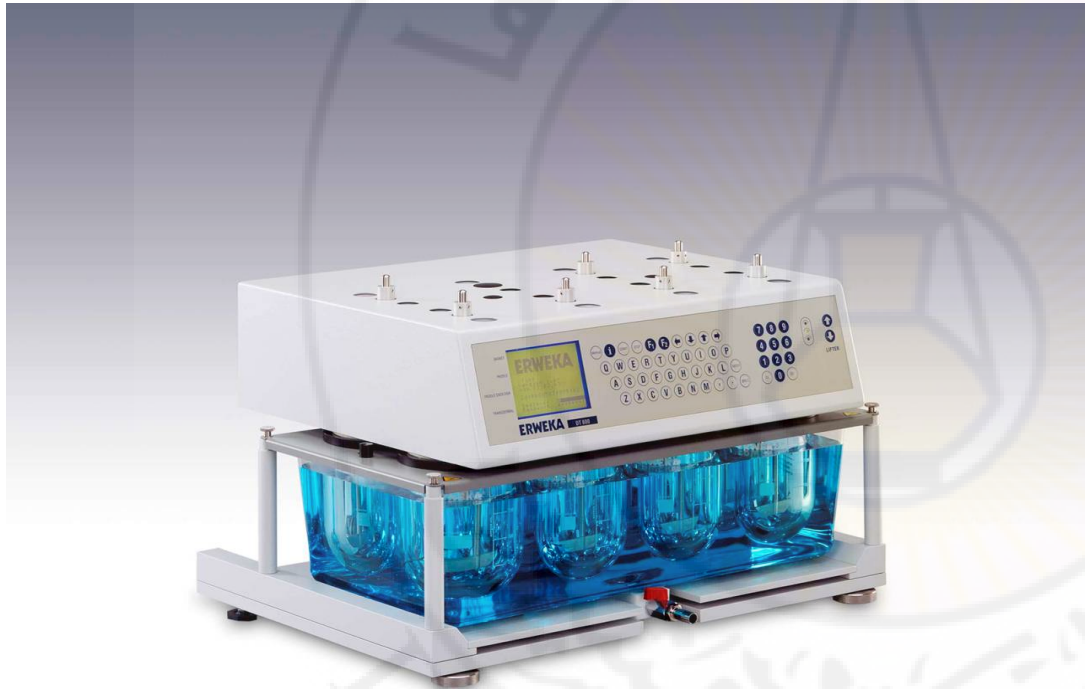
USP Drug Release Calibrator for Apparatus 3:
USP Chlorpheniramine Maleate Extended Release Tablets RS lot G0B259

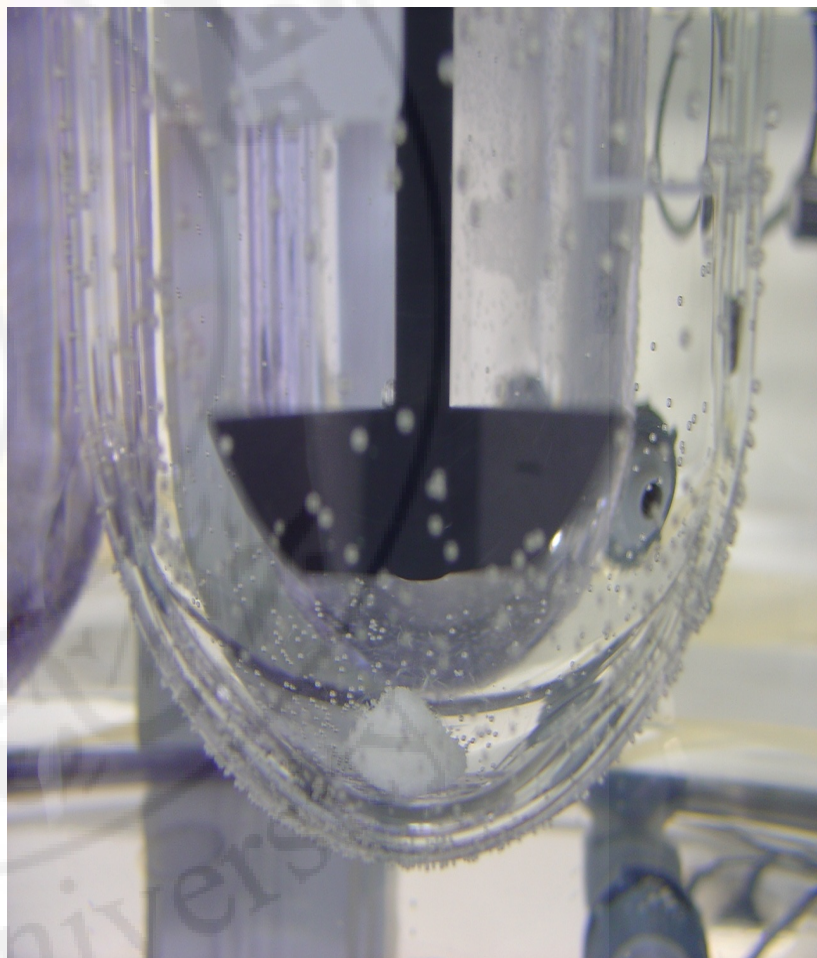
■ Apparatus 4

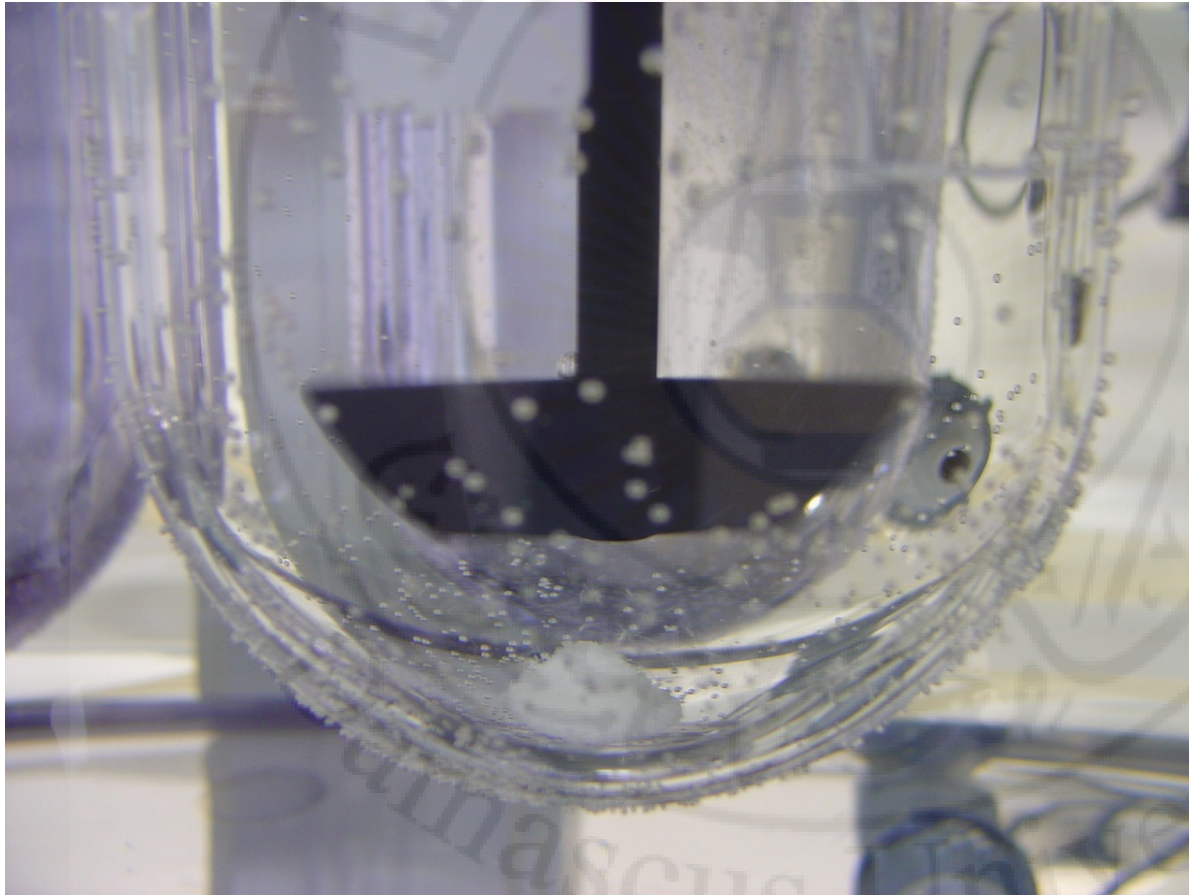
to come

■ Apparatus 5, 6 and 7

to be specified







USP Chapters <711>, <724>

USP apparatus

Apparatus 1	Rotating Basket	Capsules, Tablets
Apparatus 2	Paddle	Tablets, Capsules, modified drug products, suspensions
Apparatus 3	Reciprocating cylinder	Extended release drug products
Apparatus 4	Flow cell	Drug products containing low-water-soluble drugs
Apparatus 5	Paddle over disk	Transdermal drug products
Apparatus 6	Cylinder	Transdermal drug products
Apparatus 7	Reciprocating disk	Extended release drug products
Rotating bottles	(Non-USP-NF)	Extended release drug products (beads)
Diffusion Cells (Franz)	(Non-USP-NF)	Ointments, Creams, transdermal drug products

USP Chapters <711>, <724>

USP apparatus

- Apparatus 1 (basket)
 - Apparatus 2 (paddle)
 - Apparatus 3 (reciprocating cylinder)
 - Apparatus 4 (flow-through cell)
 - Apparatus 5 (paddle over disk)
 - Apparatus 6 (cylinder)
 - Apparatus 7 (reciprocating holder)
- Solid Oral Dosage Forms**
- Various Dosage Forms**
- Topical Dosage Forms**

APPARATUS 3

(Reciprocating Cylinder)



APPARATUS 4

flow-through cell



APPARATUS 4

flow-through cell

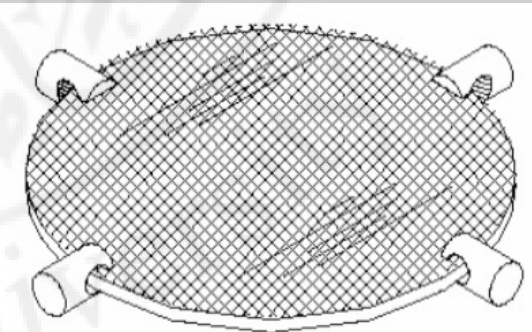


USP 724 Apparatus 5

Transdermal Patch Retainer (Hanson Style)

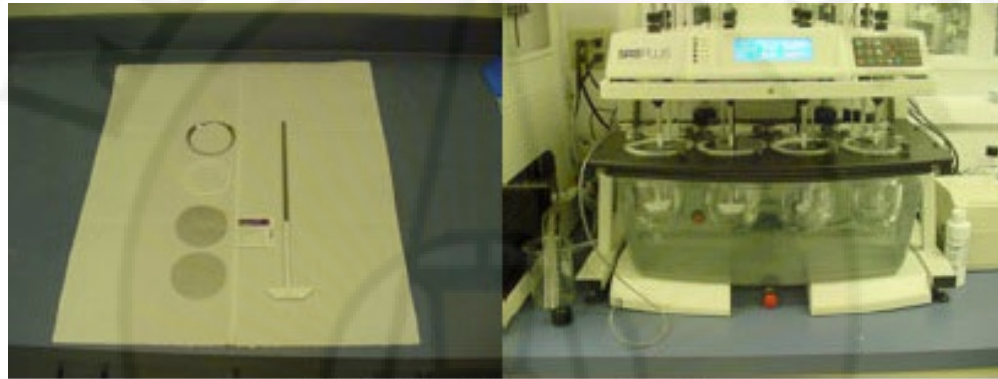
- The **Transdermal Patch Retainer** is a simple economic device which is used with any standard Dissolution Test Station.
- The patch dosage form is placed against the glass disc (delivery side up) and retained with the 17 mesh Teflon screen.
- Four Teflon clip/feet retain the assembly and position the assembly in a standard 1 liter dissolution vessel.

- **Materials: Borosilicate Glass and Teflon**
- **17 mesh is standard, others available**
- **Accommodates patches up to 90 mm**
- **US Pharmacopeia 724 Compliant**

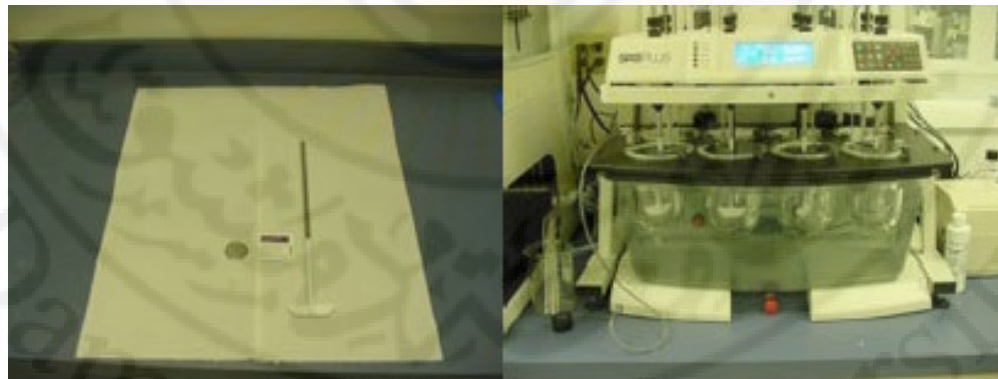




Apparatus 5



Modified Apparatus 5



USP Apparatus 5

USP 724 Apparatus 6

Transdermal Rotating Cylinder

- The Apparatus 6 Rotating Cylinder is used for testing Transdermal Patches in any standard
- Dissolution Test Station. The optional extension is used for larger patches. The extension
- easily connects to the cylinder with a precision frictional fit. The Rotating Cylinder is
- serialized. The extension is also serialized with a serial number which corresponds to the
- Rotating Cylinder serial number. The precision friction fit requires the Rotating Cylinder and
- optional Extension be purchased as a matched set.

USP method 6

compliant rotating cylinder for transdermal testing



USP 724 Apparatus 6

Transdermal Rotating Cylinder



Apparatus 7

- It is for testing transdermal product
- A motor drive assembly is used to reciprocate the system vertically.
- Samples are placed on disc-shaped holders using cuprophan supports.
- The test is carried out at 32 °C.
- Reciprocating frequency is 30 cycles /min.

Apparatus 7



Figure 1. USP Apparatus 7 and the temperature controller (VK 750D Heater/Circulator) made by VanKel/Varian.

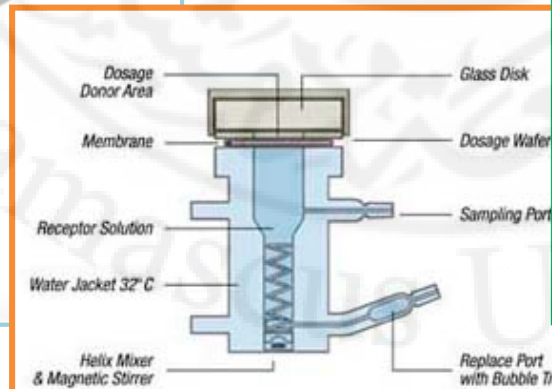
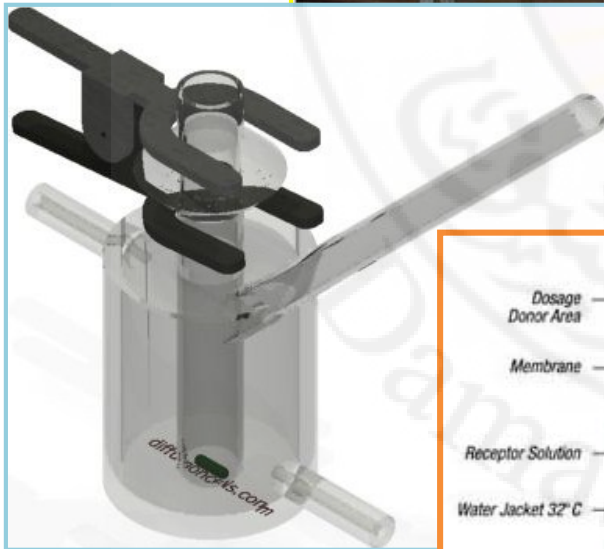


Figure 2. USP Apparatus 7 and the temperature controller made by Logan Instruments.

Diffusion Cells (Franz)

- Franz cells is used to characterize the in vitro drug release and drug permeation kinetics from a topical drug product (Ointment , Cream, Patches , ...)
- The source of the skin is may be human cadaver skin or animal skin (hairless mouse skin).

Diffusion Cells (Franz)



the absorption time with the dissolution time

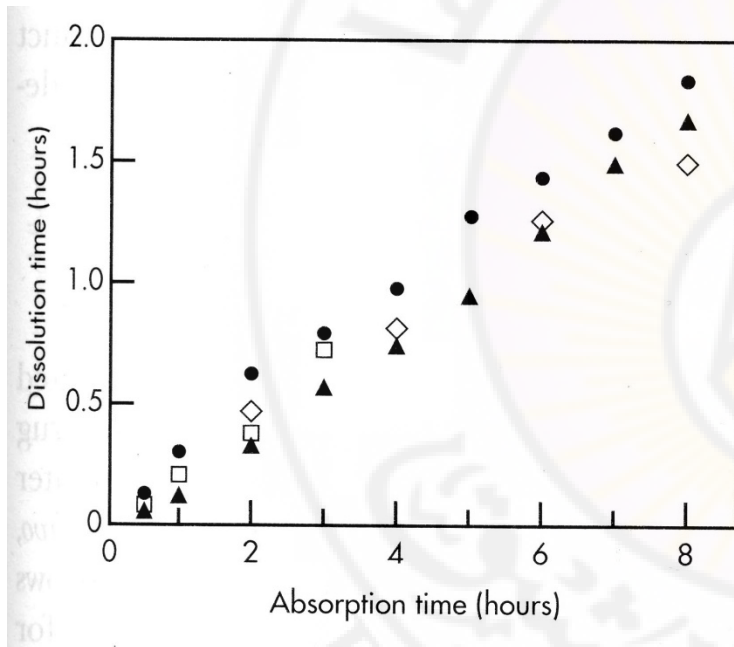


Figure 14-10. An example of correlation between time required for a given amount of drug to be absorbed and time required for the same amount of drug to be dissolved *in vitro* for three sustained-release aspirin products.

(From Wood, 1966, with permission.)

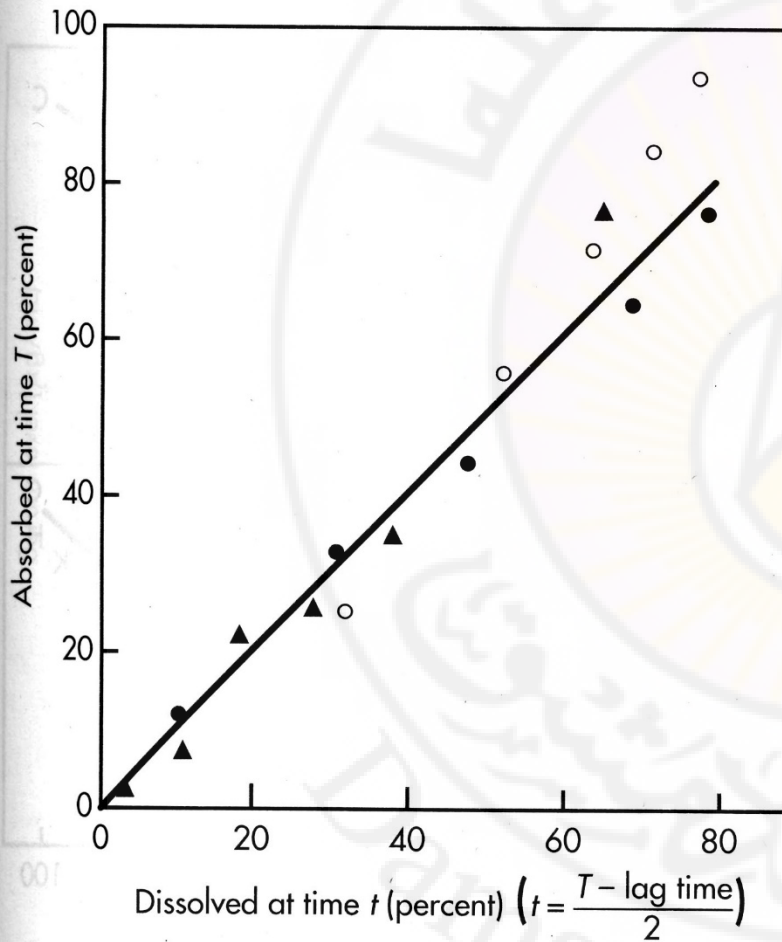
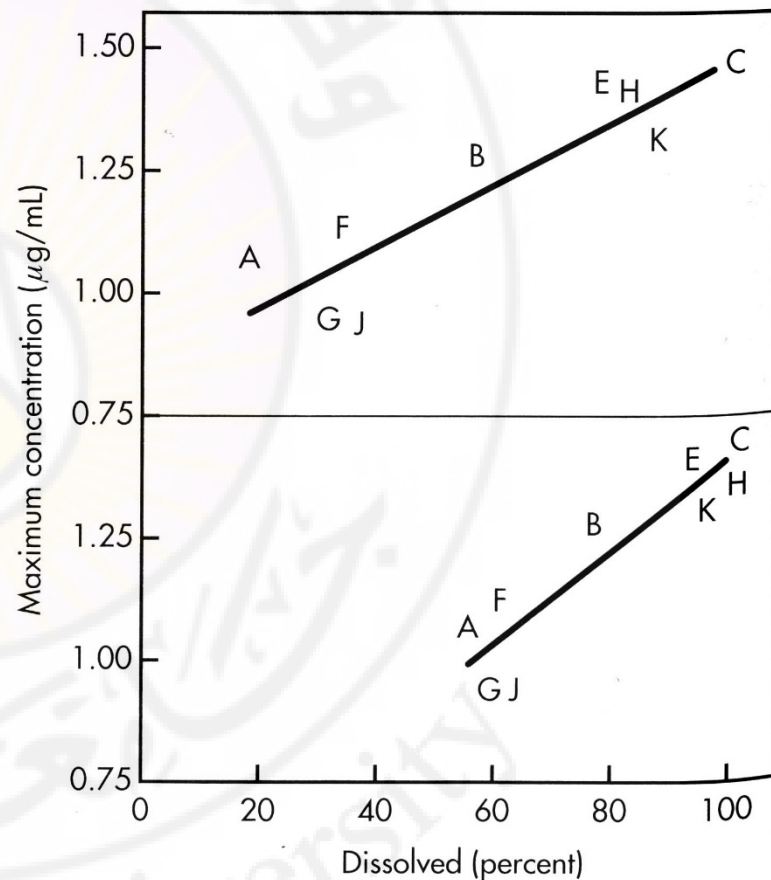


Figure 14-11. An example of continuous *in-vivo-in-vitro* correlation of aspirin.
(From Levy et al, 1965, with permission.)

Figure 14-12. *In-vitro-in-vivo* correlation between $C_{\max}$ and percent drug dissolved. Top, 30 min (slope = 0.06, $r = 0.902$, $p < 0.001$). Bottom, 60 min (slope = 0.10, $r = 0.940$, $p < 0.001$.) (Letters on graph indicate different products.)
(From Shah et al, 1983, with permission.)



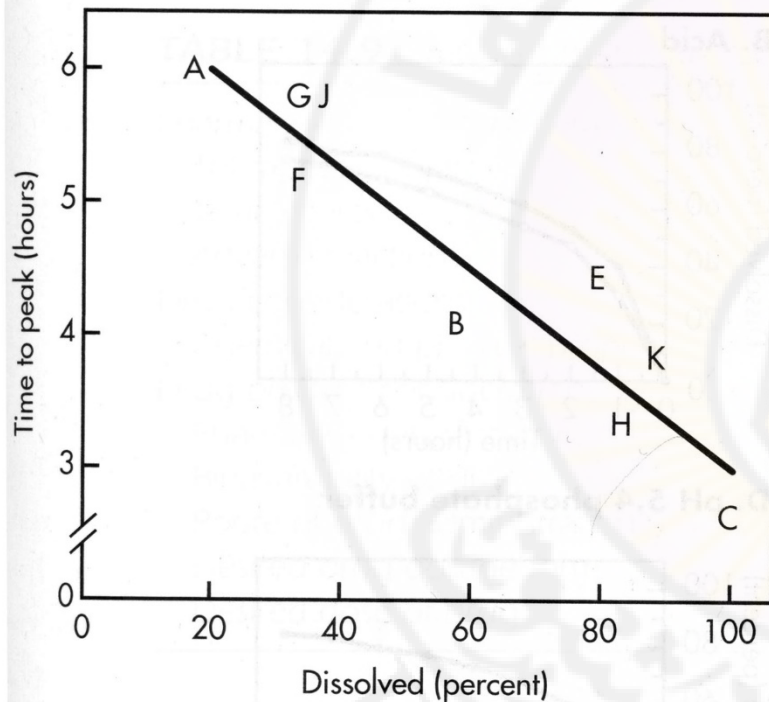


Figure 14-13. *In-vitro-in-vivo* correlation between $t_{\max}$ and percent drug dissolved in 30 minutes by basket method. Letters on graph indicate different products.

(From Shah et al, 1983, with permission.)

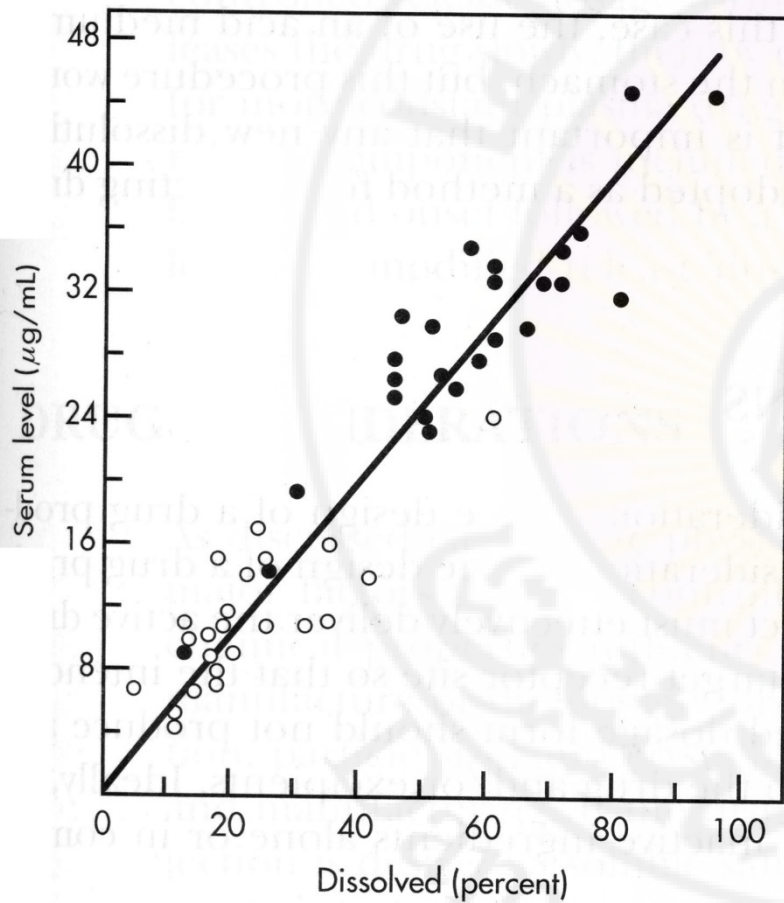


Figure 14-14. Example of *in-vivo-in-vitro* two-point correlation between 10-minute serum level and percent dissolved at 1.2 minutes (O) and the 20-minute serum level and percent dissolved 4.2 minutes (●).
(From Wood, 1966, with permission.)

Choosing suitable dissolution medium

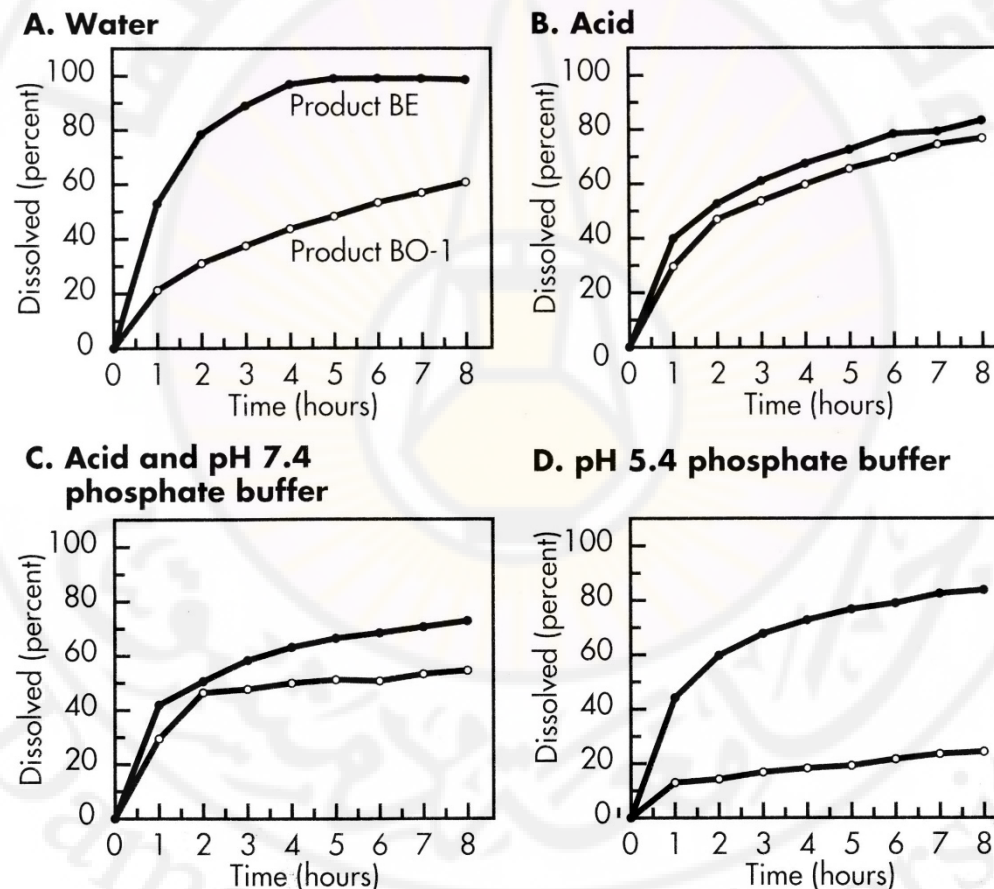
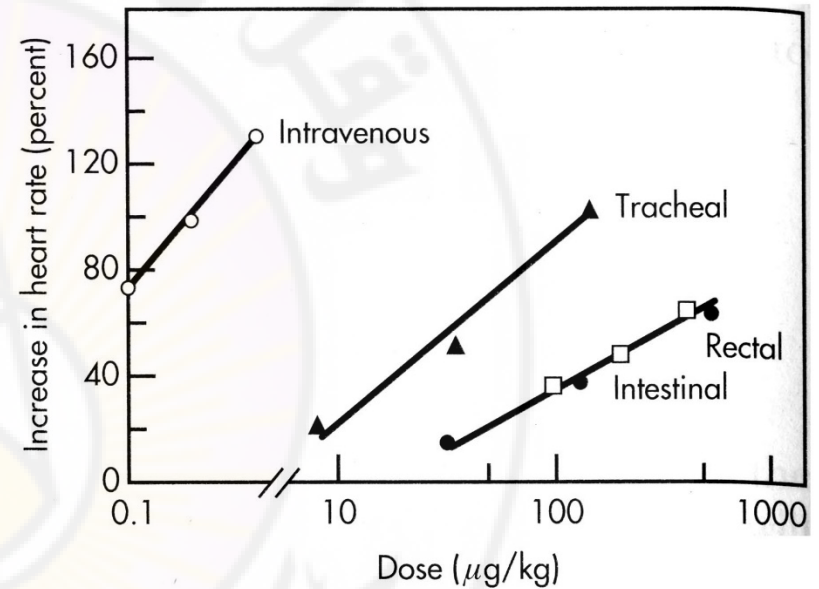


Figure 14-15. Dissolution profile of two quinidine gluconate sustained release products in different dissolution media. Each data point is the mean of 12 tablets. (● = product BE, O = product BO-1.) (From Prasad et al. 1983. with permission.)

Figure 14-16. Dose–response curve to isoproterenol by various routes in dogs.
(From Gillette and Mitchell, 1975, with permission.)



Example

Ciprofloxacin: two batches of same product

Product	Manufacturer	Batch Nr	Expiry date	Status
Cipro 500	ABC Ltd	xxx	06/2007	Test
Cipro 500	ABC Ltd	zzz	07/2007	Reference

Apparatus paddle at 50 rpm

Medium 1: simulated gastric fluid without pepsin (SGF) (900 ml)

Medium 2: acetate buffer pH 4.5 (900 ml)

Medium 3: phosphate buffer pH 6.8 (900 ml)

Temp.: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ (start, middle, end)

Units: Twelve tablets per medium, each batch

Sampling: Manual, through in-line filter (0.45 μm PVDF unit)
at 10, 15, 20, 30 and 45 minutes

Analysis: HPLC analysis for ciprofloxacin

Example .Cont....

Ciprofloxacin: two batches of same product

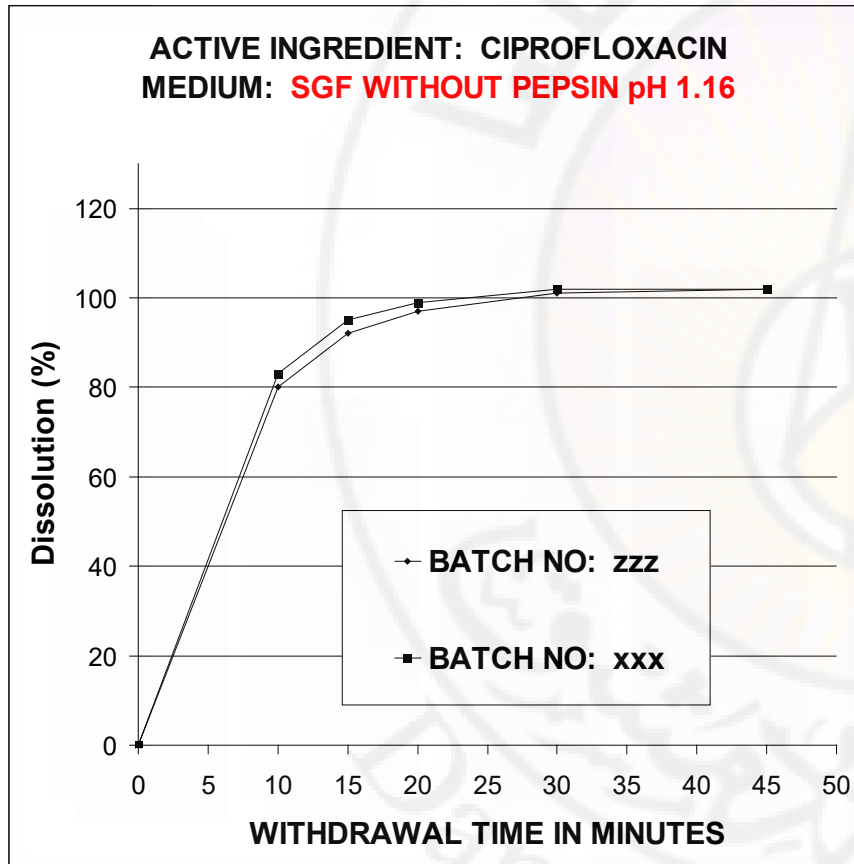
Medium▶	SGF, pH 1.16		Buffer pH 4.5		Buffer pH 6.8	
	% dissolved		% dissolved		% dissolved	
Time (min)	b/n xxx	b/n zzz	b/n xxx	b/n zzz	b/n xxx	b/n zzz
10	83	80	93	96	28	31
15	95	92	97	99	34	36
20	99	97	99	100	38	39
30	102	101	100	100	39	40
45	102	102	102	101	39	41
similarity ? n = ?						

Conclusion: The profiles in all three media can be regarded similar / not similar.

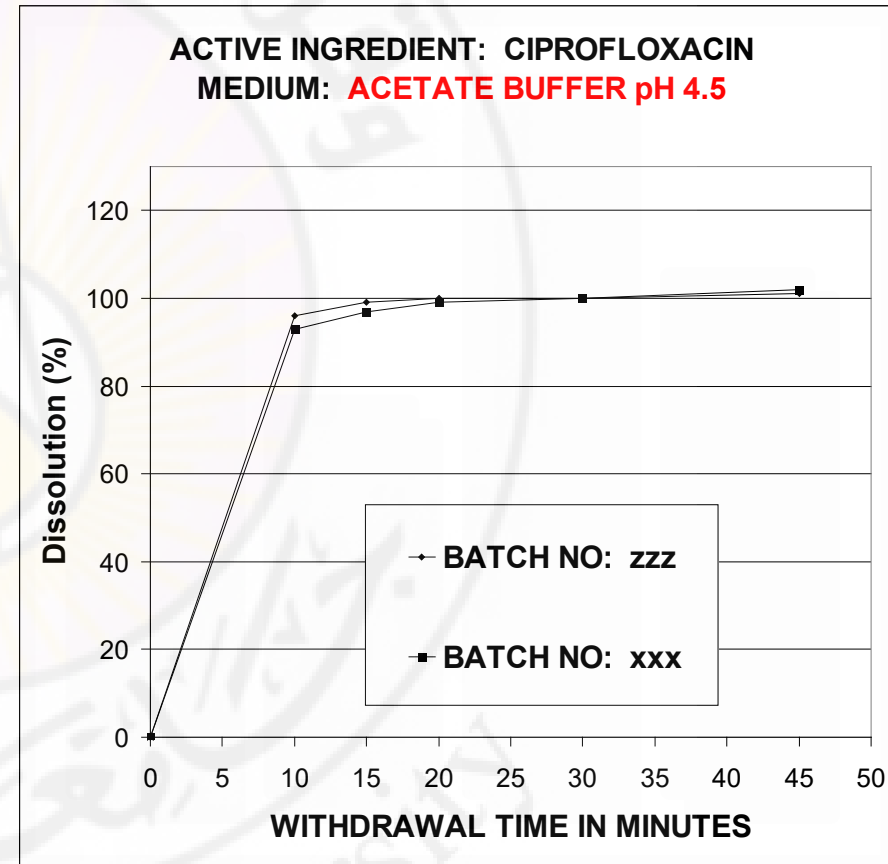
Example .Cont....

Ciprofloxacin: two batches of same product

SGF without pepsin, pH 1.16



Acetate buffer pH 4.5



Study the kinetics of drug after
single intravenous dose
One compartment open model



Compartment model

الحجرة هي مجموعة النسيج التي لها تروية دموية واحدة ونفس الألفة تجاه الدواء.

Compartment is group of tissues having the same blood flow and the same affinity to drug.

..



مقدمة:

في السنوات الأخير ظهر اهتمام كبير في علم حركية الدواء وشغل الموضوع الصيادلة والأطباء وكثير من العلماء المهتمين في البحث في الدواء للمعلومات المتزايدة التي وفرها هذا العلم. وهذه المعلومات نتجت عن دراسة تجريبية على الإنسان والحيوان.

حركية الدواء هي دراسة العوامل التي تحكم مستويات الدواء في الجسم وبدقة أكثر هي دراسة معدل سرعة عمليات الانتقال المترافقة مع الامتصاص، التوزع، الاستقلاب والطرح من جسم الإنسان.

أول دراسة لحركية الدواء بالتفصيل هي دراسة أجراها الطبيب السويدي الذي درس حركية الأسيتون في جسم الأرنب ثم في Eric Widmark جسمه هو شخصياً وكان ذلك في عام 1920.

(وهو واحد $t_{1/2}$ biological half life وأما فكرة نصف العمر الحيوي من أهم مقاييس حركية الدواء فتعود عن اختفاء الكلوروفورم John Snow إلى 1848 عندما كتب الطبيب من الجسم.

الكيميائي الحيوي والطبيب يعتبر Torsten Teorrell وفي عام 1937 أبو علم حركية الدواء حيث وضع فكرة حجيرات الدواء وكان معلماً في تطور هذا الحقل. compartments.



Eric Widmark

أول دراسة لحركية الدواء بالتفصيل هي دراسة أجراها الطبيب السويدي إيريك وايدمارك الذي درس حركية الأسيتون في جسم الأرنب ثم في جسمه هو شخصياً وكان ذلك في عام 1920.

John Snow

فكرة نصف العمر الحيوي للدواء

وهو واحد وهو من أهم مقاييس حركية الدواء $t_{1/2}$ biological half life
فتعود الى الطبيب جون سنو عندما كتب عن اختفاء الكلوروفورم من الجسم
1848 م.

Torsten Teorrell الكيميائي الحيوي والطبيب في عام 1937 وضع

فكرة حجيرات الدواء وكانت معلما أساسيا في هذا الحقل.

- Hortmut Dost

الطبيب ألماني الذي أرسى أساس علم حرائك الدواء وكان السبب في التسارع السريع الذي حدث في هذا العلم في عام 1953.

يفترض نظام الحجيرات أن الجسم هو سلسلة من الحجيرات المتصلة ببعضها البعض بشكل متعكس، والحجيرة هي مجموعة من النسيج التي لها نفس التدفق من الدم ونفس الألفة للدواء ويتوزع الدواء داخلها بشكل متجانس،

نموذج الحجيرات يعتمد الافتراض الخطي ويستعمل المعادلات التفاضلية الخطية.

يتحرك الدواء داخلاً وخارجاً من الحجيرات ويستخدم ثوابت السرعة لتمثل سرعات الدخول والخروج

((النموذج هو نظام مفتوح طالما أنه يمكن للدواء أن يطرح منه))

مفهوم الانطراح من الرتبة الأولى ونصف عمر الدواء

The concept of First-order disappearance and half-life

إن أبسط طريقة لتوضيح هذا المفهوم هي تشبيه الجسم بحوض ماء له صنبور في أسفله، إن كمية الدواء في الجسم هي كمية الماء في الحوض. سرعة انطراح الدواء هي سرعة تدفق الماء من الحوض. إن سرعة تدفق الماء من الحوض متناسبة مع كمية الماء في هذا الحوض، وكذلك فإن سرعة انطراح الدواء من الجسم متناسبة مع كمية الدواء في الجسم وطالما أن التناسب مع كمية الدواء مرفوعة إلى القوة الأولى وليس إلى مربع كمية الدواء مثلاً فنسميه سرعة انطراح من الرتبة الأولى:

وجدت حركات الدواء تطبيقات في مجالات عديدة من العلوم الطبية، فالوقت الذي تظهر فيه الاستجابة الفارماكولوجية تابعة لتركيز الدواء في المستقبل وبالتالي الوقت الذي تظهر فيه هذه الاستجابة هو مقياس دقيق لمقارنة عدد من الأدوية الجديدة.

في الحيوانات drug accumulation أيضا نستعمل حركات الدواء في قياس تراكم الدواء المخبرية لتقييم التسمم الذي قد يحدث من الأدوية الجديدة والدراسات قبل السريرية هذه تجري قبل أن يخرج الدواء ليحرب على الإنسان preclinical studies.

ساعدت حركية الدواء في التشخيص وخصوصاً في تقييم أمراض الكبد والكلية والتي تفحص وظائفها عادة بإعطاء المريض مواد معينة ومراقبة السرعة التي يطرح فيها من الجسم.

معلومات كهذه قد تساعد الطبيب في وضع الجرعة المناسبة للمريض حيث أن سرعة انحطاح الدواء قد تأثرت باختلال وظيفة العضو

نعود للقول إن دراسة حركية الدواء تتضمن دراسة آلية الامتصاص، التوزع، الاستقلاب، والانحطاح وكل عملية قد اقترن بها مقياس أو أكثر والقيمة الرقمية لهذه المقاييس تعتمد على الدواء والجهاز البيولوجي (الإنسان، الحيوان) الذي يدرس فيه الدواء.

عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فبعد أن يذوب الدواء يمتص ويخضع للتوزيع ثم يخرج من الجسم عن طريق الاستقلاب أو الانطراح.

وهذه العمليات لا تحدث بشكل منفصل ولكن غالباً تحدث مع بعضها البعض كل بسرعه وتؤدي هذه العمليات إلى زيادة في كمية الدواء في الجسم (وهو الامتصاص).

انخفاض في كمية الدواء من الجسم (الاستقلاب والانطراح) لا يحدث تغير في كمية الدواء في الجسم (التوزيع).

وإذا أردنا أن نشرح آليات كل عملية على الترتيب فلا بد أن نبدأ بالامتصاص الذي ينتهي عندما ينطرح الدواء وبالتالي فإننا ندرس آلية الامتصاص للدواء وآلية الانطراح طالما أنهما تحدثان معاً.

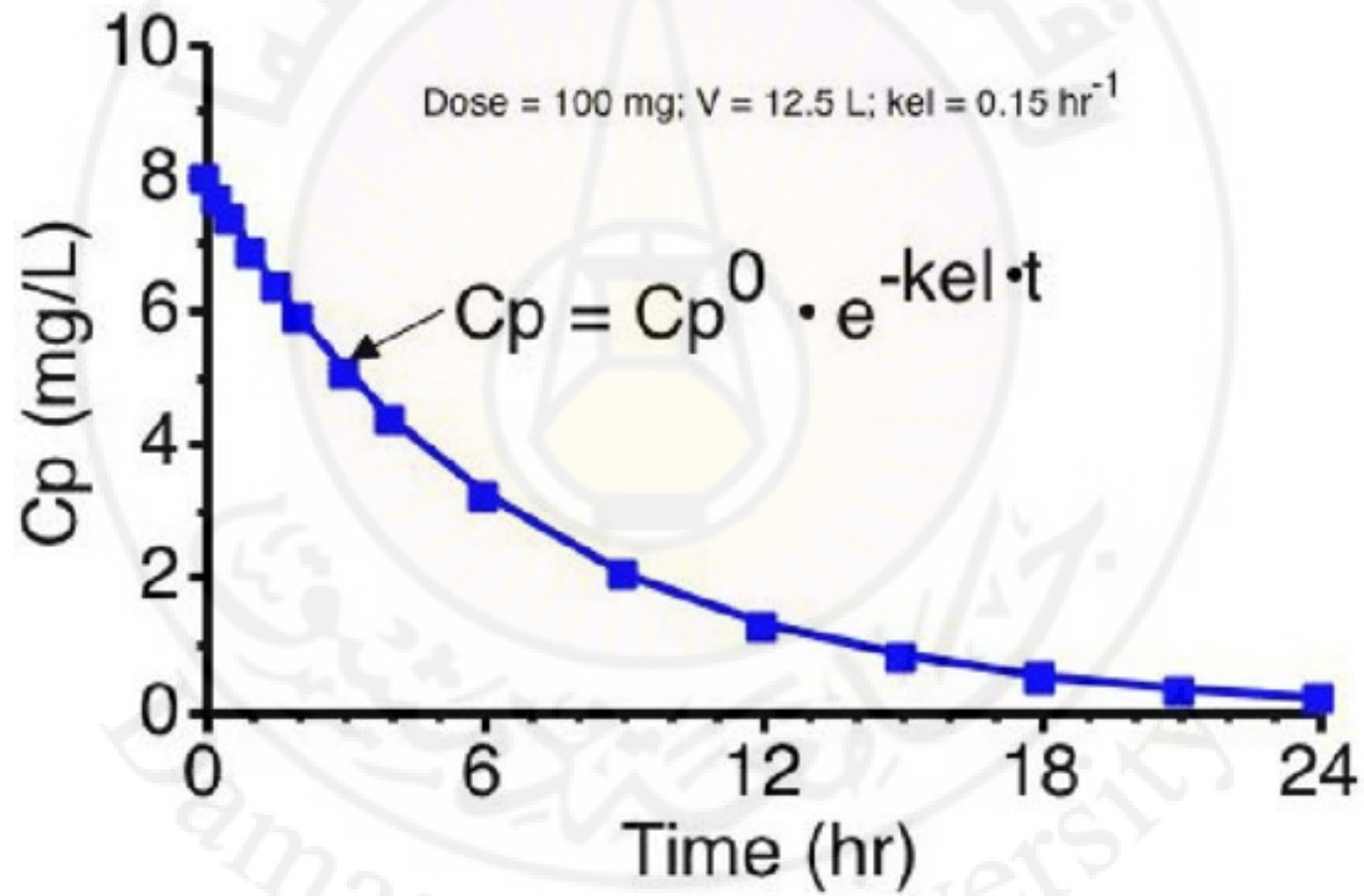
One compartment open model



K : elimination rate constant

V_d : apparent volume of distribution

Damascus University



Zero-order



100%



80%



60%



40%



20%

First-order



100%



90%



81%

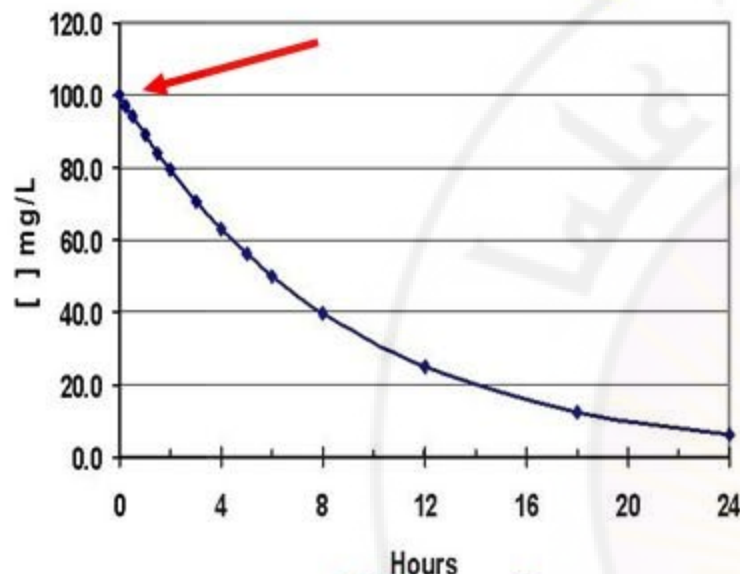


72%



64%

Determining Elimination Rate Constant

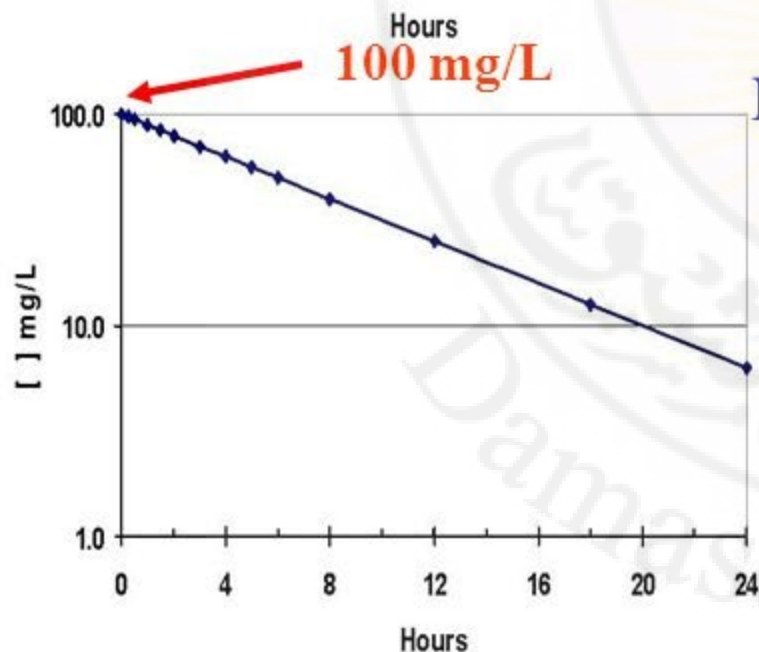


So why did we use logarithms?

If a patient with a volume of 10 L is administered a bolus dose of 1000 mg, a plot of concentration vs. time would produce this graph.

$$C = C_0 e^{-Kt}$$

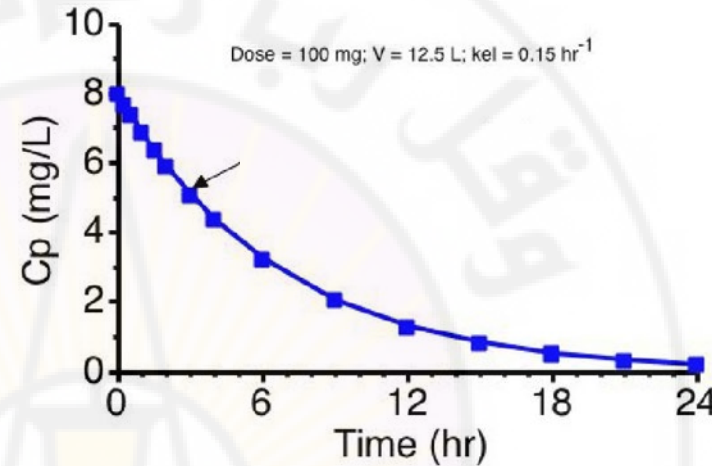
Note: The initial concentration is 100 mg/L.



However, if we convert each concentration to a common logarithm, the same concentration-time plot would now look like linear.

- $\frac{-dC}{dt} = kC$
- By integration
- $\int_0^t \frac{-dC}{dt}$

$$C = C_0 e^{-kt}$$



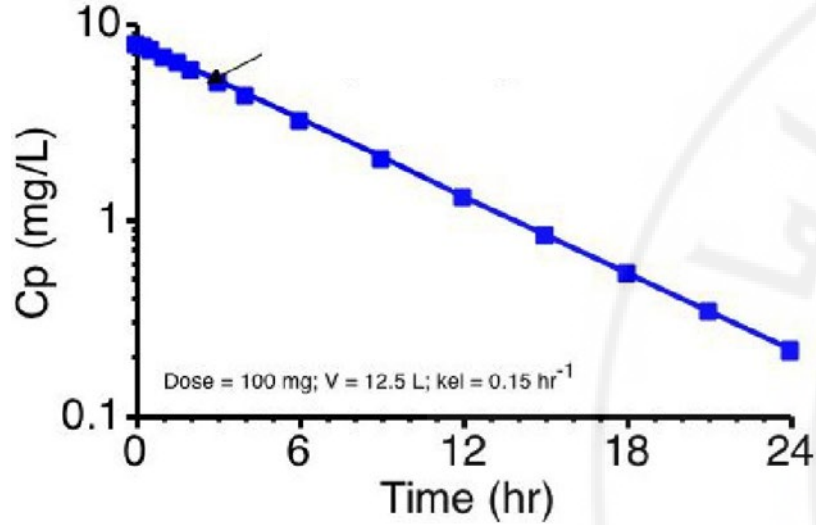
$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

mg/L Concentration of drug at time t: C •

mg/L Concentration of drug at time 0 : C₀ •

elimination rat constant : K •

time t : t •



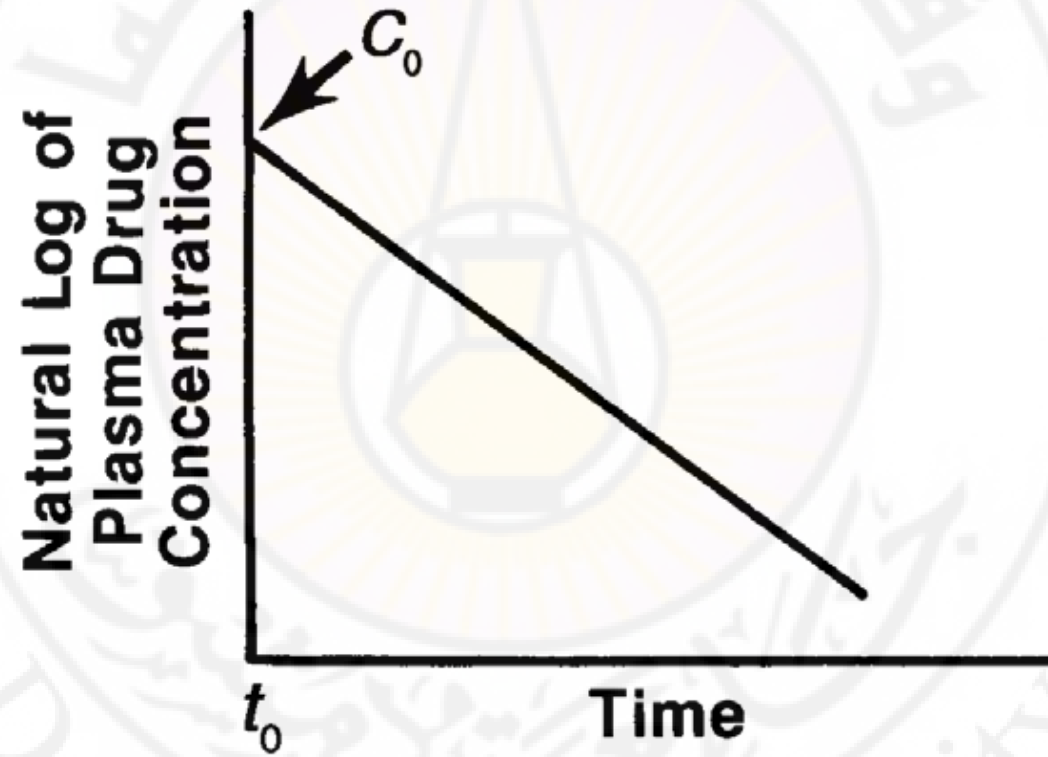
وتحول المعادلة إلى اللوغاريتم العشري

$$\log C = \log C_0 - \frac{K}{2.3} t$$

A straight line equation

From the slope u can calculate K

$$\text{slope} = \frac{\log C_2 - \log C_1}{t_2 - t_1}$$



تحديد C_0 برسم البيانات البلازمية على ورق نصف لوغاريتمي

Semilog paper



العمر النصفى للدواء Biological half life

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

ومنه نجد أن واحدة k هي (زمن)⁻¹

العمر النصفى للدواء Biological half life

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

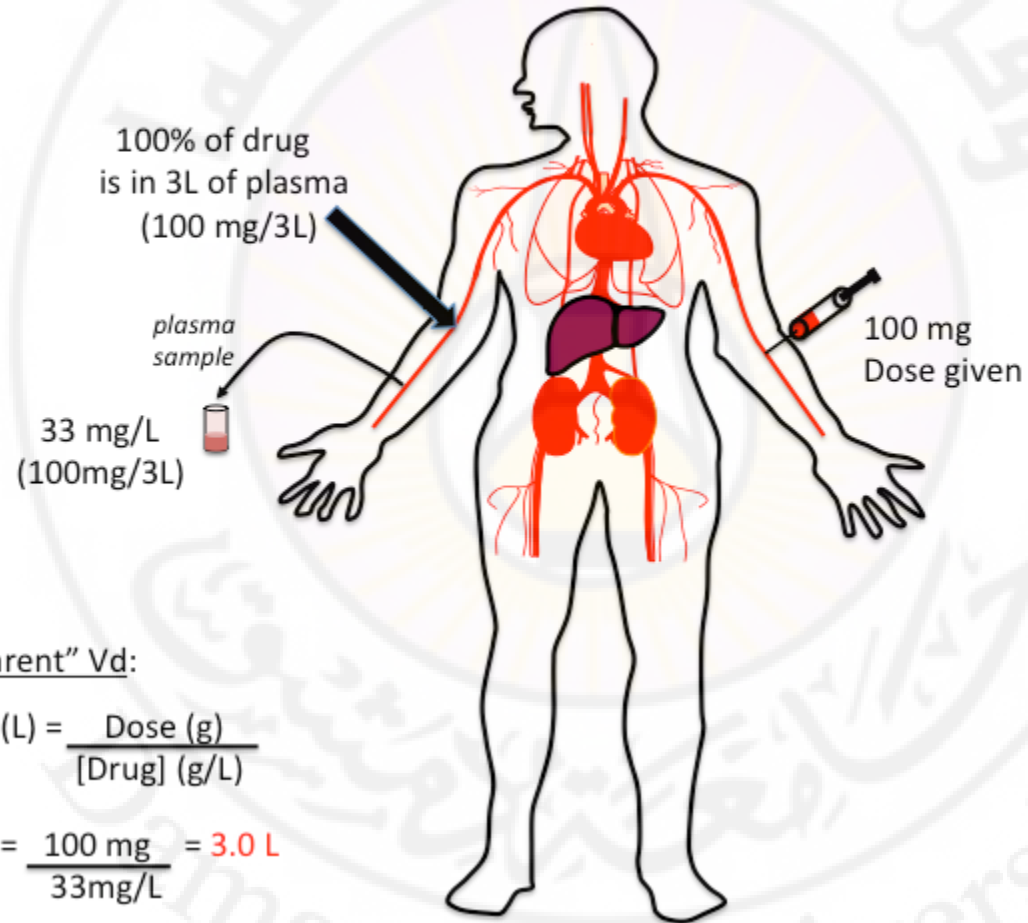
ومنه نجد أن واحدة k هي (زمن)⁻¹

حجم التوزيع الظاهري Apparent volume of distribution

$$V_d = \frac{D_o}{C_o}$$

يقدر بوحدة الحجم ل أو مل

Vd Limited to Central Compartment



"Apparent" Vd:

$$Vd (L) = \frac{\text{Dose (g)}}{[\text{Drug}] (g/L)}$$

$$Vd = \frac{100 \text{ mg}}{33 \text{ mg/L}} = 3.0 \text{ L}$$

Total Body Clearance

Drugs can be cleared from the body by many different mechanisms, pathways, or organs, including hepatic biotransformation and renal and biliary excretion. Total body clearance of a drug is the sum of all the clearances by various mechanisms.

التصفية الكلية للدواء Cl_T Total Body Clearance

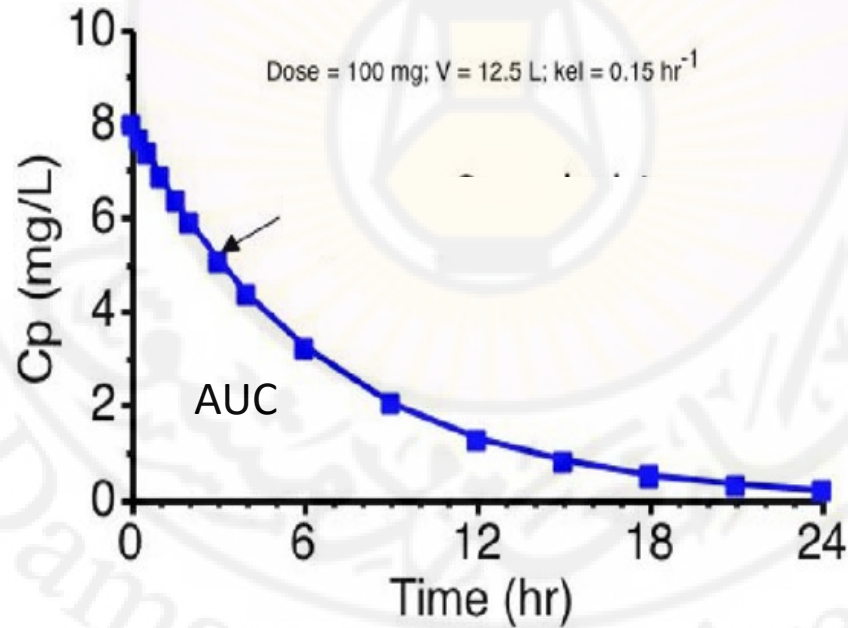
هي قياس لمعدل اختفاء الدواء من الجسم بكل طرق الإطراح

$$Cl_T = K \cdot V_d \text{ لتر / سا}$$

المساحة تحت منحنى التراكيز البلازمية AUC Area Under the Curve

$$AUC_0^{\infty} = \frac{C_0}{K} \text{ ملغ.سا/ل}$$

أو مكغ.سا/مل



The following data obtained after giving 300 mg intravenously to patient :

18	12	6	3	1	0.5	0.25	Time hr
0.4	1.11	3.09	5.15	7.23	7.87	8.21	Conc (Mg/L)

Calcuete K?

Calculating K:

- $slope = \frac{\log C_2 - \log C_1}{t_2 - t_1}$

$$slope = \frac{\log 0.4 - \log 1.11}{18 - 12}$$

$$slope = \frac{-K}{2.3}$$

$$K = 0.173 \text{ s}^{-1}$$

Calculating apparent volume of distribution ?Vd

$$\text{Log } 7.23 = \text{log } C_0 - \frac{0.173}{2.3} \times 1$$

$$C_0 = 8.4 \text{ mg/L}$$

$$V_d = \frac{300}{8.4} = 35.7 \text{ L}$$

Biological half life?

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

$$K = 0.173 \text{ } ^1\text{-sa}$$

$$t_{1/2} = 4 \text{ sa}$$

If this antibiotic losing its activity at concentration 2Ug/ml so calculate the duration of activity

$$\log 2 = \log 8.4 - \frac{0.173}{2.3} t$$

$$t = 8.29 \text{ سا}$$

How long it takes for 99.9% of the drug eliminated?

لكي ينطرح 99.9 % أي يبقى 0.1% من الدواء في الجسم

$$\log 0.0084 = \log 8.4 - \frac{0.173}{2.3} t$$

$$t = 39.9 \text{ سا}$$

What about the duration of activity if the dose doubled?

إذا ضاعفنا الجرعة تتضاعف قيمة Co أي تصبح

$$16.8 = 2 \times 8.4 \text{ ملغ/ل و عليه}$$

نحسب فترة الفاعلية الجديدة

$$\log 2 = \log 16.8 - \frac{0.173}{2.3} \times t$$

سا $t = 12.3$

Is it possible to use Urine data
to calculate K?

نعم يمكن إذا

1. Significant amount of unchanged drug is excreted in urine

2. Specific analytical method for the drug

3. Frequent sampling

4. 7 $t_{1/2}$ should be waited

•

Calculation of K from Urinary Excretion Data

- The elimination rate constant k may be calculated from urinary excretion data.
- In this calculation the excretion rate of the drug is assumed to be first order.

$$\frac{dD_u}{dt} = k_e D_B$$

$$\frac{dD_u}{dt} = k_e D_B^0 e^{-kt}$$

$$\log \frac{dD_u}{dt} = \frac{-kt}{2.3} + \log k_e D_B^0$$

Where:

k_e is the renal excretion rate constant.

D_u is the amount of drug excreted in the urine.

لأجل استخدام البيانات البولية لا بد من تحديد K_e

K_e هي ثابتة سرعة الإفراغ (الانطراح) الكلوي

$\frac{dD}{dt}$ هي كمية الدواء المنطرح في البول

معدل الإفراغ الكلوي للبول $= \frac{dD}{dt}$

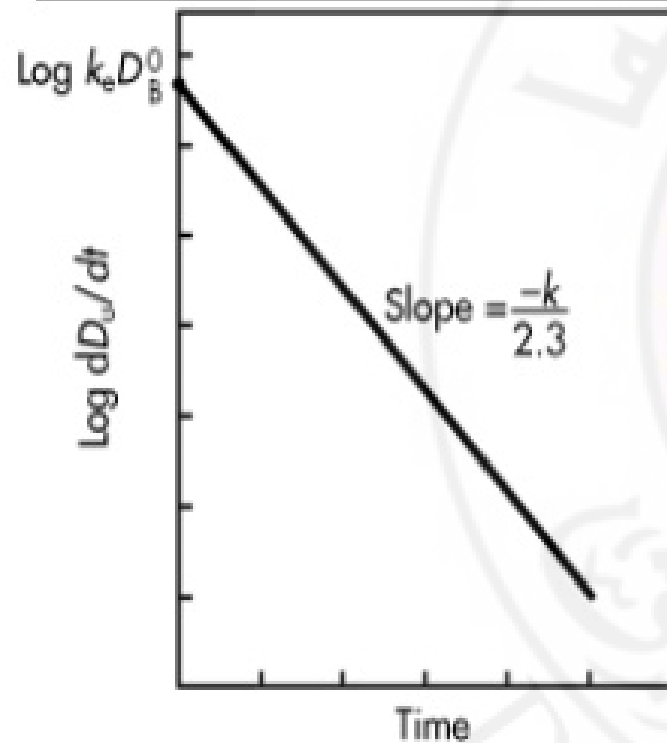
$$\frac{dD}{dt} = K_e D$$

D هي كمية الدواء في الجسم

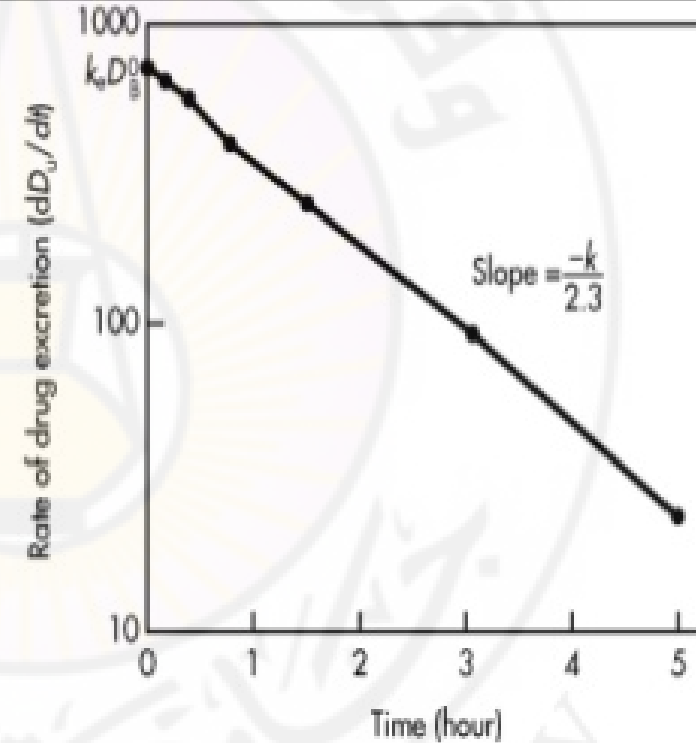
$$\log \frac{dD}{dt} = \log K_e D - \frac{K}{2.3} t$$

معادلة خط مستقيم يمكن من خلال حساب ميل هذا الخط حساب قيمة K .

Calculation of K from Urinary Excretion Data



log rate of drug excretion versus t on regular paper.



Semilog graph of rate of drug excretion versus time

Example

- A single IV dose of an antibiotic was given to a 50-kg woman at a dose level of 20 mg/kg. Urine and blood samples were removed periodically and assayed for parent drug. The following data were obtained:

Time (hours)	C_p ($\mu\text{g/mL}$)	D_u (mg)
0.25	4.2	160
0.50	3.5	140
1.0	2.5	200
2.0	1.25	250
4.0	0.31	188
6.0	0.08	46

Calculate k and $t_{1/2}$?

Solution

Solution

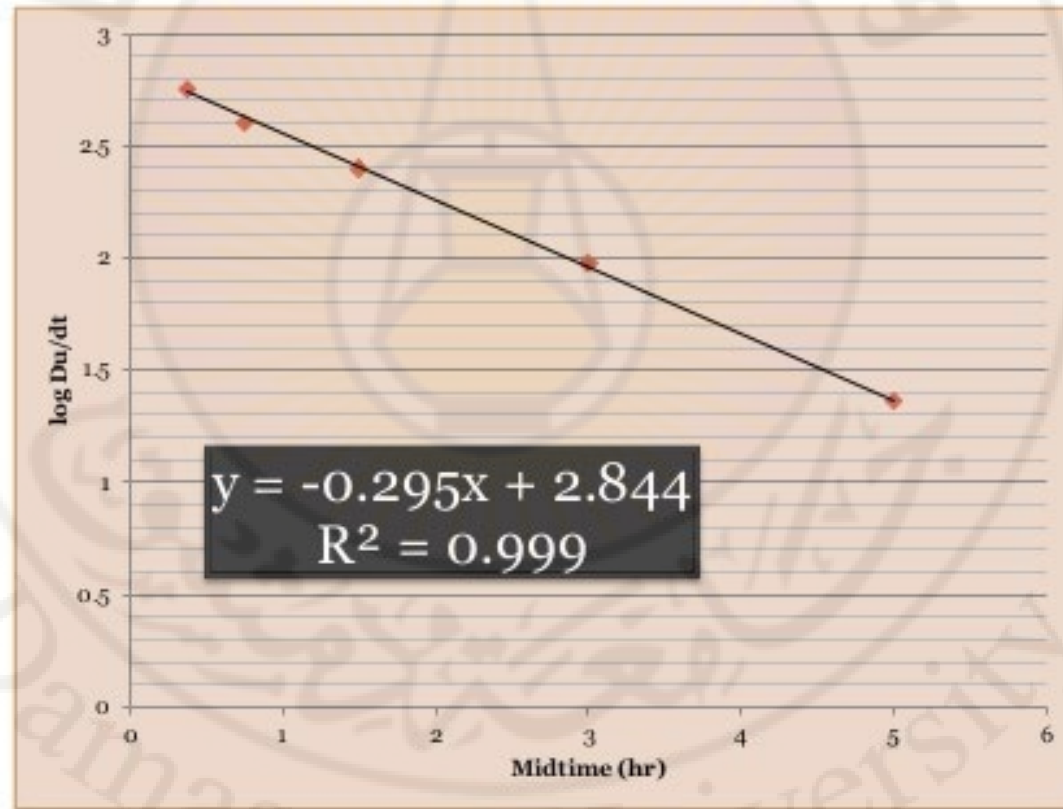
Set up the following table:

Time (hours)	D_u (mg)	D_u/t	mg/h	t^* (hours)
0.25	160	$160/0.25$	640	0.125
0.50	140	$140/0.25$	560	0.375
1.0	200	$200/0.5$	400	0.750
2.0	250	$250/1$	250	1.50
4.0	188	$188/2$	94	3.0
6.0	46	$46/2$	23	5.0

Here t^* = midpoint of collection period and t = time interval for collection of urine sample.

Solution

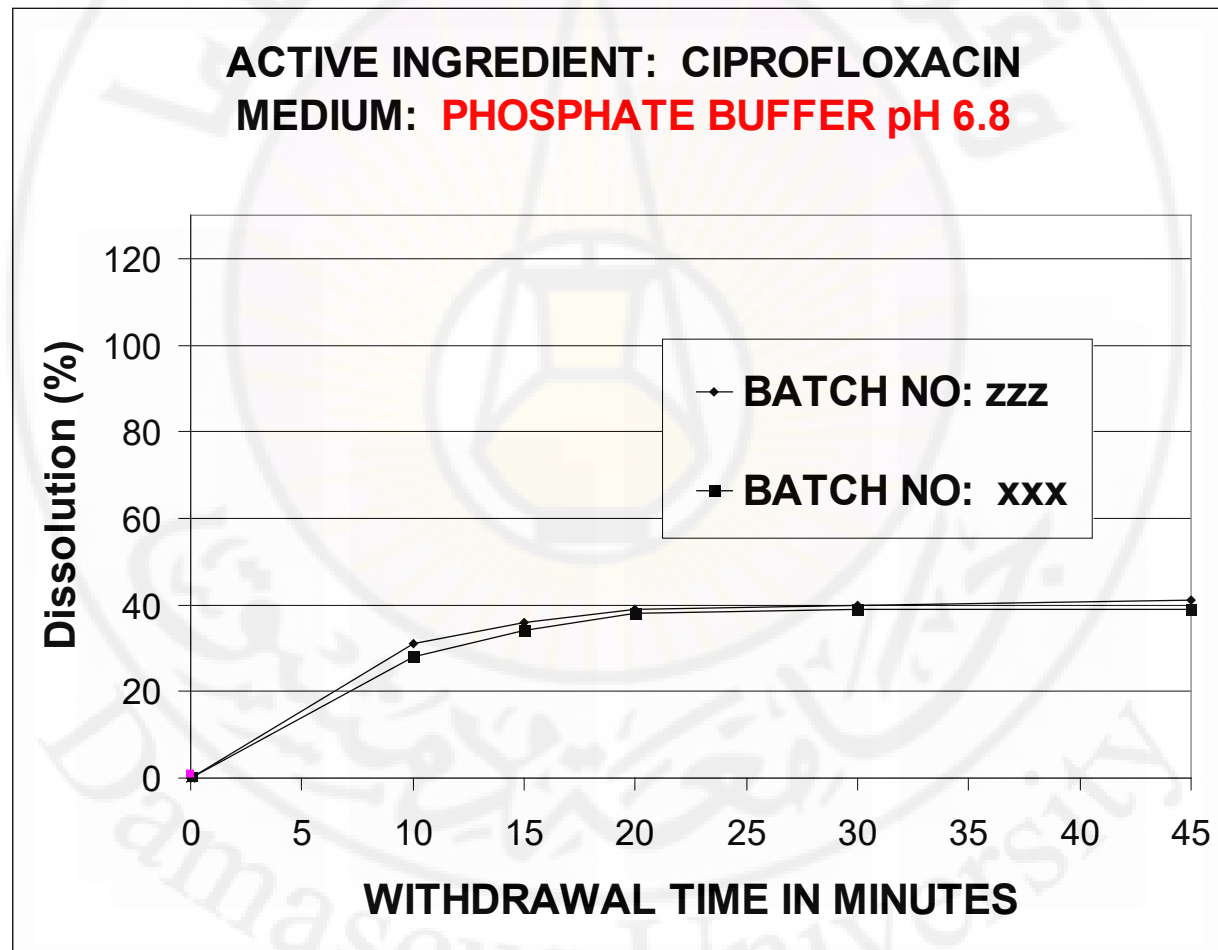
- Slope = $-k/2.303$
- $K = 0,68 \text{ hr}^{-1}$
- $t_{1/2} = 0.693/k$
= 1.01 hr



Example .Cont....

Ciprofloxacin: two batches of same product

Phosphate buffer pH 6.8



دراسة حرائك الدواء بعد جرعة فموية وحيدة

Kinetics of drug after single oral dose

One compartment open model

حرائك امتصاص الدواء

تعطى جرعة فموية واحدة الى شخص ويتم سحب عينات من الدم عند فواصل زمنية مختلفة لأجل قياس تركيز الدواء ويتم افتراض أن الجسم عبارة عن حجرة واحدة هي الحجرة المركزية.

عملية الامتصاص تتم بألية من الرتبة الأولى first order kinetics.

يمر الدواء بطور امتصاص ويصل تركيزه الى الحد الأعظمي C_{max} ثم يتناقص تركيز الدواء في الدم نتيجة انطراح الدواء.

- K_a ثابتة سرعة الامتصاص (زمن)⁻¹.

- C_{max} التركيز الأعظمي للدواء.

- t_{max} زمن الوصول الى التركيز الأعظمي.

- AUC المساحة تحت منحنى التراكمات البلازمية (ملغ.سا/ل)

First-Order Absorption Model

- The maximum plasma concentration after oral dosing is $C_{\max}$, and the time needed to reach maximum concentration is $t_{\max}$.
- The $t_{\max}$ is independent of dose and is dependent on the rate constants for absorption (k_a) and elimination (k).
- At $C_{\max}$, sometimes called *peak concentration*, the rate of drug absorbed is equal to the rate of drug eliminated.

D_{GI} تمثل جرعة الدواء في الجهاز الهضمي

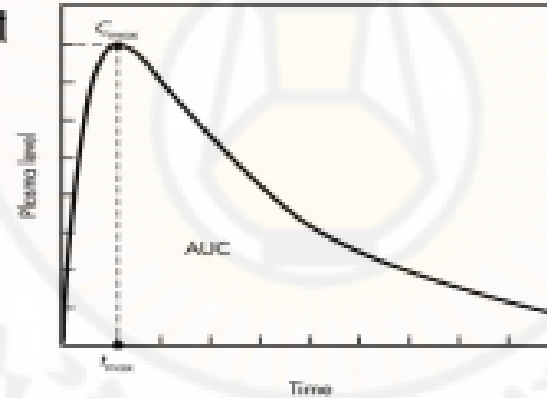


Source: Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6th Edition: www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

First-Order Absorption Model

- A typical plot of the concentration of drug in the body after a single oral dose is present



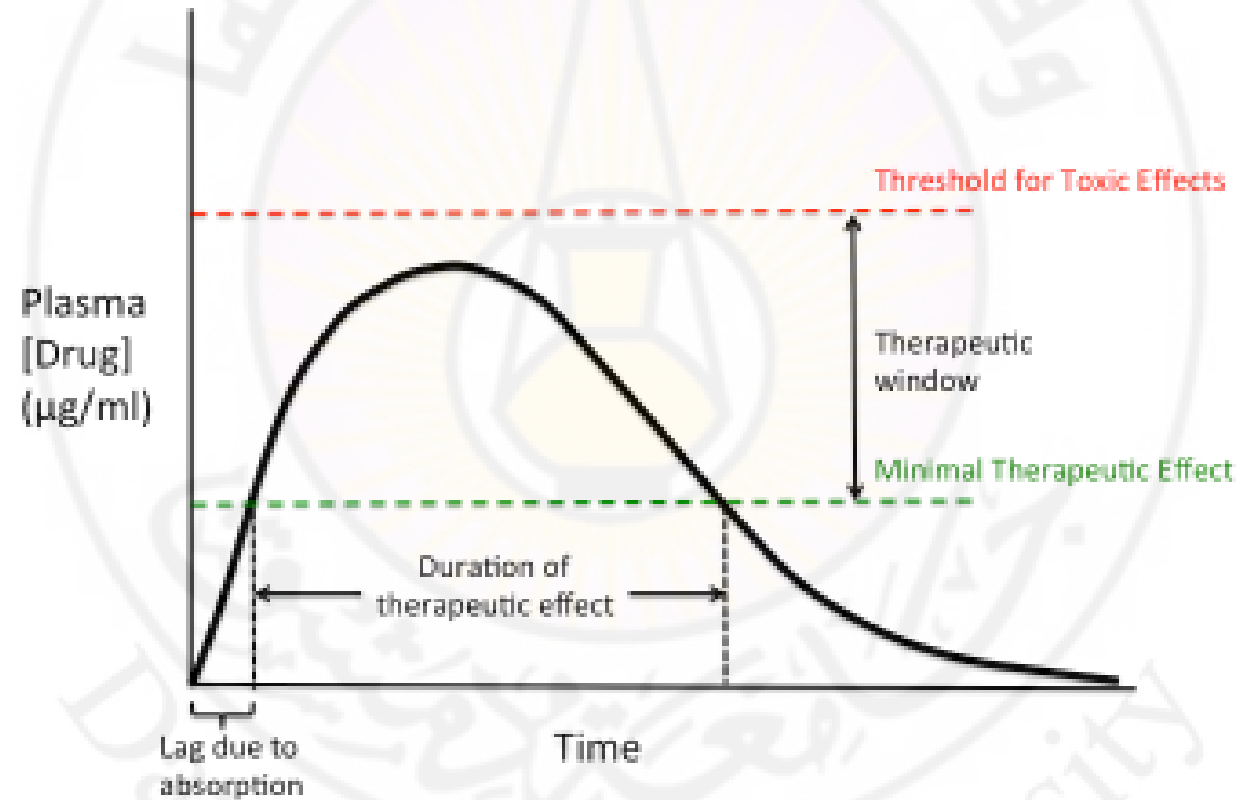
Typical plasma level–time curve for a drug given in a single oral dose.

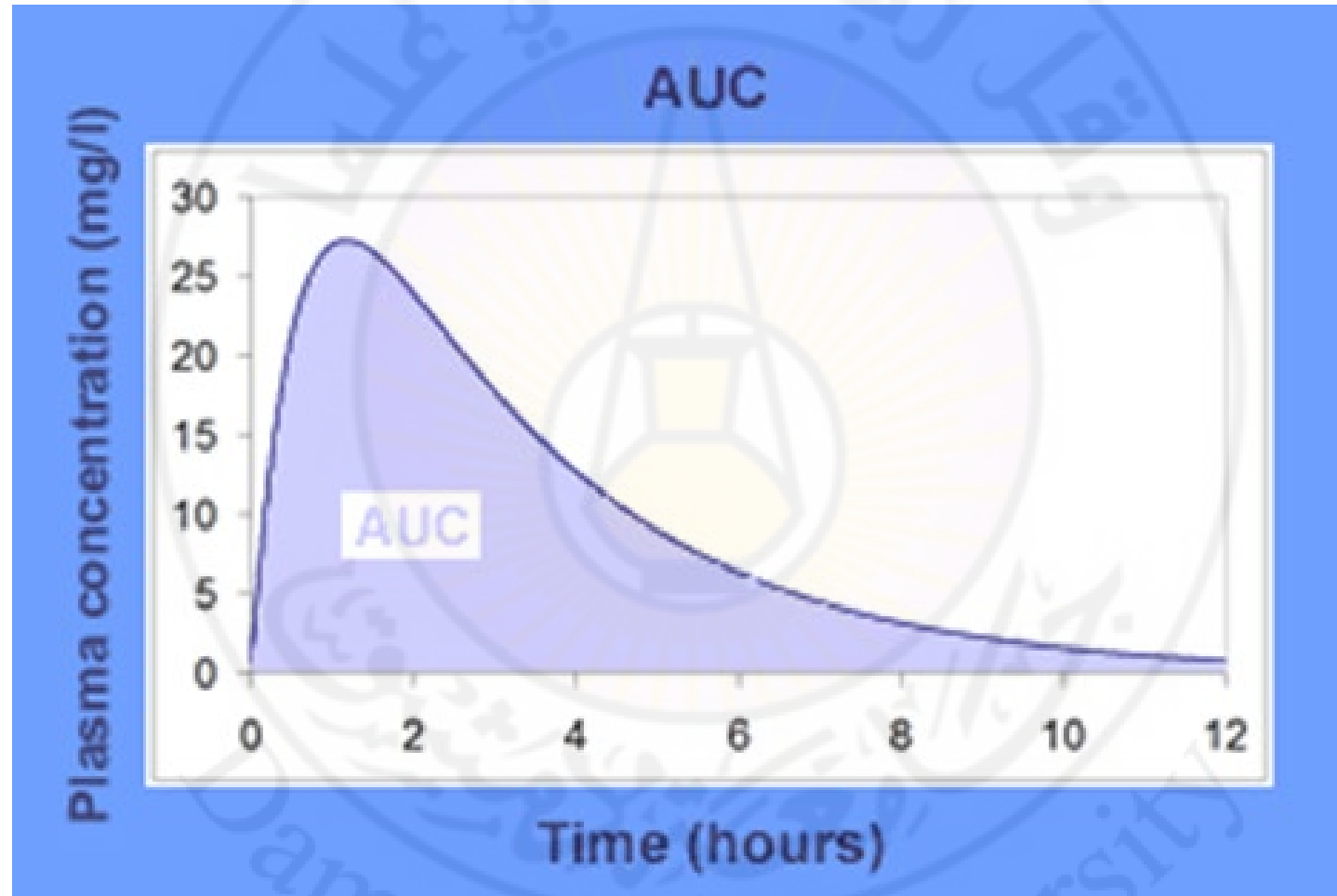
C_{max} التركيز الأعظمي

T_{max} زمن الوصول للتركيز الأعظمي

يمثل المنحني تركيز الدواء في البلازما
بعد جرعة فموية وحيدة

Time Course of Drug Action (Oral)





المساحة تحت منحنى التراكيز البلازمية Area Under The Curve

First-Order Absorption Model

- The value of F may vary from 1 for a fully absorbed drug to 0 for a drug that is completely unabsorbed.
- This equation can be integrated to give the general oral absorption equation for calculation of the drug concentration (C_p) in the plasma at any time

$$C_p = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$



يمكن حساب تركيز الدواء في الجسم وفق المعادلة اعلاه حيث تمثل F الجزء الممتص من الجرعة وتتراوح قيمته من 0 الى 1

First-Order Absorption Model

- At $C_{\max}$, the rate of concentration change can be obtained by:

معادلة حساب زمن الوصول الى التركيز الأعظمي

$$t_{\max} = \frac{\ln k_a - \ln k}{k_a - k} = \frac{\ln(k_a / k)}{k_a - k}$$

$$t_{\max} = \frac{2.3 \log(k_a / k)}{k_a - k}$$

First-Order Absorption Model

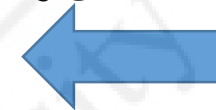
- The first-order elimination rate constant may be determined from the elimination phase of the plasma level–time curve.
- At later time intervals, when drug absorption has been completed, ie, $e^{-k_a t} \approx 0$, Equation

$$C_P = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} e^{-kt}$$

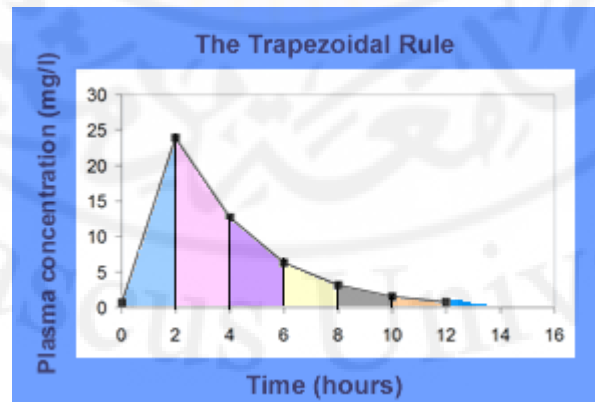
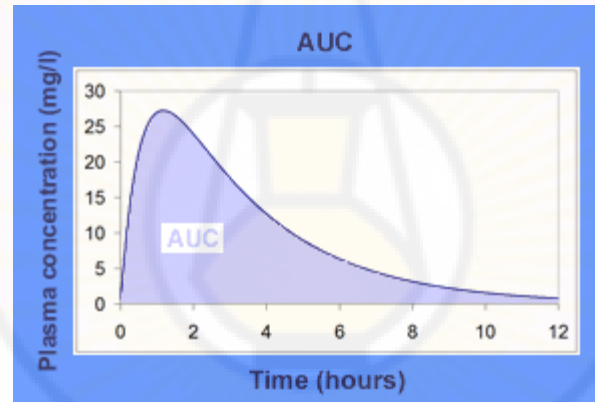
$$\log C_P = \log \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} - \frac{kt}{2.3}$$

لأجل حساب k نستخدم البيانات البلازمية
التابعة الى طور الاطراح

حيث بعد مرور وقت طويل تتوقف عملية الامتصاص وتبقى
عملية الاطراح فقط فيصبح شكل المعادلة:

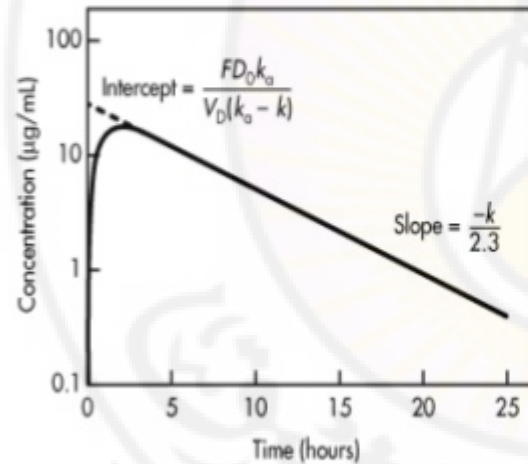


حساب المساحة تحت منحنى التراكيز البلازمية بطريقة شبه المنحرفات

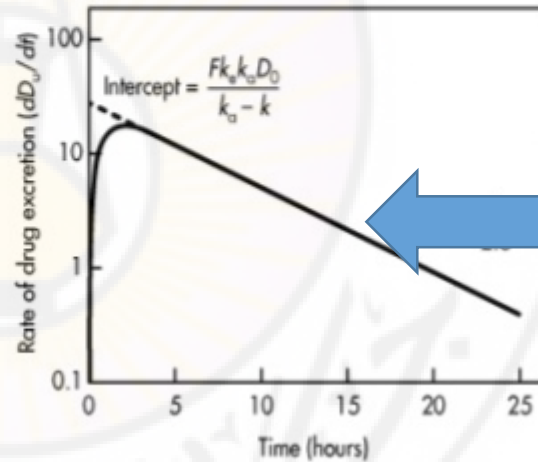


First-Order Absorption Model

- plotting $\log C_p$ versus time will yield a straight line with a slope of $-k/2.3$



Plasma drug concentration versus time

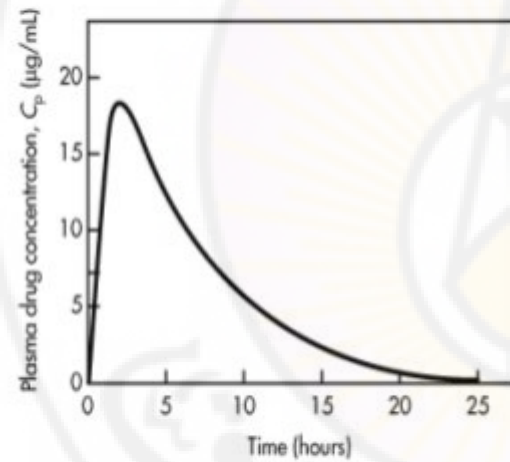


Rate of urinary drug excretion versus time

طور الاطراح

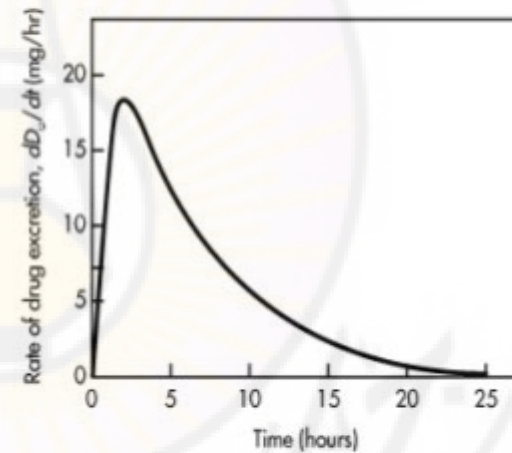
نلاحظ خطية العلاقة بين لوغاريتم التركيز والزمن في طور الاطراح

First-Order Absorption Model



Plasma drug concentration versus time

single oral dose.



Rate of urinary drug excretion versus time

single oral dose.

هل يمكن اعتماد البيانات البولوية لأجل حساب ثابتة سرعة الاطراح K؟

- لابد من معرفة وتحديد k_e ؟
- K_e ثابتة سرعة الاطراح الكلوي وأن تتحقق الشروط التالية:
 1. أن يطرح الدواء غير المتبدل في البول بكمية قابلة للقياس
 2. أن تكون طريقة التحليل نوعية specific
 3. أن يتم جمع عدد متواتر من عينات البول
 4. أن يستمر جمع عينات البول حتى يتم طرح معظم كمية الدواء

First-Order Absorption Model

- urinary drug excretion data may also be used for calculation of the first-order elimination rate constant.

dD_u/dt معدل انطراح الدواء في البول

D_0 الجرعة (ملغ)

- The rate of drug excretion after a single oral dose of drug is given

$$\frac{dD_u}{dt} = \frac{Fk_a k_e D_0}{k_a - k} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

- After drug absorption is virtually complete, $-e^{-k_a t}$ approaches 0, e^{-kt} approaches 1, so

$$\frac{dD_u}{dt} = \frac{Fk_a k_e D_0}{k_a - k} e^{-kt}$$

First-Order Absorption Model

معدل انطراح الدواء في البول dD_u/dt

D_0 الجرعة (ملغ)

$$\log \frac{dD_u}{dt} = \log \frac{Fk_a k_e D_0}{k_a - k} - \frac{kt}{2.3}$$

- Taking the natural logarithm of previous eq.
- When $\log (dD_u/dt)$ is plotted against time, a graph of a straight line is obtained with a slope of $-k/2.3$.
- Because the rate of urinary drug excretion, dD_u/dt , cannot be determined directly for any given time point, an average rate of urinary drug excretion is obtained, and this value is plotted against the midpoint of the collection period for each urine

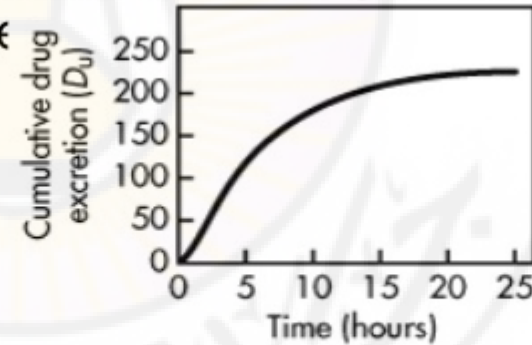
First-Order Absorption Model

- To obtain the cumulative drug excretion in the urine

D_u كمية الدواء المنطرحة في البول (ملغ) في اللحظة t

$$D_u = \frac{Fk_a k_e D_0}{k_a - k} \left(\frac{e^{-k_a t}}{k_a} - \frac{e^{-kt}}{k} \right) + \frac{Fk_e D_0}{k}$$

- A plot of D_u versus time will give the urinary drug excretion curve



Cumulative urinary drug excretion versus time single oral dose.

First-Order Absorption Model

- When all of the drug has been excreted, at $t = \infty$.
Equ. reduces to:

كمية الدواء D_u^∞
الأعظمية المنطرحة
في البول (ملغ)

$$D_u^\infty = \frac{Fk_e D_0}{k}$$

where: D_u^∞ is the maximum amount of active or parent drug excreted.

Determination of Absorption Rate Constants from Oral Absorption Data

Method of Residuals

- When this is the case, drug absorption is virtually complete:

$$C_p = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} e^{-kt}$$

- The intercept of the y axis:

$$A = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)}$$

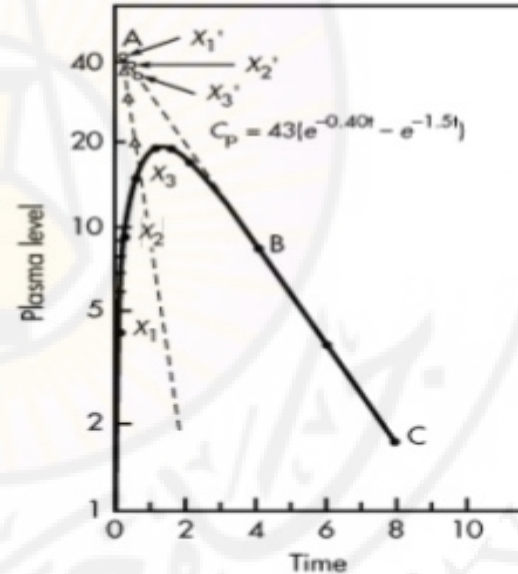
- Where A is a constant. Thus, Equ. Becomes:

$$C_p = Ae^{-kt}$$

This equation represents first-order drug elimination.

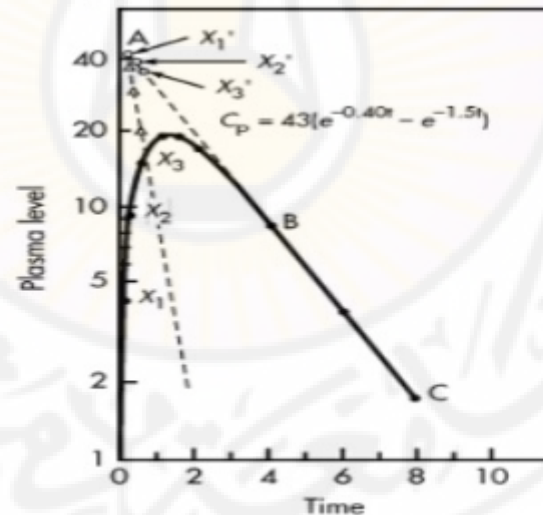
Method of Residuals

- The value of k_a is obtained by the following procedure:
- Plot the drug concentration versus time on semilog paper.
 - Obtain the slope of the terminal phase (line BC ,) by extrapolation.
 - Take any points on the upper part of line BC (eg, $x'_1, x'_2, x'_3, \dots$) and drop vertically to obtain corresponding points on the curve (eg, $x_1, x_2, x_3, \dots$)



Method of Residuals

4. Read the concentration values at x_1 and x'_1 , x_2 and x'_2 , x_3 and x'_3 , and so on. Plot the values of the differences at the corresponding time points $\Delta_1, \Delta_2, \Delta_3, \dots$. A straight line will be obtained with



Method of Residuals

- When using the method of residuals, a minimum of **three points** should be used to define the straight line.
- Data points occurring shortly **after** $t_{\max}$ may **not be accurate**, because drug absorption is still continuing at that time. Because this portion of the curve represents the postabsorption phase, only data points from the elimination phase should be used to define the rate of drug absorption as a first-order process.

Method of Residuals

- If **drug absorption begins immediately** after oral administration, the residual lines obtained will intersect on the y axis at point A.
- The value of this y intercept, A, represents a hybrid constant composed of k_a , k , V_D , and FD_0 . The value of A has no direct physiologic meaning.

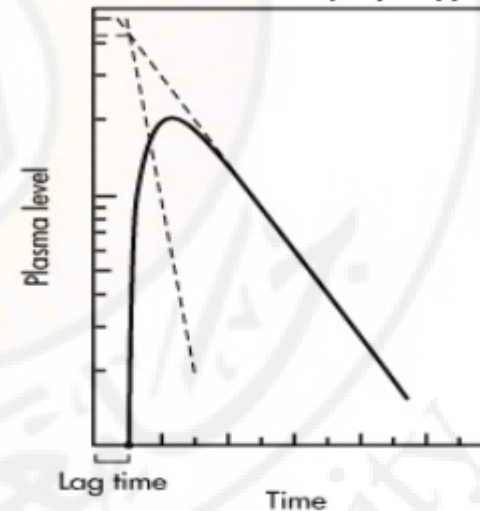
$$C_p = Ae^{-kt}$$

$$A = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)}$$

Lag Time

- In some individuals, absorption of drug after a single oral dose does not start immediately, due to such physiologic factors as stomach-emptying time and intestinal motility.

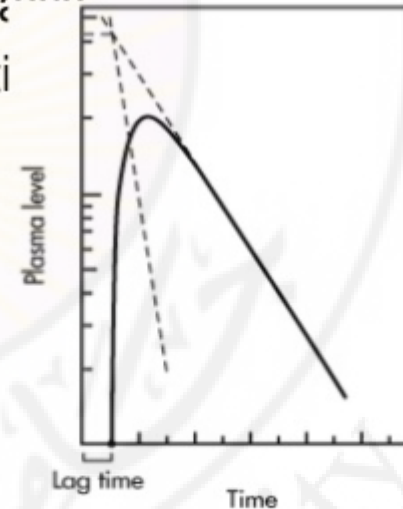
The time delay prior to the commencement of first-order drug absorption is known as *lag time*.



Lag Time

- The lag time for a drug may be observed if the two residual lines obtained by feathering the oral absorption plasma level–time curve intersect at a point greater than $t = 0$ on the x axis.
- The time at the point of intersection on the x axis is the lag time.

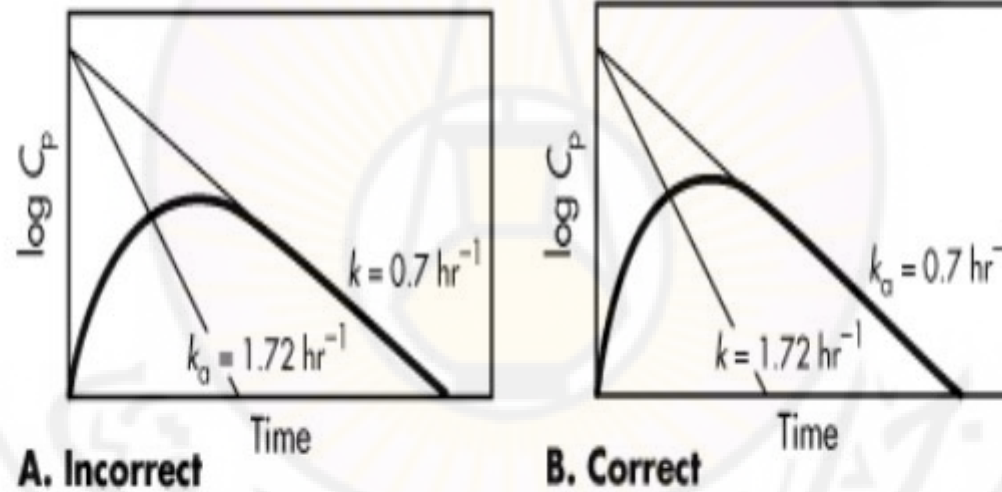
The **lag time**, t_0 , represents the beginning of drug absorption and should not be confused with the pharmacologic term **onset time**, which represents latency, eg, the time required for the drug to reach minimum effective concentration.



Flip-Flop of k_a and k

- In a few cases, the elimination rate constant k obtained from oral absorption data does not agree with that obtained after intravenous bolus injection.
- For example, the k obtained after an intravenous bolus injection of a bronchodilator was 1.72 hr^{-1} , whereas the k calculated after oral administration was 0.7 hr^{-1} . When k_a was obtained by the method of residuals, the rather surprising result was that the k_a was 1.72 hr^{-1} .

Flip-Flop of k_a and k

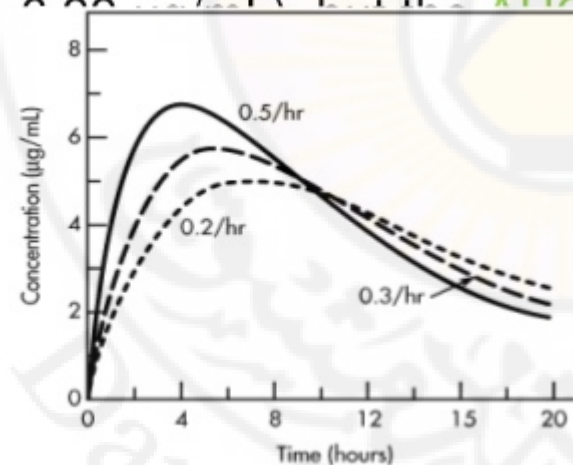


Flip-flop of k_a and k . Because $k > k_a$

Flip-Flop of k_a and k

- Most of the drugs observed to have flip-flop characteristics are drugs with fast elimination (ie, $k > k_a$).
- For drugs that have a large elimination rate constant ($k > 0.69 \text{ hr}^{-1}$), the chance for flip-flop of k_a and k is much greater.
- Drugs with a large k are usually considered to be unsuitable for an oral drug product due to their large elimination rate constant, corresponding to a very short elimination half-life.
- An extended-release drug product may slow the

- If the values for k_a and k are reversed, then the same t_{max} is obtained, but the C_{max} and AUC are different.
- If the **elimination rate constant** is kept at 0.1 hr^{-1} and the k_a changes from 0.2 to 0.6 hr^{-1} (**absorption rate increases**), then the t_{max} becomes **shorter** (from 6.93 to 3.58 hr), the C_{max} increases (from 5.00 to $6.93 \text{ } \mu\text{g/mL}$), but the **AUC remains constant** ($100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$).



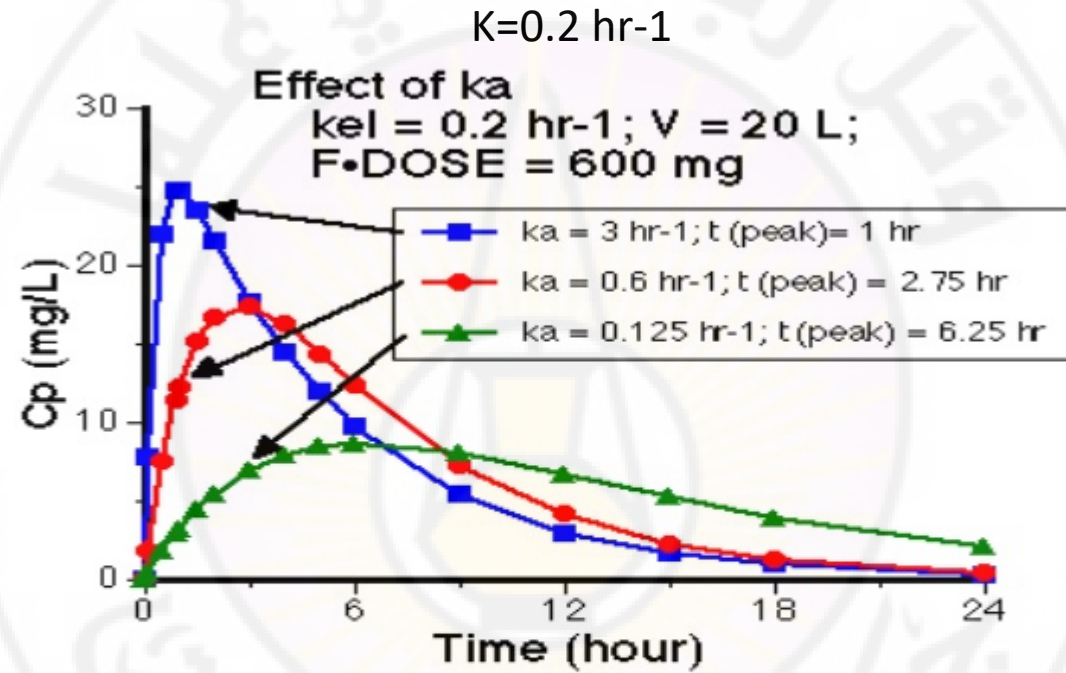
Effect of a change in the **absorption rate constant**, k_a , on the plasma drug concentration-versus-time curve.

Dose of drug is 100 mg , V_D is 10 L , and k is 0.1 hr^{-1} .

Effect of k_a and k on C_{max} , t_{max} , and AUC

Changes in k_a and k may affect t_{max} , C_{max} , and AUC as

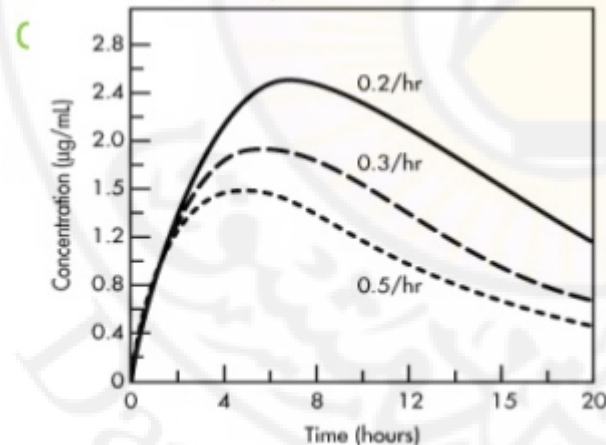
Absorption Rate Constant k_a (hr^{-1})	Elimination Rate Constant k (hr^{-1})	t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu g/mL$)	AUC ($\mu g \text{ hr/mL}$)
0.1	0.2	6.93	2.50	50
0.2	0.1	6.93	5.00	100
0.3	0.1	5.49	5.77	100
0.4	0.1	4.62	6.29	100
0.5	0.1	4.02	6.69	100
0.6	0.1	3.58	6.99	100
0.3	0.1	5.49	5.77	100
0.3	0.2	4.05	4.44	50
0.3	0.3	3.33	3.68	33.3
0.3	0.4	2.88	3.16	25
0.3	0.5	2.55	2.79	20



Notice that with higher values of k_a the peak plasma concentrations are higher and earlier.

Effect of k_a and k on $C_{\max}$, $t_{\max}$, and AUC

- In contrast, when the **absorption rate constant** is kept at 0.3 hr^{-1} and k changes from 0.1 to 0.5 hr^{-1} (**elimination rate increases**), then the $t_{\max}$ **decreases** (from 5.49 to 2.55 hr), the $C_{\max}$ decreases (from 5.77 to $2.79 \text{ } \mu\text{g/mL}$), and the **AUC** decreases (from 5.77 to $2.79 \text{ } \mu\text{g hr/mL}$).



Effect of a change in the **elimination rate constant**, k , on the plasma drug concentration-versus-time

curve.

Dose of drug is 100 mg , V_D is 10 L , and k_a is 0.1 hr^{-1} .

Bioavailability and Bioequivalence

Bioavailability is a measurement of the **rate** and **extent** of the active drug which reaches the general circulation.

1-Absolute bioavailability

2-Relative bioavailability



Absolute Bioavailability

9

$$\text{Absolute bioavailability} = F = \frac{[AUC]_{po} \div dose_{po}}{[AUC]_{IV} \div dose_{IV}}$$

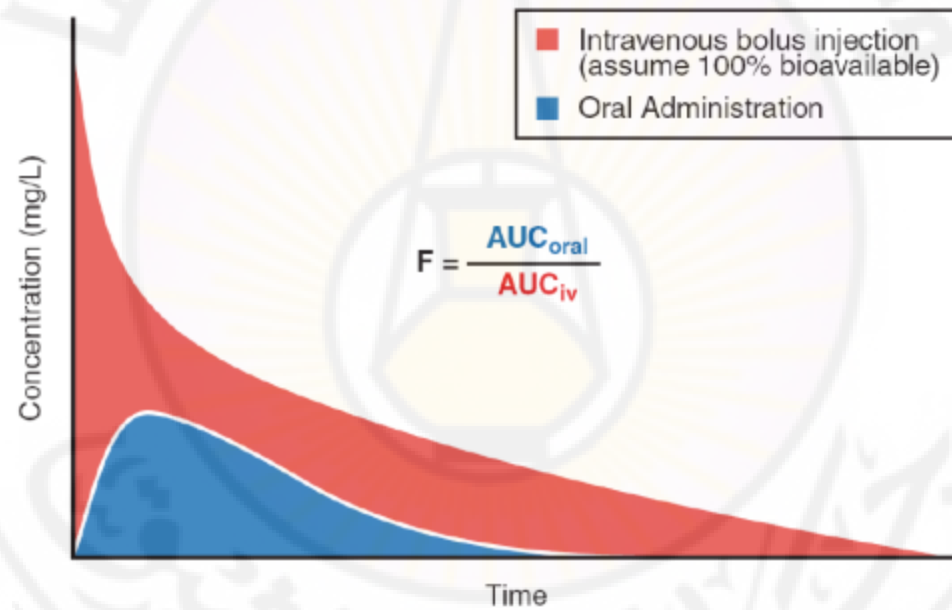
Using urinary data:

$$\text{Absolute bioavailability} = F = \frac{[Du]_{po}^{\infty} \div dose_{po}}{[Du]_{IV}^{\infty} \div dose_{IV}}$$



- F is the absolute bioavailability and also it is the fraction of the dose absorbed.
- After IV administration F is equal to unity or 100%.
- After oral administration of the drug F may vary from a value of $F=0$ to $F=1$.





Methods of Assessing Bioequivalence

- 1-Plasma data
- $T_{\max}$,
- $C_{p\max}$,
- AUC

$$[AUC]_0^{\infty} = \int_0^{\infty} C_p \cdot dt$$



2-Urine Data

$$1 - D_u^\infty$$

$$2 - \frac{dD_u}{dt}$$

$$3 - t^\infty$$



3-Acute Pharmacological Effect

- Effect on pupil diameter
- Heart rate
- Blood pressure
- Can be useful as an index of drug bioavailability.
- Measurements of the pharmacological effect should be made with sufficient frequency to permit a reasonable estimate of the area under the curve for a time period at least three times the half life of drug.



The Use Of Human Volunteers in Bioavailability Studies

The ***Helsinki declaration*** has set certain scientific standards for the selection and treatment of the participating volunteers, which are intended to protect their safety.

- 1-the number of participants should be kept to the ***minimum required*** for carrying out a reliable, well designed study.
- 2-preliminary information from prior animal studies and ***in vitro dissolution and permeability*** tests.



3-the **prior consent** of each participating volunteer should be obtained in writing and each one must be informed of the scope of the experiment, the dangers involved and the conditions to be maintained during the study.

4-children and pregnant or breast-feeding women must not be included in the study.

5-individual with certain enzyme deficiency or abnormal metabolism should be avoided.



- 6-The study protocol has to define the range of **age**, **weight**, and the **clinical parameters** that should characterize a normal healthy adult.



- The **guidelines** for Biopharmaceutical Studies in Man, published by the APhS, Academy of Pharmaceutical Science recommends that the test volunteers should be normal healthy adult males, except where not applicable, such as in case of antifertility drugs where female volunteers have to be used.



- Generally , the test volunteers range in age from 20-40 year and in weight from 140-200lb, preferably, they should be within a narrow range $\approx 10\%$ of their ideal weight and of similar height .



- All participants should be subjected to a thorough physical examination and the following hematological and clinical chemistry tests:
- Hematology: hemoglobin, hematocrit, WBC, platelets.
- Blood chemistry: BUN (blood urea nitrogen), serum alkaline phosphatase, serum bilirubin, SGPT.
- Urinalysis: specific gravity, albumin, sugar, bile, RBC, WBC.



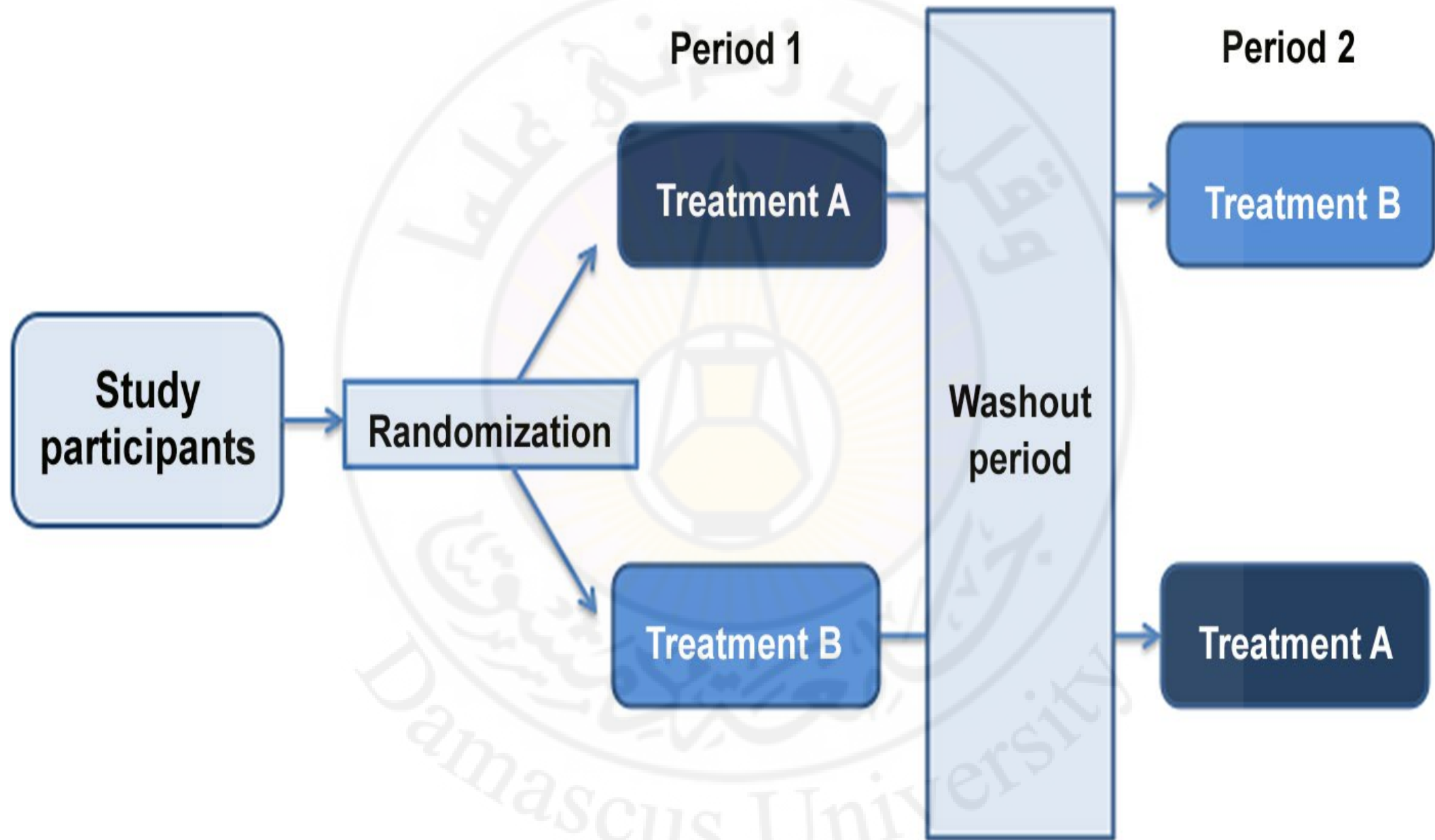
- No smoking
- No alcoholic drinking
- No medicines (a week before) specially those who have enzyme inducing effect (a month prior the study)
- No sever excercises
- Fasting all over the night
- Standard breakfast after 4 hours.



Cross over Design

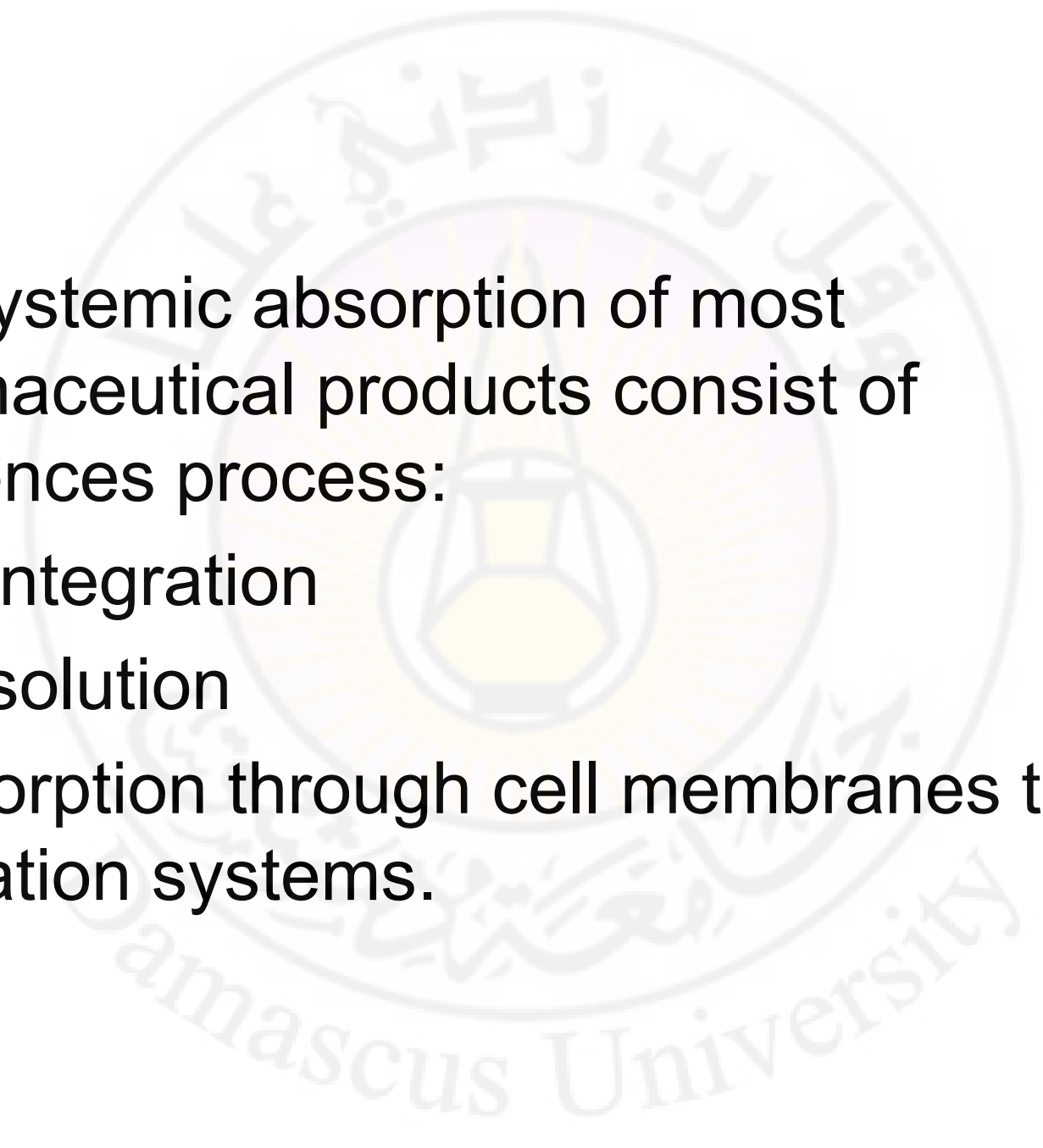
Sequence	Period	
	Period 1	Period 2
Group I: AB	Treatment A	Treatment B
Group II: BA	Treatment B	Treatment A





The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic script at the top and in English at the bottom. In the center of the logo is a stylized sunburst or starburst design.

Factors Influence Drug Bioavailability

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, containing a central emblem with a sunburst and a shield, surrounded by Arabic calligraphy. The words "Damascus University" are written in English at the bottom of the circle.

The systemic absorption of most pharmaceutical products consist of sequences process:

1- disintegration

2- dissolution

3-absorption through cell membranes to circulation systems.

Rate limiting step

The rate of which drug reaching circulation system is determined by the process owing the slower rate in the sequence:

disintegration → dissolution →
absorption

Drug with low solubility: the rate limiting step is dissolution rate.

Drug with high solubility : the rate limiting step is absorption rate.

Factors influence drug bioavailability

```
graph TD; A[Factors influence drug bioavailability] --> B[1-Physiological factors related to drug absorption]; A --> C[2-Pharmaceutical factors]
```

1-Physiological factors
related to drug
absorption

2-Pharmaceutical
factors

1-Physiological factors related to drug absorption

Passage of drug across cell membrane:

To reach site action the drug must cross the cell membrane

a- Cell membrane is lipoprotein and works as semi permeable

lipid membrane, so lipophilicity or lipid solubility is the main factor in allowing the drug crossing.

b-Drugs act as weak electrolytes like acids and bases, the degree of ionization is influencing drug crossing.

The degree of ionization for weak electrolytes depends on drug's pKa and medium's pH in which the drug is in contact with.

Handessen Hasselbalch:

For weak acids:

$$\text{Ratio} = \frac{[A-]}{[HA]} = 10^{(pH - pKa)}$$

For weak bases:

$$\frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = 10^{(pH - pKa)}$$

The pH of the plasma is 7.4 and pKa of salicylic acid is 3, so salicylic acid would be available in its ionized or soluble form because:

The pH of the plasma is 7.4 and pKa of salicylic acid is 3, so salicylic acid would be available in its ionized or soluble form because:

$$\log \frac{[A^-]}{[AH]} = \log 10^{(7.4-3)}$$

$$\frac{[A^-]}{[AH]} = 2.5 \times 10^4$$

c- the small molecule size like urea, small ions Na^+ , K^+ , Li^+ as if the membrane having pores.

Drugs bind to plasma proteins act like big molecules and don't cross cell membrane.

e- physiological phenomenon

Besides the physiochemical properties of the drug ,there are number of physiological phenomena influence the drug crossing through the membrane:

1- passive diffusion: the passive diffusion is concentration gradient

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (C_{gI} - C_p)$$

According to Fick's law in diffusion: the diffusion of the molecules from high concentration to low concentration.

$$C_{gl} \gg C_p$$

1-K the partition coefficient of drug in oil and water.

2-Absorption area A :the duodenal is the area for rapid absorption because of the its anatomic structure (villi and micro villi)

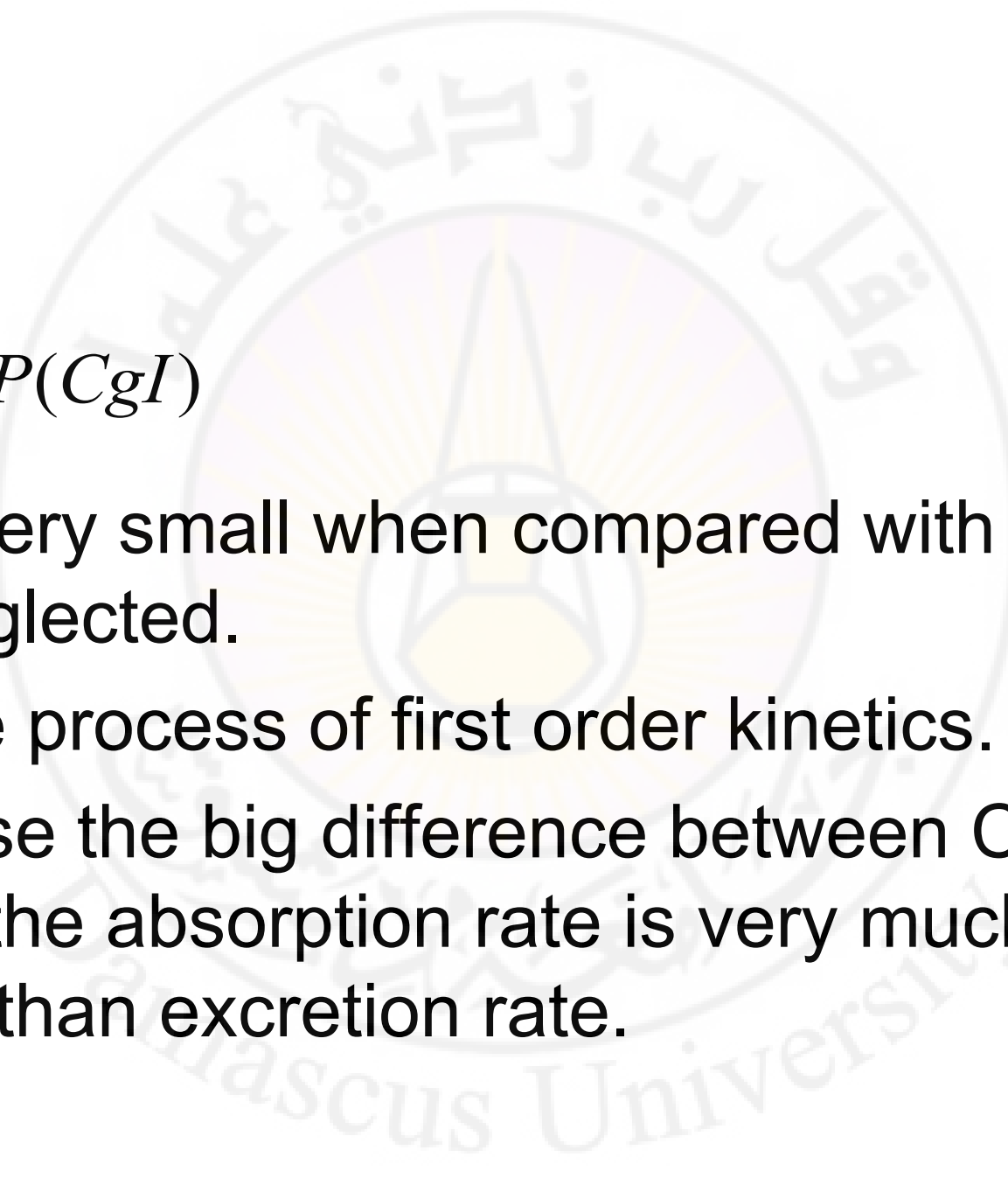
3-The thickness h of particular absorption site.

Is constant, in brain the blood vessels bind densely with glial cells, as if thick lipid membrane is present which make the diffusion of drug slow, and the expression blood brain barrier is used to describe the weak diffusion for water soluble drugs across brain blood vessels membranes.

4-The diffusion coefficient D is the number of moles diffuse across area unit of membrane during time unit when the concentration gradient is one.

Since D, K, A are constants under normal conditions, so it is called P the permeability coefficient,

$$P = \frac{DAK}{h}$$


$$\frac{dQ}{dt} = P(C_g I)$$

C_p is very small when compared with C_{gl} so it is neglected.

It is the process of first order kinetics.

Because the big difference between C_{gl} and C_p so the absorption rate is very much bigger than excretion rate.

Active transport:

Carriers for drug and energy consuming process.

The carrier with high selectivity process.

Drugs with similar chemical structure compete in the same carrier number of carriers is limit.

If the drug concentration is high so all the adsorption sites on the carrier would saturated.

تصفية الدواء Drug Clearance

- هو قياس لانطراح الدواء من الجسم دون الرجوع إلى آلية هذه العملية
- توجد عدة تعاريف للتصفية وهي متكافئة من نواحي حركية الدواء.
- بشكل عام يعتبر الجسم حجيرة من السائل لها حجم محدد (هو حجم التوزيع الظاهري) يذوب فيه الدواء.
- من هذا المفهوم، تعرف التصفية على أنها الحجم من السائل (الحاوي على الدواء) الذي يصفى من الدواء خلال واحدة الزمن.

- على سبيل المثال، إذا كانت تصفية البنسلين 15 مل/دقيقة في مريض حجم التوزع الظاهري لهذا الدواء عنده 12 لتر، إذن 15 مل من 12 لتر تكون خالية من الدواء خلال واحدة الزمن.
- بشكل بديل

$$\text{التصفية} = \frac{\text{معدل الانطراح}}{\text{التركيز البلازمي}} = \frac{\text{مكغ/دقيقة}}{\text{مكغ/مل}} = \text{مل / دقيقة}$$

$$Cl = \frac{dDu / dt}{Cp}$$

إذا ضربنا طرفي المعادلة بـ Cp

$$ClCp = \frac{dDu}{dt}$$

• حيث $\frac{dDu}{dt}$ هي سرعة انطراح الدواء

تظهر المعادلة أن سرعة انطراح الدواء متناسبة مع التركيز البلازمي مباشرة.

مع هذا فإن التصفية ثابتة لأجل أي تركيز بلازمي معطى وهذا حقيقة طالما أن سرعة انطراح الدواء هو عملية من الدرجة الأولى **first-order process**.

باستعمال المثال السابق، فإن تركيز البنسلين 10 مكغ/ مل و 15 مل من 12 لتر يصفى من الدواء كل دقيقة.

وهكذا فإن سرعة التخلص من الدواء :

15 مل/ دقيقة $\times$ 10 مكغ/ مل = 150 مكغ/دقيقة.

وهكذا 150 مكغ من البنسلين تطرح كل دقيقة.

- وبالتالي إذا اتبعنا طريق معاكس، إذا اعتبرنا أن سرعة انطراح النبسليين 150 مكغ/ دقيقة وقد قسناها من الانطراح البولي، وأن التركيز في ذلك الوقت هو 10 مكغ/ مل فيمكننا حساب التصفية:

$$150 \text{ مكغ/مل} \div 10 \text{ مكغ/مل} = 15 \text{ مل/دقيقة}$$

وقد تعرف التصفية على أنها ناتج ضرب K بـ V_d

$$Cl = \frac{dDu / dt}{Cp}$$

$$Cl = \frac{KCpVd}{Cp}$$

$$Cl = KVd$$

- مثال: حدد تصفية الدواء له نصف عمر انطراح 3 ساعات وحجم توزع ظاهري 100 مل/ كغ

الحل: نحدد K

$$K = \frac{0.693}{3} = 0.231 \text{ hr}^{-1}$$

$$Cl = 0.231 \times 100 \text{ ml/kg}$$

$$Cl = 23.1 \text{ ml/kg. hr}$$

إن التصفية المحسوبة تسمى تصفية الجسم الكلية وهي مجموع جميع طرق التصفية في الجسم بما فيها تصفية الدواء عبر الكلى وعبر الكبد. وقد يعبر عنها لكل كغ من وزن الجسم بنفس طريقة التعبير عن حجم التوزع الظاهري لكل كغ من وزن الجسم وهذين المقياسين ثابتين تحت الشروط الطبيعية.

Example: Determine the clearance of drug if the elimination half life is 3hr and the volume of distribution 100ml/kg.

Solution : determine k

$$K = \frac{0.693}{3} = 0.231 \text{ hr}^{-1}$$

$$Cl = 0.231 \times 100 \text{ ml/kg}$$

$$Cl = 23.1 \text{ ml/kg. hr}$$

The calculated clearance is called Total Body Clearance and it is the all clearing ways in the body including liver and kidneys, it may expressed for each Kg of body weight like volume of distribution, both (Cl_T and V_d) parameters are constant under normal conditions.

التصفية الكلوية

- انه الطريق الأساسي لانطراح العديد من الأدوية مثل الأدوية غير الطيارة
- الأدوية الذوابة في الماء
- الأدوية التي تملك وزن جزيئي منخفض
- أو التي تنتقل الى الكبد ببطء لتستقلب هناك كلها تطرح عن طريق الكلى.

- ان العمليات التي يطرح بها الدواء عبر الكلى قد تتضمن توليفة العمليات التالية:
- الترشيح الكبيبي
- الافراز النبيبي الفعال
- اعادة الامتصاص النبيبي

1- الترشيحي الكبيبي Glomerular filtration

عملية وحيدة الاتجاه تحدث للجزيئات الصغيرة بما فيها غير المتشردة والمتشردة.

- الأدوية المرتبطة بروتينات البلازما لا ترشح عبر الكبيبات
- تتلقى الكلية إمداد عالي من الدم (تقريباً 25% من الناتج القلبي) عن طريق الشريان الكلوي.
- سرعة الترشيح الكبيبي **GFR**: تقاس بسرعة تصفية المركبات التي تطرح بالترشيح فقط (أي الذي لا يعاد امتصاصه أو لا يفرز)

- مثال على هذه المركبات الاينولين والكرياتينين
- وهكذا فإن تصفية الاينولين تساوي سرعة الترشيح الكبيبي، والتي تساوي 125 – 130 مل / دقيقة
- سرعة الترشيح الكبيبي للأدوية يتناسب بشكل مباشر مع تركيز الدواء غير المرتبط ببروتين البلازما.
- كلما ازداد تركيز الدواء الحر في البلازما، فإن الترشيح الكبيبي للدواء يزداد.

2-الإفراز النببي الفعال:

1- هو عملية نقل فعال، تحتاج وسيط، يحتاج بدوره إلى طاقة طالما أن الانتقال يتم عكس المدر وج التركيزي.

2- تم تعريف نظامي الافراز النببي الفعال: الأول للحموض الضعيفة والثاني للأسس الضعيفة. على سبيل المثال يتنافس البروبنسيد مع البنسلين على نفس الحامل (حموض ضعيفة)

3- إن سرعة الإفراز النببي الفعال يعتمد على تدفق البلازما إلى الكلى.

الأدوية التي تستعمل لقياس الإفراز النببي الفعال:

P-amino-hippuric acid (PAH)

و iodo pyracet

كلا المادتين تخضع للترشيح الكببي وتفرز بالخلايا النبية.

الإفراز الفعال سريع جداً لهذه الأدوية, وكل الدواء يحمل إلى الكلية وي طرح
بطريق واحد وعليه فإن تصفية هذه الأدوية تعكس التدفق البلازمي الكلوي
الفاعل والذي تراوح من 425 – 650 مل /دقيقة.

3- يحدث إعادة الامتصاص النبيبي للأدوية بعد أن يرشح الدواء عبر الكبيبات وقد يكون فاعلاً أو منفعلاً.

إذا كان الدواء يعاد امتصاصه كاملاً (مثل الغلوكوز)، فإن قيمة التصفية للدواء تكون صفراً.

بالنسبة للأدوية التي يعاد امتصاصها جزئياً فإن تصفيتها سوف تكون أقل من GFR .

إن إعادة الامتصاص للحموض الضعيفة أو الأسس الضعيفة تتأثر بـ pH السائل الموجود في النبيبات الكلوية (البول) و pKa الدواء.

هذين العاملين يحددان نسبة الشكل المتشرد وغير المتشرد من الدواء



الشكل غير المتشرد هو الذي يعاد امتصاصه هذه العملية تخفض بشكل واضح كمية الدواء المنطرح وذلك حسب pH البول و pKa المادة.

pKa الدواء ثابتة ولكن pH البول تتغير من 4.5 إلى 8 بناء على الغذاء، الحالة المرضية وتناول الدواء، الخضار والكربوهيدرات ترفع pH البول بينما البروتينات فإنها تخفضها.

مضادات الحموضة وحمض الاسكوربيك تغير pH البول، والتغير الهام الذي يحدث في pH البول يكون عند تناول الأدوية وريدياً.

معادلة هندرسون – هاسلباخ بالنسبة للحموض الضعيفة:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{\text{الشكل المتشرد}}{\text{الشكل غير المتشرد}} \right)$$

$$\% \text{ نسبة الدواء المتشرد} = \frac{[ionized]}{[ionized] + [nonionized]}$$

$$\frac{10^{pH-pKa} [nonionized]}{nonionized + 10^{pH-pKa} [noionized]}$$

$$\text{Percent of durg ionized} = \frac{10^{pH-pKa}}{1 + 10^{pH-pKa}}$$

إن تغير في pH البول سوف يؤثر بشكل واضح على الأدوية ذات pKa 5
أكثر من الأدوية ذات pKa 3

والأدوية الحامضية ذات pKa أقل من 2 فهي متشردة في كل قيم pH البول
ولا تتأثر كثيراً بتغيرات pH البول.

بالنسبة للأسس الضعيفة:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{\text{nonionized}}{\text{ionized}}$$

$$\text{Percent of drug ionized} = \frac{1 + 10^{\text{pH} - \text{pKa}}}{10^{\text{pH} - \text{pKa}}}$$

إن التأثير الأعظمي لـ pH البول على إعادة الامتصاص تحدث على أدوية الأسس الضعيفة التي لها pKa من 7.5 – 10.5

من معادلة هندرسون وهاسبلباخ وجدنا أنه يمكن أن نحصل على نسبة تركيز الحموض الضعيفة والأسس الضعيفة في البول والبلازما.

- بالنسبة للحموض الضعيفة:

$$\frac{u}{p} = \frac{1 + 10^{pH_{urine} - pK_a}}{1 + 10^{pH_{plasm} - pK_a}}$$

- بالنسبة للأسس الضعيفة:

$$\frac{u}{p} = \frac{1 + 10^{pK_a - pH_{urine}}}{1 + 10^{pK_a - pH_{plasm}}}$$

- على سبيل المثال، الأمفيتامين، أساس ضعيف، سوف يحدث له إعادة امتصاص إذا كان pH البول قلوي لأن الشكل غير المتشرد للدواء بالذسم هو الذي يتشكل.
- على العكس، تحمض البول سوف يشرد الأمفيتامين أكثر ولكن سوف يكون أقل ميلاً لإعادة الامتصاص وإنما للانطراح في البول بسرعة أكبر.
- في حالة الحموض الضعيفة مثل حمض الصفصاف، فإن تحمض البول يسبب إعادة امتصاص أكبر للدواء وقلوية البول تسبب انطراح سريع للدواء.

جدول تأثير pH البول و pKa الدواء على نسبة الدواء المتشرد الأدوية

pH البول	نسبة الدواء المتشرد 3pKa	نسبة الدواء المتشرد 5pKa
7.4	100	99.6
5	99	60
4	91	9.1
3	50	0.99

• مسألة:

إذا كانت pK_a دواء حامضي 5 قارن u/p في بول له pH : 3، 5، 7

$$\frac{u}{p} = \frac{1 + 10^{3-5}}{1 + 10^{7.4-5}} \approx \frac{1}{252} \quad \text{في } pH = 3$$

$$\frac{u}{p} = \frac{1 + 10^{5-5}}{1 + 10^{7.4-5}} = \frac{2}{252} \quad \text{في } pH = 5$$

$$\frac{u}{p} = \frac{1 + 10^{7-5}}{1 + 10^{7.4-5}} = \frac{101}{252} \quad \text{في } PH = 7$$

- بالإضافة إلى pH البول، فإن سرعة تدفق البول سوف تؤثر في كمية الدواء المترشح الذي حدث له إعادة امتصاص.

تدفق البول الطبيعي 1-2 مل / دقيقة

والأدوية التي تزيد تدفق البول مثل الإيثانول والسوائل الكثيرة واللكزانيات سوف تنقص الزمن لإعادة امتصاص الدواء وتحسن تصفيتهم. لذلك فإن اعطاء المدرات سوف يكون مفيداً في التخلص من الدواء الزائد في مريض عنده حالة تسمم.

• إذا أردنا قياس التصفية الكلوية من وجهة نظر فزيولوجية فهي نسبة مجموع:

$$\text{Clr} = \frac{\text{سرعة الترشيح الكببي} + \text{سرعة الإفراز الفعال} - \text{سرعة إعادة الامتصاص}}{\text{Cp}}$$

- نسبة التصفية:
- إن العملية الفيزيولوجية الواقعية للتصفية الكلوية للدواء لا يستحصل عليها بالقياس المباشر. مع هذا، فإن مقارنة قيمة التصفية للدواء مع شاهد معياري مثل الإينولين الذي يصفى عبر الكلى عن طريق الترشيح الكببي، تمكن من معرفة عملية التصفية الفيزيولوجية للدواء.

آلية الانطراح الكلوي المحتملة

الدواء يعاد امتصاصه جزئياً	$1 > \frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}}$
الدواء يرشح	$1 = \frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}}$
الدواء يفرز بشكل فعال.	$1 < \frac{Cl_{drug}}{Cl_{inulin}}$

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic 'جامعة دمشق' at the top and 'Damascus University' at the bottom. In the center is a stylized emblem with a sunburst or star-like shape.

الاطراح الكبدي للأدوية

Hepatic elimination of Drugs

– يتم انطراح معظم الأدوية من الجسم في عمليتين:

- الاستقلاب metabolism

- الإفراغ excretion

$$K = K_m + K_e$$

حيث أن:

K ثابتة سرعة الانطراح

K_m ثابتة سرعة الاستقلاب بآلية من الدرجة الأولى

K_e ثابتة سرعة الإفراغ لكلوي بآلية من الدرجة الأولى

وطالما أن الدواء قد يستقلب إلى عدة مستقلبات (A ، B ، C)

$$K_m = K_{mA} + K_{mB} + K_{mC}$$

تفترض هذه المعادلة آلية الاستقلاب من الدرجة الأولى وطالما أن سرعات الانطراح هذه هي عمليات من الدرجة الأولى، فالنسبة المئوية لكامل كمية الدواء المستقلبة يمكن التعبير عنها:

$$\% \text{ drug metabolized} = \frac{K_m}{K} \times 100$$

من الصعب قياس K_m لذلك يتم حسابها من العلاقة:

$$K_m = K - K_e$$

النسبة المئوية للدواء المستقلب

Percent of Drug Metabolized

لنفترض دواء له مستقلبين أساسين ويجري انطراحه عن طريق البول أو الكلى.

لنفترض أننا أعطينا مريضاً 100 ميكرومول من الدواء

- وجرى امتصاص كامل للدواء حيث ان $F=1$

- جمعت عينات البول كاملة وجد أن 70 ميكرومول من الدواء قد طرحت في البول

- العمر النصفى للدواء $t_{1/2} = 2$ ساعة

$$K = 0.347 \text{ ساعة}^{-1}$$

- من أجل تحديد ثابتة سرعة الإفراغ الكلوي، نستعمل العلاقة التالية:

$$\frac{K_e}{K} = \frac{D_u^\infty}{\text{Total absorbed dose}} = \frac{D_u^\infty}{FDo}$$

D_u^∞ هي الكمية الكاملة من الدواء غير المتبدل الذي ظهرت في البول

$$K_e = 0.347 \times 70/100 = 0.234 \text{ hr}^{-1}$$

من وجهة نظر سريرية، إن قياس حساب النسبة المئوية التي أفرغت أو استقبلت هي معلومات مفيدة جداً.

إذا حصل خلل كلوي فسوف يجري انطراح للدواء عن طريق استقلاب الكبد والعكس صحيح.

إذا حصل خلل في الوظيفة الكبدية، على سبيل المثال إذا أصبحت $Ke=0$

$$K = K_m = 0.104 \text{ hr}^{-1}$$

$$\text{The new } t_{1/2} = \frac{0.693}{0.104} = 6.7 \text{ hr}$$

وبالتالي فالخلل الكلوي أدى إلى إطالة $t_{1/2}$ من 2 ساعة إلى 6.7 ساعة في هذه الحالة لا بد من تخفيض جرعة الدواء لمنع تراكم الدواء بمستويات سمية.

تفاعلات النقل الحيوي للدواء

Drug Biotransformation Reactions

1. إن الأنزيمات الكبدية تلعب دوراً هاماً في تعطيل وطرح الأدوية التي لا تصفى بسهولة من الكلية.

أدوية مثل: التيوفيلين، الفينتوين، أسيت أمينوفين

2. توجد علاقة عكوسة بين سرعة استقلاب الدواء والعمر النصف للدواء

3. أغلب التفاعلات الاستقلابية تنتج المستقلب الأكثر قطبية من الدواء الأصلي

4. انقلاب الدواء إلى مستقلب أكثر قطبية يجعل انطراحه أسرع مما إذا بقي الدواء المنحل بالدم

- الدواء المنحل بالدسم يعبر الأغشية الخلوية بسهولة ويعاد امتصاصه بسهولة من خلال النبيت الخلوية مبدئاً ميلاً متلاحقاً للبقاء في الخلية.
- على العكس المستقلب الأكثر قطبية يعبر الأغشية الخلوية بسهولة، ولكنه يُرشح عبر الكبيبات، ولا يعاد امتصاصه ويفرغ بسرعة في البول.

يصنف استقلاب الأدوية حسب الفعالية الفارماكولوجية للمستقلب أو حسب الآلية الكيماوية الحيوية **biochemical mechanism** لكل تفاعل استقلابي.

في أغلب الأحيان المستقلبات الناتجة تكون قطبية غير فعالة فارماكولوجياً. بعض الأدوية يكون مستقلبها فعال فارماكولوجياً ويؤدي إلى آثار سامة. الأدوية الأصلية **prodrugs** في بعض الأحيان لا تكون فعالة ولا بد من استقلابها إلى مستقلبات فعالة.

الأدوية الأصلية جرى اكتشافها عن طريق المصادفة كما في حالة البرونتوزيل **prontosil** التي يجري إرجاعه "على سلفوناميد

الدواء المستخدم في علاج باركنسون الليفودوبا **livodopa** يعبر الحاجز
الدماغي الدموي **blood-brain barrier** ويحدث فيه نزع لوظيفة
الكاربوكسيل **decarboxylated** في الدماغ ويتحول إلى 1-دوبامين
وهو ناقل عصبي فعال من الناحية الفارماكولوجية
pharmacologically active neurotransmitter
1-دوبامين لا يستطيع أن يعبر الحاجز الدماغي الدموي.

تقسم طرق الاستقلاب إلى مجموعتين رئيسيتين:

• تفاعلات الطور الأول Phase I reaction

• تفاعلات الطور الثاني Phase II reaction

• الطور الأول أو تفاعلات **asynthetic** تتضمن:

1- الأكسدة oxidation

2- الإرجاع reduction

3- الإمهاء hydrolysis

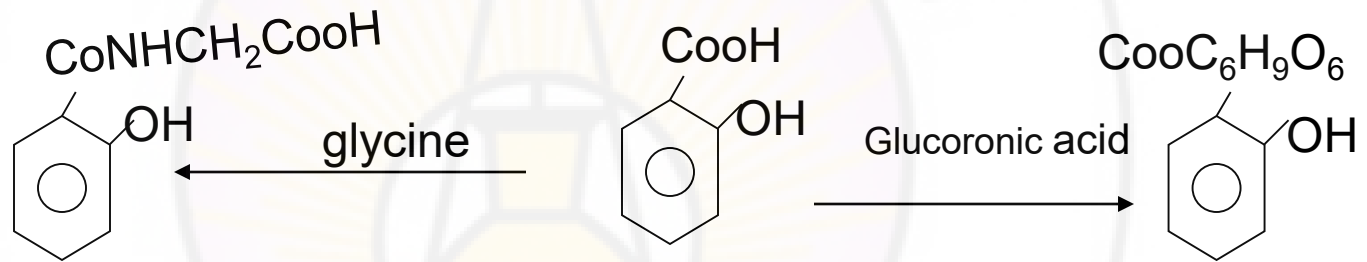
• الطور الثاني أو تفاعلات **synthetic** وتتضمن:

تفاعلات الانضمام conjugation

تحدث تفاعلات الطور الأول أولاً وعلى سبيل المثال بتفاعل أكسدة على الحلقة العطرية **aromatic hydroxylation** الفينيل بوتازون إلى أوكسي فينيل بوتازون مستقطب أكثر قطبية ويتعرض الكودئين إلى تفاعل نزع الميثيل **demethylation** ويتحول إلى مورفين ويحدث إِمَاهة للأسبرين **hydrolysis** فيتحول على حمض الصفصاف.

- بعض المركبات مثل الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) وغيرها الحاوي على حلقات عطرية، تتشكل وسائط فعالة مثل الأيوكسيدات أثناء تفاعل الأكسدة **hydroxylation reaction**، هذه الأيوكسيدات العطرية نشيطة جداً وتتفاعل مع جزيئات ضخمة وتؤدي إلى تنخر الكبد **liver necrosis**.

وإذا درسنا ما يطرأ على حمض الصفصاف لاحظنا أنه يتعرض لتفاعلات انضمام مباشرة أي الطور الثاني دون أن يمر على الطور الأول.



ساليسيل أوريك
salicyluric

ساليسيل غلوكورونيد

ومن أهم تفاعلات الانضمام هو تفاعل الأستلة وذلك لعدة أسباب:

1. المستقلب المؤستل هو عادة أقل قطبية من الدواء الأصلي.

مثال: إن أستلة السلفانيلاميد، السلفاديازين، أنتجت مستقلبات أقل انحلالاً بالماء ويمكن ان تترسب في النبيبات الكلوية مسببة الضرر للكلوة وحصيات كلوية **crystaluria**

2. بالإضافة لهذا إذا حدث إعادة امتصاص للمستقلب الأقل قطبية مثل البروكائين أميد (عمره النصفى 3-4 ساعات) له مستقلب مؤستل هو N-أسيتيل بروكائين أميد الفعال فارماكولوجياً وله عمر نصفى 6-7 ساعات.

• موضع أنزيمات استقلاب الأدوية:

الكبد هو العضو الرئيسي المسؤول عن استقلاب الأدوية مع ذلك هناك استقلاب يحدث على مستوى الأمعاء، الرئتين، الكلية ونسج أخرى.. على مستوى الخلايا التحتية فإن الأنزيمات الداخلة في أكسدة الدواء وإرجاعه تعرف باسم **mixed function oxidases** وهي انزيمات بنوية **structural enzyme** فيها نظام نقل الكتروني تحتاج إلى **NADPH2** مرجعة وجزيئة أكسجين.

cytochrome P-450 هي أكسيداز نهائية **terminal oxidase**.

Mixed function oxidase تملك نوعية قليلة تجاه الركيزة وهي
المسؤولة بشكل كبير عن تفاعلات الأكسدة والإرجاع ويتم ضبط فعالة
هذه الأنزيمات تبعاً لعوامل جينية، وفعاليتها قد تتحول تبعاً لعدة عوامل
تتضمن العوامل الممرضة، المثبطة، الأمراض الكبدية، والحالات الغذائية
والعمر.

أثار المرور الأول First – Pass effects:

إذا أعطي الدواء حقناً **parenterally**، أو عن طريق الجلد **transdermally** أو بالاستنشاق **inhalation** فسوف تكون له الفرصة ليتوزع داخل الجسم قبل الاستقلاب في الكبد وعلى العكس إذا أعطي الدواء عن طريق الفم فسوف يحدث له امتصاص في الاثني عشري **duodenal** من **hepatic portal vein** الكبدية ثم إلى الكبد قبل أن يصل إلى جهاز الدوران.

والأدوية التي تستقلب بشدة في الكبد يصبح توافرها الحيوي قليل.
المساريقا هي الأغشية التي تغلف الأمعاء وتربطها بالجدار البطني

الدليل على آثار المرور الأول:

عندما نلاحظ نقصاً في تركيز الدواء في الدوران العام بعد إعطاء فموي نعلم أن هناك أثراً للمرور الأول.

في هذه الحالة تكون **AUC** لدواء أعطي فموياً أقل من **AUC** لدواء أعطي عن طريق الوريد **IV**.

لنفترض: 1- أن الدواء ثابت في الجهاز الهضمي

2- أن الدواء يعطى بمحلول للتأكد من تمام الامتصاص

يجب أن تكون 3- $AUC_{IV} = AUC_{oral}$

أما إذا خضع الدواء لتأثير المرور الأول فعندها تكون:

$$Auc_{IV} > Auc_{oral}$$

F من أجل النتروغليسرين أقل من $\frac{1}{2}$ بسبب آثار المرور الأول.

نسبة الاستخلاص الكبدي Liver Extraction Ratio

إن مقدار المرور الأول لا يمكن قياسه بدقة من F لذلك وضع المقياس ER وهو قياس مباشر لنزع الدواء من الكبد بعد الإعطاء الفموي للدواء.

$$ER = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

Ca هي تركيز الدواء في الدم الداخِل إلى الكبد

Cv هي تركيز الدواء في الدم الخارج من الكبد.

وطالما أن $Cv < Ca$ فإن ER دائماً أقل من 1

مثال:

ER للبروبرانولول هي 0.7 أي حوالي 70% من الدواء جرى نزعها من قبل الكبد قبل أن يتوفر للتوزيع العام في الجسم.

على العكس إذا حقن الدواء عن طريق الوريد فإن معظم الدواء سوف يتوزع قبل أن يصل إلى الكبد والقليل سوف يستقلب.

ما هي العلاقة بين التوافر الحيوي المطلق والاستخلاص الكبدي؟؟

لسوء الحظ فإن أخذ عينات دم من الوريد البابي الكبدي **hepatic portal vein** والشريان الكبدي أمر صعب لذلك قياس **ER** يجري في الحيوانات وقد تكون قيمتها مختلفة جداً عنها في الإنسان وبناءً عليه فالعلاقة التالية بين **ER** والتوافر الحيوي تمكن من تقدير تقريبي لدرجة الاستخلاص الكبدي

$$F = 1 - ER - F''$$

F : هو الجزء المتوفر من الدواء

ER : جزء الدواء الذي جرى استخلاصه من الكبد

F'' : جزء الدواء الذي جرى نزعهِ عن طريق غير كبدي.

إذا افترضنا أنه لا يوجد خسارة في الدواء بسبب تدرك كيميائي واستقلاب معوي إذا امتصاص غير كامل فيمكننا إهمال "F" وتصبح العلاقة:

$$F = 1 - ER$$

$$ER = 1 - F$$

$$ER = 1 - \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}}$$

إن قيمة ER مهمة جداً في تحديد الجرعة الفموية إذا كانت الجرعة الوريدية معروفة.

يوجد عوامل عديدة قد تؤثر على قيمة ER مثل حجم الجرعة، الشكل الصيدلاني الحالة الفيزيولوجية للمريض.

احسب التصفية الكبدية لدواء له تصفية داخلية المنشأ **intrinsic clearance** قدرها 12 لتر/دقيقة في مريض بالغ عند التدفق الدموي الكبدي 1.5 لتر/الدقيقة. نفس المريض إذا حدث له **congestive heart failure** أنقص التدفق الدموي إلى لتر/دقيقة ولكن لم يؤثر على التصفية داخلية المنشأ، فما هو تصفية الدواء الكبدية في المريض؟

- أحسب ER قبل وبعد الإصابة؟

- - اسحب الجزء من الدواء الذي توفر للدوران معتبراً ان الدواء أعطي عن طريق الفم؟

$$Cl_h = 1.5 \left(\frac{12}{1.5 + 12} \right) = 1.37 L / \text{min}$$

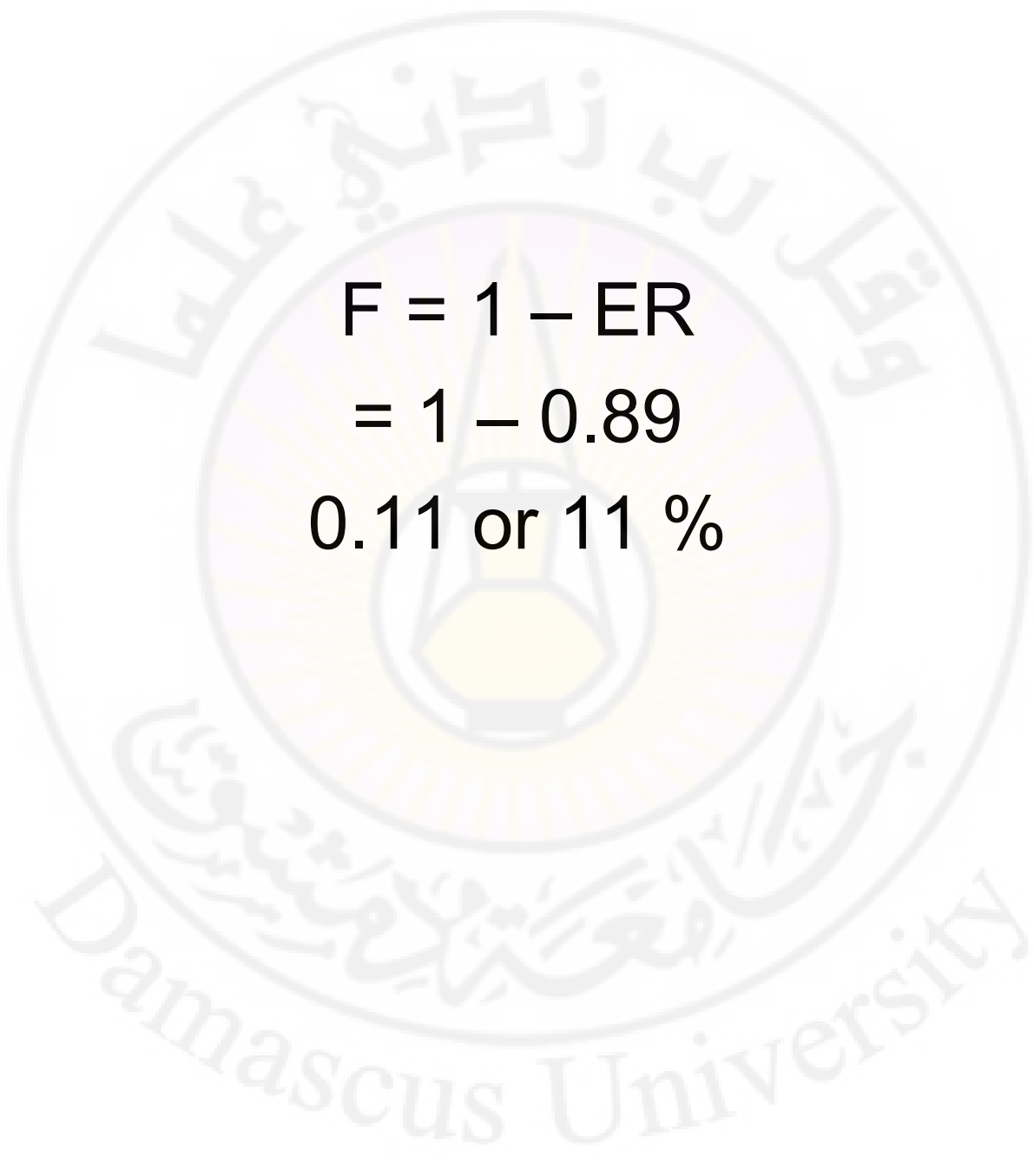
$$Cl_h = 1 \left(\frac{12}{1 + 12} \right) = 0.923 L / m$$

$$Cl_h = Q(ER) = Q \left(\frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{in}} \right)$$

$$ER = \frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}}$$

$$ER = \frac{12}{1.5 + 12} = 0.89$$

$$ER = \frac{12}{1 + 12} = 0.92$$

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic at the top and in English at the bottom. In the center is a stylized sun or starburst design.
$$\begin{aligned} F &= 1 - ER \\ &= 1 - 0.89 \\ &0.11 \text{ or } 11 \% \end{aligned}$$

العلاقة بين تدفق الدم، التصفية داخلية المنشأ والتصفية الكبدية
يمكن تعريف التصفية الكبدية أنها حجم الدم الذي يروي الكبد ويصفي الدواء خلال
وحدة الزمن $Cl_h = Q \times ER$

العوامل التي تؤثر على التصفية الكبدية للدواء تتضمن 1- تدفق الدم إلى الكبد، 2-
التصفية داخلية المنشأ، 3- الجزء من الدواء المرتبط ببروتينات البلازما.

في الحيوانات من الممكن قياس Q وكذلك Ca و Cv
• طالما أن الدم الشرياني الحامل للدواء يروي الكبد، فجزء من الدواء ينزع بالاستقلاب أو
الإفراغ الصفراوي:

إذن $Cv < Ca$

$$ER = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

وتتراوح من 0 – 1

$$ER = 0.25$$

إذاً

إذن 25% من الدواء نزلت من الكبد

- الأدوية التي لها قيمة **ER** كبيرة فإن قيمة التصفية الكبدية تتأثر بالتدفق الدموي مثل البروبرانولول
- الأدوية التي لها قيمة **ER** صغيرة فإن قيمة التصفية الكبدية تتأثر بالفاعلية الداخلية المنشأ للإنزيمات مثل التيوفيللين، فينيل بوتازون، بروكائين أميد ونجد أن نصف عمر الانطراح يتراوح ضمن مجال واسع يعود إلى اختلافات وراثية في التفاعلات الأنزيمية داخلية المنشأ.

- **Intrinsic clearance** تصفية داخلية المنشأ يستعمل لوصف قدرة الكبد على نزع الدواء في غياب أثر التدفق الدموي وتعكس النشاط الداخلي لأنزيمات **mixed function oxidase** والتصفية الكبدية متعلقة بكليهما

التدفق الدموي Q

داخلية المنشأ Cl_{int}

$$Cl_h = Q \left[\frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \right]$$

وبالتالي فالعمر النصفى للدواء يتأثر بالتحريض الإنزيمي أو تثبيط الأنزيمات، العمر ، التغذية، وعوامل مرضية.

سرعة استقلاب الدواء في الكبد يتعلق بتركيز الدواء الحر غير المرتبط بالبروتينات.

فالدواء المرتبط ببروتينات البلازما لا يعبر أغشية الخلايا بسهولة. وكلما ازداد تركيز الدواء الحر في البلازما سوف يجعل دواء أكثر متوفراً للاستخلاص الكبدي.



Homework

وظيفة

- Plasma samples from a patient were collected after an oral bolus dose of 10 mg of a new benzodiazepine

Time (hr)	Concentration (ng/ml)
0.25	2.85
0.5	5.43
0.75	7.35
1	9.84
2	16.2
4	22.15
6	23.01
10	19.09
14	13.9
20	7.97

احسب ثابتة سرعة اطراح الدواء k ؟

احسب ثابتة سرعة الامتصاص k_a ؟

اكتب المعادلة التي تصف تركيز الدواء في أي لحظة؟

احسب t_{max} ؟

احسب حجم التوزيع الظاهري للدواء v_d ؟

Intravenous Infusion

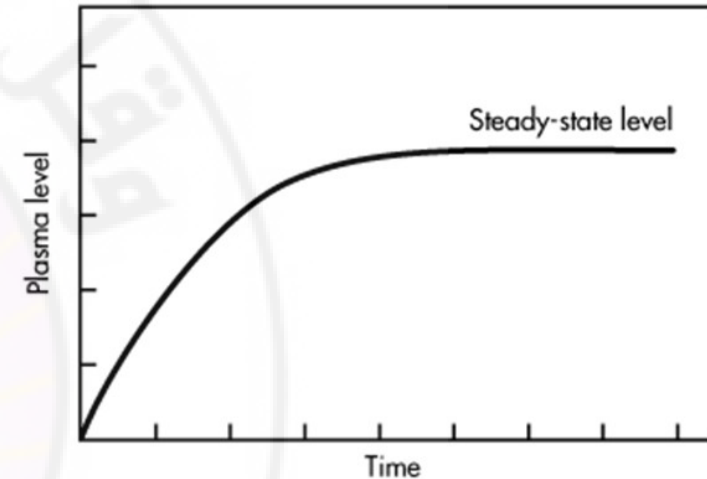
التسريب الوريدي



The plasma drug concentration-versus time curve of a drug given by constant IV infusion is shown in the right . Because no drug was present in the body at zero time, drug level rises from zero drug concentration and gradually becomes constant when a *plateau* or *steady-state* drug concentration is reached. At steady state, the rate of drug leaving the body is equal to the rate of drug (infusion rate) entering the body.

Therefore, at steady state, the rate of change in the plasma drug concentration, $dC_p/dt = 0$, and:

$$\begin{array}{cc} \text{Rate of drug input} & = & \text{rate of drug output} \\ \text{(infusion rate)} & & \text{(elimination rate)} \end{array}$$



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Plasma level-time curve for constant IV infusion.

One-Compartment Model Drugs

☐ The pharmacokinetics of a drug given by constant IV infusion follows a zero-order input process in which the drug is infused directly into the systemic blood circulation. Equation (5.2) gives the plasma drug concentration at any time during the IV infusion, where t is the time for infusion. For most drugs, elimination of drug from the plasma is a first-order process. Therefore, in this one-compartment model, the infused drug follows zero-order input and first-order output. The change in the amount of drug in the body at any time (dD_B/dt) during the infusion is the rate of input minus the rate of output.

$$\frac{dD_B}{dt} = R - kD_B \quad (5.1)$$

where D_B is the amount of drug in the body, R is the infusion rate (zero order), and k is the elimination rate constant (first order).

Integration of Equation 5.1 and substitution of $D_B = C_p V_D$ gives

$$C_p = \frac{R}{V_D k} (1 - e^{-kt}) \quad (5.2)$$

As the drug is infused, the value for time (t) increases in Equation 5.2. At infinite time, $t = \infty$, e^{-kt} approaches zero, and Equation 5.2 reduces to Equation 5.4.

$$C_p = \frac{R}{V_D k} (1 - e^{-\infty}) \quad (5.3)$$

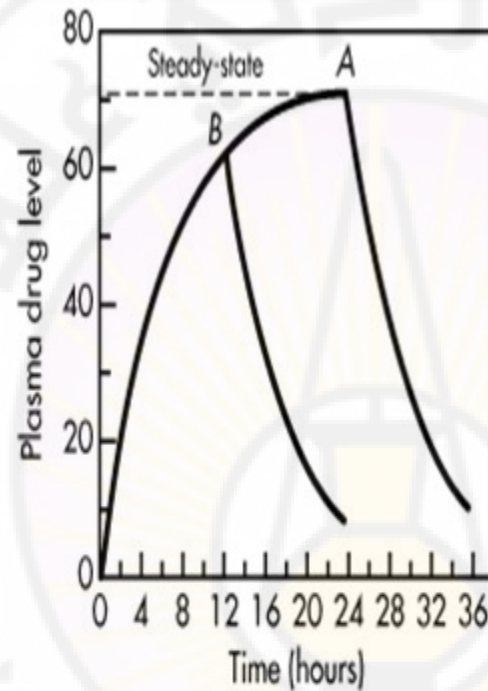
$$C_{ss} = \frac{R}{V_D k} \quad (5.4)$$

$$C_{ss} = \frac{R}{V_D k} = \frac{R}{Cl} \quad (5.5)$$

Steady-State Drug Concentration (C_{ss}) and Time Needed to Reach C_{ss}

As stated earlier, the rate of drug leaving the body is equal to the rate of drug entering the body (infusion rate) at steady state. In other words, there is no *net* change in the amount of drug in the body, D_B , as a function of time during steady state.

Drug elimination occurs according to first-order elimination rate. Whenever the infusion stops either at steady state or before steady state is reached, the log drug concentration declines according to first-order kinetics with the slope of the elimination curve equal to $-k/2.3$. If the infusion is stopped before steady state is reached, the slope of the elimination curve remains the same.



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Plasma drug concentrations versus time profiles after IV infusion. IV infusion is stopped at steady state (A) or prior to steady state (B). In both cases, plasma drug concentrations decline exponentially (first order) according to a similar slope.

Mathematically, the time to reach true steady-state drug concentration, C_{SS} , would take an infinite time.

The time required to reach the steady-state drug concentration in the plasma is dependent on the elimination rate constant of the drug.

In clinical practice, the activity of the drug will be observed when the drug concentration is close to the desired plasma drug concentration, which is usually the target or desired steady-state drug concentration. The time to reach 90%, 95%, and 99% of the steady-state drug concentration, C_{ss} , may be calculated ().

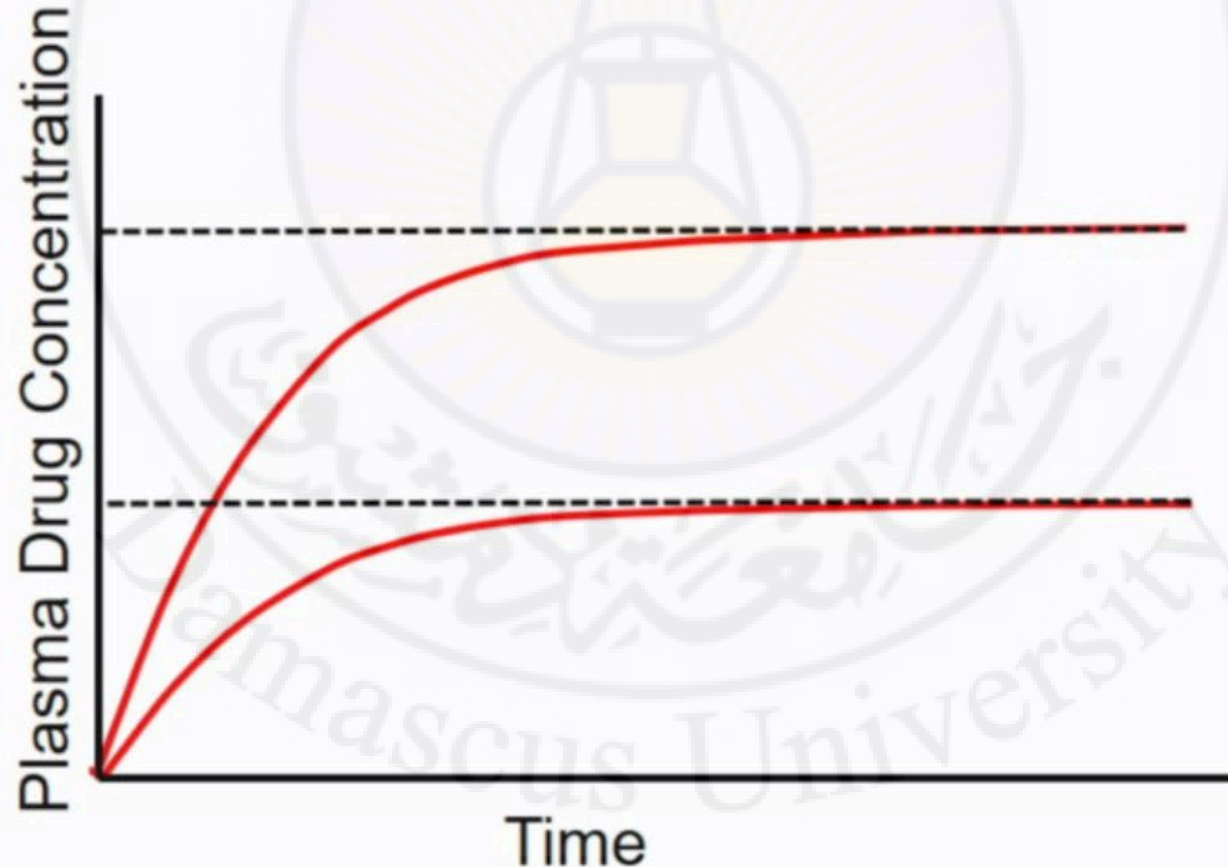
In clinical practice, the activity of the drug will be observed when the drug concentration is close to the desired plasma drug concentration, which is usually the *target* or *desired* steady-state drug concentration. The time to reach 90%, 95%, and 99% of the steady-state drug concentration, C_{ss} , may be calculated.

Table 5.1 Number of $t_{1/2}$ to Reach a Fraction of C_{ss}	
Percent of C_{ss} Reached ^a	Number of Half-Lives
90	3.32
95	4.32
99	6.65

Thus, the time for a drug whose $t_{1/2}$ is 6 hours to reach at least 95% of the steady-state plasma drug concentration will be $5t_{1/2}$, or 5×6 hours = 30 hours.

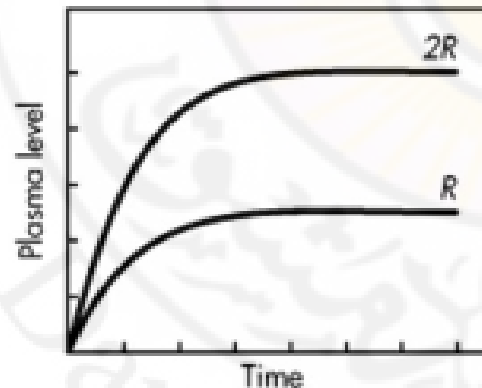
HALF-LIFE

- Doubling the infusion rate doubles the C_{ss} .
- But increasing the infusion rate does not influence the time required to reach C_{ss} .



An increase in the infusion rate will not shorten the time to reach the steady-state drug concentration. If the drug is given at a more rapid infusion rate, a higher steady-state drug level will be obtained, but the time to reach steady state is the same. This equation may also be obtained with the following approach. At steady state, the rate of infusion equals the rate of elimination. Therefore, the rate of change in the plasma drug concentration is equal to zero.

Figure 5-3.



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Plasma level-time curve for IV infusions given at rates of R and $2R$, respectively.

$$\frac{dC_p}{dt} = 0$$

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{R}{V_D} - kC_p = 0$$

$$(Rate_{in}) - (rate_{out}) = 0$$

$$\frac{R}{V_D} = kC_p$$

$$C_{ss} = \frac{R}{V_D k}$$

Damascus University

$$C_p = \frac{R}{V_D k} (1 - e^{-kt}) \quad (5.2)$$

Since

$$C_{ss} = \frac{R}{V_D K}$$

Substituting into Equation 5.2;

$$C_p = C_{ss} (1 - e^{-kt})$$

Rearranging and taking the log on both sides,

$$\log \left(\frac{C_{ss} - C_p}{C_{ss}} \right) = -\frac{kt}{2.3} \quad \text{and} \quad k = \frac{-2.3}{t} \log \left(\frac{C_{ss} - C_p}{C_{ss}} \right)$$

An antibiotic has an elimination half-life of 3- 6 hours in the general population.
A patient was given an IV infusion of an antibiotic at an infusion rate of 15 mg/hr.
Blood samples were taken at 8 and at 24 hours and plasma drug concentrations were 5.5 and 6.5 mg/L, respectively.
Estimate the elimination half-life of the drug in this patient.

$$\log\left(\frac{6.5 - 5.5}{6.5}\right) = -\frac{k(8)}{2.3}$$

$$k = 0.234 \text{ hr}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.234} = 2.96 \text{ hr}$$

The *loading dose*, D_L , or initial bolus dose of a drug, is used to obtain desired concentrations as rapidly as possible. The concentration of drug in the body for a one-compartment model after an IV bolus dose is described by

$$C_1 = C_0 e^{-kt} = \frac{D_L}{V_D} e^{-kt} \quad (5.9)$$

and concentration by infusion at the rate R is

$$C_2 = \frac{R}{V_D k} (1 - e^{-kt}) \quad (5.10)$$

Assume that an IV bolus dose D_L of the drug is given and that an IV infusion is started at the same time. The total concentration C_p at t hours after the start of infusion is $C_1 + C_2$, due to the sum contributions of bolus and infusion, or

$$C_p = C_1 + C_2$$

$$C_p = \frac{D_L}{V_D} e^{-kt} + \frac{R}{V_D k} (1 - e^{-kt})$$

$$C_p = \frac{D_L}{V_D} e^{-kt} + \frac{R}{V_D k} - \frac{R}{V_D k} e^{-kt}$$

$$C_p = \frac{R}{V_D k} + \left(\frac{D_L}{V_D} e^{-kt} - \frac{R}{V_D k} e^{-kt} \right)$$

Let the loading dose (D_L) equal the amount of drug in the body at steady state:

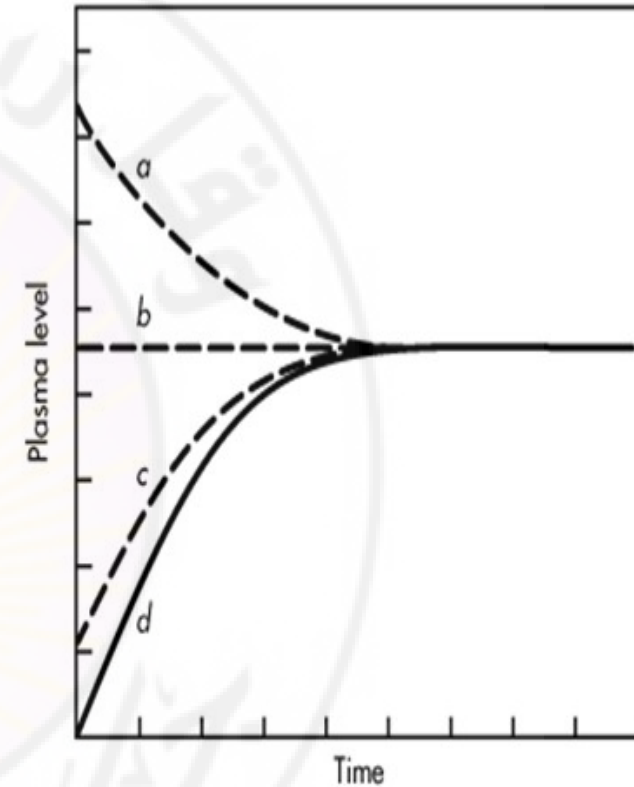
$$D_L = C_{ss} V_D$$

From Equation 5.4, $C_{ss} V_D = R/k$. Therefore,

$$D_L = \frac{R}{k} \quad (5.12)$$

If the loading dose given is larger than R/k , the plasma drug concentration takes longer to decline to the concentration desired at steady state (curve *a*).

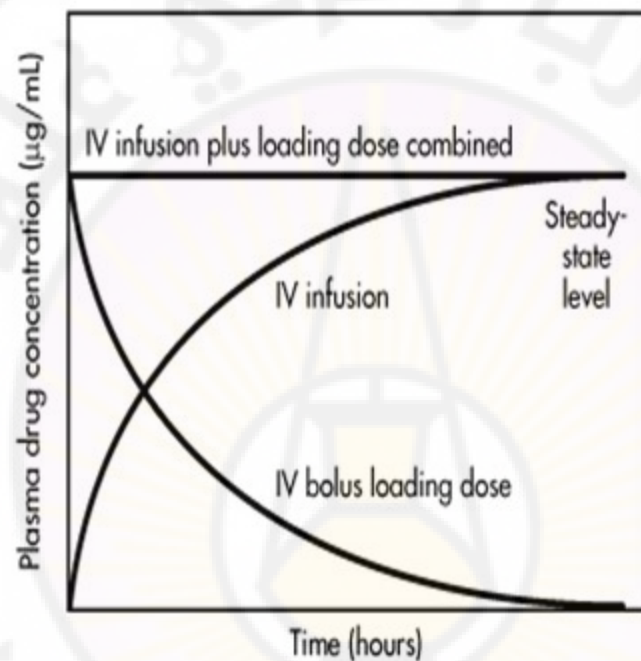
If the loading dose is lower than R/k , the plasma drug concentrations will increase slowly to desired drug levels (curve *c*). Curve *b* shows the blood level after a single loading dose of R/k plus infusion from which the concentration desired at steady state is obtained.



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Intravenous infusion with loading doses *a*, *b*, and *c*. Curve *d* represents an IV infusion without a loading dose.



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

IV Infusion with loading dose D_L . The loading dose is given by IV bolus injection at the start of the infusion. Plasma drug concentrations decline exponentially after D_L whereas they increase exponentially during the infusion. The resulting plasma drug concentration-versus-time curve is a straight line due to the summation of the two curves.

$$C_p = \frac{R}{V_p k} \left[1 - \left(\frac{k-b}{a-b} \right) e^{-at} - \left(\frac{a-k}{a-b} \right) e^{-bt} \right] \quad (5.22)$$

where a and b are hybrid rate constants and R is the rate of infusion. At steady state (ie, $t = \infty$), Equation 5.22 reduces to

$$C_{ss} = \frac{R}{V_p k} \quad (5.23)$$

By rearranging this equation, the infusion rate for a desired steady-state plasma drug concentration may be calculated.

$$R = C_{ss} V_p k \quad (5.24)$$

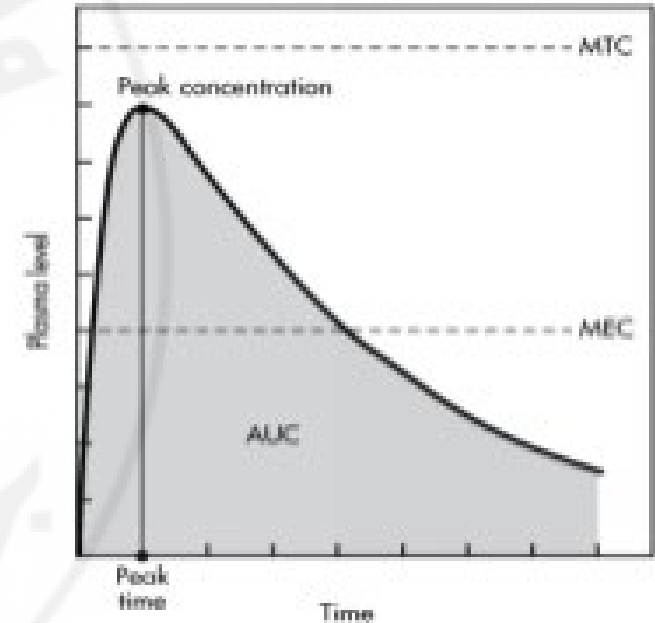
1. An antibiotic has a volume of distribution of 10 L and a k of 0.2 hr^{-1} . A steady-state plasma concentration of 10g/mL is desired. The infusion rate needed to maintain this concentration can be determined as follows.

2. An infinitely long period of time is needed to reach steady-state drug levels. However, in practice it is quite acceptable to reach 99% C_{SS} (ie, 99%steady-state level). Calculate the time required to reach 99% C_{SS}.

3. A patient was given an antibiotic ($t_{1/2} = 6 \text{ hr}$) by constant IV infusion at a rate of 2mg/hr. At the end of 2 days, the serum drug concentration was 10 mg/L. Calculate the total body clearance Cl_T for this antibiotic.

Multiple-Dosage Regimens

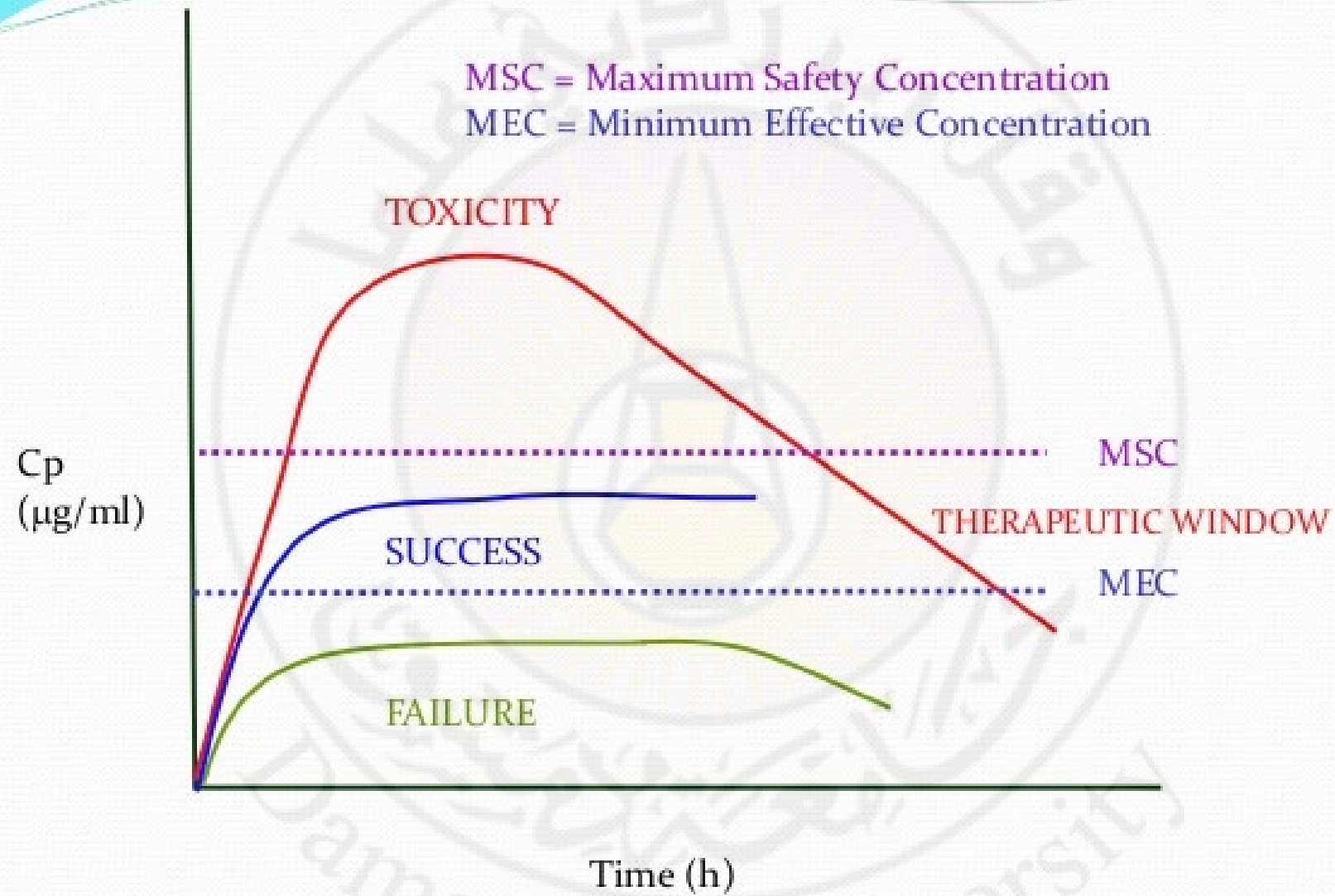
After single-dose drug administration, the plasma drug level rises above and then falls below the minimum effective concentration (MEC), resulting in a decline in therapeutic effect.



- To maintain prolonged therapeutic activity, many drugs are given in a multiple-dosage regimen.

Multiple-Dosage Regimens

- The plasma levels of drugs given in multiple doses must be maintained within the narrow limits of the therapeutic window (C_p **above the MEC and below the MTC**) to achieve optimal clinical effectiveness.
- Dosage regimen is established for drug to provide the correct plasma level without excessive fluctuation and drug accumulation outside the therapeutic window.



Multiple-Dosage Regimens

Criteria for optimum dosage regimen:

- I. The plasma levels of drug given must be maintained within the therapeutic window.
 - Ex. The therapeutic range of theophylline is 10-20 $\mu\text{g/L}$. So, the best is to maintain the C_p around 15 $\mu\text{g/L}$.
- II. Should be convenient to the patient
 - It is difficult to take I.V. injection every $\frac{1}{2}$ hour or one tablet every 2 hour, this lead to poor compliance.

Multiple-Dosage Regimens

Factors affecting the design of dosage regimen:

- (1) The size of the drug dose.
- (2) The frequency of drug administration (τ) (i.e., the time interval between doses).

Superposition Principle

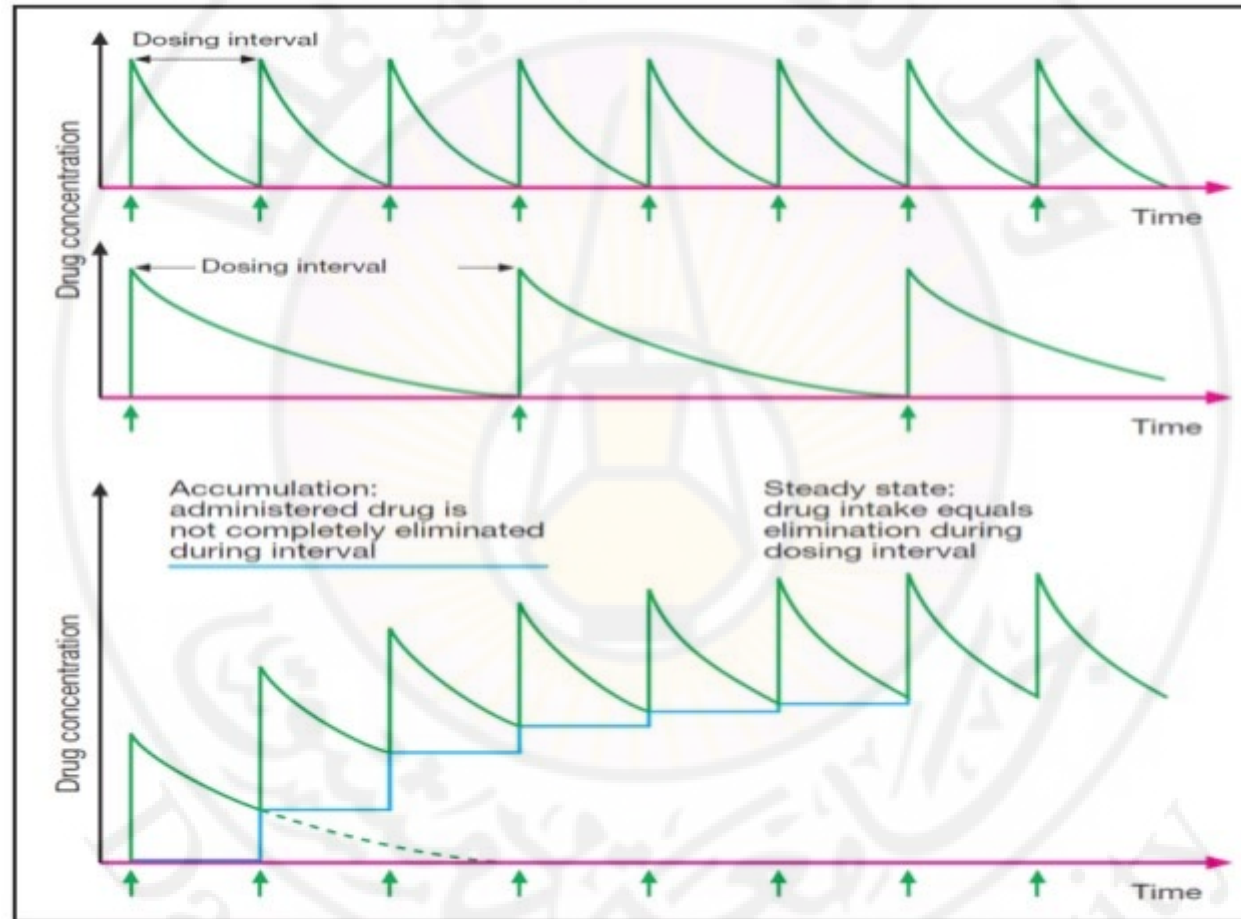
- The superposition principle can be used when all the PK processes are linear.
- That is when distribution, metabolism, and excretion (DME) processes are linear or first order.
- Thus, concentrations after multiple doses can be calculated by **adding together the concentrations** from each dose. Also, doubling the dose will result in the concentrations at each time doubling.

Drug Accumulation

- If intake occurs before the preceding dose has been eliminated completely, the next dose will add on to the residual amount still present in the body, i.e., **the drug accumulates.**
- The **shorter the dosing interval** relative to the elimination half-life, the **larger** will be the **residual amount** of drug to which the next dose is added and the more extensively will the drug accumulate in the body.

Drug Accumulation

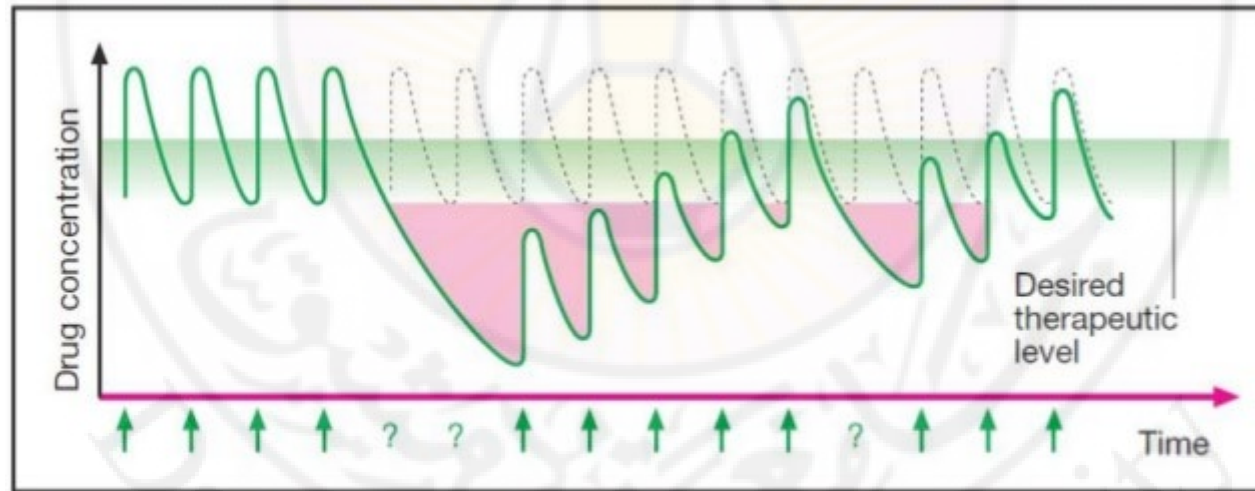
- At a given dosing frequency, the drug does not accumulate infinitely and a **steady state (C_{ss}) or accumulation equilibrium is eventually reached.**
- This is so because the activity of elimination processes is concentration dependent.
- The higher the drug concentration rises, the greater is the amount eliminated per unit of time.



Time course of drug concentration in blood during regular intake

Drug Accumulation

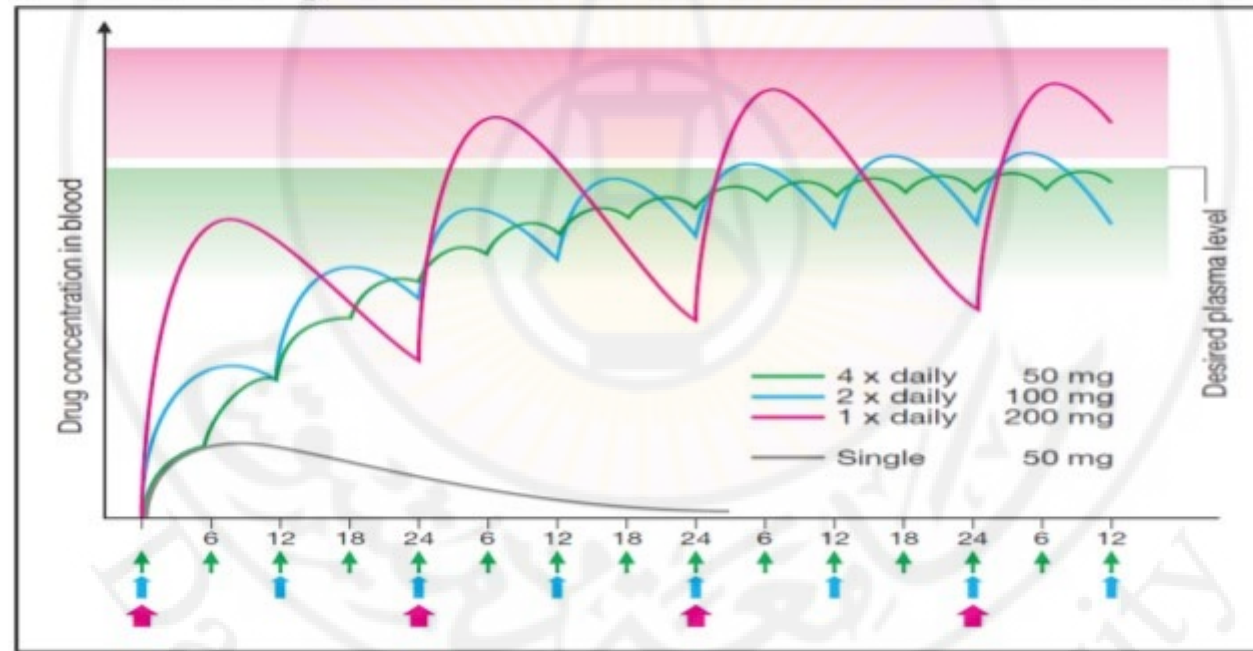
if two successive doses are omitted, the plasma level will drop below the therapeutic range and a longer period will be required to regain the desired plasma level.



Time course of drug concentration with irregular intake

Drug Accumulation

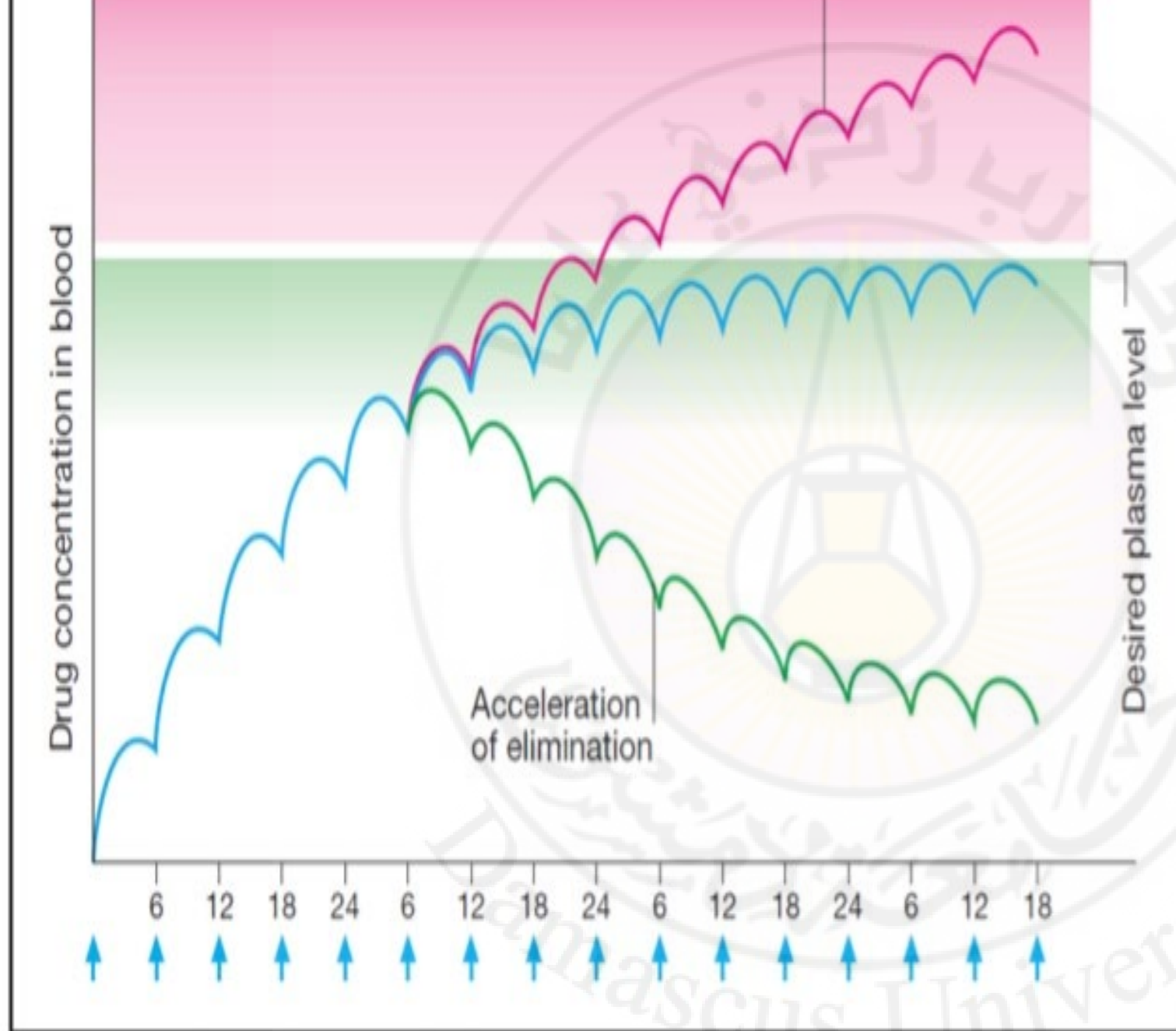
- When the daily dose is given in several divided doses, the mean plasma level shows little fluctuation.



Accumulation: dose, dose interval, and fluctuation of plasma level

Drug Accumulation

- The time required to reach steady state accumulation during multiple constant dosing depends on **the rate of elimination**.
- The steady-state plasma level declines to a new value corresponding to the new rate of elimination.
- When elimination is impaired (e.g., in progressive renal insufficiency), the mean plasma level of renally eliminated drugs rises and may enter a toxic concentration range.

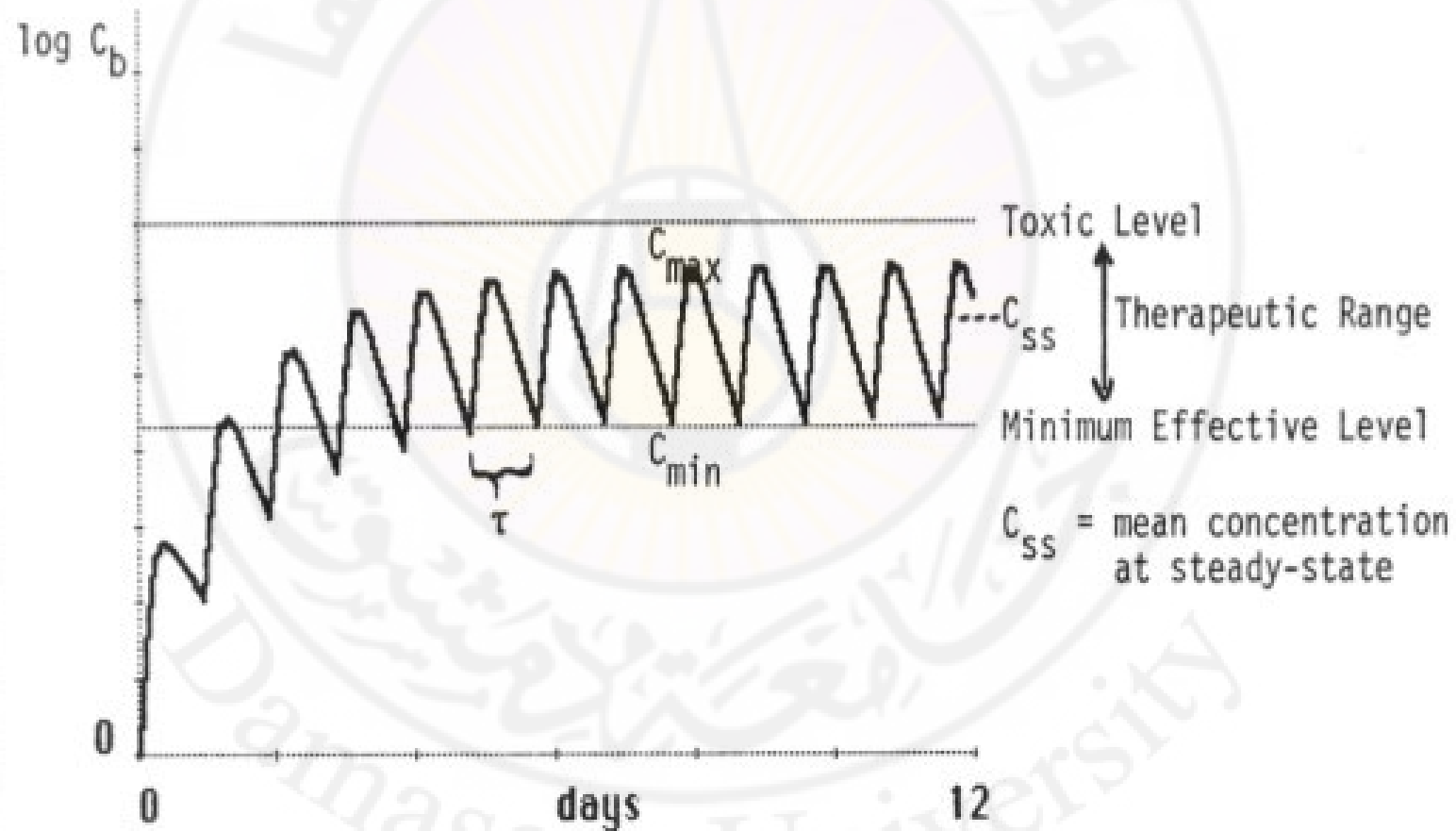


Changes in elimination kinetics in the course of drug therapy

Drug Accumulation

- The 2nd dose is taken before the 1st dose is eliminated.
- Subsequent doses are then taken following the identical interval (τ).
- Accumulation of the drug up to a steady-state is seen where drug intake = drug elimination.
- If dose (D) and τ are properly selected, blood levels will rise and fall between peak ($C_{\max}$) and ($C_{\min}$) within the therapeutic range (TR):

Drug Accumulation



Dose: 100 mg every $t_{1/2}$

Repetitive Intravenous Injections

- The maximum amount of drug in the body following a single rapid IV injection is equal to the dose of the drug.
- For a one-compartment open model, the drug will be eliminated according to first-order kinetics.

$$D_B = D_0 e^{-kt}$$

- If τ is equal to the dosage interval, then the amount of drug remaining in the body after several hours can be determined with:

$$D_B = D_0 e^{-k\tau}$$

Repetitive Intravenous Injections

- The fraction (f) of the dose remaining in the body is related to the elimination constant (k) and the dosage interval (τ) as follows:

$$f = \frac{D_B}{D_0} = e^{-k\tau}$$

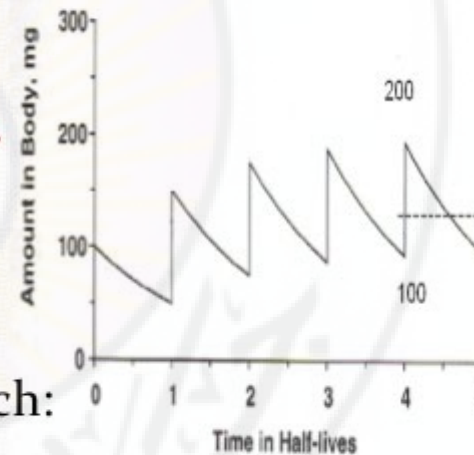
- If τ is large, f will be smaller because D_B (the amount of drug remaining in the body) is smaller.

Repetitive Intravenous Injections

- If the dose $D_0 = 100\text{mg}$ is given by rapid injection every $t_{1/2}$, then $\tau = t_{1/2}$.
 - After the 1st $t_{1/2}$ the $D_B = 50\text{mg}$.
 - After the 2nd dose the $D_B = 150\text{mg}$.
 - After the 2nd $t_{1/2}$ the $D_B = 75\text{mg}$.
 - After the 3rd $t_{1/2}$ the $D_B = 175\text{mg}$, and so on.

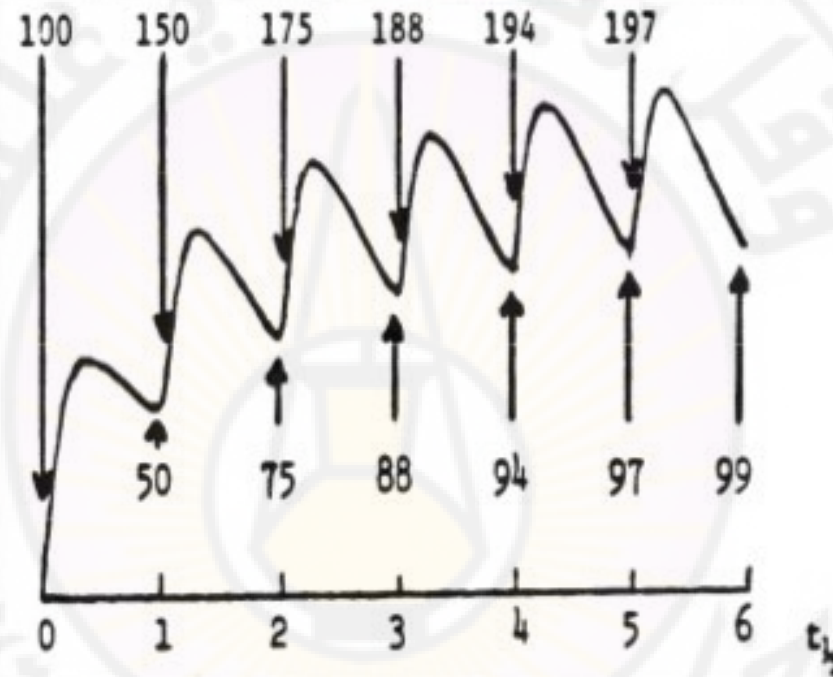
you will reach equilibrium at which:
 $D_{\max} = 200\text{mg}$ and $D_{\min} = 100\text{mg}$

Note that: $D_{\max}^{ss} - D_{\min}^{ss} = D_0$



mg Drug in Body
after Each Dose

mg Drug in Body
after each $t_{1/2}$ as
well as Mg Drug
Eliminated per $t_{1/2}$



Thus, the absolute amount of drug eliminated per unit time increases with increasing body load, which is exactly what characterizes a 1st order process. This is the sole reason why a steady-state is reached, i.e. Drug Going Out = Drug Coming In.

Example

- A patient receives **1000 mg every 6 hours** by repetitive IV injection of an antibiotic with **an elimination half-life of 3 hours**. Assume the drug is distributed according to a one-compartment model and **the volume of distribution is 20 L**.
 - a. Find the maximum and minimum amount of drug in the body.
 - b. Determine the maximum and minimum plasma concentration of the drug.

solution

- We must first find the value of k from the $t_{1/2}$.

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{3} = 0.231 \text{ hr}^{-1}$$

- The time interval(τ) is equal to 6 hours:

$$f = e^{-(0.231)(6)} = 0.25$$

- In this example, 1000 mg of drug is given intravenously, so the amount of drug in the body is immediately increased by 1000 mg.
- At the end of the dosage interval (ie, before the next dose), the amount of drug remaining in the body is 25% of the amount of drug present just after the previous dose, because $f = 0.25$.

solution

- if the value of f is known, a table can be constructed relating the fraction of the dose in the body before and after rapid IV injection.

Table Fraction of the Dose in the Body before and after Intravenous Injections of a 1000-mg Dose

Number of Doses	Amount of Drug in Body	
	Before Dose	After Dose
1	0	1000
2	250	1250
3	312	1312
4	328	1328
5	332	1332
6	333	1333
7	333	1333

Repetitive Intravenous Injections

- The maximum amount of drug in the body is 1333 mg.
- The minimum amount of drug in the body is 333 mg.
- The difference between the maximum and minimum values, D_0 , will always equal the injected dose.

$$D_{\max} - D_{\min} = D_0$$
$$1333 - 333 = 1000mg$$

- $D_{\max}^{\infty}$ can also be calculated directly by:

$$D_{\max}^{\infty} = \frac{D_0}{1-f}$$
$$D_{\max}^{\infty} = \frac{1000}{1-0.25} = 1333mg$$
$$D_{\min}^{\infty} = 1333 - 1000 = 333mg$$

Repetitive Intravenous Injections

- The average amount of drug in the body at steady state:

$$D_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{k\tau}$$
$$D_{av}^{\infty} = \frac{FD_0 1.44t_{1/2}}{\tau}$$

- Any equations can be used for repetitive dosing at constant time intervals and for any route of administration as long as elimination occurs from the central compartment

$$D_{av}^{\infty} = \frac{(1)(1000)(1.44)(3)}{6} = 720mg$$

- Since the drug in the body declines exponentially (ie, first-order drug elimination), the value D_{av}^{∞} is not the arithmetic mean of D_{max}^{∞} and D_{min}^{∞} .

Repetitive Intravenous Injections

- To determine the concentration of drug in the body after multiple doses:

$$\begin{aligned}C_{\max}^{\infty} &= \frac{D_{\max}^{\infty}}{V_D} \quad \text{Or} \quad C_{\max}^{\infty} = \frac{C_P^o}{1 - e^{-k\tau}} \\C_{\min}^{\infty} &= \frac{D_{\min}^{\infty}}{V_D} \quad \text{Or} \quad C_{\min}^{\infty} = \frac{C_P^o e^{-kt}}{1 - e^{-k\tau}} \\C_{av}^{\infty} &= \frac{D_{av}^{\infty}}{V_D} \quad \text{Or} \quad C_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{V_D k \tau}\end{aligned}$$

- For this example, the values for $C_{\max}^{\infty}$, $C_{\min}^{\infty}$, and C_{av}^{∞} are 66.7, 16.7, and 36.1 $\mu\text{g/mL}$, respectively.

Repetitive Intravenous Injections

- The C_{av}^{∞} is equal to the AUC for a dosage interval at steady state divided by the dosage interval .

$$C_{av}^{\infty} = \frac{[AUC]_{t_1}^{t_2}}{\tau}$$
$$[AUC]_{t_1}^{t_2} = \frac{FD_0}{Cl_T} = \frac{FD_0}{kV_D}$$

Repetitive Intravenous Injections

- To know the plasma drug concentration at any time after the administration of n doses of drug:

$$C_P = \frac{D_0}{V_D} \left(\frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt}$$

Where: n is the number of doses given.
 t is the time after the n th dose.

- At steady state, e^{-nk} approaches zero and equation reduces to:

$$C_P^{\infty} = \frac{D_0}{V_D} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt}$$

where C_P^{∞} is the steady-state drug concentration at time t after the dose.

Example

- The patient in the previous example received 1000 mg of an antibiotic every 6 hours by repetitive IV injection. The drug has an apparent volume of distribution of 20 L and elimination half-life of 3 hours. Calculate:
 - a) The plasma drug concentration C_p at 3 hours after the second dose.
 - b) The steady-state plasma drug concentration C_p^∞ at 3 hours after the last dose
 - c) $C_{\max}^\infty$
 - d) $C_{\min}^\infty$
 - e) C_{ss} .

Solution

- a. The C_p at 3 hours after the second dose ($n = 2, t = 3$ hrs)

$$C_p = \frac{1000}{20} \left(\frac{1 - e^{-(2)(0.231)(6)}}{1 - e^{-(0.231)(6)}} \right) e^{-(0.231)(3)} = 31.3 \text{ mg/l}$$

- b. The C_p^∞ at 3 hours after the last dose. Because steady state is reached:

$$C_p^\infty = \frac{1000}{20} \left(\frac{1}{1 - e^{-(0.231)(6)}} \right) e^{-(0.231)(3)} = 33.3 \text{ mg/l}$$

- c. The $C_{\max}^\infty$ is: $C_{\max}^\infty = \frac{1000/20}{1 - e^{-(0.231)(6)}} = 66.7 \text{ mg/l}$

Solution

- d. The $C_{\min}^{\infty}$ may be estimated as the drug concentration after the dosage interval, or just before the next dose.

$$C_{\min}^{\infty} = C_{\max}^{\infty} e^{-kt} = 66.7 e^{-(0.231)(6)} = 16.7 \text{ mg/l}$$

- e. The C_{ss} is estimated by:

$$C_{ss} = \frac{1000}{(0.231)(20)(6)} = 36.1 \text{ mg/l}$$

Because the drug is given by IV bolus injections, $F = 1$

C_{av}^{∞} is represented as C_{ss} in some references.

Multiple Oral Dose Administration

- To start the plasma concentration achieved following a single oral dose can be given by:

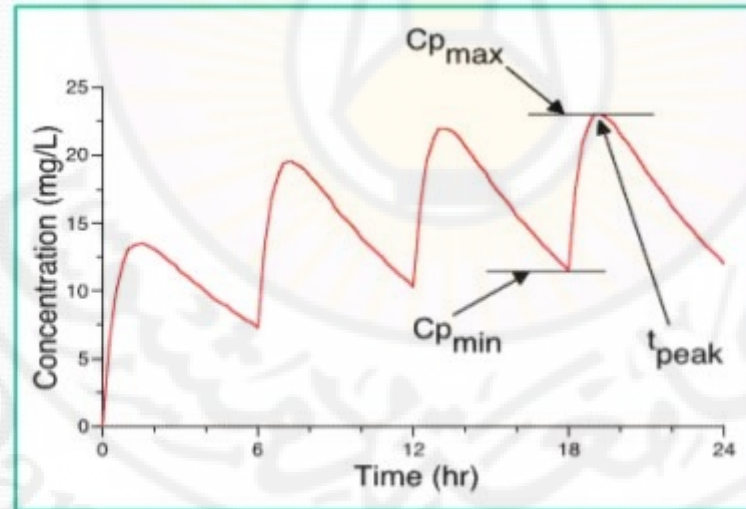
$$C_P = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} (e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

- This can be converted to an equation describing plasma concentration at any time following:

$$C_P = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} \left(\left[\frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right] e^{-kt} - \left[\frac{1 - e^{-nk_a\tau}}{1 - e^{-k_a\tau}} \right] e^{-k_a t} \right)$$

Multiple Oral Dose Administration

- The plasma concentration versus time curve described by this equation is similar to the IV curve in that there is accumulation of the drug in the body to some plateau level and the plasma concentrations fluctuate between a minimum and a maximum value.



Plot of C_p Versus Time
for Multiple Oral Doses

Multiple Oral Dose Administration

- The $C_{p_{\max}}$ value could be calculated at the time $t = t_{\text{peak}}$ after many doses, but it is complicated by the need to determine the value for t_{peak} .
- However $C_{p_{\min}}$ can be more easily determined:

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{k_a F D_0}{V_D (k_a - k)} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau}$$

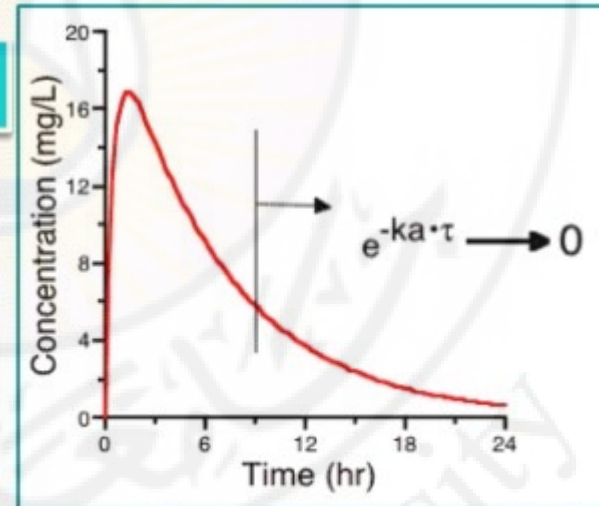
Multiple Oral Dose Administration

- if we assume that the subsequent doses are given after the plasma concentration has peaked and $e^{ka\tau}$ is close to zero. That is the next dose is given after the absorption phase is complete.

Plot C_p Versus Time after a Single Dose showing Possible Time of Second Dose

- $C_{p_{min}}$ then becomes:

$$C_{p_{min}} = \frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} \left[\frac{e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right]$$



Multiple Oral Dose Administration

- if we assume that $k_a \gg k$ then $(k_a - k)$ is approximately equal to k_a and $k_a/(k_a - k)$ is approximately equal to one.

$$C_{P_{\min}} = \frac{FD_0}{V_D} \left[\frac{e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right]$$

- Equation above is an even more extreme simplification.
- It can be very useful if we don't know the k_a value but we can assume that absorption is reasonably fast.
- It will tend to give concentrations that are lower than those obtained with the full equation (previous eq.). Thus any estimated fluctuation between $C_{P_{\min}}$ and $C_{P_{\max}}$ will be overestimated using the simplified equation.

Multiple Oral Dose Administration

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{FD_0}{V_D} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-kt_p}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{D_{av}^{\infty}}{V_D} \quad \text{or} \quad C_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{V_D k \tau}$$

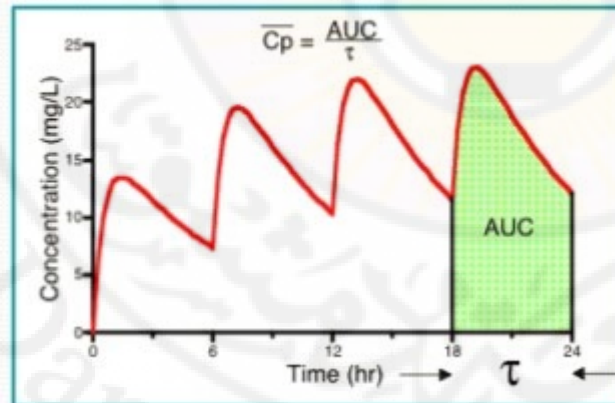
$$C_{\min}^{\infty} = \frac{k_a FD_0}{V_D (k_a - k)} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau}$$

$$t_{\max} = \frac{2.3}{k_a - k} \log \frac{k_a}{k}$$

$$t_p = \frac{1}{k_a - k} \ln \frac{k_a (1 - e^{-k\tau})}{k (1 - e^{-k_a \tau})}$$

Multiple Oral Dose Administration

- C_{av}^{∞} ($\overline{C_p}$) is the average plasma concentration during the dosing interval at steady state.
- This term is defined as the area under the plasma concentration versus time curve during the dosing interval at steady state divided by the dosing interval.



Plot of C_p versus Time after Multiple Oral Administration showing AUC at Steady State

Multiple Oral Dose Administration

$$C_{av}^{\infty} = \frac{[AUC]_{t_1}^{t_2}}{\tau}$$

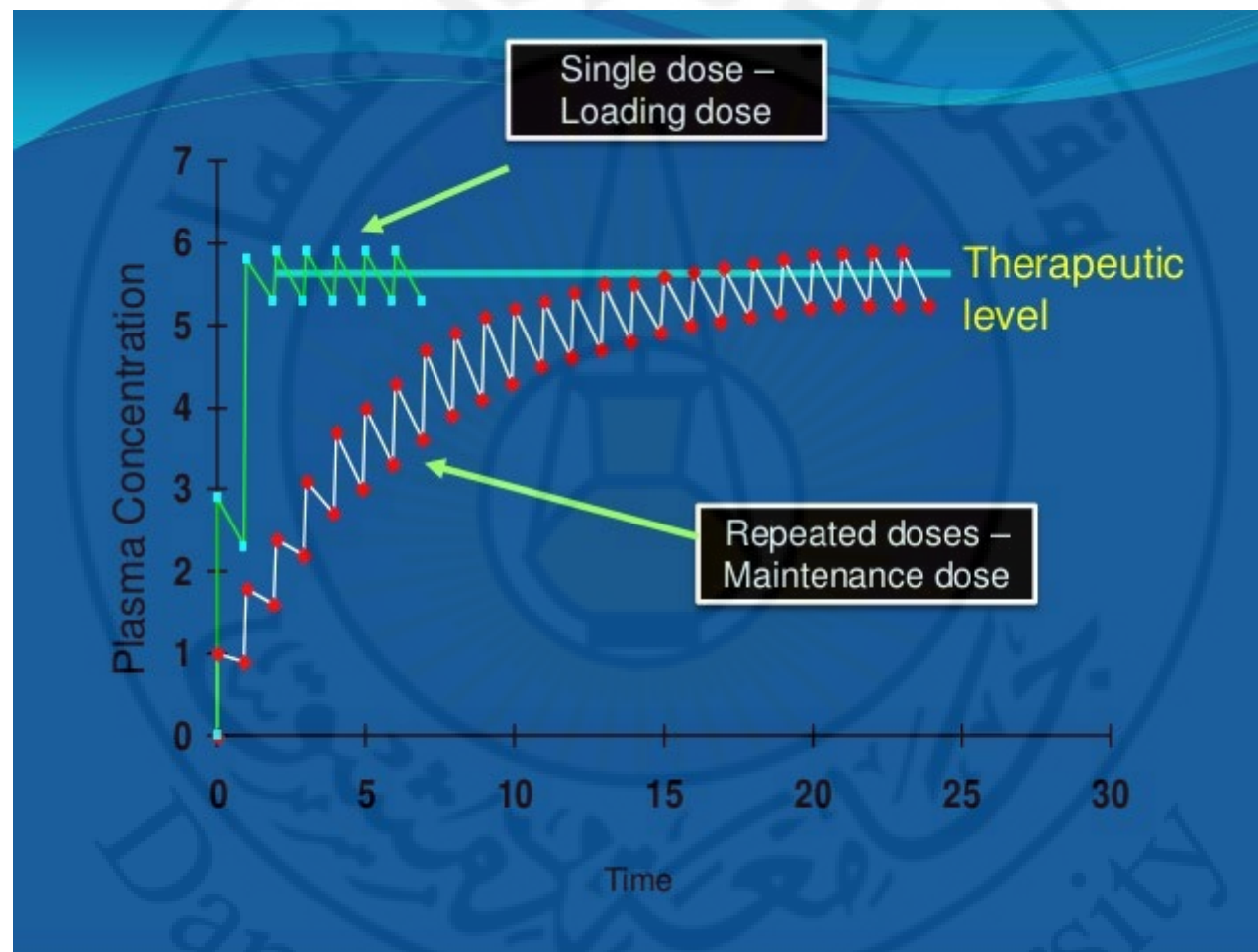
$$[AUC]_{t_1}^{t_2} = \frac{FD_0}{Cl_T} = \frac{FD_0}{kV_D}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{kV_D \tau}$$

- Note that the AUC during one dosing interval at steady state is the same as the AUC from zero to infinity after one single dose.

Loading Dose

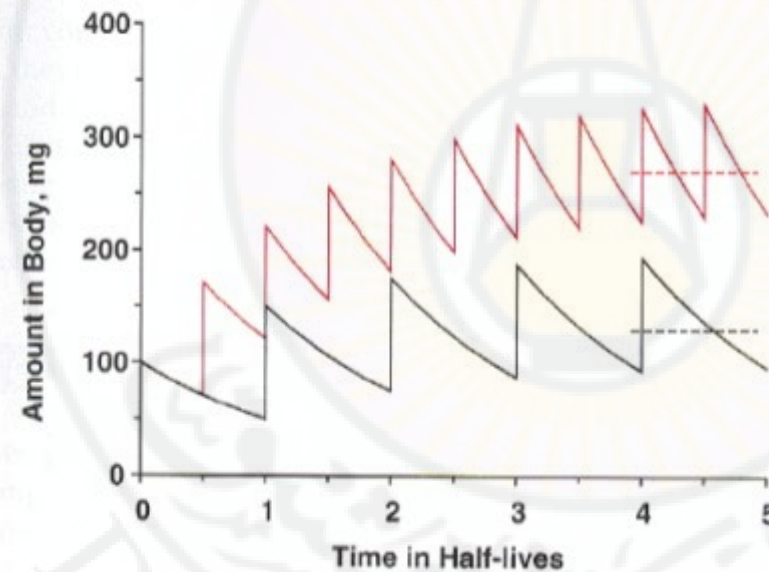
- Since extravascular doses require time for absorption into the plasma to occur, therapeutic effects are delayed until sufficient plasma concentrations are achieved.
- To reduce the onset time of the drug a loading or initial dose of drug is given.
- The main objective of the loading dose is to achieve desired plasma concentrations, C_{av}^{∞} as quickly as possible.
- A maintenance dose is given to maintain C_{av}^{∞} and steady state so that the therapeutic effect is also maintained.



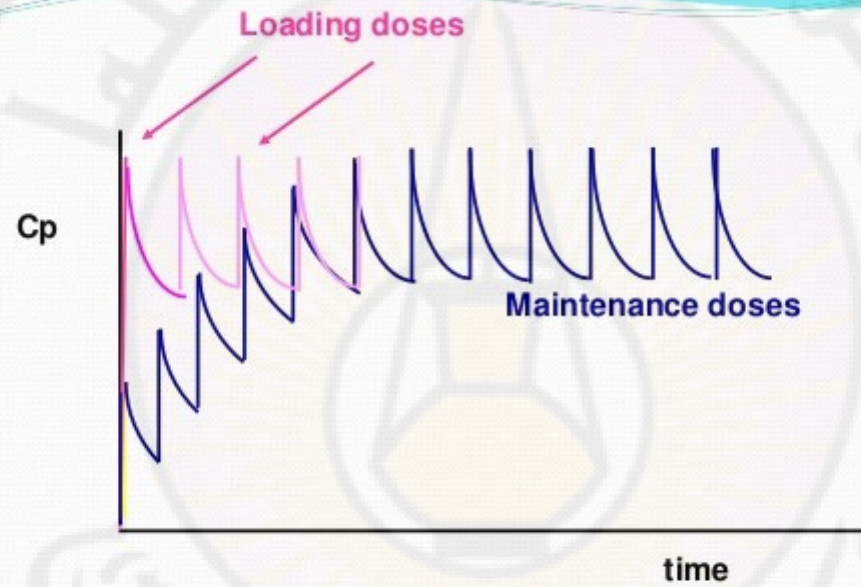
Loading Dose

- The time required for the drug to accumulate to a steady-state plasma level is dependent mainly on its elimination half-life.
- The time needed to reach 90% of C_{av}^{∞} is approximately 3.3 half-lives, and the time required to reach 99% of C_{av}^{∞} is equal to approximately 6.6 half-lives.
- For a drug with a half-life of 4 hours, it will take approximately 13 and 26 hours to reach 90% and 99% of C_{av}^{∞} respectively.

Elimination $T_{1/2}$ determines accumulation and fluctuation in blood concentration at steady-state



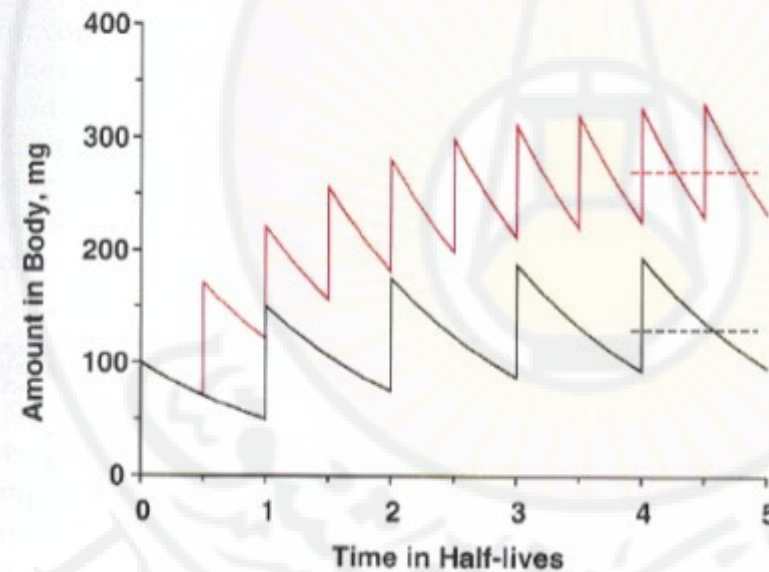
- Greater accumulation when drug is dosed more frequently relative to half-life ($1 T_{1/2}$ vs. $0.5 T_{1/2}$)
- Repeating amount or conc.-time profiles reached at steady-state; average level (—, —) proportional to dosing rate
- Longer dosing interval leads to greater fluctuation during steady-state



e.g. Tetracycline $t_{1/2} = 8$ hours

500mg loading dose followed by 250mg every 8 hours

Elimination $T_{1/2}$ determines accumulation and fluctuation in blood concentration at steady-state



- Greater accumulation when drug is dosed more frequently relative to half-life ($1 T_{1/2}$ vs. $0.5 T_{1/2}$)
- Repeating amount or conc.-time profiles reached at steady-state; average level (—, —) proportional to dosing rate
- Longer dosing interval leads to greater fluctuation during steady-state

How long does it take to reach steady-state?

This depends entirely on the $t_{1/2}$ of the drug:

Half-lives of the drug	% of steady-state
1	50
2	75
3	88
4	93 PRACTICAL STEADY-STATE
7	99

Thus, it takes 4 $t_{1/2}$ s for all drugs!!

<u>Ex.</u>	$t_{1/2}$ (hr)	time to steady-state (hr)
antibiotics	1	4
acetaminophen	2	8
propranolol	4	16
carbamazepine	15	60 or - 3 days
digoxin, diazepam	40	160 or - 1 week
phenobarbital	100	400 or - 2 weeks
chloroquine	9 days	36 days or - 1 month

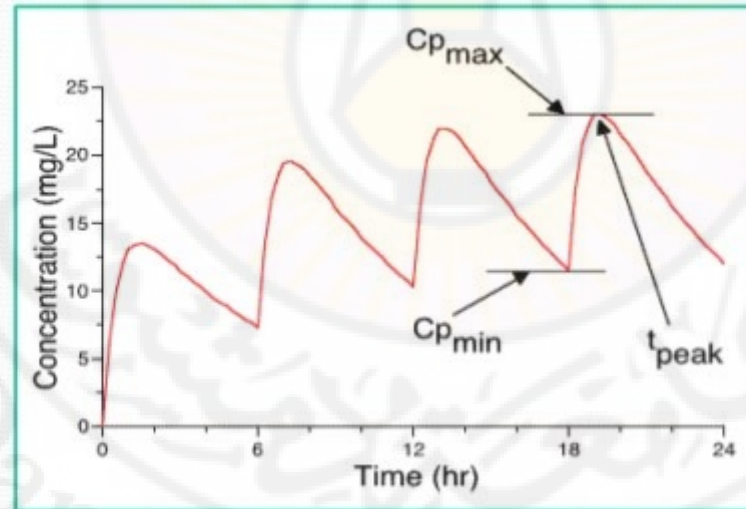
Multiple Oral Dose Administration

- The relationship between **loading dose** and **maintenance dose** and thus **drug accumulation** during multiple dose administration can be studied by looking at the ratio between the minimum concentration at steady state and the concentration one dosing interval, τ , after the first dose. [Assuming $e^{-k_a \cdot \tau}$ is close to zero].

$$\frac{C_{P_{\min}}}{C_{Pl}^{\tau}} = \frac{\frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} \left[\frac{e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right]}{\frac{Fk_a D_0}{V_D(k_a - k)} e^{-k\tau}} = \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} = \frac{1}{1 - f}$$

Multiple Oral Dose Administration

- The plasma concentration versus time curve described by this equation is similar to the IV curve in that there is accumulation of the drug in the body to some plateau level and the plasma concentrations fluctuate between a minimum and a maximum value.



Plot of C_p Versus Time
for Multiple Oral Doses

Multiple Oral Dose Administration

- This turns out to be the same equation as for the IV bolus. Therefore we can calculate a loading dose just as we did for an IV multiple dose regimen.

$$\text{Loading Dose} = \frac{\text{Maintenance Dose}}{1 - f}$$

- This equation holds if each dose is given after the absorption phase of the previous dose is complete.

Example

- With $F = 1.0$; $V = 30$ liter; $t_{1/2} = 6$ hours or $k_{el} = 0.693/6 = 0.116 \text{ hr}^{-1}$, calculate the dose given every 12 hours that will achieve an average plasma concentration of 15 mg/L.

Solution

$$C_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{kV_D\tau}$$

$$D_0 = \frac{C_{av}^{\infty}kV_D\tau}{F} = \frac{15 \times 0.116 \times 30 \times 12}{1.0} = 624 \text{ mg}$$

Multiple Oral Dose Administration

- We could now calculate the loading dose

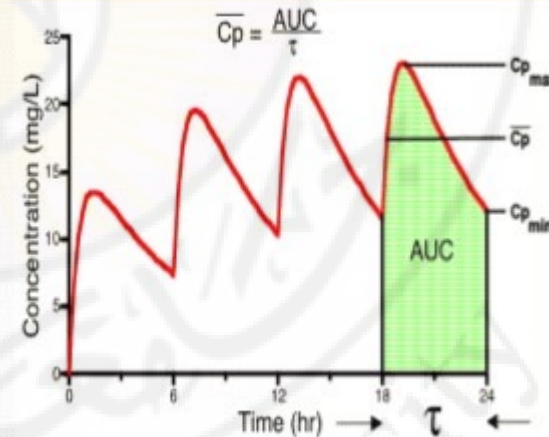
$$f = e^{-k\tau} = e^{-(0.166)(12)} = 0.25$$

$$\text{Loading Dose} = \frac{\text{Maintenance Dose}}{1 - f} = \frac{624}{1 - 0.25} = 832mg$$

- To get some idea of the fluctuations in plasma concentration we could calculate the C_{pmin} value.
- Assuming that $k_a \gg k$ and that $e^{-k_a\tau} \rightarrow 0$, using Equation:

$$C_{P_{min}} = \frac{FD_0}{V_D} \left[\frac{e^{-k\tau}}{1 - e^{-k\tau}} \right] = \frac{1.0 \times 624}{30} \times \left[\frac{0.25}{1 - 0.25} \right] = 6.93 \text{ mg/L}$$

Therefore the plasma concentration would probably fluctuate between 7 and 23 mg/L (very approximate) with an average concentration of about 15 mg/L.



Example: Superposition Principle

- Calculate drug concentration at 24 hours after the first dose of 200 mg. The second dose of 300 mg was given at 6 hours and the third dose of 100 mg at 18 hours. The apparent volume of distribution is 15 L and the elimination rate constant is 0.15 hr^{-1} .

Superposition Principle

$$Cp^1 = \frac{200}{15} \bullet e^{-0.15 \times t} = 0.364 \text{ mg/L at 24 hr}$$

$$Cp^2 = \frac{300}{15} \bullet e^{-0.15 \times (t-6)} = 1.344 \text{ mg/L}$$

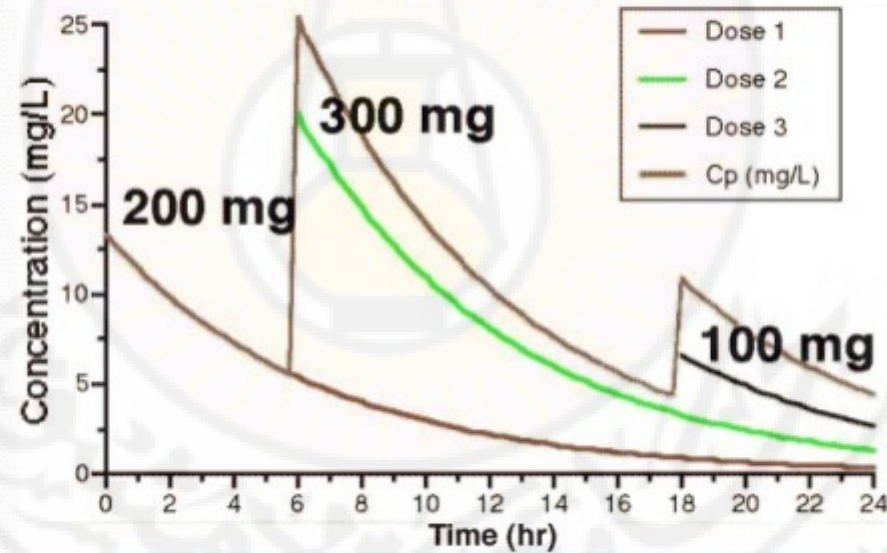
$$Cp^3 = \frac{100}{15} \bullet e^{-0.15 \times (t-18)} = 2.710 \text{ mg/L}$$

$$Cp = Cp^1 + Cp^2 + Cp^3 = 4.42 \text{ mg/L}$$

- This method involved calculating the contribution from each dose at 24 hours after the first dose.

Superposition Principle

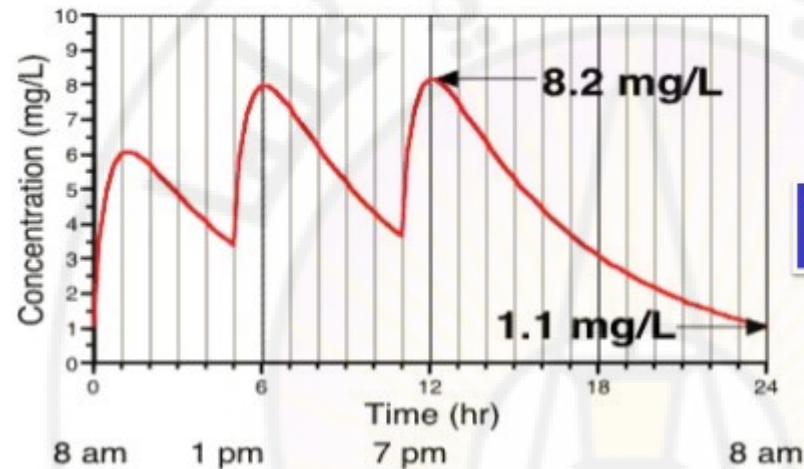
- This result is shown graphically in the following figure:



Drug Concentration after Three IV Bolus Doses

Non-uniform dosing intervals

- The calculations we have looked at consider that the dosing intervals are quite uniform, however, commonly this ideal situation is not adhered to completely.
- Dosing three times a day may be interpreted as with meals, the plasma concentration may then look like the plot in Figure:



Cp versus Time during Dosing at
8 am, 1 pm, and 7 pm

Oral Doses: 200 mg at 8 am, 1 pm, and 7 pm:
 $k_{el} = 0.18 \text{ hr}^{-1}$; $k_a = 2 \text{ hr}^{-1}$; $V = 30 \text{ L}$

- The ratio between $C_{p_{\max}}$ and $C_{p_{\min}}$ is seven fold ($8.2/1.1 = 7.45$) in this example.
- This regimen may be acceptable if :
 - 1) The drug has a wide therapeutic index
 - 2) There is no therapeutic disadvantage to low overnight plasma concentrations, e.g., analgesic of patient stays asleep.

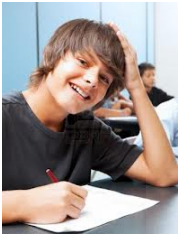
تعديل نظام الجرعات في الحالات المرضية

هناك كثير من العوامل التي تؤثر في حركية الدواء وتتسبب في تغير المؤشرات (بارامترات) حركية الدواء من شخص الى آخر ومن هذه العوامل الجنس، والعمر والحالة المرضية، والعوامل الوراثية. وتعاطي أدوية أخرى في نفس الوقت مع الدواء قيد الاستعمال، وغيرها من العوامل.

وسوف تقتصر مناقشتنا في هذا الفصل على تأثير العمر والحالة المرضية على حركية الدواء. هذا بالإضافة الى مناقشة تعديل نظام الجرعات حسب الحالة المرضية، وخصوصا في حالة أمراض الكلى.

تأثير العمر على حركية الدواء

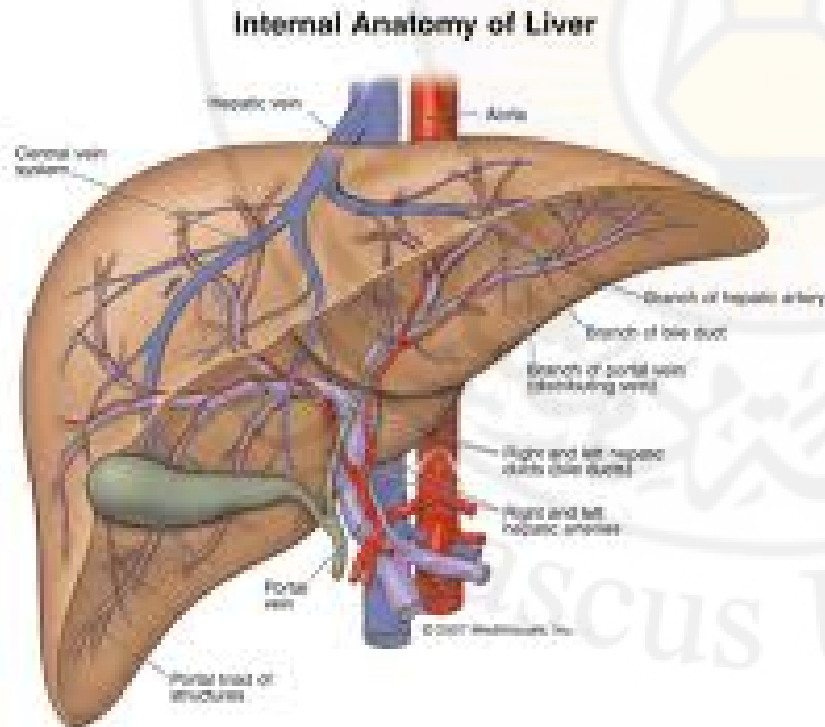
- تنقسم حياة الإنسان الى عدة مراحل سنية هي :
 - حديث الولادة Neonate (من الولادة الى سن شهرين)
 - رضيع Infant (من شهرين الى سنة)
 - طفل child (من سنة الى 12 سنة)
 - ويافع (مراهق) adolescent (من 12 الى 20 سنة)
 - وبالغ Adult (من 20 الى 70 سنة)
 - وكهل Elder (أكبر من 70 سنة).



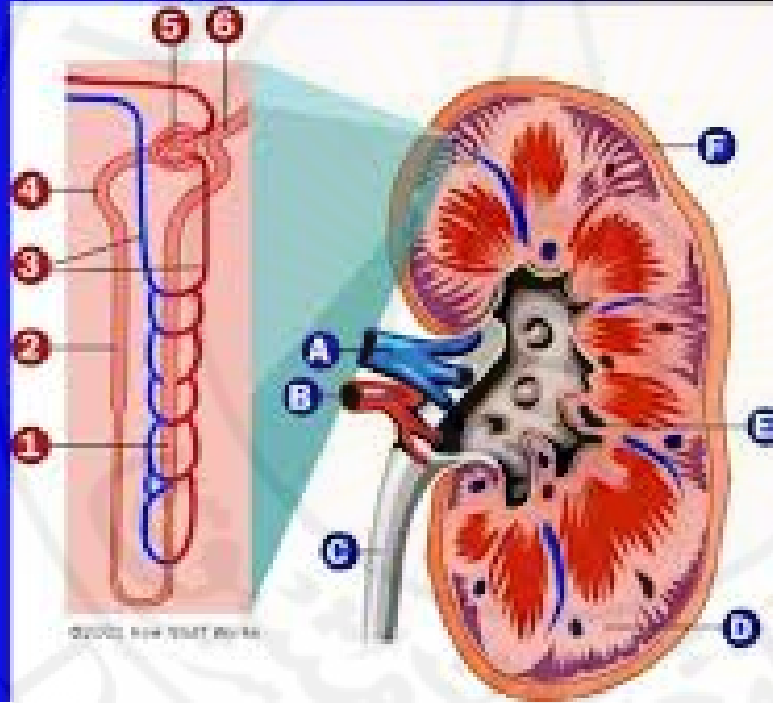
Damascus University

- ويؤثر العمر تأثيراً واضحاً على إستقلاب بعض الأدوية، فمن المعروف أن حديث الولادة يستقلب الدواء بصورة أبطأ مما هي عليه في البالغين، ومثال ذلك استقلاب دواء الكلورامفينيكول.
- ورغم أن معدل استقلاب الأدوية لدى الطفل يساوي الى حد بعيد معدلات الاستقلاب لدى البالغين، إلا أننا نصادف أحياناً معدلات استقلاب أعلى لدى الأطفال في حالة بعض الأدوية ومنها دواء إيثوسوكسيميد، حيث أن نصف عمر الحيوي للدواء في البالغين 60 ساعة، ولكنه يتراوح ما بين 30-35 ساعة في الأطفال من 7-8 سنوات.

- أما في كبار السن فيكون نصف العمر الحيوي أطول نتيجة لمعدلات الإستقلاب الأبطأ لديهم في حالة بعض الأدوية مثل أنتيبيرين Antipyrine وأمينوباييرين Aminopyrine، و فينيل بوتازون phenylbutazone.



Chapter 8 Excretion of the Kidneys



وللعمر تأثير واضح على
الوظيفة الكلوية Renal
function والمقصود بالوظيفة
الكلوية هو: ((قدرة الكليتين
على إزالة المركبات من مجرى
الدم بواسطة عمليات الترشيح
الطبيعية))
وعادة ما نستخدم معدل الترشيح
الكلبي GFR كمؤشر للوظيفة
الكلوية حيث يتم قياسه بطرق
مباشرة عن طريق قياس تصفية
الكرياتينين Creatinine
clearance

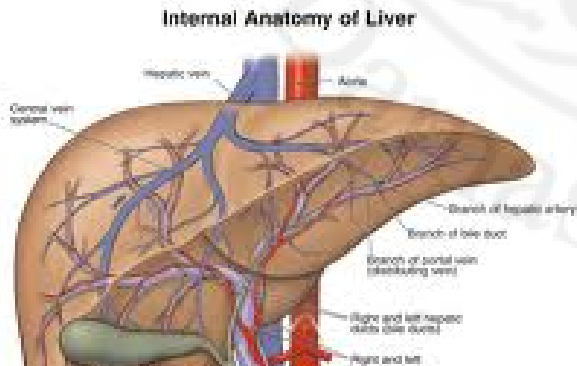
- أو بقياس تصفية الإينولين Inulin، أو بطرق غير مباشرة مثل قياس تركيز الكرياتينين في المصل Serum creatinine concentration.

- ومن المعروف أن معدل الترشيح الكبيبي في الكلية يزداد لو غارثميا منذ الولادة حتى 4 سنوات يعود بعدها الى المستوى الطبيعي اذ يتراوح في البالغين بين 81 – 145 مل/ دقيقة/ 1,73 م² . وتكون قيمة معدل الترشيح الكبيبي في حديثي الولادة من ربع إلى نصف قيمتها لدى البالغين، وفي الاطفال الخدج Premature تصل القيمة إلى عشر القيمة الطبيعية.

- كما يؤثر العمر في بعض الأحيان على حجم التوزيع الظاهري للدواء، حيث أن صغار السن لديهم نسبة كبيرة من وزنهم على شكل ماء، ولهذا فإن المركبات التي تتوزع بشكل رئيسي في البلازما وفي السائل الخلوي الخارجي يزداد نصف عمرها الحيوي عند هؤلاء مقارنة بالبالغين نتيجة للزيادة في حجم التوزيع الظاهري . أما في كبار السن، فيقل حجم التوزيع الظاهري لبعض الأدوية نظرا لقلة كتلة الأنسجة المصحوبة بقلة في نفاذية الدم Perfusion إلى الأنسجة وخصوصا القلب والكليتين والكبد.

تأثير الحالة المرضية على حركية الدواء

- لقد تبين أن حركية الدواء وتأثيره لكثير من الأدوية تتأثر بالحالات المرضية المصاحبة للمرض الذي يستخدم الدواء لعلاج. ومن أهم هذه الحالات المرضية تلك التي تصيب الكبد أو الكليتين. ويعتبر الكبد الموضع الرئيسي للاستقلاب الدوائي، ولهذا فإن الأمراض الكبدية سوف تتسبب في تغيير حركية الدواء. وللکبد قدرة كبيرة، ولهذا يجب أن يكون العطب الكبدي الناتج عن المرض كبيراً لكي يظهر ذلك التأثير على حركية الدواء.



ومن أهم الأمراض التي تصيب الكبد مرض التليف Cirrhosis ،
والتهاب الكبد الفيروسي الحاد Acute Viral Hepatitis ،
ومرض اليرقان الإنسدادي Obstructive Jaundice .
ومثال ذلك، فإن التصفية الكلية لدواء التيوفيلين تقل في حالة
التليف الكبدي مما يطرنا إلى تقليل جرعة الدواء في
المصابين بهذا المرض.

كما أن ارتباط الدواء ببروتين البلازما Protein binding
يختلف اختلافا كبيرا في مرضى التليف، إذ يزداد ارتباط
الدواء ببروتين البلازما في بعض المرضى، ولكنه يقل بشكل
ملحوظ في مرضى آخرين.

- وربما كان هذا الاختلاف نتيجة لأن أجسام بعض المرضى تقوم بإنتاج البروتينات السكرية ألفا واحد الحامضية α -acid glycoproteins، بينما البعض الآخر لا تستطيع أجسامهم تصنيع تلك البروتينات في حالة المرض الكبدي، أما في حالة الالتهاب الكبدي الفيروسي الحاد يقل ارتباط الدواء ببروتين البلازما نظرا للنقص الحاد في تصنيع البروتين، ومثال ذلك أن مستويات دواء الوارفارين Warfarin تزداد في الدم عند إعطائه بالجرعة المعتادة لهؤلاء المرضى، لذلك يجب خفض الجرعة في المصابين بهذا المرض لتفادي حدوث نزف الدم.

- كما تؤثر الأمراض التي تصيب الكليتين على حركية الأدوية حيث أن الكلية هي العنصر الهام الذي يقوم بتنظيم السوائل في الجسم ويحافظ على توازن الشوارد الكهربائية Electrolyte، ويقوم بطرح النواتج الاستقلابية في الجسم ومن الأسباب الشائعة للفشل الكلوي Renal Failure إصابة الكلية بالمرض أو التسمم الدوائي.

- ومن أهم الأمراض التي تؤدي الى الفشل الكلوي مرض الالتهاب الكلوي Pyelonephritis، وضغط الدم المرتفع Hypertension ومرض البول السكري Diabetes Mellitus، ونقص حجم الدم Hypovolemia، والذي يحدث نتيجة لنقص تدفق الدم إلى الكليتين مما يؤدي إلى الاحتباس Ischemia وبالتالي عطب الكلية.
- وقد تتسبب بعض التفاعلات المناعية Immune reactions أيضا في حدوث عطب كلوي، ومن مثل هذه التفاعلات تلك التي تحدثها الملاريا الربعية Quartan Malaria.

- عندما ينخفض معدل الترشيح الكبيبي GFR أو يتعطل تكون النتيجة تراكم المواد الأزوتية في الجسم وتدعى هذه الحالة تبولن الدم Uremia، مما يؤدي زيادة نصف العمر الحيوي للدواء لعدم قدرة الكلية على التخلص منه.
- أن الإضطراب في مستوى الشوارد الكهربائية وبالتالي مستوى السوائل في الجسم قد يتسبب في تغير (حجم التوزع الظاهري) للأدوية. بالإضافة إلى ذلك قد يتأثر ارتباط الأدوية ببروتين البلازما وبالتالي يتأثر حجم التوزيع الظاهري، فعند حدوث التبولن يقل ارتباط الأدوية بالبروتين وخصوصا الأدوية ذات الخاصية الحامضية الضعيفة Weak acids، بينما لا يتأثر ارتباط الأدوية ذات الخاصية القاعدية الضعيفة Weak bases.

إن انخفاض الارتباط بالبروتين يؤدي الى زيادة في حجم التوزيع الظاهري، وقد يتسبب ذلك أحيانا في تسهيل استقلاب الدواء، أو قد يتسبب في زيادة سمية الدواء، كما أن مستقلبات الدواء ستبدأ في التراكم في البلازما مما يؤدي الى زيادة التنافس على شغل مواقع الارتباط بالبروتين مع الدواء نفسه.

وفي بعض الحالات يقل حجم التوزيع الظاهري في مرضى الفشل الكلوي، مثال ذلك في حالة دواء الجنتاميسين Gemtamicin حيث أن جرعته العادية تعطي تراكيز أعلى في مرضى التبولن.

- ولهذا يحظر اعطاء جرعات مبدئية Loading dose من هذا الدواء في مرضى الفشل الكلوي الحاد، ولا يقتصر الأمر على الفشل الكلوي فقط، بل ان امراضاً أخرى عديدة تؤثر على حركية الأدوية، فالمرضى الذين يقل لديهم النتاج القلبي Cardiac output يقل لديهم حجم التوزيع الظاهري للدواء مثل ليدوكائين Lidocaine وبروكيناميد Procainamid وربما كان هذا ناتجا عن نفاذية الأنسجة.

- يزداد تأثير الفشل الكلوي على حركية الدواء وتزداد أهميته كلما زادت نسبة الدواء التي يتم طرحها عن طريق الكليتين fe، وسوف نتناول هنا تعديل جرعات الدواء في حالات القصور أو الفشل الكلوي.

تعيين تصفية الكرياتينين

- حيث أنه يتم التخلص من الأدوية كلياً أو جزئياً بواسطة الكليتين، فإن التقدير الدقيق للوظيفة الكلوية Renal Function أمر ضروري، وتعتبر تصفية الكرياتينين Creatinine Clearance أهم الكشف عن الوظيفة الكلوية. والكرياتينين هو ناتج استقلابي للعضلات ويتحدد معدل تكوينه بكتله العضلات أو وزن الجسم الصافي (الوزن الهبري) Lean Body Weight (LBW) كما أنه يتغير حسب العمر والجنس فهو أقل في المسنين والإناث، ولكن معدل تكوينه ثابتاً للشخص الواحد.

- بمجرد إطلاق الكرياتينين من العضلات في البلازما يتم التخلص منه بالكامل تقريبا عن طريق الترشيح الكبيبي Glomerular filtration وإذا انخفض الترشيح الكبيبي فإن تركيز الكرياتينين في مصل الدم يزداد حتى يصل إلى حالة الثبات. وحيث أن معدل إنتاج الكرياتينين يبقى ثابتا حتى بعد انخفاض التصفية الكلوية، فإن تركيز الكرياتينين في المصل يزداد إلى أن يتساوى معدل التخلص مع معدل الإنتاج مرة أخرى.

- يمكن تعريف تصفية الكرياتينين على أنها (معدل التخلص من الكرياتينين في البول مقسوما على تركيز الكرياتينين في مصل الدم) ويتم عملية تصفية الكرياتينين بجمع البول لمدة 24 ساعة وأخذ عينة من الدم في منتصف فترة جمع البول لتعيين تركيز الكرياتينين في المصل ثم تطبيق المعادلة التالية:

$$CL_{cr} = \frac{C_u V 100}{S_{cr} 1440}$$

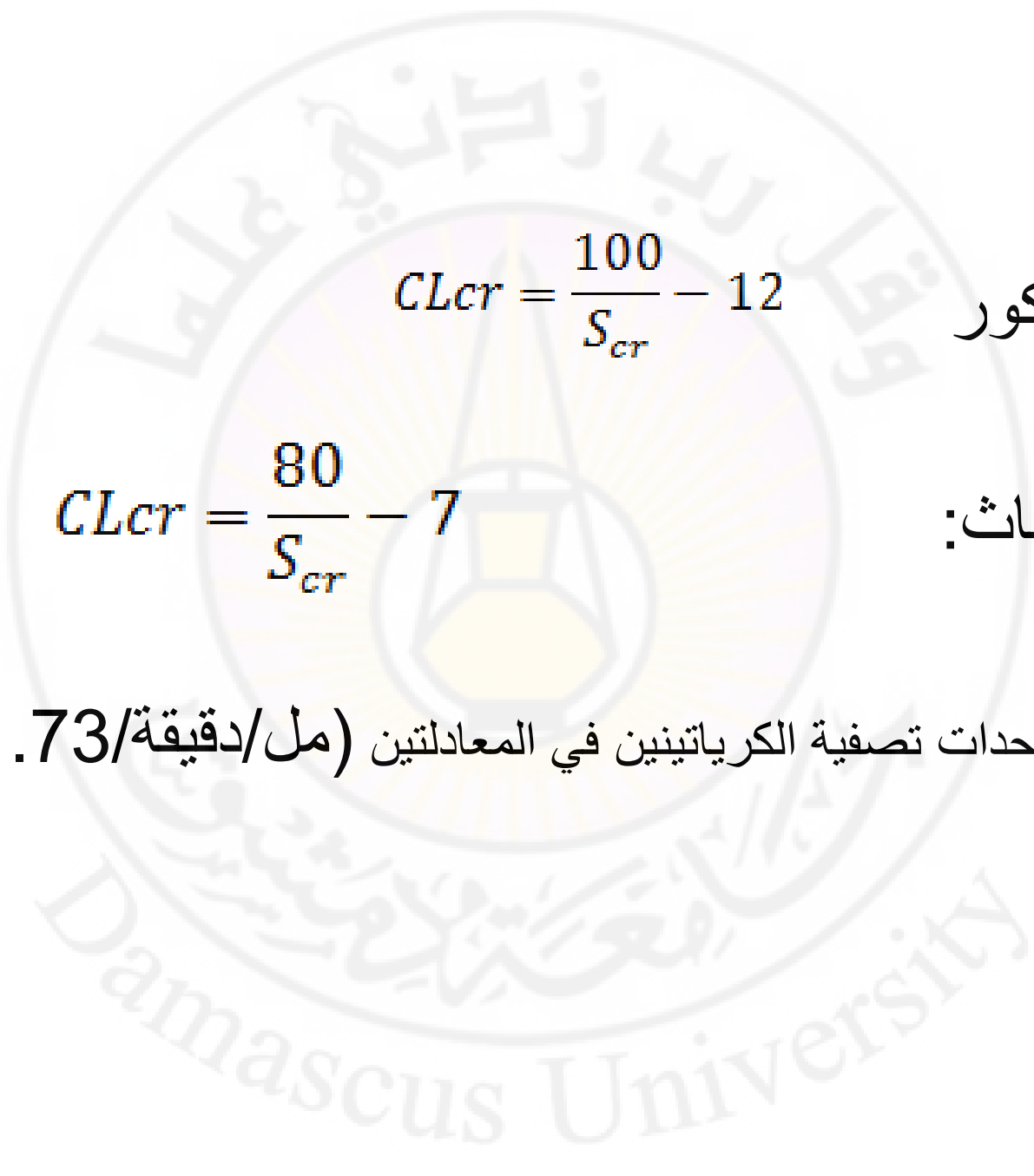
- حيث CL_{cr} هي تصفية الكرياتينين، C_u هي تركيز الكرياتينين في البول، و V حجم البول في 24 ساعة، S_{cr} و هي تركيز الكرياتينين في مصل الدم (مغ/100 مل) .
- وتبلغ تصفية الكرياتينين في الأشخاص الأصحاء البالغين (120 مل/ دقيقة) تقريبا. ويجب تعديل تصفية الكرياتينين بالنسبة للمساحة السطحية للجسم $Body\ Surface$ ومقدارها 1.73 متر مربع (وهي المساحة السطحية لجسم شخص يبلغ وزنه 70 كيلو وطوله 160 سم)

- أما في المرضى المصابين بالبدانة فيجب حساب التصفية الكلوية باستخدام الوزن الهجري LBW أي الوزن الصافي للجسم دون الشحوم الزائدة، ويمكننا الحصول على هذا الوزن الفعلي للشخص و طوله باستخدام المعادلتين التاليتين:
- الذكور $(\text{H})^2$

$$LBW = 1.01W - 128\left(\frac{W}{H}\right)^2$$

- للإناث: $LBW = 1.07W - 148(W/H)^2$
- حيث W هي الوزن الفعلي للشخص بالكيلوجرامات، و H هي الطول بالسنتيمترات.

- هناك عدة طرق لحساب تصفية الكرياتينين باستخدام تركيز الكرياتينين في مصل الدم، يجب استخدام هذه الطرق في المرضى ذوي الوظيفة الكبدية السليمة وغير المصابين بأمراض في العضلات مثل الحثل العضلي Dystrophy أو التضخم Hystrophy. ونستطيع استخدام المعادلة التالية لحساب تصفية الكرياتينين وخصوصا إذا لم يتوفر عمر المريض و وزنه.

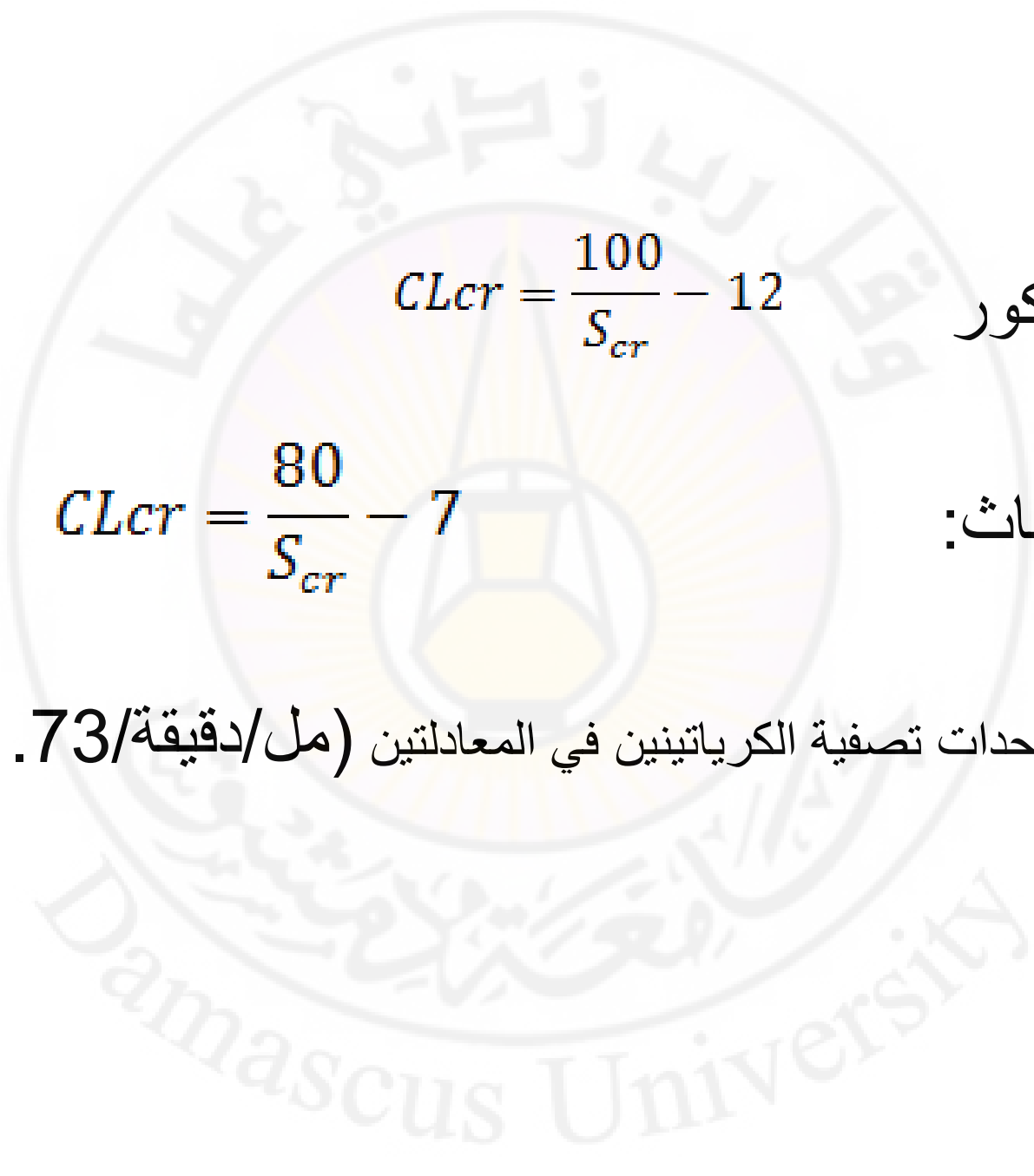
The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic 'جامعة دمشق' at the top and 'Damascus University' at the bottom. In the center is a shield with a sunburst design.
$$CL_{cr} = \frac{100}{S_{cr}} - 12$$

• في الذكور

$$CL_{cr} = \frac{80}{S_{cr}} - 7$$

• في الإناث:

• وتكون وحدات تصفية الكرياتينين في المعادلتين (مل/دقيقة/1.73 م²)

The background of the slide features a large, faint watermark of the Damascus University logo. The logo is circular, with the university's name in Arabic 'جامعة دمشق' at the top and 'Damascus University' at the bottom. In the center is a shield with a sunburst design.
$$CL_{cr} = \frac{100}{S_{cr}} - 12$$

• في الذكور

$$CL_{cr} = \frac{80}{S_{cr}} - 7$$

• في الإناث:

• وتكون وحدات تصفية الكرياتينين في المعادلتين (مل/دقيقة/1.73 م²)

• وهناك طرق أخرى أكثر دقة من الطريقة السابقة يستخدم بعضها للبالغين والبعض الآخر للأطفال.

• البالغين

• طريقة جيليف

• الذكور

$$CL_{cr} = \frac{98 - 0.8(age - 20)}{S_{cr}}$$

• الاناث 90 % من القيمة المحسوبة للذكور.

طريقة كوكروفت و غولت

$$CL_{cr} = \frac{[140 - age]W}{72S_{cr}}$$

• الذكور

• أما في حالة الاناث 85% من القيمة المحسوبة للذكور.

طريقة شوارتز للأطفال

$$CL_{cr} = \frac{0.55 \text{ body length}}{S_{cr}}$$

طول الجسم cm
بالسم

Homework # 5

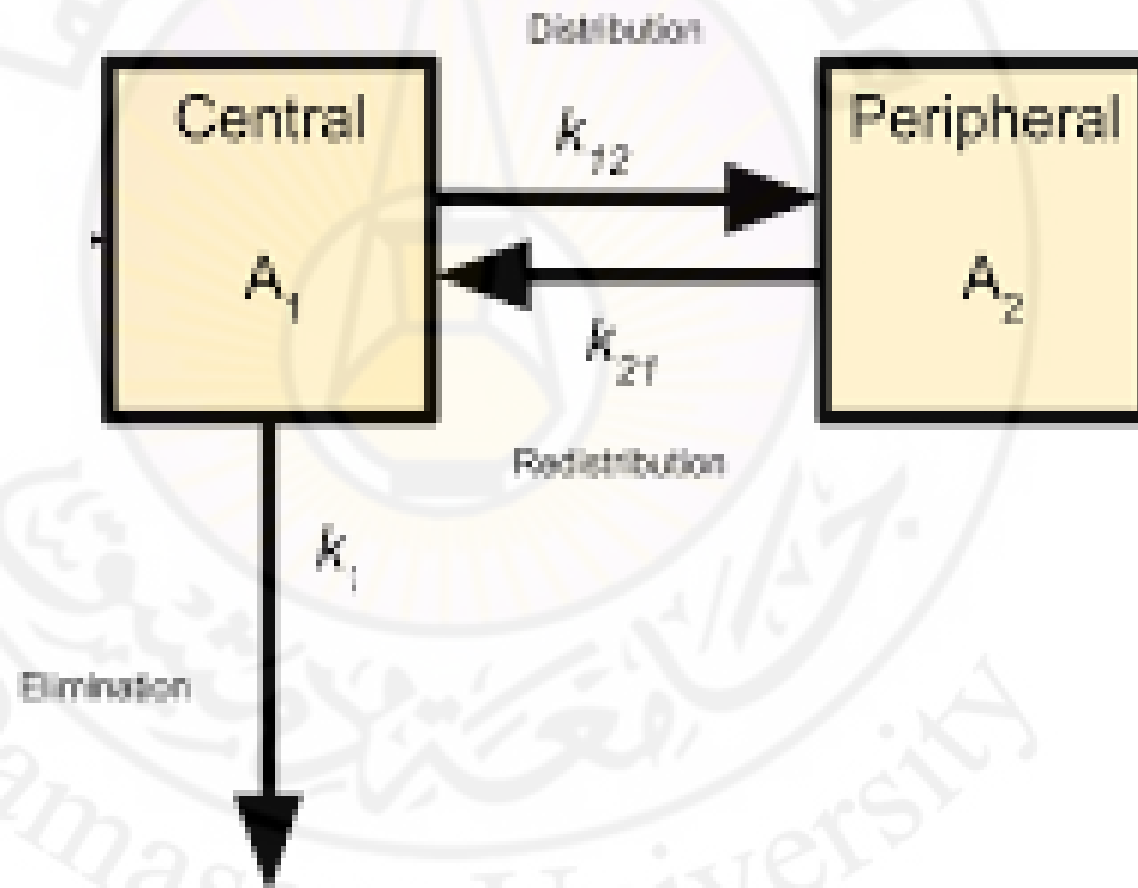
- An adult male patient (46 years old, 81 kg) was given orally 250 mg of tetracycline hydrochloride every 8 hours for 2 weeks. From the literature, tetracycline hydrochloride is about 75% bioavailable and has an apparent volume of distribution of 1.5 L/kg. The elimination half-life is about 10 hours. The absorption rate constant is 0.9 hr^{-1} . From this information, calculate:
 - a) C_{max} after the first dose.
 - b) C_{min} after the first dose.
 - c) Plasma drug concentration C_p at 4 hours after the 7th dose.
 - d) Maximum plasma drug concentration at steady-state C_{max}^{∞} .
 - e) Minimum plasma drug concentration at steady-state C_{min}^{∞} .
 - f) Average plasma drug concentration at steady-state C_{av}^{∞} .

The logo of Damascus University is a circular emblem. It features a central five-pointed star with a sunburst radiating from its base. The star is set against a light purple background. The outer ring of the logo contains the university's name in Arabic: "جامعة دمشق" (University of Damascus) at the top and "الوقت ربا وطني علما" (Time is our fatherland, scholars) at the bottom. The English name "Damascus University" is written in a semi-circle at the bottom of the emblem.

النظام المتعدد الحجرات

Multi Compartment Model

Two compartment open model



Two-compartment models

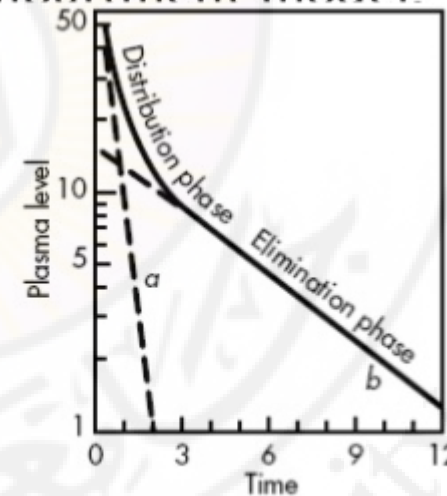
- ▶ Multicompartment models were developed to explain and predict plasma and tissue concentrations for the behavior of these drugs.
- ▶ In this model, the drug distributes into two compartments:
 - **CENTRAL COMPARTMENT:**
These highly perfused tissues, extracellular fluid, and blood with rapid and uniform drug distribution.
 - **PERIPHERAL COMPARTMENTS:**
composed of groups of tissues with lower blood perfusion and different affinity for the drug with slow drug distribution.



Two-compartment models

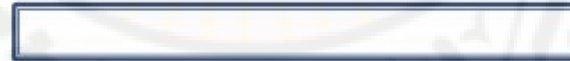
- ▶ A drug that follows the pharmacokinetics of a two-compartment model does not equilibrate rapidly throughout the body, as is assumed for a one-compartment model.

Plasma level-time curve for the two-compartment open model (single IV dose)



Two-compartment models

$$\frac{dC_p}{dt} = k_{21} \frac{D_t}{V_t} - k_{12} \frac{D_p}{V_p} - k \frac{D_p}{V_p}$$
$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12} \frac{D_p}{V_p} - k_{21} \frac{D_t}{V_t}$$



Two-compartment models

- Equations describe the change in drug concentration in the blood and in the tissue with respect to time:

$$C_p = \frac{D_p^0}{V_p} \left(\frac{k_{21} - a}{b - a} e^{-at} + \frac{k_{21} - b}{a - b} e^{-bt} \right)$$

$$C_t = \frac{D_p^0}{V_t} \left(\frac{k_{12}}{b - a} e^{-at} + \frac{k_{12}}{a - b} e^{-bt} \right)$$

$$D_p = D_p^0 \left(\frac{k_{21} - a}{b - a} e^{-at} + \frac{k_{21} - b}{a - b} e^{-bt} \right)$$

$$D_t = D_p^0 \left(\frac{k_{12}}{b - a} e^{-at} + \frac{k_{12}}{a - b} e^{-bt} \right)$$

Where:

D_p^0 = dose given intravenously.
 t = time after administration of dose.

a and b are constants that depend on k_{12} , k_{21} , and k .



Two-compartment models

- ▶ Many drugs given in a single intravenous bolus dose demonstrate a plasma level-time curve that does not decline as a single exponential (first-order) process.
- ▶ The plasma level-time curve for a drug that follows a two-compartment model shows that the plasma drug concentration declines *biexponentially* as the sum of two first-order processes – distribution and elimination.



- The rate constants for the transfer of drug between compartments are referred to as *microconstants* or *transfer constants*, and relate the amount of drug being transferred per unit time from one compartment to the other.
- The constants a and b are hybrid first-order rate constants for the distribution phase and elimination phase, respectively.

$$a + b = k_{12} + k_{21} + k$$

$$ab = k_{21}k$$



Two-compartment models

- ▶ A drug will concentrate in a tissue in accordance with the affinity of the drug for that particular tissue.
 - For example, lipid-soluble drugs tend to accumulate in fat tissues.
 - Drugs that bind plasma proteins may be more concentrated in the plasma, because protein-bound drugs do not diffuse easily into the tissues.
- ▶ Tissue sampling is invasive, and the drug concentration in the tissue sample may not represent the drug concentration in the entire organ



Multicompartment models provide answers

- ▶ (1) How much of a dose is eliminated?
- ▶ (2) How much drug remains in the plasma compartment at any given time?
- ▶ (3) How much drug accumulates in the tissue compartment?
- ▶ The latter information is particularly useful for drug safety since the amount of drug in a deep tissue compartment may be harder to eliminate by renal excretion or by dialysis after drug overdose.



Two-compartment models

- ▶ a multicompartment model assumes that all transfer rate processes for the passage of drug into or out of individual compartments are first-order processes.

TABLE 5-2 General Grouping of Tissues According to Blood Supply^a

Blood Supply	Tissue Group	Percent Body Weight
Highly perfused	Heart, brain, hepatic-portal system, kidney, and endocrine glands	9
	Skin and muscle	50
	Adipose (fat) tissue and marrow	19
Slowly perfused	Bone, ligaments, tendons, cartilage, teeth, and hair	22

- ▶ Tissue uptake will also depend on such factors as fat solubility, degree of ionization, partitioning, and protein binding of the drug.



TABLE 5-1 Blood Flow to Human Tissues

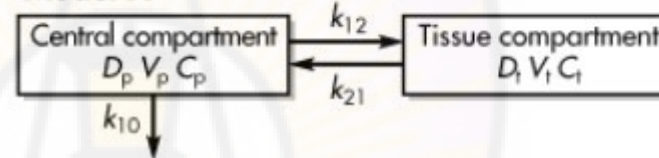
Tissue	Percent Body Weight	Percent Cardiac Output	Blood Flow (mL/100 g tissue per min)
Adrenals	0.02	1	550
Kidneys	0.4	24	450
Thyroid	0.04	2	400
Liver			
Hepatic	2.0	5	20
Portal		20	75
Portal-drained viscera	2.0	20	75
Heart (basal)	0.4	4	70
Brain	2.0	15	55
Skin	7.0	5	5
Muscle (basal)	40.0	15	3
Connective tissue	7.0	1	1
Fat	15.0	2	1



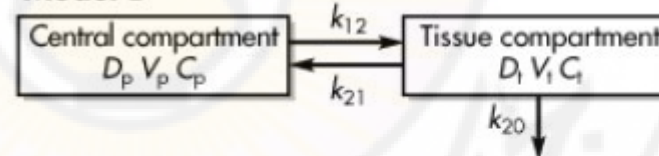
Two-compartment models

- There are several possible two-compartment models:

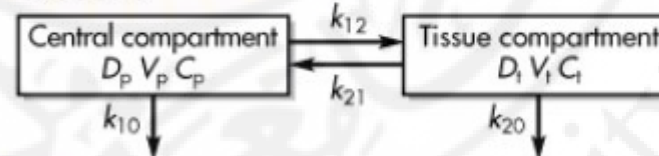
Model A



Model B



Model C



Two-compartment
open models,
intravenous
injection.



Two-compartment models

- ▶ Model A is used most often and describes the plasma level-time curve.
- ▶ By convention, compartment 1 is the central compartment and compartment 2 is the tissue compartment.



Two-compartment models

- ▶ Drug elimination is presumed to occur from the central compartment, because the major sites of drug elimination (renal excretion and hepatic drug metabolism) occur in organs, such as the kidney and liver, which are highly perfused with blood.
- ▶ The plasma level-time curve for a drug that follows a two-compartment model may be divided into two parts, (i) **a distribution phase** and (ii) **an elimination phase**.



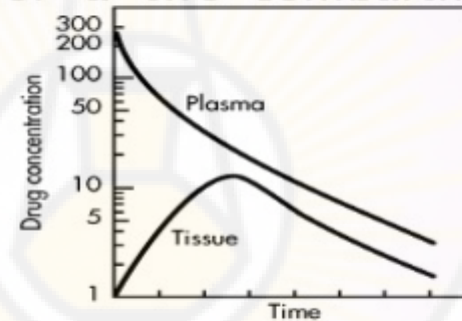
Two-compartment models

- ▶ After an IV bolus injection, drug equilibrates rapidly in the central compartment.
- ▶ The *distribution phase* of the curve represents the initial, more rapid decline of drug from the central compartment into the tissue compartment (line *a*).
- ▶ Although drug elimination and distribution occur *concurrently* during the distribution phase, there is a net transfer of drug from the central compartment to the tissue compartment.



Two-compartment models

- ▶ Relationship between tissue and plasma drug concentrations for a two-compartment open model.



- ▶ The maximum tissue drug concentration may be greater or less than the plasma drug concentration.



Two-compartment models

- ▶ The fraction of drug in the tissue compartment is now in equilibrium (*distribution equilibrium*) with the fraction of drug in the central compartment.
- ▶ The drug concentrations in both the central and tissue compartments decline in parallel and more slowly compared to the distribution phase. This decline is a first-order process and is called the *elimination phase* or the *beta* (β) phase (line *b*).
- ▶ At this point, drug kinetics appear to follow a one-compartment model in which drug elimination is a first-order process described by *b* (also known as beta).



Two-compartment models

- ▶ Tissue drug concentrations are theoretical only.
- ▶ The drug concentration in the tissue compartment represents the average drug concentration in a group of tissues rather than any real anatomic tissue drug concentration.
- ▶ In reality, drug concentrations may vary among different tissues and possibly within an individual tissue. These varying tissue drug concentrations are due to differences in the partitioning of drug into the tissues



Two-compartment models

- ▶ In the model depicted above, k_{12} and k_{21} are first-order rate constants that govern the rate of drug change in and out of the tissues:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C_p - k_{21}C_t$$

- ▶ The relationship between the amount of drug in each compartment and the concentration of drug in that compartment is shown by Equations:

$$C_p = \frac{D_p}{V_p}$$

$$C_t = \frac{D_t}{V_t}$$

where :

D_p = amount of drug in the central compartment.

D_t = amount of drug in the tissue compartment.

V_p = volume of drug in the central compartment.

V_t = volume of drug in the tissue compartment.



Two-compartment models

- ▶ In the model depicted above, k_{12} and k_{21} are first-order rate constants that govern the rate of drug change in and out of the tissues:

$$\frac{dC_t}{dt} = k_{12}C_p - k_{21}C_t$$

- ▶ The relationship between the amount of drug in each compartment and the concentration of drug in that compartment is shown by Equations:

$$C_p = \frac{D_p}{V_p}$$

$$C_t = \frac{D_t}{V_t}$$

where :

D_p = amount of drug in the central compartment.

D_t = amount of drug in the tissue compartment.

V_p = volume of drug in the central compartment.

V_t = volume of drug in the tissue compartment.



Two-compartment models

- ▶ The rate constants for the transfer of drug between compartments are referred to as *microconstants* or *transfer constants*, and relate the amount of drug being transferred per unit time from one compartment to the other.
- ▶ The values for these microconstants cannot be determined by direct measurement but can be estimated by a graphic method.

$$a + b = k_{12} + k_{21} + k$$

$$ab = k_{21}k$$

Where:

a and *b* are rate constants for the distribution phase and elimination phase, respectively.



Two-compartment models

$$C_p = Ae^{-at} + Be^{-bt}$$

- ▶ The constants **a** and **b** are **rate constants** for the distribution phase and elimination phase, respectively.
- ▶ The constants **A** and **B** are **intercepts** on the y axis for each exponential segment of the curve.
- ▶ These values may be obtained graphically by the method of residuals or by computer.



Method of Residuals

- For example, 100 mg of a drug was administered by rapid IV injection to a 70-kg, healthy adult male. Blood samples were taken periodically after the administration of drug, and the plasma fraction of each sample was assayed for drug. The following data were obtained:

Time (hr)	Plasma Concentration (mcg/mL)
0.25	43.00
0.5	32.00
1.0	20.00
1.5	14.00
2.0	11.00
4.0	6.50
8.0	2.80
12.0	1.20
16.0	0.52

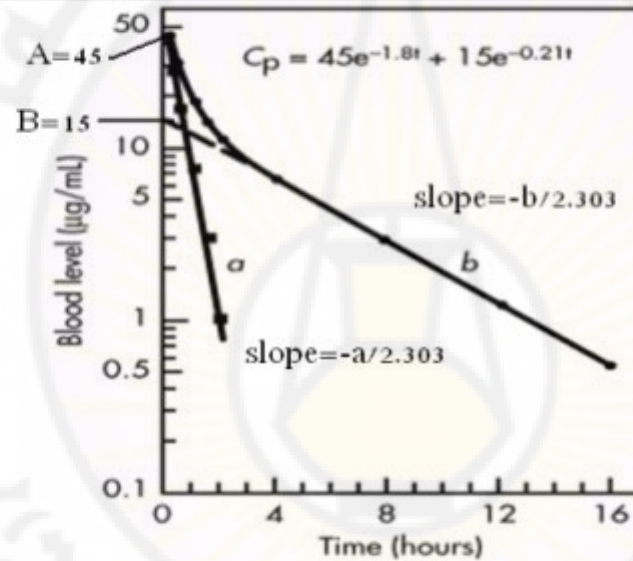


Method of Residuals

- ▶ When these data are plotted on semilogarithmic graph paper, a curved line is observed.
- ▶ The curved-line relationship between the logarithm of the plasma concentration and time indicates that the drug is distributed in more than one compartment.



Two-compartment models



Plasma level–time curve for a two-compartment open model.

The rate constants and intercepts were calculated by the method of residuals.



Two-compartment models

- ▶ the decline in the initial distribution phase is more rapid than the elimination phase.
- ▶ The rapid distribution phase is confirmed with the constant a being larger than the rate constant b .

- ▶ At later time:

Ae^{-at} approach zero

$$C_p = Be^{-bt}$$

$$\log C_p = \frac{-bt}{2.3} + \log B$$

$$t_{1/2b} = \frac{0.693}{b}$$



Two-compartment models

- ▶ In the sample case considered here, b was found to be 0.21 hr^{-1} .
- ▶ From this information the regression line for the terminal exponential or b phase is extrapolated to the y axis; the y intercept is equal to B , or $15 \mu\text{g/mL}$.
- ▶ Values from the extrapolated line are then **subtracted from the original experimental data** points and a straight line is obtained. This line represents the rapidly distributed α phase.



Two-compartment models

Application of the Method of Residuals			
TIME (hr)	C_p Observed Plasma Level	C'_p Extrapolated Plasma Concentration	$C_p - C'_p$ Residual Plasma Concentration
0.25	43.0	14.5	28.5
0.5	32.0	13.5	18.5
1.0	20.0	12.3	7.7
1.5	14.0	11.0	3.0
2.0	11.0	10.0	1.0
4.0	6.5		
8.0	2.8		
12.0	1.2		
16.0	0.52		



Two-compartment models

- ▶ The new line obtained by graphing the logarithm of the residual plasma concentration ($C_p - C'_p$) against time represents the a phase.
- ▶ The value for a is 1.8 hr^{-1} , and the y intercept is $45 \text{ } \mu\text{g/mL}$.
- ▶ The elimination $t_{1/2b}$ is computed from b by use of equation and has the value of 3.3 hr.

$$t_{1/2b} = \frac{0.693}{b}$$



Two-compartment models

- ▶ A number of pharmacokinetic parameters may be derived by proper substitution of rate constants a and b and y intercepts A and B into the following equations:

$$k = \frac{ab(A + B)}{Ab + Ba}$$

$$k_{12} = \frac{AB(b - a)^2}{(A + B)(Ab + Ba)}$$

$$k_{21} = \frac{Ab + Ba}{A + B}$$



Apparent Volumes of Distribution

- ▶ the apparent V_D is a useful parameter that relates plasma concentration to the amount of drug in the body.
- ▶ In the two-compartment model, several volumes of distribution can be calculated.
 - The apparent volume of the Central Compartment (V_p).
 - The apparent volume of the tissue compartment (V_t).



The apparent volume of the Central Compartment (V_p)

- ▶ The volume of the central compartment is useful for determining the drug concentration directly after an IV injection into the body.
- ▶ This volume is also referred to as (V_p) or the initial volume of distribution as the drug distributes within the plasma and other accessible body fluids.



The apparent volume of the Central Compartment (V_p)

- ▶ This volume is generally smaller than the terminal volume of distribution after drug distribution to tissue is completed.
- ▶ The volume of the central compartment is generally greater than 3L, which is the volume of the plasma fluid for an average adult.
- ▶ For many polar drugs, an initial volume of 7–10L may be interpreted as rapid drug distribution within the plasma and some extracellular fluids.



The apparent volume of the Central Compartment (V_P)

$$V_P = \frac{D_0}{C_P^0}$$

$$C_P = Ae^{-at} + Be^{-bt}$$

$$\text{at } t = 0 \Rightarrow C_P^0 = A + B$$

$$V_P = \frac{D_0}{A + B}$$



The apparent Volume of the Tissue Compartment (V_t)

- ▶ The apparent volume of the tissue compartment (V_t) is a conceptual volume only and does not represent true anatomic volumes. The V_t may be calculated from knowledge of the transfer rate constants and V_p :

$$V_t = \frac{V_p k_{12}}{k_{21}}$$

- ▶ Tissue compartment drug concentration is an average estimate of the tissue pool and does not mean that all tissues have this concentration.



The apparent Volume of the Tissue Compartment (V_t)

- ▶ The pharmacodynamic activity may correlate better with the tissue drug concentration-time curve.
- ▶ To calculate the amount of drug in the tissue compartment D_t , the following expression is used:

$$D_t = \frac{k_{12}D_p^0}{a-b} (e^{-bt} - e^{-at})$$



Elimination Rate Constant

- ▶ In the two-compartment model (IV administration), the elimination rate constant, k , represents the elimination of drug from the central compartment.
- ▶ whereas b represents drug elimination during the beta or elimination phase, when distribution is mostly complete.
- ▶ Because of redistribution of drug out of the tissue compartment, the plasma-drug level curve declines more slowly in the b phase.



Elimination Rate Constant

- ▶ Hence b is smaller than k , thus k is a true elimination constant, whereas b is a hybrid elimination rate constant that is influenced by the rate of transfer of drug in and out of the tissue compartment.
- ▶ When it is impractical to determine k , b is calculated from the b slope.
- ▶ The $t_{1/2\beta}$ is often used to calculate the drug dose.



TABLE 5-8 Comparison of Beta Half-Life and Distributional Half-Life of Selected Drugs

Drug	Beta Half-Life	Distributional Half-Life
Lidocaine	1.8 hours	8 minutes
Cocaine	1 hours	18 minutes
Theophylline	4.33 hours	7.2 minutes
Ergometrine	2 hours	11 minutes
Hydromorphone	3 hours	14.7 minutes
Milrinone	3.6 hours	4.6 minutes
Procainamide	2.5–4.7 hours	6 minutes
Quinidine	6–8 hours	7 minutes
Lithium	21.39 hours	5 hours
Digoxin	1.6 days	35 minutes
Human FSH	1 day	60 minutes
IgG1 kappa MAB	9.6 days (monkey)	6.7 hours

