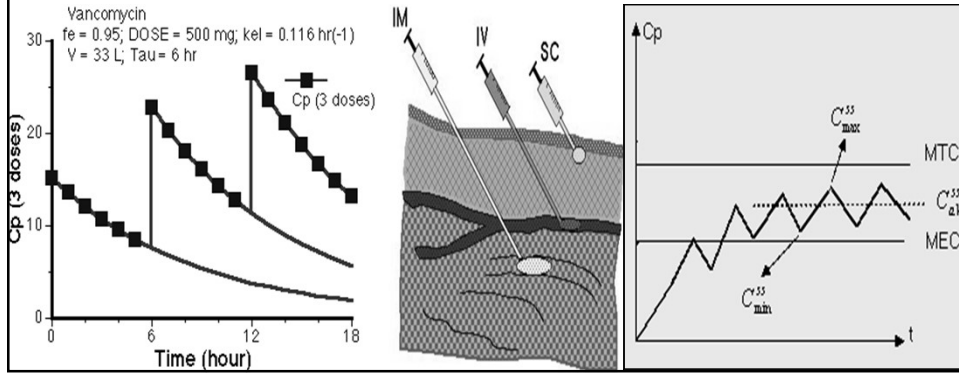


حركية الأدوية في حال إعطاء الدواء بجرعات متكررة



د. مصطفى عبد الإله بيش

دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

أهداف المقرر

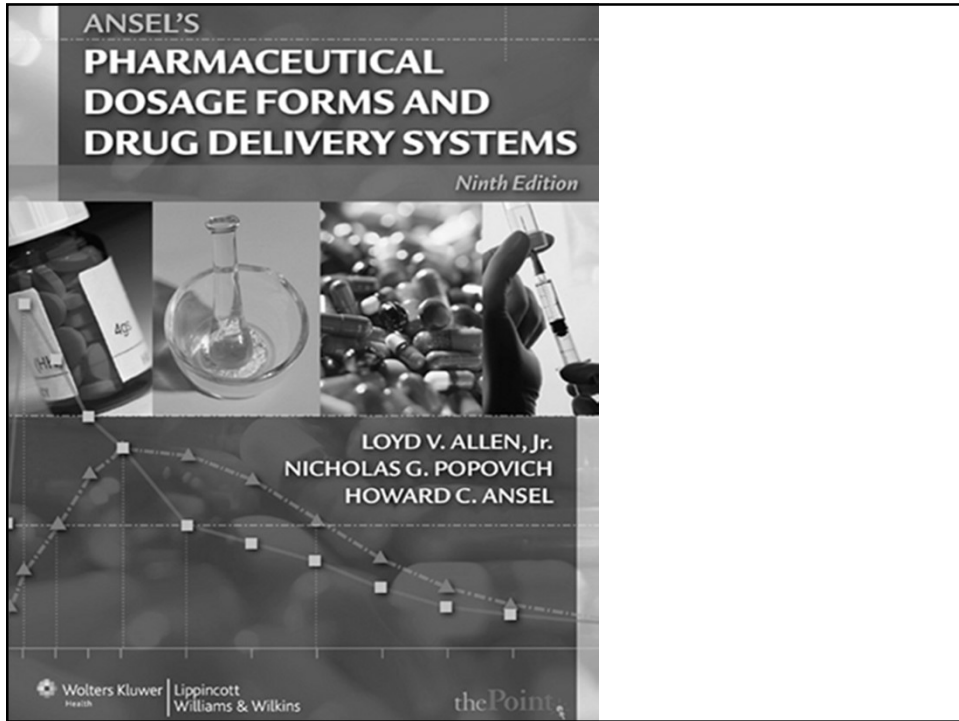
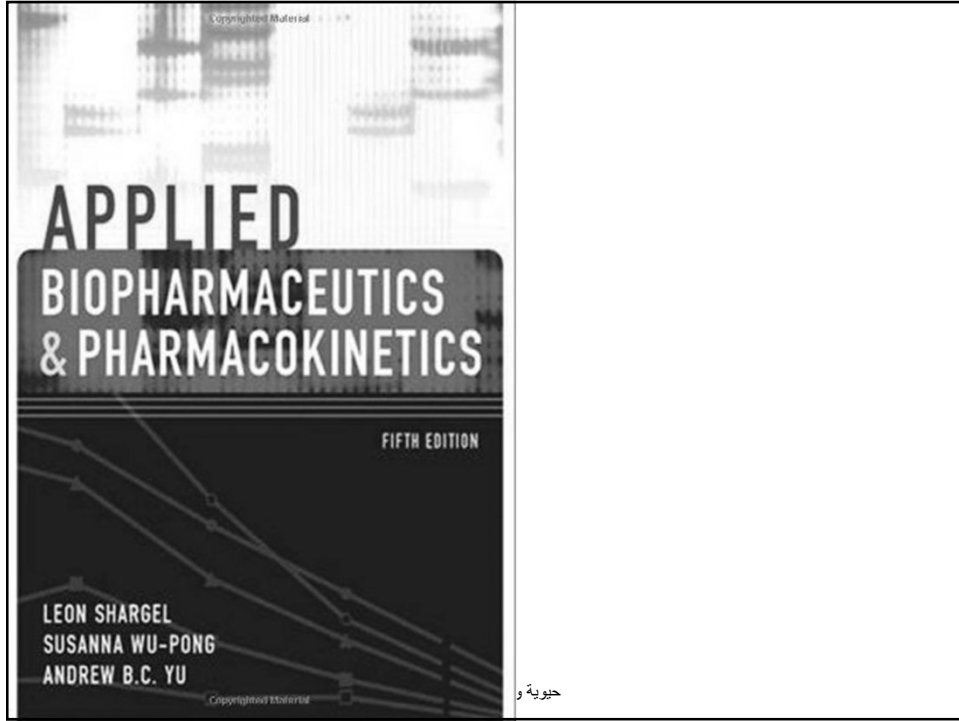
- 1- دراسة تأثير صياغة و تصميم الشكل الصيدلاني على التوافر الحيوي للدوية
- 2- شرح العوامل الفيزيولوجية المؤثرة التي تؤخذ بعين الإعتبار عند تصميم الشكل الصيدلاني
- 3- تعريف و تمثيل و تقييم معالم الحركية الدوائية في تحديد تأثير الدواء باستخدام النماذج الرياضية
- 4- طرائق حساب معالم الحركية الدوائية المؤثرة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

3

حيوية وحرانك - 17-16

النظري:

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



الجرعات المتكررة

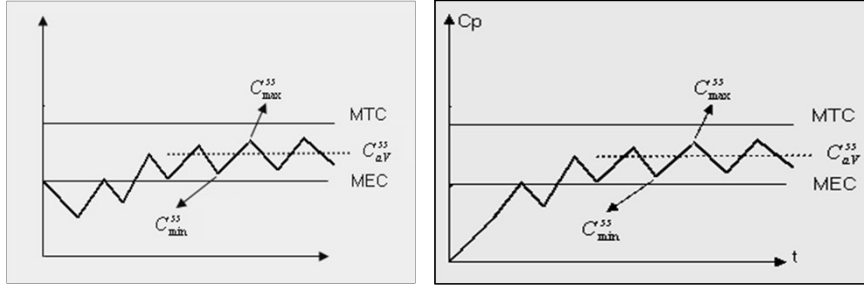
- تتم المعالجة الدوائية لأغلب الأمراض وخاصة المزمنة منها بإعطاء الدواء لفترة طويلة من الزمن (وريديا أو خارج وريديا) تتكرر فيها الجرعة نفسها (**D**) وعلى فترات متساوية (**T**). (النظام العلاجي)
- وينتج عن هذا لدى رسم منحنى العلاقة بين (التركيز - الزمن) منحنى له شكل أسنان المنشار يتراوح ما بين قيمة دنيا C_{min} وقيمة عليا C_{max} متوسطها أشبه ما يكون بالثابت (C_{ss}) , وكلما كانت الفترة الفاصلة بين جرعتين متتاليتين أصغر كان التأرجح في التركيز صغيراً وكان التأثير منتظماً.
- لكن هذا ليس من السهل تحقيقه عملياً , نظراً لما ينجم عنه من إزعاج للمريض عند تكرار الجرعة بفواصل زمنية صغيرة, خاصة عندما يعطى الدواء حقناً.

- إذا ماتم تثبيت الجرعة المعطاة والفاصل الزمني بين الجرعات يكون كلا من : C_{max}^{ss} C_{cv}^{ss} C_{max}^{ss} ثابتة أيضاً.

C_{max}^{ss} : هام في تحديد سلامة استخدام الدواء (Drug safety) عند تصميم نظام علاجي محدد (الجرعة, الفاصل بين الجرعات) ويدل أيضاً على معدل تراكم الدواء.

C_{min}^{ss} : هام في تحديد فعالية الدواء (Drug effectiveness) عند تصميم نظام علاجي محدد.

ونتيجة تكرار الجرعة على هذه المنوال , يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في الفترة T معادلة للكمية الداخلة الى الدم ($D \times F$) في هذه الفترة وعندها نحصل علي ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة :
.(Steady-state Concentration, C_{ss})



تعيين تركيز (كمية) الدواء في الدم في حال تكرار الجرعة على فترات متساوية (النظام العلاجي)

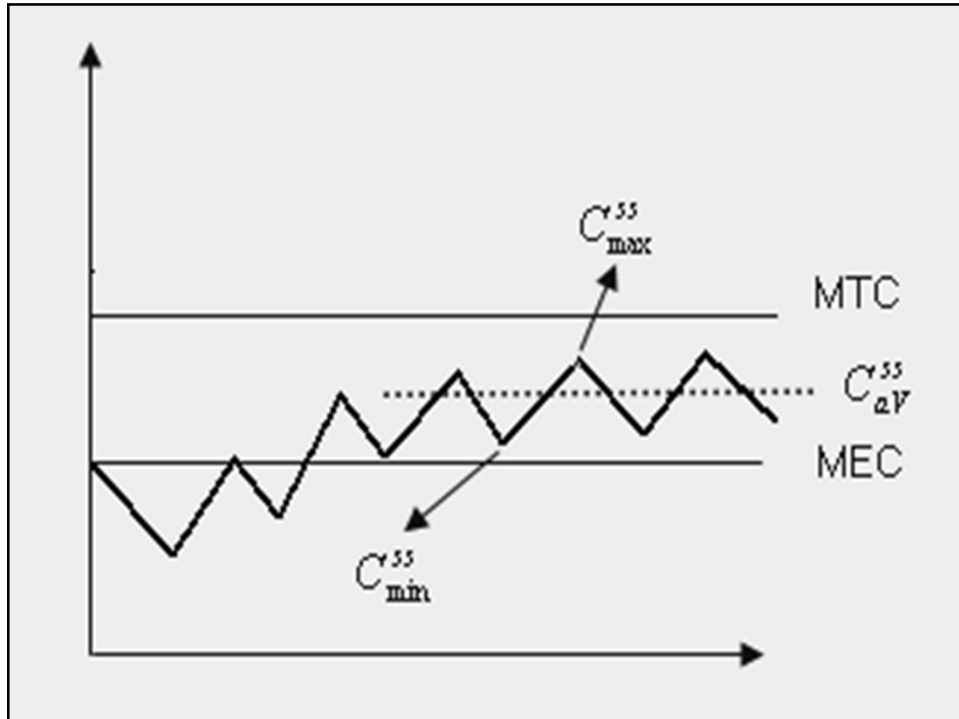
سندرس هنا حالتين:

1- حالة تكرار الحقن الوريدي السريع

2- حالة تكرار الجرعة الفموية كمثل للإعطاء خارج الوريدي.

1- حركية الدواء في حالة الحقن الوريدي المتكرر

نتيجة لتكرار الجرعة الوريدية (D) بفواصل زمنية محددة (Dosing interval) (T) يبدأ الدواء بالتراكم تدريجيا في الدم إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في (الفترة T) معادلة للجرعة المعطاة (D) في هذه الفترة وعندها نحصل علي ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة (CSS)



- 2- حركية الدواء في حال إعطاء عدة جرعات عن طريق الفم
- تتم المعالجة الدوائية لأغلب الأمراض وخاصة المزمنة منها بإعطاء الدواء عن طريق الفم لفترة طويلة من الزمن تتكرر فيها الجرعة نفسها (D) وعلى فترات متساوية (T).
 - وينتج عن هذا (لدى رسم منحنى تركيز الدواء في البلازما - زمن) منحنى له شكل أسنان المنشار يتراوح ما بين قيمة دنيا C_{min} وقيمة عليا C_{max} متوسطها أشبه ما يكون بالثابت, وكلما كانت الفترة الفاصلة بين الجرعتين اصغر كان التآرجح في التركيز صغيراً وكان التأثير منتظماً.

- ونتيجة تكرار الجرعة على هذه المنوال , يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً إلى أن تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في الفترة T معادلة للكمية التي تدخل الدم (D x F) في هذه الفترة وعندها نحصل على ما يسمى بتركيز الحالة الثابتة (CSS)

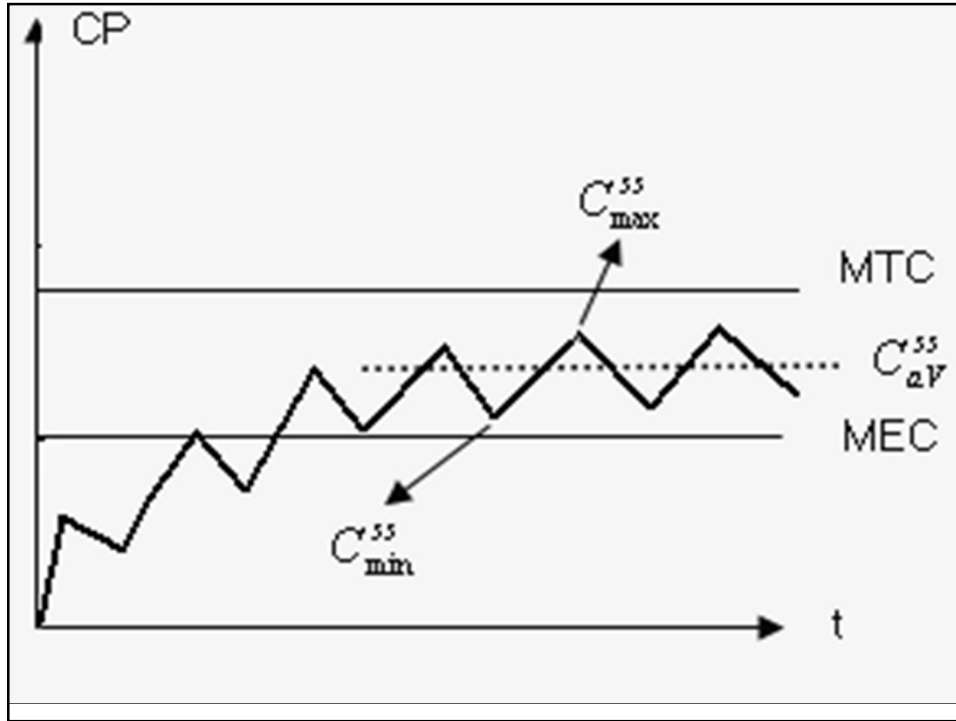
(Steady-State Concentration)

إذا ماتم تثبيت الجرعة المعطاة والفاصل الزمني بين

C_{av}^{SS}	C_{min}^{SS}	C_{max}^{SS}
---------------	----------------	----------------

الجرعات يكون كلا من

ثابتة أيضاً.



ونحسب C_{Av}^{ss} من المعادلة:

$$C_{Av}^{ss} = \frac{F \cdot D}{Vd \cdot K \cdot T}$$

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} \times e^{-KT}$$

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} - \frac{F \times D \circ}{Vd}$$

F: التوافر الحيوي

Vd: حجم التوزع الظاهري.

K: ثابتة سرعة الإطراح.

Cav-ss: تركيز الحالة الثابتة للدواء.

Cmin-ss: تركيز الحالة الثابتة الأدنى

Cmax-ss: تركيز الحالة الثابتة الأعلى

T: الزمن (الفترة الفاصلة بين جرعتين)

ملاحظات هامة:

- الاختلاف الكبير بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} يمكن أن يكون خطيراً في بعض الأحيان وخاصة في حالة الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة.
- كلما كان عدد الجرعات أكبر كان الفاصل الزمني بين الجرعات أقل , وبالتالي يكون الفرق بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} أصغر.
- مثلاً: إن إعطاء 500 ملغ من دواء كل 6 ساعات سوف يؤدي إلى قيمة C_{Av}^{ss} مماثلة لإعطاء جرعة 250 ملغ كل 3 ساعات, بينما الفروق بين C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} يمكن أن تنخفض لمقدار النصف.
- في حالة الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة فالفاصل بين الجرعات يجب ألا يزيد عن نصف العمر الحيوي للدواء ($t_{1/2}$).
- يمكن الاستفادة من المعادلات السابقة في تصميم نظام علاجي (الجرعة والفاصل الزمنية بين الجرعات) لمريض ما يستخدم دواء معين.

مسألة 8 :

صمم نظام علاجي مناسب لإعطاء دواء البروكين اميد لمريض يزن 80 كغ, فإذا علمت أن النافذة العلاجية لهذا الدواء هي 4-8 ملغ/ل وان نسبة الامتصاص للدواء هي 85% وان نصف العمر الحيوي للدواء 3 ساعات وحجم التوزع الظاهري 2 ل/كغ.

الحل

لتصميم نظام علاجي يجب حساب :

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} \times e^{-KT}$$

D الجرعة

$$*** C_{min}^{ss} = C_{max}^{ss} - \frac{F \times D}{Vd}$$

والفاصل بين الجرعات **T**

حساب Vd:

$$Vd = 2 \times 80 = 160 \text{ L}$$

$$C_{\min}^{ss} = 4$$

$$C_{\max}^{ss} = 8$$

$$F = 0.85$$

بالتعويض

$$4 = 8 - \frac{0.85 \times D_0}{160}$$

$$D_0 = 753 \text{ mg}$$

$$C_{\min}^{ss} = C_{\max}^{ss} \times e^{-kT}$$

$$4 = 8 \times e^{-kT}$$

$$4 = 8 \times e^{-\left(\frac{0.693}{3}\right)T}$$

لو غارتم الطرفين

$$T = 3 \text{ hr}$$

- إذا كان الدواء يعطى C_{\max}^{ss} في الحالة الثابتة تساوي $(C_{n=1})_{\max}$ أي بعد الجرعة الأولى فإنه لا يوجد هناك تراكم للدواء في الجسم.
- وإذا كانت $(C_{n=1})_{\max}$ أصغر من C_{\max}^{ss} فيكون هناك تراكم للدواء في الجسم.
- الزمن اللازم للوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة يساوي $(3.3 \times t_{1/2})$.
- الزمن اللازم للوصول إلى 99% من تركيز الدواء في الحالة الثابتة هو يساوي $(6.6 \times t_{1/2})$.
- عدد الجرعات اللازمة للوصول إلى 99% من تركيز الحالة الثابتة (في حالة الإعطاء الفموي المتكرر) هو: $n = \frac{6.6 \times t_{1/2}}{T}$

أي إذا أعطي الدواء بفواصل زمنية مساوية لنصف العمر الحيوي فإن (6.6) جرعة تكون مطلوبة للوصول إلى 99% من تركيز الحالة الثابتة.

■ عدد الجرعات اللازمة للوصول إلى 95% من تركيز الحالة الثابتة :

$$n = 5 \times t_{1/2}$$

■ كلما كان الفاصل الزمني بين الجرعات أقصر T (أي أن معدل إعطاء الدواء أكبر) ، كلما كان تركيز الدواء في الحالة الثابتة أعلى.

■ إذا أعطي الدواء بفواصل زمنية أكبر من 4 أنصاف أعمار حيوية فإنه لن يكون هناك تراكم للدواء لأنه خلال (4.32 $t_{1/2}$) ينطرح 95% من الدواء.

يجب الانتباه إلى أن C_{Av}^{ss} هو ليس متوسط حسابي لـ C_{max}^{ss} و C_{min}^{ss} لأن تركيز الدواء في البلازما ينخفض بشكل أسي. يمكن حساب كل من C_{min}^{ss} و C_{max}^{ss} لمادة فعالة بعد عدة جرعات وفق المعادلتين:

$$C_{max-n} = \text{dose}/V_D [(1 - e^{-nk\tau}) / (1 - e^{-k\tau})]$$

$$C_{min-n} = C_{max-n} e^{-k\tau}$$

تصميم النظام العلاجي

عند تصميم نظام علاجي لمريض ما وخاصة معالجة الأمراض المزمنة منها, فيجب أن ننظر أولاً لحالة كل مريض على حدة , نظراً للاختلاف الكبير بين الأفراد من ناحية (الامتصاص, التوزيع , الإطراح) .

السؤال : ماهي الأمور التي يجب مراعاتها عند تصميم نظام علاجي:

- 1- تحديد فيما إذا كان للدواء تركيز أدنى للتأثير (MEC) أو أنه يحدث تأثيره بغض النظر عن التركيز الناتج , كما هو الحال في بعض المضادات الحيوية وبعض الأدوية المضادة للسرطان .
- 2- معرفة النافذة العلاجية للدواء المراد استعماله فإذا كانت هذه النافذة صغيرة , ترتب علينا حساب الجرعة والفترة الفاصلة بين الجرعتين المتتاليتين (T) بما يتناسب مع النافذة العلاجية والحالة المرضية.
- 3- التأكد من فعالية الجرعة المعطاة من الأدوية .
- 4- تحديد الطريقة التي يجب أن يعطى بها الدواء على ضوء الحالة المرضية وسرعة ظهور التأثير

5 - معرفة نصف العمر الحيوي للدواء, والتأكد فيما إذا كان نصف العمر الحيوي يتغير بحسب الحالة المرضية .

6- يجب تصميم النظام العلاجي الذي يتناسب مع نمط حياة المريض مع المحافظة على تأثير علاجي ثابت.

لذا يمكن في بعض الأحيان استخدام مستحضرات دوائية ذات تحرر مبرمج (مديدة التأثير) لتقليل الاختلاف بين C_{max}^{ss} و C_{min}^{ss} أو استخدام دواء آخر من نفس الفصيلة ولكن ذو نصف عمر حيوي أطول.

أنماط النظام العلاجي

1- تكرار الجرعة دون إعطاء جرعة أولية هجومية :
هذه في الحالة التي تحدثنا عنها فيما سبق.

2- تكرار الجرعة مسبق بجرعة أولية هجومية:

كثير ما يلجأ الأطباء للحصول على تأثير دوائي سريع إلى إعطاء جرعة أولية تدعى الجرعة الهجومية (Loading Dose), ثم إتباعها بجرعات داعمة (Maintaining dose).

الجرعة الهجومية (D_L): هي الجرعة اللازمة للوصول إلى التركيز المنشود للدواء في الدم.

الجرعة الداعمة (D_0) : هي الجرعة اللازمة للتعويض عن الجزء الذي تخلص منه الجسم من الجرعة الأولية الهجومية في الفترة (T).

المعادلات: في حال الحقن الوريدي:

$$D_0 = D_L \cdot (1 - e^{-KT})$$

في حال الإعطاء خارج الوريدي او بشكل عام:

$$F \cdot D_0 = F \cdot D_L \cdot (1 - e^{-KT})$$

Q58 Which of the following parameters is useful for calculating the maintenance dose?

- A clearance
- B protein binding
- C metabolic rate constant
- D distribution half-life
- E area under the curve (AUC)

Q59 Which of the following parameters is useful for calculating the loading dose?

- A clearance
- B volume of distribution (V_D)
- C elimination rate constant
- D elimination half-life
- E area under the curve (AUC)

A58 A

Clearance is used for maintenance dose calculations. Maintenance dose = steady-state plasma concentration \times clearance \times dosing frequency.

A59 B

Loading dose = steady-state plasma concentration \times volume of distribution.

Q90 Physicochemical properties of the drug that **do not affect the release** of the drug from a modified-release delivery system are:

- 1 aqueous solubility/partition coefficient of the drug
- 2 therapeutic index of the drug
- 3 salt form of the drug

A 1, 2 and 3
 B 1 and 3
 C 2 and 3
 D 3
E 2

A90 E

The therapeutic index is not a physicochemical property of a drug. Although there may be safety implications for drugs with narrow therapeutic indices formulated as modified-release dosage forms, the therapeutic index is not a factor that influences the release of the drug from these delivery systems.

حيويه وحرانك - 17-16 29

Questions 64-71 involve the following case:

A drug is given as multiple intravenous injections (200 mg every 4 h) for 4 days. The drug follows a one-compartment model. The clearance and volume of distribution (V_D) for this drug are 7.1 L/h and 44.9 L, respectively.

Q64 Calculate the elimination rate constant (h^{-1}) for this drug:

A 0.08

B 0.32

C 0.16

D 1.6

E 0.8

A64 C

$$CL_{tot} = V_D k. \text{ Therefore, } k = CL_{tot} / V_D = 7.1 / 44.9 = 0.16 \text{ h}^{-1}$$

Q65 Calculate the expected maximum concentration (C_{max} ; mg/L) after the fourth dose: **A65** A

A 8.71

B 4.60

C 4.17

D 5.87

E 9.41

$$C_{max-n} = \text{dose}/V_D[(1 - e^{-nk\tau})/(1 - e^{-k\tau})]$$

where n = dose number = fourth dose; and τ = dosing frequency = 4 h.

$$C_{max-4} = 200/44.9[(1 - e^{-4 \times 0.16 \times 4})/(1 - e^{-0.16 \times 4})] = 8.71 \text{ mg/L}$$

Q66 Calculate the expected minimum concentration (C_{min} ; mg/L) after the fourth dose: **A66** B

A 8.71

B 4.60

C 4.17

D 6.17

E 9.41

$$C_{min-n} = C_{max-n} e^{-k\tau}$$

where n = dose number = fourth dose; and τ = dosing frequency = 4 h.

$$C_{min-4} = 8.71 e^{-0.16 \times 4} = 4.60 \text{ mg/L}$$

Q67 Calculate the expected maximum concentration (C_{max} ; mg/L) at steady state: **A67** E

A 8.71

B 4.82

C 6.17

D 5.87

E 9.41

$$\text{Half-life} = 0.693/0.16 = 4.33 \text{ h.}$$

Time to reach steady state is 4.5 half-lives = $4.5 \times 4.33 = 19.5 \text{ h}$. Steady state is reached between the fifth and sixth doses.

$$C_{max-ss} = \text{dose}/[V_D(1 - e^{-k\tau})]$$

$$C_{min-ss} = 200/[44.9(1 - e^{-0.16 \times 4})] = 9.41 \text{ mg/L}$$

Q68 Calculate the expected minimum concentration (C_{min} ; mg/L) at steady state: **A68** D

A 8.71

B 4.82

C 6.17

D 4.96

E 9.41

$$C_{min-ss} = C_{max-ss} e^{-k\tau}$$

$$C_{min-ss} = 9.41 e^{-0.16 \times 4} = 4.96 \text{ mg/L}$$

Q69 Calculate the plasma concentration (mg/L) 2 h after the third dose:

A 8.71

B 4.60

C 4.97

D 5.87

E 9.41

A69 D

$$C_{p-n} = \text{dose}/V_D[(1 - e^{-nk\tau})/(1 - e^{-k\tau})]e^{-kt}$$

where n = dose number = third dose; τ = dosing frequency = 4 h; and t = 2 h.

$$C_{p-3} = 200/44.9[(1 - e^{-3 \times 0.16 \times 4})/(1 - e^{-0.16 \times 4})]e^{-0.16 \times 2} = 5.87 \text{ mg/L}$$

Q70 If the second dose was missed, what will be the plasma concentration (mg/L) 2 h after

A 8.71

B 4.82

C 4.17

D 6.17

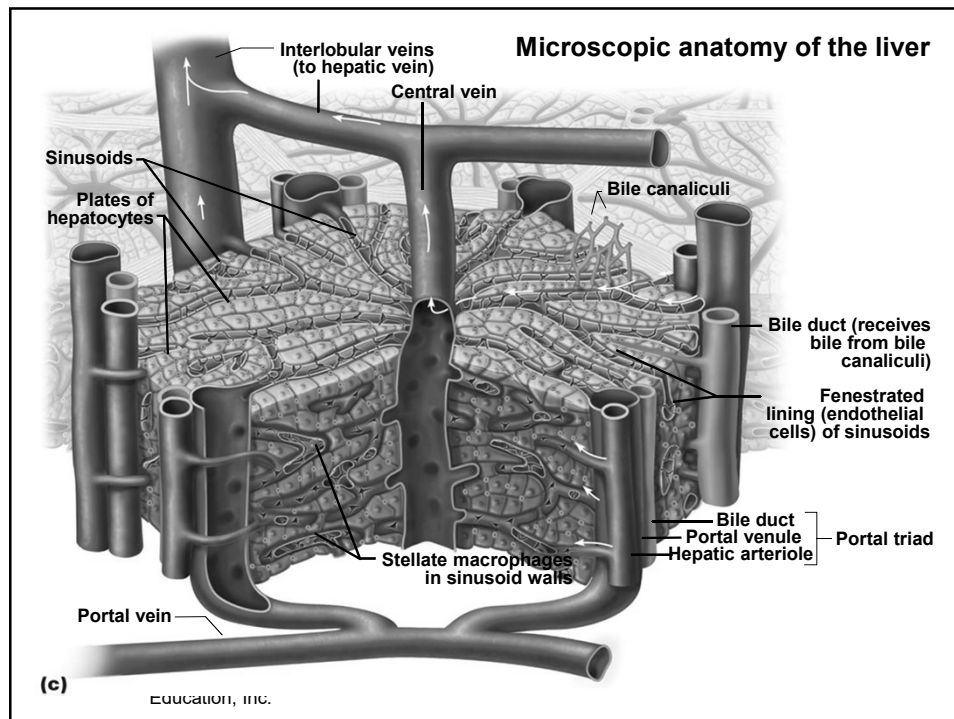
E 9.41

$$C_{p-n} = \text{dose}/V_D[(1 - e^{-nk\tau})/(1 - e^{-k\tau})]e^{-kt} - e^{-kt_{\text{miss}}}$$

$$C_{p-3} = 200/44.9[(1 - e^{-3 \times 0.16 \times 4})/(1 - e^{-0.16 \times 4})]e^{-0.16 \times 2} - e^{-0.16 \times 6} = 4.17 \text{ mg/L}$$

حيوية وحرانك - 17-16

33



Questions 82–86 involve the following case:

The physicochemical and pharmacokinetic properties of five new anti-hypertensive drugs are given in Table 2.2. All of these drugs exhibit similar pharmacological activity and have similar side-effects.

Table 2.2 Physicochemical and pharmacokinetic properties of five new antihypertensive drugs

Property	Drug A	Drug B	Drug C	Drug D	Drug E
Aqueous solubility (mg/L)	10	0.2	0.01	1000	0.5
Absorption rate constant (h^{-1})	0.3	0.5	0.01	1.5	0.1
Absorption mechanism	Passive transport	Active transport	Passive transport	Active transport	Passive transport
Oral bioavailability (%)	80	75	20	85	55
Biological half-life (h)	4	3	1	20	6
Dose (mg)	100	20	1000	50	800

Q82 Which of the drugs exhibit the desirable solubility for developing an oral sustained-/controlled-release system?

- A Drug A
 B Drug B
 C Drug C
 D Drug D
 E Drug E

A82 A

The drug should have an aqueous solubility of at least 0.1 mg/mL in order to show a good release profile. Drug A has optimal water solubility. On the other hand, if the drug has very high aqueous water solubility (Drug D), it becomes difficult to control drug release.

Q83 Which of the drugs exhibit the desirable absorption characteristics for developing an oral sustained-/controlled-release system?

- Drug A
 Drug B
 Drug C
 Drug D
 Drug E

A83 A

Drugs that are passively absorbed are preferred for oral sustained-/controlled-release systems. Unlike passive diffusion, active transport takes place only in certain regions of the gastrointestinal tract, such as the small intestine. The absorption rate should be greater than the drug release rate. Drugs should have an absorption rate constant of at least 0.17 h^{-1} . If the drug is absorbed slowly (Drug C), then it may not warrant an extended-release system. Similarly, if the drug absorption rate is very high (Drug D), then the dose becomes high for a sustained-/controlled-release system. The drug should have good oral bioavailability. Based on all these criteria, Drug A has the optimal absorption characteristics.

Q84 Which of the drugs may not warrant a sustained-/controlled-release system?

- Drug A
 Drug B
 Drug C
 Drug D
 Drug E

A84 D

If the drug has a very long half-life, then there may not be a need for sustained-/controlled-release system, since the drug is already long-acting. An ideal half-life is 4–6 h. If the half-life is very short, then a higher dose may be needed, which may be limited by the size of the sustained-/controlled-release system.

Q85 With respect to the dose, which of the drugs is least preferred for an oral sustained-/controlled-release system?

- A Drug A
- B Drug B
- C Drug C**
- D Drug D
- E Drug E

A85 C

If the dose of the drug is very high, then the size of the system becomes large. A desirable dose for a sustained-/controlled-release system is < 500 mg.

حيوية وحرانك - 17-16

39

Q86 Which of the drugs has the optimal characteristics for developing a sustained-/controlled-release system?

- A Drug A**
- B Drug B
- C Drug C
- D Drug D
- E Drug E

A86 A

Drug A has the optimal solubility, dose and absorption characteristics for developing a sustained-/controlled-release system. For the other drugs, one or more factors are not optimal for a sustained-/controlled-release system.

حيوية وحرانك - 17-16

40

Q89 Which of the following statements about factors influencing modified-release dosage forms is incorrect?

- A residence time of the dosage form in the gastrointestinal tract is not influenced by stomach emptying
- B drugs should ideally have a biological half-life of 4–6 h so that accumulation does not occur
- C drugs should not have any significant form of pharmacologically inactive metabolites by first-pass metabolism
- D residence time of the dosage form in the gastrointestinal tract is influenced by intestinal transit time
- E dosage should not exceed 325 mg

A89 A

Drugs should ideally have a biological half-life of 4–6 h so that accumulation does not occur and significant amounts of pharmacologically inactive metabolites are not produced by first-pass metabolism. The dosage should also not exceed 325 mg. A factor that influences modified-release dosage forms is that the time the dosage form is resident in the gastrointestinal tract is influenced by both stomach emptying and intestinal transit time.

Q92 Formulation components of a modified delivery system that does not directly control the release of the active drug from the system include:

- A matrix formers
- B channelling agents
- C membrane formers
- D solubilisers
- E lubricants

Q93 Modified-release drug-delivery systems may be classified as inert, lipid or hydrophilic, depending on the nature of the excipients used. Which of the following is an example of a hydrophilic excipient?

- A methacrylate copolymer
- B carbopol
- C polyvinyl acetate
- D carnauba wax
- E hydrogenated vegetable oils

Question-1



What is the loading dose required for drug A if;

Target concentration is 10 mg/L

V_d is 0.75 L/kg

Patients weight is 75 kg

F= 1

Salt factor = 1

حيوية وحرانك - 17-16

43

Answer: Loading Dose of Drug A

Dose = Target Concentration x V_D / F x S

$V_d = 0.75 \text{ L/kg} \times 75 \text{ kg} = 56.25 \text{ L}$

Target Conc. = 10 mg/L

Dose = $10 \times 56.25 / 1 \times 1$

= 565 mg

This would probably be rounded to 560 or even 500 mg.

حيوية وحرانك - 17-16

44

مسألة 2: ما هي جرعة التحميل المناسبة من الأمينوفيلين لمريض يزن **60 كغ** ويحتاج تركيز بلاسمي **0.002 ملغ/ل**؟ علماً ان التوافر الحيوي مطلق والعامل الملحي **0.8** وحجم التوزيع **0.5 ل/كغ**.

$$\text{جرعة التحمل} = \frac{C_p * V_d}{F * S}$$

$$\text{جرعة التحمل} = \frac{0.002 * 60 * 0.5}{1 * 0.8} = 0.075 \text{ ملغ} = 75 \text{ مكغ}$$

مسألة 3: وضع مريض مصاب بإنتان بولي على برنامج علاجي استخدم فيه الجنتاميسين فإذا علمت أن هذا الدواء كان يعطى بجرعة **100 ملغ** كل **4 ساعات**. أصيب المريض بقصور كلوي حاد بلغت تصفية الكرياتينين **20 مل/دقيقة** وقد كانت قبل القصور **100 مل/د**. احسب الجرعة التي يجب إعطائها للمريض كل **8 ساعات** إذا علمت أن **Vd** يساوي **18 لتر** وأن الدواء يطرح بشكل كامل عن طريق الكليتين.

حساب الوظيفة الكلوية: **KF**

$$KF = \frac{Cl_{\alpha \text{ fail}}}{Cl_{\alpha \text{ norm}}} = \frac{20}{100} = 0.2$$

حساب الجرعة اليومية قبل القصور الكلوي : **D_{norm}**

$$D_{norm} = 100 \frac{24}{4} = 600 \text{ mg/day}$$

باعتبار الدواء يطرح بشكل كامل عن طريق الكليتين **fu = 1**

$$D_{fail} = D_{norm} \cdot (Fu (KF - 1) + 1)$$

$$D_{fail} = 600 \cdot (1 (0.2 - 1) + 1) = 120 \text{ mg/day}$$

$$120 / 3 = 40 \text{ mg / 8 h}$$

حيوية وحرانك - 17-16

47

مسألة 4: مريضة عمرها 30 سنة وتزن 143 باوند تلقت جرعة وريدية وحيدة بمقدار 10 ملغ من البينزويامين. أخذت عينة من دم المريضة بعد الجرعة وكان التركيز البلاسمي للدواء 40 مكغ/100 مل. ما هو حجم التوزع للدواء؟

0.25.A ل

1.75.B ل

2.5.C ل

17.5.D ل

25.E ل

حيوية وحرانك - 17-16

48

مسألة 5:

ما هي الجرعة الدوائية المعطاة من كبريتات الكينيدين لمريض يزن 50 كغ، إذا علمت أن تركيز الدواء في الدم عند هذا المريض بعد مرور 10 ساعات هو 1.6 ملغ/ل وأن حجم التوزع الظاهري للكينيدين 70 ليتر ونصف عمره الحيوي 7 ساعات. (علماً أن المادة تتبع النموذج الخطي للحركية الدوائية).

$$t_{1/2} = 7 \text{ h}, V_d = 70 \text{ L}, C_p = 1,6 \text{ mg/L}, t = 10 \text{ h}$$

$$A_0 = ?$$

$$A = A_0 * e^{-Kt_{1/2}}$$

$$\ln A = \ln A_0 - Kt_{1/2}$$

$$t_{1/2} = 0,639/K \quad \Rightarrow K = 0,693/7 = 0,099 \text{ h}^{-1}$$

$$A = C_p * V \quad \Rightarrow A = 1,6 * 70 = 112 \text{ mg}$$

حيوية وحرانك - 17-16

49

$$t_{1/2} = 7 \text{ h}, V_d = 70 \text{ L}, C_p = 1,6 \text{ mg/L}, t = 10 \text{ h}$$

$$A_0 = ?$$

$$A = A_0 * e^{-Kt}$$

$$\ln A = \ln A_0 - Kt$$

$$t_{1/2} = 0,639/K \quad \Rightarrow K = 0,693/7 = 0,099 \text{ h}^{-1}$$

$$A = C_p * V \quad \Rightarrow A = 1,6 * 70 = 112 \text{ mg}$$

$$\ln 112 = \ln A_0 - 0,099 * 10 \quad \Rightarrow \ln A_0 = 5,708$$

$$\Rightarrow A_0 = 300 \text{ mg}$$

حيوية وحرانك - 17-16

50

مسألة 6:

ما هي الكمية المتبقية من الفينوباربيتال في جسم مريض بعد مرور 20 ساعة من إعطائه جرعة وريدية مقدارها 50 ملغ، إذا علمت أن نصف العمر الحيوي هو 45 ساعة، وما هو الزمن الذي يستغرقه الجسم ليتخلص من 40 ملغ من الجرعة المعطاة. (علماً أن المادة تتبع النموذج الخطي للحركية الدوائية).

$$t_{1/2} = 45 \text{ h}, A_0 = 50 \text{ mg}, t = 20 \text{ h}, A_{20} = ?$$

$$A = A_0 * e^{-Kt}$$

$$\ln A = \ln A_0 - Kt$$

$$t_{1/2} = 0,639/K \implies K = 0,693/45 = 0,0154 \text{ h}^{-1}$$

$$\ln A = \ln 50 - 0,0154 * 20 = 3,604$$

$$\implies A = 36,74 \text{ mg}$$

حيوية وحرانك - 16-17

51

$$t_{1/2} = 45 \text{ h}, A_0 = 50 \text{ mg}, t = 20 \text{ h}, A_{20} = ?$$

$$A = A_0 * e^{-Kt}$$

$$\ln A = \ln A_0 - Kt$$

$$t_{1/2} = 0,639/K \implies K = 0,693/45 = 0,0154 \text{ h}^{-1}$$

$$\ln A = \ln 50 - 0,0154 * 20 = 3,604$$

$$\implies A = 36,74 \text{ mg}$$

بعد التخلص من 40 ملغ يبقى 10 ملغ في الجسم $A = 10 \text{ mg}$

$$\ln A = \ln A_0 - Kt$$

$$t = \ln A_0 - \ln A / K \implies = \ln 50 - \ln 10 / 0,0154$$

$$\implies t = 104,48 \text{ h}$$

حيوية وحرانك - 16-17

52

مسألة 7:

اعطي دواء لمريض يزن 154 باوند بجرعة قدرها 500 ملغ (IV) وان ثابت سرعة الإطراح هو 0,1 سا-1 وحجم توزع ظاهري 7 ل/كغ وان نسبة الدواء الذي يطرح عن طريق البول ($f_u = 0,9$) (علماً أن المادة تتبع النموذج الخطي للحركية الدوائية):

1- نصف العمر الحيوي للدواء عند المريض:

A. 0,07 ساعة تقريباً

B. 7 ساعة تقريباً

C. 12 ساعة تقريباً

D. 24 ساعة تقريباً

E. 32 ساعة تقريباً

حيوية وحرانك - 17-16

53

2- حجم التوزع الظاهري لهذا الدواء عند هذا المريض:

A. 70 ليتر

B. 7 ليتر

C. 490 ليتر

D. 242 ليتر

E. 33 ليتر

3- التصفية الكلية لهذا الدواء من الجسم:

A. 49 ل/سا

B. 7 ل/سا

C. 1 ل/سا

D. 12 ل/سا

E. 33 ل/سا

$$Cl = K * V$$

حيوية وحرانك - 17-16

54

4- الزمن اللازم لانخفاض كمية الدواء إلى 125 ملغ هو:

A . 7 سا

B . 14 سا

C . 21 سا

D . 28 سا

E . 35 سا

حيوية وحرانك - 17-16

55

مسألة 8: اسعف مريض إلى قسم الحوادث والطوارئ في المشفى من قبل أخيه بعد جرعة زائدة من صاد حيوي. نصف عمر الدواء 6.5 ساعات. أظهرت الاختبارات التي تم إجرائها بعد قبول المريض تركيز سمي للدواء في المصل 88 مكغ/مل. ما هي المدة التي سيستغرقها الدواء للوصول إلى التركيز الغير سام 5.5 مكغ/مل . (بافتراض ان توزع الدواء كامل وان الاطراح يتم بعملية من الدرجة الاولى).

A . 12 سا

B . 19.5 سا

C . 22.75 سا

D . 26 سا

E . 36 سا

حيوية وحرانك - 17-16

56