

## الحركية الدوائية – معاملات الحركية الدوائية (2)

حساب معاملات الحركية الدوائية من المعطيات البولية (طريقة اللاحجرة – حقن وريدي مباشر):

- العوامل المؤثرة على اختيار هذه الطريقة:
  1. أن يكون الدواء مطروحاً بنسبة جيدة في البول
  2. أن نضمن معايرة الدواء بشكله غير المستقلب أو غير المتغير (طريقة معايرة نوعية)
  3. عملية تجميع العينات بالشكل الصحيح:
 

اختيار فواصل زمنية مناسبة ما بين فترات جمع العينات تكون أقل من العمر النصفى للدواء ولكن أعلى من 15 دقيقة للحصول على منحنى جيد. كما ويجب جمع العينات حتى الإطراح الكامل تقريباً للدواء أي حوالي سبع أعمار نصفية.
  4. تغيرات في حجم و pH البول قد تسبب تغير هام في سرعة الإطراح الكلوي
  5. ضرورة الإفراغ الكامل للمثانة أثناء جمع العينة

### المعاملات الحركية :

1. العمر النصفى للإطراح  $t_{1/2}$
2. الجزء من الدواء (الجرعة) المطروح في البول  $f_e$
3. التصفية الكلوية Renal Clearance

### المعطيات البولية:

المعطيات التجريبية			المعطيات المحسوبة
الفواصل الزمنية لجمع البول (h)	حجم البول (V) (ml)	التركيز في البول (C) بالمعايرة (mg/ml)	الكمية المطروحة كلويًا (mg) $A_R = C \cdot V$

د. كنده عدنان درويش

■ حساب العمر النصفى للإطراح: (طريقة سرعة الإطراح الكلوي  $(dA_R/dt)$ ):

الهدف الوصول إلى علاقة خطية ما بين سرعة الإطراح الكلوي والزمن.

سرعة إطراح كلوي من رتبة حركية أولى أي:

$$dA_R/dt = K_R \cdot A$$

$$A = A_0 \cdot e^{-kt}$$

$$dA_R/dt = K_R \cdot A_0 \cdot e^{-kt}$$

$$\ln dA_R/dt = \ln K_R \cdot A_0 - K.t$$

$$\text{Log } dA_R/dt = \text{Log } K_R \cdot A_0 - (K/2.3).t$$

هي معادلة خط مستقيم على ورق نصف لوغاريتمي تمثل سرعة الإطراح البولي  $dA_R/dt$  بدلالة الزمن الموافق لها، حيث:

- الزمن: محسوب كمتوسط الزمن لكل فاصل زمني
- سرعة الإطراح: محسوبة من نسبة الكمية المطروحة بالبول على الفاصل الزمني المقابل لها
- الميل هو  $K/2.3$  ومنه نحسب ثابت سرعة الإطراح الكلي والعمر النصفى للإطراح.

سرعة الإطراح البولي (mg/h)	الكمية المطروحة كلويًا (mg) $A_R = C \cdot V$	الزمن المسجل على الشكل (متوسط الزمن الحسابي لكل فاصل زمني)	الفواصل الزمنية لجمع البول (h)
-------------------------------	--	--	-----------------------------------

■ حساب العمر النصفى للإطراح: (طريقة الكمية المتبقية للإطراح):

من منحني الكميات التراكمية في البول بدلالة الزمن (نهاية الفاصل الزمني) يتم حساب الكمية الكلية المطروحة بولياً " $U^\infty$ ".

$$U^t = U^\infty (1 - e^{-kt}) \quad : U^\infty \text{ الكمية التراكمية الكلية } U_t \text{ و العلاقة ما بين الكمية المطروحة بولياً}$$

من العلاقة السابقة نصل لعلاقة ما بين الكمية المتبقية للإطراح  $U^\infty - U^t$  و الزمن:

$$U^\infty - U^t = U^\infty e^{-kt}$$

$$\ln (U^\infty - U^t) = \ln U^\infty - kt$$

$$\log (U^\infty - U^t) = \log U^\infty - kt/2.3$$

الفواصل الزمنية لجمع البول (h)	الزمن المسجل على الشكل (نهاية الفاصل الزمني)	الكمية المطروحة كلويًا" (mg) $A_R = C \cdot V$	الكمية التراكمية المطروحة بالبول (mg)	الكمية المتبقية للإطراح $U^\infty - U^t$ (mg)
--------------------------------------	---	---	---	---

▪ حساب جزء الجرعة المطروح بشكل غير متغير في البول  $f_e$ :

بالطريق الوريدي حيث التوافر الحيوي  $F = 1$ :

$$f_e = U_{IV} / D_{IV}$$

حيث  $U_{IV}$  أو  $A_R$  هي الكمية الكلية المطروحة في البول و  $D_{IV}$  الجرعة المعطاة بالحقن الوريدي المباشر بالطريق الخارج وعائي (فموي) حيث التوافر الحيوي ليس بالضرورة يعادل ال 1:

$$F_e = U_{EV} / F \cdot D_{EV}$$

عندما  $f_e = 1$ : يطرح المركب بشكل كامل في البول أي  $CL_T = CL_R$

▪ حساب التصفية الكلوية  $CL_R$ :

التصفية الكلوية بالاعتماد على التعريف العام للتصفية الكلية فهي نسبة سرعة الإطراح البولي إلى التراكيز البلاسمية.

$$CL_R = (dU/dt) / C_P$$

$$CL_R = \int^{\infty} (dU/dt). dt / \int^{\infty} C_p. dt$$

$$CL_R = U^{\infty} / AUC^{\infty}$$

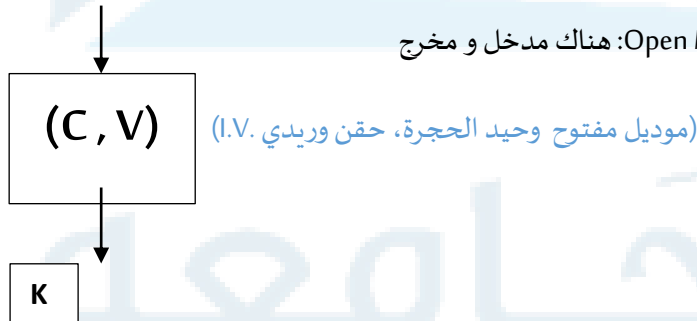
$$CL_R / CL_T = (U / AUC) . (AUC / F. Dose) = fe$$

$$CL_R = fe . CL_T$$

### ■ حساب معاملات الحركة الدوائية – طريقة الحجرات: (الحقن الوريدي المباشر)

الحجرة في الحركة الدوائية هي فراغ أو مساحة افتراضية للتوزع، يتوزع فيها الدواء بشكل لحظي سريع و متجانس و من ثم يتم إطراره من هذه الحجرة أو تبادله مع حجرات أخرى. حيث تركيز الدواء متجانس في كل نقاط الحجرة أي فراغ متجانس حركياً، و الحجرة لا تمثل بالضرورة نسيجاً واحداً و إنما قد تضم عدة أنسجة في أنحاء مختلفة من الجسم. و يتطلب معادلة رياضية تصف تغيير التراكيز بدلالة الزمن و بالتالي حساب التركيز بأي لحظة من المعادلة.

مصطلح الموديل المفتوح أو Open Model: هناك مدخل و مخرج



### 1. موديل مفتوح وحيد الحجرة (كما في الرسم السابق):

حيث أن الجسم يتصرف و يمثل بحجرة وحيدة متجانسة هي الحجرة المركزية، يدخل فيها الدواء ليتوزع بشكل متجانس و لحظي بكافة أنحاء الجسم المعبر عنه بالحجرة (أي ضمن حجم معين) و يطرح من هذه الحجرة بعملية من الرتبة الأولى أي:

$$dc/dt = -K . C$$

د. كنده عدنان درويش

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

منحني التراكيز (حاصلين عليها في طور الإطار) بدلالة الزمن هو مستقيم وحيد الطور غير منكسر عند تمثيله على ورق نصف لوغاريتمي.

1. مساحة تحت سطح المنحني AUC تحسب من المعادلة الرياضية التالية:

$$AUC \int_0^{\infty} = C_0 / K$$

2. مساحة تحت سطح منحني اللحظة الأولى AUMC:

$$AUMC \int_0^{\infty} = C_0 / K^2$$

3. عمر البقاء الوسطي MRT:

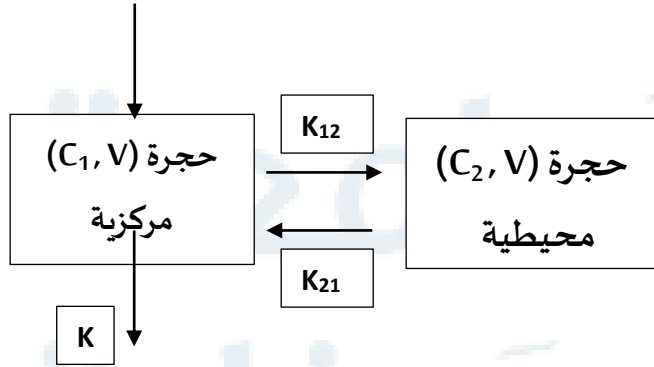
$$MRT = AUMC \int_0^{\infty} / AUC \int_0^{\infty} = 1 / K$$

4. حجم التوزع و التصفية الكلية تحسب كما في طريقة اللاحجرة اعتمادا "على المعاملات الثانوية السابقة حيث:

$$V_d = \text{Dose} / C_0$$

$$CL_T = F \cdot \text{Dose} / AUC = K \cdot V_d \quad (I.V., F=1)$$

2. موديل ثنائي الحجرة:



لا يتوزع الدواء بشكل سريع و متجانس في كافة أنحاء الجسم بل يأخذ وقت للوصول إلى توازن التوزع Equilibrium of Distribution بين الحجرة المركزية (التي تمثل الدوران الدموي و الأنسجة عالية التروية كالقلب و الكبد و الكلية و العضلات و فيها يتوزع الدواء بسرعة و بشكل متجانس) و بين الحجرة المحيطية (التي تمثل النسيج ذات التروية الأقل كالنسيج الدهني و العظم و الغضاريف و الشعر و الأسنان و فيها يتوزع الدواء و يتجانس بسرعة أقل) يتوزع الدواء بين الحجرتين و يطرح من الحجرة المركزية بعمليات حركية من الرتبة الأولى

د.كنده عدنان درويش

أي منحني تغير التراكيز مع الزمن على ورق نصف لوغاريتمي ينحدر كخط مستقيم منكسر أي ثنائي الطور كمجموع لعمليتين من الرتبة الأولى التوزع والإطراح.

$$\frac{dC_1}{dt} = K_{21} \cdot C_2 - K \cdot C_1 - K_{12} \cdot C_1$$

الحجرة المركزية:

$$C_1(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

$$\frac{dC_2}{dt} = -K_{21} \cdot C_2 + K_{12} \cdot C_1$$

الحجرة المحيطية:

$$C_2(t) = C (e^{-\alpha t} - e^{-\beta t})$$

$A, B$ : تعتبر معاملات الارتفاع التقاطعات مع محور التراكيز في البلاسما بالنسبة لطوري التوزع والإطراح حيث  $A$  (يعبر عن التركيز الأعلى في طور التوزع) و  $B$  (يعبر عن التركيز الأعلى في طور الإطراح).

$C$ : هي معامل الارتفاع في الحجرة المحيطية

$\alpha, \beta$ : هي ثوابت السرعة للتوزع  $\alpha$  وللإطراح  $\beta$

معاملات الارتفاع  $A, B, C$  و ثوابت السرعة للتوزع والإطراح  $\alpha, \beta$  مرتبطة ب  $K, K_{12}, K_{21}$  بالعلاقات التالية:

$$K_{21} = (A\beta + B\alpha) / (A+B)$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K - K_{21}$$

$$K = \alpha \beta / K_{21}$$

تحدد  $A, B$  من الرسم البياني و  $\alpha$  (من ميل المستقيم المعبر عن طور التوزع حيث  $\text{Slope} = -\alpha/2.303$ ) و  $\beta$

(من ميل المستقيم المعبر عن طور الإطراح حيث  $\text{Slope} = -\beta/2.303$ ) مع الانتباه لطريقة استنتاج الخط المستقيم المعبر عن طور التوزع.

العمر النصفى للتوزع (تجانس التوزع) هو الزمن اللازم للوصول إلى نصف تجانس التوزع ( $t_{1/2\alpha}$ )

العمر النصفى لطور الإطراح النهائي ويمكن استخدامه في حال تعذر حساب  $K$  ( $t_{1/2\beta}$ )

■ حساب معاملات المساحة واللحظة:

$$AUC = A / \alpha + B / \beta$$

$$AUMC = A / \alpha^2 + B / \beta^2$$

$$MRT = AUMC/AUC$$

■ حساب المعاملات الأولية (حجم التوزع و التصفية):

$$V_c = F \cdot \text{Dose} / A + B \quad 1. \text{ الحجم البدئي هو حجم التوزع للحجرة المركزية}$$

عند الزمن صفر بالتعويض في العلاقة المعبرة عن الحركية الدوائية بالحجرة المركزية نجد أن:  $C_0 = A + B$

2. بعد تجانس التوزع:

$$V_{\text{ext}} = \text{Dose} / B \quad \text{حجم التوزع الاستقرائي:}$$

حجم التوزع من المساحة تحت سطح المنحني:

$$V_{\text{area}} = F \cdot \text{Dose} / AUC \cdot \beta = CL / \beta = KV_c / \beta$$

$$V_{\text{dss}} = F \cdot \text{Dose} \cdot AUMC / AUC^2 \quad \text{حجم التوزع في حالة التوزع:}$$

3. التصفية:

بالاعتماد على المساحة تحت المنحني يتوجب أخذ قيم مبكرة تغطي طور التوزع السريع ألفا من أجل الحساب

$$Cl = F \cdot \text{Dose} / AUC \quad \text{الصحيح لل AUC و بالتالي التصفية:}$$

$$Cl = V_{\text{area}} \cdot \beta = V_c \cdot K \quad \text{بالاعتماد على حجم التوزع من المساحة تحت المنحني:}$$

■ العوامل المؤثرة في تحديد نمط موديل الحجرة:

1. طريقة الإعطاء للدواء
2. سرعة امتصاص الدواء (نمط إعطاء خارج وريدي)
3. الزمن الكلي لأخذ العينات
4. عدد العينات المأخوذة خلال الزمن (أن لا يقل عن 4 عينات في الطور الواحد)
5. حساسية الطريقة المعيارية المعتمدة