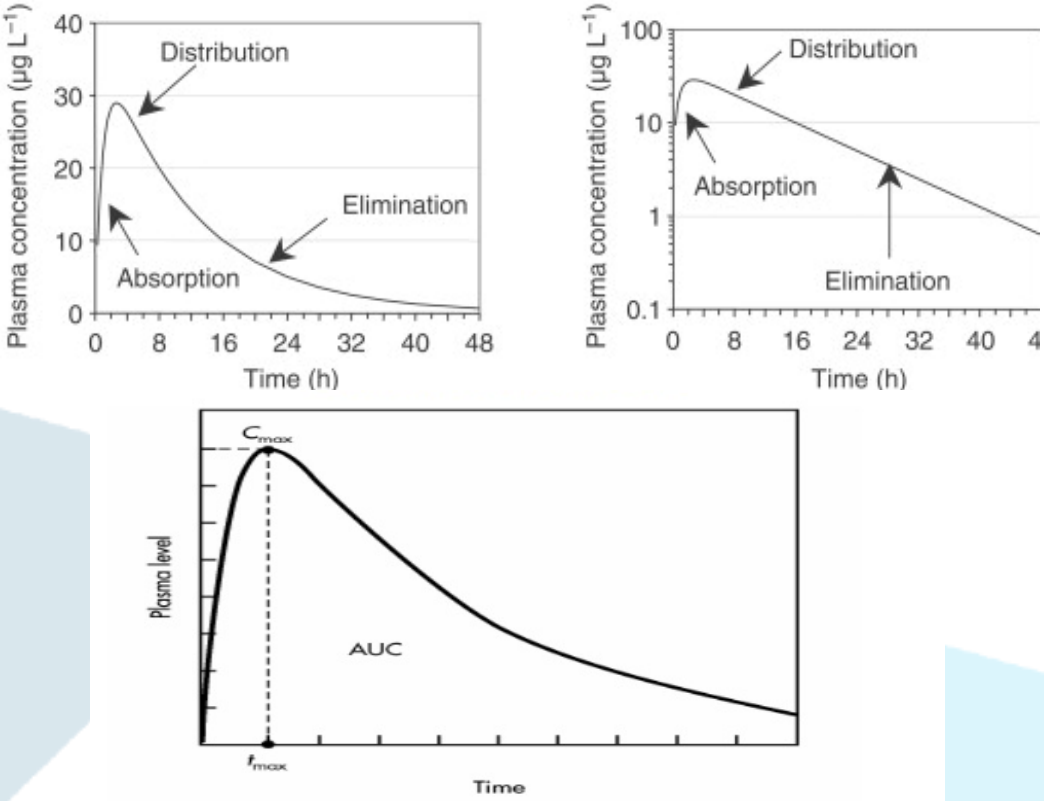
الإعطاء خارج وريدي

Extravascular Route

كل طريق إعطاء غير الإعطاء الوعائي (I.V.) Intravascular Route يعرف بالطريق الخارج وعائي؛ الطريق الفموي PO و الطريق الشرجي Rectal و طريق الحقن العضلي Intramascular injection و الحقن تحت الجلد Subcutaneous و الطريق العيني Ocular و الطريق عبر الجلد Transdermal

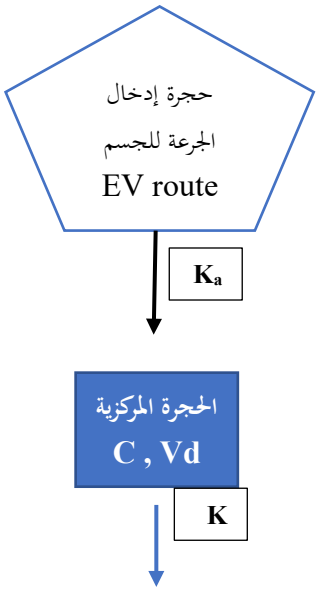
في التمثيل البياني يعبر عن **المنحني النموذجي** للطريق خارج الوعائي كما في الشكل التالي:



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

في الطور الصاعد (طور الامتصاص) تكون سرعة الامتصاص أعلى من سرعة الإطراح إذ يحدث الإطراح و التوزع منذ ظهور الدواء في البلاسما و لكن الامتصاص هو المسيطر مما يسمح بتراكم الدواء ليصل إلى التركيز الأعظمي Cmax حيث سرعة الامتصاص تساوي سرعة الإطراح أي كمية الدواء في الجسم لا تتغير، بعد الزمن الأعظمي Tmax تصبح سرعة الإطراح أعلى من سرعة الامتصاص، عندما ينتهي الدواء من موقع الامتصاص تصل سرعة الامتصاص للصفر وقد يستمر التوزع و يكون الإطراح أعظمي، حيث عند تمام الانتهاء من التوزع و الامتصاص يكون فقط طور الإطراح للدواء من الجسم.

معاملات الحركية الدو ائية في حالة الإعطاء خارج وريدي:



التمثيل بطريقة الحجرة (موديل وحيد الحجرة):

معادلة المنحني تركيز – زمن أي سرعة تغير كمية الدواء في الجسم تعطى بالعلاقة التالية:

$$dA_B/dt = \text{Rate In} - \text{Rate Out}$$

$$\boxed{dA_B/dt = Ka.F.A_{GI} - KA_B}$$

حيث :

A_B: كمية الدواء في الجسم

A_{GI}: كمية الدواء في الأنبوب الهضمي

حيث كمية الدواء في الأنبوب الهضمي في أي لحظة:

$$A_{GI} = A_0 \cdot e^{-Kat}$$

بالتعويض نجد أن: $\boxed{dA_B/dt = Ka.F.A_0.e^{-Kat} - KA_B}$

بالتكامل نجد أن التركيز في أي لحظة t بعد أخذ الدواء :

$$C = \frac{k_a F\, D}{v_d\,(Ka-K)}\,(e^{-kt} - e^{-Kat})$$

و تكتب بالشكل :

$$C = A'\,(e^{-kt} - e^{-kat})$$

الشكل العام: $C = B.e^{-kt} - A.e^{-kat}$

- حساب قيم K, Ka, A, B طريقة المتبقيات Method of residuals:

على ورق نصف لوغاريتمي نحسب ثابت سرعة الإطراح K من ميل المستقيم المار بنقاط الطور النهائي الإطراح (يفضل أن يكون هذا المستقيم الممثل لطور الإطراح مارا" بالنقاط الأخيرة و ليس النقاط في طور مابعد الامتصاص لأن الامتصاص مايزال مستمرا" في هذه النقاط).

ميل المستقيم الممثل لطور الإطراح يساوي $-K / 2.3$ ومنه $t_{1/2k} = 0.693 / K$

لحساب ثابت سرعة الامتصاص Ka نأخذ عدة نقاط (على الأقل ثلاثة) من طور الامتصاص و نسقطها على امتداد المستقيم الممثل لطور الإطراح، نقرأ التراكيز الموافقة لكل من النقاط و نحسب الفرق بين كل تركيزين لهما الزمن نفسه و نرسم قيم هذه الفروق الناتجة بدلالة الزمن الموافق فنحصل على خط مستقيم ممثل لطور الامتصاص ميله يساوي -Ka / 2.3 ومنه $t_{1/2ka} = 0.693 / Ka$

نحصل على B من تقاطع المستقيم الممثل لطور الإطراح بمحور التراكيز، أما A من تقاطع المستقيم الممثل لطور الامتصاص بمحور التراكيز. إذا كان الامتصاص يبدأ مباشرة بدون Lag Time تتقاطع المستقيمات مع محور التراكيز في 'A التي ليس لها أي معنى فيزيولوجي مباشر و عندها A = B:

$$C = A' (e^{-kt} - e^{-kat})$$

و في حال وجود ال Lag Time يكون A ≠ B:

$$C = B.e^{-kt} - A.e^{-kat}$$

- حساب Cmax و Tmax:

إما بطريقة غير معتمدة على موديل أي قراءة بيانية من المنحني (غير دقيقة نظرا" لإمكانية عدم سحب العينة في الوقت المناسب المقابل فعليا" لل Cmax). بينما يفضل دوما" حسابهما بطريقة معتمدة على موديل أي معادلة رياضية .

عند ال Tmax يكون الامتصاص = الإطراح و بالتالي $dc / dt = 0$

$$C = \frac{k_a F D}{v_d (Ka-K)} (e^{-kt} - e^{-Kat})$$

بالاشتقاق:

$$dC/dt = \frac{k_a F D}{v_d (Ka-K)} (-k\, e^{-kt} + Ka\, e^{-Kat})$$

$$-k\, e^{-k\, tmax} + Ka\, e^{-Ka\, tmax} = 0$$

$$Ka / K = e^{-K\, Tmax} / e^{-Ka\, Tmax}$$

$$Ln(Ka / K) = (Ka - K)\, T_{max}$$

$$T_{max} = Ln(Ka / K) / (Ka - K)$$

$$\boxed{T_{max} = 2{,}3 \log (Ka - K) / (Ka - K)}$$

Tmax مستقل عن الجرعة و يعتمد على ثابتي سرعة الإطراح و الامتصاص.

Cmax يتناسب مباشرة مع الجرعة و مع الجزء الممتص من الدواء :

$$C_{max} = \frac{F\,D}{V_d} \cdot e^{-kTmax}$$

- حساب AUC, AUMC, MRT:

بطريقة بيانية من خلال حساب مساحات أشباه المنحرفات و الاستقراء كما في حالة الحق الوريدي المباشر.
بطريقة معتمدة على موديل (معادلة رياضية):

$$AUC = B/K - A/Ka$$
$$AUMC = B/K^2 - A/Ka^2$$
$$MRT = AUMC / AUC = 1/K + 1/Ka$$

- حساب زمن الامتصاص الوسطي (Mean Absorption Time MAT):

هو الزمن الوسطي لطور الامتصاص و يمثل زمن البقاء الوسطي للدواء في الأنبوب الهضمي ، حيث:

$$MAT = MRTpo - MRTiv = 1/Ka$$

حيث نعتمد في حساب زمن الامتصاص الوسطي على زمن البقاء الوسطي في الجسم للدواء نفسه بعد إعطائه بالجرعة نفسها و للشخص نفسه بالطريق الفموي و الطريق الوريدي.

- حساب زمن الانحلال الوسطي (Mean Dissolution Time MDT):

هو زمن الانحلال الوسطي للشكل الصيدلاني الصلب للدواء.

$$MDTsolid = MATsolid - MATsolution$$

- حساب قيم التصفية وحجم التوزع الظاهري:

حجم التوزع الاستقرائي: $Vd_{ext} = F.D.Ka / B(Ka-K)$

حجم التوزع من المساحة تحت السطح: $Vd_{area} = F.Dose / AUC.K$

التصفية الكلية: $CL_T = F.Dose/AUC$

- زمن بدء الامتصاص Lag Time Tlag:

هو الزمن الفاصل بين إعطاء الدواء و بدء الامتصاص (بعد الإعطاء الفموي)، حيث يشير إلى تأخر في بدء الامتصاص ومن الناحية الفيزيولوجية فإنه يمكن أن يعلمنا عن موقع الامتصاص (في أي جزء من الأنبوب الهضمي) و يمكن ملاحظته عند إعطاء الأشكال ذات التحرر المؤخر.

بيانيا" : Tlag هو مسقط نقطة التقاء (A') مستقيمي الإطراح و الامتصاص على محور الزمن عندما يتقاطعان في نقطة لا تقع على منحني التركيز، و عندها تكون معادلة المنحني:

$$C = \frac{k_a F D}{v_d (Ka - K)} \left(e^{-kTlag} - e^{-KaTlag}\right)$$

$$C = B.e^{-kt} - A.e^{-kat}$$