المحاضرة الرابعة

مفهوم الحركية الدوائية
معاملات الحركية الدوائية

الحركية الدوائية Pharmacokinetics (PK)

- – العلم الذي يدرس حركية امتصاص، توزع، استقلاب، واطراح الدواء
- – دراسة تأثير الجسم على الدواء
- – دراسة مصير الدواء في الجسم

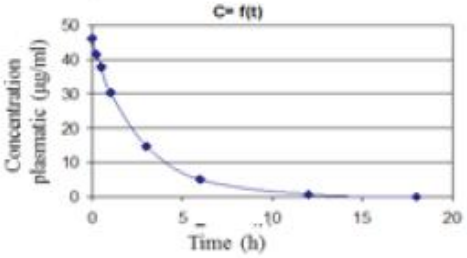
هدف الحركية الدوائية السريرية

- تحديد جرعة
- تواتر إعطاء الدواء في مرحلة تطويره السريري
- تعديل الجرعة عند المريض تبعا لحالته المرضية والعلاجات المرافقة

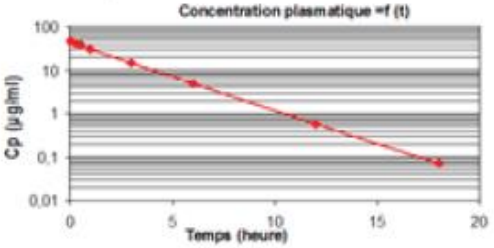
معطيات الحركية الدوائية

Time : الزمن	Concentration : التركيز
1	10
2	15
3	20

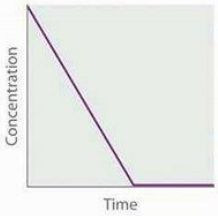
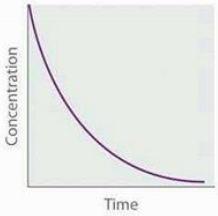
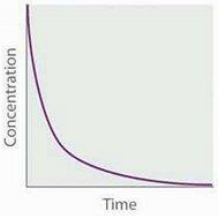
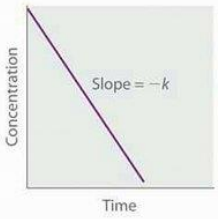
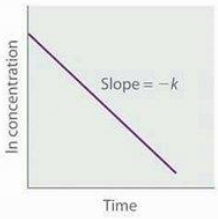
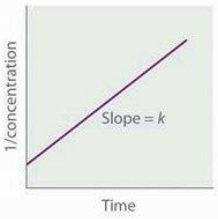
Rectangular coordinates إحداثيات مليمترية



Semilog coordinates إحداثيات نصف لوغاريتمية



رتب الحركية الدوائية

	Zeroth Order	First Order	Second Order
Differential rate law	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k$	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A]$	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A]^2$
Concentration vs. time			
Integrated rate law	$[A] = [A]_0 - kt$	$[A] = [A]_0 e^{-kt}$ or $1n[A] = 1n[A]_0 - kt$	$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$
Straight-line plot to determine rate constant			
Relative rate vs. concentration	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 1 3 1	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 2 3 3	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 4 3 9
Half-life	$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$	$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$	$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$
Units of *k*, rate constant	M/s	1/s	$M^{-1} \cdot s^{-1}$

- الرتبة الأولى : 1 ORDER سرعة التفاعل أو العملية متناسبة مع التركيز
- هي الأكثر مشاهدة في الحركية الدوائية
- تترافق مع حركية دوائية خطية = أمان عند استعمال الدواء نتيجة امكانية التنبؤ وضبط تراكيز الدواء
- $k.t = \ln a - \ln (a-x)$

- الرتبة صفر : ORDER 0 سرعة التفاعل أو العملية ثابتة مهما كان التركيز
- أقل مشاهدة في الحركية الدوائية
- تترافق مع ظاهرة اشباع النواقل أو انزيمات الاستقلاب وبالتالي مع حركية دوائية غير خطية = خطر عند استعمال الدواء نتيجة صعوبة ضبط التراكيز وامكانية حدوث نقص (عدم فعالية) أو ارتفاع زائد (سمية) في التراكيز البلاسمية للدواء

معاملات الحركية الدوائية

معاملات الحركية الدوائية الثانوية

1) **معاملات الميل Slop**: α, β, K, Ka تسمح بحساب العمر النصفي للاطراح t1/2
2) **معاملات الارتفاع High**: Co, C, B, A,Cmax.....
3) **معاملات المساحة Area**: المساحة تحت المنحني (AUC: Area Under the Curve)
4) **معاملات اللحظة Moment**: المساحة تحت منحني اللحظة الأولى (AUMC: Area Under the first Moment Curve)

- **تعاريف معاملات الحركية الدوائية الثانوية**

Half-life Time of elimination العمر النصفي للاطراح

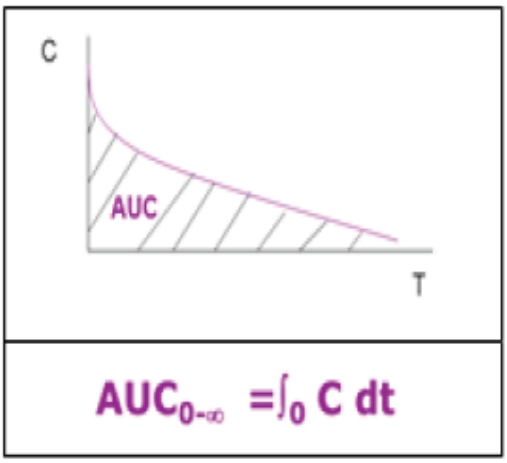
- يمكن معرفة الكمية المطروحة من الدواء بعد عدد معين من الأعمار النصفية تبعا للجدول:
- كم من الوقت يلزم لطرح الدواء من الجسم؟ سريرياً: 3.3 t1/2، حسب الحركية الدوائية: 7

عدد الـ $t_{1/2}$	% المطروحة
1	50 %
2	75 %
3	87,5 %
3.3	**90 %**
4	93,75 %
5	96,9 %
6	**98,5 %**
7	**99,5%**

- **معاملات الارتفاع: ..... C max, C0**
- تعبر عن التراكيز (البلاسمية، البولية، النسيجية) العظمى التي يتم الوصول إليها في الجسم بعد إعطاء الدواء
- واحدته: واحدة التركيز (مثال: ملغ/ميلي ليتر) mg/ml

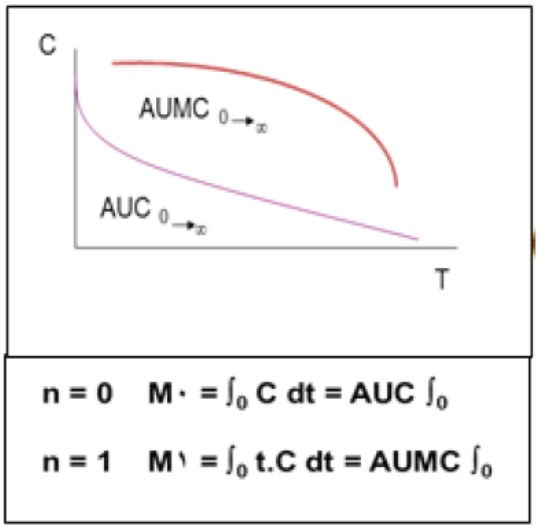
- **المساحة تحت سطح المنحني AUC**
- تمثل المساحة تحت سطح منحني التراكيز بدلالة الزمن
- عبارة عن مؤشر كمي عن مدى اختراق (وصول) الدواء الى الجسم

- واحدته: واحدة التركيز x الزمن (مثال: (µg/ml) h



- **المساحة تحت منحني اللحظة الأولى AUMC**
- معامل يدخل مفهوم أو ميزة العشوائية لعمليات حركية الدواء ويعكس فكرة أنه ليس لجزيئات الدواء كلها المصير نفسه في الجسم

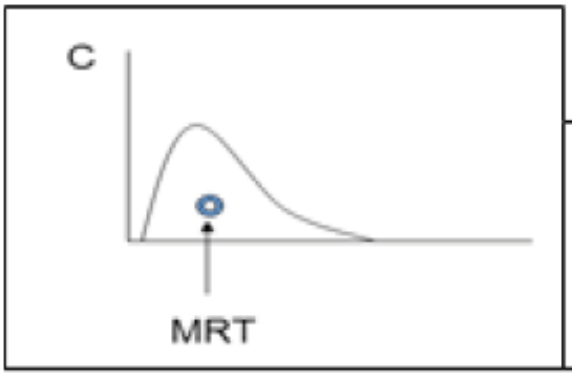
- واحدة الـ AUMC: وحدة التركيز X مربع الزمن مثال: $(\mu g/ml)\ h^2$
- نظرية اللحظات الإحصائية : $Mn = \int_0 t^n\ C\ dt$



$n = 0 \quad M_0 = \int_0 C\,dt = AUC\ \int_0$

$n = 1 \quad M_1 = \int_0 t.C\,dt = AUMC\ \int_0$

- **زمن البقاء الوسطي MRT Mean Residence Time**
- الزمن الوسطي لبقاء أو إقامة العنصر الفعال (جزيئة الدواء) في الجسم (جزيئات الدواء لا تبقى في الجسم خلال الزمن نفسه وإنما لأزمنة مختلفة)
- يعكس المدة الوسطية لمجموع أطوار الحركية الدوائية



$$MRT = \frac{AUMC\ \int_0^\infty}{AUC\ \int_0^\infty}$$

معاملات الحركية الدوائية الأولية

- هي المعاملات المميزة للدواء وتمثل الطريقة التي يتم بها امتصاصه، توزعه، واطراحه
- وتضم:

- Absorption: Ka, Bioavailability (Cmax, tmax, AUC)
- Distribution: Vd, Distr. Rate const.
- Elimination: $t1/2$, Clearance $0,1$st order kinetics, Kel

- **التصفية CL: Clearance**
- **حجم البلاسما الذي يتم تصفيته من الدواء خلال واحدة الزمن (مهما كان تركيز الدواء في ذلك الزمن)**
- عبارة عن مقياس لاطراح الدواء من الجسم بدون تحديد الآلية التي تتم بها هذه العملية وتستخدم للتعبير الكمي عن جميع آليات اطراح الدواء الكثيرة والمعقدة
- ClT التصفية الكلية Total Clearance (كلوية، كبدية، رئوية، .....)
- ClR التصفية الكلوية Renal Clearance
- ClER التصفية الخارج كلوية Extra Renal Clearance(غالبا كبدية)
- **واحدتها:** واحدة الحجم على الزمن مثال: l/h

- **سرعة التصفية:** الكمية المنطرحة خلال واحدة الزمن (تختلف حسب تركيز الدواء)
- **واحدتها:** واحدة الكمية على الزمن مثال: mg/h

- **حجم التوزع Volume of distribution**
- **الحجم اللازم لاحتواء كامل كمية الدواء الداخلة للجسم بحيث يكون تركيزها مماثل للتركيز الموجود في البلاسما**
- Vd ext حجم التوزع الاستقرائي
- Vd area حجم التوزع من مساحة السطح تحت المنحني
- Vd ss حجم التوزع في حالة التوازن

$$Vd = \frac{A}{C}$$

- حجم ظاهري : apparent حجم تخيلي لا يعكس قيمة فيزيولوجية حقيقية
- يعطي مدلول عن مكان تمركز الدواء في الجسم:
  - •في الدم (البلاسما) : Vdصغير (3-5 ليتر)
  - •في الانسجة: Vdكبير (حتى آلاف الليترات)
- واحدته: واحدة الحجم (مثال: ليتر)

حساب معاملات الحركية الدوائية: طرق مختلفة

- **1) طريقة مستقلة عن الموديل = طريقة اللاحُجرة = Model-independent approche non-compartment model**
- -استنتاج أو حساب المعاملات الثانوية من الخط البياني
- -حساب المعاملات الأولية بدءاً من المعاملات الثانوية

- **2) طريقة معتمدة على موديل = طريقة الحُجرات = Model-dependent approche compartment Model**

- -حساب المعاملات باستخدام معادلات رياضية تصف تغير التراكيز بدلالة الزمن

- •**الموديل = معادلة رياضية:** فرضية تستعمل مصطلحات رياضية لتصف كميا علاقة ما، (مثال: علاقة التركيز بالزمن)

- •**الحُجرة (فيزيولوجياً):** نسيج أو مجموعة من النسج التي تملك الصبيب الدموي نفسه والألفة للدواء نفسها تقريباً

- **طريقة اللاحجرة**

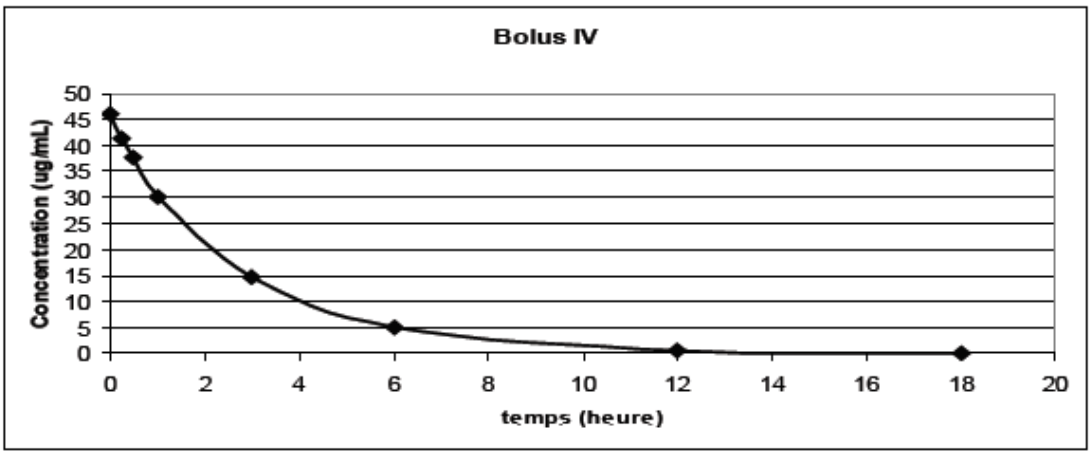
- -طريقة مستقلة عن الموديل: لا حاجة لمعرفة المعادلة الرياضية التي تصف تغير التراكيز بدلالة الزمن (ليس هناك معادلة لحساب التركيز في أي لحظة وإنما من المنحني)

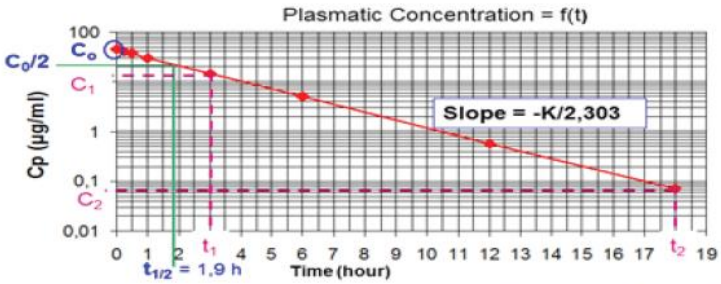
- -لا حاجة لمعرفة عدد الحجرات: يدخل الدواء إلى الجسم ويتوزع ويطرح دون معرفة عدد الحجرات

- -استنتاج بياني لمعاملات الحركية الدوائية: برسم منحني التركيز بدلالة الزمن

- -تعتبر سهلة وسريعة ومتينة ومفيدة كطريقة أولى لحساب معاملات الحركية الدوائية

- -تستخدم في الحالات البسيطة (أكثر ملاءمة لل IV جرعة واحدة، طور واحد)





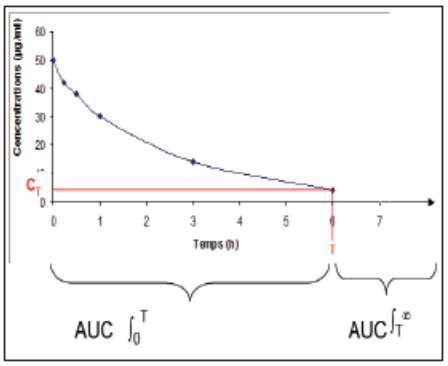
Slope = (log C2-log C1 / (t2-t1)

K = - slope x 2,303

الارتفاع : C_0 (التركيز في اللحظة صفر: تقاطع المستقيم او امتداده مع محور التراكيز)

الميل: Slope (يسمح بحساب ثابت سرعة الاطراح K والعمر النصفي t1/2)

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

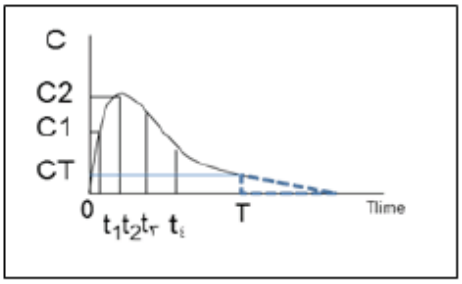


$$AUC_0^\infty = AUC_0^T + AUC_T^\infty$$

حساب الـ AUC_0^T : طريقة اشباه المنحرفات Trapezoid rule

تقسيم المساحة تحت سطح المنحني إلى أشباه منحرفات وحساب مساحة كل شبه منحرف

AUC total: المساحة الكلية = مجموع مساحات أشباه المنحرفات



$$AUC_{t_1}^{t_2} = \frac{(C_1+C_2)(t_2-t_1)}{2}$$

$$AUC_0^T = AUC_0^{t_1} + AUC_{t_1}^{t_2} + \ldots + AUC_{t_n}^{T}$$

حساب الـ AUC_T^∞ بالاستقراء extrapolation :

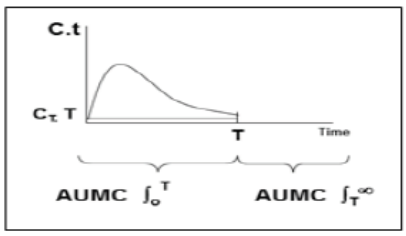
$$AUC_T^\infty = \frac{C_T}{k}$$

•معاملات الحركية الدوائية الثانوية (اللحظة الاحصائية) M

M Moment: area under the first moment curve : AUMC)

M Moment: area under the first moment curve : AUMC)

$$AUMC_0^\infty = AUMC_0^T + AUMC_T^\infty$$



$$AUMC_{t_1}^{t_2} = \frac{(t_1C_1+t_2C_2)(t_2-t_1)}{2}$$

$$AUMC_0^T = AUMC_0^{t_1} + AUMC_{t_1}^{t_2} + \ldots + AUMC_{t_n}^{T}$$

$$AUMC_T^\infty = \frac{C_T T}{k} + \frac{C_T}{k^2}$$

معاملات الحركية الدوائية الأولية (حجم التوزع:)Volume of distribution

- حجم التوزع الاستقرائي (حقن وريدي مباشر وحيد الطور)
- نسبة كمية الدواء الموجودة في الجسم الى التركيز الستوبلاسمي

$$Vd = \frac{A}{C} = \frac{\text{كمية الدواء في لحظة ما}}{\text{تركيز الدواء في اللحظة نفسها}}$$

IV Bolus حقن وريدي مباشر: (الجرعة)A : t_0 = Dose عند $C = C_0$

وبالتالي $Vd_{ext} = \frac{Dose}{C_0}$ ext:extrapolated المستقرا

•معاملات الحركية الدوائية الأولية (التصفية الكلية:)Total Clearance

$$Cl_T = \frac{\text{سرعة الاطراح}}{\text{التراكيز البلاسمية C}}$$

$$Cl_T = \frac{dA/dt}{C} \Rightarrow dA/dt = Cl_T\ C$$

$$dA = Cl_T \cdot C\ dt$$

$$A = Cl_T \cdot AUC$$

$$Cl_T = \frac{F\ Dose}{AUC \int_0^{\infty}}$$

وبالتالي

$$Cl_T = \frac{\text{سرعة الاطراح}}{C} \qquad \frac{dA}{dt} = KA \qquad Vd = \frac{A}{C}$$

$$Cl_T = \frac{dA/dt}{C} = \frac{KA}{C} = \frac{K\,Vd\,C}{C}$$

$$Cl_T = K \cdot Vd$$

وبالتالي

حساب معاملات الحركية الدوائية من المعطيات البولية

- العمر النصفي للاطراح
- 2الجزء من الدواء (الجرعة) المطروح في البول fe
- Cl_R : Renal clearance التصفية الكلوية

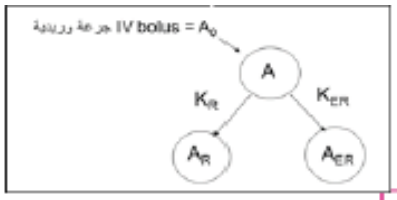
- من صعوبات هذه الطريقة:
- – يجب أن يكون الدواء مطروحا بنسبة هامة في البول
- – يجب أن تتم معايرة الدواء بشكله غير المتغير وليس مستقلباته (الحاجة إلى طريقة معايرة نوعية)

- ضرورة الجمع الصحيح للبول :
- الفواصل ما بين فترات جمع البول: يجب أن يكون تكرار سحب العينات مناسبا للحصول على منحني جيد (اختيار فواصل زمنية اصغر من العمر النصفي للدواء ولكن ليست اصغر من 15 دقيقة)
- عدد العينات: يجب جمع العينات حتى الاطراح الكامل تقريبا للدواء (حوالي سبع اعمار نصفية)
- تغيرات حجم و pH البول قد تسبب تغير هام في سرعة الاطراح الكلوي
- يجب تنبيه المريض إلى ضرورة الإفراغ الكامل للمثانة

المعطيات البولية

معطيات تجريبية		معطيات محسوبة	
الفواصل الزمنية لجمع البول (h)	حجم البول (ml) (V)	التركيز في البول (C) (µg/ml)	الكمية المطروحة (mg) = C.V
0	0	0	0
0-2	120	133	16
2-4	180	50	9
4-6	89	63	5,6
6-24	1470	6,1	9

حساب العمر النصفي للاطراح : – ½ tطريقة سرعات الاطراح البولي



$$K = K_R + K_{ER}$$

$$\frac{dA_R}{dt} = K_R A$$

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

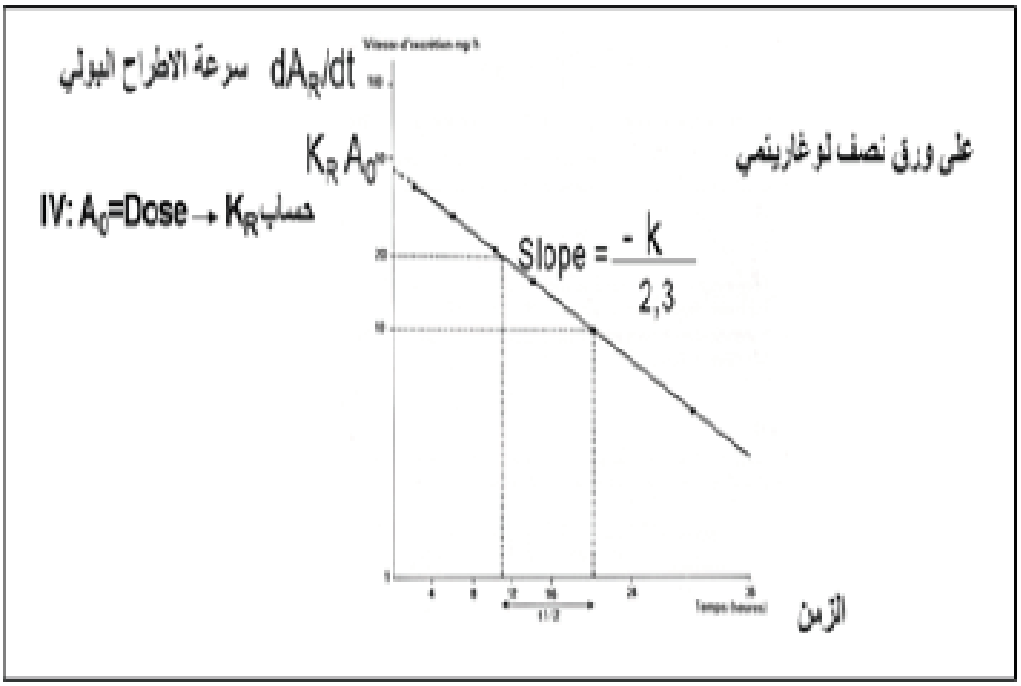
$$\frac{dA_R}{dt} = K_R\ A_0\ e^{-kt}$$

$$\ln \frac{dA_R}{dt} = \text{Ln}\ K_R\ A_0 - K\ t$$

$$\log \frac{dA_R}{dt} = \text{Log}\ K_R\ A_0 - \frac{K\ t}{2.3}$$

مثال:

سرعة الاطراح البولي (mg/h) $dA_R/dt = Qe / \tau$	الكمية المطروحة بالبول (Qe) (mg)	الزمن المسجل على الشكل	الفواصل الزمنية لجمع البول (τ) (h)
40	160	2	0-4
29	116	6	4-8
22	88	10	8-12
16	64	14	12-16
10	80	20	16-24
4.8	58	30	24-36



منحني الكميات التراكمية في البول : حساب : $U\infty$ و $t^{1/2}$

$$U_t = U_\infty (1-e^{-kt})$$

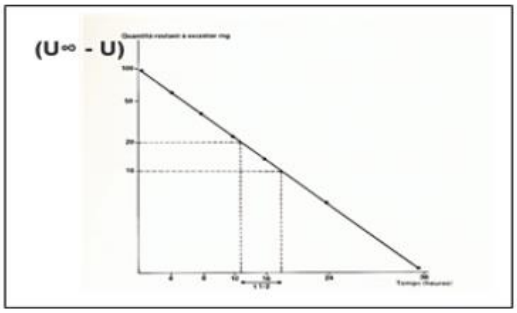
الفواصل الزمنية لجمع البول (h)	الزمن المسجل على الشكل (نهاية الفاصل الزمني)	الكمية المطروحة (mg)	الكمية التراكمية المطروحة بالبول (U) (mg)	الكمية المتبقية للاطراح (mg) $(U^{\infty} - U)$
0-4	4	40	40	60
4-8	8	23	63	37
8-12	12	15	78	22
12-16	16	9	87	13
16-24	24	8,2	95.2	4.8
24-36	36	3,7	**98.9 ≈100**	1.1

الكمية المطروحة $U_t = U^{\infty} (1- e^{-kt})$

الكمية المتبقية للاطراح $U^{\infty} - U_t = U^{\infty} e^{-kt}$

$$Ln (U^{\infty} - Ut) = ln\, U^{\infty} - k\, t$$

$$Log (U^{\infty} - Ut) = log\, U^{\infty} - \frac{k\, t}{2,3}$$



حساب جزء الجرعة المطروح بشكل غير متغير في البول: fe

- بالطريق الوريدي

$$fe = \frac{U_{IV}^{\infty}}{D_{IV}} = \frac{\text{الكمية الكلية المطروحة في البول}}{\text{الجرعة}}$$

- بالطريق الخارج وعائي (فموي غالباً)

$$fe = \frac{U_{EV}^{\infty}}{FD_{EV}} = \frac{\text{الكمية الكلية المطروحة في البول}}{\text{الجرعة X التوافر الحيوي}}$$

عندما $fe = 1$: يطرح المركب بشكل كامل في البول $Cl_R = Cl_T$

حساب التصفية الكلوية Cl_R

$$Cl_R = \frac{\text{سرعة الاطراح البولي}}{\text{التركيز البلازمي}} = \frac{(dU/dt)}{C}$$

$$Cl_R = \frac{\int_0^{\infty} (dU/dt)\, dt}{\int_0^{\infty} C\, dt}$$

$$Cl_R = \frac{U^{\infty}}{\int_0^{\infty} AUC}$$

U^{∞} (الكمية الكلية المطروحة في البول)

AUC البلازمي

$$Cl_R = \frac{U^{\infty}}{AUC_{\infty}}$$

$$Cl_{totale} = \frac{F \times D}{AUC_{\infty}}$$

$$\frac{Cl_R}{Cl_{totale}} = \frac{U_{\infty}}{AUC_{\infty}} \times \frac{AUC_{\infty}}{F \times D} = f_e$$

$$Cl_R = fe.\ Cl_T$$

f e: جزء المادة المطروح في البول