

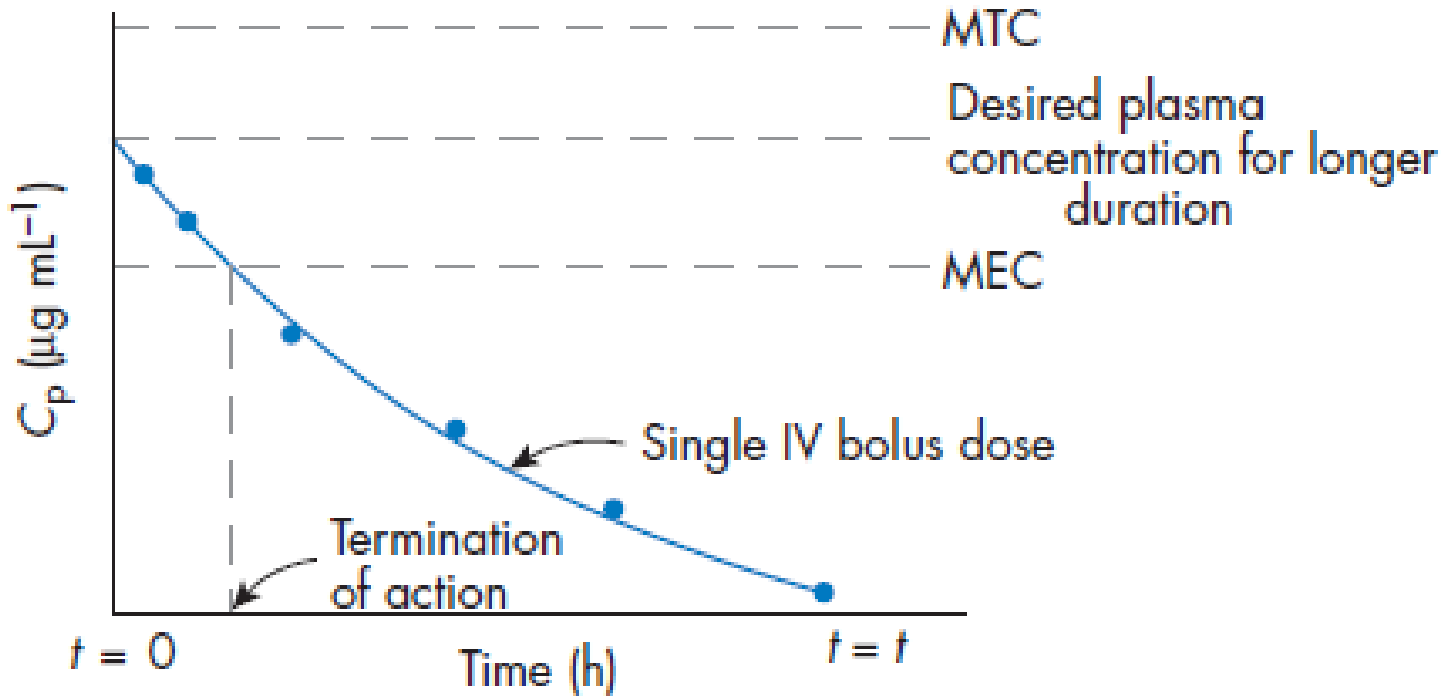
Biopharmaceutics & Pharmacokinetics

Continuous intravenous infusion
(one-compartment model)

التسريب الوريدي/الحقن الوريدي المستمر
(التصور احادي الحجرة)

Introduction

- في حال تم اعطاء جرعة دوائية على شكل حقنة وريدية ← ستنتج هذه الحقنة التركيز العلاجي المطلوب والتأثير الدوائي المطلوب على الفور.
- ومع ذلك ، فإن هذا النمط من الاعطاء الدوائي غير مناسب عندما يكون من الضروري الحفاظ على تركيز معين ثابت في البلازما أو الأنسجة و الذي من شأنه إطالة مدة تأثير الدواء.



رسم يمثل تركيز البلازما (C_p) مقابل للوقت بعد إعطاء جرعة وريدية واحدة
الجرعة الوريدية

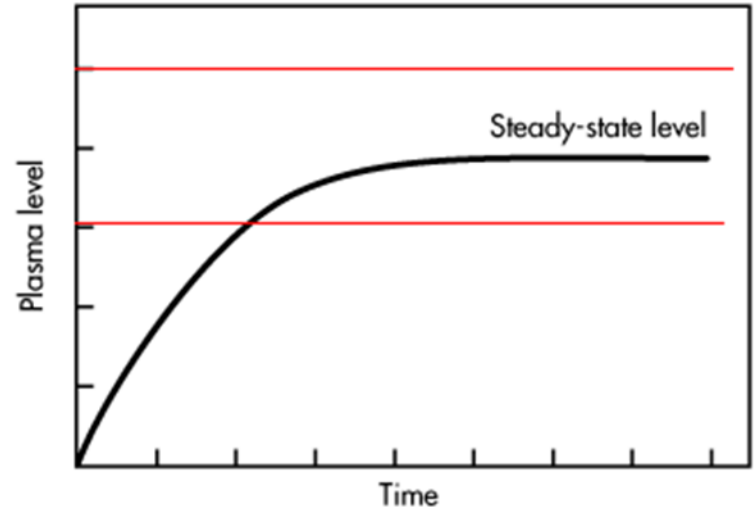
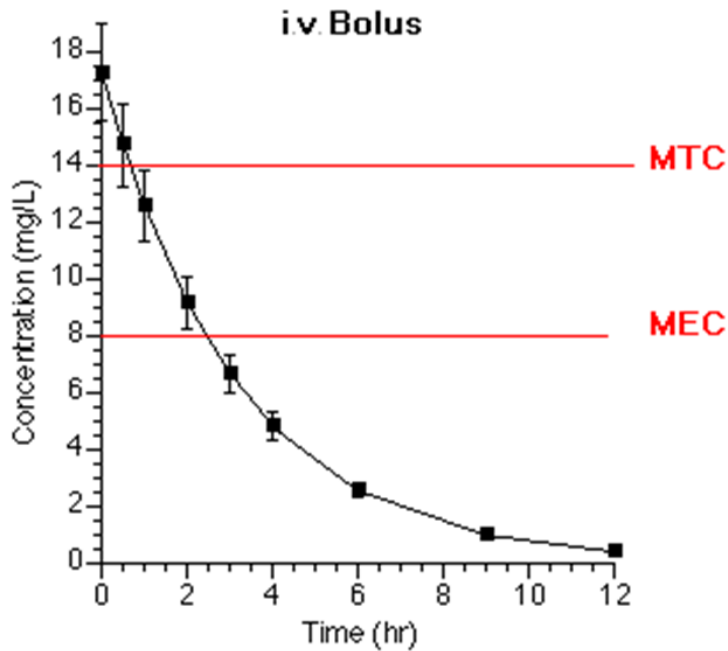
MTC: الحد الأدنى للتركيز السام

MEC: الحد الأدنى للتركيز الفعال.

MTC: minimum toxic concentration

MEC: minimum effective concentration.

- لذلك ، في المستشفيات ، للوصول إلى النطاق العلاجي ومن ثم الحفاظ على تركيز الدواء ضمن هذا النطاق العلاجي لمدة أطول \Leftarrow يتم تسريب الدواء وريديا بمعدل ثابت (مدخلات بمعدل ثابت أو مدخلات ذات رتبة صفرية).
 - هذا يسمح باعطاء دقيق للدواء ومسيطر عليه بسهولة.



- يتم التحكم في معدل تسريب الدواء عن طريق:
 - معدل التدفق/الجريان (مثل مل / ساعة)
 - تركيز (ملغ / مل أو W/V %، وما إلى ذلك) الدواء في المحلول .

- إن التسريب الوريدي المستمر ، بسبب تطبيقه العملي ، له أهمية وأهمية كبيرة بالنسبة لمهنة الصيدلي السريري (في المستشفيات). وتنعكس أهمية الموضوع بشكل عام في امتحانات مزاولة المهنة للصيادلة

Theory of intravenous infusion

نظرية التسريب الوريدي

- يتم اعطاء الدواء بمعدل ثابت محدد أو محسوب (Q) (أي dX/dt)
 - ستكون وحدات معدل المدخلات هي وحدات الكتلة لكل وحدة زمنية (على سبيل المثال mg/h)
- كيف يتم حسابها؟
 - يمكن حساب معدل الادخال (الاعطاء) الثابت من تركيز محلول الدواء ومعدل تدفق هذا المحلول

مثال ١ -

• Example -1:

– تركيز محلول الدواء هو ١ % (w/v)

– يتم تسريب هذا المحلول بمعدل ثابت قدره ١٠ مل / ساعة

هذا يعني ان ١٠ مل من محلول سوف تحتوي على ٠.١ غرام (١٠٠ ملغ) من الدواء.

$$\text{معدل التسريب الثابت} = \text{معدل تدفق المحلول} \times \text{تركيز المحلول}$$
$$= ١٠ \text{ مل / ساعة} \times ١٠٠ \text{ ملغ / ١٠ مل}$$

$$\text{معدل التسريب الثابت} = ١٠٠ \text{ ملغ / ساعة}$$

مثال ٢-

• Example-2:

- An antibiotic is to be given by IV infusion. How many milliliters per minute should a sterile drug solution containing 25 mg/mL be given to a 75-kg adult male patient to achieve an infusion rate of 1 mg/kg per hour?

– يتم إعطاء احد المضادات الحيوية عن طريق التسريب الوريدي.
كم ميليلتر في الدقيقة يجب إعطاء محلول دوائي معقم يحتوي على
٢٥ ملغ / مل للمريض الذكر البالغ ٧٥ كجم لتحقيق معدل تسريب
ثابت قدره ١ ملغ / كجم في الساعة؟

- تذكر أن عملية التخلص من الدواء من الجسم هي عملية ذات رتبة احادية (تعتمد على التركيز/الكمية المتبقية من المادة):

$$-\frac{dX}{dt} = K X$$

- في البداية ، معدل دخول الدواء للجسم (Q) (معدل ثابت) < المعدل الذي يتم به التخلص من الدواء.

$$Q > \frac{dX}{dt}$$

– هذا يسمح للدواء بالوصول إلى كمية معينة وتركيز معين في الجسم (الكمية في الجسم في البداية تزيد نتيجة التراكم)

- مع ذلك ، فإن معدل التخلص يعتمد على كمية الدواء في الجسم. بمرور الوقت \Leftarrow زادت كمية الدواء الجسم \Leftarrow سيزداد معدل التخلص (dX/dt) أيضاً إلى أن نصل إلى نقطة حيث يساوي معدل التخلص المعدل الذي يتم فيه إعطاء الدواء

على زمن = ما لانهاية $- At \quad t = \infty$

$$Q = \frac{dX}{dt}$$

– وبالتالي ، لا يوجد أي تغيير في كمية الدواء في الجسم او تركيزه في البلازما مع مرور الوقت طالما تم الحفاظ على المدخلات بمعدل ثابت (يتبع الرتبة الصفرية)

Steady State

\Leftarrow الوضع الثابت (وضع الثبات)

• التسريب الوريدي مقارنة بالحقن الوريدي السريع:

– تسمح الزيادة التدريجية في تركيز البلازما من الصفر إلى الحد الأقصى بالتحكم الدقيق في مستويات الدواء ← هذا مهم بشكل خاص للدوية ذات النوافذ العلاجية الضيقة.

– يحافظ التسريب الوريدي على تركيز فعال ثابت للدواء في البلازما من خلال استبعاد التقلبات الواسعة بين تركيز الذروة (الاعلى) في البلازما و التركيز الأدنى.

- I.V. infusion maintains an effective constant plasma drug concentration by eliminating wide fluctuations between the peak (maximum) and trough (minimum) plasma drug concentration

• التسريب الوريدي مقارنة بالحقن الوريدي السريع:

– يمكن إعطاء الأدوية بالتسريب الوريدي مع سوائل وريدية تحتوي

على الجلوكوز و الكهارل او مواد الغذائية

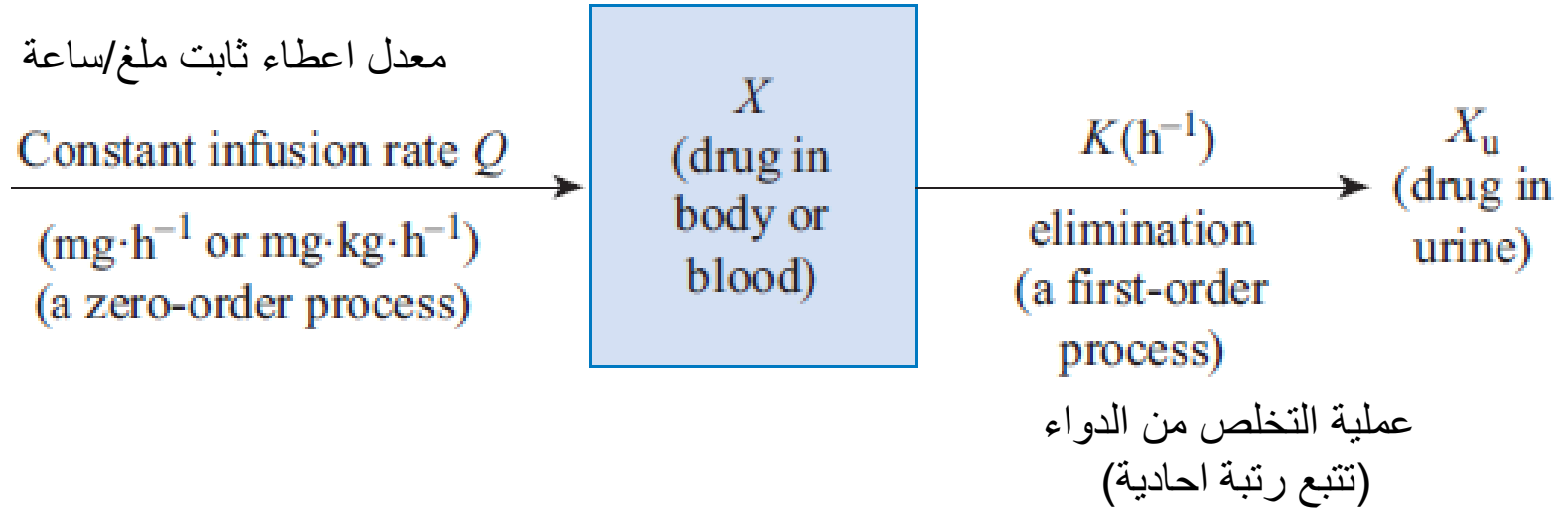
– يمكن الحفاظ على مدة العلاج بالادوية أو إنهاؤها حسب الحاجة

باستخدام التسريب الوريدي

مراقبة الادوية في الجسم أو الدم (البلازما / المصل)

- يتم مراقبة الادوية في الدم ضمن حالتين:
 - أثناء التسريب الوريدي
 - في فترة ما بعد التسريب (بعد وقف التسريب).

SCHEME



SETUP



مخطط يبين التصور الذي يمثل التغييرات الحاصلة على الدواء في الجسم أو الدم حال اعطائه بالتسريب الوريدي المستمر.

- نظرًا لأنه يتم مراقبة الدواء في الدم ، فإن التغير في كمية الدواء في الجسم (dX/dt) حسب المخطط الموضح في الشريحة السابقة سيكون:

$$\frac{dX}{dt} = Q - KX$$

where:

- dX/dt : معدل التغير في كتلة (كمية) الدواء في الجسم
- Q : معدل اعطاء الدواء الثابت (الذي يتبع رتبة صفرية)
- KX : معدل التخلص من الدواء (الذي يتبع رتبة احادية)

- كما ناقشنا سابقًا في نظرية التسريب الوريدي:
 - يكون معدل دخول الدواء إلى الجسم أكبر في البداية من معدل التخلص من الدواء.
 - ولكن كون معدل التخلص من الدواء (KX) من الجسم هو عملية تتبع رتبة احادية (تعتمد على الكمية أو التركيز المتبقي في الجسم) \Leftarrow سيزداد هذا المعدل مع مرور الوقت لأن هناك كمية أكبر من الدواء في الجسم (X) مع مرور الوقت.
 - وبالتالي يصبح الفرق بين معدل التسريب ومعدل التخلص ($Q - KX$) أصغر مع زيادة الوقت (معدل تراكم الدواء في الجسم ينخفض) ، حيث يصل في النهاية إلى الصفر.

– عندما يصبح معدل التخلص مساوياً لمعدل التسريب (وليس العكس) والفرق بين المعدلين يساوي صفراً \Leftarrow لن يكون هناك اي تغيير إضافي في كمية الدواء في الجسم مع مرور الوقت \Leftarrow هذه الحالة سوف تتحقق ، من الناحية النظرية ، فقط في وقت يساوي المالانهاية.

– علاوة على ذلك ، نظراً لأن حجم التوزع الظاهري للدواء ثابت \Leftarrow فإن نسبة الكمية مقسومة على الحجم (= التركيز) ستكون أيضاً ثابتة.

• وهذا ما يسمى مستوى الحالة المستقرة أو الحالة الثابتة حيث معدل التغير في مستوى الدواء في الجسم = صفر

$$\frac{dX}{dt} = Q - KX$$

في حال عمل تكامل لهذه المعادلة التفاضلية:

$$X = \frac{Q}{K} (1 - e^{-Kt})$$

هذه المعادلة تشير إلى أن كمية الدواء في الدم تتأثر بما يلي:

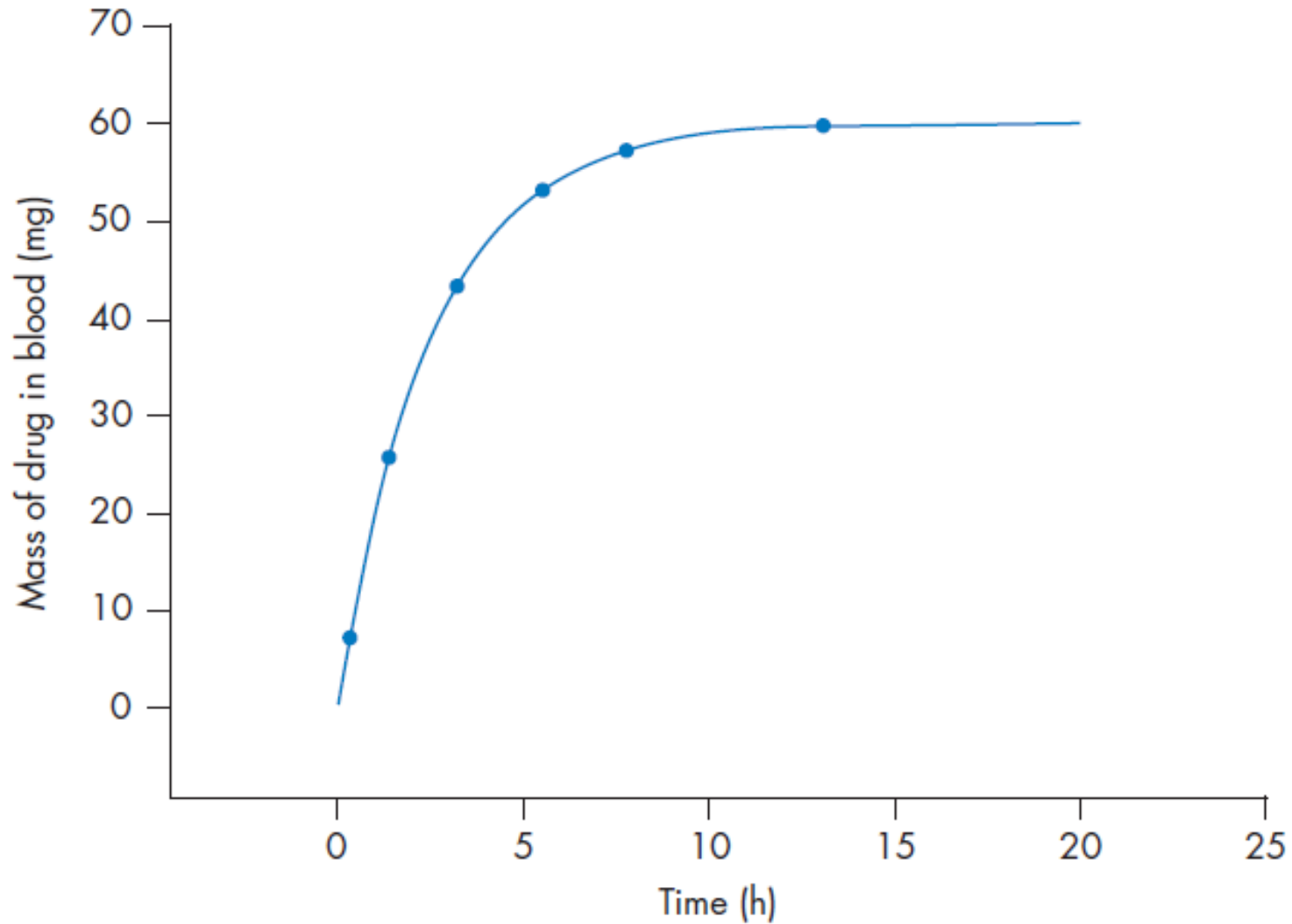
- معدل التسريب المختار
- ثابت معدل التخلص من الدواء
- مدة التسريب

- لكن كون ثابت معدل التخلص من الدواء هو ثابت اصلا و غير متغير \Leftarrow فإن كمية الدواء في الجسم ستتأثر ب:

– معدل التسريب المختار

– مدة التسريب

- ستكون كمية الدواء في الجسم في وقت معين متناسبة بشكل مباشر مع معدل التسريب المختار.



كمية الدواء في الدم (او في الجسم) مقابل الزمن أثناء إعطاء الدواء عن طريق الوريد.

- و حيث ان ما يتم قياسه فعليا هو تركيز الدواء في الدم وليس كمية الدواء في الدم (او في الجسم) \Leftarrow

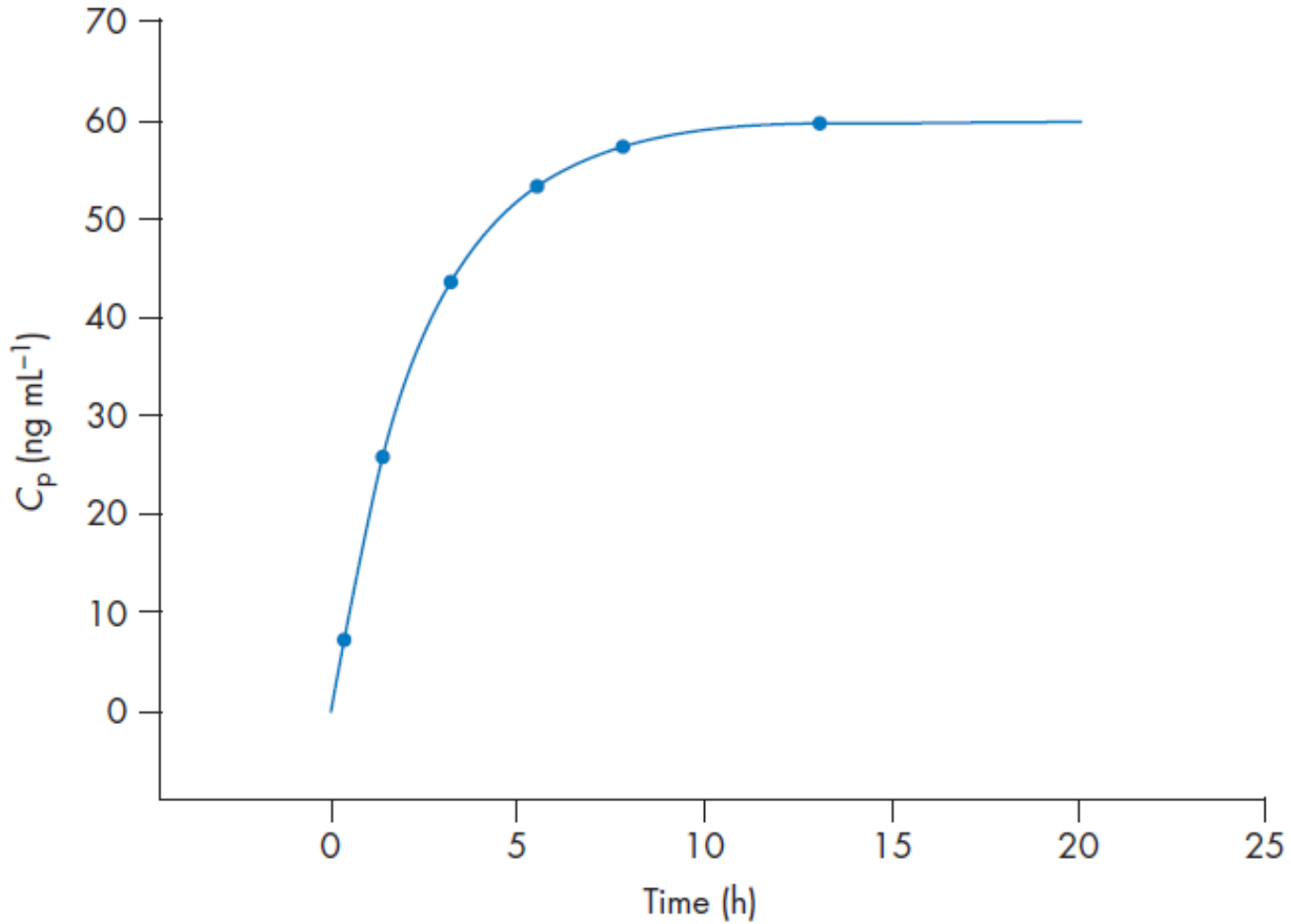
$$C_p = \frac{X}{V}$$

Accordingly,

$$C_p = \frac{Q}{V K} (1 - e^{-K t})$$

where

- C_p : تركيز الدواء في الدم على زمن معين t
- V : حجم التوزع الظاهري
- Q : معدل اعطاء (تسريب) الدواء الثابت
- K : ثابت معدل التخلص من الدواء
- VK : التصفية الجهازية



تركيز الدواء في الدم (C_p) مقابل الزمن أثناء إعطاء الدواء عن طريق السريب الوريدي.

• و بما ان ما يلي هي عوامل حرائك ثابتة (لا تتغير) لمريض معين يتلقى دواء معين:

– ثابت معدل التخلص من الدواء

– حجم التوزع الظاهري

– التصفية الجهازية

• لذلك ← سيتأثر تركيز البلازما للدواء بمعدل التسريب المختار ومدة التسريب

• إذا كان المريض يعاني من قصور كلوي (يشار إليه بتصفية الكرياتينين المنخفضة) ، فسوف ينعكس ذلك في تصفية جهازية أقل لدواء يخضع للتخلص عن طريق الكلى.

– وبالتالي فإن معدل التسريب نفسه سوف ينتج عنه تركيز بلازما أعلى ، وربما سام للدواء.

– في هذه الحالة يكون من الأهمية و الضرورة بمكان خفض معدل تسريب الدواء في مريض يعاني من فشل/قصور كلوي إذا كان الدواء يتم التخلص منه طريق الكلى.

– مقدار الضبط او التعديل في معدل التسريب المطلوب لدى مريض يعاني من قصور كلوي بدوره يعتمد على درجة القصور الكلوي.

الحالة الثابتة/المستقرة الحقيقية و تركيز الدواء في البلازما على هذه الحالة

- تشير الحالة المستقرة الحقيقية إلى الحالة التي يكون فيها معدل التخلص = معدل التسريب
– يحدث هذا من الناحية النظرية فقط عندما يكون الوقت مساويًا إلى ما لا نهاية.
- قبل بلوغ حالة الحالة المستقرة الحقيقية يكون معدل التسريب دائمًا أكبر من معدل الإزالة ($Q > KX$) و فقط في الحالة المستقرة الحقيقية يكون $Q = KX$

• $(C_p)_{ss}$: تركيز الدواء في البلازما في الحالة المستقرة الحقيقية
و هي عندما يكون الوقت مساويًا إلى ما لا نهاية.

• when $t = \infty \Rightarrow C_p = (C_p)_{ss}$

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} (1 - e^{-K \infty})$$

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} (1 - 0)$$

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} \quad \underline{\text{and}} \quad Q = (C_p)_{ss} V K$$

$$Q = (C_p)_{ss} V K$$

• تشير هذه المعادلة بوضوح إلى أن معدل التسريب (Q) المطلوب لتحقيق ثم الحفاظ على تركيز بلازما في الحالة المستقرة المرغوب فيه يتم تحديده بواسطة تركيز البلازما المطلوب والتصفية الجهازية للدواء (K.V).

- Unit for concentration $(C_p)_{ss}$ is mass per volume (e.g. mg/mL)
- Unit for clearance will be volume per unit time (e.g. mL/h)
- So Q will be mg/mL X mL/h = mg/h

Example:

The desired steady state for ciprofloxacin is 5 mg/L, clearance of the drug is 44 L/hr, elimination rate constant = 0.21 hr⁻¹.

Determine the required infusion rate and amount of drug at steady state?

تركيز الحالة المستقرة المرغوبة للسيبروفلوكساسين هو ٥ ملغم / لتر ، والتصفية الجهازية = ٤٤ لتر / ساعة ، ثابت معدل التخلص (K) = ٠.٢١ hr⁻¹ . المطلوب هو ان تحدد معدل التسريب المطلوب وكمية الدواء فيالجسم اثناء الحالة المستقرة؟

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} \quad \text{and} \quad Q = (C_p)_{ss} V K$$

1) $Q = 5 \text{ mg/L} * 44 \text{ L/hr}$

$$Q = 220 \text{ mg/hr}$$

2)

$$Q = (X)_{ss} K \Rightarrow (X)_{ss} = \frac{Q}{K}$$

➤ $(X)_{ss} = (220 \text{ mg/hr})/0.21 \text{ hr}^{-1}$

$$(X)_{ss} = 1047.62 \text{ mg}$$

Or

$$(X)_{ss} = (C_p)_{ss} V$$

➤ $Cl = K * V \Rightarrow V = Cl/K$

$$V = \frac{44}{0.21} = 209.52381 \text{ L}$$

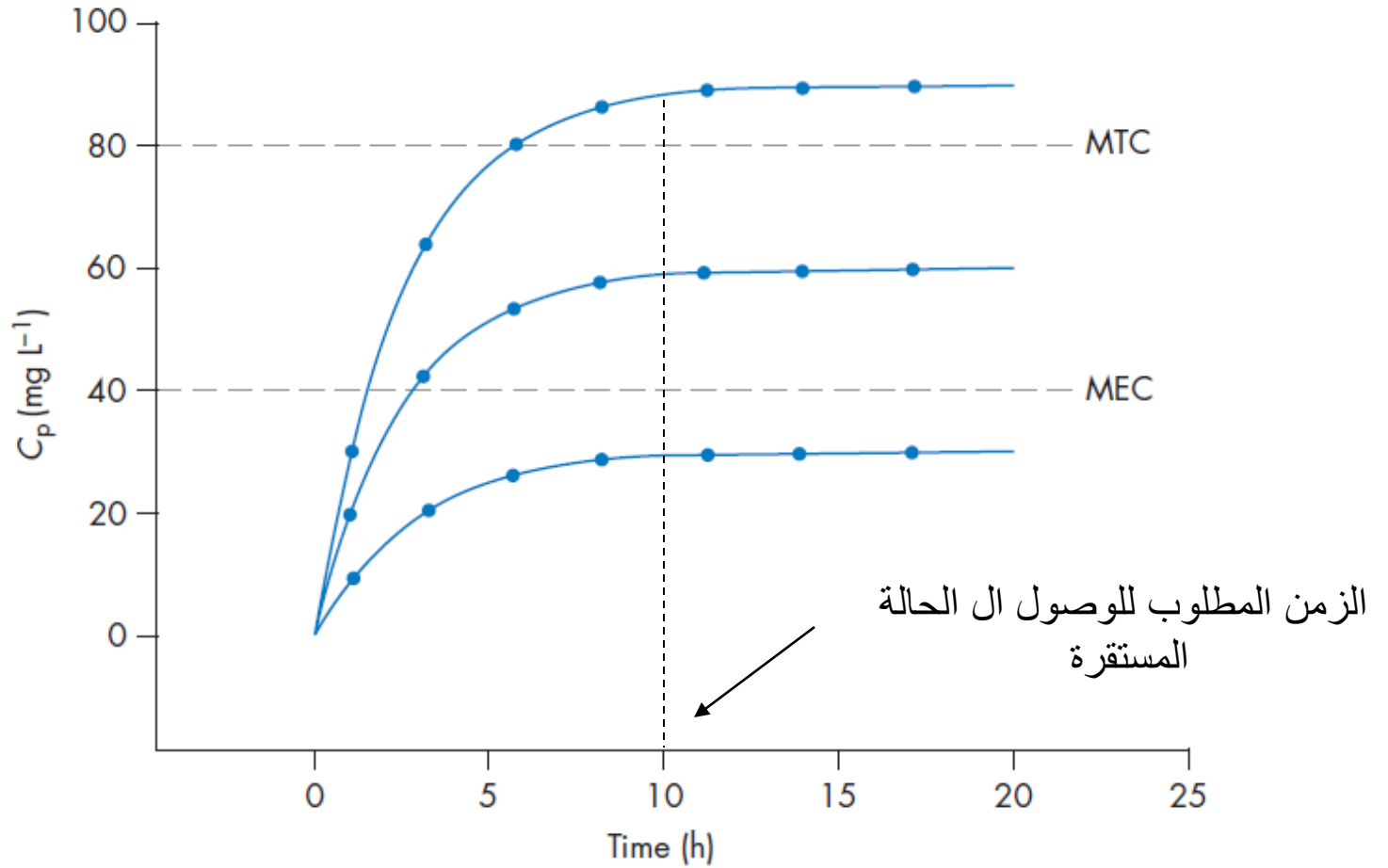
➤ And thus $(X) = 5 \frac{\text{mg}}{\text{L}} * 209.52381 \text{ L} = 1047.62 \text{ mg}$

• سؤال : ماذا سيحدث إذا ضاعفت معدل التسريب؟

– سوف يتضاعف تركيز البلازما اثناء الحالة المستقرة أيضاً
(حرارة دوائية خطية).

– ومع ذلك ، من المهم أن ندرك أن الوقت الذي يتم فيه تحقيق
هذه الحالة المستقرة مستقل ولا يعتمد عن معدل التسريب.

• بمعنى آخر ، فإن مضاعفة معدل التسريب لن يسمح
بتحقيق حالة الاستقرار بشكل أسرع



تركيز الدواء في الدم (C_p) مقابل الزمن أثناء إعطاء الدواء عن طريق السريب الوريدي على معدلات اعطاء/تسريب مختلفة.

“Practical” steady-state concentration

التركيز "العملي" للحالة المستقرة

- يتم الوصول إلى التركيز "العملي" للحالة المستقرة عندما يكون تركيز الدواء في بلازما الدم ضمن ٥٪ من تركيز البلازما في الحالة الثابتة (المستقرة) الحقيقية.
- بدلاً من ذلك ، قد نقول أنه تم الوصول إلى تركيز "عملي" للحالة المستقرة عندما يمثل تركيز بلازما الدواء في الدم ٩٥٪ أو أكثر من تركيز بلازما الحالة المستقرة الحقيقي.

- الوقت اللازم للوصول إلى الوضع العملي للحالة المستقرة يكون دائماً

$$4.32 \times t_{1/2} =$$

- مثال
 إذا كنا نرغب في تحقيق تركيز البلازما من ١٠ ملغ / مل في حالة مستقرة حقيقية
 لذلك $\leftarrow 10 \text{ ملغ / مل} \times 0.95$
 $= 9.5 \text{ ملغ / مل}$
 لذلك فإن ٩.٥ ملغ / مل هو تركيز الحالة "العملي" وسيحدث بعد مرور زمن
 يساوي ٤.٣٢ من عمر نصف الدواء.

- إذا كان عمر النصف للتخلص من الدواء هو ساعتان ، فسوف يستغرق الأمر ٢
 $\times 4.32 = 8.64$ ساعة للوصول إلى حالة الحالة "العملية".
 إذا كان عمر النصف للتخلص من الدواء ١٠ ساعات ، فسيكون ٤٣.٢ ساعة قبل
 تحقيق الحالة "العملية" للحالة المستقرة.

• لذلك ، إذا كان الدواء لديه نصف عمر طويل مثل:

– الديجوكسين حوالي ٤٠-٥٠ ساعة

– الفينوباربيتال حوالي ٩٠-١١٠ ساعة

ويتم إعطاء مثل هذا الدواء للمريض باستخدام طريقة التسريب الوريدي ← قد يستغرق وقتاً طويلاً قبل أن يكون تركيز الدواء في المستوى الذي ينتج التأثير المطلوب:

٧ أيام للديجوكسين

١٥ يوماً لفينوباربيتال.

– بناء على ذلك، قد لا يكون التسريب الوريدي طريقة مناسبة إذا كانت الهدف هو الوصول إلى تركيز البلازما المطلوب بسرعة ثم الحفاظ عليه.

- بالمقارنة ، إذا كان للدواء نصف عمر للتخلص قصير (من ٣٠ دقيقة إلى ساعتين) ← فمن الممكن تحقيق تركيز البلازما المرغوب فيه ثم الحفاظ عليه في حوالي ٢-٨ ساعات باستخدام هذا النهج.
- قد يختلف الوقت اللازم للوصول إلى الوضع "العملي" للحالة المستقرة للأدوية المختلفة (لأن نصف عمر التخلص منها مختلف).
- ومع ذلك ، فإن عدد اعمار النصف المطلوبة للوصول إلى وضع الحالة "العملية" المستقرة سيكون دائماً كما هو ($= 3.32 \cdot 4$) ولن يتأثر ب:

- معدل التسريب
- الدواء المطلوب اعطاؤه
- المريض (طبيعي ام يعاني من قصور كلوي)

Table 10.1 The relationship between the fraction of steady state plasma concentration (f_{ss}) and the number of elimination half lives (N) required for attaining that fraction of steady state

| f_{ss} | N |
|----------|----------|
| 0.10 | 0.15 |
| 0.50 | 1.00 |
| 0.75 | 2.00 |
| 0.875 | 3.00 |
| → 0.95 | 4.32 |
| 0.99 | 6.65 |
| 1.00 | ∞ |

الوصول الى حالة مستقرة لحظيا و ثم الاستمرار عليها

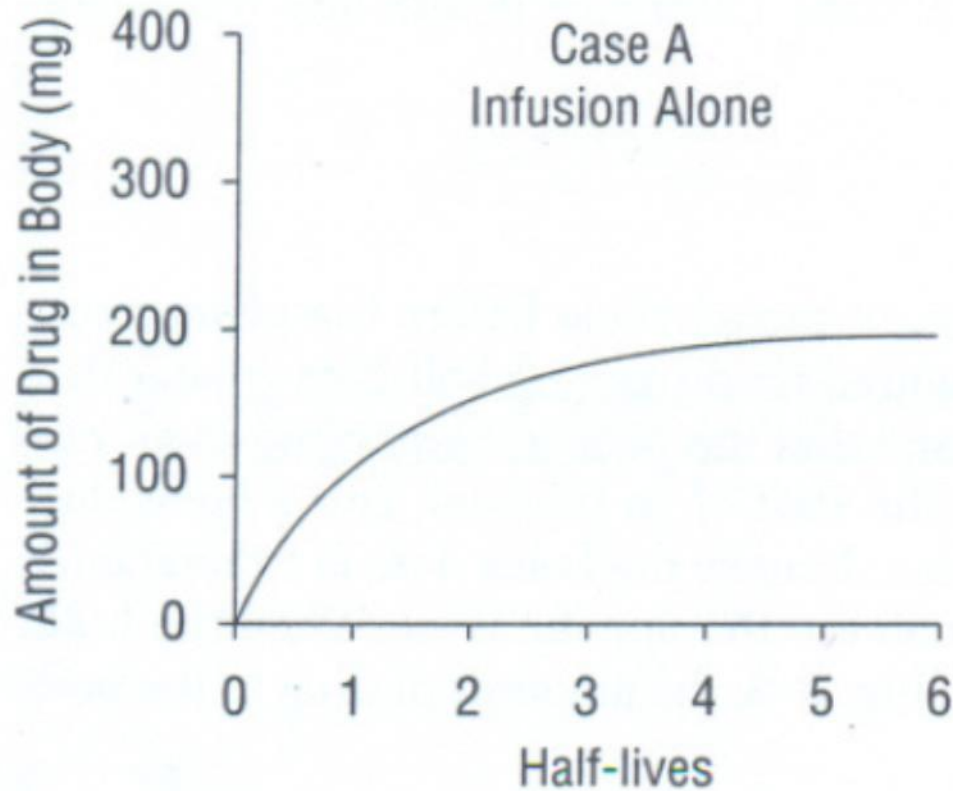
- بالنسبة لدواء طويل نصف العمر \Leftarrow سيستغرق الأمر وقتاً طويلاً قبل الوصول إلى الوضع "العملي" للحالة المستقرة.

- تتطلب المواقف التي تهدد حياة المريض في المستشفى غالباً أن يتم الوصول إلى تركيز البلازما المرغوب فيه من الدواء (بالطبع دائماً ضمن مداه العلاجي) في الحال و ثم يتم الحفاظ عليه لفترة طويلة.

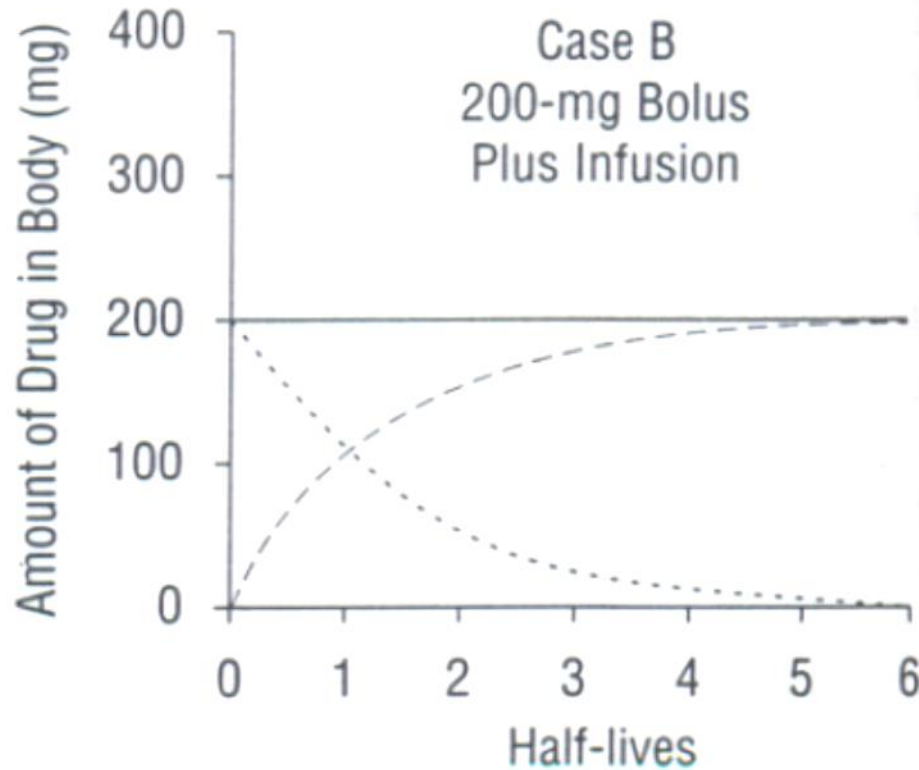
– يمكن تحقيق ذلك عن طريق إعطاء جرعة تحميل عن طريق الحقن الوريدي السريع مصاحبة لبدء التسريب الوريدي.

- جرعة التحميل (loading dose) هي حقنة سريعة واحدة يتم إعطاؤها في الوريد.
- هذه الجرعة الوريدية الواحدة (جرعة التحميل) يتبعها مباشرة بدء التسريب في الوريد بمعدل ثابت.
- تسمح لنا جرعة التحميل بالوصول إلى تركيز البلازما المطلوب في الوقت = .
- التسريب المستمر المصاحب يسمح لنا بالحفاظ على هذا التركيز.

- بخصوص جرعة التحميل \Leftarrow فهناك اربع سيناريوهات محتملة
- الحالة (أ): يتم اعطاء الدواء عن طريق التسريب الوريدي بدون
جرعة تحميل \Leftarrow ترتفع الكمية في الجسم تدريجيا حتى تصل إلى
الحالة المستقرة (بعد مرور ٥-٧ نصف عمر)

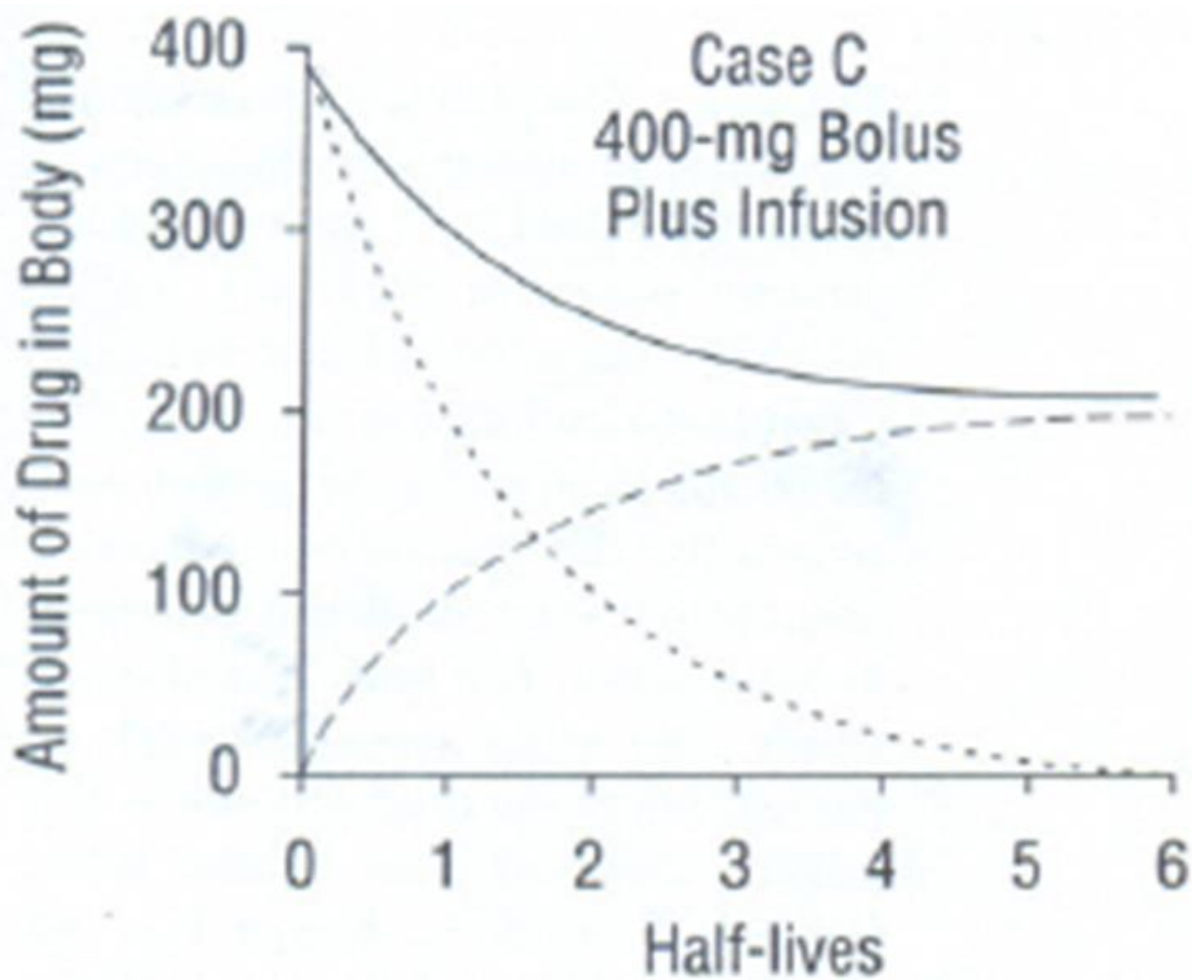


– الحالة (ب): عندما تكون جرعة التحميل ومعدل التسريب متطابقين تمامًا \Leftarrow فإن جرعة التحميل (٢٠٠ ملغ في المثال) تصل بكمية الدواء في الجسم على الفور إلى الحالة المستقرة المطلوبة ومن ثم يحافظ معدل التسرب عليها بعد ذلك.



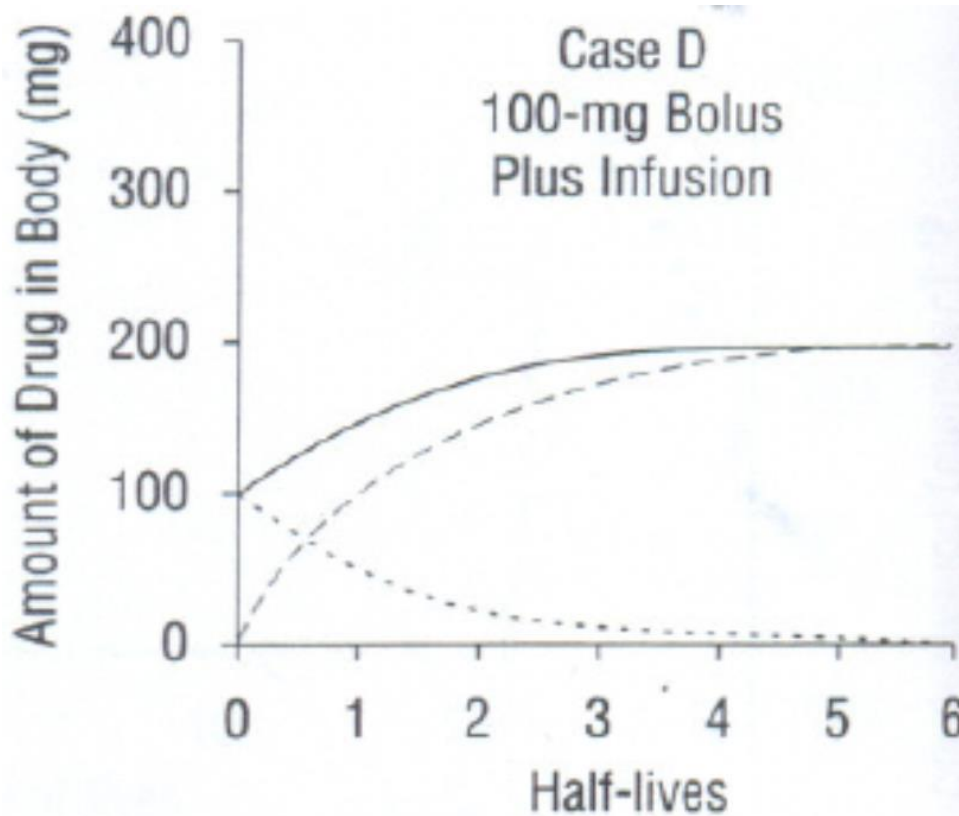
– الحالة ج: اذا تم اعطاء جرعة تحميل زائدة (٤٠٠ ملغ مثلاً)

- هذا زيادة و فائض عن ما هو مطلوب
- لأن معدل التخلص أكبر مبدئيًا من معدل التسريب ← تبدأ كمية الدواء في الجسم بالتناقص.
- الكمية الفائضة (الزائدة) تستمر في الانخفاض حتى يتم الوصول إلى نفس المستوى كما في الحالة ب.
- تجدر الإشارة إلى أن الوقت اللازم للوصول إلى الحالة المستقرة يعتمد فقط على عمر النصف للدواء ، ويساوي حوالي ٥-٧ من عمر النصف. بعد مرور هذا الوقت يتبقى القليل من جرعة التحميل ويتم الوصول إلى الحالة المستقرة



– الحالة د: اذا تم اعطاء جرعة تحميل اقل مما هو مفروض (١٠٠ ملغ مثلاً):

- نظرًا لأن معدل التسريب يتجاوز الآن معدل التخلص من الدواء ، فإن الكمية في الجسم ترتفع باستمرار حتى يتم الوصول إلى نفس الحالة المستقرة.



- How much is the loading dose (D_L)? كم هي جرعة التحميل
 – It is the dose to achieve C_{ss} . هي الجرعة اللازمة للحصول على التركيز في الحالة المستقرة مباشرة

$$(C_p)_{ss} = \frac{D_L}{V} \quad \text{and} \Rightarrow \quad D_L = V (C_p)_{ss}$$

where

- $(C_p)_{ss}$: تركيز البلازما المطلوب من الدواء في الحالة المستقرة (e.g mg/mL)
- D_L : جرعة التحميل الوريدية (e.g. mg or mg/kg)
- V : حجم التوزع الظاهري للدواء (e.g. mL or mL/kg)

- We said that

$$(C_p)_{ss} = \frac{D_L}{V} \quad \text{and} \Rightarrow \quad D_L = V (C_p)_{ss}$$

But, we also said previously that

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} \quad \text{and} \Rightarrow \quad V (C_p)_{ss} = \frac{Q}{K}$$

\Rightarrow

$$D_L = \frac{Q}{K}$$

- تشير المعادلة السابقة لجرعة التحميل (D_L) بوضوح إلى أن حساب جرعة التحميل اللازمة للوصول إلى تركيز البلازما المطلوب للدواء على الفور يتطلب معرفة اثنين من عوامل حرائك الادوية الأساسية للدواء:

– حجم التوزع الظاهري

– ثابت معدل التخلص من الدواء (أو نصف عمر التخلص)

يعتمد اختيار المعادلة لتحديد جرعة تحميل الدواء على المعلومات المتاحة (V and/or K)

• ماذا عن مرضى القصور الكلوي لدواء يتم التخلص منه عن طريق الكلى؟ ما الامور التي ينبغي تعديلها؟

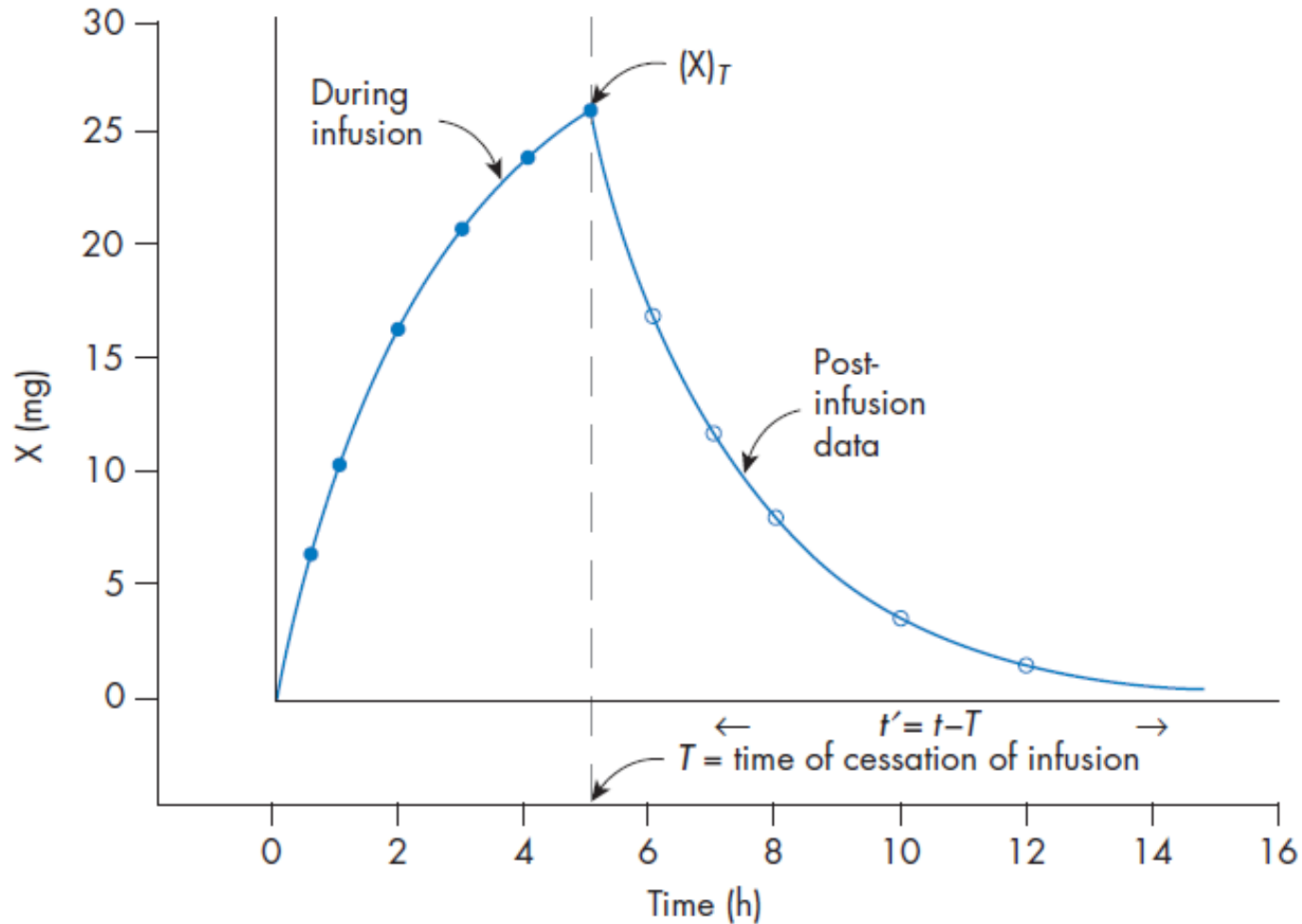
– في مثل هؤلاء المرضى ، فإن معدل التسريب اللازم للحفاظ على تركيز البلازما في الحالة المستقرة المرغوبة سيكون أصغر (يتطلب ضبط ← خفض).

– ومع ذلك فإن ثابت معدل التخلص سيكون أصغر أيضاً بمقدار مماثل:

• لذلك فإن نسبة معدل التسريب على معدل ثابت معدل التخلص الثابت (Q/K) سوف لن تتأثر.

• وهذا يشير ببساطة إلى أن أي تعديل في جرعة التحميل ليس ضرورياً ولا حتى مطلوباً.

أخذ عينات الدم بعد توقف التسريب



- بمجرد توقف التسريب \Leftarrow فإنه لم يعد هناك دواء يدخل الدم و هنا فان الدواء الموجود في الدم سينخفض حسب معادلة أحادية الأس و مماثلة لتلك التي درسناها للحقن الوريدي السريع .

$$(X)_{t'} = (X)_T e^{-K t'} \quad \text{And} \quad t' = t - T$$

where,

- t' : الوقت بعد توقف التسريب الوريدي (تلفظ تي برايم)
- $(X)_{t'}$: كمية الدواء في الجسم على وقت يساوي t'
- T : الوقت الذي تم عليه وقف التسريب الوريدي
- $(X)_T$: كمية الدواء في الجسم على الوقت الذي تم عليه وقف التسريب الوريدي
(تلفظ اكس تاو)

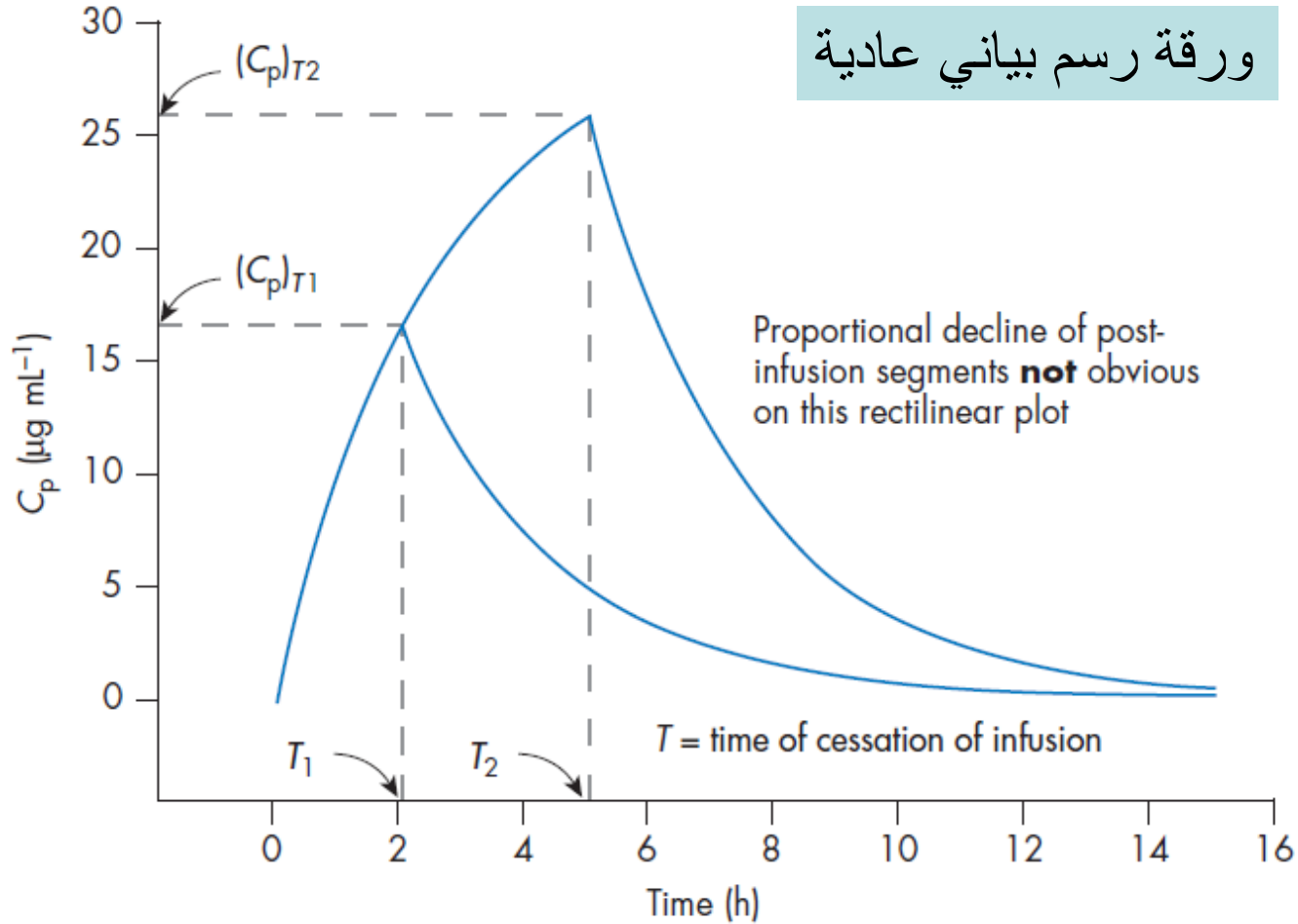
$$(X)_{t^1} = (X)_T e^{-Kt^1}$$

- هذه المعادلة مطابقة تقريبًا لمعادلة الحقن الوريدي السريع مع التصور احادي الحجرة. وبالتالي سيبدو الشكل مشابهًا لذلك التصور و تلك الطريقة من الاعطاء.

– هذا يعني أن كمية الدواء في الدم و الجسم ستتناقص حسب معادلة احادية الاس مع مرور الوقت بعد توقف التسريب.

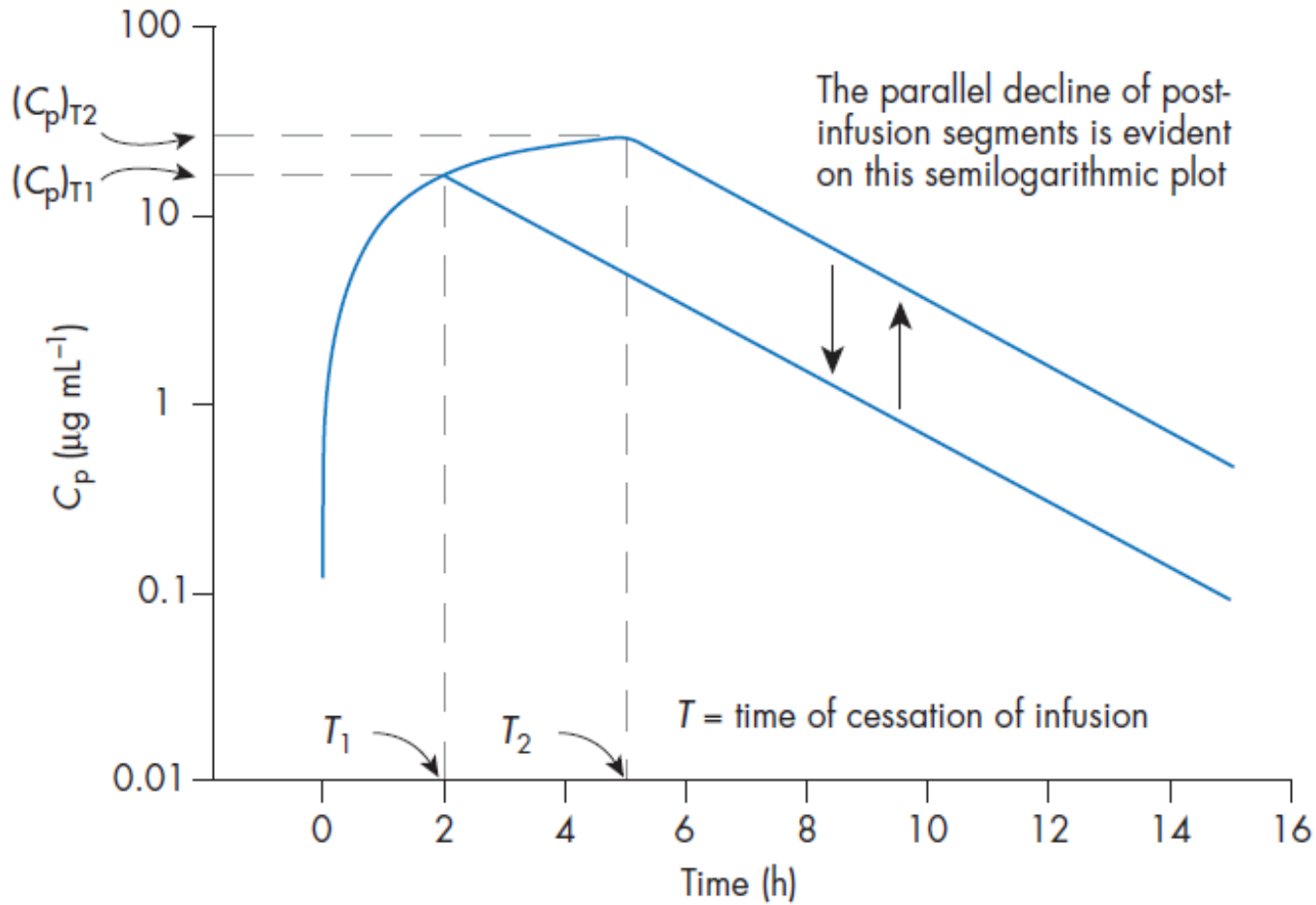
- يرجى ملاحظة أن كمية الدواء في الجسم $(X)_T$ وتركيز البلازما للدواء في وقت وقف التسريب سيعتمد على معدل التسريب وكذلك وقت وقف التسريب.

ورقة رسم بياني عادية



رسم اعتيادي يبين تركيز البلازما C_p مقابل الوقت بعد إعطاء الدواء عن طريق التسريب الوريدي عندما يتم إيقاف التسريب في وقتين مختلفين.

ورقة رسم بياني نصف لوغاريتمية



رسم اعتيادي يبين تركيز البلازما C_p مقابل الوقت بعد إعطاء الدواء عن طريق التسريب الوريدي عندما يتم إيقاف التسريب في وقتين مختلفين.

• كلما زاد معدل التسريب وطول مدة التسريب \Leftarrow كلما زادت كمية الدواء في الجسم وتركيز الدواء في الدم.

• بالطبع ، بعد تحقيق وضع الحالة المستقرة الحقيقية بالنسبة لمعدل التسريب المختار \Leftarrow لن يكون هناك أي تغيير آخر في أي من هذه القيم.

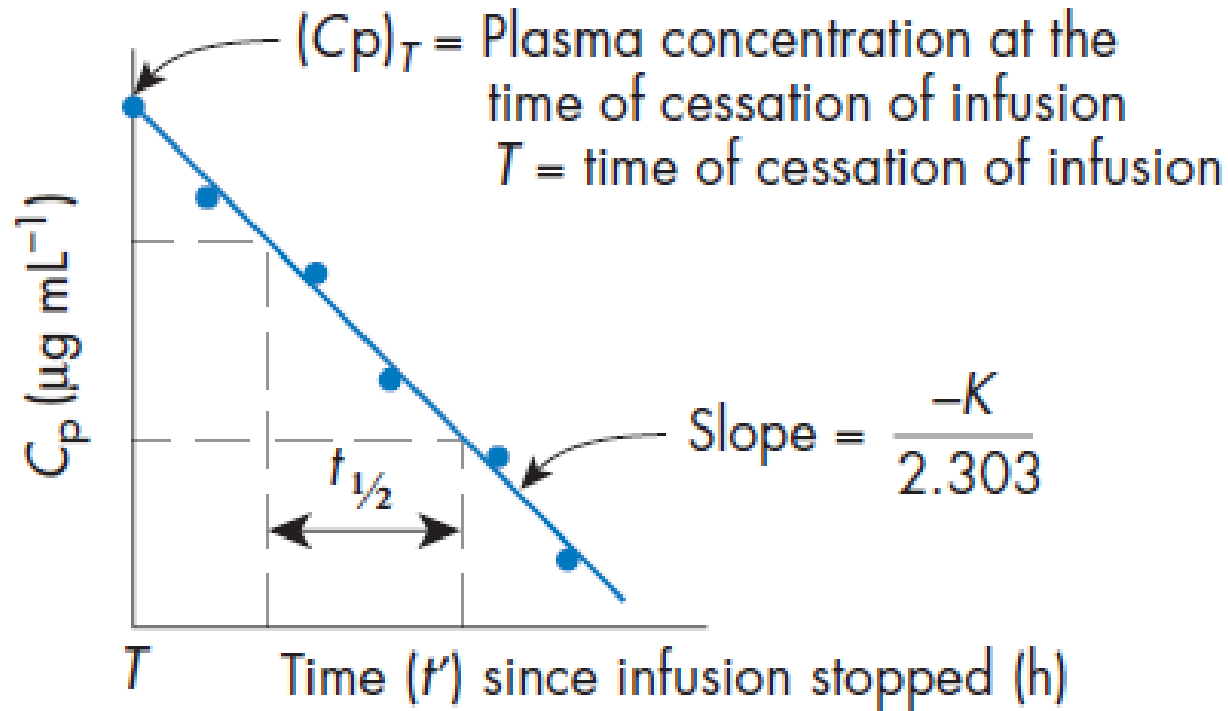
استخدام بيانات تركيز البلازما بعد توقف التسريب
للحصول على عوامل حرائك الادوية الاساسية
للدواء

$$(X)_{t'} = (X)_T e^{-Kt'}$$

بما أن $X / V = C_p$ يمكن تعديل المعادلة أعلاه للحصول على معادلة
التركيز

$$(C_p)_{t'} = (C_p)_T e^{-Kt'}$$

تركيز البلازما على وقت يساوي
T و هو وقت توقف التسريب



رسم على ورقة نصف لوغاريتمية يبين تركيز البلازما C_p مقابل الوقت بعد إيقاف التسريب الوريدي لدواء .

• من الرسم في الشريحة السابقة:

– يمكن تحديد نصف عمر التخلص وثابت معدل التخلص من الدواء من خلال استخدام الطرق التي تم مناقشتها في الفصل السابق (لمعادلة الحقن الوريدي السريع مع التصور احادي الحجرة).

– نقطة التقاطع مع محور الصادات هي $(C_p)_T = (X)_T/V$ و لكن لا يمكن حساب حجم التوزع الظاهري من معرفة نقطة التقاطع مع محور الصادات نظرًا لأننا لا نعرف قيمة $(X)_T$

– تعتمد قيم $(C_p)_T$ and $(X)_T$ على الوقت \Leftarrow تعتمد على الوقت الذي توقف فيه التسريب

– عندما تقترب قيمة T من اللانهاية (قيمة كبيرة) \Leftarrow

$$(C_p)_T = (C_p)_{ss} = \frac{Q}{VK}$$

• كيف يمكن الحصول على حجم التوزيع الظاهري ؟

– يمكن حسابه على اي وقت اثناء التسريب الوريدي باستخدام المعادلة التالية:

$$C_p = \frac{Q}{V K} (1 - e^{-Kt}) \quad \Rightarrow \quad V = \frac{Q}{C_p K} (1 - e^{-Kt})$$

– و في حال تم ايقاف التسريب على زمن يقترب من اللانهاية

T approaches infinity (∞):

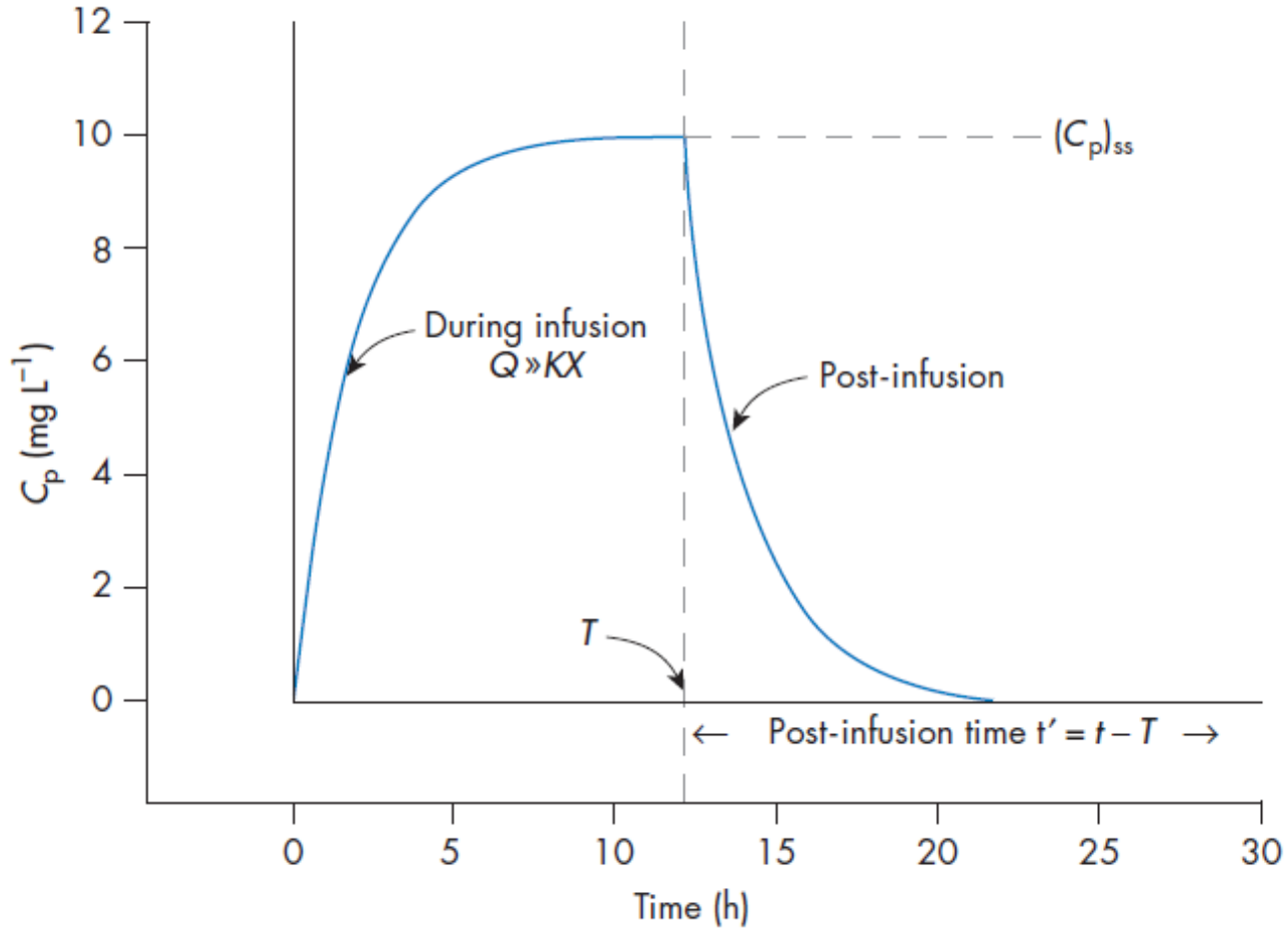
$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K} \quad \Rightarrow \quad V = \frac{Q}{(C_p)_{ss} K}$$

Example of use of post-infusion plasma concentration data:

A drug was infused at a constant infusion rate (40 mg/h) for 12 h. the table in the next slide summarize the plasma concentration versus time data obtained for this drug

تم حقن دواء بمعدل تسريب ثابت (٤٠ ملغ / ساعة) لمدة ١٢ ساعة. يلخص الجدول في الشريحة التالية بيانات تركيز البلازما مقابل الوقت التي تم الحصول عليها لهذا الدواء

| Time (hr) الوقت (بالساعة) | Concentration (mg/L) التركيز (ملغ/لتر) |
|--|---|
| - During infusion اثناء التسريب | |
| 1.0 | 3.30 |
| 2.0 | 5.40 |
| 4.0 | 7.60 |
| 6.0 | 8.70 |
| 8.0 | 9.30 |
| 10.0 | 9.60 |
| 12.0 (= T) | 9.50 |
| - Post infusion بعد التسريب ($t' = t - T$) | |
| 2.0 | 4.10 |
| 4.0 | 1.80 |
| 6.0 | 0.76 |
| 8.0 | 0.33 |
| 10.0 | 0.14 |



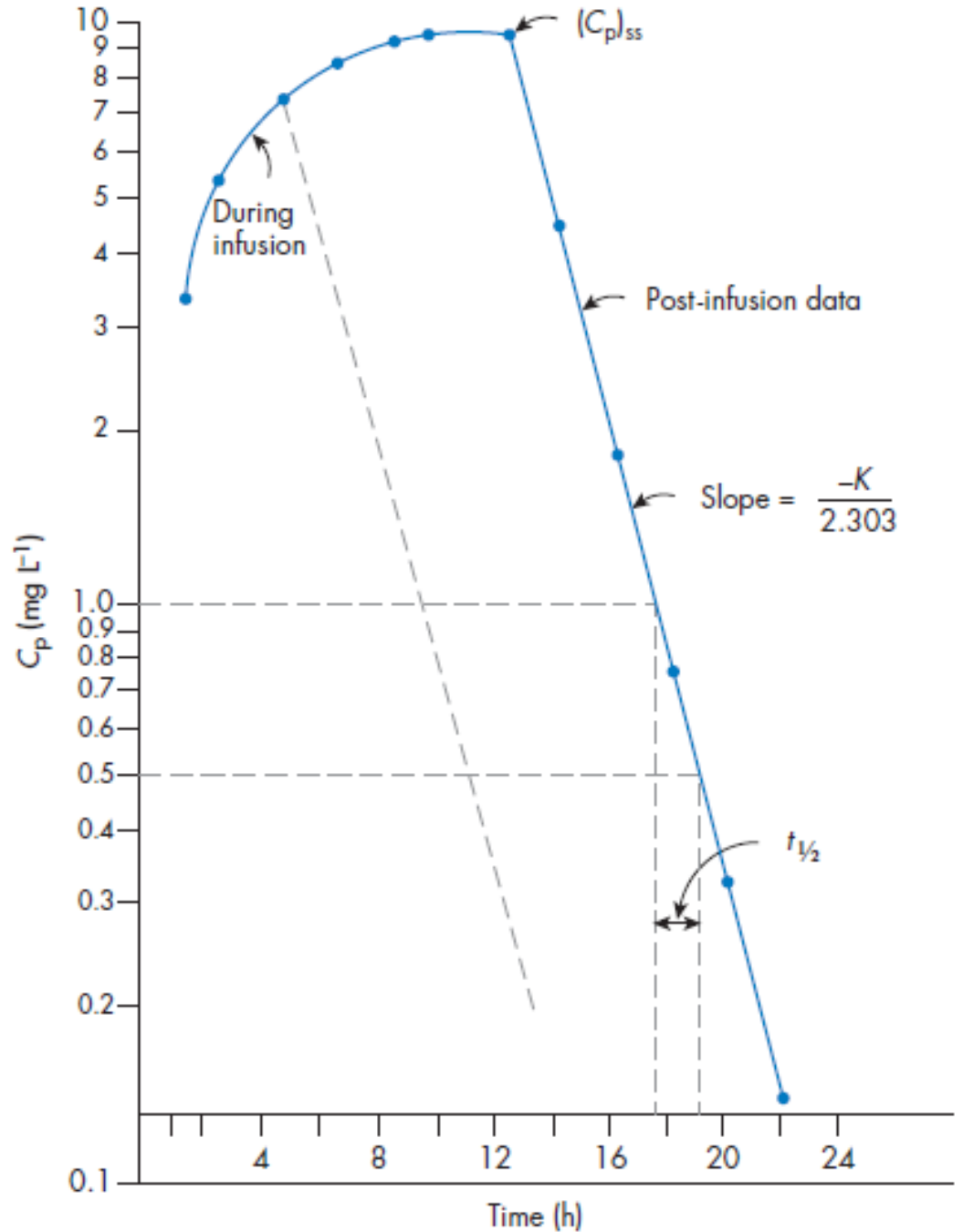
رسم على ورقة بيانية عادية يبين تركيز البلازما C_p مقابل الوقت اثناء و بعد إيقاف التسريب الوريدي للدواء .

الوقت بعد ان تم وقف التسريب : t' ; وقت توقف التسريب : T ;
 الحالة المستقرة : SS

رسم على ورقة نصف لوغاريتمية
يبين تركيز البلازما C_p مقابل
الوقت اثناء و بعد إيقاف
التسريب الوريدي للدواء .

ثابت معدل التخلص K :

ss: steady state.



• للحصول على ثابت معدل التخلص (K) \Leftarrow من ميل الخط المستقيم:

$$slope = \frac{\log(C_p)_2 - \log(C_p)_1}{t_2 - t_1}$$

$$slope = \frac{\log 0.33 - \log 1.8}{8 - 4}$$

$$slope = \frac{-0.4815 - 0.2553}{4 \text{ hr}} = -0.1842 \text{ hr}^{-1}$$

لقد استخدمنا بيانات من الجدول لأن النقاط كانت على الخط. إذا لم تكن النقاط على الخط ، فلا يمكنك استخدام البيانات من الجدول بل يجب اختيار اي نقطتين على الخط و استخدامهما

And since

$$- K = (\text{slope}) \times 2.303$$

$$- K = -0.1842 \times 2.303$$

$$- K = -0.424 \text{ hr}^{-1} \quad \text{and} \quad K = 0.424 \text{ hr}^{-1}$$

And for the elimination half life

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} = \frac{0.693}{0.424} = 1.63 \text{ hr}$$

• بخصوص حجم التوزع الظاهري :

– يمكن ان نفترض لهذا الدواء و معدل التسريب المعطى ان تركيز البلازما الثابت في الحالة المستقرة الحقيقية هو ٩.٦ ملجم / لتر.

• يمكن تبرير هذا الافتراض بحقيقة أن وقت وقف التسريب (١٢ ساعة في هذا المثال) يزيد إلى حد كبير عن ٧.٣٤ ساعة (أي $4.32 \times t_{1/2}$ من الدواء).

• لذلك فإن الفرق بين تركيز البلازما النظري في الحالة المستقرة الحقيقية $(C_p)_{ss}$ وتركيز البلازما المرصود (٩.٦ ملغ / لتر) في وقت وقف التسريب (١٢ ساعة) يعتبر ضئيلاً في هذا المثال ولن يؤدي إلى حدوث خطأ كبير في تقدير هذا العامل.

كم عمر نصف لهذا الدواء قد مر عندما تم وقف تسريب هذا الدواء

$$= 12/1.7 = 7 \text{ half lives}$$

لذلك تم تحقيق أكثر من
٩٩٪ من تركيز الحالة
المستقرة

Therefore, more
than 99% of steady
state concentration
has been achieved

Table 10.1 The relationship between the fraction of steady state plasma concentration (f_{ss}) and the number of elimination half lives (N) required for attaining that fraction of steady state

| f_{ss} | N |
|----------|----------|
| 0.10 | 0.15 |
| 0.50 | 1.00 |
| 0.75 | 2.00 |
| 0.875 | 3.00 |
| 0.95 | 4.32 |
| 0.99 | 6.65 |
| 1.00 | ∞ |

$$V = \frac{Q}{(C_p)_{ss} K}$$

$$V = \frac{40 \text{ mg hr}^{-1}}{(9.6 \text{ mg L}^{-1}) \times (0.424 \text{ hr}^{-1})} = 9.83 \text{ L}$$

Or, at time = 4 hrs $\Rightarrow C_p = 7.6 \text{ mg/L}$

$$V = \frac{Q}{C_p K} (1 - e^{-Kt}) \quad \Rightarrow \quad V = \frac{40}{7.6 \times 0.424} (1 - e^{-0.424 \times 4})$$

$$V = \frac{40}{7.6 \times 0.424} (1 - e^{-0.424 \times 4})$$

$$V = 12.413 \times (1 - 0.183)$$

$$V = 12.413 \times 0.817$$

$$V = 10.14 \text{ L}$$

The small difference observed in the apparent volume of distribution obtained with the two approaches is attributed to the assumption made in the first approach.

- Calculating the steady state plasma concentration:

$$(C_p)_{ss} = \frac{Q}{V K}$$

$$(C_p)_{ss} = \frac{40 \text{ mg hr}^{-1}}{(10.14 \text{ L}) \times (0.424 \text{ hr}^{-1})} = 9.3 \text{ mg/L}$$

Practice problems

- Following an intravenous injection of 10mg propranolol, McAllister (1976) found the values of the elimination rate constant (K) and the apparent volume of distribution (V) to be 0.0050 min^{-1} and 295 L, respectively (mean for six patients). These values were then used to calculate the loading dose (D_L) and infusion rate (Q) necessary to instantly obtain and then continuously maintain propranolol plasma concentrations of 12, 40 and 75 ng/mL.
 - What were his calculated values of D_L and Q ?
 - What is the relationship between the loading dose (D_L) and the infusion rate (Q)?

- A female patient (35 years old, 65 kg) with normal renal function is to be given a drug by IV infusion. According to the literature, the elimination half-life of this drug is 7 hours and the apparent V_D is 23.1% of body weight. The desired steady-state plasma level for this antibiotic is $10 \mu\text{g/mL}$.
 - Assuming no loading dose, how long after the start of the IV infusion would it take to reach 95% of the C_{SS} ?
 - What is the proper loading dose for this antibiotic?
 - What is the proper infusion rate for this drug?
 - If the total body clearance declined 50% due to partial renal failure, what new infusion rate would you recommend to maintain the desired steady-state plasma level of $10 \mu\text{g/mL}$?

- An antibiotic drug is to be given to an adult male patient (75 kg, 58 years old) by IV infusion. The drug is supplied in sterile vials containing 30 mL of the antibiotic solution at a concentration of 125 mg/mL. Assume the drug follows the pharmacokinetics of a one-compartment open model. The apparent volume of distribution of this drug is 0.5 L/kg, and the elimination half-life is 3 hours.
 - What rate in milliliters per hour would you infuse this patient to obtain a steady-state concentration of 20 $\mu\text{g/mL}$?
 - What loading dose would you suggest?

- According to the manufacturer, a steady-state serum concentration of $17 \mu\text{g/mL}$ was measured when the antibiotic cephradine (Velosef, Bristol-Meyers, Squibb) was given by IV infusion to 9 adult male volunteers (average weight, 71.7 kg) at a rate of 5.3 mg/kg hr for 4 hours.
 - Calculate the total body clearance for this drug.
 - When the IV infusion was discontinued, the cephradine serum concentration decreased exponentially, declining to $1.5 \mu\text{g/mL}$ at 6.5 hours after the start of the infusion. Calculate the elimination half-life.
 - From the information above, calculate the apparent volume of distribution.

- Calculate the excretion rate at steady state for a drug given by IV infusion at a rate of 30 mg/hr. The C_{SS} is 20 $\mu\text{g/mL}$.
- If the rate of infusion were increased to 40 mg/hr, what would be the new steady-state drug concentration?

- An antibiotic is to be given to an adult male patient (58 years old, 75 kg) by IV infusion. The elimination half-life is 8 hours and the apparent volume of distribution is 1.5 L/kg. The drug is supplied in 60-mL ampules at a drug concentration of 15 mg/mL. The desired steady-state drug concentration is 20 $\mu\text{g/mL}$.
 - What flow rate, in milliliters per hour, and infusion rate (mg/hr) would you recommend for this patient?
 - What loading dose would you recommend for this patient? By what route of administration would you give the loading dose? When?
 - Why should a loading dose be recommended?
 - According to the manufacturer, the recommended starting flow rate is 15 mL/hr. Do you agree with this recommended infusion rate for your patient? Give a reason for your answer.
 - If you were to monitor the patient's serum drug concentration, when would you request a blood sample? Give a reason for your answer.
 - The observed serum drug concentration is higher than anticipated. Give two possible reasons based on sound pharmacokinetic principles that would account for this observation.