



جلسه: ۱۳ - محاسبه پارامترهای کینتیکی با کمک داده‌های	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۸
ادارای	ویرایش ۱۴۰۰: ملیکا یعقوبی
استاد: دکتر روئینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین صلواتیها

تا به الان با نحوه محاسبه پارامترهای کینتیکی را به کمک داده‌های به دست آمده از نمونه خونی یا پلاسمایی آشنا شده‌ایم. بوسیله غلظت‌های پلاسمایی می‌توان معادله مربوط به مدل و ثابت سرعت حذف را بدست آورد یا بصورت گرافیکی نمودار غلظت-زمان را رسم کرده و اجازه می‌دهیم توزیع به تعادل برسد و زمانی که منحنی فقط بخش حذف را توصیف می‌کند بوسیله محاسبه شیب خط آن می‌توان ثابت سرعت حذف و بدنبال آن نیمه عمر حذف سراسری را بدست آورد. البته به کمک این داده‌ها امکان محاسبه ثابت سرعت حذف ادراری یا کبدی وجود ندارد و فقط ثابت سرعت حذف سراسری قابل محاسبه است. در این جلسه می‌بینیم که بدون تهیه نمونه خونی و با تهیه چند نمونه ادرار می‌توان پارامترهایی مثل ثابت سرعت حذف، نیمه عمر حذف ادراری و سراسری، کلیرانس، و... را بدست آورده و از تفاضل این دو، ثابت سرعت حذف کبدی (متابولیکی) را بدست بیاوریم. در ادامه به محاسبه این پارامترها با کمک داده‌های به دست آمده از نمونه ادراری می‌پردازیم.

- مزیت نمونه ادراری نسبت به نمونه خونی، **Invasive** نبودن آن است و ترجیح بر این است که اگر می‌توان بدون نمونه خون این پارامترها را محاسبه کرد از این روش استفاده کنیم.

- این روش استفاده از داده‌ها، به متغیرها حساس است؛ مثل pH ادرار، میزان آب مصرفی، فعالیت بدنی و...

• شروط لازم برای استفاده از داده‌های ادراری به جای خونی:

۱- درصد قابل توجهی از دارو (معمولاً ۱۰ تا ۱۵ درصد) بصورت دست نخورده (**Intact**) وارد ادرار شود. اگر این عدد پایین‌تر باشد، محاسبات با خطای بسیاری مواجه خواهد شد.

۲- حتماً باید روش آنالیز حساس و دقیق برای اندازه‌گیری دارو در ادرار داشته باشیم. این روش‌ها با روش‌های آنالیز در پلازما متفاوتند.

۳- معمولاً متابولیت‌های دارو از خود داروها قطبی‌تر هستند و اغلب غلظت بیشتری از آن‌ها در ادرار وجود دارد. در نتیجه روش آنالیز باید قادر به تفکیک و تمایز دارو و متابولیت‌های آن باشد.

۴- کینتیک حذف دارو باید درجه اول باشد.

کینتیک درجه اول

➤ معادلات برای کینتیک درجه اول:

۱. تغییرات غلظت نسبت به زمان:

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

C: غلظت دارو در هر لحظه در خون / K: ثابت سرعت حذف سراسری

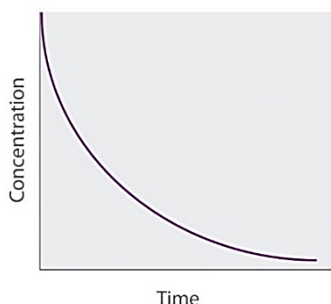
۲. رابطه براساس لگاریتم طبیعی:

$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

۳. رابطه براساس لگاریتم در پایه ۱۰:

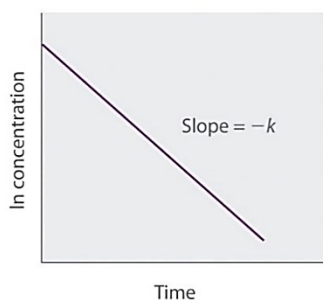
$$\text{Log}C = \text{Log}C_0 - \frac{Kt}{2.303}$$

در معادله دوم، شیب خط برابر است با $-K$ و در معادله سوم، شیب خط برابر است با: $\frac{-K}{2.303}$. همواره غلظت با گذشت زمان کاهشی است و در همه آن‌ها شیب منفی است. توجه کنید که مقدار k همیشه مثبت است.



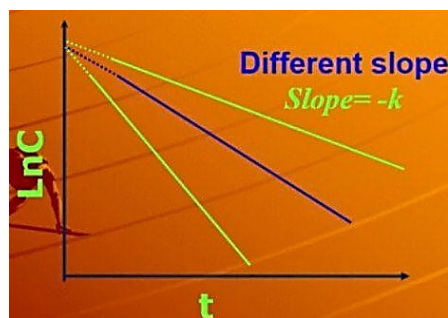
➤ نمودار معادلات برای کینتیک درجه اول:

۱. نمودار معادله $C = C_0 e^{-Kt}$ به شکل رو به رو است:



۲. نمودار معادله $\ln C = \ln C_0 - Kt$ بصورت روبه رو است: (از غلظت‌ها ابتدا لگاریتم طبیعی گرفته و در مقابل زمان رسم شود). در معادله $\ln C = \ln C_0 - Kt$ خطوط در گراف به صورت خطی هستند.

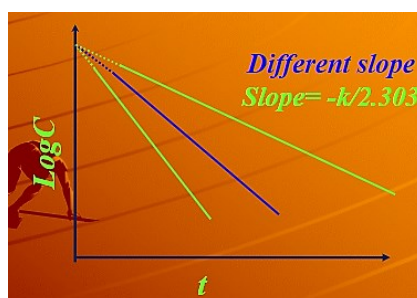
نکته: یک دارو می‌تواند C_0 های مختلف داشته باشد اما شیب و نیمه‌عمر همه آن‌ها یکسان خواهد بود. در واقع نمودار این داروها با یکدیگر موازی است.

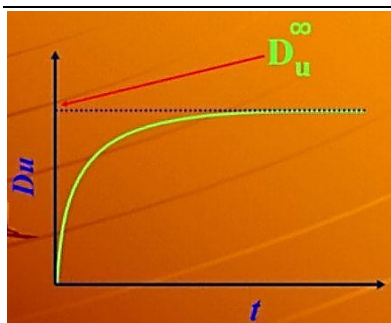


داروهای مختلف با شیب‌های متفاوت وجود دارند که می‌توان در نمودار زیر تفاوت‌های آن‌ها را مشاهده کرد. این داروها ثابت سرعت حذف و نیمه‌عمر متفاوت خواهند داشت (حتی اگر C_0 آن‌ها با یکدیگر برابر باشد. توجه شود که با دوزهای یکسان از داروهای مختلف لزوماً C_0 یکسان بدست نخواهد آمد).

۳. نمودار معادله $\text{Log}C = \text{Log}C_0 - \frac{Kt}{2.303}$: (این نمودار، برای داروهای مختلف دارای شیب متفاوت و برای یک دارو، شیب

آن ثابت است).





نمودار مقادیر داروی وارد شده به ادرار در زمان‌های مختلف به صورت تجمعی، به صورت زیر است:

Du = مقدار داروی وارد شده در ادرار، در زمان مشخص

نمودار به این صورت به دست می‌آید که فرد دوزی از دارو را مصرف کرده و طی زمان‌های مشخص از فرد، نمونه ادرار گرفته می‌شود و مقادیر داروی وارد شده در ادرار در مقابل زمان رسم

می‌شود. مثلاً یک ساعت پس از مصرف دارو ادرار جمع شده را تخلیه کرده و ما میزان دارو را در آن محاسبه می‌کنیم و در ساعت بعدی نیز دوباره ادرار کرده و ما دوباره مقدار دارو را در آن محاسبه می‌کنیم و با مقادیر قبلی جمع می‌کنیم و به همین صورت در فواصل زمانی متفاوت مقادیر داروی جمع شده در ادرار را تعیین می‌کنیم و با مقادیر قبلی جمع می‌کنیم و منحنی دفع تجمعی ادراری را رسم می‌کنیم.

- با توجه به نمودار، به تدریج مقدار داروی وارد شده به ادرار کمتر می‌شود.

- در کینتیک درجه اول مقدار داروی وارد شده در ادرار با مقدار داروی موجود در بدن متناسب است. درواقع هرچه مقدار دارو در بدن بیشتر باشد، سرعت ورود دارو به ادرار نیز بیشتر است و مقدار داروی وارد شده در ادرار در یک فاصله زمانی معین بیشتر است. مقدار دارو در خون متناسب با گذشت زمان کاهش می‌یابد، در نتیجه مقدار داروی وارد شده به ادرار نیز کم می‌شود.

- پس از گذشت ۶ یا ۷ نیم‌عمر حذف از زمان حضور دارو در خون، عملاً دیگر دارویی در خون باقی نمانده است و مقدار داروی وارد شده به ادرار نیز به صفر میل می‌کند اما به علت کینتیک درجه یک، هیچگاه به صفر نمی‌رسد ولی به قدری کم می‌شود که ما دیگر قادر به اندازه گیری آن نیستیم و عملاً ارزشی هم در محاسبات ما ندارد.

D_u^{∞} برابر حداکثر مقداری از داروی مصرف شده است که از راه ادرار دفع خواهد شد.

• برای محاسبه پارامترهای ادراری از دو روش می‌توانیم استفاده کنیم:

۱. سرعت دفع ادراری (Excretion Rate Method): مبتنی بر تعیین سرعت دفع ادراری دارو در زمان‌های مختلف و سپس محاسبه ثابت سرعت‌ها از آن.

۲. روش مجموع-تفاضل (sigma minus method): به اسم amount of drug remaining to be excreted method (مقدار دارویی که در بدن هست و باید از این به بعد وارد ادرار شود) نیز شناخته می‌شود.

روش سرعت دفع ادراری (Excretion Rate Method):

این روش با کمک معادله زیر یعنی سرعت دفع ادراری برابر است با حاصل ضرب ثابت سرعت حذف ادراری در مقدار دارو در بدن، توضیح داده می‌شود.

$$\frac{dDu}{dt} = K_r D_b$$

$\frac{dDu}{dt}$ = سرعت دفع ادراری / Du = مقدار دارو در ادرار / D_b = مقدار دارو در بدن / K_r = ثابت سرعت حذف ادراری

معادله فوق را می‌توان به سایر ارگان‌ها و کل بدن تعمیم داد. برای محاسبه سرعت دفع هپاتیک به صورت زیر عمل می‌کنیم:

$$\frac{dD_h}{dt} = K_h D_b$$

- برای محاسبه سرعت دفع سراسری نیز داریم:

$$\frac{dD}{dt} = K_{\text{سراسری}} D_b$$

- باتوجه به تساوی $D_b = D_b^0 \times e^{-Kt}$ و معادله ذکرشده، داریم:

$$\frac{dDu}{dt} = K_r \times D_b^0 \times e^{-Kt}$$

K در توان معادله = ثابت سرعت حذف سراسری / K_r = ثابت سرعت حذف ادراری

✓ معادله ی $D_b = D_b^0 \times e^{-Kt}$ درواقع از روی همان معادله $C_b = C_b^0 \times e^{-Kt}$ بدست آمده که طرفین در حجم توزیع ضرب شده اند.

اگر فرم لگاریتمی معادله بالا نوشته شود، خواهیم داشت:

$$\log \frac{dDu}{dt} = \log K_r \times D_b^0 - \frac{Kt}{2.303}$$

با توجه به معادله فوق، K_r در عرض از مبدا و K سراسری در شیب قرار می‌گیرد (عرض از مبدا: $\log K_r \times D_b^0$) و تغییرات لگاریتم سرعت دفع ادراری در برابر زمان بصورت خطی است. معادله نشان می‌دهد شیب خط منفی است پس با گذشت زمان لگاریتم سرعت دفع ادراری کاهشی است. دلیل آن نیز مشخص است چون با گذشت زمان مقدار دارو در بدن کاهش می‌یابد. شیب نمودار نیز برابر با $\frac{-K}{2.303}$ است و بدینصورت K سراسری بدست می‌آید. از عرض از مبدا نیز می‌توان K_r را بدست آورد مشروط بر اینکه میزان دوز اولیه تجویز شده را داشته باشیم.

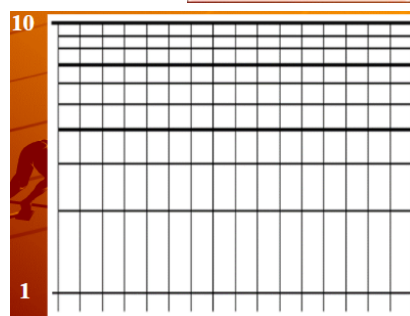
ثابت سرعت حذف سراسری از مجموع پارامترهای دخیل در حذف ایجاد می‌شود ولی در ارتباط با اکثر داروها، ثابت سرعت حذف سراسری با جمع ثابت سرعت حذف ادراری (K_r) و ثابت سرعت حذف کبدی (K_h) برابر است و می‌توان از تفاضل ثابت سرعت حذف سراسری و ادراری، ثابت سرعت حذف کبدی را نیز محاسبه نمود. در نتیجه ثابت سرعت حذف کبدی یا متابولیکی با ثابت سرعت غیرادراری برابر است.

کاغذ نیمه لگاریتمی

با توجه به این که معادله سرعت دفع ادراری معادله لگاریتمی است، برای کشیدن نمودار باید از کاغذ سمی لگاریتمی استفاده کرد. در جدول زیر اعداد ۱-۱۰ را مشاهده می کنید که از آن ها لگاریتم گرفته شده. فواصل اعداد با یکدیگر مساوی و برابر ۱ است ولی در تفاضل لگاریتم ها مشاهده می شود هرچه به ۱۰ نزدیک می شویم تفاضل دو لگاریتم پیاپی مقدار کمتری دارد (فاصله لگاریتم ۱ و ۲ بزرگتر از فاصله لگاریتم ۹ و ۱۰ است). برای اعداد ۱۰ و ۲۰ و ۳۰... نیز مجدداً مشاهده می شود همین شرایط برقرار است.

عدد	لگاریتم عدد	تفاضل
1	0.000	
2	0.301	0.301
3	0.477	0.176
4	0.602	0.125
5	0.699	0.097
6	0.778	0.079
7	0.845	0.067
8	0.903	0.058
9	0.954	0.051
10	1.000	0.046

عدد	لگاریتم عدد	تفاضل
10	1.000	
20	1.301	0.301
30	1.477	0.176
40	1.602	0.125
50	1.699	0.097
60	1.778	0.079
70	1.845	0.067
80	1.903	0.058
90	1.954	0.051
100	2.000	0.046



در شکل رو به رو یک سیکل از scale لگاریتمی را مشاهده می کنید. این سیکل ها قابل تکرار هستند و در اعداد بالاتر نیز به همین صورت می باشند.

* برای آموزش بهتر کاغذ نیمه لگاریتمی به جزوه جلسه ششم بیوفارمسی مراجعه کنید.

➤ تمرین:

۱۰۰۰ میلی گرم از دارویی به صورت IV تزریق شده است. جدول زیر داده های خونی و داده های ادراری در زمان های معین که بر اساس مطالعه طراحی شده است را نشان می دهد:

Time (h)	$C_p \left(\frac{\mu g}{ml} \right)$	$\sum Du (mg)$
0.25	4.2	160
0.5	3.5	300
1	2.5	500
2	1.25	750
4	0.31	908
6	0.08	954

لازم به ذکر است که به داده های خونی نیازی نیست و هدف بیان آن در جدول این است که شیب نمودار حاصل از داده های خونی، ثابت سرعت حذف سراسری را نشان می دهد و شیب خط بر اساس روش سرعت دفع ادراری نیز باید ثابت سرعت حذف سراسری را نشان دهد. بنابراین اگر این دو منحنی بر روی یک کاغذ نیمه لگاریتمی رسم کنیم، حتماً باید شیب این دو با هم برابر شود و همچنین این دو باید موازی همدیگر باشند.

در زمان‌های بالا نمونه خونی گرفته شده است ولی برای نمونه ادرار باید به داوطلب گفته شود که قبل از مصرف دارو مثانه را کاملاً خالی کند و بعد در زمان‌های داده شده به صورت زیر عمل کند:

در زمان ۰ تا یک ربع (۰/۲۵ ساعت) به مدت یک ربع از تخلیه مثانه خودداری کند و راس یک ربع باید محتوای ادراری مثانه در ظرف مدرج خالی شود؛ سپس نمونه را تحویل آزمایشگاه دهد. دوباره در فاصله زمانی یک ربع تا نیم ساعت تخلیه ادرار نداشته باشد و بعد سر نیم ساعت تخلیه کامل ادرار در ظرف مدرج داشته باشد و نمونه را تحویل آزمایشگاه دهد. به همین ترتیب در بقیه زمان‌ها هم به همین صورت عمل کرده و راس ۱، ۲، ۴، ۶ ساعت تخلیه کامل مثانه داشته باشد و هر کدام را جدا جدا در ظرف تحویل آزمایشگاه دهد.

در آزمایشگاه، غلظت دارو در نمونه ادراری تعیین می‌شود و با کمک حجم نمونه، مقدار داروی موجود در آن را محاسبه می‌کنند. در ستون آخر جدول $\sum Du (mg)$ براساس داده‌های تجمعی است و می‌توان این ستون را به داده‌های غیر تجمعی تبدیل کرد. در فاصله ۰ تا یک ربع، ۱۶۰ mg دارو وارد ادرار شده است و از فاصله ۰ تا نیم ساعت ۳۰۰ mg دارو وارد ادرار شده است که یعنی در فاصله یک ربع تا نیم ساعت ۱۴۰ میلی گرم دیگر (۱۶۰-۳۰۰=۱۴۰) دارو وارد ادرار شده است. مقدار داروی وارد شده به ادرار به شرح زیر است:

✓ در فاصله صفر تا یک ربع، ۱۶۰ mg

✓ در فاصله یک ربع تا نیم ساعت، ۱۴۰ mg

✓ در فاصله نیم ساعت تا ۱ ساعت، ۲۰۰ mg

✓ در فاصله ۱ ساعت تا ۲ ساعت، ۲۵۰ mg

✓ در فاصله ۲ ساعت تا ۴ ساعت، ۱۵۸ mg

✓ در فاصله ۴ ساعت تا ۶ ساعت، ۴۶ mg

مشاهده می‌شود که به تدریج، مقدار دارویی که وارد ادرار می‌شود کم شده است. در طی ۶ ساعت ۹۵۴ میلی گرم از ۱۰۰۰ میلی گرم دارو وارد ادرار شده است. با کمک این داده‌ها، بر اساس روش دفع ادراری محاسبات انجام می‌شود و روی کاغذ نیمه لگاریتمی منتقل می‌شود.

برای رسم نمودار از معادله زیر استفاده می‌کنیم. طبق این معادله، t پارامتر مستقل و سرعت دفع ادراری یا $\log \frac{dDu}{dt}$ پارامتر وابسته می‌باشد. پس در کاغذ لگاریتمی t در محور معمولی (افقی) و سرعت دفع ادراری روی محور لگاریتمی (عمودی) قرار می‌گیرد.

$$\log \frac{dDu}{dt} = \log K_r \times D_b^0 - \frac{Kt}{2.303}$$

نکته ضروری که باید به آن توجه شود این است که یکسری زمان در جدول مشخص شده است که در رأس آن زمان‌ها نمونه خونی گرفته شده است ولی اگر سرعت دفع ادراری در همان لحظه خاص مورد نیاز باشد، این عمل امکان پذیر نیست به علت اینکه دسترسی به ادرار تشکیل شده برای تعیین سرعت ورود دارو در آن، در یک لحظه خاص عملاً ممکن نیست، زیرا ادراری که تشکیل می‌شود وارد مثانه شده و مثانه باید یک حجم معینی ادرار در آن باشد که قابلیت تخلیه داشته باشد بنابراین عملاً سرعت لحظه‌ای دفع ادراری را برخلاف غلظت لحظه‌ای پلاسمایی نمی‌توان محاسبه کرد. بنابراین به جای اینکه سرعت لحظه‌ای دفع ادراری محاسبه شود، از سرعت متوسط دفع ادراری استفاده می‌کنیم.

• محاسبه سرعت متوسط دفع ادراری:

به اینصورت که در یک فاصله زمانی، مقدار داروی وارد شده به ادرار (ΔDu) محاسبه و به فاصله زمانی (Δt) که ادرار تهیه شده، تقسیم می‌شود. پس به جای محاسبه $\frac{dDu}{dt}$ از $\frac{\Delta Du}{\Delta t}$ استفاده می‌کنیم. البته این موضوع، مقداری خطا ایجاد می‌کند. زمان متناظر با سرعت متوسط دفع ادراری را با زمان متوسط یا زمان میانگین یا t_{mid} نشان می‌دهیم.

• t_{mid} : اگر در فاصله صفر تا یک ربع ادرار جمع‌آوری شود، زمان متناظر یک ربع در نظر گرفته نمی‌شود و برای اینکه خطا کم شود زمانی متناظر سرعت دفع ادراری در نظر گرفته می‌شود که زمان متوسط یا زمان میانگین می‌باشد.

مثال: اگر در فاصله صفر تا نیم ساعت ادرار جمع‌آوری شود سرعت متوسط دفع ادراری برابر است با تقسیم مقدار دارو بر ۳۰ و زمان متناظر این سرعت متوسط ۱۵ دقیقه $[\frac{0+30}{2}]$ می‌باشد.

Time (h)	Δt (h)	t_{mid} (h)	Du	ΔDu (mg)	$\frac{\Delta Du}{\Delta t}$ (mg/h)
0.25	۰.۲۵	$(0.25+0)/2=0.125$	160	$160-0=160$	$160/0.25=640$
0.50	$0.5-0.25=0.25$	$(0.5+0.25)/2=0.37$	300	$300-160=140$	$140/0.25=560$
1.00	$1.0-0.5=0.5$	$(1.0+0.5)/2=0.75$	500	$500-300=200$	$200/0.5=400$
2.00	$2.0-1.0=1$	$(2.0+1.0)/2=1.5$	750	$750-500=250$	$250/1.0=250$
4.00	$4.0-2.0=2$	$(4.0+2.0)/2=3$	908	$9.8-750=158$	$158/2.0=79$
6.00	$6.0-4.0=2$	$(6.0+4.0)/2=5$	954	$954-908=46$	$46/2.0=23$

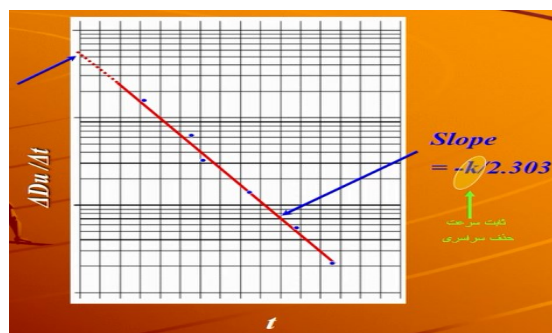
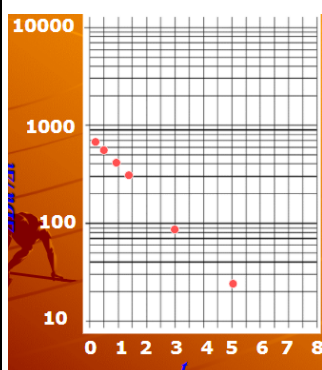
برای اینکه $\frac{\Delta Du}{\Delta t}$ محاسبه شود، باید ΔDu (مقدار دارویی که در آن فاصله زمانی وارد ادرار شده است) و Δt (فاصله زمانی) را داشته باشیم. براساس توضیحات، t_{mid} مقدار داروی وارد شده به ادرار، تغییرات Du و در نهایت $\frac{\Delta Du}{\Delta t}$ را محاسبه می‌کنیم:

ابتدا Δt های زمان های مختلف را محاسبه می‌کنیم. همانطور که مشاهده می‌کنید لزومی ندارد تمامی Δt ها

برابر باشند و زمان های نمونه گیری بسته به ویژگی های دارو و شرایط خودمان و راحتی داوطلب تعیین می‌شود. سپس t_{mid} محاسبه می‌شود.

در صورت مسئله داده های تجمعی مقدار دارو داده شده است و لازم است بدانیم در هر فاصله زمانی چه مقدار دارو وارد ادرار شده است و ΔDu را بدست بیاوریم. سپس سرعت متوسط متناظر با هر t_{mid} را محاسبه می‌کنیم.

با توجه به این که کمترین مقدار ۲۳ (بین ۱۰ و ۱۰۰) و بیشترین مقدار ۶۴۰ (بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰) می‌باشد برای رسم این مقادیر به دو سیکل لگاریتمی نیاز داریم (در کاغذ سه سیکلی یک سیکل اضافه خواهد بود). سپس باید نقاط متناظر را به کاغذ نیمه لگاریتمی منتقل کرد بدین صورت که سرعت متوسط دفع ادراری روی محور عمودی و زمان روی محور افقی قرار می‌گیرد. سپس بهترین خط رسم می‌شود.



بهترین خط با کمک معادلات آماری بسیار دقیق رسم می‌شود و با این روش همه یک جواب بدست خواهند آورد ولی اگر از روش چشمی استفاده شود و خط از بین نقاط که کمترین فاصله را داشته باشد منتقل شود؛ نتایج مقداری متفاوت خواهد بود. باید دقت شود که روی محور لگاریتمی مقداری انحراف نقاط، تاثیر قابل توجهی بر نمودار خواهد داشت.

- شیب خط: معادل $\frac{-K}{2.303}$ می باشد. این K ، ثابت سرعت حذف سراسری است.

در صورتی که خط به کمک معادلات آماری رسم شده باشد، شیب را می توان از صورت معادله استخراج کرد اما در صورتی که شخص خط را با روش چشمی از بین نقاط رد کرده باشد؛ بهتر است که از نقاط روی خود نمودار استفاده نکنیم. زیرا هر دو نقطه ای که از نقاط قبلی انتخاب شود شیب متفاوتی حاصل می شود اما از روی خط در تمام نقاط شیب یکسان است. در انتخاب نقاط بهترین کار آن است که عددی از محور عمودی انتخاب شود و مقدار متناظر آن از محور افقی مشخص شود تا دقت بالاتری حاصل شود.

- ثابت سرعت حذف ادراری (K_r): از روی عرض از مبدا به دست می آید که عرض از مبدا با حاصل ضرب K_r در مقدار دارو در لحظه صفر برابر است. پس با داشتن ۴ یا ۵ نقطه و استفاده از ادرار می توان ثابت سرعت حذف سراسری و ثابت سرعت حذف ادراری را حساب کرد.

- ثابت سرعت حذف non renal یا کبدی: از تفاضل ثابت سرعت حذف سراسری و ثابت سرعت حذف ادراری، به دست می آید.
- کسر دفع ادراری (نسبت دفع ادراری یا نسبت استخراج): حاصل تقسیم $\frac{K_r}{K}$ است که یک کسر کوچک تر یا حداکثر مساوی یک می باشد. حداکثر مقدار K_r برابر با K سراسری می باشد و نمی تواند از آن بزرگ تر شود (بیشتر از ۱۰۰٪ دارو نمی تواند از راه کلیوی دفع شود). کسر دفع ادراری همان پارامتری است که بیان می کند چه میزان این دارو به صورت دست نخورده از راه ادرار دفع می شود و مانند نیمه عمر، کلیرانس، حجم توزیع و... یک پارامتر ثابت است.
- نیمه عمر:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{K}$$

* پاسخها:

(۱) شیب نمودار: ۰,۳ -

$$slope = \frac{\log Y_2 - \log Y_1}{t_2 - t_1} = \frac{1.7 - 2.3}{4 - 2} = -0.3$$

(۲) K سراسری: 0.69 hr^{-1}

$$k = -slope \times 2.3 = 0.69 \text{ hr}^{-1}$$

(۳) نیمه عمر حذف سراسری: ۱ ساعت

(۴) عرض از مبدا: تقریباً ۶۵۰

(۵) K_r :

$$D_0 K_r \sim 650 \rightarrow 1000 \times K_r = 650$$

$$K_r = 0.65 \text{ hr}^{-1}$$

(۶) $K_{non-renal}$:

$$K = K_r + K_{non-renal} \rightarrow 0.69 = 0.65 + K_{non-renal}$$

$$K_{non-renal} = 0.04 \text{ hr}^{-1}$$

(۷) درصد دفع ادراری:

$$\frac{K_r}{K} = 95\%$$

می توان از این مقادیر نیمه عمرهای حذف ادراری و غیرادراری را نیز محاسبه نمود.

*** منبع مباحث جلسات دکتر رویینی : **Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetic** ***