



جلسه نوزدهم - فارماکوکینتیک دوزهای مکرر ۲ (خوراکی)	تاریخ ارائه: ۱۴۰۰/۸/۲۹
استاد: دکتر رویینی	مسئول گروه: نیما خاتمی
نویسندگان:	ویراستار: محمدحسین قربانی

❖ جواب تکلیف جلسه ی قبل:

در سوال گفته شد که دارویی با حجم توزیع ۲۵ لیتر و ثابت سرعت حذف ۰.۱۵ بر ساعت مفروض است. می‌خواهیم یک رژیم دارویی Multiple dose برقرار کنیم به نحوی که غلظت سرمی دارو از محدوده ۱۰ تا ۳۵ میلی گرم در لیتر خارج نشود. در اینجا باید دوز نگهدارنده و loading dose و dosing interval را حساب کرد.

Multiple IV Bolus Dose Administration

$$R = \frac{Cp_{min}}{Cp_{max}} = \frac{10}{35} = 0.286 = e^{-kel \cdot \tau}$$

$$\ln(0.286) = -1.252 = -kel \cdot \tau = -0.15 \cdot \tau$$

$$\tau = \frac{-1.252}{-0.15} = 8.35 \text{ hr}$$

$$R = e^{-kel \cdot \tau} = e^{-8 \times 0.15} = 0.301$$

$$\text{Maintenance Dose} = Cp_{max} \cdot V \cdot (1 - R)$$

$$\text{Maintenance dose} = 35 \times 25 \times (1 - 0.301) = 612 \text{ mg}$$

$$\text{Loading Dose} = Cp_{max} \cdot V = 35 \times 25 = 875 \text{ mg}$$

The dosing regimen is then a loading dose of 800 mg followed by a maintenance dose of 600 mg every 8 hrs

برای سهولت در رژیم دارویی، dose interval را برابر ۸ در نظر می‌گیریم و R را مجدد محاسبه می‌کنیم. در شکل روبرو با کمک R جدید، دوز نگهدارنده بدست آمد. باز هم ۶۱۲ را به ۶۰۰ رند کرده و Loading dose که ۸۷۵ به دست آمد را هم به ۸۰۰ رند می‌کنیم. **نکته:** با توجه به اینکه این اعداد رند شده، شرط مسئله یعنی عدم خروج غلظت سرمی از محدوده ۱۰ تا ۳۵ میلی گرم در لیتر را نقض نمی‌کند، می‌توانیم این اعداد را بپذیریم.

➤ تجویز دوزهای مکرر خوراکی

در جلسه قبل گفته شد که اگر بپذیریم که در بسیاری از موارد، هیچ دوزی روی رفتار فارماکوکینتیک دوز بعدی خودش اثر نمی‌گذارد و هر دوز رفتاری شبیه دوز قبل و بعد خودش بتواند داشته باشد، می‌توان از قاعده Superposition استفاده کرد و پروفایل اولین دوز را به عنوان الگو در دوزهای بعدی در نظر گرفت. عمده‌ی مطالب در تجویز مکرر خوراکی، مشابه تجویز مکرر وریدی می‌باشد و به همان ترتیب از قاعده Superposition استفاده می‌شود.

ابتدا با یک مثال شروع می‌کنیم و سپس به معادلات آن می‌پردازیم:

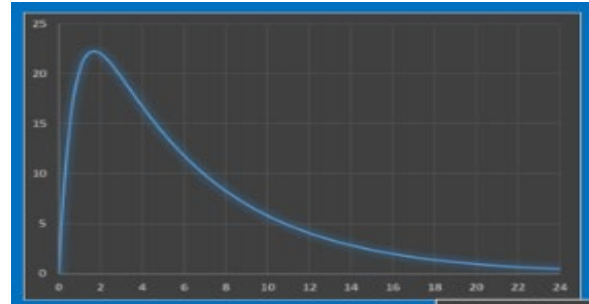
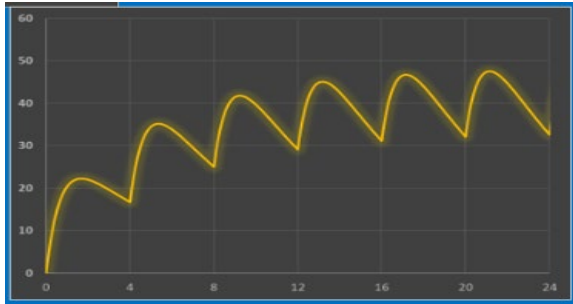
Dose Number	Time (hr)	Plasma Concentration (mcg/ml)				Total
		Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	
1	0	0				0
	1	21.0				21.0
	2	22.3				22.3
	3	19.8				19.8
2	4	16.9	0			16.9
	5	14.3	21.0			35.3
	6	12.0	22.3			34.3
	7	10.1	19.8			29.9
3	8	8.50	16.9	0		25.4
	9	7.15	14.3	21.0		42.5
	10	6.01	12.0	22.3		40.3
	11	5.06	10.1	19.8		35.0
4	12	4.25	8.50	16.9	0	29.7
	13	3.58	7.15	14.3	21.0	46.0
	14	3.1	6.01	12.0	22.3	43.0
	15	2.53	5.06	10.1	19.8	37.5
5	16	2.13	4.25	8.50	16.9	31.8
						47.8

برای یک دارو ۴-۵ دوز تجویز می‌شود و هر ۴ ساعت تکرار دوز را خواهیم داشت. نیمه عمر حذف دارو حدوداً ۴ ساعت می‌باشد. پس از تجویز دوز اول، ابتدا افزایش در غلظت مشاهده می‌شود و پس از رسیدن به یک ماکسیمم، کاهش پیدا می‌کند که نشان می‌دهد یک تجویز خوراکی (غیر وریدی) انجام شده است. حداکثر غلظت آن ۲۲.۳ و کمترین غلظت ۲.۱۳ می‌باشد. پس از ۴ ساعت دوز دوم تجویز می‌شود، تمامی غلظت‌های قبلی تکرار خواهند شد. در زمان ۸ ساعت دوز سوم و در زمان ۱۲ ساعت دوز چهارم تجویز می‌شود و همان غلظت‌ها دوباره تکرار می‌شوند. اگر بخواهیم بدانیم در بدن چه اتفاقی رخ داده، باید به طور کلی بررسی کنیم. تا زمان ۴ ساعت غلظت‌های قبلی مشاهده می‌شوند و در زمان ۵ ساعت غلظت دوز دوم به دوز اول اضافه شده است. همین اتفاق در زمان ۹ ساعت دیده می‌شود، باقی مانده‌های دوزهای اول و دوم با دوز سوم جمع می‌شوند.

قله ها:

اولین قله در زمان ۲ ساعت (۲۲.۳) - دومین قله در زمان ۵ ساعت (۳۵.۳) - سومین قله در زمان ۹ ساعت (۴۲.۵) - چهارمین قله در زمان ۱۳ ساعت (۴۶) - پنجمین قله در زمان ۱۷ ساعت (۴۷.۸)

اختلاف قله‌ها باهم به ترتیب کم می‌شود و از اختلاف ۱۳ واحد از قله اول به دوم، به اختلاف ۱ واحد از قله چهارم به پنجم می‌رسیم. در دره‌ها نیز همین اتفاق رخ می‌دهد و به تدریج هم قله‌ها و هم دره‌ها از نظر مقدار به هم نزدیک می‌شوند و به غلظت پایا می‌رسیم. نمودار تجویز تک دوز و تجویز دوزهای مکرر این دارو در شکل‌های زیر به نمایش درآمده است.



❖ یادآوری معادله یک بخشی غیروریدی:

$$C_P = \frac{F \times Dose \times K_a}{V_d \times (K_a - K_{el})} [e^{-K_{el} \times t} - e^{-K_a \times t}]$$

در حالت تجویز مکرر خوراکی، معادله جدید برای هر دوی K_a و K_{el} به طور کلی به صورت زیر خواهد بود و یک فاکتور تکرار در عبارت مرتبط با هریک از این دو عامل ضرب می‌شود:

$$C_P = \frac{F \times Dose \times K_a}{V_d \times (K_a - K_{el})} \left[\left(\frac{1 - e^{-n \times K_{el} \times \tau}}{1 - e^{-K_{el} \times \tau}} \right) e^{-K_{el} \times t} - \left(\frac{1 - e^{-n \times K_a \times \tau}}{1 - e^{-K_a \times \tau}} \right) e^{-K_a \times t} \right]$$

معادله بالا را می‌توان ساده‌تر کرد، اما باید توجه داشت در multiple dose خوراکی، C_{pmax} را برخلاف multiple dose وریدی نمی‌توان به راحتی محاسبه کرد و با خطای زیادی مواجه خواهد شد که این اتفاق به دلیل شرایط فیزیولوژیک بدن است. در نتیجه از محاسبه C_{pmax} در multiple dose خوراکی صرف نظر کرده و C_{pmin} که درست قبل از تجویز دوز قبلی وجود دارد را محاسبه می‌کنیم:

$$C_{pmin} = \frac{F \times Dose \times K_a}{V_d \times (K_a - K_{el})} \left[\frac{e^{-K_{el} \times \tau}}{1 - e^{-K_{el} \times \tau}} \right]$$

✓ چگونه معادله بالا ساده شد؟

در زمان رسیدن به Steady state، در معادله اصلی با افزایش مقدار n مواجه هستیم و این افزایش، باعث کم شدن مقدار $e^{-n \times K_a \times \tau}$ و $e^{-n \times K_{el} \times \tau}$ می‌شود و به سمت صفر میل می‌کنند، در نتیجه صورت مسئله در هر دو عبارت مرتبط با ثابت سرعت های جذب و حذف، معادل ۱ فرض می‌شود. مقدار $e^{-K_a \times t}$ هم با افزایش t و به دلیل بزرگ بودن مقدار عددی K_a به صفر میل می‌کند و ضرب آن در فاکتور تکرار پشت سر آن، از آنجا که معادل صفر در نظر گرفته می‌شود، آن را به طور کلی حذف خواهد کرد. نکته این است که ما در معادله پایین در صورت کسر $e^{-K_{el} \times \tau}$ داریم درحالی که در معادله اصلی و در صورت کسر عبارت اول، $e^{-K_{el} \times t}$ وجود دارد. علت این است که هدف، محاسبه مقدار C_{pmin} است که در زمان τ اتفاق می‌افتد و به همین دلیل جایگزین شده است. حال می‌دانیم که K absorption خیلی بزرگتر از K elimination است. در مخرج کسر تفاضل K_a و K_{el} تقریباً برابر با K_a است و می‌توان K_{el} را در نظر نگرفت. بنابراین در مخرج $V \times K_a$ باقی می‌ماند. در صورت و مخرج K_a ها باهم ساده می‌شوند و فرمول زیر را می‌دهند. از این فرمول برای محاسبه C_{pmin} استفاده می‌شود.

$$C_{pmin} = \frac{F \times Dose}{V_d} \left[\frac{e^{-K_{el} \times \tau}}{1 - e^{-K_{el} \times \tau}} \right]$$

$$Cp_{min} = \frac{F \cdot Dose}{V} \cdot \left[\frac{e^{-kel \cdot \tau}}{1 - e^{-kel \cdot \tau}} \right]$$

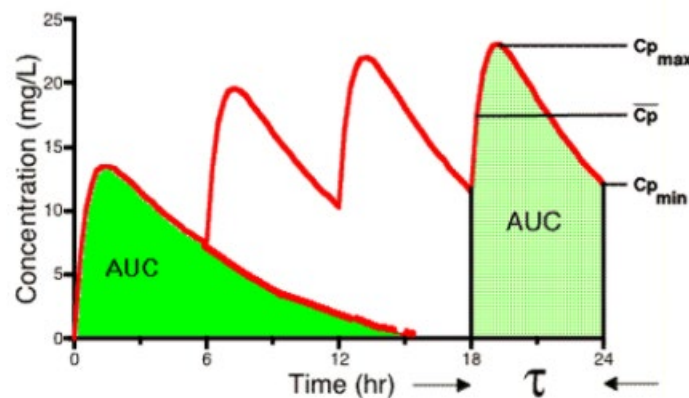
$$t_{max} = \frac{\ln(Ka/Kel)}{(Ka - Kel)}$$

$$Cp_{Max} = \frac{F \cdot Dose}{V} \cdot \left[\frac{e^{-kel \cdot t}}{1 - e^{-kel \cdot \tau}} \right]$$

Cpmax after Many Oral Doses

این فرمول کمک می‌کند که مینیمم غلظت را در دوزهای multiple بدست آورد. همانطور که گفته شد، به راحتی نمی‌شود ماکسیمم غلظت را در دوزهای multiple بدست آورد و اگر بتوان t_{max} را محاسبه کرد، که مقدار عددی آن از رابطه‌ی $t_{max} = \frac{\ln(Ka/Kel)}{Ka - Kel}$ به دست می‌آید، در این زمان می‌توان غلظت ماکسیمم را نیز محاسبه کرد. (برای فهم بهتر نحوه به دست آمدن فرمول‌ها به اسلایدها مراجعه شود)

گراف زیر یک Multiple dose را به صورت ساده نشان می‌دهد. Cp_{min} قبل از دوز بعدی اتفاق می‌افتد (کاملاً شبیه multiple dose وریدی)، اما Cp_{max} برخلاف multiple dose وریدی، درست در زمان تجویز اتفاق نمی‌افتد، بلکه ابتدا باید t_{max} را محاسبه کرد و آن را در معادله قرار داد و بعد Cp_{max} را محاسبه کرد. این شکل دو سطح زیر منحنی را نشان می‌دهد و این دو سطح زیر منحنی با هم برابرند و می‌شود آنها را به جای هم استفاده کرد. Cp_{max} به راحتی بدست نمی‌آید و در معادلات بیشتر از Cp_{min} و $Cp_{average}$ استفاده می‌شود و $Cp_{average}$ بیشتر از بقیه استفاده می‌شود.



نکته: $Cp_{average}$ میانگین Cp_{max} و Cp_{min} نیست، بلکه بدین شکل تعریف می‌شود که برابر است با مقدار عددی سطح زیر منحنی بین دو دوز تجویزی تقسیم بر Dose interval.

$$\overline{C_p} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{\int_0^{\tau} C_p dt}{\tau}$$

نکته: در Multiple dose، هر چه Dose interval را کوتاه و دوزها را کوچک کنیم، $Cp_{average}$ تغییری نمی‌کند، اما نسبت Cp_{max} به Cp_{min} می‌تواند بزرگ یا کوچک شود.

فاکتور تجمع (Accumulation factor) را در Multiple dose استفاده می‌کردیم که نشان دهنده مقدار تجمعی بود که در حالت پایا نسبت به اولین دوز اتفاق می‌افتاد و برای محاسبه آن می‌توانستیم از معادلات مرتبط با Cp_{max} و Cp_{min} استفاده کنیم. در اینجا هم برای محاسبه فاکتور تجمع، می‌دانیم $R = e^{-Kel \times \tau}$ است. حال از عبارت $\frac{Cp_{min}}{Cp_1} = \frac{1}{1 - e^{-Kel \times \tau}} = \frac{1}{1 - R}$ ، فاکتور تجمع را محاسبه می‌کنیم. در مورد داروهای خوراکی، از عبارت مرتبط با Cp_{max} نمی‌توان استفاده کرد؛ چرا که هر کدام از عبارت‌های صورت و مخرج آن را باید جداگانه محاسبه کرد که چه زمانی اتفاق می‌افتند و عدد حاصل از آن چندان به واقعیت نزدیک نیست؛ در نتیجه همیشه از عبارت مرتبط با Cp_{min} که بالاتر گفته شد، استفاده می‌کنیم.

پارامتر **Loading Dose** هم درست مثل قبل، از رابطه $Loading Dose = \frac{Maintenance Dose}{(1 - R)}$ به دست می‌آید.

$$\overline{C_p} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{\int_0^{\tau} C_p \cdot dt}{\tau}$$

↓

$$\overline{C_p} = \frac{F \cdot Dose}{V \cdot k_{el} \cdot \tau}$$

= Cl

Average Cp for a Dosing Interval at Steady State

نکته: مطابق شکل بالا و در فرمول $C_{p\text{average}}$ ، اگر AUC را به صورت $\frac{F \times D}{Cl_T}$ بنویسیم، و با توجه به اینکه کلیرانس تام برابر با حاصل ضرب V_d در K_{el} است، می توان فرمول $C_{p\text{average}}$ را به صورت زیر نیز بازنویسی کرد:

$$\overline{C_p} = \frac{F \times Dose}{V_d \times K_{el} \times \tau}$$

خلاصه فرمول ها:

Oral:	$C_{ss} = F \cdot Dose / \tau \cdot V_d \cdot k_{el}$
Bolus:	$C_{ss} = Dose / \tau \cdot V_d \cdot k_{el}$
Infusion:	$C_{ss} = K_0 / V_d \cdot k_{el}$

در این سه فرمول، قسمت های $Dose/\tau$ و K_0 بیانگر سرعت administration است. بنابراین می توان گفت در تمامی Multiple Dose ها:

$$C_{ss} = \frac{\text{rate of administration}}{\text{clearance}}$$

تکلیف: به یک بیمار ۸۱ کیلوگرمی، ۲۵۰ میلی گرم از دارویی با مشخصات زیر، بصورت خوراکی هر هشت ساعت یکبار تجویز شده است.

$$V_d = 1.5 \text{ lit/kg}, F = 0.75, t_{1/2} = 10 \text{ hour}, K = 0.9 \text{ h}^{-1}$$

موارد زیر را محاسبه نمایید:

- $C_{\max}$ پس از اولین دوز
- $C_{\min}$ پس از اولین دوز
- $C_{\min}$ در حالت پایا
- C_{average} در حالت پایا
- دوز سرشار