

بسم الله الرحمن الرحيم

science of dose → metabolism
علم الجرعات

له التي عندهم metabolism عالي جزء كبير من الجرعة
فلاننا ازيد الجرعة → نثكس من انزيمات الكبد

POSODOLOGY AND

DOSAGE REGIMEN

لـ لما يكون metabolism قليل
هذه قليل من الدواء في يتكسر
وهذه كبير
لـ في يوصل للدماغ

لـ فممكن يوصل لد toxicity ← لهيك لاننا اقل الجرعة

* وبقية ال excretion

لـ في يكون عالي عند ناس ← في يطلع الدواء كثير وسريع ← فلاننا ازيد الجرعة

لـ القليل ← في يتاخم الدواء بالجسم ← لارهم اقل الجرعة

← فالناس مش كلهم نفس التأثير اتجاه الدوا
نفس الجرعة
← تحفيز التأثير العلاجي
لناس معينة
← ناس تانيه هما تانيه عندهم

* نُسب على أي أساس يكون مكتوب على دوا مثلا جرعة 60 mg / ١٩
مادام تأثيرها يختلف بين الناس

← نجيب مجموعة من الناس وندرس تأثير الدوا عليهم
← عند طريقهم وأكثر جزء
انزل الدوا واحسنا على هذا الأساس → منهم ناس بهم جرعة معينة

← الفئة القليلة
← يعني الدوا تأثير زيادة يمكن
يوصل لـ toxicity
← ما يعني تأثير
← لازم يتعدل لهم
ال dose

مثلا الاطفال الصغار، الانزيمات مش مكتملة
الكبار بالسنت + الناس الطبيعية بس جيناتهم غير
← لازم اعدل لهم الجرعة

Posology and dosage regimen:

← يعني (علم الكم!)

- **Posology**: (Derived from the greek **posos**, how much, and **logos**, science) is the branch of medicine/pharmacy dealing with doses.

* يدرس الجرعات في المجال الطبي

- **Dose**: is the quantitative amount administered or taken by a patient for the intended medicinal effect.

* كمية الدواء التي يأخذها وتعطيها شرعاً هي

عشان أضمن إذا المريض عندنا → ليه بأقل جرعة ١٩

حساسية / أو مشاكل بال Metabolism

ما يعمل مشاكل كبيرة

Factors affecting drug dosage:

الجرعة هاي نعطيها للمريض ← بهدف ← نضمن أحسن تأثير علاجي بأقل جرعة ممكنة

- The idea being to produce the optimum therapeutic effect in a particular patient with the lowest possible dose.

- **The familiar bell-shaped curve shows that:** الرسمه اللي بالسلايد التحت

1- In a normal distribution of patients, a drug's usual dose will provide an average effect in the majority of individuals.

2- In a portion of the patients, the drug will produce little effect (resistant individuals) القويين ففقد الحجم

3- In another group of similar size, the drug will produce an effect greater than the average effect (Sensitive individuals).

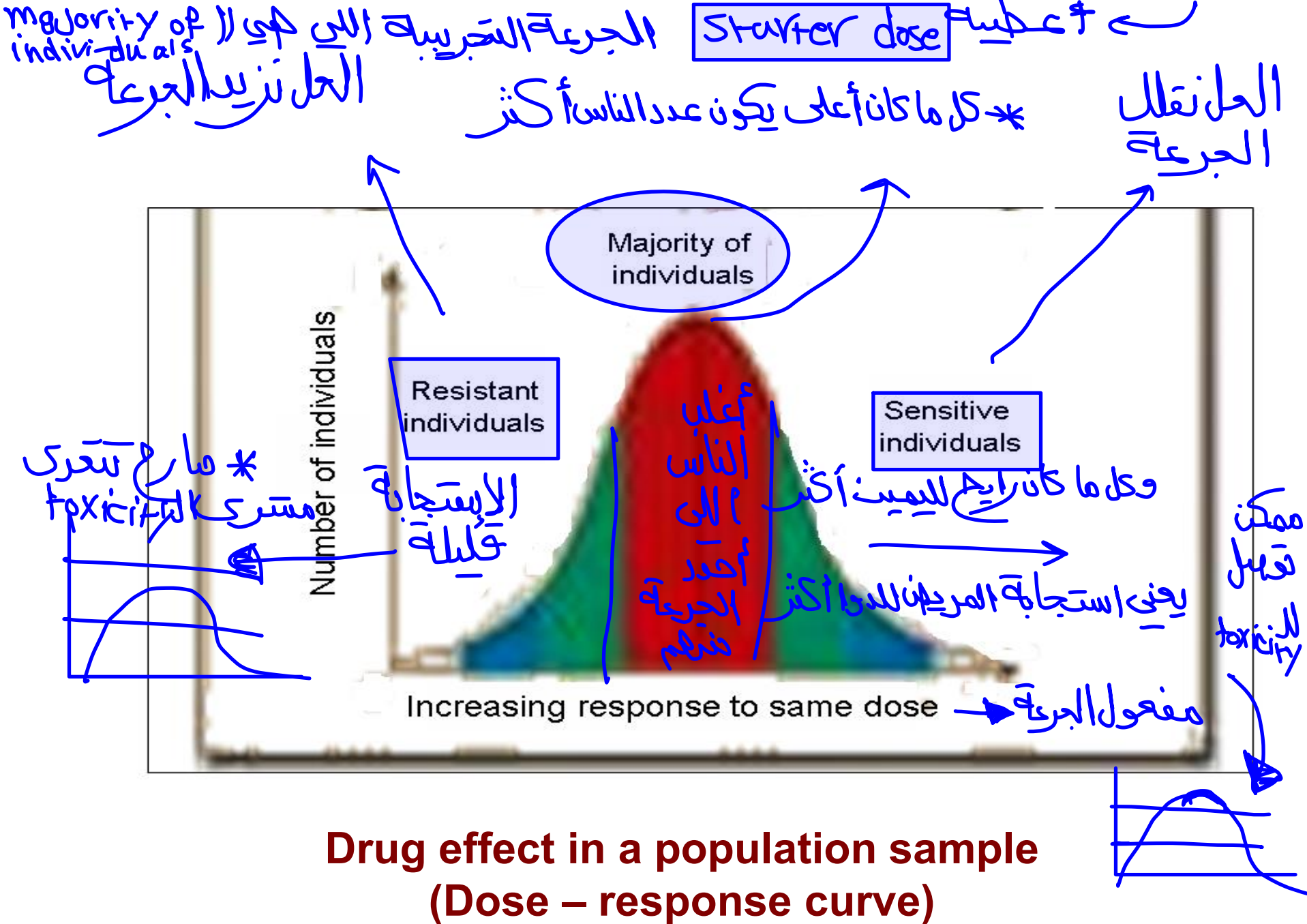
* إذا أعطت التأثير العلاجي المطلوب عنها majority

إذا لها toxicity مع المريض فهو Sensitive

* الجرعة ما جاوبت فهو Resistant

So, the drug's usual dose would be the starter dose for an individual taking the drug for the first time, then the physician may increase or decrease subsequent doses to meet the requirements of his patient.

* بيغيري أعرف المريض من أي قروب؟!



**Drug effect in a population sample
(Dose – response curve)**

Factors affecting drug dosage:

Factors affecting drug dosage:

1- Age:

- Newborn infants (pediatric) are abnormally sensitive to certain drugs because of the immature state of their hepatic and renal function by which drugs are inactivated and eliminated from the body. Failure to detoxify and eliminate drugs results in their accumulation in the tissues to a toxic level.

* تراكم الدواء ويوصل لـ Toxic

The decline in renal and hepatic function in the elderly (geriatric) may slow drug clearance and increases the possibility of drug accumulation in the body and subsequent toxicity. Elderly individuals may also respond abnormally to the usual amount of a drug because of changes in drug-receptor sensitivity or because of age-related alterations in target tissues and organs.

* دائماً كل الأدوية أحتاج أقل الجرعة
للكبار بالعمر

← طبعا الامرات تزيد الجرعة

* الكبار بالعمر
تصبح البروتينات

أقل
Free drug
فكمية

أكبر
لأن اتقل
الجرعة

في مشكلة ان حساسية الدواء $\rightarrow$ قلت $\rightarrow$ فلا تزد
 لأن في مشاكل عن كلى / Kidney / liver $\rightarrow$ الذي يشغل على الدواء
 غشيان الدواء
 يؤثر للتأثير
 الحاد

Factors affecting drug dosage:

Various rules of dosage in which the pediatric dose was a fraction of the adult dose:

1- Young's rule, based on age:

- For calculating doses for children two years of age or older. (2-12)

$$\text{Dose for child} = \frac{\text{Adult dose}}{\text{Age} + 12} \times \text{Age} \quad \text{بالسنوات}$$

الجرعة $\rightarrow$ Majority

* مثال 500mg / طفل 4 سنوات $\rightarrow$ $500 \times \frac{4}{4+12}$ $\rightarrow$ 125mg مساوي

Factors affecting drug dosage (Cont.):

2- Cowling's Rule:

For calculating doses for children two years of age or older. مثلاً ٤ سنوات و ١٠ شهور

Dose for child = Adult dose x $\frac{\text{Age at next birthday (in years)}}{24}$ ← هي ٥

يعني بعيد ميلاده الجاي 24 * نستخدمها للأدوية الخفيفة

3- Fried's Rule for infants:

For calculating doses for infants younger than one year of age.

الحمري بالشهور

Dose for infant = Adult dose x $\frac{\text{Age (in months)}}{150}$

مثال 500g / ١٥ شهور
 $33.3 = 500 \times \frac{10}{150}$

Factors affecting drug dosage:

- ممكن يكون عندك طفيليت أو إمساكهم سنتين بس واحد وزنه أكثر من الثاني
والوزن يثر على الجرعة

2- Body weight:

* يعتبر مقياس أحسن من العمر

- The official usual doses for drugs are considered suitable for 70 kg (150 pounds) individuals.

* الجرعات حددناها بالوزن تقريباً 70

- The ratio between the amount of drug administered and the size of the body influences the drug concentration at the site of action. Therefore, drug dosage may require adjustment from the usual adult dose for abnormally lean or obese patients.

سمنة

نحافة زائدة

Factors affecting drug dosage:

To calculate the dose of a drug for children based on body weight:

The determination of drug dosage for children on the basis of body weight is more dependable than that based on age.

Clark's Rule:

Dose for child = Adult dose $\times \frac{\text{Weight (in lb)}}{150 \text{ (average weight of adult in lb)}}$

$1 \text{ kg} \rightarrow 2.2 \text{ lb}$

مثال
10 kg طفل وزنه
10 x 2.2 = 22 lb
لذلك نحوله الى 22 lb

مرتبطين بحيث تعرف إذا ال Surface مثلًا عالية تدبير العمليات أعلى ← مثل absorption

Factors affecting drug dosage:

وتحسب على أساس
الوزن والارتفاع

فهو أدق

أكثر مقياس دقيق

لأنه في كذا عملية فيسولوجية

3- Body surface area:

لتحديد الجرعة المناسبة
للطفل

تغير في الجسم مرتبطة بال Surface area

- A close relation exists between a large number of physiological processes and body surface area (BSA).
- The surface area of individuals may be determined from a nomogram composed of scales of height, weight and surface area.
- Two such nomograms are presented, one for adults and one for children.
- Surface area is indicated where a straight line drawn to connect the height and weight of an individual intersects the surface area column.

للاطفال

وزن 10kg

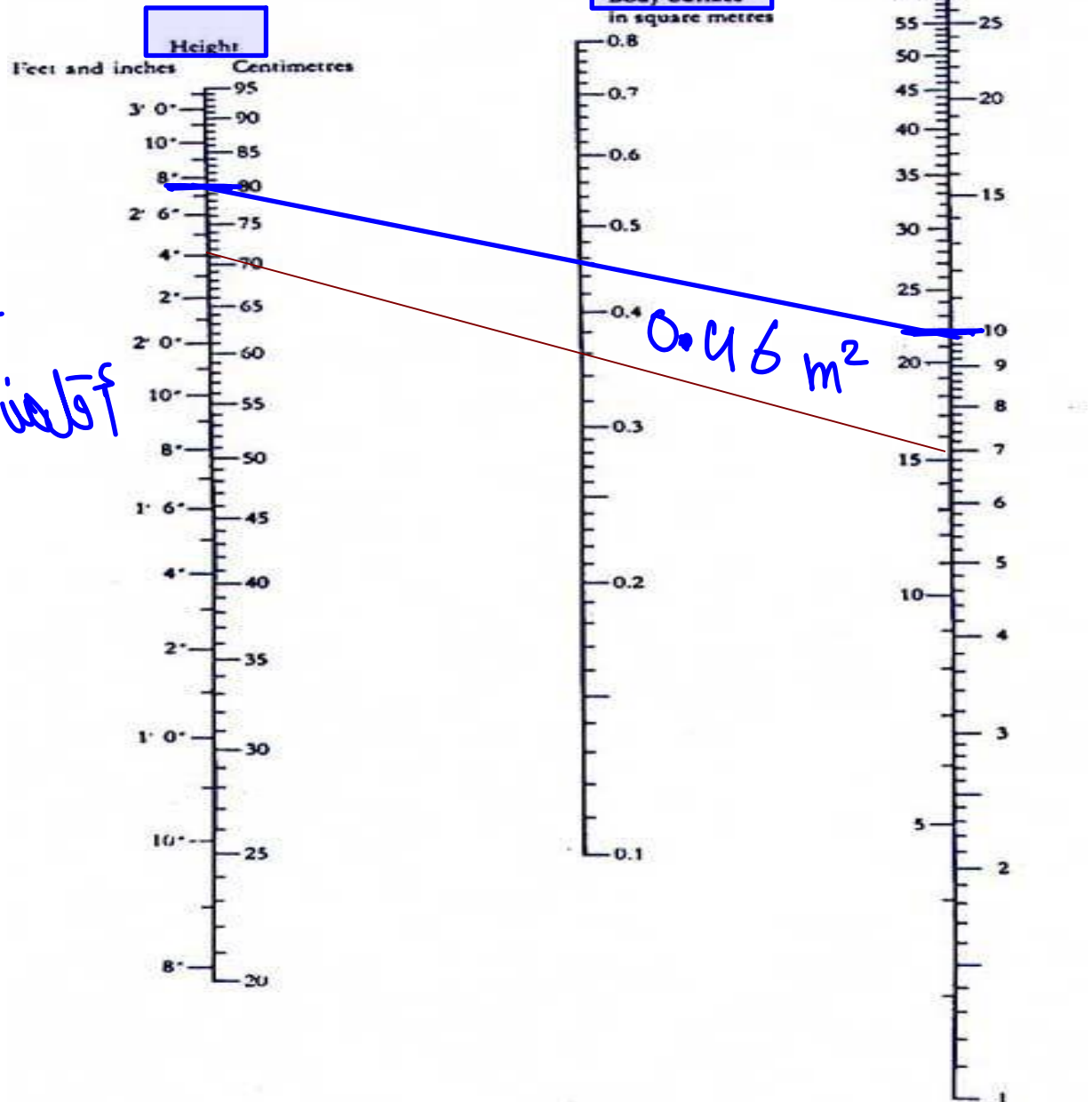
طول 80cm



0.46 m²

آلة حساب مساحة سطح

Nomogram



Factors affecting drug dosage:

To calculate the dose of a drug for children based on body surface area as related to weight:

Many physicians believe that doses for children should be based upon body surface area, since the correct dosage of drugs seems more proportional to the surface area.

$$\text{Approximate dose for child} = \text{Adult dose} \times \frac{\text{BSA of child (in m}^2\text{)}}{1.73 \text{ m}^2 \text{ (average adult BSA)}}$$

الجرعة التقريبية للطفل ← من مخطط Nomogram

مساحة الجسم للطفل / مساحة الجسم للبالغ
- If the dose per m² is given,

$$\text{Approximate dose for child} = \text{Dose per m}^2 \times \text{BSA of child (in m}^2\text{)}$$

مثلاً 250 mg / m²

بمساحتها Surface area للطفل

Factors affecting drug dosage:

4-Sex:

- Women are more susceptible to the effects of certain drugs than are men.

النساء أكثر حساسية للأدوية من الرجال

- Pregnant women and nursing mothers should use medications only with the advise and under the guidance of their physician.

من أشهر التلميحات Nursing mothers لا تأخذ الدواء بعد ما ترضع ابنها

- Examples of drugs that are transported from the maternal to the fetal circulation e.g. alcohol, anesthetic gases, barbiturates, anticoagulants, etc.

ويأخذها الطفل → الدواء الذي يمتزج مع الحليب وهذا عائق

أفضل أدوية basic lipid soluble تدمج مع الحليب
تكون الأدوية →

- Because of the undeveloped drug detoxification and excretion mechanisms present in the fetus, concentrations of drugs may reach a higher level in the fetus than in the maternal circulation.

الطفل أجهزة تنقية دم غير ناضجة الدواء يتركز لديه

Factors affecting drug dosage:

- The transfer of drugs from the mother to the nursing infant through human milk may occur with various drugs with the drug effects becoming manifest in the infant.

5- Pathological state:

- The effects of certain drugs may be modified by the pathological condition of the patient and must be considered in determining the dose.
- Warning and precautions are used in the drug labeling to alert the physician to certain restrictions in the use of a particular drug.

كيف مع الحالة المرضية للشخص
يأثر

على
الامتصاص
وكمية ال
Free drug
metabolism

و
excretion

وكلهم
مع تأثير على البيئة

Factors affecting drug dosage:

* أقل درجة
من درجات
التحذير

→ "إحتياطات" ممكن الدواء لعمل كذا
له فمكن الصيدلاني يعطيه الدواء وممكن لا

A- Precaution: Is used to advise the prescriber of some possible problems attendant with the use of the drug. It is less restrictive than warning.

e.g. The use of tetracycline antibiotic may result in overgrowth of fungi.

In such a case, the physician may prescribe an alternate drug.

"التنبية"

→

B- Warning: It is used when the potential for patient harm is greater than in instances in which the precaution is used.

* الحالات التي لازم تكون حذر أكثر
درجة أعلى

Factors affecting drug dosage:

e.g. If tetracycline is used in the presence of renal impairment, it may lead to accumulation of the drug and possible liver toxicity.

الإجراء

Lower than usual doses are indicated.

- if therapy is prolonged, blood serum levels of the drug should be taken and the patient monitored at regular intervals to assure the maintenance of non-toxic levels of the drug.

ممکن ما یسبب تضرر وفتره نرا بقیه هم المريض ← عشان نخوف تأثیران الدواء علیا

C- Contraindication:

A term that used to indicate an absolute prohibition to the use of a drug in the presence of certain stated conditions. It is the most restrictive of the warnings which limits the use of drugs.

«المنوع تستخدمه» ← أتستخدم هذا التحذيرات

نزداد الجرعة مع مرور الوقت في بعض الأدوية Tolerance - نزول نزيد
 في يومها لا Toxicity - مرة على مرة

Factors affecting drug dosage:

* الحل اياه قطع
 بفترة الا استخدام

* تحود الجسم على الدوا

6- Tolerance:

- بداية استخدام كان بعض التأثير العلاجي المطلوب والامور تما
 ولكن بعد فترة من الا استخدام الامسشير يفشل بعض هذا

Drug tolerance: The ability to endure the influence of a drug, particularly when acquired by a continued use of the substance.

Tolerance occurs commonly in such drugs e.g. antihistaminics, narcotic analgesics.

Normal sensitivity may be regained by suspending the drug administration for a period of time.

* توقف استخدام الدوا لفترة معينة من الزمن

The development of tolerance can be minimized by:

- I. Initiating therapy with the lowest effective dose.
- II. Avoiding prolonged administration.

مثلا يستخدم اسبوع ويقطع اسبوع

زي مثلاً
 اللسان الذي
 تشيل من المريض
 قبل النوم
 هيك ما
 يعود الجسم
 على الدوا

الأدوية بأنواعها بعضها موبس
تفاعلاتها مع بعضها

ممكندا أو يؤثر على

metabolism / excretion
دوا ثانيا

و برضه
ممكنا تفاعل
خبر يا ينة

Factors affecting drug dosage:

* تفاعلات الأدوية مع بعضها
وتأثيرها على بعضها

7- Drug-drug interactions:

- The effects of a drug may be modified by the concurrent administration of another drug.

- These drug-drug interactions are due to:

A- chemical or physical interaction between drugs.

مثلاً ← مزيجات الدوا ممكن ياترقوا
على بعض وتقل الـ absorption

B- alteration of the absorption, distribution, metabolism or excretion patterns of one of the drugs.

* تأثير
مثال
CYP450 ← إنزيمات مسؤولة عن metabolism
الدوا معينة دحضنا الأنزيمات ويحسرو الدوا فأتأثر على
drug-drug interactions على

Factors affecting drug dosage:

The effects of drug-drug interactions may be:

I. Beneficial:

أعلى الدوائس
مع بعضها عنشان الاستغفار لهم
→ تأثير مفيد

e.g. probenecid causes prolongation of penicillin serum levels (as it decreases its renal excretion). **So:**

- ✓ Reduction in penicillin dose is required.
- ✓ Decrease the frequency of its administration.

II. Detrimental:

تأثير مضر

- Many antacids drugs are rich in these metals should be:

- ✓ Avoided during tetracycline administration. → أفلا بينهم وقت
- ✓ Given alternately according to strict schedule. وبين

e.g. diabetic patients who smoke heavily may require insulin dosage one-third higher than normal.

نيكوتين

يقتر مخيف للأوعية الدموية لبالا طرفي ← وبأخذ فدهم انشولييه ← فيقل الامتصاص للدواء

Smoking - induced peripheral vasoconstriction reduces the rate of insulin absorption following subcutaneous absorption.

لمجي يتأخر وجوده / فتعطي الجرعة وثلاث للإشاعة الهشيجي

Factors affecting drug dosage:

8- Time of administration:

- The time at which a drug is administered sometimes influences dosage. This is specially true for oral therapy in relation to meals.

- Absorption proceeds more rapidly if the stomach and upper portions of the intestinal tract are free of food, and an amount of a drug that is effective when taken before a meal may be ineffective if administered during or after eating.

- Irritating drugs are better tolerated by the patient if food is present in the stomach to dilute the drug's concentration.

مثلاً ← في أدوية تأخذها مع الأكل أفضل
في العكس
مثل أدوية الدهنيات

← في أدوية يفضل الصبح / في قبل النوم

* بعض الأدوية تأخذها على معدة فارغة وأهمها تمام

* إذا أخذت نفس الدواء على معدة مليانة مارح يمس أي تأثير

تأخذها على معدة مليانة
فتأثير الدواء على المعدة ينقص
→ غشيان / آلام → الأدوية التي تهيج المعدة

يُحسب لوعندك دوا واعطيتها Route معينة تحتاج تعطيها مرتين باليوم وهذا
Route ثانية تحتاج 6

Factors affecting drug dosage:

9- Route of administration:

أكثر شيء تأثير على frequency
عدد المرات التي تأخذ فيها الدواء
← ويرجع تأثير onset / duration

- Drugs administered intravenously enter the blood stream directly and thus the full amount administered is present in the blood.
- In contrast, drugs administered orally are rarely fully absorbed due to the various physical, chemical and biologic barriers to their absorption, including interactions with the gastric and intestinal contents.
- Thus, a lesser parental dose of a drug is required than the oral dose to achieve the same blood levels of drug.

* عشان تحول على نفس التأثير دوا / oral
تحتاج كمية أقل منه دوا عطيتها Parenteral ← عشان أمهل على نفس التأثير الجاهلي

Factors affecting drug dosage:

10- Pharmaceutical dosage form and drug physical state:

e.g. Increasing the surface area of a drug by the reduction of its particle size has a significant effect on the rate of absorption, therefore, the dose can be minimized by reducing the particle size.

لما يكون particles كبر مساحة السطح المعرّفة للسائل ← dissolution أقل بالتالي absorption أقل

Thus, crystalline and amorphous forms of a drug shows a significant difference in the rate of absorption.

تأثير كبير على absorption عالي
↑
dissolution عالي
→
more soluble → less stable
←
most stable → less soluble

Dosage regimen:

* الجدول الدوائي
مثلاً - هذا الدواء يؤخذ مرتين باليوم
لمدة أسبوع

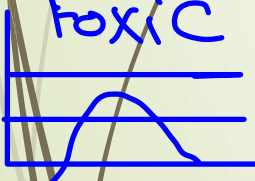
- الدواء الثاني مرة بالأسبوع لمدة شهر

- The schedule of dosing (e.g., four times a day for 10 days) is referred to as the **dosage regimen**.

← مثلاً 200mg مرتين باليوم

- The proper selection of both the dose size and the frequency of administration is an important factor that influences whether a satisfactory therapeutic plasma concentration is achieved and maintained over the prescribed course of treatment.

* كما يتعدى
مستوى الـ
toxic

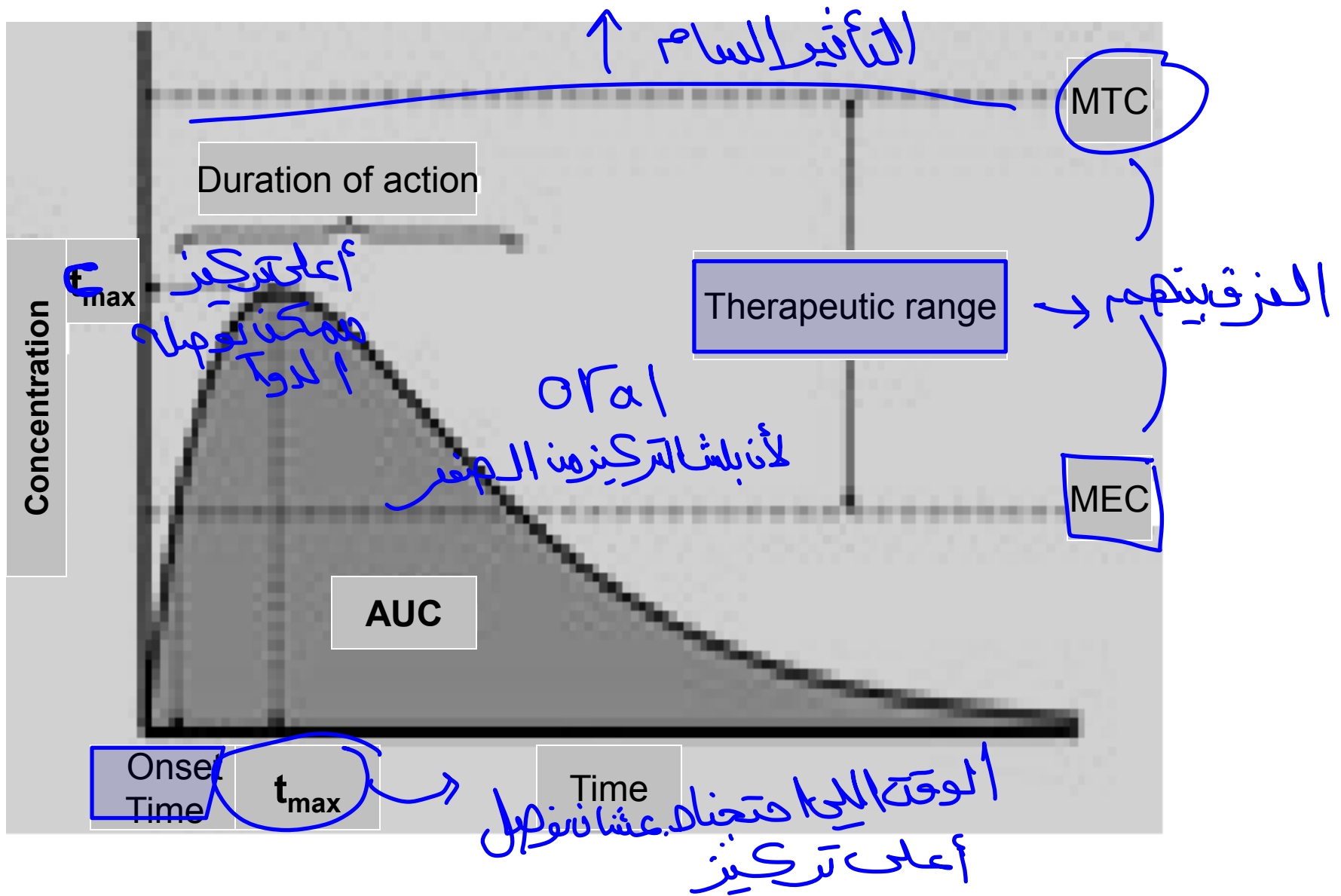


وعدد مرات الإعطاء

الاختيار الصحيح لحجم الجرعة

تتبع أساساً من

لنحافظ على تركيز الدواء داخل therapeutic window



A blood curve for a drug as a function of the time following oral administration.

يتم تحديد لهم عن طريق تجارب ← أجيب مجموعة من الناس

* شوا الجرعة التي أعطيت تأثير → أكثر من 50% من الناس
علاهي أكثر من 50% من

Dosage regimen:

الناس التي خرجتهم هاي هاي MEC

MEJ ← Definitions: * شوا الجرعة التي أعطيت تأثير سام على أكثر من 50% من الناس

Minimum effective concentration (MEC): The minimum concentration that can be expected to produce the drug's desired effects in 50% of the individuals tested.

Minimum toxic concentration (MTC): The minimum concentration which produces toxic effects in 50% of the individuals tested.

Therapeutic index:

* الأدوية الآمنة ← يكون عالي
therapeutic index
فرق كبير بين MEC/MEC

It is the ratio between a drug's minimum toxic dose and minimum effective dose ($TD_{50\%} / ED_{50\%}$).

↑↑ therapeutic index is more favorable as it means that the drug is safe.

Some drugs have low therapeutic index e.g. digoxin (TI = 2).

* narrow therapeutic → رواليس آمنة

و صلا للجرعة Toxic

Dosage regimen:

How to design a satisfactory dosage regimen.....???

- The aim of drug therapy is to achieve a plasma concentration of drug which lies within the therapeutic range of that drug.

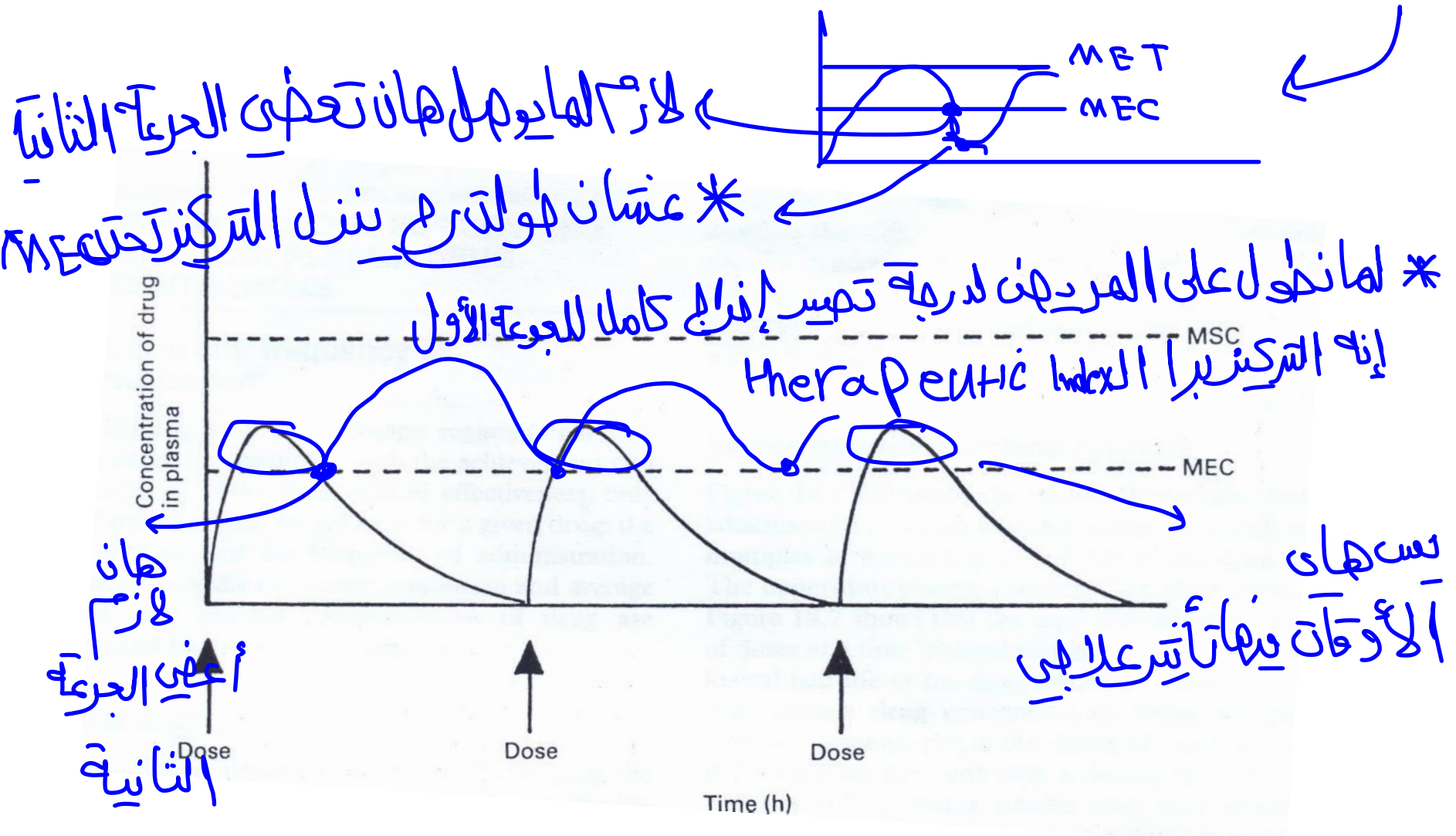
يتمتع على
حجم الجرعة

الهدف اقل تركيز الدواء — داخل Therapeutic Index ← وعدد مرات

اعطاء الجرعة
1-

If the interval between each dose is longer than the time required for complete elimination of the previous dose, the plasma concentration-time profile of a drug will exhibit a series of isolated single-dose profiles. The design of this dosage regimen is unsatisfactory as the plasma concentration lies below the drug therapeutic range for long periods and so the patient will be under medicated (reduced or no therapeutic effect).

* إذا كان الوقت الذي أنت تعده في الجرعة بين جرعة وجرعة أقل من الوقت الذي يحتاجه
يؤدي تركيز الدواء تحت MEC → الجرعة المأمية إنفاطة

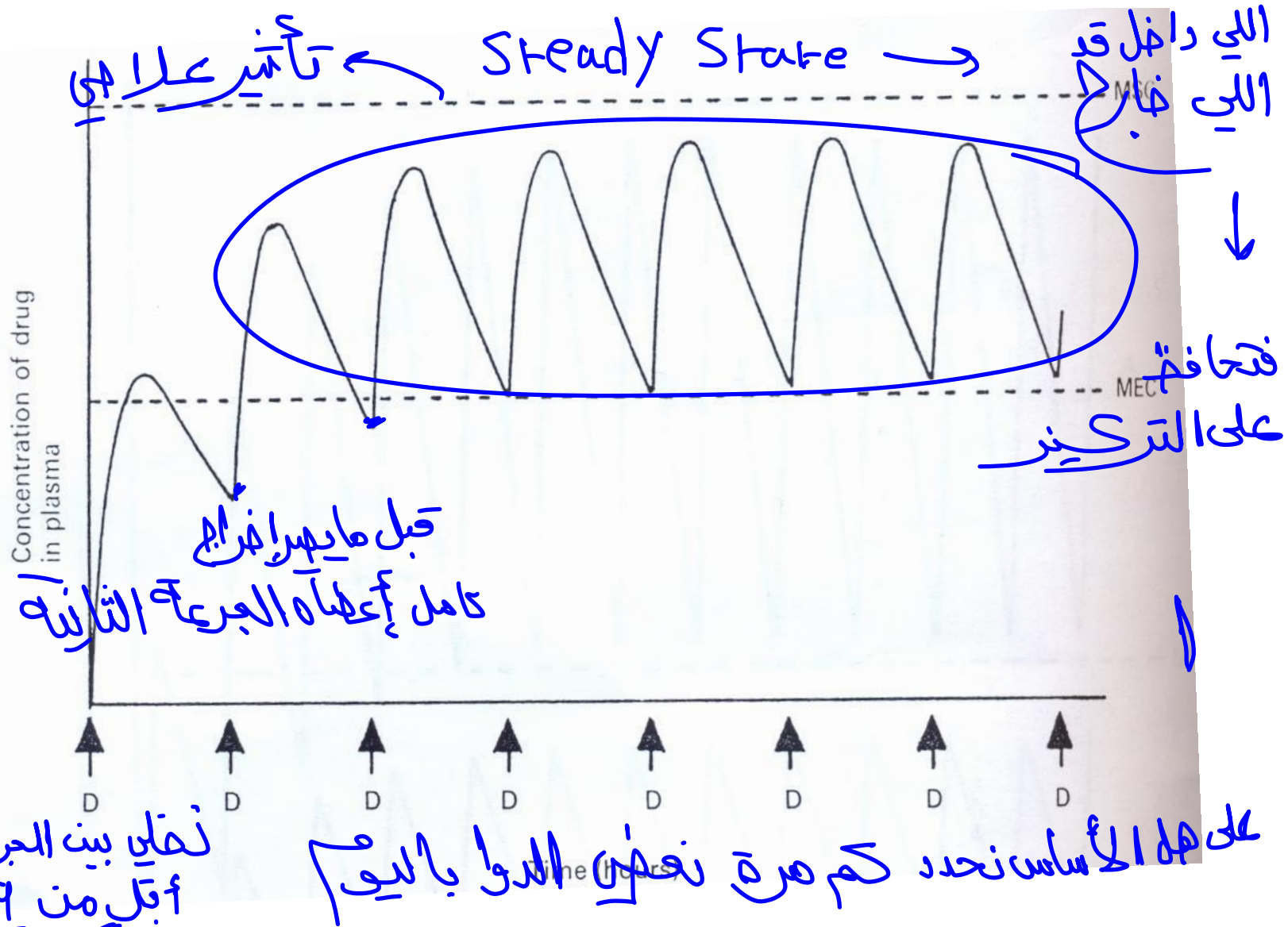


Plasma concentration-time curve following oral administration of equal doses of a drug at time intervals that allow complete elimination of the previous dose.

Dosage regimen:

- 2- If the dosing time interval is shorter than the time required for complete elimination of the previous dose, a steady state (drug concentration remains within therapeutic range) is reached which corresponds to the achievement and maintenance of maximal clinical effectiveness of the drug in the patient.

* إذا كان الوقت الذي أعيدت فيه الجرعة الثانية أقل من الوقت الذي تحتاجه الجرعة الأولى عشوائياً يسهلها إخراج كامل
→ Steady State



Plasma concentration-time curve following oral administration of equal doses of a drug. (a steady state is reached)

مثلاً لو كان الدواء يستغرق 9 ساعات عشرين يومين excretion

Dosage statements:

The usual dose of a drug:

The amount of the drug which may be expected to produce, in adults, the medicinal effect for which it was officially recognized.

* الجرعة التي المفروض تحقيق التأثير العلاجي

The usual dosage range for a drug:

The quantitative range or amounts of the drug that may be prescribed within the framework of usual medical practice.

Range الجرعات
مثلا 400-500

Doses falling outside of the usual dosage range may be either underdosage or overdosage.

فوق الـ EFT تحت الـ EFT

Dosage statements:

The dosage regimen:

* مصنف للأدوية التي لا نأخذها بوقت معين
The schedule of dosage. It is indicated for those drugs that are best taken at specific intervals e.g. every 8 hours , e.g. at bedtime, e.g. before meals.

← للاستخدام لفترة معينة

Initial, loading or priming dose:

It is a large single dose of the drug may be administered initially in order to achieve a peak plasma concentration that lies within the therapeutic range, which may then be maintained through the subsequent administration of regularly scheduled maintenance doses.

* الجرعة الأولى ← نعطيها

e.g. digoxin (cardiotonic agent)

عشان نوفر Therapeutic Index بسرعة

Initially administered four or more times a day, followed by a single daily dose to maintain the desired blood level of the drug.

كل 6 ساعات حبة (loading doses)

يعني الجرعة تكون أبيض

Dosage statements:

Maintenance doses:

Smaller, equal doses that administered at suitable fixed intervals to maintain the plasma concentrations of a drug.

* يحافظوا على تركيز الدواء داخل ^{Index} Therapeutic

Prophylactic doses:

doses that may be administered to protect the patient from contracting a specific disease, such as vaccines.

الجرعات الوقائية للوقاية من الأمراض (اللقاحات)

Therapeutic dose:

Which is administered to a patient after exposure or contraction of the illness.

* الجرعة الدوائية العادية بعد ما يمرض المريض

Table 4.11. Factors That Determine a Dosage Regimen*

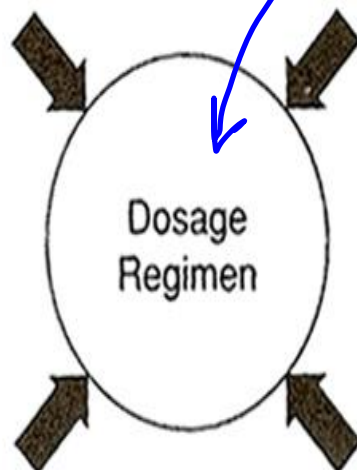
Activity-Toxicity

Minimum therapeutic dose
Toxic dose
Therapeutic index
Side effects
Dose-response relationships

Pharmacokinetics

Absorption
Distribution
Metabolism
Excretion

توضیح كل العوامل التي يمكن
تأثير على



Clinical Factors

Clinical State of Patient

Age, weight, urine pH
Condition being treated
Existence of other disease states

Management of Therapy

Multiple drug therapy
Convenience of regimen
Compliance of patient

Other Factors

Tolerance-dependence
Pharmacogenetics-idiosyncrasy
Drug interactions

*Reprinted with permission from Rowland M, Tozer TN. Clinical Pharmacokinetics. 2nd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.