Volume of Distribution:-

هو حجم توزيع الدواء وليس الحجم الذي يتوزع داخله الدواء.

هو عبارة خاصية للدواء وليس للجسم.

* it's drug property. not physiological property.

* إذا توزع الدواء داخل الخلايا أكثر وقل تركيز هذا الدواء داخل الدم / plasma هذا يعني Vd ← عالي جداً لهذا الدواء.

Vd ⇒ volume of distribution.

* في عوامل بتأثر على volume of distribution

* عوامل تأثر على rate المعدل.

* عوامل تأثر على Extent الكمية

* كلما كان الدواء ↑ hydrophilic عالي → ↓ partition coefficient low

↑ high plasma protein binding → [drug ↑] in plasma

هاي الحالة Vd قليل جداً.

لو كان الدواء ↓ hydrophobic → ↑ partition coefficient

↑ high protein tissue binding → ↑ [drug] in tissue

هاي الحالة Vd عالي جداً

→ when we say fundamental parameters →
⇒ it's Fixed (ثابتة) number for drug

← أرقام ثابتة ما بتتغير ← تتغير في حالة وحدة

تم تغيير بعض الخصائص على الدواء نفسه، لكن
هي في الوضع الطبيعي لكل دواء fundamental parameter ثابتة
ما بتتغير.

← في الجدول ← موضح Vd لبعض الأدوية.
مثل. Quinacrine عنده أعلى Vd هو antimalarial
Vd ← 35000L ← عالي جداً!!

[Distribution co-efficient] هنا العمود الثاني عبارة عن
← الوحدة تبعه L/Kg الحجم / الكتلة.

ما أهمية هذا [Distribution co-efficient] إنه في حال تغير الوزن

← راح يتغير [Vd] ← بس حكينا [Vd] ثابت
← السبب ← الشخص يلي عنده وزن كبير الحجم يلي
راح يتوزع فيه الدواء أكثر ← Fat person ← ↑ Adipose tissue.

← حجم توزيع أعلى ←

Volume of Distribution: هو حجم توزيع الدواء، وليس الحجم الذي يتوزع داخله الدواء. هو عبارة خاصية للدواء وليس للجسم.

Vd it's drug property, not physiological property.

Cont,

vd تعكس حجم توزيع الدواء.

- Reflects the extend of drug distribution in the body tissues and organs

↑ drug distribution → ↑ V_D

e.g.

Extent - Highly protein bound or highly water soluble drugs → ↓ distribution → ↓ V_D

- Drugs accumulated in adipose tissues → ↑ V_D

- Reflects the lipophilicity of a drug

↑ drug lipophilicity → ↑ V_D

↑ drug hydrophilicity → ↓ V_D

List of volume of distribution of some drugs

. لهن ثابت

كل دواء له

2

1

Volume of Distribution

Erythropoietin	5 L	0.07 L/kg*
Warfarin	8 L	0.12 L/kg*
Phenytoin	45 L	0.63 L /kg*
Digoxin	500 L	7 L /kg*
Amiodarone	5000 L	70 L /kg*
Chloroquine	15000 L	215 L/kg*
Quinacrine	35000 L	500 L/kg*

* Distribution Coefficient → this volume of Distribution Coefficient.

60%

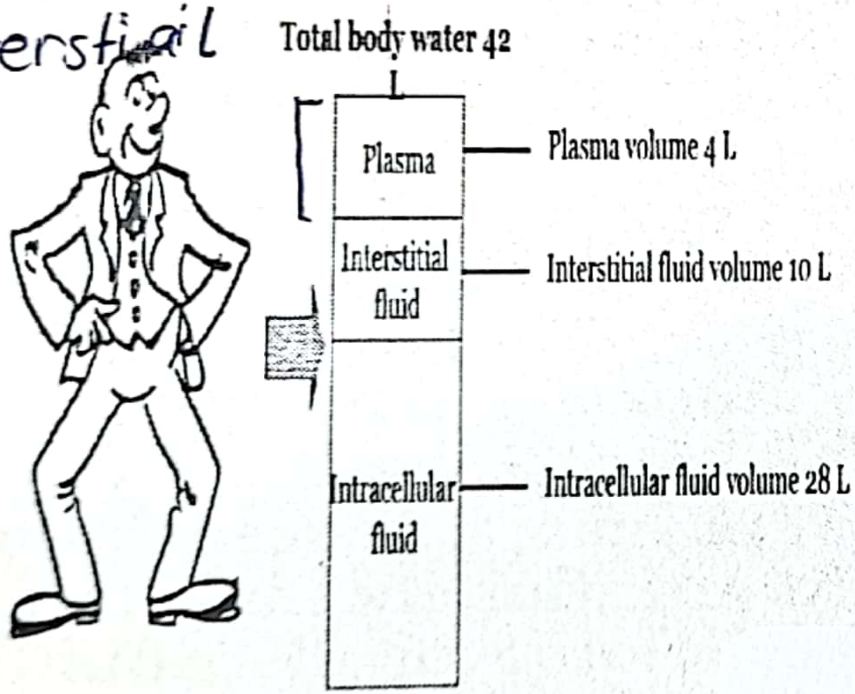
intracellular Fluid 40%

28% extracellular fluid

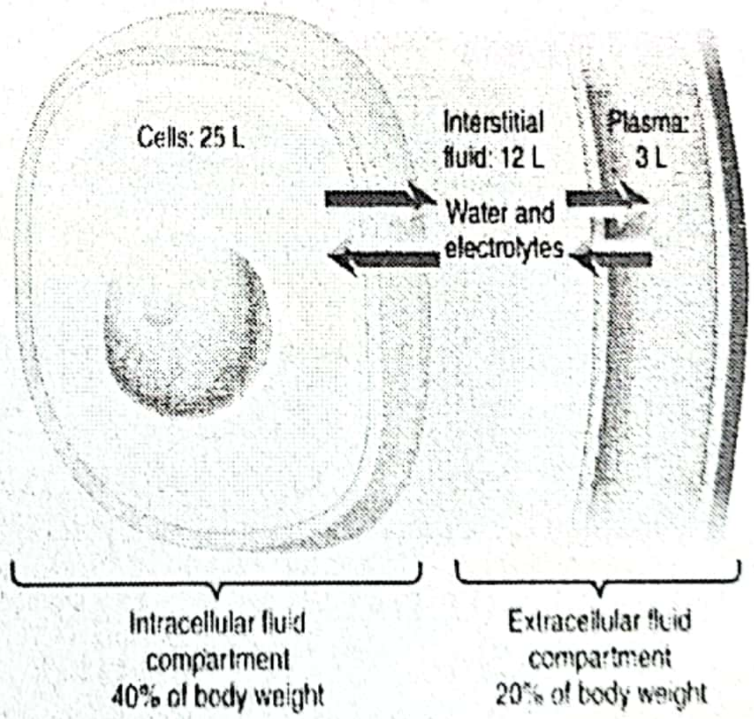
4 L plasma

10L Interstiail

The real Volume of Distribution has physiological meaning and is related to body water



Major fluid compartments in the body



Subject ______ Day ______ Date ______

بدي احط drug فيه ⓧ داخل خزان هذا الخزان سعته ١٠ لتر هل أقدر احكي إنه drug x توزع في ٥ لتر؟؟

الجواب (لا) مستحيل يكون أقل من المكان يلي بيتوزع فيه

ممكن يكون عشرة أو أكثر.

← أول مكان بيتوزع فيه الدواء هو Plasma ← تمام مستحيل الدواء يتوزع في حجم أقل من حجم plasma مستحيل يكون أقل 3-4

upperlimit مع توزيع الدواء هو ← ∞ لسبب لأنه ممكن يوصل Concentration داخل الدم / plasma صفر

على القانون Vd

$$Vd = \frac{dose}{concentration}$$

$$Vd = \frac{\text{دوا}}{zero} = \infty$$

(Vd) lower → 3

upperlimit → ∞

← بدي دوا يكون site of action داخل plasma

vd ⇝ ↓lower ⇝ (3 – 4)

drug vd = 14 ⇝ that's mean

→ 4 L plasma, 10 L interstitial

Subject ______ Day ______ Date ______

Vd 17L → 4L plasma , 10L Intersitial fluid

3L — Intracellular fluid

هو دخل لكن تأثيره قليل

→ بدي دواء تأثيره يكون تمام هسا plasma

Vd كم لازم يكون ← 3–4L يكون تأثيره

مبدئياً شو العوامل يلي بتخلي الدواء يتوزع

في plasma ؟ ① أهمهم

high M.W ② highly plasma protein binding

هون عكس يكون Free

ويدخل إلى داخل lipophilic

③ more hydrophilic

عكس يدخل إلى داخل Interstital Fluid

أكتر من 14

شرحها

لما يكون حجمه مرا كبير ما بيقدر يدخل

عبر طريق Junction → الموجودة Capillary

ورح يضل داخل بلازما. مثل Heparin

Subject ______ Day ______ Date ______

interstitial fluid + plasma . بدي دواء يتوزع داخل

lower M.w ↓ ② ↑ hydrophilic ① ←

vd ⟶ 14 or lower.

Intra-cellular بدي دواء يتوزع إله داخل ←

① highly protein tissue binding ↑
② lipo philic ↑ ③ ↓M.w very small particle size
④ unionzide drug

vd more than ⟶ > 14 L

...e of Distribution

...weight or is extensively protein ...rough the slit junctions of the ...ely trapped within the plasma ... result, it has a low Vd that ...e, or **about 4 L in a 70-kg**

...eight but is hydrophilic, it can ...it junctions of the capillaries ...ver, hydrophilic drugs cannot ...ranes of cells to enter the ...hese drugs distribute into a **...plasma volume and the** ...er constitute the extracellular ...or 14 L in a 70-kg individual)

...n

Apparent Volume of Distr...

If a drug has a low molecular weight and has ... lipophilicity, it can move into the interstitium ... the slit junctions and pass through the cell m... into the intracellular fluid. These drugs distri... volume of about 60% of body weight or abou... 70-kg individual. *Ethanol* exhibits this appar...

- In general, a larger Vd indicates greater dist... tissues; a smaller Vd suggests confinement t... extracellular fluid.

Drug X has a volume of distribution of 20 L/k... this mean?

9

أقل

وزن 3kg 2.5

افترض ~ 70

20L/Kg * 70 Kg → Vd = 1400L

10L/Kg * 70 Kg → Vd = 700L

parent volume of distribution

imation

كيف أعرفه Vd ؟؟

هو قيمة ثابتة.

11

Plot log(C) vs. time

Plot the best-fit line

Extrapolate to the Y-axis intercept (to estimate initial concentration, C_0)

Estimate Vd:

$$Vd = \frac{\text{dose}}{\text{initial conc}} = \frac{X_0}{C_0}$$

⊛ لو أخذنا dose concentration ← at time zero
وقسمناهم ع بعض = Vd

⊛ نفس الإشي لو أربع ساعات مراح تتغير dose
concentration ← لكن Vd ضل ثابت.

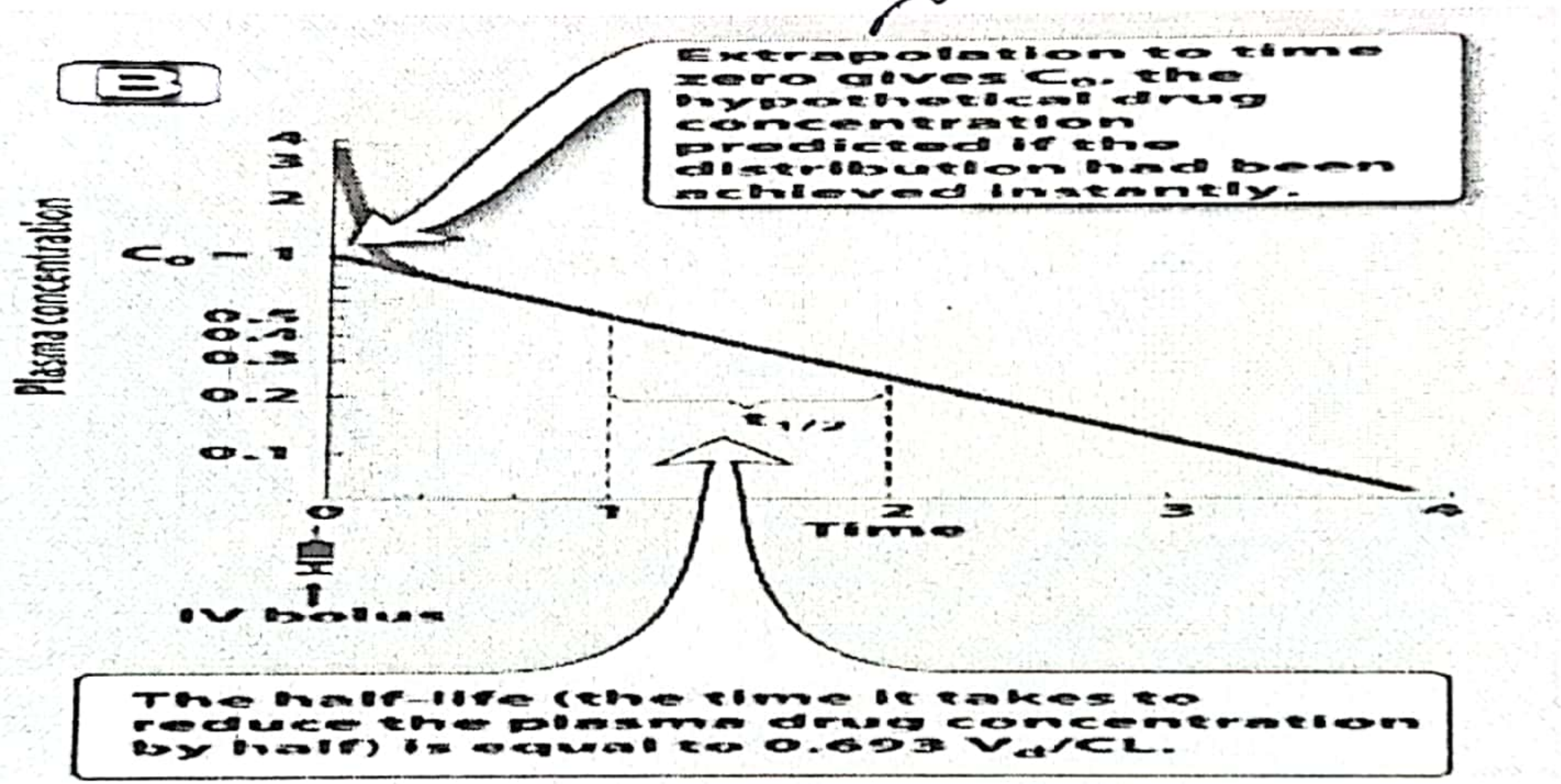
Vd ← على اي وقت ثابتة. لا تتغير.

Cont,

12

Apparent Volume of Distribution: Mathematics

← عشان تقولو



بدي احرف 1 concen-tration ← at time zero ← لازم أعمل

Extrapoliation ← ع Y_axis

قوانين Vd ؟؟!

1. $Vd = \dfrac{\text{amount / dose}}{\text{concentration}}$

2. $\dfrac{dD_B}{dt} = -K D_B$

هون نعمل تكامل

$$\int_0^{D_0} dD_B = -k V_D \int_0^{\infty} C\,dt$$

AUC = area under the curve.

$$V_D = \frac{D_0}{k\,[AUC]_0^{\infty}}$$

rea under the curve (AUC)

rea Under the Conc. Time Curve AUC) calculation

- Two methods:
  - Model dependent: can be used only for one compartment IV bolus ←
  - Model independent: Can be used for any drug with any route of administration ←

How to calculate AUC?

كيف احسبها.

- The *trapezoidal rule* is a numerical method frequently used in pharmacokinetics to calculate the area under the plasma drug concentration-versus-time curve, called the *area under the curve* (AUC).

14

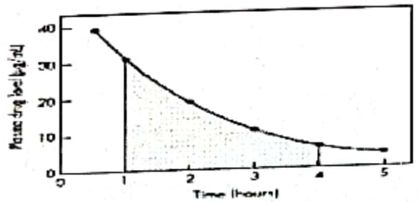


FIGURE 2-2 Graph of the elimination of drug from the plasma after a single IV injection.

Fig. 2-2 shows a curve depicting the elimination of a drug from the plasma after a single intravenous injection. The drug plasma levels and the corresponding time intervals plotted in Fig. 2-2 are as follows:

* AUC ← عكن عن طريق trapezoidal

فطريقة ثانية كن معطى

① dose at time zero / ② elimination rate constant ③ Vd ← مدخول

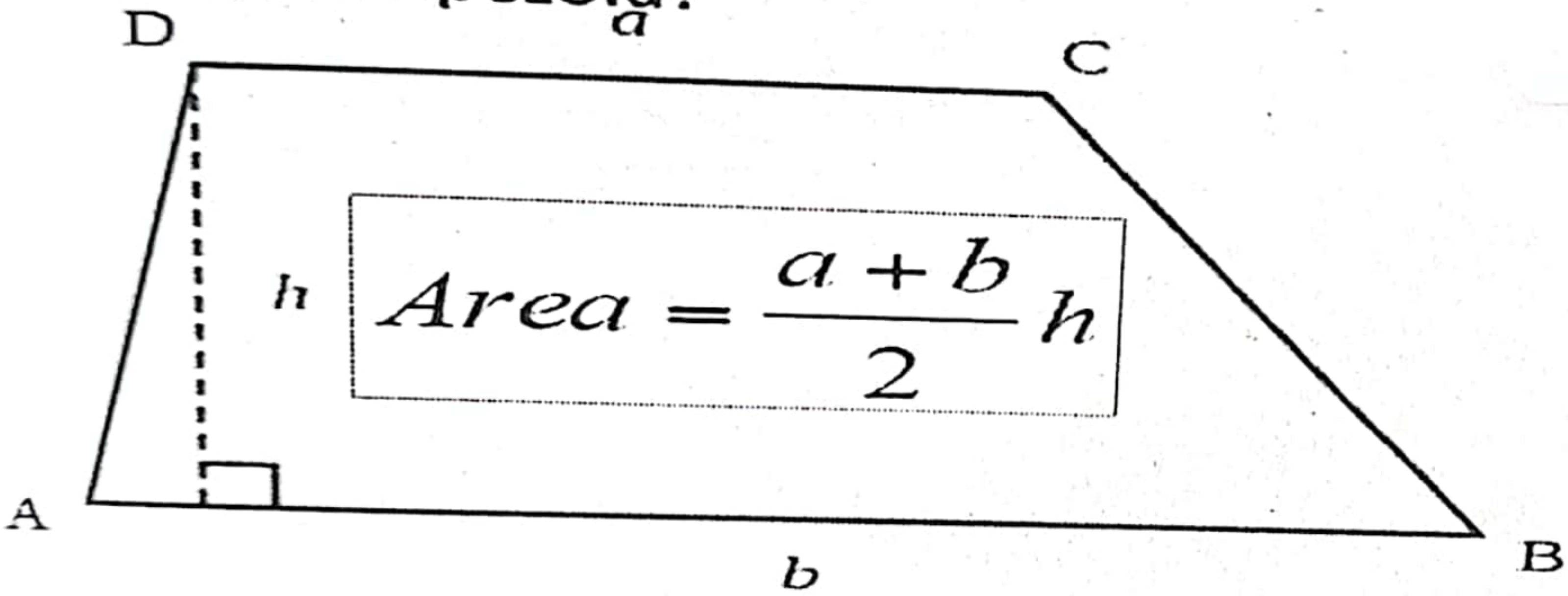
$$D_0 = K\ V_D\ [AUC]^{\infty}$$

ont,

15

For sure you know!

- What is the trapezoid?



- The area of the trapezoid is equal to what?

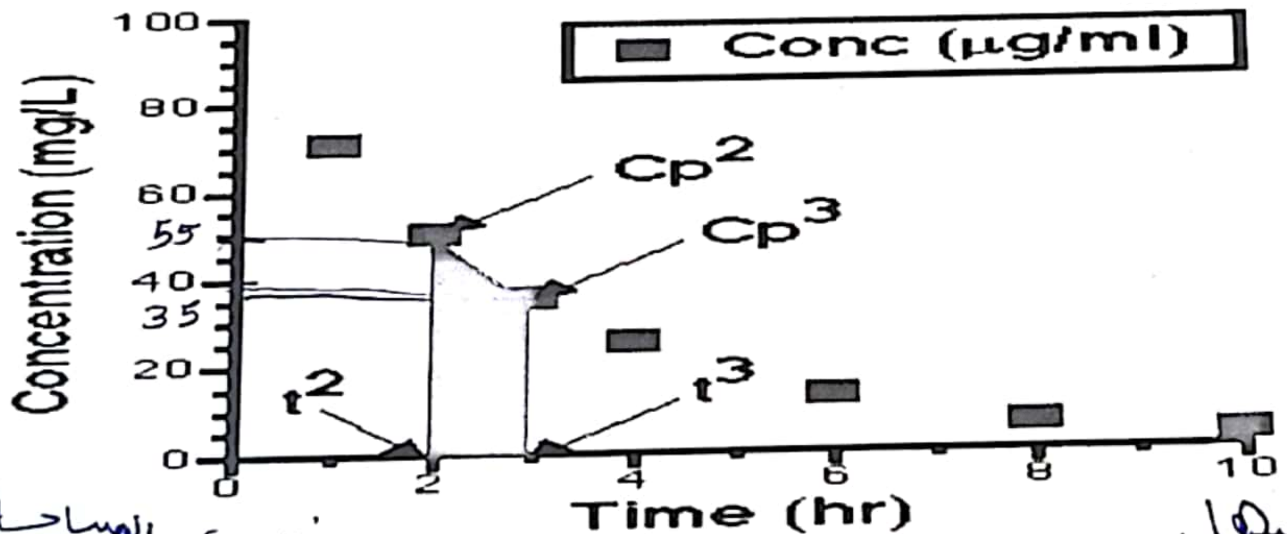
$= \frac{1}{2}(c_1 + c_2) * (t_2 - t_1)$

مجموع القاعدتين. الارتفاع

16

Cont,

Area between t2 and t3



نحسب المساحة بين الساعة ٢و٣.

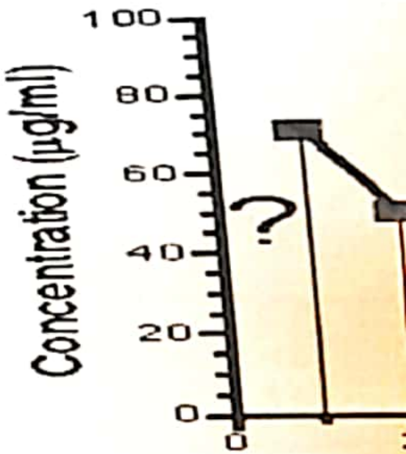
$$\frac{50+35}{2} * (t_2 - t_1)$$

$= 42.5$ mg/mL * h

نقسمها.

$$AUC = \frac{mass}{volume (time)^{-1}}$$

Cont,



ont,

17

- The first segment:
- We need to determine $C_p{}^o$ → HOW?

$$AUC_{0-1} = \left\{\frac{Cp_0 + Cp_1}{2} \bullet (t_1)\right\}$$

(t1) - t0

- The last segment:

$$AUC^{t_{last}-\infty} = \int_{t=t_{last}}^{t=\infty} Cp \bullet dt = \frac{Cp_{last}}{k}$$

- Then:

$$AUC^{0-\infty} = ??$$

AUC unit: Conc. * time
Ex: mg*ml-1 *h = mg*h/ml

→ concentration at ∞ → zero

Cont,

hours is calculated as 14.75 mg·h/mL, and the AUC between 3 and 4
. The total AUC between 1 and 4 hours is obtained by adding the three

18

$+[AUC]_{t_3}^{t_4}$

Time (hours)	Plasma Drug Level (μg/mL)
0.5	[illegible]
1.0	[illegible]
2.0	18.4
3.0	11.1
4.0	5.77
5.0	4.10

example

99% — t-half
→ (7) × t-half

Area under the plasma concentration versus time curve-Example

Assume the following data were obtained following intravenous administration of a drug (K=0.35). Calculate the AUC

Time (hr)	Conc (mg/L)	AUC of trapezoids
0	125	
1	88.75	106.88
2	62.5	75.63
3	43.75	53.13
4	31.25	37.50
6	15	46.25
8	7.75	22.75
10	3.875	11.63
Inf	0	11.1
	sum	364.82

متوقع

كم الوقت يلي احتاجه حتى يضل عندي 1% من الدواء.
احسب t-half بعدين أضربها ب 7

← هاد ممكن يجي سؤال زي هيك بالامتحان
وكن يعطي k ويطلب منك
تحسب t half

$\frac{Cp_{last}}{AUC}$

$\frac{dD}{dt}$ } هاي بتمثل elimination rate
متغيرة

Elimination rate

dose ّ هاي تغير في $\frac{dD}{dt} = \frac{-K * D}{}$ "
over time تغير في
هاي تمثل elimination rate constant ثابتة

Elimination rate constant (K)

- Elimination rate constant represents the fraction of drug removed per unit of time
- K has a unit of reciprocal of time (e.g. minute⁻¹, hour⁻¹, and day⁻¹)
- With first-order elimination, the rate of elimination is directly proportional to the serum drug concentration

K is an overall elimination constant

- K = K renal + K metabolism + K...
- All are responsible of decline of plasma concentration

k → Fraction of drug that be eliminated.

Frist order واحنا حكينا إنه في elimination rate ← elimination rate constant كيف

elimination rate غير عن فمختلفة غير عن elimination rate constant
Fixed ثابتة للدواء

Cont,

1- Plot log(C) vs. time

Elimination rate constant esti...

خطوات تقدير (K) من graph

1. Plot log(C) vs. time
2. Plot the best-fit line
3. Calculate the slope using two points on the best-fit line
4. Estimate K:

$$K = -Slope \cdot 2.303$$

Nafel

zero order على الدفتر مش حكينا إنه elimination rate ثابت لشي لأنه بيساوي elimination rate constant.

Cont,

2- Plot the best-fit line

Subject ________ Day ________ Date ________

(lec 4) pk fundamental parameter

1.

$$\frac{dD}{dt} = -K * D^n$$

n = zero

$$\frac{dD}{dt} = -K * D^0$$

$$\frac{dD}{dt} = -K * 1$$

elimination rate = elimination rate constant

Subject ________ Day ________ Date ________

لو جاب سؤال بالامتحان وطلب مني elimination rate وكان حاكي إنه zero order ← بحكي إنها بتساوي ← K
← دي elimination rate constant.

في حالة frist order

$n = 1$

يعني الحالة elimination rate راح تساوي

elimination rate constant ← يلي هي K ✱ مضروبة

ب D ← يعني اي تغير بالكمية راح

يتغير عندي elimination rate $\frac{dD}{dt}$ بس K راح تضل ثابتة

$k = 0.1\ h^{-1}$ ⟹ كل ساعة بيطلع 10% من الدواء.

10% ⟹ من الدواء صار له elimination خلال ساعة.

22

$k = 0.3\ week^{-1}$

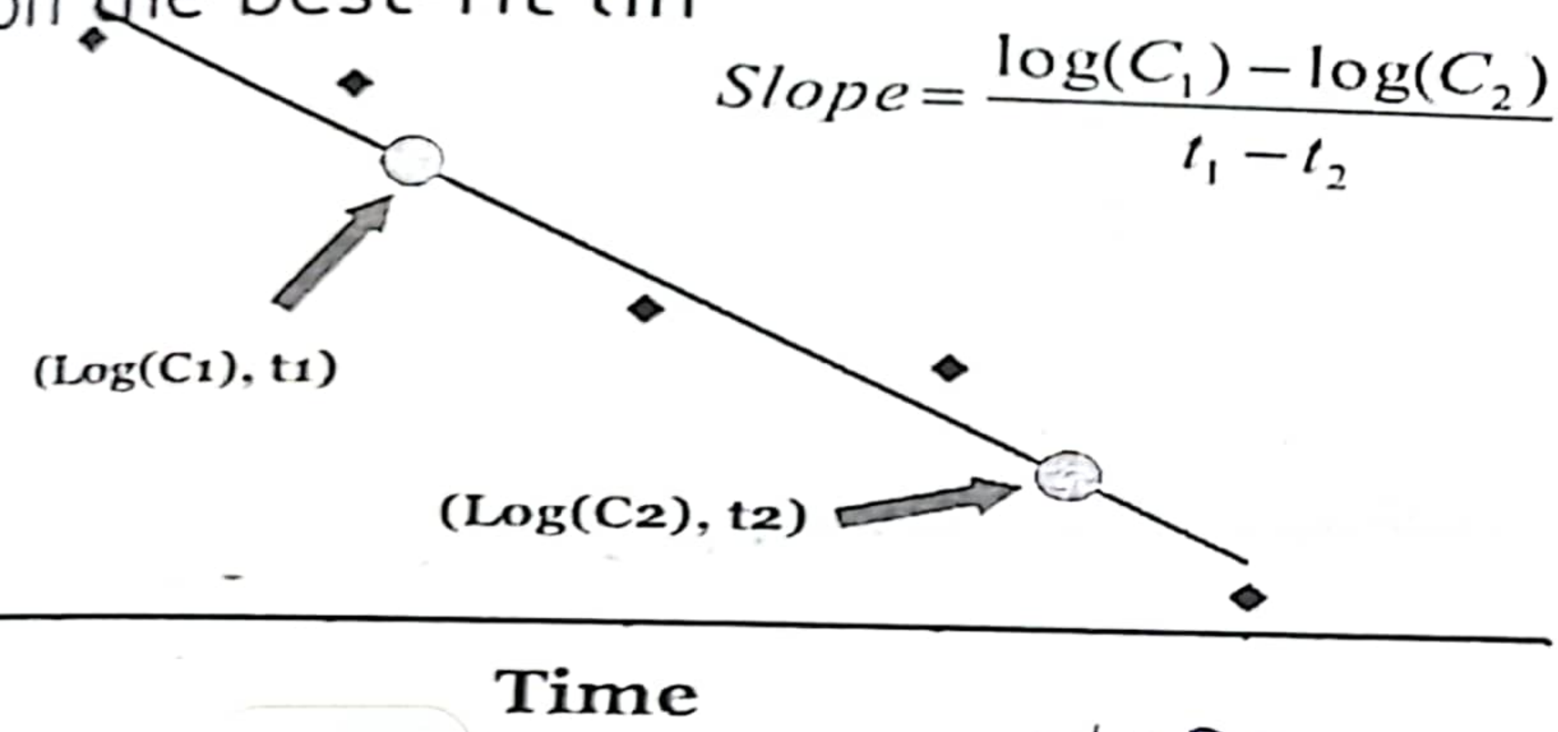
30% ⟹ 30% كل أسبوع يطلع من الدواء

* laws / three ways to calculat (k) ??!
⟹ slop
⟹ t-half
→ $\frac{dD}{dt} = -k * D^{n}$ ⟹ هو نفسه بطريقة ثانية $C = C_0 * e^{-kt}$

متى استخدم slop ⟵ ① لما يكون في عندي معطى بالسؤال concentration و الوقت zero.

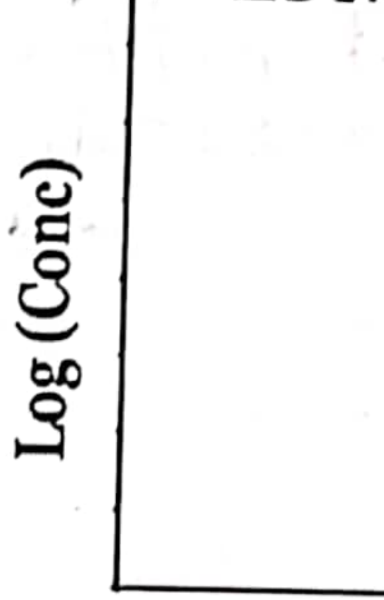
② ما في معطى t-half

alculate the slope using two points
on the best-fit lin



$$Slope = \frac{\log(C_1) - \log(C_2)}{t_1 - t_2}$$

4- Esti



23

$$\text{slope} = \frac{-k}{2.303}$$

$$k = -\text{slope} * 2.303$$

هون نركز ضرب وهي جاية بالامتحان .

e * 2.303

Elimination half life what the meaning of t-half??

هي الوقت يلي احتاجه حتى اتخلص من نصف الكمية أو نصف التركيز

- **Elimination half-life (t1/2)**
- Definition: Elimination half-life is the time it takes the drug concentration in the blood to decline to one half of its initial value.
- It is a secondary parameter :The elimination half-life is dependent on the ratio of clearance CL and VD.
- **Unit : time (min, h, day)**

كيف اصدرها

Elimination half life ($t_{1/2}$) estimation

- Two methods: $t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$
  - From the value of K:
  - Directly from Conc vs. time plot
    - Select a concentration on the best fit line (C1)
    - Look for the time that is needed to get to 50% of C1 → **half-life**

من القانون وين طريقة (K)

أو من graph

note!! t-half ثابتة لا تتغير. عند أي قيمة ثابتة.

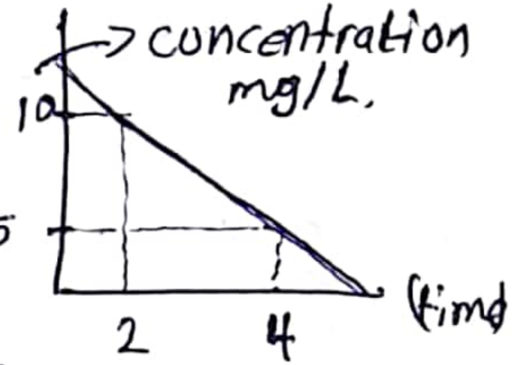
بأخذ اي تركيز مثلا 10 mg/L

شو نصف 10 mg/L ← هو 5 mg/L

كم الوقت يلي كان عند 5 mg/L آطرحة

من الوقت تبع 10 mg/L ← توضيح ع الرسمة.

بدكي t-half ← 2 = 4 - 2



Cont,

Calculation of t ½

$$\frac{C_0}{2} = C_0 * e^{-k(t_2-t_1)} \rightarrow \frac{C_0}{2} / (C_0) = ($$

$$\frac{C_0}{2C_0} = e^{-k(t_{1/2})} \rightarrow \frac{1}{2} = e^{-kt_{1/2}}$$

$$\rightarrow$$

$$\ln 0.5 = -kt_{1/2} \qquad -0.693 = -kt_{1}$$

الاشتقاق مش مطلوب. ←

$$\log(c) = \log c^0 - \frac{kt}{2.303}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$$

on

على ال t-half MD $C = (\frac{1}{2} c^0)$

(time

$$\log(0.5c^0) = \log c^0 - \frac{kt_{1/2}}{2.303}$$

$$\log(0.5)c^0 - \log c^0 = \frac{-kt_{1/2}}{2.303}$$

clearance

half ← 2 = 4 − 2 بدكي ...

Cont,

Elimination half life ($t_{1/2}$)

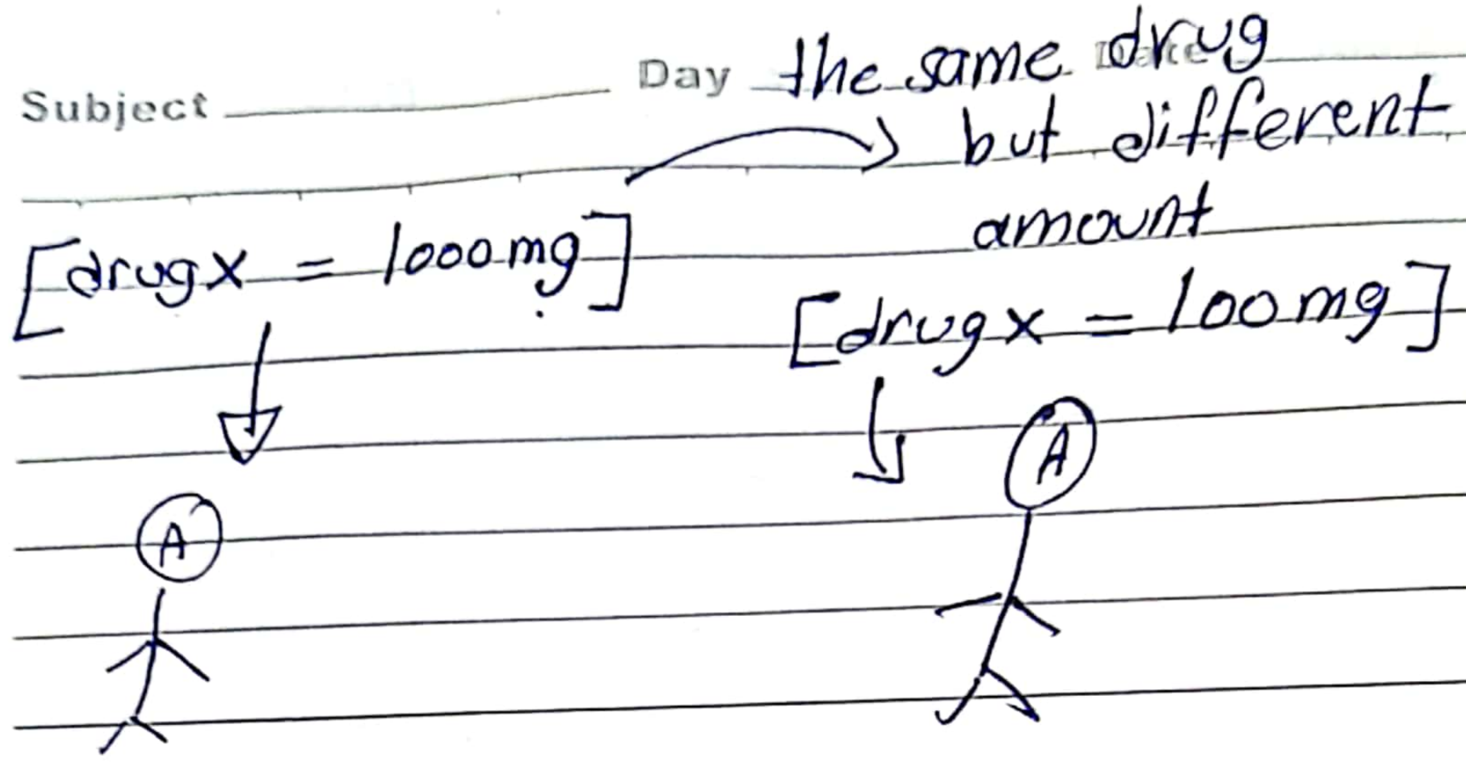
- In 1 half-life 50.0 % of the drug remains in the body and 50% of the drug is eliminated
- In 2 half-lives 25.0 % of the drug remains in the body, 75.0 % of the drug is eliminated
- In 3 half-lives 12.5 % remains in the body and 87.5 % of the drug is eliminated
- In 4 half-lives 6.25 % of the drug remains in the body, 93.75 % is lost
- In 5 half-lives 3.125 % of the drug remains in the body, 96.875 % of the drug is eliminated
- In 6 half-lives 1.563 % of the drug remains in the body, 98.438 % is lost
- In 7 half-lives 0.781 % of the drug remains in the body, 99.219 % is lost

طلع 99% من الدواء

- Thus over 95 % is lost or eliminated after 5 half-lives. Typically, with pharmacokinetic processes, this is considered the completion of the process [Although in theory it takes an infinite time]. Others may wish to wait 7 half-lives where over 99% of the process is complete.

5 ... لأنه في مراجع ... 7 t-half الدكتور هكذا ...

Subject ______ Day ______ Date ______



Are they spend the same time to get 1% of (drugx) inside plasma, is dose effect ?
(dose → amount)

the amount doesnot effect on t-half

الدواء زدت الجرعة أو قلت ← نفس t-half
ما راح تتغير.