

الصيدلة الحيوية

مقدمة:

من الناحية العلاجية، هناك أمران هامين لابد من أخذهما بعين الاعتبار:

1. كي يتمكن الدواء المأخوذ فمياً من إحداث تأثيره العلاجي بشكل فعال وآمن لابد له من أن **يتحرر** من الشكل الصيدلاني الذي يحويه.
- أن **يجتاز النسيج الظهاري** المبطن للأنبوب الهضمي ليصل إلى الدم ومن ثم يتوزع هناك ليصل بعدها إلى موقع التأثير المحدد.
2. أما الأمر الثاني فهو **قدرة الجسم على التخلص من الدواء بعد أن يكون قد أحدث تأثيره العلاجي** في موقع التأثير.

- دراسة هذه الأمور مهدّ لولادة فرعين جديدين أضيفا إلى علوم الصيدلة هما علم **الصيدلة الحيوية** Biopharmacy و**علم حركية الدواء** Pharmacokinetics.
- وقد تم تعريف علم الصيدلة الحيوية بأنه:
- العلم الذي يهتم بدراسة تأثير الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية وخواص المستحضر الصيدلاني والعوامل الفيزيولوجية المتعلقة بالكائن الحي على مصير الدواء في جسم الكائن الحي.
- أما **علم حركية الدواء** فقد تم تعريفه بأنه العلم الذي يتناول دراسة **تغيرات تركيز الدواء في الدم بدلالة الزمن** وبصورة أدق هو العلم الذي يدرس سرعة امتصاص وتوزع وإطراح الدواء من الجسم بدلالة الزمن.

التوافر الحيوي للدواء Bioavailability:

هو مدى extent وسرعة rate تواجد المادة الفعالة في منطقة التأثير The site of action.

- إذا نجحنا باختيار **طريقة التطبيق المثلى** واستطعنا أن نقوم بعملية **تصميم مناسبة للشكل الصيدلاني** فإنه يمكننا بذلك أن نؤثر على التوافر الحيوي.
- عندما تتم عملية الامتصاص الجهازى للدواء ستحدث عمليات التوزع Distribution والإطراح Elimination وهذه العمليات لا تتأثر بالشكل الصيدلاني للدواء.
- المراحل التي يمر بها الشكل الصيدلاني:

LADME

L: Liberation

M: Metabolism

A: Absorption

E: Excretion

D: Distribution

التحرر Liberation:

هو عملية تحرر المادة الدوائية من الشكل الصيدلي لكي يحدث له انحلال.

الامتصاص Absorption:

انتقال المادة الدوائية من منطقة الامتصاص The site of absorption إلى السوائل الفيزيولوجية عبر الأغشية الحيوية.

التوزيع Distribution:

توزيع المادة الفعالة بين الدم والنسج المحيطة.

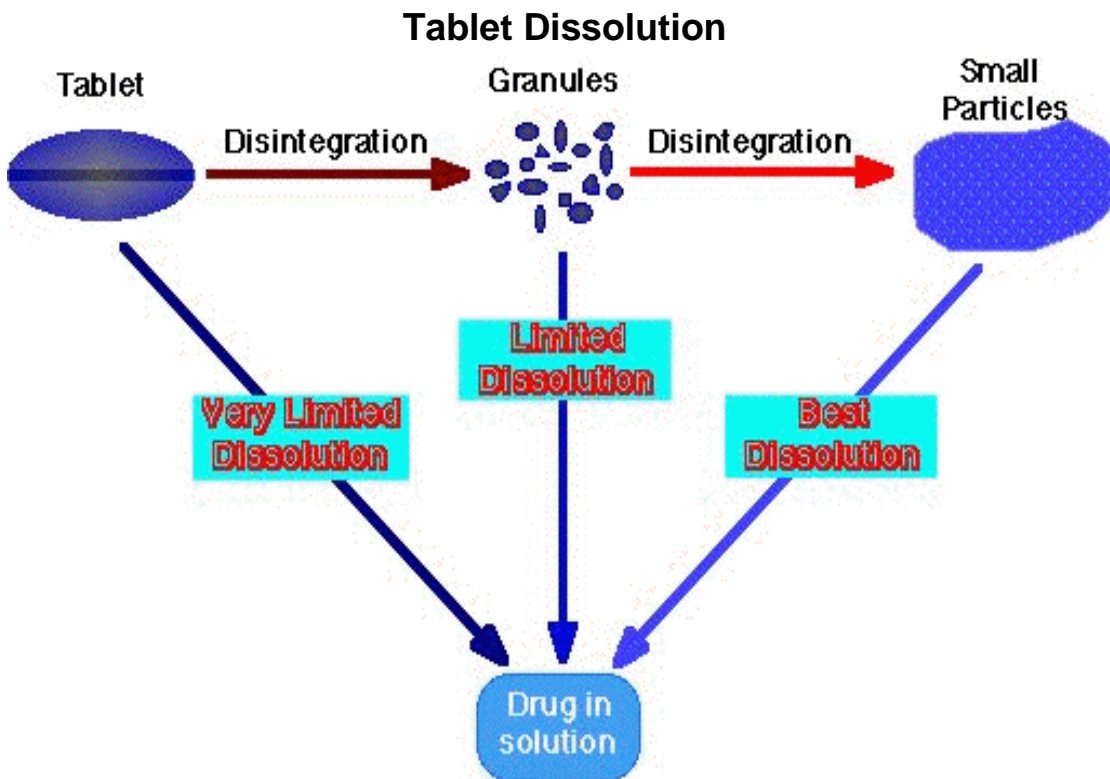
الاستقلاب Metabolism:

تحول المادة إلى شكل تصبح معه أكثر انحلالاً وأسهل لإطراحاً من قبل العضوية. ويتم ذلك بشكل أساسي من خلال الاستقلاب الكبدي (المرور الكبدي الأول First Pass Effect).

الإطراح Excretion:

التخلص من المادة بشكلها الثابت غير المتغير.

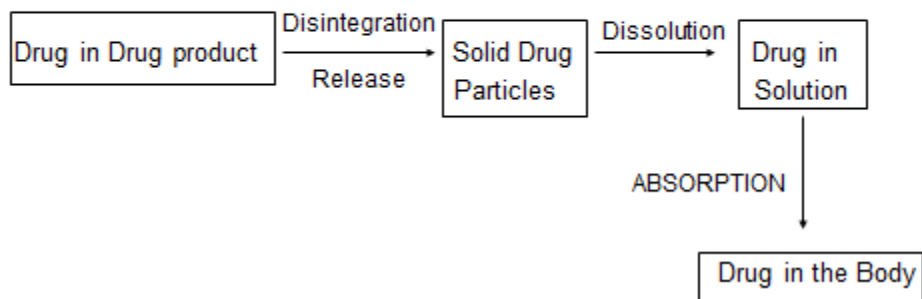
$$\text{Elimination} = \text{Excretion} + \text{Metabolism}$$



الخطوات المحددة لسرعة الامتصاص:

- إن امتصاص الدواء من الشكل الصيدلي المطبق هو نتيجة عدة خطوات لكل منها سرعة محددة:
- 1. تفتت المضغوظة وتحرر الدواء من الشكل.
- 2. انحلال الدواء في الوسط المائي.
- 3. الامتصاص عبر أغشية الخلايا إلى الدوران العام.

Drug Absorption



- الخطوة الأبطأ هي عادة الخطوة المحددة للسرعة النهائية للامتصاص Rate-limiting step of absorption.
- بالنسبة للأدوية **ضعيفة الانحلال** في الأوساط المائية فإن **سرعة الانحلال** هي الخطوة المحددة لسرعة الامتصاص وبالعكس فالخطوة المحددة لسرعة الامتصاص بالنسبة للأدوية التي تنحل بشكل جيد هي السرعة التي تعبر بها جزيئات الدواء المنحلة عبر الأغشية الخلوية.

Biopharmaceutical Classification System BCS

	Solubility	Permeability
Class 1	high	high
Class 2	low	high
Class 3	high	low
Class 4	low	low

ميثوبرولول - بروبراتولول

كينويفين - كاربامازيبين

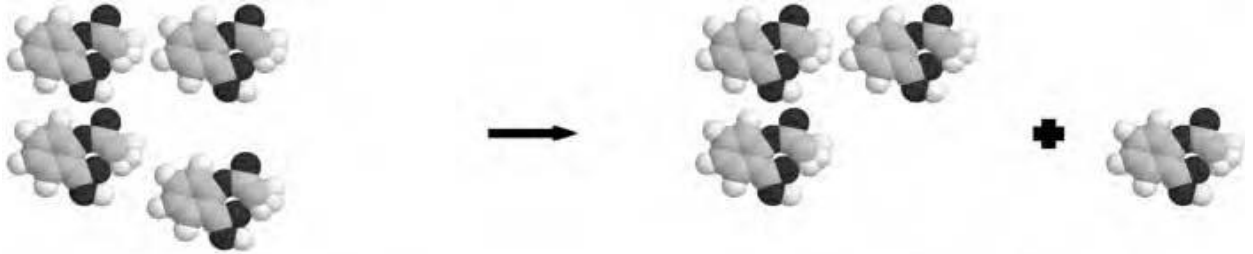
راتينيدين - أتينولول

فيروسيميد

خطوات الانحلال :Dissolution processes

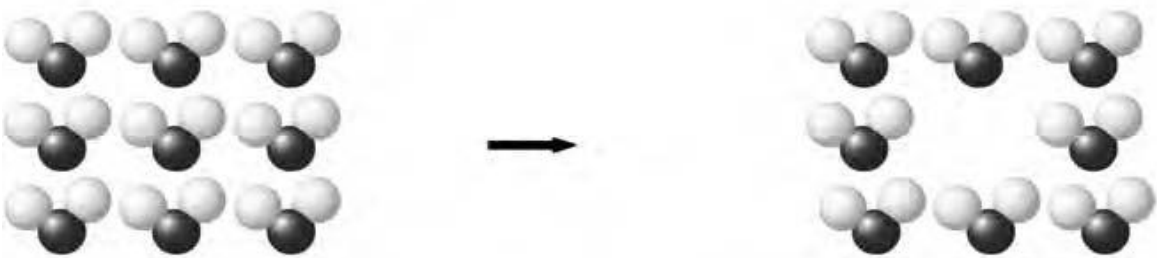
➤ **الخطوة الأولى: إزالة جسيمة الدواء من الطور الصلب:**

The removal of the drug molecule of the drug from the solid state

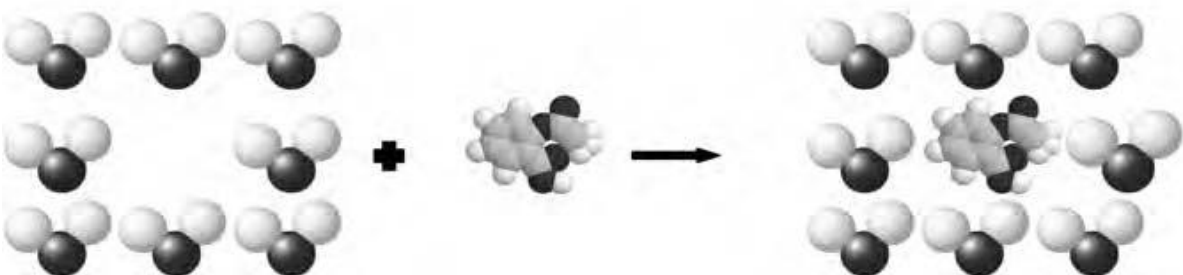


➤ **الخطوة الثانية: تشكيل تجويف في المحل:**

The formation of a cavity within the solvent



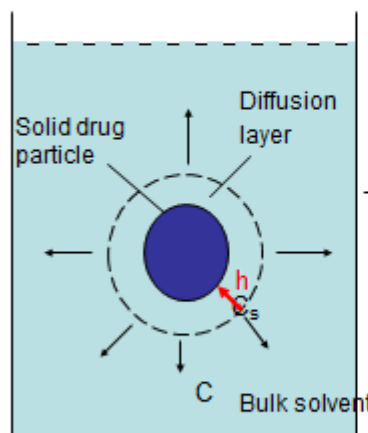
➤ **الخطوة الثالثة: توضع جسيمة الدواء ضمن هذا التجويف:**



وتشمل هذه المراحل تحطم الروابط.



Noyes and Whitney Equation



$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

$\frac{dC}{dt}$ The Rate of Dissolution with time

D Diffusion coefficient of the drug in solution

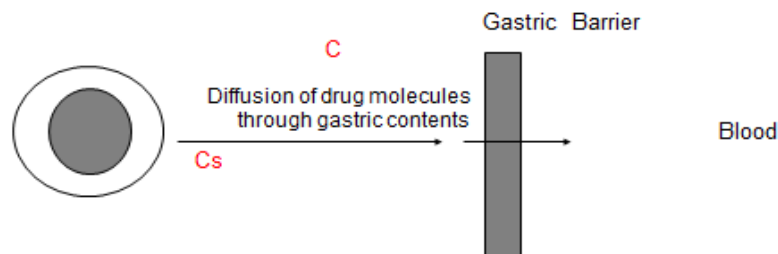
A Surface Area of the particle

C_s Conc. of the drug in the diffusion layer

C Conc. of the drug in the bulk solvent

h thickness of the diffusion layer

In the Stomach



$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

العوامل المؤثرة على سرعة الانحلال

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

معامل النفوذية

$$D = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot r \cdot \eta}$$

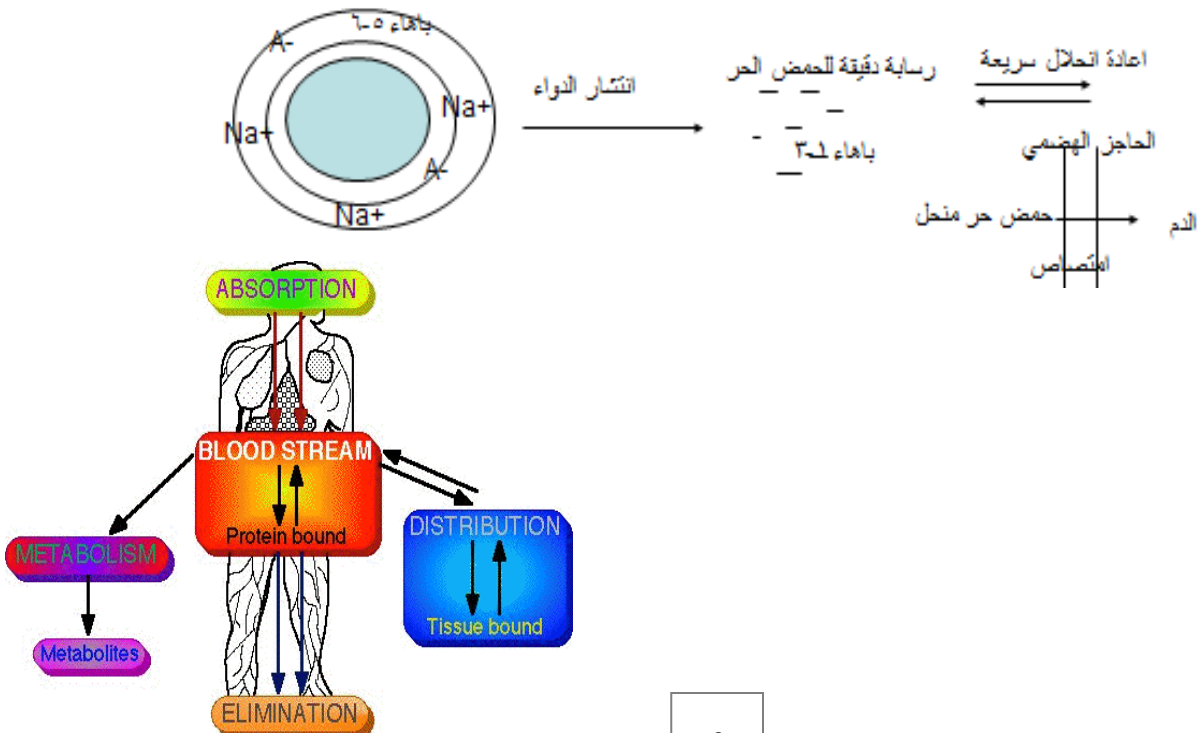
D يمكن أن تنقص بزيادة اللزوجة

D يمكن أن تنقص بزيادة الحجم الجزيئي

D يمكن أن تزداد بزيادة درجة الحرارة

الأملاح:

- إن سرعة انحلال الأدوية الحمضية الضعيفة في العصارة المعدية منخفضة نسبياً. إذا أمكن رفع باهء الطبقة الانتشارية عندها تزداد الانحلالية للدواء الحامضي في هذه الطبقة، وبالتالي سرعة انحلاله في السوائل الهضمية حتى ولو بقيت باهء الوسط المعدي على قيمتها المنخفضة.
- يمكن لباهء الطبقة الانتشارية أن تزداد إذا تغيرت الطبيعة الكيميائية للأدوية الحمضية الضعيفة من حمض حر إلى ملح قلوي وإن باهء الطبقة الانتشارية تكون أعلى من باهء الوسط الهضمي بفضل التأثير المعدل للشوارد القوية (شوارد الصوديوم أو البوتاسيوم) المتواجدة ضمن الطبقة الانتشارية.



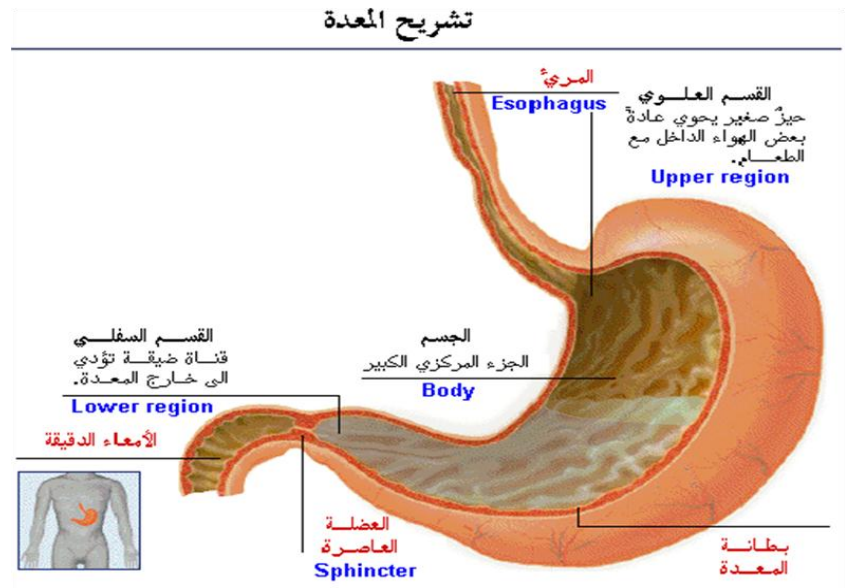
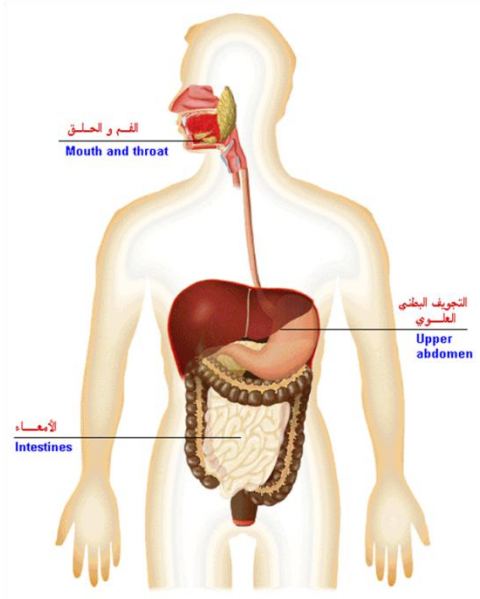
أجزاء جهاز الهضم:

(1) الفم:

يلعب دور ممر للدواء، التروية الدموية للفم عالية. pH اللعاب 7.4.

(2) المعدة:

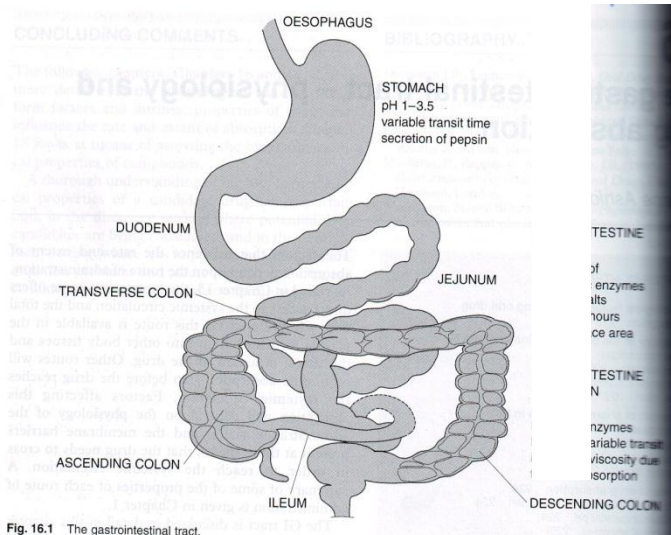
pH المعدة 1-3 وقد ترتفع بوجود الطعام.

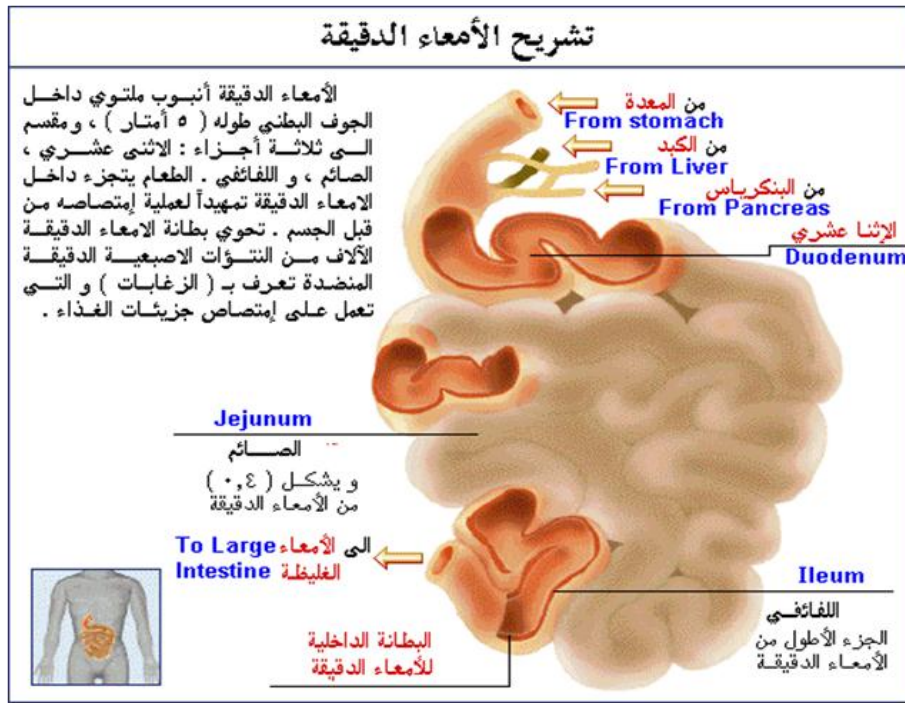


(3) الأمعاء الدقيقة:

- تتألف من **العفج** تصب فيه القناة الصفراوية والقناة المعثكلية، **والصائم واللفائفي**.
- تشكل الأمعاء الدقيقة سطح امتصاص واسع تبلغ مساحته بحدود 200 م² ويتمتع بتروية دموية غزيرة.
- تتألف من 3 أقسام:

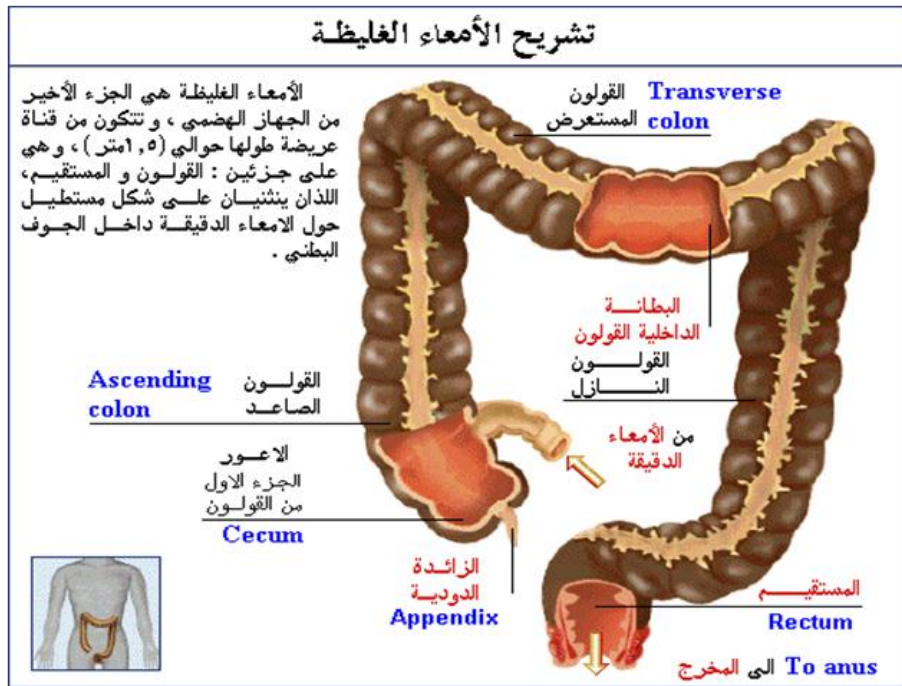
- العفج (الاثني عشر) duodenum.
- الصائم jejunum.
- اللفائفي Ileum.





(4) الأمعاء الغليظة Colon:

وتشكل الجزء الأخير من جهاز الهضم وهو بطول (1.5 متر). وتتألف الأمعاء الغليظة من الأعور والقولون Colon والمستقيم الذي ينتهي بفتحة الشرج.



درجة حموضة أجزاء الأنبوب الهضمي:

1. المري والمعدة:

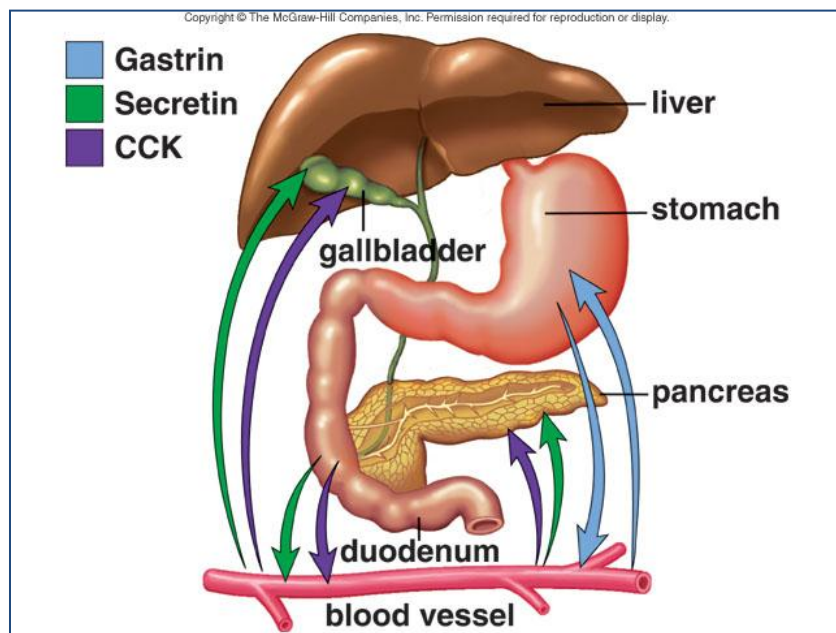
درجة حموضة pH لمعة المري تتراوح ما بين 5 و6.

أما درجة حموضة pH مفرزات المعدة والتي لا تتجاوز 50 مل في حالة الجوع ما بين 1 و3.5. وتزداد درجة pH في حالة الامتلاء لتصبح ما بين 3 و7 حسب مكونات الطعام.

2. الأمعاء الدقيقة:

- تختلف درجة حموضة pH الأمعاء أيضاً باختلاف جزء الأمعاء المدروس؛ فتكون بحدود 4.9 – 6.4 في العفج وبتحود 4.4 – 6.5 في الصائم عندما يكون فارغاً.

- ولكن هذه القيمة ترتفع لتصبح بحدود 5.2 في العفج وبتحود 5.2 – 6.2 في الصائم عندما يكون ممتلئاً بالطعام.
- ارتفاع درجة حموضة العفج يمكن رده إلى إفراز العفج لشوارد البيكربونات، كذلك مفرزات البنكرياس والكبد (الصفراء).
- أما درجة حموضة الجزء الأخير من الأمعاء الدقيقة (اللفائفي) فتكون مرتفعة بالنسبة إلى سابقتها وهي تتراوح ما بين 7 - 8 ولا تتأثر بوجود الطعام.



3. الأمعاء الغليظة:

تنخفض درجة الحموضة pH في الجزء الأول من الأمعاء الغليظة بسبب تشكل (حمض الزبدة وحمض اللين) من تخمر السكريات بواسطة البكتيريا التي تتواجد بكثرة في الكولون لتصبح بحدود 5.5، لكن درجة الحموضة تعود للارتفاع في الأقسام التالية لتصبح ما بين 7 - 8.

الطريق الذي يسلكه الشكل الصيدلاني ضمن الأنبوب الهضمي:

- عند تناول الشكل الصيدلاني، فإنه يمر من الفم إلى المعدة عبر المري، وتستغرق هذه العملية حوالي 15 ثانية.
- بعد أن يجتاز الشكل الصيدلاني المري يصل إلى المعدة ويمكث هناك فترة من الزمن وهذه الفترة تسمى **زمن التفريغ المعدي** Gastric emptying time. وهو الزمن اللازم لمغادرة الشكل الصيدلاني للمعدة.
- وهذا الزمن **متغير بشدة**، ويعود لحالة المعدة إذا كانت فارغة أو ممتلئة Fed / fasted state، ويتراوح ما بين 5 - 120 دقيقة وفي بعض الحالات يمكن أن يصل حتى 12 ساعة.

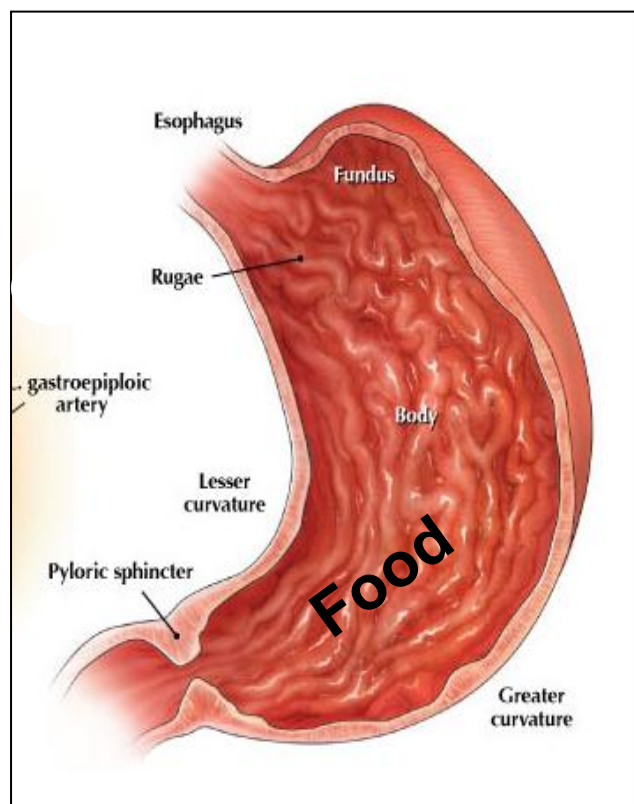
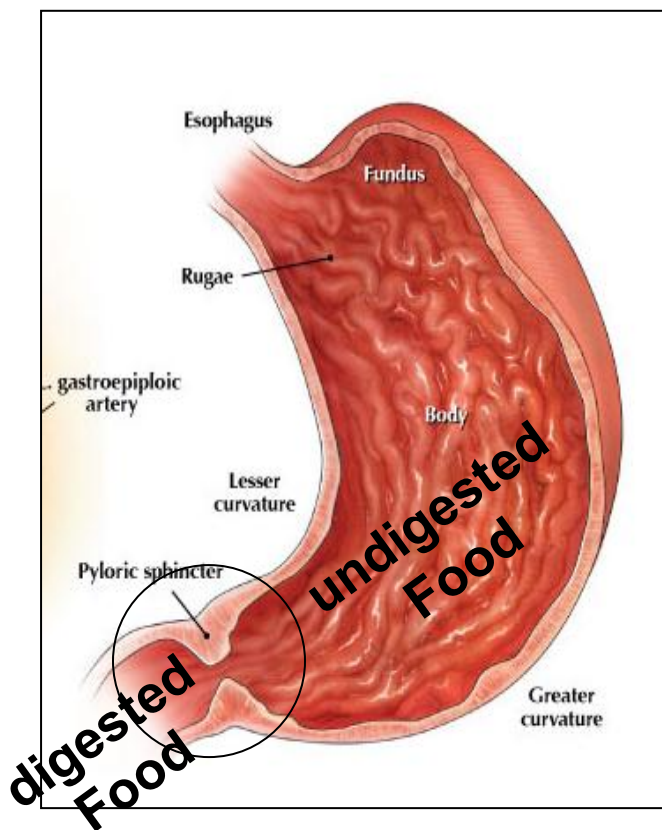
زمن الإفراغ المعدي Gastric Emptying Time:

هو من أهم الأزمنة المؤثرة على سرعة امتصاص الدواء المعطى فموياً لأن معظم الأدوية ستمتص من الأمعاء الدقيقة.

السرعة التي ستصل بها الأدوية إلى الأمعاء الدقيقة هي السرعة المحددة للامتصاص

تأثير الطعام على حركية المعدة Gastric motility in the fed state:

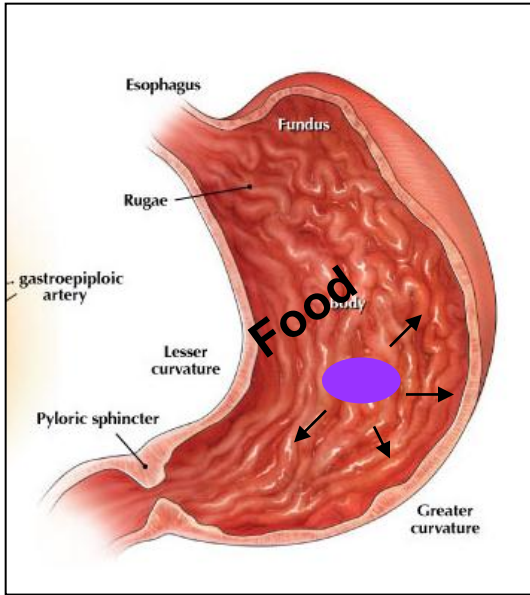
يمر الماء والكتلة الطعامية المهضومة المصغرة بينما الجزيئات الكبيرة التي لم تهضم (أكبر من 2 - 3 ملم) لا تمر بل تستقر في قاع المعدة.



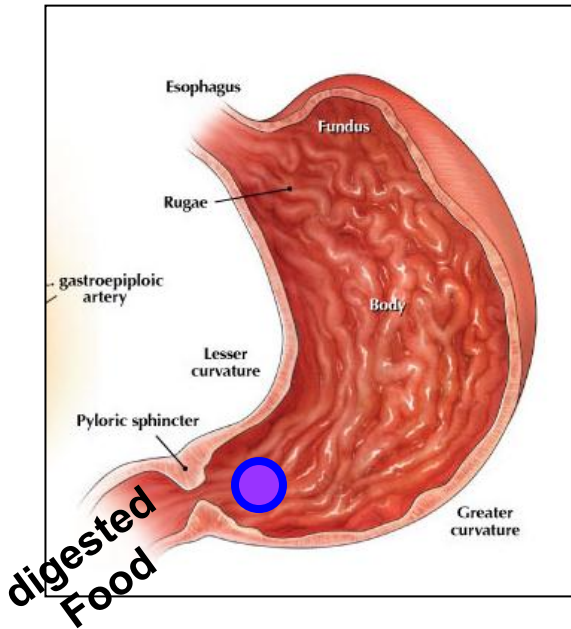
المضغوطات الملبسة معوياً **Enteric coated tablets**:

➤ في حال أدى الطعام إلى رفع درجة الـ pH كثيراً ينحل الغلاف المعوي وتحرر محتوياتها.
النتيجة تكون:

- إما تأثيرات جانبية غير مرغوب بها.
- أو تخرّب الدواء.



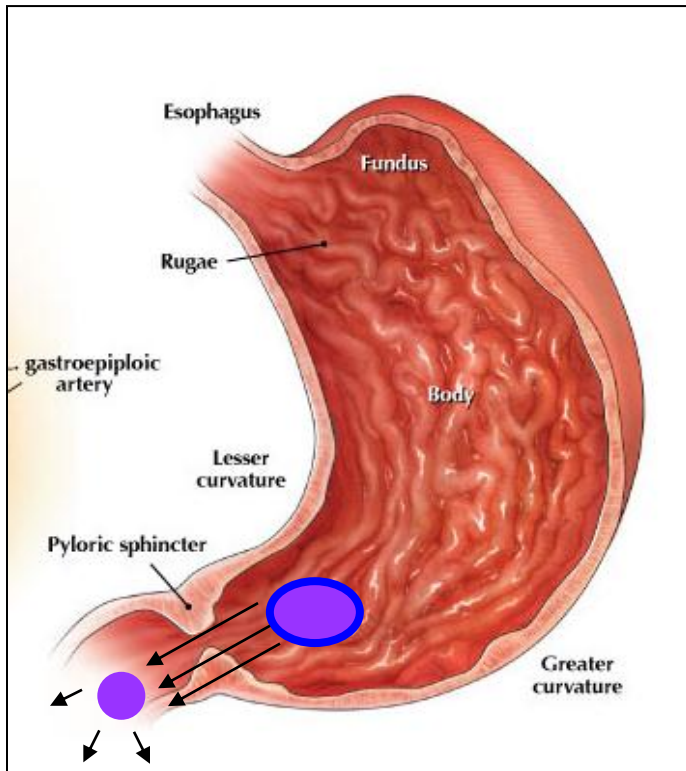
➤ في حال لم ترتفع درجة الـ pH كثيراً وبقي التلبس ثابتاً فستبقى في المعدة حتى يتم تفريغ كامل محتوياتها.
هذه العملية تستغرق **1.5 - 3 ساعات** وهذه المدة تختلف حسب طبيعة الوجبة.



تناول الوجبات المتتالية من الطعام لا يسمح للمعدة أن تفرغ المضغوطة وبالتالي ستبقى المضغوطة مستقرة في المعدة (حتى **12 ساعة** أحياناً) وهذا سيؤثر على الفعل العلاجي المنتظر.

حركة المعدة في طور الصيام Gastric motility in the fasting state:

1. **الطور الأول:** طور الكمون. المعدة ساكنة وهادئة والتقلصات المعدية نادرة (30 – 60 دقيقة).
2. **الطور الثاني:** تزداد فيه التقلصات لكنها غير منتظمة (20 – 40 دقيقة).
3. **الطور الثالث:** (5 – 15 دقيقة). تحدث تقلصات شديدة ومنتظمة لإخراج كل ما فيها باتجاه الأمعاء الدقيقة وهذا يسمى **Housekeeper wave** الموجة الكانسة أو المنظفة.



تأخير كبير في الفعالية العلاجية!

مصر الأشكال الصيدلانية الفموية في حال المعدة الفارغة والمعدة

الممتلئة:

- في حال أخذ الدواء على **معدة فارغة** تمر الأشكال الصيدلانية السائلة والحبيبات Pellets والمضغوطات كلها في طور Housekeeper wave، فحسب زمن مجيء هذا الطور يتغير الإفراغ المعدي (ربما 5 دقائق، وربما 2 ساعة)، فالصدفة تلعب دوراً هنا.
- أما في حال أخذ الدواء على **معدة ممتلئة:** فإن الأشكال الصيدلانية السائلة تمر بسرعة دون مشاكل، وأيضاً الـ Pellets (التي حجمها أقل من 2 ملم) والمضغوطات المتفتتة في المعدة كلها تمر دون مشاكل.
- أما المضغوطات (المطولة – المبرمجة – الملبسة معوياً) والتي لا تتحطم في المعدة، تبقى في المعدة الممتلئة طول فترة الامتلاء.

ملاحظة: في حالة الامتلاء:

فإن السوائل والحبيبات والمضغوطات المتفتتة يتم إفراغها من المعدة مع الطعام المهضوم (الأجزاء الأصغر من 2 ملم). بينما الأشكال الصيدلانية ذات التأثير المتأخر enteric coated فيمكن أن تحتجز في المعدة لفترات طويلة ولن تغادر المعدة حتى طور الجوع التالي لذلك **يجب إعطاؤها على معدة فارغة!!**

- **المعي الدقيق:** لا يميز بين الأشكال الصلبة والسائلة، أو الكبيرة والصغيرة، أو الامتلاء والفراغ، لذلك زمن النقل فيه ثابت ويتراوح ما بين 3 – 5 ساعات.
- وبعد أن يجتاز الشكل الصيدلاني الأمعاء الدقيقة يصل إلى **الكولون** حيث أن زمن النقل فيه متغير بشدة ويتراوح ما بين 5 – 72 ساعة.

العقات التي تواجه الشكل الصيدلاني أثناء مروره ضمن الأنبوب الهضمي:

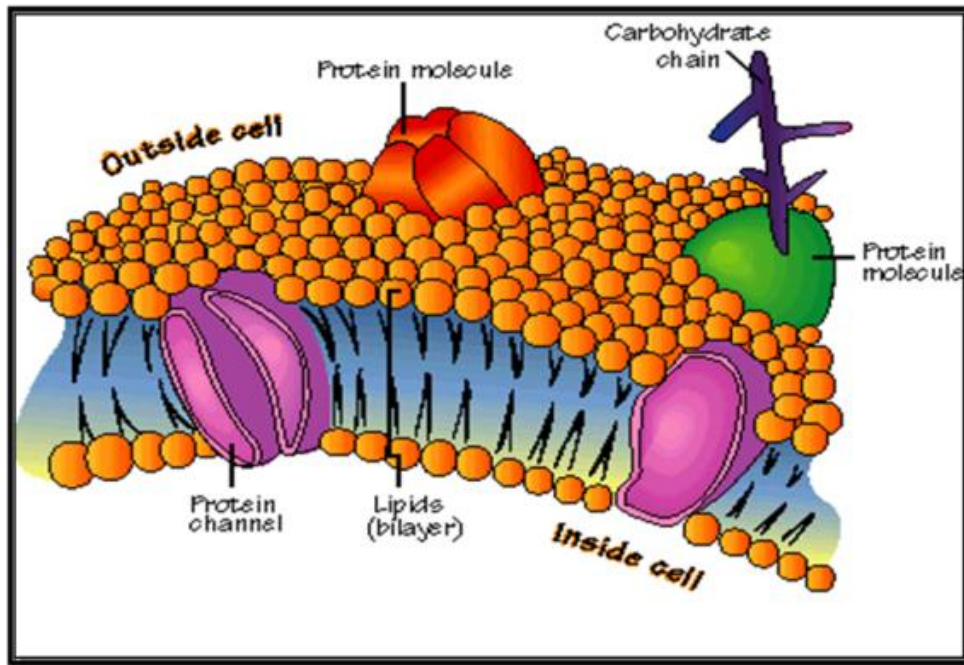
من المعروف أنه حتى يحدث الدواء تأثيره العلاجي المطلوب عليه أن يجتاز مجموعة من الحواجز ويصل إلى مكان التأثير بكمية محددة وضمن زمن محدد ويتفاعل مع المستقبلات الموجودة هناك، عليه أولاً أن **يتحرر** من الشكل الصيدلاني الموجود ضمنه وأن يكون **ثابتاً** في الأوساط الحيوية التي يجتازها قبل أن يصل إلى الأغشية الحيوية المبطن للأنبوب الهضمي وأن يكون قادراً على **اجتياز** هذه **الأغشية الحيوية** لينتقل بعدها إلى الدم الذي ينقله إلى العضو المراد ليحدث تأثيره هناك. وفي الدم يتوزع الدواء ويتعرض للاستقلاب والإطراح.

- **الانحلال:** لن يحدث امتصاص للدواء ما لم يحدث له انحلال أولاً، ويجب أن يبقى الدواء منحللاً في المحلول بعد انحلاله، لأن هناك بعض الأدوية تترسب بعد انحلالها بتغير درجة الـ pH، كذلك يجب ألا يرتبط مع مكونات الطعام (التتراسكلين يرتبط مع الكالسيوم والحديد، ويشكل معقداً غير منحل وغير قابل للامتصاص).
- **الثباتية الكيميائية:** يجب على الدواء أن يكون ثابتاً في درجات حموضة أجزاء الأنبوب الهضمي المختلفة أثناء اجتيازه ومروره عبرها التي قد تغير الانحلالية أو تخرب الدواء كيميائياً.
- **الثباتية الحيوية:** يجب أن يكون الدواء مقاوماً للتخرب الأنزيمي في الأنبوب الهضمي.
- **الامتصاص:** يجب أن يكون الدواء قادراً على اجتياز **الطبقة المخاطية المبطن للجهاز الهضمي** دون الارتباط بها، ويجب أن يكون الدواء قادراً على **اجتياز الطبقة المائية بين الخلايا** وأن يكون قادراً على **اجتياز الغشاء الظهاري المبطن للأمعاء الدقيقة**. وبعد ذلك يصل الدواء للدم، بعد أن يذهب إلى الكبد حيث أنه يجب أن يكون مقاوماً للتخرب الكبدي، ثم يتوزع في كل أنحاء الجسم عبر الدوران الجهاز.

إن الأدوية الفموية يمكن أن تتعرض بشكل مضاعف لتأثير الاستقلاب الكبدي من خلال الوريد البابي الذي سينقل الدواء إلى الكبد قبل مروره إلى الدم وهذا **يسمى المرور الكبدي الأول**.

بنية الغشاء المبطن للأنتوب الهضمي:

يشكل الحاجز الرئيسي أمام امتصاص الأدوية الفموية، وهو غشاء معقد في بنيته يتألف من ليبيدات وبروتينات وليبوبروتين وسكاكر متعددة. وهو ذو **طبيعة ليبيدية** يتألف من ليبيدات تتوضع بشكل طبقة ثنائية Bilayer structure، تتخللها طبقة ذات طبيعة مائية. وتحتوي جزيئات بروتينية وبروتينات ليبيدية وعديدات سكاكر.



I. Absorption

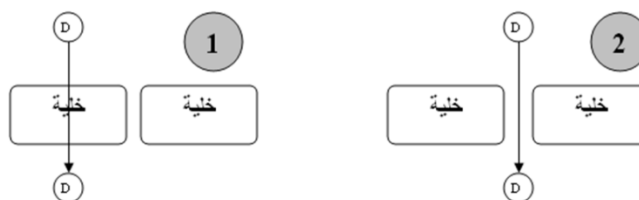
هو انتقال جزيئات الدواء من موقع الامتصاص الذي انحلت فيه إلى موقع التأثير.

بالنسبة للأدوية المطبقة **فمويًا** فيعرف الامتصاص بأنه عبور جزيئات الدواء عبر الأغشية الحيوية لتصل إلى الدم الذي سيوزعه إلى موقع التأثير لكي يعطي الفعالية العلاجية.

آليات امتصاص الأدوية عبر الغشاء المبطن للأنتوب الهضمي:

A. النقل عبر خلوي: ويكون المرور عبر غشاء الخلية.

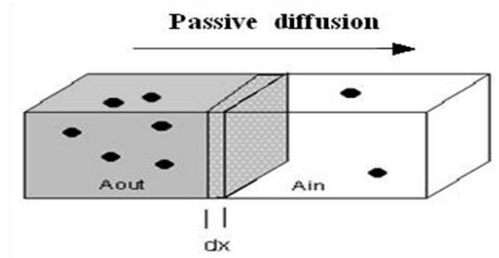
B. النقل بين الخلايا: حيث تمر المواد عبر الممرات الفاصلة بين الخلايا (ينتقل الماء والجزيئات المنحلة بالماء بهذه الطريقة وبشكل خاص الشوارد مثل شوارد الكالسيوم والسكريات والحموض الأمينية وغيرها).



❖ أما في الطريق عبر الخلايا Transcellular route فيتم الامتصاص بعدة آليات:

1. الانتشار المنفعل Passive diffusion:

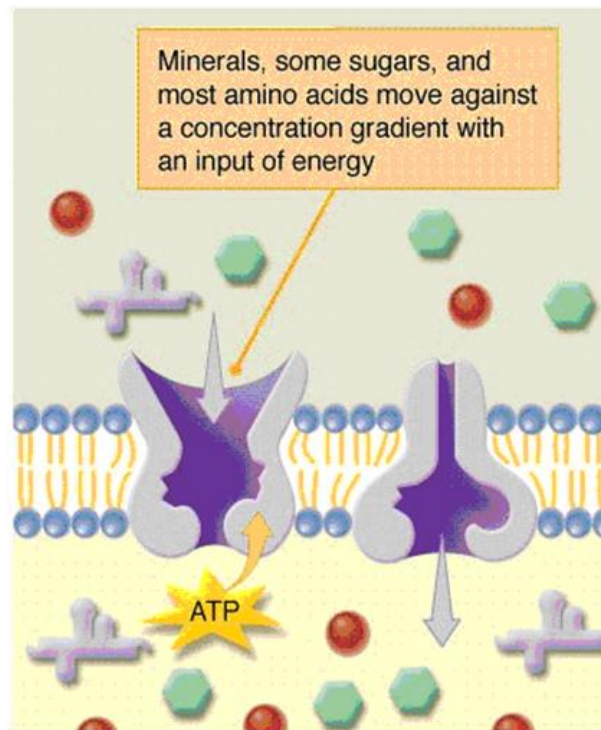
- وهي آلية يتم فيها انتقال المواد من **منطقة التركيز المرتفع إلى منطقة التركيز المنخفض**، ويتميز بأنه لا يحتاج لطاقة، غير قابل للإشباع، غير قابل للتثبيط التنافسي، ولا يتطلب وجود حامل.



- تنتقل معظم الأدوية بهذه الآلية من التركيز المرتفع (في المعدة والأمعاء) إلى التركيز المنخفض (الدم).
- ويوصف الانتشار المنفعل بقانون فيك الأول **Fick's first law**.

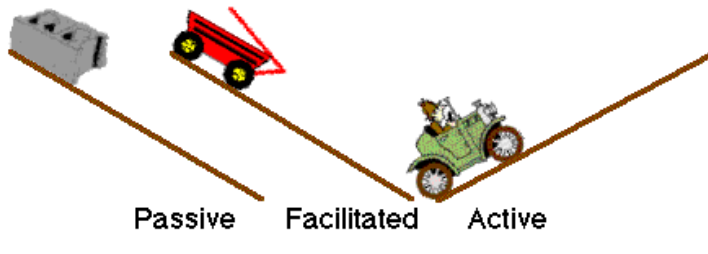
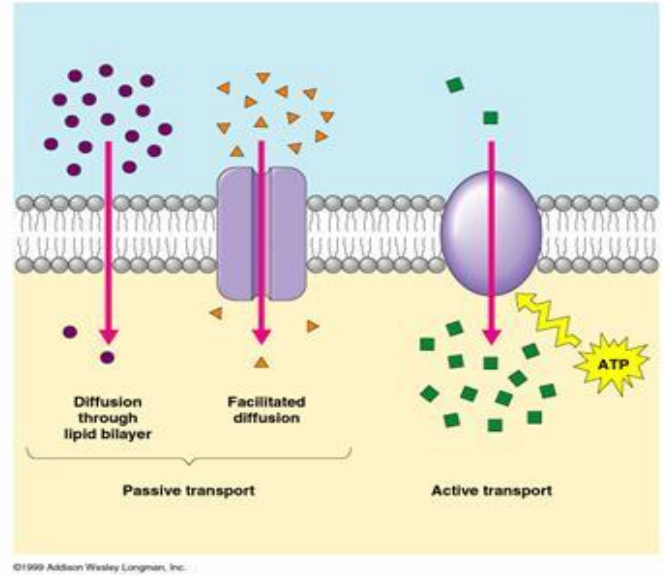
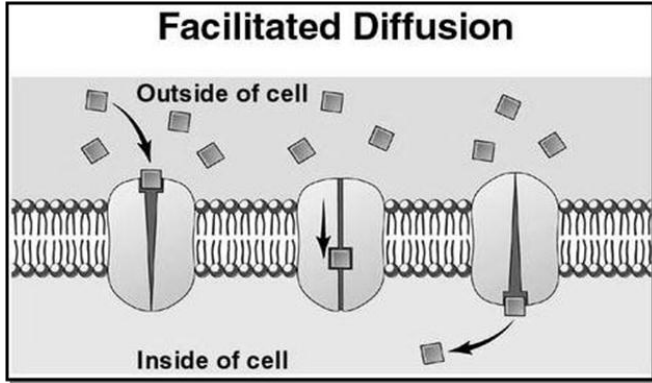
2. النقل الفعال Active transport:

- تتميز هذه الآلية بأنه يتم فيها انتقال المواد **عكس مدرج التركيز** من التركيز المنخفض إلى التركيز المرتفع، **ويحتاج لطاقة** يؤمنها من تحول ATP إلى ADP، وهو يحتاج كذلك إلى **حوامل** وهي بروتينات نوعية موجودة في الغشاء الخلوي.
- ويتميز بأنه **قابل للإشباع** بسبب وجود عدد محدد من النواقل البروتينية. كما أنه **قابل للتثبيط التنافسي** أي إذا كان لدواءين تركيب كيميائي متشابه بالتالي أحدهما يثبط نقل الآخر، والمواد المنتقلة بهذه الطريقة هي **المواد المنحلة بالماء وكبيرة الحجم الجزيئي**، ويعتبر هذا النوع من النقل نقلاً نوعياً للدواء.



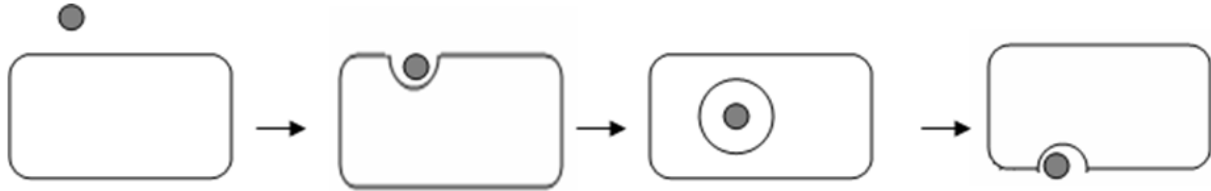
3. النقل الميسر Facilitated diffusion:

يشبه النقل المنفعل، فهو لا يحتاج لطاقة، والانتقال مع مدروج التركيز، لكنه يحتاج لحوامل تساعد على انتقال المواد.



4. النقل الحويصلي Vesicular transport:

- في هذه الآلية يبتلع جدار الخلية الجزيئات الواردة إليه، لتنفصل على شكل حويصل داخل الخلية، ثم يندمج الحويصل بعد ذلك بغشاء الخلية المقابل لتخرج المادة كما دخلت.



- وآلية النقل الحويصلي هذه هي الوحيدة التي لا تتطلب وجود الدواء في محلول مائي كي يتم امتصاصه، وهناك نوعان من النقل الحويصلي:
Pinocytosis: يمر بهذه الآلية السوائل والجزيئات الصغيرة المنحلة بالماء.
Phagocytosis: يمر بهذه الآلية الجزيئات الضخمة.

5. النقل بتشكيل زوج شاردي Ion-pair forming transport:

وهي عبارة عن عملية تلجأ إليها المادة المتشردة للدخول إلى الخلية لعدم قدرتها على الدخول وهي حاملة لشحنة معينة، لذلك تقوم هذه المادة **بالبحث عن شاردة مخالفة لها بالشحنة** في الوسط المحيط، ليشكلا معاً زوجاً غير مشحون (أكثر انحلالية في الدم) يسهل دخوله للخلية.

6. Paracellular Transport:

- هناك وصلات ضيقة جداً بين الخلايا. تستطيع بعض المواد الدوائية العبور من خلال هذه الوصلات لتصل إلى الأوعية الشعرية (الماء – الجزيئات الدوائية المنحلة بالماء) وهي الطريق لنقل **المواد الدوائية غير المنحلة بالدم**.
- بعض الدراسات تتجه نحو زيادة عبور هذه المواد من خلال تخريب هذه الاتصالات من خلال إضافة **بعض العوامل الفعالة على السطح مثلاً**.
- في الأمعاء الدقيقة تكون هذه الفتحات أكبر من غيرها.

سرعة الامتصاص The Rate of Absorption:

- **تحدد سرعة الامتصاص بـ:**
 - (1) الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء.
 - (2) طبيعة الغشاء.
 - (3) فرق التركيز الدوائي على طرفي الغشاء.
- حسب قانون فيك للانتشار Fick's First law of diffusion:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot A (C_{GI} - C_P)}{h}$$

D: Diffusion coefficient in the membrane

C_P: conc. of the drug in the plasma

A: surface area of membrane

h: membrane thickness

C_{GI}: concentration of the drug in the gastrointestinal lumen

- كما هو واضح من المعادلة السابقة فإن **سرعة الامتصاص تتناسب طردياً مع المساحة السطحية المتوفرة للامتصاص** ، لذلك تعتبر الأمعاء الدقيقة وخاصةً العفج منطقة الامتصاص الأساسية.
- ملاحظة: يتميز الحاجز الدماغي الدموي (Blood Brain Barrier) BBB بأنه سميك بسبب وجود Glial Cells التي تزيد سماكة هذا الحاجز.
- **كما أن سرعة الامتصاص تكون أكبر عندما يزداد الفرق ما بين C_{GI} و C_P.**
- نلاحظ أن C_P أصغر بكثير من C_{GI} (بسبب توزع الدواء بعد وصوله إلى الدم وتمديده، الارتباط مع بروتينات البلازما).

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_{GI} - C_P)$$

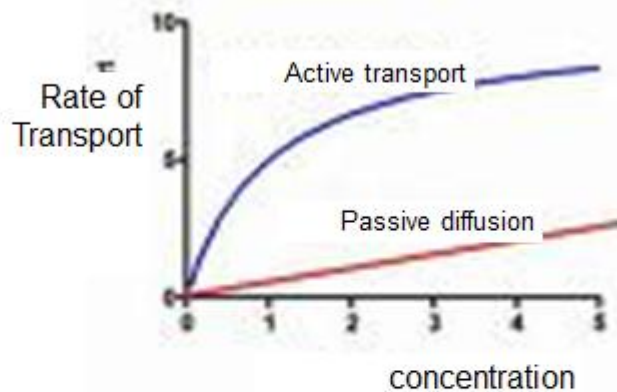
$$(C_{GI} - C_P) \sim C_{GI}$$

$$\frac{D \cdot A}{h} = k$$

$$\frac{dQ}{dt} = k \cdot (C_{GI})$$

First-order kinetic process

- كلما زادت الجرعة (وبها يزداد C_{GI}) زادت سرعة الامتصاص.
- أما سرعة الامتصاص في النقل الفعال فتزداد بزيادة الجرعة حتى حد معين تشبع بعده الحوامل.

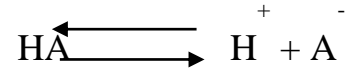


نلاحظ في حالة النقل **المنفعل**: معدل امتصاص الدواء يزداد بشكل خطي مع التركيز
أما في حالة النقل **الفعال** فإن معدل الامتصاص يزداد مع زيادة التركيز إلى أن
تتبع كل الوسائط ويزيادة التركيز بعدها لا يتغير معدل الامتصاص

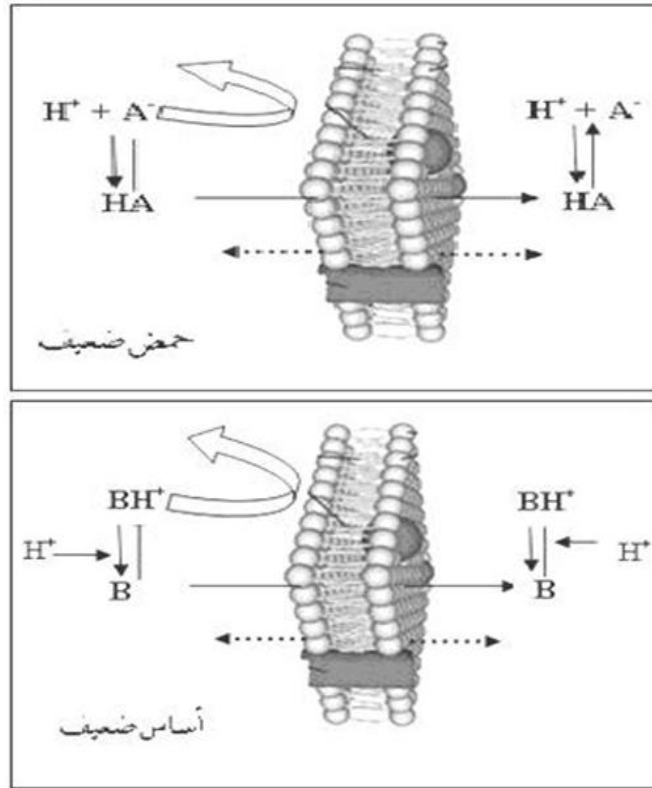
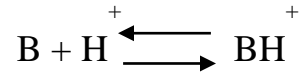
- إذاً في حالة النقل **المنفعل** تتناسب سرعة الامتصاص طرماً مع C_{GI} (تركيز الدواء المنحل القابل للامتصاص والموجود في منطقة الامتصاص (the site of absorption) وذلك في حال فرضنا أن **كل التركيز قابل للامتصاص**.
- إن معظم المواد الدوائية هي عبارة عن **حموض ضعيفة** نذكر منها مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، الغلوكوكورتيكوئيدات. أو **أسس ضعيفة** نذكر منها حاصرات β .

- تتواجد هذه الأدوية في المحاليل بحالة توازن ما بين الشكل المتشرد ionized والشكل غير المتشرد non-ionized حسب درجة حموضة الوسط pH وثابتة التشرد للدواء pK_a .
- في حالة الحموض والأسس الضعيفة فعندما تنتشر في الأوساط المائية تكون موجودة بشكل متشرد وغير متشرد -الشكل النهائي منحل-

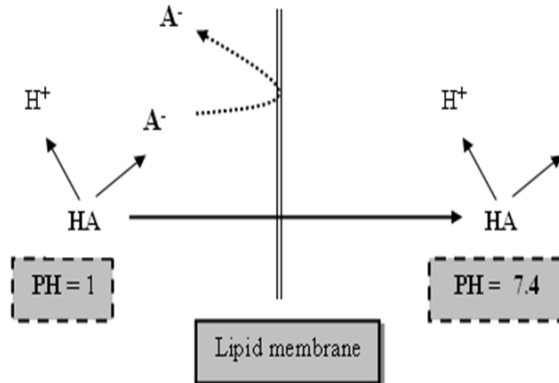
تشرد حمض ضعيف



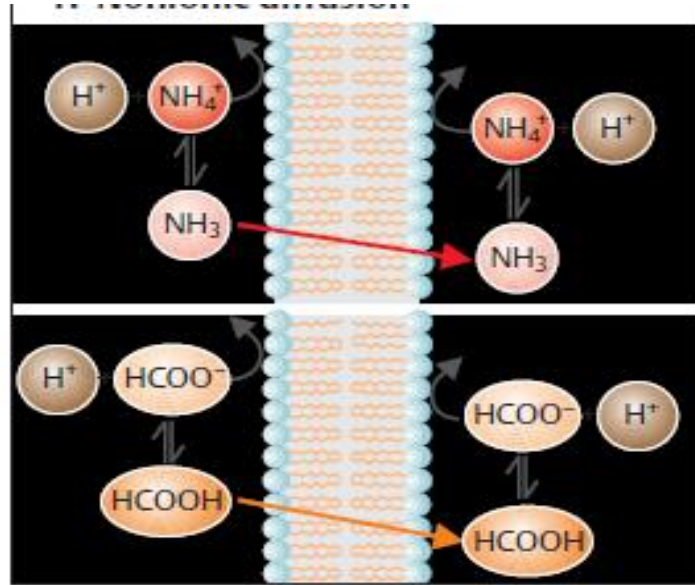
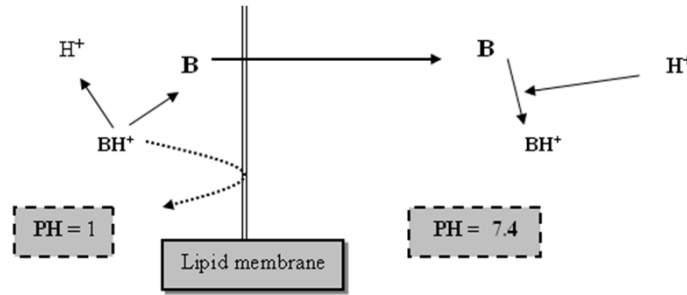
تشرد أساس ضعيف



- عند تواجد حمض ضعيف HA في مكان الامتصاص، سيتشرد قسم منه إلى $(H^+ + A^-)$ ، وبما أن الشكل غير المتشرد هو الأكثر انحلالاً في الدم، سيكون هو الشكل الممتص من مخاطية جهاز الهضم، أما الشكل A^- فلن يمتص.



- عند تواجد أساس ضعيف BH^+ في مكان الامتصاص، سيتشرد إلى $(H^+ + B)$ بالتالي سيكون الشكل B هو الأكثر انحلالاً في الدسم وهو الشكل الممتص.



- هناك نظرية تقول أنه كلما كانت نسبة الشكل غير المتشرد أكبر فإن سرعة الامتصاص تكون أعلى.

PH-Partition Hypothesis إحدى نظريات الامتصاص:

إن امتصاص الحموض والأسس الضعيفة مفضل في الـ pH الذي تتواجد فيه المادة بالشكل غير المتشرد بنسبة أكبر. والذي يحدد نسبة الشكل المتشرد إلى الشكل غير المتشرد هو درجة pH الوسط ودرجة pK_a الحمض أو الأساس والذي يعبر عنه من خلال قانون هاندرسون - هاسلباخ:

$$\log \frac{[HA]}{[A^-]} = PK_a - PH \quad \text{من أجل الحموض الضعيفة:}$$

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = PK_a - PH \quad \text{من أجل الأسس الضعيفة:}$$

مثال حمض الساليسيليك في المعدة:

$$pH = 2, pka = 3.5$$

حسب قانون هندرسون - هسلباخ

$$\log \frac{[HA]}{[A^-]} = pKa - pH = 3.5 - 2 = 1.5$$

ومنه:

$$[HA] : [A^-] = \text{Anti log } 1.5 = 31.62 : 1$$

إن درجة pH البلاسما هي ٧.٤ ومنه:

$$\log \frac{[HA]}{[A^-]} = pKa - pH = 3.5 - 7.4 = -3.9$$

$$[HA] : [A^-] = \text{Anti log } -3.9 = 10^{-4} : 1$$

مثال 2:

The pK_a of the weakly basic drug **amydopyrin** is 5 in the stomach the ratio of ionized : unionized drug is given by:

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = PK_a - PH = 5 - 2 = 3$$

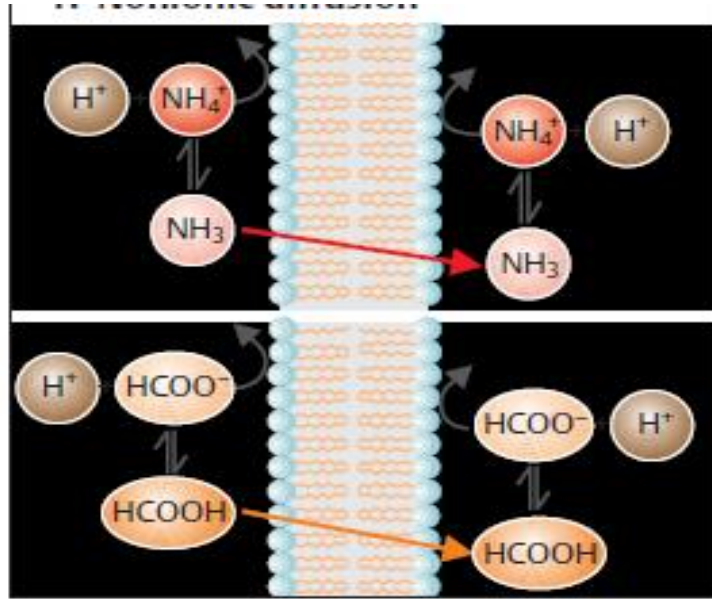
$$[BH^+] : [B] = \text{anti log } 3 = 10^3 : 1$$

While in the intestine the ratio is given by:

$$\log \frac{[BH^+]}{[B]} = PK_a - PH = 5 - 5 = 0$$

$$[BH^+] : [B] = \text{anti log } 0 = 1 : 1$$

إذاً حسب **نظرية الـ pH** فإن امتصاص الحموض الضعيفة يحدث بشكل أساسي في المعدة حيث يوجد بشكل غير منتشر بنسبة كبيرة بينما يحدث امتصاص الأسس بشكل أساسي من الأمعاء حيث يوجد بالشكل غير المنتشر بنسبة أكبر.



محذورات هذه النظرية:

لا يجوز اعتبار نسبة الشكل غير المنتشر للمادة الدوائية هو العامل الوحيد الذي سيحدد سرعة ومدى الامتصاص وذلك للأسباب التالية:

- 1. الحموض الضعيفة** على الرغم من وجودها في الأمعاء بنسبة كبيرة بالشكل المنتشر لكنها تمتص من الأمعاء الدقيقة بشكل كبير. وسبب ذلك هو **المساحة السطحية الكبيرة للغشاء المعوي** (منطقة الامتصاص) بالإضافة إلى أن الغشاء المخاطي في الأمعاء يمتلك درجة pH أقل بالمقارنة مع لمعة الأمعاء.
- ✓ حسب نظرية الـ pH فالأدوية التي توجد **بشكل منتشر فقط** لن تمتص بشكل جيد. لكن بعض الأدوية المنتشرة على طول الجهاز الهضمي تمتص بشكل جيد مثل **النتراسيكلينات – مركبات الأمونيوم الرباعية**.
- ✓ وأحد النظريات المقترحة لتفسير ذلك أن هذه المواد المنتشرة ستشكل **زوجاً شاردياً** مع أحد الشوارد المخالفة لها بالشحنة والنتيجة ستكون تحسين مرور هذه المواد عبر الغشاء الخلوي.
- 2. الغشاء المخاطي** لم يؤخذ بعين الاعتبار والذي سيشكل عائقاً إضافياً أمام وصول المواد الدوائية إلى الغشاء.
- ✓ **فكما هو معروف فإن سماكة الغشاء المخاطي المعدي أكبر من سماكة الغشاء المخاطي المعوي**.
- ✓ إن امتصاص المواد الدوائية يعتمد أيضاً على ليوفيلية الشكل غير المنتشر. فمثلاً: الباربيتون $pK_a = 7.6$ ، والثيوبنتون $PK_a = 7.8$ لهما نفس درجة التشرّد لكن مرور الثيوبنتون أكبر عبر الغشاء وسبب ذلك أن **انحلالية الأخير أكبر في الدسم بالمقارنة مع الباربيتون** وبالتالي سيمتلك ألفة أكبر تجاه الغشاء الليبيدي.

يعبر عن الانحلالية بالدهن **Lipid solubility** بمعامل التوزع ما بين الماء والدهن

Drug's partition coefficient = Lipophilicity

والذي يعطى بالعلاقة:

$$\text{Partition coefficient} = \frac{\text{concentration of drug in organic phase}}{\text{conc. of drug in aqueous phase}}$$

a. $\log P < 0$ polar molecules (poorly lipid soluble)

✓ المواد القطبية والتي تمتلك انحلالية سيئة في الدهن وكبيرة الحجم الجزيئي ستمتص بشكل سيئ جداً عبر الغشاء الخلوي بعد التطبيق الفموي لذلك يجب إعطاؤها بطريق الحقن. أمثلة:

.Gentamycin – Ceftriaxone – Heparin and Streptokinase

✓ أما المواد القطبية ضعيفة الانحلال في الدهن وصغيرة الوزن الجزيئي يمكن أن تمتص بالطريق بين الخلوي Paracellular route. مثال: Atenolol.

b. $\log P > 0$ lipid soluble drugs

المواد المنحلة بالدهن ستعبر الغشاء الخلوي بشكل جيد بعد تطبيقها فمويًا لكن لا يفضل استخدام المواد التي تمتلك انحلالية عالية جداً في الدهن $\log P > 3$ لأنها ستعبر الغشاء وقد تحتجز فيه وهذا يسمى المصيدة الليبوفيلية.

c. $\log P = 0$

محب للماء والدهن بنفس النسبة.

- يتم اللجوء أحياناً إلى طلائع الأدوية **Prodrugs** والتي تكون أكثر ليبوفيلية من الدواء الأصلي وتستقلب في الجسم إلى الدواء الفعال.

Prodrug	Active drug
Pivambicillin	Ampicillin
Bacampicillin	Ampicillin
Cefuroxime axetil	Cefuroxime
Enalapril	Enalaprilate

- بالنسبة للامتصاص **بين الخلوي paracellular absorption** فالوزن الجزيئي للمواد يجب أن يكون أقل من 200 Da. أما بالنسبة للامتصاص **عبر الخلوي** فيفضل وزن جزيئي أقل من 500 Da.
- Transcellular Absorption MW < 500 Da
- Paracellular Absorption MW < 200 Da
- كي تمتص أي مادة لا بد لها أن تملك خاصية الانحلال بالماء، إلا أن هذه الخاصية لا تكفي لعبور المادة للغشاء الخلوي إذ يجب أن يكون الحجم الجزيئي صغيراً كي تمر عبر المسامات المائية.
- **المواد المحبة للدسم** تعبر الغشاء الخلوي بسهولة، وسرعة انتشارها عبره تتعلق بمعامل توزعها بين الطبقة الدسمة للغشاء الخلوي والوسط المائي المحيط به.

العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي للأدوية:

(1) اختلاف التركيب الصيدلاني:

لقد أثبتت الدراسات أن المواد المستعملة في صياغة المستحضرات الصيدلانية (السواغات؛ كالممدات والعوامل الرابطة والمزلاقات وغيره) والطرق المتبعة في تحضيرها وكمية الضغط المطبق في تحضير المضغوطات لها أكبر الأثر على مدى وسرعة الامتصاص وبالتالي على الفعالية العلاجية للأدوية.

(2) الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمادة:

وتتضمن هذه الخصائص كلاً من الشكل البلوري للمادة الفعالة، الحجم الجزيئي للمادة الفعالة، ودرجة حب المادة للزيت والماء والذي يقاس بما يسمى معامل التوزيع دسم/ماء (Partition coefficient)، ودرجة انحلالية المادة الفعالة في السوائل الحيوية، المحتوى المائي (ماء الرطوبة) للمادة الدوائية، والشكل الكيميائي للدواء...

(3) وجود الطعام في الأنبوب الهضمي:

إن التوافر الحيوي لمعظم الأدوية يكون أفضل إذا كانت **المعدة خاوية**، كما أن نوعية الطعام تؤثر على امتصاص الأدوية حيث أن تناول الحليب ومشتقاته يؤدي إلى نقص كبير في امتصاص النتراتسكلين نظراً لتشكيل مركبات معقدة بين هذا الدواء والكالسيوم الموجود في الحليب مما يصعب على الجسم امتصاصها، كما أن تناول الأطعمة الدسمة أو اللزجة أو ذات الحجم الكبير يؤدي إلى نقص سرعة امتصاص الأدوية.

(4) عوامل تتعلق بالأنبوب الهضمي:

I. pH العصارة المعدية المعوية:

الأدوية ذات **الطبيعة الحامضية** يكون تشردّها ضعيفاً في الوسط الحامضي مما يؤدي إلى سهولة امتصاصها وهذا يكون غالباً في الجزء العلوي من الجهاز الهضمي أي في المعدة والاثنى عشر.

الأدوية ذات **الطبيعة القلوية الضعيفة** يتم امتصاصها غالباً في الأمعاء حيث يكون الـ pH مرتفعاً نسبياً، لأن الأدوية القلوية تكون متشردة في الوسط الحمضي (المعدة والاثنى عشر).

II. زمن التفريغ المعدي:

كلما كان التفريغ المعدي سريعاً كلما كانت سرعة وصول الأدوية إلى مراكز امتصاصها كبيرة وبالتالي يكون التوافر الحيوي أفضل.

- من العوامل التي تنقص زمن التفريغ المعدي: الصوم والجوع والقلق وفرط نشاط الدرق. حيث أنها تزيد سرعة امتصاص الأدوية والعكس صحيح.
- من العوامل التي تزيد زمن التفريغ المعدي: الأطعمة الدسمة وزيادة الحموضة والقرحات المعدية وبعض الأدوية مثل الكلوربرومازين والأتروبين وغيرها تنقص من سرعة امتصاص الأدوية.
- (5) تناول الأدوية الأخرى في نفس الوقت (التداخلات الدوائية):
إن تناول بعض الأدوية مع بعضها البعض قد ينقص من التوافر الحيوي للأدوية أو يزيده.
- (6) عوامل متفرقة:
- ونذكر منها الشكل الصيدلاني المستخدم، مساحة سطح الامتصاص، الجريان الدموي في موقع الامتصاص وبنية وفيزيولوجية موقع الامتصاص.
- المرور الكبدي الأول: حيث يمكن أن يتعرض الدواء إلى تفاعلات أنزيمية تؤدي إلى تخربه.

التوافر الحيوي للأدوية الفموية:

✚ تعريف التوافر الحيوي Bioavailability:

- التوافر الحيوي للأدوية هو كمية الدواء غير المستقلبة والتي تجتاز الغشاء المبطن للأنبوب الهضمي وتصل إلى الدوران العام بشكل غير مستقلب.
- ويعتبر التوافر الحيوي كأحد المعايير الأساسية التي تشير إلى جودة المستحضر الدوائي ويقاس مدى أدائه في العضوية.
 - ويتم تحديده من خلال قياس معاملين أساسيين:
أولهما النسبة المئوية لكمية المادة الفعالة الممتصة من الشكل الصيدلاني والموجودة في الدم (مدى الامتصاص)، والآخر هو سرعة امتصاص المادة الفعالة (معدل الامتصاص).

✚ مدى الامتصاص:

يدل على المقدار الكلي للدواء الذي يصل إلى الدوران الدموي بشكل غير مستقلب.

✚ التوافر الحيوي المطلق (F) Absolute Bioavailability:

ويمكن تعريفه بأنه كمية الدواء الممتصة من المستحضر الدوائي إلى الدم والموجودة بشكل غير مستقلب، بعد إعطائه بالطريق خارج الوريدي مقسوماً على كمية الدواء التي تدخل الدم بعد الإعطاء الوريدي ويرمز له F. ليس له واحدة، وتتراوح قيمته بين 0 - 1.

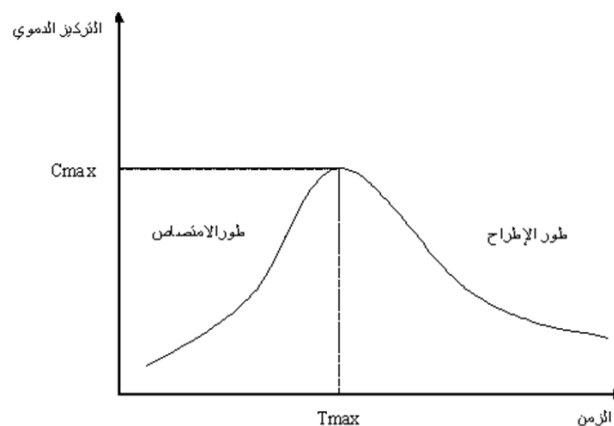
$$F = \frac{[AUC]_{Po}^{\infty} \times Dose_{IV}}{[AUC]_{IV}^{\infty} \times Dose_{Po}}$$

التوافر الحيوي النسبي (F_r) Relative Bioavailability

إذا كان لدينا مستحضران دوائيان (A, B) يحتويان على نفس الجوهر الفعال فإن التوافر الحيوي النسبي للدواء (A) بالنسبة للآخر (B) هو التوافر الحيوي المطلق للمستحضر الأول مقسوماً على التوافر الحيوي المطلق للمستحضر الثاني.

$$F_r = \frac{[AUC]_A \times Dose_B}{[AUC]_B \times Dose_A}$$

➤ ويمكن معرفة **مدى الامتصاص** من حساب المساحة تحت المنحني البياني (تركيز الدواء في البلازما - زمن) والتي يعبر عنها بـ (AUC, Area-Under-The curve).



تقسم التوافر الحيوي للأدوية الفموية:

A. قياس تركيز الدواء في الدم أو البلازما:

يعتبر قياس تركيز الدواء في البلازما أو الدم أو المصل بعد إعطاء الدواء **أفضل طريقة** مباشرة لتحديد التوافر الحيوي للدواء. ويتم هذا من خلال **أخذ عينات من الدم** في أوقات محددة مناسبة ولفترة معينة بعد إعطاء الدواء. ويتم تحديد تركيز الدواء في الدم بطريقة معايرة دقيقة وحساسة ونوعية ومن ثم يتم رسم المنحنيات (تركيز الدواء - زمن) للمادة الفعالة. ومن هذه المنحنيات يتم تحديد المعاملات الأساسية المستخدمة في تقييم **مدى ومعدل الامتصاص كالتركيز الأعظمي C_{max} وزمن الوصول إلى التركيز الأعظمي T_{max} والمساحة تحت المنحني AUC.**

B. قياس كمية الدواء المطروح في البول:

هذه الطريقة هي طريقة غير مباشرة لتقييم التوافر الحيوي للدواء بعد إعطائه. وهي تستخدم فقط في حالة الأدوية التي تطرح بشكل رئيسي عن طريق البول بشكل غير مستقلب. وفي هذه الطريقة يتم جمع عينات البول خلال فترات زمنية كافية ليتسنى جمع كامل الدواء المطروح عن طريق البول. ومن ثم يتم حساب كمية الدواء المتراكمة في البول.

C. تحديد وقياس درجة التأثير العلاجي أو الفيزيولوجي:

تستخدم هذه الطريقة عندما يصعب إيجاد طريقة دقيقة وحساسة لمعايرة الدواء في السوائل الحيوية كما تستخدم أيضاً في تحديد التوافر الحيوي للأدوية ذات التأثير الموضعي ولا يطلب منها أن تمتص إلى الدوران العام، مثل (الستيروئيدات الموضعية، موسعات الأوعية).

D. دراسة الانحلالية Dissolution test:

وهي طريقة تستخدم في حالات خاصة جداً ويمكن اعتمادها إذا تم إثبات أن هناك علاقة ما بين معدل الانحلال (المقاس في الزجاج) والتوافر الحيوي للدواء في (العضوية).

التكافؤ الحيوي للأدوية الفموية:**التكافؤ الكيميائي Chemical equivalent:**

نقول عن مستحضرين دوائيين أنهما متكافئان كيميائياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من المادة الدوائية نفسها ويعطيان بنفس الطريق.

الأدوية المتكافئة صيدلانياً Pharmaceutical equivalent:

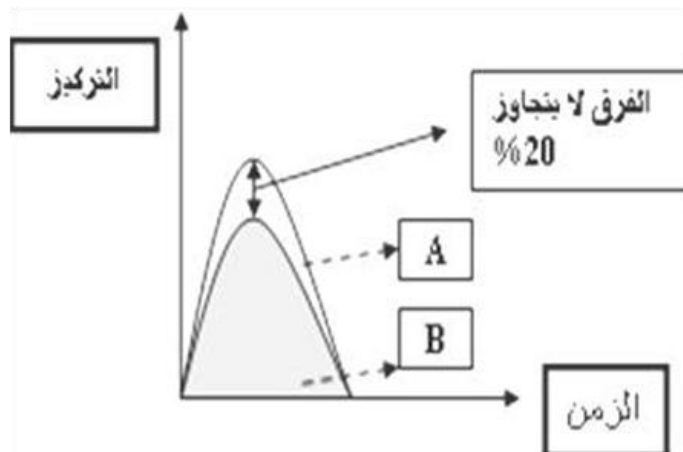
نقول عن مستحضرين دوائيين أنهما متكافئان صيدلانياً إذا كانا:

- (1) يحويان نفس الكمية من نفس المادة الدوائية ويعطيان بنفس الطريق (متكافئين كيميائياً).
- (2) لهما نفس الشكل الصيدلاني .

الأدوية المتكافئة حيويًا Bioequivalence:

نقول عن مستحضرين أنهما متكافئان حيويًا إذا وفقط إذا كانا:

- (1) متكافئين صيدلانياً.
- (2) لا يوجد فرق كبير في معدل ومدى الامتصاص (الفرق المسموح به لا يتجاوز 20%) عندما يعطيان ضمن نفس الشروط التجريبية سواء بجرعة واحدة أو عدة جرعات، أي يعطيان نفس التوافر الحيوي.

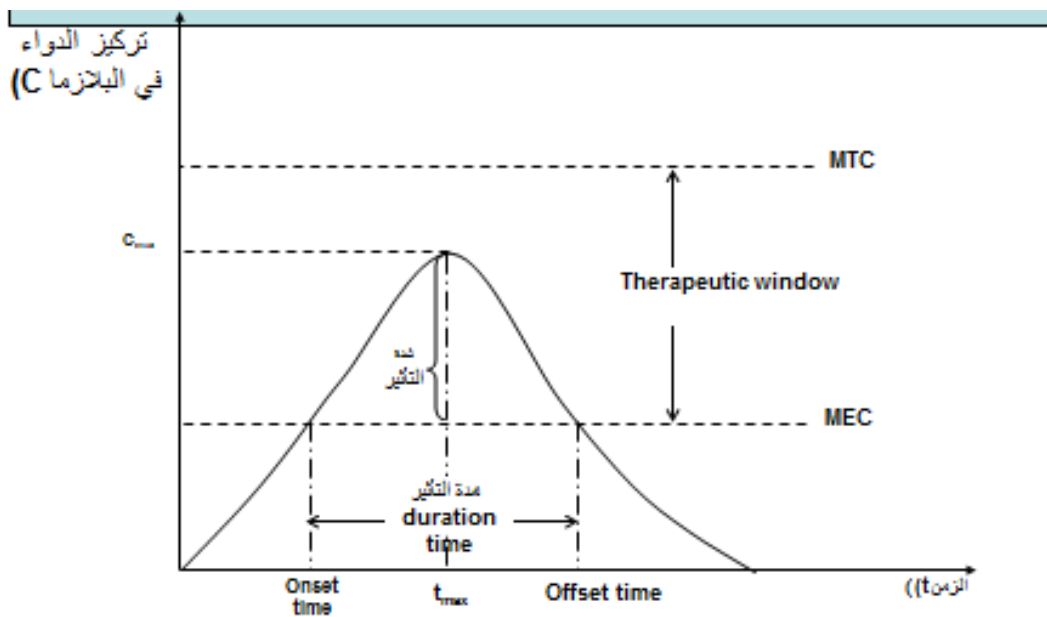


الأدوية المتكافئة علاجياً **Therapeutic equivalent**:

- نقول عن دواءين أنهما متكافئان علاجياً إذا حققا ما يلي:
(1) إذا كانت متكافئة كيميائياً وصيدلانياً وحيوياً.
(2) تعطي نفس التأثير العلاجي.
- ويعتبر التكافؤ العلاجي من أهم التكافؤات الدوائية ولكن لعدم قدرة الإنسان من قياس التأثير العلاجي للأدوية في أغلب الأحيان لذا غالباً ما نلجأ إلى قياس التوافر الحيوي لتحديد جودة المستحضر الدوائي ومدى فعاليته حيث تبين أن هناك تناسب طردي جيد بين التوافر الحيوي والتأثير العلاجي للدواء.

حركة الأدوية **Pharmacokinetics**:

إذا أعطينا دواءً لمريض عن طريق الفم، ومن ثم تم قياس تركيز الدواء في الدم أو البلازما في فترات زمنية متتالية بعد إعطائه، ثم رسمنا مخططاً بيانياً يربط بين التركيز (تركيز الدواء في البلازما) والزمن (t) فإننا نحصل على المخطط التالي :

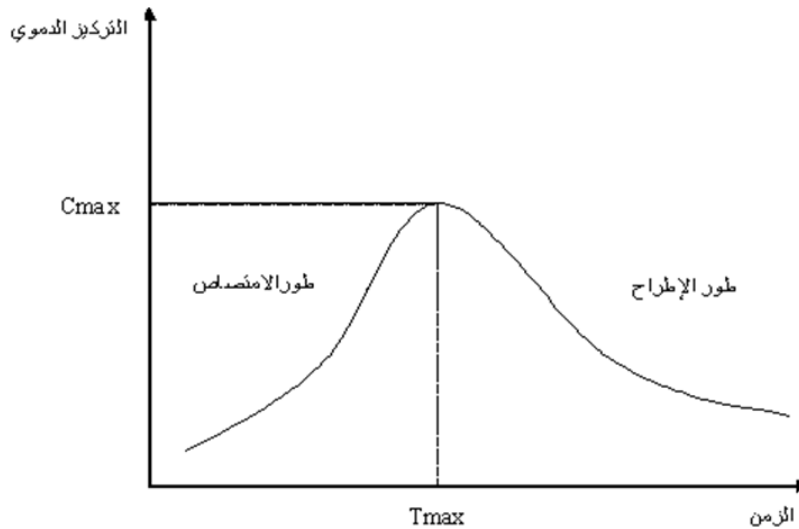


- **زمن بدء التأثير Onset time**: وهو الزمن الذي يبدأ فيه الدواء بإظهار تأثيره في الجسم.
- **زمن نهاية التأثير offset time**: وهو الزمن الذي ينتهي فيه الدواء من إظهار تأثيره في الجسم.
- **مدة التأثير Duration time**: وهي المدة التي يستمر فيها تأثير الدواء في الجسم.
- **التركيز الأقصى C_{max}**: وهو أقصى تركيز يصله الدواء في الدم.
- **زمن التركيز الأقصى T_{max}**: وهو الزمن الذي يصل فيه تركيز الدواء في الدم إلى أقصاه.
- **التركيز الأدنى للتأثير MEC**: وهو أدنى تركيز للدواء في الدم يبدأ فيه الدواء بإظهار تأثيره.
- **التركيز الأدنى للسمية MTC**: وهو أدنى تركيز للدواء في الدم والذي يبدأ فيه الدواء بإظهار تأثيره السمي.

✚ **النافذة العلاجية Therapeutic Window:** وهي جميع تراكيز الدواء في الدم التي تقع بين MEC و MTC والتي يكون الدواء فيها فعالاً دون أية سمية.

✚ **القرينة العلاجية therapeutic Index:** $\text{therapeutic Index} = \text{MTC} / \text{MEC}$ وهو الفرق بين التركيز الأقصى C_{\max} للدواء والتركيز الأدنى للتأثير MEC.

- إن الفرق بين إعطاء الأدوية عن طريق الفم وإعطائها عن طريق الوريد هو في المرحلة الأولى من المراحل التي يتعرض لها الدواء وهي مرحلة **الامتصاص absorption**، حيث ينعدم الامتصاص في الإعطاء الوريدي، في حين يكون موجوداً في الإعطاء خارج الوريدي (الفموي) حيث تتعرض المادة الدوائية للامتصاص حتى تصل إلى مجرى الدم. وبعد ذلك تشترك مع الإعطاء الوريدي في المراحل اللاحقة.
- حيث تنتقل المادة الدوائية من الدم إلى الأنسجة ويصبح قسم منها مرتبطاً مع بروتينات الدم وقسم مع بروتينات الأنسجة، أما القسم غير المرتبط فيخضع لانتقال متبادل بين الدم والأنسجة، وهذه هي المرحلة الثانية وهي **التوزيع distribution**.
- أما المرحلة الثالثة التي تخضع لها المادة الدوائية فهي **الإطراح elimination**.



- عند دراسة تغيرات تركيز الدواء في البلازما نلاحظ أن سرعة الامتصاص (وهي الكمية الممتصة في وحدة الزمن) أعلى ما يمكن عند بدء الامتصاص حيث تكون كمية الدواء المتوفرة في موقع الامتصاص أعلى ما يكون. وعند هذه اللحظة تكون سرعة الإطراح معدومة تقريباً لأن كمية الدواء المتوفرة في الدم تكون صغيرة جداً.
- ومع الزمن تنخفض سرعة الامتصاص (لانخفاض الكمية المتبقية في موقع الامتصاص) وتزداد سرعة الإطراح (لازدياد الكمية الممتصة والمتواجدة في الدم)، إلى أن نصل إلى نقطة تتساوى فيها السرعتان، وهي التي تمثل على المخطط بالنقطة C_{\max} وهو التركيز الدموي الأعظمي الذي يمكن أن تحققه المادة الدوائية من خلال الجرعة المعطاة. والزمن اللازم للحصول على C_{\max} يعرف بزمن ظهور القمة العظمى T_{\max} .
- يجب الانتباه إلى أنه في الطور الأول من المخطط السابق تكون عملية الإطراح موجودة لكن معدل الإطراح يكون مهماً أمام معدل الامتصاص، أما في الطور الثاني فيكون الامتصاص موجوداً أيضاً لكن معدل الامتصاص يكون مهماً أمام معدل الإطراح.

- ويعبر عن كفاءة الامتصاص بمعامل هو **ثابتة سرعة الامتصاص K_a** ، أما التعبير الكمي لشدة الامتصاص فهو ما يعرف بالتوافر الحيوي.
- في حالة الدواء المعطى عن طريق الفم، يتفكك الشكل الصيدلاني أولاً إذا كان صلباً، ثم ينحل الدواء في سوائل الجهاز الهضمي. يمتص الدواء الموجود بشكل محلول فقط إلى داخل الجسم. إن معدل امتصاص الدواء من الأنبوب الهضمي إلى الدم يعطى بالمعادلة التالية:

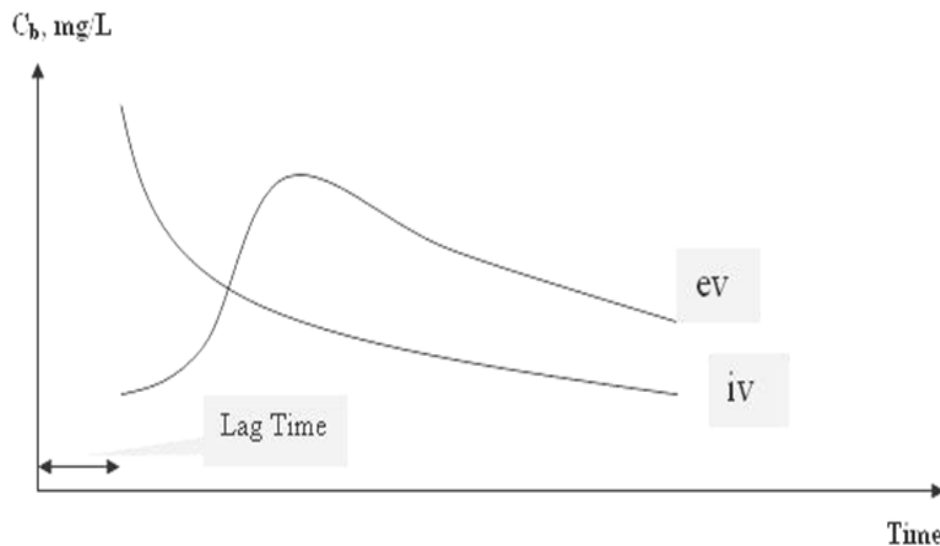
$$\frac{dD_{GI}}{dt} = -k_a D_{GI} F$$

حيث: K_a : ثابتة معدل الامتصاص من الأنبوب الهضمي من الرتبة الأولى.

F : الجزء الممتص.

D_{GI} : مقدار الدواء الموجود على شكل محلول في الأنبوب الهضمي في زمن ما t .

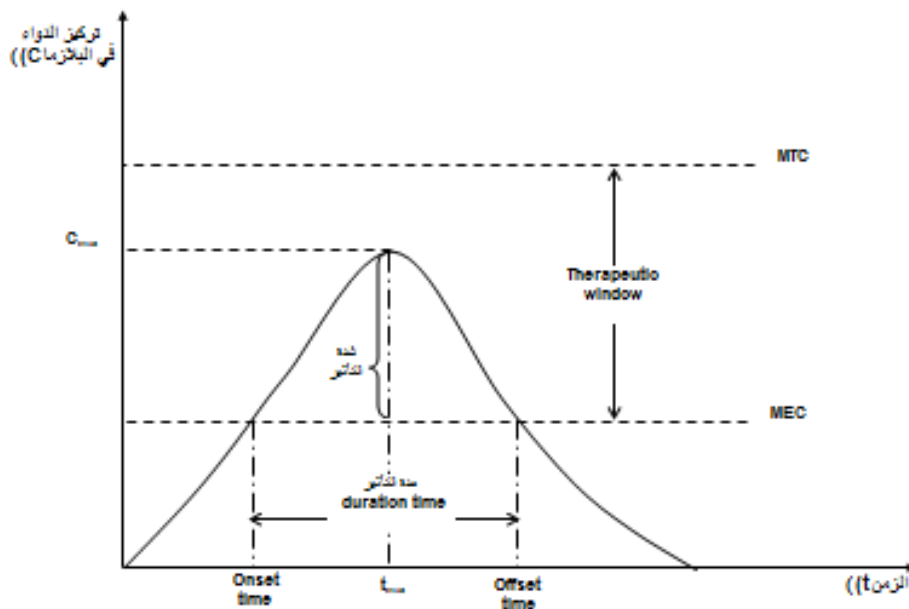
- عند مقارنة الإعطاء الوريدي مع الإعطاء خارج الوريدي نجد أن المواد الدوائية المعطاة بالطريق الفموي قد لا تصل بشكل كامل إلى الدورة الدموية، فقد تخضع لتجربات بالفلورا المعوية، أو إعاقة جدار الأمعاء، والأهم من ذلك كله هو المرور الكبدي الأول. إن كمية المادة الدوائية التي اجتازت كل هذه المراحل وأصبحت في متناول الدورة الدموية بعد المرور الكبدي الأول هي ما نعبر عنه بالتوافر الحيوي F .



- في الإعطاء **خارج الوريدي** يمكن في بعض الأحيان ألا يحدث امتصاص مباشرة وإنما يكون هناك فاصل زمني ما بين إعطاء الدواء وظهوره بتركيز قابلة للمعايرة في الدم وهذا ما يسمى بـ **زمن الكمون lag time** وهو يتراوح من دقائق معدودة إلى ساعات.
- إن أي تبدل في طور الامتصاص يمكن أن يؤثر على C_{max} , T_{max} , AUC .

- إذا كانت سرعة الإطراح ثابتة:
- زيادة سرعة الامتصاص. $AUC \uparrow, C_{max} \uparrow, T_{max} \downarrow \Leftarrow$
- وبالعكس فإن نقصان سرعة الامتصاص

$$AUC \downarrow, C_{max} \downarrow, T_{max} \uparrow \Leftarrow$$



- عند الوصول إلى T_{max} تكون معظم المادة الدوائية قد امتصت وهذا يعني أن C_{max} مرتفعة. بعد الوصول إلى C_{max} أي بعد انقضاء زمن قدره T_{max} تنخفض التراكيز (وفقاً لطور الإطراح). وفي هذه الحالة يكون المهيمن على حركية الدواء هو طور الإطراح.

II. التوزيع Distribution

- هو الانتقال العكوس للمادة الدوائية من موقع ما إلى آخر ضمن العضوية. وحتى يتم التوزيع بشكل جيد يجب أن تكون المادة الدوائية بشكل محلول وحررة في الدم.
- يرتبط التوزيع بعدة عوامل أهمها ألفة وشدة ارتباط المادة الدوائية مع مكونات الدم، وألفة وشدة ارتباط المادة الدوائية مع مكونات النسيج.
- عندما تصل المادة إلى الدم يبقى قسم منها حراً وقسم آخر يرتبط ببروتينات الدم وهذا الارتباط يكون عكوساً. الدواء الحر في البلازما هو الذي ينفذ إلى النسيج حيث يتحد مع بروتينات النسيج بشكل عكوس أيضاً والجزء الحر المتبقي في النسيج يعود إلى الدم من جديد بحركة عكوسة بين الدم والنسيج.

- مما سبق نستطيع أن نميز ما بين التركيز الدموي الكلي والتركيز الدموي الحر وهو الأجزاء الحرة في الدم F_u (Fraction unbound).
- لدينا أيضاً ما يعرف بالـ F_b (fraction bound) وهو الجزء المرتبط مع بروتينات الدم:

$$F_b = 1 - F_u$$

- يعبر عن مدى التوزع بمعامل هام يسمى **حجم التوزع الظاهري** Apparent Volume of Distribution، وهو يتراوح ما بين 3 ليتر و40000 ليتر حسب ألفة المادة الدوائية لبروتينات الدم أو بروتينات الأنسجة.
- حجم التوزع الظاهري** = كمية المادة الموجودة في الجسم (في حالة التوازن) / تركيز الدواء في البلازما.
- ✓ **حجم التوزع كبير:** يعني أن المادة الدوائية متجهة إلى الأنسجة (أي تبدي المادة الدوائية ألفة لبروتينات الأنسجة أكبر من الألفة لبروتينات الدم).
- ✓ أما إذا كان **حجم التوزع صغيراً:** فهذا يعني أن المادة الدوائية ذات ألفة لبروتينات الدم أكبر من الألفة لبروتينات النسيج.

➤ **الجرعة الهجومية** $C * V$ للإعطاء الوريدي (C يمثل التركيز الدموي) أي التركيز العلاجي المطلوب.

➤ **الجرعة الهجومية** $\frac{C \times V}{F}$ للإعطاء خارج الوريدي (F التوافر الحيوي للمادة).

ارتباط الأدوية مع بروتينات البلازما:

- من المعروف أن الدواء يتواجد في البلازما بشكلين:
- إما بشكل دواء حر unbounded drug: وهو الذي يحدث التأثير العلاجي وتتم عليه عمليات الاستقلاب والإخراج.
- أو بشكل دواء مرتبط بالبروتينات bounded drug: ويشكل مخزناً للدواء في الدم.
- وتصنف الأدوية إلى ثلاثة أصناف من حيث ارتباطها ببروتينات البلازما:
- (1) أدوية عالية الارتباط بالبروتين (نسبة الدواء المرتبط أكبر من 75%).
- (2) أدوية متوسطة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط ما بين 25-75%).
- (3) أدوية ضعيفة الارتباط (نسبة الدواء المرتبط أقل من 25%).
- **مواد دوائية ذات طبيعة حمضية ضعيفة:**
- نذكر منها: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الغلوكوكورتيكوئيدات، المدرات البولية، خافضات سكر الدم، الباربيتورات، خافضات الكوليسترول.
- يعد **الألبومين** البروتين الأساسي الذي ترتبط به هذه المواد.
- **مواد دوائية ذات طبيعة قلوية ضعيفة:**
- بشكل عام معظم هذه الأدوية من حاصرات β وعدد كبير منها من خافضات الضغط والكينيدين.
- نذكر منها: الليدوكائين، تيمولول، فيرباميل، ميتوبرولول، بروبرانولول.
- البروتينات التي ترتبط بها هذه الأدوية هي جزء من الألبومينات، والبروتينات الشحمية VLDL, LDL, HDL، وحمض $\alpha 1$ غلوبولين، و γ غلوبولين.

البروتينات البلازمية:

1. **الألبومينات:** ترتبط هذه البروتينات بالمواد الدوائية التي تحمل شحنة سالبة أو موجبة.
2. **حمض α غليكوبروتين:** ترتبط به الأدوية ذات الطبيعة القلوية والمعتدلة.
3. **الغلوبولينات:** وهي ثلاثة أنواع α , β , γ غلوبولين، وترتبط بها الأدوية القلوية والمعتدلة.
4. **البروتينات الشحمية:** وهي جزيئات أحجامها كبيرة تحتوي على كميات كبيرة من الشحوم وتصنف إلى ثلاث مجموعات:
 - i. بروتينات شحمية عالية الكثافة HDL.
 - ii. بروتينات شحمية منخفضة الكثافة LDL.
 - iii. بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً VLDL.

العوامل المؤثرة في ارتباط الدواء بروتينات البلازما:

(1) السن:

للسن تأثير كبير على مدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما، فلقد وجد أن نسبة الدواء المرتبط من دواء السلفافينازول ببروتين البلازما عند حديثي الولادة والأطفال هو أقل بكثير مما هو عليه عند البالغين.

(2) تناول الأدوية الأخرى:

يؤدي تناول المرضى لأكثر من دواء واحد في آن واحد أحياناً إلى نقص كبير في النسبة التي ترتبط بها الأدوية ببروتين البلازما، خاصة إذا كانت هذه الأدوية تنافس على مراكز الارتباط على جزيئات البروتين، وينتج عن هذا ارتفاع في تركيز الشكل الحر من الدواء مما يزيد من تأثيره الذي قد يصل أحياناً إلى حد السمية.

(3) الأمراض:

✓ الأمراض الكلوية:

ارتباط الدواء ببروتينات البلازما **ينخفض** انخفاضاً كبيراً في حالات الأمراض الكلوية أو القصور الكلوي.

✓ أمراض الكبد:

لقد تبين أن نسبة ارتباط الدواء ببروتينات البلازما **تنخفض** كثيراً لدى الأشخاص المصابين بأمراض الكبد، ويعزى هذا إلى نقص تركيز الألبومين في الدم.

ارتباط الأدوية بالكريات الحمر:

- يمكن لبعض الأدوية أن ترتبط بالكريات الحمراء.
- ونسبة الارتباط تكون مرتفعة للمواد التالية: البرومازين، الكلوربرومازين، البروبرانولول، الصفصافات، الفينوباربيتال، الفينيتوين والبنزازوسين.

III. الإطراح Elimination

- تعريفاً هو ضياع المادة الدوائية بشكل غير عكوس من الدورة الدموية.
- ويحدث الإطراح إما بواسطة الـ **excretion**: وهو طرح المادة الدوائية كما هي دون أن يطرأ عليها أي تغيير، ويحدث ذلك إما كلياً أو صفراوياً أو غيرها من الطرق.
- أو يحدث بالاستقلاب **metabolism**: حيث تتحول المادة إلى مستقلبات أكثر قطبية وأكثر تشرداً وانحلالاً بالماء ثم يتم طرحها كلياً أو صفراوياً أو غيرها من الطرق.
- أعضاء الإطراح الرئيسية هي **الكلية والكبد**، ومن الجدير بالذكر أن الدواء المار عبر الكبد يمكن أن يفرز في الصفراء ثم يطرح مع البراز بشكل غير متبدل أو بعد تخريبه، أو يعاد امتصاصه ثانية إلى الدم أي يخضع لما يسمى بالتحلق المعوي الكبدي.
- يعبر عن كيفية وكمية الإطراح باستخدام معاملات حركية حيث أن **سرعة الإطراح** يعبر عنها بما يسمى ثابتة سرعة الإطراح K الجزء المنطرح بوحدة الزمن.
- أما **كمياً** فيعبر عن الإطراح بما يسمى **التصفية الكلية للدواء** من الجسم **TIC, Total Body Clearance** وهي تعبر عن حجم الدم الذي يتم تصفيته من الدواء خلال وحدة الزمن.
- وهي **مقدار ثابت** (لكن قد تتبدل في الحالات المرضية وحتى في هذه الحالة تكون ثابتة ما دام المرض ثابتاً لكنها تختلف عن القيمة السوية).
- ترتبط سرعة التصفية مع العمر النصفى $t_{1/2}$ وهو الزمن اللازم لإطراح نصف تركيز الدواء:

$$t_{1/2} = 0.693/K$$

التصفية الكبدية والمرور الكبدي الأول:

- إذا أعطيت المادة الدوائية فمويماً ولم تتخرب في مستوى الأنبوب الهضمي واستطاعت النفوذ ستصل إلى الكبد.
- الكبد سيقوم بعملية الاستقلاب وتحويل المادة الفعالة إلى مستقلبات قد تكون فعالة أو غير فعالة.
- بعض طرق الإعطاء **تنفادي المرور الكبدي** مثل الأدوية المطبقة تحت اللسان، الأدوية المهبلية، الأدوية الشدقية buccal، طرق الحقن المختلفة، الطريق المستقيمي (عموماً كل الطرق ما عدا الطريق الفموي).

العوامل التي تؤثر في استقلاب الأدوية:

1. العوامل الوراثية:

تعتبر العوامل الوراثية من أهم العوامل التي تؤثر في نصف العمر الحيوي للأدوية.

2. السن:

- لقد وجد أن **نصف العمر الحيوي** للأدوية التي يتخلص الجسم منها بالاستقلاب هو **أطول عند الأطفال** حديثي الولادة مما هو عليه عند البالغين.
- وهذا يعود إلى أن الأطفال حديثي الولادة لا يملكون جهازاً استقلابياً معقداً لعدم اكتمال نمو أكبادهم وانخفاض مستوى الأنزيمات المستقبلية فيها.
- كما أنه عند المسنين تتحدر الوظيفة الكبدية مع تقدم العمر مما يؤدي إلى بطء استقلاب الأدوية.

3. أمراض الكبد:

- تؤدي إصابة الكبد بالمرض إلى قصور الوظيفة الكبدية.
- مثلاً نصف العمر الحيوي للأنتايبيرين أكبر بكثير عند الناس المصابين بمرض كبدي مزمن (تشمع كبدي مزمن، التهاب كبدي مزمن) مما هو عليه عند الأشخاص السليمين.
- ✓ فلقد وجد أن $t_{1/2} = 12 \text{ hour}$ عند الإنسان السليم.
- ✓ $t_{1/2} = 34 \text{ hour}$ عند الإنسان المصاب بتشمع كبدي مزمن.
- 4. تأثير العوامل البيئية وبعض الأدوية على استقلاب الأدوية الأخرى:
- حيث يمكن لبعض الأدوية والكيماويات أن تؤدي إلى زيادة كبيرة في سرعة ومدى استقلاب الأدوية مما يؤدي إلى نقص أو إبطال مفعولها في الجسم.
- نذكر من هذه الأدوية والكيماويات (المركبات الباربيتورية، المركبات الهيدروكربونية متعددة الحلقات، مبيدات الحشرات، الريفامبيسين، ماء الكلورال، الكاربامازيبين وغيرها).
- يمكن لبعض الأدوية والمركبات الكيميائية أن تثبط أو تبطئ سرعة استقلاب الأدوية الأخرى.
- فمثلاً وجد أن الكلورامفينيكول ينقص من استقلاب التولبوتاميد والفينيوتونين والذي كوماول في الإنسان.
- أدوية السلفا تثبط استقلاب الأنتايبيرين والوارفارين وغيرها إذا أخذت بنفس الوقت.
- عصير الكريفون يثبط الأنزيمات الكبدية فيزيد بذلك التأثير الدوائي لبعض الأدوية الحساسة للاستقلاب الكبدي ويزيد الآثار الجانبية (أدوية الضغط، أدوية الشحوم، مضادات التحسس،...).

العوامل التي تؤثر في الطرح البولي للأدوية:

يقصد بالطرح البولي للأدوية: تخلص الكليتين من هذه المركبات بعمليات الترشيح الكبيبي وتقاس هذه العملية بقياس GFR والذي يتم تعيينه بقياس التصفية الكلوية للكرياتينين أو الإينولين.

تتراوح قيمة GFR عند البالغين ما بين 80 – 145 ml/min ومتوسطها حوالي 125 ml/min.

العوامل المؤثرة في الطرح البولي للأدوية:

1. السن:

قيمة GFR عند الأطفال حديثي الولادة لا تتجاوز 30 – 40 % من قيمتها عند البالغين. وتزداد قيمة GFR مع السن إلى أن يبلغ الطفل سن الثالثة عشرة. أما عند المسنين فقد وجد أن GFR ينخفض إلى النصف تقريباً حيث يبلغ 65 ml/min عند المسنين الذين تتجاوز أعمارهم 65 سنة، وهذا يؤدي بدوره إلى زيادة نصف العمر الحيوي للأدوية التي تطرح عن طريق الكليتين.

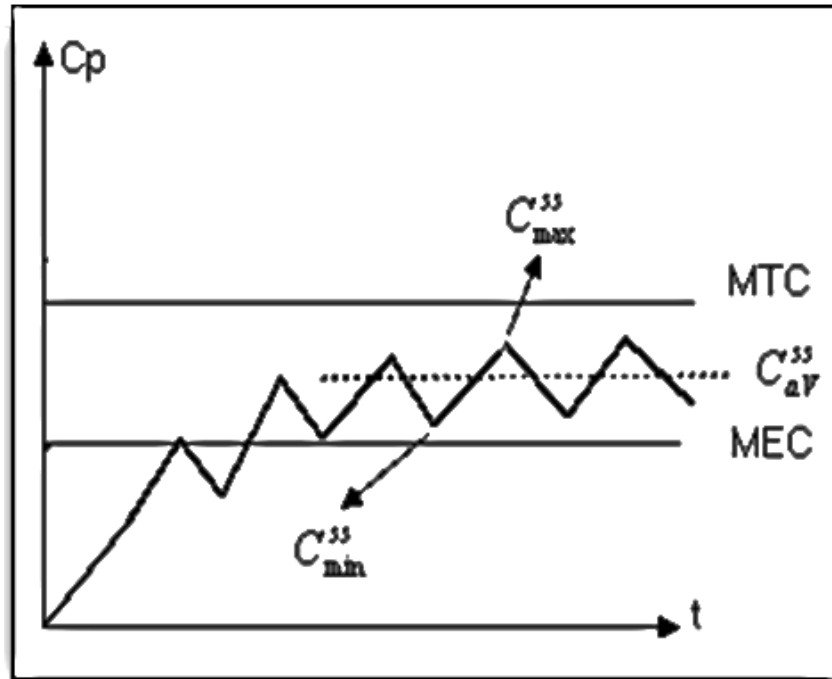
2. تأثير pH البول:

بعد أن يخضع الدواء للترشيح الكبيبي في الكليتين يمكن أن يعاد امتصاصه من البول في منطقة الأنبوب البعيد، خاصة إذا كان pH البول مناسباً.

فمثلاً: زيادة حموضة البول تؤدي إلى زيادة إعادة امتصاص الحموض الضعيفة، بينما تؤدي إلى زيادة انطراح الأسس الضعيفة وذلك لأن الجزء الأكبر من هذه الأدوية يكون بالشكل المتشرد ولذلك يتعذر امتصاصها ثانية.

تكرار الجرعة الدوائية:

- تتم المعالجة الدوائية لأغلب الأمراض وخاصة المزمنة منها بإعطاء الدواء لفترة طويلة من الزمن **تتكرر فيها الجرعة** نفسها وعلى فترات متساوية.
- وينتج عن هذا لدى رسم منحنى العلاقة بين (التركيز - الزمن) منحنٍ له شكل أسنان المنشار يتراوح ما بين قيمة دنيا C_{min} وقيمة عليا C_{max} .



- ونتيجة تكرار الجرعة على هذا المنوال ، يبدأ الدواء بالتراكم تدريجياً إلى أن **تصبح كمية الدواء التي يتخلص منها الجسم في الفترة T معادلة للجرعة المعطاة في هذه الفترة** وعندها نحصل على ما يسمى بـ **تركيز الحالة الثابتة steady-state concentration**.

الزمن اللازم للوصول إلى تركيز الحالة الثابتة C_{ss} :

الزمن اللازم للوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة يساوي $3.3 \times t_{1/2}$.

الزمن اللازم للوصول إلى 99% من تركيز الدواء في الحالة الثابتة يساوي $6.6 \times t_{1/2}$.

للحصول على تأثير دوائي سريع ولتجنب الانتظار 4 أو 5 أنصاف أعمار حيوية حتى الوصول إلى تركيز الثبات غالباً ما يلجأ الأطباء إلى إعطاء **جرعة أولية هجومية** DL وهذه الجرعة يجب أن تحقق تركيزاً بلازماً مبدئياً يساوي التركيز البلازمي الأعظمي في حالة الثبات ثم يتم إتباعها بجرعات داعمة Maintenance dose متكررة.

