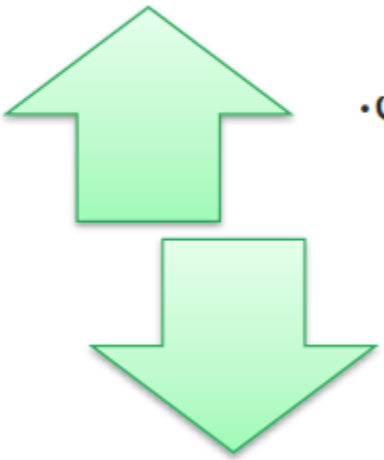
المحاضرة السادسة

التوافر الحيوي

التوافر الحيوي:

وهو الجزء الواصل من الجرعة الدوائية من موقع امتصاص هذه المادة الدوائية الى الدورة الدموية استناداً إلى الجرعة المعطاة، يرمز له بـF ، وليس له واحدة وقيمه تتراوح بين[0–1]

حيث:



$F \geq 0.7$ ← التوافر الحيوي عالي.

$F \leq 0.3$ ← التوافر الحيوي منخفض.

نميز في التوافر الحيوي بين مصطلحين

1. التوافر الحيوي المطلق

ندرسه عندما نقارب إعطاء خارج وريدي مع الإعطاء المرجعي الوريدي لنفس المادة الدوائية

2. التوافر الحيوي النسبي

ندرسه عندما نقارن نفس الشكل الصيدلاني ولكن بين شركتين دوائيتين)دون أن ننظر للإعطاء الوريدي(وذلك عندما نقارن دواء generic مع دواء(brand يكون هو المرجعي(أو عند مقارنة طرق إعطاء مختلفة لمحضرات لنفس الشركة الدوائية وهنا نقارن مع الشكل الأقرب للشكل المرجعي فمثلاً عند مقارنة المضغوطات مع الكبسولات تكون الكبسولات هي الشكل المرجعي.

أو عند مقارنة مضغوطات مع شرابات لنفس المادة الدوائية تكون الشربات هي الشكل المرجعي.

التوافر الحيوي المطلق:

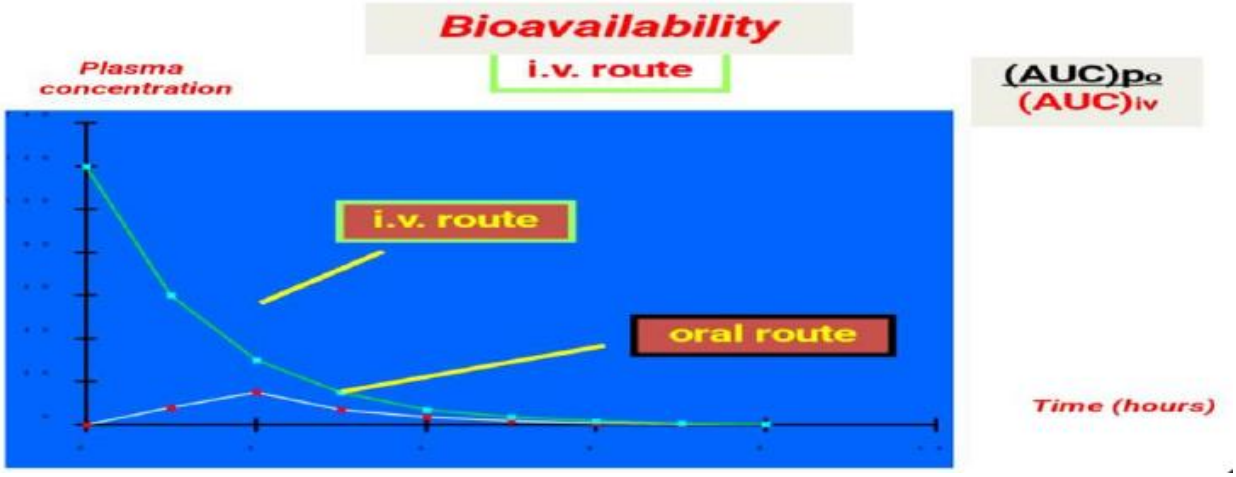
نجري الدراسة على 24 متطوع، نختار12 بشكل عشوائي ويتم إعطاء الشكل الوريدي وأخذ عينات دموية منهم كل فترة زمنية محددة.

أما ال12 متطوع الأخرين يتم إعطاؤهم الشكل خارج الوريدي(فموي مثلاً)وأخذ عينات دموية منهم كل فترة زمنية محددة.

ثم يتم التبديل بين المتطوعين فالفريق الذي أخذ الشكل الوريدي نعطيهم خارج الوريدي وبالعكس.

يتم حساب متوسط التراكيز الدموية لل شخص الذين أعطو الشكل الوريدي و أيضاً حساب متوسط التراكيز الدموية للذين أعطو الشكل خارج الوريدي

يتم إسقاط المعطيات الوريدية وخارج الوريدية على نوعين من الأوراق(النصف لوغاريتمية و الميليمترية)



العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي

1. العنصر الفعال :انحلالية ضعيفة،- ....
2. الصيغة الصيدلانية :صعوبة التفكك /التحرر والانحلال-
3. عدم الثبات في ال pH - المعدي المعوي
4. حلمهة حمضية، إنزيمية-
5. تشكيل معقدات-
6. اختلافات الامتصاص الهضمي-
   a. عوامل فيزيولوجية مرضية :العمر(حديثي الولادة كبار السن)، سوء امتصاص- -
7. اختلاف الاستقلاب المعوي و الكبدي :تحفيز تثبيط، تليف تشمع كبد

مثال: الطريق الفموي

F التوافر الحيوي يعتمد على:

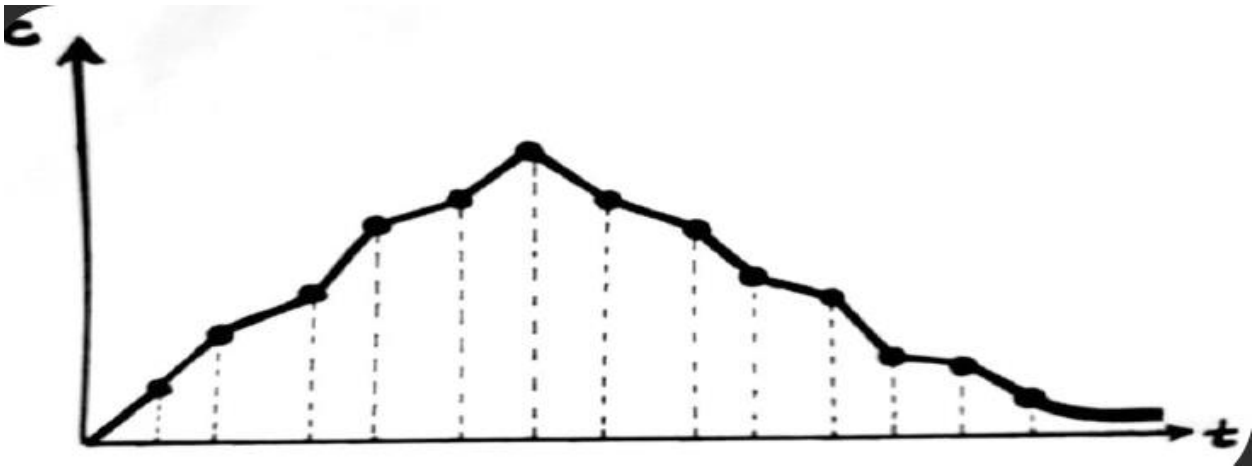
- التخرب في لمعة الأمعاء-
- الكمية الممتصة من قبل الظهارة المعوية-

- الاستقلاب في الخلايا المعويةEnterocytes -
- الصبيب الدموي للأمعاء-
- الاستخلاص الكبدي (تأثير المرور الكبدي الأول)

العلاقة التي يحسب منها التوافر الحيوي

$$F = \frac{Dose_{iv} \times AUC_{ev}}{Dose_{ev} \times AUC_{iv}}$$

المساحة تحت المنحني AUC تحسب من منحني التراكيز البلاسمية بدلالة الزمن بطريقة حساب مساحة أشباه المنحرف



التوافر الحيوي النسبي:

أي أنه النسية بين التوافر الحيوي للمادة الدوائية المعطاة بشكل خارج وريدي مع التوافر الحيوي للمادة الدوائية المعطاة بشكل خارج وريدي أخر.

ولنفرض أننا ندرس مضغوطات مع كبسولات، حيث نعلم أن الكبسولات أسرع من المضغوطات من ناحية التحرر، وبالتالي من المرجح أن يكون الشكل المرجعي هو الكبسولات وليكن الشكلB ، والشكل المدروس هو المضغوطات وليكن الشكلA

$$F_{relative} = \frac{F_A}{F_B} = \frac{Dose_B \times AUC_A}{Dose_A \times AUC_B}$$

متى يطلب إجراء دراسة التوافر الحيوي

- الحصول على موافقة ال FDA - على صيغة دواء جديد قبل التسويق

- لتحديد فعالية وأمان المنتج الدوائي
- لمعرفة تأثير الشكل الصيدلاني على حركية الدواء

- على الصيغ الجديدة للمكونات الدوائية الفعالة أو الأجزاء العلاجية الحاصلة على موافقة ومسموح لها بالتسويق
  - لتحديد التوافر الحيوي ومعايير الحركية الدوائية للصيغة الجديدة بالمقارنة مع الصيغة المرجعية
- الحصول على موافقة ال FDA - على صيغة الدواء المقترحة للتسويق كمنتج دوائيGeneric
  - لإظهار التكافؤ الحيوي بالمقارنة مع الدواء المرجعي

التكافؤ الحيوي

1- مفاهيم التكافؤ

يمكن أن نميز أربعة أشكال للتكافؤ بين المستحضرات الدوائية :

1) التكافؤ الكيميائي:

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين كيميائياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من المادة الفعالة، مثل مضغوطة وكبسولة كلاهما بعيار 500 مغ من المادة الفعالة لنفس المادة أي شكلين مختلفين و طريق إعطاء واحد.

2) التكافؤ الصيدلاني:

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين صيدلانياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من المادة الفعالة وبنفس الشكل الصيدلاني. مثال: مضغوطتان بعيار 500 مع لشركتين مختلفتين (نفس الشكل ونفس طريقة الإعطاء)،

ويمكن أن يدرس التكافؤ الصيدلاني بين دفعة وأخرى لنفس الشركة.

الأدوية المتكافئة صيدلانياً تكون متكافئة كيميائياً بالضرورة ولكن العكس غير صحيح.

3) التكافؤ الحيوي:

مصطلح يشير لوصول المادة الفعالة لجهاز الدوران من مستحضرين متماثلين أو أكثر بنفس السرعة (تعادل ثوابت سرعة الامتصاص و تركيز القمة) ونفس الكمية (تعادل المساحات تحت المنحني) ويسمح لأحد هذه العناصر باختلاف ±20%

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين حيوياً إذا كانا متكافئين كيميائياً (نفس الجرعة) أو متكافئين صيدلانياً (نفس الجرعة ونفس الشكل) ويعطيان نفس التوافر الحيوي بأخذ العناصر المذكورة آنفاً بالاعتبار.

التكافؤ العلاجي:

مفهوم استنبط لتسهيل الأمور لأنه من الصعب أحياناً مطابقة المنحنيات لذا يكتفى في بعض الحالات بالتكافؤ العلاجي فيعتبر منتجان دوائيان متكافئين علاجياً إذا كانا متكافئين صيدلانياً ويعطيان نفس التأثير العلاجي.

التكافؤ العلاجي يعني بالضرورة وجود تكافؤ صيدلاني ولكن التكافؤ الصيدلاني لا يعني بالضرورة تحقق التكافؤ العلاجي.

ملاحظة : عند مقارنة التوافر الحيوي بين الأشكال الصيدلانية للحكم على وجود تكافؤ حيوي يتم التركيز على مقارنة تطابق عناصر محددة في منحني تركيز-زمن وليس كل العناصر بحسب ما يتطلبه التأثير المرغوب مع أخذ بالاعتبار وجود التراكيز الدوائية ضمن المجال العلاجي.

أمثلة : - مادة تستخدم كمهدئة تهمنا مقارنة المساحات تحت المنحني

- مادة تستخدم كمنومة يهمنا مقارنة زمن القمة وتركيز القمة
- صاد حيوي يهمنا مقارنة المساحات تحت المنحني و تركيز القمة
- مسكن للألم أو مضاد إقياء يهمنا مقارنة زمن القمة

حيث يتم إعتماد نتائج د راسات التكافؤ الحيوي من أجل:

- تطوير الصياغة الصيدلانية لدواء جديد
- تطوير الصياغة الصيدلانية لدواء متوفر
- دراسة تأثير السواغات الصيدلانية وتأثير عوامل المريض الفردية والتداخلات الدوائية
- التحقق من نوعية المنتج الصيدلانية من خلال د راسة تأثير عوامل التصنيع والتخزين
- د راسة الأدوية المتماثلة المنتجة من قبل الشركات الدوائية المختلفة

طرق تقييم التكافؤ الحيوي

- Pharmacokinetic Studies
- Pharmacodynamic Studies
- Comparative Clinical Studies
- Dissolution Studies

الحركية الدوائية(PK) Pharmacokinetics

- العلم الذي يدرس حركية امتصاص، توزع، استقلاب، واطراح الدواء-
- دراسة تأثير الجسم على الدواء-
- دراسة مصير الدواء في الجسم-

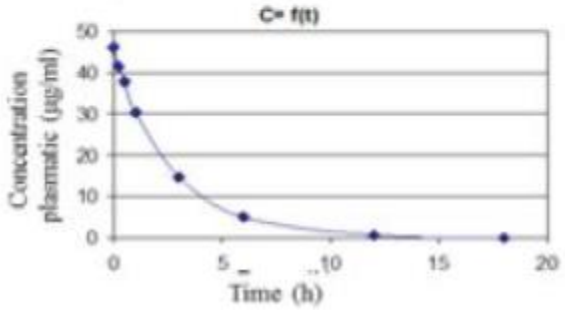
هدف الحركية الدوائية السريرية

- تحديد جرعة
- تواتر إعطاء الدواء في مرحلة تطويره السريري
- تعديل الجرعة عند المريض تبعا لحالته المرضية والعلاجات المرافقة

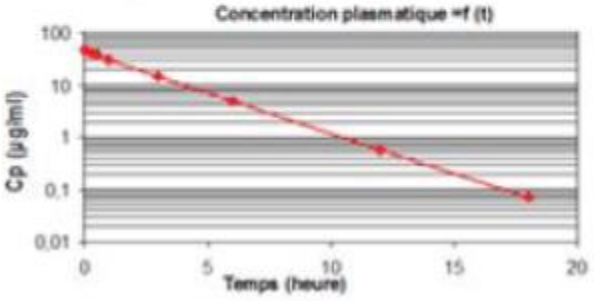
معطيات الحركية الدوائية

Time : الزمن	Concentration : التركيز
1	10
2	15
3	20

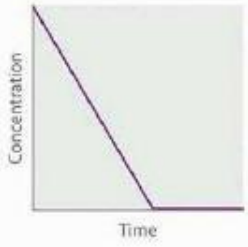
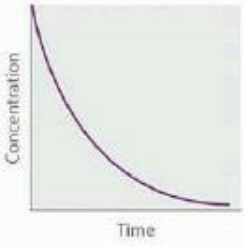
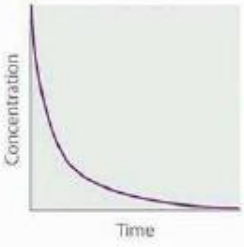
Rectangular coordinates إحداثيات مليمترية

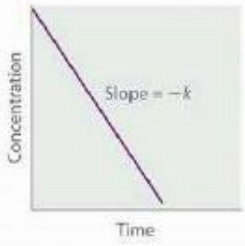
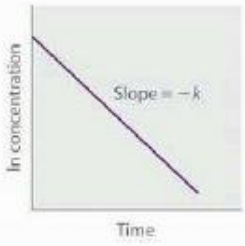
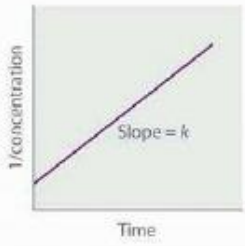


Semilog coordinates إحداثيات نصف لوغاريتمية



رتب الحركية الدوائية

	Zeroth Order	First Order	Second Order
Differential rate law	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k$	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A]$	$\text{Rate} = -\frac{\Delta[A]}{\Delta t} = k[A]^2$
Concentration vs. time			
Integrated rate law	$[A] = [A]_0 - kt$	$[A] = [A]_0 e^{-kt}$ or $\ln[A] = \ln[A]_0 - kt$	$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$

Straight-line plot to determine rate constant			
Relative rate vs. concentration	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 1 3 1	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 2 3 3	[A], *M* Rate, M/s 1 1 2 4 3 9
Half-life	$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$	$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$	$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$
Units of *k*, rate constant	M/s	1/s	$M^{-1} \cdot s^{-1}$

- الرتبة الأولى : ORDER 1 سرعة التفاعل أو العملية متناسبة مع التركيز
- هي الأكثر مشاهدة في الحركية الدوائية
- تترافق مع حركية دوائية خطية = أمان عند استعمال الدواء نتيجة امكانية التنبؤ وضبط تراكيز الدواء
- $k.t = \ln a - \ln (a-x)$
- الرتبة صفر : ORDER 0 سرعة التفاعل أو العملية ثابتة مهما كان التركيز
- أقل مشاهدة في الحركية الدوائية
- تترافق مع ظاهرة اشباع النواقل أو انزيمات الاستقلاب وبالتالي مع حركية دوائية غير خطية = خطر عند استعمال الدواء نتيجة صعوبة ضبط التراكيز وامكانية حدوث نقص (عدم فعالية) أو ارتفاع زائد (سمية) في التراكيز البلاسمية للدواء

نهاية المحاضرة السادسة