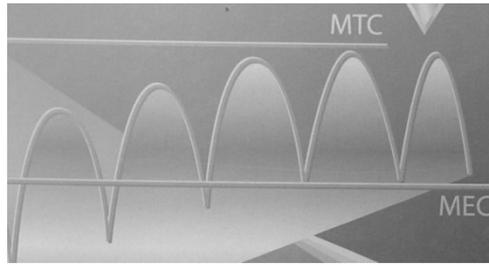


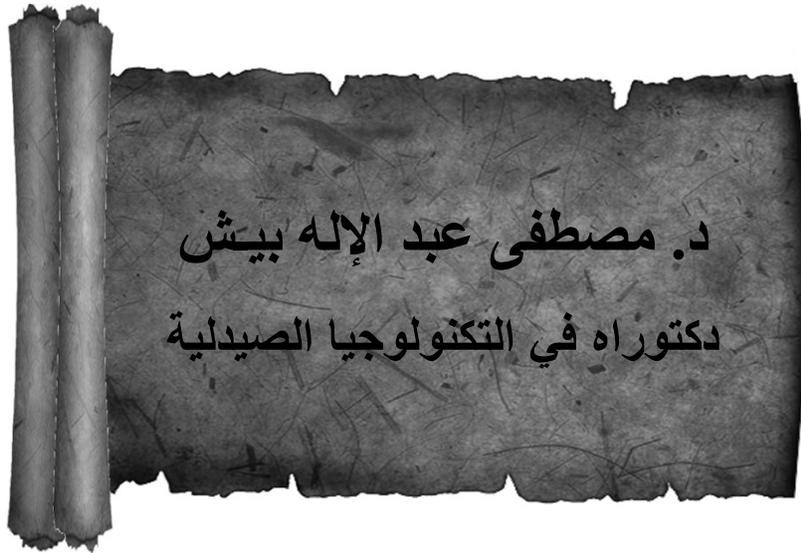
التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي

Bioavailability & Bioequivalence



صيدلة حيوية وحرانك

1



2

صيدلة حيوية وحرانك

دراسة التوافر الحيوي للأدوية والعوامل المؤثرة فيه Drug bioavailability & affecting factors

- 1- ماذا يعني التوافر الحيوي؟
- 2- ما أنواع التوافر الحيوي؟
- 3- ما الفائدة العملية من التوافر الحيوي؟
- 4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي؟
- 5- ما العوامل المؤثرة بالتوافر الحيوي؟

صيدلة حيوية وحرانك

3

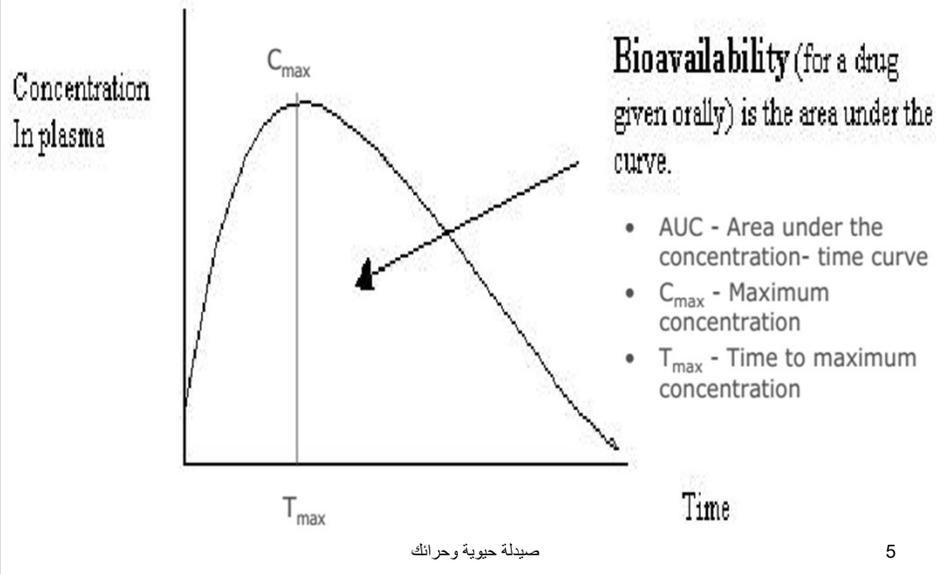
What and Why?

- What?
 - Bioavailability is defined as the **rate and extent** to which the active drug ingredient is absorbed and becomes available at the site of drug action
 - **Two drug products** are said to be **bioequivalent** if they are **pharmaceutical equivalent** or **pharmaceutical alternatives**, and if their **rates and extents** of absorption do **not show a significant difference**.

صيدلة حيوية وحرانك

4

Definition Of Bioavailability (BA)



5

2- ما أنواع التوافر الحيوي ؟ جرعة مختلفة

■ Absolute bioavailability (F):

$$F = \frac{AUC_{\text{extravascular}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{intravenous}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular}}}$$

■ Relative bioavailability (F_{rel})

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{extravascular1}}}{AUC_{\text{extravascular2}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{extravascular2}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular1}}}$$

صيدلة حيوية وحرانك

6

2 - ما أنواع التوافر الحيوي ؟ نفس الجرعة

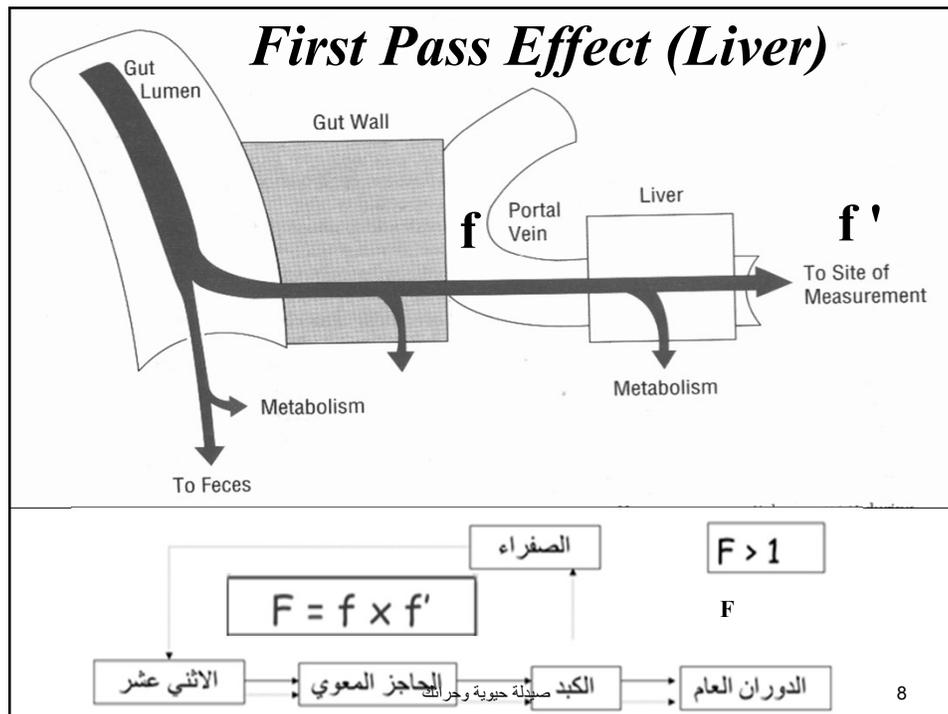
■ Absolute bioavailability (F):

$$F = \frac{AUC_{\text{extravascular}}}{AUC_{\text{intravenous}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{intravenous}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular}}}$$

■ Relative bioavailability (F_{rel})

$$F_{\text{rel}} = \frac{AUC_{\text{extravascular1}}}{AUC_{\text{extravascular2}}} \times \frac{\text{Dose}_{\text{extravascular2}}}{\text{Dose}_{\text{extravascular1}}}$$

يكون أكبر من الصفر وأصغر أو يساوي واحد $1 \geq F > 0$
 كنسبة مئوية $100 \geq F > 0$
 صيدلة حيوية وجرانك



$$F = f \times f'$$

F : التوافر الحيوي

f : نسبة المادة الفعالة الممتصة من قبل الأمعاء (جهاز الهضم)

f' : نسبة المادة الفعالة المتبقية من f بعد المرور الكبدي الأول

مثال: F = 0,36 = 36 %

امتصاص جيد (90%)، تأثير مرور كبدي أول شديد (40% متبقي)
امتصاص قليل (40%)، تأثير مرور كبدي أول ضعيف (90% متبقي)

مدى أهمية الضياع بالاستقلاب : **F** ضعيفة، لكن فعالية جيدة قد تكون ناتجة عن كون:



➤ الدواء ومستقلبه فعال: مثال: البروبرانولول

➤ الدواء غير فعال ومستقلبه فعال: امبيرامين ← ديزيرامين

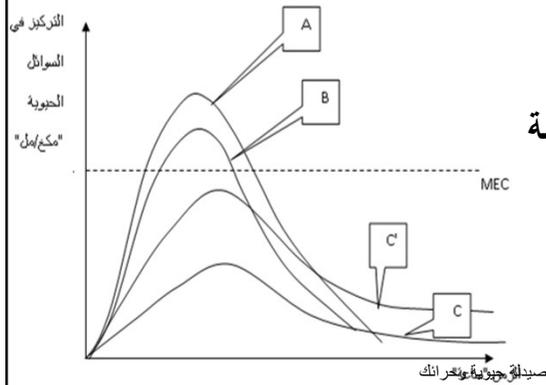
صيدلة حيوية وحرائك

9

3- ما الفائدة العملية من التوافر الحيوي ؟

1- تحديد طريقة تقديم الدواء التي تعطي التوافر الحيوي الأكبر مقارنة بالطريق الوريدي

2- اقتراح الصيغة الصيدلانية التي تعطي التوافر الحيوي الأكبر لطريق واحد



أشكال فموية مختلفة تحوي نفس

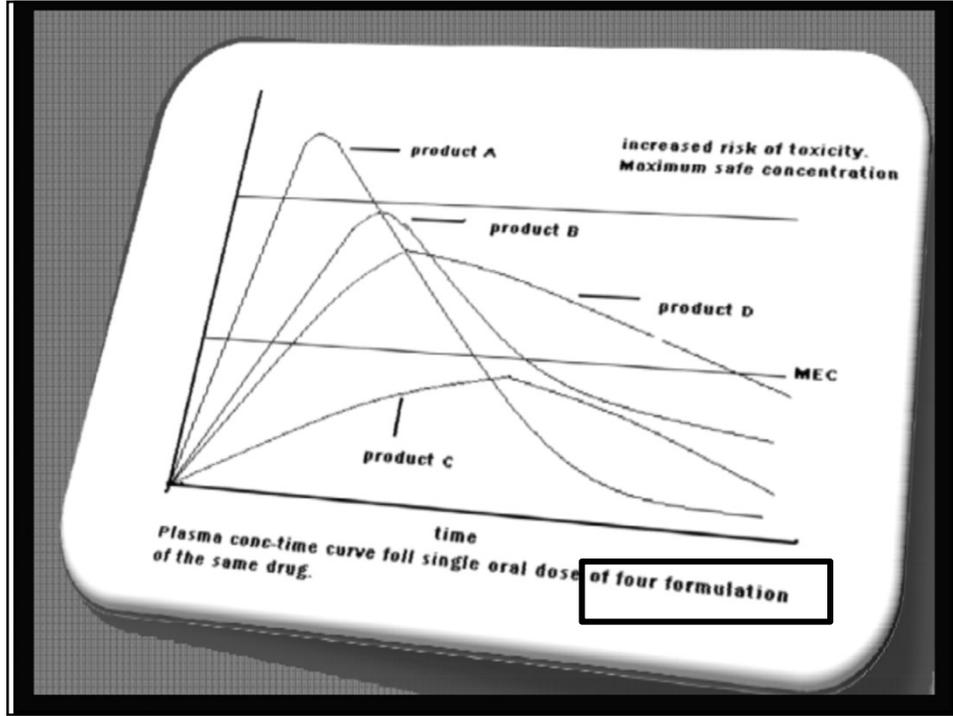
كمية المادة الفعالة:

محلول - شراب - كبسول - مضغوطة

C C' B A

ACU متساوي للجميع؟؟؟

10



3- ما الفائدة العملية من التوافر الحيوي ؟ تابع

3. استخدام مادة فعالة جديدة
4. تعديل كمية المادة الفعالة في الشكل الصيدلاني
5. تغيير في طريق تقديم الدواء
6. تعديل على الصيغة الكيميائية للمادة الفعالة
7. تعديل في طريقة التحضير
8. تغيير الشكل الصيدلاني للمادة الفعالة
9. خلال تطوير المستحضر الصيدلاني
10. تأثير العوامل الفيزيولوجية (العمر- الجنس- النظام الغذائي
11. تأثير العوامل المرضية (قصور كبدي - قصور كلوي)
12. دراسة التداخل بين المواد الفعالة

صيدلة حيوية وحرانك

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟



- A.** قياس تركيز الدواء في البلازما بدلالة الزمن
- B.** قياس كمية الدواء المطروح في البول بدلالة الزمن
- C.** تحديد وقياس درجة التأثير العلاجي أو الفيزيولوجي
- D.** مراقبة التغيرات السريرية
- E.** دراسة الانحلالية

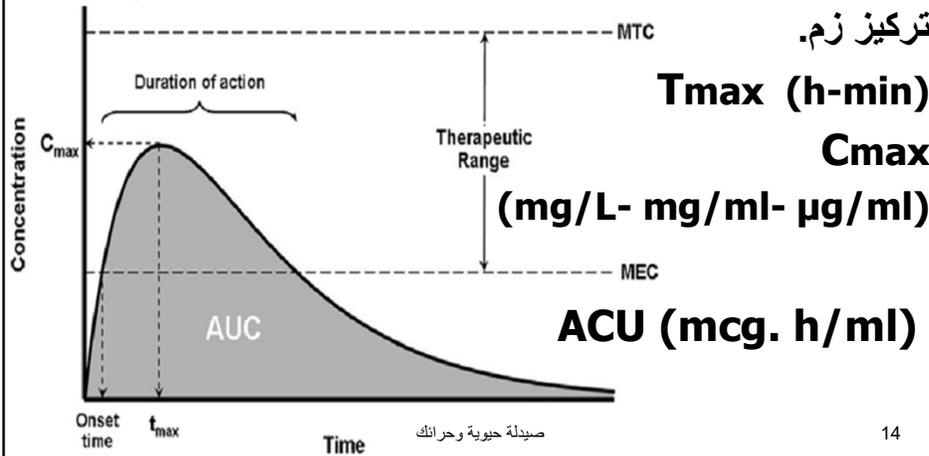
صيدلة حيوية وحرائك

13

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟

A. قياس تركيز الدواء في البلازما بدلالة الزمن

طريقة مباشرة تعتمد على اخذ عينات من الدم بأوقات محددة ولفتره من الزمن وتحديد كمية المادة الفعالة ورسم المنحني تركيز زم.



14

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ A . قياس تركيز الدواء في البلازما بدلالة الزمن (تابع)

معدل الامتصاص يتعلق بـ **Cmax** و **Tmax**
مدى الامتصاص (الكمية الممتصة) تتعلق بـ **AUC**: يمكن
حسابه من:

$$[AUC]_{\infty}^{\infty} = \int_0^{\infty} C_p . dt$$

$$[AUC]_{\infty}^{\infty} = \frac{F.D_0}{K.Vd}$$

حيث :

F : نسبة الدواء الممتص (التوافر الحيوي).

D₀ : الجرعة المعطاة.

K : ثابتة الإطراح.

Vd : حجم التوزع الظاهري.

□ لا يتعلق بطريق

الإعطاء

□ تناسب طردي مع

الجرعة (معظم

الحالات)

15

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ A . قياس تركيز الدواء في البلازما بدلالة الزمن (تابع)

حساب **AUC** بطريق حساب مساحة أشباه المنحرفات والمثلثات

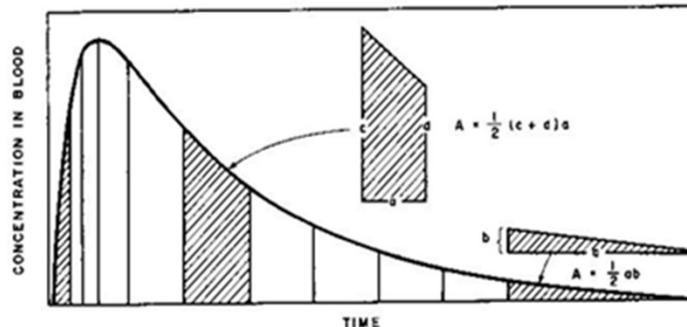


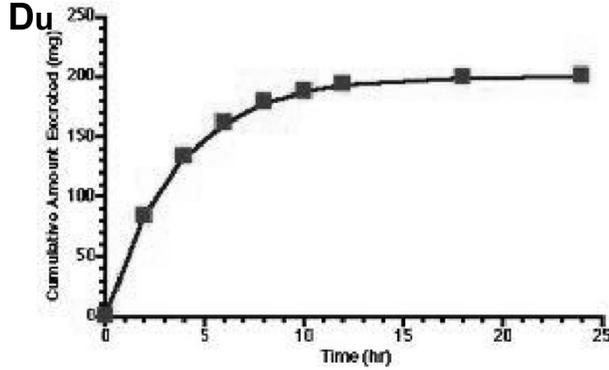
Fig. 7. The total area under a curve may be estimated by summing the areas of the trapezoids and triangles which approximately comprise it.

صيدلة حيوية وحرانك

16

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ B. قياس كمية الدواء المطروح في البول بدلالة الزمن

- طريقة غير مباشرة
- الأدوية التي تطرح عن طريق البول بشكل غير مستقلب
- جمع العينات بفترات متفاوتة وحساب كمية الدواء المتراكمة في البول



17

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ C. تحديد وقياس درجة التأثير العلاجي أو الفيزيولوجي

- تستخدم هذه الطريقة:
- عندما يصعب إيجاد طريقة دقيقة وحساسة لمعايرة الدواء في السوائل الحيوية
 - تحديد (F) للأدوية ذات التأثير الموضعي (الستيروئيدات الموضعية, موسعات الأوعية)
 - تبدي اختلافات كبيرة (F) مقارنة مع الطريقتين السابقتين

صيدلة حيوية وحرانك

18

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ D. مراقبة التغيرات السريرية



تستخدم هذه الطريقة:

- تحديد (F) للأدوية النباتية (Herbal Remedies)
 - أقل الطرق دقة وحساسية وقابلية للتكرار لتقييم (F)
 - تطبق عندما يكون من غير الممكن استخدام الطرق الثلاث السابقة
- دراسة التوافر الحيوي للأدوية المستخدمة لمعالجة الفطور موضعياً أو معالجة حب الشباب

صيدلة حيوية وحرانك

19

4- كيف يمكن قياس التوافر الحيوي ؟ C. دراسة الانحلالية Dissolution

عموماً فإن الفحص المثالي *In Vitro* هو الذي يعكس التوافر الحيوي للدواء في العضوية الحية *In Vivo*
أي يحقق التوافق *In vitro- In vivo* (IVIVC)
(*In vitro- In vivo* Correlation- IVIVC)



صيدلة حيوية وحرانك

20

5- ما العوامل المؤثرة بالتوافر الحيوي ؟

1- الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة (BCS)

2- طريق الإيتاء

3- الشكل الصيدلاني المستخدم

4- السواغات المستخدمة

5- طريقة التحضير

6- ثباتية المادة الفعالة في العضوية

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)

8- فترة بقاء المادة الفعالة في مكان التأثير

صيدلة حيوية وحرانك

21

6- ثباتية المادة الفعالة في العضوية

✓ يتم اختبارها في أوساط حيوية مأخوذة من حيوان أو إنسان أو في سوائل صناعية مماثلة، حيث نقوم بوضع المادة الفعالة فيها ($37^{\circ} - 3 \text{ h}$) ثم تتم معايرة الدواء.

✓ فقدان أكثر من 5% يشير إلى احتمال عدم الثباتية في الأوساط الحيوية



صيدلة حيوية وحرانك

22

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)

أهم الطرق المستخدمة لتقييم معدل (Rate) ومدى (Extent) الامتصاص عبر الأغشية الحيوية لدى الإنسان:

1- الطرق المعتمدة على الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة

2- تقنيات تقييم الامتصاص في الزجاج (*In vitro*)

1- استخدام تقنية الخلايا المزروعة Caco-2



3- تقنيات تقييم الامتصاص في العضوية (*In vivo*)

1- استخدام حيوانات التجربة:

2- استخدام بشر متطوعين:

3- استخدام الكبسول المبرمج بتقنية التحكم عن بعد:

صيدلة حيوية وحرانك

23

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)

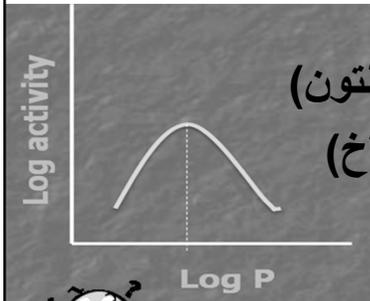
1- الطرق المعتمدة على الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة

1- معامل التوزع دسم/ماء (Partition

coefficient) - (1-5)

2- الوزن الجزيئي (أقل من 600 دالتون)

3- درجة التشرد (هاندرسون-هاسلباخ)



صيدلة حيوية وحرانك

24

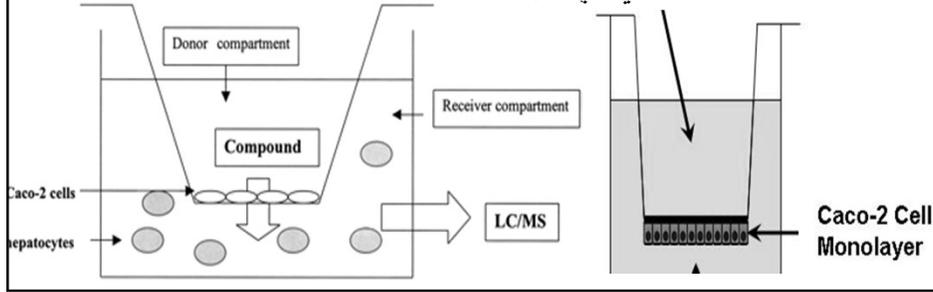
7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)



2- تقنيات تقييم الامتصاص في الزجاج (In vitro)

1- استخدام تقنية الخلايا المزروعة Caco-2

خلايا سرطانية تؤخذ من سرطان القولون عند الإنسان وتم استخدامها لتقييم امتصاص الأدوية الفموية من قبل العالم (Hidalgo-1989) لدى زراعتها في وسط مناسب تتكاثر وتتمايز لتشكل طبقة وحيدة من الخلايا تشبه تلك التي في ظهارة الأمعاء الدقيقة



إيجابيات وسلبيات خلايا CACO-2

إيجابيات:

- 1- تعطي فكرة عن : آلية و مدى و معدل الامتصاص
- 2- مدى ارتباط الدواء بالخلايا ومدى تخربه واستقلابه بواسطة الأنزيمات الخلية

السلبيات:

- 1- الخلايا أكثر التصاقاً مما هو عليه في الظهارة المعوية
- 2- لا تحوي الخلايا على الطبقة المخاطية الرقيقة الموجودة على الطبقة الظهارية المعوية

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)

3- تقنيات تقييم الامتصاص في العضوية (*In vivo*)

1- استخدام حيوانات التجربة: (Perfusion studies)

تخدير الجرذ ثم فتح البطن وإخراج الأمعاء وخزعتها لإدخال أنبوب الدواء ومن الطرف الآخر من الأمعاء يتم استقبال محلول الدواء المتبقي. ويتم حساب فرق التركيز ثم معدل الامتصاص.

فوائد وإيجابيات:

A. تحديد مدى ومعدل الامتصاص ومساهمة السائل اللمفي بامتصاص المواد الدسمة

B. تقييم معدل استقلاب الدواء في الأمعاء

C. تقييم تأثير المرور الكبدي الأول على الدواء

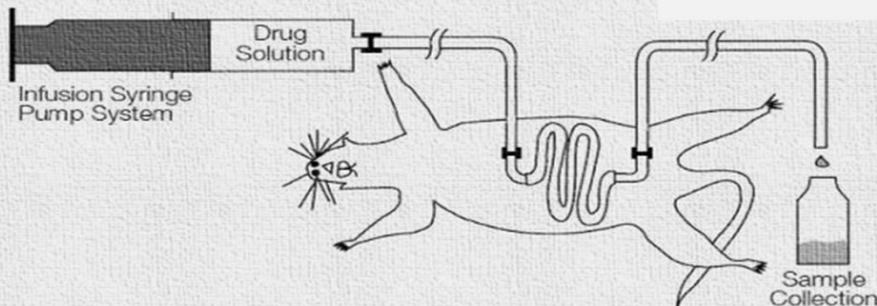
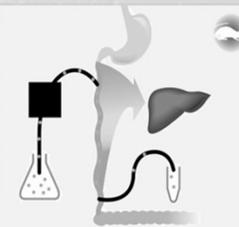
27

صيدلة حيوية وحرانك

PERMEABILITY DETERMINATION

in situ Rat Intestinal Perfusion

male Wistar rat
jejunal segments (length= 10 cm)
perfusion flow rate = 0.1 ml/min
water transport: 14C-PEG 4000 measurement



صيدلة حيوية وحرانك

28

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation)

3- تقنيات تقييم الامتصاص في العضوية (*In vivo*)

2- استخدام بشر متطوعين: (Intestinal Perfusion studies)

إدخال أنبوب ثنائي إلى الأمعاء عبر الفم جزء منه (10سم) نصف نفوذ يحوي على طرفيه بالونين، يتم نفخ البالونين لتحديد منطقة الامتصاص ويتم ضخ محلول الدواء إلى تلك المنطقة.

فوائد وإيجابيات:

A. تعطي فكرة عن المنطقة التي يحدث فيها الامتصاص الأعظمي

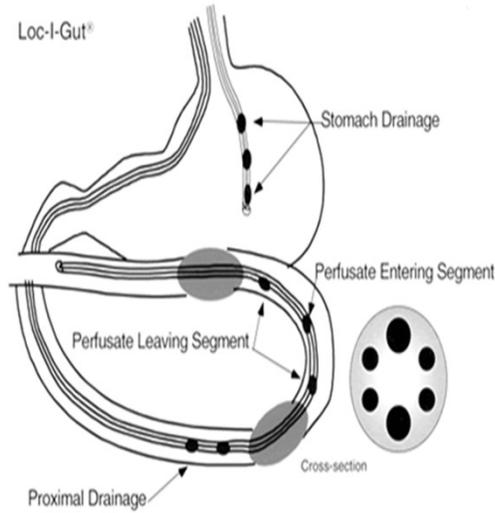
B. تعطي فكرة عن مدى ومعدل امتصاص الدواء عند الإنسان

C. تقييم تأثير المرور الكبدي الأول على الدواء واستقلاب الدواء في الأمعاء

لكنها مزعجة للإنسان ويمكن أن تؤثر على معدل إفراز السوائل
29 الحويوية في جهاز الهضم وامتصاص الدواء فيه

صيدلة حيوية وحرانك

2- استخدام بشر متطوعين: (Intestinal Perfusion studies)



صيدلة حيوية وحرانك

30

7- نفوذية المادة الفعالة (Permeation) 3- تقنيات تقييم الامتصاص في العضوية (*In vivo*)

3- استخدام الكبسول المبرمج بتقنية التحكم عن بعد:

إعطاء الإنسان الكبسولة الحاوية على المادة الفعالة (سائلة أو مسحوق) ويتم متابعتها بجهاز خاص وعند وصولها إلى موقع الامتصاص المرغوب يتم تفعيل تحرر المادة الفعالة منها (حقل مغناطيسي) ويتم امتصاص الدواء الذي يقاس بأخذ عينات من الدم.

فوائد وإيجابيات:

- A. تعطي فكرة عن المنطقة التي يحدث فيها الامتصاص الأعظمي
- B. تعطي فكرة عن مدى ومعدل امتصاص الدواء عند الإنسان
- C. تقييم تأثير المرور الكبدي الأول على الدواء واستقلاب الدواء في الأمعاء

صيدلة حيوية وحرانك

31

Inner workings of capsule



79

صيدلة حيوية وحرانك

32

التكافؤ الحيوي للأدوية وأسس تقييمه Bioequivalence studies

- 1- ماذا يعني التكافؤ الحيوي ومبررات دراسته؟
- 2- ما أسس تحديد التكافؤ الحيوي ؟
- 3- تصميم دراسة التكافؤ الحيوي
- 4- تقييم نتائج دراسة التكافؤ الحيوي
- 5- ما الأدوية التي يمكن أن تعاني من مشكلة في التوافر أو التكافؤ الحيوي ؟
- 6- الأدوية التي لا تحتاج لدراسة التكافؤ الحيوي

صيدلة حيوية وحرائك

33

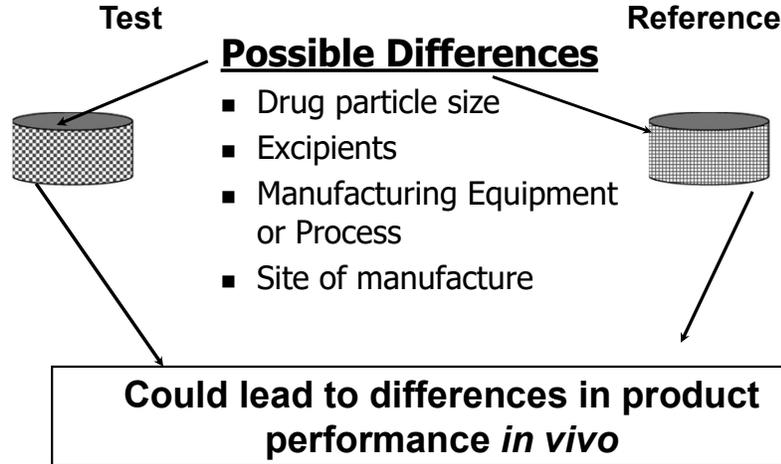
أنواع التكافؤ Equivalence

1. التكافؤ الكيميائي (Chemical Equivalent):
يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين كيميائياً إذا كانا يحويان نفس المادة الفعالة ونفس الكمية والجودة والنقاوة
مثال: مضغوظة وكبسولة من الباراسيتامول عيار 500 ملغ
2. التكافؤ الصيدلاني (Pharmaceutical Equivalent):
يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين صيدلانياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من المادة الفعالة (نفس الملح أو الإستر)، ونفس النقاوة والجودة ونفس الشكل الصيدلاني. (قد يختلف بالشكل أو الحجم أو السواغات)
مثال: مضغوظتان بعيار 500 ملغ من المادة الفعالة نفسها لشركتين مختلفتين (نفس الشكل وطريقة الإعطاء)، ويمكن أن يدرس التكافؤ الصيدلاني بين تحضيره وأخرى لنفس الشركة.

صيدلة حيوية وحرائك

34

Pharmaceutical Equivalents



صيدلة حيوية وحرانك

35

أنواع التكافؤ Equivalence

3. التكافؤ الحيوي (Bioequivalence):

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين حيويًا إذا وفقط إذا كان:

- A. لهما نفس الشكل الصيدلاني ويعطيان بنفس الطريق
- B. يحويان نفس المادة الفعالة وبنفس الكمية والنقاوة والجودة
- C. لا يوجد فرق كبير بمعدل ومدى الامتصاص (أقل من 20%)
عندما يعطيان بنفس الشروط
- D. تبدي نفس السلوك عند إجراء الفحوص في الزجاج

صيدلة حيوية وحرانك

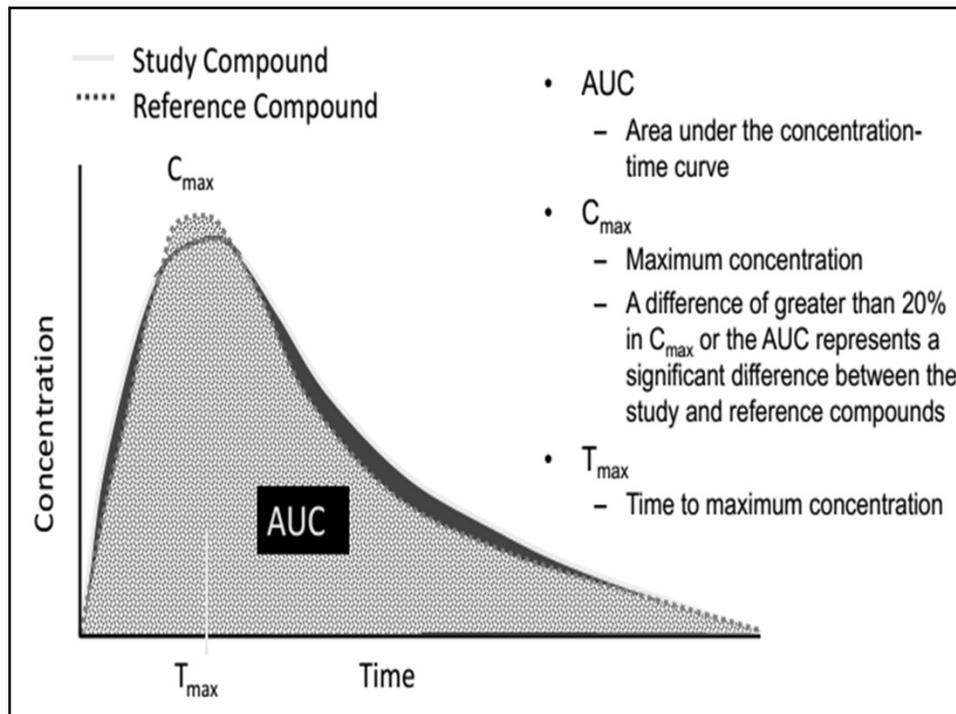
36

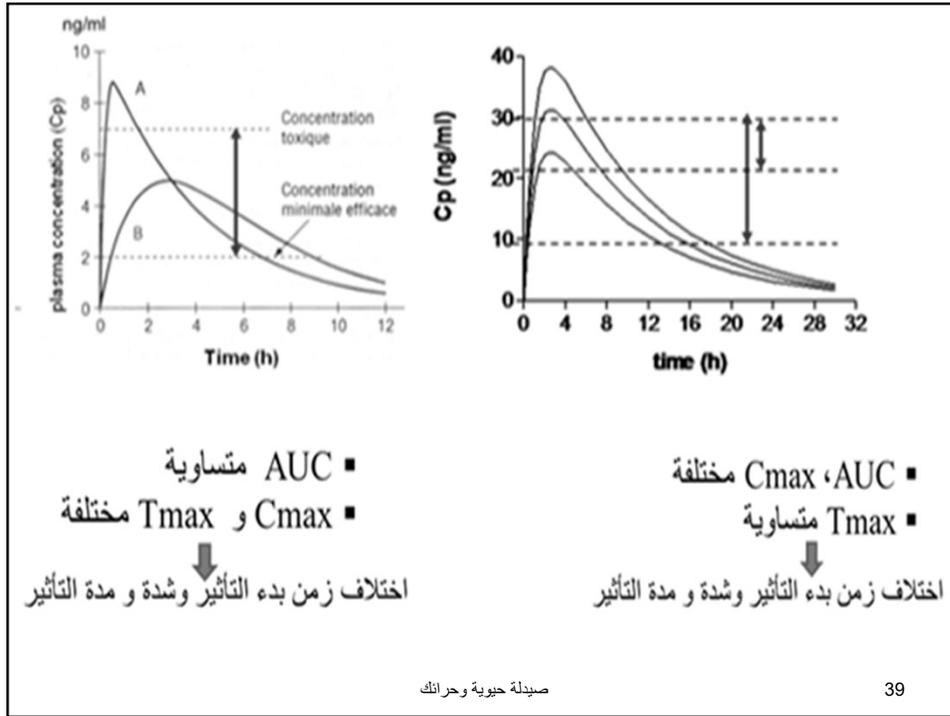
Bioavailability

- Rate and extent active moiety is absorbed from a drug product
 - Parameters of bioavailability
 - C_{max} – peak blood concentration
 - T_{max} – time of the peak blood concentration
 - AUC – area under the concentration time curve
- For two drugs to be declared bioequivalent mean and confidence interval must be in the range of 80-125% of the reference product
- Bioequivalent products are “AB” rated
 - “BX” means the products are not equivalent

صيدلة حيوية وحرارة

37





أنواع التكافؤ Equivalence

4. التكافؤ العلاجي (Therapeutic equivalent):

تعتبر منظمة الـ FDA الأدوية متكافئة علاجياً إذا حققت:

- متكافئة صيدلانياً
- متكافئة حيوية
- لهما نفس الفعالية وسلامة الاستخدام
- تصنع وفقاً لقواعد الـ GMP
- توضع عليها التعليمات والاسم بشكل مناسب

التوافر والتكافؤ الحيوي للأدوية

سبب الاختلاف في الاستجابة السريرية المتوقعة أو ظهور التأثيرات الجانبية بين مستحضر دوائي وآخر يحويان نفس المادة الفعالة وبنفس التركيز وبنفس الشكل الصيدلاني ويعطيان بنفس الطريق؟؟؟؟؟

- 1- الاختلاف في السلوك الحركي أو الفارماكوديناميكي للدواء باختلاف الأشخاص
- 2- اختلاف في مدى ومعدل كمية الدواء الواصلة إلى موقع التأثير (التوافر الحيوي)

1- الاختلاف في السلوك الحركي أو الفارماكوديناميكي للدواء باختلاف الأشخاص بسبب:

- اختلاف حساسية المستقبلات تجاه الدواء حسب كل شخص
- اختلاف العمر
- درجة التحمل
- التداخلات الدوائية
- الطعام أو صيام وحسب طبيعة الطعام

2- اختلاف في مدى ومعدل كمية الدواء الواصلة إلى موقع التأثير (التوافر الحيوي)

- الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة
- الشكل الصيدلاني
- ثباتية المادة الفعالة ضمن الشكل الصيدلاني
- السواغات المستخدمة وطريقة التحضير
- الطعام أو صيام وحسب طبيعة الطعام
- حالة المريض الصحية

تجرى دراسات التكافؤ الحيوي لإثبات التكافؤ العلاجي **therapeutic equivalence** أي التكافؤ في الفعالية والأمان بين المستحضر **الجنيس والأصلي**، وذلك استناداً إلى العلاقة الوثيقة بين تركيز الدواء وفعالته، وعضاً عن إجراء الدراسات السريرية والدراسات على حيوانات التجربة - وهي دراسات مكلفة جداً سبق وأجريت على المستحضر الأصلي - **يكتفى بدراسات التكافؤ الحيوي التي تقارن الحركيات الدوائية للدواء الجنيس مع حركيات الدواء الأصلي.**

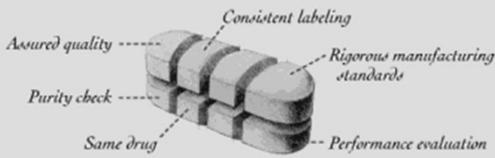
تصنيف الأدوية حسب الشركة المنتجة :



شروط ترخيص تصنيع الأدوية المشابهة (Genetic) للدواء الأصل؟؟

- 1- يحوي نفس كمية المادة الفعالة
- 2- نفس الشكل الصيدلاني (مضغوطات، كبسولات، ..)
- 3- نفس التكافؤ الحيوي والتأثير العلاجي
- 4- قد يختلف الشكل الصلب بالشكل الفيزيائي (حجم- لون- وزن)
- 5- تطابق الكمية والنوعية بالنسبة للسوائل والأشكال الحقنية و الكريمات والمرام والمحضرات العينية ومحضرات الاستنشاق
- 6- دراسة سريرية على متطوعين أصحاء

Think it's easy becoming a
generic drug
in America?
Think Again.



FDA ensures that your generic drug is safe and effective. All generic drugs are put through a rigorous, multi-step approval process. From quality and performance to manufacturing and labeling, everything must meet FDA's high standards. We make it tough to become a generic drug in America so it's easy for you to feel confident. Call 1-888-INFO-FDA or visit our website at www.fda.gov/cder/ to learn more.

Generic Drugs: Safe. Effective. FDA Approved.

FDA
U.S. Food and Drug Administration
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

صيدلة حيوية وحركية

47

Brand VS Generic

Brand Name Drug

- 1- Chemistry
- 2- Manufacturing
- 3- Controls
- 4- Labeling
- 5- Testing
- 6-Animal Studies**
- 7-Clinical Studies**
- 8- Bioavailability**

Generic Drug

- 1- Chemistry
- 2- Manufacturing
- 3- Controls
- 4- Labeling
- 5- Testing
- 6- Bioequivalence

صيدلة حيوية وحركية

48

البدائل الصيدلانية Pharmaceutical Alternatives

تضم البدائل الصيدلانية:

1. المنتجات الدوائية التي تحوي نفس الجزيئة الفعالة ولكن بهيئة أملاح مختلفة أو أسترات أو معقدات انحلالية مختلفة. فمثلا تعتبر المستحضرات الحاوية على تتراسكلين فوسفات أو تتراسكلين هيدروكلورايد مكافئ لـ 250 ملغ تتراسكلين الأساس (غير الملحي) بدائل صيدلانية.
2. المنتجات الدوائية المتماثلة بالمادة الفعالة. والمختلفة بالشكل الصيدلاني و عيار المادة الفعالة والعائدة لنفس خط التصنيع لدى نفس الشركة المصنعة. فمثلا تعتبر الأشكال الصيدلانية مديدة التأثير بدائل صيدلانية للأشكال الصيدلانية ذات التحرر الفوري الحاوية على نفس المادة الفعالة.
3. تعتبر المضغوطات بدائل صيدلانية للكبسولات الحاوية على نفس المادة الفعالة وبنفس العيار.



صيدلة حيوية وحرانك

49

الاستبدال الصيدلاني Pharmaceutical substitution

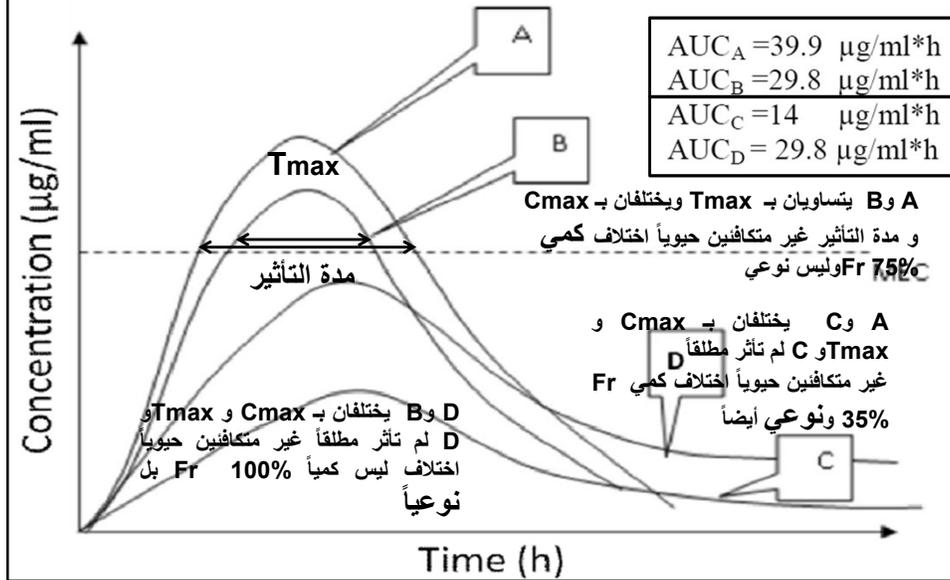
عملية صرف بديل صيدلاني للمنتج الدوائي الموصوف من قبل الطبيب.

مثلا: إعطاء معلق للأمبيسلين بدلا عن الكبسول، أو إعطاء تتراسكلين فوسفات بدلا عن تتراسكلين هيدروكلورايد يتطلب مثل هذا الاستبدال عادة موافقة الطبيب.

صيدلة حيوية وحرانك

50

تدريب: أربع مضغوطات تحوي نفس المادة الفعالة وبنفس الكمية لأربع شركات مختلفة



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

أمثلة :-

- مادة تستخدم كمهدئة تهتمنا مقارنة المساحات تحت المنحني
- مادة تستخدم كمسكنة تهتمنا مقارنة زمن القمة وتركيز القمة
- صاد حيوي تهتمنا مقارنة المساحات تحت المنحني و تركيز القمة
- مسكن للألم أو مضاد إقياء تهتمنا مقارنة زمن القمة

Definitions

- Pharmaceutical alternatives
 - Same active ingredient
 - May differ in salt, ester, dosage form or strength
 - *Example: different dosage forms or strengths within a single manufacturers' product line*
- Pharmaceutical equivalents
 - Same active ingredient, dosage form and strength
 - Same USP standards (strength, quality, purity, identity)
 - May differ in shape, color, excipients, release mechanism, packaging, labeling and expiration date
 - *Example: brand name and generic version of a drug*

صيدلة حيوية وحرانك

53



دراسة التكافؤ الحيوي

الأشخاص المشاركون بالدراسة

➤ متطوعون أصحاء

➤ ذكور/إناث

➤ عمر 18 - 40

➤ BMI

➤ العدد: 12-24 على الأقل (حسب الاختلافات inter/intra-

(individuals)

➤ فحص طبي، عدم أخذ أي دواء آخر، معرفة النظام الغذائي

المعتاد، الرياضة، التدخين

➤ عدم استخدام أي دواء لمدة أسبوعين على الأقل قبل الدراسة

➤ استبعاد بعض الأشخاص من الدراسة

➤ الصيام 10-12 ساعة قبل إبتاء الدواء و2-4 بعده

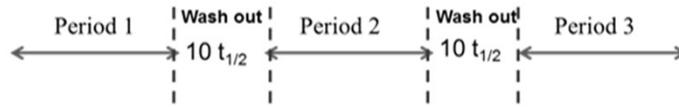
صيدلة حيوية وحرانك

54

دراسة التكافؤ الحيوي

خطة الدراسة

- خطة (تصميم) متصالبة: **Cross over**
- طريقة المربع اللاتيني **Latin-Square**
- يعطى الدواء المختبر والدواء المرجعي للشخص نفسه بطريقة عشوائية وبفاصل زمني كافي لإطراح الدواء من الجسم **wash out**



صيدلة حيوية وحرانك

55

دراسة التكافؤ الحيوي

- **double-blind**: ثنائية العمى
- صيام: 10 - 12 ساعة قبل أخذ الدواء مع حجم عياري من الماء: 250 مل و صيام 4 ساعات بعد الإعطاء
- أو بعد وجبة عيارية (تداخلات دواء - غذاء)
- وضعية ونشاط فيزيائي طبيعي
- الإبلاغ عن التأثيرات الجانبية وغير المرغوبة
- مدة سحب العينات $\leq 80\%$ من الـ $AUC (3 t_{1/2})$ (بشكل عام)
- 12 - 18 عينة
- حركية السحب تبعاً للمركب
- 4 نقاط ضرورية للطور النهائي اللوغاريتمي الخطي من المنحني (ثابت سرعة الإطراح النهائي)
- الفاصل الزمني بين إعطاء الدوائين = $T_{1/2} \times 10$

صيدلة حيوية وحرانك

56

الأدوية التي لا تحتاج لإجراء دراسات تكافؤ حيوي

هناك أدوية تبدي تكافؤاً حيوياً مع أدوية معيارية إذا كانت متكافئة صيدلانياً ولا حاجة لأجراء دراسة تكافؤ عليها.

A. المستحضرات الدوائية التي تتواجد بشكل محلول معد للإعطاء الوريدي ويحوي نفس المادة الفعالة ونفس السواغات ويعطى بنفس الجرعة

B. المستحضرات الدوائية المعدة للتطبيق الموضعي: يكفي إجراء دراسة تحرر في الزجاج لإثبات مدى الفعالية

C. المستحضرات الفموية غير الجهازية: مثل **Cholestyramine**

D. المستحضرات المقدمة بشكل غاز أو بخار أو بالاستنشاق: تحوي نفس المادة الفعالة ونفس الشكل الصيدلاني

E. المستحضرات الفموية (محاليل- شرابات- اكاسير- خلاصات): تحوي نفس المحل ونفس المواد الفعالة وبنفس التراكيز ولا تحوي سواغات
يمكن ان تؤثر على امتصاص الدواء

صيدلة حيوية وحرانك

57