

## الحرائك الدوائية 1

## -الامتصاص-

د. سفير حبيب

03

4/3/2020

RB Medicine

Pharmacology | علم الأدوية

## السلام عليكم ^\_^

نضع بين أيديكم أولى المحاضرات للقسم النظري من مادة علم الأدوية والتي سنستهلها بمقدمة عن مادتنا الجميلة ومن ثم سنتطرق لبحث الحرائك الدوائية متعمقين بالحديث عن أولى مراحلها وهي الامتصاص، نرجو أن تكون بالدقة العلمية المطلوبة وعلى بركة الله نبدأ..

## فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	الحرائك الدوائية
6	طرق إعطاء الدواء
7	الامتصاص الدوائي
18	العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص
19	معالم الحرائك الدوائية
25	التكافؤ البيولوجي والتكافؤ العلاجي
27	Overview



## مقدمة

- ❖ **علم الأدوية:** هو العلم الذي يدرس كل ما يتعلق بالدواء (تأثر الدواء والجسم الحي، كيفية تصميم الأدوية، الخصائص العلاجية والتطبيقات الطبية والآثار الجانبية للعقاقير الطبية... إلخ).
- ❖ **سندرس فرعين هاميين في علم الأدوية ثم سننتقل لدراسة أصناف معينة من الأدوية، هذين الفرعين هما:**

↳ الحرائك الدوائية Pharmacokinetics.

↳ التأثيرات الدوائية Pharmacodynamics.

## الحرائك الدوائية:

- هي الأفعال التي يُمارسها الجسم على الدواء.
- تتضمن كل من امتصاص الدواء، توزعه، استقلابه في مختلف الأنسجة وكيفية تصفيته من الجسم بعدة طرائق وذلك يكون إما بالاستقلاب في الكبد ومن ثم الطرح في الصفراء، أو البول أو عبر هواء الزفير وغيرها من طرق الإطراح.

## التأثيرات الدوائية:

- هي الأفعال التي يُمارسها الدواء على الجسم.
- حيث ندرس عبرها آلية عمل الدواء بالإضافة لآثاره الجانبية، وهو الجانب الأكثر أهمية طبيًا.

## الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

### التعريف

- ❖ هو العلم الذي يدرس **حركة أو مصير الدواء** في العضوية من لحظة دخوله الجسم (الإعطاء) وحتى لحظة التخلص منه بطرق الإطراح المختلفة.
- ❖ أي هو العلم الذي يدرس تأثير العضوية على الدواء.
- ❖ له **أربع مراحل:**

↳ الامتصاص Absorption

↳ الاستقلاب Metabolism

↳ الإطراح Elimination

↳ توزع الدواء في العضوية Distribution

هذه المراحل الأربعة هي مراحل متداخلة أي ليست متتالية زمنيًا.

سنعرف هذه المراحل الأربعة بشكلٍ موجز، ومن ثم نخوض بتفاصيل كل مرحلة على حدة..

## لمحة عن الحرائك الدوائية

### 1. امتصاص الدواء (*Absorption*):

- هو انتقال الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران الدموي العام.

### 2. توزع أو انتشار الدواء في العضوية (*Distribution*):

- هو انتقال الدواء من الدوران الدموي العام وانتشاره إلى النسيج والأعضاء المختلفة.
- فلا يمكن الاستفادة من الدواء دون وصوله إلى مكان تأثيره.
- بعض الأمثلة على توزع الدواء:
  - ↳ عند التهاب السحايا علينا الأخذ بعين الاعتبار إمكانية اجتياز الدواء للحاجز الوعائي الدماغي.
  - ↳ خافضات الضغط منها ما يعمل على **الكلىة** كمدر بولي، ومنها ما يعمل على **الأوعية** كموسّع.
  - ↳ أدوية القلب منها ما يؤثر على **مستقبلات بيتا 1** والكثير غيرها.
- هذه العملية **عكوسة** فمن الممكن أن يعود الدواء من النسيج باتجاه الدوران الدموي العام عندما يكون تركيزه في النسيج أعلى من تركيزه في البلازما.

### 3. استقلاب الدواء (*Metabolism*):

- هي كل التفاعلات الحيوية التي يخضع لها الدواء في العضوية.
- عادةً تتم بصورة أساسية في **الكبد** وهو العضو الرئيسي المسؤول عن الاستقلاب في الجسم؛ وبالطبع يمكن أن تحدث في أماكن أخرى<sup>1</sup>.

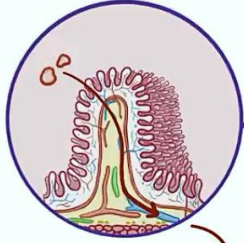
### 4. الإطراح (*Elimination*):

- هو كل التطورات أو التفاعلات (الفاعلة أو المنفصلة) التي تسمح للعضوية بالتخلص من الأدوية أو مستقلباتها.
- العضو الرئيسي للإطراح هو **الكلىة** عبر البول، وكذلك يتم الإطراح بواسطة الكبد عبر الصفراء، بالإضافة لأعضاء أخرى.

<sup>1</sup> أثناء عملية الاستقلاب قد يتحول الدواء إلى شكل آخر نسبيته مُستقلب Metabolite، قد يكون فعّال دوائياً أو غير فعّال يتخلص الجسم منه فيما بعد، ستتم دراستها بالتفصيل لاحقاً.

هناك بعض المراجع تجمع كل من الاستقلاب والإطراح في مرحلة واحدة تُسمى **التصفية Clearance**، وذلك لأنَّ الهدف في كليهما<sup>2</sup> هو التخلص من الدواء كونه جسم غريب للعضوية تحاول التخلص منه بوسائل مختلفة.

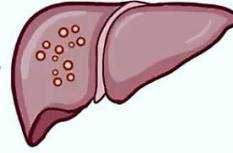
## 1 ABSORPTION



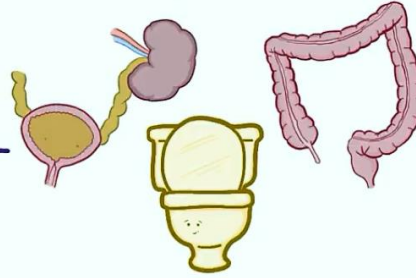
## 2 DISTRIBUTION



## 3 METABOLISM



## 4 ELIMINATION



صورة تلخص  
المراحل الأربعة  
السابقة

## الأهداف

❖ تهدف المعالجة الدوائية إلى:

1. الوقاية من الأمراض.

2. معالجتها.

3. ضبطها: الضبط يكون بتخفيف الأعراض والسيطرة على المرض (تأخير ظهور الأعراض والاختلالات) كما في الأمراض المزمنة غير القابلة للعلاج (السكري، الضغط الشرياني..).

❖ هناك شرطان لفعالية أي دواء مستخدم:

1. وصوله إلى الأنسجة المستهدفة (مكان التأثير).

2. وصوله بجرعات كافية.

← فلا يكفي مجرد وصول الدواء إلى الدوران أو مجرد وصوله إلى مكان تأثيره بتركيز غير كافٍ.

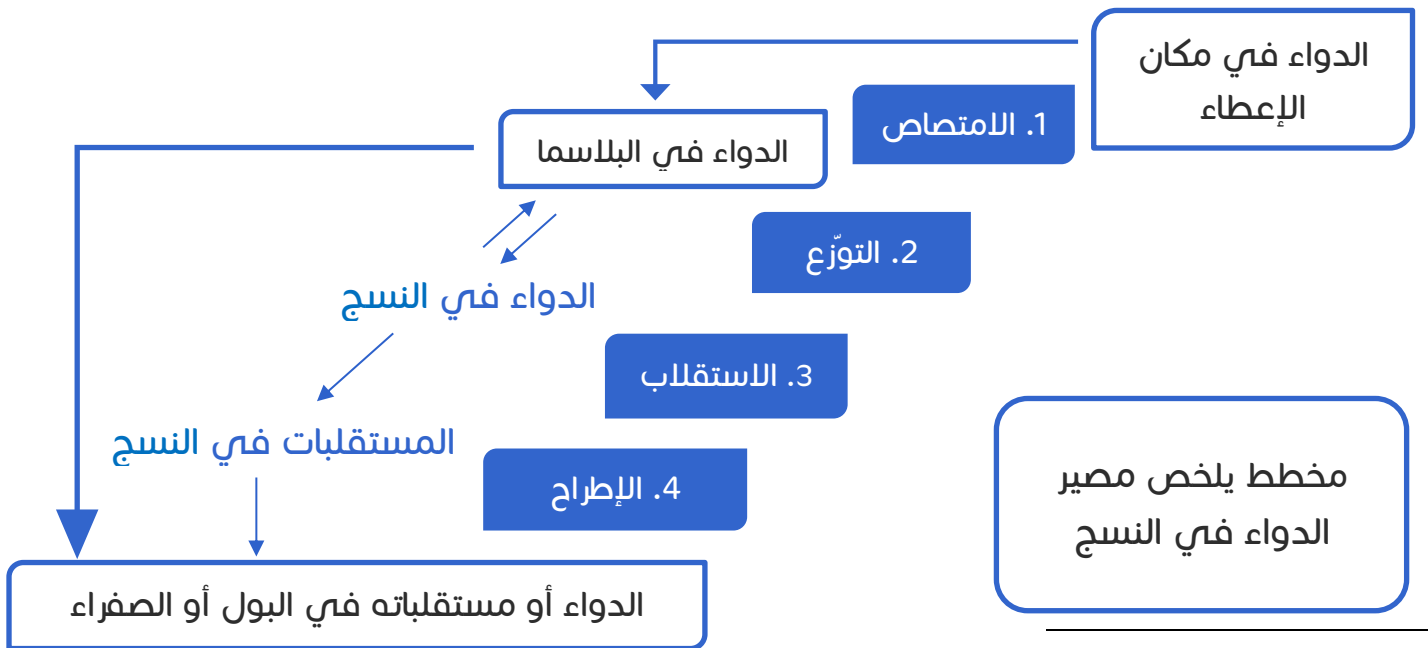


<sup>2</sup> يجمع الاستقلاب مع الإطراح باسم التصفية في حال كان الهدف من استقلاب الدواء هو المساهمة بإطراح الدواء.

- بعض الأدوية كالمضادات الحيوية قد تصل إلى مكان تأثيرها بتركيز معين ولكنه غير كافٍ للحصول على التأثير الدوائي المطلوب.
- وبهذه الحالة قد يؤدي إلى تأثير سلبي، فعدم وصولها إلى تركيز مناسب للإبادة الجراثيم وإيقاف نموها يعد بمثابة منحها فرصة والسماح لها بتشكيل سلالات مقاومة لهذه الصادات.

## ملاحظات:

- ❖ ذكرنا سابقاً أنّ مراحل الحرائك الدوائية الأربعة هي مراحل متداخلة أي ليست متتالية زمانياً.
- ❖ بعد وصول الدواء إلى **الدوران الدموي** بعد مرحلة **الامتصاص**<sup>4</sup>، يقوم القلب بضخّ الدم إلى جميع النسيج والأعضاء بنفس الوقت:
  - قسم يصل إلى **الكبد** فتبدأ عملية **الاستقلاب**.
  - قسم يصل إلى **الكلية** فتبدأ عملية **الإطراح**.
- ❖ وهذه عملياً ثلاث مراحل تحدث معاً وبنفس الوقت (الاستقلاب، والإطراح، ووصول الدواء للدوران) أي أنّها مراحل متداخلة.
- ❖ وهناك مراحل استقلابية قد **تبدأ قبل نهاية الامتصاص**، أي أنّ قسم من الدواء يكون قد تمّ استقلابه والتخلص منه وذلك حتى قبل انتهاء امتصاصه.



<sup>3</sup> أرشيف.

<sup>4</sup> في حال إعطاء الدواء وريدياً، يصل عندها إلى الدوران الدموي متجاوزاً بذلك الامتصاص وتأثيراته على جرعة وفعالية الدواء.

طرق إعطاء الدواء<sup>5</sup>

## 7. طرق عامّة:

❖ هي الطرق التي تؤدي إلى وصول الدواء إلى الدوران العام لتعطي تأثير عام، يندرج تحتها:

## 1. الطريق الخلالي:

- أمثلتها: الحقن العضلي IM، تحت الجلد SC، الوريدي IV، ضمن الشريان IA (حالة خاصة) وضمن أجواف القلب مباشرة IC (حالة نادرة).

## 2. الطريق الفموي (الغضمي):

- وقد يُصنّف الطريق تحت اللساني ضمن الفموي أو يُصنّف لوحده (كون الامتصاص يتم تحت اللسان وليس في الأمعاء).

## 3. طريق الشرج:

- طريق موضعي: كريمات أو مراهم.
- طريق عام: أدوية تمتص عبر مخاطية المستقيم إلى الدوران العام، وهو طريق امتصاص سريع.

## 4. طريق الرئة:

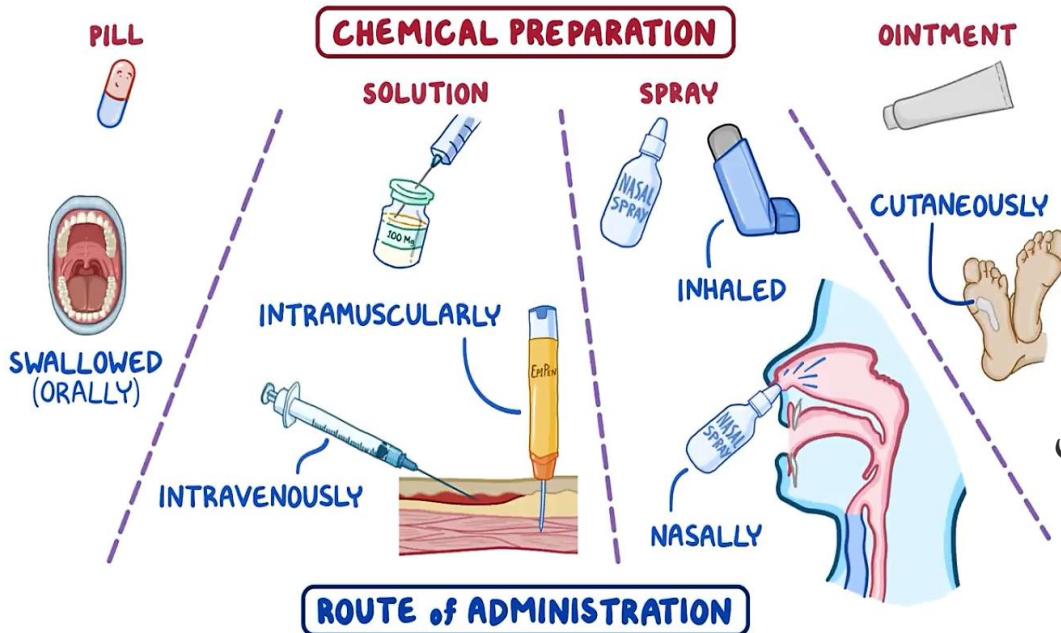
- استنشاق مواد على شكل غازات أو سوائل طيّارة.

## 2. طرق موضعيّة:

❖ تطبيق موضعي يهدف إلى وصول الدواء إلى مكان محدد.

❖ مثلاً تطبيق الدواء على

الجلد، المخاطيات (الأذن، العين، الأنف، الشرج، المهبل....)، أو الحقن للتأثير الموضعي (المفاصل، الجنب...)، التخدير الموضعي، والحقن ضمن القناة الشوكية.



<sup>5</sup> وردت بالتفصيل في المحاضرة السابقة.

بعد هذه المقدمة التي أخذنا من خلالها لمحة كاملة عن بحث الحرائك الدوائية، نبدأ الآن بالتحدث عن كل مرحلة من مراحل الحرائك الدوائية على حدة، في هذه المحاضرة سنتكلم عن مرحلة الامتصاص أما في المحاضرات التالية سنكمل باقي المراحل..

## الامتصاص الدوائي Drug Absorption

### التعريف

كما هو ما يمرّ به الدواء من أحداث أثناء عبوره من مكان الإعطاء للوصول إلى الدوران الدموي العام. كما ليتم امتصاص الدواء يجب عليه **اجتياز الحواجز** التي تفصله من مكان إعطائه إلى الدوران العام.

كما تتأثر هذه العملية ببعض العوامل<sup>6</sup> ومنها:

- وجود الطعام في المعدة.
- خصائص الدواء نفسه (فيزيائية، كيميائية).
- حالات مرضية (إسهال، إقياءات، تباطؤ الحركات الحوية، زيادة إفراز حمض كلور الماء وسوء امتصاص بالأععاء).

كما تختلف **الحواجز** التي يجب على الدواء أن يعبرها باختلاف طريق الإعطاء<sup>7</sup>:

#### 1. طريق الحقن العضلي:

يُمتص الدواء عن طريق الشعيرات الدموية (بالنسبة للجزيئات الصغيرة)، والأوعية اللمفاوية (بالنسبة للجزيئات الكبيرة).

#### 2. الطريق الفموي:

يجب على الدواء أن ينحل بالعصارة الهضمية بدايةً ثم يعبر الظهارة الهضمية ليصل إلى الدوران الدموي العام.

#### 3. الطرق الخلالية:

يؤدي في معظم الحالات إلى مرور الدواء إلى الدم **كليا** (في الطريق الوريدي IV لا يوجد حواجز لذلك يصل الدواء كاملاً) **وبسرعة**.

<sup>6</sup> سيتم شرحها بالتفصيل لاحقاً في المحاضرة.

<sup>7</sup> أرشيف.

مما سبق يبرز لدينا مفهوم جديد وهو زمن الامتصاص..

### زمن الامتصاص:

- هو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ووصوله إلى الدوران الدموي العام (أي حتى يجتاز الحواجز الفاصلة بين مكان الإعطاء والدوران الدموي)، وهذه الفترة قد تترافق مع حوادث استقلابية بمستوى الأمعاء والكبد والرئتين.
- قد تحوي خلايا الأمعاء إنزيمات **سايتوكروم P450** التي تبدأ باستقلاب بعض الأدوية عندما تمر من خلالها، فنلاحظ حتى قبل نهاية عملية الامتصاص تكون قد بدأت عملية الاستقلاب.
- ونتيجة لكل ما سبق **يحدث ضياع جزء من مادة الدواء** عندما يمر الدواء عبر الحواجز المختلفة. سنتحدث عن الحاجز الهضمي الذي تمثله الظهارة الهضمية كمثال هام وطرق الإعطاء المختلفة التي تمر عبره..

## الحاجز الهضمي

### الطريق تحت اللساني:

- يمر فيه الدواء مباشرةً إلى الدوران الدموي عبر مخاطية الفم.
- يتجنب الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي، وهذا العبور سريع ويستعمل كطريق إسعافي.
- **القليل** من الأدوية تستعمل عبر هذا الطريق، مثل **النيتروغليسرين** Nitro-Glycerine (موسع وعائي يُستخدم بحالات الذبحة الصدرية أو خناق الصدر) الذي يعطي تأثيره خلال 1-3 دقيقة.

### العبور المعدي:

- تعبره الأدوية ذات التفاعل الحمضي الضعيف<sup>8</sup> (الـ pH حمضي).
- من أمثلته: الأسبرين Aspirin (مسكن ألم، خافض حرارة ومانع تخثر)، والباراسيتامول Paracetamol (مسكن ألم وخافض حرارة).
- عدد **قليل** من الأدوية يتم امتصاصها في مستوى المعدة.



<sup>8</sup> للفهم: معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو قلوويات ضعيفة، الحموض الضعيفة تُمتص أفضل في البيئات الحمضية كالمعدة، أما القلوويات تُمتص أفضل في البيئات القلوية، وبالطبع لهذا المفهوم تفسير كيميائي سنذكره لاحقاً في المحاضرة.



## العبور المعوي:

- تعبه غالبية الأدوية.
- لكن هناك بعض الأدوية صعبة الامتصاص كالمضادات الحيوية من زمرة الأمينوزيدات Aminozides<sup>9</sup> (كالجنتاميسين والأميكاسين وتوبراميسين) لذلك تعطى بالحقن العضلي أو الوريدي.
- يمكن للدواء الذي يعبر المخاطية المعوية أن يخضع لتفاعلات استقلابية أولية ضمن الخلية المعوية (جملة السيتوكروم P450) ويتحول لمستقلبات قد تكون غير فعالة وبالتالي ضياع جزء من الدواء.

## العبور الشرجي:

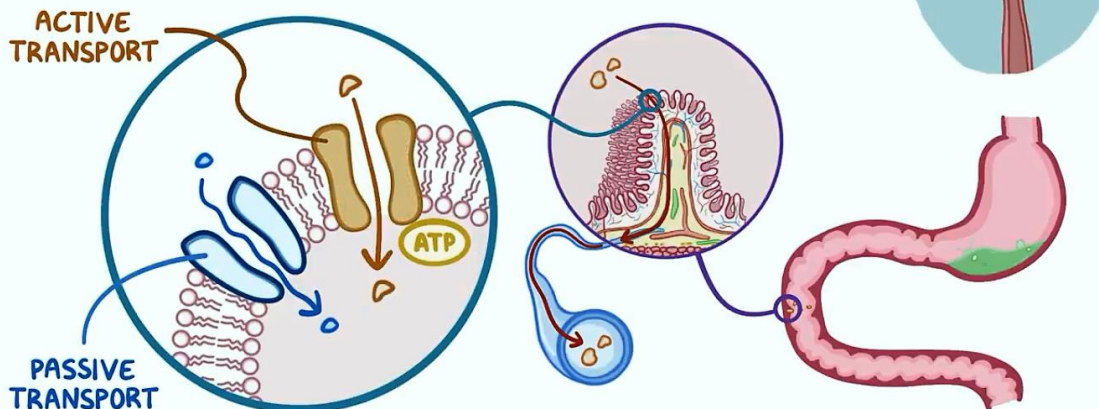
- طريق الإعطاء عبر الشرج طريق فعال وسريع.
- يخضع جزئياً للعبور الكبدي الأولي (حيث أن العود الوريدي للشرج يكون إلى الدورانين البابي والجهازي تقريباً بنسبة 50٪ لكل منهما).
- لأدويته تأثير موضعي أو عام.

## ملاحظات

- الطريق الفموي هو الطريق الرئيسي الذي يخضع للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي.
- الطريق الشرجي يخضع بشكل جزئي للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي.
- أما بقية الطرق لا تخضع نهائياً لهذا الاستقلاب.

## ABSORPTION

~ PROCESS of MOVING the MEDICATION from the SITE OF ADMINISTRATION into the CIRCULATION



صورة توضح  
طريق  
الامتصاص  
الفموي والنقل  
المنفعل  
والفعال (سيتم  
شرحهم بالتفصيل  
لاحقاً)

<sup>9</sup> هكذا وردت التسمية في السلايدات لكن الاسم الصحيح هو الأمينوغليكوزيدات.

## العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء

يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعددة؛ وهي:

- خصائص الدواء.
- عوامل تتعلق بالمريض.
- طريقة إعطاء الدواء.

### خصائص الدواء

1. ذوبانية الدواء (في الدسم أو الماء):

كما نعلم أنّ الأغشية الخلوية مكوّنة من فسفوليبيدات، فالأدوية الذوّابة في الدسم تعبرها بسهولة على عكس الأدوية المنحلّة في الماء.

2. شكل وحجم المركّب الدوائي:

يعبر الدواء صغير الوزن الجزيئي بسهولة أكبر من ذو الحجم الكبير.

3. الشكل الصيدلاني:

عند تناول دواء سائل عن طريق الفم سيكون امتصاصه أسرع من امتصاص نفس الدواء الصلب لأنّه يكون منحل وجاهز لعملية الامتصاص.

4. الصفات الفيزيائية والكيميائية للدواء ( $pK_a^{10}$ ).

### عوامل متعلّقة بالمريض

1. درجة حموضة pH المعدة:

وذلك عند الحديث عن دواء يُمتصّ عبر أنبوب الهضم.

2. الحركات الحوية على مستوى الأنبوب الهضمي والمعدة (سرعة إفراغ المعدة

وحركة الأمعاء):

فعندما تكون حركة الأمعاء سريعة يكون زمن الامتصاص قصيراً، وقد يكون غير كافٍ لامتصاص الدواء، ممّا يسبّب طرح معظمه مع البراز.

3. التغذية:

▪ الأدوية المنحلّة بالدسم تمتصّ بسهولة أكبر عند تناول وجبة غنية بالدسم.

▪ هناك أدوية يُفضّل امتصاصها على معدة فارغة، وأخرى مخرّشة لمخاطيّة المعدة يفضّل تناولها

أثناء أو بعد الوجبة الطعميّة، لحماية المعدة من تأثيرها المؤذي.

<sup>10</sup> قال الدكتور pKa هي درجة حموضة المادة الطيبة، ولسهولة الفهم نعرف pKa (من كابلان) بأنها درجة الحموضة pH التي يكون عندها 50٪ من المركب مؤين و50٪ غير مؤين (نتوسع فيها لاحقاً في هذه المحاضرة).

## 4. العمر:

تغيرات فيزيولوجية طبيعية على مستوى الأنبوب الهضمي من حركات وإفرازات.

## 5. أمراض مرافقة:

■ **هضمية:** نقص أو زيادة إفراز HCL، أو سوء الامتصاص أو تغيّرات أخرى في إفرازات العصارات الهاضمة.

■ فمثلاً القرحة الهضمية: حيث يعاني المريض من ازدياد<sup>11</sup> حمض كلور الماء، فالـ pH لدى المريض منخفض مما يؤثر على تركيز كثير من الأدوية وقد يسبب تخريبها، وقد لا تنحل هذه الأدوية في الوسط الحمضي الشديد.

■ **قلبية:** فمثلاً قصور القلب يؤدي لنقص الوارد الدموي للمعدة.

## 6. وجود الطعام في المعدة.

## طريقة إعطاء الدواء

◀ يختلف معدل امتصاص الدواء باختلاف **طريقة الإعطاء.**

■ يكون **الامتصاص كاملاً** عند إعطاء الدواء **وريدياً:**

■ تكون فعالية الامتصاص كاملة، ولا يوجد ضياع بالدواء، والتوافر الحيوي<sup>12</sup> يقدر بـ 100٪.

■ وهي طريقة سريعة، زمن الامتصاص فيها **صفر** تقريباً.

■ طرق **الإعطاء الأخرى** (حقن عضلي، حقن تحت الجلد، تحت اللسان، فموي، عن طريق الشرج):

■ توجد نسبة ضياع.

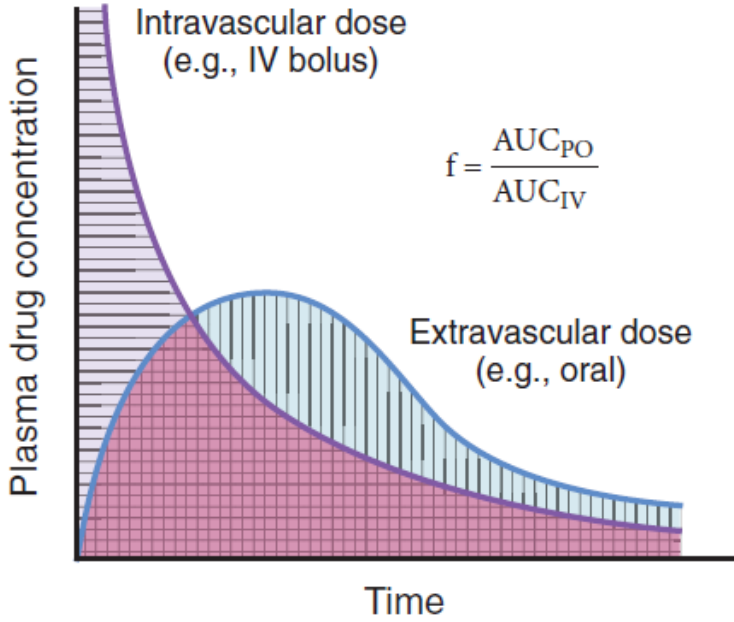
■ تتطلب زمن امتصاص (سواء قصير أو طويل) وذلك يعود لمكان الامتصاص وشكل الدواء.

زمن الامتصاص حوالي الدقيقة الواحدة تحت اللسان، ومن 10 إلى 30 دقيقة عن طريق العضل، أما عن طريق الفم فتكون بين 30 دقيقة إلى عدة ساعات.

طرق إعطاء الدواء الأخرى	الإعطاء الوريدي	
بشكل جزئي	يكون بشكل كامل	الامتصاص
توجد نسبة ضياع	لا يوجد ضياع بالدواء	الضياع
أقل من الإعطاء الوريدي	يقدر بـ 100%	التوافر الحيوي
يوجد زمن امتصاص (قصير أو طويل)	لا تتطلب زمن امتصاص	زمن الامتصاص

<sup>11</sup> وردت في السلايدات ضياع الحمض المعدي.

<sup>12</sup> سنذكرها بالتفصيل لاحقاً في المحاضرة.



يدرس المخطط المجاور تركيز الدواء في البلازما عبر الزمن. ونلاحظ أن:

- طريق IV: يكون تركيز الدواء في البلازما أعظمياً فور حقنه، ويتناقص مع مرور الزمن (حيث يصل إلى الدوران العام بشكل فوري لذا نقول أن زمن امتصاصه يساوي 0).
- الطرق الأخرى: يكون تركيز الدواء فور إعطائه مساوياً للصفر، ومن ثم يبدأ الجسم بامتصاص الدواء حتى يصل لتركيزه الأعظمي في البلازما، ثم يبدأ بالتناقص.

## طرق الامتصاص

- يجب على الدواء أن يجتاز الحاجز الذي يفصله عن الدوران العام، ولهذا العبور (الامتصاص) عدة آليات أو طرق.
- قد يكون الدواء منحلًا في الدسم أو الماء، ذو وزن جزيئي مرتفع أو منخفض.
- يتم انتقال الدواء من السبيل المعدي المعوي بعدة آليات هي:
  - النقل المنفعل Passive Diffusion.
  - النقل الفعال Active Diffusion.
  - الانتشار الميسر Facilitated Diffusion.
  - البلعمة (الالتقام الخلوي) Phagocytosis.

## النقل المنفعل Passive Diffusion:

- هو الطريق الرئيسي والاعتيادي، حيث أن معظم الأدوية تدخل بهذه الطريقة لأن معظم الأدوية منحلة بالدسم.
- يعتمد على **مدرج التركيز** على جانبي الغشاء ولا يستهلك طاقة.
- لا يحتاج إلى نواقل وبالتالي هو غير نوعي ولا يوجد منافسة وغير قابل للإشباع Not Saturable.
- الدواء المنحل بالدسم** يتحرك بسهولة عبر الغشاء الخلوي، أما **الدواء المنحل بالماء** فيعبر عن طريق القنوات المائية Aqueous Channel أو مسام Pore إن كان وزنه الجزيئي صغير، ولكن بكميات قليلة بسبب صغر حجم هذه القنوات.

- لذلك فإن الذوبانية في الدسم هي التي تحدد معدل الانتشار بالنقل المنفعل بينما يكون الوزن الجزيئي أقل أهمية.

### النقل الفعال Active Diffusion:

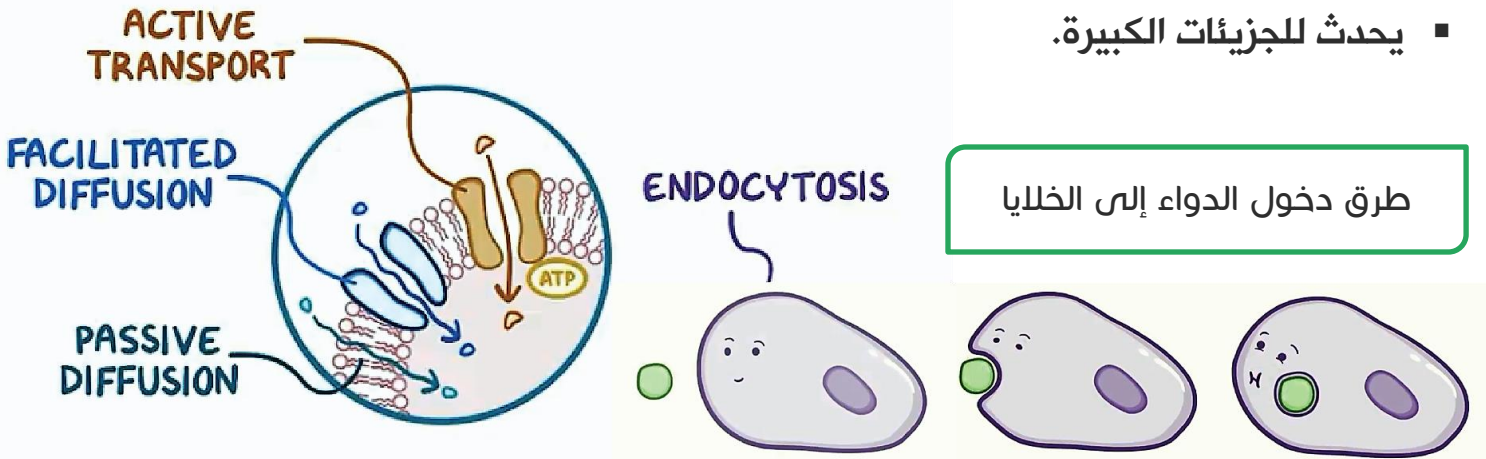
- خاص بالجزيئات **المنحلة بالماء** ذات الوزن الجزيئي **الكبير**.
- يتطلب وجود نواقل خاصة Transporter.
- نوعى** وينتقل الدواء عكس مدرج التركيز.
- يحتاج للطاقة ATP، وقابل للإشباع وذلك لأن النواقل عددها محدود وتحتاج لطاقة قد تكون محدودة.
- توجد منافسة Competition بواسطة مواد أخرى.

### الانتشار الميسر<sup>13</sup> Facilitated Diffusion:

- يُشبه النقل المنفعل ولكن **يحتاج** لبروتينات ناقلة وبالتالي هو قابل للإشباع.

### الالتقام<sup>14</sup> Phagocytosis:

- يحدث للجزيئات الكبيرة.



طرق دخول الدواء إلى الخلايا

### جدول لمقارنة آليات النقل السابقة:

الإشباع	بروتين ناقل	تطلب الطاقة	الاتجاه	الآلية
لا	لا يوجد	لا يتطلب	مع مدرج التركيز	النقل المنفعل
نعم	يوجد ناقل	لا يتطلب	مع مدرج التركيز	الانتشار الميسر
نعم	يوجد ناقل	يحتاج إلى طاقة	عكس مدرج التركيز	النقل الفعال

<sup>13</sup> الشرح لم يذكره الدكتور.

<sup>14</sup> الشرح لم يذكره الدكتور.

## تأثير pH على امتصاص الدواء

- كما ذكرنا، تكون معظم الأدوية على شكل حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة، حيث تتأين جزئياً على عكس الحموض والأسس القوية التي تتأين بشكل كامل.
- بما أن غشاء الخلايا يتكون من طبقتين من الفوسفوليبيدات بشكل رئيسي بالإضافة إلى البروتينات الناقلة التي تخترقها، لذا نحن بحاجة للشكل غير المتأين (غير المشحون) من الأدوية حيث تستطيع العبور عبر غشاء الخلية بسهولة، وبالتالي نستطيع تمييز شكلين للأدوية:

❖ الحموض الضعيفة:

الجزء غير المشحون (HA) يعبر الأغشية بينما الجزء المشحون (A<sup>-</sup>) لا يستطيع العبور.

❖ الأسس الضعيفة:

الجزء غير المشحون (B) يعبر الأغشية بينما الجزء المشحون (BH<sup>+</sup>) لا يستطيع العبور.

- حيث يختلف وجود الدواء بشكله المتأين وغير المتأين حسب pH الوسط حوله.

ومنه نستطيع تعريف الـ pKa بأنها درجة الـ pH التي يكون فيها 50% من الجزيء متأيناً و50% منه غير متأين.

- لذلك تميل الحموض الضعيفة للتراكم في القطاعات التي تتميز بـ pH مرتفع نسبياً بينما تنحل بالمنخفض كالمعدة، ويحدث العكس بالنسبة للأسس الضعيفة.

- يُعبّر عن العلاقة بين ثابت الانحلال pKa ودرجة الحموضة (الباهاء) pH بمعادلة تسمى:

Henderson-Hasselbalch وهي كما يلي:

$$pH = P_{ka} + \log \frac{\text{الشكل غير المرتبط بالبروتون}}{\text{الشكل المرتبط بالبروتون}}$$

← والتي تفيد بتحديد كمية الدواء على جانبي الغشاء الخلوي الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالباهاء pH وذلك بتطبيق العلاقة السابقة، فتكون بالنسبة:

$$pH = P_{ka} + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad \text{لحموض} \quad \text{pH} = P_{ka} + \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad \text{للأسس}$$

<sup>15</sup> HA: هو اختصار الصيغة العامة للحموض ألا وهي R-COOH، حيث الـ R تُعثل R-COO، والـ H تُعثل الـ H.

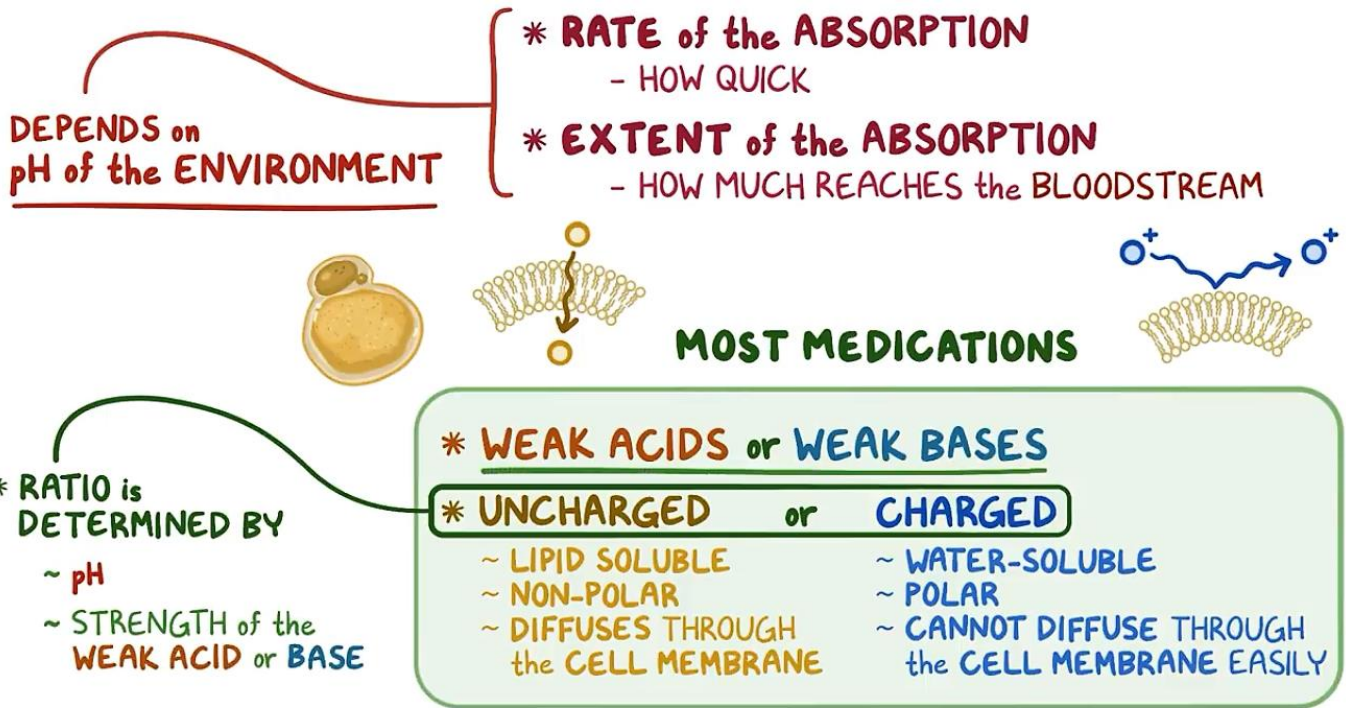
<sup>16</sup> BH<sup>+</sup>: هو اختصار الصيغة العامة للأسس ألا وهي R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>، حيث الـ B تُعثل R-NH<sub>2</sub>، والـ H<sup>+</sup> تُعثل الـ H<sup>+</sup>.

## ملاحظات:

◀ يحدث التوازن في انتشار الدواء عندما يحقق الشكل النفوذ تركيزاً متساوياً في جميع أحياء الجسم المائية.

◀ تكمن أهمية الـ pH والـ pKa في نقطتين:

1. تحديد إمكانية الانحلال في الوسط.
2. تحديد إمكانية حساب الشكل المشحون وغير المشحون.



ملخص بسيط لما سبق

نظراً لأهمية فكرة التآين في بحث الأدوية لاسيّما علاقته بالامتصاص والإطراح الكلوي، سندرج الشرح الآتي لفهم الفكرة بشكل أفضل...

## شرح التآين وعلاقته بالامتصاص

⚡ تآين الحمض الضعيف:  $HA \leftrightarrow A^- + H^+$

⚡ تآين الأساس الضعيف:  $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$

⚡ يتعلق التركيز الفعال للشكل النفوذ للدواء في مكان الامتصاص بالتراكيز النسبية للأشكال المشحونة وغير المشحونة.

إنّ التراكيز النسبية للشكلين (المشحون وغير المشحون) تتعلق بعاملين:

1. درجة الحموضة pH في موقع الامتصاص.

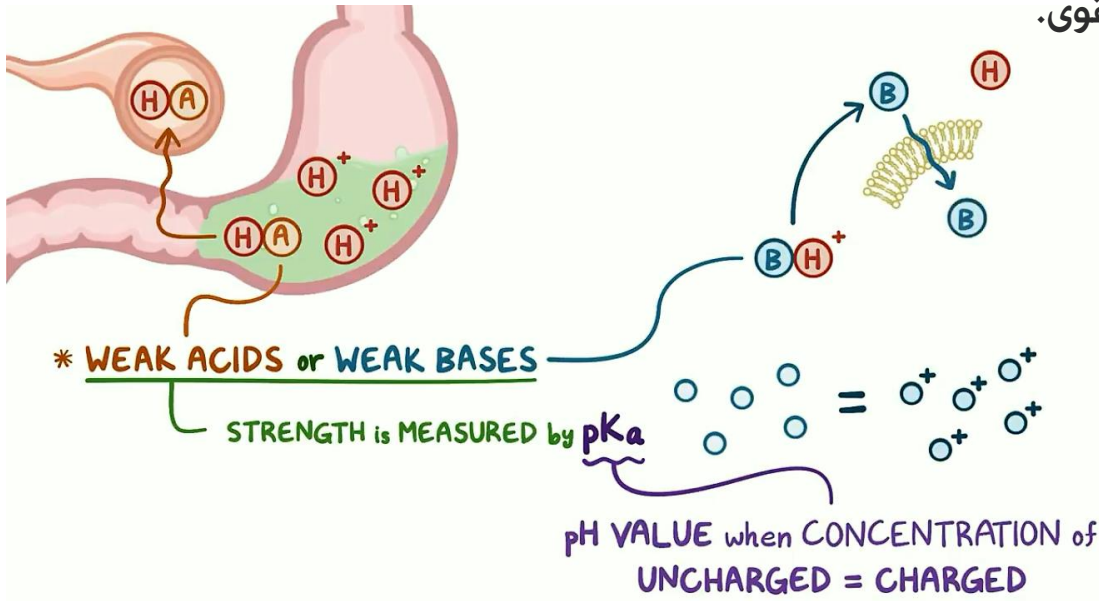
2. قوة الحمض أو الأساس الضعيف pKa (تقيس قوة ارتباط المركب بالبروتون).

كما ذكرنا سابقاً أنّ pKa هي درجة حموضة المواد الصلبة أو هي الـ pH التي يكون عندها المركب

بنسبة 50٪ مؤيناً و50٪ غير مؤيناً (أي تعادل بين الشكلين)، أو تُسمّى ثابت الانحلال.

كما فكلما كانت قيمة pKa لدواء معين منخفضةً يكون الحمض قوياً، وبالعكس كلما كان pKa

مرتفعاً يكون الأساس أقوى.



صورة توضح كيف أن الشكل غير المشحون هو ما يتم امتصاصه وأن الـ pKa تعادل قيمة الـ pH التي تجعل عدد جزيئات الدواء المشحونة تساوي عدد الجزيئات غير المشحونة

### الحمض الضعيف:

- عند وضع حمض ضعيف في بيئة حمضية بالنسبة له أي pH الوسط أقل من pKa الدواء، حيث تحتوي إذاً تلك البيئة قدرًا عاليًا من البروتونات.
- عندها (حسب مبدأ لوشاتولييه) ينزاح التفاعل  $HA \leftrightarrow A^- + H^+$  نحو تشكيل HA.
- وعند وضعه في بيئة قلوية بالنسبة له (حيث يتواجد قدرًا ضئيلاً من البروتونات)، يتأين ليصبح بالشكل المشحون ولا يستطيع عندها عبور الغشاء.
- مثال:

← يُعدّ الأسبرين من الحموض الضعيفة لذا لا يتأين في الوسط الحمضي بالنسبة له مثل حموضة المعدة.

← يزداد عندها الشكل غير المتأين منه، وبالتالي غير المشحون ومنه يعبر الغشاء الخلوي.

يتم امتصاص الأدوية ذات الصفة الحمضية كالأسبرين بشكل أفضل في الأوساط الحمضية كالمعدة.



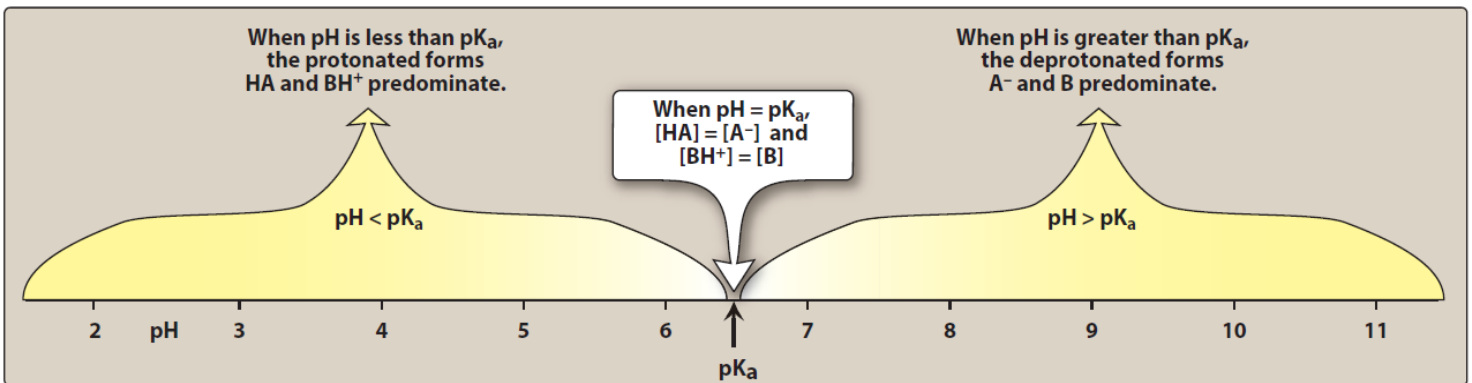
## الأساس الضعيف:

- عند وضع أساس ضعيف في بيئة قلوية أي pH الوسط أكبر من pKa الأساس، حيث تحتوي تلك البيئة قدرًا ضئيلاً من البروتونات.
- عندها (حسب مبدأ لوشاتولييه) ينزاح التفاعل  $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$  نحو إطلاق البروتونات وتشكيل B غير المتأين والذي يستطيع عبور الغشاء الخلوي.
- وعند وضعه في بيئة حمضية بالنسبة له يتحد  $H^+$  مع B مشكلاً  $BH^+$  المشحون والذي لا يستطيع عبور الغشاء.
- مثال:
  - ← يعدّ الإندورفين من الأسس الضعيفة لذا لا يتأين في البيئة القلوية مثل الأمعاء.
  - ← يزداد الشكل غير المتأين ومنه يعبر غشاء الأمعاء.

يتم امتصاص الأدوية ذات الصفة القاعدية كالاندروفين بشكل أفضل في الأوساط القاعدية كالأمعاء.

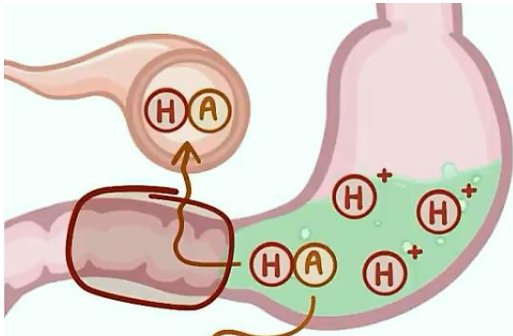
## لإيضاح الفكرة:

- في حال pKa الدواء يساوي 5 أي إنه حمض ضعيف و pH المعدة يساوي 2 والأمعاء يساوي 6، عندما يصل الدواء للمعدة يكون  $pH < pKa$ ، فلا يتأين الدواء ويبقى ك HA **ويُمتص**، بينما عندما يصل الدواء للأمعاء يكون  $pH > pKa$ ، فيتأين الدواء ( $A^- + H^+$ ).<sup>17</sup>



الصورة توضح مقارنة بين pKa الدواء و pH الوسط:

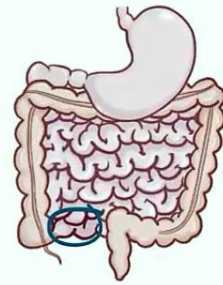
- في اليسار: ال pH أصغر من ال pKa فالوسط حمضي لذا تميل معادلات التأين للجهة التي لا تطلق  $H^+$ ، فتكثر كل من (HA,  $BH^+$ ).
- في اليمين: ال pH أكبر من ال pKa فالوسط قلوي لذا تميل معادلات التأين للجهة التي تطلق  $H^+$ ، فتكثر كل من ( $A^-$ , B).



\* WEAK ACIDS or WEAK BASES

\* will be BETTER ABSORBED  
in an ACIDIC ENVIRONMENT  
(e.g. the proximal duodenum)

\* will be BETTER ABSORBED  
in an ALKALINE ENVIRONMENT  
(e.g. the distal ileum)



صورة توضح كيف أن الدواء ذي الصفة الحمضية يتم امتصاصه بشكل أفضل في المعدة وكذلك نظيره القاعدي يتم امتصاصه بشكل أفضل في الأمعاء

## العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص<sup>18</sup>

### 7. الجريان الدموي في مكان الامتصاص:

- ✎ كلما زاد الجريان الدموي كان الامتصاص أفضل، فمثلاً الجريان الدموي للأمعاء أكبر بكثير من المعدة، لذلك الامتصاص في مستوى الأمعاء أكبر بكثير من الامتصاص بمستوى المعدة.
- ✎ **الصدمة** (مثلاً صدمة نقص حجم الدم) تخفض من الصبيب الدموي للجلد، لذلك في هذه الحالة وصول الدواء إلى الدوران العام من الجلد يستهلك زمن كبير.

### 2. السطح الإجمالي للامتصاص:

- ✎ كلما كان سطح التماس أكبر كان الامتصاص أفضل.
- ✎ فمثلاً سطح الأمعاء أكبر من سطح المعدة بـ 1000 مرة تقريباً (وذلك بفضل الزغابات المعوية).

### 3. زمن التماس مع سطح الامتصاص:

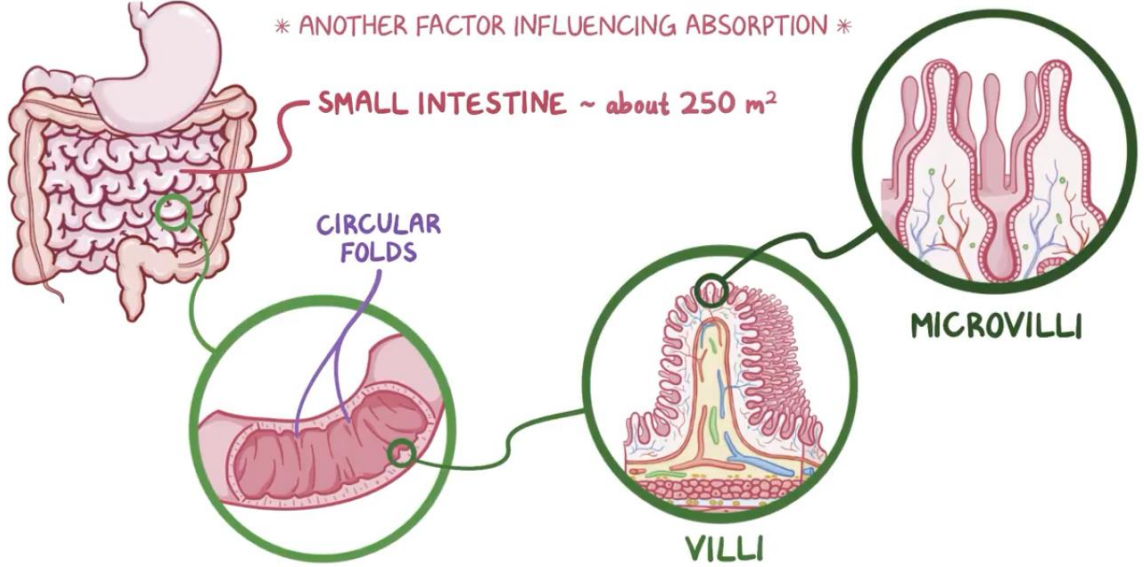
- ✎ كلما طال زمن التماس كان الامتصاص أفضل.
- ✎ الإسهال يزيد من حركية الأمعاء، وبالتالي يُنقص زمن التماس.
- ✎ تفعيل **نظير الودي** يزيد من سرعة إفراغ المعدة ومنه امتصاص أقل.
- ✎ تفعيل **الودي** (التمرين، الانفعال) ينقص من سرعة إفراغ المعدة ومنه امتصاص أفضل.
- ✎ وجود الطعام في المعدة يبطئ (يؤخر) عموماً امتصاص الأدوية.

<sup>18</sup> لمن أراد التوسع قليلاً ومتابعة كابلان، يُرجى مشاهد فيديو كابلان تجدونه آخر المحاضرة.

ولكن ذلك يختلف تبعاً لخصائص الدواء، فبعض الأدوية الذوابة بالدمس يُفضل إعطائها مع وجبة غنية بالدمس، وبعض الأدوية (كمضادات الالتهاب غير الستيرويدية كالأسبرين) تؤذي المعدة لذا نعطيهما بعد الطعام، بينما أدوية أخرى يُفضل إعطائها قبل الطعام<sup>19</sup>.

### SURFACE AREA AVAILABLE

\* ANOTHER FACTOR INFLUENCING ABSORPTION \*



كلما زادت  
مساحة السطح  
زادت درجة  
الامتصاص

## المعالم الرئيسية في الحرائك الدوائية

❖ هي المعايير التي تُقيّم من خلالها حركية الدواء، وهي:

- التوافر الحيوي (الجاهزية الحيوية) Bioavailability.
- التركيز الأعظمي للدواء Cmax.
- العمر النصفى للدواء T1/2.
- الزمن الأعظمي Tmax.

سنبدأ بتعريفها بشكل بسيط، ثم نخوض بالتفصيل لمفهوم التوافر الحيوي..

### التوافر الحيوي (الجاهزية الحيوية) Bioavailability:

- هو الجزء من جرعة الدواء المُعطاة، والتي تصل إلى الدوران العام بالشكل الكيميائي **غير المتبدل** أي الشكل الأولي حصراً، دون أن يدخل في أي عملية استقلاب، لذا فإن أي مُستقلب جديد من الدواء لا يدخل في التوافر الحيوي<sup>20</sup>.
- أي أنه عملياً هو معدل امتصاص الدواء.



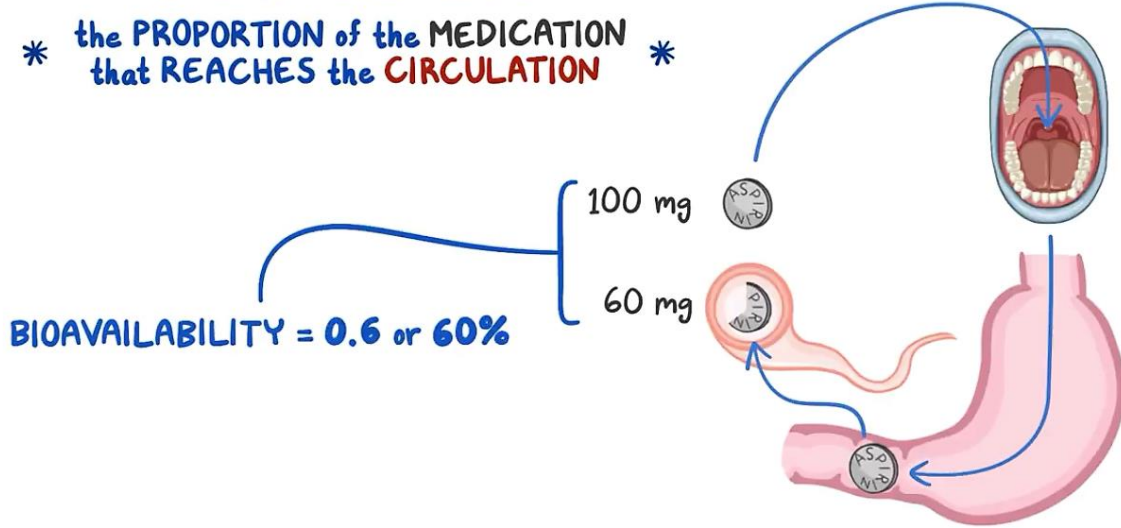
<sup>19</sup> أرشيف.

<sup>20</sup> ليس بالضرورة أن يكون المستقلب الناتج غير فعال فقط، وإن كان فعالاً فهو أيضاً لا يحسب مع التوافر الحيوي للدواء.

إذا أُعطي المريض 100 ملغ من دواء معين عن طريق الفم وامتصَّ 60 ملغ منه على نحو غير متبدل إلى الدوران العام فيكون توافره الحيوي 60%، ويكون التوافر الحيوي كاملاً 100% في حالة الإعطاء وريدياً.

## BIOAVAILABILITY

\* the PROPORTION of the MEDICATION that REACHES the CIRCULATION \*



العمر النصفى للدواء  $T_{1/2}$ :

■ الزمن اللازم ليتناقص تركيز الدواء إلى النصف في الدوران.

التركيز الأعظمي للدواء  $C_{max}$ :

■ تركيز الدواء الأعظمي في البلازما بعد استعماله عند الإنسان.

الزمن الأعظمي  $T_{max}$ :

■ الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي للدواء في البلازما.

نلاحظ أنه:

- عند إعطاء الدواء بطريق غير وريدي نلاحظ ارتفاع تدريجي بتركيز الدواء حتى يصل إلى التركيز الأعظمي  $C_{max}$  في الزمن الأعظمي  $T_{max}$ ، ومن ثم يبدأ بالتناقص.
- بينما عند إعطاء الدواء بطريق الوريد نلاحظ أن  $C_{max}$  يكون فوري (عند الزمن 0) ومن ثم يتناقص التركيز.

❖ هذا المخطط من كابلان، سنشرح عليه عدة مفاهيم تحدثنا عنها:

- محور الـ Y: يمثل تركيز الدواء في البلازما.
- محور الـ X: يمثل الزمن.
- يمثل المنحني تركيز الدواء في البلازما بالنسبة للزمن.
- لاحظ التركيز الأعظمي  $C_{max}$  (القمة)، والزمن اللازم للوصول لقمة التركيز هو الزمن الأعظمي  $T_{max}$ .

- $Lag$  يمثل زمن الامتصاص (الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ولحظة وصوله للدم).

❖ إضافة صغيرة: لاحظ Onset of Activity وهو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ولحظة ظهور تأثيره.

سنحدث الآن عن التوافر الحيوي بشكل مفصل..

## التوافر الحيوي Bioavailability

❖ نستطيع تقييم التوافر الحيوي عبر:

### 7. سرعة (التوافر) الحيوي:

◀ يمكن تقديرها بواسطة ثابت سرعة الامتصاص  $K_a$ ، أو بشكل أسهل بالتركيز الأعظمي  $C_{max}$  والزمن اللازم للوصول إلى هذا التركيز الأعظمي  $T_{max}$ .

### 2. (القياس) الكمي:

◀ لا يمكن تحديد التوافر الحيوي إلا بالاستناد إلى **قيمة مرجعية**، وحسب ذلك يكون لدينا نوعين:

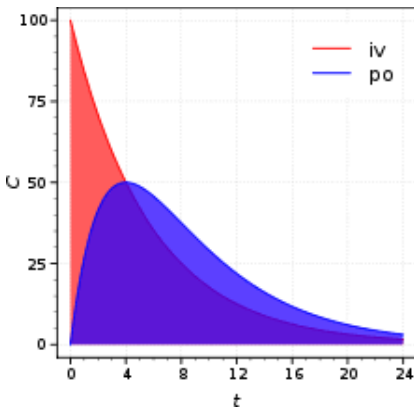
#### 1. التوافر الحيوي المطلق:

○ تكون القيمة المرجعية هنا تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه

#### بالحقن الوريدي IV.

○ عند IV يبدأ بتوافر حيوي 100% ثم ينقص تدريجياً وذلك لأن زمن الامتصاص صفر بالحقن الوريدي.

○ أما الطريق الفموي PO مثلاً لنفس الدواء فيتزايد تدريجياً واصلاً للقيمة العظمى للتركيز ثم يبدأ بالتناقص.



يتم تحديد التوافر الحيوي المطلق عند دراسة دواء جديد.

## 2. التوافر الحيوي النسبي:

- القيمة المرجعية هنا تكون بمقارنة:  
 ↳ دواء معين مُعطى بطريقة معينة مع دواء معطى بطريقة أخرى غير الحقن الوريدي (أي مقارنة مستوى الدواء في البلازما عند إعطائه بالحقن العضلي مع مستواه عند الإغطاء بالحقن تحت الجلد..).
- ↳ شكلين صيدلانيين مختلفين يعطيان بنفس الطريق (محلول مائي، محلول معلق، مضغوطة).
- ↳ مركب دوائي جديد مع دواء آخر متوافر منذ وقت طويل (الأدوية العامة Generic): مثلاً دواء نعرف كل حرائكه الدوائية كالفولتارين وطُرحَ في السوق دواء ديكلوفيناك<sup>21</sup> جديد، ندرس التوافر الحيوي لكليهما ونقرر أيهما أفضل<sup>22</sup>.

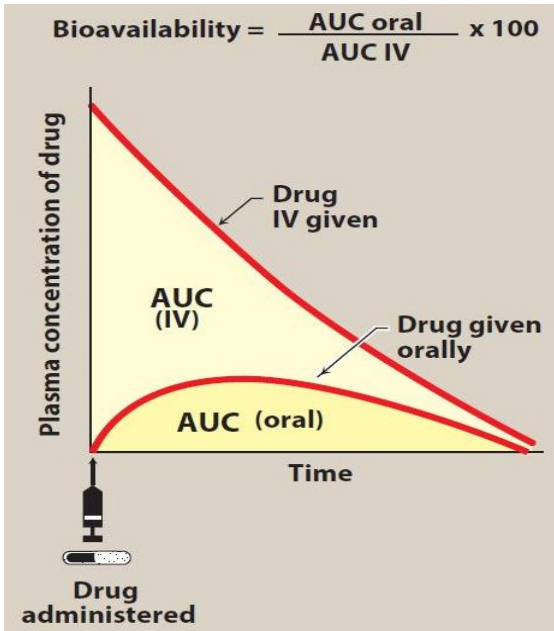
## ملاحظات:

- يتم تحديد التوافر الحيوي النسبي عند مقارنة أشكال صيدلانية مختلفة.
- هو إلزامي عند تغيير التركيب الدوائي (تغيير السواغ) وقبل تسويق أي دواء عام.
- وكمثال: نذكر حالات التسمم بالديجيتالين (مقوي قلبي) في إنكلترا عام 1972 نتيجة تغيير طريقة تصنيع الديجوكسين (الاسم التجاري له Lanoxine) وهو شكل للديجيتالين، الأمر الذي أدى لزيادة توافره الحيوي بمقدار الضعف.<sup>23</sup>

## حساب التوافر الحيوي المطلق:

- نقوم برسم مخطط التراكيز البلاسمية للدواء بالنسبة للزمن فيشير المنحني إلى مدى الامتصاص.
- بحساب المساحة تحت المنحني السابق
- Area Under Curve (AUC) نستطيع حساب التوافر الحيوي المطلق بالعلاقة:

$$\text{التوافر الحيوي} = 100 \times \frac{\text{المساحة تحت المنحني عبر الفم}}{\text{المساحة تحت المنحني عبر الوريد}}$$



<sup>21</sup> ديكلوفيناك الصوديوم هو مضاد التهاب غير ستيرويدي ومسكن ألم.

<sup>22</sup> الأمثلة من الأرشيف.

<sup>23</sup> جرعة الديجوكسين العلاجية والسمية متقاربة جداً أي هامش الأمان قليل جداً (هامش الأمان نفسه المنسب العلاجي سيتم شرحه لاحقاً في المحاضرة).

## العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي

## 7. الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي:

- إذا كان الدواء يتميز بألفة **عالية** تجاه الخلايا والأنزيمات الكبدية فإن جزءاً من الدواء الممتص يتم التقاطه من الدوران البابي خلال العبور الكبدي الأولي ويُسْتَقْلَب مما يؤدي **لنقص** التوافر الحيوي له.
- قلنا سابقاً أن التوافر الحيوي يُحسب فقط للشكل **الأولي** للدواء، عندما يحصل الاستقلاب بهذا العبور تنتج مُستقلبات (قد تكون فعالة أو غير فعالة)، لا تحتسب بالتوافر الحيوي لأنها ليست الشكل الأولي للدواء.

- تخضع العديد من الأدوية لتحويلات حيوية مهمة أثناء العبور الكبدي الأولي كـ **الليدوكائين** Lidocaine<sup>24</sup>، و**البروبرانولول** Propranolol<sup>25</sup>.

- طرق الإعطاء التي تخضع للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي هي:
  - ↳ الإعطاء عن طريق الفم **يلعاً**.

↳ الإعطاء عن طريق الشرج (يخضع **جزئياً**).

- أما طرق الإعطاء التي تسمح بتجنب التأثير الناجم عن العبور الكبدي الأولي هي:

↳ عبر الوريد.

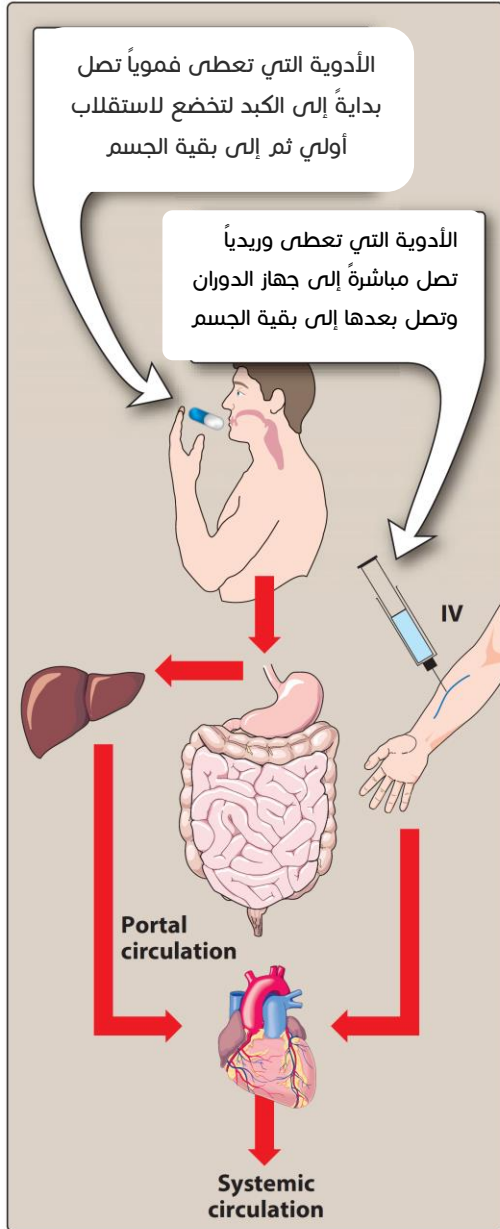
↳ تحت اللسان.

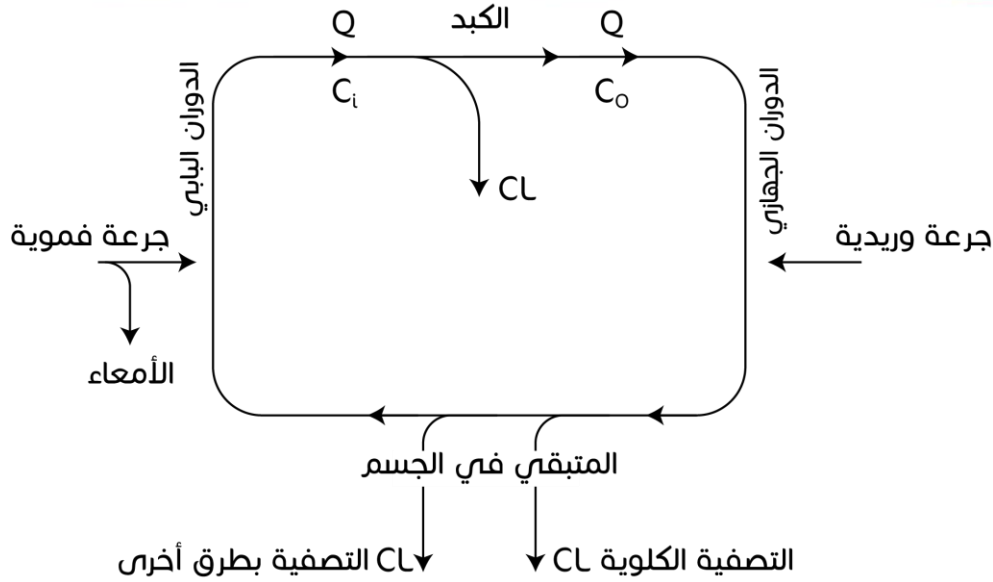
- **مثال:** عند إعطاء دواء عن طريق الفم، يصل الدواء للأمعاء وهنا يضيع جزء منه (قد لا يمتص)، وقد يُستقلَب جزءاً منه بواسطة الخلايا المعوية، وقد يخضع جزء منه للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي، وهذا كله يُنقص من التوافر الحيوي للدواء.

الصورة المجاورة تُقارن بين الإعطاء عبر الفم الذي يخضع للعبور الكبدي الأولي، والإعطاء عبر الوريد الذي لا يخضع للعبور الكبدي

<sup>24</sup> مخدر وذلك عند استخدامه موضعياً، بينما في الطريق العام يستخدم لعلاج اضطرابات نظم القلب.

<sup>25</sup> حاصر بيتا وخافض ضغط.





مخطط عرضه الدكتور يظهر مقارنة بين جرعة معطاة عن طريق الفم وجرعة معطاة عن طريق الوريد:

- على اليمين، إذا أعطيت جرعة عن طريق الوريد لا يوجد ضياع بالمادة الدوائية.
  - على اليسار، جرعة عن طريق الفم بداية في مستوى الأمعاء بعد الخلايا الظهارية توجد إنزيمات تنتمي لجملة الساييتوكروم P450 فيمكن أن يبدأ استقلاب بعض الأدوية على هذا المستوى فيضيع جزء من المادة الدوائية في الأمعاء، بعدها يصل الدواء للدوران البابي ويعبر الكبد وهناك تخضع بعض أنواع الأدوية جزئياً للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي وبالتالي يضيع قسم آخر من المادة الدوائية.
- ← كل ما سبق يحدث قبل أن تصل المادة الدوائية للدوران الدموي العام.

## 2. ذوبانية الدواء:

- **الأدوية المحبة للماء بشدة** تمتص بشكل ضئيل بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن.
- **الأدوية الكارهة للماء بشدة** تمتص أيضاً بشكل ضئيل لأنها لا تنحل نهائياً بسوائل الجسم المائية وبالتالي لا تستطيع الوصول إلى سطح الخلايا عبر الدوران (بيئة سائلة).

يمتص الدواء بسهولة إذا كان كارهاً للماء بشكل كبير مع بعض الذوبانية في السوائل المائية (ليستطيع الوصول إلى سطح الغشاء الخلوي).

## 3. عدم الاستقرار الكيميائي لبعض الأدوية:

- فالبنسلين G غير مستقر في pH المعدة<sup>26</sup>، والأنسولين يتخرب بالإنزيمات الهاضمة في السبيل المعدي المعوي، كما أن الهرمونات بشكل عام تتخرب بالعصارات الهاضمة.

## 4. طبيعة المستحضر الدوائي:

- الحجم الجزيئي، شكل الملح والشكل البلوري، والسواغات.

<sup>26</sup> يوجد أشكال خاصة من بنسلين مثل بنسلين V يمكن إعطاؤها فموياً تكون مغلفة بحيث تحمي الدواء من حموضة المعدة ويتخرب غلافها في مستوى الأمعاء حيث يمكن امتصاصها.



## ملاحظات عامة حول التوافر الحيوي

## الملاحظة الأولى:

❖ التوافر الحيوي المنخفض لا يعني بالضرورة أن فعالية الدواء ضعيفة، فقد يكون نقص التوافر الحيوي ناجماً عن الالتقاط الكبدي أثناء العبور الأولي الأمر الذي يؤدي إلى ظهور مستقلبات جديدة قد تكون فعّالة (وبالتالي بقيت الفعالية ذاتها)، مثال:

1. البروبرانولول Propranolol (حاصر بيتا): توافره الحيوي 30٪، يُستقلّب إلى 4-OH Propranolol والذي فعاليته مشابهة للمركب الأصلي.

← وبالتالي: صحيح أن التوافر الحيوي منخفض ولكن الفعالية بقيت ذاتها.

2. بالمقابل الفيراباميل Verapamil (حاصر لقنوات الكالسيوم): توافره الحيوي 15٪ لكن مُستقلباته أقل فعالية بكثير من المركب الأصلي وهنا نجد أن فعالية الدواء أصبحت منخفضة.

## الملاحظة الثانية:

❖ إن التوافر الحيوي المنخفض ليس مزعجاً بحد ذاته إذا كان ثابتاً عند جميع المرضى.  
❖ ولكن ما يدعو للحذر أن التوافر الحيوي قد يختلف بين شخص وآخر، وقد يختلف عند نفس الشخص من وقت لآخر أيضاً، عندها نجد صعوبة في تحديد الجرعة الدوائية والجرعة السمية.  
❖ فكلما كان التوافر الحيوي للدواء ضعيفاً، فإن هذه التغيرات سيكون لها أثر أكبر على حرائكه.  
❖ مثال:

⋮ التوافر الحيوي لدواء معين يختلف بين شخص وآخر بنسبة 5٪ كحد أقصى.  
⋮ فإذا كان التوافر الحيوي للدواء ضعيفاً (10٪) فإنه يمكن أن يصل التوافر الحيوي عند مريض إلى 15٪ وعند آخر إلى 5٪، أي حدث تغيير بنسبة عالية ونكون أمام مشكلة كبيرة.  
⋮ أما إذا كان التوافر الحيوي للدواء مرتفعاً (90٪) فإنه يمكن أن يزداد إلى 95٪ والتغير هنا طفيف.

## التكافؤ البيولوجي والتكافؤ العلاجي

## 7. (التكافؤ البيولوجي Bioequivalence):

• نقول عن دوائين أنهما متكافئان بيولوجياً إذا امتلکا نفس:

1. التوافر الحيوي.
2. التركيز الأعظمي Cmax.
3. الزمن الأعظمي Tmax.

## 2. التكافؤ العلاجي Therapeutic Equivalence:

- ليس من الضروري أن يكون الدواء ان المتكافئان بيولوجياً متكافئين علاجياً.
- فالدواء ان المتكافئان علاجياً يكون لهما نفس:
  1. الكفاءة (الفعالية) Efficacy.
  2. السلامة Safety.

## 3. المنسب العلاجي Therapeutic Index:

- هو النسبة بين الجرعة التي تحدث تأثيرات سمية والجرعة التي تحدث تأثيرات علاجية للدواء ذاته.
- يُشبهه بهامش أمان حيث كلما كان المنسب العلاجي للدواء أكبر كان استعماله آمناً أكثر.

ومنه:

نحن لا نركز على التركيز الأعظمي للدواء إن كان  $ng(30 \text{ أو } 50)$  بقدر ما نركز على تأثيره:

- إن كان خافضاً للضغط، كم ملم زئبقي سيخفض الضغط 10 أم 15؟
  - أو إذا كان خافضاً للدهون، كم هي نسبة ال LDL التي سيخفضها 30 أو 40%؟
- وكذلك نركز على مدى سمية الدواء وكم هو آمن لاستخدامه.

## أسئلة الطلاب من الأرشيف:

⚡ إذا تعرض الشكل الدوائي الأولي للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي ونتج مركب جديد،

هل نستطيع قياس تركيز الشكل الجديد؟

↳ لا نستطيع قياسه، لأن عملية الاستقلاب حدثت على مستوى الكبد وعملية القياس أصبحت هنا صعبة (لا يمكن القياس إلا في حال وجوده في البلازما).

⚡ عند قياس التوافر الحيوي، هل نستطيع اعتبار الفرق بين التركيز الأولي والتركيز بعد

الخضوع للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي هي الكمية من المادة الدوائية التي خضعت للاستقلاب بالكبد؟

↳ لا نستطيع ذلك، لأن هناك مجموعة من العوامل الأخرى تشترك في تحديد التوافر الحيوي إضافةً للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي مثل حجم وجبة طعامية في المعدة وفعالية إنزيمات.



فيديو كابلان عن  
الامتصاص



فيديو كابلان بعنوان  
Permeation



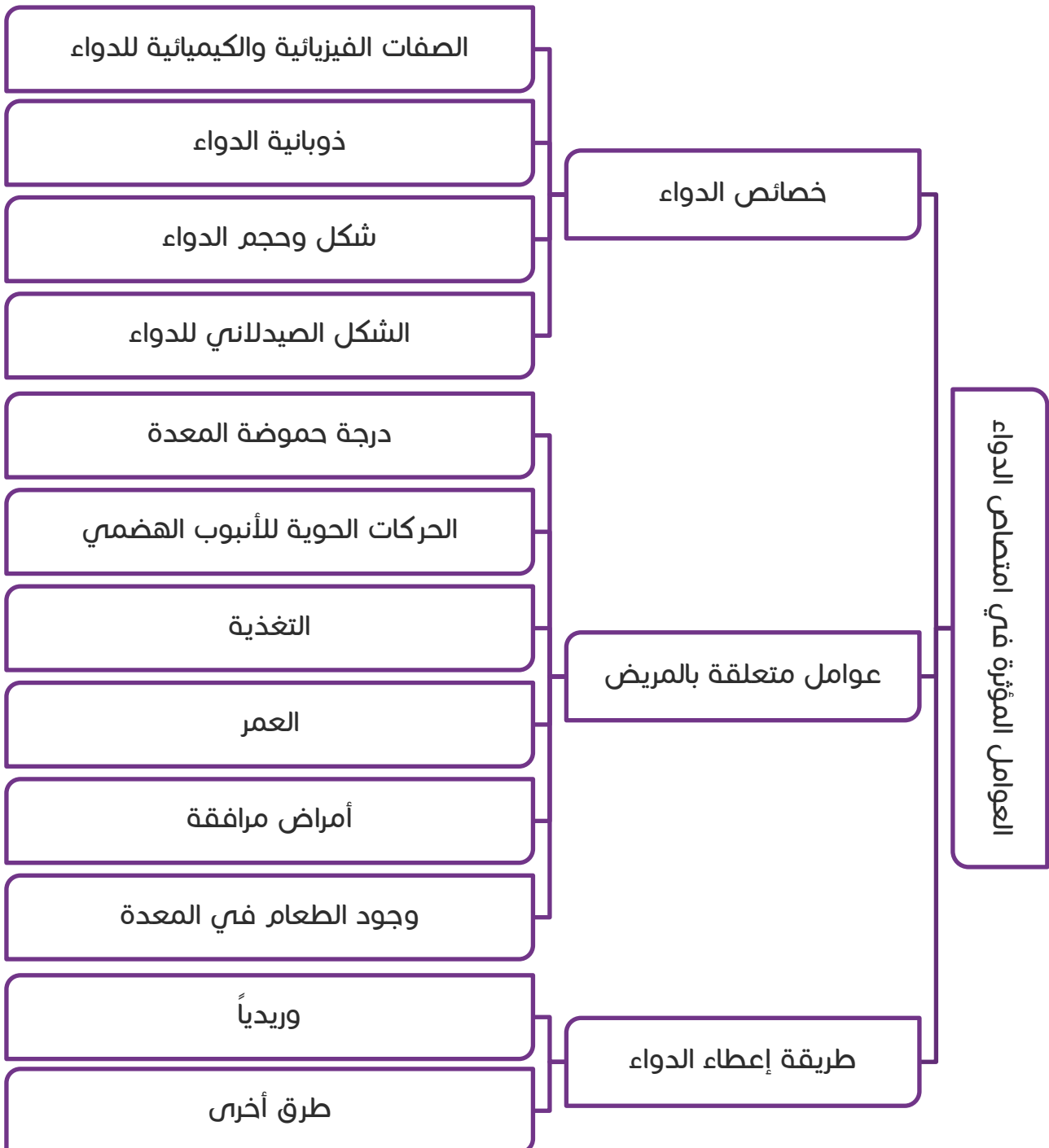
فيديو كابلان عن الحرائك  
الدوائية

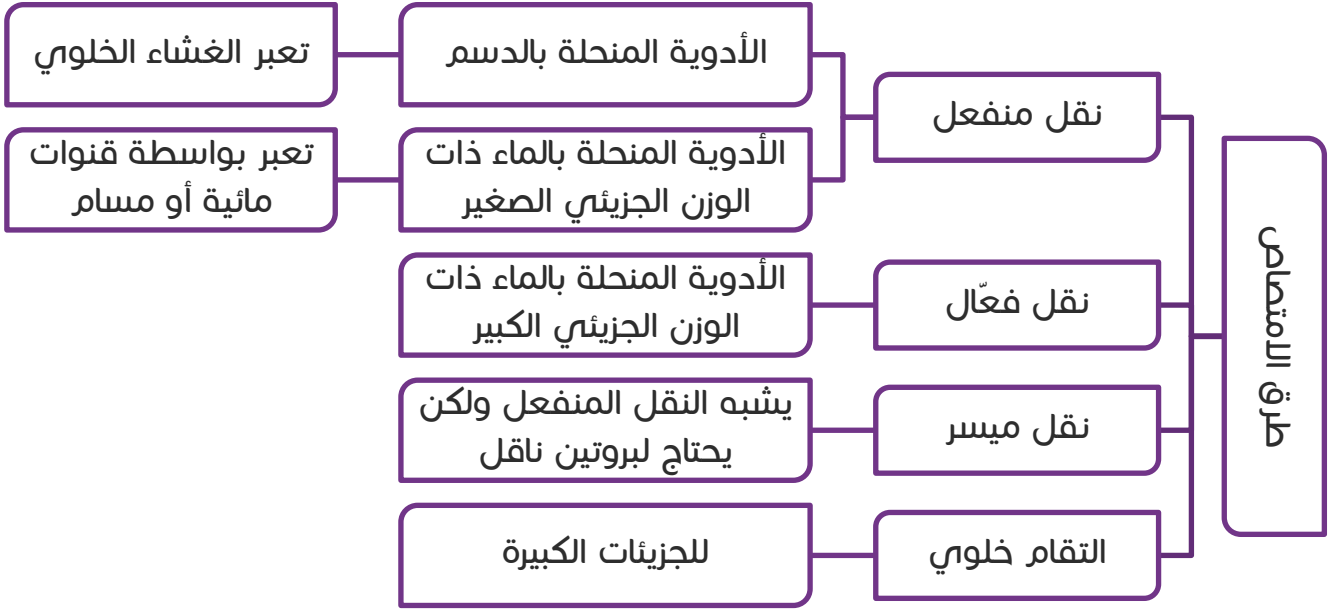
## Overview ^\_^

## الحرائك الدوائية

دراسة حركة مصير الدواء في الجسم

الإطراح	الاستقلاب	التوزيع	الامتصاص
التخلص من الدواء أو مستقبلاته	التفاعلات الحيوية التي يخضع لها الدواء	انتقال الدواء من الدوران إلى باقي أعضاء الجسم	انتقال الدواء إلى الدوران
وهذه المراحل الأربعة هي مراحل متداخلة			

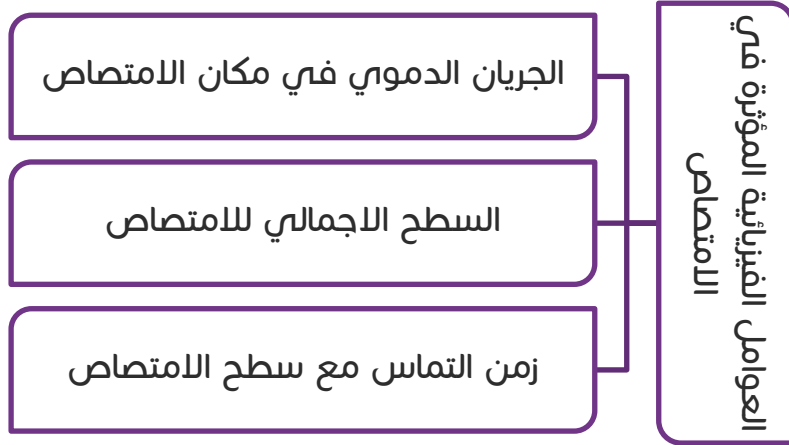




الإشباع	بروتين ناقل	تطلب الطاقة	الاتجاه	الآلية
لا	لا يوجد	لا يتطلب	مع مدروج التركيز	النقل المنفعل
نعم	يوجد ناقل	لا يتطلب	مع مدروج التركيز	الانتشار الميسر
نعم	يوجد ناقل	يحتاج إلى طاقة	عكس مدروج التركيز	النقل الفعال

درجة حموضة المادة الصلبة pKa	
هي درجة الحموضة pH التي يكون عندها الدواء بنسبة 50% مؤيناً 50% غير مؤين	
كلما كانت pKa للدواء مرتفعة كان الأساس قوي	كلما كانت pKa للدواء منخفضة كان الحمض قوي
تأثير pH على امتصاص الدواء	
الأسس الضعيفة	الحموض الضعيفة
$BH^+ \leftrightarrow B + H^+$	$HA \leftrightarrow A^- + H^+$
الجزء غير المشحون B يعبر الأغشية	الجزء غير المشحون HA يعبر الأغشية
يمتص بشكل أفضل في الأوساط القلوية كالأمعاء	يمتص بشكل أفضل في الأوساط الحمضية كالمعدة
pH الوسط < pKa الدواء	pH الوسط > pKa الدواء
مثل الأندروفين	مثل الإسبرين





**الطريق الفموي لعبور الدواء:**



**الطريق الوريدي لعبور الدواء:**





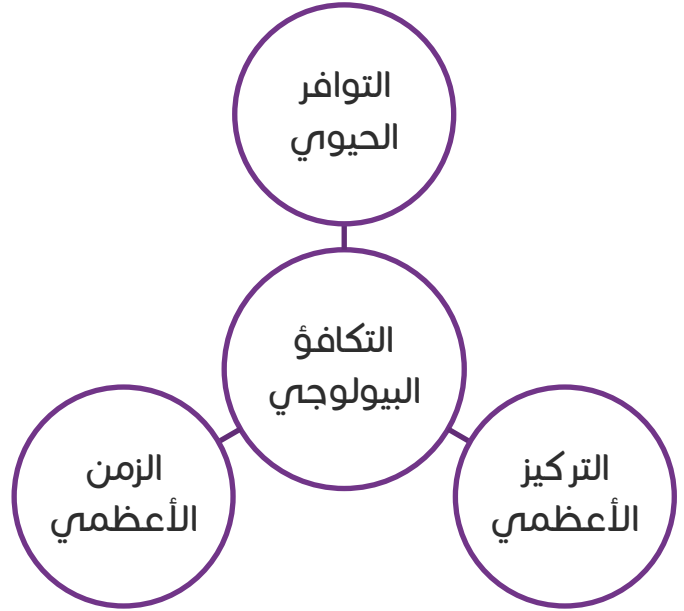
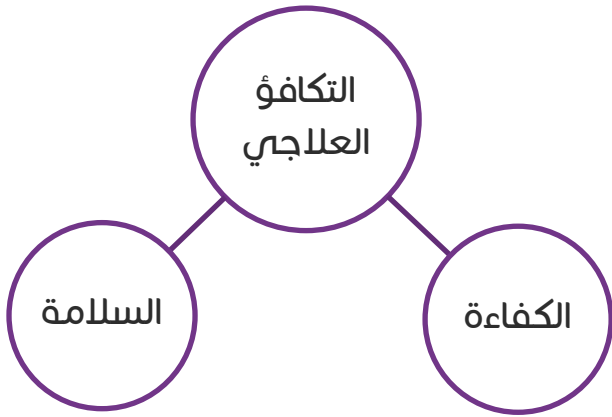
العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي:

الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي

ذوبانية الدواء

عدم الاستقرار الكيميائي لبعض الأدوية

طبيعة المستحضر الدوائي



هنا نصل إلى ختام محاضرتنا راجين

من الله التوفيق لكم ولنا..



**RBCs**