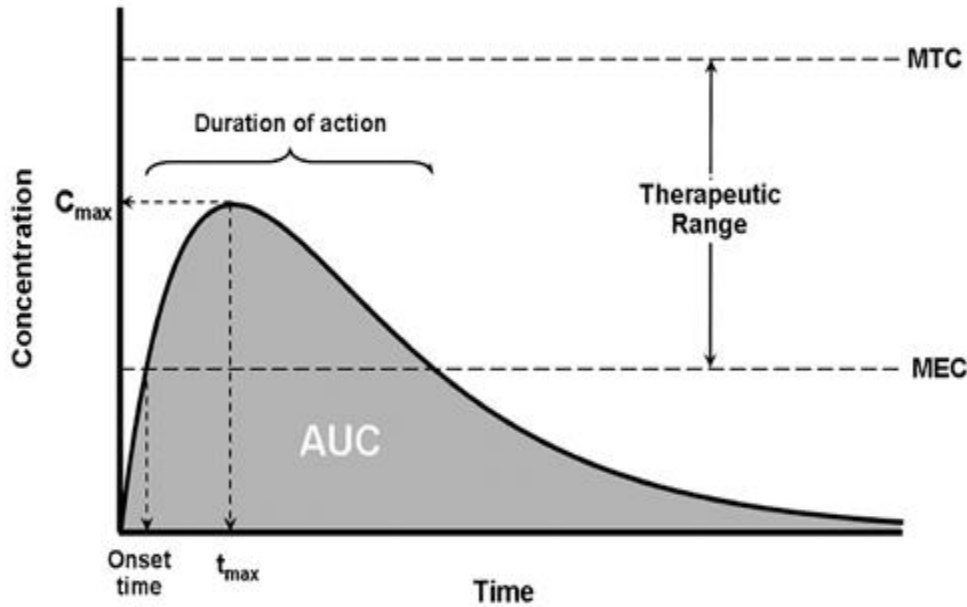


## معاملات الحركة الدوائية والتكافؤ بين المستحضرات الدوائية

يبين الشكل التالي المنحنى النموذجي للتركيز البلازمي لدواء مقابل الزمن وذلك بعد جرعة فموية واحدة وهو يظهر العديد من معاملات الحركة والديناميكية الدوائية. يتم الحصول على هذا المنحنى بقياس تراكيز الدواء في عينات بلاسمية مأخوذة بفواصل زمنية معينة بعد اعطاء الدواء واسقاط هذه التراكيز على محور  $Y$  مقابل الزمن (محور  $X$ )

Typical plasma drug concentration–time curve obtained after a single oral dose of a drug and showing various pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters is depicted in figure. Such a profile can be obtained by measuring concentration of drug in plasma samples taken at various intervals of time after administration of a dosage form and plotting the concentration of drug in plasma (Y-axis) versus the corresponding time at which the plasma sample was collected (X-axis).



### التركيز الأدنى الفعال (MEC) Minimum effective concentration

هو أدنى تركيز يصل فيه الدواء في الدم بحيث نحصل على تأثير علاجي.

It is defined as the minimum concentration of drug in plasma required to produce the therapeutic effect. It reflects the minimum concentration of drug at the receptor site to elicit the desired pharmacological response.

### التركيز العلاجي الاعظمي (MTC) Maximum therapeutic concentration

يسمى أيضاً التركيز السمي الأدنى (Minimum toxic concentration) هو التركيز الأعلى للدواء الذي يعطي تأثير علاجي آمن ويصبح التأثير سمي بعد تجاوزه .

MTC is the concentration of drug in plasma which gives therapeutic effect and above which adverse or unwanted effects are precipitated. Concentration of drug above MTC is said to be in the toxic level.

### المجال العلاجي او النافذة العلاجية Therapeutic range or Therapeutic window

هو جميع تراكيز الدواء في الدم التي تقع بين MEC و MTC ويكون الدواء فيها فعالاً دون أية سمية. كلما كان المجال العلاجي أكبر كلما كان الدواء أكثر أماناً والعكس صحيح .

The drug concentration between MEC and MTC represents the therapeutic range. In this range, the drug is active without any toxicity.

### الهامش العلاجي Therapeutic Index

هو نسبة التركيز الأعلى العلاجي إلى التركيز الأدنى الفعال أو نسبة الجرعة المسببة للتأثير السمي إلى الجرعة المطلوبة لحدوث التأثير العلاجي.

The ratio of MTC to MEC is called as therapeutic index. It is also defined as the ratio of dose required to produce toxic or lethal effects to dose required to produce therapeutic effect.

### بدء التأثير العلاجي Onset of Action

وهي النقطة الزمنية التي تبدأ عندها الاستجابة العلاجية والتي نصل إليها - أي الاستجابة العلاجية- عندما يتخطى تركيز الدواء التركيز الأدنى الفعال.

The beginning of pharmacological response is called as onset of action. It occurs when the plasma drug concentration just exceeds the required MEC

### زمن بدء التأثير onset time

الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأدنى الفعال أي الزمن اللازم لبدء الدواء بإظهار تأثيره في الجسم.

It is the time required for the drug to start producing pharmacological response. It corresponds to the time for the plasma concentration to reach MEC after administration of drug.

### التركيز البلازمي الأقصى (C<sub>max</sub>) Peak Plasma concentration

هو أقصى تركيز يصله الدواء في الدم. يتم الحصول عليه عندما يصبح معدل الامتصاص مساوياً لمعدل الاطراح.

يدعى الزمن السابق للتركيز الاعظمي طور الامتصاص (يمثل يسار المنحنى) وفيه يكون معدل الامتصاص أعلى من معدل الاطراح والزمن اللاحق ل  $C_{max}$  يدعى طور الاطراح (يمين المنحنى) وفيه يكون معدل الاطراح أعلى من معدل الامتصاص. يتعلق  $C_{max}$  بشدة التأثير ويجب أن يقع بين MEC و MTC.

Peak plasma concentration is the highest concentration the drug reaches in plasma.

The peak represents the point of time when absorption rate equals elimination rate of drug. The portion of curve to the left of peak represents absorption phase i.e. when the rate of absorption is greater than the rate of elimination. The section of curve to the right of peak generally represents elimination phase i.e. when the rate of elimination exceeds rate of absorption. Peak concentration is often related to the intensity of pharmacological response and should ideally be above minimum effective concentration (MEC) but less than the maximum therapeutic concentration (MTC).

### زمن التركيز الأقصى ( $t_{max}$ ) Time of Peak Concentration

هو الزمن اللازم ليصل فيه تركيز الدواء في الدم إلى أقصاه. وهو مهم لتحديد فعالية الأدوية المستخدمة لعلاج الحالات الحادة كالألم والذي يمكن معالجته بجرعة وحيدة.

Time of Peak Concentration is the time for drug to reach peak concentration in plasma. The parameter is of particular importance in assessing the efficacy of drug used to treat acute conditions like pain which can be treated by a single dose.

### شدة التأثير Intensity of action

هو الاستجابة الدوائية العظمى التي تنتج عن التركيز البلاسمي الأعظمي.

It is the maximum pharmacological response produced by the peak plasma concentration of drug. It is also called a speak response

### مدة التأثير Duration of action

وهي المدة التي يستمر فيها تأثير الدواء في الجسم و يكون خلالها تركيز الدواء داخل الدم أعلى من التركيز الأدنى الفعال. وتعرف أيضاً بأنه الفرق بين بدء التأثير وزمن عودة التركيز إلى التركيز الأدنى الفعال.

Duration of drug action is the time period for which the plasma concentration of drug remains above the MEC level is called as. It is also defined as the difference between onset time and time for the drug to decline back to MEC.

### العمر النصفى لاطراح الدواء ( $T_{1/2}$ ) : Half life of elimination

هو الزمن اللازم ليتناقص التركيز البلاسمي للدواء إلى النصف أثناء طور اطراحه، وهو مهم لتحديد الفواصل الزمنية للجرعات الدوائية.

Half-life ( $t_{1/2}$ ) is the time required to change the amount of drug in the body by one-half during elimination. It is important to determine the time between doses.

### السطح المحصور تحت المنحني (AUC) : Area under the curve

هو تكامل السطح تحت منحنى التراكيز البلاسمية وفقاً للزمن من الصفر حتى اللانهاية وهو يعبر عن كمية الدواء الكلية التي تصل إلى الدوران الجهازى بعد الإعطاء.

AUC represents the total integrated area under the curve of plasma concentration according to time from 0 to  $\infty$ . It expresses the total amount of drug that comes into the systemic circulation after its administration.

### التوافر الحيوي Bioavailability:

يعرف بأنه كمية المادة الفعالة التي تصل إلى موقع التأثير والسرعة التي تصل بها. ولأن قياس تركيز الدواء في موقع التأثير صعب التحقيق يعبر عن التوافر الحيوي بأنه كمية الدواء الذي تصل دون تعديل إلى الدوران الجهازى. عندما يعطى الدواء بالحقن الوريدي يكون التوافر الحيوي 100% لأن الدواء يصل إلى الدوران بشكل كامل لكن إذا تم إعطاء الدواء بشكل خارج وعائي (فموي مثلاً) ينقص التوافر الحيوي عن 100% (نتيجة امتصاص غير كامل أو مرور كبدي أول)

التوافر الحيوي = الجرعة الموجودة بالدم / الجرعة البدينية المعطاة للمريض.

Bioavailability is a measurement of the rate and extent to which a drug reaches at the site of action (because measuring of drug concentration at the site of action is not easy, the concentration is measured in the systemic circulation)

When the drug is administrated intravenously, the bioavailability is 100% whereas it is less than 100% when the drug is administrated by other routes.

تفيد دراسة التوافر الحيوي لدواء معين في تحديد جرعة الدواء الذي سيعطى عن طريق غير وريدي والشكل الصيدلاني الذي سيوضع فيه الدواء (مثلاً نقص التوافر الحيوي لدواء نتيجة التخرب في وسط المعدة فيعطى بشكل ملبس معويًا لتجنب التخرب بحموضة المعدة وتحقيق توافر حيوي أفضل)

Bioavailability studies provide useful information that is important to establish dosage regimen and informations regarding the performance of the formulation

## العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي:

✓ الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول: تعبر الأدوية المعطاة فمويًا والممتصة من المعدة والأمعاء إلى الكبد عبر الدوران البابي قبل الدخول إلى الدوران الجهازى (المرور الكبدي الأول) وفي الكبد تخضع معظم الأدوية للاستقلاب، فإذا استقلب الدواء بسرعة في الكبد فإن الكمية الواصلة من الدواء إلى الدوران الجهازى تنقص أي يقل توافرها الحيوي.

مثال: أكثر من 90% من النيتروغليسرين يتم تحويله إلى شكل غير فعال ويصفى عبر مرور واحد في الكبد لذلك يعطى هذا الدواء تحت اللسان.

### ✓ خواص الدواء (الانحلالية والثبات الكيميائي):

تمتص الأدوية شديدة المحبة للماء بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالشحوم وكذلك فإن الأدوية شديدة الكره للماء تكون غير قابلة للانحلال في سوائل الجسم المائية. لذلك حتى يتم امتصاص الدواء يجب أن يكون كاره للماء بدرجة جيدة مع وجود قابلية للانحلال في السوائل المائية بدرجة ما، لذلك فإن معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة.

تكون بعض الأدوية غير مستقرة في pH المعدة مثل البنسلين وأخرى تتخرب بالعصارات الهاضمة كالإنسولين.

### ✓ الشكل الصيدلاني للدواء:

قد يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعلقة بتحضير الشكل الصيدلاني مثل نوع الملح، وجود السواغات مثل العوامل الرابطة والعوامل المبعثرة، كلها يمكن أن تؤثر على سهولة الانحلال وبالتالي تؤثر على الامتصاص.

### ✓ عوامل فيزيولوجية-مرضية: مثل سوء الامتصاص، القصور الكبدي، تشمع الكبد

✓ التداخلات الدوائية والغذائية: وجود أدوية محفزة أو مثبطة للإنزيمات أو تشكل معقدات من الأدوية وبعض المغذيات

## Factors that influence bioavailability

First-pass hepatic metabolism: When a drug is absorbed across the GI tract, it first enters the portal circulation before entering the systemic circulation. If the drug is rapidly metabolized in the liver or gut wall during this initial passage, the amount of unchanged drug that gains access to the systemic circulation is decreased. For example, more than 90 percent of nitro glycerin is cleared during a single passage through the liver, which is the primary reason why this agent is administered via the sublingual route.

Solubility of the drug: Very hydrophilic drugs are poorly absorbed because of their inability to cross the lipid-rich cell membranes. Paradoxically, drugs that are extremely hydrophobic are also poorly absorbed, because they are totally insoluble in aqueous body fluids. For a drug to be readily absorbed, it must be largely hydrophobic, yet have some solubility in aqueous solutions. This is one reason why many drugs are either weak acids or weak bases.

**Chemical instability:** Some drugs, such as penicillin G, are unstable in the pH of the gastric contents.

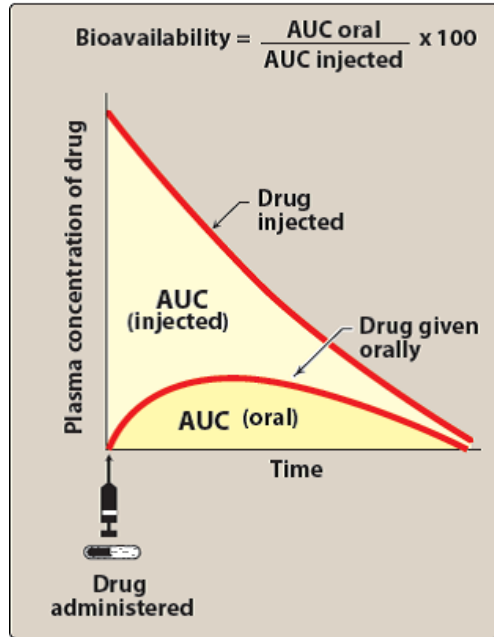
Others, such as insulin, are destroyed in the GI tract by degradative enzymes.

**Nature of the drug formulation:** Drug absorption may be altered by factors unrelated to the chemistry of the drug. For example, particle size, salt form, enteric coatings and the presence of excipients (such as binders and dispersing agents) can influence the ease of dissolution and, therefore, alter the rate of absorption.

**Physiological factors and disease:** malabsorption, hepatic failure, hepatic cirrhosis.

**Food and drug interactions:** presence of other drugs that inhibit or activate metabolizing enzymes.

### التوافر الحيوي المطلق Absolute Bioavailability



يحدد التوافر الحيوي المطلق بمقارنة المستويات البلازمية لدواء ما بعد اعطائه بطريق معين غير وريدي ( مثل الحقن العضلي أو الطريق الفموي) مع المستويات البلازمية للدواء التي يحققها عندما يعطى بالشكل الوريدي (توافر حيوي 100%).

عندما يعطى الدواء فموياً ينتقل جزء منه فقط إلى البلازما وعند رسم مخطط لتغير التراكيز البلازمية للدواء مع الزمن تظهر لدينا المساحة تحت المنحني AUC (تكون المساحة تحت المنحني 100% للدواء الذي يعطى بالشكل الوريدي). يحدد التوافر الحيوي لدواء معطى فموياً بنسبة المساحة المحسوبة تحت المنحني في الاعطاء الفموي مقارنة مع المساحة المحسوبة في الحقن الوريدي.

$$\text{التوافر الحيوي المطلق} = \frac{100 * AUC_{IV}}{AUC_{oral}}$$

Absolute bioavailability is determined by comparing plasma levels of a drug after a particular route of administration (for example, oral administration) with plasma drug levels achieved by IV injection, in which the total agent rapidly enters the circulation. When the drug is given orally, only part of the administered dose appears in the plasma. By plotting plasma concentrations of the drug versus time, the area under the curve (AUC) can be measured. This curve reflects the extent of absorption of the drug. Bioavailability of a drug administered orally is the ratio of the area calculated for oral administration compared with the area calculated for IV injection if doses are equivalent.

## التوافر الحيوي النسبي Relative bioavailability

هو التوافر الحيوي لدواء من الشكل الصيدلاني خارج الوعائي بالمقارنة مع التوافر الحيوي لنفس الجرعة التي تم إعطاؤها بشكل صيدلاني خارج وعائي آخر

Relative bioavailability measures the bioavailability (estimated as the AUC) of a formulation (A) of a certain drug when compared with another formulation (B) of the same drug, usually an established standard, or through administration via a different route.

## مفاهيم التكافؤ بين المستحضرات الدوائية

التكافؤ الحيوي هو امتداد لمفهوم التوافر الحيوي النسبي والذي يتضمن مقارنة للتوافر الحيوي وبشكل اساسي مقارنة للتوافر الحيوي لدواء معين في اختيار شكل صيدلاني معين (دواء جنيس generic drug) مع دواء الامتياز (the brand) وهو الدواء المكتشف اولاً.

### • التكافؤ الكيميائي Chemical equivalence:

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين كيميائياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من نفس المادة الفعالة. مثل مضغوطة وكبسولة كلاهما بعيار 500 مغ من المادة الفعالة نفسها

Chemical equivalence indicates that drug products contain the same active compound in the same amount.

### • التكافؤ الصيدلاني Pharmaceutical equivalence:

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين صيدلانياً إذا كانا يحويان نفس الكمية من المادة الفعالة وبشكل الصيدلاني. مثال: مضغوظتان بعيار 500 مغ لشركتين مختلفتين (نفس الشكل ونفس طريقة الإعطاء). يمكن أن يدرس التكافؤ الصيدلاني بين دفعة وأخرى لنفس الشركة. الأدوية المتكافئة صيدلانياً تكون متكافئة كيميائياً بالضرورة ولكن العكس غير صحيح.

Drug products are considered pharmaceutical equivalents if they contain the same active ingredient(s), are of the same dosage form and the same route of administration.

### • التكافؤ الحيوي Bioequivalence:

يعتبر دواءان متكافئين حيويًا إذا تشابها بالتوافر الحيوي وفي زمن الوصول إلى التركيز الدموي الأعظمي  $t_{max}$  (كمية المادة الدوائية وسرعة وصولها إلى الدوران).

يعتبر مستحضران دوائيان متكافئين حيويًا إذا كانا متكافئين كيميائيًا (نفس الجرعة) أو متكافئين صيدلانيًا (نفس الجرعة ونفس الشكل) ويعطيان نفس التوافر الحيوي.

Two related drug preparations are bioequivalent if they show comparable bioavailability and similar times to achieve peak blood concentrations

• التكافؤ العلاجي therapeutic equivalence:

يمكن القول عن دوائين أنهما متكافئين علاجياً إذا كانا متكافئين صيدلانياً وتشابها بالفعالية efficacy ودرجة الأمان safety

Drug products are considered to be therapeutic equivalents only if they are pharmaceutical equivalents and if they can be expected to have the same clinical effect and safety profile

• البديل الصيدلاني Pharmaceutical Alternative:

يعتبر مستحضر صيدلاني بديل عن مستحضر صيدلاني آخر إذا احتوى كلا المنتجين على نفس المادة العلاجية ولكن بشكل مختلف (ملح أو أستر أو معقد مختلف) أو شكل صيدلاني مختلف. مثال: كبسولات تتراسيكلين هيدروكلورايد 250 مغ مقابل كبسولات تتراسيكلين فوسفات 250 مغ أو مضغوطات كينيدين سلفات 200 مغ مقابل كبسولات كينيدين سلفات 200 مغ.

Pharmaceutical Alternatives: Drug products are considered pharmaceutical alternatives if they contain the same therapeutic moiety, but are different salts, esters, or complexes of that moiety, or are different dosage forms or strengths (e.g., tetracycline hydrochloride, 250mg capsules vs. tetracycline phosphate complex, 250mg capsules; quinidine sulfate, 200mg tablets vs. quinidine sulfate, 200mg capsules.)

ملاحظة:

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 كمنومة يهمننا مقارنة زمن القمة وتركيز القمة
- صاد حيوي يهمننا مقارنة المساحات تحت المنحني وتركيز القمة
- مسكن للألم أو مضاد إقياء يهمننا مقارنة زمن القمة