***مدخل إلى علم الصيدلة الحيوية وحركية الدواء***

**Introduction to biopharmaceutics and pharmacokinetics**

***الصيدلة الحيوية* Biopharmaceutics**

*العلم الذي يدرس الخواص الفيزيائية والكيميائية للمادة الدوائية وتأثير الشكل الصيدلاني وطريقة الإعطاء على إيصال الدواء إلى الجسم (حتى لحظة بدء الامتصاص).*

*تأخذ الصيدلة الحيوية بعين الاعتبار العلاقة المتبادلة للخصائص الفيزيائية الكيميائية للدواء والشكل الصيدلاني وطرق اعطاء الدواء على سرعة ومدى الامتصاص الجهازي. بالتالي تتضمن الصيدلة الحيوية العوامل التي تؤثر على 1) حماية فعالية الدواء خلال عملية التصنيع 2) تحرر الدواء من المنتج الدوائي 3) سرعة الانحلالية للدواء في موقع الامتصاص 4) امتصاص الدواء. الشكل 1 هو مخطط عام يوصف العلاقة الديناميكية بين الدواء، المستحضر الدوائي والتأثير الدوائي.*

**تحرر الدواء والانحلال**

**الدواء في الدم**

**الدواء في الأنسجة**

**الاستقلاب والإطراح**

**التأثير الدوائي أو السريري**

**امتصاص**

**اطراح**

***الشكل 1 هو مخطط عام يوصف العلاقة الديناميكية بين الدواء والمستحضر الدوائي والتأثير الدوائي***

*دراسة الصيدلة الحيوية تستند إلى مبادئ نظرية وتجريبية. تتضمن الطرق التجريبية تطوير تقنيات الاعتيان، الطرق التحليلية لقياس الدواء ومستقلباته والاجراءات التي تسهل جمع المعطيات ومعالجتها. الطرق النظرية تتضمن تطوير نماذج للحركية الدوائية للتنبؤ بمصير الدواء بعد الاعطاء.*

*تستخدم دراسات الصيدلة الحيوية الطرق في الزجاج والجسم الحي. الطرق في الزجاج هي اجراءات أو عمليات تستخدم فحوص مخبرية واستخدام اجهزة دون الحاجة إلى الحيوان أو الانسان. طرق الدراسة في الجسم الحي أكثر تعقيداُ وتتضمن بشر أو حيوانات تجربة*

***الحركيات الدوائية* Pharmacokinetics**

*الحركية الدوائية هي دراسة وصفية وكمية لمصير الدواء في الجسم. بعد أن يتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني، يتم امتصاصه إلى الأنسجة المحيطية أو إلى داخل الجسم أو إلى كليهما. التوزع وإزالة الدواء في الجسم تختلف حسب الأشخاص ولكن يمكن أن يتم توصيفها بعلاقات ونماذج رياضية واحصائية. الحركية الدوائية هي علم حركية امتصاص الدواء، التوزع والإزالة (الاستقلاب والاطراح). غالباً ما يتم توصيف توزع الدواء وازالته بمفهوم حركية الدواء أو مصير الدواء* disposition*.*

*دراسة الحركيات الدوائية تتضمن مقاربات نظرية وتجريبية. الجانب التجريبي يتضمن حجم العينات وتحليلها، الجانب النظري يتضمن تطوير نموذج للحركية الدوائية يتأثر بـ* disposition *الدواء بعد الاعطاء.*

***الحركيات الدوائية السريرية* Clinical pharmacokinetics**

*هي تطبيق للطرق والحركية الدوائية في المعالجة الدوائية، تتضمن عدة مقاربات لاختيار استراتيجيات المعالجة والجرعة حسب كل شخص استناداً إلى الحالة المرضية واعتبارات خاصة بالمريض. دراسة الحركيات الدوائية السريرية للدواء في الحالات المرضية يتطلب معلومات من الابحاث الطبية والصيدلانية.*

*خلال مراحل تطوير الدواء يتم فحص عدد كبير من المرضى حتى نحدد النظام العلاجي الملائم والذي سيتم التوصية به لتصنيع المنتجات اللازمة لاعطاء الاستجابة العلاجية المطلوبة. لكن التنوع لدى نفس الشخص وبين الأشخاص سيؤدي إلى استجابة تحت علاجية (تركيز الدواء ٌبل من* MEC*) أو استجابة سمية (تركيز الدواء أعلى من التركيز السمي الأدنى،* MTC*) والذي يتطلب ضبط الجرعة في النظام العلاجي. الحركية الدوائية السريرية هي تطبيق لطرق الحركية الدوائية إلى المعالجة الدوائية. تتضمن الحركية الدوائية السريرية مقاربة متعددة الجوانب حتى يتم اختيار الجرعة المناسبة بشكل فردي بالاستناد إلى حالة المريض والاعتبارات الخاصة بكل مريض.*

*جانب أخر مهم للحركيات الدوائية هو مراقبة المعالجة الدوائية* Therapeutic drug monitor (TDM). *مثلاً في حالة الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق يجب أن يتم مراقبة التراكيز البلاسمية بفواصل زمنية متعددة*

***الديناميكية الدوائية* Pharmacodynamics** *:*

*تشير إلى العلاقة بين تركيز الدواء في موقع التأثير (مستقبل) والاستجابة الدوائية. متضمناً التأثيرات الحيوية والفيزيولوجية التي تؤثر على تداخل الدواء مع المستقبل. تداخل جزيئة الدواء مع المستقبل تسبب انطلاق سلسلة من الظواهر الجزيئية التي تعطي الاستجابة الدوائية أو السمية. نموذج الحركية الدوائية /الديناميكية الدوائية تم تأسيسها لربط المستويات البلاسمية للدواء إلى تركيزها في موقع التأثير ويحدد شدة تأثير الدواء.*

***قياس تراكيز الدواء* Measurement of drug concentration**

*تتوافر طرق تحليلية دقيقة ومضبوطة لقياس الأدوية في العينات الحيوية مثل الحليب، اللعاب، البلاسما والبول*

*تركيز الدواء في الدم والبلاسما أو المصل.*

*قياس تركيز الدواء في الدم، البلاسما أو المصل هو طريقة مباشرة لتقدير الحركية الدوائية. يحتوي الدم الكلي على عناصر خلوية مثل الكريات الحمر والبيض، الصفيحات والبروتينات مثل الألبومين والغلوبين.*

*بشكل عام، يستخدم المصل او البلاسما لقياس تركيز الدواء. للحصول على المصل يترك الدم ليتخثر ويتم تجميع المصل من الجزء الطافي بعد التثفيل. يتم الحصول على البلاسما من الجزء الطافي بعد تثفيل الدم الكلي الذي اضيفت له عوامل مضادة للتخثر مثل الهيبارين. بالتالي محتوى البلاسما أو المصل من البروتينات يكون مختلفاً، البلاسما تغذي كل الأنسجة في الجسم وتحتوي على العناصر الخلوية في الدم. أذا افترضنا أن الدواء في البلاسما يكون في حالة توزن حركي مع الأنسجة بالتالي اي تبدل في تركيز الدواء في البلاسما سيعكس التبدلات في تركيز الدواء في النسيج.*

***تركيز الدواء في الأنسجة* Drug concentration in tissue**

*يتم الحصول على الخزعات النسيجية لأغراض تشخيصية كما في حال السرطانات، يتم اخذ عينة صغيرة وهذا يجعل قياس تركيز الدواء صعباً. تركيز الدواء في خزعة النسيج قد لا تعكس تركيز الدواء في كل النسيج*

***تركيز الدواء في البول والبراز* drug concentration in urine and feces**

*قياس الدواء في البول هو طريقة غير مباشرة لتأكيد التوافر الحيوي للدواء، سرعة ومدى اطراح الدواء في البول يعكس سرعة ومدى الامتصاص الجهازي.*

*قياس الدواء في البراز قد يعكس الدواء الذي لم يتم امتصاصه بعد جرعة فموية أو قد يعكس الدواء الذي تم اطراحه بالافراز الصفراوي بعد الامتصاص الجهازي. يتم تحري الدواء في البراز عندما يطلب تحديد الجرعة الكلية للمريض.*

***تركيز الدواء في اللعاب* Drug concentration in saliva**

*تم اجراء هذا القياس لعدة أدوية منا جل المراقبة العلاجية. بما أن الدواء الحر ينتشر إلى اللعاب فإن مستوى الدواء في اللعاب يقترب من تركيز الدواء الحر أكثر من التركيز البلاسمي الكلي. نسبة التركيز (اللعاب/البلاسما) أقل من 1 للعديد من الأدوية. هذا المعدل يتأثر بـ* pKa *الدواء و*pH *اللعاب. استخدام تركيز الدواء باللعاب هو مؤشر علاجي ولكن يجب أن يتم استخدامه بحذر.*

***دلائل قياس التراكيز البلاسمية للدواء:***

*شدة التأثير العلاجي أو السمي للدواء ترتبط بالتركيز في موقع المستقبل والذي يتوضع غالباً في الخلايا النسيجية. بما أن معظم الأنسجة تتم ترويتها بالدم لذلك فإن قياس التراكيز في البلاسما هو طريقة جيدة لمراقبة سير العلاج.*

*بشكل سريري، التنوع الفردي للحركية الدوائية للدواء شائع جداً، مراقبة تراكيز الدواء في الدم أو البلاسما تؤكد إذا كانت الجرعة المحسوبة تحقق التركيز البلاسمي اللازم لاعطاء التأثيرات العلاجية.*

*قد تتبدل الوظائف الفيزيولوجية للمريض في بعض الأمراض، الظروف البيئية والتغذية إضافة للعلاجات الحالية وعوامل أخرى. نماذج الحركية الدوائية تسمح بتفسير منطقي للعلاقة بين التراكيز البلاسمية والاستجابة الدوائية.*

*مراقبة التراكيز البلاسمية تسمح بضبط الجرعة الدوائية لتحسين النظام العلاجي والتأكد من ملاءمته لكل شخص. في حال حدوث اي تبدل في الوظائف الفيزيولوجية العائد إلى مرض فإن مراقبة التراكيز البلاسيمة هي مؤشر لتطور الحالة المرضية وتسمح للمراقب بتعديل الجرعة بشكل ملائم.*

*في عدة حالات الاستجابة الفارماكوديناميكية للدواء هي أكثر أهمية للقياس من قياس التراكيز البلاسمية مثلاً في حالات الديجوكسين من المهم مراقبة مخطط القلب الكهربائي في حالة مضادات التخثر مثل الديكومارول، فإن قياس زمن البروترومبين قد يكون مؤشراً فيما إذا كانت الجرعة المطلوبة قد تم الحصول عليها. كما هو الحال أيضاً لدى مرضى السكري المعالجين بالأنسولين.*

*في حال الأدوية التي تعمل بشكل معاكس على المستقبلات قياس التراكيز البلاسمية لا يمكن أن يتنبأ بشكل جيد بالاستجابة الفارماكويناميكية. الأدوية المستخدمة في العلاج الكيماوي في حالة السرطان وتتداخل مع الحموض النووية وتصنيع البروتينات حتى يتم تحطيم الخلية السرطانية. بالنسبة لهذه الأدوية التراكيز البلاسمية لا ترتبط بشكل مباشر بالاستجابة العلاجية. في هذه الحالة، معاملات فيزيولوجية أخرى والاثار الجانبية هي التي يتم مراقبتها حتى تمنع التأثيرات السمية.*

***الحركيات الدوائية الاساسية ونماذج الحركية الدوائية* Basic pharmacokinetics and pharmacokinetics models***:*

*الحركيات الدوائية الاساسية تتضمن دراسة كمية لعمليات الحركية المخلفة للدواء، الطبيعة الحيوية لتوزع واستقلاب الدواء معقدة وغالباً ما يحصل بشكل متزامن. تتطلب الحركيات الدوائية 1) معرفة شاملة في الفيزيولوجيا والتشريح 2) فهم لمفاهيم ومحدودية النماذج الرياضية.*

*تكون الأدوية بحالة حركية في الجسم. النموذج هو فرضية تستخدم علاقات رياضية لتوصيف العلاقة الكمية. الفرضيات المبسطة تم حصرها لتوصيف النظام الحيوي المعقد المتعلق بحركية الدواء. عدة نماذج حسابية يمكن أن تشتق لتحاكي سرعة عملية امتصاص الدواء والتوزع والإزالة. هذه النماذج الحسابية تجعل من السهل تطوير علاقة لتوصيف تركيز الدواء في الجسم كدالة للزمن. المقدرة التنبؤية للنموذج تكمن في الاختيار المناسب وتطوير الوظائف أو الدالات الاساسية وتعيين العوامل الاساسية المسيطرة على عملية الحركية المعامل المفتاحي في عملية يقدر عادة عبر رسم أو تحري النموذج مع المعطيات التجريبية التي تعرف بالمتغيرات. وظائف الحركية الدوائية يرتبط متغير معتمد إلى متغير مستقل. مثلاً، النموذج قد يتنبأ بتركيز الدواء في الكبد بعد ساعة من الاعطاء الفموي.*

*جرعة تقدر بـ 20 مغ. المتغير المستقل هو الزمن والمتغير المعتمد هو تركيز الدواء في الكبد. بالاستناد إلى معطيات الزمن مقابل التركيز ويتم اشتقاق علاقة النموذج للتنبؤ بتركيز الدواء في الكبد حسب الزمن. يعتمد تركيز الدواء على الزمن بعد تناول الجرعة.*

*النموذج الذي يستقرء المعطيات ويسمح بعلاقة تجريبية لتقدير مستويات الدواء عبر الزمن يكون مبرراً عندما تكون المعلومات المتوفرة محدودة. النموذج التجريبي هو عملي ولكن غير مفيد في شرح اليات العمليات التي يتم بها امتصاص الدواء، توزعه وازالته من الجسم.*

*النماذج الفيزيولوجية لها أيضاً محدودية باستخدام المثال السابق وفضلاً عن ضرورة عينات النسيج ومراقبة الجريان الدموي إلى الكبد (في الجسم الحي)، المراقب يحتاج لفهم التساؤلات التالية: ما هو متوسط التراكيز الدوائية في الكبد؟ هل يجب تركيز الدواء في الدم ضمن النسيج وطرحه من تركيز الدواء في النسيج؟*

*ما هو نمط الخلايا الكبدية المنتقلة في حال تم اختيار خزعة من الكبد دون التلوث بالخلايا المحيطة. بالاستناد إلى التوضع الفراغي لنسيج الكبد بالنسبة للأوعية الدموية الكبدية ويمكن أن يختلف تركيز الدواء. بالإضافة لذلك، التبدلات في التروية الدموية الكبدية سوف تغير تركيز الدواء في الكبد. إذا تم مجانسة النسيج الكبدي المبزول ثم قياس الدواء قد يعطي فكرة عن تركيزه الحقيقي. معظم معلومات الحركية الدوائية تعتمد على طريقة تحضير العينات النسيجية، زمن اختيار العينات، تحليل أو معايرة الدواء والنموذج المختار. الفرضيات هي متأصلة في كل نماذج الحركية الدواية حتى في النماذج الفيزيولوجية. النموذج الفيزيولوجي المفصل أكثر تعقيداً ولكن يظهر معلومات خاصة بالعضو أو بالمناطق داخل العضو. بشكل عام، معظم الحركيات الدوائية تفترض أن التراكيز البلاسمية تعكس تركيز الدواء في الجسم. استناداً إلى معرفة التركيب الحيوي والفيزيولوجي لاعضاء الجسم، يمكن تقدير تركيز الدواء في الكبد بمعرفة معدل الاستخلاص الكبدي للدواء.*

*تم تطوير عدد كبير من النماذج لتقدير معلومات هامة وجزئية لافراغ الدواء بما أن النماذج تستند إلى نظريات وفرضيات مبسطة، يجب أن يتم الحذر عند ربط نموذج الحركية الدوائية إلى التنبؤ بفعالية الدواء. تطوير نماذج معيارية واحصائية قد يساهم في تحسين التنبؤ بالتراكيز الدوائية*

***نماذج الحجرات* compartement models*:***

*إذا كان تركيز الدواء في النسيج الحر والمرتبط معروفاً فإن نموذج الحركية الفيزيولوجي والذي يستند إلى التراكيز النسيجية والجريان الدموي إليها سيوصف المعطيات بشكل حقيقي. نماذج الحركية الدوائية الفيزيولوجية هي الأكثر استخداماً لتوصيف حركية الدواء في النماذج الحيوانية وذلك لسهولة الحصول على التراكيز النسيجية. من جهة أخرى العينات النسيجية غير متوفرة لدى الإنسان ولذلك معظم النماذج الفيزيولوجية تفترض جرياناً وسطياً للدم.*

*بالمقابل، بسبب التعقيد الكبير للجسم يتم تبسيط الحركية الدوائية في الجسم وتقدم عبر خزان أو أكثر أو حجرات متعددة. يمكن تمثيل الجسم كسلسلة أو منظومة حجرات تتصل بشكل عكوس مع بعضها. الحجرة ليست منطقة تشريحية أو فيزيولوجية حقيقية ولكن تعتبر كمجموعة من الأنسجة التي لها تروية دموية متشابهة أو الفة للدواء متشابهة. ضمن كل حجرة، يعتبر الدواء بأنه يتوزع بشكل متجانس. مزج الدواء في الحجرة يكون سريعاً ومتجانساً بالتالي تركيز الدواء يمثل تركيز وسطي وكل جزئية لها نفس الاحتمالية لترك الحجرة. يستند نموذج الحجرات إلى افتراضات خطية باستخدام علامات أو معادلات خطية.*

*بشكل افتراضي، تعديل الدواء بشكل حركي من وإلى الحجرة، ثوابت السرعة تستخدم لتمثل سرعة عمليات دخول الدواء وخروجه من الحجرة. النموذج هو نظام مفتوح لأن الدواء يمكن أن يتم اطراحه من المنظومة.*

*يزود نموذج الحجرات طريقة بسيطة لتجميع عدة أنسجة ضمن حجرة أو أكثر. تحرك الدواء إلى ومن الحجرة المركزية (البلاسما) وكذلك من وإلى حجرة النسيج. من أي وقت، كمية الدواء في الجسم هي مجموع الكمية الموجودة في الحجرة المركزية (البلاسما) والدواء الموجد في حجرة النسيج. رغم أن حجرة النسيج لا تمثل نسيج معين فإن توازن الكتلة يفسر تمثل الدواء في كل الأنسجة. معرفة معاملات النموذج ثنائي الحجرة يمكن تقدير كمية الدواء الذي يبقى في الجسم وكمية الدواء التي يتم إزالتها من الجسم في أي لحظة.*

 ***نموذج الحركية التفرعي أو الحليمي* Mamillary model*:***

*هو نموذج الحجرات الأكثر استخداماً في الحركيات الدوائية. يتألف هذا النموذج من حجرة محيطية أو أكثر متصلة بحجرة مركزية. الحجرة المركزية تمثل البلاسما والأنسجة ذات التروية العالية والتي تتوازن مباشرة بمحتواها من الدواء*. Mamillary model *نظام مرتبط بشكل قوي حيث يمكن تقدير الدواء في أي حجرة من المنظومة بعد أن يتم ادخال الدواء إلى حجرة معينة. عندما يتم إعطاء دواء بالطريق الوريدي ويدخل الدواء مباشرة إلى الحجرة المركزية. إزالة الدواء تحصل من الحجرة المركزية لأن الأعضاء المسؤولة عن عملية الإزالة، بشكل أساسي الكبد، والكلية هي أنسجة عالية التروية.*

*عدة نماذج من نظام الحجرات تم عرضها في الشكل 5. يتم تقدير ثوابت السرعة للحركية الدوائية بالحرف K. الحجرة الأولى تمثل الحجرة المركزية أو البلاسما، الحجرة الثانية تمثل حجرة الأنسجة. رسم النموذج له ثلاث وظائف: 1- النموذج يمكّن الصيدلاني المراقب للحركية الدوائية من كتابة علاقات تفاضلية لوصف تبدلات تركيز الدواء في كل حجرة. 2) يعطي تمثيل منظور لعملية السرعة .3) يظهر كم ثابت حركية دوائية ضروري لتوصيف العملية بشكل كافٍ.*

**

***الشكل 5: نماذج من نظام الحجرات***

***النموذج السلسلي*  Catenary model**

 *في الحركية الدوائية يجب تمييز النموذج التفرعي* Mamillary model *عن النماذج الأخرى والتي تسمى نماذج السلسلة* Catenary model

 *يتألف نموذج السلسلة* Catenary model *من حجرات مرتبطة بعضها بشكل يشبه القطار (الشكل 6) . بشكل معاكس للنموذج التفرعي الذي يتألف من حجرة أو أكثر حول الحجرة المركزية مثل التوابع. بما أن نموذج السلسلة لا يمكن تطبيقه إلى الطريقة التي يرتبط بها معظم الاعضاء الوظيفية في الجسم إلى البلاسما فإن استخدامه أقل من النموذج التفرعي.*

**

***الشكل 6: نموذج السلسلة***

***نماذج الحركية الدوائية الفيزيولوجية ( نموذج الجريان)* Physiologic pharmacokinetics model (flow model**)

*نموذج الحركية الفيزيولوجية والذي يعرف أيضاً بنموذج جريان الدم أن نموذج التروية هو نموذج حركية دوائية يعتمد على معطيات فيزيولوجية تشريحية معروفة. النموذج يصف حركياً المعطيات مع اعتبارات الجريان الدموي هو المسؤول عن توزيع الدواء إلى أنحاء الجسم المختلفة. قبط الدواء إلى الأعضاء يتم تحديده بارتباط الدواء بهذه الأنسجة. بشكل معاكس لحجم التوزع لافتراضي يتم استخدام الحجم الحقيقي. بما أنه يتواجد عدة أنسجة في الجسم، يمكن حساب حجم كل نسج وتركيز الدواء فيه. النموذج سوف يتنبأ بتركيز الدواء الحقيقي وهذا ما يفشل نموذج ثنائي الحجرات بتقديره. لسوء الحظ، معظم المعلومات المطلوبة لبناء النموذج صعبة الحصول. رغم محدودية هذا النموذج فأنه يعطي مقاربة أفضل بكثير لايضاح أو لفهم كيفية تأثير العوامل الفيزيولوجية على توزع الدواء من نوع حيواني إلى أخر. الفروق الرئيسية الأخرى مذكورة في الاسفل.*

*أولاً، لا حاجة لتحري المعطيات في نموذج التروية، تركيز الدواء في مختلف الأنسجة يمكن التنبؤ به من خلال حجم النسيج وجريان الدم ومعدل الدواء في النسيج/ الدم والمحدد تجريبياً (توزع الدواء بين النسيج والدم).*

*ثانياً، جريان الدم، حجم النسيج ومعدل الدواء في النسيج /دم قد يتنوع بسبب بعض الظروف الفيزيولوجية المرضية. بالتالي تأثير هذه التغيرات على توزع الدواء يجب ن تؤخذ بعين الاعتبار في نماذج الحركية الدوائية الفيزيولوجية.*

*ثالثاً: الأكثر أهمية من كل ما سبق هو أن نموذج الحركية الدوائية الفيزيولوجي يمكن تطبيقه على عدة أنوع بالنسبة لبعض الأدوية يمكن استقراء هذه المعطيات بالنسبة للنوع البشري. الاستقراء من المعطيات الحيوانية غير ممكن في نظام الحجرات لأن حجم التوزع في هذا النموذج هو مفهوم حسابي ولا يرتبط بحجم الدم أو جريان الدم. حتى الأن، عدة أدوية (ديجوكسين، ليدوكائين، ميتوتركسات والتيوبنتال) تم وضعها بنموذج التروية. المستويات النسيجية لبعض الأدوية لا يمكن التنبؤ بها بشكل جيد.*

***مراجعة لاساسيات في الرياضيات***

*1-* ***السرعة ورتبة التفاعل*****rates and orders of reaction*:***

*السرعة: سرعة التفاعل الكيميائي هي السرعة التي يتم بها التفاعل*

*ثابت السرعة: تشير رتبة التفاعل إلى الطريقة التي يؤثر بها تركيز الدواء على سرعة العملية*

***1-1- التفاعلات من الرتبة صفر* zero-order reactions*:***

*اذا كان كمية الدواء* A *تناقص خلال زمن ثابت t فإن سرعة اختفاء الدواء التي يتم التعبير عنها بـ:*

(1)

K0*: هو ثابت سرعة الرتبة صفر و يعبر عنه بـ كتلة/زمن. تكامل العلاقة 1*

 (2)

*حيث* A0 *هي كمية الدواء في الزمن 0، استناداً إلى المعادلة 2 عند تحري A مقابل t سوف نحصل على خط مستقيم الشكل ستكون نقطة الحصر العيني أو ما يسمى جذر الدالة* Y *(*intercept*) مساوية لـ* A0 *وانحداره أو ميله مساوي لـ* K0*.*

*المعادلة 2 يمكن التعبير عنها بتركيز الدواء الذي يمكن أن يقاس مباشرة:*

 (3)

C0 *تركيز الدواء في الزمن 0،* C *تركيز الدواء في الزمن* t *و* k0 *هو ثابت الرتبة صفر*

***1-2- تفاعلات الرتبة الأولى:***

*ا كانت كمية الدواء* A *تمتص بسرعة تتناسب مع كمية الدواء* A *المتبقية فإن سرعة اختفاء الدواء* A *يتم التعبير عنها بـ*

 (4)

*حيث* K  *هي ثابت السرعة من الرتبة الأولى و يتم التعبير عنها بـ* time -1 (hr-1) *. تكامل المعادلة 3 يعطي :*

 (5)

*العلاقة 5 يمكن التعبير عنها بـ:*

*بما أن* In=2,3 log

*تصبح العلاقة 5*

 (7)

 *عندما يحصل تفكك دواء من محلول بدءاً من التركيز الأساسي، من الأفضل أن يتم التعبير عن تغيرات سرعة التفكك و* dc/dt *أكثر من الكمية لأنه يتم حساب التركيز*

 (8)

(9)

 *يمكن التعبير عن العلاقة 9 كما يلي:*

 (10)

 *وبما أن* In= 2,3 log

(11)

 *بحسب المعادلة 7 منحنى* log A *مقابل* t *سوف يعطي خط مستقيم (الشكل 9)، جذر الدالة* y *سيكون* logA0 *وميلان الخط سيكون مساوياً لـ -k/2,3 الشكل 10. بشكل مشابه، منحى* log C *مقابل t سوف يعطي خط مستقيم تبعاً للعلاقة 11. جذر الدالة* y *سيكون* log C0 *وميلان الخط سيكون مساوياً لـ* -k/2,3*. بشكل توافقي يتم تحري مقابل* t *على أوراق نصف لوغاريتمية دون الحاجة إلى استخدام* log C *ويتم اعطاء مثال في الشكل 11.*

***العمر النصفي* *:*Half-life**

t1/2 *هي الفترة الزمنية اللازمة حتى تنقص كمية أو تركيز الدواء إلى النصف*

*العمر النصفي من الرتبة الأولى* first-order half-life :

t1/2*لتفاعلات الرتبة الأولى يمكن ايجادها بالعلاقة التالية:*

 (12)

*يظهر من هذه العلاقة أن لتفاعلات الرتبة الأولى* t1/2 *ثابتة، لا يهم ما هي الكمية الأولية أو التركيز الأساسي للدواء، الزمن اللازم ننقص الكمية إلى النصف هي ثابتة الشكل 10.*

**

***الشكل 10 العمر النصفي من الرتبة الأولى***

***العمر النصفي من الرتبة صفر* zero-order half-life**

 *بعكس العمر النصفي من الرتبة الأولى و العمر النصفي من الرتبة صفر يتناسب مع الكمية الاساسية و يتناسب بشكل عكسي مع ثابت سرعة الرتبة صفر*  k0

 (13)

*بما أن* t1/2 *تتبدل كلما تناقص تركيز الدواء فإن العمر النصفي للرتبة صفر غير مجدي من الناحية العملية.*

***تحديد الرتبة:***

*التمثيل البياني للمعطيات التجريبية يعطي بيانات توضح العلاقة عيانياً بين محور السينات (عادة الزمن) ومحور العينات (غالباً تركيز الدواء). يمكن تعلم الكثير عبر تحري الخط الذي يربط نقاط المعطيات. ستحدد العلاقة بين محور السينات والعينات رتبة العملية، نوعية المعطيات، الحركية الأساسية وعدد النقاط الشاذة ويقدّم أيضاً أساساً لتحديد نموذج الحركية الدوائية. لتحديد رتبة التفاعل يجب في البداية تحري المعطيات فإذا كانت النتائج بشكل منحنى وليس خط مستقيم فإن سرعة التفاعل للمعطيات ليست من الرتبة صفر. في هذه الحالة يجب أن يتم تحري النتائج على أوراق نصف لوغارتمية. إذا أصبحت النتائج بشكل خط مستقيم مع ارتباط جيد باستخدام الانحدار الخطي فإن المعطيات تتبع حركية من الرتبة الأولى. هذه المقاربة البسيطة للمنحنى صحيحة في حالة النموذج وحيد الحجرة وفي حالات البلعة الوريدية.*

***الخلاصة:***

*تظهر جودة المستحضر الدوائي عبر تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني ما يحقق التوافر الحيوي للمادة الفعالة وبالتالي ظهور التأثيرات الدوائية المرغوبة وغير المرغوبة. تزود الصيدلة الحيوية الأساس العلمي لتصميم المنتج الدوائي ولتحقيق كفاءة وجودة المنتج الدوائي عبر اختبار التداخل بني الخصائص الفزيائية/الكيمائية للدواء، المنتج الدوائي الذي يتم به ايتاء الدواء وطريق الاستخدام اضافة لسرعة ومدى الامتصاص الجهازي. الحركية الدوائية هي العلم الذي يتناول حركية الامتصاص، التوزع، الإطراح في حين أن الحركية الدوائية السريرية تأخذ بعين الاعتبار تطبيق الحركية الدوائية على المعالجة الدوائية. كمية الدواء المقاسة في البلاسما بعد الاعطاء هامة جداً للحصول على المعطيات المتعلقة بالتعرض الجهازي. منحنى تركيز الدواء في البلاسما/زمن يزود المعلومات الأساسية لنماذج الحركية الدوائية المختلفة ويمكن تطويره للتنبؤ بكيفية تأثير الدواء خلال الزمن عبر ربط تركيز الدواء والتأثيرات الديناميكية أو الاستجابة العكسية ويمكن من تطوير نظام علاجي مخصص لكل فرد يساهم في تطوير أنظمة إيتاء حديثة.*