**التوافر والتكافؤ الحيوي**

 **Bioavailability and bioequivalence**

يتم تسويق العديد من الأدوية لمنتجات شركات مختلفة. الدراسات الصيدلانية تعطي شاهد بديل لتأثيرات طريقة التصنيع والمنتج النهائي على التوافر الحيوي للدواء.

1. **مقدمة:**

التوافر الحيوي يشير إلى قياس سرعة كمية الدواء الفعال الذي يصل إلى الدوران الجهازي و يكون متوافراً في موقع التأثير.

متطلبات التكافؤ الحيوي : تشترط FDA شروطاً خاصة للفحوص المطلوبة في الجسم الحي و في الزجاج.

الأدوية المتكافئة حيوياً: هي التي له نفس التوافر الحيوي (لا يختلف بشكل نوعي من ناحية السرعة و مدى الامتصاص) عندما تعطى نفس الجرعة ويشترط أن تتم دراستها بنفس الشروط التجريبية. احياناً يمكن اعتبار الدواءين متكافئين حيوياً حين يكون لهما نفس مدى الامتصاص و لكن قد تكون السرعة مختلفة وهذا في حال كان اختلاف السرعة ليس له أي تأثير أو أهمية سريرية. مثلاً الاسبرين و الاسيتامينوفين هي أدوية تمتص بشكل جيد وفي حال وجود فرق بسيط في سرعة الامتصاص فهذا لي له أي أهمية سريرية. قد تتم دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج و خاصة اذا كانت الدراسة في الزجاج لها ارتباط بمعطيات التوافر الحيوي عند الانسان.

**الماركة التجارية أوالدواء الأصيل Brand name:**هو الاسم التجاري للدواء او ما يسمى دواء الامتياز و هذا الاسم هو ملك خاص للمصنع.

**البدائل الجنيسة Generic substitution:** يمكن استبدال الأدوية الأصيلة بالأدوية الجنيسة بشرط احتوائها على نفس الكمية من المادة الفعالة ونفس شكل الملح وبنفس الشكل الصيدلاني.

**البدائل الصيدلانية Pharmaceutical alternatives:** يمكن أن تكون حاوية على نفس المادة الفعالة لكن بشكل ملحي مختلف. الأشكال الجرعية المخلتفة والعيارات المختلفة لنفس المنتج المصنع من قبل نفس الشركة هي بدائل صيدلانية (مثلاً الدواء مديد التأثير و الشكل آني التحرر لنفس المادة الفعالة). تعتبر الـ FDA أن المضغوطات والكبسولات الحاوية على نفس المادة الفعالة ونفس العيار هي بدائل علاجية.

**المكافئات الصيدلانية Pharmaceutical equivalents:** هي أدوية متشابهة في الشكل الصيدلاني وتحتوي نفس المكونات الفعالة ونفس الملح ونفس طريق الاعطاء ومتشابهة في العيار أو التركيز. المنتجات الدوائية المتكافئة صيدلايناً تتم صياغتها بشكل تحتوي فيه نفس المادة الفعالة ونفس الشكل لكن تختلف في الخصائص المتعلقة بالشكل والتغليف، آلية التحرر، السواغات (مثل الملونات والمنكهات والمواد الحافظة)، تاريخ الصلاحية واللصاقات. في حال تحقق التكافؤ الصيدلاني يجب أن تحتوي الأدوية نفس المحتوى نفس زمن التفتت و/أو سرعة الانحلالية. الأشكال آنية التحرر التي تتطلب مخزن أو تقينات خاصة مثل السرينكات المعبأة والتي يتنوع فيها الحجم المتبقي يجب أن تعطي كمية متساوية من المادة الفعالة بالنسبة لنفس الجرعة.

**المعاوضات الصيدلاينة Pharmaceutical substitution:** عند صرف بديل صيدلاني لدواء معطى مثلاً اعطاء معلق الامبيسلين بدلاً من كبسولات الامبيسللين، أو اعطاء هيدروكلوريد تتراسلكين بدلاً من فوسفات التتراسكلين. تتطلب المعاوضات الصيدلانية بشكل عام موافقة الطبيب.

**قائمة الأدوية المرجعية Reference listed drug (RLD)**: تم تحديد هذه القائمة من قبل FDA حيث يتم ربط الأدوية التي يراد أن يتم ترخيصها عبر ما يسمى اجراءات التسجيل المختصرة للأدوية الحديثةAbbreviated New Drug Application (ANDA). RLD هي عادة الادوية الأصيلة التي يتم تطبيق اجراءات التسجيل الكاملة عليها كأدوية حديثة New Drug Application (NDA). تسجل FDA دواء مرجعي وحيد كعياري وبالمقارنة معه يجب أن تكون الأدوية الجنيسة متكافئة حيوياً.

**البدائل العلاجية Therapeutic alternatives:** تحتوي هذه الأدوية مكونات فعالة مختلفة والتي تستطب لنفس الأهداف العلاجية أو السريرية. المكونات الفعالة في البدائل العلاجية هي من نفس المجموعة الدوائية ويعقتد أن لديها نفس التأثير العلاجي عند اعطائها للمريض. مثلاً يمكن اعطاء الايبوبروفين بدلاً عن الاسبرين أو السيميتدين بدلاً عن الرانيتدين.

**المكافئات العلاجية Therapeutic equivalents:** تعتبر الأدوية متكافئة علاجياً فقط في حال كانت متكافئة صيدلانياً وذا كان متوقعاً أن لها نفس التأثير السريري ونفس الأمان عند اعطائها للمريض ضمن الاستطبابات المذكورة في توصيف الدواء.

تصنف FDA الأدوية المتكافئة علاجياً بانها هي التي تحقق المعايير التالية: 1) يجب أن تكون مثبته بأنها أمنة وفعالة 2) متكافئة صيدلانياً وهذا يعني أنها تحتوي نفس الكمية من المادة الفعالة ونفس الشكل ونفس طريق الاعطاء ويحقق كل الخصائص المتعلقة بالعيار والنوعية والنقاوة 3) يجب أن تكون متكافئة حيوياً 4) أن تكون موصفة بشكل كافي 5) وأن تكون خاضعة أثناء التصنيع لقواعد التصنيع الجيد.

1. **التوافر الحيوي المطلق والنسبي:**

المساحة تحت المنحنى (AUC) تستخدم كطريقة لقياس الكمية الكلية للدواء غير المتبدل الذي يصل للدوران الجهازي. AUC يعتمد على الكمية الكلية للدواء المتوافر و (FD0) مقسموماً على ثابت سرعة الاطراح (K) و حجم التوزع الظاهري (VD) . F هو جزء الدواء الممتص، بعد الاعطاء الوريدي فإن F تساوي 1 لأنه الجرعة كاملة ً قد دحلت للدوران الجهازي و بالتالي يُعتبر الدواء بأنه متوافر بشكل كامل بعد الحقن الوريدي. بعد الاعطاء بالطريق الفموي تتراوح قيمة F بين 0-1: 0 عديم الامتصاص و 1 امتصاص كامل.

**التوافر النسبي Relative availability**

التوافر النسبي هو توافر شكل دوائي بالمقارنة مع معياري معروف. الجزء من الجرعة المتوافر جهازياً من شكل صيدلاني فموي صعب التحديد . توافر الدواء من صيغة محددة يتم مقارنتها مع التوافر لا دوائي لصيغة دوائية معيارية. التوافر النسبي لمستحضرين دوائيين لهما نفس الجرعة و بنفس طريقة الاعطاء يمكن الحصول عليه من المعادلة التالية:

 (1)

حيث B هو المرجع المعروف و قد يتم ضرب هذه النسبة بـ 100 حتى تعطي التوافر النسبي المئوي.

عندما يتم اعطاء جرعة مختلفة يمكن اجراء تصحيح بحسب حجم الجرعات كما يلي:

قد يتم استخدام المعلومات المتوفرة عن الاطراح البولي للدواء كي تيم حساب التوافر الحيوي النسبي

هي كمية الدواء المطروحة في البول

**التوافر الحيوي المطلق Absolute availability:**

هو التوافر الجهازي للدواء بعد الاعطاء خارج الوعائي (فموي، شرجي، جلدي). يقاس بمقارنة AUC بعد الاعطاء الوريدي. يتم انجاز هذا القياس طالما أن VD، K مستقلة عن طريق الاعطاء. التوافر المطلق بعد الاعطاء الفموي باستخدام المعطيات البلاسمة يمكن أن يتم تحديدها كما يلي:

 (3)

التوافر الحيوي المطلق باستخدام المعطيات المتعلقة بالاطراح يمكن تحديده كما يلي:

 (4)

التوافر المطلق هو أيضاً F أي جزء الجرعة الدوائية الذي يكون متوافراً حيوياً. قد يتم التعبير عنه احياناً بشكل نسبة مئوية. اذا كانت F= 1 تصبح 100 %. بالنسبة للأدوية التي تعطى وريدياً فإن F=1 لأن كل الجرعة قد يتم امتصاصها أما بالنسبة للطريق خارج الوعائي فإن F≤ 1.

1. **طرق تحديد التوافر الحيوي:**

قد يتم استخدام طرق مباشرة وغير مباشرة، يعتمد تصميم دراسات التوافر الحيوي على هذه الدراسة وامكانية تحليل الدواء ومستقلباته في السوائل الحيوية. آلية تأثير الدواء، طريق الاعطاء وطبيعة المستحضر الدوائي. معاملات الحركية الدوائية ومعاملات الديناميكية الدوائية بالإضافة إلى المشاهدات السريرية. قد تستخدم الدراسات في الزجاج لتحديد التوافر الحيوي للدواء من مستحضر صيدلاني.

**التراكيز البلاسمية للدواء:**

قياس تراكيز الدواء في الدم، البلاسما، أو السيروم بعد اعطاء الدواء هو الطريقة المباشرة والأكثر منطقية لتحديد التوافر الحيوي الجهازي للدواء. بربط التراكيز البلاسمية عبر الزمن يمكن الحصول على نموذج لفعالية الدواء.

tmax: هو الزمن اللازم للوصول إلى التركيز البلاسمي الأعظمي وبينت العديد من الدراسات وجود علاقة بين تأثيرات الدواء الديناميكية و التراكيز البلاسمية.

تعطي Cmax فكرة أو هي مؤشر فيما اذا كان الدواء ممتصاً بشكل كافي لاعطاء التأثير العلاجي.AUC المساحة تحت المنحنى (منحى التراكيز البلاسمية/الزمن) هو قياس لمدى توافر الدواء ويعكس كمية الدواء الفعال الذي يصل الدوران الجهازي.

 (5)

 (6)

حيث F هي جزء الدواء الممتص، D0 الجرعة و K: ثابت سرعة الازالة و VD حجم التوزع.

يعتمد AUC على طريقة اعطاء الدواء وعملية الاطراح، طالما أن عملية الاطراح لم تتبدل، يمكن تحديد AUC بعملية تكامل رقمية.

بالنسبة للعديد من الأدوية يتناسب AUCبشكل مباشر مع الجرعة المعطاة مثلاً اذا تم زيادة الجرعة فإن أحد طرق إزالة الدواء يصبح مشبعاً، مثل السالسيلات والفينتوئين زيادة الجرعة المستمرة تؤدي إلى حدوث اشباع أحد الطرق الانزيمية وبالتالي يحصل اطالة للعمر النصفي. AUC بهذه الحالة يزداد لكن بشكل لا يتناسب مع الجرعة. في الحالات التي لا يتناسب بها AUC مع الجرعة بشكل مباشر فإنه من الصعب تقدير التوافر الحيوي لأن الحركية قد تكون معتمدة على الجرعة.



**الشكل (1) منحنى التراكيز عبر الزمن بعد اعطاء الدواء**

بالنسبة لعدة أدوية، تتناسب AUC بشكل طردي مع الجرعة. مثلاً، إذا تم زيادة جرعة وحيدة من دواء من 250 مغ إلى 100 مغ فإن AUC سوف تزداد أربعة أضعاف الشكل (2).



**الشكل 2 منحنى التراكيز البلاسمية لجرعة وحيدة A: 250 مغ/ B: 500 مغ وC: 1000مغ**



**الشكل 2: العلاقة الخطية بين الجرعة و AUC**

**معطيات الاطراح البولي للدواء urinary drug excretion data**:

هي طريقة غير مباشرة لتقدير التوافر الحيوي. يجب أن يطرح الدواء بشكله غير المتبدل و بكمية كافية و يجب أن يتم أخذ عينات من البول خلال زمن محدد و يتم تقدير الكمية الكلية المطروحة من البول.

 : الكمية التراكمية من الدواء المطروح في البول و ترتبط بشكل مباشر بالكمية الكلية الممتصة. بشكل تجريبي، تم تجميع عينات البول على فترات بعد اعطاء الشكل الدوائي. يتم تحليل كل عينة وتحديد كمية الدواء بها. المنحنى الحاصل يربط بين كمية الدواء المطروحة الفواصل الزمنية الشكل 3 B)

العلاقة بين كمية الدواء التراكمية للدواء المطروح في البول و منحنى التركيز البلاسمي/الزمن تتوضح في الشكل 3. عندما يتم اطراح الدواء بشكل كامل (النقطة C) و تقترب التراكيز البلاسمية من الصفر و يتم الحصول على و هي الكمية العظمى من الدواء المطروح في البول.

dDult: بما أن غالبية الأدوية تطرح بعملية من الرتبة الأولى ، سرعة اطراح الدواء تعتمد على ثابت سرعة الازالة من الرتبة الأولى و تركيز الدواء البلاسمي في الشكل 4. السرعة الاعظمية لاطراح الدواء ستكون في النقطة B وفي حين أن السرعة الصغرى لاطراح الدواء ستكون في النقطة a,c. بذلك الشكل الذي يقارن سرعة اطراح الدواء مع الزمن سيكون مشابهاً بالشكل لشكل منحنى التراكيز البلاسمية/زمن. t∞: الزمن الكلي يتم اطراح الدواء وهو معيار هام في دراسات التكافؤ الحيوي التي تقارن عدة مستحضرات صيدلانية.



**الشكل (3): المنحنى الذي يربط منحنى التراكيز/زمن مع إطراح الدواء البولي التراكمي**

**التأثيرات الفارماكوديناميكية الفورية Acute pharmacodynamic effects**:

في بعض الحالات القياس الكمي للدواء غير متوافر أو قد لا يكون دقيقاً . التأثيرات الديناميكية الفورية مثل قطر الحدقة مثلاً، نبض القلب، ضغط الدم قد يتم قياسها واستعمالها كمؤشر للتوافر الحيوي. في هذه الحالة يتم تحديد منحنى التأثيرات الديناميكية الفورية/الزمن.

قياس التأثيرات الفارماكودينامكية يجب أن تكون بتواتر كافي ليسمح بتقدير منطقي للمساحة تحت المنحنى خلال زمن على الاقل يعادل ثلاث ازمنة من زمن العمر النصفي. استخدام التأثيرات الفارماكوديناميكية لتحديد التوافر الحيوي يتطلب توضيح للاستجابة المرتبطة بالجرعة. معاملات الديناميكية الدوائية التي يتم الحصول عليها تتضمن المساحة الكلية تحت منحنى التأثيرات الدوائية الفورية/الزمن.

**المشاهدات السريرية:**

الدراسات السريرية المضبوطة عند الانسان هي التي تحدد الفعالية وأمان المستحضرات الدوائية. الدراسات السريرية هي المقاربة الأقل دقة، الأقل حساسية و الأقل تكرارية من المقاربات العامة لتحديد التوافر الحيوي في الجسم الحي. تحدد FDA هذه الطريقة فقط في حال عدم توافر طرق تحليلية. مثلا عن هذه المقاربة هو تحديد التكافؤ الحيوي لمستحضرين مضادين للفطور لشركتين مختلفتين و يحويان نفس المركب الفعال.

**الدراسات في الزجاج (In vitro studies):**

دراسات الانحلالية تحت شروط محددة يعطي مؤشر للتوافر الحيوي للدواء. بشكل مثالي سرعة الانحلالية في الزجاج ترتبط بالتوافر الحيوي. دراسات الانحلالية تتم غالباً على عدة صيغ لنفس الدواء. فحوص الصيغ التي تظهر اسرع معدل انحلالية في الزجاج سيكون لها اكبر سرعة للتوافر الحيوي في الجسم الحي.

1. **دراسات التكافؤ الحيوي ( Bioequivalances studies):**

خلال عدة سنوات، لاحظ الشركاء الطبيون نقص الاستجابة (فشل العلاج) ، استجابة دوائية جيدة أو سمية لدى المرضى المعالجين بنفس المنتجات الدوائية. الاختلاف بين الاستجابة السريرية المتوقعة قد تعود إلى اختلاف في سلوك الحركية الدوائية والفارماكوديناميكية العلاجية بين الاشخاص. التكافؤ الحيوي للمنتجات الدوائية التي لها نفس التوافر الحيوي الجهازي سوف يكون لها نفس الاستجابة المتوقعة. لكن الاستجابة المتنوعة بين الاشخاص التي لا ترتبط بالتوافر الحيوي قد تعود إلى اختلاف في الفارماكوديناميكية للدواء. قد يتأثر التوافر الحيوي للدواء الذي يؤخذ بشكل يومي بحمية الشخص (مثال التيوفيللين الذي يتأثر توافره الحيوي بالطعام).

1. **أسس تحديد التكافؤ الحيوي Bases for determining bioequivalence**:

يمكن القول بأن التكافؤ الحيوي محقق في حال كان التوافر الحيوي في الجسم الحي للدواء المدروس (غالباً المنتج الجنيس) لا يختلف بشكل نوعي بكل سرعة ومدى امتصاص المسجل (التركيز الدموي للمادة الفعالة، معدل الإطراح البولي أو التأثيرات الفارماكوديناميكية) عن الدواء المرجعي (غالباً الدواء الأصيل) عندما يتم اعطائهم بنفس التركيز وبنفس طريق الاعطاء مع مراعاة أن يكون جرعة وحيدة أو جرعة متعددة.

في بعض الحالات إذا اختلف الدواء عن الدواء المرجعي في سرعة أو معدل الامتصاص لكن ليس في مدى الامتصاص قد تعتبر متكافئة حيوياً اذا كان الفرق في سرعة الامتصاص مقصوداً ومذكور بشكل واضح و/أو اذا كانت سرعة الامتصاص ليس لها أي دور في أمان أو فعالية الدواء.

1. **تصميم و تقييم دراسات التكافؤ الحيوي:**

سابقاً المركبات الجنيسة التي لها تكافؤ صيدلاني لم تكن تعطى نفس التأثيرات العلاجية في المرضى. لذلك تم اجراء دراسات التكافؤ الحيوي للمقارنة بين التوافر الحيوي للمستحضرات الجنيسة بالمقارنة مع دواء الامتياز. ما أن يتم التحقيق من التكافؤ الحيوي فإن التأثيرات العلاجية للدواء الجنيس و لدواء الامتياز ستكون متماثلة.

**التصميم:**

تصميم وتقييم دراسات التكافؤ الحيوي المضبوطة تتطلب مشاركة وتجميع معلومات الحركية الدوائية، الاحصاء، الطبيب والكيمائي الحيوي وأخرون. يتم تحديد أسس تصميم دراسات التكافؤ الحيوي بـ ا- سؤال علمي يحتاج الاجابة 2- طبيعة المواد المرجعية والشكل الدوائي المراد فحصه 3- توافر الطرق التحليلية 4- اعتبارات الفائدة/خطورة بالنظر عند فحصها لدى الانسان. لقد حددت FDA دليلاً لانحاز دراسات التكافؤ الحيوي لبعض الأصناف الجنيسة.

في دراسات التكافؤ الحيوي، كل من المستحضر الدوائي المرجعي والمستحضر الدوائي المراد فحصه يحتوي نفس الجرعة و نفس الشكل الصيدلاني لهما نفس طريق الاعطاء.

قبل البدء بالدراسة يجب اثبات امكانية انجاز الدراسة سريرياً وبشكل سهل وهذا ما يسمى منظمات حماية الحقوق البشرية ( Institutional review board: IRB). IRB هو الذي يساهم لضمان و احترام حقوق الانسان خلال الدراسة.

القاعدة والمبدأ المّوجه والأساسي في انجاز هذه الدراسات هو أنه لا يجوز انجاز أي بحث غير ضروري على الانسان. بشكل عام، يتم انجاز الدراسة على أشخاص متطوعين، ذكور، أصحاء وبالغين. عدد عناصر الدراسة يعتمد على التنوع المتوقع بين الاشخاص. يتم اختيار المرضى اعتماداً على معايير خاصة مثلاً يجب أن تقصي الدراسة المتطوعين المدخنين أو الذين لديهم حساسية على الدواء، البدينين أو الذين يأخذون أدوية أخرى. يجب أن يصوم المتطوعون 10-12 ساعة (ليلة) قبل اعطاء الدواء ويمكن أن يتابعوا الصيام 2-4 ساعات بعد اعطاء الدواء.

**المعيار المرجعي: Reference standard**

يتم مراقبة المستحضرات الدوائية بالمقارنة مع مستحضر مرجعي. يجب أن يكون اعطاء المعياري المرجعي بنفس طريقة الاعطاء الّا في حال كان هناك حاجة لطريق بديل أو اضافي للاجابة على أسئلة خاصة متعلقة بالحركية الدوائية، مثلاً إذا كان الشكل الفعال له امتصاص قليل بالطريق الفموي وقد يتم مقارنته مع أي محلول فموي أو مع حقن وريدي. المعياري المرجعي عادة هو الشكل الذي تم الموافقة عليه وتم تأكيد ضمان فعاليته وأمانه، غالباً ما يكون دواء الامتياز الذي تم تسجيل الاختراع باسمه. قبل بدء الدراسات في الجسم الحي يجب أن يكون المحتوى الكلي من المادة الفعالة في المستحضر الدوائي بحدود 95% من المستحضر المرجعي.

**بدائل دراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي (البدائل الحيوية أو الإعفاء الحيوي) Waivers of *In vivo* Bioequivalence Studies (Biowaivers)**

في بعض الحالات، اختبار الانحلالية في الزجاج قد يستخدم كبديل لدراسات لتكافؤ الحيوي في الجسم الحي. عندما يكون المنتج الدوائي له نفس الشكل الصيدلاني ولكن بعيارات مختلفة ومتشابه بالمركب الفعال وكذلك المركبات غير الفعالة، يمكن الاستعاضة عن دراسة التكافؤ الحيوي في الجسم الحي لوحد أو أكثر من العيارات الأخفض استناداً إلى اختبار الانحلالية الذي تم اجراؤه في دراسة التكافؤ الحيوي للعيار الأعلى. وبشكل مثالي إذا كان هناك ارتباط قوي بين انحلالية الدواء والتوافر الحيوي بالتالي اختبار الانحلالية الذي يقارن بين الدواء المختبر والدواء المرجعي يكون كافياً لاثبات التكافؤ الحيوي. بالنسبة لمعظم المنتجات الدوائية وبشكل خاص المضغوطات أنية التحرر والكبسولات ليس هناك علاقة ارتباط قوية وFDA تطالب بدراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج. بالنسبة للأشكال الفموية الصلبة قد يكون هناك حاجة لدراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج من أجل عيار واحد على الأقل. بشكل عام تطلب دراسات التكافؤ الحيوي في الزجاج للتركيز الأعلى. إذا كان التركيز الأخفض مشابه بالمكونات الفعالة وغير الفعالة يكون اختبار الانحلالية كافياً.

على سبيل المثال المضغوطات انية التحرر المتوافرة بعيار 200 مغ و100 مغ و50 مغ. المضغوطات بعيار 100 و50 قد تم تصنيعها بنفس طريقة العيار العالي. دراسة التكافؤ الحيوي لدى البشر تتم فقط للعيار العالي. ويكون اختبار الانحلالية كافياً بالنسبة للعيارين 100 و50 مغ.

**فحص الانحلالية كبديل لدراسات التوافر الحيوي Dissolution testing in lieu of bioavailability studies**

بشكل مثالي: اذا كان هناك علاقة قوية بين انحلال الدواء و التوافر الحيوي فإن مقارنة فحص الانحلالية بين المستحضر المراد فحصه و المستحضر المرجعي قد يكون كافياً لاظهار أو اثبات التكافؤ الحيوي.

بالنسبة لمعظم المستحضرات الدوائية و خاصة المضغوطات آنية التحرر، الكبسولات لا يوجد رابط قوي و تشترط FDA دراسة التكافؤ الحيوي في الجسم الحي. بالنسبة للأشكال الفموية الصلبة، دراسات التكافؤ الحيوي في الزجاج تكون مطلوبة على الاقل للتأكد من قوة الجرعة. عادة دراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي تكون مطلوبة لأعلى جرعة. اذا كانت الحبوب ذات الجرعة الأقل مماثلة من حيث المركب الفعال والسواغات يكفي اجراء فحص الانحلالية في الزجاج بين المركب المراد فحصه والمركب المرجعي. مثلاً إذا كان المستحضر الدوائي متوفر بـ 50 مغ، 75 مغ و 100 مغ ، الدراسة في الجسم الحي اجريت على جرعة 100 مغ و تم اجراء فحص الانحلالية بالنسبة لجرعة 50 ، 75 مغ في حال لم يكن لهذه المستحضرات الدوائية مشاكل متعلقة بالتوافر الحيوي و يمتص بشكل جيد بالطريق الجهازي مرتبطة بشكل جيد مع فحص الانحلالية في الزجاج و لها هامش أمان كبير وبذلك الحكم لعدم انجاز دراسة التوافر الحيوي في الزجاج قد تكون صالحة.

## معامل الاختلاف f1 ومعامل التشابه f2:

من أهم المعايير المعتمدة لتقييم سلوك الانحلال نذكر: معامل الاختلاف (f1) dissimilarity factor ومعامل التشابه (f2) similarity factor، والتي تحسب خلال الفواصل الزمنية المحددة لأخذ العينات في أثناء إجراء الاختبار. يعرًف معامل الاختلاف على أنه نسبة الاختلاف بين منحنيي الانحلال في كل النقاط الزمنية المدروسة، يعبر عن نسبة الخطأ بين المنحنيين.

**اعتبارات خاصة في دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي:**

التصميم العام لدراسات التكافؤ الحيوي وتقييمها الذي يعتمد على مقارنة AUC، Cmax، tmax قد تستخدم للأدوية التي لها امتصاص جهازي والأشكال الفموية التقليدية. لكن بعض الأدوية وبعض الأشكال يكون من الصعب تحديد التوافر الحيوي الجهازي والتكافؤ الحيوي الجدول (1). بعض الأدوية وطليعة الأدوية (مثل السيكلوسبورين، الكلوربرومازين، الفيراباميل ، ايزوسوربيد دينترات والسولينداك) تعتبر متنوعة بشكل كبير لدى نفس الشخص حيث هناك تنوع في التوافر الحيوي يتجاوز 30%. عدد الأشخاص اللازم لاثبات التكافؤ الحيوي لهذه الأدوية يكون كبيراً فوق 60 شخص حتى تتحقق الشروط المحددة من قبل FDA. التنوع لدى نفس الشخص قد يعود إلى الدواء بحد ذاته أو الشكل الصيدلاني أو الاثنين معاً.

|  |  |
| --- | --- |
| الأدوية التي لها تنوع فردي (لدى نفس الشخص) |  |
| الأدوية ذات العمر النصفي الطويل |  |
| التبدلات الحيوية للدواء | انتقائية فراغية في استقلاب الدواءللدواء مستقلبات فعالة |
| الأدوية المتوافرة حيوياً التي لا يجوز أن تؤدي إلى مستويات قمية للدواء | مكملات البوتاسيوم |
| الأدوية التي ليس لها توافر حيوي  | أدوية محضرة للاستخدام الموضعي مثل معدلات الحموضة الأدوية العينية الأشكال الأنفية النشوق |
| الأدوية التي لها خصائص لمواد داخلية المنشأ | المعالجة الهرموينة المعيضة |

**الجدول (1) بعض الأدوية والأشكال التي يصعب تحديد التوافر الحيوي الجهازي والتكافؤ الحيوي**

الأدوية التي لها عمر نصفي طويل جداً أو طور اطراح معقد يمكن استخدام منحنى التراكيزـ زمن خلال 72 ساعة. هناك أدوية لها مستقلبات فعالة وهنا يجب اثبات التكافؤ الحيوي عبر ربط التوافر الحيوي لكل من المستقلبات والدواء الأم. باعتبار أن الاستقلاب يتبع حركية الرتبة الأولى فإن المستقلبات يجب تكون متناسبة مع الدواء الأم. التنوع الوراثي في الاستقلاب قد يخلق مشاكل في التكافؤ الحيوي. مثلاً استلة البروكيناميد لها تنوع وراثي كبير ويصنف الأشخاص إلى اشخاص سريعي الأستلة وبطيئي الأستلة. لانقاص التنوع بين الأشخاص يتم انجاز دراسة التكافؤ الحيوي فقط لدى نوع واحد ويفضل سريعي الاستلة.

بالنسبة للأدوية المعدة للتطبيق الموضعي مثل معدلات الحموضة وغيرها من الأدوية التي تحضر بشكل مراهم، معلقات فموية أو تحاميل. هذه الأدوية لا يجوز أن يكون لها امتصاص جهازي هام من موقع التطبيق. تحديد التكافؤ الحيوي لهذه الأدوية التي لا تمتص جهازياً من موقع التطبيق يكون صعب الانجاز. وبالتالي سيكون هناك بدائل (surrogate) تعتبر واصمات لتقييم التكافؤ الحيوي. مثلاً بالنسبة معدلات الحموضة القدرة على تعديل الحمض هي المعيار البديل الذي يتم تقييمه وبالنسبة للكوليسترامين تم استخدام الارتباط مع الحموض الصفراوية كواصم بديل لدراسة التكافؤ الحيوي في الجسم الحي.

|  |  |
| --- | --- |
| الدواء | الواصمات البديلة الممكنة لدراسات التكافؤ الحيوي |
| المنشقة مقيسة الجرعة (الالبوتيرول) | حجم الزفير القسري |
| الستيروئيدات الموضعية (هيدروكورتيزون) | ابيضاض الجلد |
| الكوليسترامين | الارتباط مع الحموض الصفراوية |
| معدلات الحموضة (هيدروكسيد الألمنيوم أو المغنزيوم) | تعديل الحمض |
| مضادات الفطور الموضعية | دخول الدواء إلى الطبقة المتقرنة |

**الجدول (2) الواصمات البديلة الممكنة لدراسات التكافؤ الحيوي**

**الخلاصة:**

يعرف التوافر الحيوي بأنه تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني ليصل إلى الدوران الجهازي. التكافؤ الحيوي هو قياس لمقارنة المنتجات الدوائية ببعضها ويربط نوعية المنتج الدوائي إلى الأمان السريري والفعالية. التوافر الحيوي المطلق للدواء هو التوافر الجهازي للدواء بعد اعطاء خارج وعائي (فموي، شرجي، جلدي، تحت الجلد) بالمقارنة مع الجرعة الوريدية، في حين أن التوافر الحيوي النسبي يقارن بين التوافر الحيوي للدواء من منتجين دوائيين أو أكثر. الطريقة الأكثر مباشرة لتحديد التوافر الحيوي هو تحديد سرعة ومدى الامتصاص الجهازي عن طريق قياس التراكيز البلاسمة. معاملات الحركية الدوائية الأساسية هي AUC , Cmax وتستخدم لتحديد التكافؤ الحيوي. لكن يجب تحديد معاملات أخرى مثل  *t*max t½. تأثير الصيام أو تأثير الدواء يجب أن يتم تقديره. نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي يعتمد على الذوبان والنفوذية وخصائص الانحلالية للدواء. لكن يتأثر التوافر الحيوي الجهازي بالنقل عبر الجهاز الهضمي، التصفية الكبدية، المرور المعوي والحركات الحوية وكذلك محتوى الجهاز الهضمي. اختيار المنتج الدوائي والبدائل الجنيسية هو مسؤولية هامة للصيدلي.