**الاعتبارات الصيدلانية الحيوية في تصنيع الدواء**

**Biopharmaceutic considerations in drug product design**

1. **مقدمة:**

لا تعطى الأدوية بشكل عام بشكلها الكيميائي الخام ولكن ضمن شكل صيدلاني مثل الحبوب، الكبسول وتتضمن عادة الأشكال الصيدلانية المادة الفعالة مع مواد مختارة هي السواغات التي تعطي الشكل الصيدلاني. الأشكال الصيدلانية الشائعة تتضمن سائل، حبوب، كبسول، حقن، تحاميل ولصاقات جلدية وأشكال موضعية. تصنيع الأشكال الصيدلانية يتطلب فهم عميق لمبادئ الصيدلة الحيوية وإيتاء الدواء.

الصيدلة الحيوية تعني دراسة في الزجاج لتأثير الخصائص الفيزيائية الكيميائية للدواء على ايتاء الدواء إلى الجسم في ظروف طبيعية أو مرضية. الهم الأول للصيدلة الحيوية هو التوافر الحيوي. توافر الدواء هو قياس معدل وكمية الدواء الذي يصل إلى الدوران الجهازي. بما أن الدوران الجهازي هو الذي يقوم بتسليم الدواء الفعال علاجياً إلى مواقع التأثير فإن أي تبديل في التوافر الحيوي سيؤثر على فعالية الدواء وسميته. هدف الصيدلة الحيوية هو ضبط تسليم الدواء من الأشكال الصيدلانية بطريقة يتم ايصال التركيز الفعال والأمن للمريض.

تسمح دراسة الصيدلة الحيوية بتحديد الشكل الصيدلاني المناسب بالاعتماد على 1- الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة، 2- طريق اعطاء الدواء متضمناً الطبيعة التشريحية والفيزيولوجية لموقع التطبيق (فموي، موضعي، حقن، زرعات، لصاقات جلدية..) 4- التأثيرات الدوائية الديناميكية المرغوبة 5- الخصائص السمية للدواء، 6- امان السواغات، 7- تأثير السواغات والشكل الصيدلاني على ايتاء الدواء.

مثلاً، تُعطى الأدوية مصممة للتطبيق الموضعي ضمن موقع الاعطاء في حالة هذه الأدوية الامتصاص الجهازي غير مرغوب. الأدوية المصممة للفعالية الموضعية يتم تصميمها بحيث يكون لها تأثير وفعالية علاجية بدون التأثير على الاعضاء الاخرى. هذه الأدوية يتم تطبيقها على الجلد، الانف، العين، الأغشية المخاطية، جوف الفم، الحلق والمستقيم.

كل طريق من طرق اعطاء وتطبيق الدواء يتطلب اعتبارات صيدلانية حيوية خاصة في تصميم الدواء. مثلاً تصميم البيوض المهبلية لعلاج الفطور يجب أن يأخذ بعين الاعتبار أن تكون المواد الفعّالة متوافقة مع تشريح وفيزيولوجيا المهبل. أدوية العين قد تتطلب اعتبارات صيدلانية حيوية خاصة مثل pH مناسب، متساوية التوتر أو متعادلة التوتر، عقيمة، تهيج القرنية، انحلال الدواء وامتصاص الدواء.

بالنسبة لدواء يعطى بطريق غير طريق الوعائي (الحقن العضلي) فإن الحساسية أو التهيج الموضعي، انحلال الدواء وامتصاص الدواء عن طريق العضلات هي عوامل يجب أن يتم اخذها بعين الاعتبار. الامتصاص الجهازي لدواء يعطى بطريق خارج وعائي يتأثر بالخصائص التشريحية والفيزيولوجية لموقع الاعطاء وكذلك بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للدواء وللأشكال الصيدلانية. إذا كان الدواء يعطى بالطريق الوعائي (الحقن الوريدي) يُعتبر الامتصاص الجهازي معادلاً لـ 100 % لأن الدواء يتم وضعه مباشرة ضمن الدوران العام.

عندما يتم اختيار طريق الاعطاء بعناية وتصميم الدواء بشكل صحيح فإن التوافر الحيوي للدواء الفعّال قد يتنوع من امتصاص سريع وكامل إلى بطيء ومعدل امتصاص بطيء أو حتى أنه قد لا يحصل امتصاص. عندما يتم امتصاص الدواء بالطريق الجهازي تحصل عملية التوزع والاطراح التي لا تتأثر بخصائص تصنيع الدواء. معدل تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني ومعدل امتصاص الدواء هامة في تحديد التوزع، بدء التأثير، شدة ومدة التأثير.

تحدد الاعتبارات الصيدلانية الحيوية الجرعة والشكل الصيدلاني، مثلاً في أشكال التطبيق الموضعي يتم التعبير عن الجرعة كنسبة مئوية للمادة الفعّالة. كمية الدواء التي يتم تطبيقها غير محددة لأن تركيز الدواء في الموقع الفعّال يرتبط بالخصائص الفارماكوديناميكية. لكن، يجب اجراء دراسات الصيدلة الحيوية للتأكد من أن الشكل الصيدلاني لا يسبب أي تهيج أو تفاعل تحسس. بالمقابل كل الأشكال الصيدلانية المعدة للامتصاص الجهازي يتم تحديد الجرعة اعتماداً على الكتلة (مغ أو غ). في هذه الحالة تعتمد الجرعة على كمية الدواء الممتصة والمنحلة في حجم التوزع الظاهري لتعطي التركيز الدواء المرغوب في الموقع الهدف. قد تعتمد الجرعة على الوزن أو المساحة الكلية لسطح جسم المريض. في هذه الحالة يتم التعبير عنها بـ كتلة/وحدة وزن الجسم (مغ /كغ) أو كتلة بوحدة سطح الجسم (مغ/م2).

1. **المراحل المحددة لسرعة امتصاص الدواء:**

الامتصاص الجهازي من الشكل الصيدلاني يتألف من سلسلة من العمليات الشكل (1). بالنسبة للأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة أو سريعة التحرر مثل (المضغوطات والكبسولات) فإن سلسلة العمليات تتألف من 1- تفتت الشكل الصيدلاني والتحرر اللاحق للدواء 2- انحلال الدواء في الوسط المائي 3- الامتصاص عبر غشاء الخلية إلى الدوران الجهازي. في مرحلة تفتت الدواء الانحلال والامتصاص والسرعة التي يصل فيها الدواء إلى الدوران الجهازي يتحدد بأبطأ مرحلة في هذه السلسلة.



**الشكل (1) الامتصاص الجهازي من الشكل الصيدلاني**

أبطأ مرحلة في سلسلة من عمليات الحركية تسمى المرحلة المحددة للسرعة. باستثناء الأدوية مضبوطة التحرر، فإن مرحلة التفتت للشكل الصيدلاني الفموي الصلب هو عادة أسرع من الانحلال والامتصاص. الأدوية ضعيفة الانحلال في الوسط المائي فإن السرعة التي يتم فيها الانحلال هي المرحلة الأبطأ وبالتالي هي المرحلة المحددة لتوافر الدواء. بالمقابل، الدواء الذي له انحلالية عالية في الوسط المائي فإن سرعة الانحلال كبيرة وبالتالي السرعة التي يعبر أو ينفذ بها عبر الغشاء الخلوي هي الأبطأ وهي المحددة لسرعة الامتصاص.

1. **العوامل الصيدلانية الحيوية المؤثرة على التوافر الحيوي:**

الاعتبارات في تصميم الأشكال الصيدلانية التي ستعطي الدواء الفعّال بشكل يحقق التوافر الحيوي المرغوب تتضمن 1- نمط الشكل الصيدلاني (محلول، معلق وتحاميل) 2- طبيعة السواغات في الشكل الصيدلاني 3- الخصائص الفيزيائية الكيمائية للجزيئة الدوائية و 4- طريقة اعطاء الدواء.

* 1. **التفتت Disintegration:**

في التحرر الفوري للأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة، يجب أن يحصل تفتت للشكل الصيدلاني إلى جزيئات صغيرة لتحرر المادة الفعالة. في مراقبة تجانس تفتت المضغوطات يحدد الدستور الاميركي اختبارات دستورية لفحص التفتت. الأشكال الدوائية الصلبة التي تعفى من فحص التفتت هي حبوب المص، الأشكال ذات التحرر المديد. عملية التفتت لا تتطلب انحلال تام للمضغوطة. التفتت الكامل حسب الدستور الأميركي هو الحالة التي لا يكون فيها أي بقية للمضغوطات باستثناء أجزاء غير منحلة من التلبيس تبقى على غربال جهاز التفتيت.

رغم أن فحص التفتت يسمح بتحديد قياس تشكل جزيئات أو التجمعات من الشكل الصيدلاني الصلب. لا نحصل من هذا الفحص على سرعة الانحلال للمركب الفعال لكن فحص التفتت يفيد كمكون في فحوص مراقبة الكلية لنوعية وتصنيع المضغوطات.

* 1. **الانحلال أو الذوبان Dissolution:**

الانحلال هو العملية التي يصبح بها الدواء منحلاً في محلول. في المنظومة الحيوية، انحلال الدواء يحصل في وسط مائي وهو شرط هام قبل حصول الامتصاص. السرعة التي يتم بها انحلال مادة ضعيفة الانحلال في الوسط المائي من الشكل الصيدلاني السليم أو المتفتت في الجهاز الهضمي تضبط السرعة التي يتم بها الامتصاص الجهازي. بالتالي فحوص الانحلالية مميزة لعوامل التصنيع التي قد تؤثر على التوافر الحيوي. تم دراسة سرعة الانحلالية للأدوية الصلبة وحسب إحدى الدراسات، مرحلة الانحلالية تتضمن عملية انحلال الدواء على سطح الجزيئات الصلبة وبالتالي تشكيل محلول مشبع حول الجزيئة. الدواء المنحل في محلول مشبع يعرف كطبقة راكدة تتوزع في حجم السائل من المنطقة ذات التركيز المرتفع إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض (الشكل 2).

 

**الشكل 2 انحلالية جزئيات الدواء الصلب في المحل (Cs تركيز الدواء في الطبقة الراكدة و C تركيز الدواء في حجم المذيب أو السائل**

السرعة الكلية لانحلال الدواء يمكن وصفها بعلاقة نوي ويتني Noyes-Whitney :

$\frac{dc}{dt}=\frac{DA}{h}(C\_{s}-C)$ (1)

dc/dt: سرعة انحلال الدواء في الزمن t، D: ثابت سرعة التوزع، A: مساحة سطح الجزيئة، Cs: تركيز الدواء (يساوي انحلالية الدواء في الطبقة الراكدة) C: تركيز الدواء في المحل الاجمالي، h: سماكة الطبقة الراكدة.

سرعة الانحلالية dc/dt هي سرعة انحلال الدواء /الزمن ويعبر عنها حسب تبدلات أو تغيرات سائل الانحلال.

تظهر علاقة Noyes-Whitney أن الانحلال في وعاء قد يتأثر بالخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء، الصيغة والمحلّ. الأدوية في الجسم وبشكل خاص في الجهاز الهضمي تبين أنها تنحل في بيئة أو وسط مائي، نفوذية الدواء عبر جدران الأمعاء (بحسب نموذج الأغشية الشحمية) يتأثر بقدرة الدواء على التوزع (D) والتجزئة بين الأغشية الشحمية. معامل التجزئة الملائم (K oil/water) سوف يسهل امتصاص الدواء.

بالإضافة إلى هذه العوامل فإن حرارة الوسط وسرعة التحريك قد تؤثر على سرعة انحلال الدواء في العضوية أو الجسم الحي، درجة الحرارة ثابتة على 37 والتحريك (الحركات الحوية في الجهاز الهضمي) هي بشكل عام ثابتة. بالمقابل في الدراسات في الزجاج، حركية الانحلالية تتطلب حفظ درجة حرارة ثابتة، تحريك ثابت، تُحفظ عادة الحرارة على 37 درجة وسرعة التحريك تحفظ حسب عدد محدد من الدوران بالدقيقة (rpm). أي زيادة في درجة الحرارة سوف تزيد من الطاقة الحركية للجزيئة وتزيد من ثابت التوزع (D). زيادة التحريك للوسط المحل سوف تنقص سماكة الطبقة الراكدة (h) وهذا يسمح بانحلال سريع. العوامل التي تؤثر على انحلالية الأدوية التي تكون بشكل صيدلاني فموي صلب تتضمن 1- الخصائص الفيزيائية الكيمائية للجزيئة الدوائية 2- طبيعة المكونات 3- طريقة التصنيع

1. **الخصائص الفيزيائية الكيميائية للدواء:**

الخصائص الفيزيائية الكيميائية لجزيئات الدواء الصلبة لا تؤثر على حركية الانحلال ولكنها من الاعتبارات الهامة في تصميم الشكل الصيدلاني (الجدول 1). مثلاً المحاليل المعدة للحقن الوريدي من الصعب أن يتم تحضيرها للأدوية قليلة الانحلال بالماء. الأدوية التي لا تكون ثابتة لا فيزيائياً ولا كيمائياً قد تتطلب سواغات خاصة، تلبيس أو عمليات تصنيع ليتم حمايتها من التفكك

|  |  |
| --- | --- |
| pKa, pH | ضرورية لتحسين الانحلالية وثباتية المستحضر النهائي |
| حجم الجزيئات | قد تؤثر على الانحلالية وبالتالي سرعة ذوبان المستحضر |
| تعدد الأشكال | قدرة الدواء للتواجد بعدة أشكال بلورية قد يغير انحلالية الدواء وكذلك ثباتية كل شكل هامة جداً لأن حالة الدواء قد تتبدل من شكل لأخر |
| الاسترطاب (hygroscopicity) | امتصاص الرطوبة قد يؤثر على البنية الفيزيائية وكذلك ثباتية المنتج |
| معامل التجزئة | قد يعطي بعض الاشارات للألفة النسبية للدواء للماء أو الزيت. الدواء الذي له ألفة عالية للزيت قد يكون تحرره ضعيف وانحلاليته ايضاً ضعيفة |
| تداخلات السواغات | التوافق بين السواغات مع الدواء قد يؤثر على ثباتية المنتج. من المهم أن يكون هناك تعريف بكل المواد الخام  |
| نموذج ثباتية الـ pH | ثباتية المحلول غالباً ما تتأثير بقيمة pH السواغ، وبما أن درجة pH مختلفة في المعدة والأمعاء، معرفة نموذج الثباتية سيساعد في تجنب أو منع تفكك المنتج الدوائي خلال التخزين أو بعد الاعطاء |

**الجدول 1: الاعتبارات الفيزيائية الكيميائية في تصميم المنتج الدوائي**

* 1. **الانحلالية، pH وامتصاص الدواء:**

نموذج الانحلالية المرتبط بـ pH يعطي فكرة عن انحلالية الدواء في قيم pH الفيزيولوجية المختلفة. عند تصميم الأشكال الفموية الصلبة، يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار درجة pH في الجهاز الهضمي والتي تتنوع بين حمضية في المعدة إلى أكثر قلوية في الأمعاء الدقيقة، الدواء القلوي ينحل بشكل أفضل في الوسط الحمضي حيث يشكل ملحاً منحلاً. وبشكل معاكس الدواء الحمضي أكثر انحلالاً في الامعاء حيث يشكل ملحاً منحلاً في درجة pH القلوي. نموذج الانحلالية المرتبط بـ pH يعطي تقدير جيد لاكتمال الانحلال لدواء في المعدة أو الأمعاء. قد يتم تحسين الانحلالية بإضافة سواغات حمضية أو قلوية. مثلاَ قد تزداد انحلالية الاسبرين بإضافة وقاء قلوي. عند تصميم الأدوية ذات التحرر المضبوط، عوامل الوقاء يمكن أن تضاف لإبطاء أو تعديل سرعة التحرر للدواء سريع الذوبان. حتى تكون الأشكال مضبوطة التحرر فعالة يجب ان تكون ضمن شكل غير قابل للتفتت. العامل الواقي يتحرر ببطء وبذلك لا يمكن أن يتحرر الدواء بسرعة في سوائل الجهاز الهضمي.

* 1. **الثباتية، pH وامتصاص الدواء:**

نموذج الثباتية المرتبط بـ pH يتحرى ثابت سرعة التفاعل لتفكك الدواء مقابل درجات pH. إذا كان تفكك الدواء يحصل في وسط حمضي أو قلوي يساعد التنبؤ بمعرفة أين سيتم تفكك الدواء. مثلاً الاريترومايسين يتفكك في وسط حامضي بسرعة في حين أنه في وسط pH طبيعي أو قلوي فهو نسبياً ثابت. بالنتيجة، مضغوطات الاريترومايسين يجب أن يتم تلبيسها معوياً لكي تتم حمايتها من التفكك في المعدة. هذه المعلومات ساهمت أيضاً بتصنيع املاح قليلة الانحلال في الماء و اكثر ثباتاً في المعدة. سرعة الانحلال للاريترومايسين تتنوع من 100% في ساعة للشكل سريع الانحلال إلى أقل من 40% في الساعة للشكل قليل الانحلال. الانحلالية الضعيفة للمركب الفعال ستؤدي إلى انحلالية ضعيفة للشكل الصيدلاني وبالتالي، انحلال الدواء الخام هو اختبار في الزجاج هام جداً لتقدير أو للتنبؤ بمشاكل التوافر الحيوي للاريترومايسين في الجسم.

* 1. **حجم الجزيئات وامتصاص الدواء:**

تزداد مساحة سطح الدواء عند انقاص حجم الجزيئات، لأنه يُعتقد أن الانحلال يحصل على سطح الجزيئة، كلما كان سطح الجزيئة أكبر كلما كانت سرعة الانحلال أكبر. الشكل الهندسي للجزيئة أيضاً يؤثر على مساحة السطح وخلال الانحلال يتغير شكل الجزيئة بشكل مستمر. في حساب الانحلالية يفترض دائماً أن جزيئة الملح لها شكل هندسي ثابت.

دراسات حجم الجزيئة وتوزع حجوم الجزيئة هي هامة جداً عندما يكون للدواء انحلالية منخفضة في الماء. العديد من الأدوية غير المحبة للماء قد تكون فعالة في الاعطاء الوريدي ولكن غير فعالة عندما تعطى فموياً بسبب الامتصاص الضعيف. Griseofluvin , Nitrofrantoin وعدد من الستيروئيدات هي من الأدوية قليلة الانحلال في الماء، انقاص حجم الجزيئة قد حسن من الامتصاص الفموي. الجزيئات الصغيرة تؤدي إلى زيادة السطح الكلي للجزيئات وهذا يحفز دخول الماء إلى الجزيئة ويزيد من سرعة الانحلال. مع الأدوية قليلة الانحلال في الماء، العامل المفكك قد يضاف إلى الصيغة لتحقيق تفتت سريع للمضغوطة وبالتالي تحرير الجزيئات. إضافة عامل فعال سطحياً قد يزيد من التبليل والانحلالية لهذه الأدوية.

* 1. **البلورات متعددة الأشكال، المحلات وامتصاص الدواء:**

تعدد الأشكال (polymorphism) يشير إلى ترتيب الدواء بأشكال بلورية متعددة. البلورات المختلفة لها نفس التركيب الكيمائي ولكن الخصائص الفيزيائية مثل الانحلالية، الكثافة، القساوة وخصائص الضغط تكون مختلفة.

بعض البلورات قد يكون لها انحلالية في الماء أخفض بكثير من الشكل غير المتبلور ما يؤدي إلى امتصاص غير كامل. مثلاً الكلورامفينكول له أشكال بلورية متعددة وعندما يعطى بشكل معلق فموي وجد أن التركيز في الجسم يعتمد على نسبة -polymorph في المعلق. الشكل بيتا هو أكثر انحلالاً وامتصاصه أكبر. بشكل عام الأشكال البلورية التي لها الطاقة الحرة الأكثر انخفاضاً هي الشكل الأكثر استقراراً. الدواء المتواجد بشكل غير متبلور ينحل بشكل أفضل وأسرع من الدواء المتواجد بشكل بلوري منتظم. بعض الأشكال البلورية المتعددة قد تكون غير ثابتة وقد تنقلب إلى شكل أكثر استقراراً عبر الوقت. تبدل الشكل البلوري قد يخلق مشاكل في التصنيع مثلاً تبدل شكل أحد البلورات قد يسبب كسر المضغوطة أو يمنع انضغاط الحثيرات. قد يتداخل الدواء مع محل خلال التحضير ويشكل بللورة تسمى solvate، قد يشكل الماء بللورة مع الدواء وهذا ما يسمى hydrate مثلاً هيدرات الاريترومايسين لها انحلالية مختلفة بالمقارنة مع الشكل غير المائي. الامبيسللين ثلاثي الهيدرات يمتص بشكل اقل من الشكل غير المائي بسبب سرعة انحلال هذا الأخير.



**الشكل (3) نموذج الانحلالية للاريترومايسين حسب تبدل الشكل البلوري**

1. **عوامل الصياغة المؤثرة على انحلالية الدواء:**

السواغات التي تتم اضافتها إلى الصيغ الدوائية تعطي بعض الخصائص الوظيفية إلى الدواء. تُستخدم هذه الخصائص الوظيفية للسواغات لتحسين قابلية انضغاط المادة الفعالة، ثباتية الدواء وانقاص التهيج المعدي، ضبط لسرعة الامتصاص في موقع الامتصاص وزيادة التوافر الحيوي. بعض السواغات المستخدمة في تصنيع الأشكال الصيدلانية السائلة والصلبة تم ترتيبها في الجدول 2 و 3). السواغات المستخدمة قد تؤثر على حركية الانحلالية للدواء بتغيير الوسط الذي يتم فيه الانحلال أو بالتفاعل مع الدواء نفسه. بعض المشاكل التصنيفية الأكثر شيوعاً التي تؤثر على الانحلالية تم ترتيبها في الجدول 2. السواغات الأخرى تتضمن العوامل المعلقة (Suspending agent) التي تزيد من لزوجة حامل الدواء وبالتالي تنقص سرعة انحلال الدواء من المعلق. المزلقات المستخدمة مثل شمعات المغنزيوم قد تطرد الماء وتنقص الانحلال عندما تستخدم بكميات كبيرة. التلبيس وبشكل خاص صمغ اللك قد تنقص سرعة الانحلال. بكل الاحوال قد تؤثر العوامل الخافضة للتوتر السطحي على الانحلال بشكل غير قابل للتنبؤ. التراكيز القليلة للعوامل السطحية تنقص التوتر السطحي وتزيد من سرعة انحلال الدواء، في حين أن تركيز أعلى منها يميل إلى تشكيل مذيلات مع الدواء وبالتالي تنقص سرعة الانحلال.

جزيئات الدواء الكبيرة لها مساحة سطحية صغيرة وتنحل بشكل ابطأ من الجزيئات الصغيرة. الضغط العالي للمضغوطات بدون عامل مفكك كافي قد يؤدي إلى تناقص تفتت المضغوطة. بعض السواغات مثل بيكربونات الصوديوم قد تغير درجة pH الوسط المحيط بالجزيئة الفعالة. الاسبرين هو حمض ضعيف عندما يتم تحضيره عبر صيغة تحتوي على بيكربونات الصوديوم سوف يشكل ملح منحل في الماء في الوسط القلوي الذي ينحل فيه بسهولة. التعبير او الوصف الذي يطلق على هذه العملية هو الانحلال في وسط تفاعلي (dissolution in a reactive medium). ينحل الدواء الصلب بسرعة في المحل التفاعلي المحيط بالجزيئات الصلبة. بكل الأحوال، عندما تتوزع جزيئات الدواء خارجاً في المحل، قد يترسب الدواء في المحلول مع جزيئات بالغة الصغر. هذه الجزيئات لها مساحة سطح تشاركية كبيرة وتنتشر ويعاد انحلالها بشكل سريع ليحصل امتصاص سريع بعد التماس مع سطح المخاطية. قد تتداخل السواغات في الصيغة بشكل مباشر مع الدواء وتعطي معقد منحل أو غير منحل في الماء. مثلاً إذا تم تحضير التتراسكلين مع كربونات الكالسيوم يتشكل معقد غير منحل من تتراسكلين الكالسيوم وهذا له سرعة انحلال بطيئة وامتصاص ضعيف.

قد يتم إضافة السواغات عمداً إلى الصيغة لتحفيز أو زيادة سرعة ومدى امتصاص الدواء أو لانقاص سرعة الامتصاص (الجدول 4). مثلاً السواغات التي تزيد انحلالية الدواء في الماء تزيد من سرعة انحلال وامتصاص الدواء. السواغات التي تزيد زمن الاحتباس للدواء في الجهاز الهضمي وبالتالي تزيد من الكمية الكلية للدواء الممتص. السواغات قد تعمل كحامل لزيادة عبور الدواء عبر جدران الأمعاء. بالمقابل، عدة سواغات قد تؤخر انحلال الدواء تم ترتيبها في الجدولين (2 و 3).

الصيغ التي تحتوي على مكونات أو سواغات متعددة والتي ليس لها أي فعالية علاجية لكن وظيفياً تحسن الدواء والشكل الصيدلاني. بالنسبة للأشكال الفموية الصلبة كما في المضغوطات، تحتوي السواغات على 1- ممدد مثل اللاكتوز، 2- عامل مفكك (نشاء) 3- مزلق (شمعات المغنزيوم)، 4- مركبات اخرى مثل العوامل الرابطة والعوامل المثبتة. عندما تستخدم هذه السواغات بشكل غير ملائم في الصيغة يمكن أن يتأثر سرعة ومدى الامتصاص للدواء. مثلاً الشكل 5 يظهر أن النوعية العالية لشمعات المغنزيوم (مزلق كاره للماء) قد يؤخر الانحلال ويبطئ من سرعة امتصاص الدواء. الكمية الكلية للدواء الممتص يمكن أن يتناقص (الشكل 6). حتى يتم تجنب هذه المشكلة ومستوى العامل المزلق يجب أن يتم انقاصه أو استخدم عامل مزلق أخر. أحياناً زيادة كمية العامل المفكك قد يتغلب على مشكلة التأخير الحاصلة بسبب تأثير العامل المزلق على الانحلال. بكل الأحوال، مع الأدوية قليلة الانحلال بالماء زيادة مستوى العامل المفكك له تأثير بسيط أو حتى مهمل على لانحلال لأن الجزيئات الصغيرة للدواء لا يمكن تبليلها. تأثير بعض السواغات على امتصاص الدواء تم تصنيفها في الجدول 4

|  |  |
| --- | --- |
| **السواغ**  | **خصائص السواغ ضمن الشكل الصيدلاني** |
| لاكتوز | ممدد |
| فوسفات ثنائية الكالسيوم | ممدد |
| النشا | مفكك ، ممدد |
| Microcrystalline cellulose | مفكك ، ممدد |
| شمعات المغنزيوم | مزلق |
| Stearic acid | مزلق |
| الزيوت النباتية المهدرجة | مزلق |
| التالك | مزلق |
| السكاروز (محلول) | عامل محثر |
| بولي فينيل بيروليدون (محلول) | عامل محثر |
| هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز | تلبيس المضغوطات |
| اوكسيد التيتانيوم | عامل رابط و له لون مسؤول عن تلوين التلبيس |
| ميتيل سيللوز | تلبيس  |
| Cellulose acetate phthalate | التغليف المعوي |

**الجدول 2 : السواغات المستخدمة في المستحضرات الدوائية الصلبة**

|  |  |
| --- | --- |
| **السواغ**  | **خصائص السواغ ضمن الشكل الصيدلاني** |
| كاربوكسي ميتيل سليلوز الصوديوم | عامل معلق |
| صمغ الكثيراء | عامل معلق |
| الجينات الصوديوم | عامل معلق |
| صمغ الكزانتان | عامل معلق و رافع لزوجة |
| سيليكات المغنزيوم و الالمنيوم (Veegum)  | عامل معلق و رافع لزوجة |
| سوربيتول | محلي |
| الكحول | عامل محل و مادة حافظة |
| بروبيلين غليكول | عامل محل |
| ميتيل، بروبيل بارابين | مادة حافظة |
| سكروز | محلي |
| بولي سوربات | خافض للتوتر السطحي |
| زيت السمسم | عامل استحلابي |
| زيت الذرة | عامل استحلابي |

**الجدول 3: السواغات المستخدمة في المستحضرات الدوائية الفموية السائلة**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **السواغ** | **مثال** | **KA** | **TMax** | **AUC** |
| مفكك | Avicel, explotab | 🡩 | 🡫 | 🡩 |
| مزلق | تالك، الزيوت النباتية المهدرجة | 🡫 | 🡩 | -/🡫 |
| عامل تلبيس | هيدروكسي بروبيل ميتيل السيليلوز | - | - | - |
| التغليف المعوي | Cellulose acetate phthalate | 🡫 | 🡩 | -/🡫 |
| عوامل التحرر المضبوط | ميتيل سيليلوز، ايتيل سيليلوز | 🡫 | 🡩 | -/🡫 |
| عوامل التحرر المضبوط (العوامل الشمعية) | Castrowax,carbowax | 🡫 | 🡩 | -/🡫 |
| عوامل التحرر المضبوط (الصمغ و اللزوجة) | Veegum,Keltrol | 🡫 | 🡩 | -/🡫 |

**الجدول 4: تأثير السواغات على معاملات الحركية الدوائية للمستحضرات الدوائية الفموية**

****

**الشكل (4) تأثير المزلقات على انحلالية الدواء، حسب نسبة شمعات المغنزيوم في الصيغة**

****

**الشكل (5) تأثير المزلقات على امتصاص الدواء، حسب نسبة شمعات المغنزيوم في الصيغة (نسبة 5 % تتوافق مع امتصاص غير كامل)**

1. **اختبارات جودة المستحضر الصيدلاني: فحص الانحلالية في الزجاج**

فحص الانحلالية في الزجاج يقيس سرعة ومدى الانحلال للدواء في وسط مائي بوجود واحد أو أكثر من السواغات الموجودة في الدواء. مشاكل التوافر الحيوي قد يتم التغلب عليها باختيار طريقة انحلالية ملائمة. بكل الأحوال شروط فحص الانحلالية تظهر أن مشاكل التوافر الحيوي تختلف حسب صيغة تحضير الدواء.

الغرض من فحص الانحلال هو تطوير الصيغ الصيدلانية واختبارها، التحقق من التكرارية من وجبة لأخرى، التحقق من ثباتية المستحضر الدوائي. كما يظهر هذا الاختبار جودة المستحضر الصيدلاني خلال فترة الاستخدام او فترة الحفظ على الرف. ويمكن الاعتماد على هذا التحليل لتأسيس علاقة الارتباط بين اختبارات الزجاج والجسم الحي (IVIVC).

اختبار الانحلالية ليس مفيداً فقط لاختبار جودة المستحضر الصيدلاني النهائي ولكن يمكن ان يقدم معلومات هامة جداً خلال تطوير الشكل الصيدلاني (اختيار شكل الملح، اختيار السواغات). يكشف اختبار الانحلالية الملائم عن مشاكل الصياغة التي يمكن أن تسبب مشاكل في التوافر الحيوي. كل طريقة انحلال هي نوعية لكل مستحضر دوائي وللصياغة الخاصة به. يجب الانتباه إلى تحديد الشروط المثالية لاختبار الانحلال قبل البدء من الهام جداً اختبار الجهاز المناسب، درجة الحموضة وغيرها من معايير الاختبار.

يمكن الاعتماد على اختبار الانحلال للتمييز بين صيغة الدواء المقبولة أو غير المقبولة استناداً إلى سرعة الانحلال المختلفة، ويجب استخدام سرعة تحريك مختلفة وأوساط مختلفة (تتضمن درجات pH مختلفة) وأنماط مختلفة لأجهزة الانحلال. ما إن يتم اثبات وجود اختلاف في سرعة الانحلال ويتم ربط صيغة تحضير الدواء مع سرعة الانحلال للحصول على معايير تجريبية مقبولة للدواء. يمكن فحص تركيب ومزود المواد الخام لحل هذه المشكلة. في أحد الامثلة حدد باحثون طريقة باستخدام وقاء فوسفاتي (pH= 6,6) كوسط للانحلال بدلاً من HCl (0,1 N) لتجنب عدم ثباتية الدواء. باستخدام حرارة 22 حسب USP مع تحريك 50 دورة/د، تتنوع انحلالية مضغوطات مختلفة للاريترومايسين حسب مصدر المادة الفعالة. هناك عدة عوامل يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند اجراء فحص الانحلالية.

حجم وشكل وعاء الانحلال قد يؤثر على سرعة ومدى الانحلال. مثلاً قد يتنوع حجم الوعاء من عدة ميليمترات إلى عدة ليترات. الشكل قد يكون له قاع مدور أو مستوي ولذلك المضغوطات قد تتوضع بطرق مختلفة في التجربة. الحجم المعتاد وسطياً 500-1000 مل. الأدوية التي لها انحلالية عالية في الماء قد تتطلب استخدام اوعية كبيرة (2000 مل) لملاحظة الانحلالية النوعية. حالة المغسلة أو ما يسمى أيضاً حالة التغطيس (Sink condition) هو تعبير يشير إلى أن زيادة حجم الوسط قد يسمح للدواء الصلب بالانحلال بشكل مستمر. إذا أصبح سائل الانحلال مشبعاً لا يمكن أن يحصل انحلال اخر للدواء. تبعاً لـ USP كمية الوسط المستخدمة يجب أن تكون على الاقل 3 مرات الحجم المطلوب لتشكيل محلول مشبع بالمادة الدوائية. سرعة التحريك وطبيعة القضبان قد تؤثر على سرعة الانحلال. يجب أن يتم ضبط سرعة التحريك، سرعة التحريك البطيئة (50-100 دورة في الدقيقة تسمح بظهور تأثير عوامل الصياغة على الانحلالية اكثر من معدل التحريك السريع. يجب ضبط درجة حرارة وسط الانحلال ويجب تجنب التبدلات في درجات الحرارة في معظم الفحوص يتم ضبط درجة الحرارة على درجة.

طبيعة أو محتوى وسط الانحلال قد يؤثر على فحص الانحلالية. يجب أن نأخذ بعين الاعتبار انحلالية الدواء و كميته في الشكل الصيدلاني. لا يجوز أن يحصل اشباع لوسط الانحلال بالدواء. بشكل عام حجم وسط الانحلال يكون أكبر من كمية السائل الضروري ينحل الدواء بشكل كامل. الوسط المفضل بحسب USP لاختبارت الانحلالية هو الماء المنزوع الهواء أو الخالي من الغازات أو يمكن استبداله بما يناسب خصائص انحلال الدواء، وقاء مائي (pH= 4-8) أو HCl ممدد. عدة باحثين استخدموا HCl 0,1 نظامي، وقاء فوسفاتي ـ مشابه للعصارة المعدية، ماء ومشابهات العصارة المعوية حسب طبيعة الدواء. حسب منطقة الجهاز الهضمي التي يتوقع أن يحصل الانحلال فيها. تصميم جهاز الانحلالية مع العوامل المذكورة سابقاً كلها تؤثر على فحص الانحلال. لا يوجد جهاز انحلالية واحد وفحص واحد يمكن تطبيقه على كل انواع الأدوية و كل دواء يجب أن يفحص بشكل منفرد.

**تحقيق متطلبات الانحلالية meeting dissolution requirement**

زمن فحص الانحلال وتعيينها يتم بالاستناد إلى المعلومات التي تقيم نموذج الانحلال.

فقط زمن فحص الانحلالية يجب أن يتم اختيارها لتحدد بشكل كافي الطور الصاعد والمستوي في منحنى الانحلالية. كمية الدواء المنحلة خلال زمن معين Q يتم التعبير عنها بالكمية التي تم تسجيلها بالمقارنة مع المحتوى المسجل. Q تحدد في الفقرة الخاصة بكل دواء. في كل اختبار نقوم باستعمال 6 كبسولات أو مضغوطات ويستمر فحص الانحلالية حتى يتم ملاحظة المعايير أو أن تكون المرحلة قد استنفدت. بالنسبة لعدة مستحضرات قد تحدد Q بـ 75% خلال 45 دقيقة لكن بالنسبة لأخرى قد تحدد بـ 85 % خلال 30 دقيقة ولبعضها الأخر 75% خلال 60 دقيقة.

بالنسبة للمنتجات الجديدة يتم ضبط فحص الانحلالية حسب متطلبات محددة اعتماداً على خواص الدواء الفيزيائية الكيميائية. بالاضافة إلى اعتبار أن فحص الانحلال يجب أن يحقق أو يؤكد على التوافر الحيوي المحقق للمنتج غالباً يجب أن يتم الفحص للتحقق من التنوع في التصنيع وفحص التنوع للحكم إذا كان المنتج سيرفض أو لا.

1. **المشاكل في ضبط المتغيرات في فحوص الانحلالية:**

هناك عدد من التجهيزات والاجراءات المتغيرة المرتبطة بفحص الانحلالية. حسب الشكل الصيدلاني المستخدم، المتغيرات قد يكون لها تأثيراً ملحوظاً على فحص الانحلالية. التنوع بـ 25 % قد يحصل مع نفس التجهيزات ونفس المراحل العملية. تركيز ومحاذاة المجداف هو أساسي في طريقة المجداف. الاضطرابات قد توليد تحريك زائد وهذا يؤدي إلى زيادة سرعة الانحلال. الميلان والذبذبات العائدة للأجهزة القديمة أو المتضررة يجب أن يتم تجنبها. طريقة السلة لهزازة أقل حساسية لتأثيرات الميلان لكنها أكثر حساسية للانسداد بسبب المواد الصمغية وأجزاء من الجزيئات الصغير قد تسد غربال السلة و يخلق ظروف nonsink موضعية للانحلال. إضافة لذلك الغاز المنحل في الوسط قد يؤدي لتشكل فقاعات على سطح المستحضر الدوائي ويمكن أن يؤثر على الانحلالية في طريقة السلة وطريقة المجداف. تفسير نتائج الانحلالية هو العمل الاكثر صعوبة في غياب المعلومات (in vivo) من الصعب أن تعطي خلاصة نهائية فيما يتعلق بالتوافر الحيوي من معطيات الانحلالية لوحدها.

استخدام طرق فحص مختلفة يجعل من الصعب تفسير نتائج الانحلالية لأنه لا يوجد ارتباط بسيط بين النتائج التي يتم الحصول عليها من الطرق المختلفة. بالنسبة لعدة مستحضرات دوائية سريعة الانحلال أسرع بطريق المجداف. الانحلال الناتج عن 50 دورة/د في طريقة المجداف قد تعادل الانحلال الناتج عن 100 دورة /د في طريقة السلة. في دراسة لمضغوطات التيوفيللين ذات التحرر المديد ومضغوطة على عدة درجات من القساوة عند 50 دورة /د والانحلال بطريقة المجداف كانت أسرع منها في طريقة السلة بالنسبة للمضغوطات ذات القساوة المقدرة بـ 4 كغ. لكن مع المضغوطات ذات 6,8 كغ قساوة، نفس نموذج الانحلالية الذي تم الحصول عليه مع 125 دورة/د بكلا الطريقتين خلال 6 ساعات.

على ما يبدو التركيب في الصيغة وكذلك تنوع العمليات في التصنيع هي عوامل مهمة. لا يوجد أي ارتباط بين نتائج الانحلال الحاصلة بالطرق المختلفة في مقارنة بين طريقة المجداف والسلة لمراقبة التحرر المديد لمستحضر البسودوايفدرين-غوافينزين تبين أن طريقة المجداف كانت أكثر تميزاً في اظهار فرق الانحلالية بين الأشكال الدوائية. عند 100 دورة/د فشلت طريقة السلة في تحديد الفروق بين الصيغ في حين نجحت طريقة المجداف في ذلك في غياب معطيات (In vivo)، اختيار طريقة الانحلالية تعتمد على نمط الشكل الصيدلاني الذي يتم فحصه. مثلاً المستحضرات منخفضة الكثافة لا يتم تبليلها بشكل كافي في طريقة السلة. المستحضرات اللزجة أو الدبقة قد تسد شبكة السلة بالتالي طريقة المجداف هي المفضلة للأشكال الرغوية (floating) والتحاميل. بالنسبة لعدة أدوية يمكن الحصول على نتائج مرضية في فحوص الانحلالية عبر أكثر من طريقة من خلال تحسين ظروف فحص الانحلالية.

1. **العلاقة أو الارتباط بين الانحلالية في الزجاج وفي الجسم الحي:**

دراسات الانحلالية في الزجاج هي الاكثر أهمية في مراقبة ثباتية الدواء عمليات التصنيع. لذلك فحص الانحلالية له قيمة كبيرة في مراقبة النوعية. فحوص الانحلالية هي مميزة أو مؤشر هام لعوامل الصيغة التي قد تؤثر على التوافر الحيوي للدواء عندما يتم اختيار طريقة انحلالية ملائمة، سرعة انحلال الدواء يمكن أن ترتبط بسرعة امتصاص الدواء في الجسم. لقد تم تحديد علاقة واضحة بين النتائج في الزجاج والجسم الحي.

العلاقة بين المعطيات في الزجاج وفي الجسم الحي (IVIVC) تبين العلاقة بين الخصائص الحيوية للدواء (مثل الديناميكية الدوائية أو التراكيز البلاسمية) والخصائص الفيزيوكيميائية للمنتج الحاوي على المادة الدوائية مثل سرعة الانحلالية. بهدف الوصول إلى IVIVC بعض خصائص الدواء مثل تحرره من الشكل الصيدلاني في الزجاج تحت ظروف خاصة يجب أن يرتبط مع حركية الدواء في الزجاج. اختبار الانحلالية يجب أن يميز عوامل الصيغة التي قد تؤثر على التوافر الحيوي للدواء. عندما يتم اختيار اختبار الانحلالية المناسب فإن سرعة انحلال المنتج قد ترتبط مع سرعة الامتصاص للدواء في الجسم. العلاقة IVIVC يجب أن يتم تقييمها ليتم تحديد مدى قدرة اختبار الانحلالية على التنبؤ بسلوك الدواء في الجسم الحي. يعتمد اختبار الانحلالية على الخصائص الفيزيائية للمكون الفعال، تحضير الدواء والخصائص الديناميكية لجهاز الانحلالية ووسط الانحلال.

**8ـ1) نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي**:

هناك اساس نظري للارتباط بين الانحلالية في الزجاج والتوافر الحيوي في الجسم الحي. يعتمد هذا الاساس النظري على انحلالية الدواء في الماء ونفوذية الدواء عبر الجهاز الهضمي. يستند هذا التصنيف على قانون فيك المطبق على الغشاء

Jw=PwCw

 Jw : جريان الدواء عبر جدار الأمعاء في أي موضع و في اي وقت (كتلة/مساحة/الزمن)

Cw: تركيز الدواء على سطح الغشاء المعوي، Pw: نفوذية الغشاء.

هذه المقاربة تفترض أن مكونات الصيغة لا تؤثر على نفوذية الغشاء والنقل عبر الأمعاء. بالاستناد إلى هذه النظرية تم دراسة خصائص الانحلالية والنفوذية لعدد من الأدوية وتم الحصول على تصنيف للمستحضرات الصيدلانية للتنبؤ بانحلالية الأدوية في الزجاج بالنسبة للأشكال الفموية الصلبة آنية التحرر وكذلك الامتصاص في الجسم الحي.

كما يظهر الجدول (7) الأدوية التي تدخل في المجموعة I: عالية الانحلال وعالية النفوذية هي الأدوية التي تمتص بعد الاعطاء الفموي في حين أن الأدوية في المجموعة 4 تتميز بانحلالية ضعيفة ونفوذية ضعيفة وهي الأدوية التي لها مشاكل وصعوبات في الامتصاص الفموي وكذلك هناك مشاكل بأنه لا يمكن التنبؤ بالعلاقة بين الدراسات في الزجاج وفي العضوية.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **الصنف** | **الانحلالية** | **النفوذية** | **التعليق** |
| 1 | عالية  | عالية | يتوقع الارتباط بين الدراسات في الزجاج و الجسم الحي إذا كانت سرعة الانحلال أقل من سرعة الافراغ المعدي |
| 2 | قليلة | عالية | يتوقع الارتباط بين الدراسات في الزجاج و الجسم الحي إذا كانت سرعة الانحلالية في الزجاج مشابهة لسرعة الانحلالية في الجسم الحي الا إذا كانت الجرعة عالية جداً |
| 3 | عالية | قليلة | امتصاص الدواء هو محدد للسرعة و العلاقة بين التجارب في الزجاج و الجسم الحي قد لا يتم اثباتها |
| 4 | قليلة | قليلة | لا يتوقع الارتباط بين الدراسات في الجسم الحي و الدراسات في الزجاج |

**الجدول (7) التصنيف الصيدلاني الحيوي للأدوية للتنبؤ بالعلاقة بين الانحلالية في الزجاج للأشكال الفموية الصلبة مع التوافر الحيوي في الجسم الحي**

**8ـ2) سرعة الانحلال مقابل سرعة الامتصاص:**

إذا كان انحلال الدواء هو خطوة محددة، فإن الانحلال السريع قد يؤدي إلى سرعة ظهور الدواء في البلاسما. من الممكن أن يتم توصيف علاقة بين سرعة الانحلالية وسرعة امتصاص الدواء.

تحديد سرعة الامتصاص أصعب من تحديد زمن الامتصاص الأعظمي وبالتالي قد يتم استخدام زمن الامتصاص للربط بين معطيات أو بيانات الانحلالية وبيانات الامتصاص. يمكن التمييز بين الدواء سريع الامتصاص من الدواء بطيء الامتصاص عبر مراقبة زمن الامتصاص. يشير زمن الامتصاص إلى الزمن اللازم لامتصاص كمية محددة من الدواء. في دراسة تتضمن ثلاثة اشكال مطولة التحرر من الأسبرين تبين أن زمن الانحلال للمستحضرات كان مرتبطاً بشكل خطي مع زمن الامتصاص (الشكل 6). بينت نتائج هذه الدراسة أن الاسبرين يتم امتصاصه بشكل سريع وبشكل معتمد على سرعة الانحلال للامتصاص.



**الشكل (6) العلاقة بين الزمن اللازم ليتم امتصاص كمية محددة من الدواء مقابل الزمن اللازم حتى يتم انحلال نفس الكمية في الزجاج وذلك لثلاثة أشكال مطولة التحرر للاسبرين**

**8ـ3) النسبة المئوية للدواء المنحل مقابل النسبة المئوية للدواء الممتص:**

إذا تم امتصاص الدواء بشكل كامل بعد الانحلال يمكن الحصول على ارتباط لمقارنة الجزء الممتص مع الجزء المنحل. عند اختيار طريق لدراسة الانحلالية يجب الاخذ بعين الاعتبار اختيار الوسط الملائم واستخدام سرعة تحريك بطيئة وبهذه الحالية يمكن تقدير سرعة الانحلالية في الجسم الحي.

الأسبرين من الأدوية سريعة الامتصاص وبالتالي أي تعديل في الصياغة قد ينعكس بتغيير في كمية وسرعة الدواء الممتص. إذا كان الدواء بطيء الامتصاص وهذا ما يحصل عندما يكون الامتصاص هو العامل المحدد للسرعة و بذلك تغيرات سرعة الانحلال قد لا يلاحظ. في هذه الحالة سيمتص الدواء ببطء و بشكل مستقل عبر سرعة الانحلال.

**8ـ4) التركيز البلاسمي الاعظمي مقابل نسبة الدواء المنحل في الزجاج:**

عند فحص الانحلالية لعدة صيغ دوائية، الصيغة السيئة لن تنحل بشكل كامل ما يؤدي إلى نقص التركيز البلاسمي. نسبة الدواء الذي يتحرر في اي فاصل زمني سيكون أكبر للمستحضرات الدوائية ذات التوافر الأكبر. عندما يتم فحص مثل هذه المستحضرات الدوائية في الجسم الحي، التركيز الأعظمي للدواء في البلاسما سيكون أكبر للدواء الذي يملك أعلى نسبة انحلالية كمثال عن العلاقة بين الدراسات في الزجاج و في الجسم الحي لكبسولات الفينتوئين يظهر في الشكلين 7 و8. عدة مركبات تم فحصها أيضاً، هناك علاقة خطية بين تراكيز الدواء الاعظمي ونسبة الدواء المنحل في الزجاج.



**الشكل (7) مثال عن العلاقة المستمرة في الزجاج في الجسم الحي للاسبرين**

بينت دراسات الانحلالية لكبسولات فينتوئين الصوديوم أن الشكل الصيدلاني الذي كان له الكمية المنحلة في اختبار الانحلالية معادلة لـ 100 من المحتوى المسجل هو الذي اظهر أسرع معدل انحلال. من المهم أن نذكر أن هذه المركبات تظهر أيضاً أقصر زمن للوصول للتركيز الاعظمي (tmax). tmax معتمدة على ثابت سرعة الامتصاص ،أسرع امتصاص سيؤدي إلى أقصر tmax.



**الشكل (8) IVIVC بين التركيز الأعظمي (Cmax) ونسبة المئوية للدواء المنحل. (A) 30 دقيقة (الانحدار = 0,06، r= 0,902)، (B) 30 دقيقة (الانحدار = 0,10، r= 0,940) تشير الأحرف المذكورة على الشكل إلى المنتجات المختلفة**

**8ـ5) تركيز الدواء المصلي مقابل نسبة الدواء المنحلة:**

في دراسة لامتصاص الاسبرين والتركيز المصلي للأسبرين يرتبط مع نسبة الدواء المنحل عند استخدام طريقة الانحلالية في الزجاج. وسط الانحلالية كان مشابهاً للعصارة المعدية، يما أن الاسبرين يمتص سريعاً من المعدة ، فإن انحلالية الدواء هي مرحلة محددة للسرعة و الصيغ المتنوعة. التي لها سرعات انحلال مختلفة ستحدث اختلافاً في التراكيز المصلية للاسبرين/ الدقيقة الشكل 9.



**الشكل (9) مثال عن الارتباط في الزجاج/الجسم الحي بين نقطتين المستوى المصلي في الدقيقة 10 و النسبة المنحلة في الدقيقة 1,2 و بين المستوى المصلي في الدقيقة 20 و بين النسبة المنحلة في الدقيقة 4,2 **

1. **فشل الارتباط بين الانحلالية في الزجاج والامتصاص في الجسم الحي:**

علاقة الارتباط IVIVC المتينة سوف تسمح بالتنبؤ بمراقبة المنتج الدوائي في الجسم الحي من خلال خصائص الانحلالية في الزجاج المحددة ضمن نطاق خاص من سرعة التحرر والتي تم تقييمها خلال تحديد ومصادقة علاقة الارتباط. يعتمد الحصول على علاقة ارتباط IVIVC متينة على: 1ـ اختيار طريقة الانحلال المميزة والتي تحاكي ما يتعرض له الشكل الصيدلاني في الجسم الحي، 2ـ عدد التحضيرات المستخدمة لبناء هذه العلاقة، 3ـ تضمين الصيغ التي لها خصائص تحرر مختلفة بشكل هام وهذا ما يكون قد أظهره اختيار التشابه الذي تخضع له النتائج التي تم الحصول عليها من اختبار الانحلال, 4ـ تصميم دراسة توافر حيوي/تكافؤ حيوي في الجسم الحي (مثلاً ظروف صيام مقابل تناول طعام)، 5ـ ايجاد العلاقة النموذج المناسبة.

رغم أنه يوجد أمثلة منشورة عن أدوية ذات انحلالية مرتبطة بشكل جيد مع امتصاص الدواء في الجسم. لكن هناك عدة امثلة تشير إلى نقص الارتباط بين الانحلالية ولكن تمتص بشكل جيد. قد تعود مشكلة أنه لا يوجد ارتباط بين التوافر الحيوي والانحلالية إلى تغيرات في امتصاص الدواء وصنف الشكل الصيدلاني. مثلاً الشكل الصيدلاني الذي يحتوي على مكونات دسمة قد يكون له زمن احتباس أطول في الجهاز الهضمي. تأثير الانزيمات الهاضمة قد تلعب دوراً هاماً في انحلالية الدواء في الجسم الحي. هذه العوامل قد لا تتواجد بشكل كافي في وسط الانحلال.

 **12) اعتبارات تصميم المنتج الدوائي Considerations in the design of a drug product:**

**12ـ1) الاعتبارات الصيدلانية الحيوية: Biopharmaceutic considerations**

بعض الاعتبارات الاساسية في تصميم الدواء تم اعطاؤها في الجدول 8. الاعتبار الاساسي والجوهري في تصميم الدواء هو الأمان والفعالية. يجب أن يحرر الشكل الصيدلاني المادة الفعالة بسرعة كمية مناسبة للموقع الهدف وبذلك يتم الحصول على الفعالية العلاجية المطلوبة.

الشكل الصيدلاني النهائي يجب ألّا يعطي أي تأثيرات جانبية أو أن يسبب ازعاجات، السواغات في الشكل الصيدلاني يجب أن تكون خاملة وغير فعالة سواء أكانت منفردة أو مجتمعة. الشكل الصيدلاني النهائي هو الشكل التوافقي لعوامل مختلفة تتضمن الاهداف العلاجية، الحركية الدوائية، الخواص الفيزيائية الكيميائية، تكلفة التصنيع، قبول المريض لكن الأهم هو أن يحقق المنتج النهائي الاهداف العلاجية عبر ايتاء الدواء بتوافر حيوي أعظمي وتأثيرات جانبية صغرى.

|  |  |
| --- | --- |
| الاعتبارات الفارماكوديناميكية | الهدف العلاجيالتأثيرات السميةالتفاعلات العكسية |
| اعتبارات الدواء | الخصائص الفيزيائية الكيمائية للدواء |
| اعتبارات الشكل الصيدلاني | الحركية الدوائية للدواءالتوافر الحيوي للدواءطريق اعطاء الدواءالشكل الصيدلاني المرغوبالجرعة الدوائية المرغوبة |
| الاعتبارات المتعلقة بالمرضى | مطاوعة المريض و قبول المنتج الدوائيالكلفة |
| اعتبارات التصنيع | الكلفةتوافر المواد الخامالثباتيةمراقبة النوعية |

**الجدول (8) الاعتبارات الصيدلانية الحيوية في تصميم الشكل الصيدلاني**

**12ـ2) اعتبارات الديناميكية الدوائية Pharmacodynamic considerations:**

الديناميكية الدوائية هي دراسة تأثير الدواء في الجسم وكذلك ألية تأثيره. تتضمن الاعتبارات العلاجية الديناميكية الدوائية والتأثير الدوائي لهذا الدواء متضمنةً التأثيرات العلاجية المرغوبة إضافة إلى نوع وتواتر التفاعلات الجانبية للدواء. الهدف العلاجي سوف يؤثر على نمط المستحضر الدوائي الذي سيتم تصنيعه، طريق الاعطاء، الجرعة، الشكل الصيدلاني، وعملية التصنيع. الشكل الفموي المستخدم لعلاج امراض حادة يجب أن تتم صياغة بشكل يحرر الدواء سريعاً وهذا ما يسمح بامتصاص سريع وبدء تأثير سريع. لكن عند الحاجة لامتصاص سريع بشكل أكثر في هذه الحالة لابد من الشكل الحقني. مثلاً النتروغليسرين يتم تحضيره بشكل حبوب تحت اللسان لعلاج خناق الصدر. العلاج الوقائي في بعض الامراض المزمنة مثل الربو يفضل استخدام الأشكال الصيدلانية ذات التحرر المضبوط.

**13ـ1) حركية الدواء Pharmacokinetics of the drug:**

معرفة نمط حركية الدواء هامة جداً في تحديد الجرعة والهامش العلاجي يحدد التركيز البلاسمي الهدف أو المرغوب الذي سيكون فعالاً وبأقل تأثيرات جانبية.

**13ـ2) التوافر الحيوي للدواء:**

ثباتية الدواء في الجهاز الهضمي هي أحد الاعتبارات الهامة وبعض الأدوية مثل البنسلين G غير ثابت في الوسط الحامضي للمعدة. اضافة وقاء في الصيغة أو استخدام التلبيس المعوي يمكن أن يحمي الدواء من التفكك. هناك أدوية أخرى لها توافر حيوي قليل بسبب تأثير المرور الكبدي الأول. إذا كان التوافر الحيوي الفموي للدواء قليلاً بسبب الاستقلاب بأنزيمات الموجودة في الجهاز الهضمي أو في الكبد وبالتالي يتطلب زيادة جرعة كما في حالة البروبرانولول أو تغيير طريقة الاعطاء (الأنسولين). الأدوية التي تمتص بشكل جزئي تترك بقايا في الجهاز الهضمي قد تؤدي إلى تهيج في مخاطية الأمعاء أو قد تغير من الفلورا المعوية. في حالة الأدوية غير الممتصة بشكل كامل هناك خطورة في حال تم تغيير في امتصاصه في حال تغيير الحمية الغذائية او الظروف المرضية وهذا يؤدي إلى خطر في زيادة الجرعة.

في حال عدم امتصاص الدواء بالطريق الفموي أو إذا كانت الجرعات قد تحدث سمية في هذه الحالة يجب ايجاد طريق اعطاء بديلة مثل الطريق الحقني.

**13ـ3) اعتبارات الجرعة:**

يعتمد حجم الجرعة في الشكل الدوائي على عيار الدواء وحجم توزعه الظاهري الذي يحدد التركيز البلاسمي الهدف للدواء اللازم لاعطاء التأثير العلاجي المرغوب. بالنسبة لبعض الأدوية هناك تنوع كبير في حجم الجرعة اللازمة حسب اختلاف المرضى وهذا يعود للتنوع الكبير في المرجعية الدوائية والتوافر الحيوي للدواء بين الاشخاص المختلفين. بالتالي الشكل الدوائي يجب أن يكون متوافراً بعدة عيارات دوائية حتى تسمح باعطاء الجرعة الملائمة لكل شخص.

**13ـ4) اعتبارات المرضى:**

الشكل الدوائي يجب أن يكون مقبولاً للمريض، نقص مطاوعة المريض تعود إلى نقاط سلبية في الشكل الصيدلاني مثل صعوبة البلع ـ الرائحة غير المقبولة، الطعم المر ومتطلبات الخاصة للجرعة أو الاعطاء المتعدد. مؤخراً طرق التعليق التي تسمح بسحب حبة واحدة مكنت المريض من تذكر أدويته. كذلك بعض التأثيرات الجانبية للدواء كانت سبباً في نقص المطاوعة.

**13ـ5) اعتبارات متعلقة بطريق الاعطاء:**

يؤثر طريق الاعطاء على التوافر الحيوي للدواء وبالتالي يؤثر على بدء تأثير ومدة الفعالية العلاجية. في تصميم الشكل الصيدلاني يأخذ مصنعو الدواء بعين الاعتبار 1- طريق الاعطاء،2-حجم الشكل الصيدلاني 3-الخصائص التشريحية والفيزيولوجية لموقع الاعطاء مثل نفوذية الغشاء، الجريان الدموي، 4- الخصائص الفيزيوكيمائية للموقع مثل pH، الضغط الحلولي ووجود السوائل الفيزيولوجية و 5-التداخلات بين الشكل الصيدلاني وموقع الاعطاء.

رغم أن الاستجابة العلاجية تكون متشابهة بغض النظر عن موقع الاعطاء، لكن هناك أمثلة تدل على أن الفرق قد يكون هاماً. مثلاً في حالة Isoproterenol هناك فعالية مختلفة تقدر بألف مرة بين الطرق المختلفة للاعطاء حيث يتم استقلابه في الامعاء والكبد لكن السرعة ونمط المستقلبات المتشكلة يكون مختلفاً بشكل معتمد على طريق الاعطاء.



**الشكل (8) منحنى الاستجابة بحسب الشكل الصيدلاني لمادة الايزوبروتيرينول عبر طرق مختلفة لدى الكلاب**