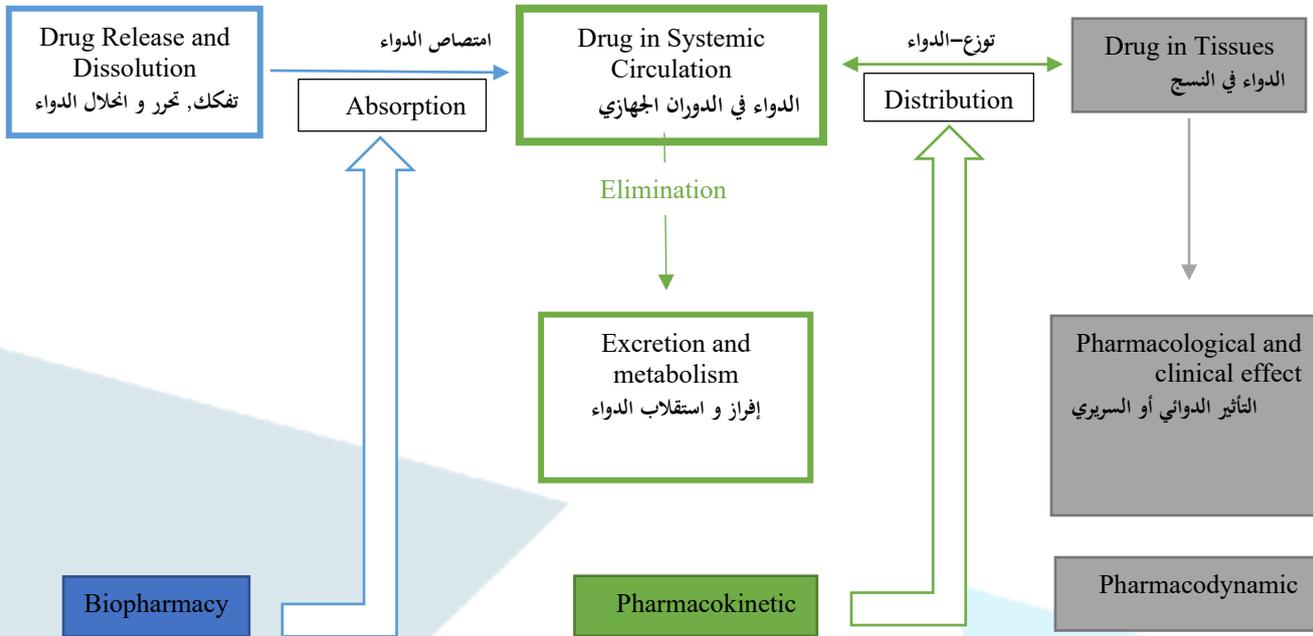


الصيدلة الحيوية

مقدمة:

سنبدأ من هذا الرسم لتوضيح العلاقة ما بين علم الصيدلة الحيوية و الحركية الدوائية و علم التأثير الدوائي. خلال هذا المقرر سنهتم بعلمي الصيدلة الحيوية و حركية الدواء تاركين علم التأثير الدوائي لمقرر الأدوية، حيث سنقوم بتعريف كل من هذين المصطلحين و تنفيذ مفرداتهما في القادم من المحاضرات و الفقرات.



ما المقصود بالصيدلة الحيوية ؟

- في البدء عرف Wagner عبارة الصيدلة الحيوية بأنها (دراسة تأثير الصيغة على الفعالية العلاجية) و قد صنف العوامل التي تحقق العلاقة بين المستحضر الصيدلاني و قوة التأثيرات الحيوية.
- اليوم تعرف **الصيدلة الحيوية Biopharmacy** على أنها العلم الذي يدرس تأثير الخواص الفيزيائية و الكيميائية للمادة الدوائية و تأثير كل من الشكل الصيدلاني و طريقة الإعطاء على إيصال الدواء إلى الجسم حتى لحظة بدء الامتصاص Absorption.
- أي دراسة تفكك و تحرروا انحلال الدواء حتى لحظة بدء الامتصاص لتبدأ دراسة حركية الدواء.
- إذ تهدف الصيدلة الحيوية إلى إيصال الدواء من الشكل الصيدلاني إلى الدوران أو إلى موقع التأثير بطريقة تضمن الحصول على التأثير العلاجي الأمثل و على سلامة المريض (أي بشكل فعال و آمن).

- الاهتمام الرئيسي للصيدلة الحيوية هو **التوافر الحيوي Bioavailability** والذي يدلنا على سرعة ومدى توافر العنصر الفعال في موقع التأثير فهو المعيار لتقييم مدى تأثير كل من خصائص المادة الدوائية و الشكل الصيدلاني و طريقة الإعطاء على إيصال الدواء.
- في دراسات الصيدلة الحيوية نستعمل نوعين من الطرق: **الطرق في المختبر أو الزجاج In Vitro** وهي إجراءات تعتمد على استخدام أدوات و أجهزة اختبار و هناك **الطرق في العضوية الحية In Vivo** و هي طرق أكثر تعقيدا" و تستخدم حيوانات التجربة و الإنسان.
- بشكل عام فإن الفحص المثالي في الزجاج In Vitro هو الذي يعكس التوافر الحيوي للدواء في العضوية الحية In Vivo.

أمثلة عن العوامل التي تحقق العلاقة بين المستحضر الصيدلاني و التأثيرات الحيوية:

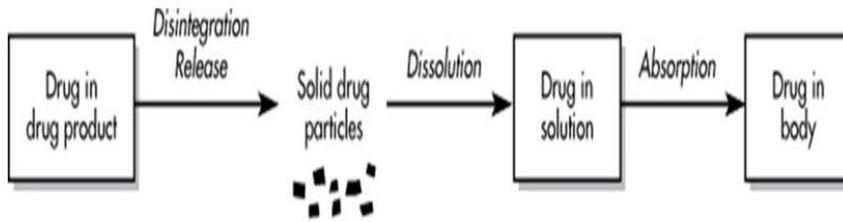
- ❖ بالنسبة للأدوية المعدة للحقن الوريدي **intravascular route** تمتلك توافر حيوي بنسبة 100% إذ أن الدواء يدخل مباشرة للجهاز الدوراني متجاوزا" مرحلة الامتصاص.
- ❖ بالنسبة للأدوية المعدة للحق خارج وريدي **extravascular route** كالحقن العضلي مثلا" فبعض العوامل كالتأثير الموضعي المخرش و سرعة الانحلال و الامتصاص من مكان التطبيق ستؤخذ بعين الاعتبار.
- ❖ بعض الأدوية تمتلك توافر حيوي ضعيف بسبب المرور الكبدي الأول.
- ❖ بعض الأدوية المعدة للإعطاء الفموي توافرها الحيوي ضعيف بسبب استقلالها للشكل غير الفعال بإنزيمات الكبد أو الأنبوب الهضمي لذلك لا بد من تعديل الجرعة (زيادة الجرعة) كمثال **Propranolol** أو استخدام طريقة إعطاء بديلة من فموي إلى حقن كمثال **Insulin**.
- ❖ أو بالعكس إذا كان للمادة الدوائية تأثير مخرش على الأنبوب الهضمي.
- ❖ بعض التغيرات الفيزيولوجية مثل زيادة سرعة الإفراغ المعدي **gastric emptying** (حالة مرضية) تسبب زيادة في التوافر الحيوي للدواء مما قد يزيد من تأثيره السمي أو الجانبي إذا تجاوز التركيز الأعلى للنافذة العلاجية.
- ❖ دواء يمتلك انحلالية ضعيفة في الماء و يراد تحضيره بشكل حقيقي يفضل تحضيره بشكله الملحي المنحل.
- ❖ اختلافات كبيرة ما بين الأفراد في حركية الدواء و توافره الحيوي يجعلها سببا" في توفير المنتج بجرعات متعددة أو وجود خط كسر على بعض المضغوطات يجعلها قابلة للتجزأة.
- ❖ تكرار الجرعة لأدوية تمتلك عمر نصفي قصير أو تصفية سريعة من الجسم .
- ❖ أدوية لمعالجة بعض الأمراض الحادة يجب صياغتها بشكل يسمح بتحرر سريع للدواء أي امتصاص سريع و بدء تأثير سريع مثال النتروغليسرين أقرص تحت اللسان لمعالجة الذبحة الصدرية.
- ❖ أدوية لمعالجة أمراض مزمنة تفضل الأشكال الصيدلانية المديدة أو مضبوطة التحرر كما في الربو مثلا"
- ❖ لاعتبارات متعلقة بالمريض وتقبله ممكن إعادة تطوير الصيغة نفسها بما يتلاءم مع حاجة المريض أو صياغة المستحضر بشكل صيدلاني آخر. (صعوبة البلع، الطعم المر)

العوامل المؤثرة على الامتصاص :Absorption

مراحل امتصاص الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب سريع التحرر (كمضغوطات أو كبسولات) إلى الجهاز الدوراني :

1. تفكك و تفتت الشكل الصيدلاني و تحرر الدواء (Disintegration and subsequent Release)
2. انحلال الدواء في الوسط المائي للعضوية (Dissolution in aq. Enviroment)
3. الامتصاص عبر الأغشية الخلوية إلى الدوران الدموي الجهازي (Absorption across cell membrane into systemic circulation)

Fig. Rate processes of drug bioavailability



Source: Shargel S, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 5th Edition: <http://www.accesspharmacy.com>

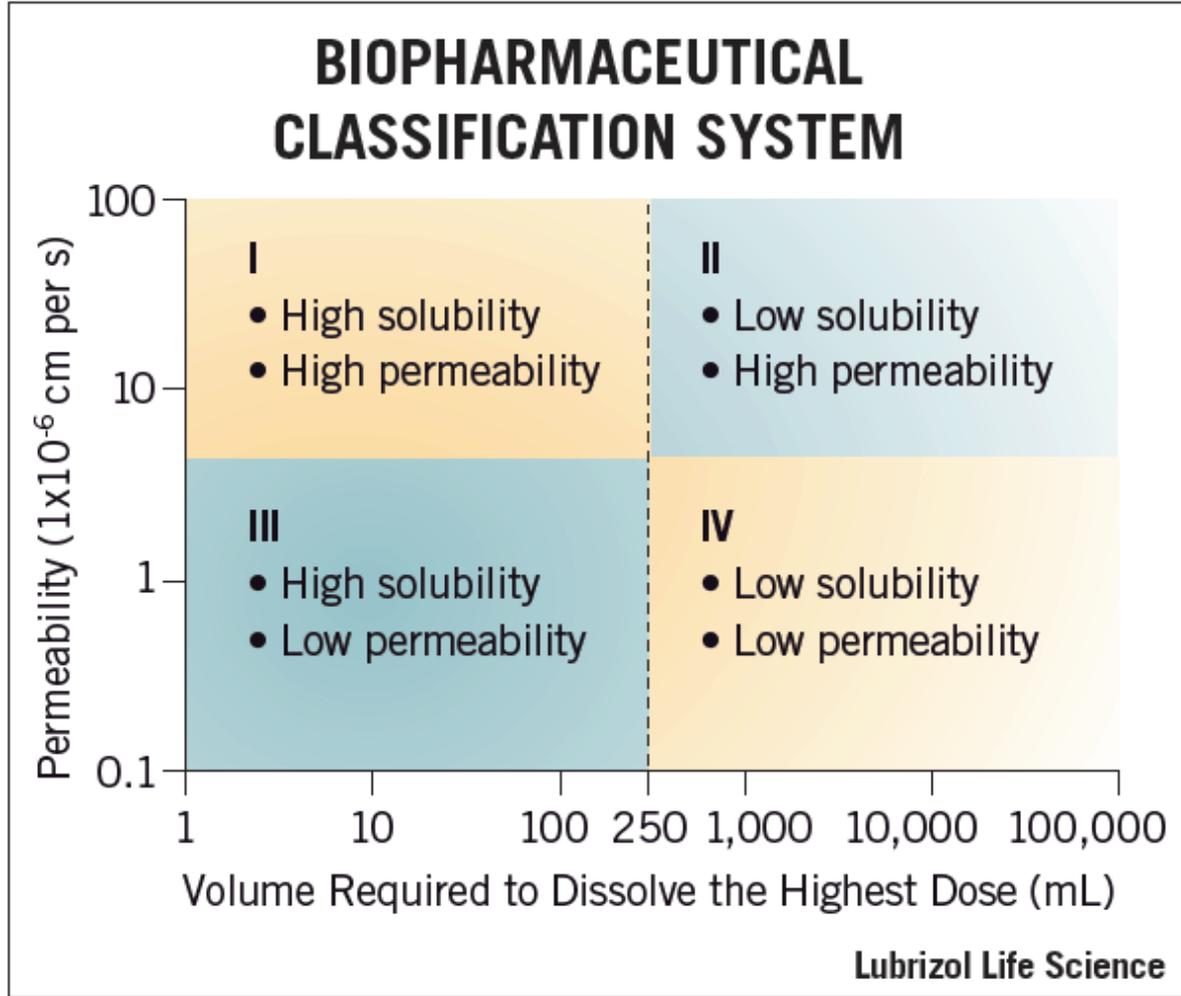
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

✓ إن المرحلة المحددة لامتصاص الدواء هي المرحلة الأبطئ في سلسلة العمليات السابقة أي:

The slowest step is the rate-limiting step

- ✓ عادة باستثناء الأشكال الصلبة مضبوطة التحرر فإن تفكك الشكل الصلب للدواء أسرع من الانحلال و الامتصاص.
- ✓ بالنسبة للأدوية ضعيفة الانحلال في الوسط المائي يكون الانحلال هو المرحلة الأبطئ المحددة للامتصاص.
- ✓ أما الأدوية عالية الانحلال في الوسط المائي فإن معدل انحلالها عالي بينما المرحلة الأبطئ هي عبور الدواء عبر الأغشية الخلوية.

The biopharmaceutics classification system (BCS):



التصنيف الأول BCS Class I مركبات ذات انحلالية عالية في جميع قيم pH للجهاز الهضمي و ذات نفوذية عالية من أمثلتها propranolol, verapamil, Metoprolol

التصنيف الثاني BCS Class II مركبات ذات نفوذية عالية لكن انحلالية منخفضة في جميع قيم pH للجهاز الهضمي من أمثلتها Ketoprofen, Naproxen, Carbamazepine

التصنيف الثالث BCS Class III مركبات ذات انحلالية عالية و نفوذية محدودة من أمثلتها Ranitidine, Cimetidine, Atenolol, Vancomycin

التصنيف الرابع BCS Class IV مركبات ذات نفوذية محدودة و انحلالية ضعيفة حيث يوجد صعوبة في صياغة شكل صلب سريع التحرر قادر على إعطاء توافر حيوي ثابت لذا لا بد من صياغة شكل صيدلاني بطريقة إعطاء أخرى.

- ✓ الانحلالية حسب الرسم أعلاه يعتبر عالي الانحلالية عندما تكون الجرعة العليا منحللة في 250 ml أو أقل من وسط مائي و في مجال pH بين ال 1 و ال 8.
- ✓ يصنف الدواء عالي النفاذية عندما يحقق مدى امتصاص أعلى من 90% عند الإنسان.

التفكك : Disintegration

- بالنسبة للشكل الصيدلاني الصلب سريع التحرر يجب أن يتفكك إلى جزيئات أصغر مؤدياً إلى تحرر المادة الدوائية.
- الأشكال الصيدلانية الصلبة التي تستثنى من اختبارات التفكك تضم : حبوب المص أو المضغوطات المعدة للمضغ أو المعدة للتأثير المديد.

الانحلال و الانحلالية : Dissolution and Solubility

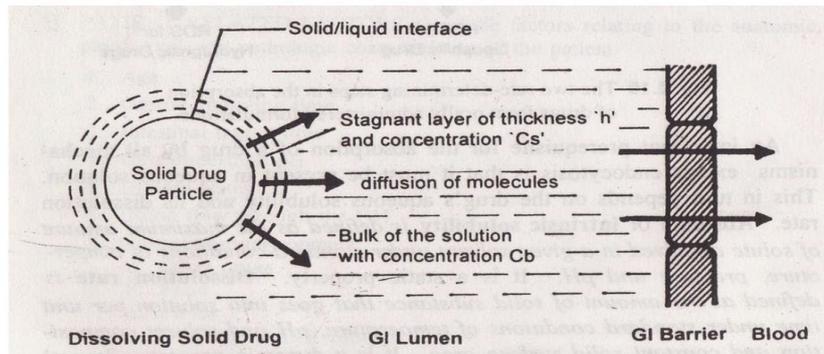
- الانحلال Dissolution هي العملية من خلالها تصبح المادة الدوائية الصلبة منحللة في محل ما (الوسط المائي للعضوية الحية مثلاً)
- الانحلالية Solubility هي الكتلة من المادة الدوائية المنحللة في كتلة أو حجم معين من المحل عند درجة حرارة معينة.

سرعة انحلال المادة الدوائية ضعيفة الانحلال المائي من الشكل الصيدلاني الكامل أو المفكك إلى الوسط المائي في الأنبوب الهضمي يحدد معدل الامتصاص الجهازي للدواء. لذلك تستعمل اختبارات الانحلال In Vitro للتنبؤ بالتوافر الحيوي للمادة الدوائية In Vivo وتحديد عوامل الصياغة التي قد تؤثر على التوافر الحيوي.

- حسب (Noyes and Whitney (1897) فإن انحلال المادة الدوائية يمر بمرحلتين (الشكل التالي) :

1. عملية انحلال الدواء على سطح الأجزاء الصلبة مشكلاً "محلول مشبع حول هذه الأجزاء يسمى الطبقة الراكدة أو Stagnant Layer
2. عملية انتشار الدواء المنحل في الطبقة الراكدة باتجاه المحل من المنطقة ذات التركيز المرتفع إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض.

Diffusion layer model/ Film theory



علاقة Noyes Whitney لسرعة الانحلال: $dC / dt = (D.A / h) (C_s - C)$ حيث:

dC / dt : سرعة الانحلال

D: ثابت سرعة الانتشار للدواء من الطبقة الراكدة إلى المحل

A: مساحة سطح الجزء الصلب

h: سماكة الطبقة الراكدة

C_s : تركيز الدواء في الطبقة الراكدة

C: تركيز الدواء في المحل

العبور عبر الأغشية الخلوية قانون Fick للانتشار: $dQ / dt = (D. A. K / h) (C_{GI} - C_P)$ حيث:

dQ / dt : سرعة انتشار الدواء

D: معامل الانتشار للدواء

A: مساحة سطح الغشاء

K: معامل التوزع زيت في ماء في الغشاء الحيوي و الذي يحكم نفوذية الدواء

h: سماكة الغشاء

C_{GI} : تركيز الدواء في الأنبوب الهضمي

C_P : تركيز الدواء في البلاسما

العوامل المؤثرة على تحرروا انحلال الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

1. عوامل متعلقة بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الدوائية الفعالة:

الانحلالية و ال pH و الامتصاصية:

✓ الدواء القلوي أكثر انحلالية في الوسط المعدي الحمضي مشكل ملح منحل بينما الدواء الحمضي أكثر انحلالية في الأمعاء مشكل ملح منحل في الوسط القلوي.

✓ مخطط انحلالية-pH (The solubility pH profiles) يحدد انحلالية الدواء عند قيم pH فيزيولوجية في المعدة و الأمعاء.

✓ يمكن تحسين الانحلالية بإضافة سواغ حمضي أو قلوي، الأسبرين كحمض ضعيف يمكن تحسين انحلاليته بإضافة الوقاء القلوي بيكربونات الصوديوم.

✓ بالصيغ الصيدلانية المعدة للتأثير المديد يضاف السواغ الدارء لإبطاء و ضبط التحرر المديد لمادة دوائية سريعة الانحلال.

✓ حسب علاقة Hendersson – Hasselbalch Equation :

*درجة تشرد الحموض الضعيفة و الأسس الضعيفة تعتمد على درجة ال pH للوسط الحيوي في الأنبوب الهضمي و ال pKa أي

امتصاص يعتمد على ال pH.

*الحموض القوية pKa (أقل و يساوي 2.5) و الأسس القوية pKa (أكبر و يساوي 9) متشردة دائما في درجات pH الأنبوب الهضمي و البلاسما أي امتصاص ضعيف.

*الحموض الضعيفة جدا" pKa (أكبر و يساوي 7.5) و الأسس الضعيفة جدا" pKa (أقل و يساوي 4) غير متشردة دائما" مهما كانت درجة pH في الأنبوب الهضمي و البلاسما أي امتصاص غير معتمد على الpH.

*الدواء الممتص هو الدواء المنحل و الغير متشرد.

الثابتة و ال pH و الامتصاصية:

- ✓ إذا كان تفكك الدواء يحدث في وسط حمضي أو وسط قلوي In Vitro يمكننا من التنبؤ بإمكانية تخرب الدواء سواء خلال التخزين أو في الأنبوب الهضمي و بالتالي العمل على تجنب ذلك.
- ✓ كمثال من مخطط ثبات معتمد على ال pH للإيريثرومايسين نجد أن: في الوسط الحمضي كالمعدة يتخرب الدواء بسرعة بينما في وسط معتدل إلى قلوي يكون ثابت نسبيا" و بالتالي يحضر الإيريثرومايسين بشكل مضغوطات ملبسة معويا" لحمايتها من التخرب بحموضة المعدة.

أبعاد الأجزاء و الامتصاصية:

- ✓ بما أن الانحلال يحدث على سطح الأجزاء المنحلة للدواء و بالتالي كلما زادت مساحة السطح كانت سرعة الانحلال أكبر.
- ✓ أدوية مثل Griseofulvin, Nitrofurantoin, many Steroids ذات انحلالية ضعيفة في الماء فإن انقاص أبعاد أجزائها من خلال الطحن لأبعاد ميكروية سيحسن من امتصاص المادة الدوائية.
- ✓ بالنسبة للأدوية الضعيفة الانحلال بالماء يمكن أيضا": إضافة عامل مفكك disintegrant لضمان التفكك السريع للمضغوطة و تحرر الأجزاء. أو إضافة عامل فعال سطحي يمكن أن يزيد من الترطيب و بالتالي انحلال المادة الدوائية.

تعدد الأشكال Polymorphism:

- ✓ تعدد الأشكال البلورية Polymorphs للمادة الدوائية الواحدة قد تشترك جميعها بالبنية الكيميائية نفسها لكن تختلف بخواصها الفيزيائية كالانحلالية و الكثافة و القساوة و خصائص الانضغاط. كمثال الكلورامفينيكول يمتلك عدة أشكال بلورية (β و α) عندما تعطى فمويا" بشكل معلق وجد أن تركيز الدواء في الجسم يعتمد على نسبة الشكل البلوري β في المعلق حيث أنه الشكل البلوري الأكثر انحلالا" و أفضل امتصاصا".

- ✓ غالباً "الأشكال البلورية (أكثر ثباتية) لكن تكون ذات انحلالية في الماء أقل من الأشكال الغير بلورية Amorphous forms تؤدي إلى امتصاص غير كامل للدواء.
- ✓ بعض المواد متعددة الأشكال البلورية تكون نصف ثابتة Metastable و يمكن مع الزمن أن تتحول إلى أشكال أكثر ثباتاً مع الزمن.
- ✓ كما و تغيير الشكل البللوري قد يسبب مشاكل خلال تحضير الشكل الصيدلاني كأن يسبب تغيير الشكل البللوري كسر في المضغوظة أو حتى يمنع ضغط الحثيرات لتشكيل مضغوظة و قد يكون من الضروري إعادة صياغة الشكل الصيدلاني في حال استعمال الشكل الغير مرغوب به.
- ✓ الماء ممكن أن يشكل مع بعض الأشكال البلورية للمواد الدوائية ما يسمى ال Hydrate كمثال Erythromycin hydrates يمتلك خصائص انحلال مختلفة عن الشكل ال Anhydrous.
- ✓ في حين انحلال Ampicillin Anhydrous أسرع من انحلال ال Ampicillin trihydrate مما يجعله أعلى امتصاصية.

2. عوامل متعلقة بطبيعة السواغات المستخدمة:

- ✓ يمكن للسواغات أن تؤثر على سرعة انحلال الدواء من خلال تغيير طبيعة الوسط المحيط الذي تنحل فيه أو من خلال التفاعل مع الدواء نفسه.
- ✓ **العوامل المعلقة Suspending agents** تزيد من لزوجة المحل و بالتالي تخفض من سرعة انحلال الدواء من المعلق.
- ✓ **مواد مزلفة كارهة للماء Hydrophobic Lubricant** مثل عند استعمال شمعات المغزيوم بكميات كبيرة تسبب نفور الماء و بالتالي تخفض من سرعة انحلال الدواء ومن سرعة امتصاصه.
- ✓ **العوامل الفعالة سطحياً Surfactants** بتراكيز محسوبة قليلة فعالة فإنها تنقص من التوتر السطحي و تزيد من مفدل انحلال الدواء بينما استعمالها بتراكيز عالية أعلى من التركيز المذيلي الحرج يجعلها تميل لتشكيل المذيلات Micelles مع الدواء و انقاص سرعة انحلال الدواء.
- ✓ بعض السواغات مثل بيكربونات الصوديوم يمكن أن تغيير pH الوسط المحيط بالمادة الفعالة، الأسبرين كحمض ضعيف يشكل مع بيكربونات الصوديوم ملح منحل بالماء في الوسط القلوي مزيداً" سرعة انحلاله.
- ✓ بعض السواغات في الصيغة يمكن أن تتفاعل بشكل مباشر مع الدواء مشكلة معقدات منحلّة أو غير منحلّة في الماء. كمثال: التتراسيكلين يشكل مع سواغ الكالسيوم كاربونات معقد تتراسيكلين الكالسيوم غير المنحل في الماء مما يخفض من سرعة انحلاله و امتصاصه.

3. عوامل متعلقة بطريقة صياغة وتحضير المستحضر:

✓ تحضير مضغوطات بالضغط العالي دون وجود كمية كافية من عوامل التفكيك disintegrant قد يسبب تفكك ضعيف للمضغوظة.

✓ التوافر الحيوي للدواء نفسه مختلف من شكل صيدلاني لأخر حيث أنه يتناقص وفقا لما يلي :

محاليل < معلقات < كبسولات < مضغوظات < مضغوظة ملبسة