

التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي (Bioavailability and Bioequivalence)

■ تعريف التوافر الحيوي (F):

هو الجزء من الجرعة المعطاة الذي يصل إلى الدوران العام أو (موقع التأثير بحال المراد منه التأثير الموضعي) و السرعة التي تتم بها هذه العملية وليس له واحدة. فهو يعكس سرعة ومدى وصول الجزء الفعال أو العنصر الفعال من المنتج الدوائي ليصبح متوافرا في موقع التأثير.

إذا "التوافر الحيوي يعكس مفهوم وضع العنصر الفعال تحت تصرف العضوية:

عبر الطريق الوريدي بالحقن الوريدي فإن 100% من الجرعة توضع تحت تصرف العضوية حيث تكون جاهزة للتوزع والإطراح وبالتالي لإعطاء التأثير الدوائي المرغوب. وهي الطريقة المرجعية لطرق إعطاء خارج وريدي حيث:

$$F = \text{جزء الجرعة المتوافر حيويا} = 1 = 100\%$$

في حين عبر الطريق الخارج وعائي بسبب وجود مرحلة الامتصاص (تحرر و انحلال و بالإضافة لتأثير المرور الكبدي الأول) فإن X % من الجرعة توضع تحت تصرف العضوية لإعطاء التأثير المرغوب فيه حيث

$$0 \leq F \leq 1$$

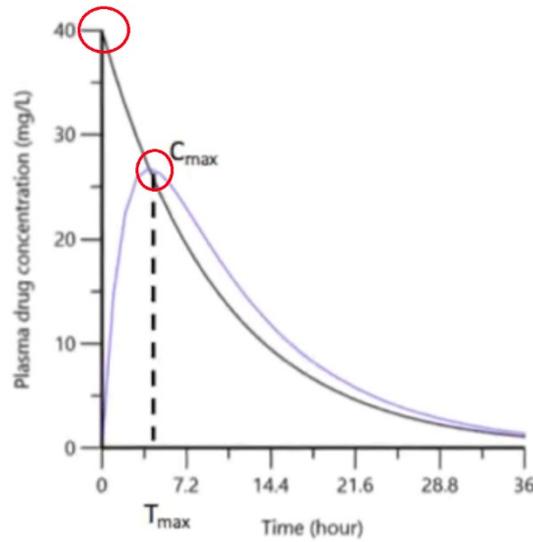
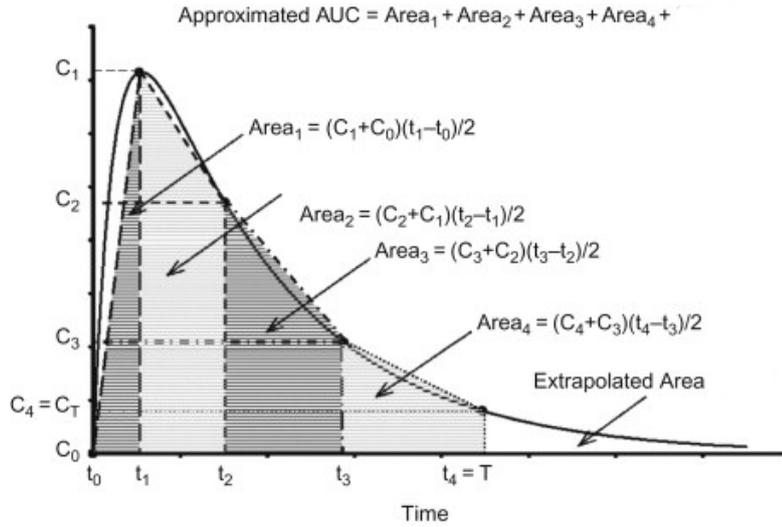
■ المعاملات الممثلة للتوافر الحيوي (من منحنى التراكيز البلاسمية للدواء بدلالة الزمن):

- ✓ AUC: المساحة تحت سطح المنحني، و تمثل الكمية الواصلة (المدى)
- ✓ T_{max} : الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي و يمثل سرعة الوصول
- ✓ C_{max} : التركيز الأعظمي و هو يمثل الكمية و سرعة الوصول.
- ✓ T_{max} و C_{max} نحصل عليهما من الرسم البياني للمنحني
- ✓ AUC يحسب بطريقة أشباه المنحرفات AUC_{0-t} و الاستقراء $AUC_{t-\infty}$ حيث:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$$

AUC_{0-t} (مجموع مساحات أشباه المنحرفات كما الشكل الموضح)

$AUC_{t-\infty}$ (وجدت علاقة لحسابها تساوي $\frac{C_t}{K}$ حيث C_t التركيز الأخير المقاس و K ثابت سرعة الإطراح



العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي:

1. المرور الكبيدي الأول
2. التروية الدموية للعضو مكان التطبيق كالجلد و العضلات و الأمعاء
3. مساحة سطح الامتصاص (الامتصاص المعوي أفضل من الامتصاص المعدي)
4. الخواص الفيزيائية و الكيميائية للعنصر الفعال كالانحلالية و التشرذ
5. السواغات المستخدمة

6. عدم الثبات في ال pH المعدي المعوي

7. حلمية حمضية أو أنزيمية

8. اختلافات الامتصاص الهضمي بين المرضى كالعمر أو سوء امتصاص

للدواء المعطى بالطريق الفموي فإنه بشكل رئيسي يتأثر بمرحلتين أساسيتين الامتصاص و الاستقلاب بالمرور الكبدي الأول حيث: $F = f \times f'$

f : تمثل الجزء الممتص

f' : تمثل الجزء المتبقي بعد المرور الكبدي الأول

■ أنواع التوافر الحيوي:

1. التوافر الحيوي المطلق Absolut:

يسمح بتحديد الجزء المتوافر حيويًا لعنصر فعال معطى بطريق خارج وعائي EV بالمقارنة مع الطريق المرجعي الوريدي IV. مثال: فموي / وريدي.

حساب التوافر الحيوي المطلق: $F = AUC_{EV} / AUC_{IV}$

في حال اختلاف الجرعتين: $F = (AUC_{EX} / AUC_{IV}) (D_{IV} / D_{EV})$

في حال اختلاف العمر النصفى بين طريقي الإعطاء:

$F = (AUC_{EX} / AUC_{IV}) (D_{IV} / D_{EV}) (t_{1/2 IV} / t_{1/2 EV})$

2. التوافر الحيوي النسبي Relative:

يسمح بتحديد الجزء المتوافر حيويًا لعنصر فعال معطى بطريق خارج وعائي بالمقارنة مع الشكل المرجعي المعطى بالطريق نفسها مثال: مقارنة بين شكلين صيدليين متشابهين أو مختلفين يعطيان بالطريق الخارج وعائي نفسه أو بطريقتين مختلفتين. مثال: مضغوطة / محلول أو مضغوطة / تحميلية.

حساب التوافر الحيوي النسبي: $F_{relative} = (AUC_{NF} / AUC_{ref}) (D_{ref} / D_{NF})$

NF: الشكل الصيدلاني الجديد

Ref: الشكل الصيدلاني المرجعي

3. حساب التوافر الحيوي من المعطيات البولية:

$$F = ([D_u]^\infty_{EX} / ([D_u]^\infty_{IV}) (Dose_{IV} / Dose_{EV})$$

$$F_{relative} = ([D_u]^\infty_{NF} / ([D_u]^\infty_{ref}) (Dose_{ref} / Dose_{NF})$$

حيث أن $[D_u]^\infty$: الكمية الكلية من العنصر الفعال المطروحة في البول بشكل الغير متغير.

▪ متى يطلب إجراء دراسة التوافر الحيوي:

1. الحصول على موافقة ال FDA على صيغة دواء جديد قبل التسويق لتحديد الفعالية وأمان المنتج الدوائي ولمعرفة تأثير الشكل الصيدلاني على حركية الدواء
2. على الصيغ الجديدة للمكونات الدوائية الفعالة أو الأجزاء العلاجية الحاصلة على موافقة ومسموح لها بالتسويق لتحديد التوافر الحيوي ومعايير الحركية الدوائية للصيغة الجديدة بالمقارنة مع الصيغة المرجعية
3. الحصول على موافقة ال FDA على صيغة الدواء المقترحة للتسويق كمنتج دوائي Generic لإظهار التكافؤ الحيوي بالمقارنة مع الدواء المرجعي.

▪ التكافؤ الحيوي Bioequivalence:

عدم وجود اختلاف هام إحصائياً في سرعة وكمية العنصر الفعال المتوافر في موقع التأثير عند إعطائه الجرعة نفسها وبالشروط نفسها وجرعة وحيدة أو جرعات متعددة. أي يقال عن دوائيين أنهما متكافئين حيويًا إذا كان لهما التوافر الحيوي نفسه. يقال عن منتج دوائي أنه Generic لدواء آخر إذا كان له التركيب النوعي والكمي نفسه من العنصر الفعال وكان له الشكل الصيدلاني نفسه وقد تم إظهار التكافؤ الحيوي بين المنتجين الدوائيين بدراسات مناسبة للتوافر الحيوي. يعتبر المنتجان الدوائيان متكافئين حيويًا إذا كان لهما التوافر الحيوي نفسه عند إعطائهما بالجرعة نفسها بما يضمن الحصول على التأثير نفسه على مستوى الفعالية والسلامة حيث:

توافر حيوي متكافئ يعني تكافؤ حيوي (ال AUC و C_{max} و T_{max} متقاربة لمنتجين دوائيين)

■ دراسة التكافؤ الحيوي:

1. متطوعون أصحاء
2. ذكور وإناث
3. عمر 18 – 55
4. BMI
5. العدد: 12 على الأقل
6. فحص طبي ، عدم أخذ أي دواء آخر، معرفة النظام الغذائي المعتاد، الرياضة، التدخين
7. استبعاد بعض الأشخاص من الدراسة
8. خطة دراسة متصالبة (إعطاء الدواء المختبر والدواء المرجعي للشخص نفسه بطريقة عشوائية وبفاصل زمني كافي لإطراح الدواء من الجسم) حسب الجدول أدناه.
9. Double-Blind Study
10. صيام 10 ساعات يليه أخذ الدواء مع حجم عياري من الماء 250 مل وصيام 4 ساعات بعد الإعطاء أو بعد وجبة عيارية (تجنب تداخلات دواء – غداء)
11. وضعية ونشاط فيزيائي طبيعي
12. الإبلاغ عن التأثيرات الجانبية وغير المرغوبة
13. مدة سحب العينات أكبر ويساوي 80% من ال AUC (أي 3 عمر نصفي بشكل عام)
14. 12 – 18 عينة
15. حركية السحب تبعاً للمركب
16. 4 نقاط ضرورية لتطوير النهائي اللوغاريتمي الخطي من المنحني (ثابت سرعة الإطراح النهائي)
17. الفاصل الزمني بين إعطاء الدوائين (10 العمر النصفي)
18. السوائل الحيوية الدم أو البول

Drug Product			
Subject	Period 1	Period 2	Period 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	D	B
4	A	C	B
5	C	B	A
6	B	A	C

■ تقييم التكافؤ الحيوي:

1. يعتبر المنتجان الدوائيان متكافئين حيويًا إذا كان الاختلاف في سرعة ومدى امتصاص الدواء منهما لا يتجاوز 20%.
2. بتمثيل المعطيات على ورق نصف لوغاريتمي يجب أن تكون نسبة AUC و C_{max} و T_{max} للدواء المختبر بالمقارنة مع الدواء المرجعي لا تقل عن 0.8 أي 80% ولا تزيد عن 1.25 (125%)
3. بالنسبة لمعظم الأدوية فإن الاختلافات في ال AUC و C_{max} حتى 20% لا تملك أهمية سريرية و هي نسبة مماثلة للنسبة المسموحة للاختلاف بين الطبخت للمنتج نفسه.

■ التكافؤ الكيميائي:

المكافئات الكيميائية هي منتجات دوائية لها المكون الفعال نفسه بالكمية نفسها وطريقة الإعطاء نفسها (ممكّن يختلفان بالشكل الصيدلاني مثل مضغوطة وكبسولة باراسيتامول 500 mg

■ التكافؤ الصيدلاني:

المكافئات الصيدلانية هي منتجات دوائية لها نفس:

الشكل الصيدلاني

المكون الفعال نفسه (ملح أو إستر) بالكمية نفسها

طريقة الإعطاء نفسها

كمثال مضغوطتان لباراسيتامول 500 mg لشركتين مختلفتين يمكن أن تختلف بالشكل أو التعبئة أو السواغات بما فيها ملونات منكهات أو مواد حافظة وزمن انتهاء صلاحية

■ التكافؤ العلاجي:

تعتبر المنتجات الدوائية متكافئات علاجية فقط إذا كانت متكافئة صيدلانياً ومتوقع أن تعطي الفعالية والسلامة نفسها بحيث يمكن استبدال أحدهما بالآخر (دراسات التكافؤ الحيوي بالاعتماد على المخططات البلاسمية هي إظهار غير مباشر للتكافؤ العلاجي)