كلية: الصيدلة

اسم المقرر: الصيدلة الحيوية والحرائك الدوائية(عملي)

د. عفراء زريقي

الجلسة العملية الثانية

عنوان الجلسة: أطوار الحركية الدوائية والمنحني تركيز– زمن

أولاً: أطوار الحركية الدوائية وتشمل:

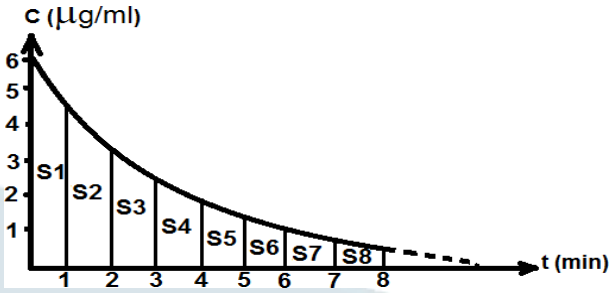
الامتصاص Absorption: عملية انتقال المادة الدوائية من موضع التطبيق إلى الدوران الدموي (التطبيق الجهازي)أو من موضع التطبيق إلى موضع التأثير (التطبيق الموضعي).

في الامتصاص نميز عدة مفاهيم منها: سرعة الامتصاص، العمر النصفي للامتصاص، وشدة الامتصاص. حيث: سرعة الامتصاص: الكمية الممتصة من الدواء خلال واحدة الزمن، لها ثابت سرعة ka واحدته زمن$^{-1}$

العمر النصفي :t1/2 هو الزمن اللازم لانخفاض تركيز المادة الدوائية في موقع الامتصاص إلى النصف، واحدته هي واحدة الزمن ويعطى بالقانون:

$$t\ 1/2 = 0.693/ka$$

شدة (مدى) الامتصاص: يعبر عنها بالـ AUC(Area Under Curve) وهي المساحة تحت المنحني الممثل لتغير التراكيز البلاسمية بدلالة الزمن، ويعكس الكمية من المادة الدوائية الواصلة إلى الدوران الدموي. يتم حسابه بطريقة أشباه المنحرفات



$$AUC = S1 + S2 + S3 + \ldots + Sn$$

$$AUC \int_0^{\infty} = AUC \int_0^{t} + AUC \int_t^{\infty}$$

$$AUC = \sum_{t=0}^{t=n} \frac{\{Cn + C(n+1)\}\{tn+1 - tn\}}{2} + \frac{Ct}{ke}$$

واحدته $\frac{mass}{volume} . time$ مثل $mg/L.h^{-1}$

$$S1 = \frac{C0 + C1}{2} \times t1$$

$$S2 = \frac{C1 + C2}{2} \times (t2 - t1)$$

$$Sn = \frac{ct(\text{أخر تركيز})}{ke(\text{ثابت سرعة الإطراح})}$$

التوزعDistribution: انتقال المادة الدوائية من الدوران الدموي إلى مختلف أنسجة الجسم وعودتها من الأنسجة إلى الدم وبالتالي فالتوزع هو عملية عكوسة (دم ⟷ أنسجة) على عكس الامتصاص.

لحظة تجانس التوزع هي اللحظة التي تتساوى فيها التراكيز الحرة البلازمية مع التراكيز الحرة النسيجية.

يعبر عن التوزع كمياً بـ (حجم التوزع) حيث:

حجم التوزع volume of distributionهو الحجم اللازم لاحتواء كامل كمية الدواء الداخلة إلى الجسم بحيث يكون تركيزها مماثلا للتركيز البلاسمي

$$VD=\frac{A}{C}=\frac{Dose}{c0}$$ (في حالة الحقن الوريدي)

حيث:

A: كمية الدواء في الجسم في لحظة ما

C: تركيز الدواء في الجسم في اللحظة نفسها

يسمى بحجم التوزع الظاهري VD Apparent وذلك كونه لا يعكس قيمة فيزيولوجية حقيقية وإنما هو حجم تخيلي يعطي مدلول عن مدى تمركز الدواء في الدم أو في الأنسجة. إذا كانت قيمة VD كبيرة فالدواء متمركز في الأنسجة أما إذا كانت قيمته صغيرة فالدواء متمركز في الدم.

الإطراح Elimination: هو عملية التخلص من الدواء ويتم بطريقين رئيسيين:

1. الاستقلاب Metabolism: ويتم بشكل رئيسي في الكبد.
2. الإفراز Excretion: الاطراح بدون استقلاب ويتم بشكل رئيسي في الكلية.

يعبر عنه بمفهوم التصفية Clearance (Cl): هي حجم البلاسما الذي يتم تصفيته بشكل كامل من الدواء خلال واحدة الزمن وبالتالي واحدتها حجم/زمن مثلا ml/min.

مثال: إذا كانت تصفية مادة دوائية 250 مل/د فهذا يعني أن هناك 250 مل من حجم الدم الوارد إلى عضو الإطراح تصفى بشكل كامل

من المادة الدوائية بغض النظر عن تركيز المادة الدوائية في هذا الحجم أي أن التصفية لا تهتم بالتركيز.

أما سرعة التصفية: فهي الكمية المطروحة خلال واحدة الزمن وبالتالي فهي تهتم بالتراكيز وتعطى بالعلاقة:

سرعة التصفية(أو سرعة الإطراح) = CL× Cp

العمر النصفي للإطراح t 1/2: الزمن اللازم لتناقص كمية أو تركيز الدواء إلى النصف.

$$t\ 1/2=0.693/k$$

باعتبار ke=k ثابتة سرعة الإطراح

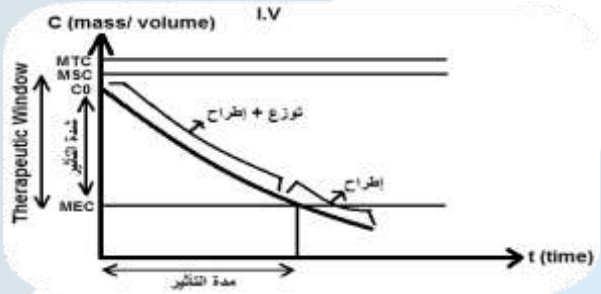
2- المنحني تركيز – زمن:

يتم إعطاء الدواء وبالتالي دخول الدواء إلى الدوران الدموي بطريقين رئيسيين:

الطريق الوعائي Intra Vascular route: ويقصد به الحقن الوريدي غالباً والشرياني نادراً.

الطريق خارج الوعائي Extra Vascular route: ويقصد به كل طريق آخر غير الحقن الوريدي (فموي، شرجي، تحت الجلد، أنفي، حقن عضلي)

المنحني تركيز – زمن: هو المنحني الذي نحصل عليه بتمثيل تراكيز الدواء التي نحصل عليها في عينات البلاسما (غالباً) بدلالة الأزمنة المختلفة التي سحبت فيها هذه العينات بعد إعطاء الدواء. يتم التمثيل على ورق عادي أو نصف لوغاريتمي كما مر معنا سابقاً) المنحني الناتج يمثل أطوار الحركية الدوائية (امتصاص، توزع، إطراح) التي يخضع لها الدواء ليصل إلى مكان تأثيره ويأخذ المنحني بشكل عام أحد الشكلين التاليين حسب طريقة الإعطاء:



في الإعطاء الوعائيIV :

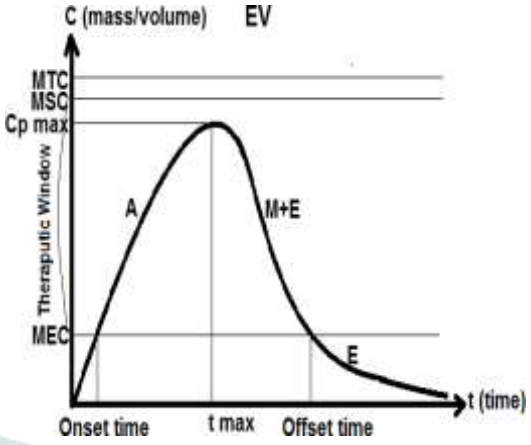
يتم دخول الدواء مباشرة إلى الدوران الدموي وبالتالي يمكن القول أن الامتصاص لحظي أو آني وتجاوزا نقول لا يوجد طور امتصاص والمنحني

يمثل طوري التوزع والإطراح. يكون الدواء بأعلى تركيز له C0 في اللحظة 0،
ويبدأ بالتناقص نتيجة للتوزع والإطراح

في الإعطاء خارج الوعائيEV:

حتى يتم دخول الدواء إلى الدوران الدموي يجب أن يمتص وبالتالي فإن هنالك طور امتصاص بالإضافة إلى طوري التوزع والإطراح. نجد على المنحني:

1–طور صاعد:



هو طور الامتصاص بشكل رئيسي. مثال: عند أخذ مضغوطة عن طريق الفم: في اللحظة 0 يكون تركيز الدواء في الجسم معدوماً، ومع الزمن تمر المضغوطة إلى المعدة فتتفكك وتتفتت ثم ينحل الدواء في السائل المعدي، يلي ذلك عملية التفريغ المعدي المعوي حيث يتابع الدواء انحلاله هناك، بعدها تبدأ عملية الامتصاص والتي تبدأ فيها التراكيز البلاسمية بالارتفاع. خلال طور الامتصاص فإن الدواء الممتص يتوزع إلى مختلف الأنسجة ويتم إطراحه أيضاً في الوقت ذاته ولكن في هذا الطور تكون سرعة الامتصاص أكبر من سرعة الإطراح لذلك يتراكم الدواء في الجسم ليصل إلى التركيز البلازمي الأعظمي Cp max وعندها تكون: سرعة الامتصاص = سرعة الإطراح .

2 — طور هابط:

هو طور الإطراح بشكل رئيسي. في هذا الطور يكون الامتصاص قد توقف أو يستمر لبعض الوقت ولكن تكون سرعة التخلص من الدواء (الأطراح) أكبر من سرعة امتصاصه، مما يجعل مستوى التراكيز البلاسمية يتناقص.

الجزء الأول من الطور الهابط من المنحني يعكس بشكل رئيسي النتيجة النهائية للتوزع والإطراح(استقلاب كبدي + إطراح كلوي) عندما يتوقف الامتصاص ويتجانس التوزع يكون تركيز الدواء محكوما فقط بمعدل إطراحه.

ملاحظة: إن إطراح الدواء يبدأ من لحظة ظهوره في الدوران الدموي ويستمر حتى يختفي الدواء من الجسم أما الامتصاص فيبدأ في أول المنحني ويتوقف في الجزء الهابط من المنحني.

تعاريف تبين العلاقة بين حركية الدواء والتأثير الدوائي: PK-PD Relationship

المنحني تركيز- زمن يسمح لنا بتعريف بعض المعاملات المتعلقة بالدواء:

- MEC (Minimum Effective Concentration): التركيز الأدنى الفعال: التركيز الأدنى للدواء الذي يبدأ عنده التأثير الدوائي بالظهور.
- MSC (Maximum Safe Concentration): التركيز الأعلى الآمن: التركيز الأعلى للدواء الذي يبقى ضمنه الدواء آمناً دون ظهور التأثيرات السمية.
- MTC (Minimum Toxic Concentration): التركيز السمي الأدنى: التركيز الأدنى للدواء الذي تبدأ عنده التأثيرات السمية للدواء بالظهور.
- Onset time: زمن بدء التأثير: الزمن اللازم حتى يبلغ الدواء التركيز الأدنى الفعال والذي تبدأ عنده التأثيرات الدوائية بالظهور.

Offset time: زمن انتهاء التأثير: الزمن الذي ينخفض عنده تركيز الدواء إلى التركيز الأدنى الفعال والذي تختفي عنده التأثيرات الدوائية.

- Duration of effect: مدة التأثير: المدة الزمنية التي يبقى خلالها تركيز الدواء أعلى من التركيز الأدنى الفعال، أي الزمن الذي يبقى فيه الدواء فعال.
- النافذة العلاجية (Therapeutic Index) Therapeutic Window: المجال من التراكيز الدوائية التي يكون فيها الدواء بين الـ MEC والـ MSC وكلما كان أكبر كان الدواء أكثر أماناً.
- شدة التأثير الدوائي:Therapeutic effect intensity: مصطلح يشير إلى تزايد شدة تأثير الدواء مع ارتفاع تراكيزه البلاسمية (الحالة العامة: نتيجة انشغال عدد أكبر من مستقبلات الدواء)
- Cp Max:التركيز الأعظمي (القمي): التركيز البلاسمي الأعظمي الذي يصل إليه الدواء في الدم.
- T max: زمن التركيز الأعظمي: الزمن اللازم حتى يصل الدواء إلى التركيز البلاسمي الأعظمي

تطبيق 1:

مريضة وزنها 50كغ، أعطيت صاد حيوي بجرعة 6 مغ/كغ.

أخذت عينات دم بفواصل زمنية مختلفة وبمعايرة الدواء في

البلازما تم الحصول على المعطيات التالية:

Time (h)	0.25	0.50	1.00	3.00	6.00	12.00	18.00
Cp (µg/ml)	8.21	7.87	7.23	5.15	3.09	1.11	0.40

المطلوب:

1- رسم المنحني على ورق نصف لوغاريتمي

2- تحديد طريقة إعطاء الدواء

3- حساب الـ AUC بطريقة أشباه المنحرفات

4 - يعتبر هذا الصاد الحيوي غير فعال إذا كانت التراكيز البلاسمية

أقل من 2 مكغ/مل، ما هي مدة التأثير لهذا الدواء؟

5- احسب حجم التوزع، العمر النصفي لإطراح الدواء، وثابت

سرعة إطراح الدواء

تطبيق 2:

قامت شركة فينوس venus باصطناع دواء جديد. تم إعطاء الدواء (فموياً) بجرعة 250 ملغ إلى مجموعة من الطلاب بعمر 21-29 سنة، والوزن الوسطي لهم كان حوالي 60 كغ. تم سحب عينات دموية بأوقات مختلفة بعد إعطاء الدواء وعوير الدواء في البلاسما فحصلنا على المعطيات التالية:

Time (h)	0	1	2	3	5	7	9	12	18	24	36	48	60	72
Cp (µg/ml)	0	1.88	3.05	3.74	4.21	4.08	3.70	3.02	1.86	1.12	0.40	0.14	0.05	0.02

المطلوب:

1- إذا علمت أن التأثير الأدنى الفعال لهذ الدواء في البلاسما هو 2.3 µg/ml، ما هو:

a. الـ onset time لهذا الدواء ؟

b. مدة تأثير هذا الدواء؟

2- ماهو العمر النصفي للاطراح لهذا الدواء؟

3- ماهو Tmax لهذا الدواء؟

4- ماهو Cp max لهذا الدواء؟