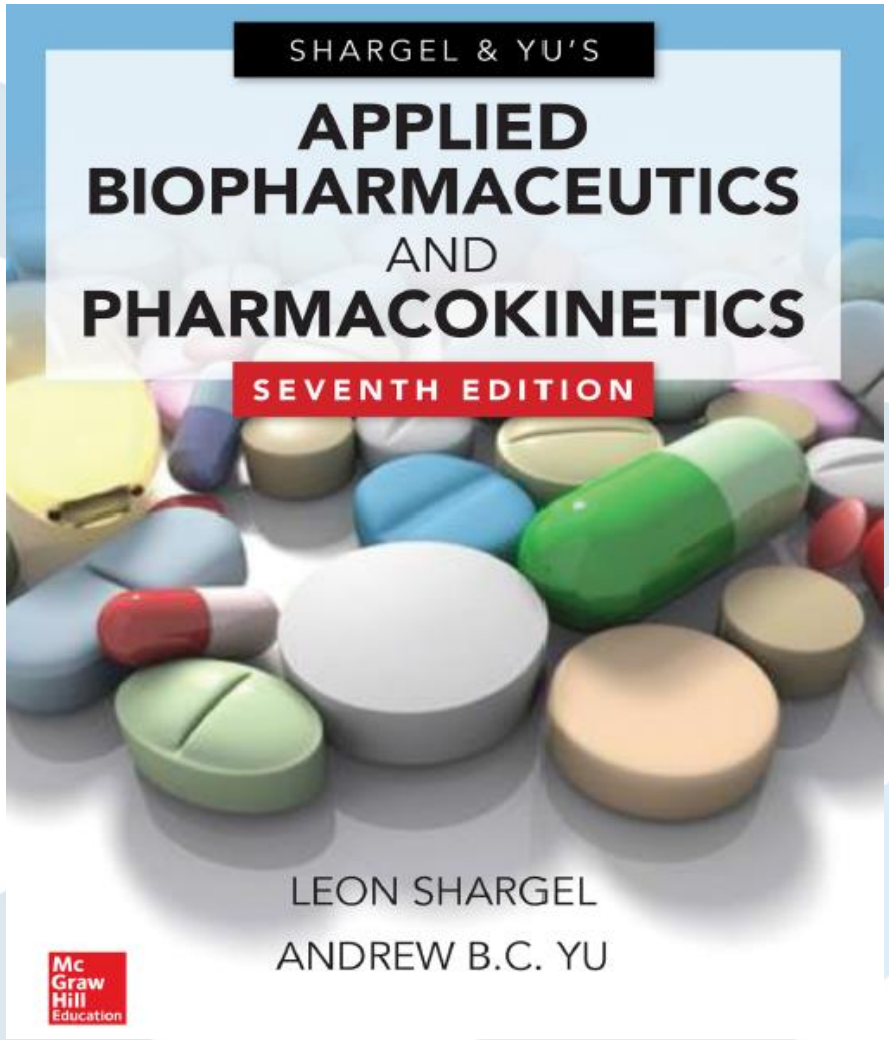


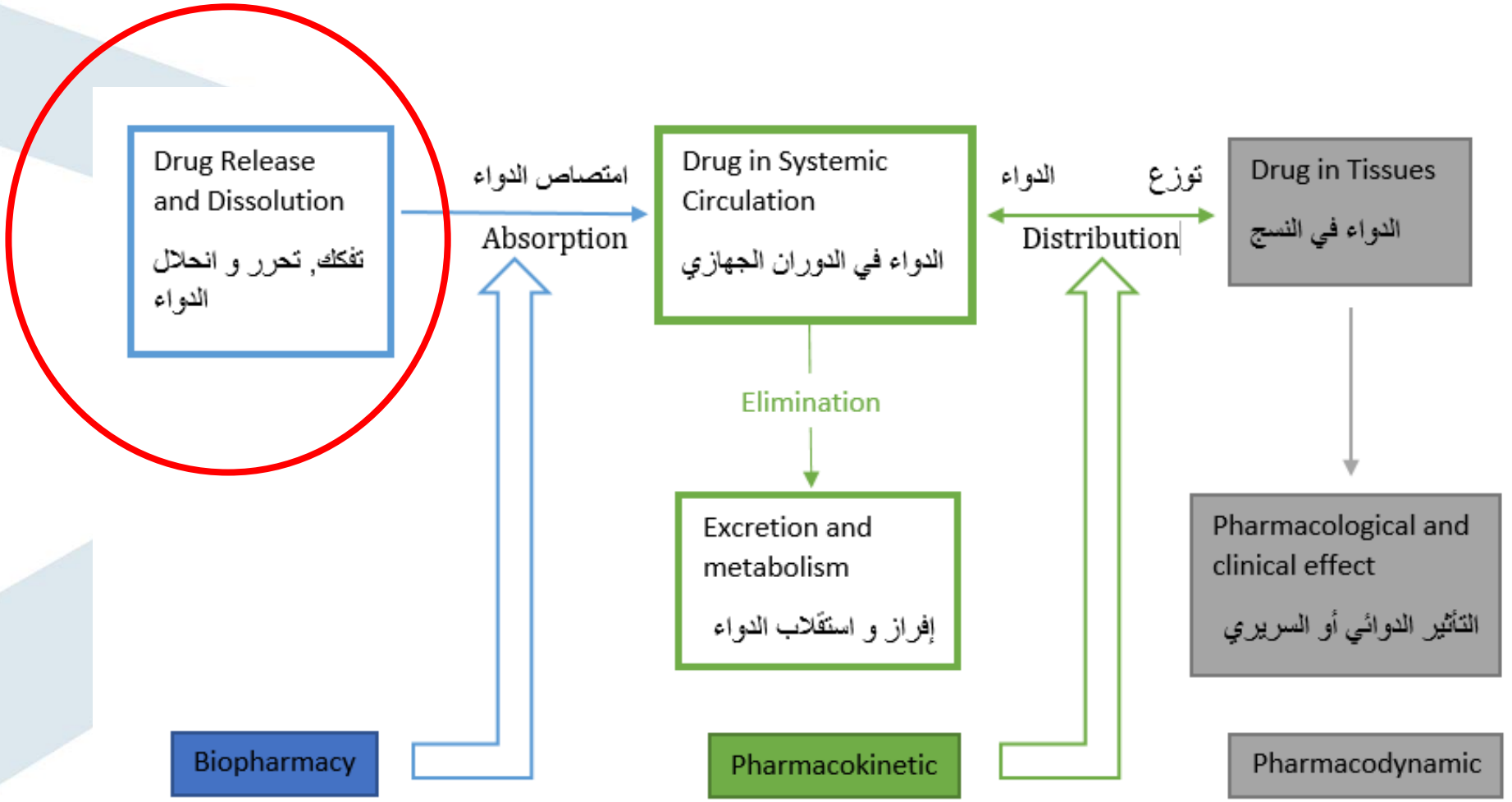
جَـامعة المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

الصيدلة الحيوية والحرائك الدوائية

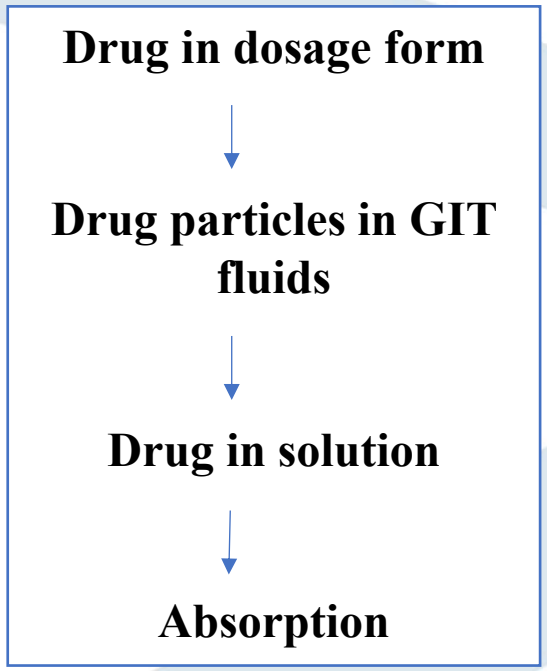
كلية الصيدلة

العام الدراسي 2025-2026

Three Phases



Biopharmacy Definition



- 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.

- دراسة تفكك و تحرر و انحلال الدواء حتى لحظة بدء الامتصاص أي إيصال الدواء إلى الجهاز الدوراني

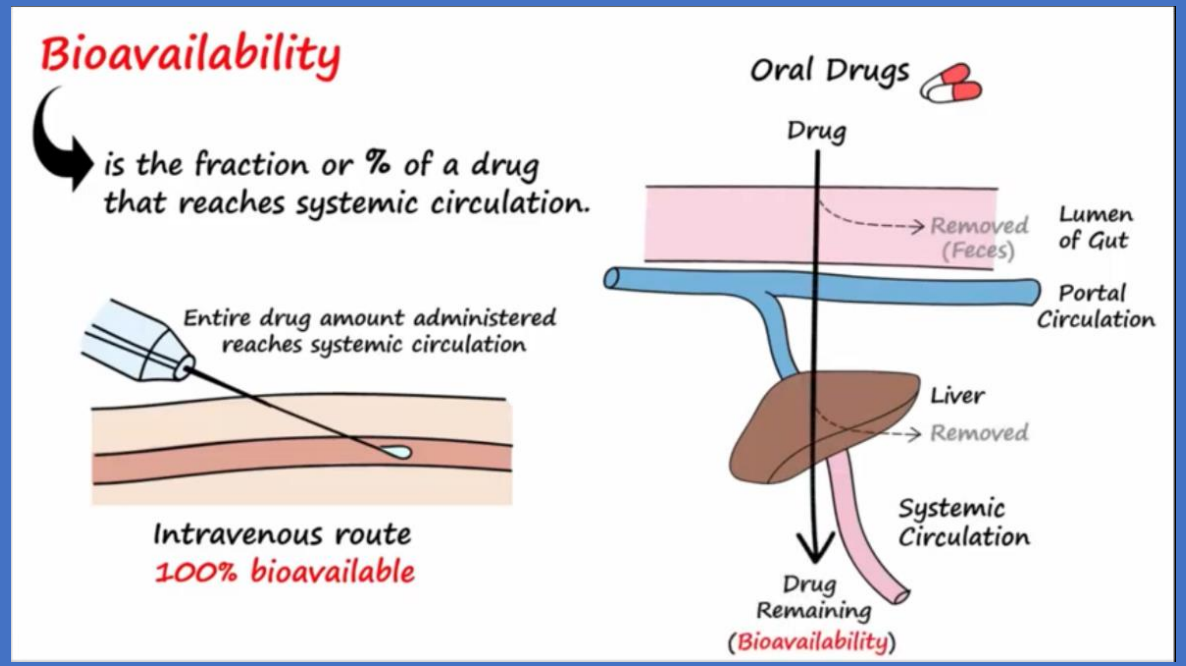
- الاهتمام الرئيسي للصيدلة الحيوية هو **التوافر الحيوي Bioavailability** و الذي يدلنا على سرعة و مدى توافر العنصر الفعال في موقع التأثير فهو **المعيار** لتقييم مدى تأثير كل من خصائص المادة الدوائية و الشكل الصيدلاني و طريقة الإعطاء على إيصال الدواء.

Biopharmacy Definition

- الإعطاء الوريدي ذو توافر حيوي 100%
- الإعطاء خارج وريدي كالحقن العضلي فإن (التأثير الموضعي المخرش و سرعةالانحلال و الامتصاص) ستؤخذ بعين الاعتبار
- الإعطاء الفموي (المرور الكبدي الأول)
- الإعطاء الفموي (التخرب بأنزيمات الكبد أو الأنبوب الهضمي، أمثلة:

✓ Propranolol الحل تعديل الجرعة

✓ Insulin الحل تغيير طريقة الإعطاء إلى حقن

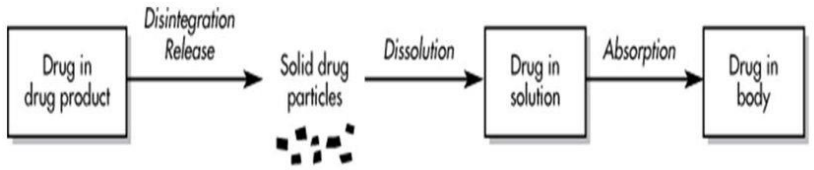


العوامل المؤثرة على الامتصاص Absorption

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

- تفكك و تفتت الشكل الصيدلاني و تحرر الدواء. Disintegration and subsequent Release (تستثنى حبوب المص و المعدة للمضغ و ذات التأثير المديد)
- انحلال الدواء في الوسط المائي للعضوية Dissolution in aq. Enviroment
- 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.

نظام التصنيف الصيدلاني (BCS)

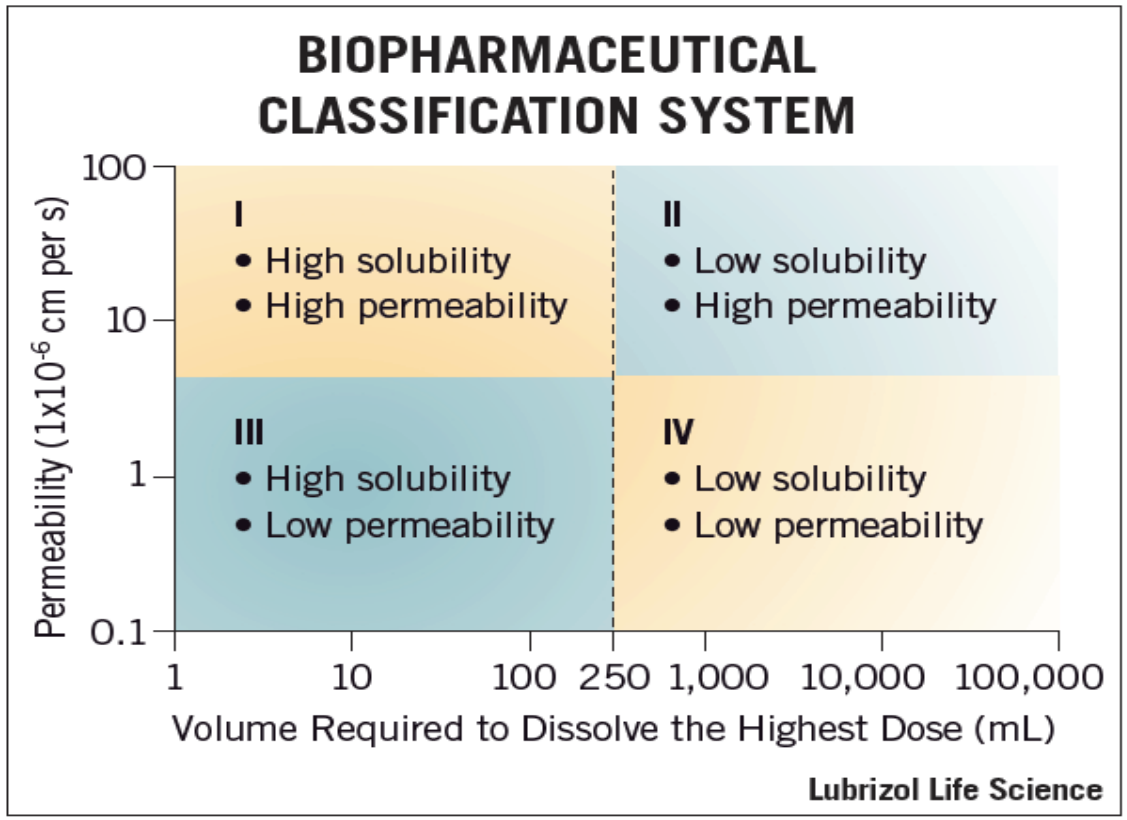
التصنيف الأول BCS Class I مركبات ذات انحلالية عالية في جميع قيم pH للجهاز الهضمي و ذات نفوذية عالية من أمثلتها propranolol, verapamil, Metoprolol

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 نفودية محدودة و انحلالية ضعيفة حيث يوجد صعوبة في صياغة شكل صلب سريع التحرر قادر على إعطاء توافر حيوي ثابت لذا لابد من صياغة شكل صيدلاني بطريقة إعطاء أخرى.

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

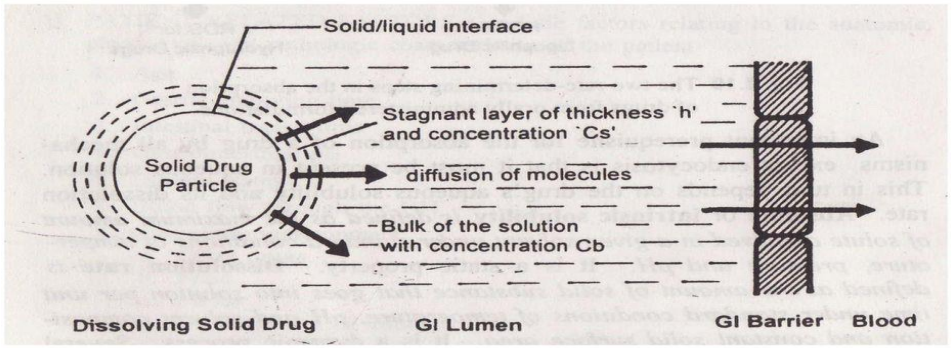


الانحلال و الانحلالية
(Dissolution & Solubility)

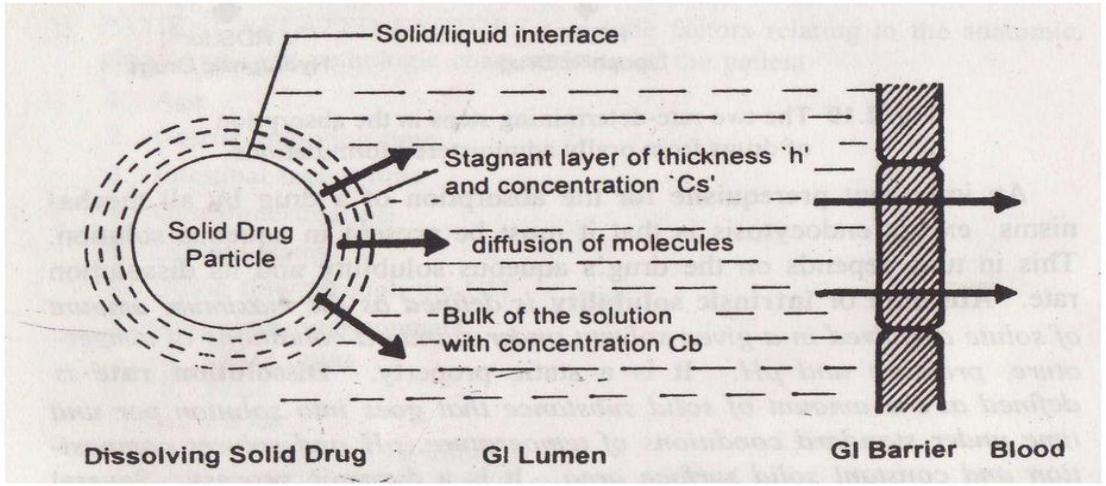
- الانحلال Dissolution هي **العملية** من خلالها تصبح المادة الدوائية الصلبة منحلة في محل ما (الوسط المائي للعضوية الحية مثلا")
- الانحلالية Solubility هي **الكتلة** من المادة الدوائية المنحلة في كتلة أو حجم معين من المحل عند درجة حرارة معينة.
- حسب **Noyes and Whitney (1897)** فإن انحلال المادة الدوائية يمر بمرحلتين

1. عملية انحلال الدواء على سطح الأجزاء الصلبة مشكلا" 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



Diffusion layer model/ Film theory



- **<u>علاقة Noyes Whitney لسرعة الانحلال:</u>**

$$dC / dt = (D.A / h) (C_s - C)$$

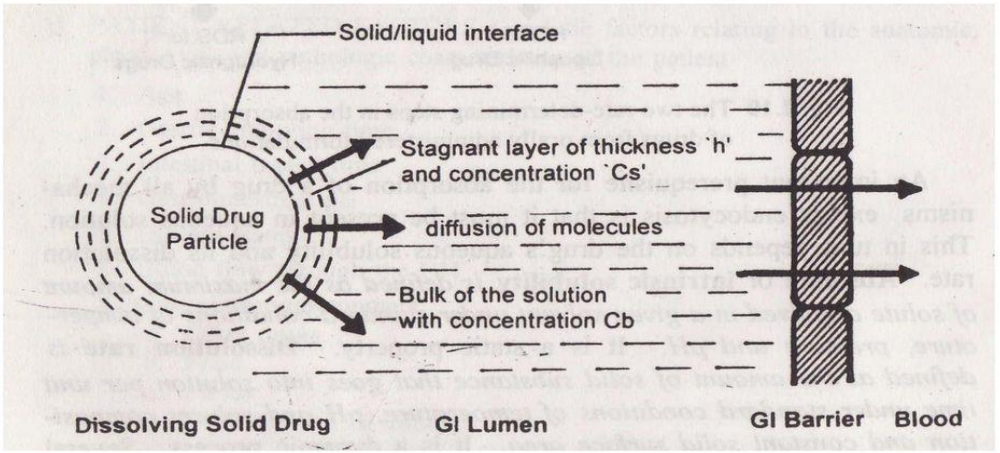
- **dC / dt : سرعة الانحلال**
- **D: ثابت سرعة الانتشار للدواء من الطبقة الراكدة إلى المحل**
- **A: مساحة سطح الجزء الصلب**
- **h: سماكة الطبقة الراكدة**
- **C_s: تركيز الدواء في الطبقة الراكدة**
- **C: تركيز الدواء في المحل**

العبور عبر الأغشية الخلوية قانون Fick's Law للانتشار

$$dQ / dt = (D. A. K / h) (C_{GI} - C_P)$$

- 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

Diffusion layer model/ Film theory



العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

- عوامل متعلقة بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الدوائية الفعالة:

الانحلالية و ال pH :

- معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة تتغير درجة الانحلالية نتيجة تغير درجة التشرد
- عادة الدواء القلوي أكثر انحلالية في الوسط المعدي الحمضي مشكل ملح منحل فيه
- بينما الدواء الحمضي أكثر انحلالية في الأمعاء مشكل ملح منحل في الوسط القلوي

- **الانحلالية و ال pH و الامتصاصية:**

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" (pKaأكبر 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

العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

- عوامل متعلقة بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الدوائية الفعالة:

الثباتية وال pH :

- مخطط ثباتية الدواء مقابل قيم pH مختلفة (دراسة في الزجاج لتفكك الدواء أو تخربه في وسط حمضي أو وسط قلوي) يمكننا من التنبؤ بإمكانية تخرب الدواء سواء خلال التخزين أو في الأنبوب الهضمي و بالتالي العمل على تجنب ذلك.
- كمثال مخطط ثبات معتمد على ال pH للإريثرومايسين 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" أو ستئيرات الأريترومايسين لحمايتها من التخرب بحموضة المعدة.

العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

$$dC / dt = (D.A / h) (C_s - C)$$

- عوامل متعلقة بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الدوائية الفعالة:

أبعاد الأجزاء و الامتصاصية:

- بما أن الانحلال يحدث على سطح الأجزاء المنحلة للدواء وبالتالي كلما زادت مساحة السطح كانت سرعة الانحلال أكبر.
- زيادة مساحة سطح التماس A عن طريق إنقاص أبعاد الجزيئات بالطحن أو التنعيم
- أدوية مثل Griseofulvin, Nitrofurantoin, many Steroids ذات انحلالية ضعيفة في الماء فإن **إنقاص 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 على سطح الجزئيات و بالتالي انحلال المادة الدوائية.

العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

- عوامل متعلقة بالخصائص الفيزيائية الكيميائية للمادة الدوائية الفعالة:

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 (α ، β) 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".
- غالبا" الأشكال البلورية (أكثر ثباتية) لكن تكون ذات انحلالية في الماء أقل من الأشكال الغير بلورية Amorphous forms تؤدي إلى امتصاص غير كامل للدواء.

- كما و تغيير الشكل البللوري قد يسبب مشاكل خلال تحضير الشكل الصيدلاني كأن يسبب تغيير الشكل البللوري كسر في المضغوطة أو حتى يمنع ضغط الحثيرات لتشكيل مضغوطة 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 Anhydrus.
- في حين انحلال Ampicillin Anhydrous أسرع من انحلال ال Ampicillin trihydrate مما يجعله أعلى امتصاصية.

العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

- **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 مزلقة كارهة للماء** Hydrophobic Lubricant مثل عند استعمال شمعات المغنزيوم بكميات كبيرة تسبب نفور الماء و بالتالي تخفض من سرعة انحلال الدواء ومن سرعة امتصاصه.
- **العوامل الفعالة سطحيا"** Surfactants بتراكيز محسوبة قليلة فعالة فإنها تنقص من التوتر السطحي و تزيد من معدل انحلال الدواء بينما استعمالها بتراكيز عالية أعلى من التركيز المذيلي الحرج يجعلها تميل لتشكيل المذيلات Micelles مع الدواء و انقاص سرعة انحلال الدواء.

- **عوامل متعلقة بطبيعة السواغات المستخدمة:**
- 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 مزيدا" سرعة انحلاله.
- بعض السواغات في الصيغة يمكن أن تتفاعل بشكل مباشر مع الدواء مشكلة **معقدات منحلة أو غير منحلة** في الماء. كمثال: التتراسيكلين يشكل مع سواغ كاربونات الكالسيوم معقد تتراسيكيلين الكالسيوم غير المنحل في الماء مما يخفض من سرعة انحلاله و امتصاصه.
- تشكيل معقدات مع السيكلوديكسترين (السكريات الحلقية) المنحلة في الماء.

العوامل المؤثرة على انحلال وتحرر الدواء من الشكل الصيدلاني الصلب:

- <u>عوامل متعلقة بطريقة صياغة وتحضير الشكل الصيدلاني:</u>

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

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

محاليل >معلقات > كبسولات >مضغوطات >مضغوطة ملبسة