گروه جزوه نویسی داروسازی ۹۴

نام درس :

استاد: دکتر کوچک **جلسه:** اول

نویسندگان: سپیده موحدیان **تاریخ:** ۱۱/۲۹

تامین جزوات دانشگاهی: iranpuyesh .ir

بیوفارمسی علمی است که در رابطه با چگونگی اثر ویژگی های فیزیکوشیمیایی ماده موثره و شکل دارو و روش تجویز روی خواص فیزیولوژیکی بدن. بنابراین بیوفارمسی یک پل ارتباطی بین فرمولاسیون دارو،ماده موثره،راه تجویز با اثرات درمانی ، فارماکولوژیکی دربدن و اثرات توکسیکولوژی است.

industrial pharmacy ⟷ رابط بین صنعت داروسازی و کلینیکال فارمسی و فارماکولوژی و توکسیکولوژی

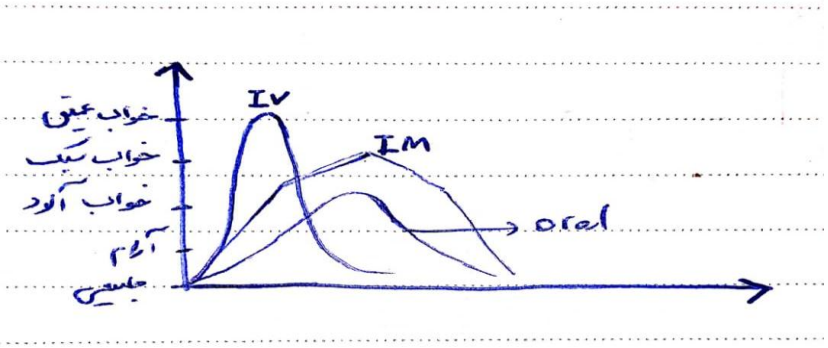
دارویی که ما میسازیم بسته به اینکه ماده موثره چه چیزی باشد و چه خصوصیاتی داشته باشد و شکل و فرمولاسیون دارو و راه تجویز، اثرات متفاوتی دارد.

مثلا فنوباربیتال سدیم که دارویی خواب آور است را از سه راه وریدی و عضلانی و خوراکی تجویز کردند و اثرات دارویی آن را بررسی کردند.

بعد از تجویز وریدی مشاهده کردند که فرد یکدفعه به خواب عمیق فرو رفته و بعد سریعا اثر دارو ازبین رفته و سریعا از خواب بیدارشده است.

نکته : یک دارو بسته به شکل دارو و راه تجویز از لحاظ ابعاد زیر باهم متفاوت اند(اگر دوز مشابهی را بدهیم): شروع اثر ، دوام اثر ، شدت اثر و نوع اثر

خب حال چرا در تجویز وریدی یکدفعه خواب عمیق می دهد؟ چون مستقیما وارد سیستم گردش خون سیستمیک می شود و سریع تر هم وارد اعضایی ازقبیل کبد و کلیه شده و سریع هم دفع می شود.



خب حال چرا در تجویز وریدی یکدفعه خواب عمیق می دهد؟ چون مستقیما وارد سیستم گردش خون سیستمیک می شود و سریع تر هم وارد اعضایی ازقبیل کبد و کلیه شده و سریع هم دفع می شود.

در تزریق عضلانی مدتی طول می کشد تا از عضله وارد خون شود و تدریجی غلظتش بالا می رود و اثراتش هم بصورت تدریجی افزایش می یابد.در این نوع تزریق هیچ وقت غلظت تا اندازه ای که با وریدی ایجاد می شود،بالا نمی رود چون هم زمان با جذب تدریجی، عمل دفع هم انجام می شود. اینجا اول خیلی سریع و شارپ ابتدا بالا می رود و بعد آهسته.علت؟ یکی از دلایل این اتفاق گرادیان غلظتی است و دلیل دیگر این است که در ابتدا ما فقط مرحله جذب را داریم و هنوز چیزی وارد خون نشده که دفع شود وبنابراین بسرعت بالا می رود.درمرحله ی بعدی غلظت نمی تواند مثل قبل بالا رود،یکی بخاطر گرادیان غلظتی و یکی هم بخاطر اینکه در اینجا مقدار درخون زیادشده و می تواند به سرعت هم دفع شود و بنابراین شیب دراین قسمت کم می شود.

در تزریق عضلانی اوج اثر خواب سبک است درحالیکه در وریدی خواب عمیق داشتیم.

زمان اوج اثر در عضلانی بازه طولانی تری نسبت به وریدی دارد. دوام اثرهم درعضلانی نسبت به وریدی بیشتر است.بنابراین راه تجویز روی شروع اثر،دوام اثر و شدت اثر تاثیرگذار است.

نمودار مربوط به تجویز خوراکی راهم درنمودار می بینید که ابتدا آهسته بالا رفته،بعد سریع و بعد مثل قبلی پایین آمده است. علت؟زیرا سرعت جذب درنواحی مختلف دستگاه گوارش متفاوت است.ممکن است درقسمت ابتدایی درمعده بوده و جذب آهسته داشته و بعد در روده یکدفعه جذب زیاد شده و اثرات

را بیشتر می بینیم.برگشت هم شبیه قبلی می شود یعنی ابتدا حذف کمی بیشتراز جذب است و بعد فقط حذف داریم.

این مباحث،پروسه هایی هستند که ما بررسی می کنیم و علت هارا از طریق بیوفارمسی و کینتیک پاسخ می دهیم.

در مورد نوع اثر هم دیده شده که مثلا یک دارو وقتی بصورت خوراکی تجویز می شود یک اثر دارد و از راه وریدی اثر دیگری را نشان می دهد. مثلا isoproterenol از راه وریدی اثرات تاکی کاردی ایجاد می کند و دوز مشابهش از راه خوراکی فقط گشادکننده برونش است.درواقع بیوفارمسی مشخص می کند که چگونه خواص فیزیکوشیمیایی دارو وفرمولاسیون و شرایط فیزیولوژیکی مسیر تجویز بر مقدار و سرعت داروی جذب شده اثر می گذارد.

وسیله کاری و ابزار بیوفارمسی و چیزی که علت هارا دقیق توجیه کند، فارماکوکینتیک است.

نام فارماکوکینتیک از دو واژه تشکیل شده است؛ فارما به معنی دارو و کینتیک یعنی علم حرکت.و فارماکوکینتیک یعنی علم حرکت دارو دربدن.

مسیرهای حرکتی دارو شامل Absorption یا جذب،Distribution یا توزیع درکل بدن ، Metabolism و Excretion است.

یعنی یک دارو از محل تجویز وارد جریان عمومی خون می شود(absorption) بعد از خون شروع می کند به توزیع شدن دربافت های مختلف(Distribution)همزمان با این پروسه شروع می کند به رفتن به یک سری اجزای دفعی مثل کبد(متابولیسم)،کلیه (دفع به صورت سالم و دست نخورده) و متابولیت ها هم دوباره از کبد وارد کلیه می شوند و دفع می شوند. پس یکسریExcretion خود داروی اصلی را داریم و یکسری هم Excretion متابولیت ها. به کل این پروسه ADME گویند و به کینتیک آن

KADME میگویند. این پروسه ها همه، هم زمان انجام می شوند و علم فارماکوکینتیک سرعت و میزان این مراحل را می سنجد.

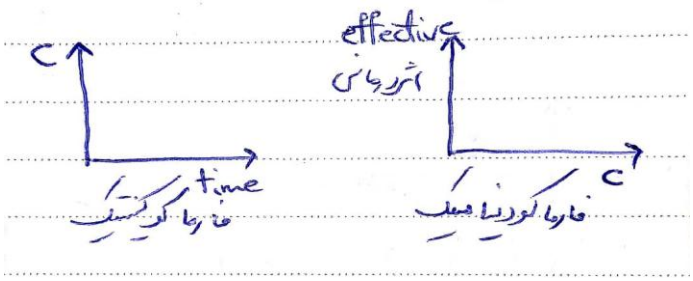
اثر دارو درمرحله ی Distributionمشخص می شود. اگر توزیع دارو به بافت اثرباشد ما اثر درمانی را میبینیم، اگربه بافت جانبی باشد ما اثر جانبی را می بینیم.

به متابولیسم وExcretion ، Elimination یا حذف می گویند و به Distribution و Metabolismو Excretion ، Disposition یا سرنوشت دارو می گویند.

بیشتر فرمولاسیون های دارویی ما اثرشان درمرحلهabsorption است یعنی ما دارویی که تجویز کردیم بسته به ویژگی های فیزیولوژیکی دراین مرحله اثر می گذارد ولی بعداز اینکه جذب شد و وارد خون شد دیگر مولکول دارو می شود و برای سرنوشت بعدی آن فرقی نمی کند چگونه به خون رسیده باشد.(البته این برای داروهایی است که فرمولاسیون سنتی دارند)

درسیستم های نوین چنانچه مدل به نحوی باشد که دارو همراه با حاملش درخون حرکت کند کینتیک آن متفاوت می شود.مثلا قراردادن دارو درون گلبول قرمز، اتصال دارو به لیپوپروتئین LDL و .. . بنابراین بسته به حاملی که دارو را انتقال می دهد سرنوشتش هم تغییر می کند.

اتصال دیگری داریم به نام فارماکودینامیک ، که به طور کلی اثر دارو بر رسپتورها یا بدن تعریف می شود. فارماکودینامیک در واقع ارتباط بین غلظت در محل اثر و اثر درمانی را بررسی می کند درحالیکه فارماکوکینتیک رابطه بین غلظت و زمان را بررسی می کند.



صحبت فارماکودینامیک این است که مثلا مکانیسم اثر رسپتور چیست ؟ دارو چگونه بر رسپتور اثر می گذارد و در واقع کاری به سرعت حرکت و سرعت جذب و .. ندارد و بیشتر به اینکه غلظت دارو چقدر باشد که مقدار خاصی اثر ببینیم کار دارد و خیلی وقت ها میبینیم که مثلا در یک فردی غلظت دارو در خونش با فردی دیگر برابر است ولی اثراتشان متفاوت است که میفهمیم این ها اختلافاتشان فارماکودینامیکی است.

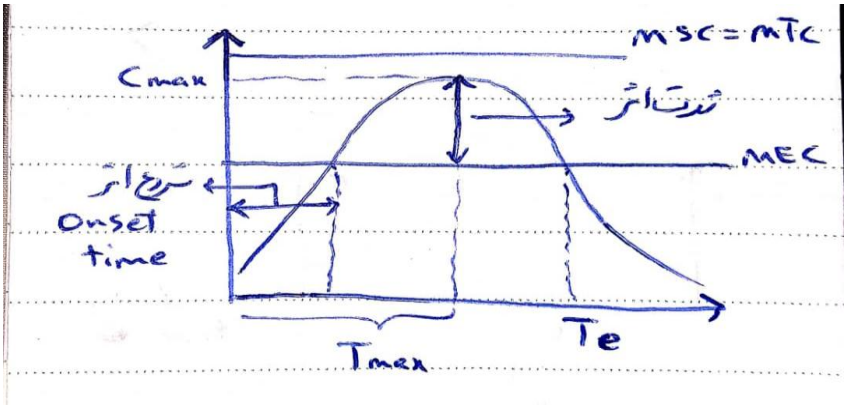
علم جدیدی آمده که این دو مفهوم را باهم بررسی می کند که به آن PKPD می گویند.

که به زمان و اثر توجه دارد و هردو را هم زمان بررسی می کند.

اینکه می گوییم فارماکوکینتیک اثر بدن بر دارو است به این دلیل است که اگر مولکول دارو سالم وارد بدن شود ، فیزیولوژیک بدن است که دارو را جابجا می کند و تحت تاثیر قرار می دهد.(با تولید سیستم های جدید این تعریف ناقص و کلی است.)

نموداری داریم که همیشه در فارماکوکینتیک ان را استفاده می کنیم تحت عنوان plasma level time curve یا منحنی غلظت پلاسمایی درمقابل زمان.

به طور تیپیک اگردارویی را از راه غیر وریدی تجویز کنیم نمودارش مطابق شکل زیر می شود و ما میتوانیم مرزهایی را برایش تعریف کنیم یکی minimum effective concentration (MIC) و maximum safe concentration (MSC) یا minimum toxic concentration(MTC)



وقتی دارویی را تجویز می کنیم شروع می کند به جذب شدن و تا موقعی که غلظتش به مرز MEC نرسد ما اثری از آن نمی بینیم. MEC غلظتی است که در غلظت بیشتر از آن اثر درمانی مشاهده می شود.بعد از آن غلظت شروع به بالا رفتن می کند و درنهایت پایین می آید. شدت اثر،مقدار فاصله ای است که از MEC می گیریم(فاصله MEC و حداکثر غلظت ما)

حداکثر غلظت (C max) و Intensity (شدت اثر) در نمودار مشخص شده اند.

به مدت زمانی که طول می کشد تا به Cmax برسیم t max میگویند و به زمانی که طول می کشد تا به MECبرسیم شروع اثر یا Onset time میگویند.Te یا terminal effect (خاتمه اثر)هم رو نمودار مشخص شده است.

دوام اثر (Duration time) برابر است با Te منهای To

AUC(Area under curve) یا سطح زیر منحنی هم بیانگر میزان جذب داروست.

یه سوال ؟ می خواهیم ببینیم اختلافات فردی بین دونفر میتواند ناشی از چه چیزی باشد؟ دوز مشابه از دارو را به دونفردادیم و اثرات درمانی در دونفر متفاوت بوده است.چرا؟

برای اینکه بفهمیم این تفاوت فارماکودینامیکی است یا فارماکوکینتیکی ابزارمان چیست؟

کاری که می کنیم این است که غلظت خونی دارو را در افراد اندازه می گیریم (در مدت زمان مشخص). غلظت خونی در فرد A و B ممکن است مساوی یا نامساوی باشد.

اگرغلظت ها مساوی بودند ولی اثرات متفاوت تفاوت آن ها ناشی از فارماکودینامیک است که مثلا وابسته به این است که دارو دررسپتور ها چگونه واکنش داده است و ...

اما اگر که غلظت ها متفاوت بودند می فهمیم که این اختلاف فارماکوکینتیکی بوده است یعنی در جذب ، توزیع و یا دیگر مراحل متفاوت بودند و درنتیجه اثر درمانی متفاوتی هم دارند.

ابزاری که فارماکوکینتیک استفاده می کند چیست؟در اینجا ما به نمونه هایی نیازداریم که که محاسباتمان را براساس آن انجام دهیم که این نمونه های مهم غلظت پلاسمایی ، غلظت تام ، غلظت سرمی خون و .. هستند که وابسته به نوع داروست که پلاسما یا کل خون را بگیرند.(مثلا اینکه دارو چقدر پروتئین بایندینگ دارد و ..)

به جز خون از ادرار(خون و ادرار از همه مهم تر هستند) ، پوست ، اشک چشم ، بزاق ، شیرمادر و بطور کلی بافت ها(درپزشکی قانونی یا برای دام ها) استفاده می شوند و دارو در آن ها تعیین مقدار می شود.

کاربرد فارماکوکینتیک : تنظیم دوز داروها ، طراحی فرمولاسیون بهتر ،تعیین علت اختلافات فردی،تعیین دوز برای افرادخاص مثلا بیماران کلیوی،پیش بینی غلظت دارو در دوز های مکرر ، تعیین علت مسمومیت و راه های درمان، پیداکردن روش هایی برای افزایش جذب و افزایش اثر ، کاهش اثرات جانبی داروها ،تعیین اثر غذا بر سرنوشت دارو، تعیین تعداد دفعات مصرف(تعیین دستوردارو) ، تعیین راه تجویز و مثلا سرعت قطرات برای سرم تراپی، پزشکی قانونی ، دامپزشکی و پیش بینی مقدار تجمع دارو دربدن دام ها ، تعیین مکانیسم های KADME ، پیدا کردن علت تغییر KADME دربیماری ، محاسبه میزان پروتئین بایندینگ،تعیین TDM (therapeutic drug monitoring) یا پنجره درمانی ، تعیین فراهمی زیستی و نیمه عمر و شروع و خاتمه اثر دارو ، سرعت هر یک از مراحل ADME ،تعیین Cmax و t max و Duration time ، مکانیسم تداخل داروها و پیشنهاد طراحی مولکول های دارویی بهتر (خسته نباشی کینتیک دلاور ☺)

چیزی از درجات واکنش ها یادتون میاد؟ درجات صفر ، یک ، دو ، سه را داشتیم ولی دربیوفارمسی فقط درجات صفر و یک را استفاده می کنیم.

فرض کنیم یک ماده دارویی به اسم A داریم که به مرور زمان تبدیل به ماده B می شود. A دائما کم می شود و B دائما زیاد می شود.حال اگر سرعت تغییرات را برمبنای A بنویسیم. روابط زیر را داریم :

$A \rightarrow B$ $\quad \frac{dA}{dt} = rate \rightarrow$ سرعت تخریب

$$rate = \frac{C_{A_2} - C_{A_1}}{t_2 - t_1}$$

t (h)	C_A mg/ml	C_B mg/ml
۰	۱۰ ۱۰۰ = C_0	۰
۲	۸۰	۲۰
۴	۱۰ ۶۰	۴۰
۶	۴۰	۶۰
۸	۱۰ ۲۰	۸۰
⋮	⋮	⋮

$\Rightarrow$ rate ثابت است

$\downarrow$

کینتیک درجه صفر (zero order)

$$rate_{\text{دوازده ساعت تا ۲}} = \frac{۸۰ - ۱۰۰}{۲} = -۱۰ \ mg/ml.h$$

$$\frac{dA}{dt} = -K_0 \qquad \frac{dB}{dt} = K_0$$

کاربرد بیشتری دارد.

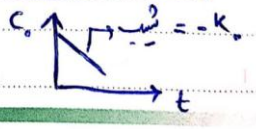
رابطه بین غلظت و زمان $\downarrow$

$$C \sim t \xrightarrow{\text{انتگرال}} \int_0^t dc = -K_0 \int_0^t dt$$

$$[C]_0^t = -K_0 [t]_0^t$$

$$C - C_0 = -K_0 (t - 0)$$

معادله درجه صفر $\leftarrow$ $\boxed{C = C_0 - K_0 t}$



چه واکنش های درجه صفری میشناسید؟ درکینتیک آهسته رهش ایده آل ما این است که کینتیک درجه صفر داشته باشیم. مثال دیگر فرم های استنشاقی ،انفوزیون ها درسرم تراپی

محاسبه نیمه عمر $\quad t = t_{\frac{1}{2}} \rightarrow C = \frac{C_0}{2}$

$$\frac{C_0}{2} = C_0 - K_0 t_{\frac{1}{2}} \longrightarrow \boxed{t_{\frac{1}{2}} = \frac{C_0}{2K_0}}$$

$\leftarrow$ معادله نیمه عمر که تابع غلظت اولیه است.

در مثال قبل $K_0 = ۱۰$ $\leftarrow$ اگر $C = ۱۰۰۰$ باشد نیمه عمر ۵۰ ساعت می شود. در مثال با غلظت ۱۰۰ بود پس نیمه عمر ۵ ساعت بود.