



استاد: دکتر مخمل زاده

موضوع جلسه :

نویسندگان: سمیرا جعفری/عاطفه اخترشناس

تاریخ: 97/11/28

تامین جزوات دانشگاهی: iranpuyesh.ir

• منابع:

- Gibaldi, biopharmaceutical and clinical pharmacokinetics

- Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems

- کتاب بیوفارمسی و کینتیک داروها ، تالیف دکتر حسن زاده و دکتر غلامزاده

- کتاب بیوفارمسی و اصول فارماکوکینتیک در درمان بیماریها، تالیف دکتر امین رستمی

-

فارماکوکینتیک: از زمانیکه دارو وارد بدن میشود دچار سرنوشتی است که ما آن را در فارماکوکینتیک بررسی میکنیم که شامل مراحل جذب-توزیع-متابولیسم و دفع میباشد(اثر بدن بر دارو)

بیوفارمسی: مطالعه رابطه بین خصوصیات های فیزیکوشیمیایی یک دارو، شکل دارویی، راه تجویز دارو با اثرات فارماکولوژیکی و در نتیجه اثرات درمانی آن میباشد.(بررسی فارماکوکینتیک و ارتباط با درمان)

یکی از اجزا اصلی بیوفارمسی بررسی فارماکوکینتیک داروست.

در فارماکوکینتیک ما به بررسی مقدار و سرعت انجام هریک از فرایندها میپردازیم.

فرض کنید دارویی با متابولیسم کبدی و اشباع پذیر داریم اگر این دارو با سرعت بسیار زیاد و حجم زیاد جذب شود آنزیم کبدی بلافاصله اشباع شده و دیگر متابولیزه نمیشود پس غلظت داروی دست نخورده در بدن شروع به بالا رفتن میکند اما اگر همین دارو با سرعت کندتری جذب شود دیگر اشباع نداریم و غلظت مادهی دست نخورده درون خون خیلی بالا نمیرود (اگر خیلی بالا بره عوارض سمی ایجاد میکند) اگر آنقدر کند جذب شود که سرعت دفعش از جذبش بیشتر شود غلظت درمانی اش در خون هیچ وقت به حد مورد نظر نمیرسد. پس در فارماکوکینتیک علاوه بر سرعت ،حجم یا مقدار انجام واکنش هم مهم است. در کینتیک فقط ماده دست نخورده مورد بررسی نیست اگر دارو در بدن متابولیزه شود، متابولیسم فعال و دارای اثرات درمانی بود باید کینتیک متابولیت هم مورد بررسی قرار گیرد. اما اگر دارویی متابولیت هایش هیچگونه فعالیت درمانی نداشت به کینتیک متابولیت کاری نخواهیم داشت.

پس بیوفارمسی و فارماکوکینتیک کاملاً بهم مربوط هستند، فارماکوکینتیک بخشی از بیوفارمسی است بخش دیگر آن فارماکودینامیک (اثر دارو بر بدن) است.

فارماکودینامیک: اثری که دارو بر رسپتورها، سلولها، اندامک و اندام بدن میگذارد تا بیماری را درمان کند.

کاربرد فارماکودینامیک در بیوفارمسی:

1) معرفی داروی جدید

2) تهیه اشکال دارویی مختلف با اثرات دلخواه در زمان مناسب و ایجاد غلظت درمانی در محل اثر

3) بررسی فراهمی زیستی داروها و تعیین فرمولاسیون مناسب (فراهمی زیستی بخشی از مطالبی است که حدود یک جلسه در موردش بحث خواهد شد): فراهمی زیستی یعنی از کل دارویی که فرد مصرف کرده چه مقدارش در جریان عمومی خون یا کمپلمان مرکزی به صورت دست نخورده قرار گرفته. در ایران مثل بسیاری از کشورهای دیگر شرط ورود یک داروی جدید به مارکت، داشتن مطالعات فراهمی زیستی است اگر نشان داده شود که داروی جدید با یک برند معتبر هم‌ارز است اجازه ورود به بازار دارویی را دارد فراهمی زیستی در واقع نمادی از جذب است هرچه فراهمی زیستی بیشتر، جذب بیشتر.

4) انتخاب بهترین راه تجویز

5) کمک در انتخاب دوز موثر دارو و برآورد زمان شروع اثر دارو

6) تنظیم رژیم دارویی مناسب برای افراد با وزنهای مختلف: در حال حاضر دنیا به سمت دارودرمانی شخصی حرکت میکند.

7) بررسی امکان تجمع دارو در بدن: مربوط به بخش متابولیسم و دفع از مباحث فارماکودینامیک. اگر دارویی در کبد متابولیزه شود و در این حین داروی دیگری بخوریم که آنزیمهای کبدی را فعال کند سرعت متابولیسم و دفع بالا رفته و امکان تجمع آن در بدن کاهش می‌یابد و بالعکس.

8) بررسی ارتباط بین اثرات فارماکولوژیکی و کلینیکی دارو با غلظت آن در مایعات بیولوژیک بدن

9) برآورد زمان ایجاد حداکثر اثر دارویی و طول اثر دارو

10) کمک به انتخاب بهترین دارو از یک خانواده یطوریکه دارای بهترین اثر درمانی باشد: مثلاً در بین NSAIDها ما باید دارویی را که پروفایل فارماکوکینتیک بهتری دارد انتخاب کنیم یعنی دارویی که جذب سریعتری دارد چون بیمار درد دارد و نیاز به تسکین سریع داریم.

Fate of drug:

به معنای سرنوشت دارو در بدن است. رابطه بین مقدار دارو و اثرات فارماکولوژیک دارو به عوامل متعدد بستگی دارد که بخش عمده‌ای از آن به همین سرنوشت دارو برمیگردد.

سرنوشت دارو به ترتیب زمانی: آزادسازی (liberation) جذب (Absorption)، انتشار یا توزیع (Distribution)، متابولیسم (Metabolism) و دفع (Excretion)

مخفف: LADME

آزادسازی: بمعنای آزادسازی دارو از شکل دارویی است. نوع طراحی دارو در رهش آن موثر است تا دارویی آزاد نشود جذب نمیشود. بشدت تحت تاثیر شکل داروییست. ما گاهی عمدا این مرحله را به تاخیر می‌اندازیم. گاهی اگر تمام دارو در دستگاه گوارش آزاد شود به شدت تحریک کننده است پس از روکش استفاده میکنیم و بالعکس گاهی شکل دارویی **Fast acting** طراحی میشود مثل استامینوفن پانادول، کاری میکنیم که به سرعت آزاد وحل و جذب شود. ما با تنظیم نوع لیبریشن دارو کینتیک دارو را تحت کنترل قرار میدهیم یعنی اجازه نمیدهیم بیولوژی بدن کینتیک دارو را تعیین کند. تمام هدف ما داروسازها اینست که کینتیک دارو را در دست بگیریم.

جذب: به معنای ورود دارو از غشا بیولوژیک است. ما انواع غشا را در بدن داریم یک دارو مکررا از این غشا عبور میکند.

عموما جذب تحت تاثیر ویژگی های فیزیکی شیمیایی دارو، شکل دارویی و ویژگیهای بیولوژیکی غشا قرار دارد. دارو برای عبور از غشا مکانیسم های متعددی دارد عموما مکانیسمها فعال یا غیرفعالند (غشا هیچ نقش انتخابی ندارد)

توزیع: دارو وقتی به خون رسید به پروتئین های پلاسما میتواند متصل شود هر چه داروی ما نامحلولتر باشد تمایلش برای اتصال به پروتئین های پلاسما بیشتر است هر چه تمایل اتصال بیشتر ، نفوذ به بافت کمتر (چون مولکول درشت و غیرقابل عبور از بافت است)

هر چه محلولتر اتصال کمتر توزیع بیشتر، سرعت دفع کمتر و هر چه اتصال بیشتر در خون بیشتر و در بافت کمتر میماند. دقت کنید که توزیع، تبادل داروی آزاد بین کمپلمان مرکزی با بافت محیطی میباشد.

گاهی بافتی با سرعت با کمپلمان مرکزی بتعادل میرسد آن بافت در کنار خون را بافت مرکزی میگویند. اما گاهی خیلی دیر به تعادل میرسد که به آن بافت محیطی گویند.

نفوذ خون به بافت عضله و بتعادل رسیدن آن بسیار کند است پس بافت مرکزی نیست (محیطی) اما بافت ریه با سرعت بتعادل میرسد (مرکزی)

پس مبحث توزیع به تبادل بین خون و بافت‌های مختلف میپردازد.

خیلی مواقع محل اثر دارو یک بافت محیطی است پس هر چه توزیع بیشتری داشته باشد بهتر است. مثلا اگر هدف رسیدن به بافت قلب است پس دارو نباید در کمپلمان مرکزی بماند و باید وارد قلب شود.

دارو هم داخل خون و هم در بافت‌های محیطی میتواند متابولیزه شود و متابولیتها هم مانند خون و کمپلمان‌های مختلف بتبادل برسند.

دفع: میتواند از طریق کمپلمان مرکزی و یا اندام محیطی دفع شود. مهمترین راههای دفع، کبد و کلیه هستند اما از طریق ترشحات، عرق، ریه (بازدم) و پوست هم میتوانند دفع شوند.

هر چه سرعت دفع بیشتر، نیمه عمر کمتر و طول اثر کمتر. دارویی که خاصیت لیپوفیل دارد معمولا از کلیه دفع نمیشود، ابتدا باید وارد کبد شده متابولیزه شود و تبدیل به متابولیت قطبی شود تا دفع گردد. در واقع مهمترین راه کلیه است چون حتی داروی لیپوفیل هم ابتدا در کبد متابولیزه و در نهایت توسط کلیه دفع میشود.

اگر برای مثال دارویی مولکول کوچک کاملا هیدروفیلی باشد سرعت دفع شده و نیمه عمر آن کم خواهد بود پس توالی تکرار دوز آن بیشتر است.

عواملی که در ایجاد اثر دارو موثرند: 1) شکل دارویی و راه تجوی

2) چگونگی جذب و توزیع و متابولیسم و دفع

3) عوامل فارماکوکینتیک مثل غلظت دارو در محل اثر

4) رقابت بین دارو و بقیه عوامل در ایجاد اثرات دارویی

5) مکانیسم اثر دارو

6) اثرات سمی

7) عوامل بالینی مثل بیماری

8) تداخل داروها

9) تغییرات بیوشیمیایی بدن در بیماری و تاثیر عوامل محیطی در شدت بیماری

10) عوامل فیزیولوژیک مثل سن، جنس، نژاد، رژیم، فعالیت بدنی و بارداری و یائسگی

LADMER:

مجموعه عوامل تعیین کننده سرنوشت دارو در بدن. جمع فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک (که اثرات دارو در بدن را کاملا مشخص میکند)

*R بمعنای response که همان فارماکودینامیک است.

عوامل موثر بر اثرات دارو به دو دسته ثابت و متغیر تقسیم میشوند.

ثابت: در واقع مثل نوع ماده موثره دارو یا دوز و غلظت آن که در هر صورت تغییر نمیکنند. (مثلا استامینوفن 325 همیشه استامینوفن 325ه!)

متغیر: عوامل فارماسیوتیکال- فیزیولوژیکال- بیوکمیکال- کلینیکال

فیزیولوژیکال:

سن: وقتی سن تغییر کند بیوشیمی بدن هم تغییر میکند مثلا با پیر شدن، پوست هم ضخیم میشود پس جذب پوستی دارو کمتر خواهد شد.

جنس: هورمونهای جنسی تغییر کرده و دارو تحت تاثیر قرار میگیرد.

وضعیت ارگانها: ممکن است تغییر کرده و عوارض سمی بجای بگذارد.

فارماسیوتیکال:

حالت ماده: جامد- محلول- پودر کریستالی یا صفحه‌ای

تکنولوژی ساخت

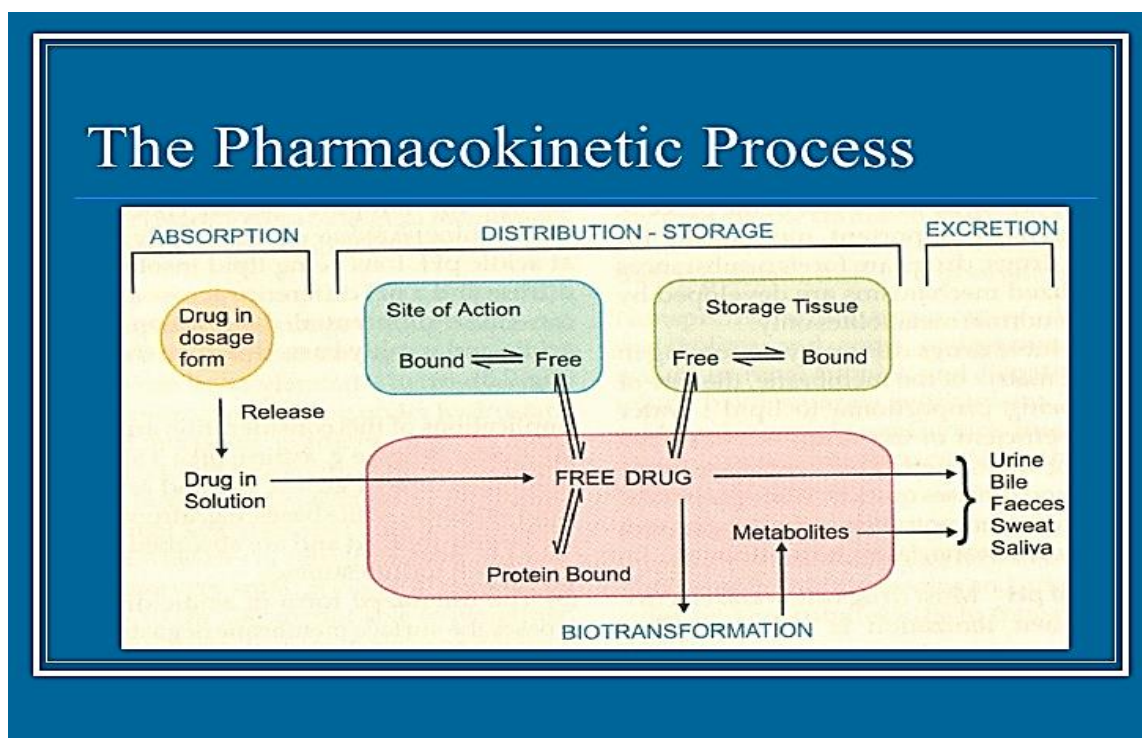
کلینیکال:

در حالت عادی اگر داروی اسیدی مصرف کند چون یونیزه نمیشود بهتر جذب میشود اما مثلا فردی اسید معدهش دچار مشکل شده و آنتی اسید مصرف میکند (که pH را به حدود 5 میرساند) با خوردن آنتی اسید معده قلیایی شده، یونیزاسیون افزایش و جذب کاهش می‌یابد.

پس بنابراین فرد بدلیل شرایط کلینیکی که دارد جذب دارو در بدنش تحت تاثیر قرار میگیرد، آنقدر که اگر دچار ناراحتی معده نبود داروی دوم جذب بهتری میداشت.

مثال دیگر حالتیست که فرد هیپاتیت و یا انسداد صفراوی دارد در این حالت آنزیمهای کبدی افزایش متابولیسم افزایش و دفع سریعتر صورت میگیرد و اثر بخشی دارو کم میشود.

اسلاید زیر کینتیک و پیچیدگیهای آن را نشان میدهد:



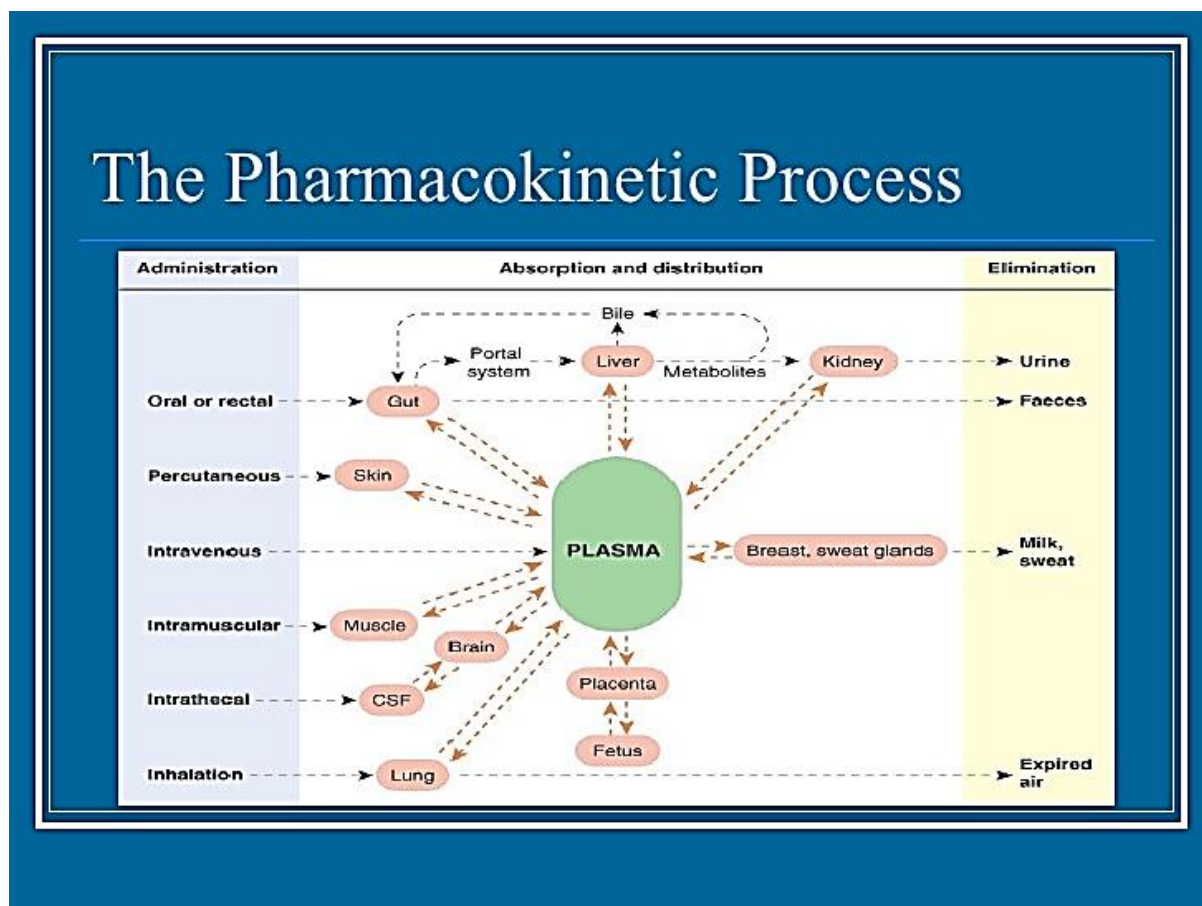
ریلیز—> جذب--> ورود به پلاسما

دارویی که وارد خون میشود بخشی از آن به صورت آزاد و بخشی باند شده با پروتئین پلاسماست، که یک حالت تعادلی دارد (یعنی مرتباً وصل و آزاد میشود) داروی آزاد است که مجازست از کمپلمان به بافت محیطی توزیع پیدا کند. دارو در بافت هدف یا غیرهدف نیز به پروتئینها باند میشود پس در آنجا هم دارو بصورت آزاد در تعادل با داروی باند شده در بافت است. تعادل یعنی غلظت داروی آزاد بافت و غلظت آزاد در پلاسما ثابت و نه لزوماً برابر.

داروی آزاد هر چه بیشتر از کمپلمان مرکزی به بافت محیطی برود بخش بیشتری از داروی باند شده به پروتئین آزاد میشود. همین بخش آزاد میتواند دچار متابولیسم شده و دفع شود، هر چه بیشتر از طریق کلیه دفع شود غلظت داروی آزاد در پلاسما کمتر و مقدار داروی بیشتری از باند آزاد میشود تا داروی آزاد در پلاسما را تامین کند. اما اگر در نهایت این ذخیره هم تمام شد دارو از اندام شروع به خارج شدن کرده و دفع میشود، پس اگر دارویی ماهیتاً بدون اینکه بیوترنسفریشن پیدا کند، خودش قدرت دفع بالایی داشته باشد ضریب توزیع دارو در بافت کم است چون عمدتاً دفع میشود چون غلظت در

پلازما بهم خورده و تعادل از بین رفته، غلظت دارو در بافتهای محیطی بیشتر از پلازماست پس از بافت محیطی خارج و به کمپلمان وارد و دفع میشود.

اگر دارویی بالعکس دفعش کم باشد در پلازما انباشته شده و اجازه برگشت داروی آزاد از بافتها به پلازما را نمیدهد و ماندگاری دارو در بافت هدف بیشتر شده پس نیاز نداریم خیلی دوز دارو را تکرار کنیم.



در اسلاید بالا فرآیندهای جذب، توزیع، متابولیسم و دفع را توضیح میدهد.

دارو ها از روش های مختلفی تجویز میشوند: خوراکی، موضعی، IM، IV، داخل مغزی- نخاعی، تنفسی و ...

a) دارویی که از راه خوراکی تجویز میشود، بعد از اینکه از جدار گوارشی جذب میشود دو سرنوشت پیدا میکند

1) یا مستقیم وارد جریان عمومی خون میشود

2) یا وارد کبد میشود و در آنجا متابولیزه میشود سپس این متابولیت ها :

← وارد چرخه صفراوی- روده ای میشوند و به روده بر میگردند و از آنجا دفع میشود ← وارد کلیه میشود و از آنجا دفع میشوند

اینکه چه بخشی از دارو مستقیماً وارد جریان خون شود و چه بخش دیگری وارد کبد شود بستگی به محل جذب دارو در دستگاه گوارش دارد. به عنوان مثال دارویی که در کولون جذب می‌شود 50٪ دارو وارد خون و 50٪ بقیه وارد کبد می‌شود. ولی اگر در معده جذب شود تنها بخش کمی از دارو بصورت دستنخورده مستقیماً وارد خون می‌شود.

دارویی که بصورت دستنخورده وارد جریان خون می‌شود، در حال تعادل با جدار گوارشی می‌باشد. یعنی دارویی که از جدار گوارشی وارد خون می‌شود بخشی از آن می‌تواند دوباره وارد جدار گوارشی شود و برعکس.

اما دارویی که وارد کبد می‌شود دچار تغییراتی می‌شود و به متابولیت تبدیل می‌شود یا از کلیه دفع می‌شود و یا از چرخه صفراوی-روده ای به روده برمیگردد و از طریق روده دفع می‌شود.

تمامی فرآیندهای جذب و ... با سرعت مشخصی صورت می‌گیرند که در مطالعات فارماکوکینتیکی، سرعت آنها را محاسبه می‌کنیم.

(b) دارویی که از طریق پوست جذب می‌شود، بصورت دستنخورده وارد جریان عمومی خون می‌شود. و این دارویی که وارد خون می‌شود می‌تواند دوباره وارد پوست شود یعنی بین دارو موجود در پوست و خون تعادل ایجاد می‌شود.

(c) دارویی که بصورت IV تجویز می‌گردد، چون جذب ندارد تمامی دارو وارد جریان خون می‌گردد و سپس بصورت دستنخورده طریق کلیه دفع می‌شوند

وارد کبد می‌شود متابولیزه می‌شود و بخش متابولیزه نیز یا ← وارد چرخه صفراوی-روده ای می‌شود و

← یا از طریق کلیه دفع می‌شود

(d) دارویی که بصورت عضلانی تجویز می‌شود، محل دپو آن عضله می‌باشد. بصورت دستنخورده وارد پلاسما می‌شود. دارو در حال تعادل بین عضله و پلاسما می‌باشد.

(e) دارویی که در مایع مغزی-نخاعی تزریق می‌شود، ابتدا دارو بین مغز و نخاع به تعادل می‌رسد، سپس داروی موجود در مغز با پلاسما به تعادل می‌رسد.

دارویی که بصورت IV تزریق می‌گردد، می‌تواند بعد از ورود به پلاسما، وارد مغز شود و از مغز به مایع مغزی-نخاعی برود. تمامی توضیحات در رابطه به اسلاید بالا می‌باشد.

همانطور که می‌بینید بدن یک سیستم داینامیک می‌باشد و دارو از یک قسمت وارد می‌شود و به سایر قسمت‌های بدن می‌رود. پیشبینی فارماکوکینتیک نیز همین می‌باشد و سرعت تغییرات لحظه ای داروها را در هر بافت و جایی از بدن محاسبه می‌کند. در اینجا به توضیح یکسری اصطلاحات می‌پردازیم.

Pharmacokinetics (PK): بیان کننده میزان کمی مراحل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع است که این اطلاعات برای ارائه فرمولاسیون بهینه و تعیین رژیم دارویی لازم می باشد

Pharmacodynamics (PD): بیان کننده رابطه بین دز و اثرات فارماکولوژیک دارو در محل اثر می باشد.

Pharmaceutical equivalent (chemical): بیان کننده شکل دارویی است که دارای مقدار ماده موثره برابر با شکل دارویی دیگری حاوی همان ماده موثره است که استانداردهای مربوطه را طی کرده است. (توضیحات استاد: بیان کننده دو شکل دارویی می باشد که حاوی یک ماده موثره با یک مقدار برابر. به عنوان مثال پانادول یک استامینوفن می باشد و استامینوفن جالینوس نیز استامینوفن می باشد، پس ماده موثره هر دو یکسان می باشد و از لحاظ فارماسیوتیکال اکی والان هستند. اما استامینوفن جالینوس با آسپیرین اکی والان نیستند چون ماده موثره یکسانی ندارند)

Clinical equivalent: بیان کننده شکل دارویی با همان دوز دارویی است که در کلینیک اثرات درمانی مشابه با شکل دارویی استاندارد را ایجاد کرده است. در کلینیکال اکی والان یک شکل دارویی استاندارد را با شکل دارویی که تازه وارد مارکت دشته است را مقایسه میکنیم.

در کلینیکال اکی والان، اثرات درمانی یکسان میباشند اما در کمیال اکی والان ماده موثره یکسان می باشد.

Equivalence: به معنای برابری یک شکل دارویی تازه تهیه شده با یک شکل دارویی استاندارد است چه به لحاظ استانداردهای فارماکوپه ای چه به لحاظ ایجاد غلظت موثره درمانی و چه به لحاظ ایجاد اثرات درمانی (بررسی برابری دو شکل دارویی)

Equivalence: یک پارامتر در فارماکوکینتیک است که برای بیان برابری بیولوژیکی دو فرآورده دارویی بکار می رود. اگر دو شکل دارویی بیو اکی والان باشند به این معنا است که در اهداف درمانی که برای آن بکار گرفته شده اند برابر هستند. که این برابری گاهی به لحاظ کمیال، گاهی به لحاظ کلینیکال و گاهی برابری به لحاظ فراهمی زیستی می باشد.

Non-equivalence: بیانگر عدم برابری اثرات درمانی دو محصول دارویی با دز های برابر اما تولید شده توسط دو کارخانه متفاوت می باشد

Effective substance: بخشی از یک شکل دارویی است که سبب ایجاد اثرات درمانی می گردد

Efficiency: بیان کننده ایجاد اثرات مورد نظر در حداقل زمان و حداقل دز و اثرات سمی از یک شکل دارویی است.

availability Absolute: مقدار داروی موجود در یک شکل دارویی تزریقی وریدی است که پس از تزریق در جریان خون وارد می گردد بدون اینکه دچار اثر اول کبدی گردد. البته به سرعت ورود نیز اطلاق می گردد. (فراهمی زیستی مطلق یعنی تمام دارو در اختیار بدن قرار بگیرد. شکل دارویی IV)

availability Relative: بیان کننده مقدار داروی است که پس از بکار گیری شکل دارویی وارد جریان خون میشود و همچنین سرعت ورود آن است نسبت به فراهمی مطلق دارو که به صورت درصد بیان میشود. پس فراهمی نسبی بیان کننده میزان جذب دارو از یک شکل دارویی به بدن است که عوامل مختلفی در آن اثر گذار هستند از جمله فرمولاسیون، عوامل فیزیولوژیک و پاتولوژیک بیماری. (فراهمی زیستی نسبی یا مقایسه ای، یک شکل دارویی که دارای جذب باشد چقدر از دارو وارد خون میشود.

مثلاً 400 میلی گرم داروی لازیکس را به بیمار میدهیم که از این 400 میلی گرم، 50٪ آن وارد جریان خون میشود و فراهمی زیستی شکل خوراکی نسبت به تزریقی که همه دارو وارد خون میشود 50٪ میباشد

در واقع فراهمی زیستی نسبی مقایسه ای بین شکل دارویی که جذب دارد با شکل دارویی (به همان میزان ماده موثره) که جذب ندارد و تمام دارو وارد خون میشود (IV) میباشد.

فراهمی زیستی گاهی با فرم تزریقی آن دارو مقایسه میشود و گاهی با فرم استاندارد آن مقایسه میشود. به عنوان مثال: برای بدست آوردن فراهمی زیستی نالیدیکسیک اسید، **AUC** فرم قرص را با فرم محلول خوراکی آن مقایسه میکنند

Dosage: دوزاژ بیان کننده مقدار دارو، فرکانس تکرار و تعداد دز لازم از یک دارو برای درمان بیماری است.

Absorption: عبارت است از حرکت یک ماده از خلال یک غشاء تحت اثر پدیده های اسمز و انتشار

Absorption rate constant (ka): بیان کننده مقدار داروی جذب شده در واحد زمان است از محل مورد استفاده است در مقام مقایسه با راه تزریق وریدی

Distribution: مرحله نحوه پخش و یا توزیع دارو در خون و بافت ها می باشد. (سرعت و حجم توزیع)

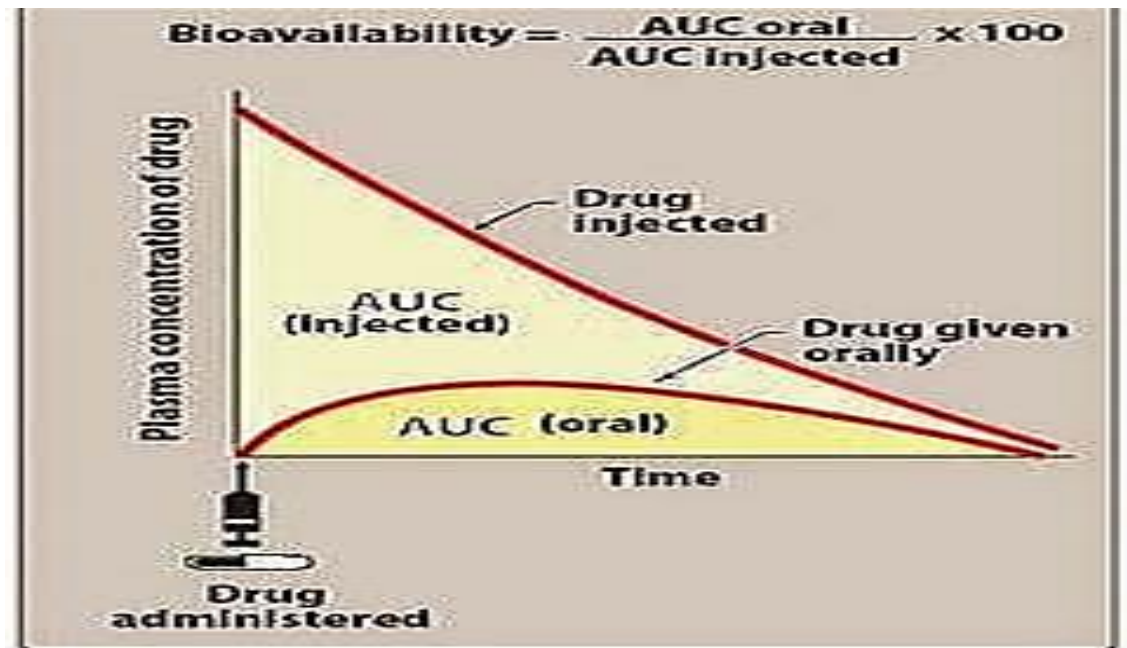
Distribution coefficient: بیان کننده نسبت غلظت دارو در فاز مختلف است که با هم در حال تعادل هستند.

Reabsorption: بیانگر جذب معکوس دارو است (از خون به دستگاه گوارش). دارویی که وارد جریان خون میشود دوباره وارد دستگاه گوارشی میشود. یا دارویی که به کلیه میرود تا دفع شود دوباره وارد خون میشود.

ری ابزوربشن در نیمه عمر، طول اثر دارو، اثرات سمی و کینتیک دارو در اثربخشی دارو تاثیرگذار دارد. دارویی که ری ابزوربشن کلیوی بالایی داشته باشد، در نتیجه دفع کمتری دارد. دارویی که ری ابزورب بین دستگاه گوارشی و خون داشته باشد، شانس دفع از طریق مدفوع بیشتر میشود.

Area under curve (AUC): عبارت است از مساحت زیر سطح نمودار غلظت دارو در برابر زمان که بیان کننده مقدار داروی موجود در بدن در یک بازه زمانی است و می تواند بیان کننده مقدار داروی جذب شده هم باشد. وابسته به زمان و غلظت

داروی موجود در خون میباشد. هرچه AUC بیشتر یعنی مساحت زیر سطح بیشتر در نتیجه داروی موجود در خون بیشتر و جذب بیشتر هم میباشد.



AUC برای دو فرم خوراکی و تزریقی میباشد. در نمودار جذب خوراکی، سرعت جذب ابتدا بالا میرود و به جایی میرسد که سرعت ورود دارو به بدن برابر با سرعت خروج دارو از بدن میباشد. سپس سرعت دفع غالب میشود و غلظت دارو در خون کم میشود.

در روش IV، همه غلظت دارو بصورت یکجا وارد خون میشود و چون جذبی صورت نمیگیرد و همه دارو در اختیار بدن قرار میگیرد هر چه زمان بگذرد فرآیند دفع غالب میشود و غلظت دارو در خون کم میشود.

با محاسبه مساحت سطح، کل داروی موجود در بدن را میتوان اندازه گرفت.

طبق فرمول در اسلاید بالا که فراهمی زیستی را برای ما اندازه میگیرد. همان فراهمی نسبی زیستی میباشد.

Clearance (Cl): بیان کننده حجمی از پلاسما است که در واحد زمان از دارو پاک می گردد. این پارامتر فارماکوکینتیکی

تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار دارد از جمله سرعت جریان خون ارگانهای محیطی، تمایل ذاتی ارگانهای نظیر کبد و کلیه برای متابولیزه کردن دارو قرار دارد. از سوی دیگر بیان کننده سرعت دفع دارو تقسیم بر غلظت پلاسمایی دارو نیز می باشد. هرچه

کلیرانس بیشتر باشد یعنی در یک واحد زمان حجم بیشتری از خون از دارو پاک میشود در نتیجه نیمه عمر کمتری خواهد داشت. داروهایی که اسید ضعیف هستند در کلیه یونیزه نمیشوند (چون pH ادراری 5.5 میباشد) در نتیجه این دارو ها ری ابرزوب

کلیوی دارند و چنین دارویی از طریق کلیه بخوبی دفع نمیشوند و نیمه عمر بالایی دارند. اگر بر اثر بیماری یا مصرف دارویی یا غذایی که pH ادرار قلیایی شود این داروها دفع زیادی خواهند داشت و نیمه عمر کمتری خواهند داشت.

پس با کلیرانس ما میتوانیم تاثیر عوامل مختلف بر کینتیک را نیز بررسی کنیم.

Systemic clearance: کلیرانس دارو از روش های مختلفی نظیر کلیه، کبد، عرق و ریه صورت می‌پذیرد به حاصل جمع اینها سیستمیک کلیرانس می‌گویند. حاصل جمع سرعت حذف دارو از تک تک ارگانهای بدن است که از فرمول زیر محاسبه می‌گردد:
($Cl = Dose/AUC$)

Tolerance: بیان کننده کاهش اثرات درمانی دارو در اثر تکرار دزهای آن دارو است

Antagonism: بیان کننده مصرف دو دارو با اثرات متضاد بر بدن هستند که عکس مفهوم آگونیست می باشد.

جذب:

اولین مرحله از سرنوشت دارو با فرض بر اینکه دارو دارو آزاد شده است و در مایعات دستگاه گوارشی و یا مایعات بیولوژیکی بدن حل شده است. حال این دارو باید وارد کمپلمان مرکزی (خون) شود که همان جذب میباشد. عبور دارو از اپتلیال های مویرگ را جذب گویند.

یک دارو قبل از اینکه به محل اثر برسد می بایست از موانع مختلفی عبور نماید. این موانع عموماً عبارتند از عبور از غشاء های بیولوژیکی همچون: اپی تلیوم دستگاه گوارش، ریه ها، جدار مویرگها، سد مغزی خونی و سد پوستی.

غشاء های بدن که به عنوان سد عمل میکنند به سه نوع اصلی طبقه بندی میشوند:

1) غشاء هایی که دارای چندین لایه سلول هستند مثل پوست ← پوست دارای اپیدرم (35 لایه دارد) و درم میباشد

2) غشاء های حائی یک لایه سلولی نظیر گوارش

3) آنهایی که ضخامت کمتر از یک سلول دارند نظیر غشاء سلول (گاهی اوقات محل اثر دارو DNA در نتیجه غشای جذب همان غشای سلولی میباشد)

در اکثر موارد برای رسیدن به محل اثر، دارو می بایست از بیش از یک غشاء عبور نماید و از هر سه غشا عبور کند.

هر چند که ساختار شیمیایی غشاء ها با یکدیگر متفاوت است اما عموماً حاوی دو لایه لیپیدی هستند که به دو سمت آنها پروتئین متصل شده است و یکسری کانال های پروتئینی که مملو از آب میباشدند که یون ها از طریق این کانال ها از غشا عبور میکنند. این کانال ها در بعضی از غشا ها تقریباً وجود ندارند یا مقدار آنها بسیار کم میباشد. مثلاً در پوست این کانال ها کم هستند.

قواعد جذب دارو:

1) ویژگی های بیولوژیک غشا که با توجه به ناحیه آناتومیکال ویژگی های آنها فرق میکند ساختار آنها متفاوت میشود و مکانیسم های جذب دارو نیز متفاوت میشود (2) خصوصیت های فیزیکی شیمیایی خود دارو .

داروهایی لیپیدی راحت تر عبور میکنند و داروهای آبدوست نسبت به لیپیدی جذب پایینتری دارند این قاعده در غشا به غشا باهم دیگر فرق دارد بستگی به محل اثر جذب دارو دارد مثلاً برای جذب دارو در پوست هرچه دارو چرب تر باشد جذب بیشتر میباشد، اما در غشا گوارشی تمایل آن به مولکول چرب کمتر میباشد و مقداری مولکول های آبدوست راحت جذب میشوند در BBB شرایط جذب به چیزی مابین شرایط جذب در پوست و غشا دستگاه گوارش میباشد. هرچه سایز دارو درشت تر باشد جذب به سختی صورت میگیرد این شرایط در همه غشاها یکسان میباشد.

پس عبور دارو از غشا در مرحله جذب بسته به ویژگی های غشا دارد، ویژگی های غشا اگرچه یک تیپ مشترک (لیپید دو لایه) در بدن دارد اما تفاوت های آناتومی نیز باهم دارند مثلاً غشا پوستی چندلایه است و فقط جذب غیرفعال دارد اما در دستگاه گوارش تک لایه سلولی میباشد که مکانیسم های مختلف فعال و غیر فعال برای جذب دارد.

داروها به دو روش عمده از غشاء عبور می نمایند: 1- انتشار ساده یا پسیو و بدون صرف انرژی 2- مکانیسم های انتقال ویژه

بعضی غشاها مانند پوست جذب فقط از طریق انتشار ساده صورت میپذیرد و در بعضی غشاها از هر دو روش.

در انتشار ساده، غشا برای انتشار هیچگونه انرژی اضافه ای صرف نمیکند. و برای انتشار نوع ماده دارویی، یونیزه بودن دارو، سایز ذره دارویی مهم نیست زیرا بر اساس اختلاف گرادیان غلظت کار میکنند و انرژی این انتقال تحت تاثیر انرژی جنبشی خود مولکول ها میباشد و مولکول ها در اثر برخورد باهم دارای انرژی جنبشی میشوند که برای انتقال این میزان انرژی لازم میباشد. در انتشار ساده ملکولها و یونها موجود محلول در مایعات بیولوژیک دارای حرکت در تمام جهت هستند و در این حرکت تصادم بین ملکولها پیش می آید و در اثر این تصادم بخشی از انرژی کینتیکی از یک ملکول به ملکول دیگر انتقال می یابد و در اثر این تصادم تغییر جهت می یابند. اما با توجه به اینکه در محلی که غلظت بیشتر است تصادم هم بیشتر است و لذا ملکولها به سمتی کشیده میشوند که احتمال تصادم کمتر باشد لذا در انتشار ساده حرکت ملکولها از غلظت بیشتر به سمت غلظت کمتر خواهد بود. و هرچه تفاوت غلظت بین دو منطقه از یک مایع یا گاز بیشتر باشد سرعت انتشار هم بیشتر خواهد بود.

انتقال های ویژه

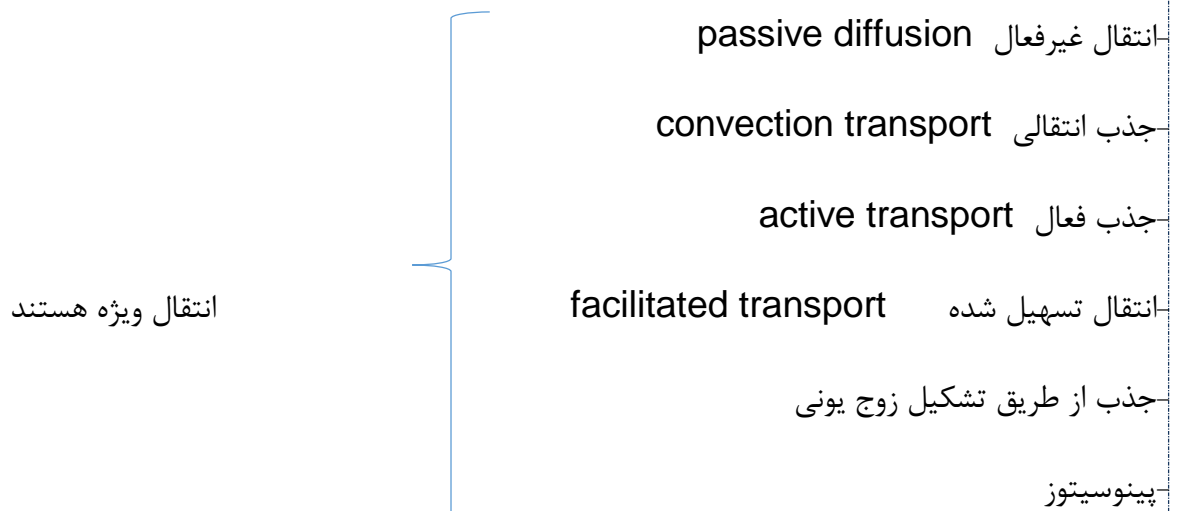
1) (با صرف انرژی) در مکانیسم های ویژه ملکولهای دارویی یا با صرف انرژی و حتی بر خلاف جهت گرادیان غلظتی انتقال می یابند (انتشار فعال))

2) با حامل (انتقال تسهیل شده (یا بوسیله حامل دارو از غشاء عبور داده میشود در جهت گرادیان غلظت صورت گیرد و با سرعت بیشتر . که این مکانیسم برای انتقال مواد ضروری مثل اسیدهای آمینه و ویتامین ها در بدن طراحی شده اند.))

جذب دارو ها از دستگاه گوارش:

چون اکثر داروها از طریق خوراکی مصرف میشوند در نتیجه این مبحث برای ما مهم میباشد. دارو بعد از اینکه در مایعات بیولوژیکی حل شود شانس جذب دارد اما این به این معنا نیست که هر دارویی حل شود شانس جذب دارد ، گاهی داروها بعد از حل شدن دچار دفع یا جذب سطحی و .. میشود.

مهمترین مکانیسم های جذب از لوله گوارشی عبارتند از:



بعد از اینکه دوز دارو وارد لوله گوارش شد ، جذب دارو در هر یک از قسمت های لوله ممکن است که اتفاق بیفتد. در لوله گوارشی با توجه به ناحیه آناتومیکی مکانیسم جذب کاملاً متفاوت میباشد و خصوصیت فیزیکی شیمیایی دارو که منجر به جذب میشود کاملاً متفاوت میباشد.

مثلاً در معده فقط جذب غیرفعال صورت میگیرد . اما در دئودنوم علاوه بر جذب غیرفعال ، مکانیسم های جذب فعال نیز اضافه میگردد . و در کولون علاوه بر جذب پسیو و اکتیو ، انتقال های تسهیل شده با کریر نیز بیشتر میشود.

سرنوشت دارو با توجه به محل جذب کاملاً متفاوت می‌باشد. دارویی که از طریق معده، دئودنوم و ژژنوم جذب می‌شود بخش قابل توجه آن وارد کبد می‌شود و متابولیزه می‌شود و سپس وارد جریان خون عمومی می‌گردد. اما دارویی که در ایلئوم و کولون جذب می‌شود نصف مقدار داروی جذب شده وارد کبد و نصف دیگر وارد جریان خون عمومی می‌شود. پس با تغییر شکل دارویی اینکه کجا جذب اتفاق بیفتد در کولون یا معده می‌توان **bioavailability** را دچار تغییر کنیم.

محل های جذب دارو در دستگاه گوارش:

Large intestine. Small intestine , Stomach. Mouth

دهان

دارای مساحت سطح کم اما جریان خون مناسبی است لذا محل مناسبی برای جذب داروهای قوی می باشد. هرچه جریان خون در عضوی بیشتر باشد برداشت دارو از آن ناحیه بیشتر می‌باشد. اگرچه مساحت سطح کم می‌باشد اما جریان خون مناسبی دارد. انتقال داروها از دهان به جریان خون از طریق انتشار غیر فعال است و ملکولهای لیپوفیل جذب بهتری دارند. داروهای با خصلت بازی ضعیف جذب دهانی خوبی دارند زیرا pH دهان حدود 6 است و چنین داروهایی در دهان یونیزه نمی‌شوند و داروهای بشدت اسیدی یا بازی در چنین PH ای یونیزه می‌شوند، در نتیجه انتخاب خوبی برای چنین روش جذبی نمی‌باشند بهترین محل برای جذب داروهای بازی ضعیف دهان می‌باشد. داروهای جذب شده از این منطقه دچار اثر گذر اول کبدی نمی شوند. در نتیجه این محل دارای فراهمی زیستی بالایی می‌باشد چون عبور اول کبدی ندارد. فراهمی زیستی در دهان بالا می‌باشد اما 100٪ نمی‌باشد زیرا ممکن است بخشی از دارو در دهان توسط آنزیم های دهانی تخریب شوند. یا اینکه بعضی از دارو ها خاصیت مخاط چسبی دارند و به مخاط بچسبند و اصلاً جذب نشوند.

معده:

دارای مساحت سطح بیشتری نسبت به دهان است ولی از روده مساحت کمتری دارد. جریان خون نسبت به دهان و روده کوچک کمتر می‌باشد. در نتیجه معده سایت جذب خیلی خوبی نمی‌باشد. داروهای جذب شده از این منطقه قبل از ورود به جریان عمومی خون وارد کبد می شوند پس دچار اثر گذر اول کبدی می شوند. مکانیسم انتقال انتشار غیر فعال است. pH آن بین 1 تا 2 است. در نتیجه داروهای اسید قوی چون در این pH دچار یونیزاسیون نمی‌شوند جذب خوبی دارند. اما چون معده هم جریان خون زیادی ندارد و هم عبور اول کبدی دارد در نتیجه محل مناسبی برای جذب این دارو ها نمی‌باشد. داروهای اسیدی ضعیف نسبت به بازی ضعیف از این منطقه بهتر جذب می گردند (هر چه میزان یونیزاسیون کمتر باشد جذب بیشتر است).

روده کوچک:

جذب بیشتر داروها از این منطقه است. دارای مساحت سطح بسیار زیاد بوده که از طریق پرزهایی به نام ویلی و میکروویلی این مساحت سطح تامین می گردد. دارای جریان خون بسیار خوبی است. دارای محدوده pH بین 5 تا 8 است، محل اتصال روده به معده پ هاش تقریباً 5 میباشد و در محل اتصال روده کوچک به بزرگ پ هاش تا 8 نیز تغییر میکند. عموماً هم داروهای اسیدی ضعیف و قوی و هم بازی ضعیف و قوی در روده کوچک قابل جذب میباشند انواع مکانیسم های جذب از انتشار غیر فعال ، انتشار فعال، فیلتراسیون، پینوسیتوز و انتقال تسهیل شده در روده کوچک در انتقال دارو ها به جریان خون موثر هستند.

روده بزرگ:

معمولاً در جذب داروها نقش مهمی ندارد و دارو شانس رسیدن به روده بزرگ را ندارد و داکتر داروها تا قبل از رسیدن به روده بزرگ جذب شده اند. اما اگر دارویی جذب نشده باشد در روده بزرگ شانس جذب شدن را پیدا می کند. بعلا آگیری هایی که از محتوای گوارشی صورت میگرد محتوای آن جامد و غلیظ است (برعکس معده و روده که محتوای مایع دارند) و در نتیجه مولکول های دارویی نمیتوانند به سمت جداره گوارشی انتشار پیدا کنند و جذب شوند. میزان جذب و مساحت سطح از روده کوچک کمتر است. داروهای جذب شده از روده بزرگ نسبت به روده کوچک کمتر دچار اثر گذر اول کبدی می شوند زیرا نیمی از خون روده بزرگ مستقیم به کبد می رود و نیمی دیگر مستقیم به جریان خون عمومی بدن می ریزد. مکانیسم های مختلف جذب در کولون وجود دارد، در کولون انتشار تسهیل شده زیاد داریم زیرا در کولون حامل های اختصاصی زیادی وجود دارد در نتیجه انتشار تسهیل شده به وفور رخ میدهد.

مکانیسم های جذب از لوله گوارشی:

1- جذب غیر فعال:

اکثر داروها از این طریق از لوله گوارشی جذب می گردند. جذب غیر فعال عبارت است از عبور گونه های حل شده دارو و آزاد (باند شده نیستند) از غشاء گوارشی در اثر گرادیان غلظتی بین دو سوی غشاء (تفاوت غلظت دارو بین خون و داخل لوله گوارشی). بدون صرف انرژی .

آیا انتشار غیرفعال به تعادل میرسد یا خیر؟ چونکه جریان خون بطور پیوسته جریان دارد همیشه مقدار دارویی که جذب میشود و وارد خون میشود را با خود میشوید و میبرد در نتیجه همیشه بین لوله گوارش و جریان خون اختلاف غلظت وجود دارد.

انتقال غیر فعال از کینتیک درجه یک پیروی میکند و وابسته به غلظت میباشد

در لحظه ورود دارو به لوله گوارش جذب دارای حداکثر سرعت میباشد و با گذشت زمان سرعت جذب کاهش پیدا میکند ولی صفر نمیشود و تا آخرین مولکول دارویی ادامه پیدا میکند. در نقطه به نقطه لوله گوارشی جریان خون متفاوت میباشد و در مکان هایی که جریان خون کم است، گرادیان غلظتی در حداکثر مقدار خود قرار ندارد. زیرا دارویی که در این مکان جذب میشود، خون زیادی برای شستن و بردن دارو وجود ندارد و دارویی که جذب میشود در سمت خون انباشتگی پیدا میکند (چون جریان خون برای عبور دارو کند میباشد) و در نتیجه گرادیان غلظتی ضعیف و ضعیف تر میشود و جذب کاهش پیدا میکند. اما در روده کوچک که جریان خون زیاد میباشد در نتیجه حداکثر گرادیان غلظتی بین دو سوی غشا وجود دارد.

ویژگی های مکانیسم غیر فعال

جذب وابسته به غلظت میباشد

کینتیک درجه یک دارد

جذب تا آخرین مولکول ادامه پیدا میکند

غشا هیچ نقشی در انتقال ندارد (به لحاظ صرف انرژی یا انتخاب مولکول انتقالی هر مولکولی که اختلاف گرادیان غلظتی داشته باشد عبور میکند)

این انتقال برای برخی مواد اختصاصی نیست

عبور دارو از غشاء از سمت با غلظت بیشتر به سمت با غلظت کمتر می باشد

رقابت در جذب بین ملکولهای مختلف برای عبور از غشاء وجود ندارد در نتیجه این انتقال تداخلی در انتقال سایر داروها ایجاد نمیکند و هر دارو با توجه به گرادیان غلظتی خود جذب میشوند.