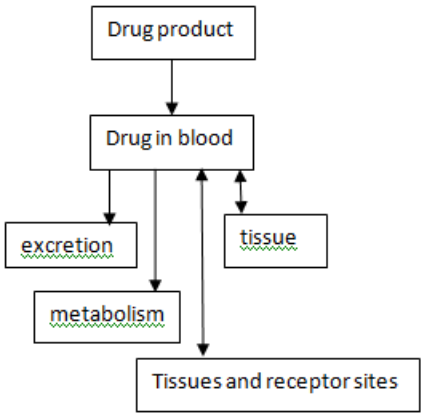
• فارماکوکینتیک و بیوفارماسی

فارماکوکینتیک ترکیبی از واژه‌های فارماکون(دارو) و کینتیک(*بررسی تغییرات یک متغیر- در این‌جا غلظت-در طول زمان*) **است. در فارماکوکینتیک زندگی و سرنوشت یک دارو در بدن بررسی می‌شود. یعنی با در نظر گرفتن چند پارامتر خاص، «آنچه را بدن روی دارو انجام میدهد» مطالعه می‌کنیم. اعمالی که بدن روی دارو انجام می‌دهد، باعث تغییر غلظت دارو و متابولیت هایش می‌شود و ما در فارماکوکینتیک روند تغییرات غلظت دارو و متابولیت‌هایش را در طول زمان بررسی می‌کنیم.**

پروفسور «بِنِت» در سال ۱۹۸۴ فارماکوکینتیک را اینگونه تعریف کرد:

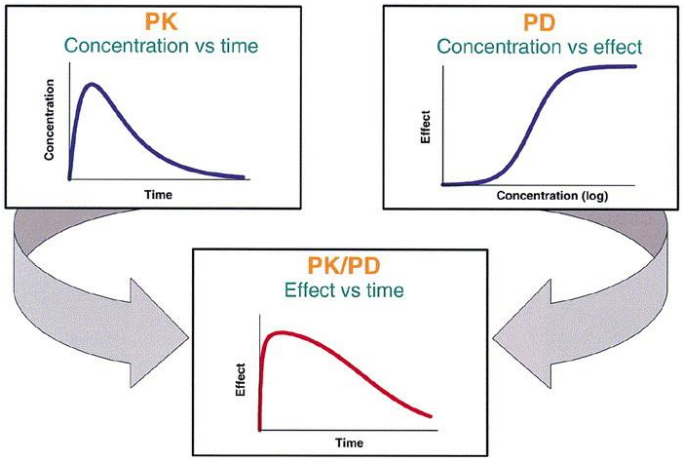
What the body does to the drug, as opposed to pharmacodynamics which may be defined as what the drug does to the body.

آنچه بدن روی دارو انجام می‌دهد، در مقابل فارماکودینامیک یعنی آن‌چه دارو روی بدن انجام می‌دهد.



پس از مصرف یک شکل دارویی، دارو وارد جریان خون می‌شود(absorption)* **سپس به‌طور هم زمان توزیع و حذف** ** **را خواهیم داشت. دارو هم وارد محل هدف می‌شود و هم به بافت‌ها و گیرنده‌هایی می‌رسد که اصلا مدنظر ما نیست (و عوارض جانبی را ایجاد می‌کند).**

تعریف نهایی فارماکوکینتیک: مطالعه ی سرعت جذب، توزیع، متابولیسم و دفع* **دارو و پاسخ‌های فارماکولوژیک مربوط به آن در طول زمان.**



نمودار سمت چپ: نمودار فارماکوکینتیک است که تغییرات غلظت را در طول زمان نشان می‌دهد.

نمودار سمت راست: دوز-پاسخ (فارماکودینامیک) را نشان می‌دهد.

نمودار پایینی: تلفیقی از دو نمودار، یعنی تلفیقی از فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک است. تغییرات میزان اثربخشی دارو را در طول زمان نشان می‌دهد.

---

* غیر از راه‌های عروقی(IA,IV) و « تزریق مستقیم داخل قلبی»، بقیه راه‌های تجویز دارای مرحله جذب هستند. (البته گاهی در مصارف موضعی و حتی خوراکی هم دارو نمی‌تواند خودش را به خون برساند و جذب نمی‌شود.)

**حذف (elimination) مجموعه‌ای است از متابولیسم و دفع(excretion)

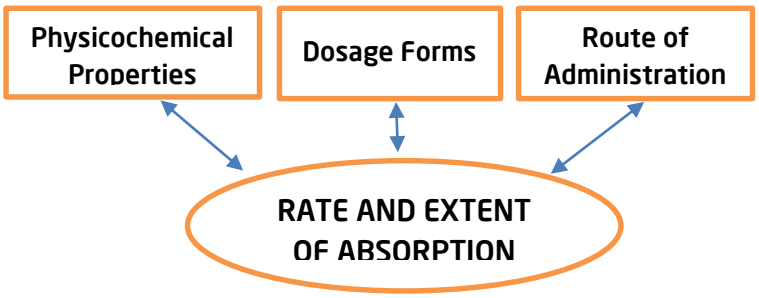
Disposition مجموعه‌ای است از حذف و توزیع(distribution and elimination)

***ADME: absorption, distribution, metabolism, excretion

گاهی یک R هم کنار ADME می‌گذارند (نشان‌دهنده‌ی release است) که به بیوفارمسی دارو مربوط می‌شود.

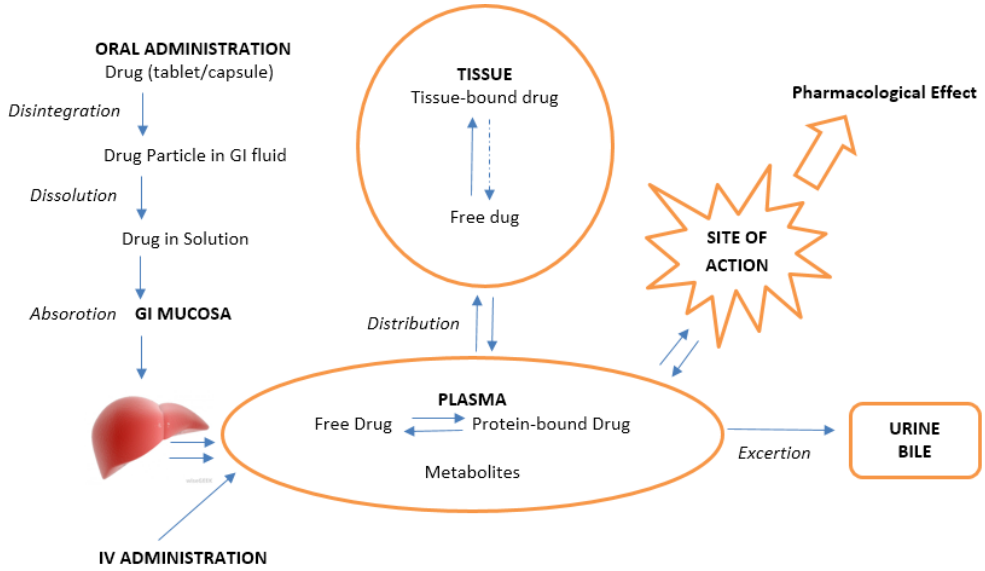
- **بیوفارمسی راجع به چه صحبت می‌کند؟**

بیوفارمسی شاخه‌ای از علوم دارویی است که از تمامی عواملی که روی جذب دارو موثرند*، صحبت می‌کند. بیوفارمسی می‌گوید چه کنیم که جذب به شکل بهینه و با سرعت مطلوب صورت بگیرد.** *(ارتباط تنگاتنگی با فارماسیوتیکس داره چون شکل دارویی روی نحوه‌ی جذبش خیلی موثره)*



در واقع بیوفارمسی شاخه‌ای از علوم دارویی است که اثرات متقابل «خصوصیات فیزیکوشیمیایی ماده موثره دارویی» (محلولیت، هیدروفیلیسیته، سایز ذره و...) ، «شکل دارویی»(شامل متد ساخت، اکسیپیان و...) و «راه تجویز» را روی «میزان و سرعت جذب دارو»* بررسی می‌کند.**

مثلا اگر جذب سریع‌تر بخواهیم، سایز ذرات را کاهش می‌دهیم. از املاح محلول‌تر دارو استفاده می‌کنیم. راه تجویز IM را به‌جای خوراکی انتخاب می‌کنیم و...



آیا می‌توان با دست‌ورزی اشکال دارویی، علاوه بر جذب، توزیع و حذف دارو را نیز تحت تاثیر قرار داد؟

بله، شکل دارویی، فرمولاسیون، اکسیپیان‌ها و... در سیستم نانو می‌توانند بر فارماکوکینتیک، جذب، توزیع، حذف، کلیرانس، عوارض، شدت و مدت اثر و... موثر باشند.

مثال: داکسیل، داروی دوکسوروبیسین(ضد سرطان) است که در حد نانو در لیپوزوم لود شده، به‌صورت IV تجویز می‌شود و چون توزیع را تحت کنترل در آورده و کاری می‌کند که دارو به بافت سرطانی برسد (نه به سایر بافت‌هایی که مدنظر ما نیستند)عوارض جانبی بسیار کم‌تری دارد. از طرفی دفع کلیوی و متابولیسم کبدی دارو هم کاهش یافته و مدت ماندگاری و اثرش هم در بدن افزایش پیدا می‌کند و نیاز به دوزها و تکرارهای کم‌تری داریم.

---

*جذب یعنی عبور دارو از یک یا چند غشای بیولوژیک و ورود دارو به جریان سیستمیک خون. سرعت باز شدن، حل شدن، ریلیز، عبور از سدها و... روی جذب دارو تاثیر گذارند.

** بیوفارمسی به خودی خود، حرفی از توزیع، حذف، تنظیم دوز در بیماران کلیوی و... نمی‌زند. عمدتا راجع به drug release and dissolution سخن می‌گوید

*** سرعت و میزان جذب یعنی همان فرآهمی زیستی یا bioavailability . برای گزارش فرآهمی زیستی، باید حتما راه تجویز ذکر شود چون در راه‌های مختلف فرآهمی متفاوت است.

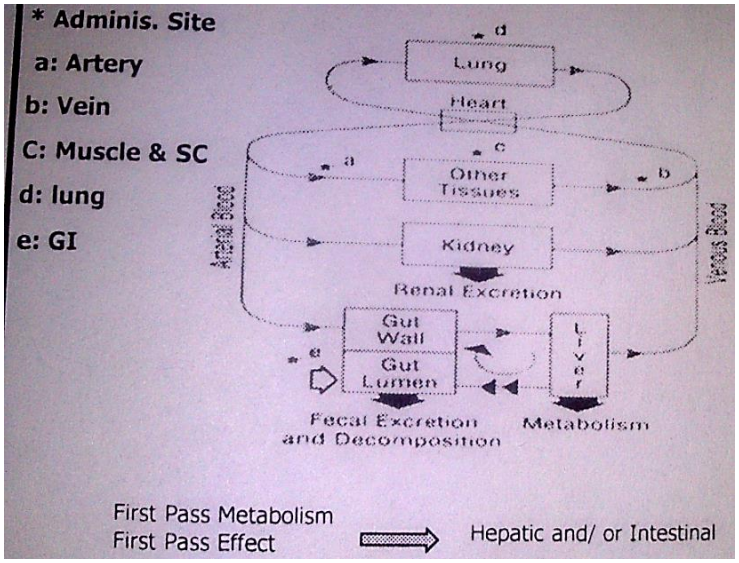
• First pass metabolism/effect

- تعریف: پس از مصرف خوراکی، در سلولهای جدار روده (انتروسیت‌ها) مقداری از دارو توسط آنزیم متابولیزه می‌شود.

(intestinal first pass metabolism)

یا وقتی که دارو برای اولین بار از طریق ورید باب به کبد می‌رود، مقداری از دوز تجویز شده متابولیزه می‌شود.

(hepatic first pass metabolism)



- گذر اول، سدی است در برابر جذب دارو (فرآهمی زیستی را کاهش می‌دهد.) و جزیی از مرحله‌ی absorption است.(حواسمون باشه که جزء مرحله‌ی حذف- متابولیسم و دفع- نیست)
- متابولیسم عبور اول، ارتباطی با حذف و کلیرانس دارو ندارد ولی متابولیسم‌هایی که در عبورهای بعدی اتفاق می‌افتد زیر مجموعه ی مرحله‌ی حذف هستند و روی نیمه عمر و کلیرانس دارو هم تاثیر می‌گذارند.
- دارویی مثل تئوفیلین که با اینکه خوراکی مصرف می‌شود، نه در روده و نه در کبد دچار متابولیسم گذر اول نمی‌شود و فرآهمی زیستی اش ۱۰۰٪ است. اما در عبورهای بعدی توسط کبد متابولیزه شده و دفع می‌شود.

از طرفی ۶۰٪ از دوز مصرفی دارویی مثل پروپرانولول دچار متابولیسم گذر اول می‌شود و تنها ۴۰٪ فرآهمی زیستی دارد.

علت: افینیتی متفاوت داروها به آنزیم‌های متابولیزه کننده.

توضیح: در گذر اول، دارو هنوز وارد جریان سیستمیک نشده (رقیق نشده). افینیتی پروپرانولول و آنزیم به قدری زیاد است که آنزیم حتی در مواجهه با غلظت بالای پروپرانولول هم کم نمی‌آورد و مقدار قابل توجهی از آن را متابولیزه می‌کند. اما در مورد تئوفیلین افینیتی خیلی کمتر است به طوری که مقدار داروی متابولیزه شده در گذر اول، در برابر دوز دارو قابل اغماض است و می گوییم ۱۰۰٪ فرآهمی زیستی دارد.

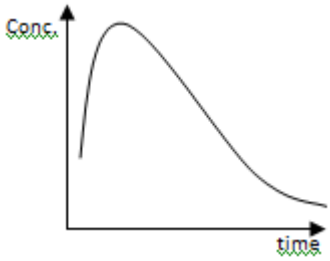
• Bioavailability(F)

- مطلق: نسبت فرآهمی زیستی راه تجویز مورد نظر به فرآهمی زیستی راه IV (میزان جذب را نسبت به IV می سنجد.)

$$0 \le F \le 1$$

- نسبی: نسبت فرآهمی زیستی یک راه تجویز به راه تجویز دیگر(مخرج کسر نباید حتما IV باشد)

❖ نمودارهای غلظت-زمان را تحلیل کنید.



- راه تجویز در نمودار بالا حتما extravascular (خارج عروقی) بوده. چون مدتی طول کشیده تا دارو جذب شود و در t_{max} به غلظت max برسد. در صورتی که اگر داخل عروق تجویز می‌شد (یعنی مثل نمودار پایین) دیگر نیازی به جذب نداشت. در واقع ما در تزریق داخل عروقی C_{max} نداریم بلکه یک C_0 داریم که نشان‌دهنده‌ی بیشترین غلظت در لحظه ی شروع است.
- در نمودار بالا، از همان ابتدا هم جذب را داریم، هم حذف را. اما... در بخش صعودی نمودار، سرعت جذب بیشتر است و در بخش نزولی، سرعت حذف. در قله‌ی نمودار هم سرعت جذب و حذف برابر است.

- انتهای نمودار، منطقه‌ای است که تقریبا دیگر جذبی نداریم، توزیع هم به تعادل رسیده و عمدتا حذف را داریم. برای محاسبه‌ی ثابت سرعت حذف از این بخش نمودار استفاده می‌کنیم.
- t_{max} نشان‌دهنده‌ی زمانی است که غلظت پلاسمایی دارو به حد بیشینه‌اش می‌رسد. t_{max} و C_{max} شاخصی از سرعت جذب هستند. در مقایسه ی فرمولاسیون های مختلف یک دارو، می‌گوییم آن فرمولاسیونی که t_{max} کمتر و C_{max} بیشتری دارد سرعت جذبش بیشتر است.
  - K_a ثابت سرعت جذب است.
  - نمیتوانیم بگوییم اگر سرعت جذب بیشتر باشد یعنی میزان جذب هم بالاتر است. برای میزان جذب شاخص دیگری AUCداریم.
- AUC ی منحنی plasma concentration-time میزان جذب و فرآهمی زیستی را نشان می‌دهد. برای محاسبه‌ی فرآهمی مطلق و نسبی از این فرمول استفاده می‌کنیم:

$$F = \frac{AUC_a}{AUC_b} \times \frac{Dose_b}{Dose_a}$$

  - در فرآهمی مطلق، راه تجویز b باید حتما IV باشد ولی در فرآهمی نسبی محدودیتی نداریم.(b ممکن است متعلق به راه تجویز متفاوت باشد یا ممکن است راه تجویز یکسان، ولی فرمولاسیون a و b متفاوت باشد.)
  - وقتی از این فرمول استفاده می‌کنیم، لازم نیست حتما دوز یکسان تجویز شود.
- شدت اثر بالینی و فارماکولوژیکی دارو با C_{max} مرتبط است. هرچه C_{max} بیشتر، شدت اثر بیشتر.
- MEC: minimum effective concentration (حداقل غلظت پلاسمایی دارو که باعث ظهور اثر فارماکولوژیک می‌شود.) دارو اگر جذب شود ولی غلظتش به MEC نرسد، اثری ازش نمی‌بینیم. البته اگر هم غلظت خیلی بیشتر از MEC است ممکن است اثر توکسیک بروز پیدا کند.

به مدت زمانی که غلظت بالاتر از MEC است(ما اثر را می‌بینیم) «طول مدت اثر» می‌گویند.

• Drug conc. in plasma or serum

می‌توان دارو را در ادرار، بزاق، بیوپسی بافت و... بررسی کرد ولی به صورت روتین برای نمونه‌گیری از خون استفاده می‌شود. اول Whole blood را می‌گیریم، سپس با HPLC یا GC پلاسما یا سرم را بررسی می‌کنیم.

- برای گرفتن پلاسما: ضدانعقاد به نمونه‌ی خون می‌زنیم، سانتریفوژ می‌کنیم، سوپرناتانت همان پلاسما است.
- برای گرفتن سرم: می‌گذاریم خون لخته شود. لخته را که جدا کنیم، چیزی که باقی می‌ماند سرم است.

بغض می‌کنم از ترس روزهایی که سهم‌مان از هم فقط یک «یادش بخیر» ساده باشد