**جامعة حلب  
كلية الصيدلة**

**مقرر الصيدلانيات - 1 - Pharmaceutics**

**المحاضرة الثانية**

**قسم الدكتور وسيم عبد الواحد**

**إعداد : محمد نور الدين**

**تأثير العوامل الفيزيولوجية و العوامل الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة على التوافر الحيوي**

الصيدلة الحيوية : هو مصير الشكل الصيدلي داخل جسم الإنسان .

1- جهاز الهضم: *لمحة تشريحية.*

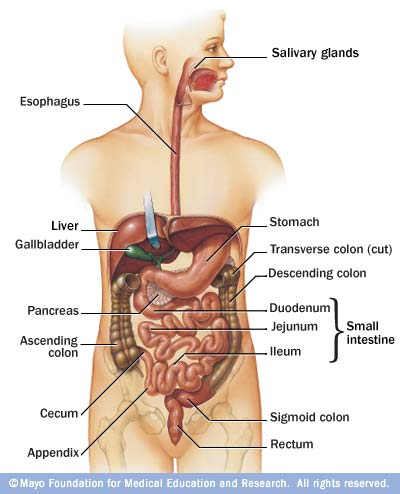
2- انحلال مادة دوائية ضمن أنبوب الهضم: نموذج رياضي.

3- العوامل الفيزيولوجية المؤثرة في سرعة انحلال مادة دوائية.

4- العوامل الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية المؤثرة في سرعة الانحلال.

5-العوامل المؤثرة في امتصاص المواد الدوائية من أنبوب الهضم.

1. **جهاز الهضم :**



1. **انحلال مادة دوائية صلبة ضمن الأنبوب الهضمي :**

أي دواء يتم تناوله فمويا يتوجب عليه حتى يمتص أن يتواجد بشكل محلول قابل للامتصاص من مخاطية الأنبوب الهضمي وذلك للحصول على تأثير جهازي ، ( المادة الدوائية تكون منحلة في العصارة المعدية )

\* عندما تتفتت المادة الدوائية الصلبة تتحول إلى ما يدعى بالحثيرات .

**الطبقة الانتشارية**Diffusion layer

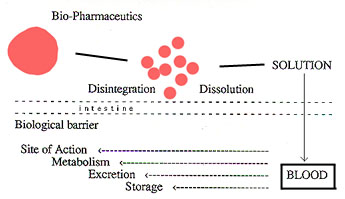
الحاجز الهضمي

انتشار جزيئات الدواء عبر محتويات الأنبوب الهضمي

الدم

فالطبقات السطحية تكون على تماس مع العصارة المعدية ، فتنحل وتشكل محلول مركز حول الحثيرة وتشكل ما يدعى بالطبقة الانتشارية ، حيث تبدأ المادة الدوائية بالانتشار عبر محتويات الأنبوب الهضمي ثم تجتاز المادة الحاجز الهضمي لتصل إلى الدم وتحدث تأثيراتها الجهازية .

ولنأخذ مثالاً على الصيدلة الحيوية بشكل عام وعلى انحلال الأجسام الصلبة في المعدة بشكل خاص ، ألا وهو انحلال المضغوطة والذي يتم وفق الآلية التالية :



**تفتت**

**انحلال**

ونلخص ذلك بإيجاز بالمراحل التالية :

* تفتت المضغوطة
* انحلال المضغوطة
* يمتص المحلول إلى الدم
* يتوجه إلى مصيره ( فقد يرتبط مع موقع تأثيره – يستقلب – يخزن في الجسم )

يمكن وصف انحلال هذه الأدوية باستخدام المعادلة التالية و التي تصف سرعة انحلال جسيمات كروية :

* + dC/dt : سرعة انحلال جسيمة الدواء .
  + D : معامل انتشار الدواء في سوائل الأنبوب الهضمي . ( وهو قيمة فيزيائية تعبر عن انتشار المادة الدوائية في بسوائل الأنبوب الهضمي ) .
  + A : المساحة السطحية الفعالة لجسيمات الدواء و التي هي بتماس سوائل الأنبوب الهضمي .
  + Cs : الانحلالية العظمى للدواء في الطبقة الانتشارية( طبقة النفوذ) \* نتذكر أنّ الانحلالية هي التركيز مقدراً بالـ g/L .
  + C : تركيز الدواء في السوائل الهضمية .
  + H : سماكة طبقة الانتشار حول جسيمة الدواء .

**العوامل الفيزيولوجية المؤثرة في سرعة انحلال الأدوية :**

* يمكن أن ينخفض معامل الانتشار في السوائل الهضمية عند **وجود مواد رافعة للزوجة** هذه السوائل كوجود الأطعمة.
* إن **العوامل الفعالة سطحيا** في العصارة المعدية و الأملاح الصفراوية تؤثر في قابلية التبلل للدواء و بالتالي المساحة السطحية الفعالة المعرضة للسوائل الهضمية. كما يمكن زيادة انحلال الدواء في السوائل الهضمية عن طريق المسيلات.
* إن **زيادة حركة الأمعاء** **أو المعدة** يمكن أن تزيد انحلال الأدوية ضعيفة الانحلال و ذلك بتخفيض سماكة الطبقة المنتشرة حول كل جسيمة دواء.
* إن تركيز الدواء ضمن السوائل الهضمية ينخفض **بازدياد امتصاص الدواء من الأنبوب** الهضمي مما يؤدي إلى زيادة الانحلال بزيادة Cs-C 
  + - **نقول عن عامل أنه فعال سطحياً :** إذا كان يخفض التوتر السطحي .
    - ***ما هي المِسِيلات ؟***

هي عوامل فعالة سطحية ذات تركيز عالي ، تتجمع بحيث يتوجه القسم المحب للماء نحو الخارج و

القسم الكاره للماء نحو الداخل ، وبالتالي تحسن من انحلالية الدواء .

**العوامل الدوائية المؤثرة على سرعة انحلال الأدوية :**

* **أبعاد الجسيمات و المساحة السطحية :**

كلما كانت الجسيمات أصغر تكون المساحة السطحية الفعالة أكبر و تكون سرعة الانحلال أكبر .  
الغريزوفولفين (مادة مضادة للفطور) : إن تخفيض أبعاد الجسيمات من 10 ميكرون الى 2.7 ميكرون يؤدي إلى مضاعفة كمية الدواء الممتصة في الأنبوب الهضمي.

* **الأملاح** :  
  إن سرعة انحلال الأدوية الحمضية الضعيفة في العصارة المعدية منخفضة نسبيا.  
   إذا أمكن رفع باهاء الطبقة الانتشارية عندها تزداد الانحلالية للدواء الحامضي في هذه الطبقة ، و بالتالي سرعة انحلاله في السوائل الهضمية ، حتى و لو بقيت باهاء الوسط المعدي على قيمتها المنخفضة.  
  يمكن لباهاء الطبقة الانتشارية أن تزداد إذا تغيرت الطبيعة الكيميائية للأدوية الحمضية الضعيفة من حمض حر إلى ملح قلوي و إن باهاء الطبقة الانتشارية تكون أعلى من باهاء الوسط الهضمي بفضل التأثير المعدل للشوارد القوية ( شوارد الصوديوم أو البوتاسيوم) المتواجدة ضمن الطبقة الانتشارية.

**ويجب الملاحظة إلى أن سرعة امتصاص الدواء تزداد عدما يعطى على شكل ملح** .

الحاجز الهضمي

A-

Na+

A-

A-

A-

Na+

رسابة دقيقة للحمض الحر

إعادة انحلال

سريعة

انتشار الدواء

Na+

حمض حر  
منحل

الدم

Na+

**pH=1 - 3**

امتصاص

**الطبقة الانتشارية**Diffusion layer

* **تعدد الشكل البلوري**:

يمكن للعديد من الأدوية أن تتواجد بأكثر من شكل بلوري واحد و يمكن لشكل بلوري محدد أن يكون أسرع انحلالا و امتصاصا من أشكال أخرى.

الأشكال اللامتبلورة أسرع انحلالا من الأشكال المتبلورة. **– علل –** لأن الأشكال المتبلورة تكون ذات ترتيب جزيئي منتظم ومتماسك لذلك يصعب فصم الروابط ما بين الجزئية .

**العوامل المؤثرة في نسبة امتصاص دواء في السوائل الهضمية :**

* **المعقدات، المسيلات، الادمصاص، الثباتية الكيميائية :**
* تشكيل المعقدات: و يمكن إن يحدث ضمن الشكل الصيدلي أو في السوائل الهضمية و يمكن ان يكون مفيدا أو ضارا . وكأمثلة على ذلك :
  + - معقدات الموسين مع التتراسيكلين يؤدي إلى انخفاض أو انعدام امتصاصها .
    - سواغات الكالسيوم : تشكل معقد مع المادة الدوائية مما يخفض سرعة الامتصاص .
    - مشتقات السيكلو دكسترين : وهو عبارة عن مركب يستخلص من النشاء بإماهة أنزيمية وهو عبارة فقير سكاكر( أي أقل من عشرة جزيئات سكر مرتبطة مع بعضها ) .

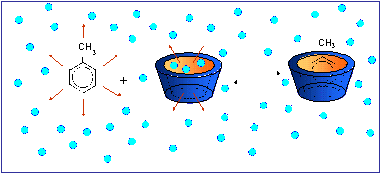
ولها ثلاثة أنواع :

α : يحوي ست جزيئات غلوكوز مرتبطة مع بعضها .

β : يحوي سبع جزيئات غلوكوز مرتبطة مع بعضها .

γ : يحوي ثمان جزيئات غلوكوز مرتبطة مع بعضها .

تجويفه الداخلي كاره للماء ، وتجويفه الخارجي محب للماء ، حيث يمكن للجزيئة الضعيفة الانحلال في الماء أن تدخل ضمن تجويف سيكلوديكسترين وينشأ معقد انضمامي ( جزئية دوائية + سيكلوديكسترين ) مما يحسن من انحلالية المادة الدوائية ضعيفة الانحلال في الماء وبالتالي يحسن امتصاصها ويحسن ثباتية المادة الدوائية .

****

* التذويب بواسطة المسيلات يمكن أن يزيد انحلالية بعض الأدوية في السوائل الهضمية (الأملاح الصفراوية).
* الادمصاص: إن التناول المشترك لبعض الأدوية و المواد الطبية الحاوية على مواد صلبة مدمصة مثل مضادات الإسهال يمكن أن يؤثر في امتصاص تلك الأدوية من الأنبوب الهضمي ( كاؤولان ، فحم فعال ) .

**الكاؤولان** : يملك خواص ادمصاصية مما يؤدي إلى ادمصاص بعض المواد الدوائية على سطحه ، وكأثر دوائي فهو يفيد في حالات الإسهال .

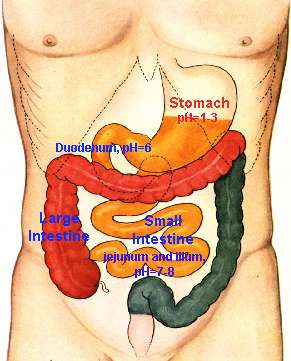
**والفحم الفعال** : يفيد في حالات الغازات .

و الادمصاص **تعريفاً** : هو تثبيت جزيئات مادة كيميائية على سطح مادة صلبة مما يؤدي إلى إعاقة عملية الامتصاص .

* الثباتية الكيميائية: إذا كان الدواء ضعيف الثبات في الأنبوب الهضمي فان ذلك يخفض من كمية الدواء المتوفرة للامتصاص و يخفض بالتالي التوافر الحيوي. يمكن التغلب على هذا الأمر بتأخير انحلال الأدوية المتخربة في العصارة المعدية إلى حين وصولها إلى الأمعاء.

ويتم ذلك بالتلبيس المعوي : أي تغليف الشكل الصيدلي بمادة لا تنحل إلا في درجات pH مرتفعة لحماية المعدة من تأثيرا تالدواء أو لحماية الدواء من تأثيرات المعدة .  
فمثلاً **للأسبرين** تأثير مخرش ، و **الديكليوفيناك** يؤدي إلى زيادة حموضة المعدة وله تأثير جهازي

**الباهاء ( pH ) في مختلف أجزاء الجهاز الهضمي :**



المعدة : pH = 1.3

الإثنا عشري : pH = 6

نهاية الأمعاء الدقيقة : pH = 7.8

* **نوع الشكل الصيدلي :**

أن نوع الشكل الصيدلي و طريقة تصنيعه يمكن أن تؤثر في التوافر الحيوي فالتوافر الحيوي لدواء ما يمكن أن يختلف فيما إذا تم تناوله بشكل محلول أو معلق أو شكل صلب.

كلما زاد عدد المراحل التي تسبق تشكل المحلول كلما زاد عدد العوائق أمام الامتصاص أو كلما تأخر الامتصاص.

* **اختلاف التركيب الصيدلي أو الصيغة الصيدلية :**

لقد أثبتت الدراسات أن للمواد المستعملة في صناعة المستحضرات الصيدلية و الطرق المتبعة في تحضيرها أكبر الأثر في مدى و سرعة امتصاص الأدوية و بالتالي في فعاليتها (عوامل رابطة، مفككة، مزلقة، ممددة) و من العوامل الأخرى:

1. كمية الضغط المطبق في تحضير المضغوطات.
2. الشكل البلوري للدواء.
3. الشكل الكيميائي للدواء: حمض أساس أو ملح.
4. أبعاد الجسيمات.
5. المحتوى المائي.

* **وجود الطعام في الأنبوب الهضمي .**

إن لوجود الطعام في المعدة والأمعاء أثر كبير في مدى وسرعة امتصاص الأدوية التي تؤخذ عن طريق الفم ، وبصورة عامة تزداد سرعة الامتصاص إذا كانت المعدة فارغة وذلك لسهولة انتقال الأدوية من المعدة إلى الأمعاء ، حيث يجري في الأمعاء امتصاص أغلب الأدوية **– علل –** وذلك بسبب مساحتها السطحية الواسعة . ولنوعية الطعام تأثير كبير على امتصاص الأدوية ، حيث أنّ تناول الحليب أو مشتقاته مع الأطعمة الغنية بالكالسيوم يؤدي إلى نقص في امتصاص بعض المواد الدوائية مثل التتراسيكلين حيث تتشكل معقدات يصعب على الجسم امتصاصها . وتؤدي الأطعمة الدسمة واللزجة إلى نقص في سرعة الامتصاص بسبب بطء انتقال الأدوية إلى الأمعاء .

إن الأغشية المبطنة للمعدة والأمعاء يدخل في تركيبها مواد دسمة ( ليبيدات ) **- لذلك** **-**  الجزء غير المتشرد من المادة الدوائية هو الأسرع امتصاصاً من جدار القناة الهضمية .

* **عوامل فيزيولوجية :**

1. باهاء العصارة المعدية- المعوية :

إذا كانت المواد ذات طبيعة حامضية ضعيفة ، بالتالي يكون امتصاصها في المعدة كبيراً لأنّ نسبة الجزء غير المتشرد تكون كبيرة في درجات pH المنخفضة ولذلك يحسن امتصاصها في المعدة .

والمواد ذات الطبيعة القلوية الضعيفة يكون امتصاصها في الأمعاء كبيراً ، حيث أن نسبة الجزء غير المتشرد كبيرة في درجات pH المرتفعة ولذلك يحسن امتصاصها في الأمعاء .

1. زمن التفريغ المعدي :  
   كلما كان التفريغ المعدي سريعاً كانت سرعة وصول الأدوية إلى مراكز الامتصاص كبيرة .

فمن العوامل التي تنقص من زمن التفريغ المعدي أي تسرع التفريغ ( الجوع ، الصيام ، القلق ، الاتكاء على الجانب الأيمن و فرط نشاط الغدة الدرقية ) . أي أنّ هذه العوامل تسرع من امتصاص الدواء .

ومن العوامل التي تزيد زمن التفريغ المعدي أي تبطئ التفريغ ( بعض المواد الدوائية ، القرحة المعدية و المواد الدسمة) . أي أن هذه العوامل تبطئ من سرعة امتصاص الدواء .

* **تناول الأدوية الأخرى في نفس الوقت.**

**ملاحظة : هناك بعض الإضافات على هذه المحاضرة ، وهذه الإضافات عمل طلابي ، غير مدقق من قبل الدكتور . في حال وجود أي خطأ يرجى التنبيه ..**

وأتقدم بالشكر إلى الزميلين : فريد قبانــي ، ملهم حمـيــدة الناصـر ، والزمـــيلة : لينــــدا فاتــح  
لإسهامهم في إتمام هذه المحاضرة .

**M.N.E**