المحاضرة الثالثة

التوافر الحيوي

التوافر الحيوي

رمزه: F

هو الجزء من الجرعة المعطاة الذي يصل إلى الدوران العام (أو موقع التأثير والسرعة التي تتم بها هذه العملية)

يعكس سرعة ومدى وصول العنصر الفعال أو الجزء الفعال من المنتج الدوائي ليصبح متوافراً في موقع التأثير

حساب المساحة تحت سطح

المنحني تركيز–زمن: طريقة أشباه المنحرفات

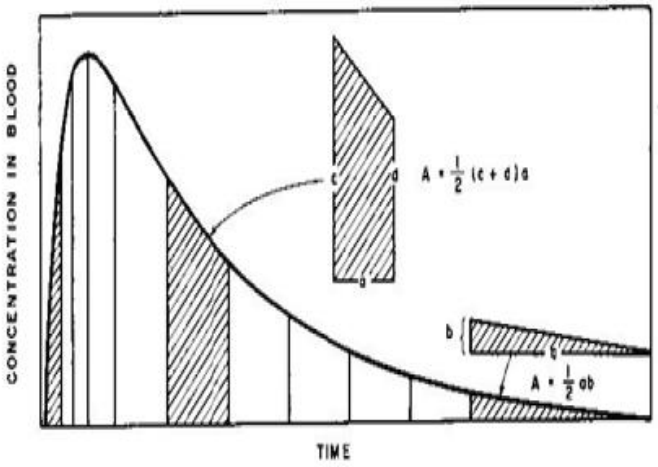


Fig. 7. The total area under a curve may be estimated by summing the areas of the trapezoids and triangles which approximately comprise it.

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k$$

الطريق الوعائي IV

100 % من الجرعة توضع تحت تصرف العضوية (تكون جاهزة للتوزع والإطراح) وبالتالي لإعطاء التأثير الدوائي المرغوب هو الطريق المرجعي

F = جزء الجرعة المتوافر حيوياً = 1 = 100 %

الطريق الخارج وعائي

امتصاص مسبق للعنصر الفعال (+ تحرر وانحلال، تأثير المرور الكبدي الأول..)

X % من الجرعة توضع تحت تصرف العضوية لإعطاء التأثير المرغوب

العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي

- –العنصر الفعال: انحلالية ضعيفة، ....
- –الصيغة الصيدلانية: صعوبة التفكك/ التحرر والانحلال
- –عدم الثبات في ال pHالمعدي المعوي
- –حلمهة حمضية، إنزيمية
- –تشكيل معقدات
- –اختلافات الامتصاص الهضمي
- عوامل فيزيولوجية – مرضية: العمر (حديثي الولادة – كبار السن)، سوء امتصاص
- –اختلاف الاستقلاب المعوي و الكبدي: تحفيز – تثبيط، تليف – تشمع كبد

مثال: الطريق الفموي

F يعتمد على :

–التخرب في لمعة الأمعاء

–الكمية الممتصة من قبل الظهارة المعوية

–الاستقلاب في الخلايا المعوية Enterocytes

–الصبيب الدموي للأمعاء

–الاستخلاص الكبدي (تأثير المرور الكبدي الأول)

مثال:% 36 = 0,36 = F

امتصاص جيد (% 90)، تأثير مرور كبدي أول شديد (% 40 متبقي)

امتصاص قليل (% 40)، تأثير مرور كبدي أول ضعيف (% 90 متبقي)

الجزء الممتص	الجزء المطروح بتأثير المرور الكبدي الأول:
f	**f': الجزء من الجرعة المتبقي بعد المرور الكبدي الأول**

$$F = f \times f'$$

التوافر الحيوي المطلق Absolut

يسمح بتحديد الجزء المتوافر حيوياً لعنصر فعال معطى بطريق خارج وعائي بالمقارنة مع الطريق المرجعي الوريدي IV، مثال: فموي/ وريدي

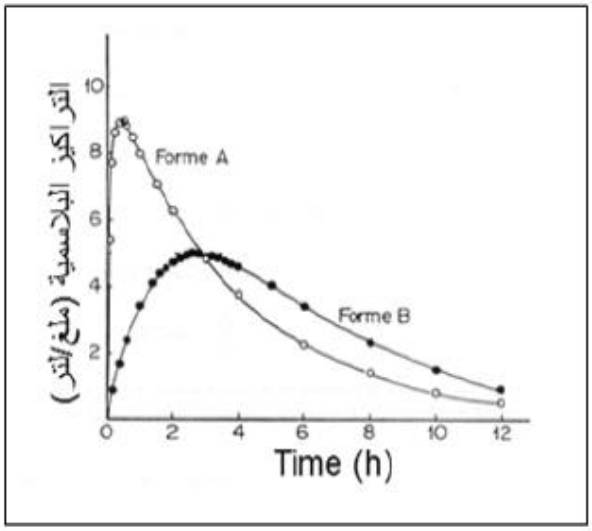
التوافر الحيوي النسبي Relative

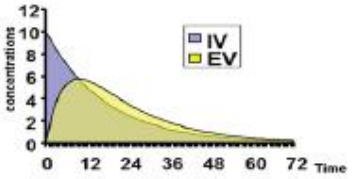
يسمح بتحديد الجزء المتوافر حيوياً لعنصر فعال معطى بطريق خارج وعائي بالمقارنة مع شكل مرجعي معطى بالطريق نفسه.

مقارنة بين شكلين صيدليين متشابهين أو مختلفين يعطيان بالطريق الخارج وعائي نفسه أو بطريقين مختلفين

مثال: مضغوطة/محلول

مضغوطة/تحميلة





$$F = \frac{AUC_{0}^{\infty}{}_{EV}}{AUC_{0}^{\infty}{}_{IV}}$$

$$F = \frac{AUC_{0}^{\infty}{}_{EV} \times D_{IV}}{AUC_{0}^{\infty}{}_{IV} \times D_{EV}}$$

في حال اختلاف الجرعتين

في حال اختلاف العمر النصفي بين طريقي الإعطاء: (IV/EV)

$$F = \frac{AUC_{0}^{\infty}{}_{EV} \times D_{IV}}{AUC_{0}^{\infty}{}_{IV} \times D_{EV}} \times \frac{t_{1/2}\ IV}{t_{1/2}\ EV}$$

حساب التوافر الحيوي النسبي

$$F = \frac{AUC_{0}^{\infty}{}_{NF} \times D_{ref}}{AUC_{0}^{\infty}{}_{ref} \times D_{NF}}$$

حساب التوافر الحيوي من المعطيات البولية

$$\text{التوافر الحيوي المطلق} = \frac{[D_u]^{\infty}_{EV}}{[D_u]^{\infty}_{iv}} \times \frac{\text{Dose IV}}{\text{Dose EV}}$$

$$\text{التوافر الحيوي النسبي} = \frac{[D_u]^{\infty}_{NF}}{[D_u]^{\infty}_{ref}} \quad \text{(في حال تساوي الجرعتين)}$$

متى يطلب إجراء دراسة التوافر الحيوي

-الحصول على موافقة ال FDAعلى صيغة دواء جديد قبل التسويق

• لتحديد فعالية وأمان المنتج الدوائي

• لمعرفة تأثير الشكل الصيدلاني على حركية الدواء

-على الصيغ الجديدة للمكونات الدوائية الفعالة أو الأجزاء العلاجية الحاصلة على موافقة ومسموح لها بالتسويق

•لتحديد التوافر الحيوي ومعايير الحركية الدوائية للصيغة الجديدة بالمقارنة مع الصيغة المرجعية

-الحصول على موافقة ال FDAعلى صيغة الدواء المقترحة للتسويق كمنتج دوائي Generic

•لإظهار التكافؤ الحيوي بالمقارنة مع الدواء المرجعي

التكافؤ الحيوي Bioequivalence

عدم وجود اختلاف هام إحصائياً في سرعة وكمية العنصر الفعال المتوافر في موقع التأثير عند إعطائه بالجرعة نفسها وبالشروط نفسها وبجرعة وحيدة أو جرعات متعددة

يقال عن دوائين أنهما متكافئين حيويا إذا كان لهما التوافر الحيوي نفسه

- **Pharmaceutical equivalents**
- نفس المادة الفعالة
- نفس الشكل الصيدلاني
- ليس من الضروري أن تكون السواغات نفسها

- **Pharmaceutical alternatives**
- تحوي نفس المادة الفعالة ولكن ليس من الضروري أن يكون هنالك تشابه في:
- الملح أو الاستر من المادة الفعالة
- الكمية
- الشكل الصيدلاني

- **Therapeutic equivalence**
- نفس الفعالية الدوائية والأمان

- **Reference Product**
- Identified by the Regulatory Authorities as “Designated Reference Product”

- هو عادة عبارة عن المنتج المصنع من قبل الشركة الأم والحاصل على براءة الاختراع.
- هو عبارة عن Brand
- تم إجراء كامل الدراسات اللازمة لفعاليته وأمانه
- كل الأدوية الأخرى المشابهة له Generics يجب أن تكون متكافئة معه

- **Generic Drug**
- وهو الدواء المتكافئ مع Brand من حيث:
- Active ingredient (s)
- Route of administration
- Dosage form
- Strength
- Indications
- Safety
- وقد يختلف في:
- Inactive ingredients
- Color
- Shape

- **Fundamental Bioequivalence Assumption**
- When a generic drug is claimed **bioequivalent** to a Reference drug, it is assumed that they are **therapeutically equivalent**

- **ضرورات دراسات التكافؤ الحيوي**
- *Early & late* clinical trial formulations
- generic drug product
- Change in components, composition, &/or manufacturing process
- Change in dosage form (capsules to tablet)

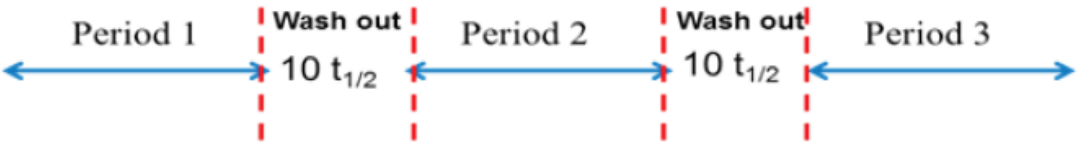
- **حيث يتم إعتماد نتائج دراسات التكافؤ الحيوي من أجل:**
- تطوير الصياغة الصيدلانية لدواء جديد
- تطوير الصياغة الصيدلانية لدواء متوفر
- دراسة تأثير السواغات الصيدلانية وتأثير عوامل المريض الفردية والتداخلات الدوائية
- التحقق من نوعية المنتج الصيدلانية من خلال دراسة تأثير عوامل التصنيع والتخزين
- دراسة الأدوية المتماثلة المنتجة من قبل الشركات الدوائية المختلفة

- **Methods used to assess Equivalence**
- Pharmacokinetic Studies
- Pharmacodynamic Studies
- Comparative Clinical Studies
- Dissolution Studies

تصميم دراسات التكافؤ الحيوي

- **Two–Period Crossover Design (طريقة التصالب)**

Subjects	Period 1	Period 2
1-8	T	S
9-16	S	T



- **Latin Square Design (طريقة المربع اللاتيني)**

Vol.No.	Period 1	Period 2	Period 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B

- **Balance Incomplete Block Design (BIBD) (طريقة الحجرات غير المتوازنة)**

Vol. No.	Period 1	Period 2
1	A	B
2	A	C
3	A	D
4	B	C
5	B	D
6	C	D
7	B	A
8	C	A
9	D	A
10	C	B
11	D	B
12	D	C

- **Parallel-Group Design (طريقة المجموعات المتوازية)**

Treatment A	Treatment B
1	2
3	4
5	6
7	8
9	10
11	12

- **Replicate Crossover-study design (الدراسة المتصالبة التكرارية)**

Period	1	2	3	4
Group 1	T	R	T	R
Group 2	R	T	R	T

Subject selection

- **أصحاء**
- **تتراوح أعمارهم بين 18-45 سنة**
- **لا يقل العدد عن 16**
- **يجب أن يمثل الجنس والعمر الشريحة المستهدفة من العلاج**
- **BMI طبيعي**
- **التأكد من عدم وجود حمل**
- **في حال كان الدواء يملك تأثيرات ماسخة للأجنة يتم تجريبه عند الرجال فقط**

Exclusion Criteria

- **أي حالة تحسس دوائي**
- **خلل كبدي أو كلوي**
- **يرقان خلال فترة الستة أشهر السابقة**
- **أمراض مزمنة (ربو، التهاب مفاصل رثياني)**

- اضطرابات نفسية
- مدخن، مدمن كحولي
- تناول أدوية معدلة للإنزيمات خلال الثلاثة أشهر السابقة
- تناول أدوية OTC خلال الأسبوعين السابقين
- اضطرابات نزفية
- إجراء تجارب تكافؤ حيوي خلال الأشهر الثلاث السابقة

Blood Sampling points/ Schedule

- لمدة لا تقل عن 3 أزمنة نصفية (لتشكل حوالي 80% من AUC)
- بمعدل 3-4 نقاط خلال طور الامتصاص
- 3-4 نقاط بالقرب من Tmax
- 4 نقاط خلال طور الإطراح
- أن لا تزيد الفواصل الزمنية عن عمر النصف للدواء
- إذا كانت العينة هي البول فيجب جمع ما لا يقل عن 7 أزمنة نصفية

تقييم النتائج