

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Pharmacokinetics

Dr Safaeian

PhD in Pharmacology

Isfahan University of medical Sciences

Pharmacokinetics فارماکوکینتیک

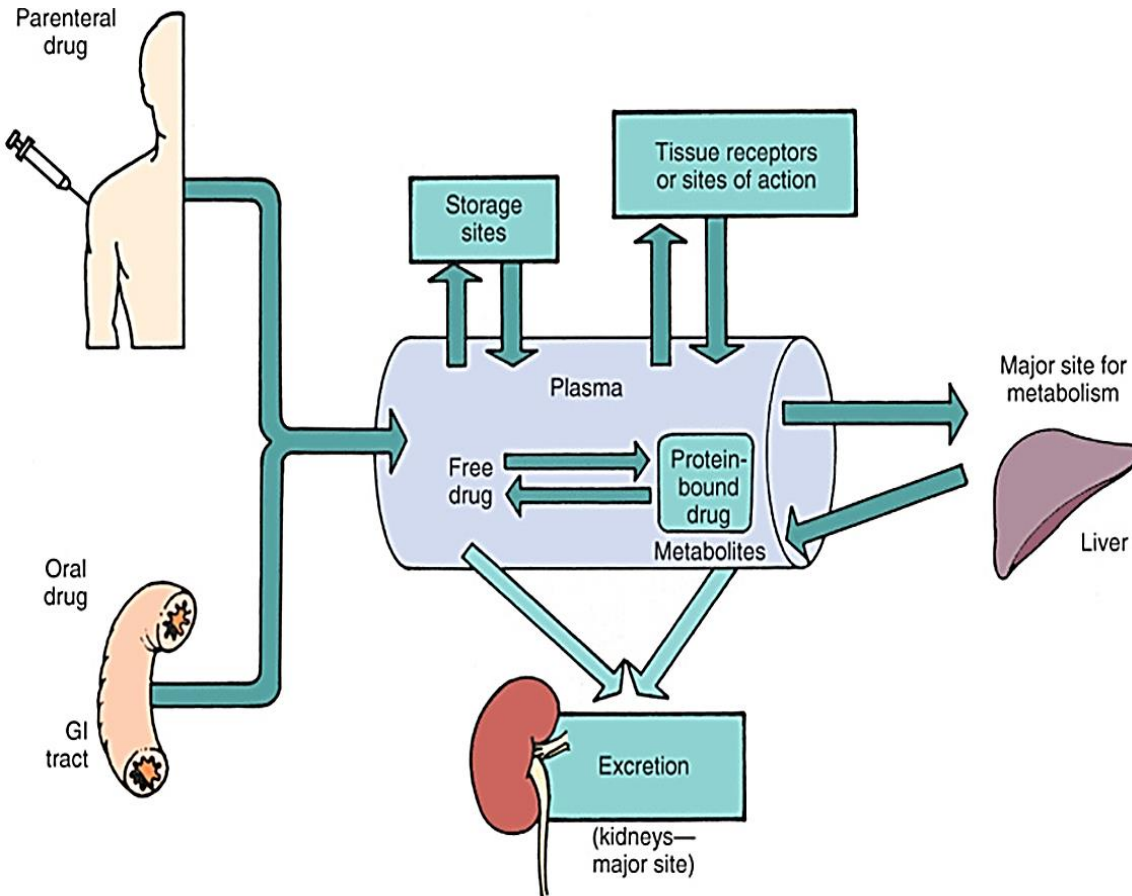
■ مطالعه تاثیرات بدن بر دارو یا عبارتی مطالعه تغییرات ایجاد شده در داروها طی فرآیندهای

■ جذب

■ توزیع

■ متابولیسم

■ دفع داروها



Solubility & Disintegration

• متلاشی شدن و انحلال داروها

داروهای جامد ابتدا باید متلاشی شوند سپس در مایعات بدن حل شوند تا جزء فعال دارو آزاد شود. هرچه سرعت از هم پاشیدن بیشتر باشد دارو سریعتر جذب میشود.

ترتیب سرعت جذب داروهای خوراکی:

الگزیر

شربت

سوسپانسیون

پودر

کپسول

قرص

قرص با روکش روده ای

یا آهسته رهش



Physicochemical Properties of Drug

- بسیاری از داروها اسید یا باز ضعیف هستند و در pH های مختلف بدن بصورت یونیزه یا غیر یونیزه درمی آیند.

- **شکل یونیزه (قطبی یا پلار):** در آب حل میشود و از غشاءهای سلولی براحتی عبور نمی کند.

- **شکل غیر یونیزه (غیر قطبی یا غیر پلار یا لیپوفیل):** در چربی حل میشود، براحتی از غشاء عبور کرده و جذب میشود (شکل قابل جذب).

□ تغییرات در میزان یونیزاسیون داروها از طریق تغییر pH می تواند میزان جذب یا دفع داروها را تحت تأثیر قرار دهد و این مطلب در کنترل مسمومیت با داروهای اسیدی و بازی ضعیف اهمیت دارد.

Drug Absorption

جذب: انتقال ملکولهای دارو از محل تجویز به جریان خون

Factors Affecting Drug Absorption

۱. **ماهیت سطح جذب:** ضخامت غشاء (سطح یک لایه ای در روده در مقابل چند لایه ای پوست)، مساحت سطح جذب (سطح گسترده جذب در اپیتلیوم روده ای و ریه ای)، نفوذپذیری غشاء (انتقال فعال یا غیرفعال، نفوذناپذیری عروق مغزی)

۲. **جریان خون محل جذب:** افزایش جذب از نواحی با پرفیوژیون خونی بیشتر (ناحیه زیرزبان در مقابل زیر پوست)، کاهش جذب عضلانی در بیماران دچار شوک گردش خون یا نارسایی قلبی، تأثیر گرم یا سرد کردن و ماساژ محل بر جریان خون موضع و میزان جذب دارو

Factors Affecting Drug Absorption

۳. **حلالیت دارو:** هرچه قابلیت حلالیت دارو در چربی بیشتر باشد، سرعت جذب آن نیز بیشتر است.
۴. **اثر pH:** میزان یونیزاسیون داروها در pH های مختلف بر توانایی آنها برای نفوذ در غشاء تأثیر می گذارد.
۵. **غلظت دارو:** دارویی که غلظت بیشتری دارد سریع تر جذب میشود.
۶. **اشکال دارویی:** اشکال دارویی مختلف سرعت انحلال و جذب متفاوت دارند. داروهای جامد حتماً باید بصورت محلول درآیند تا بتوانند جذب شوند.

Routes of drug administration

• راه های تجویز دارو

• **راه گوارشی (Enteral):** جذب دارو از قسمتهای مختلف دستگاه گوارش صورت می گیرد. رایجترین روش تجویز دارو، آسان، ارزان، سالم و مطمئن است. اما جذب ممکن است آهسته و ناکامل باشد و تحت تأثیر غذا قرار بگیرد. دارو ممکن است سبب تحریک دستگاه گوارش شود. برای حالات اورژانسی، افراد بیهوش یا کسانی که استفراغ میکنند مناسب نیست.

- Oral: Buccal , Sublingual
- Gastric
- Intestinal
- Rectal

Routes of drug administration

- راه گوارشی:

۱. **جذب دهانی (Oral):** جذب دارو از قسمت داخلی گونه ها (Buccal) یا زیرزبان (Sublingual) صورت می گیرد.

- دارای لایه نازک سلولهای پوششی، عروق خونی زیاد، pH کمی اسیدی و ترشح بزاق است که به انحلال و جذب دارو کمک می کند.
- جذب دارو سریع است.
- دارو بدون عبور از کبد مستقیماً وارد خون شده و اثر آن سریع ظاهر می شود، مانند قرص نیتروگلیسرین.

Routes of drug administration

- راه گوارشی:

۲. جذب معده ای (Gastric): بدلیل تخلیه معده، سطح جذب و عروق خونی کمتر، نقش چندانی در جذب داروها ندارد.

- pH اسیدی (۱/۴) دارد و داروهای اسیدی (آسپیرین، فنوباریتال) تا حدودی در معده جذب میشوند.

- اسید معده و آنزیمهای گوارشی موجب تخریب بعضی داروها میشوند.

- چون اکثر داروها در روده بیشتر و سریعتر جذب می شوند، کندی تخلیه معده جذب داروها را کاهش میدهد.

Routes of drug administration

• راه گوارشی:

۳. جذب روده ای (Intestinal): بدلیل مجاورت طولانی تر داروها، سطح جذب وسیع (پرزهای روده ای) و جریان خون زیاد، نقش اساسی در جذب داروها دارد.

▪ pH قلیایی (۷-۸) دارد.

▪ افزایش سرعت تخلیه روده ها جذب داروها بویژه داروهای نامحلول و داروهای دارای جذب با واسطه حامل را کاهش می دهد.

Routes of drug administration

• راه گوارشی:

۴. **جذب رکتال (Rectal):** سطح جذبی آن کم است اما عروق خونی زیادی دارد.

- هم بمنظور اثرات سیستمیک و هم اثرات موضعی انجام می شود، زمانیکه امکان مصرف خوراکی نباشد (حالت استفراغ، تشنج، ...) یا مصرف خوراکی سبب تحریک معده شود (داروهای ضد درد) یا برای محافظت دارو از اثرات مخرب شیره معدی.
- در صورتیکه دارو از عروق هموروئید تحتانی یا میانی جذب شود، عبور دارو از **کبد** کاهش می یابد.

Parenteral administration

Intradermal (I.D.) (into skin)

Subcutaneous (S.C.)

Intramuscular (I.M.)

Intravenous (I.V.) (into veins)

Intra-arterial (I.A.) (into arteries)

Intrathecal (I.T.) (cerebrospinal fluids)

Intraperitoneal (I.P.) (peritoneal cavity)

Intra - articular (Synovial fluids)

Routes of drug administration

• راه تزریقی (Parenteral):

۱. تزریق وریدی (Intravenous (I.V.):

- در حالات اورژانسی و در مواردیکه دارو از راه خوراکی غیرقابل جذب باشد استفاده میشود.
- دارو مستقیماً وارد جریان خون میشود (خطرناکترین روش) و مرحله جذب وجود ندارد و اثر فارماکولوژیک سریع ظاهر میشود.
- داروهای روغنی و داروهایی که کاملاً محلول نیستند را نباید بصورت وریدی تزریق نمود.

Routes of drug administration

• راه تزریقی (Parenteral):

۲. تزریق عضلانی (I.M.): Intramuscular

- بدلیل خطر کمتر و سهولت بیشتر، نسبت به روش I.V. معمولتر است، هرچند اغلب با درد همراه است.
- جریان خون مهمترین عامل در جذب دارو از عضله است.
- سرعت جذب: عضله بازو < عضله ران < عضله سرینی

۳. تزریق زیرجلدی (S.C.): Subcutaneous

- بدلیل جریان خون کمتر سرعت جذب کمتر از عضلانی است.
- افزایش پرفوزیون خونی (ماساژ، گرم کردن) ← ↑ سرعت جذب
- در تزریق IM و SC بعضی داروها را میتوان به شکل آهسته آزادکننده با اثر طولانی (Long Acting = LA, Depo) بکار برد.

Routes of drug administration

• راه تزریقی (Parenteral):

۴. تزریق داخل نخاعی (I.T.): Intrathecal

- جهت داروهاییکه باید در CNS اثر کنند اما قادر به عبور از سد خونی-مغزی (BBB) نیستند، مانند بیحسی نخاعی.

۵. تزریق داخل شریانی (I.A.): Intra-arterial

- رساندن دارو با غلظت زیاد به یک بافت خاص (بافت سرطانی) زمانیکه دارو برای سایر بافتهای بدن مضر باشد.

Routes of drug administration

- راه استنشاقی (Pulmonary)

- جریان خونی بالا، سطح بسیار وسیع آلوئولها و نفوذپذیری بالای ریه سبب جذب سریع دارو میشود. جهت درمان بیماریهای ریوی (داروهای متسع کننده برونش) و استفاده از گازهای بیهوشی بکار میرود.

- راه موضعی یا جلدی (Local یا Topical)

- کاربرد داروها بر روی پوست و غشاءهای مخاطی هم بمنظور اثر موضعی و هم سیستمیک است.

- عبور داروهای محلول در چربی بیشتر از محلول در آب است.

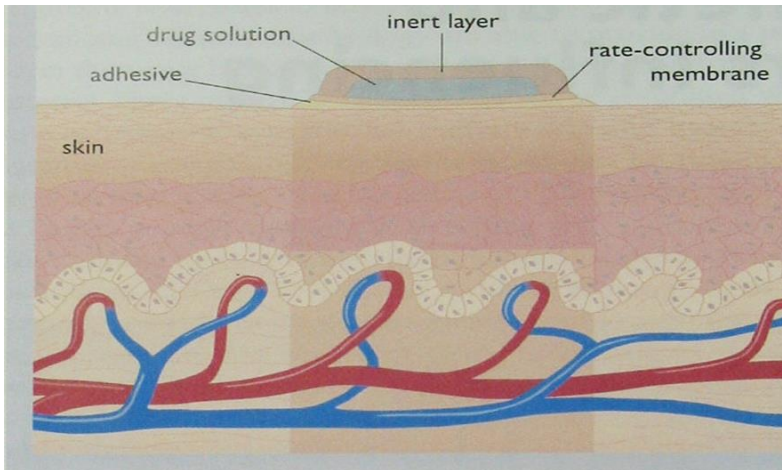


Fig. 4.2 A skin patch drug delivery system. In this system, drug solution diffuses through a membrane that controls the amount of drug delivered to the skin for subsequent absorption.

Bioavailability

- فراهمی زیستی (زیست دستیابی):

- کسری از داروی تجویز شده است که به شکل تغییر نیافته وارد گردش خون عمومی می شود و میتواند سبب اثربخشی بالینی شود.

- فراهمی زیستی دارویی که به صورت **i.v.** بکار رود **۱۰۰٪** است.

- فراهمی زیستی داروهای خوراکی بدلیل جذب ناکامل و حذف در اثر عبور اول کمتر از **۱۰۰٪** است.

Bioavailability

- فراهمی زیستی (زیست دستیابی):

- فاکتورهای مؤثر بر فراهمی:

- وزن ملکولی دارو، فرمولاسیون دارو، میزان حلالیت دارو، پایداری دارو، جریان خون محل جذب، مساحت سطح جذب، سرعت تخلیه معده (زمان اقامت دارو در دستگاه گوارش)، pH دستگاه گوارش، متابولیسم عبور اول کبدی (بدنبال جذب داروهای خوراکی از روده ها و ورود آنها به کبد)، وجود غذا در دستگاه گوارش، تداخلات با داروها

Distribution

توزیع داروها

■ انتقال برگشت پذیر دارو در اعضاء مختلف بدن و مایعات بیولوژیک می باشد.

■ **عوامل مؤثر در توزیع:** اندازه ملکولها، قابلیت عبور دارو از دیواره رگها و سلولهای بافت، نفوذپذیری عروق، اتصال دارو به پروتئین های پلاسما یا بافت، pH محل و سرعت رسیدن خون (برون ده قلبی، ایسکمی).

■ بیشتر داروها ابتدا به **کبد، کلیه و قلب** که جریان خون بالایی دارند توزیع میشوند و به **عضلات اسکلتی و بافت چربی** که پرفوزیون کمتری دارند دیرتر توزیع می شوند.

Plasma protein binding

- اتصال داروها به پروتئین ها

- اغلب داروها پس از ورود به خون با پروتئین های پلاسما پیوند میشوند و یک کمپلکس دارو- پروتئین ایجاد می کنند.



- اتصال داروها به پروتئینها از غلظت داروی آزاد (شکل فعال دارو) می کاهد.

Plasma protein binding

- اتصال پروتئینی

- رقابت داروها با یکدیگر بر سر اشغال محل‌های اتصال پروتئینی در پلاسما یکی از موارد **تداخلات دارویی** است که در مورد داروهایی که درصد اتصال بالایی دارند (بالای ۹۵٪) اهمیت دارد و غلظت داروی آزاد را بسیار تغییر می‌دهد.

✓ مثال: **وارفارین** داروی ضدانعقاد با **۹۷٪** اتصال پروتئینی به آلبومین

✓ مثال: مصرف **کوتریموکسازول** در اواخر بارداری: رقابت با بیلیروبین بر سر اتصال به آلبومین ← افزایش بیلیروبین آزاد و خطر **کرن** **ایکتروس** (عوارض مغزی) در نوزاد

Tissue Binding

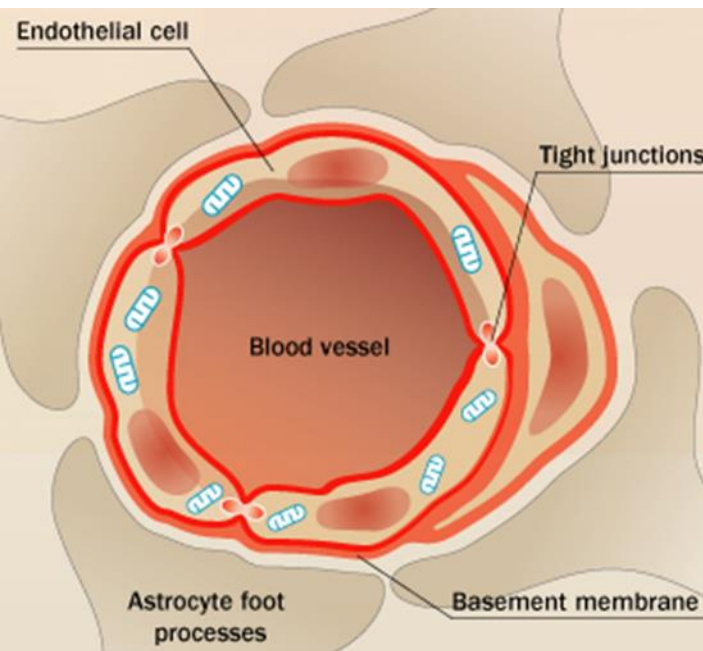
- اتصال دارو به بافت ها
 - این اتصالات با افزایش میزان تجمع بافتی، نیمه عمر و زمان اثر دارو را افزایش می دهد.
 - داروهای بیهوشی بسیار محلول در چربی بوده و تا ساعتها پس از مصرف در بافت چربی باقی می ماند.
 - بعضی داروها در بافتهای استخوانی و دندان تجمع می یابند مانند **تتراسیکلین** که اگر در دوران بارداری یا کودکی مصرف شود منجر به تغییر رنگ قهوه ای دندانها می شود.



موانع توزیع داروها Barriers in Distribution

• سد خونی - مغزی (Blood-Brain Barrier (BBB):

اتصالات محکم بین سلولهای اندوتلیال مویرگی و پوشش گلیال (لایه چربی) در سطح خارجی مویرگها که فقط امکان نفوذ داروهای محلول در چربی را به درون مغز و مایع مغزی نخاعی فراهم می سازد. نفوذپذیری این سد هنگام عفونت افزایش می یابد.



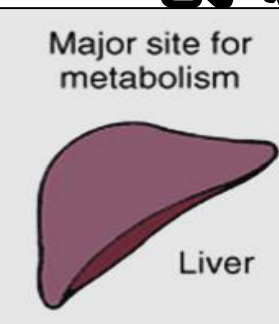
□ سد جفتی Placental Barrier:

- لایه های غشایی که عروق خونی مادر و جنین را جدا میکنند.
- این سد مطلق نبوده و بعضی داروها مانند استروئیدها، مخدرها، بیهوش کننده ها و بعضی آنتی بیوتیکها براحتی از جفت عبور میکنند. برخی داروها در سه ماهه اول اثر تراتوژنیک (ایجاد ناهنجاری) دارند.

Drug Biotransformation (Metabolism)

- متابولیسم یا زیست دگرگونی داروها

- عبارتست از تغییرات بیوشیمیایی و آنزیمی داروها و تبدیل آنها به یک فرم شیمیایی دیگر.



- متابولیسم در پلاسما، کلیه، ریه، مخاط روده صورت میگیرد، اما مهمترین مکان **کبد** است.

- آنزیمهای کبدی (**سیستم سیتوکروم P450**) معمولاً داروها را طی فاز **اول** به متابولیت‌های محلول در آب و در فاز **دوم** به متابولیت‌های قابل دفع تبدیل میکنند.

- متابولیت‌ها ممکن است ترکیبات **غیرفعال**، یا داروهای **فعال**، **فعالتر** یا **سمی** باشند.

Drug Biotransformation (Metabolism)

- فاکتورهای مؤثر در متابولیسم یا زیست دگرگونی:
 - فاکتورهای ژنتیکی: وجود تفاوت‌های فردی از نظر فعالیت آنزیمی (پلی مرفیسم ژنتیکی)
 - فاکتورهای فیزیولوژیک: سن، جنس، تغذیه، بیماری‌های کبدی، کلیوی، قلبی
 - فاکتورهای محیطی: مواد و داروهای القا کننده یا مهار کننده آنزیمی (آب گریپ فروت از مهار کننده های آنزیمی است و با داروها تداخل دارد).
- مصرف همزمان داروهای القا کننده آنزیم ها (افزایش دهنده میزان و فعالیت آنزیمها) یا مهار کننده آنزیم ها با سایر داروها یکی از موارد مهم تداخلات دارویی است.

دفع داروها Drug Elimination

- داروها از راه کلیه ها، صفرا، روده، ریه، شیر، عرق و بزاق از بدن دفع میشوند.

- **کلیه ها** مهمترین اندام دفعی هستند.

- **دفع کلیوی:**

- **از طریق فیلتراسیون گلومرولی:** میزان GFR،

وزن ملکولی دارو و میزان اتصال پروتئینی از عوامل مؤثر بر دفع هستند.

- **از طریق ترشح توبولی:** ترشح فعال اسیدها و بازهای ضعیف با

واسطه حامل اشباع پذیر و یا ترشح غیرفعال داروها که وابسته به pH است.

- **دفع صفراوی:** چرخه روده ای-کبدی داروهای کونژوگه شده با املاح صفراوی و بازجذب داروی فعال

