

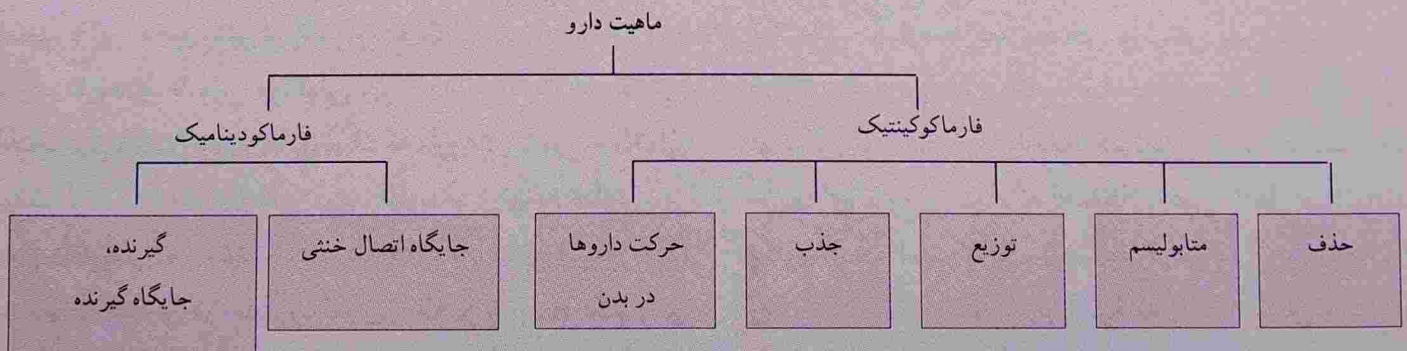
بخش ۱. اصول پایه

فصل



مقدمه

فارماکولوژی علمی است که در مورد عملکرد مواد شیمیایی بر روی سیستم‌های بیولوژیک بحث می‌کند. **فارماکولوژی پزشکی** بخشی از فارماکولوژی است که با مصرف مواد شیمیایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها خصوصاً در انسان ارتباط دارد. **سم‌شناسی** شاخه‌ای از فارماکولوژی است که بر روی اثرات نامطلوب مواد شیمیایی بر روی سیستم‌های بیولوژیک تمرکز دارد. **فارماکوکینتیک** (pharmacokinetics) اثرات بدن بر روی داروها، مثل جذب، متابولیسم، دفع و ... را نشان می‌دهد. **فارماکودینامیک** (pharmacodynamics) توضیح دهنده عملکرد دارو بر بدن، مثل مکانیسم عملکرد و اثرات درمانی و سمی دارو می‌باشد. در بخش ابتدایی در این فصل اصول پایه فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک بیان می‌شوند که در فصول بعدی به کار گرفته خواهند شد و بخش بعدی آن چگونگی کشف، ساخت و تولید داروهای جدید را بررسی خواهد نمود.



پیوندهای بسیار ضعیف‌تر (مانند هیدروژن، وان‌دروالس و اتصالات هیدروفوبیک).

اصول فارماکودینامیک

A. گیرنده‌ها و جایگاه‌های گیرندگی

عملکرد داروها در بدن به وسیله اثر مولکول‌های دارو بر **گیرنده‌های دارو** (receptors)، ایجاد می‌شود. اکثر گیرنده‌ها مولکول‌های تنظیم‌کننده بزرگی هستند که اعمال‌کننده پروسه‌های بیوشیمیایی مهم (مثلاً، آنزیم‌های مسیر متابولیسم گلوکز) یا پروسه‌های فیزیولوژیک (مثل گیرنده‌های نوروترانسمیترها، مولکول‌های حامل بازجذب نوروترانسمیترها، و حاملین یون‌ها) می‌باشند.

اگر اتصال دارو و گیرنده منجر به فعال شدن مولکول گیرنده شود، دارو **آگونیست** (agonist) نامیده می‌شود؛ اگر این اتصال باعث غیرفعال شدن گیرنده شود، دارو به عنوان یک **آنتاگونیست** (antagonist) در نظر گرفته می‌شود. برخی از داروها با مهار آنزیم‌های متابولیک اثرات آگونیستی خود را اعمال می‌کنند برای مثال می‌توان مهارکننده‌های استیل کولین استراز را نام برد. همان‌طور که در شکل ۱-۱ مطرح شده است، مولکول گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. کمی کردن اثرات اتصال و برهمکنش دارو - گیرنده به عنوان عملکرد دوز (با غلظت) مشخص، نتایجی دارد که به صورت **منحنی‌های دوز - پاسخ** (dose-response curves) تهیه می‌شود و حاوی اطلاعاتی درباره طبیعت خاص واکنش بین دارو و گیرنده می‌باشد. فنومن دوز - پاسخ با جزئیات بیشتر در فصل ۲ آورده می‌شود. بعضی از داروها، خودشان آنزیم هستند (مثل آنزیم‌های ترومبولیتیک که لخته‌های خون را حل می‌نمایند و پگلویتیکاز که اسید اوریک را متابولیزه می‌کند). این داروها بر روی یک گیرنده اندوژن اثر نمی‌کنند بلکه اثرشان را بر یک مولکول سوبسترای اندوژن (مثل پلاسمینوژن) اعمال می‌نمایند.

B. گیرنده‌ها و جایگاه‌های اتصال خنثی

از آنجا که اغلب مولکول‌های دارویی بسیار کوچکتر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در ادامه آورده می‌شود)، اغلب نواحی خاصی از مولکول‌های گیرنده قابل شناسایی هستند که جایگاه خاص اتصال دارو محسوب می‌شوند. به این مناطق، **جایگاه‌های گیرنده** (receptor sites) یا جایگاه تشخیص

داروهایی که به طور معمول استفاده می‌شوند عبارتند از یون‌های غیرآلی، مولکول‌های آلی غیرپیتیدی، پپتیدها و پروتئین‌های کوچک، اسیدهای نوکلئیک، چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها. شماری از آنها از گیاهان یا جانوران به دست می‌آیند اما تعداد بسیار زیادی از داروها کاملاً صناعی و یا نیمه صناعی هستند. بسیاری از داروهای موجود به صورت **آلکالوئیدها**، که مولکول‌هایی هستند که به علت وجود گروه آمین در ساختار خود از لحاظ pH قلیایی (آلکالین) هستند، یافت می‌شوند. بسیاری از مولکول‌های اندوژن مهم از نظر بیولوژیک و داروهای آگروژن از نظر نوری فعال هستند؛ این مسئله به این علت است که این مولکول‌ها دارای یک یا تعداد بیشتری مراکز غیرقرینه هستند و می‌توانند به صورت انانتیومرها (enantiomer) وجود داشته باشند. آن دسته انانتیومرهای داروها که از نظر نوری فعال هستند، معمولاً در میزان تأثیرشان در جایگاه‌های گیرنده بیولوژیکی خود با یکدیگر فرق دارند، و این تفاوت گاهی تا بیش از ۱۰۰۰ برابر هم می‌شود. به علاوه، چنین انانتیومرهایی ممکن است با سرعت‌های متفاوتی در بدن متابولیزه شوند، که این مسئله خود عواقب بالینی مهمی دارد.

A. اندازه و وزن مولکولی (MW)

اندازه داروها از وزن مولکولی MW (لیتیم) تا وزن مولکولی بیش از ۵۰۰۰۰ (آنزیم‌های ترومبولیتیک و دیگر پروتئین‌ها) متغیر است. با این وجود اکثر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ دارند. داروهای با وزن مولکولی زیر ۱۰۰ به ندرت عملکردی اختصاصی دارند، این در حالی است که داروهای با وزن مولکولی بیشتر از ۱۰۰۰ اغلب جذب خوبی ندارند و از توزیع مناسبی در بدن برخوردار نمی‌باشند. اغلب داروهای پروتئینی (بیولوژیکی) به صورت تجاری در سلول، باکتری یا مخمر و توسط تکنولوژی DNA نو ترکیب تولید می‌شود.

B. اتصال دارو - گیرنده

اتصال داروها به گیرنده‌ها توسط انواع مختلفی از پیوندهای شیمیایی صورت می‌گیرد. این پیوندها عبارتند از پیوندهای بسیار قوی کووالان (که معمولاً به عملکردی برگشت‌ناپذیر منجر می‌شوند)، پیوند الکترواستاتیک ضعیف‌تر قابل برگشت (برگشت‌پذیر) (مانند پیوند بین یک کاتیون و یک آنیون)، و

موادی که بر روی سیستم‌های زنده در سطح شیمیایی (مولکولی) عمل می‌کنند و در عملکردهای آنها مداخله می‌نمایند.

مولکول‌هایی در بدن که داروها برای ایجاد اثراتشان با آنها وارد عمل می‌شوند. فاز حرکت دارو از محل ورود به بدن، به دیگر بافت‌ها.

فاز غیرفعال شدن یا برداشتن دارو از بدن توسط متابولیسم یا دفع.

اندوسیتوز، جذب مواد از طریق غشای سلول توسط پوشیده‌شدن مواد توسط غشاء و کشیده‌شدن آنها به درون سلول، جایی که می‌توانند آزاد شوند. اگزوسیتوز، پرتاب مواد از داخل وزیکول‌ها از درون سلول به فضای خارج سلولی.

حرکت مولکول (نظیر دارو) به درون یک محیط بیولوژیک

عمل یک دارو بر روی بدن شامل عمل متقابل با گیرنده، پدیده دوز - پاسخ، و مکانیسم‌های درمانی و عوارض.

عمل بدن بر روی دارو شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف. حذف دارو می‌تواند از طریق متابولیسم یا ترشح حاصل شود. **تصفیه زیستی** (*biodisposition*) اصطلاحی است که گاهی برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع به کار می‌رود.

یک مولکول تخصص یافته (معمولاً یک پروتئین) در یک غشا که دارو، ترانسمیتر یا دیگر مولکول‌هایی که قابل حل نیستند (مثل سدیم - پتاسیم، ATP، آز، حامل بازجذب سروتونین و ...) را از خلال غشا حمل می‌کند.

اثر بر خصوصیات قابل توارث یک سلول یا جاندار - جهش در DNA، معمولاً با آزمایش آمس در میکروارگانیسم‌ها بررسی می‌گردد.

اثر القای خصوصیات بدخیمی

اثر بر تکامل داخل رحمی یک جاندار که به اختلال ساختمانی یا عملکردی منجر می‌شود، که معمولاً قابل توارث نیست.

نوعی داروی «غیرواقعی» غیرفعال که تا حد امکان مشابه داروی تحقیقاتی غیرفعال ساخته شده است. یک کارآزمایی بالینی که در آن محققان (و نه افراد مورد مطالعه) می‌دانند که چه افرادی داروی فعال و چه افرادی دارونما را دریافت می‌کنند.

یک کارآزمایی بالینی که در آن نه محققان و نه افراد تحت مطالعه نمی‌دانند که چه افرادی داروی فعال و چه افرادی دارونما را دریافت می‌کنند.

معافیت داروی جدید تحقیقاتی؛ درخواست پذیرفته شدن توسط FDA جهت انجام کارآزمایی‌های بالینی. داروی جدید روی انسان که نیازمند اطلاعات حاصل از آزمایش بر روی حیوان می‌باشد.

درخواست داروی جدید، پذیرش FDA برای به بازار آمدن دارویی جدید جهت کاربرد بالینی معمول در پزشکی که نیازمند هم داده‌های کارآزمایی‌های بالینی و نیز داده‌های پیش از بالین (حیوانات) می‌باشد.

۳ قسمت کارآزمایی بالینی که معمولاً پیش از ارائه NDA به FDA انجام می‌شوند. کارآزمایی‌های بالینی تطبیقی (*Adaptive trials*)، که ترکیبی از دو یا چند فاز مختلف از کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد. نیز به

تازگی طراحی شده است.

درمان استاندارد شناخته شده که همراه با دارونما برای ارزیابی برتری یا ضعف داروی جدید نسبت به دیگر فرآورده‌های موجود مورد استفاده قرار می‌گیرد.

داروهایی تولید شده برای بیماری‌هایی که در آنها تعداد مورد انتظار بیماران کم است.

بعضی کشورها مزایای تجاری خاصی به کارخانه‌های تولیدکننده داروهای مربوط به بیماری‌های ناشایع اعطا می‌کنند.

گیرنده‌های دارویی

فاز توزیع

فاز حذف

اندوسیتوز، اگزوسیتوز

نفوذ کردن

فارماکودینامیک

فارماکوکینتیک

حامل

جهش‌زایی

سرطان‌زایی

تراژوژن

دارونما (پلاسبو)

مطالعه یک سوکور^۱

مطالعه دو سوکور^۲

IND

NDA

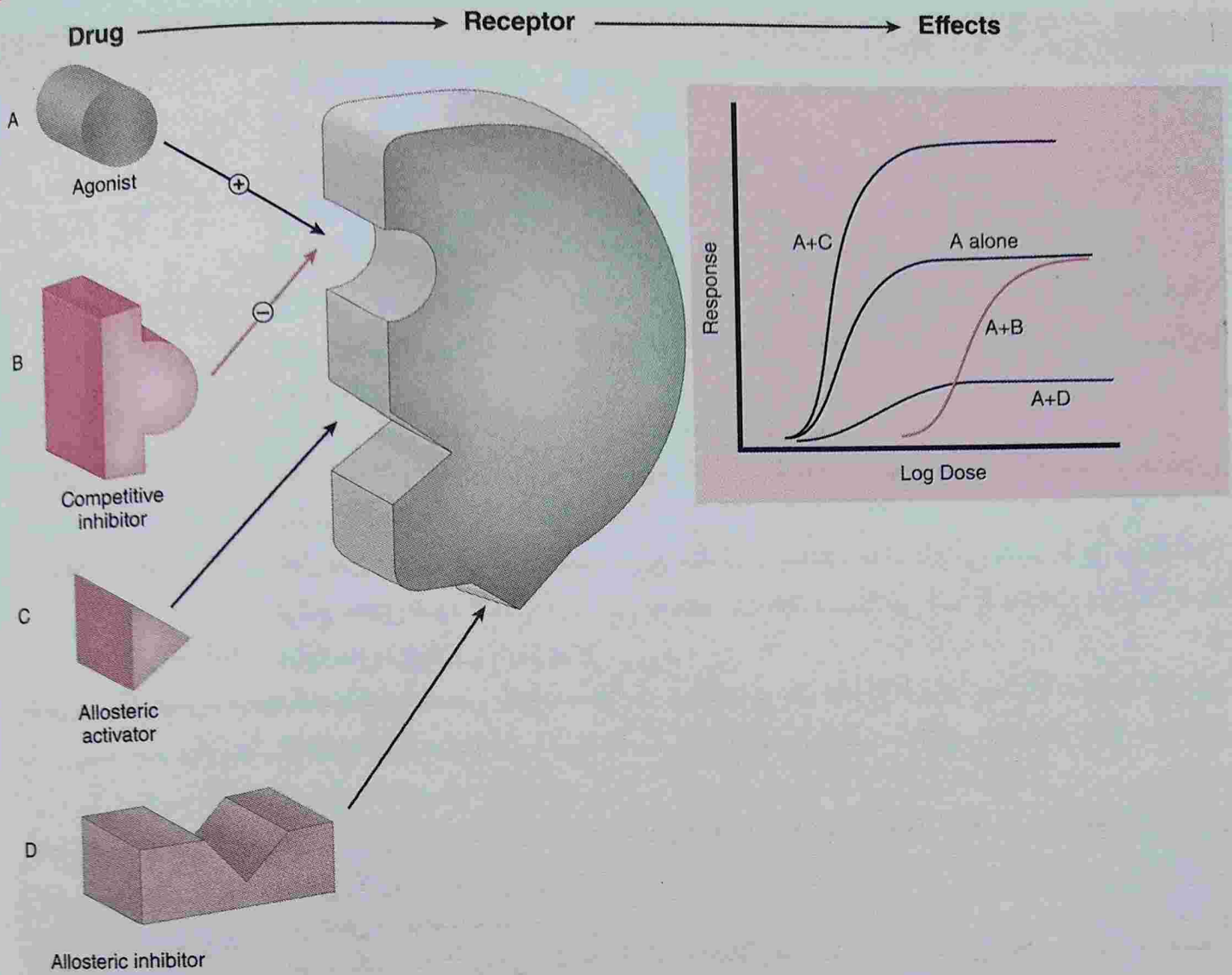
فازهای ۱، ۲ و ۳

کارآزمایی‌های بالینی

کنترل مثبت

داروهای یتیم

(Orphan)



شکل ۱-۱. مکانیسم بالقوه واکنش دارو با گیرنده. اثرات احتمالی نتیجه شده از این واکنش‌ها به صورت منحنی‌های دوز-پاسخ ترسیم شده‌اند که در سمت راست تصویر دیده می‌شود. پروسه قدیمی اتصال آگونیست (دارو A) با گیرنده منجر به منحنی دوز-پاسخ با نام "A alone" شده است. قسمت B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با داروی آگونیست در اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می‌نماید. منحنی دوز-پاسخ حاصله که با افزایش دوز داروی A و مقدار ثابت داروی B ایجاد می‌شود با نام «A+B» نشان داده شده است. داروهای C و D در جایگاه‌های دیگری از مولکول گیرنده اثر می‌نمایند؛ آنها فعال‌کننده‌های آلوستریک (allosteric) یا مهارکننده‌ها هستند. توجه داشته باشید که مهارکننده آلوستریک در اتصال به گیرنده با داروی آگونیست رقابتی ندارد، و اتصال این داروها ممکن است به صورت برگشت‌پذیر (reversibly) یا برگشت‌ناپذیر (irreversibly) باشد.

پروتئین مهم پلازما با ظرفیت واضح اتصال به داروها می‌باشند.

اصول فارماکوکینتیک

جهت ایجاد اثرات مفید درمانی، اکثر داروها باید جذب شده، انتشار یابند، و حذف شوند. اصول فارماکوکینتیک تعیین دوز داروها را با کمی نمودن این پروسه مقدور می‌سازد.

(recognition site) گفته می‌شود. به علاوه، داروها به جایگاه دیگری هم متصل می‌شوند، مولکول‌هایی در بدن که خاصیت تنظیمی ندارند و این اتصال اثر قابل توصیفی ندارد. این جایگاه‌های اتصال به عنوان **جایگاه‌های اتصال خنثی (inert binding sites)** شناخته می‌شوند. در بعضی از قسمت‌های بدن (مثل پلازما)، جایگاه‌های اتصال خنثی نقش مهمی در بافر نمودن غلظت دارو بازی می‌نمایند زیرا داروهای اتصال یافته مستقیماً نمی‌تواند باعث گرادیان غلظتی عامل انتشار شود. **آلبومین و اوروسوموکوئید^۱** (آلفا-۱-اسید گلیکوپروتئین)، دو

سروتونین) و تعدادی دیگر از ترانسمیترها پس از رهاسدن توسط مولکول‌های حامل انتخابی، مجدداً به پایانه عصبی و یا به داخل سلول‌های مجاور باز می‌گردند. مهارکننده‌های اختصاصی برای این حاملین ممکن است ارزش بالینی داشته باشند؛ برای مثال چندین داروی ضد افسردگی از طریق مهار بازگشت نوروترانسمیترهای آمینی به پایانه‌های عصبی که از آن رها شده‌اند، عمل می‌کنند.

۳. اندوسیتوز، - اندوسیتوز از طریق اتصال مولکول‌های جابجاشده به اجزای خاص (گیرنده‌ها) در سطح غشای سلول و متعاقب آن ورود توسط چین‌خوردگی آن قسمت از غشای سلول انجام می‌شود. محتویات وزیکول داخل سلولی ایجاد شده، به درون سیتوپلاسم سلول تخلیه می‌شوند. اندوسیتوز امکان ورود مواد شیمیایی بسیار بزرگ یا بسیار غیرحلال در چربی به داخل سلول را فراهم می‌آورد. برای مثال مولکول‌های بزرگ نظیر پروتئین‌ها ممکن است با این روش از غشای سلول عبور کنند. مواد قطبی کوچکتر نظیر ویتامین B_{12} و آهن در ترکیب با پروتئین‌های اختصاصی (ویتامین B_{12} با فاکتور داخلی، و آهن همراه با ترانسفرین) و کمپلکس‌ها با این روش وارد سلول می‌شوند. از آنجایی که ماده مورد انتقال باید به گیرنده غشا متصل شود، انتقال از طریق اندوسیتوز کاملاً انتخابی می‌باشد. **اگزوسیتوز** یک فرآیند برعکس است به این معنی که مواد پوشیده شده از غشا، از سلول بیرون رانده می‌شوند. اغلب نوروترانسمیترها توسط اگزوسیتوز ترشح می‌شوند.

B. قانون انتشار فیک (Fick)

قانون فیک میزان حرکت مولکول‌ها از میان یک مانع را پیش‌بینی می‌کند. گرادیان غلظت ($C_1 - C_2$) و ضریب نفوذپذیری دارو و سطح، و ضخامت سد غشایی جهت محاسبه میزان حرکت مطابق فرمول زیر به کار می‌روند:

$$(1) \quad \text{میزان} = \frac{\text{ضریب نفوذپذیری}}{\text{ضخامت}} \times \text{سطح} \times (C_1 - C_2)$$

بنابراین جذب دارو به خون از اعضای دارای سطوح بزرگ (مانند روده کوچک) از جذب در ارگان‌های دارای سطوح جذبی کوچکتر (مثل معده)، سریعتر است. علاوه بر این، جذب دارو از اعضای با سد غشایی نازک (مثل ریه) از اعضای با غشای ضخیم (مانند پوست)، سریعتر می‌باشد.

جابجایی داروها در بدن

برای اینکه یک دارو (برای مثال آرام‌بخش بنزودیازپین) به گیرنده‌اش برسد و اثر خود را اعمال کند، باید از محل ورود آن به بدن (مانند دستگاه گوارش) به محل اثرش (مثل مغز) حرکت کند.

A. نفوذ کردن (Permeation)

نفوذ کردن به حرکت مولکول‌های دارو به سمت و درون محیط بیولوژیک اطلاق می‌شود. چندین فرآیند در این امر دخالت دارند که مهم‌ترین آنها در ادامه ذکر می‌شوند.

۱. انتشار در آب - انتشار در آب، حرکت مولکول‌ها در فضاهای داخل و خارج سلولی مایع می‌باشد. غشاهای اکثر مویرگ‌ها دارای منافذ پر شده از آب هستند که انتشار آبی بین خون و فضای خارج سلولی را برای مولکول‌هایی تا اندازه پروتئین‌های کوچک امکان‌پذیر می‌سازند. این فرآیند غیرفعال توسط قانون فیک (Fick's law) تعیین می‌شود. مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، و بعضی دیگر از ارگان‌ها منفذهای آبی ندارند، و لذا این بخش‌ها کمتر در معرض داروها قرار می‌گیرند.

۲. انتشار از راه چربی - انتشار از طریق چربی، به حرکت مولکول‌ها از طریق غشاهای با ساختار حاوی دو لایه چربی و دیگر ساختمان‌های دارای چربی اطلاق می‌شود. مانند انتشار در آب، این فرآیند غیرفعال نیز توسط قانون فیک صورت می‌گیرد.

۳. انتقال توسط حاملین اختصاصی - داروهایی که قادر به انتشار از راه غشاها نیستند می‌توانند توسط مکانیسم‌هایی که مواد آندوژن مشابه را از سدها عبور می‌دهند، منتقل شوند. تعداد بسیار زیادی از این حاملین شناسایی شده‌اند و شمار زیادی از آنها برای انتقال دارو یا به عنوان هدف داروها حائز اهمیت می‌باشند. برخلاف انتشار از طریق آب و چربی، انتقال توسط حاملین، از قانون فیک تبعیت نمی‌کند و ظرفیت حداکثری دارد که قابل اشباع نیز است. مثال‌های مهم، حاملین یون‌ها (مثل پمپ سدیم - پتاسیم - ATP آاز)، حاملین نوروترانسمیترها (مثل ناقلین سروتونین و نوراپی نفرین) و حاملین متابولیت‌ها (مثل گلوکز، آمینواسیدها)، و نیز مولکول‌های خارجی (**گزنویوتیک‌ها**) نظیر حاملین داروهای ضد سرطان می‌باشند.

نوراپی نفرین، دوپامین، نوراپی نفرین،

از گلومرولها عبور می‌کنند، اما داروهای محلول در چربی می‌توانند به سرعت از لوله‌های ادراری بازجذب شوند. در صورتی که یک بیمار بیش از حد از یک داروی اسیدی ضعیف مانند اسپرین مصرف کند، دفع دارو در ادرار قلیایی سریعتر است. این پدیده به این علت رخ می‌دهد که داروی اسیدی ضعیف در محیط قلیایی به بازهایش تفکیک شده و شکل قطبی آن ایجاد می‌گردد که قادر نیست از توبول‌های کلیوی انتشار یابد و به خون باز گردد؛ و لذا، دارو در توبول کلیه به دام می‌افتد. برعکس، ترشح یک باز ضعیف (مانند پیریمتامین، آمفتامین) در ادرار اسیدی می‌تواند با اسیدی کردن ادرار (به عنوان مثال تجویز کلرید آمونیوم) تسریع گردد (شکل ۲-۱).

جذب داروها

A. روش تجویز

داروها معمولاً در محلی دور از عضو هدفشان به بدن وارد می‌شوند و بنابراین نیاز دارند که از طریق جریان خون به ارگان هدف برسند. برای ورود به جریان خون، دارو باید از محل ورودش جذب شود (به استثنای داروهایی که مستقیماً به داخل فضای عروقی تزریق می‌شوند). سرعت و کفایت جذب داروها با یکدیگر متفاوت است و به روش مصرف دارو و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی دارو بستگی دارد. در واقع، در مورد برخی از داروها، میزانی که جذب می‌شود تنها بخش کوچکی از دوز مصرفی است. میزان جذب شده از دارو به جریان خون سیستمیک تقسیم بر میزان داروی مصرف شده، میزان **فراهمی زیستی (bioavailability)** دارو را برای آن روش مصرف تعیین می‌کند. روش‌های معمول تجویز دارو در جدول ۱-۱ لیست شده است.

B. جریان خون

جریان خون، جذب دارو از محل‌های داخل عضلانی و زیرپوستی، و نیز از دستگاه گوارش در مواقع شوک را تحت تأثیر قرار می‌دهد. جریان خون زیاد یک گرادیان غلظت بین ذخیره دارو با غلظت خونی آن برقرار می‌کند که جذب را تسهیل می‌کند.

C. غلظت

همان‌طور که پیش از این ذکر شد غلظت دارو در محل ورود آن، در تعیین گرادیان غلظت نسبت به خون حائز اهمیت است. براساس قانون فیک (معادله ۱)، گرادیان غلظت، یک تعیین‌کننده

C. قابلیت انحلال دارو در آب و چربی

۱. هلاکت - قابلیت انحلال دارو در آب اغلب نتیجه عملکرد بارهای الکترواستاتیک (درجه یونیزاسیون، قطبیت) یک مولکول می‌باشد، زیرا مولکول‌های آب به عنوان دوقطبی عمل کرده و به سمت مولکول‌های باردار دارو جذب شده و یک لایه آبی در اطراف آنها ایجاد می‌کنند. در مقابل، قابلیت انحلال در چربی یک مولکول با بارهای آن نسبت معکوس دارد.

شمار زیادی از داروها باز یا اسید ضعیف هستند. در مورد این داروها، pH محیط نسبت مولکول‌های باردار (یونیزه) به غیر باردار (غیر یونیزه) را تعیین می‌کند. در صورت مشخص بودن pK_a دارو و pH محیط، نسبت مولکول‌های یونیزه با استفاده از معادله هندرسون - هاسلباخ تعیین می‌شود:

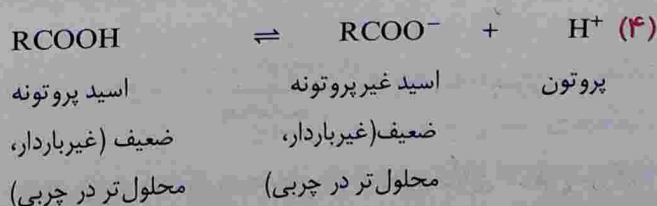
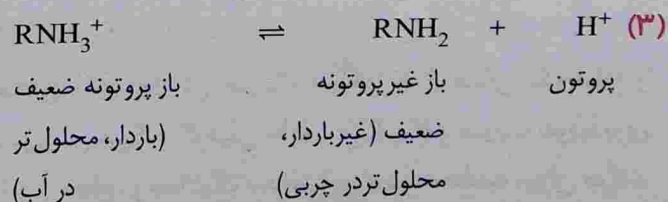
$$\text{Log} \left(\frac{\text{شکل پروتونه}}{\text{شکل غیر پروتونه}} \right) = pK_a - pH \quad (2)$$

اصطلاح "پروتونه" به معنای همراهی با یک پروتون (یون هیدروژن) می‌باشد؛ این معادله هم برای اسیدها و هم برای بازها قابل استفاده می‌باشد.

۲. یونیزه شدن اسیدها و بازهای ضعیف - بازهای ضعیف زمانی

که پروتونه می‌شوند، یونیزه می‌گردند - و بنابراین قطبی‌تر و دارای قابلیت انحلال در آب بیشتری هستند. اسیدهای ضعیف زمانی که پروتونه می‌شوند، یونیزه نمی‌شوند و بنابراین قابلیت انحلال کمتری در آب دارند.

معادلات زیر این نکات را خلاصه می‌کنند:



رابطه هندرسون - هاسلباخ زمانی از نظر بالینی اهمیت پیدا می‌کند که تخمین یا تغییر توزیع داروها در بین کمپارتمان‌هایی با pH متفاوت ضرورت داشته باشد. برای نمونه، اکثر داروها آزادانه

جدول ۱-۱. روش‌های معمول تجویز دارو

خوراکی (بلعیدن) به عنوان روش تجویز بسیار راحت شناخته می‌شود، جذب معمولاً آهسته می‌باشد. دارو در معرض اثر گذر اول قرار می‌گیرد. مقادیر بسیار زیادی از دارو پیش از رسیدن به جریان سیستمیک در دیواره روده، جریان خون پورت، و کبد متابولیزه می‌شود. فرآهمی زیستی دارو به واسطه بروز اثر گذر اول محدود می‌شود.

مخاط دهان و زیرزبانی (بلعیده نمی‌شود) به طور مستقیم به جریان وریدی جذب می‌شود. جریان خون پورت رادور می‌زند و متابولیسم گذر اول پائینی دارد.

داخل وریدی جذب سریع و کامل (با تعریف فرآهمی زیستی ۱۰۰٪ بیان می‌شود). به صورت بالقوه بسیار خطرناک است.

داخل عضلانی اغلب سریع‌تر و بسیار کامل‌تر از تجویز خوراکی است (فرآهمی زیستی بالاتر). در صورتی که دارو محرک نباشد، می‌توان حجم بالایی از دارو را تجویز کرد. از بروز متابولیسم اثر گذر اول نیز اجتناب می‌شود.

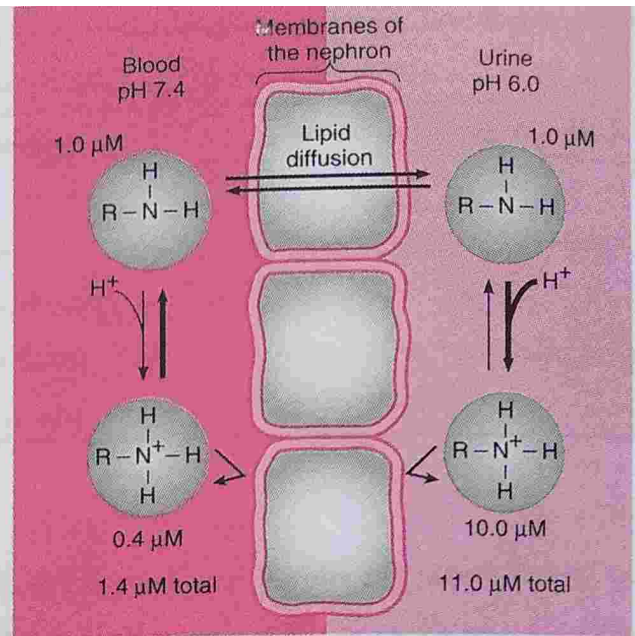
زیرجلدی جذب آهسته‌تری نسبت به روش داخل عضلانی دارد. از بروز متابولیسم اثر گذر اول نیز پیشگیری می‌شود.

رکتال (شیاف) در روش رکتال تا حدودی با اثر گذر اول مواجهه می‌شویم. وقتی مقدار داروی تجویزی زیاد است و نیز داروهایی با مزه‌های ناخوشایند، بهتر است به جای تجویز از طریق مخاط دهان و یا زیرزبانی با روش رکتال (شیاف) تجویز شود.

استنشاقی روش پیشنهادی جهت تجویز دارو به بافت‌های تنفسی (در درمان آسم) می‌باشد. معمولاً جذب بسیار سریع دارد (برای مثال گازهای بیهوش‌کننده)

موضعی روش موضعی شامل بکارگیری دارو در پوست، یا غشا مخاطی چشم، گوش، بینی، گلو، مجاری هوایی یا واژن و به منظور اثرگذاری موضعی می‌باشد.

پوستی روش تجویز پوستی شامل بکارگیری دارو در پوست و به منظور رسیدن به اثرات سیستمیک می‌باشد. جذب معمولاً به صورت بسیار آهسته می‌باشد (به دلیل ضخامت پوست). از بروز اثر گذر اول پیشگیری می‌شود.



شکل ۲-۱. اصل هندرسون-هاسلباخ برای ترشح دارو در ادرار به کار گرفته شده است. از آنجایی که شکل غیر یونیزه (غیر باردار) به آسانی از سد های لیپیدی نفرون می‌گذرد. ممکن است این شکل دارو در خون و ادرار به غلظت برابر برسد؛ در مقابل، شکل یونیزه به این آسانی منتشر نمی‌شود. پروتونیزه شدن بر اساس قانون هندرسن-هاسلباخ می‌تواند در خون یا ادرار رخ دهد. پیریمتامین که یک باز ضعیف با pK_a برابر ۷ است در این مثال استفاده شده است. در pH خون، تنها $0.4 \mu\text{mol}$ انواع پروتونه به ازای هر $10 \mu\text{mol/L}$ اشکال غیر پروتونه وجود خواهد داشت. بنابراین غلظت کلی خونی در صورتی که غلظت شکل غیر پروتونه $10 \mu\text{mol/L}$ باشد، برابر با $1.4 \mu\text{mol/L}$ خواهد بود. در pH ادراری ۶، $10/100 \mu\text{mol}$ از شکل یونیزه غیر قابل انتشار در مقابل هر $10 \mu\text{mol/L}$ از فرم قابل انتشار غیر پروتونه وجود خواهد داشت. لذا، غلظت کل ادراری ($11 \mu\text{mol/L}$) تقریباً ۸ برابر بیشتر از غلظت خونی خواهد بود.

مهم بر میزان جذب است. غلظت دارو در حامل به‌ویژه در جذب داروهایی که به طور موضعی در بیماری‌های پوستی مصرف می‌شوند اهمیت دارد.

توزیع داروها

A. تعیین‌کننده‌های توزیع

۱. اندازه ارگان - اندازه عضو، گرادیان غلظت بین خون و عضو را تعیین می‌کند. برای مثال، عضلات اسکلتی می‌توانند مقادیر زیادی از دارو را برداشت کنند زیرا غلظت در عضله اسکلتی حتی پس از برداشت مقادیر نسبتاً زیاد دارو پایین (و گرادیان خون

- بافت بالا) باقی می‌ماند؛ این پدیده به علت اندازه بسیار بزرگ عضلات مخطط است. برعکس، از آنجایی که مغز ارگان کوچکی

جدول ۱-۱. روش‌های معمول تجویز دارو

خوراکی (بلعیدن) به عنوان روش تجویز بسیار راحت شناخته می‌شود، جذب معمولاً آهسته می‌باشد. دارو در معرض اثر گذر اول قرار می‌گیرد. مقادیر بسیار زیادی از دارو پیش از رسیدن به جریان سیستمیک در دیواره روده، جریان خون پورت، و کبد متابولیزه می‌شود. فرآهمی زیستی دارو به واسطه بروز اثر گذر اول محدود می‌شود.

مخاط دهان و زیرزبانی (بلعیده نمی‌شود) به طور مستقیم به جریان وریدی جذب می‌شود. جریان خون پورت رادور می‌زند و متابولیسم گذر اول پائینی دارد.

داخل وریدی جذب سریع و کامل (با تعریف فرآهمی زیستی ۱۰۰٪ بیان می‌شود). به صورت بالقوه بسیار خطرناک است.

داخل عضلانی اغلب سریع‌تر و بسیار کامل‌تر از تجویز خوراکی است (فراهمی زیستی بالاتر). در صورتی که دارو محرک نباشد، می‌توان حجم بالایی از دارو را تجویز کرد. از بروز متابولیسم اثر گذر اول نیز اجتناب می‌شود.

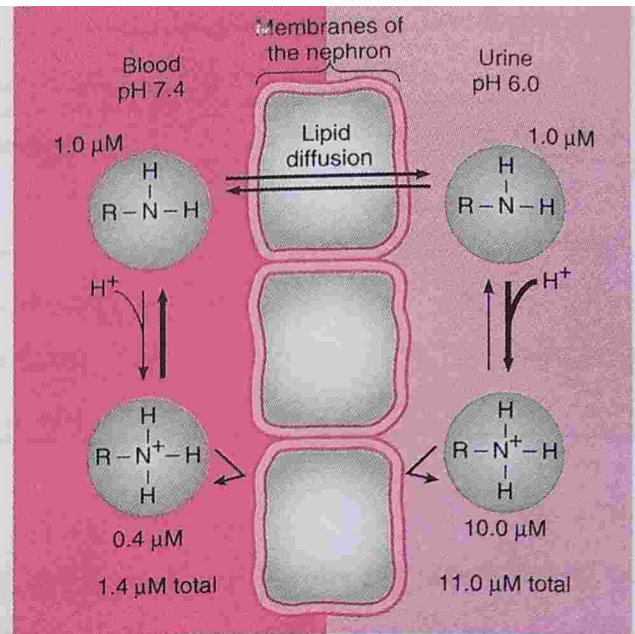
زیرجلدی جذب آهسته‌تری نسبت به روش داخل عضلانی دارد. از بروز متابولیسم اثر گذر اول نیز پیشگیری می‌شود.

رکتال (شیاف) در روش رکتال تا حدودی با اثر گذر اول مواجهه می‌شویم. وقتی مقدار داروی تجویزی زیاد است و نیز داروهایی با مزه‌های ناخوشایند، بهتر است به جای تجویز از طریق مخاط دهان و یا زیرزبانی با روش رکتال (شیاف) تجویز شود.

استنشاقی روش پیشنهادی جهت تجویز دارو به بافت‌های تنفسی (در درمان آسم) می‌باشد. معمولاً جذب بسیار سریع دارد (برای مثال گازهای بیهوش‌کننده)

موضعی روش موضعی شامل بکارگیری دارو در پوست، یا غشا مخاطی چشم، گوش، بینی، گلو، مجاری هوایی یا واژن و به منظور اثرگذاری موضعی می‌باشد.

پوستی روش تجویز پوستی شامل بکارگیری دارو در پوست و به منظور رسیدن به اثرات سیستمیک می‌باشد. جذب معمولاً به صورت بسیار آهسته می‌باشد (به دلیل ضخامت پوست). از بروز اثر گذر اول پیشگیری می‌شود.



شکل ۲-۱. اصل هندرسون-هاسلباخ برای ترشح دارو در ادرار به کار گرفته شده است. از آنجایی که شکل غیر یونیزه (غیر باردار) به آسانی از سد های لیپیدی نفرون می‌گذرد. ممکن است این شکل دارو در خون و ادرار به غلظت برابر برسد؛ در مقابل، شکل یونیزه به این آسانی منتشر نمی‌شود. پروتونیزه شدن بر اساس قانون هندرسن-هاسلباخ می‌تواند در خون یا ادرار رخ دهد. پیریمتامین که یک باز ضعیف با pK_a برابر ۷ است در این مثال استفاده شده است. در pH خون، تنها $0.4 \mu\text{mol}$ انواع پروتونه به ازای هر $10 \mu\text{mol/L}$ اشکال غیر پروتونه وجود خواهد داشت. بنابراین غلظت کلی خونی در صورتی که غلظت شکل غیر پروتونه $10 \mu\text{mol/L}$ باشد، برابر با $10.4 \mu\text{mol/L}$ خواهد بود. در pH ادراری ۶، $10/100 \mu\text{mol}$ از شکل یونیزه غیر قابل انتشار در مقابل هر $10 \mu\text{mol/L}$ از فرم قابل انتشار غیر پروتونه وجود خواهد داشت. لذا، غلظت کل ادراری ($11 \mu\text{mol/L}$) تقریباً ۸ برابر بیشتر از غلظت خونی خواهد بود.

مهم بر میزان جذب است. غلظت دارو در حامل به‌ویژه در جذب داروهایی که به طور موضعی در بیماری‌های پوستی مصرف می‌شوند اهمیت دارد.

توزیع داروها

A. تعیین‌کننده‌های توزیع

۱. اندازه ارگان - اندازه عضو، گرادیان غلظت بین خون و عضو را تعیین می‌کند. برای مثال، عضلات اسکلتی می‌توانند مقادیر زیادی از دارو را برداشت کنند زیرا غلظت در عضله اسکلتی حتی پس از برداشت مقادیر نسبتاً زیاد دارو پایین (و گرادیان خون

- بافت بالا) باقی می‌ماند؛ این پدیده به علت اندازه بسیار بزرگ عضلات مخطط است. برعکس، از آنجایی که مغز ارگان کوچکی