

بخش ۱ اصول پایه

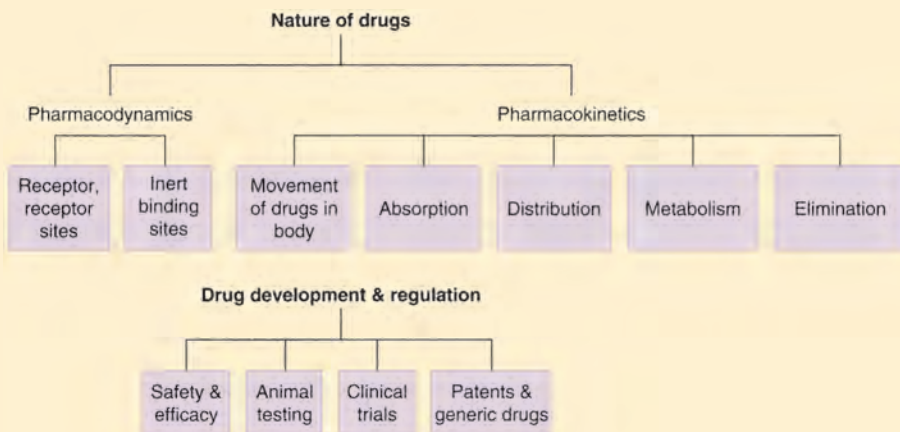
فصل



مقدمه

روی داروها را توصیف می‌کند؛ مثل، جذب، دفع و غیره. **فارماکودینامیک** به اثرات دارو بر روی بدن همچون مکانیسم عمل و تأثیرات درمانی و سمی داروها اشاره دارد. بخش نخست این فصل مقدماتی دربارهٔ اصول اساسی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک طرح می‌کند که در فصل‌های آتی از آن‌ها استفاده خواهد شد. بخش دوم فصل، تولید داروهای جدید و تنظیم آن‌ها را مرور می‌نماید.

فارماکولوژی دانشی است که با تأثیر مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. **فارماکولوژی پزشکی** به آن حوزه از فارماکولوژی اطلاق می‌شود که در ارتباط با مصرف مواد شیمیایی برای پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری‌ها (به ویژه در انسان) می‌باشد. **سم‌شناسی** حوزه‌ای از فارماکولوژی است که با اثرات نامطلوب مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده سروکار دارد. **فارماکوکینتیک** اثرات بدن بر



ماهیت داروها

اصول فارماکودینامیک

الف) گیرنده‌ها

به استثنای مواردی محدود، اثرات داروها به واسطهٔ اثر مولکول‌های لیگاند دارو بر گیرندهٔ دارو در بدن اعمال می‌شود. بسیاری از گیرنده‌ها، مولکول‌های درشت تنظیم‌کننده‌ای هستند که فرآیندهای زیست - شیمیایی (مثل، آنزیم‌های دخیل در سوخت و ساز گلوکز) یا فیزیولوژیک (گیرنده‌های کانال یونی، ناقل‌های برداشت مجدد عصب رسانه، و ناقل‌های یون) مهم را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

اگر اتصال دارو به گیرنده منجر به فعال شدن آن گردد، دارو را **آگونیست** و اگر منجر به مهار گیرنده شود، دارو را **آنتاگونیست** می‌گویند. برخی داروها با مهار آنزیم‌های متابولیک مانند مولکول‌های آگونیست عمل می‌کنند: مانند مهارکننده‌های استیل‌کولین استراز چنانچه از شکل ۱-۱ بر می‌آید، یک گیرنده ممکن است چندین جایگاه اتصال داشته باشد. اندازه‌گیری کمی اثرات اتصال دارو به گیرنده به صورت تابعی از دوز، **منحنی‌های دوز - پاسخ** را به دست می‌دهد که اطلاعاتی از ماهیت تعامل دارو با گیرنده فراهم می‌آورند. پدیده‌های دوز - پاسخ به تفصیل در فصل ۲ شرح داده شده‌اند. برخی داروها خودشان آنزیم هستند (مثل آنزیم‌های ترومبولیتیک، آنزیم‌های پانکراس). این داروها روی گیرنده‌های درونزاد اثر نمی‌کنند، اما روی مولکول‌های سوبسترا اثر می‌گذارند.

ب) جایگاه‌های اتصالی خنثی و گیرنده

چون اکثر مولکول‌های دارویی بسیار کوچک‌تر از مولکول‌های گیرنده‌شان هستند (در مبحث بعدی توضیح داده خواهد شد)، اغلب مناطق خاصی از مولکول گیرنده نواحی موضعی برای اتصال دارو ایجاد می‌کند. چنین نواحی را **جایگاه‌های گیرنده** یا **جایگاه‌های شناسایی** می‌نامند. به علاوه، داروها در بدن به سایر مولکول‌هایی که نقش تنظیمی ندارند؛ نیز، متصل می‌شوند، بدون اینکه اثرات قابل توجهی ایجاد کنند. چنین جایگاه‌های اتصالی را **جایگاه‌های اتصالی خنثی** می‌نامند. در برخی بخش‌های بدن (مثل پلاسما) جایگاه‌های اتصالی خنثی نقش مهمی در تعدیل غلظت دارو ایفا می‌کنند؛ زیرا، داروی متصل به‌طور مستقیم در ایجاد شیب غلظتی که موجب انتشار

داروهای متداول به یکی از اشکال زیر هستند: یون‌های غیرآلی، مولکول‌های آلی غیرپپتیدی، پپتیدهای کوچک و پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک، لیپیدها و کربوهیدرات‌ها. برخی از این داروها در گیاهان یا حیوانات یافت می‌شوند، سایر آن‌ها صناعی یا نیمه‌صناعی هستند. بسیاری از داروهای یافت شده در طبیعت، **آلکالوئید** هستند که عبارت است از مولکول‌هایی که pH قلیایی محلول (معمولاً به علت گروه‌های آمین در ساختارشان) دارند. بسیاری از مولکول‌های زیستی مهم درونزاد و داروهای برونزاد فعالیت نوری دارند؛ یعنی، حاوی یک یا چند مرکز نامتقارن می‌باشند و می‌توانند به صورت انانتیومر در آیند. انانتیومرهای داروهای دارای فعالیت نوری گهگاه بیش از ۱۰۰۰ برابر از نظر میل اتصالی به جایگاه‌های گیرندهٔ زیستی خود متفاوت هستند. به علاوه، ممکن است این انانتیومرها در بدن با سرعت‌های متفاوتی متابولیزه شده و عواقب بالینی مهمی در پی داشته باشند.

الف) اندازه و وزن مولکولی

وزن مولکولی داروها، از ۷ (لیتیم) تا بیش از ۵۰,۰۰۰ (آنزیم‌های ترومبولیتیک، آنتی‌بادی‌ها، سایر پروتئین‌ها) متغیر است. با این حال، وزن مولکولی اکثر داروها بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰ دارند. داروهایی که وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰ دارند، به ندرت انتخابی عمل می‌کنند، در حالی که داروهایی که وزن مولکولی بالای ۱۰۰۰ دارند، اغلب جذب و توزیع خوبی در بدن ندارند. بیشتر داروهای پروتئینی ("**بیولوژیک**") به صورت تجاری در محیط‌های کشت سلولی، باکتری و مخمر با استفاده از تکنولوژی DNA نو ترکیب تولید می‌شوند.

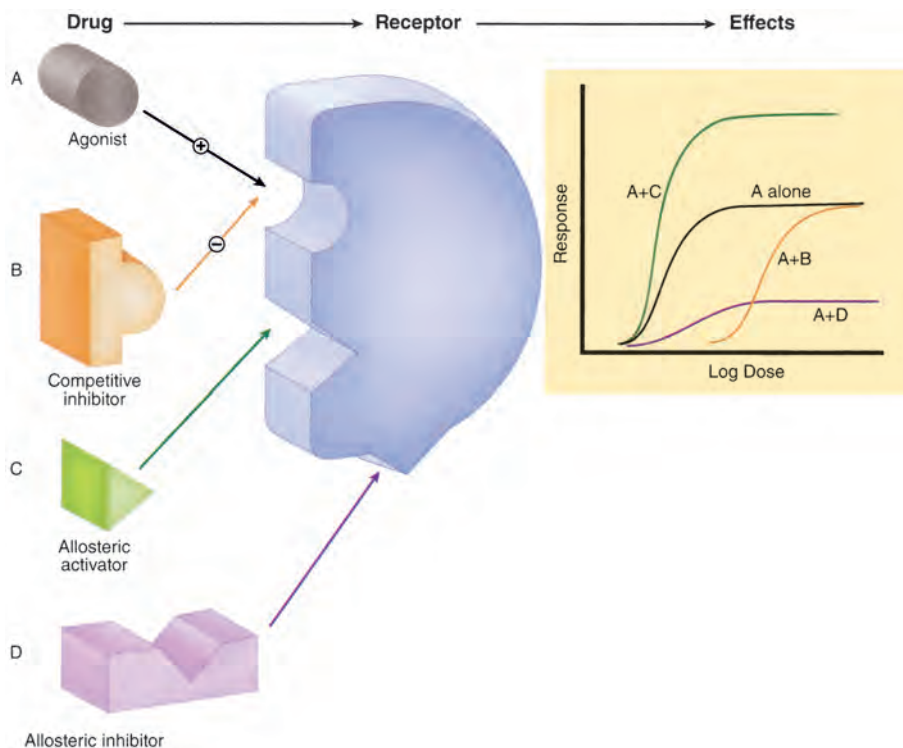
ب) پیوند دارو - گیرنده

داروها با انواع پیوندهای شیمیایی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند. این پیوندها عبارتند از: پیوندهای کووالانسی بسیار قوی (که معمولاً به تأثیر برگشت‌ناپذیر می‌انجامد)، پیوندهای ضعیف‌تر الکترواستاتیک (مثلاً بین یک کاتیون و یک آنیون)، و پیوندهای بسیار ضعیف‌تر (مانند پیوندهای هیدروژنی، واندروالسی و آب‌گریز).

داروها	موادی که در سطح شیمیایی (مولکولی) بر سیستم‌های زنده اثر می‌کنند و فعالیت آن‌ها را تغییر می‌دهند.
گیرنده دارو	عناصر مولکولی در بدن که دارو با اتصال به آن، تأثیر خود را بروز می‌دهد.
مرحله توزیع	مرحله حرکت دارو از محل ورود به بدن تا رسیدن به بافت‌ها.
مرحله حذف	مرحله غیرفعال‌سازی دارو یا حذف آن از بدن توسط متابولیسم یا دفع.
اندوسیتوز	جذب مواد از غشای سلولی از طریق دربر گرفتن آن توسط غشا و سپس کشیده شدن به داخل سلول که در آنجا می‌تواند پردازش یا آزاد شود.
اگزوسیتوز	بیرون راندن مواد از وزیکول‌های داخل سلول به فضای خارج سلولی
نفوذ	حرکت یک مولکول (مثل دارو) از خلال محیط زیستی
فارماکودینامیک	اثرات یک دارو در بدن، شامل تعامل با گیرنده، پدیده دوز - پاسخ، و مکانیسم‌های اثر درمانی و سمی.
فارماکوکینتیک	اثرات بدن روی دارو، شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف. حذف یک دارو ممکن است در اثر متابولیسم یا دفع باشد. گاه از واژه توزیع زیستی (biodisposition) برای توصیف فرآیندهای متابولیسم و دفع استفاده می‌شود.
ناقل	یک مولکول تخصص یافته که معمولاً پروتئین است و دارو، مولکول‌های میانجی (transmitter) یا سایر مولکول‌ها را از غشایی که به آن نفوذپذیر نیست عبور می‌دهد؛ مثل Na^+/K^+ ATPase. ناقل برداشت مجدد سروتونین و غیره.
موتازن	یک اثر بر روی خصوصیات وراثتی سلول یا ارگانسیم - جهش در DNA. معمولاً در میکروارگانسیم‌ها با پشت تست Ames بررسی می‌شود.
کار سینوزن	یک اثر القاکننده خصوصیات بدخیمی
تراژوژن	یک اثر بر روی رشد رحمی یک ارگانسیم که منجر به ساختار یا عملکرد غیرطبیعی می‌شود؛ به طور کلی ارثی نمی‌باشد.
دارونما (placebo)	یک داروی ساختگی غیرفعال که تا حد امکان مشابه فرمولاسیون تحقیقاتی فعال است، اما اثر درمانی ندارد.
مطالعه یک سوکور	یک مطالعه بالینی که در آن محققان - اما نه افراد - می‌دانند که چه کسانی داروی فعال و چه کسانی دارونما گرفته‌اند.
مطالعه دوسوکور	یک مطالعه بالینی که در آن نه بیماران و نه محققان نمی‌دانند که چه کسانی دارونما گرفته‌اند، که توسط فرد سوم حفظ می‌شود.
IND ^۱	معافیت داروی جدید تحقیقاتی. یک درخواست برای تأیید FDA برای انجام مطالعه دارویی در انسان‌ها؛ به داده‌های حیوانی نیاز دارد.
NDA ^۲	درخواست داروی جدید، تلاش برای اخذ تأیید FDA برای عرضه به بازار داروی جدید برای کاربرد بالینی معمول؛ نیازمند اطلاعات داده‌های بالینی و پیش‌بالینی (حیوانی) می‌باشد.
فازهای ۱، ۲ و ۳	سه بخش مطالعه بالینی معمولاً قبل از ارائه یک NDA به FDA؛ مطالعات تطبیقی، ترکیب دو یا تعداد بیشتری از فازها، اجازه پردازش سریع‌تر
مطالعات بالینی	یک درمان استاندارد شناخته شده، در کنار دارونما استفاده شود، تا برتری (Superiority) یا عدم برتری (Inferiority) داروی جدید در ارتباط با داروهای در دسترس دیگری ارزیابی گردد.
کنترل مثبت	داروهای تولید شده برای بیماری‌هایی که در آن‌ها تعداد قابل انتظار بیمار، کم است. برخی کشورها مزایای تجاری خاصی را
داروهای Orphan	به شرکت‌هایی که برای بیماری‌های ناشایع تولید دارو می‌کنند، می‌بخشند.

1. IND: Investigational New Drug Exemption;

2. NDA: New Drug Application



شکل ۱-۱ ساز و کارهای بالقوهٔ تعامل داروها با گیرنده. اثرات احتمالی ناشی از این تعامل‌ها در منحنی‌های دوز- پاسخ در سمت راست تصویر نشان داده شده‌اند. فرایند اتصال مرسوم آگونیست (داروی A) -گیرنده منحنی دوز- پاسخ "A alone" را به دست می‌دهد. B یک داروی آنتاگونیست فارماکولوژیک است که با آگونیست بر سر اتصال به جایگاه گیرنده رقابت می‌کند. منحنی دوز- پاسخ به دست آمده از افزایش دوز A در حضور غلظت ثابتی از B با منحنی "A+B" نشان داده شده است. داروهای C و D روی جایگاه‌های متفاوتی از مولکول گیرنده اثر می‌کنند؛ آن‌ها فعال‌کننده‌ها یا مهارکننده‌های آلوستریک (allosteric) هستند. توجه داشته باشید که مهارکننده‌های آلوستریک با داروی آگونیست بر سر اتصال به گیرنده رقابت نمی‌کنند و ممکن است به طور قابل برگشت یا غیرقابل برگشت اتصال یابند.

حرکت داروها در بدن

یک مولکول دارویی (مانند یک آرامبخش بنزودیازپینی) برای رسیدن به گیرندهٔ خود و اعمال اثر بیولوژیک، باید از محل تجویز (مانند دستگاه گوارش) به محل اثر (مانند مغز) برسد.

الف) نفوذ

نفوذ، به حرکت مولکول‌های دارو به داخل و درون محیط بیولوژیک گفته می‌شود. نفوذ متشکل از فرآیندهای متعددی است که مهم‌ترین آن‌ها به شرح زیر است:

می‌گردد، دخالت نمی‌کند. **آلبومین و اروزوموکوئید^۱** (α_1 -گلیکوپروتئین اسید) دو پروتئین مهم پلاسما با ظرفیت بالای اتصال به دارو می‌باشند.

اصول فارماکوکینتیک

اکثر داروها برای ایجاد اثرات درمانی مفید باید جذب، توزیع و حذف شوند. اصول فارماکوکینتیک با اندازه‌گیری کمی این فرایندها تعیین منطقی دوز دارو را ممکن می‌سازند.

1- orosomuroid

می‌شود. آندوسیتوز امکان ورود ترکیبات بسیار بزرگ یا بسیار نامحلول در چربی را به داخل سلول فراهم می‌کند. به عنوان مثال، مولکول‌های بزرگی نظیر پروتئین‌ها ممکن است با این مکانیسم به سلول وارد شوند. مواد کوچکتر قطبی نظیر ویتامین B₁₂ و آهن، با پروتئین‌های اختصاصی ترکیب می‌شوند (ویتامین B₁₂ با فاکتور داخلی و آهن با ترانسفرین) و چنین کمپلکس‌هایی با این مکانیسم به سلول وارد می‌شوند. چون ماده‌ای که قرار است انتقال داده شود باید با یک گیرنده غشایی ترکیب شود، این نوع انتقال می‌تواند بسیار گزینشی باشد. **اگزوسیتوز** عکس این فرآیند است، یعنی بیرون راندن ماده محصور در کپسولی از جنس غشاء از سلول. اکثر انتقال‌دهنده‌های عصبی بوسیله فرآیند اگزوسیتوز از سلول رها می‌شوند.

ب) قانون Fick در رابطه با انتشار مواد

قانون Fick سرعت حرکت مولکول‌ها از خلال یک سد را پیش‌بینی می‌کند؛ گرادیان (شیب) غلظت (C₁-C₂) و ضریب تراوایی دارو و مساحت و ضخامت سد غشایی برای محاسبه این سرعت به کار می‌روند:

$$(۱) \quad \text{سرعت} = \frac{\text{ضریب تراوایی}}{\text{ضخامت}} \times (C_1 - C_2) = \text{سرعت}$$

بنابراین، جذب دارو به خون از طریق ارگان‌هایی که سطح وسیعی دارند (مانند روده)، نسبت به ارگان‌هایی که سطح جذب کوچک‌تری دارند (مانند معده)، سریع‌تر است. علاوه بر این، جذب دارو از ارگان‌هایی که سد غشایی نازکی دارند (مانند ریه) نسبت به ارگان‌هایی که سد ضخیمی دارند (مانند پوست)، سریع‌تر است.

پ) حلالیت داروها در آب و چربی

۱. **میزان حلالیت** – حلالیت یک دارو در آب، اغلب تابعی از بار الکترواستاتیک (میزان یونیزه‌شدن، قطبیت) مولکول است، زیرا مولکول‌های آب به عنوان دوقطبی‌هایی رفتار می‌کنند که به مولکول‌های باردار دارو جذب می‌شوند و یک پوسته آبی دور آن‌ها تشکیل می‌دهند. در مقابل، حلالیت یک مولکول در چربی، با بار آن رابطه معکوس دارد.

بسیاری از داروها، باز ضعیف یا اسید ضعیف هستند. برای

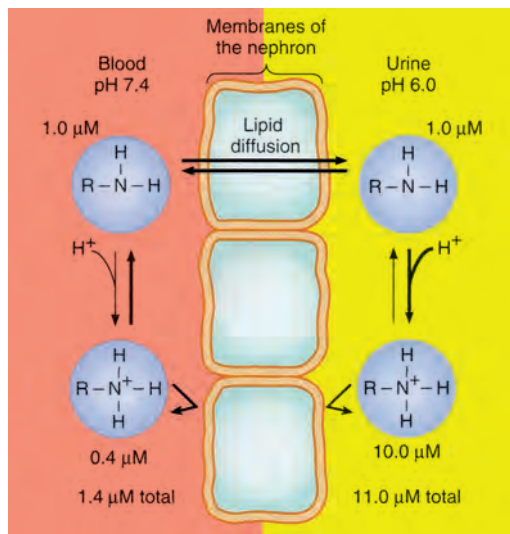
۱. **انتشار آبی** – انتشار آبی به حرکت مولکول‌ها در فضاها آبی خارج و داخل سلولی گفته می‌شود. دیواره اکثر مویرگ‌ها منافذ کوچک مملو از آب دارد که امکان انتشار آبی مولکول‌هایی (حد اکثر به اندازه پروتئین‌های کوچک) را بین خون و فضای خارج عروقی میسر می‌سازد. این یک فرآیند غیرفعال^۱ است و از قانون Fick تبعیت می‌کند (به ادامه مطلب توجه کنید). مویرگ‌های مغز، بیضه‌ها، و برخی اعضای دیگر فاقد منافذ آبی بوده و این بافت‌ها کمتر در معرض برخی داروها می‌باشند.

۲. **انتشار در چربی** – انتشار در چربی به حرکت غیرفعال مولکول‌ها از خلال غشاهای و سایر ساختارهای لیپیدی گفته می‌شود. همانند انتشار در آب، این فرآیند نیز از قانون Fick تبعیت می‌کند.

۳. **انتقال توسط ناقل‌های اختصاصی** – داروهایی که به راحتی از غشاهای عبور نمی‌کنند، احتمالاً توسط همان مکانیسم‌هایی که مواد درون‌زاد مشابه را حمل می‌کنند، از غشاهای عبور داده می‌شوند. بسیاری از این مولکول‌های ناقل شناسایی شده‌اند و بسیاری از آن‌ها در انتقال داروها مهم بوده یا جایگاه تأثیر دارو هستند. برخلاف انتشار در آب و چربی، انتقال توسط ناقل از قانون Fick تبعیت نمی‌کند و ظرفیت محدودی دارد؛ به عبارت دیگر، سیرشدنی است. مثال‌های مهم آن شامل ناقل‌های یونی (مثل Na⁺/K⁺ ATPase)، ناقل‌های عصب‌رسانه‌ها (ناقل‌های سروتونین، نوراپی‌نفرین)، ناقل‌های متابولیت‌ها (مثل گلوکز، اسیدهای آمینه)، و ناقل‌های مولکول‌های بیگانه (**Xenobiotics**) مانند داروهای ضد سرطان می‌باشند.

پس از رهاسازی، نوروترانسمیتر آمینی (دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین) و برخی ناقل‌های دیگر مجدداً وارد چرخه پایانه عصبی توسط مولکول‌های انتقال می‌شوند. مهارکننده‌های اختصاصی این ناقل‌ها، ارزش بالینی دارند؛ به عنوان مثال، بسیاری از داروهای ضد افسردگی مانع از بازگشت مجدد انتقال‌دهنده‌های عصبی^۲ آمینی به داخل پایانه عصبی که از آن آزاد شده بودند یا سلول‌های مجاور می‌شوند.

۴. **آندوسیتوز** – آندوسیتوز از طریق اتصال مولکول مورد نظر به اجزای اختصاصی (گیرنده‌ها) در غشاء سلولی و متعاقباً چین خوردن و به داخل رفتن آن بخش از غشاء روی می‌دهد. سپس محتویات و زیکول حاصله، به داخل سیتوپلاسم سلول آزاد



شکل ۱-۲ کاربرد اصل هندرسن هاسلباخ برای دفع دارو در ادرار. از آن جایی که شکل غیر یونیزه به آسانی از سد های لیپیدی نفرون عبور می‌کند، غلظت این شکل از دارو در خون و ادرار به تعادل خواهد رسید؛ در مقابل شکل یونیزه به این آسانی انتشار نمی‌یابد. پروتون دار شدن در داخل خون و ادرار بر اساس معادله هندرسن - هاسلباخ روی می‌دهد. در این مثال، از پیریمتامین، یک باز ضعیف ($pK_a = 7$) استفاده شده است. در pH خون، به ازای هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون، فقط $0.4 \mu\text{mol}$ شکل پروتون دار وجود دارد. به این ترتیب، هرگاه غلظت شکل فاقد پروتون $1 \mu\text{mol/L}$ باشد، غلظت تام خونی $1/4 \mu\text{mol/L}$ خواهد بود. اگر pH ادرار ۶ باشد، به ازاء هر $1 \mu\text{mol}$ شکل فاقد پروتون (قابل انتشار)، $10 \mu\text{mol}$ شکل یونیزه (غیر قابل انتشار) وجود خواهد داشت. لذا غلظت تام ادراری ($11 \mu\text{mol/L}$) در حدود ۸ برابر غلظت خونی می‌باشد.

نمی‌تواند از توبول کلیوی به آسانی به خون بازگردد؛ یعنی دارو در توبول به دام می‌افتد. در مقابل، دفع یک باز ضعیف (مثل پیریمتامین، آمتامین) در ادرار اسیدی سریع‌تر است (شکل ۱-۲).

جذب داروها

الف) راه‌های تجویز، علاوه بر ویژگی‌های فیزیولوژیک داروها معمولاً در نقاطی دور از بافت هدف به بدن وارد می‌شوند و لذا باید توسط گردش خون به محل اثر مورد نظر برسند. یک دارو برای ورود به گردش خون، باید از محل تجویز جذب شود

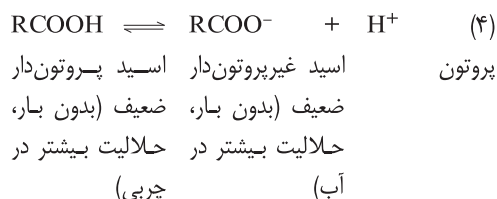
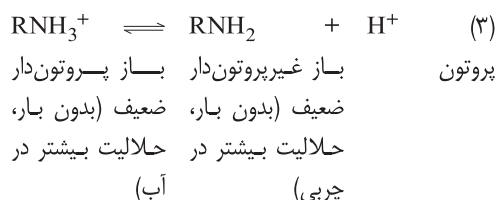
چنین مولکول‌هایی، pH محیط، درصد مولکول‌های باردار (یونیزه) و غیر باردار (غیر یونیزه) را تعیین می‌کند. اگر pK_a دارو و pH محیط مشخص باشد، کسر مولکول‌های یونیزه را با استفاده از معادله هندرسن - هاسلباخ می‌توان تعیین کرد:

$$\log \left(\frac{\text{شکل پروتون دار}}{\text{شکل بدون پروتون}} \right) = pK_a - pH \quad (2)$$

منظور از "پروتون دار" همراه بودن با یک پروتون (یعنی یک یون هیدروژن) می‌باشد؛ این قانون هم در مورد اسیدها و هم در مورد بازها صادق است.

۲. یونیزه شدن اسیدها و بازهای ضعیف - وقتی بازهای ضعیف پروتون دار می‌شوند، به شکل یونیزه درمی‌آیند و لذا قطبی‌تر و در آب محلول‌تر می‌شوند. اسیدهای ضعیف وقتی پروتون دار می‌شوند، یونیزه نمی‌شوند و لذا در آب نامحلول‌تر می‌شوند.

واکنش‌های زیر، خلاصه‌ای از مطالب بالا هستند:



رابطه هندرسن - هاسلباخ در مواردی اهمیت بالینی پیدا می‌کند که بخواهیم وضعیت توزیع دارو بین دو فضا با pH متفاوت را تخمین بزنیم یا تغییر دهیم. برای مثال اکثر داروها آزادانه از گلوامرول‌ها پالایش می‌شوند، اما داروهای محلول در چربی به سرعت از توبول‌ها بازجذب می‌شوند. اگر مسمومیت با دارویی روی دهد که یک اسید ضعیف است مثلاً آسپیرین، دفع آن در ادرار قلیایی سریع‌تر است. علت آن است که اسید ضعیف در محلول قلیایی به شکل باردار و قطبی درمی‌آید و این شکل

جدول ۱-۱ روش‌های رایج تجویز دارو.

خوراکی (بلع)	تجویز خوراکی راحت‌ترین راه مصرف داروهاست، ولی جذب دارو از این راه غالباً آهسته‌تر است. دارویی که از راه خوراکی تجویز شده، تحت اثر عبور اول (first-pass effect) قرار می‌گیرد، یعنی مقدار قابل توجهی از دارو، قبل از رسیدن به گردش خون سیستمیک، در دیواره روده، گردش خون باب، و کبد متابولیزه می‌شود. اثر عبور اول ممکن است فراهمی زیستی را محدود کند.
دهانی و زیربانی (و نه بلع)	در راه زیربانی، دارو مستقیماً به وریدهای سیستمیک جذب می‌شود و با دور زدن گردش خون باب، متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
داخل وریدی	در تجویز داخل‌وریدی، جذب پایدار و کامل روی می‌دهد (طبق تعریف فراهمی زیستی ۱۰۰٪ است). با این حال، این راه می‌تواند خطرناک باشد.
داخل عضلانی	جذب از محل تزریق داخل عضلانی، اغلب سریع‌تر و کامل‌تر (فراهمی زیستی بیشتر) از تجویز خوراکی است. اگر دارو زیاد آزردهنده نباشد می‌توان حجم بالایی را تجویز کرد. در این روش تجویز، متابولیسم عبور اول رخ نمی‌دهد.
زیرجلدی	جذب از راه زیرجلدی، کندتر از راه داخل عضلانی است. متابولیسم عبور اول روی نمی‌دهد.
رکتال (شیاف)	در راه رکتال، تا حدودی از اثر عبور اول اجتناب می‌شود. اگر حجم دارو زیاد یا طعم آن ناخوشایند باشد، بهتر است از راه رکتال تجویز شود (تا دهانی یا زیربانی).
استنشاق	در بیماری‌های تنفسی (مانند آسم)، استنشاق نزدیکترین راه به بافت هدف می‌باشد. در اغلب موارد، دارو از این راه به سرعت جذب می‌شود، (مانند اکثر گازهای هوشبر).
موضعی (topical)	راه موضعی شامل استعمال دارو بر روی پوست یا غشاهای مخاطی چشم، بینی، گلو، مجاری هوایی یا واژن است. هدف از آن، دستیابی به اثر موضعی است.
زیر جلدی (transdermal)	در این راه، برای رسیدن به اثر سیستمیک، دارو از طریق زیرجلدی تجویز می‌شود. جذب معمولاً بسیار کند است (به دلیل ضخامت پوست)، اما اثر عبور اول وجود ندارد.

خون، بااهمیت است. بر اساس قانون فیک (معادله شماره ۱)، شیب غلظت یک عامل مهم در تعیین سرعت جذب است. غلظت دارو در حامل^۲ اهمیت ویژه‌ای دارد، بخصوص در جذب داروهایی که به طریق موضعی برای بیماری‌های پوستی تجویز می‌شوند.

توزیع داروها

الف) عوامل مؤثر در توزیع

۱. **اندازه بافت** - اندازه بافت، شیب غلظت بین خون و بافت را تعیین می‌کند. به عنوان مثال، عضله اسکلتی می‌تواند حجم زیادی از دارو را برداشت کند، زیرا حتی بعد از انتقال حجم زیادی از دارو، به دلیل اندازه زیاد بافت، غلظت در بافت عضلانی پایین می‌ماند (و شیب غلظت بالایی بین خون و بافت ایجاد می‌شود). در مقابل، از آنجایی که مغز کوچکتر است، توزیع مقدار کمتری از دارو به آن، غلظت بافتی را افزایش می‌دهد و وقتی شیب غلظت خون - بافت به صفر برسد، داروی بیشتری برداشت نخواهد شد مگر آن که انتقال فعال صورت گیرد.

(مگر این‌که مستقیماً به کمپارتمان‌های عروقی تزریق شود). سرعت و میزان جذب، علاوه بر ویژگی‌های فیزیولوژیک به راه تجویز دارو نیز بستگی دارد. در حقیقت، هنگامی که برخی داروها از راه‌های خاصی وارد بدن می‌شوند ممکن است مقدار جذب آن‌ها به گردش خون سرتاسری فقط کسر کوچکی از دوز تجویز شده باشد. از تقسیم مقدار جذب شده به گردش خون سرتاسری بر مقدار تجویز شده، **فراهمی زیستی^۱** دارو از آن راه تجویز به دست می‌آید. راه‌های متداول تجویز داروها و برخی ویژگی‌های آن‌ها در جدول ۱-۱ لیست شده‌اند.

ب) جریان خون

جریان خون بر جذب از محل‌های داخل عضلانی و زیرجلدی اثر می‌گذارد و در شوک، در جذب از دستگاه گوارش نیز مؤثر است. جریان خون زیاد، شیب غلظت بالایی بین داروی ذخیره و خون ایجاد می‌کند و جذب را به حداکثر می‌رساند.

پ) غلظت

غلظت دارو در محل تجویز، در تعیین شیب غلظت نسبت به

1- bioavailability

2- vehicle

جدول ۲-۱ میانگین حجم برخی فضاهای بدن یک انسان بالغ.

حجم (لیتر در هر کیلوگرم وزن بدن)	فضا
۰/۰۴	پلازما
۰/۰۸	خون
۰/۲	آب خارج سلولی
۰/۶	آب کل بدن
۰/۳۵-۰/۲	چربی

متابولیسم داروها

تنظیم دارو واژه‌ای است که گاهی برای اشاره به متابولیسم و حذف داروها استفاده می‌شود. برخی محققان از اصطلاح "Disposition" برای اشاره به مفاهیم توزیع، متابولیسم و حذف دارو استفاده می‌کنند. گاهی متابولیسم دارو سبب خاتمه اثرات آن می‌شود، اما سایر اثرات متابولیسم دارو نیز حائز اهمیت هستند. برخی داروها که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، قبل از ورود به گردش خون سیستمیک، متابولیزه می‌شوند. این متابولیسم عبور اول^۲ در جدول ۱-۱ به عنوان یکی از دلایل فراهمی زیستی پایین مطرح شده است. متابولیسم داروها عمدتاً بر عهده کبد است و به طور مفصل در فصل ۴ شرح داده می‌شود.

الف) متابولیسم دارو به عنوان مکانیسمی برای فعال کردن یا خاتمه اثر دارو

اثر بسیاری از داروها (مانند داروهای مقلد سمپاتیک، فنوتیازین‌ها) قبل از دفع خاتمه می‌یابد، زیرا به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شوند. تبدیل شدن به یک متابولیت، نوعی حذف است.

پیش‌داروها (مانند لوودوپا، مینوکسیدیل) به شکل غیرفعال تجویز می‌شوند و در اثر متابولیسم در بدن، به شکل فعال در می‌آیند. بسیاری از داروها، هم به شکل فعال تجویز می‌شوند و هم متابولیت‌های فعال دارند (مانند مورفین و برخی از بنزودیازپین‌ها).

ب) حذف دارو بدون متابولیسم

برخی داروها (مانند لیتیم و خیلی داروهای دیگر) در بدن تغییر

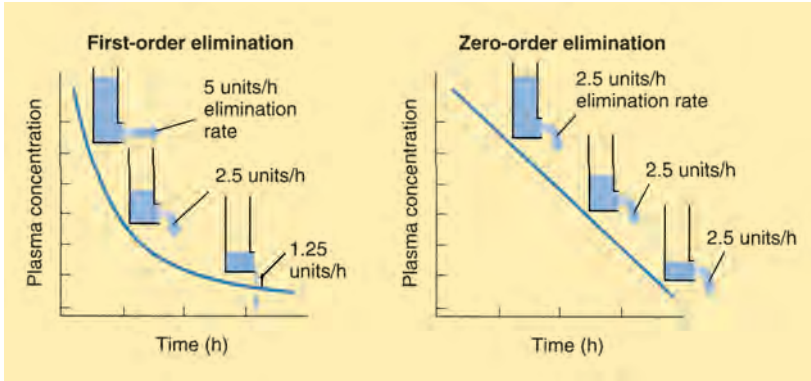
۲. **جریان خون** – جریان خون هر بافت، عامل مهمی در تعیین سرعت برداشت دارو است، هرچند جریان خون پس از ایجاد تعادل بر غلظت پایدار دارو در بافت اثر نمی‌گذارد. در نتیجه، بافت‌هایی که خون‌رسانی بهتری دارند (مانند مغز، قلب، کلیه، احشا) معمولاً نسبت به بافت‌هایی که خون‌رسانی کمتری دارند (مانند چربی و استخوان)، زودتر به غلظت‌های بافتی بالا می‌رسند.

۳. **حلالیت** – میزان حلالیت یک دارو در بافت، بر غلظت دارو در مایع خارج سلولی دور عروق خونی اثر می‌گذارد. اگر دارو در سلول بسیار محلول باشد، غلظت در فضای خارج سلولی دور عروقی پایین‌تر خواهد بود و انتشار از رگ به فضای خارج عروقی تسهیل خواهد شد. به عنوان مثال، برخی اعضا (مانند مغز) محتوای چربی بالایی دارند و لذا غلظت بالایی از داروهای محلول در چربی را در خود حل می‌کنند.

۴. **اتصال** – اتصال یک دارو به ماکرومولکول‌ها در خون یا یک بافت، غلظت دارو را در آن فضا^۱ افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، وارفارین به شدت به آلبومین پلازما متصل می‌شود و در نتیجه، انتشار وارفارین به خارج از فضای عروقی، محدود می‌گردد. در مقابل، کلروکین به شدت به پروتئین‌های بافتی خارج عروقی متصل می‌شود و در نتیجه، غلظت پلاسمایی کلروکین به شدت کاهش می‌یابد.

ب) حجم ظاهری توزیع و حجم‌های فیزیکی

حجم ظاهری توزیع (V_d) یک پارامتر فارماکوکینتیک مهم است که معیارهای فوق‌الذکر در توزیع دارو در بدن را نشان می‌دهد. V_d رابطه مقدار دارو در بدن نسبت به غلظت پلاسمایی آن را نشان می‌دهد (فصل ۳). در مقابل، حجم فیزیکی فضاهای مختلف بدن، اهمیت کمتری در فارماکوکینتیک دارند (جدول ۱-۲). با این وجود، چاقی نسبت‌های آب کل بدن به وزن بدن و چربی به وزن کل بدن را تغییر می‌دهد و ممکن است در هنگام استفاده از داروهای با حلالیت بالا در چربی حایز اهمیت باشد. یک قانون تخمینی ساده در مورد حجم آب قسمت‌های مختلف بدن در حالت طبیعی بدین صورت است: ۴۰٪ وزن بدن، مایع داخل سلولی، و ۲۰٪ مایع خارج سلولی است؛ بنابراین تقریباً ۶۰٪ وزن بدن را آب تشکیل می‌دهد.



شکل ۱-۳ مقایسه حذف درجه اول و درجه صفر. برای داروهای دارای کینتیک درجه اول (سمت چپ)، سرعت حذف (واحد در ساعت) متناسب با غلظت است. این روند شایعتری است. در مواد حذف درجه صفر (سمت راست) سرعت ثابت و مستقل از غلظت است.

الف) حذف درجه اول^۱

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف با غلظت متناسب باشد، یعنی هرچه غلظت بالاتر باشد، مقدار بیشتری از دارو در واحد زمان حذف می‌شود. نتیجه این است که غلظت پلاسمایی دارو برحسب زمان، به شکل توانی کاهش می‌یابد (شکل ۱-۳، چپ). داروهایی که حذف درجه اول دارند، نیمه عمر حذفی مشخصی دارند که صرف نظر از مقدار دارو در بدن، ثابت است. غلظت خونی چنین داروهایی با گذشت هر نیمه عمر به میزان ۵۰٪ کاهش خواهد یافت. اکثر داروهایی که کاربرد بالینی دارند، از کینتیک درجه اول تبعیت می‌کنند.

ب) حذف درجه صفر^۲

این اصطلاح زمانی به کار می‌رود که سرعت حذف، صرف نظر از غلظت، ثابت باشد (شکل ۱-۳، راست). این امر در مورد داروهایی صدق می‌کند که در غلظت‌های حایز اهمیت از نظر بالینی ساز و کارهای حذفی را اشباع می‌کنند. در نتیجه، غلظت پلاسمایی این داروها در طول زمان به شکل خطی کاهش می‌یابد. این داروها نیمه عمر حذفی ثابتی ندارند. این نوع حذف برای اتانول (در بخش اعظم دامنه غلظت پلاسمایی آن) و برای فنی‌توئین و اسپیرین در غلظت‌های درمانی بالا یا غلظت‌های سمی معمول است.

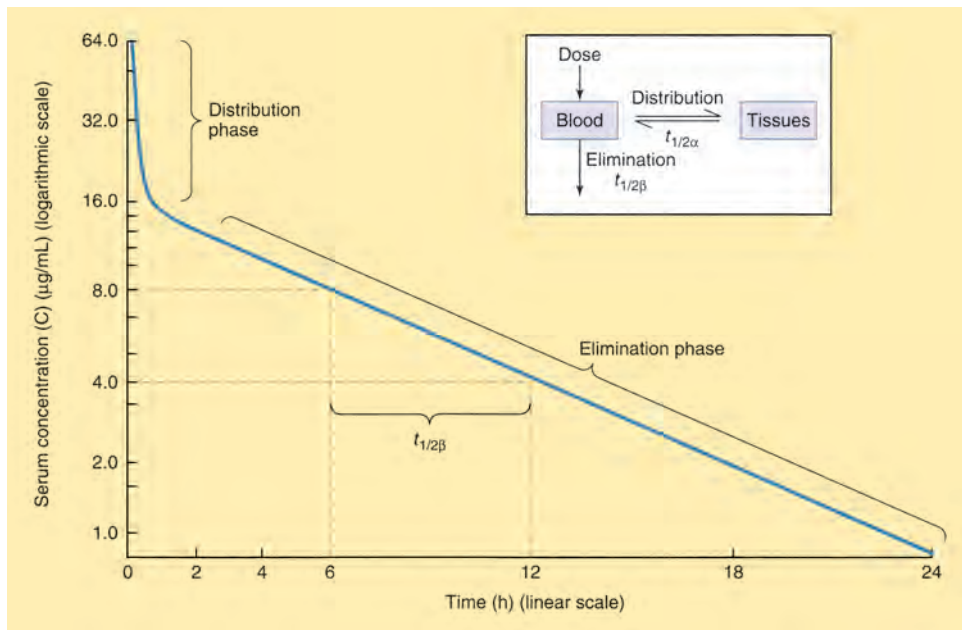
نمی‌یابند؛ این داروها تا زمانی که دفع نشده‌اند، به فعالیت ادامه می‌دهند.

حذف داروها

علاوه بر دوز، سرعت حذف به دنبال آخرین دوز (ناپدید شدن مولکول فعال از جریان خون یا بدن)، مدت اثر اکثر داروها را تعیین می‌کند. بنابراین اطلاع از سیر زمانی غلظت دارو در پلازما، در پیش‌بینی شدت و مدت اثر اکثر داروها مؤثر است. توجه کنید که "حذف" (elimination) دارو به معنای "دفع" (excretion) دارو نیست؛ یک دارو ممکن است مدت‌ها قبل از دفع از بدن، به دلیل تغییر مولکولی، حذف شده باشد. برای اکثر داروها و متابولیت‌ها، دفع عمدتاً از راه کلیه است. گازهای هوشبر یک استثناء مهم هستند که عمدتاً از راه ریه دفع می‌شوند. در رابطه با داروهایی که متابولیت فعال دارند (مانند دیازپام)، حذف مولکول اصلی در اثر متابولیسم، به معنای خاتمه اثر دارو نیست. در رابطه با داروهایی که متابولیزه نمی‌شوند، حذف از راه دفع انجام می‌گیرد. برخی از داروها با گیرنده‌های خود به نحو برگشت‌ناپذیری اتصال می‌یابند و لذا ناپدید شدن آن‌ها از جریان خون، به معنای توقف اثر دارو نیست؛ چنین داروهایی ممکن است اثر بسیار طولانی داشته باشند. به عنوان مثال، فنوکسی‌بنزامین که یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر گیرنده‌های آلفا است، در کمتر از ۱ ساعت از گردش خون حذف می‌شود. با این حال، اثر دارو به مدت ۴۸ ساعت ادامه می‌یابد (مدت زمان لازم برای بازگردش گیرنده‌ها).

1- first-order elimination

2- zero-order elimination



شکل ۴-۱ نمودار زمان - غلظت سرمی پس از تجویز یک دارو به صورت بولوس داخل وریدی. این دارو از کینتیک درجه اول پیروی می‌کند و به نظر دو کمپارتمان را در برمی‌گیرد. قسمت محنی اولیه داده‌ها نشان‌دهنده فاز توزیع است که داروی بین کمپارتمان خون و بافت به تعادل می‌رسد. قسمت خطی نمودار حذف دارو را نشان می‌دهد. نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) می‌تواند همان طور که در شکل نشان داده شده با اندازه‌گیری زمان بین دو نقطه غلظت پلاسمایی که تفاوت دو برابری دارند، در فاز حذف مشخص گردد.

از دو فضا برای بازسازی دقیق مدل ریاضی توزیع آن‌ها لازم می‌باشد.

مدل‌های فارماکوکینتیک

الف) توزیع چندفضایی (چندکمپارتمانی)

بعد از جذب به داخل گردش خون، اکثر داروها یک مرحله اولیه توزیع و متعاقباً یک مرحله آهسته‌تر حذف دارند. از دیدگاه ریاضی، این رفتار را می‌توان به وسیله یک "مدل دو فضایی" نشان داد (شکل ۴-۱). دو فضا شامل خون و بافت خارج عروقی می‌شود. توجه کنید که هر مرحله، نیمه‌عمر مشخصی دارد: $t_{1/2\alpha}$ برای مرحله نخست و $t_{1/2\beta}$ برای مرحله دوم. همچنین توجه کنید که اگر غلظت بر روی یک محور لگاریتمی رسم شود، مرحله حذف برای دارویی که از درجه اول تبعیت می‌کند، به شکل یک خط راست می‌باشد.

تنظیم و تولید دارو

فروش و مصرف داروها در تقریباً تمامی کشورهای توسط آژانس‌های دولتی تنظیم می‌گردد. در ایالات متحده، مقررات توسط **انجمن غذا و دارو (FDA)** ایجاد می‌شود. داروهای جدید در آزمایشگاه‌های آکادمیک یا صنعتی و گاهی اوقات دولتی ایجاد می‌شوند (مؤسسه ملی سلامت) قبل از اینکه یک داروی جدید بتواند برای مصرف درمانی معمول در انسان‌ها تأیید شود، یک سری مطالعات حیوانی (پیش بالینی) و تجربی انسانی (بالینی) باید انجام شود.

داروهای جدید ممکن است از منابع متنوعی به دست آیند. برخی حاصل شناسایی هدف جدید برای یک بیماری هستند. سپس غربالگری یا طراحی مولکولی منطقی برای پیدا کردن

ب) سایر مدل‌های توزیع

برخی داروها به نحوی رفتار می‌کنند که گویی فقط در یک فضا توزیع می‌شوند (یعنی انگار توزیع آن‌ها فقط محدود به فضای عروقی است). توزیع سایر داروها پیچیده‌تر است و بیش