دراسة الحرائك الدوائية لدواء الـ FENBUFEN عند الفئران

د . نزار حسن
مدرس في كلية الطب
جامعة تشرين

ETUDE PHARMACO CINETIQUE DU FENBUFEN CHEZ SOURIS

يمكن أن نخلص نتيجة لهذه الدراسة إلى :

١ ـ من الممكن استعمال مجموعات متجانسة من الفئران لدراسة الحرائك الدوائية لمركب جديد يستقلب بصورة عادية . سواء في الدم اوفي الاعضاء المختلفة .

٢ ـ تقدم هذه الطريقة من الدراسة معلومات مفيدة لدراسة الجزيئةالدوائية الجديدة ، وتوضح أيضاأن تسلسل ظهور المستقلبات عند هذه الكائنات الصغيرة مماثل لما هو عليه عند الانواع الحيوانية الاخرى وكذلك لدى الانسان .

٣ ـ تطبيق المبادىء الاساسية لعلم حركية الأدوية *PHARMACO — CINETIQUE* يسمح بدراسة توزع الدواء ومستقلباته في أعضاء مختلفة لا يمكن القيام بها عند الانسان .

غير أن الصعوبات المرتبطة بطرق تطبيق مثل هذه الدراسة تجعل ترجمة العناصر الكمية موضع جدل وتحد من استعمال المجموعات المتجانسة من الفئران للقيام باجراء دراسة حركية تامة .

مقدمـة : الـ FENBUFENE

دواء مضاد للالتهاب حديث الصنع ينتمي إلى مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية — ANTI INFLAMMATOIRES NON STEROIDINE, VE ثبتت فعاليته المضادة للالتهاب عند مختلف الأنواع الحيوانية وكذلك عند الانسان إذ يقوم هذا المركب الجديد باعطاء تأثيراته الدوائية بعد أن يستقلب داخل العضوية إلى :

١ ـــ ٤ ـــ HYDROXY — Y — ACIDE

٢ ـــ ٤ ـــ BUTYRIQUE ACIDE — BIPHENYL

BIPHENYL — ACETIQUE

وقد حاولت أثناء القيام بهذا العمل في مخبر قسم الأدوية والفيزيولوجيا السريرية التابع لكلية الطب والصيدلة بجامعة كلود برنارد في ليون ـــ فرنسا البحث عن امكانية صلاحية حيوانات المخبر الصغيرة كالفئران والجرذان للقيام باجراء دراسة حركية لجزيئة دوائية ذات استقلاب كبير .

خطط العمل : PROTOCOL — EXPERIMENTAL

طريقة المعالجة : TRAITEMENTS

استعمل لهذا الغرض مجموعات مكونة كل منها من عشرة فئران (IOPS. OFI) ذكور وبوزن بين ٢٥ ــ ٣٠ غرام إذ حقنت هذه المجموعات المتجانسة بمركب الـ FENBUFEN عن طريق الحقن داخل الباريتوان (IP) على النحو التالي .

١ ــ جزعة واحدة مقدارها ٥٠ مغ /كغ وأخرى ١٠٠ مغ /كغ .

٢ ــ حقناً مزمنا بمقدار ٥٠ مغ /كغ وذلك مرتين يومياً (الجرعة الأولى الساعة الثامنة والجرعة الثانية الساعة الثامنة عشرة) وذلك خلال مدة سبعة أيام وتم اعطاء الحقنة الأخيرة الساعة الثامنة من اليوم الثامن .

ــ أخذ العينات :

بعد اعطاء الجرعة الأخيرة أخذت ثلاث وعشرون عيينة دموية موزعة حسب تسلسل زمني ملائم بين ٣ دقائق و ٤٨ ساعة وكل أخيذة عبارة عن مجموع عيينات من عشرة فئران وقد تم اخذ الدم من الجيب الحجاجي للعين — SINUS — VEINEUX — RETRO ORBITAIRE وتلى ذلك في الوقت نفسه أخذ عيينات من اعضاء مختلفة منها :

١ ــ الكبد

٢ ــ الكليتين

٣ ــ القلب

٤ ــ المفاصل (مفاصل الركبة)

المعايرة DOSAGE

اجريت المعايرة على العينات الدموية والنسيجية المؤلفة كل منها من عشرة فئران . إذ تمت معايرة الـ FENBUFEN ومستقلبيه الأساسيين بطريقة التفريق اللوني الغازي والتي وضعت من قبلنا في المخبر — CHROMATO GRAPHIE EN PHASE GAZEUSE .

ترجمة النتائج :

١ ــ فيما يخص الـ FENBUFEN في البلاسما الدموية

لقد افترضنا أن عامل التوفر الحيوي (FACTEUR DE BIO — DISPONIBILITE) المطلق مساوياً للواحد نظراً لأن الحقن داخل الباريتوان يقترب كثيراً من الحقن الوريدي من حيث التوفر الحيوي . وأن ثابتة سرعة ظهوره في الدم ذات قيمة غير متناهية وتمت ترجمة المعلومات التي حصل عليها وفقاً لنموذج مؤلف من حجرتين أي ما يسمى MODEL A DEUX COMPARTIMENT وذلك سواء للجزيئة الأم أو للمستقلبات بحيث توضح تطور التراكيز في البلاسما تبعاً للزمن استناداً إلى نموذج الحجرات السابقة وقد أمكن التحقق من وجود علاقة خطية بينهما مسبقاً بتطبيق مبدأ التطابق PRINCIPE DE SUPER POSITION على المعطيات التي حصل عليها بعد حقن جرعة واحدة ٥٠ مغ /كغ وأخرى ١٠٠ مغ /كغ من وزن الحيوان وقد طبقت مختلف العلاقات الرياضية التي تخص هذا الفرع من العلوم والتي تميز الدراسة الحركية للأدوية .

٢ ــ فيما يتعلق بالمستقلبات الرئيسية في البلاسما والانسجة .

تم حساب التراكيز الكلية دون افتراض وجود علاقة خطية بين التركيز والزمن ، ولذلك فقد أقتصر الامر على القراءة البيانية لـ (CMAX) أي التركيز الأعظمي و (TMAX) أي الزمن الأعظمي الضروري للوصول إلى التركيز الأعظمي كما تم حساب ثوابت سرعة ظهور هذه التراكيز وكذلك ازمنة نصف الحياة الموافقة .

والمعادلة التي استعملت من النمط $CT = A_1 . EXP(-\alpha t) + A_2 . EXP(-BT)$ وانطلاقاً من هذه المعادلة تم حساب الثوابت الحركية لكل

جرعة دوائية وهي :

١ ــ حجم الحجرة المركزية VI

٢ ــ الحجم بالنسبة للوزن $\frac{VI}{KG}$

٣ ــ السطح تحت الخط البياني (AUC) وكذلك السطح تحت الخط البياني منسوباً للوزن ابتداء من الزمن صفر وحتى اللا نهاية $\frac{AUC}{KG}$

أي تم حساب التركيز الكلي للمركب تبعاً للزمن $C_T = F(t)$

٤ ــ التنقية الكلية في البلاسما CLAIRANCE PLASMATIQUE TOTAL أي clt او $\frac{CLT}{KG}$

٥ ــ تم حساب أزمنة نصف الحياة المميزة لكلا الطورين α و β أي زمن نصف حياة الطور α طور الانطراح السريع ($t1/2\alpha$) وزمن نصف حياة الطور β طور الانطراح البطيء ($t1/2\beta$) وانطلاقاً من الجدول رقم (١) نجد أن مضاعفة الجرعة الدوائية الوحيدة المعطاة عن طريق الباريتوان تؤدي إلى .

١ ــ أن كل من التركيز الكلي في البلاسما CT والسطح تحت الخط البياني AUC و $\frac{AUC}{KG}$ تزداد قيمها حسب التسلسل التالي :

١ر٦٠ ــ ٢ر٢٤ ــ ٢ر٣٠

٢ ــ في حين أن كل من حجم الحجرة المركزية (حجم التوزع الدوائي) ٧١ والتنقية الكلية (CLT) والتنقية الكلية بالنسبة للوزن $\frac{CLT}{KG}$ لا يطرأ عليهم أي تبديل . مما تقدم يتأكد وجود العلاقة الخطية لهذا النموذج من الدراسة الحركية للدواء المذكور ضمن الجرعات المستعملة في دراستنا هذه .

كما لوحظ انه عندما ننتقل من الجرعة الوحيدة ٥٠ مغ /كغ إلى الجرعة المزمنة ٥٠ مغ /كغ نجد أن التركيز في البلاسما (CT) يحافظ على قيمته مما يدل على أن المركب لا يتراكم في البلاسما عندما نستعمل الجرعات المزمنة ولمدة طويلة . إضافة إلى ذلك نجد أن حجم التوزع للدواء V يتغير في حين ينخفض السطح تحت الخط البياني (AUC) إلى نصف قيمته ولكن تتضاعف قيمة التنقية البلاسمية الكلية (CLT) والواقع أن ذلك ليس مرجعه ظاهرة تحريض خمائري في الحجرة المركزية لأن زمن نصف حياة طور الانطراح البطيء (β^2) قد ازداد ، ولما كان زمن نصف حياة طور الانطراح السريع أقل بـ ١ر٧ مرة فإنه يبدو منطقياً اعتبار انطراح الـ FENBUFENE يتم انطلاقاً من جميع الحجرات المركزية والمحيطية وان انطراحه من الحجرات المحيطية يزداد في حالة اعطائه حقناً مزمنة ولمدة طويلة .

جدول رقم (١) يبين العناصر المتعلقة بالخرائك الدوائية للـ FENEUFENE

الجرعات المستعملة في المعالجة			عناصر الخرائك الدوائية
جرعات متكررة ٥٠ مغ /كغ لمدة ٧ أيام	جرعة واحدة ١٠٠ مغ /كغ	جرعة واحدة ٥٠ مغ /كغ	
٧٨ر٦٨	١٢٨ر٧٣	٣٨٦	$A1(mg\ l^{-1})$
٠ر٤٦		١ر٦٨	$A\ 2\ (mg.\ l^{-1})$
٤ر١٣		٠ر١٢	$\alpha\ (R-1)$
٠ر١٠		١٣٢ر٠٠	$C\frac{0}{1}\ (Mg.\ l^{1})$
٧٩ر١٤		٠ر١٦	$K21 + Ko2\ (R^{-1})$
٠ر١٢		١ر٦٤	$K12 + Kol\ (h^{1})$
٤ر١٠		٠ر٠٦	$(K12.\ K21\ (h^{2})$
٠ر٠٩		٠ر٠٢	$VI\ (L)$
٠ر٠١		٠ر٧٥	$V/IKg\ (L)$
٠ر٦٣		١٠٣ر١٩	$AUC\ (mg.\ h.l^{-1})$
٢٣ر٥٦		٢٩٩٢ر٢٢	$AUC/Kg\ (mg.\ h.l^{-1})$
٨٣٨ر٤٣		٠ر٠٢	$CLT\ (L.\ h^{-1})$
٠ر٠٦		٠ر٩٦	$CLT/Kg\ (L.h^{-1})$
٢ر١١		٠ر٤١	$tl/2\ (\alpha)\ (h)$
٢ر١١		٥ر٧١	$tl/2\ (B)\ (h)$
٢ر١١			٠ر٢٨
٢ر١١			٢ر٤٤
٠ر١٦			

حيث

Mg = ميلغرام

h = الزمن بالساعة

Kg = كيلو غرام

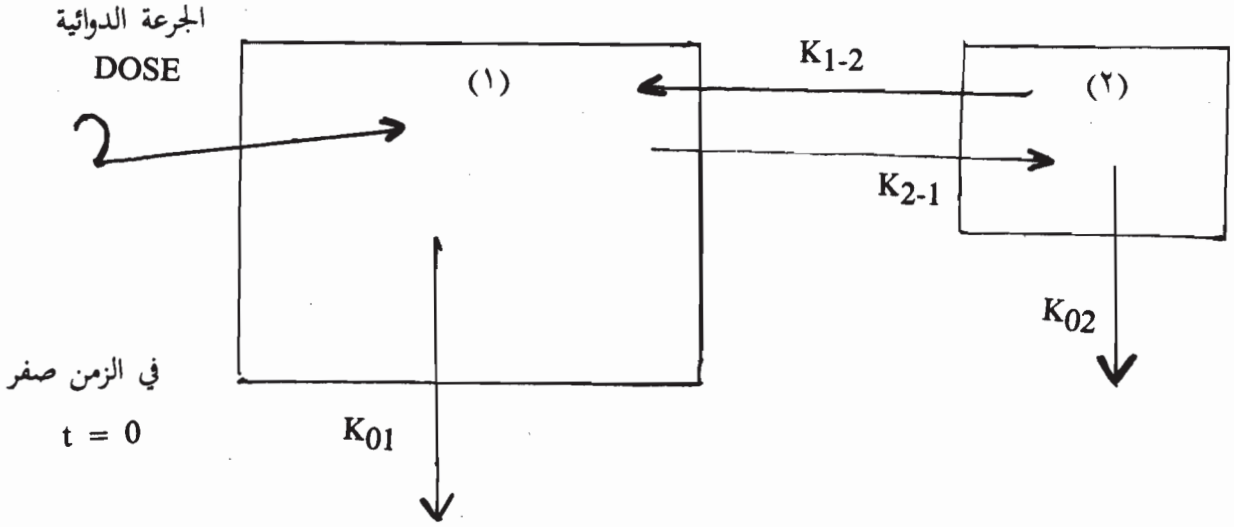
L = ليتر

النتائج :

أ ــ فيما يتعلق بالجزيئة الأم (rENBUFENE)

طبق على التراكيز البلاسمية التي حصل عليها نتيجة لحقن جرعة دوائية وحيدة ٥٠ مغ /كغ و ١٠٠ مغ /كغ مبدأ التطابق (PRINCIPE DE SUPPERPOSITION

وتبين أن ذلك مناسب . ثم تم تحليل النتائج التجريبية وفقاً لمعادلة خطية واتبع بالنسبة للحرائك الدوائية نمط ذو حجرتين مع امكانية حدوث انطراح المركب انطلاقاً من البلاسما (الحجرة المركزية) أو ما يسمى COMPARTIMENT CENTRAL ومن النسج الأخرى أو الحجرة المحيطية COMPARTIMENT PERIPHERIQUE كما يوضح ذلك الشكل التالي :



(١) = يمثل الحجرة المركزية (الكبد ــ الكلية ــ القلب

(٢) = الأعضاء غزيرة التروية الدموية) .

K_{1-2} = يمثل ثابته العبور من الحجرة المركزية إلى المحيطية

K2-1 = يمثل ثابتة العبور من الحجرة المحيطية إلى المركزية

Ko-1 = يمثل ثابته انطراح المركب انطلاقاً من الحجرة المركزية

Ko-2 = يمثل ثابتة انطراح المركب انطلاقاً من الحجرة المحيطية

t = يمثل الزمن .

DOSE = يمثل الجرعة الدوائية المحقونة .

الشكل رقم (١) يمثل نموذجاً حركياً ذا حجرتين لدواء الـ FENBUFENE

٢ ــ فيما يتعلق بالنسج :

من ملاحظة الجدول رقم (٢) نجد أنه في كافة طرق المعالجة المستعملة ، يحتجز الدواء بكمية كبيرة في الكبد والكلية في حين أن نفوذه إلى المفاصل أقل سرعة وكمية مما في بقية الأعضاء المدروسة .

زمن نصف حياة الطور في t1/2 بالساعة		التركيز الأعظمي (h) ميكروغرام /مل	الزمن الأعظمي	الجرعة المعطاة حقنا بريتوانياً	الوسط الحيوي
البطيء B	السريع α	ميكروغرام /الغرام نسيج	tmax (بلاسما)	مغ /كغ	
٢ر٤٤	٠ر٢٨	٨٢ر٥٢	٠ صفر	٥٠ مغ جرعة واحدة	البلاسما
٥ر٧١	٠ر٤١	١٣٢ر٠٠	صفر	١٠٠ مغ جرعة واحدة	
٦ر٧٧	٠ر١٧	٧٩ر١٥	صفر	٥٠ مغ حقن متكرر	
٦ر٤٠	٠ر٤٥	٢٤ر١٢	٣ دقيقة	٥٠ مغ جرعة واحدة	الكبد
٣ر٨٠	٠ر٧٦	٧٧ر٩٦	٣ دقيقة	١٠٠ مغ جرعة واحدة	
١٦ر٤٩	٠ر١٧	٢٤ر١٦	٣ دقيقة	٥٠ مغ حقن متكرر	
٤ر٧٩	٢ر٤٧	٥٠ر٥٣	١٠ــ١٥ دقيقة	٥٠ مغ جرعة واحدة	الكلية
٦ر٧٠	٠ر٥١	٨٦ر٤١	٥ــ١٠ دقيقة	١٥٠ مغ جرعة واحدة	
٩٤ر٣٧	٠ر٥٢	٣٦ر٧٥	٥ دقائق	٥٠ مغ حقن متكرر	
٤ر٩١	٠ر٤٦	٢٥ر٧٠	٥ دقائق	٥٠ مغ جرعة واحدة	القلب
١١ر٦٧	٠ر٦٣	٣٨ر١٠	١٠ دقائق	١٠٠ مغ جرعة واحدة	
٤٥ر٦١	٠ر٨٤	١٤ر١٢	١٠ دقائق	٥٠ مغ حقن متكرر	
٣ر٧٤	٠ر٣٢	٩ر٩٤	٥ دقائق	٥٠ مغ جرعة واحدة	المفاصل
٧ر٢٧	٠ر٥٤	٣٤ر٣٧	٣ دقائق	١٠٠ مغ جرعة واحدة	
٢٢ر٨١	٠ر٣٠	٥ر٨٢	٥ دقائق	٥٠ مغ حقن متكرر	

جدول رقم /٢/ يبين تراكيز الـ FENBUFENE في البلاسما وفي مختلف الأنسجة (الأوساط الحيوية الأخرى)

٣ ــ المستقلبات الرئيسية للجزيئة الدوائية في البلاسما وفي الأعضاء المدروسة يبين الجدول رقم /٣/ كل من التراكيز البلاسمية والنسيجية للمستقلب الأول (M) أي

ACIDE - γ - HYDROXY - 4 - BIPHENYL - BUTYRIQUE

ويلاحظ من مقارنة الأزمنة العظمى الضرورية للوصول إلى التراكيز العظمى أنه انطلاقاً من الـ FENBUFENE يتشكل أولاً

ACIDE — γ — HYDROXY — 4 — BIPHENYL — BUTYRIQUE

كما يوضح الجدول رقم (٤) التركيز في البلاسما والأعضاء المدروسة للمستقلب الثاني أي - 4 - (M$_2$) ACIDE BIPHENYL - ACETIQUE ومن ثم وبصورة متأخرة وبآلية خمائرية مشبعة يتكون المستقلب الثاني (M$_2$)

ACID - 4 BIPHENYL - ACETIQUE

جدول رقم ٣ يبين التراكيز في البلاسما وفي بعض الأعضاء بالنسبة

ACIDE γ — HYDROYX — 4 BIPHENYL — BUTYRIQUE

الوسط الحيوي	الجرعة المعطاة حقناً داخل البارتيتوان مغ /كغ	الزمن الأعظمي	التركيز الأعظمي ميكرو غرام /مل (بلاسما) وميكروغرام غرام (نسيج)	زمن نصف الحياة t1/2 لكلا الطورين α و β	
البلاسما	٥٠ مغ جرعة واحدة	٣٠ دقيقة	١٩ر٣٠	٠ر٣٠	٦٨ر٤٢
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١٥ دقيقة	٣٨ر٧٥	١ر٠٦	١٦ر١١
	٥٠ مغ حقن متكرر	١٠ــ١٥ دقيقة	١٢ر٦٦	٠ر٥٦	ــ
الكبد	٥٠ مغ جرعة واحدة	١٠ــ٤٥ دقيقة	٢٧ر٥٥	٠ر٦٢	٢٦ر١٨
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١٥ دقيقة	٦٩ر٠٠	٠ر٧٢	١٣ر٥٣
	٥٠ مغ حقن متكرر	١٠ــ١٥ دقيقة	٢١ر٥٠	٠ر٧٠	١٦ر٠٨
الكلية	٥٠ مغ جرعة واحدة	١٥ دقيقة	١٣ر٨٧	٠ر٤٣	٢٨ر١٣
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١٥ دقيقة	٢٧ر٠٣	٠ر٧٤	٢٩ر٤٥
	٥٠ مغ حقن متكرر	٥ دقائق	١٦ر٤٦	٠ر٣٥	١٩ر٣٠
القلب	٥٠ مغ جرعة واحدة	٢٠ دقيقة	١٠ر٦٧	٠ر١٦	٢٩ر٨٠
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١٥ دقيقة	١٢ر٦٥	٠ر٦٠	٣٣ر٨٢
	٥٠ مغ حقن متكرر	٥ دقائق	٣ر٢٣	٠ر٥٥	٩٦ر١٨

جدول رقم ٤ يبين التراكيز في البلاسما وفي الأعضاء المدروسة بالنسبة ACIDE 4 BIPHENYL — ACETIQUE

الوسط الحيوي	الجرعة المعطاة البارنتوان عن طريق مغ /كغ	الزمن الأعظمي	التركيز الأعظمي ميكرو غرام /مل (بلاسما) وميكروغرام / غرام (نسيج)	زمن نصف الحياة ساعة t1/2 (h)
البلاسما	٥٠ مغ جرعة واحدة	١ — ٢ ساعة	٤٨ر٨٦	٣ر٩٤
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١ — ٤ ساعة	٦٣ر٨٣	٤ر٩٥
	٥٠ مغ جرعة واحدة	١ ساعة	٩١ر٤٠	٤ر٨٣
الكبد	٥٠ مغ جرعة واحدة	٤٥ دقيقة—٢ ساعة	٢٠ر٩٧	٥ر١٤
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١ — ٣ ساعات	٢٨ر٤٩	٥ر٠٩
	٥٠ مغ حقن متكرر	١٥ دقيقة—١ ساعة	٩١ر٤٠	٤ر٧٨
الكلية	٥٠ مغ جرعة واحدة	٣٠ دقيقة—٢ ساعة	١٣ر٣٣	٤ر٩٦
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	١ — ٤ ساعة	٢١ر٤٢	٥ر٧٩
	٥٠ مغ حقن متكرر	٣٠ دقيقة	٢٦ر٧٤	٥ر٠٨
القلب	٥٠ مغ جرعة واحدة	٣٠دقيقة—٣ساعات	٩ر٣٠	٥ر٢٤
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	٤٥دقيقة—٣ساعات	١٣ر٠٠	٥ر٧٣
	٥٠ مغ حقن متكرر	١ ساعة	٢٢ر٦٠	٥ر٥١
المفاصل	٥٠ مغ جرعة واحدة	٤٥ دقيقة—١ ساعة	٥ر٤٤	٥ر١٥
	١٠٠ مغ جرعة واحدة	٢ ساعة	٩ر٨٥	٥ر٢٩
	٥٠ مغ حقن متكرر	٣٠ دقيقة	٨ر١٩	٥ر٨٦

كما يبدو ان انطراح هذا المستقلب وكذلك الجزيئة الأم من البلاسما ومن الأعضاء الأخرى يجري على مرحلتين أو طورين الأول سريع ويسمى طور α والثاني طور انطراح بطيء أو طور β بينما يتم انطراح المستقلب الأول وفقاً لطور واحد .

وكذلك يلاحظ من النتائج السابقة أن زمن نصف حياة طور الانطراح البطيء β يرتبط بنمط المعالجة عندما تنتقل من المركب الأصلي إلى M_1 و M_2 الأمر الذي يفترض وجود مرحلة اشباع بالنسبة للمستقلب الثاني M_2 . وينطبق الأمر ذاته على التركيز الأعظمي منه .

هذا وتؤكد تلك الدراسة أن الحقن المزمن للمركب لا يؤدي إلى تراكم المستقلبين السابقين لا في البلاسما ولا في الأعضاء المدروسة .

BIBLIOGRAPHIE

1- CHICARELLI F.S., EISNER H.J., Van lear G.E. Dispostion and metabolism of fenbufen in several laboratory animals. Arzneim. Forsch.- Drug Res 30-I, 707-715- 1980.

2- CHICARELLI F.S., EISNER H.J., Van lear G.E. metabolic and pharmacokinetic studies with fenbufen in man.

3- CUISINAUD G., legheand J., Belkahia C., sassard J. Gas chromatographic determination of 3-(4-Biphenylyl Carbonyl) propionic Acid (Fenbufene) and two metabolites in Human plasma.
J. Chromatogr. 1978, 148, 509-513

4- CUISINAUD G., Legheand J., Llorca G., belkahia C., lejeune E., Sassard J., Pharmacokinetics of fenbufen in man Eur. J., Clin. Pharmacol. 1979, 16, 59-61

5- YAMAOKA K., Nakagawat T., unot. Application of akaike's information criterion (AI.C) in the evaluation of linear pharuacokinetics equations.
J. Pharmacok. Biopharm. 1978, 6, 165-175