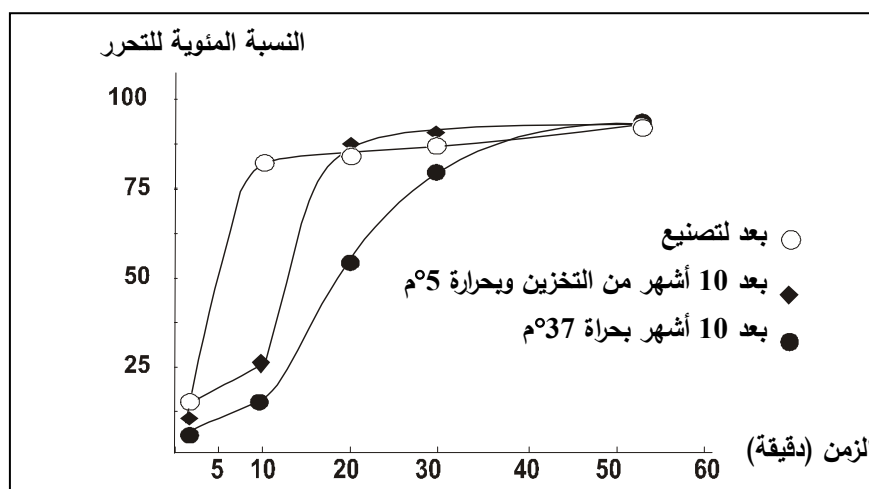


الشكل 19: تأثير درجة التحشير للنتروفورانتوين Nitrofurantoin على الكمية المطروحة منه في البول.

- 1- طبيعة الجيلاتين ( نوع A و نوع B ).
- 2- درجة باهاء pH الوسط السائل المحيط بالجيلاتين (pH المعدة تكون منخفضة قبل الطعام منها خلال أو بعد الوجبة).
- 3- زمن التخزين، والذي يمكن أن يعدل من بنية السطح الخارجي للكبسولات، وبالتالي في إطالة زمن الانحلال، ويبيّن الشكل 20 تأثير زمن التخزين في تحرر الديجوكسين Digoxine من الكبسولات الجيلاتينية اللينة.



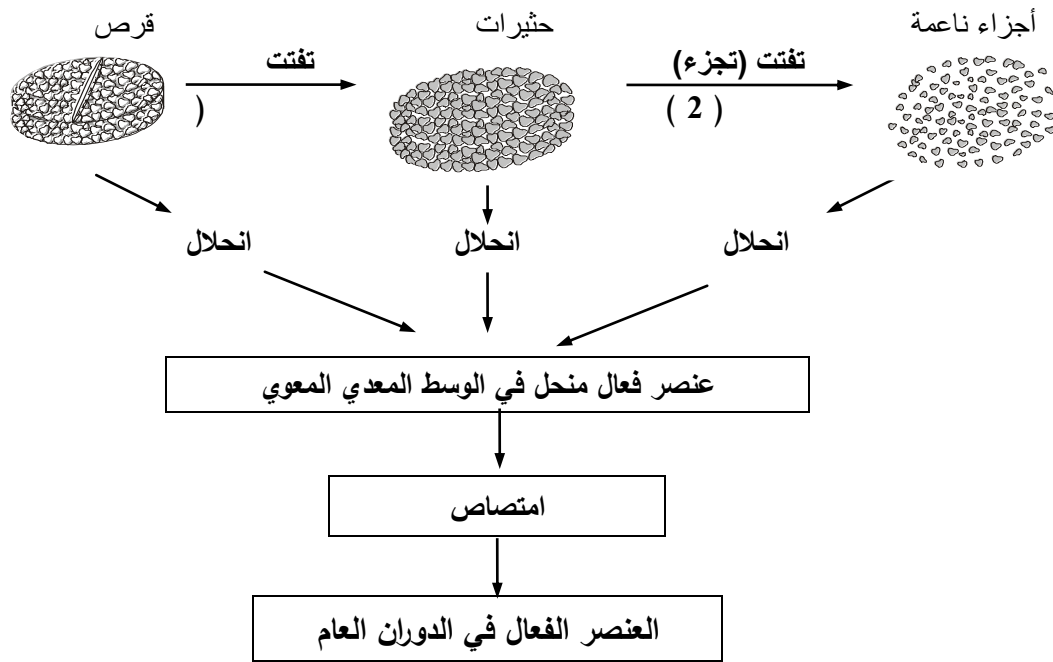
الشكل 20: تأثير زمن التخزين في تحرر الديجوكسين المحفوظ في كبسولات جيلاتينية لينة.

## 2-2- الأقراص Tablets

هي أشكال صيدلانية صلبة محضرة بالضغط أو القالب، تحتوي على مواد دوائية، مع إمكانية استخدام ممددات وعوامل مفككة وعوامل تلبيس، وملونات ومواد أخرى مساعدة. فالممددات ضرورية في تحضير مضغوطات ذات حجم وقوام مناسبين. وتستخدم العوامل المفككة عندما يلزم تفتت سريع لمكونات المضغوطة، مما يضمن تعرضاً سريعاً لجسيمات الدواء لعملية الانحلال مما يسرع الامتصاص.

وهناك عدة أنواع للمواد المستخدمة في تلبس المضغوطات لأغراض متنوعة. بعضها يدعى التلبس المعوي enteric coating وهو يستخدم لتأمين مرور المضغوطة عبر الوسط الحمضي (للمعدة حيث تتخرب بعض الأدوية) إلى عصارة الأمعاء الأكثر ملائمة حيث يتم انحلال المضغوطة. والبعض الآخر يستخدم لحماية المادة الدوائية من التأثير المخرب للرطوبة والنور والهواء خلال مدة التخزين، أو إخفاء الطعم المر أو السيء للدواء. ويسهل الشكل واللون المميزين للمضغوطات وكذلك الرموز استخدام المضغوطات من قبل الأشخاص وتوفر حماية إضافية.

يبين الشكل 21 المراحل التي تمر بها الأقراص قبل امتصاصها من قبل العضوية الحية. حيث يعتمد التفنت على سرعة انتقال الماء عبر المسامات الموجودة في المضغوطة وفي الحثيرات نفسها، وتلعب قوة الضغط والمسامية دوراً رئيسياً في تحديد سرعة تفنت الأقراص.



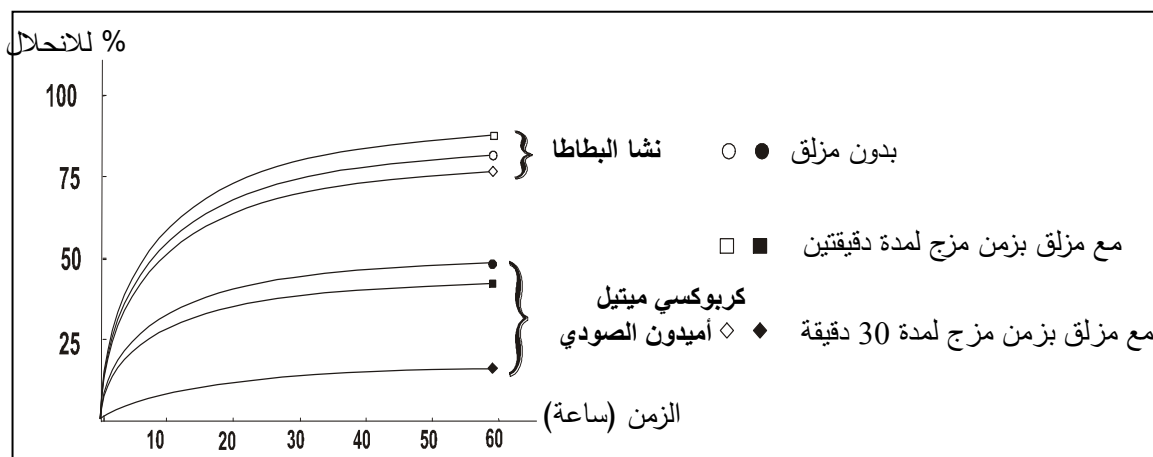
الشكل 21: المراحل الرئيسية لوضع العناصر الفعالة في المضغوطات تحت تصرف العضوية الحية.

أما العوامل الميكانيكية والتقنية التي تؤثر في تفنت وتجزؤ الأقراص ومن ثم انحلال المواد الدوائية منها في الأوساط المعدية والمعوية فهي:

- 1- طريقة التصنيع (تحثير بالطريقة الرطبة أو الجافة أو بالضغط المباشر).
- 2- أبعاد الحثيرات ومساميتها وكذلك العناصر الفعالة.
- 3- طبيعة وتركيز وطريقة إدخال الممددات، المواد الرابطة، المفتتات، المزلقات، المطعومات، والمواد المساعدة الأخرى.
- 4- قوة وسرعة ضغط الأقراص.
- 5- نموذج مكثات الضغط (المتناوية، القرص الدوار).
- 6- انحلالية العنصر الفعال.

7- عمر التحضير وشروط التخزين.

يبين الشكل 22 تأثير المواد المزلقة وزمن مزجها مع مكونات الأقراص في النسبة المئوية لتحرر البريدنيزون Prednisone ومن خلال استخدام عامل مفتت إما نشا البطاطا أو كربوكسي ميتيل أميدون الصودي.



الشكل 22: تأثير المواد المزلقة وزمن مزجها مع مكونات الأقراص في النسبة المئوية لتحرر البريدنيزون خلال استخدام عامل مفتت إما نشا البطاطا أو كربوكسي ميتيل أميدون الصودي. قوة الضغط المستخدمة 10 kN.

ب- الأشكال الصيدلانية ذات التحرر (الإطلاق) المديد والمراقب

1- الأقراص المغلفة (الملبسات) Dragees

تتقسم الأقراص المغلفة (الملبسات) إلى ثلاثة أقسام رئيسية تبعاً لنوع الغلاف المحيط بالقرص الملبس (الملبسة) إلى ثلاثة أقسام رئيسية:

1- أقراص ملبسة تلبساً واقياً.

2- أقراص ملبسة تلبساً معوياً.

3- أقراص ملبسة ذات تحرر مديد.

4- أقراص ملبسة ذات تحرر مراقب.

بشكل عام: سيزيد تغليف (تلبس) المضغوطات من الزمن اللازم لتفتت المضغوطات، فالتغليفان الواقى أو المعوى، يمكن أن يغيران من مواصفات الأقراص النهائية.

1- الأقراص الملبسة تلبساً واقياً

يسمح التغليف الواقى للأقراص أن تتفتت في الوسط المعدي، ويمكن أن يستخدم لهذا الغرض مشتقات السلولوز المنحلة، مثماترات حمض الأكريليك و البولي ايتيلين غليكول. هذه المواد لن تزيد من زمن تفتت المضغوطات في الماء إلا بشكل قصير نسبياً. تنطبق هذه الملاحظات على الحبيبات السكرية المغلفة بطبقات سكرية عديدة مع مركبات أخرى.

2- الأقراص الملبسة تلبساً معوياً

### 3- الأقراص الملبسة ذات التحرر المديد

يمكن أن تكون كالتالي:

#### أ- الأقراص المغلفة بطبقات غير منحلة

إن تحرر المواد الفعالة من هذه الأقراص سيكون مديداً بسبب بنية الغطاء البلاستيكي المغلف لهذه الأقراص. وإن تأثير العوامل الفاعلة على السطح سيؤدي إلى تحرر المواد الفعالة مثل الأملاح الصفراوية والتي ستحسن المرور الشعري عبر الطبقات الكارهة للماء (مثل البولي إيثيلين، وإيثيل سلولوز).

يبين الجدول 10 تأثير النسبة المئوية لآيتيل سلولوز على خصائص تحرر كلورور البوتاسيوم من ملبسة محضرة بالضغط المباشر. فسرعة تحرر كلورور البوتاسيوم ونصف عمر التحرر وكذلك زمن التمهّل تتناقص مع ازدياد نسبة آيتيل سلولوز المستخدمة في التغليف.

الجدول 10: تأثير النسبة المئوية لآيتيل سلولوز على خصائص تحرر كلورور البوتاسيوم من ملبسة محضرة بالضغط المباشر.

النسبة المئوية للسواغ	% 50	% 60	% 70
سرعة التحرر دقيقة -2/1	10.5	7.3	6.3
نصف عمر التحرر (دقيقة)	67	108	148
زمن التمهّل (دقيقة)	11.5	12.1	16.7

#### ب- الأقراص المغلفة بطبقات محبة للماء

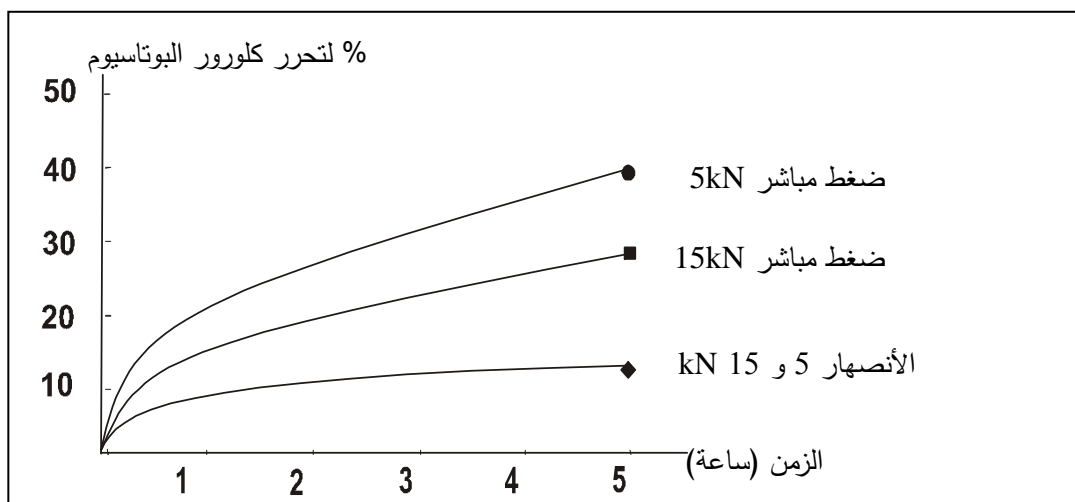
يتأثر تحرر المواد الفعالة من الأقراص المغلفة بطبقات محبة للماء بالمعالم التالية:

- 1- طريقة التحنير والضغط.
- 2- قوة الضغط.
- 3- تركيز ولزوجة المادة المجلنتة.
- 4- أبعاد الحثيرات والمواد الفعالة.
- 5- طبيعة وكمية المواد الإضافية والسواغات.

#### ج- الأقراص المغلفة بطبقات ليبيدية

الأقراص المغلفة بالجليسيريدات أو المواد الشمعية أو المواد الكحولية أو الأحماض الدسمة.

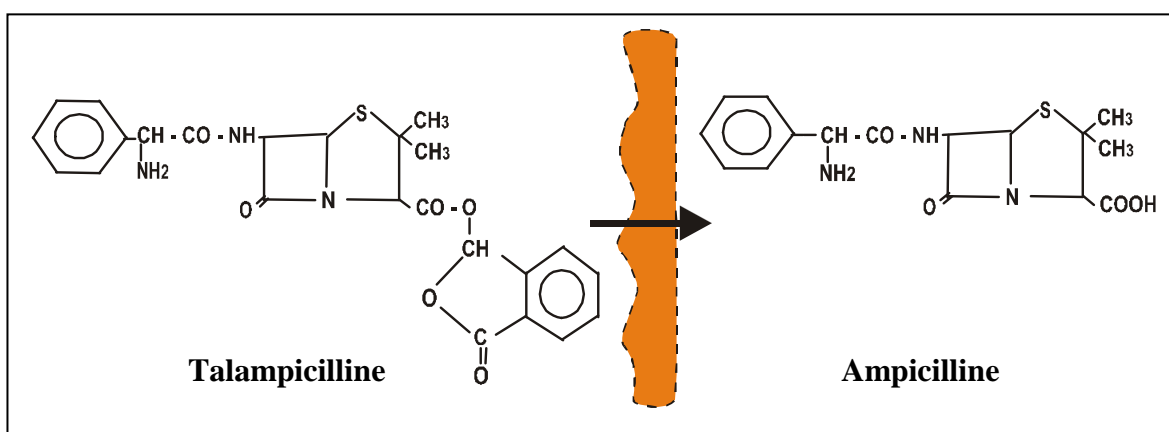
تعتمد هذه الأقراص في تحريرها للمواد الفعالة على مدى تسرب السائل المعدي المعوي عبر الثقوب أو المسامات المتواجدة في الغلاف الليبيدي وكما سبق فإن العوامل التي تؤثر على تحرر المواد الفعالة هي نفسها المذكورة سابقاً في الأقراص. والشكل 23 يوضح تأثير قوة الضغط المطبقة في تحرر كلورور البوتاسيوم في العصارة المعوية ومع الليباز Lipase من ملبسة استخدم فيها ثلاثي الستيارين Tristearine.



الشكل 23: تأثير قوة الضغط المطبقة على تحرر كلورور البوتاسيوم في العصارة المعوية ومع الليباز Lipase من ملبسة استخدم فيها ثلاثي الستيرين Tristearine.

### ج- أشباه الأدوية

وهي عبارة عن مواد تتحول إلى أدوية بطريق حيوي. مثال ذلك التال أمبيسلين Talampicilline الذي يتحول إلى أمبيسلين Ampicilline (الشكل 24). يهدف هذا العمل إلى زيادة الكمية الممتصة من المادة الفعالة حيث أن نسبة الأمبيسلين الممتصة لا تتعدى 40% في حين أن النسبة المئوية الممتصة من التال أمبيسلين تعادل الـ 70%. ويبين الشكل 25 تركيز كل من التال أمبيسلين والأمبيسلين في الدم بعد الإغذاء الفموي لهما.

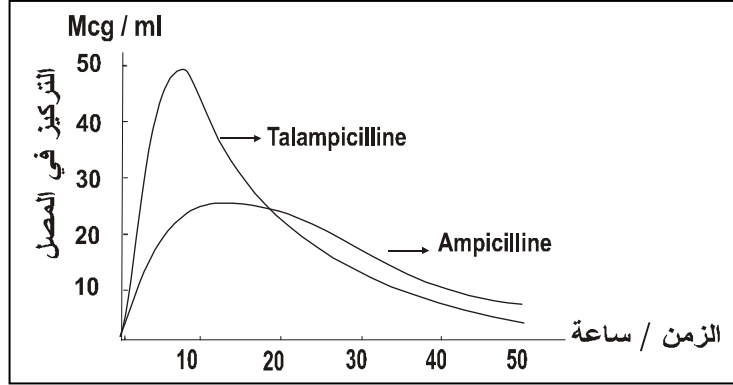


الشكل 24: تحول التال أمبيسلين Talampicilline إلى أمبيسلين Ampicilline حيوياً

أما الأسباب التي دعت إلى استخدام أشباه الأدوية فهي:

- 1- كون المواد الدوائية غير مقبولة من قبل المريض (طعم ورائحة غير مقبولين).
- 2- انعدام الثباتية الدوائية في الأوساط الحاملة لها.
- 3- انحلالية غير كافية.

- 4- معامل التوزع ليبيد / ماء غير مناسب للامتصاص.
  - 5- حدوث استقلاب للمواد الفعالة عند مستوى الامتصاص (حيث يحدث مبكراً في المرور الكبدي الأول).
  - 6- امتصاص سريع جداً للأدوية.
  - 7- امتصاص بطيء جداً للأدوية.
- يحدث التحول الحيوي لأشباه الأدوية عن طريق تأثير إنزيمي على هذه المركبات وبمستويات مختلفة: الأمعاء، الغشاء المعوي، الدم، الكبد، الكلية و الأنسجة.



الشكل 25: تركيز كل من التال أمبيسيلين والأمبيسيلين في المصل الدموي بعد الإعطاء الفموي لهما.

## II - مستحضرات جوف الفم

يمكن أن تستعمل عدة أشكال صيدلانية في جوف الفم:

- 1- مضغوطات تحت اللسان Sublingual Tablets.
- 2- المضغوطات المعدة لجوف الفم Buccal Tablets.
- 3- المضغوطات السكرية Sugar Tablets.
- 4- الحثيرات Granules، الحبيبات، المحاليل المطهرة.

### 1- مضغوطات تحت اللسان Sublingual Tablets

ومنها ما يكون تحرر موادها الفعالة سريعاً ومنها ما يكون بطيئاً:

أ- مضغوطات تحت اللسان ذات تحرر سريع: وتستعمل للحالات الاسعافية وهي تحمل مواداً ذات فعالية عالية وبكميات قليلة ومثالها مضغوطات تحت اللسان للنيتروغليسرين Nitroglycerin. والتي تراوح سرعة انحلالها نصف إلى دقيقتين (دستور الأدوية الأمريكي XX).

ب- مضغوطات تحت اللسان ذات تحرر بطيء: يجب ألا يتجاوز زمن تحررها 30 دقيقة.

أما الجرعات التي يمكن أن تستخدم عن طريق تحت اللسان فهي أقل مما هي عليه عند استعمالها عن طريق الأنبوب الهضمي. وذلك لعدم تأثر المواد الفعالة المحمولة عن طريق مضغوطات تحت اللسان بعقبة الكبد (تأثير المرور الكبدي الأول). يبين الجدول 11 مقدار الجرعات الدوائية من المواد الفعالة التي تؤخذ عن طريق مضغوطات تحت اللسان والمقابل لها عند أخذها عن طريق الأنبوب الهضمي.

جدول 11: الجرعة المستخدمة في مضغوظات تحت اللسان وما يقابلها عند أخذها عن طريق الأنبوب الهضمي.

المعادل لها عن طريق الهضم	الجرعة	مضغوظات تحت اللسان
30 ملغ	5 - 10 ملغ	Erythrityltetranitrate ايريتريتيل تترا نترات
-	1 ملغ	Hydergine هيدرجين
-	10 - 15 ملغ	Isoproterenol chlorhydrate كلورهدرات ايزوبروترينول
10 - 20 ملغ	2.5 - 5 ملغ	Isosorbide dinitrate دي نترات ايزوسوربيد
2.5 - 6.5 ملغ	0.15 - 0.6 ملغ	Nitroglycerine نيتروغليسرين

## 2- المضغوظات المعدة لجوف الفم Buccal Tablets

يجب أن تتحل هذه المضغوظات ضمن اللعاب ويجب أن تمتص ضمن الفم، وللمواد الفعالة المستخدمة في هذه المضغوظات تأثير جهازي، مثل الهرمونات الستيروئيدية (ميتيل تستوستيرون Methyltestosterone، أسترايول Estradiol، ايتينيل استرايول Ethinylestradiol والبروجستيرون Progesterone) وحسب دستور الأدوية الأمريكي يجب أن تكون مدة تحرر المواد الفعالة أقل من 4 ساعات، ولهذا فإنه مطلوب استعمال ضغط كبير وعوامل رابطة وجزينات ضخمة منحلة بالماء ومواد شمعية وسكاكر وعدم استعمال مواد مفتتة).

## 3- المضغوظات السكرية Sugar Tablets

ويكون أكثرها لتطهير الفم أو لتسكين أوجاع اللثة والأسنان، وهي تحتوي على كمية كبيرة من السكاكر ويراح زمن تحررها بين 30 و 60 دقيقة.

## 4- الحثيرات، الحبيبات، المحاليل المطهرة Granules

وهي محضرات تحتوي على مقادير صغيرة جداً من المواد الفعالة وتستعمل بعيداً عن وجبات الطعام بسبب صغر فعاليتها الدوائية.

## طرق مراقبة التفكك والانحلال في الزجاج In Vitro

### 1- فحص التفكك (التفتت)

طريقة فحص تفتت الأشكال الصلبة مدونة في دستور الأدوية الأمريكي العشرون USPXX ودستور الأدوية الأوروبي ودستور الأدوية البريطاني BP 1980.

### 2- قياس سرعة الإطلاق (التحرر)

يمكن أن نجد في دستور الأدوية الأمريكي USP XX و NF XV طريقتين لدراسة سرعة تحرر المواد الدوائية من الأشكال الصيدلانية:

1- الحوض الدوار

2- الصفيحة الدوارة

أما طبيعة الأوساط المستعملة لهذه الدراسة فيمكن أن تكون:

- 1- ماء مقطر .
- 2- عصارة معدية محضرة مع أو بدون إنزيمات معدية.
- 3- محلول دائرة بدرجات باهاء مختلفة 2.5، 4، 6.5، 7.5 pH.
- 4- ماء مقطر مع إضافة حمض عضوي، أو مذيب عضوي، أو عامل فعال سطحياً.

### العوامل الفيزيولوجية المرضية المؤثرة في وضع الأشكال الصيدلانية تحت تصرف العضوية

#### 1- العوامل الفيزيولوجية المرضية المؤثرة في الامتصاص عن طريق الفم

#### The Pathophysiologic Factors Affecting on the Oral Absorption

##### أولاً: العوامل الفيزيولوجية Physiologic Factors

##### 1- سطح الامتصاص Absorption Surface

ليس للمعدة stomach سطحاً ماصاً ذا أهمية بالمقارنة مع سطح المعى الدقيق small intestine، إذ تعتبر المعدة كعضو للإفراز أكثر منها كعضو للامتصاص، غير أن المعدة هي المخاطية الأولى القادرة على الامتصاص والتي تقابل الدواء الداخلي عبر الفم، وتبعاً للحالة، إذا استطعنا جعل مدة التماس هذه هامة (كبيرة) نكون قد سمحنا بذلك بامتصاص منفعل passive absorption هام للمواد الفعالة المحبة للدهن وللأشكال الغير متشردة non ionic في درجة (pH) حموضة المعدة (حمض ضعيف مثل حمض الصفصاف، حمض الباربيتيوري).

أما الأمعاء الدقيقة فهي تملك سطح امتصاص متطور وهام (ما بين 40-50 م) وبذلك يمكن الاعتبار جداً أن الامتصاص المنفعل فيها سيكون كبيراً، ولكن يجب أن لا ننسى مجال مدرج الـ pH الذي يسبب تشتت بعض المواد الفعالة أو يجعلها تتسرب والذي لا يسمح بالامتصاص إلا في بعض المناطق.

مثلاً: قلويد منحل ولكنه منتشر في الوسط المعدي فهو نظرياً سيكون قليل الامتصاص وعندما تميل الـ pH نحو الاعتدال أو القلوية فإن شكله الأساسي يرسب (Papaverine راسب في pH = 5.5) وبذلك فإن هذا الأساس يكون قليل الانحلال جداً فهو لا يسمح بحدوث امتصاص هام.

أما في مستوى العفج duodenum وفي الأجزاء الأولى من الصائم Jejunum فيمكن امتصاص مثل هذه المواد الفعالة active principles امتصاصاً أعظماً، إذ يجب صياغة شكل صيدلاني يسمح بتحرير وانحلال سريع للمادة الفعالة.

##### 2- العمر Age

إن الأنبوب الهضمي digestive tract عند حديثي الولادة أكثر نفوذياً (قدرة على الامتصاص) منه عند الرضع ذوي البضعة أشهر. وهذا يشكل خطراً محتملاً لتجاوز الجرعة overdose الناتج عن الامتصاص الشديد غير المراقب والسبب في ذلك هو أنه عند الرضع والأطفال الصغار ثمة جملة إنزيمية enzymatic system غير ناضجة وهذا يؤدي عند تناول بعض المواد الفعالة إلى تجاوزات في الجرعة سببها قصور في آلية إزالة السمية الإستقلابية metabolic detoxification وقصور في الامتصاص الفعال active absorption عند بعضهم الآخر واضطرابات هضمية تتبع لوجود بعض السواغات سيئة التحمل.



يبين هذا بوضوح أن المقادير العلاجية للأطفال يجب ألا تحسب بواسطة القاعدة الثلاثية البسيطة في علاقة التناسب مع الوزن، مقارنةً مع المقادير العلاجية لدى البالغ.

أما بالنسبة للشخص المسن فإننا نعمل على التخفيف من امتصاص الأحماض الضعيفة وذلك عن طريق الإقلال من ظواهر الامتصاص وعن طريق إنقاص الكلورهيديرد المعدي، وإن وضع المقادير العلاجية للشخص البالغ يبدو مستحيلاً لأن الانحرافات (التذبذبات) في تلك المقادير تتبع للأشخاص أنفسهم، إذاً ببساطة في هذه الحالة يجب العمل بحذر شديد.

### 3- طبيعة الغشاء الحيوي Nature of biological membrane

إن طبيعة الغشاء الحيوي للخلايا الماصة في المخاطية الهضمية digestive mucous تحدد وتكيف الامتصاص. فالغشاء من طبيعة شحمية تسمح بالنفوذ الفعال بشكل أساسي للمواد الفعالة التي تبدو كمواد محبة للدهن وللأشكال الغير متشردة في مستوى المعدة وبشكل عرضي في مستوى القولون Colon. ولكن في مستوى الأمعاء الدقيقة فإن أنماط النقل هي:

1- النقل المنفعل Passive transport

2- النقل عبر تشكيل الزوج الشاردي Transport by the ionic pair formation

3- النقل المسهل Facile transport

4- النقل الفعال Active transport

5- الاحتساء Pinocytosis

وطبعاً فإن ما ذكر يبرز قدرات الأمعاء الدقيقة على الامتصاص مقارنةً مع تلك التي للمعدة.

### 4- سرعة النقل (العبور) . زمن الإقامة المعدية (المكوث) Rate of transit, time of gastric stay

يعد هذا العامل أحد العوامل الهامة جداً في تحديد شدة ارتشاف resorption المادة الفعالة غير الممتصة في الوسط المعدي يجب ألا تمكث في المعدة، وهنا يجب أن نعمل على جعل زمن التفريغ المعدي مختصراً. وبالمقابل، فإن النقل المعوي البطيء يجب أن يكون المسيطر، خاصةً إذا كانت المادة الفعالة غير مرتشفة إلا في طبقة محددة من الأنبوب الهضمي وخاصةً في حالة الامتصاص الفعال.

ومثالنا التقليدي على هذا هو الريبوفلافين (Riboflavin (Vit B2 فهو ممتص في الجزء العلوي من الأنبوب الهضمي فإذا كان عبوره في الحالة الذوابة في مستوى منطقة الامتصاص سريع جداً، فالارتشاف لن يكون إلا جزئياً. ونفس الظاهرة شوهدت في التتراسيكلينات Tetracyclins، البنيسيلينات Penicillins، الغريزوفولجين Griseofulvin، وأملاح الحديد. ونذكر أن سرعة العبور المعدية غير مراقبة أثناء تناول الوجبة، فاللقمة الطعامية تعبر قاطعةً المعدة بأوقات قد تطول أو تقصر.

### آ- عوامل تزيد زمن الاحتباس المعدي

درست هذه العوامل في الفيزيولوجيا الخاصة بالمعدة وهي:

1- الحجم Volume

2- كثافة الكتلة الطعامية Consistence epaisse

3- الحموضة Acidity

4- عيار titer بعض المنتجات الناتجة عن الهضم

5- فرط التوتر Hypertonicity

6- حالات الانفعال Emotion states

7- وضعية النوم على الجانب الأيسر.

ب- عوامل تنقص زمن الاحتباس المعدي

وهي العوامل المعاكسة للعوامل السابقة وهي:

1- القلونة Alkalinity

2- التمديد Dilution

3- وضعية النوم على الجانب الأيمن.

وكلها عوامل تنشط التفريغ المعدي.

فإذا أردنا جعل زمن المرور المعدي سريع لشكلٍ دوائيٍ ما نعمل على تعديل حموضته عن طريق مادة دارئة buffers ذات pH مرتفعة.

ج- متى نطلب التأثير على النقل المعدي

نادراً ما نبحت عن طريقة لجعل العبور المعدي بطيء إذ نستطيع تطبيق هذه الطريقة عندما نريد زيادة امتصاص مادة فعالة (حمض ضعيف).

ونبحث عن عبور معدي سريع:

• عندما تمتلك المعدة امتصاصاً معوباً أمثل (أساس ضعيف، مادة فعالة ذات امتصاص أمثل).

• إذا كانت المادة الفعالة غير ثابتة في وسط معدي كالبنزويل بنسيلين Benzylpenicillin (بنسلين G) أو إذا كانت تعطي مع المخاط المعدي gastric mucus معقداً غير ممتص.

• في الحالات التي تكون فيها المادة الفعالة كاوية Caustic للمخاطية المعدي بشكلها الحمضي (صفصافات Na) فضلاً عن ذلك غالباً ما نلجأ (في الحالات التي أوردناها) إلى تلبيس مقاوم للمعدة gastroresistant coating للمادة الفعالة نفسها أو للمادة بشكلها الصيدلاني الجالونيسي galenic form

إن النقل المعدي يلعب دوراً كبير الأهمية وذلك عند بدء فعالية الأشكال المقاومة للمعدة.

فإذا أثرت . بشكل وحدي . مضغوطة ملبسة أو جيلاتينية (محفظتها من الجيلاتين المعالج بحيث يكون مقاوماً للمعدة) فإن الفعالية لا يمكن أن تبدأ إلا عندما يصل هذا الشكل الدوائي للأمعاء [ونقص الجرعة الأولى المبتلعة] وذلك بعد زمن احتباس في المعدة قد يطول أو يقصر ويمكن أن يصل إلى عدة ساعات وذلك تبعاً للشروط الفيزيولوجية التي سبق ذكرها. بالمقابل الشكل الصيدلاني ذو تفكك معدي (يتفكك في المعدة) مركب من حثيرات grains أو من جزيئات ملبسة تلبيساً مقاوماً للمعدة، يملك تأثيراً أكثر سرعة وأكثر انتشاراً.

أما الحثيرات الممزوجة في المحتوى المعدي فإنها تجتاز بانتظام ويشكل طوعي البواب pylorus عبر فتحته وذلك منذ بداية تفكك هذا الشكل.

وبالتالي فإن أخذ الدواء على الريق مع كأس ماء يعطينا خصوصية الوصول لتأثير سريع.

د- العبور المعوي

إن وجود الطعام ينشط العبور المعوي.

هذا النقل سيكون أكثر بطأً في الصباح على الريق إلا أن الإفراز الصفراوي يعمل على تنبيه هذا النقل والعبور المعوي خاضع لسيطرة الجهاز العصبي المستقل Autonomic nervous system لذلك فهو يتأثر بكل اضطرابات هذا الجهاز.

ونذكر بأن العبور المعوي الأكثر سرعة يسيء للارتشاف التام (الكامل) لبعض المواد الفعالة غير المنحلة كما يسيء للارتشاف الفعال active resorption.

### 5- الباهاء، تعديل درجة الحموضة pH في الصيغة pH, The Modification of pH formulation

درجة الحموضة هي وسرعة العبور، العاملان الأكثر أهمية واللذان يُكفيان الذوبان والامتصاص الدوائي. فمدرج pH gradient لسوائل الأنبوب الهضمي تراوح من 1 - 8 كقيمة قصوى وهذا يسمح بذوبان معظم المواد الفعالة في مناطق مختلفة الانتشار من الأنبوب الهضمي وهذا هو الشرط الأولي الأساسي في كل امتصاص. وبحسب نظرية pH الجزئية فإن الأشكال غير المنحلة للمواد الفعالة فقط يمكن امتصاصها امتصاصاً منفصلاً وقد تعودنا القول [مراعاةً لقيم pH المعدية والمعوية] بأن الأحماض الضعيفة تمتص في الوسط المعدي والأسس الضعيفة تمتص في الوسط المعوي ولكن مع ذلك يبدو بأن هناك صعوبة (غموض) في إثبات هذه القاعدة:

- فدرجة حموضة العفج duodenum والأجزاء الأولى من الصائم jejunum حمضية أيضاً ولكن بما أن سطح الامتصاص فيها واسع وكبير فهي تسمح بامتصاص هام نسبياً للأحماض الضعيفة.

- كما إن درجة حموضة المخاطية التي تلعب دوراً في الامتصاص ليست كبيرة مقارنةً بالسوائل التي تبلل هذه المخاطية، وبذلك نكون قد أبعدنا مشكلة الطلاء المخاطي القلوي لمخاطية المعدة وأبرزها فكرة الحموضة المنخفضة للمخاطية المعوية.

وكما نلاحظ فإن مجمل الحوادث السابقة تتعارض مع النظريات التي اعتدنا قبولها سابقاً.

ومع ذلك فإن هذا التغيير في pH على طول الأنبوب الهضمي digestive tract يقدم فائدة كبيرة من أجل إعداد الأشكال المقاومة للمعدة أو لإحداث تأثير مبرمج فيه، فالملبسات بأسييتوفتلات السلولوز أو النشا والأسس متعددة الكهارل polyelectrolytic bases من نمط الإيدراجيت Eudragit تتحلل تبعاً لدرجة pH الوسط.

### تعديل درجة pH في الصيغة

ليست هناك فائدة مرجوة من تغيير pH الكلي في الوسط المعوي ولكن بالمقابل يمكن أحياناً الاستفادة من تغيير pH في الوسط المعدي:

1- فمن أجل زيادة التوافر الحيوي bioavailability للمادة الفعالة غير المنحلة بشكل طبيعي في الوسط المعدي (حمض أسيتيل ساليسيليك، الأسبرين) نجعلها منحلة.

2- لتخفيف التأثير الكاوي للأشكال الحمضية للمادة الفعالة (Salicylate).

3- للتقليل من تدرج (تقويض) degradation المادة الفعالة بفعل حموضة العصارة المعدية.

ونستطيع زيادة pH المعدية عن طريق تناول مضاد الحموضة anti-acid (بيكربونات الصوديوم . كربونات الكالسيوم) أو بشكل كلاسيكي (تقليدي) جداً يمكننا أن نعدل pH في منطقة الانتشار المحيطة بالمادة الدوائية بواسطة دارئ buffer خفيف القلوية أو باستخدام ملح منحل للمادة الفعالة الحمضية.

في المنطقة المحيطة بجزء المادة الفعالة نجد أن درجة الحموضة مرتفعة مقارنةً مع الشوارد القلوية alkaline ions وبذلك فهي تتحلل موضعياً.

أما الشوارد والجزيئات molecules في المحلول المحيط بجسيم المادة الفعالة في منطقة pH الأكثر ارتفاعاً فتنتشر في الوسط وعلى بعد مسافة من الجسيم وعندها تعود الـ pH وتصبح أكثر حموضة وبالتالي فإن المادة الفعالة ترسب في المحلول بشكل جسيمات دقيقة جداً تذوب بسهولة في وسط الامتصاص أولاً بأول.

### 6- التوتر السطحي Surface tension

إن التوتر السطحي منخفض في الوسط المعدي وذلك بسبب وجود الأملاح الصفراوية bile's salts فيه. أما في الوسط المعدي فإن هذا التوتر سيكون معتدلاً بسبب خلوه من هذه الأملاح. يراوح التوتر السطحي للعصارة المعدية ما بين 38 - 47 دينة /سم وحتماً فإن هذا الانخفاض في التوتر السطحي يسهل تبليل (إمالة) وذوبان الجسيمات غير المنحلة أيضاً. المواد المفترزة للصفراء choloretic substances تنشط الإفراز الصفراوي مما يدعم الذوبان ويسهل الاستحلاب emulsification وامتصاص المواد الشحمية والفيتامينات الذوابة في الشحوم.

### 7- اللزوجة Viscosity

إن لزوجة السوائل الهضمية عامل هام نسبياً فهي تؤثر سلباً على الامتصاص بأن تعيق تبليل الجسيمات وتحد من الذوبان وتبطئ انتشار جزيئات المادة الفعالة في منطقة الذوبان في المخاطية الماصة absorbent mucosa. فضلاً عن ذلك فقد ذكرنا أن كثافة الكتلة الطعامية تبطئ العبور وخاصة عند زيادة زمن المكوث المعدي، وإن أخذ (شراب) كأس من الماء مع كل مادة نرجو لها امتصاصاً سريعاً أمر هام أيضاً. وبذلك فإن كل العوامل اللزجة المستخدمة في الصيغة ستعمل حتماً على زيادة لزوجة الوسط.

### 8- المكونات الطبيعية للأنبوب المعدي . المعوي، التي يمكنها تشكيل معقدات ذات تأثير معدل للمواد الفعالة:

**Normal components of gastrointestinal tract, which they can form complexes modify the active principles**  
**أ- المخاطين mucin**

هذه المادة من طبيعة مخاطية متعددة السكريد، وهي تكسو الأنبوب المعدي المعوي وتستطيع أن تشكل معقدات مع بعض المواد الفعالة وبذلك تقيد الامتصاص. هذه هي الحال مع الستربتوميسين Streptomycin، الديهيدروستربتوميسين dihydrostreptomycin مضادات الكولين anticholinergics وخافضات الضغط hypotensives من نمط الأمونيوم الرباعي التي تثبتها المخاطين بقوة. بسبب التثبيط التنافسي الذي يلعبه الأمونيوم الرباعي في مستوى المراكز التفاعلية للمخاطين (يتشكل معقد مخاطين . أمونيوم رباعي).

### ب- الأملاح الصفراوية Bile's salts

إن تركيز الأملاح الصفراوية [ التي هي عامل فعال سطحياً Tensio-active ] عامل هام ورئيسي في التركيز المذيبي الحرج Critical micellic concentration. فأول نوع من التأثير الممكن بين الأملاح الصفراوية والمادة الفعالة هو إذاً تشكيل المذيلات micellization مما يؤدي لحل بعض المواد غير المنحلة بالماء وتساعد بالتالي على امتصاصها إذا كانت هذه المواد الفعالة ذات صفات كيميائية معينة كأن تكون سهلة الامتصاص.

عند الأخذ بعين الاعتبار حالة التوازن بين الشكل الحر والشكل المذيبي إذا كان الشكل الحر مُمتصاً بسرعة فالوسط المائي مباشرةً سيحمل ثانياً (سيُغنى) بالمادة الفعالة المتحررة من قبل المذيلات.

عرف هذا التأثير النافع على الامتصاص منذ زمن طويل من أجل أحاديات الغليسيريد Monoglycerides والحموض الدسمة والفيتامينات الذوابة بالدم وشوهدت في السلفاديازين، الفول فتالئين، وبعض الستيروئيدات. ومن وجهة أخرى من أشار Gibaldi إلى أن طرح الأحماض الصفراوية المحررة بواسطة الطورين turine أو الغليسين يخفض بشدة pKa (ثابتة التوازن) لهذه الأحماض. والشحنة السلبية لهذه المنتجات تسمح لها أن تتأثر مع المواد الفعالة المشحونة إيجابياً مثل النيومايسين، الكاناميسين، الستربتومايسين لكي تعطي معقد غير منحل، ونصل نتيجة ذلك لتقليل الامتصاص.

وقد أشير أيضاً لقلّة الامتصاص بواسطة الأملاح الصفراوية للنيساتين Nystatine البوليمكسين Polymyxene ، التيبوكوارين Tubocuarine.

### C - بعض الشوارد Fe , Mg , Ca

بعض الجزيئات تشكل مع الشوارد ثنائية أو ثلاثية التكافؤ di or trivalent ions مثل Ca أو Mg مستخلبات غير ممتصة. هذه الحالة معروفة جداً في حال التتراسيكلين، هذا التدخل سيكون هاماً خاصةً في الصيغة حيث يجب تجنب إدخال أملاح Ca أو Mg.

### D - الزمرة الطبيعية في القولون the colon's flora

تفرز الزمرة الطبيعية إنزيمات مثل البنسليناز التي تبطل فعالية بعض المواد الفعالة.

### E - الإنزيمات Enzymes

إن الإنزيمات يمكنها أن تقوض بعض المواد الفعالة.

وهذه هي حالة المواد الفعالة الببتيدية التي تقوض بفعل الإنزيمات الحالة للبروتين proteolytic (أنسولين، أوسيتوسين).

أحياناً وبالعكس تحرض الإنزيمات على حدوث إستقلاب فعال، وبذلك فالمادة الفعالة الببتيدية تتحول لشكل آخر: الإنزيم المحلمه للرباط الاستيري hydrolysate esterase في بالميتات الكلورامفنكول.

وفي بعض الحالات تعمل الإنزيمات على تحرير المادة الفعالة من أجل الحصول على الأشكال المقاومة للمعدة أو الأشكال المتأخرة: لبياز معوية محلمه للمبسات الدسمة المقاومة للمعدة.

### ثانياً: العوامل المرضية Pathologic Factors

تؤثر العوامل المرضية في ثلاثة اتجاهات قد تتداخل فيما بينها وهي: الإفراز Secretion - العبور Transit - الامتصاص Absorption.

#### 1 - اضطرابات وظائف الإفراز

- تعد الحالة النفسية the psychologism عاملاً لتحريض أو كبت الإفراز، فالإفراز ينشط لدى الشخص الغاضب كما يقل لدى الشخص الهادئ (الخمول، المكتئب).

- تزداد الإفرازات المعدية خاصة في حالة القرحة العفجية duodenal ulcer الناتجة عن فرط الكلورهدريد الذي يسبب لفعالية الإنزيمات المعثلية.

- على العكس فإن هذه الإفرازات تقل في حالة القرحات المعدية gastric ulcers، والالتهابات المعدية المزمنة chronic gastritis، مرض Biermer، الداء السكري diabetes الناتجة عن زيادة الباهاء pH هنا.

- قصور الإفراز الصفراوي بسبب انسداد القناة المرارية cholechoobstruction، يقلل من امتصاص الدسم والفيتامينات المنحلة بالدسم.
- الإصابات المعثلية (التهاب المعثلة المزمن Chronic pancreatitis) تسبب خللاً بالانقسام وبالامتصاص.
- الملابس الدسمة خطيرة إذا لم تحرر مادتها الفعالة.
- كما أن بتر (استئصال) excision العضو المعزز يؤثر بطريقة واضحة أيضاً.

## 2 - اضطرابات العبور

\* إن زمن المكوث المعدي يزداد عادةً في الحالات التالية:

- 1- في اختزال (قطع) البواب Pylorotomy.
- 2- القرحة المعدية المجاورة للبواب.
- 3- بعض الإصابات الحويصلية Vesiculitises.
- 4- الداء السكري Diabetes.
- 5- الذرب (إسهال البلاد الحارة المدارية) Sprue.
- 6- الوذمة المخاطية Myxedema.

\* وبالعكس فإن زمن المكوث المعدي يقل في:

- 1- في حالة القرحة العفجية.
- 2- حالات القلق Anxious seat.
- 3- تناول مقويات نظير الودي Parasympathicotonics.

أما الحركية المعوية فتخضع لسيطرة الجهاز الودي sympathetic system وأي خلل في هذا الجهاز سوف يؤثر سلباً على العبور.

تعرض القرحة العفجية على فرط حركية العفج، بينما الذرب والتهابات القولون القرحية ulcerative colitises فتبطن بشكل عام العبور المعدي.

## 3- اضطرابات الامتصاص

آ- عبر تقليل (اختصار أو تصغير) السطح الماص:

\* بعد الاستئصال الجراحي Surgical excision:

استئصال المعدة gastrectomy (يلعب دوراً لدرجة أنه يقلل سطح الامتصاص).  
قطع الأمعاء: يتبع تأثيره لطول الجزء المقطوع ولموقعه: فوق الجزء القاصي distal هناك طول ضئيل يمكن أن يؤثر اقتطاعه على امتصاص Vit B12، وهناك طول 1.5 م فوق هذا الجزء لامتصاص المادة الدسمة، وطول أعلى بـ 1.5 م فوق هذا لامتصاص الغلوكوز وحمض الفوليك.

\* عبر شذوذات أو آفات في السطح المخاطي، ولادية Congenital أو مكتسبة acquired:

- إعتلالات معوية من الغلوتين gluten (الداء الزلاقي).

- عدم احتمال السكريات.

- الكثرة الجرثومية.

ب- عبر تعديل الوسط المعوي

\* بنتيجة تكاثر عوامل خمجية جرثومية أو طفيلية يمكن أن تحلل الأملاح الصفراوية (امتصاص سيء للدسم والفيتامينات الذوابة بالدسم) أو تقوض المواد الفعالة قبل امتصاصها (Vit B12).  
عبر وجود عوامل علاجية therapeutic agents (مضادات حيوية ذات طيف واسع لا تحافظ على توازن الزمرة الطبيعية فالنيومايسن يقلل الليباز المعثكلي والأملاح الصفراوية).

#### ج- عبر غياب الجزيئات الناقلة

يتدخل بالنقل (بالعبور النوعي).

#### د- بسبب موانع

على الطرق الوريدية أو اللمفاوية للتصريف (أورام سرطانية tumors)

#### 4 - طرق تناول الدواء

يمكن أن يتم تناول الدواء عن طريق الفم بعدة طرق.

مع أو بدون سائل . على الريق أو أثناء الوجبة.

#### أولاً- مع أو بدون سائل

إن الماء الداخل مع الشكل الجاف يساعد على تحرر وذوبان المادة الفعالة عن طريق الحجم المائي المذيب من جهة ويمتابة تقليل لزوجة الوسط من جهة أخرى، فهذان العاملان يسرعان العبور المعدي.

#### 1- طبيعة الشراب

إن طبيعة الشراب الداخل مع الدواء يملك بعض الأهمية: فالغول يزيد تأثيرات بعض الأدوية وخاصة التأثيرات المركنة Sedatives والمنومة hypnotics للمسكنات المورفينية morphinic analgesics.

أشار Wagner إلى الفوائد البولية للريبوفلافين ثلاثي الفسفات عندما يدخل مع 450 مل من Coca-Cola تكون أفضل مما لو أدخلت مع 450 مل ماء.

سكر الشراب أو حموضة عصير الفواكه يمكن أن تطيل زمن المكوث المعدي وتؤخر بذلك امتصاص بعض المواد الفعالة القلوية. وعلى العكس فإن غاز المشروبات الغازية يساعد على تفرغ المعدة.

#### 2- تأثير التمديد بواسطة الشراب

نستطيع أن نلاحظ زيادة تأثير بعض المواد الفعالة عندما تكون نفس الجرعة قد أخذت بطريقة ممددة جداً، تحت حجم كبير.

وبهذه الطريقة فإن المادة الفعالة سرعان ما تترك المعدة والمحلول الناتج يغطي سطحاً كبيراً من المخاطية الماصة. إن محلول الستركنين Strychnine المدخل لقطعة معوية معزولة لدى الفأر يكون أسرع امتصاصاً بدءاً من محلول ناقص التوتر أكثر من محلول معتدل (إسوي) التوتر وكذلك فهو أسرع امتصاصاً بدءاً من محلول معتدل التوتر أكثر من محلول زائد التوتر.

#### ثانياً- على الريق أو أثناء الوجبة

إن وجود الطعام في المعدة يببط العبور المعدي.

فالدواء الذي يرجى من مادته الفعالة تأثيراً سريعاً يجب أن يؤخذ بشكل أفضل على الريق أو على الأقل قبل الوجبة بربع ساعة (مع كأس ماء).

لكن في بعض الحالات نبحث عن تأثير التمديد في الكتلة الطعامية والحالات هي:

- عندما يطلب من المادة الفعالة أن تؤثر على اللقمة الطعامية نفسها (الفحم).
  - عندما تكون المادة الفعالة ذات تأثير كاوي للمخاطية المعدية.
  - عندما تكون المادة الفعالة ذات امتصاص معدي أو عفجي محدد جداً (ريبوفلافين، بابايرين)، هنا المادة الفعالة تمتص في مستوى العفج عند مرورها بانتظام بتماس منطقة الامتصاص - أولاً بأول - لتصريف الكتلة الطعامية التي تمددت فيها المادة الفعالة.
- لكن أخطار سوء الامتصاص malabsorption عديدة هي:
- المادة الفعالة المتتولة يمكنها الإمتزاز adsorption على الأغذية بطريقة لا عكوسة irreversible أحياناً. مما يؤدي إلى إبطال فعالية هذه المادة بفعل بعض مكونات الكتلة الطعامية.
- و يكون ذلك أكثر خطورة إذا كان هناك منافسة competition في مستوى الجزيئات الناقلة transporter molecules بين المادة الفعالة الممتصة بشكل جيد وبين مركبات ذات بنية كيميائية شبيهة بالمادة الفعالة صادرة عن الأغذية.
- أخيراً فإن طبيعة الأطعمة الداخلة تستطيع أن تملك دوراً مؤثراً (لا شك فيه) على الامتصاص، المواد الدسمة مثلاً تزيد بشكل كبير القيم الدموية للغيريزوفولفين لأنها بشكل عام تبطن العبور فهي تزيد إذا زمن التماس مع المخاطية الماصة.
- في بعض الحالات يكون هناك أفضلية في تناول الدواء مع الوجبة مع العلم بأنه لا توجد مراقبة دائمة على ما يحدث والتأثير الحاصل سيكون إما زيادة أو تقليل الامتصاص الذي يمكن دوماً أن يحدث، فهناك ضرورة عند إجراء التجارب السريرية clinical experiments من جراء مقايسة دقيقة جداً لشروط وطرق تناول.

### 3- المستحضرات الشرجية Rectal Preparations

تكون الأدوية المعطاة بهذا الطريق بشكل محاليل أو تحاميل أو مراهم.

#### التحاميل Suppositories

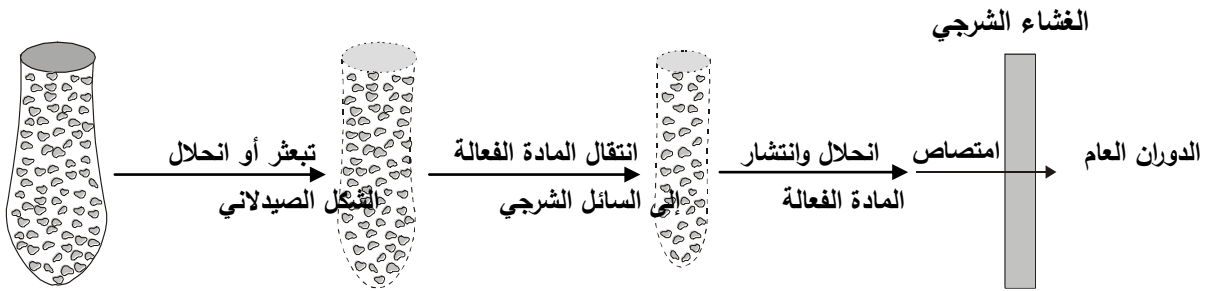
هي عبارة عن أجسام نصف صلبة لها أوزان وأشكال متنوعة معدة للإدخال في فتحات الجسم (غالباً المستقيم، المهبل، مجرى البول) حيث تلتين أو تتصهر محررة الدواء الذي يقوم بالتأثير، هذا التأثير قد يكون ملبناً (كما في تحاميل الغليسرين)، أو لإعطاء الفعالية الموضعية على مخاطية المستقيم لمعالجة البواسير أو التهاب المستقيم (كما في التحاميل المستخدمة في حال البواسير)، أو للحصول على تأثير جهازى بامتصاص الأدوية وخاصة بالحالات المستعصية عن طريق الوريد الباي حيث يكون امتصاص العناصر الفعالة عن طريق الفم صعباً كما في حالات الغيبوبة أو اضطرابات معاوضة القلب، وفي حالة الغثيان والدوار)، وتعتبر التحاميل شكلاً صيدلانياً ثميناً في حالات الإقياءات أو في حالة الأدوية التي تسبب الإقياءات مثل تناول الكلورامفينيكول عند الأطفال. كذلك فإن طريق المستقيم يمتص المواد الفعالة بسرعة نتيجة النفوذية الكبيرة التي يتمتع بها الوريد الشرجي والمساحة التي يملكها القسم السفلي من الأمعاء وأيضاً فإن بعض الأدوية المضادة للالتهاب وتلك الأدوية التي تطرح بسهولة عادة بالطريق الرئوي مثل الأوكالينول، أو الغياكول الشرايين الرئوية على مجموعة الأسناخ الرئوية متجنبة بذلك العقبة الكبدية التي تحدث فيها التغيرات الحيوية لأكثر المواد الدوائية، فيمكن بذلك تطبيق معالجة سهلة وسريعة لمختلف الالتهابات القصبية الرئوية.

تعطى الأدوية أيضاً بطريق المستقيم عندما لا يمكن إعطاؤها بطريق الفم بسبب القيء أو غياب الوعي أو عدم قدرة المريض على بلع الدواء دون اختناق.

يمكن أن يؤثر تركيب أساس التحميلة بصورة كبيرة على درجة وسرعة تحرر الدواء، وينبغي أن يتم اختياره بناءً على أسس فردية لكل دواء يراد تحضيره بشكل تحميلة.



للمستقيم والقولون قدرة على امتصاص العديد من الأدوية المنحلة. وقد يفضل استخدام طريق المستقيم لإعطاء الأدوية التي تبطل فعاليتها بوسط المعدة أو الأمعاء. وقد وجد أن حوالي 50% من جرعة الدواء الممتص بعد الإعطاء بهذا الطريق تمر عبر الكبد. وهذا عامل هام بالنظر إلى الأدوية المعطاة بطريق الفم والتي تتخرب بسرعة بالكبد بتأثير العبور الأول. وهناك ناحية سلبية عند المقارنة مع الطريق الفموي وهي أن الإعطاء بطريق المستقيم غير مريح، وكذلك فإن امتصاص الدواء من المستقيم غير منتظم ومن الصعب التنبؤ به (مثال: تحاميل التيوفيلين). وقد حد استخدام المراهم بطريق المستقيم بالحصول على تأثيرات موضعية. ويمكن أن تستعمل الرحضات أو محاليل تنظيف، المحافظ (الكبسولات) الشرجية عن طريق الشرج، ويمكن تلخيص حركية تحرر وامتصاص المواد الفعالة المستخدمة في التحاميل كما في الشكل 26.



الشكل 26: مراحل تحرر المواد الفعالة من التحاميل

- أما العوامل المؤثرة في وضع العنصر الفعال المستخدم في التحاميل تحت تصرف العضوية الحية فهي:
- 1- تجزأ الشكل الصيدلاني: يجب أن تكون درجة انصهار المواد الحاملة للمواد الفعالة بين 32.6 و 37.6°م.
  - 2- انتقال العنصر الفعال داخل السائل الشرجي: وهذا مرتبط بعدة عوامل فيزيوكيميائية:
    - أ- حالة العنصر الفعال في التحميلة
    - ب- انحلالية العنصر الفعال.
    - ج- عامل توزع العنصر الفعال في الوسط الدسم / الوسط الشرجي.
    - د- أبعاد أجزاء العنصر الفعال.
- أما العوامل المؤثرة في حركية امتصاص العناصر الفعالة المستخدمة في التحاميل فهي:
- أ- مكان توضع التحاميل بعد استعمالها " الجزء العميق، أو الخارجي من فتحة الشرج".
  - ب- زمن بقاء التحميلة في الشرج.
  - ج- pH السائل الشرجي.
  - د- تركيز العنصر الفعال في الوسط الشرجي.

#### 4- المستحضرات الرئوية Lung Preparations

توفر الرئتان سطح امتصاص ممتاز عند إعطاء الغازات ورذاذ الحلالات الهوائية الناعم جداً. والغازات المستخدمة غالباً هي الأكسجين، إضافة للأدوية المخدرة العامة الشائعة المعطاة للمرضى المعدّين للعمل الجراحي.

تؤمن الأسناخ الرئوية الغنية بالشعيرات الدموية، والتي تغطي مساحة حوالي ألف قدم مربع، امتصاصاً سريعاً وتأثيراً دوائياً مشابهاً، لذلك الناتج عن الزرق الوريدي. يحدد حجم أجزاء الدواء بصورة كبيرة العمق الذي يصل إليه الدواء في منطقة الأسناخ، وكذلك انحلاليته، ومدى امتصاصه. بعد التماس مع السطح الداخلي للرئتين تلتقط أجزاء الدواء غير المنحلة بواسطة المخاط وتتحرك إلى أعلى الشجرة الرئوية بفعل الأهداب. وتصل أجزاء الدواء المنحلة التي يبلغ حجمها حوالي 0.5 - 1 ميكرون أكياس الأسناخ الدقيقة وتكون فعاليتها العظمى في إحداث تأثيرات جهازية. يمكن أن يتم طرد الأجزاء الأصغر من 0.5 ميكرون مع الزفير لذلك يكون امتصاصها غير كامل بل متغير.

تصل الأجزاء ذات الحجم من 1 - 10 ميكرون بشكل فعال إلى القصبات النهائية، وقليلاً إلى قنيات الأسناخ وتفضل للعلاج الموضعي (الشكل 27). وبذلك فعند صناعة الحلالات الهوائية الصيدلانية للعلاج بطريق الاستنشاق فإنه إضافة لتحديد الحجم المناسب لأجزاء الدواء، يجب ضمان تجانسها، لضمان وصولها إلى الأماكن المخصصة لها داخل الشجرة الرئوية، وحصول تأثيرات متماثلة.

مستوى الاجتياز الأعظمي	قطر أجزاء الرذاذات
القتوات الأنفية، الحنجرة ، البلعوم	> 30 µm
القصبية	20 - 30 µm
القصبيات	10 - 20 µm
القصبيات النهائية	3 - 5 µm
الأقنية السنخية - الأسناخ الرئوية	< 2 µm

الشكل 27: أبعاد الأجزاء الممكن وصولها إلى المناطق المختلفة من الجهاز التنفسي

للطريق الرئوي عدة ميزات منها:

- 1- تحاشي فعل الطريق الهضمي على كثير من المركبات، التي لها تأثير مباشر على الرئتين.
- 2- السرعة في إيصال المواد الدوائية للدوران العام والتي لها في بعض الأحيان سرعة الحقن الوريدي.

وبشكل عام في الرذاذات هنالك:

- 1- طور مُعلق وهو عبارة عن مزيج غازات.
  - 2- طور مُبعثر في الطور الأول وهو عبارة عن سائل أو مسحوق.
- يتعلق ثبات الرذاذات بأربعة شروط هي:
- 1- شحنة الأجزاء.
  - 2- نعومة الأجزاء.
  - 3- تجانس أبعاد الأجزاء (يجب أن تكون ذات تجانس جيد).

4- نسبة كثافة غاز / سائل.

هنالك أربعة مراحل للوصول إلى امتصاص المواد الفعالة الموجودة في الرذاذات.

#### 1- المرور ويرتبط بـ:

أ- أبعاد الأجزاء، حيث أن الأبعاد الأقل من 1 - 2 ميكرون يمكن أن تمر دون أن تثبت على القنوات القصبية. والتي أقل من 0.2 ميكرون تستطيع أن تصل إلى الأسناخ الرئوية.  
ب- طريقة الاستنشاق وسرعة التيار الغازي: الاستنشاق السريع يمكن أن يوصل بعض الأجزاء إلى الأماكن البعيدة من الرئتين.

ج- ويتعلق بقوة أو ضعف التيار الغازي.

د- الرطوبة: ستكون الأجزاء الناعمة المستخدمة بتماس مع الهواء داخل الرئتين والحاوية على 44 غ ماء / م3 وهذا سيبلل هذه الأجزاء، وبالتالي سيزيد من قطر الأجزاء، وسينعكس هذا سلباً على المستوى الذي يمكن أن تصل إليه الأجزاء الناعمة.

2- الالتقاط أو التوضع ويتعلق بـ:

أ- الالتقاطات.

ب- الترسيب بالجاذبية.

ج- الانتشار.

د- العوامل المرتبطة بالناحية التشريحية والفيزيولوجية للجهاز التنفسي.

هـ- العوامل المرتبطة بالخواص الفيزيوكيميائية للأجزاء.

3- الاحتباس والتصفية: يتم الإطراح عن طريق الأهداب ويستمر حوالي 100 ساعة.

4- الامتصاص: حيث يتحقق بمستوى:

أ- الأنف: حيث مساحة المستوى الامتصاصي 80 سم<sup>2</sup>، ويتم فيه امتصاص المساحيق.

ب- الفم: حيث البلعوم والحنجرة.

ج- القصبة: القصبية للمواد المنحلة بالدم مثل الباربيتال، التيوبينثال، الستركنين والكورار (للأسترخاء العضلي).

#### 5- المستحضرات الجلدية Dermal Preparations

##### طريق الجلد Epicutaneous Route

تطبق الأدوية موضعياً على الجلد للحصول على تأثير موضعي بشكل أساسي أو تأثير جهازى.

وبشكل عام، يُسرّع امتصاص الدواء عبر الجلد إذا كانت المادة الدوائية بشكل محلول، وإذا كان لها معامل توزع جيد في الدم / الماء، وإذا كانت غير متحللة بالكهرباء.

تدخل الأدوية الممتصة عبر الجلد بواسطة المسام، والغدد العرقية، وجريبات الشعر والغدد الدهنية وغيرها من البنيات التشريحية لسطح الجلد.

وبسبب وجود الشعيرات الدموية تحت خلايا الأدمة مباشرة فإن الدواء الذي ينفذ عبر الجلد، والذي يستطيع أن يعبر جدار الشعيرات يصل إلى الدوران العام.

ومن بين الأدوية القليلة التي تطبق موضعياً على سطح الجلد للحصول على تأثير جهازي: النتروغليسرين والسكوبولامين وكل من هذه الأدوية متوفر للاستخدام بشكل جهاز تحرر عبر الجلد بشكل قرص أو لصاقة، والتي تحرر الدواء ببطء ليتم امتصاصه عبر الجلد.

ويتوفر النتروغليسرين أيضاً بشكل مرهم يطبق على سطح الجلد للحصول على امتصاص جهازي. يستخدم النتروغليسرين في حال نقص التروية القلبية وقد أصبح أكثر شعبية بسبب توفره بأشكال صيدلانية جلدية لتقبل المريض له وذلك من خلال خواص تأثيره المطول (24 ساعة). تطبق لصاقة النتروغليسرين عادة على الذراع أو الصدر ويفضل وضعها على منطقة خالية من الشعر. يتوفر جهاز السكوبولامين المطبق على الجلد أيضاً بشكل لصاقة توضع خلف الأذن، ويستخدم لمنع الغثيان والقيء بسبب دوار الحركة.

والمنتج المتوفر تجارياً يطبق على المنطقة خلف الأذن قبل بضعة ساعات من الحاجة (مثلاً: قبل الرحلات الجوية أو البحرية) حيث تحرر الدواء على مدى 3 أيام. تطبق المستحضرات الصيدلانية على الجلد غالباً للحصول على تأثير موضعي لذلك فهي تصاغ بشكل يؤمن فترة تماس موضعي طويلة مع امتصاص بطيء. وتشمل الأدوية المطبقة على الجلد الحصول على تأثير موضعي للمطهرات، ومضادات الفطور، ومضادات الالتهاب، والمخدرات الموضعية، والمواد المليئة للجلد، والواقية تجاه العوامل الخارجية، مثل تأثير الشمس والرياح والمواد الكيميائية المخرشة.

ولهذا الغرض تستعمل الأدوية غالباً بشكل مراهم، وأشكال شبه صلبة مثل الكريمات والمعاجين، أو بشكل مسحوق جاف صلب، أو حلات هوائية، أو مستحضرات سائلة مثل المحاليل والغسولات.

ومن الناحية الصيدلانية: فإن المراهم والكريمات والمعاجين هي مستحضرات شبه صلبة، يوجد فيها الدواء ضمن أساس مناسب (أساس مرهمي)، والذي يكون بدوره شبه صلب محب أو كاره للماء. يلعب هذا الأساس دوراً هاماً في الصيغة المناسبة للمستحضرات شبه الصلبة، ولا يوجد أي أساس يمكن أن يكون بمفرده ملائماً لجميع المواد الدوائية أو لكل الاستطباقات العلاجية. فيجب أن يحدد الأساس الملائم لكل مادة بشكل فردي ليوفر سرعة التحرر المطلوبة للدواء، ومدة البقاء بعد التطبيق، والقوام.

### المراهم Ointments

هي أمزجة بسيطة للمواد الدوائية في أساس مرهمي.

### الكريمات Creams

هي مستحلبات شبه صلبة تكون غالباً أقل لزوجة وأخف من المراهم. كما تتميز بلمس غير دهني، ولها قابلية للاختفاء داخل الجلد عند التدليك.

### المعاجين Pastes

تحتوي مواداً صلبة أكثر مما تحويه المراهم، وبذلك فهي أعلى قواماً وأقل نفوذية. وتستخدم المعاجين غالباً لتأثيرها الواقي، ولأنها أكثر قدرة على امتصاص المفرزات المصلية الناجمة عن آفات الجلد، وبذلك فعندما يراد الحصول على تأثير واقي بدلاً من التأثير العلاجي فإنه يفضل المعاجين. أما عندما يطلب الحصول على تأثير علاجي فتفضل المراهم والكريمات.

تحضر العديد من المواد الدوائية تجارياً بشكل مراهم أو كريمات وتصرف وتستخدم حسب التفضيل الشخصي لكل من الطبيب والمريض. وعلى الرغم من أنه قد يكون لهذين الشكلين نفس قوة المادة الفعالة، يجب أن يلاحظ الصيدلي أنهما غير خاضعين للتبديل بسبب اختلاف أسباب الاستطباب.

### المساحيق الدوائية Medicinal Powders

هي أمزجة من المواد الدوائية في أساس خامل عادة مثل بودرة التالك. وحسب حجم الأجزاء تختلف قدرة المساحيق على التغير أو التغطية. وعلى كل حال يجب أن يكون حجم الأجزاء صغيراً لضمان النعومة ومنع تخريش الجلد. تطبق المساحيق عادة موضعياً للتخلص من طفح الحفاض والتهاب الجلد.

### الغسولات Lotions

تستخدم حين يراد الحصول على تطبيق موضعي بشكل سائل غير المحاليل. وهي معلقات لمواد صلبة في سائل مائي، وذلك بالرغم من أن بعض المستحلبات وبعض المحاليل الحقيقية أعتبرت غسولات وذلك بسبب مظهرها أو تطبيقها. وتفضل الغسولات على المستحضرات شبه الصلبة بسبب خواصها غير الدهنية وقابليتها العالية للمد على مساحة واسعة من الجلد.

### 2- العوامل الفيزيولوجية المعدلة للامتصاص الجلدي

1- حالة الجلد.

2- الجريان الدموي في الأدمة.

3- مستوى الامتصاص.

4- المحتوى المائي للجلد.

5- الحرارة

### 3- العوامل الصيدلانية المعدلة للامتصاص الجلدي

#### I- عوامل فيزيوكيميائية

1- ثوابت التوزع من وزن جزيئي - عامل التوزع مع الدسم.

2- المحتوى من العناصر الفعالة.

3- عامل التوزع بين المواد الممتصة وبين الطبقة القرنية وحوامل المواد الفعالة.

#### II- السواغات

لزيادة امتصاص المواد الفعالة يجب أن يضاف للأشكال الصيدلانية مواد قادرة على تعديل بنية الغشاء القرني " الطبقة القرنية " أو أن تحسن امتصاص المواد الدوائية. ويجب اختيار المواد الفعالة التي لها قدرة على اجتياز طبقة القرنية بسهولة، كذلك فإن للمواد الفعالة سطحياً دوراً في تحسين عملية امتصاص المواد الدوائية. وهناك عوامل مساعدة (مذيبات) تحسن كثيراً من عملية امتصاص بعض الأدوية مثل دي ميثيل سلفوكسيد DMSO ودي ميثيل فرماميد DMF و دي ايتيل اسيتاميد DMA.

### 4- طرق دراسة التوافر الحيوي للأشكال المعدة للاستعمال الجلدي

أ- الانتشار أو التوزع في الزجاج، باستخدام طريقة التحال عبر غشاء من الكولوديون أو السلفان

ب- الامتصاص في العضوية الحية، باستخدام:

- الجلد الكامل المعزول
- بمعايرة المواد الممتصة في الأنسجة بعضو معين أو في الدم.
- بطريقة تشريحية وتطبق هذه على الحيوانات.

### 6- المستحضرات العينية Ophthalmic Preparations

تطبق الأدوية موضعياً على العين والأذن والأغشية المخاطية للأنف. وفي هذه الحالات تستخدم عادة المراهم والمعلقات والمحاليل.

### المحاليل والمعلقات العينية Ophthalmic solutions and suspensions

هي مستحضرات مائية عقيمة وتمتاز بخواص أخرى ضرورية لأمان وراحة المريض. أما العوامل التي يمكن أن تعدل التوافر الحيوي للعناصر الفعالة في القطرات العينية فهي:

- 1- عوامل فيزيولوجية
- 2- عوامل فيزيوكيميائية
- 3- معادلة الضغط الحلوي
- 4- pH
- 5- تركيز العناصر الفعالة
- 6- اللزوجة
- 7- العوامل الفاعلة على السطح

### المراهم العينية Ophthalmic Ointments

يمكن أن تستمر القطرات العينية بتماسها مع العين لعدة دقائق فقط، في حين تستمر المراهم العينية بتماسها مع العين لعدة ساعات (2-3 ساعات)، وهناك بعض المراهم يمكن أن تستمر في تأثيرها لمدة 24 ساعة. وعلى المراهم العينية أن تذوب في درجة حرارة السطح الخارجي للعين أي بدرجة 33°م. وأن تكون المراهم العينية عقيمة وخالية من المخثرات. والبحث مستمر لتطوير أجهزة تحرير جديدة للأدوية العينية، والـ Ocusert هو الشكل الصيدلاني الوحيد المتوفر لاستخدام المرضى وهو مصمم لتحرير البيلوكاربين بشكل مستمر بعد وضعه في الجفن السفلي للعين. وبالإضافة لذلك فقد وجد أن العدسات اللاصقة اللينة ذات قدرة على امتصاص الدواء مما دفع المهتمين بالأبحاث لتطوير عدسات لاصقة لينة مشربة بالدواء تطبق علاجياً على العين.

### 7- المستحضرات الأنفية Nasal Preparations

هي عادة محاليل أو معلقات تعطى بشكل نقاط أو رذاذ ناعم من بخاخ خاص للأنف. وتجرى الأبحاث حديثاً حول إمكانية إعطاء الأنسولين بطريق الأنف لمرضى السكري، واسيتات لوبروليد Leuprolide acetate لمرضى البطن الرحمي الهاجر endometriosis.

### 7- المستحضرات الأذنية Otic Preparations

تكون لزجة عادة مما يؤدي لفترة تماس طويلة مع المنطقة المصابة.

يمكن استخدامها ببساطة لتليين الصملاخ أو تسكين ألم الأذن أو لعلاج الانتان.  
ولا تستخدم المحضرات العينية والأذنية والأنفية للحصول على تأثيرات جهازية وعلى الرغم من أن الامتصاص من المحضرات العينية والأذنية لا يحدث بصورة جيدة إلا أن المحضرات الأنفية قد تمتص، ويمكن ظهور تأثيرات جهازية بعد تطبيق المحاليل الأنفية.

#### 6- المستحضرات المهبلية Vaginal preparations

##### الطريق المهبل ومجرى البول

للحصول على تأثيرات موضعية في بعض الحالات يتم تطبيق الأدوية داخل المهبل ومجرى البول: وتتوفر الأدوية المستخدمة داخل المهبل غالباً بشكل أقراص، تحاميل، مراهم، رغوات استحلابية، أو محاليل ولمجرى البول بشكل تحاميل أو محاليل.

وبصورة عامة يكون التأثير الجهازى للأدوية والذي قد يحدث بعد التطبيق الموضعي في المهبل أو مجرى البول بسبب امتصاص الدواء من الأغشية المخاطية، غير مرغوب به.

الأساليب وطرق التحضير التي تسمح بتغيير سرعة انحلال (ذوبان) المواد الفعالة

أشكال السيطرة على التحرر (الإطلاق) Controlled - Release Forms