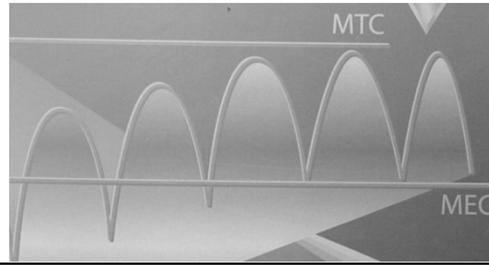


الامتصاص والعوامل المؤثرة فيه

Formulation and physicochemical factors influencing drug **absorption**



د. مصطفى عبد الإله بيش
دكتوراه في التكنولوجيا الصيدلانية

2 حيوية وحرانك 18-17

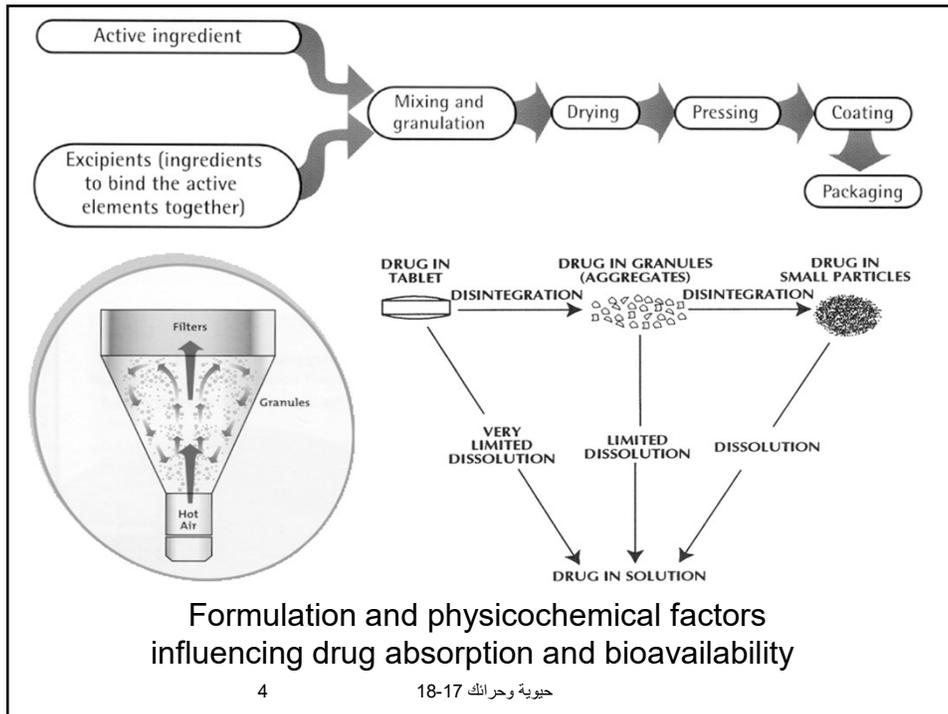
سؤال : هل يعني نجاح المضغوطة على المستوى الصناعي نجاحها حيويًا داخل جسم الإنسان ؟؟؟؟؟؟؟؟؟

■ ليس بالضرورة حيث أن نجاح المضغوطة على المستوى الصناعي واجتيازها للفحوصات المخبرية لا يضمن أنها ستعطي الاستجابة العلاجية المرجوة .

■ هذا ما دعى إلى ضرورة إجراء دراسات حيوية على الأشكال الصيدلانية

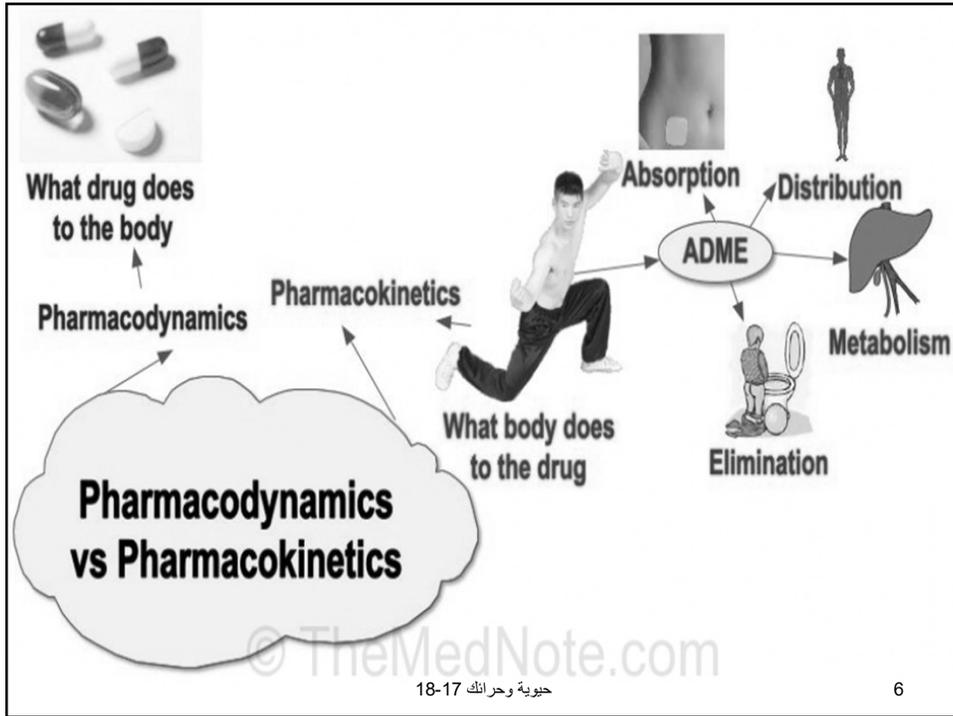
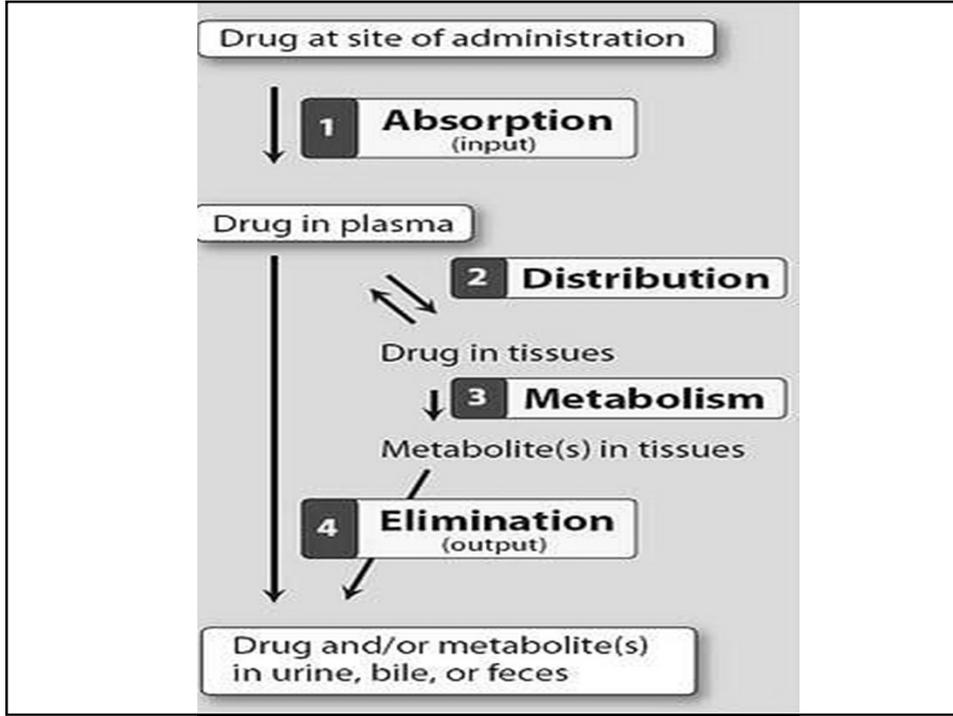
حيوية وحرانك 18-17

3



4

حيوية وحرانك 18-17



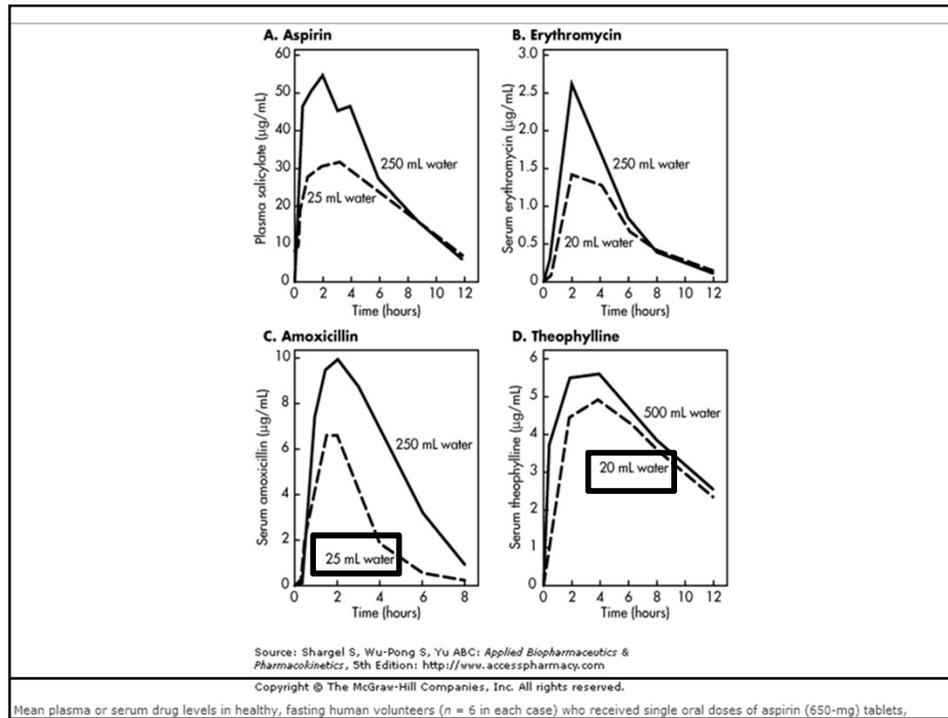


Table A.1 Membrane and drug permeability characteristics by route				
Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Ophthalmic (cornea)	1012	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	≤ 400	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	≤ 1000	Salmon calcitonin (3432)	1.0–4.0
Pulmonary	266 (bronchial)	< 500	Insulin (5808) <76 000	-1 to 4
Buccal	1803 (buccal)	< 500	Buprenorphine (467.6)	2–4
Small intestine	211–266	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	≤ 300 حيوية وحرانك 18-17	Ergotamine (581.6)	0–5

Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Blood-brain barrier	2000	≤ 400	Amphotericin B (924)	0-5
Intramuscular		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Subcutaneous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Intravenous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145-160 kDa	NA
Skin	9703	< 500	Tacrolimus (822)	1.0-4.0
Transdermal	9703	< 400	Buprenorphine (467.6)	2.0-4.0

حيوية وحرانك 18-17

9

Site	Surface area	Fluid volume available for drug dissolution, pH	Relative enzyme activity
Intravenous	Capillary bed in target tissue	95 mL/minute (median cubital vein), 7.4	Moderate
Intramuscular	Capillary bed in muscle tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Subcutaneous	Capillary bed in subcutaneous tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Oral cavity	100-200 cm^2	0.9-1.1 mL, pH 5.8-7.4	Moderate
Stomach	0.1-0.2 m^2	118 mL, pH 1-3.5	High
Small intestine	100 m^2	212 mL, pH 5.0-7.0	High
Large intestine	0.5-1 m^2	187 mL, pH 6.4-7.0	Moderate
Rectum	200-400 cm^2	2-3 mL, pH 7.0-7.4	Low
Nose	160 cm^2	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ pH 5.5-7.4	Moderate
Lungs	$> 70 \text{ m}^2$	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ alveolar surface liquid approx. 0.02 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$, pH 6.6-6.9	Moderate
Skin	1.73 m^2	Negligible (water is 10-20% of stratum corneum by weight), pH 4.2-5.6	Moderate
Vagina	65-107 cm^2	1 mL/hour premenopausal	Moderate

حيوية وحرانك 18-17

10

الشروط الواجب توفرها في الدواء لكي يحدث تأثيره الحيوي

- 1- قابل للذوبان في السائل الحيوي
- 2- قابل للنقل بواسطة هذا السائل
- 3- له القدرة على أن يعبر حواجز الأغشية الحيوية
- 4- أن لا ينتشر انتشاراً واسعاً وغير نوعي إلى مناطق غير مرغوب فيها .
- 5- يمكنه أن يقاوم الهجمات الاستقلابية
- 6- يستطيع أن ينتقل بتركيز كافية إلى مواضع فعله
- 7- أن يكون له قدرة التفاعل بشكل نوعي مسببا تغيرات في الوظائف الحيوية .



حيوية وحرانك 18-17

11

- يجب على المادة الفعالة أن تتحرر من الشكل المقدمة فيه ثم تنتشر إلى موقع الامتصاص وتمر خلال الأنسجة ثم يتم توزيعها عبر الدوران والجهاز اللمفاوي وصولاً إلى العضو المستهدف علاجياً حيث يرتبط الدواء مع المستقبل ويعطي التأثير المطلوب .

حيوية وحرانك 18-17

12

الامتصاص Absorption

■ **الامتصاص** : هو مرور الدواء من مكان الإدخال إلى الدوران الدموي أو الجهاز اللمفاوي وهو متطلب أساسي من أجل فعالية الدواء .

Absorption can be defined as the movement of active drug (or prodrug) from the site of administration across biologic barriers into a site where it is measured in the blood

التوافر الحيوي :

Bioavailability: can be defined as the fraction of administered drug that reaches the systemic circulation

حيوية وحرانك 17-18

13

■ طرق إعطاء الدواء :

الطريق الموضعي : حقن كورتيزون داخل مفصل . استنشاق السالبوتامول الموسع للقصبات . (تطبيق موضعي أي لا يصل فيه الدواء إلى الدم)
- الطريق الجهازى

1- طريق جهاز الهضم (الطريق الفموي – تحت اللسان – المستقيم

2-الطريق الخلالى (الزرق) **parenteral** : زرق تحت الجلد، داخل الوعاء (داخل الوريد **I.V** ، داخل الشريان **I.A**) ، حقن داخل القلب ، داخل الغمد (السحايا) ، حقن تحت الجلد **s**، حقن داخل العضل (**I.M**)

3- الاستنشاق تستعمل للحصول على :

✓تأثير جهازى : غاز أكسيد النتروز والمركبات الطيارة كالهالوثان

✓ تأثير موضعي : سالبوتامول موسع قصبي

4- الجلد **skin** : مراهم تأثير موضعي أو لاصقات تحت الجلد

5- العين : قطرات عينية

حيوية وحرانك 17-18

Table 1.3 Systemic routes of administration				
Route	Dosage forms – drug delivery systems	Administration	Absorbing membrane	Onset
Intravenous route	Aqueous solutions, emulsions	Places drug solution directly in a vein	Capillaries in target tissue	Within 60s
Intramuscular route	Aqueous solutions, oily solutions, suspensions	Places drug into one of the larger muscles: deltoid, vastus lateralis or gluteals	Capillaries in muscle and target tissue	15–30 minutes for aqueous solutions
Subcutaneous route	Aqueous solutions, suspensions, implants	Places drug under the layers of the skin	Capillaries in muscle and target tissue	15–60 minutes for aqueous solutions
Sublingual	Tablets, solutions, aerosols	Placed under the tongue	Sublingual mucosa	1–3 minutes
Buccal	Tablets, lozenges, chewing gum	Placed between the cheek and gum	Buccal mucosa	2–3 minutes
Oral	Tablets, solutions, suspensions	Swallowed حيوية وحرانك 18-17	Mucosa of the small intestine	30–60 minutes for immediate release dosage for 15

Table 1.3 Systemic routes of administration				
Route	Dosage forms – drug delivery systems	Administration	Absorbing membrane	Onset
Rectal	Suppositories, ointments, creams, solutions, suspensions, foams	Placed in the rectal cavity	Rectal mucosa	30–60 minutes
Vaginal	Suppositories, creams, gels, tablets, rings	Placed in the vaginal cavity	Vaginal mucosa	Slow for systemic effects
Skin (transdermal)	Patches, ointments, gels	Applied to thinner skin surfaces (trunk, upper arm, abdomen)	Stratum corneum	1–4 hours
Nose	Aerosolized solutions or suspensions	Applied to the anterior turbinate area	Respiratory or olfactory mucosa	Within 10 minutes
Lung	Aerosolized solutions, suspensions or powders	Inhaled to bronchiolar and alveolar epithelia حيوية وحرانك 18-17	Respiratory mucosa	Within 5 minutes

Table 1.5 Onset and duration of anti-anginal effects of nitroglycerin from various dosage forms and routes

Route and dosage form	Onset	Duration
Sublingual tablet or spray	2 minutes	30 minutes
Buccal extended release tablet	2-3 minutes	3-5 hours
Oral extended release tablet	1 hour	Up to 12 hours
Intravenous solution (push)	1-2 minutes	3-5 minutes
Transdermal ointment	30 minutes	3 hours
Transdermal patch	60 minutes	12 hours

حيوية وحرانك 17-18

17

FACTORS AFFECTING DRUG ABSORPTION

العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء

1- عوامل متعلقة بالدواء
PHARMACEUTICAL FACTORS

2- عوامل متعلقة بالمريض
PATIENT RELATED FACTORS

TABLE 1 Factors Influencing Bioavailability	
Physiological factors Membrane transport GI motility Stomach emptying Disease state	Pharmacokinetic factors GI and liver metabolism (first pass effect) Chemical instability Absorption Distribution and elimination
Formulation Crystal form (polymorphism) Particle size Absorption enhancers Dissolution rate Solution, capsule, tablet, or other	Physicochemical properties Lipophilicity Solubility Degree of ionization (pK_a) Molecular size and shape Hydrogen-bonding potential

حيوية وحرانك 18-17

19

FACTORS AFFECTING DRUG ABSORPTION

العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء

1- عوامل متعلقة بالدواء
PHARMACEUTICAL FACTORS

2- عوامل متعلقة بالمريض
PATIENT RELATED FACTORS

حيوية وحرانك 18-17

20

2- العوامل المتعلقة بالمريض

■ العوامل الفيزيولوجية **PHYSIOLOGICAL FACTORS**

1- فيزيولوجيا الغشاء **Membrane physiology**

A. طبيعة الغشاء Nature of cell membrane

B. عمليات النقل Transport processes

2- الفيزيولوجيا المعدية المعوية **Gastro-Intestinal physiology**

A. معدل الإفراغ المعدي Gastric emptying rate

B. الحركة المعوية Intestinal motility

C. ثبات الدواء في السبيل المعوي Drug stability in GIT

D. pH القناة المعدية المعوية pH of GIT

E. مساحة سطح السبيل المعوي Surface area of GIT

F. العبور المعوي Intestinal transit

G. الجريان (التدفق) الدموي Blood flow to GIT

H. تأثير الدم Effect of food

3- العمر **Age**

حيوية وحرانك 17-18

2- العوامل المتعلقة بالمريض

□ العوامل السريرية **: CLINICAL FACTORS**

حيوية وحرانك 17-18

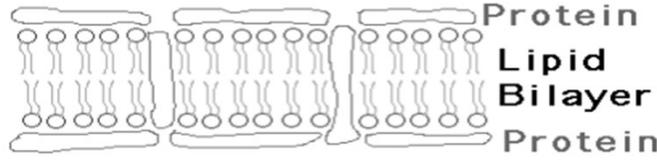
22

العوامل الفيزيولوجية المؤثرة بامتصاص الدواء

1- فيزيولوجيا الغشاء : Membrane Physiology

A. طبيعة الغشاء الخلوي :

تتألف أغشية الجسم بشكل عام من طبقة دسمة ثنائية الجزيئات (حاوية على الدسم) تتصل من جهتيها بطبقة بروتينية تترك فيما بينها ثغوب تسمح بعبور المواد المنحلة في الماء والغير منحلة في الدسم (تتألف البنية المستدقة للغشاء من طبقة الفسفوليبيدات نهايتها القطبية مغطاة بطبقة من جزيئات البروتين) .



حيوية وحرانك 18-17

23

الامتصاص من الجلد ضعيف

الامتصاص سريع من الغشاء المخاطي للشعب الهوائية
الامتصاص جيد جداً من الغشاء المخاطي تحت اللسان والأنف
والامعاء الدقيقة والمستقيم . (العفج الاثنا عشر Duodenum
هو المكان الرئيسي لامتصاص الدواء إلى الدوران العام)
الامتصاص ضعيف من أغشية المعدة (تمتص المعدة عدداً
قليلاً من الأدوية كالحول والأسبيرين واليود) .

حيوية وحرانك 18-17

24

B. آليات النقل (العبور) : Transport Processes

إن قدرة الدواء على العبور تحدد هل سيمتص أولاً وإذا امتص هل سيعبر
 الامتصاص إلى الدوران بعد الترشيح الكببيبي أو سيطرح في البول .
 تتم عملية الامتصاص (عبور الدواء) من خلال آليات خاصة تتضمن :
 العبور المنفعل والعبور الخاص .

1- العبور المنفعل **Passive Transport** ويشتمل على :

A. الانتشار البسيط **Simple diffusion**

B. الارتشاح **Filtration**

2- العبور الخاص **Specialized transport** ويشتمل على :

A. العبور (النقل) الفعال **Active transport**

B. الانتشار المسهل **Facilitated diffusion**

C. الابتلاع الخلوي (الاحتساء) **Pinocytosis**

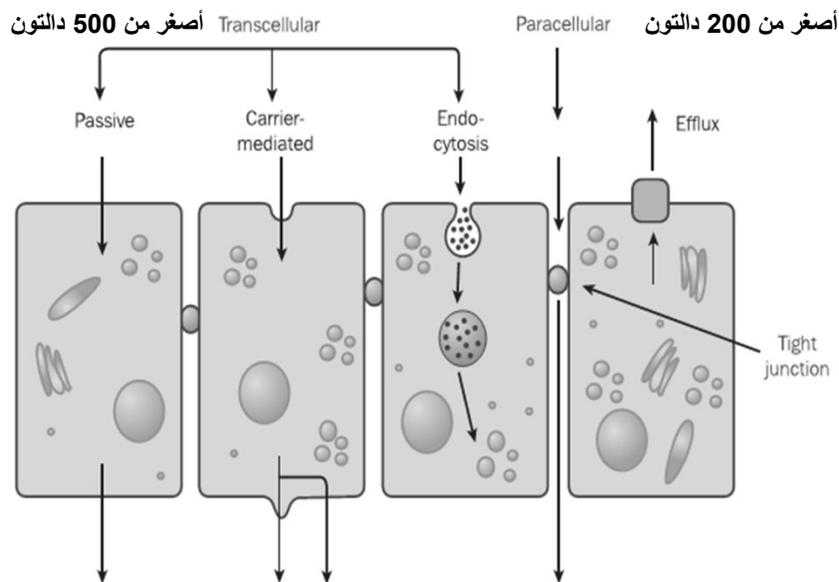


حيوية وحرانك 17-18

25

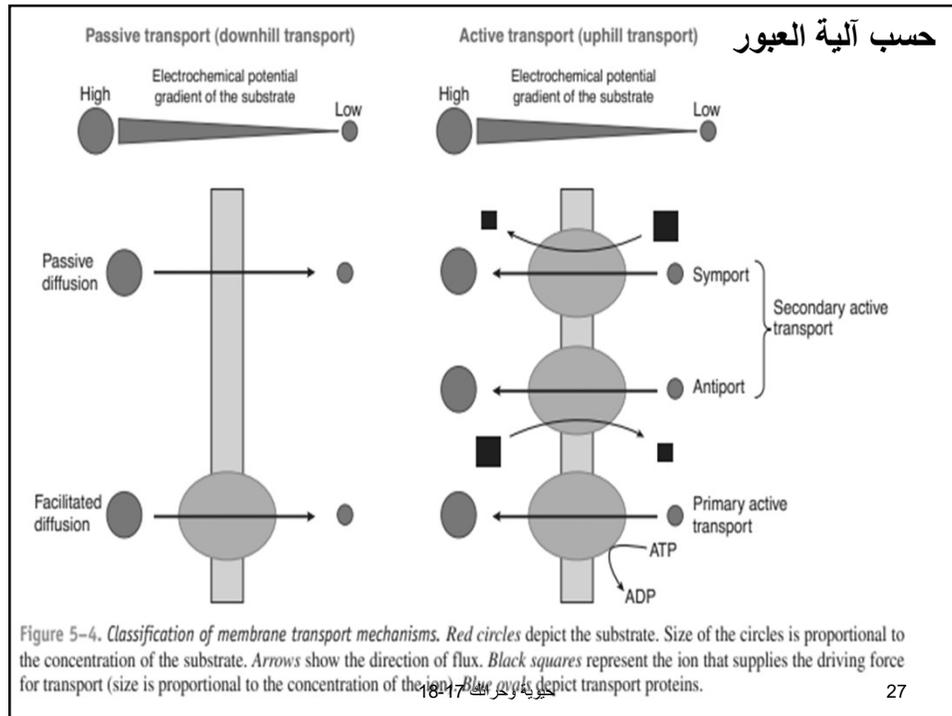
Figure 1.6 Transport processes across epithelial barriers.

حسب طريق العبور



حيوية وحرانك 17-18

26



■ 1- العبور المنفعل Passive :Transport

A. الانتشار البسيط Simple diffusion :

العملية الرئيسية المستخدمة في حال الامتصاص. (تمر معظم الأدوية عبر الأغشية الحيوية بواسطة الانتشار).

يمر الدواء عبر الغشاء الخلوي من جهة إلى أخرى حسب التركيز أي من التركيز العالي إلى التركيز المنخفض وفي هذه العملية يسلك الغشاء سلوك **خامل** أي لا يشارك بشكل فعال في هذه العملية ويقال أن الأدوية امتصت **خمولياً**.

تتوقف عملية الانتشار على :

1- ذوبان الدواء بالدم : كلما كان الدواء أكثر ذوبان في الدم كلما زاد انتشاره وسرعة نفوذيته عبر الغشاء الغني بالدم مثل اريثرومايسين أساس **Erythromycine base** ذو معامل توزع في الدم أعلى من باقي مركبات الاريثرومايسين مثل ايستولات وبالتالي يكون الأساس هو المفضل لعلاج حب الشباب حيث تطلب النفوذية عبر الجلد .

2- التشرذ (التأين) **Ionization** : وهذا يعتمد على درجة **pH** الوسط (المحلول المقابل للغشاء الخلوي) وعلى ثابتة التشرذ للدواء **Pka Dissociation constant** (تعرف **Pka** بأنها درجة **pH** التي تتساوى عندها تراكيز الأجزاء المتشردة وغير المتشردة من الدواء) . فالأدوية غير المتشردة تكون أكثر ذوبان بالدم وبالتالي أكثر انتشار (تخترق غشاء الخلية بسهولة)



حيوية وحرانك 17-18

29

Key Points

- Log partition coefficient is the log of the drug concentration in octanol divided by the drug concentration in water.
- Log P provides the pharmacist an appreciation of the drug's partitioning preference.
 - A positive log P tells us that more drug has moved into octanol
 - A negative log P tells us that the drug has partitioned more into water.
- The log P of an ionizable drug is understood to be for the unionized form.
- Log D is the partition coefficient for the combination of ionized and unionized forms of a drug at a specified pH.
- Using the *United States Pharmacopoeia* definition of water solubility (greater than 3.3% in water), compounds with a log P less than 0.5 are considered water soluble.
- Compounds with a log P of 0.5 or greater are considered water insoluble. Although log P is used in some instances to predict water solubility, its significance lies in its ability to predict partitioning into biological membranes.

حيوية وحرانك 17-18

30

■ معظم الأدوية إما أن تكون حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة وتختلف هذه الحموض والأسس الضعيفة عن بعضها بدرجة تشتردها أي بقيم **pKa**.

ويمكن تقدير الجزء المنتشر والغير منتشر بدلالة **pH, pKa** وفقا لمعادلة

تستعمل معادلة **Henderson and Hasselbalach** لشرح العلاقة بين **pKa, pH** للحموض الضعيفة:

$$Ratio = \frac{\text{الملح}}{\text{الحمض}} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH-pKa)}$$

للأسس الضعيفة:

$$Ratio = \frac{\text{الاسس}}{\text{الملح}} = \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = 10^{(pH-pKa)}$$

باستخدام المعادلتين السابقتين نسبة الأساس الحر والحمض الحر الموجودة بالشكل غير الشاردي يمكن أن يتم تقديرها بحسب درجة **pH** حيث أن **pKa** معروف لكل جزيئة.

مثال الفينوباربيتال هو حمض ضعيف **pKa=7.4** سيكون غالبا غير متفكك في الوسط المعدي ذو درجة حموضة = 1 مما يؤدي لامتنصاه بشكل جيد .

مثال حمض الصفصاف والأمفيتامين : في حال البول القلوي ينتشر حمض الصفصاف فلا يعاد امتصاصه وينطرح عن طريق البول أما في حال البول الحمضي فلا ينتشر وعلى هذا يعاد امتصاصه. **الأمفيتامين يتأين في البول الحمضي لذلك لا يعاد امتصاصه ويبقى في البول .**

حيوية وحرانك 18-17

■ يمكن أن يسهل الامتنصاص من الأماكن المختلفة في بعض الحالات بواسطة ضبط **pH** عند سطح الامتنصاص ويمكن أن يتم ذلك باستخدام دائرة داخل الصيغة الصيدلانية للحفاظ على درجة الحموضة .

■ تضاف الدوائى للمستحضرات العينية ويمكن أن تضاف للأدوية المعطاة عن طريق الفم .

■ يمكن توجيه المريض لأخذ مضادات الحموضة مع أدوية معينة لزيادة امتصاص الدواء (خاصة بالنسبة للأسس الضعيفة) .

■ يمكن القيام بتغييرات في البنية الكيميائية للأدوية العضوية ومن ثم تحسين انحلاليتها بالدم ومعامل توزعها في الدم وثابتة تفككها مع الحفاظ على الفعالية الدوائية ذاتها.

حيوية وحرانك 18-17

32

B. الارتشاح Filtration : يتم عن طريق المواد المنحلة بالماء من خلال ثقوب أو مسام غشاء الخلية (10- 50 نانو) بوساطة الضغط الحلولي بجهة الانتشار من المنطقة ذات التركيز المرتفع إلى المنطقة ذات التركيز المنخفض ولا يتطلب هذا المرور أي طاقة ولا يستلزم وجود حامل.
مثل : البولة والماء والسكريات.

تبعاً لقانون فيك للتوزع فإن الدواء سوف ينتقل من المنطقة ذات التركيز العالية إلى المنطقة ذات التركيز المنخفضة

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DAK}{h} (CGI - Cp)$$

$\frac{dQ}{dt}$: معدل التوزع، D: معامل التوزع، A: سطح الغشاء الخلوي، K: معامل التجزئة دسم/ماء للدواء، h: ثخانة الغشاء الخلوي.
(CGI - Cp) الفرق بين التراكيز الدوائية بين الجهاز الهضمي والبلازما

ما إن يدخل الدواء إلى الدوران الجهازي حتى يتوزع سريعاً في حجم كبير وبذلك فإن تراكيز الدواء في الدم سوف تبقى أقل منها في الجانب الذي يتم فيه امتصاص الدواء.

Transport of a drug by diffusion across a membrane such as the gastrointestinal mucosa is governed by Fick's law:

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D_m SK}{h} (C_g - C_p) \quad (11-43)$$

where M is the amount of drug in the gut compartment at time t , D_m is diffusivity in the intestinal membrane, S is the area of the membrane, K is the partition coefficient between membrane and aqueous medium in the intestine, h is the membrane thickness, C_g is the concentration of drug in the intestinal compartment, and C_p is the drug concentration in the plasma compartment at time t . The gut compartment is kept at a high concentration and has a large enough volume relative to the plasma compartment so as to make C_g a constant. Because C_p is relatively small, it can be omitted. Equation (11-43) then becomes

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D_m SK C_g}{h} \quad (11-44)$$

حيوية وحرانك 18-17

35

2- النقل (العبور) الخاص :

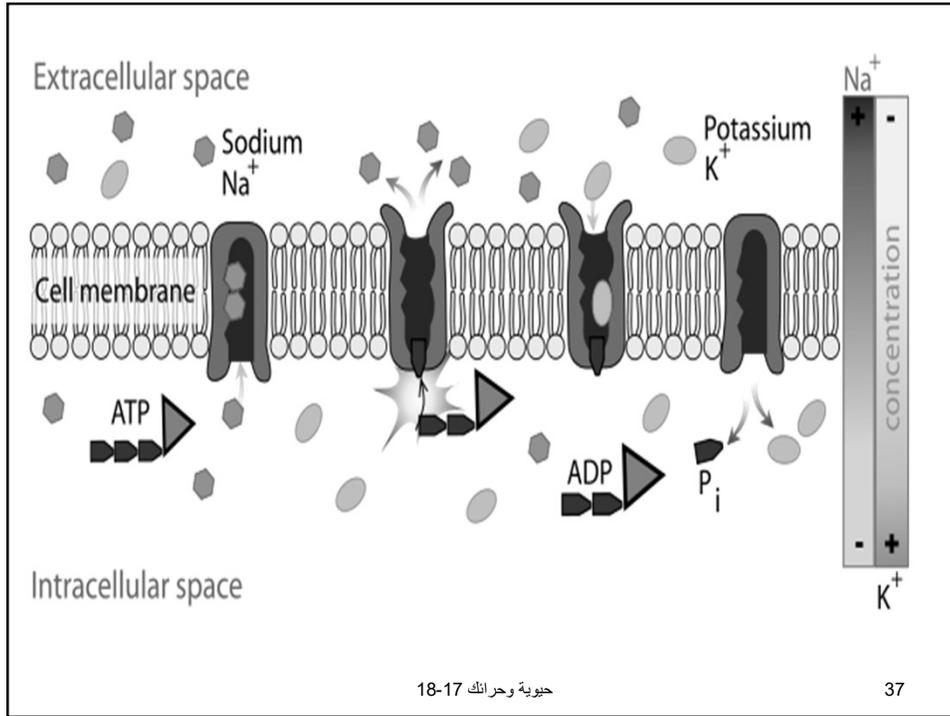
هو خاص بالمواد مثل الأحماض الأمينية والغلوكوز الضعيفة الانحلال جداً بالدم لدرجة لا تمكنها من الذوبان في الحواجز كذلك تكون كبيرة جداً فلا تستطيع المرور أو الارتشاح عبر المسام .

A. النقل (العبور الفعال) : Active transport

وهي عملية انتقال الدواء عبر الغشاء عكس مدروج التركيز أي يتم من المنطقة منخفضة التركيز إلى المنطقة عالية التركيز ويتطلب ذلك وجود بروتينات حاملة نوعية (ناقل موجود في الغشاء) وكذلك وجود طاقة . تلعب هذه العملية دوراً في الامتصاص من الجهاز الهضمي والكلية وفي الإفراز الصفراوي للعديد من الأدوية والمستقلبات. قابل للاشباع.

حيوية وحرانك 18-17

36



■ مثال : بعض الفيتامينات كالثيامين (B1) والنياسين (B3) والريبوفلافين (B2) وبيروكسين (B6) وبعض الادوية كالميتيل دوبا و5- فلورويوراسيل تحتاج امتصاصها آليات النقل الفعال



B. الانتشار المسهل (النقل المنفعل المتواسط) :

facilitated diffuse or (passive : mediated transport)

تنتقل الجزيئات مع تدرج التركيز و يحتاج هذا العبور إلى حامل يسهل مرور الدواء ولكن لا يحتاج إلى طاقة ناتجة من حلمة ATP hydrolysis إلى أن يتساوى تراكيز الدواء خارج الغشاء وداخله مثل الانتشار المسهل للغلوكوز **.Glucose**

C. الاحتساء (الابتلاع الحيوي) Pinocytosis : هي طريقة يتم فيها ابتلاع أو تجرع بعض القطيرات أو الجزيئات الكبيرة مثلاً امتصاص فيتامين **B12** يتم بهذه الطريقة .

حيوية وحرانك 18-17

39

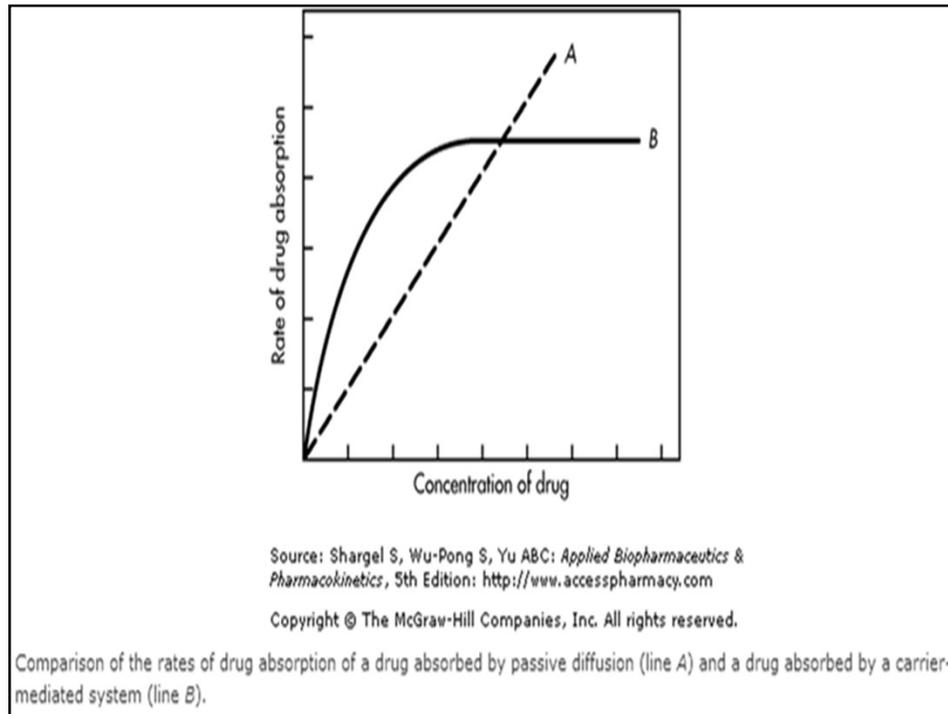
E - النقل عبر أزواج الشحنات السالبة والموجبة Ion-Pair : Formation

بعض الأدوية تكون عبارة عن كهارل (كهرليات) قوية تنتشر بشكل عالي أو تكون جزيئات مشحونة مثل مركبات الأمونيوم الرباعية ذات قيم pK_a متطرفة. تحافظ مثل هذه الأدوية على تشتتها في جميع قيم الـ pH الفيزيولوجية للجسم وبالتالي تخترق مثل هذه الأدوية الغشاء بشكل ضعيف لذلك ترتبط هذه الأدوية المتشردة مع أيونات معاكسة لها بالشحنة ويتشكل زوج شاردي تكون الشحنة فيه متعادلة وبالتالي تنتشر هذه المعقدات الدوائية المتعادلة بسهولة أكبر عبر الغشاء.

مثال عن تشكيل الزوج الشاردي لتسهيل الامتصاص الدوائي لدواء البروبرانولول ذو الطبيعة القلوية حيث يشكل زوج شاردي مع حمض **oleic acid** ودواء الكينين (دواء مضاد للملاريا) الذي يشكل زوج شاردي مع **hexylsalicylate**

حيوية وحرانك 18-17

hexylsalicylate



2. Syrup dosage forms must be:

(a) Sterile

(b) Resistant to microbial growth 333

(c) Sterile and resistant to microbial growth

(d) Prepared as powders for reconstitution just prior to use

3. Liberation from a dosage form refers to:

(a) Movement of the drug across the epithelial barriers it encounters and into the blood stream

(b) The application of a dosage form to an absorptive site

(c) Movement of the drug from interaction with elements of the dosage form to interaction with molecules of biological fluid

(d) Termination of drug activity 18-17 حيوية وحرانك

Table 2.3 Particle sizes in commercially manufactured dosage forms	
Dosage form	Drug particle size range (μm)
Ophthalmic suspensions	≤ 10
Oral suspensions	10-50
Parenteral suspensions	0.5-25
Parenteral dispersions for intravenous use (emulsions, liposomes, nanoparticles) USP	0.1-0.5
Aerosols for the lung	1-5
Tablets and capsules, immediate release	≤ 50
Topical aerosols	50-100
Topical emulsions	≤ 50
Topical suspensions	10-50

حيوية وحرانك 18-17 43

2- فيزيولوجيا السبيل المعدي المعوي :



A. معدل الإفراغ المعدي

- يمتلك العفج القدرة الأكبر على امتصاص معظم الأدوية .
- زمن الإفراغ المعدي ضمن الشروط الطبيعية (2-4 ساعات)
- مدة بقاء الدواء في الأمعاء تقريبا 4-10 ساعات
- يكون زمن الإفراغ المعدي لدواء أسرع عندما تكون المعدة خاوية ويصبح أبطأ عندما يزداد المحتوى من الطعام .
- تؤثر تغيرات زمن الإفراغ المعدي على زمن عبور الدواء وبالتالي على فرصة انحلاله وامتصاصه .

- بعض الأدوية مثل البنسيلينات تكون غير ثابتة في الوسط الحمضي وتتفكك في حال تأخر الإفراغ المعدي وهناك أدوية تبطل فعاليتها بإنزيمات المعدة مثل **L-Dopa**
- أدوية أخرى كالأسبيرين قد تسبب تخريش المخاطية المعدية أثناء التماس المطول .
- يكون معدل الإفراغ المعدي أسرع في حالة المحاليل والمعلقات من الأشكال الجرعية الصلبة.

حيوية وحرانك 17-18

45

العوامل المؤثرة في معدل الإفراغ المعدي

- a. **Volume of meal** حجم الوجبة
- b. **Composition of meal** مكونات الوجبة الغذائية
- c. **Physical state and viscosity of meal** الحالة الفيزيائية ولزوجة الطعام
- d. **Temperature of meal** حرارة الوجبة
- e. **Gastrointestinal pH** درجة باهاء الوسط
- f. **Electrolyte and osmotic pressure** الضغط الحلوي
- g. **Body posture** وضعية الجسم
- h. **Emotional state** الحالة العاطفية
- i. **Disease state** الحالة المرضية
- j. **Drugs** الأدوية

حيوية وحرانك 17-18

46

Table 12.1 Factors that affect rate of stomach emptying	
Increase rate	Decrease rate
Empty stomach	Food in the stomach
Low viscosity	Higher viscosity
Higher pH	Lower pH
Isoosmotic	Hyper- or hypotonic
Fewer calories	More calories
Low fat	High fat
Larger volume	Small volume

47 حيوية وحرانك 18-17

Table 13.5 Factors Influencing Gastric Emptying	
Factor	Influence on Gastric Emptying
1. Volume	The larger the starting volume, the greater the initial rate of emptying, after this initial period, the larger the original volume, the slower the rate of emptying.
2. Type of meal	
Fatty acids	Reduction in rate of emptying is in direct proportion to their concentration and carbon chain length; little difference is detected from acetic to octanoic acids; major inhibitory influence is seen in chain lengths greater than 10 carbons (decanoic to stearic acids).
Triglycerides	Reduction in rate of emptying; unsaturated triglycerides are more effective than saturated ones; the most effective in reducing emptying rate were linseed and olive oils.
Carbohydrates	Reduction in rate emptying, primarily as a result of osmotic pressure; inhibition of emptying increases as concentration increases.
Amino acids	Reduction in rate of emptying to an extent directly dependent upon concentration, probably as a result of osmotic pressure.
3. Osmotic pressure	Reduction in rate of emptying to an extent dependent upon concentration for salts and nonelectrolytes: rate of emptying may increase at lower concentrations and then decrease at higher concentrations.
4. Physical state of gastric contents	Solutions or suspensions of small particles empty more rapidly than do chunks of material that must be reduced in size prior to emptying.
5. Chemicals	
Acids	Reduction in rate of emptying dependent upon concentration and molecular weight of the acid; lower molecular weight acids are more effective than those of higher molecular weight (in order of decreasing effectiveness: HCl, acetic, lactic, tartaric, citric acids).
Alkali (NaHCO ₃)	Increased rate of emptying at low concentrations (1%), and decreased rate at higher concentrations (5%).

6. Drugs	
Anticholinergics	Reduction in rate of emptying.
Narcotic analgesics	Reduction in rate of emptying.
Metoclopramide	Increase in rate of emptying.
Ethanol	Reduction in rate of emptying.
7. Miscellaneous	
Body position	Rate of emptying is reduced in a patient lying on left side.
Viscosity	Rate of emptying is greater for less viscous solutions.
Emotional states	Aggressive or stressful emotional states increase stomach contractions and emptying rate; depression reduces stomach contraction and emptying.
Bile salts	Rate of emptying is reduced.
Disease states	Rate of emptying is reduced in some diabetics and in patients with local pyloric lesions (duodenal or pyloric ulcers; pyloric stenosis) and hypothyroidism; gastric emptying rate is increased in hyperthyroidism.
Exercise	Vigorous exercise reduces emptying rate.
Gastric surgery	Gastric emptying difficulties can be a serious problem after surgery.

From , with permission.

حيوية وحرانك 18-17 49

■ يمكن أن تتأثر تغيرات زمن الإفراغ المعدي بالأدوية التي يتعاطاها المريض فمثلا بعض الأدوية المضادة للكولين لها **Dicyclomine HCL , Amitriptyline HCL** القدرة على إبطاء عملية الإفراغ المعدي مما يحسن معدل امتصاص الأدوية التي تمتص بشكل طبيعي من المعدة ويقلل من معدل امتصاص الأدوية الممتصة في الأمعاء الدقيقة .

■ الأدوية التي تزيد الحركة المعوية كالميلينات تسبب انتقال الدواء معها بسرعة عبر الجهاز الهضمي تاركاً مكان امتصاصه فتكون الكمية الممتصة قليلة فعلياً كما في الديجوكسين الذي يقل امتصاصه بشكل واضح عند تسريع الحركة المعوية المعوية .

حيوية وحرانك 18-17 50

B. الحركية المعوية Intestinal motility :

تسبب الحركات التمعجية الطبيعية مزج محتوى العفج محضرة جزيئات الدواء لتصبح على تماس وثيق مع خلايا المخاطية المعوية .

يجب أن تملك الأدوية زمن كافي في موقع الامتصاص من أجل الامتصاص الأعظمي .

في حالات زيادة الحركية المعوية كالإسهال يصبح زمن المكوث (البقاء) المعوي قصير الأمد وسريع وبالتالي تقل فرصة الامتصاص المعوي .

حيوية وحرانك 17-18

51

C. ثباتية الدواء في السبيل المعدي المعوي

: Drug stability in GIT

- يؤثر الاستقلاب أو التدرك الإنزيمي أو التدرك الناتج عن الحلمهة الكيميائية عكسياً على امتصاص الدواء وبالتالي ربما ينقص التوافر الحيوي للدواء
- التخريب بواسطة الحمض المعدي .
- بشكل عام (الأدوية المعطاة فمويًا) .

حيوية وحرانك 17-18

52

D. العبور المعوي Intestinal transit :

- يكون زمن العبور (النقل) المعوي الطويل مرغوب من أجل الامتصاص الكامل للأدوية مثال الصيغ الملبسة معويا والأدوية الممتصة من مواقع معينة في الأمعاء.
- يحفز التقلص التمعجي امتصاص الأدوية من خلال زيادة التماس مع الغشاء ومن خلال تحفيز عملية الانحلال وخاصة بالنسبة للأدوية ضعيفة الانحلال .
- يتأثر العبور المعوي بالطعام والأمراض والأدوية .
- ميتوكلوبراميد **Metoclopramide** (جدول سابق) يحفز ويسرع عملية النقل المعوي وبالتالي يعزز عملية الامتصاص للأدوية المنحلة بشكل سريع . (يستخدم في علاج القلس المعدي المريئي)
- الأدوية المضادة للكولينرجي تؤخر النقل المعوي وبالتالي تعزز عملية الامتصاص للأدوية الضعيفة الانحلال .
- يحدث إفراغ معدي بطيء في المرضى المصابين بالداء السكري (الاعتلال المعدي السكري) ينتج عنه غثيان اقياء حرقة والاحساس بالتخمة بعد الوجبة



حيوية وحرانك 17-18

53

E. التدفق الدموي للسبيل المعوي المعوي : Blood flow to GIT

- ✓ ما إن يتم امتصاص الدواء من الأمعاء الدقيقة حتى يدخل عبر الأوعية المساريقية إلى وريد الباب الكبدي ومن ثم الكبد قبل الوصول إلى الدوران الجهازى .
- ✓ وبالتالي فإن أي نقصان في معدل التدفق الدموي المساريقي كما في حالة فشل القلب الاحتقاني سوف يؤدي إلى نقصان معدل نزع (إزالة) الدواء من القناة الهضمية وبالتالي نقصان معدل التوافر الحيوي للدواء .
- ✓ التدفق الدموي هام من أجل الأدوية الممتصة بشكل فعال .
- ✓ يزداد الإرواء بعد الوجبات (الطعام) .

حيوية وحرانك 17-18

54

F. تأثير الطعام : Effect of Food

يؤثر وجود الطعام في القناة المعدية المعوية على التوافر الحيوي للدواء من المنتجات الدوائية الفموية .
 يحتوي الطعام المهضوم على حموض أمينية ، حموض دسمة ، والعديد من العناصر الغذائية والتي يمكن أن تؤثر على درجة حموضة الوسط وانحلالية الدواء .
 تأثيرات الطعام غير متوقعة دائما وغالبا ما يكون لها عواقب هامة سريريا .

حيوية وحرانك 17-18

55

تشمل بعض تأثيرات الطعام على التوافر الحيوي للدواء من المنتجات الدوائية كلا مما يلي :

- تأخير الإفراغ المعدي
- تحفيز تدفق الصفراء
- تغيير درجة حموضة القناة المعدية المعوية
- زيادة التدفق الدموي الحشوي
- تغيير في استقلاب اللمعة للمواد الدوائية
- تداخل فيزيائي أو كيميائي للوجبة مع المنتج الدوائي أو المادة الدوائية نفسها .

حيوية وحرانك 17-18

56

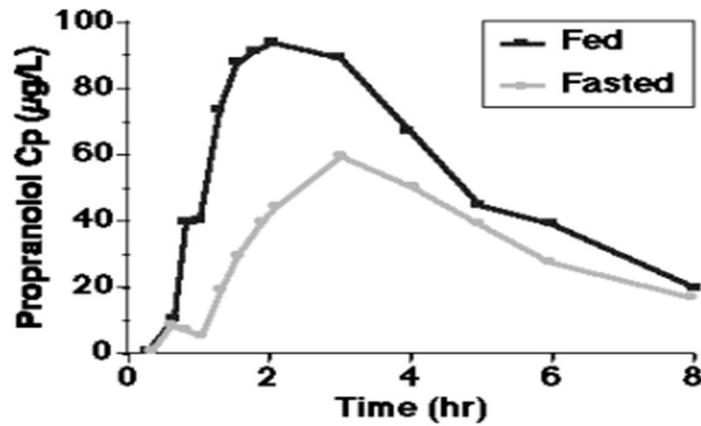
- ينخفض امتصاص بعض الصادات الحيوية مثل البنسيلين والتتراسيكلين بوجود الطعام .
- بينما تكون بعض الأدوية وخاصة الأدوية المنحلة بالدم كالغريزوفولفين أكثر امتصاصا عندما تعطى مع الطعام الحاوي على محتوى عالي من الشحوم (الدم).



حيوية وحرانك 17-18

57

- تكون التراكيز البلازمية للبروبرانول أكبر بعد الطعام مقارنة بحالات الصيام وربما بسبب التداخل مع محتويات الطعام .



Effect of fasting vs food on propranolol concentrations

حيوية وحرانك 17-18

58

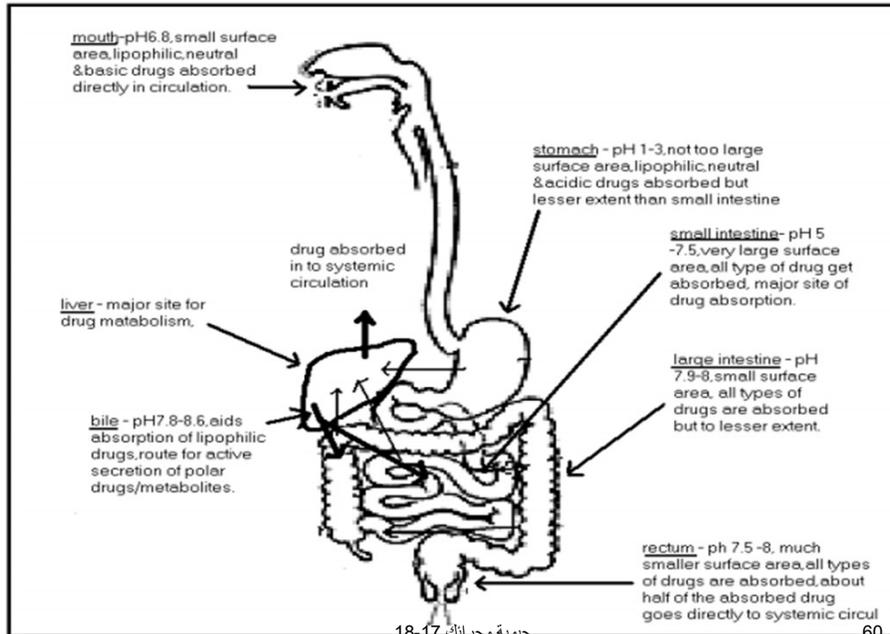
G درجة حموضة ومساحة سطح السبيل المعدي معوي

- فم : $\text{pH} = 6.8$ ، سطح امتصاص صغير ، الأدوية المحبة للدهن والادوية المتعادلة والادوية الأساسية تمتص مباشرة إلى الدوران
- المعدة $\text{pH} = 1-3.5$ ، سطح الامتصاص ليس كبير جداً ، الادوية المحبة للشحوم ، الادوية المتعادلة ، الادوية الحمضية ولكن بكميات أقل من الأمعاء الدقيقة .
- الأمعاء الدقيقة : $\text{pH} = 5-7.5$ ، مساحة سطح الامتصاص كبير جداً . تمتص كل أنواع الأدوية ، الموقع الرئيسي للامتصاص .
- الأمعاء الغليظة : $\text{pH} = 5.5-7.8$ ، مساحة سطح الامتصاص صغيرة ، الامتصاص بكميات أقل
- المستقيم : $\text{pH} = 7.0-7.8$ مساحة الامتصاص صغيرة جداً ، تمتص كل انواع الادوية ، حوالي نصف الدواء الممتص يذهب إلى الدوران الجهازي

حيوية وحرانك 18-17

59

(G) pH and surface area of GIT:



حيوية وحرانك 18-17

60



(3) العمر :

infants- الرضع :

درجة الحموضة عالية ، سطح الأمعاء والجريان الدموي للسبيل المعدي المعوي منخفض فينتج عن ذلك تغير نمط الامتصاص مقارنة مع البالغين .

- المسنون : ضعف امتصاص ناتج عن تغير الإفراغ المعدي ونقص سطح الامتصاص والتدفق الدموي وهم أكثر عرضة لنقص حمض كلور الماء **Achlorhydria** وفرط نمو الجراثيم في الأمعاء الدقيقة .

حيوية وحرانك 18-17

61

العوامل السريرية clinical factors

- الأمراض Disease
- الأدوية Drugs

حيوية وحرانك 18-17

62



(1) الأمراض Diseases :

مرضى باركنسون :

- صعوبة بلع
- نقص الحركة المعدية المعوية
- امتصاص ضعيف لدواء **Levodopa** الفموي
- إعطاء **Levodopa solution**
- مرضى يستخدمون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والأدوية المضادة للذهان :

Imiprimine, Amitriptyline, Nortriptyline -

Phenothiazines -

- تأثيرات جانبية مضادة للكولينرجي كانهخفاض الحركة المعدية المعوية و حتى انسداد معوي تؤخر امتصاص الأدوية وخاصة منتجات الدواء بطيئة التحرر

حيوية وحرانك 17-18

63

■ مرضى اللاهيدروكلورية

:Achlorhydri patients

- انتاج غير كافي للحمض في المعدة
- الحمض المعدي ضروري من أجل انحلال الأسس الحرة الغير منحلة
- تبقى العديد من الادوية ذات الطبيعة القلوية ضعيفة (أساس ضعيف) غير منحلة في المعدة عندما لا يوجد حمض معدي كافي وبالتالي لا تمتص .
- لا تحضر الأشكال الملحية لهذه الأدوية لأن الأساس الحر يترسب بسبب القلوية الضعيفة **Weak basicity**

حيوية وحرانك 17-18

64

■ **Dapsone, ketoconazole, Itraconazole** :

أيضا تصبح أقل امتصاصاً في حال وجود اللاهيدروكلوريّة

■ **Achlorhydria** .

■ تجعل الأدوية المستخدمة في معالجة اضطرابات الجزر

(جريان رجوعي) الحمضي مثل مثبطات مضخة البروتون

كالأوميبرازول مما يؤثر على امتصاص الأدوية .

■ يسهل إعطاء عصير البرتقال ، كولا ، والمشروبات الحمضية

امتصاص بعض الأدوية المتطلبة لبيئة حمضية .

■ Achlorhydric patients may not have **adequate** production of acids in the stomach; stomach HCl is essential for solubilizing **insoluble free bases**.

■ Many weak-base drugs that cannot form soluble salts will remain undissolved in the stomach when there is no hydrochloric acid present and are therefore unabsorbed. Salt forms of these drugs cannot be prepared because the free base readily precipitates out due to the weak basicity.

■ Dapsone, itraconazole, and ketoconazole may also be **less** well absorbed in the presence of achlorhydria. In patients with acid reflux disorders, proton pump inhibitors, such as omeprazole, **render** the stomach achlorhydric, which may also affect drug absorption.

■ Co-administering orange juice, colas, or other acidic beverages can facilitate the absorption of some medications requiring an acidic environment.

■ مرضى HIV-AIDS :

- المرضى أكثر عرضة لعدد من الاضطرابات المعدية المعوية مثل زيادة زمن العبور المعدي ، الإسهال، اللاهيدروكلورية .
- يغير الإسهال وزمن العبور المعدي السريع امتصاص الأدوية المعطاة فمويا
- اللاهيدروكلورية تنقص امتصاص الادوية المعتمدة على الحمض من أجل امتصاصها .
- **Indinavir** يتطلب بيئة حمضية طبيعية للامتصاص .
- النافذة العلاجية للدواء ضيقة جدا وبالتالي التراكيز المصلية المثلى ضرورية من أجل الفعالية الدوائية

حيوية وحرانك 17-18

67

■ مرضى قصور القلب الاحتقاني : (CHF)

- وذمة مستديمة
- انخفاض التدفق الدموي الحشوي مع تطور وذمة في الجدران المعوية
- الحركة المعوية بطيئة
- ينتج عن ذلك نقص امتصاص الدواء
- مثال فيروسيماید يكون امتصاصه غير منتظم ومنخفض عند مرضى CHF وبالتالي تأخر بدء التأثير

■ مرضى كرون : مرض التهابي يصيب القسم البعيد من الأمعاء الدقيقة والقولون .

- يترافق المرض مع سماكة الجدران المعوية
- فرط نمو الجراثيم اللاهوائية
- ويترافق أحيانا مع انسداد وتلف الأمعاء
- تأثير المرض على امتصاص الدواء غير متوقع على الرغم من أنه من المحتمل حوث فشل امتصاص بسبب انخفاض مساحة السطح الفعال للامتصاص وزيادة سماكة الجدران المعوية

Congestive heart failure (CHF)

حيوية وحرانك 17-18

المعوية



(2) الأدوية :

- الأدوية المضادة للكولنجي تنقص افراز الحمض المعدي
- **Propantheline bromide** : يسبب بطء الافراغ المعدي والحركية المعوية .
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والفينوتيازين (مثل كلوربرومازين أدوية مضادة للذهان ومضادة لمستقبلات الدوبامين) لها تأثيرات جانبية مضادة للكولينرجي تسبب بطء التمعج في القناة المعوية وبطء افراغ معدي وبالتالي تأخر في امتصاص الدواء .
- ميتوكلوبراميد يسرع التقلصات المعوية ويسبب إرخاء مصرة البواب وبالتالي يزيد التمعج المعوي والذي ينقص الزمن الفعال لامتنصاص بعض الأدوية

حيوية وحرانك 17-18

69

(2) الأدوية :

- ديجوكسين ينخفض امتصاصه من المضغوطة مع ميتوكلوبراميد ولكن يزداد مع بروبانثيلين وهذا يعطي زمن أكبر في المعدة للمضغوطة من أجل أن تتحلل . وبشكل عام يساعد هذا من أجل انحلال وامتصاص الأدوية الضعيفة الانحلال ولكن غير مساعد للأدوية الغير منحلة في الحمض المعدي
- لا تعطى مضادات الحموضة مع السيميتدين **Cimetidine** لأنها تنقص امتصاصه .
- تشكل مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم ، الكالسيوم؟
Tetracycline , Ciprofloxacin, مما يؤدي إلى نقص الامتنصاص ولتجنب التداخل تعطى مضادات الحموضة قبل ساعتين أو بعد 6 ساعات من إعطاء الأدوية .
- **Indinavir** كولسترامين رانتج مبادل للشوارد غير قابل للامتصاص يدمص أدوية مثل **Warfarine, Thyroxine, Loperamide** وبالتالي نقص في امتصاص

حيوية وحرانك 17-18

هذه الأدوية

التوزع Distribution

- هي العملية المسؤولة عن نقل الدواء إلى الأعضاء والأنسجة المختلفة في الجسم (الموقع المطلوب) .
- تتوزع الأدوية خلال الأنسجة والسوائل المختلفة مثل البلازما والسوائل داخل خلوية والسوائل خارج خلوية
- عند تواجد الدواء الفعال في الدم يمكن أن يرتبط بشكل قوي أو ضعيف مع بروتينات المصل أو الأنسجة والبروتين المسؤول عن الارتباط بالدرجة الأولى هو الألبومين وبدرجة أقل الغلوبولين وتبقى نسبة ضئيلة من الدواء 1-5% بشكل حر تعطي التأثير المطلوب .

حيوية وحرانك 17-18

71

- اذا كان الدواء قادر على العبور بحرية عبر الغشاء الخلوي فإن توزعه النهائي وتركيزه يعتمد على على خواص الدواء القطبية والتشردية والخواص الفيزيولوجية للطبقات الوظيفية في جدران الأوعية الدموية
- العوامل المؤثرة على تحرك الدواء خارج الوعاء الدموي:
 - حجم التوزع الظاهري
 - النسبة المئوية للروابط البروتينية المصلية
 - تدرج التركيز والخواص التشردية
 - المستقبلات النوعية في الأنسجة .

حيوية وحرانك 17-18

72

Q25

According to the Henderson-Hasselbalch equation, in blood of pH 7.4 the percentage of a weak acid ($pK_a = 3$) available in the ionised form will be equal to:

- A 93.5
 B 95.6
 C 98.4
 D 99.9
 E none of the above

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

$$\log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right) = pH - pK_a = pH - pK_a = 7.4 - 3 = 4.4$$

$$[A^-]/[HA] = \text{antilog}(4.4) = 25119$$

Q27

According to the Henderson-Hasselbalch equation, in blood of pH 7.4 the percentage of a weak base ($pK_a = 5$) available in ionised form will be equal to:

- A 93.5
 B 95.6
 C 98.4
 D 99.9
 E none of the above

$$pK_a = pH + \log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right)$$

$$\log \left(\frac{[BH^+]}{[B]} \right) = pK_a - pH = 5 - 7.4 = -2.4$$

$$[BH^+]/[B] = 0.004$$

تستعمل معادلة **Henderson and Hasselbalch** لشرح العلاقة بين pK_a , pH

للحموض الضعيفة:

$$\text{Ratio} = \frac{\text{المتع}}{\text{الحمض}} = \frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{(pH-pK_a)}$$

للأسس الضعيفة:

$$\text{Ratio} = \frac{\text{الأسس}}{\text{المتع}} = \frac{[RNH_2]}{[RNH_3^+]} = 10^{(pH-pK_a)}$$

باستخدام المعادلتين السابقتين نسبة الأساس الحر والحمض الحر الموجودة بالشكل غير الشاردي يمكن أن يتم تقديرها بحسب درجة pH حيث أن pK_a معروف لكل جزيئة.