

المحاضرة الثالثة

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

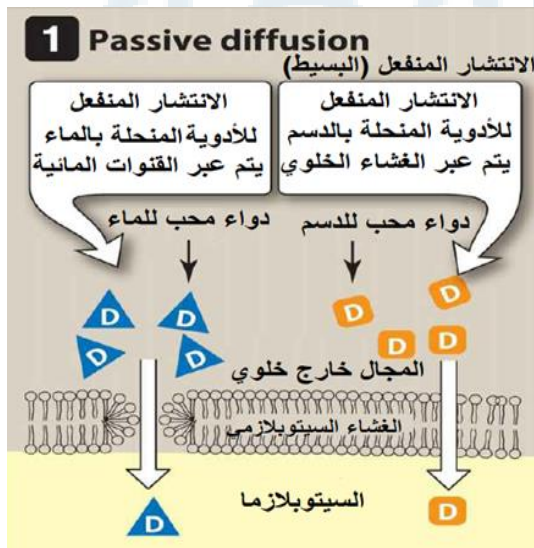
الحرائك الدوائية هي مجموعة الأفعال التي تمارسها المتعضية على المواد الدوائية وهي تشمل:

- الامتصاص Absorption:** امتصاص الدواء من مكان تطبيقه مما يسمح بدخوله إلى الدم.
- التوزيع Distribution:** مغادرة الدواء بشكل عكوس مجرى الدم وتوزعه في السوائل داخل الخلايا وخارجها.
- الاستقلاب Metabolism:** عمليات تحول الدواء لأشكال يمكن إخراجها من الجسم بسهولة (كبد).
- الإخراج Excretion:** طرح الدواء ومستقلباته خارج الجسم (البول / البراز)

• الامتصاص Absorption:

هو مرور الدواء من مكان إعطائه إلى الدوران الدموي (باستثناء كون الدواء قد أعطي حقناً وريدياً). يجب أن يخترق الدواء الخلايا وأغشيتها الخلوية حتى يصل للدوران الدموي. وتتكون الأغشية الخلوية من طبقة ثنائية من الشحوم الفوسفورية مع وجود بروتينات متوزعة ضمنها على شكل جزر تسهم هذه البروتينات في نقل بعض المواد كما ويوجد فيها قنوات تسمح بمرور بعض المركبات القطبية عبرها.

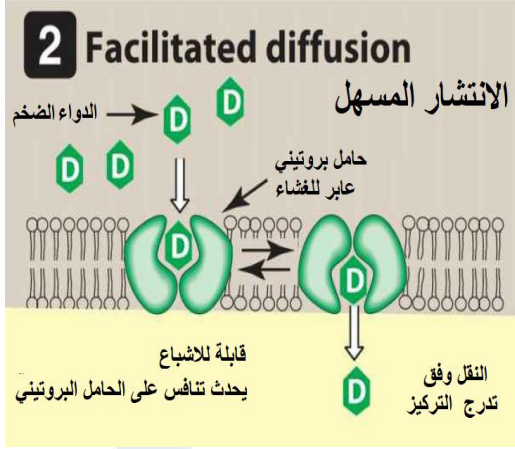
آليات الامتصاص:



أولاً- الانتشار المنفعل (البسيط) Passive diffusion:

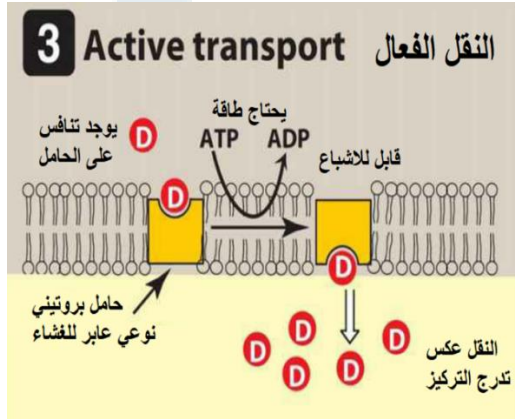
في هذه الحالة تنتقل المواد وبشكل منفعل تحت تأثير تدرج التركيز من الوسط ذي التركيز الأعلى إلى الوسط ذي التركيز الأخفض، لا تحتاج هذه العملية لنواقل، عملية غير قابلة للإشباع ولا يحدث تنافس بين المواد، لا تحتاج للطاقة، وتبدي نوعية منخفضة (معظم الأدوية تنتقل بهذه الآلية)

تخترق المواد المنحلة بالماء الغشاء الخلوي عبر القنوات، في حين تمر المواد المنحلة بالدهم عبر معظم الأغشية عبر الانحلال في الطبقات الدهنية الثنائية لهذه الأغشية



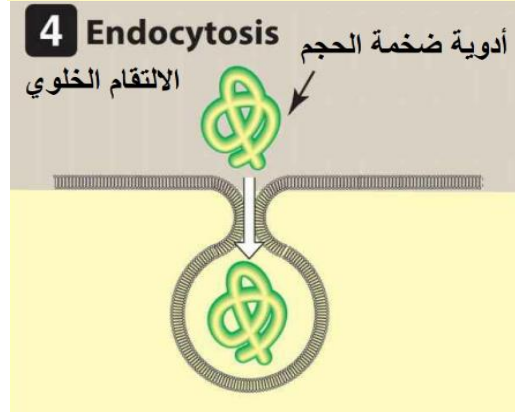
ثانياً - الانتشار المسهل Facilitated diffusion:

القوة الناقلة هنا هي تدرج التركيز على جانبي الغشاء (كما في الانتشار المنفعل)، حيث يتم نقل بعض الجزيئات الضخمة عبر حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء لتسهيل عملية نقل هذه الجزيئات = عملية قابلة للإشباع ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل وهي عملية لا تحتاج لطاقة.



ثالثاً - النقل الفعال Active transport:

يتم نقل المواد عبر حوامل بروتينية نوعية عابرة للغشاء، وهنا يتم نقل المادة المعنية بعكس تدرج التركيز (من الوسط منخفض التركيز إلى الوسط عالي التركيز) بتأثير حلمهة الـ ATP. ويمكن أن يحدث تنافس بين المواد التي يتم نقلها عبر نفس الحوامل. وهي عملية تتطلب طاقة وقابلة للإشباع.



رابعاً - الالتقام الخلوي Endocytosis والايماس Exocytosis:

تسهم هاتان العمليتان في نقل المواد التي تتميز بحجمها الضخم. الالتقام الخلوي: يتم إحاطة جزيء الدواء بجزء من الغشاء الخلوي ثم تلقيها على شكل حويصل ونقلها إلى داخل الخلية. مثال: يتم نقل فيتامين B12 عبر جدار المعى بهذه العملية.

الايماس: يكون عكس الالتقام الخلوي. يتم إحاطة جزيء الدواء مثل الالتقام الخلوي لكن هنا يتم إفراز المواد من داخل الخلية إلى خارجها.

العوامل التي تؤثر على الامتصاص:

أولاً - تأثير الـ pH على امتصاص الدواء:

يمر الدواء عبر الأغشية الخلوية عندما يكون بالشكل غير المتشرد. بالتالي التراكيز الفعالة للشكل النفوذ من الدواء تحدده تراكيز الشكل المبرتن وغير المبرتن منه (المتشرد وغير المتشرد). ونسبة الشكلين تحددها كل من pH الوسط في مكان الامتصاص وبالـ pKa التي تحدد قوة الحمض أو الأساس الضعيف.

معظم الأدوية أحماض ضعيفة أو أسس ضعيفة. امتصاص الحموض الضعيفة أفضل في الأوساط الحمضية إلى المعتدلة أما القلويات الضعيفة تمتص بشكل أفضل في pH أكبر أو يساوي 7 .

ثانياً- التدفق الدموي في مكان الامتصاص: التدفق الدموي في الأمعاء أكبر منه في المعدة لذلك الامتصاص من الأمعاء أفضل من المعدة.

ثالثاً- مساحة سطح الامتصاص الكلية: السطح الغني بالحافات الفرشانية الحاوية على زغيبات ← الامتصاص أفضل لذلك في الأمعاء تزيد مساحة سطح الامتصاص عنه في المعدة بمعدل 1000 مرة.

رابعاً- زمن تماس الدواء مع سطح الامتصاص: تحرك الدواء بسرعة عبر القناة الهضمية (الإسهال الشديد) فإنه لا يمتص بشكل جيد. وجود الطعام في المعدة يؤخر التفرغ المعدي، لذلك تمتص معظم الأدوية التي تؤخذ مع الطعام ببطء .

خامساً- التعبير عن الغليكوبروتين P:

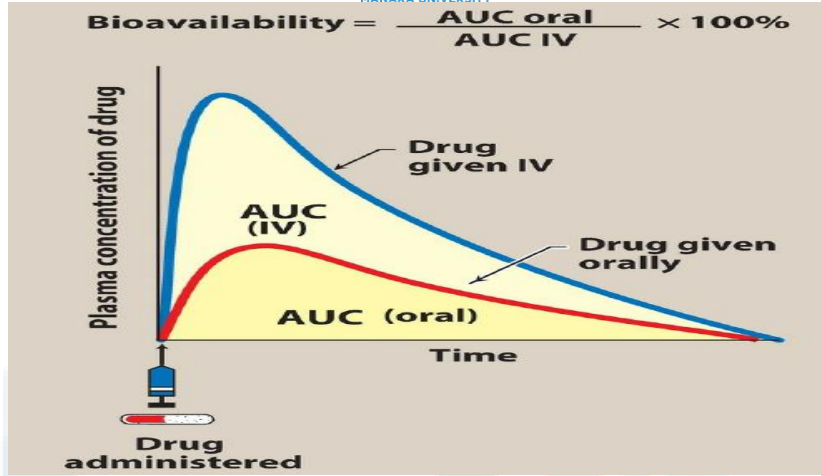
الغليكوبروتين P: ناقل بروتيني عابر للغشاء الخلوي يسهم في نقل العديد من الأدوية والجزيئات عبر الغشاء الخلوي . يتم التعبير عنه عدد من أنسجة الجسم وتشمل وظائفه:
- في الكبد: نقل الأدوية إلى الصفراء لإطراحها
- في الكلى: ضخ الأدوية في البول للإطراح
- في المشيمة: نقل الأدوية رجوعاً إلى دم الأم وتقليل تعريض الأجنة للأدوية
- في BBB: يضح الأدوية رجوعاً للدم ويحد من دخول الدواء للدماغ
- الأمعاء: نقل الأدوية إلى لمعة الأمعاء (يقبل امتصاص الأدوية إلى الدم)
وبالتالي في الأماكن التي يزداد فيها التعبير عن الغليكوبروتين P يقل امتصاص الأدوية كما أنه يساهم في المقاومة المتعددة للأدوية.

إن اختراق الأدوية للمشيمة التي تمتاز بتدفق دموي جيد وسطح واسع، هو حاجز دسم يسمح بمرور المواد المنحلة بالدسم بسهولة وبعض المواد المنحلة بالماء ذات الوزن الجزيئي الصغير أما المواد المنحلة بالماء ذات الوزن الجزيئي الكبير فهي غير قادرة أن تخترقه مثل التوبوكورارين (مرخي عضلي) والهيبارين (مضاد تخثر).

● التوافر الحيوي Bioavailability للدواء:

يعبر عن الجزء من الدواء المعطى الذي يصل للدوران الجهازى من دون أن يطرأ عليه أي تبدل. مثال: أعطي 100 ملغ من دواء فمويًا، امتص 70 ملغ منها ووصل للدوران من دون أن يطرأ عليه تبدل، نقول إن التوافر الحيوي لهذا الدواء 70%.

إن تحديد التوافر الحيوي للدواء ضروري لحساب جرعة الأدوية التي ستعطى بالطريق غير الحقن الوريدي.



العوامل التي تؤثر على التوافر الحيوي :

أولاً- الاستقلاب بالمرور الأول الكيدي:

عندما يمتص الدواء عبر القناة الهضمية فهو يدخل أولاً الدوران البابي قبل أن يدخل الدوران الجهازى. إذا استقلب الدواء بسرعة في الكبد أو جدار الأمعاء خلال المرور الأول سيسبب ذلك إنقاص كمية الدواء التي ستصل للدوران بشكلها الفعال الذي لم يطرأ عليه تحولات حيوية. مثال أكثر من 90% من النتروغليسرين يتم تحوله لشكل غير فعال ويصفى عبر مرور واحد في الكبد لذلك يعطي هذا الدواء تحت اللسان. والأدوية التي تخضع لاستقلاب شديد عبر المرور الأول يجب أن تعطى بجرعات عالية لضمان وصول كمية كافية من الدواء الفعال للدوران.

ثانياً - انحلالية الدواء:

الأدوية شديدة الانحلال بالماء يكون امتصاصها ضعيف بسبب عدم قدرتها على اختراق الغشاء الخلوي الغني بالدهن، كذلك الأدوية الكارهة للماء بشدة يكون امتصاصها ضعيف لأنها لا تكون قابلة للانحلال في سوائل الجسم المائية على الإطلاق وبالتالي لا يمكن أن تصل إلى سطوح الخلايا. لكي يمتص الدواء يجب أن يكون كاره للماء بدرجة جيدة مع وجود قابلية للانحلال في السوائل المائية بدرجة ما، لذلك معظم الأدوية هي حموض أو أسس ضعيفة.

ثالثاً- عدم الثبات الكيماوي:

بعض الأدوية مثل البنسلين G غير ثابت في pH المعدة، وبعضها مثل الانسولين يتخرب في القناة الهضمية بفعل الأنزيمات الهاضمة.

رابعاً- الشكل الصيدلاني للدواء:

قد يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعلقة بتحضير الشكل الصيدلاني ومن هذه العوامل: حجم الجزيئات، نوع الملح، شكل البلورات، الخ. كلها يمكن أن تؤثر على سهولة الانحلال وبالتالي تؤثر على الامتصاص.

• التوزع Distribution:

توزع الدواء هو العملية التي من خلالها يغادر الدواء مجرى الدم ويدخل إلى الخلال (السائل خارج الخلوي) ومن ثم إلى خلايا النسيج بشكل عكوس.

عند إعطاء الأدوية حقن وريدي ← الطور البدئي هو طور التوزع (لا يوجد امتصاص).
 إن عملية التوزع مرتبطة بعدد من العوامل منها:

1- نتاج القلب والتروية الدموية الخاصة بالعضو أو النسيج: كلما زادت التروية الدموية للعضو زادت سرعة توزع الدواء اليه، وتكون التروية الدموية عالية في بعض النسيج مثل الكبد والكلى، بينما تكون التروية الدموية قليلة في نسيج أخرى مثل الجلد. وفي حال وجود قصور قلب فهذا سيؤثر على التدفق الدموي في الأعضاء وبالتالي توزع الدواء.



2- نفوذية الأوعية الشعرية للأدوية:

وهذا مرتبط بـ:

1- بنيتها

2- الخواص الكيماوية للدواء

فالوعية الشعرية الموجودة في الكبد والطحال تحتوي فراغات تسمح حتى للجزيئات الكبيرة نسبية للمرور عبرها.

بينما الأوعية الشعرية الموجودة في الدماغ تملك بنية مستمرة ولا تحوي فراغات ومزودة بغشاء قاعدي ومحاطة بخلايا أخرى تشكل كلها حاجزا يسمى الحاجز الدموي الدماغي brain BBB Blood barrier يمكن أن تجتازه المواد شديدة الانحلال في الدم

وقد تمر بعض المواد عبره بواسطة نواقل نوعية مثل الأحماض الأمينية الطبيعية الضخمة والتي تنقل أيضاً بعض الأدوية مثل الليفودوبا، أما المواد المحبة للماء فهي قليلة النفوذية عبره.

3- الارتباط بالبروتينات:

ترتبط الأدوية بروتينات البلازما: والتي يعد أهمها الألبومين، وهذا الارتباط لا يجعلها قادرة أن تغادر البلازما وأن تصل النسيج الهدف لتؤثر، ويستطيع فقط الشكل الحر أن يقوم بذلك.

يمكن لعدد من الأدوية أن ترتبط بنفس الموقع من البروتين ذاته مما يسبب تنافس على الارتباط بالبروتين مما يغير من التراكيز الحرة لهذه الأدوية وبالتالي يغير من شدة تأثيرتها، وهذا ذو أهمية كبيرة في حال كانت الأدوية ذات مشعر علاجي ضيق وإذا كانت ترتبط بنسبة عالية مع هذه البروتينات.

أو ترتبط الأدوية ببروتينات النسيج: حيث تتراكم العديد من الأدوية في النسيج مما يسبب وجود تراكيز أعلى للدواء في النسيج عنه في الوسط خارج الخلوي والبلازما، مثال: الديجوكسين له ألفة عالية لبروتينات العضلة القلبية.

• الاستقلاب Metabolism:

الاستقلاب الدوائي: عمليات التحويل الأنزيمية للمواد الأجنبية المحبة للدسم إلى شكل محب للماء بحيث يكون إطراره أسهل. المكان الرئيسي للاستقلاب الكبد وبشكل أقل في أعضاء أخرى (الأمعاء، الكلية، الرئة، العضلات، الجذ أو الدم). لا تستطيع الكلية أن تطرح الأدوية المحبة للدسم بشكل فعال حيث يحدث عود امتصاص لها على مستوى النيب البعيد لذلك يجب أن تستقلب المركبات المحبة للدسم في البداية إلى مركبات أكثر قطبية (يتم ذلك عادة في الكبد).

➤ تفاعلات الاستقلاب الكبدية:

تفاعلات الطور الأول:

يتم خلالها إدخال زمرة قطبية أو ازالة حجب زمر قطبية في الدواء، قد تزداد فعالية الدواء أو تقل أو لا تتبدل.

- من أهم تفاعلات الطور الأول

1- تفاعلات الأكسدة بمجموعة السيتوكروم أوكسيداز P450

2- التفاعلات الأخرى الغير معتمدة على CYP: الأكسدة الأمينية، نزع الهيدروجين من الكحول، الارجاع، والاماهة أنزيمات السيتوكروم أوكسيداز P450: هي عائلة كبيرة تشمل نظائر أنزيمية وتتم تسميتها بوضع الاختصار CYP ثم يضاف رقم وبعدها حرف يتبع برقم ليتم تمييز هذه النظائر المختلفة عن بعضها، أهم أنماطها CYP2D6، CYP3A4/5، CYP2C8/9، CYP1A2، مثال: CYP3A4 وتوجد هذه الأنزيمات بشكل كبير في الكبد.

تبدلي أنزيمات السيتوكروم تباين في التعبير عنها جينياً ما بين الأفراد والمجموعات العرقية وهذا يسبب احداث تبدلات في فعالية الدواء أو في تأثيراته الجانبية باختلاف الأفراد والأعراق. مثال: التباين في التعبير عن CYP2D6: ضعف التعبير عنه بسبب إضعاف استقلاب عدد من الأدوية فبعض الأفراد والمجموعات العرقية مثل القوقاز الأوروبيين مثلاً لا يستفيدون على الكودئين عندما يستعمل كمسكن لأنهم يفتقدون لهذا الأنزيم الضروري لتحويل الكودئين لشكله الفعال. أيضاً التباين في التعبير عن CYP2C19: النقص في هذا الأنزيم يؤثر على فعالية بعض الادوية مثل الكلوبيدوغريل فهذا الأنزيم ضروري لتحويل هذا الدواء لشكله الفعال وبالتالي تحدث عندهم نسب عالية من الحوادث الوعائية القلبية والدماغية.

الأدوية التي تعزز فعالية بعض أنزيمات CYP450: فينوباريتال، ريفامبين، وكاربامازين ← زيادة التحول الحيوي للأدوية التي تستقلب بفعل هذه الأنزيمات وتقل تراكيزها في البلازما وقد يقل فعلها الدوائي. مثال الريفامبين (دواء للسسل) ينقص التراكيز البلاسمية لمجموعة مثبطات البروتياز المضادة لفيروس الإيدز مما يقلل من فعالية هذه الأدوية في تثبيط نضج فيروسات الإيدز.

الأدوية التي تثبط فعالية بعض أنزيمات CYP450: الإريثرومايسين، كيتوكونازول، ريتونافير.

بعض المركبات الطبيعية قد تثبط استقلاب بعض الأدوية: الكريفون Grapefruit وعصيره يثبط CYP3A4 فهو يزيد فعالية بعض الأدوية التي تستقلب بفعل هذا الأنزيم لمستقلبات غير فعالة مثل (كلاريثرومايسين).

تفاعلات الطور الثاني:

إذا كان ناتج الاستقلاب في الطور الأول قطبي بشكل كاف فهو يطرح مباشرة في الكلية، لكن العديد من مستقبلات الطور الأول تكون محبة للدمم لدرجة تسمح بعود امتصاصها في الكلى، هذه المركبات تخضع لتفاعل ضم لاحق في الطور الثاني للاستقلاب إلى أحد المركبات في الجسم مثل: حمض الغلوكورونيك - حمض الكبريت - حمض الأسيتيك - حمض أميني، لتحويل هذه المواد إلى شكل أكثر قطبية وأكثر انحلالاً بالماء والذي يكون غالباً غير فعال دوائياً.

هناك استثناءات فبعض الأدوية قد تصبح فعالة بعد الاستقلاب فمثلاً المورفين -6- غلوكورونيد أكثر كفاءة من المورفين نفسه بعد الانضمام إلى حمض الغلوكورونيك. كما أن حديثي الولادة يفتقرون لأنظمة الانضمام هذه ويكون لذلك أهمية خاصة عند بعض الأدوية مثل الكلورامفينيكول.

من تفاعلات الطور الثاني الأخرى هي تفاعلات الأستلة والمثيلة، وقد يوجد تباين في التعبير الجيني عن الأنزيمات المشمولة في عملية الأستلة مثلاً، مثال دواء ايزونيازيد (دواء للسسل) مما يقود لوجود أفراد تكون عندهم أستلة ايزونيازيد بطيئة، أو سريعة وهذا ينعكس على فعاليته وتأثيراته الجانبية.

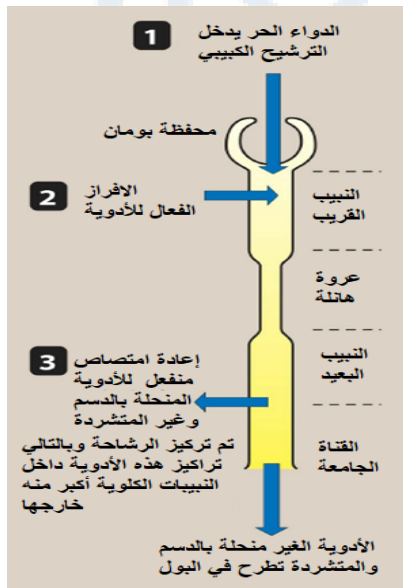
لا تمر كل الأدوية بالطور الأول أولاً ثم الثاني، فبعضها قد يمر في الطور الثاني أولاً ثم الأول، مثال: ايزونيازيد يخضع لأستلة في البداية ثم للإمهاء ثانياً. وهناك أدوية لا تستقلب مثل شاردة الليثيوم.

إذاً إن استقلاب الدواء قد يقود إلى: تقليل فعالية الدواء إذا كان المستقلب غير فعال، أو زيادة فعالية الدواء إذا كان المستقلب فعال (وهنا تسمى الأدوية الطلائع الدوائية).

• الإطراح Excretion :

الإطراح عبر الكلية Excretion by the kidney:

1- **الرشح الكبيبي Glomerular filtration:** تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية ← شريينات ← نفرونات ← ضفيرة من الشعيرات الكبيبية في محفظة بومان، تمر معظم الأدوية بشكلها الحر (غير المرتبط مع البروتينات) عبر هذه الشعيرات لتتوضع في الفراغ الذي تشكله محفظة بومان، بعدها تعود وتتجمع هذه الشعيرات ← الشريينات الصادرة ← ضفيرة دموية شعيرية تحيط بلمعة النفرون في النيبب القريب (البعيد). الانحلالية في الدمس والpH لا تؤثر على مرور الأدوية ووصولها للرشاحة الكبيبية، لكن تبدل معدل الرشح الكبيبي ومدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما قد يؤثر على هذه العملية.



2- الإفراز النببي القريب Proximal tubular secretion:

بعض الأدوية التي لا ترتشح في محفظة بومان تخرج عبر الشريينات الصادرة التي تتفرع لتشكّل ضفيرة دموية شعرية تحيط بلمعة النفرون، يمكن أن يتم إفرازها إلى لمعة النيب البولي عبر حوامل تحتاج للطاقة (نقل فعال) توضع على مستوى النيب القريب بشكل أساسي، بعضها يفرز الأحماض وبعضها يفرز الأسس، يمكن للحامل الواحد أن ينقل عدد من المواد بنفس الوقت وهنا قد يحدث تنافس بين هذه المواد، وتكون جملة الإفراز النببي غير كاملة عند حديثي الولادة.

3- عودة الامتصاص في النيب البعيد Distal tubular reabsorption:

كلما تحرك الدواء باتجاه النيب البعيد تزداد تراكيزه في لمعة النفرون وقد تتجاوز التراكيز في الدم الموجود في الأوعية المحيطة به. إذا كان الدواء يملك خواص انحلال في الدسم عالية (غير متشرد مثلاً) فيعاد امتصاصه مرة أخرى إلى الدم بالانتشار المنفعل. يمكن من خلال قلوثة البول باستعمال بيكربونات الصوديوم مثلاً في حال كان الدواء يملك خواص حمضية ضعيفة (الفينوباريتال) أو من خلال حمضنة البول (باستعمال كلوريد الأمونيوم) في حال كان الدواء يملك خواص قلوثة ضعيفة (الأمفيتامين)، أن نزيد من درجة تشرده في البول وبالتالي نقلل عود امتصاصه.

طرح الأدوية بالطرق الأخرى:

من طرق الإطراح الأخرى: الإطراح المعوي، عبر الرئة، والحليب عند المرضعات، الصفراء، والجلد وملحقاته. تطرح الأدوية بالبراز عندما لا تمتص الأدوية المأخوذة فمياً أو عندما تفرز الأدوية مباشرة إلى الأمعاء أو الصفراء.

الحلقة الكبدية المعوية: بعض المواد المطروحة عن طريق الصفراء في الأمعاء (بشكل مقترن مع حمض الغلوكورونيك) يمكن أن يعاد امتصاصها في الأمعاء (بتأثير أنزيمات تنتجها الفلورا الجرثومية المعوية التي تعمل على حلمهة هذه المركبات المقترنة لتعود إلى أشكال قابلة للامتصاص مثال: الأستروجينات.

في الإطراح الرئوي تطرح المواد الطيارة والغازية مثل غازات التخدير (الهالوتان والايذوفلوران) عبر هواء الزفير. الإطراح عبر الحليب فهو يسبب تأثيرات غير مرغوبة عند الرضع. تطرح بعض الأدوية أحياناً عبر العرق، اللعاب، الدموع، الشعر والجلد.

• العمر النصفى لإطراح الدواء Half time of elimination

هو الزمن اللازم لنقصان كمية الدواء في الجسم بمقدار 50% عن قيمتها السابقة ويرمز له $t_{1/2}$

عندما يكون الوصول للتراكيز الدوائية الفعالة مرغوباً بسرعة تعطى الأدوية كجرعة تحميل (هجومية) Load dose في البداية ثم تعطى بعدها جرعات أقل تسمى جرعة الصيانة أو المحافظة Maintenance dose وهي نفسها الجرعات المعتادة التي يعطى بها الدواء. من محاذير الجرعة الهجومية هي السمية التي قد تسببها.

طرق إعطاء الأدوية :

طريقة إعطاء الأدوية تحدده: 1- خواص الدواء (مثل انحلاله في الدم أو الماء)، 2- حالة المريض (المريض غائب عن الوعي)، 3- الهدف العلاجي (بدء تأثير سريع).

تطبق الأدوية موضعياً بغية أن يقتصر التأثير الدوائي على العضو الذي طبقت فيه الأدوية (جلد، عين، أذن، أنف، رئة، مهبل، مستقيم). أما الإعطاء الجهازي إما عبر القناة الهضمية أو حقناً. ويكون التطبيق عبر القناة الهضمية (فموي، عن طريق المستقيم، باطن الخد وتحت اللسان).

1- الإعطاء الفموي :

من الطرق الشائعة لإعطاء الأدوية. قد تمتص بعض الأدوية من المعدة ولكن تبقى الأمعاء الدقيقة هي الموقع الأساسي للامتصاص. تدخل معظم الأدوية التي تعطى بهذا الطريق الدوران البائي وبالتالي الكبدي قبل أن تتوزع إلى النسج وهذا يسمى تأثير العبور الأول first pass effect: العديد من الأدوية التي تستقلب في جدار الأمعاء والكبد وبالتالي تقل فعاليتها. بعض الأدوية تتخرب في الوسط الحامضي الموجود في المعدة.

2- الإعطاء عبر المستقيم (تحاميل، رضعات):

يقي من احتمال تخرب الدواء بتأثير الإنزيمات المعوية وحموضة المعدة وبشكل جزئي من التأثيرات الكبدية (يتجنب 50% من الدوران البائي). له أهمية خاصة عندما يكون هناك حالة إقياء. يستعمل أيضاً للتطبيق الموضعي مثل الرضعات المسهولة.

3- باطن الخد وتحت اللسان:

وضع المستحضر الدوائي في باطن الخد (في الجيب ما بين اللثة والوجنة) وتحت اللسان يسمح بامتصاص الأدوية مباشرة إلى الدوران العام ولا تخضع لتأثيرات المرور الأول.

4- الحقن أو الطريق الخلالي (الزرق) Parenteral way:

يستخدم للأدوية التي تكون قليلة الامتصاص من القناة الهضمية، وللأدوية التي تتخرب في الجهاز الهضمي ولفاقد الوعي وعند الإسعاف السريع.

1-4- الحقن في وعاء دموي Intravascular injection:

الحقن الوريدي Intravenous injection IV: يدخل الدواء مباشرة إلى الدوران، ولا يخضع لتأثيرات العبور الأول أو التأثيرات الحموضة المعدية، تظهر تأثيرات الدواء بسرعة ويصل الدواء بتركيز عالية للدوران، لكنه قد يسبب إدخال الجراثيم عن طريق التلوث، كما يمكن أن يسبب التسريب الوريدي المطول أو تسريب دواء مهيج بجرعة عالية تشكل خثرات وريدية موضعية، ويجب الحقن في الوريد بشكل بطيء.

2-4- الحقن العضلي IM Intramuscular injection والحقن تحت الجلد (SC) Subcutaneous:

يتم تجنب العبور الأول وحموضة المعدة، يمتص الدواء من مكان الحقن (العضلة، النسيج تحت الجلد) إلى الدم

الحقن العضلي ملائم للمستحضرات التي تتحرر ببطء (مدخرات) التي تعطى بفواصل طويلة (شهرياً أو أكثر)، والامتصاص في الحقن العضلي يكون أسرع من طريق تحت الجلد حيث يستغرق 10-30 دقيقة للمستحضرات الذوابة. لكن من مساوئ الحقن العضلي أنه قد يكون مؤلم وعند حدوث آثار جانبية مع الشكل الادخاري قد يكون من الصعب ازلتها. أما مساوئ الحقن تحت الجلد انه في حال انخفاض تدفق الدم المحيطي يقل امتصاص الأدوية عبر هذا الطريق وأن تكرار الحقن بنفس المكان يسبب حدوث تبدلات في النسيج الشحي وامتصاص غير منتظم.

3-4- الحقن داخل القراب Intrathecal:

لإدخال الدواء مباشرة إلى السائل الدماغي الشوكي.

4-4- الحقن داخل المفصل Intra-articular injection:

يمكن حقن الدواء في جوف المفصل لتأمين تركيز عال في حالات مرضية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي. وهناك أشكال أخرى للحقن (داخل تجاويف القلب، في الأدمة، داخل العظم).

5- الاستنشاق:

يسمح بنقل الدواء بسرعة عبر السطح الكبير للغشاء في القناة التنفسية بما يعادل سرعة الحقن الوريدي (ونتجنب تأثيرات العبور الأول)، ويستعمل في حال إعطاء الغازات مثل تلك المستخدمة في التخدير وذلك للحصول على تأثيرات جهازية، ولنقل الأدوية موضعياً إلى القناة التنفسية. التأثيرات الجانبية الجهازية هنا تكون أقل من الإعطاء بالطرق الجهازية. مثال: ناهضات بيتا 2 على شكل ضبوبات لتوسيع القصبات عند مرضى الربو

6- عبر الجلد (مراهم، كريمات، جل...):

وهنا تعطى الأدوية للحصول إما على تأثير موضعي أو تأثير جهازية مثل اللصاقات ويكون الامتصاص بطيء جداً مع تجنب العبور الأول.