

Κεφάλαιο 1

Ελεγχόμενη μεταφορά φαρμάκων

Επισκόπηση

Στο κεφάλαιο αυτό:

- Θα ταξινομήσουμε τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων σύμφωνα με τη φυσική τους κατάσταση.
- Θα ταξινομήσουμε τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων σύμφωνα με την οδό χορήγησής τους.
- Θα ταξινομήσουμε τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων σύμφωνα με τον τρόπο αποδέσμευσης του φαρμάκου.
- Θα συζητήσουμε τη μεταφορά φαρμάκων μέσα από τους επιθηλιακούς φραγμούς.

Εισαγωγή

Ως φαρμακοθεραπεία μπορεί να οριστεί η θεραπεία και η πρόληψη των ασθενειών και των νόσων με τη χρήση φαρμάκων χημικής ή βιολογικής προέλευσης.

Κατατάσσεται ανάμεσα στις πλέον σημαντικές μεθόδους της θεραπευτικής των νόσων, μαζί με τη χειρουργική, τη φυσική αγωγή, τις ακτινοβολήσεις και την ψυχοθεραπεία. Αναφέρονται πολλές επιτυχημένες περιπτώσεις σχετικά με τη χρήση φαρμάκων και εμβολίων στην αντιμετώπιση, στην πρόληψη και, σε μερικές περιπτώσεις, ακόμη και στην εξάλειψη διάφορων νόσων (π.χ. της ευλογιάς, που σήμερα είναι η μόνη λοίμωξη του ανθρώπου που έχει ολοκληρωτικά εξαλειφθεί). Αν και είναι σχεδόν αδύνατο να εκτιμηθεί η ακριβής έκταση της απήχησης της φαρμακοθεραπείας στην ανθρώπινη υγεία, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η φαρμακοθεραπεία μαζί με τη βελτιωμένη υγιεινή, την καλύτερη διατροφή και τις καλύτερες συνθήκες διαβίωσης έχουν βελτιώσει την ανθρώπινη υγεία, το προσδόκιμο ζωής και την ποιότητα ζωής.

Η πρωτοφανής ανάπτυξη της Γενωμικής και της Μοριακής βιολογίας προσφέρει στην εποχή μας μια πληθώρα από νέους φαρμακευτικούς στόχους. Η χρησιμοποίηση σύγχρονων χημικών συνθετικών μεθόδων (όπως η συνδυαστική χημεία) επιτρέπει τη σύνθεση μεγαλύτερου αριθμού νέων υποψήφιων φαρμάκων σε χρόνο μικρότερο από ποτέ. Την ίδια στιγμή, η καλύτερη κατανόηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η ταχύτατη ανάπτυξη της Μοριακής βιολογίας, της Βιολογίας του κυττάρου και της Μικροβιολογίας

Βασικά σημεία

- Η συνεχής ανάπτυξη της Χημείας, της Μοριακής Βιολογίας και της Γενωμικής υποστηρίζει την ανακάλυψη και την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και νέων φαρμακευτικών στόχων.
- Τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μπορούν να ελέγξουν τη φαρμακολογική δράση ενός φαρμάκου, επηρεάζοντας τη φαρμακοκινητική του και, κατά συνέπεια, το θεραπευτικό του αποτέλεσμα.

Παρατήρηση

Η Συνδυαστική χημεία (Combinatorial chemistry) είναι ένας τρόπος να παρασκευάσετε μια ποικιλία από φαρμακευτικές ενώσεις με δομική συγγένεια, γρήγορα και συστηματικά. Οι ενώσεις μπορούν να συντεθούν από μοριακές δομικές μονάδες, που ενώνονται μεταξύ τους με διαφορετικούς συνδυασμούς. Έτσι, δημιουργείται μία «βιβλιοθήκη» ενώσεων, αποτελούμενη από δεκάδες χιλιάδες διαφορετικά μόρια, τα οποία ελέγχονται, ώστε να ταυτοποιηθούν οι αυτές ενώσεις που προσδόνονται στους θεραπευτικούς στόχους.

επιτρέπει την ανάπτυξη καινοτόμων εμβολίων ως απάντηση σε παλαιές και νέες προκλήσεις.

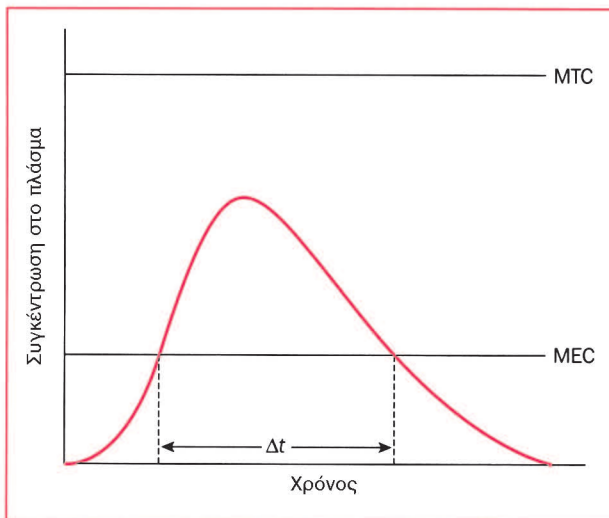
Ωστόσο, για όλα αυτά τα συναρπαστικά και νέα υποψήφια φαρμάκα και εμβόλια, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν οι κατάλληλες δοσολογικές μορφές ή συστήματα μεταφοράς φαρμάκων που θα επιτρέψουν την αποτελεσματική, ασφαλή και αξιόπιστη χρήση των βιοδραστικών μορίων στον ασθενή. Είναι σημαντικό να καταλάβουμε ότι το βιοδραστικό μόριο (ανεξαρτήτως του εάν αυτό είναι μικρού μοριακού βάρους «κλασικό» φάρμακο ή κάποιο καινοτόμο, τεχνολογικό βιοδραστικό μόριο, όπως ένα θεραπευτικό πεπτίδιο, πρωτεΐνη ή αντιγόνο) είναι μόνο το ένα ζητούμενο για τη χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή· το άλλο είναι η μορφοποίηση του φαρμάκου σε δοσολογικές μορφές ή σε συστήματα μεταφοράς φαρμάκων που μεταφράζει τελικά την ανακάλυψη και τη φαρμακολογική έρευνα αυτών σε κλινική πράξη.

Πράγματι, τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων που χρησιμοποιούνται διαδραματίζουν έναν ζωτικής σημασίας ρόλο στη φαρμακολογική

Παρατήρηση

Συνήθως η συγκέντρωση του φαρμάκου στον οργανισμό προσδιορίζεται στο πλάσμα. Αυτό γίνεται γιατί το πλάσμα είναι ευκολότερα προσβάσιμο και η συγκέντρωση του φαρμάκου μπορεί αξιόπιστα να μετρηθεί με τεχνικές όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Ωστόσο, η επιθυμητή περιοχική δράση των περισσότερων φαρμάκων δεν είναι το πλάσμα και, σε γενικές γραμμές, θα ήταν καλύτερα να προσδιοριστεί η συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχική δράσης του.

δράση του φαρμάκου, καθώς μπορούν να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική του, το ποσοστό της αποδέσμευσης του φαρμάκου, την περιοχή και τη διάρκεια της δράσης του και, κατά συνέπεια, το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών του. Ένα ιδανικό σύστημα μεταφοράς φαρμάκου εγγυάται ότι το βιοδραστικό συστατικό θα είναι διαθέσιμο στην περιοχική δράσης στον σωστό χρόνο και θα έχει σωστή διάρκεια. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στην περιοχική δράσης πρέπει να είναι μεγαλύτερη από την ελάχιστη αποτελεσματική συγκέντρωση (MEC) και μικρότερη από την ελάχιστη τοξική συγκέντρωση (MTC). Αυτά τα όρια συγκέντρωσης είναι γνωστά ως θεραπευτικό εύρος και η γενική θεώρηση απεικονίζεται στην Εικόνα 1.1, όπου φαίνονται τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μετά



Εικόνα 1.1 Τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μετά από την από του στόματος χορήγησή του από μια δοσολογική μορφή άμεσης αποδέσμευσης. Το θεραπευτικό εύρος είναι η περιοχή της συγκέντρωσης μεταξύ της ελάχιστης αποτελεσματικής συγκέντρωσης (MEC) και της ελάχιστης τοξικής συγκέντρωσης (MTC). Δt είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο το φάρμακο βρίσκεται εντός του θεραπευτικού εύρους.

από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου με μια άμεσης αποδέσμευσης δοσολογική μορφή.

Η επίτευξη της επιθυμητής συγκέντρωσης του φαρμάκου εξαρτάται από τη συχνότητα χορήγησης της δόσης, τους ρυθμούς κάθαρσης του φαρμάκου, την οδό χορήγησης και το χρησιμοποιούμενο σύστημα μεταφοράς του φαρμάκου. Σε αυτό το βιβλίο, οι όροι «σύστημα μεταφοράς φαρμάκου», «δοσολογική μορφή» και «φαρμακευτικό προϊόν» χρησιμοποιούνται ταυτόσημα. Ωστόσο, ο όρος «δοσολογική μορφή» χρησιμοποιείται συχνά, όταν αναφερόμαστε στη φυσική εμφάνιση του φαρμακευτικού προϊόντος, ενώ ο όρος «σύστημα μεταφοράς» χρησιμοποιείται συχνά για να παραπέμψει στον τρόπο με τον οποίο το φαρμακευτικό προϊόν αποδεσμεύει το φάρμακο και το μεταφέρει στον οργανισμό ή, πιο συγκεκριμένα, στο όργανο, στον ιστό, στο κύτταρο ή ακόμη στο κυτταρικό οργανίδιο-στόχο.

Ταξινόμηση των συστημάτων μεταφοράς σύμφωνα με τη φυσική τους κατάσταση

Είναι σύνηθες να ταξινομούμε τις δοσολογικές μορφές σύμφωνα με τη φυσική τους κατάσταση σε αέριες (π.χ. αναισθητικά), υγρές (π.χ. διαλύματα, γαλακτώματα, εναιωρήματα), ημιστερεά (π.χ. κρέμες, αλοιφές, πηκτές και πάστες) και στερεές μορφές (π.χ. κόνεις, κοκκία, δισκία και καψάκια). Οι περισσότερες δοσολογικές μορφές περιέχουν διάφορες φάσεις.

Μερικές φορές οι φάσεις μιας δοσολογικής μορφής είναι της ίδιας κατάστασης, για παράδειγμα μια αλοιφή που περιέχει δύο υγρές φάσεις (έλαιο και νερό). Ενώ και οι δύο οι φάσεις είναι υγρές, διαφέρουν στις φυσικές τους ιδιότητες, για παράδειγμα στην πυκνότητα και στην ηλεκτρική τους αγωγιμότητα, και διαχωρίζονται η μία από την άλλη από μια διεπιφάνεια. Ωστόσο, πιο συχνά οι δοσολογικές μορφές περιέχουν φάσεις διαφορετικής κατάστασης. Για παράδειγμα, ένα εναιώρημα περιέχει μια υγρή και μια στερεή φάση. Επομένως, η κατάταξη σε αέριες, υγρές, ημιστερεές και στερεές δοσολογικές μορφές μπορεί, μερικές φορές, να είναι αυθαίρετη. Τελικά, σε αυτές τις πολυφασικές δοσολογικές μορφές συνήθως μία ή περισσότερες φάσεις είναι διεσπαρμένες στη συνεχή φάση της δοσολογικής μορφής. Σε ένα εναιώρημα η στερεή φάση είναι η διεσπαρμένη και η υγρή φάση είναι η συνεχής και σε μια αλοιφή ελαίου σε νερό, η φάση του ελαίου είναι η διεσπαρμένη φάση και η υδατική φάση είναι η συνεχής φάση. Σε κάποιες δοσολογικές μορφές ο προσδιορισμός του τύπου και του αριθμού των φάσεων δεν είναι τόσο απλός. Για παράδειγμα, οι φάσεις μιας κρέμας μπορούν δύσκολα να προσδιοριστούν

Βασικά σημεία

- Οι δοσολογικές μορφές μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τη φυσική τους κατάσταση.
- Οι περισσότερες δοσολογικές μορφές περιέχουν διάφορες φάσεις.
- Στα συστήματα που περιέχουν διεσπαρμένες φάσεις αναδύονται θέματα φυσικής αστάθειας.
- Όλα τα συστήματα τείνουν στην κατάσταση με τη μικρότερη ελεύθερη ενέργεια.

Παρατήρηση

Μια φάση είναι ο στοιχειώδης όγκος ενός συστήματος (εδώ της δοσολογικής μορφής), διαχωρισμένος από έναν άλλο στοιχειώδη όγκο του συστήματος με ένα σαφές όριο (διεπιφάνεια ανάμεσα στις φάσεις). Οι φυσικές ιδιότητες μέσα στη φάση δεν ποικίλλουν, το οποίο σημαίνει ότι η φάση είναι φυσικά ομοιογενής. Δεδομένης της ομοιογένειας μέσα στη φάση, προκύπτει ότι ο αριθμός των μορίων μέσα στη φάση είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τον αριθμό των μορίων που δημιουργούν τη διεπιφάνεια μεταξύ της φάσης και της περιβάλλουσας συνεχούς φάσης.

Παρατήρηση

Για να κατανοήσετε τις δοσολογικές μορφές από φυσικής άποψης, προσπαθήστε να αναγνωρίσετε τον αριθμό των φάσεων σε μια δοσολογική μορφή, την κατάστασή τους και αν είναι διεσπαρμένες ή συνεχείς.

Παρατήρηση

Εδώ παρουσιάζονται μερικά παραδείγματα για το πώς οι δοσολογικές μορφές στην απλούστερη μορφή τους μπορούν να διαφοροποιηθούν σύμφωνα με την κατάσταση και τη διασπορά των φάσεων τους:

- Ένα φαρμακευτικό διάλυμα είναι ένα σύστημα μιας φάσης, καθώς το διαλυμένο φάρμακο δεν αποτελεί ξεχωριστή φάση. Σε ένα διάλυμα το μοριακά διεσπαρμένο φάρμακο δεν μπορεί να διαχωριστεί για να δημιουργήσει μεγαλύτερα σωματίδια, αν η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν μεταβληθεί (π.χ. με εξάτμιση του διαλύτη) και οι περιβαλλοντικές συνθήκες (π.χ. η θερμοκρασία) είναι σταθερές.
- Ένα εναιώρημα είναι ένα σύστημα δύο φάσεων που περιέχει μια συνεχή υγρή φάση και μια διεσπαρμένη στερεή φάση.
- Ένα γαλάκτωμα είναι ένα σύστημα δύο φάσεων που περιέχει δύο υγρές φάσεις, μια διεσπαρμένη και μια συνεχή.
- Οι αλοιφές είναι γενικώς συστήματα δύο φάσεων ή πολυφασικές πηκτές, με το λιγότερο δύο συνεχείς φάσεις (συνήθως κρυσταλλική ή υγρή κρυσταλλική επιφανειοδραστική φάση και μια λιπιδική φάση).
- Οι κρέμες περιέχουν επιπλέον μια υδατική φάση, η οποία μπορεί να είναι η διεσπαρμένη (κρέμα νερού σε έλαιο) ή η συνεχής (κρέμα ελαίου σε νερό).
- Τα δισκία είναι κατ' ουσίαν συμπίεσμένες κόνιες και μπορούν να καταταχθούν ως να περιέχουν μια στερεή και μια αέρια συνεχή φάση. Φυσικά, ένα δισκίο περιέχει αρκετές στερεές φάσεις, καθώς τα σωματίδια του φαρμάκου συνήθως συνυπάρχουν μαζί με άλλες στερεές φάσεις [π.χ. αραιωτικά, συνδετικά, αποσπαστικά, γλυσχραντικά (glidant) και λιπαντικά σωματίδια].

με την παρουσία μιας διεσπαρμένης υδατικής φάσης (ή φάσης ελαίου) σε συνδυασμό με διάφορες άλλες συνεχείς φάσεις (ελαίου, υδατικής και επιφανειοδραστικών φάσεων). Για τα λιποσωμικά εναιωρήματα, η φάση των φωσφολιπιδίων που χρησιμοποιούνται για να φτιάξουν τα λιποσώματα θα προσδιορίσει αν ένα λιποσωμικό εναιώρημα είναι πράγματι εναιώρημα (δηλ. τα λιπίδια είναι σε κρυσταλλική κατάσταση) ή γαλάκτωμα (δηλ. τα λιπίδια είναι σε ρευστή, υγρή κρυσταλλική κατάσταση).

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία μιας διεσπαρμένης φάσης θα οδηγήσει το σύστημα σε φυσική αστάθεια. Για παράδειγμα, σε ένα γαλάκτωμα ελαίου σε νερό, τα διεσπαρμένα σταγονίδια ελαίου έχουν μεγαλύτερη διεπιφάνεια στο νερό απ' ό,τι αν τα σταγονίδια είχαν συσσωρευτεί σε μια συνεχή φάση. Αυτή η αύξηση στη διεπιφάνεια οδηγεί σε αύξηση της διεπιφανειακής ελεύθερης ενέργειας, σύμφωνα με τη σχέση:

$$G_i = A\gamma$$

Όπου G_i είναι η διεπιφανειακή ελεύθερη ενέργεια του συστήματος, A το διεπιφανειακό εμβαδόν μεταξύ της διεσπαρμένης φάσης (εδώ τα σταγονίδια ελαίου) και της συνεχούς φάσης (εδώ της υδατικής φάσης) και γ η διεπιφανειακή τάση μεταξύ των δύο φάσεων. Η διεπιφανειακή ελεύθερη ενέργεια του συστήματος (εδώ του γαλακτώματος) μπορεί να μειωθεί με συνένωση των σταγονιδίων σε μεγαλύτερα σταγονίδια και, τελικά, σε μια συνεχή φάση ελαίου, καθώς αυτή η συνένωση μειώνει το ολικό διεπιφανειακό εμβαδόν. Αυτό φυσικά είναι κάτι ανεπιθύμητο από πλευράς μορφοποίησης. Η συνένωση των σταγονιδίων σε ένα γαλάκτωμα οδηγεί σε φαρμακευτική αστάθεια, αλλά από θερμοδυναμικής άποψης το σύστημα σταθεροποιείται, καθώς η διεπιφανειακή ελεύθερη ενέργεια μειώνεται. Στην πράξη, ένα γαλάκτωμα είναι φαρμακευτικά σταθερό, αν προστεθούν γαλακτωματοποιητές στο σύστημα, που είτε μειώνουν τη διεπιφανειακή τάση (σημείωση: αν το γ μειωθεί, το G_i θα γίνει μικρότερο) είτε δρουν ως φυσικά εμπόδια κατά της συνένωσης. Σε κάθε περίπτωση, αυξάνοντας το διεπιφανειακό εμβαδόν θα εξακολουθήσει να αυξάνεται η διεπιφανειακή ελεύθερη ενέργεια.

Ταξινόμηση των συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων με βάση την οδό χορήγησής τους

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης των δοσολογικών μορφών είναι με βάση τον τρόπο ή την οδό χορήγησής τους. Τα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν απευθείας στον οργανισμό, ως ενέσιμη μορφή ή με έγχυση. Αυτός ο τρόπος χορήγησης ονομάζεται παρεντερική χορήγηση των φαρμάκων. Ανάλογα με το σημείο του, η χορήγηση διακρίνεται σε ενδοφλέβια, ενδομυϊκή, υποδόρια, ενδοδερμική και ενδοπεριτοναϊκή. Συνήθως, τα υδατικά διαλύματα χρησιμοποιούνται για ενδοφλέβια χορήγηση, άλλα είναι επίσης πιθανόν η δοσολογική μορφή να περιέχει μια διεσπαρμένη φάση (στερεή ή υγρή), υπό την προϋπόθεση ότι τα διεσπαρμένα σωματίδια είναι αρκετά μικρά (π.χ. μικρότερα από 100–150 nm), για να αποφευχθεί μια πιθανή εμβολή. Για τις άλλες οδούς παρεντερικής χορήγησης, τα συστήματα μεταφοράς μπορούν να είναι υδατικά ή ελαιώδη ή ακόμη και στερεά (οι τελευταίες δοσολογικές μορφές ονομάζονται εμφυτεύματα).

Τα φάρμακα μπορούν ακόμη να χορηγηθούν από το δέρμα, ώστε να εισαχθούν μέσα στον οργανισμό. Συνήθως χρησιμοποιούνται οι ημιστερεές δοσολογικές μορφές, συμπεριλαμβανομένων των κρεμών, των αλοιφών, των πηκτών (gels) και των παστών. Ωστόσο, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν είτε υγρές δοσολογικές μορφές, όπως εναιωρήματα, είτε στερεές δοσολογικές μορφές, όπως τα διαδερμικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (επιθέματα). Αυτό θα εξεταστεί αναλυτικότερα στο Κεφάλαιο 6. Θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι μία από τις βασικές λειτουργίες του δέρματος ως οργάνου είναι να εμποδίζει τα σωματίδια ή τα προϊόντα να εισέρχονται στον οργανισμό, παρά να τους επιτρέπει να διέρχονται μέσα σε αυτό. Η κεράτινη στιβάδα του δέρματος αποτελεί έναν ισχυρό φραγμό, με αποτέλεσμα η διαδερμική χορήγηση να είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Χρειάζεται συχνά να προστεθούν επιταχυντές διαβατότητας στα συστήματα μεταφοράς, ώστε να βελτιωθεί η μεταφορά εντός ή διά μέσου του δέρματος. Ιδανικά, στα διαδερμικά συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων, η δοσολογική μορφή ελέγχει τη μεταφορά του φαρμάκου μέσα στο δέρμα (ενώ θα αναμενόταν η πρόσληψη να ελέγχεται από την κεράτινη στιβάδα).

Η πιο σημαντική οδός χορήγησης των φαρμάκων μέσα στον οργανισμό είναι μέσω των βλεννογόνων. Οι βλεννογόνοι έχουν λιγότερους φραγμούς στην πρόσληψη απ' ό,τι το δέρμα, ενώ κάποιοι βλεννογόνοι

Βασικά σημεία

- Οι διάφορες οδοί χορήγησης των φαρμάκων μέσα στον οργανισμό μπορούν να ταξινομηθούν σε:
 - απευθείας είσοδο στον οργανισμό
 - είσοδο στον οργανισμό, υπερνικώντας τους φραγμούς του δέρματος
 - είσοδο στον οργανισμό, υπερνικώντας τους φραγμούς των βλεννογόνων μεμβρανών
- Η από του στόματος χορήγηση είναι συχνά η πιο εύκολη οδός για τη μεταφορά φαρμάκων· ωστόσο, τα φάρμακα που μεταφέρονται μέσω αυτής της οδού μπορούν να μεταβολιστούν μέσω του φαινομένου της πρώτης διάδοσης στο ήπαρ.

Παρατήρηση

Παρεντερική μεταφορά φαρμάκων

Υποδόρια έγχυση

Η βελόνα εισάγεται στον λιπώδη ιστό ακριβώς κάτω από το δέρμα. Ο όγκος πρέπει να είναι μικρότερος από 2,5 ml στο σημείο έγχυσης. Η ινσουλίνη συνήθως χορηγείται με αυτήν τη μέθοδο.

Ενδομυϊκή έγχυση

Η έγχυση γίνεται μέσα στον μυ και προτιμάται από την υποδόρια οδό, εάν πρέπει να δοθούν μεγαλύτεροι όγκοι (συνήθως πάνω από 5 ml στο κατάλληλο σημείο).

Ενδοφλέβια έγχυση

Η βελόνα εισάγεται απευθείας μέσα στη φλέβα. Αυτός είναι ο καταλληλότερος τρόπος να χορηγήσετε μια ακριβή δόση ταχέως. Μικροί όγκοι μπορούν να χορηγηθούν ως απλές δόσεις, ενώ μεγαλύτεροι όγκοι μπορούν να χορηγηθούν με έγχυση.

Ενδοδερμική έγχυση

Η έγχυση γίνεται μέσα στο δέρμα. Αυτός ο τρόπος παρεντερικής χορήγησης χρησιμοποιείται στα αλλεργικά δερματικά τεστ (στις αλλεργικές δερματικές δοκιμές).

Ενδοπεριτοναϊκή έγχυση

Η έγχυση γίνεται μέσω του περιτόνιου (η λεπτή, διαφανής μεμβράνη που καλύπτει τα τοιχώματα της κοιλιακής χώρας).