بسمه تعالی

گروه جزوه نویسی داروسازی ۹۴

فارماسیوتیکس ۴

جلسه اول

دکتر مخمل زاده

کلیات و ساختار پوست

نویسندگان: مریم خواجوی

ویراستار: راضیه خلیلی

تامین جزوات دانشگاهی: iranpuyesh.ir

مباحثی که در فارماسیوتیکس۴ مطرح میشود، طراحی و ساخت و اشکال دارویی فرآورده هایی است که بر روی پوست، مخاط(مانند:رکتال و واژینال) و در ریه(اشکال استنشاقی) استفاده می شوند.

- محتوای درس:
- تعریف فرآوردههای موضعی و دارورسانی ترانس درمال
- ساختمان و عملکرد پوست (هیستولوژی و آناتومی)
- راههای عبور دارو از پوست و اثر سدی پوست
- کینتیک جذب پوستی و راههای مطالعه آن
- اثر جذب افزاهای شیمیایی و فیزیکی بر عبورپذیری پوستی داروها
- کرم ، پماد و لوسیون (از اشکال دارویی نیمه جامد)
- فرآوردههای رکتال
- منابع:
- Modern pharmaceutics., 2002
- Percutaneous absorption., 2006مهم تره(!!!)
- Ansel pharmaceutical dosage form., 2006

فرآورده های موضعی و ترانس درمال:

در فرآورده هایی که در سطح پوست به کارمی گیریم، هدف رساندن دارو به چند نقطه است. گاهی اوقات نیاز داریم که دارو را به خود پوست یا اندام زیر پوست برسانیم، گاهی اوقات هم نیاز داریم که از پوست عبور کنیم و دارو را به جریان عمومی خون برسانیم که این مبحث دارورسانی ترانس درمال نام دارد .

مثلا فرض کنید شخصی میخواهد برای کنترل فشار خون مرتب داروی آتنولول بخورد، به جای مصرف هر روز قرص میتواند دارو را به صورت فرآورده موضعی مانند پچ پوستی دریافت کند .

برای ساخت این دسته از داروها، ابتدا باید هدف درمانی مشخص شود. به این صورت که هدف رساندن دارو به خود پوست یا اندام زیر پوست است، یا هدف رساندن دارو به جریان عمومی خون است .

اگر بخواهیم دارو را به پوست برسانیم، باید مد نظر داشته باشیم که میخواهیم دارو به کدام بخش پوست برسد. بنابراین چندین محل اثر (target tissues)میتوان برای آن متصور شد :

۱ .سطح پوست :(skin surfsce)مثلا شما قصد دارید یک ضد آفتاب فیزیکی را طراحی کنید مثل زینک اکساید، این ماده قرار نیست درون پوست نفوذ پیدا کند. باید روی پوست باقی بماند و مانند یک آینه نور تابیده شده را برگرداند. پس این چنین داروها را باید به گونه ای فرموله کنیم که نفوذ نکند. یعنی سد پوست را قوی تر کنیم که هیچ دارویی از آن عبور نکند. چون اگر عبور کند اثر خود را از دست می دهد. قلم دافع حشرات هم به همین صورت فرموله می شود و در مناطقی که احتمال انتقال بیماری از طریق گزش وجود دارد، روی پوست مالیده می شود و به علت بویی که ایجاد می کند اثر دافعه دارد. این مورد هم نباید جذب شود چون هم سمی است هم اثر آن کاهش پیدا می کند .

۲.لایه های پوست :(Dermal tissue)در این شرایط محل اثرمیتواند طبقه شاخی (stratum corneum)باشد مثل بیماری سوریازیس. در این بیماری پوسته ریزی غیر نرمال اتفاق می افتد. به طور نرمال سلولی که در ابتدای اپیدرم تولید میشود در طی ۲۸ روز از سطح پوست دفع میشود، به این پدیده turn over یا پوسته ریزی میگویند. که در بیماری سوریازیس ممکن است این ۲۸ روز به ۷ روز کاهش پیدا کند .

- ✓ محل اثر داروهایی که در سوریازیس استفاده می¬شود، می¬تواند طبقه شاخی و یا اپیدرم زنده (viable epidermis)باشد. بنابراین داروها باید از سطح پوست عبور کند و به لایه های زیرین برسد.

محل اثر میتواند عمیق تر باشد و به منطقه درم(Upper dermis) برسد. مثلا برای درمان چین و چروک دارو باید به منطقه درم برسد تا این داروها بتوانند روی کلاژن، الاستین و سنتز این دو اثر بگذارد و آنها را به صورت طبیعی برگرداند .

محل اثر دارو میتواند ضمائم پوست (skin appendages) باشد. این ضمائم عبارتند از غدد عرق، فولیکول مو، غدد ترشح چربی و ناخن ها. مثلا در درمان آکنه هدف ما رساندن دارو به فولیکول مو است. هر جایی که مو وجود دارد آکنه بوجود می آید. تعداد این ضمائم در انسان نسبت به حیوانات بسیار کم است. چون تعداد این ضمائم کم است، رساندن دارو به این ضمائم هم کار بسیار سختی است. طراحی دارو و اجزای آن نسبت به سایر فرمول ها کاملا باید متفاوت باشد .

- ✓ آکنه: بیماری التهابی واحد پیلوسه باسه است که درون فولیکول مو اتفاق می¬افتد .

۳.جذب سیستمیک : (Systemc absorption)در این مواقع دارو وارد جریان عمومی خون می¬شود، مانند داروی نیتروگلیسرین .

چند تعریف...

- ✓ Topical formulation:فرآورده های دارویی هستند که بر روی سطح پوست و به منظور تغییر یا حفظ عملکرد پوست و یا اثر بر بافتهای زیر پوست بکار می روند

مثلا ژل دیکلوفناک، روی پوست به کار گرفته می شوداما هدف خود پوست نیست، هدف این است که دارو از پوست عبور کند(مثلا روی زانویی که درد دارد.) اما به جریان عمومی خون وارد نشود تا به موضع اثر آن که تاندون یا عضله در محل اثر آن است، بتواند برسد .

- ✓ Topical delivery system:سیستمی(سیستم دارورسانی مثل یک شکل دارویی) است که مستقیما بر روی پوست یا مخاط از طریق پخش کردن،مالیدن یک نیمه جامد، اسپری نمودن و یا پاشیدن پودر و یا پخش نمودن یک مایع چه بصورت لوسیون و محلول و چه بصورت قطره بکار میرود .

تعریف می کند که چه اشکال دارویی روی پوست به منظور دارورسانی به خود پوست یا اندام زیر پوست قابلیت استفاده دارد. مثل پخش کردن یا مالیدن نیمه جامد(نیمه جامد شامل کرم و پماد است. اما لوسیون را شامل نمی شود چون لوسیون ها مایع هستند.) اما وقتی می گوییم پخش کردن و مالیدن هدف لوسیون است بنابراین هم لوسیون، هم پماد، هم قطره و هم محلول اشکال دارویی است که ما می توانیم روی پوست به کار بگیریم که منظورمان دارورسانی به خود پوست یا اندام زیر پوست باشد. البته این مسئله در مخاط هم مطرح است، وقتی در چشم یا مخاط به کار گرفته می شود دارو رسانی در مخاط مطرح است.

مصرف دارو در چشم، مخاط بینی، گوش خارجی، رکتوم، واژینال و مجاری ادراری نیز نوعی topical delivery است. مثلا شما نوعی قطره بینی را برای رفع احتقان استفاده می¬ کنید، هدف در خود بافت بینی است. اما اگر هدف این باشد که از طریق بینی دارورسانی سیستمیک داشته باشید دیگر topical مطرح نیست، مثلا امروزه دیده شده در راه بینی یک مسیری به نام oleo factory وجود دارد که دارو را به طور مستقیم به CNS می رساند و از اثر سدی_مغزی یا BBB عبور می کند. اگر از همچنین مسیری به عنوان درمان آلزایمر استفاده کنیم و دارو را به مغز برسانیم اینجا هدف topicalنیست چون دارو مستقیم وارد مغز می شود .

وقتی می گویند topical یعنی هدف درمان خود چشم، خود بینی یا خود گوش است، نه اینکه وارد جریان عمومی خون شود .

- برای امتحان باید بتوان تشخیص داد مثلا کدام مسیر topical است یا نه!!!

:Dermatological or external delivery

بخشی از فرآورده های موضعی (topical) هستند که بر روی پوست یا اسکالپ به کار می روند و مخاط جز آنها نیست .

داروهایی که بر روی مخاط به کار می روند، چون از سد پوستی عبور نمی کنند خیلی راحت جذب می شوند بنابراین اگر دارویی در بینی یا چشم به کار می رود ورودش به جریان عمومی خون خیلی راحت تر اتفاق می افتد تا پوست. این مسئله باید در طراحی دارو در نظر گرفته شود .

ممکن است دارویی اگر وارد جریان عمومی خون شود، اثر تحریک کننده و یا سمی خیلی زیادی داشته باشد پس استفاده آن در بینی ممنوع است چون می تواند میزان بسیار زیادی از آن را جذب و وارد جریان عمومی خون کند .

بینی یک شبکه غنی مویرگی دارد که می تواند دارو ها را جذب کند و در سراسر بدن پخش کند بنابراین ما باید حواسمان باشد که هر دارویی را روی مخاط نمی توانیم استفاده کنیم به خصوص داروهای ... و حساس.

داروهای ترانس درمال : فر آورده هایی که بر روی پوست یا مخاط به کار گرفته می شوند و هدفمان به جریان عمومی خون است نه دارورسانی به خود آن اندام.

آیا می توان هر فرآورده ای را در نظر گرفت به جای اینکه آن را خوراکی طراحی کرد، آن را به صورت موضعی طراحی کرد؟ قطعا نه!

فواید داروهای ترانس درمال :

۱. برای داروهایی که در لوله گوارش خراب می شوند .

مثلا داروهایی مانند اریترومایسین که در دستگاه گوارش تخریب می شوند، چون هم اسید و هم باز و هم آنزیم های متعددی وجود دارد که می تواند آن را دچار تخریب کند بنابراین این یک کاندید می شود برای استفاده ی آن روی پوست.

۲. برای داروهایی که تحریک کننده لوله گوارشی است.

مثلا داروی آسپرین. آسپرین کاربرد های فراوانی دارد مثلا باعث جلوگیری از ایجاد لخته می شود و همینطور ضد التهاب است. این بیماران نیاز دارند به مدت طولانی از آسپرین استفاده کنند بنابراین فرد دچار زخم های فراوان گوارشی می شود. این دارو یک کاندید می شود که روی پوست استفاده شود و به راحتی به جریان خون وارد شود .

۳. برای داروهای که از دستگاه گوارش به راحتی جذب نمی شوند .

دارو ها از لحاظ محلولیت در دستگاه گوارش و عبورپذیری از آن به ۴ گروه تقسیم می شوند. گروه چهارم دسته ای از داروهاست که نه محلولیت خوبی در آب دارند و نه عبورپذیری خوبی از دستگاه گوارش دارند. این دارو کاندید مناسبی برای استفاده روی پوست است، چون نه در دستگاه گوارش حل می شود و نه از آنجا جذب می شود .

۴. داروهایی که دارای عبور اول کبدی خیلی بالایی هستند. داروهایی که در منطقه معده و روده جذب می شوند و وارد کبد می شوند تا متابولیزه شوند را اثر عبور اول کبدی می گویند و بعد وارد جریان عمومی خون می شوند و یکی از دلایل پایین آمدن فراهمی زیستی این داروها همین مسئله است. البته تا روده کوچک به این صورت است. وقتی وارد لوله بزرگ می شود ۵۰ درصد از آن وارد جریان عمومی خون می شود و ۵۰ درصد از آن اول وارد کبد می شود سپس وارد جریان عمومی خون می شود. بنابراین اگر دارویی دارای عبور اول کبدی بالایی است یعنی درصد قابل توجهی از این دارو وقتی از درون معده یا روده جذب می شود وارد

کبد و سپس متابولیزه می شود. متابولیت آن هم غیر فعال است. پس بخش قابل توجهی از مولکول های دارویمان را از دست می دهیم. این دارو را روی پوست بکار می گیریم وقتی از پوست وارد جریان عمومی خون می شود دیگر وارد کبد نمی شود بلکه در تمکام بدن پخش می شود و بخشی از آن هم وارد کبد می شود. با این روش دیگر دارو را از دست نمی دهیم .

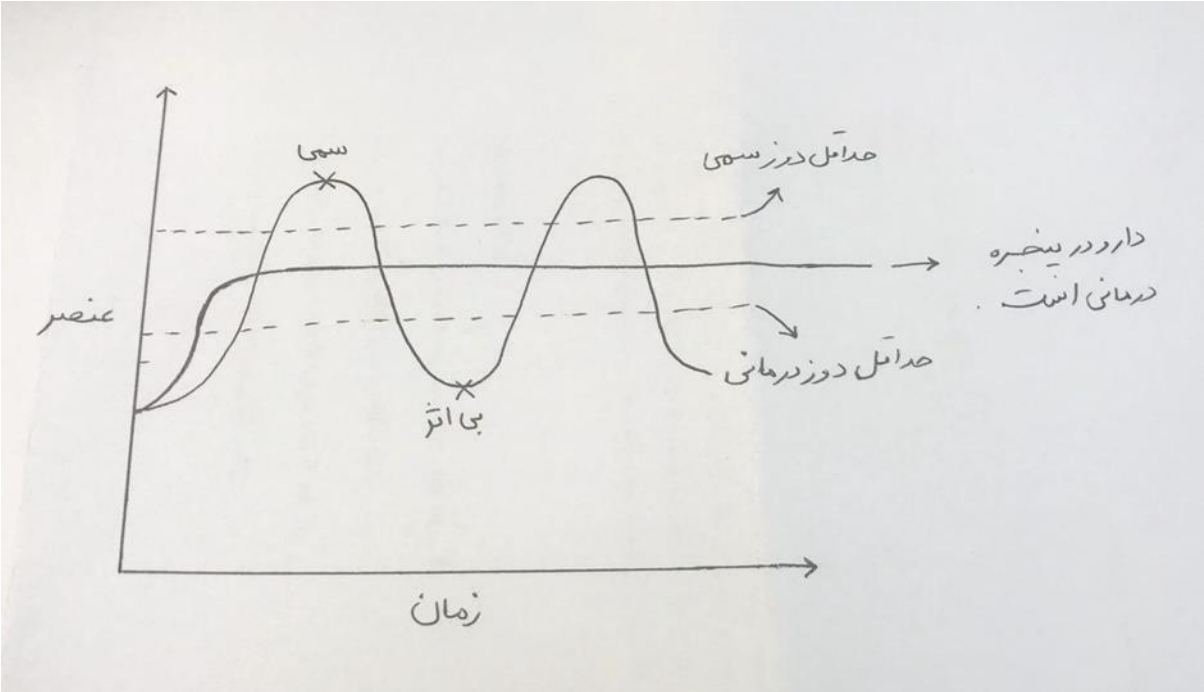
۵. داروهای ترانس درمال همراهی بیماران را خیلی بیشتر می کند.

وقتی دارویی را برای استفاده پوستی طراحی می کنید، یک پچ پوستی به بیمار می دید که برای ۷ روز پشت گوش خود قرار دهد و هر ۷ روز یکبار یکی از اینها را عوض کند. در حالی که در مقایسه با داروهای خوراکی که هر روز باید قرص بخورد همراهی بیماران را در مصرف دارو بالا می برد. پس با استفاده از این نوع داروها نیاز به استفاده از تکرار دوز کمتر می شود و همراهی بیمار بیشتر خواهد شد .

۶. برای داروهایی که دارای نیمه عمر بیولوژیک کوتاهی هستند .

این روش برای این گونه دارو ها باعث می شود نیاز به تکرار دوز کمتر شود. اگر یک دارویی نیمه عمر بیولوژیکی آن کوتاه تر باشد برای روش خوراکی در طول روز باید چندین بار مصرف شود. در حالی که اگر این دارو روی پوست به کار گرفته شود نیازی به تکرار نخواهد داشت. پس این داروها هم یک کاندید مناسب برای استفاده روی پوست هستند .

۷. اگر دارویی پنجره درمانی بسیار باریکی داشت، این دارو کاندید مناسبی برای استفاده روی پوست است .



اگر غلظت یک دارو را در خون در برابر زمان بررسی کنید، در راه خوراکی به این صورت است که یک دوز از دارو که مصرف می شود مقدارد دارو در خون بالا می رود سپس پایین می آید. بادوز بعدی دوباره بالا می رود سپس پایین می آید و با تکرار دوز ها به نمودار سینوسی می رسیم. صعود و نزول ها بستگی به تکرار دوز ها دارد مثلا فرآورده ای هر ۶ ساعت یکبار مصرف می شود، ۴ قله از اینها ایجاد می شود. بسته به شرایط فرد ممکن است مقدار دارو در خون بالا و پایین شود .

در نمودار بالا، اگر حداقل دوز سمی مطابق شکل باشد، در قله ما اثرات سمی از دارو می بینیم. و همین طور اگر حداقل دوز درمانی مطابق شکل باشد در قعر نمودار سینوسی اثر درمانی از دارو نداریم. پس در راه خوراکی به دلیل بالا و پایین شدن غلظت خونی از دارو ممکن است اثرات سمی از دارو ببینیم یا اصلا اثر درمانی از آن نبینیم. اما در راه پوستی می توانید دارو را به گونه ای طراحی کنید که دارو در پنجره درمانی برای مدت مشخصی قرار بگیرد و نه اثر سمی از آن ببینیم و همیشه هم از آن اثر درمانی برای بازه ی زمانی خاصی داشته باشیم .

اهمیت این مطلب برای داروهای سمی و خطرناک خیلی بیشتر است. دارویی که پنجره ی درمانی آن باریک است قطعا در بالا و پایین شدن ها از راه خوراکی دهم اثر سمی می گیریم هم اثر غیر درمانی از دارو میگیریم .

در راه پوستی طراحی به گونه ای است که می توانیم از بالا و پایین شدن ها جلوگیری کنیم. علت اصلی اینکه یک حالت ممتد با یک غلظت ثابتی ایجاد می شود، عمدتا اثر سدی خود پوست است در حالی که این اثر سدی در راه گوارشی به اندازه ای که در پوست است، وجود ندارد .

معایب داروهای ترانس درمال :

۱. دارو هایی که نیاز به غلظت بالای خونی برای شروع اثر و یا امتداد اثر دارند نمیتوان از این راه برای جذب این دارو ها عمل کرد. چون پوست اجازه عبور دارو به این راحتی را نمی دهد، نمی توان از راه ترانس درمال غلظت بالایی از آن را در خون ایجاد کرد. پس کاندید مناسبی برای ترانس درمال نیست.

یکی از دلایلی که آنتی بیوتیک ها را از راه ترانس درمال استفاده نمی کنند همین مورد است. مثلا آموکسی سیلین را باید هر ۶ ساعت ۵۰۰ میلی گرم از آن را مصرف کرد یعنی غلظت نسبتا بالایی در خون باید ایجاد کند. از راه ترانس درمال نمیتوانیم این مقدار را وارد کنیم چون پوست اجازه نمی دهد این مقدار دارو وارد شود. مگر با تکنیک های خاص جذب افزایی که اثرات خاص خود را دارند .

۲. دارو هایی که تحریک کننده پوستی هستند، کاندید مناسبی برای ترانس درمال نیستند. ما وقتی می خواهیم یک فرآورده پوستی مثل کرم، پماد،پچ و... را طراحی کنیم؛ یکی ازتست هایی که باید انجام دهیم تست عدم تحریک کنندگی موضعی است.

۳. داروهایی که دوز بالایی دارند کاندید مناسبی برای ترانس درمال نیستند. مثلا شما باید ۱ گرم از دارو را به بدن برسانید. چون پوست سد قوی دارد اجازه عبور ۱ گرم را نمی دهد.

۴. ممکن است استفاده از ترانس درمال اقتصادی نباشد. طراحی خاص ترانس درمال هزینه بالایی دارد و به همین دلیل همه جای دنیا مردم قدرت خرید این گونه دارو ها را ندارند .

چه فاکتورهایی در دارورسانی ترانس درمال تاثیر گذار است؟

۱. ساختار پوست و ویژگی های آن (اثر سدی پوست)

۲. ویژگی های فیزیکوشیمیایی خود مولکول دارویی و شکل دارویی که برای آن طراحی شده است.

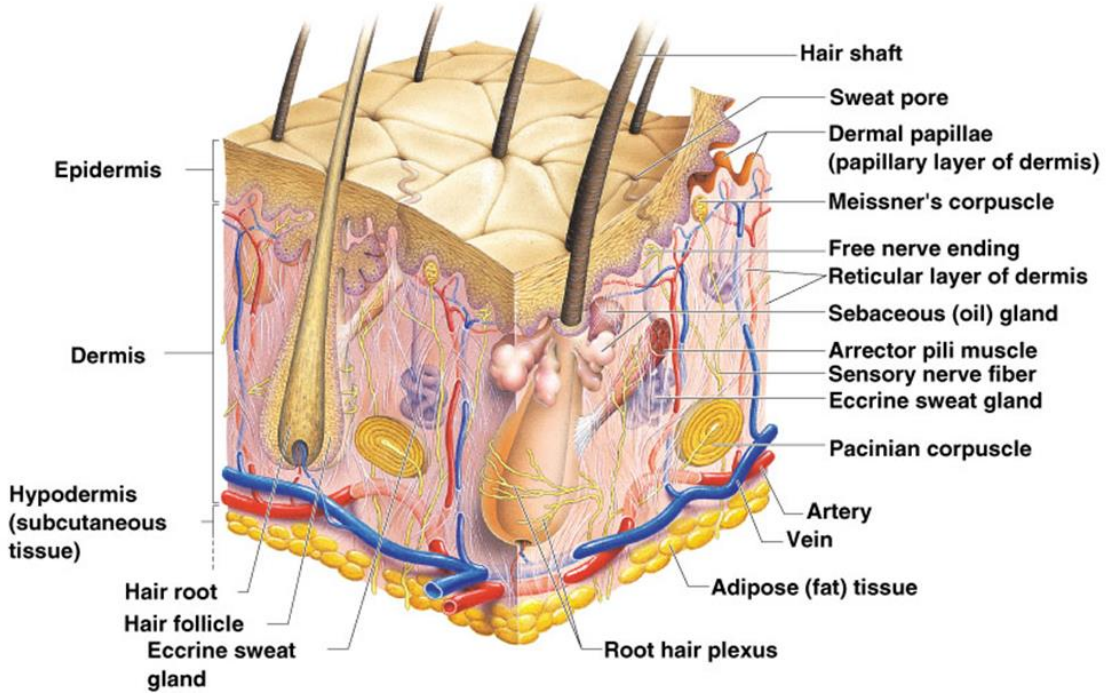
برای هر مولکول دارویی نمیتوان کرم، ژل ، پماد انتخاب کرد. بستگی به ویژگی های آن و غلظتی که بایددر خون ایجاد کرد و خیلی از عوامل دیگر باید شکل دارویی را انتخاب کرد .

۳. تداخل بین شکل دارویی و مولکول دارویی با پوست است .

مثلا پروپیلن گلایکول در خیلی از فرآورده های پوستی و موضعی از آن استفاده می شود. اثر جذب افزایی دارد چون ساختار پوست را بهم می زند. اگر در فرآورده ای از پروپیلن گلایکول استفاده شود، میزان عبور بیشتر می شود. این ناشی از تداخل فرآورده با پوست است که میتواند ساختار پوست را به هم بزند .

سه مورد بالا تعیین کننده سرعت و میزان عبور است. سرعت و میزان عبور خیلی مهم است. مثلا شما فرض کنید، میخواهید یک پماد ترانس درمال نیتروگلیسرین بسازید. قطعا اگر فردی دچارحمله MI شده باشد، این دارو باید با سرعت حداکثر جذب شود. در این موارد سرعت جذب اهمیت پیدا می کند .

ساختمان پوست:



در نگاه کلی وقتی به پوست (قوی ترین اثر سدی) نگاه می کنیم، پوست از سه لایه یا سه طبقه اصلی تشکیل شده است. از پایین به بالا: ۱) هایپودرم، یک بخش کاملا چرب ۲)درم، حجم عمده پوست ۳)اپیدرم

اپیدرم خود از دو بخش تشکیل شده است اپیدرم زنده و اپیدرم مرده. بخش فوقانی اپیدرم مرده یا طبقه شاخی است که هیچ گونه فعالیت بیولوژیکی از خود نشان نمی دهد .

در بروز بیماری های مختلف، ویژگی های پوست کاملا می تواند متفاوت باشد. مثلا در بیماری سوریازیس، محل اتصال اپیدرم زنده به درم، عواملی به نام دسموزوم ها وجود دارند که عملکردشان تحت تاثیر حضور کلسیم است. در این بیماری حضور کلسیم دچار مشکل می شود و در نتیجه این اتصال شروع به ضعیف شدن می کند و پوسته ریزی با سرعت بیشتری اتفاق می افتد.

وظایف پوست :

۱) عملکرد محافظتی: محافظت از بدن در برابر عوامل خارجی، مثل نور خورشید، عوامل شیمیایی، عوامل فیزیکی که می توانند اگر وارد بدن شوند تخریب کننده باشند. مثلا نور خورشید که فوتون های پرانرژی دارد اگر بتابد و به DNA سلول های پوست برخورد کند، باعث موتاسیون و بروز سرطان می شود. پوست رنگدانه هایی به نام ملانین تولید می کند که دور هسته یک لایه ی محافظتی ایجاد می کنند و نور خوشید که به آن برخورد می کند بر می گردد. یا نور را می گیرد و به انرژی های دیگر تبدیل می کند. پس نقش حفاظتی پوست به گونه ای است که نمی گذارد عوامل خارجی وارد بدن شود و هم نمی گذارد عوامل داخلی از بدن خارج شوند .

اگر این اثر سدی وجود نداشت، وقتی فرد در منطقه ی خشکی قرار می گرفت آب بدن کاملا از بدن دفع می شد. یا وقتی فرد در منطقه مرطوب قرار می گرفت آب بدن افزایش پیدا می کرد-_-

این اثر سدی به انسان قابلیت حیات در شرایط مختلف محیطی داده است.

۲) نگهدارنده هموستاز بدن و عملکرد حسی دارد.پوست عاملی است که باعث سنتز برخی عوامل حیاتی شود. مثلا ویتامین D می سازد .

پوست بافتی است که می تواند متابولیزه کند اما قدرت آن خیلی بالا نیست. برخی از ترکیبات را به علت آنزیم هایی که درون خود دارد می تواند متابولیزه کند و تغییر در آنها ایجاد کند .

پوست عملکرد حسی هم دارد.وقتی سوزن وارد پوست می شود واکنش دفاعی از داخل پوست ایجاد می شود. عوامل واکنش گر دارد .

این دو ویژگی(حفاظتی و نگهدارنده) تعیین کننده اثر سدی پوست است .

۳) پوست در تنظیم فشار خون نقش بسیار مهمی دارد. بروز بیماری ها در پوست در بروز اختلالات در فشار خون کاملا موثر است .

۴) پوست نقش مهمی در کنترل دما، تنظیم فشار خون، حفظ ارگانهای داخلی بدن و دفع مواد زائد از طریق عرق است.

۵) پوست ارگانی حسی است که می تواند درد، فشار، حرارت را درک کرده و نسبت به آلرژنها و ورود میکروارگانیسم ها واکنش نشان دهد.

۶) پوست به کمک موادی همچون کلسترول و ارگوسترول توسط اشعه ماوراء بنفش سبب ساخته شدن ویتامین D می گردد.

از آنجایی که فولیکول مو، مستقیم از درم خارج می شود؛ ما گاهی اوقات برای اینکه دارو را وارد منطقه درم کنیم کاری میکنیم که از منطقه فولیکول مو وارد شود. مثلا می خواهید برای درمان چین و چروک، یک فرآورده کاملا آب دوست را به پوست برسانید. کاری میکنیم که از کانال کنار مو وارد درم شود. این کانال هم اثر سدی دارد اما نسبت به بقیه مناطق بهتر اجازه عبور مواد را می دهد. از طریق غدد عرق، غدد چربی به سطح پوست راه پیدا کردند و یه سری کانال هایی را ایجاد کردند که مستقیمی دارو می تواند از سطح پوست وارد بخش عمیق پوست یعنی درم وارد شود. این مسئله در درمان اختلالاتی که در منطقه درم وجود دارد، ما میتوانیم از این مسیر ضمائم استفاده کنیم .

درم مملو از عروق خونی، انتهای اعصاب و ضمائم پوستی است. درم ساختار ویسکوالاستیک دارد مثل یک ژل که یک سری رشته های پروتئینی به نام کلاژن و الاستین درون آن پراکنده شده است.

تفاوت واضح بین درم و اپیدرم علاوه بر تفاوت بین اندازه های آنها، این است که اپیدرم سلولی است اما درم سلولی نیست. درم سلول های پراکنده ای است که در یک مایع ژل مانند پراکنده شده است. اما هر چه به سمت بالا حرکت می کنیم فشردگی بیشتر می شود. تعداد سلول ها و تعداد ردیف های سلولی بیشتر می شوند. اتصالات بین سلول ها قوی می شوند و یک مسیر پر ازدحامی را ایجاد میکند. دانسیته بالاتر میرود. همین افزایش دانسیته یکی از علت های اثرات سدی است .

لایه های مختلف پوست :

۱. هیپودرم: نقش زیادی در پوست ایفا نمی کند، به عنوان یک عایق حرارتی در پوست عمل می کند. مقداری در نرمی پوست هم نقش دارد .

۲. اپیدرم: یک بافت اپی تلیال کراتینیزه شده بدون عروق است که مواد غذایی را از بخش درم دریافت می کند. یک بخش سلولار است که از لایه های سلولی پر شده است. موقعی که پوست زخم شود اگر سطحی باشد و فقط اپیدرم را درگیر کند خون نمی آید. اما اگر زخم عمق پیدا کند و به درم برسد چون مویرگ دارد خونریزی می تواند اتفاق بیفتد .

ضخامت اپیدرم در قسمت های مختلف بدن متفاوت است. ضخامت اپی درم در قسمت های مختلف بدن بین ۷۵ تا ۱۵۰ میکرون در نقاطی مثل پشت گوش و پشت پلک چشم تا ۶ میلی متر نازکترین ضخامت را دارند(به همین دلیل پچ پوستی را پشت گوش میزنند چون ضخاکت و مقاومت خیلی کم است) و در نقاطی همچون کف دست و پا ضخیم ترین لایه را دارد .

اپی درم از ۵ لایه که در مجموع حاوی ۳۵ لایه سلولی می باشند تشکیل شده است. در واقع این ۳۵ لایه در ۵ طبقه دسته بندی میشوند. سلول ها در هر طبقه ای که قرار می گیرند یک ویژگی خاصی پیدا می کنند .

در اپی درم ۴ نوع سلول وجود دارد: سلولهای کراتینو سایت، سلولهای ملانوسیت، سلولهای مرکل (عوامل حس گر)، سلولهای لانگرهانس (دخالت در واکنش های ایمنی)

۱. سلول های کراتینوسایت، سلول های اصلی اپیدرم هستند مثل آجر های ساختمان! این سلول ها دو دسته هستند یکی گروهی هستند که تقسیم پیدا می کنند و به شدت تعدادشان دو برابر می شوند و گروهی دیگر هستند که سرعت تقسیمشان زیاد نیست .

کراتینوسایت وقتی وارد لایه شاخی میشوند، کرنئو سایت نامیده میشوند، چون مملو از کراتین می شوند .

سلول های ملانوسیت همان سلول های رنگدانه ای هستند و در واقع ملانین تولید میکنند و به تمام پوست می فرستند.

سلول های مرکل حس گر هستند. نسبت به عواملی مثل فشار، حرارت، درد می توانند واکنش نشان دهند .

سلول های لانگرهانس هم که در واکنش های ایمنی دخالت می کنند. مثلا در تست حساسیت به پنی سیلین این سلول ها درگیر می شوند .

اپیدرم از دو بخش تشکیل شده است اپی درم زنده که در پایین قرار گرفته و اپی درم مرده که شامل لایه شاخی یا stratum corneumاست و در بالا قرار گرفته است، تشکیل میگردد .

اپیدرم مرده یا لایه شاخی یک لایه از ۵ لایه اپیدرم را تشکیل می دهد، که خودش شامل چندین ردیف سلول است.

اپیدرم به شدت کراتینه است. کراتین نوعی از پروتئین هاست که می تواند محلول در آب یا نامحلول در آب باشد. در پروتئین ها زنجیره های متعدد بلندی داریم، اگر بین اینها اتصالات

عرضی برقرار شود کراس لینک شدن می گویند هر چقدر این اتصالات عرضی درصدشان بالاتر رود،کراتین که نوعی پروتئین محلول در آب است به کراتین کراس لینک شده و نامحلول در آب تبدیل می شود. هر چقدردرصد اتصالات عرضی بالاتر رود، از حالت محلول تبدیل به حالت نامحلول می شود .

اپیدرم لایه ای است که مملو از پروتئین های کراتین محلول و نامحلول است. از اپیدرم زنده که به اپیدرم مرده میرسیم، کراتین ها از حالت محلول در آب به کراتین های کراس لینک یا نامحلول در آب تبدیل می شوند. بنابراین یکی دیگر از ویژگی های اپیدرم این است که به شدت کراتینیزه است یعنی پر از پروتئین های کراتین محلول و نامحلول در آب است.

طبقات اپیدرم:

۱. لایه شاخی(stratum corneum)

۲. سلول های مرکل که حس گر ها بودند، به صورت تک تک پراکنده در منطقه اپیدرم وجود دارند و همین طور فقط در اپیدرم زنده وجود دارند. پس اپیدرم مرده که مرکل ندارد حس گر هم نیست .

۳. ملانوسیت ها سلول های رنگدانه ای بودند. درون آنها ملانین تولید می شود. ملاتنوسیت ها در جای خود فیکس هستند مگر در بیماری های خاصی مثل ملانوما(نوعی سرطان پوست است که کشنده ترین سرطان است!) که ملانوسیت ها از جای خودکنده می شوند و تعدادشان به شدت شروع به زیاد شدن می کند و ملانین که درون آنها تولید کمی شود به شدت زیاد می شود. معمولا در شرایط طبیعی به ازای هر۱۰ سلول کراتینوسایت ۱ سلول ملانوسیت داریم. این سلول ها ملانین تولید می کنند که از سلول بیرون میزند و در تمام پوست پخش می شود، وارد کراتینوسایت ها می شود و دور هسته ی آنها را محافظت می کند. که نور خورشید نتواند باعث بدخیمی در کراتینوسایت ها شود.

چرا ملانین کراتینوسایت را محافظت می کند؟ چون کراتینوسایت ها سلول های اصلی پوست هستند اگر اینها دچار بدخیمی شوند مثل این است که تعداد بسیار زیادی سلول بدخیمی در بدن ایجاد شده است و پخش می شود .

به نظر شما، ملانین تا اپیدرم مرده هم می رسد؟ در افراد مختلف با پوست مختلف این مسئله متفاوت است. مثلا در سیاه پوست ها وارد می شود اما در افراد کشور ما که تیپ پوستمان ۲ یا ۳ است وارد این منطقه نمی شود.

۴. سلول های لانگرهانس که سلول های ایمنی هستند. محل استقرار آنها در اپیدرم زنده است. تعدادشان نسبت به بقیه کمتر است.

اپیدرم زنده ۴ طبقه خاص دارد:

پایین ترین طبقه لایه زایا است. بالای آن، طبقه ای به نام SPINOSUM وجود دارد. بالاتر از آن، طبقه خاردار وجود دارد. بالاتر از آن، طبقه روشن یا GRANULOSUM وجود دارد .

بعد از این ۴ طبقه به اپیدرم مرده می رسیم .

۴ طبقه در اپیدرم زنده، و یک طبقه هم اپیدرم مرده مجموعا ۵ طبقه، تشکیل اپیدرم می دهند .

سلول هایی که در طبقه زایا وجود دارند، کراتینو سایت هستند نیمی از اینها قدرت تکثیر بسیار بالایی دارند و نیمی از آنها قدرت تکثیر ندارند. این بافت ظرفیت نگهداری تعدادی سلول را دارد. وقتی این سلول ها شروع به تقسیم شدن می کنند سلول های اضافی آن شروع به مهاجرت می کنند و از لایه زایا جدا می شود و وارد طبقه بعدی می شود .

از زمانی که یک سلول از طبقه زایا ساخته می شود تا به روی پوست برسد در افراد بزرگسال و در شرایط نرمال حدود ۲۸ روز طول می کشد. در نوزادان در ۱ هفته انجام می شود. در افراد پیر ممکن است به ۲ یا ۳ ماه برسد. از دست رفتن شفافیت پوست یا ایجاد چین و چروک یکی از دلایلش همین است. هر روز یک لایه از طبقه شاخی دفع می شود و لایه ی بعدی به جای آن می آید .

یکی از دلایل اثرات سدی پوست همین است. جریانی از سلول است که از درون بدن به سمت بیرون حرکت می کنند، هر عاملی که بخواهد وارد شود بر خلاف این مسیر باید بیاید.

لایه های تشکیل دهنده اپیدرم زنده :

اولین لایه از اپیدرم زنده که به درم چسبیده است، stratum basaleیا لایه زایا است .

بالاتر از آن spinosum stratumاست که حجم بسیار زیادی دارد. عمده حجم اپیدرم زنده را این لایه تشکیل داده است .

بالاتر از آن لایه ای به نام stratum granulosum است.

بالاتر از آن لایه روشن قرار دارد .

سلول هایی که در هر کدام از طبقات اپیدرم زنده قرار گرفته اند ویژگی های کاملا متفاوت دارند.

سلول های اپیدرم زنده همه دارای هسته هستند، پس زنده اند، تکثیر می شوند، فعالیت دارند، دستگاه گلژی دارند و اندامک های حیاتی سلول را دارند. اما وقتی به اپیدرم مرده می رسیم سلول ها هسته خود را از دست می دهند. یکی دیگر از دلایل اثر سدی پوست همین نداشتن هسته است که طبقه شاخی را تبدیل به لایه ای کرده که کاملا مرده است و تحت تاثیر عوامل بیرونی قرار نمی گیرد .

اگر لایه شاخی سلول هایش زنده بود تحت تاثیر عوامل مختلف خراب می شد .

تغییراتی که در سلول اتفاق می افتد از زمانی که در لایه زایا تولید می شود تا برسد به لایه شاخی را پدیده کراتینیزاسیون می گویند. در این پدیده، اتصالات عرضی بین رشته ای کراتین ایجادمی کند که آن را نامحلول می کند. زنجیره های پروتئینی در هم پیچیده می شوند این مساله به تراکم بیشتر کمک می کند .

طبقه شاخی:

اولین و خارجی ترین لایه از اپیدرم، لایه شاخی است. می تواند ۱۵ میکرون ضخامت داشته باشد و از ۱۵ تا ۲۵ لایه سلولی تشکیل شده است. اولین ویژگی آن فشردگی زیاد سلول ها در این طبقه است. از سلول های تخت شش وجهی بدون هسته تشکیل شده است. چون سلول های آن کشیده هستند پس مساحت سطح بیشتری را اشغال می کنند. تعداد سلول ها زیاد و مساحت سطح آنها هم زیاد است. پس تراکم و فشردگی مسیر را به دنبال دارد. این سلول ها غنی از پروتئین های کراس لینک شده و نامحلول در آب به نام کراتین هستند .

دور سلول ها در طبقه شاخی، از یک پوشش بسیار محکم از جنس لیپید و پروتئین به نام envelope تشکیل شده است، به گونه ای که هر مولکولی به راحتی نمی تواند از این مسیر عبور کند .

سلول های طبقه شاخی کرنئو سایت نام دارند دور این سلول ها پوششی به نام انولوپ قرار دارد .

طبقه شاخی ۱۵_۲۰ درصد آب دارد. حدود ۷۰درصد کراتین های نامحلول در آب و ۲۰د رصد لیپید و فضای بین سلولی ماهیت چرب دارد. بین سلولها ساختارهایی به نام لیپید های)bi layer لایه ای) وجوددارد. ساختار های بای لایر در پدیده کراتینیزاسیون ساخته می شوند و در گرانول هایی ذخیره می شوند این گرانول ها به طبقه شاخی که می رسند به لایه های بین سلولی تزریق می شوندو باعث می شوند بین سلول های کرنئو سایت، فضایی کاملا چرب و لایه ای ایجاد شود. یکی دیگر از اثرات سدی لایه شاخی، وجود لیپید های بای لایر هستند .

سوال قطعی تشریحی امتحان: اثرات سدی پوست را بنویسید.

مقدار آب موجود در لایه شاخی در بیماری های مختلف مقدار عددی آن متفاوت است. مثلا در سوریازیس، این عدد به شدت کم می شود. چون اثر سدی پوست از بین می رود و در نتیجه نمی تواند آب را نگه دارد. اتصالات بین سلولی در این بیماری به شدت ضعیف می شود و در نتیجه آب تبخیر می شود .

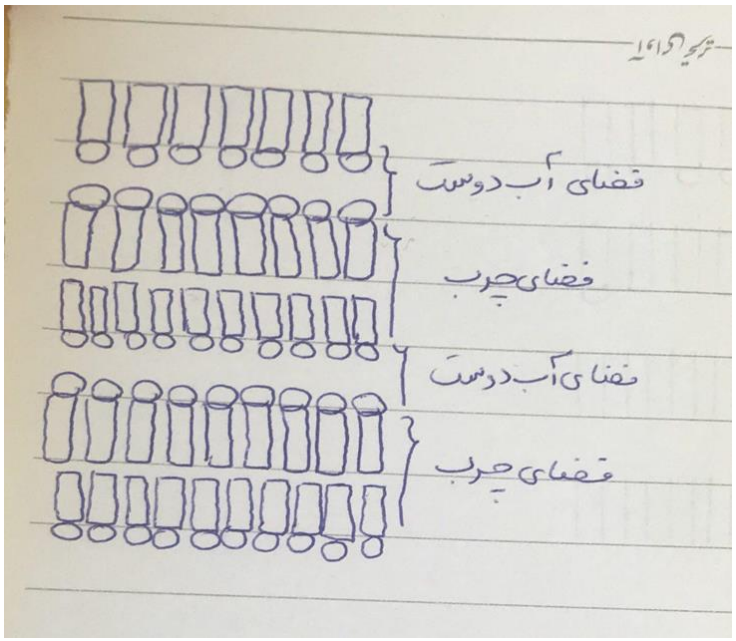
ما وقتی از مرطوب کننده ها استفاده می کنیم که خشکی پوست را برطرف کنیم، روی این عدد تاثیر می گذاریم. امروزه فرم هایی طراحی شده است که وقتی روی طبقه شاخی قرار دهیم برای پوست هر فرد، عدد آن را به دست می آوریم. سلامت پوست تحت تاثیر این مقدار آب است.

یکی از اتفاقاتی که در پدیده کراتینیزاسیون اتفاق می افتد، ایجاد عواملی است مثل اوره. که این آب را در طبقه شاخی نگه میدارد. اگر پدیده کراتینیزاسیون اتفاق نیفتد، مولکول های حیاتی مثل اوره ایجاد نمی شوند و در نتیجه آب را نمی توانند نگه دارند. اگر این عوامل در پوست کمتر ایجاد شوند پوست به سمت خشکی می رود. این عوامی را NMF می گویند. یک نمونه از NMF ها اوره است .

یکی از ویژگی های لایه شاخی این است که، اثرسدی اصلی پوست در برابر عوامل مختلف را ایجاد می کند. اینکه می گوییم قویترین سد بدن پوست است، به دلیل وجود همین لایه شاخی است.

مثلا فرض کنید شما لایه شاخی را بردارید، دیگر پوست اثر سدی ندارد و مولکول ها به راحتی وارد می شود و عوامل حیاتی مثل آب و اسید های آمینه هم خارج می شوند .

چگونه لایه ی شاخی را برمی دارند؟ تکنیکی به نام Tape stripping که یک چسب مخصوص است. روی پوست قرار می دهند هر بار که بلند می کنند یک لایه بلند می شود. بسیار دردناک است مخصوصا از لایه سوم به بعد! حدودا وقتی ۱۵ بار این چسب را بردارید، لایه شاخی تقریبا بلند می شود. این کار را برای مطالعه انجام می دهند. وقتی این کار را انجام دادند دیدند سرعت عبور ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افزایش پیدا کرده است .



این اثر سدی لایه شاخی، دو طرفه است. هم نمیگذارد مولکول وارد شود و هم نمیگذارد مولکول خارج شود. جذب افزاهایی که اضافه می کنیم باید یک طرفه اثر بگذارد، یعنی فقط اجازه عبور دارو را از بیرون به داخل بدهد .

لیپید هایی که در طبقه شاخی در فضای بین سلولی قرار دارند، ساختار های لاملار و کریستال مایع دارند. در پدیده کراتینیزاسیون، نوع لیپید هایی که در پوست وجود دارد دچار تغیر می شوند. عموما لیپید هایی که در پوست وجود دارند معمولا لیپید های، دوگانه دوست هستند. لیپید های آب دوست و یا دوگانه دوست مثل فسفولیپید ها، لیستین هستند. لیپید های خنثی تمایلی به آب ندارند مثل کلسترول و اسید های چرب. لیپید قطبی یا آب دوست یک سر هیدروفیل دارند و یک دنباله چرب دارند.

منظور از ساختار های لاملار این است که وقتی این ها دارند آرایش پیدا می کنند، بین فضای بین کرنئوسایت ها، سر های هیدروفیل این مولکول ها به سمت هم و دنباله های چرب آنها هم به سمت هم قرار دارند. مولکول های دارویی یا چرب هستند و یا آبدوست هستند. مولکولی که چرب است وارد قسمت چرب می شود ولی وارد لایه بعدی که هیدروفیل است نمی

شود. مولکولی که آب دوست است، وارد قسمت هیدروفیل می شود اما وارد لایه چرب نمی شود. تعداد بسیار زیادی از لایه های تکرار شونده چربی و آب وجود دارند که در هیچ جای بدن این ساختار وجود ندارد. بین این چربی های قطبی، چربی های خنثی مثل کلسترول هم وجود دارد که نقش آن استحکام بخشیدن به ساختار بای لایر است.

حالت فیزیکی ساختارbi layer، می تواند تمام حالت ها را داشته باشد هر چقدر از حالت جامد خارج شود و به سمت نیمه جامد یا مایع برود، عبور پذیری بهتر می شود. هر چقدر کلسترول آن بیشتر شود، به سمت جامد شدن میرود و محکم می شود و در نتیجه عبور پذیری کاهش می یابد. این ساختار bi layer میتواند ساختار های ژلی داشته باشد که همان جامد یا مقداری هم نیمه جامد است. کریستال مایع ویژگی های بینابینی دارد، بین مایع و جامد .

ما گاهی اوقات با افزودن جذب افزاها این ساختار ها را، ژلی را به ساختار کریستال مایع تبدیل می کنیم. با این کار حرکت مولکول ها بیشتر و فضای بیشتری برای عبور مولکول های دارویی ایجاد می شود. پس یکی از دلایل اثر سدی پوست در لایه شاخی، فضای بین سلولی آن است. این فضای بین سلولی مملو از چربی های bi layer است که به لحاظ فیزیکی می تواند جامد، نیمه جامد و یا مایع باشد .

ما هر چه از لایه زایا به سمت لایه شاخی می آییم، درصد کلسترول بالا می رود. علاوه بر کلسترول یک چربی خنثی دیگر به نام سرامین هم داریم که انواع مختلفی دارد. هر چه از لایه زایا به سمت طبقع شاخی می آییم، درصد چربی های خنثی مثل کلسترول و سرامین افزایش پیدا می کند. یعنی فضای بین سلولی جامد تر می شود. و اثر سدی قوی تری را ایجاد می کند .

ساختار bi layer خاص لایه شاخی است. اما از لایه زایا به بالا چربی های خنثی وجود دارند. در لایه زایا میزان کلسترول و سرامین خیلی کم است عموما چربی آنها از نوع فسفولیپید است .

وقتی سلول ها شروع به حرکت می کنند از لایه زایا به سمت بالا می آیند، ساختار هایbi layer در لایه گرانولار ساخته می شوند و در وزیکول هایی بسته بندی می شوند. سلول ها وقتی به لایه شاخی می رسند، این وزیکول ها پاره می شوند و این لیپید های bi layer را به فضای بین سلولی تزریق می کنند .

میزان رطوبت لایه شاخی نقش مهمی در سلامتی پوست و بدن دارد. پوست ۱۵ تا ۲۰٪ وزن خشک خود قادر به جذب آب بوده که این مقدار تحت تاثیر قدرت یونی کراتین و مقدار مواد NMF و غیره قرار دارد. مقدار رطوبت پوست می تواند بر انتشار ملکولهای دارویی در پوست و محلولیت آن اثر گذار باشد .

پروتئینی به نام کراتین هر چه به سمت بالا می آید و کراس لینک می شود یک سری متابولیسم هم بر روی آن اتفاق می افتد. زنجیره ها شکسته می شوند و مولکول های کوچکی ایجاد می کنند که همان NMF ها هستند مثل اوره. این ساختار ها آب را در خود نگه میدارند. اینکه چه مقدار لایه شاخی میتواند در خود آب نگه داری کند، به این بستگی دارد که چه مقدار از NMF ها طی فرآیند کراتیزاسیون ایجاد شود .

در محل اتصال لایه شاخی به اپیدرم زنده، آب دارای حداکثر فعالیت ترمودینامیکی بوده اما در سطح پوست به علت حضور هوا فعالیت آب کاهش یافته و حداقل فعالیت را دارد و این اختلاف در میزان فعالیت عامل تعریق است.

پس دو تیپ آب وجود دارد ، یا حداکثر فعالیت و یا حداقل فعالیت را دارد .

اگر اثر سدی پوست قوی نباشد، اگر تعداد مواد NMF کم باشند، این عوامل باعث می شوند که آب بدن از دست بروند .