واژه شناسی :

Absorption: جذب (ورود دارو به گردش خون سیستمیک)

Transdermal : در این سیستم پوست وسیله ای است برای رساندن دارو به گردش خون عمومی برای رسیدن به یک پاسخ سیستمیک . مثل Patch نیتروگلیسیرین

Dermatological : در این سیستم ها هدف، درمان خود پوست و اجزای آن است. مثل محلول های موضعی سوختگی

Permeation: علاوه بر این که دارو وارد پوست شود، در بین لایه‌های پوست منتشر شود. یعنی غیر از اینکه به لایه‌ی مورد نظر وارد شد، به لایه‌های دیگر هم وارد می‌شود.

Penetration: صرفاً ورود دارو به پوست. یعنی دارو وارد پوست شود و از یک لایه‌ی مشخص فراتر نرود.

مزایای سیستم های Transdermal:

- **در این روش دستگاه گوارش و عبور اول کبدی را دور می زنیم و بدین ترتیب :**
  - **از متابولیسم اولیه ی آن در کبد و غیر فعال شدنش جلوگیری کرده ایم.(آفراهم زیستی دارو)**
  - **از تغییر دارو در دستگاه گوارش جلوگیری کرده ایم.**
  - **از آسیب و تحریک مخاط دستگاه گوارش جلوگیری کرده ایم.**
  - **جذب دارو با شرایط دستگاه گوارش (مشکلات گوارشی یا غذای موجود در دستگاه گوارش که جذب دارو را کم می‌کنند) ارتباطی ندارد.**
- **می توانیم دارو را به صورت رهش آهسته یا کنترل شده وارد بدن بیمار کنیم.**
- **دارو در بدن تجمع نمی یابد. پس عوارض جانبی کمتری می بینیم.**
- **روشی غیر تهاجمی است و نیازی به استفاده از سوزن نیست.**
- **افزایش پذیرش بیمار؛ به دلیل تعداد دفعات کمتر مصرف دارو و غیر تهاجمی بودن این روش.**
- **اگر هنگام تجویز، دارو وارد فاز سمیت شد یا عوارض ناخوشایند دیده شد، کافی است دارو را از سطح پوست برداریم.**(*گرچه چون دارو لیپوفیل است، مقدار کمی از آن بر سطح پوست می ماند.*)

مقایسه ی نمودار پروفایل پلاسمایی یک دارو به فرم خوراکی و پچ پوستی:

در مصرف خوراکی برای رسیدن به غلظت درمانی، بیمار باید متناوباً دارو بگیرد.مقدار دارو در بدن این فرد نوسان دارد که این نوسانات در دراز مدت منجر به تجمع دارو در بدن و ایجاد عوارض جانبی می شود.در صورتی که نوسانات در فرم پوستی کم است.

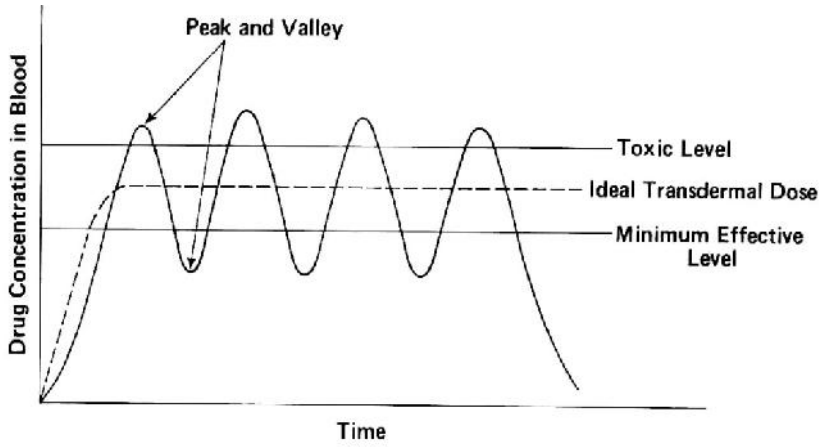
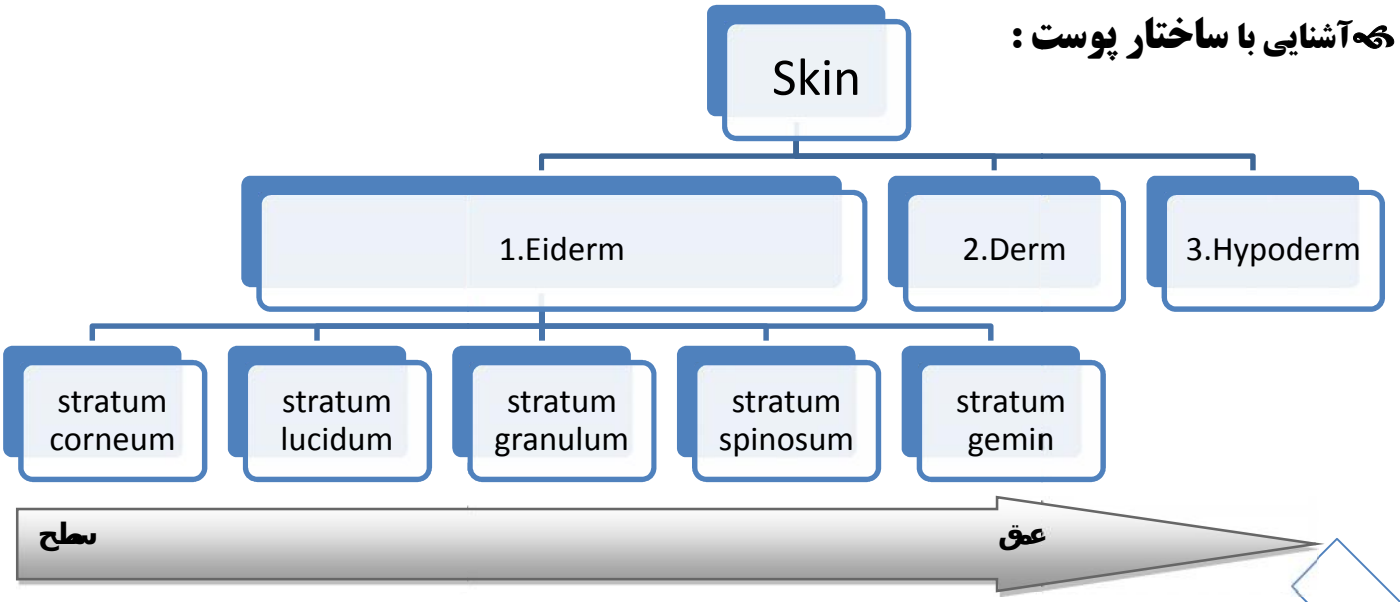


FIGURE 1. Hypothetical blood level pattern from a conventional multiple dosing schedule, and the idealized pattern from a transdermal controlled release system.

معایب سیستم های Transdermal:

- از این راه نمی توانیم دوز بالایی از دارو را تجویز کنیم و داروهای پوتنت که دوز کمِ آن ها تجویز می شود، برای این مسیر دارو رسانی مناسب است.
- از این راه داروهایی که ایجاد حساسیت و تحریک پوستی می کنند را نمی توانیم تجویز کنیم. به طور کلی استفاده از پچ ها به مرور زمان ایجاد حساسیت می کنند و توصیه می شود جایِ استعمال دارو را هر چند وقت یک بار عوض کنند؛ ولی در همان محدوده ی مشخص باشد و مثلاً از پشت گوش به کمر منتقل نکنیم.
- داروهای این راه تجویز باید خصوصیات فیزیکوشیمیایی مشخصی داشته باشند. مثل وزن مولکولی،solubility و partition coefficient(ضریب توزیع)،ضریب انتشار و ضریب نفوذ دارو.
- داروهایی که نیمه عمر کوتاه دارند، مناسب این روش نیستند؛ چون در این صورت باید دوز بالایی از آن ها را تجویز کنیم و از پوست در کل میزان کمی دارو جذب می شود. (به همین دلیل بود که دارو را پوتنت انتخاب می کردیم)
- نسبت به اشکال خوراکی، هزینه ی بیشتری صرف تولید و نگهداری آن ها می شود.
- در مواقع اورژانسی و برای دارو رسانی سریع به خون بیمار مناسب نیست.
- تنوع پوست در افراد و نژادهای مختلف، سبب تنوع در جذب و پاسخ دارو می‌شود.
- پذیرش بعضی افراد خوب نیست.

آشنایی با ساختار پوست :



❶ **اپی درم:** (در همه جا ضخامت یکسان ندارد؛ ضخیم‌ترین: کف دست و پا ۰/۸/ نازک‌ترین: پلک چشم ۰/۰۰۶ میلی متر)

① اولین لایه از اپی درم، **stratum corneum (SC)** یا **horny layer** یا **لایه‌ی شاخی** است :

- ✓ سد محکم دفاعی که از بدن در برابر عوامل شیمیایی و پرتو ها محافظت می کند.
- ✓ این لایه از سلول های مرده و فاقد هسته تشکیل شده است.
- ✓ به ساختار آن، ساختار آجر و سیمان (Brick & Morter) می گویند.سلول های مرده (آجر/corneocytes) ، در بستر چربی (سیمان) قرار گرفته اند.
- ✓ قابلیت جذب آب (هیدراته شدن) را دارد.
- ✓ ضخامت:۱۰-۲۰ میکرون (البته با جذب آب به ۴۰ میکرون هم می رسد.)
- ✓ سد اصلی ورود دارو به بدن از طریق پوستی است.
- ✓ این لایه باید ۱۰ -۲۰٪ آب داشته باشد تا الاستیستی پوست حفظ شود.

② لایه ی بعدی **stratum lucidum** یا **لایه ی روشن** است.

این لایه و لایه های بعدی پوست از سلول های زنده تشکیل شده اند و از این لایه به بعد را اپی درم زنده یا viable epiderm یا living epiderm می گویند.

③ لایه‌ی **stratum granulosum** یا **لایه ی گرانولار یا دانه دار.** (دانه‌های کراتوهیالینِ موجود در این لایه، مسئول ظاهر دانه‌دار آن اند.)

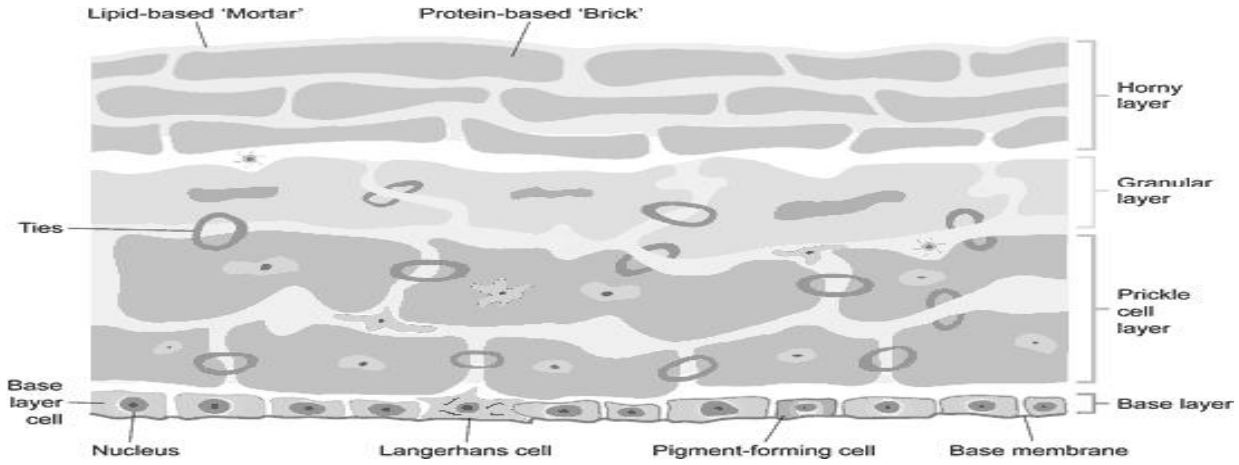
④ **Stratum spinosum** یا **لایه‌ی خاردار** یا **Prickel cell layer**

⑤ **stratum germinosum** یا **لایه ی زایا** یا **basal layer**

وظیفه ی اصلی این لایه: تقسیم و تکثیر سلولی و تولید سلول های اپی درم :

- ☑ سلول های ملانوسیت
- ☑ سلول های لانگرهانس(مسئول ایمنی)
- ☑ کراتینوسیت ها (سلول های حاوی کراتین)

این سلول‌ها تولید می شوند و به بالا می‌روند تا جایی که به لایه ی شاخی می رسند. در این زمان هسته‌های خود را از دست داده‌اند و به corneocytes تبدیل شده‌اند. داخل این سلول‌ها رشته‌های پروتئینی کراتین *نرم* وجود دارد. (کراتین *نرم* نسبت به کراتین *سخت*، اسید آمینه‌ی سیستئین و باندهای دی‌سولفید کم‌تری دارد.)



❷ درم (corium):

- ۳-۵ میلی متر
- در این لایه، بستری ژل مانند(موکوپلی ساکاریدی) از بافت همبند وجود دارد که در آن رشته های پروتئینی (کلاژن- الاستین- رتیکولین) در هم بافته شده اند.
- در این لایه عروق خونی و لنفاوی و اعصاب حضور دارند.
- این لایه خاصیت الاستیستی و ضربه‌گیری به پوست می دهد.

❸ Subcutaneus tissue (بافت زیر جلدی- بافت چربی- هیپودرم- subcutics)

ضمائم پوست(Appandages):(۰/۱٪ از کل سطح پوست را پوشانده‌اند.)

- **غدد عرق:**
  - وظیفه ی اصلی: کاهش حرارت بدن
  - تولید و ترشح عرق با PH۴-۶/۸
  - همراه عرق بعضی پروتئین ها ،داروها، آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها را هم ترشح می کنند.
  - ۲ نوع غده ی عرق داریم: **ecrin** : از بدو تولد در پوست وجود دارد.(ما کاری باهاش نداریم.)

Apocrin : از زمان بلوغ جنسی ایجاد می شوند.

در بعضی نواحی به خصوص زیر بغل بیشتر هستند.

عرق رنگی(!) ولی بی‌بو تولید می کنند ولی مسئول بوی انسان است.

مجرای آن به منفذ خروج مو وصل می شود.

علت بودار شدن عرق :

باکتری های سطح پوست، که بیشتر در نواحی‌ای هستند که هوا به آنجا نمی‌رسد، عرق بی بوی را به موادی بودار تبدیل می کنند.

فرق فرآورده‌های ضدعرق ** Anti perspirant **\ با بوگیر عرق **deodorant** :

در بوگیر باکتری های سطح پوست را که با تخمیر عرق ایجاد بو می‌کردند،مهار می‌کنیم؛ اما در ضد عرق منافذ عرق را می بندیم.

- **غدد پیرو سباسه:** شامل غدد مولد چربی - مو - فولیکول مو - منفذ خروج
  - غدد مولد چربی: پس از بلوغ ، افزایش سطح هورمون های جنسی، باعث تولید چربی بیشتری می شود.
  - مو: نقش حفاظتی دارد و هنگام ترس یا سرما، از طریق یک رفلکس عصبی، عضله‌ی راست کننده‌ی فولیکول مو منقبض و مو سیخ می شود (به این پدیده Curtis anserina می‌گویند.) تا فرد بزرگ‌تر و ترسناک‌تر به نظر آید یا هوا بین تار های مو حبس و گرمای بدن حفظ شود.

- **ناخن:** از کراتین سخت تشکیل شده

فیزیولوژی پوست:

نقش: ۱- الاستیسیتی ، ضربه گیری و حفاظت از بدن؛

- اولاً به خاطر رشته های پروتئینی موجود در درم.
- ثانیاً به دلیل چربی ها، مواد محلول در آب جاذب‌الرطوبه (NMF=) و آب موجود در لایه‌ی شاخی. {۱۰-۲۰٪ آب در لایه‌ی شاخی برای حفظ الاستیسیتی لازم است.}

Natural Moisturizing Factors: **NMF**
عوامل طبیعی و جاذب‌الرطوبه‌ی موجود در لایه‌ی شاخی که باعث حفظ رطوبت می‌شوند. مثل اوره و اسیدهای آلی.

۲- سد مکانیکی قوی در برابر میکروب ها؛ چون هر روز سلول‌های قدیمی لایه‌ی شاخی حذف و از لایه‌ی زایا جایگزین آن می‌شود. ۲-۴ هفته طول می‌کشد تا لایه‌ی شاخی کلاً نو شود!

به پوسته ریزی روزانه و حذف corneocyte یا Squame ها از سطح پوست، **Desquamation** (*بخوانید: دِسکُمیشن*) می‌گویند.

۳- ترشحات پوستی فعالیت ضد میکروبی دارند؛ مثلاً اسیدهای چرب کوتاه زنجیره و نیتریک اکساید موجود در عرق.

۴- محافظت در برابر ورود و خروج مواد شیمیایی؛ به خصوص توسط لایه‌ی شاخی. البته مواد به راحتی از طریق منافذ عرق و مو وارد و خارج می شوند ولی خوشبختانه فقط ۱۰٪ از سطح پوست توسط این ضمائم پوشیده شده است.

۵- محافظت در برابر اشعه؛ به خصوص پرتوهایی با طول موج ۲۹۰-۴۰۰ نانومتر خیلی خطرناک اند.

۶- تنظیم حرارت بدن؛ در گرما: تعریق و عایق حرارتی/ در سرما: لرزیدن (افزایش فعالیت بدن⇦ تولید گرما) ، عایق حرارتی، سیخ شدن مو ، کم شدن خون‌رسانی به سطح بدن(⇦کاهش اتلاف حرارت).

۷- کمی مقاومت در برابر الکتریسیته.

هدف از اشکال دارویی پوستی و مثال :

۰۱ درمان اپی‌درم مرده و سطح پوست :

- اثر بر سطح پوست ← فرآورده‌های آرایشی مثل ضدآفتاب‌ها، مواد پوشاننده(Camouflage) و مواد محافظ پوست، فرآورده‌های بوگیر عرق (دئودرانت‌ها)، آنتی بیوتیک‌ها و آنتی سپتیک‌ها(برای درمان *سطح* پوست) ، مواد دافع حشرات
- اثر بر لایه‌ی شاخی← ترکیبات کراتولیتیک(مثل فرآورده‌های حاوی سالیسیلیک اسید و لاکتیک اسید که در درمان آکنه، میخچه و زگیل به کار می‌روند.) ، نرم و مرطوب‌کننده‌ها

۰۲ درمان اپی‌درم زنده:

- ✓ مواد ضدالتهاب (مثل کورتیکواستروئیدهای موضعی)
- ✓ مواد بی‌حس کننده

- ✓ **آنتی بوتیک‌ها** (برای درمان *بخش زنده‌ی* پوست)
- ✓ **داروهای مربوط به درمان سرطان پوست و سایر بیماری های بخش زنده ی پوست. مثل پسوریازیس که برای درمانش از پسوراله و اشعه‌ی UV-A استفاده می شود.**

۳. اثر بر درم: آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای ضد خارش

۰۴ درمان ضمائم پوستی: آنتی‌بیوتیک، فرآورده‌های موبر ، ضدعرق (Anti perspirant ها که حاوی مواد قابض برای بستن منفذ هستند؛ مثل آلومینیوم کلرات هیدرات) و ضدآکنه‌های لایه بردار.

۰۵ رساندن دارو به گردش خون سیستمیک.

۰۶ ایمنی‌زایی از طریق پوست : مثلاً ایمنی با واکسن دیفتری.

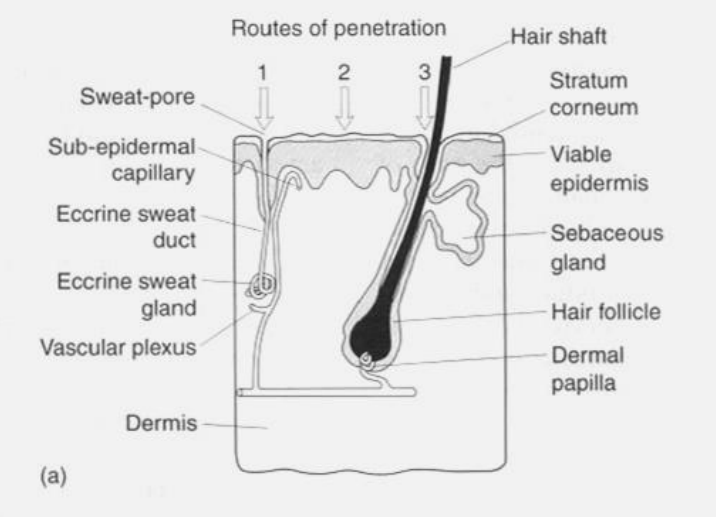
مشکلات و سختی‌های شکل دارویی پوستی:

- ☒ **به دلیل سد نفوذناپذیر لایه‌ی شاخی که اجازه‌ی ورود راحت دارو به بدن را نمی‌دهد ، جذب دارو از این راه اغلب آهسته و ناکامل است.**
- ☒ **به‌دلایل مختلف ممکن است به طور ناخواسته، دارو از سطح پاک شود و پاسخ مطلوب را نگیریم. مثلاً دارو از پوست شسته شود ، به لباس و سطوح بمالد یا با Desquamation (پوسته‌ریزی) حذف شود.**
- ☒ **انواع مختلف پوست، پاسخ های متفاوتی از جذب دارو به دست می‌دهند.**
- ☒ **عوامل دیگر مثل سن، محل مصرف، فرد مصرف کننده و سایر شرایط، تجویز دارو را پیچیده می کند.**

مکانیسم جذب دارو از طریق پوست :

چون لایه‌ی شاخی بافت مرده‌ای است، جذب پوستی با انتشار یا Passive diffusion رخ می دهد. انتشار ساده از قوانین اول و دوم Fick (در شرایط انتشار یکنواخت یا غیر یکنواخت) پیروی می کند.

راه‌های نفوذ دارو به بدن:



۱) **شانت ها (آپانداژهای پوست)؛ شامل مجاری عرق و منافذی که مو از پوست خارج شده. بیشتر، داروهای هیدروفیل ، یون‌ها و مولکول‌های قطبی بزرگ از این راه وارد پوست می‌شوند. مثلاً این راه برای ورود لیپوزوم‌ها یا ایمنی‌زایی از راه ترنس‌درمال مطلوب است.** {۱و۳ در شکل روبه‌رو}

۲) **سطح پوست ← Trans epidermal ؛ شامل اپی‌درم و لایه‌ی شاخی ☚ راه اصلی جذب دارو** (*درصد اون یکی راه خیلی کمه*) {۲ در شکل روبه‌رو}

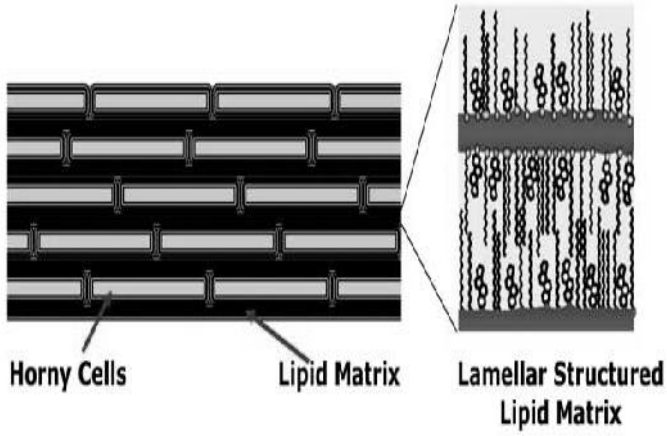
برای ورود از این راه، ابتدا باید از موادی مثل چربی ،عرق ، باکتری ، بعضی پروتئین‌ها و سلول های مرده عبور کند(ضخامت: ۰/۴ تا ۱۰ میکرون) عبور دارو از این لایه به‌راحتی صورت می‌پذیرد.

رابطه‌ی اندازه‌ی دارو و ورود به پوست :

- بیشتر از ۱۰ میکرون← بر سطح پوست می مانند و اصلاً وارد پوست نمی‌شوند.
- ۱۰-۳ میکرون← به کانال و منفذ وارد شده و معمولاً تجمع می‌یابد(جذب نمی‌شوند).
- کوچک‌تر از ۳ میکرون ← از لایه‌ی شاخی و فولیکول وارد پوست می‌شوند (جذب می‌شوند). اندازه‌ی مطلوب دارو

بررسی دقیق‌تر لایه‌ی شاخی :

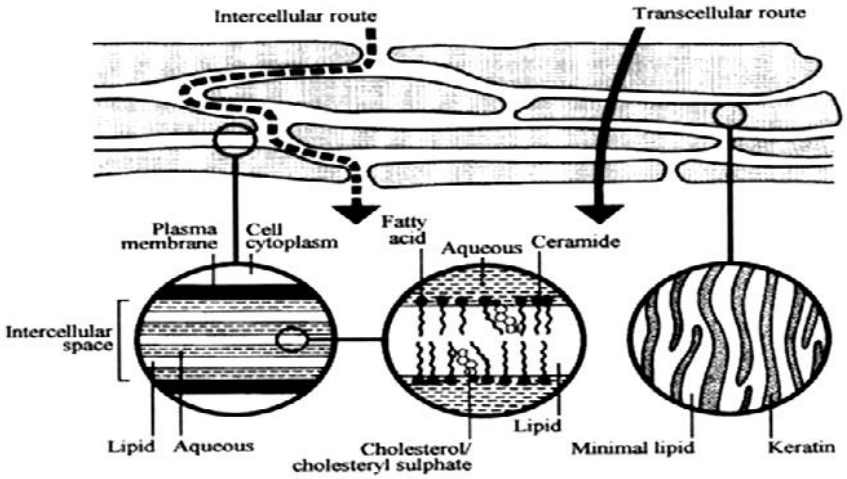
گفتیم آجرهای کورنئوسایت که از جنس کراتین اند، در ملاتی از جنس چربی (تری‌گلیسرید، اسیدهای چرب ، ceramide و کلسترول) چیده شده‌اند. این چربی ها ساختار Lamellar (لایه لایه) به خود گرفته‌اند: به صورت دولایه‌ی چربی و آب (یا بخش‌های آبدوست) قرار گرفته اند؛ مثل آنچه در غشاء سلول یا لیپوزوم می‌بینیم.



- به خاطر وجود چنین لایه‌ای، مولکول دارویی باید از انحلال مناسبی در فاز آبی و چربی برخوردار باشد (logP) . پس لایه‌ی شاخی ورود دارو به بدن را به نحوی کنترل می‌کند.
- چون بیشترین مقاومت و کمترین سرعت عبور بین لایه‌های پوست، مربوط به لایه‌ی شاخی است، به آن لایه یا مرحله‌ی Rate limiting می‌گوییم.
- بعد از عبور دارو از لایه‌ی شاخی، سرعتش بیشتر می‌شود.
- داروهایی که از طریق ضمائم وارد پوست می‌شوند، سرعت بیشتری دارند؛ چون مجبور به عبور از لایه‌ی شاخی نیستند.

راه های عبور دارو از راه ترنس‌درمال:

- **اینتراسلولار یا ترنس سلولار**
- **اینترسلولار:** نقش اصلی را در راه ترنس‌درمال دارد؛ پس دارو برای عبور راحت، باید از جنس ملات (لیپیدی) باشد.



مراحل جذب دارو:

{کلاً جذب دارو تحت تاثیر انتشار و توزیع (وابسته به Partition coefficient) است}

اوّل: اگر دارو به‌صورت جامد در پایه‌ای پراکنده شده، ابتدا باید به صورت محلول درآید.(دارو کم محلول یا نامحلول بوده که به این شکل درآورده‌ایمش؛ ولی یه ذره که حل می‌شه؟! همون یه ذره انحلال منظورمونه که با انتشار به پوست (مرحله‌ی بعد) باعث میشه به‌تدریج همه‌ی دارو به فاز مایع بیاید.)

دوم: دارو باید از حامل خود آزاد شود و توزیع پیدا کند. پس خیـــــلی نباید به حامل تمایل نداشته باشد.

مقدار Partition coefficient ، این تمایل را به حامل و پوست نشان می‌دهد.

سوم: آزاد شدن دارو از شکل دارویی (پچ، پماد، کرم و...) و انتشار به سطحی‌ترین لایه‌ی پوست (لایه ی شاخی).

به ورود دارو از فاز حامل به پوست، partitioning می‌گویند.

چهارم: انتشار و نفوذ (Penetration) دارو در پوست و عبورش از لایه‌ی شاخی. (۲ پدیده‌ی اصلی: انتشار و توزیع)

ممکن است در لایه‌ی شاخی با این بافت اینتراکشن دهد و اصطلاحاً دپو شود. ⇦ تجمعی از دارو در آن منطقه خواهیم داشت.

پنجم: ورود به اپی‌درم زنده.

- چون اپی‌درم زنده است، ممکن است در این لایه دستخوش متابولیسم شود.(۵٪ از داروهایی که از طریق پوست مصرف می‌شوند.)
- به رسپتورش در اپی‌درم زنده وصل شود و اثر درمانی خودش را اعمال کند.
- به لایه‌ی بعدی انتشار یابد(**ششم**)

ششم: به دِرم انتشار یابد.

- ممکن است در این لایه دستخوش متابولیسم شود.
- ممکن است در این لایه دپو شود.
- ممکن است از اندو تلیال عروق خون و لنف موجود در دِرم انتشار یابد.
- ممکن است به بافت چربی انتشار یابد و دپو شود.(در بعضی داروها به دلیل لیپوفیلیسیته‌ی بالایشان این مورد را زیاد می‌بینیم.)

خلاصه‌ی تصویری در انتهای جزوه

فاکتورهای موثر بر جذب پوستی :

I) فاکتورهای زیستی(بیولوژیک):

شرایط پوست: یکپارچگی و سلامت پوست که نفوذپذیری کم و مقاومت بالایی را به پوست می‌دهد و جذب داروها را از این طریق کم می‌کند. بعضی مواد شیمیایی (مثل اسیدها و قلیاها) و حلال‌ها (کلروفرم و متانول) ، آسیب‌های پوستی و زخم‌ها ، بعضی بیماری‌ها (مثل پسوریازیس ، انواع درماتیت‌ها و اگزما) و یا بعضی اکسپیان‌ها نفوذپذیری را تغییر می‌دهند.

سن پوست: ➤ پوست خردسالان، از نظر جذب، تفاوت کمی با بزرگسالان دارد.

آنچه در مورد بیشتر بودن احتمال مسمومیت کودکان با مواد شیمیایی شنیده‌ایم، به خاطر زیاد بودن سطح پوست خردسالان نسبت به وزن بدنشان است.

➤ نوزادان نارس لایه شاخی ندارند.⇦دارورسانی به این نوزادان از پوست صورت می‌پذیرد.

جریان خون: هرقدر جریان خون سطحی کمتر ، جذب داروی پوستی کمتر.

محل استعمال دارو:

- پوست نقاط مختلف بدن، ضخامت و نفوذپذیریِ متفاوتی دارند.(با توجه به وظیفه‌شان)
- در مناطق مختلف، پراکندگی ضمائم پوستی متفاوت است.
- مثال: داروهای پوتنت را از نقاط با جذب بالا به بدن می‌رسانیم. مثلاً اسکوپولامین را در پوستِ پشت گوش تزریق می‌کنیم؛ زیرا پوست این قسمت نازک‌تر است ، به ازاء واحد سطح، غدد عرق و چربی بیش‌تری دارد ، عروق خونی زیادی دارد و ۶-۴ درجه دمایش بیشتر است.

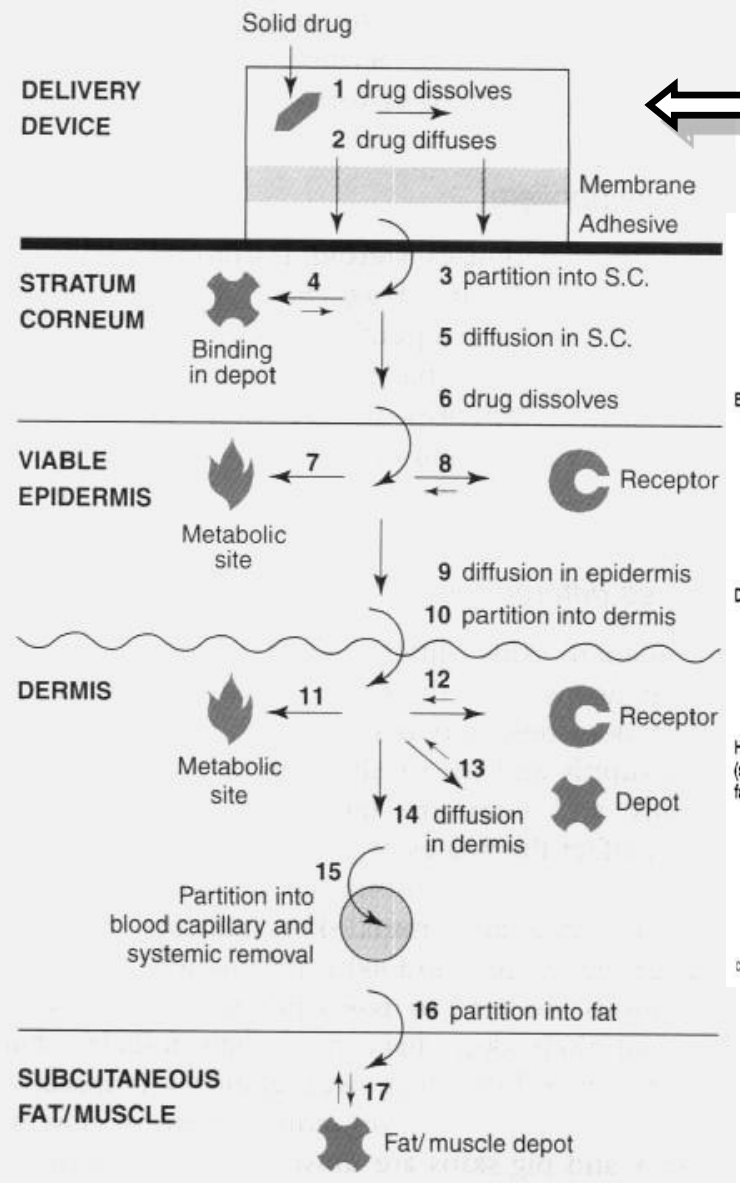
در کل نفوذپذیری پوست صورت نسبت به نقاط دیگر بدن بیشتر است.

جنس: بین زن و مرد خیلی تفاوتی دیده نمی‌شود.

نژاد: در نژادهای مختلف ، با تنوع رنگ و ضخامت پوست، ممکن است تفاوت در جذب پوستی دیده شود.

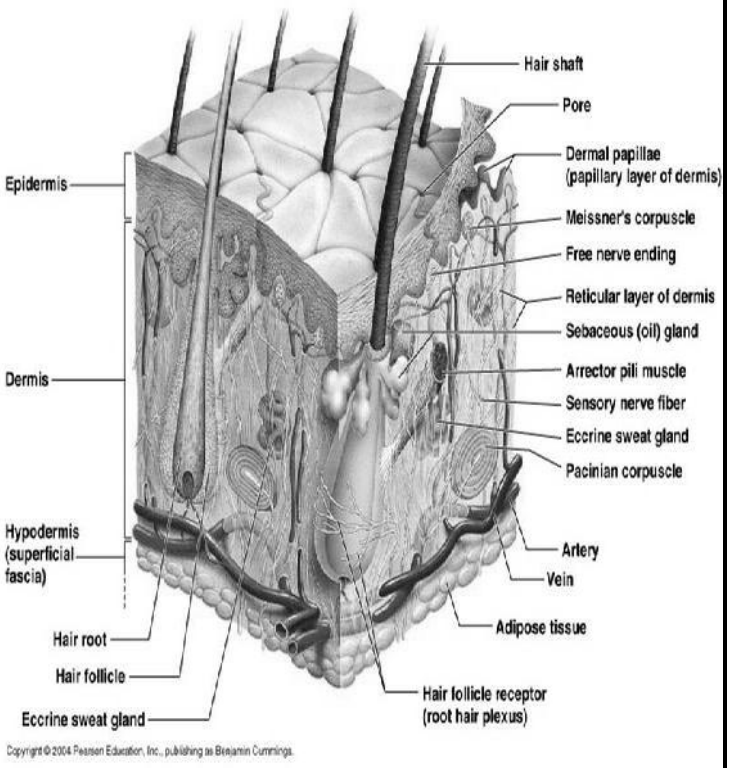
II) خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو:

حامل و میزان تمایلش با دارو/ مدت زمان استعمال دارو/ {ادامه در جلسه‌ی بعد}



خلاصه‌ی تصویری مراحل جذب پوستی:

این هم یه تیکه پوست:



سوال این جلسه‌ی استاد از ما: ۱-علت آکنه ؟ ۲-چند مورد بیماری که درمانشان بر پوست زنده اعمال می‌شود؟راه درمانشان؟ ۳-در مطالعات داروررسانی پوستی، کدام گونه‌ی حیوانی به انسان نزدیکتر است؟