



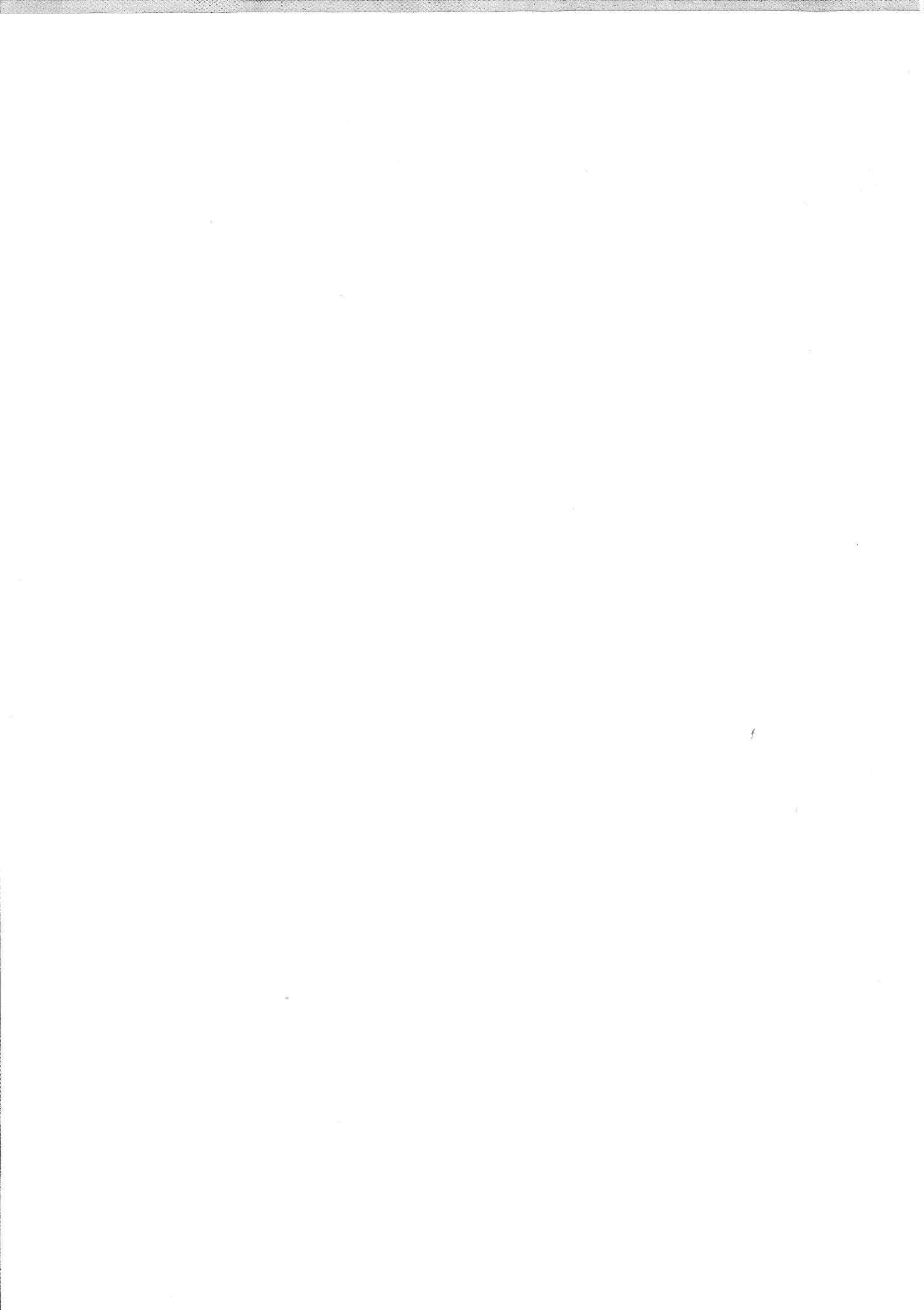
السنة الثالثة

صيدلانيات-2-

د. عيسى حسن

القسم النظري

م 2+1



1

تطوير وتصميم اللصاقات الجلدية
T.D.D.S (نظم إيحاء الدواء عبر الأدمة)

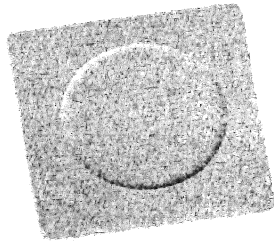
TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

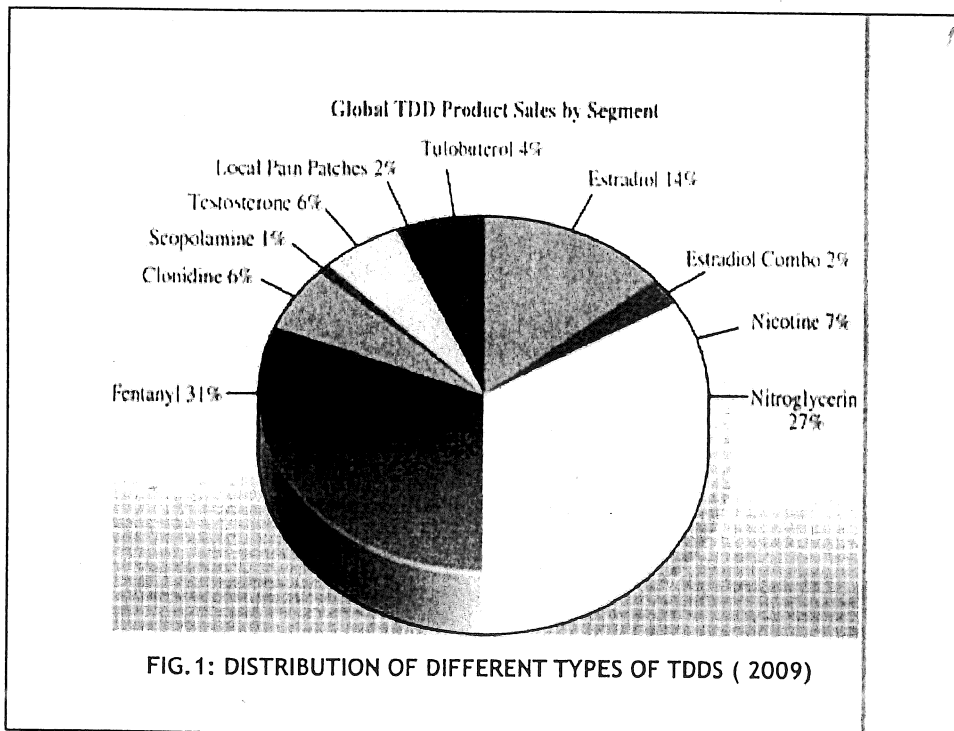
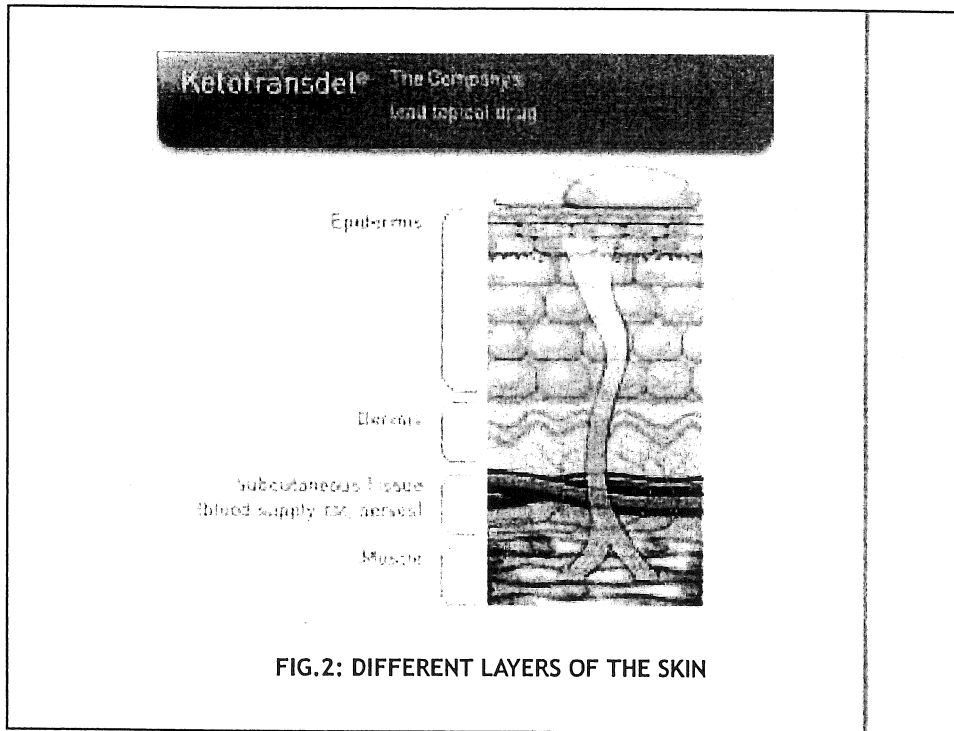
الدكتور: عيسى حسن
كلية الصيدلة - جامعة دمشق

مقدمة:

⊙ اللصاقات الجلدية TDDS هي أنظمة علاجية مصممة خصيصاً لإيصال الدواء بشكل تدريجي إلى الجلد - وهو العضو الأكبر والأكثر ملائمة - ومن ثم عبر طبقاته إلى الدوران الجهازى العام.

⊙ يقسم الجلد نسيجياً إلى: الطبقة المتقرنة (= Stratum corneum ، Horny Layer) ، طبقة البشرة الحية (Epidermis) ، طبقة الأدمة (Dermis) ، طبقة تحت الأدمة (Subdermis) وتشمل: (النسيج الشحمي وفيه الغدد الدهنية والغدد العرقية والحريبات الشعرية ، الأوعية الدموية ، والألياف العصبية Nerves المسؤولة عن عملية الإحساس).





T.D.D.S

العوامل المؤثرة في الامتصاص عن طريق الجلد:

- ◉ **العوامل التي تزيد الامتصاص عبر الجلد:**
- ❖ العمر: الأطفال وكبار السن يمتصون الأدوية عن طريق الجلد أكثر من غيرهم.
- ❖ المنطقة: يقل الامتصاص عبر الجلد حسب الترتيب التالي: الجفنين ، الجبهة ، فروة الرأس، الصدر، الظهر، البطن، العضدين وأخيراً الفخذين.
- ❖ رطوبة (إمالة الجلد): الجلد (الرطب) يمتص الدواء بشكل أفضل من الجلد الجاف.
- ❖ سلامة الجلد: يزداد امتصاص الأدوية عبر الجلد في الحالات التالية: التهاب الجلد، الجلد المجروح أو المحروق ، الأكزيما وفي حالة التقشير الكيميائي نتيجة إزالة الطبقة المتقرنة السطحية من الجلد.
- ❖ الحرارة : يحسن ارتفاع درجة الحرارة من الامتصاص عبر الجلد.
- ◉ **العوامل التي تنقص الامتصاص عبر الجلد:**
- ❖ المنطقة: أقل مناطق الجلد امتصاصاً للدواء هي: باطن الكفين وباطن القدمين والأطراف.
- ❖ سلامة الجلد: يقل الامتصاص بشكل ملموس في حالة الحروق الناتجة عن التعرض المديد والمباشر لأشعة الشمس وفي حالة الجلد المصاب بالصدف Psoriasis.

T.D.D.S

- ◉ تقدم اللصاقات الجلدية عدة فوائد تفوق بها محاليل الحقن التقليدية والطريق الفموي وهي:
- تقلل من الحمل الذي يضعه الطريق الفموي على القناة الهضمية والكبد (تجنب العبور الكبدي الأول وبالتالي تفادي إزالة فعالية الدواء من قبل الأنزيمات الهضمية والكبدية).
- تحسن من قبول المريض للدواء وتنقص من الآثار الجانبية التي تسببها الجرعات الفموية المتكررة ذات التركيز العالية ، حيث تؤمن اللصاقات الجلدية مستويات بلازمية للدواء أكثر ثباتاً من غيرها من الأشكال الصيدلانية التقليدية.
- ملائمة وخاصة للمرضى الذين لا يستطيعون تناول الأدوية عن طريق الفم مثل: المرضى الذين يعانون من الغثيان أو المرضى المغمى عليهم.
- ملائمة في حالة اللصاقات المستعملة لمرة واحدة كل يوم أو يومين.
- تجنب استعمال الأدوية التي تسبب أعراض مزعجة للمعدة أو للجهاز الهضمي عموماً (حرقة ، نفخة، تطبل بطن ،إسهال ،غثيان، مغص ...الخ)
- في حال حصول تسمم بسبب الدواء فيمكن إيقافه مباشرة بنزع اللصاقة.
- هناك مرضى لا يستطيعون استخدام الأدوية عن طريق الفم . إذا فهي تحسن بصورة عامة من مطاوعة المريض وتقبله للعلاج.

T.D.D.S

© مساويئ استخدام أنظمة إيصال الدواء عبر الأدمة:

- التهيج الموضعي في مكان وضع اللصاقة مثل: الاحمرار ، الحكة والتورم الموضعي كما أن هذا النمط من طرق الإعطاء غير مناسب للأدوية التي تخرس وتهيج الجلد.
- الحاجة أحيانا لتغيير مكان اللصاقة من وقت لآخر.
- هناك عدد محدود من الأدوية الفعالة التي يمكن وضعها بشكل لصاقات جلدية وذلك بسبب القيود الطبيعية التي تفرضها قلة (محدودية) نفوذية البشرة للأدوية المختلفة.
- هناك صعوبات تقنية متعلقة بالتصاق الأنظمة العلاجية على الأنماط المختلفة من البشرة عند المرضى. بالإضافة إلى صعوبة تطوير خاصية الإيصال مضبوط السرعة للدواء بكلفة اقتصادية مقبولة وفائدة علاجية جيدة لعدد قليل من الأدوية التي تصمم بشكل لصاقات جلدية.
- غالية الثمن نسبياً بالمقارنة مع الأشكال التقليدية.

آلية إيصال الدواء في أنظمة إيطاء الدواء عبر الأدمة TDDS:

- © إن نظام إيصال الدواء عبر الأدمة هو جهاز مصنوع من نوع واحد أو أكثر من البوليميرات التي تكون ممزوجة بشكل مناسب مع الدواء بهدف إيصال الدواء عبر الجلد خلال مدة مضبوطة من الزمن.
- © الآلية الأساسية لإيصال الدواء في النظم عبر الأدمة TDDS هي عملية انتشار بطيئة Diffusion يقودها التدرج بين التركيز العالي للدواء في نظام المعالجة (اللصاقة) والتركيز المعدوم السائد في الجلد.
- © إن الوظيفة الأساسية للجلد هي طرح (Excretion) المواد غير اللازمة للجسم مثل: الأوساخ والعرق وما يحويه من فضلات كالبولة وغيرها من نواتج الاستقلاب. كما يحافظ الجلد على توازن درجة حرارة الجسم. تشكل الطبقة العليا (السطحية) من الجلد (الطبقة المتقرنة) العائق الرئيسي أمام نفوذ الأدوية وغيرها عبر الجلد إذ تشكل حاجز كتيم متقرن ومتين على سطح الجلد. لذلك تصاف إلى صيغة اللصاقات الجلدية سواغات خاصة للتغلب على هذا العائق تسمى محسّنات النفاذية الجلدية (Skin Permeability Enhancers) وهي مواد تزيد وتحسن من نفوذ وامتصاص جزيئات الدواء عبر طبقات الجلد المختلفة وخاصة الطبقة المتقرنة السطحية.

T.D.D.S

- ⊙ إن عملية تصميم Design اللصقات الجلدية والخواص التي يجب أن تمتلكها أنظمة الإيصال عبر الأدمة يجب أن تشمل ما يلي من الشروط:
 - اختيار جزيئه الدواء المناسبة لهذا الشكل الصيدلاني.
 - تأمين التحرر الكافي للدواء من اللصاقة وإيصاله عبر الجلد إلى مكان التأثير المرغوب (العضو أو النسيج المستهدف) داخل العضوية الحية.
 - تصميم النظام العلاجي الذي يلبي كافة المتطلبات المتعلقة: بجزيئه الدواء (الثباتية)، بالمريض (القبول والراحة)، بالمصنع (قابلية التصنيع)، وكذلك التكلفة الاقتصادية للشكل الصيدلاني والتي هي الأكثر أهمية بالنسبة للمريض.
 - يجب على النظام (اللصاقة) أن يغلق الجلد تماماً ليضمن تدفق الدواء باتجاه واحد عبر الجلد.
 - يجب أن يمتلك نظام الإيصال عبر الأدمة فوائد علاجية تفوق فوائد الأشكال الصيدلانية التقليدية.
 - يجب على اللصاقة أن تلتصق بشكل جيد على جلد المريض وألا يشكل حجمها أو مظهرها أو موقعها على الجلد عائقاً يمنع استعمالها.
 - يجب على المواد و السواغات المستعملة في النظام من لواصق وحوامل ومواد فعالة أن تكون غير مخرشة أو محسنة للجلد.
 - يجب على النظام (اللصاقة) ألا يسمح بتكاثر جراثيم **الفلورا** الجلدية الطبيعية تحت اللصاقة.

امتصاص الأدوية عبر الجلد DRUG TRANSDERMAL ABSORPTION:

- ⊙ كان يعتقد سابقاً بأن الجلد هو عبارة عن حاجز كتيمة حامي وغير نفوذ، إلا أن الأبحاث الحديثة برهنت أنه من الممكن استخدام الجلد كطريق مناسب آمن وسريع لإيصال الدواء جهازياً إلى الدوران العام.
- ⊙ يعتبر الجلد العضو الأنسب لإيصال الدواء كونه يتألف من طبقات من الأنسجة الدسمة سماكتها لا تتجاوز المليمتر تفصل الطبقة السطحية (البشرة) عن شبكة الأوعية الدموية الموجودة تحت طبقات الجلد مباشرة. يتم إمداد الخلايا الجلدية الموجودة بمسافة (0.25 - 0.40ملم) تحت سطح الجلد بالأوكسجين الخارجي. كما أن العديد من الأدوية يمكن إدخالها عن طريق الجلد بواسطة المراهم أو الكريمات أو اللصقات الجلدية.
- ⊙ يعمل الجلد أيضاً كحاجز مقاوم للماء لذا لا يتم فقدان المغذيات الأساسية من الجسم عن طريق الجلد. كما يعمل الجلد كمركز لتخزين الدسم والماء بالإضافة لاصطناع الفيتامين D3 بتأثير الأشعة فوق البنفسجية في أجزاء محددة من الجلد.

T.D.D.S

- ⊙ تتضمن مراحل انتقال (نفوذ) الدواء عبر الجلد من اللصاقة إلى الدوران الجهازي ما يلي:
 - مرحلة انتشار الدواء من مخزن الدواء في اللصاقة إلى الغشاء الضابط لمعدل التحرر.
 - مرحلة انتقال الدواء من الغشاء السابق إلى الطبقة المقترنة في الجلد (الطبقة السطحية).
 - مرحلة الامتصاص من البشرة المتقرنة والعبور إلى طبقة تحت الأدمة الجلدية (الطبقة العميقة من الجلد التي تحوي الأنسجة و الأوعية الدموية).
 - مرحلة وصول الدواء إلى شبكة الأوعية الدموية في طبقة تحت الأدمة (الدواء أصبح جاهزاً للامتصاص في الدوران الدموي).
 - مرحلة التأثير الدوائي في العضو أو النسيج الهدف في الجسم.

T.D.D.S

المكونات الأساسية للصاصات الجلدية: وتشمل ما يلي:

- ⊙ المطرس Matrix (القالب) البوليميري/ مخزن الدواء (Drug reservoir).
- ⊙ الدواء Drug
- ⊙ محسنات النفوذية الجلدية
- ⊙ اللاصق الحساس للضغط (PSA).
- ⊙ الغلاف الخارجي للقالب.
- ⊙ الطبقة المحررة للدواء (الغشاء الضابط لمعدل التحرر)
- ⊙ سواغات أخرى كالملدنات والمحلات والغلاف الخارجي للصاصة.

المطرس البوليميري / مخزن الدواء

- ⊙ تشكل البوليميرات (المتماثرات) العمود الفقري للصاقات الجلدية حيث أنها **تضبط** تحرر الدواء من النظام. ويتم تصنيع المطرس البوليميري ببعثرة الدواء في أساس بوليميري صناعي صلب أو سائل.
- ⊙ يجب أن تكون البوليميرات المستعملة في تصميم القالب متوافقة حيويًا (Biocompatible) مع الدواء ومع المكونات الأخرى للمطرس.
- ⊙ يشمل نظام المطرس **نوعين**:
 - نظام الدواء في اللاصق: حيث يتم تشكيل المستودع (مخزن الدواء) ببعثرة الدواء ضمن بوليمير لاصق ثم يتم فرش البوليمير الحاوي على الدواء على طبقة غير نفوذة ومن ثم يتم تطبيق اللاصق غير الحاوي على الدواء فوق المستودع.
 - نظام بعثرة المطرس: وفيه تتم بعثرة الدواء بشكل متجانس ضمن مطرس بوليميري محب للماء أو محب للدهن ، ثم يتم تثبيت المطرس الحاوي على الدواء على قاعدة كتيمة في حجرة مصنعة من طبقة ظهرية غير نفوذة للدواء. وبدلاً من تطبيق اللاصق على سطح مستودع الدواء يتم هنا فرشه على المحيط لتشكيل شريط لاصق دائري....

T.D.D.S

- ⊙ من أهم البوليميرات المستعملة لتشكيل المطرس: المشتقات السلولوزية مثل: EC, HPMC ومثماثرات حمض الأكرليك مثل : Eudragit RL, RS,PM, E- و Eudragit 100, S-100, NE-40D ومركبات: الـ PEG و الـ PG و الـ PVP وغيرها.
- ⊙ تستعمل بعض المركبات مثل: بولي إيثيلين فينيل أسيتات PEVA ، والسيلكون المطاطي Silicon rubber والـ Polyurethane كغشاء ضابط لسرعة التحرر من اللاصقة.

الدواء DRUG :

- ⊙ تقدم اللصاقات الجلدية الكثير من الفوائد للأدوية التي:
 - تخضع لاستقلاب شديد بالمرور الكبدي الأول.
 - تخضع للتخرب بفعل الوسط الحمضي الشديد في المعدة أو التي تتخرب بفعل الأنزيمات الموجودة في القناة الهضمية... الخ
 - لها نافذة علاجية ضيقة.
 - لها نصف عمر حيوي قصير مما يسبب عدم مطاوعة وقبول لدى المريض نتيجة تناول المتكرر للدواء وجرعات كبيرة ومتعددة.
- ⊙ المتطلب الأهم هنا هو أن يتم اختيار القالب البلمري (المطرس) المناسب للدواء وذلك اعتماداً على خواص الدواء الفيزيوكيميائية والحيوية.

T.D.D.S

- ⊙ بشكل عام يجب أن تمتاز الأدوية المناسبة لوضعها في لصاقات الجلدية بما يلي:
 - أن تكون غير متشردة nonionic
 - أن تكون ذات وزن جزيئي صغير (> ٥٠٠ دالتون)
 - أن تكون لها انحلالية جيدة في الماء والزيت (معامل توزع مناسب PC).
 - أن تكون درجة انصهارها منخفضة نسبياً (> ٢٠٠ م°)
 - أن تكون فعالة بجرعات صغيرة جداً (جرعتها اليومية/خلال ٢٤ ساعة/ تقدر بعدة ميليغرامات).
 - أن تكون المادة الفعالة متوافقة مع السواغات (البوليميرات) المشكلة للقالب ولمخزن الدواء.

محسنات النفوذية الجلدية:

- ⊙ تتفاعل محسنات النفوذية مع مكونات معينة في الطبقة المتقرنة السطحية من الجلد مثل البروتينات والدهن حيث تغير من خواصها الفيزيوكيميائية وبالتالي تعدل من وظيفتها الحاجزية (الكثيمة) وتزيد من نفوذية الدواء وعبوره إلى الطبقات العميقة من الجلد (طبقة تحت الأدمة والأوعية الدموية)
- ⊙ من أهم محسنات النفوذية المستعملة بكثرة في تصميم اللصاقات الجلدية نذكر: المحلات العضوية كالميتانول والايثانول والعوامل الفعالة على السطح المتشردة مثل SLS وأملاح الأمونيوم الرباعية (cetrimide) والعوامل الفعالة سطحياً غير المتشردة مثل (Poloxamer, Tween 80) والسلفوكسيدات وأكثرها استعمالاً: مركب DMSO ومركب DMF وداي ميتيل أسيتاميد DMA وعديدات الغول (Polyols) مثل: Glycerin ، PEG ٢٠٠ ، PG ، وبعض الزيوت العطرية مثل: المنتول وأحاديات التربين وبعض الزيوت الصناعية مثل زيت الـ Miglyol 812@ وزيت .IPM

اللاصق الحساس للضغط (P.S.A) PRESSURE SENSITIVE ADHESIVE:

- ⊙ وهو مادة لاصقة تساعد على بقاء التماس الأكيد بين النظام العلاجي (اللاصقة) وسطح الجلد (الطبقة المتقرنة السطحية).
- ⊙ بحيث يلتصق النظام على سطح الجلد بقوة لا تتجاوز ضغط الإصبع العادي وأن يكون التصاقه بالجلد فوراً وقوياً دون أن يترك أية بقايا (أثار ضارة) على الجلد بعد إزالته.....

T.D.D.S

- ⊙ تستخدم في تصميم نظم الإيصال عبر الأدمة اللواصق الحساسة للضغط المعتمدة على مركبات مثل: البولوي أكريلات والبولوي إيزوبوتيلين والسليكون. ويعتمد اختبار اللاصق على عدة عوامل: أهمها تصميم اللصاقة وطبيعة الدواء الموجود بداخلها بالإضافة إلى خصائص الالتصاق المطلوبة والتوافق مع الجلد.
- ⊙ يجب أن يكون اللاصق الحساس للضغط متوافق حيويًا وفيزيوكيميائيًا مع الدواء وألا يؤثر سلبًا على تحرر الدواء من اللصاقة.
- ⊙ عند صياغة الـ P.S.A يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار تحقيق التوازن بين أربعة خصائص هي: اللزوجة ، التصاق فشرة اللاصق ، الالتصاق بالجلد وقوى التماسك. يمكن لبعض اللواصق أن تمتلك لزوجة قليلة لكنها تبدي خواص التصاق جيدة بالجلد وبالمقابل هناك العديد من المواد اللاصقة التي تملك درجة عالية من اللزوجة وقيمة متوسطة من قوة الالتصاق على الجلد.

الغلاف الخارجي للصاقة :PACKAGING

- ⊙ أهم ميزات الغلاف الخارجي أن يتمتع بمرونة Elasticity كافية وأن يكون متوافق مع السواغات الأخرى والدواء.
- ⊙ الغلاف الخارجي الجيد هو الذي لا يسمح بمرور الهواء أو الرطوبة إلى داخل اللصاقة ومع ذلك فإن التركيز المفرط على المقاومة الميكانيكية للغلاف قد يؤدي غالباً إلى تيبس (تقسي) عالي في اللصاقة تجاه نفوذ رطوبة البخار والهواء عبر الغلاف مما يسبب حدوث تهيج واحمرار الجلد أثناء التطبيق لمدة طويلة من الزمن.
- ⊙ من أهم المركبات (البلمرات) المستعملة كغلاف خارجي للصاقة نذكر: مركبات البولوي فينيل ، والبولوي إيتيلين ، ومركبات البولوي ستيرين.
- ⊙ يعتبر الغلاف الخارجي للصاقة كجزء من مواد التغليف الأولية أكثر من اعتباره جزءاً من الشكل الصيدلاني الحامل للمادة الفعالة حيث أن هذا الغلاف تجري إزالته ورميه مباشرة قبل تطبيق اللصاقة على الجلد.....

الغلاف الخارجي للصاقة: PACKAGING

⊙ أثناء التخزين تكون اللصاقة محاطة بطبقة واقية تزال مباشرة قبل الاستعمال. لذا يمكن اعتبار أن هذه الطبقة مادة تغليف أولي أكثر منها جزء من الشكل العلاجي لإيصال الدواء.

⊙ ورغم ذلك فإنه لا بد للبطانة المحررة للدواء (Release liner) أن تحقق متطلبات (شروط) معينة تتعلق بالنفوذية والامتصاص وبالطبيعة الكيميائية لكل من الدواء ومحسنات النفوذية.

سواغات أخرى كالملدنات و المحلات:

⊙ وهي غالباً محلات عضوية مثل : الايتانول، الايزوبروبانول، الميثانول أو الأسيتون وتستعمل كمحلات في تحضير مخزن الدواء كما ذكرنا سابقاً.

⊙ أما الملدنات Plasticizers فتشمل مركبات مثل : دي بوتيل فتالات DBP أو PEG ٢٠٠ أو PG أو حمض الزيت و هي تستعمل لإعطاء اللدونة والمرونة الكافية للصاقة الجلدية.