

سیستم‌های دارورسانی پوستی

دکتر مسعود آدرنگی

دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر الهام خلخالی

دانشکده داروسازی - دانشگاه آزاد اسلامی

درمانی باریک.

- درمان موفق و کنترل شده داروهای با نیمه عمر بیولوژیک کوتاه.

- حذف ورود دوره‌ای دارو به گردش عمومی خون و در نتیجه کاهش اثرات جانبی آن.
- تهیه یک فرم ساده دارویی.

- برقراری غلظت‌های پلاسمایی کنترل شده از داروهای شدیدالاثرا.

- بعثت اینکه دارو به مدت طولانی و با سرعت از پیش طراحی شده آزاد میشود، مجال کمتری برای تجویز مقادیر بیشتر و یا کمتر از حد درمانی دارو (over- و underdosing) وجود دارد.

- توانایی قطع سریع اثرات دارو از طریق برداشتن سیستم از سطح پوست.

- به حداقل رساندن پذیرش جمعی (Inter-) و فردی (Intra-) بیماران.

- این سیستم‌ها مشابه انفوزیون وریدی عمل می‌کنند، با این تفاوت که نیازی به استفاده از وسایلی چون سرنگ نیست. در ضمن هیچ قسمتی از بدن هم سوراخ نمی‌شود.

درعین حال معایب این سیستم‌ها عبارتند از:

- این راه جهت تجویز داروهایی که باعث

سیستم‌های دارورسانی پوستی اشکال

دارویی هستند خودمحتوا (self-contained)

که بر روی پوست قرار گرفته و دارو را بطور

مستقیم از طریق پوست به گردش عمومی خون

جهت درمان سیستمیک با سرعت کنترل

شده‌ای وارد می‌کنند (۲۰۱). این اشکال دارویی

از نظر شکل ظاهری مشابه مشمع‌های دارای

چسبی هستند که ماده مؤثره خود را به مدت

طولانی (از ۲۴ ساعت تا یک هفته) آزاد می‌کنند

و همین ویژگی باعث تمایز این سیستم‌ها از

دیگر محصولات پوستی مانند پمادها شده

است (۱). به منظور ثابت نگهداشتن دارو در حد

درمانی مؤثر آن، سرعت آزاد شدن دارو

از حامل در سراسر زمان استفاده از سیستم و

ورود آن به گردش خون بایستی برابر یا

نزدیک به سرعت حذف دارو از خون باشد.

بطور کلی مزایای این سیستم‌ها عبارتند از:

- حذف اثر گذر اول کبدی و ناسازگاریهای

گوارشی.

- حذف مشکلات ناشی از مصرف داروهای

خوراکی که بطور معمول روی جذب داروها اثر

می‌گذارند.

- تجویز کنترل شده داروهای با شاخص

ایجاد حساسیت و خارش در پوست می‌شوند و
یا نیاز به سطح خونی بالایی دارند مناسب نیست.
- عملی بودن از دیدگاه اقتصادی.
- پذیرش از دیدگاه بیمار.
- چسب آن ممکن است به هر پوستی خوب
نچسبد (۴).

● به منظور ثابت نگه داشتن دارو در
حد درمانی مؤثر آن، سرعت آزاد شدن
دارو از حامل در سراسر زمان استفاده
از سیستم و ورود آن به گردش خون
بایستی برابر یا نزدیک به سرعت
حذف دارو از خون باشد. ●

اجزاء تشکیل دهنده سیستم‌های دارورسانی
پوستی:

قسمت‌های اصلی این سیستم‌ها عبارتند از:
۱- مخزن یا منبع دارو: این قسمت از سیستم
شامل یک یا چند ماده مؤثره دارویی است که در
یک ماتریس پلیمری پراکنده شده‌اند.
۲- غشاء متخلخل کنترل کننده سرعت آزاد
شدن ماده مؤثره که ضخامت این غشاء و اندازه
سوراخهای آن برحسب نوع سیستم متغیر
بوده، ولی معمولاً ضخامتی در حدود چند
میلیمتر و سوراخهای بین چند آنگستروم تا
چند میکرون با کم و بیش تغییراتی در مورد
کلیه سیستم‌ها صدق می‌کند. خواص کنترل
کننده سرعت آزاد شدن دارو بستگی به روش
بکار رفته در تهیه غشاء، نوع فاز پرکننده
سوراخها، اندازه سوراخها، تخلخل و مسیر
پرپیچ و خم غشاء دارد.
۳- سکو که این قسمت از سیستم، استقرار

آن را بر روی پوست تأمین نموده و این امر در
نتیجه وجود چسب در قسمت تحتانی سیستم
تکمیل می‌شود. در غالب موارد ژل چسبنده
محتوی دوز اولیه‌ای از دارو می‌باشد تا بدین
ترتیب قبل از برقراری گرادیان جذب، مقدار
لازم از ماده مؤثره با پوست تماس پیدا کند. این
مقدار از دارو در واقع نقش دوز سرشارکننده
را ایفا می‌کند. در شرایط طبیعی سرعت رسیدن
دارو از مخزن مربوطه به پوست کمتر از
سرعت عبور دارو از پوست بوده و این
مکانیسم سبب می‌گردد که عامل تعیین کننده در
سرعت جذب، غشای مورد استفاده باشد.

۴- غشای محافظ خارجی که این غشاء نه
تنها نسبت به ماده مؤثره غیرقابل نفوذ است
بلکه در مقابل نفوذ عوامل مختلف خارجی و
بخصوص رطوبت بداخل سیستم مقاوم
می‌باشد. البته برای محافظت بهتر سیستم، یک
غشای تحتانی نیز وجود دارد که این غشاء در
مواقع استعمال، مانند نوار چسب معمولی، از
سیستم جدا شده و مجموعه روی پوست نصب
می‌گردد (۳).

انواع مختلف سیستم‌های دارورسانی
پوستی:

این اشکال دارویی به طرق مختلف
دسته‌بندی میشوند اما دو نوع اصلی آن
عبارتند از:

- انواعی که سرعت دارورسانی به پوست را
کنترل می‌کنند.

- انواعی که سرعت جذب دارو در آنها
توسط پوست کنترل می‌شود.

نوع دوم برای داروهایی مناسب است که
محدوده غلظت پلاسمایی وسیعی دارند و اثرات

درمانی آنها (نه اثرات سمی) در این محدوده قرار دارد. سیستم‌های دارورسانی پوستی در مورد این داروها ممکن است اندازه و غلظت‌های مختلفی داشته باشند و پزشک میتواند با افزایش دوز یا اندازه سیستم سطح خونی دارو را به مقدار مورد نظر برساند. اگرچه در مورد

● یکی از مزایای سیستم‌های دارورسانی پوستی، حذف اثر گذار اول کبدی و ناسازگارهای گوارشی است. ●

خیلی از داروها کنترل قابل پیش‌بینی و دقیق دارورسانی و جذب پوستی دارای اهمیت است. از طرف دیگر سیستم‌های دارورسانی ساخته شده‌اند که سرعت دارورسانی را جهت جذب پوستی کنترل می‌کنند. انواع مفید این سیستم‌های دارورسانی پوستی مقادیر یکنواختی از دارو را در مدت زمان مشخصی به پوست میرسانند. پس مقدار دارویی که در واحد زمان به پوست میرسد کمتر از مقدار قابل جذب از انواع پوستها است. بنابراین سیستم دارورسانی (نه پوست) مقدار دارویی را که وارد جریان خون میشود کنترل می‌کند.

از نظر ساختمان بطور کلی سیستم‌های دارورسانی پوستی را به دو دسته تقسیم می‌کنند:

- سیستم‌های مونولیتیک (Monolithic)
- سیستم‌های کنترل کننده غشایی (Membrane controlled system)

سیستم‌های مونولیتیک دارای یک لایه ماتریس حاوی دارو هستند که بین دو لایه محافظ خارجی و غشاء قرار گرفته است. لایه

ماتریس حاوی پلیمری است که دارو در آن پراکنده شده است و این ماتریس پلیمری سرعت آزادسازی دارو را جهت جذب پوستی کنترل می‌کند. این ماتریس با توجه به تعادل حلالیت و شیب ثابت غلظت در طبقه شاخی پوست (Stratum corneum) میتواند حاوی مقدار زیادی یا کمی از دارو باشد. در انواعی که مقدار دارو در ماتریس زیاد نیست این دارو طبقه شاخی را در حد اشباع نگه می‌دارد. این روند تا زمانیکه سطح دارو در سیستم از حد قابلیت انحلال آن در طبقه شاخی تجاوز نماید، ادامه می‌یابد. بعد از کاهش غلظت دارو در سیستم به زیر حد اشباع پوست، انتقال دارو از سیستم به پوست بتدریج کاهش می‌یابد.

در انواعی که حاوی مقدار زیادی دارو در ماتریس هستند، ذخیره‌ای از دارو وجود دارد که همیشه پوست را در حد اشباع نگه میدارد. در این حالت سرعت دارورسانی، کمتر از حالت قبل کاهش می‌یابد. نیترودر (Nitro-Dur) و نیترو دیسک (Nitro-Disk) مثالهایی از سیستم‌های مونولیتیک هستند.

به منظور تهیه سیستم‌های مونولیتیک، دارو و پلیمر را جداگانه در حلال حل کرده و سپس با یکدیگر مخلوط می‌کنند. مخلوط حاصله را بصورت ماتریس قالب‌گیری کرده و خشک میکنند. ماتریس ژل مانند ممکن است به شکل ورقه یا استوانه درآید. این واحدهای بریده شده حاوی دارو، بین دو لایه محافظ خارجی و غشاء قرار می‌گیرند.

اغلب سیستم‌های دارورسانی پوستی طوری طراحی میشوند که حاوی مقدار زیادی دارو باشند. بنابراین ظرفیت آزادسازی دارو

در آنها، ورای چهارچوب زمانی بگونه‌ای است که توسط داروی جدید جایگزین می‌شود. پس این اطمینان حاصل می‌شود که تا زمانیکه سیستم بر روی پوست قرار دارد، طبق برنامه، دسترسی به دارو و جذب آن توسط داروی جدید انجام می‌شود.

سیستم‌های کنترل کننده غشایی حاوی اجزاء زیر هستند:

- مخزن دارو (Drug reservoir) که اغلب

بصورت مایع یا ژل است.

- غشاء کنترل کننده آزادسازی دارو

● **سیستم دارورسانی پوستی جهت تجویز داروهایی که باعث ایجاد حساسیت و خارش در پوست می‌شوند و یا نیاز به سطح خونی بالایی دارند مناسب نیست.** ●

و محکم کردن سیستم و یا بوسیله فرآیند ورقه ورقه کردن که روند ساخت آن پیوسته است، تهیه شوند.

بطور خلاصه، سرعت آزادسازی دارو یا بوسیله سیستم دارورسانی و یا پوست کنترل می‌شود. برای مثال اگر سرعت دارویی که به طبقه شاخی میرسد کمتر از ظرفیت جذب پوست باشد، سیستم دارورسانی سرعت آزادسازی را کنترل می‌کند. بعبارت دیگر اگر دارویی که به پوست انتقال می‌یابد در حد اشباع باشد، عامل کنترل کننده سرعت آزادسازی پوست خواهد بود. پس در واقع سرعت دارورسانی در تمام سیستم‌های دارورسانی پوستی اعم از مونولیتیک یا غشایی توسط یک غشای مصنوعی یا طبیعی پوست کنترل می‌شود (۵ و ۲).

منابع:

1. Asche, H.; Topical administration: Transdermal therapeutic system In: pharmaceutical dosage forms and their use. (Hees, H.); Ciba-Geigy. Switzerland. pp: 43-46. 1985.
2. Chein, Y.W.; Transdermal therapeutic systems In: controlled drug delivery. (Robinson, J.R., Vincent H.L.) 2nd edition. Marcel Dekker Inc. New York. pp. 523-552. 1987.
۳. آدرنگی، م. فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی. جلد اول. آینه کتاب. تهران. صص: ۵۰۰-۳۰۵. سال ۱۳۶۹.
4. Parikh, N.H., Babar, A., Plakogiannis, F.M., Transdermal therapeutic systems. *Pharma Acta. Helv.*, 59; 290-292. 1985.
5. Ansel, H.C., Popovich, N.G., *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Fifth edition. Lea and Febiger. Philadelphia. pp: 307-320. 1991.

(Rate-Controlling Membrane).

- لایه پشتی (Backing Membrane).

- چسب (Adhesive).

- لایه محافظ خارجی (Protecting layer).

که قبلاً در مورد این اجزاء توضیح کافی داده شد. مزیت این سیستم به انواع مونولیتیک این است که مادامیکه محلول دارویی اشباع بماند، سرعت آزادسازی توسط غشاء کنترل کننده آزادسازی ثابت می‌ماند. در سیستم‌های غشایی، مقدار کمی از دارو در لایه چسب قرار می‌گیرد تا اثرات درمانی دارو سریع آغاز شود. این سیستم‌ها ممکن است به وسیله ساختن واحدها دارورسانی، پرکردن مخزن دارو و بستن