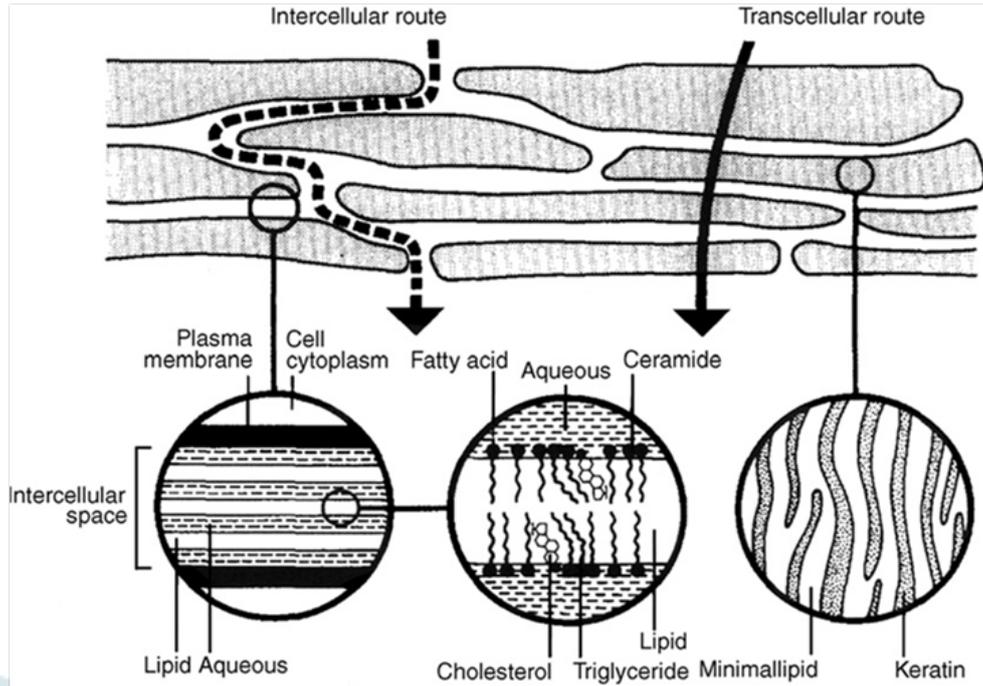


مقرر تكنولوجيا صيدلانية 1



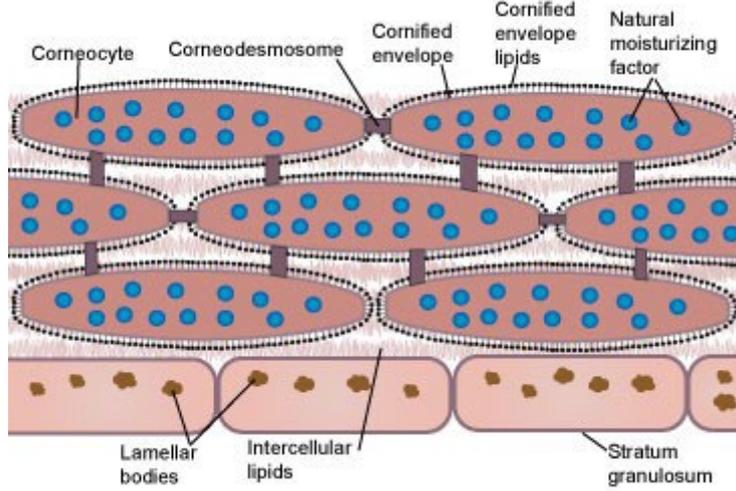
الامتصاص عبر الجلد

يوجد **طريقتين أساسيين** لامتنصاص الأدوية المطبقة من خلال الشكل الصيدلاني المناسب عبر الجلد: طريق المرور بواسطة ملحقات الجلد و طريق مرور عبر البشرة (فوق الأدمة).

التحويلة **shunt route** أو ما يطلق على **طريق المرور بواسطة ملحقات الجلد** كالغدد الدهنية و الجريبات الشعرية و الغدد العرقية، و تشغل هذه الطرق فقط نسبة بين 0.1 – 1% من المساحة المتاحة للامتصاص و تعتبر مساحة صغيرة تجعل منها طرق ثانوية لمرور الأدوية عبرها. قد تلعب دورا هاما بالنسبة للأدوية المتشردة وذات الوزن الجزيئي المرتفع ومعامل نفوذ منخفض التي تعبر المتقرنة بصعوبة مثل بعض الستيروئيدات والصادات الحيوية وبعض المواد الغرويدية وكذلك يعتبر الطريق جيدا بالنسبة للمواد المحبة للدهن والسهلة الاستحلاب في المفرز الدهني. ذلك لأن المواد الممتصة عبر الغدد الدهنية والجريبات الشعرية لا تصادف بين القمع الشعري والأدمة سوى غمد ظهاري سهل الاختراق مما يسهل وصول هذه المواد إلى الأدمة.

تفيد الجسيمات الغرويدية Colloidal والليبوزومات liposomes والبلورات الصغيرة crystals في استهداف الجريبات الشعرية ويلعب حجم هذه الجسيمات دورا كبيرا فبشكل عام تبقى الجسيمات أكبر من 10 ميكرون على سطح الجلد أما التي تملك أبعادا بين 3-10 ميكرون فإنها تتركز في الجريبات الشعرية بينما التي تكون أقل من 3 ميكرون فإنها تعبر سوية من الجريبات ومن الطبقة المتقرنة. يعتبر الامتنصاص عبر الغدد العرقية أقل أهمية من الامتنصاص عبر الغدد الدهنية والجريبات الشعرية.

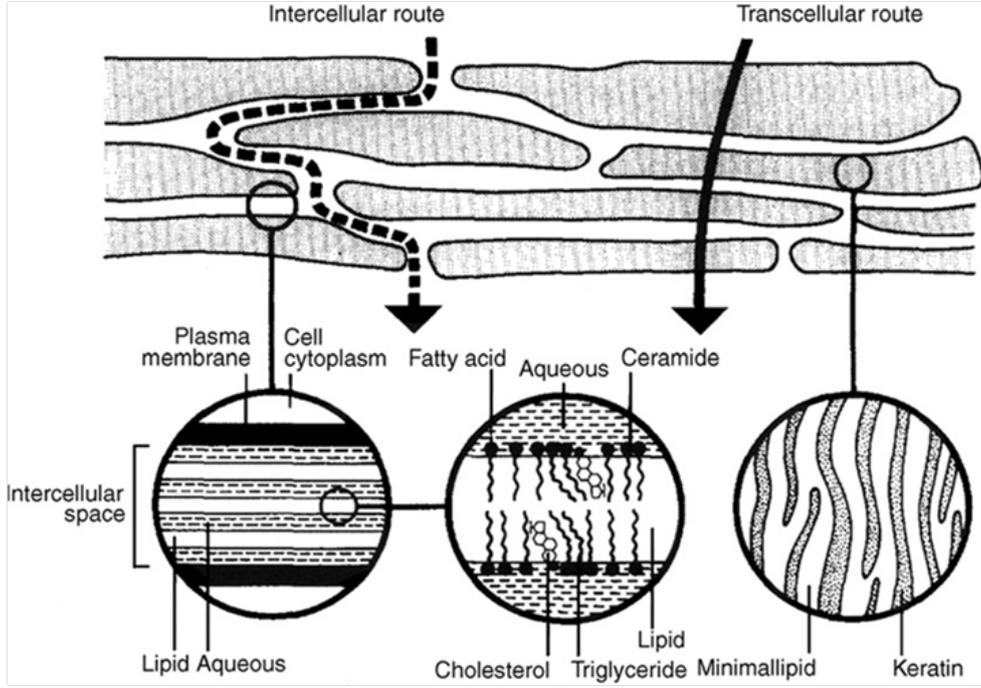
تتمتع الطبقة السطحية من البشرة (الطبقة المتقرنة) بطبيعة في تركيبها تجعلها غير نفوذة للعديد من الأدوية المحتمل تطبيقها جلديا "خاصة ذات الخصائص المحبة للماء أو الجزيئات الضخمة، مما يدعو لمساهمة الطبقة المتقرنة في الحد من معدل الامتنصاص أو المرور عبر الجلد، حيث تعتبر الحاجز الأساسي في اختراق الأدوية للجلد. يمكن تمثيل تركيب الطبقة المتقرنة بالحائط المكون من القرميد و بينه الملاط Brick and Mortar Model (كما هو موضح بالرسم التوضيحي 1) يأخذ دور القرميد الخلايا الكيراتينية الممهمة الموجودة في الطلاء الممثل للبيدات البشرة (المشكلة لحوالي 10 – 30% من حجم الطبقة المتقرنة) و التي تعتبر من أهم مكوناتها: السيراميدات و الحموض الدسمة و الكوليسترول و استرات الكوليسترول.



(c) 2007 Heather Brannon, MD licensed to About.com, Inc

رسم توضيحي 1 الطبقة المتقرنة (تمثيل جدار القرמיד والملاط)

يعتبر المرور عبر الطبقة المتقرنة السليمة أو ما يطلق عليه **المرور عبر فوق الأدمة** بالطريق الرئيسي لمرور الأدوية. وتتضمن هذه الطريق نوعين من الطرق الفرعية Micropathways لنفوذية الأدوية إما بين الخلايا Intercellular route أو عبر الخلايا Transcellular route (رسم توضيحي 2).



رسم توضيحي 2 طرق مرور الأدوية عبر الطبقة المتقرنة

المسار بين الخلايا و هو طريق متواصل لكنه متعرج على طول السلاسل الهيدروكربونية من ليبيدات الطبقة المتقرنة. و يتم اتباع هذه الطريق على الأرجح من قبل الأدوية المحبة للدهن بطبيعتها. بينما **المسار عبر الخلايا** يكون من خلال الخلايا الكيراتينية ثم عبر طبقات الليبيدات، في الغالب تتبع هذه الطريق الأدوية المحبة للماء. و مع ذلك ناقشت بعض الدراسات الامتصاص المحتمل عبر الخلايا و لكن على طول الرأس المحب للماء لليبيدات، مما يجعل المسار بين الخلايا و خاصة لليبيدات هذه الطبقة بتركيبها الكيميائي يلعب دور رئيسي في مرور معظم الأدوية.

العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية:

إن العوامل المحددة لمرور الأدوية عبر الطرق الموضحة سابقاً لا تتمثل فقط بوظيفة الجلد وخصائصه كحاجز انتقائي للمواد العابرة خلاله (خاصة النفوذية عبر الطبقة المتقرنة) بل هي عملية معقدة وتعتمد أيضاً من جهة أخرى على الخصائص الفيزيوكيميائية للأدوية المطبقة وسواغاتهما.

كخطوة أولى لا بد من انحلال الدواء الصلب في السواغ الحامل له و من ثم نفوذه Diffusion إلى السطح المتشكل بين السواغ و الطبقة المتقرنة. ليعقب ذلك نفوذية الدواء passively diffusion تبعاً من حامله و ليبدأ التوزيع خلال الطبقة المتقرنة و منه إلى النسيج الحية في البشرة و الأدمة. في الأدمة قد تدخل أجزاء من المادة الفعالة الدوران الجهازي من خلال امتصاصها عبر الأوعية الدموية الدقيقة المتوضعة في الأدمة.

• حالة الجلد:

فيما إذا كان الجلد سليماً أيّ كل طبقاته موجودة، أو مصاب تم فقد طبقة من طبقاته أو أكثر، ففي حالة الجروح أو الحروق أو التعرض للحموض أو القلويات التي تؤدي إلى تخريب في الطبقة المتقرنة، أو في حالات الأمراض الجلدية المترافقة مع خسارة في الطبقة المتقرنة يجب الحذر فإن معدل امتصاص الأدوية قد يزداد وبالتالي قد نصل للتركيز السميّة (الكورتيزونات أو حمض الصفصاف). بينما الثخانات المشاهدة في حالات الثآليل على سبيل المثال تؤدي إلى تخفيض النفوذية.

• نوع الجلد:

في الجلد الناعم و الحساس تكون النفوذية جيدة، بينما في الجلد القاسي السميك أو الدهني الذي يؤدي إلى انسداد الجيب الشعري بالمفرزات تزداد صعوبة النفوذية.

• الإماهة:

تؤدي إماهة (حجز الماء الموجود مسبقاً داخل الطبقات السطحية من الجلد) و خاصة الطبقة المتقرنة إلى انتباج الأنسجة و بالتالي توسع المسامات و القنيات التي تمر من خلالها الأدوية ممايسهل مرورها إلى الطبقات الأعمق. ويمكن أن يتم الوصول للإماهة بطرائق مختلفة كاستخدام ضماد جلدي محكم يمنع الماء الموجود في البشرة من

التبخّر أو بتطبيق سواغات دسمة (مراهم محبة للدهن) أو أسس استحلابية أو استخدام مواد جاذبة للماء كالجليسرول و السوربيتول التي تحوي وظائف غولية OH ترتبط مع الماء الموجود في الجلد بروابط هيدروجينية وتحميه من التبخر.

تنويه: تطبيق مواد دسمة مثلاً "كالفازلين تعمل كضمد كقيم يسهم في الإماهة ويحفظ الماء الموجود في الجلد، ولكن الأشخاص ذوي البشرة الجافة بالأصل كمية الماء لديهم قليلة جداً فهذه السواغات لا تقوم بإماهة كافية ولا تعمل كمطري عند هؤلاء الأشخاص.

• درجة حرارة الجلد:

يؤدي ارتفاع درجة الحرارة إلى نقصان لزوجة المفرزات الدهنية وسهولة امتزاج المواد الدوائية وبالتالي زيادة الامتصاص عبر الجلد.

• سماكة الطبقة الحاجزية المتقرنة:

نفوذية مادة دوائية محددة تختلف في مناطق محددة من الجلد من شخص لأخر و بالإضافة لاختلافها بين المناطق الأكثر نفوذية و الأقل نفوذية عند الشخص الواحد. هذه الاختلافات ترتبط بالإضافة لمقاومة العبور الأساسية عبر الطبقة المتقرنة إلى السماكة الكلية للمنطقة و كثافة الملحقات.

• درجة الحموضة:

تستطيع عادة فقط المواد غير المتشردة عبور الأغشية الخلوية الليبيدية. بينما إذا كانت المادة الدوائية قابلة للتأين فإن درجة الحموضة pH و معامل التشرد الخاص pKa بالحمض أو الأساس الضعيف (المادة الدوائية) هما من سيحددان تراكيز الجزيئات المتأينة و غير المتأينة من المادة و التي ستؤثر على قيمة معامل التوزع. علماً بأن الجزيئات المتأينة تمر بسرعة أقل من الجزيئات الغير متأينة عبر الطبقة المتقرنة.

الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة و الصفات المثالية للمادة الفعالة العابرة عبر الجلد:

- الوزن الجزيئي : حيث يتناسب الامتصاص عكسا" مع الوزن الجزيئي. حيث تعبر الجزيئات ذات الوزن المنخفض بسهولة أكبر من الجزيئات ذات الوزن المرتفع. يفضل وزن جزيئي منخفض أقل من 500 Da إلا أن المواد ذات الوزن الأكبر ممكن بحالة جرعة منخفضة.
- أن يتمتع بمعامل توزيع دسم/ماء $\log P$ octanol/water متوازن يتراوح بين القيمتين 1 و 3. قيمة $\log P$ القريب من الواحد لمادة محددة يعني امتلاك المادة على مجموعات محبة للماء و للدهم بنفس الدرجة أي توزع المادة في الماء مساو لتوزعه في الدهم و بالتالي خيارات أوسع لعبورها عبر الجلد.