اللصاقات الجلدية
Transdermal Patches

مقدمـــة :

اللصاقات الجلدية هي مستحضرات صيدلانية مرنة تختلف في أحجامها وتحتوي على مادة فعالة أو أكثر.
معدة للتطبيق على الجلد السليم للوصول إلى التأثير الجهازي بعد عبور الحاجز الجلدي.
يتألف المحضر من المادة الفعالة مع السواغات كالمواد المساعدة على تحسين الانحلال أو الثباتية أو المعدلة للتحرر أو المحسنة للنفوذ.

- تقدم العديد من الميزات مثل:

1. تجنب التغيرات في درجة الـ pH المشاهدة في الطريق الهضمي
2. تجنب العبور الكبدي الأول
3. يمكن إزالة اللصاقات بسهولة وسرعة في حالات التأثيرات الضارة أو التحسس الدوائي
4. التزام المريض بها جيد لكن بسبب الخواص الحاجزية للجلد يوجد عدد قليل من الجزيئات الدوائية التي تمتلك خواصاً فيزيوكيميائية وعلاجية مناسبة للإيتاء المديد عبر الجلد.

الجزيئات الدوائية المناسبة للإيتاء المديد عبر الجلد

- **وزن جزيئي منخفض**:

يفضل أن يكون الوزن الجزيئي أقل من 500 دالتون لتسهيل اختراق الطبقة القرنية من الجلد (الطبقة الخارجية).

- **انحلالية متوازنة (محبة وكارهة للماء)**:

يجب أن يمتلك الدواء ألفة تجاه الأطوار الكارهة للماء (لعبور الطبقات الدهنية للجلد) والمحبة للماء (للانتقال عبر الأنسجة الأخرى والوصول إلى مجرى الدم).

- **درجة انصهار منخفضة**: تساعد درجة الانصهار المنخفضة على زيادة قابلية الدواء للذوبان والاختراق عبر الجلد.
- **جرعة يومية منخفضة** :

يجب أن تكون الجرعة المطلوبة صغيرة نسبيًا (**أقل من 10–20 mg/day**)، حيث أن قدرة الجلد على امتصاص كميات كبيرة من الأدوية محدودة.

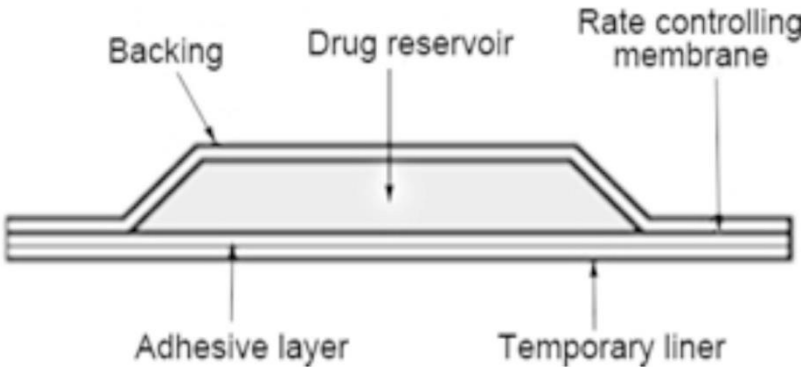
- **عمر نصفي طويل للدواء**:

يساعد العمر النصفي الطويل على الحفاظ على مستويات ثابتة للدواء في الدم لفترة طويلة، مما يدعم الإيتاء المديد.

- **عدم التسبب بتهيج الجلد**:

يجب ألا يسبب الدواء أو مكونات اللصقة الأخرى (مثل مُعزّزات الاختراق) تهيجًا أو حساسية في موضع التطبيق.

أقسام اللصاقة الجلدية



شكل 1. أقسام اللصاقة الجلدية

1) الطبقة الواقية Liner

تحمي اللصاقة خلال التخزين من تسرب المادة الفعالة, تحمي من تأثير العوامل الخارجية, تنزع قبل التطبيق, تصنع عادة من البوليمرات مثل البولي إيتلين فينيل اسيتات poly(ethylene–vinyl acetate) أو رقاقات الالمنيوم وذلك حسب طبيعة اللاصق الذي تغطيه. يجب أن تُزال هذه الطبقة بسهولة ولكن أيضاً يجب ان تكون مرتبطة بإحكام كافي لتجنب الإزلة العرضية. ويجب أن تكون محكمة الإغلاق للوقاية من ضياع مكونات المواد الطيارة مثل الإيتانول.

2) الطبقة اللاصقة Adhesive

مكون أساسي في اللصاقة وتستعمل اللواصق الحساسة للضغط مثل:

- Acrylates: أقل نعومة على الجلد مقارنة بالسيليكون، ثابت على الجلد ونفوذ للماء ومناسب للاستعمال الطويل.
- Polysiloxane: من مشتقات السيليكون. ألطف وأفضل للبشرة الحساسة، ولكن قوة الالتصاق قد تكون أقل في الاستخدامات طويلة المدة.
- polyisobutylene (PIB): رخيص الثمن، ضعيف الالتصاق على الجلد الرطب أو المتعرّق، النفوذية للماء منخفضة وبالتالي مناسب للاستخدامات القصيرة.

يجب أن تلبي الطبقة اللاصقة الشروط التالية:

- الالتصاق بالجلد طول فترة الاستعمال
- يجب ألا تسبب التهيج والحساسية كونها قد تستعمل لمدة 7 أيام
- أن تتوافق مع المادة الفعالة والسواغات الأخرى
- السماح بإزالة اللصاقة بدون ألم وبدون ترك بقايا من اللاصق على سطح الجلد.

3) الطبقة الداعمة Backing layer

القسم الخارجي من اللصاقة. تحمي اللصاقة من العوامل البيئية الخارجية وتمنع فقدان أو تبخر المادة الدوائية. ذات ثخانة قد تتراوح بين 2-3 ملم.

يمكن استعمال العديد من المواد كطبقات داعمة وهذا يتغير وفقا لحجم اللصاقة وطول فترة الاستخدام. ففي اللصاقات الصغيرة والمستخدمة لوقت قصير نسبياً يمكن اختيار الطبقات الداعمة المحكمة الإغلاق التي تؤمن بذلك إماهة طبقات الجلد تحتها مما يحسن الاختراقية ومن المواد نذكر البولي إيتلين أو أفلام البولي استر. بالنسبة للصاقات الكبيرة الحجم والمستعملة لفترة أطول يفضل استخدام مواد تسمح بنفوذ الأوكسجين والبخار مثل البولي فينيل كلوريد.

كما يجب أن تكون الطبقة الداعمة مرنة بشكل كاف لتسمح بتحرك اللصاقة عند تحرك الجلد. تجمع الطبقة الداعمة المثالية بين المرونة العالية والقابلية الجيدة لتمرير الأوكسجين والماء (عدم مرور الماء بالاطلاق يجعلها قابلة للسقوط).

4) القالب / المستودع Reservoir / Matrix

يُحضر عادة بحل الدواء والبوليمرات في مذيب شائع قبل إضافتها إلى سواغات أخرى مثل الملدنات. يمكن تعديل اللزوجة وبالتالي ضبط انتشار الدواء عبر القالب إلى اللاصق وبعد ذلك إلى سطح الجلد.

من مكونات القالب Matrix: former

- البولي ايتلين غليكول المتصالب (PEG Hydrogel): تنتبج وتشكل هلاميات قادرة على تحرير المادة الفعالة
- قوالب حمض الأكريليك: Eudragit RL نفوذيته منخفضة، Eudragit RS نفوذيته عالية.

5) الغشاء Membran

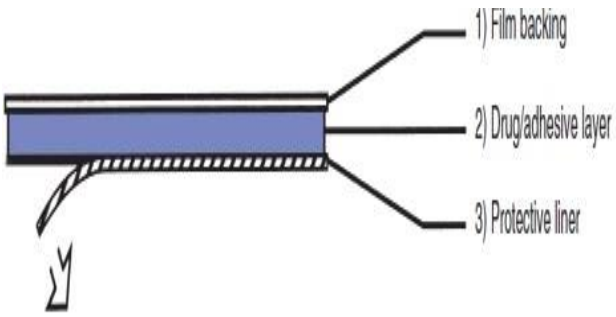
ينظم سرعة تحرر المادة الفعالة من المخزن, لا يتواجد في كل الأنماط. يجب أن متوافقاً مع الدواء, غير سام, ثابت ومرن. يمكن استعمال العديد من البوليمرات لهذا الغرض مثل البولي إيتلين فينيل اسيتات.

أنماط اللصاقات الجلدية

1) اللاصقة الأنظمة adhesive system

تعتبر أبسط الأنماط وأكثرها انتشاراً حيث تحتوي المادة اللاصقة على المادة الفعالة. تُستعمل مثلا لإيتاء النيكوتين والاستراديول والنتروغليسرين. تتكون من دواء منحل أو مبعثر في اللاصق. يميل هذا النمط ليكون رقيق وأكثر مرونة من الأنماط الأخرى. وكما مع كل اللصاقات يمكن زيادة الجرعات الدوائية اليومية عن طريق زيادة مساحة سطح اللصاقة.

يمكن تصميم هذا النوع لإيتاء أدوية خلال يوم واحد (النيكوتين) أو لتصل إلى 7 أيام (استراديول). تهدف لإيتاء الدواء بمعدل ثابت خلال مدة الاستعمال (الرتبة صفر مثلًا). لكن عملياً ينخفض تركيز الدواء في اللصاقة مع الوقت ويتغير بالتالي مدروج التركيز بين اللصاقة والجلد مما قد يقلل الاختراق. لكن قد يكون هذا مهملًا احياناً. تستعمل عادة للأدوية ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة.

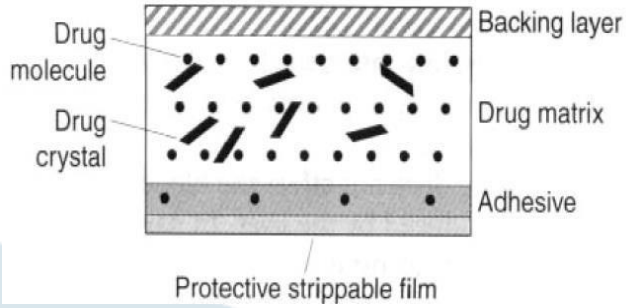


شكل 2. لصاقة نظام اللاصق

2) أنظمة القالب Matrix system

تتواجد المادة الفعالة بشكل محلول أو معلق ضمن قالب بوليمري صلب. من البوليمرات نذكر البولي فينيل أسيتات والبولي فينيل بيروليدون PVP وقد تضاف بعض المواد الأخرى كالملدنة (غليسيرول). كما يمكن استعمال الجل كقالب باستعمال بوليميرات هيدروفيلية Hydrophilic polymers مثل HPMC، Carbopol. يتوزع الدواء أولا في القالب ثم ينتشر في عبر الطبقة اللاصقة.

كما تتألف من طبقة لاصقة قد تحوي على كمية من المادة الفعالة لتأمين جرعة هجومية، طبقة حماية قابلة للنزع وطبقة داعمة.

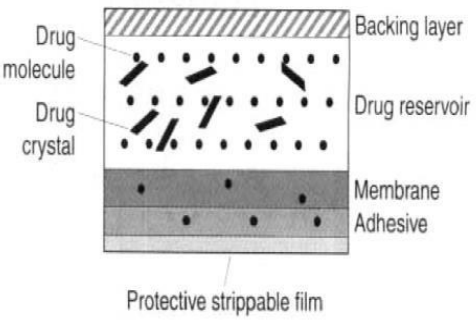


شكل 3. لصاقة نظام القالب

3) الأنظمة ذات الأغشية المحددة لمعدل التحرر (reservoir) rate limiting membrane System:

هي الأكثر تعقيداً حيث يوجد الدواء ضمن مخزن صغير ويضبط غشاء نصف نفوذ تحته تحرر الدواء. يمكن أن يكون المستودع سائل أو هلاما وهو الأكثر انتشارا. يساعد في تحميل جرعات عالية من الدواء.

يلعب الغشاء دور المنظم لتحرر المادة الفعالة وقد يكون بدون مسام: يتحرر الدواء بالنفوذ فيعتمد معدل المرور على كل من ثخانة الغشاء وانحلال الدواء في الغشاء أو ذو مسامات دقيقة تعبرها المادة الدوائية الفعالة.



شكل 4. لصاقة نظام المستودع

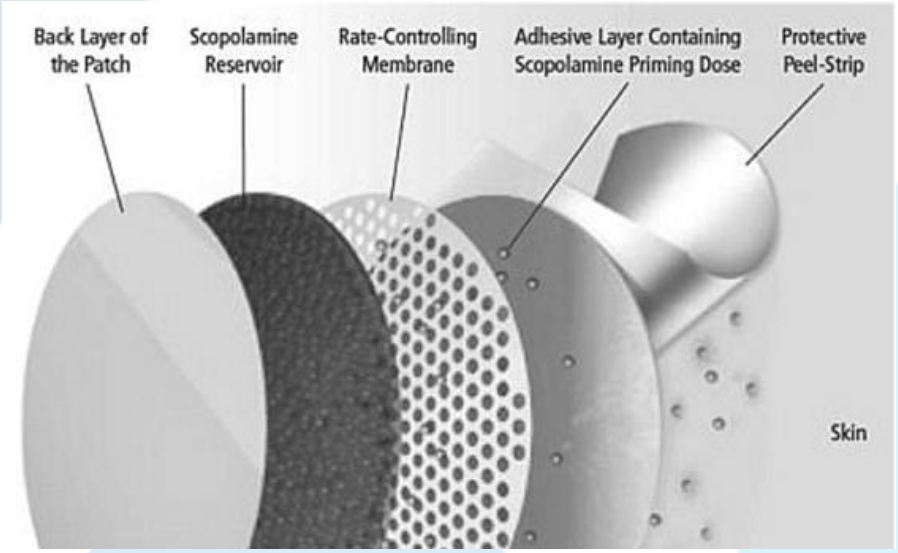
جدول 1. مقارنة بين أنظمة القالب وأنظمة المستودع

الخاصية	Matrix System	Reservoir System
البنية	طبقة مادة فعالة داخل قالب	خزان + غشاء
الأمان	عالي	يوجد خطر تسرب
التصنيع	بسيط	معقد
السماكة والمرونة	رقيق ومرن	أكثر سماكة
التكلفة	أقل	أعلى
أفضل للأدوية	منخفضة–متوسطة الجرعة	عالية الجرعة أو السائلة
الانتشار في السوق	واسع جدًا	أقل شيوعًا حاليًا

أمثلة من السوق الصيدلاني على لصاقات جلدية

لصاقة السكوبولامين Scopolamine Transdermal Patch

أول لصاقة حازت على موافقة الـ FDA وطرحت بالسوق عام 1979 . (توضع على الجلد خلف الأذن، وتستخدم للوقاية من دوار الحركة (مثل دوار البحر) أو الغثيان والقيء بعد العمليات الجراحية. تطلق اللصاقة مادة السكوبولامين ببطء عبر الجلد إلى الدم لمدة تصل إلى 72 ساعة.



شكل 5. تركيب لصاقة السكوبولامين الجلدية

جدول 2. أمثلة لأنظمة إيتاء الدواء عبر اللصاقات الجلدية

THERAPEUTIC AGENT	TDDS	DESIGN, CONTENTS	COMMENTS
Clonidine	Catapres-TTS (Boehringer Ingelheim)	Four-layer patch: (*a*) backing of pigmented polyester film; (*b*) reservoir of clonidine, mineral oil, polyisobutylene, colloidal silicon dioxide; (*c*) microporous polypropylene membrane–controlling rate of delivery; (*d*) adhesive formulation of agents	Transdermal therapeutic system to deliver therapeutic dose of antihypertensive drug at constant rate for 7 days. TDDS generally applied to hairless or shaven area of upper arm or torso
Estradiol	Estraderm (Novartis)	Four-layer patch: (*a*) transparent polyester film; (*b*) reservoir of estradiol, alcohol gelled with hydroxypropyl cellulose; (*c*) ethylene–vinyl acetate copolymer membrane; (*d*) adhesive formulation of light mineral oil, polyisobutylene	Transdermal system to release 17β-estradiol continuously. Patch is generally applied to trunk, including abdomen and buttocks, alternating sites, twice weekly over a 3-week cycle with dosage frequency adjusted as required
Nitroglycerin	Deponit (Schwarz)	Three-layer system: (*a*) covering foil; (*b*) nitroglycerin matrix with polyisobutylene adhesive, plasticizer, release membrane; (*c*) protective foil, removed before use	

تقنيات لتحسين الإيتاء الجلدي

الإبر بدون المحاقن Needle free Injection

تقنية مستخدمة لإيتاء الدواء بدون إحداث ثقب بالجلد كالإبر التقليدية. تتمتع بالعديد من الميزات:

1. تمنع المخاطر المترافقة بثقب الجلد بمافيها النزف او اي ضرر آخر
2. طريقة إيتاء سريعة غير باضعة وبتكرارية أفضل من الطريقة التقليدية
3. ثباتية افضل اثناء التخزين كمسحوق جاف
4. تجنب مشاكل إعادة التشكيل المترافقة مع الأشكال المجفدة
5. تحسين المطاوعة (تقليل الخوف)

ومن سيئاتها:

1. الطريقة معقدة وغالية
2. يحتاج المريض إلى تدريب لمعرفة الاستخدام
3. غير متاحة للطريق الوريدي

يتألف جهاز المحاقن بدون إبر من:

1. جهاز الحقن Injection device

يحتوي على حجرة الدواء يصنع من البلاستيك ومصمم بحيث يسمح الاستخدام الذاتي. وممكن تأمين العقامة

2. المرذاذ Nozzle

يخدم كممرر للدواء, يمتلك فتحة يعبر من خلالها الدواء باتجاه الجلد. يبلغ قطر الفتحة عادة حوالي 100 ميكرومتر. يطلق المرذ الدواء بسرعة تبلغ تقريبا 100 م/ثانية وبعمق 2 ملم.

3. مصدر الضغط

هام جداً لإيصال الدواء للحصول على التأثير الجهازي. قد يكون مصدر الضغط ميكانيكي حيث تختزن الطاقة في نابض الذي يتحرر عند الكبس على الزر الدافع. وقد تكون بطريقة تخزين الضغط التي تستخدم الغاز المضغوط ضمن خرطوشة ويعتبر النتروجين وغاز ثاني أوكسيد الكربون من اكثرها استخداماً.

تتعلق كل من دقة الجرعة والتوتر المفروض على المحضر بتصميم الجهاز. يجب أن يضمن الجهاز توليد الضغط الكافي ليسبب ثقب الجلد بدون اي ضرر لجزيئة الدواء. بعض الأدوية لا تناسب هذه الطريقة بسبب هشاشيتها للضغط العالي.
الآلية: يبلغ الزمن الكلي لإيصال الحقنة اقل من ثلث الثانية ويحدث بثلاثة اطوار

- طور قمة الضغط: يتطلب الضغط المثالي لاختراق الجلد ويدوم حوالي < 0.025 sec
- طور التبعثر ويستمر حوالي 0.2 sec
- طور الانحدار ويبلغ حوالي < 0.05 sec

أنماط المحاقن بدون إبر:

1) محاقن المساحيق Powder injections

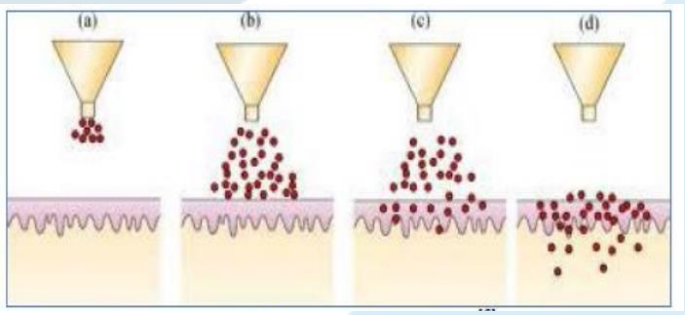
تتألف من حجرة تحتوي على الدواء الصلب ومن فتحة لإطلاق الدواء باتجاه الجلد باستخدام مصدر للطاقة الذي يكون غاز مضغوط غالباً.

آلية عملها:

- تتواجد الجسيمات في الفوهة مع تيار الغاز.
- تصطدم الجسيمات بسطح الجلد مما يؤدي إلى تكوين تجويف في الجلد مع تقدم الحقن
- تتوضع جزيئات الدواء في نمط كروي في نهاية التجويف وتخترق الطبقة المتقرنة.
- بعد تغلغلها في الجلد ، تصبح متوزعة بالكامل في الطبقة القرنية والبشرة

محاقن المساحيق تستخدم للأدوية الحساسة للماء أو الحرارة :

- لقاحات DNA / RNA
- بروتينات حساسة
- لقاحات جافة مجففة بالتجميد
- أدوية تتحلل سريعًا في المحلول



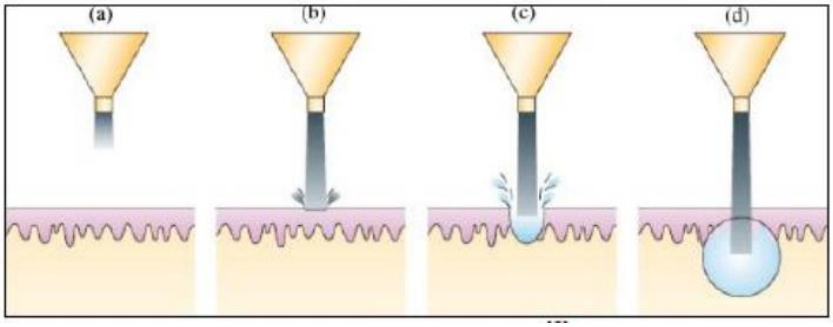
شكل 6. محاقن المساحيق بدون ابر

2) محاقن السوائل liquid injections

المبدأ الأساسي لهذا الحقن هو عند توليد الضغط العالي الكافي، سيستطيع السائل عند التماس الوثيق مع الجلد إحداث ثقباً في الجلد ويتم إيصاله إلى الانسجة. تستخدم هذه الأنظمة الغاز أو النابض, كما تتألف من المكابس، حجرة الدواء وفوهات تبلغ أبعادها عادة بين 130 إلى 300 ميكرومتر.

تستخدم محاقن السوائل للأدوية القابلة للانحلال مثل:

- الأنسولين
- هرمون النمو
- لقاحات سائلة
- مواد دوائية صغيرة الوزن الجزيئي



شكل 7. محاقن السوائل بدون ابر

جدول 3. مقارنة بين محاقن المساحيق ومحاقن السوائل

الخاصية	المساحيق	السوائل
الحالة	بودرة صلبة	سائل
طريقة الاختراق	جسيمات تصطدم بالجلد	نفث سائل سريع
حجم الجرعة	ميليغرامات قليلة	0.1–1 mL
الأدوية المناسبة	بروتينات/لقاحات حساسة	محاليل جاهزة
الألم	قد يكون أعلى قليلًا	أقل
الاستجابة المناعية	قوية (لأن الاختراق أعلى)	طبيعية
التكلفة	أعلى	أقل