

۱۱ / ۹ / ۱۱

۹۹۰۱۷



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده داروسازی و علوم دارویی
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

«فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی پچ ضدآکنه»

توسط:

ساسان بکانی زاد

به راهنمایی:

دکتر مهدی انصاری

اساتید مشاور:

مهندس حمید مهدوی

دکتر احمد جمشیدی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

۱۳۸۷ / ۹ / ۱۱

۹۹۳۱۷

تقدیم به:

پدر عزیز و مادر مهربانم

که دریای محبتشان را کرانه نیست و وجود پر مهرشان تجلی واژه ایثار است.

برادر عزیزم که موفقیتهای آرزوی همیشگی من است.

و یگانه کوه عزیمت که وجودم با وجودش، هستی می گیرد.

و دوستان عزیز و خاطره دوره تحصیل

باسپاس فراوان از دکتر مهدی انصاری که این بصاعت ره توشه شور و عشق ایشان است.

باتقدیر و تشکر فراوان از دکتر فریدون دریایی

باسپاس از سمیت محترم داوران:

دکتر عباس پرداختی

دکتر مهدی رضایی فر

دکتر سعیداله شمس الدینی

دکتر فکری

و کلیه اساتید و کارمندان دانشکده داروسازی

خلاصه

آکنه در نتیجه فعالیت غیر طبیعی غدد مولد چربی ایجاد می شود. در سنین بلوغ در آقایان افزایش آندروژن ها و در خانم ها افزایش LH باعث افزایش Turn over پوست و افزایش سبوم و در نتیجه باعث بروز آکنه می شود.

یکی از روش های جدید درمان آکنه استفاده از سیستم های پیچ می باشد. کاربرد ساده و کارائی مناسب این سیستم ها در درمان آکنه باعث شده است تا تمایل مصرف کنندگان و به طبع آن تمایل تولیدکنندگان به این سیستم ها روز به روز افزایش یابد.

بنابراین در این مطالعه از پیچ های حاوی دارو در چسب^۱ که نمونه ساده تر پیچ های ماتریکسی است، استفاده شده است. عموماً از آلفا هیدروکسی اسیدها به عنوان کراتولیتیک در پایه این سیستم ها استفاده می شود.

در این طرح ابتدا پیچ ها با یک ماده کراتولیتیک و در نهایت با مخلوطی از چند ماده کراتولیتیک تولید و سپس از نظر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی مورد بررسی قرار گرفته اند.

آزمایشات اندازه گیری چسبناکی^۲ و مقاومت پوستگی^۳ زیست چسب ها این امکان را برای ما فراهم آورد تا با تعیین درصدهای مناسب از مواد اولیه بتوانیم به فرمولاسیون بهینه که بنحوی به سطح مورد نظر چسبیده و به راحتی و بدون بر جای گذاشتن چسب بر روی بستر از سطح جدا شود دست پیدا کنیم. این فرمولاسیون دارای ۵۰ میکرومتر ضخامت و حاوی ۳ ماده کراتولیتیک لاکتیک، سالیسیلیک و گلایکولیک اسید با درصدهای مناسب در پایه زیست چسب بود. زاویه تماس آن ۱۰۳° بود و نشان داده شد که طی ۸ ساعت حداکثر ۱۰ تا ۲۰ درصد سالیسیلیک اسید موجود در پایه از ماتریکس آزاد می شود.

لغات کلیدی: زیست چسب-ضد آکنه-آلفا هیدروکسی اسید-کنترل فیزیکی

¹ Drug-in-Adhesive Patches

² Tackiness

³ Peel Strength

Abstract

Acne is the result of abnormal function of sebaceous glands. Androgen increase in males and LH increase in females will increase skin cells proliferation and it will produce sebum. Sebum over production is the main factor for inducing acne.

The use of patch for the treatment of acne is one of the novel methods of acne treatment. Application simplicity and effectiveness of patch systems in the treatment of acne have broadened its uses.

In this study patches containing active ingredients in adhesive that are similar to matrix patch has been used. Alpha hydroxyl acids were used as the keratolytic agents.

Anti acne patch formulations usually contain alpha hydroxy acids or beta hydroxy acids as keratolytics. In this study, patch formulations based on matrix system has been developed. In the matrix base one or combination of more keratolytics were used as active components. Physical properties such as thickness, tackiness, peel strength, contact angle, and morphology were evaluated in the formulations. Chemical properties such as stability and amount of the active components, release from the matrix also were determined.

The best formulation was formulation 1 containing Lactic acid, salicylic acid and glycolic acid with a thickness of 50 μm . It's contact angle was determined to be 103° . Release of salicylic acid from the matrix showed that 10-20% of the drug was released in 8 hrs.

Key words: Patch , Anti acne , Alpha hydroxy acid , Keratolytic , Physical control

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

I	چکیده فارسی
II	چکیده انگلیسی
۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱ پوست با نگرش دارورسانی
۲	۱-۱-۱ مقدمه
۲	۱-۱-۲ نکات کلی از پوست
۳	۱-۱-۳ وظایف پوست
۴	۱-۱-۴ آناتومی پوست با نگرش دارورسانی
۵	۱-۱-۴-۱ اپیدرم یا پوست خارجی
۱۰	۱-۱-۴-۱-۱ لایه درم
۱۱	۱-۱-۴-۱-۱-۱ لایه هیپودرم یا بافت چربی زیرپوست
۱۱	۱-۱-۴-۱-۱-۲ ضمام پوست
۱۳	۲-۱ جذب پوستی
۱۳	۱-۲-۱ تعریف و کلیات جذب پوستی
۱۴	۲-۲-۱ مسیرهای جذب پوستی
۱۶	۳-۲-۱ عوامل مؤثر در نفوذپذیری
۱۷	۱-۳-۲-۱ عوامل مربوط به پوست
۲۰	۲-۳-۲-۱ خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو
۲۰	۳-۳-۲-۱ عوامل مربوط به فرمولاسیون و طراحی
۲۱	۴-۲-۱ روش‌های بررسی جذب پوستی
۲۲	۱-۴-۲-۱ انواع سل‌های انتشار
۲۳	۵-۲-۱ انواع پیچ‌ها
۲۶	۳-۱ آکنه و روش‌های درمان
۲۶	۱-۳-۱ آکنه
۲۷	۲-۳-۱ راه‌های درمان آکنه
۲۸	۳-۳-۱ درمان آکنه
۳۱	فصل دوم: مواد، روش‌ها و دستگاه‌ها
۳۲	۱-۱-۲ مواد
۳۲	۲-۱-۲ روش‌ها

۳۳ ۲-۱-۳ انواع تغییر شکل در پیچ‌های پوستی
۳۴ ۲-۱-۴ وسایل و دستگاه‌های بکار رفته
۳۷ ۲-۱-۵ پوشش‌دهی بر پشت لایه
۳۷ ۲-۱-۶ خشک کردن
۳۸ ۲-۱-۷ لایه محافظ
۳۸ ۲-۱-۸ طراحی و فرمولاسیون
۳۸ ۲-۱-۹ آزمایشات کنترل زیست چسب‌ها
۳۹ ۲-۱-۹-۱ مشاهده ظاهری چسب تر
۳۹ ۲-۱-۹-۲ مشاهده ظاهری لایه چسب خشک
۳۹ ۲-۱-۹-۳ ضخامت زیست چسب‌ها
۴۰ ۲-۱-۹-۴ آزمایش اندازه‌گیری چسبناکی (Tackiness) زیست چسب‌ها
۴۰ ۲-۱-۹-۵ آزمایش مقاومت پوستگی (Peel Strength) زیست چسب‌ها
۴۰ ۲-۱-۱۰ پیشنهاد FDA برای مطالعه چسبندگی
۴۲ ۲-۱-۱۱ اندازه‌گیری سالیسیلیک اسید آزاد شده
۴۳ فصل سوم: نتایج
۹۳ فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری
۹۴ ۴-۱ بررسی خواص فیزیکوشیمیایی چسب‌ها
۹۴ ۴-۱-۱ مشاهده ظاهری چسب تر
۹۴ ۴-۱-۲ ضخامت زیست چسب‌ها
۹۵ ۴-۱-۳ آزمایش اندازه‌گیری چسبناکی (Tackiness) زیست چسب‌ها
۹۶ ۴-۱-۴ آزمایش مقاومت پوستگی (Peel Strength) زیست چسب‌ها
۹۸ ۴-۲ تعیین فرمولاسیون بهینه
۹۸ ۴-۳ اندازه‌گیری سالیسیلیک اسید آزاد شده
۹۹ فصل پنجم: منابع
۱۰۰ منابع

فصل اول

مقدمه

۱-۱ پوست با نگرش دارو رسانی

۱-۱-۱ مقدمه

در نگاه اول، پوست راه غیر معمول و دور از انتظاری برای تجویز سیستمیک و تحویل دارو می‌باشد. تکامل پستانداران سبب تشکیل یک پوشش خارجی با ویژگی‌های منحصر به فرد بنام لایه شاخی گردیده است (۱). این لایه بعنوان سد نفوذناپذیر عمل نموده و بدن را خصوصاً در مقابل از دست دادن آب و ورود مواد شیمیایی حفظ می‌نماید. غلظت آب درون بدن در حدود ۵۰ مولار است این در حالی است که غلظت آب در اتمسفر بسیار پائین‌تر از این مقدار می‌باشد. لذا این تفاوت غلظت آب می‌تواند به عنوان موتور حرکتی قابل توجهی برای خروج و از دست دادن آب بدن عمل نماید. اما بدلیل ساختمان یکتا و بی‌نظیر لایه شاخی، این لایه بعنوان سد حفاظتی عمل نموده و از خروج آب جلوگیری می‌نماید (۲، ۳). با توجه به نقش کاملاً برجسته این لایه در دارو رسانی پوستی تلاش می‌شود جزئیات مربوط به این لایه بطور خلاصه و فشرده در این فصل آورده شود.

۱-۱-۲ نکات کلی از پوست

سطح پوست یک فرد بالغ با چته متوسط حدود ۱/۸ متر مربع، وزن آن در زنان ۳/۲ و در مردان ۴/۸ کیلوگرم و بطور کلی وزن آن حدود ۶ درصد بدن می‌باشد. از نظر مساحت، پوست بعد از ریه‌ها دارای بیشترین سطح است. ضخامت پوست در تمامی نقاط بدن یکسان نبوده و در نقاطی

مانند کف دست^۱ و کف پا^۲ ضخامت آن بسیار زیاد و در مناطقی مانند پلک^۳ بسیار نازک و ظریف می‌باشد (۴،۳).

۱-۱-۳ وظایف پوست

شامل موارد زیر است:

• حفاظت بافت‌ها و اندام‌های درونی؛ این نقش خود شامل:

▪ حفاظت فیزیکی و میکربی

▪ سد نفوذناپذیری بدن

• ترشح املاح، آب، و مواد زاید

• حفظ درجه حرارت طبیعی بدن

• سنتز ویتامین د

• حساسیت به لمس، فشار، درد، و درجه حرارت (۴، ۵)

۱-۱-۳-۱ نقش حفاظتی و نفوذناپذیری پوست

منظور از طرح این تیترو بیان مباحث مربوطه توجه به آن نکاتی است که برای متخصص

فارماسیوتیکس از نقطه نظر طراحی و فرمولاسیون، نفوذ و دارو رسانی از پوست و ذخیره دارو در

پوست اهمیت بسزایی دارد. مباحث این فصل پاسخگوی سئوالات کاربردی ذیل می‌باشد:

• چگونه پوست در مقابل داروها و مواد شیمیایی غیرقابل نفوذ است؟

• چه پدیده فیزیولوژیک و آناتومیک سبب نفوذناپذیری پوست می‌شود؟

¹ Palm
² Sole
³ Eyelid

- پوست بافتی لیپوفیل یا هیدروفیل است؟
- چه داروهایی را بهتر و سریعتر می‌توان از پوست عبور داد؟
- مکانیسم عبور داروهای لیپوفیل و هیدروفیل از پوست چگونه است؟
- غدد مولد چربی و سبوم در دارو رسانی انتقال پوستی چه نقشی دارند؟

۱-۱-۴ آناتومی پوست با نگرش دارو رسانی

آنچه در ساختمان پوست برای متخصص دارو رسانی با ارزش می‌باشد توجه کامل به لایه شاخی و جزئیات مرحله کراتینی شدن اپیدرم است. بطور کلی لایه های سه گانه پوست شامل:

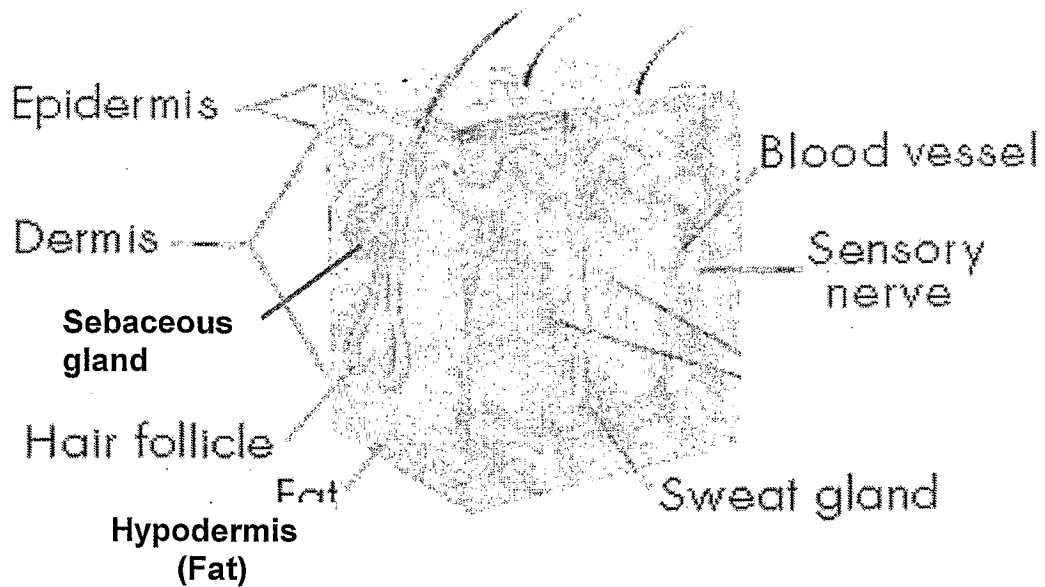
- اپیدرم^۱ یا پوست خارجی؛
- درم^۲ یا پوست درونی؛ و
- هیپودرم^۳ یا پوست زیرین یا بافت چربی زیر جلد است (۵، ۶).

در شکل ۱-۱-۱ تصویر لایه های سه گانه پوست و نمایش رگهای خونی فراوان در لایه درم، جائیکه جذب پوستی اتفاق می‌افتد، نشان داده شده است (۱، ۵).

¹ Epiderm (outer layer)

² Dermis (inner layer)

³ Hypodermis (subcutaneous fat tissue, supporting layer, subcutaneous layer; superficial fascia)



شکل ۱-۱-۱. نمایش لایه‌های سه‌گانه پوست شامل بر اپیدرم، درم و هیپودرم (بافت چربی زیر پوست).

1-4-1-1 اپیدرم یا پوست خارجی

اپیدرم لایه خارجی و بدون رگ^۱ بوده و از سلولهای فلسی لایه لایه^۲ تشکیل می‌شود. سلولهای پوششی اپیدرم بخصوص لایه شاخی بوسیله پلهای درهم قفل شونده فراوان (اتصالات دسمومی)، بصورت یکپارچه شده که این موضوع سبب تمامیت و استحکام پوست خارجی می‌شود (۷). پدیده بسیار حیاتی که سبب تشکیل اپیدرم با ویژگی نفوذناپذیری می‌شود کراتینی شدن یا کراتینیزاسیون می‌باشد. لایه های اپیدرم از بیرون شامل:

• اپیدرم مرده: استراتوم کورنئوم یا لایه شاخی

• اپیدرم زنده:

¹ Avascular

² Stratified squamous epithelial cells

۱-۱-۴-۱-۱ اپیدرم مرده (استراتوم کورنئوم یا لایه شاخی)^۱

استراتوم کورنئوم خارجی ترین لایه پوست، مسئول اصلی نفوذناپذیری^۲ بدن، از نظر متابولیکی خنثی بوده و از سلولهای تخت شش ضلعی تشکیل می شود. همانطور که اشاره شد تشکیل لایه شاخی با این خاصیت، به برکت تغییرات بیولوژیکی موسوم به کراتینیزاسیون یا شاخی شدن^۳ می باشد از آنجا که در طی این مرحله سلولها بتدریج ظرف مدت حدود ۲۰ تا ۳۰ روز به سمت بالا مهاجرت نموده و متفاوت می شوند این مرحله همچنین به متفاوت شدن^۴ نیز موسوم است (۴، ۶). برای درک بهتر نفوذناپذیری لایه شاخی می توان لایه شاخی را به دیوار آجری (Brick wall) که مابین آن ملاطی (Mortar) از چربی های بین سلولی تشکیل شده است تشبیه نمود هر یک از این آجرها همان سلولهای کورنئوسیت بوده که مملو از پروتئین های تغییر ماهیت داده بنام کراتین می باشد. چربی های این لایه از مخلوط تقریباً برابر سرامیدها، کلسترول و اسیدهای چرب آزاد (غیر استری) تشکیل شده است. نکته جالب این است که فسفولیپیدها جزء چربی های پوست نمی باشند. فسفولیپیدها جزء چربی های آب دوست می باشند (۱).

مراحل کراتینیزاسیون یا شاخی شدن در شکل ۱-۱-۲ نشان داده شده و کلیات این فرآیند که موجب تبدیل سلولهای زنده کراتینوسیت ها (در لایه بازال) به سلولهای مرده کورنئوسیت ها^۵ (در لایه شاخی) می شود شامل تغییرات زیر می باشد (۵):

• تغییر مکان: کراتینوسیت ها بعد از تکثیر میتوز از لایه بازال به سمت بالا حرکت می کنند.

• تغییر در ترکیب:

▪ کراتینوسیت ها با مهاجرت به سمت بالا به تدریج مملو از کراتین می شوند.

¹ Stratum corneum (Horny layer)

² Impermeability

³ Keratinization (cornification)

⁴ Differentiation

⁵ Corneocytes

▪ ارگانل‌های سلولی بتدریج پاره شده ترکیبات لیپیدی آنها آزاد گردیده و از جداره

سلول‌ها خارج شده و در فضای بین سلولی ذخیره می‌شوند.

▪ تشکیل اتصالات دسموزومی که سبب استحکام سلولهای لایه شاخی می‌شود.

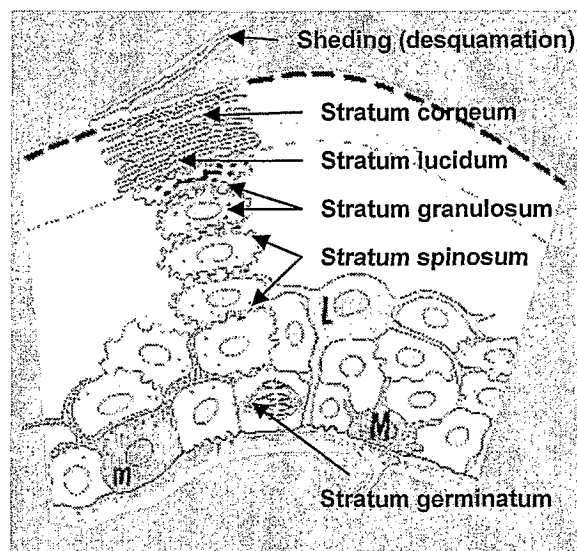
• تغییر در شکل: کراتینوسیت‌ها از شکل مکعبی بصورت مسطح، پهن و شش ضلعی

درمی‌آیند.

• فلسی شدن یا پوسته ریزی: لایه شاخی از حدود ۱۵ لایه تشکیل می‌شود. بتدریج اتصال

دسموزومی بین سلولهای بالایی لایه شاخی ضعیف شده و در خارجی‌ترین لایه با از بین

رفتن این اتصال سلولها ریزش پیدا می‌کنند.



شکل ۱-۱-۲. مراحل کراتینیزاسیون یا شاخی شدن شامل بی هسته شدن، مسطح شدن و فلسی شدن سلولهای

لایه بازال (کراتینوسیتها) و تبدیل به سلولهای لایه استراتوم کورنئوم (کورنئوسیتها) نمایش داده

شده است.

در فرآیند شاخی شدن پروتئینهای کلافی شکل و نرم سیتوپلاسم کراتینوسیتها باز شده به الیاف

پروتئینی فیبری سخت و بدون آب موسوم به کراتین تبدیل شده در کورنئوسیتها (سلولهای

استراتوم کورنئوم) ذخیره می‌شود. بنابر آنچه ذکر شد مسیر داخل سلولی لیپوفیلیسته کمتری از مسیر بین سلولی دارد (۲، ۳).

لایه شاخی مطابق شکل ۱-۱-۲ از ۱۵ تا ۲۵ لایه سلولی مسطح، فلسی و روی هم قرار گرفته تشکیل شده است. لایه شاخی فاقد فعالیت متابولیکی، هسته و تکثیر می‌باشند. به این دلیل یک طبقه مرده و موسوم به لایه شاخی می‌باشد.



شکل ۱-۱-۳. نمایش سلولهای فلسی، مرده و در هم فرو رفته لایه استراتوم کورنئوم.

استراتوم کورنئوم با ضخامت بسیار کم یعنی حدود ۱۰ میکرومتر سد اصلی در مقابل نفوذ مواد شیمیایی از جمله داروها می‌باشد. با تکنیک برهنه کردن^۱، لایه شاخی توسط نوار چسب از اپیدرم کنده می‌شود در این حالت پوست مقاومت خود را نسبت به نفوذ مواد از دست می‌دهد. استراتوم کورنئوم یک بافت سنگین بوده و در حالت خشک دانسیته آن در حدود ۱/۴ گرم بر سانتیمتر مکعب است از این رو گاهی به این لایه استراتوم کمپکتوم^۲ نیز اطلاق می‌شود (۲، ۶).

لایه شاخی در حال تشکیل دائم است سرعت پوست ریزی این لایه در حالت طبیعی حدود ۲۰ تا ۳۰ روز بوده و روزانه یک ردیف از سلولها پوست ریزی کرده با ردیف زیرین جابجا می‌شوند. سلولهای لایه شاخی یا کورنئوسیتها در داخل ماتریکس بین سلولی احاطه شده که شامل اسیدهای چرب آزاد و سرامیدها می‌باشد. کورنئوسیتها کاملاً پهن و مسطح بوده و غنی از کراتین می‌باشند.

¹ Striping

² Stratum compactum

در حین تغییرات سلولی، لیپیدهای جدید نیز ساخته می‌شوند که در وزیکولهای در سلولهای دانه‌دار ذخیره می‌شوند. این وزیکولها به سمت غشای سلولی مهاجرت کرده و به روش آگزوسیتوز از سلول خارج و به فضای بین سلولی وارد می‌شوند. وظیفه این چربی‌ها عایق نمودن لایه شاخی در برابر عبور مواد مختلف خصوصاً رطوبت می‌باشد. این چربی‌ها حدود ۲۰ درصد وزن خشک لایه شاخی را تشکیل می‌دهد (۵، ۷). بطور کلی عواملی که سبب کاهش نفوذپذیری لایه شاخی می‌شود شامل:

- بالا بودن میزان چربی؛
- کم بودن میزان آب؛
- در هم رفتن، مسطح شدن و چند ضلعی شدن سلولها؛
- زیاد بودن بافتهای فیبری پروتئینی سخت (کراتین) تا ۱۰ برابر اپیدرم زنده؛
- کم بودن فضای بین سلولی تا یک دهم اپیدرم زنده.

همانطور که ملاحظه می‌شود میزان آب لایه شاخی کم بوده و از طرف دیگر میزان چربی آن بالا می‌باشد. این موضوع دلالت بر عبور آسان‌تر معدودی از داروهای لیپوفیل می‌باشد.

در جدول ۱-۲-۱ لیست داروهای ترانس‌درمال که نشان دهنده ضریب تقسیم بالای آنها در اکتانول/آب می‌باشد آورده شده است، این موضوع حاکی از لیپوفیل بودن این داروها است (۱، ۶).

۱-۱-۴-۲ اپیدرم زنده^۱

سلولهای اپیدرم زنده بلافاصله پس از سلولهای لایه شاخی قرار دارند. این سلولها به دلیل هسته‌دار بودن به خوبی از سلولهای طبقه شاخی متمایز و قابل تشخیص می‌باشند. این قسمت از اپیدرم نیز

^۱ Viable epiderm

بدون رگ بوده و تغذیه سلول‌های این لایه از طریق انتقال بین سلولی انجام می‌گیرد. در مطالعات دارو رسانی کل اپیدرم زنده بعنوان یک لایه انتشار در نظر گرفته می‌شود و بدلیل دارا بودن میزان قابل توجه آب و فاصله بین سلولی زیاد، در مقایسه با لایه شاخی، نقش برجسته‌ای در جذب پوستی ندارند (۴، ۶). اپیدرم زنده از نظر آناتومی از لایه‌های سلولی متفاوتی تشکیل شده که از نظر فرآیند کراتینی شده نقش بسزایی ایفاء کرده و از داخل به خارج عبارتند از:

لایه زایا^۱: که از یک لایه سلولی بشکل مکعبی یا استوانه‌ای تشکیل شده است.

لایه خاردار^۲: که از سلولهای با سطوح تیز و خار مانند تشکیل شده است.

لایه دانه‌دار^۳: که با رنگ آمیزی در زیر میکروسکوپ دارای ظاهری دانه دانه می‌باشند.

لایه روشن^۴: که حاوی سلولهای کاملاً شفاف می‌باشد.

۱-۱-۲-۴ لایه درم

منطقه بین اپیدرم و بافت چربی زیر پوست می‌باشد. درم حدود ۹۰ درصد ضخامت پوست را تشکیل داده بطوریکه ضخامت این لایه بین ۰/۶ تا ۳ میلی متر است. لایه درم حاوی رگهای خونی فراوان، انتهای عصبی، فولیکولهای مو و غدد عرق، رگهای لنفاوی و فیبرهای مسئول انعطاف پذیری پوست می‌باشد. همانطور که در شکل ۱-۱-۴ نشان داده شده، وجود شبکه گسترده مویرگی در لایه درم بیانگر این حقیقت است که محل جذب داروی عبور کرده از اپیدرم و ورود دارو به جریان عمومی خون و رسیدن به بافت هدف، این لایه می‌باشد. لایه درم همچنین محل استقرار

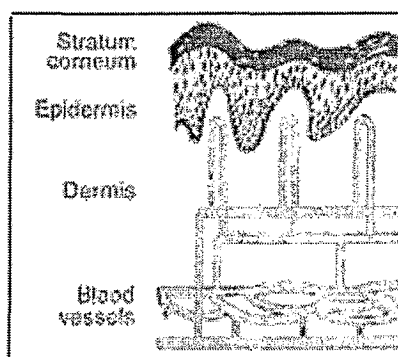
¹ Stratum germinativum (stratum basal, proliferative layer)

² Stratum spinosum (prickle cell layer)

³ Stratum granulosum (granular layer)

⁴ Stratum lucidum (clear layer)

ضمائم پوستی مثل فولیکولهای مو و غدد عرق می‌باشد. فرضیه عبور داروها از مسیر موازی (Shunt pathway) نسبت به فلاکس کلی دارو چندان اهمیتی ندارد (۲، ۶).



شکل ۱-۱-۴. نمایش شبکه مویرگی فراوان در لایه درم.

۱-۱-۴-۳ لایه هیپودرم یا بافت چربی زیر پوست^۱

این لایه اصولاً از چربی ساخته شده است. و در دارو رسانی پوستی نقش چندانی ندارد زیرا همانطور که در شکل ۱-۱-۱ و ۱-۱-۴ آورده شد رگهای خونی در لایه درم قرار گرفته اند و بعد از نفوذ دارو از لایه اپیدرم به فضای خونی درم می‌رسند.

۱-۱-۴-۴ ضمایم پوست^۲

ضمائم اصلی پوست شامل فولیکولهای مو، غدد سباسه (غدد مولد چربی) و غدد عرق بوده و در شکل ۱-۱-۱ محل قرار گرفتن آنها در پوست (در درم) مشخص شده است. با توجه به اهمیت اندک راههای عبور دارو از ضمایم پوست، به اختصار در باره ضمایم پوستی که در جذب دارو از پوست مؤثر می‌باشند اشاره می‌شود (۴، ۵).

¹ Hypodermis (subcutaneous fat tissue)

² Skin appendages

۱-۱-۴-۱-۱ فولیکولهای مو

حدود ۱/۱۰۰۰ از کل سطح پوست انسان را می‌پوشاند بدین دلیل اهمیت جذب داروها از این طریق کم می‌باشد. هر فولیکول مو از بین یک یا چند غده مولد چربی عبور می‌کند که مجاری آنها به فضای اطراف فولیکول مو و بدنه مو باز شده و ترشحات خود را از طریق این مجاری به سطح پوست می‌رسانند (۴).

۱-۱-۴-۲-۱ غدد مولد چربی (سبسه^۱)

این غدد از این نظر قابل توضیح دادن در دارو رسانی پوستی دارند که تامین کننده چربی پوست می‌باشند. سلولهای غدد سبسه حاوی وزیکولهای حاوی چربی بوده و پس از مرگ متلاشی شده مواد باقیمانده آنها بنام ترشحات سبوم^۲ از طریق مجرای مو به سطح پوست راه پیدا می‌کنند. چربی سطح پوست مخلوطی از سبوم و چربی‌های اپیدرم می‌باشد (۱، ۷).

غدد سبسه مواد چربی خود را به داخل فولیکول مو و سپس به سطح پوست می‌ریزند. اجزای اصلی چربی شامل تری گلیسریدها ۵۸٪، استرهای مومی ۲۶٪، اسکوالن ۱۲٪، استرهای کلسترول ۳٪ و کلسترول ۱/۵٪ می‌باشد (۷). در شکل ۱-۱-۱ ارتباط غدد سبسه با مجرای مو نشان داده شده است.

۱-۱-۴-۳-۱ غدد عرق اکرین

غدد عرق اکرین یا غدد عرق کوچک در کلیه نقاط بدن پراکنده می‌باشند و نقشی در دارو رسانی از پوست ندارند (۴).

¹ Sebaceous gland

² Sebum