

د. مهند قصاب

جامعة حماة

صيدلة صناعية

المستحضرات الجلدية

skin structure and function بنية الجلد ووظائفه

بنية الجلد ووظائفه structure and function skin

1- مقدمة:

اهميته

وزنه 3 - 4 كغ

مساحته 1.5 - 2م²

سماكته

طبقات الجلد

هي من الأسفل إلى الأعلى:

1- النسيج تحت الجلد (subcutaneous tissue, hypodermis).

2- الأدمة (Dermis)

3- البشرة (Epidermis)

4- الطبقة الواقية (pH 5, مستحلب):

الطور الدهني: مركبات هيدروكربونية (السكوالين) 15%

ستيرويدات 5%

حموض دسمة حرة (غير مشبعة) 20%

جليسيريدات ثلاثية 25%

إسترات حموض دسمة مع أغوال دسمة 25%

الطور المائي (شوارد $Na, K, Mg, Ca, Cl, NH_4, PO_4, SO_4$, , البولة, الغلوكوز, حمض اللبن, مواد عضوية أخرى): مفرزات الغدد العرقية خارجية الإفراز (pH 3.8 – 5.6)

مفرزات الغدد العرقية المفترزة (pH 6.2-6.9) (ماءات الفحم, دسم , بروتينات)

العوامل الإستحلابية: كولستيرول و إستراته, الفوسفو لييدات من الخلايا التي في طريقها للتقرن, إسترات الحموض الدسمة

النسيج تحت الجلد

أ | تواجده: مناطق الجسم, عدا الأجناف و المناطق التناسلية.

أ | بنيته: فصيصات من الخلايا الشحمية تنفصل بحجب ليفية من الكولاجين وأوعية دموية.

أ | دوره: - عازل.

- مصدر الجسيمات عالية الطاقة

- يحوي اوعية الدم الرئيسية والأعصاب

2- الأدمة (Dermis)

أ | تواجدتها, سماكتها 0.3ملم (الأجفان), 5 ملم (الظهر).

أ | تقسم إلى: 1- أدمة حليمية.

2- ادمة شبكية.

:بنيتها:- هلامة من متعددة السكريات المخاطية أهمها

(acid, Chondroitin sulfate, Dermatoan sulfate Hyaluronic)

- ألياف الكولاجين و Elastin,

.دورها:- الوقاية

- تحتوي على العديد من المكونات والبنى: (الأوعية الدموية واللمفية, النهايات العصبية, جذور الشعر والغدد الدهنية, الغدد العرقية).

3- البشرة (Epidermis)

أ | يفصل بين هذه الطبقة و طبقة الأدمة الموصل البشروي الأدمي

(epidermo- dermal junction The): غشاء مرشح مسامي نصف نفوذ, يسمح بتبادل السوائل بين البشرة والأدمة ويحافظ على إلتصاقهما.

أ | **البشرة:** تواجدتها, سماكتها 0.1 ملم (الأجفان), 1.5 ملم (الراحتين والأخمصين).

أ | بنيتها:

تقسم إلى: - الطبقة المتقرنة (corneum Stratum). (الطبقة الفاصلة, الطبقة المتقرنة, الطبقة الشفافة)

- البشرة الحية (epidermis viable). (طبقة أجسام مالبيكي المخاطية) (الطبقة الحبيبية, طبقة مالبيكي' الطبقة القاعدية)

.دورها: - حماية الجسم

- يمنع تبخر الماء من الجسم.

- تعطي الجلد مظهره ولونه.

البشرة الحية (epidermis viable)

تتألف من أربع طبقات هي من الأسفل إلى الأعلى:

1- الطبقة القاعدية

(stratum germinativum, basal layer).

2- الطبقة الشائكة

(layer, stratum spinosum spinous).

3- الطبقة الحبيبية

(layer, stratum granulosum granular).

4- الطبقة الراقدة (lucidum stratum).

الطبقة المتقرنة (corneum stratum)

أ سماكتها تختلف حسب الموقع.

أ 10 ميكرون عندما تكون جافة يمكن أن تنتج عدة أضعاف.

أ تتألف من 10 - 15 طبقة من الخلايا المتقرنة.

أ خلاياها مسطحة فاقدة النواة والمتعضيات الحية تنغمس في غلاف من الليبيدات تشبه في توضعها (Brick and Mortar).

أ تلعب دورا هاما في تنظيم فقدان الماء من الجسم وتمنع دخول المواد المؤذية إلى الجسم بما في ذلك الجراثيم.

أ الخواص الحاجزية لهذه الطبقة تعتمد بشكل رئيسي مكوناتها وطريقة توضعها الفريدة.

أ تتألف هذه الطبقة من:

- 75-80% بروتين (ألفا وبيتا كيراتين بشكل رئيسي).

- 5-15% دسم.

- 5-15% مكونات أخرى.

أ غلاف الخلايا بروتيني غير منحل وهو مقاوم جدا للمواد الكيميائية. له دور أساسي في شكل توضع طبقات الدسم بين الخلايا.

أ الليبيدات التي تملأ الفراغات بين الخلايا له تكوين وتوضع فريد :

- المكونات: السيراميدات, حموض دسمة, كوليسترول ومشتقاته, إستيرات الستيروول. تختلف نسبتها باختلاف الأشخاص والموقع.

- multiple bilayers

النبيت الجرثومي الجلدي (flora cutaneous)

- ا | تتراوح كثافتها 10^3 - 10^7 جرثوم/سم².
- ا | تكون أغزر في المناطق الرطبة.
- ا | غالبا هوائية إيجابية الغرام:
- | العنقوديات (Staph. epidermitis): الجزء العلوي من الجسم.
- | المكورات الدقيقة (Micrococcus luteus).
- | الجراثيم الوتدية الشكل (bacteria coryneform): هوائية ولا هوائية, تحتاج للدهن لنموها. توجد في المناطق الرطبة كالأنف و الإبط والعجان.
- ا | اللاهوائية غير شائعة, توجد بكثافة في المناطق الغنية بالدهن مثل الوجه والفروة وتوجد في المناطق السفلية من الجريب الشعري والغدد الدهنية.
- ا | العصيات سلبية الغرام غير شائعة ماعدا (species Acinetobacter), بشكل خاص في المناطق الرطبة.
- ا | الخمائر (المبيضات), توجد تحت الأظافر يزداد بالعدد عند المسنين.

التوعية الجلدية

- ا | تصل الشريينات إلى النسيج تحت الجلد وتعطي تفرعات تشكل في الدمة ضفيرتين وعائيتين:
- | عميقة في الأدمة الشبكية, تغذي ملحقات الجلد
- | سطحية في الأدمة الحليمية تتناهى في الحليمات الأدميةز
- ا | يعود الدم عبر شبكتين متشابهتين و متوازيتين.
- ا | الجملة اللمفية: تتكون إبتداء من الفجوات بين الخلايا القاعدية والشائكة في البشرة ثم تجتمع في الأدمة بشكل ضفيرتين لمتين سطحية وعميقة.

ملحقات الجلد

1- الغدد الدهنية (glands sebaceous):

- ا | تتوضع في كل أنحاء الجسم ماعدا الراحتين والأخمصين
- ا | توجد بغزارة في الوجه والفروة و أعلى الجذع.
- ا | تتضخم هذه الغدد ويزيد إفرازها بتأثير الهرمونات الأندروجينية.

أ عادة تفتح هذه الغدد على الجريب الشعري بإستثناء الأذنان, مخاطية الخد, الحافة القرمزية للشفة, القلفة, هالة الثدي حيث تفتح على سطح الجلد مباشرة.

2- الغدد العرقية (Sweat glands):

أ توجد في كل أنحاء الجسم عدا الشفتين و الأغشية المخاطية والقلفة والحشفة.

أ انواعها:

- الغدد العرقية المفرزة (S. G Eccrine): هي الأكثر شيوعا و تنتشر في معظم أنحاء الجسم و تغزر في الجبهة و الراحتين و الأخمصين.

- الغدد العرقية المفرزة (S. G Apocrine): ينحصر وجودها في الإبطين و في الناحية العجانية و التناسلية و حول حلمتي الثدي. تنشط وظيفيا بعد البلوغ, تفتح قنواتها في الجريب الشعري.

3- الشعر.

4- الأظافر.

وظائف الجلد

1- الحماية.

2- الحس.

3- تنظيم الحرارة.

4- المشاركة في توزيع الدم و تنظيم الضغط الشرياني, يستوعب 5/1 حجم الدم.

5- المشاركة في الإفراغ و الإفراز و الإمتصاص.

6- الحركة و إمتصاص الصدمات.

7- الإستقلاب و الإختزان.

أنواع الجلد

1- جلد طبيعي: مرن, ناعم الملمس, ليس دهنيا وليس جافا.

2- جلد دهني: ثخين, مساماته واضحة, مالمس دهني, شائع عند الشباب

3- جلد جاف: رقيق, مساماته غير واضحة, يمكن رؤية الوسوف, شائع عند الكهول.

4- جلد مختلط.

5- جلد حساس: يتهيح بسهولة, شائع عند الأشخاص البيض.

أنماط الجلد حسب اللون

- 1- النمط I : أبيض, الشعر أشقر أو أحمر, لا يغمق لونه بالتعرض للشمس, يحترق بالشمس بسهولة.
- 2- النمط II: أبيض, يحترق بالشمس بسهولة, يغمق لونه قليلا بالتعرض لأشعة الشمس.
- 3- النمط III: أبيض, يحترق بالشمس بشكل خفيف, يغمق لونه قليلا بالتعرض للشمس.
- 4- النمط IV : بني فاتح, يحترق بالشمس بشكل خفيف, يغمق لونه قليلا بالتعرض للشمس.
- 5- النمط V: بني, نادرا ما يحترق بالشمس, يغمق لونه بشكل شديد بالتعرض للشمس.
- 6- النمط VI: غامق, يزداد غمافة بالتعرض للشمس, لا يحترق بالشمس.

العناية بالجلد

يقصد بها الإجراءات المطبقة على الجلد السليم للحفاظ على دوام صحته و شبابه و جماله.

- 1- الغسل.
- 2- المطريات.
- 3- مزيلات الروائح.
- 4- الوقاية من الشمس, بخاصة عند البيض والأطفال, استخدام الواقيات الشمسية: أكسيد الزنك, التالك, أكسيد التيتانيوم, مركبات البنزوفينون, PABA .
- 5- تأخير الكهولة الجلدية: التعرض المزمّن للشمس, التدخين, البدانة, زيادة استخدام عضلات الوجه بالتعبير والحزن.

إمتصاص الأدوية المطبقة على الجلد Absorption of drugs applied to the skin

إمتصاص الأدوية المطبقة على الجلد

ا تصنف إلى:

- 1- أدوية ذات تأثير سطحي.
- 2- أدوية ذات تأثير موضعي.
- 3- أدوية ذات تأثير جهازى.

ا ماذا يحدث عندما يطبق الدواء على الجلد؟

ا Partitioning and diffusion

ا قسم منه يرتبط بمكونات الجلد ويشكل مخزن للدواء.

ا بعض الأدوية تتخرب.

ا بعضها تتوزع إلى النسيج الدهني.

ا ينتقل إلى الدم.

ا يرتبط بمواقع تأثيرها في الجلد.

طرق إمتصاص الأدوية عبر الجلد

1- ملحقات الجلد (الأجربة الشعرية, الغددالعرقية): تشكل 0.1% من مجموع مساحة الجلد, نسبة مساهمته تتعلق بشروط التطبيق, الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية, السواغات, الجزيئات الكبيرة, الحويصلات, الجزيئات المتشردة

2- البشرة:

- ضمن خلايا البشرة (route transcellular), الجزيئات القطبية.

- بين خلايا البشرة (route intercellular): يشكل 1% من مجموع مساحة الجلد, هو الوحيد الذي يشكل طورا مستمرا, هو الطريق الرئيسي لمعظم الأدوية وخاصة المحبة للدسم.

العوامل المؤثرة على إمتصاص الأدوية المطبقة على الجلد

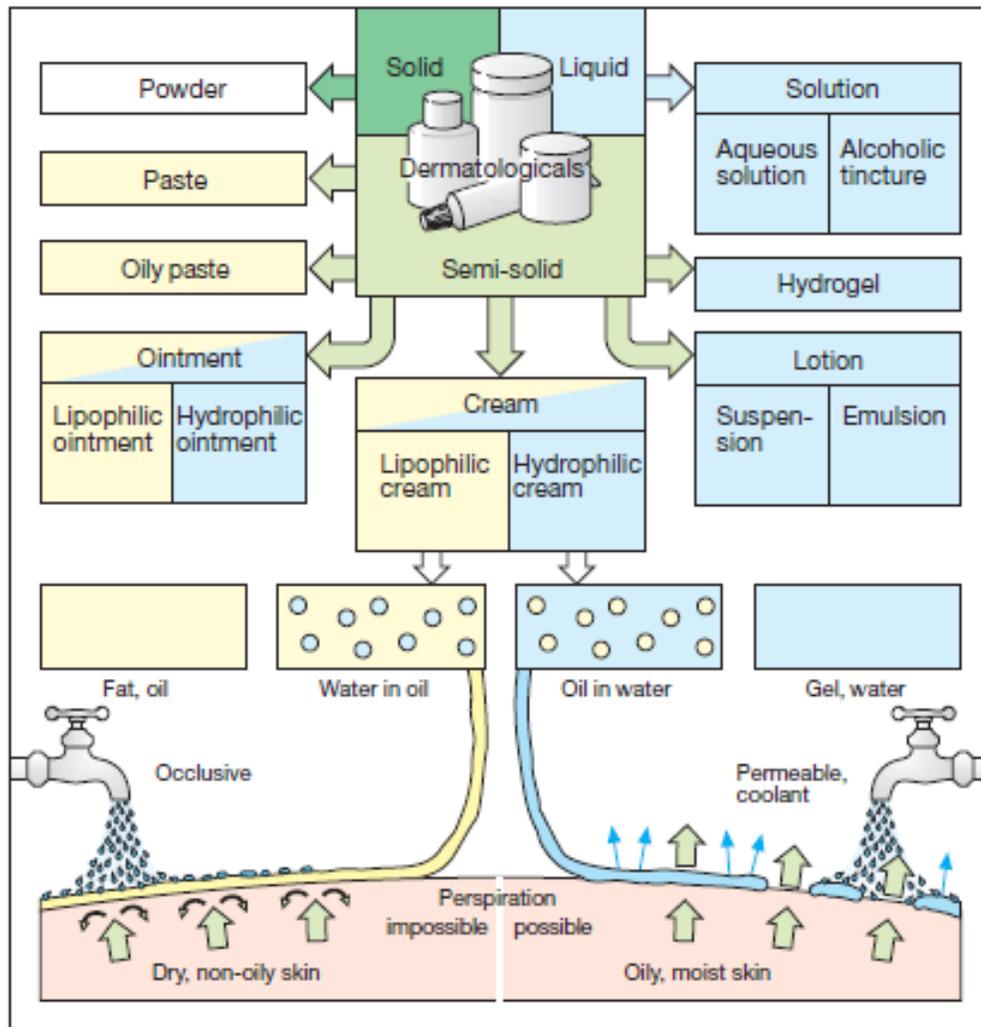
1- عوامل تتعلق بالجلد و شروط التطبيق:

العمر: الفعالية الإستقلابية عند الأطفال أقل, مساحة/وزن هي 4 أضعاف أكبر, الخدج (قبل 3-5 أشهر) ذو إمتصاص أكبر.

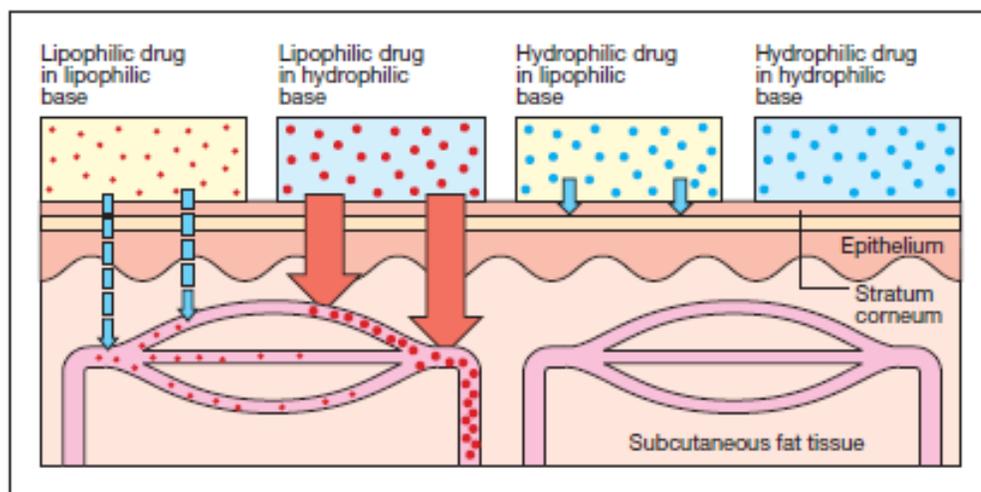
- **موقع التطبيق:** بنية الجلد و سماكته تختلف باختلاف موقع الجلد, الأغشية التناسلية هي أكثر المواقع نفاذية للأدوية, تدرج نفاذية الأغشية للأدوية حسب التالي:

leg<arm<trunk <head and neck <Genitals -

أفضل مواقع التطبيق: غشاء الصفن, خلف الأذن.



A. Dermatologicals as skin protectants



B. Dermatologicals as drug vehicles

- **العرق**: المحتوى المائي للطبقة المتقرنة يختلف باختلاف العرق. لا توجد دراسات تؤكد فرق في الإمتصاص

الجنس: لا يوجد فرق واضح.

الإضطرابات الجلدية المرضية (الصداف, الأكزيما, الإنتانات, الأورام الجلدية). حيث تزداد نفاذية الجلد.

درجة حرارة الجلد .

أيضا تركيز المادة الفعالة و طول فترة التطبيق ,تلعب دورا هاما

وجود ضماد يؤثر أيضا .

2- عوامل تتعلق بالخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية:

عامل التوزع دسم/ماء.

الحجم الجزيئي ,يؤثر على معامل الإنتشار في الغشاء.

درجة الإنصهار/ الإتحالية في الماء.

الفعالية الترموديناميكية للمادة الدوائية في السواغ

(chemical potential).

التشرد.

القدرة على الارتباط بمكونات الجلد وتشكيل روابط هيدروجينية.
أبعاد الجزيئات.- معدل الإنحلالية .

3- عوامل تتعلق بالسواغات المطبقة:

- السواغات الدسمة.
- المواد المحبة للماء.
- المواد التي لها إنحلالية مختلطة.
- الجمل الإستحلابية.
- العوامل الفعالة على السطح.
- درجة الحموضة.
- المحلات العضوية الطيارة.
- الزيوت الطيارة.

المعايير الوصفية للمستحضرات الجلدية

المعايير الوصفية العامة:

- 1- ذات درجة حموضة معتدلة أو حامضية قليلا.
- 2- ذات ثباتية فيزيائية وكيميائية كافية.
- 3- خاملة.
- 4- سهولة التطبيق (تتمتع بخصائص بلاستيكية كافية).
- 5- ذات خصائص تيكسوتروبية كافية.
- 6- ذات خصائص إلتصاق كافية.
- 7- غسولة بالماء.
- 8- غير مخرشة للجلد.

المعايير الوصفية الخاصة:

تختلف هذه المعايير الخاصة تبعاً للحالات (نوع الإصابة, طبيعة الجلد المعالج, طبيعة الدواء.....).

- 1- المستحضرات ذات التأثير السطحي: غياب القدرة على الإختراق.
- 2- المستحضرات ذات التأثير الموضعي أو الجهازى: قدرة إختراق وإنتشار عالية.
- 3- الآفات النازة: قدرة على إمتصاص المفرزات المرضية.
- 4- المراهم الحاجزية: قدرة واقية عالية وعدم نفوذية للمواد المخرشة.
- 5- المستحضرات ذات التأثير الموضعي الحوية على مطهرات او مضادات حيوية: قدرة عالية على الإنتشار سطحياً.
- 6- المستحضرات العقيمة: سهولة التعقيم.

تصنيف السواغات الجلدية

تصنف السواغات المستخدمة في تحضير المستحضرات الجلدية و التجميلية إلى عدة أنواع:

أ تصنيف تبعاً للقوام.

أ تصنيف تبعاً للتركيب و المواصفات الفيزيوكيميائية الناجمة عن هذا التركيب.

أ تصنيف تبعاً لنوع الجلد المعالج.

أ تصنيف تبعاً لمكان تأثير الأدوية

تصنيف السواغات الجلدية تبعاً للقوام

1-سائلة:

الزيوت, المروخات, اللوسيونات, المستحلبات متعددة الأطوار (w/o/w, o/w/o), Aerosols

2- نصف صلبة:

المراهم, الكريمات, الجل, المعاجين, المستحلبات متعددة الأطوار.

3- صلبة: المساحيق.

4- اللصاقات

تصنيف السواغات تبعاً لتركيبها و المواصفات الفيزيوكيميائية الناجمة عنها

1- السواغات الدسمة.

2- السواغات المنحلة أو المبعثرة في الماء.

3- المحلات.

4- المساحيق.

5- الحلالات (Aerosols)

السواغات الدسمة

هي السواغات التي تترك على الجلد طبقة رقيقة غير غسولة بالماء.

1-1- أسس دسمة كارهة للماء: (الغازلين, البارافين, زيت البارافين, الزيوت النباتية, إسترات الحموض الدسمة, ...).

- لامائية.
- قدرة ضعيفة على إمتصاص الماء.
- غير منحلة في الماء.
- غير غسولة بالماء.
- تشكل طبقة كثيفة تمنع فقدان الماء من الجلد.
- ذات قدرة إختراقية ضعيفة جدا.

1-2- أسس دسمة محبة للماء: (اللانولين و مشتقاته, الكولسترول, الستيرويدات, شمع اللانيت, أغوال دسمة أو إستراتها, ...).

- لامائية.
- قدرتها على إمتصاص الماء تختلف تبعا لتركيبها.
- غير منحلة في الماء.
- غالبيتها غير غسولة بسهولة في الماء.
- تتمتع بقدرة إختراقية أعلى.

1-3- أسس إستحلابية:

1-3-1: أسس إستحلابية نموذج ماء/زيت: (الشمعيات, كريمات تحوي عوامل إستحلابية ذات HLB منخفضة).

- دسمة (ذات طور زيتي مستمر و طور مائي مبعثر).
- ذات قدرة عالية على إمتصاص الماء تتبع تركيبها.
- غير منحلة في الماء.
- صعبة الغسل بالماء.

- قابلة للمد على الجلد بسهولة.
 - تترك طبقة كتيمة رقيقة على الجلد تمنع تبخر الماء منه.
- 1-3-2: أسس إستحلابية نموذج زيت/ماء (الكريمات المخنفة):** (كريمات تحوي عوامل إستحلابية ذات HLB مرتفعة).

- مائية (ذات طور مائي مستمر وطور زيتي مبعثر).
- ذات قدرة عالية جدا على إمتصاص الماء.
- غير منحلة في الماء ولكنها قابلة للتبعثر فيه.
- غسولة بالماء.
- ذات تأثير منعش.
- ذات قدرة إختراقية عالية بالمقارنة.
- لا تشكل طبقة كتيمة على الجلد و لكن يمكن أن تحوي على مواد مرطبة للجلد.

1-4-4- المعاجين: أمزجة لمواد دسمة تختلف في درجة حبها للماء تحوي على نسبة عالية من المساحيق (أكسيد الزنك, النشاء...) بنسبة 50%, وهي نوعين:

- 1- معاجين محبة للدهن:** تحوي على مواد دسمة بالإضافة إلى اللانولين.
- 2- معاجين محبة للماء:** في الغالب سواغها ممثل بأساس نموذج ماء/زيت يتحسن قوامها بإضافة الماء.
- لا تشكل طبقة دسمة على سطح الجلد لدى تطبيقها.
- ذات قدرة على إدمصاص المواد المؤذية.
- ذات ملمس دهني أقل مما هو عليه في حال المراهم الدسمة.
- تشكل طبقة سميكة نسبيا يمكن أن تلعب دورا واقيا من أشعة الشمس و جفاف الجلد.
- تخفف من تهيج الجلد.
- قدرتها على إمتصاص الماء مختلفة تبعاً للنوع.
- غير منحلة بالماء.
- غسلها بالماء يختلف.

1-5- الكولوديون (paints):

مستحضرات سائلة تحوي أدوية مخصصة للتطبيق السطحي, تتكون من محل عضوي و متمائر (مشتقات السللوز في الغالب) تترك لدى تبخر المحل العضوي طبقة رقيقة واقية.

- لامائية.
- عديمة القدرة على إمتصاص الماء,
- غير منحلة في الماء.
- غير غسولة في الماء.
- السواغات المنحلة أو المبعثرة في الماء

1-2- السواغات المائية:

1-1-2- اللوسيون (lotions): محاليل مائية أو معلقات تحوي في الغالب على الكحول و الغليسرين أو مواد أخرى لزيادة القوام و تسهيل الإلتصاق أو يمكن أن تكون مستحلبات سائلة (زيت/ماء) تطبق على الجلد أو المناطق ذات الشعر الكثيف.

- مائية.
- تحوي نسبة عالية من الماء.
- منحلة أو قابلة للتبعثر في الماء.
- سهلة الغسل بالماء.
- تؤمن توزع جيد للمواد الدوائية

2-1-2- الهلامات المائية (Gels):

هي مستحضرات ذات قوام نصف صلب غنية جدا بالماء تحوي في تركيبها على ممتاثرات (طبيعية كالبيكتين, الأغار, الألجينات, مشتقات السللوز أو صناعية كمشتقات الكاربوبول) قادرة على تشكل بنية ثلاثية الأبعاد.

- مواصفاتها تشبه اللوسيون.
- لها القدرة على تحرير الدواء بسهولة.

2-2- السواغات اللامائية والمنحلة في الماء:

(أمزجة البولوي إتيلين غليكول (carbowaxes ,macrogol) السائلة والصلبة ونصف الصلبة).

- لامائية.
- قدرة على إمتصاص الماء ضعيفة حتى 8% ويمكن تحسين إمتصاصها للماء بإضافة أعوال دسمة.
- منحلة في الماء.

- غسولة بالماء.
- ذات قدرة إخرافية ضعيفة.
- لا تشكل طبقة كريمة على سطح الجلد.
- ثابتة فيزيائيا وكيميائيا.
- تتنافر مع العديد من المركبات الكيميائية.

3 المحلات

1-3- المحلات المزوجة مع الماء: الغول الإيتيلي, الغليسرين (صبغات غولية غليسرينية, حمامات غولية بالقطران, الغسولات).

2-3- المحلات غير المزوجة بالماء: الإيتير, الكلوروفورم (الصبغات, الكولوديون).

4- المساحيق

1-4 مساحيق لاعضوية: أكسيد الزنك, أكسيد التيتان, التالك, الكاؤلان.

2-4 مساحيق عضوية: ستيترات الزنك, النشاء.

- غير منحلة بالماء.
- منعشة.
- ماصة للرطوبة والمفرزات.
- تخفف تهيج الجلد.

5- الحلالات

هي مستحضرات بسيطة تحوي على الدواء بشكل منحل في غاز مضغوط أو في مزيج من الغاز و محل آخر. يمكن أن تحوي على محاليل, مساحيق, مستحلبات, جل.

(ستيروئيدات, مضادات حيوية, جل للحلاقة).

- سهولة التطبيق.
- تؤمن توزع جيد للمادة الدوائية.
- لها تأثير منعش.
- مقبولة جيدا من قبل المريض.

تصنيف السواغات تبعا لنوع الجلد المعالج

1- سواغات لمعالجة الجلد الجاف: (الأسس الإستحلابية, الأسس الممتصة, الأسس الدسمة الكارهة للماء)

- قدرة على ترطيب الجلد.

- قدرة على تنظيم التوازن الدهني

2- سواغات لمعالجة الجلد الدهني: (جل, لوسيون, الأسس الإستحلابية, المعاجين, أسس البولي إيثيلين غليكول):

- تجنب إستخدام المواد الدسمة الكارهة للماء.

- أستخدام مواد قادرة على الإمتزاج بالمفرز الدهني.

3- سواغات لمعالجة الجلد الطبيعي.