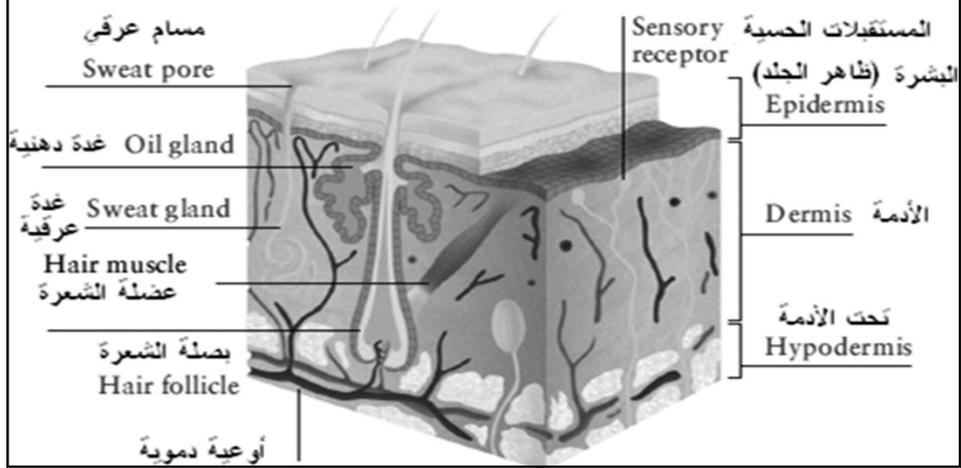


الجلد والمستحضرات الجلدية

Skin & skin products



تعليمات مدرس المقرر

- يمنع استخدام الهواتف النقالة بعد بداية المحاضرة
- يمنع الطعام والشراب خلال المحاضرة
- تقييم الفصل متعلق بالمشاركة الفعالة بنقاش القضايا المطروحة أثناء المحاضرة
- يمنع الحضور المتأخر عن المحاضرة

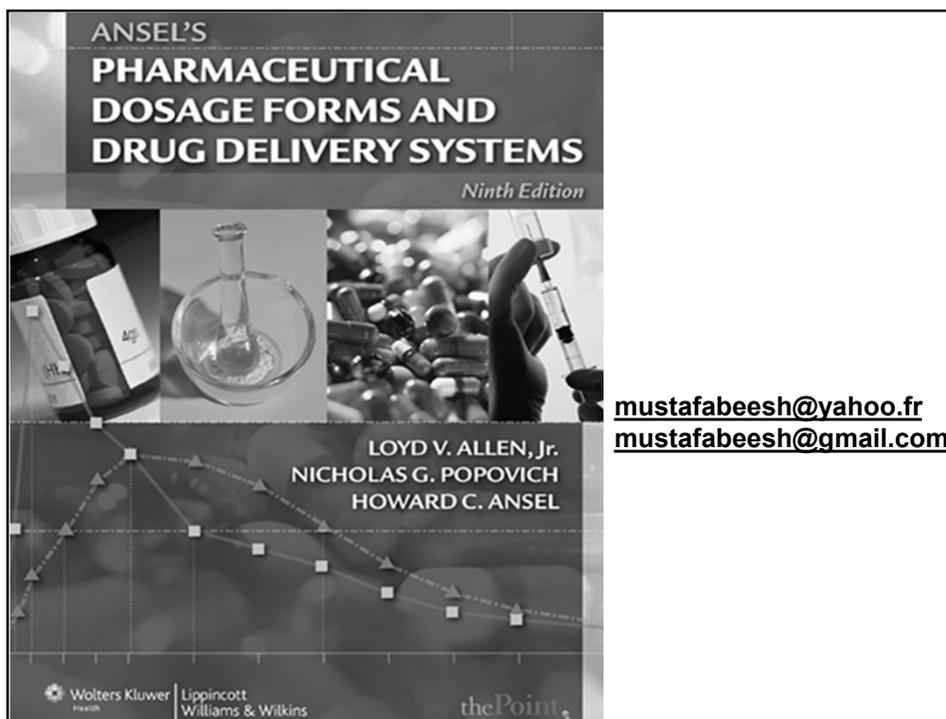
3

تكنو 2- ديبش

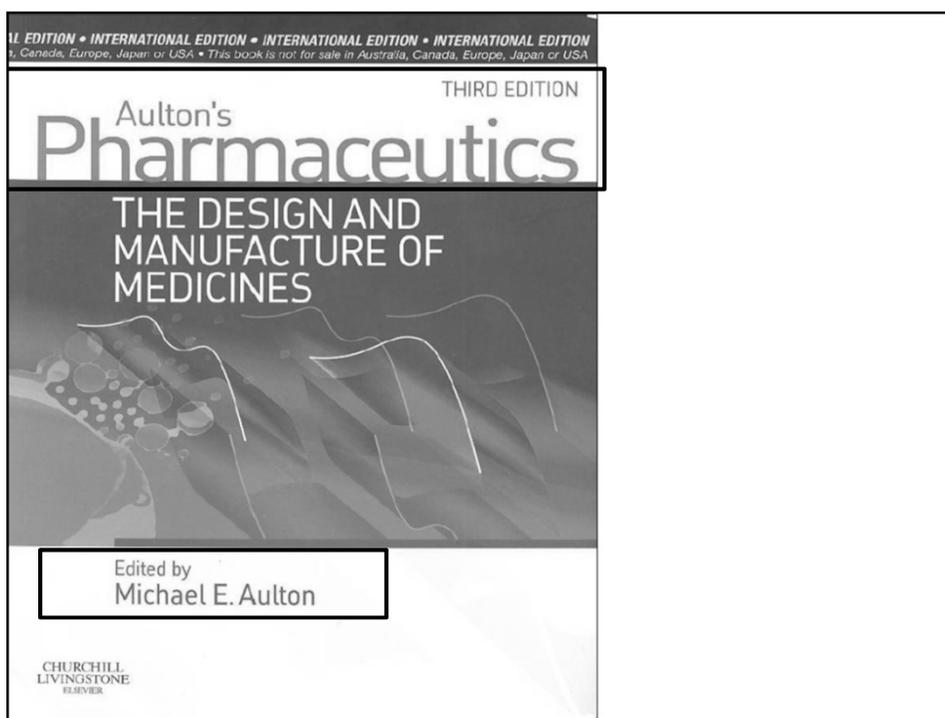
اسم المقرر: تكنولوجيا صيدلانية 2	عدد الساعات المعتمدة: 3
رمز المقرر: PHRS4362	عدد ساعات النظري: 2 عدد ساعات العملي: 3
أهداف المقرر	
<p>1- شرح بنية الجلد و التنبؤ بالإمتصاص عبر طبقات الجلد المختلفة</p> <p>2- صناعة و تركيب الأشكال النصف صلبة من مختلف أنواع الكريمات و المراهم و الهلامات و المعاجين و طرق تقييمها</p> <p>3- تلخيص و تصنيف العوامل التركيبية التي تؤثر على إختيار الشكل نصف الصلب و العوامل التي تعزز من إمتصاص المواد الدوائية</p> <p>4- شرح بنية المستقيم و التوافر الحيوي عبر المستقيم</p> <p>5- تصنيف و تمييز الأشكال المختلفة من التحاميل</p> <p>6- تركيب و تصنيع التحاميل بمختلف أشكالها و تقييم المنتج النهائي</p> <p>3- التحاميل و الأشكال الصيدلانية المهبلية</p>	

محتوى المقرر	
<p>Theoretical section:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Skin products technology. - A general idea about the anatomical skin structure. - Drug absorption via the various layers of the skin. - Enhancement of drug absorption through the skin. - Semi-solid preparations - Raw material used in the manufacture of semi-solid preparations. 	<p>القسم النظري:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- تكنولوجيا المستحضرات الجلدية 2- فكرة عامة عن بنية الجلد 3- امتصاص الدواء من خلال طبقات الجلد المختلفة 4- تعزيز امتصاص الدواء عبر الجلد 5- تصنيف و مزايا المستحضرات نصف الصلبة
<ul style="list-style-type: none"> - mechanism of action of surfactants contained in skin preparations. - Formulation development and ingredients of oleaginous and hydrophilic ointments bases. - Formulation considerations and ingredients of oil/water and water/oil creams. - Manufacturing technology of aqueous and oily gels. - Gelling agents and cross-linking agents. - rheology and flow behavior of the skin preparations. - Classification of suppositories - Applications of suppositories. - the structure of the rectum and the factors affecting drug bioavailability through the rectal route. - Suppositories bases. - The preparation methods of urethral, rectal and vaginal suppositories - Skin preparations technology and skin penetration. - Mechanism of action, formulation ingredients 	<ol style="list-style-type: none"> 6- المواد الأولية الأساسية المستخدمة في تصنيع المستحضرات نصف الصلبة 7- آلية عمل المواد الفعالة على السطح في المستحضرات الجلدية 8- تركيب المرهم المحبة للماء و المحبة للزيت 9- تركيب الكريمات المحبة و الكارهة للماء 10- تكنولوجيا صناعة الهلامات المحبة و الكارهة للماء 11- البوليمرات المستخدمة في عملية التهلیم، العامل المصالب 12- دراسة انسيابية المستحضرات الجلدية 13- التصنيف الدستوري للتحاميل 14- أشكال تطبيق التحاميل 15- بنية المستقيم و العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي 16- الأسس المستخدمة في صناعة التحاميل 17- طريقة تحضير التحاميل الشرجية و البولية و البويضات المهبلية 18- تكنولوجيا لمستحضرات الجلدية للعبور عبر الجلد. 19- الواقيات الشمسية أنواعها و آلية عملها و تركيبها و استخدامها

Contents		المرجع المعتمد	
Introduction to the FASTrack series	vii		Pharmaceutics – Dosage Form and Design David Jones
Preface	viii		
About the author	x		
4. Pharmaceutical dispense systems 3: ointments, pastes, lotions, gels and related formulations	75		
Introduction	75		
Advantages and disadvantages of pharmaceutical ointments, pastes, lotions, liniments, collodions and gels	76		
Pharmaceutical ointments and pastes	77		
Pharmaceutical lotions, liniments, collodions and paints	86		
Pharmaceutical gels	88		
Multiple choice questions	99		
5. Parenteral formulations	103		
General description	103		
Routes of parenteral administration	103		
Advantages and disadvantages of parenteral formulations	106		
Formulation considerations for parenteral formulations	108		
Surface-active agents	115		
Multiple choice questions	131		
6. Ocular, nasal and otic dosage forms	135		
Introduction	135		
Advantages and disadvantages of ocular dosage forms	136		
Administration of therapeutic agents to the eye	137		
Nasal formulations	150		
Otic formulations	152		
Multiple choice questions	154		
7. Vaginal and rectal dosage forms	157		
Introduction	157		
Rectal dosage forms	157		
Vaginal dosage forms	174		
Multiple choice questions	177		
8. Respiratory dosage forms	181		
Introduction	181		
6 Advantages and disadvantages of respiratory drug delivery	181		
Introduction	181		
Advantages and disadvantages of respiratory drug delivery	181		
Multiple choice questions	181		
3. Pharmaceutical dispense systems 2: emulsions and creams	45		
General description	45		
Advantages and disadvantages of pharmaceutical emulsions	46		
Emulsion instability and theories of emulsification	47		
Formulation of pharmaceutical emulsions	55		
Excipients used in pharmaceutical emulsions	65		
Manufacture of emulsions	70		
Multiple choice questions	70		
2. Pharmaceutical dispense systems 1: suspensions – general principles and the formulation of suspensions for oral administration	25		
General description	25		
Advantages and disadvantages of pharmaceutical suspensions	26		
The physical stability of pharmaceutical suspensions	27		
Formulation considerations for orally administered suspension formulations	33		
Excipients used in the formulation of suspensions for oral administration	35		
Multiple choice questions	42		
1. Pharmaceutical solutions for oral administration	1		
General description	1		
Advantages and disadvantages of pharmaceutical solutions for oral administration	2		
Drug solubility	2		
Excipients used in pharmaceutical solutions for oral administration	6		
Types of pharmaceutical solutions	15		
Multiple choice questions	21		
Introduction to the FASTrack series	vii		
Preface	viii		
About the author	x		



Contents	
Preface	iii
List of Physical Pharmacy Capsules	viii
Section I. Introduction to Drugs, Drug Dosage Forms, and Drug Delivery Systems	
1 Introduction to Drugs and Pharmacy	1
2 New Drug Development and Approval Process	27
3 Current Good Manufacturing Practices and Current Good Compounding Practices	66
Section II. Drug Dosage Form and Drug Delivery System Design	
4 Dosage Form Design: Pharmaceutical and Formulation Considerations	90
5 Dosage Form Design: Biopharmaceutical and Pharmacokinetic Considerations	143
Section III. Solid Dosage Forms and Solid Modified-Release Drug Delivery Systems	
6 Powders and Granules	184
7 Capsules	203
8 Tablets	225
9 Solid Oral Modified-Release Dosage Forms and Drug Delivery Systems	257
Section IV. Semisolid Dosage Forms and Transdermal Systems	
10 Ointments, Creams, and Gels	272
11 Transdermal Drug Delivery Systems	294
Section V. Pharmaceutical Inserts	
12 Suppositories and Inserts	312
Section VI. Liquid Dosage Forms	
13 Solutions	331
14 Disperse Systems	376
Section VII. Sterile Dosage Forms and Delivery Systems	
15 Parenterals	431
16 Biologics	493
17 Special Solutions and Suspensions	531
Section VIII. Novel and Advanced Dosage Forms, Delivery Systems, and Devices	
18 Radiopharmaceuticals	559
19 Products of Biotechnology	591
20 Novel Dosage Forms and Drug Delivery Technologies	646
Appendices	
A Definitions of Selected Drug Categories	668
B Glossary of Pharmaceutical Terms and Dosage Forms	676
C Systems and Techniques of Pharmaceutical Measurement	679
Index	689



CONTENTS	
22. Assessment of biopharmaceutical properties 304 <i>M. Ashford</i>	34. Hard gelatin capsules 515 <i>B. E. Jones</i>
23. Dosage regimens 324 <i>J. H. Collett</i>	35. Soft gelatin capsules 527 <i>K. G. Hutchison, J. Ferdinando</i>
PART 5 Dosage form design and manufacture 335	36. Pulmonary drug delivery 539 <i>K. M. G. Taylor</i>
24. Pharmaceutical preformulation 336 <i>J. I. Wells, M. E. Aulton</i>	37. Nasal drug delivery 555 <i>P. M. Taylor</i>
25. Solutions 361 <i>M. R. Billany</i>	38. Transdermal drug delivery 565 <i>B. W. Barry</i>
26. Clarification 374 <i>A. M. Twitchell</i>	39. Wound dressings 598 <i>C. M. Eccleston</i>
27. Suspensions and emulsions 383 <i>M. R. Billany</i>	40. Rectal and vaginal drug delivery 606 <i>J. J. Tikker</i>
28. Powders and granules 406 <i>M. P. Summers</i>	41. Delivery of pharmaceutical proteins 616 <i>D. J. A. Crommelin, E. van Winden, A. Mekking</i>
29. Granulation 410 <i>M. P. Summers, M. E. Aulton</i>	42. Packs and packaging 626 <i>P. M. Taylor</i>
30. Drying 425 <i>M. E. Aulton</i>	43. Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines 640 <i>N. A. Hodges</i>
31. Tablets and compaction 441 <i>G. Alderborn</i>	44. Product stability and stability testing 650 <i>A. R. Barnes</i>
32. Modified-release peroral dosage forms 483 <i>J. H. Collett, R. C. Moreton</i>	45. Pharmaceutical plant design 666 <i>M. E. Aulton, A. M. Twitchell</i>
33. Coating of tablets and multiparticulates 500 <i>S. C. Porter</i>	46. Heat transfer and the properties and use of steam 679 <i>A. M. Twitchell</i>
	Index 691

المهارات المهنية والعملية

- 1- استخدام المصطلحات والاختصارات والرموز المناسبة.
- 2- تصنيع ومراقبة والمستحضرات الجلدية والتجميلية والتحاميل المختلفة وفقاً لقواعد ممارسة التصنيع الجيد.
- 3- التعامل الآمن والفعال مع السواغات المختلفة والمستحضرات الصيدلانية الجلدية والتجميلية والتحاميل .
- 4- استخدام الأدوات والأجهزة المخبرية بشكل احترافي.
- 5- تحضير وتصنيع المستحضرات الجلدية والتجميلية والتحاميل العشبية والنباتات الطبية بكفاءة واحترافية واعتماداً على الأدلة والبيانات.
- 6- انتقاء الأشكال الصيدلانية الجلدية والتجميلية والتحاميل اعتماداً على فهم السبببات والأمراضيات. تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع ولأخصائي الرعاية الصحية فيما يتعلق الاستخدام الرشيد والآمن للأدوية.
- 7- تقديم النصح والمشورة لأفراد المجتمع بما يتعلق بالمواد الكيميائية المتداولة في الحياة العملية ذات التأثيرات الضارة ونشر التوعية حول مخاطر أدوية المعافرة.

المهارات العامة والقابلة للانتقال

- 1- التواصل مع مختصي الرعاية الصحية والمرضى وأفراد المجتمع الآخرين بشكل مباشر أو غير مباشر باحترافية ومرونة.
- 2- العمل المنهج والمنظم زمنياً وإدارة الوقت.
- 3- العمل بشكل فعال ضمن فريق طبي متعدد الاختصاصات.
- 4- امتلاك مهارات التحصيل المعرفي الذاتي والبحث العلمي المستمر والتطوير المهني.
- 5- استخدام تكنولوجيا المعلومات الحديثة في المجال المعرفي والبحث العلمي.
- 6- التعبير العلمي بلغة عربية سليمة.
- 7- التواصل بإحدى اللغات الأجنبية الحية والالمام بالمصطلحات الطبية.
- 8- العمل ضمن إطار أخلاقيات وقواعد ممارسة المهنة وبما يتواءم مع محيطه الاجتماعي والثقافي.

بنية الجلد ووظائفه

Skin structure and function

1- مقدمة:

✓ اهميته

✓ وزنه 3 – 4 كغ

✓ مساحته 1.5 – 2 م²

✓ سماكته

تكنو 2- ديبش

13

Table 3. Mean Skin Temperatures, Core Temperatures, Calculated Thresholds, and Gains

	Saline	Amino Acid
Sweating		
Mean skin, °C	32.5 ± 0.3	32.2 ± 0.7
Measured core, °C	36.9 ± 0.3	37.2 ± 0.4*
Calculated threshold, °C	36.7 ± 0.3	37.0 ± 0.3*
Gain, mg · cm ⁻² · min ⁻¹ · °C ⁻¹	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.7
Vasodilation		
Mean skin, °C	32.5 ± 0.4	32.1 ± 0.7
Measured core, °C	37.0 ± 0.3	37.3 ± 0.3*
Calculated threshold, °C	36.8 ± 0.3	37.0 ± 0.3*
Gain, %/°C	444 ± 421	810 ± 1404
MAP, mmHg	90 ± 15	87 ± 21
Heart rate, beats/min	78 ± 18	80 ± 18
Thermogenesis		
Mean skin, °C	29.3 ± 1.9	31.1 ± 1.5*
Measured core, °C	37.0 ± 0.3	37.0 ± 0.4
Calculated threshold, °C	35.8 ± 0.3	36.2 ± 0.3*
Gain, ml · min ⁻¹ · °C ⁻¹	-149 ± 180	-100 ± 166
Vasoconstriction		
Mean skin, °C	31.4 ± 1.2	32.2 ± 0.9
Measured core, °C	37.0 ± 0.4	37.1 ± 0.3
Calculated threshold, °C	36.3 ± 0.4	36.6 ± 0.3*
Gain, %/°C	24 ± 15	36 ± 30
MAP, mmHg	92 ± 24	95 ± 21
Heart rate, beats/min	75 ± 18	77 ± 24

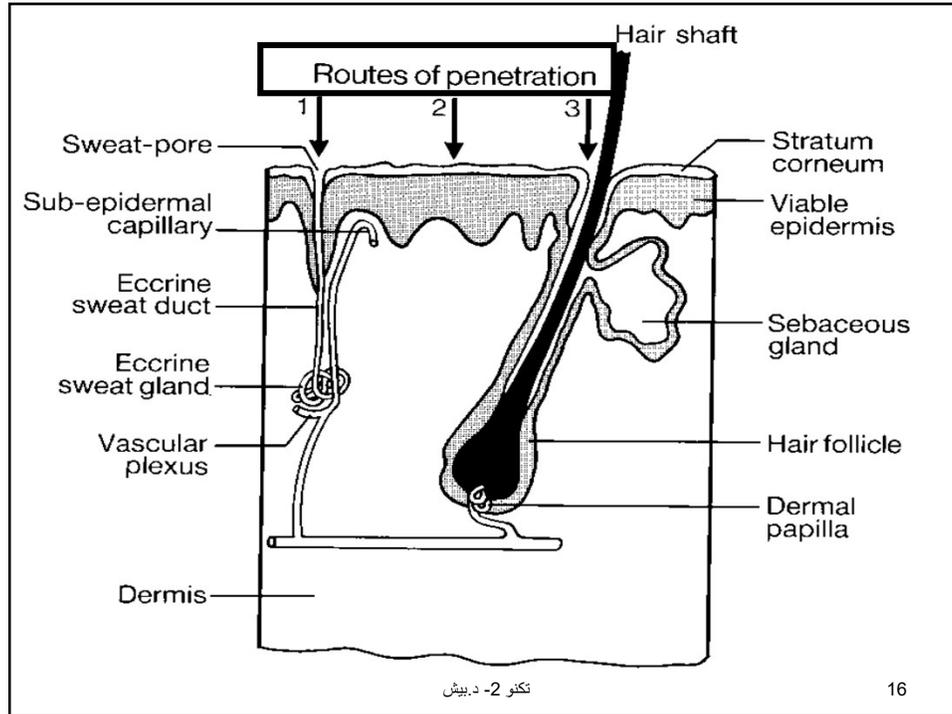
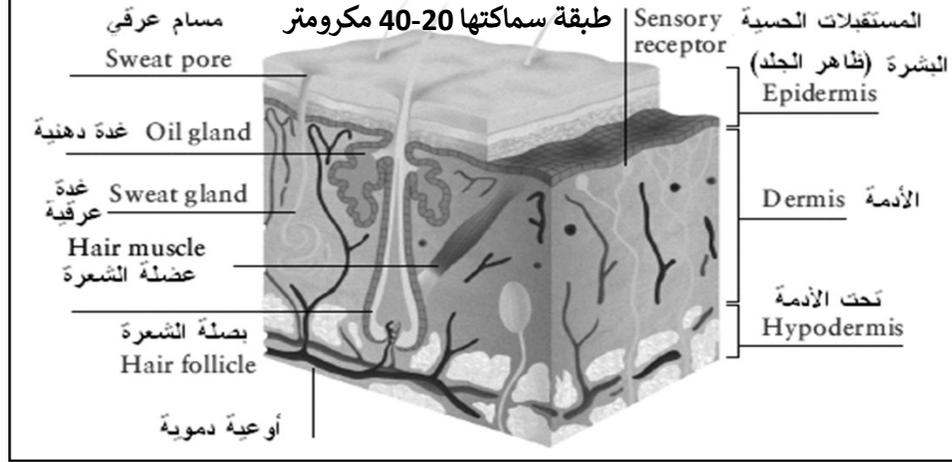
Thresholds were calculated based on a designated mean skin temperature of 34°C. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate values were recorded at the threshold. Results are presented as mean ± SD for nine subjects.

*P < 0.05 compared with saline infusion condition.

14

الجلد

يزن الجلد البشري حوالي ٤ كغ ويغطي مساحة تقدر بحوالي ٢ م^٢ وهو ذات سماكات مختلفة تشكل طبقة فوق الأدمة المتقرنة في الجلد طريق الامتصاص الرئيسي للماء والمواد القطبية



تكنو 2- ديبش

16

طبقات الجلد

هي من الأسفل إلى الأعلى:

- 1- النسيج تحت الجلد (تحت الأدمة- Hypodermis)
(Subcutaneous Tissue) .
- 2- الأدمة (Dermis)
- 3- البشرة (Epidermis)

تكنو 2- ديبش

17

1- النسيج تحت الجلد (Hypodermis)

- توأجه: مناطق الجسم, عدا الأجان و المناطق التناسلية
- بنيته: فصيصات من الخلايا الشحمية تتفصل بحجب ليفية من الكولاجين وأوعية دموية
- دوره: - عازل



- مصدر الجسيمات عالية الطاقة
- يحوي اوعية الدم الرئيسية والأعصاب

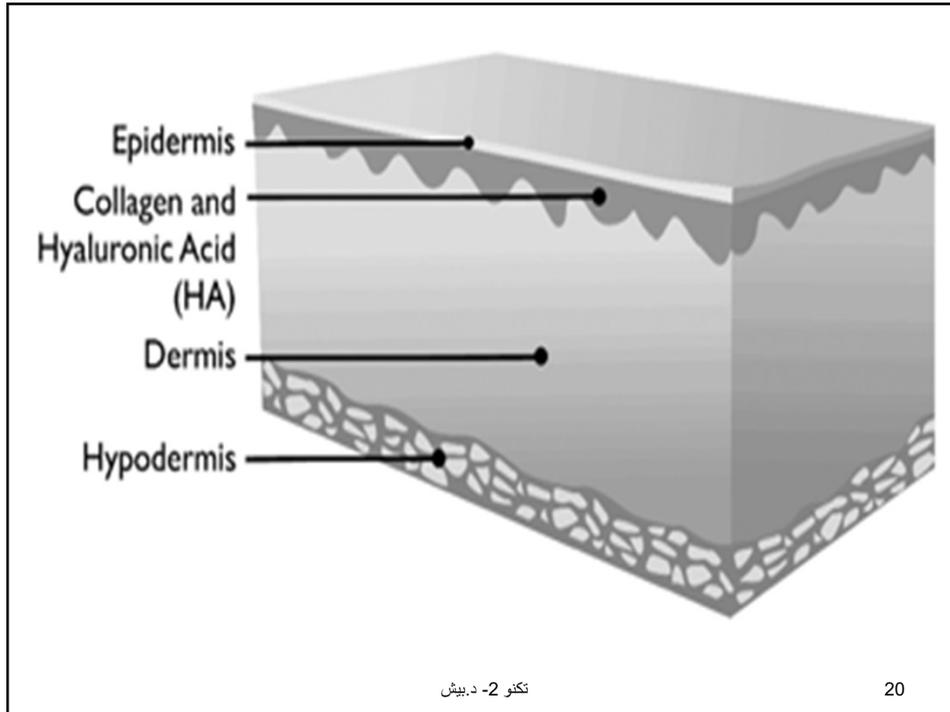
تكنو 2- ديبش

18

2- الأدمة (Dermis)

- توأجدها, سماكتها 0.3ملم (الأجفان), 5 ملم (الظهر).
- تقسم إلى: 1- أدمة حللمية (من الأعلى)
2- ادمة شبكية (في الأسفل)
- بنيتها:- هلامة من متعددة السكريات المخاطية أهمها:
**(Hyaluronic acid, Chondroitin sulfate,)
(Dermatan sulfate**
- ألياف الكولاجين و إيلاستين, **Elastin**.
- دورها: تشكل 70% من الجلد وتعتبر خزان الماء للجلد,
الوقاية.
- تحتوي على العديد من المكونات والبنى: (الأوعية الدموية واللمفية,
النهايات العصبية, جذور الشعر والغدد الدهنية, الغدد العرقية).

19



تكنو 2- ديبش

20

Chondroitin Sulfate
 D - Glucuronic acid (GlcA) N-Acetyl-D-Galactosamine (GalNAc)

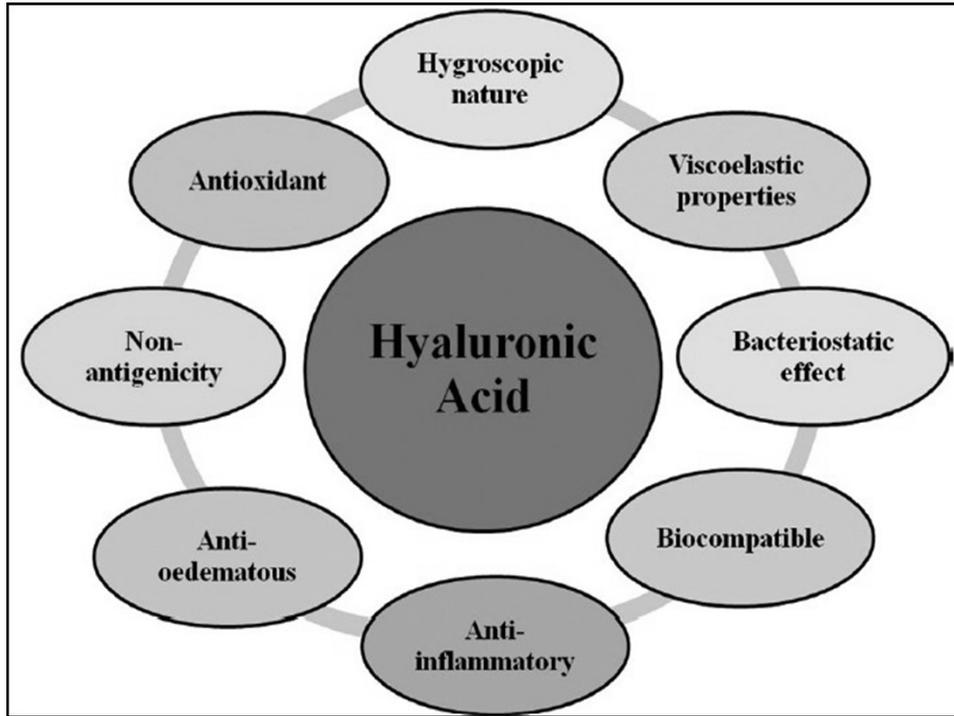
Dermatan Sulfate
 L-Iduronic acid (IdoA) N-Acetyl-D-Galactosamine (GalNAc)

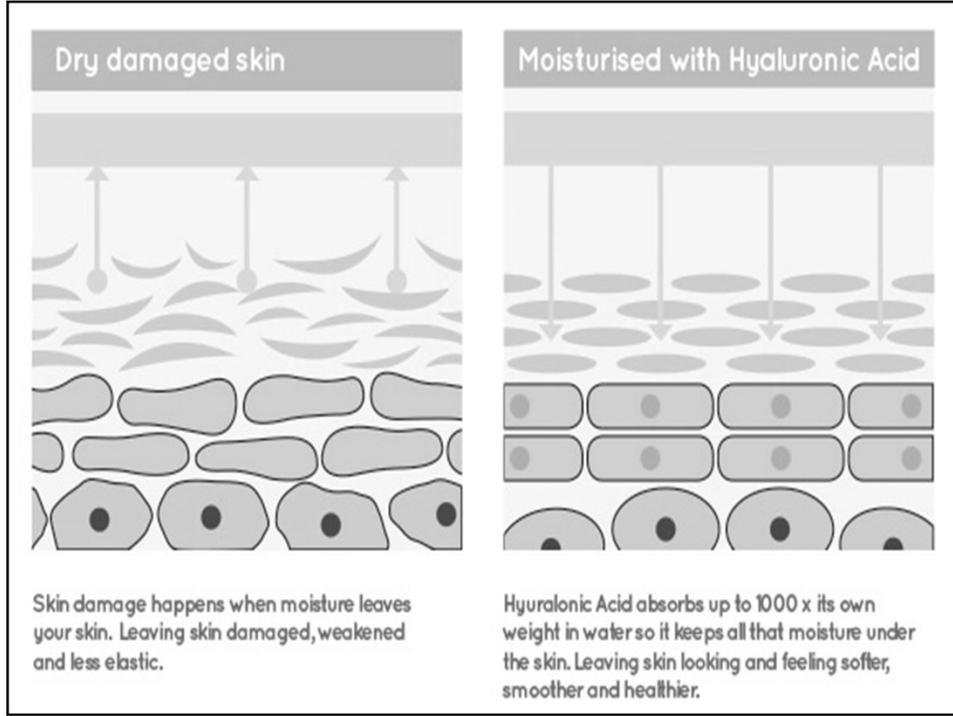
Heparan Sulfate
 D - Glucuronic acid (GlcA) D - Glucosamine (GlcNH₂)

Hyaluronic Acid
 [β-D-Glucuronic acid]-[N-Acetyl-β-D-Glucosamine]-[β-D-Glucuronic acid]-[N-Acetyl-β-D-Glucosamine]

تکنو 2- د.بیش

21





3- البشرة (Epidermis)

يفصل بين هذه الطبقة و طبقة الأدمة الموصل البشري الأدمي
(**The epidermo- dermal junction**): غشاء مرشح
مسامي **نصف نفوذ**, يسمح بتبادل السوائل بين البشرة والأدمة ويحافظ
على التصاقهما.

البشرة: تواجدها, سماكتها **0.1 ملم (الأجفان)**, **1.5 ملم (الراحتين)**
والأخمصين).

بنيتها: تقسم إلى:

- A.** البشرة الحية (**Viable Epidermis**)
- B.** الطبقة المتقرنة (**Stratum Corneum**)

دورها: - حماية الجسم

- يمنع تبخر الماء من الجسم

- تعطي الجلد مظهره ولونه

تكنو 2-3. بيبيس

24

A. البشرة الحية (Viable Epidermis)



تتألف من أربع طبقات هي من الأسفل إلى الأعلى:

1- الطبقة القاعدية (Stratum Germinativum, basal layer)

خلايا الطبقة القاعدية تتضمن :

- الخلايا الميلانية : 1000-2000 خلية /مم²

التي تكون مسؤولة عن تكوين الميلانين

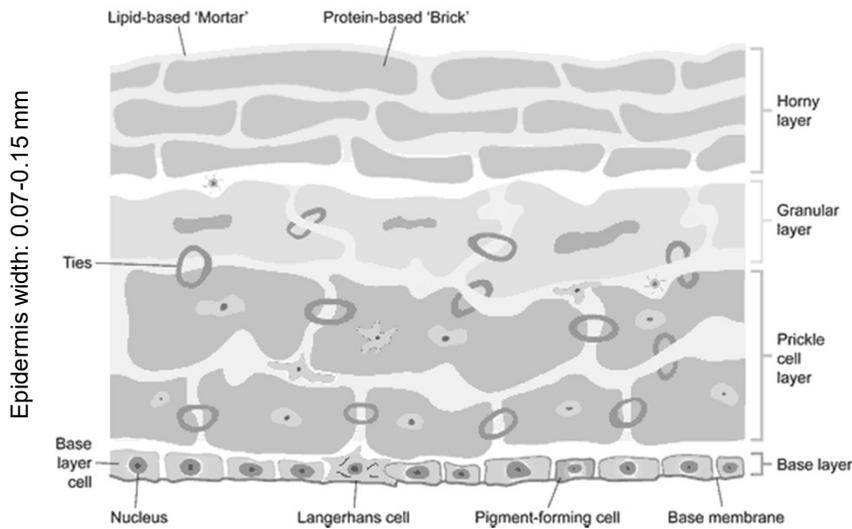
- خلايا لانغرهانس (Langerhans) :

والتي تشارك في الرد المناعي في الجسم حيث تكون وظيفتها بلعمة الخلايا الغازية وتقديمها الى الخلايا التائية اثناء الرد

المناعي

تكنو 2- ديبش

Epidermis structure



تكنو 2- ديبش

26

A. البشرة الحية (Viable Epidermis): تابع

طبقة أجسام مالبيجي

1- الطبقة القاعدية (Stratum Germinativum)

2- الطبقة الشائكة (Stratum Spinosum)

3- الطبقة الحبيبية (Granular Layer)

4- الطبقة الراقدة (Stratum Lucidum) حاجز رين 10

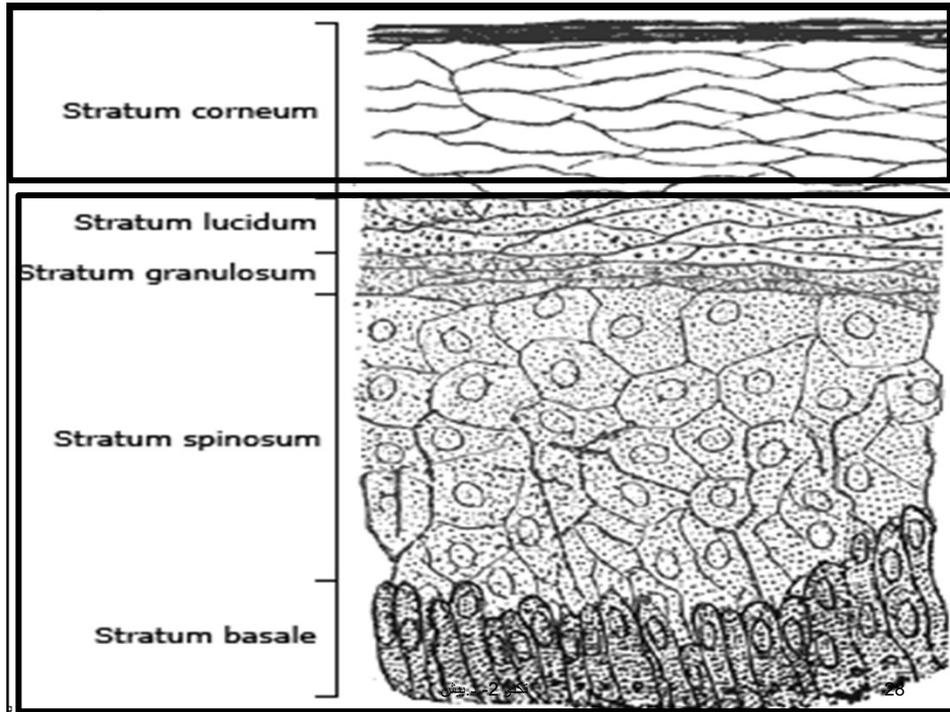
ميكرون مشحون كهربائياً - المواد اللاقظية ذات الوزن

الجزئي المعتدل (200_300 دالتون)



تكنو 2- ديبش

27



تكنو 2- ديبش

28

Description	pH
Blood	7.4
Cerebral spinal fluid	7.35
Skeletal muscle	7.15 (lower with exercise)
Subcutaneous tissue	7.35
Interstitial fluid	7.35
Tears	7.0–7.4
Nasal mucosa	5.5–7.4
Respiratory tract	6.6–6.9
Breast milk	7.0
Skin (stratum corneum)	4.2–5.6
Saliva	5.8–7.4
Stomach	1.0–3.5
Small intestine	5.0–7.4 (5.0 fed, 6.5 fasted)
Large intestine	6.4–7.0
Rectum	7.0–7.4
Vagina	3.5–4.9
Bile	6.8–8.0
Urine	4.6–8.0

تکنو 2- د.بیش

29

Site	Surface area	Fluid volume available for drug dissolution, pH	Relative enzyme activity
Intravenous	Capillary bed in target tissue	95 mL/minute (median cubital vein), 7.4	Moderate
Intramuscular	Capillary bed in muscle tissue	0.15–0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Subcutaneous	Capillary bed in subcutaneous tissue	0.15–0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Oral cavity	100–200 cm ²	0.9–1.1 mL, pH 5.8–7.4	Moderate
Stomach	0.1–0.2 m ²	118 mL, pH 1–3.5	High
Small intestine	100 m ²	212 mL, pH 5.0–7.0	High
Large intestine	0.5–1 m ²	187 mL, pH 6.4–7.0	Moderate
Rectum	200–400 cm ²	2–3 mL, pH 7.0–7.4	Low
Nose	160 cm ²	Airway surface liquid 0.7–7 μL/cm ² , pH 5.5–7.4	Moderate
Lungs	>70 m ²	Airway surface liquid 0.7–7 μL/cm ² , alveolar surface liquid approx. 0.02 μL/cm ² , pH 6.6–6.9	Moderate
Skin	1.73 m²	Negligible (water is 10–20% of stratum corneum by weight), pH 4.2–5.6	Moderate
Vagina	65–107 cm ²	تکنو 2- د.بیش 1 mL/hour premenopausal	Moderate

30

Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log <i>P</i>
Ophthalmic (cornea)	1012	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	≤ 400	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	≤ 1000	Salmon calcitonin (3432)	1.0–4.0
Pulmonary	266 (bronchial)	< 500	Insulin (5808) $< 76\ 000$	–1 to 4
Buccal	1803 (buccal)	< 500	Buprenorphine (467.6)	2–4
Small intestine	211–266	≤ 500	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	≤ 300 تکنو 2- ديبش	Ergotamine (581.6)	0–5 31

Membrane	Paracellular resistance ($\Omega \text{ cm}^2$)	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log <i>P</i>
Blood–brain barrier	2000	≤ 400	Amphotericin B (924)	0–5
Intramuscular		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Subcutaneous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Intravenous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Skin	9703	< 500	Tacrolimus (822)	1.0–4.0
Transdermal	9703	< 400	Buprenorphine (467.6)	2.0–4.0

تکنو 2- ديبش

32

B. الطبقة المتقرنة (Stratum Corneum)

- سماكتها تختلف حسب الموقع (20- 40 ميكرون)، تحوي 7-20 % رطوبة
- 10 ميكرون عندما تكون جافة يمكن أن تنتج عدة أضعاف
- تتألف من 10 – 15 طبقة من الخلايا المتقرنة
- خلاياها مسطحة فأقدة النواة والمتعضيات الحية تنغمس في غلاف من الليبيدات تشبه في توضعها (Brick and Mortar)
- تلعب دورا هاما في تنظيم فقدان الماء من الجسم وتمنع دخول المواد المؤذية إلى الجسم بما في ذلك الجراثيم
- الخواص الحاجزية لهذه الطبقة تعتمد بشكل رئيسي مكوناتها وطريقة توضعها الفريدة

تكنو 2- ديبش

33



- تتألف هذه الطبقة المتقرنة من:
 - ✓ 75 - 80% بروتين (ألفا وبيتا كيراتين بشكل رئيسي).
 - ✓ 5- 15% دسم.
 - ✓ 5- 15% مكونات أخرى.
- غلاف الخلايا بروتيني غير منحل وهو مقاوم جدا للمواد الكيميائية، له دور أساسي في شكل توضع طبقات الدسم بين الخلايا.
- الليبيدات التي تملأ الفراغات : بين الخلايا لها تكوين وتوضع فريد،
- - المكونات: حموض دسمة، كوليسترول ومشتقاته، إستيرات الستيروول. تختلف نسبتها باختلاف الأشخاص والموقع.

تكنو 2- ديبش

34

4- الطبقة الواقية (مستحلب, pH 5):

الطور الدهني: مركبات هيدروكربونية (السكوالين) 15%

ستيروولات 5%

حموض دسمة حرة (غير مشبعة) 20%

غليسيريادات ثلاثية 25%

إسترات حموض دسمة مع أحوال دسمة 25%

الطور المائي (شوارد , Na, K, Mg, Ca, Cl, NH₄, PO₄, SO₄, 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: كولستيروول و إستراته, الفوسفو ليبيدات من الخلايا التي في طريقها للتقرن, إسترات الحموض الدسمة

تكنو 2- ديبش

35



النبيت الجرثومي الجلدي (Cutaneous flora)

■ تتراوح كثافتها 10^3 - 10^7 جرثوم/سم²

■ تكون أغزر في المناطق الرطبة

■ غالبا هوائية إيجابية الغرام:

- العنقوديات (Staph. epidermitis): الجزء العلوي من الجسم.

- المكورات الدقيقة (Micrococcus luteus).

- الجراثيم الوتدية الشكل (Coryneform bacteria): هوائية

ولا هوائية, تحتاج للدهن لنموها. توجد في المناطق الرطبة كالأنف و الإبط والعجان.

■ اللاهوائية غير شائعة, توجد بكثافة في المناطق الغنية بالدهن مثل الوجه والفروة وتوجد في المناطق السفلية من الجريب الشعري والغدد الدهنية.

تكنو 2- ديبش

36



- العصيات سالبية الغرام غير شائعة ماعدا (Acinetobacter species) الراكدة (فصيلة النسريات), بشكل خاص في المناطق الرطبة.
- الخمائر (المبيضات), توجد تحت الأظافر يزداد بالعدد عند المسنين.

تكنو 2- ديبش

37

التوعية (التروية) الجلدية

- تصل الشريينات إلى النسيج تحت الجلد وتعطي تفرعات تشكل في الأدمة ضفيرتين و عائيتين:
- عميقة في الأدمة الشبكية, تغذي ملحقات الجلد
- سطحية في الأدمة الحليمية تنتهي في الحليمات الأدمية
- يعود الدم عبر شبكتين متشابهتين و متوازيتين.
- الجملة اللمفية: تتكون ابتداءً من الفجوات بين الخلايا القاعدية والشائكة في البشرة ثم تجتمع في الأدمة بشكل ضفيرتين .

تكنو 2- ديبش

38

2- التروية الدموية للأعضاء		
Blood Perfusion Rate		
Organ	Perfusion Rate (mL/min/mL of tissue)	Percent of cardiac output
Bone	0.02	5
Brain	<u>0.5 - 0.55</u>	<u>14 - 15</u>
Fat	0.01 - 0.03	2 - 4
Heart	<u>0.6 - 0.7</u>	4
Kidneys	<u>4.0 - 4.5</u>	<u>22 - 24</u>
Liver	<u>0.8 - 0.95</u>	<u>25 - 27</u>
Muscle	0.025 - 0.030	<u>15</u>
Skin	0.04 - 0.05	5 - 6

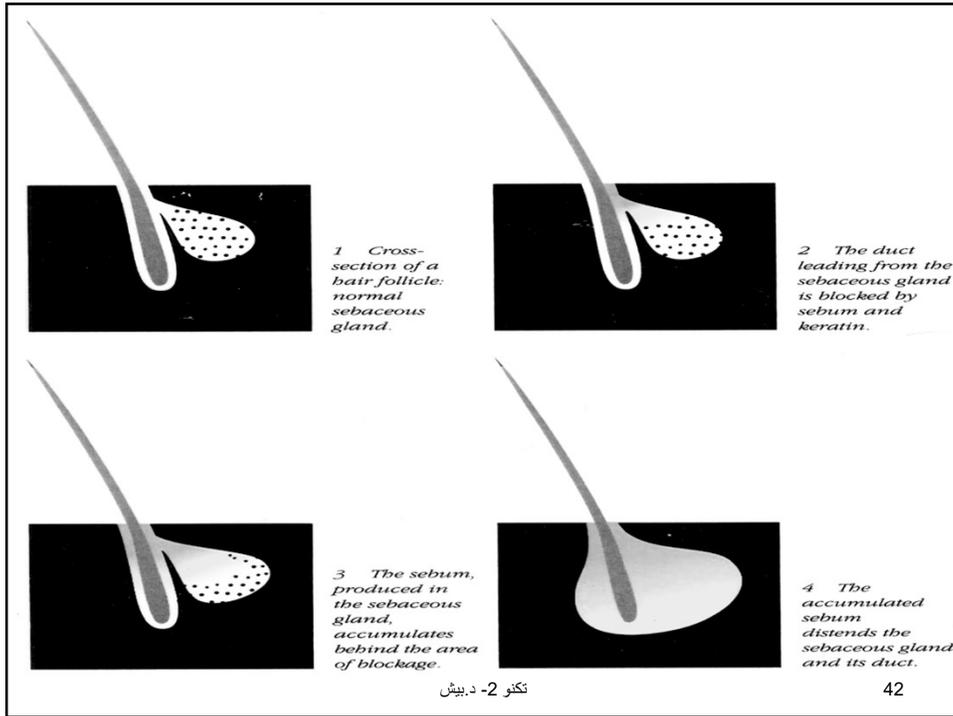
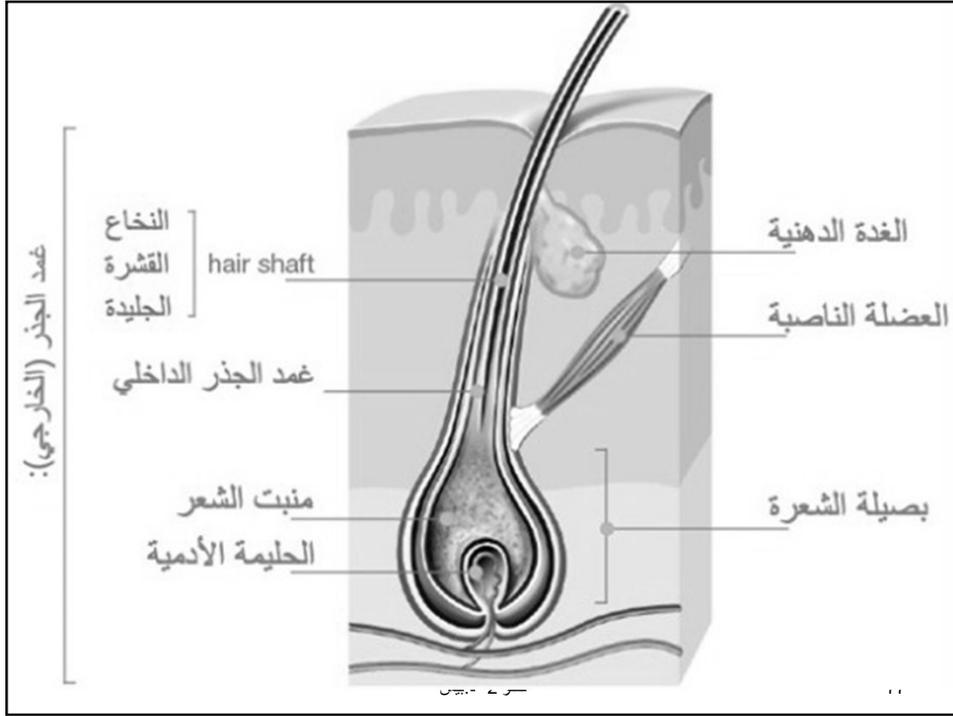
تكنو 2- ديبش 39

ملحقات الجلد

1- الغدد الدهنية (Sebaceous Glands):

- تتوضع في كل أنحاء الجسم ماعدا الراحيتين والأصميين
- توجد بغزارة في الوجه والفروة و أعلى الجذع.
- تتضخم هذه الغدد ويزيد إفرازها بتأثير الهرمونات الأندروجينية.
- عادة تفتح هذه الغدد على الجريب الشعري (90%) بإستثناء الأجنان, مخاطية الخد, الحافة القرمزية للشفة, هالة الثدي حيث تفتح على سطح الجلد مباشرة.

تكنو 2- ديبش 40



2- الغدد العرقية (Sweat glands):

■ توجد في كل أنحاء الجسم عدا الشفتين و الأغشية المخاطية وبعض أجزاء الأعضاء التناسلية.

■ أنواعها:

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

- الغدد العرقية المفرزة (Apocrine S. G.): ينحصر وجودها في الإبطين و في الناحية العجانية و التناسلية و حول حلمتي الثدي.

- تنشط وظيفيا بعد البلوغ, تفتح قنواتها في الجريب الشعري.

تُفرز الغدد المُفترزة سائلاً دهنيًا يحتوي على البروتينات والدهنيات والستيرويد، ويكون هذا السائل عديم الرائحة قبل حدوث النشاط البكتيري

3- الشعر.

4- الأظافر.



تكنو 2- ديبش

43

وظائف الجلد

(1) الحماية

(2) الحس

(3) تنظيم الحرارة

(4) المشاركة في توزيع الدم و تنظيم الضغط الشرياني, يستوعب 1/5 حجم الدم

(5) المشاركة في الإفراغ و الإفراز والامتصاص

(6) الحركة و امتصاص الصدمات

(7) الاستقلاب و الاختزان

تكنو 2- ديبش

44

هل الدواء يتعرض للاستقلاب اذا ما أعطى عبر الجلد؟

نعم

يحتوي الجلد العديد من الأنزيمات والتي تمتلك 10% من الفعالية الأنزيمية الكبدية
أنواعها:

- 1- أنزيمات الطور الأول (الأكسدة -الإرجاع -الحلمهة)
- 2- أنزيمات الطور الثاني : تقوم بإضافة الجذور الكيميائية إلى المادة الدوائية

تكنو 2- ديبش

45

أنواع الجلد

- 1- جلد طبيعي: مرن, ناعم الملمس, ليس دهنيا وليس جافا
- 2- جلد دهني: ثخين, مساماته واضحة, ملمس دهني, شائع عند الشباب الزكور
- 3- جلد جاف: رقيق, مساماته غير واضحة, يمكن رؤية الوسوف, شائع عند الكهول
- 4- جلد مختلط
- 5- جلد حساس: يتهيج بسهولة, شائع عند الأشخاص البيض

تكنو 2- ديبش

46

أنماط الجلد حسب اللون

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

تكنو 2- ديبش

47

العناية بالجلد

تهدف 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, Benzophenon , Oxybenzone , PABA .
- 5- تأخير الكهولة الجلدية: التعرض المزمّن للشمس, التدخين, البدانة, زيادة استخدام عضلات الوجه بالتعبير والحزن.

PABA - Para Amino Benzoic Acid

تكنو 2- ديبش

48

امتصاص الأدوية المطبقة على الجلد.

تصنف إلى:

- 1- أدوية ذات تأثير سطحي (مضادات الهيستامين)
- 2- أدوية ذات تأثير موضعي (المضادات الحيوية)
- 3- أدوية ذات تأثير جهازى (م. ا. الالاستيروئيدية)

ماذا يحدث عندما يطبق الدواء على الجلد؟

Partitioning and diffusion ■

- قسم منه يرتبط بمكونات الجلد ويشكل مخزن للدواء.
- بعض الأدوية تتخرب.
- بعضها تتوزع إلى النسيج الدهني.
- ينتقل إلى الدم.
- يرتبط بمواقع تأثيرها في الجلد.

تكنو 2- د.بيش

49

طرق امتصاص الأدوية عبر الجلد

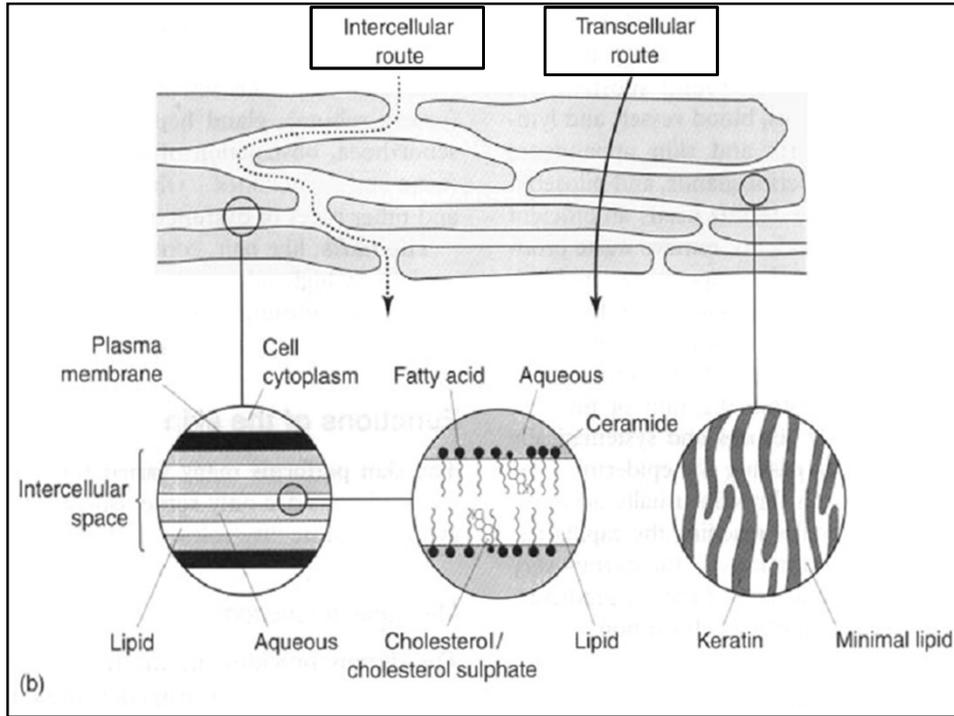
- 1- ملحقات الجلد (الأجربة الشعرية, الغدد العرقية): تشكل 0.1% من مجموع مساحة الجلد, نسبة مساهمته تتعلق بشروط التطبيق, الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية, السواغات, الجزيئات الكبيرة, الحويصلات, الجزيئات المتشردة
- 2- البشرة:

- ضمن خلايا البشرة (Transcellular Route), الجزيئات القطبية.

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

تكنو 2- د.بيش

50



العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية المطبقة على الجلد

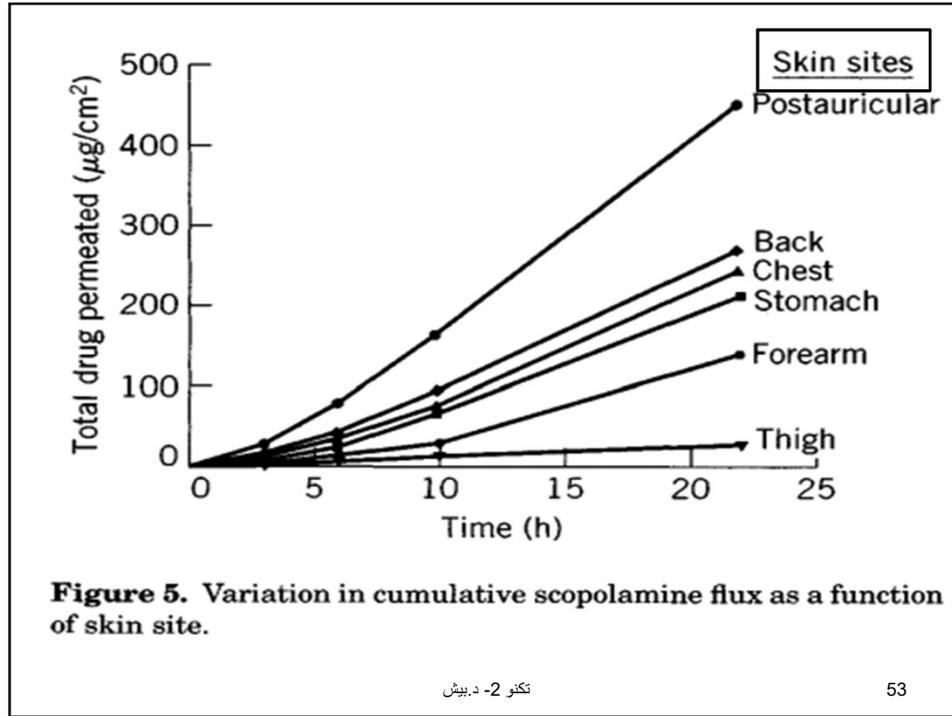


1- عوامل تتعلق بالجلد و شروط التطبيق:

- العمر: الفعالية الإستقلابية عند الأطفال أقل, مساحة/وزن هي 4 أضعاف أكبر, الخدج (قبل 3- 5 أشهر) ذو امتصاص أكبر.
- موقع التطبيق: بنية الجلد و سماكته تختلف باختلاف موقع الجلد, الأغشية التناسلية هي أكثر المواقع نفاذية للأدوية, تتدرج نفاذية الأغشية للأدوية حسب التالي:

Genitals > head and neck > trunk > arm > leg

أفضل مواقع التطبيق: غشاء الصفن, خلف الأذن.



تكنو 2- ديبش

53

- 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, الإلتانات, الأورام الجلدية): حيث تزداد نفاذية الجلد
- درجة حرارة الجلد ++
- التروية الدموية ++

تكنو 2- ديبش

54

2- عوامل تتعلق بالخواص الفيزيوكيميائية للمادة الدوائية:

- عامل التوزع دسم/ماء
- الوزن الجزيئي : يؤثر على معامل الانتشار في الغشاء (400)
- درجة الإنصهار/ الإنحلالية في الماء
- الفعالية الترموديناميكية للمادة الدوائية في السواغ
- (chemical potential)**
- التشرد
- القدرة على الارتباط بمكونات الجلد وتشكيل روابط هيدروجينية
- أبعاد الجزيئات
- معدل الانحلالية

تكنو 2- ديبش

55

3- عوامل تتعلق بالسواغات المطبقة:

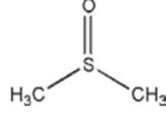
- السواغات الدسمة
- المواد المحبة للماء
- المواد التي لها انحلالية مختلطة (DMSO-DMF)
- الجمل الإستحلابية
- العوامل الفعالة على السطح
- درجة الحموضة
- المحلات العضوية الطيارة
- الزيوت الطيارة

تكنو 2- ديبش

56

المواد التي لها انحلالية مختلطة (DMSO-DMF)

تفسر قدرتها على زيادة الامتصاصية بما يلي:



- (1) طبيعة نصف قطبية
- (2) قدرة على حل الدسم و الحموض الدسمة الحرة و
الستيرويدات
- (3) حرارة الانحلال في الماء,
- (4) حب شديد للماء
- (5) خفض الكمون الكهربائي للطبقة الحاجزية

تكنو 2- ديبش

57

المستحضرات الجلدية Skin products

للمستحضرات الجلدية أنواع متعددة تختلف باختلاف السواغ والهدف من التطبيق:

1. المراهم Ointments: شكل صيدلاني نصف صلب يتألف إضافة إلى المواد الدوائية من أسس دسمة كارهة للماء (الفازلين) أو محبة للماء (اللانولين). تترك السواغات الدسمة طبقة رقيقة على الجلد غير غسولة بالماء. أما اللانولين فيتميز بقدرته على امتصاص الماء تبعاً لتركيبه وقدرته الاختراقية العالية. (25% مواد صلبة)
2. الكريمات Creames: وتتكون من أسس استحلابية من نمط ز/م أو م/ز إضافة إلى المواد الدوائية التي تتوضع في أحد الطورين حسب ذوبانها.

تكنو 2- ديبش

58



60

تکنو 2- دپیش

أنماط الكريمات:

- A. الكريمات المختفية *Vanishing creams*:** تحتوي نسبة عالية من الماء سهلة الغسل، لها تأثير مبرد **cooling effect**، ليس لها تأثير حاجزي.
- B. الكريمات الليلية *Nighty creams*:** تحوي نسبة عالية من الزيت فهي دهنية وحاجزية أكثر من المختفية وأقل من المراهم. تطبق على الجلد الجاف وغالباً ما تحوي مواد مغذية **Nourishing Cream**.
- C. الكريمات المنظفة *Cleansing cream*:** تحوي صوابين.
- D. كريمات مرطبة *Moisturizing cream*:** تعمل على زيادة رطوبة الجلد عن طريق تشكيل طبقة حاجزية تمنع تبخر الماء إضافة إلى احتوائها على مرطب **Humectants** يمتص الماء.
- E. كريمات الأساس *Foundation cream*:** مرطبة تحوي عامل ملون أو واقى شمسي تعمل على إخفاء بعض العيوب الجلدية.
- F. الكريمات الباردة *Cold creams*:** مزيج من المواد الدسمة والماء عند التطبيق على الجلد يتبخر الماء ويعطي الشعور بالبرودة مثل شمع النحل وزيت الزيتون مع الماء وعطر الورد.

61

3. المعاجين *Pastes*: عبارة عن أمزجة لأجسام دسمة تختلف في حبتها للماء تضاف إليها كميات كبيرة من المساحيق. إن إضافة المساحيق تضيف على المستحضرات تأثيراً امتصاصياً.

4. الكولوديون *Collodion*: مستحضرات سائلة تحوي محلول لمحل عضوي، عدة أدوية مخصصة للتأثير السطحي مثال ذلك المطهرات والتي تحوي مشتقات سللوزية وتترك على سطح الجلد طبقة رقيقة واقية.

5. اللوسيونات *Lotions*: (سواغات مائية): محاليل أو أمزجة من الماء والغول مضافاً إليها عوامل رافعة للزوجة (غليسيرين، بروبيلين غليكول، مثيل سللوز، CMC) وذلك لتسهيل الالتصاق وعوامل فعالة على السطح متنوعة وذلك لضمان بعثرة جيدة للمواد الفعالة غير المنحلة.

تكنو 2- ديبش

62

6. الهلاميات المائية **Hydrogels**: وهي ذات قوام أعلى من قوام اللوسيونات وهي مستحضرات غنية جداً بالماء تتمتع ببنية متغيرة القوام لدى الرج **Thixotropic** وذلك لتجنب حدوث الترسب أثناء التخزين ولتسهيل مدها على الجلد.

7. مستحضرات **PEG** التي تتكون من أمزجة **PEG** السائلة والنصف صلبة والصلبة.

هذا وتعد الأسس الاستحلابية نموذج **ز/م** أو **م/ز** من السواغات الأكثر قدرة على تحسين الامتصاص عبر الجلد للعديد من المواد الدوائية.

هذا وقد اعتمد المؤلف **Harry** التصنيف التالي للسواغات الجلدية تبعاً لدرجة اختراقها:

- سواغات شديدة الاختراق: كاللانوئين، كريمات نموذج **ز/م** موادها الدسمة ذات منشأ طبيعي (حيواني أو نباتي)
 - سواغات متوسطة الاختراق: الزيوت النباتية (زيت الزيتون، زيت الأراشيد، مستحلبات نموذج **ز/م** ذات زيوت معدنية، مستحلبات نموذج **م/ز** ذات دسم حيوانية أو نباتية.
 - سواغات ضعيفة الاختراق: الزيوت المعدنية (الفازلين أو البارافين) ومستحلبات نموذج **م/ز** ذات زيوت معدنية
- ويختار الأطباء سواغات المستحضرات الجلدية تبعاً لتطور الإصابة الجلدية وتبعاً لبعض التأثيرات العلاجية المرغوب فيها كالتأثير المنعش، والتأثير المضاد للالتهاب.

وعلى سبيل المثال لدى المعالجة بالكورتيكوئيدات Corticoids باستعمال 0.02% بيفالات الفلوميترزون، استعملت خمسة أشكال جلدية مختلفة وذلك تبعاً للحالة المرضية:

- (1) التهاب جلد حاد قيحي ناز مع شعور بالحكة ⇨ يستعمل اللوسيون ز/م فهو نفوذ تجاه الافرازات ويتبخر الطور المائي ⇨ تسكين الإحساس بالحكة.
- (2) التهاب جلد وقروح نازة ⇨ معجون مائي ز/م يحوي كمية كبيرة من أكسيد التيتان (مساحيق) لتجفف القروح ويتمتع بتأثير منعش.
- (3) التهاب جلد حاد قيحي وأكزيما غير نازة وجلد دهني حساس تجاه المواد الدسمة نستخدم كريم ز/م الذي له تأثير منعش و لا يترك طبقة دسمة.

(4) التهاب مزمن جلد جاف يستعمل كريم نموذج م/ز المواد الدسمة فيه ذات قدرة اختراقية عالية.

- (5) جلد جاف وخشن يعاني من التهابات مزمنة يستعمل مرهم يحوي الفازلين ليشكل طبقة واقية تمنع جفاف الجلد وتحفظ رطوبته أو يستعمل في المراحل الأخيرة بعد أن يكون قد عولج التهاب جلد حاد ناز بكريمات ز/م أو معجون مائي ولا تستعمل المراهم في التهابات الجلد الحادة في شكلها النضحي ولا تستعمل في التهاب الجلد الدهني.

Pathways for drug permeation

