

A Review on Current Status and Future Potential of Transdermal Patches as a Promising Drug Delivery System

Majid Saeedi¹,
Ali Farmoudeh²,
Anahita Rezaeirosan²

¹ Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
² PhD Candidate of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 28, 2018 ; Accepted September 14, 2018)

Abstract

Transdermal patches are now widely used in topical and transdermal drug delivery systems (TDDS). Up to now, TDDS has been used in several conditions, such as smoking cessation, analgesic effect, nausea, contraception, and hormone therapy. Basically, there are two types of transdermal patches: the reservoir-type patches and the matrix-type patches. First generation TDDS were designed for delivery of drugs in low-dose. In second-generation delivery systems, drug penetration was increased using chemical enhancers and iontophoresis. Several methods such as microneedles, electroporation, and cavitation ultrasound are used as the third generation of TDDS for targeting their effects to skin's barrier layer of stratum corneum. Microneedles are currently studied through clinical trials as suitable delivery system for macromolecules and vaccines, such as insulin and influenza vaccine. This review article describes the structure of different types of transdermal patches and some marketed products. It also introduces a framework for present and future developments of percutaneous drug delivery by transdermal patches.

Keywords: Transdermal drug delivery system, reservoir-type patch, matrix-type patch, microneedle patch

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(173): 164-175 (Persian).

* Corresponding Author: Ali Farmoudeh - Pharmaceutical Sciences Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: afarmoudeh@yahoo.com)

مروری بر پیچ‌های پوستی موجود و آینده‌ی آن‌ها به عنوان سیستم دارو رسانی رو به پیشرفت

مجید سعیدی¹

علی فرموده²

آناهیتا رضایی روشن²

چکیده

امروزه پیچ‌های پوستی به طور گسترده برای دارورسانی کاربرد دارند. پیچ‌های پوستی با اهداف مختلف مانند دارورسانی جهت ترک سیگار، کاهش درد، کنترل تهوع، درمان اختلالات هورمونی و ضدبارداری در زنان کاربرد داشته‌اند. به طور کلی دو شکل از پیچ‌های پوستی در بازار وجود دارد: پیچ‌های مخزنی و ماتریکسی. اولین نسل از پیچ‌های پوستی برای انتقال دوزهای کوچک داروها به بافت پوست طراحی شدند. در نسل دوم با استفاده از جذب افزایش یافته و تکنیک‌هایی مانند یونوفورز، نفوذ داروها به پوست افزایش یافت. در نسل سوم از روش‌های متنوع مانند طراحی سوزن‌های بسیار ریز در بخش چسبیده به پوست، استفاده از تکنیک الکتروفورز و امواج اولتراسوند برای افزایش نفوذ به لایه‌ی شاخی استفاده شده است. نتایج مطالعات بالینی اخیر نشان داده‌اند که پیچ‌های پوستی نسل سوم حتی توانایی انتقال ماکرومولکول‌ها مانند انسولین و واکسن آنفولانزا را از خلال بافت پوست به سیستم گردش خون دارا می‌باشند. در این مطالعه‌ی مروری، ساختمان انواع پیچ‌های پوستی و داروهایی که تاکنون به شکل پیچ به بازار عرضه شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین پیشرفت‌های کنونی و آینده‌ی دارورسانی به کمک پیچ‌های پوستی به بحث گذاشته شده است.

واژه‌های کلیدی: سیستم‌های دارورسانی پوستی، پیچ مخزنی، پیچ ماتریکسی، پیچ‌های Microneedle

مقدمه

موضعی کاربرد داشت. به این فرآورده‌ها، عصاره گیاهانی مانند رزماری و نعناع جهت خوشبو کردن و مواد رنگی برای مصارف آرایشی افزوده می‌شد (1،2). هنگامی که یک سیستم دارویی به صورت موضعی به کار می‌رود، دارو از حامل خود بر روی سطح بافت پوست انتشار می‌یابد. برای ورود دارو به پوست، سه مسیر احتمالی وجود دارد: فولیکول‌های مو، کانال‌های عرق و لایه شاخی. مسیر اپیدرمی، محل اصلی ورود مواد به پوست است. راه عمده جذب پوستی برای اکثر

پوست بدن انسان سطح بزرگی را اشغال می‌کند که در بالغین بین 1/5 تا 2 مترمربع وسعت دارد. حضور رگ‌های خونی فراوان و سطح جذبی بالا در پوست، سبب تبدیل شدن این ارگان به یکی از مسیرهای مهم دارورسانی می‌گردد. دارورسانی پوستی به منظور درمان عارضه‌های موضعی، سیستمیک و مصارف آرایشی، قدمتی طولانی دارد. در مصر باستان، روغن‌های گیاهی (روغن کرچک، زیتون و کنجد) و چربی‌های حیوانی به شکل پماد و کرم تهیه می‌شد و در درمان بیماری‌های

E-mail: afarmoudeh@yahoo.com

مؤلف مسئول: علی فرموده: ساری، کیلومتر 18 جاده فرح آباد مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم

1. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. رزیدنت گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات دانشکده‌ی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1397/6/6 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1397/6/19 تاریخ تصویب: 1398/2/23

داروها، مسیر درون سلولی (Intracellular) است (3،4). لایه‌ی شاخی اپیدرم، سد مهم در برابر عبور مواد است و موجب کاهش فراهمی زیستی در مسیر دارورسانی پوستی می‌گردد. به همین دلیل تکنیک‌های مختلف برای افزایش عبور داروها از خلال پوست معرفی شده‌اند. با استفاده از مواد جذب افزا، تکنیک یونوفورز، الکتروفورز، امواج اولتراسوند و بارگذاری دارو در نانو ذرات، نفوذ دارو به پوست تا حد زیادی افزایش یافته است (5-7). مهم‌ترین مواد مورد استفاده در پیج‌ها که برای افزایش جذب فرآورده از پوست به کار می‌روند شامل: پروپیلن گلیکول، اتیل اولئات، لوریک اسید و ایزوپروپیل میریستات می‌باشند (8،9). همچنین برخی مواد طبیعی مانند اسانس‌ها و عصاره‌های گیاهی می‌توانند باعث افزایش جذب پوستی مواد دارویی شوند (10-12). دارورسانی موضعی به کمک پیج‌های پوستی در دهه‌ی 70 میلادی گسترش یافت. اولین پیج پوستی که مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفت، پیج اسکوپولامین بود که برای درمان بیماری مسافرت (Motion sickness) استفاده می‌شد (13). پس از آن پیج پوستی حاوی نیتروگلیسرین برای کنترل آئزین صدری وارد بازار شد (14). امروزه داروهای متنوعی به شکل پیج در بازار موجود می‌باشند که اساس طراحی آن‌ها به دو صورت مخزنی و ماتریکی است. در حالت اول، دارو درون یک مخزن قرار می‌گیرد. سرعت آزادسازی دارو از مخزن توسط غشایی کنترل می‌شود. در حالت دوم، دارو در لایه‌ی چسباننده پراکنده شده است (15). پیج‌های ماتریکی به دلیل روش تهیه‌ی ساده‌تر، مورد توجه بیش تری قرار گرفته‌اند. داروهایی که تجویز خوراکی آن‌ها موجب ناراحتی‌های گوارشی می‌شود، کاندید مناسبی برای تجویز از طریق پیج پوستی می‌باشند (16). ویژگی‌های کلیدی که در انتخاب اکسی‌پیان‌ها اهمیت دارند شامل این مواردند: سمیت پوستی نداشته باشد، تحریک‌کننده‌ی پوست نباشد و با دیگر اجزای فرمولاسیون تداخل شیمیایی نداشته باشد. در پیج‌های پوستی احتمال آزاد

شدن یک‌باره‌ی دارو از شکل دارویی نسبت به قرص‌های خوراکی مخزنی کم‌تر است و در صورت بروز عوارض جانبی با جدا کردن پیج از پوست می‌توان دارورسانی را متوقف کرد. در این مقاله انواع پیج‌های پوستی، ساختمان و ویژگی‌های هر کدام و اکسی‌پیان‌های به کار رفته در ساختار آن‌ها مورد بررسی قرار خواهند گرفت. در ادامه تعدادی از داروهای پرکاربرد که به شکل پیج پوستی به بازار دارویی وارد شده‌اند و ویژگی‌های هر کدام مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

مزایا و معایب پیج‌های پوستی در برابر اشکال دارویی سنتی
 پیج‌های پوستی برای دارورسانی موضعی یا سیستمیک طراحی شده‌اند. در انواع موضعی، هدف رسیدن دارو به بخش زنده‌ی اپیدرم یا درم است و در انواع سیستمیک، رسیدن دارو به گردش عمومی خون مدنظر می‌باشد (17). پیج‌های پوستی مخزنی غشادار، دارو را با سرعت ثابت (کینتیک درجه صفر) آزاد می‌کنند، در نتیجه دارو با سرعت ثابتی به جریان خون یا بافت هدف در پوست انتقال می‌یابد. همچنین داروی موجود در پیج پوستی مانند تجویز وریدی، به سطح خونی ثابت (Steady State) می‌رسد، اما دارورسانی پوستی برخلاف تجویز وریدی تهاجمی نیست (18). این شکل دارویی برای دارورسانی به بیمارانی که توانایی بلعیدن ندارند، مناسب است. داروهایی که تجویز خوراکی آن‌ها موجب ناراحتی‌های گوارشی می‌شوند، کاندید مناسبی برای دارورسانی از طریق پیج پوستی می‌باشند (5). راحتی در مصرف و عدم نیاز به تجویز دوزهای مکرر، از دیگر مزایای دارورسانی از طریق پیج‌های پوستی است (19). از سوی دیگر، انتقال داروهای هیدروفیل از سد پوستی به علت لیپوفیلیته‌ی بالای بافت پوست دشوار است بنابراین داروهای با محلولیت بالا در آب و مولکول‌های با وزن مولکولی بالای 500 کیلو دالتون برای دارورسانی از مسیر پوستی مناسب نمی‌باشند (20). ویژگی‌های پوست در نقاط مختلف بدن یک انسان متفاوت است.

چسباننده از سمت جلو احاطه شده است. در ساده ترین حالت، دارو در ماتریکسی از جنس پلیمر چسباننده پراکنده شده و در لایه ای مجزا قرار گرفته است (27). پیچ های پوستی چند لایه به طور کلی در سه دسته جای می گیرند (سامانه های مخزنی (Reservoir systems)، سامانه های ماتریکسی (Matrix systems)، سامانه های دارای مخزن های کوچک (system Micro-reservoir) (17). سامانه های مخزنی از سه جزء اصلی تشکیل شده اند که شامل مخزن دارو، لایه ی کنترل کننده ی سرعت آزادسازی دارو و لایه چسباننده است (تصویر شماره 1 - الف). مخزن حاوی دارو، میان لایه محافظ و لایه کنترل کننده سرعت محصور شده است. رهش دارو از مخزن تنها از طریق لایه کنترل کننده ی سرعت امکان پذیر است. لایه کنترل کننده ی سرعت یک غشای نیمه تراوا است و معمولاً از جنس پلیمر مانند اتیل وینیل استات است. داروی بارگذاری شده در مخزن می تواند به شکل محلول، سوسپانسیون، ژل یا به صورت پراکنده در پلیمر باشد مانند پیچ پوستی حاوی نیترو گلیسرین با نام تجاری TransdermNitro^R. در این سیستم، کینتیک آزادسازی دارو از مدل درجه صفر پیروی می کند و دارو با سرعت یکنواختی آزاد می شود و تحویل پوست می گردد (26). در سامانه های ماتریکسی، دارو به شکل محلول یا سوسپانسیون در ماتریکسی از پلیمر پراکنده می شود. دارو معمولاً در پلیمری که به عنوان چسباننده به کار رفته، پراکنده می شود. در نهایت لایه ی دیگری از پلیمر چسباننده (بدون دارو) روی بخش ماتریکسی را می پوشاند. بین لایه ماتریکسی و لایه چسباننده می توان یک غشای نیمه تراوا برای کنترل سرعت آزادسازی دارو قرار داد (تصویر شماره 1 - ب). از پیچ های پوستی ماتریکسی می توان به پیچ پوستی حاوی نیترو گلیسرین با نام تجاری Minitran^R اشاره کرد (26، 28). سامانه های دارای مخزن های کوچک، ترکیبی از سامانه های مخزنی و ماتریکسی است. جهت تولید این پیچ های پوستی، دارو به همراه یک پلیمر هیدروفیل در آب پراکنده می شود. در

همچنین ژنتیک، سن و جنسیت ویژگی های مهمی هستند که باعث تفاوت در ویژگی های پوست بین افراد مختلف می گردند. میزان رطوبت موجود در لایه ی شاخی (Stratum Corneum Hydration)، pH پوست، میزان ترشح سبوم از مهم ترین تفاوت ها می باشند (21، 22). به طور کلی، مواع موجود در مسیر گسترش عرضه ی پیچ های پوستی عبارت اند از: محدودیت در انتخاب داروهای قابل تجویز از مسیر پوستی و متغیر بودن جذب پوستی دارو در افراد مختلف.

عوارض استفاده از پیچ های پوستی

داروی موجود در پیچ، ماده ی چسباننده و دیگر اکسی پیان های مورد استفاده، می توانند باعث ایجاد تحریک پوستی، خارش یا التهاب در موضع شوند (20). در صورت رهش یکباره دارو از مخزن و جذب سیستمیک دارو، احتمال بروز عوارض جانبی وجود دارد و در صورت تجویز داروهای با پنجره ی درمانی باریک مانند دیگوکسین، علائم سمیت بسیار جدی خواهند بود. گزارش های متعددی از مرگ بیمار بر اثر رهش یکباره دارو از پیچ فنتانیل ثبت شده است که نشان دهنده اهمیت این موضوع است (23-25).

تقسیم بندی پیچ های پوستی بر اساس ساختار آن ها

پیچ پوستی تک لایه: در این حالت، دارو در لایه چسباننده بارگذاری شده است. بنابراین لایه چسباننده علاوه بر اتصال پیچ به پوست به عنوان مخزن نیز عمل می کند و دارو از این لایه به پوست رهش می یابد (تصویر شماره 1 - الف). از پیچ های پوستی ماتریکسی می توان به پیچ پوستی حاوی استرادیول با نام تجاری استرادرم (Estraderm^R) اشاره کرد (26).

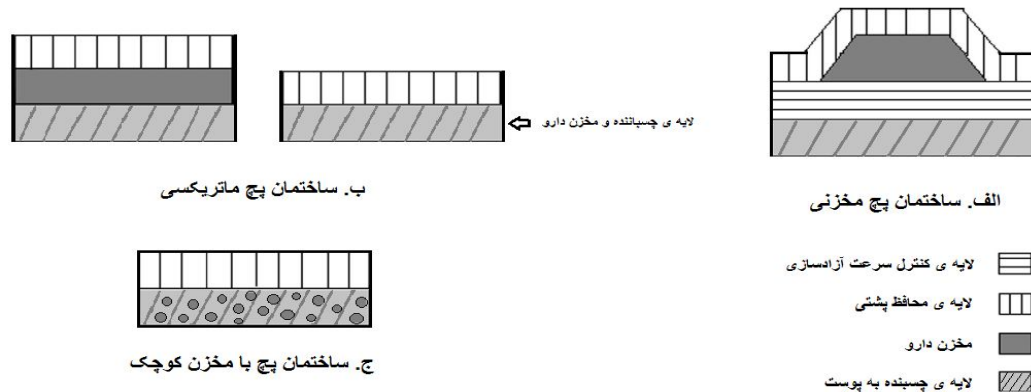
پیچ پوستی چند لایه: در این نوع پیچ، دارو در یک لایه ی مجزا درون یک مخزن قرار می گیرد یا در یک حامل پراکنده می گردد (ماتریکسی). این لایه توسط لایه پلیمری محافظ از ناحیه ی پشت و لایه

مرحله‌ی بعد، سوسپانسیون تهیه شده در یک پلیمر لیوفیل پراکنده می‌شود. به این ترتیب میکروسفرهای حامل دارو در ماتریکسی از پلیمر به دست می‌آید که به‌عنوان مخزن دارو عمل می‌کند (تصویر شماره 1 - ج). از پیچ‌های پوستی دارای مخزن کوچک می‌توان به پیچ پوستی حاوی نیتروگلیسرین با نام تجاری Nitrodisc[®] اشاره کرد (26,28).

ساختار کلی پیچ های پوستی

اجزای کلیدی تشکیل دهنده پیچ پوستی شامل این مواردند: پراکنده‌گی دارو در بستر یک پلیمر، ماده‌ی چسباننده، مواد جذب افزا، لایه‌ی محافظ (Overlay) و غشای کنترل کننده سرعت آزادسازی دارو. در انتخاب پلیمر مناسب برای ساخت پراکنده‌گی دارو - پلیمر یک سری از عوامل باید مورد توجه قرار گیرند که مهم‌ترین آن‌ها عبارتند از: ظرفیت پلیمر برای بارگذاری دارو، سرعت آزادسازی دارو از حامل حین مصرف، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی پلیمر و سازگاری آن با اجزای دیگر فرمولاسیون. پلیمرهای طبیعی مانند ژلاتین، موم‌ها و انواع صمغ و انواع صنایعی مانند پلی‌بوتادیان و سیلیکون مثال‌هایی از پلیمرهای پرکاربرد در تهیه پیچ‌های پوستی‌اند (29). برای اتصال مناسب پیچ به سطح پوست، حضور ماده چسباننده با قدرت اتصال مناسب ضروری است. به این منظور از پلیمرهای حساس به فشار استفاده می‌شود. این مواد خاصیت ویسکوالاستیک دارند. با

اعمال فشار، پلیمر جریان می‌یابد و در سطح پوست بخش می‌شود و با قطع نیرو، الاستیسیته باعث حفظ وضعیت می‌گردد (30). پلی ایزو بوتیلن، آکریلات‌ها و چسباننده‌های سیلیکونی معمولاً در ساخت پیچ‌های پوستی به کار می‌روند. آکریلات‌ها نیز به‌عنوان چسباننده در ساختمان پیچ کاربرد دارند. این پلیمرها در برابر شرایط اسیدی و بازی، اشعه‌ی UV و اکسیداسیون مقاوم‌اند (8). در ساختار پیچ‌های پوستی دو بخش به‌عنوان لایه‌ی محافظ شناخته می‌شود. نخست لایه‌ای که هنگام نگهداری پیچ پوستی بر روی بخش چسباننده و لایه‌ی آزادکننده‌ی دارو قرار می‌گیرد و از دارو در برابر آسیب‌های محیطی محافظت می‌کند (Release liner). این لایه قبل از مصرف جدا می‌گردد و بخش چسباننده به پوست می‌چسبد (31). دومین لایه محافظ یک لایه انعطاف‌پذیر است که سطح پشتی پیچ را می‌پوشاند (Backing layer). جنس این لایه محافظ معمولاً از پلی‌استر، پلی‌اتیلن و پلی‌اولفین (Polyolefin) است. مهم‌ترین نکته در طراحی لایه‌ی محافظ، عایق بودن آن است تا مواد موجود در فرمولاسیون به بیرون نشت نکنند (32). جهت کنترل سرعت رهش دارو می‌توان یک لایه‌ی دیگر به ساختار پیچ پوستی افزود. این غشا مانند کیسه‌ای، مخزن یا ماتریکس حاوی دارو را در بر می‌گیرد و رهش دارو از خلال این غشا با سرعت ثابت صورت می‌گیرد (32, 33).



تصویر شماره 1: ساختار انواع پیچ های پوستی

مروری بر پیچ های پوستی موجود در بازار

پیچ پوستی اسکوپولامین: اسکوپولامین اولین دارویی بود که به شکل پیچ پوستی وارد بازار شد که کاربرد آن برای کنترل بیماری مسافرت است. تجویز خوراکی دارو ممکن است با بروز عوارض آنتی کولینرژیک همراه شود مانند خشکی دهان، سرگیجه و تاری دید. همچنین اسکوپولامین نیمه عمر کوتاهی دارد و 4-5 ساعت در بدن باقی می ماند (34). در سال 1976 طی پژوهشی میزان جذب و سرعت نفوذ پوستی اسکوپولامین ارزیابی شد. بر اساس این پژوهش ها، شرکت Alza پیچ پوستی حاوی اسکوپولامین جهت پیشگیری از بیماری مسافرت را تولید و به بازار معرفی کرد (35). حضور دارو در لایه ی چسبنده موجب شروع سریع اثر درمانی دارو می گردد. عملکرد این شکل دارویی در ابتدا بر روی تعدادی از ملوانان مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از موفقیت آمیز بودن آزمایش های بالینی این شکل دارویی در سال 1979 وارد بازار آمریکا شد (36).

پیچ پوستی نیترو گلیسرین (Nitroglycerin): پیش از تولید پیچ پوستی، تنها شکل موضعی از داروی نیترو گلیسرین، پماد بود. تنظیم دوز دارو با توجه به طول فرآورده ی خارج شده از تیوب صورت می گیرد بنابراین برداشتن دوز دقیق تا حدی دشوار است. همچنین برای ایجاد سطح خونی پایدار، فرآورده باید هر 8 ساعت تجویز شود و این مسئله تمایل بیماران به شکل نیمه جامد دارو را کاهش می دهد (36). شرکت دارویی KEY در اوایل دهه ی 80 میلادی، پیچ پوستی حاوی نیترو گلیسرین را با نام تجاری Nitro-Dur به بازار عرضه کرد. ساختمان این پیچ از یک لایه محافظ و یک لایه چسباننده تشکیل شده است و دارو در ماتریکسی از پلیمر چسباننده پراکنده شده است. دارو طی مدت 24 ساعت از شکل دارویی آزاد می گردد. نتایج یک پژوهش در سال 1986 نشان داد که اتانول به عنوان یک جذب افزای مؤثر در افزایش میزان جذب

پوستی نیترو گلیسرین عمل می کند. همچنین نشان داده شد که یک لایه کنترل کننده سرعت از جنس اتیلن وینیل استات است که محتوای وینیل استات آن بین 12-18 درصد باشد، عملکرد مناسبی در رهش دارو خواهد داشت. در حال حاضر پیچ پوستی نیترو گلیسرین با ساختارهای متنوع در بازار موجود است. در پیچ پوستی نام تجاری Minitran نیترو گلیسرین در لایه چسباننده و در پیچ پوستی با نام تجاری Nitrodisc دارو در مخزن های کوچک قرار داده شده است (37).

پیچ پوستی استرادیول: نتایج پژوهش های Zondek و همکارانش در سال 1938 نشان داد که شکل دارویی موضعی از هورمون استروژن (oestrone) برای درمان آمنوره (amenorrhoea) در زنان کاربرد دارد (38). استرادیول اولین بار برای کنترل علائم منوپوز به صورت ژل هیدروالکلی مورد استفاده قرار گرفت (39). در سال 1984 پیچ پوستی حاوی استرادیول توسط Good و همکارانش به بازار عرضه شد. در سال های اخیر، اشکال دارویی جدیدتری از استرادیول وارد بازار شده است. شرکت دارویی Meda ژل هیدروالکلی استرادیول را در ظرف هایی بسته بندی کرده که دارای یک پمپ برای خروج دارو است و با هر بار فشردن پمپ، مقدار ثابتی از ژل حاوی دارو خارج می شود (این محصول با نام ELESTRIN^R در بازار موجود است). شرکت دارویی Orion ژل حاوی استرادیول را به صورت ساشه های یک بار مصرف بسته بندی کرده که حاوی دوز مشخصی از دارو است. این محصول با نام Divigel^R در بازار دارویی موجود می باشد (40).

پیچ پوستی حاوی فنتانیل: فنتانیل دارویی از دسته ی اپیوئیدها است و برای کنترل درد کاربرد دارد. در سال 1991 شرکت ALZA پیچ پوستی فنتانیل را به بازار عرضه کرد (41). هنگام مصرف پیچ پوستی باید توجه داشت که در صورت سوراخ شدن مخزن و تماس دارو با پوست، احتمال مسمومیت با فنتانیل وجود دارد (42). در سال 1988 مطالعات کلینیکال بر روی پیچ پوستی

فروش این دسته از اشکال دارویی با رشد 7/5 درصدی همراه باشد. گسترش بیماری های مزمن و افزایش تعداد افراد مسن در بسیاری از جوامع از عوامل تاثیر گذار در افزایش استفاده از پچ های پوستی می باشند. در حال حاضر پچ های پوستی به عنوان یکی از اشکال دارویی پذیرفته شده در اکثر کشورها مورد استفاده قرار می گیرند و با پیشرفت تکنولوژی و کاهش هزینه های تولید، طی سال های آینده پچ های پوستی سهم بزرگی از بازار دارویی را به خود اختصاص خواهند داد (61).

جدول شماره 1: داروهای پر کاربرد که به شکل پچ پوستی در بازار وجود دارند

نام دارو	نام تجاری پچ پوستی	مورد مصرف	ساختار پچ پوستی	رفرنس
تسترون	Androderm Testoderm TTS	هیپوگنادیسم در مردان	مخزنی	(45, 5)
لیدوکاین	Lidoderm	بی حس کننده	ماتریکسی*	(27)
نیتروگلیسرین	Minitran Nitrodisc Nitrodur TransdermNitro	آزین صدری	ماتریکسی*	(48-46, 30)
اکسی بوتین	Oxytrol	درمان مثانه ی پیش فعال	ماتریکسی	(49)
استروژن	Fematrix	سندرم پس از یائسگی	ماتریکسی	(50)
کلونیدین	Catapres-TTS	فشار خون بالا	مخزنی	(52, 51)
نیکوتین	Nicodem CQ Nicotrol	ترک سیگار	مخزنی	(53, 17)
استرابول	Estraderm Eslcim Vivelle Vivelle-Dot Cimara Alora	هورمون جایگزین در اختلالات هورمونی	مخزنی ماتریکسی* ماتریکسی* ماتریکسی* ماتریکسی* ماتریکسی*	(57-54)
فتانیل	Duragesic	درد های مزمن	مخزنی	(58)
کپاسین	Qutenza	درد های عصبی	ماتریکسی*	(59)
دیگلوفاک اپرولامین	Flector	تسکین درد	ماتریکسی*	(60)

*دارو در لایه ی چسبنانده بار گذاری شده است

پیشرفت های جدید در ساخت پچ های پوستی

از زمان معرفی پچ های پوستی تا به امروز، تنها تعداد محدودی دارو در شکل پچ به بازار عرضه شده اند و در ساختار آن ها تغییرات چندانی حاصل نشده است که یکی از علت های اصلی آن محدود بودن کارخانه هایی است که پچ تولید می کنند. همچنین داروهایی که ویژگی های فیزیکی شیمیایی (وزن مولکولی و لیوفیلیسیته) مناسب برای دارورسانی پوستی داشته باشند، محدود است. تهیه اشکال دارویی جدید از داروهای قدیمی تر،

حاوی فتانیل تولید شده توسط شرکت ALZA صورت گرفت. یکی از مهم ترین مشکلات پچ پوستی فتانیل احتمال نشت دارو از مخزن می باشد. قدرت اثر فتانیل 50 برابر هروئین و 100 برابر مورفین است و در صورت آزاد شدن یک باره ی کل داروی ذخیره شده در مخزن و تماس آن با پوست، امکان مسمومیت شدید و حتی مرگ وجود دارد (43).

پچ پوستی حاوی نیکوتین: اولین بار در سال 1984 برای کمک به ترک سیگار، نیکوتین به شکل موضعی استفاده شد. در سال 1989، Buchkremer و همکارانش تأثیر تجویز موضعی پچ پوستی نیکوتین بر کاهش تمایل به سیگار را بر روی 131 فرد سیگاری بررسی کردند. دارو در لایه چسبنانده پچ بار گذاری شد. افراد مورد بررسی در 3 گروه ارزیابی شدند. یک گروه پچ حاوی نیکوتین را دریافت کردند، یک گروه پچ بدون دارو دریافت کردند (گروه شاهد) و در گروه سوم بدون تجویز دارو، سعی بر اصلاح رفتار مصرف سیگار (کاهش مصرف) صورت گرفت. بررسی ها برای 8 هفته ادامه یافت. در گروهی که پچ حاوی نیکوتین را دریافت کردند، میزان مصرف سیگار به طور معناداری نسبت به دو گروه دیگر کاهش یافت (44).

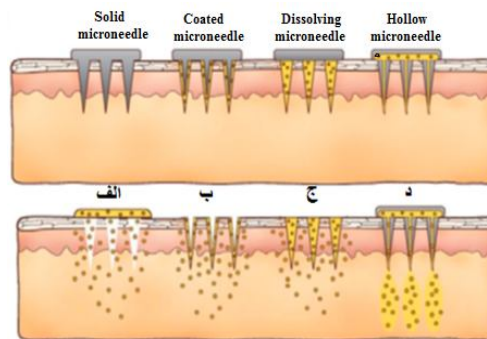
امروزه پچ های پوستی توانسته اند جایگاه خود را در میان سایر اشکال دارویی پیدا کند و به عنوان یکی از روش های موفق در دارورسانی و در برخی مواقع به عنوان تنها شکل موجود، به بازار عرضه شده اند. شرکت های بزرگی مانند ALZA و 3M شناخته شده ترین تولید کننده های این شکل دارویی اند که محصولات متنوعی را به بازار عرضه کرده اند. در جدول شماره 1، برخی از داروهایی که به شکل پچ پوستی به بازار عرضه شده اند، نام تجاری و برخی ویژگی های آن ها به طور خلاصه بیان شده است.

فروش جهانی داروهایی که برای دارو رسانی پوستی طراحی شده اند، در سال 2016 معادل 4/2 میلیون دلار (USD) بود و پیش بینی می شود بین سال های 2017-2024

گروه پژوهشی پچ پوستی میکرونیادل جهت دارورسانی هورمون پاراتیروئید نو ترکیب تهیه کردند. شانه‌های فلزی میکرونیادل از جنس تیتانیوم بود. این مطالعه‌ی بالینی بر روی 165 بیمار داوطلب که مبتلا به استئوپورز بودند طی 6 ماه انجام گرفت. نتایج نشان داد تجویز 40 میکروگرم دارو به واسطه‌ی این نوع پچ اثر درمانی مشابه تزریق 20 میکروگرم از دارو ایجاد می‌کند (63).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که طی سال‌های اخیر در دارورسانی پوستی تحولات زیادی حاصل شده است و داروهای متنوعی با هدف دارورسانی به بافت پوست یا انتقال دارو به سیستم گردش عمومی خون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. روش‌های جدید برای افزایش نفوذ پوستی دارو مانند Iontophoresis، Electroporation و امواج اولتراسوند برای دارورسانی از مسیر پوستی مورد توجه قرار گرفته‌اند، اما به علت نیاز به تجهیزات پیچیده و پرهزینه تاکنون استفاده‌ی گسترده از این پچ‌ها امکان پذیر نبوده است. مطالعات جدید در زمینه‌ی دارورسانی از طریق پچ‌های دارای سوزن‌های در ابعاد میکرون (Microneedles) برای تجویز واکسن‌ها تمرکز یافته‌اند. همچنین مطالعاتی در زمینه تجویز داروی نالترکسون (در درمان اعتیاد به الکل و اپیونیدها) و هورمون پاراتیروئید (در درمان استئوپورز) صورت گرفته و کارایی این نوع از پچ‌ها به اثبات رسیده است. افزایش کاربرد پچ‌های پوستی به عنوان یکی از اشکال دارویی وابسته به طراحی آن‌ها در شکل و سایز مناسب با هزینه‌ی تولید پایین می‌باشد و انتظار می‌رود با پیشرفت در زمینه طراحی پچ‌های پوستی انتقال داروهای بیش‌تری از مسیر پوستی میسر گردد.

ایده‌ی مناسبی برای بررسی جذب پوستی این داروها است. در این میان روش‌های جدیدی برای افزایش نفوذ پوستی دارو معرفی شده‌اند مانند: استفاده از میدان الکتریکی برای برهم زدن نظم دو لایه‌ی فسفولیپیدی (Iontophoresis, Electroporation)، امواج اولتراسوند و پچ‌هایی که در لایه چسباننده سوزن‌هایی در سایز میکرو برای نفوذ به لایه‌ی شاخی دارند. به طور کلی برای پچ‌های پوستی میکرونیادل، 4 نوع سوزن طراحی شده است (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 2: انواع سوزن‌های پچ‌های میکرونیادل (62)

در تصویر شماره 2- الف، پچ پوستی را نشان می‌دهد که در آن سوزن‌ها در لایه شاخی منافذی ایجاد می‌کند تا دارو راحت‌تر به لایه‌های عمقی پوست نفوذ کند. در مورد تصویر شماره 2- ب، سوزن‌ها با لایه نازکی از دارو پوشیده شده‌اند. در تصویر شماره 2- ج، دارو در اکسی‌پیان‌هایی پراکنده و به شکل سوزن قالب ریزی شده است. پس از نفوذ به پوست سوزن‌ها ذوب و دارو آزاد می‌شود. در تصویر شماره 2- د، سوزن‌ها توخالی‌اند و مجرای برای عبور دارو از مخزن به لایه‌های عمقی پوست ایجاد می‌کنند (62). در سال 2009، یک

References

1. Bryan CP. Ancient Egyptian medicine: the papyrus ebers. Chicago: Ares Publishers Inc; 1974.
2. Forbes RJ. studies in ancient technology. Leiden: Brill Archive; 1955.

3. Riviere JE, Heit MC. Electrically-assisted transdermal drug delivery. *Pharm Res* 1997; 14(6): 687-697.
4. Honeywell-Nguyen PL, Bouwstra JA. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discov Today Technol* 2005; 2(1): 67-74.
5. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008; 26(11): 1261-1268.
6. Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, Gill P, Valizadeh H, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2015; 128: 473-479.
7. Akbari J, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Rostamkalaei SS, Asadi M, Asare-Addo K, et al. The design of naproxen solid lipid nanoparticles to target skin layers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016; 145: 626-633.
8. Kandavilli S, Nair V, Panchagnula R. Polymers in transdermal drug delivery systems. *Pharm Technol* 2002; 26(5): 62-81.
9. Qvist MH, Hoeck U, Kreilgaard B, Madsen F, Frokjaer S. Release of chemical permeation enhancers from drug-in-adhesive transdermal patches. *Int J Pharm* 2002; 231(2): 253-263.
10. Saeedi M, Morteza-Semnani K. Effect of the essential oil of *Eryngium caeruleum* on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. *J Essential Oil Bearing Plants (JEOP)* 2008; 11(5): 485-495.
11. Saeedi M, Morteza-Semnani K. Penetration-enhancing effect of the essential oil and methanolic extract of *Eryngium bungei* on percutaneous absorption of piroxicam through rat skin. *J Essential Oil Bearing Plants (JEOP)* 2009; 12(6): 728-741.
12. Akbari J, Saeedi M, Farzin D, Morteza-Semnani K, Esmaili Z. Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel. *Pharm Biol* 2015; 53(10): 1442-1447.
13. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv* 2010; 1(1): 109-131.
14. Shah VP, Tymes NW, Skelly JP. Comparative in vitro release profiles of marketed nitroglycerin patches by different dissolution methods. *Journal of Controlled Release* 1988; 7(1): 79-86.
15. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; 90(6): 1528-1533.
16. Parthasarathy G, Reddy KB, Prasanth VV. Formulation and characterization of transdermal patches of naproxen with various polymers. *Pharmacie Globale (IICP)* 2011; 6(2): 1-3.
17. Pastore MN, Kalia YN, Horstmann M, Roberts MS. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol* 2015; 172(9): 2179-2209.
18. Alkilani AZ, McCrudden MT, Donnelly RF. Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics* 2015; 7(4): 438-470.
19. Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv* 2006; 13(3): 175-187.

20. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(6): 361-8.
21. Chilcott RP, Farrar R. Biophysical measurements of human forearm skin in vivo: effects of site, gender, chirality and time. *Skin Res Technol* 2000; 6(2): 64-69.
22. Dhiman S, Singh TG, Rehni AK. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *Int J Pharm Pharm Sci* 2011; 3(5): 26-34.
23. Woodall KL, Martin TL, McLellan BA. Oral abuse of fentanyl patches (Duragesic): seven case reports. *J Forensic Sci* 2008; 53(1): 222-2225.
24. Jumbelic MI. *Am J Forensic Med Pathol* 2010; 31(1): 18-21.
25. Nozari A, Akeju O, Mirzakhani H, Eskandar E, Ma Z, Hossain MA, et al. Prolonged therapy with the anticonvulsant carbamazepine leads to increased plasma clearance of fentanyl. *J Pharm Pharmacol* 2019; 71(6): 982-987.
26. Prabhakar D, Sreekanth J, Jayaveera KN. Transdermal drug delivery patches: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2013; 3(4): 231-221.
27. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhesion and Adhesives* 2014; 50: 70-84.
28. Wolff H-M. Optimal process design for the manufacture of transdermal drug delivery systems. *Pharm Sci Technolo Today* 2000; 3(5): 173-181.
29. Saroha K, Yadav B, Sharma B. Transdermal patch: A discrete dosage form. *Int J Curr Pharm Res* 2011; 3(3): 98-108.
30. Tan HS, Pfister WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Pharm Sci Technolo Today* 1999; 2(2): 60-69.
31. Deshmukh A, Dixit A, Bijay RK, Kumar P (inventors). Storage stable transdermal patch of rotigotine. *Google Patents*; 2016.
32. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 64(1): 1-8.
33. Cilurzo F, Gennari CG, Minghetti P. Adhesive properties: a critical issue in transdermal patch development. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9(1): 33-45.
34. Michaels A, Chandrasekaran S, Shaw J. Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *AIChE J* 1975; 21(5): 985-996.
35. Urquhart J, Chandrasekaran K, Shaw J (inventors). Method and therapeutic system for administering scopolamine transdermally. *Google Patents*; Publication of US4262003A, 1981.
36. Sharpe DN, Coxon R. Nitroglycerin in a transdermal therapeutic system in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6(1): 76-82.
37. Gale RM, Berggren RG (inventors). Transdermal delivery system for delivering nitroglycerin at high transdermal fluxes. *Google Patents*; 1986.
38. Zondek B. Cutaneous application of follicular hormone. *Lancet* 1938; 231(5985): 1107-1110.
39. Holst J. Percutaneous estrogen therapy: Endometrial response and metabolic effects. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1983; 62(S115): 1-30.
40. Piippo S, Lenko H, Kainulainen P, Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner

- syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3241-3247.
41. Hofmeister EH, Egger CM. Transdermal fentanyl patches in small animals. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40(6): 468-478.
 42. Klockgether-Radke A, Hildebrandt J. Opioid intoxication. Inappropriate administration of transdermal fentanyl. *Anaesthetist* 1997; 46(5): 428-429.
 43. Synthetic Opioid Data [cited 2018 march 2017]. Centers for Disease control and prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/fentanyl.html>.
 44. Buchkremer G, Bents H, Horstmann M, Opitz K, Tölle R. Combination of behavioral smoking cessation with transdermal nicotine substitution. *Addict Behav* 1989; 14(2): 229-238.
 45. Raynaud JP, Aumonier C, Gualano V, Betea D, Beckers A. Pharmacokinetic study of a new testosterone-in-adhesive matrix patch applied every 2 days to hypogonadal men. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2008; 109(1-2): 177-184.
 46. Karim A. Transdermal absorption of nitroglycerin from microseal drug delivery (MDD) system. *Angiology* 1983; 34(1): 11-22.
 47. Parivesh S, Sumeet D, Abhishek D. Design, evaluation, parameters and marketed products of transdermal patches: A review. *J Pharm Res* 2010; 3(2): 235.
 48. Shaw JE. Pharmacokinetics of nitroglycerin and clonidine delivered by the transdermal route. *Am Heart J* 1984; 108(1): 217-223.
 49. Davila GW. Transdermal oxybutynin: a new treatment for overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(12): 2315-2324.
 50. Kumar R, Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. *Tropic J Pharm Res* 2007; 6(1): 633-644.
 51. Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47(3): 522-526.
 52. Bosarge PM, Freeman S. Bioidentical hormones, compounding, and evidence-based medicine: what women's health practitioners need to know. *J Nurse Practitioners* 2009; 5(6): 421-427.
 53. Jones SJ, Gardner CL, Cleveland KK. Development of a smoking cessation algorithm for primary care providers. *J Nurse Practitioners* 2014; 10(2): 120-127.
 54. Ross D, Rees M, Godfree V, Cooper A, Hart D, Kingsland C, et al. Randomised crossover comparison of skin irritation with two transdermal oestradiol patches. *BMJ* 1997; 315(7103): 288.
 55. Keleb E, Sharma RK, Mosa EB, Aljahwi A-AZ. Transdermal drug delivery system-design and evaluation. *Int J Adv Pharm Sci* 2010; 1(3): 201-211.
 56. Wokovich AM, Shen M, Doub WH, Machado SG, Buhse LF. Release liner removal method for transdermal drug delivery systems (TDDS). *J Pharm Sci* 2010; 99(7): 3177-3187.
 57. Zhang B, Chemist P, Florence K. A Review of Ethylene Vinyl Acetate Copolymers in Transdermal Drug Delivery. 2015.
 58. Schauer CK, Shand JA, Reynolds TM. The Fentanyl Patch Boil-Up—A Novel Method of Opioid Abuse. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117(5): 358-359.
 59. Jones VM, Moore KA, Peterson DM. Capsaicin 8% topical patch (Qutenza)—a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25(1): 32-41.
 60. Petersen B, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch. *Clin Drug Investig* 2009; 29(1): 1-9.

61. Global Transdermal Drug Delivery Market Analysis Opportunity Outlook 2024. Report ID: 111, 2019. Available from: <https://www.researchnester.com/reports/global-transdermal-drug-delivery-market-analysis-opportunity-outlook-2024/111>.
62. Ita K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—Potential and challenges. *Pharmaceutics* 2015; 7(3): 90-105.
63. Cleary GW. Microneedles for drug delivery. *Pharm Res* 2011; 28(1): 1-6.