

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 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 (4,3). 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 پچ‌ها که برای افزایش جذب فراورده 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 پچ‌های پوستی در دهه‌ی 70 میلادی گسترش یافت. اولین پچ پوستی که مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا قرار گرفت، پچ اسکوپولامین بود که برای درمان بیماری مسافرت (Motion sickness) استفاده می‌شد (13). پس از آن پچ پوستی حاوی نیتروگلیسرین برای کنترل آنژین صدری وارد بازار شد (14). امروزه داروهای متنوعی به شکل پچ 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). پچ‌های 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 پچ 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 پچ‌های 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 پچ از پوست می‌توان دارورسانی را متوقف کرد. در این مقاله انواع پچ‌های 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 پچ پوستی به بازار دارویی وارد شده‌اند و ویژگی‌های هر کدام مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

مزایا و معایب پچ‌های پوستی در برابر اشکال دارویی سنتی
پچ‌های 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). پچ‌های 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 پچ 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 پچ پوستی می‌باشند (5). راحتی در مصرف و عدم نیاز به تجویز دوزهای مکرر، از دیگر مزایای دارورسانی از طریق پچ‌های 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.

همچنین ژنتیک، سن و جنسیت ویژگی‌های مهمی هستند که باعث تفاوت در ویژگی‌های پوست بین افراد مختلف می‌گردند. میزان رطوبت موجود در لایه‌ی شاخی (Stratum Corneum Hydration)، pH پوست، میزان ترشح سبوم از مهم‌ترین تفاوت‌ها می‌باشند (21، 22). به طور کلی، موافق موجود در مسیر گسترش عرضه‌ی پیچ‌های پوستی عبارت‌اند از: محدودیت در انتخاب داروهای قابل تجویز از مسیر پوستی و متغیر بودن جذب پوستی دارو در افراد مختلف.

عوارض استفاده از پیچ‌های پوستی

داروی موجود در پیچ، ماده‌ی چسباننده و دیگر اکسی‌پیان‌های مورد استفاده، می‌توانند 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 پنجره‌ی درمانی باریک مانند دیگوکسین، علائم سمیت بسیار جدی خواهند بود. گزارش‌های متعددی از مرگ بیمار بر اثر رهش یکباره دارو از پیچ فتانیل ثبت شده است که نشان‌دهنده اهمیت این موضوع است (23-25).

تقسیم‌بندی پیچ‌های پوستی بر اساس ساختار آن‌ها

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 می‌کند و دارو از این لایه به پوست رهش می‌یابد (تصویر شماره 1 - الف). از پیچ‌های پوستی ماتریکسی می‌توان به پیچ پوستی حاوی استرادیول با نام تجاری استرادرم (Estraderm[®]) اشاره کرد (26).

پیچ پوستی چندلایه: در این نوع پیچ، دارو در یک لایه‌ی مجزا درون یک مخزن قرار می‌گیرد یا در یک حامل پراکنده می‌گردد (ماتریکسی). این لایه توسط لایه پلیمری محافظ از ناحیه‌ی پشت و لایه

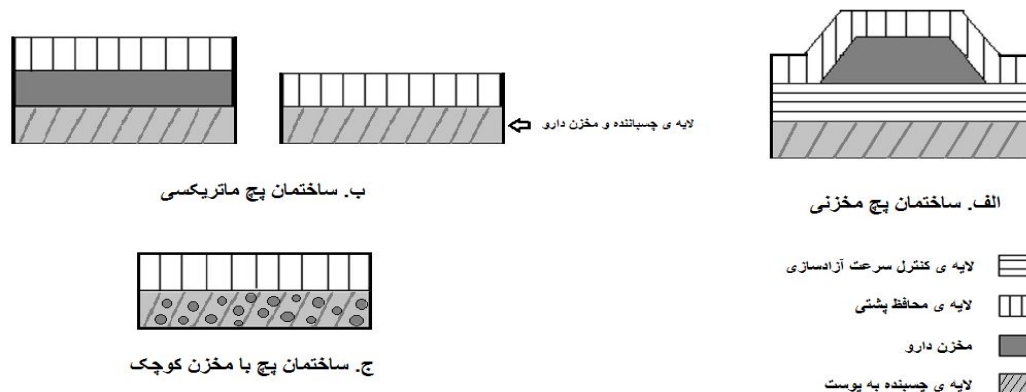
چسباننده از سمت جلو احاطه شده است. در ساده‌ترین حالت، دارو در ماتریکسی از جنس پلیمر چسباننده پراکنده شده و در لایه‌ای مجزا قرار گرفته است (27). پیچ‌های پوستی چند لایه به طور کلی در سه دسته جای می‌گیرند (سامانه‌های مخزنی (Reservoir systems)، سامانه‌های ماتریکسی (Matrix systems)، سامانه‌های دارای مخزن‌های کوچک (system Micro-reservoir) (17). سامانه‌های مخزنی از سه جزء اصلی تشکیل شده‌اند که شامل مخزن دارو، لایه‌ی کنترل‌کننده‌ی سرعت آزادسازی دارو و لایه چسباننده است (تصویر شماره 1 - الف). مخزن حاوی دارو، میان لایه محافظ و لایه کنترل‌کننده سرعت محصور شده است. رهش دارو از مخزن تنها از طریق لایه کنترل‌کننده‌ی سرعت امکان پذیر است. لایه کنترل‌کننده‌ی سرعت یک غشای نیمه تراوا است و معمولاً از جنس پلیمر مانند اتیل وینیل استات است. داروی بارگذاری شده در مخزن می‌تواند به شکل محلول، سوسپانسیون، ژل یا به صورت پراکنده در پلیمر باشد مانند پیچ پوستی حاوی نیتروگلیسرین با نام تجاری TransdermNitro[®]. در این سیستم، کینتیک آزادسازی دارو از مدل درجه صفر پیروی می‌کند و دارو با سرعت یکنواختی آزاد می‌شود و تحویل پوست می‌گردد (26). در سامانه‌های ماتریکسی، دارو به شکل محلول یا سوسپانسیون در ماتریکسی از پلیمر پراکنده می‌شود. دارو معمولاً در پلیمری که به عنوان چسباننده به کار رفته، پراکنده می‌شود. در نهایت لایه‌ی دیگری از پلیمر چسباننده (بدون دارو) روی بخش ماتریکسی را می‌پوشاند. بین لایه ماتریکسی و لایه چسباننده می‌توان یک غشای نیمه تراوا برای کنترل سرعت آزادسازی دارو قرار داد (تصویر شماره 1 - ب). از پیچ‌های پوستی ماتریکسی می‌توان به پیچ پوستی حاوی نیتروگلیسرین با نام تجاری Minitran[®] اشاره کرد (26، 28). سامانه‌های دارای مخزن‌های کوچک، ترکیبی از سامانه‌های مخزنی و ماتریکسی است. جهت تولید این پیچ‌های پوستی، دارو به همراه یک پلیمر هیدروفیل در آب پراکنده می‌شود. در

مرحله ی بعد، سوسپانسیون تهیه شده در یک پلیمر لیوفیل پراکنده می شود. به این ترتیب میکروسفرهای حامل دارو در ماتریکسی از پلیمر به دست می آید که به عنوان مخزن دارو عمل می کند (تصویر شماره 1 - ج). از پیچ های پوستی دارای مخزن کوچک می توان به پیچ پوستی حاوی نیتروگلیسرین با نام تجاری Nitrodisc[®] اشاره کرد (26، 28).

ساختار کلی پیچ های پوستی

اجزای کلیدی تشکیل دهنده ی پیچ پوستی شامل این مواردند: پراکندگی دارو در بستر یک پلیمر، ماده ی چسباننده، مواد جذب افزا، لایه ی محافظ (Overlay) و غشای کنترل کننده سرعت آزادسازی دارو. در انتخاب پلیمر مناسب برای ساخت پراکندگی دارو - پلیمر یک سری از عوامل باید مورد توجه قرار گیرند که مهم ترین آن ها عبارتند از: ظرفیت پلیمر برای بارگذاری دارو، سرعت آزادسازی دارو از حامل حین مصرف، ویژگی های فیزیکوشیمیایی پلیمر و سازگاری آن با اجزای دیگر فرمولاسیون. پلیمرهای طبیعی مانند ژلاتین، موم ها و انواع صمغ و انواع صناعی مانند پلی بوتادیان و سیلیکون مثال هایی از پلیمرهای پر کاربرد در تهیه پیچ های پوستی اند (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 می شود. این مواد خاصیت ویسکوالاستیک دارند. با

اعمال فشار، پلیمر جریان می یابد و در سطح پوست بخش می شود و با قطع نیرو، الاستیسیته باعث حفظ وضعیت می گردد (30). پلی ایزو بوتیلن، آکریلات ها و چسباننده های سیلیکونی معمولاً در ساخت پیچ های پوستی به کار می روند. آکریلات ها نیز به عنوان چسباننده در ساختمان پیچ کاربرد دارند. این پلیمرها در برابر شرایط اسیدی و بازی، اشعه ی UV و اکسیداسیون مقاوم اند (8). در ساختار پیچ های پوستی دو بخش به عنوان لایه ی محافظ شناخته می شود. نخست لایه ای که هنگام نگهداری پیچ پوستی بر روی بخش چسباننده و لایه ی آزاد کننده ی دارو قرار می گیرد و از دارو در برابر آسیب های محیطی محافظت می کند (Release liner). این لایه قبل از مصرف جدا می گردد و بخش چسباننده به پوست می چسبد (31). دومین لایه محافظ یک لایه انعطاف پذیر است که سطح پشتی پیچ را می پوشاند (Backing layer). جنس این لایه محافظ معمولاً از پلی استر، پلی اتیلن و پلی اولفین (Polyolefin) است. مهم ترین نکته در طراحی لایه ی محافظ، عایق بودن آن است تا مواد موجود در فرمولاسیون به بیرون نشت نکنند (32). جهت کنترل سرعت رهش دارو می توان یک لایه ی دیگر به ساختار پیچ پوستی افزود. این غشا مانند کیسه ای، مخزن یا ماتریکس حاوی دارو را در بر می گیرد و رهش دارو از خلال این غشا با سرعت ثابت صورت می گیرد (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 فراورده ی خارج شده از تیوب صورت می گیرد بنابراین برداشتن دوز دقیق تا حدی دشوار است. همچنین برای ایجاد سطح خونی پایدار، فراورده 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 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

حاوی فنتانیل تولید شده توسط شرکت ALZA صورت گرفت. یکی از مهم ترین مشکلات پچ پوستی فنتانیل احتمال نشت دارو از مخزن می باشد. قدرت اثر فنتانیل 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 چسباننده پچ بارگذاری 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

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 تأثیر 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	مخزنی	(27)
نیتروگلیسرین	Minitran Nitrodisc Nitrodur TransdermNitro	آیزین صدری	مخزنی	(48-46, 30)
اکسی بوتین	Oxytrol	درمان مثانه ی بیش فعال	مخزنی	(49)
استروژن	Fematrix	سندرم پس از یائسگی	مخزنی	(50)
کلونیدین	Catapres-TTS	فشار خون بالا	مخزنی	(52, 51)
نیکوتین	Nicoderm CQ Nicotrol	ترک سیگار	مخزنی	(53, 17)
استرادیول	Estraderm Estrim Vivelle Vivelle-Dot Climara Alora	هورمون جایگزین در اختلالات هورمونی	مخزنی	(57-54)
فنتانیل	Duragesic	درد های مزمن	مخزنی	(58)
کپاسین	Qutenza	درد های عصبی	مخزنی	(59)
دیکلوفناک پیرلامین	Flector	تسکین درد	مخزنی	(60)

*دارو در لایه ی چسباننده بار گذاری شده است

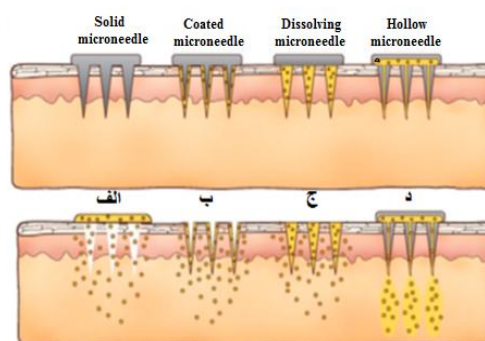
پیشرفت های جدید در ساخت پچ های پوستی

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 لیپوفیلیته) مناسب برای دارورسانی پوستی داشته باشند، محدود است. تهیه اشکال دارویی جدید از داروهای قدیمی تر،

گروه پژوهشی پچ پوستی میکرونیدل جهت دارورسانی هورمون پاراتیروئید نو ترکیب تهیه کردند. شانه‌های فلزی میکرونیدل 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 (Microniddles) برای تجویز واکسن‌ها تمرکز یافته‌اند. همچنین مطالعاتی در زمینه تجویز داروی نالترکسون (در درمان اعتیاد به الکل و اپیوئیدها) 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 ساین 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 ساین میکرو برای نفوذ به لایه‌ی شاخی دارند. به طور کلی برای پچ‌های پوستی میکرونیدل، 4 نوع سوزن طراحی شده است (تصویر شماره 2).



تصویر شماره 2: انواع سوزن‌های پچ‌های میکرونیدل (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 (IJCP)* 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. *Anaesthesist* 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.