



دانشکده مهندسی شیمی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی-بیوتکنولوژی

تاثیر افزایشده های نفوذ پوستی بر روی رفتار و سرعت رهائشی

دارو از سامانه تراپوستی دسموپرسین

نام دانشجو:

آرزو سروش نیا

استادان راهنما:

دکتر فریبا گنجی

دکتر سید مجتبی تقی زاده

شهریور ۱۳۹۰





بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان نامه

خانم آرزو سروش نیا پایان نامه ۶ واحدی خود را با عنوان بررسی تاثیر افزاینده های نفوذ پوستی بر روی رفتار و سرعت رهائشی دارو از سامانه تراپوستی دسموپرسین در تاریخ ۱۳۹۰/۷/۲۷ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد مهندسی شیمی - بیوتکنولوژی پیشنهاد می کنند.

عضو هیات داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضا
استاد راهنما	دکتر فریبا گنجی	استادیار	
استاد راهنمای دوم	دکتر سید مجتبی تقی زاده	استادیار	
استاد ناظر	دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی	استاد	
استاد ناظر	دکتر محمد ایمانی	استاد	
مدیر گروه (یا نماینده گروه تخصصی)	دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی	استاد	

نسخه به عنوان نسخه نهایی پایان نامه / ارائه مورد تأیید است
استاد راهنما:



آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عنوان پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

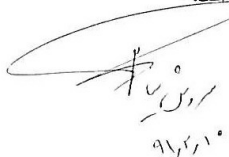
ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی دانشگاه می باشد، باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸/۴/۸۷ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۲۳/۴/۸۷ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۱۵/۷/۸۷ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجراست.



۹۸/۲/۱۰

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:

«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / رساله دکتری نگارنده در رشته فلسفه - سوزنبریزی است که در سال ۱۳۹۰

دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی سرکار

در دانشکده فلسفه

مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر سید محمد کبیری (راهنما)

خانم/جناب آقای دکتر فرسالی

از آن دفاع شده است.»

و مشاوره سرکار خانم/جناب آقای دکتر

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأديه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق

دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب کرو سروش دانشجوی رشته فلسفه - سوزنبریزی مقطع کارشناسی ارشد

تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: کرو سروش

تاریخ و امضا:

۹۱/۲/۱۵

چراغی به دستم، چراغی در برابرم

من به جنگ سیاهی می‌روم .

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت. در هر نفسی دو نعمت موجود است و بر هر نعمتی شکری واجب.

سپاس از همه‌ی آموزگاران اعجاب انگیزی که بر زندگانی و شادمانیم و همچنین بر دانشی که چراغ راهم گشته، افزوده‌اند. بعضی از آن‌ها بر من سمت استادی داشته‌اند، پاره‌ای از دوستانم بوده‌اند و دیگران را از طریق نوشته‌هایشان یافته‌ام. نسبت به همه‌ی آن‌ها حق شناس و عمیقاً سپاسگزارم.

تشکر و سپاس بی‌کران از :

- خانم دکتر فریبا گنجی به خاطر تمام زحمات گاه و بیگاهی که بر ایشان تحمیل کردم و دریچه‌ای که ایشان در برابر دیدگانم باز نمودند.
- آقای دکتر سید مجتبی تقی‌زاده که همواره حمایت‌ها و آموزه‌های ایشان را در کنار خویش دیده‌ام.
- همکاران و دوستان محترم پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی که با مساعدت و دوستی ایشان بر سختی‌های این راه فائق آمدم.
- وجود ارزشمند تمامی معلمان، دبیران و اساتیدی که در تمام این سال‌ها افتخار شاگردی ایشان را داشته‌ام.

تقدیم به همسر مهربانم

که خاصیت همه‌ی آئینه‌های بی زنگار جهان را دارد

چکیده

توجه به سامانه‌های نوین دارو رسانی در صنایع همزمان با عرضه داروهای با منشا بیوتکنولوژی آغاز شد. سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی در حال حاضر یک جایگزین مناسب برای سامانه‌های دارو رسانی خوراکی و تزریقی هستند. هدف از این اختراع ساخت ریزامولسیون‌های آب در روغن دسموپرسین استات و بررسی تاثیر ترکیب فرمولبندی سامانه ریزامولسیونی دسموپرسین استات بر سرعت عبور پوستی دسموپرسین استات است. اجزای ریزامولسیون‌ها شامل: ترکیب توپین ۸۰ و اسپن ۸۰ به‌عنوان مواد فعال سطحی، ۱- دکانول به‌عنوان کمک فعال سطحی و ایزو پروپیل مایریستات به‌عنوان فاز روغنی هستند. با تعیین متغیرهای مستقل HLB بین ۷ تا ۹، S/Cs بین ۲:۱ تا ۵:۱ و S_{mix}/Oil بین ۵:۵ تا ۷:۳، فرمولبندی‌های مورد نیاز توسط نرم افزار Design-Expert 7.0.0 مشخص گردید و پایداری آن‌ها بررسی شد. نتایج آزمون عبور پوستی نشان داد که با کاهش S/Cs و S_{mix}/Oil و با افزایش HLB سرعت عبور پوستی افزایش می‌یابد. ریزامولسیون بهینه ارایه شده توسط نرم افزار دارای $HLB = 8$ ، $S/Cs = 3/0.1$ و $S_{mix}/Oil = 5/46$ ، $4/54$ است. سپس پایداری ترکیب بهینه، اندازه ذرات و سرعت عبور پوستی آن اندازه‌گیری شد. آزمون عبور پوستی بر روی محلول دارو نشان داد که ریزامولسیون‌ها عبور پوستی دارو را بین ۱/۵۷ تا ۴/۴۵ نسبت به محلول دارو افزایش می‌دهند.

کلمات کلیدی

دارو رسانی تراپوستی؛ ریزامولسیون؛ دسموپرسین استات؛ رهایش؛ سرعت عبور پوستی؛ بهینه سازی

فهرست

صفحه	عنوان
۵	فهرست جدول‌ها
ز	فهرست شکل‌ها
۱	فصل اول: مقدمه
۳	۱-۱ ساختار پوست
۳	۱-۱-۱ لایه شاخی
۳	۱-۱-۲ اپیدرم
۴	۱-۱-۳ درم
۴	۲-۱ جذب پوستی
۶	۳-۱ مزایای سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی
۷	۴-۱ سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی
۸	۱-۴-۱ سامانه‌های مخزنی
۸	۲-۴-۱ سامانه‌های ماتریسی
۸	۳-۴-۱ سامانه‌های چسبی
۹	۵-۱ اجزاء تشکیل دهنده سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی
۹	۱-۵-۱ لایه محافظ
۹	۲-۵-۱ دارو
۹	۳-۵-۱ چسب
۱۰	۴-۵-۱ غشا
۱۰	۵-۵-۱ پشت لایه
۱۰	۶-۱ نسل‌های سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی
۱۱	۱-۶-۱ نسل اول
۱۱	۲-۶-۱ نسل دوم
۱۱	۱-۲-۶-۱ افزایشنده‌های شیمیایی
۱۳	۱-۱-۲-۶-۱ نحوه عملکرد افزایشنده‌های نفوذ شیمیایی
۱۳	الف) تاثیر بر چربی‌های لایه شاخی
۱۵	ب) اثر بر پروتئین‌های لایه شاخی

۱۵	ج) تغییر تقسیم بین پوست و حامل
۱۵	۱-۶-۲-۲ آیونتوفورز
۱۷	۱-۶-۲-۳ اولتراسوند (فراصوتی)
۱۸	۱-۶-۳ نسل سوم
۱۸	۱-۶-۳-۱ حفره‌زایی الکتریکی
۱۹	۱-۶-۳-۲ جریان گرمایی
۱۹	۱-۶-۳-۳ سایش ریز پوست
۱۹	۱-۶-۳-۴ ریزسوزن‌ها
۲۱	۱-۶-۳-۵ ترکیب افزاینده‌های نفوذ شیمیایی
۲۱	۱-۶-۳-۵-۱ آبدانک‌ها
۲۲	الف) لیپوزوم‌ها
۲۳	ب) نیوزوم‌ها، ترنسفرزوم‌ها و اتوزوم‌ها
۲۴	۱-۶-۳-۵-۱ ریزامولسیون‌ها
۲۶	الف) انواع ریزامولسیون‌ها
۲۷	ب) اجزا ریزامولسیون‌ها
۲۸	ج) نظریه تشکیل ریزامولسیون‌ها
۲۹	د) تحقیقات انجام شده بر کاربرد تراپوستی ریزامولسیون‌ها
۳۳	ه) معایب ریزامولسیون‌ها
۳۳	۷-۱ مدل‌های آزاد سازی دارو
۳۳	۱-۷-۱ مدل درجه صفر
۳۴	۱-۷-۲ مدل درجه یک
۳۴	۱-۷-۳ مدل هیگچی
۳۵	۸-۱ دسموپرسین استات
۳۵	۱-۸-۱ استنشاقی
۳۶	۱-۸-۲ تزریقی
۳۶	۱-۸-۳ خوراکی
۳۶	۹-۱ هدف
۳۷	فصل دوم: مواد و روش‌ها
۳۸	۲-۱ تجهیزات
۳۹	۲-۲ مواد
۳۹	۲-۲-۱ چسب پایه اکریلیک

۳۹	۲-۲-۲ دسموپرسین استات
۳۹	۳-۲-۲ تویین ۸۰
۴۰	۴-۲-۲ اسپن ۸۰
۴۰	۵-۲-۲ ایزو پروپیل میریستات
۴۱	۶-۲-۲ ۱-دکانول
۴۱	۷-۲-۲ غشا سلولزی
۴۱	۸-۲-۲ لایه محافظ
۴۲	۹-۲-۲ پشت لایه
۴۲	۳-۲-۲ روش‌ها
۴۲	۱-۳-۲ تهیه نمودار مثلثی
۴۳	۲-۳-۲ طراحی آزمون
۴۳	۳-۳-۲ ساخت ریزامولسیون‌های دسموپرسین استات
۴۴	۴-۳-۲ تهیه پچ ریزامولسیونی
۴۴	الف) تهیه سامانه دارو در چسب ریزامولسیونی
۴۴	ب) تهیه سامانه سه‌لایه حاوی ریزامولسیون
۴۵	۴-۲-۲ آزمون‌ها
۴۵	۱-۴-۲ آزمون پایداری ظاهری
۴۵	۲-۴-۲ آزمون رهایش
۴۵	۳-۴-۲ آماده‌سازی پوست
۴۶	۴-۴-۲ آزمون عبور پوستی
۴۶	۵-۴-۲ آنالیز دارو
۴۷	۶-۴-۲ تعیین اندازه ذرات
۴۷	۷-۴-۲ اندازه‌گیری گرانشی
۴۷	۸-۴-۲ تعیین میزان داروی بارگذاری شده در پچ ریزامولسیونی
۴۸	۹-۴-۲ آزمون رهایش پچ ریزامولسیونی
۴۸	۱۰-۴-۲ آزمون عبور پوستی پچ ریزامولسیونی
۴۹	۱۱-۴-۲ آزمون چسبناکی میله‌ای
۵۰	۱۲-۴-۲ آزمون مقاومت پوستگی 180°
۵۱	فصل سوم: نتایج و بحث

۵۲	۱-۳ رفتار فازی
۵۵	۲-۳ طراحی آزمون
۵۹	۳-۳ آزمون پایداری
۵۹	۴-۳ انجام آزمون‌های ره‌ایش و عبور پوستی بر روی نمونه‌ها
۶۰	۱-۴-۳ ره‌ایش
۶۸	۱-۱-۴-۳ بررسی رفتار آزاد سازی دارو
۷۱	۲-۴-۳ عبور پوستی
۸۴	۵-۳ تعیین ترکیب بهینه
۸۴	۱-۵-۳ آزمون اعتبار سنجی مدل
۸۷	۶-۳ مقایسه نتایج نفوذ پوستی دارو از سامانه ریزامولسیون و محلول دارو
۸۸	۷-۳ خواص فیزیکی ریزامولسیون بهینه
۸۸	۱-۷-۳ اندازه ذرات
۸۹	۲-۷-۳ اندازه‌گیری گرانیروی
۸۹	۳-۷-۳ آزمون پایداری
۹۱	۸-۳ انجام آزمون‌های برون تنی بر روی پیچ ریزامولسیونی
۹۰	۱-۸-۳ آزمون ره‌ایش و عبور پوستی
۹۱	۲-۸-۳ خواص چسبندگی
۹۲	فصل چهارم: نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۹۳	۱-۴ نتیجه‌گیری
۹۴	۲-۴ پیشنهادها
۹۵	مراجع

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۳۸	جدول ۱-۲: فهرست دستگاه‌های مورد استفاده
۴۲	جدول ۲-۲: ترکیب درصد مولی مواد فعال سطحی در HLB های مختلف
۵۶	جدول ۱-۳: متغیرهای مستقل و محدوده‌های آنها
۵۷	جدول ۲-۳: فرمولبندی‌های ارایه شده توسط نرم افزار
۵۸	جدول ۳-۳: درصد های کلی مواد در فرمولبندی‌ها
۶۰	جدول ۴-۳: مقدار تجمعی داروی آزاد شده از فرمولبندی‌ها
۶۱	جدول ۵-۳: مقدار تجمعی داروی آزاد شده از فرمولبندی‌ها
۶۵	جدول ۶-۳: ANOVA پاسخ رهایش
۷۲	جدول ۷-۳: مقایسه مدل‌های سینتیکی آزاد سازی دارو با داده‌های آزمایشگاهی بر حسب ضریب همبستگی (R^2)
۷۳	جدول ۸-۳: سرعت عبور پوستی و زمان تاخیر فرمولبندی‌ها
۸۰	جدول ۹-۳: ANOVA پاسخ عبور پوستی
۸۵	جدول ۱۰-۳: ترکیب بهینه ارایه شده توسط نرم افزار
۸۵	جدول ۱۱-۳: سرعت عبور پوستی و مقدار تجمعی داروی آزاد شده ارایه شده توسط نرم افزار برای ترکیب بهینه
۸۶	جدول ۱۲-۳: مقادیر سرعت عبور پوستی، داروی آزاد شده و زمان تاخیر فرمولبندی بهینه
۸۸	جدول ۱۳-۳: پاسخ‌های رهایش و سرعت عبور پوستی ارایه شده توسط نرم افزار برای فرمولبندی انتخابی
۸۸	جدول ۱۴-۳: مقادیر سرعت عبور پوستی، داروی آزاد شده و زمان تاخیر فرمولبندی

انتخابی

جدول ۳-۱۵: مقادیر سرعت عبور پوستی و زمان تاخیر فرمولبندی محلول دارو

جدول ۳-۱۶: ویژگی‌های برون تنی پچ ریزامولسیون

فهرست شکل‌ها

صفحه	عنوان
۴	شکل ۱-۱: لایه‌های مختلف پوست
۵	شکل ۲-۱: مسیرهای عبور پوستی
۵	شکل ۳-۱: راه‌های اصلی نفوذ پوستی
۶	شکل ۴-۱: شمایی از نحوه دارو رسانی به پوست توسط سامانه تراپوستی
۷	شکل ۵-۱: انواع سامانه های تراپوستی
۱۰	شکل ۶-۱: نمایی از لایه‌های تشکیل دهنده سامانه تراپوستی
۱۳	شکل ۷-۱: نحوه عملکرد افزایشنده های نفوذ شیمیایی
۱۴	شکل ۸-۱: اثر افزایشنده‌های نفوذ شیمیایی
۱۴	شکل ۹-۱: اثر افزایشنده های نفوذ پوستی بر ساختار چربی لایه شاخی
۱۶	شکل ۱۰-۱: سامانه آیونتوفورز
۱۷	شکل ۱۱-۱: سامانه فراصوتی
۱۸	شکل ۱۲-۱: سامانه حفره‌زایی الکتریکی
۲۰	شکل ۱۳-۱: ریزسوزن‌های ساخته شده از الف) مالتوز ب) دکستروز ج) سیلیکون د) فولاد ضد زنگ
۲۲	شکل ۱۴-۱: انواع لیپوزوم‌ها الف) تک‌لایه کوچک و ب) چندلایه
۲۳	شکل ۱۵-۱: ترنسفرزوم
۲۵	شکل ۱۶-۱: ساز و کارهای مختلف میکروامولسیون‌ها برای عبور دارو از غشا
۲۶	شکل ۱۷-۱: ریزامولسیون‌های الف) روغن در آب، ب) آب در روغن
۳۵	شکل ۱۸-۱: دسموپرسین
۳۹	شکل ۱-۲: ساختمان شیمیایی دسموپرسین‌استات

- شکل ۲-۲: ساختمان شیمیایی توپین ۸۰ ۴۰
- شکل ۳-۲: ساختمان شیمیایی اسپن ۸۰ ۴۰
- شکل ۴-۲: ساختمان مولکولی ایزوپروپیل مایریستات ۴۱
- شکل ۵-۲: ساختمان شیمیایی ۱-دکانول ۴۱
- شکل ۶-۲: موش صحرایی نژاد اسپراگودیلی ۴۶
- شکل ۷-۲: دستگاه سل نفوذ پذیری فرانز ۴۶
- شکل ۸-۲: منحنی استاندارد دسموپرسین استات الف) غلظت‌های بالا ب) غلظت‌های پایین ۴۷
- شکل ۹-۲: دستگاه سل نفوذ پذیری چاین ۴۹
- شکل ۱۰-۲: دستگاه چسبناکی ۵۰
- شکل ۱۱-۲: دستگاه مقاومت پوستگی ۵۰
- شکل ۱-۳: نمودار مثلثی در الف) $HLB=5$ ، ب) $HLB=7$ و ج) $HLB=9$ ۵۴
- شکل ۲-۳: اثر HLB بر رهائش دارو در S_{mix}/Oil و S/Cs ثابت ($S_{mix}/Oil=6:4$ و $S/Cs=3/5:1$) ۶۲
- شکل ۳-۳: اثر S/Cs بر رهائش دارو در HLB و S_{mix}/Oil ثابت ($HLB=8$ و $S_{mix}/Oil=6:4$) ۶۳
- شکل ۴-۳: اثر S_{mix}/Oil بر رهائش دارو در HLB و S/Cs ثابت ($HLB=8$ و $S/Cs=3/5:1$) ۶۴
- شکل ۵-۳: برهم‌کنش متغیرها بر روی پاسخ رهائش الف) $HLB=8$ ، ب) $S/Cs=3/5:1$ و ج) $S_{mix}/Oil=6:4$ ۶۶
- شکل ۶-۳: نمودارهای رهائش برحسب الف) S/Cs و HLB ب) HLB و S_{mix}/Oil ۶۸
- شکل ۷-۳: منحنی‌های رهائش برحسب الف) HLB و S/Cs ب) HLB و S_{mix}/Oil ۶۹
- شکل ۸-۳: نمودار داروی رهائش یافته از فرمولبندی‌ها بر حسب زمان الف) فرمولبندی‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ ب) فرمولبندی‌های ۵، ۶، ۷ و ۸ ج) فرمولبندی‌های ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ د) فرمولبندی‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ ه) فرمولبندی‌های ۱۷، ۱۸، ۱۹ و ۲۰ ۷۰

- ۷۴ شکل ۳-۹: مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست بر حسب زمان از فرمولبندی‌های الف) ۱، ۲، ۳ و ۴ (ب) ۵، ۶، ۷ و ۸ (ج) ۹، ۱۰، ۱۱ و ۱۲ (د) ۱۳، ۱۴، ۱۵ و ۱۶ (ه) ۱۷، ۱۸، ۱۹ و ۲۰
- ۷۵ شکل ۳-۱۰: اثر HLB بر سرعت عبور پوستی دارو در S_{mix}/Oil و S/Cs ثابت ($S_{mix}/Oil=۶:۴$) و $(S/Cs=۳/۵:۱)$
- ۷۷ شکل ۳-۱۱: اثر S/Cs بر عبور پوستی در HLB و S_{mix}/Oil ثابت ($HLB=۸$ و $S_{mix}/Oil=۶:۴$)
- ۷۸ شکل ۳-۱۲: اثر S_{mix}/Oil بر عبور پوستی در HLB و S/Cs ثابت ($HLB=۸$ و $S/Cs=۳/۵:۱$)
- ۸۱ شکل ۳-۱۳: برهم‌کنش متغیرها بر روی عبور پوستی الف) $(S_{mix}/Oil=۶:۴)$ ، ب) $(S/Cs=۳/۵:۱)$ و ج) $HLB=۸$
- ۸۳ شکل ۳-۱۴: نمودارهای سطح سرعت نفوذ پوستی بر حسب الف) HLB و S/CS ؛ ب) HLB و S_{mix}/Oil
- ۸۴ شکل ۳-۱۵: کانتورهای سرعت عبور پوستی بر حسب الف) HLB و S/Cs ؛ ب) HLB و S_{mix}/Oil
- ۸۵ شکل ۳-۱۶: ترکیب بهینه ارایه شده توسط نرم افزار
- ۸۶ شکل ۳-۱۷: نمودارهای فرمولبندی بهینه الف) مقدار تجمعی داروی آزاد شده؛ ب) مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست
- ۸۷ شکل ۳-۱۸: نمودارهای فرمولبندی انتخابی الف) مقدار تجمعی داروی آزاد شده؛ ب) مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست
- ۸۸ شکل ۳-۱۹: مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست برای محلول دارو
- ۹۰ شکل ۳-۲۰: اندازه ذرات میکرو امولسیون الف) پراکندگی نور توسط ذرات؛ ب) درصد حجم اشغالی
- ۹۱ شکل ۳-۲۱: نمودار تجمعی داروی عبوری از پوست بر حسب زمان
- ۹۲ شکل ۳-۲۲: نمودار پیچ میکرو امولسیونی الف) مقدار تجمعی داروی آزاد شده، ب) مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست

فصل اول

مقدمه

فصل ۱

مقدمه

تحقیق در زمینه تولید شکل‌های متنوعی از یک دارو با کارایی بالاتر همواره مورد توجه مجامع علمی بوده است. اما آغاز فعالیت در مسیر دارورسانی به بعد از جنگ جهانی دوم برمی‌گردد. در دهه‌ی ۶۰ و ۷۰ میلادی توجه به سرمایه‌گذاری در زمینه کشف داروهای جدید باعث گرایش به اصلاح و عرضه فرمولبندی‌هایی با کارکرد بهتر و هزینه کمتر شد. تشکیل شرکت ALZA در دهه‌ی ۱۹۶۰ تحولی بزرگ در سرآغاز این حرکت به شمار می‌آید [۱-۳]. از دهه‌ی ۱۹۸۰ با عرضه داروهای بسیاری با منشا زیست فناوری موج توجه به سامانه‌های نوین دارورسانی در صنایع آغاز شد.

اگر شکل‌های متفاوت دارویی را بر مبنای راه تجویز طبقه بندی کنیم، راه پوستی جزء قدیمی‌ترین راه‌های تجویز داروها است. سابقه تاریخی استفاده از پوست به‌عنوان راه مصرف دارو به هزاران سال پیش باز می‌گردد. پوست بزرگ‌ترین عضو بدن انسان است که دارورسانی بدون درد را امکان پذیر می‌سازد [۲]. سامانه‌های دارورسانی تراپوستی در حال حاضر یک جایگزین مناسب برای سامانه‌های دارورسانی خوراکی و تزریقی هستند.

در حال حاضر فرمولبندی‌های مختلفی از داروها در شکل‌های مختلف برای دارورسانی تراپوستی تهیه می‌شوند. اولین این سامانه‌ها پچ^۱ سه روزه اسکوپولامین برای عوارض ناشی از مسافرت بود، که در سال ۱۹۷۹ توسط سازمان دارو و غذای آمریکا تایید شد. پس از مدتی نیز پچ نیکوتین برای ترک اعتیاد مورد تایید قرار گرفت که مورد استقبال گسترده عموم واقع شد. هم اکنون بیش از

¹Patch

۱۹ دارو به صورت پچ‌های تراپوستی توسط سازمان دارو و غذای آمریکا تایید شده‌اند که شامل: استرادیول، فنتانیل، لیدو کابین، تستوسترون و غیره است [۴-۲].

۱-۱ ساختار پوست

۱-۱-۱ لایه شاخی^۱

پوست، خارجی‌ترین عضو چند لایه بدن، به‌عنوان سد عمل می‌کند که از نفوذ مواد خارجی از محیط بیرونی به بدن جلوگیری می‌کند (شکل ۱-۱). خارجی‌ترین لایه پوست، لایه شاخی است که حاوی مقدار کمی آب است. این لایه از ۱۰ تا ۳۰ ردیف از سلول‌های مرده موسوم به کورنئوسیت تشکیل شده‌است که بین لایه‌های چربی که به طور کووالانسی به یکدیگر متصل شده‌اند قرار گرفته‌اند [۵]. کورنئوسیت‌ها سلول‌های مرده، تخت، حاوی کراتین و بدون هسته هستند. درمقایسه با دیگر غشاهای زیستی که عمدتاً از فسفولیپیدها تشکیل یافته‌اند، چربی لایه شاخی بیشتر شامل سرامیدها، کلسترول، اسیدهای چرب آزاد و کلستریل سولفات است که به‌صورت ساختار دولایه منظمی بین کورنئوسیت‌ها قرار گرفته است [۶].

۱-۱-۲ اپیدرم^۲

بلافاصله پس از لایه شاخی، اپیدرم قرار دارد که شامل کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها و سلول‌های لانگرهانس^۳ است که مورد آخر مسئول پاسخ ایمنی است [۶].

¹Stratum Corneum

²Epiderm

³Langerhans