

چکیده

امروزه انواع سامانه‌های دارورسانی تراپوستی شامل سامانه‌های مورد استفاده در صنایع دارویی، آرایشی-بهداشتی و صنایع غذایی وارد بازار شده‌اند، که در صنایع غذایی می‌توان از سامانه‌های تراپوستی حاوی مواد انرژی‌زا و ویتامین‌ها نام برد. در این پژوهش، سامانه تراپوستی دارو در چسب مواد انرژی‌زا از دو ماده کافئین و پنتوتنیک اسید تهیه شدند. برای بررسی اثر عاملیت چسب بر روی رهایش و خواص چسبندگی نمونه‌ها شامل مقاومت پوستگی و چسبناکی، سامانه‌هایی با ترکیب درصد ثابت از کافئین و پنتوتنیک اسید (ویتامین ب5) در چسب حساس به فشار آکرلیکی بدون عامل و چسب‌های حساس به فشار با عاملیت‌های کربوکسیل و هیدروکسیل با ترکیب درصد یکسان آماده شدند. از اتیلن گلیکول به عنوان افزایش‌دهنده نفوذ به میزان هفتاد و پنج درصد نسبت به وزن جامد چسب در تمامی فرمول‌بندی‌ها استفاده شد. نتایج نشان می‌داد، نمونه‌ای که دارای چسب با گروه عاملی کربوکسیل است، از بیشترین میزان خواص چسبندگی برخوردار بوده و کمترین مقدار رهایش دارو را از خود نشان می‌دهد. همچنین تاثیر اتیلن گلیکول بر روی رهایش و خواص چسبندگی نمونه حاوی چسب آکرلیکی با گروه عاملی کربوکسیل بررسی شد، که نتایج حاکی از آنست که با افزایش میزان اتیلن گلیکول، رهایش کافئین و ویتامین ب5 افزایش یافته و خواص چسبندگی نمونه‌ها کاهش می‌یابد. درانتها، میزان بارگذاری اولیه کافئین و ویتامین ب5 در نمونه دارای چسب آکرلیکی با عاملیت کربوکسیل افزایش یافت و نتیجه حاصل شد که با افزایش بارگذاری اولیه میزان رهایش، افزایش و خواص چسبندگی، کاهش می‌یابد.

فصل اول

مقدمه

1-1- تعریف صورت مسئله

مطالعات اولیه در مورد سامانه‌های دارورسانی تراپوستی از سال 1950 آغاز شد، ولی عرضه محصولات تجاری به بازار به دهه 1970-1980 باز می‌گردد. مزایای این سامانه عبارتند از حذف متابولیسم عبور اولیه کبدی، حذف تماس با شرایط بیولوژیکی و مواد شیمیایی گوارشی، کاهش یا حذف اتفاقات نامطلوب، بهبود پذیرش بیمار و توانایی برای فراهم ساختن یک سامانه کنترل دارورسانی برای داروهایی با نیمه‌عمر کوتاه و پنجره درمانی باریک. وجود برخی از فاکتورهای محدودکننده موجب گردیده که تا به حال نیتروگلیسرین، اسکوپل‌آمین، کلنیدین، استروژن، تسترون، نیکوتین، لیدوکائین، فنتانیل و اکسی‌بوتین وارد بازار شوند (جدول 1-1). عمده عوامل محدودکننده عبارتند از حساسیت‌های پوستی، زمان تاخیر ناشی از عبور پوست، وابستگی جذب به موضع کاربرد، نوع پوست و سن بیمار و میزان چسبندگی سامانه به پوست [1-4].

با توجه به مطالعات گروه مشاورین بوستن هزینه تولید یک دارو 500 میلیون دلار در مدت 15 سال می‌باشد درحالی‌که تهیه یک سامانه تراپوستی از داروهای شناخته شده طی 4 تا 8 سال با هزینه‌ای در حدود 10-15 میلیون دلار انجام می‌پذیرد. لذا شرکت‌های داروسازی تلاش‌های زیادی برای رفع یا کاهش این محدودیت‌ها به منظور ورود محصولات جدید به بازار کرده‌اند (جدول 1-1) [1-4].

جدول 1-1- فروش پچ های تراپوستی در آمریکا [3]

فروش پچ های تراپوستی در آمریکا		
ماده موثره	اثر	فروش سال 2004 (میلیون دلار)
فنتانیل	ضد درد	1500
لیددم	ضد دردهای عصبی	421
استروژن / پروژسترون	ضد عوارض ناشی از یائسگی	285
اتینیل	جلوگیری از بارداری	466
کلیدین	ضد افزایش فشار خون	203
نیکوتین	ترک سیگار	150
تستسترون	محرک غده جنسی	62
نیتروگلیسرین	ضد انژین	76
اکسی بوتین	جلوگیری از بی اختیاری ادرار	50
اسکوپل آمین	بیماری های حرکتی	27
مجموع		3240

با توجه به پیشرفت های روزافزون در صنایع مختلف و سروکار داشتن افراد وابسته به این صنایع با شرایط حساس و اضطراری کاری، به منظور حل مشکلات و اتفاقات غیرمترقبه که نیاز به صرف انرژی برای طولانی مدت دارد، تمایل به مواد انرژی زا که خستگی را کاهش داده و باعث افزایش هوشیاری گردد، رو به گسترش است. تاکنون این مواد انرژی زا در محصولات بصورت قرص و نوشیدنی ها استفاده می شده اند. از جمله مضرات نوشیدنی های انرژی زا می توان به مواردی همچون افزایش گاز روده، بی خوابی، اختلال در الکترولیت های بدن، افزایش فشارخون، کم آبی و نیز تمامی مضرات دیگر نوشابه های گازدار اشاره کرد. در قرص های انرژی زا نیز پس از مصرف و عبور اولیه کبدی میزان زیادی از ماده موثر آن ها از بین رفته و جهت تامین میزان مورد نیاز بدن، لازم است از ابتدا میزان بیشتری از این مواد را در فرمول بندی ها استفاده کرد. مزیت پچ پوستی حاوی مواد انرژی زا تداوم تحویل این مواد به بدن برای مدت طولانی است بطوریکه مزاحمتی برای فعالیت های فرد در شرایط مختلف نداشته و بلافاصله پس از کاربرد وظیفه خود را ایفا می کند. علاوه بر آن، به دلیل کوچک بودن و سهولت مصرف، امکان جاسازی آن در جعبه کمک های اولیه برای افراد با فعالیت های سخت بدنی همچون کارگران

معادن و امدادگران در هنگام بروز حوادث و بلایای طبیعی همچون زلزله وجود دارد. همچنین می‌توان از این سامانه در صنایع دریایی و نظامی بهره برد.

1-2-اهداف و دلایل پروژه

بدلیل مطالب یادشده در مورد مزیت سامانه‌های دارورسانی تراپوستی و اهمیت ساخت سامانه‌ای که بتواند مواد انرژی‌زا را به بدن برساند، در این پروژه دو ماده کافئین و ویتامین ب5 انتخاب و تاثیر عاملیت چسب‌های حساس به فشار آکریلیکی بر روی رهایش و خواص چسبندگی این سامانه مورد بررسی قرار گرفت. همچنین تاثیر اتیلن‌گلیکول به‌عنوان افزاینده‌نفوذ و نیز افزایش میزان بارگذاری اولیه دارو بر روی رهایش و خواص چسبندگی کافئین و ویتامین ب5 بررسی شدند.

1-3-محتوای فصل های بعد

در ادامه، در فصل دوم مروری بر مطالعات انجام شده در مورد انواع سامانه‌های تراپوستی، ساختار پوست، اجزای اصلی یک سامانه تراپوستی و نحوه ساخت آن آورده خواهد شد. در فصل سوم بخش تجربی پروژه شامل تجهیزات، مواد و روش‌های آزمایشگاهی شرح داده خواهند شد. در فصل چهارم نتایج بدست آمده و تجزیه و تحلیل آنها ارائه می‌شود و در فصل پنجم جمع‌بندی نتایج و پیشنهادهایی جهت ادامه کار آورده می‌شود.

فصل دوم

مروری بر مطالعات انجام شده

2-1- مقدمه‌ای در مورد سامانه دارورسانی تراپوستی

تحقیق جهت ابداع اشکال دارویی همواره مورد توجه مجامع علمی بوده است. اما آغاز فعالیت دارورسانی در این مسیر به بعد از جنگ جهانی دوم بازمی‌گردد. در دهه‌ی 60 و 70 مسایل اقتصادی سرمایه‌گذاری در زمینه کشف داروهای جدید باعث گرایش به اصلاح و عرضه فرمول‌بندی‌هایی با کارکرد بهتر و هزینه کمتر شده‌است. تشکیل شرکت ALZA در دهه‌ی 1960 تحولی عمده در سر آغاز این حرکت به شمار می‌آید. از دهه‌ی 1990 با عرضه داروهای بسیاری با منشا بیوتکنولوژی، موج توجه به سامانه‌های نوین دارورسانی آغاز شد [4-6].

هم‌اکنون، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (پچ‌ها) یک جایگزین مناسب برای سامانه‌های دارورسانی خوراکی و تزریقی هستند. امروزه فرمول‌بندی‌های مختلفی از داروها در شکل‌های مختلف به صورت دارورسانی تراپوستی تهیه می‌شوند. اولین سامانه تراپوستی، پچ سه‌روزه اسکوپل‌آمین برای بیماران حرکتی بود که در سال 1979 توسط سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA)¹ تایید شد. پس از مدتی نیز پچ نیکوتین به عنوان سامانه تراپوستی موثر مورد تایید قرار گرفت که بطور گسترده‌ای مورد استقبال عموم واقع شد. هم‌اکنون بیش از 19 دارو به صورت سامانه تراپوستی توسط سازمان دارو و غذای آمریکا تایید شده‌اند. [4-7].

¹. Food and drug administration

مطالعه اجمالی تاریخچه انواع اشکال دارویی حاکی از این واقعیت است که بسیاری از اشکال دارویی امروزی، لاقلاً به شکل ابتدایی آن از سال‌ها قبل وجود داشته و مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند. اگر اشکال دارویی را بر مبنای تجویز رده‌بندی کنیم، راه پوستی جزو قدیمی‌ترین راه‌های تجویز دارو است. انسان‌های اولیه با مشاهده حیوانات و عکس‌العمل آن‌ها در مقابل زخم‌های پوست به این واقعیت پی بردند که حیوانات مختلف برای التیام زخم‌های خود ناحیه آسیب دیده را با زبان و آب دهان خود تمیز می‌کنند. برخی از حیوانات، بطور غریزی جهت تسریع التیام زخم‌های پوستی، پوست خود را به خاک رس می‌مالند. بر مبنای همین مشاهدات و تجارب بدست آمده توسط خود انسان، مشمع‌ها که به زبان فرانسه EMPLATRES و به زبان انگلیسی PLASTERS نامیده می‌شوند از زمان‌های قدیم و حتی قبل از میلاد مسیح مورد استفاده قرار می‌گرفته‌اند [8].

به هر تقدیر، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی با الهام از مشمع‌های قدیمی، به تدریج تکامل بیشتری یافته و در حال حاضر، پوست به‌عنوان یکی از راه‌های بسیار مناسب برای تجویز داروها بمنظور اثرات موضعی یا سیستمیک است.

هرچند سامانه‌های گوناگون با مکانیسم‌های متفاوت در بازار دارویی وجود دارند ولی به‌طور کلی یک سامانه‌ی دارویی پوستی از قسمت‌های زیر تشکیل یافته است:

- مخزن دارو که محتوی دارو بصورت محلول یا پراکنده در یک پایه پلیمری یا یک حلال است.
- غشاء کنترل‌کننده رهش دارو با ضخامتی در حدود میلی‌متر و با منافذی بین چند آنگستروم تا چند میکرومتر که از پلیمرهای مختلف تهیه شده است.

- لایه‌های محافظ خارجی و داخلی به منظور محافظت سامانه در برابر عوامل خارجی مخصوصاً رطوبت نسبی محیط هستند که در هنگام استفاده، لایه محافظ داخلی از سامانه جدا شده و سامانه عیناً مثل چسب مخصوص زخم در ناحیه مورد نظر چسبانیده می‌شود [9].

مهمترین مزایای سامانه‌های دارورسانی تراپوستی در مقایسه با سایر راه‌های تجویز عبارتند از:

- سهولت استفاده، عدم نیاز به وسایل جانبی نظیر قاشق، آب، سرنگ مخصوصاً در بیمارانی که مشکل بلع دارند.
- عدم ایجاد درد هنگام نصب سیستم بر روی پوست در مقایسه با راه تزریقی؛
- اجتناب از خطرات تزریق مخصوصاً تزریق داخل وریدی؛
- اجتناب از شرایط متغیر جذب و متابولیسم در مقایسه با روش خوراکی؛
- امکان تجویز دارو با نیمه‌عمر بیولوژیکی کوتاه؛
- اجتناب از عبور اولیه کبدی؛

- کاهش احتمال ورود دارو با دوز بالا به سامانه گردش خون در مقایسه با داروهای آهسته رهش خوراکی و تزریقی؛

- آزاد شدن پیوسته و کنترل شده دارو؛

- عدم نیاز به رژیم غذایی خاص؛

- امکان قطع درمان در هر لحظه که با برداشتن سامانه از سطح پوست عملی می شود.

مهمترین معایب سامانه های دارورسانی تراپوستی (TDDS) عبارتند از:

- کاربرد محدود به علت تحریک احتمالی پوست یا عدم توانایی دارو در نفوذ به اعماق پوست و ورود به گردش عمومی خون؛

- دوز داروی مصرفی نباید از چند میلی گرم در روز بیشتر باشد.

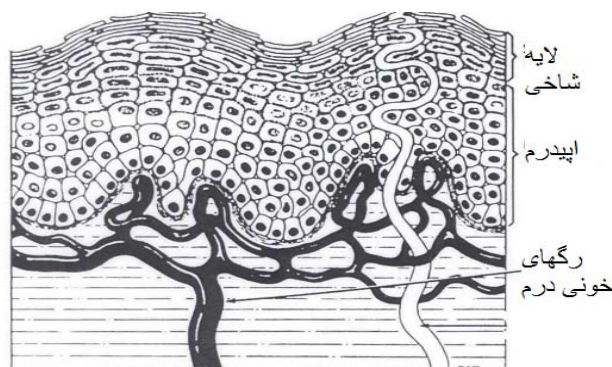
- یکسان نبودن چسبندگی سامانه بر حسب ناحیه و نوع پوست؛

- بالا بودن نسبی قیمت در مقایسه با دوز مشابهی از دارو به شکل خوراکی [10].

2-2- ساختار پوست

پوست در دسترس ترین عضو بدن بوده و وظایف متعددی از جمله نگهداری و حفاظت مایعات و نسوج بدن و حفاظت در مقابل عوامل خارجی برعهده دارد. علاوه بر این به علت وسعت زیاد، می تواند به عنوان راهی برای تجویز داروها، با اهداف موضعی و سیستمیک بکار رود [11].

پوست از سه لایه اصلی تشکیل شده است که به ترتیب عبارتند از لایه شاخی، اپیدرم و درم. شکل 1-2 سه قسمت اصلی پوست را نشان می دهد.



شکل 2-1- لایه های مختلف پوست [12].

2-2-1- لایه‌ی شاخی

خارجی‌ترین لایه پوست، لایه شاخی، خود دارای چندین لایه است و حاوی غلظت کمی از آب می‌باشد. طبقه شاخی بطور متوسط از 15-20 لایه سلولی مرده، مملو از کراتین و فاقد متابولیزم تشکیل شده‌است. علی‌رغم ضخامت کم لایه شاخی (10-20 میکرومتر در حالت خشک)، این لایه موثرترین مانع در مقابل عبور مواد از خارج به داخل یا داخل به خارج می‌باشد. در مقایسه با دیگر غشاهای بیولوژیکی که عمدتاً از فسفولیپیدها تشکیل یافته‌اند، لایه شاخی عمدتاً شامل سرامیدها، کلسترول، اسیدهای چرب آزاد و کلسترول سولفات می‌باشد [11]. در گذشته، اکثر محققین بر این باور بودند که راه عمده عبور داروها از طبقه شاخی از مسیر درون‌سلولی^۱ می‌باشد. به مرور زمان و با روشن‌تر شدن ساختار و خصوصیات فیزیکی-شیمیایی طبقه شاخی و از طریق آزمایش‌های مستقیم و غیر مستقیم متعدد، محققین به این نتیجه رسیدند که مسیر عبور اکثر داروها از طریق بین‌سلولی^۲ می‌باشد. این پدیده در مورد داروهای متعددی در آزمایشگاه بررسی و روند آن تایید شده‌است [11].

2-2-2- اپیدرم

این لایه بلافاصله پس از لایه شاخی قرار دارد که شامل کراتینوسیت‌ها، ملانوسیت‌ها و سلول‌های لانگرهانس است که مورد آخر مسئول پاسخ ایمنی می‌باشد [11].

2-3-2- درم

پس از اپیدرم، درم قرار دارد که مسئول تامین مواد غذایی و محافظت از لایه اپیدرم می‌باشد و دارای فیبرهای کلاژن است. بطور کلی، درم دارای سلول‌های مختلفی است که بافت هم‌بند و رنگدانه‌ها را می‌سازند. در لایه اپیدرم فولیکول‌های مو و غدد عرق وجود دارند [11].

2-3- جذب پوستی

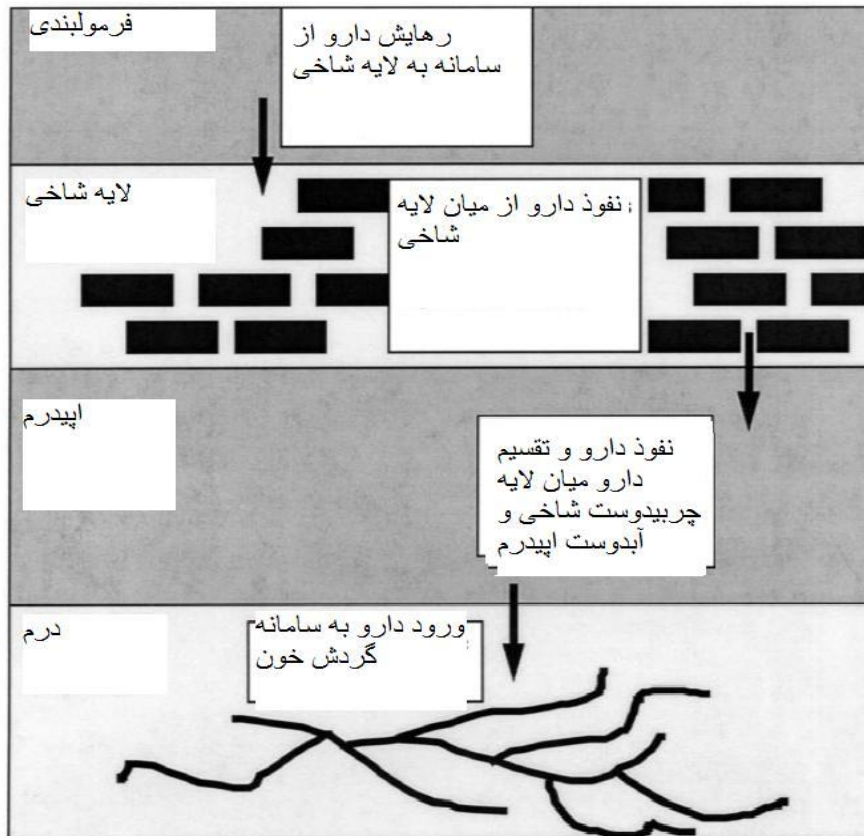
جذب پوستی شامل انتقال دارو از حامل به پوست، انتشار و توزیع دارو در پوست و نهایتاً رسیدن به گردش خون است.

¹. Intercellular channel

². Intracellular

یکی از موانع عمده در رساندن دارو از طریق پوست، توانایی اندک ترکیبات برای نفوذ از دو لایه ماتریس لیپیدی و کراتینی است. عبور از لایه شاخی منجر به افزایش نفوذ آب و سایر مولکول‌ها می‌شود. نفوذ یک ماده به درون پوست، عمدتاً به خواص فیزیکی و شیمیایی مانند چربی دوستی و اندازه بستگی دارد [13].

نفوذ از طریق پوست می‌تواند هم از طریق مسیر اپیدرمی و هم از طریق غدد عرق یا فولیکول‌های مو انجام شود. عوامل متعددی بر روی نفوذ ترکیب از پوست اثر دارند. نفوذ به غلظت دارو و حلالیت نسبی آن در حامل و پوست بستگی دارد. فاکتور دیگر، توانایی دارو برای توزیع در لایه‌های مختلف پوست است [13]. شکل 2-2 نحوه دارورسانی به پوست توسط سامانه تراپوستی را نشان می‌دهد.



شکل 2-2-نمایی از نحوه دارورسانی به پوست توسط سامانه تراپوستی [12].

2-4- انواع سامانه‌های دارو رسانی تراپوستی

سامانه‌های دارورسانی تراپوستی را از نظر ساختاری می‌توان به سه گروه اصلی ماتریسی، مخزنی و دارو در چسب تقسیم‌بندی کرد [14].

2-4-1- سامانه مخزنی

در این سامانه مخزن دارو بین غشاء پلیمری کنترل‌کننده سرعت رهایش و یک پشت‌لایه قرار می‌گیرد. محتویات بخش مخزن می‌تواند بصورت مایع یا ژل باشد. ذرات دارو به طور یکنواخت در یک ماتریس پلیمری، همانند پلی‌ایزوبوتیلن و یک حلال رهایش‌پذیر مانند یک الکل، پراکنده شده است. غشاء کنترل‌کننده سرعت می‌تواند یک غشاء پلیمری متخلخل مانند اتیل وینیل استات با تخلخلی در حد میکرو یا نانو برای کنترل رهایش دارو باشد. روی این غشاء یک چسب تماسی مانند چسب سیلیکونی قرار می‌گیرد. تنظیم سرعت رهایش در این سامانه می‌تواند با تغییر دادن نسبت اجزای فرمول‌بندی مخزن، ضریب نفوذپذیری یا ضخامت غشاء و یا هر سه مورد یاد شده، انجام گردد. اگرچه در این سامانه بدلیل وجود غشاء سرعت رهایش ثابت است و بطور معمول انتقال دارو به خون تحت کنترل سامانه می‌باشد، اما در آن احتمال رهایش ناگهانی دارو بدلیل نقص در غشاء یا پارگی آن و در نتیجه رسیدن غلظت خونی دارو به حد سمی وجود دارد. وجود لایه‌های متعدد پشت‌لایه، مخزن، غشاء، چسب و لایه‌ی محافظ در سامانه مخزنی از ظرافت و هماهنگی آن با پوست می‌کاهد. از طرف دیگر برای درزگیری مخزن مایع باید اندازه لایه‌های غشاء، چسب و پشت‌لایه بزرگ‌تر از لایه مخزن باشند که باعث بزرگ شدن اندازه پیچ می‌شود. سرعت رهایش دارو از سامانه مخزنی بوسیله‌ی معادله‌ی زیر تعیین می‌شود:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{m/r} K_{a/m} D_a D_m}{K_{m/r} D_m h_a + K_{a/m} D_a h_m} C_R \quad (1)$$

C_R غلظت دارو در بخش مخزن، $K_{m/r}$ و $K_{a/m}$ بترتیب ضرائب مربوط به تقسیم بین سطحی دارو از مخزن به غشاء و از غشاء به چسب؛ D_a و D_m ضرائب نفوذ به ترتیب در لایه غشاء و چسب؛ و h_a و h_m بترتیب ضخامت لایه غشاء و چسب می‌باشند. در مورد غشاهای با تخلخل میکرو باید تخلخل و پیچ و خم مسیر نفوذ غشاء در محاسبه مقادیر ضرائب نفوذ و ضخامت غشاء در نظر گرفته شوند [14 - 16].

2-4-2- سامانه ماتریسی

در پیچ‌های ماتریسی، دارو در یک ماتریس از پلیمرهای آب‌گریز مانند، پلی‌وینیل کلراید، پلی‌دی‌متیل سیلوکسان و یا پلیمرهای آب‌دوست، همانند پلی‌وینیل‌پیرولیدین، پلی‌وینیل‌الکل، هیدروژل‌ها از خانواده ژلاتین، مخلوط پلی‌وینیل‌پیرولیدین و پلی‌اتیلن‌اکساید حل می‌شود.

این سامانه دارای دو ویژگی ساختاری متفاوت با سامانه مخزنی است:

-مخزن دارو به شکل نیمه‌جامد است.

-لایه غشا ندارد.

طراحی این سامانه نسبت به انواع دیگر ساده‌تر است و در ابتدایی‌ترین شکل آن یک ژل حاوی دارو به کمک نواری از چسب در پیرامون آن در تماس مستقیم با پوست قرار می‌گیرد. در یک سامانه تراپوستی حقیقی دارو و افزودنی‌ها با لایه چسب، تماسی نمی‌یابند و بنابراین از پیچیدگی‌های فرمول‌بندی ناشی از برهم‌کنش افزودنی‌ها با چسب تا حدود زیادی اجتناب می‌شود.

سرعت رهایش در این سامانه تحت کنترل نفوذ در ماتریس پلیمری نیمه‌جامد است و با گذشت زمان کاهش می‌یابد. در سامانه ماتریسی سرعت دارورسانی برخلاف سامانه مخزنی بوسیله پوست کنترل می‌شود. در این نوع سامانه، همانند انواع دیگر، از افزودنی‌ها برای اصلاح لایه شاخی و سرعت دارورسانی استفاده می‌شود. البته از آنجا که نیاز به سازگاری افزودنی‌ها و چسب وجود ندارد انتخاب آن‌ها آسان‌تر است. با توجه به جدابودن لایه چسب از ماتریس، مساحت سطح کلی پیچ بزرگ‌تر از ماتریس پلیمری در نظر گرفته می‌شود. معادله سرعت رهایش دارو از سامانه ماتریسی براساس قانون اول یا دوم فیک است [17 و 14].

2-4-3- سامانه چسبی

سامانه چسبی نوعی سامانه‌ی تراپوستی می‌باشد که دارو و مابقی مواد افزودنی در یک چسب تماسی قرار گرفته‌اند. این چسب نقش کنترل رهایش دارو از سامانه و نگهداری آن روی پوست را دارد لذا فرمول‌بندی این سامانه نسبت به انواع دیگر دارای پیچیدگی بیشتر خواهد بود اما نسبت به آن‌ها از نظر کوچک‌تر بودن، ظاهر زیباتر، هماهنگی بیشتر با پوست، ساختار نازک‌تر و منعطف‌تر و بیمار پسندتری دارد.

عیب عمده این سامانه مانند سامانه ماتریسی، ثابت نبودن سرعت رهایش در مدت زمان مصرف است؛ زیرا با گذشت زمان ضخامت لایه نفوذ دارو افزایش می‌یابد و رهایش از الگوی $(Q-t^{1/2})$ پیروی می‌کند. البته در صورتیکه فرمول‌بندی حاوی ذرات معلق یا دارای ساختار چندلایه باشد، غلظت داروی محلول دیرتر تحت

تأثیر قرار می‌گیرد و دوره زمانی دارورسانی افزایش می‌یابد. همچنین با افزایش محتوای کلی دارو در فرمول‌بندی ممکن است بتوان تا حدودی کوتاه‌بودن زمان دارورسانی را جبران کرد که همراه با کاهش بازده دارورسانی می‌باشد. در این سامانه با طراحی مناسب فرمول‌بندی لایه‌ها، امکان جلوگیری از افت سریع غلظت دارو در ماتریس فراهم می‌شود تا جایی که در تئوری می‌توان به سرعت رهایش ثابت رسید. لازم به یادآوری است که هر چه ضریب تقسیم بین سطحی دارو بین لایه‌های مختلف بیشتر به سمت یک میل کند سامانه به حالت چسبی یک لایه نزدیکتر می‌شود. لایه‌های مختلف چسب ممکن است به وسیله غشاء، که می‌تواند یک لایه چسب بدون دارو باشد، از هم جدا شده باشند. در این صورت سرعت رهایش به وسیله معادله زیر بیان می‌شود:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{K_{a/r} D_a}{h_a(t)} L_d(h_a) \quad (2)$$

$K_{a/r}$ ضریب تقسیم بین سطحی دارو از مخزن به غشاء (لایه چسب بدون دارو)، D_a ضریب نفوذ در لایه چسب، $h_a(t)$ ضخامت لایه نفوذی چسب است که تابع زمان می‌باشد و $L_d(h_a)$ محتوای دارو برای هر h_a است [18] و [14].

2-5- اجزاء تشکیل‌دهنده سامانه‌های دارورسانی تراپوستی

2-5-1- لایه محافظ

این لایه از پچ در طول ذخیره‌سازی حفاظت می‌کند. لایه محافظ قبل از استفاده برداشته می‌شود [19].

2-5-2- دارو

داروهای مورد استفاده در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی باید دارای ویژگی‌هایی از قبیل؛ دوز روزانه کمتر از 20 میلی‌گرم، آب‌دوستی و چربی‌دوستی مناسب و وزن مولکولی کمتر از 500 دالتون باشند. همچنین بطور مستقیم سبب تحریک پوست نگردند [13].

2-5-3- چسب

از چسب برای نگهداشتن اجزای سامانه در کنار هم در طول زمانی که روی پوست چسبیده‌اند، بکار می‌رود. کلیه سامانه‌های تراپوستی حاوی چسب‌های حساس به فشار برای نگه‌داشتن سامانه روی پوست می‌باشند. چسب‌های تراپوستی موادی هستند که با اعمال نیروی کمی بر روی سطح موردنظر می‌چسبند و در هنگام کنده

شدن هیچ باقیمانده‌ای از خود به جا نمی‌گذارند. انتخاب چسب‌های حساس به فشار برای سامانه‌های تراپوستی ساده نمی‌باشد. زیرا این مواد از جنبه‌های مختلف می‌بایستی خواسته‌های موردنظر یک سامانه تراپوستی از جمله حساسیت‌زا نبودن برای پوست، فاقد باقیمانده پس از کنده‌شدن از پوست، و سهولت جداشدن از پوست بدون هرگونه دردی را تأمین نمایند. همچنین این مواد باید دارای خواص شیمی-فیزیکی مناسب از جمله حلالیت مناسب دارو باشند. معمولاً چسب‌های انتخابی برای این سامانه‌ها از پایه اکریلیک، سیلیکون و پلی‌ایزوبوتیلن هستند [20-22].

2-5-4-غشاء

غشاء، رهایش دارو از پچ‌های مخزنی و چند لایه را کنترل می‌کند و معمولاً از جنس پلی‌ایزوبوتیلن، پلی‌پروپیلن و اتیلن‌وینیل استات است [18].

2-5-5-پشت لایه

پشت‌لایه در مدت انبارداری و مصرف از فرمول‌بندی محافظت می‌نماید. این لایه دورترین لایه نسبت به پوست بوده و لایه بیرونی را هنگام مصرف تشکیل می‌دهد. انتخاب ماده پشت‌لایه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا بر سرعت دارورسانی، چسبندگی، راحتی استعمال و ظاهر سامانه تراپوستی اثر می‌گذارد. طیف وسیعی از مواد پلیمری می‌توانند برای ساخت پشت‌لایه مناسب باشند، اغلب پلی‌اتیلن ترفتالات به خاطر داشتن مقاومت زیاد در برابر جذب دارو ترجیح داده می‌شود. ویژگی‌های اصلی لازم برای مواد پشت‌لایه می‌توانند برحسب طراحی سامانه تغییر کنند. بطور مثال برای سامانه‌های مخزنی، سطح داخلی پشت‌لایه باید قابلیت درزگیری با یک فیلم یا مخزنی دیگر را داشته باشد، تا بتواند محتویات مخزن دارو (به شکل مایع یا نیمه جامد) را نگه دارد. در سامانه‌های ماتریسی به دلیل اینکه پشت‌لایه با ماتریس چسبناک در تماس است، ویژگی‌های سطحی آن باید طوری باشند که با ماتریس چسبندگی کافی داشته باشد. برای پرهیز از داشتن پس‌مانده، لازم است چسبندگی چسب به پشت‌لایه به مراتب بیش از چسبندگی چسب به پوست باشد [23 و 24].

2-6-ناحیه مورد استفاده

پوست ناحیه مورد استفاده بایستی کاملاً سالم، بدون خراش، عاری از مو یا دارای حداقل تعداد مو، بدون آثار تحریک پوستی و زخم باشد. در غالب موارد، ناحیه‌ی مورد استفاده در بروشور یا روی بسته‌بندی درج می‌شود ولی اگر چنانچه هیچگونه اطلاعاتی در این زمینه ارائه نشده باشد، ناحیه خارجی بازو، شکم، ران و قسمت فوقانی

نشیمنگاه نواحی مناسبی هستند [25]. در جدول 1-2 نواحی پیشنهاد شده برای چسباندن برخی از پچها آورده شده است.

جدول 1-2-نواحی پیشنهاد شده برای چسباندن برخی از پچها [25]

نام تجاری	محل پیشنهادی برای چسباندن پچ
CATAPRESS TTS	بازو، سینه
DURAGESTIC	سینه، بازو، پهلو
NICOTROL	بازو، قسمت فوقانی نشیمنگاه
NITRO-DUR	سینه
TESTODERM-TTS	بازو، قسمت فوقانی نشیمنگاه، پهلو
TRANSDERM-SCOP	پشت گوش
VIVELLE-DOT	شکم، قسمت فوقانی نشیمنگاه

2-7- عوامل موثر بر رهائش دارو

با توجه به معادلات رهائش سامانه تراپوستی روشن می شود که اهمیت ضریب تقسیم بین سطحی، ضریب نفوذ، حلالیت، ضخامت لایه نفوذی و دیگر پارامترهای سامانه در کنترل رهائش دارو متفاوت است. در این بخش تاثیر این پارامترها بررسی می شود [26].

2-7-1- حلالیت در پلیمر

مراحل رهائش دارو در انواع مختلف سامانه ها شامل تفکیک ذره دارو از ساختمان بلورین خود، انحلال یا تقسیم آن در پلیمر (غشاء یا ماتریس) اطراف، نفوذ در پلیمر و در نهایت تقسیم شدن در محیط رهائش است. اگر پلیمر حاوی دارو بعنوان یک محلول جامد در نظر گرفته شود آنگاه حلالیت جزء مولی دارو در ترکیب پلیمر (\bar{C}_p) به شکل زیر بیان می شود:

$$\log \bar{C}_p = \log \frac{C_p}{C_p + X_p} = -\log r_p + \frac{\Delta H_d}{2.303 R} \frac{1}{T_m} - \frac{\Delta H_p^0}{2.303 R} \frac{1}{T_p} \quad (3)$$

C_p حلالیت دارو در پلیمر، X_p جزء مولی پلیمر، r_p ضریب فعالیت محلول دارو در پلیمر، ΔH_d انرژی لازم برای فرایند تفکیک مولکول‌های دارو از ساختار کریستالی، ΔH_s^p انرژی لازم برای فرایند احاطه شدن مولکول‌های دارو در ساختمان پلیمر، T_m دمای ذوب دارو و T_s دمای سامانه می‌باشد. تحت شرایط کنترل شده ترم‌های $\log r_p$ و $\frac{\Delta H_d}{2.303 R T_m} \frac{1}{T_m}$ برای یک نمونه ثابت بوده و معادله به شکل زیر ساده می‌شود [26 و 27]:

$$\log \bar{C}_p = \text{constant} - \frac{\Delta H_s^p}{2.303 R T_s} \frac{1}{T_s} \quad (4)$$

2-7-2- حلالیت در محلول رهایش

آزمایش نشان داده است که مقدار تجمعی رهایش داروی نورژستومت از یک غشای سیلیکونی با افزایش حلالیت آن در محیط رهایش افزایش می‌یابد. در پلیمرهای آبدوست (که با جذب محلول رهایش به وسیله ماتریس، نفوذ در حفرات یا کانال‌های آکنده از محلول اتفاق می‌افتد) به دلیل افزایش عمق مسیر نفوذ با زمان، سرعت رهایش با گذشت زمان در تمام دوره رهایش کاهش می‌یابد و پروفایل رهایش از الگوی $(Q-t^{1/2})$ پیروی می‌کند. مشاهده شده است که با افزایش حلالیت دارو سرعت رهایش در ابتدا افزایش و سپس کاهش می‌یابد [26].

در مورد سامانه‌های ماتریسی و دارو در چسب مشاهده شده است که در حلالیت‌های کم، کنترل رهایش دارو بوسیله فرایند تقسیم‌شدن بین سطحی در محیط رهایش انجام می‌شود و الگوی رهایش ثابت $(Q-t)$ وجود دارد. با افزایش حلالیت دارو در محیط رهایش، فرایند نفوذ در ماتریس پلیمر مکانیزم غالب، رهایش کنترل شده، الگوی رهایش $(Q-t^{1/2})$ به وجود می‌آید. بین این دو وضعیت یک فاز واسطه وجود دارد [26 و 28].

2-7-3- ضریب تقسیم بین سطحی

ضریب تقسیم بین سطحی دارو از سطح سامانه به محیط رهایش به وسیله رابطه زیر بیان می‌شود:

$$K = \frac{C_s}{C_p} \quad (5)$$

بنابراین هر تغییری در حلالیت دارو در پلیمر (C_p) و محیط رهایش (C_s) بر K موثر است. با توجه به معادلات رهایش در سامانه‌های مخزنی با افزایش K سرعت رهایش افزایش می‌یابد. در سامانه‌های ماتریسی و چسبی با

افزایش K رهایش از تحت کنترل تقسیم به تحت کنترل ماتریس تبدیل می‌شود. هرچه K بزرگتر باشد زمان انتقال از فاز تحت کنترل تقسیم به فاز تحت کنترل ماتریس کوتاه‌تر می‌شود [26].

2-7-4- ضریب نفوذ در پلیمر

نفوذ مولکول‌های کوچک در یک ساختار پلیمری یک فرایند فعال شونده با انرژی است که در آن مولکول نفوذکننده انرژی لازم را گرفته و بطور پی‌درپی در یک سری مکان‌های تعادلی حرکت می‌کند. ضریب نفوذ وابسته به نوع، گروه‌های عاملی و وزن مولکولی پلیمر، نوع گروه‌های جانبی زنجیر پلیمر و موقعیت فضایی آن‌هاست. با افزایش وزن مولکولی پلیمر، قطر مولکول نفوذکننده، حجم گروه‌های جانبی زنجیر، میزان بلورینگی و درصد اتصالات شبکه‌ای‌کننده و ضریب نفوذ کاهش می‌یابد [26].

اتصالات شبکه‌ای‌کننده از راه کاهش تحرک زنجیر پلیمری و در نتیجه کاهش تخلخل (ε) و همچنین افزایش پیچ و خم مسیر نفوذ دارو (θ) باعث کاهش ضریب نفوذ می‌شوند. ضریب نفوذ در پلیمر (D_p) به کمک رابطه زیر بدست می‌آید:

$$D_p = D\varepsilon/\theta \quad (6)$$

D ، ضریب نفوذ ذاتی مولکول نفوذکننده است. در مورد پلیمرهای آب‌دوست که رهایش تحت کنترل نفوذ در کانال‌های آکنده از آب است، افزایش عامل شبکه‌ای‌کننده باعث کاهش تخلخل و افزایش پیچ و خم کانال‌ها می‌شود. ضریب نفوذ در این پلیمرها با معکوس درجه هیدراسیون پلیمر آب‌دوست رابطه‌نمایی دارد. افزایش بلورینگی در پلیمر باعث کاهش ضریب نفوذ می‌شود زیرا در نواحی بلوری فشردگی زنجیرها نسبت به نواحی اطراف بیشتر است. تاثیر پرکن‌ها، که اکثراً برای بهبود خواص مکانیکی به پلیمرها اضافه می‌شوند، بر ضریب نفوذ نسبت به عوامل شبکه‌ای‌کننده و نواحی بلورین پیچیده‌تر است. در صورتیکه پرکن خنثی باشد تنها از راه افزایش پیچ و خم مسیر نفوذ باعث کاهش ضریب نفوذ می‌شود. پرکن‌های فعال علاوه بر مکانیزم یادشده از راه افزایش جذب لانگمور نیز ضریب نفوذ را کاهش می‌دهند [26].

2-7-5- ضریب نفوذ در محیط رهایش

نفوذ در محیط رهایش، تحت تاثیر گرادیان غلظت از ناحیه غلیظ به رقیق اتفاق می‌افتد. ضریب نفوذ مولکول‌های با حجم مولی برابر یا بزرگتر از آب در محلول آبی با ریشه سوم حجم مولی آنها ($V^{1/3}$) رابطه عکس دارد. البته

تأثیر پیوند هیدروژنی قوی با آب در مولکول‌های دارای گروه‌های $-OH$ ، $-COOH$ ، $-NH_2$ ، بدلیل افزایش حجم هیدرودینامیک مولکول نفوذکننده، بر اثر حجم مولی غالب می‌شود. ضریب نفوذ گروه‌های شیمیایی مختلف را می‌توان به ترتیب زیر مرتب کرد:

آلکان‌ها < الکل‌ها < آمیدها < اسیدها < آمینواسیدها < دی‌کربوکسیلیک‌اسیدها

با افزایش غلظت حل‌شونده، ویسکوزیته محلول آبی افزایش یافته و ضریب نفوذ کاهش می‌یابد. البته تأثیر غلظت‌های زیر 0/1 مولار قابل‌توجه است. اغلب ویسکوزیته با افزایش دما کاهش می‌یابد [26].

2-7-6- محتوای دارو

یکی از راه‌های افزایش دوره زمانی مصرف فراورده افزایش محتوای دارو در آن است. در سامانه مخزنی غشادار افزایش محتوای دارو بر سرعت رهایش تأثیری ندارد که این مطلب به تجربه ثابت شده است. اما در سامانه‌های ماتریسی و دارو در چسب افزایش محتوای دارو باعث افزایش دوره مصرف فراورده، افزایش سرعت رهایش و همچنین افزایش زمان لازم برای انتقال پروفایل رهایش از تحت کنترل تقسیم به تحت کنترل ماتریس می‌شود [26].

2-7-7- مساحت سطح

نتایج آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی نشان می‌دهند که با افزایش مساحت سطح سرعت رهایش دارو از فرآورده افزایش می‌یابد [26].

2-7-8- چسبندگی

چسبندگی پوستی مناسب و حفظ آن در مدت استعمال پچ تراپوستی برای دارورسانی پیوسته و قابل‌پیش‌بینی ضروری است. مشاهده شده است که اگر چندین مرتبه پچ از پوست جدا و پس از یک فاصله زمانی چسبانده شود تنها در مرتبه اول عبور پوستی دارو افزایش می‌یابد (احتمالاً به علت برداشتن لایه کراتینوسیت) و پس از آن بدلیل ضعیف شدن چسبندگی عبور دارو به تدریج کند و سرانجام متوقف می‌شود. اما اگر چسبندگی به تدریج کامل شود تا زمانی که تقسیم بین سطحی اجازه دهد، نفوذ پوستی بطور سریع و آسان ادامه می‌یابد. چسب در صورتی به یک زمینه می‌چسبد که دارای انرژی سطحی کمتر از زمینه و همچنین ترکندگی و ویژگی‌های ویسکوالاستیک مناسب باشد تا تماس مولکولی کامل در شرایط مصرف برقرار شود. لازم به یادآوری است که

تمام چسب‌های تماسی سیالات ویسکوالاستیک هستند که رفتاری بین جامد الاستیک با مدول G' و سیال ویسکوز با مدول موهومی G'' هستند. شرط سینتیکی توسط دالکیست (Dahlquist) به صورت زیر کمی شده است [26]:

$$10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ dyn}^{-1} > \text{کامپلیانس (عکس مدول) چسب}$$

2-8- چسب‌های تماسی

چسب‌هایی که ویژگی چسبناکی یا چسبندگی سریع تحت فشار کم در آن‌ها قابل ملاحظه و دائمی باشد چسب تماسی نامیده می‌شوند. چسب‌های تماسی پوستی باید دارای ویژگی‌های چسبندگی دراز مدت (بین 24 ساعت تا یک هفته)، جدا شدن آسان و بدون آسیب، نداشتن پس مانده، سازگاری با دارو و افزودنی‌ها باشند. علاوه بر این، مقدار مونومر، حلال و کاتالیست و نیز افزودنی‌ها مانند نرم کننده، بهبوددهنده چسبناکی و عامل تشکیل پیوندهای عرضی در چسب‌های تماسی باید در حدی باشد که چسب ایجاد حساسیت، التهاب و سمیت (در مورد مونومر و حلال) نکند؛ همچنین مونومر و کاتالیست با دارو واکنش نکنند [19].

2-9- آزمون‌های بررسی رفتار چسب تماسی

2-9-1- آزمون چسبناکی

آزمون چسبناکی تمایل اولیه چسب به پیوند خوردن را تعیین می‌کند و بستگی به کار ترمودینامیک چسبندگی (تغییر انرژی آزاد سطحی وقتی دو ماده در تماس با هم قرار می‌گیرند) و اتلاف انرژی ویسکوالاستیک دارد. این آزمون به روش‌های مختلف انجام می‌شود که در همه آن‌ها دو مرحله پیوند خوردن و گسیختگی وجود دارد [19].

متغیرهای آزمایش چسبناکی شامل فشار و زمان تماس، طبیعت زمینه و سرعت گسیختگی است. اگرچه وجود یک حداقل چسبناکی برای همه چسب‌های پوستی مورد نیاز است اما مقدار آن و دیگر متغیرهای آزمایش مورد اتفاق نظر نیست. برای به دست آوردن این مقادیر می‌توان در هر مورد کاربرد محدوده زمان و فشار تماس و سرعت گسیختگی عملی را تخمین زد. سپس به کمک یک چسب با چسبناکی کم و چسب دیگر با چسبناکی زیاد و پس مانده به ترتیب مقادیر حداقل و حداکثر چسبناکی را تعیین کرد [19].

2-9-2-آزمون چسبناکی میله‌ای

این آزمون در واقع شبیه‌سازی مکانیکی آزمون‌های چسبناکی انگشتی می‌باشند. در آن‌ها لبه میله در تماس با چسب تحت فشار کم برای مدت کوتاه قرار گرفته و با سرعت ثابت از آن جدا می‌شود و نیروی ماکزیمم برای جدا شدن اندازه گیری می‌شود. در این روش تاثیر لایه پستی حذف شده است. این روش برای کنترل کیفیت و اهداف تحقیقاتی کاربرد دارد [19].

2-9-3-آزمون پوستگی

آزمون پوستگی برای سنجش مقاومت چسبندگی و بعبارت دیگر سختی جداشدن چسب از بستری است که بطور محکم و در زمان نسبتاً طولانی به آن پیوند خورده است. اگرچه نیروی پوستگی نیز بستگی به کار ترمودینامیک چسبندگی و اتلاف انرژی ویسکوالاستیک دارد اما نشان داده شده است که تاثیر کار ترمودینامیک چسبندگی (انرژی سطح) بر آن قابل صرف نظر می‌باشد. اگر آزمون پوستگی چسب روی پوست بدن انجام شود حرکت پوست در هنگام جداکردن چسب و همچنین مقاومت پوستگی پوست باعث افزایش اتلاف انرژی و در نتیجه نیروی پوستگی می‌شوند. این آزمون را می‌توان تحت زوایای 90 و 180 درجه انجام داد [19].

2-10-تاثیر افزایش‌دهنده‌های نفوذ پوستی بر چسبندگی

افزاینده‌های نفوذ پوستی مهمترین افزودنی‌های فرمول‌بندی‌های پچ‌های تراپوستی هستند. معمولاً این مواد باعث کاهش مقاومت برشی و مقاومت پوستگی می‌شوند که ممکن است منجر به باقی گذاشتن پس‌مانده در آزمون پوستگی گردد. معمولاً کاهش مقاومت پوستگی همراه با افزایش چسبناکی، حداقل در محدوده‌ای از غلظت، می‌باشد. مشاهده شده است که تاثیر ایزوپروپیل میریستات (IPM) باعث کاهش مقاومت پوستگی روی صفحه استیل اما افزایش آن روی پوست بدن می‌گردد. این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت بین صفحه استیل و پوست در جذب IPM باشد. به عبارت دیگر در مورد صفحه استیل IPM به فصل مشترک چسب و صفحه استیل مهاجرت کرده باعث تشکیل یک لایه مرزی ضعیف می‌شود اما مقداری از IPM به وسیله پوست جذب می‌شود و نقش کمتری در ضعیف کردن چسبندگی دارد. بنابراین در فرمول‌بندی چسب‌های تماسی تراپوستی باید بین ویژگی‌های چسبناکی، مقاومت چسبندگی (پوستگی) و مقاومت برشی توازن برقرار باشد [26].

2-11-11- ساخت سامانه‌های تراپوستی

تولید پیچ‌های تراپوستی تفاوت زیادی با فراورده‌های خوراکی، موضعی و تزریقی داشته و ممکن است در مورد انواع مختلف سامانه‌ها بطور قابل توجهی متفاوت باشند. فرایند تولید فراورده‌های تراپوستی به ویژه سامانه‌های چسبی شباهت زیادی به فناوری تولید نوار چسب دارد که بیش از 60 سال از عمر آن می‌گذرد. تفاوت‌های اصلی فناوری تولید سامانه‌های چسبی با نوار چسب در آمیختگی دارو و افزودنی‌ها و میزان دقت و کنترل بسیار بیشتر برای اطمینان از کیفیت فراورده دارویی است [26].

2-11-11-1- اختلاط

محلول چسب پلیمری با ماده فعال و افزودنی‌ها مخلوط شده تشکیل یک محلول یا سوسپانسیون همگون می‌دهد. معمولاً تجهیزات لازم شامل یک ظرف اختلاط دارای همزن می‌باشد. ویژگی‌های اصلی مخلوط عبارت از همگونی، ویسکوزیته و محتوای دارو می‌باشد [26].

2-11-11-2- پوشش‌دهی

چسب‌ها بطور معمول به شکل محلول یا مذاب پلیمری هستند. چسب‌های محلول بطور مستقیم در دمای اتاق پوشش‌دهی می‌شوند اما چسب‌های گرم‌ذوب نیاز به فرایند گرمادهی دارند که ممکن است همراه با اختلاط در اکسترودر انجام شود. پوشش‌دهی محلول چسب روی بستر، معمولاً لایه محافظ یا پشت‌لایه، در یک فرایند پیوسته انجام می‌شود که در آن محلول چسب در هنگام عبور فیلم پلیمری از یک ایستگاه پوشش‌دهی روی آن کشیده می‌شود. روش‌های مختلفی برای پوشش‌دهی وجود دارد. انتخاب روش بستگی به ویژگی‌های رئولوژیکی محلول چسب، وزن مطلوب پوشش (جرم در واحد سطح)، مقیاس پوشش‌دهی (عرض پوشش‌دهی و سرعت خط تولید) و یکنواختی لازم برای پوشش دارد. معمولاً یکنواختی پوشش در فراورده‌های تراپوستی از اهمیت بیشتری برخوردار است. روش‌های معمول مورد استفاده برای چسب‌های تراپوستی عبارت از پوشش‌دهی به وسیله تیغه، میله مایر و دای اکستروژن می‌باشند. زیرا این روش‌ها توان پوشش‌دهی محلول‌های غلیظ (2000- cp10000) با وزن یا ضخامت پوشش مطلوب (معمولاً بین 50 تا 200 میکرون) و مهم‌تر از آن تامین همگونی پوشش لازم را دارند [26].