

Skin Permeation Enhancers and their Effects on Narcotic Transdermal Drug Delivery Systems through Response Surface Experimental Design

Ali Moghimi Ardakani and S. Mojtaba Taghizadeh*

Novel Drug Delivery Systems Department, Faculty of Science, Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received 12 February 2013, accepted 4 November 2013

ABSTRACT

Drug delivery through skin is often obstructed by low permeability of skin towards most drugs; however, such problem would be solved by application of skin penetration enhancers in the formulations. In the present study, a drug in adhesive patch with buprenorphine as active ingredient was prepared. Drug-in-adhesive transdermal drug delivery systems with different chemical penetration enhancers were designed. For this purpose a response-surface experimental design was used. Response surface methodology based on a three-level, three-variable Box–Behnken design was used to evaluate the interactive effects of dependent variables such as: the rate of skin permeation and adhesion properties including peel strength and tack value. The parameters such as drug release and adhesion were used as independent variables. Levulinic acid, lauryl alcohol and Tween 80 were used as penetration enhancers. In order to prepare samples, buprenorphine with constant concentration was incorporated into acrylic pressure sensitive adhesive with carboxylic functionality and this mixture was added to chemical penetration enhancer with different concentrations. The results show that the cumulative amount of drug release in presence of Tween 80 is $462.9 \pm 0.006 \mu\text{g}$ so it is higher than cumulative amount of drug release in presence of levulinic acid ($357.9 \pm 0.005 \mu\text{g}$) and lauryl alcohol ($269.5 \pm 0.001 \mu\text{g}$). Results of adhesion properties such as peel strength and tack reveal that using levulinic acid and lauryl alcohol will increase peel strength while Tween 80 will decrease it. Besides, the results show that all these permeation enhancers have increased tack values.

Keywords:

buprenorphine,
skin permeation enhancer,
experimental design,
drug release,
adhesion properties

(*)To whom correspondence should be addressed.
E-mail: s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

اثر افزایشده‌های نفوذ پوستی بر سامانه‌های دارورسانی تراپوستی ضد درد به روش طراحی آزمون پاسخ رویه

علی مقیمی اردکانی، سید مجتبی تقی‌زاده*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۵۷

دریافت: ۹۱/۱۱/۲۴، پذیرش: ۹۲/۸/۱۳

چکیده

برای رفع نفوذپذیری کم پوست در برابر اغلب داروها در دارورسانی تراپوستی، از افزایشده‌های نفوذ پوستی می‌توان استفاده کرد. در پژوهش حاضر، برای دستیابی به سامانه مناسب با استفاده از روش طراحی آزمون پاسخ رویه به روش Box-Behnken اثر افزایشده‌های نفوذ بر رهایش دارو و خواص چسبندگی سامانه‌های دارورسانی تراپوستی دارو در چسب حاوی داروی مسکن بوپرنورفین مطالعه شد. بوپرنورفین داروی مسکن است که برای تسکین دردهای مزمن کاربرد دارد. در این پژوهش، متغیر مستقل افزایشده‌های نفوذ تویین ۸۰، لوریل الکل و لیولینیک اسید و متغیرهای وابسته مقدار داروی رهایش یافته از سامانه، خواص چسبندگی چون مقاومت پوستگی و چسبناکی است. نتایج آزمون چسبندگی نشان داد، اختلاط همه افزایشده‌های نفوذ تا ۱۲٪ وزنی، چسبناکی و مقاومت پوستگی را افزایش داد. ولی، درباره مقاومت پوستگی از بین افزایشده‌های نفوذ گفته شده فقط تویین ۸۰ باعث کاهش مقاومت پوستگی شده است. نتایج آزمون رهایش نیز حاکی از آن است که در میان افزایشده‌های نفوذ استفاده شده اختلاط تویین ۸۰ در سامانه بیشترین مقدار تجمعی داروی آزاد شده ($462/9 \pm 0/006 \mu\text{g}$) را نسبت به مقدار تجمعی داروی آزاد شده در نمونه حاوی لیولینیک اسید ($357/9 \pm 0/005 \mu\text{g}$) و نمونه حاوی لوریل الکل ($269/5 \pm 0/001 \mu\text{g}$) دارد.

واژه‌های کلیدی

بوپرنورفین،
افزاینده نفوذ پوستی،
طراحی آزمون،
رهایش دارو،
خواص چسبندگی

* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

مقدمه

از انواع سامانه‌های نوین دارورسانی، سامانه‌های تراپوستی هستند که در آنها دارو از راه پوست وارد سامانه گردش خون می‌شود. نفوذ ماده به درون پوست، به‌طور عمده به خواص فیزیکی و شیمیایی آن ماده همچون چربی‌دوستی و اندازه مولکول بستگی دارد. مطالعات اولیه درباره سامانه‌های دارورسانی تراپوستی از حدود سال ۱۹۵۰ آغاز شده است، اما عرضه محصولات تجاری به بازار به دهه ۸۰-۷۰ میلادی باز می‌گردد [۱،۲]. هم‌اکنون، سامانه‌های دارورسانی تراپوستی که با نام پیچ نیز شناخته شده‌اند، جایگزینی مناسب برای سامانه‌های دارورسانی خوراکی و تزریقی به‌شمار می‌آیند. اولین سامانه تراپوستی تجاری، پیچ سه روزه اسکوپل‌آمین برای بیماران حرکتی بود که در سال ۱۹۷۹ توسط سازمان دارو و غذای آمریکا (FDA) تأیید شد [۳]. تاکنون داروهای بی‌شماری به شکل پیچ‌های پوستی، توسط سازمان دارو و غذای آمریکا تأیید شده‌اند [۴].

مزایای اصلی این سامانه عبارت از حذف متابولیسم عبور اولیه کبدی، حذف تماس با شرایط زیستی و مواد شیمیایی گوارشی، کاهش یا حذف اتفاقات نامطلوب، بهبود پذیرش از سوی بیمار و قابلیت فراهم ساختن سامانه کنترل‌داری دارورسانی برای داروهای با نیمه‌عمر کوتاه و پنجره درمانی باریک است [۱،۴].

از عوامل محدودکننده می‌توان به حساسیت‌های پوستی، زمان تأخیر ناشی از عبور دارو از پوست، وابستگی جذب به موضع کاربرد، نوع پوست، سن بیمار و مقدار چسبندگی سامانه به پوست اشاره کرد. سامانه‌های دارورسانی تراپوستی را می‌توان با توجه به محل قرارگرفتن دارو در فرمول‌بندی، به چهار گروه اصلی مخزنی، ماتریسی، چسبی و ریزمخزنی تقسیم کرد [۵،۶].

از اهداف عمده و کلیدی در طراحی و ساخت سامانه‌های تراپوستی، کوچکی ابعاد است. در سامانه دارو در چسب، دارو و سایر افزودنی‌ها در چسب حساس به فشار حل می‌شوند. این چسب وظیفه نگه‌داری آنها و ثابت‌کردن سامانه روی پوست را به عهده دارد. بنابراین، نه تنها باید دارو به‌طور تکرارپذیر از فرمول‌بندی رها شود، بلکه باید با ره‌ایش دارو و افزودنی‌ها، چسبندگی ثابت باقی بماند. از این‌رو، فرمول‌بندی سامانه چسبی نسبت به انواع دیگر پیچیده‌تر است. اما اگر برای آن فرمول‌بندی مناسبی طراحی شود، مزایای زیادی دارد [۲،۵،۷]. این سامانه فقط دارای سه لایه اصلی پشت‌لایه، چسب حساس به فشار و لایه محافظ است. چسب‌های حساس به فشار پوستی باید دارای ویژگی‌های چسبندگی دراز مدت، جداشدن آسان و بدون آسیب، نداشتن باقی‌مانده بر سطح و سازگاری با دارو و افزودنی‌ها باشند [۸،۹].

زیست‌سازگاری چسب‌های حساس به فشار شامل حالت‌های خستگی، بدون تحریک، حساسیت پوستی و سازگاری فرمول‌بندی شامل عدم واکنش با دارو و سایر مواد افزودنی داخل فرمول‌بندی، حفظ پایداری و انحلال‌پذیری مناسب هستند [۱۰]. به‌طور کلی، چسب‌های حساس به فشار را می‌توان به سه گروه پلی‌ایزوبوتیلن، سیلیکون‌ها و آکریلات‌ها دسته‌بندی کرد. از بین چسب‌های مطرح شده برای سامانه‌های تراپوستی، چسب آکریلاتی به علت دارابودن انحلال‌پذیری بهتر برای دارو به‌طور گسترده‌ای استفاده شده است. این چسب‌ها برای اولین بار در سال ۱۹۲۸ میلادی برای تهیه چسب‌های مذاب داغ استفاده شدند و از سال ۱۹۵۰ میلادی در سامانه‌های دارورسانی تراپوستی رشد بیشتری پیدا کرده‌اند [۱۱]. افزون بر چسب‌های حساس به فشار، سایر افزودنی‌های موجود در سامانه مانند افزایش‌دهنده‌های نفوذ پوستی در کنترل سرعت ره‌ایش دارو و چسبندگی سامانه به پوست مؤثرند. از مهم‌ترین مشکلات دارورسانی از راه پوست، نفوذپذیری کم پوست در برابر اغلب داروهای جذب می‌توان این مشکل را تا حدودی با استفاده از انواع روش‌های جذب پوستی مانند استفاده از افزایش‌دهنده‌های نفوذ پوستی رفع کرد [۱۲].

افزاینده‌های نفوذ پوستی به دو گروه شیمیایی و فیزیکی دسته‌بندی می‌شوند. افزایش‌دهنده‌های نفوذ شیمیایی، نفوذپذیری دارو را در پوست افزایش داده و سبب کاهش مقاومت پوست در برابر عبور دارو از پوست می‌شوند. افزایش‌دهنده‌های نفوذ، پارامترهای چسبی و گرانش‌کشان پلیمرها از جمله چسبندگی و چسبناکی را نیز تغییر می‌دهند [۱۳،۱۲]. افزایش‌دهنده نفوذ باید دارای ویژگی‌های خاصی باشد که در ادامه به آنها اشاره می‌شود [۱۴-۱۲]:

سازگاری با تمام ترکیبات فرمول‌بندی، غیرسمیت و غیرحساسیت‌زایی، دارابودن پایداری فیزیکی و شیمیایی، عدم فعالیت دارویی در داخل بدن (به عنوان مثال نباید با محل‌های گیرنده پیوند دهد)، برگشت سریع خاصیت مانع‌بودن پوست با حذف آن از پوست، مشخص‌بودن سازوکار عمل و متابولیسم آن، آزادشدن از فرمول‌بندی، داشتن آثار قابل پیش‌بینی و برگشت‌پذیری سریع. این مواد می‌توانند با تغییر دادن ماهیت شیمی - فیزیکی لایه شاخی (در نتیجه کاهش مقاومت نفوذی آن)، افزایش ضریب توزیع دارو، تغییر درجه آب‌پوشی پوست و افزایش توزیع دارو در پوست، نفوذ دارو را بهبود بخشند. راه ساده برای دسته‌بندی افزایش‌دهنده‌های نفوذ شیمیایی، مقدار توزیع آنها بین چربی و پروتئین است که بر این اساس عملکردهای متفاوتی دارند [۱۴]:

- اثر بر چربی‌های لایه شاخی،
- اثر بر پروتئین‌های لایه شاخی و
- تغییر تقسیم بین پوست و حامل.

Box-Behnken بررسی شده است.

تجربی

مواد

چسب پایه‌حلال آکرلیکی با عاملیت کربوکسیل (Duro Tack 87-2196) از شرکت National Starch & Chemical آمریکا، پلی‌اکسی اتیلن (۲۰) سوربیتانت مونولات (توین ۸۰) از شرکت Sigma آمریکا، دودکانول (لوریل الکل یا دودسیل الکل) از شرکت Fluka آمریکا، لیولینیک اسید یا ۴-اکسوپنتانوئیک اسید از شرکت Merck آلمان، لایه محافظ (Scotchpack 1022) و پشت‌لایه (Cotran 9720) با ضخامت $10 \pm 85 \mu\text{m}$ از شرکت 3M آمریکا، ایزوپروپانول، اتانول و استونیتریل نوع رنگ‌نگاری از شرکت Merck آلمان خریداری شدند. داروی بوپرنورفین پایه از شرکت تولید دارو و مواد اولیه بهانسار ایران، تهیه شد.

دستگاه‌ها و روش‌ها

تهیه نمونه‌ها

تهیه نمونه‌های دارو در چسب بوپرنورفین شامل دو مرحله است: در مرحله اول، برای تهیه فرمول‌بندی ابتدا مقدار مشخصی از چسب وزن شده با ایزوپروپانول به درصد جامد مدنظر رسید. سپس مقدار مشخصی چسب، دارو، لیولینیک اسید، لوریل الکل و توین ۸۰ با توجه به جدول ۱ وزن شده و در مقدار مشخصی اتانول حل شد. در ادامه، محلول حاصل روی همزن چرخشی به مدت ۲۴ h قرار گرفت تا محلول یکنواخت شود. در مرحله بعد که مرحله پوشش‌دهی و خشک‌کردن است، پس از یکنواخت‌شدن مخلوط، محلول مدنظر روی پشت‌لایه به وسیله فیلم‌کش مدل K 350 Casting Knife Applicator ساخت شرکت SPRL Elcometer کشور آمریکا پوشش داده شد. فیلم تهیه شده پس از ۲۰ min قرار گرفتن در دمای محیط، ۴۰ min در گرم‌خانه با دمای 50°C قرار گرفت تا حلال‌های باقی‌مانده تبخیر شود. در نهایت، ضخامت نمونه‌ها $100 \pm 2 \mu\text{m}$ بود که به وسیله دستگاه میکروسنج مدل Mitutoyo 156-101 ساخت شرکت Mitutoyo ژاپن اندازه‌گیری و به ابعاد مشخص برش زده شدند [۱۰، ۱۱].

طراحی آزمون

برای طراحی آزمون، روش پاسخ رویه و طراحی Box-Behnken به کار گرفته شد [۲۴-۲۲]. این طرح را Box و Behnken ارائه کرده‌اند. آنها چگونگی انتخاب نقاط از یک سامانه سه‌سطحی

نویسنده در مقالاتی اثر عاملیت چسب‌های حساس به فشار بر سامانه‌های تراپوستی فنتانیل و مواد انرژی‌زا [۱۰]، همچنین اثر آلیاژ چسب‌های سیلیکونی و آکریلاتی در سامانه تراپوستی فنتانیل را بررسی کرده است [۱۵]. در مقاله دیگری نیز اثر افزایشده نفوذ شیمیایی بر خواص چسبندگی چسب حساس به فشار ارزیابی شده است. اما، اثر دارو بر خواص چسبندگی و اثر افزایشده نفوذ بر رهاش دارو بررسی نشده است. بنابراین، تاکنون گزارشی مبنی بر اثر افزایشده‌های نفوذ شیمیایی بر رهاش دارو و نیز خواص چسبندگی به‌طور آماری تجزیه و تحلیل نشده است. همچنین، گزارش‌های مبنی بر اثر افزایشده‌های نفوذ مختلف برای رهاش داروی بوپرنورفین ذکر شده است [۱۶، ۱۷]. اما، در هیچ یک اثر ماده سطح‌فعال بر رهاش داروی بوپرنورفین و نیز اثر افزایشده‌های نفوذ مختلف با قطبیت و سازوکار عملکردی متفاوت بر خواص چسبندگی بررسی نشده است، در مقالات یاد شده نوع سامانه تهیه شده و نوع چسب استفاده شده با سامانه تهیه شده در این مقاله متفاوت است. شایان ذکر است، در مقالات یاد شده به‌طور آماری با استفاده از روش Box-Behnken متغیرهای مستقل بررسی نشده‌اند [۱۶، ۱۷].

دودکانول (لوریل الکل یا دودسیل الکل) الکل چرب، دارای زنجیری خطی با وزن مولکولی زیاد و فرمول شیمیایی $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OH}$ است که به عنوان افزایشده نفوذ مناسب برای داروهای مسکنی چون فنتانیل و کتوروفن گزارش شده است [۱۸، ۱۰]. گزارش‌های مبنی بر استفاده از مواد سطح‌فعال چون پلی‌اکسی اتیلن (۲۰) سوربیتانت مونولات (توین ۸۰) مشاهده شده، که ماده‌ای سطح‌فعال با وزن مولکولی 1310 g/mol و $\text{HLB} = 15$ به عنوان افزایشده نفوذ بوده است [۱۹].

بوپرنورفین مشتق نیمه‌مصنوعی تباثی است. تباثین از آلکالوئیدهای فنانترن طبیعی، مشتق گیاه خشخاش بوده و در اپیوم نیز وجود دارد. بوپرنورفین، آگونیست نسبی گیرنده مو و آنتاگونیست قوی گیرنده کاپاست. آگونیست‌های نسبی گیرنده مو، به گیرنده مو متصل شده و آن را فعال می‌کنند. اما، این فعال‌کردن کمتر از آگونیست‌های کامل انجام می‌شود. بوپرنورفین ۳۰ تا ۵۰ برابر قوی‌تر از مورفین است. بوپرنورفین پودر سفیدرنگ با وزن مولکولی $467/64$ دالتون و دمای ذوب 217°C است [۲۱، ۲۰]. لیولینیک اسید یا ۴-اکسوپنتانوئیک اسید یک کربوکسیلیک اسید با فرمول شیمیایی $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$ است که به‌عنوان افزایشده نفوذ پرمصرف برای داروی بوپرنورفین استفاده شده است [۱۶]. بنابراین، در مقاله حاضر پس از طراحی و ساخت سامانه دارورسانی تک‌لایه دارو در چسب بوپرنورفین، اثر افزایشده‌های نفوذ شیمیایی با قطبیت‌های مختلف بر رهاش دارو (۹۶ h) و نیز خواص چسبندگی سامانه‌های تهیه شده، با استفاده از طراحی آزمایش روش

جدول ۱- فرمول‌بندی ارائه شده به وسیله نرم‌افزار.

فرمول‌بندی	لوریل الکل (wt/wt%)	توین ۸۰ (wt/wt%)	لیولینیک اسید (wt/wt%)
۱	۰	۴	۸
۲	۸	۸	۴
۳	۴	۰	۸
۴	۰	۰	۴
۵	۰	۸	۴
۶	۸	۰	۴
۷	۴	۸	۸
۸	۴	۴	۴
۹	۴	۰	۰
۱۰	۰	۴	۰
۱۱	۴	۸	۰
۱۲	۴	۴	۴
۱۳	۴	۴	۴
۱۴	۸	۴	۰
۱۵	۸	۴	۸

است، برای بررسی رهایش دارو از سامانه و بررسی خواص چسبندگی انتخاب شد.

در این پژوهش، مقدار توین ۸۰، لیولینیک اسید و لوریل الکل که نقش افزایش‌دهنده‌های نفوذ را دارند، به‌عنوان متغیرهای مستقل در طراحی آزمون به‌کار رفته‌اند. همچنین، مقدار تجمعی داروی آزاد شده و خواص چسبندگی (چسبناکی و مقاومت پوستگی) به‌عنوان پاسخ در نظر گرفته شدند [۲۵].

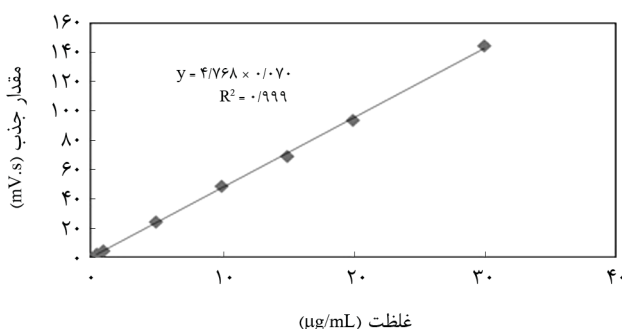
آزمون‌ها

شناسایی دارو

در این پژوهش، بوپرنورفین به وسیله دستگاه رنگ‌نگار مایع کارآمد (HPLC) با آشکارساز UV در حالت تغییر طول موج شناسایی شد. سامانه جداسازی این دستگاه شامل ستون C-18 با مشخصات Perfectsil Target ODS (۱۵۰mm×۴/۶mm، ۵ μm) است که به یک ستون محافظ (۱۰mm×۴/۰mm، ۵ μm) مجهز شده است. فاز متحرک شامل ۴۵٪ استونیتریل و ۵۵٪ بافر فسفات (۵ میلی‌مولار با pH = ۳) بود و تنظیم pH با فسفریک اسید انجام شد. سرعت جریان در فاز متحرک ۱ mL/min و حجم تزریق ۲۰ μL معین شد. همچنین، طول موج بهینه برای به‌دست آوردن بیشینه پاسخ، ۲۸۵ nm و مدت زمان آزمون ۳ min بود و اطلاعات با نرم‌افزار Autochrom 2000 پردازش شد. برای تهیه منحنی استاندارد (کالیبره‌کردن) محلول‌هایی با غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ μg/mL در بافر فسفات ۵۰ میلی‌مولار با pH برابر با ۶/۰ تهیه شدند و منحنی استاندارد نشان داده شده در شکل ۱ به‌دست آمد.

آزمون رهایش بوپرنورفین

برای اندازه‌گیری داروی رهایش‌یافته، برای هر فرمول‌بندی سه نمونه با ابعاد ۱/۵ × ۱/۵ cm² و ضخامت ۲ ± ۱۰۰ μm برش داده شد و به دهانه سلول دستگاه سلول نفوذپذیری چاین ساخت شرکت PermeGear



شکل ۱- منحنی استاندارد داروی بوپرنورفین.

فاکتوریل را پیشنهاد دادند که تخمین مؤثر ضرایب درجه اول و دوم مدل ریاضی را در پی داشت. در این حالت طرح مؤثرتر و اقتصادی‌تری نسبت به طرح‌های حاصل از 3^k حاصل شد که برای تعداد متغیرهای زیاد نیز قابل کاربرد است. در این طرح نقاط، آزمایشی روی یک هندسه کروی در نظر گرفته می‌شوند که دارای فواصل مساوی از مرکز هستند.

مشخصات اصلی طرح Box-Behnken به شکل زیر است:

تعداد آزمون‌های لازم برابر $2k(k-1)+c_p$ است، k تعداد پارامترها و c_p تعداد نقاط مرکزی است. تمام پارامترها فقط در سه سطح تنظیم می‌شوند که بین آنها فواصل مساوی وجود دارد.

روش پاسخ رویه برای مطالعه ارتباط بین متغیرها و پاسخ استفاده می‌شود. طراحی در سه سطح با نرم‌افزار Design Expert 6.0.6 انجام شد. این نرم‌افزار آماری است و قابلیت نمایش سه‌بعدی نمودارها و دوبعدی کنتورها و نیز نمایش برهم‌کنش‌ها را دارد. برای تعیین مدل مناسب، از جدول تحلیل واریانس ANOVA استفاده شده است. از بین مدل‌های ارائه شده به وسیله نرم‌افزار، مدل‌هایی چون مدل اصلاح شده درجه دو و مدل درجه دو به علت اینکه مقدار عدم برازش (LOF) آن غیرمؤثر و نیز مقدار ضریب همبستگی پیش‌بینی شده (Pre R²) و ضریب همبستگی تعدیل شده (AdjR²) به هم نزدیک

مقاومت پوستگی با زاویه 180° و سرعت 0.2 ± 0.5 mm/s انجام و نتایج براساس N/25mm گزارش شد. تعداد دفعات تکرار آزمون برای هر نمونه حداقل سه مرتبه بوده است.

رفتار گرمایی نمونه‌ها

رفتار گرمایی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه گرماسنجی پویشی تفاضلی مدل DSC 200 F3 ساخت شرکت NETZSCH کشور آلمان، در محدوده دمایی 100°C تا 25°C با سرعت گرمادهی $15^\circ\text{C}/\text{min}$ در جو نیتروژن بررسی شد.

آزمون میکروسکوپی الکترونی پویشی

آزمون میکروسکوپی الکترونی پویشی با دستگاه مدل VEGA-II ساخت شرکت Tescan کشور چک انجام شد. با استفاده از این دستگاه می‌توان اجزایی را که حداکثر ابعاد آنها تا چند میکرون و ضخامت آنها در حد 100 \AA است، مشاهده کرد. بزرگ‌نمایی این میکروسکوپ می‌تواند در محدوده گسترده‌ای از 20 تا 300000 برابر تغییر کند. در این نوع میکروسکوپ، الکترون‌ها به سطح نمونه که قبلاً لایه نازکی از طلا به ضخامت $100-500 \text{ \AA}$ روی آن قرار گرفته، برخورد می‌کنند و پس از بازگشت الکترون‌ها تصویری از نمونه مشخص می‌شود. نمونه‌ها ابتدا درون نیتروژن مایع تا زیر دمای انتقال شیشه‌ای برده شده، سپس شکسته شدند و سطح شکست نمونه‌ها تحت آزمون قرار گرفتند.

نتایج و بحث

رهایش داروی بوپرنورفین

برای تعیین مقدار داروی آزاد شده از سامانه و اثر لوریل الکل، توپین 80 و لیولینیک اسید بر رهایش دارو، ابتدا پس از تهیه فرمول‌بندی‌های ارائه شده با نرم‌افزار (جدول 1) مقدار داروی رهایش یافته به وسیله دستگاه سلول نفوذپذیری چاین اندازه‌گیری شد. در نهایت، مقدار تجمعی داروی آزاد شده و درصد تجمعی داروی رهایش یافته پس از 96 h برای تمام فرمول‌بندی‌ها محاسبه شد که نتایج در جدول 2 آمده است.

مدل‌های مختلفی برای بیان سرعت آزادسازی دارو استفاده می‌شود که در ادامه به آنها اشاره شده و با نتایج تجربی حاصل از آزادسازی دارو مقایسه شده است. نتایج حاصل از مقایسه داده‌های آزادسازی بوپرنورفین از سامانه تراپوستی با مدل سینتیکی درجه صفر و

کشور آمریکا متصل شد. محیط رهایش، بافر فسفات 50 میلی‌مولار با pH برابر 6 در نظر گرفته شد. رهایش دارو یک‌طرفی و از سمت سامانه به محیط رهایش است. حجم هر نیم‌سلول 3 mL بوده و دمای محیط رهایش 37°C تنظیم شد. نمونه‌برداری در زمان‌های 0/25، 0/5، 1، 2، 4، 8، 24، 32، 48، 56، 72 و 96 h انجام شد. در هر نمونه‌برداری، 3 mL از محیط رهایش خارج و 3 mL محلول بافر تازه جایگزین آن شد. برای هر فرمول‌بندی، نمونه‌برداری سه مرتبه تکرار شده و هر یک از نمونه‌ها برای آزمون سه مرتبه به دستگاه HPLC تزریق شدند. در نهایت، منحنی مقدار تجمعی داروی رهایش یافته بر حسب زمان رسم شد [15].

اندازه‌گیری زاویه تماس

اندازه‌گیری زاویه تماس و انرژی آزاد سطح با چکاندن سه قطره از هر یک از دو حلال آب و دی‌اکسیدمتان روی سه بخش مختلف از نمونه‌ها (به شکل فیلم) در دمای محیط انجام شد. دستگاه استفاده شده در این پژوهش Kruss G10 ساخت کشور آلمان بود. در انتها، اجزای قطبی و غیرقطبی انرژی آزاد سطح با استفاده از روش Oven محاسبه شد.

آزمون چسبناکی

آزمون چسبناکی به شکل‌های مختلف نظیر حلقوی، گوی و سطح شیب‌دار و میله‌ای انجام می‌شود که در این پژوهش آزمون چسبناکی میله‌ای طبق استاندارد ASTM D 2979 به وسیله دستگاه Probe Tack مدل PT-500، ساخت شرکت Chem Instruments Fair-Field آمریکا انجام شد. در این روش، میله با سرعت 0.1 ± 0.1 mm/s در کمتر از 0.1 ± 0.1 s با سطح چسب تماس پیدا می‌کند و سپس با سرعت 0.1 ± 0.1 mm/s از سطح چسب جدا می‌شود. در نهایت، مقدار چسبناکی براساس نیروی بیشینه با واحد N/mm^2 برای جداشدن میله گزارش می‌شود. تعداد دفعات تکرار آزمون برای هر نمونه حداقل پنج مرتبه بوده است.

آزمون مقاومت پوستگی 180°

در این پژوهش، آزمون مقاومت پوستگی مطابق استاندارد ASTM D 3330 به وسیله دستگاه Adhesion/Release Tester مدل AR-1000 ساخت شرکت Chem Instruments Fair-Field آمریکا انجام شد. بدین منظور، نواری از نمونه‌ها به عرض 25 mm و طول تقریباً 300 mm بریده شده و با غلتک روی صفحه فولاد زنگ‌نزن چسبانده شدند. از لحظه چسباندن نواری روی این صفحه تا زمان انجام آزمون پوستگی، 20 min زمان لازم است. پس از گذشت این زمان، آزمون

جدول ۳- شیب خط معادله هیگوچی همراه با ضرایب همبستگی مدل هیگوچی و درجه صفر برای تمام فرمول‌بندی‌ها.

$Q_t/t^{0.5}$ ($\mu\text{g}/\text{h}^{0.5}$)	ضریب همبستگی		فرمول‌بندی
	معادله درجه صفر	معادله هیگوچی	
۵۹/۲	۰/۹۳۰	۰/۹۹۷	۱
۷۷/۴۸	۰/۸۵۹	۰/۹۷۵	۲
۶۵/۲۸	۰/۹۱۶	۰/۹۹۴	۳
۳۷/۰۱	۰/۹۴۴	۰/۹۹۷	۴
۵۲/۶۹	۰/۹۲۱	۰/۹۹۱	۵
۴۶/۵۲	۰/۹۳۶	۰/۹۹۶	۶
۶۸/۸۸	۰/۹۰۸	۰/۹۹۳	۷
۵۳/۷۸	۰/۹۳۱	۰/۹۹۵	۸
۲۷/۱۱	۰/۹۳۴	۰/۹۹۸	۹
۶۱/۲۹	۰/۹۰۴	۰/۹۹۲	۱۰
۶۶/۸۰	۰/۹۲۷	۰/۹۹۶	۱۱
۵۳/۶۹	۰/۹۳۲	۰/۹۹۶	۱۲
۵۳/۶۹	۰/۹۳۲	۰/۹۹۶	۱۳
۲۴/۴۷	۰/۹۱۰	۰/۹۹۴	۱۴
۷۹/۱۹	۰/۸۷۶	۰/۹۸۴	۱۵
۲۱/۳۱	۰/۹۸۵	۰/۹۹۲	نمونه شاهد

$n = 3$ و $p < 0.05$ (n نشان‌دهنده تعداد تکرار آزمون‌هاست).

نمونه‌ها از مدل سینتیکی هیگوچی پیروی کرده است. با توجه به این نکته که در تمام فرمول‌بندی‌ها، C_0 (مقدار اولیه دارو) یکسان است، بنابراین کاهش یا افزایش $(2DC_p C_0)^{1/2}$ تنها به حاصل ضرب DC_p بستگی دارد.

بررسی اثر متغیرهای مستقل (افزاینده‌های نفوذ) بر متغیر وابسته (مقدار تجمعی داروی رهائش یافته)

مقدار تجمعی داروی بوپرنورفین در ۹۶ h (نتایج جدول ۲) به عنوان پاسخ به نرم‌افزار ارائه شد. پاسخ رهائش دارو از معادله اصلاح شده درجه دو (که برخی جمله‌های مدل درجه دو در آن حذف شده است) مدل شده است. اگر در جدول تحلیل واریانس مقدار $\text{Prob} > F$ کمتر از ۰/۰۵ باشد، بدین معنی است که جمله‌های مدل معنی‌دار هستند. اگر جمله‌ها معنی‌دار نباشند، باید مدل را اصلاح کرد. در اینجا جمله‌های T توین ۸۰، Le لیولینیک اسید و La*Le لوریل الکل و لیولینیک اسید معنی‌دار هستند و مقادیر p برای آنها از ۰/۰۵ کمتر بوده است.

جدول ۲- مقدار تجمعی داروی آزاد شده پس از ۹۶ h.

فرمول‌بندی	مقدار تجمعی داروی آزاد شده پس از ۹۶ h (μg)
۱ ($\text{La}_0\text{T}_4\text{Le}_8$)	$558/1 \pm 0/02$
۲ ($\text{La}_8\text{T}_8\text{Le}_4$)	$751/9 \pm 0/01$
۳ ($\text{La}_4\text{T}_0\text{Le}_8$)	$602/9 \pm 0/02$
۴ ($\text{La}_0\text{T}_0\text{Le}_4$)	$357/0 \pm 0/005$
۵ ($\text{La}_0\text{T}_8\text{Le}_4$)	$501/2 \pm 0/03$
۶ ($\text{La}_8\text{T}_0\text{Le}_4$)	$440/7 \pm 0/002$
۷ ($\text{La}_4\text{T}_8\text{Le}_8$)	$655/1 \pm 1/01$
۸ ($\text{La}_4\text{T}_4\text{Le}_4$)	$537/3 \pm 0/05$
۹ ($\text{La}_4\text{T}_0\text{Le}_0$)	$269/5 \pm 0/001$
۱۰ ($\text{La}_0\text{T}_4\text{Le}_0$)	$462/9 \pm 0/06$
۱۱ ($\text{La}_4\text{T}_8\text{Le}_0$)	$642/5 \pm 0/23$
۱۲ ($\text{La}_4\text{T}_4\text{Le}_4$)	$537/3 \pm 0/05$
۱۳ ($\text{La}_4\text{T}_4\text{Le}_4$)	$537/3 \pm 0/05$
۱۴ ($\text{La}_8\text{T}_4\text{Le}_0$)	$234/2 \pm 0/2$
۱۵ ($\text{La}_8\text{T}_4\text{Le}_8$)	$735/3 \pm 0/09$
نمونه شاهد	$198/2 \pm 0/3$

هیگوچی بر حسب ضریب همبستگی در جدول ۳ آمده است [۲۶]:

$$k_0 t = Q_t \quad (1)$$

Q_t مقدار داروی آزاد شده در زمان t و k_0 ثابت رهائش مدل درجه صفر است.

$$t^{1/2} k_H = Q_t \quad (2)$$

معادله هیگوچی با مشخص کردن k_H به شکل زیر تعریف می‌شود:

$$Q_t = (2DC_p C_0 t)^{1/2} \quad (3)$$

در معادله (۳)، D ثابت نفوذ و C_p مقدار داروی حل شده در بستر پلیمر است. شیب خط $Q_t - t^{1/2}$ با استفاده از رگرسیون خطی نقاط تجربی رهائش نمونه‌ها به دست آمده و در جدول ۳ گزارش شده است. با توجه به نتایج این جدول مشاهده می‌شود که رفتار رهائشی

بیشتر این متغیر بر رهایش داروست. در شکل ۲ نمودار سه‌بعدی اثر متغیرهای مستقل بر پاسخ آمده است. با توجه به این شکل با افزایش درصد توپین ۸۰، لوریل الکل و لیولینیک اسید مقدار رهایش دارو افزایش می‌یابد. همچنین، با توجه به زیاد بودن شیب منحنی مربوط به توپین در مقایسه با لوریل الکل و لیولینیک اسید، می‌توان به اثر بیشتر توپین ۸۰ بر افزایش رهایش دارو پی‌برد.

اثر لوریل الکل بر رهایش داروی بوپرنورفین

با توجه به مقادیر تجمعی داروی آزاد شده مربوط به دو فرمول‌بندی ۴ (نمونه بدون الکل) و ۶ (نمونه حاوی ۸٪ الکل) و نمونه شاهد با فرمول‌بندی ۹ در جدول ۲، اثر لوریل الکل بر رهایش دارو از سامانه بررسی شده است. با افزایش درصد لوریل الکل، مقدار تجمعی داروی رهایش‌یافته از سامانه و شیب خط $Q_t - t^{1/2}$ افزایش یافته است. بر اساس معادله هیگوجی شیب خط $Q_t - t^{1/2}$ برابر حاصل ضرب DC_p است، در نتیجه مقدار افزایش مقدار تجمعی داروی رهایش‌یافته با DC_p رابطه مستقیم دارد. Yasunori و همکاران [۲۷، ۲۸] رابطه بین ضریب نفوذ و حجم آزاد را در چسب‌های تماسی بررسی کردند. آنها نشان دادند که با افزایش حجم آزاد ضریب نفوذ نیز افزایش یافته است. از طرفی با افزایش حجم آزاد، دمای انتقال شیشه‌ای (T_g) نیز کاهش می‌یابد [۲۹، ۳۰].

در مقاله حاضر، با افزودن لوریل الکل، T_g (نتایج جدول ۴) افزایش و در نتیجه حجم آزاد کاهش یافته است بنابراین، طبق نتایج کار Yasunori و همکاران ضریب نفوذ کاهش می‌یابد. در نتیجه، افزایش DC_p با توجه به کاهش ضریب نفوذ می‌تواند تنها ناشی از افزایش C_p یا انحلال‌پذیری دارو باشد. این موضوع به کمک تصاویر میکروسکوپ الکترونی پویشی نیز تأیید شده است. به‌طوری که با اضافه‌شدن لوریل الکل و لیولینیک اسید به سامانه اندازه ذرات سفید رنگ (نقاط سفید رنگ در شکل ۳) می‌تواند نشان‌دهنده دارو باشد) کوچک‌تر شده است و می‌تواند نشانگر این موضوع باشد که انحلال‌پذیری دارو در بستر زیاد شده است، در نتیجه C_p افزایش و مقدار تجمعی داروی رهایش‌یافته نیز زیاد شده است.

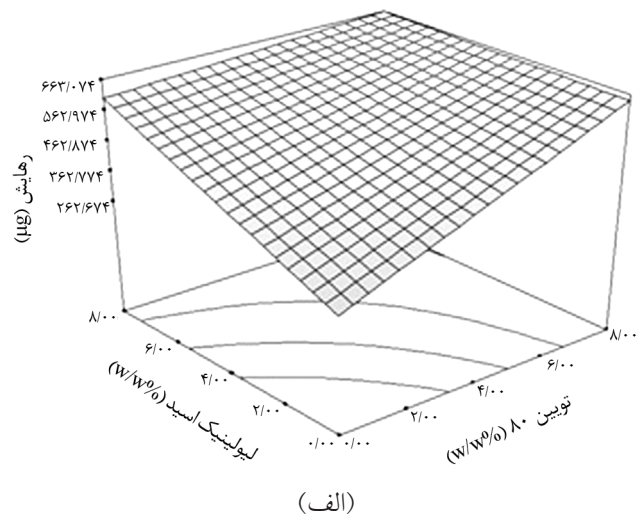
اثر توپین ۸۰ بر رهایش داروی بوپرنورفین

با توجه به مقادیر تجمعی داروی آزاد شده در ۹۶ h مربوط به فرمول‌بندی‌های ۹، ۱۱ و نمونه شاهد با مقادیر مختلف توپین ۸۰ (۰٪ و ۸٪) و مقادیر ثابت لوریل الکل و لیولینیک اسید، که در جدول ۲ آمده است، با افزایش درصد توپین ۸۰ در سامانه مقدار داروی رهایش‌یافته زیاد شده است. توجه این مطلب به ماهیت شیمیایی توپین ۸۰

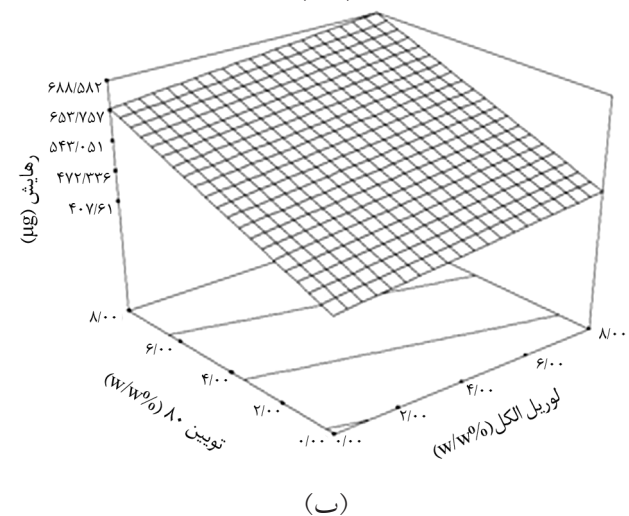
همچنین، باید در مدل انتخاب شده مقدار عدم برازش معنی‌دار نباشد. مقدار ضریب همبستگی پیش‌بینی شده و ضریب همبستگی تعدیل شده به ترتیب برابر ۰/۸۰ و ۰/۷۸ است که مقدار ضریب همبستگی پیش‌بینی شده برای ضریب همبستگی تعدیل شده مدل قابل قبول بوده است. معادله (۴) که به وسیله نرم‌افزار ارائه شده است، چگونگی اثر متغیرهای مستقل روی متغیر وابسته را نشان می‌دهد:

$$(4) \quad \text{رهایش} = 543/06 + 31/50 (La) + 109/95 (T) + 90/25 (Le) + 156/56 (La) (Le) - 80/19 (Le) (T)$$

همان‌طور که در این معادله مشاهده می‌شود، از بین متغیرهای مستقل ضریب توپین ۸۰ از همه بیشتر است. این موضوع، نشان‌دهنده اثر



(الف)



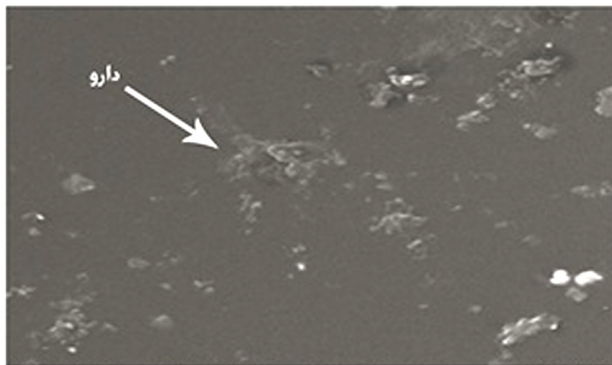
(ب)

شکل ۲- نمودار سه‌بعدی رهایش بر حسب: (الف) لیولینیک اسید و توپین ۸۰ در مقدار ۴٪ لوریل الکل و (ب) لوریل الکل و توپین ۸۰ در مقدار ۴٪ لیولینیک اسید.

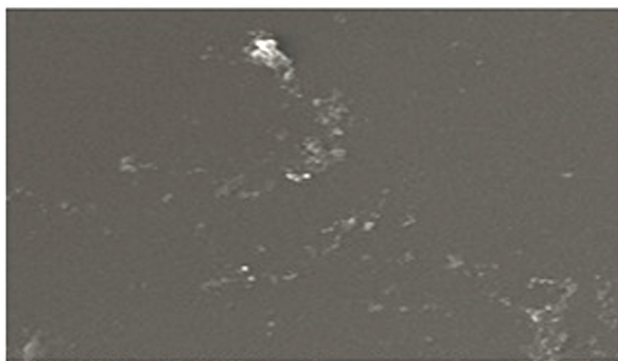
جدول ۴- دمای انتقال شیشه‌ای نمونه‌ها.

دمای انتقال شیشه‌ای (°C)	فرمول‌بندی
-۳۷	۴ (La ₀ T ₀ Le ₄)
-۴۷/۳	۹ (La ₄ T ₀ Le ₀)
-۵۵/۷	۱۰ (La ₀ T ₄ Le ₀)
-۵۰/۷	شاهد (La ₀ T ₀ Le ₀)

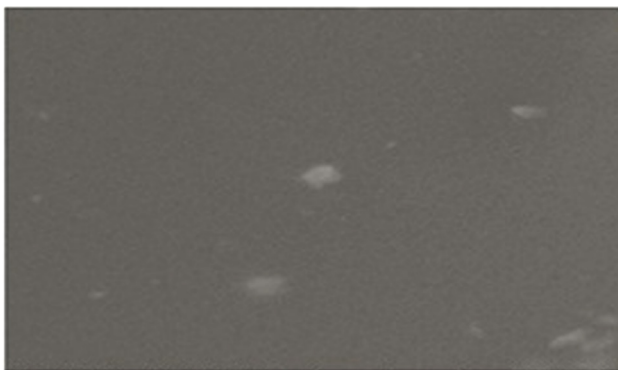
کلی، چسبناکی و مقاومت پوستگی می‌توانند به عنوان نتیجه دو فرایند تشکیل و گسستن پیوند بررسی شوند. برای دست‌یابی به مقاومت در برابر پوستگی، مرحله تشکیل پیوند نیاز به زمان دارد، در طول این زمان، چسب باید در نبود هر گونه نیروی خارجی جریان یابد. درباره تشکیل و گسستن پیوند باید توجه داشت، هر چه رفتار شبه‌مایع پلیمر در شرایط بدون اعمال نیرو بیشتر باشد، مقدار تشکیل پیوند بیشتر



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۳- تصاویر SEM: (الف) نمونه شاهد، (ب) نمونه حاوی فقط ۴٪ لوریل الکل (فرمول‌بندی ۱۰) و (ج) نمونه حاوی فقط ۴٪ لیولینیک اسید (فرمول‌بندی ۴).

مربوط است که شامل یک بخش اتیلن اکسید و یک زنجیر هیدروکربنی است. این ساختار هر دو ویژگی آبدوستی و آبگریزی را به افزایش نفوذ می‌دهد و با داشتن نسبت آبدوستی به آبگریزی ۱۵ (HLB = ۱۵) در آب قابل حل است [۱۹]. نتایج مربوط به انرژی سطح و زاویه تماس در جدول ۵ حاکی از آن است که با افزایش توپین ۸۰ زاویه تماس نمونه با آن از نمونه بدون افزایش نفوذ (نمونه شاهد) کمتر شده است. در نتیجه، توپین ۸۰ به سطح مهاجرت کرده که با این کار، نفوذ سریع‌تر از لایه چسب اتفاق افتاده است. از این رو، مقدار دارو در سطح مشترک بین سامانه و محیط رهایش زیاد شده و داروی بیشتری در محیط رهایش آزاد شده است.

اثر لیولینیک اسید بر رهایش داروی بوپرنورفین

چگونگی اثر لیولینیک اسید بر رهایش دارو با مقایسه فرمول‌بندی‌های ۱ (نمونه بدون اسید)، ۱۰ (نمونه حاوی ۸٪ اسید) و نمونه شاهد با فرمول‌بندی ۴ (نمونه تنها شامل ۴٪ اسید) در جدول‌های ۲ و ۳، مشخص می‌شود، با افزایش درصد لیولینیک اسید مقدار تجمعی داروی رهایش یافته و شیب خط $Q_t - t^{1/2}$ افزایش یافته است. توجیه این پدیده ممکن است، به علت انحلال‌پذیری زیاد دارو در مجاورت لیولینیک اسید در ماتریس با ازدیاد مقدار C_p باشد. با توجه به نتایج حاصل از تصاویر SEM مربوط به نمونه شاهد و نمونه ۴ در شکل ۳ مشاهده می‌شود، با اضافه‌شدن لیولینیک اسید مقدار تجمع دارو در بستر کمتر شده است.

بررسی خواص چسبندگی

در این بخش، هدف بررسی خواص چسبندگی چون چسبناکی و مقاومت پوستگی با تغییر متغیرهای مستقل بوده است. در چسب‌های حساس به فشار، پارامتر چسبندگی که برای تشکیل و گسستن پیوند لازم بوده و پارامتر هم‌چسبی که هنگام گسستن پیوند ضروری است، مدنظر قرار می‌گیرد. چسبندگی به‌وسیله چسبناکی و مقاومت پوستگی و هم‌چسبی به‌وسیله مقاومت پوستگی معین می‌شود. به‌طور

جدول ۵- زاویه تماس و انرژی سطح نمونه شاهد و فرمول‌بندی ۱۰.

فرمول‌بندی	زاویه با آب (°)	زاویه با دی‌اکسید متان (°)	γ_d (mN/mm ²)	γ_p (mN/mm ²)	انرژی سطح (mN/mm ²)
شاهد (La ₀ T ₀ Le ₀)	۱۰۲/۱	۶۰/۱	۲۸/۶۳	۰/۲۸	۲۸/۹۲
۱۰ (La ₀ T ₄ Le ₀)	۸۹/۴	۴۷/۴	۳۴/۰۹	۱/۷۷	۳۵/۸۶

گزارش شده، دو افزایشده نفوذ لیولینیک اسید و لوریل الکل نقش چسبناک‌کننده را داشته است. از آنجا که توپین ۸۰ باعث کاهش دمای انتقال شیشه‌ای نسبت به نمونه شاهد شده، نقش نرم‌کننده را داشته است. نرم‌کننده‌ها مانند چسبناک‌کننده‌ها باعث افزایش چسبناکی می‌شوند، بدین ترتیب که با اضافه شدن نرم‌کننده و کاهش T_g سیالیت چسب پلیمری افزایش یافته و در این حالت خواص چسبناکی افزایش می‌یابد [۱۱،۳۱]، ولی در مقادیر افزایشده‌های نفوذ بیشتر از ۱۲٪ به علت کاهش درصد وزنی چسب، افت خواص چسبی مشاهده می‌شود و چسبناکی روند افزایشی را از دست می‌دهد.

از طرفی، لیولینیک اسید و لوریل الکل دارای گروه‌های عاملی قطبی هستند که سبب افزایش چسبندگی به سطح بستر به علت ایجاد پیوند هیدروژنی می‌شوند. در ادامه، اثر متغیرهای مستقل روی چسبناکی بررسی شده است که نتایج شکل ۴ به عنوان پاسخ به نرم‌افزار ارائه شد. پاسخ چسبناکی به وسیله مدل درجه دوم اصلاح شده مدل شد و در آن عدم برازش مهم نیست. همچنین، این معادله دارای جمله معنی‌دار با $p > 0.05$ بوده است:

$$(5) \quad \text{چسبناکی} = +4/65 - 0/23 (\text{La}) + 0/19 (\text{T}) + 0/39 (\text{Le}) - 0/51 (\text{La})^2 - 0/71 (\text{La})(\text{T}) - 0/63 (\text{T})(\text{Le})$$

با توجه به معادله (۵) ارائه شده به وسیله نرم‌افزار و ضرایب متغیرهای مستقل در این معادله مشاهده می‌شود که متغیر Le (لیولینیک اسید) دارای ضریب بزرگ‌تری نسبت به دو متغیر دیگر La (لوریل الکل) و T (توپین ۸۰) است. بنابراین به علت قوی‌تر بودن پیوند هیدروژنی، گروه کربوکسیل (گروه عاملی لیولینیک اسید) نسبت به گروه هیدروکسیل (گروه عاملی دو افزایشده نفوذ دیگر) لیولینیک اسید به مقدار بیشتری نسبت به دو افزایشده دیگر چسبناکی را افزایش داده است [۱۱،۳۱،۳۳]. در ادامه برای بهتر نشان دادن نتایج پاسخ، نمودار سه‌بعدی مربوط به تمام فرمول‌بندی‌ها بررسی شد.

در شکل ۵ روند تغییرات چسبناکی با هر یک از متغیرهای مستقل به‌وضوح مشاهده می‌شود. همان‌طور که از شکل ۵ - ب مشخص است، روند تغییرات چسبناکی با متغیرهای مستقل خطی

می‌شود و نیز فرایند گسستن پیوند همراه با تغییر شکل سریع‌تر توده چسب است [۱۱،۳۱].

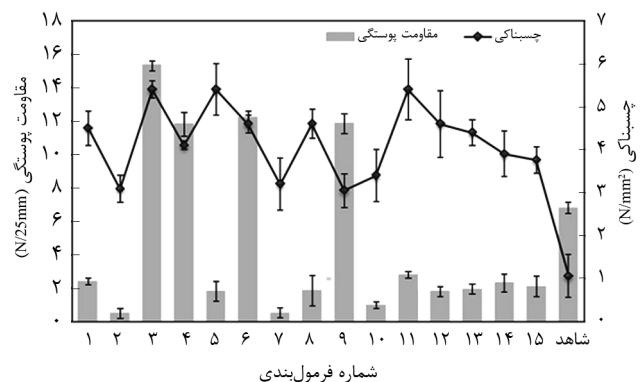
در نوع شکست اگر نوار کاملاً از سطح جدا شده و هیچ باقی‌مانده‌ای روی سطح به‌جای نگذارد، این نوع شکست را شکست چسبی گویند و اگر چسب به محکمی روی لایه پشتی نجسبیده باشد، چسب از آن جدا می‌شود که این شکست را شکست هم‌چسبی می‌نامند [۱۱،۳۲].

اثر افزایشده‌های نفوذ بر چسبناکی

آزمون چسبناکی برای هر نمونه پنج مرتبه تکرار و با آزمون دوطرفی نتایج بررسی شد. مقادیر T به‌دست آمده در محدوده مناسب بود که پس از میانگین‌گیری، نتایج در شکل ۴ و جدول ۶، آمده است. برای مقایسه نتایج آزمون چسبناکی، افزون بر فرمول‌بندی‌های پیشنهاد شده به‌وسیله نرم‌افزار یک نمونه شاهد (نمونه بدون افزایشده‌های نفوذ) تهیه شد.

همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، همه فرمول‌بندی‌ها دارای مقادیر چسبناکی بیشتر از نمونه شاهد هستند. برای تمام فرمول‌بندی‌ها با اضافه شدن لیولینیک اسید، توپین ۸۰ و لوریل الکل مقدار چسبناکی تا ۱۲٪ افزایش یافته است. این موضوع می‌تواند به این علت باشد که وزن مولکولی کم آنها خواص مورد نیاز چسب را برای تشکیل پیوند سریع در سرعت‌های تغییر شکل کم فراهم می‌کند، در نتیجه سبب افزایش مقدار چسبناکی شده است.

به‌طور کلی، با توجه به دمای انتقال شیشه‌ای نمونه‌ها که در جدول ۴



شکل ۴ - مقادیر مقاومت پوستگی و چسبناکی برای تمام نمونه‌ها.

که چسبناکی با وجود لوریل الکل افزایش یافته است. در حالی که در فرمول ارائه شده به وسیله نرم افزار، چسبناکی برای نمونه‌هایی با بیش از ۴٪ لوریل الکل ارائه شده و برای نمونه‌هایی حاوی مقادیر کمتر از آن بررسی نشده است. با توجه به شکل ۵ - ب می‌توان این نکته را دریافت که چسبناکی تقریباً با افزودن لوریل الکل تا ۴٪ به سامانه افزایش یافته است و پس از آن روند افزایشی چسبناکی تغییر کرده و تقریباً دارای روند کاهشی شده است. از آنجا که فرمول‌بندی‌های ارائه شده برای همه نمونه‌ها دارای مقادیر بیش از ۴٪ لوریل الکل است، ضریب لوریل الکل منفی است.

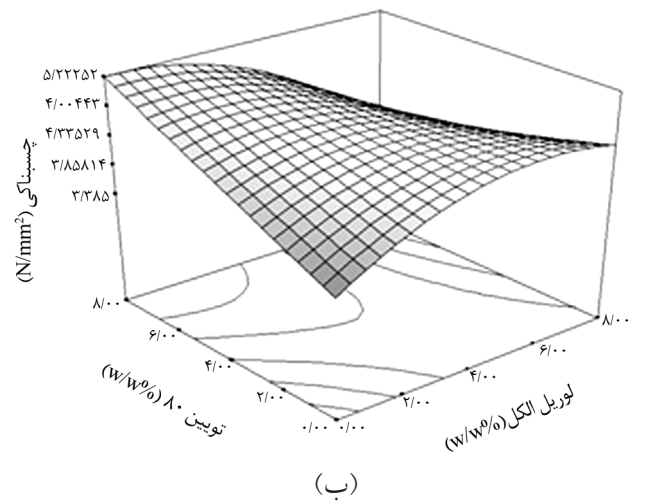
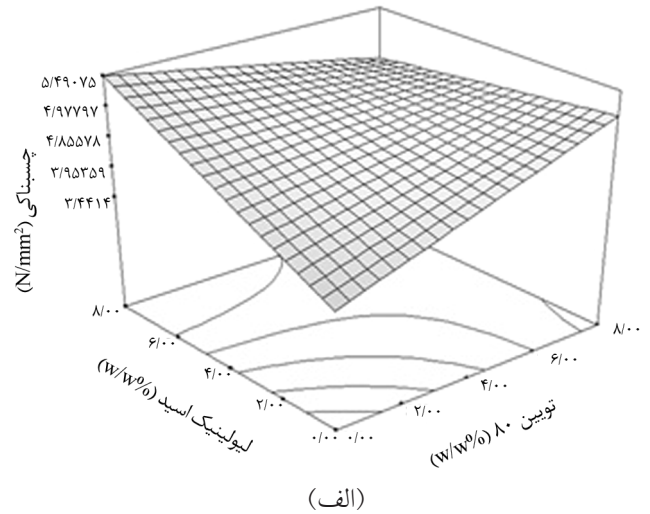
در واقع روند مشاهده شده در شکل ۵ - ب، روند تقریباً کاهشی چسبناکی با افزایش بیش از حدود ۴٪ لوریل الکل است. بنابراین، با توجه به نتایج یاد شده، لوریل الکل تا ترکیب درصد مشخصی چسبناکی را افزایش داده است.

اثر افزایشده‌های نفوذ بر مقاومت پوستگی

آزمون مقاومت پوستگی برای هر نمونه سه مرتبه تکرار شد و به کمک آزمون دوطرفی نتایج بررسی شد، مقادیر T به دست آمده در محدوده مناسب بود. پس از میانگین‌گیری، نتایج در شکل ۴ و جدول ۶ نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل ۴ آمده است، یک نمونه بدون افزایشده نفوذ (نمونه شاهد) برای مقایسه با سایر فرمول‌بندی‌ها تهیه شد. با توجه به شکل ۴ فرمول‌بندی‌های اندکی دارای مقادیر مقاومت پوستگی بیشتر از نمونه شاهد هستند.

همان‌طور که از نتایج مشهود است، با اضافه شدن لیولینیک اسید، مقاومت پوستگی افزایش یافته است. همچنین، با اضافه شدن لوریل الکل به سامانه مقدار مقاومت پوستگی به آرامی افزایش و با افزودن توپین ۸۰ مقدار مقاومت پوستگی کاهش یافته است. این اتفاقات با تغییر دمای انتقال شیشه‌ای قابل توجیه است. مقادیر دمای انتقال شیشه‌ای مربوط به فرمول‌بندی‌های ۴ (نمونه حاوی فقط ۴٪ لیولینیک اسید)، ۹ (نمونه حاوی فقط ۴٪ لوریل الکل)، ۱۰ (نمونه حاوی فقط ۴٪ توپین ۸۰) و نیز نمونه شاهد (نمونه بدون وجود هیچ یک از افزایشده‌های نفوذ) در جدول ۴ آمده است.

لیولینیک اسید و لوریل الکل باعث افزایش T_g سامانه شده‌اند، در



شکل ۵- نمودار سه بعدی چسبناکی بر حسب: (الف) لیولینیک اسید و توپین ۸۰ در مقدار لوریل الکل ۴٪ و (ب) لوریل الکل و توپین ۸۰ در مقدار لیولینیک اسید ۴٪.

نیست و از مدل درجه دو پیروی می‌کند. با توجه به نتایج ارائه شده توسط مهدوی و همکاران [۳۰] درباره افزایش و کاهش چسبناکی با وجود چسبناک‌کننده می‌توان بیان کرد که تمام چسبناک‌کننده‌ها تا ترکیب درصد مشخصی باعث افزایش چسبناکی شده‌اند و پس از آن چسبناکی را کاهش می‌دهند. مقایسه نمونه تهیه شده بدون لوریل الکل با نمونه‌هایی حاوی لوریل الکل، نشان‌دهنده این است

جدول ۶- نوع شکست چسب‌ها در سامانه تراپوستی.

فرمول‌بندی	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	شاهد
نوع شکست																

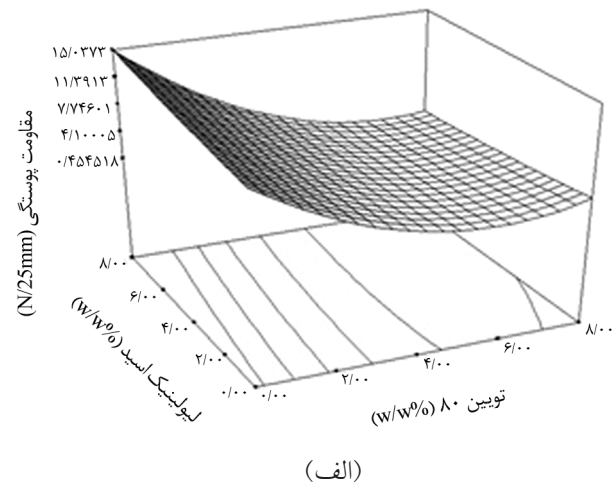
با چسبناکی و مقاومت پارگی زیاد باید جریان خوب در سرعت‌های کشش کم و مقاومت خوب در برابر جاری شدن در سرعت‌های کشش زیاد داشته باشند [۱۱، ۲۹، ۳۱].

این روند تا اضافه کردن ۱۲٪ افزایش به سامانه صادق است. پس از آن با افزایش بیش از ۱۲٪ افزایش نفوذ، ضمن تغییر شکست از چسبی به هم‌چسبی، مقاومت پستی به علت کاهش درصد وزنی چسب کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، با اضافه شدن توپین ۸۰ مقدار مقاومت پستی کاهش یافته است. زیرا، توپین ۸۰ مانند نرم‌کننده عمل می‌کند، مقاومت در برابر جاری شدن در سرعت‌های کشش زیاد را کاهش می‌دهد و گسستن پیوند راحت‌تر انجام می‌شود. در این باره طبق نتایج ارائه شده در جدول ۶ که با اضافه شدن توپین ۸۰ شکست از چسبی به هم‌چسبی تغییر یافته و نیز طبق نتایج جدول ۵ که اشاره به مهاجرت به سطح توپین داشته، می‌توان به این نتیجه رسید که مقدار چسب در سطح کمتر شده و ضمن شکست هم‌چسبی مقدار مقاومت پستی کاهش یافته است. در ادامه مقادیر شکل ۴ به عنوان پاسخ به نرم‌افزار داده شد تا اثر هر یک از متغیرهای مستقل بررسی شود.

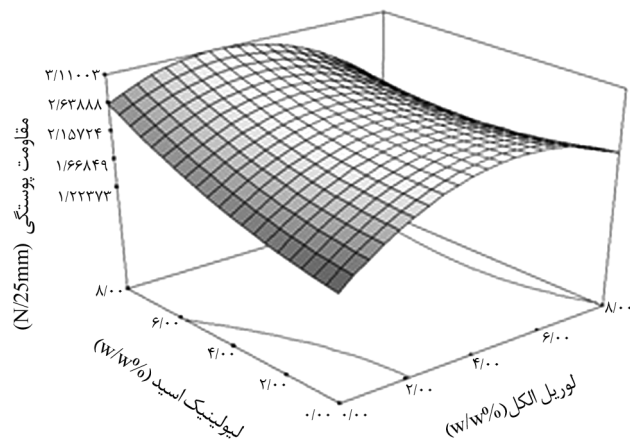
پاسخ مقاومت پستی به وسیله معادله درجه دو مدل شد که در آن عدم برازش مهم نیست. جمله‌های T (توپین ۸۰)، La^2 (لوریل الکل) T^2 (توپین ۲) و $T*Le$ (توپین*لیولینیک اسید) معنی دار بوده و مقدار $p > 0.05$ است. همچنین، مقدار ضریب همبستگی پیش‌بینی شده و ضریب همبستگی تعدیل شده به ترتیب ۰/۹۴ و ۰/۹۸ است که مقدار ضریب همبستگی پیش‌بینی شده برای ضریب تعدیل شده مدل قابل قبول بوده است. معادله (۶) مدل درجه دو ارائه شده به کمک نرم‌افزار است:

$$(6) \quad \text{مقاومت پستی} = 2/55 + 0/15 (La) - 5/69 (T) + 0/42 (Le)^2 + 4/85 (T)^2 + 0/22 (Le)^2 - 0/3 (Le) - 1/43 (T) (Le) - 0/4 (Le) (La)$$

با توجه به معادله (۶) و ضرایب متغیرهای مستقل در این معادله مشاهده می‌شود، متغیر Le (لیولینیک اسید) دارای ضریب بزرگ‌تری



(الف)



(ب)

شکل ۶- نمودار سه‌بعدی مقاومت پستی بر حسب: (الف) لیولینیک اسید و توپین ۸۰ در مقدار ۴٪ لوریل الکل و (ب) لوریل الکل و لیولینیک اسید در مقدار ۴٪ توپین ۸۰.

نتیجه مقاومت در برابر جاری شدن در سرعت‌های کشش زیاد را افزایش می‌دهند. همچنین، گسستن پیوند با سطح سخت‌تر شده و مقاومت پستی زیاد می‌شود. مقاومت پلیمر در برابر تغییر شکل در سرعت‌های کرنش (کشش) زیاد بسیار مهم است. هر چه این مقاومت بیشتر باشد، نیرویی که باید برای جدا کردن چسب از بستر اعمال شود (یعنی مقاومت در برابر پستی) بیشتر می‌شود. بنابراین، چسب‌ها

جدول ۷- فرمول‌بندی بهینه ارائه شده به وسیله نرم‌افزار.

شرایط مطلوب	چسبناکی (N/mm ²)	مقاومت پستی (N/25mm)	مقدار تجمعی داروی ره‌ایش یافته (μg)	لیولینیک اسید، Le (%)	توپین ۸۰، T (%)	لوریل الکل، La (%)
۰/۸۵۳	۴/۵۴۴	۵/۵	۶۷۱/۵۳	۶/۵۷	۲/۳۵	۸

جدول ۸- مقادیر حداکثر و حداقل قابل قبول پاسخ‌ها با محدوده اطمینان ۹۵٪ ارائه شده به وسیله نرم‌افزار برای فرمول‌بندی بهینه.

مقدار تجمعی داروی آزاد شده (μg)	مقاومت پوستگی ($\text{mm}/25\text{N}$)	چسبناکی (N/mm^2)
۶۱۶/۸۳	۲/۸	۴/۷

بیشینه و کمینه قابل قبول مقدار تجمعی داروی آزاد شده و خواص چسبندگی (چسبناکی و مقاومت پوستگی) با محدوده اطمینان ۹۵٪ (پیش‌فرض نرم‌افزار) در جدول ۸ آمده است. پس از تعیین ترکیب بهینه به کمک نرم‌افزار، آزمون‌های رهائش و چسبندگی برای تأیید مقادیر ارائه شده نرم‌افزار انجام شد. مقادیر به‌دست‌آمده از آزمون‌های رهائش و چسبندگی در جدول ۹ آمده است. همچنین، نمودار مقدار تجمعی داروی آزاد شده بر حسب زمان برای فرمول‌بندی بهینه در شکل ۷ نشان داده شده است. با توجه به جدول ۷ مشاهده می‌شود، شکل ۷ نرم‌افزار با قراردادن مقادیر پیش‌فرض برای هر دو پاسخ، فرمول‌بندی با ۸٪ لوریل الکل، ۲/۳۵٪ توپین ۸۰ و ۶/۵۷٪ لیولینیک اسید را برای ترکیب بهینه ارائه کرده است.

نتیجه‌گیری

مطابق با نتایج به‌دست آمده با افزایش درصد لوریل الکل، توپین ۸۰ و لیولینیک اسید مقدار تجمعی داروی آزاد شده از سامانه افزایش می‌یابد. آزادسازی دارو برای تمام فرمول‌بندی‌ها از مدل هیگوشی پیروی می‌کند. همچنین، مقدار تجمعی داروی آزاد شده در ۹۶ h در مجاورت توپین ۸۰ از دو افزایش‌دهنده نفوذ دیگر بیشتر است. فرمول‌بندی بهینه ارائه شده به وسیله نرم‌افزار دارای ۸٪ لوریل الکل، ۲/۳۵٪ توپین ۸۰ و ۶/۵۷٪ لیولینیک اسید است. اضافه‌شدن لوریل الکل، توپین ۸۰ و لیولینیک اسید به سامانه تا ۱۲٪ باعث ازدیاد چسبناکی شده و با افزایش بیشتر هر یک از افزایش‌دهنده‌های نفوذ چسبناکی کاهش می‌یابد. همچنین، لیولینیک اسید و لوریل الکل نقش چسبناک‌کننده را دارند و توپین ۸۰ به عنوان نرم‌کننده عمل می‌کند. در بررسی مقاومت پوستگی با افزایش درصد لیولینیک اسید و لوریل الکل تا ۱۲٪ (مقدار افزایش‌دهنده نفوذ) در سامانه مقدار مقاومت پوستگی زیاد می‌شود. در حالی که با ازدیاد درصد توپین ۸۰ مقدار مقاومت پوستگی کاهش یافته است.

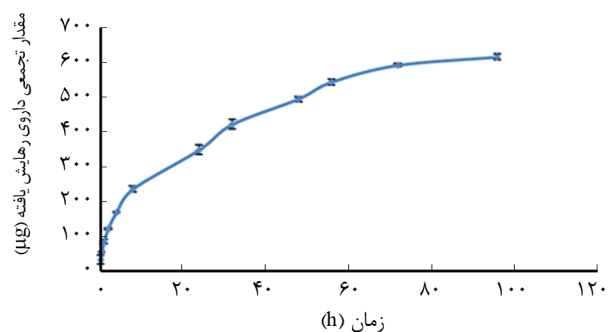
جدول ۸- مقادیر حداکثر و حداقل قابل قبول پاسخ‌ها با محدوده اطمینان ۹۵٪ ارائه شده به وسیله نرم‌افزار برای فرمول‌بندی بهینه.

پاسخ	پیش‌بینی	میلگین SE	CI ۹۵٪ کم	CI ۹۵٪ زیاد
رهائش (μg)	۶۰۶/۹۴	۳/۹۱	۶۶/۵۷	۸۴/۵۹
مقاومت پوستگی ($\text{N}/25\text{mm}$)	۲/۵۴۶	۰/۲۷	۱/۹۰	۳/۱۹
چسبناکی (N/mm^2)	۴/۶۵۲۷۸	۰/۲۰	۴/۲۲	۵/۰۹

الف - فاصله اطمینان (confidence interval)

نسبت به دو متغیر دیگر La (لوریل الکل) و T (توپین ۸۰) است. در نتیجه، اثر بیشتری بر افزایش مقاومت پوستگی دارد که می‌تواند به علت زیادبودن دمای انتقال شیشه‌ای نمونه‌ها با افزودن لیولینیک اسید نسبت به دو افزایش‌دهنده دیگر باشد. در ادامه برای بهتر نشان‌دادن نتایج مقاومت پوستگی، نمودار سه‌بعدی مربوط به تمام فرمول‌بندی‌ها بررسی شد. همان‌طور که در شکل ۶- ب نشان داده شده با ازدیاد لیولینیک اسید مقاومت پوستگی افزایش می‌یابد. با بیشترشدن لوریل الکل روند افزایش مقاومت پوستگی با زیادشدن بیش از حد کند می‌شود. در نهایت، روند کاهش مقاومت پوستگی با ازدیاد توپین ۸۰ در شکل ۶- الف قابل درک است.

از کاربردهای طراحی آماری آزمون‌ها تعیین فرمول‌بندی بهینه است. برای تعیین ترکیب بهینه، مقادیر متغیرهای مستقل در محدوده انتخاب شده قرار داده شد، بیشینه مقدار تجمعی داروی رهائش یافته معین و مقادیر چسبندگی در محدوده ۴-۵ انتخاب شد. از آنجا که مقادیر زیاد چسبندگی باعث آسیب به پوست می‌شود، این پاسخ‌ها در مقدار بیشینه خود قرار داده نشدند. پس از انجام بهینه‌سازی با نرم‌افزار فرمول‌بندی بهینه مطابق جدول ۷ به‌دست آمد. مقادیر



شکل ۷- نمودار مقدار تجمعی داروی آزاد شده بر حسب زمان برای فرمول‌بندی بهینه.

مراجع

- Aggarwal G. and Dhawan S., Development, Fabrication and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System-A Review, *Pharmainfo. Net.*, **7**, 1-28, 2009.
- Ahmed A., Karki N., Charde R., Charde M., and Gandhare B., Transdermal Drug Delivery Systems: An Overview, *Int. J. Biomed. Adv. Res.*, **2**, 38-56, 2010.
- Gaur P., Mishra S., Purohit S., and Dave K., Transdermal Drug Delivery System: A Review, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2**, 14-20, 2009.
- Shingade G., Review on :Recent Trend on Trensdermal Drug Delivery System, *J. Drug Del. Therapeutic.*, **2**, 66-75, 2012.
- Subedi R.K., Oh S.Y., Chun M.K., and Choi H.K., Recent Advances in Transdermal Drug Ddelivery, *Arch. Pharmacol Res.*, **33**, 339-351, 2010.
- Tanner T. and Marks R., Delivering Drugs by the Transdermal Route: Review and Comment, *Skin Res. Technol.*, **14**, 249-260, 2008.
- Cleary G.W. and Beskar E., Transdermal and Transdermal Like Delivery System Opportunities, *Business Briefing: Pharmatech.*, 1-4, 2004.
- Czech Z. and Kurzawa R., Acrylic Pressure-Sensitive Adhesive for Transdermal Drug Delivery Systems, *J. Appl. Polym. Sci.*, **106**, 2398-2404, 2007.
- Kandavilli S., Nair V., and Panchagnula R., Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, *Pharm. Technol.*, **26**, 62-81, 2002.
- Taghizadeh S., Soroushnia A., and Mohamadnia F., Functionality Effect of Pressure Sensitive Adhesives on In Vitro Drug Release Behavior of Fentanyl Drug in an Adhesive Patch, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (In Persian)*, **22**, 429-437, 2010.
- Satas D., *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*, Van Nostrand Reinhold, New York, 4-30, 1989.
- Williams A.C. and Barry B.W., Penetration Enhancers, *Adv. Drug Del. Rev.*, **64**, 128-137, 2012.
- Benson H.A.E., Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques, *Curr. Drug Del.*, **2**, 23-33, 2005.
- Finnin B.C. and Morgan T.M., Transdermal Penetration Enhancers: Applications, Limitations, and Potential, *J. Pharm. Sci.*, **88**, 955-958, 1999.
- Taghizadeh S.M., Soroushnia A., Mirzadeh H., and Barikani M., Preparation and In Vitro Evaluation of a New Fentanyl Patch Based on Acrylic/Silicone Pressure-Sensitive Adhesive Blends, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **35**, 487-498, 2009.
- Roy S.D., Roos E., and Sharma K., Transdermal Delivery of Buprenorphine through Cadaver Skin, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 126-130, 1994.
- Liao C.L., Huang C.C., Lee C.Y., Chiu T., Kuo S.C., and Chen G., In Vitro Skin Permeation of Buprenorphine Transdermal Patch, *J. Food Drug Anal.*, **16**, 8-15, 2008.
- Hu J. and Zhu Y., Effect of Enhancers on the Permeation of Ketoprofen In Vitro, *Acta Pharm. Sinca*, **31**, 48-53, 1996.
- Shokri J., Nokhodchi A., Dashbolaghi A., Hassan-Zadeh D., Ghafourian T., and Barzegar Jalali M., The Effect of Surfactants on the Skin Penetration of Diazepam, *Int. J. Pharm.*, **228**, 99-107, 2001.
- Sittl R., Transdermal Buprenorphine in Cancer Pain and Palliative Care, *Palliat. Med.*, **20**, 25-30, 2006.
- Cowan A., Buprenorphine: New Pharmacological Aspects, *Int. J. Clin. Pract. Suppl.*, 3-8, 2003.
- Dayal P., Pillay V., Babu R.J., and Singh M., Box-Behnken Experimental Design in the Development of a Nasal Drug Delivery System of Model Drug Hydroxyurea: Characterization of Viscosity, In Vitro Drug Release, Droplet Size, and Dynamic Surface Tension, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **6**, 573-585, 2005.
- Kincl M., Turk S., and Vrečer F., Application of Experimental Design Methodology in Development and Optimization of Drug Release Method, *Int. J. Pharm.*, **291**, 39-49, 2005.
- Zidan A.S., Sammour O.A., Hammad M.A., Megrab N.A., Habib M.J., and Khan M.A., Quality by Design: Understanding the Formulation Variables of a Cyclosporine A Self-nanoemulsified Drug Delivery Systems by Box-Behnken Design and Desirability Function, *Int. J. Pharm.*, **332**, 55-63, 2007.
- Myers R.H., Montgomery D.C., and Anderson-Cook C.M., *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*, Wiley, New York, 2009.
- Siepmann J. and Peppas N., Modeling of Drug Release from Delivery Systems Based on Hydroxypropyl Methylcellulose

- (HPMC), *Adv. Drug Del. Rev.*, **64**, 163-174, 2012.
27. Yasunori M., Takemasa K., and Kenji S., Diffusion of Drugs in Acrylic-Type Pressure-sensitive Adhesive Matrix. II. Influence of Interaction, *J. Control Rel.*, **18**, 113-121, 1992.
28. Takemasa K., Kenji S., and Yasunori M., Diffusion of Drug in Acrylic-Type Pressure-sensitive Adhesive Matrices. I. Influence of Physical Property of the Matrices on the Drug Diffusion, *J. Control Rel.*, **17**, 69-77, 1992.
29. Taghizadeh S. and Lahootifard F., Effect of Different Skin Permeation Enhancers on Peel Strength of an Acrylic PSA, *J. Appl. Polym. Sci.*, **90**, 2987-2991, 2003.
30. Mahdavi H. and Taghizadeh M., The Effect of Alpha Hydroxy Acids on the Tack of Pressure Sensitive Adhesive, *Iran. Polym. J.*, **14**, 379-385, 2005.
31. Benedek I., *Pressure-Sensitive Adhesives and Applications*, Marcel Dekker, New York, 2004.
32. Wokovich A.M., Prodduturi S., Doub W.H., Hussain A.S., and Buhse L.F., Transdermal Drug Delivery System (TDDS) Adhesion as a Critical Safety, Efficacy and Quality Attribute, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **64**, 1-8, 2006.
33. Lahootifard F. and Taghizadeh S.M., Effect of Different Skin Permeation Enhancers on Tack of a Pressure Sensitive Adhesive, *J. Appl. Polym. Sci.*, **96**, 1287-1291, 2005.