

Functionality Effect of Acrylic Pressure Sensitive Adhesive Formulations on Release Performance and Adhesion Properties of Stimulants in an Adhesive Patch

S. Mojtaba Taghizadeh* and Ali Reza Joorabloo

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14965-115, Tehran, Iran

Received 13 November 2011, accepted 11 March 2012

ABSTRACT

Drug-in-adhesive transdermal drug delivery systems (TDDSs) containing stimulants, termed as energetic substances, such as caffeine and pantothenic acid, were studied. Caffeine is a white crystalline substance and a stimulant to central nervous system. In humans, caffeine acts as a central nervous system stimulant, temporarily warding off drowsiness and restoring alertness. Pantothenic acid, also recognized as vitamin B5, is a water-soluble vitamin. For many animals, pantothenic acid is an essential nutrient. Animals require pantothenic acid to synthesize and metabolize proteins, carbohydrates and fats. For this purpose caffeine and pantothenic acid were used as drug components with 6.32% and 1.12% loadings, in different functional and non-functional acrylic pressure sensitive adhesives (PSAs) of 52.89%, respectively. Ethylene glycol as a chemical enhancer was used in all TDDSs with 39.67%. The effect of PSAs type on in vitro release and adhesion properties (peel strength and tack values) from drug delivery devices were evaluated. It was found that TDDS containing -COOH functional PSA showed the lowest steady state flux. The adhesion properties of the samples were improved by addition of functional acrylic PSA in formulations.

Key Words:

functionality,
transdermal drug delivery
system, release,
adhesion properties,
pressure sensitive
adhesive

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir

بررسی اثر عاملیت در فرمول‌بندی‌های چسب آکریلیکی حساس به فشار بر خواص چسبندگی و رهایش مواد انرژی‌زا از سامانه تراپوستی دارو در چسب

سید مجتبی تقی‌زاده*، علیرضا جورابلو

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۵۶

دریافت: ۹۰/۸/۲۲، پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۱

چکیده

در این پژوهش، سامانه تراپوستی دارو در چسب مواد انرژی‌زا حاوی کافئین و پنتوتنیک اسید تهیه شدند. کافئین ماده بلوری سفیدرنگ، تلخ مزه و محرک عصبی است. در انسان کافئین نقش محرک عصبی و کاهنده خواب‌آلودگی و افزایش هوشیاری را به شکل موقت ایفا می‌کند. پنتوتنیک اسید یا ویتامین B5 محلول در آب از ویتامین‌های گروه B است که در بافت‌های حیوانی در سنتز و متابولیسم پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها به کار می‌رود. برای این منظور، سامانه‌هایی با ترکیب ۶/۳۲ درصد کافئین و ۱/۱۲ درصد پنتوتنیک اسید در چسب آکریلیکی حساس به فشار بدون گروه عاملی و چسب‌های حساس به فشار با عاملیت‌های کربوکسیل و هیدروکسیل با ترکیب درصد یکسان (۵۲/۸۹) آماده شدند. از اتیلن گلیکول به مقدار ۳۹/۶۷ درصد در تمام فرمول‌بندی‌ها استفاده شد. سپس، اثر گروه عاملی چسب‌ها روی خواص چسبندگی نمونه‌ها شامل مقاومت پوستگی و چسبناکی و نیز رهایش بررسی شد. نتایج نشان می‌دهد، نمونه‌ای که دارای چسب با گروه عاملی کربوکسیل است، بیشترین مقدار خواص چسبندگی را دارد و کمترین مقدار رهایش دارو را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی

عاملیت،
سامانه دارورسانی تراپوستی،
رهایش،
خواص چسبندگی،
چسب حساس به فشار

مقدمه

مطالعات اولیه در باره سامانه های دارورسانی تراپوستی از سال ۱۹۵۰ آغاز شده است، ولی عرضه محصولات تجاری آنها به بازار به دهه ۱۹۷۰-۱۹۸۰ باز می گردد [۱]. برخی از مزایای سامانه های دارورسانی تراپوستی در مقایسه با سایر راه های تجویز عبارتند از: راحتی استفاده، عدم نیاز به وسایل جانبی نظیر قاشق، آب و سرنگ به ویژه در بیمارانی که مشکل بلع دارند و نیز عدم ایجاد درد هنگام استفاده از سامانه در مقایسه با روش های تزریق، اجتناب از خطرات تزریق به ویژه تزریق داخل وریدی، اجتناب از شرایط متغیر جذب و متابولیسم در مقایسه با روش خوراکی، امکان تجویز دارو با نیمه عمر زیستی کوتاه، اجتناب از عبور اولیه کبدی، کاهش احتمال ورود دارو با دوز زیاد به سامانه گردش خون در مقایسه با داروهای آهسته رهش خوراکی و تزریقی، آزاد شدن پیوسته و کنترل شده دارو، عدم نیاز به الگوی غذایی خاص و امکان قطع درمان در هر لحظه. از عمده عوامل محدود کننده می توان به کاربرد محدود به علت تحریک احتمالی پوست و نیز عدم قابلیت دارو در نفوذ به اعماق پوست و ورود به گردش عمومی خون، دوز داروی مصرفی که نباید از چند میلی گرم در روز بیشتر باشد، یکسان نبودن چسبندگی سامانه بر حسب ناحیه و نوع پوست، گرانی نسبی در مقایسه با دوز مشابهی از دارو به شکل خوراکی اشاره کرد [۲،۳].

سامانه های تراپوستی را از نظر ساختاری می توان به سه گروه اصلی ماتریسی، مخزنی و دارو در چسب دسته بندی کرد [۴]. سامانه دارو در چسب از پشت لایه، چسب حساس به فشار (حاوی دارو و مواد افزودنی) و لایه محافظ تشکیل شده است. چسب، نقش کنترل رهش دارو از سامانه و نگه داری آن را روی پوست دارد و بر مقدار شار دارو از پوست نیز مؤثر است. شکل رهش این سامانه در زمان های اولیه که غلظت دارو در ماتریس یکسان است، از الگوی $Q-t$ پیروی می کند و با گذشت زمان که ضخامت لایه نفوذ دارو افزایش می یابد، شکل رهش تغییر کرده و از الگوی $Q-t^{1/2}$ پیروی می کند [۵].

چسب های حساس به فشار از اجزای اصلی سامانه های تراپوستی هستند. این چسب ها با فشار کم به زمینه چسبیده و هنگام جدا شدن هیچ باقی مانده ای به جا نمی گذارند. این چسب ها مزایایی از قبیل عدم نیاز به آب، حلال یا دما برای چسبیدن، پایداری مناسب در برابر شرایط محیطی و دما، آسانی ساخت و ظاهر مناسب دارند. سه نوع چسب حساس به فشار شامل پلی ایزوبوتیلن ها، سیلیکون ها و آکریلات ها معمولاً در این سامانه ها استفاده می شود [۶،۷].

چسب های تماسی آکریلیکی با واکنش کوپلیمر شدن استرهای آکریلیک و آکریلیک اسید و سایر مونومرهای عامل دار به دست می آیند. فرایند پلیمر شدن رادیکالی در حلال های آلی یا امولسیون های آبی انجام

می شود. از انواع مونومرهای مختلف می توان برای به دست آوردن گروه های استری استخلافی روی بدنه زنجیر اصلی استفاده کرد. سه پارامتر کلیدی برای طراحی مطلوب خواص پلیمرهای آکریلیک را می توان نوع مونومرها، گروه های عاملی شبکه ساز و وزن مولکولی نام برد. مونومرهای اولیه که ۵۰ تا ۹۰ درصد ترکیب پلیمری نهایی را تشکیل می دهند، برای ایجاد انعطاف پذیری و چسبناکی پلیمر به کار می روند. بسیاری از آلکیل آکریلات ها و متاکریلات ها به ویژه آنها که دارای ۴ تا ۱۷ اتم کربن و دمای انتقال شیشه ای در حدود ۷۰- تا ۵۰°C هستند، مونومرهای مناسبی برای این منظور به شمار می روند. مونومرهای اصلاح کننده که در حدود ۱۰ تا ۴۰ درصد ترکیب پلیمر نهایی را تشکیل می دهند، برای افزایش دمای انتقال شیشه ای و سختی به کار می روند تا خواص چسبی و چسبناکی را موازنه کنند. معمولاً هر چه مونومر قطبی تر باشد، چسبناکی آن کاهش می یابد [۸].

در سامانه دارورسانی دارو در چسب، به دلیل این که تمام مواد فرمول بندی مانند دارو و افزاینده نفوذ در چسب بارگذاری می شوند، خواص فیزیکی - شیمیایی چسب روی رفتار سینتیکی دارو در ماتریس اثر زیادی دارد. وجود گروه عاملی در کوپلیمر چسب و برهم کنش با گروه عاملی دارو روی انحلال پذیری و پایداری دارو در ماتریس و رهش و نفوذ دارو از سامانه دارو در چسب اثر زیادی دارد [۹].

امروزه، انواع سامانه های دارورسانی تراپوستی شامل سامانه های مورد استفاده در صنایع دارویی، آرایشی - بهداشتی و غذایی وارد بازار شده اند. در صنایع غذایی، می توان از انواع سامانه های تراپوستی حاوی مواد انرژی زا و ویتامین ها نام برد.

پیشرفت های روزافزون در صنایع مختلف موجب سر و کار داشتن کارکنان این صنایع با شرایط حساس و اضطراری کاری شده است. از این رو، به منظور حل مشکلات و اتفاقات غیر مترقبه که نیاز به صرف انرژی برای طولانی مدت دارد، تمایل به مواد انرژی زا که خستگی را کاهش دهند و باعث افزایش هوشیاری شوند، رو به گسترش است. از مواد اصلی و مؤثر موجود در سامانه های تراپوستی انرژی زا تجاری می توان به ویتامین هایی نظیر ویتامین B5، B3، B6، B12 و C و نیز موادی هم چون کافئین، گلوکونودلتالاکتون، تائورین، عصاره جینسنگ و عصاره چای اشاره کرد. از این میان، کافئین و ویتامین B5 در تمام این محصولات مصرف شده اند. تاکنون این مواد انرژی زا در محصولات به شکل قرص و نوشیدنی ها به کار گرفته شده اند. از جمله مضرات نوشیدنی های انرژی زا می توان به مواردی مانند افزایش گاز روده، بی خوابی، اختلال در الکترولیت های بدن، افزایش فشار خون، کم آبی و نیز سایر مضرات نوشابه های گازدار اشاره کرد. در قرص های انرژی زا نیز پس از مصرف و عبور اولیه کبدی مقدار زیادی از ماده مؤثر آنها از بین می رود. برای تأمین

معادن و امدادگران در هنگام بروز حوادث و بلایای طبیعی مانند زلزله و نیز در صنایع دریایی و نظامی کاربرد دارد. بنابراین در کار حاضر، سامانه تراپوستی دارو در چسب مواد انرژی‌زا از چسب‌های عامل‌دار و بدون عامل تهیه و خواص چسبندگی و رهایش دارو از سامانه‌های مزبور بررسی شدند.

در این پژوهش، اثر عاملیت چسب آکریلیکی حساس به فشار روی رهایش کافئین و ویتامین B5 بررسی شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد، تنها مقاله‌ای که در آن اثر عاملیت بررسی شده مربوط به مؤلف است که در آن از فتنانیل استفاده شده است [۱۵]. بررسی اثر عاملیت چسب‌های حساس به فشار روی رهایش و خواص چسبندگی کافئین و ویتامین B5 به علت تفاوت ساختاری کافئین و ویتامین B5 با ساختار شیمیایی فتنانیل اهمیت می‌یابد.

تجربی

مواد

چسب‌های پایه حلال آکریلیکی با گروه عاملی کربوکسیل (Duro-Tak 2196) حاوی مونومرهای ۲- اتیل هگزیل آکریلات، وینیل استات و ۲-هیدروکسی اتیل آکریلات، با گروه عاملی هیدروکسیل (Duro-Tak 2287) شامل مونومرهای ۲- اتیل هگزیل آکریلات، وینیل استات، هیدروکسی اتیل آکریلات و گلیسیدیل متاکریلات و بدون عامل (Duro-Tak 4098) کوپلیمر آکریلات و وینیل استات از شرکت National Starch and Chemical آمریکا، کافئین، اتیلن‌گلیکول، متانول و ایزوپروپانول نوع آزمایشگاهی و نوع رنگ‌نگاری از Merck آلمان، ویتامین B5 اهدایی شرکت تولید دارو و پشت‌لایه Cotran 9720 با ضخامت $10 \pm 85 \mu\text{m}$ از 3M آمریکا تهیه شدند.

دستگاه‌ها و روش‌ها

تهیه نمونه‌ها

برای تهیه نمونه‌ها مقدار مناسبی از چسب‌های آکریلیکی، اتیلن‌گلیکول، کافئین و ویتامین B5 براساس جدول ۱ توزین و با هم‌زن چرخشی به مدت ۲۴ h مخلوط شدند. پس از یکنواخت شدن مخلوط، عمل پوشش‌دهی فرمول‌بندی‌ها روی پشت‌لایه به وسیله فیلم‌کش مدل SPRL Elcometer K 350 Casting Knife, Applicator ساخت شرکت آمریکا به نحوی انجام شد که ضخامت چسب در کل نواحی یکسان باشد. در مرحله بعد، نمونه‌ها ابتدا به مدت ۲۰ min در دمای محیط و

مقدار مورد نیاز بدن، لازم است از ابتدا مقدار بیشتری از این مواد را در فرمول‌بندی استفاده کرد [۱۰].

کافئین ماده بلوری سفیدرنگ، تلخ مزه و محرک عصبی است. اولین بار در سال ۱۸۲۰ شیمیدان آلمانی، Friedlieb- Ferdinand Runge از دانه قهوه کافئین را استخراج کرد. کافئین به مقادیر متفاوت در دانه‌ها، برگ‌ها و میوه‌های برخی گیاهان یافت می‌شود که به عنوان آفت‌کش طبیعی برای از کارانداختن فعالیت حشرات از این گیاهان تراوش می‌شود. کافئین به طور عمومی از دم‌کردن دانه قهوه و برگ‌های چای به دست می‌آید. سایر منابع این ماده شامل گیاه گوانار است. در انسان کافئین نقش محرک عصبی و کاهنده خواب‌آلودگی و افزایشده هوشیاری را به شکل موقت ایفا می‌کند. بیش از ۹۰ درصد از بزرگسالان در آمریکای شمالی از نوشیدنی‌هایی مثل قهوه، چای و نوشابه‌های انرژی‌زا استفاده می‌کنند. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) این ماده را به عنوان ماده غذایی ایمن به رسمیت شناخته است [۱۱].

پنتوتنیک اسید یا ویتامین B5 محلول در آب و از ویتامین‌های گروه B است که در بافت‌های حیوانی در سنتز و متابولیسم پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها به کار می‌رود. اولین بار در سال ۱۹۳۳، یک گروه پژوهشی به رهبری Williams ماده‌ای اسیدی را از نوعی ماده زیستی استخراج کردند که به عنوان عامل رشد برای مخمرها عمل می‌کرد. این گروه ساختار شیمیایی ماده خالص شده را معین و به علت ساختار ظاهری نسبتاً گسترده، آن را پنتوتنیک اسید نام‌گذاری کردند. پنتوتنیک اسید به طور گسترده در منابع غذایی گیاهی و جانوری از قبیل بادام زمینی، زرده تخم مرغ، گوشت، سیب‌زمینی و شیر وجود دارد [۱۲]. رهایش کافئین و کاتچین از عصاره چای با غلظت‌های مختلف در چسب Duro-Tak 387-2516 بررسی شده است [۱۳]. اثر پلی‌اتیلن گلیکول-۴۰۰، پروپیلن گلیکول و آب روی رهایش کافئین به همراه سایر عصاره‌های گیاه گوانارا شامل تئوفیلین، تئوبرومین و کاتچین از چسب Duro-Tak 2287 بررسی شده است [۱۴].

در پژوهش‌های یاد شده آمده است که ترکیبات دارویی مزبور همگی از یک خانواده‌اند و با هدف طراحی سامانه تراپوستی آرامش‌بخش مطالعه شدند. اما در این پژوهش، اثر کافئین به عنوان ماده محرک سامانه مرکزی اعصاب به همراه ویتامین B5، که در متابولیسم چربی‌ها و پروتئین‌ها نقش دارد، بررسی و مطالعه شده است. مزیت پیچ‌پوستی حاوی مواد انرژی‌زا تداوم تحویل این مواد به بدن برای مدت طولانی است، به طوری که مزاحمتی برای فعالیت‌های فرد در شرایط مختلف ندارد و بلافاصله پس از کاربرد وظیفه خود را ایفا می‌کند. افزون بر این، به دلیل کوچک بودن و آسانی مصرف، امکان جاسازی آن در جعبه کمک‌های اولیه برای افراد با فعالیت‌های سخت بدنی هم‌چون کارگران

جدول ۱- درصد وزنی مواد در سامانه تراپوستی دارو در چسب (ضخامت فیلم چسب ها در همه موارد $100 \mu\text{m}$ است).

| اتیلن گلیکول | ویتامین B5 | کافئین | چسب حساس به فشار | | | فرمول بندی |
|--------------|------------|--------|------------------|---------------|---------------|------------|
| | | | Duro-Tak 2287 | Duro-Tak 4098 | Duro-Tak 2196 | |
| ۳۹/۶۷ | ۱/۱۲ | ۶/۳۲ | - | - | ۵۲/۸۹ | ۱ |
| ۳۹/۶۷ | ۱/۱۲ | ۶/۳۲ | ۵۲/۸۹ | - | - | ۲ |
| ۳۹/۶۷ | ۱/۱۲ | ۶/۳۲ | - | ۵۲/۸۹ | - | ۳ |
| ۳۹/۶۷ | ۱/۱۲ | ۶/۳۲ | ۲۶/۴۵ | ۲۶/۴۵ | - | ۴ |
| ۳۹/۶۷ | ۱/۱۲ | ۶/۳۲ | - | ۲۶/۴۵ | ۲۶/۴۵ | ۵ |

روش کلی رنگ نگاری مایع کارآمد

کافئین و ویتامین B5 به وسیله رنگ نگار مایع کارآمد، مدل 9000 Younglin, ACME، ساخت کره جنوبی با آشکارساز UV در حالت تغییر طول موج با برنامه ریزی زمان (Time event) تجزیه شدند. سامانه جداسازی شامل ستون C-18 با مشخصات ($5 \mu\text{m}$ و $4/6 \text{ mm}$ × 150 mm) Perfectsil Target ODS 3 است که به یک ستون محافظ ($5 \mu\text{m}$ و $4/0 \text{ mm}$ × 10 mm) مجهز است. برای رنگ نگاری کافئین و ویتامین B5 از روش فاز معکوس و سامانه ایزوکراتیک استفاده شد. فاز متحرک شامل ۳۰٪ متانول و ۷۰٪ بافر فسفات (۱۰ میلی مولار با $\text{pH}=3$) است که تنظیم pH با ارتوفسفریک اسید انجام شد. سرعت جریان در فاز متحرک 1 min/mL و حجم تزریق $20 \mu\text{L}$ بود. طول موج بهینه برای به دست آوردن بیشینه پاسخ برای کافئین و ویتامین B5 به ترتیب 275 nm و 205 nm انتخاب شد. مدت زمان آزمون 7 min و زمان بازداری ویتامین $3/2 \text{ min}$ و کافئین $6/3 \text{ min}$ بود. اطلاعات با نرم افزار Atuochrom 2000 پردازش شد. نتایج اعتبارسنجی روش برای ترکیبات کافئین و ویتامین B5 در جدول ۲ آمده است.

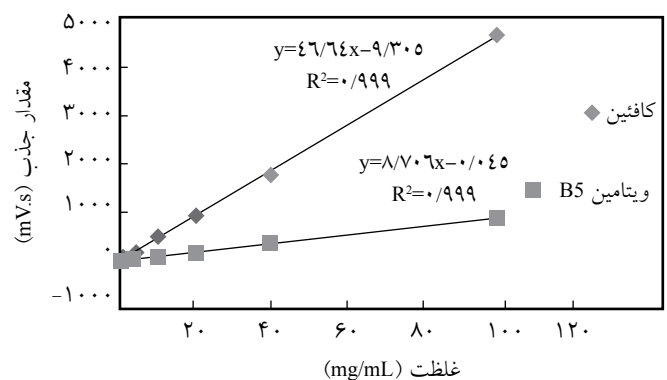
آزمون رهائش کافئین و ویتامین B5

برای اندازه گیری داروی رهائش یافته برای هر فرمول بندی، ۳ نمونه به ابعاد $1/5 \times 1/5 \text{ cm}^2$ بریده و به دهانه سلول دستگاه نفوذپذیری متصل شدند. pH محیط رهائش بافر فسفات برابر ۶ است [۱۵]. رهائش دارو یک طرفی و از سمت سامانه به محیط رهائش است. حجم هر نیم سلول 3 mL و دمای محیط رهائش 37°C است. نمونه برداری در زمان های ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ و 24 h انجام شد. در هر نمونه برداری، 3 mL از نمونه ها خارج و 3 mL محلول بافر تازه به آن اضافه شد.

سپس 45 min در گرم خانه با دمای 50°C قرار داده شدند تا باقی مانده حلال ها تبخیر شود. فیلم های نهایی به ضخامت $100 \mu\text{m}$ تهیه شدند که ضخامت آنها به وسیله دستگاه ریزسنج مدل Mitutoyo 101-156 ساخت شرکت Mitutoyo ژاپن اندازه گیری و به ابعاد مشخص برش زده شدند [۱۵]. شایان ذکر است، در ساخت مخلوط دارو در چسب از حلال ایزوپروپانول و آب یون زدوده استفاده و در نهایت مخلوط کامل همگن و امتزاج پذیر از دارو در چسب تهیه شد.

تهیه محلول های استاندارد

برای تهیه محلول های استاندارد، ابتدا محلول هایی با غلظت $1000 \mu\text{g/mL}$ از کافئین و ویتامین B5 در متانول به عنوان محلول استاندارد مادر تهیه شدند. برای رسم منحنی کالیبره مخلوط این دو دارو به طور روزانه غلظت های $0/1$ ، $0/5$ ، 1 ، 5 ، 10 ، 25 ، 50 و $100 \mu\text{g/mL}$ در بافر فسفات 50 میلی مولار تهیه و به دستگاه رنگ نگار مایع کارآمد (HPLC) تزریق شدند. محلول های استاندارد مادر در دمای 4°C نگهداری شدند. منحنی های استاندارد با $R^2=0/999$ به دست آمد که در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- منحنی استاندارد کافئین و ویتامین B5.

جدول ۳- درصد رهایش کافئین و ویتامین B5 از فرمول‌بندی‌های دارو در چسب به مدت ۲۴ h.

| درصد رهایش | | فرمول‌بندی |
|------------|----------|------------|
| ویتامین B5 | کافئین | |
| ۴/۴±۰/۳ | ۳۷/۶±۰/۹ | ۱ |
| ۸/۲±۰/۱ | ۴۴/۱±۲/۱ | ۲ |
| ۳۵/۱±۱/۹ | ۵۸/۸±۴/۱ | ۳ |
| ۱۴/۹±۱/۴ | ۴۶/۱±۰/۴ | ۴ |
| ۷/۶±۱/۲ | ۴۱/۴±۱/۱ | ۵ |

نتایج و بحث

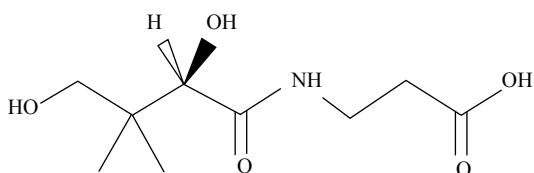
رهایش کافئین و ویتامین B5

درصد رهایش کافئین و ویتامین از فرمول‌بندی‌های دارو در چسب تا ۲۴ h از معادله (۱) محاسبه شد. نتایج در جدول ۳ خلاصه شده است:

$$Q_p/C_0 \times 100 = \text{درصد آزادسازی دارو} \quad (1)$$

در معادله (۱)، Q_p مقدار تجمعی داروی رهایش یافته تا زمان t و C_0 مقدار داروی بارگذاری شده اولیه در سامانه است.

همان‌طور که طرح ۱ نشان می‌دهد، ویتامین B5 دارای گروه -OH است که در طیف IR جذبی در عدد موجی 3391 cm^{-1} نشان می‌دهد. این ماده در اثر اختلاط با چسب Duro-Tak 2196، که خود دارای جذب مربوط به گروه -OH در عدد موجی 3455 cm^{-1} است، دو جذب در طیف IR نشان می‌دهد، یکی مربوط به گروه‌های -OH آزاد در 3435 cm^{-1} و دیگری مربوط به گروه‌های -OH شرکت کننده در پیوند هیدروژنی در 3338 cm^{-1} است (شکل ۲). به همین ترتیب در چسب Duro-Tak 2287 که خود دارای دو جذب مربوط به گروه -OH در اعداد موجی 3456 و 3541 cm^{-1} است، پس از اختلاط با ویتامین B5 جذبی را در عدد موجی 3449 cm^{-1} نشان می‌دهد (شکل ۳). در نهایت در طیف IR مربوط به اختلاط ویتامین B5 و چسب Duro-Tak 4098،



طرح ۱- ساختار شیمیایی ویتامین B5.

جدول ۲- نتایج اعتبارسنجی روش برای ترکیبات کافئین و ویتامین B5.

| کافئین | ویتامین B5 | مشخصه |
|--------|------------|-------------------------------------|
| ۷۵۶۲ | ۶۵۲۱ | آزمون مناسب بودن سامانه (SST) |
| ۱/۱ | ۰/۹ | بشقاب‌های نظری (theoretical plates) |
| ۱۷/۳ | ۹/۳ | تقارن |
| ۱/۲ | ۰/۵ | قدرت تفکیک |
| ۱/۲ | ۲/۲ | تکرارپذیری زمان بازداری (%RSD) |
| ۲/۳ | ۴/۲ | تکرارپذیری سطح زیر پیک (%RSD) |
| ۴/۱ | ۵/۰ | اعتبارسنجی |
| ۹۸/۶ | ۹۵/۳ | دقت (RSD%) ^۱ |
| ۰/۱ | ۰/۱ | صحت (RSD%) ^۲ |
| ۰/۵ | ۰/۵ | بازده (%) |
| | | حد تشخیص، LOD (µg/mL) |
| | | حد کمی سازی LOQ (µg/mL) |

(۱) تکرارپذیری و صحت در طول یک روز (Intra-day) با نمونه‌های کنترل کیفیت کافئین و ویتامین به غلظت‌های ۱۰، ۰/۵ و ۵۰ ppm براساس راهنمای ICH بررسی شده است.

(۲) مقدار دقت و صحت طی سه روز متوالی (Inter-day) با نمونه‌های کنترل کیفیت کافئین و ویتامین به غلظت‌های ۱۰، ۰/۵ و ۵۰ ppm براساس راهنمای ICH بررسی شده است.

آزمون چسبندگی

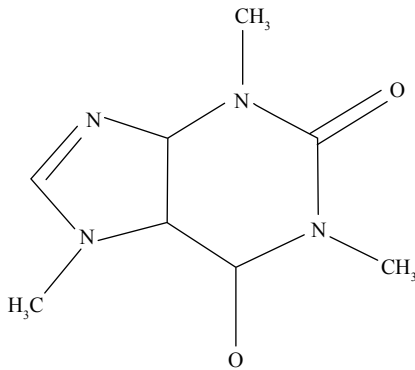
آزمون‌های چسبندگی شامل آزمون چسبناکی میله‌ای و آزمون مقاومت پوستگی است. آزمون چسبناکی میله‌ای طبق استاندارد ASTM D 2979 به وسیله دستگاه Probe Tack مدل PT-500، ساخت شرکت Chem Instruments Fair- Field آمریکا انجام شد. برای هر آزمون از ۵ نمونه استفاده شده است [۱۶].

آزمون مقاومت پوستگی ۱۸۰°

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. برای هر آزمون از سه نمونه استفاده شده است [۱۶].

آزمون طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه (FTIR)

آزمون FTIR با استفاده از دستگاه Equinox 55 ساخت شرکت Bruker آلمان انجام شد. نمونه‌های چسب به شکل فیلم نازکی روی قرص‌های KBr قرار گرفتند و به مدت ۸ h در دمای ۵۰°C خشک و سپس از آنها طیف تهیه شد.

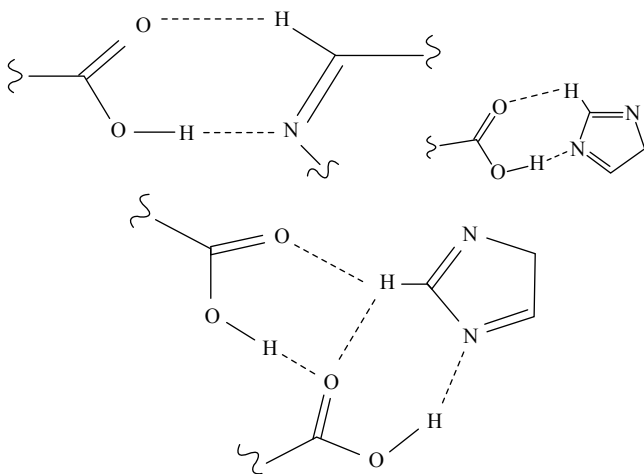


طرح ۲ - ساختار شیمیایی کافئین.

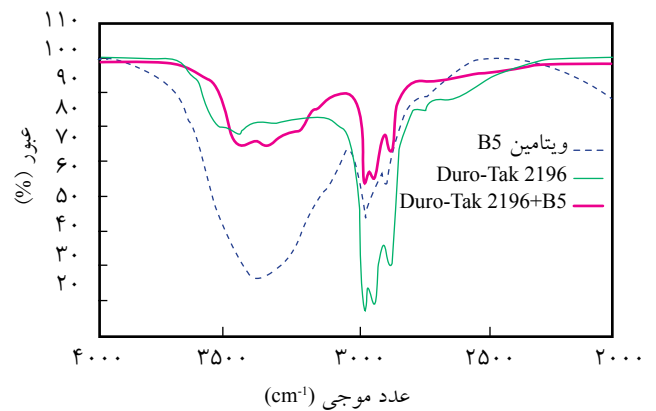
جذب مربوط به گروه -OH چسب که در عدد موجی 3460 cm^{-1} ظاهر می شود، به عدد موجی 3422 cm^{-1} انتقال می یابد (شکل ۴). هم چنین درباره کافئین، که ساختار شیمیایی آن در طرح ۲ آمده است، در کارهای ارایه شده از سوی سایر پژوهشگران، ایجاد پیوند هیدروژنی میان گروه های اسیدی و الکلی و اتم نیتروژن حلقه ایمیدی کافئین به اثبات رسیده است (طرح ۳) [۱۷].

نتایج طیف سنجی زیرقرمز مخلوط ویتامین B5 و چسب های آکریلیکی در جدول ۴ آمده است. رفتار رهایش سامانه های تراپوستی عمدتاً از مدل های سینتیکی درجه صفر یا مدل هیگوچی پیروی می کند. برای تعیین مدل مربوط لازم است، داده های رهایش ترسیم و مقدار R^2 آن معین شود. هر مدلی که R^2 آن به یک نزدیک تر باشد، به عنوان مدل نهایی، انتخاب می شود.

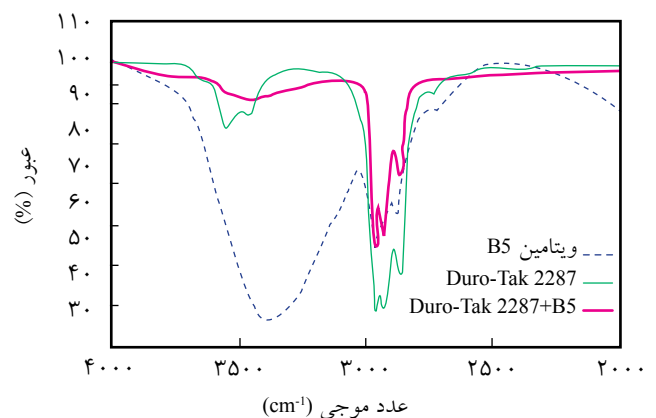
باتوجه به شکل های ۵ تا ۱۱ مشاهده می شود، رفتار رهایشی نمونه های کافئین در سه زمان اول از مدل سینتیکی درجه صفر، معادله (۲)، و در زمان های بعد از مدل سینتیکی هیگوچی، معادله (۳)، پیروی می کند.



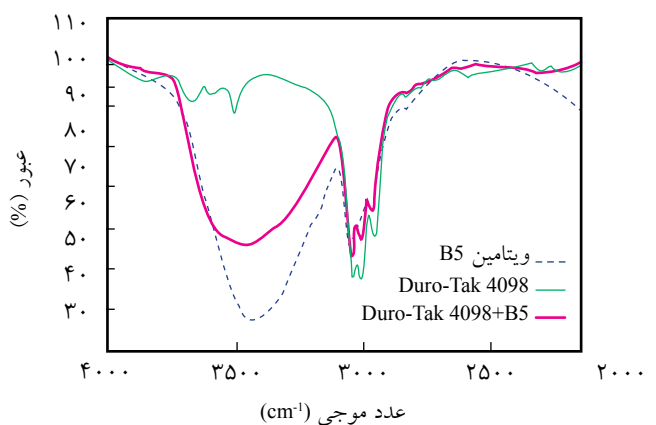
طرح ۳ - نحوه تشکیل پیوند هیدروژنی قوی بین OH و N و پیوند ضعیف تر بین O و CH مربوط به کافئین.



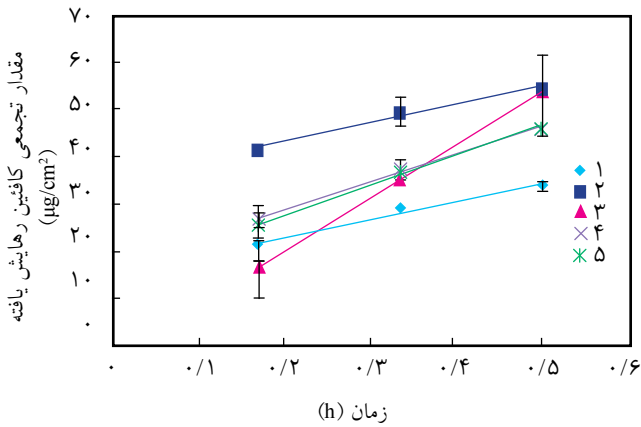
شکل ۲ - طیف زیرقرمز ویتامین B5، چسب با گروه عاملی کربوکسیل (Duro-Tak 2196) و مخلوط آن با ویتامین B5.



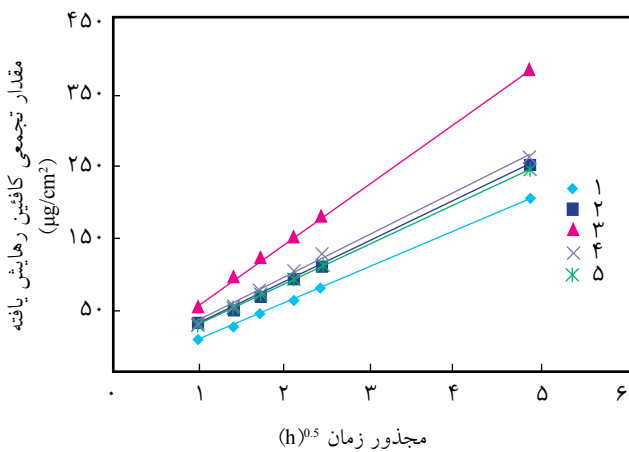
شکل ۳ - طیف زیرقرمز ویتامین B5، چسب با گروه عاملی هیدروکسیل (Duro-Tak 2287) و مخلوط آن با ویتامین B5.



شکل ۴ - طیف زیرقرمز ویتامین B5، چسب بدون عامل (Duro-Tak 4098) و مخلوط آن با ویتامین B5.



شکل ۷- نمودار رهائش کافئین در سه زمان اول رهائش.



شکل ۸- نمودار رهائش کافئین در شش زمان نهایی رهائش.

حالی که رفتار رهائشی نمونه های ویتامین B5 در سه زمان اول از مدل سینتیکی درجه صفر، در سه زمان دوم از مدل سینتیکی درجه صفر با شیب متفاوت از سه زمان اول و در سه زمان انتهایی از مدل سینتیکی هیگوشی پیروی می کند:

$$Q_t = K_0 t \quad (2)$$

$$Q_t = K_h t^{0.5} \quad (3)$$

در معادله های (۲) و (۳)، K_0 ثابت سرعت رهائش در معادله درجه صفر و K_h ثابت سرعت نفوذ در معادله هیگوشی است [۱۸، ۱۹].

معادله هیگوشی با مشخص کردن K_h به شکل زیر تعریف می شود:

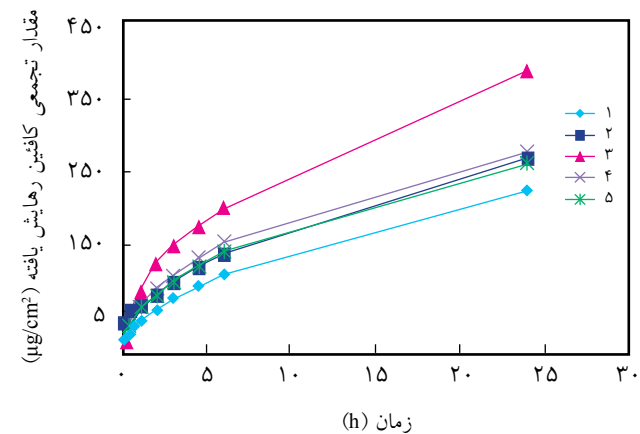
$$Q_t = (2DC_p C_0 t)^{0.5} \quad (4)$$

در معادله (۴)، D ثابت نفوذ و C_p مقدار داروی حل شده در زمینه پلیمر است [۲۰].

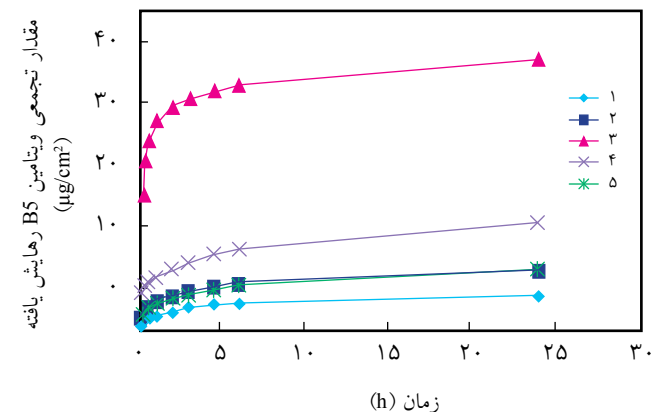
جدول ۴- نتایج طیف سنجی زیرقرمز مربوط به ناحیه هیدروکسیل در مخلوط ویتامین B5 و چسب های آکریلیکی.

| ν_{O-H} (cm ⁻¹) | نمونه ها |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| ۳۳۹۱ | ویتامین B5 |
| ۳۴۵۵ | چسب Duro-Tak 2196 |
| ۳۵۴۱ ^۱ | چسب Duro-Tak 2287 |
| ۳۴۵۶ ^۲ | |
| ۳۴۶۰ | چسب Duro-Tak 4098 |
| ۳۴۳۵ ^۱ | مخلوط ویتامین B5 و چسب Duro-Tak 2196 |
| ۳۳۳۸ ^۲ | |
| ۳۴۴۹ | مخلوط ویتامین B5 و چسب Duro-Tak 2287 |
| ۳۴۲۲ | مخلوط ویتامین B5 و چسب Duro-Tak 4098 |

(۱) جذب مربوط به گروه های آزاد و (۲) مربوط به گروه های درگیر در پیوند هیدروژنی است.



شکل ۵- نمودار مقدار تجمعی کافئین رهائش یافته بر حسب زمان در طول مدت رهائش.



شکل ۶- نمودار مقدار تجمعی ویتامین B5 رهائش یافته بر حسب زمان در طول مدت رهائش.

جدول ۵- شیب خط معادله هیگچی و ضریب همبستگی فرمول بندی های دارو در چسب مربوط به کافئین و ویتامین B5.

| ویتامین B5 | | کافئین | | فرمول بندی |
|---|-------|---|-------|------------|
| $Q_t^{0.5}(\mu\text{g}/\text{h}^{0.5})$ | R^2 | $Q_t^{0.5}(\mu\text{g}/\text{h}^{0.5})$ | R^2 | |
| 0.47 ± 0.01 | 0.98 | 45.9 ± 1.2 | 0.99 | ۱ |
| 0.72 ± 0.10 | 0.98 | 51.8 ± 1.1 | 0.99 | ۲ |
| 1.62 ± 0.04 | 0.99 | 75.3 ± 1.5 | 0.99 | ۳ |
| 1.56 ± 0.10 | 0.99 | 53.7 ± 3.1 | 0.99 | ۴ |
| 1.00 ± 0.07 | 0.99 | 49.7 ± 3.6 | 0.99 | ۵ |

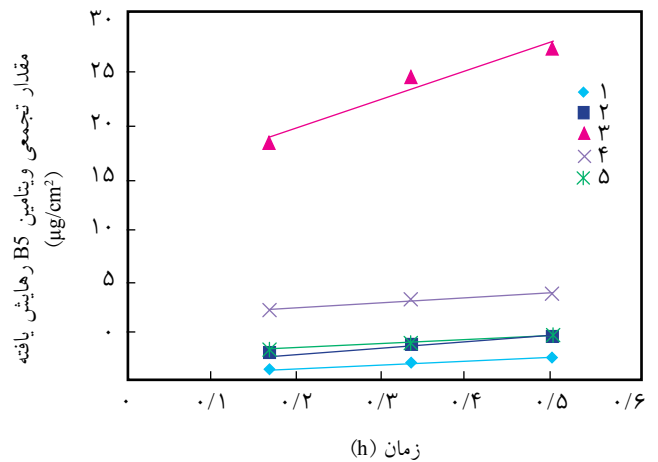
شیب خط $Q-t^{1/2}$ با استفاده از رگرسیون خطی نقاط تجربی رهائش نمونه ها به دست آمده و نتایج در جدول ۵ آمده است. با توجه به معادله (۴) شیب خط، $(2D C_p C_0)^{1/2}$ است. با توجه به این که در تمام فرمول بندی ها، C_0 یکسان است، بنابراین کاهش یا افزایش شیب تنها تحت تأثیر حاصل ضرب DC_p است.

نتایج جدول ۵ نشان می دهد، در فرمول بندی های حاوی چسب عامل دار مقدار شیب خط در فرمول بندی دارای عامل کربوکسیل کمتر از شیب خط مربوط به فرمول بندی حاوی عامل هیدروکسیل است. در فرمول بندی های مربوط به چسب عامل دار به دلیل ایجاد پیوند هیدروژنی بین کافئین و ویتامین B5 و چسب، مقدار انحلال پذیری دارو در فرمول بندی افزایش می یابد و موجب افزایش مقدار رهائش دارو از سامانه های تراپوستی دارو در چسب می شود. از طرفی، با افزایش پیوند هیدروژنی بین دارو و چسب، نفوذ دارو از فرمول بندی سامانه های تراپوستی دارو در چسب کاهش می یابد [۲۱].

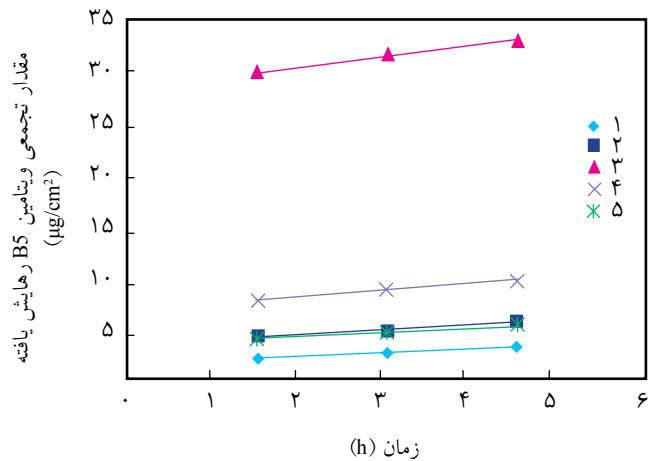
در فرمول بندی حاوی گروه های عاملی کربوکسیل و هیدروکسیل، عامل نفوذ از سامانه تراپوستی قوی تر از عامل انحلال پذیری است، بنابراین شیب خط مربوط به فرمول بندی گروه عاملی کربوکسیل کمتر

جدول ۶- مقاومت پوستگی و چسبناکی فرمول بندی های دارو در چسب.

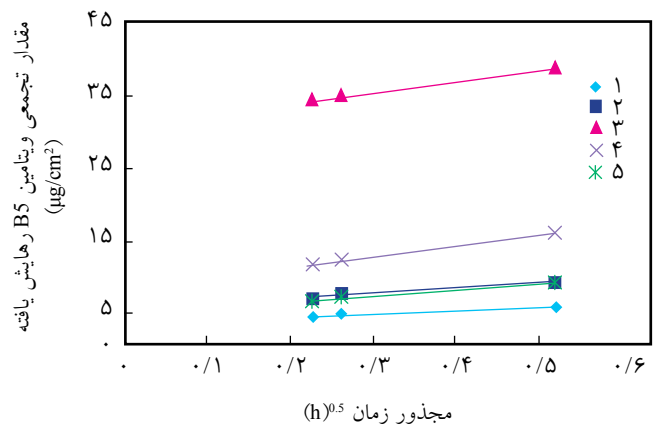
| فرمول بندی | چسبناکی (N/mm^2) | مقاومت پوستگی ($\text{N}/25 \text{ mm}$) |
|------------|------------------------------------|--|
| ۱ | ۷/۳ | ۱۶/۶ |
| ۲ | ۵/۳ | ۱۴/۳ |
| ۳ | ۲/۵ | ۱۰/۵ |
| ۴ | ۳/۷ | ۱۳/۵ |
| ۵ | ۵/۵ | ۱۵/۱ |



شکل ۹- نمودار رهائش ویتامین B5 در سه زمان اول رهائش.



شکل ۱۰- نمودار رهائش ویتامین B5 در سه زمان دوم رهائش.



شکل ۱۱- نمودار رهائش ویتامین B5 در سه زمان نهایی رهائش.

نتیجه‌گیری

مطابق با نتایج به دست آمده نمونه‌ها در طول مدت رهایش دارای دو شار رهایش هستند و نمونه‌ای که در آن از چسب با عامل کربوکسیل استفاده شده دارای کمترین درصد رهایش است. عاملیت چسب نیز روی خواص چسبندگی مؤثر است و مقدار مقاومت پوستگی و چسبناکی با اضافه شدن چسب‌های عامل‌دار افزایش می‌یابد و بیشترین مقادیر مقاومت پوستگی و چسبناکی مربوط به نمونه‌ای است که دارای بیشترین مقدار از چسب با عاملیت کربوکسیل است. بدین ترتیب با مقایسه نتایج مربوط به رهایش و خواص چسبندگی فرمول‌بندی‌های مختلف، می‌توان با ترکیب چسب بدون عامل به چسب با عاملیت‌های مختلف به خواص چسبندگی و رهایش مورد نظر دست یافت.

مراجع

1. Wise D.L., Peppas L.B., Venkatraman S., Davar N., Chester A., and Kleiner L., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, CRC, New York, 431-470, 2000.
2. Chien Y.W., *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker, New York, 30-43, 1987.
3. Hikima T., Tojo K., and Maibach H.I., Skin Metabolism in Transdermal Therapeutic Systems, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **18**, 153-159, 2005.
4. Cleary G.W. and Beskar E., Transdermal and Transdermal Like Delivery System Opportunities, *Pharmatechnol.*, 1-6, 2004.
5. Singh J., Gupta S., and Kaur H., Prediction of In Vitro Drug Release Mechanisms from Extended Release Matrix Tablets Using SSR/R² Technique, *Trend. Appl. Sci. Res.*, **6**, 400-409, 2011.
6. Donatas S., *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive*, Van Nostrand Reinhold, New York, 4-20, 1989.
7. Tan H.S. and Pfister W.R., Pressure-Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery System, *Pharmaceut. Sci. Technol. Today*, **2**, 60-69, 1999.
8. Woo Y., Inelastic Analysis of the Loop Tack Test for Pressure Sensitive Adhesives, Virginia Polytechnic Institute and State University, 2002.
9. Wnek G.E. and Bowlin G.L., *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2nd ed., Informa Health Care, New York, **4**, 2896-2897, 2008.
10. Howard M.A. and Marczinski C.A., Acute Effects of a Glucose Energy Drink on Behavioral Control, *Experiment. Clinic. Psychopharm.*, **18**, 553-61, 2010.
11. Nathanson J., Caffeine and Related Methylxanthines, Possible Naturally Occurring Pesticides, *Science*, **226**, 184-187, 1984.
12. Yates A.A., Schlicker S.A., and Suitor C.W., Dietary Reference Intakes: The New Basis for Recommendations for Calcium and Related Nutrients, B Vitamins, and Choline, *J. Am. Diet. Assoc.*, **98**, 699-706, 1998.
13. Batchelder R.J., Calder R.J., Thomas C.P., and Heard C.M., In Vitro Transdermal Delivery of the Major Catechins and Caffeine from Extract of Camellia Sinensis, *Int. J. Pharmaceut.*, **283**, 45-51, 2004.
14. Heard C.M., Johnson S., Moss G., and Thomas C.P., In Vitro Transdermal Delivery of Caffeine, Theobromine, Theophylline and Catechin from Extract of Guarana, *Paullinia Cupana.*, *Int. J. Pharmaceut.*, **317**, 26-31, 2006.
15. Taghizadeh S.M., Sorousnia A., and Mohamadnia F., Functional-ity 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.
16. Roy S.D., Flynn G.L., Gutierrez M., and Cleary G.W., Characterization of Pressure-Sensitive Adhesives for Matrix Patch Design, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 491-495, 1996.

17. Mahapatra A.K., Sahoo P., Goswami Sh., and Fun H., Model Pharmaceutical Co-crystallization: Guest-directed Assembly of Caffeine and Aromatic Tri-hydroxy and Dicarboxylic Acids into Different Heteromolecular Hydrogen Bonding Networks in Solid State, *J. Molecul. Struct.*, **963**, 63-70, 2010.
18. Kiortsis S., Kachrimanis K., Broussali T., and Malamataris S., Drug Release from Tableted Wet Granulations Comprising Cellulosic (HPMC or HPC) and Hydrophobic Component, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **59**, 73-83, 2005.
19. Lee A.J., King J.R., and Hibberd S., Mathematical Modeling of the Release of Drug from Porous, Nonswelling Transdermal Drug-delivery Devices, *IMA J. Math. Appl. Medicine Biol.*, **15**, 135-163, 1998.
20. Papadokostaki K.G. and Petropoulos J.H., Kinetics of Release of a Model Disperse Dye from Supersaturated Cellulose Acetate Matrices, *J. Control. Rel.*, **54**, 251-264, 1997.
21. Kokubo T., Sugibayashi K., and Morimoto Y., Interaction between Drugs and Pressure-Sensitive Adhesive in Transdermal Therapeutic Systems, *Pharm. Res.*, **11**, 104-107, 1994.
22. Taghizadeh S.M., Mirzadeh H., Barikani. M., and Yousefi M., Miscibility and Tack of Blends of Poly(vinyl pyrrolidone)/Acrylic Pressure Sensitive Adhesive, *Int. Adhes. Adhesives*, **29**, 302-308, 2009.