

# Functionality Effect of Pressure Sensitive Adhesives on In Vitro Drug Release Behavior of Fentanyl Drug in an Adhesive Patch

S.M. Taghizadeh\*, A. Soroushnia, F. Mohamadnia

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

Received 30 Jun 2009, accepted 12 January 2010

## ABSTRACT

### Key Words

adhesion,  
functionality,  
pressure sensitive  
adhesive,  
release,  
skin flux

Some formulations of drug in adhesive transdermal drug delivery systems (TDDSs) with different functional and non-functional acrylic pressure sensitive adhesives (PSAs) were prepared. For this purpose fentanyl was used as a drug component. The effects of PSAs type on skin permeation and in vitro drug release from devices were evaluated using hydrodynamically well-characterized Chien permeation system fitted with excised rat abdominal skin. The adhesion properties of devices (peel strength and tack values) were obtained. It was found that TDDS with  $-COOH$  functional PSA had the lowest steady state flux. Drug release was followed by Higuchi's kinetic model. Adhesion properties of the samples were improved by addition of functional PSA in the formulations.

(\* ) To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir](mailto:s.m.taghizadeh@ippi.ac.ir)

## اثر عاملیت چسب حساس به فشار بر رفتار برون تنی رهایش دارو از سامانه تراپوستی دارو در چسب فنتانیل

سید مجتبی تقی زاده\*، آرزو سروش نیا، فاطمه محمدنیا

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۶۵

دریافت: ۸۸/۴/۹، پذیرش: ۸۸/۱۰/۲۲

### چکیده

فنتانیل یک داروی مخدر است که برای بی‌هوشی، بی‌حسی و تسکین دردهای مزمن استفاده می‌شود. در این پژوهش، سامانه‌های تراپوستی دارو در چسب فنتانیل حاوی چسب حساس به فشار بدون عامل و چسب‌های حساس به فشار با عاملیت‌های مختلف آکرلیک، به همراه لوریل الکل به عنوان افزایش‌دهنده نفوذ تهیه شدند. اثر عاملیت‌های مختلف چسب‌ها روی نفوذ پوستی و رفتار رهایش برون تنی با استفاده از دستگاه سلول نفوذپذیری، روی پوست ناحیه شکمی موش صحرایی اندازه‌گیری شد. همچنین، خواص چسبندگی نمونه‌ها شامل مقاومت پوستگی و چسبناکی بررسی شد. نتایج نشان می‌دهد، نمونه‌ای که دارای بیشترین مقدار چسب با گروه عاملی کربوکسیل است، کمترین مقدار شار پوستی و درصد رهایش را دارد. به طور کلی، مشاهده شده که رفتار رهایشی نمونه‌ها کنترل شده است و در زمان‌های اول از مدل سینتیکی درجه صفر و در زمان‌های بعد از مدل هیگوچی پیروی می‌کند و خواص چسبندگی نمونه‌ها با اضافه شدن چسب عامل‌دار افزایش می‌یابد.

### واژه‌های کلیدی

چسبندگی،  
عاملیت،  
چسب حساس به فشار،  
رهایش،  
شار پوستی

## مقدمه

سامانه‌های دارورسانی تراپوستی اولین بار حدود بیست سال پیش معرفی شدند. مزایای 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 بیمار و قابلیت فراهم ساختن یک سامانه کنترلی دارورسانی برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه و پنجره درمانی باریک است [۱-۳]. وجود برخی از عوامل محدودکننده موجب شده است که تا به حال تنها سامانه دارورسانی تراپوستی داروهای نیتروگلیسرین، اسکوپل آمین، کلنیدین، استروژن، تسترون، نیکوتین، لیدوکائین، فنتانیل و اکسی بوتین وارد بازار شوند [۴]. عمده عوامل محدودکننده عبارت از حساسیت‌های پوستی، زمان تاخیر ناشی از عبور پوست، وابستگی جذب به موضع کاربرد، نوع پوست و سن بیمار و مقدار چسبندگی سامانه به پوست است. فنتانیل برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ سنتز شد. این ماده دارای اثر بی‌حسی ۱۰۰ برابر مورفین است.

فنتانیل سنتز شده (N) - (۱) - (۲- فنیل اتیل) - ۴- پیرپدینیل) - N- فنیل پروپانامید) است که در سال ۱۹۶۰ به عنوان داروی بی‌هوشی با نام **Sublimize®** به بازار عرضه شد. پس از آن **Alfentanil (Alfenta®)** و **Sufentanil (Sufenta®)** به بازار عرضه شدند. اثر بی‌حسی **Sufenta®** ۵ تا ۱۰ برابر از فنتانیل بیشتر است و در جراحی‌های قلب از آن استفاده می‌شود. امروزه، فنتانیل به طور گسترده در موارد بی‌حسی و بی‌هوشی استفاده می‌شود. فنتانیل برای اولین بار به شکل سامانه تراپوستی دراجسیک به بازار عرضه شده است [۱۲-۵].

سامانه‌های تراپوستی را از نظر ساختاری می‌توان به سه گروه اصلی ماتریسی، مخزنی و دارو در چسب دسته‌بندی کرد [۱۳]. سامانه‌های دارورسانی اغلب با سه عامل شار پوستی (سرعت دارورسانی از پوست)، سرعت رهایش (سرعت دارورسانی در محیط شبیه‌سازی شده بافر) و خواص چسبندگی ارزیابی می‌شوند. در ادامه مختصری در باره سامانه دارو در چسب توضیح داده می‌شود.

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 رهایش دارو از سامانه و نگه‌داری آن را روی پوست دارد. هم‌چنین، چسب بر مقدار شار دارو از پوست نیز موثر است. با وجود پیچیدگی فرمول‌بندی این سامانه‌ها، به دلیل کوچک‌تر بودن ابعاد، ظاهر زیباتر، هماهنگی بیشتر با پوست، ساختار نازک‌تر و انعطاف‌پذیرتر مورد پسند بیشتر بیماران قرار می‌گیرند.

در این سامانه‌ها در زمان‌های اولیه که غلظت دارو در ماتریس

یکسان است، شکل رهایش از الگوی **Q-t** پیروی می‌کند و با گذشت زمان که ضخامت لایه نفوذ دارو افزایش می‌یابد، شکل رهایش تغییر کرده و از الگوی  $Q-t^{1/2}$  پیروی می‌کند [۱۴].

چسب‌های حساس به فشار از اجزای کلیدی سامانه‌های تراپوستی به شمار می‌روند. در این سامانه‌ها چسبندگی پوستی مناسب و حفظ آن در طول مدت استفاده برای دارورسانی ضروری است.

چسب‌های حساس به فشار، چسب‌هایی هستند که با فشار کم به زمینه چسبیده و هنگام جدا شدن هیچ نوع باقی‌مانده از خود به جا نمی‌گذارند. این چسب‌ها مزایایی از قبیل عدم نیاز به آب، حلال یا دما برای چسبیدن، پایداری مناسب در برابر شرایط محیطی و دما، سهولت ساخت و ظاهر مناسب دارند [۱۵، ۱۶].

کاربرد چسب‌های حساس به فشار در سامانه‌های تراپوستی از دهه ۱۹۵۰ میلادی آغاز شده است. افزون بر نیازهای معمول این چسب‌ها مانند چسبناکی کافی و استحکام چسبندگی، عوامل دیگری هم در انتخاب چسب‌های تماسی مؤثر هستند. این عوامل عبارت از زیست‌سازگاری، سازگاری فرمول‌بندی، سازگاری سامانه انتقال و تنظیم مناسب رهایش داروست. زیست‌سازگاری چسب‌های تماسی شامل حالت‌های خنثی، بدون تحریک و حساسیت پوستی و سازگاری فرمول‌بندی شامل عدم واکنش با دارو و سایر مواد افزودنی داخل فرمول‌بندی، حفظ پایداری و انحلال‌پذیری مناسب هستند. سازگاری سامانه انتقال بدین معنی است که چسب‌های حساس به فشار نفوذپذیری و رانش کافی را برای دارو فراهم آورند. بنابراین، چسب از اجزای مهم سامانه‌های تراپوستی محسوب می‌شود و هر تغییر در نوع چسب می‌تواند در زیست‌دستی دارو مؤثر واقع شود. سه نوع چسب حساس به فشار پلی‌ایزوبوتیلن‌ها، سیلیکون‌ها و آکریلات‌ها معمولاً در این سامانه‌ها استفاده می‌شوند. این چسب‌ها برای دارورسانی سامانه‌ای و موضعی استفاده شده‌اند.

با وجود اختلافات زیاد این سه گروه از پلیمرها در خواص شیمیایی و ساختار مولکولی، استفاده آنها در سامانه‌های تراپوستی پذیرفته شده است. انتخاب چسب‌های حساس به فشار برای سامانه‌های تراپوستی ساده نیست، زیرا این مواد از جنبه‌های مختلف باید خواسته‌های مورد نظر سامانه تراپوستی را تأمین کند [۹، ۱۷، ۱۸].

پلی‌آکریلات‌ها یا دقیق‌تر پلی‌آکریلیک استرها مدت زیادی است که شناخته شده‌اند، ولی کاربرد آنها در چسب‌های حساس به فشار در دهه ۱۹۵۰ میلادی رایج شد. افزون بر زیست‌سازگاری و چسبندگی پوستی خوب، این چسب‌ها سازگاری خوبی با عمده داروها و مواد افزودنی دارویی دارند. چسب‌های مزبور فرایندپذیری خوبی داشته و می‌توان خواص مورد نظر را از آنها به دست آورد.

آکریلات‌ها، پلیمرهای هیدروکربنی سیر شده هستند. آنها مقاومت

جدول ۱ - ترکیب درصد فرمول‌بندی‌های دارو در چسب فنتانیل.

ضخامت ( $\mu\text{m}$ )	چسب تماسی Duro-Tak® (%wt)			لوریل الکل (%wt)	فنتانیل (%wt)	شماره فرمول‌بندی
	۴۰۹۸	۲۲۸۷	۲۱۹۶			
۷۰	۷۳	-	۱۲	۱۰	۵	۱
۷۰	۷۳	۱۲	-	۱۰	۵	۲
۷۰	۸۵	-	-	۱۰	۵	۳
۷۰	۶۱/۵	-	۲۳/۵	۱۰	۵	۴
۷۰	۶۱/۵	۲۳/۵	-	۱۰	۵	۵

SPRL آمریکا انجام شد، به نحوی که ضخامت چسب در کل نواحی یکسان باشد. سپس، نمونه‌ها ابتدا به مدت ۲۰ min در دمای محیط و در نهایت ۴۵ min درون گرم‌خانه با دمای ۵۰°C قرار داده شد تا باقی‌مانده حلال نیز تبخیر شود. فیلم‌های نهایی به ضخامت ۷۰  $\mu\text{m}$  تهیه شدند که ضخامت آنها به وسیله دستگاه میکروسنج مدل Mitutoyo 156-101 ساخت شرکت Mitutoyo ژاپن اندازه‌گیری و به ابعاد مشخص برش زده شدند.

#### آماده‌سازی پوست

موش‌های صحرایی نر از نژاد اسپراگو دیلی به وزن ۱۷۰-۱۵۰ g از موسسه تحقیقات واکسن رازی خریداری شده و به وسیله ماده دی‌اتیل اتر اسفیکسیشن کشته شدند. موهای ناحیه شکمی آنها برداشته شده و پوست‌های این ناحیه با ضخامت کامل جدا و به ابعاد ۵×۵ cm برش زده شدند. سپس، چربی‌های ناحیه درمی پوست به وسیله ایزوپروپیل الکل برداشته شدند. پوست‌ها در محلول نرمال سالین قرار داده شده و با آب مقطر شسته شدند و پس از پیچیده شدن در ورق آلومینیمی در فریزر با دمای ۲۰°C- نگه‌داری شدند. یک ساعت پیش از استفاده، پوست‌ها از فریزر خارج و در محیط قرار داده شدند [۲۵-۲۳].

#### آزمون‌ها

**آزمون رهایش فنتانیل:** برای اندازه‌گیری داروی رهایش یافته برای هر فرمول‌بندی ۳ نمونه به ابعاد مشخص برش و به دهانه سلول دستگاه سلول نفوذپذیری متصل شد. محیط رهایش فسفات بافر با pH = ۶ است [۲۶]. رهایش دارو یک طرفی و از سمت سامانه به محیط رهایش است. حجم هر نیم سلول ۳ mL و دمای محیط رهایش ۳۷°C است. نمونه‌برداری در زمان‌های ۱۵، ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۵۰، ۳۴۰، ۴۶۰ min و ۷۲، ۴۸، ۲۴ و ۹۶ h انجام شد. در هر نمونه‌گیری ۳ mL از نمونه‌ها خارج و ۳ mL محلول بافر تازه به آن اضافه شد.

خوبی نسبت به اکسایش دارند و نیاز به پایدار کننده ندارند. دمای انتقال شیشه‌ای (Tg) آنها از محدوده ۱۵- تا ۵۵°C- متغیر و به‌طور ذاتی چسبناک هستند، بنابراین معمولاً نیاز به مواد افزاینده چسبناکی و نرم‌کننده ندارند [۱۹].

سه پارامتر کلیدی برای طراحی مطلوب خواص پلیمرهای آکرلیک عبارت از نوع مونومرها، گروه‌های عاملی شبکه‌ساز و وزن مولکولی است [۲۰].

لوریل الکل جزء افزاینده‌های نفوذ در فرمول‌بندی سامانه تراپوستی فنتانیل است. در میان الکل‌های چرب، لوریل الکل دارای بهترین کارایی در سرعت دارورسانی است [۲۱].

در سامانه‌های دارورسانی دارو در چسب، به دلیل این که تمام مواد فرمول‌بندی مانند دارو و افزاینده نفوذ در چسب بارگذاری می‌شود، خواص فیزیکی-شیمیایی چسب روی رفتار سینتیکی دارو در ماتریس اثر زیادی دارد. وجود گروه عاملی در کوپلیمر چسب و برهم‌کنش با گروه عاملی دارو روی انحلال‌پذیری و پایداری دارو در ماتریس و رهایش و نفوذ دارو از آن اثر زیادی دارد [۲۲]. بنابراین، در مقاله حاضر سامانه تراپوستی دارو در چسب فنتانیل از چسب‌های بدون عامل به همراه درصدهای مشخصی از چسب‌های عامل‌دار تهیه و اثر اضافه شدن هر یک از چسب‌های عامل‌دار به چسب بدون عامل در فرمول‌بندی روی نفوذ پوستی (۷۲ h)، رهایش دارو (۹۶ h) و خواص چسبندگی بررسی شده است.

## تجربی

### مواد

چسب‌های پایه آکرلیک (Duro-Tak® 2287, 4098, 2196) از شرکت National Starch and Chemical آمریکا، فنتانیل پایه از شرکت Diosynth B.V هلند، لوریل الکل از Fluka آمریکا و پشت لایه Cotran9720 با ضخامت  $10 \pm 85 \mu\text{m}$  از 3M آمریکا تهیه شده‌اند.

### دستگاه‌ها و روش‌ها

#### تهیه نمونه‌ها

برای تهیه نمونه‌ها مقدار مناسبی از چسب‌های آکرلیک، لوریل الکل و فنتانیل بر اساس جدول ۱ توزین و به وسیله هم‌زن چرخشی به مدت ۲۴ h مخلوط شدند. پس از یکنواخت شدن مخلوط، عمل پوشش‌دهی فرمول‌بندی‌ها روی پشت لایه به‌وسیله فیلم‌کش مدل Elcometer K350 Casting Knife, Applicator ساخت شرکت

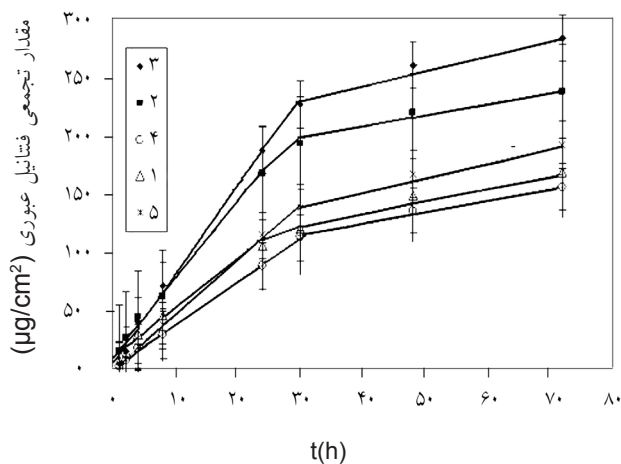
جدول ۲ - شار پوستی فنتانیل از فرمول‌بندی‌های دارو در چسب.

شماره فرمول‌بندی	شار پوستی ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ )	
	۱ تا ۲۴ h	۲۴ تا ۷۲ h
۱	$4/1 \pm 0/23$	$1/0 \pm 0/08$
۲	$6/5 \pm 0/7$	$1/1 \pm 0/2$
۳	$7/8 \pm 0/12$	$1/3 \pm 0/09$
۴	$3/7 \pm 0/05$	$1/0 \pm 0/18$
۵	$4/8 \pm 0/18$	$1/2 \pm 0/2$

$$J_{ss} = (VdC/dt)/A \quad (1)$$

$J_{ss}$  شار پوستی ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ )،  $C$  غلظت تجمعی دارو ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ) در زمان  $t$ ،  $V$  حجم مخزن (mL) و  $A$  سطح موثر نفوذ ( $\text{cm}^2$ ) است [۳۰].

جدول ۲ نشان می‌دهد که تمام فرمول‌بندی‌ها تا ۷۲ h دارای دو شار است. مقدار شار در نمونه‌هایی که فرمول‌بندی آنها دارای چسب‌های با گروه‌های عاملی COOH و OH هستند، نسبت به نمونه‌ای که در فرمول‌بندی آن از چسب بدون عامل استفاده شده، کمتر است. هم‌چنین مشاهده شد، با افزایش درصد چسب عامل‌دار در فرمول‌بندی‌ها، مقدار شار کاهش می‌یابد و نمونه حاوی چسب عامل‌دار COOH، نسبت به فرمول‌بندی‌های دارای چسب عاملی OH، دارای مقدار شار کمتری است. کمترین شار مربوط به فرمول‌بندی است که دارای بیشترین درصد از چسب عاملی COOH است. علت این موضوع را می‌توان به برهم‌کنش فنتانیل و چسب از راه گروه‌های عاملی، مربوط دانست.



شکل ۱ - مقدار تجمعی داروی عبوری از پوست بر واحد سطح.

آزمون عبور پوستی: برای تعیین سرعت عبور فنتانیل از پوست برای هر فرمول‌بندی ۳ نمونه به ابعاد مشخص برش داده شد و به لایه اپیدرم پوست چسبانده شد. سپس، پوست از سمت دیگر به دهانه سلول دستگاه سلول نفوذپذیری متصل شد. دمای دستگاه  $34^\circ\text{C}$  بود. محیط رهایش فسفات بافر با  $\text{pH} = 6$  است و هر نیم سلول با ۳ mL فسفات بافر پر می‌شود [۲۷]. نمونه‌برداری از ۱ تا ۷۲ h انجام و پس از نمونه‌برداری هر نیم سلول با ۳ mL فسفات بافر تازه پر شد.

تجزیه دارو: فنتانیل به وسیله دستگاه رنگ‌نگار مایع بسیار کارآمد (Younglin, SDV30) (HPLC) با آشکارساز UV در طول موج ۲۰۷ nm تجزیه شد. سامانه جداسازی شامل ستون با مشخصات (PerfectSil Target Column 150×4/6 mm id, 5 μm) است که با یک حفاظ مجهز شده است. فاز متحرک شامل  $\text{MeCN}:\text{K}_2\text{HPO}_4$  ۱۰ mM و با نسبت ۸۰:۲۰ است که به وسیله فسفریک اسید در  $\text{pH} = 6 \pm 0/1$  تنظیم شده است. سرعت جریان در فاز متحرک ۱ mL/min است. برای تهیه منحنی استاندارد محلول‌هایی با غلظت‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۸ و  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  ساخته شدند و منحنی استاندارد با  $R^2 = 0/9998$  به دست آمد [۲۸].

آزمون‌های چسبندگی: آزمون‌های چسبندگی شامل آزمون چسبناکی میله‌ای و آزمون مقاومت پوستگی است. آزمون چسبناکی میله‌ای طبق استاندارد ASTM D2979 به وسیله دستگاه Probe Tack مدل PT-500، ساخت شرکت Chem Instruments Fair Field آمریکا، انجام شد [۲۹].

آزمون مقاومت پوستگی  $180^\circ$ : یکی از مهم‌ترین مشخصه‌های چسب‌های حساس به فشار مقاومت پوستگی آنهاست که عبارت از نیروی لازم برای پوست کردن (جدا کردن) یک نوار چسب از یک سطح سخت است. در این پژوهش، آزمون مقاومت پوستگی مطابق استاندارد ASTM 3330 به وسیله دستگاه Adhesion/release tester مدل Ar-1000، ساخت شرکت Chem Instruments Fair Field آمریکا انجام شد [۲۹].

## نتایج و بحث

### نفوذ پوستی

سرعت عبور دارو از پوست (شار) در فرمول‌بندی‌های مختلف به کمک معادله (۱) محاسبه شد که در جدول ۲ گزارش شده است. هم‌چنین، مقدار داروی عبوری از پوست از فرمول‌بندی‌های مختلف بر واحد سطح در شکل ۱ نشان داده شده است.

جدول ۳- درصد رهایش فتنانیل از فرمول‌بندی‌های دارو در چسب به مدت ۹۶ h.

شماره فرمول‌بندی	درصد رهایش دارو
۱	۷۷±۳
۲	۸۸±۴
۳	۹۲±۶
۴	۷۴±۹
۵	۸۵±۳

$$Q_t = C_0 \times \sqrt{t} \quad (2)$$

در معادله (۲)،  $Q_t$  مقدار تجمعی داروی رهایش یافته تا زمان  $t$  و  $C_0$  مقدار داروی بارگذاری شده است.

از نتایج جدول ۳ مشخص می‌شود، اضافه کردن چسب عامل‌دار به فرمول‌بندی سبب کاهش درصد آزادسازی دارو می‌شود و فرمول‌بندی با بیشترین درصد چسب دارای گروه عاملی COOH، کمترین درصد رهایش را نشان می‌دهد. دلیل کاهش درصد رهایش فتنانیل از فرمول‌بندی‌ها همانند آن‌چه درباره سرعت عبور فتنانیل از پوست گفته شد، مربوط به پیوند هیدروژنی فتنانیل با گروه‌های عاملی چسب است.

با توجه به شکل ۴ مشاهده می‌شود که رفتار رهایشی نمونه‌ها در ساعات اولیه از مدل سینتیکی درجه صفر، معادله (۳) و در زمان‌های بعد تا ۹۶ h از مدل سینتیکی هیگوجی، معادله (۴)، پیروی می‌کند. که این روند توسط سایر پژوهش‌گران نیز گزارش شده است [۳۳]:

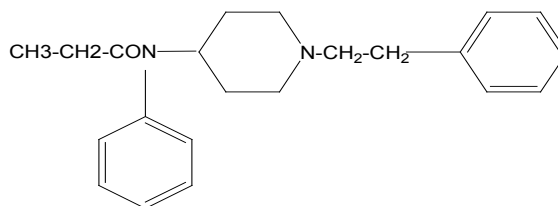
$$Q_t = k_0 t \quad (3)$$

$$Q_t = k_n t^{0.5} \quad (4)$$

جدول ۴- شیب خط معادله هیگوجی و ضریب هم‌بستگی فرمول‌بندی‌های دارو در چسب.

شماره فرمول‌بندی	$R^2$	$Q/t^{0.5} (\mu\text{g}/\text{h}^{0.5})$
۱*	۰/۹۹	۲۸/۷±۲/۳
۲*	۰/۹۹	۲۸/۸±۱/۹
۳	۰/۹۸	۳۹/۷±۱/۴
۴*	۰/۹۹	۲۶/۵±۲/۱
۵*	۰/۹۹	۲۷/۲±۲/۵

\* برای فرمول‌بندی‌های ۱، ۲، ۴ و ۵، مقدار  $P > 0.05$  است.



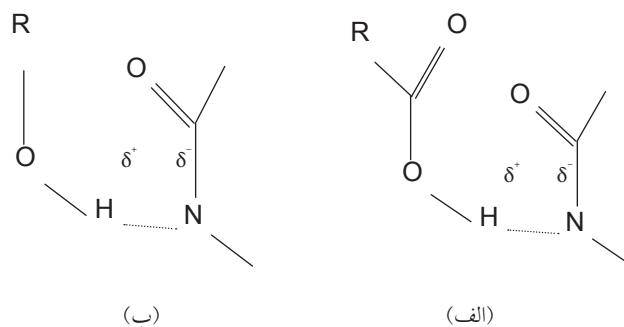
شکل ۲- ساختار شیمیایی فتنانیل.

برهم‌کنش دارو و چسب توسط پژوهش‌گران بررسی شده است. این بررسی‌ها نشان می‌دهد، بین گروه‌های آمید و آمین دارو و گروه‌های کربوکسیل و هیدروکسیل چسب پیوند هیدروژنی برقرار می‌شود [۳۰].

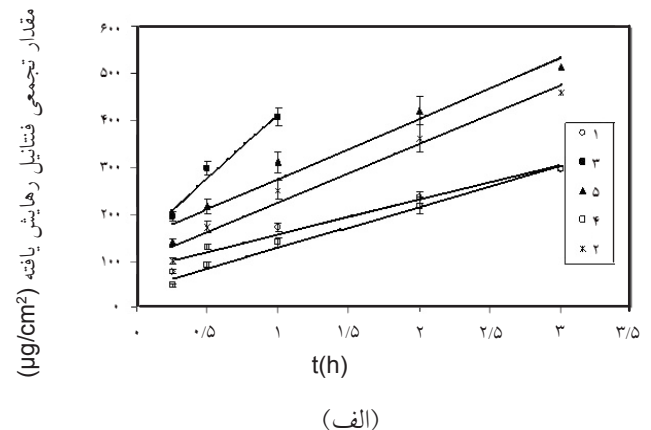
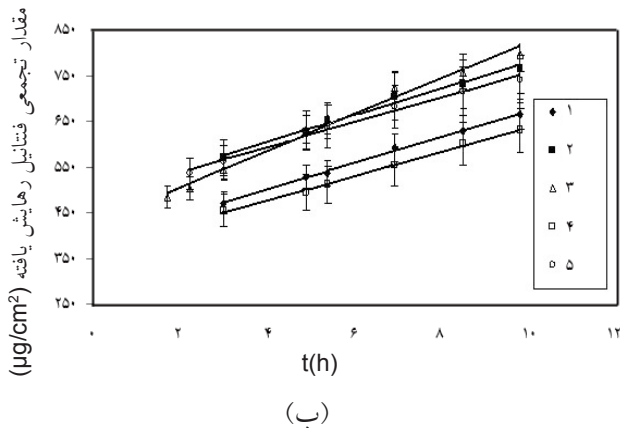
همان‌طور که شکل ۲ نشان می‌دهد، فتنانیل دارای گروه آمید CON است. اضافه شدن چسب‌های عامل‌دار به فرمول‌بندی باعث می‌شود تا بین گروه‌های عاملی چسب‌ها (COOH و OH) و گروه آمیدی فتنانیل پیوند هیدروژنی ایجاد شود (شکل ۳) [۲۱، ۳۱، ۳۲]. پیوند هیدروژنی ایجاد شده بین گروه‌های CON و COOH قوی‌تر از پیوند هیدروژنی بین گروه‌های OH و CON است، زیرا گروه  $\text{COO}^-$  الکترون‌کشنده‌تر از گروه  $\text{O}^-$  است. بنابر این، مقدار بار مثبت روی هیدروژن گروه کربوکسیل ( $\text{H}^{\delta+}$ ) از مقدار بار مثبت روی هیدروژن گروه هیدروکسیل بیشتر است ( $\text{H}^{\delta+}$ ). به عبارت دیگر، بین  $\text{H}^{\delta+}$  گروه کربوکسیل چسب و  $\text{N}^{\delta-}$  عامل آمید دارو پیوند هیدروژنی قوی‌تری ایجاد می‌شود.

### رهایش فتنانیل

درصد آزادسازی فتنانیل از فرمول‌بندی‌ها تا ۹۶ h از معادله (۲) محاسبه و در جدول ۳ خلاصه شده است. رفتار رهایشی آنها در شکل ۴ نشان داده شده است:



شکل ۳- طرح کلی پیوند هیدروژنی بین گروه آمید فتنانیل با: (الف) گروه کربوکسیل چسب Duro-Tak® 2196 و (ب) گروه هیدروکسیل چسب Duro-Tak® 2287.



شکل ۴- مقدار تجمعی داروی رهایش یافته طبق: (الف) معادله درجه صفر و (ب) معادله هیگوچی.

به فرمول بندی به دلیل ایجاد پیوند هیدروژنی بین فتانیل و چسب، مقدار انحلال پذیری دارو در فرمول بندی افزایش می یابد. از طرفی، با افزایش پیوند هیدروژنی بین دارو و چسب، نفوذ دارو از فرمول بندی کاهش می یابد [۳۱، ۴۱].

به عبارت دیگر، در حاصل ضرب DCp، با اضافه شدن چسب عامل دار، مقدار Cp افزایش و مقدار D کاهش می یابد. روند نمودار رهایش فرمول بندی ها نشان می دهد که عامل نفوذ قوی تر از عامل انحلال پذیری است، به طوری که با افزایش چسب عامل دار شیب خط  $t^{0.5}$ -Q<sub>t</sub> کاهش و مقدار DCp نیز کاهش می یابد.

### خواص چسبندگی

نتایج چسبندگی نمونه ها در جدول ۵ گزارش شده است. با توجه به این جدول مشاهده می شود، مقدار مقاومت پوستگی با افزایش چسب های عامل دار به فرمول بندی افزایش می یابد. مقدار افزایش مقاومت پوستگی در فرمول بندی هایی که در آنها از چسب با عامل کربوکسیل استفاده شده بیشتر از فرمول بندی هایی است که در آنها از چسب با عامل هیدروکسیل به کار رفته است. هم چنین، بیشترین مقدار مقاومت پوستگی مربوط به فرمول بندی است که دارای بیشترین مقدار از چسب با عامل کربوکسیل است. با اضافه شدن چسب های عامل دار مقدار چسبندگی افزایش می یابد. اگر چه نوع عامل روی چسبندگی اثری ندارد و تمام فرمول بندی هایی که دارای چسب عامل دار هستند مقدار چسبندگی یکسانی دارند.

### نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده از آزمون نفوذ پوستی و رهایش

در معادلات (۳) و (۴)،  $k_0$  ثابت سرعت رهایش در معادله درجه صفر و  $k_p$  ثابت سرعت نفوذ در معادله هیگوچی است [۳۹-۳۴]. معادله هیگوچی با مشخص کردن  $k_p$  به شکل زیر تعریف می شود:

$$Q_t = (2DCpC_0t)^{0.5} \quad (5)$$

در معادله (۵)، D ثابت نفوذ و Cp مقدار داروی حل شده در زمینه پلیمر است [۴۰].

شیب خط  $t^{0.5}$ -Q<sub>t</sub> با استفاده از رگرسیون خطی نقاط تجربی رهایش نمونه ها به دست آمده و در جدول ۴ گزارش شده است. با توجه به معادله (۵)، شیب خط  $t$ -Q<sub>t</sub> عبارت  $(2DCpC_0)^{0.5}$  است. جدول ۴ نشان می دهد که به طور کلی با اضافه شدن چسب عامل دار میزان شیب خط  $t^{0.5}$ -Q<sub>t</sub> کاهش پیدا می کند و نوع گروه عاملی اثری در این کاهش ندارد. با توجه به این که در تمام فرمول بندی ها،  $C_0$  یکسان است، بنابراین کاهش یا افزایش  $(2DCpC_0)^{0.5}$  تنها تحت تاثیر حاصل ضرب DCp است. با اضافه شدن چسب عامل دار

جدول ۵- مقاومت پوستگی و چسبندگی فرمول بندی های دارو در چسب.

شماره فرمول بندی	مقدار چسبندگی (mm <sup>2</sup> /N)	مقاومت پوستگی (N/25 mm)
۱	۳/۵±۰/۴۰	۳/۷±۰/۱۵
۲	۳/۵±۰/۱۱	۳/۵±۰/۱۰
۳	۲/۰±۰/۰۳	۱/۸±۰/۳۰
۴	۳/۵±۰/۲۰	۴/۹±۰/۹۰
۵	۳/۵±۰/۱۲	۵/۶±۱/۰

پوستگی را نشان می‌دهند. مشاهده شد عاملیت روی خواص چسبندگی نیز موثر است. به گونه‌ای که میزان مقاومت پوستگی و چسبناکی نمونه‌ها با اضافه شدن چسب عامل دار افزایش می‌یابد. ولی میزان چسبناکی در فرمولبندی‌های حاوی چسب‌های عامل دار ثابت است.

برون‌تنی مشخص شد که نمونه‌ها در طول مدت رهایش دارای دو شار پوستی هستند و نمونه‌ای که در فرمول‌بندی آن از چسب با عامل کربوکسیل استفاده شده دارای کمترین شار پوستی و درصد رهایش است. هم‌چنین نمونه‌هایی که بیشترین مقدار از چسب عامل دار کربوکسیل دارند کمترین ضریب نفوذ و بیشترین مقدار مقاومت

## مراجع

- Chien Y.W., *Transdermal Controlled Systemic Medications*, Marcel Dekker, New York, 30-43, 1987.
- Hikima T., Tojo K., and Maibach H.I., Skin Metabolism in Transdermal Therapeutic Systems, *Skin Pharmacol. Physiol.*, **18**, 153-159, 2005.
- Cullander C. and Guy R.H., Transdermal Delivery of Peptides and Proteins, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **8**, 291-329, 1992.
- Noven Pharmaceutical, *Transdermals: Yesterday, Today and Tomorrow*, A Releasing Technology Workshop, CRS, 2005.
- Roy S.D., Gutierrez M., Flynn G.L., and Clearly G.W., Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl Characterization of Pressure-Sensitive Adhesives for Matrix Patch Design, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 491-495, 1991.
- Sloan P.A., Moulin D.E., and Hays H., A Clinical Evaluation of Transdermal Therapeutic System Fentanyl for the Treatment of Cancer Pain, *J. Pain. Symptom. Manag.*, **16**, 102 -111, 1998.
- Evaristo S.F.J. and Fabio S.A., Transdermal Delivery Device for the Administration of Fentanyl, *WO Pat. 03/097008 A2*, 2003.
- Mehdizadeh A., Toliati T., Ruini M.R., Abaszadeh Sh., and Dorkoosh F., Design and in Vitro Evaluation of New Drug: Adhesive Formulation of Fentanyl Transdermal Patches, *Acta Pharm.*, **54**, 301-317, 2004.
- Mehdizadeh A., Ghahremani M.H., Ruini M.R., and Toliati T., Effect of Pressure Sensitive Adhesives and Chemical Permeation Enhancers on the Permeability of Fentanyl through Excised Rat Skin, *Acta Pharm.*, **56**, 219-229, 2006.
- Huynh N.H., Tyrefors N., Ekman L., and Johansson M., Determination of Fentanyl in Human Plasma and Fentanyl and Norfentanyl in Human Urine Using LC-MS/MS, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **37**, 1095-1100, 2004.
- Bagheri H., Haghi E., Khalilian F., and Rouini M.R., Determination of Fentanyl in Human Plasma by Head-space Solid-phase Microextraction and Gas Chromatography-Mass Spectrometry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **43**, 1763-1768, 2006.
- Consuelo I.D.L., Falson F., Guy R.H., and Jacques Y., Ex Vivo Evaluation of Bioadhesive Films for Buccal Delivery of Fentanyl, *J. Control. Rel.*, **122**, 135-140, 2007.
- Clearly G.W. and Beskar E., Transdermal and Transdermal Like Delivery System Opportunities, *Pharmatech*, 1-6, 2004.
- Wuse D.L., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, CRC, 432-470, 2000.
- Donatas S., *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive*, Van Nostrand Reinhold, New York, 4-20, 1989.
- Tan H.S. and Pfister W.R., Pressure-Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery System, *Pharmaceut. Sci. Technol. Today*, **2**, 60-69, 1999.
- Miller K.J., Govil S.K., and Bhatia K.S., Fentanyl Suspension-based Silicone Adhesive Formulations and Devices for Transdermal Delivery of Fentanyl, *US Pat. 2006/0210617 A1*, 2006.
- Kandavilli S., Nair V., and Panchagnula R., Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems, *Pharm. Technol.*, 62-68, May 2002.
- Klykken P., Servinski M., and Thomas X., www.dowcorning.com, 1-9, 2004.
- Maruo S., Minematsu H., and Kawaguchi T., Novel Acrylic Adhesive for Transdermal Drug Delivery, *Polym. J.*, **32**, 171-172, 2000.



21. Evaristo S.F.J. and Fabio S.A., Transdermal Delivery Device for the Administration of Fentanyl, *WO Pat. 03/097008 A2*, 2003.
22. Wnek G.E. and Bowlin G.L., *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*, 2nd ed., Informa Health Care, New York, **4**, 2896-2897, 2008.
23. Valenta C., Auner B.G., and Loibl I., Skin Permeation and Stability Studies of 5-Aminolevulinic Acid in a New Gel and Patch Preparation, *J. Control. Rel.*, **107**, 495-501, 2005.
24. Fana Q., Sirkar K.K., Wangb Y., and Michniak B., In Vitro Delivery of Doxycycline Hydrochloride based on a Porous Membrane-based Aqueous-organic Partitioning System., *J. Control. Rel.*, **98**, 355-365, 2004.
25. Roy S.D., Hou S.Y., Witham S.L., and Flynn G.L., Transdermal Delivery of Narcotic Analgesics: Comparative Metabolism and Permeability of Human Cadaver Skin and Hairless Mouse Skin, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1723-1728, 1994.
26. Roy S.D., Gutierrez M., Flynn G.L., and Clearly G.W., Controlled Transdermal Delivery of Fentanyl: Characterization of Pressure-Sensitive Adhesives for Matrix Patch Design, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 491-495, 1991.
27. Stefano F.J.E. and Scasso A.F., Thalys Group Incorporated, Transdermal Delivery Device for the Administration of Fentanyl, *WO Pat. 03/097008 A2*, 2003.
28. 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 Deliv. Dev., Ind. Pharm.*, **35**, 487-498, 2009.
29. Roy S.D., Flynn G.L., Gutierrez M., and Cleary G. W., Characterizations of Pressure-Sensitive Adhesives for Matrix Patch Design, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 491-495, 1996.
30. Swarbrick J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed., Informa Health Care, New York, **5**, 2931-2932, 2007.
31. Liao Ch.L., Huang Ch.Ch., Lee Ch.Y., Chiu T.H., Kuo Sh.Ch., and Chen G.L., In Vitro Skin Permeation of Buprenorphine Transdermal Patch, *J. Food Drug Anal.*, **16**, 8-15, 2008.
32. Rhee Y.S., Kwon S.Y., Park Ch.W., Choi N.Y., Byun W.J., Chi S.Ch., and Park E.S., Characterization of Monolithic Matrix Patch System Containing Tulobuterol, *Arch. Pharm. Res.*, **31**, 1029-1034, 2008.
33. Kalia Y.N. and Guya R.H., Modeling Transdermal Drug Release., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 159-172, 2001.
34. 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.
35. Nappinnai M. and Kishore V.S., Formulation and Evaluation of Microspheres of Diltiazem Hydrochloride, *Ind. J. Pharm. Sci.*, **69**, 511-514, 2007.
36. Nokhodchi A., Hassanzadeh D., Monajjemzadeh F., and Taghizadeh A., Effect of Various Surfactants and their Concentration on Controlled Release of Captopril from Polymeric Matrices, *Acta Pharm.*, **58**, 151-162, 2008.
37. Ferrero C., Bravo I., and Jiménez-Castellanos M.R., Drug Release Kinetics and Fronts Movement Studies from Methyl Methacrylate (MMA) Copolymer Matrix Tablets: Effect of Copolymer Type and Matrix Porosity, *J. Control. Rel.*, **92**, 69-82, 2003.
38. Karasulu H.Y., Ertan G., and Köse T., Modeling of Theophylline Release from Different Geometrical Erodible Tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **49**, 177-182, 2000.
39. Lee A.J., King J.R., and Hibberd S., Mathematical Modelling of the Release of Drug from Porous, Nonswelling Transdermal Drug-delivery Devices, *IMA J. Math. Appl. Medicine Biol.*, **15**, 135-163, 1998.
40. 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.
41. Kokubo T., Sugibayashi K., and Morimoto Y., Interaction between Drugs and Pressure-Sensitive Adhesives in Transdermal Therapeutic Systems, *Pharm. Res.*, **11**, 104-107, 1994.