

سامانه‌های نوین دارورسانی تراپوستی

میریم هاشمی شبستری^۱، دکتر محمدنبی سربلوکی^۲

۱- کارشناس ارشد بیوفیزیک، ۲- استاد، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB)، دانشگاه تهران

در طول چند دهه اخیر، انتقال داروها به درون دستگاه جریان خون از طریق پوست به عنوان روشی جالب توجه توسط پژوهش‌گران مورد بررسی قرار گرفته است. روش انتقال پوستی دارو توانسته است در مقایسه با سایر اشکال متداول دارویی و سامانه‌های آهسته رهش (sustained release systems) انتقال دارو فوایدی ارایه دهد. هنگامی که امکان عملی تهیه این نوع دارو فراهم باشد، انتقال جلدی محصول‌های دارویی چه به منظور مصرف‌های موضعی و چه به منظور مصرف‌های سیستمیک، نسبت به شکل خوراکی یا تزریقی دارو می‌تواند فواید مختلفی از جمله استعمال مقادیر کم دارو، سطح ثابت درخون، حذف نوسان‌های مقدار دارو چه به شکل کاهشی و چه به شکل افزایشی و نیز اجتناب از متابولیسم ناشی از عبور اول را در برداشته باشد. چگونگی ساختار پوست نشان دهنده نفوذ ناپذیری بالای آن نسبت به مواد خارجی و داروها است. آگاهی از این ساختار مارا برای بهینه سازی و افزایش انتقال دارو نظری استفاده از پیش‌داروها (prodrugs)، تشدید کننده‌های شیمیایی (chemical enhancing)، یونتوفورز (iontophoresis)، الکتروپوریشن (electroporation) و استفاده از امواج فرماصوت (ultrasound) رهنمون می‌کند که در حقیقت اساس تمهیدات عملی و مطالعاتی اخیر را تشکیل می‌دهند. در این مطالعه به بررسی ساختار و عملکرد پوست، مسیرهای پوستی، اندرکنش میان پوست و سیستم‌های انتقال دارو و نیز فواید و ضررها بهره‌گیری از پوست به عنوان یک راه برای انتقال دارو پرداخته شده و ویژگی‌ها و اندرکنش سه جزو، یعنی پوست، دارو، حامل‌های انتقال دهنده دارو نیز در نظر گرفته خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: انتقال تراپوستی، سامانه‌های آهسته رهش، حامل‌های یونتوفورز، الکتروپوریشن، نفوذ و تراوایی، رهایش

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵ دوره ۹ (۳) : ۲۷۰-۲۸۳

وصول مقاله: ۱۴/۱۱/۵ پذیرش: ۱۵/۲/۷

بسیاری از ترکیب‌های از جمله داروها، می‌توانند باشد و ضعف نسبی از این مانع عبور کنند (۱ و ۲). نخستین و متداول‌ترین وسیله‌ای که به منظور درمان استفاده می‌شود چسب‌ها (plasters) بودند. از نظر تاریخی اولین چسب‌های درمانی در چین باستان به کار گرفته شده است. هم چنین در غرب از چسب‌های اسید سالیسیلیک نیز استفاده می‌شده است. در حقیقت از این چسب‌ها که در تماس مستقیم با پوست بودند، برای درمان موضعی بافت‌هایی که مستقیماً در ناحیه زیرین چسب قرار داشتند، استفاده می‌شده است (۳). کشور عزیzman ایران نیز دارای

مقدمه
از آن جا که نقش اصلی پوست حفاظت از بدن در برابر نفوذ عوامل و مواد بیرونی به بدن است، باور غالب محققان بر این بوده است که پوست، نسبت به تمامی ترکیب‌ها سد غیرقابل نفوذی است و فقط گازها از این امر مستثنی هستند. اما در سایه پیش‌رفت‌هایی که چه از نظر تکنولوژی و فرمولاسیون داروها و چه از دیدگاه وسعت پژوهشی که در زمینه جذب پوستی داروها به خصوص از دهه ۱۹۴۰-۵۰ به عمل آمده است، این تصور به کنار گذاشته شده است. به رغم مقاومت انکار ناپذیر پوست نسبت به نفوذ مواد،

مؤلف مسؤول: میریم هاشمی شبستری - تهران، دانشگاه تهران، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک (IBB)، صندوق پستی ۱۴۱۵۵-۶۴۵

پست الکترونیک: mhashemi@ibb.ut.ac.ir

- آثار سطحی و محدود به اپیدرم، بدون ورود در گردش خون
 - آثار دور دست و سیستمیک

مثال برای فرآورده‌های گروه اول، محصول‌های اصلاح کننده رطوبت پوست، بسیاری از داروهای ضد قارچ و غیره، برای گروه دوم، انواع داروهای محتوی آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده در بیماری‌های مختلف پوست، نظیر آکنه و غیره و در مورد گروه سوم، داروهای محتوی مواد مؤثرهای نظیر نیتروگلیسیرین، اسکوپولا مین و غیره است که برای درمان بیماری‌های مختلف کاربرد دارند و الزاماً جزو بیماری‌های پوستی نیستند. در داروسازی مدرن، پوست یکی از راه‌های مهم ورود داروها به بدن بوده Transdermal و سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (TDDS) یا به اختصار (Drug Delivery Systems) نه تنها بسیاری از مشکل‌های ناشی از سایر راه‌های تجویز را در درمان سیستمیک بیماری‌های مختلف حل کرده است بلکه در مورد داروهای موضعی با آثار محدود به اپیدرم و بدون ورود در گردش خون نیز پیش‌رفت‌های چشم‌گیری حاصل شده است. نمونه‌ای از فرآورده‌های اخیر، امولسیون‌های محتوی ترکیب‌های بی‌حس کننده موضعی نظیر لیدوکائین است که با مالش ساده روی پوست سالم، بی‌حسی بسیار مؤثری ایجاد می‌کند(۱).

عوامل مؤثر بر نفوذ (Penetration) و تراوش (Permeation)

عواملی که جذب پوستی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، بسیار پیچیده هستند و در عین حال به طرز مشابهی عمل می‌کنند. عواملی که جذب پوستی را متأثر می‌کنند، شامل عوامل و شاخصه‌های زیستی پوست، عوامل و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی دارو و حامل و نیز شرایط تجویز دارو یعنی نحوه و مقدار مصرف آن است.

- عوامل زیستی: ضخامت پوست، منطقه‌ای که مورد نظر است، سن، سرعت جریان خون و وضعیت پوست

سابقه‌ای طولانی در استفاده از داروهای موضعی و مالشی است، به طوری که هزار سال پیش امام الحکما، ابوعلی حسین بن عبدالله معروف به ابن سینا به مدد هوش سرشار و فوق العاده‌اش در کتاب گرانقدر "القانون فی الطب" از پوست به عنوان مسیری برای درمان‌های موضعی مدد جسته است(۴). یکی از این راه‌کارها استفاده موضعی انواع روغن‌ها (و مشمع‌ها) است که در آن دارو مستقیماً با محل بیماری در تماس است. ابن سینا معتقد بود که ممکن است داروها دارای نیروی لطیف یا نیروی متراکم (غلیظ) باشند و پیش‌تر لطیف آن مورد نیاز است که در صورت استعمال جلدی، بخش لطیف نفوذ می‌کند و متراکم متوقف می‌شود. استفاده از پوست به عنوان راهی برای انتقال طولانی مدت داروها اخیراً پیشنهاد شده است. در حقیقت ایده استفاده از این راه زمانی مطرح شد که دانشمندان مشاهده کردند مردانی که در کارخانه‌های تولید کننده داروهای حاوی هورمون استروژن مشغول به کار هستند، به سندرم‌های زنان مبتلا می‌شوند. این مسئله موجب شد تا نفوذناپذیر بودن پوست زیر سؤال رود و گروهی از دانشمندان را بر آن دارد تا به مطالعه دقیق‌تر پوست به عنوان راهی نفوذ داروها بپردازند و تعدادی از داروهای آهسته رهش را طراحی کنند(۵). اولین بار Stoughton در سال ۱۹۶۵ مسیر جذب زیرپوستی را پیشنهاد کرد و نخستین سامانه یا سیستم تراپوستی که در سال ۱۹۷۹ وسیله FDA (Food and Drug Administration) به تأیید رسید، Transderm Scop نام داشت که در حقیقت داروی Scopolamine را به صورت جلدی به دستگاه گردش خون منتقل می‌کرد(۷). صرف نظر از نوع ماده مؤثر دارویی و شکل عرضه فرآورده، داروهای پوستی به سه منظور

اصلی زیر تهیه می‌شوند:

- آثار سطحی و محدود به طبقه شاخی پوست

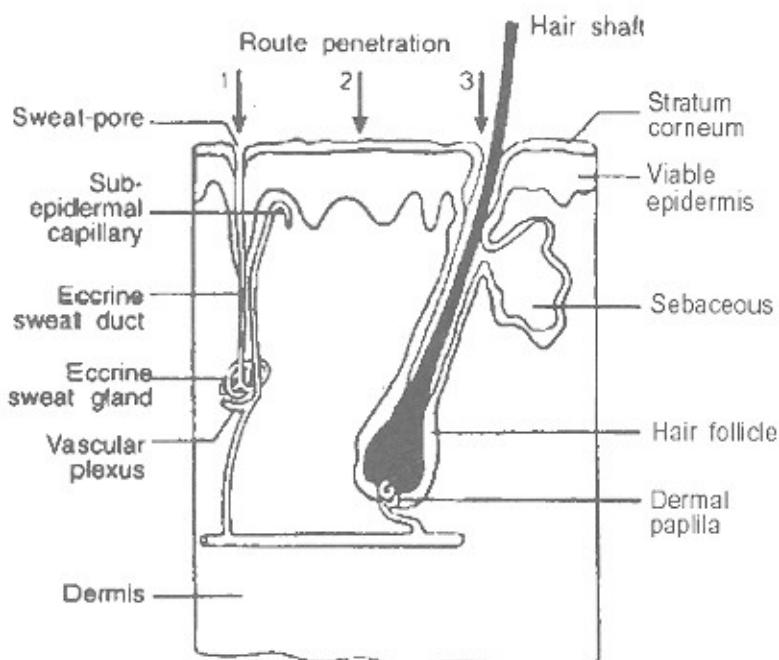
ویژگی‌های فیزیکوشیمیابی دارو و حامل آن نیز در جذب پوستی دارای نقش مهمی هستند. جذب پوستی علاوه بر این که به طبیعت و اثر حامل و سایر مواد شیمیابی موجود در حامل وابسته است، به وزن مولکولی، اندازه، ساختار، ضریب توزیع، pH و حلالیت دارو در حامل و نیز غلظت دارو در سطح پوست نیز مربوط است. بررسی نقش تک تک عوامل و فاکتورهای شیمیابی موجود برای درک بهتر TDDS ضروری است(۵).

مسیرهای ورود

براساس فیزیولوژی پوست، برای مولکول‌ها به صورت غیرتسهیل شده یا به صورت غیرفعال (passive) از خلال طبقه ناهمنگن شاخی سه راه انتقال وجود دارد(۱۰) و (۹). (شکل ۱).

می‌توانند نفوذ و عبور را متأثر کنند. نفوذپذیری پوست می‌تواند تحت شرایط فیزیکی (پرتوهای یونیزه کننده، امواج فروسرخ IR و امواج فرابنفش UV) یا عوامل شیمیابی (حلال‌ها، دترئوت‌ها، اسیدها، قلیاها) و عوامل بیماری‌زا مانند آسیب‌های مکانیکی و بیماری‌های پوستی، تغییر کند. با توجه به سیستم حلال مورد استفاده، این نتایج می‌تواند متفاوت باشد. ترکیبی از حلال‌های قطبی و غیرقطبی می‌تواند سبب از بین رفتن لبیدهای پوست شوند و منیرها یا راه‌های مصنوعی ایجاد کنند. متابولیسم داروها در داخل پوست نیز حائز اهمیت است که البته در گذشته به آن توجه چندانی نمی‌شد، ولی امروزه نه تنها از جنبه عمومی حائز اهمیت است، بلکه در طراحی پیش داروها نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است(۴).

- عوامل فیزیکوشیمیابی: علاوه بر ساختار طبقه شاخی، که دونحوه عبور داروها، دارای اهمیت بارزی است،



تصویر شماره ۱ - مسیرهای محتمل ماکرو برای نفوذ دارو از خلال پوست انسان از مسیر طبقه شاخی،
فولیکول مو و یا غدد عرق

حلال‌ها، فیریل‌های کراتینی نیز دست خوش تغییر می‌شوند و در نتیجه می‌توانند در افزایش نفوذپذیری سهیم باشند(۵). در هر حال تفکیک اثر این دو تغییر در مواجهه با حرارت و نیز در مجاورت حلال‌ها امکان‌پذیر نیست. مطالعه روی نفوذپذیری آب و اسید سالیسیلیک (salicylic acid) نشان‌دهنده آن است که این نفوذپذیری بیشتر تابع ترکیب لیپیدی است.

یکی از شواهد آزمایشگاهی که تا حدود زیادی عبور از مسیر بین سلولی را تأیید می‌کند، مطالعه‌های آزمایش‌های Bodde و همکارانش در سال‌های ۱۹۸۹ و ۱۹۹۱ است (۱۲ و ۱۱). آن‌ها از کلرید مرکوریک به عنوان مولکول p استفاده کردند و اجازه عبور آن را از پلی‌پافر فسفات نمکی به درون پوست تحریک شده انسان دادند. پس از گذشت زمان، جیوه به کمک بخار سولفید آمونیوم به شکل سولفید مرکوریک رسوب کرد. با استفاده از میکروسکوپ TEM برش‌های این لایه مورد مطالعه قرار گرفت که نتیجه آن دال بر این بود که رسوب‌ها در بخش خارج سلولی به صورت غالب مشاهده می‌شوند (۱۱). گروهی از محققان معتقدند که برای عبور دارو از میان تیغه‌های لیپیدی در پوست احتمال وجود هر دو راه قطبی و غیرقطبی وجود دارد.

در نهایت راه محتمل دیگر، مسیر ضمایم پوستی است. پوست یک انسان به طور میانگین حاوی ۴۰ تا ۷۰ فولیکول مو و ۲۰۰ تا ۲۵۰ غده عرق در یک سانتی‌متر مربع خود است که در حقیقت چیزی حدود ۱ درصد از کل سطح را اشغال می‌کند. به کمک رنگ‌ها و جریان الکتریکی، نفوذ مواد از این مسیرها نشان داده شده است. در نفوذ غیرفعال، این مسیرها، نقش مهمی را بر عهده دارند و جزو مسیرهای اولیه نفوذ به حساب می‌آیند، ولیکن از آن جایی که این مسیر سهم کوچکی از سطح پوست را تشکیل می‌دهد، به تنهایی نمی‌تواند یک مسیر کارا باشد، هم چنین مطالعه

۱- مسیر تراسلولی transcellular
 ۲- از بین سلول‌ها paracellular or intercellular
 ۳- از راه ضمایم موجود در پوست (که شامل فولیکول‌ها و غدد عرق هستند) appendageal در مسیرهای تراسلولی، مولکول حل شونده و عبورکننده (مولکول p_c) در داخل تیغه‌های لیپیدی حل می‌شوند و از میان این تیغه و بخش‌های هیدروفیلی ترکاتینوسیت‌ها نفوذ می‌کنند. در مسیر بین سلولی، مولکول دارو از مسیر همگن ممتد لیپیدی عبور می‌کند که اطراف کراتینوسیت‌ها را احاطه کرده‌اند. در حالی که نفوذ از خلال ضمایم، شامل نفوذ و حرکت دارو از محیط چرب احاطه کننده فضای داخلی فولیکول‌ها و غدد عرق و در امتداد مسیر رویش آن‌ها است. مزیت مسیر بین سلولی این است که یک مسیر مستقیم محسوب می‌شود و بیشترین بخش از سطح پوست را تشکیل می‌دهد. لازمه عبور از این مسیر آن است که مولکول p_c به توزیع در بخش لیپیدی و نیز در پروتئین‌های سلول‌های کراتینوسیت تمایل مناسبی داشته باشد. با این حال، شواهد تجربی مبنی بر وجود چنین مسیری تا به حال مشاهده نشده است (۵). مسیر بین سلولی، دارای پشتونه تجربی قوی‌تری است. تیغه‌های لیپیدی موجود در طبقه شاخی برای نفوذ آب و ترکیب‌های قطبی عموماً به عنوان اولین سد محسوب می‌شوند و در عین حال مسیری برای نفوذ ترکیب‌های چربی دوست می‌باشد. اگر لیپیدهای لایه stratum corneum (S.C) به کمک حلال‌ها خارج کنیم، نفوذپذیری این لایه نسبت به آب و مولکول‌های بزرگ در حدود ۶ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد (۸). افزایش دمای پوست موجب افزایش نفوذپذیری طبقه شاخی می‌شود و به نظر می‌رسد که در نتیجه ذوب شدن لیپیدها در تیغه‌ها رخ می‌دهد. با این حال، شایان ذکر است که در اثر حرارت و نیز در مجاورت

حامل‌های دارویی

یک فرمولاسیون دارویی علاوه بر محتواهای دارویی فعال، باید حاوی یک سلسله مواد غیردارویی نظیر عوامل حجمی کننده (bulking agents)، عوامل استحکام بخش، مواد ضدمیکروبی، حامل‌های دارویی و غیره باشد تا بتواند از نظر ظاهر فیزیکی به شکلی بینه و مناسب برای انتقال تبدیل شود و آثار دارویی خود را به خوبی نشان دهد (۱۴). یک روش ساده برای انتقال پوستی استفاده از حامل‌ها است. یک حامل دارویی (vehicle) ماده‌ایست جامد، مایع یا گازی و بدون فعالیت شیمیایی و فیزیولوژیکی که بدن را برای استفاده از یک ماده مؤثر مساعد می‌کند و به ماده دارویی شکل دارویی مطلوب و قابل عرضه به بیمار می‌بخشد. حامل ماده‌ای واسط است که عنصر درمانی را که اهمیت اساسی دارد، راحت و مؤثر ارایه می‌دهد (۲). به منظور دست‌یابی به حداکثر نفوذ، دارو باید در بالاترین سطح فعالیت ترمودینامیکی اش (یعنی اشباع) باشد. در نتیجه تمام حامل‌هایی که دارای دارو به صورت سوسپانسیونی از ذرات پودر شده هستند، باید سرعت نفوذ یکسانی را نشان دهند و تضمین کننده‌ی رفتار ایده‌آل سیستم‌ها باشند. دست‌یابی به چنین رفتار ایده‌آلی مشکل است، زیرا بسیاری از حامل‌های موضعی (topical) تا حدودی با لایه شاخی پوست تداخل عمل واندرکنش دارند (۱۵). حامل‌های موضعی یا محصول‌های نیمه جامد دارویی عبارتند از پمادها، خمیرها، امولسیون‌ها، کرم‌ها، ژل‌ها و کف‌های فشرده و سخت (rigid). خصوصیت مشترک همه این نیمه جامد‌ها، قابلیت چسبیدن به سطح در محل استعمال برای مدت زمان قابل قبولی، پیش از شسته یا کننده شدن است. این چسبندگی که به علت خاصیت و رفتار پلاستیک رُولوژیک آن‌ها است، این نیمه جامد‌ها را قادر به حفظ شکل خودشان می‌کند که می‌توانند به صورت یک فیلم تا

روی نفوذ مولکول‌های نظیر aniflumic acid، caffeine، drocortisone وغیره از میان پوست فقدان فاقد مو، نشان‌دهنده آن است که به رغم فقدان این مسیر، باز هم نفوذ امکان پذیر است (۱۳)، در نتیجه تمکز و مطالعه بیشتری روی این مسیر مورد نیاز است. تاکنون راه مشخصی برای نفوذ مولکول‌های مختلف شناخته نشده است، ولیکن امروزه تصور بر این است که انتقال تعداد قابل توجهی از مولکول‌ها از میان فاز لیپیدی صورت می‌گیرد (۸).

روش‌های افزایش نفوذ پذیری

به منظور افزایش غلظت داروی موجود در خون (مقدار داروی جذب شده در خون)، باید به نحوی مقاومت پوست را در برابر نفوذ کاهش دهیم تا مولکول دارو بتواند از پوست عبور کند و ما را به سطح درمانی مطلوب دارو در خون برساند. برای نیل به این هدف راه‌های مختلفی ارایه شده است.

الف - تدبیر شیمیایی:

- ۱- از بین بردن لیپیدهای طبقه شاخی (delipidization)
- ۲- ستز مشابههای لیوفیل (lipophilic analogous)
- ۳- استفاده از محرك‌های جذب یا SP (sorption promoters)

ب - تدبیر فیزیکی:

- ۱- یونتوفورز

- ۲- الکتروپوریشن

- ۳- سونوفورز (استفاده از امواج فرماصوت)

- ۴- انرژی گرمایی

- ۵- برطرف کردن لایه یا طبقه شاخی (stripping)

- ۶- هیدراته کردن لایه یا طبقه شاخی

ج - تدبیر زیستی:

- ۱- ستز پیش داروهایی که از نظر زیستی قابل تغییرنده
- ۲- استفاده از بازدارنده‌های متابولیسم پوستی (۱۵ و ۱۶)

علت وجود اتصال‌های شیمیایی یا فیزیکی نامحلول است. هیدروژل‌ها از نظر ترمودینامیکی با آب سازگاری دارند و می‌توانند در محیط‌های آبی متورم (compatible) شوند. هیدروژل‌ها در مقایسه با سایر زیست مواد استتری، به بافت‌های زنده مشابهت بیشتری دارند. هم چنین محتوای بالاتر آب در آن‌ها منجر به سازگاری زیستی آن‌ها می‌شود. هیدروژل‌ها به دلیل محتوای آبی بالایی که دارند در مقایسه با patch‌ها و پمادهای مرسوم و متداول، برای پوست وضعیت بهتری را فراهم می‌کنند(۱۷).

وزیکول‌ها و ذرات

لیپوزوم‌ها (Liposomes): لیپوزوم‌ها ذراتی کلوئیدی هستند که از لایه‌های مولکولی متعدد مرکز تشکیل شده‌اند که می‌توانند داروها را در خود محبوس کنند و آن‌ها را از خلال پوست عبور دهند. داروهای محلول در آب قادرند در فاز آبی قرار گیرند و داروهای محلول در چربی یا دوگانه دوست می‌توانند در دو لایه لیپیدی قرار گیرند(۱۵). اکثر گزارش‌ها مبتنی بر آثار موضعی هستند، چرا که وزیکول‌ها تنها قادرند که دارو را در لایه شاخی یا لایه‌های بالاتر پوست مجتمع کنند. عموماً انتظار می‌رود که لیپوزوم‌ها بتوانند وارد بخش زایای پوست بشوند. یکی از موارد مصرف حامل‌های کلوئیدی (لیپوزوم‌ها) در درمان زونا (Herpes) است، به این صورت که این حامل‌ها باعث تجمع گاما-ایترفرون‌ها در پوست می‌شوند و به این ترتیب به بهدود این بیماری کمک می‌کنند(۱۸).

ترانس فروزوم‌ها (Transferosomes): این حامل‌ها در بر گیرنده مولکول‌های فعال کننده سطحی هستند. مخترعین ترانسفروزوم‌ها اذعان داشتند که چنین وزیکول‌هایی دارای خصلت تغییر شکل پذیری بالا هستند و می‌توانند از خلال منافذ کوچک‌تر از ۱٪ قطر لیپوزوم‌ها در لایه شاخی عبور کنند. نتایج قابل توجهی را به این

زمانی که با نیروی خارجی کنده یا دفرمه نشوند به سطح پیچیدند(۱۶).

انواع حامل‌های موضعی

پمادها (Ointments): پمادها عموماً از یک هیدروکربن مایع تشکیل شده‌اند که در داخل یک ماتریکس یا پیکره هیدروکربنی با نقطه ذوب بالاتر و به صورت شبکه توری (mesh) قرار دارد(۱۶).

کرم‌ها (Creams): کرم‌ها فرآورده‌های دارویی نیمه جامدی هستند که حاوی یک یا چند عامل درمانی اند و به صورت محلول یا پخش (dispersed) در داخل یک امولسیون روغن در آب یا هر پایه دیگری قرار دارند که قابل شست و شو با آب باشد. مزیت کرم‌ها نسبت به پمادها در این است که استعمال جلدی آن‌ها راحت‌تر است، بدین معنی که می‌توان آن‌ها را روی پوست راحت‌تر پخش یا پاک کرد(۷).

ژل‌ها (Gels): ژل‌ها، نیمه جامداتی هستند که حاوی ذرات کوچک یا بزرگ هستند، به ایجاد شکل ژله‌ای تمایل دارند و به صورت پخش شده در یک حامل مایع قرار دارند. علاوه بر این ژل‌ها می‌توانند حامل عوامل دارویی، حلال‌ها و کمک حلال‌ها و عوامل پایدار کننده نیز باشند(۷).

ماتریکس‌ها یا پیکره‌ها (Matrices): ماتریکس‌ها یا پیکره‌ها سیستم‌های آزادکننده تدریجی داروها هستند که عموماً از پلی‌مرهای با گرانزوی بالا یا چسبنده تشکیل شده‌اند و می‌توانند دسترسی داروها (bioavailability) را در patch‌های پوستی طولانی تر کنند(۱۵).

هیدروژل‌ها (Hydrogels): هیدروژل‌ها شبکه‌های پلی‌مری سه بعدی و هیدروفیلیک هستند که می‌توانند مقداری عظیمی آب یا مایع‌های زیستی را جذب کنند. شبکه فوق از هموپلی‌مرها یا کوپلی‌مرها تشکیل شده است و به

- ۱- سمی نباشد.
 - ۲- از نظر دارویی بی اثر بوده، آлерژی زا نباشد.
 - ۳- اثری سریع و قابل پیش‌بینی داشته باشند.
 - ۴- فعالیت و اثری بر گشت‌پذیر داشته باشند.
 - ۵- پایدار بوده و برای سیستم‌های انتقال داروها از راه پوست مناسب باشند.
 - ۶- از نظر بهداشتی قابل قبول باشند.(۵).
- تاکنون ماده‌ای شناخته نشده است که بتواند تمامی اهداف فوق را برآورده کند. ولیکن برخی از مواد موجودند که تا حد قابل قبولی می‌توانند با شرایط فوق سازگاری داشته باشند. هر یک از این مواد، می‌توانند نفوذ را به نحوی تغییر دهند:
- ۱- دسته‌ای از این مواد با تجزیه و فروپاشی سازمان یافته‌گی لیپیدها در طبقه شاخی، تراوایی این لایه را نسبت به داروها افزایش می‌دهند مانند آزون (Azone)، ترپن‌ها (Terpenes)، اسیدهای چرب، الکل‌ها و دی‌متیل سولفوكساید (DMSO)
 - ۲- گروهی از این مواد با پروتئین‌ها اندرکش داده و تغییرهایی را در بخش پروتئینی ایجاد می‌کنند و با باز کردن ساختار ضخیم پروتئین‌ها آن‌ها را نسبت به داروها تراواتر می‌کنند. سورفاکтанت‌های یونی و گروه از مواد Decylmethylsulfoxide هستند.
 - ۳- گروهی از مواد با ایجاد فاصله در لایه‌ها، حلالیت لایه شاخی را تغییر می‌دهند و توزیع دارو را از میان آن‌ها تسهیل می‌کنند. بسیاری از حلال‌ها نظیر اتانول جزو این گروه از مواد هستند(۱۵) (شکل ۲، a).

پیش داروها (Prodrugs)

پیش داروها در حقیقت شکل غیرفعال داروهای فعال (از نظر عملکرد درمانی) هستند. یک پیش دارو در اثر عمل آنزیم‌ها یا در اثر هیدرولیز متabolized شده و در محیط

حامelin نسبت داده‌اند. داده‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که حدود ۵۰ درصد از دوز پروتئین یا پپتیدی مانند انسولین در عرض ۳۰ دقیقه به پوست نفوذ می‌کند، ولیکن تنها ۱ تا ۳ درصد دارو می‌تواند به خون منتقل شود(۱۵).

اتازوم‌ها (Ethosomes): لیپوزوم‌هایی هستند که حاوی مقادیر بالایی از اتانول می‌باشند و می‌توانند به پوست نفوذ کنند و انتقال ترکیب را هم در عمق پوست و هم به صورت سیستمیک افزایش دهند. در حقیقت اتانول به افزایش سیالیت لیپیدها، طبقه شاخی منجر می‌شود، در نتیجه وزیکول‌های انعطاف‌پذیر قادرند وارد دو لایه به هم ریخته شوند و دارو را منتقل کنند. کارایی اتابزوم‌ها در مورد داروهایی نظیر تستسترون (testosterone) و ماینوکسیدیل (minoxidil) اثبات شده است که داروهایی غیریونی و لیوفیل هستند. هم چنین اتابزوم‌ها در مورد داروهای کاتیونی نظیر پروپرانولول (propranolol) و داروی دیگری به نام تری‌هگزی فنیدیل (trihexyphenidyl) نیز مؤثرند(۱۹).

نیوزوم‌ها (Niosomes): وزیکول‌هایی هستند که از مواد سطحی غیریونی تشکیل شده‌اند (nonionic surfactants). از این وزیکول‌ها در صنعت آرایشی به عنوان سیستم‌های جادویی هدف گیرنده استفاده می‌کنند(۱۵).

مواد شیمیایی تشدیدکننده (Chemical enhancers): این مواد عبارتند از مولکول‌هایی که ویژگی نفوذناپذیری پوست را به طور برگشت‌پذیر کاهش می‌دهند. این مواد موجب می‌شوند تا دارو به راحتی به داخل پوست نفوذ و از آن عبور کند و در نتیجه مقدار دارویی که در دسترس خون قرار می‌گیرد، افزایش می‌یابد. این مولکول‌ها یا مواد باید دارای خصوصیت‌های ویژه‌ای باشند:

بلورین به سر برد و این امر در هنگام تهیه داروهایی به شکل TDDS مشکل ساز است، در نتیجه تهیه پیش داروی آن که به حالت روغنی است مطلوب‌تر است (۲۰). هم چنین داروی Methotrexate در حالت عادی به راحتی از پوست عبور نمی‌کند، در حالی که استردی متیل آن که هم چربی دوستی بیشتر و هم حلالیت بیشتری را از خود نشان می‌دهد متعاقباً عبور به تری رانیز از خود نشان می‌دهد (۲۱).

یونتوفورز (Iontophoresis)

بیش از هزار سال پیش Aetius یک پزشک یونانی، از شوک الکتریکی torpedo که نوعی ماهی الکتریکی است، برای درمان بیماری نقرس یا gout استفاده کرد (۲۲). از همان ابتدا استفاده از الکتریسیته برای درمان حایز اهمیت بوده است و به روش‌های مختلفی از آن بهره می‌جسته‌اند. در حقیقت یونتوفورز روشی است که در برگیرنده انتقال یون‌ها یا مولکول‌های باردار به داخل یک بافت است، در نتیجه عبور یک جریان مستقیم از داخل یک محلول ضروری است. این محلول حاوی مولکول‌های بارداری است که باید عبور داده شوند. بنابر این روش مذبور شامل انتقال یون‌ها به بدن به وسیله یک نیروی محرک الکتریکی است. یون‌های با بار مثبت در آند و هم چنین یون‌های با بار منفی در کاتد به داخل پوست کشیده می‌شوند (۲۳). یک دستگاه یونتوفورتیک معمولاً حاوی ۲ الکترود است که هر الکترود در یک محلول الکتروولیت وارد می‌شود و روی پوست قرار می‌گیرد. با این که طبقه شاخی به طرز قابل توجهی غیرهادی است، بخش اپiderم زایا که در زیر آن قرار دارد، هادی است. به وسیله یک جریان الکتریکی می‌توان در طبقه شاخی یک اختلاف پتانسیل ایجاد کرد. در حقیقت این میدان الکتریکی، نیروی کشنده لازم برای انتقال داروها را به صورت یونتوفورتیک ایجاد می‌کند. در

بیولوژیک به داروی فعال تبدیل می‌شود. پس با طراحی یک مولکول پیش دارو که خصوصیت‌های فیزیکوشیمیایی آن با خود مولکول دارو، متفاوت است می‌توان میزان نفوذپذیری دارو را تغییر داد. با طراحی پیش داروهایی که لیوفیل تر از خود دارو هستند، می‌توان بر میزان ناچیز عبور داروهای هیدروفیل تا حدودی فایق آمد (۵). گروه‌های لیپیدی، توزیع خارج سلولی را در تیغه‌های لیپیدی تسهیل می‌کنند و وسیله آنزیم‌های موجود در محیط *in vivo* مرتفع می‌شوند. هم چنین برای رسیدن به شرایط بهینه، مطلوب‌تر آن است که بخشی از ویژگی آب دوستی دارو هم باقی بماند که این مسأله در نفوذ مولکول مؤثر است. مشاهده شده است که در بسیاری از موارد، پیش دارو می‌تواند از پوست عبور کند، در حالی که خود داروی مادر، قادر به نفوذ نیست (۸). یکی دیگر از مزایای استفاده از پیش دارو‌این است که افزودن گروه لیپیدی می‌تواند از تجزیه برخی از داروها مانند داروهای پیتیدی جلوگیری کند. یعنی برای آن‌ها همانند پوششی عمل می‌کند و از تجزیه اولیه آن‌ها در جریان خون ممانعت به عمل می‌آورد و آن‌ها را تا رسیدن به بافت هدف همراهی می‌کند. در عین حال افزایش جرم مولکولی در اثرشکل کمپلکس‌ها می‌تواند مانعی برای ورود محسوب شود. از آن جایی که برای فعال شدن یک دارو لازم است که این اتصال‌ها به وسیله فعالیت آنزیم‌ها مرتفع شود، دسترسی زیستی داروها، از یک فرد تا فرد دیگر متغیر است (۸). هم چنین، چون طراحی چنین مولکول‌هایی به نحوی که سمی نباشد، دشوار و گران قیمت است و آزمایش‌های کنترل کیفی این داروها نیز مقرر به صرفه نیست، از این رو ترجیحاً به جای تغییر در ساختار مولکول، مطلوب‌تر آن است که نفوذپذیری پوست تغییر یابد. البته داروهای موفقی مانند داروی هورمونی gestodene وجود دارند که از این طریق طراحی شده‌اند. این دارو تمايل دارد تا در حالت و شکل

برای استفاده از جریان‌های با انرژی بالا است. این سوختگی‌ها بدون اطلاع بیماران ایجاد می‌شود و معمولاً به کندی بهبود می‌یابند(۲۱). نکته مهم دیگر آن است که امکان دارد، یونتوفورز به مجتمع شدن دارو منجر شود، جمع شدن دارو موجب می‌شود که پس از توقف استعمال، غلظت خونی هم چنان افزایش یابد که دلیل آن مربوط به رها شدن داروهای مجتمع شده در لایه‌های پوست به داخل خون است و این امر در مورد داروهایی مانند β -blockerها که در مقادیر کم مصرف می‌شوند، نکته‌ای منفی محسوب می‌شود(۲۲ و ۲۱)(شکل شماره ۲، b).

الکتروپوریشن (Electroporation)

در طول دهه اخیر مطالعه‌های گسترده‌ای روی این تکنیک در زمینه‌های مختلف صورت گرفته است: مانند زیست‌شناسی سلولی، زیست‌شناسی مولکولی، ژنتیک گیاهی و تکنولوژی هیبریدها. در حقیقت الکتروپوریشن، فرآیند افزایش نفوذپذیری از میان دو لایه لیپیدی را توضیح می‌دهد که در نتیجه میدان الکتریکی تپه‌ای (pulsed) به کار برده شده، حاصل می‌شود. به نظر می‌رسد که این میدان‌ها منافذی را در سلول و تیغه‌های لیپیدی غشاها ایجاد می‌کنند که البته وجود این منافذ اثبات نشده است. طی مدت زمانی که این حفره‌ها وجوددارند، نفوذ پذیری غشا نسبت به ماکرومولکول‌های خارجی افزایش می‌یابد. از این روش برای تزریق DNA، آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌ها به سلول‌های زنده در تعیق (سوسپانسیون) و نیز بافت‌های سالم در *in vivo* و *in vitro* هم بهره گرفته می‌شود. اخیراً از این روش برای انتقال پپتیدها از میان پوست استفاده می‌شود. تفاوت این تکنیک و روش یونتوفورز در مدت زمان و شدت جریانی است که مورد استفاده قرار می‌گیرد. الکتروپوریشن شامل به کار گیری تپه‌ای الکتریکی (electrical pulsed) با ولتاژ بالا است.

اثر دافعه الکتروستاتیک، یون‌های مثبت در آند و یون‌های حاوی بار منفی در کاتد از میان پوست عبور می‌کنند. محلول دهنده، معمولاً به صورت بافر است تا احتمال یونیزه بودن مولکول‌های موجود در آن بالاتر رود و هم چنین از تغییرهای pH در طول انتقال اجتناب شود. به منظور اجتناب از تغییرهای pH در طول انتقال دارو و هم چنین یونیزه بودن مولکول‌های موجود در محلول، معمولاً محلول دهنده خاصیت بافری دارد(۸). یونتوفورز می‌تواند خطرهای ناشی از انتقال‌های تشیید شده به روش شیمیابی را کاهش و هم چنین شارش ترکیب‌های محلول در آب را افزایش دهد و به همین دلیل برای انتقال پپتیدها و پروتئین‌ها یک روش مناسب است. ویژگی دیگر این روش، قابلیت انتقال دارو به صورت پالسی است که به منظور گرفتن پاسخ‌های فارماکولوژی مطلوب در مورد داروهای هورمونی و پپتیدی حائز اهمیت است(۹).

معمولأ یون‌ها مسیرهایی را که دارای مقاومت کم‌تری هستند، نظری فولیکول‌های مو، غدد عرق و احتمالاً نواحی آسیب دیده را، برای عبور انتخاب می‌کنند، با وجود این ممکن است حفره‌های دیگری نیز در اثر این جریان ایجاد شوند. جریان الکتریکی می‌تواند آرایش مولکولی مارپیچ‌های پلی پپتیدی کراتین را به نحوی تغییر دهد که آن‌ها به صورت موازی قرار گیرند، سپس در اثر دافعه میان دو قطبی‌های مجاور، حفره‌هایی ایجاد می‌شود و مولکول‌های آب و یون‌ها به منظور خشی کردن میان دو قطبی حاصله در این حفره‌ها، در آن‌ها جریان می‌یابند(۸). با این حال تاکتون شاهدی تجربی برای این مدعایه دست نیامده است. شایان ذکر است که جریان الکتریکی می‌تواند ساختار تیغه‌های خارج سلولی را نیز تغییر دهد و به ایجاد مسیرهای انتقالی مصنوعی (shunt) منجر شود(۸). یکی از آثار جانبی شناخته شده در این تکنیک، ایجاد سوختگی در پوست است. این مسئله یکی از فاکتورهای محدوده کننده

برگشت پذیر است، شواهدی وجوددارد که نشان می‌دهد، منافذ ایجاد شده در سلول‌ها ممکن است برگشت ناپذیر باشند. این احتمال ممکن است سلامت پوست را به خطر بیندازد. یکی از مزایای این روش آن است که در آن، شارش بدون این که چیزی نوک تیز با سطح پوست تماس حاصل کند، افزایش می‌یابد، با این حال این روش، روشنی مناسب برای انتقال طولانی مدت به حساب نمی‌آید. با این که روش مزبور به نظر بسیار مطلوب است، ولکن آزمایش‌های *in vivo* روی پوست موش صحرایی در مواردی نشان دهنده التهاب التهاب پوست (erythema) و ادم (تورم بافت‌ها) در ولتاژ‌های نسبتاً پایین (۱۵۰) است. هم چنین در مواردی میزان افزایش نفوذپذیری فراتر از محاسبه‌های صورت گرفته است (۸) (شکل ۲، ۵).

امواج فراصوت (Ultrasound or Phonophoresis) روش دیگری که برای افزایش میزان انتقال پیتیدها به کار برده می‌شود استفاده از امواج فراصوت است. در طول سه دهه اخیر برای تشخیص‌های پزشکی و نیز درمان‌های فیزیکی (physical therapy) از امواج فراصوت استفاده شده است و هم چنین بسیاری از محققان روی این پدیده به عنوان ابزاری برای انتقال داروها مطالعه کرده‌اند. امواج فراصوت به هر موج صوتی اطلاق می‌شود که فرکانسی بالاتر از ۱۶kHz داشته باشد. این چنین امواجی به انساط و انقباض در پوست منجر می‌شوند که از آن عبور می‌کنند و در نتیجه موجب تغییر فشار در آن‌ها می‌شوند. این تغییر فشار می‌تواند به ایجاد حفره، ایجاد جریان به طور مستقل از زمان، اختلاط و ترکیب لایه‌ها - که سبب کاهش ضخامت لایه مرزی می‌شود - و هم چنین افزایش دما می‌شود. برای این که این روش بتواند مؤثر واقع شود، باید ابتدا روی طبقه شاخی اثر بگذارد و نفوذ پذیری آن را نسبت به داروها افزایش دهد. افزایش دما در این روش اهمیت چندانی

در حالی که معمولاً در یونتوفورز از میدان‌های الکتریکی با ولتاژ نسبتاً کم و ثابت استفاده می‌شود. نیروی مؤثر در هر دو تکنیک عبارت است از الکترواسمز و دافعه الکتروستاتیک (۸).

در طول الکتروپوریشن به کمک میدان مغناطیسی خارجی که عموماً یک تپ (pulse) کوتاه (در حدود ۱۰۰ میکروثانیه) و مستقیم است، یک پتانسیل میان غشایی (Transmembrane) القا می‌شود. دینامیک تشکیل این منافذ و چگونگی بازگشت آن‌ها به حالت اولیه مشخص نیست. ویژگی‌های این منفذها به زمان و شدت تپ‌ها وابسته است. به طور معمول هر چه زمان تپ طولانی‌تر باشد، شدت جریان کمتری مورد نیاز است و در مورد چنین حالتی، قطر و تعداد منفذهای تشکیل شده بیشتر و بزرگ‌تر خواهد بود. بازگشت غشا به حالت اولیه پس از مرتفع شدن میدان از چند ثانیه تا چند دقیقه به طول می‌انجامد. در نتیجه افزایش نفوذپذیری غشا تامد کوتاهی پس از به کار گیری میدان باقی می‌ماند. نحوه استفاده از این روش به این صورت است که محلول حاوی پیتید مورد نظر را در سطح پوست قرار می‌دهند و از یک میدان الکتریکی تپ‌های ۱۰۰ ولت برگشت پذیر است. فراتر از این ولتاژ افزایش نفوذپذیری، بسیار کم است و تا حدودی تغییرها برگشت ناپذیر می‌شوند. با این حال برخی مسایل در مورد تکنیک الکتروپوریشن ناشناخته است که شامل مسیر انتقال و ورود (از میان سلول‌ها یا از طریق تیغه‌های لیبیدی)، حداکثر اندازه مولکول‌هایی که می‌توانند به این طریق عبور کنند، بخشی از پوست که در حقیقت منافذ در آن‌ها ایجاد می‌شوند و تحت عمل الکتروپوریشن قرار می‌گیرند، حداکثر جریانی که می‌تواند به صورت بی‌خطر مورد استفاده قرار گیرد و برگشت پذیری منافذ حاصله در سلول‌ها می‌شود. با این که تشکیل حفره در تیغه‌های لیبیدی

سوzen‌های موین قابلیت انتقال مقادیر کم از داروها را از خلال پوست و بدون ایجاد درد را دارند. در حقیقت این سوzen‌های موین از سد طبقه شاخی عبور می‌کنند و تنها در ناحیه فوقانی پوست، یعنی در محلی نفوذ می‌کنند که قادر پایانه‌های عصبی است. از این‌رو بدون ایجاد درد، دارو را در مقادیر کم به ناحیه پوست تزریق می‌کنند(۱۵)(شکل ۲، d).

مزایای استفاده از راه‌های پوستی برای انتقال دارو

- ۱- از متابولیسم ناشی از عبور اول که در کبد ایجاد می‌شود جلوگیری می‌کند.
- ۲- برای مدت زمان طولانی‌تری، سطح دارو در خون را ثابت نگه می‌دارد.
- ۳- دسترسی زیستی دارو (bioavailability) را بهبود می‌بخشد.
- ۴- از میزان دوز موردنیاز، برای مصرف می‌کاهد.
- ۵- از عوارض جانبی و آثار ناخواسته جلوگیری می‌کند.
- ۶- از عوارض جانبی گوارشی می‌کاهد.

۷- در صورت سمی بودن به راحتی می‌توان آن را مرتفع کرد.

۸- رضایت بیماران را بیشتر فراهم می‌کند.

معایب استفاده از راه‌های پوستی برای انتقال دارو

- ۱- از آن جایی که پوست نقش سد را ایفا می‌کند، تنها گروه خاصی از داروها را می‌توان از این طریق منتقل کرد.
- ۲- امکان ایجاد آسیب‌های پوستی وجود دارد.
- ۳- تنها زمانی می‌توان از این روش استفاده کرد که حجم کمی از دارو مورد نیاز باشد.

۴- به علت وجود زمان تأخیر (Lag time) در درمان‌های حالت‌های حاد کارا نیست.

نتیجه‌گیری

امروزه تلاش بسیاری برای بررسی و درک راه کار یا

ندارد، چرا که این تغییر دما در طبقه شاخی مشهود نیست. به نظر می‌رسد که امواج فراصوت با ساختار تیغه‌های لبیدی بین سلولی اندرکنش داده و آن‌ها را متأثر می‌کند. با این حال هنوز مکانیسم دقیق آن مشخص نیست. اخیراً نشان داده شده است که شارش انسولین از میان پوست موش و خرگوش با استفاده از امواج فراصوت افزایش می‌یابد. در هر دو مورد غلظت قند خون در حیوانات دیابتی کاهش یافته و نشانگر انتقال موفق انسولین است. هر چه انرژی ورودی (input) امواج فراصوت بیشتر باشد، میزان کاهش سطح قند خون نیز بیشتر می‌شود. صحبت این مسأله در مورد داروی salicylic acid هم گزارش شده است. با این حال استفاده طولانی مدت از این امواج (16kHz به مدت ۲۰ دقیقه) مورفولوژی اپیدرم را تغییر می‌دهد و در نتیجه کیفیت برگشت پذیری این تغییرات نیز مطرح می‌شود. هنوز مشخص نیست که امواج فراصوت از چه طریقی موجب افزایش میزان شارش مولکول‌ها می‌شوند(۸).

شلیک گرد (Powerject)

این سیستم، یک سیستم بسیار جالب است که با استفاده از یک شوک فرماحتی (supersonic) ذرات جامد را از خلال لایه شاخی به لایه‌های پایین‌تر پوست تزریق می‌کنند. این روش درمانی به دلیل استفاده نکردن از سوzen‌ها، دارای مزایایی است. ولیکن به ایجاد مشکل‌هایی نظیر خون مردگی و نیز لطمہ زدن و آسیب رساندن به سطح پوست منجر می‌شود. ممکن است این آسیب‌ها پوست را در معرض آلودگی‌های محیطی نظیر باکتری‌ها قرار دهند(۱۵).

سوzen‌های موین (Microneedles)

راهکار دیگری که امروزه از آن برای انتقال تراپوستی داروها استفاده می‌شود، سوzen‌های موین هستند. سوzen‌های موین از قطر تار موی یک انسان نازک‌تر هستند و اساس روشنی جدید در انتقال داروها محسوب می‌شوند. این

مذبور و مورد بحث در سامانه‌های تراپوستی، روش یونتوفورز بهتر و کارآمدتر به نظر می‌رسد. با این که در این روش انتقال مجھول‌های فراوانی موجود است، پیش‌رفتهای حاصله در این حیطه قابل توجه است. امید می‌رود که با درک که بهتر از ساختار پوست و ارتفا دانش ریخت‌شناسی و شناخت بهتر از راهکارهای عبور دارو از میان سد بشوان داروها را به طور مؤثرتر و کم ضررتر منتقل کرد (جدول شماره ۱).

تشکر و قدردانی

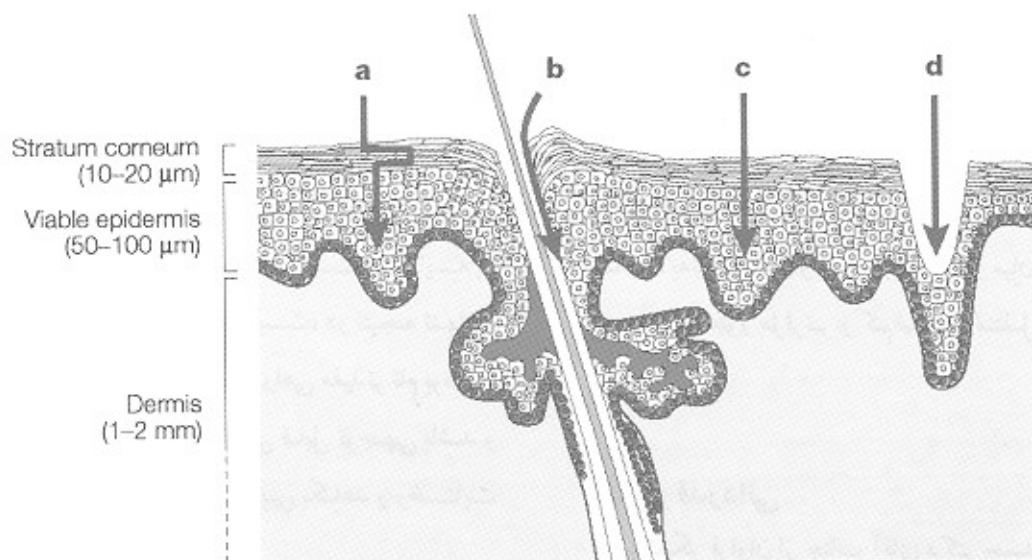
با تشکر فراوان از جناب آقای دکتر حمید مباشری که با حمایت‌ها و راهنمایی‌های خود مرا در انجام این تحقیق یاری کردند.

mekanizm عبور مواد از پوست بدن صورت می‌گیرد. همچنین تحقیقاتی وسیعی در زمینه ارایه راهکارهای جدید و مؤثر برای تسهیل عبور داروها از میان سد پوست در دست اجرا است. در حقیقت طبقه شاخی پوست، اصلی ترین سد مقاوم برای نفوذ دارو محسوب می‌شود. از طرفی هزینه انتقال یک میلی‌گرم دارو از خلال پوست در مقایسه با مصرف خوراکی آن بسیار بیشتر است، در نتیجه تنها در صورتی می‌توان از این راه به عنوان راهی مفیدتر نام برد که از نظر عملکرد درمانی دارای کارایی قابل توجهی باشد و بتواند آثار جانبی را در حد مطلوبی بکاهد و رضایت بیماران را فراهم آورد.

از طرفی توانایی تشدید کننده‌های شیمیایی در افزایش میزان نفوذ، محدود است. با این حال از میان روش‌های

جدول شماره ۱ - مقایسه روش‌های مختلف که در تشدید انتقال تراپوستی مؤثند: (X) محدود، (XX) متوسط، (XXX) خوب (این درجه بندی تقریبی است)

روش انتقال	انتقال بهتر	انتقال پایدار	کاهش تحریک / درد	کاهش هزینه / پیچیدگی
سوژن‌های زیرپوستی	XXX	XX	X	XXX
تشدید کننده‌های زیرپوستی	X	XXX	XX	XXX
بونتوفورز	XX	XXX	XX	X
الکتروپوریشن	XX	XXX	XX	X
امواج فرaacوت	XX	XXX	X	XXX
سوژن‌های مویین	XX	XXX	X	X
شلیک گرده	XXX	X	X	X
حفره‌های دمایی	XX	XXX	XXX	X



تصویر شماره ۲ - a) طرح ترسیمی از مقطع عرضی پوست انسان، نفوذ تراپوستی که غالباً در حضور تشیدکننده‌های شیمیایی حادث می‌شود. b) مسیر احتمالی نفوذ در روش یوتوفورز و ولتاژهای کم. c) مسیر احتمالی نفوذ در روش الکتروپوریشن و ولتاژهای بالا. d) مسیر نفوذ در هنگام به کار گیری سوزن‌های میکرو و نیز حفره‌های حاصل از تغییرات دما

References

- ۱- آدرنگی م. فیزیولوژی پوست و داروهای پوستی. تهران: آینه کتاب، ۱۳۶۹؛ ۵۰۱-۳۰۴.
- ۲- قندهاری ا. حامل‌های دارویی. پایان نامه برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران/دانشکده داروسازی. شماره پایان نامه: ۱۹۵۹-۵۴؛ سال ۱۳۵۳.
- 3-Mehta R. Topical and transdermal drug delivery: what a pharmacist needs to know. Inet CE 146-000-01-008-Hol. 2003. Available from: URL: <http://www.inetce.org>.
- ۴- ابوعلی سینا. فن چهارم. فصل هیجدهم. داروهای مالشی (اطلیه) (۲۵۹) در: شرفکنندی ع (متترجم). قانون در طب. کتاب اول. تهران: سروش، ۱۳۷۰؛ ۴۷۰.
- 5-Panchagnula R. Transdermal delivery of drugs. Indian J Pharm 1997; 29: 156-170.
- 6-Chien YW, Siddiqui O, Shi WM, et al. Direct current iontophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs. J Pharm Sci 1989; 78: 376-83.
- 7-Ansel HC, Allen LV, Nicholas J, et al. Transdermal drug delivery systems. In: Ansel HC, Poporich NG, Allen LV (editors). Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999: 263-78.

- 8-Amsden BG, Goosen MFA. Transdermal delivery of peptide and protein drugs: an overview. *AICHE Journal* 1995; 41: 1972-1996.
- 9-Alberts B. Cytoskeleton. In: Alberts B, Bray D, Johnson A, et al (editors). *Essential cell biology: an introduction to the molecular biology of the cell*. London: Garland Publishing, 1997: 513-518.
- 10-Bray D. Intermediate filaments. In: Bray D (editor). *Cell movements: from molecules to motility*. New York: Garland Publishing; 2001: 277-91.
- 11-Hoogstraate AJ, Verhoof J, Brussee J, et al. Kinetics, ultrastructural aspects and molecular modeling of transdermal peptide flux enhancement by N-alkyl azacyclo heptanones. *Int J Pharm* 1991; 76: 37-47.
- 12-Bouwstra JA. Thermodynamic and structural aspects of the skin barrier. *J Controlled Release* 1991; 15: 209-219.
- 13-Illel B, Schaffer H, Wepierre J, et al. Follicles play an important role in percutaneous absorption. *J Pharm Sci* 1991; 80: 424-432.
- 14-Yang L, Alexandridis P. Physicochemical aspects of drug delivery and release from polymer-based colloids. *Current Opinion Colloid Interface Sci* 2000; 5: 132-143.
- 15-Barry WB. Is transdermal drug delivery research still important today? *DDT* 2001; 6: 967-71.
- 16-Idson B, Lazarus J. Semisolids. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL (editors). *The theory and practice of industrial pharmacy*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986: 534-63.
- 17-Peppas NA, Bures P, Leo BW, et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50: 27-46.
- 18-Barratt MG. Therapeutic applications of colloidal drug carriers. *PSTT* 2000; 3: 163-71.
- 19-Touitou E, Dayan N, Bergelson L, et al. Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties. *J Controlled Release* 2000; 65: 403-18.
- 20-Lipp R, Laurent H, Gunther C, et al. Prodrugs of Gestodene for Matrix-type transdermal drug delivery systems. *Pharm Research* 1998; 15: 1419-24.
- 21-Fort JJ, Shao Z, Mitra AK. Transport of methotrexate dialkyl ester prodrugs across full-thickness hairless mouse skin. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 1213-24.
- 22-Theiss U, Kuhn I, Lucke PW. Iontophoresis-Is there a future for clinical application? *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13: 353-59.
- 23-Riviere JE, Heit MC. Electrically-assisted transdermal drug delivery. *Pharm Res* 1997; 14: 687-97.