



قوه قضائیه

سازمان ثبت اسناد و املاک کشور

# گواهی نامه ثبت اختراع



۰۰۲۸۵۴ الف/۸۹

مشخصات مالک: سیدمجتبی تقی زاده سرهنگ آبادی (۰.۵۰) - علیرضا جورابلو (۰.۲۰) - پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران (۰.۳۰)

آدرس: تهران کیلومتر ۱۵ اتوبان کرج شهرک پژوهش پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

مشخصات مخترع: سیدمجتبی تقی زاده سرهنگ آبادی - علیرضا جورابلو

به نشانی فوق تابعیت دولت جمهوری اسلامی ایران

عنوان اختراع: ساخت و بررسی پچ انرژی در سامانه تراپوستی دارو در چسب .

طبقه بندی بین المللی:

حق تقدم:

شماره و تاریخ اظهار نامه اصلی:

محل ثبت:

شماره و تاریخ ثبت اختراع: ۷۵۵۱۴-۱۳۹۱/۰۳/۳۰

شماره و تاریخ ثبت اظهار نامه: ۱۴۰۱۴-۱۳۹۱/۰۲/۰۴

۲۰ سال از تاریخ بدت حمایت: ۱۴۱۱/۰۲/۰۴ تا ۱۳۹۱/۰۲/۰۴

مهرداد الیاسی

اداره کل مالکیت صنعتی  
رئیس اداره ثبت اختراعات

۱۳۹۱/۰۵/۲۲

تاریخ:

امضاء:

\* منام گواهی نامه: توصیف ادعا، خلاصه توصیف و نقشه

\* در صورت تعدد مخترعین، مالکین و یا تغییرات، مراتب به شرح مندرج در نظر گواهی نامه می باشد.

شماره ثبت اختراع: ۰۰۲۸۵۴ الف/۸۹

۵۵۰۰  
ریال

## توصیف اختراع:

## زمینه فنی اختراع:

این اختراع در زمینه سامانه های دارورسانی نوین به روش تراپوستی و از طریق سامانه دارو در چسب جهت رهایش داروهای ویژه برای کاربرد در حوزه های مختلفی همچون پزشکی، صنایع و معادن، جعبه کمکهای اولیه برای امدادگران و کارگران معادن و افراد وابسته به صنایع نظامی می باشد.

## مشکلات فنی و اهداف اختراع:

سامانه های دارورسانی تراپوستی (پچ) اولین بار حدود بیست سال پیش معرفی شدند. این سامانه ها را از نظر ساختاری می توان به دو گروه اصلی ماتریسی و مخزنی تقسیم بندی کرد. سامانه های مخزنی به دلیل وجود غشاء دارای سرعت رهایش ثابت می باشند. معایب این سامانه ها بزرگ بودن سطح پچ نسبت به سطح مؤثر و همچنین خطر کنده شدن غشا و افزایش بیش از حد رهایش دارو می باشد. سامانه های ماتریسی از نوع دارو در چسب از پشت لایه چسب ناماسی (حاوی دارو و مواد افزودنی) و لایه محافظ تشکیل شده است. فرمول بندی این سامانه نسبت به انواع دیگر دارای بیچیدگی بیشتری خواهد بود. اما به دلیل کوچکتر بودن ابعاد، ظاهر زیباتر، هماهنگی بیشتر با پوست، ساختار نازکتر و منعطف تر، بیمار پسندتر می باشد. معایب این سامانه ها عدم رهایش ثابت آنها و کاهش غلظت دارو در یک دوره زمانی می باشد [۱و۲].

بطور کلی مزایای سامانه های دارورسانی تراپوستی عبارتند از حذف متابولیسم عبور اولیه کبدی، حذف تماس با شرایط بیولوژیکی و مواد شیمیایی گوارشی، کاهش یا حذف اتفاقات نامطلوب، بهبود پذیرش بیمار و توانایی برای فراهم ساختن یک سامانه کنترلی دارورسانی برای داروهایی با نیمه عمر کوتاه و پنجره درمانی باریک. وجود برخی از فاکتورهای محدود کننده موجب گردیده که تا به حال تنها نیتروگلسیرین، اسکویل آمین، کلنیدین، استروژن، نیکوتین، لیدوکائین، اکسی بوتین و فنتانیل وارد بازار شوند. عمده فاکتورهای محدود کننده عبارتند از حساسیتهای پوستی،

زمان تاخیر ناشی از عبور پوست، وابستگی جذب به موضوع کاربرد، نوع پوست و سن بیمار و میزان چسبندگی سامانه به پوست [۳-۸].

با توجه به پیشرفت‌های روزافزون در صنایع مختلف و سروکار داشتن افراد وابسته به این صنایع با شرایط حساس و اضطراری کاری، به منظور حل مشکلات و اتفاقات غیرمترقبه که نیاز به صرف انرژی برای طولانی مدت دارد، تمایل به مواد انرژی‌زا که خستگی را کاهش داده و باعث افزایش هوشیاری گردد رو به گسترش است. این مواد انرژی‌زا در محصولاتی بصورت قرص و نوشیدنی‌ها استفاده می‌شود. نوشیدنی‌های انرژی‌زا معایبی همچون افزایش گاز روده، بی‌خوابی، اختلال در الکترولیت‌های بدن، افزایش فشار خون، کم آبی و تمامی مضرات نوشابه‌های گازدار را دارند. در قرص‌های انرژی‌زا پس از مصرف و عبور اولیه کبدی میزان زیادی از ماده موثره آنها از بین رفته و جهت تامین میزان مورد نیاز بدن، لازم است از ابتدا میزان بیشتری از آنها را در فرمولاسیون استفاده کرد. مزیت سامانه‌های دارورسانی تراپوستی (بیج پوستی) حاوی مواد انرژی‌زا تداوم تحویل این مواد به بدن برای مدت طولانی است بطوریکه مزاحمتی برای فعالیت‌های فرد در شرایط مختلف ندارد و بلافاصله پس از کاربرد وظیفه خود را ایفا میکند. علاوه بر آن به دلیل کوچک بودن و سهولت مصرف، امکان جاسازی آن در جعبه کمک‌های اولیه وجود دارد. سامانه دارو در چسب طراحی و ساخته شده در این اختراع حاوی مواد انرژی‌زا از جمله کافئین و ویتامین‌های گروه ب می باشد که قادر به رهایش همزمان این دو ماده انرژی‌زا بلافاصله پس از مصرف می باشد.

کافئین یک ماده بلوری سفیدرنگ و تلخ مزه است که نقش محرک عصبی و کاهش خواب‌آلودگی و افزایش هوشیاری بصورت موقت را ایفا می‌کند. پنتوتنیک اسید یا ویتامین ب۵ یک ویتامین محلول در آب از ویتامین‌های گروه ب است که در بافت‌های حیوانی در سنتز و متابولیسم پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها نقش دارد. [۹-۱۲].

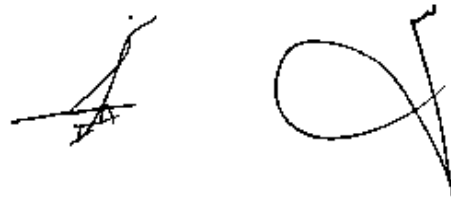
### ارائه راه حل:

محصول این اختراع از سه بخش پشت‌لایه، سامانه دارو در چسب و لایه محافظ تشکیل شده است.



## خلاصه اختراع:

سامانه تراپوستی حاوی مواد فعال دارویی، نرم کننده و سایر مواد است که مدت معینی بر روی پوست قرار داده می شود تا در یک دوره زمانی مشخص مواد فعال خود را به پوست برساند و عمل درمانی و اثر دارویی خود را انجام دهد. اختراع فوق ساخت سامانه حاوی مواد انرژی زا بوده که با رهایش داروهای ویژه از طریق جذب پوستی وارد سیستم گردش خون شده و موجب تمرکز بیشتر فرد بر روی فعالیت خاص می شود و از تحلیل قوای جسمی او جلوگیری می کند. روشهای قدیمی جذب انرژی به بدن از جمله مصرف قرصها و نوشیدنی های انرژی زا مشکلاتی از جمله افزایش گاز روده، افزایش فشار خون، کم آبی و لزوم مصرف میزان بیشتری از ماده موثره در سامانه اولیه دارند که با طراحی این سامانه تراپوستی جدید رهایش همزمان دو ماده انرژی زا بلافاصله پس از مصرف و تحویل مداوم این مواد به بدن به مدت طولانی بدون مزاحمت برای فعالیت های فرد صورت می گیرد. سامانه دارو در چسب ساخته شده در این اختراع حاوی دارو هایی از جمله کافئین و ویتامین ب ۵ میباشد که تا زمان نیمه عمر کافئین در بدن انسان (۴ تا ۵ ساعت)، مقدار رهایش ثابت بوده و غلظت دارو در این بازه کاهش نمی یابد. جهت ساخت این سامانه داروهای مورد نظر در حلال های آب و ایزوپروپانول حل شده سپس محلول دارو به چسب افزوده شده و پس از همگن شدن، بصورت فیلم نازکی بر روی پشت لایه اعمال می گردد. نمونه های تهیه شده به این روش پس از خشک شدن تحت آزمون های مختلفی از جمله آزمون رهایش، آزمون نفوذ پوستی، آزمون مقاومت پوستگی و آزمون چسبناکی میله ای قرار می گیرند.



پشت لایه: انواع مختلف پشت لایه در پیچ‌های دارویی، که با توجه به نوع چسب و مواد فعال پشت لایه نهایی انتخاب می‌گردد.

سامانه دارو در چسب: از سه چسب حساس به فشار اکریلیکی پایه حلال با عاملیت های مختلف (چسبهای Duro-Tak) و داروی مناسب

لایه محافظ: یکی دیگر از اجزای پیچ می‌باشد که محافظت از چسب در دوره انبارداری را بر عهده دارد و هنگام مصرف از روی سطح چسب برداشته می‌شود. پایه‌های کاغذی، پلاستیکی و مواد ترکیبی سه دسته از لایه‌های محافظ بکار رفته می‌باشند.

مشخصات دستگاه های مورد استفاده در جدول ۱ درج شده اند.

جدول ۱- فهرست دستگاه های مورد استفاده

سازنده	مدل	دستگاه
Chem Instrument fair field, Ohio, USA	Adhesion/release tester Ar-1000	اندازه گیری مقاومت پوستگی
Chem Instrument fair field, Ohio, USA	Probe Tack PT-500	اندازه گیری چسبناکی
Elcometer SPRL, USA	K350 Casting knife, Applicator	فیلم کش
Mitutoyo, Japan	Micrometer Mitutoyo 156-101	میکروسنج
IKA, LABORATEchNIK England	Mixer Unit	همزن مکانیکی
Perme Gear, USA	Side by side	سل نفوذ پذیری
Younglin Instrument, Korea	High performance chromatography	کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا
Bruker, Germany	Equinox 55	طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوری (FTIR)

## روش تهیه نمونه ها:

برای تهیه نمونه‌ها، مقدار مناسبی از چسب آکرلیک، افزاینده نفوذ مثل اتیلن گلیکول، دارو های کافئین و ویتامین ب ۵ براساس جدول ۲ توزین و توسط همزن چرخشی به مدت یک ساعت مخلوط شدند. پس از یکنواخت شدن مخلوط، عمل پوشش‌دهی فرمول‌بندی‌ها روی پشت‌لایه بوسیله فیلم‌کش انجام شد، به نحوی که ضخامت چسب در کل نواحی یکسان باشد. سپس نمونه‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه در دمای محیط و ۴۵ دقیقه در گرم‌خانه با دمای ۵۰ درجه سانتیگراد قرار داده شدند تا باقی‌مانده حلال‌ها تبخیر شود. فیلم‌های نهایی با ضخامت ۱۰۰ میکرون تهیه شدند که ضخامت آن‌ها به‌وسیله‌ی دستگاه میکروسنج اندازه‌گیری و به ابعاد مشخص برش زده شدند [۱۳]. سپس آزمون‌های رهایش، نفوذ پوستی و چسبندگی بر روی نمونه‌ها از هر فرمول‌بندی انجام شد.

جدول ۲- مشخصات فرمول‌بندی‌های سامانه تراپوستی دارو در چسب

شماره فرمول بندی	چسب حساس به فشار (W/W%)			کافئین (W/W%)	ویتامین ب ۵ (W/W%)	افزاینده نفوذ (W/W%)	ضخامت (میکرون)
	Duro-Tak 2287	Duro-Tak 4098	Duro-Tak 2196				
۱	-	-	۵۲.۹	۶.۳	۱.۱	۳۹.۷	۱۰۰
۲	۵۲.۹	-	-	۶.۳	۱.۱	۳۹.۷	۱۰۰
۳	-	۵۲.۹	-	۶.۳	۱.۱	۳۹.۷	۱۰۰
۴	۲۶.۴	۲۶.۴	-	۶.۳	۱.۱	۳۹.۷	۱۰۰
۵	-	۲۶.۴	۲۶.۴	۶.۳	۱.۱	۳۹.۷	۱۰۰

## بیان مثال اجرایی

جهت تهیه سامانه تراپوستی دارو در چسب حاوی چسب با عاملیت های مختلف مطابق با جدول ۳، ابتدا چسب آکریلاتی توزین شد. سپس با استفاده از درصد وزنی چسب جامد، مقدار کافئین، ویتامین ب۵ و اتیلن گلیکول تعیین شدند. پس از این مرحله کافئین، ویتامین ب۵ و اتیلن گلیکول وزن شده با حلالهای ایزوپروپانول و آب مخلوط شدند تا محلول یکنواختی حاصل شود. این محلول به چسب آکریلاتی وزن شده اضافه شد و توسط همزن چرخشی به مدت یک ساعت اختلاط کامل انجام گرفت و در نهایت مخلوط همگن تهیه شد. این مخلوط همگن توسط فیلم کش برروی پشت لایه پوشش دهی شد و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای محیط و ۴۵ دقیقه در آون با دمای ۵۰ درجه سانتیگراد قرار گرفت تا حلالهای آب و ایزوپروپانول از آن خارج شوند.

جدول ۳- فرمول بندی سامانه تراپوستی دارو در چسب مواد انرژی زا

اتیلن گلیکول (mgr)	ویتامین ب۵ (mgr)	کافئین (mgr)	چسب آکریلاتی (gr)			شماره فرمول بندی
			۴۰۹۸	۲۲۸۷	۲۱۹۶	
۱۳۲۷.۵	۳۷.۶	۲۱۱.۳	-	-	۳.۳۹	۱
۱۴۹۲.۵	۴۲.۳	۲۳۷.۶	-	۳.۴۷	-	۲
۱۱۰.۷	۳۱.۴	۱۷۶.۲	۳۶۰	-	-	۳

## آماده سازی پوست

کلیه سونهای عبور پوستی بر روی پوست موش صحرایی نژاد اسپراگودیلی انجام گرفت. وزن موش‌ها ۱۵۰ تا ۱۸۰ گرم بود و از موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند. ابتدا این حیوانات را توسط استنشاق مقدار اضافی کلروفرم کشته و سپس موهای ناحیه شکمی آن‌ها برداشته و لایه چربی زیرجلدی به آرامی توسط کالبد شکافی برداشته می‌شود. پوست بدست‌آمده با آب دیونیزه شسته شده و پس از خشک‌شدن در فویل آلومینیومی قرار می‌گیرد و در دمای ۳۰- درجه سانتیگراد تا هنگام استفاده نگهداری می‌شود.

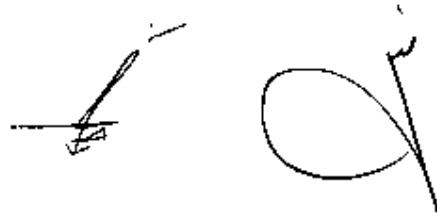
## آزمون‌ها

### آزمون رهائش کافئین و ویتامین ب ۵

برای اندازه‌گیری داروی رهائش یافته برای هر فرمول‌بندی، ۳ نمونه به ابعاد  $1.5 \times 1.5$  سانتی‌متر مربع برش و به دهانه سلول دستگاه سلول نفوذپذیری متصل شد. محیط رهائش بافر فسفات با  $\text{pH}=6$  است [۱۳]. رهائش دارو یک‌طرفه و از سمت سامانه به محیط رهائش است. حجم هر نیم سلول ۳ میلی‌لیتر بوده و دمای محیط رهائش ۲۷ درجه سانتی‌گراد است. نمونه برداری در زمان‌های ۱۰، ۲۰، ۳۰ دقیقه و ۱، ۲، ۳، ۴.۵، ۶، ۲۴ ساعت انجام شد. در هر نمونه برداری، ۲ میلی‌لیتر از نمونه‌ها خارج و ۲ میلی‌لیتر محلول بافر تازه به آن اضافه شد.

### آزمون نفوذ پوستی کافئین و ویتامین ب ۵

در عبورپذیری پوستی، پوست را به ابعاد  $1.5 \times 1.5$  بر روی دهانه سلول دستگاه سل نفوذپذیری قرار داده و پیچ‌های بریده شده بر روی آن چسبانده می‌شود. محیط رهائش، حجم نیم سلول‌ها، دمای رهائش و زمان‌های نمونه برداری مشابه رهائش است. تعداد تکرار آزمون نفوذ پوستی برای هر فرمول‌بندی ۳ بار بوده است.





## آزمون چسبناکی میله ای

آزمون چسبناکی طبق استاندارد ASTM D2979 توسط دستگاه Probe Tack مدل PT-500، ساخت شرکت Chem Instruments fair field کشور آمریکا، انجام گرفت. برای این منظور از هر فرمولبندی حداقل ۵ نمونه با ابعاد حدودی  $2/5 \text{ cm} \times 2/5 \text{ cm}$  تهیه شد.

در این روش میله با سرعت  $10 \pm 0/1 \text{ mm/s}$  در کمتر از  $1/0 \pm 0/01 \text{ S}$ ، با سطح چسب تماس داده می‌شود. سپس با سرعت  $10 \pm 0/1 \text{ mm/s}$  از سطح چسب جدا می‌گردد. میزان چسبناکی بر اساس نیروی بیشینه با واحد  $\text{N/mm}^2$  برای جدا شدن میله گزارش گردید.

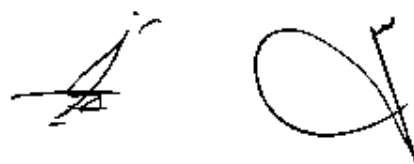
## آزمون مقاومت پوستگی $180^\circ$

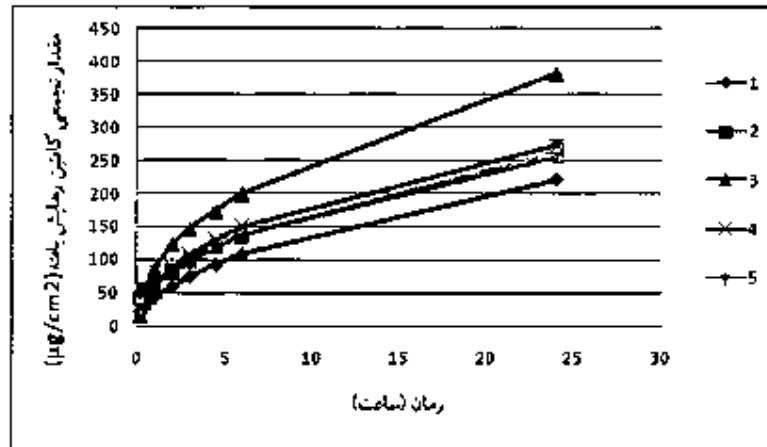
آزمون مقاومت پوستگی مطابق استاندارد ASTM 3330 انجام گرفت. برای این منظور نوارهایی از نمونه‌ها به عرض  $24 \text{ mm}$  و طول تقریباً  $300 \text{ mm}$  بریده و روی صفحه استیل توسط غلتک چسبانده شدند. از لحظه چسباندن نوارها روی صفحه استیل تا انجام آزمون پوستگی ۲۰ دقیقه زمان لازم است. پس از گذشت زمان مذکور آزمون مقاومت پوستگی توسط دستگاه Adhesion/release tester مدل Ar-1000 ساخت شرکت Chem instruments fair field کشور آمریکا، با زاویه  $180^\circ$  و با سرعت  $5 \pm 0/2 \text{ mm/s}$  انجام و نتایج بر اساس  $\text{N}/25 \text{ mm}$  گزارش می‌گردد.

## خلاصه نتایج

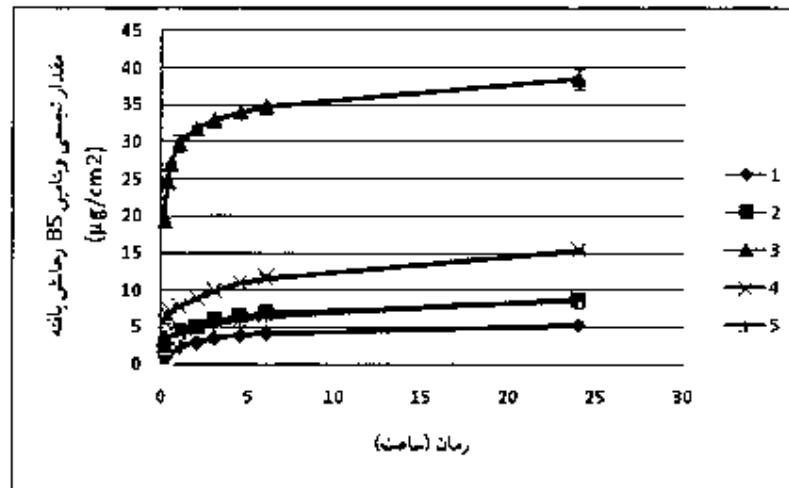
### رهايش

با توجه به نتایج بدست آمده، با افزایش میزان چسب دارای گروه‌های عاملی در فرمول‌بندی‌ها، رهايش کاهش یافته‌است. همچنین فرمول‌بندی‌های دارای چسب با عاملیت هیدروکسیل نسبت به فرمول‌بندی‌های دارای چسب با گروه عاملی کربوکسیل از مقدار رهايش بیشتری برخوردار بوده‌اند.





شکل ۱- نمودار مقدار تجمعی رهائش کافئین بر حسب زمان با تغییر عاملیت چسب



شکل ۲- نمودار مقدار تجمعی رهائش ویتامین B5 بر حسب زمان با تغییر عاملیت چسب

### نفوذ پوستی

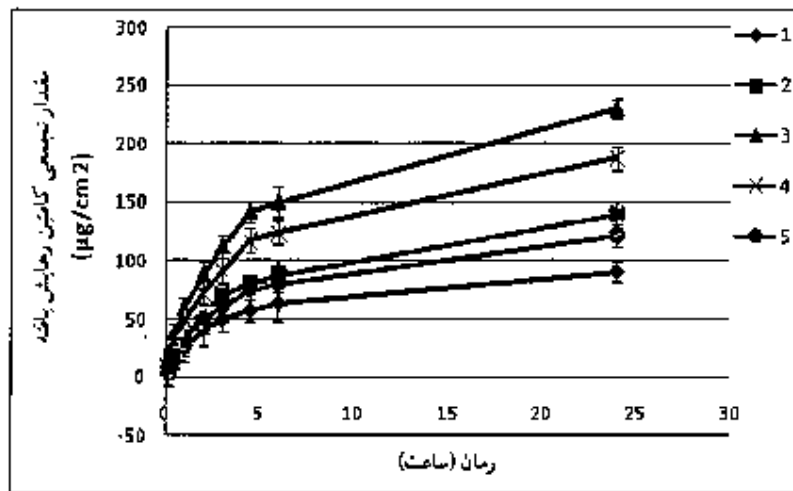
دو شار پوستی برای کافئین و ویتامین B5 و ضریب همبستگی در جدول ۴ و ۵ نشان داده شده اند.

(۲)

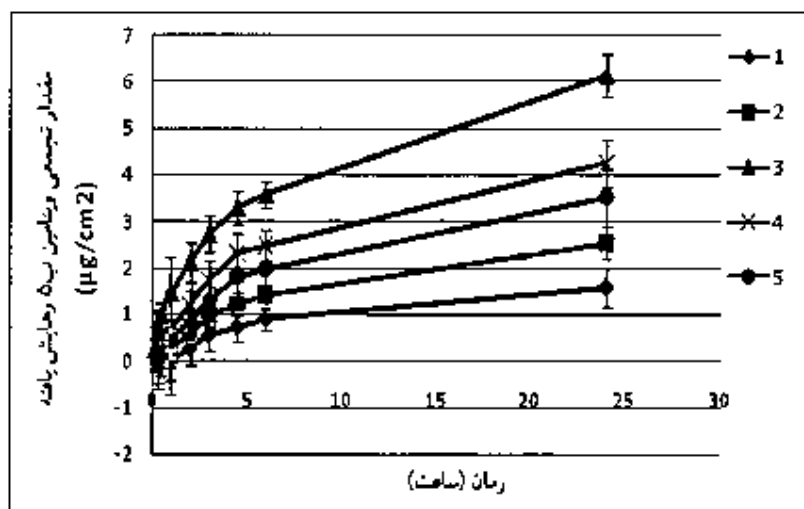
$$J_{ss} = (Vdc/dt)/A$$

$J_{ss}$  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 سلول (mL) و  $A$  سطح موثر

نفوذ ( $\text{cm}^2$ ) است [۱۴].



شکل ۳- نمودار مقدار تجمع کافئین نفوذ پوستی کافئین بر حسب زمان با تغییر عاملیت چسب



شکل ۴- نمودار مقدار تجمع ویتامین ب۵ نفوذ پوستی ویتامین ب۵ بر حسب زمان با تغییر عاملیت چسب

*(Handwritten signatures)*

*(Handwritten signature)*

جدول ۴- شار پوستی و ضریب همبستگی کافئین

شار پوستی ( $\mu\text{gr}/\text{cm}^2\text{h}$ )				شماره فرمول بندی
ضریب همبستگی	از زمان رهش ناگهانی تا پایان نمونه برداری	ضریب همبستگی	از شروع نمونه برداری تا پایان زمان رهش ناگهانی	
۰.۹۶	$۱.۸ \pm ۰.۲$	۰.۹۶	$۱۵.۳ \pm ۰.۲$	۱
۰.۹۹	$۳.۱ \pm ۰.۱$	۰.۹۸	$۲۲.۵ \pm ۰.۳$	۲
۰.۹۸	$۴.۵ \pm ۰.۱$	۰.۹۶	$۲۹.۰ \pm ۰.۴$	۳
۰.۹۸	$۳.۶ \pm ۰.۲$	۰.۹۷	$۲۴.۴ \pm ۰.۲$	۴
۰.۹۹	$۲.۴ \pm ۰.۱$	۰.۹۶	$۱۵.۸ \pm ۰.۱$	۵

جدول ۵- شار پوستی و ضریب همبستگی ویتامین ب۵

شار پوستی ( $\mu\text{gr}/\text{cm}^2\text{h}$ )				شماره فرمول بندی
ضریب همبستگی	از زمان رهش ناگهانی تا پایان نمونه برداری	ضریب همبستگی	از شروع نمونه برداری تا پایان زمان رهش ناگهانی	
۰.۹۸	$۰.۰۴ \pm ۰.۰۰۵$	۰.۹۶	$۰.۲ \pm ۰.۰۵$	۱
۰.۹۹	$۰.۱ \pm ۰.۰۲$	۰.۹۸	$۰.۳۸ \pm ۰.۰۶$	۲
۰.۹۹	$۰.۰۹ \pm ۰.۰۱$	۰.۹۵	$۰.۶۸ \pm ۰.۰۵$	۳
۰.۹۸	$۰.۰۷ \pm ۰.۰۲$	۰.۹۸	$۰.۵۴ \pm ۰.۰۳$	۴
۰.۹۶	$۰.۰۵ \pm ۰.۰۱$	۰.۹۹	$۰.۴۳ \pm ۰.۰۵$	۵

بدین ترتیب با افزایش چسب عامل دار و بویژه چسب دارای گروه عاملی کربوکسیل میزان درصد نفوذ پوستی و شار پوستی از سامانه تراپوستی کاهش می یابد.

### خواص چسبندگی

نتایج چسبندگی نمونه ها در جدول ۶ گزارش شده است. با توجه به جدول ۶ مشاهده می گردد که میزان مقاومت پوستگی با افزایش چسبهای عامل دار به فرمولبندی افزایش می یابد. میزان افزایش مقاومت پوستگی در فرمولبندیهای که در آنها از چسب با عامل کربوکسیل استفاده شده بیشتر از فرمولبندیهای است که در آنها از چسب با عامل هیدروکسیل استفاده شده است. همچنین بالاترین مقدار مقاومت پوستگی مربوط به فرمولبندی می باشد که دارای بالاترین مقدار از چسب با عامل کربوکسیل است.

جدول ۶- چسبناکی و مقاومت پوستگی فرمولبندی های دارو در چسب

مقاومت پوستگی (N/25mm)	چسبناکی (N/mm <sup>2</sup> )	شماره فرمول بندی
۱۶۶	۷.۳	۱
۱۴.۳	۵.۳	۲
۱۰.۵	۲.۵	۳
۱۳.۵	۳.۷	۴
۱۵.۱	۵.۵	۵

## مراجع

- [١] Nokhodchi A., Hassanzadeh D., Monajjemzadeh F., Tghizadeh A., "Effect of various surfactants and their concentration on controlled release of captopril from polymeric matrices", *Acta Pharm.* 58, 151-162, 2008.
- [٢] Darth D, Kuldeepak Sh .," Adhesive transdermal drug delivery matrix of a physical blend of hydrophilic and hydrophobic polymers", USP 6162456, 2000.
- [٣] Chien Y. W, "Transdermal controlled systemic medications", Marcel deeker, Inc., 1987.
- [٤] Hikima T., Tojo K., Maibach H. I., "skin metabolism in transdermal therapeutic systems", *Skin Pharmacol. Physiol.*, 18, 4, 153-159, 2005.
- [٥] Cullander C., Guy R. H, "Routes of delivery: case studies "(6), Transdermal delivery of peptides and proteins", *Advance drug delivery review*, 291-329, 2002.
- [٦] Noven pharmaceutical, Inc., 'Transdermals: yesterday, today and tomorrow, A releasing technology workshop, CRS 2005.
- [٧]Mahapatra A. K., Sahoo P., Goswami S., 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", *Journal of Molecular Structure*, 963, 63-70. 2010.
- [٨]Trauer S., Patzelt A., Otberg N., Knorr F., Rozycki C., Buttemeyer R., Linscheid M., Liebsch M., Lademann J., "Permeation of topically applied caffeine through human skin-a comparison of in vivo and in vitro data", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68 (2), 181-186, 2009.
- [٩]Rojc S., "Vitamin B biosynthesis in plants: Review", *Phytochemistry*, 68, 1904-1921, 2007.
- [١٠]Nicoli S., Colombo P., Santi P., "Release and Permeation Kinetics of Caffeine From Bioadhesive Transdermal Films", *the AAPS Journal* 7 (1), 218-223, 2005.
- [١١]Batchelder R.J., Calder R.J., Thomas C.P., Heard C.M., "In Vitro transdermal delivery of the major catechins and caffeine from extract of *Camellia sinensis*", *International Journal of Pharmaceutics.* 283. 45-51, 2004.



[۱۷] Heard C.M., Johnson S., Moss G., Thomas C.P., "In vitro transdermal delivery of caffeine, theobromine, theophylline and catechin from extract of Guarana, Paullinia Cupana", International Journal of Pharmaceutics., 317, 26-31, 2006.

[۱۸] Taghizadeh S. M., Soroushnia A., Mohamadnia F., "Functionality Effect of Pressure Sensitive Adhesives on In Vitro Drug Release Behavior of Fentanyl Drug in an Adhesive Patch", Iranian Journal of Polymer Science and Technology., 22. No 6, 429-437, 2010.

[۱۹] Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3<sup>rd</sup> ed., Informa Health Care, New York, 5, 2931-2932, 2007.

