

## *Tadalafil Transdermal Drug Delivery Using Microemulsion Formulation in Laboratory Model*

Anayatollah Salimi<sup>1,2</sup>,  
Saeed Mohammad Soleymani<sup>3</sup>,  
Eskandar Moghimipour<sup>2,4</sup>,  
Ali Mombeyni<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup> Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup> Resident of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>5</sup> Doctor of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

(Received August 21, 2022; Accepted November 26, 2022)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Tadalafil has gained wide clinical acceptance in treatment of erectile dysfunction due to its long treatment window and lower potential for visual impairment. Transdermal drug delivery prevents systemic elimination, drug-drug and food-drug interactions, and reduces side effects by reducing the dose of the drug. The aim of this study was to evaluate the effect of microemulsion formulation on dermatological drug delivery of Tadalafil in rat skin.

**Materials and methods:** In this laboratory study, Tadalafil microemulsions were prepared using a phase-diagram method with an appropriate ratio of oil and water mixture. Factorial design with three variables in two levels was performed to prepare eight formulations. Microemulsions containing 0.05 Tadalafil were prepared with an appropriate amount of oil phase (Oleic acid, Transcotol P), surfactant (Tween 80 and Span 20), and co-surfactant (Propylene Glycol). The drug was dissolved in the oil phase. The physicochemical properties of these microemulsions were evaluated using Franz Cells.

**Results:** The droplet size of microemulsions ranged less than 60 nm and the viscosity ranged between 114.2 and 239.2 cpz. Parameters, including pH, drug release percentage in two hour and 24 hours, viscosity,  $T_{lag}$  and  $D_{app}$  were significantly associated with independent variables ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The release kinetics of the drugs in selected microemulsions showed that compared to the Tadalafil solution, release occurs over time. All microemulsions significantly increase the flux coefficient and skin permeability.

**Keywords:** tadalafil, microemulsion, transdermal drug delivery

**J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (216): 34-48 (Persian).**

**Corresponding Author:** Saeed Mohammad Soleymani - School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (E-mail: mamsoloni@gmail.com)

## دارورسانی تراپوستی تادالافیل به وسیله فرمولاسیون میکروامولسیون در مدل حیوانی

عنایت الله سلیمی<sup>2,1</sup>

سعید محمد سلیمانی<sup>3</sup>

اسکندر مقیمی پور<sup>4,2</sup>

علی ممبینی<sup>5</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** تادالافیل به دلیل داشتن پنجره درمانی طولانی و پتانسیل کم تر در ایجاد اختلال بینایی، پذیرش بالینی گسترده‌ای برای درمان اختلالات نعوظ کسب نموده است. دارورسانی پوستی از حذف سیستمیک و تداخل دارو- دارو و غذا-دارو جلوگیری می‌کند و با کاهش دوز دارو عوارض جانبی را کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر فرمولاسیون میکروامولسیونی بر دارو رسانی پوستی تادالافیل از پوست موش صحرایی صورت گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه آزمایشگاهی میکروامولسیون‌های تادالافیل با استفاده از روش دیاگرام فازی با نسبت مناسب مخلوط روغن و آب انتخاب و تهیه شد. طراحی فاکتوریل با سه متغیر در دو سطح برای آماده‌سازی 8 فرمولاسیون انجام شد. میکروامولسیون‌های حاوی 0/05 تادالافیل با مقدار مناسبی فاز روغنی (اولئیک اسید، ترانسکوتول پی)، سورفکتانت (توئین 80 و اسپن 20) و کوسورفکتانت (پروپیلن گلیکول) تهیه شدند. ماده دارویی در فاز روغن حل شد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی میکروامولسیون‌های ساخته شده با استفاده از سلول‌های فرانس ارزیابی شدند.

**یافته‌ها:** اندازه قطره ای میکروامولسیون‌ها در محدوده کم تر از 60 نانومتر، ویسکوزیته در محدوده 114/2 تا 239/2 سانتی پواز بود. پارامترهای اسیدیته، درصد آزادسازی دارو در ساعت دوم و بیست و چهارم، ویسکوزیته، زمان کمون (T<sub>lag</sub>) و ضریب انتشار ظاهری (Dapp) با متغیرهای مستقل ارتباط معنی دار داشتند ( $P < 0/05$ ).

**استنتاج:** کینتیک انتشار داروها در میکروامولسیون‌های انتخاب شده نشان داد که در مقایسه با محلول آبی تادالافیل، آزادسازی در طول زمان صورت می‌گیرد. تمام میکروامولسیون‌ها باعث افزایش معنی دار ضریب شار و نفوذپذیری پوست می‌شود.

**واژه های کلیدی:** تادالافیل، میکرو امولسیون، دارورسانی تراپوستی

### مقدمه

از بدن می‌شود. این دارو برای درمان اختلال نعوظ (ناتوانی جنسی)، هایپر تروفی خوش خیم پروستات و پرفشاری خون اولیه استفاده می‌شود(1). نعوظ آلت در

تادالافیل (Tadalafil) با نام‌های تجاری سیالیس (Cialis) و ادسیرکا (Adcirca) دارویی می‌باشد که باعث شل شدن عضلات و افزایش جریان خون به مناطق خاصی

E-mail: mamsoloni@gmail.com

**مؤلف مسئول:** سعید محمد سلیمانی - تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

1. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

2. مرکز تحقیقات نانو فناوری، دانشکده علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

3. دستیار تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

4. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

5. دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: 1401/5/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/6/22 تاریخ تصویب: 1401/9/5

هنگام تحریک جنسی ناشی از افزایش جریان خون آلت تناسلی به دلیل شل شدن شریان‌های آلت تناسلی و عضله صاف قشر کاورنوسوم (cavernosum) است. این پاسخ با انتشار اکسید نیتریک (NO) از پایانه‌های عصبی و سلول‌های اندوتلیال تعدیل می‌شود، که سبب تحریک سنتز گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) در سلول‌های عضلانی صاف می‌شود. مهار فسفودی استراز نوع 5 (PDE5) با افزایش مقدار cGMP عملکرد نعوظ را تقویت می‌کند. تادالافیل، سیلدنافیل و واردنافیل فسفودی استراز نوع 5 را مهار می‌کنند. به دلیل این که تحریک جنسی برای شروع انتشار موضعی اکسیدنیتریک نیاز است، مهار فسفودی استراز نوع 5 بدون تحریک جنسی مستقیم آلت تناسلی، مؤثر نخواهد بود (2). تادالافیل هم‌چنین با گشاد کردن رگ‌های خونی در ریه فشار خون شریان ریوی را پایین می‌آورد و لذا برای درمان پرفشاری خون ریوی مورد استفاده قرار می‌گیرد (1). شایع‌ترین عوارض جانبی احتمالی هنگام استفاده از تادالافیل عبارت است از سردرد، درد یا ناراحتی معده، سوء هاضمه، آروغ زدن، رفلاکس اسید، کمردرد، درد عضلانی، گرگرفتگی، خلط و آبریزش بینی. این عوارض جانبی نشان دهنده توانایی مهارکننده فسفودی استراز نوع 5 در گشادی عروق است و معمولاً پس از چند ساعت برطرف می‌شود. کمردرد و درد عضلات می‌تواند 12 تا 24 ساعت پس از مصرف دارو ایجاد شود و این علائم معمولاً در طی 48 ساعت از زمان شروع برطرف می‌شوند (2). تادالافیل برای استفاده پزشکی در ایالات متحده در سال 2003 تصویب شد. این دارو به عنوان داروی ژنریک در ایالات متحده و انگلیس موجود است. در سال 2017، تادالافیل در ایالت متحده با بیش از یک میلیون نسخه تجویز شده دویست و هشتاد و دومین داروی معمول بود (3). اگرچه سیلدنافیل، واردنافیل و تادالافیل همه با مهار فسفودی استراز نوع 5 کار می‌کنند، اما تمایز دارویی تادالافیل نیمه عمر طولانی آن (17/5 ساعت) در مقایسه با سیلدنافیل و واردنافیل، که

هر دو 4-5 ساعت است، می‌باشد. به علاوه نیمه عمر طولانی‌تر مبنای استفاده درمانی روزانه تادالافیل در درمان فشار خون شریانی ریوی است. در مقایسه با سایر مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع 5، تادالافیل بیش‌ترین اثربخشی را دارد و حداقل 9000 بار انتخابی‌تر از سایر مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع 5 عمل می‌کند. هم‌چنین در مقایسه با سیلدنافیل و واردنافیل، تادالافیل اثرات مهاری بسیار کمی روی فسفودی استراز نوع 6 دارد و بنابراین بروز ناهنجاری‌های بینایی توسط آن کم‌تر است. تادالافیل به دلیل داشتن پنجره درمانی 36 ساعته (مدت طولانی عمل) و حداقل پتانسیل ایجاد اختلال در بینایی، پذیرش بالینی گسترده‌ای را برای درمان اختلال نعوظ حتی در موارد دشوار برای درمان به‌دست آورده است (4). با این حال، تادالافیل به دلیل حلالیت کم و نفوذپذیری بالا به عنوان داروی کلاس 2 در سیستم طبقه‌بندی دارویی غذا و داروی ایالات متحده طبقه‌بندی می‌شود که منجر به انحلال ضعیف آن در دستگاه گوارش و در نتیجه فراهمی زیستی متغیر می‌شود. تادالافیل کم‌ترین میزان جذب را بین مهارکننده فسفودی استراز نوع 5 را به خود اختصاص می‌دهد و 2 ساعت طول می‌کشد تا به حداکثر غلظت خود برسد، در حالی که این میزان برای سیلدنافیل و واردنافیل 50 دقیقه است (5)، بنابراین حلالیت و فراهمی زیستی ضعیف اغلب منجر به پاسخ بالینی محدود تادالافیل می‌شود. لذا، در تلاش برای افزایش فراهمی زیستی آن تکنیک‌های مختلفی به‌صورت فرمولاسیون جایگزین ارزیابی شده است که شامل پراکندگی جامد (solid dispersion)، میکرونیزیشن (micronization)، فرمولاسیون‌های مبتنی بر لیبیدها، فشرده‌های جامد مایع (liquid solid compacts) و کمپلکس‌ها (complexation) است (3)، با این حال مطالعات محدودی به تجویز تادالافیل توسط تکنیک داروسازی پوستی پرداخته‌اند (4). استعمال داروها بر روی پوست یکی از روش‌های داروسازی به بدن بوده و هدف از آن به‌دست آوردن اثرات موضعی و سیستمیک

می تواند باعث جلوگیری از محدودیت های همراه با فرمولاسیون های معمولی شود. امروزه با توجه به خصوصیات فیزیکی شیمیایی منحصر به فرد نانوذرات این ذرات در دسته بزرگی از عوامل بیومدیکال و به عنوان حامل دارو در تصویربرداری، تشخیص و درمان و بسیاری از شرایط پزشکی و بیماری ها معرفی شده اند. در موارد دارورسانی پوستی نانوذرات می توانند نفوذ داروهای ماکرومولکول را از لایه شاخی افزایش دهند و هم چنین می توانند ایمونوژنیستی را کاهش داده و فراهمی زیستی را افزایش دهند. از رایج ترین نانوذراتی که برای دارورسانی پوستی استفاده می شود می توان به لیپوزوم ها، نانوذرات جامد - لیپید، میسل های پلیمری و نانوذرات معدنی اشاره کرد (9). از لحاظ تعریف، امولسیون یک سامانه نامتجانس از دو مایع غیرقابل امتزاج است که در چنین سامانه ای یکی از مایع ها در مایع دیگر به صورت قطره هایی با قطر بیش از 0/1 میکرون پراکنده می شود. این دو مایع اغلب روغن و آب هستند؛ در صورت پراکنده شدن قطرات روغن در فاز آب (به عنوان فاز پیوسته) امولسیون از نوع روغن در آب (O/W) تشکیل می شود و اگر قطرات آب در روغن پراکنده شوند، امولسیون از نوع آب در روغن (W/O) خواهد بود، در حالی که میکروامولسیون ها نوعی سامانه امولسیونی هستند که برخلاف امولسیون ها از لحاظ ترمودینامیکی پایدارند و اندازه فاز پراکنده در آن ها حدود 100-10 نانومتر است. اصولاً برای تهیه یک سامانه میکروامولسیونی به سه جزء اساسی شامل آب، روغن و سورفاکتانت (معمولاً همراه با یک کوسورفاکتانت) نیاز است؛ با مخلوط کردن نسبت های مناسب از این اجزاء، سامانه میکروامولسیون به خودی خود شکل می گیرد. در نتیجه، میکروامولسیون ها سامانه هایی با ظاهری شفاف، با گرانی کمی و بسیار پایدارند و برخلاف امولسیون ها، با مصرف مقدار بسیار کمی انرژی یا بدون مصرف انرژی شکل می گیرند. در میکروامولسیون ها چون تنش بین سطحی تقریباً صفر است، تغییر انرژی آزاد سامانه منفی

است. هنگامی که هدف اثرات موضعی است، محل اثر دارو می تواند سطح پوست (همانند ضد آفتاب ها و هیدراتانت ها)، یا لایه های مختلف پوست، ضمام و اندام های زیر پوست باشد. دارورسانی سیستمیک از طریق پوست دارای مزایای زیادی است که از آن جمله می توان به عدم عبور اول کبدی، عوارض جانبی کم تر، سهولت مصرف، قطع مصرف در موارد ضروری، محافظت در برابر آنتی بیوتیک های گوارشی و یا ممانعت از تحریک گوارشی اشاره کرد (4). دارورسانی پوستی این مزایا را دارد که از حذف سیستمیک و از تداخل دارو-دارو و غذا-دارو جلوگیری کند. هم چنین فرمولاسیونی که بتواند در کاهش دوز روزانه دارو موثر باشد در کاهش عوارض جانبی دارو هم موثر خواهد بود (6،7). میکروامولسیون ها یک سیستم دارورسانی جدید هستند که شامل روغن، سورفاکتانت، کوسورفاکتانت و فازهای آبی هستند. گزارش شده است که این شکل دارویی باعث بهبود جذب داروهای لیپوفیل و هیدروفیل می شود (8). هر چند داروهای متعددی به صورت ژل، کرم، پماد، لوسیون یا پیچ جهت استفاده موضعی در بازار موجود است، اما تادالافیل فقط به صورت قرص موجود می باشد و هیچ فرمولاسیون تراپوستی از آن در بازار تا به امروز وجود ندارد. در این مطالعه سعی بر آن شد که یک شکل دارویی میکروامولسیونی تادالافیل با کارایی مناسب درمانی تهیه شود، به گونه ای که میزان اثربخشی و پایداری و زمان ماندگاری دارو در موضع هدف افزایش یابد. دارورسانی پوستی با به کارگیری روش های یونتوفورسیس، فراصوت، الکتروپورشن و میکروسوزن مورد استفاده قرار گرفته است، با این حال این روش ها در بیش تر مواقع به پوست آسیب می زنند. افزایش های نفوذ شیمیایی نیز برای دارورسانی پوستی مورد استفاده قرار گرفته اند ولی بیش تر آن ها برای موثر بودن نیاز به غلظتی دارند که ایجاد حساسیت می کند. استفاده از انواع مختلفی از ساختارهای نانو از جمله لیپوزوم ها، دندریمرها، اتوزوم ها و بسیاری از نانوذرات مینرال

است. به عبارت دیگر، می‌توان گفت جذب شدن سورفکتانت یا مواد فعال سطحی در بین دو سطح یا همان سطح مشترک باعث کاهش تنش بین سطحی تا حد بسیار پایین (نزدیک به صفر) می‌گردد. در ضمن، کاهش تنش بین سطحی به انرژی گرمایی موجود در سامانه اجازه می‌دهد دو فاز مخلوط‌نشده در یکدیگر پراکنده شوند. هم‌چنین این سامانه‌ها بسیار پویا (Dynamic) و به‌علت قطر کم، دارای سطح زیادی هستند؛ در نتیجه برای تشکیل شدن و پایداری نیاز به مقادیر زیادی از مواد فعال سطحی دارند. لازم به یادآوری است که برخلاف امولسیون‌ها، در میکروامولسیون‌ها ذرات الزاماً کروی نیستند و ممکن است اشکال با نسبت سطح به حجم بیش‌تر نیز تشکیل گردند (10).

میکروامولسیون‌ها در مقایسه با امولسیون‌ها خواص مهم و منحصر به فردی دارند، خواصی که تمایل به استفاده از آن‌ها را به‌جای امولسیون‌ها افزایش داده است (9). میکروامولسیون‌ها اغلب برای داروهای آبدوست و آبگریز به کار می‌روند. میکروامولسیون‌ها به عنوان سامانه‌های مناسب برای دارورسانی پوستی شناخته شده‌اند و از برتری‌های آن‌ها می‌توان به توانایی حل کردن مقدار زیادی دارو، افزایش سرعت عبور پوستی با تغییر فاز داخلی و عملکرد اجزای آن به عنوان افزایش‌دهنده نفوذ پوستی اشاره کرد (10). انتخاب صحیح اجزای تشکیل‌دهنده میکروامولسیون به عنوان یک پارامتر تأثیرگذار برای دارورسانی موضعی یا پوستی باید مدنظر قرار گرفته شود (9).

فاز روغنی: اجزای فاز روغنی می‌تواند شامل اسیدهای چرب، الکل‌ها، استر اسیدهای چرب و الکل‌ها، گلیسریدهای با زنجیره متوسط، استیک اسید و انواع مختلف موادی که باعث افزایش نفوذپذیری می‌شوند، باشد. استرهایی که بیش‌ترین استفاده را در تشکیل ساختار میکروامولسیون‌ها دارند عبارتند از ایزوپروپیل میریستات، ایزوپروپیل پالمیتات و اتیل اولئات. همچنین از کاپریک اسید، کاپریک اسید و

اولئیک اسید به صورت تنها و یا همراه ترکیب‌های دیگر به‌عنوان فاز روغنی استفاده شده است (9).

فاز آبی: علاوه بر آب مواد دیگری مانند عامل‌های افزایش ویسکوزیته، سدیم کلرید، نمک‌های بافر، مواد نگهدارنده و افزایش‌دهنده نفوذ از انواع موادی هستند که به‌عنوان فاز آبی مورد استفاده قرار می‌گیرند (9).

سورفکتانت‌ها و کوسورفکتانت‌ها: بیش‌تر سورفکتانت‌های غیر یونی به‌عنوان عوامل غیر مضر برای انسان در نظر گرفته می‌شوند. آن‌ها هم‌چنین نسبت به سورفکتانت‌های یونی دارای خاصیت تحریک‌کنندگی کم‌تری می‌باشند. این مسئله پذیرفته شده است که سورفکتانت‌های آنیونی دارای خاصیت تحریک‌کنندگی برای پوست انسان و جانوران می‌باشند، در حالی که سورفکتانت‌های کاتیونی علاوه بر تحریک‌کنندگی دارای سمیت بیش‌تر نسبت به سورفکتانت‌های آنیونی هستند. در بیش‌تر فرمولاسیون‌ها حضور یک سورفکتانت مانند یک الکل با زنجیره کوتاه یا متوسط برای کاهش کشش سطحی لازم است چرا که کشش سطحی موجب افزایش خاصیت تحریک‌کنندگی می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از اتانول برای دارورسانی از طریق پوست بی‌خطر می‌باشد البته به شرط آن که مدت زمان تماس کوتاه باشد. از الکل‌های دیگری نیز نظیر ایزوپروپانول و بوتانول به‌عنوان کوسورفکتانت تاکنون استفاده شده است (9).

## مواد و روش‌ها

### مواد

پودر داروی تادالافیل شرکت داروسازی سهاهلال تهیه شد. توئین 80، اسپن 20، اولئیک اسید، پروپیلن گلیکول، سدیم دی‌هیدروژن فسفات، دی‌سدیم هیدروژن فسفات از شرکت مرک، ترانسکو تول پی از شرکت گنتوز و غشای سلولی از شرکت ارمغان کالای جنوب دریافت شد. نرم‌افزار مینی تب جهت آنالیز آماری تهیه و به کارگیری شد.

## حيوانات

نسبت‌های 1:3 و 1:1 ساخته شد (12). بر اساس طراحی فاکتوریال و آزمایشات پیش فرمولاسیون با سه متغیر و در دو سطح برای هر متغیر، 8 فرمولاسیون انتخاب شدند که در جدول شماره 1 ارائه شده است. دو سطح بالا و پایین برای هر متغیر در نظر گرفته شده است و متغیرها در این مطالعه عبارت‌اند از نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت (1:3 و 1:1)، درصد روغن (5 و 50 درصد) و میزان آب (5 و 10 درصد). میزان 0/05 درصد دارو به هر کدام از فرمولاسیون‌ها اضافه شده و مورد بررسی قرار گرفت.

جدول شماره 1: اجزای موجود در فرمولاسیون میکرومولسیون‌های

بدون دارو

water	% S + C	% Oil	S/C	Factorial	فرمولاسیون
10	40	50	3:1	+++	ME-TFL-1
5	45	50	3:1	++-	ME-TFL-2
10	85	5	3:1	++-	ME-TFL-3
5	90	5	3:1	++-	ME-TFL-4
10	85	5	1:1	---	ME-TFL-5
5	90	5	1:1	---	ME-TFL-6
5	45	50	1:1	+-	ME-TFL-7
10	40	50	1:1	+-	ME-TFL-8

## تهیه میکرومولسیون

جهت تهیه میکرومولسیون‌ها از فاز دیاگرام‌های مورد نظر (تصویر شماره 1) استفاده گردید و از طراحی Full-Factorial Design با سه متغیر در دو سطح برای میکرومولسیون‌ها استفاده شد. متغیرهای مستقل شامل نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت (s/c)، درصد روغن و درصد آب می‌باشند. با استفاده از طراحی فاکتوریال 8 فرمولاسیون با سطح بالا و پایین روغن (50 درصد و 5 درصد)، آب (10 درصد و 5 درصد)، نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت (1:1 و 3:1) و تادالافیل (0/05 درصد) تهیه شد. تادالافیل را به مخلوط روغن و سپس در مخلوط سورفکتانت و کوسورفکتانت اضافه کرده و مقدار کافی از آب مقطر، قطره قطره به مخلوط اضافه شد و با هم زدن میکرومولسیون حاوی تادالافیل حاصل شد (12).

در این پژوهش آزمایشگاهی موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار استفاده شد. موش‌های استفاده شده وزنی در حدود 150 تا 170 گرم و سنی در حدود 10 تا 12 هفته داشتند. آسان‌کشی موش‌ها با نظارت و تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد. موش‌ها توسط کتامین/ازایلازین (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و آسان‌کشی شدند. پس از کشتن رت‌ها موهای ناحیه شکمی زده شد و سپس پوست کامل این ناحیه جدا گردید و چربی زیرپوستی در سطح داخلی پوست با استون خالص سرد شده پاک شد. ضخامت پوست با میکرومتر دیجیتال اندازه‌گیری شد. تا زمان آزمایشات عبورپذیری در فریزر منفی 20 درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. قبل از استفاده، نمونه‌های پوست از فریز خارج شده و در دمای اتاق نگهداری شدند تا ذوب گردند و به دمای اتاق برسند (11).

## اندازه‌گیری تادالافیل

با کمک روشی معتبر برای اندازه‌گیری دارو می‌توان ویژگی‌های میکرومولسیون‌های ساخته شده از جمله مقدار داروی بارگیری شده و سرعت آزادسازی آن‌ها را تعیین نمود. در این مطالعه از روش اسپکتروفتومتر UV در طول موج 284 نانومتر استفاده شد. انتخاب طول موج مذکور بر اساس طیف جذب نوری تادالافیل در بافر فسفات (pH=7) و اتانول با نسبت 2:1 صورت گرفت، که در این طول موج تادالافیل حداکثر جذب نوری را داشته و هیچ‌گونه تداخلی از سوی مواد دیگر مشاهده نشد (12).

## تهیه دیاگرام فازی

فاز دیاگرام را بر اساس اطلاعات به‌دست آمده در مطالعات گذشته و با استفاده از سورفکتانت‌های اسپن 20 و توئین 80، کوسورفکتانت پروپیلن گلیکول و فاز روغنی شامل اولئیک‌اسید و ترانس‌کوتول پسی در

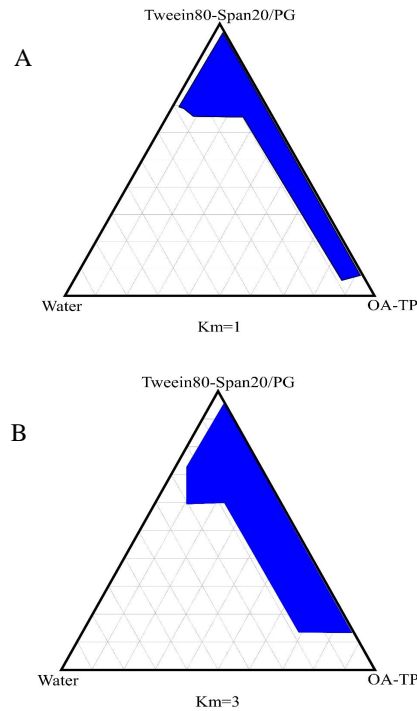
## آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های میکروامولسیون

برای بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های مختلف از محفظه انتشاری فرانز ایستاده با سطح مقطع  $4/906$  سانتی متر مربع استفاده شده است. در این روش مخلوط بافر فسفات  $\text{pH}=7$ ، اتانول با نسبت 2:1 به عنوان فاز گیرنده انتخاب شد و غشا مصنوعی سلولزی که 24 ساعت قبل از آزمایش در آب دیونیزه خیسانده شده بود به عنوان مدل غشایی مورد استفاده قرار گرفت. برای انجام آزمایش، محفظه گیرنده با 35 میلی لیتر از فاز گیرنده پر شد و روی دستگاه استیرر در دمای  $37 \pm 0.5$  درجه سانتی گراد و با مگنت با سرعت 200 دور در دقیقه قرار گرفت. سپس میزان 5 گرم از هر فرمولاسیون توزین شده و روی غشا گسترده شد. زمان صفر با روشن شدن مگنت و تماس فرمولاسیون با غشا شروع شد و در فواصل زمانی معین (0/5، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8 و 24 ساعت) 2 میلی لیتر از محفظه گیرنده برداشته و 2 میلی لیتر محلول تازه فاز گیرنده را جایگزین آن کرده و مقدار دارو با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج 284 نانومتر تعیین شد. در این مطالعه حاضر، این بررسی برای هر کدام از نمونه‌ها سه بار تکرار شد (15). جهت بررسی مدل کینتیکی آزادسازی دارو، سه مدل درجه صفر، یک و هیگوشی برای نتایج آزادسازی فیت گردیدند و بالاترین میزان  $R^2$  ملاک انتخاب مدل بوده است.

## بررسی عبورپذیری تادالافیل از پوست موش صحرایی

## برای فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی

نمونه‌ها تا زمان آزمایشات عبورپذیری پوست در فریزر نگهداری شدند. قبل از استفاده، نمونه‌های پوست از فریز خارج شده و در دمای اتاق نگهداری شدند تا به دمای اتاق برسد. سپس به قطعات کوچک بریده شده و بر روی سلول‌های انتشار به صورتی که لایه شاخی پوست به سمت فاز دهنده قرار گرفته، بسته شده و در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 16 ساعت بین فاز دهنده و گیرنده هیدراته شده، سپس فازها تخلیه شده و



تصویر شماره 1: A) دیاگرام فازی سه تایی با نسبت 1:1 از سورفکتانت غیر یونی (توین 80-اسپن 20) و کوسورفکتانت (پروپیلن گلیکول)، B) دیاگرام فازی سه تایی با نسبت 3:1 از سورفکتانت غیر یونی (توین 80-اسپن 20) و کوسورفکتانت (پروپیلن گلیکول).

## بررسی اندازه قطرات میکروامولسیون

اندازه قطره‌ای هر کدام از میکروامولسیون‌ها توسط دستگاه Particle Size Analyzer مورد بررسی قرار گرفت. میانگین اندازه قطره‌ای و شاخص پراکندگی آن‌ها اندازه‌گیری گردید (13).

## بررسی ویسکوزیته و pH نمونه‌های حاوی دارو

نمونه‌های انتخاب شده از نظر ویسکوزیته نیز مورد بررسی قرار گرفتند. به این منظور، در دمای 25 درجه سانتی گراد و با دستگاه ویسکومتر Brookfield مدل DV-II و اسپیندل 34 در حجم 10 میلی لیتر در سرعت‌های برشی 50، 75 و 100 ویسکوزیته اندازه‌گیری شد (14). pH نمونه‌ها نیز با pH متر مدل Mettler در دمای 25 درجه سانتی گراد و بدون انجام عمل رقیق‌سازی اندازه‌گیری شده است.

درون محفظه گیرنده باحجم 35 میلی لیتر، فاز گیرنده و درون محفظه دهنده 5 گرم از میکروامولسیون تادالافیل ریخته شده و آزمون عبور تادالافیل از پوست کامل موش صحرائی انجام گرفت. البته ضخامت نمونه‌ها و میزان هیدراتاسیون پوست قبل و بعد از تماس اولیه با فاز دهنده و گیرنده اندازه گیری شد.

برای بررسی اثر میکروامولسیون‌ها، پس از هیدراته نمودن و قرار دادن پوست روی سلول‌های فرانسو، مقدار 5 گرم از فرمولاسیون میکروامولسیون بر روی پوست در فاز دهنده قرار گرفته و فاز گیرنده نیز با بافر فسفات (pH=7) و اتانول به نسبت 2:1 به عنوان حلال دارو پر شده و روی دستگاه استیرر قرار داده شد. فاز گیرنده با مگنت با دور 200 rpm همزده شد. در زمان‌های تعیین شده (0/5، 1، 2، 3، 5، 8، 24، 26، 28، 32، 47 و ...) نمونه برداری از فاز گیرنده صورت پذیرفته و 2 میلی لیتر از فاز گیرنده برداشته و بلافاصله با حجم مساوی از بافر فسفات - اتانول تازه برای برقراری شرایط سینک جایگزین شد. مقدار داروی عبور نموده به روش اسپکتروسکوپی UV در 284 نانومتر اندازه گیری شد. از فرمولاسیون میکروامولسیونی بدون دارو به عنوان کنترل استفاده شد (16).

#### آماري و محاسبات پارامترهاي عبورپذيري

تمام مطالعات انجام شده سه بار تکرار شد و مقادیر به صورت میانگین انحراف معیار بیان شده‌اند. جهت بررسی آماری نتایج از آزمون T-Test دوطرفه و آنالیز واریانس استفاده شده است. برای طراحی آزمون Full-Factorial از نرم افزار Minitab 17 استفاده شد.

در این مطالعه میزان عبور پذیری تادالافیل موجود از میکروامولسیون‌های دارویی از پوست کامل موش صحرائی مورد بررسی قرار گرفت و پارامترهای عبورپذیری مانند سرعت عبور در حالت تعادل (J<sub>ss</sub>)، ضریب عبورپذیری (p)، زمان کمون (T<sub>lag</sub>) و ضریب انتشار

ظاهری (Dapp) محاسبه گردید که نتایج حاصل از آن در جدول شماره 4 آورده شده است. هم چنین نتایج مربوط به ER<sub>flux</sub> و ER<sub>D</sub> و ER<sub>p</sub> میکروامولسیون‌های حاوی دارو در مقایسه با کنترل اشباع دارو در جدول شماره 4 آورده شده است. به منظور محاسبه پارامترهای عبورپذیری نمودار مقدار تجمعی داروی عبور کرده از واحد سطح در برابر زمان رسم گردید.

ضریب عبورپذیری (p) از معادله شماره 1 محاسبه شد (17).

$$\text{معادله شماره 1: } J_{ss}=P.C \\ C=\text{غلظت دارو در فاز دهنده}$$

(T<sub>lag</sub>)=مقدار زمان کمون از امتداد خط تعادل به محور زمان در منحنی تجمعی دارو از پوست به دست آمد. مقدار D از معادله شماره 2 محاسبه شد (18).

$$\text{معادله شماره 2: } D = \frac{l r^2}{6 T l a g}$$

به دلیل این که h نشان دهنده طول واقعی مسیر عبور کردن دارو نمی‌باشد، بنابراین D محاسبه شده از این فرمول نیز D ظاهری می‌باشد. چون تمام محاسبات براساس ناحیه Steady State نمودار تجمعی عبورپذیری دارو انجام گرفته است بنابراین برقراری شرایط سینک برای قابل استناد بودن این پارامترها الزامی است. در این پژوهش حداکثر غلظت ایجاد شده در فاز گیرنده کم تر از 10 درصد محلولیت اشباع دارو در فاز گیرنده بود و بنابراین گرادیان غلظتی ثابتی در طول زمان آزمایشات برقرار بوده و با این شرایط سرعت عبور ثابتی ایجاد شده است.

#### یافته ها

نتایج اندازه قطره‌ای، pH و ویسکوزیته میکروامولسیون‌ها در جدول شماره 2 ارائه شده است.

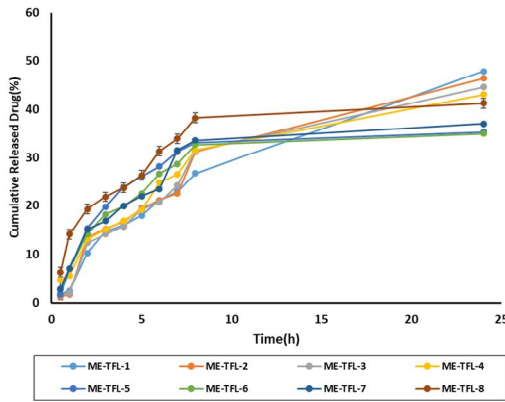


جدول شماره 2: نتایج مربوط به ویژگی های فیزیکوشیمیایی میکروامولسیون های تادالافیل (Mean±SD, n=3)

فرمولاسیون	اندازه قطره ای (nm)	شاخص پراکندگی (PDI)	pH	ویسکوزیته 50 rpm (cps)	ویسکوزیته 75 rpm (cps)	ویسکوزیته 100 rpm (cps)
ME-TFL-1	57/10 ±0/424	0/348 ±0/007	5/22 ±0/002	147/2 ±1/3	144/4 ±1/4	143/5 ±1/9
ME-TFL-2	12/23 ±1/034	0/354 ±0/004	5/24 ±0/002	153/5 ±0/0	151/5 ±4/1	149/2 ±2/1
ME-TFL-3	12/19 ±0/354	0/351 ±0/004	2/28 ±0/06	224/2 ±7/1	222/1 ±6/3	220/5 ±7/2
ME-TFL-4	23/63 ±1/862	0/349 ±0/001	5/34 ±0/002	245/7 ±6/2	239/2 ±4/8	237/6 ±6/5
ME-TFL-5	15/77 ±1/369	0/349 ±0/001	5/42 ±0/002	137/5 ±2/8	132/2 ±3/9	130/4 ±3/5
ME-TFL-6	18/76 ±1/076	0/336 ±0/004	5/93 ±0/11	196/6 ±4/2	193/2 ±4/2	189/3 ±3/6
ME-TFL-7	35/90 ±1/961	0/348 ±0/011	6/14 ±0/002	128/4 ±2/9	124/6 ±2/9	122/6 ±3/6
ME-TFL-8	29/56 ±1/860	0/349 ±0/006	6/20 ±0/002	118/6 ±5/6	114/2 ±2/1	111/3 ±2/8

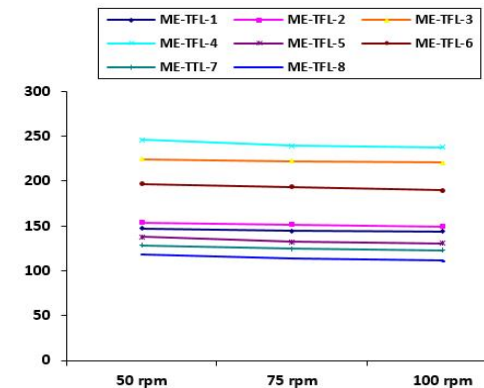
جدول شماره 3: نتایج مربوط به مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون های میکروامولسینی (Mean±SD, n=3)

فرمولاسیون	مدل کینتیکی	R <sup>2</sup>	Q <sub>2h</sub>	Q <sub>24h</sub>
ME-TFL-1	Higuchi	0/9921	10/33 ±0/323	47/80 ±0/557
ME-TFL-2	Higuchi	0/9787	13/41 ±0/357	46/34 ±0/205
ME-TFL-3	Higuchi	0/9546	12/37 ±0/130	44/56 ±0/382
ME-TFL-4	Higuchi	0/95	13/20 ±0/244	43/04 ±0/335
ME-TFL-5	Higuchi	0/7117	15/37 ±0/127	35/37 ±0/170
ME-TFL-6	Higuchi	0/8083	14/18 ±0/016	35/04 ±0/090
ME-TFL-7	Higuchi	0/8283	15/14 ±0/478	37/10 ±0/336
ME-TFL-8	Higuchi	0/8266	19/27 ±0/397	41/26 ±0/397



نمودار شماره 2: نمودار میزان آزادسازی تجمعی تادالافیل از فرمولاسیون میکرو امولسیون ها

این نتایج نشان می دهد که میکروامولسیون تادالافیل شماره 1 دارای بیش ترین اندازه قطره ای می باشد. هم چنین میکروامولسیون شماره 3 دارای کم ترین اندازه قطره ای است. نتایج نشان داده که میکروامولسیون های شماره 8 و 4 به ترتیب دارای کم ترین (114/2 cps) و بیش ترین ویسکوزیته (239/2 cps) در سرعت برشی 75 دور در دقیقه می باشد. رابطه ویسکوزیته و سرعت برشی میکروامولسیون های تادالافیل نیز در نمودار شماره 1 آورده شده است.



نمودار شماره 1: رابطه ویسکوزیته و سرعت برشی میکروامولسیون های تادالافیل

بیش ترین مقدار آزادسازی دارو در 2 ساعت را فرمولاسیون شماره 8 و هم چنین کم ترین میزان آزادسازی دارو در ساعت دوم متعلق به فرمولاسیون شماره 1 می باشد. بیش ترین مقدار آزاد سازی دارو در 24 ساعت را فرمولاسیون شماره 1 (با نسبت اجزای 50 درصد روغن، 10 درصد آب و 40 درصد S+C) دارد، هم چنین کم ترین میزان آزادسازی دارو در ساعت 24 ام مربوط به فرمولاسیون شماره 6 (با نسبت اجزای 5 درصد روغن، 5 درصد آب و 90 درصد S+C) می باشد.

میزان و مکانیسم آزادسازی دارو از میکروامولسیون ها در جدول شماره 3 و نمودار میزان آزاد سازی تجمعی تادالافیل از فرمولاسیون میکرو امولسیون ها در نمودار شماره 2 نشان داده شده است.

نتایج نشان می دهد که درصد آزاد سازی 24 ساعته دارو از میکروامولسیون های مورد نظر در فرمولاسیون های شماره 1 و 6 به ترتیب بیش ترین و کم ترین مقدار می باشد.

نتایج مربوط به پارامترهای عبورپذیری فرمولاسیون‌های میکروامولسیون تادالافیل در مقایسه با کنترل اشباع دارو از پوست کامل موش صحرایی در جدول شماره 4 آمده است.

## بحث

تادالافیل دارویی است که علاوه بر استفاده در درمان هایپرپلازی خوش خیم پروستات در درمان اختلال نعوظ آلت تناسلی مردان نیز مورد استفاده قرار می گیرد. این دارو یک مهارکننده انتخابی فسفودی استراز نوع 5 است. ویژگی منحصر به فرد آن نیمه عمر طولانی آن با 17/5 ساعت می باشد (1).

مهار تخریب cGMP توسط تادالافیل موجب آرام شدن طولانی مدت عضلات، افزایش غلظت خون و خونریزی کورنواسیون بدن و هم چنین طولانی شدن نعوظ آلت تناسلی می شود. تادالافیل به طور عمده برای درمان اختلالات نعوظ، هایپرپلازی خوش خیم پروستات و فشارخون اولیه به کار می رود (2).

اشکال دارویی موضعی به طور رایج در فرآورده های آرایشی و بهداشتی مستقیماً روی سطح پوست بدن مورد استفاده قرار می گیرند. میکروامولسیون ها یک سیستم دارورسانی جدید هستند که شامل روغن، سورفکتانت، کوسورفکتانت و فازهای آبی هستند. گزارش متعددی وجود دارد که این حامل های دارویی باعث بهبود جذب داروهای لیپوفیل و هیدروفیل می شوند (4).

این مطالعه به منظور بررسی اثر فرمولاسیون

میکروامولسیون بر عبورپذیری داروی تادالافیل از پوست موش صحرایی انجام شده است. در این مطالعه از طراحی فاکتوریال اقدام به تهیه 8 فرمولاسیون میکروامولسیون شامل اولئیک اسید ترانسکوئول پی به عنوان فاز روغنی و توئین 80 و اسپن 20 به عنوان فاز سورفکتانتی و پروپیلن گلیکول به عنوان کوسورفکتانت نمودیم. در بخش دیگر این مطالعه اقدام به بررسی خواص فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون ها نموده و در انتها عبور پوستی آن ها را مورد ارزیابی قرار گرفت. فرمولاسیون های ساخته شده دارای محدوده اندازه قطره ای 12/19 تا 57/10 نانومتر می باشند. شاخص پراکنندگی آن ها که نشان دهنده یکنواختی اندازه قطره ای است کم تر از 0/5 می باشد.

اندازه قطره ای میکروامولسیون ها با هیچ کدام از متغیرهای مورد استفاده معنی دار نمی باشد. پژوهشی که در گذشته توسط سلیمانی و همکارانش بر روی اندازه قطره ای میکروامولسیون فیناستراید طراحی شده با بهره گیری از اجزایی مشابه میکروامولسیون انجام شد و یافته های مشابه با این مطالعه گزارش شد. این موضوع نشان می دهد که اندازه قطره ای در محدوده روغن، سورفکتانت/کوسورفکتانت و آب ساخته شده وابستگی چندانی به تغییرات اجزای فرمولاسیون ندارد (11).

ویسکوزیته میکروامولسیون ها در محدوده 114/2 تا 239/2 سانتی پواز در دور 75rpm می باشد. نتایج نشان می دهد که در محدوده استفاده از این متغیرها بین درصد روغن، نسبت S/C و درصد آب با ویسکوزیته رابطه معنی دار می باشد، بدین ترتیب که افزایش درصد آب و

جدول شماره 4: نتایج مربوط به پارامترهای عبورپذیری میکروامولسیون های تادالافیل در مقایسه با کنترل اشباع دارو از پوست کامل موش صحرایی (Mean±SD, n=3)

ER <sub>p</sub>	ER <sub>D</sub>	ER <sub>flux</sub>	T <sub>lag</sub> (h)	P(cm/h)	D <sub>app</sub> (cm <sup>2</sup> /h)	J <sub>0</sub> (mg/cm <sup>2</sup> .h)	فرمولاسیون
-	-	-	0/98 ±0/18	0/0058 ±0/0003	0/0433 ±0/0079	0/0028 ±0/0001	Control
1/96 ±2/2	1/22 ±0/1	3/74 ±0/3	2/60 ±0/60	0/0112 ±0/0129	0/0533 ±0/0122	0/0104 ±0/0003	ME-TFL-1
0/166 ±0/026	10/23 ±3/6	1/67 ±0/26	0/32 ±0/06	0/0009 ±0/0001	0/4293 ±0/0768	0/00465 ±0/0005	ME-TFL-2
7/64 ±3/64	0/76 ±0/13	5/22 ±0/21	4/18 ±0/02	0/0423 ±0/0182	0/0322 ±0/0001	0/0146 ±0/0001	ME-TFL-3
2/90 ±0/20	1/22 ±0/28	2/90 ±0/20	2/70 ±0/13	0/0162 ±0/0002	0/0519 ±0/0026	0/0081 ±0/0001	ME-TFL-4
4/14 ±0/11	0/97 ±0/17	4/14 ±0/11	3/28 ±0/02	0/0232 ±0/0006	0/0412 ±0/0003	0/0116 ±0/0003	ME-TFL-5
2/58 ±0/33	1/77 ±0/71	2/58 ±0/33	1/87 ±0/42	0/0144 ±0/0011	0/0740 ±0/0168	0/0072 ±0/0006	ME-TFL-6
5/16 ±1/43	6/53 ±1/43	4/07 ±0/10	0/48 ±0/02	0/0291 ±0/0095	0/2774 ±0/0104	0/0114 ±0/0003	ME-TFL-7
3/17 ±0/19	2/13 ±0/47	3/17 ±0/19	1/49 ±0/06	0/0177 ±0/0001	0/0903 ±0/0036	0/0089 ±0/0001	ME-TFL-8

توسط Baek و همکارانش (4) در گذشته انجام شده است و در آن از ژل تادالافیل برای دارورسانی تراپوستی این دارو استفاده شده بود نیز نتایج آزادسازی مشابهی نشان داد. این کینتیک آزادسازی تا حد زیادی می تواند بر اثر گذاری و عبورپذیری دارو مؤثر باشد (19). آزادسازی دارو با مدل کینتیکی هیگوشی بیانگر آن است که انتشار دارو از طریق انتشار است، بنابراین می توان نتیجه گرفت که مرحله تعیین کننده برای آزاد شدن تادالافیل از میکرومولسیون ها آزادسازی تادالافیل از قطرات روغن است (20).

Mehanna و همکارانش که برای ساخت میکرومولسیون و افزایش انحلال داروی تادالافیل از حامل تجاری Pluronic® استفاده کردند، نشان دادند که کینتیک محصول ارائه شده درجه یک بوده و در فرمولاسیون مطالعه شده توسط ایشان تادالافیل با تأخیر بیش تری آزاد شد، در حالی که ویژگی اثر گذاری با تأخیر تادالافیل نیازمند آزادسازی با سرعت بیش تری است از این رو مدل هیگوشی می تواند اثر گذاری موضعی دارو را افزایش دهد (21).

اثر میکرومولسیون ها بر عبور دارو از پوست موش صحرایی در مقایسه با کنترل (سوپانسیون 0/05 درصد دارو) با محاسبه  $ER_{Flux}$ ،  $ER_P$  و  $ER_D$  به دست آمد. تمامی فرمولاسیون های میکرومولسینی باعث افزایش معنی دار در  $ER_{Flux}$ ،  $ER_P$  و  $ER_D$  شد.

رابطه بین پارامترهای عبورپذیری از پوست و متغیرهای مستقل نشان داده است که پارامترهای  $J_{ss}$  و  $P$  با متغیرهای مستقل در محدوده مورد مطالعه، معنی دار نمی باشد اما ارتباط زمان کمون با نسبت  $s/c$  درصد آب و درصد روغن معنی دار است به این صورت که با افزایش درصد روغن و نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت و کاهش درصد روغن فرمولاسیون زمان کمون دارو افزایش می یابد.

در این مطالعه ارتباط  $D_{app}$  با نسبت  $s/c$  و درصد روغن معنادار است، به این ترتیب که کاهش نسبت

کاهش درصد روغن و کاهش  $s/c$  میزان ویسکوزیته در فرمولاسیون های مورد نظر افزایش می یابد. ویسکوزیته میکرومولسیون ها نقش مهمی در سرعت عبورپذیری دارو از پوست و نیز پایداری فرمولاسیون ها ایفا می کند. به نظر می رسد که رفتار رئولوژیک فرمولاسیون ها در سرعت های برشی اندازه گیری شده از رفتار نیوتونی پیروی می کند. Yuan و همکارانش بر نقش اجزای یک میکرومولسیون یعنی آب و روغن و سورفکتانت به عنوان عوامل اصلی میکرومولسیون ها تاکید دارند (19).

pH میکرومولسیون های ساخته شده در محدوده 5/22-6/20 بود. pH میکرومولسیون ها با درصد آب فرمولاسیون ها رابطه معنی دار دارد به طوری که با افزایش میزان آب pH کاهش می یابد.

در مطالعه ای که توسط سلیمی و همکاران (12) با داروی سلوکوسیب در همین اجزای فرمولاسیون انجام شد میزان pH در حدود 6/5 گزارش شد. در مطالعه دیگری که توسط سلیمانی و همکارانش انجام شد و داروی فیناستراید را در همین اجزا فرمولاسیون نمودند میزان pH در حدود 5/4 گزارش شد (11). درصد آزادسازی دارو پس از 2 ساعت با درصد آب دارای رابطه معنی دار می باشد، به طوری که با افزایش درصد آب میزان آزادسازی دو ساعته دارو کاهش می یابد. درصد آزادسازی دارو پس از 24 ساعت با تمامی متغیرهای مستقل معنی دار می باشد، بطوری که با افزایش درصد آب و روغن و نسبت  $s/c$  میزان درصد آزادسازی 24 ساعته دارو افزایش می یابد. بیش ترین مقدار آزادسازی دارو در 24 ساعت را فرمولاسیون شماره 1 (با نسبت اجزای 10 درصد آب، 50 درصد روغن و 40 درصد  $s+c$ ) (47/80 درصد) دارد، هم چنین کم ترین میزان آزاد سازی دارو در ساعت بیست و چهارم مربوط به فرمولاسیون شماره 6 (با نسبت اجزای 5 درصد آب، 5 درصد روغن و 90 درصد  $s+c$ ) (35/04 درصد) می باشد. مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون ها تماماً از کینتیک مدل هیگوشی تبعیت کرده اند. پژوهشی که

نتایج نشان می‌دهد که تأثیر ساختار میکرومولسیون تأثیر بیش تری بر میزان فلاکس و ضریب عبورپذیری (P) داشته است که این امر عمدتاً به دلیل افزایش فاز روغنی و میزان سورفکتانت فرمولاسیون می‌باشد، افزایش میزان فلاکس و P در میکرومولسیون‌ها به احتمال زیاد بدلیل مایع شدن ماتریکس لیپیدی یا از بین رفتن ساختار لیپیدی بافت شاخی توسط اولئیک اسید و سیستم سورفکتانتی فرمولاسیون می‌باشد.

مطالعات قبلی نشان داده که اولئیک اسید داخل میکرومولسیون به عنوان جذب افزا عمل نموده و باعث ایجاد اختلال در لیپیدهای بین سلولی و نهایتاً فاز چرب مایع جداگانه ای بصورت حوضچه درون فضای بای لایر می‌نماید که این امر باعث تسهیل در عبور دارو می‌شود (25). از طرف دیگر اولئیک اسید احتمالاً باعث انحلال لیپیدهای لایه شاخی از طریق کاهش دمای اتصال لیپید می‌شود (25، 27).

مطالعات گذشته بیش تر بودن اثر جذب افزایشی اسیدهای چرب غیر اشباع نسبت به نوع اشباع را به وضوح نشان دادند و در بین اسیدهای چرب غیر اشباع، ترکیبات با باند دو گانه بیش تر دارای اثر جذب افزایشی بیش تری هستند. همچنین ترکیبات Cis نسبت به آرایش فضایی Trans نیز اثر جذب افزایشی بیش تری دارند (28). اولئیک اسید به جهت داشتن یک باند غیر اشباع با آرایش فضایی سیس به علت تفاوت آرایش نسبت به زنجیرهای لیپیدی موجود در ساختار بای لایر بین سلولی پس از ورود سبب القای بی نظمی و کاهش دمای انتقال فاز ژلی به کریستال مایع می‌شود (29).

پروپیلن گلیکول با اثر جذب افزایشی مشابه با اتانول باعث تسریع در روند توزیع دارو در لایه شاخی و تا حد کمی اختلال در ساختار چربی‌های سلولی می‌شود. استفاده از پروپیلن گلیکول 10 درصد در کنار اولئیک اسید باعث افزایش اثر جذب افزایشی می‌شود (29)، این اثر جذب افزایشی در فرمولاسیون‌های مختلف، متفاوت می‌باشد (28). این ماده با سولواته کردن کراتین در لایه

سورفکتانت به کو سورفکتانت و افزایش درصد روغن میزان ضریب انتشار ظاهری افزایش می‌یابد. افزایش عبورپذیری دارو ناشی از افزایش روغن می‌تواند متأثر از اولئیک اسید باشد. اولئیک اسید یکی از اسیدهای چرب است که به وفور در طبیعت، از جمله در پوست انسان یافت می‌شود. استفاده از اولئیک اسید به علت ویژگی جذب افزایشی ممکن است ابزاری مفید برای کاهش عملکرد سد لایه شاخی پوست باشد. پتانسیل اولئیک اسید به عنوان به جذب افزایشی پوستی در مطالعات مختلف به طور گسترده‌ای شناخته شده است (24-22). اولئیک اسید می‌تواند با چربی‌های لایه شاخی پوست برهم کنش کند و ساختار آن‌ها را مختل کند و باعث افزایش سیالیت آن‌ها و در نتیجه افزایش شار می‌شود (25)، هم‌چنین پیشنهاد شده است که مکانیسم عمده جذب افزایشی اولئیک اسید ناشی از افزایش عبورپذیری در مسیر غیر قطبی است، زیرا هم انتشار و هم جز بندی را افزایش می‌دهد (26). تمامی فرمولاسیون‌های میکرومولسیون اثرات افزایشی بیش تری در سرعت عبور دارو (فلاکس) نسبت به انتشار دارو (Dapp) داشته‌اند.

با توجه به نتایج مشخص گردید که میکرومولسیون شماره 3 با بیش ترین میزان سرعت عبور دارو ( $J_{ss}$ )، 5/21 برابر بیش تر نسبت به گروه کنترل مناسب ترین فرمولاسیون جهت عبورپذیری از پوست موش صحرائی می‌باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که هر تغییری در محتوا و ترکیب میکرومولسیون‌ها می‌تواند ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی و پارامترهای نفوذ پذیری دارو را از فرمولاسیون‌های میکرومولسیون در هنگام نفوذ در پوست موش صحرائی را تغییر دهد.

حامل میکرومولسیون توانسته است باعث افزایش اثر بر روی میزان توزیع پذیری دارو در تمام فرمولاسیون‌ها شود. برخی از این حامل‌ها توانسته‌اند تا 10 برابر نسبت به کنترل اشباع باعث افزایش توزیع پذیری دارو شوند.

متعددی است. فائق آمدن به سد لایه شاخی پوستی دارای چالش‌هایی است که عبور از آن‌ها می‌تواند به دارورسانی تراپوستی کمک شایانی کند. میکرومولسین‌های طراحی شده در این مطالعه در محدوده اندازه قطره‌ای قابل قبول برای عبورپذیری پوستی و سامانه نانو بوده و از پایداری فیزیکی و شیمیایی مناسبی برخوردار بودند. این مطالعه همچنین نقش تغییرات در محتوا و ترکیب میکرومولسیون بر تغییرات ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پارامترهای نفوذپذیری دارو را نشان داد. کینتیک عبور تادالافیل از پوست بر اساس مدل هیگوچی بود، که نشان‌دهنده یک عبور خطی نسبت به سوسپانسیون آبی دارو است.

### سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی آقای علی ممینی با کد طرح N-9810 و کد اخلاق IR.AJUMS.ABHC.REC.1398.057 بود و منابع مالی آن توسط دانشگاه علوم پزشکی اهواز تامین شده است که بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی اعلام می‌گردد.

### References

1. Brock GB, McMahon CG, Chen K, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *The Journal of Urology* 2002; 168(4 Part 1): 1332-1336.
2. El Maghraby GM, Alanazi FK, Alsarra IA. Transdermal delivery of tadalafil. I. Effect of vehicles on skin permeation. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35(3): 329-336.
3. hoi JS, Kwon SH, Lee SE, Jang WS, Byeon JC, Jeong HM, et al. Use of acidifier and solubilizer in tadalafil solid dispersion to enhance the in vitro dissolution and oral bioavailability in rats. *Int J Pharm* 2017;

شاخی اشغال محل‌های پیوند هیدروژنی اثرات خود را اعمال می‌نماید(30).

سورفکتانت‌ها دارای اثر مستقیم بر خواص سدی پوست و اثرات غیر مستقیم بر خواص ترمودینامیکی مواد دارویی از حامل به پوست می‌باشند. این خواص ترمودینامیکی منجر به انتشار دارو به داخل پوست می‌شود. منومرهای سورفکتانت‌ها با نفوذ به درون پوست با ایجاد تداخل با آن خواص سدی پوست را دگرگون و باعث تسهیل ورود دارو به داخل پوست می‌شود(31).

سورفکتانت‌های غیر یونی باعث تغییر در قدرت توزیع دارو در پوست می‌شود(32) و سورفکتانت‌ها با انحلال چربی‌های لایه‌ی شاخی باعث افزایش نفوذ دارو می‌شوند(33). قدرت باند شدن سورفکتانت‌ها با پروتئین‌های درون لایه شاخی منجر به افزایش ویژگی‌های جذب افزایشی آن‌ها می‌شود، هم‌چنین این مواد با کراتین سلول‌های لایه‌ی شاخی تداخل ایجاد می‌کنند(34). اسپین 20 (سوربیتان منولورات) یک سورفکتانت غیر یونی است که جذب افزایشی قوی پوستی است(28).

دارورسانی تراپوستی همواره دارای مشکلات

- 526(1-2): 77-87.
4. Baek JS, Cho CW. Transdermal delivery of tadalafil using a novel formulation. *Drug Delivery* 2016; 23(5): 1571-1577.
5. Briganti A, Salonia A, Gallina A, Saccà A, Montorsi P, Rigatti P, et al. Drug insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2(5): 239-247.
6. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology* 2008; 26(11): 1261-1268.
7. Salimi A, Mohammad Soleymani S, Mohammad Soleymani H. The Use of Nano-carriers in Transdermal Drug delivery. *Jundishapur*

- Scientific Medical Journal 2020; 19(4): 435-464 (Persian).
8. Azeem A, Khan ZI, Aqil M, Ahmad FJ, Khar RK, Talegaonkar S. Microemulsions as a surrogate carrier for dermal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35(5): 525-547.
  9. Waghulde S, Naik PP, Gorde N, Juvatkar P, Shirodkar PY, Kale MK. Development, recent inventions and evaluation techniques of transdermal drug delivery system-a review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2014; 3(2).
  10. Kumar RS, Pravallika TS. Microemulsions: transdermal drug delivery systems with enhanced bioavailability. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2019; 9(4-A): 835-837.
  11. Soleymani SM, Salimi A. Enhancement of dermal delivery of finasteride using microemulsion systems. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2019; 9(4): 584.
  12. Salimi A, Moghimipour E, Tavakolbekhoda N. Transdermal delivery of celecoxib through rat skin from various microemulsions. *Int Res J Pharm Appl Sci* 2013; 3(4): 173-181.
  13. Gee GW, Or D. Particle-size analysis. *Methods of soil analysis: Part 4 Physical Methods*. Soils Science Society of America, Madison, 2002. p. 255-293 .
  14. Crooks GE, Rees GD, Robinson BH, Svensson M, Stephenson GR. Comparison of hydrolysis and esterification behavior of Humicola lanuginosa and Rhizomucor miehei lipases in AOT-stabilized water-in-oil microemulsions: I. Effect of pH and water content on reaction kinetics. *Biotechnol Bioeng* 1995; 48(1): 78-88.
  15. Eastoe J, Paul A, Downer A, Steytler DC, Rumsey E. Effects of fluorocarbon surfactant chain structure on stability of water-in-carbon dioxide microemulsions. Links between aqueous surface tension and microemulsion stability. *Langmuir* 2002; 18(8): 3014-3017.
  16. Megrab NA, Williams A, Barry B. Oestradiol permeation through human skin and silastic membrane: effects of propylene glycol and supersaturation. *Journal of Controlled Release* 1995; 36(3): 277-294.
  17. Spicer PT, Small WB, Lynch ML, Burns JL. Dry powder precursors of cubic liquid crystalline nanoparticles (cubosomes). *Journal of Nanoparticle Research* 2002; 4(4): 297-311.
  18. Krauel K, Girvan L, Hook S, Rades T. Characterisation of colloidal drug delivery systems from the naked eye to Cryo-FESEM. *Micron* 2007; 38(8): 796-803.
  19. Yuan Y, Li S, Mo F, Zhong D. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. *Int J Pharm* 2006; 321(1-2): 117-123.
  20. Baek JS, Cho C.W. Transdermal delivery of tadalafil using a novel formulation. *Drug Deliv* 2016; 23(5): 1571-1577.
  21. Panapisal V, Charoensri S, Tantituvanont A. Formulation of microemulsion systems for dermal delivery of silymarin. *Aaps Pharmscitech* 2012; 13(2): 389-399.
  22. Mehanna MM, Motawaa AM, Samaha MW. In sight into tadalafil-block copolymer binary solid dispersion: mechanistic investigation of dissolution enhancement. *Int J Pharm* 2010; 402(1-2): 78-88.
  23. Tanojo H, Wester R, Shainhouse J, Maibach H. Diclofenac metabolic profile following in vitro percutaneous absorption through viable human skin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 1999; 24(4): 345-351.
  24. Touitou E. Drug delivery across the skin. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2002;

- 2(7): 723-733.
25. da Silva JPC, Carvalho MRd. A new species of Neotropical freshwater stingray of the genus *Potamotrygon* Garman, 1877 from the Río Madre de Dios, Peru (Chondrichthyes: Potamotrygonidae). *Papéis Avulsos de Zoologia* 2011; 51: 139-154.
26. Ongpipattanakul B, Burnette RR, Potts RO, Francoeur ML. Evidence that oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids. *Pharmaceutical Research* 1991; 8(3): 350-354.
27. Naik A, Pechtold LA, Potts RO, Guy RH. Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement in vivo in humans. *Journal of Controlled Release* 1995; 37(3): 299-306.
28. Carpentieri-Rodrigues LN, Zanluchi JM, Grebogi IH. Percutaneous absorption enhancers: Mechanisms and potential. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2007; 50: 949-961.
29. Trommer H, Neubert R. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19(2): 106-121.
30. Rolland A, Brzokewicz A, Shroot B, Jamouille JC. Effect of penetration enhancers on the phase transition of multilamellar liposomes of dipalmitoylphosphatidylcholine. A study by differential scanning calorimetry. *Int J Pharm* 1991; 76(3): 217-224.
31. Sinha V, Kaur MP. Permeation enhancers for transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000; 26(11): 1131-1140.
32. Songkro S. An overview of skin penetration enhancers: penetration enhancing activity, skin irritation potential and mechanism of action. *Songklanakarin J Sci Technol* 2009; 31(3): 299-321.
33. Shen WW, Danti AG, Bruscatto FN. Effect of nonionic surfactants on percutaneous absorption of salicylic acid and sodium salicylate in the presence of dimethyl sulfoxide. *J Pharm Sci* 1976; 65(12): 1780-1783.
34. Cázares-Delgado J, Naik A, Kalia Y, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A. Skin permeation enhancement by sucrose esters: a pH-dependent phenomenon. *Int J Pharm* 2005; 297(1-2): 204-212.
35. Breuer M. The interaction between surfactants and keratinous tissues. *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea* 1979; 7(1): 53-76.