ORIGINAL ARTICLE

Tadalafil Transdermal Drug Delivery Using Microemulsion Formulation in Laboratory Model

Anayatollah Salimi[1,2],
Saeed Mohammad Soleymani[3],
Eskandar Moghimipour[2,4],
Ali Mombeyni[5]

[1] Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2] Nanotechnology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[3] Resident of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[5] 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و دوم شماره 216 دی سال 1401 (48-34)

داررسانی تراپوستی تادالافیل به وسیله فرمولاسیون میکروامولسیونی در مدل حیوانی

عنایت الله سلیمی[1و2]
سعید محمد سلیمانی[3]
اسکندر مقیمی پور[2و4]
علی ممبینی[5]

چکیده

سابقه و هدف: تادالافیل به دلیل داشتن پنجره درمانی طولانی و پتانسیل کم‌تر در ایجاد اختلال بینایی، پذیرش بالینی گسترده‌ای برای درمان اختلالات نعوظ کسب نموده است. داررسانی 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 (اولئیک‌اسید، 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 فرانز ارزیابی شدند.

یافته‌ها: اندازه قطره ای میکروامولسیون‌ها در محدوده کم‌تر 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_{lag}) و ضریب انتشار ظاهری (Dapp) با متغیرهای مستقل ارتباط معنی‌دار 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 معنی‌دار ضریب شار و نفوذپذیری پوست می‌شود.

واژه های کلیدی: تادالافیل، میکرو امولسیون، داررسانی تراپوستی

مقدمه

تادالافیل (Tadalafil) با نام‌های تجاری سیالیس (Cialis) و ادسیرکا (Adcirca) دارویی می‌باشد که باعث شل شدن عضلات و افزایش جریان خون به مناطق خاصی از بدن می‌شود. این دارو برای درمان اختلال نعوظ (ناتوانی جنسی)، هایپرتروفی خوش‌خیم پروستات و پرفشاری خون اولیه استفاده می‌شود(1). نعوظ آلت در

مولف مسئول: سعید محمد سلیمانی- تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی E-mail: mamsoloni@gmail.com
1. دانشیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران
2. مرکز تحقیقات نانوفناوری، دانشگاه 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

هنگام تحریک جنسی ناشی از افزایش جریان خون آلت تناسلی به دلیل شل‌شدن 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 این‌که 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 گشادکردن 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 مهار کننده‌های 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 داروئی 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 لیپیدها، فشرده‌های جامد مایع (liquid solid compacts) و کمپلکس‌ها (complexation) است(3)، با این حال مطالعات محدودی به تجویز تادالافیل توسط تکنیک داررسانی پوستی پرداخته‌اند(4). استعمال داروها بر روی پوست یکی از روش‌های داررسانی به بدن بوده و هدف از آن به‌دست آوردن اثرات موضعی و سیستمیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

است. هنگامی که هدف اثرات موضعی است، محل اثر دارو می‌تواند سطح پوست (همانند ضد آفتاب‌ها و هیدراتانت‌ها)، یا لایه‌های مختلف پوست، ضمائم و اندام‌های زیر پوست باشد. دارورسانی سیستمیک از طریق پوست دارای مزایای زیادی است که از آن جمله می‌توان به عدم عبور اول کبدی، عوارض جانبی کم‌تر، سهولت مصرف، قطع مصرف در موارد ضروری، محافظت در برابر آنزیم‌های 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. هم‌چنین فرمولاسیونی که بتواند در کاهش دوز روزانه دارو موثر باشد در کاهش عوارض جانبی دارو هم موثر خواهد بود(7،6). میکروامولسیون‌ها یک سیستم دارورسانی جدید هستند که شامل روغن، سورفکتانت، کوسورفکتانت و فازهای آبی هستند. گزارش شده است که این شکل دارویی باعث بهبود جذب داروهای لیپوفیل و هیدروفیل می‌شود(8). هرچند داروهای متعددی به‌صورت ژل، کرم، پماد، لوسیون یا پچ جهت استفاده موضعی در بازار موجود است، اما تادالافیل فقط به صورت قرص موجود می‌باشد و هیچ فرمولاسیون تراپوستی از آن در بازار تا به امروز وجود ندارد. در این مطالعه سعی برآن شد که یک شکل دارویی میکروامولسیونی تادالافیل با کارآیی مناسب درمانی تهیه شود، به گونه‌ای که میزان اثربخشی و پایداری و زمان ماندگاری دارو در موضع هدف افزایش یابد. دارورسانی پوستی با به‌کارگیری روش‌های یونتوفورسیس، فراصوت، الکتروپورشن و میکروسوزن مورد استفاده قرار گرفته است، با این حال این روش‌ها در بیش‌تر مواقع به پوست آسیب می‌زنند. افزاینده‌های نفوذ شیمیایی نیز برای دارورسانی پوستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی بیش‌تر آن‌ها برای موثر بودن نیاز به غلظتی دارند که ایجاد حساسیت می‌کند. استفاده از انواع مختلفی از ساختارهای نانو ازجمله لیپوزوم‌ها، دندریمرها، اتوزوم‌ها و بسیاری از نانوذرات مینرال می‌تواند باعث جلوگیری از محدودیت‌های همراه با فرمولاسیون‌های معمولی شود. امروزه با توجه به خصوصیات فیزیکوشیمیایی منحصر به فرد نانوذرات این ذرات در دسته بزرگی از عوامل بیومدیکال و به‌عنوان حامل دارو در تصویربرداری، تشخیص و درمان و بسیاری از شرایط پزشکی و بیماری‌ها معرفی شده‌اند. در موارد دارورسانی پوستی نانوذرات می‌توانند نفوذ داروهای ماکرومولکول را از لایه شاخی افزایش دهند و هم‌چنین می‌توانند ایمونوژنیستی را کاهش داده و فراهمی زیستی را افزایش دهند. از رایج‌ترین نانوذراتی که برای دارورسانی پوستی استفاده می‌شود می‌توان به لیپوزوم‌ها، نانوذرات جامد- لیپید، میسل‌های پلیمری و نانوذرات معدنی اشاره کرد(9). از لحاظ تعریف، امولسیون یک سامانه نامتجانس از دو مایع غیرقابل امتزاج است که در چنین سامانه‌ای یکی از مایع‌ها در مایع دیگر به‌صورت قطره‌هایی با قطر بیش از 0/1 میکرون پراکنده می‌شود. این دو مایع اغلب روغن و آب هستند؛ در صورت پراکنده شدن قطرات روغن در فاز آب (به‌عنوان فاز پیوسته) امولسیون از نوع روغن در آب (O/W) تشکیل می‌شود و اگر قطرات آب در روغن پراکنده شوند، امولسیون از نوع آب در روغن (W/O) خواهد بود، در حالی که میکروامولسیون‌ها نوعی سامانه امولسیونی هستند که برخلاف امولسیون‌ها از لحاظ ترمودینامیکی پایدارند و اندازه فاز پراکنده در آن‌ها 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 نسبت‌های مناسب از این اجزاء، سامانه میکروامولسیون به خودی خود شکل می‌گیرد. درنتیجه، میکروامولسیون‌ها سامانه‌هایی با ظاهری شفاف، با گرانروی کم و بسیار پایدارند و برخلاف امولسیون‌ها، با مصرف مقدار بسیار کم انرژی یا بدون مصرف انرژی شکل می‌گیرند. در میکروامولسیون‌ها چون تنش بین سطحی تقریباً صفر است، تغییر انرژی آزاد سامانه منفی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

است. به عبارت دیگر، می‌توان گفت جذب شدن سورفاکتانت 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 مخلوط‌نشدنی 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 منحصربه‌فردی 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 وعملکرد اجزای آن به عنوان افزاینده نفوذ پوستی اشاره کرد(10). انتخاب صحیح اجزای تشکیل دهنده 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 زنجیر 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 ایزوپروپیل‌میریستات، ایزوپروپیل پالمیتات و اتیل اولئات. همچنین از کاپریک‌اسید، کاپرلیک‌اسید و اولئیک‌اسید 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 آن‌که مدت زمان تماس کوتاه باشد. از الکل‌های دیگری نیز نظیر ایزوپروپانول و بوتانول به‌عنوان کوسورفکتانت تاکنون استفاده شده است(9).

مواد و روش ها

مواد

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

حیوانات

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/زایلازین (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 میکروامولسیون‌های 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 بافرفسفات (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 گلایکول و فاز روغنی شامل اولئیک‌اسید و ترانسکوتول پی در نسبت‌های 3:1 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 (3:1 و 1:1)، درصد روغن (5 و 50 درصد) و میزان آب (5 و 10 درصد). میزان 0/05 درصد دارو به هرکدام از فرمولاسیون‌ها اضافه شده و مورد بررسی قرار گرفت.

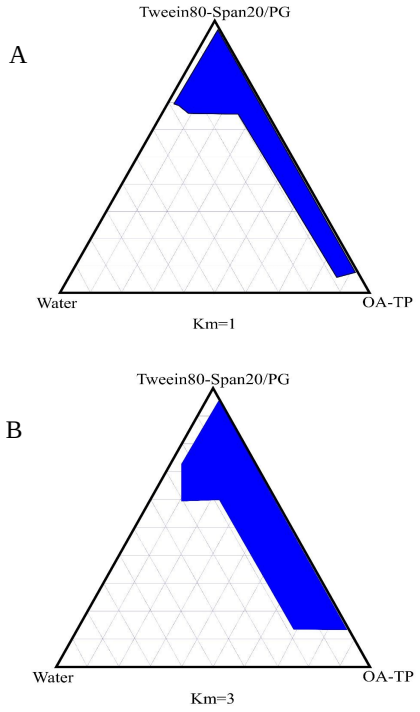
جدول شماره 1: اجزای موجود در فرمولاسیون میکروامولسیون‌های بدون دارو

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

تهیه میکروامولسیون

جهت تهیه میکروامولسیون‌ها از فاز دیاگرام‌های مورد نظر (تصویر شماره1) استفاده گردید و از طراحی Full-Factorial Design با سه متغیر در دو سطح برای میکروامولسیون‌ها 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 میکروامولسیون حاوی تادالافیل حاصل شد(12).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]



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 سانتی‌گراد و با دستگاه ویسکومتر Brookfield مدل DV-II و اسپیندل 34 در حجم 10 میلی‌لیتر در سرعت‌های برشی 50، 75 و 100 rpm ویسکوزیته اندازه‌گیری شد(14).

pH نمونه‌ها نیز با pH متر مدل Mettler در دمای 25 درجه سانتی‌گراد و بدون انجام عمل رقیق‌سازی اندازه‌گیری شده است.

آزادسازی دارو ازفرمولاسیون‌های میکروامولسیونی

برای بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های مختلف از محفظه انتشاری فرانز ایستاده با سطح مقطع 4/906 سانتی‌متر مربع استفاده شده است. در این روش مخلوط بافرفسفات pH= 7، اتانول با نسبت 2:1 به‌عنوان فاز گیرنده انتخاب شد و غشا مصنوعی سلولزی که 24 ساعت قبل از آزمایش در آب دیونیزه خیسانده شده بود به‌عنوان مدل غشایی مورد استفاده قرار گرفت. برای انجام آزمایش، محفظه گیرنده با 35 میلی‌لیتر از فاز گیرنده پر شد و روی دستگاه استیرر در دمای 37±0/5 درجه سانتی‌گراد 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 میلی‌لیتر از محفظه گیرنده برداشته و 2 میلی‌لیتر 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 نمونه ها سه بارتکرار 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 سانتی‌گراد به مدت 16ساعت بین فاز دهنده و گیرنده هیدراته شده، سپس فازها تخلیه شده و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

درون محفظه گیرنده باحجم 35 میلی‌لیتر، فاز گیرنده و درون محفظه‌دهنده 5 گرم از میکروامولسیون تادالافیل ریخته شده و آزمون عبور تادالافیل از پوست کامل موش صحرایی انجام گرفت. البته ضخامت نمونه‌ها و میزان هیدراتاسیون پوست قبل و بعد از تماس اولیه با فاز دهنده و گیرنده اندازه‌گیری شد.

برای بررسی اثر میکروامولسیون‌ها، پس از هیدراته نمودن و قرار دادن پوست روی سلول‌های فرانز، 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 پرشده 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 ...) نمونه‌برداری از فاز گیرنده صورت پذیرفته و 2 میلی‌لیتر از فاز گیرنده برداشته و بلافاصله با حجم مساوی از بافرفسفات -اتانول تازه برای برقراری شرایط سینک جایگزین شد. مقدار داروی عبور نموده به روش اسپکتروسکوپی UV در 284 نانومتر اندازه‌گیری شد. از فرمولاسیون میکروامولسیونی بدون دارو به عنوان کنترل استفاده شد(16).

آماری و محاسبات پارامترهای عبورپذیری

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 نرم‌افزار Minitab 17 استفاده شد.

در این مطالعه میزان عبور پذیری تادالافیل موجود از میکروامولسیون‌های دارویی از پوست کامل موش صحرایی مورد بررسی قرارگرفت وپارامترهای عبورپذیری مانند سرعت عبور در حالت تعادل (Jss)، ضریب عبورپذیری (p)، زمان کمون (T_{lag}) و ضریب انتشار ظاهری (Dapp) محاسبه گردید که نتایج حاصل از آن در جدول شماره 4 آورده شده است. هم‌چنین نتایج مربوط به ER_{flux} و ER_D و ER_p 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).

معادله شماره 1: $J_{SS}=P.C$

C= غلظت دارو در فاز دهنده

(T_{lag})= 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).

معادله شماره 2: $D = \frac{h^2}{6Tlag}$

به دلیل این که h نشان‌دهنده 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 کم‌تر از 10 درصد محلولیت اشباع دارو در فاز گیرنده بود و بنابراین گرادیان غلظتی ثابتی درطول زمان آزمایشات برقرار بوده و با این شرایط سرعت عبور ثابتی ایجادشده است.

یافته ها

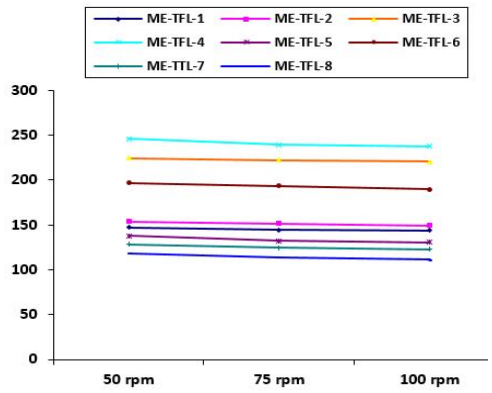
نتایج اندازه قطره‌ای، pH و ویسکوزیته میکروامولسیون‌ها در جدول شماره 2 ارائه شده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 ±0/0007	5/22 ±0/02	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 ±0/02	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 ±./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 ±0/02	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 ±0/02	137/5 ±2/8	132/2 ±3/9	130/4 ±3/5
ME-TFL-6	18/76 ±1/076	/336 ±0/004	5/93 ±0/11	196/6 ±4/2	193/2 ±4/2	189/3 ±3/6
ME-TTL-7	35/90 ±1/961	0/348 ±0/011	6/14 ±0/02	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 ±0/02	118/6 ±5/6	114/2 ±2/1	111/3 ±2/8

این نتایج نشان می‌دهد که میکروامولسیون تادالافیل شماره 1 دارای بیش‌ترین اندازه قطره‌ای می‌باشد. هم‌چنین میکروامولسیون شماره 3 دارای کم‌ترین اندازه قطره‌ای است. نتایج نشان داده که میکروامولسیون‌های شماره 8 و 4 به‌ترتیب دارای کم‌ترین (114/2 cps) و بیش‌ترین ویسکوزیته (239/2 cps) در سرعت برشی 75 دور در دقیقه می‌باشد. رابطه ویسکوزیته وسرعت برشی میکروامولسیون‌های تادالافیل نیز در نمودار شماره 1 آورده شده است.



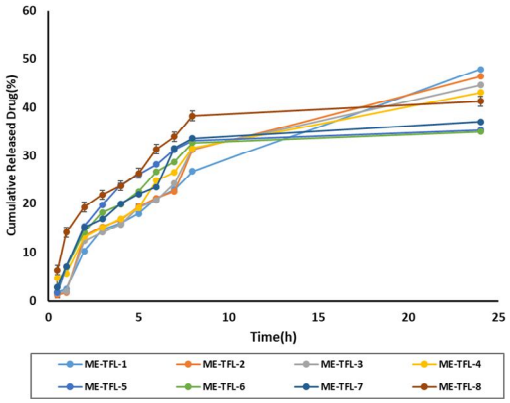
نمودار شماره 1: رابطه ویسکوزیته و سرعت برشی میکروامولسیون‌های تادالافیل

میزان و مکانیسم آزادسازی دارو از میکروامولسیون‌ها 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 می‌دهد که درصد آزاد سازی 24 ساعته دارو از میکروامولسیون‌های مورد نظر در فرمولاسیون‌های شماره 1و 6 به ترتیب بیش‌ترین و کم‌ترین مقدار می‌باشد.

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

فرمولاسیون	مدل کینتیکی	r^2	Q_{2h}(%)	Q_{24h}(%)
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-TTL-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

بیش‌ترین مقدار آزادسازی دارو در2ساعت را فرمولاسیون شماره 8 و هم‌چنین کم‌ترین میزان آزادسازی دارو در ساعت دوم متعلق به فرمولاسیون شماره 1 می‌باشد.

بیش‌ترین 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، هم‌چنین کم‌ترین 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) می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

نتایج مربوط به پارامترهای عبورپذیری فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی 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 خوش‌خیم پروستات در درمان اختلال نعوظ آلت تناسلی مردان نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو یک مهارکننده انتخابی فسفودی استراز نوع 5 است. ویژگی منحصر به فرد آن نیمه عمر طولانی آن با 17/5 ساعت می‌باشد(1).

مهار تخریب cGMP توسط تادالافیل موجب آرام شدن طولانی مدت عضلات، افزایش غلظت خون و خونریزی کورنواسیون بدن و هم‌چنین طولانی شدن نعوظ آلت تناسلی می‌شود. تادالافیل به‌طور عمده برای درمان اختلالات نعوظ، هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات و فشارخون اولیه به‌کار می‌رود(2).

اشکال دارویی موضعی به‌طور رایج در فراورده‌های آرایشی و بهداشتی مستقیما روی سطح پوست بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند. میکروامولسیون‌ها یک سیستم دارورسانی جدید هستند که شامل روغن، سورفکتانت، کوسورفکتانت و فازهای آبی هستند. گزارش متعددی وجود دارد که این حامل‌های دارویی باعث بهبود جذب داروهای لیپوفیل و هیدروفیل می‌شوند(4).

این مطالعه به منظور بررسی اثر فرمولاسیون میکروامولسیونی برعبورپذیری داروی تادالافیل از پوست موش صحرایی انجام شده است. در این مطالعه از طراحی فاکتوریال اقدام به تهیه 8 فرمولاسیون میکروامولسیونی شامل اولئیک اسید ترانسکوتول پی به‌عنوان فاز روغنی و توئین 80 و اسپن20 به‌عنوان فاز سورفاکتانتی و پروپیلن گلیکول به عنوان کوسورفاکتانت نمودیم. در بخش دیگر این مطالعه اقدام به بررسی خواص فیزیکوشیمیایی فرمولاسیون‌ها نموده و در انتها عبور پوستی آن‌ها را مورد ارزیابی قرار گرفت. فرمولاسیون های ساخته شده دارای محدوده اندازه قطره‌ای 12/19 تا 57/10 نانومتر می‌باشند. شاخص پراکندگی آن‌ها که نشان‌دهنده یکنواختی اندازه قطره‌ای است کم‌تر از 0/5 می‌باشد.

اندازه قطره‌ای میکروامولسیون‌ها با هیچ‌کدام از متغیرهای مورد استفاده معنی‌دار نمی‌باشد. پژوهشی که در گذشته توسط سلیمانی وهمکارانش بر روی اندازه قطره‌ای میکروامولسیون فیناستراید طراحی شده با بهره‌گیری از اجزایی مشابه میکروامولسیون انجام شد و یافته‌های مشابه با این مطالعه گزارش شد. این موضوع نشان می‌دهد که اندازه قطره‌ای در محدوده روغن، سورفکتانت/کوسورفکتانت و آب ساخته شده وابستگی چندانی به تغییرات اجزای فرمولاسیون ندارد(11).

ویسکوزیته میکروامولسیون‌ها در محدوده 114/2 تا 239/2 سانتی پواز در دور 75rpm می‌باشد. نتایج نشان می‌دهد که در محدوده استفاده از این متغیرها بین درصد روغن، نسبت s/c و درصد آب با ویسکوزیته رابطه معنی‌دار می‌باشد، بدین ترتیب که افزایش درصد آب و

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

فرمولاسیون	J_{ss}(mg/cm².h)	D_{app}(cm²/h)	P(cm/h)	T_{lag}(h)	ER_{flux}	ER_D	ER_p
Control	0/0028 ±0/0001	0/0433 ±0/0079	0/0058 ±0/0003	0/98 ±0/18	-	-	-
ME-TFL-1	0/0104 ±0/0003	0/0533 ±0/0122	0/0112 ±0/0129	2/60 ±0/60	3/74 ±0/3	1/22 ±0/1	1/96 ±2/2
ME-TFL-2	0/00465 ±0/0005	0/4293 ±0/0768	0/0009 ±0/0001	0/32 ±0/06	1/67 ±0/26	10/23 ±3/6	0/166 ±0/26
ME-TFL-3	0/0146 ±0/0001	0/0322 ±0/0001	0/0423 ±0/0182	4/18 ±0/02	5/22 ±0/21	0/76 ±0/13	7/64 ±3/64
ME-TFL-4	0/0081 ±0/0001	0/0519 ±0/0026	0/0162 ±0/0002	2/70 ±0/13	2/90 ±0/20	1/22 ±0/28	2/90 ±0/20
ME-TFL-5	0/0116 ±0/0003	0/0412 ±0/0003	0/0232 ±0/0006	3/28 ±0/02	4/14 ±0/11	0/97 ±0/17	4/14 ±0/11
ME-TFL-6	0/0072 ±0/0006	0/0740 ±0/0168	0/0144 ±0/0011	1/87 ±0/42	2/58 ±0/33	1/77 ±0/71	2/58 ±0/33
ME-TTL-7	0/0114 ±0/0003	0/2774 ±0/0104	0/0291 ±0/0095	0/48 ±0/02	4/07 ±0/10	6/53 ±1/43	5/16 ±1/43
ME-TFL-8	0/0089 ±0/0001	0/0903 ±0/0036	0/0177 ±0/0001	1/49 ±0/06	3/17 ±0/19	2/13 ±0/47	3/17 ±0/19

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

کاهش درصد روغن و کاهش s/c میزان ویسکوزیته در فرمولاسیون‌های مورد نظر افزایش می‌یابد. ویسکوزیته میکروامولسیون‌ها نقش مهمی در سرعت عبورپذیری دارو از پوست و نیز پایداری فرمولاسیون‌ها ایفا می‌کند. به نظر می‌رسد که رفتار رئولوژیک فرمولاسیون‌ها در سرعت‌های برشی اندازه‌گیری شده از رفتار نیوتونی پیروی می‌کند. Yuan و همکارانش بر نقش اجزای یک میکروامولسیون یعنی آب و روغن و سورفاکتانت به عنوان عوامل اصلی میکروامولسیون ها تاکید دارند(19).

pH میکروامولسیون‌های ساخته شده در محدوده 5/22-6/20 بود. pH میکروامولسیون‌ها با درصد آب فرمولاسیون‌ها رابطه معنی‌دار دارد به‌طوری‌که با افزایش میزان آب pH کاهش می‌یابد.

در مطالعه‌ای که توسط سلیمی و همکاران(12) با داروی سلکوکسیب 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 2ساعت با درصد آب دارای رابطه معنی‌دار می‌باشد، به‌طوری‌که با افزایش درصد آب میزان آزادسازی دو ساعته دارو کاهش می‌یابد. درصد آزادسازی دارو پس از 24ساعت با تمامی متغیرهای مستقل معنی‌دار می‌باشد، بطوری که با افزایش درصد آب و روغن و نسبت s/c میزان درصد آزادسازی 24 ساعته دارو افزایش می‌یابد. بیش‌ترین مقدار آزادسازی دارو در 24 ساعت را فرمولاسیون شماره1 (با نسبت اجزای 10 درصد آب، 50 درصد روغن و 40 درصد s+c) (47/80 درصد) دارد، هم‌چنین کم‌ترین 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) می‌باشد. مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌ها تماماً از کینتیک مدل هیگوشی تبعیت کرده‌اند. پژوهشی که توسط Baek و همکارانش(4) در گذشته انجام شده است و در آن از ژل تادالافیل برای داورسانی تراپوستی این دارو استفاده شده بود نیز نتایج آزادسازی مشابهی نشان داد. این کینتیک آزادسازی تا حد زیادی می‌تواند بر اثرگذاری و عبورپذیری دارو مؤثر باشد(19). آزادسازی دارو با مدل کینتیکی هیگوشی بیانگر آن است که انتشار دارو از طریق انتشار است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مرحله تعیین‌کننده برای آزاد شدن تادالافیل از میکرومولسیون‌ها آزادسازی تادالافیل از قطرات روغن است(20).

Mehanna و همکارانش که برای ساخت میکروامولسیون 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 بیش‌تری آزاد شد، در حالی که ویژگی اثرگذاری با تأخیر تادالافیل نیازمند آزادسازی با سرعت بیش‌تری است از این رو مدل هیگوشی می‌تواند اثرگذاری موضعی دارو را افزایش دهد(21).

اثر میکروامولسیون‌ها بر عبور دارو از پوست موش صحرایی در مقایسه با کنترل (سوسپانسیون 0/05 درصد دارو) با محاسبه ER_{Flux}، ER_P و ER_D به‌دست آمد. تمامی فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی باعث افزایش معنی‌دار در ER_{Flux}، ER_P و ER_D شد.

رابطه بین پارامترهای عبورپذیری از پوست و متغیرهای مستقل نشان داده است که پارامترهای Jss و P با متغیرهای مستقل در محدوده مورد مطالعه، معنی‌دار نمی‌باشد اما ارتباط زمان کمون با نسبت s/c درصد آب و درصد روغن معنی‌دار است به این صورت که با افزایش درصد روغن و نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت و کاهش درصد روغن فرمولاسیون زمان کمون دارو افزایش می‌یابد.

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 افزایی ممکن است ابزاری مفید برای کاهش عملکرد سد لایه شاخی پوست باشد. پتانسیل اولئیک اسید به‌عنوان یه جذب افزای پوستی در مطالعات مختلف به‌طور 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 افزایی اولئیک اسید ناشی از افزایش عبورپذیری در مسیر غیر قطبی است، زیرا هم انتشار و هم جز بندی را افزایش می‌دهد(26). تمامی فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی اثرات افزایشی بیش‌تری در سرعت عبور دارو (فلاکس) نسبت به انتشار دارو (D_{app}) داشته‌اند.

با توجه به نتایج مشخص گردید که میکروامولسیون شماره 3 با بیش‌ترین میزان سرعت عبور دارو (J_{ss})، 5/21 برابر بیش‌تر نسبت به گروه کنترل مناسب‌ترین فرمولاسیون جهت عبورپذیری از پوست موش صحرایی می‌باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که هر تغییری در محتوا و ترکیب میکروامولسیون‌ها می تواند ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پارامترهای نفوذ پذیری دارو را از فرمولاسیون های میکروامولسیون در هنگام نفوذ در پوست موش صحرایی را تغییر دهد.

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

نتایج نشان می‌دهد که تأثیر ساختار میکروامولسیونی تأثیر بیش‌تری 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 میکروامولسیون‌ها 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 میکروامولسیون 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(27،25).

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

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

شاخی اشغال محل‌های پیوند هیدروژنی اثرات خود را اعمال می نماید(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 افزایی آن‌ها می‌شود، هم‌چنین این مواد با کراتین سلول‌های لایه‌ی شاخی تداخل ایجاد می‌کنند(34). اسپن20 (سوربیتان منولورات) یک سورفکتانت غیریونی است که جذب افزای قوی پوستی است(28).

داروررسانی تراپوستی همواره دارای مشکلات متعددی است. فائق آمدن به سد لایه شاخی پوستی دارای چالش‌هایی است که عبور از آن‌ها می‌تواند به داروررسانی تراپوستی کمک شایانی کنند. میکروامولسین‌های 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 میکروامولسیون 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 ممبینی 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 می گردد.

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; 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 followingin 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;

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

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 Madrede Díos, 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, Jamoulle 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, Bruscato 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-Delgadillo 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 interation between surfactants and keratinous tissues. Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea 1979; 7(1): 53-76.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]