

Tadalafil Transdermal Drug Delivery Using Microemulsion Formulation in Laboratory Model

Anayatollah Salimi^{1,2},
Saeed Mohammad Soleymani³,
Eskandar Moghimipour^{2,4},
Ali Mombeyni⁵

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, Transcitol 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^{1,2}

سعید محمد سلیمانی³

اسکندر مقیمی پور^{4,2}

علی ممینی⁵

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 دارورسانی 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 (Tag) 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، میکروامولسیون، دارورسانی 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)، هاپیرتروفی خوش خیم پروستات و پرفشاری خون اولیه استفاده می‌شود(1). نعوظ آلت در

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 نانوفناوری، 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 کاوونوسوم (cavernosum) است. این پاسخ با انتشار اکسید نیتریک (NO) از پایانه‌های عصبی و سلول‌های اندوتلیال تعدیل می‌شود، که سبب تحریک سنتر 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 لیپیدها، فشرده‌های جامد مایع (liquid solid compacts) و کمپلکس‌ها (complexation) است (3)، با این حال مطالعات محدودی به تجویز تادالافیل توسط تکنیک دارورسانی پوستی پرداخته‌اند (4). استعمال داروها بر روی پوست یکی از روش‌های دارورسانی به بدن بوده و هدف از آن به‌دست آوردن اثرات موضعی و سیستمیک

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 آنزیم 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، سورفکتانت، کوسورفکتانت 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، لوسيون یا پچ 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 میکروامولسیون تادالافیل با کارآیی 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 دایره 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

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 پایداری 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 سورفکتانت (معمولاً همراه با یک کوسورفکتانت) 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 گرانیوی کم و بسیار پایداری و برخلاف امولسیون ها، با مصرف مقدار بسیار کم انرژی یا بدون مصرف انرژی شکل می گیرند. در میکروامولسیون ها چون تنش بین سطحی تقریباً صفر است، تغییر انرژی آزاد سامانه منفی

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 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 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، 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.

حيوانات

در اين پژوهش آزمايشگاهي موش هاي صحرابي نر از نژاد ويستار استفاده شد. موش هاي استفاده شده وزني در حدود 150 تا 170 گرم و سني در حدود 10 تا 12 هفته داشتند. آسان كشي موش ها با نظارت و تايديه كميته اخلاق دانشگاه علوم پزشكي جندى شاپور اهواز انجام شد. موش ها توسط كتامين/ايلازين (50 ميلي گرم بر كيلوگرم) بيهوش و آسان كشي شدند. پس از كشتن رت ها موهاي ناحيه شكمي زده شد و سپس پوست كامل اين ناحيه جدا گرديد و چربي زيرپوستي در سطح داخلي پوست با استون خالص سرد شده پاك شد. ضخامت پوست با ميكرومتر ديگيتال اندازه گيري شد. تا زمان آزمايشات عبورپذيري در فريزر منفي 20 درجه ساتي گراد نگهداري شد. قبل از استفاده، نمونه هاي پوست از فريز خارج شده و در دماي اتاق نگهداري شدند تا ذوب گردند و به دماي اتاق برسند (11).

اندازه گيري تادالافيل

با كمك روشي معتبر براي اندازه گيري دارو مي توان ويژگي هاي ميكرومولسيون هاي ساخته شده از جمله مقدار داروي بارگيري شده و سرعت آزادسازي آن ها را تعيين نمود. در اين مطالعه از روش اسپكتروفوتومتر UV در طول موج 284 نانومتر استفاده شد. انتخاب طول موج مذكور بر اساس طيف جذب نوري تادالافيل در بافر فسفات (pH=7) و اتانول با نسبت 2:1 صورت گرفت، كه در اين طول موج تادالافيل حداكثر جذب نوري را داشته و هيچ گونه تداخل از سوي مواد ديگر مشاهده نشد (12).

تهيه دياگرام فازی

فاز دياگرام را بر اساس اطلاعات به دست آمده در مطالعات گذشته و با استفاده از سورفكتانت هاي اسپن 20 و توين 80، كوسورفكتانت پروپيلن گلايكول و فاز روغني شامل اولتيك اسيد و ترانسكوتول پسي در

نسبت هاي 1:3 و 1:1 ساخته شد (12). بر اساس طراحي فاكטوريال و آزمايشات پيش فرمولاسيون با سه متغير و در دو سطح براي هر متغير، 8 فرمولاسيون انتخاب شدند كه در جدول شماره 1 ارائه شده است. دو سطح بالا و پايين براي هر متغير در نظر گرفته شده است و متغيرها در اين مطالعه عبارت اند از نسبت سورفكتانت به كوسورفكتانت (1:3 و 1:1)، درصد روغن (5 و 50 درصد) و ميزان آب (5 و 10 درصد). ميزان 0/05 درصد دارو به هر كدام از فرمولاسيون ها اضافه شده و مورد بررسي قرار گرفت.

جدول شماره 1: اجزای موجود در فرمولاسيون ميكرومولسيون هاي

بدون دارو

فرمولاسيون	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

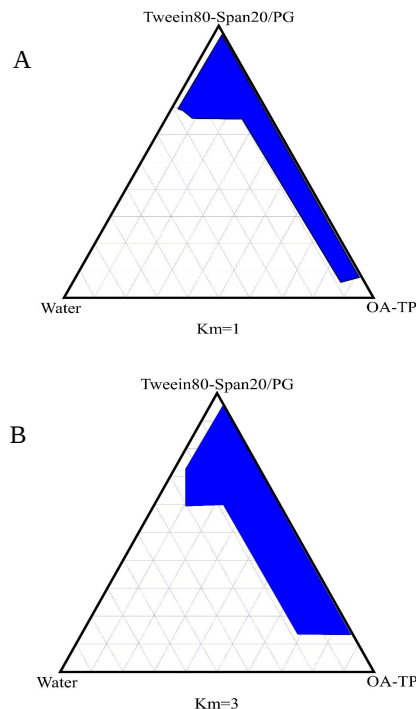
تهيه ميكرومولسيون

جهت تهيه ميكرومولسيون ها از فاز دياگرام هاي مورد نظر (تصوير شماره 1) استفاده گرديد و از طراحي Full-Factorial Design با سه متغير در دو سطح براي ميكرومولسيون ها استفاده شد. متغيرهاي مستقل شامل نسبت سورفكتانت به كوسورفكتانت (S/C)، درصد روغن و درصد آب مي باشند. با استفاده از طراحي فاكטوريال 8 فرمولاسيون با سطح بالا و پايين روغن (50 درصد و 5 درصد)، آب (10 درصد و 5 درصد)، نسبت سورفكتانت به كوسورفكتانت (1:1 و 3:1) و تادالافيل (0/05 درصد) تهيه شد. تادالافيل را به مخلوط روغن و سپس در مخلوط سورفكتانت و كوسورفكتانت اضافه کرده و مقدار كافي از آب مقطر، قطره قطره به مخلوط اضافه شد و با هم زدن ميكرومولسيون حاوي تادالافيل حاصل شد (12).

آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های میکرومولسیون
 برای بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های
 مختلف از محفظه انتشاری فراز 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 ± 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 میکرومولسیون

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 میکرومولسیون

اندازه قطره‌ای هر کدام از میکرومولسیون‌ها توسط دستگاه Particle Size Analyzer مورد بررسی قرار گرفت. میانگین اندازه قطره‌ای و شاخص پراکندگی آن‌ها اندازه گیری 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 75، 50، 100 و ویسکوزیته اندازه گیری شد (14). pH نمونه‌ها نیز با pH متر مدل Mettler در دمای 25 درجه سانتی گراد و بدون انجام عمل رقیق‌سازی اندازه گیری 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 صحرایی انجام گرفت. البته ضخامت نمونه ها و میزان هیدراتاسیون پوست قبل و بعد از تماس اولیه با فاز دهنده و گیرنده اندازه گیری شد.

برای بررسی اثر میکروامولسیون ها، پس از هیدراته نمودن و قرار دادن پوست روی سلول های 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 پر شده و روی دستگاه استیرر قرار داده شد. فاز گیرنده با مگنت با دور 200 rpm همزده شد. در زمان های تعیین شده (0/5، 1، 2، 3، 5، 8، 24، 26، 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 پارامترهای عبورپذیری

تمام مطالعات انجام شده سه بار تکرار شد و مقادیر به صورت میانگین انحراف معیار بیان شده اند. 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 میکروامولسیون های دارویی از پوست کامل موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت و پارامترهای عبورپذیری مانند سرعت عبور در حالت تعادل (Jss)، ضریب عبورپذیری (p)، زمان کمون (Tlag) 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_{flux} و ER_D و ER_p میکروامولسیون های 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_{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).

$$\text{معادله شماره 2: } D = \frac{l r^2}{6 T_{lag}}$$

به دلیل این که h نشان دهنده طول واقعی مسیر عبور کردن دارو نمی باشد، بنابراین D محاسبه شده از این فرمول نیز D ظاهری می باشد. 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 گرادینان غلظتی ثابتی در طول زمان آزمایشات برقرار بوده و با این شرایط سرعت عبور ثابتی ایجاد شده است.

یافته ها

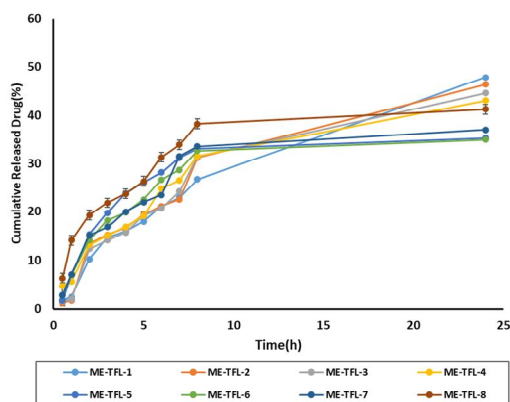
نتایج اندازه قطره ای، pH و ویسکوزیته میکروامولسیون ها در جدول شماره 2 ارائه شده است.

جدول شماره 2: نتایج مربوط به ویژگی های فیزیکی و شیمیایی 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

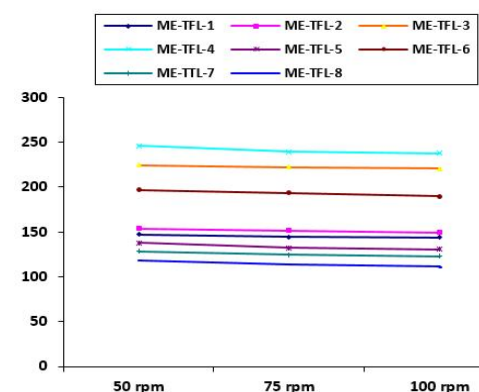
جدول شماره 3: نتایج مربوط به مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون های میکروامولسیونی (Mean±SD, n=3)

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-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 میکروامولسیون 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 میکروامولسیون 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 میکرومولسیون 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 فراورده های آرایشی و بهداشتی مستقیماً روی سطح پوست بدن مورد استفاده قرار می گیرند. میکرومولسیون 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

میکرومولسیون بر عبورپذیری داروی تادالافیل از پوست موش صحرایی انجام شده است. در این مطالعه از طراحی فاکتوریال اقدام به تهیه 8 فرمولاسیون میکرومولسیون 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 پراکندگی آن ها که نشان دهنده یکنواختی اندازه قطره ای است کم تر از 0/5 می باشد.

اندازه قطره ای میکرومولسیون 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 میکرومولسیون فیناستراید طراحی شده با بهره گیری از اجزایی مشابه میکرومولسیون 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 میکرومولسیون 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 میکرومولسیون های تادالافیل در مقایسه با کنترل اشباع دارو از پوست کامل موش صحرایی (Mean±SD, n=3)

ER _p	ER _D	ER _{max}	T _{lag} (h)	P(cm/h)	D _{app} (cm ² /h)	J ₀ (mg/cm ² .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 ±0/26	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

کاهش درصد روغن و کاهش S/C میزان ویسکوزیته در فرمولاسیون‌های مورد نظر افزایش می‌یابد. ویسکوزیته میکرومولسیون‌ها 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 میکرومولسیون یعنی آب و روغن و سورفکتانت به عنوان عوامل اصلی میکرومولسیون‌ها تاکید دارند (19). pH میکرومولسیون‌های ساخته شده در محدوده 5/22-6/20 بود. pH میکرومولسیون‌ها 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 2 ساعت با درصد آب دارای رابطه معنی‌دار می‌باشد، به‌طوری‌که با افزایش درصد آب میزان آزادسازی دو ساعته دارو کاهش می‌یابد. درصد آزادسازی دارو پس از 24 ساعت با تمامی متغیرهای مستقل معنی‌دار می‌باشد، بطوری‌که 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 شماره 1 (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 دارورسانی 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 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 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 میکرومولسیون‌ها بر عبور دارو از پوست موش صحرایی در مقایسه با کنترل (سوپانسیون 0/05 درصد دارو) با محاسبه ER_P ، ER_D و ER_{Flux} به‌دست آمد. تمامی فرمولاسیون‌های میکرومولسیون‌ی باعث افزایش معنی‌دار در ER_P ، ER_D و ER_{Flux} 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

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 یه جذب افزای 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 صحرایی می‌باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که هر تغییری در محتوا و ترکیب میکرومولسیون‌ها می‌تواند ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پارامترهای نفوذ پذیری دارو را از فرمولاسیون‌های میکرومولسیون در هنگام نفوذ در پوست موش صحرایی 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.

نتایج نشان می‌دهد که تأثیر ساختار میکرومولسینی 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

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 لایه‌ی شاخی منجر به افزایش ویژگی‌های جذب افزایی 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 افزای قوی پوستی است(28).

دارورسانی تراپوستی همواره دارای مشکلات

متعددی است. فائق آمدن به سد لایه‌ی 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 هیگوجی بود، که نشان‌دهنده یک عبور خطی نسبت به سوسپانسیون آبی دارو است.

سپاسگزاری

این مقاله بر گرفته 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; 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-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 interaction between surfactants and keratinous tissues. *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea* 1979; 7(1): 53-76.