ORIGINAL ARTICLE

The Design of Minoxidil Microemulsion Formulation and the Effects of Ingredients on the Permeability of Rat Skin and Its Physicochemical Properties

Anayatollah Salimi[1,2],
Eskandar Moghimipour[2,3],
Ali Talebpour Jahromi[4],
Saeed Mohammad Soleymani[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] Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[4] Doctor of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[5] Resident in Clinical Pharmacy, School of PharmacyShahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received April 5, 2023 ; Accepted September 3, 2023)

Abstract

Background and purpose: Minoxidil is one of the agents that can treat hair growth disorders, including alopecia, by increasing the anagen period. Due to the nature of minoxidil, the permeability of the drug to the skin surface is negligible. Therefore, the purpose of this study was to design and evaluate microemulsion formulations in order to increase skin permeability of minoxidil.

Materials and methods: Microemulsions containing 2% minoxidil were prepared with an appropriate amount of oil phase, surfactant, and co-surfactant. The medicinal substance was dissolved in the oily phase. The physicochemical properties of the microemulsions, including particle size, viscosity, release, skin permeation through rat skin as well as the rate of drug permeation through rat skin, were evaluated using Franz cells.

Results: The particle size of microemulsions was in the range of 5.45-10.4 nm, viscosity was 113.2-199.2 centipoise. This study showed that the parameters of drug release percentage in the second hour, drug release percentage in the 24th hour, viscosity and Dapp were significantly related to independent variables($P<0.05$). Increasing the percentage of water and the percentage of oil has increased the amount of drug release in 24 hours. Increasing the percentage of oil and decreasing the percentage of water can lead to an increase in viscosity, and increasing the percentage of water can increase the amount of Dapp in microemulsions.

Conclusion: The prepared formulations were able to significantly increase the skin permeability of minoxidil.

Keywords: minoxidil, microemulsion, transdermal drug delivery, nano drug delivery system

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (226): 52-63 (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 2026-11-20]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 226 آبان سال 1402 (63-52)

طراحی فرمولاسیون میکروامولسیونی مینوکسیدیل و اثرات مواد تشکیل دهنده بر میزان عبورپذیری از پوست موش صحرایی و خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن

عنایت الله سلیمی[1و2]
اسکندر مقیمی پور[2و3]
علی طالب پور جهرمی[4]
سعید محمد سلیمانی[5]

چکیده

سابقه و هدف: داروی مینوکسیدیل از عواملی است که می‌تواند با افزایش دوره آناژن سبب درمان اختلالات رویش مو از جمله طاسی گردد. با توجه به ماهیت مینوکسیدیل عبورپذیری دارو از سطح پوست ناچیز می‌باشد، هدف از این مطالعه طراحی و بررسی فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی به منظور افزایش عبورپذیری مینوکسیدیل از پوست موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: میکرو امولسیون‌های حاوی 2 درصد مینوکسیدیل با مقدار مناسبی فاز روغنی (اولئیک اسید، ترانسکوتول پی) و سورفکتانت (توین80 و اسپن 20) و کو سورفکتانت (پروپیلن گلیکول) تهیه شدند. ماده دارویی در فاز روغنی حل شد. خصوصیات فیزیکوشیمیایی این میکروامولسیون‌ها مانند اندازه ذره‌ای، ویسکوزیته، آزادسازی، عبور پذیری پوستی میکرو امولسیون از پوست موش صحرایی و هم‌چنین میزان عبورپذیری دارو با فرمولاسیون های ساخته شده از پوست موش صحرایی با استفاده از سلول‌های فرانز ارزیابی شدند.

یافته‌ها: اندازه ذره‌ای میکرو امولسیون‌ها در محدوده 5/45 تا 10/40 نانومتر، ویسکوزیته 113/2 تا 199/2 سانتی پواز بود. در این مطالعه پارامترهای آزادسازی دارو، ویسکوزیته و D_{app} با متغیرهای مستقل ارتباط معنی‌دار داشتند($P<0/05$). افزایش درصد روغن سبب افزایش مقدار آزادسازی دارو در ساعت دوم شد. افزایش درصد آب و افزایش درصد روغن سبب افزایش میزان آزادسازی دارو در 24 ساعت شده است. افزایش درصد روغن و کاهش درصد آب می‌تواند منجر به افزایش ویسکوزیته و افزایش درصد آب موجب افزایش مقدار D_{app} در میکروامولسیون‌ها شود.

استنتاج: فرمولاسیون‌های ساخته شده توانستند میزان عبورپذیری پوستی مینوکسیدیل را در موش صحرایی به میزان قابل توجهی افزایش دهند.

واژه های کلیدی: مینوکسیدیل، میکرو امولسیون، دارورسانی پوستی، سامانه دارورسانی نانو

مقدمه

موی سر علاوه بر نقش پوششی، اهمیت زیادی در زیبایی انسان‌ها دارد و ریزش آن، گاه موجب بیماری‌های روانی می گردد. ریزش موی آندروژنیک (Androgenic alopecia) یکی از علل اصلی ریزش

مولف مسئول: سعید محمد سلیمانی- تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده داروسازی 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. استاد، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران
4. دکتری عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران
5. دستیار تخصصی داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تاریخ دریافت : 1402/1/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/2/16 تاریخ تصویب : 1402/6/12

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

مو می‌باشد که در مردان و زنان مستعد به لحاظ ژنتیکی، سبب ریزش مو با الگوی مشخص می‌شود(1). ریزش موی آندروژنیک شایع‌ترین علت از دست دادن مو در 70 درصد آقایان و 40 درصد زنان است.

مینوکسیدیل (Minoxidil) با نام شیمیایی 6-پیپریدین-1-یل پریمیدین-2و4-دی آمین-3-اکساید به طور انحصاری به عنوان یک داروی خوراکی در درمان فشارخون بالا مورد استفاده قرار می گیرد که در در سال 1996 کشف شد و به شکل موضعی دارای اثرات تحریکی بر روی فولیکول مو می‌باشد و به همین دلیل در درمان طاسی مردانه آندروژنیک به کار می‌رود(2). این دارو با گشاد کردن رگ‌های محیطی بر کاهش فشارخون اثر می‌گذارد و تأثیر آن بر درمان طاسی نیز احتمالاً به دلیل همین گشادی رگ‌های سطح پوست و افزایش جریان خون است که موجب تحریک فولیکول‌های مو شده و آن ها را از وضعیت استراحت به وضعیت رشد فعال درمی‌آورد. مقدار ناچیزی از ماینوکسیدیل موضعی از طریق پوست سالم جذب می‌شود(1). 1/6 تا 3/9 درصد از کل داروی استعمال شده به‌صورت سیستمیک جذب می‌شود و چنان‌چه دارو روی پوست ملتهب به کار رود، جذب افزایش می‌یابد. اثر دارو حداقل 4 ماه پس از شروع درمان دو بار در روز با داروی 2 درصد و 2 ماه برای داروی 5 درصد شروع‌شده و طی یک سال به حداکثر می‌رسد. به نظر می‌رسد 4-3 ماه پس از قطع درمان، موهای جدید حاصل از درمان شروع به ریزش نمایند و پیشرفت ریزش مو مجدداً از سر گرفته شود. تقریباً 95 درصد دارویی که به‌طور سیستمیک جذب‌شده است طی 4 روز از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود(3). نفوذپذیری و حلالیت کم ماینوکسیدیل استفاده از آن را در درمان ریزش مو محدود کرده است. علاوه بر این استفاده موضعی از فرمولاسیون ماینوکسیدیل در پایه اتانولی عوارض جانبی شامل التهاب پوستی همراه با اریتم، خارش، پوسته ریزی و خشکی را در شروع درمان به دنبال دارد، که در صورت استفاده از فرم کامپاند دارو با ترتینوئین بیش‌تر رخ می‌دهد. با تغییر پایه فرمولاسیون ماینوکسیدیل که شامل آب می‌باشد، عوارض جانبی کاهش و اثرات درمانی بهبود می‌یابد. در واقع با واردکردن دارو در میکروامولسیون، اثربخشی دارو را در مقایسه با داروی آزاد افزایش می‌دهند و از نظر شیمیایی نیز پایدارتر است. به‌منظور افزایش میزان پذیرش بیمار، کاهش اثر عبور اول کبدی دارو و هم‌چنین کاهش بروز عوارض جانبی، تهیه فرم میکروامولسیون دارو، منطقی به نظر می‌رسد(4).

دارورسانی پوستی مزیت‌های زیادی در مقایسه با سایر روش‌های دارورسانی دارد که شامل حذف متابولیسم اول کبدی، راحتی استفاده و کنترل مناسب بر سرعت دارورسانی می‌باشد. به علاوه این روش امکان قطع سریع دارورسانی را در هنگام لزوم فراهم می‌آورد. ولی متأسفانه ساختار طبیعی پوست یک سد بزرگ در برابر عبور داروها فراهم کرده است(5،6). میکروامولسیون، شامل امولسیون آب در روغن یا روغن در آبی می‌باشد که تولید محصولی شفاف با اندازه ذره‌ای در حدود 150 نانومتر می کند که ذرات آن تمایلی به یکی شدن ندارند. میکروامولسیون شامل فاز روغنی، سورفکتانت، کوسورفکتانت و فاز آبی می باشد، براساس این تعریف میکروامولسیون سامانه ای از آب، روغن و مواد آمفی فیلیک می‌باشد که از لحاظ نوری، ایزوتروپیک (Isotropic) و دارای پایداری ترمودینامیک می‌باشد. هم‌چنین این سامانه‌ها به سادگی تهیه شده و در دراز مدت پایدار می‌باشند. میکروامولسیون‌ها به دلیل داشتن ظرفیت محلول‌سازی بالا، شفافیت، پایداری ترمودینامیکی، سهولت تهیه، ویسکوزیته پایین و دامنه وسیع انتشار، حامل‌های قدرتمندی برای دارورسانی می‌باشند(6). لذا هدف این مطالعه، طراحی و دستیابی به فرمولاسیون مناسبی از میکروامولسیون است که ضمن داشتن ظرفیت بارگیری مناسب، سرعت مناسب آزادسازی و پایداری قابل‌قبول، سبب افزایش عبورپذیری دارو از پوست گردد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

مواد و روش ها

مواد

پودر داروی ماینوکسیدیل شرکت داروسازی پاک دارو (ایران) تهیه شد. توین80 ، اسپن 20، اولئیک اسید، پروپیلن گلیکول، سدیم دی هیدروژن فسفات، دی سدیم هیدروژن فسفات از شرکت مرک (آلمان)، ترانسکوتول پی از شرکت گتفوز (آلمان) و غشای سلولزی از شرکت ارمغان کالای جنوب (ایران) خریداری شد.

حیوانات

در این مطالعه تجربی از 8 موش‌های صحرایی نژاد ویستار نر بالغ با وزن 170-150 گرم و با سن 12-10 هفته استفاده شد. حیوانات با داروی کتامین/زایلازین (50 میلی‌گرم بر کیلوگرم) آسان کشی شدند. موهای سطح شکمی موش‌ها بدون آسیب رسیدن به پوست برداشته شد. چربی زیرپوستی در سطح پشتی پوست با استون خالص سرد پاک شد. ضخامت پوست با میکرومتر دیجیتال اندازه‌گیری شد و تا زمان آزمایشات عبورپذیری پوست در فریزر نگهداری شد. قبل از استفاده، نمونه‌های پوست از فریز خارج شد و در دمای اتاق نگهداری شد تا به دمای اتاق برسد(5). این مطالعه دارای کد اخلاق (IR.AJUMS.REC.1394.727) از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز بوده است.

اندازه‌گیری ماینوکسیدیل

روش اسپکتروفتومتر UV در طول موج 288 نانومتر جهت شناسایی و اندازه گیری میزان ماینوکسیدیل در فاز گیرنده سلول‌های فرانز استفاده شد. انتخاب طول موج مذکور بر اساس طیف جذب نوری ماینوکسیدیل در بافرفسفات pH=7 صورت گرفت که در این طول موج ماینوکسیدیل حداکثر جذب نوری را داشته و هیچ‌گونه تداخلی از سوی مواد دیگر مشاهده نشد(2).

طراحی مطالعه جهت ساخت میکروامولسیون‌ها و جدول متغیرها

در فرمولاسیون میکروامولسیون‌ها، متغیرهای زیادی وجود دارد که بر ویژگی‌های نهایی این فرمولاسیون‌ها تاثیر می‌گذارند. برای مطالعه چگونگی تاثیر این متغیرها که متغیرهای مستقل می‌باشند، از روش طراحی تمام فاکتوریول (Full-factorial design) با سه متغیر و در دو سطح استفاده شد. سطوح متغیرها براساس مطالعات صورت گرفته و محدودیت‌های موجود در ساخت میکروامولسیون‌ها و از منطقه تشکیل میکروامولسیون منحنی‌های سه گانه حاوی آب، روغن، سورفکتانت-کوسورفکتانت به‌دست آمد. در پایان، طبق نتایج حاصل از تیتراسیون سه گانه آب، روغن، سورفکتانت-کوسورفکتانت، نمودار سه گانه تیتراسیون رسم شد و از روی آن سطوح بالا و پایین متغیرها به‌دست آمد(7).

تهیه میکروامولسیون

پارامترهای مختلفی روی خواص نهایی میکروامولسیون‌ها تاثیر دارد. متغیرهای عمده که در خواص میکروامولسیون‌ها نقش داشتند شامل نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت، درصد روغن و درصد آب است. 8 فرمولاسیون با سطح بالا و پایین روغن (40 و 10 درصد)، آب (10 و 5 درصد)، نسبت سورفکتانت (اسپن به توین 1 به 1) 3 و 2 به کوسورفکتانت 1 (1: 2 و 1: 3) و ماینوکسیدیل (2درصد) تهیه شد. ماینوکسیدیل را به مخلوط روغن و سورفکتانت و کوسورفکتانت اضافه کرده و مقدار کافی از آب مقطر را قطره قطره به مخلوط اضافه کرده و با هم زدن در دمای مناسب میکروامولسیون حاوی ماینوکسیدیل حاصل می‌شود. میکروامولسیون‌ها در دمای مناسب نگهداری شدند(8).

بررسی محلولیت دارو در روغن، سورفکتانت و کوسورفکتانت‌های مختلف

ترانسکوتول و اولئیک اسید به عنوان روغن، توین 80، اسپن 20، به عنوان سورفکتانت و پروپیلن گلیکول به عنوان کوسورفکتانت انتخاب و مقدار حلالیت ماینوکسیدیل در آن‌ها تعیین شد. بدین صورت که 5

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

میلی‌لیتر از هر کدام از مواد درون بشر ریخته شد و مقدار اضافی از ماینوکسیدیل به هر کدام از آن‌ها اضافه کرده و به‌مدت 72 ساعت در دمای 25 درجه سانتی‌گراد بهم زده شد. سپس مخلوط حاصل برای مدت 15 دقیقه با سرعت 3000 دور در دقیقه سانتریفوژ شد و محلول و رسوب جدا گردید و میزان داروی حل شده در طول موج 288 نانومتر با اسپکتروفتومتری تعیین مقدار گردید(5).

بررسی اندازه ذره‌ای

از هر یک از فرمولاسیون‌ها توسط دستگاه بررسی اندازه ذره‌ای (particle size analyzer) مدل Scatterscop Qudix ساخت کشور کره مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین اندازه ذره‌ای و فاکتور پراکندگی (Polydispersity index) در دمای 25 درجه سانتی‌گراد و با تابش نور لیزر در طول موج 288 نانومتر و براساس تعیین شدت نور تفرق یافته در زاویه 90 درجه اندازه‌گیری گردید(5). هم‌چنین جهت تأیید اندازه ذره‌ای، از یکی از فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی قبل از بارگیری دارو به‌وسیله میکروسکوپ الکترونیکی روبشی (Scanning Electron Microscope: SEM) مدل LEO 1455 VP ساخت کشور چین تصویربرداری شد(9).

بررسی ویسکوزیته نمونه های حاوی دارو

به این منظور، در دمای 25 درجه سانتی‌گراد و با دستگاه ویسکومتر مدل (DV-II,LV III) ساخت شرکت بروکفیلد کشور آمریکا در حجم 10 میلی‌لیتر در سرعت برشی 50 دور در دقیقه ویسکوزیته اندازه‌گیری شد(10).

آزادسازی دارو از فرمولاسیون های میکروامولسیونی

برای بررسی آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های مختلف از محفظه انتشاری فرانز ایستاده با سطح مقطع 3/4618 سانتی‌متر مربع و غشای سلولزی با کات آف 12 کیلو دالتون استفاده شد. در این روش مخلوط بافرفسفات pH= 7 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 30 میلی‌لیتر از فاز گیرنده پر شد و روی دستگاه استیرر در دمای 37±0/5 ºC قرار داده شد و یک هسته مگنت داخل آن قرار گرفت. سپس میزان 4 گرم از هر فرمولاسیون توزین شده و روی غشا گسترده شد. تنظیم دمایی فاز گیرنده توسط دستگاه انجام گرفت. 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 فاز گیرنده را جایگزین آن کرده و مقدار دارو با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج 288 نانومتر تعیین شد. این مطالعه برای هر کدام از نمونه‌ها سه بارتکرار شد(11).

بررسی عبورپذیری ماینوکسیدیل از پوست موش صحرایی برای فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی

پوست موش صحرایی پس از خروج از فریزر و ذوب یخ آن، 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 به مدت یک روز بین فاز دهنده و گیرنده هیدراته شده، سپس فازها تخلیه شده و درون محفظه گیرنده با حجم 22 میلی‌لیتر، فاز گیرنده و درون محفظه دهنده 5 گرم از میکروامولسیون ماینوکسیدیل ریخته شده و آزمون عبور ماینوکسیدیل از پوست کامل رت انجام گرفت. ضخامت نمونه‌ها و میزان هیدراتاسیون پوست قبل و بعد از تماس اولیه با فاز دهنده و گیرنده اندازه‌گیری شد(11). برای بررسی اثر میکروامولسیون‌ها، پس از هیدراته نمودن و قرار دادن پوست روی سلول‌های فرانز، مقدار 4 گرم از فرمولاسیون میکروامولسیون بر روی پوست در فاز دهنده قرار گرفته و فاز گیرنده نیز با بافر فسفات (pH= 7) به عنوان حلال دارو پر گردیده و روی استیرر قرار داده می‌شود. فاز گیرنده با مگنت با دور 300 دور در دقیقه همزده شد. در زمان‌های تعیین شده (24...،3،2،1

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

ساعت) نمونه‌برداری از فاز گیرنده صورت پذیرفته و 2 میلی‌لیتر از فاز گیرنده برداشته و بلافاصله با حجم مساوی از بافرفسفات تازه برای برقراری شرایط سینک جایگزین شده مقدار داروی عبور نموده به روش اسپکتروسکوپی UV در 288 نانومتر اندازه‌گیری شد. از فرمولاسیون میکروامولسیونی بدون دارو به‌عنوان کنترل استفاده شد(11).

روش های آماری تجزیه و تحلیل نتایج

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 مینی تب نسخه شماره 17 استفاده شد.

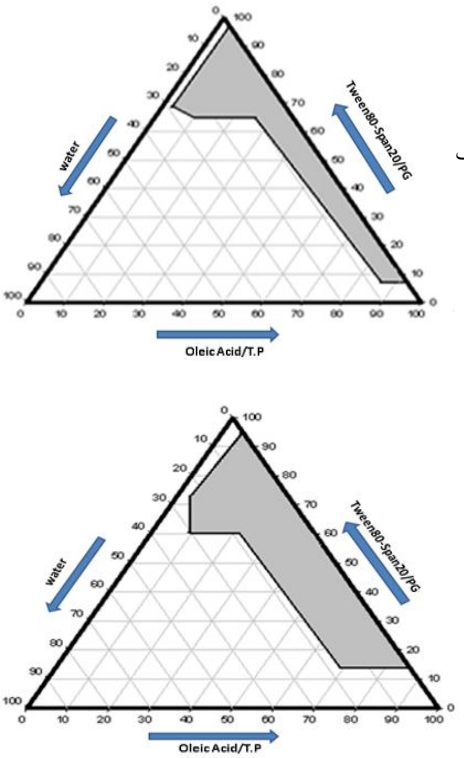
یافته‌ها

تعیین فرمولاسیون میکروامولسیون‌ها با استفاده از نمودارهای فاز دیاگرام

جهت تعیین فرمولاسیون میکروامولسیون‌ها از نمودارهای فاز دیاگرام تصویر شماره 1 استفاده شد. محتوای فرمولاسیون‌ها در جدول شماره 1 درج شده است.

اندازه ذره‌ای و ویسکوزیته میکرو امولسیون‌ها

نتایج اندازه ذره‌ای میکروامولسیون‌ها در جدول شماره 1 ارائه شده است. این نتایج نشان می‌دهد میکروامولسیون شماره 1 کم‌ترین و میکروامولسیون شماره 8 بیش‌ترین اندازه ذره‌ای را دارا می‌باشند. نتایج مربوط به ویسکوزیته میکروامولسیون‌های دارویی در جدول شماره 1ارائه شده است. نتایج نشان داده که میکرو امولسیون‌های شماره 1 و 2 به‌ترتیب دارای کم‌ترین (177 سانتی پواز) و بیش‌ترین ویسکوزیته (199/2 سانتی‌پواز) می باشد. تصاویر میکروسکوپ الکترونیکی روبشی میکروامولسیون شماره 8 قبل از بارگیری دارو در تصویر شماره 2 آمده است. این تصاویر صحت اندازه ذره‌ای اندازه‌گیری شده را تأیید می‌کند.



تصویر شماره 1: الف- دیاگرام فازی سه تایی با نسبت 1: 2 از سورفکتانت غیر یونی (توین 80-اسپن 20) و کوسورفکتانت (پروپیلن گلیکول) و ب- دیاگرام فازی سه تایی با نسبت 3:1 از سورفکتانت غیر یونی (توین 80-اسپن 20) و کوسورفکتانت (پروپیلن گلیکول)

میزان آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی

میزان و مکانیسم آزادسازی دارو از میکروامولسیون‌ها در جدول شماره 2 نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که درصد آزادسازی دارو از میکروامولسیون‌های مورد نظر در فرمولاسیون‌های شماره 2 و 6 به‌ترتیب بیش‌ترین و کم‌ترین مقدار می‌باشد.

نتایج تمامی فرمولاسیون‌ها در معادلات سه نوع از مدل‌های کینتیکی درجه صفر، درجه یک و هیگوئیچی مورد فیت قرار گرفته‌اند و بیش‌ترین مدل آزادسازی براساس بالاترین میزان r^2 برای هر میکرو امولسیون انتخاب گردید که نتایج آن در جدول شماره 2 نمایش داده شده است. میزان آزاد سازی ماینوکسیدیل از میکروامولسیون‌ها در تصویر شماره3 نمایش داده شده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

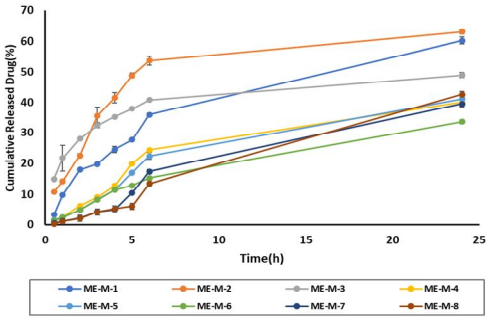
جدول شماره 1: اجزای موجود در فرمولاسیون میکروامولسیونی، ویسکوزیته در سرعت برشی 50 دور در دقیقه و اندازه ذره‌ای میکروامولسیون‌های ماینوکسیدیل (Mean±SD ،n=3)

فرمولاسیون	Factorial	S/C	% Oil	% S + C	%W	اندازه ذره‌ای نمونه‌های با دارو (nm)	شاخص پراکندگی (PDI)	ویسکوزیته 50 rpm (cps)
ME-M-1	+++	3:1	40	50	10	5/45±0/30	0/30±0/01	1/4 ± 117
ME-M-2	++-	3:1	40	55	5	5/99±0/58	0/26±0/03	126/0±0/9
ME-M-3	+-+	3:1	10	80	10	9/13±0/42	0/39±0/02	199/2±1/2
ME-M-4	+--	3:1	10	85	5	9/97±0/15	0/37±0/01	194/4±0/2
ME-M-5	--+	2:1	10	80	10	6/85±0/31	0/41±0/03	175/2±1/4
ME-M-6	---	2:1	10	85	5	7/52±0/41	0/45±0/02	165/6±0/6
ME-M-7	-+-	2:1	40	55	5	6/44±0/12	0/36±0/01	122/4±1/6
ME-M-8	-++	2:1	40	50	10	10/40±0/30	0/37±0/03	113/2±1/8

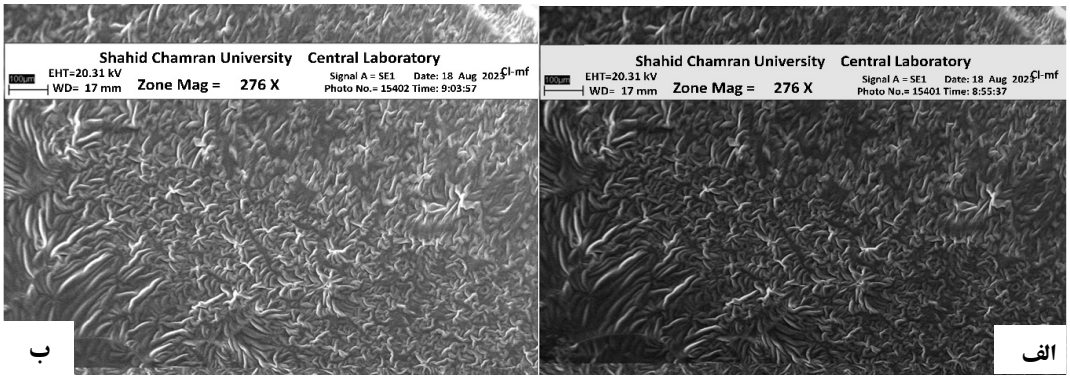
PDI : Poly Dispersity Index

جدول شماره 2: نتایج مربوط به مکانیسم آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی طی 24 ساعت (Mean±SD ،n=3)

فرمولاسیون	مدل کینتیکی	r^2	$Q_{2h(\%)}$ درصد آزاد سازی دارو در ساعت دوم	$Q_{24h(\%)}$ درصد آزاد سازی دارو در ساعت 24م
ME-M-1	Higuchi	0/974	17/935 ±0/112	60/207 ±1/110
ME-M-2	Higuchi	0/685	22/511 ±0/570	63/023 ±0/682
ME-M-3	Higuchi	0/736	28/043 ±0/037	49/038 ±0/855
ME-M-4	Higuchi	0/93	6/260 ±0/305	40/056 ±3/348
ME-M-5	Higuchi	0/969	4/896 ±0/033	41/135 ±1/203
ME-M-6	Higuchi	0/996	4/876 ±0/032	33/63 ±0/548
ME-M-7	First order	0/995	2/273 ±0/069	39/572 ±1/133
ME-M-8	First order	0/984	0/078 ±0/141	42/59 ±1/301



تصویر شماره 3: نمودار میزان آزادسازی تجمعی ماینوکسیدیل از فرمولاسیون میکرو امولسیون‌ها



تصویر شماره 3: تصویر میکروسکوپ الکترونیکی روبشی؛ الف) مربوط به میکروامولسیون شماره 8بدون دارو، ب) بدون دارو با ساختار Bicontinuous

بررسی میزان عبورپذیری فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی ماینوکسیدیل

در این مطالعه میزان عبورپذیری ماینوکسیدیل موجود از میکروامولسیون‌های دارویی از پوست کامل موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت و پارامترهای عبورپذیری مانند سرعت عبور در حالت تعادل (J_{ss})، ضریب عبورپذیری(p)، زمان کمون (T_{lag}) و ضریب انتشار ظاهری (D_{app}) و به ER_{flux} و ER_D و ER_p محاسبه گردید که نتایج حاصل از آن در جدول شماره 3 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

معادله (Jss=P.C) محاسبه می‌شود که C غلظت دارو در فاز دهنده است. مقدار زمان کمون (T_{lag}) از امتداد خط تعادل به محور زمان در منحنی تجمعی دارو از پوست به دست می‌آید و مقدار D از معادله $D = \frac{h^2}{6T_{lag}}$ محاسبه شد(11). به دلیل این که h نشان‌دهنده طول واقعی مسیر عبور کردن دارو نمی‌باشد، بنابراین D محاسبه شده از این فرمول نیز D ظاهری (Appearance) 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 در طول زمان آزمایشات برقرار بوده و با این شرایط سرعت عبور ثابتی ایجاد شده است.

سرعت عبور در حالت تعادل تمامی فرمول‌ها نسبت به کنترل اشباع دارو بیش‌تر می‌باشند. اثر میکروامولسیون‌ها بر عبور دارو از پوست رت درمقایسه با کنترل (سوسپانسیون 2 درصد دارو) با محاسبه ER_{Flux}، ER_P و ER_D به‌دست آمده است. نتایج نشان داده است که تمامی فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی باعث افزایش معنی‌دار در ER_{Flux}، ER_P و ER_D شده است. لوسیون ماینوکسیدیل موجود در بازار (شرکت پاک دارو) میزان ER_{flux} را 1/336 و میزان ER_P را 1/336 و میزان ER_D را 22/893 برابر نسبت به محلول آبی 2 درصد ماینوکسیدیل افزایش داده است.

بحث

اندازه ذره‌ای میکروامولسیون‌ها در محدوده 5/45 تا 10/4 نانومتر بوده است که در محدوده میکروامولسیون، یعنی کم‌تر از 200 نانومتر می‌باشد. نتایج این مطالعه با نتایج تحقیقات Mueller و همکاران کاملا مطابقت دارد(12). آنالیز روابط بین اجزای فرمولاسیون و اندازه ذره‌ای نشان می‌دهد رابطه بین فاز روغنی و آب اثر معنی‌داری بر اندازه ذره‌ای دارد. رابطه بین درصد روغن و درصد آب نیز معنی‌دار می‌باشد، به‌طوری‌که در سطح بالای روغن با افزایش درصد آب از 5 به 10 درصد اندازه ذره‌ای میکرو امولسیون‌ها افزایش می‌یابد. ویسکوزیته میکروامولسیون‌های ساخته شده در محدوده 113/2 تا 199/2 سانتی پواز می‌باشد.

براساس آنالیز رگرسیون رابطه در میکروامولسیون‌ها مشخص گردید که بین نسبت S/C درصد آب، درصد روغن و ثابت معادله، با ویسکوزیته رابطه معنی‌دار می‌باشد. بدین‌ترتیب که افزایش درصد روغن و کاهش درصد آب نسبت S/C میزان ویسکوزیته در فرمولاسیون‌های مورد نظر افزایش می‌یابد. نتایج این تحقیق با نتایج

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

فرمولاسیون	J_{ss}(mg/cm².h) [7]	D_{app}(cm²/h) [6]	P(cm/h) [5]	T_{lag}(h) [4]	ER_{flux} [3]	ER_D [2]	ER_p [1]
Control	0/0095 ±0/0001	0/059 ±0/002	0/0001 ±0	0/91 ±0/037	-	-	-
Market lotion Minoxidil 2%	0/0127 ±0	1/350 ±0/016	0/00001 ±0	0/043 ±0/016	1/336 ±0/001	22/893 ±1/689	1/336 ± 0/002
ME-M-1	0/021 ±0/0006	0/067 ±0/012	0/00023±0	0/813 ±0/152	2/226 ±0/066	1/1441 ±0/26	2/226 ±0/066
ME-M-2	0/047 ±0/004	0/037 ±0/006	0/0006 ±0	1/484 ±0/275	5/005 ±0/439	0/626 ±0/141	5/005 ±0/439
ME-M-3	0/025 ±0/003	0/025 ±0/014	0/0003 ±0	2/490 ±0/370	2/678 ±0/320	0/425 ±0/219	0/678 ±0/320
ME-M-4	0/024 ±0/0002	0/109 ±0/004	0/0003 ±0	0/495 ±0/021	2/536 ±0/029	1/839 ±0/003	2/536 ±0/029
ME-M-5	0/043 ±0/0003	0/066 ±0/002	0/0005 ±0	0/817 ±0/030	4/615 ±0/037	1/113 ±0/003	4/615 ±0/037
ME-M-6	0/032 ±0/0006	0/044 ±0/027	0/0004 ±0	1/5 ±0/934	3/405 ±0/066	0/762 ±0/499	3/405 ±0/066
ME-M-7	0/018 ±0/0001	0/417 ±0/095	0/0002 ±0	0/133 ±0/030	1/894 ±0/014	7/050 ±1/887	±1/894 ±0/014
ME-M-8	0/049 ±0/004	0/264 ±0/053	0/0006 ±0	0/209 ±0/042	5/157 ±0/476	4/425 ±0/725	5/157 ±0/476

1.ضریب عبور پذیری دارو نسبت به کنترل
2.ضریب انتشار دارو نسبت به کنترل
3.سرعت عبور دارو نسبت به کنترل
4.زمان کمون
5ضریب عبور پذیری
6ضریب انتشار
7سرعت عبور پذیری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

پـژوهش Benigni در خصـوص میکروامولسـیون‌هـای حـاوی اولییـک اسـید، تـویین 80 و پـروپیلن گلیکـول تقریبا مطابقت دارند(13). تغییر در ریزساختارهای درونی میکروامولسیون‌ها بواسطه تغییر در اجزای میکروامولسیون‌ها یکی از دلایل تغییـر ویسـکوزیته در میکروامولسـیون‌هـا مـی‌باشـد. نتـایج ویسـکوزیته در میکروامولسـیون‌هـای ماینوکسیدیل نشان دهنده مناسب بودن ویسکوزیته آن‌ها برای کاربرد پوستی می‌باشد(14).

رهش دارو از میکروامولسیون‌های ماینوکسـیدیل از مکانیسم‌های مختلفـی پیـروی مـی‌کنـد. افـزایش میـزان روغن، باعث افزایش رهش دارو پس از 2 سـاعت شـده است. از طرفی دیگر افزایش درصد آب و روغن، باعث افزایش رهش دارو پس از 24 ساعت شـده اسـت. براسـاس آنالیز رگرسیون رابطه بین اجـزای میکروامولسـیون‌هـا و آزادسـازی دارو مشـخص مـی‌گـردد کـه رابطـه درصـد آزادسازی دارو از میکرو امولسیون‌هـا بـا درصـد روغـن معنی‌دار و با سایر متغیرها معنی‌دار نمی‌باشد، به‌طوری‌که با افزایش درصد روغن در میکـرو امولسـیون‌هـا درصـد آزادسازی دارو در ساعت دوم افـزایش مـی‌یابـد. رابطـه بین درصد آب و نسبت سـورفکتانت معنـی‌دار مـی‌باشـد بـه‌طـوری‌کـه در سـطح بـالای آب بـا افـزایش نسـبت کوسورفکتانت میزان آزادسازی دارو افـزایش مـی‌یابـد. فرمول‌های شماره 1 و 2 به‌ترتیـب دارای درصـد آزادسـازی 60/207 و 63/023 می‌باشـند کـه دارای بـالاترین مقـدار آزادسازی در بین فرمـول‌هـای مـورد مطالعـه مـی‌باشـند. مکانیسم آزادسازی دارو از بیش‌تر میکروامولسیون‌هـا از مدل هیگوچی تبعیت کرده که این امر با ضریب بیش‌تر رگرسیون از فیت کـرد نتـایج ریلیـز بـا سـه مـدل درجـه صـفر، درجـه یـک و هیگـوچی بـه‌دسـت آمـده اسـت. ماینوکسیدیل دارویی از دسته داروهای کـلاس 2 مـی‌باشـد کـه دارای محلولیـت کـم و نفوذپـذیری بـالا مـی‌باشـد. مخلوط سـورفکتانت و کوسـورفکتانت بـا روغـن باعـث افزایش انحلال دارو به‌صورت میسل مـی‌شـوند. تشـکیل میسل باعث کـاهش کشـش سـطحی بـین روغـن و آب شده و در نهایت باعث افزایش انحلال ماینوکسـیدیل در روغن می‌شود. نتایج به دست آمده با مطالعات Kamath در خصـوص گلـی کلازیـد کـه از کـلاس 2 مـی‌باشـد، مطابقت دارند(15). هم‌چنین نتایج ایـن تحقیـق بـا نتـایج پژوهش Špaglová و همکـارانش در خصـوص آزادسـازی ماینوکسـیدیل از ژل‌هـای میکروامولسـیونه مطابقـت دارند(16).

در مطالعـه‌ای کـه توسـط Sunitha بـر روی میکروامولسیون‌های حاوی ماینوکسیدیل بر روی پوست رت انجام گرفت ثابت کردنـد کـه میـزان فلاکـس دارو ($70/11\mu g/cm^2/h$) و میزان P ($27/18cm/h$) شده اسـت. آن‌ها ثابت کردند که میزان عبورپذیری ماینوکسیدیل بـا افزایش میزان روغن و سورفکتانت افزایش یافتـه اسـت(17). همان‌گونه که مشـخص اسـت تمـامی فرمولاسـیون‌هـای میکرو امولسیونی دارای ER_{FLUX} و ER_P بیش‌تری نسبت به لوسیون میکرو امولسیون بازار شـده‌انـد و میـزان ER_D نمونه لوسـیون ماینوکسـیدیل بـازار دارای افـزایش قابـل ملاحظه‌ای نسبت به محلول آب 2 درصـد ماینوکسـیدیل یعنی 22/393 برابر شده است، به نظر می‌رسد که افزایش قابل ملاحظـه میـزان Dapp در لوسـیون بـازار ($1/35cm^2/h$) به دلیل ترکیب درصـد احتمـالی حـلال فـراورده بـدلیل ترکیب هیدرو الکلی می‌باشد. الکل و احتمـالا پـروپیلن گلایکول موجود در لوسیون باعث افـزایش میـزان D_{app} شـده اسـت، توزیع‌پـذیری و انتشـار دو فـاکتور تعیـین کننده، برای عبور دارو از پوست می‌باشند. سیستم حلال مورد نظر باعث افزایش میـزان توزیـع ماینوکسـیدیل در بافت شاخی و افزایش D_{app} می‌شود.

نتایج نشان می‌دهد که تاثیر ساختار میکـرو امولسـیونی تاثیر بیش‌تری بر میزان فلاکـس و ضـریب عبورپـذیری (P) داشته است که این امر عمدتا بـه دلیـل افـزایش فـاز روغنـی و میـزان سـورفکتانت فرمولاسـیون مـی‌باشـد، افزایش میـزان فلاکـس و P در میکـرو امولسـیون‌هـا بـه احتمال زیاد به‌دلیل مایل شدن ماتریکس لیپیدی یا از بین رفتن ساختار لیپیدی بافت شاخی توسط اولئیک اسـید و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

سیستم سورفکتانتی فرمولاسیون می‌باشد. رابطه بین متغیرهای مستقل و میزان سرعت عبور در حالت تعادل (J_{ss}) در نمونه‌های حاوی دارو مورد بررسی قرار گرفت و آنالیز نشان می‌دهد رابطه بین Jss با نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت، درصد روغن، درصد آب و ثابت معادله معنی‌دار نمی‌باشد. پس هیچ‌کدام از پارامترهای فوق هیچ اثری بر میزان J_{SS} ندارند. رابطه بین زمان کمون و متغیرهای مستقل در میکروامولسیون‌های دارویی شخص کرد ارتباط زمان کمون با نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت، درصد آب، ثابت معادله و درصد روغن ارتباط معنی‌دار ندارد. هم‌چنین براساس آنالیز رگرسیون رابطه اجزای میکروامولسیون‌های حاوی دارو مشخص کرد که تداخل بین آب و روغن، تداخل بین روغن و سورفکتانت به کوسورفکتانت و تداخل بین آب و سورفکتانت به کوسورفکتانت دارای اثر معنی‌داری بر T_{lag} می‌باشد.

با آنالیز رابطه بین متغیرهای مستقل و D_{app} در میکروامولسیون‌های حاوی دارو مشخص شد ارتباط D_{app} با نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت معنادار نیست، اما با درصد آب معنی‌دار می باشد، به‌طوری که D با افزایش درصد آب افزایش می‌یابد. روابط به‌دست آمده از آنالیز متغیرهای مستقل و پارامتر P نشان می‌دهد رابطه بین P با نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت و با درصد روغن ارتباط معنا داری ندارد اما با ثابت معادله رابطه معناداری دارد، پس با تغییر در مقدار سایر اجزا می‌تواند مقدار P را تغییر داد. هم‌چنین براساس آنالیز رگرسیون رابطه بین اجزای میکروامولسیون‌های حاوی دارو و P مشخص شد که تداخل بین آب و روغن و تداخل بین روغن و سورفکتانت به کوسورفکتانت و تداخل بین آب و سورفکتانت به کوسورفکتانت و تداخل بین آب و روغن و سورفکتانت به کوسورفکتانت دارای اثر معنی‌داری بر P می‌باشد. مهم‌ترین و معنی‌دارترین تداخل بین P و متغیرهای مستقل تداخل بین درصد روغن و نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت می‌باشد، به‌طوری که در سطح بالا با افزایش نسبت سورفکتانت به کوسورفکتانت از 2 به 3 میزان P افزایش یافته است. رابطه بین پارامترهای عبورپذیری از پوست و متغیرهای مستقل نشان داده است که پارامترهای T_{Lag} و J_{ss} با متغیرهای مستقل در محدوده مورد مطالعه، معنی‌دار نمی‌باشد.

رابطه بین متغیرهای مستقل و ضریب انتشار ظاهری نشان می‌دهد که این پارامتر (D_{app})، درصد آب رابطه معنی‌داری داشته، به‌طوری‌که با افزایش درصد آب میزان D_{app} افزایش می‌یابد.

نتایج نشان داده است که 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 8 با بیش‌ترین میزان سرعت عبور دارو (J_{ss})، (5/157) برابر بیش‌تر نسبت به گروه کنترل مناسب‌ترین فرمولاسیون جهت عبورپذیری از پوست رت می‌باشد. سرعت عبور در حالت تعادل تمامی فرمول‌ها نسبت به کنترل اشباع دارو بیش‌تر می‌باشند. اجزای موجود در میکروامولسیون‌ها از طریق اثر بر روی لایه شاخی پوست باعث افزایش میزان عبور ماینوکسیدیل از پوست می‌شوند. اولییک اسید موجود در فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی از طریق اختلال در لیپیدهای لایه شاخی باعث افزایش عبور بسیاری از داروها می‌شود. اسید اولییک از طریق تداخل با زنجیره‌های لیپیدی سرامیدهای لایه شاخی باعث مایع شدن این لیپیدها می‌شود. اسید اولییک باعث افزایش عبور بسیاری از داروها مانند ویتامین ب12 (9)، ناپروکسن(18)، اوکس کاربازپین(19)، لیدوکایین و کتوتیفن(20) و آداپالن(21) شده است.

ترانسکوتول پی موجود در فرمولاسیون میکروامولسیون‌های ترکیبی است که با آب و حلال‌های غیر قطبی قابل امتزاج می‌باشد و باعث افزایش انحلال داروهای آب دوست و آب‌گریز می‌شود. این ترکیب باعث افزایش نفوذ دارو به‌داخل پوست با کشیدن و انتشار دارو

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

به داخل پوست (pull effect) می‌شود(1). قبلا هم این مکانیسم در رابطه با ماینوکسیدیل به اثبات رسیده بود(22).

توین 80 و اسپن 20 موجود در فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی ماینوکسیدیل از طریق دناتوره کردن پروتیین‌های موجود درلایه شاخی، اختلال در لیپیدهای بین سلولی لایه شاخی و اختلال در لایه لیپیدی اپیدرم باعث افزایش عبور ماینوکسیدیل از پوست می‌شوند. اثر سورفکتانت‌ها بر افزایش عبور پوستی بسیاری از داروها مانند ناپروکسن(18) و نالوکسان و دیازپام و دیلتیازم(20) و آملودیپین(22) شده است.

پروپیلن گلیکول موجود در فرمولاسیون‌های میکروامولسیونی ماینوکسیدیل به عنوان کوسورفکتانت و کمک حلال می‌باشد که باعث کمک به‌عبور داروها عمدتا از طریق بهبود توزیع‌پذیری داروها درلایه شاخی از پوست می‌شود(21). اثر پروپیلن گلیکول بر روی عبور داروهایی مانند ویتامین ب 12 (9)و ناپروکسن(18) پیش تر به اثبات رسیده است.

مطالعه حاضر نشان داد که هر تغییری در محتوا و ترکیب میکروامولسیون‌ها می‌تواند ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و پارامترهای نفوذپذیری دارو را از فرمولاسیون‌های میکروامولسیون در هنگام نفوذ در پوست موش صحرایی را تغییر دهد. تهیه میکروامولسیون‌های حاوی ماینوکسیدیل می‌تواند ویژگی‌های موضعی دارو را بهبود بخشد و دارورسانی پوستی را بهینه نماید.

References

1. Sakr FM, Gado AM, Mohammed HR, Adam ANI. Preparation and evaluation of a multimodal minoxidil microemulsion versus minoxidil alone in the treatment of androgenic alopecia of mixed etiology: a pilot study. Drug Des Devel Ther 2013; 7: 413-423.
2. Salimi A, Moghimipour E, Kashani S, Soleymani SM. The Effect of Various Vehicles on the In Vitro Skin Permeability of Minoxidil. J Kermanshah Univ Med Sci 2022; 26(3): e128920 (Persian).
3. Buhl AE, Waldon DJ, Baker CA, Johnson GA. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. J Invest Dermatol 1990; 95(5): 553-557.
4. Weiss VC, West DP, Fu TS, Robinson LA, Cook B, Cohen RL, et al. Alopecia areata treated with topical minoxidil. Arch Dermatol 1984; 120(4): 457-463.
5. Salimi A, Mohammad Soleymani S, Moghimipour E, Mombeyni A. Tadalafil Transdermal Drug Delivery Using Microemulsion Formulation in Laboratory Model. J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32(216): 34-48 (Persian).
6. 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).
7. Shah P, Swarnkar D, Parikh R. Development and characterization of microemulsion containing antihypertensive agent using factorial design. J Pharm Bioallied Sci 2012; 4(Suppl 1): S69-S70.
8. Salimi A, Moghimipour E, Tavakolbekhoda N. Transdermal delivery of celecoxib through rat skin from various microemulsions. Int Res J Pharm App Sci 2013; 3(4): 173-181.
9. Salimi A, Zadeh BSM, Moghimipour E. Preparation and characterization of cyanocobalamin (Vit B12) microemulsion properties and structure for topical and transdermal application. Iran J Basic Med Sci 2013; 16(7): 865-872 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

10. 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.
11. Soleymani SM, Salimi A. Enhancement of dermal delivery of finasteride using microemulsion systems. Adv Pharm Bull 2019; 9(4): 584-592.
12. Mueller B, Mueller R. Particle size distributions and particle size alterations in microemulsions. J Pharm Sci 1984; 73(7): 919-922.
13. Benigni M, Pescina S, Grimaudo MA, Padula C, Santi P, Nicoli S. Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery. Int J Pharm 2018; 545(1-2): 197-205.
14. Shukla T, Upmanyu N, Agrawal M, Saraf S, Saraf S, Alexander A. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. Biomed Pharmacother 2018; 108: 1477-1494.
15. Kamath H, Sivakumar A. Microemulsion based formulation as drug delivery system for gliclazide. Int J Pharm Edu Res 2017; 51(4S): 571-579.
16. Špaglová M, Čuchorová M, Čierna M, Poništ S, Bauerová K. Microemulsions as solubilizers and penetration enhancers for minoxidil release from gels. Gels 2021; 7(1): 26.
17. Sunitha S, Jitendra W, Sujatha D, Santhosh Kumar M. Design and evaluation of hydrogel-thickened microemulsion for topical delivery of minoxidil. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 9(4): 1-14 (Persian).
18. Salimi A, Hedayatipour N, Moghimipour E. The effect of various vehicles on the naproxen permeability through rat skin: a mechanistic study by DSC and FT-IR techniques. Adv Pharm Bull 2016; 6(1): 9-16.
19. Virani A, Puri V, Mohd H, Michniak-Kohn B. Effect of Penetration Enhancers on Transdermal Delivery of Oxcarbazepine, an Antiepileptic Drug Using Microemulsions. Pharmaceutics 2023; 15(1): 183.
20. 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.
21. Salimi A, Emam M, Mohammad Soleymani S. Increase adapalene delivery using chemical and herbal enhancers. J Cosmet Dermatol 2021; 20(9): 3011-3017.
22. Som I, Bhatia K, Yasir M. Status of surfactants as penetration enhancers in transdermal drug delivery. J Pharm Bioallied Sci 2012; 4(1): 2-9.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]