



صياغة و استمثال عقار الفاردينافيل في صورة أقراص مقبولة الطعم سريعة التففت بالفم

هيثم أحمد عبيد القمي

كجزء متمم للحصول على درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية
(صيدلانيات)

تحت إشراف

أ.د / خالد محمد الصي

د/ أسامة عبد الحكيم

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة- المملكة العربية السعودية

رجب ١٤٤٠ هـ - أبريل ٢٠١٩ م

صياغة و استمثال عقار الفاردينافيل في صورة أقراص مقبولة

الطعم سريعة التفنت بالفم

هيثم أحمد عبيد القثمي

الملخص العربي

يعتبر عقار الفاردينافيل من العقاقير التي تستخدم في علاج المرضى الذين يعانون من مشاكل في الانتصاب وذلك عن طريق تثبيط إنزيم الفوسفودايستيراز النوع الخامس (PDE5) مما يؤدي إلى توسع العضلة الملساء، وبالتالي جريان الدم للعضو الجنسي و الذي بدوره يؤدي إلى حدوث انتصاب. وبالرغم من ذلك عقار الفاردينافيل يعاني من صعوبات في صياغته في بعض الأشكال الصيدلانية التقليدية نظرا لقلّة ذوبانه في الأوساط المائية مما يعوق امتصاصه من الأمعاء الدقيقة. وكذلك يعاني من المرور الأول للتمثيل الغذائي عن طريق الكبد مما يؤدي الى انخفاض الإتاحة الحيوية للعقار الى ١٥%. هذا بالإضافة الى طعمه الغير مستساغ مما يفقد طريقة تناول الاقراص عن طريق الفم من مميزاتها المعروفة بالمقارنة بالطرق الأخرى. و لتجاوز هذه المشاكل, كان الهدف من هذا العمل التحكم بالطعم الغير مستساغ و تحسين الذوبان و الإتاحة الحيوية للعقار وذلك عن طريق دمج مع عقادات البيتا سيكلوديكترين و صياغته في أقراص سريعة التفنت بالفم.

لتحسين ذوبانية العقار تم دمج مع عقادات البيتا سيكلوديكترين بنسب مختلفة وكانت النسبة ١:٢ أفضلها تأثيراً على زيادة الذوبانية. وفي دراسات ما قبل الصياغة تم اختبار مدى توافق

العقار مع السواغات المضافة لتحضير الأقراص باستخدام التأثير الأشعاعي FTIR و وجد أن هناك توافق بين المخطوطات المختلفة و العقار.

من أجل دراسة العوامل الفعالة المؤثرة في صفات و خواص أقراص الفاردينافيل القابلة للتفتت بالفم تم استخدام تصميم بوكس بينكن لدراسة تأثير العوامل المختلفة للوصول الى زمن تفتت قليل ودرجة صلابة مناسبة. لذلك تم إعداد خمسة عشر صيغة من العقار في صورة أقراص قابلة للتفتت بواسطة طريقة الكبس المباشر ثم اختبارها لمعرفة لتقييم جودتها و الوصول إلى التركيز الأمثل. و كانت نتائج التقييم مرضية فيما يتعلق بالصلابة و زمن التفتت و مقدار التفتت وسمك الأقراص.

وتم عمل اختبار للصيغة المثلى من أقراص الفاردينافيل لتقييم طعم الأقراص و زمن التفتت على متطوعين وتم ذلك عن طريق تناول جرعة من الدواء عن طريق الفم ، و قد أظهر التقييم تحسن في الطعم و سرعة في تفتت الأقراص.

وأخيراً تم مقارنة الصيغة المثلى من أقراص الفاردينافيل مع الأقراص المتداولة في السوق و ذلك عن طريق تناول جرعة من الدواء عن طريق الفم إلى متطوعين بشرأصحاء. و قد أظهر الاختبار على المتطوعين المشاركين في التجربة زيادة جوهريّة في أعلى تركيز للعقار في الدم بالمقارنة مع الأقراص المتداولة بالسوق لنفس العقار مما يدل على تحسين امتصاص الفاردينافيل عن طريق الفم مما يؤدي إلى الإسراع في بدء تأثيره و الذي يفضله المرضى الذين يعانون من مشاكل التي تتعلق بضعف الانتصاب.



Development and optimization of taste masked vardenafil oral disintegrating tablets

By

Hytham Ahmed Obaid Al-Gethmy

**A thesis submitted for the requirements of master's degree in Pharmaceutical
Sciences (Pharmaceutics)**

**Supervised By
Prof. Dr. Khalid Mohamed El-Say
Dr. Osama Abdelhakim Ahmed**

**FACULTY OF PHARMACY
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA**

Rajab 1440 – April 2019

Development and optimization of taste masked vardenafil oral disintegrating tablets

Hytham A. Al-Gethmy

ABSTRACT

Vardenafil (VRD) is used for the treatment of erectile dysfunction. Because of the poor aqueous solubility of VRD as well as the considerable first-pass metabolism, the absolute bioavailability of VRD does not exceed 15%. So the aim of this study was to increase the solubility, hasten the onset of action, and mask the unpleasant taste of VRD by using β -cyclodextrin as complexing agent. And then formulate the VRD inclusion complex as oral disintegrating tablets (ODTs). The compatibility of VRD with the excipients has been studied by utilizing Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). Moreover, the complexation of VRD with β -cyclodextrin in various ratios and the solubility of VRD in the resulting complexes have been studied. A Box-Behnken design was utilized to investigate the influence of formulation variables on the prepared tablet properties and to improve the preparation conditions. The optimized VRD-ODTs were compared with the marketed VRD tablets utilizing the relative pharmacokinetic parameters. The solubility of VRD was improved after using β -cyclodextrin as complexing agent at 1:2 of drug: β -cyclodextrin ratio from 0.13 to 13.7 mg/ml. The formulated VRD-ODTs exhibit satisfying results including tablet hardness which ranged from 36.46 to 65.86 N and disintegration time which ranged from 36.33 to 97.67 seconds. In addition, *in vivo* taste masking and disintegration time showed improved results. Where the scores of taste masking equal or less than 1 which indicate the formulation has acceptable taste and the

disintegration time has a mean result 62.33 seconds. The pharmacokinetic results for the optimized VRD-ODTs exhibit a significant, $p < 0.05$, improvement in the maximum plasma concentration (C_{\max}) from 12.2 to 18.2 ng/ml and reduction in the time needed to reach maximum plasma concentration (T_{\max}) from 2.0 to 1.0 h when compared with the marketed tablets. Finally, the optimized VRD-ODTs exhibited increased oral absorption of VRD, subsequent decreasing the time of onset of clinical effect and masking the unpleasant taste, which is favored for erectile dysfunction patients.