

Arabic Summary



تطوير و استمثال أقراص **السائل صلبه** تحتوي على عقاري تادالافيل
و دابوكستين كعلاج تكاملي للضعف الجنسي لدى الرجال

فايز عمير سفر العتيبي

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

تحت إشراف

أ.د / خالد محمد محمد الصي

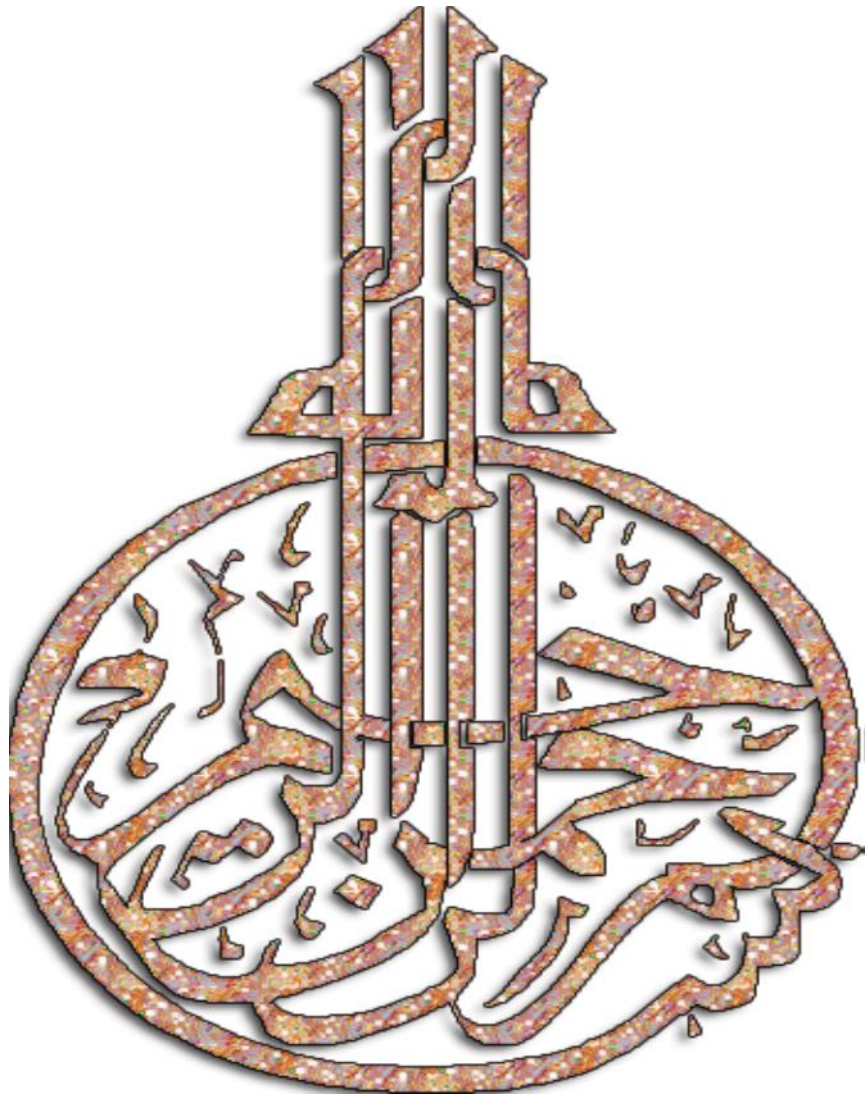
د/ بدر مبارك الجعيد

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

٢٠٢٠م - ١٤٤١هـ



تطوير و استمثال أقراص **السائل صلبه** تحتوي على عقاري تادالافيل
و دابوكستين كعلاج تكاملي للضعف الجنسي لدى الرجال

فايز عمير سفر العتيبي

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

تحت إشراف

أ.د / خالد محمد محمد الصبي

د/ بدر مبارك الجعيد

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

٢٠٢٠م - ١٤٤١هـ

تطوير و استمثال أقراص **السائل صلبه** تحتوى على عقارى تادالافيل و دابوكستين كعلاج تكاملى للضعف الجنسى لدى الرجال

فايز عمير سفر العتيبي

المستخلص

تقنية الأقراص **السائل صلبه** هي طريقة واعدة تسهم في تحسين معدل انطلاق الأدوية. و تستخدم هذه التقنية في تحويل السائل إلى مسحوق جاف قابل للكبس و غير ملتصق وله حرية التدفق عن طريق الخلط مع سواغات مناسبة تعرف باسم المواد الحاملة مثل السليلوز و مواد الطلاء مثل السيليكا. كما أنها تعزز خصائص الإنطلاق وبالتالي التوافر الحيوى للأدوية شحيحة الذوبان في الماء نتيجة للارتفاع الملحوظ في خصائص الترتيب و مساحة سطح الدواء المتاحة للذوبان. و تهدف هذه الدراسة الى تحسين قابلية ذوبان عقارى التادالافيل و الدابوكستين و تعزيز قابلية تدفق مزيج المسحوق مما يؤدي إلى الكبس في الأقراص **السائل صلبه**. و لتحقيق هذا الهدف تم دراسة قابلية ذوبان العقارين في مذيبات مختلفة غير متطايرة. كانت المذيبات المستخدمة هي الجليسرين و البولي إيثيلين جليكول 200 و 400 و سبان 80 و توين 80 و كوليפור و لابراسول و الماء المقطر. تم تقييم القدرة القابضة للناقل و مواد الطلاء. و تمت دراسة قابلية تدفق خليط المسحوق من خلال زاوية الاستراحة و نسبة هاسنر و مؤشر كار. أظهرت النتائج أن التادالافيل يتم ذوبانه بدرجة عالية في بولى اثيلين جليكول ٢٠٠ بينما يتم ذوبان الدابوكستين بشكل كبير في لابراسول. أظهر مزيج المسحوق قدرة احتجاز مناسبة و لديه قابلية تدفق جيدة خاصة بعد إضافة مسحوق السيليكا.

تصميم الدراسة:

تم تحضير العديد من الصياغات للأقراص **السائل صلبه** التي تحتوى على ٥ مجم و ٣٠ مجم من عقارى التادالافيل و الدابوكستين على التوالي و بنسب متفاوتة من الحامل إلى الغلاف (أي قيم R مختلفة ، تتراوح من ٥ إلى ١٥). تم استخدام الأفيسيل بى اتش ١٠١ و السيليكا كمسوغات للأقراص ، و تم استخدام البولي إيثيلين جليكول 200 و لابراسول كسائل غير متطاير لتحضير الصياغات المختلفة . تم استخدام تصميم بوكس بينكن لدراسة و تحسين عوامل الصياغة

التي تؤثر على سمات الجودة وسلوك الانطلاق من المستحضرات **السائل صلبه**. كما تم اجراء تقييم الاقراص المحضرة من عدة جوانب مثل الهشاشة ، والصلابة ، وتجانس المحتوى الدوائى و الوزن والانطلاق المختبرى لكلا العقارين. وظهرت نتائج ما بعد الكبس للاقراص المحضرة لتكون ضمن الحدود المسموح بها فى دستور الادوية .

النتائج:

- ١- حققت الصيغة المثلى للاقراص **السائل صلبه** الصلابة المرغوبة ووقت التفكك وكفاءة الذوبان لكل من العقارين في غضون ٦٠ دقيقة.
- ٢- تمت زيادة التوافر الحيوي النسبي لعقار التادالافيل و اتضح هذا الامر من قصر الوقت المطلوب للوصول إلى أقصى تركيز للعقار فى الدم . توضح هذه النتيجة أن البداية كانت سريعة بما فيه الكفاية.
- ٣- وحققت المدة و مستوى التركيز المناسب للتغلب على العجز الجنسي لدى الذكور.
- ٤- كما أشارت الدراسة السريرية للحركية الدوائية إلى أن الحد الأقصى لتركيز العقار فى الدم (Cmax) كان ١٢٢,٦١ نانوغرام / مل في غضون ساعتين (tmax) مقارنة بالاقراص التى يتم تداولها فى الاسواق و التى تصل إلى ٩١,٧٢ نانوغرام / مل بعد ٣ ساعات.
- ٥- كما أشارت هذه النتائج إلى أن الاقراص **السائل صلبه** بلغت أقصى تركيز للعقار فى البلازما بشكل أسرع من الاقراص التى يتم تسويقها.
- ٦- و حققت الاقراص **السائل صلبه** الصيغة المثلى لهذا التركيز بعد ساعة واحدة فقط والتي كشفت الى أن الاقراص **السائل صلبه** قد حسنت معدل ومدى امتصاص التادالافيل مقارنة بالاقراص الذى يتم تداولها فى الاسواق.

٧- أظهرت الأقراص **السانل صلبه** أعلى مساحة ما تحت المنحنى بالمقارنة مع الأقراص المسوقة في متطوعين بشريين مما يعنى تحسناً ملحوظاً في التوافر الحيوي للعقار بعد تناوله عن طريق الفم بسبب تحسن في قابلية الذوبان وبالتالي تسريع امتصاصه.

الاستنتاج :

يمكن أن تكون تقنية الأقراص **السانل صلبه** بديلاً واعداً لصياغة العقاقير شحيحة الذوبان في الماء في أقراص سريعة الانطلاق .

**Development and Optimization of Liquisolid Tablets Containing
Tadalafil and Dapoxetine as a Combined Therapy for
Male Sexual Dysfunction**

By

Fayez Omeir Alotaibi

Abstract

Liquisolid technique is a promising technique that contributes to improving the dissolution rate of drugs. Liquisolid technique used to convert a liquid into simply compressible, non-adherent and free-flowing dry powder by mixing with chosen appropriate excipients known as carrier material such as cellulose, starch, or lactose and coating material such as silica powder. Liquisolid technique contributes to enhancing the drug release properties hence bioavailability of poorly soluble drugs as a result of observed increase of wetting characteristics and drug surface area available for dissolution.

The aim of this study is to improve the solubility of tadalafil (TDL) and dapoxetine (DPX) and enhance the flowability of the powder blend leading to compression in liquisolid tablets. To achieve our aim, the solubility of TDL and DPX was investigated in different nonvolatile solvents. The solvents used were glycerin, polyethylene glycol (PEG) 200, PEG 400, Span 80, Tween 80, Kolliphore, Labrosal, and distilled water. The holding capacity of the carrier and coating materials was evaluated. Finally, the flowability of the powder mixture was studied by the angle of

repose, Hausner ratio and Carr's index methods. The results displayed that TDL is solubilized highly in PEG 200 whereas DPX is highly solubilized in Labrasol. The powder blend showed suitable holding capacity and had a good flowability especially after the addition of silica powder.

Several formulations of LSTs having 5 mg and 30 mg of TDL and DPX, respectively and with varying ratios of the carrier to coat (i.e., different R values, ranging from 5 to 15) were prepared. Avicel PH 101 and fumed silica were used as a carrier and coat material, respectively, and PEG 200 and Labrasol were used as a nonvolatile liquid to prepare the liquisolid formulations. Box Behnken design was utilized to study and optimize the formulation factors that affect quality attributes and the dissolution behavior of the liquisolid formulations. The post-compression parameters like friability, hardness, drug content, weight uniformity and in vitro drug release were carried out. The values of post-compression parameters for the prepared tablets were found to be within compendia limits. The liquisolid tablets of TDL and DPX revealed a much higher dissolution rate. The optimized combination of independent factors verified the desired hardness, disintegration time, and dissolution efficiency for both TDL and DPX.

This outcome confirmed the reliability of the optimization procedure with regard to shortening the disintegration time, increasing the hardness of the LSTs to fulfil Pharmacopeial requirements and enhancing the dissolution efficiency of TDL and DPX within 60 minutes. The relative bioavailability of TDL was increased with rapid onset of action as reflected by the shorter time required to reach the maximum plasma concentration. This result demonstrates that the onset was rapid enough, and the duration and the concentration achieved a level suitable to overcome male sexual dysfunction. The pharmacokinetic parameters of the clinical study indicated that the

maximum plasma concentration (C_{\max}) of TDL in LSTs was 122.61 ng/ml within 2 h (t_{\max}) compared to the marketed tablets which reach to 91.72 ng/ml after 3 h. These findings indicated that the LST reached the maximum plasma concentration faster than the marketed tablet and consequently produced the rapid onset of therapeutic action. The optimized LS formulation achieved this C_{\max} of the marketed tablet after only 1 h which revealed that LS formulation improved the rate and extent of TDL absorption compared to the marketed tablet. Also, LST was showed higher AUC in comparison to the marketed tablets. By comparing the relative bioavailability and the pharmacokinetic parameters of the optimized LSTs with the marketed tablets in healthy human volunteers displayed significant improvement in the drug bioavailability after oral administration due to the improvement of drug solubility and subsequently accelerating its absorption. So, the liquisolid technique can be a promising alternative for the formulation of water-insoluble drugs into rapid release tablets.