

تصميم وتقييم مضغوطات مص لتادالافيل

Design and Evaluation of Tadalafil Compered Lozenges

عيسى السلوم و فادي عبد المسيح

Al Salloum I. and Abd Al Massih F.

كلية الصيدلة، جامعة الحواش الخاصة، سورية

Faculty of Pharmacy, Hwash University, Syria

المخلص Abstract

الهدف من هذه الدراسة هو تصميم وتحضير مضغوطات مص لتادالافيل وتقييمها، لعدم وجود التادالافيل بشكل مضغوطات مص. هذه المضغوطات المحضرة تذوب ببطء في الفم وتحرر مكوناتها ليمتص جزء منها عبر الأغشية الفموية، بسبب غزارة الأوعية الدموية المبطننة لتجويف الفم واللسان. ويسهل اللعاب ذوبان المواد الفعالة وتحررها من الشكل الصيدلاني. يُستقلب التادالافيل في الكبد بواسطة CYP3A4 إلى مستقلب الكاتيكول. لذلك يعطي هذا الشكل الجرعي بداية سريعة للتأثير، بتجنب التأثير الكبدي الأول على النسبة الممتصة من المادة الفعالة عن هذا الطريق، مما يؤدي إلى زيادة التوافر الحيوي للتادالافيل. يملك تادالافيل تأثيراً خافضاً لضغط الدم، وتأثيراً مرخياً لخلايا العضلات الملساء الوعائية الرئوية، وموسعاً للأوعية الدموية في السرير الوعائي الرئوي، ويزيد تدفق الدم في الأنسجة الكهفية في القضيب فينتج الانتصاب. لذلك يستعمل التادالافيل بشكل كبير لعلاج ضعف الانتصاب.

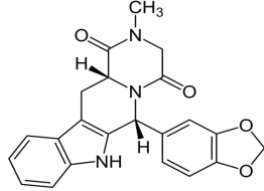
حُضرت مضغوطات المص بالتحثير الرطب باستخدام السكروز، مانيتول، السوربيتول، اللاكتوز ديكستروز والعوامل الرابطة: بولي فنيل بيرلدون PVP والصبغ العربي Acacia gum وهيدركسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC. وجرى في هذه الدراسة، مراقبة مضغوطات المص المحضرة وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي USP 39-NF34: القساوة، التفتت، المقايسة، تجانس المحتوى، ومعدل الانحلال. جرى إخضاع التركيبات ذات المواصفات النموذجية لدراسات الثبات وفقاً لإرشادات ICH Q1A. ووجد أن أغلب الصيغ المحضرة مطابقة للمواصفات الدستورية وثابتة أثناء الحفظ ومقبولة من قبل المتطوعين ومفضلة عن المضغوطات التقليدية.

The aim of this study was to design, prepare and evaluate compressed lozenges of Tadalafil, because the existing market product of Tadalafil is not available in the form of lozenge. These tablets dissolve slowly in the mouth and release their ingredients for buccal cavity membrane absorption of part of it, due to the abundance of blood vessels lining the oral cavity and tongue. The saliva facilitates the melting of active substances and releasing them from the pharmaceutical form. Tadalafil is metabolised in the liver by CYP3A4 to the catechol metabolite. This dosage form gives a quick start of the effect, by avoiding the first hepatic effect on the absorbed ratio of the active substance on this path, thus increasing bioavailability. -

Tadalafil has decreases in blood pressure, and relaxation of pulmonary vascular smooth muscle cell, and vasodilatation of the pulmonary vascular bed, increasing blood flow in the cavernous tissues of the penis and producing an erection. Tadalafil used for the treatment of erectile dysfunction.

The compressed lozenges were prepared by wet granulation using sucrose, manitol, sorbitol, lactose, dextrose PVP, HPMC. In this study, the prepared compressed lozenges

were controlled according to USP 39-NF34: hardness, disintegration, assay, content uniformity, and dissolution rate. The optimized Tadalafil formulation were subjected to stability studies, according to ICH Q1A guidelines. It found that most of prepared formulations conform to the pharmacopeia requirements: stable during storage, acceptable by the volunteers and preferred over traditional tablets.



الشكل 1: صيغة التادالافيل.

التادالافيل مثبط نوعي قوي للفسفوديستراز 5 (PDE5) phosphodiesterase 5، الإنزيم المسؤول عن تدرج الفسفوغوانيديدين الحلقي وحيد الفسفور (cGMP)، إن تثبيط (PDE5) بواسطة التادالافيل يزيد تركيز (cGMP)، فينتج عن ذلك استرخاء خلايا العضلات الملساء في الأوعية الدموية الرئوية وفي الأوعية الدموية، لذا يستعمل كخافض للضغط (8)، كما يؤدي بدوره أيضاً إلى زيادة تدفق الدم في الأنسجة الكهفية في القضيب فينج الانتصاب، لذلك يستعمل في معالجة خلل الانتصاب الوظيفي، كما يستعمل مع الفيناسترايد في حالات تضخم البروستات. يُستقلب التادالافيل في الكبد بإنزيم تدعى hepatic CYP3A 4 (10-12). اعتمد التادالافيل رسمياً في المعالجة عام 2000 ثم وافقت عليه إدارة الأغذية والعقاقير FDA في عام 2003. ودوره واضح لعلاج ضعف الانتصاب erectile dysfunction ومعالجة ضغط الدم الرئوي وارتفاع ضغط الدم المعتدل. يعد التادالافيل بالمقارنة مع مثبطات PDE5 الأخرى كالسيلدينافيل وفيردينافيل الأكثر فعالية وأكثر انتقائية من مثبطات PDE5 الأخرى (13-15).

يمتلك التادالافيل نافذة علاجية طويلة نسبياً مدتها 36 ساعة (مدة طويلة من العمل) بالمقارنة مع السلدينافيل، اكتسب التادالافيل قبولاً سريرياً واسع النطاق لعلاج ضعف الانتصاب حتى في الحالات التي يصعب علاجها، ومع ذلك، يُصنّف Tadalafil، ذو القابلية المنخفضة للذوبان والنفاذية العالية، كعقار من الدرجة الثانية ضمن نظام تصنيف المستحضرات الصيدلانية البيولوجية FDA وذوبنه الرديء في الجهاز

المقدمة Introduction

يعد تناول الأدوية عن الطريق الفموي oral route أكثر الطرق طبيعية وأبسطها لإدخال الأدوية والأكثر شيوعاً وقبولاً من قبل المرضى، بسبب سهولته إذ يجري تناول الأدوية ذاتياً دون الحاجة إلى تدابير خاصة. ويعطي الطريق الفموي تأثيراً جهازياً systemic effect أو موضعياً local، فالتأثير العام يحدث بعد تناول الدواء عن طريق الفم وذوبانه في المعدة أو الأمعاء ويجري الامتصاص عن طريق القناة الهضمية، والذي يدعى الطريق الهضمي gastro intestinal tract's (1-3). كما يمكن أن يتم امتصاص الادوية المتناولة عن طريق جوف الفم absorption oral والأغشية الفموية بسبب غزارة الأوعية الدموية highly vascular المبطننة لتجويف الفم buccal cavity وتحت اللسان tongue وعن طريق الثلم الشدقي المتكون من الشفة واللثة أو الحنك واللثة كالمضغوطات الشدقية buccal tablets ومضغوطات تحت اللسان sublingual absorption ومضغوطات المص lozenges tablet. ويسهل اللعاب ذوبان المواد الفعالة وتحررها من الشكل الصيدلاني ويسرع امتصاصها. بعد الامتصاص السريع للأدوية عن طريق جوف الفم تحدث بداية سريعة لفعالها quick onset of action ويجري تجنب تأثير العصارات الهضمية المخربة لبعض الأدوية، كما يتجنب المرور الكبدي الأول avoiding the first pass effect فيزيد من التوافر الحيوي وينقص الجرعة الدوائية المتناولة اللازمة للتأثير المطلوب (4-6). أكتشف تادالافيل Tadalafil عام 2000 وهو مسحوق أبيض عديم الذوبان بالماء عملياً وقليل الذوبان بالميثانول، وزنه الجزيئي 389.41 (الشكل 1)، صيغته المجمل empirical formula

$C_{22}H_{19}N_3O_4$ وصيغته المنشورة (7) USP 39; 2016:

Pyrazino [1';2';:1,6] pyrido [3,4-b] indole-1,4 dione,6-(1,3-benzodioxol-5- yl) 2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)-.

الهضمي أدى إلى التوافر الحيوي المتغير لمستحضراته الصيدلانية، لذلك وجدنا كثير من الدراسات المنشورة لزيادة ذوبانه بتحضير مضغوطات سريعة التفتت أو مضغوطات تتفتت بالغم (16-21).

أقراص المص Lozenges هي مستحضرات صلبة تحوي مادة فعالة أو أكثر مع مواد منكهة ومحلية، تهدف الى تحرير المادة الفعالة ببطء في الفم، ويكون تأثيرها موضعياً أو جهازياً. تُحضر الأقراص بالقالب وتحتوي جيلاتين، سكر، صمغ عربي؛ أو تحضر بالضغط للحصول على مضغوطات تذوب أو تتفكك ببطء في الفم للتأثير الفموي الموضعي لمعالجة آفات فموية (لوزتين، بلعوم) فتحوي مضادات جراثيم مطهرات مضادات سعال مزيلات احتقان. وقد استخدمت مضغوطات المص lozenges tablets للتأثير العام لعدد من المواد الفعالة لزيادة التوافر الحيوي، بسبب الجزء الممتص من العقار عن طريق الأغشية الفموية، لأن زمن ذوبان مضغوطات المص في الفم حوالي 30 دقيقة، مما يضمن امتصاص جزء منها في الفم ويمتص باقي الجرعة عن طريق الأنبوب الهضمي؛ فيستعمل عند بعض المرضى والأطفال والحوامل الذين لا يفضلون بلع المضغوطات كالفيتامين ث المسوق في الأسواق العالمية (22-24). وظهر مؤخراً عدد من النشرات الحديثة لدراسة تحضير مضغوطات مص للمواد الفعالة التالية للتأثير العام: Salbutamol, Doxofilin, Curcomin, Nicotin, Itraconazol, Dextrometorphan (25-29).

الهدف هذا البحث هو تحضير مضغوطات مص للتادالافيل كشكل صيدلاني جديد غير موجود سابقاً في السوق الدوائية، لتسهيل قبوله من قبل بعض المرضى الذين لا يرغبون بلع المضغوطات، والاستفادة من سرعة امتصاص جزء منها عن طريق أغشية الفم وتحت اللسان، مما يؤدي لتجنب المرور الكبدية الأول لهذا الجزء الممتص فيزيد من توافره الحيوي.

المواد والطرق Materials and Methods

المواد Materials

تادالافيل من شركة Cipla pharmaceutical، فانيلين من

شركة research-lab fin chen industry بولي فينيل بيرليدون PVP من شركة research-lab Fin chem. صمغ أكاسيا لشركة sino-kemmed trading co; limited لاكتوز، مانيتول، سوربيتول، شمعات المغنيزيم، تالك، من شركة Reserch-lab Fine chem. ستيارات المغنيزيوم، تالك، لشركة Faci industry-Mumbai الإيطالية، كل المذيبات والمواد الكيميائية والكواشف المستخدمة ذات نقاوة تحليلية Analytical Grade.

الطرق Methods

تحضير مضغوطات تادالافيل بتقنية التحثير الرطب

حُضرت حثيرات المضغوطات باستخدام تقنية التحثير الرطب wet granulation method وذلك بطحن السكر ونخلة بمنخل (149microns) 100 mesh، ثم وزنت كمية المواد اللازمة لكل صيغة ونُخلت بمنخل (250 microns) mech= 60). وضعت في عجان أرويكا لمزج المواد المراد تحثيرها: السكاروز مع أحد السكاكر حسب الصيغ (لاكتوز أو مانيتول أو ديكستروز أو سوربيتول) وحمض الليمون والمادة الفعالة (ما يقارب 800 غ من وزن الحثيرات) ومُزجت 15 دقيقة للتجانس ثم حُضرت العامل الرابط الخاص بكل صيغة وأضيف محلول العامل الرابط المطلوب (PMC, PVP, Arabic gum) واستمر العجن مدة 5 دقائق؛ حُثرت الكتلة العينية بإمرارها وهي مبللة وقبل جفافها، من خلال آلة التحثير الهزازة أرويكا ERWEKA wet granulator Type F.G.S. باستخدام منخل أبعاد فتحاته 1 مم (20 mesh=841mm). نُقلت الحثيرات (الحبيبات) إلى رفوف فرن التجفيف وجُففت بالدرجة 60°C لمدة 3 ساعات. تنخل الحثيرات (الحبيبات) السابقة الناتجة بمنخل أبعاد فتحاته 841 مم لمجانسة أبعادها، ثم تضاف المساحيق اللازمة لضغطها (المطعم، ستيارات المغنيزيوم، تالك). تمزج المساحيق باستخدام خلاط المساحيق السبعي لمدة 15 دقيقة ثم تقاس مواصفات الحثيرات وذلك بقياس رطوبتها المتبقية ومقايسة محتواها من المادة الفعالة، تتم عملية ضغط الحثيرات الناتجة بألة ضغط دوارة Cadmach CU-20،

(زمن تفتت، مقياسه المحتوى، نجانس الوزن ...). بإتباع مواصفات دستور الأدوية الأمريكي USP39:2016.

1- مراقبة سماكة المضغوطات Thickness test

قيست سماكة 20 مضغوة بشكل إفرادي باستخدام مقياس ميكرومتر حساسيته 5 ميكرومتر وحُسب المتوسط للعشرين قياس وحُسب الانحراف المعياري. ولقياس السماكة المضغوطات المصنعة أهمية بالغة لأنه ينعكس بشكل مباشر على تفتت المضغوطات وذوبانها وعلى مقاومتها الميكانيكية وعلى حجم العيوب اللازمة لتعبئتها.

2- مراقبة تجانس الوزن Weight variation test

قيس الوزن الافراضي لـ 20 مضغوة بميزان حساسيته 1 مغ، وحدد متوسط الوزن لـ 20 مضغوة، ثم حُسب فرق الوزن الافراضي عن متوسط وزنها، يجب أن يكون هذا الفرق بالوزن، ضمن الحدود الدستورية $\pm 5\%$.

3- مراقبة القساوة Test hardness

استخدم جهاز أرويكا Hardness ERWEKA L 90، حدد متوسط قساوة 20 قرص كغ/سم² وحُسب متوسط القياس للوزن وحُسب الانحراف المعياري.

مزودة بـ 20 مكبس أظارها 12 ملم، مسطحة الوجهين.

صياغ مضغوطات تادالافيل المحضرة

حُضرت مضغوات المص للتادالافيل التالية والمبينة في الجدول 1 باستعمال السكاكر التالية كإمدادات ومحلية للمضغوة: السكاروز Sucrose g 294 كإمداد مشترك مع أحد الإمدادات السكرية المستعملة في مضغوات المص والمضغوات الفموية، مانيتول Manitol، دكستروز Dextrose، لاكتوز Lactose، سوربيتول Sorbitol. واستخدم كعوامل رابطة 35 مغ من بولي فينيل بيرليدون PVP، أو الصمغ العربي acacia game أو 30 مغ من هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC 5CP بسبب لزوجة محاليله المرتفعة وصعوبة التعامل معها للتخثير، واستخدم كمزلاقات: التالك وشمعات المغنيزيوم؛ ومطعم الليمون، وحُضرت المضغوات حسب الخطة المذكورة آنفاً.

تقييم مضغوطات المص المحضرة للتادالافيل Evaluation of compressed tablet lozenge of Tadalafil

جرى تقييم المواصفات الحسية للمضغوات المحضرة، لقبولها من قبل الشخص المُعالج، كالتطعم واللون ولمعان السطح، وقُيِّمت جودتها: سماكتها وقطرها ومراقبة مواصفاتها التكنولوجية

الجدول 1: صياغ المحضرة لمضغوطات تادالافيل.

Ingredient	Formulation code											
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
Tadalafil	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
SLS	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Sucrose	294	294	294	294	294	294	294	294	294	294	294	294
Lactose	300				300				300			
Manitol	-	300				300				300		
Sorbitol	-		300				300				300	
Dextrose	-			300				300				300
Citric acid	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
PVP K 30	35	35	35	35								
HPMC 5 cp	-	-	-	-	30	30	30	30	-	-	-	-
Acacia	-	-	-	-	-	-	-	-	35	35	35	35
Talc	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Mg stearate	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Limon oil	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Total Weight	710	710	710	710	710	710	710	710	710	710	710	710

4- مراقبة الهشاشة Friability test

استخدم مقياس الهشاشة لشركة فارماتست Pharmatest Friability L9. حددت نسبة فقدان الوزن لـ 10 أقراص بسرعة دوران 25 دورة بالدقيقة خلال مدة 4 دقائق (100 دورة) وسجل متوسط ثلاث تجارب لكل قياس.

5- مراقبة زمن التفكك Disintegrating time test

حدد متوسط زمن تفكك الأقراص باستخدام جهاز شركة فارماتست لقياس زمن التفكك للمضغوطات، دون استخدام الأقراص الخاصة بالجهاز Pharmatest disintegrating tester L93 المطابق لمواصفات دستور الأدوية USP39، في دارئة فسفاتية ذات باهاء pH 6.8 ودرجة حرارة 37°C. أجري زمن تفكك 18 مضغوطة وحدد الانحراف المعياري.

6- مقايسة المحتوى من المادة الفعالة Drug Content

استخدم جهاز HPLC استشراب السائل الرفيع الإنجاز في مقايسة تادالافيل كما يلي:

وزنت 5 مضغوطات وحُسب متوسط وزن المضغوطة الواحدة، طُحنت المضغوطات في هاون بورسلين ومُزجت بشكل جيد للتجانس، ثم أخذ وزن مضغوطة واحدة وعوير محتواها وفق الخطة المذكورة لاحقاً، أُعيدت العملية أربع مرات وحُدد الانحراف المعياري.

7- مراقبة سرعة الذوبان Dissolution rate

يُستخدم جهاز USP39 لشركة أرويكا المتضمن ستة حجر للقياس باستخدام المجاديف المخصصة للتحرّك، سرعة دورانها 50 دورة بالدقيقة. توضع في كل حجرة 1000 مل من وسط الذوبان المطلوب دستورياً وبدرجة حرارة 37 ± 0.5 ، يدرس ذوبان ستة أقراص بشكل إفرادي لكل وجبة تحضير، تؤخذ عينات للمقايسة بعد 5-10-15-20-30 دقيقة باستخدام HPLC ويحسب الانحراف المعياري.

8- مراقبة الذوبان dissolution test

تتبع الخطوات السابقة جميعها باستعمال الجهاز السابق وتطبيق جميع الشرط التجريبية لكن نأخذ عينة القياس بعد فترة زمنية قدرها 30 دقيقة فقط.

9- دراسة الثبات المسرع Accelerated stability studies

يجري تخزين الأقراص النموذجية (المضغوطات التي تملك أفضل المواصفات الدستورية المطلوبة بعد وضعها في بليستر PVC/ALu بدرجة حرارة 40°C ورطوبة نسبية 80% RH (80%, T 40) لمدة ثلاثة اشهر (استخدم جهاز T 40 Rumed climatic test cabinet model 1401, Sandburg لضبط درجة الحرارة والرطوبة المطلوبة)، وبدرجة حرارة جو المختبر ambient temperature. وفي نهاية فترة التخزين يقياس محتوى الأقراص من Tadalafil باستخدام HPLC وتُحدد نسبة الرطوبة الممتصة من قبل الأقراص وتدرس أيضاً سرعة ذوبان تادالافيل الأقراص المخزونة ومواصفاتها التكنولوجية.

النتائج والمناقشة Results and Discussion

حُضرت صيغ مضغوطات المص للتادالافيل المبينة في الجدول 1 لتقييمها باستخدام 20 مغ تادالافيل كمادة فعالة مشتركة في كل الصيغ، واستعمال السواغات بالنسب المبينة في الجدول 1، السكاكر كمددات ومحليات، واستعمل كعوامل رابطة: بولي فينيل بيرليدون PVP، والصمغ العربي Acacia game، وهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC 5CP واستعمل كمزلفات: تالك وشمعات المغنيزيوم، ومطعم عطر الليمون؛ وحُضرت المضغوطات حسب الخطة المذكورة آنفاً.

1- مقايسة محتوى المضغوطات من التادالافيل

المعدات Equipments

استخدم في المقايسة جهاز HPLC استشراب السائل الرفيع الإنجاز لشركة Agilent technologies الألمانية، مزود بحاقن آلي auto injector. متحري detector لشركة Agilent، يعمل بأطوال موجات مرئية وفوق بنفسجية UV-Visible. استخدم العمود C8 (mm 250 X mm 4.6)، حمام مائي ومزج يعمل بالأمواف فوق الصوتية Ultra sonic bath للمزج والتخلص من الغازات.

شروط الكروماتوغرافية Chromatographic Conditions

الطور المتحرك: جرى تحضير الطور المتحرك من مزيج من الأسيتونتريل الخاص بـ HPLC 9 أجزاء، ميثانول 61 جزء،

دراسة تصميم وتقييم مضغوطات مص تادالافيل

0.275، 0.3، 0.325 مكغ/مل. حُقن 50 ميكرو لتر من المحاليل المعيارية لكل سلسلة وأُعيد حقن السلاسل المعيارية بشكل متتالي ودون متوسط مساحة القمم (الجدول 2) لثلاثة قياسات متتالية. حُسب الانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي لعينات سلسلة التراكيز المدروسة: 0.175، 0.225، 0.25، 0.275، 0.3، 0.325 مكغ/مل.

يُرسَم الشكل 1 الممثل لهذه التراكيز ويُحسب معامل الانحدار regression coefficient ثم تحدد معادلة الانحدار لهذا الخط المستقيم: $Y = 42299 X + 1072.3 R^2 = 0.9987$.

جرى حساب الانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي لعينات سلسلة التراكيز المدروسة، فوجد بأن الانحراف المعياري النسبي بين 0.00937-0.171224%. ثم حُسب معامل انحدار regression coefficient الخط البياني في الشكل

ماء خاص بـ HPLC 30 جزء، ورشح بمرشحة بعدها 45 ميكرومتر، ثم نزع الغاز بواسطة حمام مائي يعمل بالأموح فوق الصوتية. معدل التدفق (الانسباب) 1 مل/ دقيقة، زمن التدفق 20 دقيقة، درجة الحرارة 25°C، حجم العينة المحقونة 50 ميكرو لتر، طول موجة المتحري 225 نانومتر.

محلول التمديد: محلول من الأسيتونتريل والماء الخاصين بـ HPLC بنسبة 50:50 ح/ح.

تحضير المحلول المعياري: يحضر محلول معياري من تادالافيل بوزن 25 مغ بدقة من المسحوق المعياري ضمن بالون معايير حجمه 100 مل وتذاب في المحلول الممدد بمساعدة خلاط مغناطيسي.

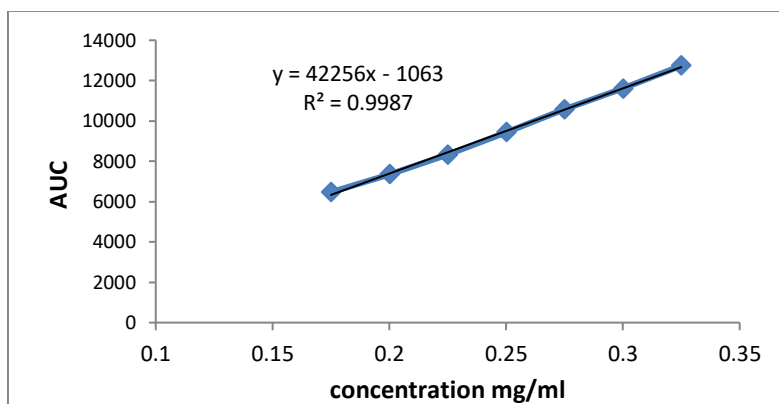
1- طرق مقايسة التادالافيل

- دراسة العلاقة الخطية linearity بين التركيز والمساحة تحت قمع الخط البياني المعياري

حُضرت سبع سلاسل معيارية لمحلول تادالافيل في سائل التمديد مكونة من التراكيز التالية: 0.175، 0.2، 0.225، 0.25،

الجدول 2: دقة precision ومضبوطية accuracy طريقة مقايسة تادالافيل بتراكيز محسوبة للسلسلة المعيارية.

التركيز ملغ/مل	0.175	0.200	0.225	0.250	0.275	0.300	0.325
Y1	6476.4	7339.9	8341.4	9451.6	10578.2	11607.2	12740.7
Y2	6468.7	7359.7	8347.4	9431.5	10576.5	11605.2	12738.6
Y3	6456.3	7348.9	8314.6	9444.6	10576.5	11607.9	12736.9
Y4	6463.8	7335.9	8335.6	9425.8	10575.9	11608.9	12735.8
Mean	6466.3	7346.1	8334.75	9438.375	10576.78	11607.3	12738
STD	8.446301	10.57166	14.27107	11.81874	0.991211	1.564182	2.136976
CV(%)	0.13062	0.143908	0.171224	0.12522	0.009372	0.013476	0.016776



الشكل 1: العلاقة الخطية بين التراكيز النظرية والمحسوبة للسلسلة المعيارية.

الممثل لهذه التراكيز فكان $R^2 = 0.9987$ وحددت معادلة الانحدار لهذا الخط فكانت $Y = 42256x - 1063$.

2- دراسة المواصفات التكنولوجية للمضغوطات المحضرة

يظهر الجدول 2 نتائج مراقبة المواصفات التكنولوجية لجميع صيغ مضغوطات المص للتادالافيل المحضرة باتباع الطرق المبينة سابقاً لمراقبتها والموافقة لدستور الأدوية USP39، تظهر في الجدول رطوبة الحثيرات وسماكة المضغوطات. وقساوتها وهشاشيتها واختلاف وزنها وزمن تفككها ونسبة محتواها من المادة الفعالة والكمية المحررة أثناء فحص الذوبان بعد 30 دقيقة. يتبين من الجدول 2 بأن رطوبة الحثيرات المعدة للضغط تتراوح بين $0.3 - 0.46 \pm 0.10\%$ وسماكة المضغوطات $5.4 - 5.6 \pm 0.10\%$ مم، ولا تظهر هذه القيم انحرافاً معيارياً كبيراً، فالرطوبة المنخفضة للمضغوطات أقل من نصف بالمئة، تساهم في ثبات المضغوطات أثناء حفظها، وعدم تبدل بعض مواصفاتها التكنولوجية الهامة، كزيادة زمن التفكك للمضغوطات، وبطء سرعة الذوبان التي تظهر عند تجفاف بعض المضغوطات. كما نجد أن قساوة المضغوطات تتراوح بين 13 كغ/سم للصيغة رقم F8، التي تحوي دكستروز و PMC H كعامل رابط، و 20 كغ/سم للصيغة رقم F1 التي تحوي اللاكتوز كمدد وتحتوي PVP كعامل رابط، ونلاحظ أن الصيغ التي تحوي على اللاكتوز تملك القساوة المرتفعة عند استعمال PVP كرابط، ثم يليه المانيتول ويليه بالقساوة السوربيتول واخيراً الدكستروز. ويتكرر هذا التسلسل عند استعمال العامل الرابط هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC والصمغ العربي (أي عند استعمال عامل رابط معين نجد المضغوطات التي تحوي لكتوز تملك القساوة المرتفعة والمضغوطات التي تحوي الدكستروز تملك القساوة الدنيا). أما فقدان وزن المضغوطات المحضرة أثناء مراقبة هشاشتها فيتراوح بين: 0.13% للصيغة F10 و 0.45% للصيغة، وهذا ما يؤكد أن المقاومة الميكانيكية للمضغوطات المدروسة جيدة. ونجد عند دراسة اختلاف الوزن الإفرادي لهذه المضغوطات

عن متوسط الوزن المطلوب دستورياً، ضمن الحدود المسموحة دستورياً لجميع الصيغ المدروسة، حيث لا يتجاوز هذا الاختلاف في الوزن $\pm 5\%$. وزمن تفتت المضغوطات يتراوح بين 22 دقيقة للصيغة F8 و 36 دقيقة للصيغة رقم F9 ونجد أن زمن التفتت المدروس للمضغوطات المحضرة باستعمال الصمغ العربي كرابط يتفوق على زمن تفتت المضغوطات المحضرة باستعمال بولي فينيل بيرليدون PVP وهيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز HPMC، أما أثناء مقايسة التادالافيل في المضغوطات فنجد أن جميع المضغوطات مقبولة دستورياً مع ملاحظة أن المضغوطات التي تحوي صمغ العربي كرابط تكون مقايستها أقل من المضغوطات المدروسة الأخرى؛ لذلك نعتقد أنها مادتها الفعالة تعرضت للتخريب النسبي، ويمكن أن يكون ذلك بسبب إنزيمات الأكسيداز والبيروكسيداز الموجودة في الصمغ العربي. أما عند دراسة ذوبان تادالافيل في Dissolution test بدلالة الزمن فنجد أن جميع الصيغ المحضرة مطابقة للمواصفات الدستورية.

يظهر الجدول 3 أن النسبة المتحررة من المضغوطات المحضرة باستعمال بلمرات صناعية PVP (F1, F2, F3, F4) أو بلمرات نصف صناعية باستعمال HPMC (F5, F6, F7, F8) أو الصمغ العربي الطبيعي المنشأ بعد نصف ساعة من فحص الذوبان تفوق 90% . ونجد أيضاً أن سرعة التحرر بدلالة الزمن من المضغوطات المحضرة باستعمال الصمغ العربي الطبيعي المنشأ تفوق سابقاتها.

يظهر الجدول 4 نتائج دراسة ثبات المضغوطات المسرع بعد اتمام دراسة ثبات الصيغ التي تحوي الصمغ العربي كعامل رابط لانخفاض تركيز المادة الفعالة أثناء تحضيرها. وجرى اختيار صيغ المضغوطات التي تحوي بولي فينيل بيروليدون والصيغ التي تحوي هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز في شروط الثبات المطلوبة ($40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) Condition: 75% RH ($\pm 5\%$) لمدة ثلاثة أشهر بعد وضعها بالبليستر المكونة من رقائق الألمنيوم والبولي فينيل كلورايد PVC-ALU.

الجدول 3: سرعة ذوبان تادالافيل من المضغوطات المدروسة بدلالة الزمن.

Time (minute)	Cumulative percentage drug release $\pm 5\%$											
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
10	33.5	35.3	36.3	35.3	34.9	34.4	38.2	36.3	34.4	35.8	38.7	37.6
20	56.1	58.3	62.9	59.8	67.2	69.8	73.1	71.3	70.1	72.6	75.4	73.7
30	96.1	97.3	99.9	97.8	97.2	96.8	98.1	97.3	91	92.6	93.4	93.7

الجدول 4: نتائج دراسة الثبات لمضغوطات تادالافيل.

Formulation code	Binder	Evaluation parameters of Tadalafil compressed tablet lozenges							
		Loss on drying % ± 0.10	Thickness Mm ± 0.010	Hardness (kg/cm)	Weight Variation $\pm 5\%$	Friability % ± 0.5	disintegrating time min ± 3 min	% Drug Content	% Drug release by the end of 30 min $\pm 5\%$
F1: Lactose	PVP	0.4	5.60	20.3 ± 1	Pass	0.45	19	103 ± 0.2	96.1 %
F2: Manitol		0.38	5.50	17 ± 1.5	pass	0.43	17	102 ± 3	98.3%
F3: Sorbitol		0.4	5.40	15 ± 1.5	Pass	0.28	13.18	103 ± 1	99.9%
F4: Dextrose		0.3	5.40	12.5 ± 1.5	Pass	0.28	14	101 ± 3	95.8%
F5: Lactose	HPMC	0.46	5.50	17.5 ± 1	Pass	0.2	16.4	103 ± 2	97.2%
F6: Manitol		0.32	5.50	15 ± 1.5	Pass	0.17	14.18	104 ± 3	96.8 %
F7: Sorbitol		0.28	5.50	14 ± 1.5	Pass	0.23	12	105 ± 2	98.1%
F8: Dextrose		0.39	5.40	13 ± 1.5	Pass	0.18	13.13	105 ± 2	97.3%
F9: Lactose	Acacia	0.4	5.50	16.5 ± 1	Pass	0.23	21.5	94 ± 3	91 %
F10: Manitol		0.32	5.50	15.2 ± 1.5	Pass	0.13	19	93 ± 3	92.6%
F11: Sorbitol		0.4	5.40	14.9 ± 1.5	Pass	0.18	16.5	94 ± 9	93.4%
F12: Dextrose		0.45	5.50	13.6 ± 1.5	Pass	0.17	16.3	95 ± 3	93.7%

فحص الثبات دون ان تؤثران على المقاومة الميكانيكية للمضغوطات المدروسة. ومقايسة المضغوطات في نهاية فترة الحفظ في شروط الثبات المسرعة، تظهر انخفاضاً طفيفاً في التركيز في نهاية فترة الحفظ، لكن تركيز المادة الفعالة ضمن الشروط الدستورية النموذجية التي تسمح بتداولها في سوق لمعالجة الدوائية، وأن سرعة الذوبان بدلالة الزمن ازدادت قليلاً، يمكن أن يعزى ذلك إلى امتصاص الرطوبة بشكل متواضع أثناء الحفظ ضمن عبوات بوليستر.

الاستنتاج Conclusion

من المعتاد استعمال مضغوطات المص لمعالجة التهابات الفموية الموضعية. وفي هذا البحث جرى تصميم مضغوطات مص للتادالافيل للتأثير العام كشكل صيدلاني جديد لهذه المادة الفعالة، لتحسين توافره الحيوي بسبب امتصاص جزء منه عن طريق الأغشية الفموية، وتجنب المرور الكبدي الأول للجزء

تظهر نتائج دراسة الثبات المسرع موضحة بالجدول 4، حيث نجد أن رطوبة التوازن الممتصة أثناء فحص الثبات بعد ثلاثة أشهر للمضغوطات المحضرة باستعمال PVP كعامل رابط هي حسب الترتيب التالي: مضغوطات التي تحوي: لاكتوز، مانيتول، دكستروز، سوربيتول: هي على الترتيب: 0.6 - 0.8 - 1.9 - 1.4 أما رطوبة المضغوطات المحضرة باستعمال HPMC كعامل رابط فهي حسب الترتيب التالي: مضغوطات التي تحوي: لاكتوز، مانيتول، دكستروز، سوربيتول: هي على الترتيب 0.85 - 1.35 - 2.25 - 1.8، أي أن المضغوطات التي تحوي HPMC تمتص نسبة من الماء أكثر بقليل من المضغوطات التي تحضر باستعمال PVP وتحوي العامل الممدد نفسه. ونجد أيضاً أن امتصاص الماء أثناء الحفظ للمجموعتين يمكن تصنيفه بالتدرج من الأقل إلى الأعلى على الشكل التالي: لاكتوز، مانيتول، ديكستروز، سوربيتول. ونجد أيضاً أن قساوة المضغوطات وزمن تفككها تنخفضان قليلاً بعد

- 6-Stephen O. Majekodunmi.
A Review on Lozenges.
American Journal of Medicine and Medical Sciences, 5(2), 99-104, 2015.
- 7-Pomerol JM and Rabasseda X.
Drugs Today (Barc). 39. 103-113, 2003.
- 8-Puthiya V. *et al*.
Role of Tadalafil in patients with hypoxia lung disease induced (group 3) pulmonary hypertension.
European respiratory journal, 48, 1877, 2016.
- 9-Mayuri S. and Ravindranath S.
Solubility enhancement formulation development and evaluation of immediate release tablet antihypertensive drug Tadalafil.
Journal of drug delivery and therapeutics, 294-302, 2018.
- 10-Yunoos M. *et al*.
UV Spectrophotometric Method for the Estimation of Tadalafil in Bulk and Tablet Dosage form.
E-Journal of Chemistry, 7(3), 833-836, 2010.
- 11-Gupta Himanshu. Bhandari Dinesh and Sharma Aarti.
Recent Trends in Oral Drug Delivery.
Bentham Science Publishers Ltd., 3(2). 162-173, 2009.
- 12-Glina S. Roehrborn CG. *et al*.
Sexual function in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: results of a 6-month. Randomized. Double blind. Placebo-controlled study of Tadalafil administered with finasteride.
J Sex Med.; 12(1):129-138, 2015.
- 13-Brock GB; McMahon CG; Chen KK. *et al*.
Efficacy and safety of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses.
J Urol 168: 1332-1336, 2002.
- 14-Carson C. Shabsigh R. Seegal S. *et al*.
Trial Evaluating the Activity of Tadalafil for Erectile Dysfunction-United States (TREATED-US) Study Group. Efficacy. Safety and treatment satisfaction of Tadalafil versus placebo in patients with erectile dysfunction evaluated at tertiary care academic centers.
Urology 65: 353-369, 2005.
- 15-Porst H. Padma-Nathan H. Giuliano F. Anglin G. Varanese L. and Rosen R.
Efficacy of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial.
Urology, 62: 121-126, 2003.
- 16-Coward RM. and Carson CC.
Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction.
Ther Clin Risk Manag 4:1315-1330, 2008.

المتص عن هذا الطريق. ولقد صممت أقراص مص للتادالافيل مكونة من السكرورز مع أحد السكاكر: لاكتوز أو مانيتول أو سوربيتول أو ديكستروز باستعمال عوامل رابطة مختلفة: بولي فينيل بيرليدون أو هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز أو الصمغ العربي وتحوي على مطعومات لتحسن قبولها من قبل المرضى. وجدنا أن هذه المضغوظات سهلة التناول وثابتة أثناء الحفظ وتتمتع بجميع المواصفات التكنولوجية الدستورية المطلوبة للسماح بتصنيعها للاستعمال العلاجي من تجانس الجرعة الفردية وسرعة ذوبانها وقساوتها وتجانس الوزن.

من خلال ما سبق يمكن تسجيل الملاحظات التالية:

- لا يوجد تنافر بين السواغات المستعملة والمادة الفعالة لجميع الصيغ المدروسة لمدة 3 أشهر ولم يظهر أي تخرب للمادة الفعالة أثناء دراسة الثبات. وهذه النتيجة منسجمة مع ماجاء في نتائج الدراسات في المراجع 8، 9 و30، وأن المواصفات التكنولوجية لم تتبدل بشكل ملحوظ، لكن سرعة ذوبان المضغوظات ازدادت قليلاً. وقد فضل المتطوعون استعمال مضغوظات يدخل في تحضيرها المانيتول بسبب طعمها المتميز. يمكن القول بأن هذا الشكل الصيدلاني الجديد مقبول جداً من حيث الطعم عند استعمال طعم مختلف ليمون، فريز، فانيلين، المانيتول.

المراجع

- 1-Gupta Himanshu, Bhandari Dinesh and Sharma Aarti
Recent Trends in Oral Drug Delivery.
Bentham Science Publishers Ltd. 3(2). 162-173, 2009.
- 2-Tapash K. Ghosh and William R. Pfister
Drug Delivery to the Oral Cavity Molecules to Market. Published by CRC Press Taylor & Francis Group. ISBN 0-8247-8293, 2005.
- 3-Surbhi choursiya *et al*.
International journal of pharmacy pharmaceutical research.: 7(1) 606-617, 2016.
- 4-Shinde Satish G; Kadam Vaishali; Kapse G.R; Jadhav S.B; Zameeruddin Md. and Bharkad B.A.
Review on lozenges.
Indo American J. of Pharma. Res., 4(1). 566-571, 2014.
- 5-Pundir Suchitra, Verma Abhay and Murari Lal.
A Review on lozenges.
J. der Pharma. Forschung, 2(1): 1-10, 2014.

- 24- Stephen O. Majekodunmi.
A Review on Lozenges.
American Journal of Medicine and Medical Sciences, 5(2). 99-104, 2015.
- 25-Kini R; Rathnanand M. *et al.*
Exploring the use of isomalt as the tooth friendly sugar substitute in the formulation of salbutamol sulfate compressed tablet lozenges.
International journal of pharm. tech. research, 3, 3, 1375-1381, 2011.
- 26-Achhra C.V. and Lala K.J.
Formulation development and evaluation of sucrose-free lozenges of curcumin.
International journal of pharmaceutical and photo pharmacological research (et JPPR), 5(1): 46-55, 2015.
- 27-Nandini K; priyadarshini A. *et al.*
Formulation and evaluation of Doxofylline lozenges.
Current trends biotechnology and pharmacy. 12 (1) 43-52, 2018.
- 28-Pothu R. *et al.*
Development and in-vitro evaluation of nicotine troches for smoking cessation.
Asian journal of pharmaceutical and clinical research. 7, 2, 68-75, 2014.
- 29-Modyala D. Aparana C. *et al.*
Formulation. Evaluation and Characterization of Itraconazole Lozenges.
*OSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*e-ISSN: 2278-3008, p-ISSN:2319-7676. Volume 9, Issue 3 Ver. I, PP 86-94, May - Jun., 2014.
- 30-Shahul H. *et al.*
Characterization of pure drug and drug –excipient compatibility studies of Tadalafil.
International journal of medicine and pharmaceutical research, 6 (2):88-93, 2018..
- 17-Padma-Nathan H.
Efficacy and tolerability of Tadalafil. a novel phosphodiesterase 5 inhibitor. In treatment of erectile dysfunction.
Am J Cardiol., 92: 19M, 2003.
- 18-yser D. *et al.*
Formulation and development of Tadalafil 20 mg tablets for enhancement of dissolution rate.
World journal of pharmacy and pharmaceutical science.vol 8. Issue 1.1291-1300, 2019.
- 19-Thulluru A. Madhu K *et al*
Formulation and development of Tadalafil oral disintegrating tablets with enhanced dissolution rate by complexion.
International journal of research and development in pharmacy and life science, 6(3): 2631-2640, April-May 2017.
- 20-Hitendra S. and Swapnil R.
Development of mouth dissolving tablets containing Tadalafil hydroxypropyl beta-cyclodextrin inclusion complex.
Indian journal of novel drug delivery 6(1), 1-9, Jan-Mar. 2014.
- 21-Thulluru A; Madhu K. *et al.*
Formulation and evaluation of Tadalafil oral disintegration tablet with enhanced dissolution rate by complexion.
International journal of research and development in pharmacy, 6(3) 2631-2640, April-May 2017.
- 22-Beahm J.S.
Dextromethorphan Continuous Lozenge Manufacturing Process. US Patent 5.302.394. April 12. 1994.
- 23-Aulton E.M.
Aulton pharmaceuticals. Compressed lozenges. 3rd edition.
Elsevier, 457, 2007.