Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy

Solid dispersion approach for improving the solubility of sildenafil citrate by using hydrotropic method

A thesis

Submitted to the Council of

College of Pharmacy/ University of Mosul

As a partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Ebtissam Ameer Mohammed Al Dulaimi

(B.Sc. Pharmacy 2007)

Supervised By

Assistant Prof.
Mohanad A. Alfahad
Ph.D in Pharmaceutics

Assistant Prof.
Mohannad E. Qazzaz
Ph.D in Pharmacology

1445 A.H. 2024A.D

Abstract

Poor bioavailability due to a slow dissolving rate for poorly soluble substances such as sildenafil citrate is a common issue for dosage form design experts. Several strategies were developed to improve solubility, with one of the most well-known being solid dispersion. Hydrotropic agents can serve as drug carriers in the formulation. Sildenafil citrate (SLC) is a selective phosphodiesterase-5 inhibitor with limited aqueous solubility (4.1 mg/ml in water), resulting in only 40% bioavailability following oral treatment. Using hydrotropic agents as carriers in solid dispersion has several advantages, it is a new, simple, cost-effective, safe, accurate, precise, and environmentally friendly method for the analysis (titrimetric and spectrophotometric) of poorly water-soluble drugs titrimetric and spectrophotometric precluding the use of organic solvents.

In this study, the solubility of SLC was scanned using various concentrations of single and mixed hydrotropic solutions of sodium acetate, urea, sodium benzoate, and mannitol. Results revealed that the highest solubility of the drug was achieved in urea solution (43.33mg/ml), and the solubility enhancement was correlated with the urea concentration. A series of formulas of SLC-urea at different ratios were prepared by other methods (Physical mixture, lyophilization, solvent evaporation, and kneading), and the results revealed that the best formula that gives the highest solubility of SLC was SLC-urea (1:5) solid dispersion formula prepared by solvent evaporation method.

The physicochemical properties of the prepared solid dispersion formula were evaluated by scanning electron microscopic images, fourier Transform infrared (FTIR), scanning Electron Microscopy (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), and powder X-ray diffraction analysis (PXRD). The result showed that the partial crystallization

was obtained by a solvent evaporation method. All the solid dispersion formulas showed higher solubility than pure Sildenafil citrate. Differential scanning calorimetry and X-ray powder diffractions showed reduced drug crystallinity in the solid dispersions. Fourier-transform infrared spectroscopy demonstrated a hydrogenic bond between N-H and C-O groups of urea with O-H, O-O, and C-O groups of Sildenafil citrate. The formula (SLC-Urea (1:5) solid dispersion prepared by solvent evaporation method) was optimized based on the evaluation. In addition, the formula SLC-Urea (1:5) solid dispersion prepared by solvent evaporation method showed (100%) dissolution of SLC after 1 h compared to 68% dissolution of pure SLC at the same time using phosphate buffer solution at pH 6.8. The formula SLC-Urea (1:5) solid dispersion prepared by solvent evaporation method was further tested for sexual behaviour activity in male rats, and significant enhancements in copulatory efficiency (97.6%) and inter-copulatory efficiency (49.39%) were noted in comparison to the pure SLC drug when exposed to the optimized (SLC-Urea) formulae. Therefore, the solid dispersion technique using a hydrotropic agent (Urea) could be regarded as a potential strategy for improving the solubility, in vitro dissolution, and therapeutic efficacy of SLC.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

التشتت الصلب كطريقه لتحسين ذوبانيه السلدينافيل سترات بإستخدام العوامل المائيه

رسالة مقدمة الى لجنة الدراسات العليا
كلية الصيدلة/ جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

إبتسام أمير محمد سعيد

(بكالوريوس صيدلة ٢٠٠٧)

بإشراف

الأستاذ المساعد
الدكتور مهند عبدالستار محمود الفهاد
دكتوراه في الصيدلانيات

الأستاذ المساعد
الدكتور مهند عماد محي الدين القزاز
دكتوراه في الادوية

٢٠٢٤ م

١٤٤٥ هـ

الخلاصة

يعد ضعف التوافر الحيوي المرتبط بضعف معدل الذوبان للمركبات ذو قابلية ذوبانية منخفضه مثل سترات السيلدينافيل مشكلة شائعة جدًا تواجه علماء بناء الأشكال الصيدلانية. تم إنشاء العديد من التقنيات لتعزيز قابلية الذوبان وكانت تقنيات تشتيت المواد الصلبة واحدة من أشهرها. توفر العوامل المائية بدلاً من البوليمرات مادة مضافة معروفة لتحسين قابلية ذوبان المواد المذابة ضعيفة الذوبان عن طريق تكوين تفاعلات ضعيفة. قد تعمل العوامل المائية كحاملات للأدوية. وكذلك يمكن استخدامه في تطوير التركيبة للاستخدام عن طريق الفم والحقن والموضعي. سيترات السيلدينافيل عبارة عن مثبط انتقائي للفوسفوديستراز ٥ ذو قابلية ذوبان مائي منخفضة (٤.١ ملغ/مل في الماء)، مما يوفر توافرًا حيويًا بنسبة ٤٠٪ فقط بعد تناوله عن طريق الفم. تتمتع تقنية استخدام العوامل الهيدروتروبية كحامل في التشتت الصلب بمزايا مختلفة حيث أنها انتقائية للغاية وغير قابلة للاشتعال وصديقة للبيئة وفعالة من حيث التكلفة.

في هذه الدراسة تم فحص قابلية ذوبان سترات السيلدينافيل باستخدام تراكيز مختلفة من المحاليل المائية المفردة والمختلطة من خلات الصوديوم واليوريا وبنزوات الصوديوم والمانيتول. أظهرت النتائج أن أعلى قابلية ذوبان للدواء تم تحقيقها في محلول اليوريا (٤٣.٣٣ملغ/مل) وارتبط تعزيز الذوبان بتركيز اليوريا. تم تحضير سلسلة من صيغ السيلدينافيل_ اليوريا بنسب مختلفة بطرق مختلفة (الخليط الفيزيائي، التجفيف، التبخير بالمذيبات والعجن)، وأظهرت النتائج أن أفضل صيغة تعطي أعلى قابلية للذوبان في السيلدينافيل هي يوريا: سترات السيلدينافيل (١:٥) صيغة التشتت الصلبة المحضرة بطريقة التبخر بالمذيبات. تم تقييم الخواص الفيزيائية والكيميائية لصيغة التشتت الصلبة المحضرة عن طريق مسح الصور المجهرية الإلكترونية FTIR، DSC، TGA، وPXRD. وأظهرت النتيجة أن التبلور الجزئي تم الحصول عليه بطريقة التبخر بالمذيب. أظهرت جميع صيغ المشتتات الصلبة قابلية ذوبان أعلى مقارنة مع سترات السيلدينافيل النقية. أظهر قياس السعرات الحرارية بالمسح التفاضلي وكذلك حيود مسحوق الأشعة السينية انخفاضًا في تبلور الدواء في المشتتات الصلبة. جهاز "فوريه" لتحويل طيف الأشعة تحت الحمراء.

أظهر رابطة هيدروجينية بين مجموعاتNH وCOO من اليوريا مع مجموعات OH وO وCOO من سترات السيلدينافيل. وبناءً على التقييم تم تحسين سترات السلدينافيل بمعادله يوريا: سترات السلدينافيل (١:٥) التشتت الصلب المحضرة بطريقة التبخر بالمذيبات، بالإضافة إلى أن معادلة يوريا:سترات السلدينافيل (١:٥) التشتت الصلب المحضرة بطريقة التبخر بالمذيبات

تعطي ١٠٠٪ ذوبان للدواء بعد ساعة واحدة مقارنة بذوبان سترات السلدينافيل النقي بنسبة ٦٨٪ في نفس الوقت باستخدام محلول الفوسفات المنظم عند درجة الحموضة ٦.٨. تم اختبار صيغة يوريا:سترات السلدينافيل (١:٥) للتشتت الصلب المحضرة بطريقة التبخر بالمذيبات بشكل أكبر لنشاط السلوك الجنسي في ذكور الجرذان، ولوحظت تحسينات كبيرة في الكفاءة الجماعية ٩٧.٦٪ والكفاءة الجماعية ٤٩.٣٩٪ في المقارنة مع عقار سترات السلدينافيل النقي، عند تعريضه لصيغ يوريا:السلدنافيل المحسنة. لذلك، يمكن اعتبار تقنية التشتيت الصلب باستخدام العامل الموجه مائيًا (اليوريا) بمثابة استراتيجية محتملة لتحسين قابلية الذوبان والذوبان في المختبر والفعالية العلاجية لـ سترات السلدينافيل.