

المستخلص

يتصف عقار الفالسارتان المستخدم لعلاج ضغط الدم المرتفع باختلاف في معدل التحلل المعلمي وضعف التوافر الحيوي. لذلك كان الهدف من هذه الدراسة هو دمج استخدام تقنيتي الاستحلاب الذاتي ذو الجزيئات متناهية الصغر وصياغته في شكل أقراص صلبة سائلة لتحسين معدل التحلل وبالتالي يتحسن التوافر الحيوي للعقار. تم اختبار ذوبانية العقار في مركبات مختلفة وتطوير أفضل صيغة من المستحلب باستخدام تصميم تجريبي لخليط المستحلب ومن ثم اختيار زيت السمسم والتوين ٨٠ وعديد الايثيلين جلايكول ٤٠٠ كخليط ثلاثي للمستحلب. وتم استخدام تصميم تجريبي اخر لتطوير أقراص صلبة سائلة محملة بالمستحلب باستخدام مادة النيوسيلين كمادة حاملة ومادة الفيومدسيليكامادة طلاء. تم تقييم خصائص الجودة للأقراص واجراء دراسة فاعلية العقار داخل الجسم على مجموعة من الفئران عن طريق دراسة حركية الدواء مقارنة بعقار تجاري. أظهرت النتائج أن أفضل تركيبة مستمثلة للمستحلب الذاتي يجب أن تحتوي على ٢٤,٩٪ من زيت السمسم، و٣٣,٣٪ من التوين ٨٠، و٤١,٨٪ من عديد الايثيلين جلايكول ٤٠٠، بمتوسط جزيئات ذات حجم ١٧٣,٩ نانوميتر وحمل دوائي بمتوسط ٦٣,٩ ملجم/مل. أظهرت الصيغة المحسنة من الأقراص الصلبة السائلة سمات الجودة العالية ومعدل ذوبان عالي وصل الى ٧٥٪ خلال ٥ دقائق و ١٠٠٪ خلال ١٥ دقيقة فقط. على الجانب الاخر استغرق الدواء التجاري ساعة كاملة حتى يذوب بالكامل. تمت زيادة التوافر الحيوي لعقار الفالسارتان و اتضح ذلك من خلال قصر الوقت المطلوب للوصول الى أقصى تركيز. أشارت دراسة حركية الدواء الى ان الحد الأقصى لتركيز العقار في الدم كان ٦٥٨٥,٣٣ نانوجرام/مل خلال ساعة واحدة مقارنة بنتيجة العقار التجاري التي كانت ٢٨٨٤,٦٧ نانوجرام/مل خلال ساعتين. هذه النتائج تؤكد أن التقنيات المستخدمة زادت من معدل التوافر الحيوي لعقار الفالسارتان بمعدل ٢١٣,٧٪ مقارنة بالعقار التجاري. لذلك، توفر تقنية الأقراص الصلبة السائلة المستخدمة استراتيجية بديلة واعدة لصياغة العقاقير شحيحة الذوبان في الماء في أقراص صلبة عالية الذوبان والتحلل في الوسط المائي ونتيجة لذلك زيادة التوافر الحيوي للأدوية شحيحة الذوبان بالماء.

الكلمات المفتاحية: التوافر الحيوي، تطوير الدواء، أقراص صلبة سائلة، مستحلب ذاتي متناهي الصغر، فالسارتان.

IMPROVING THE BIOAVAILABILITY OF VALSARTAN VIA ITS FORMULATION IN TABLETS LOADED WITH A SELF-NANOEMULSIFYING SYSTEM

By

Sami Hedayban Alamri

Supervised By

Prof. Dr. Khalid Mohamed El-Say

Prof. Dr. Tarek Abdelnaby Ahmed

Abstract

Valsartan (VST) is a poorly soluble antihypertensive drug that is characterized by an unstable dissolution rate and low bioavailability. So, this study aims to improve VST solubility and dissolution rate, improving its bioavailability via developing liquisolid tablets (LSTs) containing a self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) and investigating their quality attributes. Optimized SNEDDS was prepared using sesame oil, tween 80 as a surfactant, and polyethylene glycol 400 as a co-surfactant. Various liquisolid systems were developed and optimized using a 3^2 3-level factorial design. Several LS formulations were prepared using the SNEDDS-loaded VST and Neusilin[®]US2 as a carrier and fumed silica as a coating material. The flowability and compressibility index of powder mixtures were studied. The effect of using different excipient ratios (X_1) and various types of super-disintegrants (X_2) were also emphasized in developing the optimized VST-LSTs. The *in vitro* dissolution studies of VST from the LSTs were compared with the marketed product (Diovan[®]). Non-compartmental analysis of plasma data after extravascular input with the linear trapezoidal method was used to calculate the pharmacokinetic parameters of the optimized VST-LSTs compared with the marketed tablet on rats. The optimized SNEDDS comprised 24.9% sesame oil, 33.3% surfactant, and 41.8% cosurfactant, giving 173.9 nm size and 63.9 mg/ml loading capacity. Also, the LST-loaded SNEDDS revealed good quality

attributes with the release of 75% of its content in 5 min and 100% within 15 min. On the other hand, the marketed product took a full hour for the entire amount of drug to be released entirely. Moreover, the maximum plasma concentration (C_{max}) of the optimized VST-LST was 6585.33 ng/ml within one hour (T_{max}), compared to 2884.67 ng/ml within two hours of the marketed tablet. These findings confirm that our approach to developing VST in LST loaded with SNEDDS improved its bioavailability by 213.7% more than the marketed tablet. The VST-LST appears to be a promising method for increasing solubility, dissolution behavior in GIT, and the bioavailability of poorly water-soluble drugs.

Keywords: Bioavailability; Drug development; liquisolid technique; SNEDDS; Valsartan