



## صياغة وتقييم أقراص الكارفيديلول القابلة للتفتت بالفم

يزيد حسين محمد الجماعى

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

تحت إشراف

أ.د / عبد الرحيم محمد الحلو

د / خالد محمد الصى

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبد العزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

٢٠١٥ - ١٤٣٦

## المستخلص

يستخدم عقار الكارفيديلول لعلاج ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب والمرضى الذين يعانون من اختلال في وظيفة انقباض عضلة القلب بعد الذبحة الصدرية. ونظرا الى قلة ذوبان العقار في الماء ومروره الأول وتمثيله الغذائي في الكبد على نطاق واسع ، فان الإتاحة الحيوية له لا يتجاوز ٣٠٪. وللتغلب على هذه العوائق ، كان الهدف من هذا العمل هو تحسين ذوبان العقار وإتاحته الحيوية عن طريق دمج مع HP- $\beta$ -CD وصياغة هذا المدمج في أقراص قابلة للتفتت بالفم. وقد تم أداء التوافق بين العقار وجميع السواغات المستخدمة في تحضير الأقراص باستخدام DSC و FTIR ، وتم تحديد ذوبان العقار في المدمجات أولا. تم استخدام تصميم بوكس بينكين لدراسة تأثير العوامل المختلفة في صياغة الأقراص على خصائص الأقراص وتحسين ظروف التحضير. لذلك تم إعداد خمسة عشر صيغة من العقار في صورة أقراص قابلة للتفتت بالفم بواسطة الكبس المباشر ومن ثم تم تقييمها للوقوف على سمات جودتها. وتم مقارنة الإتاحة الحيوية النسبية للصيغة المثلى من أقراص الكارفيديلول القابلة للتفتت بالفم مع الأقراص المتداولة في الأسواق لنفس العقار بعد تناول جرعة واحدة عن طريق الفم (٢,٥ ملغم / كغم) إلى أرناب نيوزيلندية بيضاء باستخدام منهجية العشوائية المزدوجة للتعمية المتبادلة.

وكشفت النتائج أن ذوبانية عقار الكارفيديلول قد تحسنت من ٧,٣٢ الى ٢٢,٩٢ ملغ / مل من مدمج الكارفيديلول مع HP- $\beta$ -CD في نسبة جزئية ١ : ٢. كما أظهرت الأقراص المحضرة نتائج مرضية فيما يتعلق بصلابة الأقراص التي وصلت الى ٥,٣٥ كجم / سم<sup>٢</sup> والوقت اللازم لتفتت القرص الى ١٨ ثانية والكمية المتاحة من العقار الى ٩٩,٧٢ ٪ في خلال ساعة واحدة.

وأخيرا فإن نتائج الحركة الدوائية للصيغة المثلى للعقار المحضرة في شكل أقراص قابلة للتفتت بالفم أظهرت زيادة جوهرية في أعلى تركيز للعقار في الدم من ٣٦٣,٦٦٧ الى ٤٩٦,٤ نانوغرام / مل وفي فترة زمنية تصل إلى ساعتين بالمقارنة مع الأقراص المتداولة في الأسواق لنفس العقار التي تصل الى ٤ ساعات مما يدل على تحسين امتصاص عقار الكارفيديلول عن طريق الفم وبالتالي الإسراع في بدء تأثيره المطلوب الذي يفضل لمرضى ارتفاع ضغط الدم وأمراض القلب.



# **FORMULATION AND EVALUATION OF CARVEDILOL ORODISPERSIBLE TABLETS**

**By**

**Yazeed Hussein Mohamed Aljimaee**

**A thesis submitted for the requirements of the Degree of Master of Pharmaceutical  
Sciences (Pharmaceutics)**

**Supervised By**

**Prof. Dr. Abdel-Raheem Mohammed El-Helw**

**Dr. Khalid Mohamed El-Say**

**FACULTY OF PHARMACY  
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY  
JEDDAH – SAUDI ARABIA  
Jumada'II 1436H – April 2015G**

## ABSTRACT

Carvedilol (CAR) is used for treatment of essential hypertension, heart failure, and patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. Due to its low aqueous solubility and extensive first-pass metabolism, its absolute bioavailability do not exceed 30%. To overcome these drawbacks of CAR, the objective of this work was to improve its solubility and bioavailability by complexation with HP- $\beta$ -CD and formulating the complex in orodispersible tablets. Compatibility among CAR and all tablet excipients using DSC and FTIR, complexation of CAR with different polymers, and determination of the solubility of CAR in the prepared complexes were first performed. Box-Behnken design was used to study the effect of the tablet formulation variables on the characteristics of tablets and to optimize the preparation conditions. So, fifteen formulae of CAR-ODTs were prepared by direct compression using single punch machine then evaluated for their quality attributes. The relative bioavailability of the optimized CAR-ODTs was compared with the marketed tablet after oral administration of a single dose of CAR (2.5 mg/kg) to the New Zealand white rabbit using a double blind, randomized, cross-over design. The results revealed that the solubility of CAR was improved from 7.32 to 22.92 mg/mL by complexation with HP- $\beta$ -CD in 1:2 molar ratio. The formulated CAR-ODTs showed satisfactory results concerning tablet hardness (5.35 kg/cm<sup>2</sup>), disintegration time (18 sec) and maximum amount of CAR released (99.72 %). Finally, the pharmacokinetic data of optimized CAR-ODTs showed increased C<sub>max</sub> significantly from 363.667 to 496.4 ng/mL, and hasten t<sub>max</sub> to 2 h in comparison of 4 h for the marketed tablets indicating the improvement of the oral absorption of CAR and subsequently accelerate the onset of action which is favored for hypertensive and cardiac patients.