

# Sildenafil v nové inovativní formě podání (rozpustný film)

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Erektilní dysfunkce je charakterizována vysokou prevalencí. V rámci farmakoterapie je již po celé čtvrtstoletí využíváno látek navozujících reverzibilní inhibici fosfodiesterázy 5 (PDE-5), důsledkem čehož významně vzrůstá plnění kavernózních těles. Typickým představitelem této lékové skupiny je sildenafil. Vedle klasické tabletové formy může být nově využíván ve formě orálně dispergovatelného filmu.

**Klíčová slova:** erektilní dysfunkce, fosfodiesteráza 5, PDE-5, cGMP, ODF, film – léková forma.

## Sildenafil in a new innovative dosage form (orodispersible film)

Erectile dysfunction is characterised by a high prevalence. As part of pharmacotherapy, substances that induce reversible inhibition of phosphodiesterase 5 (PDE-5) have been used for a quarter century. Such an inhibition results in a significantly better filling of the cavernous bodies. A typical representative of this group of drugs is sildenafil. In addition to the classic tablet form, it can be used in the form of an orally dispersible film.

**Key words:** erectile dysfunction, phosphodiesterase 5, PDE-5, cGMP, ODF, film – dosage form.

## Úvod

Erektilní dysfunkce (ED) je definována jako přetrvávající neschopnost dosáhnout a udržet erekci dostatečnou k tomu, aby umožnila uspokojivý sexuální styk. Prevalence ED je přitom u mužů odhadována až na 52 % ve věku mezi 40. a 70. rokem (1) a nesporný je i významný dopad na kvalitu života pacientů a jejich fyzické i psychosociální zdraví.

Stávající moderní léčba ED zahrnuje kontrolu rizikových faktorů (užívání tabáku, obezita, sedavý způsob života, chronické užívání alkoholu, arteriální hypertenze, dyslipidemie, hyperinzulinemie a deprese) a vhodnou farmakologickou intervenci. Léčbou první volby ED je u většiny nemocných perorální léčba inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (iPDE-5) specifické pro cyklický guanosinmonofosfát (cGMP) (2).

Stručně připomeňme obecně známá fakta. Aminokyselina L-arginin je za fyziologických podmínek metabolizována NO-syntázami (NOS) na oxid dusnatý (NO), tj. malou molekulu snadno difundující do buněk a schopnou aktivace rozpustné guanylátcyklázy (sGC).

sGC pak přeměňuje guanosintrifosfát (GTP) na cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Enzym fosfodiesteráza 5 (PDE-5) je v lidském těle zodpovědný za odbourávání cGMP na neaktivní 5'-GMP. Podání iPDE-5

vede k intracelulární akumulaci cGMP, která indukuje relaxaci hladkých svalů, a tím zvyšuje průtok krve v kavernózních tělesech penisu. Tímto způsobem PDE-5 navozuje proerektilní účinek, jenž pomáhá udržet erekci v návaznosti na sexuální stimulaci.

Prvním v klinické praxi využívaným inhibitorem PDE-5 se stal již v 90. letech sildenafil, dnes využívaný nikoliv pouze v léčbě erektilní dysfunkce, nýbrž také plicní arteriální hypertenze. Do klinického využití následně byli úspěšně zavedeni další zástupci – v ČR tadalafil, vardenafil (tč. nedostupný) a avanafil. Inovací, která je dnes pacientům nabízena, je možnost adjustace účinné látky do filmu dispergovatelného přímo v ústech.

## Stručně ke konceptu orálně dispergovatelných lékových forem

Nemalá část farmaceutického výzkumu je dnes zaměřena nikoliv na vývoj nových účinných látek, ale přímo se zaměřuje na optimalizaci stávajících lékových forem, do které je účinná látka adjustována. Od takového postupu je pak očekávána lepší klinická účinnost (vyšší biologická dostupnost provázená rychlejším nástupem účinku, specifická účinku, možnost užití nižšího počtu dávek, a tedy vyšší compliance apod.) či

Inzerce

vyšší bezpečnost (specifická účinnost léčiva cíleně v postiženém místě, méně nežádoucích účinků či lékových interakcí apod.).

Koncept orálně dispergovatelných lékových forem vznikl na základě potřeby poskytnout pacientům účinnou a snadno užitelnou lékovou formu. Cílovou skupinou byli primárně senioři a dětská nemocní, kteří často trpí polykacími potížemi (určitou analogií mohou být nemocní s akutními záchvaty kašle či zvracení při snaze polknout běžnou tabletu), což se přímo promítá do nižší compliance, a tedy i neúčinnosti léčby (3). Do klinické praxe tak postupně byla do této lékové formy úspěšně adjustována řada léčivých látek, ze kterých alespoň namátkou zmiňme např. kapecitabin, paracetamol, mnohá nesteroidní antiflogistika (naproxen, ibuprofen, flurbiprofen či diklofenak), amlodipin, modafinil, risperidon, klaritromycin, cefixim, famotidin, ondansetron, fexofenadin, kyselinu askorbovou, topiramát, sildenafil, triptany, donepezil a olanzapin. O významu těchto forem (tableta (ODT) či film (ODF)) v dnešní medicíně mj. svědčí počet odborných publikací, které se danou problematikou zabývají.

Léčivo podané v orodispergovatelné formě se uvolňuje z rychle (v řádu několika sekund) se rozpouštějících tablet, načež je absorbováno ponejvíce v oblasti dutiny ústní, hltanu a jícnu. Léčivá látka se vyhýbá efektu prvního průchodu (first-pass efekt), biologická dostupnost je tak výrazně vyšší a absorpce rychlejší (3, 4).

V roce 2008 došlo na fóru expertů Světové zdravotnické organizace (WHO) a Evropské lékové agentury (EMA) k odklonu od do té doby preferovaných tekutých lékových forem u dětských pacientů k pevným formám, tj. práškům, včetně právě zmiňované orodispergovatelné formy, a to počínaje věkem 2 let. Toto doporučení současně kopíruje vyšší požadavky na skladování a často horší stabilitu při vyšších teplotách v případě tekutých roztoků, s čímž přirozeně souvisí i vyšší náklady (5).

ODT jsou vyráběny technologiemi vyžadujícími zahřátí (proces cukrové vaty (syn. candy floss) a jeho modifikace, metoda mokré granulace, extruze taveniny či sublimace) a technologiemi, které zahřátí nevyžadují (lyofilizace, přímá komprese či efervescentní systém). Jako pomocná látka je v případě ODT nejčastěji využíván manitol, mnohdy v kombinaci s dalšími excipienty za účelem zesílení schopnosti vázat se s účinnými látkami, respektive zlepšení vzájemné kompatibility (6). Připomeňme, že se manitol vyznačuje nízkou hygroskopicitou, což zajišťuje výslednou stabilitu během skladování srovnatelnou s běžnými tabletami. Výsledné rozpuštění vzniklých tablet je lepší než v případě jiných polyolů. I navzdory tomu, že chutná sladce, v mnohých případech je zapotřebí přidání chuťových korigencí, především u vysoce rozpustných látek (7). Z dalších desintegračních látek je vedle manitolu často využívána mikrokrytalická celulóza, povidon, erythritol, sojové polysacharidy či např. kroskarmelóza aj. (3, 8).

Hlavní pomocnou látkou u ODF je polymer, jenž může být přírodního nebo syntetického (např. karboxymetylcelulóza) původu. Typickým příkladem je přírodní polymer maltodextrin, bohatě využívaný ve farmaceutické i nutraceutické oblasti. ODF na bázi maltodextrinu obsahují změkčovač (glycerin, sorbitol, mannitol aj.), která zvyšují pružnost a snižují jejich křehkost. Samozřejmou součástí jsou též povrchově aktivní látky, plniva

(homopolymer či kopolymer vinylacetátu), aroma či sladidla apod. Adjustovány do této lékové formy mohou být hydrofilní i hydrofobní léčivé látky, a to až do 100 mg na jednotlivou dávku. Metoda odpařování rozpouštědla (solvent casting method) a extruze taveniny (hot-melt extrusion) jsou nejčastěji využívanými technikami pro přípravu ODF (9).

## Sildenafil v orodispergovatelné formě

Pacientům nově dostupný sildenafil ve formě ODF jako hlavní excipient obsahuje výše zmíněný maltodextrin, přičemž vyvinuty byly čtyři různé velikosti dávky (25, 50, 75 a 100 mg). Radicioni et al. popsal bioekvivalenci mezi ODF sildenafilem 100 mg a konvenčně podávanou 100mg potahovanou tabletou po podání jedné dávky. Všichni dobrovolníci potvrdili úplnou dezintegraci během 1 minuty po podání a většina subjektů hodnotila chuťnost sildenafilu ODF jako dobrou/příjemnou (10).

Cocci et al. porovnávali 75mg filmy dispergovatelné v ústech vyrobené z maltodextrinu a 100mg potahované tablety, přičemž hodnotili účinnost a bezpečnost. Střední doba působení sildenafilu v této studii byla 20 minut. Veškeré formulace byly bezpečné a účinné, což naznačuje, že ODF lze používat zaměnitelně s konvenčními perorálními lékovými formami (11).

Užívání kteréhokoliv z inhibitorů PDE-5 v běžné praxi je bohužel ze strany sexuálního partnera spojováno s řadou mnohdy neopodstatněných obav (snížení osobního sex-appealu, vyšší riziko nevěry, vyšší riziko pro celkové či kardiovaskulární zdraví či vyšší riziko nechtěného početí), které od dalšího užívání pacienta odrazují (9). Kromě již výše zmíněných benefitů orálně dispergovatelných filmů budiž zmíněna i jednoduchá přenositelnost (schová se např. do peněženky), užívá se bez potřeby zapíjení, rychle se rozpadá a nevypadá jako tradiční pilulka – uvedené aspekty akcentují diskrétnost léčby, a tedy i spokojenost nemocných (12).

V současné době literatura uvádí protichůdné důkazy o možnosti absorpce sildenafilu sliznicí (ve studiích byl podáván sub- i supralingálně) po podání jako ODF, neboť se nedaří spolehlivě odlišit množství léčiva, které je vstřebáno v další části gastrointestinálního traktu po jeho polknutí. Téma je stále předmětem výzkumu a mělo by být dále hodnoceno v budoucích studiích.

Sildenafil adjustovaný do ODF je vhodný pro manipulaci po dobu alespoň 6 měsíců při teplotě 40 °C, po dobu alespoň 24 měsíců, pokud byl skladován při teplotě 25 a 30 °C a je dostatečně flexibilní tak, aby se s ním mohlo bez problémů manipulovat. Pouze omezené kolísání mechanických vlastností potvrdilo stabilitu filmu (9).

## Závěr

Formulace ODF na bázi maltodextrinu jsou flexibilní platformou pro adjustaci léčivé látky disponující různými fyzikálně-chemickými vlastnostmi, a to ve velmi širokém rozmezí velikosti dávky. ODF vyrobené na bázi maltodextrinu se v dosud realizovaných studiích vyznačovaly vynikajícími mechanickými vlastnostmi, chemickou a fyzikální stabilitou a dobrou chutí.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Salonia A, Bettocchi C, Capogrosso P, et al. European Association of Urology. 2023. Available on: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf> (last accessed: January 3, 2024).
2. Irwin GM. Erectile Dysfunction. Prim Care. 2019 Jun;46(2):249-255.
3. Goel H, Rai P, Rana V, Tiwary AK. Orally disintegrating systems: innovations in formulation and technology. Recent Pat Drug Deliv. Formul. 2008;2:258-274.
4. Pfister WR, Ghosh TK. Orally disintegrating tablets: products, technologies and development issues. Pharm. Technol. 2005;29:136-150.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper: Formulations of choice for the paediatric population. Available on: <https://www.ema.europa.eu/en/formulations-choice-paediatric-population-scientific-guideline> (last accessed: July 16, 2023).
6. Stoltenberg I, Breitzkreutz J. Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - a novel solid oral dosage form for paediatric use. Eur J Pharm Biopharm. 2011;78:462-469.
7. Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brethes S, et al. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. Int J Pharm 2009;365:1-3.
8. Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. Acta Pharm 2011;61:117-139.
9. Cupone IE, Sansone A, Marra F, et al. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutical Applications. Pharmaceutics. 2022 Sep 22;14(10):2011.
10. Radicioni M, Castiglioni C, Giori A, et al. Bioequivalence study of a new sildenafil 100 mg orodispersible film compared to the conventional film-coated 100 mg tablet administered to healthy male volunteers. Drug Des Devel Ther. 2017 Apr 11;11:1183-1192.
11. Cocci A, Capece M, Cito G, et al. Effectiveness and Safety of Oro-Dispersible Sildenafil in a New Film Formulation for the Treatment of Erectile Dysfunction: Comparison Between Sildenafil 100-mg Film-Coated Tablet and 75-mg Oro-Dispersible Film. J Sex Med. 2017 Dec;14(12):1606-1611.
12. Scaglione F, Donde S, Hassan TA, Jannini EA. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: Pharmacology and Clinical Impact of the Sildenafil Citrate Orodispersible Tablet Formulation. Clin Ther. 2017 Feb;39(2):370-377.