



Dose-Dependent Synergistic effect of Pomegranate Juice on the Bioavailability of Sildenafil in Rats by Using HPLC Method

Eyad M. MALLAH^{1*}, Walid S.A. RAYYAN², Wael A.A. DAYYIH¹, Feras D. ELHAJJI³,
Kenza A. MANSOUR¹, Ibrahim S. AL-MAJALI⁴ & Tawfiq A. ARAFAT¹

¹ Department of Pharmaceutical Medicinal Chemistry and Pharmacognosy,
Faculty of Pharmacy and Medical Sciences, University of Petra, Amman, Jordan

² Al-Zaytoonah University of Jordan Faculty of Pharmacy Department of Basic Sciences.

³ Faculty of Pharmacy, Applied Science Private University, Amman, Jordan

⁴ Al-Ghad International College for Applied Medical Sciences, Tabuk, Saudia Arabia

SUMMARY. World widely, the prevalence of erection dysfunction (ED) ranged from 2% in men younger than 40 years to 86% in men 80 years or older. Sildenafil citrate, a potent and selective inhibitor of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), is widely prescribed for ED treatment. Pomegranate (*Punica granatum*) juice has a high content of polyphenolic flavonoids with antioxidant and anti-atherosclerotic properties. The food-drug interaction was assessed in this study to elucidate the role of pomegranate uptake on the pharmacokinetics of sildenafil citrate in a dose-dependent manner. A set of 30 rats was divided into 5 groups (group A to group E). In the experiment, group (A) had received sildenafil aqueous solution alone, while groups from (B) to (E) had received sildenafil solution with 2, 4, 6, and 8 mL of pomegranate juice, respectively. There was a significant increase in AUC for sildenafil in a proportion of 6% and 9% in groups of D and E, respectively. The maximum serum concentration (C_{max}) of Sildenafil in the control group and the time required to reach maximum concentration (T_{max}) were 131.12 ± 33.82 ng/mL and 0.5 h, respectively. The area under the serum curve (AUC) was 520.96 ± 64.04 (ng/mL*hr). The C_{max} of Sildenafil with pomegranate in group D (129.11 ± 30.12) and group E (127.35 ± 27.9689) ng/mL were lower than Sildenafil alone, whilst T_{max} was longer 1 and 1.5 h and AUC bigger (564.19 ± 54.46 and 547.78 ± 39.12 ng/mL.h, P < 0.05). There was a sustained release for sildenafil when administered with pomegranate as the elimination rate has decreased and the values of T_{1/2} have increased. Pomegranate has increased the bioavailability of sildenafil by affecting both absorbance and concentrations of sildenafil in blood stream in a dose-dependent manner; therefore, food-drug interactions should be taken in consideration when treating ED patients.

RESUMEN. La prevalencia de la disfunción eréctil (ED) en el mundo osciló entre el 2% en hombres menores de 40 años y 86% en los hombres de 80 años o más. El citrato de sildenafil, un inhibidor potente y selectivo de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), es ampliamente prescrito para el tratamiento de la disfunción eréctil. Por su parte el jugo de granada (*Punica granatum*) tiene un alto contenido de flavonoides polifenólicos con propiedades antioxidantes y anti-ateroscleróticas. La interacción de alimentos con drogas fue evaluada en este estudio para dilucidar el papel de la absorción de la granada en la farmacocinética de citrato de sildenafil en forma dosis-dependiente. Un conjunto de 30 ratas se dividió en 5 grupos (grupos A al E). En el experimento, el grupo (A) había recibido sólo solución acuosa de sildenafil, mientras que los grupos (B) a (E) habían recibido solución de sildenafil con 2, 4, 6 y 8 mL de zumo de granada, respectivamente. Hubo un aumento significativo en el AUC de sildenafil en una proporción de 6% y el 9% en los grupos D y E, respectivamente. La concentración máxima (C_{max}) en suero de sildenafil en el grupo control y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fueron 131,12 ± 33,82 ng/mL y 0,5 h, respectivamente, mientras que el área bajo la curva (AUC) de suero fue de 520,96 ± 64,04 (ng/mL.h). Considerando que la C_{max} de sildenafil con el jugo de granada en el grupo D (129,11 ± 30,12) y el grupo E (127,35 ± 27,9689) ng/mL fueron más bajas que el sildenafil solo, mientras que T_{max} fue mayor de 1 y 1,5 h y AUC más grande (564,19 ± 54,46) y (547,78 ± 39,12) (ng/ml.h) (P < 0,05). Hubo una liberación sostenida para sildenafil cuando se administra con el zumo de granada, ya que la velocidad de eliminación ha disminuido y los valores de T_{1/2} han aumentado. El zumo de granada ha incrementado la biodisponibilidad de sildenafil al afectar tanto a la absorbancia como a la concentración de sildenafil en el flujo de sangre en una forma dependiente de la dosis; por lo tanto, las interacciones entre alimentos y medicamentos deben ser tomados en cuenta cuando se trate pacientes con ED.

KEY WORDS: drug-food interaction, pharmacokinetic, pomegranate, preclinical, sildenafil.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: eyad782002@yahoo.com