



تصميم وتطوير عقار مضاد للفطريات على صيغة ادراج مهبلي

بيان درويش

(دكتور صيدلة، 2009، كلية الصيدلة في جامعة الملك عبدالعزيز)

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

تحت إشراف

د / هبة مبارك الدوسري

د/ شيماء محمد بدر الدين

كلية الصيدلة

جامعة الملك عبد العزيز

جدة-المملكة العربية السعودية

٢٠١٩ م - ١٤٤٠ هـ

تصميم وتطوير عقار مضاد للفطريات على صيغة ادراج مهبلي

المستخلص

لعقار الفلوكونازول المستخدم في داء المبيضات المهبلي آثار جانبية على الجهاز الهضمي كما يتصف بانخفاض ذوبانيته في الماء مما يحد من توافره البيولوجي عند تناوله عن طريق الفم. لذلك توجه الباحثون نحو إيصال العقار مباشرة إلى المهبل عن طريق الصيغ المهبلية. ونظراً لأن التوصيل المهبلي محدود بالتسرب ومن ثم الاستبقاء الضعيف للعقار، فإن هذا البحث يهدف إلى صياغة عقار الفلوكونازول في صورة صيغ مهبلية مدخلة تحتوي على متراكبات متعددة الأيونات تتميز بخاصية الالتصاق بالأغشية المخاطية والتحكم في انطلاق العقار.

تم تحضير وتقييم المتراكبات متعددة الأيونات باستخدام المسح الحراري التفاضلي والاشعة تحت الحمراء ومجهر المسح الإلكتروني. تم تحضير الصيغ المهبلية المدخلة القائمة على متراكبات متعددة الأيونات للفلوكونازول عن طريق التجفيد باستخدام المانيتول. تم تطبيق التصميم الفاكثوري $3^{15}1$ لدراسة نوع الأيون سالب الشحنة ونسبة الكيتوزان/الايون سالب الشحنة على خصائص الالتصاق بالأغشية المخاطية وانطلاق العقار. تم تعديل انطلاق العقار من الصيغة المستمثلة (القائمة على متراكب 5:5 الكيتوزان/الجينات صوديوم) بواسطة الكومبريتول كما تم إجراء الدراسة الميكروبيولوجية والنسجية على التركيبة المختارة.

أظهرت الصيغ المهبلية المدخلة نسبة مرضية من محتوى العقار والهشاشة، كما أظهرت أعلى مؤشر للانتفاخ بعد ست ساعات. أظهر التحليل الإحصائي وجود تأثير هام للعوامل المدروسة على قوة الانفصال وخصائص إطلاق العقار. وكشفت الدراسات الميكروبيولوجية أن الصيغة المهبلية المدخلة المختارة لها نشاط مضاد للفطريات أعلى من محلول الفلوكونازول. كما تم تأكيد انخفاض خلايا الالتهاب عن طريق التقييم النسيجي.

تعد الصيغ المهبلية المدخلة القائمة على أساس متراكب الكيتوزان /الجينات الصوديوم منصة واعدة للتوصيل المهبلي للعقار المضاد للفطريات المستخدمة لعلاج داء المبيضات المهبلي.



Design and Development of Vaginal Insert of Antifungal Drug

By

Bayan Darwesh

(Pharm.D 2009, KAU, Faculty of Pharmacy)

**A thesis submitted as partial fulfillment of the requirements of Master's Degree in
Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)**

Supervised by

Dr. Hibah Aldawsari

Associate Professor of Pharmaceutics

Department of Pharmaceutics

&

Dr. Shaimaa Mohamed Badr-Eldin

Associate Professor of Pharmaceutics

Department of Pharmaceutics

**FACULTY OF PHARMACY
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
1440 H –2019G**

Design and Development of Vaginal Insert of Antifungal Drug

ABSTRACT

Fluconazole, used orally for vaginal candidiasis, has reported gastrointestinal side effects. Therefore, researchers directed towards the drug vaginal delivery. However, vaginal delivery is limited by poor retention and leakage. Thus, this work aimed at exploring chitosan/anion polyelectrolyte complex (PEC) for the formulation of Fluconazole vaginal inserts with controlled release and appreciable mucoadhesion. PECs were prepared and assessed for interactions. Fluconazole PEC based vaginal inserts were prepared by lyophilization using mannitol. $3^{15}1$ factorial design was applied to investigate the effect of the anion type and CH/anion ratio on the inserts mucoadhesion and release properties. The optimized insert [based on 5:5 CH: anionic polymer (sodium alginate)] release was modulated by the release retardant; Compritol[®] 888. The selected formulation was subjected to microbiological and histological evaluation. Fluconazole inserts showed satisfactory drug content, acceptable friability percentages and highest swelling indices at six hours. Statistical analysis showed significant effect of the studied factors on detachment force and release properties. Microbiological assays revealed significantly higher antifungal activity of inserts compared to Fluconazole solution. Reduced inflammatory cells were confirmed by histological evaluation. CH/Alg based vaginal insert could be a promising platform for vaginal delivery of antifungal drugs used for vaginal candidiasis treatment.

Keywords: Fluconazole; chitosan; alginate; lyophilization; polyelectrolyte complex; vaginal; microbiology; histology.