

**Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy**



Minoxidil Gel as a Possible Healing Preparation for a Diabetic Wound in Rat

A thesis

Submitted to the Council of the

College of Pharmacy/ University of Mosul

**As a partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of
Master of Science in Pharmacy**

By

Zena Sabah Al-Dabbagh

(B.Sc. Pharmacy 2016)

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Myasar Mohammed Al-Kotaji

Ph.D in Pharmaceutics

1446 A.H.

Assistant Professor

Dr. Mohannad Emad Qazzaz

Ph.D in Pharmacology

2024A.D

Abstract

Wound healing is a complex process of overlapping phases. Poorly controlled blood sugars in diabetes individuals contribute to the pathogenesis of diabetic foot ulcers (DFU). Effective management of diabetic foot ulcers stalls on the use of appropriate dressings. Topical minoxidil (MXD) is FDA-approved drug to treat alopecia and has shown benefits in the treatment of burn injury as a strong angiogenic drug with an anti-inflammatory effect. This study hypothesized that the formulation of minoxidil into gel form by using different polymers may synergize the healing effect on wounds in diabetics. Accordingly, this study aims to incorporate MXD into different types of hydrogel polymers of Pluronic F-127, Hyaluronic acid (HA), and Carbopol 934 and evaluate their wound healing effect on full-thickness wounds in diabetic model rats.

Preliminary studies were conducted to enhance the solubility of MXD using Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (H- β -CD). Then, MXD was formulated with three types of polymers: Pluronic F-127, Hyaluronic acid, and Carbopol 934. Nineteen different hydrogel formulae were prepared containing different concentrations of each polymer. They were evaluated for homogeneity, grittiness, pH, drug content uniformity, spreadability, viscosity, gelation temperature (regarding Pluronic F-127), and drug release. Three optimized formulae were selected: F2 (0.4% Carbopol), F8 (2% Hyaluronic Acid) and F16 (19% Pluronic with 0.4 % HPMC). All these formulas exhibited sustained release of the drug and optimal viscosity and were then subjected to stability, irritancy test, and *in vivo* study.

A wound was created on the dorsal region of diabetic model albino rats to evaluate the wound-healing activity of optimized formulae and their corresponding blank polymer. Forty-two rats were divided equally into seven groups and treated for 14 days as follows: Group HM was treated with F8 (MXD + HA), group H was treated with blank HA gel, Group CM was treated with F3 (MXD + Carbopol 934), while Group C was treated with blank

Carbopol 934. Group PM was treated with F16 (MXD + Pluronic F-127), while Group P was treated with blank Pluronic F-127 gel. Group control was left untreated. The percentage of wound contraction during treatment was measured on days 0,5,10, and 14 of treatment using Image J software. In addition, histological evaluation was conducted on days 7 and 14.

The selected MXD hydrogel contains Hyaluronic acid 2%, Pluronic-F127 19%+ HPMC 0.4 % and Carbopol 934 (0.4%) showed a significant ($p \leq 0.05$) increase in the percentage of wound contraction on days 5, 10, and 14 post-treatment compared to the control group. This suggests the MXD's efficacy in promoting wound healing in diabetic rats. On the other hand, the blank gel of Pluronic F-127 showed only improvement in wound healing during the first five days, while blank Hyaluronic acid showed a significantly improved healing during treatment (increasing collagen deposition and anti-inflammatory effect), while Carbopol showed the highest healing action among polymers through suggested mechanism of increasing angiogenesis and granulation tissue formation. Overall, the prepared Minoxidil gel is a promising gel for treatment of wound, especially in diabetic and further assay on human is recommended after taken the ethical consideration.



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

هلام المينوكسيديل كتحضير محتمل للشفاء من جرح السكري في الجرذان

رسالة مقدمة الى مجلس
كلية الصيدلة/ جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة
من قبل الطالبة

زينة صباح الدباغ

(بكلوريوس 2016)

بإشراف

الأستاذ المساعد
الدكتور مهند عماد القزاز
دكتوراه في علم الادوية

الأستاذ المساعد
الدكتور ميسر محمد القوطجي
دكتوراه في الصيدلانيات

٢٠٢٤م

١٤٤٦هـ

الخلاصة:

تعتبر عملية التئام الجروح عملية معقدة وذات مراحل متداخلة. تساهم نسبة السكر العالية في الدم التي يتم السيطرة عليها بشكل سيئ لدى مرضى السكري في التسبب في تقرح القدم السكرية. العلاج الفعال لقرحة القدم السكرية يعتمد على استخدام الضمادات المناسبة. المينوكسيديل الموضعي هو دواء معتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الثعلبة وقد أظهر فوائد في علاج إصابات الحروق كدواء قوي مولد للأوعية مع تأثير مضاد للالتهابات. افترضت هذه الدراسة أن تحضير المينوكسيديل على شكل هلام باستخدام بوليمرات مختلفة قد يزيد من تأثير الشفاء على الجروح لدى مرضى السكر. وبناءً على ذلك، تهدف هذه الدراسة إلى دمج دواء المينوكسيديل في أنواع مختلفة من بوليمرات الهيدروجيل مثل Pluronic F-127 وحمض الهيالورونيك و Carbopol 934 وتقييم تأثيرها على التئام الجروح كاملة السمك في الجرذان البيضاء المصابة بالسكري.

أجريت دراسات أولية لتعزيز قابلية ذوبان المينوكسيديل باستخدام Hydroxypropyl- β -cyclodextrin. بعد ذلك، تمت صياغة المينوكسيديل بثلاثة أنواع من البوليمرات Pluronic F-127، وحمض الهيالورونيك، Carbopol 934 تم تحضير تسعة عشر تركيبة هيدروجيل مختلفة تحتوي على تركيزات مختلفة من كل بوليمر وتم تقييمها من حيث التجانس والصلابة، ودرجة الحموضة، وتوحيد محتوى الدواء، وقابلية الانتشار، واللزوجة، ودرجة حرارة تحول الجيلاتين فيما يتعلق ب-Pluronic F127، وتححر الدواء. تم اختيار ثلاث صيغ محسنة 0.4% Carbopol 934، 2% حمض الهيالورونيك و Pluronic F-127 0.4% مع HPMC أظهرت جميع هذه الصيغ تحرراً مستداماً للدواء ولزوجة مثالية وبعدها تم إخضاعها لاختبار الاستقرار، اختبار التهيج، والدراسة في الجسم الحي.

تم إنشاء جرح في المنطقة الظهرية للجرذان البيضاء المصابة بداء السكري لتقييم نشاط التئام الجروح للصيغ المحسنة التي تحتوي على المينوكسيديل والبوليمر الوهمي (الخالي من الدواء). تم توزيع اثنين وأربعين جرذاً إلى سبع مجموعات وعولجت لمدة 14 يوماً على النحو التالي: تمت معالجة المجموعة HM باستخدام (المينوكسيديل مع حامض الهالورونيك) وتم علاج المجموعة H باستخدام جل الهالورونيك الوهمي، وتم علاج المجموعة CM باستخدام المينوكسيديل مع Carbopol 934، بينما تمت معالجة المجموعة C باستخدام Carbopol 934 الوهمي. تمت معالجة المجموعة PM باستخدام المينوكسيديل مع Pluronic F-127، بينما تمت معالجة المجموعة P باستخدام هلام-Pluronic F-127 الوهمي. والمجموعة الأخيرة بقيت دون علاج (المجموعة المسيطرة). تم قياس النسبة المئوية لتقلص الجرح أثناء العلاج في الأيام 5 و 10 و 14 من العلاج باستخدام برنامج Image J. بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء التقييم النسيجي في اليومين 7 و 14.

أظهر هيدروجيل الذي يحتوي على المينوكسديل وحمض الهيالورونيك 2% و المينوكسديل 0.4% HPMC 19%+ Pluronic-F127 و المينوكسديل 0.4% Carbopol 934 زيادة كبيرة في النسبة المئوية لتقلص الجرح في الأيام 5 و 10 بعد العلاج مقارنة بالمجموعة المسيطرة. يشير هذا إلى فعالية المينوكسديل في تعزيز التئام الجروح في الجرذان المصابة بداء السكري من خلال إجراءات متعددة (زيادة تكوين الأوعية الدموية، ومضادات الالتهاب، وزيادة تكوين الكولاجين والأنسجة الحبيبية). من ناحية أخرى، أظهر الجل الوهمي المكون من Pluronic F-127 تحسناً فقط في التئام الجروح خلال الأيام الخمسة الأولى، بينما أظهر حمض الهيالورونيك الوهمي تحسناً ملحوظاً في الشفاء أثناء العلاج من خلال زيادة ترسب الكولاجين والتأثير المضاد للالتهابات، بينما أظهر الكاربوبول أعلى تأثير شفاء بين البوليمرات من خلال الآلية المقترحة لزيادة تكوين الأوعية الدموية وتكوين الأنسجة الحبيبية. بشكل عام، يعد هلام المينوكسديل مستحضراً واعدًا لعلاج الجروح، خاصة عند مرضى السكري ويوصى بإجراء المزيد من الاختبارات على الإنسان مع الأخذ بنظر الاعتبار الجانب الأخلاقي للتجارب على الإنسان.