

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



Formulation and Evaluation of Nystatin Microspheres as a Topical Dosage Form

A thesis

*Submitted to the Department of Pharmaceutics and the Committee of
Postgraduate Studies*

College of Pharmacy/ University of Mosul

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

Pharmacy (Pharmaceutics)

By

Sara Taha Esmaeel Ahmed

BSc. in Pharmacy

Supervised by

Lecturer Dr. Myasar Mohammed Al.Kotaji

Ph.D in Pharmaceutics

2017 A.D.

1438 A.H.

Abstract

Nystatin, one of the oldest and cheapest antifungal drugs, is available in the form of different pharmaceutical preparations. Marketed topical formulations of Nystatin shared a main drawback that is their need for multiple applications to achieve complete eradication of causative fungi. This disadvantage may reduce patient compliance and resulted in incomplete cure of topical and mucocutaneous candidiasis. Microspheres as being one of sustained release preparations that achieve slow release of drug over an extended period of time, may offer a solution for such problems.

Accordingly, this research is aimed to incorporate Nystatin in a microspheres delivery system that prolong the release of Nystatin at the site of application, to reduce the frequency of application and the amount of drug administered and consequently improve patient compliance and acceptance.

In this work, Nystatin microspheres were formulated by chemical cross-linking method using five different chitosan concentrations. In addition, the effect of chitosan ratio on microspheres size and morphology, drug content, entrapment efficiency and drug release kinetics were studied.

It is found that four out of the five chitosan concentrations used are successful in producing Nystatin microspheres.

The study concluded that chitosan concentration has the most significant effect on the mean microspheres size. The results also showed that there is a direct relationship between chitosan concentration used and

both of entrapment efficiency and product yield as both factors increased with increment of chitosan ratio.

The results of Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) study reveal the absence of interactions between Nystatin and the inert ingredients incorporated in the study.

Formula N1C1 (formulated with 1:1 nystatin: chitosan ratio) showed a sufficient entrapment efficiency with acceptable microspheres size. *In -vitro* release studies resulted in 95.6% release of nystatin from N1C1 formula after 15 hours, while other formulas showed incomplete release of nystatin. Accordingly, N1C1 is selected as the best microspheres formula among the prepared formulas. All formulas followed Higuchi kinetics as the model for releasing of Nystatin.

The selected microspheres formula (N1C1) is further incorporated into a topical gel. In order to study the effect of Carbopol 940 concentration on the release of Nystatin from the topical gel, N1C1 was incorporated into eight different gel formulas.

The results of the *in- vitro* permeation study of all gel formulas indicated that Nystatin permeated through goat skin and hence could permeate through the human skin as well. Gel formula MG2 (formulated with 0.4% carbopole 940) showed the highest release of Nystatin after 15 hr., so it is selected as the optimized gel formula.

The *in- vitro* antifungal activity proved that the selected gel formula (MG2) was effective against *Candida albicans* and represents a promising alternative to the available marketed Nystatin topical preparations.



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

التصنيف والتقييم المختبري للكريات المايكروية للنستاتين بشكل مستحضر دوائي موضعي

رسالة

تم تقديمها الى فرع الصيدلانيات و لجنة الدراسات العليا
كلية الصيدلة/ جامعة الموصل
كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الصيدلة (الصيدلانيات)

من قبل

سارة طه اسما عجيل أحمد

بكالوريوس صيدلة

بإشراف

م.د. ميسر محمد القوطجي

دكتوراه صيدلانيات

٢٠١٧م

١٤٣٨هـ

وبناء عليه, يهدف هذا البحث إلى تضمين النسنتين في نظام توصيل من نوع الكريات المايكروية وذلك لإطالة تحرير النسنتين في موضع الاستعمال مما يؤدي الى تقليل تكرار الاستعمال و تقليل كمية الدواء المعطاة وبذلك يتحسن التزام وتقبل المريض.

تم في هذا العمل تصيغ الكريات المايكروية للنسنتين باستخدام طريقة الربط الكيميائي وباستعمال خمسة تراكيز مختلفة من الكايتوسان. فضلاً عن ذلك, تمت دراسة تأثير نسبة الكايتوسان على حجم وشكل الكريات المايكروية و محتوى الدواء و كفاءة التحميل و حرائك تحرير الدواء.

أثبتت النتائج أن أربعة من الخمسة تراكيز المستخدمة كانت ناجحة في إنتاج الكريات المايكروية للنسنتين.

توصلت الدراسة الى أن تركيز الكايتوسان ذا تأثير واضح على حجم الكريات المايكروية. كما أظهرت النتائج وجود علاقة طردية بين تركيز الكايتوسان المستخدم وكل من كفاءة التحميل و حصاد المنتج حيث يزداد الأخيران بزيادة نسبة الكايتوسان.

أظهرت نتائج دراسة الأشعة تحت الحمراء و دراسة التباين الحراري عدم وجود تداخلات بين النسنتين والمكونات الأخرى.

أظهرت الصيغة NIC1 كفاءة تحميل جيدة مع حجم مقبول للكريات المايكروية في حين أسفرت دراسة التحرير في المختبر عن تحرير 95,6% من النسنتين الموجود في الصيغة NIC1 بعد مرور 15 ساعة, بينما أظهرت الصيغ الأخرى تحرير غير كامل للنسنتين. وفقاً لذلك, تم اختيار NIC1 كأفضل صيغة كريات مايكروية من بين الصيغ المحضرة. أثبتت دراسة التحرر أن جميع الصيغ تتبع حرائك هيكوشي كنموذج لتحرير النسنتين.

علاوة على ذلك, تم تصيغ الكريات المايكروية المختارة على شكل هلام موضعي للأستخدام الجلدي. لغرض دراسة تأثير تركيز Carbopol 940 على تحرير النسنتين من الهلام الموضعي, تم تضمين صيغة NIC1 في ثمان صيغ مختلفة من الهلام.

أشارت النتائج المخبرية لدراسة التغلغل الدوائي أن النسنتين يتغلغل في جلد الماعز مما يعني إمكانية تغلغله جلد الإنسان أيضاً. أظهرت صيغة الهلام MG2 أعلى تحرير للنسنتين بعد مرور 15 ساعة, وبهذا تم اختيارها كصيغة الهلام المثلى. علاوة على ذلك, تم تصيغ الكريات المايكروية المختارة على شكل هلام موضعي للأستخدام الجلدي. لغرض دراسة تأثير تركيز

Carbopol 940 على تحرير النستاتين من الهلام الموضعي, تم تضمين صيغة N1C1 في ثمان صيغ مختلفة من الهلام.

أشارت النتائج المخبرية لدراسة التغلغل الدوائي أن النستاتين يتغلغل في جلد الماعز مما يعني إمكانية تغلغله جلد الإنسان أيضا. أظهرت صيغة الهلام MG2 أعلى تحرير للنستاتين بعد مرور ١٥ ساعة, وبهذا تم اختيارها كصيغة الهلام المثلى.

أثبتت دراسة الفعالية ضد الفطريات بالمختبر أن صيغة الهلام المختارة (MG2) كانت فعالة ضد فطر *Candida albicans* و أنها تمثل بديلا واعدة لمستحضرات النستاتين الموضعية المتوفرة في الأسواق.