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

Preparation and Characterization of Levofloxacin as Mucoadhesive Thermosensitive *In-Situ* Gel for Periodontal Application

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

Abdulla Riyadh Abdulla Mahmoud

(B.Sc. Pharmacy)

Supervised by

Asst. Prof.

Dr. Mohanad Abdulsattar Mahmoud

Ph.D in Pharmaceutics

2025 A.D **1446A.H**

Abstract

Periodontitis is a chronic and potentially severe inflammatory disease that can affect both men and women. Its severe form has a global prevalence of 11%. If it is left untreated, periodontitis can lead to tooth loss and other oral diseases. Patients with mild periodontal disease can receive non-surgical treatments such as scaling and root planing, along with anti-inflammatory medications or mouth rinses. Moderate to severe cases require additional treatments, including systemic antibiotics. *In-situ* gel (ISG) drug delivery systems employ polymers that undergo a transition from solution to gel form, allowing them to cover the entire periodontal pocket effectively.

This research aims to develop a thermosensitive mucoadhesive ISG with varying concentrations of levofloxacin (Lvx) for local intrapocket administration, to improve drug residence time and enhance patient compliance while reducing side effects associated with the medication, employing a cold method to solubilize various concentrations of poloxamer (Polx).

A full factorial design was used to prepare 25 formulations with different concentrations of Polx407 (ranging from 16% to 20%) and Polx188 (from 1% to 4%). Four formulations were selected based on gelling time and tempreture: P2 (Polx 407 at 17%), P14 (Polx 407 at 19% and Polx 188 at 3%), P19 (Polx 407 at 19% and Polx188 at 2%), and P22 (Polx 407 at 17% and Polx188 at 1%).

Mucoadhesive polymers were added to the chosen four formulations (Methyl Cellulose (MC) 0.25%-1%, Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 0.1%-0.3%, Gellan gum (GG) 0.2%-0.6%, Chitosan (Chts) 0.5%-1.5%, Carbopol 0.05%-0.15%), resulting in the preparation of 60 different combinations of these polymers. The effects of varying concentrations was studied on gelation time, temperature, and viscosity through visual inspection of the test tube tilting method. Based on these factors, three formulations were selected: A7 (Polx407

17% GG 0.2%), A10 (Polx407 17% Chts 0.5%), and A19 (Polx407 17% Polx188 1% HPMC 0.1%).

Next, the antibacterial effects of various concentrations of Lvx (0.5%-5%) were investigated, specifically incorporating them into the A10 (Polx407 17% Chts 0.5%) formulation. Depending on the result, 0.5% and 1% concentrations of Lvx were chosen, which were then combined with the previously prepared formulations, resulting in six formulations for evaluation: F1 (Polx407 17%, GG 0.2%, Lvx 0.5), F2 (Polx407 17% GG 0.2%, Lvx 1%), F3 (Polx407 17%, Chts 0.5%, Lvx 0.5%), F4 (Polx407 17%, Chts 0.5%, Lvx 1%), F5 (Polx407 17%, Polx188 1%, HPMC 0.1%, Lvx 0.5%), and F6 (Polx407 17%, Polx188 1%, HPMC 0.1%, Lvx 1%).

The prepared (F) formulations were evaluated for various parameters, including gel transition temperature, time, clarity and appearance, pH, drug content, gel strength, spreadability, mucoadhesive strength, rheological properties, *in-vitro* drug release, kinetic modeling of drug release, *in-vitro* antimicrobial activity, and compatibility. The results indicated that the formulations exhibited a clear yellowish color, maintained an acceptable pH level, and contained drug amounts within acceptable limits. The rheological study revealed that formulations F1 and F2 had the highest viscosity, demonstrating pseudoplastic behavior, where viscosity decreased with increasing shear rate.

The *in-vitro* release study for the six formulas revealed that F1 and F2 facilitated a prolonged release of Lvx, with approximately 50% released over 7 hours, and the gel remained in gel form for up to 3 days. Additionally, the antimicrobial study confirmed the efficacy of formulations F1 and F2 against the tested organisms.

In conclusion, the selected formulations (F1 and F2) represent a promising, effective approach for developing a prolonged-release mucoadhesive thermosensitve periodontal ISG of levofloxacin.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تحضير و توصيف علاج الليفوفلوكساسين كهلام لاصق مخاطي حساس للحرارة ذو تحول موضعي للاستخدام في علاج التهاب دواعم السن

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

من قبل الطالب

عبدالله رياض عبدالله محمود

(بكلوريوس ٢٠١٦)

بإشراف

الأستاذ المساعد
د. مهند عبد الستار محمود
دكتوراه في الصيدلانيات

١٤٤٦هـ ٢٠٢٥ م

الخلاصة

التهاب دواعم السن هو مرض مزمن وخطير يمكن أن يصيب كل من الرجال والنساء. ويبلغ معدل انتشاره العالمي في شكله الحاد ١١%. وإذا تُرِك دون علاج، يمكن أن يؤدي التهاب دواعم السن إلى فقدان الأسنان وأمراض الفم الأخرى. ويمكن للمرضى الذين يعانون من أمراض دواعم السن البسيطة تلقي علاجات غير جراحية مثل تنظيف الاسنان، إلى جانب الأدوية المضادة للالتهابات أو غسولات الفم. وتتطلب الحالات المتوسطة إلى الشديدة علاجات إضافية، بما في ذلك المضادات الحيوية. تستخدم أنظمة توصيل الأدوية بالهلام ذو التحول الموضعي البوليمرات التي تتحول من شكل المحلول إلى شكل الهلام موضعيا، مما يسمح لها بتغطية جيب دواعم السن بالكامل بشكل فعال.

يهدف هذا البحث إلى تطوير هلام ذو تحول موضعي لاصق مخاطي حساس للحرارة بتراكيز مختلفة من الليفوفلوكساسين للإعطاء داخل الجيب المحيط بالسن، باستخدام البوليمرات المتحسسة للحرارة لتحسين وقت تأثير الدواء وتعزيز التزام المريض مع تقليل الآثار الجانبية المرتبطة بالدواء، باستخدام الطريقة الباردة لإذابة تراكيز مختلفة من البولكسامير, لقد استخدمنا تصميمًا احصائيا كاملاً لإعداد ٢٥ تركيبة بتركيزات مختلفة من البولكسامير ٤٠٧ تتراوح من ١٦% إلى ٢٠% و البولكسامير ١٨٨ بتراكيز تتراوح من ١% إلى ٤%. من التراكيب السابقة، تم اختيار أربعة تركيبات لتراكيز مختلفة من البولكسامير اعتمادا على درجة الحرارة و الوقت اللازم للتحول الى هلام. بعدها تمت إضافة البوليمرات اللاصقة المخاطية إلى الصيغ الأربع المختارة التي تشمل ميثيل السليلوز, هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز، صمغ جيلان ، كيتوسان ، كاربوبول ، مما أدى إلى تحضير ٦٠ تركيبة مختلفة من هذه البوليمرات, حيث تمت دراسة تأثيرات التراكيز المختلفة على وقت التحول الى هلام ودرجة الحرارة واللزوجة من خلال الفحص البصري بطريقة إمالة الأنبوب. بناءً على هذه العوامل، تم اختيار ثلاث تركيبات.

بعد ذلك، تم التحقيق من التأثيرات المضادة للبكتيريا لتراكيز مختلفة من الليفولوكساسين (0.5%-5%) على هذه التركيبات، وتحديدًا دمجها في تركيبة التي تحتوي على كيتوسان. بناءا على النتيجة، تم اختيار تركيز ٠,٥% و١% من الليفوفلوكساسين، والتي تم دمجها بعد ذلك مع التركيبات المعدة مسبقًا، مما أدى إلى ستة تركيبات للتقييم.

تم تقييم التراكيب المحضرة من حيث معايير مختلفة، بما في ذلك درجة حرارة و الوقت للتحول الى الهلام، الشفافية و المظهر، و قياس الاس الهايدروجيني، ومحتوى الدواء، وقوة الهلام، وقابلية الانتشار، وقوة الالتصاق المخاطي، واللزوجة، و تحرر الدواء خارج الجسم، والطريقة الحركية لتحرر الدواء، و فعالية المضاد للميكروبات في المختبر، و توافق مكونات التركيبات.

أشارت النتائج إلى أن الصيغ كانت شفافة مع لون مائل للاصفرار، وحافظت على مستوى الاس الهيدروجيني المقبول، واحتوت على كميات من الدواء ضمن الحدود المقبولة. كشفت الدراسة اللزوجة أن التركيبتين F1 و F2 كانتا تتمتعان بأعلى لزوجة، مما يدل على سلوك بلاستيكي كاذب، حيث انخفضت اللزوجة مع زيادة دوران جهاز قياس اللزوجة. بناءً على النتائج، تم اختيار F1 و F2 كصيغتين مثاليتين. حيث أكدت دراسة تحرر الدواء خارج الجسم أن الصيغ المختارة قامت بتحرر مطول لليفوفلوكساسين، مع تحرر ما يقرب من ٥٠٪ على مدار ٧ ساعات، وظل الهلام في شكل هلام لمدة تصل إلى ٣ أيام. بالإضافة إلى ذلك، أكدت الدراسة المضادة للميكروبات فعالية الصيغة F1 و F2 ضد البكتريا المختبرة.

وفي الختام، تمثل الصيغ المختارة F1 F2 صيغ واعدة وفعالة لتطوير هلام ذو تحول موضعي لاصق مخاطي متحسس للحرارة لعلاج التهاب دواعم السن باستخدام دواء الليفوفلوكساسين.