Republic of Iraq

Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul

College of Pharmacy

Preparation, in-vitro evaluation and pharmaco-dynamic study of minoxidil topical nanoemulsion-based gel

A thesis

Submitted to 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

By

Alaa Rakan Azeez

(B.Sc. Pharmacy 2012)

Supervised by

Assist. Prof.

Dr. Myasar M. Al-Kotaji

PhD. Pharmaceutics

Lecturer

Dr. Hani M. Al-Mukhtar

PhD. pharmacology

2021 A.D ***1443 A.H***

Abstract

Androgenetic alopecia is a common type of hair loss and a very common dermatological disorder. Minoxidil is a potent vasodilator that has been approved by the FDA as a topical solution or foam for the treatment of androgenetic alopecia. However, the delivery of minoxidil from conventional topical solutions suffered from short contact time with the scalp, poor drug penetration, and high dose requirements

This work aims to prepare an o/w nanoemulsion-based gel of minoxidil to prolong contact time with the scalp and possible enhanced pharmaco-dynamic effects.

Preliminary studies were conducted to make a suitable selection of oil phase, surfactant and surfactant/co-surfactant ratios. Eight formulae of minoxidil loaded nanoemulsion were prepared and subjected to different investigational studies such as measurement of pH, electrical conductivity, percent of light transmittance, drug content and entrapment efficiency, droplet size, polydispersity, zeta potential, and thermodynamic stability studies to determine the optimum formula. Then, the selected formula is subjected to further studies such as in-vitro drug release, transmission electron microscopy and pharmaco-dynamics studies.

Moreover, in the second part of the study, three different minoxidil-loaded nanoemulgel formulae were prepared by using the selected formula of nanoemulsion with three different concentrations of carbopol 934. The prepared nanoemulgel formulae were further subjected to characterization studies such as drug-excipient compatibility study by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), measurement of pH, spreadability, viscosity, in-vitro drug release, permeation studies and stability study under different storage conditions to determine the best minoxidil-loaded nanoemulgel formula.

The results of characterization showed that the minoxidil loaded nanoemulsion NE-A2 formula with Smix ratio (2:1), 5% oil concentration, and 40% Smix concentration was the optimized formula (hydrodynamic diameter of 14.62 ±1.36 nm, PDI of 0.22 ±0.021, Zeta potential of - 4.7 ±0.6 mV and entrapment efficiency of 91.2 ±0.31%). The results of The EM of the selected formula showed spherical droplets that appeared to be less than 100 nm. The pharmaco-dynamic study showed that the average relaxation percentage for optimized nanoemulsion formula NE-A2 was equal to 76.73 ±7.490% while that for the marketed solution was 14.59 ±1.233%.

The characterization results of the optimized minoxidil-loaded nanoemulgel formula NEG-A2y demonstrated that the formula has an acceptable pH value with optimum spreadability (21.6 ±0.70 g.cm/s), and optimum viscosity (492 ±87.81 cp) for nanoemulgel to be applied topically. The in-vitro release profile of the optimized minoxidil-loaded nanoemulsion formula NE-A2 has a higher release than that of standard solution and marketed solution at 420 minutes, and it was noticed that the cumulative release profile of optimized minoxidil-loaded nanoemulgel formula NEG-A2y is slower than that of alcoholic standard solution and marketed solution. Based on the permeation study results, the optimized nanoemulgel formula NEG-A2y exhibited a better permeation profile than the marketed solution and the cumulative amount of MXD that permeated through the skin over 24 hours from the NEG-A2y formula was 961.97 ±4.77 $\mu g/cm^2$, which is significantly ($P \leq 0.05$) higher than that from the marketed solution, 398.24 ±10.03 $\mu g/cm^2$. The nanoemulgel formula NEG-A2y was checked for stability, and it was shown that the formula is stable at different temperatures.

The current study concludes that nanoemulgel is considered an advanced technique for enhancing delivery with the prolonged contact time, enhanced permeation, and consequent enhanced pharmaco-dynamic effect of minoxidil.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

التحضير والتقييم والدراسة الديناميكية الدوائية لهلام المستحلب النانوي الموضعي لعقار المينوكسديل

رسالة
مقدمة للجنة الدراسات العليا
كلية الصيدلة / جامعة الموصل
كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل
علاء راكان عزيز
(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٢)

المشرفون

الأستاذ المساعد
د. ميسر محمد علي القوطجي
دكتوراه صيدلانيات

المدرس
د هاني مهيدي المختار
دكتوراه ادوية

هجري *1443*

ميلادي *2021*

الخلاصة

الصلع الوراثي هو نوع شائع من تساقط الشعر واضطراب جلدي واسع الانتشار. يعتبر دواء المينوكسيديل موسع وعائي قوي معتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية كمحلول موضعي أو رغوة لعلاج الصلع الوراثي. على الرغم من ذلك، فإن توصيل المينوكسيديل من المحاليل الموضعية التقليدية يعاني من قصر وقت التلامس مع فروة الرأس، وضعف اختراق الأنسجة، ومتطلبات الجرعات العالية. يهدف هذا العمل إلى تحضير هلام للمستحلب النانوي للمينوكسيديل (نانوايمولجيل) بهدف إطالة وقت التلامس مع فروة الرأس وتحسين التأثيرات الديناميكية الدوائية.

تم اجراء دراسات أولية لأيجاد الاختيار المناسب للطور الزيتي وخافض التوتر السطحي ونسب خافض التوتر السطحي الى خافض التوتر السطحي المشترك. تم تحضير ثمانية صيغ من مستحلب النانو المحمل بالمينوكسيديل وإخضاعها لدراسات استقصائية مختلفة مثل قياس الأس الهيدروجيني، التوصيل الكهربائي، نسبة نفاذية الضوء، محتوى الدواء وكفاءة التحميل، وحجم القطرة، مؤشر التشتت المتعدد، فرق الجهد السطحي، ودراسات الاستقرار الديناميكي الحراري لتحديد الصيغة المثلى. بعد ذلك، خضعت الصيغة المحسّنة لمزيد من الدراسات مثل إطلاق الدواء في المختبر، والفحص المجهري الإلكتروني ودراسات ديناميكيات الدواء.

في الجزء الثاني من الدراسة، تم تحضير ثلاث صيغ نانوايمولجيل مختلفة محملة بالمينوكسيديل باستخدام الصيغة المختارة من مستحلب النانو مع ثلاثة تركيزات مختلفة من كاربوبول ٩٣٤. خضعت صيغ النانوايمولجل المحضرة لمزيد من دراسات التوصيف مثل توافق السواغات الدوائية بواسطة FTIR، قياس الأس الهيدروجيني، القابلية للانتشار، اللزوجة، إطلاق الدواء في المختبر، دراسات اختراق الغشاء الحيوي ودراسة الثبات في ظل ظروف تخزين مختلفة لتحديد أفضل تركيبة نانوايمولجل للمينوكسيديل.

أظهرت النتائج أن تركيبة مستحلب النانو NE-A2 المحملة بالمينوكسيديل مع نسبة Smix (2: 1) وتركيز الزيت بنسبة ٥٪ وتركيز Smix بنسبة ٤٠% كانت الصيغة المختارة. أظهرت نتائج المجهر الالكتروني للصيغة المختارة قطرات كروية بقطر أقل من ١٠٠ نانومتر. فيما أظهرت الدراسة الديناميكية الدوائية أن متوسط نسبة الانبساط العضلي لصيغة مستحلب النانو المحسّن NE-A2 كان يساوي ٧٦,٧٣٪ ± ٧,٤٩٠ بينما كانت النسبة للمحلول الموجود في السوق ١٤,٥٩٪ ± ١,٢٣٣.

أظهرت نتائج التوصيف الخاصة بالصيغة المختارة للمينوكسيديل NEG-A2y أن الصيغة تحتوي على قيمة اس هيدروجيني مقبولة مع قابلية انتشار مثالية (٢١,٦ ± ٠,٧٠ g.cm / s)، ولزوجة مثلى (٤٩٢ ± ٨٧,٨١ cp). أظهر سلوك التحرر في المختبر الخاص بتركيبة مستحلب النانو المحمل بالمينوكسيديل المُحسَّنة NE-A2 تحررا أعلى من تلك الخاصة بالمحلول القياسي والمستحضر الموجود في الاسواق. وقد لوحظ أن الإطلاق التراكمي لصيغة النانوايمولجيل nanoemulgel المُحسَّنة التي تحتوي على المينوكسيديل NEG -A2y أبطأ من المحلول الكحولي القياسي والمحلول الموجود في الأسواق.

استنادًا إلى نتائج دراسة النفاذية عبر الغشاء الحي، أظهرت صيغة NEG-A2y المحسّنة للنانوايمولجيل اختراق أفضل من المحلول الموجود في السوق والكمية التراكمية للمنوكسديل التي تغلغلت عبر الجلد على مدار ٢٤ ساعة من صيغة NEG-A2y كانت ٩٦١,٩٧ ± ٤,٧٧ $\mu g/cm^2$ ، وهو أعلى بكثير من المحلول المتوفر في السوق، ٣٩٨,٢٤ ± ١٠,٠٣ $\mu g/cm^2$.

تم فحص صيغة النانويمولجيل المختارة (NEG-A2y) للتأكد من ثباتها، وتبين أن الصيغة مستقرة عند درجات حرارة مختلفة.

خلصت الدراسة الحالية إلى أن النانوايمولجيل يعتبر تقنية متقدمة لتعزيز ايصال الدواء مع وقت ملامس طويل واختراق للأغشية محسن، وما يترتب على ذلك من تحسين التأثير الديناميكي لدواء المينوكسيديل.