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

Formulation of slow-release ophthalmic *in-situ* gel of ciprofloxacin HCl

A Thesis
Submitted to the Department of Pharmaceutics and the Committee of Graduate Studies of the College of Pharmacy-University of Mosul
in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy (Pharmaceutics)

By
Fadia Yassir Albazzaz
(B.Sc. Pharmacy)

Supervised by
Dr. Myasar Mohammed Al-Kotaji
Ph.D in Pharmaceutics

2018 A.D ***1439A.H***

Abstract

This work aims to formulate and evaluate an ophthalmic *in-situ* gel of ciprofloxacin hydrochloride.

In this work, 0.3 % ciprofloxacin HCl ophthalmic *in-situ* gel was prepared based on a temperature-dependent system utilizing poloxamer 407 (P407) as a polymer. Eighteen different formulas were prepared using different concentrations of P407 polymer to find the most suitable concentration to form a gel at body temperature. In addition, a combination of different ratios of P407 to poloxamer 188 (P188) were used (P407:P188). P188 was added due to its ability to enhance the gelation temperature. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) K4M was used as a viscosity modifier. The effect of different concentrations of HPMC (0.2, 0.4 and 0.6 %) on the viscosity were studied. In addition, the possible contributing mucoadhesiveness property of HPMC were investigated. The prepared formulas were evaluated for physical appearance, pH, drug content, sterility and irritancy. In addition, gelation temperature and viscosity at different shear rates and different temperatures were studied. The compatibility of the polymers with ciprofloxacin was studied by using Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The *in-vitro* release of the drug was also evaluated and was supported by *in-vivo* availability study of the drug by tracking the fluorescence using an autorefractometer apparatus. Finally, both stability and *in-vitro* antimicrobial study using *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were conducted on the selected formula.

The results showed that the prepared formulas were clear, with acceptable pH and the drug contents were within the acceptable limits. Concerning the rheological study, the effect of P407 on viscosity and gelation temperature were obvious. The viscosity increased lineary with the increment of P407. The viscosity of the selected system showed a pseudoplastic behavior where there was a reduction in viscosity upon increasing the shear rate. HPMC was effective as both viscosity modifier and it imparts a good mucoadhesive properties. FTIR results detected no noticeable incompatibility between P407 and/or P188 with ciprofloxacin HCl.

According to the results, F6 (P407 16.25% and HPMC 0.6%) was chosen as the selected formula. The *in-vitro* release study confirmed the prolongation of the release of ciprofloxacin HCl from the selected formula F6; it lasts up to 8 hours in comparison to the short release (10 minutes) in case of marketed ciprofloxacin eye drop. This result is in parallel with *in-vivo* elimination study that showed a prolonged contact for the *in-situ* gel in comparison with the rapid clearance of eye drop. Stability study indicated that the selected formula is stable when stored in a refrigerator or at room temperature. Moreover, the irritancy test proved that the selected formula shows no irritancy.

The antimicrobial study confirmed the activity of F6 on *tested organism.*

It can be concluded that the selected formula (F6) represents a promising, safe and effective formula for preparing a prolonged release *in-situ* gel of ciprofloxacin HCl.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

صياغة هلام للعين يتكون موقعيا وبطيء التحرر لدواء السيبروفلوكساسين هيدروكلورايد

رسالة مقدمة إلى فرع الصيدلانيات و لجنة الدراسات العليا في

كلية الصيدلة – جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على درجة

ماجستير في علوم الصيدلة (الصيدلانيات)

من قبل

فادية ياسر البزاز

(بكالوريوس صيدلة)

بإشراف

م.د. ميسر محمد القوطجي

دكتوراه صيدلانيات

١٤٣٩هجري ٢٠١٨م

الخلاصة

يهدف هذا العمل لصياغة وتقييم هلام للعين يتكون موضعيا لدواء السيبروفلوكساسين 0.3% اعتمادا على نظام التحول المعتمد على درجة الحرارة وباستخدام البوليمر المسمى بولوكساميرا٤٠٧. تم تحضير ثماني عشرة صيغ مختلفة باستخدام تراكيز مختلفة من البولوكساميرا ٤٠٧ وذلك لإيجاد التركيز المناسب من البولوكساميرا لتكوين الهلام عند درجة حرارة الجسم. علاوة على ذلك تم استخدام مزيج من بولوكساميرا ٤٠٧ وبولوكساميرا١٨٨ . تم اضافة البولوكساميرا١٨٨ لقابليته في رفع درجة تكون الهلام.

استخدم هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز كمنظم للزوجة, وعليه تم دراسة تأثير اضافة تراكيز مختلفة من هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز على اللزوجة المقاسة . زيادة على ذلك تم دراسة تأثير مادة هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز على الالتصاق المخاطي للصيغ المحضرة.

وشملت هذه الدراسة أيضا قياس الدالة الحامضية , المحتوى الدوائي , اختبار العقامة واختبار التهيج على ألارانب لكل الصيغ المحضرة. علاوة على ذلك تم قياس درجة حرارة التحول (التهلم) واللزوجة لكل الصيغ وباستخدام درجات حرارة مختلفة وسرعة دوران مختلفة. كما تمت دراسة التوافق الفيزيائي بين البوليمر والدواء باستخدام تقنية الأشعة تحت الحمراء. بالإضافة لذلك تمت دراسة التحرر الدوائي وتعزيزها بدراسة التوافر الدوائي عن طريق متابعة الفلورية باستخدام جهاز الانكسار. اخيرا تمت دراسة الاستقرارية والفعالية المضادة للبكتيريا باستخدام (*Pseudomonas aeruginosa* و*Staphylococcus aureus*) للصيغة المختارة.

اظهرت النتائج ان الصيغ المحضرة تمتلك دالة حامضية مقبولة ومحتوى دوائي جيد وضمن المستويات المقبولة. فيما يخص دراسة اللزوجة فان تأثير البولوكساميرا ٤٠٧ على

اللزوجة كان واضحا حيث تزداد اللزوجة بزيادة تركيز البوليمر. ابدت الصيغة المختارة تصرفا غير نيوتوني حيث اظهرت انخفاض في اللزوجة بزيادة معدل القص.

اثبتت مادة هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز دورها كمنظم للزوجة كما ابدت دورا في اعطاء خاصية الالتصاق المخاطي للصيغ التي دخلت في تحضيرها. اشارت نتائج الاشعة تحت الحمراء الى عدم وجود تداخل كيميائي واضح بين الدواء والبوليمرات المستخدمة.

طبقا الى النتائج فان الصيغة السادسة اختيرت كأفضل صيغة. فيما يخص دراسة التحرر الدوائي خارج الجسم, أثبتت الدراسة اطالة تحرر السيبروفلوكساسين من الصيغة المختارة حتى ٨ ساعات مقارنة بتحرره خلال عشرة دقائق لقطرة السيبروفلوكساسين المتوفرة في السوق. هذه النتيجة تعززت بنتيجة قياس الفلورة التي أثبتت بقاء الهلام المتكون في الموضع (العين) لفترات أطول من بقاء قطرة العين . اثبتت دراسة الاستقرارية ان الصيغة المختارة مستقرة عند حفظها في الثلاجة و درجة حرارة الغرفة فيما أثبتت دراسة التهيج ان الصيغة المختارة لا تهيج عيون الأرانب بتاتا. أثبتت دراسة الفعالية البيولوجية ان الصيغة المختارة فعالة ضد البكتريا المستخدمة في الدراسة.

يستنتج من ذلك أن الصيغة المختارة تمثل صيغة واعدة وآمنة وفعالة لإعداد هلام متكون موضعيا ممتد المفعول للمضاد الحيوي سيبروفلوكساسين.