

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

**Badania nad wielofazową
postacią leku dopochwowego**

The study on multi-phase vaginal dosage form

Rozprawa doktorska na podstawie
monotematycznego cyklu publikacji naukowych
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

mgr farm. Michał Smoleński

Promotor: dr hab. n. farm. Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska

Promotor pomocniczy: dr n. farm. Dorota Haznar-Garbacz

Wrocław 2023

STRESZCZENIE

Choroby układu rozrodczego kobiet, w szczególności infekcje spowodowane przez grzyby z rodzaju *Candida spp.*, stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Według danych statystycznych, 1/3 światowej populacji kobiet przynajmniej raz w życiu będzie cierpieć z powodu infekcji intymnej o etiologii drożdżakowej. Nawet 15% przypadków infekcji ma charakter nawrotowy, których niewłaściwe lub nieefektywne leczenie prowadzi do oporności szczepów na działanie substancji przeciwgrzybiczych i większego ryzyka komplikacji. Rozwiązanie problemu nawracającej kandydozy pochwy, dotyczącej około 138 milionów kobiet na całym świecie, wymaga podjęcia badań nad nowoczesnymi postaciami leku, które wykażą się wyższą efektywnością leczenia i umożliwią przezwyciężenie trudności wynikających z uwarunkowań anatomiczno-fizjologicznych – ciągłego wymywania postaci leku z miejsca podania przez wydzielinę pochwową oraz jej niewielkiej objętości obecnej w pochwie, która utrudnia rozpuszczanie substancji czynnych.

W odpowiedzi na powyższe problemy, podjęto badania w celu opracowania wielofazowej postaci leku dopochwowego, która będzie umożliwiać jednoczesne podawanie leków o charakterze lipofilowym i hydrofilowym oraz będzie wykazywać zwiększony czas retencji w miejscu podania w porównaniu do obecnie stosowanych postaci leku.

W tym celu dokonano przeglądu i analizy piśmiennictwa celem wyznaczenia obszarów badań i wymagań dla optymalnej postaci leku dopochwowego. W wyniku krytycznej analizy stanu wiedzy badania skupiły się na opracowaniu wielofazowej postaci leku na bazie nanoemulsji. Przedstawiono analizę aktualnego stanu techniki i metod badawczych, dla których wykazano brak ujednoczonego sposobu oceny tych postaci.

W dalszej części sporządzono 25 formułacji, spośród których 3 zostały wybrane do dalszych badań. Jako substancję czynną wybrano klotrimazol – pochodną imidazolu. W pracy przedstawiono ścieżkę rozwoju formułacji z uwzględnieniem kompozycji i zastosowanych metod wytwarzania. Przeprowadzono ocenę parametrów fizykochemicznych otrzymanych formułacji uwzględniając parametry takie, jak objętościowy rozkład i średnią wielkość kropli oleju, współczynnik polidispersyjności, średnią wartość potencjału zeta, odczyn pH formułacji i jej osmolalność. Przeprowadzono badania stabilności i ocenę dostępności farmaceutycznej wolnej frakcji klotrimazolu z matrycy nanoemulsyjnej. Z uwagi na uzyskanie wyników badania dostępności farmaceutycznej, które uniemożliwiły dyskryminującą ocenę formułacji, przeprowadzono dalsze badania w celu opracowania metody charakteryzującej się wyższą precyzją oraz bliższym stopniem symulacji warunków fizjologicznych.

ABSTRACT

Diseases of the female reproductive system, especially infections caused by *Candida* spp. fungi are a significant challenge to modern medicine. Statistically, one-third of all women will suffer at least once in their life from an intimate infection caused by yeasts. Inadequate or ineffective treatment leads to resistance of strains to antifungal drugs and a higher risk of complications which results in progression to recurrent infections in up to 15% of cases of vaginal candidiasis. The major health problem of recurrent vaginal candidiasis affects 138 million women worldwide. In order to solve the emerging issue, research on novel drug forms of higher treatment efficacy and the ability to overcome the continuous secretion of vaginal discharge and its low ambient volume at the site of administration hindering the dissolution of active pharmaceutical ingredients is required.

To address these problems, the study was undertaken to develop a multicompartiment intravaginal drug formulation enabling simultaneous administration of lipophilic and hydrophilic drugs and exhibiting increased retention time at the administration site when compared to standard dosage forms. In order to achieve this aim, the literature review was performed to analyze and determine areas of research and requirements for an optimal vaginal drug formulation. The study of the development of the multiphase drug formulation based on nanoemulsions has been selected as a main research objective based on the result of the critical analysis of the current state-of-the-art.

In the further part of the study, 25 formulations were prepared, of which 3 were selected for further investigation. Clotrimazole, an imidazole derivative, was chosen as the active pharmaceutical ingredient. In the dissertation, the process of development of the final formulation, especially the composition and the manufacturing methods is presented. The evaluation of physicochemical parameters of the obtained formulations was performed, including volumetric distribution and average oil droplet size, polydispersity index, zeta potential mean value, pH of the formulation and its osmolality. Stability tests and assessment of the pharmaceutical availability of the nonencapsulated fraction of clotrimazole from the nanoemulsion matrix were conducted. An advanced investigation was performed to develop a method characterized by a higher degree of precision and a closer simulation of physiological conditions due to the results of the pharmaceutical availability test, which prevented discriminatory evaluation of formulations.