

Design and Evaluation of SMEDDS to Enhance Solubility and Dissolution of Anticancer Drug Using Modified Cylinder Method

Nayab KHALID^{1,2*}, Nisar U. RAHMAN^{2,3}, Raimar LÖBENBERG¹,
Muhammad AKHTAR^{2*}, Muhammad K. SARFARAZ¹ & Bra'a M. HAJJAR¹

¹ Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Katz Group-Rexall Centre for Pharmacy and Health Research, University of Alberta, 11361-87 Avenue, Edmonton, Alberta, T6G 2E1, Canada

² Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy and Alternative Medicine, The Islamia University of Bahawalpur, Punjab, 63100, Pakistan

³ Department of Pharmacy, COMSATS Institute of Information Technology, University Road, 22060, Abbottabad, KPK, Pakistan

SUMMARY. In current study self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) was developed with the aim to enhance solubility and dissolution of poorly water soluble drug etoposide. Two SMEDDS formulations were made with and without co-surfactant. In first formulation the medium chain triglycerides, polyoxyethylene sorbitan monooleate-20, and diethylene glycol monoethyl ether were used as oily vehicle, surfactant and solubilizer, respectively. While propylene glycol monolaurate type-I was incorporated additionally in second formulation, as co-surfactant. Optimized formulation (FL1D) was found comprising medium chain triglycerides as an oily vehicle (10%), polyoxyethylene sorbitan monooleate-20 (45%) as a major surfactant, diethylene glycol monoethyl ether (22.5%) as solubilizer, propylene glycol monolaurate type-1 (22.5%) as an additional co-surfactant. Phase diagram was used to identify microemulsion area. Dissolution studies were employed using a modified cylinder method. Dilution study was performed to check transparency using water, buffer (pH 4.6), SGF (Simulated Gastric Fluid) and SIF (Simulated Intestinal Fluid). FL1D showed small globule size 15.89 ± 0.21 nm, zeta potential -12.9 ± 0.03 mV and PDI 0.11 ± 0.01 . In dilution study the formulations F1-F3 and FL1-FL3 were found transparent. During the thermodynamic stability study F3 formulation became unstable. The % drug release of FL1D was 1.6 and 1.4 folds more than VePesid® capsule 50 mg in SIF and SGF, respectively. The optimized SMEDDS formulation presented almost entire drug release in 20 min in SIF while 40 min in SGF, respectively as compared to VePesid® that showed limited dissolution rate. The SMEDDS was developed successfully and results revealed an increase dissolution and solubility of etoposide that might increase its bioavailability.

RESUMEN. En el presente estudio se desarrolló el sistema de administración de fármaco auto-microemulsificante (SMEDDS) con el objetivo de mejorar la solubilidad y disolución de fármacos poco solubles en agua como el etoposido. Se prepararon dos formulaciones de SMEDDS con y sin co-tensioactivo. En la primera formulación se usaron triglicéridos de cadena media, monooleato de polioxietilensorbitano-20 y éter monoetilico de dietilenglicol como vehículo oleoso, tensioactivo y solubilizante, respectivamente. Mientras que el monolaurato de propilenglicol de tipo I se incorporó adicionalmente en la segunda formulación, como co-tensioactivo. Se obtuvo una formulación optimizada (FL1D) que comprende triglicéridos de cadena media como vehículo oleoso (10%), monooleato de polioxietilensorbitano-20 (45%) como tensioactivo principal, éter monoetilico de dietilenglicol (22,5%) como solubilizante, y propilenglicol monolaurato tipo-I (22,5%) como co-tensioactivo adicional. El diagrama de fases se utilizó para identificar el área de la microemulsión. Los estudios de disolución se emplearon usando un método de cilindro modificado. Se realizó un estudio de dilución para verificar la transparencia usando agua, tampón (pH 4.6), SGF y SIF. FL1D mostró tamaño de glóbulo pequeño $15,89 \pm 0,21$ nm, potencial zeta $-12,9 \pm 0,03$ mV y PDI $0,11 \pm 0,01$. En el estudio de dilución, las formulaciones F1-F3 y FL1-FL3 se encontraron transparentes. Durante el estudio de estabilidad termodinámica, la formulación F3 se volvió inestable. La liberación de fármaco% de FL1D fue de 1,6 y 1,4 veces más que VePesid® cápsula 50 mg en SIF y SGF, respectivamente. La formulación optimizada de SMEDDS presentó liberación de fármaco casi entera en 20 min en SIF mientras que 40 min en SGF, respectivamente, en comparación con VePesid® que mostró una velocidad de disolución limitada. El SMEDDS se desarrolló con éxito y los resultados revelaron un aumento de disolución y solubilidad del etoposido que podría aumentar su biodisponibilidad.

KEY WORDS: DDSolver®, dissolution, etoposide, modified cylinder method, SMEDDS

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: nisar@ciit.net.pk (Nisar Ur Rahman), nayab.khalid@iub.edu.pk (Nayab Khalid).