



Solubility Enhancement of Dihydroartemisinin using Mixture of Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and PEG-6000

Muhammad T. ANSARI¹, Imran AHMAD¹,
Syed S.U. HASSAN², Imran TARIQ² & Ghulam MURTAZA^{3*}

¹ Faculty of Pharmacy, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan

² University College of Pharmacy, University of Punjab, Lahore, Pakistan

³ Department of Pharmaceutical Sciences,
COMSATS Institute of Information Technology, Abbottabad, Pakistan

SUMMARY. Against malaria, the most active weapons are artemisinin and its derivatives (Artemether, Arteether, Dihydroartemisinin). Dihydroartemisinin (DHA) shows antimalarial activity 3.4-4 times compared to artemisinin but its enteral route administration is limited due to its low solubility in aqueous medium. For improving the DHA's pharmaceutical properties, different formulations were prepared by solvent evaporation, physical mixing and freeze drying techniques, using mixture of hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) and polyethyleneglycol 6000 (PEG-6000). The physicochemical characteristics of dihydroartemisinin complexes were evaluated at different proportions of drug and mixtures of polymers (1:1, 1:5, 1:7, and 1:9) with X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and were also evaluated by equilibrium solubility and dissolution rate. FTIR spectra showed shifting and broadening of peaks compared to spectra of polymers and the drug alone. SEM results showed that smooth patches of polymers enclosed the surface of drug. Dihydroartemisinin showed a completely crystalline structure in its XRD patterns and peak intensities that decreased with the rise of drug carrier ratio in complexes of DHA. In comparison to DHA alone, physical mixtures (PMs) produced significantly higher solubility in aqueous medium and an increased rate of dissolution. DHA-PEG-HP β CD complexes which were prepared by solvent evaporation method showed increased rate of dissolution and solubility in aqueous medium compared to its PMs. Complexes of drug with carrier at ratio of 1:9 prepared by solvent evaporation and freeze dried complexes showed the highest solubility as well as dissolution rate. Freeze dried complexes showed the highest solubility and rate of dissolution as compared to all other formulations.

RESUMEN. Las armas más activas contra la malaria son la artemisinina y sus derivados (artemeter, arteéter, dihidroartemisinina). La dihidroartemisinina (DH) muestra actividad antimalárica 3,4-4 veces superior a la de artemisinina, pero su administración vía enteral es limitada debido a su baja solubilidad en medio acuoso. Para mejorar las propiedades farmacéuticas de DHA, diferentes formulaciones se prepararon mediante evaporación del disolvente, mezcla física y técnicas de liofilización, usando mezcla de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) y polietilenglicol 6000 (PEG-6000). Las características fisicoquímicas de los complejos de dihidroartemisinina se evaluaron en diferentes proporciones de fármaco y mezclas de polímeros (01:01, 01:05, 01:07, 01:09) con difracción de rayos X (XRD), microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopia infrarroja (FTIR), además de la solubilidad de equilibrio y velocidad de disolución. Los espectros FTIR mostraron desplazamiento y ampliación de los picos en comparación con los espectros de los polímeros y el fármaco solo. Los resultados de SEM mostraron que los parches lisos de polímeros encerraban la superficie del fármaco. La dihidroartemisinina mostró una estructura totalmente cristalina en sus patrones de difracción de rayos X y el pico de intensidad disminuyó con el aumento de la relación soporte-fármaco en los complejos de DHA. En comparación con DHA sola, las mezclas físicas (PMS) produjeron significativamente mayor solubilidad en medio acuoso y aumento de la velocidad de disolución. Los complejos DHA-PEG-HP β CD preparados por el método de evaporación del disolvente mostraron aumento de la tasa de disolución y solubilidad en medio acuoso en comparación con sus PMs. Los complejos de fármaco con el portador en relación de 01:09 preparado por evaporación del disolvente y los complejos liofilizados mostraron la más alta solubilidad, así como la mayor velocidad de disolución. Los complejos liofilizados presentaron la mayor solubilidad y velocidad de disolución en comparación con todas las otras formulaciones.

KEY WORDS: Complexes, Dihydroartemisinin, Freeze drying, Malaria, Solubility.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: gmdogar356@gmail.com