



Development of Expandable, Gastro-Retentive Films for Delivery of Resveratrol and Evaluation of Cytotoxic and Anti-Inflammatory Activity

Kanidta KAEWKROEK¹, Supinya TEWTRAKUL^{2,3} & Ruedeekorn WIWATTANAPATAPEE^{1,3}*

¹ Department of Pharmaceutical Technology, ² Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany,

³ Phytomedicine and Pharmaceutical Biotechnology Excellence Research Center,

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University,

Hat Yai, Songkhla, 90112 Thailand

SUMMARY. Resveratrol, a polyphenol present in red wines and various food components, possesses anti-inflammatory and anti-cancer activity. A novel expandable gastro-retentive film was developed, based on physical unfolding of the device for sustained release of resveratrol in the stomach. The resveratrol-loaded polymeric films were prepared by solvent-casting a mixture of resveratrol, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC K4M), ethyl cellulose (EC), and Eudragit RLPO, using polyethylene glycol 400 (PEG 400) as a plasticizer. SEM revealed the uniform resveratrol dispersion in the polymer while DSC and XRD studies indicated the presence of resveratrol in amorphous form. The developed films provided reproducible and predictable unfolding and expansion behavior in simulated gastric fluid, resulting in highly efficient release of resveratrol in excess of 90% of the film content over 8 h. Resveratrol-loaded expandable film exhibited similar cytotoxic effects towards AGS cells (human gastric adenocarcinoma cell line) compared with free resveratrol (dissolved in DMSO) and the cytotoxic effect was observed to be time- and dose dependent. Furthermore, resveratrol-loaded films showed higher anti-inflammatory activity against RAW 264.7 macrophage cells compared with the NSAID, indomethacin.

RESUMEN. El resveratrol, un polifenol presente en los vinos tintos y varios componentes de los alimentos, posee actividad antiinflamatoria y contra el cáncer. Se desarrolló una nueva película gastrorretentiva expandible, basada en el despliegue físico del dispositivo para la liberación sostenida de resveratrol en el estómago. Las películas poliméricas cargadas con resveratrol se prepararon por medio de una mezcla de resveratrol, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC K4M), etilcelulosa (EC) y Eudragit RLPO, utilizando polietilenglicol 400 (PEG 400) como plastificante. SEM reveló la dispersión uniforme de resveratrol en el polímero, mientras que los estudios DSC y XRD indicaron la presencia de resveratrol en forma amorfa. Las películas desarrolladas proporcionaron un comportamiento de despliegue y expansión reproducible y predecible en el fluido gástrico simulado, lo que dio como resultado una liberación altamente eficaz de resveratrol en exceso del 90% del contenido de la película durante 8 h. La película expandible cargada con resveratrol exhibió efectos citotóxicos similares hacia las células AGS (línea celular de adenocarcinoma gástrico humano) en comparación con el resveratrol libre (disuelto en DMSO) y se observó que el efecto citotóxico era dependiente del tiempo y la dosis. Además, las películas cargadas con resveratrol mostraron una mayor actividad antiinflamatoria contra las células de macrófagos RAW 264.7 en comparación con indometacina (AINE).

KEY WORDS: anti-inflammatory, cytotoxicity, expanding system, gastro-retentive dosage forms, resveratrol, unfolding system.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* ruedeekorn.w@psu.ac.th