



## Effect of 6-Methylcoumarin-Loaded Polycaprolactone Microparticles on Carrageenan Paw Edema in Rats

Paola A. CÁRDENAS CUADROS <sup>1</sup>, Javier A. BARRERA ALARCÓN <sup>1</sup>,  
Aura R. HERNÁNDEZ CAMARGO <sup>1,2</sup>, Luis F. OSPINA GIRALDO <sup>2</sup>  
& Diana M. ARAGÓN NOVOA <sup>1,2 \*</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Sistemas de liberación controlada de moléculas biológicamente activas,

<sup>2</sup> Grupo Principios bioactivos de plantas medicinales, Departamento de Farmacia,  
Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia

**SUMMARY.** 6-methylcoumarin (6MC) has demonstrated promising anti-inflammatory activity. However, its low aqueous solubility has limited *in vivo* studies, as is difficult to administer to experimental animals. The aims of this work were to develop polycaprolactone microparticles loaded with 6MC to find the best processing conditions to obtain good features of the microparticulate system, and to evaluate the anti-inflammatory activity of the free and microencapsulated drug. Polycaprolactone microparticles loaded with 6MC (6MC-MP) were prepared by the solvent emulsification-evaporation method. Using the Plackett-Burman experimental design as a tool, the best variables of the process were selected. The anti-inflammatory activity of the resulting 6MC-MP was evaluated in carrageenan-induced paw edema in Wistar rats, at a dose of 200 mg/Kg administered by the intraperitoneal route. The best variables to obtain microparticles with a process yield of 77%, encapsulation efficiency of 67%, burst effect of 33% and particle size of 8.3  $\mu$ m were selected. At the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, and 24<sup>th</sup> h 6MC-MP exhibited significant anti-inflammatory activity (inhibition between 50 and 70%), while free 6-methylcoumarin reached only 40% inhibition at 3<sup>rd</sup> hour. 6MC shows a significant anti-inflammatory effect while the anti-inflammatory activity observed for 6MC-MP was almost double. This fact can be attributed to the low aqueous solubility of 6MC, since the drug must be dissolved before being absorbed and reach systemic circulation. This results support the use of 6MC-MP as a drug delivery system that improves the anti-inflammatory activity of 6MC.

**RESUMEN.** La 6-metilcumarina (6MC) ha demostrado una actividad anti-inflamatoria promisoriosa. Sin embargo, su baja solubilidad en agua ha limitado los estudios *in vivo*, ya que es difícil de administrar a los animales de experimentación. Los objetivos de este trabajo fueron desarrollar micropartículas de policaprolactona cargadas de 6MC (6MC-MP) para encontrar las mejores condiciones de procesamiento para obtener buenas características del sistema de micropartículas y para evaluar la actividad antiinflamatoria del fármaco libre y microencapsulado. Las micropartículas de policaprolactona cargadas con 6MC se prepararon por el método de emulsificación- evaporación del disolvente. Usando el diseño experimental de Plackett-Burman se seleccionaron las mejores variables del proceso. La actividad anti-inflamatoria de 6MC-MP se evaluó en edema de la pata inducido por carragenina en ratas Wistar, a una dosis de 200 mg/kg administrada por vía intraperitoneal. Las mejores variables para obtener micropartículas produjeron un rendimiento del 77 %, una eficiencia de encapsulación del 67%, un efecto burst del 33 % y un tamaño de partícula de 8,3 micras. Luego de 3, 5, 7 y 24 h, 6MC-MP exhibió actividad antiinflamatoria significativa (inhibición entre el 50 y el 70 %), mientras que la 6MC libre alcanzó sólo el 40% de inhibición a la 3<sup>a</sup> hora. La 6MC libre mostró un efecto anti-inflamatorio significativo, pero el efecto de 6MC-MP fue casi el doble. Este hecho puede atribuirse a la baja solubilidad acuosa de 6MC, ya que el fármaco debe disolverse antes de ser absorbido y alcanzar la circulación sistémica. Estos resultados apoyan el uso de micropartículas de policaprolactona cargadas con 6MC como un sistema de administración que mejora la actividad anti-inflamatoria del fármaco.

**KEY WORDS:** Anti-inflammatory, Microparticles, Polycaprolactone.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: dmaragonn@unal.edu.co