

Development and Characterization of Polymeric Drug Carriers of 5-Fluorouracil And Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Complex for Effective Drug Delivery

Bushra NASIR¹, Muhammad HANIF¹, Samina AFZAL¹,
Ghulam ABBAS^{1,2}, Saira NASIR³, & Safina NAZ⁴

¹ Faculty of Pharmacy Bahauddin Zakariya University Multan, Pakistan

² Faculty of Pharmaceutical Sciences Government College University Faisalabad, Pakistan

³ The Women University Multan, Pakistan

⁴ Department of Horticulture Bahauddin Zakariya University Multan, Pakistan

SUMMARY. The study was planned to highlight the inherent use of hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) as a drug carrier for the preparation of microspheres to enhance solubility of 5-Fluorouracil (5-FU). Emulsion crosslinking technique was used to prepare microspheres. The 5-FU, HP- β -CD complex was successfully prepared and crosslinked with polyvinyl alcohol using glutaraldehyde. *In vivo* toxicity of the complex to major organs such as liver, kidney, lungs and heart were performed. Cell viability assay, pharmacokinetics and pharmacodynamics of complex were also performed. The solubility constant for 5-FU and HP- β -CD were calculated as 362.31, 85.0, and 59.0 M⁻¹ at pH 1.2, 6.8, and 7.4. All samples were characterized by scanning electron microscopy (SEM), Fourier transform spectroscopy (FTIR), X-ray diffraction (XRD) and differential scanning calorimetry (DSC). Maximum encapsulation efficiency (EE) and drug loading (DL) was found to be 42.65 \pm 0.005 and 85.32 \pm 0.01. A spherical microsphere with surface ridges loaded with 5-FU revealed their compact nature. DSC indicates a characteristic endothermic fusion peak of model drug at 292.46 °C with no such peaks appeared in drug loaded microspheres. Absence of residual glutaraldehyde was confirmed by gas chromatography. The dissolution studies exhibit high percentage drug release at pH 7.4 which is attributed to increase in solubility of 5-FU provoked by complexation. Kinetics of drug release data shows R² between 0.565 and 1.071, suggesting non-fickian mechanism of drug release. The prepared microspheres are well suited for 5-FU targeting due to their sustained effect. The loading of HP- β -CD and 5-FU complex also effects the microsphere properties especially on the release kinetics of drug due to improvement in solubility of drug. FTIR studies showed no drug polymer interaction. XRD showed the drug was in amorphous form in prepared microspheres. *In vivo* results showed no toxic effects on vital organs.

RESUMEN. El estudio se planificó para resaltar el uso de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) como portador de fármacos para preparar microesferas que mejoren la solubilidad del 5-fluorouracilo (5-FU). Se usó una técnica de reticulación en emulsión para preparar las microesferas. El complejo 5-FU, HP- β -CD se preparó con éxito y se reticuló con poli (alcohol vinílico) usando glutaraldehído. La toxicidad *in vivo* del complejo se determinó para los principales órganos como hígado, riñón, pulmones y corazón. También se realizaron ensayos de viabilidad celular, farmacocinética y farmacodinámica del complejo. La constante de solubilidad para 5-FU y HP- β -CD se calculó como 362.31, 85.0 y 59.0 M⁻¹ a pH 1.2, 6.8 y 7.4. Todas las muestras se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido (SEM), espectroscopía de transformada de Fourier (FTIR), difracción de rayos X (XRD) y calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se encontró que la eficacia máxima de encapsulación (EE) y la carga de fármaco (DL) eran 42,65 \pm 0,005 y 85,32 \pm 0,01. Una microesfera esférica con crestas de superficie cargadas con 5-FU reveló su naturaleza compacta. El DSC indica un pico característico de fusión endotérmica del fármaco modelo a 292.46 °C sin que aparezcan tales picos en las microesferas cargadas de fármaco. La ausencia de glutaraldehído residual se confirmó por cromatografía de gases. Los estudios de disolución exhiben un alto porcentaje de liberación de fármaco a pH 7,4 que se atribuye al aumento de la solubilidad de 5-FU provocada por complejación. La cinética de los datos de liberación del fármaco muestra un R² entre 0,565 y 1,071, lo que sugiere un mecanismo no fickiano de liberación del fármaco. Las microesferas preparadas son muy adecuadas para el direccionamiento de 5-FU debido a su efecto sostenido. La carga de complejo HP- β -CD y 5-FU también afecta las propiedades de las microesferas, especialmente en la cinética de liberación del fármaco debido a la mejora en la solubilidad del mismo. Los estudios FTIR no mostraron interacción del polímero con el fármaco. XRD mostró que el fármaco estaba en forma amorfa en las microesferas preparadas. Los resultados *in vivo* no mostraron efectos tóxicos en los órganos vitales.

KEY WORDS: cell viability assay, 5-fluorouracil, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, microspheres, pharmacokinetic studies, solubility study.

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