



## Development of a Novel pH-Sensitive Methoxy-Poly (Ethylene Glycol)-Hydrazone-Cholesterol Polymer as Hydrophobic Drug Carrier

Huili LIU<sup>1</sup>, Zhoufeng WANG<sup>2</sup>, Jiaoling WEN<sup>2</sup> & Lijuan CHEN<sup>1,2</sup> \*

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu, 610065, P. R. China

<sup>2</sup> Laboratory of Medicinal Chemistry, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University and Collaborative Innovation Center for Biotherapy, Chengdu 610041, China

**SUMMARY.** In the present study, a drug delivery system using biocompatible and biodegradable methoxy-poly (ethylene glycol)-hydrazone-cholesterol polymer (mPEG-hyd-Chol) was developed. pH-sensitive degradable micelles were prepared from amphiphilic block copolymers of mPEG-hyd-Chol by hydrazone linkage. These self-assembling micelles encapsulating paclitaxel (hyd-PTX-M) were prepared by thin-film dispersion method. Properties including particle size distribution, morphology, drug loading, entrapment efficiency, solubility, stability, and pH-dependent drug release profile were characterized in detail. Results demonstrated that the polymeric micelle (hyd-PTX-M) with a small particle size of  $20.7 \pm 0.2$  nm was successfully developed. Compared with free PTX, hyd-PTX-M showed higher and comparable cytotoxicities against human ovarian carcinoma SKOV3 cells and MCF-7 cells, respectively. Flow cytometry and fluorescence spectroscopy images revealed that the pH-sensitive micelles (hyd-PTX-M) exhibited improved efficiency of cellular uptake by tumor cells. *In vivo* studies indicated that hyd-PTX-M exhibited significant tumor growth inhibition in the SKOV3 human tumor xenograft model. The results indicated that hyd-PTX-M is a water-soluble, safe, and effective delivery system for human cancer chemotherapy.

**RESUMEN.** En el presente estudio se desarrolló un sistema de suministro de fármacos utilizando un polímero biocompatible y biodegradable de metoxi-poli(etilenglicol)-hidrazona-colesterol (mPEG-hid-Chol). Se prepararon micelas degradables sensibles al pH a partir de copolímeros de bloques anfífilicos de mPEG-hid-Chol por enlace de hidrazona. Estas micelas autoensamblables que encapsulan paclitaxel (hid-PTX-M) se prepararon mediante un procedimiento de dispersión de película delgada. Se caracterizaron en detalle propiedades que incluyen distribución del tamaño de partícula, morfología, carga de fármaco, eficacia de atrapamiento, solubilidad, estabilidad y perfil de liberación de fármaco dependiente del pH. Los resultados demostraron que la micela polimérica (hid-PTX-M) con un tamaño de partícula pequeño de  $20,7 \pm 0,2$  nm se desarrolló con éxito. En comparación con la PTX libre, la hid-PTX-M mostró citotoxicidad superior y comparable contra células SKOV3 de carcinoma de ovario humano y células MCF-7, respectivamente. La citometría de flujo y las imágenes de espectroscopía de fluorescencia revelaron que las micelas sensibles al pH (hid-PTX-M) exhibían una eficacia mejorada de captación celular por las células tumorales. Los estudios *in vivo* indicaron que la hid-PTX-M exhibía una inhibición significativa del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de tumor humano SKOV3. Los resultados indicaron que hid-PTX-M es un sistema de suministro soluble en agua, seguro y eficaz para la quimioterapia contra el cáncer humano.

**KEY WORDS:** drug delivery, paclitaxel, pH-sensitive, polymeric micelle, tumor therapy.

\* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* yuluot@scu.edu.cn