

Preparations, Characterizations of TMZ@NPs based on PAH Derivative Nanocarriers with Improved Intracerebral Distribution

JunLi ZHANG¹, Sheng Nan LU², Yu ZHANG¹, YaoYao ZHANG³,
Ling CHENG³, Jun-Ru CAO¹, Feng SU^{1,2,3}* & Guangwei HE^{1,2,3}*

¹ Anhui Medical University, Hefei 230032, China

² Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd, Anhui Provincial Key Laboratory of Drug Innovation and Advanced Pharmaceuticals, Hefei 230088, China

³ China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

SUMMARY. Glioblastoma (GBM) is an invasive human intracranial malignant tumor with high mortality and high incidence rate, which is still incurable. Temozolomide(TMZ) is internationally recognized as a first-line drug for the treatment of glioblastoma and plays a role in the treatment of various cancers. However, the existence of the blood-brain barrier and the instability of TMZ itself lead to insufficient intake of TMZ into the brain, failing to reach the ideal therapeutic outcome. The application of nano-delivery systems to cross the blood-brain barrier is a way to solve this issue. In this paper, a novel cationic polymer nanocarrier, PAH-AM, was synthesized through a four-step modification process including methylation and amidation using the substrate was PAH which possesses characteristics such as potential low cytotoxicity, excellent biocompatibility, diverse structure, and ease of modification. The carrier having an appropriate PKa value(5.83) means better lysosomal escape function, better buffering capacity(14.93%) and amphiphaticity. And the amphiphilicity was used to encapsulate the insoluble drug TMZ, prepared and characterized TMZ@NPs. The results showed that the size of TMZ@NPs was 157.70 nm, the potential was 7.225 mv, the PDI was 0.12, the encapsulation rate was 77.42%, the drug loading was 33.51%, and the properties were stable within 20 days. Blood stability results showed that TMZ@NPs degraded slowly and released slowly in PBS buffer, with a release rate of about 60% at 12h. The distribution of TMZ@NPs in brain tissue was higher than that of Temozolomide commercially available preparation. The distribution of TMZ in the peripheral blood and intracerebral of SD rats showed that the TMZ@NPs using the amphiphilic nanocarriers carrier could effectively improve the stability of the drug in the blood and increased its intracerebral distribution. It provided reference for the subsequent targeted modification of this carrier.

RESUMEN. El glioblastoma (GBM) es un tumor maligno intracraneal humano invasivo con una alta tasa de mortalidad e incidencia, que aún es incurable. La temozolomida (TMZ) es reconocida internacionalmente como un fármaco de primera línea para el tratamiento del glioblastoma y desempeña un papel en el tratamiento de varios cánceres. Sin embargo, la existencia de la barrera hematoencefálica y la inestabilidad de la propia TMZ conducen a una ingesta insuficiente de TMZ en el cerebro, lo que no logra alcanzar el resultado terapéutico ideal. La aplicación de sistemas de nanoadministración para cruzar la barrera hematoencefálica es una forma de resolver este problema. En este artículo, se sintetizó un nuevo nanotransportador de polímero catiónico, PAH-AM, a través de un proceso de modificación de cuatro pasos que incluye metilación y amidación utilizando el sustrato PAH que posee características como baja citotoxicidad potencial, excelente biocompatibilidad, estructura diversa y facilidad de modificación. El portador que tiene un valor de PKa apropiado (5,83) significa una mejor función de escape lisosomal, mejor capacidad de amortiguación (14,93 %) y anfipaticidad. Y la anfifilia se utilizó para encapsular el fármaco insoluble TMZ, se prepararon y caracterizaron TMZ@NP. Los resultados mostraron que el tamaño de TMZ@NP fue de 157,70 nm, el potencial fue

KEYWORDS: nanocarriers, PAH derivative, polymer synthesis.

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mails: hgwhipi@hotmail.com (G. Hu); windycpu@sina.com (F. Su)

de 7,225 mv, el PDI fue de 0,12, la tasa de encapsulación fue del 77,42 %, la carga de fármaco fue del 33,51 % y las propiedades fueron estables en 20 días. Los resultados de estabilidad sanguínea mostraron que las TMZ@NP se degradaron lentamente y se liberaron lentamente en tampón PBS, con una tasa de liberación de aproximadamente el 60 % a las 12 h. La distribución de TMZ@NP en el tejido cerebral fue mayor que la de la preparación de temozolomida disponible comercialmente. La distribución de TMZ en la sangre periférica e intracerebral de ratas SD demostró que la administración de TMZ@NP mediante el uso de nanotransportadores anfifílicos podría mejorar eficazmente la estabilidad del fármaco en la sangre y aumentar su distribución intracerebral. Esto proporcionó una referencia para la posterior modificación dirigida de este transportador.
