

Preparation of drug nanocrystals stabilized by functionalized polymeric coatings

Doctoral Thesis

Author(s):

Fuhrmann, Kathrin

Publication date:

2014

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010175706>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 21903

Preparation of Drug Nanocrystals Stabilized by Functionalized Polymeric Coatings

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by
KATHRIN FUHRMANN

Pharmacist, Freie Universität Berlin
born on 20.02.1981
citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Jean-Christophe Leroux
Prof. Marc A. Gauthier
Prof. Bruno Alfred Gander

2014

I.1. Summary

The poor water-solubility of many newly discovered drugs causes problems for several routes of administration. In the case of intravenous administration, the dissolved drug should not precipitate lest it causes an embolism. One elegant approach to overcome solubility problems is to formulate poorly water soluble drugs as nanocrystals. Due to their small size, nanocrystals dissolve faster than the corresponding bulk solid drug, can have a higher saturation solubility, and can be administered intravenously. Nanocrystals are almost entirely composed of drug, with only a small amount of stabilizing excipient. This is beneficial for parenteral use because adverse side effects, such as pain and immune reactions, have been reported for a variety of cosolvents and solubilizers. Unfortunately, the stabilizer cannot be completely eliminated from the formulation as nanocrystals tend to aggregate due to their high surface energy. Polymers and/or surfactants are added to provide steric and/or electrostatic barriers to aggregation. Nevertheless, modification of the stabilizer offers new opportunities for nanocrystal targeting and release in specific tissues, which would be inaccessible to non-stabilized nanocrystals. This concept could prove especially useful in the treatment of cancer, where most drugs are poorly water-soluble.

Cancer is a disease in which the uncontrolled division and growth of cells results in tumor formation and potential invasion of other locations throughout the body. The prevalence for this disease is high, and lung and breast cancers are the worldwide leading causes of cancer mortality. Cancer treatments have a high impact on the patient's well-being, because the pharmacological action of the toxic anticancer drugs is often untargeted and therefore affects all dividing cells. Patients as well as survivors suffer from effects of the disease, but also from complications caused by the treatment, such as hair loss, nausea, and neurological pain. These adverse side effects could be avoided if a drug formulation is made to only target and release the drug at the tumor site.

In the work presented herein, stabilizers for nanocrystals of paclitaxel (poorly soluble chemotherapeutic drug) were chemically modified to examine new opportunities for improving stability, targeting, and stimuli-responsive release. The stabilizer platform consisted of diblock copolymers of methoxy(polyethylene glycol)-

b-(α -propargyl- δ -valerolactone-*co*- ϵ -caprolactone). These polymers stabilized paclitaxel nanocrystals produced by wet milling. Moreover, they could be cross-linked with different diazido compounds *via* the copper-catalyzed azide-alkyne Huisgen cycloaddition reaction to form nanocages on the surface of nanocrystals. The nanocages improved the size stability for the nanocrystals, and they were also less shed from the surface of the nanocrystals.

In a second study, the stabilizers were modified with different alkane thiols by radical thiol–yne addition. A library of polymers with different lipophilicities was obtained and tested as stabilizers for paclitaxel nanocrystals. In addition, the acquired thioether bonds in the polyester block were sensitive to oxidation, which reversed their affinity for the hydrophobic nanocrystals' surface. This could be beneficial where drug release/uptake in response to a stimulus, *e.g.*, presence of reactive oxygen species in the tumor, is desired.

In summary, the proposed strategies for increased nanocrystal stabilization and oxidation responsive release may be useful for improving chemotherapy and reducing adverse side effects. Such methods can also be applicable for modifications of other intravenously administered nanoformulations where a non-covalent attachment of the coating and/or location-specific shedding of stabilizers is desired. Thus, in the long term, this work can help improve the properties of drug nanocrystals for anticancer therapy.

I.2. Zusammenfassung

Die schlechte Wasserlöslichkeit vieler neu entdeckten Arzneistoffe stellt ein Problem für mehrere Applikationsarten dar. Im Falle einer intravenösen Gabe darf der Wirkstoff nicht in der Blutbahn ausfallen, da er sonst eine Embolie verursacht. Eine elegante Art diese Löslichkeitsprobleme zu überwinden, ist die Formulierung dieser Klasse von Arzneistoffen als Nanokristalle. Wegen ihrer geringen Grösse lösen diese sich schneller auf als der entsprechende grobe Arzneistoff, sie können eine höhere Sättigungslöslichkeit haben und sie können auch intravenös gegeben werden. Nanokristalle bestehen hauptsächlich aus reinem Arzneistoff und nur einem kleinen Anteil an Hilfsstoff. Dies ist von Vorteil für den parenteralen Gebrauch, weil unerwünschte Nebenwirkungen, wie Schmerzen und Immunreaktionen, für vielerlei Lösungsmittel und Lösungsvermittler bekannt sind. Allerdings haben Nanokristalle auf Grund ihrer hohen Oberflächenenergie die Tendenz zu aggregieren. Deshalb werden Polymere und/oder Tenside hinzugefügt, welche als sterische und/oder elektrostatische Barrieren fungieren. Durch Modifizieren dieser Polymere ergeben sich neue Möglichkeiten für Nanokristall Targeting und Freigabe in spezifischen Geweben. Dies könnte sich als besonders nützlich in der Behandlung von Krebs erweisen, wo die meisten Arzneistoffe schlecht wasserlöslich sind.

Krebs ist eine Krankheit, bei welcher die unkontrollierte Zellteilung und -wachstum zur Tumorbildung und möglicher Invasion in anderen Teilen des Körpers führen. Die Prävalenz für diese Krankheit ist hoch, und Lungen- und Brustkrebs sind die weltweit führenden Ursachen für Krebssterblichkeit. Krebsbehandlungen haben eine hohe Auswirkung auf das Wohlbefinden eines Patienten, weil die pharmakologische Wirkung des toxischen Chemotherapeutikums häufig ungerichtet ist und deshalb alle sich teilenden Zellen betrifft. Patienten sowie Überlebende leiden unter den Auswirkungen der Krankheit, aber auch an den Komplikationen die durch die Behandlung entstehen, wie z.B. Haarausfall, Übelkeit und neurologische Schmerzen. Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen könnten vermieden werden, wenn eine Wirkstoffformulierung so gemacht ist, dass sie den Wirkstoff gezielt zum Tumor bringt und dort freisetzt.

In dieser Arbeit wurden Polymere für Paclitaxel Nanokristalle (schlecht wasserlöslicher chemotherapeutischer Arzneistoff) chemisch modifiziert, um neue

Mittel für verbesserte Größenstabilität, gewebespezifischer Pharmakotherapie und bedarfsgesteuerter Freisetzung zu finden. Diese Polymere basierten auf einem Diblock-Kopolymer, Methoxy-polyethylenglycol-*b*-(α -propargyl- δ -valerolacton-*co*- ϵ -caprolacton), und konnten Paclitaxel Nanokristalle stabilisieren, welche durch Nassvermahlung hergestellt wurden. Weiterhin konnten sie mit Hilfe verschiedener Diazidverbindungen in einer Kupfer katalysierten Azid-Alkin Huisgen Zykladdition vernetzt werden, wodurch Nanokäfige auf der Oberfläche der Nanokristalle entstanden. Die Nanokäfige verbesserten die Größenstabilität der Nanokristalle und neigten weniger dazu von deren Oberfläche abgestreift zu werden.

In einer zweiten Studie wurden diese Polymere mit verschiedenen Alkanthiolen durch radikale Thiol-Alkin Reaktion modifiziert. Eine Sammlung neuer Polymere mit unterschiedlichen Lipophilien wurde erhalten und als Stabilisierer für Paclitaxel Nanokristalle getestet. Ausserdem waren die entstandenen Thioetherbindungen empfindlich gegenüber Oxidation, welches ihre Affinität für die Oberfläche der Nanokristalle umkehrte. Dies könnte dann von Vorteil sein wenn die Wirkstofffreisetzung/-aufnahme in Abhängigkeit von einem Stimulus, z.B. Präsenz von reaktiven Sauerstoff Spezies im Tumor, gewünscht ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vorgeschlagenen Strategien für erhöhte Nanokristall Stabilisation und Oxidationsreaktionsfähigkeit durch Polymermodifikation ein nützliches Mittel für die Verbesserung der Chemotherapie mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden kann. Solche Methoden könnten auch auf die Modifizierung anderer intravenös gegebener Nanoformulierungen übertragen werden, da wo nicht-kovalentes Verknüpfen und/oder ortsspezifisches Abstreifen des Polymers gewünscht ist. Daher kann diese Arbeit in Zukunft dazu beitragen, die Eigenschaften von Nanokristallen für die Chemotherapie zu verbessern.