

การพัฒนาโนพาร์ติเคิลของโพลีกลีเซอรอลอะดิเพต  
ที่ปรับปรุงคุณสมบัติสำหรับนำส่งซิสพลาติน

นางสาวฐิตาภา จันท์อุไร  
นางสาวเสาวกุล อุ้นจันทร์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2559

DEVELOPMENT OF MODIFIED POLY(GLYCEROL  
ADIPATE) NANOPARTICLES FOR DELIVERY OF  
CISPLATIN

MISS THITAPA JANURAI  
MISS SAOWAGUL OUNJAN

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

2016

โครงการพิเศษ

เรื่อง การพัฒนานาโนพาร์ติเคิลของโพลีกลีเซอรอลอะดิเพต  
ที่ปรับปรุงคุณสมบัติสำหรับนำส่งซิสพลาติน

.....  
(นางสาวฐิตาภา จันท์อุไร)

.....  
(นางสาวเสาวกุล อุ๋นจันทร์)

.....  
(ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขสีวรรพ์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(อ.ดร. กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

# การพัฒนานาโนพาร์ติเคิลของโพลีกลีเซอรอลอะดิเพตที่ปรับปรุงคุณสมบัติสำหรับนำส่งซิสพลาติน

จิตาภา จันทร์อุไร, เสาวกุล อุ้นจันทร์

อาจารย์ที่ปรึกษา : จีรพงศ์ สุขสิริวรรณพงศ์\*, กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี\*\*

\* ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : โพลีกลีเซอรอลอะดิเพต, ซิสพลาติน, นาโนพาร์ติเคิล, polymer-metal complexation

โครงการพิเศษนี้จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนานาโนพาร์ติเคิลจากโพลีกลีเซอรอลอะดิเพตที่ติดหมู่คาร์บอกซิล (PGA-SA) สำหรับนำส่งซิสพลาติน เตรียมนาโนพาร์ติเคิลโดยใช้ PGA-SA ที่มีปริมาณหมู่คาร์บอกซิล 10% (10%PGA-SA) และ 30% (30%PGA-SA) ทำปฏิกิริยากับซิสพลาตินโดยปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างพอลิเมอร์กับโลหะ จากการศึกษาพบว่าการทำปฏิกิริยานาน 48 ชั่วโมงมีผลลดความสามารถในการบรรจุยาเมื่อเปรียบเทียบกับที่เวลา 24 ชั่วโมงและเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของซิสพลาตินต่อพอลิเมอร์จาก 0.5:10 เป็น 1:10 มีผลเพิ่มร้อยละการบรรจุยา (%DL) เมื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติของอนุภาคหลังทำปฏิกิริยากับซิสพลาตินที่อัตราส่วน 1:10 นาน 24 ชั่วโมง พบว่าการเพิ่มปริมาณหมู่คาร์บอกซิลจาก 10% เป็น 30% มีผลเพิ่มขนาดอนุภาคจาก  $105 \pm 1$  nm เป็น  $136 \pm 1$  nm แต่การกระจายขนาดอนุภาคลดลง และ %DL เพิ่มขึ้น โดยตำรับ 30%PGA-SA มี %DL  $10.60 \pm 3.77\%$  และ 10%PGA-SA มี %DL  $8.40 \pm 2.60\%$  เมื่อนำตำรับดังกล่าวไปศึกษาการปลดปล่อยยาในสารละลายตัวกลางที่มีค่าพีเอช 4.5 และ 7.4 พบว่า ทั้ง 2 ตำรับให้การปลดปล่อยยาแบบทยอยนาน 7 วัน ในตัวกลางทั้ง 2 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบกับตำรับ 10%PGA-SA พบว่า ตำรับ 30%PGA-SA ให้การปลดปล่อยยามากกว่าในตัวกลางพีเอช 4.5 แต่ปลดปล่อยยาได้น้อยกว่าในตัวกลางพีเอช 7.4 อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับนาโนพาร์ติเคิลโดยวิธี solvent-diffusion evaporation พบว่า นาโนพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยการทำปฏิกิริยาระหว่างยากับพอลิเมอร์สามารถชะลอการปลดปล่อยยาในตัวกลางทั้ง 2 พีเอชได้อย่างมีนัยสำคัญ

**Abstract**

**Development of modified poly(glycerol adipate) nanoparticles  
for delivery of cisplatin**

Thitapa Janurai, Saowagul Ounjan

**Project advisor :** Jiraphong Suksirworapong\*, Krisada Sakchaisri\*\*

\* Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

\*\* Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword :** Poly(glycerol adipate), Cisplatin, Nanoparticles, Polymer-metal complexation

This special project aimed to develop nanoparticles from carboxyl-substituted poly(glycerol adipate) (PGA-SA) for delivery of cisplatin. The nanoparticles were prepared by the reaction between cisplatin and PGA-SA containing 10% (10%PGA-SA) and 30% (30%PGA-SA) carboxyl groups through polymer-metal complexation. It was found that 48 hours of reaction decreased the drug loading capacity as compared to 24-h reaction whereas the increasing ratio of cisplatin to polymer from 0.5:10 to 1:10 enhanced %drug loading (%DL). Comparing the nanoparticles prepared by 24-h reaction between cisplatin and polymer at the ratio of 1:10, the increasing amount of carboxyl group from 10% to 30% enlarged the particles from  $105\pm 1$  nm to  $136\pm 1$  nm while decreased polydispersity index (PDI) and incremented %DL. The %DL of 30%PGA-SA and 10%PGA-SA formulations were  $10.60\pm 3.77\%$  and  $8.40\pm 2.60\%$ , respectively. Subsequently, the release study of these formulations was performed in media pH 4.5 and 7.4. The result revealed that the drug release from both formulations was sustainable over 7 days in both media. As compared to 10%PGA-SA formulation, 30%PGA-SA formulation showed higher extent of drug release in medium pH 4.5 while lower amount of drug release in medium pH 7.4. Nonetheless, these nanoparticles prepared by polymer-metal complexation enabled to sustain the release of drug in both media as compared to those prepared by solvent-diffusion evaporation method.