

การนำเสนอซิสพลาดินสู่มะเร็งเป้าหมาย  
โดยนาโนพาร์ติเคิลของโพลีกลีเซอรอลอะดิเพต

นายพรพจน์ พฤตนิชกุล  
นางสาวภคกมล มงคลศรีนิยม

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2560

TUMOR-TARGETED DELIVERY OF CISPLATIN  
BY POLY(GLYCEROL ADIPATE) NANOPARTICLES

MISTER PORNPOJ PHRUTTIWANICHAKUN  
MISS PAKAKAMOL MONGKOLSRINIYOM

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

2017

โครงการพิเศษ

เรื่อง การนำส่งซิสพลาตินสู่มะเร็งเป้าหมายโดยนาโนพาร์ติเคิลของ  
โพลีกลีเซอรอลอะดิเพต

(นายพรพจน์ พุฒิวานิชกุล)

(นางสาวภาคภมร มงคลศรีนิยม)

(ผศ.ดร.จิรพงศ์ สุขสีวรรพงศ์)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

(อ.ดร.กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

# การนำส่งซิสพลาตินสู่มะเร็งเป้าหมายโดยนาโนพาร์ติเคิลของ โพลีกลีเซอรอลอะดิเพต

พรพจน์ พงศ์วานิชกุล, ภาคกมล มงคลศรีนิยม

อาจารย์ที่ปรึกษา: จิรพงศ์ สุขสิทธิ์วงศ์\*, กฤษฎา ศักดิ์ชัยศรี\*\*

\* ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**คำสำคัญ:** กรดโพลีกลีเซอรอลอะดิเพต ซิสพลาติน นาโนพาร์ติเคิล ระบบนำส่งยาสู่เป้าหมาย คอมเพล็กซ์ระหว่างพอลิเมอร์และโลหะ

โครงการพิเศษนี้จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนานาโนพาร์ติเคิล (NPs) จากโพลีกลีเซอรอลอะดิเพต (PGA) ที่บรรจุซิสพลาตินให้มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเป้าหมาย โดยการเชื่อมต่อกับกรดโพลีกลี (FOL) บนพื้นผิวของ NPs โดยใช้ PGA ที่มีปริมาณหมู่คาร์บอกซิลร้อยละ 30 บนสายโซ่เชื่อมต่อกับ FOL โดยใช้พอลิเอทิลีนไกลคอล (PEG) เป็นตัวเชื่อม (linker) บรรจุซิสพลาตินโดยทำปฏิกิริยาการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างพอลิเมอร์กับโลหะของยา จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง NPs ที่ไม่ได้เชื่อมต่อกับ FOL (primary NPs) และที่เชื่อมต่อกับ FOL (FOL-tagged NPs) พบว่าสมบัติของ NPs ทั้ง 2 ตำรับไม่แตกต่างกัน มีขนาดอนุภาคอยู่ในช่วง 101-105 นาโนเมตร ค่าศักย์ไฟฟ้าซีต้า -26.8 ถึง -31.4 มิลลิโวลต์ การกระจายขนาดอนุภาคน้อยกว่า 0.200 นอกจากนี้ทั้ง 2 ตำรับ ยังมีร้อยละของการบรรจุยา ร้อยละ 13.75-14.33 เมื่อถ่ายภาพด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบส่องกราดทั้ง 2 ตำรับมีรูปร่างเป็นทรงกลมถึงรี แต่ FOL-tagged NPs มีพื้นผิวเรียบกว่า primary NPs ทั้ง 2 ตำรับ ให้การปลดปล่อยยาแบบทยอย มีร้อยละปริมาณยาที่ปลดปล่อยไม่เกินร้อยละ 50 ภายใน 7 วัน โดย FOL-tagged NPs มีอัตราการปลดปล่อยยามากกว่า primary NPs เมื่อศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง พบว่า primary NPs และ FOL-tagged NPs มีความเป็นพิษต่อเซลล์ Saos-2 ไม่แตกต่างกัน มีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $9.66 \pm 6.87$  และ  $7.79 \pm 1.90$  มคก./มล. ตามลำดับ แต่ FOL-tagged NPs ( $IC_{50}$  เท่ากับ  $7.43 \pm 3.94$  มคก./มล.) มีความเป็นพิษต่อเซลล์ SKOV3 มากกว่า primary NPs ( $IC_{50}$  เท่ากับ  $28.97 \pm 8.84$  มคก./มล.) นอกจากนี้ยังพบว่า FOL-tagged NPs มีแนวโน้มเข้าเซลล์ SKOV3 มากกว่า primary NPs และการเข้าเซลล์ของ FOL-tagged NPs ถูกยับยั้งได้ด้วย FOL 3.85 มิลลิโมลาร์ บ่งชี้ว่าการเข้าเซลล์ของ FOL-tagged NPs อาจอาศัย folate receptor-mediated endocytosis

## Abstract

### Tumor-targeting delivery of cisplatin by poly(glycerol adipate) nanoparticles

Pornpoj Phruttiwanichakun, Pakakamol Mongkolsriniyom

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

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

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

**Keyword:** Folic acid, Poly(glycerol adipate), Cisplatin, Nanoparticles, Targeted drug delivery system, Polymer-metal complexation

This special project aimed to develop cisplatin-loaded tumor-targeting nanoparticles (NPs) by surface-decorating with folic acid (FOL). Poly(glycerol adipate) (PGA) containing 30% carboxyl groups along the chain and linked with FOL through polyethylene glycol was used to prepare the NPs. Cisplatin was loaded into the NPs via polymer-metal complexation. The comparison study of the undecorated NPs (primary NPs) and the FOL-decorated NPs (FOL-tagged NPs) showed indifferent characteristics of the NPs with the particle size in the range of 101-105 nm, the zeta potential ranged from -26.8 to -31.4 mV and the polydispersity index of less than 0.200. Furthermore, the %drug loading of both NPs was 13.75-14.33%. When observed under scanning electron microscope, both NPs illustrated spherical or oval in shape but the surface of FOL-tagged NPs was smoother. Both NPs sustainably released the drug of less than 50% over 7 days, however, the FOL-tagged NPs had a faster release rate than the primary NPs. The cytotoxicity study showed that the primary NPs and the FOL-tagged NPs were indifferently toxic to Saos-2 cells ( $IC_{50}$  of  $9.66 \pm 6.87$  and  $7.79 \pm 1.90$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively). Nevertheless, the FOL-tagged NPs ( $IC_{50}$   $7.43 \pm 3.94$   $\mu\text{g/mL}$ ) were higher toxic to SKOV3 cells than the primary NPs ( $IC_{50}$   $28.97 \pm 8.84$   $\mu\text{g/mL}$ ). Besides, the FOL-tagged NPs tended to be taken up by SKOV3 cells higher than the primary NPs and the uptake of FOL-tagged NPs was inhibited by 3.85 mM FOL, indicating that the internalization of the NPs may occur through folate receptor-mediated endocytosis.