

การพัฒนาพาร์ทิเคิลจากโพลีกลีเซอรอลอะดิเพทและ
โพลีแลคติกโคไกลโคลิกแอซิด เพื่อใช้ในระบบนำส่งยา

นางสาวจิรภรณ์ เกตุปาน
นางสาวนันทินี บุญแก้ว

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2560

The Development of Particles made from
Poly(glycerol) adipate and Poly(lactic-co-glycolic acid)
as drug delivery systems

MISS JEERAPORN KETPAN

MISS NUTTINEE BUNKAO

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 การพัฒนาพาร์ทikelจากโพลีกลีเซอรอลอะดิเพทและโพลีแลคติกโคไกล
โคลิคแอซิด เพื่อใช้ในระบบนำส่งยา

.....
(นางสาวจิรภรณ์ เกตุปาน)

.....
(นางสาวนันทินี บุญแก้ว)

.....
(อ.ดร. อมราพร วงศ์รักษ์พานิช)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(ผศ.ดร. จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(อ.ดร. จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การพัฒนาพาร์ทิเคิลจากโพลีกลีเซอรอลอะดิเพทและโพลีแลคติกโคไกลโคลิคแอซิดเพื่อใช้ในระบบนำส่งยา

จิรภรณ์ เกตุปาน, นันทินี บุญแก้ว

อาจารย์ที่ปรึกษา : อมราพร วงศ์รักษ์พานิช, จิรพงศ์ สุขสิริวงพงศ์, จิราพร เลื่อนผลเจริญชัย

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: poly(glycerol-adipate); triphenyl phosphonium; nanoparticles; poly(lactide-co-glycolide)

โครงการพิเศษนี้จัดทำขึ้นเพื่อพัฒนานาโนพาร์ทิเคิล (nanoparticles, NPs) จากการผสมพอลิเมอร์สองชนิดคือ โพลีแลคติกโคไกลโคลิคแอซิด (PLGA) และโพลีกลีเซอรอลอะดิเพทที่เชื่อมต่อกับไตรฟีนิลฟอสโฟเนียม (TPP-PGA) สำหรับนำส่งยา โดยใช้สารเรืองแสง rhodamine B และ coumarin-6 เป็นตัวแทนในการศึกษาการที่ชอบน้ำ และยาที่ชอบไขมันตามลำดับ การเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลทำได้ด้วยวิธีการตกตะกอนนาโน (nanoprecipitation) โดยเตรียม NPs จากพอลิเมอร์สองชนิดที่อัตราส่วน PLGA ต่อ TPP-PGA (PLGA:TPP-PGA) ต่างๆ คือ (70:30), (80:20), (90:10), (95:5) และ (100:0) โดย (100:0) คือ NPs ที่เตรียมจาก PLGA เพียงชนิดเดียว การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของ NPs พบว่า NPs ที่เตรียมมีขนาดระหว่าง 90 – 160 nm โดย NPs ที่ขนาดเล็กที่สุดเตรียมได้จาก PLGA:TPP-PGA(95:5) เมื่อพิจารณาจากประจุที่ผิวพบว่า PLGA:TPP-PGA(100:0) NPs มีประจุลบ และเมื่อเพิ่มอัตราส่วน TPP-PGA เท่ากับหรือมากกว่า 10% NPs จะมีประจุบวก ในการศึกษาการปลดปล่อย rhodamine B จาก NPs ในสารละลายตัวกลางที่มีพีเอช 7.4 อุณหภูมิ 37 °C นาน 7 วัน พบว่า rhodamine B ใน NPs จะถูกปลดปล่อยออกมาช้ากว่า rhodamine B ในรูปของสารละลาย และ NPs ที่เกิดจากพอลิเมอร์ผสมที่อัตราส่วน PLGA:TPP-PGA(90:10), (95:5) และ (100:0) มีอัตราการปลดปล่อยที่คล้ายกัน เมื่อนำไปศึกษาการเข้าเซลล์ในระดับหลอดทดลองกับเซลล์ SaOS-2 พบว่าเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของ TPP-PGA ในเนื้อพอลิเมอร์ผสม NPs นั้นจะเข้าเซลล์ดีขึ้น NPs ที่สามารถเข้าเซลล์ได้สูงสุดคือ NPs ที่เตรียมจาก PLGA:TPP-PGA(80:20) แต่อย่างไรก็ตาม PLGA:TPP-PGA(80:20) NPs อาจมีความเป็นพิษต่อเซลล์สูงสุดซึ่งเห็นได้จากปริมาณโปรตีนที่วัดโดย Micro BCA assay โดยเซลล์ที่สัมผัสกับ PLGA:TPP-PGA(80:20) มีปริมาณโปรตีนต่ำที่สุด

Abstract

The Development of Particles made from Poly(glycerol) adipate and Poly(lactic-co-glycolic acid) as drug delivery systems

Jeeraporn Ketpan, Nuttinee Bunkao

Project advisors: Amaraporn Wongrakpanich, Jiraphong Suksiriworapong, Jiraporn Leanpolcharean, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword: poly(glycerol-adipate); triphenyl phosphonium; nanoparticles; poly(lactide-co-glycolide)

This project aimed to develop nanoparticles by blending two types of polymers; poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and poly(glycerol) adipate conjugated with triphenylphosphonium cation (TPP-PGA) as a new drug delivery system. The fluorescence probe, rhodamine B and coumarin-6 were used to represent hydrophilic and lipophilic drug moiety, respectively. The nanoparticles (NPs) were prepared by the nanoprecipitation method. Five ratios of blended PLGA and TPP-PGA (PLGA:TPP-PGA) polymers were prepared at the ratio of (70:30), (80:20), (90:10) and (100:0). It is worth to note that PLGA:TPP-PGA(100:0) NPs were the NPs prepared solely by PLGA. The physical study of NPs reveals the size of NPs in the range between 90-160 nm. The smallest size of NPs was prepared using PLGA:TPP-PGA(95:5) blended ratio. According to the surface charge, PLGA:TPP-PGA(100:0) NPs had negative surface charge. When the ratio of TPP-PGA was increased to approximately or more than 10%, NPs gave positive surface charge. The release study of rhodamine B from NPs was performed in PBS buffer pH 7.4, at 37 °C within 7 days. The rhodamine B in NPs released slower than rhodamine B in solution and NPs made from PLGA:TPP-PGA at ratios of (90:10), (95:5) and (100:0) had similar release profiles. The cellular uptake (*in vitro*) was performed in SaOS-2 cells. Increasing ratio of TPP-PGA in blended polymers resulted in an increase in the cellular uptake. NPs made from PLGA:TPP-PGA(80:20) showed highest cellular uptake nevertheless these NPs had high tendency to have highest cell toxicity according to the lowest protein content measured via Micro BCA™ assay.