

49353804 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

KEY WORDS :ALL-TRANS RETINOIC ACID / LIPID NANOPARTICLES / LIPID EMULSIONS  
/ NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS

AKHAYACHATRA CHINSRIWONGKUL : DEVELOPMENT OF LIPID  
NANOPARTICLES FOR ANTICANCER DRUG DELIVERY SYSTEMS. THESIS ADVISORS :  
ASSOC. PROF. PRANEET OPANASOPIT, Ph.D., ASSOC. PROF. TANASAIT  
NGAWHIRUNPAT, Ph.D., AND URACHA RUKTANONCHAI, Ph.D. 199 pp.

The purpose of this research was to formulate lipid nanoparticles (lipid emulsions (LE), nanostructured lipid carriers (NLC) and polymer coated-NLC) for delivery of anticancer drug, all-trans retinoic acid (ATRA). The ATRA was incorporated into lipid nanoparticles by the de novo emulsification method and their particle sizes were reduced by ultrasonicator. The formulation factor i.e. type and oil ratio, initial ATRA concentration on the physicochemical properties (i.e. particle size, size distribution, droplets surface charge, pH, percentage yield, percentage drug release, photostability and stability of lipid nanoparticles) was determined. Moreover, the anticancer efficacy of ATRA-loaded lipid nanoparticles on human acute promyelocytic leukemia cells (HL-60) and human hepatoma cells (HepG2) were also studied. The order of solubility of ATRA in solvent was oleic acid (O) > MCT (M) > soybean oil (S) > water. The physicochemical properties of ATRA-loaded LE, including mean particle diameter and zeta potential, were modulated by changing the initial ATRA concentration as well as the type and mixing ratio of oil and oleic acid as the oil phase. The average particle sizes of LEs were less than 250 nm with negative zeta potential. The addition of oleic acid in LEs resulted in high loading capacity. The photo-degradation rate was found to be dependent on the initial drug concentration but not on the oil used in this study. The release rate did not affect by the initial ATRA concentration but type affected by the type of oil. The formulation containing oleic acid showed the highest release rate of ATRA from LEs. The stability of LEs formulation composed of 30% of four types of liquid lipids (S, M, the mixture of SO=3:1 or MO=3:1) was desirable, therefore, NLC was formulated by using the blend of solid lipid (cetyl palmitate; CP) and four types of liquid lipids (S, M, SO and MO) at the weight ratio of 1:1. The results indicated that oleic acid affected the ATRA loading capacity in NLC. The release of ATRA from NLC was less than LE, but the physical stability of NLC was better than LE. Moreover, the higher loading capacity of ATRA can be achieved by NLC. The physicochemical properties of NLC coated with polymers were not significantly different from uncoated-NLCs. The cytotoxicity results showed that all ATRA loaded lipid nanoparticles had higher cytotoxicity than the free drug and HL-60 cells were more sensitive to ATRA than HepG2 cells.

---

Program of Pharmaceutical Technology Graduate School, Silpakorn University Academic year 2009

Student's signature .....

Thesis Advisors' signature 1 ..... 2..... 3.....

49353804 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คำสำคัญ : ออล-ทรานส์ เรตินอยิก แอซิด / ลิพิดนาโนพาร์ติเคิล / ลิพิดอิมัลชัน / นาโนสตรักเจอร์  
ลิพิดแคเรียอร์

อรรถกถา ชินศรีวงศ์กุล : การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบลิพิดนาโนพาร์ติเคิล  
สำหรับนำส่งยาต้านมะเร็ง. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รศ.ดร.ปราณีต โอปะณะโสภิต,  
รศ.ดร.ชนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์ และ ดร.อุรษา รักษัตยานนท์ชัย. 199 หน้า.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาการนำลิพิดนาโนพาร์ติเคิล (ลิพิดอิมัลชัน (LE), นาโนสตรักเจอร์ลิพิดแคเรียอร์ (NLC), และ NLC ที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์) เพื่อใช้สำหรับนำส่งยาต้านมะเร็งคือ ออล-ทรานส์ เรตินอยิก แอซิด (ATRA) โดยใช้วิธีเตรียมแบบ เดอ โนว อิมัลซิฟิเคชัน จากนั้นลดขนาดอนุภาคด้วยเครื่องอัลตราโซนิก ศึกษาปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ชนิดและสัดส่วนของน้ำมัน ความเข้มข้นเริ่มต้นของยา ATRA ที่มีผลต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (ขนาดของอนุภาค ค่าการกระจายขนาดอนุภาค ประจุที่พื้นผิวอนุภาค ค่าความเป็นกรดด่าง ปริมาณยาที่ถูกกักเก็บในสูตรตำรับ เปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยยาออกจากตำรับ ความคงตัวต่อแสง และความคงตัวของลิพิดนาโนพาร์ติเคิล) ตลอดจนศึกษาประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งของลิพิดนาโนพาร์ติเคิลที่บรรจุยา ATRA กับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (HL-60) และเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) จากการศึกษาความสามารถของน้ำมันในการละลายยา ATRA พบว่า โอเลอิก แอซิด (O) > มิเดียมเชนไตรกลีเซอไรด์ (M) > น้ำมันถั่วเหลือง (S) > น้ำ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของ LE ที่บรรจุ ATRA ได้แก่ขนาดของอนุภาค และค่าความเป็นประจุที่พื้นผิวอนุภาค สามารถเปลี่ยนแปลงโดยการเปลี่ยนความเข้มข้นเริ่มต้นของ ATRA และชนิดของน้ำมัน รวมถึงสัดส่วนของน้ำมันกับโอเลอิก แอซิด ที่ใช้เป็นวัตถุดิบ น้ำมัน ระบบ LE มีขนาดของอนุภาคเล็กกว่า 250 นาโนเมตร และประจุที่พื้นผิวอนุภาคมีค่าเป็นลบ การใช้โอเลอิก แอซิดทำให้ LE สามารถกักเก็บยาได้มากขึ้น ในการศึกษาพบว่าอัตราการสลายตัวด้วยแสงขึ้นกับความเข้มข้นเริ่มต้นของยา แต่ไม่ขึ้นกับชนิดของน้ำมันที่ใช้ อัตราการปลดปล่อยยาไม่ขึ้นกับความเข้มข้นเริ่มต้นของ ATRA แต่ขึ้นกับชนิดของน้ำมันที่ใช้ ซึ่งโอเลอิก แอซิดให้อัตราการปลดปล่อย ATRA จาก LE ได้สูงสุด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า LE ซึ่งประกอบด้วยน้ำมัน 4 ชนิด (S, M, สารผสม SO และ MO ในอัตราส่วน 3:1) ในปริมาณ 30% เป็นระบบที่มีความคงตัวสูง ดังนั้นจึงตั้งตำรับ NLC โดยผสมลิพิดชนิดแข็ง (ซีทิลปาล์มิเตท, CP) ใช้น้ำมันทั้ง 4 ชนิด (S, M, SO, และ MO) ในอัตราส่วน 1:1 ผลการศึกษาชี้ว่าโอเลอิก แอซิดส่งผลต่อความสามารถในการกักเก็บยาของ NLC และในทางตรงข้ามกับ LE การปลดปล่อยยาออกจาก NLC น้อยกว่า LE NLC มีคงความคงตัวทางกายภาพสูงกว่า LE นอกจากนี้ NLC ยังสามารถกักเก็บยาไว้ได้สูงกว่า LE พบว่าคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของ NLC ที่เคลือบด้วยพอลิเมอร์ ไม่แตกต่างจาก NLC ที่ไม่ได้เคลือบด้วยพอลิเมอร์ ผลการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของลิพิดนาโนพาร์ติเคิลพบว่าตัวยาที่บรรจุในระบบ LE มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งสูงกว่าตัวยาที่ไม่ได้บรรจุในระบบใดๆ และเซลล์ HL-60 ตอบสนองต่อ ATRA สูงกว่า HepG2

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม      บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร      ปีการศึกษา 2552

ลายมือชื่อนักศึกษา .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1..... 2..... 3.....