

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG 5380110  
ชื่อโครงการ: โครงการพัฒนาอนุภาคระดับนาโนจากสารพอลิไฮดรอกซีบิวทอเรทให้เป็นตัวส่งถ่ายยาเพื่อใช้ในการบำบัดโรคมะเร็งด้วยวิธีโฟโตไดนามิกเทราปี  
ชื่อนักวิจัย และสถาบัน: ดร. ณัฐวี เนียมศิริ  
ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
อีเมล: [nuttawee.nia@mahidol.ac.th](mailto:nuttawee.nia@mahidol.ac.th), [niamsiri@gmail.com](mailto:niamsiri@gmail.com)  
ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (ขยายเวลาเพิ่มอีก 1 ปี)

## บทคัดย่อ:

การรักษาแบบโฟโตไดนามิกเป็นวิธีการรักษาแบบใหม่ที่น่าสนใจนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งหลายชนิด การใช้วิธีดังกล่าวเพียงอย่างเดียวหรือใช้ควบคู่กับการรักษาแบบอื่นจะทำให้การรักษาโรคโดยรวมมีประสิทธิภาพสูงสุด เนื่องจากมีความจำเพาะในการทำลายเนื้อร้าย หลักการพื้นฐานของการรักษาแบบโฟโตไดนามิก คือ การใช้สารโฟโตเซนซิไทเซอร์หรือยาที่มีคุณสมบัติเป็นสารไวแสงฉีดเข้าไปในเนื้อเยื่อมะเร็ง สารไวแสงนี้จะสามารถสะสมได้ดีในเนื้อเยื่อมะเร็ง จากนั้นกระตุ้นสารไวแสงด้วยแสงที่มีความยาวคลื่นจำเพาะ สารไวแสงจะออกฤทธิ์สร้างอนุมูลอิสระที่เป็นอนุพันธ์ของออกซิเจนเพื่อทำลายเนื้อร้าย ในขณะเดียวกันเนื้อเยื่อส่วนที่ดีจะได้รับผลกระทบน้อยมาก สารไวแสงมีคุณสมบัติไม่ชอบน้ำจึงทำให้สามารถสะสมได้ดีในเซลล์มะเร็ง แต่ก็ยังเป็นปัญหาสำคัญเพราะตัวยายังไม่ละลายเมื่อฉีดเข้าไปในร่างกายผู้ป่วย

ในงานวิจัยนี้ทำการพัฒนาตัวนำส่งยาแบบนาโนพาร์ทิเคิลเพื่อใช้ในการส่งยาด้านมะเร็ง p-THPP ในการรักษาแบบโฟโตไดนามิกได้เป็นผลสำเร็จ โดยใช้พอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้รวมทั้งมีความเข้ากันได้ทางชีวภาพชนิดพอลิไฮดรอกซีอัลคาโนเอท หรือ PHAs ซึ่งผลิตได้จากเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ *Cupriavidus necator* H16 โดยชนิดของ PHAs ที่สนใจ คือ พอลิไฮดรอกซีบิวทอเรทโคไฮดรอกซีวาลerate P(HB-co-HV) ซึ่งเป็นโคพอลิเมอร์ซึ่งผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ จากนั้นนาโนพาร์ทิเคิลสำหรับการนำส่งยาได้ถูกสร้างขึ้นโดยวิธีอีมีลซิฟิเคชันดิฟฟิวชันจาก PHAs 3 ชนิด โดยใช้สารพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ 2 ชนิดเป็นสร้างความเสถียร นาโนพาร์ทิเคิลหุ้มยาสูตรต่างๆที่เตรียมได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางระหว่าง 191-211 นาโนเมตร โดยที่มีปริมาณยาที่บรรจุในนาโนพาร์ทิเคิลอยู่ในระดับ 4 ถึง 9 เปอร์เซ็นต์และมีประสิทธิภาพในการกักเก็บยาอยู่ระหว่าง 41 ถึง 47 เปอร์เซ็นต์ ผลวิจัยเบื้องต้นในระดับห้องปฏิบัติการ พบว่านาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจาก P(HB-co-65%HV) และกักเก็บยา p-THPP สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิดเอชที 29 ได้มากกว่า 70% ที่ความเข้มข้นของยา 6  $\mu\text{g/ml}$  ภายหลังจากพรีอินคิวเบชัน (Pre-incubation) เซลล์กับนาโนพาร์ทิเคิลเป็นเวลา 6 ชั่วโมงและฉายแสงที่ความเข้มแสง 6  $\text{J/cm}^2$  ซึ่งเทียบได้กับผลของ p-THPP อิสระที่ความเข้มข้นสูงกว่าคือ 8  $\mu\text{g/ml}$  การทดลองนี้เป็นครั้งแรกที่ได้มีการศึกษากระบวนการผลิตนาโนพาร์ทิเคิลจาก PHAs เพื่อเป็นตัวนำส่งสารไวแสงสำหรับวิธีการรักษาแบบโฟโตไดนามิก โดยมีข้อดีในการปลดปล่อยยาอย่างช้าในลักษณะที่ถูกควบคุมเพื่อให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น

คำหลัก : พอลิไฮดรอกซีอัลคาโนเอท, การส่งถ่ายยา, นาโนพาร์ทิเคิล, วิธีการรักษาแบบโฟโตไดนามิก, โรคมะเร็ง

## Abstract

---

**Project Code:** MRG 5380110

**Project Title:** Development of Polyhydroxyalkanoate Nanoparticles as Anti-Cancer Drug Carriers for Photodynamic Therapy

**Investigator:** Dr. Nuttawee Niamsiri

**E-mail Address:** [nuttawee.nia@mahidol.ac.th](mailto:nuttawee.nia@mahidol.ac.th), [niamsiri@gmail.com](mailto:niamsiri@gmail.com)

**Project Period:** 2 years (with 1 year extension)

**Abstract:**

Photodynamic therapy (PDT) has been considered as one of promising strategy for various cancer treatments. The function of PDT depends on a special drug known as photosensitizer (PS) that can be activated by light at a particular wavelength to destroy the targeted cancer tissues, while leaving the nearby normal cells unharmed. Although the hydrophobicity of PS molecules is preferable for allowing them to localize towards cancer tissues, it often leads to low solubility of the PS drug molecules in blood stream, hampering their availability at cancer sites for PDT. To overcome this issue, the PS drugs are often encapsulated in a specialized carrier to improve the solubility of the PS, thus prolonging the drugs circulation while still maintaining their preferential accumulation at the tumor sites for PDT.

In this study, a new type of core-shell polymeric carrier to deliver meso-tetra(p-hydroxyphenyl)porphin (p-THPP) anti-cancer PS drug for PDT has been successfully developed from biodegradable and biocompatible polyesters polyhydroxyalkanoates (PHAs). Here, three different types of PHA known as poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) or P(HB-co-HV) having similar molecular weights, but varied in their %HV mole compositions were synthesized and purified from *Cupriavidus necator* H16. These PHAs copolymers were used for making nanoparticles in combination with two different sets of polyvinylalcohol (PVA) shell polymers via a modified emulsification-diffusion method. The different formulations of p-THPP-loaded PHA nanoparticles were subjected to various characterizations. The sizes of all p-THPP-loaded PHA nanoparticles were ranging from 191 to 211 nm in diameter. The % drug loadings of PHA nanoparticles was also optimized to be ranging from 4% to 9% with % entrapment efficiencies ranging from 41% to 47%. The preliminary in vitro photocytotoxicity against HT-29 colon cancer cells showed that the p-THPP-loaded P(HB-co-65%HV) nanoparticles could lead to almost 70% cell death at the equivalent drug dose of 6 µg/ml, after 6 h pre-incubation and the irradiated light dose at 6 J/cm<sup>2</sup>, which was comparable to the effect of free p-THPP drug at higher concentration (i.e. 8 µg/ml). Thus far, this is the first report employing PHA nanoparticles as a PS drug carrier for PDT that also demonstrates their potentially beneficial effect of slow and controlled-release PS drugs for PDT.

**Keywords:** Polyhydroxyalkanoates, Drug delivery, Nanoparticles, Photodynamic therapy, Cancers