

52365801: MAJOR : PHARMACEUTICAL ENGINEERING

KEY WORD : COLORECTALCANCER / DOXORUBICIN / DEXTRIN
pH-RESPONSIVE NANOGELS / DRUG DELIVERY SYSTEM

SOMKAMOL MANCHUN : pH-RESPONSIVE DEXTRIN NANOGELS
FOR COLORECTAL CANCER DRUG DELIVERY. THESIS ADVISORS : PROF.
PORNSAK SRIAMORNSAK, Ph.D. AND PROF. CRISPIN R. DASS, Ph.D. 178 pp.

Colorectal cancer (CRC) is the third major causes of death worldwide that represents a serious health concern. Doxorubicin (DOX) is an effective chemotherapeutic agent ordinarily used for the treatment of CRC. However, the therapeutic potential of DOX has been restricted by its toxicities, especially is cardiotoxicity. In order to overcome this limitation, DOX-loaded pH responsive dextrin nanogels (DNGs) were developed in this study. DOX-loaded DNGs were fabricated by emulsion cross-linking technique using formaldehyde or glyoxal as a cross-linking agent to form pH-sensitive bond. The obtained empty DNGs and DOX-loaded DNGs showed slightly negative charge on surface with nano -sized. The *in vitro* release results demonstrated pH-dependent drug release properties of DOX-loaded DNGs that drug release was slow at neutral pH but increased significantly in acidic medium. An *in vitro* antitumor activity of empty and DOX-loaded DNG against human osteosarcoma cells, 143B, and two commonly used colorectal cancer cells, i.e., CT26 and HT29, demonstrated an enhanced cytotoxicity in cell viability studies compared to free DOX. Nevertheless, the cytotoxicity in two normal cell lines, i.e., mesenchymal stem cells (MSCs) and cardiomyocytes (H9c2) was lower than that of free DOX. Intracellular uptake studies indicated that the DOX-loaded DNGs could efficiently deliver DOX into the nuclei. Furthermore, the antitumor efficacy of DOX-loaded DNGs was higher than free DOX against an *in vivo* colorectal cancer tumor. The success of pH-responsive DNGs for *in vivo* DOX delivery suggested that DNGs are highly effective drug carriers for colorectal cancer treatment.

Program of Pharmaceutical Engineering (International Program) Graduate School, Silpakorn University
Student's signature.....Academic Year 2014
Thesis Advisors' signatures 1. 2.

52365801 :สาขาวิชาวิศวกรรม (หลักสูตรนานาชาติ)

คำสำคัญ : โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก / ยาดีออกโซรูบิซิน / เดกซ์ทริน / นาโนเจลชนิดคอบสนองต่อพีเอช/
ระบบนำส่งยา

สมกมล แม้นจันทร์ : นาโนเจลเดกซ์ทรินชนิดคอบสนองต่อพีเอชสำหรับนำส่งยาต้านมะเร็งลำไส้ใหญ่. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภก.ศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ ศ.ดร.CRISPIN R. DASS, 178 หน้า.

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในอันดับ 3 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วโลก ดีออกโซรูบิซินเป็นยาเคมีบำบัด นำมารักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามการใช้ดีออกโซรูบิซินสำหรับรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักยังมีข้อจำกัดได้แก่ การเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งความเป็นพิษต่อระบบหัวใจ เพื่อที่จะเอาชนะข้อจำกัดดังกล่าว นาโนเจลเดกซ์ทรินชนิดคอบสนองต่อพีเอชสำหรับบรรจุยาดีออกโซรูบิซินจึงถูกพัฒนาขึ้นในการศึกษานี้ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียงของยา นาโนเจลเดกซ์ทรินเตรียมโดยใช้เทคนิคการเชื่อมขวางภายในหยดอิมัลชันขนาดเล็ก ซึ่งใช้ฟอร์มาลดีไฮด์หรือไกลอ็อกซอลเป็นสารเชื่อมขวางเพื่อทำให้เกิดพันธะที่คอบสนองต่อค่าพีเอช นาโนเจลเดกซ์ทรินที่เตรียมได้ทั้งที่ไม่บรรจุ และบรรจุด้วยยาดีออกโซรูบิซินมีขนาดอนุภาคในระดับนาโนเมตร และมีประจุที่พื้นผิวอนุภาคเป็นลบเล็กน้อย ผลการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองแสดงถึงสมบัติของนาโนเจลเดกซ์ทรินที่สามารถปลดปล่อยตัวยาตามการเปลี่ยนแปลงของค่าพีเอช โดยยาปลดปล่อยออกมาได้ช้าเมื่ออยู่ในสารละลายที่มีความเป็นกลาง แต่ปลดปล่อยได้มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่ออยู่ในสารละลายที่มีความเป็นกรด ฤทธิ์ต้านมะเร็งในหลอดทดลองของนาโนเจลเดกซ์ทรินทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุด้วยยาดีออกโซรูบิซินต่อเซลล์มะเร็งกระดุกของมนุษย์ (143B) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ของคน (HT29) และหนู (CT26) แสดงให้เห็นว่านาโนเจลเดกซ์ทรินทั้งที่ไม่บรรจุและบรรจุด้วยยาดีออกโซรูบิซินเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์เมื่อเปรียบเทียบกับยาดีออกโซรูบิซินอิสระ นอกจากนี้ความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติสองชนิด ได้แก่ เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (MSCs) และเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (H9c2) ต่ำกว่ายาดีออกโซรูบิซินอิสระ การศึกษาความสามารถเข้าสู่เซลล์ชี้ให้เห็นว่านาโนเจลเดกซ์ทรินสามารถนำยาดีออกโซรูบิซินเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ได้ นอกจากนี้ของนาโนเจลเดกซ์ทรินที่บรรจุด้วยยาดีออกโซรูบิซินมีประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งในสัตว์ทดลองสูงกว่ายาดีออกโซรูบิซินเพียงอย่างเดียวความสำเร็จของนาโนเจลเดกซ์ทรินชนิดคอบสนองต่อพีเอชในการนำส่งยาดีออกโซรูบิซินในสัตว์ทดลองชี้ให้เห็นว่านาโนเจลเดกซ์ทรินเป็นตัวนำพายามีประสิทธิภาพสูงสำหรับการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

วิศวกรรม (หลักสูตร นานาชาติ)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ปีการศึกษา 2557

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

1. 2.