

Abstract

Project Code : RSA5680027

Project Title : Combination chemotherapy of doxorubicin and paclitaxel against human liver cancer cells by injectable polymeric drug delivery system

Investigator : Assoc. Prof. Dr. Norased Nasongkla Mahidol University

E-mail Address : norased.nas@mahidol.ac.th

Project Period : 0.5 year

Doxorubicin (DOX) and paclitaxel (PTX)-encapsulated polymeric depot provided controllable drug release for liver cancer treatment. The excess of initial burst release of drug-loaded polymeric depot is remaining problem of drug efficiency. To diminish the initial burst release of polymeric depot, the variation of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) weight ratio of protonated and deprotonated DOX in the depots was investigated. The results showed that high level of initial burst release was occurred at 100% protonated DOX within 24 hours ($86.6 \pm 5.3\%$) and was reduced to 48.5 ± 2.5 , 41.8 ± 1.5 , 35.1 ± 2.4 , 27.3 ± 2.9 , and 22.0 ± 2.1 % when protonated DOX ratio was reduced to 98.75, 97.5, 95, 90, and 85%, respectively. This data indicated that 15% deprotonated DOX could reduce initial burst release. Moreover, at lower concentration of 85% protonated DOX-loaded depot could exhibit cytotoxic effect on HepG2 cells. In addition, the releases of DOX and PTX were increased by time-dependent manner at 20% PLGA and 30% drug loading, interestingly, the release of DOX-depot was obviously increased

within 2 hours but was taken long period by PTX-depot. For combined DOX-PTX-loaded polymeric depots, ratio of drug at 25:1 and 35:1 of DOX:PTX presented high ratio of DOX:PTX release as 20:1. Preliminary study of synergistic effect of DOX and PTX on HepG2 cell, the effective ratio of DOX:PTX was shown at 5-50:1 with pre-incubated for 6 hours, 18 hours and 2 days. From this data, we evaluated the effect of combined DOX-PTX-loaded depot on HepG2 cells and the results revealed that was cytotoxicity from combined drug release at 18:1 of DOX:PTX after pre-incubation for 1 and 3 days, and also presented synergistic effect with CI value 0.0050 ± 0.0002 and 0.0032 ± 0.0002 , respectively. Thus, this exploration could be advantage for further development of liver cancer treatment.

Keywords : Doxorubicin, Paclitaxel, Synergistic effect, Polymeric depots

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ RSA5680027

ชื่อโครงการ การศึกษาฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งในตับร่วมกันของดอกโศธรูปิชนและพาคลิเทคซอลที่ถูกปล่อยจากระบบส่งยาแบบฉีดที่ผลิตจากพอลิเมอร์

ชื่อนักวิจัย รศ.ดร.นเรศรฐ์ ณ สงขลา มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address : norased.nas@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ 0.5 ปี

การใช้ระบบส่งยาแบบฉีดที่ผลิตจากพอลิเมอร์ในการขนส่งยาดอกโศธรูปิชนและพาคลิเทคซอลสามารถช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาเพื่อใช้ในการรักษามะเร็งตับได้ ซึ่งปัญหาสำคัญของระบบส่งยาดังกล่าวคือปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณมากในช่วงแรก ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง ดังนั้นเพื่อเป็นการลดปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในช่วงแรก ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการทดสอบหาอัตราส่วนน้ำหนักที่เหมาะสมของยาดอกโศธรูปิชนชนิดโปรโตเนตและดีโปรโตเนต โดยใช้พอลิแลคติกโกลิโคลิกแอซิด (poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA) จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาดอกโศธรูปิชนชนิดโปรโตเนต 100% จะมีปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในช่วงแรกในปริมาณสูงภายในเวลา 24 ชั่วโมง (ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาก็คือเป็นร้อยละ 86.6 ± 5.3) และปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจะลดลงเมื่อลดอัตราส่วนของยาดอกโศธรูปิชนชนิดโปรโตเนตเป็น 98.75, 97.5, 95, 90 และ 85% (ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาก็คือเป็นร้อยละ 48.5 ± 2.5 , 41.8 ± 1.5 , 35.1 ± 2.4 , 27.3 ± 2.9 และ 22.0 ± 2.1 ตามลำดับ) จากข้อมูลดังกล่าวจึงสามารถสรุปได้ว่าการใช้ยาดอกโศธรูปิชนชนิดดีโปรโตเนต 15%

สามารถช่วยลดปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในช่วงแรก นอกจากนี้การใช้ยาดอกโซรูบิซินชนิดโปรโตเนต 85% ยังเห็นแนวโน้มให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) ได้ด้วย ในการศึกษาการปลดปล่อยยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลโดยใช้อัตราส่วนพอลิเมอร์ร้อยละ 20 และปริมาณยาร้อยละ 30 พบว่าอัตราการปลดปล่อยของยาสัมพันธ์กับระยะเวลา โดยยาดอกโซรูบิซินจะถูกปลดปล่อยออกมามากภายใน 2 ชั่วโมง ส่วนยาพาคลิเทคซอลจะใช้เวลานานกว่าในการปลดปล่อยยาออกมา ทั้งนี้ในการศึกษาผลร่วมกันของยาสองชนิดคือดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลในระบบส่งยาแบบฉีดที่ผลิตจากพอลิเมอร์พบว่าการใช้ยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลที่อัตราส่วน 25:1 และ 35:1 ให้ผลการปลดปล่อยยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลที่อัตราส่วน 20:1 ซึ่งจากการศึกษาเบื้องต้นของยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลในเซลล์มะเร็งตับ พบว่าอัตราส่วนยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอล 5-50:1 หลังจากบ่มยาทั้งสองชนิดเป็นเวลา 6 ชั่วโมง 12 ชั่วโมง และ 2 วัน มีผลการเสริมฤทธิ์กันของยาทั้งสองชนิดในการต้านมะเร็งตับ จากผลดังกล่าวจึงนำไปสู่การทดสอบผลร่วมกันของยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลที่ถูกปลดปล่อยจากระบบส่งยาแบบฉีดที่ผลิตจากพอลิเมอร์ โดยปริมาณยาดอกโซรูบิซินและพาคลิเทคซอลที่ถูกปลดปล่อยในอัตราส่วน 18:1 หลังจากบ่มยาเป็นเวลา 1 วัน และ 3 วัน พบว่ามีผลเห็นแนวโน้มความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งตับและยังมีผลการเสริมฤทธิ์กันของยาทั้งสองชนิด จากการแสดงของค่า CI เท่ากับ 0.0050 ± 0.0002 และ 0.0032 ± 0.0002 ผลการศึกษานี้สามารถเป็นประโยชน์ต่อการศึกษาและพัฒนาการรักษามะเร็งตับต่อไป

คำหลัก: ดอกโซรูบิซิน, พาคลิเทคซอล, การเสริมฤทธิ์กันของยา, ระบบส่งยาแบบฉีดที่ผลิตจากพอลิเมอร์