การสังเคราะห์และประเมินผลวัสดุนาโนยึดติดเยื่อเมือกชนิดใหม่ สำหรับเป็นระบบนำส่งยามะเร็งไปยังกระเพาะปัสสาวะ

บทคัดย่อภาษาไทย

โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 9 การรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัดแบบฉีดเข้าระบบไหลเวียนมักไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร เนื่องจากปริมาณยาที่ไปถึงบริเวณที่ต้องการมีปริมาณต่ำมาก การรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเฉพาะที่โดยการใส่ยาเคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะ (Intravesical therapy) เป็นวิธีการรักษาแบบมาตรฐานวิธีหนึ่งในการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งประสิทธิภาพในการรักษาโดยวิธีนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ตัวยาสัมผัสกับเนื้อเยื่อมะเร็งและความเข้มข้นของยาในกระเพาะปัสสาวะ โดยปกติแล้วยาจะถูกล้างหรือขับออกอย่างรวดเร็วเมื่อมีการขับปัสสาวะ ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสังเคราะห์และพัฒนาอนุภาคนาโนยึดติดเยื่อเมือกชนิดใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังกระเพาะปัสสาวะ ในการศึกษานี้สังเคราะห์พอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่มีหมู่ฟังก์ชันที่มีความจำเพาะต่อเยื่อเมือก ได้แก่ ไคโตซานที่เชื่อมต่อกับซิสเทอีน (Cys-CS) ไคโตซานที่เชื่อมต่อกับ 6-มาเลอิมิโดเฮกซะโนอิคแอซิด (MHA-CS) ซัคซินิลไคโตซานที่เชื่อมต่อกับแคทีคอล (Cat-SCS) และอัลจิเนตที่เชื่อมต่อกับแคทีคอล (Cat-Alg) และใช้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติที่ดีเพื่อพัฒนาเป็นอนุภาคนาโนยึดติดเยื่อเมือก โดยเลือกใช้ยา doxorubicin (DOX) เป็นตัวยาสำคัญ ศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพของพอลิเมอร์และอนุภาคนาโนที่เตรียมได้ สมบัติการยึดติดเยื่อเมือก ความสามารถในการบรรจุยา การปลดปล่อยยา ฤทธิ์ต้านมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และการเข้าและสะสมของอนุภาคนาโนในเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาพบว่าพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นมีสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้าง โดย MHA-CS มีความสามารถในการยึดติดที่ดีที่สุด รองลงมาคือ Cat-Alg จึงเลือกพอลิเมอร์สองตัวนี้มาพัฒนาต่อเป็นอนุภาคนาโนยึดติดเยื่อเมือกโดยหลักการ ionotropic gelation โดยที่สัดส่วนระหว่าง MHA-CS และ Cat-Alg เท่ากับ 1:1 ได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กในระดับนาโน และมีค่าการกระจายขนาดของอนุภาคต่ำที่สุด จากการศึกษาสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกของอนุภาคนาโนด้วยเทคนิค flow-through พบว่าอนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat สามารถคงอยู่บนเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับอนุภาคนาโน CS-Alg และ dextran นอกจากนี้อนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat สามารถบรรจุยา DOX ได้ในปริมาณสูง โดยมีค่าความสามารถในการบรรจุยาและประสิทธิภาพในการบรรจุยาสูงสุดเท่ากับ 249 µg/mg และ 74.7% ตามลำดับ อนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat สามารถควบคุมการปลดปล่อยยา DOX ยาวนานกว่า 24 ชั่วโมง จากการทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (MB49) พบว่าอนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat มีฤทธิ์ที่ดีในการยับยั้งการเจริญของเซลล์ MB49 และมีค่า IC_{50} ที่ต่ำกว่าสารละลายยา DOX นอกจากนี้จากการศึกษาเข้าเซลล์มะเร็งและการสะสมของอนุภาคนาโนด้วยโฟลไซโทเมตรีและจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้*เลเซอร์*ในการสแกน พบว่าการบรรจุยา DOX ในอนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat สามารถเพิ่มการเข้าเซลล์และการสะสมของตัวยาภายในเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการสังเคราะห์พอลิเมอร์ที่มีหมู่ที่มีความจำเพาะต่อเยื่อเมือกสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดติดเยื่อเมือกซึ่งอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของระบบนำส่งในการรักษาแบบเฉพาะที่ การพัฒนาอนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat บรรจุยา DOX สำหรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแบบเฉพาะที่โดยการใส่ยาเคมีบำบัดในกระเพาะปัสสาวะอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า อนุภาคนาโน MHA-CS-Alg-Cat บรรจุยา DOX มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นระบบนำส่งยารูปแบบใหม่สำหรับการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะแบบเฉพาะที่ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาทดลองเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและการศึกษาระดับคลินิกเพื่อยืนยันประสิทธิภาพในทางคลินิกต่อไป

คำหลัก: อนุภาคนาโน ยึดติดเยื่อเมือก ระบบนำส่งยา กระเพาะปัสสาวะ โรคมะเร็ง

Synthesis and evaluation of novel mucoadhesive nanomaterials as drug delivery systems for a chemotherapeutic agent to the bladder

Abstract

Bladder cancer has been ranked to be the ninth most common malignancy in the world. Systemically treatment for bladder diseases is often unsuccessful because only a small fraction of the drugs reaches the target site. Intravesical therapy is one of the standard treatments for bladder cancer. The efficacy of the intravesical treatment depends on the residence time and the drug concentration of the drug inside the bladder. Unfortunately, the drug is quickly washed out during bladder emptying. This study aimed to synthesize novel mucoadhesive nanoparticles (NPs) for improved delivery of a chemotherapeutic agent to the bladder. The polymers were newly synthesized to bear specific functional groups, including cysteine-conjugated chitosan (Cys-CS), 6-maleimidohexanoic acid-conjugated chitosan (MHA-CS), catechol-conjugated succinyl chitosan (Cat-SCS) and catechol-conjugated alginate (Cat-Alg). The polymers with favorable properties were subsequently employed to develop mucoadhesive NPs using doxorubicin (DOX) as the active compound. The physicochemical properties, drug loading, mucoadhesive properties, in vitro drug release study, cytotoxicity and intracellular accumulation of the mucoadhesive NPs were investigated. The finding revealed that the synthesized polymers exhibited improved mucoadhesive capability compared to the unmodified polymers, and MHA-CS demonstrated the most mucoadhesive competency followed by Cat-Alg. The two polymers were then selected for the development of mucoadhesive NPs using the ionotropic gelation method. The ratio of MHA-CS and Cat-Alg was optimal at 1:1, which nanosized particles with the narrowest size distribution were obtained. The mucoadhesive investigation via the flow-through method indicated that the MHA-CS-Alg-Cat NPs could retain on the bladder mucosa to a greater extent compared to CS-Alg NPs and dextran. Moreover, a high amount of DOX could be incorporated into the MHA-CS-Alg-Cat NPs, in which the loading capacity and loading efficiency were 249 μg/mg and 74.7%, respectively. The MHA-CS-Alg-Cat NPs could sustain the release of DOX for more than 24 h. The anticancer study conveyed that the MHA-CS-Alg-Cat NPs had a potent inhibitory effect against MB49 with a lower IC_{50} value compared to the DOX solution. The cell uptake study investigated by flow cytometry and confocal laser scanning microscopy revealed that the DOX-loaded MHA-CS-Alg-Cat NPs could effectively enhance the uptake and accumulation of the drug in the cells. Therefore, the synthesis of polymers with mucin-specific moieties could improve the efficacy of a drug delivery system for intravesical delivery. The findings demonstrate that the DOX-loaded MHA-CS-Alg-Cat NPs have the potential to be developed as a new drug delivery system for local treatment of bladder cancer. However, further animal and clinical studies should be performed to confirm the clinical efficacy.

Keywords: Nanoparticles, Mucoadhesion, Drug delivery systems, Bladder, Cancer