

<b>Thesis Title</b>	Development of Injectable Responsive Chitosan Based Hydrogels for Controlled Drug Delivery System
<b>Author</b>	Mr. Muhammadsarn-ii Baru
<b>Degree</b>	Master of Engineering (Biomedical Engineering)
<b>Thesis Advisor</b>	Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat

### ABSTRACT

The main objective of this study has been to develop injectable responsive chitosan based hydrogels for controlled drug delivery system. The design of experiment used for this study was two level full factorial statistical model. The two physical gelling agents, glycerophosphate and glycerylmonooleate, were chosen as the independent variables and the responses were gelation time and injectability. The optimal hydrogel system consisted of 2 % (w/w) chitosan, 9 % (w/w) glycerophosphate (GP) and 3 % (w/w) glycerylmonooleate (GMO) in 0.2 M lactic acid. The formulation was liquid aqueous solutions below or at room temperature which could be injected by a 20-gauge needle and easily loaded doxorubicin used as a model drug in this study. Once the temperature was up to 37 °C or body temperature, the system was transformed to a non flowing hydrogel. The gelation time determined by the test tube inverting method was about 5 minutes. The hydrogel interior morphology examined with scanning electron microscopy. The images showed the highly porous and three dimensional interconnected structures.

The pH sensitivity evaluated by swelling behaviour of the hydrogel at different pH values demonstrated that the hydrogel dissolved quickly in acidic solution resulting in the rapidly drug release while it was opposite behaviour in basic conditions. The doxorubicin concentration could be loaded into the hydrogel ranging from 500-2000  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ . The lysozyme biodegradation of the hydrogel demonstrated that approximately 80% and 40% weight remain after 7 and 14 days. The non cytotoxicity and the cell killing ability of the hydrogel were confirmed by the cytotoxicity test. Thus, the main conclusion is that the injectable responsive chitosan based hydrogel composed of GP, GMO and chitosan is a promising injectable biomaterial used in controlled drug delivery system.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การพัฒนาไฮโดรเจลตอบสนองชนิดฉีดจาก ไคโตซานสำหรับระบบการนำส่งยาที่มีการควบคุม
ผู้เขียน	นายมูอำมหัดชรัยย์ บารู
ปริญญา	วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต (วิศวกรรมชีวการแพทย์)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ.ดร.ภูริวัฒน์ ลีสวัสดิ์

### บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวัสดุไฮโดรเจลชนิดตอบสนองแบบฉีดจากไคโตซาน สำหรับการควบคุมระบบนำส่งยา โดยในการศึกษานี้ยังได้ออกแบบการทดลองเพื่อหาคำรับที่เหมาะสมที่สุด วิธีที่ใช้คือการทดลองแบบแฟกทอเรียล 2 ระดับเต็มรูป ตัวแปรอิสระที่ใช้คือ กลีเซอโรฟอสเฟตและกลีเซอรอล โมโนโอเลอิต ซึ่งสารทั้งสองเป็นสารเชื่อมขวางเชิงกายภาพ ปัจจัยแต่ละตัวแบ่งออกได้เป็น 2 ระดับ คือ ระดับสูงใช้ปริมาณสาร 9 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และระดับต่ำ 3 เปอร์เซ็นต์ ตัวแปรตามที่ใช้คือ เวลาในการเกิดเจลและความสามารถในการฉีดผ่านเข็มฉีดยา โดยคำรับไฮโดรเจลที่เหมาะสมในการทดลองครั้งนี้ประกอบด้วยไคโตซานเต็มโดยน้ำหนัก 2 เปอร์เซ็นต์ กลีเซอโรฟอสเฟต 9 เปอร์เซ็นต์ กลีเซอรอล โมโนโอเลอิต 3 เปอร์เซ็นต์ ในสารละลายกรดแลคติกความเข้มข้น 0.2 โมลาร์ คำรับนี้มีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายที่อุณหภูมิห้อง สามารถทำให้อยู่ในรูปแบบพร้อมฉีดโดยใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 20 และใส่ยาดอกไซรูบิซินได้สะดวกซึ่งยานี้ถูกใช้เป็นยาค้นแบบในการศึกษาครั้งนี้ เมื่อคำรับนี้ถูกให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสหรือที่อุณหภูมิร่างกาย คำรับนี้จะเปลี่ยนสภาพเป็นไฮโดรเจลซึ่งไม่สามารถแสดงพฤติกรรมการไหลได้ เวลาในการเกิดเจลซึ่งทดสอบด้วยวิธีการพลิกกลับหลอดทดลองมีค่าประมาณ 5 นาที สำหรับพื้นฐานวิทยาภายในของไฮโดรเจลนี้ได้ถูกทำการทดสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด

จากภาพการทดสอบพบว่า โครงสร้างภายในของไฮโดรเจลมีลักษณะเป็นรูพรุนและเชื่อมต่อกันในลักษณะ โครงสร้างสามมิติ สำหรับการตอบสนองต่อพีเอชของไฮโดรเจลนั้นได้ทำการประเมินจากพฤติกรรมการพองตัวที่ค่าพีเอชแตกต่างกัน จากการทดสอบพบว่าไฮโดรเจลละลายค่อนข้างรวดเร็วในสภาวะที่เป็นกรดซึ่งส่งผลต่อการปลดปล่อยยาที่รวดเร็วเช่นเดียวกัน ซึ่งมีผลตรงกันข้ามกับไฮโดรเจลที่อยู่ในสภาวะที่เป็นด่าง ระดับความเข้มข้นของดอกโชนรูปซินที่สามารถใส่ได้ในไฮโดรเจลตำรับนี้คือ 500-2000 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จากการทดสอบการสลายตัวของไฮโดรเจลโดยใช้เอนไซม์ไลโซไซม์พบว่าไฮโดรเจลสลายตัวโดยคงเหลือน้ำหนักที่ 80 เปอร์เซ็นต์และ 40 เปอร์เซ็นต์ ณ วันที่ 7 และ 14 ตามลำดับ ตำรับไฮโดรเจลไม่เป็นพิษต่อเซลล์ปกติและขาดดอกโชนรูปซินถูกปลดปล่อยโดยสามารถนำเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ จากการทดสอบข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าไฮโดรเจลตำรับนี้ซึ่งประกอบด้วยไคโตซาน กลีเซอโรฟอสเฟต และกลีเซอรอลโมโนโอเลอเตเป็นวัสดุชีวภาพตอบสนองแบบฉืดที่มีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการนำมาประยุกต์ใช้ในการควบคุมระบบนำส่งยา