

การติดกรดเซทเทอโรเอริลอัลคาโนอิกบนโพลีเอพซิลอน
คาโพลแลคโตนที่สลายตัวแบบชีวภาพ โดยใช้เคมีคลิก
สำหรับพัฒนาเป็นอนุภาคนาโน

นายกฤษฎา รูปใหญ่
นายปฏิพัทธ์ ช้างพุ่ม

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2552

HETEROARYLALKANOIC ACIDS GRAFTED ONTO A
BIODEGRADABLE POLY (ϵ -CAPROLACTONE) BY
CLICK CHEMISTRY FOR NANOPARTICLE
DEVELOPMENT

MR. KRITSADA ROOPYAI
MR. PATIPAT CHANGPOOM

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การติดกรดเฮทเทอโรเอริลอัลคาโนอิกบนโพลีเอพซิลอนคาโพลแลคโตนที่
สลายตัวแบบชีวภาพ โดยใช้เคมีคลิกสำหรับพัฒนาเป็นอนุภาคนาโน

.....
(นายกฤษฎา รูปใหญ่)

.....
(นายปฏิพัทธ์ ช้างพุ่ม)

.....
(ผศ.ดร.กิตติศักดิ์ ศรีภา)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(รศ.ดร.วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การติดกรดเฮทเทอโรอัลคาโนอิกบนโพลีเอพซิลอนคาโพลแลคโตน ที่สลายตัวแบบชีวภาพ โดยใช้เคมีคลิกสำหรับพัฒนาเป็นอนุภาคนาโน

กฤษฎา รูปใหญ่, ปฏิพัทธ์ ช้างพุ่ม

อาจารย์ที่ปรึกษา : กิตติศักดิ์ ศรีภา*, วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ**

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : โอบูโพรเฟน, อินโดเมทาซิน, โพลีเมอร์ที่สลายตัวแบบชีวภาพ, เคมีคลิก, อนุภาคนาโน

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อติดตัวยานบนตัวกลางที่เป็นโพลีเมอร์โดยการสังเคราะห์ทางเคมีและพัฒนาเป็นอนุภาคนาโน โดยขั้นแรกเป็นการติดตัวยาคือ ibuprofen และ indomethacin บนโพลีเมอร์ที่สลายตัวได้ทางชีวภาพชนิด polyester คือ poly (ϵ -caprolactone) (P1) และ poly(ethylene glycol)-co-poly(ϵ -caprolactone) (P2) โดยใช้ปฏิกิริยาคือ copper-catalyzed Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition หรือปฏิกิริยาคลิก โดยก่อนที่จะทำปฏิกิริยา click นั้น ได้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ butynyl ester ของตัวยา ibuprofen (BIbu) และ indomethacin (BIdm) โดยนำส่วนผสมของตัวยาแต่ละตัวและ 3-butyn-1-ol มาทำปฏิกิริยากับ DCC และ DMAP ซึ่งได้ปริมาณ BIbu และ BIdm เท่ากับ 51% และ 42% ตามลำดับ จากนั้นนำอนุพันธ์ของ butynyl ester ที่ได้ไปทำปฏิกิริยา click กับโพลีเมอร์ทั้งสองชนิด (P1 และ P2) ซึ่งประกอบด้วยหมู่ azide ประมาณ 10 % บนสายโพลีเมอร์ โดยใช้ CuI และเบสเป็นรีเอเจนต์ โพลีเมอร์ที่ถูกติดด้วยตัวยาจะมีการพิสูจน์เอกลักษณ์โดยเทคนิคต่อไปนี้ได้แก่ $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR, FT-IR, GPC, และ DSC ในขั้นที่สองเป็นการเตรียมอนุภาคนาโนจากโพลีเมอร์ที่ติดกับตัวยาดังกล่าวโดยใช้วิธี nanoprecipitation สำหรับ P1 มีการใช้ surfactants ในการเตรียมอนุภาคนาโน เช่น Tween 80 (T), Span 80 (S), Pluronic F68 (F) ในอัตราส่วนที่แตกต่างกัน ส่วนสำหรับ P2 ไม่ใช้ surfactants อนุภาคนาโนที่เตรียมได้ถูกประเมินโดยการวัดขนาดอนุภาคและค่าประจุบนพื้นผิวซึ่งจากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าการไม่ใช้ surfactants ในการเตรียมอนุภาคนาโนในสำหรับ P2 ซึ่งได้แก่ BIbu-g-P2 และ BIdm-g-P2 มีขนาดอนุภาคเล็กที่สุดคือ 102.34 ± 0.77 และ 145.60 ± 1.06 นาโนเมตร และมีค่าประจุบนพื้นผิวเป็น -19.28 ± 1.53 และ -16.50 ± 0.48 มิลลิโวลต์ เมื่อเปรียบเทียบกับสำหรับ P1 และพบว่าขนาดอนุภาคที่เล็กที่สุดของ BIbu-g-P1 และ BIdm-g-P1 ในสำหรับ P1 คือ 152.03 ± 1.08 และ 155.67 ± 0.89 นาโนเมตร และมีค่าประจุบนพื้นผิวเท่ากับ -42.50 ± 1.35 และ -32.27 ± 2.60 มิลลิโวลต์ ซึ่งมีการใช้ surfactants ในอัตราส่วน BIbu-g-P1:F:S/50:50:10 และ BIdm-g-P1:T/50:50 ตามลำดับ

ABSTRACT

Heteroarylalkanoic acids grafted onto a biodegradable Poly (ϵ -caprolactone) by click chemistry for nanoparticle development

Kritsada Roopyai , Patipat Changpoom

Project advisor: Kittisak Sripha * , Waraporn Janyaprasert **

* Department of Pharmaceutical Chemistry

** Department of Pharmacy

Keyword: Ibuprofen, Indomethacin, Biodegradable polymers, Click chemistry, Nanoparticles

A straightforward strategy of this special project was proposed for chemical synthesis of polymer-drug conjugates that were developed to be nanoparticles. The first part, we achieved to engraft ibuprofen and indomethacin onto biodegradable polyester types, poly (ϵ -caprolactone) (P1) and poly(ethylene glycol)-co-poly(ϵ -caprolactone) (P2), using the reaction of copper-catalyzed Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition, known as click reaction. Prior to do the click reaction, butynyl ester derivatives of ibuprofen (Blbu) and indomethacin (Bldm) were synthesized by treatment of a mixture of each drug and 3-butyn-1-ol with DCC and DMAP to give Blbu and Bldm in 51% and 42%, respectively. These butynyl ester derivatives were then clicked with both copolymer types (P1 and P2), which contained approximately 10% of azide side chains, using CuI and base as reagents. The resulting grafted copolymers were characterized by $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR, FT-IR, GPC, and DSC. The second part, by using nanoprecipitation methods, we prepared the nanoparticles from aforementioned grafted copolymers. Several surfactants in different ratios such as Tween 80 (T), Span80 (S), Pluronic F68 (F) were used in P1-formulations. On the contrary, there are no surfactants in the P2-formulations. The obtained particles were evaluated by determination of the particle sizes and zeta potentials. The results revealed that without surfactants in P2-formulations, Blbu-g-P2 and Bldm-g-P2, displayed the smallest particle with 102.34 ± 0.77 and 145.60 ± 1.06 nm in sizes and zeta potential -19.28 ± 1.53 and -16.50 ± 0.48 mV, by comparison with the P1-formulation. The minimum particles of Blbu-g-P1 and Bldm-g-P1 in P1-formulation were 152.03 ± 1.08 and 155.67 ± 0.89 nm with zeta potential, -42.50 ± 1.35 and -32.27 ± 2.60 mV, by using surfactants ratio, Blbu-g-P1:F:S / 50:50:10 and Bldm-g-P1:T / 50:50 respectively.