

การเตรียมเส้นใยพอลิเมอร์อิเล็กโทรสปินสำหรับการปล่อยยาแบบควบคุม

นางสาววราภรณ์ พรโสภณ



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์

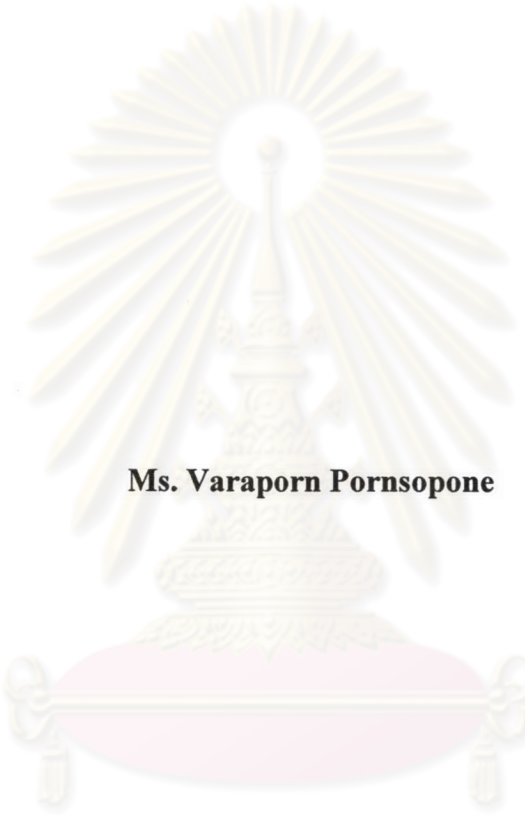
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6327-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PREPARATION OF ELECTROSPUN POLYMER FIBERS FOR DRUG-
CONTROLLED RELEASE**



Ms. Varaporn Pornsopone

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Petrochemistry and Polymer Science**

Faculty of Science


Chulalongkorn University

Academic Year 2004

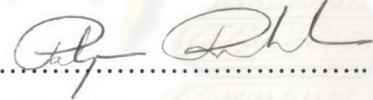
ISBN 974-17-6327-1

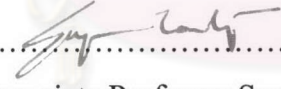
Thesis Title: Preparation of Electrospun Polymer Fibers For Drug-controlled Release
By: Ms. Varaporn Pornsopone
Field of Study: Petrochemistry and Polymer Science
Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Supawan Tantayanon
Thesis Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Pitt Supaphol


Accepted by Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



..... Deputy Dean for Administrative Affairs,
Acting Dean, Faculty of Science
(Associate Professor Tharapong Vitidsant, Ph.D.)


Thesis Committee


..... Chairman
(Professor Pattarapan Prasassarakich, Ph.D.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Supawan Tantayanon, Ph.D.)


..... Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Pitt Supaphol, Ph.D.)


..... Member
(Associate Professor Wimonrat Trakarnpruk, Ph.D.)


..... Member
(Rattkapan Rangkapan, Ph.D.)

วารสารณ์ พรโสภณ : การเตรียมเส้นใยพอลิเมอร์อิเล็กโทรสปินสำหรับการปล่อยยาแบบควบคุม (PREPARATION OF ELECTROSPUN POLYMER FIBERS FOR DRUG-CONTROLLED RELEASE) อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. ศุภวรรณ ตันตยานนท์ และ ผศ. ดร. พิชญ์ ศุภผล, หน้า ISBN 974-17-6327-1

เส้นใยพอลิเมอร์อิเล็กโทรสปินของอะคริลิกโคพอลิเมอร์ 3 ชนิด ถูกเตรียมขึ้นโดยวิธีการปั่นเส้นใยแบบใช้ไฟฟ้าสถิต โดยมีเอทานอลและเอทานอลกับเอทิลอะซิเตทอัตราส่วน 1:1 โดยปริมาตรเป็นตัวทำละลาย เส้นใยที่ได้จะมีพื้นที่ผิวสัมผัสต่อมวลสูง ซึ่งจากการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของโคพอลิเมอร์และศักย์ไฟฟ้า มีผลต่อขนาดของเส้นใยที่ได้ ในงานวิจัยนี้ยาแก้ปวดอินโดเมทาซิน ถูกนำมาใช้เป็นยาต้นแบบ เพื่อศึกษาการปลดปล่อยยาของเส้นใยพอลิเมอร์อิเล็กโทรสปินและตัวอย่างจากการหล่อแบบ พบว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นใยที่มียาอยู่นั้นมีขนาดอยู่ในช่วง 180 นาโนเมตรถึง 5 ไมโครเมตร และเส้นใยที่ได้มีลักษณะพิเศษบางประการ เช่น เส้นใยแบน มีหนาม มีบีคส์ที่เป็นผิวขรุขระ และมีลักษณะการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ ลายมือชื่อนิสิต วารสารณ์ พรโสภณ

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อราม ตันตยานนท์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม P. Sypho

##4572476523: PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE

KEYWORDS: ELECTROSPINNING/ METHACRYLATE-BASED COPOLYMER/
DRUG DELIVERY

VARAPORN PORNOPONE: PREPARATION OF ELECTROSPUN
POLYMER FIBERS FOR DRUG-CONTROLLED RELEASE. THESIS
ADVISOR: ASSOC. PROF. AND ASST. PROF. PITT SUPAPHOL,
Ph.D., pp. ISBN 974-17-6327-1

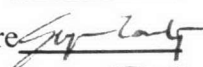
Methacrylate-based electrospun copolymers were successfully spun by using an electrospinning process. Ethanol and mixture of ethanol and ethyl acetate ratio 1:1 by volume were used as solvent. The obtained electrospun fibers give a high surface area per volume ratio. From the present work, it was found that the concentration of copolymer and the applied high voltage effecting the electrospun fiber size. Pain released drug named Indomethacin was used as model drug for studying drug released profile of electrospun fibers and cast films. It was found that the selected drug incorporated electrospun fibers have average sizes in a range of 180 nm to 5.5 μm . It can be observed that the obtained fibers have some special characteristics (eg. ribbon-like, thorny fibers, and wrinkle beads). Each type of methacrylate-based electrospun fibers and cast films have different drug released profiles.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Field of study Petrochemistry and Polymer Science

Academic year 2004

Student's signature 

Advisor's signature 

Co-Advisor's signature 

Acknowledgements

The author would like to express her greatest gratitude and sincere thank to all instructors who have taught the invaluable knowledge to her especially Assoc. Prof. Dr. Supawan Tantayanon, Asst. Prof. Dr. Pitt Supaphol, her advisors, and Dr. Rattapol Rangkupan who always advise, discuss problems, and give encouragement throughout this thesis work.

Special thank is extended to her entire friends at Petrochemistry and Polymer Science Program, Chulalongkorn University for their kind help and suggestions. Furthermore, she would like to acknowledge her thank for all Ph.D. students at Petroleum and Petrochemical College for their helps, invaluable suggestions and caring throughout the thesis work, especially Mrs. Chidchanok Mit-upatham, Mrs. Sujinda Jitjaicham, Ms. Neeranut Kuanchertchoo, and thanks for all staffs. In addition, grateful thank to Pharmasant Laboratories for providing materials and precious comments, particularly, Ms. Surang Jupradit for training the instrument and giving invaluable knowledge and ideas.

Unforgettable thanks to Metallurgy and Materials Science Research Institute and the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University for laboratory site, thanks for generous suggestions from Dr. Manit Nithitanakul.

Finally, the author would like to thank all of best friends, colleagues, family and everyone who involved for loving, caring, understanding and inspiration throughout her life.

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	PAGE
Abstract (in Thai)	iv
Abstract (in English)	v
Acknowledgements	vi
Table of Contents	vii
List of Figures	x
List of Tables	xii
 CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
1.1 Background.....	1
1.2 Objectives.....	2
 II LITERATURE REVIEW	3
2.1 Electrospinning.....	3
2.1.1 History of Electrospinnig.....	3
2.1.2 Experimental Setup.....	4
2.1.3 Polymer Types.....	5
2.1.4 Charged Jet Pathway.....	5
2.1.5 Microstructure and Morphology.....	8
2.1.6 Applications.....	8
- Filtration Application.....	8
- Biomedical Application.....	8
- Protective Clothing Application.....	9
- Other Applications	9
2.2 Drug Delivery system.....	9

CHAPTER	PAGE
III EXPERIMENTAL.....	14
3.1 Electrospinning of Methacrylate-Based Copolymers.....	14
3.1.1 Materials.....	14
3.1.2 High Voltage Power Supply.....	15
3.1.3 Solution Preparation.....	16
3.1.4 Determination of Polymer Solution.....	16
3.1.4 Electrospinning Process.....	16
3.1.5 Characterization of As-spun Fibers.....	18
3.2 Controlled Release Study of Acrylic Copolymer Electrospun Fibers.....	18
3.2.1 Preparation of Phosphate Buffer.....	18
3.2.2 Drug-Loaded Samples.....	18
3.2.3 Calibration Curve.....	19
3.2.4 Drug Assay.....	19
3.2.5 Controlled Release of Drug.....	20
3.2.6 Determination of Drug Release.....	20
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	21
4.1 Properties of As-prepared Methacrylate-based Copolymer Solutions.....	21
4.1.1 Viscosity.....	21
4.1.2 Surface Tension.....	23
4.1.3 Conductivity	24
4.2 Preparation and Characterization of As-spun Fibers.....	26
4.2.2 Effects of Polymer Concentration on as-spun Fibers	27
4.2.3 Effects of Applied Voltage on As-spun Fibers.....	29
4.3 Drug-loaded As-spun Fibers.....	35
4.3.1 The Morphology of Drug-loaded As-spun Fibers....	35
4.3.2 Comparison of As-spun Fiber Sizes.....	40

CHAPTER	PAGE
V CONCLUSIONS	45
Appendices.....	46
Appendix A Influence of Viscosity on Fiber Size.....	47
Appendix B Average Fiber Diameter of As-spun Fibers.....	50
Appendix C Histogram Chart of Electrospun Fiber Size	51
References.....	59
Curriculum Vitae.....	62



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
1	Viscosity of methacrylate-based copolymer solutions.....	21
2	Surface tension of methacrylate-based copolymer solutions	23
3	Conductivity of methacrylate-based copolymer solutions	25
4	Average fiber diameters of drug-loaded as-spun Eudragit EPO, Eudragit L100, and Eudragit RLPO fibers at selected conditions for comparing controlled-release of drug.	40
5	The assay of drug-loaded samples in as-spun fibers and cast films	40
A1	Electrospun fiber size as a function of viscosity at 7.50 kV.....	45
A2	Electrospun fiber size as a function of viscosity at 11.25 kV.....	45
A3	Electrospun fiber size as a function of viscosity at 15.00 kV.....	46
A4	Electrospun fiber size as a function of viscosity at 18.75 kV.....	46
A5	Electrospun fiber size as a function of viscosity at 22.5 kV.....	47
B1	Average fiber diameters of as-spun Eudragit EPO, Eudragit L100, and Eudragit RLPO fibers as a function of applied potential and polymer concentration.	48

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1 Schematic drawing of an electrospinning set-up	6
2 Chemical structure of indomethacin.....	13
3 Chemical structure of Eudragit L100.....	15
4 Chemical structure of Eudragit RLPO.....	15
5 Chemical structure of Eudragit EPO.....	15
6 Brookfield DV-III programmable viscometer.....	17
7 Krüss K10T tensiometer.....	17
8 Orion 160 conductivity meter.....	18
9 Viscosity as a function of copolymer concentration for the three types of copolymer solutions	22
10 Surface tension as a function of copolymer concentration for the three types of copolymer solutions.....	24
11 Conductivity as a function of copolymer concentration for the three types of copolymer solutions.....	25
12 SEM images of Eudragit EPO at 11.25 kV 15 cm.....	29
13 SEM images of Eudragit EPO at 25%w/V 15 cm.....	29
14 SEM images of Eudragit EPO at 30% 15 cm.....	30
15 SEM micrographs of electrospun Eudragit EPO fibers.....	31
16 SEM micrographs of electrospun Eudragit L100 fibers.....	32
17 SEM micrographs of electrospun Eudragit RLPO fibers.....	33
14 SEM micrographs of drug-loaded electrospun Eudragit EPO fibers....	35
15 SEM micrographs of drug-loaded electrospun Eudragit L100 fibers....	36
16 SEM micrographs of drug-loaded electrospun Eudragit RLPO fibers...	36
17 Average diameter of as-spun fibers from 25 and 30% (w/v) Eudragit EPO solutions in EtOH as a function of applied potential	37
18 Average diameter of as-spun fibers from 10, 15, and 20% (w/v) Eudragit L100 solutions in EtOH as a function of applied potential.....	38
19 Average diameter of as-spun fibers from 20, 25, and 30% (w/v)	

19	Average diameter of as-spun fibers from 20, 25, and 30% (w/v) Eudragit RLPO solutions in EtOH as a function of applied potential...	38
20	Drug release profiles of as-spun fibers of Eudragit EPO, Eudragit L100, and Eudragit RLPO.....	41
21	Drug release profiles of cast film of Eudragit EPO, Eudragit L100, and Eudragit RLPO	41
22	Drug release profiles of as-spun fibers and cast films of Eudragit EPO.....	42
23	Drug release profiles of as-spun fibers and cast films of Eudragit RLPO.....	42
24	Drug release profiles of as-spun fibers and cast films of Eudragit L100.....	43
23	The histogram of Eudragit RLPO in EtOH at 20%w/v 15 cm.....	51
24	The histogram of Eudragit RLPO in EtOH at 25%w/v 15 cm.....	52
25	The histogram of Eudragit RLPO in EtOH at 30%w/v 15 cm.....	53
26	The histogram of Eudragit EPO in EtOH at 25%w/v 15 cm.....	54
27	The histogram of Eudragit RLPO in EtOH at 30%w/v 15 cm.....	55
28	The histogram of Eudragit L100 in EtOH at 10%w/v 15 cm.....	56
29	The histogram of Eudragit L100 in EtOH at 15%w/v 15 cm.....	57
30	The histogram of Eudragit L100 in EtOH at 20%w/v 15 cm.....	58

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย