

**SYNTHESIS AND ENCAPSULATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES
IN PLGA**

Kittima Bootdee


A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University
in Academic Partnership with
The University of Michigan, The University of Oklahoma
and Case Western Reserve University

2010

I 28375373

Thesis Title: Synthesis and Encapsulation of Magnetite Nanoparticles in PLGA
By: Kittima Bootdee
Program: Polymer Science
Thesis Advisors: Asst. Prof. Manit Nithitanakul
Prof. Brian P. Grady

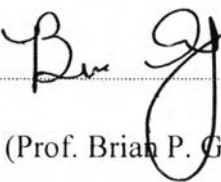
Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfilment of the requirements for the Degree of Master of Science.

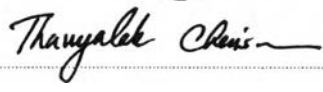

.....
(Asst. Prof. Ponthong Malakul)


College Dean

Thesis Committee:


.....
(Asst. Prof. Manit Nithitanakul)


.....
(Prof. Brian P. Grady)


.....
(Dr. Thanyalak Chaisuwan)


.....
(Dr. Harittapak Kiratisaevee)

บทคัดย่อ

กิตติมา บุตรดี : การสังเคราะห์และห่อหุ้มอนุภาคนาโนแมกนีไทต์ด้วยพอลิดีแอลแลคไทด์โคไกลโคไลด์ (Synthesis and Encapsulation of Magnetite Nanoparticles in PLGA) อ. ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มานิตย์ นิธิชนากุล และ ศาสตราจารย์ ดร. ไบรอัน เกรดี 51 หน้า

อนุภาคนาโนแมกนีไทต์ที่ไม่มีขั้ว (hydrophobic magnetite nanoparticle) ที่ถูกห่อหุ้มด้วยพอลิดีแอลแลคไทด์โคไกลโคไลด์ (poly(D,L-lactide-co-glycolide)) (PLGA) สังเคราะห์ด้วยกระบวนการค้ำเบิ้ลอิมัลชัน (วิฤภาคน้ำในน้ำมันในน้ำของอิมัลชัน) (water-in-oil-in-water emulsion method) โดยใช้พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (poly vinyl alcohol) (PVA) เป็นตัวกระจายอนุภาค กรดโอเลอิก (oleic acid) เคลือบบนผิวของอนุภาคนาโนแมกนีไทต์แสดงคุณสมบัติไม่มีขั้วทำให้สามารถกระจายตัวได้ดีในชั้นของพอลิดีแอลแลคไทด์โคไกลโคไลด์ในน้ำมันชั้นแรก งานวิจัยนี้ศึกษาปริมาณของพอลิแลคไทด์โคไกลโคไลด์ (5 มก., 15 มก., 30 มก., 45 มก., และ 60 มก.) เพื่อศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของอนุภาคที่ถูกห่อหุ้ม ซึ่งลักษณะทางสัณฐานวิทยาศึกษาได้จากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน (transmission electron microscopy) (TEM) โดยอนุภาคนาโนแมกนีไทต์ที่ถูกห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์มีลักษณะค่อนข้างกลม และอนุภาคของนาโนแมกนีไทต์มีขนาดอยู่ในช่วง 6 นาโนเมตรไปจนถึง 17 นาโนเมตร สามารถกระจายตัวได้ดีในชั้นของพอลิเมอร์ ศึกษาขนาดอนุภาคและค่าศักย์ไฟฟ้าของอนุภาคด้วยเครื่องกระจายแสงแบบไดนามิก (dynamic light scattering) (DLS) พบว่าอนุภาคนาโนแมกนีไทต์ที่ถูกห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์มีขนาดอนุภาคระหว่าง 300 นาโนเมตร ถึง 400 นาโนเมตร และมีค่าศักย์ไฟฟ้าประมาณ -25 มิลลิโวลต์ โดยปริมาณของพอลิเมอร์ที่เพิ่มมากขึ้นไม่มีผลต่อขนาดอนุภาคและค่าศักย์ไฟฟ้าของอนุภาค และงานวิจัยนี้ได้ศึกษาคุณสมบัติความเป็นแม่เหล็กของสารด้วยเครื่องวัดความเป็นแม่เหล็กของสาร (vibrating sample magnetometer) (VSM) ซึ่งค่าความเป็นแม่เหล็กของสารแปรผันโดยตรงกับปริมาณของแมกนีไทต์ที่สามารถเข้าไปได้ในชั้นของพอลิเมอร์ โดยค่าความเป็นแม่เหล็กที่มาก (36 emu ต่อกรัม ถึง 50 emu ต่อกรัม) บ่งบอกถึงคุณสมบัติที่ดีสามารถนำไปใช้ในกระบวนการนำส่งยาได้

ABSTRACT

5172015063: Polymer Science Program
Kittima Bootdee: Synthesis and Encapsulation of Magnetite
Nanoparticles in PLGA
Thesis Advisors: Asst. Prof. Manit Nithitanakul and Prof. Brian P.
Grady 51pp.
Keywords: Nanoparticles/ Magnetite/ Superparamagnetic iron oxide/ Double
emulsion method

Hydrophobic superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) encapsulate within poly(D,L-lactide-*co*-glycolide) (PLGA) particles were prepared by the w/o/w emulsion technique using PVA as a surfactant. The oleic acid surface of the SPIONs and their suspension were to ensure sufficient entrapment in the PLGA matrix at the first oil phase. The amounts of PLGA entrapment were varied (5 mg/ml, 15 mg/ml, 30 mg/ml, 45 mg/ml, and 60 mg/ml) to investigate the efficiency of composite SPION-PLGA nanoparticles for drug loading and drug release. The obtained composite particles were almost spherical, with the magnetite particles ranging in diameter from 6 nm to 17 nm, individually dispersed into the PLGA particles, as confirmed by transmission electron microscopy (TEM). Sizes of the composite particles varied from 300 nm to 400 nm, measured by dynamic light scattering (DLS), while the zeta potential remained about -25 mV, independently of SPION presence. Saturation magnetization was measured by a vibrating sample magnetometer (VSM), the magnetization properties were found to be proportional to the amount of magnetite in PLGA. The high magnetizations (36 emu/g to 50 emu/g) under external magnetic field demonstrated that the biodegradable composite nanoparticles were suitable as a potential platform for a model of magnetic drug carrier for targeted delivery.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to thank Assistant Professor Manit Nithitanakul and Professor Brian P. Grady, her advisers, for their invaluable guidance, vital help, understanding, and constant encouragement throughout the course of this research. In addition the author deeply thanks Dr. Thanyalak Chaisuwan and Dr. Harittapak Kiratisaevae for kindly serving on her thesis committee. Their sincere suggestions are definitely imperative for accomplishing her thesis.

The author would like to thank Professor Pitt Supaphol, Associate Professor Suwabun Chirachanchai, Associate Professor Rathanawan Magaraphan, and Nano Technology Center, Thailand for their instrument support.

The author is grateful for the partial scholarship and partial funding of the thesis work provided by the Petroleum and Petrochemicals College; National Center of Excellent for Petroleum, Petrochemicals, and Advance Materials, Thailand.

Her thanks are also to all Manit's group members both her seniors and her friends for their helps, good suggestions, friendship and all the good memories.

Special thanks go to all of the Petroleum and Petrochemical College's faculties who have tendered invaluable knowledge and to the college for all their kind assistance and cooperation.

Last but not least, she thanks her family for giving her life, for educating her and unconditional support to pursue her interests and also for their love and encouragement.

TABLE OF CONTENTS

	PAGE
Title Page	i
Abstract (in English)	iii
Abstract (in Thai)	iv
Acknowledgements	v
Table of Contents	vi
List of Tables	viii
List of Figures	ix
Abbreviations	x
 CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II LITERATURE REVIEW	3
III EXPERIMENTAL	13
IV SYNTHESIS AND ENCAPSULATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES IN PLGA	
4.1 Abstract	16
4.2 Introduction	17
4.3 Experimental	18
4.4 Results and Discussion	21
4.5 Conclusions	29
4.6 Acknowledgements	29
4.7 References	29
V CONCLUSIONS	32
REFERENCES	33

CHAPTER	PAGE
APPENDICES	36
Appendix A Transmission Electron Microscopy	36
Appendix B Particle Size of PLGA Nanoparticles	35
Appendix C Zeta Potential of PLGA Nanoparticles	44
Appendix D Thermogravimetric Analysis	50
CURRICULUM VITAE	51

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
	CHAPTER IV	
4.1	Size and surface charge of PLGA nanoparticles prepared with different amount of PLGA	25

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
CHAPTER II		
2.1	MNP with various ligands to enable multifunctionality from a single nanoparticle platform	4
2.2	Transformation of FePt@CoS ₂ yolk—shell nanoparticles after incubated with HeLa cells	5
2.3	Structure of Poly D,L-lactide-co-glycolide	5
2.4	Laser scanning confocal microscopy was used to detect the distribution of ciprofloxacin within large porous PLGA microparticle	7
2.5	Release kinetics of encapsulated nanoCipro from porous microparticles	7
2.6	Magnetization of PLGA nanoparticles	11
2.7	TEM image of PLGA nanoparticles	11
CHAPTER IV		
4.1	FTIR spectra of pure oleic acid and Fe ₃ O ₄ coated with oleic acid	22
4.2	Three possible interactions between oleic acid and Fe ₃ O ₄	22
4.3	TEM image of OA-coated magnetite	23
4.4	TEM images of synthesized PLGA nanoparticles	24
4.5	Percent of magnetite incorporated inside PLGA	26
4.6	Magnetization of PLGA nanoparticles	27
4.7	Magnetization of PLGA nanoparticles plotted with different OA-SPION/PLGA weight ratio	28

ABBREVIATIONS

SPION	Superparamagnetic iron oxide nanoparticle
MNP	Magnetic nanoparticle
PLGA	Poly(D,L-lactide-co-glycolide)
CDM	Dichloromethane
PVA	Poly(vinyl alcohol)
OA	Oleic acid
OA-SPION	Oleic acid-coated magnetite nanoparticle
W/O/W	Water-in-oil-in-water
W/O	Water-in-oil
FTIR	Fourier transform infrared spectra
TEM	Transmission electron micrograph
DLS	Dynamic light scattering
VSM	Vibrating sample Magnetometer
TGA	Thermogravimetric analysis