มัณฑนา จันสุนา : การจำลองเชิงโมเลกุลและการทดลองไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ไมเซลล์เพื่อเป็นต้นแบบในระบบนำส่งยา (TRIBLOCK COPOLYMER MICELLE AS A MODEL FOR DRUG DELIVERY SYSTEM : MOLECULAR MODELING AND EXPERIMENTAL STUDY) อาจารย์ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิสิษฐ์ แววสูงเนิน, 180 หน้า.

พอลิแลคไทด์-พอลิเอธิลีนไกลคอล-พอลิแลคไทด์ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ไมเซลล์ได้รับความสนใจในด้านการนำส่งยาเนื่องจากมีสมบัติที่พิเศษ โดยการพิจารณาสมบัติที่เกี่ยวข้องกับไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ไมเซลล์ทั้งหมดช่วยให้เข้าใจรายละเอียดของไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ไมเซลล์นี้ต่อการนำไปประยุกต์ใช้งาน พอลิเมอร์แบบแปรงจาก PEO ซึ่งใช้เป็นต้นแบบของส่วนโคโรนาของไมเซลล์ถูกนำมาศึกษาโดยใช้แบบจำลองมอนติคาร์โลบนผลึก ในการจำลองแบบหยาบจะเทียบสายโซ่ PEO เป็นบีดแต่ละบีดแทนการเชื่อมต่อกันของหน่วยเอธิลีน (CH_2CH_2) และ CH_2O แรงกระทำระยะใกล้คำนวณโดยใช้ rotational isomeric state model (RIS) และแรงกระทำระยะไกลใช้การคำนวณโดยใช้ฟังก์ชันศักย์ของ Lennard-Jones (LJ) จากนั้นศึกษาผลของความหนาแน่นการยึดจับ (grafting density) ค่าการกระจายตัวแบบผสม (polydispersity) รวมถึงสมบัติของตัวทำละลายต่อสมบัติเชิงโครงสร้างของพอลิเมอร์แบบแปรง ผลการศึกษาที่ได้พบว่าทั้งความหนาแน่นการยึดจับและค่าการกระจายตัวแบบผสม เป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่อสมบัติของพอลิเมอร์ และพอลิเมอร์แบบแปรงจะถูกอัดมากขึ้นเมื่ออยู่ในตัวทำละลายที่ไม่ดี (poor solvent) ซึ่งเห็นได้จากโปรไฟล์ความหนาแน่นและการกระจายตัวของบีดบนสายโซ่พอลิเมอร์ จากนั้นนำแบบจำลองมอนติคาร์โลนี้ไปใช้จำลองการรวมกลุ่มเชิงโครงสร้างของอนุภาคนาโนของ PEO (ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้เป็นต้นแบบสำหรับส่วนแกนกลางของไมเซลล์) ที่อยู่ภายได้สภาวะตัวทำละลายที่แตกต่างกัน พบว่าอนุภาคนาโนสามารถจัดเรียงตัวได้หนาแน่นขึ้นและเปลี่ยนรูปร่างจนเกือบเป็นรูปทรงรีเมื่ออยู่ในตัวทำละลายแบบไม่ดี สมบัติของตัวทำละลายไม่มีผลต่อการกระจายตัวของบีดตรงกลางแต่มีผลอย่างมากต่อการกระจายตัวของบีดตรงปลาย และการจัดเรียงพันธะของสายโซ่ภายในอนุภาคนาโนเป็นแบบสุ่ม นอกจากนี้ได้ใช้การจำลองมีโซดายน์ ศึกษาผลของอัตราส่วน A/B ความเข้มข้นของพอลิเมอร์และการเติมส่วนประกอบที่สามต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไตรบล็อกโคพอลิเมอร์แบบ ABA เมื่อ A แทนหน่วยเอธิลีนออกไซด์ในขณะที่ B แทนหน่วยโพรพิลีนออกไซด์ ผลที่ได้พบว่าค่าความเข้มข้นเริ่มต้นของการเกิดไมเซลล์ (cmc) และอัตราการเกิดไมเซลล์เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มอัตราส่วน A/B การเติมโมเลกุลยาและการเปลี่ยนแปลงสมบัติความไม่ชอบน้ำของส่วนที่ไม่ชอบน้ำในโครงสร้างของบล็อกโคพอลิเมอร์ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไมเซลล์ทรงกลม นอกจากนี้

ในงานวิจัยได้ใช้การจำลองเชิงโมเลกุลเพื่อออกแบบพอลิแลคไทด์-พอลิเอธิลีนไกลคอล-พอลิแลคไทด์ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วน LA/EG ก่อนจะทำการสังเคราะห์จริง โดยใช้เทคนิคมีโซดายน์ และ DPD ศึกษาพฤติกรรมเฟส ค่า cmc และอัตราการเกิดไมเซลล์ จากนั้นได้ทำการสังเคราะห์พอลิแลคไทด์-พอลิเอธิลีนไกลคอล-พอลิแลคไทด์ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์และศึกษาการเกิดไมเซลล์ จากผลการทดลองที่ได้พบว่าสอดคล้องกับการจำลองโมเลกุลคือ ที่ค่าอัตราส่วน LA/EG ที่เหมาะสมเท่านั้นที่สามารถเตรียมให้เกิดไมเซลล์ทรงกลมได้ และบล็อกโคพอลิเมอร์ที่มีอัตราส่วน LA/EG ที่สูงกว่าจะสามารถห่อหุ้มโมเลกุลยาได้มากกว่า

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

สาขาวิชาเคมี
ปีการศึกษา 2555

ลายมือชื่อนักศึกษา_____
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา_____
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม_____

MANTANA CHANSUNA : TRIBLOCK COPOLYMER MICELLE AS A MODEL FOR DRUG DELIVERY SYSTEM: MOLECULAR MODELING AND EXPERIMENTAL STUDY. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. VISIT VAO-SOONGNERN, Ph.D. 180 PP.

TRIBLOCK COPOLYMER/MICELLE/MESOSCALE/MONTE CARLO/POLYMER BRUSH/ NANOPARTICLE

The PLA_x-PEG_y-PLA_x triblock copolymer micelle has gained attention in the field of drug delivery due to its excellent properties. To get the sufficient details of this triblock copolymer micelle all effective properties were considered. The PEO brush, model for corona part of micelle, was studied by a novel Monte Carlo (MC) of coarse-grained model on high coordination lattice. A PEO chain was mapped to a coarse-grained model which each bead represents series of linked vector connecting the CH_2CH_2 and CH_2O unit. The short and long-range interactions were based on the rotational isomeric state (RIS) and the Lennard-Jones (LJ) potential energy, respectively. The effects of grafting density, polydispersity and solvent quality on structure properties of polymer brushes were investigated. The results suggested that both polydispersity and grafting density were the major effects on the brush properties. The brush under poorer solvent was more compressed as clearly seen by brush density profile and bead distribution of grafted chains. Moreover, this MC method was also employed to simulate the structure aggregation of PEO nanoparticle as a model for the micelle core, under varying implicit solvent quality. The nanoparticle was denser packed themselves, increasing its density at the bulk region

and transforming to a nearly ellipsoid shape when the solvent quality was poorer. The distribution of middle beads was no significant effected by solvent quality, while the end beads distribution were strongly dependent. Bond orientations of chain in the nanoparticle were relatively random. Then, the aggregation behavior of triblock copolymer solution was simulated for molecular design. The ABA triblock copolymer (A = EO, B = PO) was investigated by MesoDyn. The effect of A/B block ratio, concentration and adding the third component on the morphology change were investigated. The results showed that the critical micelle concentration (cmc) and micelle formation rate were increased with increasing A/B block ratio. Introducing of hydrophobic drug and changing the strength of hydrophobicity part of the block copolymer were resulted in changing the shape of spherical micelle. Besides, PLA_x-PEG_y-PLA_x triblock copolymer micelle with varying LA/EG block ratio was simulated for molecular design before real synthesis. MesoDyn and DPD were used to gain more understanding about the phase aggregation, cmc and micelle formation rate. After that, the PLA_x-PEG_y-PLA_x triblock copolymers were experimentally prepared and characterized. The results were in a good agreement with simulation results that only the appropriated LA/EG block ratio could induce the formation of a spherical micelle. The block copolymer with higher LA/EG ratio could encapsulate more drug.

School of Chemistry Student's Signature_____

Academic Year 2012 Advisor's Signature_____

Co-advisor's Signature_____