52353810 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
KEY WORDS : ION EXCHANGE NANOFIBERS / ELECTROSPINNING / DRUG DELIVERY / POLYSTYRENE / POLY(STYRENE SULFONIC ACID-CO-MALEIC ACID)
TODSAPON NITANAN : DEVELOPMENT OF POLYSTYRENE BASED CATIONIC EXCHANGE NANOFIBERS FOR DRUG DELIVERY. THESIS ADVISORS : ASSOC. PROF. PRANEET OPANASOPIT, Ph.D. ASSOC. PROF. PRASERT AKKARAMONGKOLPORN, Ph.D. AND ASSOC. PROF. THEERASAK ROJANARATA, Ph.D. 185 pp.

In this study, cationic exchange nanofibers were prepared from polystyrene (PS) and poly(styrene sulfonic acid-co-maleic acid)/polyvinyl alcohol (PSSA-MA/PVA) using electrospinning, crosslinking and/or sulfonation. Electrospinning parameters i.e. PS concentration, solvent ratio, salt in solvent, inner diameter of tip and PSSA-MA/PVA ratios, crosslinking parameters i.e. sulfuric acid/formaldehyde ratios, the percentage of silver sulfate, crosslinking time and temperature, and/or sulfonation parameters i.e. time and temperature were optimized. The geometrical, chemical, and mechanical properties of the nanofiber ion exchangers were characterized. The remaining fibers, ion exchange capacity (IEC), water content, and cytotoxicity were evaluated. Cationic drugs namely dextromethorphan hydrobromide (DXM), propranolol hydrochloride (PPL), chlorpheniramine maleate, diphenhydramine hydrochloride (DPH), and salbutamol sulphate (SAL) were loaded in polystyrene nanofiber ion exchangers (PSNIE) for oral delivery, whereas neomycin sulphate was loaded in PSSA-MA nanofiber ion exchangers for topical use. Loading capacity, drug release, release kinetic, antibacterial activity and stability were investigated. PSNIE were successfully prepared using electrospinning, crosslinking with sulfuric acid/formaldehyde and sulfonation in sulfuric acid. The morphology and diameter of PS fibers depended on PS concentration, the properties of solvents and % tetrabutyl ammonium bromide (TBAB). The smallest diameter and the narrowest diameter distribution of PS fibers (376 ± 36 nm) were obtained from 15% w/v PS solution in dimethylacetamide (DMAc) with 0.025% w/v TBAB. The degree of crosslinking depended on the sulfuric acid/formaldehyde ratio and crosslinking time. The PS fibers with the highest degree of crosslinking were obtained at a sulfuric acid/formaldehyde ratio of 95/5 and after 75 min of crosslinking. The presence of silver sulfate, sulfonation time, and temperature affected the ion exchange capacity (IEC). The PS fibers crosslinked with a sulfuric acid/formaldehyde ratio of 90/10 for 10 min and sulfonated at 100^{o}C for 30 min showed a maximum IEC of 3.21 meq/g-dry-PSNIE. PSSA-MA/PVA nanofiber ion exchangers were successfully prepared using electrospinning and crosslinking with thermal treatment. Smooth fibers without beads were obtained from PSSA-MA/PVA mixed in ratios up to 0.4/1. The degree of crosslinking increased with an increase of crosslinking time and temperature, which significantly affected IEC. The temperature and time for successful crosslinking were 120^{o}C (5-7 h) and 130-140^{o}C (1–7 h). The cationic drugs were successfully loaded in PSNIE and PSSA-MA/PVA nanofiber ion exchangers. DXM provided the highest loading in PSNIE while DPH gave the highest percentage release in both simulated gastric and intestinal fluid (SGF and SIF). The release kinetics of all drugs in SGF and SIF showed the best fit with the particle diffusion model. Neomycin could be loaded in the PSSA-MA/PVA nanofiber ion exchangers. The loading capacity was increased upon increasing the neomycin concentration. An initial concentration of 0.1% w/v neomycin showed the highest loading capacity (65.7 mg/g-dry fibers). The neomycin-loaded nanofiber ion exchangers demonstrated satisfactory antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria and were stable during storage at 25^{o}C for 6 month. In conclusion, both PSNIE and PSSA-MA/PVA nanofiber ion exchangers have the potential to use as drug carrier in novel delivery system for oral and topical application.

Program of Pharmaceutical Technology Graduate School, Silpakorn University
Student's signature ..... Academic Year 2013
Thesis Advisors' signature 1..... 2..... 3.....

52353810 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คำสำคัญ : เส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุ / อิเล็กโตรสปินนิ่ง / การนำส่งยา / พอลิสไตรีน / พอลิสไตรีนซัลโฟนิค แอซิดโคมาลิอิค แอซิด

ทศพล นิจอนันต์ : การพัฒนาแผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุบวกชนิดพอลิสไตรีนสำหรับนำส่งยา. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภญ.รศ.ดร.ปราณีต โอปณะโสภิต ภก.รศ.ดร.ประเสริฐ อัครมงคลพร และ ภก.รศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา. 185 หน้า.

ในการศึกษานี้เตรียมเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุบวกจากพอลิสไตรีน (PS) และพอลิสไตรีนซัลโฟนิคแอซิดโคมาลิอิคแอซิด/พอลิไวนิล แอลกอฮอล์ (PSSA-MA/PVA) ด้วยวิธีอิเล็กโตรสปินนิ่ง ปฏิกิริยาการเชื่อมขวางและ /หรือซัลโฟเนชัน ศึกษาผลของพารามิเตอร์เกี่ยวกับอิเล็กโตรสปินนิ่ง ได้แก่ ความเข้มข้นของ PS สัดส่วนของตัวทำละลาย เกลือในตัวทำละลาย เส้นผ่านศูนย์กลางภายในของเข็มและสัดส่วนของ PSSA-MA/PVA พารามิเตอร์เกี่ยวกับปฏิกิริยาการเชื่อมขวาง ได้แก่ สัดส่วนของซัลฟูริค แอซิด/ฟอร์มาดีไฮด์ ปริมาณของซิลเวอร์ซัลเฟต เวลาและอุณหภูมิในการเชื่อมขวาง และ/หรือพารามิเตอร์เกี่ยวกับปฏิกิริยาซัลโฟเนชัน ได้แก่ เวลาและอุณหภูมิ ทดสอบเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุเชิงพื้นผิว เชิงเคมีและเชิงกล ประเมินปริมาณเส้นใยที่เหลือ ความสามารถในการแลกเปลี่ยนประจุ (IEC) ความสามารถในการบรรจุน้ำและความเป็นพิษต่อเซลล์ของเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุ ศึกษาการ บรรจุยา ประจุบวกที่ให้ทางรับประทาน 5 ชนิดได้แก่ เดกซ์โทรเมทอร์แฟน ไฮโดรโบรไมด์ (DXM) โพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ (PPL) คลอเฟนิรามีน มาลีเอท (CPM) ไดเฟนไฮดรามีน ไฮโดรคลอไรด์ (DPH) และแซลบูทามอล ซัลเฟต (SAL) ในเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PS และบรรจุยาที่ใช้ภายนอกได้แก่ นีโอมัยซิน ซัลเฟต ในเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PSSA-MA/PVA ประเมินความสามารถในการบรรจุยา การปลดปล่อยยา จลนพลศาสตร์การปลดปล่อยยา ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และความคงตัวของยาผลการทดลองพบว่าประสบความสำเร็จในการเตรียมแผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุ ชนิด PS โดยใช้วิธีอิเล็กโตรสปินนิ่ง การเชื่อมขวางด้วยซัลฟูริ คแอซิด/ฟอร์มาดีไฮด์ และซัลโฟเนชันด้วยซัลฟูริคแอซิด สัณฐานวิทยาและเส้นผ่านศูนย์กลางของแผ่นเส้นใย PS ขึ้นกับความเข้มข้นของ PS สมบัติของตัวทำละลายและปริมาณของเตตระบิวทิล แอมโมเนียม โบรไมด์ (TBAB) เส้นใย PS ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กที่สุดและการกระจายขนาดที่แคบที่สุด (376 ± 36 นาโนเมตร) สามารถเตรียมได้จากสารละลาย PS ความเข้มข้น ร้อยละ 15 ในไดเมทิลอะเซทาไมด์ผสมกับ TBAB ร้อยละ 0.025 ระดับการเชื่อมขวางขึ้นกับสัดส่วนของซัลฟูริ คแอซิด/ฟอร์มาดีไฮด์ และเวลาที่ใช้ในการเชื่อมขวาง การเชื่อมขวางด้วยสัดส่วนซัลฟูริคแอซิด/ฟอร์มาดีไฮด์ 95/5 เป็นเวลา 75 นาทีทำให้เกิดระดับการเชื่อมขวางที่มากที่สุดของแผ่นเส้นใย PS ปริมาณซิลเวอร์ซัลเฟตที่ใช้ เวลาและอุณหภูมิที่ใช้ในการทำซัลโฟเนชันส่งผลต่อค่า IEC การเชื่อมขวางเส้นใย PS ด้วยสัดส่วนซัลฟูริคแอซิด/ฟอร์มาดีไฮด์ เท่ากับ 90/10 เป็นเวลา 10 นาที และซัลโฟเนชันที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาที ทำให้เกิดเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุPS ที่มีค่า IEC สูงที่สุดคือ 3.21 meq/g-dry-PSNIE แผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PSSA-MA/PVA ประสบความสำเร็จในการเตรียมโดยวิธีอิเล็กโตรสปินนิ่ง และเชื่อมขวางโดยใช้ความร้อน ได้เส้นใยที่เรียบปราศจากเม็ดบีด สามารถเตรียมได้จากสัดส่วน PSSA-MA/PVA ไม่เกิน 0.4/1 ระดับการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้นเมื่อใช้เวลาและอุณหภูมิในการเชื่อมขวางเพิ่มขึ้น ซึ่งการเชื่อมขวาง นี้ส่งผลต่อค่า IEC อย่างมีนัยสำคัญ อุณหภูมิและเวลาที่ประสบความสำเร็จในการเชื่อมขวางคือ 120 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 5 ถึง 7 ชั่วโมงและ 130 ถึง 140 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ถึง 7 ชั่วโมง ยาประจุบวกที่ให้ทางรับประทานสามารถบรรจุในแผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PS ได้ โดย DXM สามารถบรรจุได้มากที่สุด ในขณะที่ DPH สามารถปลดปล่อยยาได้มากที่สุดในตัวกลางทั้งที่เลียนแบบสภาวะในกระเพาะอาหารและในลำไส้ จลนพลศาสตร์การปลดปล่อยของยาทั้งหมดในทั้งสองตัวกลางสอดคล้องกับโมเดล particle diffusion มากที่สุด นีโอมัยซินสามารถบรรจุในแผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PSSA-MA/PVA เพื่อใช้ภายนอกได้ ซึ่งการบรรจุยาเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยานีโอมัยซินความเข้มข้นร้อยละ 0.1 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร บรรจุยาได้มากที่สุดคือ 65.7 mg/g-dry fiber แผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุชนิด PSSA-MA/PVA ที่บรรจุยานีโอมัยซิน มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบ และยานีโอมัยซินมีความคงตัวอย่างน้อย 6 เดือนหลังเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส สรุปได้ว่าแผ่นเส้นใยนาโนแลกเปลี่ยนประจุทั้งสองชนิด คือ PS และ PSSA-MA/PVA สามารถใช้เป็นตัวนำส่งยาในระบบนำส่งยาแบบใหม่โดยใช้ได้ทั้งรูปแบบรับประทานและยาภายนอก

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ลายมือชื่อนักศึกษา..... ปีการศึกษา 2556
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1..... 2..... 3.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express sincere appreciation to every people who contributed in diverse ways to the success of my research. First of all, I would like to express the deepest appreciation to my thesis advisor, Assoc. Prof. Dr. Praneet Opanasopit for her excellent guidance, encouragement, patience, and providing me with an excellent atmosphere for doing research and my thesis co-advisors, Assoc. Prof. Dr. Prasert Akkaramongkolporn, and Assoc. Prof. Dr. Theerasak Rojanarata for their helpful support, and invaluable guidance through my thesis. I also would like to appreciate Assoc. Prof. Dr. Suwannee Panomsuk and Assoc. Prof. Dr. Tanasait Ngawhirunpat for giving ideas and advices, Ms. Jintana Tragulpakseeroj and Ms. Areerut Sripattanaporn for cell culture helps.

I would like to express my gratitude to Assoc. Prof. Dr. Masayuki Yokoyama for giving me a great opportunity to research at Medical Engineering Laboratory, Research Center for Medical Science, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan. He gave the excellent ideas, warm encouragement and supported me everything in Japan. I also wish to thank Dr. Koichi Shiraishi for his precious suggestions, patience, helpful support and caring during my living in Japan.

My next gratitude and appreciation goes to the Commission of Higher Education (Thailand), the Thailand Research Funds through the Golden Jubilee Ph.D. Program (Grant No.PHD/0005/2552) and the graduate school of Silpakorn University for financial support. The Silpakorn University Research and Development Institute for facility support. I also would like to pass my heartfelt thanks to all my friends and members of the Pharmaceutical Development of Green Innovation Group (PDGIG) for caring, friendship and generous support.

Finally, I would like to show my greatest appreciation to my family and Ms. Ananya Klinubol for everything especially love, caring, understanding, encouragement, and believing in me.