

52353204 : MAJOR : PHARMACEUTICAL SCIENCES

KEY WORDS : MOLECULARLY IMPRINTED / SELECTIVE MOLECULAR IMPRINTING
/PROPRANOLOL / ELECTROSPUN

WINITA CHAIJAROENLUK : DEVELOPMENT OF MEMBRANE
CONTAINING PROPRANOLOL-SELECTIVE IMPRINTED POLYMER BEADS. THESIS
ADVISORS : ASSOC. PROF. PRANEET OPANASOPIT, Ph.D, ASSOC. PROF
THEERASAK ROJANARATA, Ph.D, AND ASSOC. PROF PRASERT
AKKARAMONGKOLPORN, Ph.D. 97 pp.

The aim of this study was to synthesize the MIP beads capable of selective binding to propranolol (PPL) via oil in water (o/w) polymerization using methyl methacrylate (MMA) monomer and divinylbenzene (DVB) crosslinker. PPL was added during polymerization as an imprinted template molecule. Non molecularly imprinted polymer (NIP) beads were prepared by the same way as MIP except the addition of a template during polymerization which was used as a control in order to determine the selectivity of the resultant MIP beads. The selectivity for PPL of MIP beads or milled MIP beads incorporated with Eudragit fiber membranes prepared by electrospinning technique was investigated by comparing the binding ability to other β -blockers (atenolol, metoprolol and timolol). The morphology and particle size of MIP and NIP were investigated by scanning electron microscopic (SEM). The results revealed that particle size and percentage yield of NIP and MIP beads depended on amounts of DVB and PPL. Both MIP and NIP had a spherical shape with the micron-size about 50-100 μm . Therefore, NIP2 (MMA:DVB; 75:2.5) and MIP8 (PPL:MMA:DVB; 0.8:75:2.5) were chosen for further characterization and binding experiments. The percentage reloading of PPL was increased by an increasing the ratio of PPL to polymer beads. Comparing the binding ability to other β -blockers, PPL showed the highest percentage reloading in MIP8 (> 80%). The reloading of other β -blockers in MIP8 was similar to NIP2, which was about 40-60%. 40% w/v Eudragit-RS100 in DMF/EtOH (33/67) was chosen for the preparation of fiber membrane containing 10-50% NIP2 or MIP8. PPL could be bound with higher extent and rate to the 50 % MIP8 composite Eudragit-RS100 fiber than NIP2 composite Eudragit-RS100 fiber. Moreover, PPL had higher affinity to the MIP8 than the other β -blockers. This result indicated that MIP8 composite Eudragit-RS100 fiber had higher selectivity to PPL than the other β -blockers. In conclusion, the PPL imprinted microspheres were successfully prepared and this MIP8 composite Eudragit-RS100 membrane can be further developed for various applications in pharmaceutical and other affinity separation fields.

Program of Pharmaceutical Sciences Graduate School, Silpakorn University Academic year 2011

Student's signature

Thesis Advisors' signature 1..... 2..... 3.....

52353204 : สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

คำสำคัญ : พอลิเมอร์รอยพิมพ์ประทับโมเลกุล/โมเลกุลที่มีความจำเพาะ/โพรพาราโนลอล/อเล็กโตรสปีน

วินิตา ชัยเจริญลักษณ์ : การพัฒนาแผ่นเมมเบรนที่มีเม็ดพอลิเมอร์รอยพิมพ์ประทับโมเลกุลซึ่งจำเพาะต่อโพรพาราโนลอล. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ญญ.รศ.ดร.ปราณีต โอปนะโสภิต, ภก.รศ.ดร. ชีรศักดิ์ โรจนธรา และ ภก.รศ.ดร. ประเสริฐ อัครมงคลพร. 104 หน้า.

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาการสังเคราะห์เม็ดพอลิเมอร์รอยพิมพ์ประทับโมเลกุล (MIP) ที่มีคุณสมบัติการจับอย่างจำเพาะเจาะจงต่อโพรพาราโนลอล เตรียมโดยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบน้ำมันในน้ำ การศึกษานี้ใช้เมทิลเมทาไครเลต (MMA) เป็นมอนอเมอร์ในการสังเคราะห์พอลิเมอร์รอยพิมพ์ประทับโมเลกุล และไดไวนิลเบนซีน (DVB) เป็นพอลิเมอร์เชื่อมโยง โดยใช้โพรพาราโนลอล (PPL) เป็นแม่แบบพิมพ์ประทับโมเลกุลโดยใส่ในขั้นตอนการทำพอลิเมอไรเซชัน ส่วนเม็ดพอลิเมอร์ที่ไม่ถูกพิมพ์ประทับโมเลกุล (NIP) ใช้เป็นตัวควบคุมนั้นเตรียมเหมือนกับ MIP ยกเว้นไม่ได้โพรพาราโนลอลในขั้นตอนการทำพอลิเมอไรเซชัน จากนั้นศึกษาความจำเพาะต่อโพรพาราโนลอลของ MIP หรือ MIP ที่บดแล้วบรรจุในแผ่นไฟเบอร์เมมเบรน ที่เตรียมจากยูดราจิด (Eudragit) ด้วยเทคนิคอเล็กโตรสปีนนิ่ง โดยการเปรียบเทียบความสามารถในการจับกับกลุ่มยาบีต้า-บล็อกเกอร์ตัวอื่นๆ เช่น อะทีโนลอล (atenolol) เมโทโพรลอล (metoprolol) และ ทิโมลอล (timolol) และศึกษารูปร่างลักษณะและขนาดอนุภาคที่เตรียมได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (SEM) ผลการทดลองพบว่าปริมาณของ DVB และ PPL ส่งผลต่อขนาดและปริมาณ (%yield) ของ NIP และ MIP โดย MIP ที่สังเคราะห์ได้มีรูปร่างทรงกลมขนาดประมาณ 50-100 ไมโครเมตร คัดเลือกสูตร NIP2 (MMA:DVB; 75:2.5) และ MIP8 (PPL:MMA:DVB; 0.8:75:2.5) มาใช้ในการทดสอบการจับอย่างจำเพาะเจาะจงต่อ PPL ผลการทดลองพบว่าปริมาณของ NIP และ MIP ส่งผลให้การจับกับ PPL เพิ่มมากขึ้น และจากการเปรียบเทียบการจับอย่างจำเพาะต่อ PPL ของ MIP8 ต่อยาตัวอื่นในกลุ่มบีต้า-บล็อกเกอร์ พบว่า MIP8 มีการจับกับ PPL สูงสุด (>80%) ในขณะที่การจับกับยาตัวอื่นในกลุ่มบีต้า-บล็อกเกอร์ของทั้ง NIP2 และ MIP8 ให้ผลการจับที่ใกล้เคียงกัน (40-60%) การเตรียมเป็นแผ่นเมมเบรนพบว่า 40% w/v Eudragit-RS100 ในสารละลาย DMF/EtOH (33/67) ให้แผ่นเมมเบรนที่ดี จึงใช้ในการบรรจุเม็ดพอลิเมอร์ NIP2 และ MIP8 ปริมาณ 10-50% แผ่นเมมเบรนที่ประกอบด้วย 50 % MIP8 มีความสามารถในการจับกับ PPL ได้มากกว่าและรวดเร็วกว่าแผ่นเมมเบรนที่ประกอบด้วย NIP2 อีกทั้งยังมีความจำเพาะต่อ PPL มากกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มบีต้า-บล็อกเกอร์ จากผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าแผ่นเมมเบรนที่ประกอบด้วย MIP8 มีความจำเพาะต่อ PPL มากกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มบีต้า-บล็อกเกอร์ สรุปได้ว่า สามารถสังเคราะห์เม็ดพอลิเมอร์รอยพิมพ์ประทับโมเลกุลที่ถูกพิมพ์ด้วยโพรพาราโนลอลได้สำเร็จ และแผ่นเมมเบรน Eudragit-RS100 ที่ประกอบด้วย MIP นี้สามารถนำไปพัฒนาต่อเพื่อประยุกต์ใช้ในงานทางด้านเภสัชกรรมและงานทางการคัดแยกสารที่มีความจำเพาะ

สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2554

ลายมือชื่อนักศึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1..... 2..... 3.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude and appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Praneet Opanasopit, for her invaluable advices, guidance, attention and encouragement throughout my study.

To my co-advisors, Associate Professor Dr. Theerasak Rojanarata and Associate Professor Dr. Prasert akkaramongkolporn. I would like to thank for his guidance and meaningful advice, and for his help in making all contacts possible and successful. For Assistant Professor Dr. Warisada Sila-on, I would like to thank for her criticism on my thesis manuscript.

I would like to acknowledge the Graduate School, Silpakorn University for the financial support (Annual Government Budget Expenditures for the fiscal year 2011)

I would like to sincere thanks to all teachers, follow graduate students, researchers and the staff in Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, for giving me the place, equipments, knowledge and friendship.

To my laboratory brother, sisters and friends, thanks for their assistance and kindness, and to my friends, I would like to thank for their assisting and entertaining me through the years.

This thesis is partially supported by Faculty of Pharmacy, Silpakorn University.

Finally, I would like to express my most thankfulness to my beloved family for constant supportive and encouragement. I would like to thanks for their kind understanding, warmth and wonderful job as both financial and emotional backing. Moreover, thanks for taking care of me physically and encouraging me though all the obstacles.