การสังเคราะห์และการย่อยสลายอินวิโทรของพอลิ(แอล-แลกไทด์-บล็อก-ไกลซิดอล)

นางสาว ภัทรพร โกนิล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549

ISBN: 974-17-2240-7

SYNTHESIS AND *IN VITRO* DEGRADATION OF POLY(L-LACTIDE-*BLOCK*-GLYCIDOL)

Miss Pattarapond Gonil

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Petrochemistry and Polymer Science
Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2006

ISBN: 974-17-2240-7

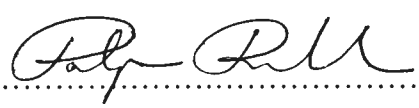
Thesis Title	Synthesis and *in vitro* Degradation of Poly(L-lactide-*block*-glycidol)
By	Miss Pattarapond Gonil
Field of Study	Petrochemistry and Polymer Science
Thesis Advisor	Assistant Professor Varawut Tangpasuthadol, Ph.D.

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

.....Dean of the Faculty of Science

(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

Thesis committee

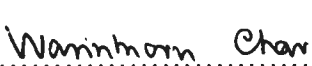


.....Chairman

(Professor Pattarapan Prasassarakich, Ph.D.)

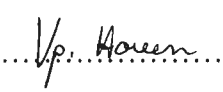
.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Varawut Tangpasuthadol, Ph.D.)



..... Member

(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)



.....Member

(Assistant Professor Voravee P. Hoven, Ph.D.)

ภัทรพร โกนิล: การสังเคราะห์และการย่อยสลายอินวิโทรของพอลิ(แอล-แลกไทด์-บล็อก-ไกลซิดอล) (SYNTHESIS AND *IN VITRO* DEGRADATION OF POLY(L-LACTIDE-*BLOCK*-GLYCIDOL) อาจารย์ที่ปรึกษา: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วราวุฒิ ตั้งพสุธาดล; 110 หน้า. ISBN: 974-17-2240-7

บล็อกโคพอลิเมอร์ของแอล-แลกไทด์ (LLA) และ ไกลซิดอล (G) สังเคราะห์โดยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงของ LLA โดยใช้ทินออกโทเอต [$Sn(Oct)_2$] และพอลิไกลซิดอลแบบกิ่งเป็นระบบริเริ่ม น้ำหนักโมเลกุลของบล็อกโคพอลิเมอร์ขึ้นกับอุณหภูมิ, เวลาในการทำปฏิกิริยา, และอัตราส่วนเริ่มต้นของ LLA ต่อ G ผลจากจีพีซีโครมาโตแกรมบ่งบอกว่ามีชนิดของพอลิเมอร์ที่ต่างๆ กัน รวมทั้งโฮโมพอลิแอล-แลกไทด์ (PLLA) อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำปฏิกิริยา เมื่อใช้อัตราส่วนเริ่มต้นของ LLA:G เป็น 10:1 พบว่าเกิดพอลิเมอร์ 2 ชนิดที่มีการละลายในเมทานอลต่างกัน ส่วนที่ไม่ละลายในเมทานอลมีน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่าส่วนที่ละลายในเมทานอล ภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยาการเปิดวงของ LLA ด้วย PG คือการทำปฏิกิริยาโดยปราศจากตัวทำละลายที่ 130 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ปริมาณ $Sn(Oct_2)$ ที่ใช้คือ 5 เปอร์เซ็นต์โดยโมลของปริมาณหมู่ไฮดรอกซิลในพอลิไกลซิดอล อุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (T_g) ของบล็อกโคพอลิเมอร์มีค่าอยู่ระหว่าง T_g ของ PG และ PLLA และเพิ่มขึ้นตามการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักโมเลกุลของโคพอลิเมอร์ บล็อกโคพอลิเมอร์มีความชอบน้ำมากกว่า PLLA และความชอบน้ำมากขึ้นเมื่อมีปริมาณ LLA ในบล็อกโคพอลิเมอร์ลดลงซึ่งเป็นผลจากการวัดค่ามุมสัมผัสของอากาศกับน้ำ อัตราการสลายตัวของบล็อกโคพอลิเมอร์ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลีนที่พีเอช 7.4 ช้ากว่าโฮโม PLLA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน แต่การสูญเสียน้ำหนักของโคพอลิเมอร์มีมากกว่าโฮโม PLLA ซึ่งอาจเป็นเพราะบล็อกของ PG ที่ละลายน้ำได้นั้นสลายตัวละลายออกมา

สาขาวิชา ปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ ลายมือชื่อนิสิต ภัทรพร โกนิล

ปีการศึกษา 2549 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

4672361023: MAJOR PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE
KEYWORD: POLYLACTIDE/ GLYCIDOL/ RING-OPENING POLYMERIZATION

PATTARAPOND GONIL: SYNTHESIS AND *IN VITRO* DEGRADATION OF POLY(L-LACTIDE-*BLOCK*-GLYDIDOL). THESIS ADVISOR: ASSISTANT PROFESSOR VARAWUT TANGPASUTHADOL, Ph.D.; 110 pp. ISBN: 974-17-2240-7

Block copolymers of L-lactide (LLA) and glycidol (G) were synthesized by ring-opening polymerization of LLA using tin octoate [$Sn(Oct)_2$] and branched polyglycidol (PG) as an initiation system. The molecular weight of the block copolymers depend on the reaction temperature, reaction time, and monomer feed ratio (LLA:G). Results from GPC chromatograms suggested that different polymeric species including homo PLLA might occur during the polymerization. At high LLA:G feed ratio (10:1) two types of polymeric products having different solubilities in methanol were obtained. It was found that the methanol-insoluble portion having higher molecular weight than the methanol-soluble portion. The suitable polymerization condition was carried out without solvent at 130°C for 24 hours. The amount of $Sn(Oct)_2$ was 5%mol of the total hydroxyl group content in PG. The glass transition temperatures (T_g) of the block copolymers were found to be between those of PG and PLLA and increased with increasing the copolymer molecular weight. The block copolymer was more hydrophilic than homo PLLA and increased with decreasing LLA content as examined by air-water contact angle measurement. The obtained block copolymer degraded in phosphate buffer saline at pH 7.4 at a slower rate than the homo PLLA having the same molecular weight. The weight loss of the copolymer was however slightly more than that of homo PLLA, probably due to dissolution of the cleaved water-soluble PG block.

Field of study Petrochemistry and Polymer Science Student's signature Pattarapond Gonil

Academic year 2006 Advisor's signature

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express gratitude to my advisor, Assistant Professor Varawut Tangpasuthadol for his invaluable suggestion, guidance and kindness throughout the course of this work.

I am sincerely grateful to Professor Pattarapan Prasassarakit, Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, and Assistant Professor Dr. Voravee P. Hoven for their invaluable comment and suggestion as committee members.

I would like to acknowledge for the supporter, Assistant Professor Polkit Sangvanit, and The Institute of Biotechnology and Genetic Engineering, Chulalongkorn University for their assistances with MALDI-TOF MS, my special thank goes to Dr. Fuangfa Unob for providing anionic exchange resin (Comex 50 w x 2-100 Aldritch) free of charge. I gratefully acknowledge a research funding for graduate students from Ministry of University Affair. Moreover, thank was also extended to Organic Synthesis Research Unit, Department of Chemistry, Chulalongkorn University for the laboratory facilities.

My special thankfulness is to Dr. Voravee P. Hoven and Dr. Nuttavooth Hoven for their guidance, encouragement and kindness as a teacher throughout the course of this research.

Moreover, I appreciate comments, helping, and warm friendship from all members of VT and VH groups in Organic Synthesis Research Unit.

Finally, I would like to express my deepest gratitude to my family for their love, encouragement and support throughout my entire study.

CONTENTS

Page

Page

LIST OF FIGURES

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

LIST OF TABLES

LIST OF SCHEMES

Scheme Page

LIST OF ABBREVIATIONS

ROP	: Ring-opening polymerization
CROP	: Cationic ring-opening polymerization
AROP	: Anionic ring-opening polymerization
ACE	: Active chain end
AM	: Activated monomer
FAD	: American Food and Drug Administration
LLA	: L-lactide, L,L-lactide
DLA	: D-lactide, D,D-lactide
PLLA	: Poly(L-lactide), poly(L-lactic acid)
PGL	: Polyglycolide
ε–CL	: ε–caprolactam
G	: Glycidol
PG	: Polyglycidol
GL	: Glycerol
SB	: Sorbitol
KO^tBu	: Potassium *tert*-butoxide
$Mg(OEt)_2$	: Magnesium diethoxide
$Al(O^iPr)_3$	: Aluminium triisopropoxide

$SnPh_4$	: Tetraphenyl tin
$Sn(Oct)_2$	: Tin(II) 2-ethylhexanoate, Stannous Octoate
NMR	: Nuclear magnetic resonance
GPC	: Gel permeation chromatography
MALDI-TOF	: Matrix assisted laser desorption ionization time of flight
MS	: Mass spectroscopy
$\overline{M}_n$	: Number-average molecular weight
$\overline{M}_w$	: Weight-average molecular weight
MWD	: Molecular weight distribution
PDI	: Polydispersity index