

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

วิธีการหาความบริสุทธิ์ของมอนอเมอร์ (แอลไคด์ และไกลคอลไคด์) โดยเทคนิค DSC[55]

เป็นที่ทราบกันดีว่าความบริสุทธิ์ของสารประกอบอินทรีย์ เมื่อมีปริมาณของสิ่งปลอมปนเพียงเล็กน้อย จะมีผลทำให้ช่วงของการหลอมตัวกว้างขึ้น จากการวิเคราะห์โดยเทคนิค DSC พบว่าอุณหภูมิของการหลอมตัว (T_m) ต่ำกว่าจุดหลอมตัวของสารที่มีความบริสุทธิ์สูงมากๆ (T_o)

จากเทคนิค DSC และทฤษฎีที่ใช้สามารถทราบได้ว่า มีปริมาณของสิ่งปลอมปนเพิ่มขึ้น โดยจะทำให้จุดหลอมตัวของสารลดลงและช่วงของการหลอมตัวกว้างขึ้น ซึ่งก็คือ สารที่มีสิ่งปลอมปนอยู่ในปริมาณที่แตกต่างกัน จะมีพีคของการหลอมตัวและอุณหภูมิของการหลอมตัวที่วิเคราะห์โดย DSC แตกต่างกัน

ในการประเมินค่าเกี่ยวกับปริมาณของสิ่งปลอมปนของสารอินทรีย์ จำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับตัวแปรที่มีความสำคัญดังนี้ คือ จุดหลอมตัว (melting point) ความร้อนของการหลอมตัว (heat of fusion, ΔH_f) และการวิเคราะห์ลักษณะพีคของการหลอมตัวที่ได้จาก DSC เครื่องมือวัดปริมาณความร้อนที่ให้ความแตกต่างของพลังงานเท่ากัน จะทำให้การตรวจวัดอุณหภูมิและการตรวจวัดความร้อนมีความถูกต้อง โดยสามารถตรวจวัดตัวแปรทั้งสามนี้ได้จากการทดลองแบบไอโซนิกซ์ของ DSC

เทคนิค DSC เป็นการตรวจวัดปริมาณของพลังงานที่ถูกดูดกลืนเข้าไปหรือถูกปลดปล่อยออกมาโดยสารตัวอย่าง (dq/dt) โดยตรง ซึ่งสามารถแสดงโดยสมการอย่างง่าย ดังนี้

$$\frac{dq}{dt} = \frac{dT_s}{dt} \times \frac{dq}{dT_s} \quad (1)$$

เมื่อ $\frac{dT_s}{dt}$ = อัตราเร็วของการตรวจวัด (scanning rate, $^{\circ}\text{C}/\text{min}$)

$\frac{dq}{dT_s}$ = ความจุความร้อนของสารตัวอย่าง หรือพลังงานที่ต้องการเพื่อทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางความร้อน ($\text{J}/^{\circ}\text{C}$)

เทอมของความจุความร้อนในสมการ (1) จะให้ข้อมูลที่มีความสำคัญเกี่ยวกับรูปร่างของพีคการหลอมตัว เพราะฉะนั้นจึงเป็นเทอมที่มีความสำคัญมากที่สุด

จากสมการ Van't Hoff ที่อธิบายว่า อัตราการหลอมตัวของสารประกอบเป็นฟังก์ชันของอุณหภูมิของสาร ซึ่งทำให้ได้ความสัมพันธ์ของความร้อนที่ไหลเข้าไปยังสารตัวอย่างหรือความร้อนที่ไหลออกจากสารตัวอย่าง และการลดลงของจุดหลอมตัวของสารตัวอย่างอันเนื่องมาจากการมีสิ่งปลอมปน โดยที่ความสัมพันธ์ดังกล่าวแสดงดัง สมการ (2) และ (3)

$$\frac{dq}{dT_s} = \Delta q \frac{(T_o - T_m)}{(T_o - T_s)^2} \quad (2)$$

เมื่อ Δq = ความร้อนทั้งหมดของการหลอมตัวของสารตัวอย่าง (J)

T_o = จุดหลอมตัวของสารตัวอย่างที่มีความบริสุทธิ์ 100 %

T_m = จุดหลอมตัวของสารตัวอย่าง

$T_o - T_m$ = การลดลงของจุดหลอมตัวอันเนื่องมาจากการมีสิ่งปลอมปน

T_s = อุณหภูมิของสารตัวอย่าง

การลดลงของจุดหลอมตัวอันเนื่องมาจากการมีสิ่งปลอมปน ($T_o - T_m$) สามารถแสดงเป็น

$$T_o - T_m = \frac{RT_o^2 X_2}{\Delta H_f} \quad (3)$$

เมื่อ R = ค่าคงที่ของก๊าซ ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)

X_2 = เศษส่วนโมลของสิ่งปลอมปน

ΔH_f = ความร้อนของการหลอมตัว (J/mol)

จากความสัมพันธ์พื้นฐานของ Van't Hoff (สมการ (2) และ (3)) การหาความบริสุทธิ์ของสารในทางทฤษฎี โดย DSC สามารถทำได้โดยอินทิเกรต สมการ (2) ผลที่ได้แสดงถึงแฟรคชันของ

สารตัวอย่างที่มีการหลอมตัวที่อุณหภูมิใดๆ บนเส้นกราฟของการหลอมตัว ดังแสดงในสมการ (4) และ (5)

$$F = \frac{T_o - T_m}{T_o - T_s} \quad (4)$$

จัดสมการ (4) ใหม่ จะได้

$$T_s = T_o - \frac{T_o - T_m}{F} \quad (5)$$

เมื่อ F = แฟรคชันที่มีการหลอมตัว (fraction melted) ของสารตัวอย่าง

T_s = อุณหภูมิของสารตัวอย่าง

แทนค่าสมการ (3) ที่เป็นการลดลงของจุดหลอมตัวอันเนื่องมาจากสิ่งปลอมปน ลงในสมการ (5) จะได้สมการเส้นตรงสำหรับการหาความบริสุทธิ์โดย DSC ดังสมการ (6)

$$T_s = T_o - \frac{RT_o^2 X_2}{\Delta H_f} \cdot \frac{1}{F} \quad (6)$$

จากสมการ (6) เมื่อพล็อตกราฟระหว่างอุณหภูมิของสารตัวอย่าง (T_s) กับส่วนกลับของแฟรคชันที่มีการหลอมตัวของสารตัวอย่าง ที่อุณหภูมิใดๆ ($1/F$) จะได้กราฟเส้นตรงที่มีความชันเท่ากับการลดลงของจุดหลอมตัว (ความชัน = $-RT_o^2 X_2 / \Delta H_f$) และจุดตัดบนแกน Y ที่ $1/F = 0$ คือ T_o

การพล็อตกราฟเส้นตรงนี้ เรียกว่า การพล็อตแบบ Van't Hoff แฟรคชันที่มีการหลอมตัวของสารตัวอย่างที่อุณหภูมิใดๆ สามารถหาได้โดยตรงจากการวิเคราะห์แบบไดนามิกส์ของ DSC ซึ่งจะเป็นสัดส่วนกับพื้นที่ใต้พีคของเส้นกราฟที่อุณหภูมินั้นๆ โดยการพล็อตแบบ Van't Hoff โดยใช้จุดของอุณหภูมิของสารตัวอย่าง และผลของการหลอมตัวของสารตัวอย่างในแต่ละแฟรคชันในช่วงการหลอมตัวประมาณ 5-60 % จะให้ค่า T_o ความชันของเส้นตรง และสามารถหาเศษส่วนโมลของสิ่งปลอมปนได้โดยตรงจากสมการ (6)

ภาคผนวก ข

1. การคำนวณน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยจากการคิดค่าความหนืด (viscosity-average molecular weight) ของ PLL โอลิเมอร์

จากสมการของ Mark-Houwink

$$[\eta] = K \bar{M}_v^a \quad (1)$$

เมื่อ $[\eta]$ คือ ค่าความหนืดอินทรินสิก (intrinsic viscosity, dl/g)

K และ a คือ ค่าคงที่ ที่อุณหภูมิหนึ่งๆ

สำหรับสารละลายของ PLL โอลิเมอร์ที่ใช้คลอโรฟอร์มเป็นตัวทำละลาย และทำการวิเคราะห์ที่อุณหภูมิ 30 °C จะมีค่า $K = 5.45 \times 10^{-4}$ และ $a = 0.73$ [54] เมื่อค่า $[\eta]$ ที่ได้จากการทดลอง เท่ากับ 1.392 dl/g

แทนค่า $[\eta]$ K และ a ลงในสมการ (1) จะได้

$$1.392 = (5.45 \times 10^{-4}) \times \bar{M}_v^{0.73}$$

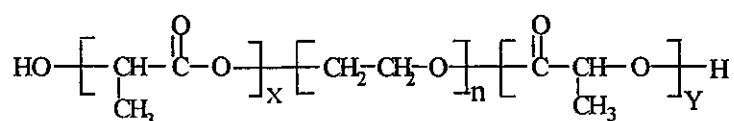
ดังนั้น

$$\bar{M}_{v, PLL} = 46500$$

2. การคำนวณน้ำหนักโมเลกุลทางทฤษฎีของ PLL-b-PEG-b-PLL ไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ และ PLG-b-PEG-b-PLG ไตรบล็อกเทอร์พอลิเมอร์

กรณีของ PLL-b-PEG-b-PLL :

ตัวอย่างการคำนวณ : PLL-b-PEG900-b-PLL ที่มีอัตราส่วนโดยโมลของ LL : PEG900 = 99 : 1



บล็อกของ PLL จะพิจารณาจำนวนของ lactyl unit หรือ L unit ($-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$) ; $\text{MW} = 72$
 เมื่อใช้ แอล-แลคไทด์ 99 โมล ($\text{MW} = 144$) คิดเป็น 14256 g จะมี L unit = $14256/72 = 198$ unit
 เมื่อ

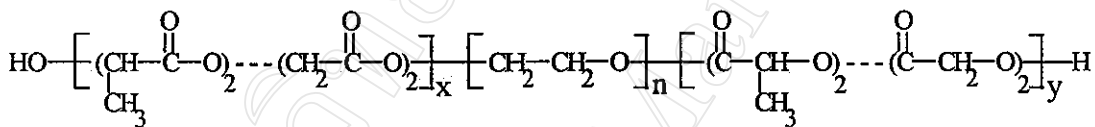
$$\begin{aligned}\bar{M}_n \text{ ทางทฤษฎี} &= \bar{M}_{n, \text{PEG}} + (\text{MW}_L \times \text{จำนวนของ L unit}) \\ \text{ดังนั้น} &= 900 + (72 \times 198)\end{aligned}$$

$$\bar{M}_n \text{ ทางทฤษฎี} = 15156$$

สำหรับ PLL-b-PEG-b-PLL อื่นๆ สามารถคำนวณได้โดยวิธีเดียวกัน

กรณีของ PLG-b-PEG-b-PLG :

ตัวอย่างการคำนวณ : PLG-b-PEG4000-b-PLG ที่มีอัตราส่วนโดยโมลของ LL:G:PEG4000 = 84:15:1



บล็อกข้างที่เป็น PLL จะพิจารณาจำนวนของ lactyl unit หรือ L unit ($-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$) ; $\text{MW} = 72$
 เมื่อใช้ แอล-แลคไทด์ 84 โมล ($\text{MW} = 144$) คิดเป็น 12096 g จะมี L unit = $12096/72 = 168$ unit

บล็อกข้างที่เป็น PG จะพิจารณาจำนวนของ glycolyl unit หรือ G unit ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$) ; $\text{MW} = 58$
 เมื่อใช้ ไกลคอลไคด์ 15 โมล ($\text{MW} = 116$) คิดเป็น 1740 g จะมี G unit = $1740/58 = 30$ unit
 เมื่อ

$$\begin{aligned}\bar{M}_n \text{ ทางทฤษฎี} &= \bar{M}_{n, \text{PEG}} + (\text{MW}_L \times \text{จำนวนของ L unit}) + (\text{MW}_G \times \text{จำนวนของ G unit}) \\ &= 4000 + (72 \times 168) + (58 \times 30)\end{aligned}$$

$$\bar{M}_n \text{ ทางทฤษฎี} = 17836$$

สำหรับ PLG-b-PEG-b-PLG อื่นๆ สามารถคำนวณได้โดยวิธีเดียวกัน

ภาคผนวก ก

ผลงานทางวิชาการ



บทคัดย่อ

EXTENDED ABSTRACTS

การประชุมวิชาการ

วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 27

16-18 ตุลาคม 2544

ณ โรงแรม ลี การ์เดนส์ พลาซ่า อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา

27th Congress on Science and Technology of Thailand

16-18 October 2001

Lee Gardens Plaza Hotel, Hat Yai, Songkla, Thailand



สมาคมวิทยาศาสตร์แห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์
THE SCIENCE SOCIETY OF THAILAND UNDER THE PATRONAGE
OF HIS MAJESTY THE KING



คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
FACULTY OF SCIENCE, PRINCE OF SONGKLA UNIVERSITY

การออกแบบโครงสร้างโมเลกุล การสังเคราะห์และการหาลักษณะเฉพาะของไตรบล็อกเทอร์พอลิเมอร์ตัวใหม่ สำหรับประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

MOLECULAR DESIGN, SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF A NOVEL TRIBLOCK TERPOLYMER FOR POTENTIAL USE IN BIOMEDICAL APPLICATIONS

สุนิสา ดุมกลาง*, นิปาน มอลลอย และ โรเบิร์ต มอลลอย

Sunisa Dumklang*, Nipapan Molloy and Robert Molloy

Biomedical Polymers Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand; e-mail address : g4125124@cmu.edu

บทคัดย่อ : ไตรบล็อกเทอร์พอลิเมอร์ชนิดใหม่ ที่มีพอลิเอทิลีนไกลคอลเป็นบล็อกกลาง และมีบล็อกข้างทั้งสองเป็นโคพอลิเมอร์แบบสุ่มของแลคไทด์และไกลคอลได์ สามารถสังเคราะห์ได้จากพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวงของแลคไทด์และไกลคอลได์ โดยมีพอลิเอทิลีนไกลคอลเป็นต้นเริ่มปฏิกิริยา และสแตนนัท ออกโทเท เป็นตัวเร่ง ได้วิเคราะห์และหาลักษณะเฉพาะของเทอร์พอลิเมอร์โดยใช้เทคนิค โปรตอน-เอ็นเอ็มอาร์ เพื่อหาองค์ประกอบ คาร์บอน-13-เอ็นเอ็มอาร์ หาโครงสร้างจุลภาค คีอซี ใช้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงสมบัติทางความร้อนและความเป็นผลึก ที่ใช้ศึกษาความเสถียรต่อความร้อน และ จีพีซี สำหรับหาน้ำหนักโมเลกุล พบว่า เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบโดยการใช้อนุพันธ์เอทิลีนไกลคอลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างกัน สามารถใช้ในการปรับปรุงสมบัติของเทอร์พอลิเมอร์ที่ต้องการเพื่อใช้งานเฉพาะอย่างทางการแพทย์

Abstract: A novel segmented triblock terpolymer comprising a poly(ethylene glycol) (PEG) center block joined to two end- blocks of a random L-lactide/glycolide copolymer was synthesized. This was achieved via the ring-opening copolymerisation of L-lactide and glycolide initiated by the hydroxyl-terminated PEG as macroinitiator with stannous octoate as catalyst. The terpolymer product was characterised by ¹H-NMR to determine its composition, ¹³C-NMR to determine its chemical microstructure, DSC to determine its thermal transitions and crystallinity, TG to study its thermal stability, and GPC for its molecular weight. It was found that varying the composition by using different PEG molecular weights modified the properties of the triblock terpolymer accordingly. By this way, the properties could be tailored to meet the specific requirements of particular biomedical applications.

Methodology: Appropriate amounts of L-lactide, glycolide, and PEG as the macroinitiator (1) were charged into a 25 ml round-bottomed flask with a magnetic stirring bar and the catalyst solution (8% by weight stannous octoate in toluene) added. The flask was then sealed under a dry nitrogen atmosphere and the ring-opening polymerisation reaction carried out at 110 °C for a period of 1 week. At the end of the polymerisation period, the polymer was allowed to cool to room temperature before being dried in a vacuum oven at 90 °C for 10 hours. The polymer was then characterised by the combination of analytical techniques mentioned above.

Results, Discussion and Conclusions: The triblock terpolymer, poly(L-lactide-co-glycolide)-b-poly(ethylene glycol)-b-(L-lactide-co-glycolide), P(LL-co-G)-b-PEG-b-(LL-co-G), could be synthesized because the two terminal hydroxyl groups of the PEG each acted as an initiator for the ring-opening copolymerisation of the L-lactide and glycolide monomers. Thus, a triblock terpolymer was formed. Characterisation by ¹H-NMR showed that each monomer was incorporated into the terpolymer chain and enabled its overall composition to be determined. The ¹³C-NMR spectrum revealed further details relating to the chain microstructure. Detailed analysis of the ¹³C-NMR spectrum showed low intensity C=O peaks due to LGL and GLG triad sequences had suggesting a low extent of transesterification under the mild polymerisation conditions employed. The DSC thermogram exhibited a lower melting range compared with the poly (L-lactide) and poly(glycolide) homopolymers, but showed that the terpolymer was crystallisable to some extent. This combined NMR and DSC evidence confirms the triblock nature of the product. The results suggested that different terpolymer structures for different applications can easily be formulated by varying the polymer composition and using different PEG molecular weights.

Reference:(1) Mohammadi-Rovshandeh, J., Farnia, S.M.F., and Sarbolouki, M.N., *J. Appl. Polym. Sci.*, 74, 2004-2009 (1999).

Keywords: poly(L-lactide-co-glycolide)-b-poly(ethylene glycol)-b-(L-lactide-co-glycolide), triblock biodegradable terpolymer

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นางสาวมานิตา คุมกลาง
วัน เดือน ปีเกิด	21 กรกฎาคม 2517
ประวัติการศึกษา	สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนนารีรัตน์ จังหวัดแพร่ ปีการศึกษา 2535 สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี วิทยาศาสตร์บัณฑิตสาขาเคมีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปีการศึกษา 2539
ที่อยู่ปัจจุบัน	93 หมู่ 3 ต. ร่องกาศ อ. สูงเม่น จ. แพร่ 54130 โทร 054-625116 E-mail : sumisajun@yahoo.com