

บทที่ 1

บทนำ

1.1 พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพ

พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพ หมายถึง พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้ภายในสิ่งมีชีวิต โดยผ่านกระบวนการไฮโดรไลซิสด้วยน้ำ เอนไซม์ หรือแบคทีเรีย พอลิเมอร์เหล่านี้มีทั้งที่มีอยู่ในธรรมชาติ หรือได้จากการสังเคราะห์ พอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์มีข้อได้เปรียบมากกว่า คือ สามารถถูกออกแบบให้มีโครงสร้างทางเคมีตามต้องการ โครงสร้างทางเคมีเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดลักษณะเฉพาะและสมบัติต่างๆ ของวัสดุพอลิเมอร์นั้นๆ ดังนั้น การออกแบบโครงสร้างจึงมีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อให้ได้วัสดุที่มีสมบัติที่เหมาะสมกับการนำไปใช้งาน ในปัจจุบันพอลิเมอร์สังเคราะห์ถูกนำไปใช้อย่างกว้างขวาง เพราะสามารถออกแบบให้มีสมบัติที่เหมาะสมกับการใช้งานด้านต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะในทางการแพทย์ วัสดุถูกนำไปประยุกต์เป็นอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่เหมาะสมได้หลายลักษณะดังนี้

1.2 การประยุกต์พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพในทางการแพทย์

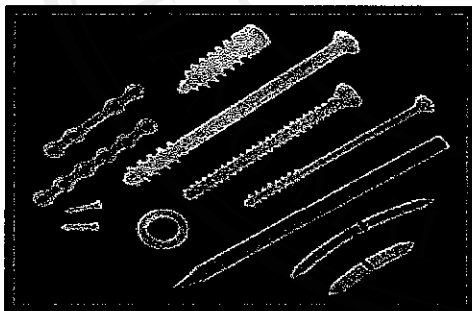
พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพถูกนำมาใช้ อย่างกว้างขวางในทางการแพทย์ เช่น โครงสร้างเชื่อมกระดูก ท่อนำเส้นประสาท ไหมละลาย ซึ่งวัสดุผลิตส่วนใหญ่จากพอลิเอสเทอร์ เช่น polyglycolide, poly(D,L-lactide), poly(p-dioxanone), poly(ϵ -caprolactone), poly(trimethylene carbonate) [1] รวมทั้งโพลีเอเทอร์พอลิเมอร์จากมอนอเมอร์ต่างๆ ที่สามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพ ดังแสดงในตาราง 1.1

ตาราง 1.1 โครงสร้างทางเคมีของพอลิเอสเทอร์ที่นำมาประยุกต์ทางการแพทย์ [2]

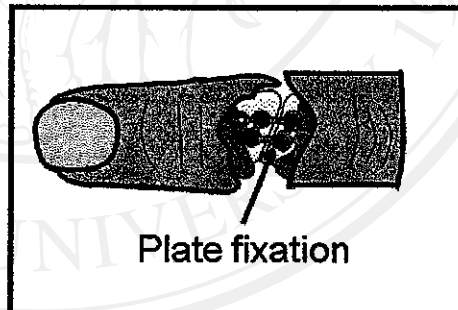
ชื่อพอลิเมอร์	สูตรเคมี	ชื่อทางการค้า	การประยุกต์
Poly(glycolic acid)	$[-O-CH_2-CO-]_n$	DEXON	ไหมผ้าตัด
Poly(glycolic acid)	$[-O-CH_2-CO-]_n$	Biofix	วัสดุเชื่อมกระดูก
Poly(D,L-lactic acid)	$[-O-CH(CH_3)-CO-]_n$	-	แมทริกซ์จ่ายยา
Poly(L-lactic acid)	$[-O-CH(CH_3)-CO-]_n$	Arthres	วัสดุเชื่อมกระดูก
Poly(glycolic-co-lactic acid)	$[-O-CH_2-CO-O-CH(CH_3)-CO-]_n$	VICRYL	ไหมผ้าตัด
Poly(ϵ -caprolactone)	$[-O-(CH_2)_5-CO-]_n$	-	แมทริกซ์จ่ายยา
Polydioxanone	$[-O-(CH_2)_2-O-CH_2-CO-]_n$	PDS	ไหมผ้าตัด
Poly(glycolic-co-trimethylene carbonate)	$[-O-CH_2-CO-O-(CH_2)_3-O-CO-]_n$	MAXON	ไหมผ้าตัด
Poly(glycolic acid)	$[-O-CH_2-CO-]_n$	Neurotube	ท่อนำเส้นประสาท
Poly(D,L-lactic acid-co- ϵ -caprolactone)	$[-O-CH(CH_3)-CO-O-(CH_2)_5-CO-]_n$	Neurolac	ท่อนำเส้นประสาท

1.2.1 โครงสร้างเชื่อมกระดูก

โครงสร้างเชื่อมกระดูกที่ผลิตจากพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพมีอยู่หลายรูปแบบ มีทั้งแบบ เกลียว แท่ง แผ่น หมุด[3-5] ดังแสดงในรูป 1.1 (ก)-(ข) ซึ่งมีประโยชน์มากกว่าวัสดุเชื่อมกระดูกประเภท โลหะที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน เนื่องจากโลหะจะมีการส่งผ่านความเค้นให้กับเนื้อเยื่อในบริเวณปลูกฝังอยู่ตลอดเวลา ทำให้มีผลกระทบกับเนื้อเยื่อบริเวณนั้น อีกทั้งยังต้องทำการผ่าตัดอีกครั้งเพื่อเอาโลหะดังกล่าวออก อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันมีวัสดุหลายชนิดที่นำมาใช้แทนโลหะ แต่ก็ยังมีความแข็งแรงไม่เพียงพอที่จะนำไปเป็นกระดูกรูปแผ่นเพื่อใช้ยึดในแนวยาว จึงได้มีการประยุกต์พอลิเมอร์เพื่อใช้เป็นวัสดุทดแทนที่ไม่ต้องการความแข็งแรงมากนัก เช่น โครงสร้างเชื่อมกระดูกชนิดเกลียวใช้ยึดข้อเท้า หัวเข่า และมือ ชนิดตะปู หรือหมุดใช้ยึดปลายกระดูกอ่อนและเชื่อมกระดูกหัก เมื่อไม่นานที่ผ่านมาได้มีโครงสร้างเชื่อมกระดูกเชิงพาณิชย์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพแล้วในสหรัฐอเมริกาภายใต้ชื่อทางการค้า Lactosorb Carniomaxillofacial Fixation system; Biomed, Inc, Warsaw, IN [2]



(ก)



(ข)

รูป 1.1 (ก) โครงสร้างเชื่อมกระดูก ในรูปแบบต่าง ๆ[6]

(ข) ลักษณะการใช้พอลิเมอร์เป็นวัสดุทดแทนเชื่อมกระดูกแบบแผ่น [6]

1.2.2 ท่อนำเส้นประสาท

ท่อนำเส้นประสาทผลิตจากพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพ เพื่อใช้ซ่อมแซมเส้นประสาทที่เกิดความเสียหายหรือถูกทำลาย โดยคัดท่อให้ยาวพอดีที่จะสวมปลายเส้นประสาททั้งสองเข้าด้วยกัน เพื่อบังคับทิศทางการงอกของเส้นประสาท ดังแสดงในรูป 1.2 ซึ่งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายในต้องเหมาะสมไม่ใหญ่หรือเล็กเกินไป เพราะมีผลต่อการงอกเส้นประสาท เมื่อถึงเวลาที่เหมาะสมท่อนำเส้นประสาทก็จะสลายตัวไปในที่สุด [8-10]



รูป 1.2 ลักษณะการใช้ท่อนำเส้นประสาทและแสดงทิศทางการงอกของเส้นประสาทภายในท่อ

1.2.3 ไหมละลาย

ไหมละลายเป็นวัสดุทางการแพทย์ที่ใช้เย็บแผลภายในร่างกายซึ่งเป็นเป้าหมายของงานวิจัยนี้ โดยผลิตจากพอลิเมอร์สามารถย่อยสลายได้เอง โดยกระบวนการไฮโดรไลซิส แล้วให้สารโมเลกุลเล็กที่ไม่เป็นพิษซึ่งอาจถูกขับออกจากร่างกายโดยตรงหรือผ่านกระบวนการย่อยสลายต่อไป เช่น ผ่านกระบวนการ citric acid cycle จนได้ผลผลิตเป็น H_2O และ CO_2 และขับออกจากร่างกายได้ในที่สุด จึงไม่ตกค้างในร่างกาย ไหมละลายที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิด คือ ไหมละลายชนิดหลายเส้นพันกัน (multifilaments) และชนิดเส้นเดี่ยวหรือ โมโนฟิลาเมนต์ (monofilament) ดังแสดงในรูป 1.3 ไหมละลายทั้งสองชนิดมีใช้อยู่แล้วในเชิงพาณิชย์ได้แก่ DEXON[®], VICRYL[®], PDS[®] และ MAXON[®] สูตรเคมีแสดงในตาราง 1.1 ไหมละลายทั้งสองชนิดมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน คือ ไหมละลายชนิดหลายเส้นพันกันมีความอ่อนนุ่ม สะดวกต่อการใช้งาน และการดูดบวมจะทำได้ง่ายกว่า แต่มีผิวที่ขรุขระซึ่งอาจทำลายเนื้อเยื่อในระหว่างการเย็บแผล นอกจากนี้ยังมีช่องว่าง

ระหว่างเส้นใยที่พันกันหรือร่องเกลียวที่สามารถเป็นแหล่งสะสมเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดการติดเชื้อในขณะการรักษาได้ง่าย [11-15] ขณะที่ไหมละลายชนิด โม โนฟิลาเมนต์มีผิวเรียบลื่นลด



(ก)

(ข)

รูป 1.3 ลักษณะทางกายภาพของ (ก) ไหมละลายชนิดหลายเส้นพันกัน
(ข) ไหมละลายชนิดเส้นเดี่ยว

การเสียดสีกับเนื้อเยื่อขณะเย็บแผลและปลอดภัยจากการติดเชื้อ ไหมละลาย โม โนฟิลาเมนต์จึงมีข้อได้เปรียบที่สำคัญกว่า แต่ไหมละลาย โม โนฟิลาเมนต์ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันยังมีสมบัติค่อนข้างกระด้าง ไม่อ่อนนุ่ม และการคงสภาพปมไม่ดี จึงไม่สะดวกในการใช้งาน หากสามารถผลิตเส้นใยโม โนฟิลาเมนต์ของพอลิเมอร์ที่มีสมบัติอ่อนนุ่มกว่า และเหมาะสมในการใช้ทำไหมละลาย โม โนฟิลาเมนต์ได้ จะเป็นที่นิยมใช้แทนไหมละลายที่มีอยู่แล้วในปัจจุบัน นอกจากนี้ ขณะนี้ศัลยแพทย์ในประเทศไทยยังต้องใช้ไหมละลายที่นำเข้าจากต่างประเทศในราคาที่สูง หากสามารถผลิตใช้ได้เองก็จะสามารถลดการนำเข้าซึ่งมีต้นทุนสูงได้ [16-20]

นอกจากเป้าหมายในการผลิตให้เป็นไหมละลายชนิด โม โนฟิลาเมนต์แล้ว ยังต้องกำหนดขนาดของไหมละลาย ทั้งนี้การเย็บแผลในอวัยวะที่แตกต่างกัน ต้องใช้ไหมเย็บแผลขนาดแตกต่างกันด้วย ไหมผ่าตัดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีอยู่หลายขนาด (ขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของเส้นไหม) ขนาดของไหมผ่าตัดที่นิยมใช้เป็นมาตรฐานสากลอยู่ในหน่วย USP (United state pharmacopeia) ดังแสดงในตาราง 1.2

ตาราง 1.2 USP Size ของไหมผ่าตัดชนิดต่างๆ [21]

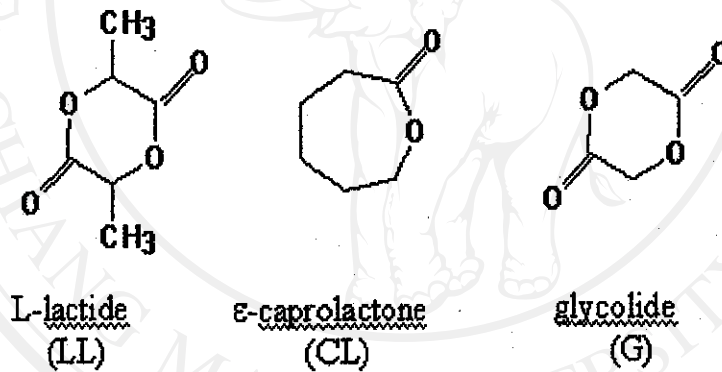
USP Size		Diameter limits (mm)
Absorbable Sutures	Non- Absorbable Sutures and Synthetic Absorbable Suture	
-	6-0	0.070-0.099
6-0	5-0	0.100-0.149
5-0	4-0	0.150-0.199
4-0	3-0	0.200-0.249
3-0	2-0	0.300-0.339
2-0	0	0.350-0.399
0	1	0.400-0.499
1	2	0.500-0.599
2	3.4	0.600-0.699
-	5	0.700-0.799

นอกจากลักษณะทางกายภาพที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ลักษณะเฉพาะที่จำเป็นสำหรับการประยุกต์เส้นใยพอลิเมอร์ เพื่อใช้เป็นไหมละลายมีดังนี้[22]

1. มีปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อน้อยที่สุด (minimal tissue reaction)
2. ไม่ทำให้เกิดการแพ้ (non - allergic)
3. ต้านทานการติดเชื้อ (resistance to infection)
4. สามารถทราบ/ทำนายการดูดซึมตลอดระยะเวลาที่แผลมีการรักษาตัว
(have predictable absorption throughout the wound - healing process)
5. มีความทนแรงดึงดี (superior tensile strength)
6. การคงสภาพปมดี (good knot security)
7. สะดวกในการใช้งาน (excellent handling characteristics)

กล่าวโดยสรุปในงานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตเส้นใยพอลิเมอร์ชนิด โมโนฟิลาเมนต์ที่มีสมบัติเชิงกลให้เหมาะสม เช่น ความแข็งแรง ความอ่อนนุ่ม เพื่อใช้ทำเป็นไหมละลายสำหรับงานศัลยกรรม

งานวิจัยเพื่อผลิตโพลีเมอร์ชนิด โมนิฟิลาเมนต์ได้เริ่มดำเนินการ โดยคณะผู้วิจัยในหน่วยเทคโนโลยีพอลิเมอร์ทางการแพทย์ (Biomedical Polymers Technology Unit) โดยได้เลือกใช้มอนอเมอร์สามชนิด คือ L-lactide (LL) ϵ -caprolactone (CL) และ glycolide (G) เพื่อสังเคราะห์เป็นโคและเทอร์พอลิเมอร์ ด้วยอัตราส่วน โมลเปอร์เซ็นต์ต่างๆ โดยมีโครงสร้างย่อยที่แตกต่างกัน ได้แก่ โครงสร้างย่อยแบบส้อมและแบบไตรบล็อก โครงสร้างโมเลกุลของมอนอเมอร์ทั้งสามชนิดนี้แสดงในรูป 1.4 เหตุผลของการเลือกมอนอเมอร์เหล่านี้ เนื่องจากมอนอเมอร์ทั้งสามสามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพและไม่ให้สารที่เป็นพิษต่อร่างกาย [23-24] จึงได้ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์อย่างกว้างขวางอยู่ในขณะนี้ [2] เหตุผลสำคัญในการเลือกมอนอเมอร์ LL เพราะมีราคาถูก และสามารถเกิดผลึกได้ทำให้พอลิเมอร์แข็งแรง แต่ถ้ามีเฉพาะ LL อย่างเดียวจะทำให้เส้นใยที่ผลิตได้แข็งแรงต่ำ จึงต้องผสมด้วย CL เพื่อทำให้พอลิเมอร์มีความยืดหยุ่นสูงขึ้น เพราะมี $-CH_2-$ ถึง 5 กลุ่มต่อโมเลกุล [25] นอกจากนี้อาจนำ G มาผสมในพอลิเมอร์เพื่อเพิ่มความสามารถในการสลายตัวให้ดีขึ้น

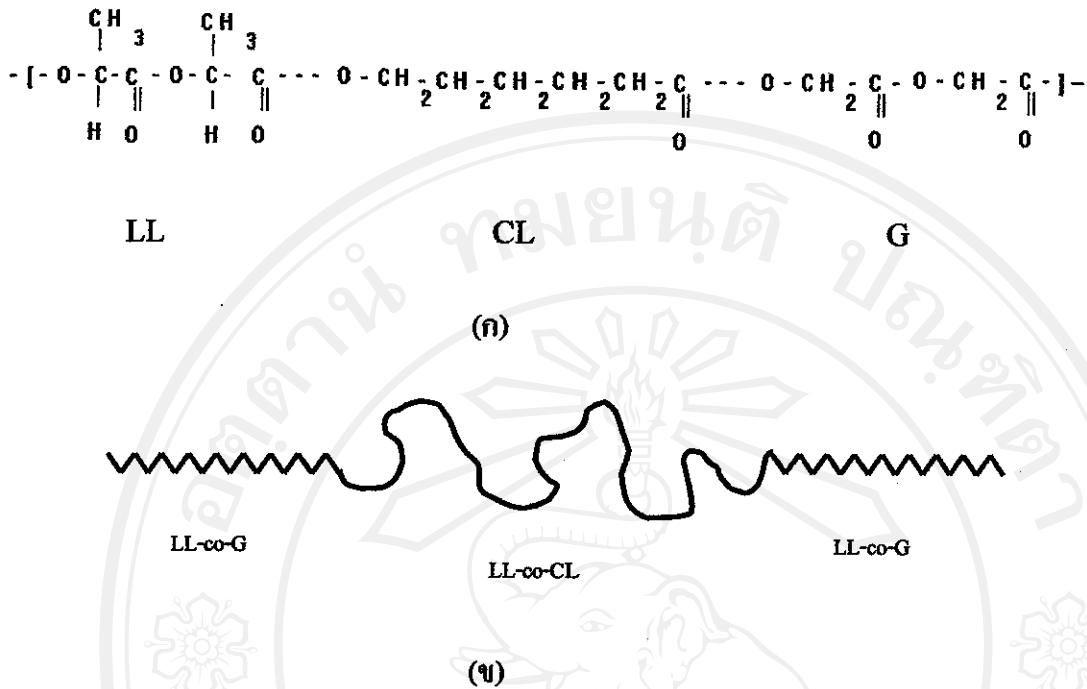


รูป 1.4 โครงสร้างโมเลกุลของมอนอเมอร์ L-lactide, ϵ -caprolactone และ glycolide

พอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้ทำเป็นโพลีเมอร์ชนิด โมนิฟิลาเมนต์มีทั้งโคและเทอร์พอลิเมอร์ อัตราส่วนโดยรวม LL : CL : G = 70-80 : 20-30 : 0-10 mol % เนื่องจากผลงานวิจัยในระยะแรก พบว่า ต้องมี LL ไม่ต่ำกว่า 70 mol % เพื่อให้เกิดผลึกและเส้นใยมีความแข็งแรงเพียงพอ การสังเคราะห์ทำโดยผ่านกระบวนการบัลค์พอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวง โดยตัวริเริ่มปฏิกิริยาต่างๆ เช่น สแตนนัสออกไซด์ หรือสแตนนัสออกไซด์ร่วมกับไดเอทิลีน ไกลคอล และสแตนนัสแอซิเตท ผลการศึกษากระบวนการสังเคราะห์พอลิเมอร์ที่ผ่านมาพบว่า สแตนนัสแอซิเตท เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยาที่สามารถให้น้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยสูง [26] อีกทั้งยังทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาเร็วกว่า และให้ปริมาณผลผลิตที่สูงกว่าตัวริเริ่มปฏิกิริยาชนิดอื่นๆ นอกจากนี้ สแตนนัสแอซิเตท ยังเป็น

สารเคมีทางการค้าที่หาได้ง่ายและมีความบริสุทธิ์สูง ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงเลือกใช้ สเตนนำสแอซิติค เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยาเพื่อสังเคราะห์โพลีเอทิลีนและเทอร์พอลิเมอร์แบบสุ่ม อัตราส่วน LL : CL : G = 75 : 25 : 0 และ 70 : 20 : 10 mol %

งานวิจัยที่ผ่านมาได้สังเคราะห์โพลีเอทิลีนและเทอร์พอลิเมอร์ในทั้งที่มีโครงสร้างย่อยเป็นแบบสุ่มและแบบไตรบล็อก ดังแสดงในรูป 1.5 (ก)-(ข) เนื่องจาก LL เป็นมอนอเมอร์ที่ผลึกและความแข็งแรง เมื่อใดที่มี LL ยาวเชื่อมต่อกันเพียงพอก็จะสามารถเกิดผลึกได้ แต่หากมีความยาวไม่เพียงพอที่จะเกิดเป็นอสัณฐาน ดังนั้น การออกแบบโครงสร้างโมเลกุลแบบไตรบล็อก โดยให้มีบล็อกกลางเป็นแบบสุ่มที่มีมอนอเมอร์ทั้งสองในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน (LL : CL อัตราส่วนประมาณ 20 : 25 mol %) เพื่อให้บล็อกกลางมีสมบัติเป็น “soft” amorphous block ซึ่งเป็นส่วนที่ให้ความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นเพราะประกอบด้วย CL เป็นส่วนใหญ่ ขณะที่บล็อกปลาย ทั้งสองข้างประกอบด้วย LL : G จัดเรียงตัวแบบสุ่ม ในอัตราส่วน 50 : 5 ซึ่งมีปริมาณของ LL เป็นส่วนใหญ่จึงสามารถเกิดผลึกได้ดี และเป็นส่วนที่ให้ความแข็งแรงแก่เส้นใย เรียกว่าเป็น “hard” end block จากโครงสร้างย่อยดังกล่าวจะก่อให้เกิดโครงสร้างฐานที่แตกต่างไปจากกรณีโครงสร้างย่อยแบบสุ่ม กล่าวคือ ทั้งปริมาณผลึกและการจัดเรียงตัวของผลึกและอสัณฐานจะแตกต่างกัน ส่งผลสมบัติเชิงกลแตกต่างกัน จากผลการศึกษาที่ผ่านมาโดยการเปรียบเทียบระหว่างเส้นใยโพลีเอทิลีนที่ผลิตได้จากเทอร์พอลิเมอร์แบบสุ่มและแบบไตรบล็อก อัตราส่วนโดยรวม 70 : 20 : 5 mol % (น้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกันประมาณ) มีความแข็งแรงใกล้เคียงกัน (ความเค้นขณะขาดของเทอร์พอลิเมอร์แบบไตรบล็อก และแบบสุ่มเท่ากับ 139 และ 122 MPa ตามลำดับ) [27-29] แต่เทอร์พอลิเมอร์แบบสุ่มมีความยืดหยุ่นมากกว่า (ค่าโมดูลัสของเทอร์พอลิเมอร์แบบไตรบล็อกและแบบสุ่มเท่ากับ 731 และ 521 MPa ตามลำดับ) ซึ่งเป็นสมบัติที่เหมาะสมสำหรับความสะดวกในการเย็บแผล



รูป 1.5 โครงสร้างย่อยโคและเทอร์พอลิเมอร์ (ก) แบบสุ่ม (ข) แบบไตรบล็อก

สังเคราะห์โคและเทอร์พอลิเมอร์แบบสุ่มของ L-lactide, ϵ -caprolactone และ glycolide โดยวิธีบัลด์พอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวง อัตราส่วน LL : CL : G = 75 : 25 : 0 และ 70 : 20 : 10 mol % โดยใช้สแตนนัสแอซิเตทเป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา พอลิเมอร์ที่สังเคราะห์ได้จะถูกนำไปวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะโดยใช้เทคนิคอินฟราเรด สเปกโตรสโกปี (infrared spectroscopy, IR) โปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ ($^1\text{H-NMR}$) และคาร์บอน-13นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ ($^{13}\text{C-NMR}$) เพื่อหาโครงสร้าง องค์ประกอบและการจัดเรียงตัวของมอนอเมอร์ในพอลิเมอร์ เทคนิคการหาค่าความหนืดของสารละลายเจือจาง (dilute-solution viscometry) และ เจลเพอร์มิเอชันโครมาโทกราฟี (gel permeation chromatography) เพื่อหาความหนืดของสารละลายเจือจางและน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย เทคนิคดิฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่ง แคลอริเมตรี (differential scanning calorimetry) เพื่อวิเคราะห์สมบัติทางความร้อน เช่น อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature, T_g) อุณหภูมิการเกิดผลึก (crystallisation temperature, T_c) และอุณหภูมิการหลอมเหลว (melting temperature, T_m) เทคนิคเทอร์โมกราวิเมตรี (thermogravimetry, TG) เพื่อหาอุณหภูมิที่พอลิเมอร์สลายตัวทางความร้อน (degradation temperature, T_d)

กระบวนการผลิตเส้นใยโพลีเอทิลีนจากพอลิเมอร์ที่สังเคราะห์จะทำโดยวิธีการปั่นหลอม (melt-spinning) ซึ่งในกระบวนการปั่นหลอมต้องควบคุมเงื่อนไขที่เหมาะสม เช่น อุณหภูมิ อัตราเร็วในการกดอัดสารพอลิเมอร์เหลว และอัตราการเก็บเส้นใยที่ปั่นออกมาได้ เพื่อให้ได้เส้นใยที่มีผิวเรียบ ขนาดสม่ำเสมอตามต้องการ แล้วปรับปรุงสมบัติเชิงกลโดยการดึงยืดขณะร้อน (hot-drawing) และการแอนนิล (annealing) ด้วยเงื่อนไขของ อุณหภูมิ อัตราส่วนการยืด และอัตราเร็วในการดึงที่แตกต่างกัน [30] เส้นใยหลังการปรับปรุงด้วยเงื่อนไขต่างๆ จะถูกทดสอบสมบัติเชิงกลโดยเครื่องทดสอบเทนไซล์ (universal tensile testing machine) เพื่อหาข้อสรุปของเงื่อนไขที่เหมาะสมในการผลิตเส้นใยเพื่อใช้ทำเป็นไหมละลายได้ต่อไป