

บทที่ 1

บทนำ

พอลิเมอร์เป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ประกอบด้วยหน่วยเล็กๆ เรียกว่า มอนอเมอร์ มาต่อกันด้วยพันธะโควาเลนต์ และเนื่องจากพอลิเมอร์มีโมเลกุลขนาดใหญ่ จึงทำให้มีสมบัติหลายอย่างแตกต่างไปจากสารประกอบที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก โดยเฉพาะสมบัติทางเชิงกล จึงได้มีการนำพอลิเมอร์มาใช้ประโยชน์ในชีวิตประจำวันมาก เช่น ใช้ทำกาวแลคเกอร์ และใช้ทำวัสดุที่มีความเหนียวคล้ายเชือก สำหรับนำไปปั่นเป็นเส้นใย เพื่อผลิตไหมละลายที่ใช้ในการเย็บแผล ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาพอลิเมอร์ เพื่อใช้สำหรับทำไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ จะเป็นประโยชน์ในการใช้งานทางการแพทย์ต่อไป

1.1 พอลิเมอร์ที่สลายตัวทางชีวภาพ [1, 2]

พอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพ ที่สามารถเกิดการสลายตัวได้ภายในร่างกายมนุษย์ ความสามารถสลายตัวได้ทางชีวภาพนี้ มีขั้นตอนที่ผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น กระบวนการไฮโดรลิซิส กระบวนการสลายตัวโดยใช้เอนไซม์หรือแบคทีเรีย โดยที่ความสามารถในการสลายตัวขึ้นอยู่กับโครงสร้างของพอลิเมอร์ โดยพบว่าพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างประกอบด้วยไฮโดรคาร์บอนชนิดที่มีกิ่ง จะเกิดการสลายตัวได้มากกว่าพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างประกอบด้วยไฮโดรคาร์บอนที่เป็นสายตรง แต่กระบวนการสลายตัวนี้ ไม่จำเป็นเสมอไปที่จะต้องดำเนินไปจนถึงขั้นตอนที่พอลิเมอร์เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ [1]

1.2 การนำพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพไปใช้งานทางการแพทย์

การนำพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพ ไปใช้งานทางด้านการแพทย์ สามารถแยกได้เป็น 3 ทางหลัก [1,3] โดยมีหน้าที่เป็นโครงยึดชั่วคราว (temporary scaffold) เครื่องกีดขวางชั่วคราว (temporary barrier) และแมทริกซ์จ่ายยา (drug delivery matrix) โดยมีรายละเอียดดังนี้

1.2.1 โครงยึดชั่วคราว การนำพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพ ไปใช้งานเป็นโครงยึดชั่วคราวเป็นที่ได้รับความสนใจสูงสุด ซึ่งไหมละลายถูกจัดอยู่ในประเภทโครงยึดชั่วคราวนี้เช่นกัน โดยไหมละลายจะทำหน้าที่เป็นตัวยึดบริเวณขอบทั้งสองของแผลผ่าตัดไว้ให้คงอยู่ในตำแหน่งที่ต้องการ จนกว่าร่างกายจะสามารถสร้างคอลลาเจน (collagen) ได้เพียงพอต่อ

การยึดแผลไว้ให้ติดกันโดยไม่ต้องการความช่วยเหลือจากไหมอีกต่อไป ปกติการสร้างคอลลาเจน มีประมาณ 70–80 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณทั้งหมด ภายในสามสัปดาห์แรก ส่วนที่เหลือ 20–30 เปอร์เซ็นต์ ร่างกายจะใช้เวลาในการสร้างประมาณ 3–6 เดือน [3]

1.2.2 เครื่องกีดขวางชั่วคราว การนำพอลิเมอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพมาใช้งานประเภทนี้ มีการใช้งานน้อยกว่าพวกที่ทำหน้าที่เป็นโครงยึดชั่วคราว ซึ่งหน้าที่ของการใช้เครื่องกีดขวางชั่วคราวมีความสำคัญในงานทางศัลยกรรมทางด้านที่เกี่ยวกับเอ็น กระดูกสันหลัง และหัวใจ โดยปกติในการทำศัลยกรรมต่างๆ มีการยึดติดกันของเนื้อเยื่อหลังผ่าตัด (surgical adhesion) และการเกิดพังผืด (fibrosis) เช่น การยึดติดกันระหว่างพื้นผิวของเอ็น และปลอกหุ้มเอ็น หรือการยึดติดกันระหว่างหัวใจกับเยื่อหุ้มหัวใจ เป็นต้น ทำให้เกิดอาการเจ็บปวด เกิดความพิการ ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดปัญหาใหญ่ๆ ตามมา ในการทำศัลยกรรมครั้งต่อไป จึงต้องใช้เครื่องกีดขวางชั่วคราว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการยึดติดกันของส่วนต่างๆ ดังปัญหาที่กล่าวมาแล้วนั้น ดังนั้นเครื่องกีดขวางชั่วคราวจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นและจำเป็นอีกอย่างหนึ่งในการทำให้งานทางด้านศัลยกรรมมีความสะดวกมากขึ้น

1.2.3 เมทริกซ์จ่ายยา ในหน้าที่อันนี้ ตัวยาสำหรับการรักษาถูกเก็บไว้ในเมทริกซ์ของพอลิเมอร์ และจะแพร่ออกจากเมทริกซ์ด้วยอัตราที่ถูกควบคุม ทำให้สามารถควบคุมความเข้มข้นของตัวยาในพลาสมาได้ ดังนั้นพอลิเมอร์ที่ใช้ทำหน้าที่เป็นเมทริกซ์สำหรับจ่ายยานี้ต้องมีสมบัติที่จำเป็นสองประการ คือ ประการแรกตัวเมทริกซ์ต้องมีสมบัติไฮโดรโฟบิก (hydrophobic) ซึ่งเป็นลักษณะของส่วนที่ไม่ชอบน้ำ ไม่เกิดการเปียก และไม่ดูดซึมน้ำหรือไม่ละลายในน้ำนั่นเอง ทำให้ไม่สามารถเกิดกระบวนการไฮโดรลิซิสแบบธรรมดา ดังนั้นเมทริกซ์จ่ายยา จึงควรมีสมบัติไฮโดรโฟบิกอย่างเพียงพอเพื่อป้องกันการแพร่อย่างเต็มที่ของน้ำเข้ามาภายในตัวเมทริกซ์จ่ายยา ประการที่สองตัวเมทริกซ์ ต้องมีสมบัติไฮโดรฟิลิก (hydrophilic) ซึ่งเป็นลักษณะของส่วนที่ชอบน้ำ มีการดูดซึมน้ำ เกิดการเปียก หรือละลายในน้ำได้ ทำให้สามารถเกิดกระบวนการไฮโดรลิซิสแบบธรรมดาได้ ในกรณีที่ต้องการให้เกิดการสูญเสียตัวยาโดยเมทริกซ์เกิดการสลายตัว ซึ่งการสลายตัวจะเริ่มต้นจากผิวด้านนอก โดยกระบวนการไฮโดรลิซิสแบบธรรมดาของพันธะที่ไม่เสถียรบนพื้นผิวแล้วร่นเข้าไปยังผิวชั้นในถัดๆ ไป

1.3 สมบัติที่จำเป็นสำหรับวัสดุที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพ [3]

สมบัติที่จำเป็นสำหรับวัสดุใดๆ ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพคือต้องมีความสมดุลที่ถูกต้องระหว่างสมบัติเชิงกลกับลักษณะการสูญเสียสมบัติ ในแง่ของสมบัติเชิงกล เช่น ความทน

แรงดึง ความยืดหยุ่น และความเหนียว เป็นต้น ซึ่งถูกควบคุมโดยโครงสร้างของวัสดุ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อวัสดุนั้นมีลักษณะเป็นผลึก (crystalline) ออสัญฐาน (amorphous) หรือกึ่งผลึก (semi-crystalline) และค่าอุณหภูมิเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature, T_g) มีผลต่อสมบัติทางเชิงกลเป็นอย่างมาก และเนื่องจากผลผลิตที่มาจากการสลายตัวของวัสดุที่ใช้ถูกปล่อยเข้าสู่เนื้อเยื่อรอบข้าง ดังนั้นผลผลิตเหล่านั้นจะต้องมีสมบัติที่เข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatible) และไม่เป็นพิษต่อร่างกายหรือมีปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อน้อย และควรมีโมเลกุลขนาดเล็กที่ละลายได้ในน้ำ สามารถเกิดการเมตาโบไลซ์ได้ ดังนั้นจึงควรมีลักษณะการสูญเสียสมบัติ (property-loss profile) หรือเกิดการสูญเสียน้ำหนักของวัสดุทั้งหมดที่สามารถเกิดขึ้นภายในช่วงเวลาที่เหมาะสม หรือสอดคล้องกับการใช้งาน

1.4 พอลิเอสเทอร์ที่สามารถสลายตัวทางชีวภาพสำหรับใช้เป็นไหมละลาย [3]

ในปัจจุบันได้มีการนำเอาพอลิเมอร์มาใช้งานทางด้านศัลยกรรม โดยนำมาทำเป็นไหมเย็บชนิดละลายได้ (absorbable suture) หรือที่เรียกกันว่า “ไหมละลาย” ซึ่งไหมละลายจะเกิดการสลายตัวภายในเวลาที่เหมาะสมในขณะที่อยู่ภายในเนื้อเยื่อ ดังนั้นจากลักษณะการใช้งานสามารถสรุปสมบัติที่จำเป็นสำหรับวัสดุที่ถูกนำมาใช้ทำเป็นไหมละลาย จึงควรมีลักษณะเฉพาะดังนี้คือควรมีความทนแรงดึงสูง แต่ต้องมีความนุ่มเหนียวและมีความยืดหยุ่นเพียงพอเพื่อสะดวกในการใช้งาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับการผูกและคงสภาพปมไว้ได้ดี จึงมีปฏิกิริยาต่อเนื้อเยื่อน้อยที่สุดไม่เกิดการแพ้ หรือเป็นพิษ และต้องรู้การดูดซึมตลอดระยะเวลาที่แผลมีการรักษาตัว

ไหมละลายเชิงพาณิชย์ที่นิยมในปัจจุบันมี 2 ชนิดคือไหมละลายชนิดมัลติฟิลาเมนต์และโมโนฟิลาเมนต์ แต่ไหมละลายที่ใช้กันมากเป็นไหมละลายชนิดมัลติฟิลาเมนต์เพราะมีข้อดีตรงที่มีความนุ่ม มีความยืดหยุ่นดีและการคงอยู่ของปมดี ทำให้สะดวกในการใช้งาน ตัวอย่างไหมละลายชนิดมัลติฟิลาเมนต์ ดังเช่น “DEXON” และ “VICRYL” (โครงสร้างแสดงในตารางที่ 2.2) แต่ไหมละลายชนิดมัลติฟิลาเมนต์ที่ได้จากการใช้เส้นใยโมโนฟิลาเมนต์เล็กๆ มาสานถักทอ หรือบิดพันกันนั้น ทำให้มีข้อเสียคือ เกิดช่องว่างระหว่างเส้นใยที่สานหรือบิดพัน ทำให้เลือด หรือเซรัมสามารถแทรกเข้าไปอยู่ในช่องว่าง ซึ่งอาจเป็นที่อยู่ของแบคทีเรีย จึงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อได้ นอกจากนี้มีผิวที่หยาบทำให้มีความยากลำบากในการเลือกตำแหน่งของการผูกปม และมีปัญหาในการดึงเส้นไหมผ่านเนื้อเยื่อที่บอบบางมากนั้น อาจเป็นสาเหตุทำให้เนื้อเยื่อเกิดการอักเสบได้

ส่วนไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ เช่น “PDS” และ “MAXON” (โครงสร้างแสดงในตารางที่ 2.2) มีสมบัติที่ดีคือไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อและเล็กลงผูกปมง่ายกว่า แต่มีข้อ

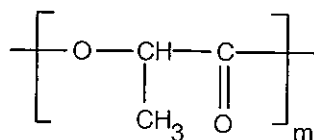
เสียคือ มีความแข็งแรงกระด้างสูงและมีความยืดหยุ่นน้อย นอกจากนี้การคงอยู่ตัวของปมยังไม่ดีพอ จำเป็นต้องผูกปมซ้ำกันหลายครั้ง ทำให้ไม่สะดวกในการใช้งาน

ความเห็นของศัลยแพทย์ [2] ส่วนใหญ่คิดว่า ถ้าหากมีไหมละลายชนิดใหม่ให้เลือกใช้ ควรเป็นไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ เพราะมีข้อดีตรงที่ไม่เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อ และยังสามารถติดเชื้อมาได้ แต่ต้องปรับปรุงสมบัติที่เป็นข้อเสียของไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ที่มีอยู่ในปัจจุบันนี้ โดยการคิดค้นหาพอลิเมอร์ที่นำมาทำไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ที่มีความยืดหยุ่นดีขึ้นกว่าเดิม การเย็บแผลจึงทำได้ง่ายขึ้น จึงทำให้มีความสะดวกในการใช้งาน

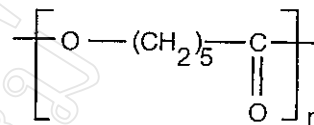
ดังนั้นในงานวิจัยนี้ จึงศึกษาเพื่อให้ได้พอลิเมอร์ตัวใหม่ในการปรับปรุงโครงสร้างของไหมละลายชนิดโมโนฟิลาเมนต์ที่มีอยู่ในปัจจุบันนี้ให้มีความยืดหยุ่นและนุ่มดีขึ้นกว่าเดิม โดยทำการปรับปรุงโครงสร้างของ poly(L-lactic acid) ที่สามารถสังเคราะห์ได้ในห้องปฏิบัติการ แต่ยังมีปัญหาตรงที่ไหมละลายที่ผลิตจากพอลิเมอร์ชนิดนี้ มีความยืดหยุ่นน้อย อันเนื่องจากโครงสร้างมีความเป็นผลึกสูงและมีค่าอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้วสูง จึงทำการปรับปรุงโครงสร้างไหมละลายที่ทำจาก poly(L-lactic acid) โดยการนำมาเบลนด์กับ polycaprolactone คาดหวังว่าไหมที่ได้จากผลผลิตของพอลิเมอร์เบลนด์นี้มีความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น เนื่องมาจากปัจจัย 2 อย่าง คือ ปัจจัยแรกผลมาจากหมู่เมทิลีน ($-CH_2-$) ใน polycaprolactone มีสายโซ่ที่ยาวจะเพิ่มความสามารถในการบิดงอและเคลื่อนที่ของสายโซ่พอลิเมอร์ได้ ส่วนปัจจัยที่สองผลมาจากการที่นำ polycaprolactone มาเบลนด์ จะเป็นการเพิ่มส่วนที่เป็นอสัณฐานในโครงสร้าง ทำให้เปอร์เซ็นต์ของผลึกน้อยลง และเนื่องมาจากค่า T_g ของ polycaprolactone มีค่าต่ำมีผลทำให้ค่า T_g ของพอลิเมอร์เบลนด์ลดลง จึงสามารถเพิ่มความยืดหยุ่นของพอลิเมอร์เบลนด์ได้

1.5 จุดประสงค์การทำงานวิจัย

ทำการปรับปรุงพอลิเมอร์ประเภทพอลิเอสเทอร์ ที่มีความสามารถสลายตัวได้เองทางชีวภาพชนิดใหม่ ที่มีศักยภาพเพียงพอสำหรับการนำไปใช้งานทางการแพทย์ เช่น ไหมเย็บแผลชนิดโมโนฟิลาเมนต์ โดยพยายามปรับปรุงให้มีความเชื่อมโยงระหว่างความสามารถในการสลายตัวได้ทางชีวภาพกับการเพิ่มขึ้นของความยืดหยุ่นของโครงสร้าง โดยนำ poly(L-lactic acid): PLLA มาเบลนด์กับ polycaprolactone: PCL ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังนี้



Poly(L-lactic acid)



Polycaprolactone

เนื่องจาก PLLA มีสมบัติ และการใช้งานยังไม่ดีนัก เช่น มีความแข็งกระด้างสูง และมีความยืดหยุ่นน้อย เนื่องจากมีสายโซ่โมเลกุลสั้น และมี T_g ค่อนข้างสูง จึงนำ PCL มาเบลนด์ ทั้งนี้เป็นเพราะ PCL มีหมู่เมทิลีนอยู่บนสายโซ่หลัก ทำให้สายโซ่โมเลกุลยาวขึ้น และมี T_g ต่ำ มีอิทธิพลทำให้ความสามารถในการเคลื่อนที่ และความยืดหยุ่นของพอลิเมอร์เบลนด์เพิ่มขึ้น โดยสมบัติการสลายตัวได้เองทางชีวภาพ และสมบัติอื่นๆ ไม่เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมากนัก

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการเตรียมพอลิเมอร์เบลนด์ 3 วิธีการ คือ การเบลนด์ทางกายภาพ การเบลนด์โดยวิธีการทำเป็นสารละลาย และการเบลนด์โดยวิธีการหลอมตัวผสมกัน แล้วนำมาศึกษาหาลักษณะเฉพาะ โดยใช้เทคนิคต่างๆ เช่น อินฟราเรดสเปกโทรสโคปี ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรี และนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโคปี เป็นต้น

คาดหวังว่าพอลิเมอร์เบลนด์ที่ได้ จะสามารถลดขั้นตอนและความยุ่งยากในการทำโคพอลิเมอร์ เพื่อปรับปรุงพอลิเมอร์ให้มีสมบัติเหมาะสมในการทำไหมละลายชนิดโมโนฟีลาเมนต์ และเป็นแนวทางในการพัฒนาพอลิเมอร์ที่ใช้งานทางการแพทย์ต่อไป