

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

วัสดุชีวภาพไฮโดรเจลฉลาดที่มีการเชื่อมโยงตาข่ายด้วยพอลิยูรีเทน  
ย่อยสลายได้สำหรับการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล

Smart hydrogel biomaterial crosslinked with  
biodegradable polyurethane for wound dressing  
applications

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนครสวรรค์
วันลงทะเบียน... 06 ส.ค. 2564..
เลขทะเบียน... 1034730.....
เลขเรียกหนังสือ...จ... ๗๗

๗๗๐

๗๘

๗๗๕๕

๒๕๖๓

โดย รองศาสตราจารย์ ดร. เมธา รัตนกรพิทักษ์

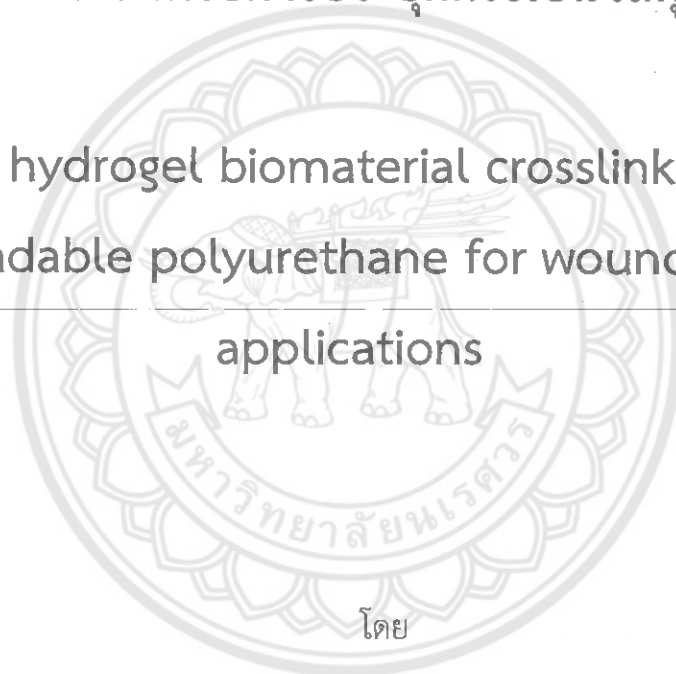
มีนาคม 2563

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

วัสดุชีวภาพไฮโดรเจลฉลาดที่มีการเชื่อมโยงตาข่ายด้วยพอลิยูรีเทน

ย่อยสลายได้สำหรับการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล

Smart hydrogel biomaterial crosslinked with  
biodegradable polyurethane for wound dressing  
applications



รองศาสตราจารย์ ดร.เมธา รัตนากรพิทักษ์  
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

สนับสนุนโดยงบประมาณแผ่นดิน ประจำปี 2562 มหาวิทยาลัยนเรศวร

## คำขอบคุณ (Acknowledgement)

ทีมวิจัย ขอขอบคุณงบประมาณการสนับสนุนงานวิจัยนี้จาก งบประมาณแผ่นดิน (บูรณาการวิจัยและนวัตกรรม) ประจำปีงบประมาณ 2562 หน้าที่ 3 จากมหาวิทยาลัยนเรศวร



## บทสรุปผู้บริหาร (Executive summary)

งานวิจัยนี้สนใจในการศึกษาการนำโคโตซานมาใช้ประโยชน์เป็นวัสดุปิดแผล โดยโคโตซานเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่เป็นอนุพันธ์ของไคตินซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีมากเป็นอันดับสองของโลกรองจากเซลลูโลส มักพบอยู่ในเปลือกของแมลง กุ้ง ปู เปลือกหุ้มของแพลงก์ตอน ผงเซลล์ของสาหร่าย-ยีสต์ เห็ดรา แกนของปลาหมึก แมงกะพรุน และดาวทะเล เป็นต้น ไคตินและโคโตซานมักจะพบอยู่ในสายโซ่เดียวกัน มักเรียกรวมกันว่าเป็นสารพวกไคติน-โคโตซาน การแบ่งชนิดของไคตินกับโคโตซานจะอาศัยเปอร์เซ็นต์ของหมู่เอมีนในสายโซ่พอลิเมอร์ กล่าวคือหากมีหมู่เอมีนมากกว่า 50% จะเรียกว่าโคโตซาน ซึ่งปัจจุบันโคโตซานกำลังได้รับการศึกษามากขึ้นเพื่อการประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ ทั้งในภาคอุตสาหกรรมและเกษตรกรรม เช่น สารตกตะกอนในการบำบัดน้ำทิ้งจากโรงงาน ใช้ในอุตสาหกรรมเส้นใยสิ่งทอเพื่อป้องกันแบคทีเรียและเชื้อรา ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อลดไขมันและคอเลสเตอรอล ใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในพืชและสัตว์ ใช้เป็นสารเคลือบผลไม้เพื่อยืดอายุการเก็บรักษา และใช้เป็นสารถนอมอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้โคโตซานยังมีสมบัติที่โดดเด่น คือ สามารถเข้ากับร่างกายมนุษย์โดยไม่เกิดการต่อต้านจากร่างกาย และไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ทำให้โคโตซานได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการพัฒนาไปใช้ในทางการแพทย์ เช่น ใช้เป็นระบบนำส่งยา ใช้ทำผิวหนังเทียมและวัสดุปิดแผลเพื่อรักษาอาการของผู้ป่วยถูกไฟไหม้ น้ำร้อนลวก หรือผู้ประสบอุบัติเหตุที่มีแผลลึกและกว้าง เป็นต้น จากสมบัติที่ดีหลากหลายประการของโคโตซานดังกล่าว จึงเป็นที่มาในการศึกษาการนำโคโตซานมาใช้เป็นวัสดุปิดแผล (wound dressing material) โดยวัสดุปิดแผลที่ใช้อยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ทำมาจากพอลิยูรีเทน พอลิเอทิลีนออกไซด์ และซิลิโคน เป็นต้น มักถูกใช้กับผู้ป่วยที่มีบาดแผลไฟไหม้หรือผู้ป่วยที่มีบาดแผลลึก ซึ่งต้องใช้เวลาในการรักษา ดังนั้นจึงต้องมีการเปลี่ยนวัสดุปิดแผลเป็นจำนวนมากในการรักษา เพื่อช่วยดูดซับของเหลวจากบาดแผล และป้องกันการอักเสบจากเชื้อโรคที่จะเข้าสู่บาดแผล จึงส่งผลทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงขึ้นเนื่องจากต้องใช้วัสดุปิดแผลเป็นจำนวนมาก อีกทั้งวัสดุปิดแผลยังมีราคาแพงต้องนำเข้าจากต่างประเทศ ซึ่งหากสามารถคิดค้นหาวัสดุปิดแผลที่มีราคาถูกและสามารถผลิตขึ้นได้ภายในประเทศ จึงน่าจะเป็นการช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

โดยจากการศึกษาวิจัยพบว่าโคโตซานสามารถเข้ากับร่างกายมนุษย์ได้ดี เนื่องจากโคโตซานเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีความเข้ากันได้กับร่างกายมนุษย์ ไม่เกิดการต่อต้านจากร่างกาย จึง

ไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อบาดแผล อีกทั้งไคโตซานมีความสามารถบวมน้ำได้ดี และช่วยทำให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อและเส้นประสาทขึ้นมาใหม่อย่างรวดเร็วทำให้แผลหายเร็วขึ้น นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าไคโตซานช่วยลดการเกิดแผลเป็น และลดเวลาในการรักษาบาดแผล ช่วยให้ผิวหนังที่รักษาด้วยไคโตซานมีสีใกล้เคียงกับสีผิวหนังเดิม ช่วยให้เกิดการผ่านของออกซิเจนและไอน้ำที่ดี และสามารถป้องกันการติดเชื้อจากแบคทีเรีย แต่เนื่องจากไคโตซานยังมีข้อจำกัดบางประการ โดยขั้นตอนในการเตรียมไคโตซานต้องใช้สารละลายกรดในการละลายไคโตซาน ซึ่งสภาวะดังกล่าวส่งผลทำให้เกิดปัญหาในการนำไปพัฒนาและประยุกต์ใช้ร่วมกับวัสดุหรือสารชนิด

อื่นๆ อีกทั้งหากนำไปใช้ในทางการแพทย์ความเป็นกรดของแผ่นฟิล์มอาจส่งผลทำให้เกิดการระคายเคืองต่อบาดแผลทำให้เกิดการอักเสบได้ จึงได้มีการศึกษาเพื่อปรับปรุงไคโตซานให้สามารถละลายได้ในน้ำเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาในการใช้กรดเป็นตัวทำละลาย โดยการเตรียมเป็นคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (carboxymethyl chitosan, CMC) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไคโตซาน โดย CMC สามารถละลายน้ำได้ดี ไม่มีความเป็นพิษสามารถเข้ากับร่างกายได้ แต่จะต้องมีการเชื่อมโยงตาข่ายพอลิเมอร์ก่อน ซึ่งจะทำให้แผ่นฟิล์มมีความเปราะมากขึ้นและไม่สามารถโค้งรับตามสรีระของบาดแผลในส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ ดังนั้นการนำ CMC มาใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดแผลจึงต้องมีการดัดแปรสมบัติของ CMC ให้มีสมบัติเหมาะสมก่อน โดยการใช้พอลิยูรีเทน (polyurethane) (PU) มาทำการดัดแปรโครงสร้างของ CMC เพื่อเพิ่มสมบัติความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่น โดยการใช้พอลิเอสเทอร์ (polyester) มาใช้เป็นส่วนอ่อนนุ่ม (soft segment) อยู่ในโครงสร้างของ PU เนื่องจากพอลิเอสเทอร์มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นสูง การมีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU จึงน่าจะช่วยทำให้ PU มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นสูงขึ้น และเมื่อนำไปดัดแปรร่วมกับ CMC จึงน่าจะทำให้แผ่น CMC มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีแนวคิดในการเตรียมและดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC) ด้วยพอลิยูรีเทน (PU) ที่มีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม เพื่อให้แผ่น CMC hydrogel มีสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผล

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเป็นการเตรียมคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC) ที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม โดยพอลิยูรีเทนในงานวิจัยนี้มี 2 ชนิด คือ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอทิลีนอะไดเพต (PEA) กับ 1,6-เฮกซะเมทิลีนไดไอโซไซยาเนต (HDI) ส่วนพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) เตรียมได้จาก PHM (พอลิเอสเทอร์ซึ่งสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างมาโลนิค แอซิด กับ 1,6-เฮกเซนไดออล) โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ HDI เพื่อเตรียมเป็น PU2 โดยยืนยันโครงสร้างทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค FTIR,

$^1\text{H}$  NMR และ GPC จากผลการทดลองการเตรียมตาข่าย CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU นั้นเตรียมโดยการให้ 1-60 wt% ของ PU1 หรือ PU2 ในตัวทำละลายผสมของ THF:H<sub>2</sub>O (50:50 v/v) และใช้ 10 wt% ของเฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-(อะมิโนคาร์บอกซีซัลโฟเนต) (HDA) เพื่อเป็นสารเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ จากผลการทดลองพบว่าเมื่อทำการเพิ่มปริมาณของ PU1 ที่ใช้ในการดัดแปร CMC (CMC-PU1) มีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์สูงขึ้น แต่การเพิ่ม PU2 ในการดัดแปร CMC (CMC-PU2) ไม่ทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น จากผลการทดสอบสมบัติการบวม น้ำพบว่า CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU1 หรือ PU2 มีสมบัติการบวมน้ำลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร เนื่องจากสมบัติความไม่ชอบน้ำของส่วนอ่อนนุ่มใน PU จากผลการศึกษาฐานฐานวิทยาด้วยเทคนิค SEM พบว่าเกิดการแยกชั้นในระดับไมครอนขึ้นเมื่อทำการดัดแปร CMC ด้วย PU1 หรือ PU2 นอกจากนี้เมื่อศึกษาสมบัติเชิงกลพบว่า CMC ที่ดัดแปรด้วย PU1 เท่านั้นที่มีแนวโน้มในการเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับ CMC ดังนั้นการดัดแปร CMC ด้วย PU1 มีความเป็นไปได้ในการศึกษาเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดบาดแผล



## บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการเตรียมคาร์บอกซีเมทิลโคโตซาน (CMC) ที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม โดยพอลิยูรีเทนในงานวิจัยนี้มี 2 ชนิด คือ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอทิลีนอะไดเพต (PEA) กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (HDI) ส่วนพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) เตรียมได้จาก PHM (พอลิเอสเทอร์ซึ่งสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างมาโคนิค-แอซิดกับ 4,6-เฮกซะไดออล) โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ HDI เพื่อเตรียมเป็น PU2 โดยยืนยันโครงสร้างทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค FTIR, <sup>1</sup>H NMR และ GPC

จากผลการทดลองการเตรียมตาข่าย CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU นั้น เตรียมโดยการใส่ 1-60 wt% ของ PU1 หรือ PU2 ในตัวทำละลายผสมของ THF:H<sub>2</sub>O (50:50 v/v) และใช้ 10 wt% ของเฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-(อะมิโนคาร์บอกซีอัลไฟเนต) (HDA) เพื่อเป็นสารเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ จากผลการทดลองพบว่าเมื่อทำการเพิ่มปริมาณของ PU1 ที่ใช้ในการดัดแปร CMC (CMC-PU1) มีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์สูงขึ้น แต่การเพิ่ม PU2 ในการดัดแปร CMC (CMC-PU2) ไม่ทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น จากผลการทดสอบสมบัติการบวมน้ำพบว่า CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU1 หรือ PU2 มีสมบัติการบวมน้ำลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร เนื่องมาจากสมบัติความไม่ชอบน้ำของส่วนอ่อนนุ่มใน PU จากผลการศึกษาลักษณะด้วยเทคนิค SEM พบว่าเกิดการแยกชั้นในระดับไมครอนขึ้นเมื่อทำการดัดแปร CMC ด้วย PU1 หรือ PU2 นอกจากนี้เมื่อศึกษาสมบัติเชิงกลพบว่า CMC ที่ดัดแปรด้วย PU1 เท่านั้นที่มีแนวโน้มในการเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับ CMC ดังนั้นการดัดแปร CMC ด้วย PU1 มีความเป็นไปได้ในการศึกษาเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดบาดแผล

## Abstract

In this work, we report a method for preparing carboxymethyl chitosan (CMC) networks modified with poly(ester urethane)s. Two different compositions of polyurethanes (PU) were focused: PU1 and PU2. PU1 was prepared from the reaction between poly(ethylene adipate) (PEA) and 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI). PU2 was prepared from the reaction between HDI and polyester made from the condensation reaction between 1,6-hexanediol and malonic acid (PHM). Their chemical structures and molecular weights were characterized by  $^1\text{H}$  NMR, FTIR and GPC.

To prepare CMC-PU networks, 1-60 wt % of PEA-based PU (PU1) or PHM-based PU (PU2) were introduced into a CMC solution of THF:H<sub>2</sub>O (50:50 v/v) mixture containing 10 wt% of hexamethylene-1,6-di-(aminocarboxysulfonate) (HDA) crosslinkers. Increasing percent of PU1 in CMC tended to increase network density of the modified samples, whereas those of CMC-PU2 exhibited an insignificant change. As compared to the CMC networks without PU, equilibrium water content (EWC) of CMC-PU1 and CMC-PU2 decreased due to hydrophobic characteristics of polyester soft segments in PU. SEM showed microphase separation of PU phases dispersed thoroughly in CMC continuous phase. According to tensile strength and elongation measurements, only CMC-PU1 showed an enhancement in toughness properties as compared to the unmodified CMC networks. Preliminary cytotoxicity testing informed that CMC modified with PU2 was toxic, whereas CMC-PU1 was not. The PU1 modified CMC might be a good candidate for a wound dressing application.



# สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาของปัญหา.....	1
จุดมุ่งหมายของการวิจัย.....	3
ความสำคัญของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับเคติน-โคโตซาน.....	5
พอลิยูรีเทน.....	16
พอลิเอสเทอร์.....	25
วัสดุปิดแผล.....	29
3 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	31
อุปกรณ์และสารเคมี.....	31
วิธีการทดลอง.....	33
การพิสูจน์เอกลักษณ์และการทดสอบสมบัติต่างๆ.....	41
4 ผลการทดลองและการอภิปรายผล.....	47
การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์.....	48
การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนโดยมีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม.....	51
การดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน.....	58



## อักษรย่อ

g/mol	=	กรัมต่อโมล
cm <sup>2</sup>	=	ตารางเซนติเมตร
min	=	นาที
N	=	นิวตัน (Newton)
MPa	=	เมกะปาสคาล
mol	=	mole
NMR	=	Nuclear Magnetic Resonance
<sup>1</sup> H NMR	=	Proton Nuclear Magnetic Resonance
ppm	=	part per million
D <sub>2</sub> O	=	Deuterium oxide
CDCl <sub>3</sub>	=	Deuterated chloroform
PEA	=	Polyethylene adipate
PU	=	Polyurethane
CMC	=	Carboxymethyl chitosan
HDI	=	1,6-hexamethylene diisocyanate
HDA	=	hexamethylene-1,6-di-(aminocarboxysulfonate)
PHM	=	พอลิเอสเทอร์ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง malonic acid และ 1,6-hexanediol
EG	=	ethylene glycol
PU1	=	พอลิยูรีเทนที่เตรียมมาจาก PEA
PU2	=	พอลิยูรีเทนที่เตรียมมาจาก PHM
CMC-HDA	=	ตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC และ HDA
CMC-PU1	=	ตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC และ PU1
CMC-PU2	=	ตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC และ PU2

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาของปัญหา

พอลิเมอร์ชีวภาพเป็นสิ่งที่สามารถพบเห็นและมีอยู่ในธรรมชาติรอบตัวเรา เช่น เซลลูโลส ที่อยู่ในโครงสร้างของพืช-ยางพารา-และสารโคติน-โคโตซานที่มีอยู่ในเปลือกปู-เปลือกกุ้งและแกนปลาหมึก เป็นต้น ทำให้การคิดค้นและพัฒนาเกี่ยวกับพอลิเมอร์ชีวภาพเป็นสิ่งที่มีความสำคัญต่อเทคโนโลยีในปัจจุบัน เนื่องจากพอลิเมอร์ชีวภาพมีจุดเด่นที่สำคัญ คือ มีสมบัติที่หลากหลายสามารถประยุกต์ใช้ได้กับงานหลายประเภท สามารถย่อยสลายได้ง่าย และมีราคาถูก ดังนั้นหากสามารถนำพอลิเมอร์ชีวภาพมาประยุกต์ใช้เพื่อเป็นวัสดุทดแทนวัสดุที่มีราคาแพง จึงน่าจะเป็นการช่วยลดต้นทุนในการผลิตและลดปัญหาของเสียจากพอลิเมอร์ชีวภาพ

สำหรับงานวิจัยนี้ให้ความสำคัญกับโคโตซาน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่เป็นอนุพันธ์ของโคติน โดยโคตินเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีมากเป็นอันดับสองของโลกรองจากเซลลูโลส มักพบอยู่ในเปลือกของแมลง กุ้ง ปู เปลือกหุ้มของแมลงก้นดอ ผนังเซลล์ของสาหร่าย ยีสต์ เห็ดรา แกนของปลาหมึก แมงกะพรุน และดาวทะเล เป็นต้น [1] โคตินและโคโตซานมักจะพบอยู่ในสายโซ่เดียวกัน มักเรียกรวมกันว่าเป็นสารพวกโคติน-โคโตซาน การแบ่งชนิดของโคตินกับโคโตซานจะอาศัยเปอร์เซ็นต์ของหมู่เอมีนในสายโซ่พอลิเมอร์ กล่าวคือหากมีหมู่เอมีนมากกว่า 50% จะเรียกว่าโคโตซาน ซึ่งปัจจุบันโคโตซานกำลังได้รับการศึกษามากขึ้นเพื่อการประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ ทั้งในภาคอุตสาหกรรมและเกษตรกรรม เช่น สารตกตะกอนในการบำบัดน้ำทิ้งจากโรงงาน ใช้ในอุตสาหกรรมเส้นใยสิ่งทอเพื่อป้องกันแบคทีเรียและเชื้อรา ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อลดไขมันและคอเลสเตอรอล ใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในพืชและสัตว์ ใช้เป็นสารเคลือบผลไม้เพื่อยืดอายุการเก็บรักษา และใช้เป็นสารถนอมอาหาร เป็นต้น นอกจากนี้โคโตซานยังมีสมบัติที่โดดเด่น คือ สามารถเข้ากับร่างกายมนุษย์โดยไม่เกิดการต่อต้านจากร่างกาย และไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ทำให้โคโตซานได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการพัฒนาไปใช้ในทางการแพทย์ เช่น ใช้เป็นระบบนำส่งยา ใช้ทำผิวหนังเทียมและวัสดุปิดแผลเพื่อรักษาอาการของผู้ป่วยถูกไฟไหม้ น้ำร้อนลวก หรือผู้ประสบอุบัติเหตุที่มีแผลลึกและกว้าง เป็นต้น [2]

จากสมบัติที่หลากหลายของไคโตซานดังกล่าว จึงเป็นที่มาในการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำไคโตซานมาใช้เป็นวัสดุปิดแผล (Wound dressing material) โดยวัสดุปิดแผลที่ใช้อยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่ทำมาจากพอลิยูรีเทน พอลิเอทิลีนออกไซด์ และซิลิโคน เป็นต้น [3] มักถูกใช้กับผู้ป่วยที่มีบาดแผลไฟไหม้ หรือผู้ป่วยที่มีบาดแผลลึก ซึ่งต้องใช้เวลาในการรักษา ดังนั้นจึงต้องมีการเปลี่ยนวัสดุปิดแผลเป็นจำนวนมากในการรักษา เพื่อช่วยดูดซับของเหลวจากบาดแผล และป้องกันการอักเสบจากเชื้อโรคที่จะเข้าสู่บาดแผล จึงส่งผลทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูงขึ้น เนื่องจากต้องใช้วัสดุปิดแผลเป็นจำนวนมาก อีกทั้งวัสดุปิดแผลยังมีราคาแพงต้องนำเข้าจากต่างประเทศ [4] ซึ่งหากสามารถคิดค้นหาวัสดุปิดแผลที่มีราคาถูกและสามารถผลิตขึ้นได้ภายในประเทศ จึงน่าจะเป็นการช่วยลดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล

โดยจากการศึกษาวิจัยพบว่า ไคโตซานสามารถเข้ากับร่างกายมนุษย์ได้ดี เนื่องจากไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีความเข้ากันได้กับร่างกายมนุษย์ ไม่เกิดการต่อต้านจากร่างกาย จึงไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อบาดแผล อีกทั้งไคโตซานมีความสามารถบวมน้ำได้ดี และช่วยทำให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อและเส้นประสาทขึ้นมาใหม่อย่างรวดเร็วทำให้แผลหายเร็วขึ้น [5] นอกจากนี้มีกวีการศึกษาพบว่าไคโตซานช่วยลดการเกิดแผลเป็น และลดเวลาในการรักษาบาดแผล ช่วยให้ผิวหนังที่รักษาด้วยไคโตซานมีสีใกล้เคียงกับสีผิวหนังเดิม ช่วยให้เกิดการผ่านของออกซิเจนและไอน้ำที่ดี และสามารถป้องกันการติดเชื้อจากแบคทีเรีย แต่เนื่องจากไคโตซานยังมีข้อจำกัดบางประการ โดยขั้นตอนในการเตรียมไคโตซานต้องใช้สารละลายกรดในการละลายไคโตซาน ซึ่งสภาวะดังกล่าวส่งผลทำให้เกิดปัญหาในการนำไปพัฒนาและประยุกต์ใช้ร่วมกับวัสดุหรือสารชนิดอื่นๆ อีกทั้งหากนำไปใช้ในทางการแพทย์ความเป็นกรดของแผ่นฟิล์มอาจส่งผลทำให้เกิดการระคายเคืองต่อบาดแผลทำให้เกิดการอักเสบได้ [6] จึงได้มีการศึกษาเพื่อปรับปรุงไคโตซานให้สามารถละลายได้ในน้ำเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาในการใช้กรดเป็นตัวทำละลาย

โดยในปี 2003 Chen และคณะ ได้ศึกษาการเตรียมคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (Carboxymethyl chitosan, CMC) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของไคโตซาน [7] โดยเตรียมได้จากการนำไคโตซานมาทำปฏิกิริยากับ Chloroacetic acid ทำให้มีหมู่คาร์บอกซิลิกเพิ่มขึ้นมาบนโครงสร้างของไคโตซาน ส่งผลให้ CMC มีสมบัติละลายน้ำได้ ไม่มีความเป็นพิษสามารถเข้ากับร่างกายได้ แต่ยังมีข้อเสีย คือ มีความแข็งเมื่ออยู่ในสภาวะแห้งสนิท อีกทั้งแผ่น CMC สามารถละลายได้ในน้ำ จึงไม่สามารถนำมาใช้เป็นวัสดุปิดแผลได้โดยตรง ดังนั้นการนำ CMC มาใช้ผลิตเป็นวัสดุปิดแผลจึงต้องมีการเชื่อมโยงตาข่ายพอลิเมอร์ เพื่อให้แผ่น CMC ไม่ละลายในน้ำ แต่การเชื่อมโยงตาข่ายพอลิเมอร์จะมีผลทำให้แผ่น CMC มีความแข็งเพิ่มขึ้น ทำให้แผ่นฟิล์มมีความเปราะไม่สามารถ

โค้งรับตามสรีระของบาดแผลในส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ ดังนั้นการนำ CMC มาใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดแผล จึงต้องมีการดัดแปรสมบัติของ CMC ให้มีสมบัติเหมาะสมก่อน โดยการใช้พอลิยูรีเทน (Polyurethane) (PU) มาทำการดัดแปรโครงสร้างของ CMC เพื่อเพิ่มสมบัติความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่น โดย PU เป็นสารที่นิยมสำหรับใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดแผล เนื่องจากสามารถเตรียมให้มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นได้ดี [8] อีกทั้งไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย โดย PU สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่น (Condensation polymerization) ระหว่างสารที่มีหมู่ไฮโซไซยานेट และสารที่มีหมู่ไฮดรอกซิล จากนั้นเติมส่วนขยายสายโซ่ (chain extender) ลงไปเพื่อเพิ่มความยาวของสายโซ่ของพอลิเมอไรเซชัน อีกทั้งในงานวิจัยนี้ได้มีการนำพอลิเอสเตอร์ (Polyester) มาใช้เป็นส่วนอ่อนนุ่ม (soft segment) อยู่ในโครงสร้างของ PU เนื่องจากพอลิเอสเตอร์มีค่า  $T_g$  ต่ำ ทำให้มีความยืดหยุ่นสูง [9] การมีพอลิเอสเตอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU จึงน่าจะช่วยให้ PU มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นสูงขึ้น และเมื่อนำไปดัดแปรร่วมกับ CMC จึงน่าจะทำให้แผ่น CMC มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีแนวคิดในการดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานด้วยพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเตอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม เพื่อให้แผ่นคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานมีสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผล

#### จุดมุ่งหมายของการวิจัย

1. เพื่อปรับปรุงสมบัติของ CMC ให้มีความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นเพิ่มขึ้น โดยการดัดแปร CMC ด้วยพอลิยูรีเทนชนิดพอลิเอสเตอร์ poly(ester-urethane)
2. ทดสอบสมบัติของแผ่น CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU เปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ผ่านการดัดแปรด้วย PU เพื่อศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำไปใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผล

#### ความสำคัญของการวิจัย

1. สามารถสังเคราะห์ PU ที่มีพอลิเอสเตอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม
2. สามารถเตรียมแผ่น CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย PU มีพอลิเอสเตอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม และศึกษาสมบัติต่างๆ
3. สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้ไปปรับปรุงและพัฒนาเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการผลิตเป็นวัสดุปิดบาดแผล

### ขอบเขตการวิจัย

1. สังเคราะห์พอลิยูรีเทนจากปฏิกิริยาระหว่างสารไดไอโซไซยาเนตกับพอลิเอสเทอร์ และทำการยืนยันโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR}$  และ FTIR นำหนักโมเลกุลจากเทคนิค GPC และสมบัติเชิงความร้อนจากเทคนิค DSC
2. เตรียมแผ่นคาร์บอนกัมมะถัสดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน และศึกษาสมบัติการบวมน้ำ ลักษณะสัณฐานวิทยา ความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่น ความเป็นพิษของแผ่น CMC ที่ถูกดัดแปรด้วย PU เปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผล โดยทำการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนจากปฏิกิริยาระหว่างสารหมู่ไอโซไซยานาต กับพอลิเอสเทอร์ ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปรวมถึงเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน พอลิยูรีเทน พอลิเอสเทอร์ และวัสดุปิดแผล

#### ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับไคติน-ไคโตซาน

ไคติน-ไคโตซาน เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพมักพบเป็นส่วนประกอบในโครงสร้างของกระดองปู เปลือกกุ้ง แขนปลาหมึก ผนังเซลล์ของเห็ดราและสาหร่ายบางชนิด [10] โดยทำหน้าที่เป็นโครงสร้างที่ป้องกันอันตรายและสร้างความแข็งแรงให้แก่สิ่งมีชีวิต ปกติจะพบไคตินและไคโตซานในสายโซ่เดียวกัน มักเรียกรวมกันว่าเป็นสารพวกไคติน-ไคโตซาน ภายในโครงสร้างมีหมู่อะมิโนในตำแหน่งที่แสดงสมบัติพิเศษหลายประการ เช่น การละลายได้ในกรดอินทรีย์เจือจาง การจับกับอิออนของโลหะได้ดี และการมีฤทธิ์ทางชีวภาพ เป็นต้น เนื่องจากไคติน-ไคโตซานเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ จึงไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายมนุษย์และสิ่งแวดล้อม จึงได้มีการนำสารไคติน-ไคโตซานมาประยุกต์ใช้ทั้งในภาคอุตสาหกรรม ภาคเกษตรกรรม ทางการแพทย์และเภสัชกรรม เช่น สารตกตะกอนในการบำบัดน้ำทิ้งจากโรงงานอุตสาหกรรม ใช้ในการป้องกันแบคทีเรียและเชื้อราในอุตสาหกรรมเส้นใยสิ่งทอ ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อการลดไขมันและคลอเลสเตอรอล ใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในพืชและสัตว์ ใช้เป็นสารเคลือบผลไม้เพื่อยืดอายุการเก็บรักษา และใช้เป็นวัสดุปิดแผลช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น เป็นต้น

การใช้ไคติน-ไคโตซานในปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่าประเทศไทยได้เปรียบกว่าประเทศอื่นๆ เนื่องจากความพร้อมทางด้านวัตถุดิบ โดยประเทศไทยเป็นประเทศที่ส่งออกกุ้งแช่แข็งเป็นสินค้าส่งออกอันดับต้นๆของโลก โดยแหล่งเปลือกกุ้งที่จะถูกบดให้กับโรงงานเพื่อนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตเป็นไคติน-ไคโตซานนั้นได้มาจาก 2 แหล่ง คือ จากฟาร์มเพาะเลี้ยงกุ้ง และจากทะเล ซึ่งมีปริมาณมากเพียงพอเมื่อความต้องการใช้ไคติน-ไคโตซานในท้องตลาดมีเพิ่มขึ้น อีกทั้ง



### 1.1 แบบอัลฟา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในลักษณะสวนทางกัน มีความแข็งแรงสูง ได้แก่ ไคตินจากเปลือกกุ้ง และกระดองปู

### 1.2 แบบเบตา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในทิศทางเดียวกัน จึงจับกันได้ไม่ค่อยแข็งแรง มีความไวต่อปฏิกิริยาเคมีมากกว่าแบบอัลฟา ได้แก่ ไคตินจากแกนหมึก

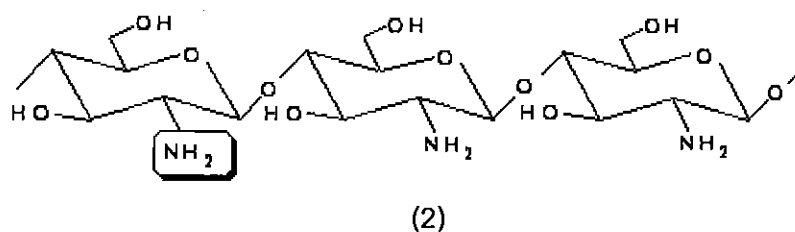
### 1.3 แบบแกมมา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในลักษณะที่ไม่แน่นอน (สวนทางกันสลับทิศทางเดียวกัน) มีความแข็งแรงรองจากแบบอัลฟา ได้แก่ ไคตินจากเห็ด รา และพืชชั้นต่ำ

ไคตินในธรรมชาติจะอยู่รวมกับโปรตีนและเกลือแร่ จึงต้องทำการกำจัดเกลือแร่ ออก (Demineralization) โดยการล้างหรือละลายด้วยกรด จะได้แผ่นไคตินที่มีลักษณะเหนียวหนืด จากนั้นนำไปกำจัดโปรตีนออก (Deproteinization) ด้วยสารละลายต่าง ซึ่งไคตินที่ได้จากเปลือกกุ้งหรือปูจะมีสีส้มปนอยู่ต้องนำไปแช่ในเอทานอลเพื่อละลายสีออก

## 2. ไคโตซาน (Chitosan)

ไคโตซาน (2) เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพ มีชื่อทางเคมีว่า Poly [ $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose] ไคโตซานเป็นอนุพันธ์ของไคติน สามารถสกัดได้ด้วยกระบวนการกำจัดหรือลดหมู่อะซีทิล (Deacetylation) ที่อยู่บนโมเลกุลของไคตินโดยการทำปฏิกิริยากับด่างเข้มข้น ทำให้จากเดิมโมเลกุลเดี่ยวของไคตินที่เคยเป็น N-acetyl-D-glucosamine ถูกกำจัดหมู่อะซีทิลออกไปเป็น Glucosamine เท่านั้น ทำให้ไคโตซานมีหมู่ฟังก์ชันที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ หมู่อะมิโน ( $-NH_2$ ) และหมู่แอลกอฮอล์ (OH) ซึ่งการมีหมู่อะมิโนเพิ่มขึ้นบนสายโซ่ทำให้ไคโตซานมีความสามารถในการรับโปรตอนจากสารละลายเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การละลายดีขึ้นเพราะมีสมบัติเป็นประจุบวก ส่วนใหญ่เมื่อปริมาณหมู่อะซีทิลถูกกำจัดไปมากกว่า 50 % ขึ้นไปไคโตซานที่ได้จะสามารถละลายได้ในกรดอินทรีย์หลายชนิด เช่น กรดอะซีติก กรดไพโรพานิก กรดแลคติก และกรดบิวทริก เป็นต้น



ภาพ 2 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน [12]

โดยปกติแล้วไคโตซานจะมีส่วนผสมของ N-acetyl-D-glucosamine และ Glucosamine อยู่ในสายพอลิเมอร์เดียวกัน ซึ่งระดับการกำจัดหมู่ Acetyl (หรือเปอร์เซ็นต์การเกิด Deacetylation) มีผลต่อสมบัติ และการทำงานของไคโตซาน นอกจากนี้น้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานบอกถึงความยาวของสายไคโตซานซึ่งมีผลต่อความหนืด เช่น ไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีสายยาวและเมื่อเตรียมเป็นสารละลายจะมีความหนืดมากกว่าไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นต้น ดังนั้นการนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์จะต้องพิจารณาทั้งเปอร์เซ็นต์ การเกิด Deacetylation และน้ำหนักโมเลกุล [13], [14]

### 3. สมบัติทางกายภาพและทางเคมี (Physical and Chemical properties)

#### 3.1 การละลาย (Solubility)

ไคโตซานไม่สามารถละลายได้ในน้ำ ด่างและตัวทำละลายอินทรีย์ แต่สามารถละลายได้ในสารละลายกรดที่มี pH ต่ำกว่า 6 เช่น กรดอะซิติก กรดแลคติกและกรดไฮโดรคลอริก เป็นต้น เมื่อไคโตซานละลายในตัวทำละลายจะได้สารละลายที่มีความเหนียวใส สามารถกระจายตัวในตัวทำละลาย [15]

#### 3.2 การกำจัดหรือลดหมู่อะซิติก (Degree of deacetylation)

จำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคเป็นารแบ่งแยกระหว่างไคตินและไคโตซาน โดยเมื่อจำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคมีค่ามากกว่า 50 % จะเรียกว่าไคติน การวิเคราะห์หาจำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคสามารถทำได้ด้วยเทคนิคการไทเทรต หรือใช้เครื่องมือวิเคราะห์ทางเคมีขั้นสูง [16]

### 3.3 ความหนืด (Viscosity)

ความหนืดของสารละลายไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น น้ำหนักโมเลกุล ความแรงของไอออนในสารละลาย (ionic strength) ความเป็นกรด-ด่าง อุณหภูมิ เป็นต้น อย่างไรก็ตามความหนืดของสารละลายไคโตซานจะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ส่วนชนิดของกรดที่ใช้และการเปลี่ยนแปลงค่า pH ของสารละลายให้ผลความหนืดที่ต่างกัน เช่น ความหนืดของสารละลายไคโตซานในกรดอะซิติกจะเพิ่มขึ้นเมื่อสารละลายมีค่า pH ลดลง [16]

## 4. การประยุกต์ใช้ไคโตซาน

การที่ไคโตซานมีลักษณะโดดเด่นเฉพาะตัวหลายประการ เช่น เป็นวัสดุชีวภาพ (Biomaterial) มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) สามารถย่อยสลายได้ในธรรมชาติ (Biodegradable) จึงมีความปลอดภัยในการนำมาใช้กับมนุษย์และไม่เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ไคโตซานยังมีหมู่อะมิโน ( $-NH_2$ ) และหมู่ไฮดรอกซิล ( $-OH$ ) ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับสารได้หลายชนิด ซึ่งปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลาย

### 4.1 ทางด้านการเกษตร

ไคโตซานสามารถนำมาเคลือบผิวผลผลิตทางการเกษตรเพื่อยืดอายุการเก็บรักษา ป้องกันแมลงกัดกิน [17] ป้องกันการปลอมปนเมล็ดพันธุ์โดยไส้เดือนเป็นสัญลักษณ์ และยังมี การนำเอาอนุพันธ์ของไคโตซานไปเป็นสารต่อต้านเชื้อรา ไวรัสและแบคทีเรียบางชนิด เช่น ยับยั้งโรคโคนเน่าจากเชื้อรา โรคแอนแทรกโนส เป็นต้น ไคโตซานจะซึมผ่านเข้าทางใบ ช่วยในการยับยั้งรักษาพืชที่ติดเชื้อ สร้างความต้านทานโรคให้กับพืชที่ไม่ติดเชื้อ ไคโตซานสามารถจับโปรตีนจากน้ำเสียและโปรตีนสามารถนำกลับมาใช้เป็นอาหารสัตว์ เช่น อาหารปลา จั้ว ควาย เป็นต้น ซึ่งอาหารสัตว์ที่ได้จะมีความปลอดภัย ประหยัด สามารถถูกย่อยและดูดซึมได้ดี [18] นอกจากนี้ไคโตซานยังนำมาใช้ผสมในปุ๋ยน้ำสำหรับพืชดอก สามารถยึดติดกับผิวดินได้ดี สามารถป้องกันการถูกชะล้าง ลดการระเหยของน้ำ สามารถใช้เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยสารอาหารและยาให้กับพืช [19] สามารถใช้เป็นถุงเพาะต้นกล้าที่สามารถถูกย่อยสลายได้

### 4.2 ทางด้านการบำบัดน้ำเสีย

ไคโตซานเป็นสารธรรมชาติที่ถูกนำมาใช้ในกระบวนการบำบัดน้ำเสีย [20] เพื่อแยกโลหะหนักออกจากน้ำทิ้ง เนื่องจากไคโตซานสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะหลายชนิด เช่น ทองแดง แมกนีเซียม เงิน แคดเมียม โปรท ตะกั่ว นิกเกิล โครเมียม เป็นต้น ความสามารถในการดูดซับไอออนของโลหะของไคโตซานขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น เวลาในการดูดซับ ขนาดหรือพื้นที่ผิวของไคโตซาน ความเข้มข้นของไอออนเริ่มต้นและคุณภาพของไคโตซาน เป็นต้น นอกจากนี้ไคโตซานยังเป็นตัวตกตะกอน และตัวสร้างตะกอนที่ดี เนื่องจาก

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผล โดยทำการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนจากปฏิกิริยาระหว่างสารหมู่ไฮโซไซยานเนต กับพอลิเอสเทอร์ ซึ่งในบทนี้จะกล่าวถึงข้อมูลทั่วไปรวมถึงเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน พอลิยูรีเทน พอลิเอสเทอร์ และวัสดุปิดแผล

#### ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับไคติน-ไคโตซาน

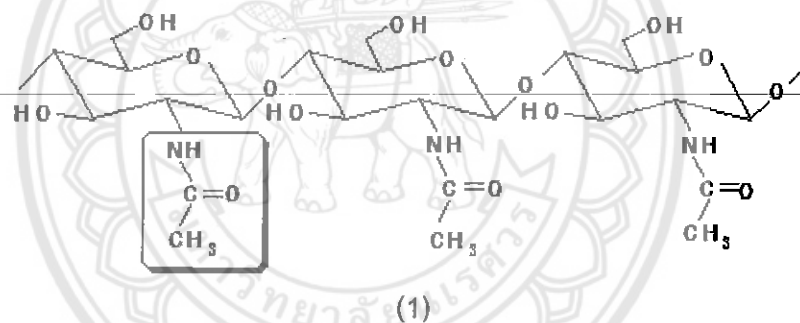
ไคติน-ไคโตซาน เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพมักพบเป็นส่วนประกอบในโครงสร้างของกระดูกปู เปลือกกุ้ง แขนปลาหมึก ผนังเซลล์ของเห็ดราและสาหร่ายบางชนิด [10] โดยทำหน้าที่เป็นโครงสร้างที่ป้องกันอันตรายและสร้างความแข็งแรงให้แก่สิ่งมีชีวิต ปกติจะพบไคตินและไคโตซานในสายโซ่เดียวกัน มักเรียกรวมกันว่าเป็นสารพวกไคติน-ไคโตซาน ภายในโครงสร้างมีหมู่อะมิโนที่แสดงสมบัติพิเศษหลายประการ เช่น การละลายได้ในกรดอินทรีย์เจือจาง การจับกับไอออนของโลหะได้ดี และการมีฤทธิ์ทางชีวภาพ เป็นต้น เนื่องจากไคติน-ไคโตซานเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติ จึงไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายมนุษย์และสิ่งแวดล้อม จึงได้มีการนำสารไคติน-ไคโตซานมาประยุกต์ใช้ทั้งในภาคอุตสาหกรรม ภาคเกษตรกรรม ทางการแพทย์และเภสัชกรรม เช่น สารตกตะกอนในการบำบัดน้ำทิ้งจากโรงงานอุตสาหกรรม ใช้ในการป้องกันแบคทีเรียและเชื้อราในอุตสาหกรรมเส้นใยสิ่งทอ ใช้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อการลดไขมันและคลอเลสเตอรอล ใช้เป็นสารเร่งการเจริญเติบโตในพืชและสัตว์ ใช้เป็นสารเคลือบผลไม้เพื่อยืดอายุการเก็บรักษา และใช้เป็นวัสดุปิดแผลช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น เป็นต้น

การใช้ไคติน-ไคโตซานในปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่าประเทศไทยได้เปรียบกว่าประเทศอื่นๆ เนื่องจากความพร้อมทางด้านวัตถุดิบ โดยประเทศไทยเป็นประเทศที่ส่งออกกุ้งแช่แข็งเป็นสินค้าส่งออกอันดับต้นๆของโลก โดยแหล่งเปลือกกุ้งที่จะถูกป้อนให้กับโรงงานเพื่อนำไปใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตเป็นไคติน-ไคโตซานนั้นได้มาจาก 2 แหล่ง คือ จากฟาร์มเพาะเลี้ยงกุ้ง และจากทะเล ซึ่งมีปริมาณมากเพียงพอเมื่อความต้องการใช้ไคติน-ไคโตซานในท้องตลาดมีเพิ่มขึ้น อีกทั้ง

เทคโนโลยีในการผลิตสารไคติน-ไคโตซาน ยังเป็นเทคโนโลยีที่ง่ายไม่ซับซ้อน สามารถทำได้ตั้งแต่ในระดับครัวเรือน ชุมชนและสามารถขยายไปในระดับอุตสาหกรรม เนื่องจากใช้เงินลงทุน เครื่องจักร และแรงงานไม่มาก นอกจากนี้ไคติน-ไคโตซานยังสามารถพัฒนาการผลิตให้ครบวงจร ได้ตั้งแต่ สารไคติน สารไคโตซาน และผลิตภัณฑ์ต่างๆ จากสารไคติน-ไคโตซาน เช่น ปุ๋ย เครื่องสำอาง และอาหารเสริม เป็นต้น ซึ่งเป็นการสร้างมูลค่าเพิ่มให้กับวัสดุอีกทางหนึ่ง [11]

### 1. ไคติน (Chitin)

ไคติน (1) เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่จัดอยู่ในกลุ่มสารคาร์โบไฮเดรตประเภทพอลิแซ็กคาไรด์ โครงสร้างเป็นเส้นใยคล้ายคลึงกับเซลลูโลสจากพืช โดยไคตินมีชื่อทางเคมีว่า Poly [ $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose] [12] มีลักษณะเป็นของแข็งอัญรูป ละลายได้ในตัวทำละลายของกรดเจือจาง เช่น กรดเกลือ กรดกำมะถัน กรดอะซิติก และกรดฟอสฟอริก เป็นต้น แต่ไม่ละลายในสารละลายของด่างเจือจาง แอลกอฮอล์ และตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ



ภาพ 1 โครงสร้างทางเคมีของไคติน [12]

ในธรรมชาติเราพบไคตินมีปริมาณมากเป็นอันดับสองรองจากเซลลูโลส แต่ไม่พบเป็นโครงสร้างหลักเพียงอย่างเดียวในสิ่งมีชีวิต มักพบในรูปสารประกอบปะปนอยู่กับสารอื่นๆ เช่น อยู่ร่วมกับหินปูน แคลเซียม และโปรตีน ในรูปสารประกอบเชิงซ้อน กรรมวิธีการผลิตไคตินมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องทั้งวิธีทางเคมีและทางชีวภาพ วัตถุดิบส่วนใหญ่มาจากกากของเหลือในอุตสาหกรรมอาหารทะเลแช่แข็ง อาทิ เปลือกและหัวกุ้ง กระดองปูและแกนปลาหมึก โดยสมบัติทางกายภาพของไคตินและไคโตซานมีความหลากหลายขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ (Species) ของสัตว์เหล่านี้ รวมถึงกรรมวิธีการผลิต ไคตินที่ได้จากวัตถุดิบแต่ละแหล่งมีโครงสร้างและสมบัติแตกต่างกันโดยแบ่งตามลักษณะการเรียงตัวของเส้นใยได้ 3 กลุ่ม คือ

### 1.1 แบบอัลฟา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในลักษณะสวนทางกัน มีความแข็งแรงสูง ได้แก่ ไคตินจากเปลือกกุ้ง และกระดองปู

### 1.2 แบบเบตา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในทิศทางเดียวกัน จึงจับกันได้ไม่ค่อยแข็งแรง มีความไวต่อปฏิกิริยาเคมีมากกว่าแบบอัลฟา ได้แก่ ไคตินจากแกนหมึก

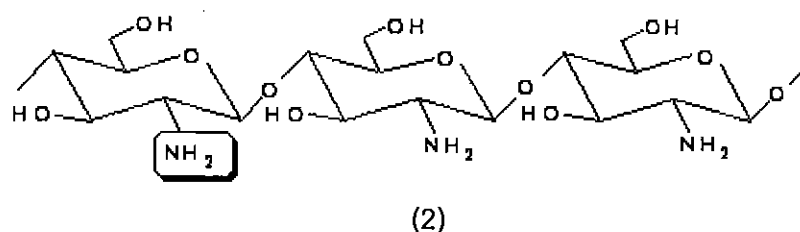
### 1.3 แบบแกมมา

มีการเรียงตัวของสายโซ่โมเลกุลในลักษณะที่ไม่แน่นอน (สวนทางกันสลับทิศทางเดียวกัน) มีความแข็งแรงรองจากแบบอัลฟา ได้แก่ ไคตินจากเห็ด รา และพืชชั้นต่ำ

ไคตินในธรรมชาติจะอยู่รวมกับโปรตีนและเกลือแร่ จึงต้องทำการกำจัดเกลือแร่ (Demineralization) โดยการล้างหรือละลายด้วยกรด จะได้แผ่นไคตินที่มีลักษณะเหนียวหนืด จากนั้นนำไปกำจัดโปรตีนออก (Deproteinization) ด้วยสารละลายต่าง ซึ่งไคตินที่ได้จากเปลือกกุ้งหรือปูจะมีสีส้มปนอยู่ต้องนำไปแช่ในเอทานอลเพื่อละลายสีออก

## 2. ไคโตซาน (Chitosan)

ไคโตซาน (2) เป็นพอลิเมอร์ชีวภาพ มีชื่อทางเคมีว่า Poly [ $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose] ไคโตซานเป็นอนุพันธ์ของไคติน สามารถสกัดได้ด้วยกระบวนการกำจัดหรือลดหมู่อะซีทิล (Deacetylation) ที่อยู่บนโมเลกุลของไคตินโดยการทำปฏิกิริยากับด่างเข้มข้น ทำให้จากเดิมโมเลกุลเดี่ยวของไคตินที่เคยเป็น N-acetyl-D-glucosamine ถูกกำจัดหมู่อะซีทิลออกไปเป็น Glucosamine เท่านั้น ทำให้ไคโตซานมีหมู่ฟังก์ชันที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ หมู่อะมิโน (-NH<sub>2</sub>) และหมู่แอลกอฮอล์ (OH) ซึ่งการมีหมู่อะมิโนเพิ่มขึ้นบนสายโซ่ทำให้ไคโตซานมีความสามารถในการรับโปรตอนจากสารละลายเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การละลายดีขึ้นเพราะมีสมบัติเป็นประจุบวก ส่วนใหญ่เมื่อปริมาณหมู่อะซีทิลถูกกำจัดไปมากกว่า 50 % ขึ้นไปไคโตซานที่ได้จะสามารถละลายได้ในกรดอินทรีย์หลายชนิด เช่น กรดอะซีติก กรดไพโรพานิก กรดแลคติก และกรดบิวทิริก เป็นต้น



ภาพ 2 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน [12]

โดยปกติแล้วไคโตซานจะมีส่วนผสมของ N-acetyl-D-glucosamine และ Glucosamine อยู่ในสายพอลิเมอร์เดียวกัน ซึ่งระดับการกำจัดหมู่ Acetyl (หรือเปอร์เซ็นต์การเกิด Deacetylation) มีผลต่อสมบัติ และการทำงานของไคโตซาน นอกจากนี้น้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานบอกถึงความยาวของสายไคโตซานซึ่งมีผลต่อความหนืด เช่น ไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีสายยาวและเมื่อเตรียมเป็นสารละลายจะมีความหนืดมากกว่าไคโตซานที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นต้น ดังนั้นการนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์จะต้องพิจารณาทั้งเปอร์เซ็นต์ การเกิด Deacetylation และน้ำหนักโมเลกุล [13], [14]

### 3. สมบัติทางกายภาพและทางเคมี (Physical and Chemical properties)

#### 3.1 การละลาย (Solubility)

ไคโตซานไม่สามารถละลายได้ในน้ำ ด่างและตัวทำละลายอินทรีย์ แต่สามารถละลายได้ในสารละลายกรดที่มี pH ต่ำกว่า 6 เช่น กรดอะซิติก กรดแลคติกและกรดไฮโดรคลอริก เป็นต้น เมื่อไคโตซานละลายในตัวทำละลายจะได้สารละลายที่มีความเหนียวใส สามารถกระจายตัวในตัวทำละลาย [15]

#### 3.2 การกำจัดหรือลดหมู่อะซิติก (Degree of deacetylation)

จำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคเป็นค่าการแบ่งแยกระหว่างไคตินและไคโตซาน โดยเมื่อจำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคมีค่ามากกว่า 50 % จะเรียกว่าไคติน การวิเคราะห์หาจำนวนของหมู่อะซิติกบนสายไซไคสามารถทำได้ด้วยเทคนิคการไทเทรต หรือใช้เครื่องมือวิเคราะห์ทางเคมีขั้นสูง [16]

### 3.3 ความหนืด (Viscosity)

ความหนืดของสารละลายไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น น้ำหนักโมเลกุล ความแรงของไอออนในสารละลาย (Ionic strength) ความเป็นกรด-ด่าง อุณหภูมิ เป็นต้น อย่างไรก็ตามความหนืดของสารละลายไคโตซานจะลดลงเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ส่วนชนิดของกรดที่ใช้และการเปลี่ยนแปลงค่า pH ของสารละลายให้ผลความหนืดที่ต่างกัน เช่น ความหนืดของสารละลายไคโตซานในกรดอะซิติกจะเพิ่มขึ้นเมื่อสารละลายมีค่า pH ลดลง [16]

## 4. การประยุกต์ใช้ไคโตซาน

การที่ไคโตซานมีลักษณะโดดเด่นเฉพาะตัวหลายประการ เช่น เป็นวัสดุชีวภาพ (Biomaterial) มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) สามารถย่อยสลายได้ในธรรมชาติ (Biodegradable) จึงมีความปลอดภัยในการนำมาใช้กับมนุษย์และไม่เกิดผลเสียต่อสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ไคโตซานยังมีหมู่อะมิโน ( $-NH_2$ ) และหมู่ไฮดรอกซิล ( $-OH$ ) ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับสารได้หลายชนิด ซึ่งปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อนำไคโตซานไปใช้ประโยชน์อย่างแพร่หลาย

### 4.1 ทางด้านการเกษตร

ไคโตซานสามารถนำมาเคลือบผิวผลผลิตทางการเกษตรเพื่อยืดอายุการเก็บรักษา ป้องกันแมลงกัดกิน [17] ป้องกันการปลอมปนเมล็ดพันธุ์โดยไส้สีเคลือบเป็นสัญลักษณ์ และยังมีการนำเอาอนุพันธ์ของไคโตซานไปเป็นสารต่อต้านเชื้อรา ไวรัสและแบคทีเรียบางชนิด เช่น ยับยั้งโรคโคนเน่าจากเชื้อรา โรคแอนแทรกโนส เป็นต้น ไคโตซานจะซึมผ่านเข้าทางใบ ช่วยในการยับยั้งรักษาพืชที่ติดเชื้อ สร้างความต้านทานโรคให้กับพืชที่ไม่ติดเชื้อ ไคโตซานสามารถจับโปรตีนจากน้ำเสียและโปรตีนสามารถนำกลับมาใช้เป็นอาหารสัตว์ เช่น อาหารปลา วัจ ควาย เป็นต้น ซึ่งอาหารสัตว์ที่ได้จะมีความปลอดภัย ประหยัด สามารถถูกย่อยและดูดซึมได้ดี [18] นอกจากนี้ไคโตซานยังนำมาใช้ผสมในปุ๋ยน้ำสำหรับพืชดอก สามารถยึดติดกับผิวดินได้ดี สามารถป้องกันการถูกชะล้าง ลดการระเหยของน้ำ สามารถใช้เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยสารอาหารและยาให้กับพืช [19] สามารถใช้เป็นถุงเพาะต้นกล้าที่สามารถถูกย่อยสลายได้

### 4.2 ทางด้านการบำบัดน้ำเสีย

ไคโตซานเป็นสารธรรมชาติที่ถูกนำมาใช้ในกระบวนการบำบัดน้ำเสีย [20] เพื่อแยกโลหะหนักออกจากน้ำทิ้ง เนื่องจากไคโตซานสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะหลายชนิด เช่น ทองแดง แมกนีเซียม เงิน แคดเมียม โปรท ตะกั่ว นิกเกิล โครเมียม เป็นต้น ความสามารถในการดูดซับไอออนของโลหะของไคโตซานขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น เวลาในการดูดซับ ขนาดหรือพื้นที่ผิวของไคโตซาน ความเข้มข้นของไอออนเริ่มต้นและคุณภาพของไคโตซาน เป็นต้น นอกจากนี้ไคโตซานยังเป็นตัวตกตะกอน และตัวสร้างตะกอนที่ดี เนื่องจาก



ประกอบด้วยหมู่อะมิโน (ในรูปประจุบวก) จำนวนมากบนสายโซ่พอลิเมอร์จึงสามารถจับกับสารที่มีประจุลบ ซึ่งเป็นวิธีการบำบัดน้ำเสีย เช่น สีย้อมที่ละลายอยู่ในน้ำเสียของโรงงานสิ่งทอและฟอกย้อม ก่อให้เกิดปัญหาต่อสิ่งแวดล้อม ซึ่งหากถูกปล่อยสู่แหล่งน้ำโดยปราศจากการบำบัดจะทำให้สิ่งมีชีวิตที่อาศัยในแหล่งน้ำตาย และมีสารพิษตกค้างไม่สามารถนำน้ำมาใช้ในการอุปโภคบริโภคได้ จึงได้มีการศึกษาเพื่อนำไคโตซานมาใช้ในการบำบัดน้ำเสียจากโรงงานอุตสาหกรรม [21]

#### 4.3 ทางด้านสิ่งทอและสิ่งพิมพ์

ไคโตซานเป็นเส้นใยที่มีสมบัติทนต่อความร้อน ไขมันและสารเคมีหลายชนิด [22]

ปัจจุบันได้มีการผลิตเส้นใยสังเคราะห์ เช่น เส้นใยอะครีลิก เส้นใยพอลิยูรีเทนที่เคลือบด้วยไคโตซาน ผ้าทอใยสังเคราะห์ที่เคลือบด้วยชั้นของไคโตซานจะมีสมบัติในการลดกลิ่นเหม็น และกลิ่นอับชื้น ทนต่อการซักล้าง ป้องกันแบคทีเรียและเชื้อราได้ดี ไคโตซานยังใช้กับเส้นใยธรรมชาติพวกฝ้ายเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติต่างๆ เช่น ฝ้ายยับยากทำให้ง่ายต่อการดูแลรักษา สีย้อมติดทน นอกจากนี้ไคโตซานยังสามารถช่วยยืดอายุการเก็บเอกสารสำคัญได้ โดยทำให้กระดาษมีคุณสมบัติเหนียว แข็งแรง ทนต่อการฉีกขาด และซับหมึกได้ดีส่งผลทำให้งานพิมพ์ที่ออกมาสวยงาม คมชัด มีคุณภาพ

#### 4.4 ทางด้านอาหาร

ไคโตซานมีสมบัติในการต่อต้านจุลินทรีย์และเชื้อราบางชนิด โดยประจุบวกบนโครงสร้างของไคโตซาน สามารถจับกับเซลล์เมมเบรนของจุลินทรีย์ที่มีประจุลบได้ ทำให้เกิดการรั่วไหลของโปรตีนและสารอื่นของเซลล์ ในหลายประเทศได้ขึ้นทะเบียนไคโตซานให้เป็นสารที่ใช้เติมในอาหารได้ โดยนำไปใช้เป็นสารกักตุน สารช่วยรักษากลิ่น รส ใช้เป็นสารเคลือบอาหาร ผัก และผลไม้ เพื่อรักษาความสดและผลิตในรูปแบบฟิล์มที่รับประทานได้สำหรับบรรจุอาหาร [23]

#### 4.5 ทางด้านอาหารเสริมและความงาม

ไคโตซานสามารถช่วยลดคอเลสเตอรอล และไขมันในเส้นเลือดได้ [24] เนื่องจากบนโครงสร้างของไคโตซานมีประจุบวกในปริมาณมาก ทำให้กรดไขมันและคอเลสเตอรอลที่มีประจุลบถูกจับติดกับไคโตซาน ทำให้ร่างกายไม่สามารถดูดซึมไปใช้หรือดูดซึมได้น้อยลง จึงมีการผลิตเป็นอาหารเสริมลดน้ำหนัก ทั้งนี้ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากไคโตซานสามารถจับ วิตามินที่ละลายได้ดีในไขมัน (วิตามินเอ ดี อี เค) อาจทำให้ขาดวิตามินเหล่านี้ได้ นอกจากนี้ทางการแพทย์มีรายงานการนำ N-acetyl-D-glucosamine ไปใช้รักษาไขข้อเสื่อม โดยอธิบายว่าข้อเสื่อมเกิดเนื่องจากการสึกกร่อนของเนื้อเยื่ออ่อนที่เคลือบอยู่ระหว่างข้อกระดูก ซึ่ง Glucosamine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ Proteoglycan และ Matrix ของกระดูกอ่อน

## 5. อนุพันธ์ของไคโตซาน (Chitosan derivatives)

การประยุกต์ใช้ไคโตซานมักถูกจำกัดด้วยสมบัติทางกายภาพของไคโตซาน เนื่องจากไคโตซานไม่สามารถละลายในตัวทำละลายที่เป็นกลาง (Neutral) ซึ่งมีผลอย่างมากต่อการประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ จึงได้มีการคิดค้นและพัฒนาสมบัติการละลายของไคโตซานให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น โดยการเตรียมไคโตซานให้อยู่ในรูปอนุพันธ์ของไคโตซาน ซึ่งมีความสำคัญต่อการศึกษาและวิจัย เพื่อปรับปรุงและพัฒนาสมบัติของไคโตซานให้มีสมบัติเหมาะสม สามารถนำไปใช้โดยตรงหรือสังเคราะห์ร่วมกับสารชนิดอื่นเพื่อนำไปประยุกต์ใช้งานในด้านต่างๆ

### 5.1 Chitosan sulfate

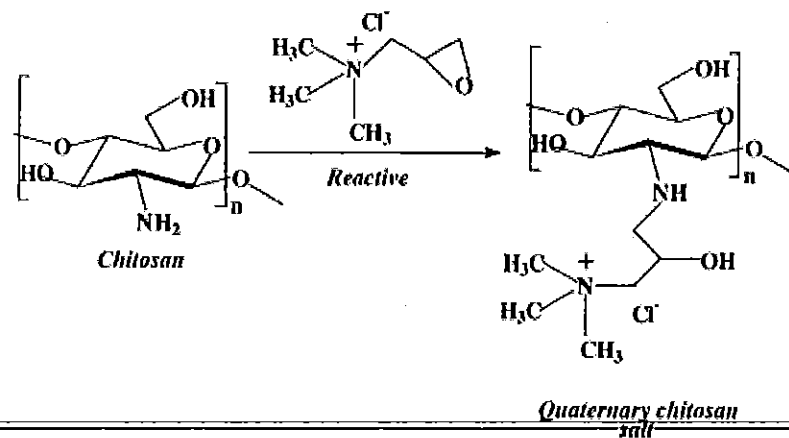
จากการศึกษาพบว่า Chitosan sulfate เป็นสารที่ทำให้เลือดไม่แข็งตัว (Anticoagulant) เนื่องจากโครงสร้างจะมีลักษณะใกล้เคียงกับ Heparin ซึ่งเป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดชนิดหนึ่งมักพบในเม็ดเลือดขาว นอกจากนี้ยังพบว่า Chitosan sulfate เป็นตัวยับยั้งการเปลี่ยน Fibrinogen ให้เป็นสารที่ทำให้เลือดแข็งตัว (Fibrin) [28]

### 5.2 N-Methylene phosphonic chitosan [29]

เป็นอนุพันธ์ของไคโตซานที่มีความเป็น Anionic สามารถเกิดเป็นสารประกอบได้ดีกับสารพวก Cation เช่น  $\text{Ca}^{2+}$  และพวกโลหะทรานซิชัน ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$  และ  $\text{Zn}^{2+}$  เป็นต้น) ซึ่งสารประกอบเหล่านี้มักถูกใช้เป็นสารเคลือบพื้นผิวของโลหะ โดยอนุพันธ์ชนิดนี้หากนำไปทำปฏิกิริยากับสารที่มีหมู่อัลคิล (Alkyl group) จะทำให้สารมีคุณสมบัติที่ชอบและไม่ชอบน้ำ (Amphiphilic properties) ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางด้านเครื่องสำอาง

### 5.3 Trimethylchitosan ammonium [30]

สามารถเตรียมได้โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซานกับ Glycidyl trimethyl ammonium chloride ใน Sodium hydroxide (ภาพ 3) อนุพันธ์ดังกล่าวสามารถละลายน้ำได้ในทุกช่วง pH ดูดซับโลหะได้ดี จึงมีการนำไปใช้เป็นสารตกตะกอน (Flocculation) สำหรับน้ำทิ้งในอุตสาหกรรม

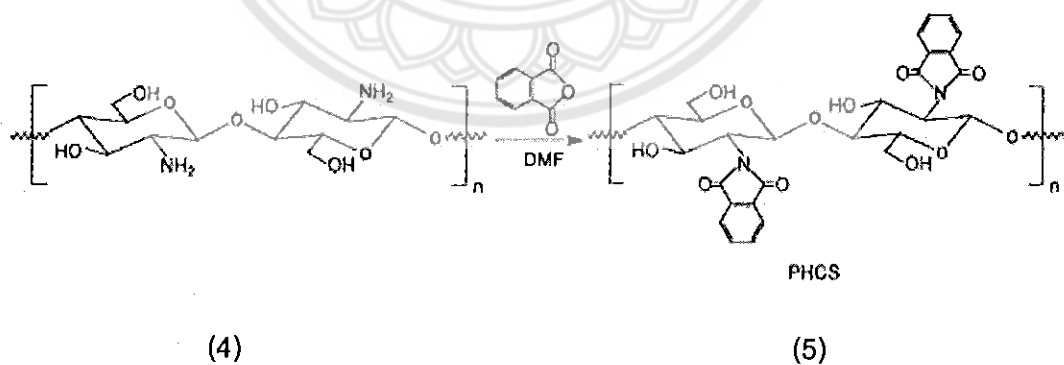


(3)

ภาพ 3 โครงสร้างทางเคมีของ Trimethylchitosan ammonium

## 5.4 Phthaloyl chitosan (PHCS) [31]

สามารถเตรียมได้โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซาน (4) กับ Phthalic anhydride (ภาพ4) โดยหมู่ Phthalic จะเข้าไปสร้างพันธะกับหมู่เอมีนบนโครงสร้างของไคโตซาน ทำให้ Phthaloylchitosan (5) สามารถละลายได้ในสารละลาย Dimethyl formamide (DMF) ซึ่งทำให้สามารถสังเคราะห์ไคโตซานร่วมกับพอลิเมอร์ชนิดอื่นๆได้ง่ายขึ้น



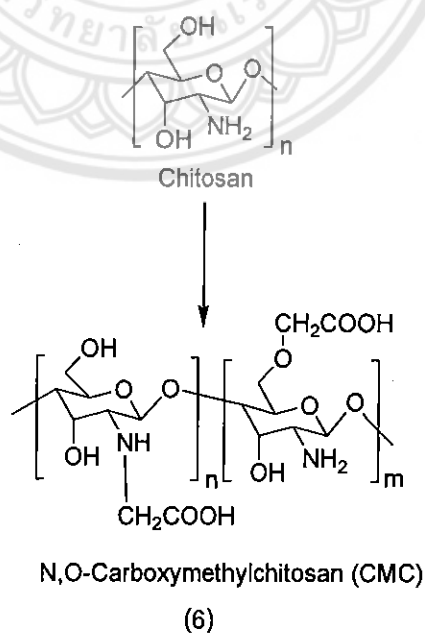
ภาพ 4 การสังเคราะห์และโครงสร้างทางเคมีของ Phthaloylchitosan (PHCS)

### 5.5 Chitosan-grafted copolymers

เป็นการเตรียมไคโตซานให้อยู่ในลักษณะพอลิเมอร์แบบกึ่งกับโคพอลิเมอร์ (Chitosan-grafted copolymer) ส่วนใหญ่นิยมใช้ Poly(ethylene glycol) เนื่องจากสามารถละลายน้ำได้ ไม่มีความเป็นพิษ [32] มักนำไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์

### 5.6 N,O-Carboxymethylchitosan (CMC)

คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน Carboxymethylchitosan (CMC) (6) ถ้าอยู่ในสารละลายที่มี pH ~ 7 จะสามารถละลายในน้ำได้ แต่ถ้าอยู่ในสารละลายที่มี  $2.5 < \text{pH} < 6.5$  จะเกิดการแยกชั้น (Phase separation) เนื่องจากเกิดการปรับสมดุลระหว่างประจุบวกและลบ [33] คาร์บอกซีเมทิลไคโตซานสามารถเตรียมได้โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซานกับกรดโมโนคลอโรอะซิติก ซึ่งบนโครงสร้างของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานประกอบไปด้วยหมู่  $-\text{COOH}$  และ  $-\text{NH}_2$  ซึ่งสามารถนำไปสังเคราะห์ร่วมกับสารชนิดอื่น (ภาพ 5) เพื่อปรับปรุงสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานสำหรับการประยุกต์ใช้ในด้านต่างๆ อีกทั้งได้มีการศึกษาสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานพบว่า มีความสามารถในการป้องกันเชื้อแบคทีเรีย (Antibacterial activity) ไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย (Non-toxic) สามารถเข้ากันได้ทางชีวภาพกับร่างกายมนุษย์ (Biocompatible) [33] จึงทำให้มีแนวคิดที่จะนำคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ เช่น ระบบนำส่งยาชนิดต่างๆ วัสดุปิดแผล เป็นต้น



ภาพ 5 โครงสร้างทางเคมีของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน [33]

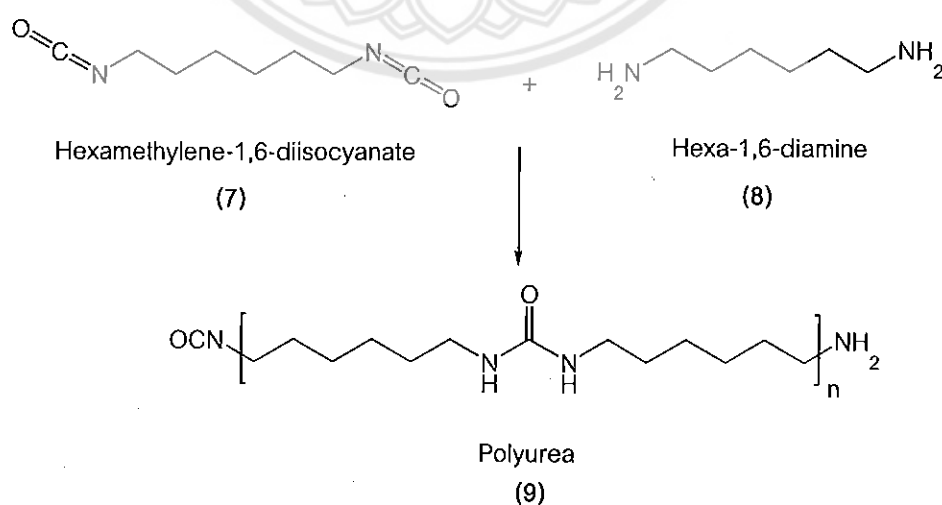
ในปี 2006 Sun และคณะ [34] ได้ศึกษาการเตรียมคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานทำปฏิกิริยากับ 2,3-อีพอกซีโพรพิว ไตรเมทิลลัมโมเนียม เพื่อสำหรับใช้เป็นสารอุดฟัน (Pulp-cap) ซึ่งจากการศึกษาพบว่าวัสดุที่เตรียมขึ้นมานั้นสามารถป้องกันการเจริญของแบคทีเรียที่เป็นอันตรายได้ (Antimicrobial) นอกจากนี้ในปีเดียวกัน Yin และคณะ [35] ทำการเตรียมไฮโดรเจลระหว่างคาร์บอกซีเมทิลโคโตซาน และโคพอลิเมอร์ของอะคริลิก แอซิด กับอะคริลามายด์ โดยเตรียมเป็นตาข่ายพอลิเมอร์แบบแทรกกันอยู่ (Interpenetrating network) ซึ่งมีสารกลูทาราลดีไฮด์เป็นตัวเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ พบว่าพอลิเมอร์ร่วมสามารถดูดซับของเหลวได้ดี และปลดปล่อยด้วยยาประเภทอินซูลินได้ภายในเวลา 1 ชั่วโมง จากผลดังกล่าวสามารถนำไปศึกษาเพื่อพัฒนาเป็นระบบนำส่งยา

นอกจากนี้ได้มีงานวิจัยเกี่ยวกับการนำคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผลโดย Fan และคณะ [36] ศึกษาการเตรียมแผ่นฟิล์มคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานผสมกับเส้นใยอัลจีเนต พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้เป็นเนื้อเดียวกัน มีค่าความทนต่อแรงดึง (Tensile strength) และค่าการยืดออก (Breaking elongation) ลดลงเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานลงไปบนแผ่นฟิล์ม โดยอัตราส่วนที่ทำให้แผ่นฟิล์มมีค่าทนต่อแรงดึงและค่าการยืดออกดีที่สุด คือ แผ่นฟิล์มที่มีอัตราส่วนคาร์บอกซีเมทิลโคโตซาน 10 และ 30 wt% และจากการศึกษาสมบัติการบวมน้ำ (Water-retention properties) พบว่าเมื่อเพิ่มอัตราส่วนของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานลงไปบนแผ่นฟิล์มจะส่งผลให้แผ่นฟิล์มมีสมบัติการบวมน้ำเพิ่มขึ้น โดยแผ่นฟิล์มคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานที่ผสมกับแอลจีเนตถึงแม้ว่าจะสามารถบวมน้ำได้ดี แต่ยังคงมีข้อเสียในเรื่องความเปราะของแผ่นฟิล์ม จึงไม่สามารถนำมาผลิตเป็นวัสดุปิดแผลได้โดยตรง ต้องมีการศึกษาเพื่อเพิ่มสมบัติความอ่อนนุ่มให้กับแผ่นฟิล์ม ซึ่งจากงานวิจัยของ Yu [37] และคณะพบว่าพอลิยูรีเทนสามารถเพิ่มความอ่อนนุ่มให้กับแผ่นฟิล์มคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานได้ โดยการเตรียมตาข่ายพอลิเมอร์แบบแทรกกันอยู่ (Interpenetrating network) ระหว่างคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานกับพอลิยูรีเทน ซึ่งมีสารกลูทาราลดีไฮด์เป็นตัวเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ พบว่าเมื่อเพิ่มปริมาณพอลิยูรีเทนลงไปบนแผ่นฟิล์ม จะทำให้แผ่นฟิล์มมีค่าการยืดออกเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่นฟิล์มคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานที่ไม่ได้ผสมพอลิยูรีเทนลงไป จากงานวิจัยที่ได้กล่าวมาข้างต้น พบว่าคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานมีข้อดีคือสามารถละลายในน้ำได้ แต่เมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มแห้งแล้วจะมีความแข็งและเปราะ ไม่เหมาะสำหรับนำมาใช้เป็นวัสดุปิดแผลโดยตรง ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเป็นการมุ่งเน้นการดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานเพื่อเพิ่มความอ่อนนุ่มและยืดหยุ่นด้วยพอลิยูรีเทน

## พอลิยูรีเทน (Polyurethane)

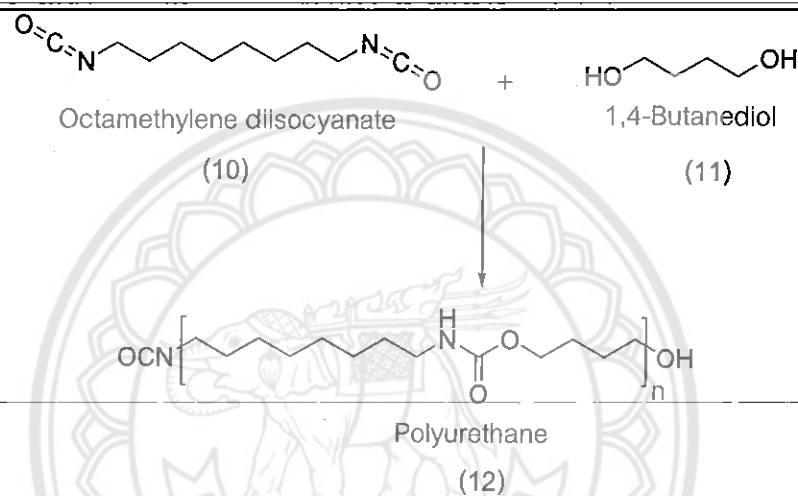
### 1. ประวัติและความเป็นมาของพอลิยูรีเทน

พอลิยูรีเทน (Polyurethane) เป็นพอลิเมอร์ที่มีพันธะยูรีเทน (-NH-CO-O-) อยู่บนโครงสร้างอย่างน้อย 1 หมู่ โดยสามารถเตรียมได้จากสารตั้งต้นหลายชนิดทำให้พอลิยูรีเทนมีสมบัติที่หลากหลาย เช่น มีความยืดหยุ่นสูง มีความทนต่อความร้อน ทนแรงเสียดทานได้ดีและมีสมบัติการยึดติด เป็นต้น ซึ่งสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับวัสดุหลายประเภท เช่น รองเท้า ถุงยางอนามัย เบาะรองนั่ง ชิ้นส่วนรถยนต์ อุปกรณ์คอมพิวเตอร์และกีฬา เป็นต้น [38] นอกจากนี้ความหลากหลายของพอลิยูรีเทนยังเกิดจากการเตรียมพอลิยูรีเทนให้มีโครงสร้างแตกต่างกัน อย่างเช่น พอลิยูรีเทนที่มีโครงสร้างเป็นเส้นตรง (Thermoplastic) สามารถเตรียมโดยการใส่สารตั้งต้นทั้งหมดเป็นไดฟังก์ชัน (Difunctional material) และถ้าต้องการพอลิยูรีเทนที่มีโครงสร้างตาข่าย (Thermoset หรือ Elastomer) สามารถเตรียมโดยการใส่สารตั้งต้นหรือตัวขยายสายโซ่ที่เป็นมัลติฟังก์ชัน (Multifunctional material) ปฏิกริยาระหว่างสารหมู่ไอโซไซยานเนต และสารหมู่ไฮดรอกซิล เป็นที่รู้จักมาตั้งแต่ศตวรรษที่ 19 โดยงานวิจัยของ Wurtz [39] แต่การค้นพบพอลิยูรีเทนนั้นเกิดขึ้นในปี 1937 โดย Otto Bayer [40] (จากบริษัท I.G. Farbenindustrie ซึ่งภายหลังเปลี่ยนชื่อเป็น Farbenfabriken Bayer) สามารถเตรียมพอลิยูเรีย (9) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีลักษณะใกล้เคียงกับพอลิยูรีเทนได้เป็นครั้งแรก (ภาพ 6) จากปฏิกิริยา Polyaddition ระหว่าง เฮกซะเมทิลิน-1,6-ไดไอโซไซยานเนต (7) กับ เฮกซะ-1,6-ไดเอมีน (8) (German Patent DRP 728981)



ภาพ 6 การสังเคราะห์พอลิยูเรีย [39]

พอลิยูรีเทนได้ถูกเตรียมขึ้นครั้งแรกในปี 1938 Henrich Rinke [40] ซึ่งเป็นคณะผู้ร่วม งานวิจัยของ Bayer สามารถเตรียมพอลิยูรีเทน (12) จากปฏิกิริยาระหว่าง Octamethylene diisocyanate (10) กับ 1,4-Butanediol (11) (ภาพ 7) ซึ่งถือได้ว่าเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาเกี่ยวกับการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดต่างๆ ทำให้ภายหลังได้มีผู้ทำการวิจัยและค้นคว้าเกี่ยวกับพอลิยูรีเทนเป็นจำนวนมาก เนื่องจากพอลิยูรีเทนสามารถเตรียมให้มีสมบัติที่หลากหลายซึ่งขึ้นกับสารตั้งต้นและวิธีในการเตรียมพอลิยูรีเทน อีกทั้งสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานได้หลายประเภท



ภาพ 7 การสังเคราะห์พอลิยูรีเทน [40]

พอลิยูรีเทนมีสมบัติที่โดดเด่นกว่าพอลิเมอริกชนิดอื่น โดยมีความยืดหยุ่นและคงทนต่อสภาพแวดล้อม มักถูกนำไปประยุกต์ใช้สำหรับเป็นสารเคลือบหรือห่อหุ้มวัสดุต่างๆ ซึ่งได้มีการพัฒนาให้พอลิยูรีเทนมีสมบัติที่แตกต่างกันออกไป เช่น พอลิยูรีเทนที่มีความยืดหยุ่นสูง (Flexible foam) สามารถทนต่อแรงดึงได้ดี และพอลิยูรีเทนที่มีความแข็งแรง (Rigid foam) สามารถใช้เป็นส่วนห่อหุ้มอุปกรณ์ต่างๆ เป็นต้น โดยการวิจัยและพัฒนาเกี่ยวกับพอลิยูรีเทนได้รับความนิยมสูงในประเทศเยอรมันช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 แต่เนื่องจากผลของสงครามจึงทำให้การวิจัยและพัฒนาต้องยุติลง จนเมื่อสิ้นสุดสงครามในปี 1950 ได้มีการพัฒนาการผลิตพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเตอร์เป็นโครงสร้างหลัก (Diisocyanate-polyester flexible foam) ได้ในเชิงอุตสาหกรรม ซึ่งได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในภาคอุตสาหกรรมของหลายประเทศ และต่อมาในปี 1957 บริษัทสัญชาติอเมริกาแห่งหนึ่งได้ทำการผลิตพอลิยูรีเทนที่มีพอลิอีเทอร์เป็นโครงสร้างหลัก (Polyether-based foam) ซึ่งมีราคาถูกกว่าพอลิยูรีเทนชนิดอื่นๆ โดยในปัจจุบันพอลิยูรีเทนได้เป็นส่วนประกอบใน

ชีวิตประจำวัน ซึ่งสามารถพบเห็นทั่วไป เช่น กรอบรูป เบาะรองนั่ง รองเท้า ชิ้นส่วนรถยนต์ และวัสดุทางการแพทย์ เป็นต้น ในปี 2004 Guan และคณะ [41] ได้ศึกษาการเตรียมพอลิยูรีเทน จากปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบควบแน่น (Polycondensation) ระหว่างสารบิวทิลไดไอโซไซยาเนต กับโคพอลิเมอร์ของอีเทอร์และเอสเทอร์ พบว่าพอลิยูรีเทนที่เตรียมได้มีค่า  $T_g$  ต่ำ และมีค่าการยืดออกสูง ซึ่งเป็นการแสดงสมบัติความยืดหยุ่นของพอลิยูรีเทน อีกทั้งเมื่อลดปริมาณของเอสเทอร์ในโคพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมพอลิยูรีเทน จะทำให้พอลิยูรีเทนสามารถบวมน้ำได้ดีขึ้น เนื่องจากเอสเทอร์เป็นสารที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) การลดปริมาณของเอสเทอร์จึงเป็นการลดความไม่ชอบน้ำลง จึงมีผลทำให้พอลิยูรีเทนสามารถดูดซับน้ำได้มากขึ้น นอกจากนี้ Zhu และคณะ [42] ได้ทำการศึกษาการเตรียมแผ่นฟิล์มพอลิยูรีเทนที่มีเอสเทอร์เป็นโครงสร้างหลัก พบว่าแผ่นฟิล์มพอลิยูรีเทนไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย ซึ่งทำให้สามารถนำพอลิยูรีเทนมาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ได้

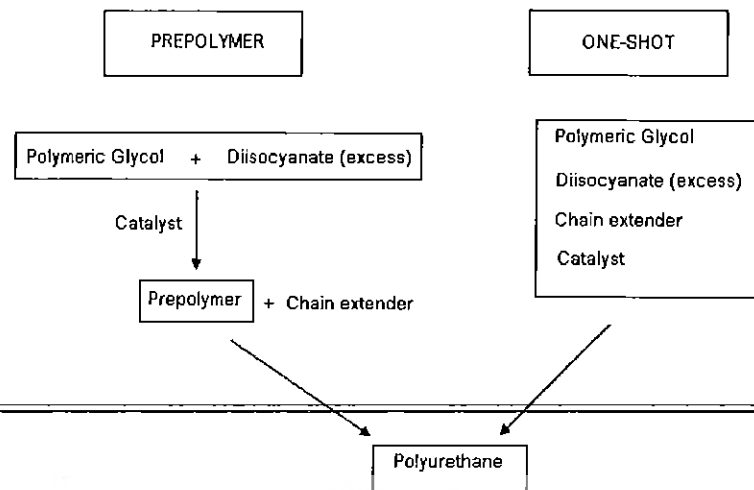
## 2. เทคนิคการเตรียมพอลิยูรีเทน (Preparation of polyurethane) [43]

เทคนิคในการเตรียมพอลิยูรีเทนประกอบด้วยสารตั้งต้นสองชนิดคือ สารหมู่ไอโซไซยาเนตและสารพอลิเมอริคโกลคอลล (สารหมู่แอลกอฮอล์) ซึ่งการทำปฏิกิริยานั้นควรอยู่ในสภาวะที่ปราศจากน้ำ เนื่องจากหมู่ไอโซไซยาเนตว่องไวต่อการทำปฏิกิริยาทำให้อาจเกิดปฏิกิริยากับน้ำ ซึ่งเป็นการแข่งขันกับปฏิกิริยาการสังเคราะห์พอลิยูรีเทน โดยการเตรียมพอลิยูรีเทนนั้นสามารถแบ่งวิธีการเตรียมออกได้เป็นสองวิธีหลักๆ ได้แก่

2.1 วิธี One-shot โดยการทำให้ปฏิกิริยาของสารทั้งหมดพร้อมกัน โดยไม่ต้องเตรียม Prepolymer ขึ้นมาก่อน โดยการผสมทุกอย่างรวมกันในขั้นตอนเดียว (ภาพ 8) ทั้งพอลิเมอริคโกลคอลล สารหมู่ไอโซไซยาเนต ตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyst) และสารขยายสายโซ่ (Chain extender)

2.2 วิธีการเตรียม Prepolymer ขึ้นมาก่อน โดยการทำให้ปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอริคโกลคอลล สารหมู่ไอโซไซยาเนตที่มากเกินไป และตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น Prepolymer (ภาพ 8) ที่มีหมู่ปลายเป็นไอโซไซยาเนตและมีสารหมู่ไอโซไซยาเนตเหลือในปฏิกิริยา จากนั้นทำการเติมสารขยายสายโซ่ลงไปทำปฏิกิริยากับ Prepolymer และสารหมู่ไอโซไซยาเนตที่เหลือจากปฏิกิริยาเกิดเป็นพอลิยูรีเทน





ภาพ 8 แสดงการเตรียมพอลิยูรีเทนโดยวิธี Prepolymer และวิธี One shot

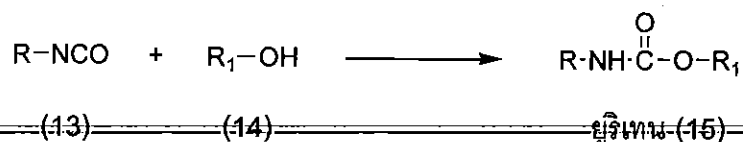
การเตรียมพอลิยูรีเทนโดยวิธี Prepolymer หรือวิธี Stepwise เป็นการทำปฏิกิริยา

ระหว่างพอลิเมอริกไกลคอลและไดไอโซไซยาเนตเกิดเป็นพอลิเมอร์ที่มีปลายเป็นไอโซไซยาเนต ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยาระหว่างส่วนขยายสายโซ่และไอโซไซยาเนตที่เหลือจากขั้นตอนแรก เกิดเป็นพอลิยูรีเทน (ภาพ 9) โดยมีส่วนอ่อนนุ่ม (Soft segment) จากพอลิเมอริกไกลคอล และส่วนแข็ง (Hard segment) จากพันธะยูรีเทนที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างไอโซไซยาเนตและแอลกอฮอล์ [44] การที่พอลิยูรีเทนมีทั้งส่วนอ่อนและส่วนแข็งสลับกันในสายโซ่พอลิยูรีเทน ทำให้พอลิเมอร์ชนิดนี้มีสมบัติที่หลากหลายขึ้นอยู่กับชนิดของส่วนอ่อนนุ่มที่ใช้ ซึ่งอาจเป็นพอลิเอสเตอร์ พอลิอีเทอร์หรือพอลิคาร์บอเนตก็ได้ นอกจากนี้ชนิดของไอโซไซยาเนตที่ใช้ก็ทำให้เกิดความหลากหลายได้เช่นกัน



### 3.1 ปฏิกริยาไอโซไซยาเนตกับแอลกอฮอล์

การเตรียมพอลิยูรีเทนโดยการทำปฏิกริยาระหว่างสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับสารที่มีหมู่แอลกอฮอล์ (14) ซึ่งผลจากปฏิกริยาดังกล่าวทำให้เกิดเป็นพันธะยูรีเทน (15)



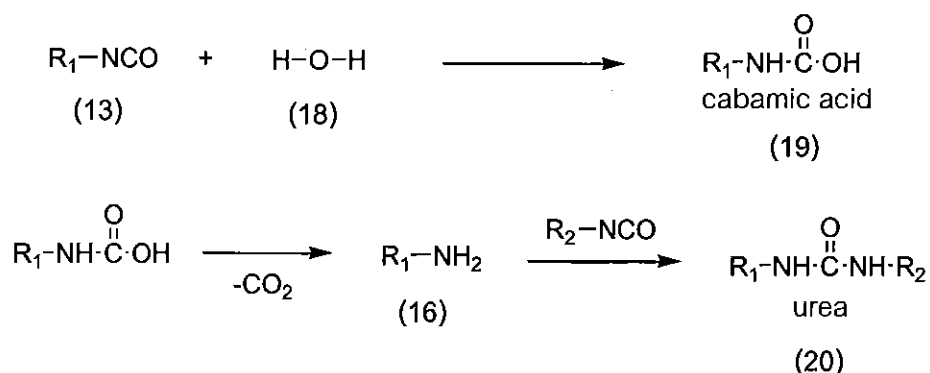
### 3.2 ปฏิกริยาไอโซไซยาเนตกับเอมีน

เป็นการทำปฏิกริยากับสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับสารที่มีหมู่เอมีน (16) ซึ่งผลจากปฏิกริยาดังกล่าวทำให้เกิดเป็นพันธะยูรีเอ (17)



### 3.3 ปฏิกริยาไอโซไซยาเนตกับน้ำ

การเตรียมพอลิยูรีเทนด้วยปฏิกริยาระหว่างสารหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับสารหมู่แอลกอฮอล์ หากมีน้ำ (18) อยู่ในระหว่างการทำปฏิกริยาจะเกิดเป็น คาร์บามิคแอซิด (Carbamic acid) (19) แต่โมเลกุลไม่เสถียร จึงทำให้มีการแตกพันธะเกิดเป็นเอมีนและก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งเอมีน (16) สามารถทำปฏิกริยากับสารหมู่ไอโซไซยาเนตในปฏิกริยาได้ ผลิตภัณฑ์เป็นยูรีเอ (20)



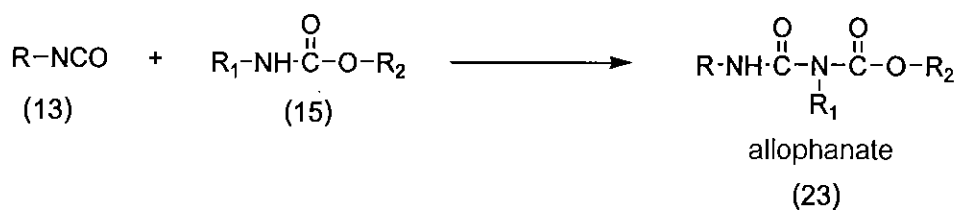
### 3.4 ปฏิกริยาไอโซไซยาเนตกับคาร์บอกซิลิกแอซิด

การทำปฏิกิริยาระหว่างสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับสารที่มีหมู่คาร์บอกซิลิกแอซิด (21) ซึ่งผลจากปฏิกิริยาทำให้เกิดเป็นสารที่ไม่เสถียร จึงเกิดการแตกพันธะเป็นก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ กับสารหมู่อไมด์ (22)



### 3.5 ปฏิกริยาไอโซไซยาเนตกับยูริเทน

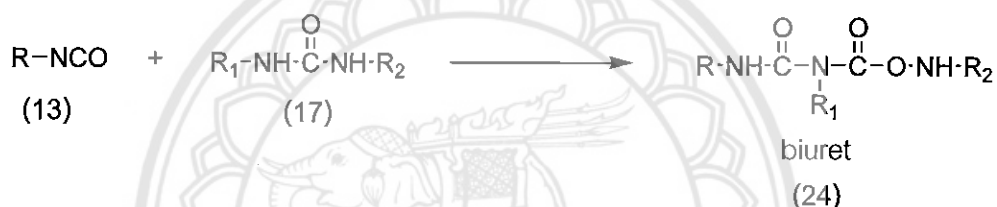
การทำปฏิกิริยาระหว่างสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับยูริเทน (15) ซึ่งผลจากปฏิกิริยาทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร allophanate (23)



### 3.6 ปฏิกิริยาไอโซไซยาเนตกับยูเรีย

การทำปฏิกิริยาระหว่างสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับยูเรีย (17) ซึ่งผลจาก

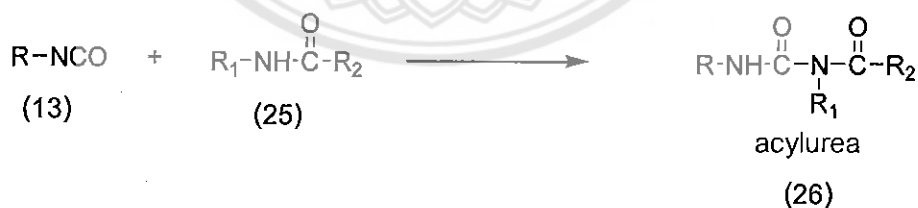
ปฏิกิริยาทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร Biuret (24)



### 3.7 ปฏิกิริยาไอโซไซยาเนตกับเอไมด์

การทำปฏิกิริยาระหว่างสารที่มีหมู่ไอโซไซยาเนต (13) กับเอไมด์ (25) ซึ่งผลจาก

ปฏิกิริยาทำให้ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร Acylurea (26)



## 4. การประยุกต์ใช้ของพอลิยูรีเทน

เนื่องจากพอลิยูรีเทนมีสมบัติที่โดดเด่นหลายอย่าง เช่น มีความยืดหยุ่นสูง สามารถทนต่อแรงดึงได้ดี และมีความแข็งแรง ทำให้พอลิยูรีเทนสามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานที่หลากหลาย การเลือกวิธีในการเตรียมพอลิยูรีเทนแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับคุณสมบัติและความต้องการในการนำไปใช้ประโยชน์

### 4.1 ทางด้านสีและสารเคลือบเงา (Paint and varnish)

พอลิยูรีเทนมักถูกนำมาใช้ในการผลิตสีและสารเคลือบป้องกันการขีดข่วน [45] ส่วนใหญ่ใช้กับอุปกรณ์ตกแต่งบ้านที่ทำจากไม้ เมื่อทาพอลิยูรีเทนลงบนวัตถุแล้วพบว่าพอลิยูรีเทนที่มีลักษณะเป็นฟิล์มแข็งห่อหุ้มวัตถุสามารถป้องกันการขีดข่วน (Abrasion-resistant) และความร้อนทำให้ช่วยยืดอายุการใช้งานของวัตถุได้ นอกจากนี้สมบัติในการยึดติด (Adhesive) ของพอลิยูรีเทนได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการผลิตกาว

#### 4.2 ทางด้านอุปกรณ์ตกแต่งชนิดต่างๆ [46]

พอลิยูรีเทนมักถูกนำมาใช้เป็นส่วนห่อหุ้มบริเวณต่างๆ ในอุตสาหกรรมการผลิต

อุปกรณ์ตกแต่ง เช่น โต๊ะ เก้าอี้ เป็นต้น โดยพอลิยูรีเทนมีสมบัติความคงทน (Durable) และความอ่อนนุ่มช่วยป้องกันการกระแทกได้ดี จึงมีการนำพอลิยูรีเทนมาใช้เป็นส่วนประกอบในอุปกรณ์ต่างๆ เช่น เบาะรถยนต์ โต๊ะเก้าอี้ในโรงเรียนและโรงพยาบาล เป็นต้น นอกจากนี้ได้มีการนำพอลิยูรีเทนเพื่อประยุกต์ใช้กับวัสดุและอุปกรณ์ชนิดต่างๆ เช่น ชิ้นส่วนเรือ ล้อของ Skateboard อุปกรณ์คอมพิวเตอร์และอุปกรณ์กีฬา เป็นต้น

#### 4.3 ทางด้านการแพทย์

จากสมบัติความอ่อนนุ่ม และคงทนต่อสภาพแวดล้อมของพอลิยูรีเทน ทำให้พอลิยูรีเทนถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์ เช่น หน้ากากออกซิเจน ถุงใส่เลือด เครื่องช่วยหายใจ และเครื่องมือทางทันตกรรม เป็นต้น [47] โดยในปี 2000 Lee และคณะ [48] ได้ทำการศึกษาการเตรียมพอลิยูรีเทน เพื่อใช้สำหรับเป็นวัสดุปิดแผล โดยทำการเตรียมพอลิยูรีเทนจากปฏิกิริยาระหว่างโพลูอินไดไฮโดรไซยาเนต กับโคพอลิเมอร์ของพอลิเอทิลีนไกลคอลและพอลิโพรพิลีนไกลคอล ซึ่งจากการศึกษาพบว่าแผ่นพอลิยูรีเทนนั้น มีความยืดหยุ่นสูง ไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย และช่วยทำให้บาดแผลของสัตว์ทดลองหายเร็วขึ้น แต่ยังคงมีข้อเสีย คือ สามารถบวมน้ำได้น้อย จึงได้มีแนวคิดในการเตรียมพอลิยูรีเทนให้มีสมบัติการบวมน้ำดีขึ้น ด้วยการทำปฏิกิริยากับพอลิเมอร์ที่มีสมบัติการบวมน้ำได้ดีซึ่งก็คือไคโตซาน โดยในปี 2003 Silva และคณะ [49] ได้ทำการศึกษาการเตรียมพอลิเมอร์แบบกึ่งระหว่างพอลิยูรีเทนกับไคโตซานได้สำเร็จ ซึ่งต่อมาในปี 2005 Zeng [50] ได้ทำการศึกษาดาวข่ายพอลิเมอร์แบบแทรกกันอยู่ (Interpenetrating network) ระหว่างพอลิยูรีเทนที่มีเอสเทอร์เป็นโครงสร้างหลัก กับอนุพันธ์ของไคโตซานที่มีชื่อว่าไนโตรไคโตซาน โดยใช้สารไฮดรอกซีเมทิลโพรเพนเป็นตัวเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ พบว่าพอลิเมอร์ร่วมมีสมบัติในการบวมได้ดีกว่าพอลิยูรีเทนที่ไม่ได้ทำปฏิกิริยา อีกทั้งยังมีความยืดหยุ่นมากกว่าไคโตซานที่



ไม่ได้ทำปฏิกิริยา ซึ่งจากงานวิจัยที่ได้กล่าวมาทั้งหมดจึงเป็นแนวทางในการพัฒนาพอลิเอสเตอร์ร่วม 1034730  
ระหว่างพอลิเอสเตอร์และโคโตะซาน เพื่อสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผล

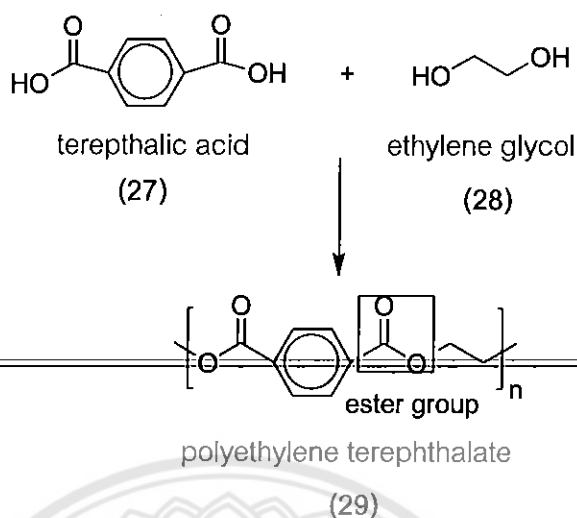
## พอลิเอสเตอร์ (Polyester)

### 1. ประวัติและความเป็นมาของพอลิเอสเตอร์

พอลิเอสเตอร์จะประกอบด้วยพันธะเอสเตอร์อยู่บนสายโซ่หลักอย่างน้อยหนึ่งหมู่

พอลิเอสเตอร์เป็นพอลิเมอร์ชนิดเทอร์โมพลาสติก มีความยืดหยุ่นสูง โดยพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรง จะมีจุดหลอมเหลว (Melting point) และค่า  $T_g$  ต่ำกว่าอะโรมาติกพอลิเอสเตอร์ [51] โดยพอลิเอสเตอร์ถูกสังเคราะห์ใช้ขึ้นครั้งแรกในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 1 จากปฏิกิริยาการควบแน่น (Condensation reaction) ระหว่างสารหมู่อัลกอฮอล์และแอซิด โดยในช่วงต้นของศตวรรษที่ 19 พอลิเอสเตอร์เริ่มเป็นที่รู้จักจากการให้ความร้อนแก่ คาร์บอกซิลิก พอลิแอซิด และ กลีเซอรอล ซึ่งผลจากปฏิกิริยาได้สารประกอบออกมาชนิดหนึ่งแต่ไม่มีใครรู้ว่าคืออะไร จนกระทั่งต่อมาในปี 1930 Carother และ Flory [52] ได้ทำการศึกษาพอลิเอสเตอร์ชนิดสายโซ่ตรง (Aliphatic polyester) โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง ไดแอซิด (Anhydrides) กับ 1,2-ไดโอด และเติมมอนอเมอร์ เช่น styrene ลงไปเพื่อทำปฏิกิริยา Free-radical copolymerization กับสายโซ่พอลิเอสเตอร์ สารละลายที่ได้จะเปลี่ยนสภาพเป็นของแข็งและไม่ละลายในตัวทำละลายใดเนื่องจากเกิดโครงร่างตาข่ายขึ้น ซึ่งพอลิเอสเตอร์ชนิดดังกล่าวได้ถูกนำไปประยุกต์ใช้ครั้งแรกในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 ต่อมาในปี 1940 Whinfield [53] จากห้องทดลองของ Calico Printers Association ในสหราชอาณาจักร ได้ประสบความสำเร็จในการเพิ่มจุดหลอมเหลว (Melting point) และสมบัติการทนความร้อนของพอลิเอสเตอร์ได้เทียบเท่าเส้นใยไนลอน โดยการเติมอะโรมาติกมอนอเมอร์ (Terephthalic acid) ลงบนโครงสร้างของพอลิเอสเตอร์ร่วมกับสารไดโอดสายโซ่ตรง (Aliphatic diols) ทำให้พอลิเอสเตอร์สามารถทนความร้อนได้ดีขึ้น จากนั้นหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 สิทธิบัตรของพอลิเอสเตอร์ถูกครอบครองร่วมกันระหว่างบริษัท ICI. และ DuPont

ต่อมาในปี 1941 John Rex Whinfield และคณะ (จากบริษัท Imperial Chemical Industries หรือ ICI) ได้ทำการจดสิทธิบัตรพอลิเอสเตอร์ที่มีชื่อว่า Terylene หรือ Polyethylene terephthalate (PET หรือ PETE) (29) จากปฏิกิริยาระหว่าง Terephthalic acid (27) กับ Ethylene glycol (28) โดย Polyethylene terephthalate (PET) [52] (ภาพ 10) เป็นพอลิเอสเตอร์ที่มีการผลิตมากที่สุดในโลก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อนำไปประยุกต์ใช้เป็นเสื้อผ้าสิ่งทอ (Textile) และภาชนะบรรจุ (Packaging)



ภาพ 10 การสังเคราะห์ Polyethylene terephthalate (PET) [52]

ในปี 1945 Wallace Carothers (จากบริษัท DuPont) ได้ทำการซื้อลิขสิทธิ์ของพอลิเอสเตอร์มาจาก ICI และทำการพัฒนาต่อมาภายใต้ชื่อ Dacron โดยต่อมาในปี 1952 บริษัท DuPont ได้ทำการผลิตพอลิเอสเตอร์ขึ้นมาชนิดหนึ่งซึ่งมีความแข็งแรงมากกว่าพอลิเอสเตอร์ชนิดอื่นๆ ซึ่งเรียกว่า Mylar [51] จากการศึกษาและพัฒนาอย่างต่อเนื่องทำให้พอลิเอสเตอร์เป็นพอลิเมอร์ที่สำคัญทางการค้าในปัจจุบัน โดยการผลิตพอลิเอสเตอร์ทั่วโลกนั้นมีปริมาณการผลิตสูงเป็นอันดับต้นๆ ของการผลิตพอลิเมอร์ทั่วโลก โดยพอลิเอสเตอร์ที่มียอดการผลิตมากที่สุด คือ Polyethylene terephthalate และมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราการผลิตขึ้นอย่างต่อเนื่องในอนาคต เนื่องจากพอลิเอสเตอร์สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานหลายชนิด อีกทั้งยังไม่เป็นมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม สามารถนำกลับมาใช้ใหม่ได้จึงทำให้ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย เช่น ขวดบรรจุเครื่องดื่ม วีดีโอเทป ฟลิ้มเอกซ์เรย์ แผ่นบันทึกข้อมูล (Floppy disks) เป็นต้น

## 2. การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์ [53]

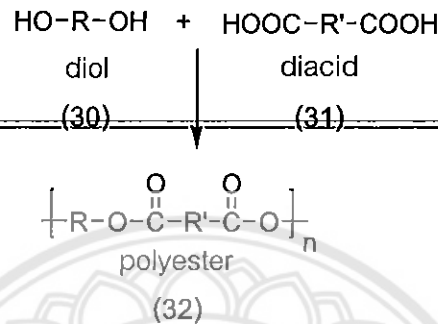
พอลิเอสเตอร์เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถเตรียมได้จากสารตั้งต้น และวิธีการสังเคราะห์ที่หลากหลายขึ้นอยู่กับความต้องการนำไปใช้ประโยชน์ในรูปแบบต่างๆ โดยสามารถแบ่งออกเป็น 5 ปฏิกริยาสำคัญดังนี้

### 2.1 ปฏิกริยาเอสเตอร์ริฟิเคชันโดยตรง (Direct esterification)

การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์ (32) แบบเอสเตอร์ริฟิเคชันโดยตรงเป็นการทำ

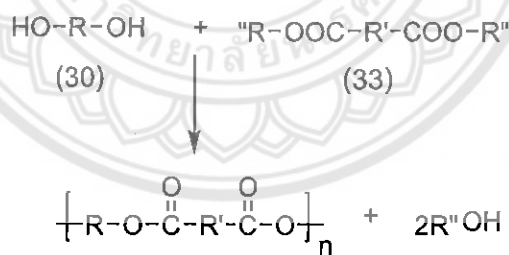


ปฏิกิริยาควบแน่น (Condensation) ระหว่างสารที่มีหมู่แอลกอฮอล์ที่ปลายทั้งสองข้างหรือไดออล (Diol) (30) กับ สารที่มีหมู่แอซิดที่ปลายทั้งสองข้างหรือไดแอซิด (Diacid) (31) (ภาพ 11) จากปฏิกิริยาจะได้น้ำออกมาซึ่งจะมีผลต่ออัตราการเกิดปฏิกิริยา ดังนั้นในขณะที่ทำปฏิกิริยาจึงควรมีวิธีการในการกำจัดน้ำออกจากปฏิกิริยาเพื่อให้ปฏิกิริยาดำเนินไปอย่างสมบูรณ์



ภาพ 11 การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์จากไดออลและไดแอซิด

นอกจากนี้สามารถเตรียมพอลิเอสเตอร์ได้จากปฏิกิริยาทรานส์เอสเทอร์ริฟิเคชัน (Transesterification) ระหว่างไดออล (30) กับเอสเตอร์ (33) (ภาพ 12)

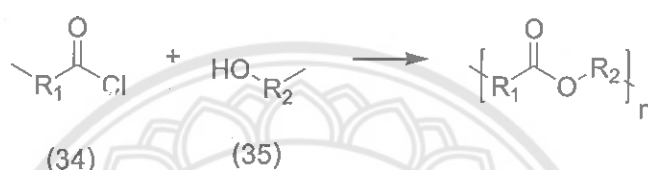


ภาพ 12 การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์จากไดออลกับเอสเตอร์

ปฏิกิริยาเอสเทอร์ริฟิเคชันสามารถควบคุมน้ำหนักโมเลกุลได้จากการควบคุมจำนวนโมลของสารตั้งต้นที่ใช้และคำนวณจากสมการของแคโรเทอร์ (Carother's equation) [53]

$$M_w = \frac{M_o(1+p)}{(1-p)}$$

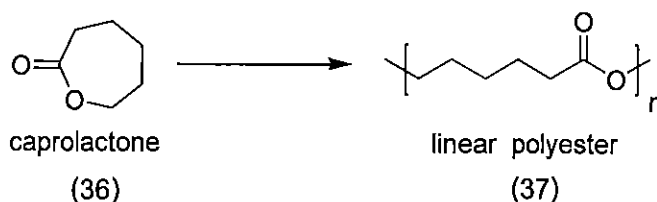
โดยที่  $M_w$  เป็นน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเตอร์ที่ต้องการ  $M_o$  เป็นน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเตอร์ต่อ 1 repeating unit และ  $p$  เป็นอัตราส่วนโดยโมลระหว่างไดออลและไดแอซิด ซึ่งจากการศึกษาพบว่าพอลิเอสเตอร์ที่ทำการเตรียมด้วยวิธีเอสเตอร์ริฟิเคชัน โดยตรงจะมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเนื่องจากปัจจัยหลายด้าน ทั้งนี้จากปฏิกิริยาและผลของการคำนวณอัตราส่วนระหว่างไดแอซิดและไดออล นอกจากปฏิกิริยาเอสเตอร์ริฟิเคชันระหว่างแอลกอฮอล์กับแอซิดแล้วพบว่าพอลิเอสเตอร์สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างแอซิดคลอไรด์ (34) กับแอลกอฮอล์ (35) (ภาพ 13)



ภาพ 13 การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์จากแอลกอฮอล์กับแอซิด

## 2.2 ปฏิกิริยาการเปิดวง (Ring opening)

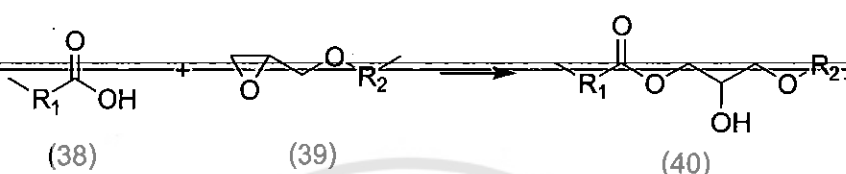
เป็นปฏิกิริยาการเปิดวงของเอสเตอร์ให้เป็นพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรง ซึ่งทำการเปิดวงโดยใช้แอนไอออน (Anionic), แคตไอออน (Cationic) และฟรีเรดิคัล (Free radical) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยใช้สารตั้งต้นเป็นมอโนเมอร์เอสเตอร์ เช่น แลคโตน (Lactone), แลคไทด์ (Lactide) และคาโปแลคโตน (Caprolactone) เป็นต้น จากภาพ 14 สามารถสังเคราะห์พอลิคาโปแลคโตน (36) ซึ่งเป็นพอลิเอสเตอร์สายโซ่ตรงได้จากคาโปแลคโตน (37)



ภาพ 14 การสังเคราะห์พอลิเอสเตอร์แบบเปิดวงของคาโปแลคโตน

## 2.3 ปฏิกิริยาการเติม (Polyaddition reactions)

เป็นการทำปฏิกิริยาระหว่างสารหมู่อีพอกไซด์ (Epoxyde) (38) กับสารหมู่คาร์บอกซิลิก (Carboxylic acid) (39) หรือแอนไฮไดรด์ (Anhydrides) เป็นที่รู้จักในชื่อ อีพอกซีเรซิน (Epoxy resins) (ภาพ 15) พอลิเอสเทอร์ที่สังเคราะห์ได้จะเป็นสายโซ่ตรงที่มีกิ่งเป็นหมู่ไฮดรอกซิล (40) ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการแข่งขันในการทำปฏิกิริยา เช่น ไฮดรอกซิลทำปฏิกิริยากับแอซิด หรือ อาจเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์



ภาพ 15 การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์จากอีพอกไซด์

### วัสดุปิดแผล (Wound dressing)

การรักษาบาดแผลเป็นที่รู้จักมาตั้งแต่ 1,500 ปีก่อนคริสตกาล โดยจากหลักฐานทางประวัติศาสตร์พบว่ามนุษย์สมัยโบราณได้ใช้ผ้าฝ้าย ไขมันสัตว์และน้ำผึ้ง เพื่อรักษาบาดแผลและป้องกันการติดเชื้อ ซึ่งในอดีตชาวอียิปต์โบราณมีความเชื่อว่าการปิดบาดแผลเป็นเสมือนการป้องกันความชั่วร้ายหรือภูตผีปีศาจไม่ให้เข้าสู่ร่างกาย [54] อีกทั้งชาวกรีกโบราณก็ได้ให้ความสำคัญต่อการปิดบาดแผลเช่นกัน จากนั้นได้มีการพัฒนาการรักษาบาดแผลเรื่อยมาจนถึงในช่วงศตวรรษที่ 19 ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับวัสดุปิดแผลอย่างจริงจัง โดยเริ่มจาก Ignaz Philipp Semmelweis นายแพทย์ชาวฮังการีเรียนได้ทำการศึกษาทฤษฎีของ Louis Pasteur เกี่ยวกับจุลินทรีย์และเชื้อโรคที่ก่อให้เกิดโรคในการรักษาบาดแผล โดยทำการศึกษาร่วมกับ Joseph Lister แพทย์ชาวอังกฤษพบว่าผ้าพันแผลที่ผ่านการทำความสะอาดด้วยสารละลายฟีนอลสามารถลดอัตราการติดเชื้อและการตายของผู้ป่วยได้ถึง 45 % [54] จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้มีการคิดค้นและพัฒนาวัสดุปิดแผลให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น โดยในช่วงศตวรรษที่ 20 ได้มีการสังเคราะห์พอลิเมอร์ขึ้นมาเพื่อใช้เป็นวัสดุปิดแผล เช่น ไนลอน พอลิเอทิลีน และพอลิไวนิล เป็นต้น

วัสดุปิดแผลที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน มีอยู่ด้วยกันหลายชนิด ซึ่งแต่ละชนิดมีจุดประสงค์หลักคือ ถูกผลิตขึ้นมาเพื่อใช้ดูดซับของเหลวที่เกิดจากบาดแผลและป้องกันการติดเชื้อ [55] ซึ่งวัสดุปิดแผลส่วนใหญ่ผลิตขึ้นมาจากพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น พอลิเอทิลีนออกไซด์ พอลิยูรีเทน ซิลิโคน

เป็นต้น ซึ่งวัสดุปิดแผลดังกล่าวมีสมบัติในการรักษาแผลดีกว่าวัสดุปิดแผลแบบเก่า เช่น ผ้าพันแผล ผ้าก๊อต สำลี เป็นต้น ซึ่งวัสดุเหล่านี้จะยึดติดกับบาดแผลเป็นสาเหตุให้เกิดการไหลของเลือดเมื่อมีการทำแผลในครั้งต่อไป [56] โดยในปี 2000 Tanveer และคณะ [6] ได้ทำการศึกษาสมบัติของแผ่นฟิล์มไคโตซานเปรียบเทียบกับวัสดุรักษาแผลที่มีขายในปัจจุบัน พบว่าแผ่นไคโตซานมีสมบัติวมน้ำได้ดี แต่ยังมีข้อเสียบางประการจึงไม่สามารถนำไปใช้เป็นวัสดุปิดแผลได้ ทั้งนี้เนื่องจากไคโตซานไม่สามารถละลายในตัวทำละลายที่เป็นกลาง ทำให้เกิดปัญหาในการนำไปพัฒนาและประยุกต์ใช้ร่วมกับวัสดุหรือสารชนิดอื่นๆ โดยหากทำการชะสลายกรด

ออกไม่หมดก็จะส่งผลให้เกิดการระคายเคืองต่อบาดแผลได้ จากการศึกษาต่อมาพบว่าไคโตซานสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน ซึ่งสามารถละลายได้ดีในน้ำ [57] อีกทั้งยังมีผู้ทำการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการนำคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล พบว่าคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานเข้ากับร่างกายได้ดี ไม่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อบาดแผล และยังช่วยทำให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อและเส้นประสาทขึ้นมาใหม่อย่างรวดเร็ว ช่วยทำให้แผลหายเร็วขึ้น นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานช่วยลดการเกิดแผลเป็นลดเวลาในการรักษาแผลให้สั้นลง ช่วยให้ผิวหนังที่รักษาด้วยคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานมีสีใกล้เคียงกับสีผิวหนังเดิม และสามารถดูดซับของเหลวได้ในปริมาณมาก [58] อย่างไรก็ตามคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานยังคงมีข้อเสียในเรื่องของความแข็งและเปราะ ทำให้ไม่เหมาะสมสำหรับทำเป็นวัสดุปิดแผลโดยตรง จึงมีแนวคิดในการดัดแปรข้อเสียของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน โดยจากการศึกษาของ Akita พบว่าพอลิยูรีเทนสามารถใช้เป็นวัสดุปิดแผลได้เป็นอย่างดี [59] โดยเมื่อทำการปิดแผ่นฟิล์มพอลิยูรีเทนไว้บนบาดแผลของสัตว์ทดลอง พบว่าเมื่อเวลาผ่านไปเพียงหนึ่งอาทิตย์ ขนาดของบาดแผลบนตัวสัตว์ทดลองลดลง ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น สามารถป้องกันบาดแผลจากเชื้อโรคต่างๆ มีความอ่อนนุ่มและสามารถดูดซับของเหลวจากร่างกายได้ดี อีกทั้งในปี 2003 Silva ได้ทำการศึกษาการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีของไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทนได้สำเร็จ [49] ซึ่งเป็นแนวทางในการศึกษาการดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินงานวิจัย

#### อุปกรณ์และสารเคมี (Equipments and chemicals)

##### 1. อุปกรณ์ (Equipments)

- 1.1 ขวดก้นกลม (Round-bottom flask) ขนาด 100, 250 และ 500 ml
- 1.2 ขวดก้นกลม 2 คอ (2-neck Round bottom flask) ขนาด 100 และ 250 ml
- 1.3 ขวดก้นกลม 3 คอ (3-neck Round bottom flask) ขนาด 100 และ 250 ml
- 1.4 บีกเกอร์ (Beaker) ขนาด 100, 250, 500 และ 1000 ml
- 1.5 ขวดรูปชมพู่ (Erlenmeyer flask) ขนาด 125 และ 250 ml
- 1.6 กระบอกตวง (Cylinder) ขนาด 10, 50, 100 และ 500 ml
- 1.7 หลอด NMR (NMR tube)
- 1.8 หลอดดูดสารแบบแก้ว ขนาด 1, 3, 5, 10 และ 20 ml
- 1.9 หลอดดูดสารพลาสติก ขนาด 1, 3, 5, 10 และ 20 ml
- 1.10 เข็มฉีดยา (Syringe)
- 1.11 กระดาษกรอง (Filter paper)
- 1.12 กรวยกรอง (Funnel)
- 1.13 กรวยแยก (Separatory funnel)
- 1.14 หลอดทดลอง (Test tube) ขนาด 2, 5 และ 10 ml
- 1.15 ขาตั้ง (Stand)
- 1.16 คีมจับ (Clamp)
- 1.17 คีมคีบ (Forcep)
- 1.18 จุกยาง (Septum)
- 1.19 พาสเจอร์ปีเปต (Pasture pipette)
- 1.20 แท่งกวนแม่เหล็ก (Magnetic bar)
- 1.21 เครื่องกวนแม่เหล็ก (Magnetic stirrer)
- 1.22 เครื่องชั่ง 2 ตำแหน่ง และ 4 ตำแหน่ง
- 1.23 เครื่องระเหยตัวทำละลายภายใต้ภาวะสุญญากาศแบบหมุน

(Rotary evaporator)

- 1.24 เครื่องปั๊มสุญญากาศสมรรถนะสูง (High vacuum pump)
- 1.25 ชุดดักจับไอสาร (Trap)
- 1.26 ตู้ดูดความชื้น (Desiccator)
- 1.27 แท่งแก้วปั่นกวนสาร (Stirring rod)
- 1.28 เครื่องปั่นกวน (Mechanical stirrer)
- 1.29 เครื่อง Differential Scanning Calorimeter (DSC)

(Perkin-Elmer Pyris-1)

- 1.30 เครื่อง Gel Permeation Chromatography (GPC) (PL-GPC 110)
- 1.31 เครื่อง FTIR Spectrophotometer (Perkin-Elmer Spectrum

รุ่น GX0 SeriesX)

- 1.32 เครื่อง Scanning Electron Microscopy (SEM) (LEO 1455 VP)
- 1.33 เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance (NMR) (Bruker 400 MHz)

## 2. ตัวทำละลาย (Solvents)

- 2.1 อะซีโตน (Acetone,  $C_2H_6O$ ) commercial grade (กลั่นก่อนใช้)
- 2.2 ไดคลอโรมีเทน (Dichloromethane,  $CH_2Cl_2$ ) commercial grade (กลั่นก่อนใช้)
- 2.3 เตตระไฮโดรฟูราน (Tetrahydrofuran, (THF)) analytical grade, Merck
- 2.4 ไอโซโพรพานอล (Isopropanol,  $C_3H_7OH$ ) commercial grade (กลั่นก่อนใช้)
- 2.5 เมทานอล (Methanol,  $CH_3OH$ ) commercial grade (กลั่นก่อนใช้)
- 2.6 Deuterated solvents for NMR (chloroform- $d$ , 99.8 atom % D,  $CDCl_3$ , Aldrich, acetic- $d_3$  acid- $d$ , 99.5 atom % D,  $CD_3COOD$ , Acros และ Deuterium oxide, 99.8 atom % D,  $D_2O$ , Acros)

## 3. ตัวทำปฏิกิริยาเคมี (Reagents)

- 3.1 1,6-เฮกเซนไดออล (1,6-Hexanediol 99 %,  $C_6H_{14}O_2$ ), Acros
- 3.2 มาโลนิกแอซิด (Malonic acid 99%,  $C_3H_4O_4$ ), Acros
- 3.3 ไดบิวทิลทินออกไซด์ (Dibutyltin oxide 98%,  $C_8H_{18}OSn$ ), Acros

3.4 เอทิลีนไกลคอล (Ethylene glycol,  $C_2H_6O_2$ ), Mallinckrodt

3.5 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไฮโซไซยานาต (1,6-Diisocyanatohexane, 99 %,  $C_8H_{12}O_2N_2$ ), Acros

3.6 โซเดียมเมตาไบซัลไฟท์ (Sodium metabisulphite) Carlo Erba reagents

3.7 พอลิเอทิลินอะไดเพต (Dihydroxy terminated poly(ethylene adipate))  
(น้ำหนักโมเลกุล 1,000 g/mol), Aldrich

3.8 โซเดียมไฮดรอกไซด์ (Sodium hydroxide, NaOH)

3.9 คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (Carboxymethylchitosan, CMC), ได้รับความ  
อนุเคราะห์จาก ดร.วนิดา จันทร์วิกุล, ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (MTEC)

3.10 โมโนคลอโรอะซิติกแอซิด (Monochloroacetic acid,  $ClCH_2COOH$ )

3.11 ก๊าซไนโตรเจน ( $N_2$ , HP 99.5%)

3.12 Magnesium sulphate anhydrous ( $MgSO_4$ ), Fluka

3.13 Calcium chloride, anhydrous powder-96% ( $CaCl_2$ ), Acros

### วิธีการทดลอง (Experimental)

การดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน จะแบ่งออกเป็นสองส่วนสำคัญ ได้แก่ ขั้นตอนการสังเคราะห์พอลิยูรีเทน และขั้นตอนการดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน ซึ่งพอลิยูรีเทนที่ใช้ในการทดลองนี้จะมีอยู่ 2 ชนิด คือ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอทิลินอะไดเพต กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไฮโซไซยานาต ส่วนพอลิยูรีเทนชนิดที่สอง (PU2) สามารถเตรียมได้จาก PHM (พอลิเอสเทอร์ซึ่งสังเคราะห์ขึ้นมาจากปฏิกิริยาระหว่างมาลินิกแอซิด กับ 1,6-เฮกเซนไดออล) ทำปฏิกิริยากับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไฮโซไซยานาต เพื่อเตรียมเป็น PU2 ซึ่งพอลิยูรีเทนทั้งสองชนิดจะควบคุมให้น้ำหนักโมเลกุลเท่ากัน และทำการยืนยันโครงสร้างทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค FTIR,  $^1H$  NMR และ GPC จากนั้นจึงนำพอลิยูรีเทนไปดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานโดยใช้สารเฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-อะมิโนคาร์บอกซีลไฟเนตเป็นสารเชื่อมต่าข่ายพอลิเมอร์ โดยในการทดลองจะแบ่งเป็นคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (CMC-PU1) และคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (CMC-PU2) ทำการทดสอบเปอร์เซ็นต์ต่าข่ายพอลิเมอร์ สมบัติการบวมน้ำ

ลักษณะพื้นผิว และความยืดหยุ่นของแผ่นคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทนเปรียบเทียบกับแผ่นคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน

### 1. การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์ (Synthesis of polyester)

พอลิเอสเทอร์สามารถเตรียมจากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันระหว่างไดแอซิดและไดออล ซึ่งงานวิจัยนี้เลือกใช้พอลิเอสเทอร์ที่เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง มาโลนิคแอซิด (Malonic acid) กับ 1,6-เฮกเซนไดออล (1,6-Hexanediol) (เรียกพอลิเอสเทอร์ชนิดนี้ว่า PHM) เนื่องจากสารทั้งสองชนิดมีลักษณะโครงสร้างที่มีหมู่ฟังก์ชันที่ปลายทั้งสองข้าง (Difunctional group) ทำให้พอลิเอสเทอร์ที่สังเคราะห์ขึ้นมานั้นมีลักษณะโครงสร้างเป็นแบบเส้นตรง (Linear structure) ซึ่งสามารถละลายได้ในสารละลายอินทรีย์ ทำให้ง่ายสำหรับการเตรียมเพื่อนำไปใช้ในขั้นตอนต่อไป โดยพอลิเอสเทอร์สามารถควบคุมหมู่ปลายให้เป็นหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ด้วยการใส่ 1,6-เฮกเซนไดออล ในปริมาณที่มากเกินไป นอกจากนี้สามารถควบคุมน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเทอร์โดยใช้สมการของแคโรเธอร์ (Carother's equation) [53]

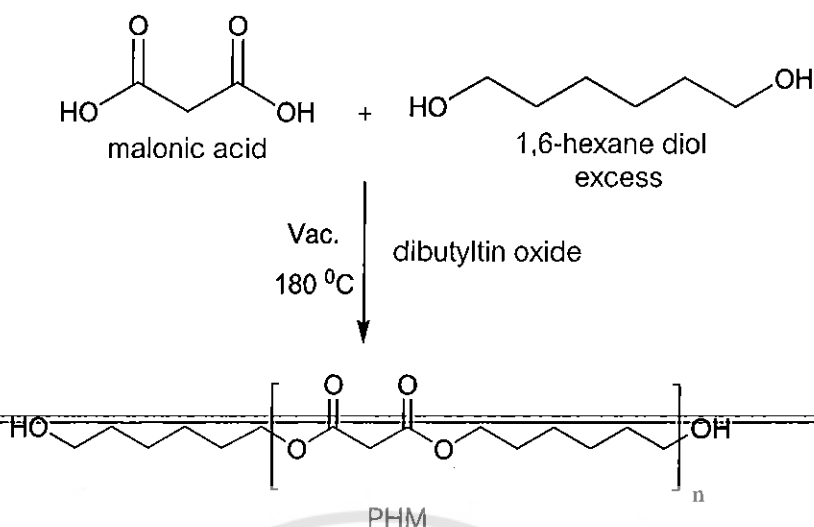
$$\bar{X}_n = (1 + r) / (1 - r)$$

$\bar{X}_n$  คือ จำนวนของ Repeating units ที่ต้องการในสายโซ่พอลิเอสเทอร์

$r$  คือ อัตราส่วนโดยโมล ระหว่างมาโลนิค แอซิด และ 1,6-เฮกเซนไดออล

จากสมการหากต้องการพอลิเอสเทอร์น้ำหนักโมเลกุล 10,000 g/mol จะต้องใช้มาโลนิคแอซิด (15 g, 0.1441 mol) กับ 1,6-เฮกเซนไดออล (17.68 g, 0.1496 mol) (วิธีการคำนวณแสดงอยู่ในภาคผนวก ก) โดยขั้นตอนในการทำปฏิกิริยานั้นจะเติมมาโลนิค แอซิด กับ 1,6-เฮกเซนไดออลลงไปทำปฏิกิริยา โดยให้ไดบิวทิลทินออกไซด์ (Dibutyltinoxide) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 180 °C ภายใต้สภาวะลดความดัน เป็นเวลา 24 ชั่วโมง (ภาพ 16) เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาทำการสกัดส่วนที่ไม่ทำปฏิกิริยาออก โดยเติมสารละลายไดคลอโรมีเทนเย็นลงไปแล้วทำการกรองด้วยกระดาษกรอง เนื่องจาก 1,6-เฮกเซนไดออลที่เหลือจากปฏิกิริยาไม่ละลายในไดคลอโรมีเทนเย็น ส่วนของสารที่ไม่เกิดปฏิกิริยาจึงถูกกรองออกไป จากนั้นกำจัดตัวทำละลายออกด้วยเครื่องระเหยด้วยการลดความดันแบบหมุน และเครื่องลดความดันกำลังสูง (High vacuum pump) ตามลำดับ





ภาพ 16 การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์ระหว่างมาลินิก แอซิด และ 1,6-เฮกเซนไดออล (PHM)

## 2. การสังเคราะห์พอลิยูรีเทน (Synthesis of polyurethane)

พอลิยูรีเทนสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิออลกับสารไดไอโซไซยาเนต

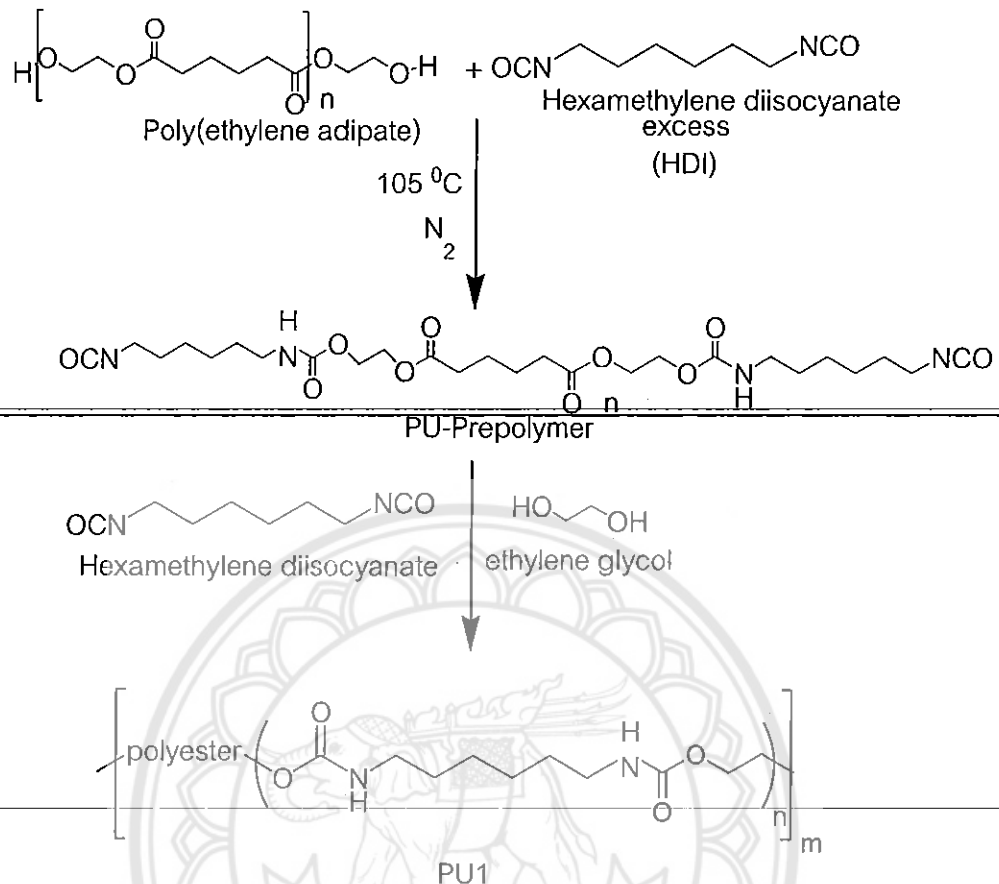
โดยในงานวิจัยนี้เลือกใช้พอลิเอสเทอร์ 2 ชนิดเป็นสารพอลิออล

1. พอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA)
2. PHM (พอลิเอสเทอร์ที่เตรียมได้จากขั้นตอน 2.1)

ซึ่งพอลิเอสเทอร์ทั้งสองชนิดจะควบคุมให้มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1,000 g/mol ซึ่งในการทำปฏิกิริยาจะเตรียมให้มีปริมาณไดไอโซไซยาเนตมากเกินไป เพื่อควบคุมให้หมู่ปลายของพอลิยูรีเทนเป็นหมู่ไอโซไซยาเนต และสามารถทำปฏิกิริยากับส่วนขยายสายโซ่ (chain extender) โดยการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดได้แก่

### 2.1 การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1)

PU1 เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA) (น้ำหนักโมเลกุล 1,000 g/mol) (5 g, 0.005 mol) กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (HDI) (2.1 g, 0.0125 mol) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 105 °C ภายใต้สภาวะบรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเติมเอริซีนไกลคอล (EG) (0.15 g, 0.0025 mol) ซึ่งเป็นส่วนขยายสายโซ่ลงไปทำปฏิกิริยาต่อเป็นเวลา 2 ชั่วโมง (ภาพ 17) ทิ้งให้เย็นภายใต้สภาวะบรรยากาศไนโตรเจน



ภาพ 17 การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1)

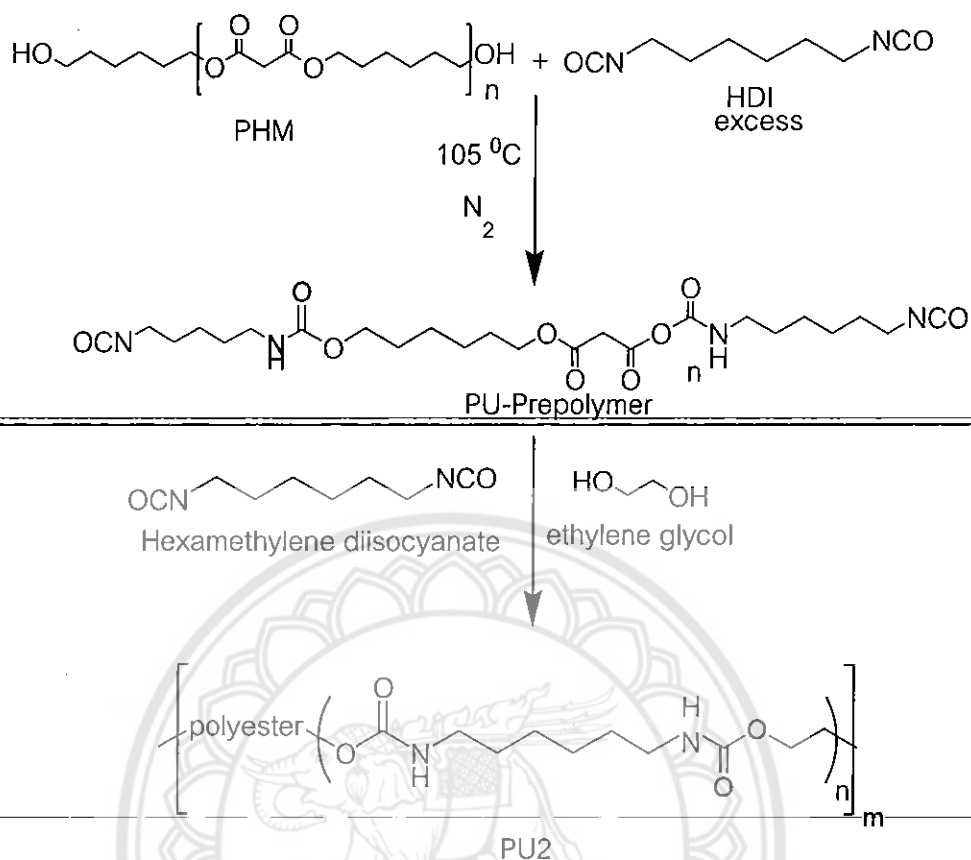
จากนั้นทำการศึกษาอัตราส่วนในการเตรียมพอลิยูรีเทนต่อผลของน้ำหนักโมเลกุล โดยควบคุมอัตราส่วนโดยโมลระหว่างพอลิเอทิลีนอะดีเปต 1,6-เฮกซะเมทิลีนไดไฮดรอกซีเฮกซานไดออล และเอทิลีนไกลคอล ให้มีอัตราส่วนโดยโมลที่ใช้ในการเตรียมแตกต่างกัน 3 อัตราส่วนดังแสดงในตารางที่ 1 โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลของพอลิยูรีเทนทั้งสามอัตราส่วนด้วยเทคนิค GPC

ตาราง 1 การศึกษาอัตราส่วนโดยโมลต่อผลของน้ำหนักโมเลกุลในการสังเคราะห์พอลิยูรีเทน

อัตราส่วนโดยโมล (Molar ratio)	PU1A	PU1B	PU1C
พอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA)	1	1.5	1
1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (HDI)	2.5	2.5	2.5
เอทิลินไกลคอล (EG)	0.5	0.5	1

## 2.2 การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2)

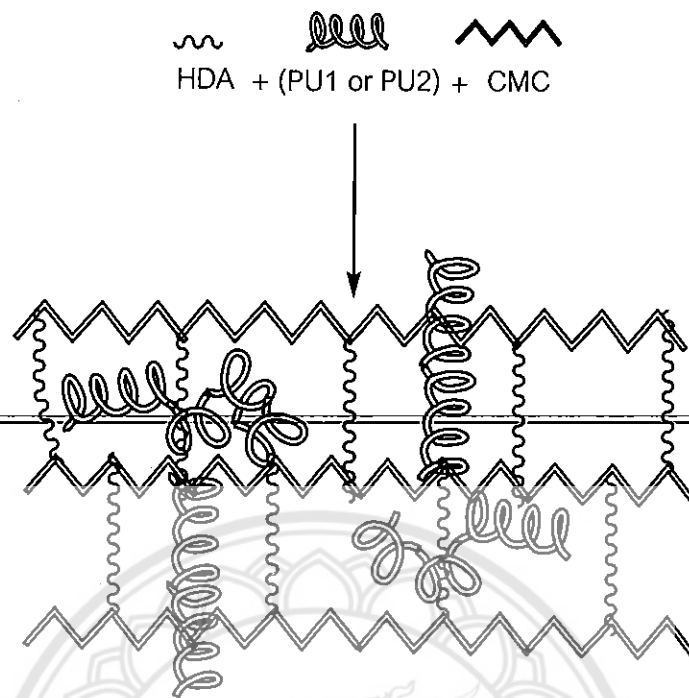
PU2 เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง PHM (เตรียมได้ในขั้นตอน 2.1) (5 g, 0.005 mol) กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (2.1 g, 0.0125 mol) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 105 °C ภายใต้สภาวะบรรยากาศไนโตรเจน เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเติมเอทิลินไกลคอล (0.15 g, 0.0025 mol) ซึ่งเป็นส่วนขยายสายโซ่ลงไปทำปฏิกิริยากับสารไอโซไซยาเนตที่เหลือจากปฏิกิริยา ทำปฏิกิริยาต่อไปเป็นเวลา 2 ชั่วโมง (ภาพ 18) ทิ้งให้เย็นภายใต้สภาวะบรรยากาศไนโตรเจน



ภาพ 18 การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2)

### 3. การดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน

กระบวนการดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC) ด้วยพอลิยูรีเทนเป็นการเตรียมตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC, HDA และ (PU1 หรือ PU2) (ภาพ 19) โดยการปั่นกววน CMC (5 g) ในน้ำกลั่น (100 ml) เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเตรียมพอลิยูรีเทนที่มีอัตราส่วนดังตาราง 2 ในสารละลาย THF (100 ml) และละลายสารเฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-อะมิโนคาร์บอกซีซัลโฟเนต (HDA) (0.5 g) ในน้ำกลั่น (10 ml) จากนั้นนำสารทั้งหมดมาผสมให้เข้ากันด้วยเครื่องปั่นกววนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง เทสารละลายลงในแม่พิมพ์กระดาษขนาด 10 ตร.ซม. และระเหยตัวทำละลายช้าๆ ในตู้อบที่อุณหภูมิ 40 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อเตรียมเป็นแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ที่แห้งสนิท จากนั้นทำการศึกษาเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ เปอร์เซ็นต์การบวม น้ำลักษณะสัณฐานวิทยา สมบัติเชิงกล และความเป็นพิษต่อร่างกายของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 เปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร

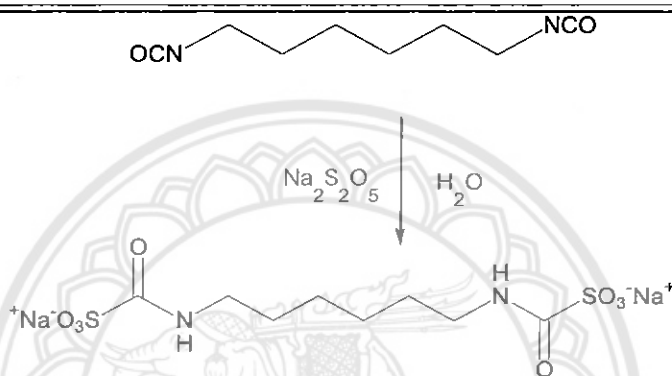


ภาพ 19 ตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC, HDA และ (PU1 หรือ PU2)

ตาราง 2 อัตราส่วนในการเตรียมแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2

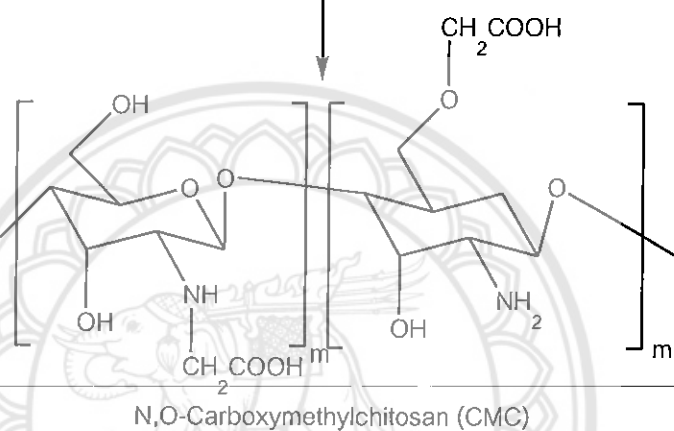
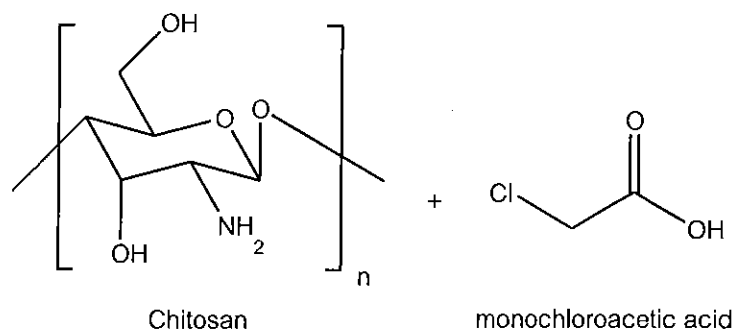
wt% ของ PU ใน CMC	CMC-PU1		CMC-PU2	
	CMC (g)	PU1 (g)	CMC (g)	PU2 (g)
10	5.0	0.5	5.0	0.5
20	5.0	1.0	5.0	1.0
30	5.0	1.5	5.0	1.5
40	5.0	2.0	5.0	2.0
50	5.0	2.5	5.0	2.5
60	5.0	3.0	5.0	3.0

สาร hexamethylene-1,6-di-(aminocarboxysulfonate) (HDA) ที่ใช้เป็นสารเชื่อมต่ายพอลิเมอร์นั้นสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง 1,6-ไดไอโซไซยานาโตเฮกเซน (HDI) (20 g, 0.12 mol) กับโซเดียมเมตาไบซัลเฟต (25 g, 0.13 mol) ในน้ำกลั่น (50 ml) (ภาพ 20) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาทำการตกตะกอน HDA ในสารละลายอะซิโตน แล้วล้างตะกอนด้วยน้ำกลั่น จากนั้นทำการตกตะกอนในสารละลายอะซิโตนอีกครั้งหนึ่ง และทำให้แห้งที่อุณหภูมิห้อง



ภาพ 20 การสังเคราะห์ hexamethylene-1,6-di-(aminocarboxysulfonate) (HDA) [9]

คาร์บอกซีเมทิลโคไโตซาน (Carboxymethylchitosan, CMC) (ภาพ 21) เตรียมโดยใช้โคไโตซาน (40 g) ที่มีขนาดประมาณ 0.2 mm แคลงในไอโซโพรพานอล (200 ml) จากนั้นค่อยๆเติมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ (40.32 g ในน้ำ 100.8 ml) โดยแบ่งใส่ 6 ครั้งทุกๆ 5 นาที ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 75 นาที แล้วจึงเติมสารละลายโมโนคลอโรอะซิติกแอซิด (48 g ในน้ำ 100 ml) แบ่งใส่ 6 ครั้งทุกๆ 10 นาที ทำปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ต่อจากนั้นทำการปรับ pH ของสารละลายด้วยกรดไฮโดรคลอริก (6 N) ให้เป็นกลาง (pH = 7) จากนั้นตกตะกอน CMC ด้วยเมทานอล (500 ml) และล้างตะกอนด้วยสารละลายผสม เมทานอล: น้ำ (70:30 และ 80:20 ตามลำดับ) เพื่อล้างเกลือออก ทำให้แห้งที่อุณหภูมิ 40 °C ซึ่งในการเตรียม CMC ได้รับความอนุเคราะห์จาก ดร.วนิดา จันทรวีภูล จากศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (MTEC)



ภาพ 21 การสังเคราะห์คาร์บอกซีเมทิลโคไโตซาน (CMC)

### การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Characterization) และการทดสอบสมบัติต่างๆ

#### 1. การพิสูจน์เอกลักษณ์ (Characterization)

##### 1.1 การวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของพอลิเมอร์สามารถทำได้ด้วยเทคนิค

$^1\text{H NMR}$  (Bruker 400 MHz) โดยใช้  $\text{CDCl}_3$  หรือ  $\text{D}_2\text{O}$  เป็นตัวทำละลาย ประกอบกับการวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR (Perkin-Elmer Spectrum รุ่น GX0 Series X) โดยเตรียมตัวอย่างเป็นแบบแผ่นบางบนแผ่นโพแทสเซียมคลอไรด์ เพื่อยืนยันการเกิดปฏิกิริยาโดยการวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างสารตั้งต้นและสารผลิตภัณฑ์

##### 1.2 ตรวจสอบน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเตอร์ และพอลิยูรีเทน (PU1 และ PU2)

ด้วยเทคนิค GPC โดยใช้คอลัมน์แบบผสมชนิด B2 มีขนาดรูพรุน  $10 \mu\text{m}$  (PLgel  $10 \mu\text{m}$ ) และตัวตรวจวัด (detector) แบบ reflective index ตัวทำละลายที่ใช้คือ THF ใช้อัตราการไหล (flow rate)  $1 \text{ ml/min}$  ที่อุณหภูมิ  $30^\circ\text{C}$

1.3 ตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงค่า  $T_g$  ของพอลิเอสเตอร์ พอลิยูรีเทน (PU1 และ PU2) และคาร์บอกซีเมทิลโคไคโตซานที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน (CMC-PU1 และ CMC-PU2) ด้วยเทคนิค DSC (Perkin-Elmer Pyris-1) (ซึ่งใช้ rate of scan 10 °C / min)

## 2. เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ (Percent crosslinking)

การศึกษาการเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ทำได้โดยการแช่แผ่นตัวอย่างที่มีขนาดประมาณ 2x2 ตร.ซม. ในน้ำกลั่นที่มีปริมาณมากเกินพอ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 7 วัน เพื่อละลายส่วนที่ไม่เกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ออกไป จากนั้นทำการกรองส่วนที่ไม่ละลายด้วยกระดาษกรอง ล้างแผ่นตัวอย่างด้วยสารละลายอะซิโตน ทำการอบแผ่นตัวอย่างให้แห้งที่ 60 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทำการชั่งน้ำหนักของแผ่นตัวอย่างและคำนวณหาเปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ดังสมการ

$$\text{เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ (\%)} = [(W_0) / W_d] \times 100$$

เมื่อ  $W_0$  คือ น้ำหนักแห้งของแผ่นตัวอย่างก่อนการแช่ในสารละลายและ  $W_d$  คือน้ำหนักแห้งของแผ่นตัวอย่างหลังจากแช่ในสารละลาย ซึ่งแต่ละตัวอย่างจะมีการทดลองซ้ำสามครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## 3. การทดสอบสมบัติการบวมน้ำ (Equilibrium water content)

การศึกษาสมบัติการบวมน้ำของแผ่นตัวอย่างสามารถแบ่งได้เป็นสองขั้นตอนดังนี้

3.1 การบวมน้ำของแผ่นตัวอย่างครั้งที่ 1 (%EWC-1) เป็นการวิเคราะห์สมบัติการบวมน้ำของแผ่นตัวอย่างที่มีลักษณะเป็นแผ่นไฮโดรเจล (ไม่ผ่านการทำให้แห้ง) โดยการตัดแผ่นไฮโดรเจลให้มีขนาดประมาณ 4x4 ตร.ซม. แล้วจึงแช่ลงในน้ำกลั่นที่มากเกินพอ ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นทำการกรองและซับน้ำกลั่นที่เกาะบนแผ่นไฮโดรเจลด้วยกระดาษกรอง แล้วจึงทำการชั่งและบันทึกน้ำหนักของแผ่นไฮโดรเจลที่บวมน้ำเต็มที่ ( $W_{s1}$ ) ด้วยเครื่องชั่ง 4 ตำแหน่ง จากนั้นทำการอบแผ่นตัวอย่างให้แห้งที่อุณหภูมิ 40 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ทำการชั่งน้ำหนักแห้งของแผ่นตัวอย่าง ( $W_d$ ) และคำนวณค่าการบวมน้ำจากสมการ

$$\% \text{ EWC-1} = [(W_{s1} - W_d) / W_d] \times 100$$



3.2 การบวมน้ำของแผ่นตัวอย่างครั้งที่ 2 (%EWC-2) เป็นการทดสอบต่อเนื่องและใช้ตัวอย่างเดียวกันกับ %EWC-1 โดยเมื่อทำการซั่งแผ่นตัวอย่างที่แห้ง ( $W_d$ ) แล้วบันทึกน้ำหนักที่ซั่งได้ นำแผ่นตัวอย่างดังกล่าวแชลงในน้ำกลั่นอีกครั้งหนึ่ง ( $W_{s2}$ ) เป็นเวลา 48 ชั่วโมง แล้วทำการบันทึกน้ำหนักแผ่นตัวอย่างที่บวมน้ำเต็มที่ ด้วยเครื่องซั่ง 4 ตำแหน่ง นำข้อมูลทั้งหมดมาคำนวณหา %EWC-2 จากสมการ

$$\% \text{ EWC-2} = \frac{[W_{s2} - W_d]}{W_d} \times 100$$

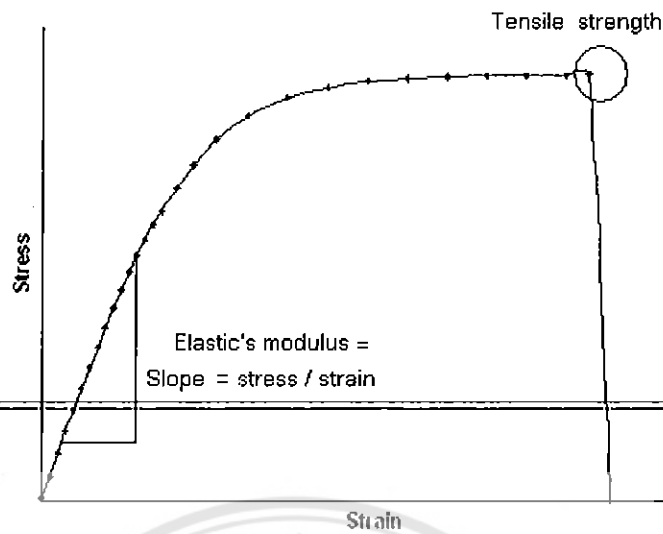
แต่ละตัวอย่างจะมีการทดลองซ้ำสามครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน

#### 4. การตรวจสอบลักษณะสัณฐานวิทยาของแผ่นตัวอย่างด้วยเทคนิค SEM

การตรวจสอบลักษณะสัณฐานวิทยาของแผ่นตัวอย่างเป็นการตรวจสอบลักษณะพื้นผิวของตัวอย่างในระดับไมครอน โดยก่อนการวิเคราะห์ต้องอบแผ่นตัวอย่างให้แห้งที่อุณหภูมิ  $60^\circ\text{C}$  และลดความดันด้วยเครื่องลดความดันกำลังสูงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นติดตัวอย่างลงบนตัวยึดอัลลูมิเนียม (aluminum stub) แล้วจึงทำการทดสอบด้วยเครื่อง SEM (Scanning Electron Microscopy) (LEO 1455 VP) โดยใช้กำลังไฟฟ้า 20 kV ทำการถ่ายภาพบริเวณพื้นผิวและภาพตัดขวางของแผ่นตัวอย่าง ด้วยกำลังขยาย 100 และ 1,000 เท่า

#### 5. การทดสอบสมบัติเชิงกล (Mechanical properties) [61]

การทดสอบสมบัติเชิงกลของแผ่นตัวอย่างสามารถแบ่งออกได้เป็น การทดสอบค่าความต้านทานแรงดึง (Tensile strength) การทดสอบเปอร์เซ็นต์การยืดออก (Elongation) การทดสอบค่าความสามารถคงรูป (Tensile 's modulus) และการทดสอบค่าความเหนียว (Toughness) โดยแผ่นตัวอย่างจะทำการวิเคราะห์ด้วยเครื่อง Universal Testing Machine (Instron Model 55R4502) ก่อนการวิเคราะห์ต้องทำการตัดแผ่นตัวอย่างเป็นรูปสี่เหลี่ยมผืนผ้าให้มีขนาดประมาณ  $1 \times 10$  ตร.ซม. (ASTM D882) ความยาวเริ่มต้นของตัวอย่างที่ใช้ทดสอบ (gage length) คือ 1.0 ซม. และความเร็วในการดึง 10 มม./นาที



ภาพ 22 การทดสอบสมบัติเชิงกล

ค่าความต้านทานแรงดึง (Tensile strength) เกิดขึ้นเมื่อมีแรงดึงมากกระทำตั้งฉากกับพื้นที่ภาคตัดขวาง โดยพยายามจะแยกเนื้อตัวอย่างให้ขาดออกจากกัน สามารถคำนวณได้จากกำลังที่ใช้ ณ จุดที่แผ่นตัวอย่างแตกหัก (ภาพ 22) ดังสมการ

$$\text{ค่าความต้านทานแรงดึง (MPa/mm}^2\text{)} = \frac{\text{กำลัง ณ จุดแตกหัก (Breaking force) (MPa)}}{\text{พื้นที่หน้าตัดของตัวอย่างทดสอบ (mm}^2\text{)}}$$

เปอร์เซ็นต์การยืดออก (Elongation) เป็นการวัดความยืดหยุ่น โดยการวัดความยาวของตัวอย่างที่เพิ่มขึ้นจนกระทั่งแผ่นตัวอย่างขาดออกจากกัน ดังสมการ

$$\text{เปอร์เซ็นต์การยืดออก (\%)} = \frac{\text{ความยาวที่เพิ่มขึ้น ณ จุดแตกหัก (mm) x 100}{\text{ความยาวเริ่มต้น (mm)}}$$

ค่าความสามารถคงรูป (Tensile 's modulus) เป็นค่าแสดงความสามารถในการทนแรงดึง จนกระทั่งอัตราส่วนระหว่าง stress และ strain มีค่าคงที่ (ภาพ 22)

ค่าความสามารถคงรูป (MPa) = ความชันของกราฟ stress-strain (MPa)

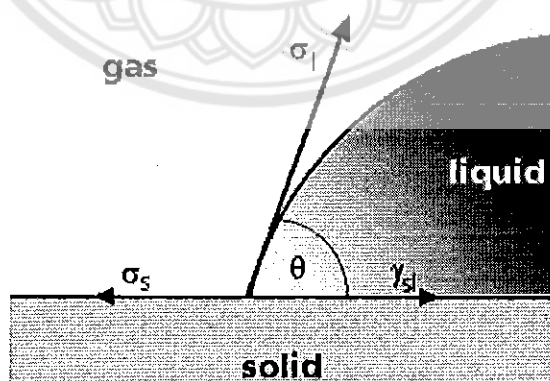
ค่าความเหนียว (Toughness) เป็นค่าพลังงานทั้งหมดที่ใช้ในการดึงแผ่นตัวอย่างให้ขาดออกจากกัน

ค่าความเหนียว (MPa) = ผลรวมของพื้นที่ใต้กราฟ stress-strain (MPa)

แต่ละตัวอย่างจะมีการทดสอบซ้ำ 5 ตัวอย่างเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

#### 6. การวัดค่ามุมสัมผัสของน้ำ (Water contact angle)

การวัดค่ามุมสัมผัสของน้ำเป็นการวิเคราะห์ลักษณะพื้นผิวของตัวอย่างโดยการหยดน้ำลงบนพื้นผิวของตัวอย่างและวัดมุมสัมผัส ( $\theta$ ) ของตัวอย่างกับหยดน้ำ (ภาพ 23) ด้วยเครื่องวัดมุมสัมผัส ณ อุณหภูมิห้อง ซึ่งตัวอย่างที่จะนำมาวิเคราะห์ต้องทำให้ปราศจากความชื้น โดยแต่ละตัวอย่างทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน



ภาพ 23 การวัดค่ามุมสัมผัสของน้ำ

## 7. การทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxicity Test)

การทดสอบสมบัติความเป็นพิษของแผ่นตัวอย่าง (ใช้เทคนิค direct contact test) โดยตัดตัวอย่างให้มีขนาดประมาณ  $1 \times 1$  ตร.ซม. นำไปฆ่าเชื้อด้วย ethylene oxide gas จากนั้นวางตัวอย่างลงบนจานเพาะเลี้ยงที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3.5 ซม. ยึดตัวอย่างติดกับจานเพาะเลี้ยงด้วย non-toxic dental wax เพาะเลี้ยงเซลล์ L929 (mouse fibroblasts) ลงในจานเพาะเลี้ยงที่มีตัวอย่างโดยมีความหนาแน่น  $6 \times 10^4$  เซลล์ต่ออมล.ของสารละลายอาหาร ปริมาณ 2 มล. หลังจากนั้นนำไปเพาะเลี้ยงเป็นเวลา 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นเซลล์ที่สัมผัสสารตัวอย่างแต่ละชนิดจะถูกนำมาย้อมสีด้วย 0.01% neutral red ที่ละลายใน phosphate buffer saline และนำมาตรวจสอบรูปร่างลักษณะของเซลล์และการติดสีด้วยกล้อง phase contrast light microscopy โดยการทดสอบนี้จะใช้ high-density polyethylene (HDPE) เป็น non-toxic control (negative control) และ natural rubber containing carbon black เป็น toxic control (positive control)

## 8. การทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility)

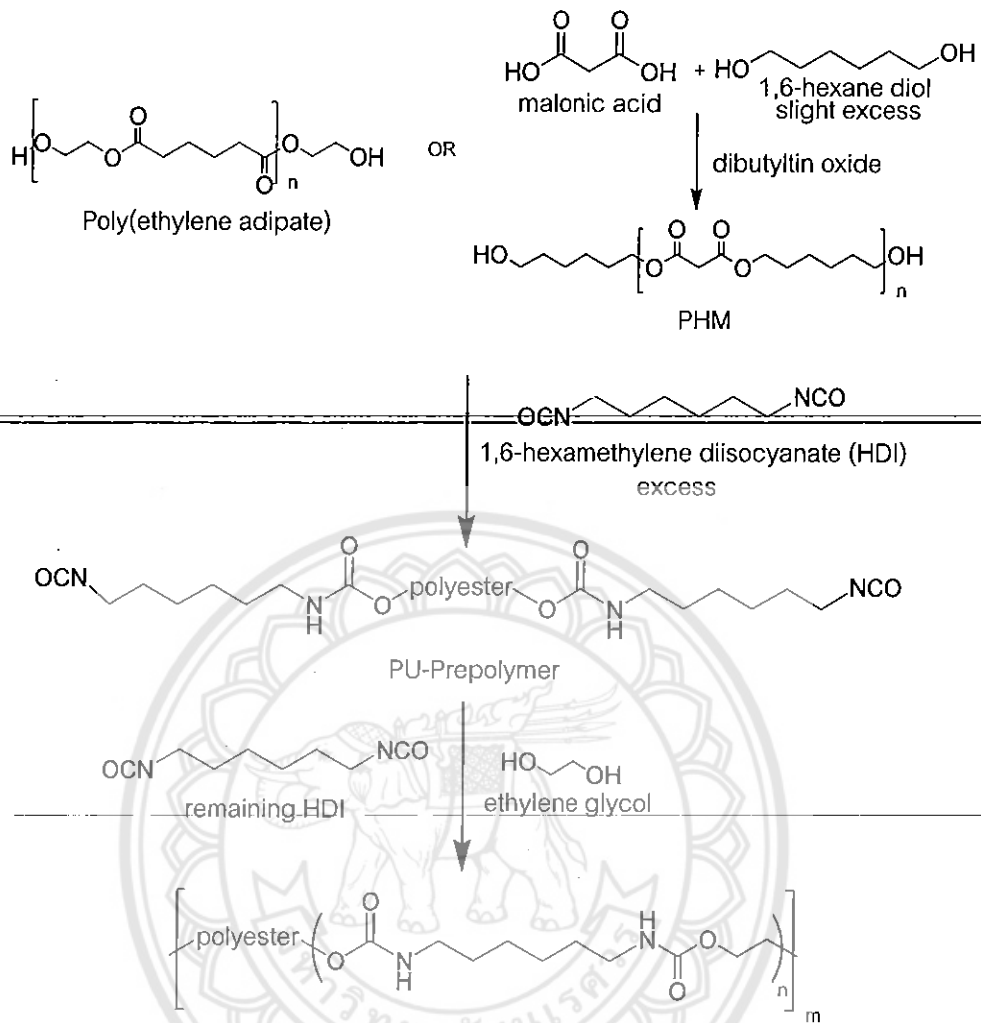
วัสดุที่นำมาทดสอบสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ คือ ตัวอย่างที่ผ่านการทดสอบความเป็นพิษแล้วพบว่าไม่มีความเป็นพิษ โดยทำการเตรียมตัวอย่างเป็นชิ้นสี่เหลี่ยมขนาดประมาณ  $1 \times 1$  cm<sup>2</sup> และนำไปฆ่าเชื้อด้วย ethylene oxide gas หลังจากนั้นจึงนำตัวอย่างดังกล่าวไปทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพของวัสดุต่อเซลล์ โดยทำการเลี้ยงเซลล์ L929 (mouse fibroblasts) บนพื้นผิวตัวอย่างทั้งสองด้าน จำนวน  $1 \times 10^6$  เซลล์ต่อตัวอย่าง ในอาหารเลี้ยงเซลล์ 2 มิลลิลิตร เป็นเวลา 7 และ 14 วัน โดยจะทำการเปลี่ยนอาหารเลี้ยงเซลล์ทุกๆ 3 วัน เมื่อครบเวลาที่กำหนดทำการเก็บตัวอย่างดังกล่าวเพื่อไปเตรียมสำหรับการศึกษาการเจริญ และการยึดเกาะของเซลล์ด้วย scanning electron microscopy

## บทที่ 4

### ผลการทดลองและการอภิปรายผล

การเตรียมคาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC) ที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน แบ่งการทดลองออกเป็น 3 ขั้นตอนดังนี้

1. การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์ (PHM) ด้วยปฏิกิริยาระหว่างมาไลนิก แอซิด และ 1,6-เฮกเซนไดออล จากนั้นทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR}$  และ FTIR
2. การเตรียมพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) ซึ่งเป็นพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA) เป็นส่วนอ่อนนุ่ม และการเตรียมพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) ซึ่งเป็นพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเทอร์ (PHM) เป็นส่วนอ่อนนุ่ม (ภาพ 24) จากนั้นทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีของพอลิยูรีเทนทั้งสองชนิด (PU1 และ PU2) โดยใช้เทคนิคต่างๆ ได้แก่  $^1\text{H NMR}$ , FTIR, GPC และ DSC
3. การดัดแปรสมบัติของคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 หรือ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (CMC-PU1 และ CMC-PU2) และทดสอบสมบัติต่างๆ เช่น สมบัติการบวมน้ำ เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ การตรวจสอบลักษณะพื้นผิวด้วยเทคนิค SEM การทดสอบสมบัติพื้นผิวโดยการวัดค่า water contact angle การทดสอบความเป็นพิษต่อร่างกายมนุษย์ และการทดสอบความยืดหยุ่น เปรียบเทียบสมบัติดังกล่าวกับคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานที่ไม่ผ่านการดัดแปร



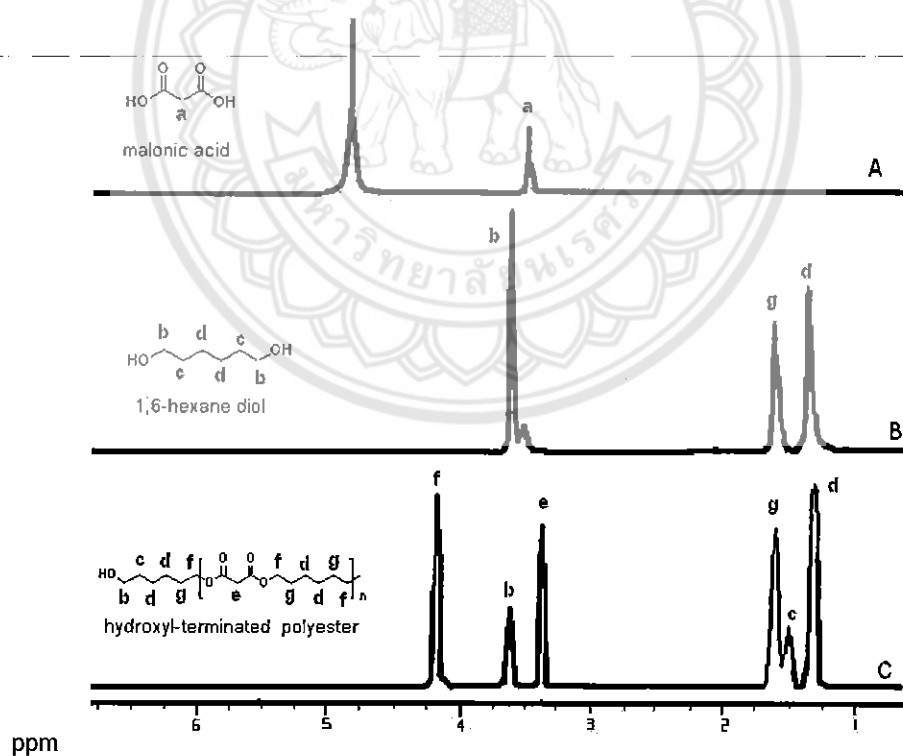
ภาพ 24 แสดงการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 และ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU1 และ PU2)

### การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์

การสังเคราะห์พอลิเอสเทอร์ที่มีหมู่ปลายเป็นไฮดรอกซิล มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้เป็นส่วนอ่อนนุ่ม (Soft segment) ในการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนเพื่อใช้ตัดแปรคาร์บอกซีเมทิลโคโตนานให้มีสมบัติเหมาะสมสำหรับการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุปิดแผล ทั้งนี้คาร์บอกซีเมทิลโคโตนานมีสมบัติการบวมน้ำได้ดี และไม่มีความเป็นพิษต่อร่างกาย แต่มีข้อเสีย คือ เมื่ออยู่ในสภาวะแห้งจะมีความแข็งและเปราะ ดังนั้นหากสามารถเพิ่มสมบัติความอ่อนนุ่มของพอลิยูรีเทนเข้าไปในแผ่นคาร์บอกซีเมทิลโคโตนานจะทำให้มีสมบัติที่เหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผลมากขึ้น

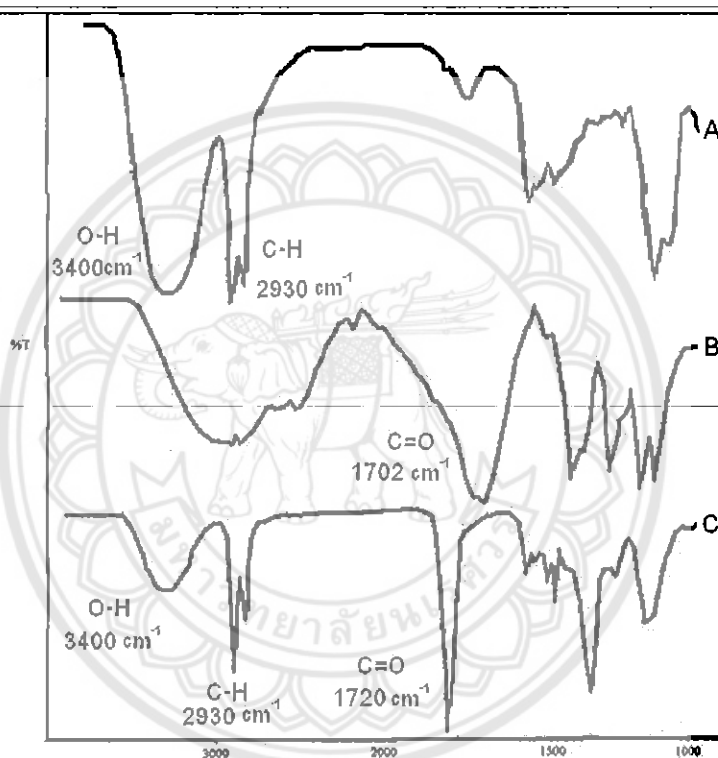
### 1. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของ PHM

PHM สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันระหว่าง มาโลนิคแอซิด และ 1,6-เฮกเซนไดออล โดยใช้ไดโบวทิลทินออกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งสามารถวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของ PHM ด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  ดังแสดงในภาพ 25 พบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับพันธะเอสเทอร์สองหมู่ ( $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ) ที่ตำแหน่ง e ที่ 3.3 ppm (ภาพ C) ซึ่งสัญญาณดังกล่าวได้เปลี่ยนแปลงมาจากสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ระหว่างหมู่คาร์บอกซิลิกของมาโลนิคแอซิด ( $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ) ที่ตำแหน่ง a ที่ 3.4 ppm (ภาพ A) อีกทั้งยังพบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับพันธะเอสเทอร์ ( $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ที่ตำแหน่ง f และตำแหน่ง g ที่ 4.1 และ 1.4 ppm ตามลำดับ (ภาพ C) ซึ่งสัญญาณดังกล่าวไม่ปรากฏในสเปกตรัมของสารตั้งต้น (ภาพ A และ B) นอกจากนี้สามารถยืนยันหมู่ปลายของพอลิเอสเทอร์ได้จากสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่ติดกับหมู่ไฮดรอกซิลที่ปลายสายโซ่ ( $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ที่ตำแหน่ง b ที่ 3.5 ppm



ภาพ 25  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของมาโลนิคแอซิด (A), 1,6-เฮกเซนไดออล (B) และพอลิเอสเทอร์ (PHM) (C)

จากการวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR ดังแสดงในภาพ 26 จะสังเกตเห็นพีค C=O stretching ของหมู่คาร์บอกซิลิก ที่  $1702\text{ cm}^{-1}$  ของมาโลนิกแอซิด (ภาพ B) เกิดการเปลี่ยนแปลงเมื่อทำการสังเคราะห์เป็น PHM โดยตำแหน่งพีค C=O stretching ของพันธะเอสเทอร์จะเปลี่ยนแปลงมาอยู่ที่  $1720\text{ cm}^{-1}$  (ภาพ C) อีกทั้งในสเปกตรัมของ PHM ยังพบพีคของ O-H stretching ที่  $3400\text{ cm}^{-1}$  (ภาพ C) จึงเป็นการยืนยันหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายโซ่ของ PHM เป็นหมู่ไฮดรอกซิล



ภาพ 26 FTIR สเปกตรัมของ 1,6-เฮกเซนไดออล (A), มาโลนิกแอซิด (B) และพอลิเอสเทอร์ (PHM) (C)

## 2. การวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุลของ PHM

น้ำหนักโมเลกุลของ PHM ทำการวิเคราะห์จากสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  ดังภาพ 25 โดยการคำนวณค่า integration ratio ระหว่างสัญญาณเมทิลีนโปรตอนที่อยู่ติดกับพันธะเอสเทอร์ ที่ตำแหน่ง f และสัญญาณเมทิลีนโปรตอนที่อยู่ติดกับหมู่ปลายของพอลิเอสเทอร์ ที่ตำแหน่ง b โดยจากการคำนวณด้วยสเปกตรัม  $^1\text{H-NMR}$  (ภาคผนวก ข) พบว่า PHM มีน้ำหนักโมเลกุล  $900\text{ g/mol}$  ซึ่งใกล้เคียงกับผลการวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค GPC โดย PHM มีน้ำหนักโมเลกุล



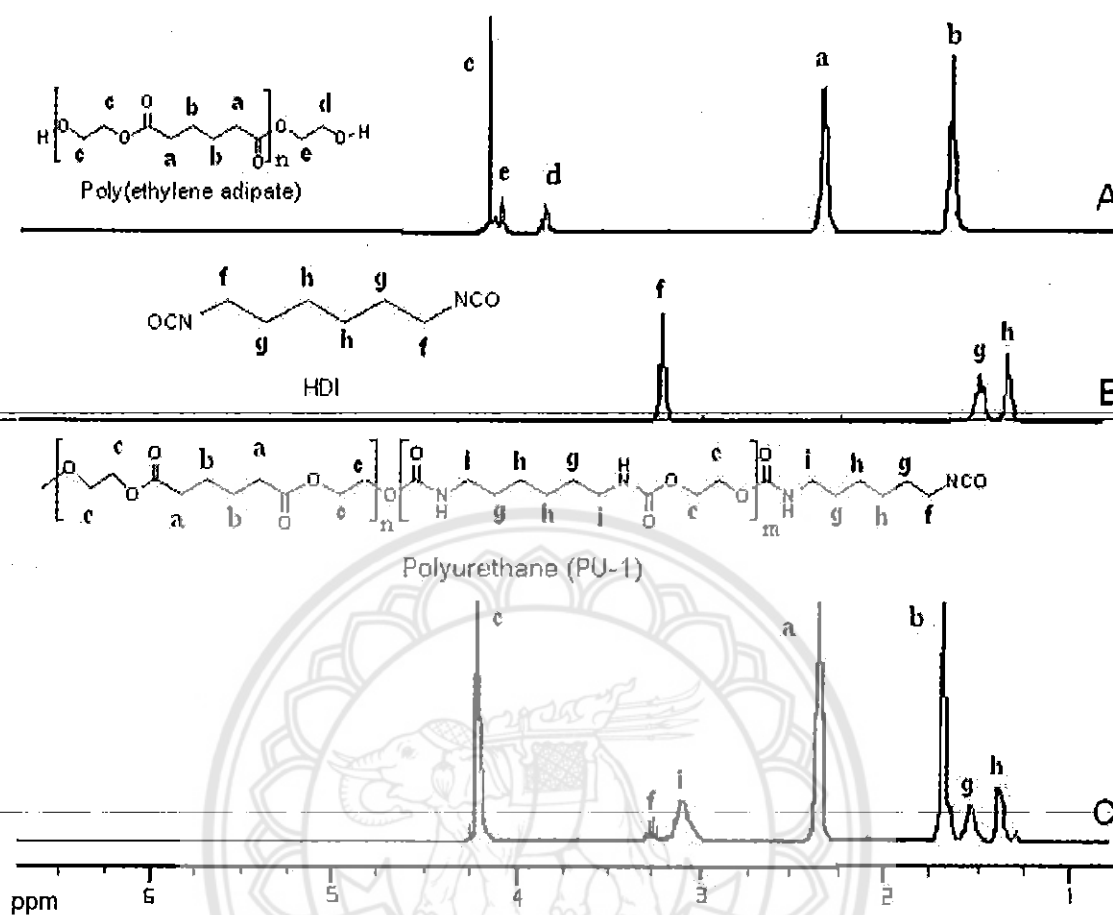
1,500 g/mol (ค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล = 1.42) ซึ่งการเตรียม PHM ที่ใช้ไดบิวทิลทินเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาทำให้ PHM มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เนื่องจากปัจจัยหลายด้าน เช่น น้ำซึ่งได้จากปฏิกิริยาคอนเดนเซชัน อาจมีผลต่อปฏิกิริยาการเชื่อมสายโซ่พอลิเอสเตอร์ทำให้น้ำหนักโมเลกุลต่ำ อีกทั้งเมื่อเปลี่ยนตัวเร่งปฏิกิริยาจากไดบิวทิลทินเป็นกรดซัลฟิวริก พบว่า PHM ที่เตรียมได้มีความหนืดและน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อย โดยผลจากการวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุลด้วยเทคนิค GPC พบว่า PHM ที่ใช้กรดซัลฟิวริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยามีน้ำหนักโมเลกุล 3,400 g/mol (ค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล = 1.57) แต่ในงานวิจัยนี้เลือกใช้ PHM ซึ่งใช้ไดบิวทิลทินเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เนื่องจากมีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกับพอลิเอทิลินอะไดเพต ซึ่งเป็นพอลิเอสเตอร์อีกชนิดหนึ่งที่ชื่อมาเพื่อเปรียบเทียบกับ PHM ในการเตรียมพอลิยูรีเทน อีกทั้งเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาการแยกชั้นในขั้นตอนการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มร่วมกับคาร์บอซีเมทิลโคโตะซาน

#### การสังเคราะห์พอลิยูรีเทนโดยมีพอลิเอสเตอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม

ในงานวิจัยนี้เลือกใช้พอลิเอสเตอร์สองชนิดเป็นส่วนอ่อนนุ่ม (soft segment) ในการเตรียมพอลิยูรีเทน คือ พอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA) จากบริษัท Acros (น้ำหนักโมเลกุล 1,000 g/mol) เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียมพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) และ PHM ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันระหว่างมาโลนิค แอซิด และ 1,6-เฮกเซนไดออล (น้ำหนักโมเลกุล 1,500 g/mol) เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียมพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) โดยควบคุมให้หมู่ปลายของพอลิยูรีเทนเป็นหมู่ไอโซไซยาเนตด้วยการใช้ปริมาณสารไอโซไซยาเนตที่มากเกินไป จากนั้นจึงนำพอลิยูรีเทนทั้งสองชนิดไปทำการดัดแปรสมบัติของคาร์บอซีเมทิลโคโตะซานในขั้นตอนต่อไป

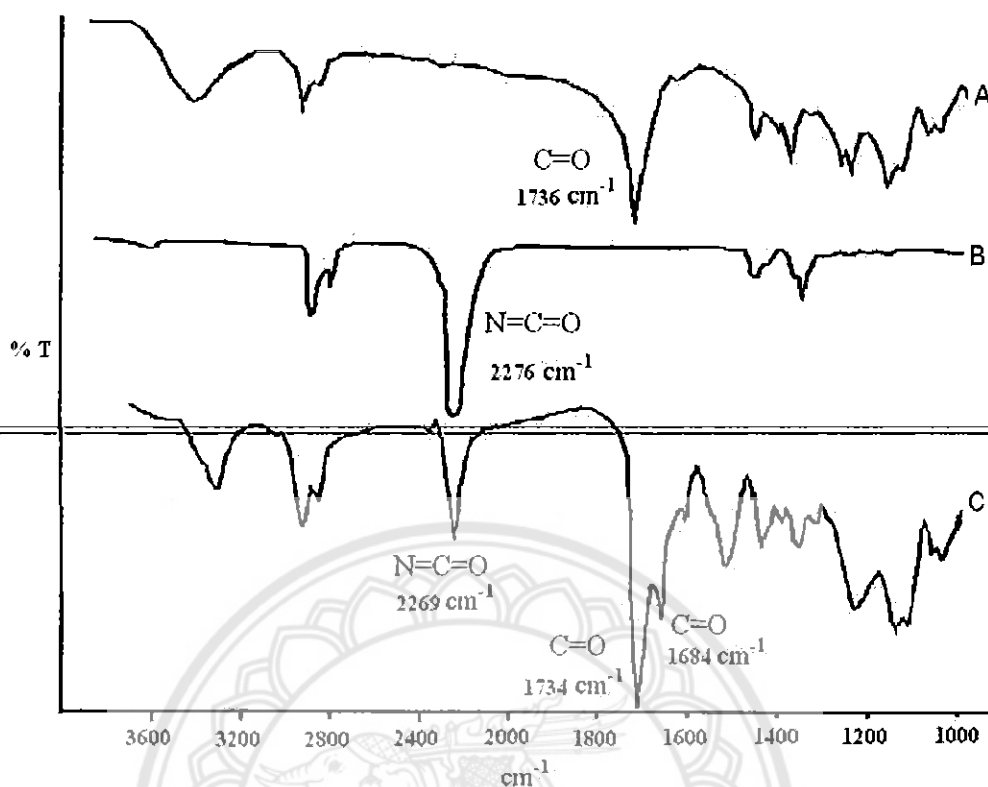
##### 1. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1)

PU1 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง PEA กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (HDI) ในปริมาณมากเกินไป โดยใช้เอทิลินไกลคอลเป็นส่วนขยายสายโซ่ (chain extender) และทำการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของ PU1 ด้วยเทคนิค  $^1\text{H-NMR}$  ดังแสดงในภาพ 27 จาก  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมพบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับหมู่ปลายของ PEA ( $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) ที่ตำแหน่ง e และ d ที่ 4.0 และ 3.8 ppm ตามลำดับ (ภาพ A) โดยสัญญาณที่ตำแหน่งดังกล่าวไม่ปรากฏในสเปกตรัมของ PU1 (ภาพ C) นอกจากนี้ยังพบสัญญาณเกิดขึ้นใหม่ ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับพันธะยูรีเทน ( $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ) ที่ตำแหน่ง i ที่ 3.1 ppm (ภาพ C) อีกทั้งยังพบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับหมู่ไอโซไซยาเนต ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCO}$ ) ที่ตำแหน่ง f ที่ 3.2 ppm (ภาพ C) ซึ่งเป็นหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายโซ่ของ PU1



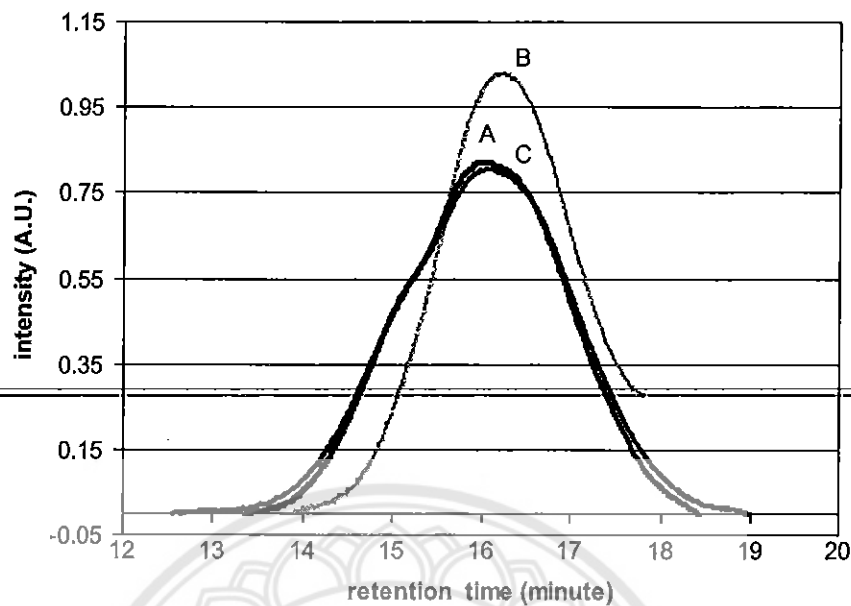
ภาพ 27  $^1\text{H-NMR}$  สเปกตรัมของพอลิเอทิลินอะดีเปต (PEA) (A), 1,6-เฮกซะเมทิลิน ไดไฮโดรเอทานอล (HDI) (B) และพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) (C)

จากการวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันด้วยเทคนิค FTIR ดังแสดงในภาพ 28 จากสเปกตรัมของ PU1 พบว่าเกิดพีค  $\text{C=O}$  stretching ของพันธะยูรีเทนที่  $1684\text{ cm}^{-1}$  (ภาพ C) ที่ตำแหน่งใกล้เคียงกับพีค  $\text{C=O}$  stretching ของพันธะเอสเทอร์ที่  $1736\text{ cm}^{-1}$  ของ PHM (ภาพ C) นอกจากนี้สเปกตรัมของ PU1 ยังพบพีคของหมู่ไอโซไซยาเนต ( $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ ) ที่  $2276\text{ cm}^{-1}$  ซึ่งเป็นการยืนยันหมู่ฟังก์ชันที่ปลายสายโซ่ของพอลิยูรีเทนเป็นหมู่ไอโซไซยาเนต



ภาพ 28 สเปกตรัม FTIR ของพอลิเอทิลินอะไดเพต (PEA) (A), 1,6-เฮกซะเมทิลิน ไดไอโซไซยาเนต(HDI) (B) และพอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) (C)

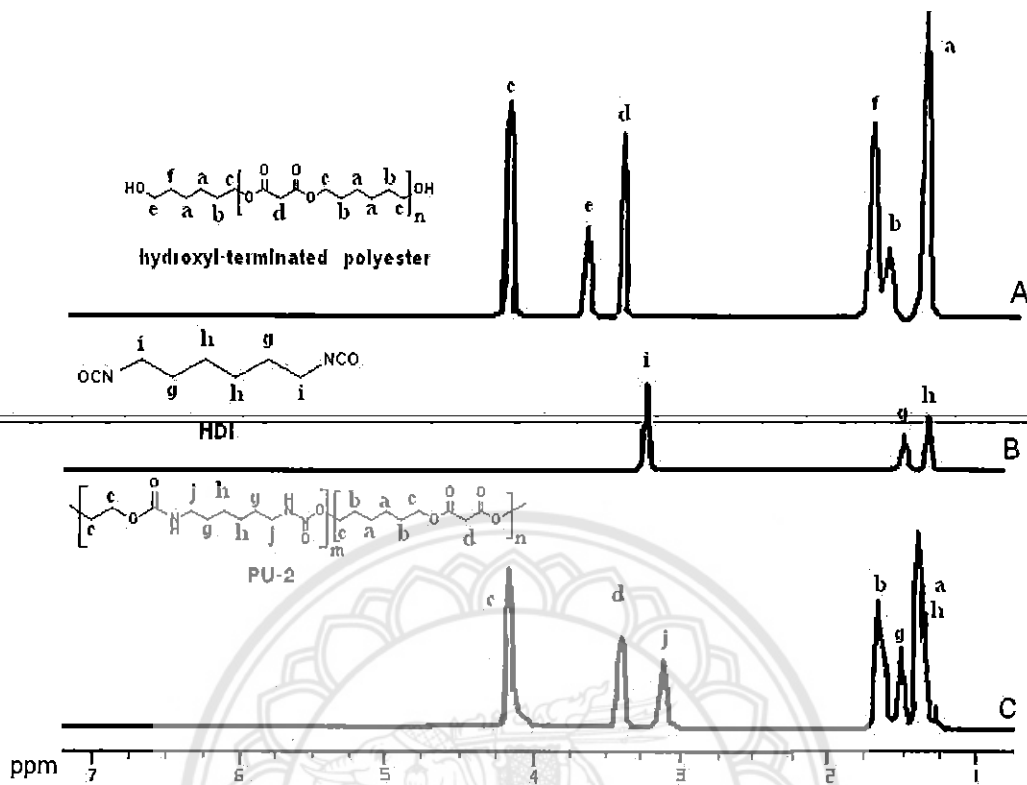
นอกจากนี้ได้มีการศึกษาอัตราส่วนในการเตรียมพอลิยูรีเทนต่อผลการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักโมเลกุล โดยควบคุมอัตราส่วนโดยโมลระหว่างพอลิเอทิลินอะไดเพต : 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต : เอทิลินไกลคอล (PEA : HDI : EG) ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 อัตราส่วน คือ PU1A มีอัตราส่วนโดยโมล (PEA : HDI : EG) เท่ากับ 1 : 2.5 : 0.5 , PU1B มีอัตราส่วนโดยโมล (PEA : HDI : EG) เท่ากับ 1.5 : 2.5 : 0.5 และ PU1C มีอัตราส่วนโดยโมล (PEA : HDI : EG) เท่ากับ 1 : 2.5 : 1 จากผล GPC โครมาโตแกรมของ PU1A, PU1B และ PU1C (ภาพ 29) พบว่าทั้งสามตัวอย่างมีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน โดย PU1A มีน้ำหนักโมเลกุล 9,700 g/mol มีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล 2.94 , PU1B มีน้ำหนักโมเลกุล 10,000 g/mol มีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล 3.38 และ PU1C มีน้ำหนักโมเลกุล 9,400 g/mol มีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล 2.02 จึงอาจกล่าวได้ว่าอัตราส่วนโดยโมลไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของ PU1



ภาพ 29 GPC โครมาโตแกรมของ PU1A (A), PU1B (B) และ PU1C (C)

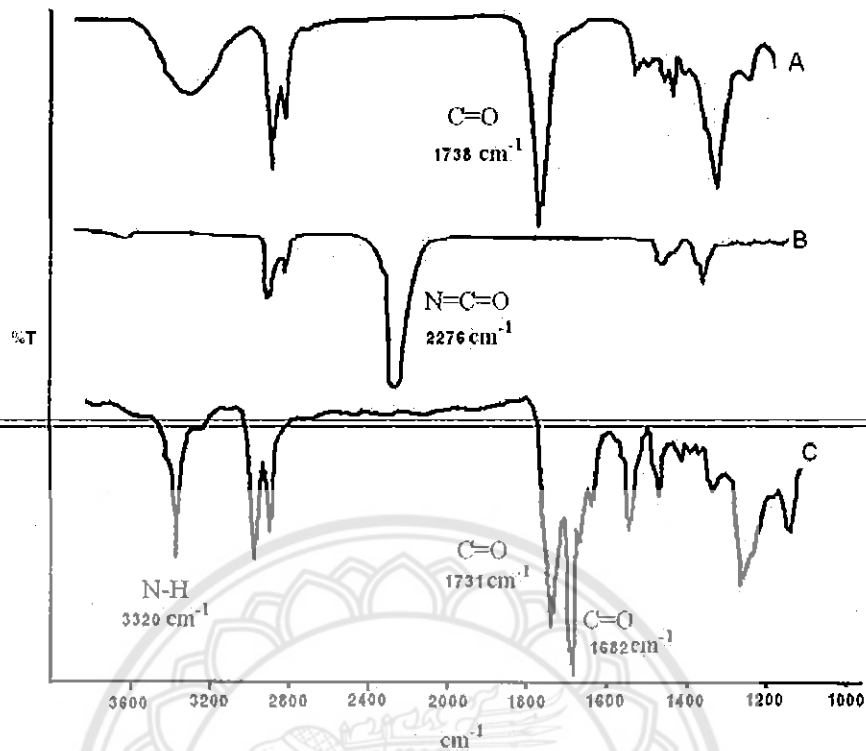
## 2. การพิสูจน์เอกลักษณ์ของพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2)

PU2 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง PHM กับ 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไอโซไซยาเนต (HDI) ในปริมาณมากเกินพอ โดยใช้เอทิลินไกลคอลเป็นส่วนขยายสายโซ่ และทำการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของ PU2 ด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR}$  ดังแสดงในภาพ 30 จากสเปกตรัม  $^1\text{H NMR}$  พบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับหมู่ปลายของ PHM ( $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ) ที่ตำแหน่ง e ที่ 3.5 ppm (ภาพ A) โดยสัญญาณที่ตำแหน่งดังกล่าวไม่ปรากฏในสเปกตรัมของ PU2 (ภาพ C) ซึ่งเป็นการยืนยันว่า PHM เกิดปฏิกิริยาอย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ยังพบสัญญาณเกิดขึ้นใหม่ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับพันธะยูรีเทน ( $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ) ที่ตำแหน่ง j ที่ 3.1 ppm (ภาพ C) แต่ไม่พบสัญญาณโปรตอนของหมู่เมทิลีนที่อยู่ติดกับหมู่ไอโซไซยาเนต ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCO}$ ) ทั้งนี้เนื่องจาก PHM อาจมีทั้งส่วนของพอลิเมอร์และโอลิโกเมอร์ผสมกันอยู่ ทำให้มีปริมาณของหมู่ไอโซไซยาเนตไม่เพียงพอที่จะทำให้ PU2 มีหมู่ปลายเป็นไอโซไซยาเนต



ภาพ 30 สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของพอลิเอสเตอร์ (PHM) (A), 1,6-เฮกซะเมทิลีน ไดไอโซไซยาเนต (HDI) (B) และพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) (C)

จากการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค FTIR (ภาพ 31) จากสเปกตรัมของ PU2 พบว่าเกิดพีค C=O stretching ของพันธะยูรีเทนที่  $1682\text{ cm}^{-1}$  (ภาพ C) ที่ตำแหน่งใกล้เคียงกับพีค C=O stretching ของพันธะเอสเตอร์ที่  $1738\text{ cm}^{-1}$  ของ PHM (ภาพ C) อีกทั้งในสเปกตรัมของ PU2 ยังพบพีค N-H stretching ของพันธะยูรีเทนขึ้นที่  $3320\text{ cm}^{-1}$  (ภาพ C) ซึ่งเป็นการยืนยันการเกิดพันธะยูรีเทน แต่ไม่พบพีค N=C=O stretching ของหมู่ไอโซไซยาเนต ทั้งนี้เนื่องจากมาจาก PHM มีทั้งส่วนของพอลิเมอร์และโอลิโกเมอร์ผสมกันอยู่ ทำให้มีปริมาณของหมู่ไอโซไซยาเนตในการทำปฏิกิริยาไม่เพียงพอที่จะทำให้ PU2 มีหมู่กลายเป็นไอโซไซยาเนต

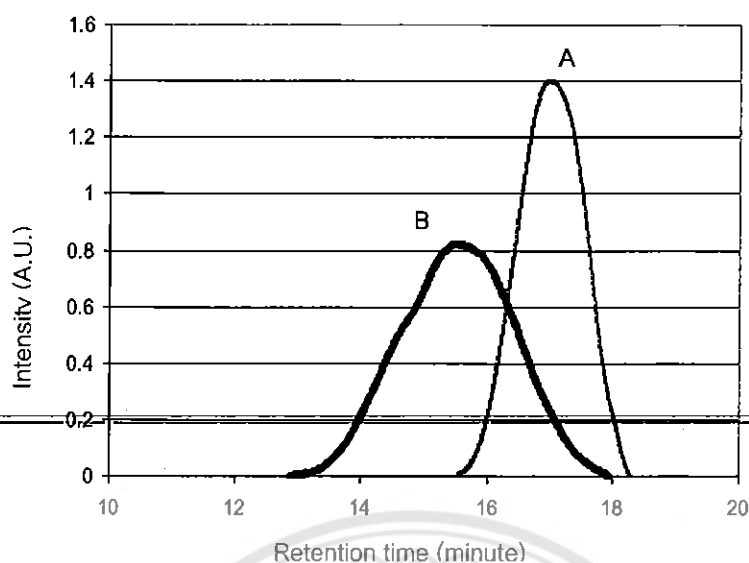


ภาพ 31 FTIR สเปกตรัมของพอลิเอสเทอร์ (PHM) (A), 1,6-เฮกซะเมทิลิน ไดไอโซไซยาเนต (HDI) (B) และพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) (C)

### 3. การวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุลและการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุลด้วย

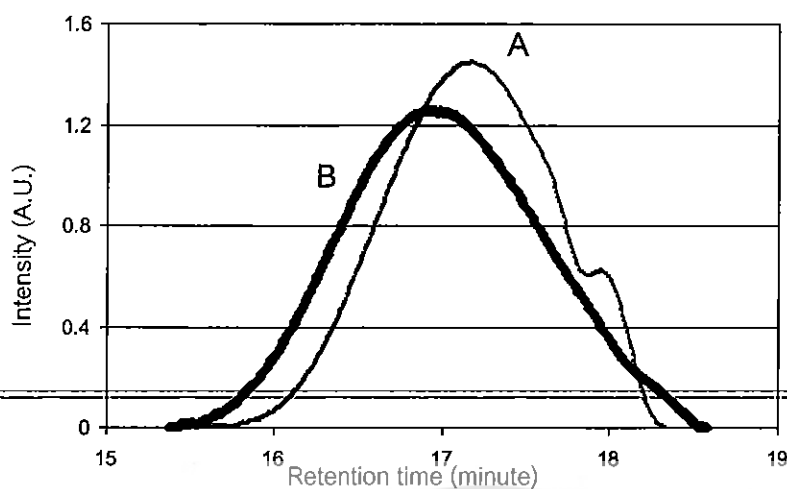
#### เทคนิค GPC

เทคนิค GPC สามารถยืนยันการสังเคราะห์พอลิยูรีเทนจากการวิเคราะห์น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเทอร์เปรียบเทียบกับพอลิยูรีเทน จากภาพ 32 เมื่อเปรียบเทียบโครมาโตแกรมของ PEA กับ PU1 พบว่า PEA มีน้ำหนักโมเลกุล 2,200 g/mol และมีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล (polydispersity) 1.42 ซึ่งเมื่อนำ PEA มาใช้เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU1 จะทำให้ PU1 มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นถึง 9,700 g/mol และมีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล (polydispersity) 2.94 โดยจากน้ำหนักโมเลกุลและค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุลที่เพิ่มขึ้นของ PU1 ทำให้โครมาโตแกรมของ PU1 มีความกว้างและใหญ่กว่าโครมาโตแกรมของ PEA



ภาพ 32 GPC โครมาโตแกรมของพอลิเอทิลีนอะไดเพต (PEA) (A)  
และ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) (B)

จากโครมาโตแกรม GPC ของ PHM เปรียบเทียบกับ PU2 พบว่าพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดมีน้ำหนักโมเลกุลใกล้เคียงกัน (ภาพ 33) โดย PHM มีน้ำหนักโมเลกุล 1,500 g/mol มีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล 1.41 และเมื่อนำ PHM มาใช้เตรียมเป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU2 มีน้ำหนักโมเลกุล 2,100 g/mol และมีค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุล 1.60 จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า PHM ที่ใช้เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU2 มีผลทำให้น้ำหนักโมเลกุลต่ำ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจาก PHM มีส่วนของพอลิเมอร์และโอลิโกเมอร์ผสมกันอยู่ โดยสังเกตจากโครมาโตแกรมของ PHM จะมีไหล่พิค (shoulder) ที่ retention time 18 นาที (ภาพ 32) ทำให้ปริมาณของหมู่ไอโซไซยาเนตไม่เพียงพอที่จะทำปฏิกิริยากับส่วนขยายสายโซ่ ทำให้ PU2 มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลจาก  $^1\text{H NMR}$  และ FTIR



ภาพ 33 GPC โคโรมาโตแกรมของ PHM (A) และ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) (B)

### การดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน

การดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน เป็นการปรับปรุงสมบัติด้านความยืดหยุ่นของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานให้เหมาะสมเพื่อความเป็นไปได้ในการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดแผล แต่เนื่องจากความเป็นขั้วที่ต่างกันของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซาน และพอลิยูรีเทน ทำให้พอลิเมอร์ทั้งสองชนิดไม่สามารถเข้ากันได้ ดังนั้นจึงใช้สารละลายผสมเพื่อเตรียมพอลิเมอร์ทั้งสองชนิดให้สามารถละลายได้ในสารละลายเดียวกัน

#### 1. การทดสอบความสามารถในการละลาย

การทดสอบความสามารถในการละลายมีจุดประสงค์เพื่อหาตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานด้วยพอลิยูรีเทน (PU1 และ PU2) โดยทำการทดลองในตัวทำละลายที่มีความเป็นขั้วแตกต่างกัน โดยใช้ตัวทำละลาย 1 ml ละลายพอลิเมอร์ 0.1 g และทำให้ละลายด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 10 นาที จากผลการทดสอบพบว่าคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานละลายได้ในน้ำเท่านั้น แต่สำหรับ PU1 และ PU2 สามารถละลายได้ดีในตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ เช่น THF, acetone และ DMF โดยสามารถละลายได้เล็กน้อยในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) และ คลอโรฟอร์ม ( $\text{CHCl}_3$ ) (ตาราง 3) ซึ่งสมบัติความมีขั้วต่ำของ PU1 และ PU2 อาจ



เกิดจากความไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ของพอลิเอสเตอร์ซึ่งเป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU1 และ PU2 ขณะที่สมบัติความชอบน้ำ (hydrophilic) เกิดจากพันธะยูริเทน ดังนั้น PU1 และ PU2 จึงสามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่มีขั้วปานกลาง

ตาราง 3 การทดสอบความสามารถในการละลายของ PU1, PU2 และ CMC

สาร	H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OH	DMF	THF	acetone	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>
พอลิยูริเทนชนิดที่ 1 (PU1)							
พอลิยูริเทนชนิดที่ 2 (PU2)	-	-	++	++	++	+	+
คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC)	++	-	-	-	-	-	-

เมื่อ - = ไม่ละลาย, + = ละลายได้เล็กน้อย (สารละลายขุ่น) และ ++ = สามารถละลายได้ดี (สารละลายใสไม่มีตะกอน)

จากผลดังกล่าวพบว่าตัวทำละลายที่เหมาะสมสำหรับการทดลองนี้คือ สารละลายผสมระหว่างน้ำและเตตระไฮโดรฟูราน (THF) ในอัตราส่วน 50 : 50 โดยปริมาตร (ตาราง 4) ทั้งนี้เนื่องจาก THF สามารถละลาย PU1 และ PU2 ได้ดี และสามารถละลายรวมเป็นเนื้อเดียวกับน้ำได้ อีกทั้งมีจุดเดือดใกล้เคียงกับจุดเดือดของน้ำ จึงทำให้ไม่เกิดการแยกชั้นในขั้นตอนการระเหยตัวทำละลายออกเพื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์ม

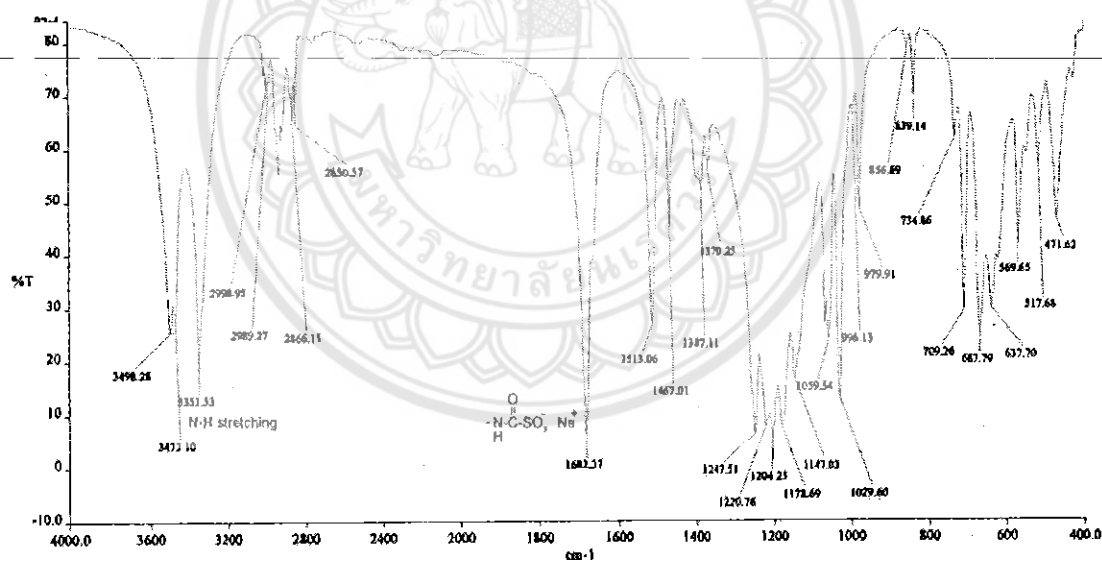
ตาราง 4 การละลายของ PU1, PU2 และ CMC ในสารละลายผสม H<sub>2</sub>O : THF ที่อัตราส่วนต่างๆ

สาร	อัตราส่วนระหว่าง H <sub>2</sub> O : THF				
	10 : 90	30 : 70	50 : 50	70 : 30	90 : 10
พอลิยูริเทนชนิดที่ 1 (PU1)	++	++	++	-	-
พอลิยูริเทนชนิดที่ 2 (PU2)	++	++	++	-	-
คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (CMC)	-	-	++	++	++

เมื่อ - = ไม่ละลาย และ ++ = สามารถละลายได้ดี

## 2. การวิเคราะห์ปริมาณที่เหมาะสมของสารเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์

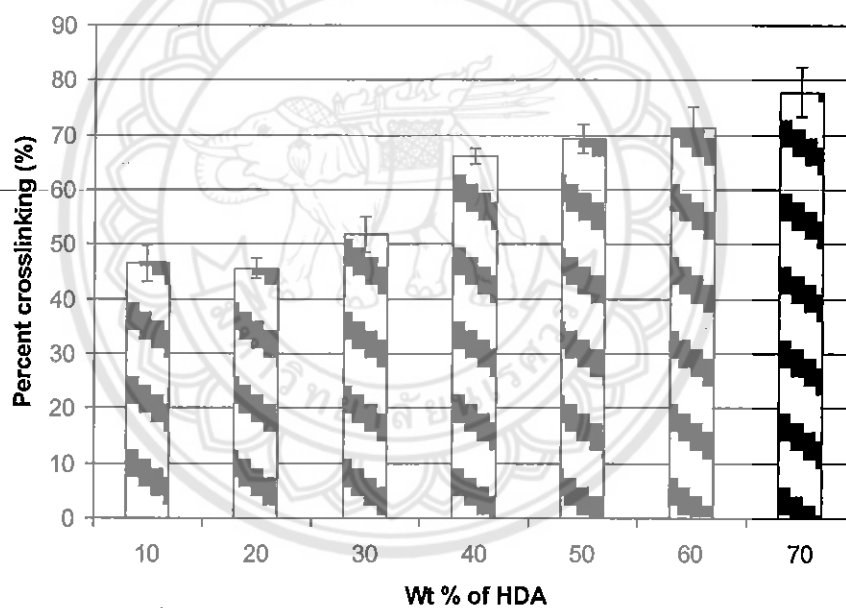
เนื่องจาก CMC สามารถละลายได้ดีในน้ำ อีกทั้งความมีขั้วที่แตกต่างกันของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานกับพอลิยูรีเทน อาจมีผลทำให้เกิดการชั้นระหว่างพอลิเมอร์ทั้งสองชนิด ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงทำการเติมสารเฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-อะมิโนคาร์บอกซีลไฟเนต (HDA) ซึ่งเป็นเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ (crosslinker) ลงไปเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของการเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ โดย HDA สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างสาร 1,6-เฮกซะเมทิลินไดไฮโดรอะมิโน (HDI) กับ ไอโซไซยาเนตไฮโปไซลไฟท์ และจากการวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันของ HDA ด้วยเทคนิค FTIR พบว่าเกิดพีค C=O stretching และพีค N-H stretching ที่  $1680$  และ  $3400\text{ cm}^{-1}$  ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของหมู่คาร์บอกซีลไฟเนต [9] จึงเป็นการยืนยันปฏิกิริยาการเตรียม HDA



ภาพ 34 FTIR สเปกตรัมของ เฮกซะเมทิลิน-1,6-ได-อะมิโนคาร์บอกซีลไฟเนต (HDA)

โดยผลจากงานวิจัยของ Welsh และคณะ [9] พบว่า HDA สามารถเกิดปฏิกิริยากับหมู่เอมีนบนโครงสร้างของโคโตซานได้ดี จึงทำให้ความหนาแน่นของตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นส่งผลทำให้สมบัติการบวมน้ำลดลง ดังนั้นในการทดลองนี้จึงทำการวิเคราะห์หาปริมาณของ HDA ที่เหมาะสม เพื่อคงสมบัติการบวมน้ำที่ดีของ CMC โดยการเตรียมตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่างคาร์

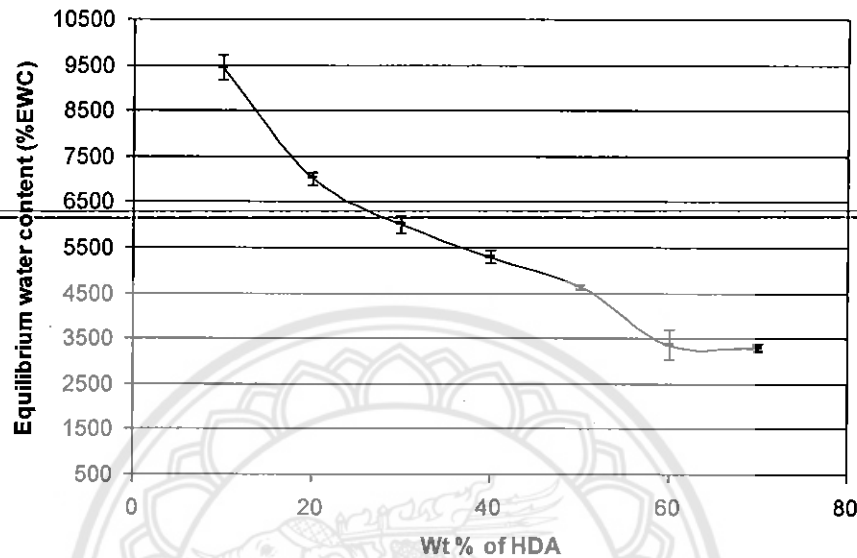
บอกรีเมทิลโคโตซานและ HDA (CMC-HDA) โดยมี HDA 10 – 70 wt% จากนั้นทำการวิเคราะห์เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ (Percent crosslinking) ของ CMC-HDA โดยการแช่แผ่น CMC-HDA ในน้ำกลั่นเป็นเวลา 7 วัน คำนวณเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์จากน้ำหนักของแผ่น CMC-HDA ที่ไม่ละลายน้ำ ทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทดลอง (ภาคผนวก ง) ซึ่งผลจากการทดลองพบว่า การเพิ่มเปอร์เซ็นต์ของ HDA มีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-HDA มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ภาพ 34) โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ของแผ่น CMC-HDA ประมาณ 50-70% นอกจากนี้พบว่า การใช้ HDA ที่มีปริมาณน้อยกว่า 10 wt% ไม่สามารถทำให้แผ่นคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานคงรูปอยู่ได้ เนื่องจากความหนาแน่นของตาข่ายพอลิเมอร์น้อยเกินไป



ภาพ 35 เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC ที่มี HDA เป็นสารเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ (ไม่มี PU)

เมื่อเปอร์เซ็นต์การเกิดตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น มีผลทำให้สมบัติการบวมน้ำของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานลดลง ดังนั้นจึงทำการศึกษาค่าเปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ (Equilibrium water content, % EWC) ของอัตราส่วนในการเตรียมแผ่น CMC-HDA ที่มี HDA 10 – 70 wt% โดยการชั่งน้ำหนักแผ่น CMC-HDA ที่แช่ในน้ำกลั่นเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของการทดลอง (ภาคผนวก จ) ซึ่งจากผลการทดลอง

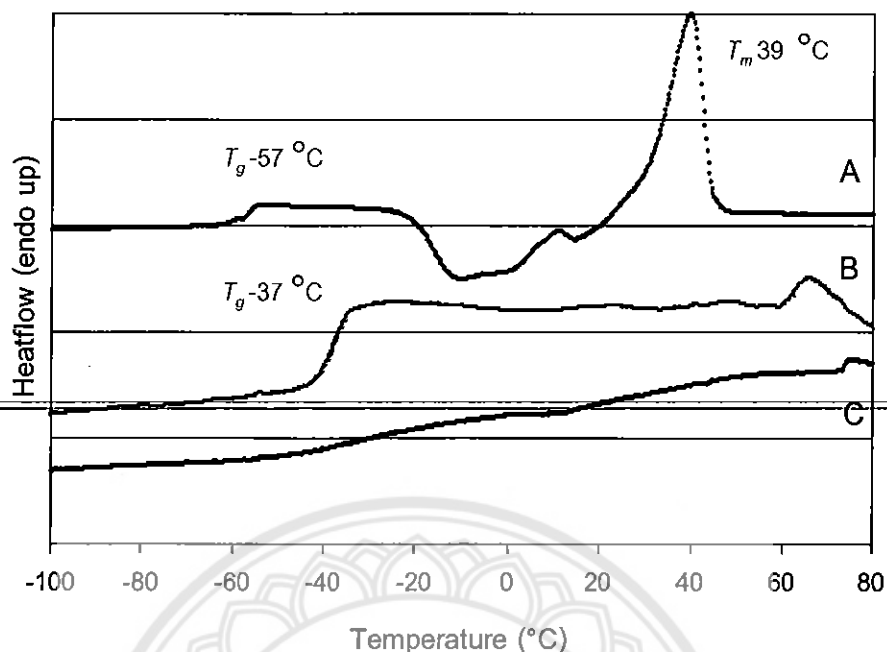
พบว่า %EWC มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ภาพ 35) โดยการใส่ HDA 10 wt% มีผลทำให้ %EWC มีค่าสูงถึง 9,000 % (90 เท่าของน้ำหนักแห้ง) ดังนั้นในการทดลองนี้จึงเลือกใช้ HDA ปริมาณ 10 wt% เนื่องจากสามารถคงรูปอยู่ได้เมื่อเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มและมีค่า % EWC สูงที่สุด



ภาพ 36 การบวมน้ำ ของ CMC ที่มี HDA เป็นสารเชื่อมต่ายาขยพอลิเมอร์ โดยปราศจาก PU

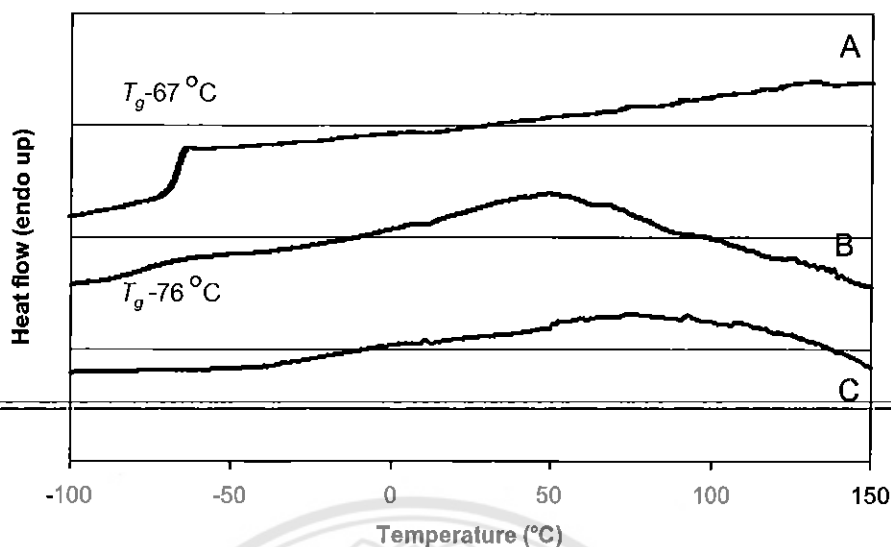
### 3. การวิเคราะห์สมบัติเชิงความร้อนด้วยเทคนิค DSC

เทคนิค DSC เป็นเทคนิคที่ใช้ในการหาค่า  $T_g$  ของพอลิเมอร์ โดยการวิเคราะห์เชิงความร้อน ซึ่งในงานวิจัยนี้เทคนิค DSC ได้ถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาการเกิดปฏิกิริยาโดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า  $T_g$  ระหว่างพอลิเอสเทอร์ พอลิยูรีเทน และคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานที่ผ่านการดัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน จากภาพ 37 เทอร์โมแกรม A แสดงค่า  $T_g$  ของ PEA ที่ประมาณ  $-57$  °C โดยเมื่อใช้ PEA นี้ เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU1 พบว่าค่า  $T_g$  ของ PU1 มีค่าสูงขึ้น ( $T_g$   $-37$  °C) ทั้งนี้เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง PEA, HDI และเอทิลีนไกลคอล (chain extender) เกิดเป็น PU1 ซึ่งมีส่วนของ hard segment เกิดขึ้น ทำให้พอลิเมอร์สามารถเคลื่อนตัวอย่างอิสระลดลง ดังนั้นค่า  $T_g$  ของ PU1 จึงมีค่าสูงกว่า  $T_g$  ของ PEA แต่เมื่อพิจารณา CMC ที่ดัดแปรด้วย PU1 ปริมาณ 10 wt% (เทอร์โมแกรม C) กลับไม่พบค่า  $T_g$  ปรากฏอยู่ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก CMC ไม่มีค่า  $T_g$  (ไม่พบค่า  $T_g$  ของ CMC ก่อนการดัดแปรด้วย PU) จึงทำให้ไม่ปรากฏ  $T_g$  ของ PU1 ที่มีปริมาณเพียง 10 wt%



ภาพ 37 DSC เทอร์โมแกรมของพอลิเอทิลีนอะไดเพต (PEA) (A),  
พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) (B) และ CMC-PU1 (10 wt%PU1) (C)

จากภาพ 38 เทอร์โมแกรม A แสดงค่า  $T_g$  ของ PHM ที่ประมาณ  $-67\text{ }^{\circ}\text{C}$  โดยเมื่อใช้ PHM เป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU2 พบว่าค่า  $T_g$  ของ PU2 ( $T_g -76\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) มีค่าใกล้เคียงหรือต่ำกว่าค่า  $T_g$  ของ PHM เล็กน้อย ทั้งนี้เนื่องจาก PHM อาจมีทั้งไอโซไซยาเนตและพอลิเมอร์ผสมกันอยู่ ทำให้ไม่มี HDI เหลือพอที่จะทำปฏิกิริยากับส่วนขยายสายโซ่ ซึ่งสอดคล้องกับผลจาก  $^1\text{H NMR}$  และ FTIR ดังนั้นค่า  $T_g$  ของ PHM จึงมีค่าใกล้เคียงกับค่า  $T_g$  ของ PU2 นอกจากนี้เมื่อพิจารณา CMC ที่ตัดแปรด้วย PU2 ปริมาณ 10 wt% (เทอร์โมแกรม C) กลับไม่พบค่า  $T_g$  ปรากฏอยู่ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก CMC ไม่มีค่า  $T_g$  (ไม่พบค่า  $T_g$  ของ CMC ก่อนการตัดแปรด้วย PU) จึงทำให้ไม่ปรากฏ  $T_g$  ของ PU2 ที่มีปริมาณเพียง 10 wt% ดังนั้นเทคนิค DSC จึงเป็นเพียงการยืนยันการเตรียม PU1 และ PU2 เท่านั้น แต่ไม่สามารถยืนยันการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง CMC กับ PU ได้ ซึ่งในงานวิจัยนี้ได้เลือกใช้เทคนิคในการหาค่าเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์เพื่อยืนยันการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง CMC และ PU

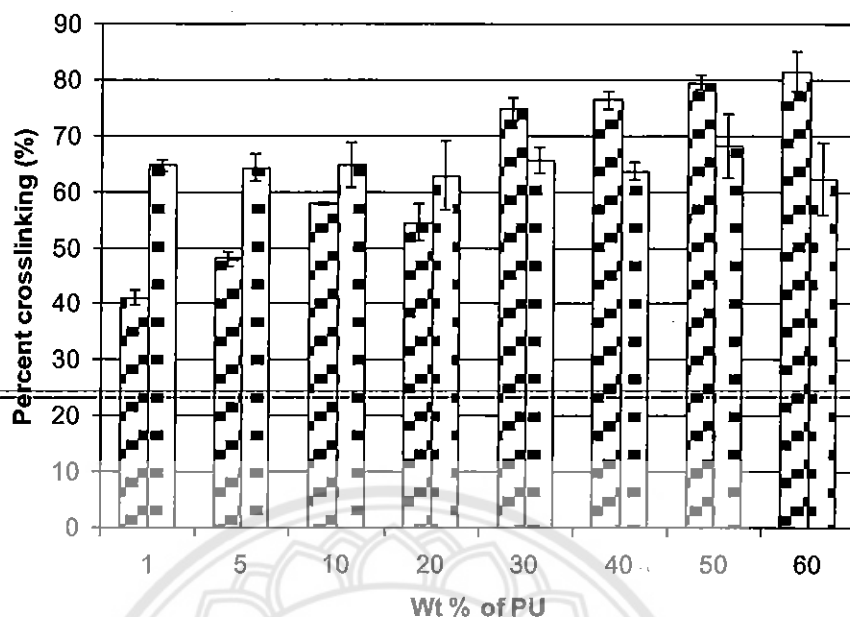


ภาพ 38 DSC เทอร์โมแกรมของพอลิเอสเตอร์ (PHM) (A),  
พอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) (B) และ CMC-PU2 (10 wt%PU2) (C)

#### 4. การวิเคราะห์เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานที่ผ่านการตัดแปรด้วย PU1 หรือ PU2 (CMC-PU1 และ CMC-PU2)

การวิเคราะห์เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU1 และ CMC-PU2 มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของปริมาณ PU1 และ PU2 ต่อความสามารถในการเกิดตาข่ายพอลิเมอร์ โดยควบคุมปริมาณของ HDA ให้คงที่ 10 wt% เนื่องจากเป็นปริมาณน้อยที่สุดที่ทำให้แผ่น CMC สามารถคงรูปอยู่ได้ในน้ำ จากนั้นทดสอบโดยเตรียมแผ่นคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานที่มีปริมาณ PU1 และ PU2 ตั้งแต่ 1 – 60 wt% โดยแช่แผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ในน้ำกลั่น แล้วคำนวณหาเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์จากน้ำหนักของ CMC-PU1 และ CMC-PU2 ที่ไม่ละลายในน้ำกลั่น โดยทำการทดลองซ้ำ 3 ครั้งเพื่อคำนวณหาค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (ภาคผนวก ค)

จากการวิเคราะห์เปอร์เซ็นต์การเกิดตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU1 (ภาพ 39) พบว่าแผ่น CMC-PU1 ที่มีปริมาณ PU1 เพิ่มขึ้นมีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก PU1 มีหมู่ไฮโซไซยาเนตเหลือหลังจากปฏิกิริยา (ผลจาก  $^1\text{H}$  NMR และ FTIR) จึงอาจเกิดปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลหรือเอมีนของคาร์บอกซีเมทิลโคโตซานเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ที่มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง



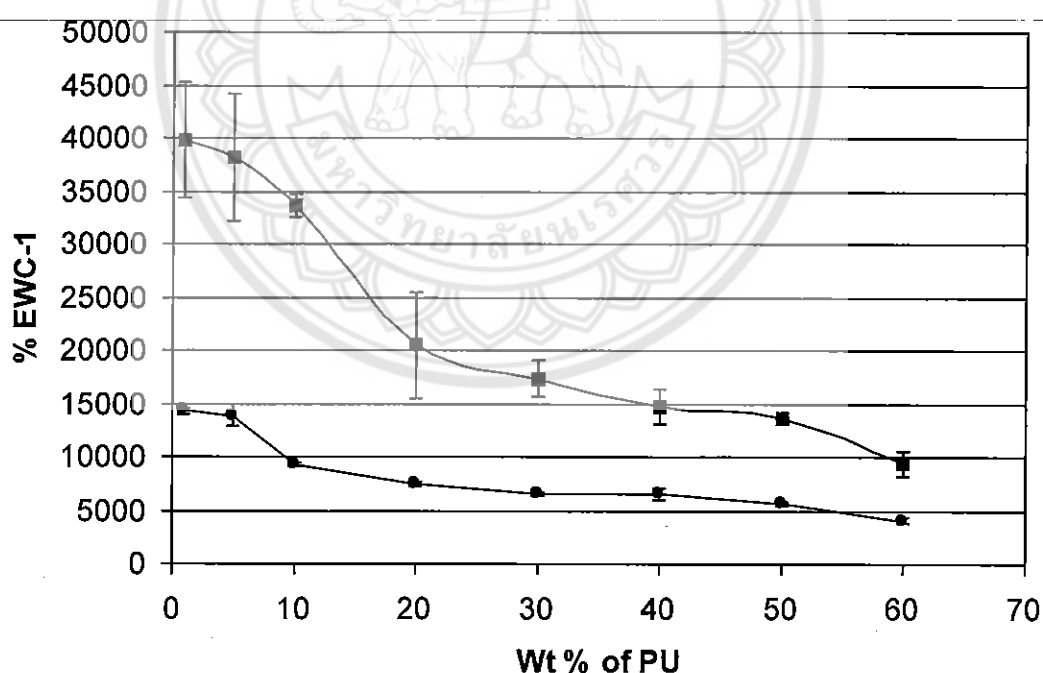
ภาพ 39 เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC ที่ผ่านการตัดแปรด้วยพอลิยูรีเทน  
CMC-PU1 (▨) และ CMC-PU2 (□)

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU2 พบว่าปริมาณของ PU2 ที่เพิ่มขึ้นไม่ทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU2 เพิ่มขึ้น โดยมีค่าเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์อยู่ที่ประมาณ 60 – 65 % และในช่วงที่มีปริมาณ PU2 เพียง 1-10 wt% พบว่ามีค่าเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์สูงกว่า CMC-PU1 (ภาพ 39) และ CMC-HDA (ภาพ 35) ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องจาก PHM ซึ่งถูกเตรียมเป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU2 อาจมีปริมาณของน้ำจากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันเหลืออยู่บางส่วน จึงอาจเกิดปฏิกิริยากับ HDI ทำให้เกิดหมู่เอมีนเพิ่มขึ้นใน PU2 [43] ทำให้สามารถเกิดตาข่ายพอลิเมอร์กับ HDA ได้มากกว่า CMC-PU1 และ CMC-HDA แต่เนื่องจากปริมาณของ HDA ที่เติมลงไปมีค่าคงที่จึงทำให้เปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU2 มีค่าคงที่ตามไปด้วย

## 5. การทดสอบสมบัติการบวมน้ำ (Equilibrium water content)

### 5.1 เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำครั้งที่ 1 (%EWC-1)

การทดสอบ %EWC-1 มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบความสามารถในการบวมน้ำของแผ่นไฮโดรเจลของ CMC-PU1 และ CMC-PU2 ก่อนการทำให้แห้ง จากผลการทดลองพบว่า CMC-PU1 มีค่า %EWC-1 น้อยกว่า CMC-PU2 (ภาพ 40) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ PU1 มีหมู่ไฮโซไซยานาตเหลืออยู่หลังจากปฏิกิริยาการเตรียมพอลิยูรีเทน ขณะที่ PU2 ไม่มีหมู่ไฮโซไซยานาตเหลืออยู่ (ผลจาก  $^1\text{H NMR}$  และ FTIR) ดังนั้นหมู่ไฮโซไซยานาตของ PU1 สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลหรือหมู่อะมิโนบนโครงสร้างของ CMC เกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ที่มีความหนาแน่นสูงกว่า จึงมีค่า %EWC-1 สูงกว่า CMC-PU2 ที่มีเปอร์เซ็นต์ PU เท่ากัน นอกจากนี้ จากผลการทดลองพบว่า เมื่อเพิ่มปริมาณของ PU1 และ PU2 ในการดัดแปร CMC มีผลทำให้ %EWC-1 ลดลงอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เนื่องจาก PU1 และ PU2 เป็นพอลิเมอร์ที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic properties) ดังนั้นการเพิ่มปริมาณ PU1 จึงเป็นการเพิ่มความไม่ชอบน้ำให้กับแผ่น CMC

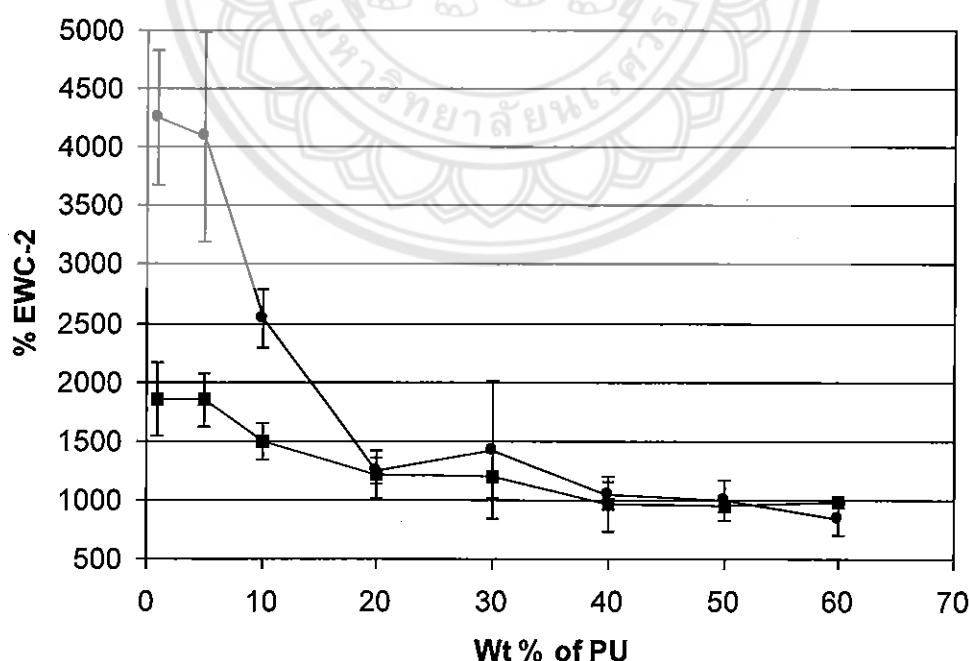


ภาพ 40 เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำครั้งที่ 1 (%EWC-1) ของ  
CMC-PU1 (●) และ CMC-PU2 (■)



## 5.2 เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำครั้งที่ 2 (%EWC-2)

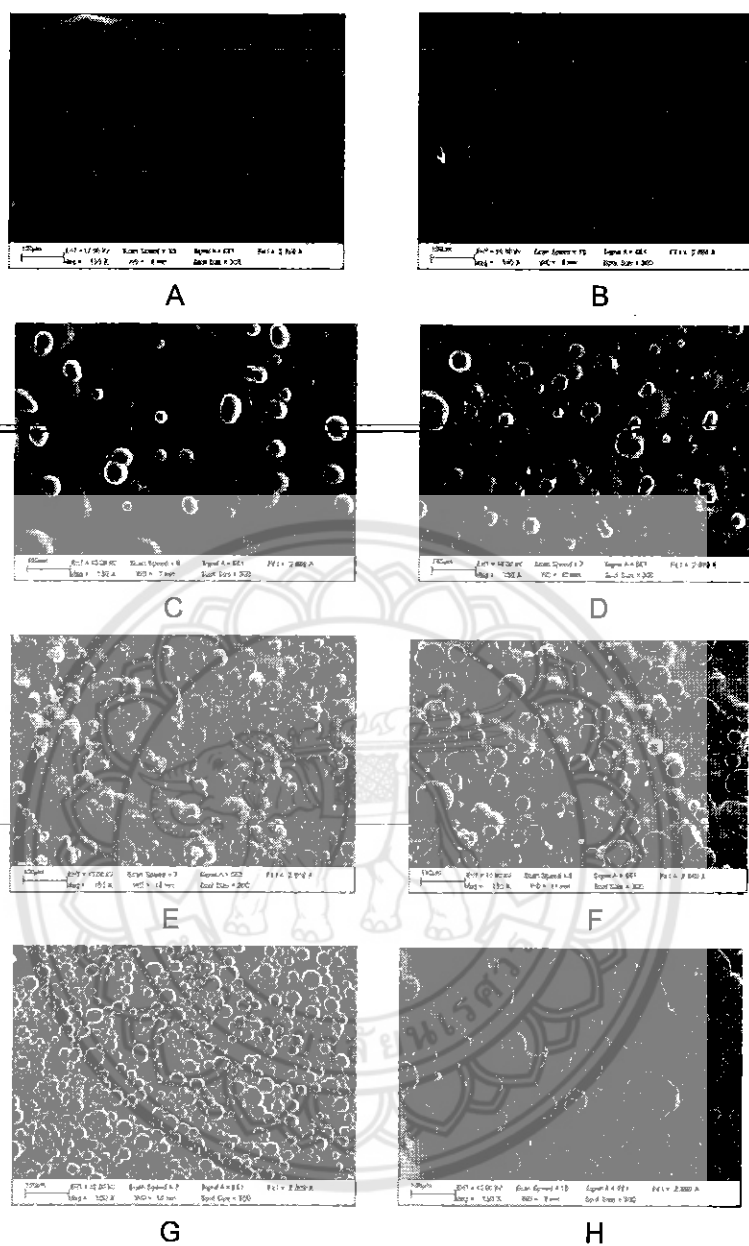
การหาค่า %EWC-2 มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาสมบัติการบวมน้ำของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ที่ผ่านการทำให้แห้งแล้ว ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าวพบว่า %EWC-2 (ภาพ 41) มีค่าน้อยกว่า %EWC-1 (ภาพ 40) เนื่องจาก %EWC-1 เป็นการทำให้ปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ทำให้การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์นั้นเกิดอย่างไม่สมบูรณ์ แต่ %EWC-2 เป็นวิธีการที่ผ่านการทำให้แห้งโดยใช้ความร้อน ซึ่งมีผลทำให้ปฏิกิริยาเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า %EWC-2 มีค่าน้อยกว่า %EWC-1 ในตัวอย่างเดียวกัน อีกทั้งจากผลการทดลองเปรียบเทียบ %EWC-2 ระหว่างแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 พบว่าค่า %EWC-2 ของ CMC-PU1 ในช่วงที่มีปริมาณ PU ประมาณ 1-10 wt% จะมีค่าสูงกว่า CMC-PU2 อย่างเห็นได้ชัด (ภาพ 41) ซึ่งขัดแย้งกับผลจากค่า % EWC-1 ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจาก PHM ซึ่งถูกเตรียมเป็นส่วนอ่อนนุ่มใน PU2 อาจมีปริมาณของน้ำจากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันเหลืออยู่บางส่วน จึงอาจเกิดปฏิกิริยากับ HDI ทำให้เกิดหมู่เอมีนเพิ่มขึ้นใน PU2 [43] ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับ HDA ได้ดี อีกทั้งการทดลองหาค่า %EWC-2 เป็นวิธีการทดลองที่ผ่านการให้ความร้อน ซึ่งอาจเป็นตัวแปรสำคัญที่ช่วยเร่งการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง PU2 กับ HDA ให้เกิดตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวจะสอดคล้องกับผลของการศึกษาเปอร์เซ็นต์การเกิดตาข่ายพอลิเมอร์



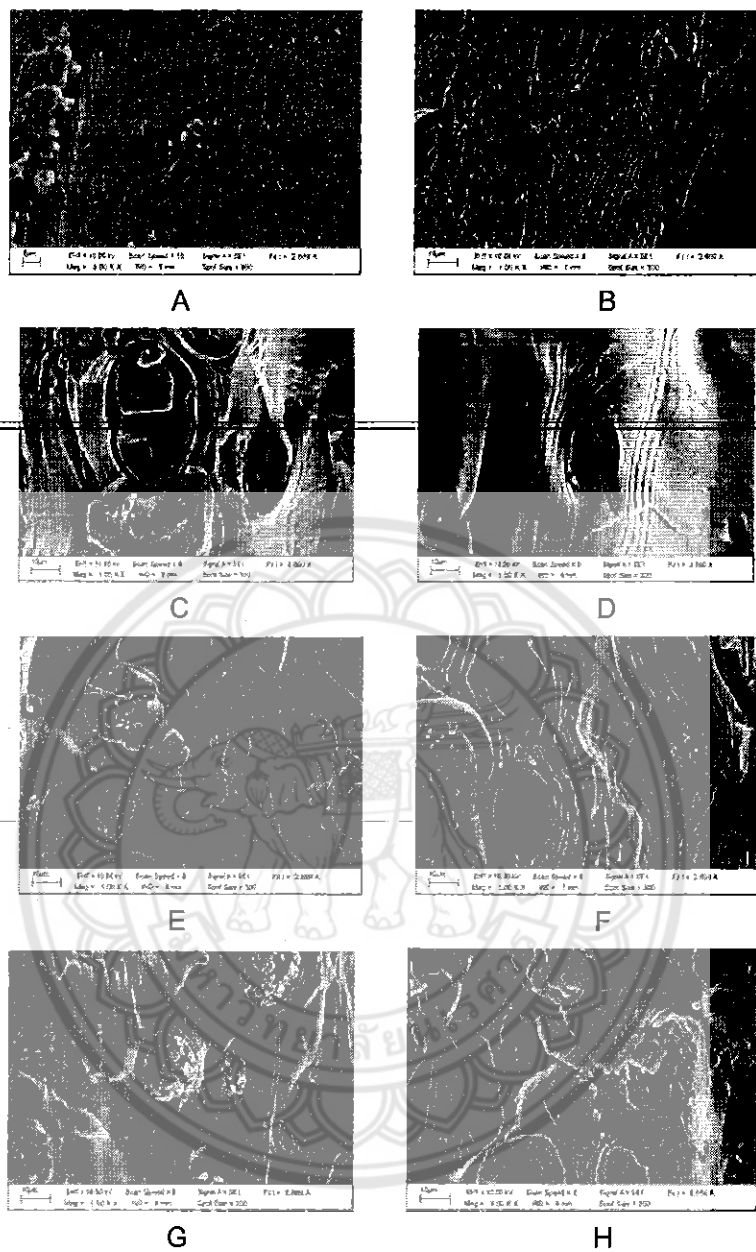
ภาพ 41 เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำครั้งที่ 2 (%EWC-2) ของ CMC-PU1 (●) และ CMC-PU2 (■)

## 6. การตรวจสอบลักษณะพื้นผิวและภาพตัดขวางด้วยเทคนิค SEM

การถ่ายภาพลักษณะพื้นผิวและภาพตัดขวาง (cross-section) ด้วยเทคนิค SEM (Scanning Electron Microscopy) มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบลักษณะพื้นผิวและการแยกชั้นในระดับไมครอนของ CMC-PU1 และ CMC-PU2 เปรียบเทียบกับแผ่น CMC และ CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU ซึ่งจากภาพถ่าย SEM (กำลังขยาย 100 เท่า) บริเวณพื้นผิว (ภาพ 42) ของแผ่น CMC และ CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU พบว่ามีลักษณะเรียบและไม่มีการแยกชั้นเกิดขึ้น ซึ่งต่างจาก CMC-PU1 และ CMC-PU2 โดยเกิดการแยกชั้นในระดับไมครอน (microphase separation) บนพื้นผิว มีลักษณะเป็นทรงกลมขนาดประมาณ 10 – 50 ไมครอนกระจายตัวอยู่ทั่วพื้นผิวของแผ่นฟิล์ม และมีการกระจายตัวหนาแน่นขึ้นเมื่อปริมาณของ PU เพิ่มขึ้น ซึ่งในส่วนของ CMC ที่ดัดแปรด้วย PU2 จะพบว่าส่วนที่แยกชั้นออกมามีขนาดใหญ่ขึ้นเมื่อใช้ปริมาณของ PU 2 เพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจาก PU2 ไม่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับ CMC จึงทำให้เกิดการแยกชั้นกับ CMC เพิ่มขึ้น โดยการแยกชั้นที่เกิดขึ้นใน CMC-PU1 และ CMC-PU2 เกิดเนื่องจากความไม่ชอบน้ำของ PEA และ PHM ซึ่งเป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU1 และ PU2 ตามลำดับ ทำให้ PU เกิดการแยกชั้นและรวมตัวกันบริเวณพื้นผิวของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 เมื่อพิจารณาภาพถ่าย SEM ที่มีกำลังขยาย 1,000 เท่า แสดงลักษณะพื้นผิวของภาพตัดขวาง (ภาพ 43) พบว่าแผ่น CMC และ CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU มีลักษณะเรียบและไม่มีการแยกชั้น ซึ่งต่างจาก CMC-PU1 และ CMC-PU2 โดยเกิดการแยกชั้นระดับไมครอน ซึ่งมีขนาดและรูปร่างเหมือนกับการแยกชั้นที่เกิดขึ้นบริเวณพื้นผิว ซึ่งการแยกชั้นที่เกิดขึ้นมีสาเหตุมาจากความไม่ชอบน้ำของ PEA และ PHM ซึ่งเป็นส่วนอ่อนนุ่มในการเตรียม PU1 และ PU2 ตามลำดับ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการแยกชั้นเกิดขึ้นทั้งที่บริเวณพื้นผิวและฝังตัวอยู่ภายในแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ทำให้แผ่นฟิล์มมีความขุ่นและไม่เรียบเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่น CMC และ CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU ซึ่งอาจส่งผลทำให้พื้นผิวของแผ่นตัวอย่างมีความไม่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น



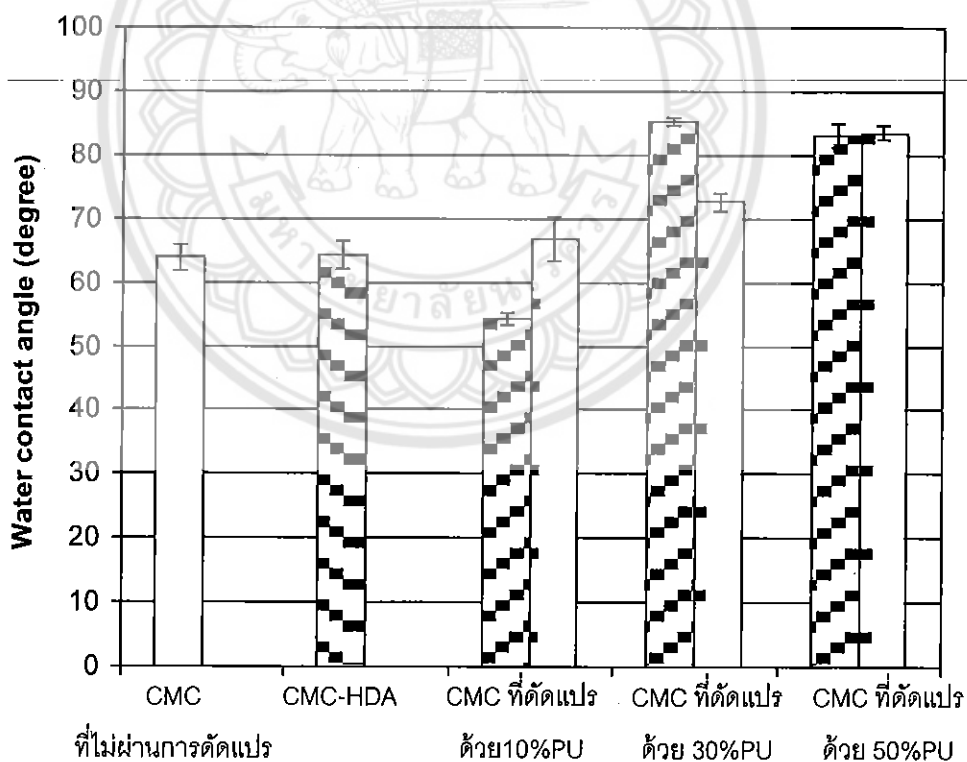
ภาพ 42 ภาพถ่ายแสดงลักษณะผิวหน้าของ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร (A), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย HDA 10 wt % (ไม่มี PU) (B), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 10%PU1 (C), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 10% PU2 (D), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 30% PU1 (E), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 30% PU2 (F), CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 50% PU1 (G) และ CMC ที่ผ่านการดัดแปรด้วย 50% PU2 (H)



ภาพ 43 ภาพถ่ายแสดงภาพตัดขวางของ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการตัดแปรรูป (A), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย HDA 10 wt % (ไม่มี PU) (B), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 10 %PU1 (C), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 10% PU2 (D), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 30 % PU1 (E), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 30% PU2 (F), CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 50 % PU1 (G) และ CMC ที่ผ่านการตัดแปรรูปด้วย 50 % PU2 (H)

### 7. การทดสอบมุมสัมผัสของน้ำ (Water contact angle)

การวัดค่า water contact angle มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ลักษณะพื้นผิวของตัวอย่าง โดยการวัดมุมของหยดน้ำบนพื้นผิวของตัวอย่าง ซึ่งผลจากการวิเคราะห์พบว่าแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 มีค่า water contact angle อยู่ในช่วงระหว่าง  $65 - 85^{\circ}$  (ภาพ 44) โดยค่า water contact angle ของ CMC ที่ดัดแปรด้วย 10 wt%PU1 มีค่าลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความเป็น hydrophilic ของพันธะยูรีเทน แต่เมื่อเพิ่มปริมาณของ PU จะทำให้มุมสัมผัสของน้ำมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเกิดการกระจายตัวของ PU อยู่ทั่วแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 (จากผล SEM) โดย PU จะมีความเป็น hydrophobic จากพันธะเอสเทอร์จึงทำให้แผ่น CMC ที่ดัดแปรด้วย PU มีสมบัติความไม่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น



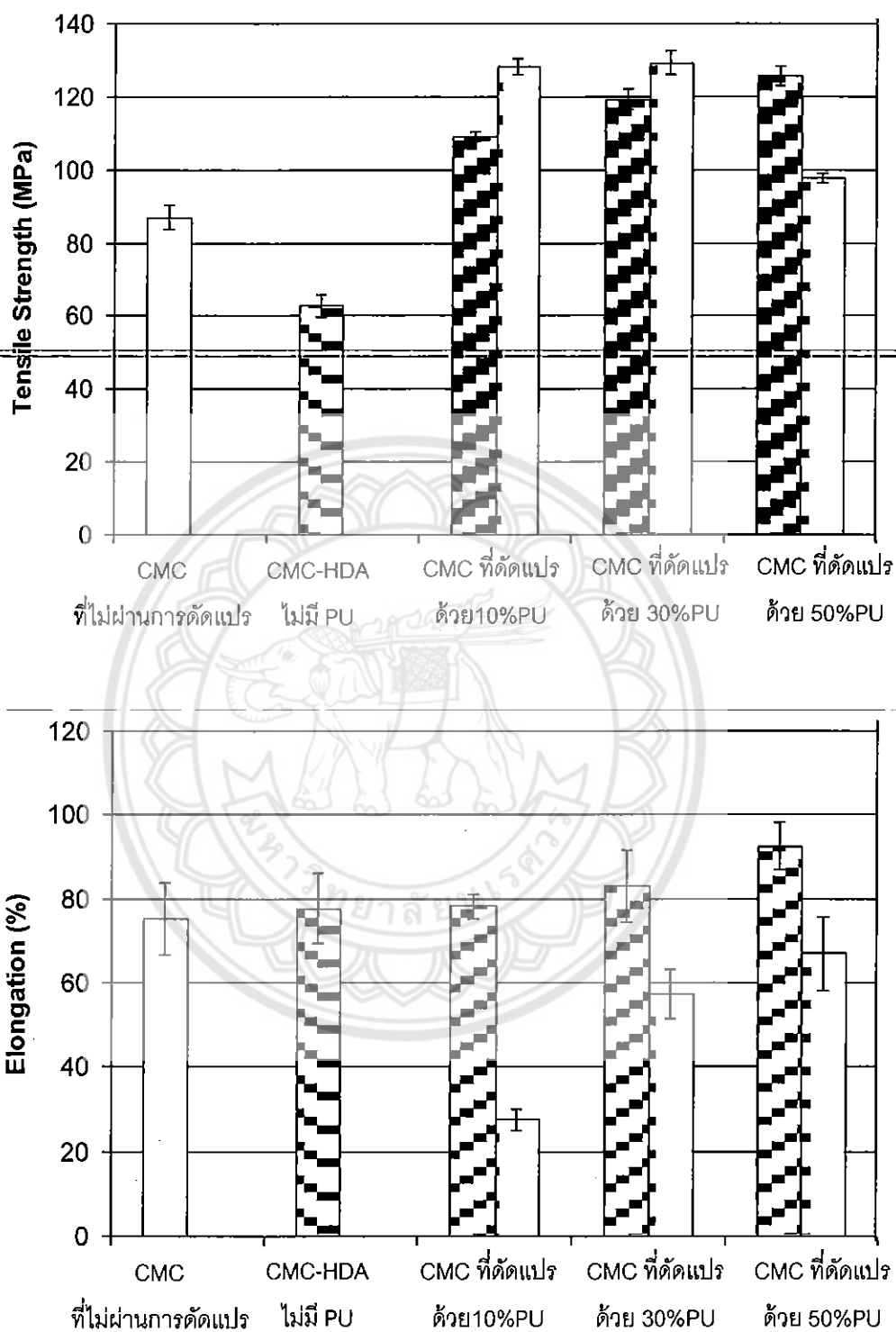
ภาพ 44 ผลการทดสอบค่า water contact angle ของ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU ( $\square$ ), CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU ( $\boxtimes$ ), CMC-PU1 ( $\boxdot$ ) และ CMC-PU2 ( $\boxminus$ )

### 8. การทดสอบสมบัติเชิงกล (Mechanical properties)

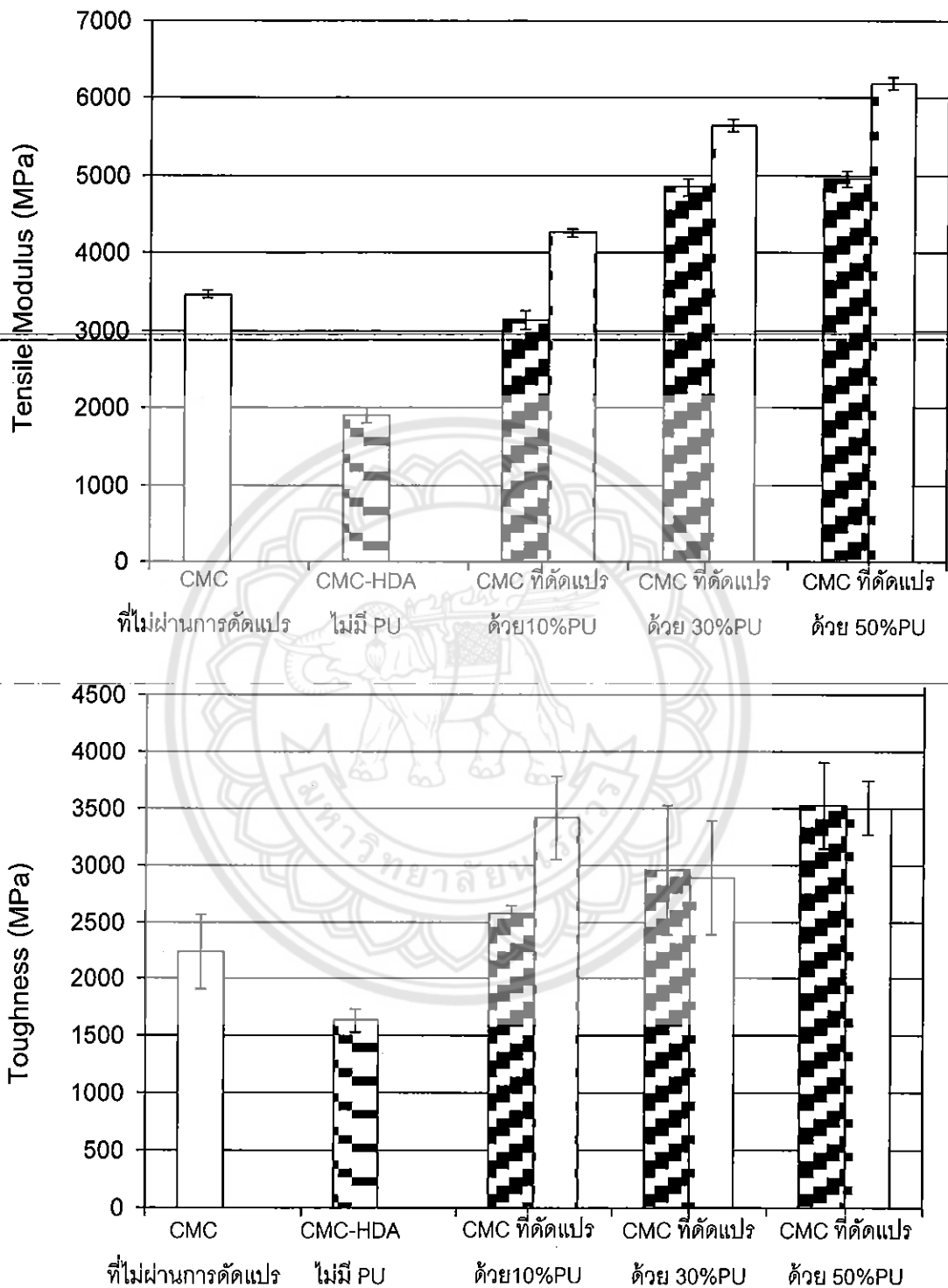
การทดสอบสมบัติเชิงกลเป็นการศึกษาค่าความต้านทานแรงดึง (Tensile strength) เปอร์เซ็นต์การยืดออก (Percent Elongation) ค่าความสามารถในการคงรูป (Tensile modulus) และค่าความเหนียว (Toughness) ของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 เปรียบเทียบกับแผ่น CMC และ CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU โดยมีจุดประสงค์เพื่อทดสอบความเป็นไปได้ในการนำไปใช้เป็นวัสดุปิดบาดแผล

จากผลการทดสอบพบว่า เมื่อพิจารณาค่าความต้านทานแรงดึงและเปอร์เซ็นต์การยืดออกของ CMC ที่มีการดัดแปรด้วย PU เปรียบเทียบกับ CMC ที่ไม่ผ่านการดัดแปร ทั้งแบบไม่ได้เกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์และแบบที่เป็นตาข่ายพอลิเมอร์กับ HDA พบว่าแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 มีค่าความต้านทานแรงดึงเพิ่มขึ้น แสดงถึงความแข็งของแผ่น CMC มีค่ามากขึ้น อย่างไรก็ตาม แผ่น CMC ที่ดัดแปรด้วย PU1 มีค่าเปอร์เซ็นต์การยืดออกสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร (ภาพ 45) การเพิ่มปริมาณ PU1 ลงไปในแผ่น CMC จึงเป็นการเพิ่มสมบัติความยืดหยุ่นให้กับแผ่น CMC แต่เมื่อพิจารณาแผ่น CMC-PU2 กลับพบว่ามีค่าเปอร์เซ็นต์การยืดออกลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร ซึ่งแสดงถึงความแข็งและเปราะมากขึ้นเมื่อมีการเติม PU2 ใน CMC ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการเกิดตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU2 อย่างหนาแน่นจึงทำให้แผ่น CMC-PU2 มีความแข็งเพิ่มขึ้น

จากผลการทดสอบค่าความสามารถคงรูป และค่าความเหนียว (ภาพ 46) พบว่าแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 มีค่าความสามารถในการคงรูปและความเหนียวสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับแผ่น CMC ที่ไม่ผ่านการดัดแปร ทั้งแบบไม่ได้เกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์และแบบที่เป็นตาข่ายพอลิเมอร์กับ HDA เนื่องจากแผ่น CMC ที่ดัดแปรด้วย PU มีความแข็งแรงจากตาข่ายพอลิเมอร์และความยืดหยุ่นจาก PU จึงทำให้แผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 มีค่าความสามารถคงรูปและความเหนียวสูงขึ้น โดยจากผลการศึกษาสมบัติเชิงกลที่ได้กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่า CMC ที่ดัดแปรด้วย PU1 มีความโดดเด่นที่สุด เนื่องจากทำให้แผ่นตัวอย่างมีความแข็งแรงและยืดหยุ่นเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสมบัติดังกล่าวสามารถนำไปศึกษาต่อเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดบาดแผล



ภาพ 45 ผลการทดสอบค่าความต้านทานแรงดึง (Tensile strength) และเปอร์เซ็นต์การยืดออก (Elongation, %) ของ CMC ที่ไม่ผ่านการดัดแปรด้วย PU (□), CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU (☒), CMC-PU1 (☒) และ CMC-PU2 (☒)

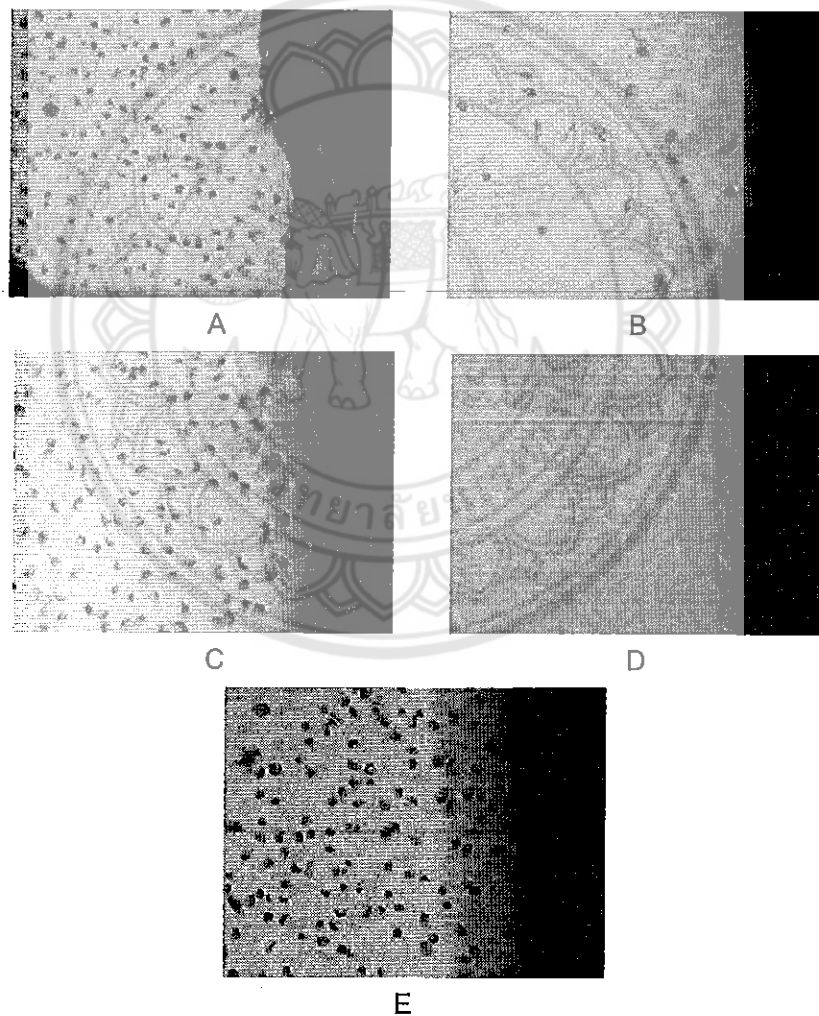


ภาพ 46 ผลการทดสอบค่าความสามารถคงรูป (Tensile's modulus) และค่าความเหนียว (Toughness) ของ CMC ที่ไม่ผ่านการดัดแปรด้วย PU (□), CMC-HDA ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปรด้วย PU (▨), CMC-PU1 (▩) และ CMC-PU2 (▧)



### 9. การทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxicity Test)

จากการทดสอบความเป็นพิษ โดยวิธี direct contact test ของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ที่มีปริมาณ PU 30 wt% เปรียบเทียบกับ high-density polyethylene (HDPE) เป็น non-toxic control (negative control) และ natural rubber containing carbon black เป็น toxic control (positive control) พบว่าหลังจากเซลล์ L929 สัมผัสตัวอย่างเป็นเวลา 48 ชั่วโมง เซลล์ที่สัมผัสแผ่น CMC-PU1 และ CMC-HDA สามารถเจริญเติบโตได้ปกติ และสามารถย้อมติดสี neutral red (ภาพ 47) ซึ่งเป็นคุณสมบัติของเซลล์ที่มีชีวิต โดยให้ผลเหมือนกับเซลล์ที่สัมผัสกับ HDPE (negative control)



ภาพ 47 การทดสอบความเป็นพิษของแผ่น HDPE (negative control) (A), แผ่น Natural rubber containing carbon black (positive control) (B), แผ่น CMC-PU1 (30 wt% of PU1) (C), แผ่น CMC-PU2 (30 wt% of PU2) (D) และแผ่น CMC-HDA (ไม่มี PU) (E)

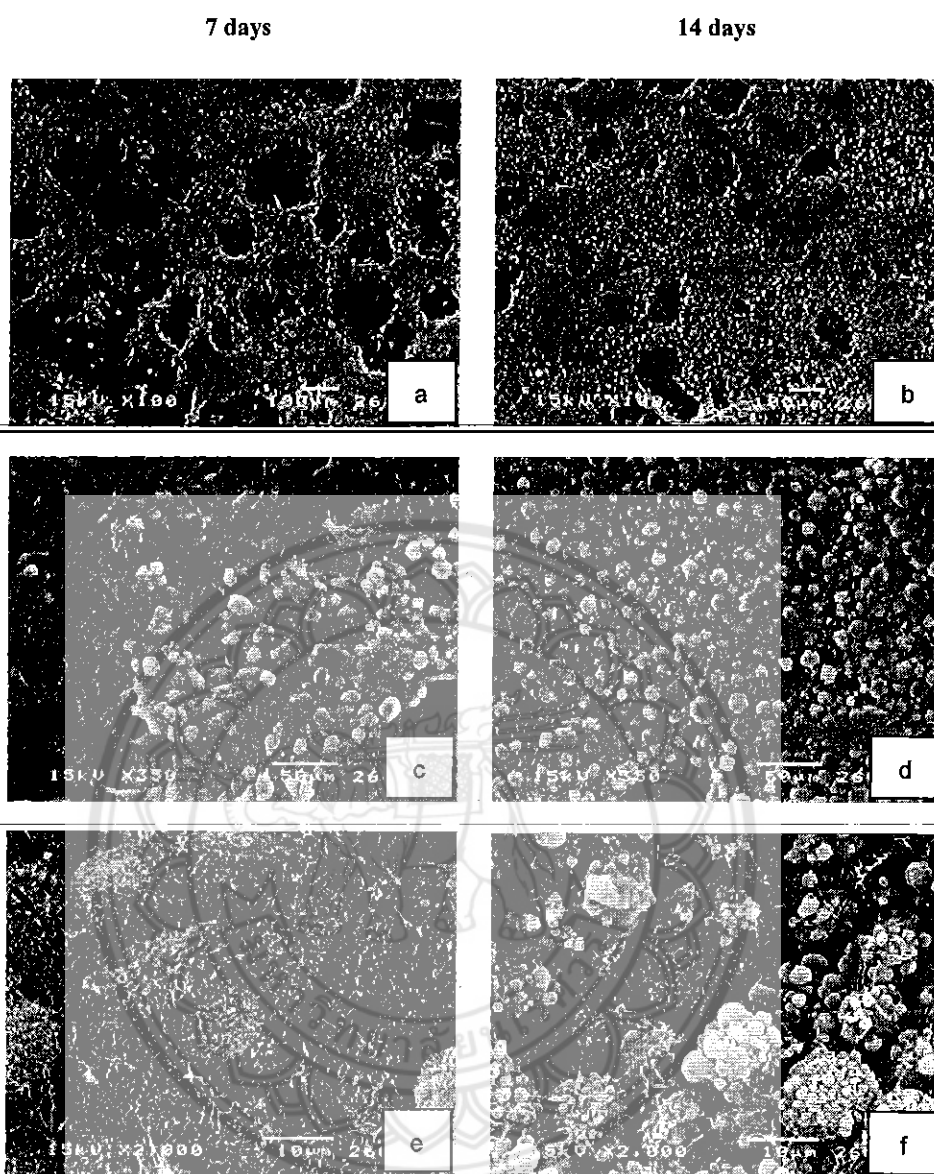
แต่สำหรับแผ่น CMC-PU2 พบว่าเซลล์ส่วนใหญ่หลุดออกจากรูเพาะเลี้ยง และไม่ยอมติดสี neutral red (ภาพ 47) ซึ่งเป็นคุณสมบัติของเซลล์ที่ตายแล้ว โดยให้ผลเหมือนกับเซลล์ที่สัมผัสกับ natural rubber (positive control) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากแผ่น CMC-PU2 มีส่วนที่หลุดจากการทำปฏิกิริยาของ PHM อยู่ ซึ่งอาจมีผลทำให้แผ่น CMC-PU2 มีความเป็นพิษต่อเซลล์ L929

#### 10. การทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility)

จากการทดสอบความเข้ากันได้ทางชีวภาพ เมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์ L929 บนแผ่น

ตัวอย่าง CMC-HDA เป็นเวลา 7 วัน พบว่าสามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ L929 ได้ดี โดยมีการเจริญเติบโตอยู่บนพื้นผิวของตัวอย่างเป็นจำนวนมาก (ภาพ 48) เซลล์สามารถแผ่ตัวและยึดติดกับพื้นผิวของตัวอย่างได้ดี เซลล์ที่พบมีลักษณะสมบูรณ์ และเมื่อทำการเพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 14 วัน (ภาพ 48) พบเซลล์เจริญเติบโตเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก และเจริญซ้อนกันจนเกือบเต็มพื้นผิวดังกล่าว เซลล์ที่พบสามารถแผ่ตัวได้ดี

สำหรับเซลล์ที่อยู่บนพื้นผิวแผ่นตัวอย่าง CMC ที่มีปริมาณ PU1 เท่ากับ 30 wt% (ภาพ 49) เมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 7 วัน พบว่าเซลล์มีการเจริญเติบโตได้ดี โดยเซลล์ L929 สามารถเจริญอยู่บนพื้นผิวดังกล่าวเป็นจำนวนมาก เซลล์สามารถแผ่ตัวและยึดเกาะกับพื้นผิวดังกล่าวได้ดี โดยเมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์เป็นเวลา 14 วัน พบเซลล์เจริญเติบโตเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก และเจริญซ้อนกันจนเกือบเต็มพื้นผิวดังกล่าว เซลล์ส่วนใหญ่ที่พบมีลักษณะกลมและสมบูรณ์ จากผลการทดสอบจึงอาจกล่าวได้ว่าเซลล์ L929 มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับแผ่น CMC-HDA และแผ่น CMC ที่มีปริมาณ PU1 เท่ากับ 30 wt%



ภาพ 48 แสดงการเจริญและการยึดเกาะของเซลล์บนวัสดุ CMC-HDA เป็นเวลา 7 วัน (a, c, e) และ เวลา 14 วัน (b, d, f) โดยใช้กำลังขยาย 100 เท่า (a, b), กำลังขยาย 350 เท่า (c, d) และ กำลังขยาย 2000 เท่า (e, f)



## บทที่ 5

### สรุปผลและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

งานวิจัยนี้เป็นศึกษาการดัดแปรคาร์บอกซีเมทิลไคโตซานด้วยพอลิยูรีเทนที่มีพอลิเอสเทอร์เป็นส่วนอ่อนนุ่ม และศึกษาแนวโน้มในการนำไปประยุกต์ใช้เพื่อพัฒนาเป็นวัสดุสำหรับปิดแผล ซึ่งพอลิยูรีเทนที่ใช้แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ พอลิยูรีเทนชนิดที่ 1 (PU1) เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอทิลีนอะไดเพต (PEA) กับ 1,6-เฮกซะเมทิลีนไดไอโซไซยาเนต (HDI) และพอลิยูรีเทนชนิดที่ 2 (PU2) เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างพอลิเอสเทอร์ (PHM) ซึ่งเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างมาโลนิก แอซิด กับ 1,6-เฮกซะไดโอดอล กับ HDI โดยทั้ง PU1 และ PU2 ใช้เอทิลีนไกลคอลเป็นส่วนขยายสายโซ่ จากนั้น PU1 และ PU2 ที่สังเคราะห์ได้จะถูกวิเคราะห์เพื่อยืนยันการเกิดปฏิกิริยาด้วยเทคนิค  $^1\text{H NMR}$ , FTIR และ GPC ซึ่งจากผลจากการทดสอบพบว่า PU1 เกิดการทำปฏิกิริยาและสร้างพันธะยูรีเทนขึ้น โดยมีหมู่ไอโซไซยาเนตเป็นหมู่ปลาย ส่วน PU2 เกิดพันธะยูรีเทนขึ้นแต่ไม่พบหมู่ไอโซไซยาเนตเหลืออยู่หลังจากทำปฏิกิริยา ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก PHM ที่นำมาใช้เตรียม PU2 มีเอสเทอร์โอลิโกเมอร์เหลืออยู่ ทำให้ปริมาณหรือจำนวนโมลของ HDI ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาไม่เพียงพอ จึงไม่สามารถควบคุมให้หมู่ปลายของ PU2 เป็นหมู่ไอโซไซยาเนต นอกจากนี้เทคนิค DSC สามารถยืนยันการเกิดปฏิกิริยาของ PU1 ได้จากค่า  $T_g$  ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงถึงส่วนแข็ง (Hard segment) ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างไดไอโซไซยาเนตที่มากเกินไปกับส่วนขยายสายโซ่ แต่เมื่อพิจารณา PU2 กลับพบว่าค่า  $T_g$  มีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องจากปริมาณของไดไอโซไซยาเนตไม่เพียงพอที่จะทำปฏิกิริยากับส่วนขยายสายโซ่ ทำให้ค่า  $T_g$  ไม่เปลี่ยนแปลง โดยผลดังกล่าวสอดคล้องกับน้ำหนักโมเลกุลที่วิเคราะห์ได้จากเทคนิค GPC โดย PU1 จะมีน้ำหนักโมเลกุลและค่าการกระจายตัวของน้ำหนักโมเลกุลสูงกว่า PU2

จากนั้นทำการดัดแปร CMC ด้วย PU1 หรือ PU2 โดยใช้สารเฮกซะเมทิลีน-1,6-ไดอะมิโนคาร์บอกซีลไฟเนต (HDA) เดิมลงไปเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของตาข่ายพอลิเมอร์ จากผลการทดสอบสมบัติต่างๆ ของ CMC ดัดแปรด้วย PU1 หรือ PU2 พบว่าเปอร์เซ็นต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของ CMC-PU1 มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณของ PU1 ที่ใช้ดัดแปร CMC จาก 1 wt% ถึง 60 wt% ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก PU1 มีหมู่ไอโซไซยาเนตที่ปลายจึงสามารถทำปฏิกิริยากับหมู่เอมีนหรือไฮดรอกซิลบนโครงสร้างของ CMC ได้ ทำให้เกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์หนาแน่นมากขึ้น แต่เมื่อ

พิจารณา CMC-PU2 กลับพบว่าปริมาณของ PU2 ที่เพิ่มขึ้น ไม่มีผลต่อเปอร์เซ็นต์การเกิดตาข่ายพอลิเมอร์ ทั้งนี้อาจเนื่องจาก PU2 ไม่มีหมู่ฟังก์ชันที่จะทำปฏิกิริยากับ CMC ทำให้ตาข่ายพอลิเมอร์ที่เกิดขึ้นเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ระหว่าง CMC กับ HDA โดยมีสายโซ่ของ PU2 แทรกตัวอยู่ภายในตาข่ายพอลิเมอร์เกิดเป็นโครงสร้างตาข่ายแบบแทรกกันอยู่

จากการศึกษาสมบัติการบวมน้ำ พบว่าค่า %EWC1 มีมากกว่า %EWC2

เนื่องจาก %EWC-1 เป็นการทำให้ปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ทำให้การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์นั้นเกิดอย่าง ไม่สมบูรณ์ แต่ %EWC-2 เป็นวิธีการที่ผ่านการทำให้แห้งโดยใช้ความร้อน ซึ่งมีผลทำให้

ปฏิกิริยาเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ทำให้ค่า %EWC-2 มีค่าน้อยกว่า %EWC-1 ในตัวอย่างเดียวกัน อีกทั้งเมื่อเพิ่มปริมาณของพอลิยูรีเทนจะส่งผลทำให้ความสามารถในการบวมน้ำลดลง ทั้งนี้เนื่องมาจากสมบัติความเป็น Hydrophobic ของพอลิยูรีเทนและเมื่อทำการตรวจสอบลักษณะพื้นผิวของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ด้วยเทคนิค SEM พบว่าเกิดการแยกชั้นในระดับไมครอนขึ้น กระจายตัวอยู่ทั่วทั้งแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 ซึ่งการแยกชั้นที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากการรวมตัวของพอลิยูรีเทนที่มากเกินไปในการเกิดปฏิกิริยากับ CMC ซึ่งสอดคล้องกับผลการวัดค่า Water contact angle โดยเมื่อเพิ่มปริมาณของ PU ในการดัดแปร CMC มีผลทำให้ค่า Water contact angle สูงขึ้น แสดงให้เห็นสมบัติความเป็น Hydrophobic ที่เพิ่มขึ้นของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2

เมื่อทำการศึกษาสมบัติเชิงกลของแผ่น CMC-PU1 และ CMC-PU2 พบว่าแผ่น CMC-PU1 เท่านั้นที่มีแนวโน้มในการเพิ่มความยืดหยุ่นให้กับ CMC โดยแผ่น CMC-PU1 มีค่าความต้านทานแรงดึง เปอร์เซ็นต์การยืดออก ค่าความคงรูป และค่าความเหนียวมากกว่าแผ่น CMC ที่ไม่ได้ผ่านการดัดแปร นอกจากนี้จากการศึกษาความเป็นพิษและความเข้ากันได้ทางชีวภาพ พบว่าแผ่น CMC-PU1 ไม่มีความเป็นพิษและสามารถเข้ากันได้ทางชีวภาพกับเซลล์ L929 ดังนั้นการดัดแปร CMC ด้วย PU1 จึงมีความเป็นไปได้ในการนำไปศึกษาต่อเพื่อประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดบาดแผล

### ข้อเสนอแนะ

การดัดแปร CMC ด้วยพอลิยูรีเทนยังมีข้อเสียอยู่บางประการ จึงได้มีข้อเสนอแนะ เพื่อปรับปรุงให้ CMC มีสมบัติเหมาะสมสำหรับการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับปิดแผลที่ดีขึ้น

1. จากการศึกษากการเตรียมแผ่น CMC-PU2 พบว่า PU2 ไม่เหมาะสมในการดัดแปร CMC เนื่องจากทำให้แผ่น CMC-PU2 มีความแข็งและเปราะเพิ่มขึ้น และจากการศึกษาพบว่ายังมี

ความเป็นพิษอยู่ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก PU2 ยังมีโมเลกุลของ PHM เหลืออยู่ ดังนั้นในการ ดัดแปร CMC ด้วยพอลิยูรีเทนควรเลือกใช้ PU ที่มีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถทำปฏิกิริยากับหมู่ฟังก์ชันบนโครงสร้างของ CMC ได้ อีกทั้งควรมีการทำให้พอลิยูรีเทนที่นำมาใช้มีความบริสุทธิ์มากขึ้น

2. จากผลการศึกษาน้ำหนักโมเลกุลของ PU พบว่าทั้ง PU1 และ PU2 มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ดังนั้นควรมีการเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลของ PU โดยการใช้พอลิเอสเทอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้น อีกทั้งควรทำการเตรียม PU จากพอลิเอสเทอร์ชนิดอื่นๆ เพื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงผลในการดัดแปร CMC



### บรรณานุกรม

- [1] Koide, S.S. (1998). Chitin-chitosan : properties, benefits and risks. Nutrition Research, 18 (6), 1091-1101.
- [2] Kumer, R. M. et al., (2004). Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. Chemical Reviews, 104, 6017-6084.
- [3] Stashak, T.S. (2004). Update on wound dressing : Indications and best use. Clinical Techniques in Equine Practice, 3, 148-163.
- [4] Howling, G.I. et al., (2001). The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. Biomaterials, 22, 2959-2966.
- [5] Khor, E. & Lim, L.Y. (2003). Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials, (24), 2339-2349.
- [6] Khan, T.A. et al., (2000). Mechanical, Bioadhesive strength and Biological Evaluations of chitosan films for wound dressing. Journal of Pharmaceutical Science, 3(3), 303-311.
- [7] Chen, X.G. & Park, H.J. (2003). Chemical characteristics of O-carboxymethyl chitosans related to the preparation conditions. Carbohydrate Polymers, 53, 355-359.
- [8] Guelcher, S.A. et al., (2005). Synthesis of biocompatible segmented polyurethanes from aliphatic diisocyanates and diurea diol chain extenders. Acta Biomaterial, 1, 471-484.
- [9] Welsh, E.R. et al., (2002). Chitosan cross-linking with a water-soluble, blocked diisocyanate. Biomacromolecules, 3, 1370-1374.
- [10] ปิยะบุตร วานิชพงษ์พันธุ์. (13 สิงหาคม 2545). ไคติน-ไคโตซาน. สืบค้นเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2549. จาก: <http://www.kmutt.ac.th/organization/Research/Intellect/best32.htm>
- [11] ประภัสสร สุรวัฒนาวรรณ. (ไม่ปรากฏวันที่ เดือน ปีที่เผยแพร่). ไคติน-ไคโตซาน. สืบค้นเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2549. จาก: <http://www.gpo.or.th/rdi/htmls/chitin.html>
- [12] พูนทรัพย์ วิชัยพงษ์. (16 พฤศจิกายน 2548). สารละลาย ไคติน-ไคโตซาน. สืบค้นเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2549. จาก: [http://www.dss.go.th/dssweb/st-articles/files/bsp\\_12\\_2548\\_chitin-chitosan.pdf](http://www.dss.go.th/dssweb/st-articles/files/bsp_12_2548_chitin-chitosan.pdf)



- [13] กมลศิริ พันธนียะ. (23 มิถุนายน 2546). ไคติน-ไคโตซาน. สืบค้นเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2549.  
จาก: [http://www.nicaonline.com/articles9/site/view\\_article.asp?idarticle=158](http://www.nicaonline.com/articles9/site/view_article.asp?idarticle=158)
- [14] ปราณีย์ เลิศสุทธิวงค์. (ไม่ปรากฏวันที่ เดือน ปีที่เผยแพร่). ของเสียจากทะเลสู่สารมูลค่าเพิ่ม  
ไคติน-ไคโตซาน. สืบค้นเมื่อวันที่ 9 ตุลาคม 2549. จาก: <http://www.material.chula.ac.th/Radio47/February/radio2-1.htm>
- [15] Rinaudo, M. et al., (1999). Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan. Polymer, 40, 7029-7032.
- 
- [16] Heux, L. et al., (2000). Solid state NMR for determination of degree of acetylation of chitin and chitosan. Biomacromolecules, 1, 746-751.
- [17] บริษัทเทพวัฒน์นา. (ไม่ปรากฏวันที่ เดือน ปีที่เผยแพร่). ไคตินและไคโตซานมีประโยชน์  
อย่างไรบ้าง. สืบค้นเมื่อวันที่ 10 ตุลาคม 2549. จาก: <http://www.thepwatana.com/chitosan.asp>
- [18] Watkin, T.R. & Knorr, D. (1933). In vivo dye binding of chitin and its effect on gerbil and gut function. Nutrition Reports International, 27, 189-197.
- 
- [19] Hirano, S. (1996). Chitin biotechnology applications. Biotechnology Annual Review, 2, 237-258.
- [20] Sakkayawong, N. et al., (2005). Adsorption mechanism of synthetic reactive dye wastewater by chitosan. Journal of Colloid and Interface Science, 286(1), 36-42.
- [21] Kim, C.Y. et al., (1999). Effect of geacetylation on sorption of dyes and chromium on chitin. Journal of Applied Polymer Science, 63, 725-736.
- [22] Kjellgren, H. et al., (2006). Barrier and surface properties of chitosan-coated greaseproof paper. Carbohydrate Polymers, 65(4), 453-460.
- [23] Ioannis, S. et al., (1998). Chitosan and gelation based edible films: state diagrams, mechanical and permeation properties. Carbohydrate Polymers, 37(4), 371-382.
- [24] Gades, M.D. & Stern, J.S. (2005). Chitosan supplementation and fat absorption in men and women. Journal of the American Dietetic Association, 105(1), 72-77.
- [25] Chen, X.G. et al., (2006). Preparation and biocompatibility of chitosan microcarriers

- as biomaterial. Biochemical Engineering Journal, 27(3), 269-274.
- [26] Ueno, H. et al., (2001). Topical formulations and wound healing applications of chitosan. Advanced Drug Delivery Reviews, 52(2), 105-115.
- [27] Burkatovskaya, M. et al., (2006). Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. Biomaterials, 27(22), 4157-4164.
- [28] Vikhoreva, G. et al., (2005). Preparation and anticoagulant activity of low-molecular-weight sulfated chitosan. Carbohydrate Polymer, 62(4), 327-332.
- [29] Ramos, V.M. et al., (2003). N-methylene phosphonic chitosan. Effect of preparation methods on its. Carbohydrate Polymer, 52(1), 39-46.
- [30] Viviane, A. et al., (2004). Preparation and characterization of quaternary chitosan salt : adsorption equilibrium of chromium (VI) ion. Reactive and Functional Polymers, 61(3), 347-352.
- [31] Gorochovceva, N. & Makuska, R., (2004). Synthesis and study of water-soluble chitosan-o-poly(ethylene glycol) graft copolymer. European Polymer Journal, 40(4), 685-691.
- [32] Chan, P. et al., (2007). Synthesis and characterization of chitosan-g-poly(ethylene glycol)-folate as a non-viral carrier for tumor-targeted gene delivery. Biomaterials, 28(3), 540-549.
- [33] Chen, X.G. et al., (2002). The effect of carboxymethyl-chitosan on proliferation and collagen secretion of normal and keloid skin fibroblasts. Biomaterials, 23, 4609-4614.
- [34] Sun, L. et al., (2006). Preparation, characterization and antimicrobial activity of quaternized carboxymethyl chitosan and application as pulp-cap. Polymer, 47, 1769-1804.
- [35] Yin, L. et al., (2007). Superporous hydrogels containing poly(acrylic acid-co-acrylamide) / O-carboxymethyl chitosan interpenetrating polymer networks. Biomaterials, 28, 1258-1266.
- [36] Fan, L. et al., (2006). Preparation and properties of alginate/carboxymethyl chitosan

- blend fibers. Carbohydrate Polymer, 65, 447-452.
- [37] Yu, S.H. et al., (2006). Miscibility, mechanical characteristic and platelet adhesion of 6-O-carboxymethylchitosan / polyurethane semi-IPN membranes. Journal of Membrane Science, 276, 68-80.
- [38] Krol P. & Pilch-Pitera B. (2003). A study on the synthesis of urethane oligomers. European Polymer Journal, 39, 1229-1241.
- [39] Randall, D. & Lee, S. (2002). The Polyurethane Book. New York: John Wiley & Sons.
- [40] Rogers, M.E. & Long, T.E. (2003) Synthetic Methods in Step-Growth Polymers. New York: John Wiley & Sons.
- [41] Guan, J. et al., (2005). Preparation and characterization of highly porous, biodegradable polyurethane scaffolds for soft tissue applications. Biomaterials, 26, 3961-3971.
- [42] Zhu, Y. et al., (2004). Endothelium regeneration on luminal surface of polyurethane vascular scaffold modified with diamine and covalently grafted with gelatin. Biomaterials, 25, 423-430.
- [43] Saunders, K.J. (1988). Organic Polymer Chemistry. (2<sup>nd</sup> ed.). London: Chapman & Hall.
- [44] Polymer science learning center. (2005). Making Polyurethane. Received on January 31, 2007 from: <http://www.pslc.ws/macrog/uresyn.htm>
- [45] Douglas, A. et al., (2005). Autoxidizable urethane resins. Progress in Organic Coatings, 54(3), 141-149.
- [46] Punshon, G. et al., (2005). Interactions between endothelial cells and a poly(carbonate-silsesquioxane-bridge-urea)urethane. Biomaterials, 26(32), 6271-6279.
- [47] Bouchemal, K. et al., (2004). Synthesis and characterization of polyurethane and poly(ether urethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined to spontaneous emulsification. International Journal of Pharmaceutics, 269(1), 89-100.
- [48] Lee, J.S. et al., (2001). Preparation of wound dressing using hydrogel polyurethane

- foam. Artificial Organs, 15(1), 4-6.
- [49] Silva, S.S. et al., (2003). Synthesis and characterization of polyurethane-g-chitosan. European Polymer Journal, 39, 1515-1519.
- [50] Zeng, M. & Kennedy, J.F. (2005). Intermolecular interaction and properties of cross-linked materials from poly(ester-urethane) and nitrochitosan. Carbohydrate Polymers, 60, 399-409.
- [51] Mary Bellis. (n.d.). Polyester. Received on January 31, 2007 from:  
<http://inventors.about.com/library/inventors/blpolyester.htm>
- [52] Polymer science learning center. (2005). Polyester. Received on January 31, 2007 from: <http://www.pslc.ws/mactest/pet.htm>
- [53] Sorenson, W.R. et al., (2001). Preparative Methods of Polymer Chemistry. (3<sup>th</sup> ed.). New York: John Wiley & Sons.
- [54] Wikipedia. (2007). History of Wound Care. Received on January 31, 2007 from: [http://en.wikipedia.org/wiki/History\\_of\\_wound\\_care](http://en.wikipedia.org/wiki/History_of_wound_care)
- [55] Martineau, L. et al., (2006). Evaluation of a bi-layer wound dressing for burn care: I. Cooling and wound healing properties. Burns, 32(1), 70-76.
- [56] Stone, C.A. et al., (2000). Healing at skin graft donor sites dressed with chitosan. British Journal of Plastic Surgery, 53, 601-606.
- [57] Kittur, F.S. et al., (2002). Characterization of chitin, chitosan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry. Carbohydrate Polymers, 2(1), 185-193.
- [58] Chen, Q. et al., (2006). Carboxymethyl-chitosan protects rabbit chondrocytes from interleukin-1 $\beta$ -induced apoptosis. European Journal of Pharmacology, 541(1-2), 1-8.
- [59] Akita, S. et al., (2006). A polyurethane dressing is beneficial for split-thickness skin-graft donor wound healing. Burns, 32(4), 447-451.
- [60] Edlund, U. & Albertsson, A.C. (2003). Polyesters based on diacid monomers. Advanced Drug Delivery Reviews, 55, 585-609.
- [61] ภาควิชาฟิสิกส์ มหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์. (19 เมษายน 2550). คุณสมบัติเชิงกลของโลหะ.

สืบค้นเมื่อวันที่ 31 เมษายน 2550. จาก: <http://www.rmutphysics.com/charud/metal/1/mechanical%20properties.htm>

- [62] Guan, J. et al., (2004). Biodegradable poly(ether ester urethane)urea elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility. Biomaterials, 25, 85-96.







## ภาคผนวก ก

ตัวอย่างการคำนวณเพื่อควบคุมน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเตอร์ (PHM)  
โดยใช้สมการของแคโรเทอร์

พอลิเอสเตอร์ (PHM) สามารถเตรียมจากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันระหว่าง 1,6-เฮกเซน

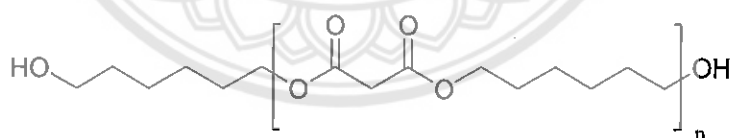
ไดออลกับมาโลนิกแอซิด และควบคุมน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเอสเตอร์ด้วยสมการของแคโรเทอร์  
(Carother 's equation) [53]

$$\bar{X}_n = (1 + r) / (1 - r)$$

$\bar{X}_n$  คือ จำนวนของ repeating units ที่ต้องการในสายโซ่พอลิเอสเตอร์

$r$  คือ อัตราส่วนโดยโมลระหว่างมาโลนิกแอซิดและ 1,6-เฮกเซนไดออล

เมื่อต้องการพอลิเอสเตอร์น้ำหนักโมเลกุล 10,000 g/mol



hydroxyl-terminated polyester

เมื่อ	น้ำหนักโมเลกุลต่อ 1 unit ของพอลิเอสเตอร์คือ	186 g/mol
	น้ำหนักโมเลกุลของมาโลนิกแอซิดเท่ากับ	104 g/mol
	น้ำหนักโมเลกุลของ 1,6-เฮกเซนไดออลเท่ากับ	118 g/mol

จำนวน repeating unit ของพอลิเอสเตอร์	=	10,000/186
	=	54 unit



แทนค่าในสมการของแคโรเทอร์

$$\begin{aligned}
 54 &= (1+r)/(1-r) \\
 54(1-r) &= 1+r \\
 54-54r &= 1+r \\
 54-1 &= r+54r \\
 53r &= 53 \\
 r &= 53/55 \\
 r &= 1/1.0377
 \end{aligned}$$

∴ อัตราส่วนโดยโมลระหว่างมาโลนิกแอซิดกับ 1,6-เฮกเซนไดออลเท่ากับ 1/1.0377

คำนวณตามปริมาณที่ต้องการ เช่น

$$\begin{aligned}
 \text{ถ้าใช้มาโลนิก แอซิด } 10 \text{ g} & \text{ จะเท่ากับ } (10 \text{ g} / 104 \text{ g/mol}) = 0.0962 \text{ mol} \\
 \text{ดังนั้นจะต้องใช้ 1,6-เฮกเซนไดออล} & \text{ } 0.0962 \text{ mol} \times 1.0377 = 0.0998 \text{ mol} \\
 & \text{ } 0.0998 \text{ mol} \times 118 \text{ g/mol} = 11.78 \text{ g}
 \end{aligned}$$

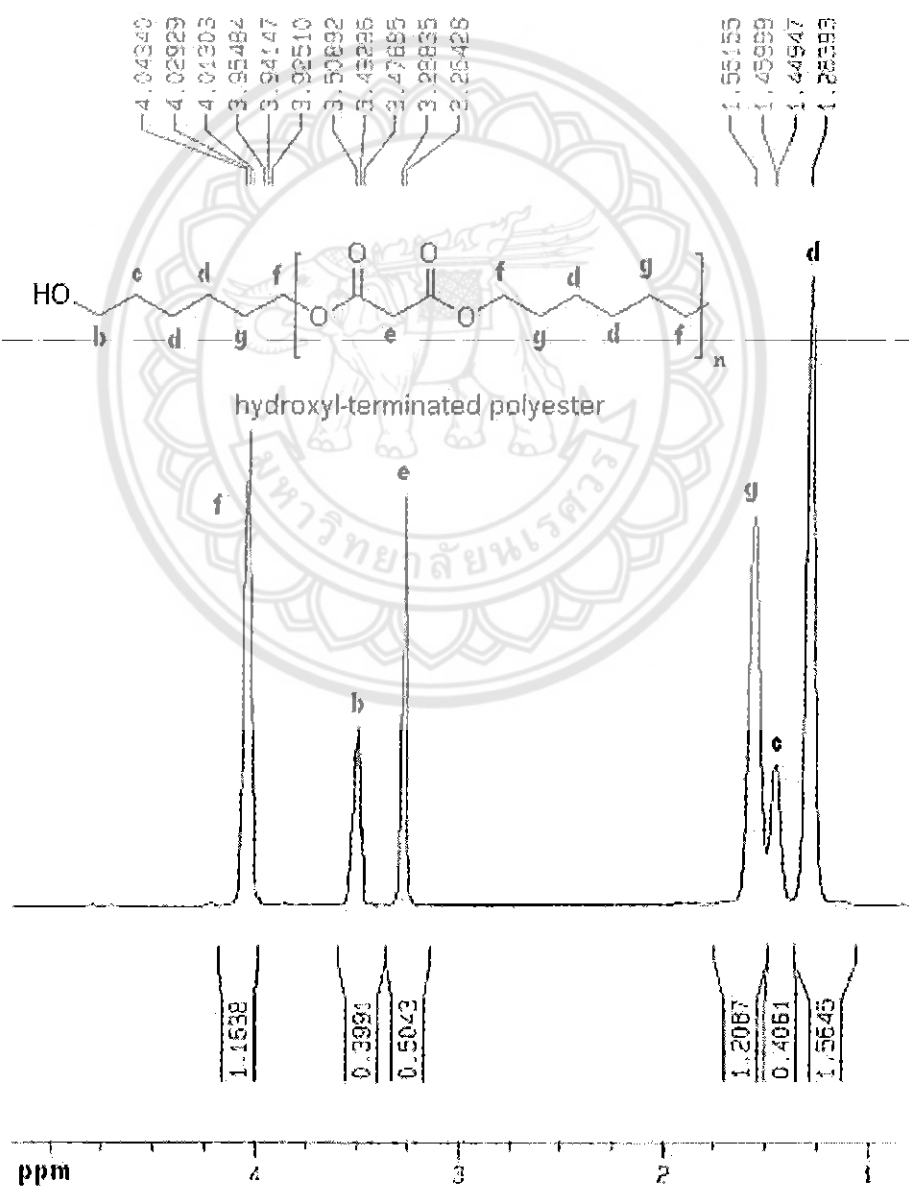
สาร	น้ำหนัก (g)	น้ำหนักโมเลกุล (g/mol)	จำนวนโมล	อัตราส่วนโดยโมล
มาโลนิก แอซิด	10.00	104	0.0962	1
1,6-เฮกเซนไดออล	11.78	118	0.0997	1.0377



## ภาคผนวก ข

ตัวอย่างการคำนวณน้ำหนักโมเลกุลของ PHM จาก  $^1\text{H}$  NMR

น้ำหนักโมเลกุลของ PHM สามารถคำนวณได้จากเทคนิค  $^1\text{H}$  NMR โดยการคำนวณค่า integration ratio ของสัญญาณเมทิลีนโปรตอนที่อยู่ติดกับหมู่ปลายของ PHM (ภาพ 50)



ภาพ 50  $^1\text{H}$  NMR แสดงน้ำหนักโมเลกุลของ PHM

เมื่อ สัญญาณ integration ratio ที่หมู่ปลาย PHM (ตำแหน่ง e) เท่ากับ 0.3991

จำนวนโปรตอนหมู่ปลายของ PHM เท่ากับ 4 โปรตอน

ดังนั้น 1 โปรตอนจะมีค่า integration ratio เท่ากับ  $0.3991 / 4 = 0.0998$

ค่า integration ratio ของเมทิลีนโปรตอนติดกับพันธะเอสเทอร์ (ตำแหน่ง f) เท่ากับ 1.1638

ดังนั้น PHM จึงมีจำนวนโปรตอนทั้งหมด เท่ากับ  $1.1638 / 0.0998 = 12$

ดังนั้น PHM มีจำนวน repeating unit เท่ากับ  $12 / 4 = 3$  unit

โดย 1 unit ของ PHM มีน้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ 307 g/mol

$\therefore$  PHM มีน้ำหนักโมเลกุล เท่ากับ  $3 \times 307 = 921$  ประมาณ 900 g/mol





ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์

ภาคผนวก ค

ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์

ตาราง 5 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC ที่มี HDA เป็นสารเชื่อมตาข่ายพอลิเมอร์ (CMC-HDA) (ไม่มี PU)

wt % ของ HDA	น้ำหนักแห้งก่อนละลาย ( $W_0$ )			น้ำหนักแห้งหลังละลาย ( $W_1$ )		
	1	2	3	1	2	3
10	0.2240	0.2173	0.2420	0.1123	0.0955	0.1094
20	0.2379	0.2779	0.2565	0.1143	0.1233	0.1167
30	0.2494	0.1798	0.1879	0.1270	0.0881	0.1039
40	0.3285	0.3952	0.4008	0.2113	0.2603	0.2700
50	0.2364	0.2189	0.2827	0.1651	0.1605	0.1932
60	0.1983	0.2329	0.2907	0.1400	0.1668	0.2248
70	0.2846	0.4189	0.3766	0.2261	0.3198	0.2659

$$\text{เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ (\%)} = \frac{W_1}{W_0} \times 100$$

ตาราง 6 เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของแผ่น CMC-HDA

wt % ของ HDA	เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ (%)			ค่าเฉลี่ย (%)	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD.)
	1	2	3		
10	50.13	43.94	45.21	46.42	3.27
20	48.04	44.36	45.49	45.96	1.88
30	50.92	48.99	55.29	51.73	3.22
40	64.32	65.86	67.36	65.84	1.52
50	69.83	73.32	68.34	70.49	2.56
60	70.60	71.62	77.33	73.18	3.62
70	79.44	76.34	70.60	75.46	4.48

ตาราง 7 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC-PU1 (ที่มี 10 wt% of HDA)

wt % ของ PU1	น้ำหนักแห้งก่อนละลาย ( $W_0$ )			น้ำหนักแห้งหลังละลาย ( $W_e$ )		
	1	2	3	1	2	3
1	0.2882	0.1940	0.3458	0.1207	0.0766	0.1452
5	0.1915	0.1306	0.1284	0.0945	0.0618	0.0605
10	0.1132	0.2183	0.1744	0.0652	0.1269	0.1012
20	0.1916	0.2166	0.3447	0.1028	0.1259	0.1783
30	0.3110	0.0478	0.1625	0.2264	0.0359	0.1248
40	0.0754	0.0700	0.1336	0.0584	0.0539	0.0998
50	0.1951	0.1229	0.1763	0.1576	0.0961	0.1401
60	0.0865	0.2721	0.1034	0.0714	0.2106	0.0873

เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ (%) =  $[(W_e) / W_0] \times 100$

ตาราง 8 เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของแผ่น CMC-PU1

wt % ของ PU1	เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ (%)			ค่าเฉลี่ย (%)	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)
	1	2	3		
1	41.89	39.48	41.99	41.12	1.41
5	49.34	47.32	47.11	47.92	1.25
10	57.60	58.13	58.03	57.92	0.29
20	53.65	58.12	51.72	54.50	3.28
30	72.79	75.10	75.54	74.48	2.07
40	77.45	77.00	74.70	76.38	1.47
50	80.78	78.19	79.47	79.48	1.29
60	82.54	77.40	84.43	87.46	3.64

ตาราง 9 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC-PU2 (ที่มี 10 wt% of HDA)

wt % ของ PU2	น้ำหนักแห้งก่อนละลาย ( $W_0$ )			น้ำหนักแห้งหลังละลาย ( $W_e$ )		
	1	2	3	1	2	3
1	0.2513	0.1825	0.1132	0.1623	0.1162	0.0744
5	0.1177	0.3847	0.1565	0.0763	0.2557	0.0964
10	0.0918	0.1512	0.1200	0.0556	0.0990	0.0822
20	0.0844	0.1575	0.2066	0.0532	0.1101	0.1214
30	0.0727	0.0990	0.0683	0.0495	0.0633	0.0442
40	0.1115	0.0766	0.0911	0.0699	0.0483	0.0596
50	0.0947	0.1923	0.1010	0.0666	0.1393	0.0624
60	0.2141	0.1555	0.0513	0.1486	0.0880	0.0312

เปอร์เซ็นต์การเกิดเป็นตาข่ายพอลิเมอร์ (%) =  $[(W_e) / W_0] \times 100$

ตาราง 10 เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ของแผ่น CMC-PU2

wt % ของ PU2	เปอร์เซนต์ตาข่ายพอลิเมอร์ (%)			ค่าเฉลี่ย (%)	ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)
	1	2	3		
1	64.58	63.67	65.72	64.67	1.02
5	64.83	66.47	60.45	63.92	3.11
10	60.57	65.48	68.50	64.85	4.00
20	63.03	69.90	58.76	63.89	5.60
30	68.09	63.94	64.71	65.58	2.20
40	62.69	63.05	65.42	63.72	1.48
50	70.32	72.43	61.78	68.18	5.64
60	69.40	56.59	60.82	62.27	6.53





ภาคผนวก ง

ตารางแสดงเปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ

ตาราง 11 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC ที่มี HDA เป็นสารเชื่อมตายพอลิเมอร์ (CMC-HDA)(ไม่มี PU) สำหรับการศึกษเปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ

wt % ของ HDA	น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 1 (W <sub>s1</sub> )			น้ำหนักแห้ง (W <sub>d</sub> )			น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 2 (W <sub>s2</sub> )		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
10	5.0482	4.8151	4.6492	0.0547	0.0499	0.0478	1.5723	2.0003	1.6227
20	3.1785	2.8991	3.3803	0.0438	0.0415	0.0477	0.8259	0.7031	0.7648
30	3.9661	3.6902	4.0090	0.0670	0.0608	0.0637	1.0904	0.9397	1.1509
40	3.5655	3.2443	3.2060	0.0642	0.0617	0.0598	0.8854	0.8061	0.8389
50	3.4127	3.4087	4.2180	0.0713	0.0719	0.0901	0.9046	1.0028	0.9147
60	2.9031	2.3128	2.7403	0.0758	0.0725	0.0817	0.8500	0.8917	0.9411
70	1.3909	1.3995	1.7077	0.0426	0.0410	0.0501	0.4922	0.5225	0.5253

$$\% \text{ EWC-1} = \frac{[(W_{s1} - W_d) / W_d] \times 100}{}$$

$$\% \text{ EWC-2} = \frac{[(W_{s2} - W_d) / W_d] \times 100}{}$$

ตาราง 12 เปอร์เซนต์การบวมน้ำของแผ่น CMC-HDA

wt % ของ HDA	เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ ครั้งที่ 1 (% EWC-1)			ค่าเฉลี่ย	ค่า เบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)	เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ ครั้งที่ 2 (% EWC-2)			ค่าเฉลี่ย	ค่า เบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)
	1	2	3			1	2	3		
10	9,128	9,549	9,626	9,434	268	2,774	3,908	3,295	3,327	568
20	7,156	6,885	6,986	7,009	137	1,786	1,594	1,503	1,628	144
30	5,819	5,969	6,193	5,993	188	1,527	1,446	1,706	1,560	133
40	5,453	5,158	5,261	5,290	150	1,279	1,206	1,303	1,263	50
50	4,683	4,640	4,581	4,634	51	1,169	1,295	915	1,126	193
60	3,729	3,090	3,254	3,357	332	1,021	1,130	1,052	1,068	56
70	3,202	3,313	3,380	3,298	90	1,055	1,174	948	1,059	113

ตาราง 13 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC-PU1 (ที่มี 10 wt% ของ HDA)

wt % ของ PU1	น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 1 ( $W_{s1}$ )			น้ำหนักแห้ง ( $W_d$ )			น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 2 ( $W_{s2}$ )		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	8.0990	8.3659	8.0344	0.0562	0.0591	0.0549	2.4473	2.2261	2.7000
5	10.8152	5.8449	6.6172	0.0749	0.0400	0.0516	3.8187	1.3223	2.1574
10	8.6767	9.3043	7.4489	0.0932	0.0971	0.0812	2.4722	2.7427	2.2289
20	4.2435	3.9745	4.0230	0.0580	0.0529	0.0514	0.7915	0.7669	0.6336
30	8.8994	5.9126	4.1768	0.1368	0.0855	0.0638	2.9989	0.9587	0.7994
40	5.3915	7.8929	4.9898	0.0864	0.1245	0.0695	1.0456	1.3589	0.6921
50	5.6288	7.0652	7.2834	0.0966	0.1213	0.1331	1.0711	1.4833	1.9111
60	4.4404	5.0653	5.8393	0.0990	0.1207	0.1509	1.0866	1.1590	1.1989

ตาราง 14 เปอร์เซนต์การบวมน้ำของแผ่น CMC-PU1

wt % ของ PU1	เปอร์เซนต์การบวมน้ำครั้งที่ 1 (% EWC-1)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD.)	เปอร์เซนต์การบวมน้ำครั้งที่ 2 (% EWC-2)			ค่าเฉลี่ย	ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD.)
	1	2	3			1	2	3		
1	14,311	14,061	14,534	14,302	237	4,254	3,666	4,818	4,246	576
5	14,333	14,512	12,724	13,856	985	4,998	3,205	4,081	4,095	896
10	9,209	9,482	9,073	9,254	208	2,252	2,724	2,644	2,540	253
20	7,216	7,413	7,726	7,451	257	1,264	1,349	1,132	1,248	109
30	6,405	6,815	6,446	6,555	226	2,092	1,021	1,152	1,422	584
40	6,140	6,239	7,079	6,486	516	1,110	991	895	1,045	108
50	5,726	5,724	5,372	5,607	204	1,008	1,122	1,335	999	166
60	4,385	4,096	3,769	4,083	308	997	860	694	850	152

ตาราง 15 ข้อมูลดิบแสดงน้ำหนักของแผ่น CMC-PU2 (ที่มี 10 wt% of HDA)

wt % ของ PU2	น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 1 ( $W_{s1}$ )			น้ำหนักแห้ง ( $W_d$ )			น้ำหนักเมื่อบวมน้ำครั้งที่ 2 ( $W_{s2}$ )		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	20.4995	15.4531	26.1151	0.0547	0.0429	0.0566	1.2569	0.8124	0.9454
5	17.8779	13.4309	17.7666	0.0398	0.0407	0.0481	0.8259	0.8506	0.8128
10	15.9599	24.4310	16.8987	0.0485	0.0700	0.0507	0.8356	0.9960	0.8274
20	11.9454	9.8076	12.3949	0.0680	0.0551	0.0470	0.7914	0.6862	0.7296
30	11.0274	11.9775	7.2207	0.0622	0.0771	0.0378	0.7212	0.9541	0.5776
40	10.3672	9.2734	5.6952	0.0799	0.0589	0.0357	0.8276	0.7786	0.5021
50	8.5829	10.1277	8.2128	0.0688	0.0803	0.0651	0.7439	0.8072	0.7053
60	5.5641	5.8202	7.0096	0.0555	0.0492	0.0731	0.6059	0.5567	0.7638

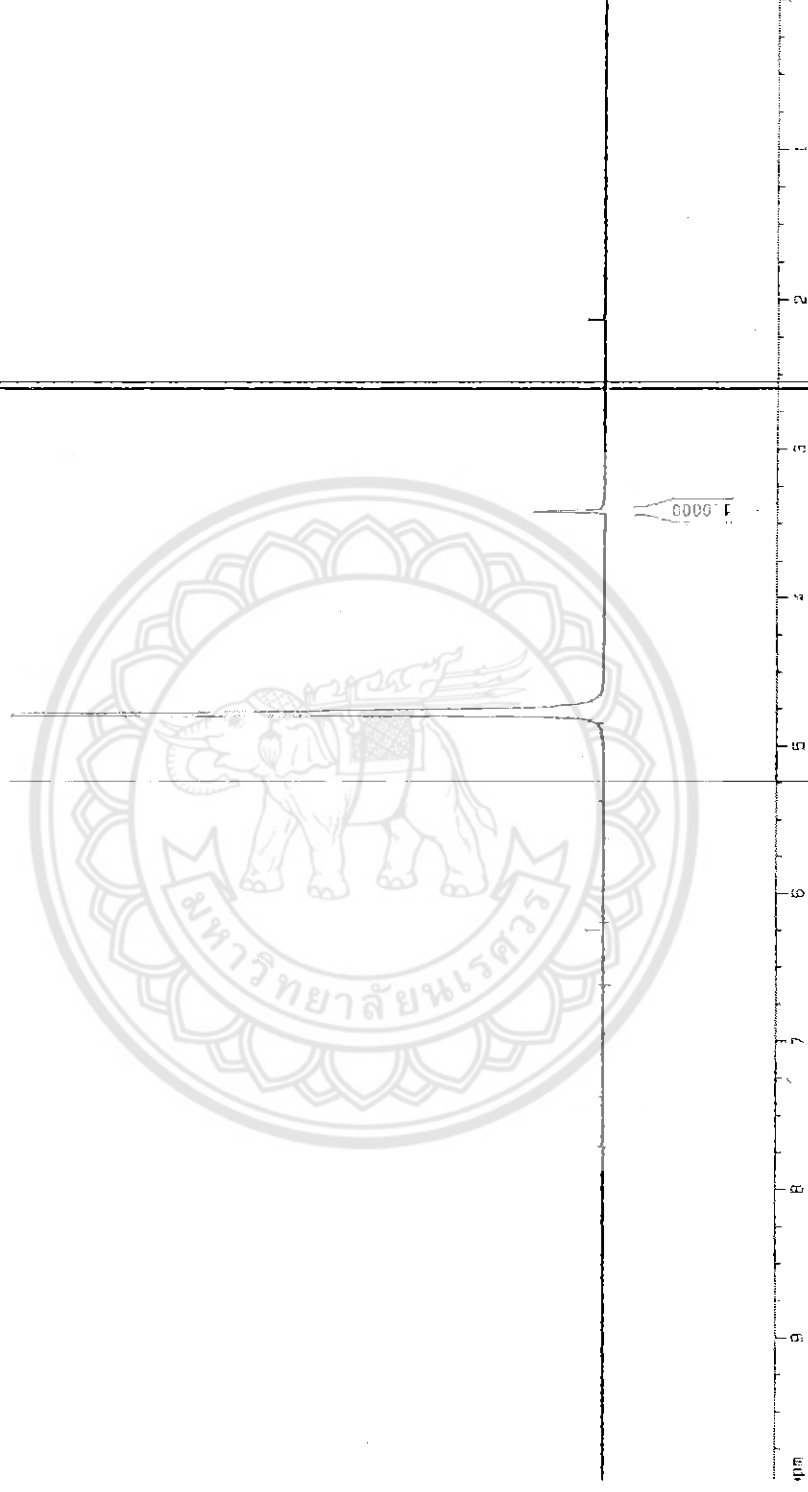
ตาราง 16 เปอร์เซนต์การบวมน้ำของแผ่น CMC-PU2

Wt % ของ PU2	เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำครั้งที่ 1 (% EWC-1)			ค่าเฉลี่ย	ค่า เบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)	เปอร์เซ็นต์การบวมน้ำ ครั้งที่ 2 (% EWC-2)			ค่าเฉลี่ย	ค่า เบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD.)
	1	2	3			1	2	3		
1	37,376	35,921	46,039	39,778	5,470	2,198	1,794	1,570	1,854	318
5	44,819	32,899	36,836	38,184	6,073	1,975	1,989	1,590	1,851	226
10	32,807	34,801	33,230	33,612	1,051	1,623	1,323	1,532	1,493	154
20	17,466	17,699	26,272	20,479	5,018	1,064	1,145	1,452	1,220	205
30	17,628	15,455	19,002	17,361	1,788	1,059	1,137	1,428	1,208	194
40	12,875	15,644	15,852	14,781	1,662	936	1,222	752	970	237
50	12,375	12,512	12,515	12,467	80	981	905	983	956	44
60	9,925	11,729	9,489	10,381	1,188	992	1,031	945	989	43

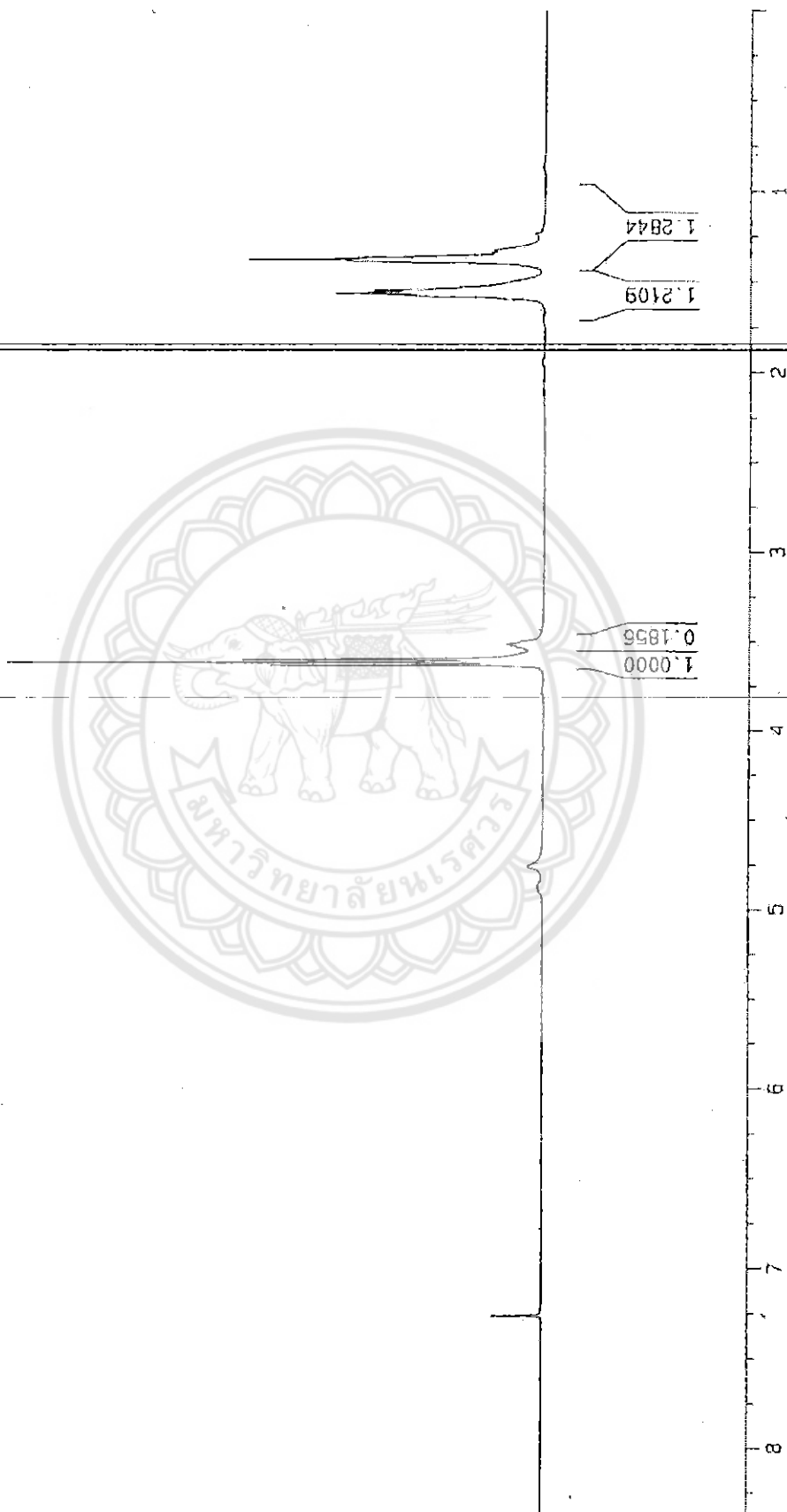


ภาคผนวก ๑

ภาพแสดงสเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR

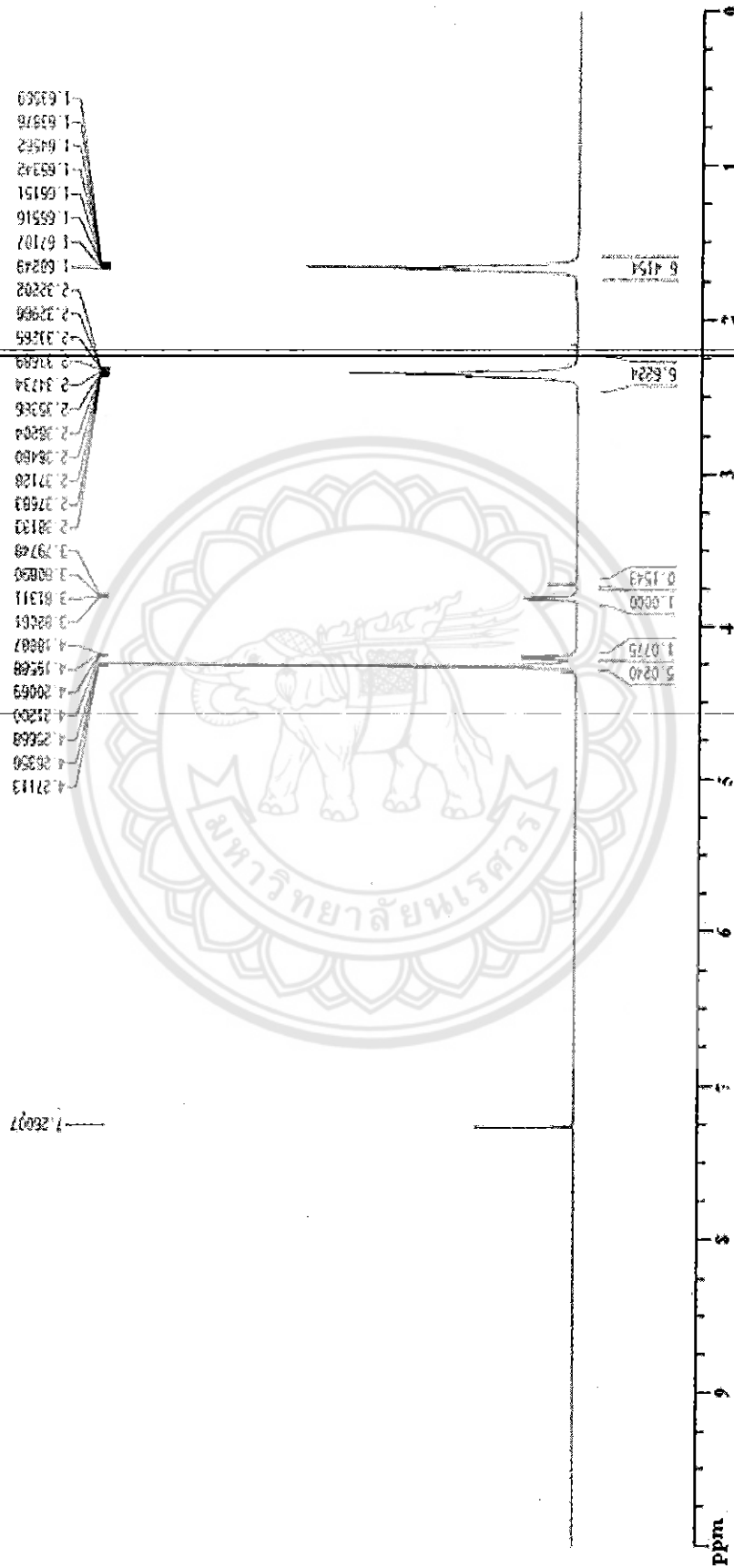


ภาพ 51 สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของมาไดนิค แอซีต (ใน  $\text{D}_2\text{O}$ )



ภาพ 52 สเปกตรัม  $^1\text{H}$  NMR ของ 1,6-เฮกเซนไดออล (ใน  $\text{CDCl}_3$ )



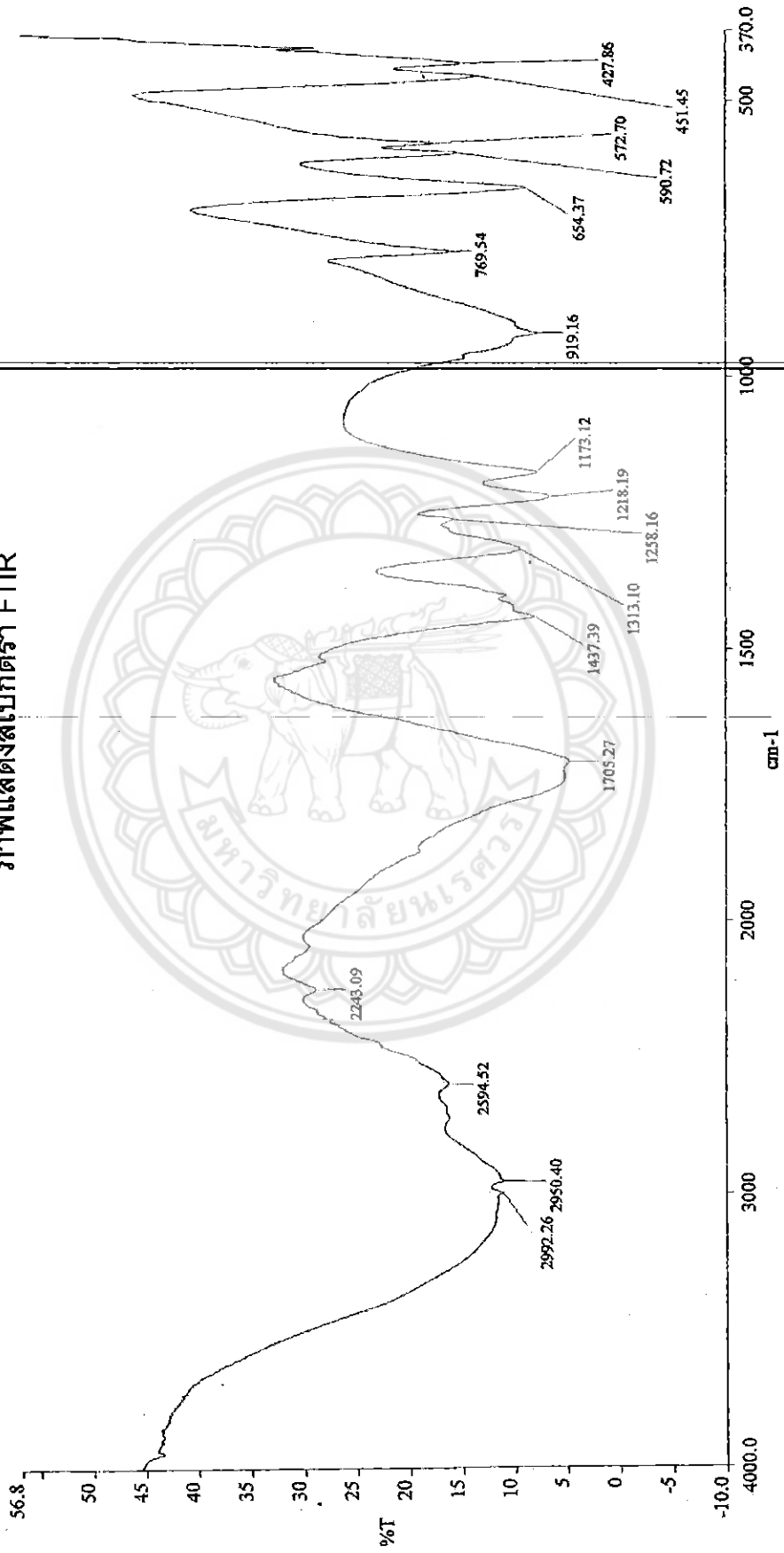


ภาพ 53 สเปกตรัม <sup>1</sup>H NMR ของ PEA (ใน CDCl<sub>3</sub>)

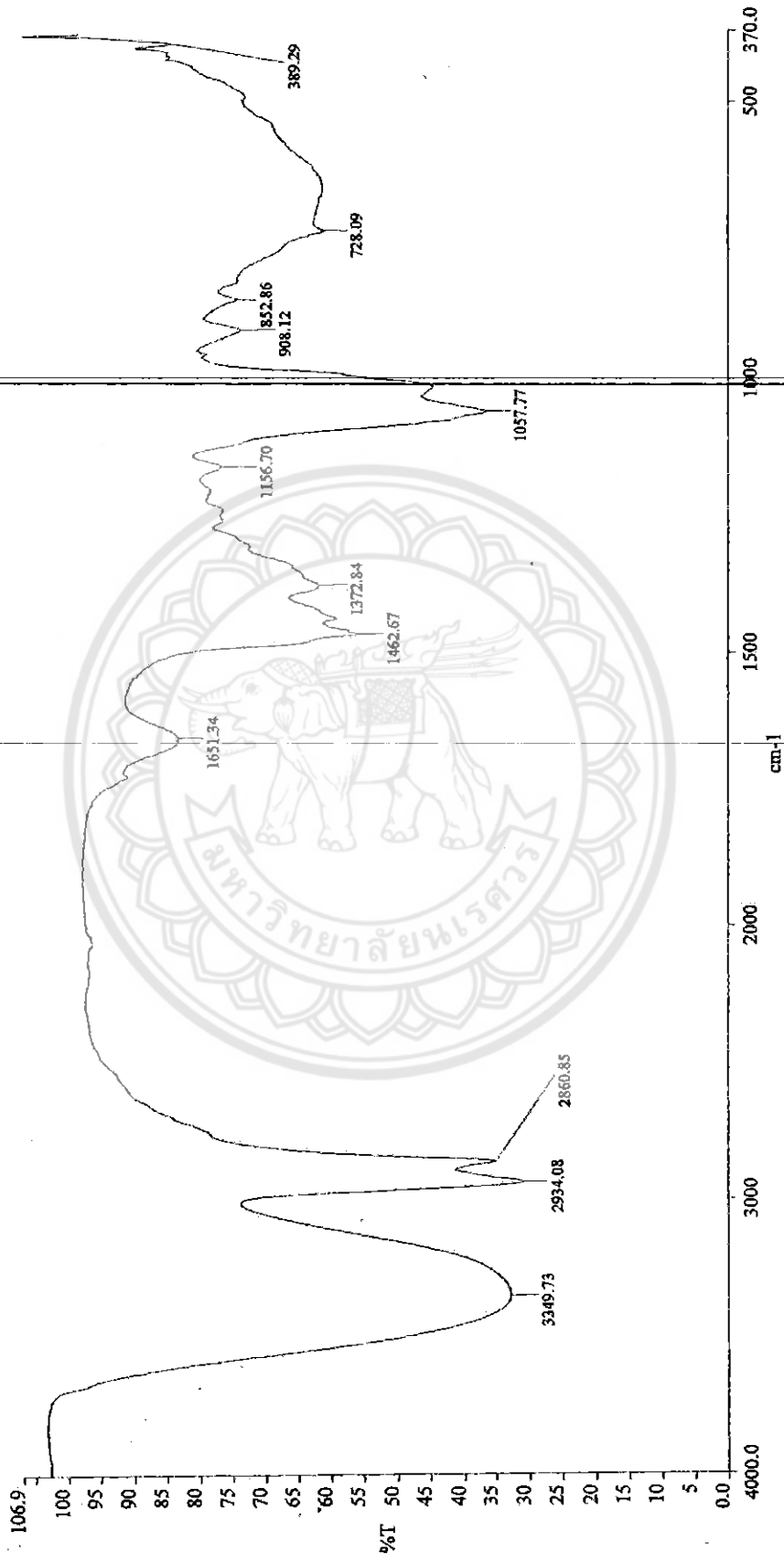


ภาคผนวก จ

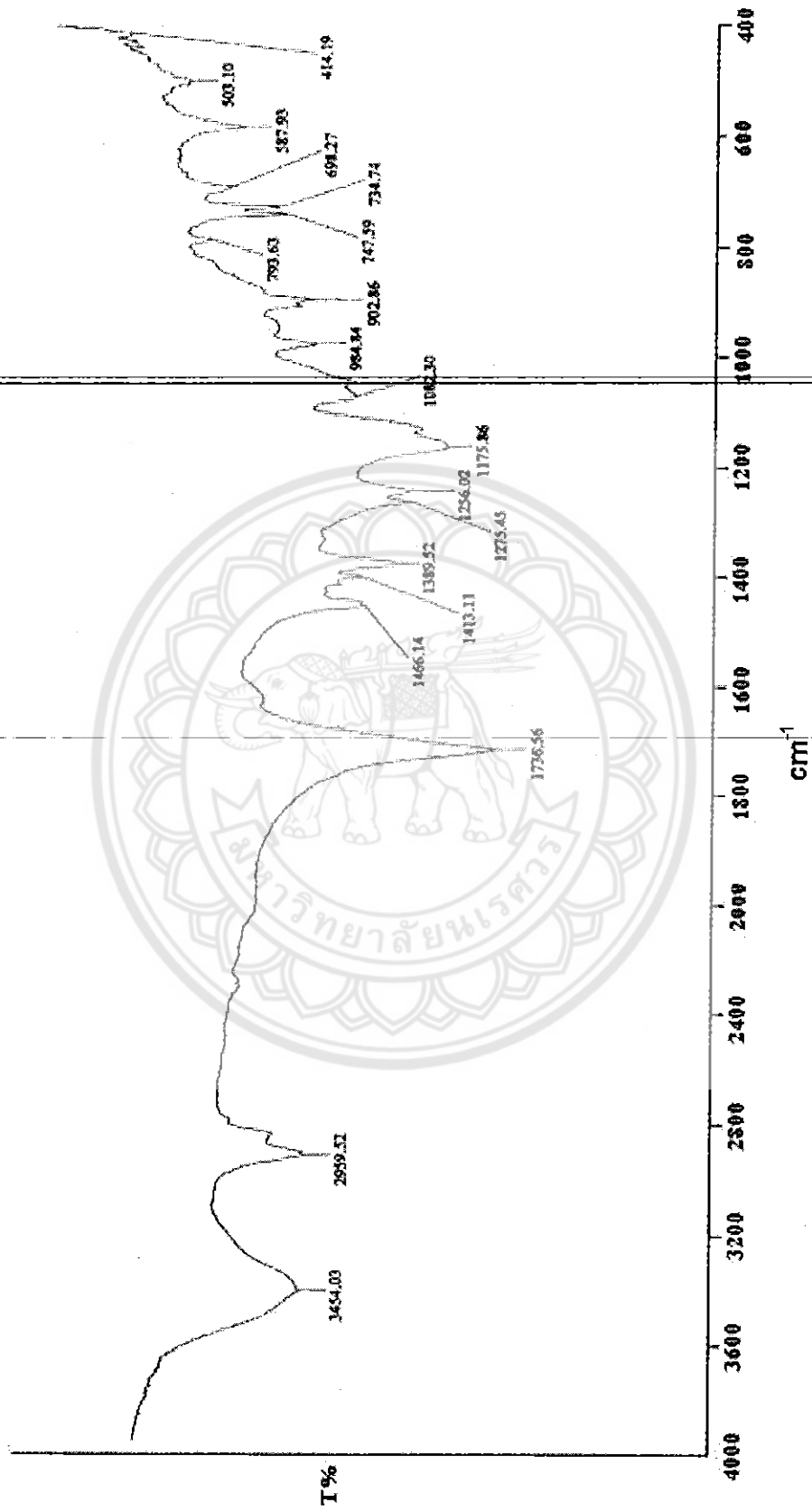
ภาพแสดงสเปกตรัม FTIR



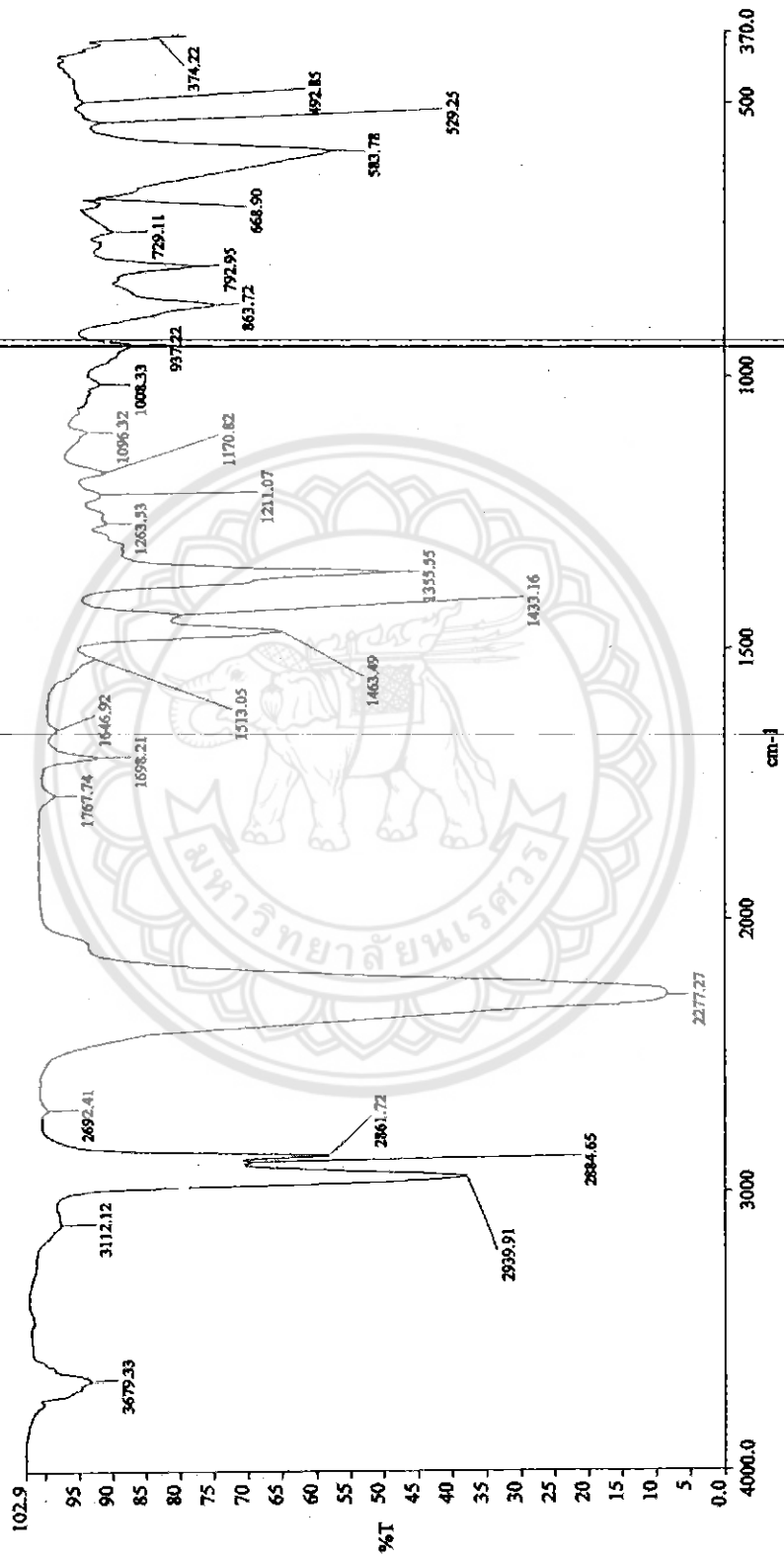
ภาพ 54 สเปกตรัม FTIR ของมาโดนินด แอซิด



ภาพ 55 สเปกตรัม FTIR ของ 1,6-เฮกเซนไดออล



ภาพ 56 สเปกตรัม FTIR ของ PEA



ภาพ 57 สเปกตรัม FTIR ของ HDI

ภาคผนวก ช

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ 2 เรื่อง



19/12/2562

Mail - Metha Rutnakompituk - Outlook

**[JMMM] Editor Decision**

Assist.Prof.Dr. Ratthapol Rangkupan &lt;ratthapol.r@chula.ac.th&gt;

พท 19/12/2019 10:21

ถึง: Metha Rutnakompituk &lt;Metha@nu.ac.th&gt;

ส่งกลับถึง: yuttanant.b@chula.ac.th &lt;yuttanant.b@chula.ac.th&gt;

Assoc.Prof.Dr. Metha Rutnakompitak:

We have reached a decision regarding your submission to Journal of Metals, Materials and Minerals, "Poly(ester urethane)-crosslinked carboxymethylchitosan as a highly water swollen hydrogel".

Our decision is to: Accept your contribution.

Due to the remaining amount of accepted articles to be published, I expect your work to be published in issue 2 of our next volume (June 2020) at the earliest. Therefore, we could not provide DOI number of your article until then.

Due to technical issue, I could not CC this email to co-authors of the articles, so please also kindly forward this email to your co-authors for their reference.

Lastly, we would like to convey our gratitude for sharing your contribution to scientific community via JMMM. We hope that you would consider JMMM again with your future work.

Best regards,

Asst.Prof.Dr. Ratthapol Rangkupan  
Metallurgy and Materials Science Research Institute  
Chulalongkorn University  
Soi Chula 12 Phayathai Road  
Patumwan  
Bangkok 10330 THAILAND  
ratthapol.r@chula.ac.th

Journal of Metals, Materials and Minerals  
<http://ojs.materialsconnex.com/index.php/jmmm>



## Poly(ester urethane)-crosslinked carboxymethylchitosan as a highly water swollen hydrogel

Nunthiya DEEPUPPHA, Apiwat KADNAIM, Boonjira RUTNAKORNPITUK and Metha RUTNAKORNPITUK\*

*Department of Chemistry and Center of Excellence in Biomaterials, Faculty of Science, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand.*

*\*Corresponding author e-mail: methar@nu.ac.th, Phone: +66 (0) 5596-3464, Fax: +66 (0) 5596-3401*

N. DEEPUPPHA (nunthiyad60@nu.ac.th); A. KADNAIM (adivat@hotmail.com);  
B. RUTNAKORNPITUK (boonjirab@nu.ac.th); M. RUTNAKORNPITUK (methar@nu.ac.th)

### Abstract

This work focused on the synthesis and characterization of carboxymethylchitosan (CMC)-based hydrogels modified with polyester-containing polyurethane (PU). The polyester was first synthesized from the condensation between 1,6-hexane diol and malonic acid, then reacted with an excess of 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI), and followed by the reaction with ethylene glycol to gain PU. CMC was chemically crosslinked with a water soluble crosslinker in the presence of 1-60 wt% of PU to obtain highly water swollen CMC hydrogels. Upon addition of PU, the CMC hydrogel showed excellent water swellability (up to 400 times of the dried weight), and it seemed to decrease as decreasing PU percentage but still higher than those of unmodified CMC hydrogel (95 times of the dried weight). The drop of the water swellability was owing to hydrophobic PU presenting in hydrophilic CMC, evidenced by the formation of PU microphase both in the bulk and surface of the hydrogel with average size ranging between 32  $\mu\text{m}$  and 49  $\mu\text{m}$  in diameter. Addition of PU was generally enhanced tensile strength properties of the hydrogel, while an opposite trend was observed for the elongation properties.

**Keywords:** carboxymethylchitosan; hydrogel; network; polyurethane; modification

### 1. Introduction

Chitosan is a linear positively charged polysaccharide composing of  $\beta$ -(1,4)-2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose units and is typically synthesized by alkaline deacetylation of chitin [1]. It shows a significant advantage over cellulose and starch due to its presence of amino groups in the structure, allowing for further chemical modifications and essentially extending its broad range for various applications [2]. However, its solubility solely in aqueous acidic solution limited its potential

applications [3, 4]. Incorporation of hydrophilic functional groups such as carboxymethyl groups led to the formation of water soluble derivatives [5]. Carboxymethylchitosan (CMC), an anionic derivative of chitosan, is typically synthesized through carboxymethylation between chitosan and monochloroacetic acid in basic solution [6]. This water soluble CMC exhibited various potential uses in biomedical applications [7], e.g. scaffold [8], drug delivery [9], healing [10] and tissue engineering [11] etc. Owing to its good water solubility, formation of CMC network is a promising approach in enhancing its capability to retain large amount of water without dissolved portion [12]. A number of researches have explored various approaches with the aim at formation of CMC hydrogel [13-15]. However, the mechanical properties of CMC hydrogel without addition of other functional polymers seemed to be deteriorated owing to the formation of network. Hence, incorporation of CMC hydrogels with other polymers can overcome this drawback and broaden its use in a wider application [12, 16-18]. Polyurethane (PU), a kind of polymer that consists of carbamate units ( $-\text{NH}-\text{CO}-$ ) in the structure, is typically prepared from the reaction between polyol (hydroxyl-terminated prepolymer) and polyisocyanate [19]. Various kinds of polyol are employed in PU synthesis such as polycarbonate, polyether and polyester. It has been widely used in a number of applications, e.g. textile fibers [20, 21], elastomer [22], automotive parts [23], medical parts [24-26], and foams [27-29] [ref]. Researches involving the interpenetration of PU into CMC network are rather limited. Precedent has been reported that incorporation of polyester-based PU into CMC hydrogel can improve its tensile strength [30].

In this work, synthesis of CMC hydrogel modified with polyester-based PU was presented (Fig. 1). Polyester was first synthesized by the reaction between malonic acid and 1,6-hexanediol to obtain low molecular weight polyester (PHM) as a polyol precursor. PU was then prepared from the reaction of PHM polyol with hexamethylenediisocyanate (HDI) and an ethylene glycol chain extender. CMC hydrogel was then prepared *via* the crosslinking reaction in the presence of PHM-based PU with the use of a water soluble crosslinker. Percent crosslinking and water swelling properties of CMC hydrogel were also studied. Effect of PU concentrations on water swelling behavior, toughness properties and water contact angle of CMC hydrogel was investigated. Also, microphase separation of CMC hydrogel as a function of PU percentage was also determined.

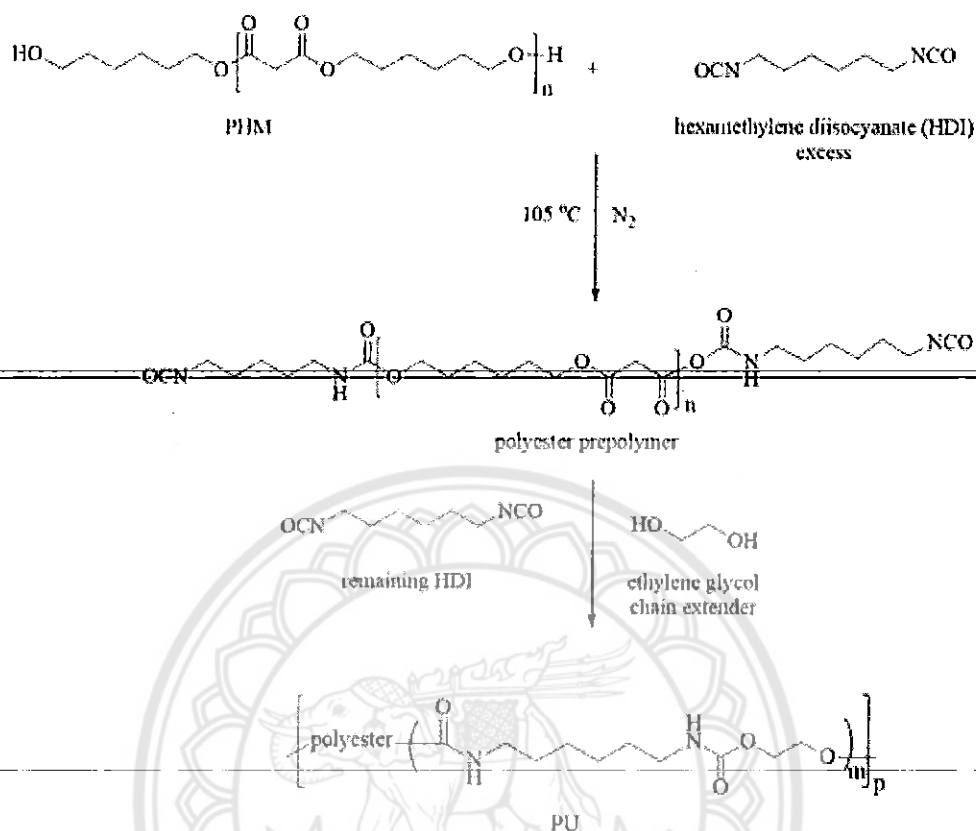


Figure 1 Synthetic scheme for the preparation of PHM-based PU

## 2. Material and methods

### 2.1 Materials

Chitosan from shrimp (85% degree of deacetylation)(Taming Enterprise, Thailand), malonic acid, 99% (Acros), 1,6-hexanediol, 99% (Acros), dibutyltin oxide, 98% (Acros), 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI), 99% (Acros) and sodium metabisulphite, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Carlo Erba reagent) were used as received. Ethylene glycol (Mallinckrodt) were distilled and stored under nitrogen atmosphere until used.

### 2.2 Syntheses

#### 2.2.1 Preparation of CMC from chitosan

Chitosan was swollen in isopropanol for 12 h before the reaction with NaOH for 75 min, and it was then reacted with monochloroacetic acid at 60°C for 5 h. After adjusting pH of the solution with

HCl solution until neutral, it was then precipitated in MeOH, and washed with a MeOH:H<sub>2</sub>O mixture (70:30 v/v) to get rid of salts. The product was filtered and then dried at 40°C under reduced pressure until dryness.

#### 2.2.2 Preparation of polyester polyol from malonic acid and 1,6-hexanediol (PHM)

Malonic acid (2.91 g, 0.028 mol) and 1,6-hexanediol (3.42 g, 0.029 mol) were charged into a reaction flask in the presence of dibutyltin oxide catalyst (the molar ratio of malonic acid to 1,6-hexanediol was 1:1.04 in order to control the molecular weight of PHM). The mixture was stirred at 180°C for 24 h under reduced pressure. The mixture was cool down to room temperature under N<sub>2</sub> purging.

#### 2.2.3 Preparation of PHM-based PU

PHM polyol prepared in the previous step was used as a polyester soft segment to prepared PU. It was prepared *via* a reaction between PHM polyol and excess HDI to obtain polyester with isocyanate groups at both ends, and followed by the reaction between the isocyanate-terminated PHM and ethylene glycol chain extender (Fig. 1). PHM and HDI having 1:2.5 molar ratio were added into a round-bottom flask filled with nitrogen atmosphere. The temperature was adjusted to 105°C for 2 h to obtain PHM prepolymer. Ethylene glycol (0.5 molar equivalent of PHM and HDI) was then charged into the prepolymer to commence the chain extension reaction for 2 h. The molecular weight of the polymer was investigated *via* a GPC technique.

#### 2.2.4 Preparation of hexamethylene-1,6-di-(aminocarboxysulfonate) (HDA) as a water soluble crosslinker

The mixture of HDI (5 g, 0.03 mol) and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution (6 g, 0.03 mol in 12 ml H<sub>2</sub>O) was stirred overnight at room temperature under N<sub>2</sub> atmosphere. It was then poured in acetone to precipitate the product and it was then filtered and dried under reduced pressure. After dissolving in water, the product was repetitively precipitated in acetone and dried to gain white powder of HDA.

#### 2.2.5 Preparation of poly(ester urethane)-modified carboxymethylchitosan (CMC-PU)

A CMC mixture (2.5 g in 50 mL water) was mixed with PU solution (50 mL of THF) and HDA solution (0.25 g HDA in 10 mL water). After 2 h of stirring, it was cast into a mold to gain a 10×10 cm<sup>2</sup> sample film, which was stored at 60°C for 24 h.

### 2.3 Characterization

#### 2.3.1 Characterization

Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H NMR) was conducted on a 400 MHz Bruker NMR spectrometer with CDCl<sub>3</sub>. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR) was carried out using a Perkin-Elmer Model 1600 Series FTIR Spectrophotometer. Gel permeation

chromatography (GPC) was performed on PLgel 10  $\mu\text{m}$  mixed B2 column (1 mL/min at 30°C) with an RI detector using tetrahydrofuran (THF) as a solvent. Morphology of the films was conducted on LEO 1455 VP scanning electron microscopy (SEM) with an accelerating voltage of 20 kV. Contact angle measurement was performed on a Krüss DSA 10 Contact Angle Meter and the results were reported from with the average of five different measurements. Tensile strength and elongation of the films were measured on a Universal Testing Machine (Instron Model 55R4502), following an ASTM D882 standard method.

### 2.3.2 Measurement of percent crosslinking

The  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  sample films were immersed into water for 2 days to dissolve uncrosslinked PU, HDA and CMC. The chemically crosslinked CMC hydrogel was filtered and thoroughly washed with water and acetone to get rid of uncrosslinked portions, and then dried at 60°C under reduced pressure for 1 day. Percent crosslinking was estimated from the following equation;

$$\text{Percent crosslinking (\%)} = (W_2 / W_1) \times 100$$

where  $W_1$  and  $W_2$  are dried weights of the films before and after the dissolution, respectively. The reported values are the average of five different measurements.

### 2.3.3 Measurement of water swelling properties

Water swelling properties of CMC hydrogel was investigated from the measurement of equilibrium water content (EWC). After crosslinking, the  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  sample films were immersed in water to obtain fully swollen films. After 24 h, the swollen films were removed from the containers, dried off an excess of water on the film surface and then weighed ( $W_{sw1}$ ). The films were dried for another 48 h at 50°C under reduced pressure and then they were again weighed ( $W_d$ ). EWC1 values were estimated from this equation;

$$\text{EWC1 (\%)} = (W_{sw1} - W_d) \times 100 / W_d$$

To investigate water swellability of the pre-dried films, the same films used to investigate EWC1 were immersed in water for 48 h. The swollen films were removed from the container, removed water on the film surface and then weighed ( $W_{sw2}$ ). The calculation of EWC2 values was following;

$$\text{EWC2 (\%)} = (W_{sw2} - W_d) \times 100 / W_d$$

The averaged values are reported from five different measurements.

### 2.3.4 Measurement of tensile strength and percent elongation

The rectangular films with 1.0 cm width were tested using 30 mm gage length and the crosshead rate of 10 mm/min. Percent elongation at break and tensile strength and were estimated using the following equation;

$$\text{Tensile strength (N/mm}^2\text{)} = \frac{\text{Breaking force (N)}}{\text{Cross-sectional area of the sample (mm}^2\text{)}}$$

$$\text{Percent elongation at break (\%)} = \frac{\text{The increase in length at breaking point (mm)} \times 100}{\text{Original length (mm)}}$$

The reported values were the average of five different measurements.

### 3. Results and discussion

#### 3.1 Synthesis and characterization of PHM

PHM was prepared *via* polycondensation between malonic acid and 1,6-hexanediol. A slight excess of 1,6-hexanediol was used to control its molecular weight and to obtain hydroxyl terminals (1:1.04 molar ratio of malonic acid:1,6-hexanediol, respectively). Nitrogen purging throughout the reaction in combination with high reaction temperature should continuously remove water and enhance the reaction equilibrium to the condensation product. According to  $^1\text{H}$  NMR spectra (Fig. 2A), the formation of ester linkage was confirmed by the appearance of signal *e* (3.3 ppm,  $-\text{OC}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ) and signal *f* (4.1 ppm,  $-\text{OC}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) corresponding to the methylene protons adjacent to the ester linkage in PHM, in combination with the disappearance of signal *a* (3.5 ppm,  $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ) corresponding to the methylene proton of malonic acid. In good agreement with  $^1\text{H}$  NMR, FTIR spectra showed the change from the broad signal ( $1702\text{ cm}^{-1}$ ), which are characteristics of the carboxylic acid functional group, of malonic acid to the sharp peak ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ) of the ester linkage and the hydroxyl ends of PHM (Fig. 2B).

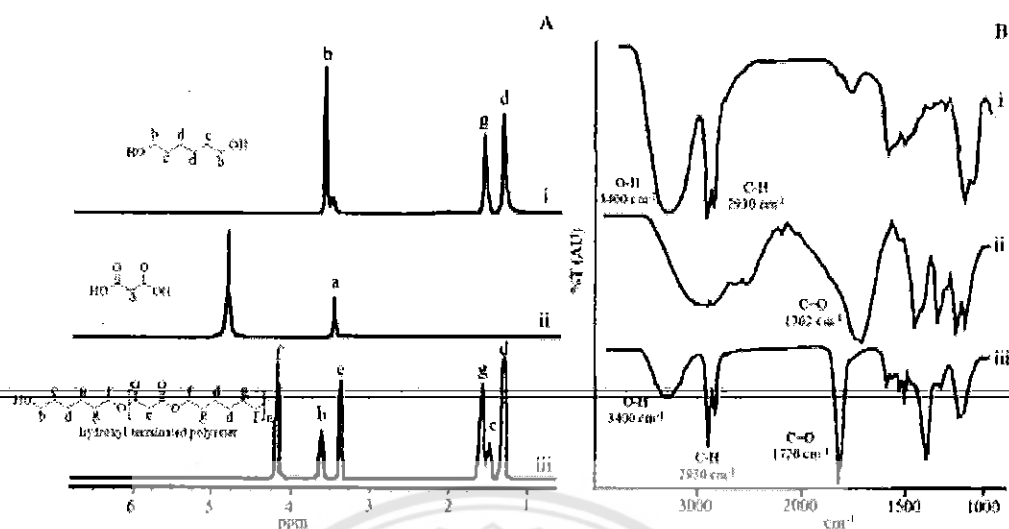


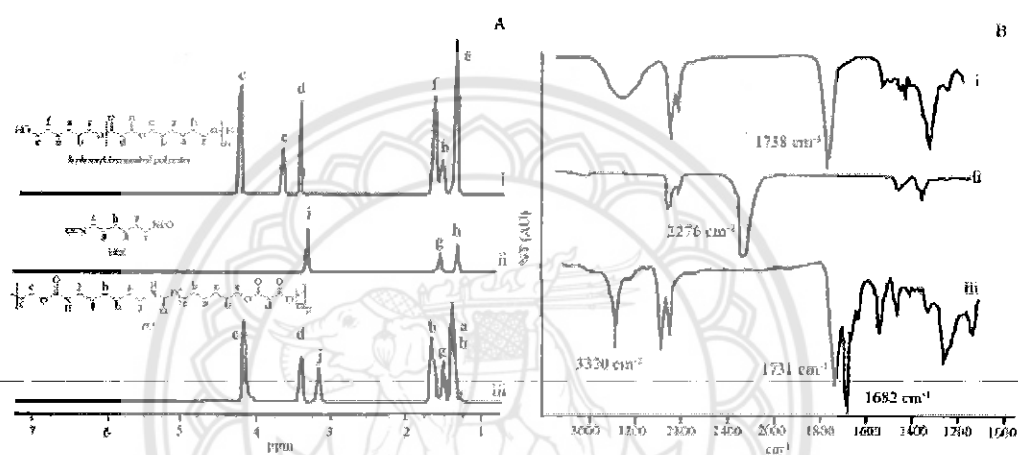
Figure 2 (A) <sup>1</sup>H NMR and (B) FTIR spectra of (i) 1,6-hexanediol, (ii) malonic acid and (iii) PHM

The molecular weight of PHM, determined from the integration ratio of signal *f* in conjunction with the protons at the chain terminals (signal *b*), was approximately 900 g/mol (Fig.2A), whereas the molecular weight determined from GPC technique was 1,500 g/mol (polydispersity index, PDI = 1.42). The low molecular weight PHM obtained in this reaction was typical for polycondensation. It should be mentioned that the molecular weight of PHM prepared from sulfuric acid-catalyzed condensation was higher (3,400 g/mol) but its distribution was slightly broader (1.57), comparing to that using dibutyltin oxide catalyst (PDI = 1.42). In this work, the low molecular weight of PHM was more desirable than the high molecular weight one to avoid feasible macroscopic phase separation of hydrophobic polyester in hydrophilic CMC in the film preparation step.

### 3.2 Synthesis of PHM-based PU

<sup>1</sup>H NMR technique confirmed the formation of PHM-based PU by observing the appearance of signal *j* (3.13 ppm), attributed to methylene protons next to urethane groups (Fig. 3A). The disappearance of signal *e* (3.50 ppm), corresponding to methylene protons at the chain terminal of PHM, indicated the complete reaction between PHM and HDI. However, the absence of signal *i* (3.20 ppm) indicated that there was no HDI remaining in PU structure although an excess of HDI was used. In good agreement with <sup>1</sup>H NMR results, FTIR exhibited the presence of C=O (1682 cm<sup>-1</sup>) and N-H (3320 cm<sup>-1</sup>) functional groups of the urethane linkage but there was no isocyanate

group ( $2276\text{ cm}^{-1}$ ) remaining after the reaction (Fig. 3B). This was attributed to the formation of ester oligomers containing hydroxyl functional groups remaining from PHM preparation step, which can readily react with HDI and inhibited the chain extension reaction, resulting in the disappearance of HDI and essentially gaining the low molecular weight of PU. From GPC results, the molecular weight and PDI of PU were 4,100 g/mol and 1.60, respectively, signifying the increase of these values as compared to those of PHM (1,500 g/mol, MWD 1.41). The influence of the low molecular weight of PU on the properties of PU-modified CMC would be discussed in details in the next section.



**Figure 3** (A)  $^1\text{H NMR}$  and (B) FTIR spectra of (i) PHM, (ii) HDI and (iii) PHM-based PU

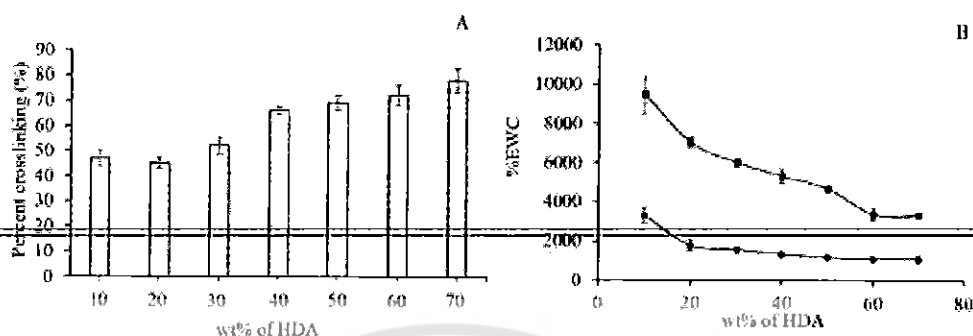
### 3.3 Preparation and characterization of PU-modified CMC (CMC-PU)

#### *Percent crosslinking and EWC studies*

In this work, 10 wt% of water soluble HDA was used to chemically form CMC network. Percent crosslinking and EWC of CMC hydrogel without incorporation of PHM-based PU was first investigated as a control sample. According to the results in Fig. 4A, percent crosslinking seemed to increase as increasing the percentage of HDA crosslinker (10-70 wt% of HDA added), and this was attributed to the formation of the dense network structure as higher amount of the crosslinker incorporated. This rationalization was in good agreement with EWC properties observed (Fig. 4B). CMC hydrogel exhibited 9,500% EWC1 (95 folds of the dried weight) as only 10 wt% of HDA added and continuously decreased to 1,100% EWC1 (11 folds of the dried weight) as 70 wt% of HDA was added. The same phenomena were also observed in case of EWC2. EWC values



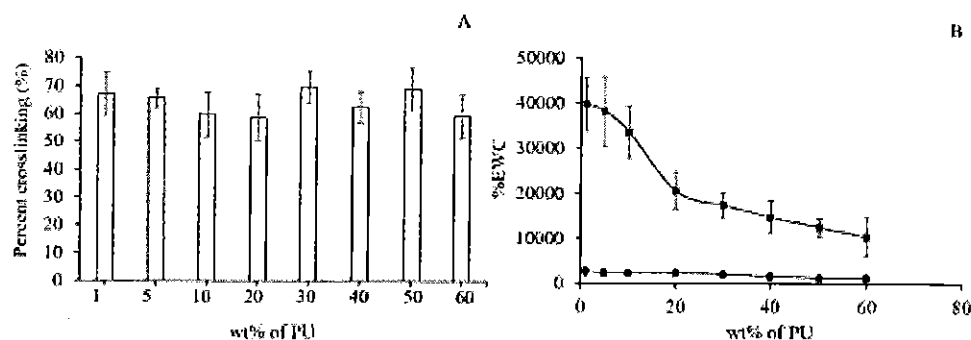
constantly decreased owing to the increase in the crosslinker concentration in CMC network and essentially forming dense network structure.



**Figure 4** A) Percent crosslinking and B) EWC1 (■) and EWC2 (●) of CMC hydrogel (without PU) crosslinked with various amounts of HDA crosslinker

To study the effect of PHM-based PU on the crosslinking and EWC properties, 1-60 wt% of PU was added to CMC network to form CMC-PU hydrogel (10 wt% of HDA used as the crosslinker). Percent crosslinking of CMC-PU did not show any significant change as the content of PU in CMC increased (Fig. 5A). It was hypothesized that PU was physically blended or interpenetrated in CMC due to the absence of isocyanate functional groups in PU chains, as evidenced by  $^1\text{H}$  NMR and FTIR (Fig. 3), to actively react with CMC. As a result, increasing PU concentration did not enhance percent crosslinking of the system.

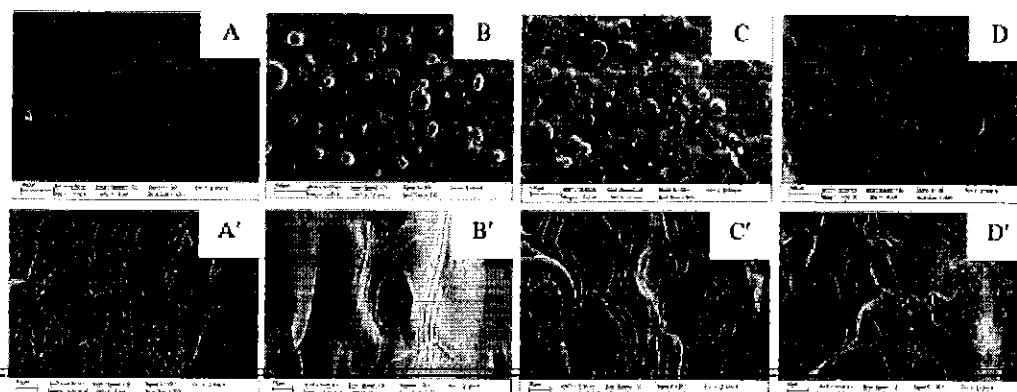
EWC1 and EWC2 were determined to investigate swelling behavior of CMC-PU hydrogel (Fig. 5B). Addition of 1 wt% PU into CMC hydrogel exhibited an excellent EWC1 up to 40000% (400 times of the original dried weight) and continuously decreased to 10000% EWC1 as increasing PU concentration to 60 wt%. The decrease in EWC of the hydrogel was attributed to the hydrophobicity of PHM soft segment in PU structures, which essentially influenced the water swellability of CMC-PU hydrogel. It is noteworthy to mention that EWC2 was drastically decreased as compared to EWC1 in all cases. Additional network formation when drying of CMC-PU hydrogel might take place, resulting in the lowering in its water swellability. EWC2 maintained at ca. 35,000% when 30-60 wt% of PU was added. This signified that no or only slight further reaction occurring as more than 30 wt% PU was incorporated.



**Figure 5** A) Percent crosslinking and B) EWC1 (■) and EWC2 (●) of CMC-PU hydrogel as a function of weight percentage of PU

#### *Morphological studies*

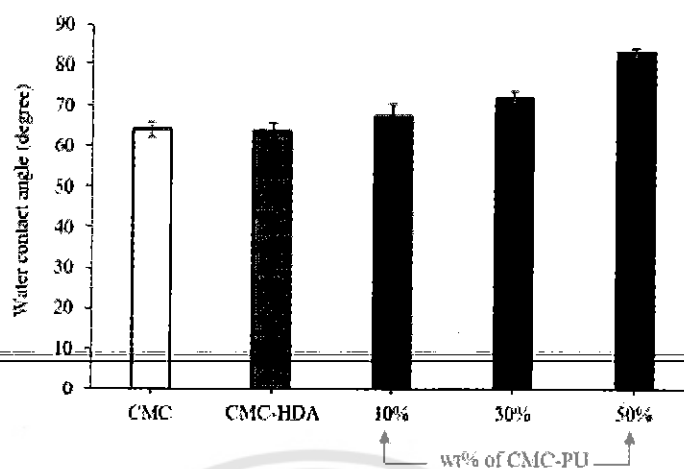
SEM evidenced the microphase separation of PU in the hydrogel as observed on surface (Fig. 6B-6D) and also in the bulk (Fig. 6B'-D') of the CMC having 10-50 wt% of PU and this observation was considered in comparison with those of CMC-HDA (without PU), crosslinked with 10 wt% HDA (Fig. 6A and 6A'). CMC-HDA samples (without PU) exhibited no microphase separation, while CMC-PU showed a number of spherical PU microphases dispersed in CMC matrix. The size of the PU microphase continuously increased from  $32 \pm 9 \mu\text{m}$  (ranging 17-44  $\mu\text{m}$ ),  $39 \pm 11 \mu\text{m}$  (ranging 27-50  $\mu\text{m}$ ) to  $49 \pm 13 \mu\text{m}$  (ranging 33-72  $\mu\text{m}$ ) as increasing the PU percentage in CMC from 10 wt%, 30 wt% to 50 wt%, respectively. The formation of the PU microphase was probably due to the hydrophobic character of PU diffusing in hydrophilic CMC matrix. The increase in PU percentage (from 10 wt% to 50 wt%) thus enhanced this separation as indicated by the increase in size and size distribution of the microphase.



**Figure 6** Surface (A-D) and cross-section (A'-D') morphologies of (A-A') CMC-HDA hydrogel (without PU), (B-B') CMC-PU hydrogel with 10 wt% of PU, (C-C') CMC-PU hydrogel with 30 wt% of PU and (D-D') CMC-PU hydrogel with 50 wt% of PU

#### *Water contact angle studies*

The studies in water contact angle of CMC-PU hydrogel (10-50 wt% of PU) were accomplished in comparison with unmodified CMC and CMC-HDA hydrogels (without PU) crosslinked with the use of 10 wt% HDA (Fig. 7). It should be notified that a high degree of water contact angles signified its low surface water wettability. Water contact angle of CMC-PU hydrogel increased from 67 to 82 degree when PU concentrations increased from 10 wt% to 50 wt%, while both unmodified CMC and CMC-HDA hydrogels were 64 degree. The high percentage of PU enhanced the formation of hydrophobic surface probably due to the migration of hydrophobic PU to the hydrogel surface. This result agreed well with the SEM observation of spherical PU microphase on the surface of CMC hydrogel with the larger size as increasing the PU percentage in the hydrogel (Fig. 6B-6D).



**Figure 7** Water contact angles of unmodified CMC, CMC-HDA hydrogel (without PU) and CMC hydrogel having 10-50 wt% of PU

#### *Toughness property studies*

Toughness properties of CMC-PU hydrogel having 10-50 wt% of PU were investigated in comparison with those of unmodified CMC and CMC-HDA hydrogels (without PU) crosslinked with 10 wt% of HDA (Fig. 8). Incorporation of PU in CMC generally increased tensile strength of the hydrogel, while its percent elongation showed an opposite trend. The increase of PU in the hydrogel from 10 wt% to 50 wt% did not show any trend of tensile strength improvement. Conversely, the increase of PU in the hydrogel exhibited an enhancement in its toughness properties indicated by a significant increase in percent elongation from 28% to 67% as PU percentage increased from 10 wt% to 50 wt%.

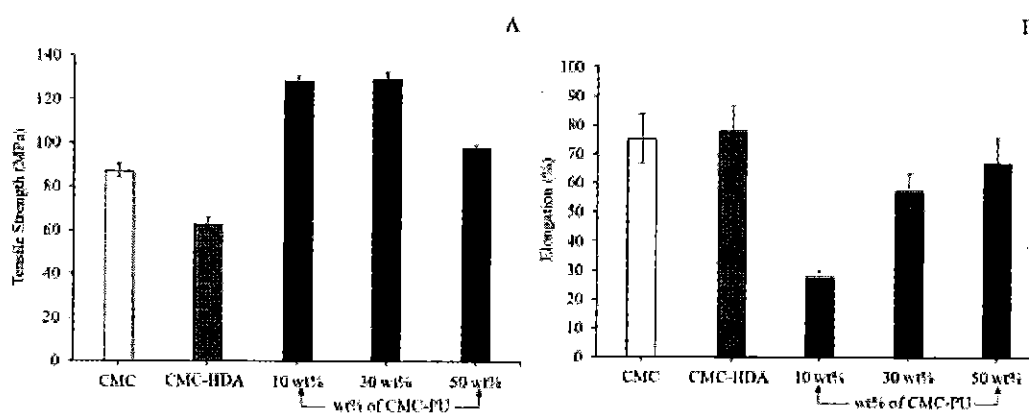


Figure 8 (a) Tensile strength and (b) percent elongation of unmodified CMC, CMC-HDA hydrogel (without PU) and CMC hydrogel containing 10-50 wt% of PU

#### 4. Conclusions

CMC-based hydrogel modified with polyester (PHM)-containing PU was herein synthesized. It was chemically crosslinked with water soluble HDA to gain highly water swollen networks. The properties of the hydrogel were tuned by incorporating PU into CMC hydrogel. Increasing PU content in the hydrogel resulted in the decrease in its water swellability probably owing to the formation of interpenetrating PU in CMC hydrogel. The hydrogel surface was enriched with PU as observed by the presence of spherical PU microphase on its surface, as well as the enhancement in surface hydrophobicity when the PU content was increased. Introducing PU into CMC hydrogel generally enhanced its tensile strength, while an opposite trend was observed for the elongation properties.

**5. Acknowledgements:** This research was financially supported by the National Research Council of Thailand (NRCT) (R2562B093). AK thanks the Department of Thailand's National Science and Technology Development Agency (NSTDA) under the Thailand Graduate Institute of Science and Technology (TGIST) program for the scholarship. ND thanks the Science Achievement Scholarship of Thailand (SAST) for the scholarship.

#### References

- [1] L. Afizadeh, A. Zarebkohan, R. Salehi, A. Ajjoolabady and M. Rahmati-Yamchi, "Chitosan-based nanotherapeutics for ovarian cancer treatment," *Journal of Drug Targeting*, vol. 27, pp.839-852, 2019.
- [2] K. Zheng, W. Li, W. Wang, H. Chen, C. Huang, Q. Ren and C. Qin, "Preparation and characterisation of carboxymethyl-chitosan/sodium phytate composite membranes for adsorption in transformer oil," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 132, pp. 658-665, 2019.
- [3] A. Fianingo and S. P. Campana-Filho, "Structure, morphology and properties of genipin-crosslinked carboxymethylchitosan porous membranes," *Carbohydrate Polymers*, vol. 143, pp. 155-163, 2016.
- [4] Q. Huang, G. Li, M. Chen and S. Dong, "Graphene oxide functionalized O-(carboxymethyl)-chitosan membranes: Fabrication using dialysis and applications in water

- purification," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 554, pp. 27-33, 2018.
- [5] D. Lucio, A. Zomoza and M. C. Martinez-Oharriz, "Influence of chitosan and carboxymethylchitosan on the polymorphism and solubilisation of diflunisal," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 467, pp. 19-26, 2014.
- [6] B. Fonseca-Santos and M. Chorilli, "An overview of carboxymethyl derivatives of chitosan: Their use as biomaterials and drug delivery systems," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 77, pp. 1349-1362, 2017.
- [7] L. Upadhyaya, J. Singh, V. Agarwal and R. P. Tewari, "Biomedical applications of carboxymethyl chitosans," *Carbohydrate Polymers*, vol. 91, pp. 452-466, 2013.
- [8] M. Moaddab, J. Nourmohammadi and A. H. Rezayan, "Bioactive composite scaffolds of carboxymethyl chitosan-silk fibroin containing chitosan nanoparticles for sustained release of ascorbic acid," *European Polymer Journal*, vol. 103, pp. 40-50, 2018.
- [9] N. Rodkate and M. Rutnakompituk, "Multi-responsive magnetic microsphere of poly(*N*-isopropylacrylamide)/carboxymethylchitosan hydrogel for drug controlled release," *Carbohydrate Polymers*, vol. 151, pp. 251-259, 2016.
- [10] Z. Li, B. Yuan, X. Dong, L. Duan, H. Tian, C. He and X. Chen, "Injectable polysaccharide hybrid hydrogels as scaffolds for burn wound healing," *RSC Advances*, vol. 5, pp. 94248-94256, 2015.
- [11] L. Upadhyaya, J. Singh, V. Agarwal and R. P. Tewari, "The implications of recent advances in carboxymethyl chitosan based targeted drug delivery and tissue engineering applications," *Journal of Controlled Release*, vol. 186, pp. 54-87, 2014.
- [12] D. Bao, M. Chen, H. Wang, J. Wang, C. Liu and R. Sun, "Preparation and characterization of double crosslinked hydrogel films from carboxymethylchitosan and carboxymethylcellulose," *Carbohydrate Polymers*, vol. 110, pp. 113-120, 2014.
- [13] S. S. Vaghani, M. M. Patel, C. S. Satish, K. M. Patel and N. P. Jivani, "Synthesis and characterization of carboxymethyl chitosan hydrogel: Application as site specific delivery for lercanidipine hydrochloride," *Bulletin of Materials Science*, vol. 35, pp. 1133-1142, 2012.
- [14] L. Sun, Y. Du, L. Chen, R. Huang and X. Chen, "The synthesis of carboxymethylchitosan hydrogel and the application in drug controlled release systems," pp. 191-195, 2004.
- [15] L. Zhao, H. Mitomo, N. Nagasawa, F. Yoshii and T. Kume, "Radiation synthesis and characteristic of the hydrogels based on carboxymethylated chitin derivatives," *Carbohydrate Polymers*, vol. 51, pp. 169-175, 2003.

- [16] F. O. M. S. Abreu, C. Bianchini, T. B. L. Kist and M. M. C. Forte, "Preparation and properties of core-shell alginate-carboxymethylchitosan hydrogels," *Polymer International*, vol. 58, pp. 1267-1274, 2009.
- [17] B. L. Guo and Q. Y. Gao, "Preparation and properties of a pH/temperature-responsive carboxymethyl chitosan/poly(*N*-isopropylacrylamide)semi-IPN hydrogel for oral delivery of drugs" *Carbohydrate Research*, vol. 342, pp. 2416-2422, 2007.
- [18] J. Ma, Y. Xu, Q. Zhang, L. Zha and B. Liang, "Preparation and characterization of pH- and temperature-responsive semi-IPN hydrogels of carboxymethyl chitosan with poly (*N*-isopropylacrylamide) crosslinked by clay," *Colloid and Polymer Science*, vol. 285, pp. 479-484, 2006.
- [19] D. Jia, J. Hu, J. He and R. Yang, "Properties of a novel inherently flame-retardant rigid polyurethane foam composite bearing imide and oxazolidinone," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 136, pp. 47943, 2019.
- [20] I. Herrmann, E. Supriyanto, S. K. Jaganathan and A. Manikandan, "Advanced nanofibrous textile-based dressing material for treating chronic wounds," *Bulletin of Materials Science*, vol. 41, 2018.
- [21] A. Sadighzadeh, M. Valinejad, A. Gazmeh and B. Rezaiefard, "Synthesis of polymeric electrospun nanofibers for application in waterproof-breathable fabrics," *Polymer Engineering & Science*, vol. 56, pp. 143-149, 2016.
- [22] W.-J. Si, L. Yang, J. Zhu, Y.-d. Li and J.-B. Zeng, "Highly toughened and heat-resistant poly(*l*-lactide) materials through interfacial interaction control *via* chemical structure of biodegradable elastomer," *Applied Surface Science*, vol. 483, pp. 1090-1100, 2019.
- [23] I. Panaitescu, T. Koch and V.-M. Archodoulaki, "Accelerated aging of a glass fiber/polyurethane composite for automotive applications," *Polymer Testing*, vol. 74, pp. 245-256, 2019.
- [24] P. W. Raut, A. A. Shitole, A. Khandwekar and N. Sharma, "Engineering biomimetic polyurethane using polyethylene glycol and gelatin for blood-contacting applications," *Journal of Materials Science*, vol. 54, pp. 10457-10472, 2019.
- [25] V. Caba, L. Borgese, S. Agnelli and L. E. Depero, "A green and simple process to develop conductive polyurethane foams for biomedical applications," *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, vol. 68, pp. 126-133, 2019.
- [26] L. C. Xu, M. E. Meyerhoff and C. A. Siedlecki, "Blood coagulation response and bacterial adhesion to biomimetic polyurethane biomaterials prepared with surface texturing and nitric oxide release," *Acta Biomaterialia*, vol. 84, pp. 77-87, 2019.

- [27] G. S. Dhaliwal, S. Anandan, K. Chandrashekhara, N. Dudenhoefter and P. Nam, "Fabrication and testing of soy-based polyurethane foam for insulation and structural applications," *Journal of Polymers and the Environment*, vol. 27, pp. 1897-1907, 2019.
- [28] E. C. Statharas, K. Yao, M. Rahimabady, A. M. Mohamed and F. E. H. Tay, "Polyurethane/poly(vinylidene fluoride)/MWCNT composite foam for broadband airborne sound absorption," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 136, pp. 47868, 2019.
- [29] B. Zhao, Y. Qian, X. Qian, J. Fan and Y. Feng, "Fabrication and characterization of waterborne polyurethane/silver nanocomposite foams," *Polymer Composites*, vol. 40, pp. 1492-1498, 2018.
- [30] A. Kadnaim, W. Janvikul, U. Wichai and M. Rutnakornpituk, "Synthesis and properties of carboxymethylchitosan hydrogels modified with poly(ester-urethane)," *Carbohydrate Polymers*, vol. 74, pp. 257-267, 2008.





## Research Article

# Multiresponsive Poly(*N*-Acryloyl glycine)-Based Nanocomposite and Its Drug Release Characteristics

Nunthiya Deepuppha, Sudarat Khadsai, Boonjira Rutnakornpituk, Uthai Wichai, and Metha Rutnakornpituk 

Department of Chemistry and Center of Excellence in Biomaterials, Faculty of Science, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

Correspondence should be addressed to Metha Rutnakornpituk; metha@nu.ac.th

Received 22 May 2018; Accepted 29 October 2018

Academic Editor: Domenico Acerno

Copyright © 2019 Nunthiya Deepuppha et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

pH- and thermoresponsive nanocomposite composed of poly(*N*-acryloyl glycine) (PNAG) matrix and magnetite nanoparticle (MNP) was synthesized and then used for drug controlled release application. The effects of crosslinkers, e.g. ethylenediamine and *tris*(2-aminoethyl)amine, and their concentrations (1 and 10 mol%) on the size, magnetic separation ability, and water dispersibility of the nanocomposite were investigated. The nanocomposite crosslinked with *tris*(2-aminoethyl)amine (size ranging between 50 and 150 nm in diameter) can be rapidly separated by a magnet while maintaining its good dispersibility in water. It can respond to the pH and temperature change as indicated by the changes in its zeta potential and hydrodynamic size. From the *in vitro* release study, theophylline as a model drug was rapidly released when the pH changed from neutral to acidic/basic conditions or when increasing the temperature from 10°C to 37°C. This novel nanocomposite showed a potential application as a magnetically guidable vehicle for drug controlled release with pH- and thermotriggered mechanism.

## 1. Introduction

Magnetite nanoparticle (MNP) has attracted great attention in recent years in biomedical and biotechnological applications [1–5] owing to its magnetically guidable properties [2], high surface area-to-volume ratio [4], high saturation magnetization [6, 7], low toxicity, and high biocompatibility [8]. These intriguing properties make MNP as an ideal candidate for use in various biomedical fields such as drug delivery [5], diagnostics, therapeutics [2, 9, 10], and magnetic separation [11–13].

In the magnetic separation application, MNP should have high magnetic responsiveness, so that it should abruptly respond to a magnet and completely remove unadsorbed entities after decanting [14, 15]. Formation of nanocomposite containing multiparticles of MNP embedded in polymer matrix was another promising approach to enhance magnetic sensitivity while maintaining its good dispersibility in the media. When individual unique properties of both

MNP and polymer matrix were combined, multifunctional nanocomposite serving as a platform for further conjugation with desirable bioentities can be obtained [16, 17]. Thus, this hybrid nanocomposite has been particularly used in the biological field such as drug delivery system [18, 19], controlled release [16, 20, 21], and magnetic separation [11–13]. Previous works have reported the synthesis of MNP-polymer nanocomposite having both good magnetic separation ability and good water dispersibility for drug controlled release [4, 16] and for conjugation with bioentities [17, 22].

Interestingly, polymer matrix having external stimuli-responsive properties in nanocomposite can be used as a handle in controlled release applications [23–27]. Previous works have presented the use of MNP coated with pH- and thermoresponsive polymers as a handle for triggered mechanisms for drug controlled release [26]. Among the pH- and thermo-responsive polymers, poly(*N*-acryloyl glycine) (PNAG) is of particular interest in this research because it can be facilely synthesized via a free radical polymerization

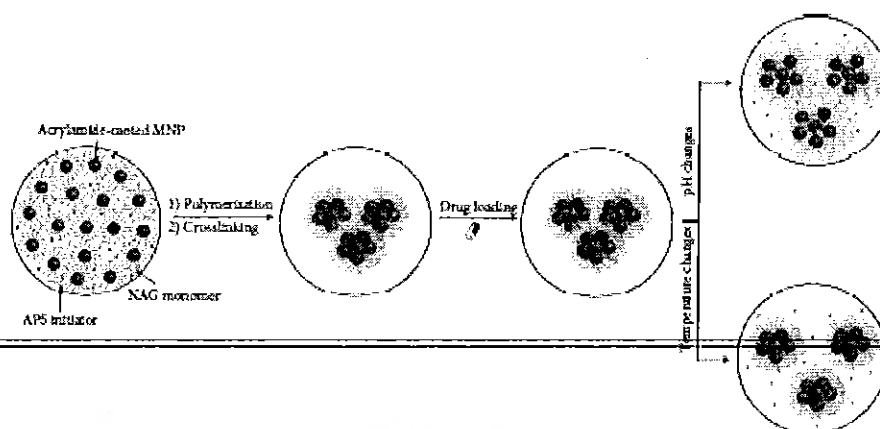


FIGURE 1. Schematic preparation of PNAG-coated MNP nanocomposite for drug controlled release applications.

of *N*-acryloyl glycine monomer in aqueous solutions [12, 28]. H-bonding network of carboxyl groups (-COOH) and amide groups (-CONH-) in PNAG chains with water molecules plays a crucial role in its pH- and temperature-responsive properties [29].

In a basic pH condition, the carboxylate groups ( $\text{COO}^-$ ) of PNAG should be formed, resulting in the enhancement in water swelling due to negative-charge repulsion among the chains. On the other hand, when the polymer was protonated in an acidic pH condition, its collapsed structure should be formed [30]. PNAG also showed thermoresponsive properties when its environmental temperature changed due to H-bonding of amide bonds in the chains with water molecules [31, 32], similarly to the case of the amino acid-derived polymers, such as poly(*N*-acryloyl glycineamide) (PNAGA) [33], poly(acrylamide) (PAAm), and poly(acrylic acid) (PAA) [34–36]. However, the study in upper critical solution temperature (UCST) of PNAG homopolymer has never been reported, while that of PNAG-containing copolymer was very limited [37]. At the temperature below the UCST, PNAG should be stabilized by intramolecular H-bonding, resulting in the formation of solid hydrogels. At the temperature above its UCST, it can reversibly turn into fluid state because the intramolecular H-bonding is diminished and because of the simultaneous formation of intermolecular H-bonding between water molecules and chains of polymer [33].

This work reports the synthesis of MNP nanocomposite coated with pH-/thermoreponsive PNAG and its use in drug controlled release. Modification of MNP surface with PNAG was first prepared via a free radical polymerization, followed by a crosslinking reaction. Different types and concentrations of the crosslinkers (1 mol% and 10 mol% of *tris*(2-aminoethyl)amine or ethylenediamine) were used in the crosslinking in an attempt to tune the reaction condition to gain the nanocomposite with good water dispersibility and high magnetic separation ability. The effect of the crosslinking condition of the nanocomposite on the controlled release of theophylline as a model drug was also investigated. It was rationalized that PNAG can serve as a reservoir of the drug

with both pH- and temperature-triggered drug release mechanisms (Figure 1). The effects of pH (pH 2.0, pH 7.4, and pH 11.0) and temperature (10°C and 37°C) on its drug release rate were also herein investigated.

## 2. Experimental

**2.1. Materials.** Ammonium hydroxide ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) (28–30%, J.T. Baker), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (GL Biochem Shanghai Ltd.), ethylenediamine (Carlo Erba), glycine (AR grade), iron(II) chloride tetrahydrate ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) (99%, Acros Organic), iron(III) chloride ( $\text{FeCl}_3$ ) (98%, Acros), oleic acid (Carlo Erba), ammonium persulfate (APS) (98%, Carlo Erba), (3-aminopropyl) triethoxysilane (APTES) (99%, Acros), triethylamine (TEA) (97%, Carlo Erba), theophylline anhydrous ( $\geq 99\%$ , Sigma-Aldrich), and *tris*(2-aminoethyl)amine (96%, Sigma-Aldrich) were used as received. Acryloyl chloride was prepared via a chloride exchange reaction between benzoyl chloride (Acros, 99%) and acrylic acid (98%, Acros) at 75°C to obtain a colorless liquid with 60% yield.

**2.2. Characterization.** Fourier-transform infrared spectrometry (FTIR) was conducted on a Perkin-Elmer Model 1600 series FTIR spectrometer.  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy was characterized via a 400 MHz Bruker NMR spectrometer. Transmission electron microscopy (TEM) was conducted on Philips Tecnai 12 operated at 120 kV. The dispersion of the particle in water was dropped on a carbon-coated copper grid at room temperature without filtration. Zeta potential and hydrodynamic size ( $D_h$ ) of the particle were determined on NanoZS4700 nanoseries Malvern photocorrelation spectrometer (PCS). Magnetic properties were characterized via a Standard 7403 Series, Lakeshore vibrating sample magnetometer (VSM). UV-visible spectrophotometry was conducted on Analytik-Jena AG Specord 200 plus UV-Vis spectrophotometer at  $\lambda = 272$  nm.

**2.3. Preparation of N-Acryloyl Glycine (NAG) Monomer.** Glycine (61.8 mmol, 4.64 g) was dissolved in a NaOH aqueous solution (123.6 mmol, 4.95 g). An acryloyl chloride solution in tetrahydrofuran (61.8 mmol, 5.0 mL) was added into the solution and then stirred at 0°C for 3 h. The mixture was washed with diethyl ether, and then the aqueous solution layer was adjusted to a pH 2 solution with conc. HCl. The extraction with ethyl acetate was carried out, and then the organic layer was dried with anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated in vacuo. Finally, white solid as a product was obtained: 2.41 g, 30% yield; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 4.08 ppm (s, 2H), 5.82–5.84 (dd, 1H), and 6.24–6.39 (dd and t, 2H).

**2.4. Preparation of Acrylamide-Coated MNP.** 30% NH<sub>4</sub>OH solution (5.0 mL) was added into a solution mixture of FeCl<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O (2.1 mmol, 0.83 g) and FeCl<sub>3</sub> (2.5 mmol, 0.50 g) with stirring at 25°C for 30 min. After being separated and washed with distilled water, an oleic acid solution (1.0 mL) in toluene (9.0 mL) was added into the MNP dispersion and then stirred at 25°C for 30 min. Oleic acid-coated MNP was precipitated in acetone, separated by a magnet, and then redispersed in toluene (10.0 mL). TEA (13.6 mmol, 1.0 mL) and APTES (11.9 mmol, 2.5 mL) were then added to the dispersion with stirring at 25°C under N<sub>2</sub> for 24 h to obtain amino-coated MNP.

After magnetic separation, washing, and evaporation until dryness, amino-coated MNP (0.05 g) was then dispersed in a NaOH solution (1.50 g) by ultrasonication. An acryloyl chloride (49.5 mmol, 5.0 mL) was slowly added into the MNP dispersion at 0°C in an ice bath for 1 h, and then the mixture was continuously stirred at 25°C for 24 h. After a reaction was completed, the particle was separated by a magnet and then repeatedly washed with distilled water and stored in the dispersion form (0.02 g MNP/mL H<sub>2</sub>O).

**2.5. Preparation of PNAG-Coated MNP Nanocomposite.** NAG monomer (0.25 g, 1.94 mmol) was dissolved in distilled

water (20.0 mL), followed by an addition of a dispersion of acrylamide-coated MNP (0.05 g MNP in 25.0 mL distilled water). An APS radical initiator solution (10% in distilled water, 0.04 mmol) was injected into the mixture, and the reaction was set allowed for 2 h at 70°C under N<sub>2</sub> gas to obtain PNAG-coated MNP nanocomposite. After magnetic separation and washing with distilled water to remove the unreacted monomers and uncoated polymer chains, the nanocomposite was then dried in vacuo. In the crosslinking reaction, the dispersion of the nanocomposite (0.05 g nanocomposite in 50.0 mL distilled water) was added with EDC·HCl (5% in distilled water) as a coupling agent and stirred at 25°C 1 h. After magnetic separation, the nanocomposite was redispersed in the crosslinker solutions (1 or 10 mol% of ethylenediamine or tris(2-aminoethyl)amine in a pH 11 buffer solution) and then stirred for 1 h. After the crosslinking reaction, the MNP nanocomposite was rinsed with distilled water with the use of a magnet to wash the unreacted crosslinking agents and then dried in vacuo.

**2.6. The Release Studies of Entrapped Theophylline from the MNP Nanocomposite.** The dispersion of the MNP nanocomposite (5 mg of the MNP nanocomposite in 1.0 mL aqueous dispersion) was dropwise added with a theophylline solution (1.0 mL, 10 mg/mL in distilled water). After stirring for 3 h at 40°C, the drug-loaded MNP nanocomposite was removed from an excess drug using an external magnet. In the *in vitro* release study, the theophylline-entrapped MNP nanocomposite (5 mg of the MNP nanocomposite) was dispersed in 5.0 mL buffer solutions (pH 2.0, pH 7.4, or pH 11.0). The dispersion was placed into a water bath at 10°C or 37°C. At a predetermined time interval, 100 μL of sample dispersion was withdrawn from the release media. After each sampling, the nanocomposite was magnetically separated and then the supernatant was analyzed via UV-visible spectrophotometer at 272 nm wavelength. Percent release (%) was estimated from the following equation:

$$\text{Percent release (\%)} = \frac{\text{weight of the release drug at a given time}}{\text{weight of the drug entrapped in the MNP nanocomposite}} \times 100. \quad (1)$$

To determine drug entrapment efficiency (EE) and drug loading efficiency (DLE), the weight of theophylline entrapped in the MNP nanocomposite was determined from the amount of the drug at the maximum point of the release profile combined with those remaining in the particles. The

nanocomposite was extracted with a 0.1 M HCl solution to dissolve the leftover drug and then analyzed via UV-visible spectrophotometer. Therefore, EE and DLE were defined from the following equations:

$$\text{EE (\%)} = \frac{\text{weight of the drug entrapped in the MNP nanocomposite}}{\text{weight of the loaded drug}} \times 100, \quad (2)$$

$$\text{DLE (\%)} = \frac{\text{weight of the drug entrapped in the MNP nanocomposite}}{\text{weight of the MNP nanocomposite}} \times 100. \quad (3)$$

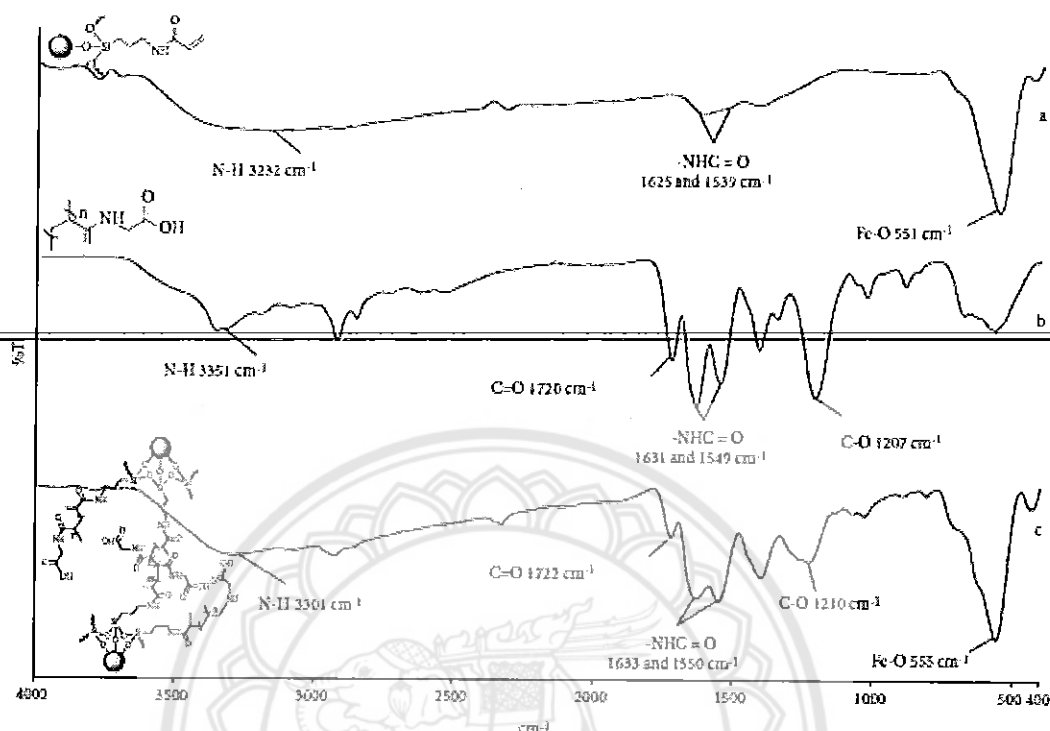


FIGURE 2: FTIR spectra of (a) acrylamide-coated MNP, (b) PNAG homopolymer, and (c) PNAG-coated MNP nanocomposite.

### 3. Results and Discussion

In this work, PNAG-coated MNP was first synthesized via a free radical polymerization to form a water dispersible magnetic nanocomposite. In addition to steric stabilization, PNAG also provided electrostatic repulsion stabilization to the nanocomposite due to the presence of carboxylate groups. Additional crosslinking of the MNP nanocomposite was conducted to obtain those with good magnetic separation ability while retaining its good water dispersibility. Two different crosslinkers (ethylenediamine and *tris*(2-aminoethyl)amine) were used in this work to study the effect of the crosslinkers and their concentrations on  $D_h$ , water dispersibility and magnetic separation ability of the MNP nanocomposite. pH- and thermoresponsive properties of PNAG coated on its surface provided dual triggering mechanisms for drug release. In this report, *in vitro* release profile of theophylline entrapped on the nanocomposite was investigated as a function of pH (2.0, 7.4 and 11.0) and temperature (10°C and 37°C).

**3.1. Characterization of the MNP Nanocomposite.** FTIR spectra of the particles before and after coating with PNAG are displayed in Figure 2. The spectrum of acrylamide-coated MNP shows the weak signals of NHC=O stretching (1539 and 1625  $\text{cm}^{-1}$ ), N-H stretching (3232  $\text{cm}^{-1}$ ), and

also those of the MNP core at 551  $\text{cm}^{-1}$  (Fe-O stretching) (Figure 2(a)). Once the nanocomposite was formed by coating MNP with PNAG, the peaks attributed to C-O stretching (1221  $\text{cm}^{-1}$ ), NHC=O stretching (1550 and 1633  $\text{cm}^{-1}$ ), C=O stretching (1722  $\text{cm}^{-1}$ ), and N-H stretching (3301  $\text{cm}^{-1}$ ) were observed (Figure 2(c)). These signals corresponded well to those of PNAG homopolymer (Figure 2(b)), indicating the presence of PNAG coated on the MNP nanocomposite.

**3.2. Effect of Crosslinking Reactions on the Properties of the MNP Nanocomposite.** Ethylenediamine and *tris*(2-aminoethyl)amine with two different concentrations (1 and 10 mol%) were used as the crosslinkers in the nanocomposite. The goal of this work was to obtain the MNP nanocomposite with good magnetic separation ability while retaining its good water stability; the conditions in the crosslinking reactions (type of crosslinkers and concentrations) were thus optimized. Zeta potentials and  $D_h$  of the nanocomposites were investigated using the PCS technique (Figure 3).

As compared to acrylamide-coated MNP, PNAG-coated MNP nanocomposite did not show an increase in  $D_h$  while its zeta potential values significantly increased from  $\sim 12$  to  $\sim 24$  mV, and this was probably due to the existence of anionic carboxylate groups from PNAG. This result well corresponded to that observed from the conductometric

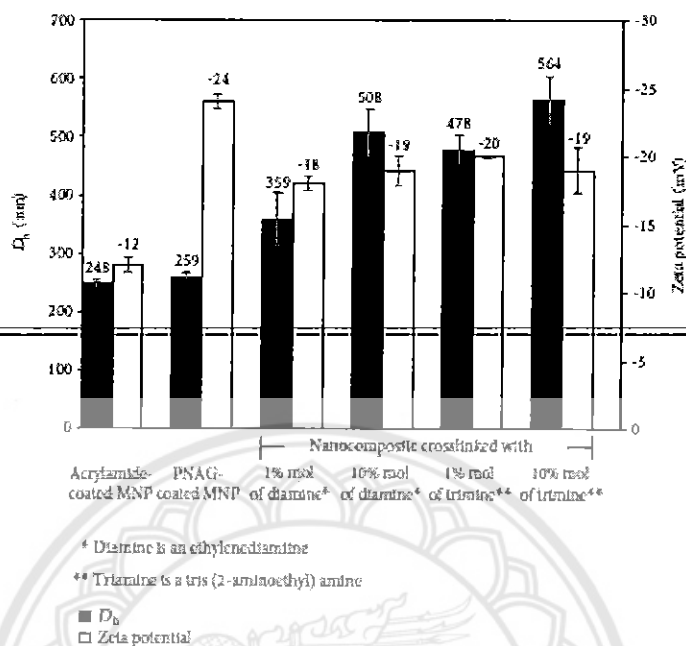


FIGURE 3:  $D_p$  and zeta potential values of acrylamide-coated MNP, the MNP nanocomposite (before crosslinking), the MNP nanocomposites after crosslinking with 1 mol% and 10 mol% of ethylenediamine, and 1 mol% and 10 mol% of tris(2-aminoethyl)amine.

titration shown in supporting information. After the cross-linking reactions,  $D_p$  of all samples significantly increased while its zeta potential values decreased. The coupling reactions between the carboxyl groups of PNAG coated on the particles and the amino groups of the crosslinkers induced the nanoaggregation of the individual particles, resulting in the formation of nanocomposite having multiple particles embedded and a slight drop in the degree of negative charge. The increase in the crosslinker concentration from 1% to 10% also promoted the formation of the crosslinked nanocomposite as indicated by the enlarged  $D_p$ . Interestingly, the use of *tris*(2-aminoethyl)amine seemed to enhance the degree of crosslinking as compared to that of ethylenediamine (at the same crosslinker concentrations), probably due to the higher number of the equivalent reactive amines in the reactions (Figure 4).

The size and the size distribution of the MNP nanocomposite in each step of the reactions were also observed via TEM (Figure 5). Acrylamide-coated MNP exhibited aggregation of the particles without the formation of nanoclusters owing to the lack of polymer coating (Figure 5(a)). When MNP surface was coated with PNAG, the particles showed an improvement in water dispersibility without significant aggregation (Figure 5(b)). After the crosslinking, the cluster feature of the nanocomposite with the size of ca. 50–150 nm in diameter was observed (Figures 5(c)–5(f)) and this corresponded to that observed in PCS results. However,

there was no apparent difference in the size and the size distribution of the nanocomposite between those crosslinked with ethylenediamine and *tris*(2-aminoethyl)amine or with different concentrations.

Water dispersibility, stability, and magnetic separation ability of the particles in each step of the reactions were investigated. Acrylamide-coated MNP aggregated within a few minutes after the preparation due to a lack of polymeric stabilization. After coating with PNAG, the particles were well stabilized through both steric and electrostatic repulsion mechanisms, resulting in the stable MNP dispersions with insignificant aggregation even after 24 h of the preparation. However, they cannot be completely separated after applying with a magnet for 5 min, which would be troublesome when employed for magnetic separation applications. The cross-linking of these nanocomposites was conducted in an attempt to enhance the magnetic separation ability, while retaining its good water stability. *Tris*(2-aminoethyl)amine and ethylenediamine with two different concentrations (1 mol% and 10 mol%) were used as additional crosslinkers. According to the results in Table 1, the nanocomposites after crosslinking showed a fair dispersibility in water after 24 h standing with a slight aggregation. This was probably due to the formation of the nanoclusters with a larger size, which corresponded well to the results observed from the PCS technique discussed above. These nanocomposites can be separated within 5 min due to the increase in its size, resulting

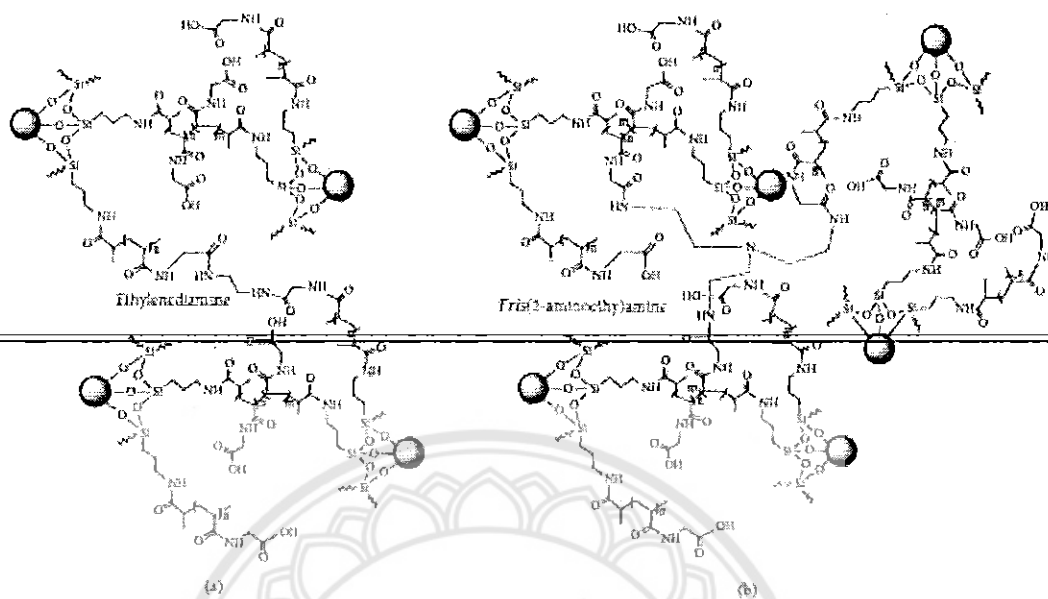


FIGURE 4: The proposed mechanism of the crosslinking amidations of PNAG-coated MNP with (a) ethylenediamine and (b) *tris*(2-aminoethyl)amine.

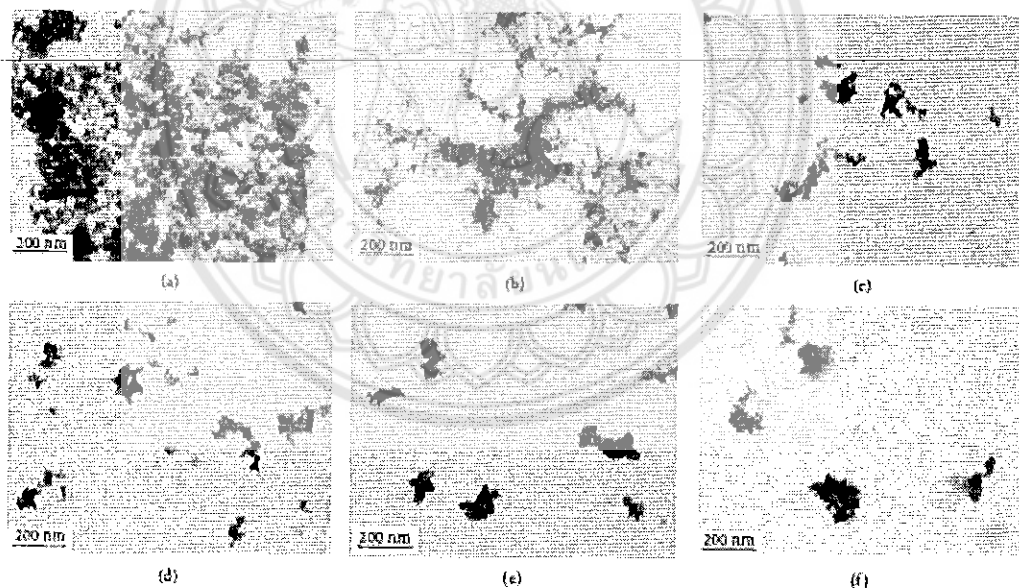




















FIGURE 5: TEM of (a) acrylamide-coated MNP, (b) the MNP nanocomposite (before crosslinking), the MNP nanocomposite after crosslinking with (c) 1 mol% and (d) 10 mol% of ethylenediamine, and (e) 1 mol% and (f) 10 mol% of *tris*(2-aminoethyl)amine.

in an improved response to a magnet. Interestingly, as compared to the others, those crosslinked with 10 mol% *tris*(2-aminoethyl)amine can be completely separated from the

dispersion and it would be used as a representative for other studies, e.g., magnetic properties, drug entrapment, and controlled release studies.

TABLE I: The effect of crosslinking agents and their concentrations on water dispersibility and magnetic separation ability.

Acrylamide-coated MNP (no PNAG coating)	PNAG coating (before crosslinking)	1 mol% of diamine*	10 mol% of diamine*	After crosslinking with 1 mol% of triamine**	10 mol% of triamine**
At initial time					
					
Dispersibility in water					
After 24 h					
					
Magnetic separation ability					
After 5 min					
					

\*Diamine is ethylenediamine. \*\*Triamine is tris(2-aminoethyl)amine.

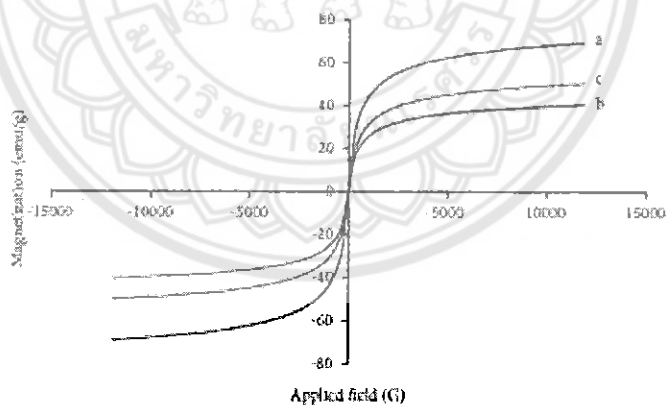


FIGURE 6: M-H curves of (a) acrylamide-coated MNP, (b) the MNP nanocomposite (before crosslinking), and (c) the MNP nanocomposites after crosslinking with 10 mol% of tris(2-aminoethyl)amine.

3.3. Multiresponsive Properties of the MNP Nanocomposite as a Function of Magnetic Field, Dispersion pH, and Temperature. Magnetic properties of acrylamide-coated MNP and PNAG-coated MNP nanocomposites before and

after crosslinking with 10 mol% of tris(2-aminoethyl)amine were determined via the VSM technique. It was found that the saturation magnetization ( $M_s$ ) of the particles decreased from 68 emu/g to 40 emu/g after coating with PNAG due to

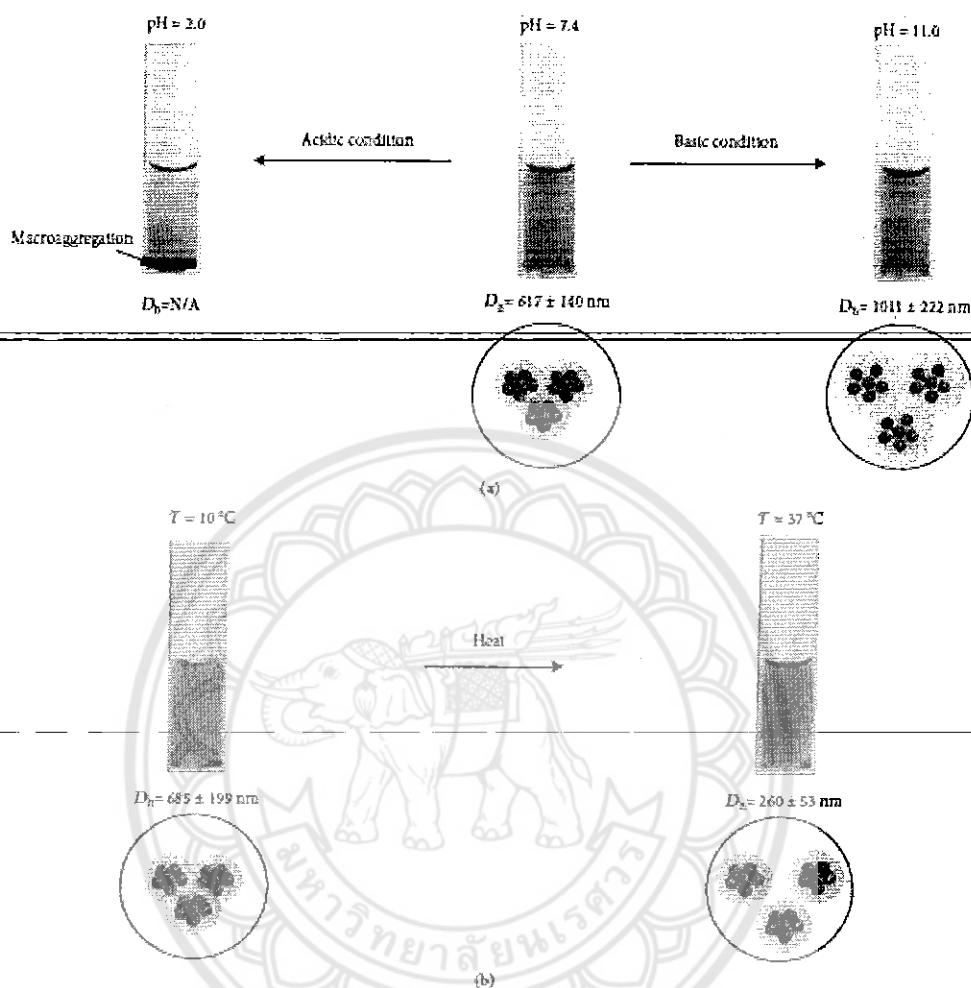


FIGURE 7: (a) pH- and (b) thermo-responsive properties of the MNP nanocomposite after crosslinking with 10 mol% of tri(2-aminoethyl)amine.

the presence of nonmagnetic organic polymer in the nanocomposite (Figure 6). After the crosslinking reaction, its  $M_i$  value increased to 50 emu/g and this was probably owing to the formation of MNP nanoclusters, leading to the increase in the magnetic sensitivity [15].

To confirm pH-responsive properties of the crosslinked MNP nanocomposite, its  $D_h$  was determined in pH 2.0, 7.4, and 11.0 buffer solutions. It was found that  $D_h$  in pH 2.0 cannot be measured due to macroaggregation of the particles (indicated by an arrow in the inset in Figure 7(a)). This was probably because PNAG was in the COOH form, resulting in the lack of anionic charged repulsion. In addition, its  $D_h$  increased from 617 nm to 1011 nm when the pH changed

from pH 7.4 to pH 11.0 and this was attributed to presence of negatively charged repulsion of  $-\text{COO}^-$  from PNAG chains, resulting in the swelling of the nanocomposite. The change of  $D_h$  as a function of dispersion pH corresponded to the  $pK_a$  value of PNAG ( $pK_a$  3.2) in terms of the protonated/deprotonated forms of the carboxyl groups [38].  $D_h$  of the MNP nanocomposite was then investigated at 10°C and 37°C in pH 7.4 buffer solutions.  $D_h$  significantly dropped from 685 nm to 260 nm when the temperature was decreased from 10°C to 37°C (Figure 7(b)). It was rationalized that a number of the crosslinked MNP nanocomposites might be in the agglomerated form at 10°C due to the H-bonding among each nanocomposite.



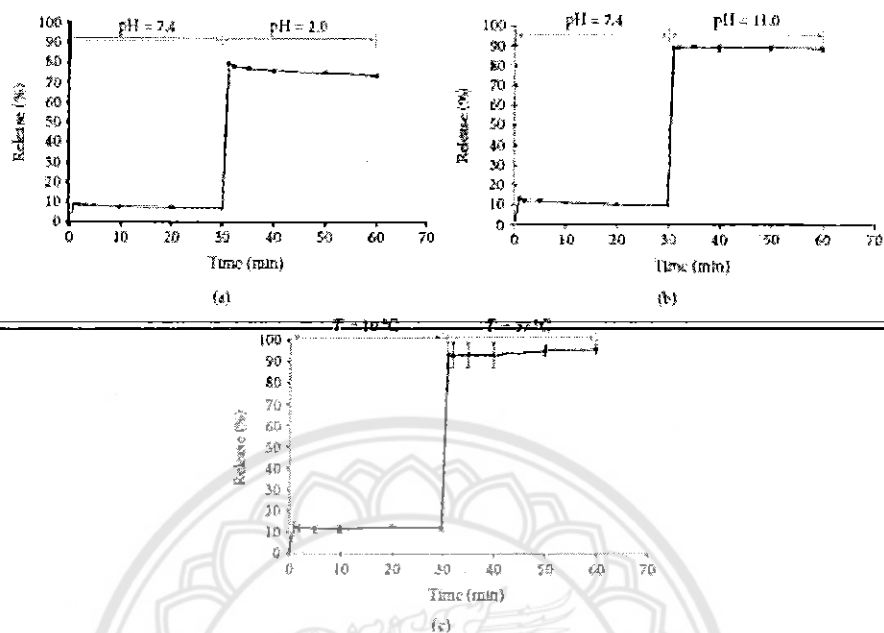


FIGURE 8: (a, b) The effect of pH and (c) temperature on the theophylline release profiles from the MNP nanocomposite crosslinking with 10 mol% of *tris*(2-aminoethyl)amine.

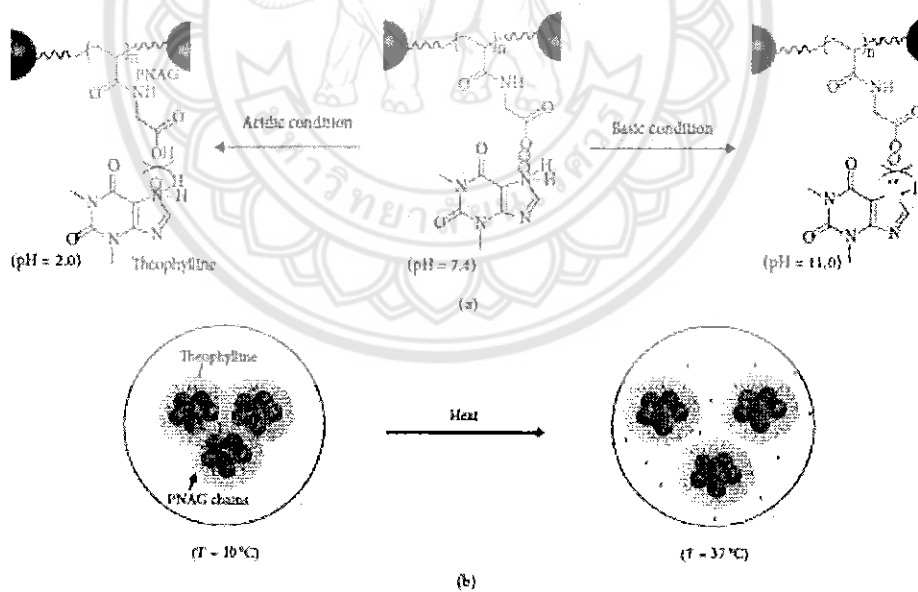


FIGURE 9: Proposed mechanisms of the theophylline release from the MNP nanocomposite triggered with (a) pH and (b) temperature changes.

At 37°C, the nanocomposite might be separated from each other due to the predominant interaction between PNAG on the nanocomposite surface and water molecules.

**3.4. Drug Release Behavior.** A showcase of the MNP nanocomposite for a drug controlled release application was also carried out in this work. Theophylline, a methylxanthine drug used in therapy for respiratory diseases, was selected as a model drug because it can be quantified via UV-vis spectrophotometry and possesses the amino groups in the structure. The protonation/deprotonation of the amino groups in theophylline leads to ionic adsorption/repulsion interactions with the carboxyl groups of PNAG, resulting in the drug release triggered by the change of the dispersion pH.

EE and DLE of the MNP nanocomposite crosslinked with 10 mol% of *tris*(2-aminoethyl)amine were first investigated. EE and DLE of the nanocomposite were 22–35% and 45–69%, respectively, depending on the pH and temperature of the dispersions. The effect of pH and temperature changes on the theophylline release rate from the MNP nanocomposite was then studied. The theophylline release studies were performed using stepwise pH changes from pH 7.4 to pH 2.0 and from pH 7.4 to pH 11.0 (Figures 8(a) and 8(b)). It should be noted that  $pK_a$  of PNAG was about 3.2 [38] and that of theophylline was 8.8 [39, 40]. It was found that the drug was rapidly released when the pH changed from neutral to acidic/basic conditions. This was attributed to the negatively charged repulsion of the deprotonated forms of PNAG ( $-COO^-$ ) on the particle surface and theophylline in the basic condition (Figure 9(a)). Similarly, the positively charged repulsion of the protonated forms of these two components ( $-COOH$  of PNAG and  $=NH^+$  of theophylline) was rationalized for the abrupt release of the drug in the case of acidic condition.

The effect of the temperature change on the theophylline release behavior was also studied using a stepwise temperature change from 10°C to 37°C (Figure 8(c)). There was about 12% of the drug released at 10°C, and it was rapidly released for 92% when heated to 37°C. The abrupt release of the drug from the nanocomposite was attributed to the separation of the agglomerated nanocomposites at high temperature as indicated by the decrease in  $D_n$  (Figure 9(b)).

#### 4. Conclusions

This work presented the preparation of pH- and thermoresponsive nanocomposite based on PNAG matrix and MNP and its application in drug controlled release. The MNP nanocomposite having good magnetic separation ability and water stability was obtained by tuning the types and concentrations of the crosslinkers. It exhibited dual-responsive properties as indicated by the change in its zeta potential and  $D_n$  when the environmental pH and temperature were changed. In addition, this novel nanocomposite was also demonstrated for use as a magnetically guidable vehicle for theophylline controlled release with pH- and thermotriggered mechanisms.

#### Data Availability

The data in the synthesis of PNAG-based magnetic nanocomposite and its drug release behavior used to support the findings of this study are included within the article and in the supplementary information file. All the raw data such as hydrodynamic size ( $D_h$ ), zeta potential values, and drug release data used to support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

#### Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

#### Acknowledgments

The authors thank the National Research Council of Thailand (NRCT) (R2562B093) for the support. MR especially acknowledges the Thailand Research Fund (TRF) (RSA5980002) for the financial funding. ND thanks the Science Achievement Scholarship of Thailand (SAST) for the scholarship.

#### Supplementary Materials

The supplementary file contains a  $^1H$  NMR spectrum of NAG monomer, the calculations of the grafting density of carboxyl groups on PNAG-coated MNP after dispersing in water, and the calibration curves of theophylline in various conditions. (*Supplementary Materials*)

#### References

- [1] A. Muñoz-Bocilla, J. Sánchez-Marcos, and P. Herrasti, "Conducting polymer hybrids," in *Springer Series on Polymer and Composite Materials*, V. Kumar, S. Kalia, and H. C. Swart, Eds., pp. 45–80, Springer International Publishing AG, Switzerland, 2017.
- [2] J. Estelrich, E. Escrivano, J. Queralt, and M. A. Busquets, "Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 16, no. 12, pp. 8070–8101, 2015.
- [3] M. A. Willard, L. K. Kurihara, E. F. Carpenter, S. Calvin, and V. G. Harris, "Chemically prepared magnetic nanoparticles," *International Materials Review*, vol. 49, no. 3–4, pp. 125–170, 2013.
- [4] B. Thong-On and M. Rutnakornpituk, "Controlled magnetite nanoclustering in the presence of glycidyl-functionalized thermo-responsive poly(*N*-isopropylacrylamide)," *European Polymer Journal*, vol. 85, pp. 519–531, 2016.
- [5] S. Bucak, B. Yavuztürk, and A. D. Sezer, "Magnetic nanoparticles synthesis, surface modifications and application in drug delivery," in *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*, A. D. Sezer, Ed., pp. 165–200, IntechOpen, 2012.
- [6] K. Petcharoen and A. Sirivat, "Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method," *Materials Science & Engineering B: Advanced Functional Solid-State Materials*, vol. 177, no. 5, pp. 421–427, 2012.
- [7] M. Reiti, Q. Wei, R. Pohl et al., "Magnetite core-shell nanoparticles in nondestructive flaw detection of polymeric materials,"

- ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 8, no. 41, pp. 28208–28215, 2016.
- [8] L. Xiao, J. Li, D. F. Brougham et al., "Water-soluble superparamagnetic magnetite nanoparticles with biocompatible coating for enhanced magnetic resonance imaging," *ACS Nano*, vol. 5, no. 8, pp. 6315–6324, 2011.
- [9] N. N. Reddy, Y. M. Mohan, K. Varaprasad, S. Ravindra, P. A. Joy, and K. M. Raju, "Magnetic and electric responsive hydrogel-magnetic nanocomposites for drug-delivery application," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 122, no. 2, pp. 1364–1375, 2011.
- [10] S. Panja, B. Saha, S. K. Ghosh, and S. Chattopadhyay, "Synthesis of novel four armed PE-PCL grafted superparamagnetic and biocompatible nanoparticles," *Tanpakut*, vol. 29, no. 30, pp. 12530–12540, 2013.
- [11] A. Pourjavadi, A. Abedin-Moghanaki, and S. A. Naseri, "A new functionalized magnetic nanocomposite of poly(methylacrylate) for the efficient removal of anionic dyes from aqueous media," *RSC Advances*, vol. 6, no. 10, pp. 7982–7989, 2016.
- [12] J.-M. Ringstedt, P. Griesmar, E. Caplain et al., "Design of poly(*N*-acryloylglycine) materials for incorporation of microorganisms," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 130, no. 2, pp. 835–841, 2013.
- [13] S. F. Medeiros, A. M. Santos, H. Fessi, and A. Elaissari, "Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 403, no. 1–2, pp. 139–161, 2011.
- [14] J. Ge, Y. Hu, M. Blasini, W. P. Beyersmann, and Y. Yin, "Superparamagnetic magnetite colloidal nanocrystal clusters," *Angewandte Chemie (International Ed. in English)*, vol. 46, no. 23, pp. 4342–4345, 2007.
- [15] B. Luo, S. Xu, A. Luo et al., "Mesoporous biocompatible and acid-degradable magnetic colloidal nanocrystal clusters with sustainable stability and high hydrophobic drug loading capacity," *ACS Nano*, vol. 5, no. 2, pp. 1428–1435, 2011.
- [16] S. Meemad, B. Rutnakornpituk, U. Wichai, and M. Rutnakornpituk, "Hydrophilic magnetic nanoclusters with thermo-responsive properties and their drug controlled release," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 392, pp. 83–90, 2015.
- [17] S. Khadsai, B. Rutnakornpituk, T. Vilavivan, M. Nakhuntod, and M. Rutnakornpituk, "Anionic magnetite nanoparticle conjugated with pyrrolidinyl peptide nucleic acid for DNA base discrimination," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 18, no. 9, 2016.
- [18] C. Oka, K. Ushimaru, N. Horikishi, T. Tsuge, and Y. Kazumoto, "Core-shell composite particles composed of biodegradable polymer particles and magnetic iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery," *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 381, pp. 278–284, 2015.
- [19] S. Merino, C. Martín, K. Kostarelos, M. Prato, and E. Vázquez, "Nanocomposite hydrogels: 3D polymer-nanoparticle synergies for on-demand drug delivery," *ACS Nano*, vol. 9, no. 5, pp. 4686–4697, 2015.
- [20] S. Davami, S. Alimirzalu, K. Nejadi-Koshki et al., "Physico-chemical characteristics of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanocomposites based on poly(*N*-isopropylacrylamide) for anti-cancer drug delivery," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 15, no. 1, pp. 49–54, 2014.
- [21] S. Dutta, S. Parida, C. Msiti, R. Banerjee, M. Mandal, and D. Dhara, "Polymer grafted magnetic nanoparticles for delivery of anticancer drug at lower pH and elevated temperature," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 467, pp. 70–80, 2016.
- [22] Y. Prai-In, C. Boonthip, B. Rutnakornpituk et al., "Recyclable magnetic nanocluster crosslinked with poly(ethylene oxide)-*block*-poly(2-vinyl-4,4-dimethylazlactone) copolymer for adsorption with antibody," *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, vol. 67, pp. 285–293, 2016.
- [23] F. Li, J. Sun, H. Zhu, X. Wen, C. Lin, and D. Shi, "Preparation and characterization novel polymer-coated magnetic nanoparticles as carriers for doxorubicin," *Colloids and Surfaces B, Biointerfaces*, vol. 88, no. 1, pp. 58–62, 2011.
- [24] B. Koppola, M. Rahimi, S. Nattama, A. Wadajkar, and K. T. Nguyen, "Development of multiple-layer polymeric particles for targeted and controlled drug delivery," *Nanomedicine*, vol. 6, no. 2, pp. 355–361, 2010.
- [25] P. Theamdee, R. Traiphol, B. Rutnakornpituk, U. Wichai, and M. Rutnakornpituk, "Surface modification of magnetite nanoparticle with *o*-toluene-containing water dispersible polymer," *Journal of Nanoparticle Research*, vol. 13, no. 10, pp. 4463–4477, 2011.
- [26] K. Kund, A. A. Khandagi, S. Davaran, and A. Akbarzadeh, "Cisplatin release from dual-responsive magnetic nanocomposites," *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 44, no. 3, pp. 1031–1039, 2016.
- [27] N. Rodkate and M. Rutnakornpituk, "Multi-responsive magnetic microsphere of poly(*N*-isopropylacrylamide)/carboxymethylchitosan hydrogel for drug controlled release," *Carbohydrate Polymers*, vol. 151, pp. 251–259, 2016.
- [28] I. M. El-Sherbiny, R. J. Lin, E. M. Abdel-Bary, and D. R. K. Harding, "Preparation, characterization, swelling and *in vitro* drug release behaviour of poly(*N*-acryloylglycine-chitosan) interpolymeric pH and thermally-responsive hydrogels," *European Polymer Journal*, vol. 41, no. 11, pp. 2584–2591, 2005.
- [29] K. Deng, Q. Li, L. Bai et al., "A pH/thermo-responsive injectable hydrogel system based on poly(*N*-acryloylglycine) as a drug carrier," *Iranian Polymer Journal*, vol. 26, pp. 185–194, 2011.
- [30] Z. M. O. Rzaev, S. Dincer, and E. Piskin, "Functional copolymer of *N*-isopropylacrylamide for bioengineering applications," *Progress in Polymer Science*, vol. 32, no. 5, pp. 534–595, 2007.
- [31] W. Sun, Z. An, and P. Wu, "UCST or LCST? Composition-dependent thermoresponsive behavior of poly(*N*-acryloylglycinamide-co-diacetone acrylamide)," *Macromolecules*, vol. 50, no. 5, pp. 2175–2182, 2017.
- [32] J. Seuring and S. Agarwal, "Polymers with upper critical solution temperature in aqueous solution," *Macromolecular Rapid Communications*, vol. 33, no. 22, pp. 1898–1920, 2012.
- [33] J. Seuring, F. M. Bayer, K. Huber, and S. Agarwal, "Upper critical solution temperature of poly(*N*-acryloyl glycinamide) in water: a concealed property," *Macromolecules*, vol. 45, no. 1, pp. 374–384, 2012.
- [34] B. A. Pineda-Contreras, H. Schmala, and S. Agarwal, "pH dependent thermoresponsive behavior of acrylamide-acrylonitrile UCST-type copolymers in aqueous media," *Polymer Chemistry*, vol. 7, no. 10, pp. 1979–1986, 2016.
- [35] A. Gandhi, A. Paul, S. O. Sen, and K. K. Sen, "Studies on thermoresponsive polymers: phase behaviour, drug delivery and biomedical applications," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 10, no. 2, pp. 99–107, 2015.

- [36] M. A. Ward and T. K. Georgiou, "Thermoresponsive polymers for biomedical applications," *Polymer*, vol. 3, no. 3, pp. 1215-1242, 2011.
- [37] Y. Zhang, S. Chen, M. Pang, and W. Zhang, "Synthesis and micellization of a multi-stimuli responsive block copolymer based on spiropyran," *Polymer Chemistry*, vol. 7, no. 45, pp. 6880-6884, 2016.
- [38] K. L. Deng, H. B. Zhong, T. Tian, Y. Gou, Q. Li, and L. R. Dong, "Drug release behavior of a pH/temperature sensitive calcium alginate/poly(*N*-acryloylglycine) bead with core-shelled structure," *Express Polymer Letters*, vol. 4, no. 12, pp. 773-780, 2010.
- [39] A. A. Elouzi, F. Abeid, M. Almotrha, and M. El-Basir, "Acidic beverage and the bioavailability of theophylline," *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 4, pp. 3454-3459, 2012.
- [40] M. Shaloeva, J. Kenneth, F. Lombardo, and A. Bastin, "Measurement of dissociation constants ( $pK_a$  values) of organic compounds by multiplexed capillary electrophoresis using aqueous and cosolvent buffers," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 97, no. 7, pp. 2581-2606, 2008.

