

Thesis Title	Design and Preparation of Synthetic Hydrogels for Biomedical Use as Wound Dressings		
Author	Mrs. Chinanat Witthayaprapakorn		
Degree	Doctor of Philosophy (Chemistry)		
Thesis Advisory Committee	Dr. Robert	Molloy	Advisor
	Dr. Kanarat	Nalampang	Co-advisor
	Asst. Prof. Dr. Winita	Punyodom	Co-advisor

ABSTRACT

A series of synthetic hydrogels have been prepared based on poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid sodium salt), poly(Na-AMPS), with a view to their potential use as wound dressings for second-degree burns. The hydrogels were prepared via free radical addition polymerisation of Na-AMPS in aqueous solution. Three different types of initiation were compared: thermal, redox and photoinitiation. Overall, photoinitiation gave the best results using an initial monomer concentration, [Na-AMPS], of 40% w/v in water. Two different photoinitiator-crosslinker systems were also compared: 4,4'-azo-bis(4-cyanopentanoic acid) – ethylene glycol dimethacrylate (ACPA – EGDM) (System I) and 1-hydroxycyclohexyl phenyl ketone – poly(ethylene glycol) diacrylate (Irgacure 184 – Ebecryl 11) (System II), both of which proved to be similarly efficient in terms of the rate of polymerisation and product quality. Photopolymerisations were carried out in a purpose-designed mould so that the hydrated hydrogel was obtained in the form of a thin sheet of uniform thickness of 1.20 ± 0.02 mm, thereby combining the polymerisation and fabrication steps into a single operation.

Property testing showed that the hydrogel sheets, both Systems I and II, were highly water-absorbent with equilibrium water contents (EWCs) in distilled water at 37°C of 99% by weight, attainable within 30 mins. When then left in air at room temperature, this EWC_{water} decreased over a period of about 4 hrs to an EWC_{air} of 26% by weight. The water vapour transmission rate (WVTR) measurements, which combined absorption, diffusion and evaporation, showed the biggest difference ($\approx 30\%$) between the System I ($102 \text{ g m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$) and System II ($129 \text{ g m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$) hydrogels. The higher WVTR for System II was thought to have been due to its longer and more flexible PEGDA crosslinks compared to EGDM leading to a more extensible network structure. Oxygen permeabilities were generally high for both, while the level of skin adhesion was satisfactory, as was the ease of application to and removal from the skin, as supported by peel test measurements.

An important consideration was the presence of residual monomer in the hydrogels and its implications for cytotoxicity. Ion chromatography analysis of distilled water extracts showed that the residual [Na-AMPS] monomer concentrations in the hydrogels were 0.15% by weight for System I and 0.01% by for System II. Neither of these concentration levels proved to be cytotoxic when unextracted sheets were tested by direct contact with L929 mouse fibroblast cells.

The effects of adding a humectant were also studied. Two humectants, namely glycerol (Gly) and poly(ethylene glycol) (PEG) were compared in the System II hydrogels. At the 10% by weight level, neither had a significant effect on water absorption but they did both slow down the rates of evaporative water loss and water vapour transmission due to their binding of some of the free water. This was more clearly observed with PEG due to its polymeric structure. Both glycerol and PEG drastically reduced peel strength and, hence, skin adhesion but had relatively little effect on oxygen permeability. It was concluded that the main usefulness of a humectant is more likely to be to keep the hydrogel sheet hydrated during storage (i.e., extend its shelf-life) rather than to modify its properties during use.

In another modification, a reinforcing polymer mesh was inserted into the middle of the monomer solution during its photopolymerisation inside the mould so that the hydrogel formed around it. This proved to be a simple and effective way of increasing the cohesive strength of the hydrogel sheet as it swelled on hydration, provide that the volume expansion was not too high.

Finally, copolymerisation with *N*-vinyl pyrrolidone (NVP) was studied as a means of expanding the range of the hydrogel's properties by chemical structure modification. It was found that increasing the NVP content had little effect on photopolymerisability or on the copolymer sheet's transparency, water absorption, water retention and water vapour transmission. However, it did significantly increase oxygen permeability and decrease skin adhesion. Importantly, the poly(Na-AMPS-*co*-NVP) copolymers were also non-cytotoxic and, with NVP being cheaper in price than Na-AMPS, could reduce the unit cost of the final product.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การออกแบบและการเตรียมไฮโดรเจลสังเคราะห์
เพื่อใช้ประโยชน์ทางชีวการแพทย์สำหรับเป็น
วัสดุปิดแผล

ผู้เขียน

นางชินานาฏ วิทยาประภากร

ปริญญา

วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ดร. โรเบิร์ต	มอลลอย	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ดร. คณารัฐ	ณ ลำปาง	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ผศ.ดร. วินิตา	บุญโยคม	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

ไฮโดรเจลสังเคราะห์ที่เตรียมขึ้นโดยใช้ พอลิ (โซเดียม 2-อะคริลาไมโด-2-เมทิลโพรเพนซัลโฟเนต) เป็นพื้นฐาน คือ poly (Na-AMPS) สำหรับใช้เป็นวัสดุปิดแผลใหม่ระดับที่สอง แผ่นไฮโดรเจลถูกเตรียมขึ้น โดยอาศัยกระบวนการเติมแบบฟรีแรดิคอลพอลิเมอไรเซชันของเกลือโซเดียม 2-อะคริลาไมโด-2-เมทิลโพรเพนซัลโฟเนตในน้ำ โดยทำการเปรียบเทียบเทคนิคในการเริ่มปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน 3 เทคนิค คือ โดยความร้อน ปฏิกิริยารีดอกซ์และแสง พบว่าการเริ่มด้วยแสงให้ผลที่ดีที่สุด เมื่อใช้ความเข้มข้นร้อยละ 40 โดยน้ำหนักของสารละลายเกลือโซเดียม 2-อะคริลาไมโด-2-เมทิลโพรเพนซัลโฟเนตในน้ำเป็นมอนอเมอร์ นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระบบของตัวเริ่มปฏิกิริยาด้วยแสงและตัวเชื่อมต่อสายโซ่ 2 ระบบ โดยระบบที่หนึ่งคือ 4,4'-เอโซ-บิส(4-ไซยาโนเพนตาโนอิก แอซิด) – เอทิลีนไกลคอลไดเมทาครีเลต (ACPA-EGDM) และระบบที่สองคือ 1-ไฮดรอกซีไซโคลเฮกซิล ฟีนิล คีโตน – พอลิเอทิลีน ไกลคอล ไดอะครีเลต (Irgacure 184 – Ebecryl 11) พบว่าทั้งสองระบบแสดงประสิทธิภาพของอัตราการพอลิเมอไรเซชันและคุณสมบัติของแผ่นไฮโดรเจลที่คล้ายคลึงกัน การพอลิเมอไรเซชันด้วยแสงเกิดขึ้นในแม่พิมพ์ที่ถูกรออกแบบขึ้นโดยเฉพาะ แผ่นไฮโดรเจลที่ได้มีลักษณะเป็นแผ่นบาง มีความ

หนาสม่ำเสมอประมาณ 1.20 ± 0.02 มิลลิเมตร ซึ่งวิธีการนี้เป็นการรวมการพอลิเมอไรเซชันและการขึ้นรูปไว้ในขั้นตอนเดียว

จากการศึกษาสมบัติต่างๆ พบว่าแผ่นไฮโดรเจลของระบบทั้งสอง มีสมบัติในการดูดซับน้ำในระดับที่สูง โดยมีค่าปริมาณน้ำที่สมดุล (EWCs) ในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสประมาณร้อยละ 99 โดยน้ำหนัก และเข้าสู่สมดุลภายในเวลา 30 นาที เมื่อนำออกมาวางทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง พบว่าค่าปริมาณน้ำที่สมดุล (EWC_{water}) จะค่อยๆ ลดลงแล้วจึงคงที่ มีค่าปริมาณน้ำที่สมดุลในอากาศ (EWC_{air}) ประมาณร้อยละ 26 โดยน้ำหนัก ภายในเวลาประมาณ 4 ชั่วโมง ผลของการศึกษาค่าอัตราการผ่านของไอน้ำ (WVTR) ซึ่งรวมขั้นตอนการดูดซับ การแพร่ผ่านและการระเหยไว้ด้วยกัน พบว่าทั้งสองระบบแตกต่างกันประมาณร้อยละ 30 ระบบที่หนึ่ง มีค่า WVTR เท่ากับ 102 กรัมต่อตารางเมตรต่อชั่วโมง และระบบที่สอง มีค่า WVTR เท่ากับ 129 กรัมต่อตารางเมตรต่อชั่วโมง การที่ค่าอัตราการระเหยผ่านของน้ำในระบบที่สองมีค่าสูง เนื่องจากตัวเชื่อมต่อสายโซ่ คือ พอลิเอทิลีน ไกลคอล ไดอะครีเลตมีสายโซ่ที่ยาวกว่าและมีความยืดหยุ่นของสายโซ่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเอทิลีนไกลคอลไดเมทาครีเลตในระบบที่หนึ่ง สำหรับค่าการแพร่ผ่านของก๊าซออกซิเจนของไฮโดรเจลทั้งสองระบบมีค่าสูง ส่วนการยึดติดกับผิวอยู่ในระดับที่พึงพอใจ กล่าวคือ สามารถยึดติดกับผิวหนังได้ดีและลอกออกได้ง่าย โดยอธิบายได้จากผลของการศึกษาแรงที่ใช้ในการลอกไฮโดรเจล

การพิจารณาที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือการศึกษามอนอเมอร์ที่เหลืออยู่และการศึกษาความเป็นพิษของแผ่นไฮโดรเจล จากผลการวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคไอออนโครมาโตกราฟี ซึ่งทำการสกัดมอนอเมอร์ที่เหลืออยู่ด้วยการแช่ในน้ำกลั่น พบว่าความเข้มข้นของมอนอเมอร์ที่เหลืออยู่ในแผ่นไฮโดรเจลในระบบที่หนึ่ง มีค่าร้อยละ 0.15 โดยน้ำหนัก ส่วนในระบบที่สอง มีค่าร้อยละ 0.01 โดยน้ำหนัก หลังจากนั้นนำแผ่นไฮโดรเจลที่ยังไม่ได้แช่ในน้ำไปทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ด้วยวิธีสัมผัสโดยตรงกับเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของหนู L929 พบว่าไม่เป็นพิษต่อเซลล์

การศึกษาผลของการเติมสารอู๋มน้ำ 2 ชนิด คือ กลีเซอรอลและพอลิเอทิลีน ไกลคอล (PEG) ในระบบของตัวเริ่มปฏิกิริยา-ตัวเชื่อมต่อสายโซ่ระบบที่สอง โดยใช้สารอู๋มน้ำร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก พบว่าทั้งสองชนิดไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการดูดซับน้ำของไฮโดรเจล แต่พบว่าการอัตราการระเหยของน้ำและการแพร่ผ่านของไอน้ำมีค่าลดลง ทั้งนี้อธิบายได้จากโมเลกุลของน้ำอิสระที่อยู่ในโครงสร้างของไฮโดรเจลที่เพิ่มขึ้น ผลการทดลองนี้เห็นได้อย่างชัดเจนในกรณีของพอลิเอทิลีน ไกลคอล เนื่องจากมีโครงสร้างที่เป็นแบบสายโซ่ยาว ทั้งกลีเซอรอลและพอลิเอทิลีน

ไกลคอล ทำให้แรงที่ใช้ในการลอกแผ่นไฮโดรเจลลดลง นั่นคือ การยึดติดกับผิวหนังลดลง แต่มีผลเล็กน้อยต่อค่าการแพร่ผ่านของออกซิเจน สามารถสรุปประโยชน์ของสารอู๋มน้ำได้ว่าทำให้โมเลกุลของน้ำสามารถคงอยู่ในแผ่นไฮโดรเจลได้นานขึ้นระหว่างการจัดเก็บ (ซึ่งเป็นการยืดอายุของการจัดเก็บ) มากกว่าที่จะใช้เพื่อการปรับปรุงสมบัติสำหรับการใช้งานโดยตรง

สำหรับการปรับปรุงสมบัติอีกอย่างหนึ่งเพื่อให้ไฮโดรเจลมีความแข็งแรงขึ้น สามารถทำได้โดยการแทรกพอลิเมอร์ตาข่ายในแม่พิมพ์ระหว่างการขึ้นรูปด้วยการพอลิเมอไรเซชันด้วยแสงซึ่งจัดเป็นวิธีที่ง่าย และมีประสิทธิภาพในการเพิ่มความแข็งแรงและความคงรูปของแผ่นไฮโดรเจลเมื่อพองตัวในน้ำ โดยจะช่วยควบคุมการขยายตัวของแผ่นไฮโดรเจลไม่ให้สูงเกินไป

หัวข้อสุดท้าย ได้ทำการศึกษาโคพอลิเมอร์เซชันร่วมกับ เอ็น-ไวนิล ไพโรลิโดน เพื่อปรับปรุงสมบัติของไฮโดรเจลโดยอาศัยการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมี พบว่าเมื่อเพิ่ม เอ็น-ไวนิล ไพโรลิโดน จะมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการพอลิเมอไรเซชันด้วยแสงหรือต่อความโปร่งใสของแผ่นไฮโดรเจล การดูดซับน้ำ ปริมาณน้ำคงอยู่และการแพร่ผ่านของไอน้ำ อย่างไรก็ตาม พบว่า เอ็น-ไวนิล ไพโรลิโดนสามารถเพิ่มการแพร่ผ่านของก๊าซออกซิเจนและลดการยึดติดกับผิวอย่างมีนัยสำคัญ และสิ่งที่สำคัญอีกประการก็คือ พอลิ(ไซเดียม 2-อะครีลาไมโด-2-เมทิลโพรเพน-ซัลโฟนิคแอซิด-โค-เอ็น-ไวนิล ไพโรลิโดน) ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ อีกทั้ง เอ็น-ไวนิล ไพโรลิโดน มีราคาถูกกว่า 2-อะครีลาไมโด-2-เมทิลโพรเพน-ซัลโฟนิคแอซิด ทำให้สามารถลดต้นทุนในการผลิตแผ่นไฮโดรเจลได้อีกด้วย