

## บทที่ 1

### บทนำ

ปัจจุบัน tissue engineering ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในทางการแพทย์เพื่อช่วยกระตุ้นให้เกิดการหายของแผลและกระตุ้นให้มีการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นมาใหม่ สำหรับในทางทันตกรรมได้มีความพยายามที่จะนำเอา tissue engineering มาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบหรือกระตุ้นการสร้างกระดูกในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันตกรรมช่องปาก tissue engineering มีองค์ประกอบหลัก 3 ส่วนคือเซลล์ bioactive molecule และสารโครงร่างสำหรับให้เซลล์ยึดอยู่ (biological framework) โดยองค์ประกอบหลักดังกล่าวจะถูกนำไปฝังในบริเวณที่ต้องการให้เกิดการหายของแผล<sup>1</sup>

วัสดุทางทันตกรรมบางตัวมีคุณสมบัติเป็น bioactive materials ได้แก่วัสดุในกลุ่มกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ (GIC) ซึ่งถูกพัฒนาขึ้นในปี 1971 โดย Wilson และ Kent<sup>2</sup> มีการพัฒนาปรับปรุงคุณภาพมาเรื่อยๆ วัสดุในกลุ่มกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์มีสมบัติเด่นหลายประการเช่น ความสามารถในการปลดปล่อยฟลูออไรด์และไอออนต่างๆ<sup>3</sup> ความสามารถยึดติดกับเคลือบฟัน เนื้อฟัน กระดูกหรือโลหะบางชนิด<sup>4</sup> นอกจากนี้ปฏิกิริยาการแข็งตัวของวัสดุในกลุ่มกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์จะไม่มีอาการปลดปล่อยความร้อนมาก ซึ่งเป็นเหตุให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อหรือทำให้สารหรือยาที่ถูกผสมเข้าไปเสียคุณสมบัติ<sup>5</sup> อีกทั้งยังสามารถก่อตัวได้เร็วทำให้มีการนำไปใช้ในอย่างแพร่หลายในวงการแพทย์โดยเฉพาะใช้ในการแก้ไขข้อบกพร่องที่เกิดขึ้นกับกระดูก (bone defect) โดยใช้เป็นตัวยึด (stabilization) กับส่วนที่นำมาฝัง (implant) ชิ้นส่วนกระดูกที่หักและการสร้างกระดูก<sup>6</sup>

วัสดุอีกตัวที่มีการใช้กันอย่างมากในทางการแพทย์คือไคโตซาน (chitosan) ซึ่งเป็น polysaccharide ที่เกิดจากกระบวนการ deacetylation ของไคติน (chitin) โดยที่ไคตินเป็นสารที่มาจากเปลือกหรือกระดองของสัตว์จำพวกกุ้ง ปู ปลาหมึก เปลือกของแมลง โดยไคโตซานมีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic), ไม่มีพิษ (non toxic), nonimmunogenic, ย่อยสลายได้ (biodegradable) เป็นสารที่สามารถเข้ากับเนื้อเยื่อได้ดี (highly biocompatibility)<sup>7</sup> และมีสมบัติในการปลดปล่อยอินหรือโปรตีนจำพวก bioactive molecules ได้<sup>8</sup> ไคโตซานสามารถเตรียมได้หลายรูปแบบเช่น membrane, gel, hydrogel หรือ scaffold<sup>9</sup> แต่จะก่อตัวค่อนข้างช้า ไคโตซานได้ถูกนำมาใช้งาน tissue engineering, wound healing และ drug delivery ปัจจุบันมีการนำไคโตซานมาประยุกต์ใช้ในทาง

ทันตกรรมมากขึ้น โดยเฉพาะในงาน tissue engineering ของกระดูก<sup>10</sup> งานศัลยกรรมและงานปริทันต์ periodontal regeneration รวมทั้งมีแนวคิดที่จะนำมาใช้ในการกระตุ้นให้เกิด pulp regeneration<sup>11, 12</sup> โดยวัสดุที่จำเป็นในเทคนิคนี้ก็คือ bioactive molecule ที่มีความสามารถในการกระตุ้นกระบวนการสร้างเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น growth factor<sup>8</sup> อีกทั้งยังมีบทบาทในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ กระตุ้นการเคลื่อนที่ของเซลล์และกระตุ้นให้เกิด remodeling ของ extracellular matrices<sup>13</sup>

จากที่ได้กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าวัสดุทั้ง 2 ชนิดมีคุณสมบัติที่เด่นหลายประการ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาว่าหากนำวัสดุทั้ง 2 ชนิดคือกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์กับโคโตซานมาผสมกันในอัตราส่วนที่เหมาะสม วัสดุที่เกิดขึ้นจะยังมีสมบัติที่ดีคงเดิมหรือไม่ มีรูปแบบของการปลดปล่อยโปรตีนอย่างไร กรดโพลีอัลคิโนอิก (polyalkenoic acid) ที่เป็นส่วนประกอบของวัสดุกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์จะมีผลทำให้โปรตีนถูกทำลายหรือสูญเสียสมบัติหรือไม่ ผลจากการศึกษาวิจัยนี้อาจทำให้เกิดการพัฒนาวัสดุทางทันตกรรมชนิดใหม่ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาให้เกิดผลสัมฤทธิ์มากยิ่งขึ้น

## บททวนวรรณกรรม

### 1. กلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ (Glass-ionomer cement, GIC)

#### 1.1 ส่วนประกอบของกلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

กلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ (Glass-ionomer cement, GIC) เป็นทันตวัสดุชนิดหนึ่งที่ใช้ในการบูรณะฟันอย่างแพร่หลาย ประกอบด้วยส่วนผงและส่วนเหลว ส่วนประกอบหลักของผงคือผลึกแก้วแคลเซียมอะลูมิโนซิลิเกตกาสที่มีฟลูออไรด์ผสมอยู่ ผลึกแก้วนี้มีส่วนผสมของซิลิกา (silica) อะลูมินา (alumina) แคลเซียมฟลูออไรด์ คริโอไลต์ (cryolite) อะลูมิเนียมไตรฟลูออไรด์ (Aluminium trifluoride) และอะลูมิเนียมฟอสเฟต (Aluminium phosphate) ผสมกันในอัตราส่วนต่างๆ นำมาเผาที่อุณหภูมิ 1100-1500° C และเมื่อหลอมละลายแล้วนำไปผ่านน้ำเย็นเพื่อให้แตกออกเป็นผง (quenching) และบดจนมีขนาดต่ำกว่า 50 ไมโครเมตร<sup>14</sup> ส่วนเหลวประกอบด้วยกรดโพลีอัลคิโนอิก (polyalkenoic acid) ซึ่งมีองค์ประกอบหลักคือกรดโพลีอะคริลิก (polyacrylic acid)<sup>15</sup> ความเข้มข้นร้อยละ 40-55 เป็นหลัก อาจมีการเติมกรดอิทาโคนิก (itaconic acid) ที่ช่วยลดปัญหาการเกิดฟันระภายในโมเลกุลของกรดโพลีอะคริลิกเอง ทำให้เกิดสภาพเป็นวุ้นภายในสารละลายและกรดทาร์ทริกที่ทำให้การแข็งตัวเร็วขึ้น (tartaric acid)<sup>16</sup>

#### 1.2 ปฏิกริยาการก่อตัวของกلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

ปฏิกริยาการก่อตัวของกلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ก็คือปฏิกริยากรด-เบสที่เกิดขึ้นระหว่างผงอะลูมิเนียมซิลิเกตกาส (Aluminium silicate glass) กับอไอออนของตัวกรดโพลีอะคริลิก (polyacrylic acid) นั่นเอง แต่เนื่องจากส่วนผงนั้นประกอบด้วยอไอออนสำคัญๆ 2 ตัว คือแคลเซียมอไอออนและอะลูมิเนียมอไอออน ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ) โดยหลักการแล้วการก่อตัวของกلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เกิดขึ้นโดยอไอออนบวกจากบริเวณผิวแก้วจากส่วนผง เข้าไปจับกับอไอออนลบของโมเลกุลกรดโพลีอะคริลิก (cross linking) ทำให้เกิดความแข็งแรงมากขึ้นหรือเกิดการแข็งตัวของวัสดุ โดยที่ในช่วงแรกของการก่อตัวแคลเซียมอไอออน ( $\text{Ca}^{2+}$ ) จะเป็นตัวจับกับอไอออนลบจากหมู่คาร์บอกซิล (carboxyle group) ของกรดก่อน และเกิดเป็นแคลเซียมคาร์บอกซิเลตเป็นการก่อตัวเริ่มต้นซึ่งมีความแข็งแรงค่อนข้างต่ำ ต่อมาเมื่ออะลูมิเนียมอไอออน ( $\text{Al}^{3+}$ ) ซึ่งมีประจุมากกว่าเป็นตัวจับโมเลกุลของกรดเกิดเป็นอะลูมิเนียมคาร์บอกซิเลต จะทำให้ความแข็งแรงเกิดมากขึ้น นอกจากนี้แล้ว  $\text{Ca}^{2+}$  ที่อยู่ในตัวฟันยังสามารถจับกับโมเลกุลของกรดได้เช่นกัน ทำให้กلاسไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ยึดกับเนื้อฟันได้ ส่วนประจุอื่นๆ เช่นฟลูออไรด์อไอออน ( $\text{F}^-$ ) ซึ่งยังไม่ได้ทำปฏิกริยาที่จะอยู่เป็นอิสระและค่อยๆถูกดูดซับจากเนื้อฟัน เมื่อปฏิกริยาสิ้นสุดส่วนผงที่เหลือจากการแตกตัวก็จะกระจายแทรกอยู่ทั่วๆ ไปในซีเมนต์<sup>17</sup>

ปฏิกิริยาทางเคมีของการก่อตัวของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ ตั้งแต่เริ่มทำปฏิกิริยาสามารถแบ่งได้ดังนี้คือ<sup>18</sup>

### 1.2.1 The dissolution phase

เมื่อเริ่มมีการผสมกันของของส่วนผงและส่วนเหลว กรดในส่วนเหลวจะจับกับผิวของผงแก้ว ทำให้เกิดการละลายและการแตกตัวของผงแก้ว พร้อมทั้งปล่อยประจุต่างๆ ซึ่งได้แก่แคลเซียมอะลูมิเนียมและฟลูออไรด์ไอออน ซึ่งในตอนนี้ความเข้มข้นของ ( $\text{Ca}^{2+}$ ) จะมากที่สุดและมากกว่าของอะลูมิเนียมมาก ทั้งนี้อาจมีผลมาจาก

1.2.1.1 ขนาดของอะลูมิเนียมไอออนมีขนาดใหญ่กว่าแคลเซียมไอออนการกระจายตัวจึงน้อยกว่า

1.2.1.2 ไอออนบวกของทั้งอะลูมิเนียมและแคลเซียมจะจับกับฟลูออไรด์ไอออน สารประกอบที่เกิดจากอะลูมิเนียมไอออนจะคงตัวมากกว่าของแคลเซียมไอออน

### 1.2.2 The gelation phase

ในขั้นตอนนี้เป็นการจับกันระหว่างไอออนบวกของโลหะจากส่วนผงกับไอออนลบของกรด ทำให้เกิดการยึดเกาะระหว่างโมเลกุลของกรดได้ (cross link) ในขั้นตอนนี้เริ่มตั้งแต่แคลเซียมไอออน อะลูมิเนียมไอออนเริ่มมีการละลายตัวออกมาพอ การก่อตัวระยะแรกซึ่งถือว่าเป็นการก่อตัวทางคลินิกจะเกิดจากแคลเซียมไอออนเป็นตัวสำคัญที่ทำให้เกิดพันธะของสายโมเลกุลของกรดพอลิอะคริลิกเป็นส่วนใหญ่ ส่วนการก่อตัวที่สมบูรณ์จะเกิดจากการจับตัวของอะลูมิเนียมซึ่งเกิดจากภายหลัง 24 ชั่วโมงไปแล้ว ในขั้นตอนนี้เป็นระยะที่ซีเมนต์เริ่มมีการเพิ่มความแข็งแรงหรือมีการก่อตัวเกิดขึ้นเพื่อที่จะสะดวกแก่การทำงานและมีคุณสมบัติที่ดี ระยะเวลาก่อตัวจะต้องสั้นที่สุด

### 1.2.3 The hydration of salt

หลังจากที่ซีเมนต์ได้ก่อตัวไปแล้ว จะมีส่วนประกอบคือ

1.2.3.1 Glass core คือผงแก้วที่ไม่ได้ทำปฏิกิริยา

1.2.3.2 Silicious hydrogel ส่วนนี้ล้อมรอบ glass core โดยเกิดจากที่มีการสูญเสียไอออนออกไป โดยจะยังคงมีส่วนประกอบของอะลูมิเนียมไอออนเล็กน้อยและฟลูออไรด์

1.2.3.3 Matrix คือส่วนประกอบที่มีการยึดเกาะกันของกรดพอลิอะคริลิก โดยไอออนโลหะ ในส่วนของ matrix และ silicious hydrogel จะมีน้ำเป็นส่วนประกอบอยู่ด้วย ซึ่งน้ำเหล่านี้สามารถแบ่งออกได้ 2 ประเภท คือ ประเภทที่เหลือจากการทำปฏิกิริยาต่างๆ โดยจะถูกล้อมรอบอยู่ใน matrix ระเหยค่อนข้างยาก ส่วนอีกประเภทเป็นน้ำที่สามารถระเหยได้ในอุณหภูมิต่ำๆ ซึ่งเกิดจากการดูดน้ำของตัววัสดุเอง โดยการดูดน้ำนั้นจะเกิดสูงสุดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากผสม หลัง

จากนั้นยังมีการดูดน้ำเล็กน้อย ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีการก่อตัววัสดุอาจมีการระเหยของน้ำออกไปได้ง่ายหากไม่ได้มีการควบคุมที่ถูกต้อง ซึ่งจะทำให้กลสมบัติเสียไป

### 1.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการก่อตัว

การก่อตัวขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย บางปัจจัยเป็นบริษัทผู้ผลิตเป็นผู้ควบคุม บางปัจจัยสามารถควบคุมได้ทางคลินิก ปัจจัยที่มีผลมีดังต่อไปนี้<sup>4, 14</sup>

1.3.1 สูตรส่วนประกอบของวัสดุ (glass composition)

1.3.2 ขนาดของ glass powder (particle size of the glass powder)

1.3.3 การเติมกรดทาร์ทริกช่วยทำให้การก่อตัวเร็วขึ้นโดยไม่ลดเวลาในการทำงาน (working time)

1.3.4 สัดส่วนระหว่างผงและน้ำ ถ้าสัดส่วนผงและน้ำมากขึ้นมีผลทำให้การก่อตัวเร็วขึ้น และลดเวลาในการทำงาน

1.3.5 อุณหภูมิขณะผสมเมื่อเพิ่มขึ้นทำให้การก่อตัวเร็วขึ้นและลดเวลาในการทำงาน<sup>4</sup>

### 1.4 รูปแบบและชนิดของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์มีการพัฒนาจากเดิมไปหลายรูปแบบเช่น<sup>19</sup> Reinforced glass ionomer cement จะมีการเติมอะลูมิเนียมไฟเบอร์ (Aluminium fiber) และเส้นใยอื่นๆ Metal reinforced glass ionomer cement หรือชนิดที่บ่มด้วยแสงเรียกว่า Resin Modified Glass-ionomer cement (RMGIC) เป็นต้น ซึ่งปฏิกิริยาการก่อตัวอาจเกิดได้จากปฏิกิริยากรด-เบส (acid- base setting reaction) หรือปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน RMGIC ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อให้มีสมบัติดีขึ้นสามารถควบคุมระยะเวลาในการทำงาน (working time) และระยะเวลาก่อตัว (setting time) นอกจากนี้ยังเป็นผลทำให้ tensile strength สูงขึ้น<sup>20</sup>

### 1.5 สมบัติ (properties) ของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

#### 1.5.1 Biological properties

มีรายงานว่ากลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เป็นสาเหตุให้เกิด inflammatory response แต่จะลดลงและสามารถดีขึ้นภายใน 1 เดือน และมีผลต่อเหงือกเล็กน้อย แต่ถ้าผสมเหลวจะมีผลมากขึ้นเนื่องจากความเป็นกรด นอกจากนี้กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ยังมีสมบัติ anti-cariogenic จากความสามารถในการปลดปล่อยฟลูออไรด์<sup>4</sup> และมีสมบัติในการต่อต้านเชื้อโรค (antimicrobial properties) เนื่องจากมีค่า pH ต่ำแต่เนื่องจากกรดโพลิอะคริลิกจะเคลื่อนที่ได้น้อย เพราะมีโมเลกุล

ขนาดใหญ่และสามารถยึดเกาะกับแคลเซียมได้ดี มีผลทำให้กรดสามารถเคลื่อนผ่านเนื้อฟัน (dentin) ได้น้อยมากและเนื้อฟันมีคุณสมบัติเป็นตัวป้องกันที่ดีต่อกรดทุกชนิด โดยรวมจัดว่าเป็นวัสดุที่สามารถเข้ากับเนื้อเยื่อได้ดี<sup>21</sup>

### 1.5.2 Adhesive properties

มีคุณสมบัติในการยึดเกาะกับเคลือบฟันและเนื้อฟันรวมทั้งอัลลอยชนิด base metal<sup>4, 22</sup> Wilson และคณะ<sup>2</sup> อธิบายการเกิดพันธะของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์จะเกิดจากการแลกเปลี่ยนอออนที่บริเวณผิวสัมผัสระหว่างฟันและกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ซึ่งบริเวณนี้เต็มไปด้วยอออนซึ่งจะสัมผัสกับผิวฟัน โดยเชื่อว่าสายของโพลีอะคริเลตจะเข้าไปในโมเลกุลของไฮดรอกซีอะปาไทต์โดยจะเข้าไปถึงเอาฟอสเฟตและเข้าไปแทนที่ฟอสเฟต ตัวแคลเซียมเองจะถูกดึงออกเท่ากับที่ฟอสเฟตถูกดึงออกไปเพื่อรักษาสมดุลย์ทางไฟฟ้า แคลเซียมและฟอสเฟตอออนที่ถูกดึงออกมาจะอยู่บริเวณใต้พื้นผิวกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ที่สัมผัสกับผิวฟัน<sup>20</sup> การยึดเกาะที่เกิดขึ้นมีลักษณะที่เป็นไดนามิก (dynamic) คือสามารถที่จะสูญเสียการยึดและเกิดขึ้นใหม่ได้ ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงทางเคมีและชีวภาพ

### 1.5.3 Chemical properties

เป็นวัสดุที่เป็น ion leachable ในกรณีที่เกิดปฏิกิริยาก่อตัวสมบูรณ์เต็มที่จะมีความต้านทานต่อการละลายในช่องปากได้ดี แต่ในกรณีที่ยังก่อตัวไม่สมบูรณ์ต้องระวังไม่ให้โดนความชื้น<sup>4</sup>

### 1.5.4 Mechanical properties

เป็นวัสดุที่มี tensile strength ต่ำ<sup>23</sup> จึงเป็นวัสดุที่เปราะและไม่เหมาะที่จะใช้ในตำแหน่งที่ต้องรับแรงเช่น การบูรณะด้านบดเคี้ยวหรือบริเวณปลายฟัน<sup>4</sup>

### 1.5.5 Esthetics

พิจารณาจากความโปร่งแสงในปัจจุบันพบว่ามีความสวยงามมากขึ้น โดยเฉพาะใน RMGIC แต่เมื่อเทียบกับเรซินคอมโพสิตกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์จะสวยงามน้อยกว่า<sup>20</sup> เรื่องความสวยงามของกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ยังขึ้นกับวิธีการผสม, อัตราส่วนระหว่างผงกับน้ำและการป้องกันการสูญเสีย<sup>18</sup>

### 1.5.6 Low thermal diffusion

กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เป็นวัสดุที่นำความร้อนน้อย<sup>4</sup>

### 1.5.7 Solubility

การละลายของกลาสไอโอโนเมอร์ ส่วนใหญ่ water leachable ions มักจะสูญเสียไประหว่าง 24 ชั่วโมงแรก หลังซีเมนต์แข็งตัวและพบว่าอออนเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นโซเดียมซึ่งไม่ได้มี

ส่วนในการสร้าง matrix ช่วงระยะแรกและจะมีการสูญเสียอย่างมากมาย อัตราการสึกกร่อนของซีเมนต์จะลดลงอย่างรวดเร็วภายหลังการผสมนานขึ้น ภาวะที่กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์มีการสัมผัสกรดจะมีการสึกกร่อนและสูญเสีย matrix ions ความรุนแรงของการสึกกร่อนขึ้นกับ pH ของกรดและความคงทนของการจับกันระหว่างอะลูมิเนียมหรือแคลเซียมกับอ็อกไซด์ของกรด<sup>18</sup>

## 1.6 การแบ่งชนิดและการใช้งานทางคลินิก

กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์สามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิดคือ

**1.6.1 ชนิดที่ 1 (type I : Luting cement)** ใช้สำหรับยึดชิ้นทดสอบต่าง ๆ เช่น ครอบและสะพานฟันและเครื่องมือทางทันตกรรมจัดฟัน มีขนาดของผงประมาณ 15-25 ไมโครเมตร มีการก่อตัวค่อนข้างเร็ว

**1.6.2 ชนิดที่ 2 (type II : restorative materials)** แบ่งเป็น type II a : esthetic restorative materials ใช้สำหรับงานบูรณะด้วยการอุด มีขนาดผงใหญ่ประมาณ 40-50 ไมโครเมตร และ type II b : reinforced restorative materials เป็นวัสดุที่มีความต้านทานต่อการสึกกร่อน<sup>14, 19</sup>

**1.6.3 ชนิดที่ 3 (type III : Lining materials)** ใช้สำหรับรองพื้นโพรงฟันก่อนการบูรณะและผนึกหลุมร่องฟัน (fissure sealants)<sup>2</sup> ขนาดผงเล็กกว่า 25 ไมโครเมตร

## 1.7 การเติมส่วนประกอบเข้าไปในกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

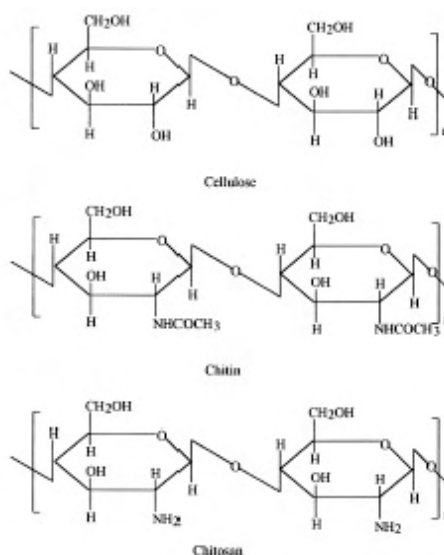
กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เป็นวัสดุที่ได้รับความนิยมและนำมาพัฒนาร่วมกับวัสดุต่างๆ Mazzaoui และคณะ<sup>24</sup> ทำการทดลองโดยใช้ casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate 1.56 % โดยน้ำหนักมาผสมกับกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ทำให้มีการปลดปล่อยอ็อกไซด์ต่างๆ และ casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate มากขึ้น รวมทั้งตัววัสดุสามารถต้านทานการเกิดฟันผุ (anticariogenic potential) ได้มากขึ้น Palmer และคณะ<sup>25</sup> นำกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์กับคลอโรเฮกซิดีนอะซิเตท (chlorhexidine acetate) ที่ความเข้มข้นต่างๆ พบว่ากลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์สามารถปลดปล่อยคลอโรเฮกซิดีนอะซิเตทแต่ความเข้มข้นได้นานไม่เท่ากัน ที่มีความเข้มข้น 13% โดยน้ำหนักสามารถปลดปล่อยได้นานถึงประมาณ 20 วัน ส่วนที่มีความเข้มข้นน้อยคือ 0.4% โดยน้ำหนักจะหยุดการปลดปล่อยตั้งแต่วางแรก Lindsjo และคณะ<sup>26</sup> ทดลองใช้กลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ที่ผสมกับ poly (acrylic acid-co-vinyl alcohol) เป็น drug release model formulations พบว่าสามารถปลดปล่อยสารที่ผสมได้

## 2. ไคโตซาน (Chitosan)

### 2.1 โครงสร้างทางเคมีของไคโตซาน

ไคโตซาน (chitosan) เป็น polysaccharide จากธรรมชาติชนิดหนึ่งที่ได้จากไคติน (chitin) ที่มาจากเปลือกหรือกระดูกสัตว์จำพวกกุ้ง, ปลาหมึก, ปู นอกจากนี้ยังถูกพบในผนังเซลล์ของเห็ดราและสาหร่ายบางชนิดรวมทั้งเปลือกหุ้มแข็งของแมลง ไคตินประกอบด้วยโครงสร้างทางเคมีคือ poly ( $\beta$ -(1-4)-2-acetamido-D-glucose) เป็นส่วนใหญ่เมื่อทำปฏิกิริยาคีอะซิไทเลชัน (deacetylation) แล้วได้ไคโตซาน ประกอบด้วยโครงสร้างทางเคมีคือ poly ( $\beta$ -(1-4)-2-amino-D-glucose) ไคตินและไคโตซานมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับเซลลูโลส<sup>27</sup> โดยแตกต่างกันที่หมู่ที่แทนที่คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่สองในหน่วยย่อยของเซลลูโลส ไคตินมีหมู่อะซิทามาไม์ (acetamide group) ส่วนของไคโตซานเป็นหมู่อะมิโน (amino group)<sup>28</sup>

ไคตินและไคโตซานเป็นโคพอลิเมอร์ (copolymer) ที่ประกอบด้วยโมโนเมอร์ 2 ชนิด คือ *N*-acetyl-D-glucosamine และ D-glucosamine มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของเซลลูโลส ไคตินและไคโตซาน ที่มา : Ravi Kumar<sup>9</sup>



*N*-acetyl-D-glucosamine มีหมู่อะซิทามาไนด์เป็นหมู่ที่แทนที่คาร์บอนตำแหน่งที่สองในวงแหวนไพราโนส ส่วน glucosamine มีหมู่อะมิโนเป็นหมู่ที่แทนที่คาร์บอนตำแหน่งที่สองในวงแหวนไพราโนส ในกรณีที่พอลิเมอร์ประกอบด้วย *N*-acetyl-D-glucosamine มากกว่า 50% พอลิเมอร์นั้นเรียกว่าไคติน แต่ในกรณีที่น้อยกว่า 50% จะเรียกว่าไคโตซาน<sup>29</sup> การเตรียมไคโตซานจากไคตินสามารถทำได้เมื่อทำปฏิกิริยาคีอะซิไทเลชัน (deacetylation) ของไคตินในสารละลายต่างเข้มข้น และสามารถกำหนดค่าดัชนีที่จะใช้บอกระดับการเกิดปฏิกิริยาคีอะซิไทเลชัน (deacetylation) โดยเรียกดัชนีนี้ว่า degree of acetylation ซึ่งค่านี้จะบอกถึงสัดส่วนของจำนวน D-glucosamine ที่มีอยู่ในสายพอลิเมอร์ของไคตินและไคโตซาน<sup>30</sup>

## 2.2 การละลายของไคโตซาน

การละลายเป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เกิดพันธะระหว่างโมเลกุลของสารกับตัวทำละลาย ดังนั้นประเด็นที่สำคัญที่ทำให้พอลิเมอร์หนึ่งละลายได้ดี จึงขึ้นอยู่กับการยอมให้โมเลกุลของตัวทำละลายแทรกผ่านเข้าไปในระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์นั่นเอง ไคโตซานมีโครงสร้างที่แข็งแรงด้วยพันธะไฮโดรเจนอย่างหนาแน่นและเป็นระเบียบ ดังนั้นโมเลกุลของตัวทำละลายจึงไม่สามารถแทรกผ่านและทำพันธะกับสายโซ่ไคโตซานได้ มักพบว่าไคโตซานจะไม่ละลายในตัวทำละลายทั่วไปและบ่อยครั้งที่สารจะบวมหรือพองตัวในตัวทำละลายเท่านั้น แต่ไม่ละลายอย่างสมบูรณ์<sup>30</sup> ตัวทำละลายเช่นน้ำ กรดเจือจาง ค้างเจือจางและเข้มข้น แอลกอฮอล์และตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆไม่สามารถทำให้ไคโตซานละลายได้ แต่ละลายได้ในกรดอินทรีย์เช่นกรดอะซิติก ทั้งนี้เนื่องจากกรดดังกล่าวสามารถแตกตัวทำให้หมู่อะมิโนเป็นอออนบวก<sup>29</sup> และสามารถสร้างพันธะอออนกับอออนลบที่แตกตัวอยู่ในกรด สามารถละลายได้ใน pH ที่ต่ำกว่า 6.5 และละลายได้ดีที่ pH ต่ำกว่า 5 ไคโตซานนำมาใช้ในรูปแบบของ biopolymer ได้ง่ายกว่าเนื่องจากละลายในกรดได้ดีกว่าจึงทำให้ใช้งานได้ง่ายกว่าไคติน

## 2.3 สมบัติของไคโตซาน

ไคโตซานมีสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) ปลอดภัย ไม่มีพิษ nonimmunogenic สลายตัวโดยไม่มีพิษ (biodegradable) โดยรวมแล้วจัดว่าเป็นสารที่สามารถเข้ากับเนื้อเยื่อได้ดี (highly biocompatibility) นอกจากนี้ยังมีส่วนส่งเสริมในแง่ของ hemostasis, chemotaxis, bacteriostatic, fungistatic, wound healing และ osteoconductive<sup>29</sup> โดยความเป็นจริงแล้วด้วยคุณสมบัติของไคโตซานมีความเป็น bioactive อยู่แล้วเมื่อนำมาประยุกต์ร่วมกับยาหรือสารต่างๆ ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น<sup>31</sup>

ไคโตซานมี amino group ที่สลายตัวจากเอนไซม์ได้ง่ายและไม่เป็นพิษ การใช้ในรูปแบบของการเป็น heterogenous polymer mixtures เช่นในรูปของ hydrogels ที่ไม่มีการเกิด covalent cross-linking ในภาวะเช่นนี้การแช่อยู่ในของเหลวจะทำให้มีการเกิด biodegradation ได้มากกว่า covalent cross-linkage นอกจากนี้พอลิเมอร์ยังสามารถเกิด polyelectrolyte complexation ด้วยพันธะอออนิกระหว่างไคโตซานและ polyacrylic acid โดยมีประจุบวกจากไคโตซานเกิดพันธะกับอออนลบของ polyacrylic acid นอกจากนี้ยังสามารถเกิดขึ้นระหว่างยาหรือสารและพอลิเมอร์ทำให้มีผลลดการละลายตัวของยา การปลดปล่อยยาจึงขึ้นกับอัตราการเกิด ionized ระหว่างสารและพอลิเมอร์ซึ่งมีผลมาจากการเกิดพันธะในโครงสร้างตาข่าย (network structure)<sup>32</sup>

## 2.4 การประยุกต์ใช้ไคโตซาน

จากสมบัติเด่นดังกล่าวจึงมีการนำไคโตซานมาใช้กันอย่างแพร่หลายในแง่ของการเป็นวัสดุที่ช่วยในการส่งเสริมการหายของกระดูก (bone healing promotion) และใช้ในการรักษาแผล (wound healing application) วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) และใช้ในงานปลดปล่อยยาหรือสารต่างๆ<sup>28,29</sup> ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพของการรักษามากขึ้น

ปัจจุบันมีการใช้กันมากขึ้นในงานด้านทันตกรรม โดยเฉพาะทางด้านศัลยกรรมและปริทันต์ งานด้านศัลยกรรม Lee และคณะ<sup>31</sup> ศึกษาการสร้างกระดูกโดยทำการควบคุมการปลดปล่อย growth factors จากไคโตซานหรือจากวัสดุชีวภาพที่มีไคโตซานเป็นส่วนประกอบ (PLLA-chitosan composite matrix) พบว่าไคโตซานไม่ได้เป็นตัวกระตุ้นการสร้างกระดูกที่ดีพอในตอนเริ่มต้น แต่เมื่อนำมาผสมกับ growth factor แล้วพบว่ามีประสิทธิภาพในการสร้างกระดูกที่ดีขึ้น นอกจากนี้ Lee และคณะ<sup>10</sup> ได้พัฒนาการใช้ไคโตซานร่วมกับ tricalcium phosphate (TPH) sponge เป็น scaffolding material ในการสร้างกระดูกพบว่าสามารถสร้างได้มากขึ้น โดยส่งเสริมการเพิ่มจำนวนของเซลล์กระดูกอ่อน (osteoblastic cells) Koyano และคณะ<sup>33</sup> ใช้ไคโตซานร่วมกับ poly (vinyl alcohol) ในรูปแบบ hydrogel ที่มีคุณสมบัติ biocompatibility มีส่วนประกอบของน้ำและทำให้เกิดการยึดเกาะของเซลล์จำนวนมากได้ง่ายและเพิ่มอัตราการเจริญเติบโตของ fibroblast กล่าวคือทั้งไคโตซานและไคตินมีสมบัติในการส่งเสริมการหายของแผล โดยกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มจำนวนเซลล์ (cell proliferation)

ไคโตซานยังมีความสามารถในการเป็น bioadhesive polymer โดย Ahn และคณะ<sup>34</sup> สามารถเตรียม template จากกรดอะคริลิกและไคโตซานใช้เพื่อเป็น reservoir สำหรับการปลดปล่อยยา (drug delivery) มีผลทำให้เกิดแรงยึดเกาะได้มาก (adhesive force) และลดการละลายน้ำ Senel และคณะ<sup>35</sup> ศึกษาถึงการส่งเสริมฤทธิ์ของไคโตซานที่อยู่ในรูปเจลเมื่อผสมกับ TGF-  $\beta$  โดยทดสอบ

ในเนื้อเยื่อของปากของหนูพบว่าสามารถทำให้ TGF- $\beta$  ผ่านเข้าไปในปริมาณที่มากขึ้น 6-7 เท่าและสามารถผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อที่ลึกกว่าได้ Bernardo และคณะ<sup>36</sup> ใช้ไคโตซานเป็นตัวปลดปล่อยยา bupivacaine พบว่าสามารถปลดปล่อยยาได้นานถึง 120 ชั่วโมง

ในงานด้านปริทันต์ Gerentes และคณะ<sup>37</sup> พบว่าไคโตซานในรูปของเจลเมื่อฉีดเข้าไปใน periodontal pocket หรือใน socket สามารถคงอยู่ในกระดูกลึกได้นานขึ้นและยังคง biological activity มีการนำไคโตซานมาผสมกับคลอโรเฮกซิดีนกลูโคเนต (chlorhexidine gluconate) โดย İkinci และคณะ<sup>38</sup> รายงานผลของการต่อต้านเชื้อโรค (antimicrobial) ของไคโตซานในรูปแบบของเจลและฟิล์มที่ผสมกับคลอโรเฮกซิดีนกลูโคเนต และนำมาทดสอบกับเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์ (periodontal pathogen) พบว่าไคโตซานช่วยส่งเสริมฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อโรค

ปัจจุบันมีการพัฒนาไคโตซานมาเตรียมในรูปของ microparticles และ nanoparticles เพื่อใช้ในการปลดปล่อยยา<sup>39</sup> รวมทั้งมีการพัฒนาร่วมกับวัสดุต่างๆ เพื่อใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ<sup>31</sup>

### 3. สารที่ใช้เติมในวัสดุกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์

#### Bioactive molecules

Bioactive molecules อาจแบ่งเป็น hormone, cytokines และ growth factors<sup>40</sup> ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการเติมเพื่อหวังผลในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ สำหรับ growth factors เป็นโปรตีนที่สามารถจับกับ receptor ที่จำเพาะทำให้มีการกระตุ้นการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์ growth factors มีหลายกลุ่มแต่กลุ่มมีบทบาทไม่เหมือนกัน กลุ่มที่มีบทบาทสำคัญและยังสามารถพบได้ในเนื้อฟันคือ TGF- $\beta$  superfamily<sup>11</sup> TGF- $\beta$  สามารถแยกได้จาก dentine matrix และถูกปล่อยเมื่อ dentine matrix มีการละลายตัวออกมา<sup>12, 41, 42</sup> สามารถพบ TGF-  $\beta$  superfamily ทั้งในขณะที่มีการสร้างฟันและมีขบวนการซ่อมแซม โดย TGF- $\beta_2$  ควบคุมขนาดของฟันและขั้นตอนในการสร้างฟัน (stage of development) ส่วน BMP-2 BMP-4 จะชักนำให้เกิด tertiary dentine ในขบวนการซ่อมแซมประสาทฟัน (pulpal wound healing)<sup>11</sup> ส่วน growth factors ที่พบในการสร้างกระดูก ตัวอย่างเช่น BMP-2 BMP-4 และ TGF- $\beta$ <sup>8</sup>

ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ growth factor มีบทบาทในการกระตุ้นการสร้างเนื้อเยื่อขึ้นใหม่ โดยกระตุ้นเซลล์ให้มีการแบ่งตัว (differentiation) และเพิ่มจำนวน (proliferation) แต่การฉีดหรือการให้ยาโดยตรงไปที่เป้าหมายที่ต้องการมีปัญหาในเรื่องของการที่ยากระจายออกไปอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการใช้วิธี drug delivery control โดยการผสม growth factor เข้าไปใน carrier ที่เหมาะสม

เพื่อให้สามารถปลดปล่อย growth factor ไปในตำแหน่งที่ต้องการ และเป็นการป้องกัน growth factor จากการย่อยสลายด้วย proteolysis รวมทั้งทำให้มีการเพิ่มระยะเวลาในการปลดปล่อยด้วย<sup>8</sup>

ปัญหาที่สำคัญของเทคนิคการปลดปล่อยโปรตีนคือ การสูญเสีย biological activities ของโปรตีนที่ถูกปลดปล่อยจากโครงสร้างโปรตีนและพอลิเมอร์ (protein-polymer formulation) ซึ่งการสูญเสียดังกล่าวเป็นผลมาจากการเกิด denature และ deactivation ของโปรตีน ระหว่างขบวนการสร้าง polymer matrix ในภาวะที่ไม่เหมาะสมหรือการถูกความร้อน ดังนั้นการเตรียม matrix ที่ถูกต้องจึงเป็นเรื่องสำคัญ<sup>8</sup>

#### 4. การปลดปล่อยยา (Drug delivery)

Control drug delivery system หมายถึงระบบยาที่มีการควบคุมการนำส่งยา โดยการนำเอาเทคโนโลยีเพื่อให้ยาได้ปลดปล่อยและดูดซึมในตำแหน่งที่ต้องการ<sup>43</sup>

มีงานวิจัยและการพัฒนาทางเภสัชกรรมที่จะสร้างวัสดุที่สามารถตอบสนองการรักษาทางการแพทย์ของมนุษย์ได้ด้วยการใช้ระบบยาที่มีการควบคุมการนำส่งยา (Control drug delivery system) ที่สามารถทำให้ยาไปที่ตำแหน่งที่ต้องการในเวลาที่กำหนดและมีปริมาณที่สามารถให้การรักษาได้ การควบคุมดังกล่าวทำได้ทั้งการควบคุมอัตรา (rate) และระยะเวลา (duration) โดยการควบคุมทางกายภาพ (physical) หรือทางเคมี (chemical) ของยาที่ละลายในพอลิเมอร์ ดังนั้นคุณสมบัติของพอลิเมอร์จึงมีความสำคัญ

พอลิเมอร์เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่างๆ ที่สามารถนำมาใช้ในการกำหนดอัตราการปลดปล่อยยา วัสดุที่นำมาใช้อาจเป็นวัสดุที่เป็น hydrophobic, hydrophilic การที่วัสดุมีประจุหรือไม่และขนาดของโมเลกุลล้วนแต่มีผลต่อการปลดปล่อยยา

##### 4.1 Control release devices

สามารถแบ่งได้เป็นสามระบบ ซึ่งเป็นระบบที่มีความหลากหลายมากสามารถ ยกตัวอย่างได้ดังนี้<sup>44</sup>

###### 4.1.1 Reservoir devices

ระบบนี้มี active agent เป็นแกนอยู่ตรงกลางโดยที่มี inert barrier อยู่รอบๆ แกน เช่น

###### 4.1.1.1 Nonporous polymeric membrane

ลักษณะที่ active agent มีภาวะความเข้มข้นอิมตัวสูงภายใน reservoir และสามารถแพร่ผ่านเนื้อเยื่อที่อาจมีลักษณะเป็น amorphous คือไม่มีรูปแบบที่แน่นอนหรืออาจเป็น homogeneous

#### 4.1.1.2 Microporous membrane

ลักษณะที่ active agent จะผ่านมาทางของเหลวที่อยู่ตามรูพรุนของ membrane ที่เป็นพอลิเมอร์มากกว่าตัวพอลิเมอร์เอง

#### 4.1.1.3 Microencapsulation

ตัว active agent จะถูกห่อหุ้มอยู่ในพอลิเมอร์ โดยอาจอยู่ในรูปของของแข็ง (solid particle) หรือรูปของเหลว (liquid droplets) โดยที่ขนาดของ particle จะมีเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 5-500 ไมครอน ตัว active agent จะมีผลต่ออัตราการปลดปล่อย และการปลดปล่อยมีผลมาจากการกร่อนละลาย (erosion) ของพอลิเมอร์ที่หุ้มอยู่หรืออาจมีผลมาจากการแพร่ผ่านพอลิเมอร์ที่หุ้มอยู่หรือในบางครั้งอาจมาจากทั้งสองการกร่อนละลายและทั้งการแพร่

#### 4.1.1.4 Osmotic pumps

โดยที่ active agent ส่วนแกนมักเป็นของแข็งและสามารถละลายน้ำได้ ถูกห่อหุ้มไว้ด้วยพอลิเมอร์ที่ให้น้ำผ่านได้แต่ยาไม่สามารถผ่านได้ โดยยังมีรูเปิดเล็กๆอยู่เมื่อสัมผัสกับน้ำหรือของเหลวในร่างกาย น้ำจะสามารถผ่านเข้าไปและละลายออกมาพร้อมกับตัวยาตามรูเปิดเนื่องมาจาก hydrostatic pressure ที่เกิดขึ้นภายใน

### 4.1.2 Matrix devices

ระบบนี้มี active agent ละลาย (dissolve) หรือกระจาย (disperse) ภายในพอลิเมอร์ การขนส่ง (transport) สารหรือตัวยาจะเกิดโดยเกี่ยวข้องกับขบวนการการแพร่ (diffusion) ไปตามส่วนต่างๆ ของพอลิเมอร์ ความเข้มข้นของยาจะสูงกว่าที่ละลายในตัว matrix ยาจะละลายที่บริเวณผิวออกมาก่อน โดยที่รูปร่างของ matrix อาจเป็นแบบแผ่นแบน (slab) ทรงกระบอก (cylinder) หรือทรงกลม (sphere) สามารถแบ่ง devices ได้ดังนี้

#### 4.1.2.1 Membrane enclosed matrices

เป็นระบบที่นำ matrix วางเป็นแกนกลางและล้อมรอบด้วย polymeric membrane

#### 4.1.2.2 Biodegradable matrices

ขบวนการเกิด biodegradation เกี่ยวข้องกับการเกิด hydrolysis ของพันธะ covalent เพื่อให้มีการละลายตัวของ matrix ขึ้นเล็กๆ อีกทางหนึ่งจะมีขบวนการเกิด bioerosion ที่เกี่ยวข้อง

การสลายของ matrix โดยการละลายของ matrix polymer chain ในกรณีที่ไม่เกิด hydrolysis ของพันธะ covalent

สำหรับ biodegradable polymer matrices ที่ active agent มีการกระจายในตัว matrix อัตราการปลดปล่อยสารขึ้นกับอัตราการแพร่หรืออัตราการสลายตัว (degradable) ซึ่งการเกิดการสลายตัวของพอลิเมอร์สามารถเกิดได้ 2 ขบวนการดังนี้ heterogeneous degradation คือการสลายตัวจะเกิดบริเวณผิวของ matrix โดยขบวนการ matrix dissolution โดยที่บริเวณผิวของ matrix มีการสลายเร็วกว่าการแพร่ และอีกขบวนการคือ homogeneous degradation คือการเกิด hydrolysis จะเกิดทั่วทั้งก้อนของ matrix ในขบวนการหลังนี้จะเกิดร่วมกันทั้งการแพร่และการกร่อน (erosion)

เวลาที่ใช้ในการเกิด biodegradation (biodegradation times) ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างเช่น ขนาดน้ำหนักรวมของพอลิเมอร์ พันธะของพอลิเมอร์ (cross-linking) ความพรุน (porosity) พื้นผิวของ device และ reactive group<sup>45</sup>

#### 4.1.2.3 Inwardly releasing matrix devices

รูปทรงของ devices ที่ใช้กันมากคือ ทรงกลม ทรงกระบอกและแผ่นกลม โดยการพื้นผิวของการปลดปล่อยจะอยู่ภายในของ matrix

#### 4.1.2.4 Active agent gradient matrix devices

เป็นการปลดปล่อยโดยอาศัยความเข้มข้นของสารที่ต้องการปลดปล่อย ทำให้มีการแพร่ออกจากส่วนแกน (core) ที่มีความเข้มข้นสูงกว่า

#### 4.1.2.5 Swellable polymer matrix

มีการปลดปล่อยสารออกมาขณะที่วัสดุที่ใช้เป็น matrix มีการบวมขึ้น ซึ่งทำให้ค่าคงที่ของการแพร่ (diffusion coefficient) เพิ่มขึ้นและอัตราการปลดปล่อยลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ non swelling matrix devices ดังนั้นสามารถปรับระดับและอัตราการบวมขึ้นของ matrix เพื่อให้ได้อัตราการปลดปล่อยที่ต้องการ

### 4.1.3 Carrier systems

ระบบนี้มี active agent จับกับ (bound) หรือเป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างพอลิเมอร์ ข้อดีในระบบนี้คือสามารถลดความเป็นพิษของสารที่เป็น bioactive และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา (therapeutic efficiency) และเข้าถึงตำแหน่งที่ต้องการมากขึ้น พอลิเมอร์ที่ละลายน้ำจับกับสารหรือตัวยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ free bioactive agent<sup>8</sup>

มีหลายกลยุทธ์ในการผสม active agent เข้าไปใน polymeric carrier system โดยที่ active agent เปลี่ยนไปเป็น polymerizable moiety และผสมรวมเข้าไปใน main chain ของพอลิเมอร์

โดยการเกิด homopolymerization หรือการเกิด copolymerization in block โดยที่เป็นแบบ random form หรือในบางที่ active agent อาจถูกผสมเข้าไปในพอลิเมอร์โดยทำปฏิกิริยากับ reactive group ที่อยู่บน side chain หรือ end group ของตัว carrier ยิ่งไปกว่านั้น spacer group อาจถูกเติมเข้าไประหว่าง polymer backbone และ pendant substituent active agent

## 4.2 กลไกการปลดปล่อยของยา<sup>43</sup>

กลไกการปลดปล่อยยาอาจกระทำได้หลายวิธีคือ การละลาย การแพร่ การกระตุ้นจากภายนอก เช่นการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน การแลกเปลี่ยนไอออน เป็นต้น ในบางกรณีอาจเกิดร่วมกันมากกว่า 1 ขบวนการ

### 4.2.1 การแพร่ (Diffusion)

คือการแพร่ของตัวยาผ่าน membrane หรือ matrix ออกมา ซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ reservoir devices และ matrix devices

#### 4.2.1.1 Reservoir devices

ตัวยา (active agent) ถูกกักอยู่ใน water-insoluble polymeric material ซึ่งไม่ยอมให้ตัวยาละลายออกมาได้ทำเหมือนเป็นแหล่งสะสมยา (reservoir) ตัวยาจะปลดปล่อยออกมาโดยการแพร่ผ่าน membrane และเกิดการแลกเปลี่ยนกับ surrounding fluid

#### 4.2.1.2 Matrix devices

ระบบที่ตัวยา (active agent) จะถูกผสมลงในสารพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายและจะกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอตลอดโครงสร้างพอลิเมอร์ ยาถูกปลดปล่อยโดยขบวนการ diffusion ของตัวยาผ่าน matrix material อัตราเร็วในการปลดปล่อยขึ้นอยู่กับรูปร่างของ matrix

### 4.2.2 การละลาย (Dissolution)

ยาที่มีการควบคุมการปลดปล่อยโดยกลไกการละลายเป็น rate-limiting step

#### 4.2.2.1 Encapsulation dissolution control

เตรียมโดยเคลือบ particle หรือแกรนูลของยาแต่ละชนิดด้วยสารที่ละลายช้าๆ การเคลือบอาจใช้เทคนิคทั่วไป หรือใช้วิธี microencapsulation อัตราการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับอัตราการละลายของสารเคลือบ ซึ่งขึ้นกับความหนาและความสามารถในการละลาย (solubility)

#### 4.2.2.2 Matrix dissolution control

การปลดปล่อยยาโดยอาศัยกลไกการละลายของ matrix ซึ่งขึ้นกับอัตราเร็วในการละลายของพอลิเมอร์ ซึ่งอัตราการละลายซึ่งถูกควบคุมโดยค่า porosity, wettability ปริมาณ hydrophobic filler

#### 4.2.3 กระตุ้นจากภายนอก (controlled drug release by activation process)

##### 4.2.3.1 กระตุ้นโดยใช้แรงดันออสโมซิส (Osmotic pressure-activated DDS)

ระบบนำส่งยาแบบนี้อาศัยแรงดันออสโมซิส ไปขับเคลื่อนตัวยาให้ปลดปล่อยออกมาในอัตราเร็วที่คงที่ (Zero order) ส่วนกักเก็บยา (drug reservoir) ซึ่งอาจจะอยู่ในรูปของแข็งหรือของเหลวจะถูกบรรจุและหุ้มล้อมรอบด้วย semipermeable membrane ซึ่งไม่ละลายน้ำและไม่ยึดหยุ่นแต่ยอมให้น้ำผ่านได้

##### 4.2.3.2 กระตุ้นโดยใช้แรงดันไอน้ำ (Vapour pressure-activated DDS)

การปลดปล่อยยาโดยใช้แรงดันไอน้ำ ระบบดังกล่าวมี infusate chamber บรรจุตัวยาที่เป็นของเหลว และประกอบด้วย vapour chamber ซึ่งบรรจุของเหลวที่ระเหยเป็นไอได้ง่าย

##### 4.2.3.3 กระตุ้นโดยใช้แม่เหล็ก (Magnetism activated DDS)

ประกอบด้วยแม่เหล็กรูปโค่นัทวางตรงกลางของ polymer matrix ซึ่งมีตัวยากระจายอยู่ เคลือบโดยรอบด้วย silicone elastomers การปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็วขึ้นโดยอาศัยการกระตุ้นให้เกิดการสั่นสะเทือนของแม่เหล็กจากสนามแม่เหล็กไฟฟ้าภายนอก

##### 4.2.3.4 Hydrolysis-activated DDS

มียากระจายอยู่ในพอลิเมอร์ที่เป็น biodegradable ยาปลดปล่อยโดย polymer erosion ผ่านขบวนการ hydrolysis จากนั้นตัวยาก็จะแพร่ผ่าน matrix

##### 4.2.3.5 Ion-exchange-activated DDS

หลักการการเตรียมยาแบบนี้คือตัวยาคือต้องเกิดสารประกอบกับเรซิน และตัวยาก็สามารถแตกตัวเป็นไอออนได้และทำให้ตัวยาก็ถูกปลดปล่อยออกมา

##### 4.2.3.6 กระตุ้นโดยใช้สนามไฟฟ้า (Iontophoresis-activated DDS)

กระตุ้นโดยใช้สนามไฟฟ้าทำให้สารละลายของตัวยาคือ ionize ได้ เกิดการเคลื่อนที่ของไอออนจากผิวหนังเข้าสู่ร่างกาย

#### 4.2.4 ระบบที่ใช้ชีวเคมีและชีววิทยาโมเลกุล

ตัวยาก็ถูกกักเก็บใน carrier เช่น liposome, nanoparticle, red blood cell เรียกระบบดังกล่าวว่า drug targeting



## General materials for drug delivery requirements

นอกจากผลกระทบของ active agent ที่มีต่อ host แล้วยังต้องพิจารณาถึงผลของพอลิเมอร์ที่มีต่อ host ด้วยเช่นกัน เช่น ความเป็นพิษ (toxicity) การเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อ (biocompatibility) และ immunogenicity เพราะวัสดุเหล่านี้สัมผัสโดยตรงต่อเนื้อเยื่อจากการฉีด การฝังหรือการใส่เข้าไป ในขณะที่ชีวกันสารที่เกิดการสลายตัวของพอลิเมอร์ต้องไม่มีพิษ ไม่เป็นสารที่ก่อให้เกิดมะเร็งและไม่สะสมอยู่ในร่างกายอย่างถาวร ตัวอย่างของวัสดุที่เป็นใช้ในงาน tissue engineering<sup>8</sup> ดังในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงวัสดุที่ใช้ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ<sup>8</sup>

วัสดุ	ตัวอย่าง
พอลิเมอร์ธรรมชาติ	fibrin, collagen, gelatin, alginate, hyaluronate, chitosan
พอลิเมอร์สังเคราะห์	polyglycolide (PGA), glycolide-lactide copolymers (PGLA), polylactides (PLA:PLLA และ PDLLA) , ethylene oxide block copolymers with PLA หรือ propylene oxide chains
วัสดุอนินทรีย์ (inorganic material)	Tricalcium phosphate, calcium carbonate, non-sintered hydroxyapatite

ที่มา : Tabata<sup>8</sup>

จากตารางที่ 1 สามารถเห็นได้ว่ามีวัสดุหลายชนิดที่สามารถใช้เป็นตัวเลือกปล่อยยาสำหรับโคโคซานได้รับความสนใจและมีการพัฒนาใช้แพร่หลายในวงการแพทย์ เกศชกรรมมานานแล้ว และมีการพัฒนาใช้มากขึ้นในวงการทันตแพทย์ นอกจากคุณสมบัติที่ดีดังกล่าวมาแล้ว โคโคซานยังเป็นพอลิเมอร์ธรรมชาติที่มีมาก ราคาไม่สูง สามารถประยุกต์ใช้ได้ทั้งในการปลดปล่อยยาหรือสารที่ต้องการ โดยสามารถใช้ร่วมกับวัสดุพอลิเมอร์ชนิดอื่น เช่น poly (DL- Lactic acid)<sup>46</sup>, poly (vinyl alcohol)<sup>33</sup> ในงานวิศวกรรมเนื้อเยื่อ การใช้ร่วมกับ growth factor การส่งเสริมการหายของกระดูก งานด้านพันธุกรรม การสลายตัวของพอลิเมอร์ชนิดนี้ไม่มีพิษต่อเนื้อเยื่อ ในการวิจัยเรื่องของวัสดุที่ใช้ในการปลดปล่อยสารต่างๆ ในระบบยาที่มีการควบคุมการนำส่งยา (controlled drug delivery system) ยังคงมีการศึกษากันต่อไป

ในการวิจัยนี้ต้องการนำโคโคซานผสมกับกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์เพื่อศึกษารูปแบบในการปลดปล่อยโปรตีนและความเป็นพิษเมื่อเปรียบเทียบกับกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ที่ไม่ได้เติมโคโคซานว่าแตกต่างกันหรือไม่และอย่างไร

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาถึงผลของการเติมไคโตซานในกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ต่อการปลดปล่อยโปรตีนอัลบูมิน
2. เพื่อทดสอบความเป็นพิษของไคโตซานที่ผสมกลาสไอโอโนเมอร์ซีเมนต์ต่อเซลล์เนื้อเยื่อโพรงประสาทฟัน

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เป็นการทดลองนำร่องซึ่งอาจนำมาสู่การพัฒนาวัสดุทันตกรรมที่มีสมบัติที่เหมาะสมในการปลดปล่อยโปรตีน อันจะนำไปประยุกต์ใช้ในการบูรณะและรักษาโรคฟันในแนวทางวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) หรือใช้ในงานเกี่ยวกับกระดูก โดยเฉพาะการนำ ไคโตซานที่เป็นวัตถุดิบที่สามารถผลิตได้ภายในประเทศมาใช้