

Thesis Title	Synthesis, Rheological Properties and Melt Extrusion of Poly(L-lactide- <i>co</i> - ϵ -caprolactone) for Fabrication as a Porous Nerve Guide Tube	
Author	Miss Chutima Saeheng	
Degree	Master of Science (Chemistry)	
Thesis Advisory Committee	Assistant Professor Dr. Winita Punyodom	Advisor
	Dr. Asira Fuongfuchat	Co-advisor
	Dr. Robert Molloy	Co-advisor

ABSTRACT

The main aim of this research project has been to produce porous poly(L-lactide-*co*- ϵ -caprolactone), PLC, copolymer tubes for use as a temporary scaffold in reconstructive nerve surgery. This was achieved via synthesis, characterization and melt extrusion of the copolymer. PLC was synthesized by ring-opening polymerization of L-lactide and ϵ -caprolactone at 120°C for 72 hours using 0.1 mol% stannous octoate as initiator. The random PLC copolymer (LL:CL = 48.9:51.1 mol%) was found to have a tapered monomer sequencing ($R=0.38$ from ^{13}C -NMR data) and was obtained as a transparent, rubbery solid. The \bar{M}_n , \bar{M}_w and polydispersity values of the PLC copolymer from GPC were 8.04×10^4 , 1.36×10^5 and 1.69 respectively. Since the PLC copolymer was rubbery in nature, its moduli at 100% and 300% strain were rather low at 0.91 and 1.16 MPa. As such, the copolymer exhibited soft and

flexible properties which were considered suitable for its use as a material in nerve guide application.

The rheological properties of the PLC melt were studied in both oscillatory and steady shear modes using a stress-controlled rotational rheometer and a two-bore capillary rheometer. The PLC copolymer exhibited a viscoelastic solid-to-liquid transition at 98°C which is the same temperature presented in DMA result. The onset of thermal degradation occurred at around 220°C which was in good agreement with the onset of weight loss from TGA. The master curves at 5% and 100% strain at a reference temperature of 150°C suggested that the copolymer melt may contain some regular microstructures, such as small crystalline domains of poly(L-lactide), which remained intact at high strain deformation. The flow curve of the PLC melt at 150°C constructed from a Cross model showed a Newtonian viscosity (η_0) of 6,754 Pa s, a consistency index (k) of 0.59, and a Power Law index of 0.35 where the onset of Power Law behavior was observed at around 10 s⁻¹.

Non-porous PLC tubes with the desired wall thickness of 0.3 mm and internal diameter of 0.7 mm exhibited good overall geometry when melt extruded at 135°C. Porosification using a particulate leaching method failed to produce any pores in the PLC tube surface, apparently because the poly(ethylene glycol), PEG, porosifying agent was trapped inside the PLC matrix. In contrast, phase immersion precipitation was able to create pores with a pore size and pore depth of approximately 2-4 μ m and 25 μ m in melt-extruded tubes with an internal diameter and wall thickness of 1.64

and 0.38 mm respectively. For this purpose, DMF/1,4-dioxane (1:1) was used as a mixed solvent while the non-solvent was ethanol/chloroform (9:1). In order to increase pore interconnectivity, a combination of porosifying agent leaching and phase immersion precipitation was employed. Firstly, non-porous tubes of 70/30 PLC/PEG8000 and both 70/30 and 60/40 PLC/PEG20000 were fabricated by melt extrusion. It was found that increasing the molecular weight and amount of PEG increased the pore size and density. Also, PLC/PEG tubes precipitated at 2°C had a better pore morphology than those precipitated at 30°C. Based on these observations, it is concluded that the best results were obtained with PLC/PEG tubes obtained by combined porosifying agent leaching and phase immersion precipitation at 2°C using DMF/1,4-dioxane (1:1) as the solvent and ethanol/chloroform (9:1) as the non-solvent. The porous tubes obtained under these conditions had a pore diameter and pore depth of approximately 2-4 μm and 30 μm respectively.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์ สมบัติรีโอ โลยีและการอัดรีดขณะหลอมของพอลิ(แอล-แลคไทด์-โค-เอป)ไซลอน-แคโพรแลคโตน) สำหรับการขึ้นรูปเป็นท่อนำเส้นประสาทที่มีรูพรุน	
ผู้เขียน	นางสาว ชุตติมา แซ่แสง	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เคมี)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วินิตา บุญโยดม	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
	ดร. อศิรา เพ็ญฟูชาติ	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
	ดร. โรเบิร์ต มอลลอย	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของงานวิจัยนี้คือ ผลิตท่อโคพอลิเมอร์พอลิ(แอล-แลคไทด์-โค-เอป)ไซลอน-แคโพรแลคโตน) พีแอลซี ที่มีรูพรุนสำหรับใช้เป็นโครงยึดชั่วคราวในศัลยกรรมซ่อมแซมเส้นประสาท โดยทำการสังเคราะห์ วิเคราะห์ลักษณะเฉพาะ และขึ้นรูปโคพอลิเมอร์โดยการรีดขณะหลอม พีแอลซีได้ถูกสังเคราะห์โดยปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันแบบเปิดวงของแอล-แลคไทด์ และเอปไซลอน-แคโพรแลคโตนที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง โดยใช้สแตนนัสออกไซด์เป็นตัวริเริ่มปฏิกิริยา โคพอลิเมอร์พีแอลซีแบบสุ่มอัตราส่วนของแอล-แลคไทด์ต่อแคโพรแลคโตนเท่ากับ 48.9 ต่อ 51.1 เปอร์เซ็นต์โดยโมล พบว่ามีการจัดเรียงมอนอเมอร์แบบกึ่งสุ่มกึ่งบล็อก โดยมีดัชนีการสุ่มเท่ากับ 0.38 จากข้อมูลคาร์บอนสิบสามเอ็นเอ็มอาร์ และเป็นของแข็งใสคล้ายยาง มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยจำนวนและโดยน้ำหนัก และการกระจายน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 8.04×10^4 , 1.36×10^5 และ 1.69 ตามลำดับ เนื่องจากพีแอลซีโคพอลิเมอร์ มีธรรมชาติคล้ายยางส่งผลให้มีค่าโมดูลัสที่ความเครียด 100 และ 300 เปอร์เซ็นต์ค่อนข้างต่ำที่ 0.91 และ 1.16 เมกกะปาสคาล โคพอลิเมอร์จึงแสดงสมบัติที่นุ่มและยืดหยุ่น ซึ่งพิจารณาว่าเหมาะสมสำหรับใช้เป็นวัสดุในการประยุกต์ใช้เป็นท่อนำเส้นประสาท

สมบัติรีโอ โลยีของพีแอลซีหลอมถูกศึกษาทั้งแบบแรงสั้นและแบบแรงเฉือน โดยใช้เครื่องรีโอมิเตอร์แบบหมุนและแบบแคปิลลารี โคพอลิเมอร์พีแอลซีแสดงการเปลี่ยนสมบัติหยุ่นหนืดของแข็งเป็นของของเหลวที่ 98 องศาเซลเซียส ซึ่งเป็นอุณหภูมิเดียวกันกับที่ปรากฏในผลของ

ดีเอ็มเอ การสลายตัวด้วยความร้อนเริ่มเกิดขึ้นประมาณ 220 องศาเซลเซียส ซึ่งสอดคล้องกับการเริ่มสูญเสียน้ำหนักจากทีจีเอ กราฟมาสเตอร์ที่เปอร์เซ็นต์ความเครียด 5 และ 100 ที่อุณหภูมิอ้างอิง 150 องศาเซลเซียส แนะนำว่าในโคพอลิเมอร์หลอมอาจจะมีการสร้างจุลภาคที่เป็นระเบียบอยู่ เช่นมีผลึกขนาดเล็กของพอลิ(แอล-แลคไทด์) ซึ่งยังคงอยู่ขณะที่เกิดการผิครูปด้วยความเครียดสูง กราฟการไหลของพีแอลซีหลอมที่ 150 องศาเซลเซียสซึ่งสร้างจากโครสโมเดลแสดงความหนืดแบบนิวโตเนียนมีค่าเท่ากับ 6,754 ปาสคาล ดัชนีคงที่เท่ากับ 0.59 และดัชนีพาวเวอร์ลॉว์เท่ากับ 0.35 ซึ่งจุดที่เริ่มพฤติกรรมพาวเวอร์ลॉว์อยู่ที่ 10 ต่อนาที

ท่อพีแอลซีแบบไม่มีรูพรุนที่มีความหนา 0.3 มิลลิเมตร และเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 0.7 มิลลิเมตร แสดงรูปทรงที่ดีเมื่อรีดขณะหลอมที่ 135 องศาเซลเซียส การเติมสารที่มีรูพรุนด้วยวิธีการดึงอนุภาคออกล้มเหลวในการผลิตรูพรุนบนพื้นผิวท่อพีแอลซี เพราะสารเพิ่มรูพรุนพอลิ(เอธิลีนไกลคอล) พีโอจี ถูกกักไว้ในพีแอลซีเมตริกซ์ ในทางตรงกันข้ามวิธีการขึ้นรูปโดยการตกตะกอนเพื่อแยกเฟสสามารถสร้างรูที่มีขนาด และความลึกของรูประมาณ 2-4 ไมครอน และ 25 ไมครอน ในท่อที่ผ่านวิธีรีดขณะหลอม ซึ่งมีเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน และความหนาเป็น 1.64 และ 0.38 มิลลิเมตร สำหรับวิธีนี้ได้ใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ต่อ 1,4-ไดออกเซน อัตราส่วน 1:1 โดยปริมาตร เป็นตัวทำละลายผสม ในขณะที่ตัวไม่ทำละลายผสมคือ เอทานอลต่อคลอโรฟอร์ม อัตราส่วน 9:1 โดยปริมาตร เพื่อเป็นการเพิ่มการเชื่อมต่อกันระหว่างรู จึงมีการขึ้นรูปโดยใช้สองเทคนิคพร้อมกัน ระหว่างวิธีการเติมสารที่มีรูพรุนแล้วดึงออกและวิธีการตกตะกอนเพื่อแยกเฟส ขั้นแรกท่อแบบไม่มีรูพรุนของพีแอลซีต่อพีโอจีที่มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยน้ำหนัก 8000 อัตราส่วน 70:30 และที่มีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 20000 อัตราส่วน 70:30 และ 60:40 โดยน้ำหนัก ถูกขึ้นรูปด้วยวิธีรีดขณะหลอม พบว่าการเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลและอัตราส่วนของพีโอจี ทำให้ขนาดรูและความหนาแน่นของรูเพิ่มขึ้น เช่นเดียวกันท่อพีแอลซีต่อพีโอจีซึ่งตกตะกอนที่ 2 องศาเซลเซียส มีพื้นฐานวิทยาของรูที่ดีกว่าท่อที่ตกตะกอนที่ 30 องศาเซลเซียส บนพื้นฐานของการสังเกตนี้สามารถกล่าวได้ว่าผลที่ดีที่สุดคือ ท่อของพีแอลซีต่อพีโอจีที่ได้จากการเตรียมโดยวิธีการเติมสารที่มีรูพรุนแล้วดึงออกและการตกตะกอนเพื่อแยกเฟสที่ 2 องศาเซลเซียส โดยใช้ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ต่อ 1,4-ไดออกเซน อัตราส่วน 1:1 โดยปริมาตรเป็นตัวทำละลาย และเอทานอลต่อคลอโรฟอร์ม อัตราส่วน 9:1 โดยปริมาตร เป็นตัวไม่ทำละลาย ท่อแบบมีรูพรุนที่ได้จากวิธีการนี้มีขนาดรูและความลึกของรูเป็น 2-4 ไมครอน และ 30 ไมครอน ตามลำดับ