

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องสำหรับสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสารแคลเซียมฟอสเฟต และไฮดรอกซีอะพาไทต์ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้ โครงสร้างของ HA สมบัติเชิงกลของ HA การปรับปรุงสมบัติเชิงกลของ HA การปรับปรุงสมบัติไบโอแอคทิวิตีของ HA องค์ความรู้เกี่ยวกับพอลิเมอร์และการสังเคราะห์ HA โดยวิธีต่างๆ สุดท้ายกล่าวถึงการนำ HA ไปประยุกต์ใช้ในการแพทย์และทางทันตกรรม

2.1 สารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต

สารแคลเซียมฟอสเฟตเป็นสารไบโอเซรามิกชนิดหนึ่งที่ใช้ในการแพทย์อย่างกว้างขวาง เนื่องจากสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตเป็นองค์ประกอบหลักของกระดูกและฟัน สามารถจำแนกประเภทของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่เห็นได้อย่างชัดเจน คือ อัตราส่วนของ Ca/P ตามที่ระบุไว้ในตารางที่ 2.1 อาทิเช่น สูตรเคมีของ HA คือ $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ซึ่งมีอัตราส่วนของ Ca/P ของ HA เป็น 10/6 หรือเท่ากับ 1.67 โดยทั่วไปแล้วประเภทของสารแคลเซียมฟอสเฟตมีอัตราส่วนของ Ca/P ที่แตกต่างกันเริ่มตั้งแต่ 0.5 ถึง 2.0 และสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตเหล่านี้สามารถสังเคราะห์โดยการผสมไอออนของสารละลายของแคลเซียมและฟอสเฟตภายใต้กรดหรือด่างของสารแคลเซียมฟอสเฟตที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น แคลเซียมฟอสเฟตที่มีอัตราส่วนของ Ca/P มากที่สุด คือ TTCP และมีสูตรเคมีเป็น $Ca_4O(PO_4)_2$ และสำหรับแคลเซียมฟอสเฟตที่มีอัตราส่วนของ Ca/P น้อยที่สุด คือ MCMP หรือ CMP ซึ่งมีสูตรเคมีเป็น $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ หรือ $Ca(PO_3)_3$ (Aoki, 1994)

ตาราง 2.1 ประเภทของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต

อัตราส่วน Ca/P	ชื่อสาร	อักษรย่อ	สูตรเคมี
2.0	Tetracalcium phosphate	TTCP	$Ca_4O(PO_4)_2$
1.67	Hydroxyapatite	HA	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
1.67	Amorphous calcium phosphate	ACP	$Ca_{10-x}H_{2x}(PO_4)_6(OH)_2$
1.50	Tricalcium phosphate (α, β, γ)	TCP	$Ca_3(PO_4)_2$
1.33	Octacalcium phosphate	OCP	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$
1.0	Dicalcium phosphate dehydrate (brushite)	DCPD	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$

(ดัดแปลงจาก Vallet-Regi, 2001)

ตาราง 2.1 ประเภทของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต (ต่อ)

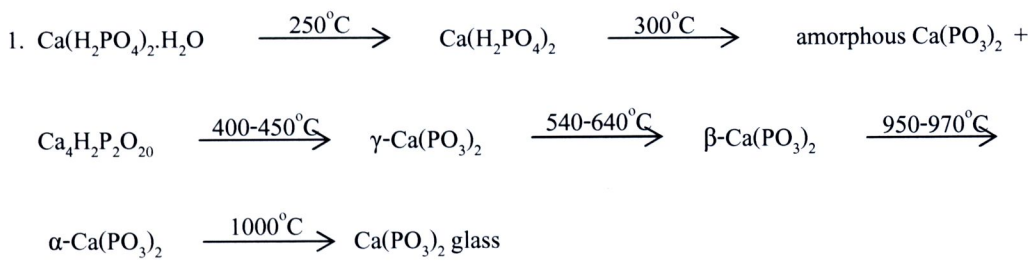
อัตราส่วน Ca/P	ชื่อสาร	อักษรย่อ	สูตรเคมี
1.0	Dicalcium phosphate (monetite)	DCP	CaHPO_4
1.0	Calcium phosphate (α, β, γ)	CPP	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$
1.0	Calcium pyrophosphate dihydrate	CPPD	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
0.7	Heptacalcium phosphate	HCP	$\text{Ca}_7(\text{P}_3\text{O}_{16})_2$
0.67	Tetracalcium phosphate diacid	TDHP	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$
0.5	Calcium Phosphate monohydrate	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
0.5	Calcium metaphosphate (α, β, γ)	CMP	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$

(ดัดแปลงจาก Vallet-Regi, 2001)

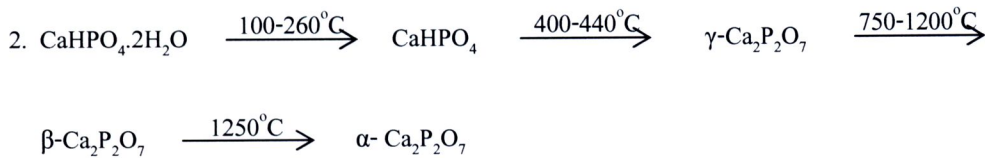
2.2 การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสารแคลเซียมฟอสเฟต (thermal transformation of calcium phosphates)

การเปลี่ยนแปลงความร้อนของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตมีด้วยกันหลายชนิดดังนี้ MCPM, DCPD, DCP, TCP, TDHP, ACP และ OCP ซึ่งถูกสังเคราะห์โดยปฏิกิริยาของสารละลาย จะเกิดปฏิกิริยาดังนี้ (Aoki, 1994)

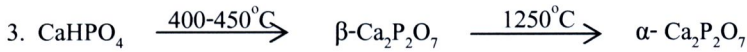
สมการที่ (1) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร MCPM ตั้งแต่อุณหภูมิ 250°C ถึง 1000°C



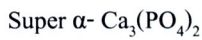
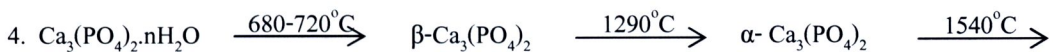
สมการที่ (2) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร DCPD ตั้งแต่อุณหภูมิ 100°C ถึง 1250°C



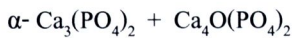
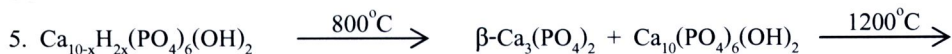
สมการที่ (3) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร DCP ตั้งแต่อุณหภูมิ 400°C ถึง 1250°C



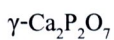
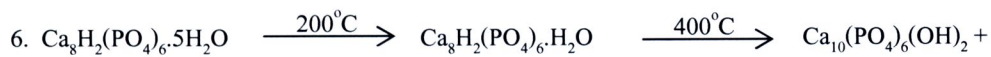
สมการที่ (4) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร TCP ตั้งแต่อุณหภูมิ 680°C ถึง 1540°C



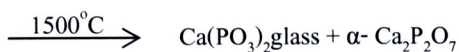
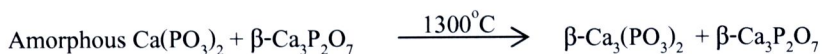
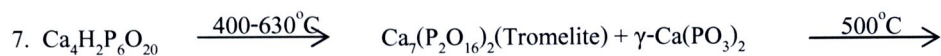
สมการที่ (5) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร HA ตั้งแต่อุณหภูมิ 800°C ถึง 1200°C



สมการที่ (6) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร OCP ตั้งแต่อุณหภูมิ 200°C ถึง 400°C



สมการที่ (7) เป็นการเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร TDHP ตั้งแต่อุณหภูมิ 400°C ถึง 1500°C

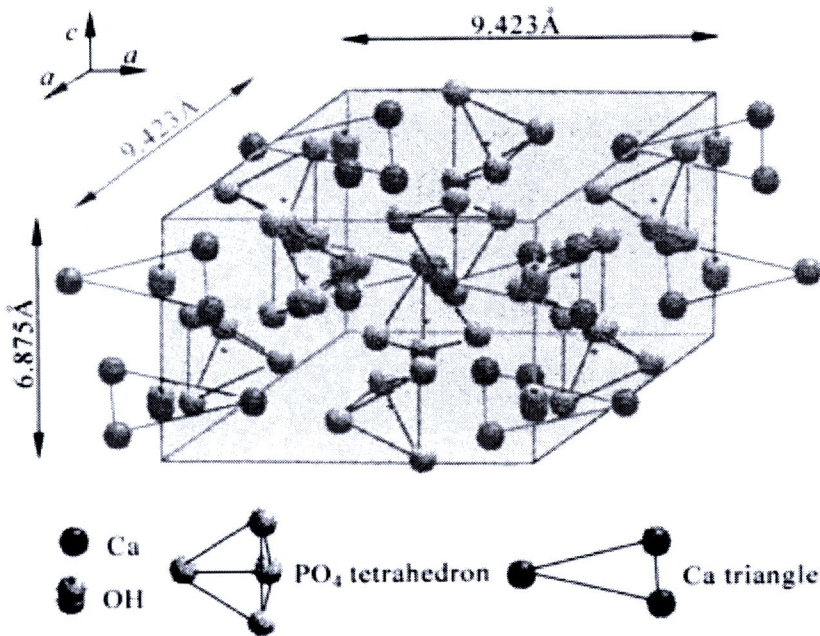


2.3 ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite : HA)

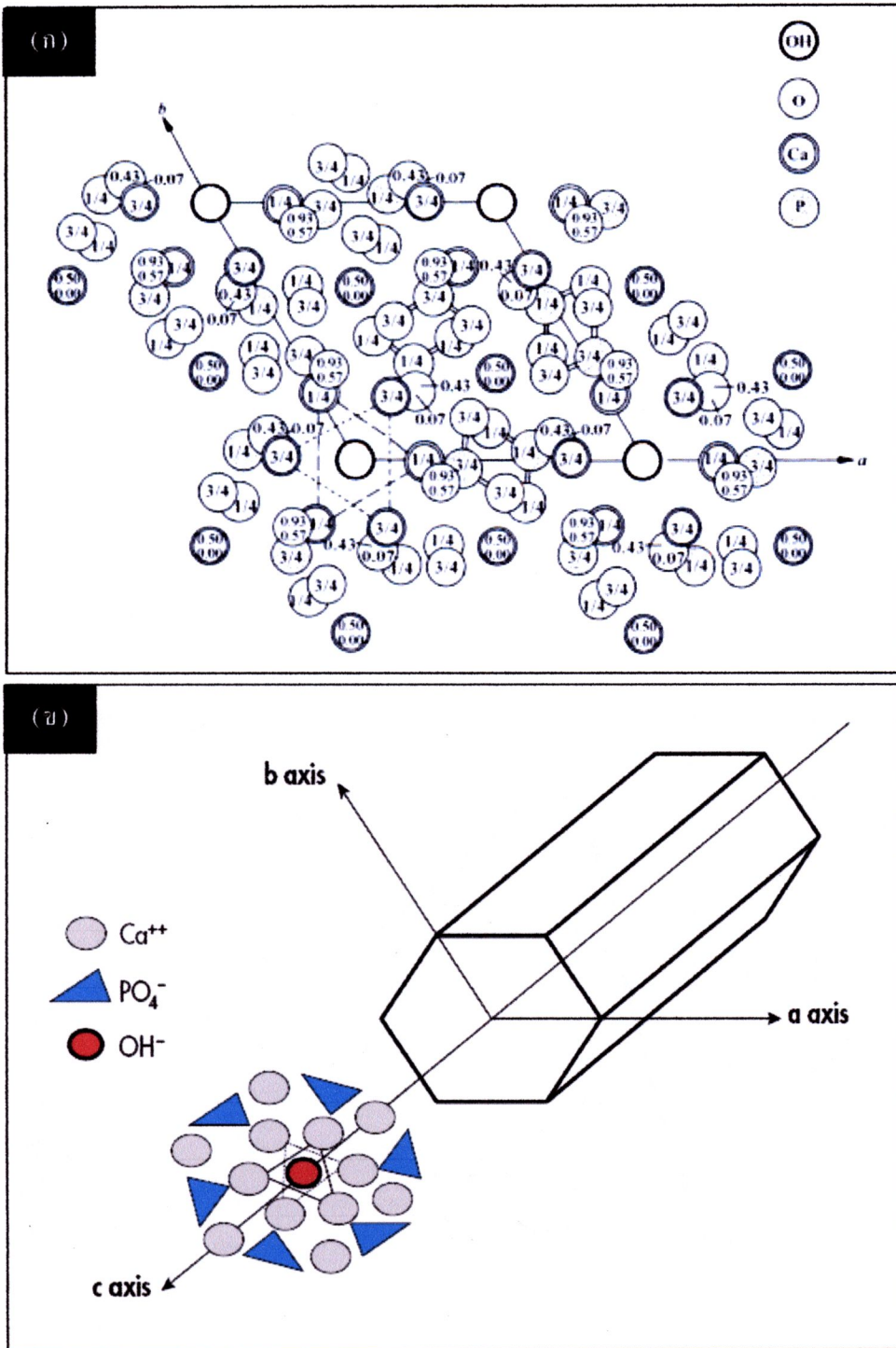
HA จัดเป็นสารแคลเซียมฟอสเฟตที่เป็นไบโอเซรามิกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจงานทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย เนื่องจาก HA มีองค์ประกอบทางเคมีใกล้เคียงกับกระดูกและฟันในร่างกาย นอกจากนี้ HA ยังมีสมบัติความเข้ากันได้ดีกับสรีระของร่างกาย (biocompatibility) และสมบัติไบโอแอคทิวิตี (bioactivity) ที่ดีเยี่ยมตัวอย่างการนำไปใช้งาน ยกตัวอย่างเช่น สารเติมกระดูก (bone fillers), สารเคลือบผิว (surface coatings) และ โครงร่างที่ไม่ต้องรับแรง (unloaded scaffolds) แต่ยังมีข้อจำกัด คือ มีสมบัติเชิงกลที่ต่ำ อาทิเช่น ความต้านทานต่อการแตกหัก (fracture toughness) และความต้านทานแรงโค้งงอ (flexural strength) ซึ่งสมบัติเชิงกลเหล่านี้เป็นเงื่อนไขที่จำกัดการนำมาประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ (Li, 2009) ดังนั้นจึงได้มีการปรับปรุงสมบัติเชิงกล และสมบัติไบโอแอคทิวิตีเพื่อนำไปประยุกต์ใช้งานให้ได้อย่างกว้างขวาง โดยมีรายละเอียดเกี่ยวกับสมบัติพื้นฐานของ HA และการนำไปประยุกต์ใช้งานทางการแพทย์ ดังนี้

2.3.1 โครงสร้างของไฮดรอกซีอะพาไทต์ (structure of hydroxyapatite)

HA มีสูตรทางเคมี คือ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ และมีอัตราส่วนโดยโมลของ Ca/P เท่ากับ 1.67 ความหนาแน่นของ HA คือ 3.156 g/cm^3 ผลึกของ HA มีโครงสร้างแบบเฮกซะโกนอล (hexagonal) มีกลุ่มปริภูมิ (space group) $\text{P6}_3/\text{m}$ กลุ่ม space group มีหกชั้นโดยแกน c ตั้งฉากกับแกน a ทั้งสามตัว (a_1 , a_2 และ a_3) โดยทำมุม 120°C ทุกตัว หน่วยเซลล์ (unit cell) ของ HA มีผลึกอะพาไทต์ที่ประกอบด้วยกลุ่มของ Ca^{2+} , PO_4^{3-} และ OH^- แสดงดังภาพที่ 2.1 ซึ่งโครงสร้างของ HA ถูกฉายภาพ (projected) ลงบนระนาบฐานบนแกน c แสดงดังในภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.1 ผลึกโครงสร้างของ HA (Aoki, 1994)

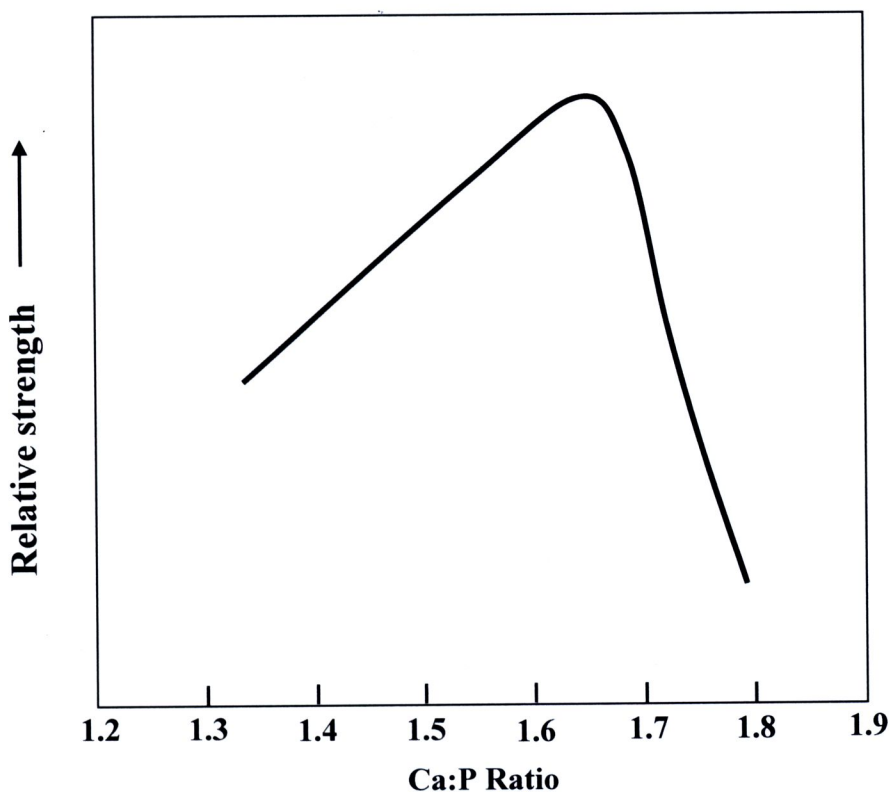


ภาพที่ 2.2 ภาพตำแหน่งอะตอมโครงสร้างของ HA (ก) เป็นภาพตำแหน่งอะตอมโครงสร้างของ HA แบบ 2 มิติ (Shi, 2004) (ข) เป็นภาพขยายตำแหน่งอะตอมโครงสร้างของ HA แบบ 3 มิติ (Boivin, 2007)

2.3.2 สมบัติเชิงกลของไฮดรอกซีอะพาไทต์ (mechanical properties of hydroxyapatite) (Shi, 2006)

สำหรับสมบัติเชิงกลของ HA ขึ้นอยู่กับเทคนิคการเตรียม ขนาดผลึก ความพรุน และความบริสุทธิ์ของ HA นอกจากนี้สมบัติเชิงกลของวัสดุ HA แบบขึ้นเนื้อแน่น (dense) มีค่าโมดูลัสของยังที่ใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อแข็ง (hard tissue) ยกตัวอย่างเช่น ค่าโมดูลัสของยังจะอยู่ในช่วง 35-120 GPa และค่าความต้านทานการดัดโค้ง (bending strength) จะอยู่ในช่วง 44-115 GPa ในขณะที่ค่าโมดูลัสของยังสำหรับเนื้อเยื่อแข็งจะอยู่ในช่วง 10-20 GPa นอกจากนี้ค่าความต้านทานการดัดโค้ง, ความต้านทานแรงกด และความต้านทานแรงดึง (tensile strength) ของ HA แบบขึ้นเนื้อแน่นอยู่ในช่วง 38-250 MPa, 120-900 MPa และ 38-300 MPa ตามลำดับ ซึ่งเป็นค่าที่เปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อแข็ง อย่างไรก็ตามวัสดุปลูกฝังที่ใช้ในทางการแพทย์ในมุมของสมบัติเชิงกลของ HA แบบขึ้นเนื้อแน่นยังไม่ดีพอสำหรับนำไปประยุกต์ใช้ เพราะวัสดุ HA ยังมีค่า K_{IC} และค่า Weibull modulus (เท่ากับ 5-18) ที่ต่ำ ซึ่งหมายความว่า HA เป็นวัสดุเซรามิกทั่วๆ ไปที่แข็งแต่เปราะ

โดยทั่วไปแล้ววัสดุ HA แบบขึ้นเนื้อแน่นที่มีอัตราส่วนของ Ca/P เพิ่มขึ้น จะมีค่าความแข็งแรง (strength) เพิ่มขึ้นจนถึงจุดสูงสุดที่อัตราส่วนของ Ca/P เท่ากับ 1.67 และความแข็งแรงมีค่าลดลงอย่างรวดเร็วเมื่ออัตราส่วนของ Ca/P มีค่ามากกว่า 1.67 ดังภาพที่ 2.3



ภาพที่ 2.3 สมบัติเชิงกลของวัสดุ HA ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนของ Ca/P (Shi, 2006)

2.3.3 การปรับปรุงสมบัติเชิงกลของไฮดรอกซีอะพาไทต์

เนื่องจาก HA มีสมบัติความเข้ากันได้ดีทางชีวภาพ แต่มีข้อจำกัดในด้านสมบัติเชิงกลสำหรับนำไปใช้งานทางการแพทย์ ดังนั้นจึงมีนักวิจัยหลายกลุ่มได้ทำการศึกษาเพื่อปรับปรุงสมบัติเชิงกลของ HA ให้ดีขึ้นมีด้วยกันหลายวิธี ทั้งนี้ยังสามารถนำไปใช้งานได้กว้างขวางขึ้น ยกตัวอย่างเช่น การทำเป็นวัสดุเชิงประกอบกับพอลิเมอร์ หรือสารเซรามิกชนิดอื่นๆ เช่น เซอร์โคเนีย (ZrO_2) อลูมินา (Al) และซิลิกอนคาร์ไบด์ (SiC) เป็นต้น ในงานวิจัยนี้ได้สนใจศึกษาสมบัติเชิงกลของวัสดุเชิงประกอบระหว่าง HA กับพอลิเมอร์ ซึ่งพอลิเมอร์ที่นำมาใช้ต้องมีสมบัติเชิงกลที่ดี ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย และสามารถย่อยสลายได้เองตามธรรมชาติ ดังนั้นจึงได้มีนักวิจัยหลายกลุ่มทำการเตรียมวัสดุเชิงประกอบระหว่าง HA กับ PCL (Azevedo et al., 2003; Choi et al., 2004)

ในปี 2003 Azevedo และคณะได้ทำการเตรียมวัสดุเชิงประกอบ HA กับ PCL ซึ่งมีวิธีการเตรียมที่แตกต่างกันอยู่ 2 วิธี คือ วิธีแรกเป็นการผสมให้เข้ากันแบบธรรมดาของ PCL กับวัสดุผง HA ในเครื่องรีดหรือเอกซ์ทรูเดอร์ (extruder) ซึ่ง PCL ที่ใช้มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 80,000 และอนุภาคผง HA ที่นำมาใช้ได้ผ่านการเผาผนึก (sintered) มีขนาดอนุภาคประมาณ 38-53 μm ซึ่งถูกผสมในเครื่องรีดที่อุณหภูมิเท่ากับ 130°C และถูกทำให้แห้งภายใต้ความดันบรรยากาศที่อุณหภูมิเท่ากับ 200°C เป็นเวลา 2 วันก่อนนำไปใช้ ทั้งนี้การผสมภายในเครื่องรีดต้องใช้เวลา 30 นาที จนมั่นใจว่าผสมเข้ากันดี และปริมาณสาร HA ที่ใช้เตรียมวัสดุเชิงประกอบคือ 10, 20 และ 30 wt% และวิธีที่สองเป็นวิธีการ Grafting ของ PCL บนพื้นผิวอนุภาคของ HA นอกจากนี้ยังได้นำชิ้นงานที่เตรียมได้ไปศึกษาสมบัติเชิงกลด้วยเครื่องทดสอบแรงดึง และเครื่องที่ใช้ทดสอบคือ Zwick Z020 Machine และแรงกดที่ใช้คือ 500 N ซึ่งความเร็วของหัวกด (Cross-Head) คือ 50 mm/min จนกระทั่งมีความเครียด (strain) เท่ากับ 0.3% จากนั้นเพิ่มความเร็วของหัวกดเป็น 500 mm/min จนกระทั่งชิ้นงานแตก จากนั้นวัดระยะการยืดตัวของชิ้นงานด้วยเครื่อง Extensometer ซึ่งเป็นเครื่องวัดที่แม่นยำที่ใช้สำหรับทดสอบชิ้นงาน ชิ้นงานที่ทดสอบจะต้องขึ้นรูปเป็น Dumb-Bell และมีขนาดเท่ากับ 0.5 x 4 mm ชิ้นงานที่ใช้ทดสอบสมบัติเชิงกลมีทั้งแบบเปียกและแบบแห้ง หลังจากการแช่น้ำกลั่นที่ 37°C เป็นเวลา 3 วัน ค่าที่ต้องเลือกในการทดสอบคือ ค่าความเครียดที่ 0.3 ค่าโมดูลัสของยังที่ $E_{0.3\%}$ และค่าความแข็งแรงดึงสูงสุด (Ultimate Tensile Strength: UTS) จากผลการทดลองพบว่าค่าที่ได้ต่ำมากเมื่อชิ้นงานมีลักษณะแบบเปียก ซึ่งสามารถอธิบายโดยการบวมตัวของชิ้นงานจากการเตรียมทั้งสองวิธีนี้พบว่าสมบัติเชิงกลของวัสดุแบบเปียกมีค่าน้อยกว่าแบบแห้ง (Azevedo et al., 2003)

ในปี 2004 Choi และคณะได้สังเคราะห์ HA และทำวัสดุเชิงประกอบกับ PCL ซึ่งสารตั้งต้นที่ใช้คือ แคลเซียมไนเตรดเตตระไฮเดรต ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$) และกรดฟอสฟอริก (H_3PO_4) และสารละลายที่ใช้คือ เตตระไฮโดรฟูแรน (Tetrahydrofuran: THF) มีสูตรโมเลกุลเป็น C_4H_8O และ PCL ที่ใช้มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 65,000 และใช้แอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ (NH_4OH) เป็นตัวปรับค่า pH ของปฏิกิริยา ปริมาณ HA ที่ใช้เตรียมวัสดุเชิงประกอบกับ PCL เท่ากับ 10, 20, 30 และ 40 wt% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังได้นำชิ้นงานเชิงประกอบไปทดสอบสมบัติเชิงกล ซึ่งชิ้นงานที่สังเคราะห์ได้มีความหนาเท่ากับ 2 mm จากนั้นตัดชิ้นงานให้มีความยาวเท่ากับ 12 mm และกว้างเท่ากับ 5 mm เครื่องทดสอบแรงดึงที่ใช้ศึกษาสมบัติเชิงกลคือ Instron, Model 5500-R ซึ่งความเร็วหัวกดที่ใช้เป็น 2 mm/min และแรงที่ใช้ทดสอบทั้งหมด คือ 100 N จากการศึกษาสมบัติเชิงกลของวัสดุเชิงประกอบพบว่าค่า UTS มีค่าลดลงเมื่อปริมาณ HA เพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงกันข้ามค่าโมดูลัสของยัง

(Young's Modulus) มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณ HA เพิ่มขึ้น และความแข็งแรงเชิงกล (Mechanical Strength) มีค่าต่ำ อาจเกิดจากโครงสร้างรูพรุนขณะกำจัดแอมโมเนียมไนเตรทออก ซึ่งข้อดีของกระบวนการนี้คือสามารถเตรียมวัสดุเชิงประกอบได้ถึง 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก หรือคิดเทียบเป็นเปอร์เซ็นต์โดยปริมาตรได้เท่ากับ 34.6 (Choi et al., 2004)

จากรายงานการวิจัยของทั้งสองกลุ่มที่ได้ทำการเตรียมวัสดุเชิงประกอบระหว่าง HA กับ PCL ในการปรับปรุงสมบัติเชิงกลของ HA พบว่าเมื่อเตรียมวัสดุเชิงประกอบกับ PCL จะช่วยให้สมบัติเชิงกลมีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ HA บริสุทธิ์

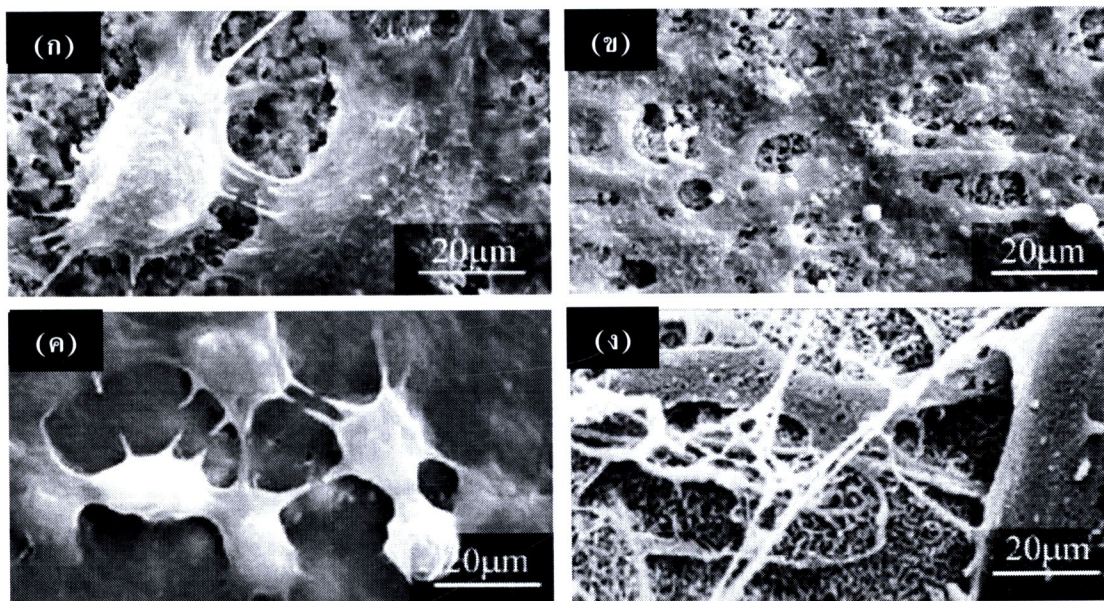
2.3.4 การปรับปรุงสมบัติไบโอแอคทีวิตีของไฮดรอกซีอะพาไทต์

สำหรับการปรับปรุงสมบัติไบโอแอคทีฟ (bioactive) ของ HA ให้ดีขึ้น มีนักวิจัยหลายกลุ่มได้พยายามศึกษาโดยวิธีการเติม (doped) ซึ่งสารที่นำมาเติมต้องเป็นสารที่ไม่เป็นพิษกับร่างกาย ยกตัวอย่างเช่น Mg, Si หรือ SiO_2 และ Zn เป็นต้น ในงานวิจัยนี้ได้เลือกเอา Si ที่ได้จากฟุ้งซิลิกา เพราะ Si เป็นตัวช่วยให้ HA มีสมบัติไบโอแอคทีวิตีดีขึ้น ดังนั้นจึงทำการเติม Si เข้าไปในโครงสร้างอะพาไทต์ เทคนิคการเตรียมสารมีหลายวิธี เช่น เทคนิคโซล-เจล (Balamurugan et al., 2008) เทคนิคไฮโดรเทอร์มอล (Tang et al., 2005) และเทคนิคการตกตะกอนทางเคมี (Porter et al., 2003) เป็นต้น

ในปี 2003 Porter และคณะ ได้ทำการเตรียม HA บริสุทธิ์ ซึ่งใช้สัดส่วนโมลของ Ca/P เท่ากับ 1.67 โดยใช้ปฏิกิริยาการตกตะกอนระหว่างแคลเซียมไฮดรอกไซด์ (Ca(OH)_2) และกรดฟอสฟอริก จากนั้นทำการเตรียม SiHA โดยการเติมซิลิกอนที่อัตราส่วน 0.8 และ 1.5 wt% พบว่าเปอร์เซ็นต์ของการเกิดกระดูกบนพื้นผิวเซรามิกมีค่าเพิ่มมากขึ้นเมื่อเติมซิลิกอน 1.5 wt% เทียบกับที่เติมซิลิกอน 0.8 wt% และเทียบกับ HA บริสุทธิ์ (Porter et al., 2003)

ในปี 2005 Tang และคณะ ได้ทำการเตรียม SiHA โดยวิธีไฮโดรเทอร์มอล สารตั้งต้นที่ใช้เตรียมคือ แคลเซียมไนเตรดเตตระไฮเดรต ไตรแอมโมเนียมฟอสเฟต $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$ และ $\text{Si(OCH}_2\text{CH}_3)_4$ ซึ่งปริมาณซิลิกอนที่เติมเข้าไปเท่ากับ 0.8, 1.5 และ 4.0 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ตามลำดับ จากนั้นทำการผสมสารภายในหม้อต้มไอน้ำของเครื่องไฮโดรเทอร์มอล โดยให้ความร้อน 200°C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง และได้ทำการเผาสารที่ 800 และ 1000°C เป็นเวลา 6 ชั่วโมงในอากาศ พบว่ามีความเป็นผลึกสูง นอกจากนี้ยังไม่พบเฟสปลอมปน แต่เมื่อเผาที่ 1000°C พบว่าปริมาณการเติมซิลิกอนต่ำกว่า 1.5 wt% ไม่มีเฟสอื่นปลอมปน อย่างไรก็ตามปริมาณซิลิกอนที่เติมเท่ากับ 4 wt% พบว่ามีเฟสที่สองซึ่งสอดคล้องกับเฟสของ β -TCP ปรากฏ (Tang et al., 2005)

ในปี 2008 Balamurugan และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์วัสดุผสม SiHA ที่เติมซิลิกอนในอัตราส่วนที่ต่างกัน คือ 0, 1, 3 และ 5 เปอร์เซ็นต์โดยโมล ซึ่งสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ได้แก่ไตรเอทิลฟอสเฟต $(\text{P(OCH}_2\text{CH}_3)_3)$ เตตระเอทิลออร์โทซิลิเกต $(\text{Si(OC}_2\text{H}_5)_4)$ และแคลเซียมไนเตรดเตตระไฮเดรต ซึ่งสารทั้ง 3 ตัวนี้ทำให้ได้สารตั้งต้นที่เป็นฟอสฟอรัส (P) ซิลิกอน (Si) และแคลเซียม (Ca) ตามลำดับ ซึ่งทำให้ได้อัตราส่วน Ca/(P+Si) เท่ากับ 1.67 และได้ทำการสังเคราะห์ SiHA ด้วยวิธีโซล-เจล นอกจากนี้ยังได้นำไปทดสอบสมบัติทางชีวภาพโดยวิธี *in vitro* พบว่าวัสดุ SiHA มีการตอบสนองอย่างรวดเร็วกับเซลล์ Human Osteoblast (HOBs) เมื่อเทียบกับ HA บริสุทธิ์ ดังแสดงในภาพที่ 2.4 (Balamurugan et al., 2008)



ภาพที่ 2.4 ภาพถ่ายลักษณะของเซลล์บนชิ้นงานที่แช่ในสารละลาย HOBs เป็นเวลา 31 วัน (ก) HA บริสุทธิ์ (ข) HA ที่เติม Si 1 mol% (ค) HA ที่เติม Si 3 mol% และ (ง) HA ที่เติม Si 5 mol% (ดัดแปลงจาก Balamurugan et al., 2008)

จากรายงานการวิจัยของทั้งสามกลุ่มที่กล่าวมาข้างต้นนี้สามารถสรุปได้ว่า Si เป็นธาตุที่สำคัญมากสำหรับกระตุ้นให้มีการเกิดกระดูกและมีการเจริญเติบโตภายในกระดูกได้เร็วขึ้น เมื่อเทียบกับ HA บริสุทธิ์

2.4 พอลิเมอร์ (polymer) (ชานวดี ถีจากภัย, 2549)

พอลิเมอร์ที่นำมาใช้งานทางการแพทย์มีหลายประเภทด้วยกัน ที่นิยมนำมาใช้ คือ พอลิไฮดรอกซีอัลคานอเอต (polyhydroxyalkanoates: PHA) พอลิแลกติกแอซิด (polylactic acid: PLA) และ พอลิคาโพรแลคโตน (polycaprolactone: PCL) ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

2.4.1 พอลิไฮดรอกซีอัลคานอเอต (polyhydroxyalkanoates: PHA)

PHA เป็นพอลิเอสเทอร์แบบกึ่งผลึก มีจุดหลอมเหลวสูงที่ 180°C และมีอุณหภูมิกลาสทรานซิชัน (glass transition temperature: T_g) ประมาณ -4 ถึง 10°C ทนต่อตัวทำละลายอินทรีย์ นอกจากนี้ยังมีความเปราะสูง ทำให้แตกหักได้ง่ายและเกิดการสลายตัวอย่างรวดเร็วโดยความร้อน ทำให้ขึ้นรูปโดยใช้เครื่องมือขึ้นรูปพลาสติกทั่วไปได้ยาก ทั้งนี้ PHA ยังมีราคาค่อนข้างสูง ซึ่งเกรดที่มีความบริสุทธิ์สูงนิยมนำมาใช้ทางการแพทย์ ยกตัวอย่างเช่น ทำแคปซูลควบคุมการปลดปล่อยด้วยยา ไหมละลาย แผ่นปิดแผล ผงหล่อเส้นสำหรับถักมือผ่าตัด และงานด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ PHA ยังสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ดีในสภาพแวดล้อมธรรมชาติ ทั้งในแหล่งน้ำจืด น้ำทะเล และดิน นอกจากนี้ยังย่อยสลายได้ดีในสภาวะที่ไม่มีแบคทีเรียออกซิเจน เช่น ในบ่อฝังกลบ และในบ่อบำบัดน้ำเสีย

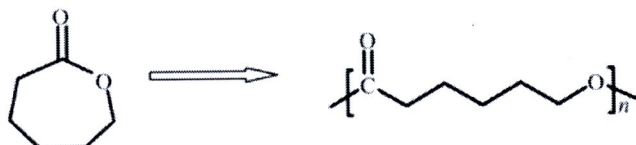


2.4.2 พอลิแลคติกแอซิด (polylactic acid: PLA)

PLA เป็นพอลิเมอร์แบบกึ่งผลึกที่สามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ ทั้งนี้ PLA ยังมีสมบัติทางความร้อนและทางกลสูงกว่า PCL พอลิเมอร์ PLA ผลิตจากกรดแลคติก (lactic acid) บางครั้งถูกเรียกว่า พอลิแลคเตต (polylactate) หรือพอลิแลคไทด์ (polylactide) กรดแลคติกเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมีหรือกระบวนการหมักผลผลิตทางการเกษตรที่มีแป้งและน้ำตาลเป็นองค์ประกอบหลัก เช่น อ้อย ข้าวโพด ข้าวสาลี และ หัวบีท เป็นต้น PLA ที่สังเคราะห์ได้จะมีโครงสร้าง 3 แบบ คือ แบบแอล (poly-L-lactide, PLLA) แบบดี (poly-D-lactide, PDLA) และแบบแอลดี (poly-LD-lactide, PLDLA) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากมอนอเมอร์แบบแอล และแบบดีผสมกัน พอลิเมอร์สองแบบนี้มีสมบัติทางเคมีและทางกายภาพเหมือนกัน คือ เป็นพอลิเมอร์กึ่งผลึก มีอุณหภูมิกลาสทรานสิชัน $50-80^{\circ}\text{C}$ มีจุดหลอมเหลว $173-278^{\circ}\text{C}$ ในขณะที่พอลิแลคติกที่สังเคราะห์จากมอนอเมอร์ผสม มีสมบัติเป็นพอลิเมอร์อสัณฐาน โดยอัตราส่วนระหว่าง L/D ส่งผลโดยตรงต่อสมบัติของพอลิเมอร์ด้วย กรณีที่อัตราส่วน $L/D = 1$ พอลิเมอร์จะมีสมบัติเชิงกลต่ำ และเมื่อ L/D เพิ่มขึ้น ความเป็นผลึกและจุดหลอมเหลวของพอลิเมอร์จะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ PLA เป็นวัสดุที่เข้ากันได้กับเนื้อเยื่อ เหมาะสมสำหรับนำไปใช้งานทางการแพทย์ โดยใช้เป็นวัสดุควบคุมการปลดปล่อยตัวยาหรือสารสำคัญ และทำเป็นชิ้นส่วนหรืออุปกรณ์สำหรับฝังในกระดูกหรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วย รวมถึงไหมละลาย สามารถควบคุมสมบัติเชิงกล สมบัติทางเภสัชกรรมและการสลายตัวได้โดยการปรับส่วนผสมทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ ระยะเวลาการย่อยสลายอาจใช้เวลาตั้งแต่ 2-3 สัปดาห์ ไปจนถึง 2-3 ปี

2.4.3 พอลิคาโพรแลคโตน (polycaprolactone: PCL)

PCL เป็นพอลิเมอร์กึ่งผลึกสามารถย่อยสลายได้ทางชีวภาพ มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเมื่อเทียบกับพอลิเมอร์ชนิดอื่นๆ มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ $59-64^{\circ}\text{C}$ และมีอุณหภูมิกลาสทรานสิชันประมาณ -60°C มีสมบัติความเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อและเลือด ยอมให้สารเคมีหลายชนิดแพร่ผ่านได้ดีและเป็นพอลิเมอร์ที่สามารถย่อยสลายเองได้ด้วยเอนไซม์ในร่างกาย ดังนั้นจึงถูกนำไปใช้งานทางด้านการแพทย์สำหรับผลิตไหมละลายหรือวัสดุสำหรับปลดปล่อยตัวยา อาทิเช่น เป็นวัสดุควบคุมปลดปล่อยสารสำคัญที่ใช้ในการคุมกำเนิดในปริมาณที่เหมาะสม สามารถควบคุมการปลดปล่อยสารได้นานกว่า 1 ปี นอกจากนี้ยังได้มีการผลิตสาร PCL ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นมาหลายเกรด ที่มีสมบัติเหมาะสมสำหรับใช้งานทางการแพทย์ ยกตัวอย่างเช่น ผ้าปิดแผล เป็นต้น ทั้งนี้ยังมีการใช้ PCL เป็นสารเติมแต่งเพื่อเพิ่มสมบัติต้านทานแรงกระแทก (impact resistance)



ภาพที่ 2.5 ภาพโครงสร้างอย่างง่ายของ PCL (Azevedo et al., 2003)

สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ	
พ.ศ. ๒๕๕๖	
วันที่.....	209117
เลขทะเบียน.....	
เลขเรียกหนังสือ.....	

พอลิเมอร์ที่กล่าวมาข้างต้น ต่างก็เป็นพอลิเมอร์ที่ถูกนำไปใช้งานในทางการแพทย์เช่นเดียวกัน แต่พอลิเมอร์ที่นำมาทำวัสดุเชิงประกอบกับ HA คือ PCL เพราะเป็นพอลิเมอร์ที่มีราคาถูก มีจุดหลอมเหลวต่ำ (ประมาณ 60°C) มีระยะเวลาการสลายตัวนาน (มากกว่า 6 เดือน) และละลายในอะซิโตนที่มีความเป็นพิษต่ำ นอกจากนี้ยังเป็นพอลิเมอร์ที่นิยมนำมาใช้ในงานด้านวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) อย่างกว้างขวาง

2.5 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Synthesis of hydroxyapatite) (Aoki, 1994)

สำหรับวิธีการสังเคราะห์ HA สามารถแบ่งออกเป็น 2 วิธี คือ วิธีที่ 1 วิธีแบบแห้ง (dry method) เป็นปฏิกิริยาสถานะของแข็ง (solid-state reaction) และวิธีที่ 2 วิธีแบบเปียก (wet method) เป็นปฏิกิริยาที่ใช้สารละลาย (จากสารละลายที่เป็นของแข็ง) ยกตัวอย่างเช่น เทคนิคไฮโดรเทอร์มอล เทคนิคโซล-เจล และเทคนิคการตกตะกอนทางเคมี ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

2.5.1 วิธีแบบแห้ง (dry method)

สำหรับวิธีแบบแห้ง เป็นปฏิกิริยาสถานะของแข็ง ที่ใช้ในการเตรียม HA ที่มีรูปร่างผลึก สารตั้งต้นที่ใช้เตรียมคือ brushite และแคลเซียมคาร์บอเนต โดยทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 1000-1300°C ดังสมการนี้



ไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ได้โดยวิธีนี้ทำให้ได้ความเป็นผลึกที่ดีมาก

2.5.2 วิธีแบบเปียก (wet method)

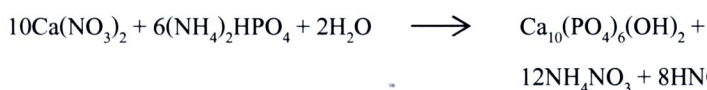
สำหรับวิธีแบบเปียก เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการเตรียมวัสดุผง HA ที่มีความเป็นผลึกน้อย หรือ ไม่เป็นผลึก ซึ่งวิธีการเตรียมแบบเปียกนี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 กระบวนการ คือ

1) เป็นปฏิกิริยาระหว่างกรดกับสารละลายเบส ดังนี้



จากนั้นเติมสารละลายของกรดฟอสฟอริก H_3PO_4 เข้มข้น 0.3 mol/l ลงในสารแขวนลอยของ CaCO_3 เข้มข้น 0.5 mol/l จากนั้นทำการวัดค่า pH เพื่อควบคุมอัตราส่วนของ Ca/P เพื่อให้ได้ HA

2) เป็นปฏิกิริยาระหว่างเกลือของแคลเซียม (calcium salts) และเกลือของฟอสเฟต (phosphate salts) ดังนี้



ทั้งนี้อาจมีการใช้ ultrasonic homogenizer (600 W, 20 kHz) ช่วยสั่นสารแขวนลอยของ CaCO_3 ระหว่างที่เติมสารละลายกรด H_3PO_4 ควบคุมอุณหภูมิของสารแขวนลอยให้ได้เท่ากับ 20°C โดยใช้ water bath พร้อมกับกวนทิ้งไว้เป็นเวลา 3 วัน ซึ่งวิธีนี้ทำให้ได้อนุภาคผง HA ที่มีขนาดเล็กกว่า 1 ไมโครเมตรเพิ่มขึ้น

วิธีแบบเปียกประกอบด้วยเทคนิคไฮโดรเทอร์มอล เทคนิคโซล-เจล และเทคนิคการตกตะกอนทางเคมี ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

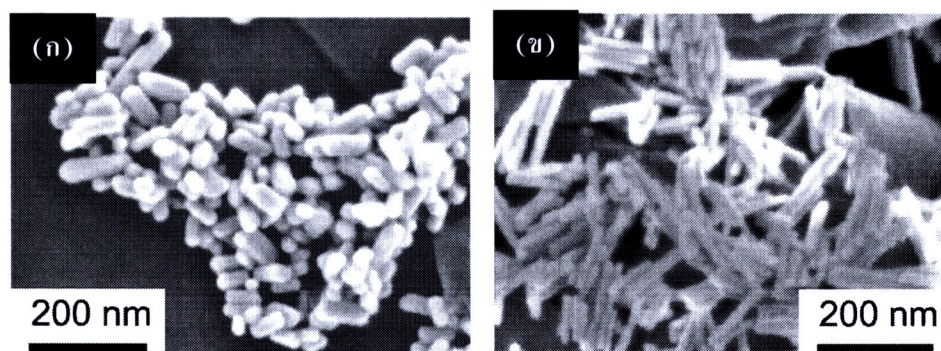
2.5.2.1 เทคนิคไฮโดรเทอร์มอล (hydrothermal techniques)

สำหรับเทคนิคไฮโดรเทอร์มอล เป็นเทคนิคที่ใช้เตรียมไฮดรอกซีอะพาไทต์ให้ได้ผลึกเดี่ยวที่สมบูรณ์ และมีขนาดใหญ่ ซึ่งผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดถูกเตรียมขึ้นในหม้อต้มไฮสแตนเลส โดย Aoki และคณะ ซึ่งขนาดผลึกที่สังเคราะห์ได้มีขนาดเท่ากับ 10 nm

ในปี 1956 Peroff และคณะ ได้เตรียมผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีขนาด 0.3 มิลลิเมตร ภายใต้สภาวะที่เหมาะสม คือที่อุณหภูมิ 300°C และความดัน 85 kg/cm²

ในปี 1973 Mengerot และคณะ ได้สังเคราะห์ผลึกเดี่ยวของไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีขนาด 7x7x3 nm³ ได้ และ Eysel และคณะ ได้สังเคราะห์ผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีขนาด 8 nm ได้

ในปี 2002 Riman และคณะ ได้ทำการสังเคราะห์วัสดุผง HA โดยวิธีไฮโดรเทอร์มอล สารตั้งต้นที่ใช้คือ แคลเซียมไนเตรด ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) ไดแอมโมเนียมไฮโดรเจนฟอสเฟต ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) แอมโมเนียมไดไฮโดรเจนฟอสเฟต ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) ซึ่งเป็นวิธีที่สังเคราะห์ให้ได้วัสดุผง HA และได้วัสดุที่มีโครงสร้างแบบเข็มที่มีความกว้างประมาณ 20-30 nm และมีความยาวประมาณ 100-160 nm ดังแสดงในภาพที่ 2.6 (Riman et al., 2002)

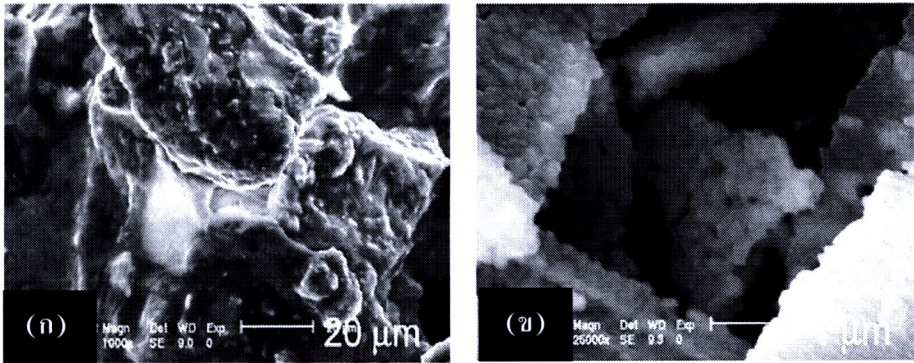


ภาพที่ 2.6 ภาพถ่าย SEM ของผลึก HA ที่เตรียมโดยวิธีไฮโดรเทอร์มอล ที่อุณหภูมิ 200°C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยสารตั้งต้นที่เตรียมที่อุณหภูมิห้องมีค่า pH เป็น 10 (ก) ผลึกผง HA ที่เตรียมจาก 2-propanol 50 vol.% ในน้ำ (ข) ผลึกผง HA ที่เตรียมจาก KCl 1 wt.% (Riman et al., 2002)

2.5.2.2 เทคนิคโซล-เจล (sol-gel techniques)

เทคนิคโซล-เจล เป็นเทคนิคหนึ่งที่ได้รับคามนิยมอย่างมาก เนื่องจากเป็นเทคนิคที่มีประสิทธิภาพมากในการสังเคราะห์วัสดุผง เพราะวัสดุผง HA ที่เตรียมได้มีขนาดเล็กและละเอียดมาก

ในปี 2004 Kim และ Kumta ได้ทำการเตรียมวัสดุผง HA โดยใช้เทคนิคโซล-เจล อย่างง่าย สารตั้งต้นที่ใช้ได้แก่ แคลเซียมไนเตรดเตตระไฮเดรต ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) และ ไดฟอสฟอรัสเพนตะออกไซด์ (P_2O_5) ซึ่งใช้สัดส่วนโมลเท่ากับ 10:3 จากนั้นทำการละลายในเอทิลแอลกอฮอล์ ในปริมาณ 5, 10 และ 15 ml แล้วทำการเผาที่ 900°C เป็นเวลา 12 ชั่วโมงในอากาศ พบว่าขนาดอนุภาคผง HA ที่สังเคราะห์ได้อยู่ในช่วง 50-150 nm ดังแสดงในภาพที่ 2.7 (Kim and Kumta, 2004)

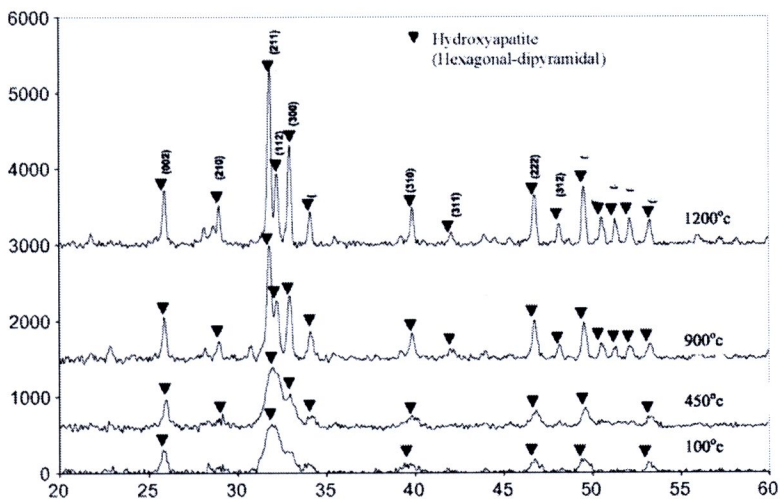


ภาพที่ 2.7 ภาพถ่าย SEM ของวัสดุผง HA (ก) สารตั้งต้นที่แห้ง (ข) วัสดุผง HA หลังจากการ heat ที่อุณหภูมิ 900°C เป็นเวลา 12 ชั่วโมงในอากาศ (Kim and Kumta, 2004)

2.5.2.3 เทคนิคการตกตะกอนทางเคมี (chemical precipitation techniques)

เทคนิคการตกตะกอนทางเคมี เป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่าสนใจเป็นอย่างมากในการเตรียมวัสดุผง HA เพราะเป็นวิธีที่เตรียมง่ายได้อนุภาคที่มีขนาดเล็กและบริสุทธิ์

ในปี 2006 Mobasherpour และคณะได้สังเคราะห์สารประกอบ HA ด้วยเทคนิคการตกตะกอน โดยสารตั้งต้นที่ใช้คือ แคลเซียมไนเตรดเตตระไฮเดรต และไดแอมโมเนียมไฮโดรเจนฟอสเฟต เมื่อให้ความร้อนแก่สาร HA ที่เตรียมได้โดยให้ความร้อนตั้งแต่ 100°C จนถึง 1200°C พบว่าขนาดอนุภาคของ HA มีค่าเพิ่มขึ้นตามอุณหภูมิ และอยู่ในช่วง 7.75-59.06 นาโนเมตร อีกทั้งยังไม่พบการเปลี่ยนเฟสไปเป็นสารแคลเซียมชนิดอื่น ดังในภาพที่ 2.8 (Mobasherpour et al., 2006)



ภาพที่ 2.8 รูปแบบการเลี้ยวเบนรังสีเอ็กซ์ของวัสดุผง HA โดย heat ที่อุณหภูมิต่างๆ (Mobasherpour et al., 2006)

2.6 การประยุกต์ใช้ HA ในทางการแพทย์และทางทันตกรรม (Aoki, 1994)

HA มีการประยุกต์ใช้งานอย่างกว้างขวาง ในงานวิจัยนี้ได้อ้างอิงการใช้งานของ Aoki โดยกล่าวว่า วัสดุมากมายที่นำมาใช้งานทางการแพทย์และทางทันตกรรมในประเทศญี่ปุ่น ส่วนมากได้พัฒนามาจาก HA ดังแสดงในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 การประยุกต์ใช้งาน HA ทางด้านการแพทย์ และทางทันตกรรม

ทางการแพทย์	ทางทันตกรรม
Artificial Bone	Toothpaste (Dentifrice)
Artificial Joint	Cement
Bone Filler	Canal Filler
Bone Formation Promoter	Bone Filler
Artificial Blood Vessel	Tooth Root
Artificial Trachea	Inlay
Percutaneous Device	Porcelain
Bioelectrode	Plate
Drug Delivery Carrier	Others
Clinical Testing	

(ดัดแปลงจาก Aoki, 1994)