

## บทที่ 2

### วรรณกรรมปริทัศน์

#### 2.1 บทนำเกี่ยวกับเซรามิกชีวภาพ (Introduction of bioceramics)

ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา การพัฒนาวัสดุเซรามิกชีวภาพหลายๆชนิด เช่น อลูมินา ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) เซอร์โคเนีย ( $\text{ZrO}_2$ ) ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HAp) ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (TCP) และแก้วชีวภาพ (bioactive glass) ช่วยยกระดับอุตสาหกรรมดูแลสุขภาพสมัยใหม่ (modern health care) และคุณภาพชีวิตของมนุษย์ให้ดีขึ้น เซรามิกเหล่านี้สามารถนำไปใช้ได้กับร่างกายของสิ่งมีชีวิตโดยปราศจากการขับออกจากส่วนที่มีการเสริมลงไปหรือการแทรกซ้อนของโรคและการเกิดความเสียหายในระบบกล้ามเนื้อกระดูก (musculoskeletal system) ในการใช้งานทั่วไปนั้นจะใช้เป็นวัสดุสำหรับทดแทนกระดูก เนื่องจากว่ามีความเข้ากันได้ดีในทางชีวภาพ (biocompatibility) ความหนาแน่นต่ำ (low density) มีความเสถียรทางเคมี (chemical stability) ทนต่อการกร่อนที่สูงมาก (high wear resistance) ในกรณีของแคลเซียมฟอสเฟตนั้นจะมีความพิเศษคือมีองค์ประกอบที่คล้ายกับแร่ธาตุในกระดูก ในการนำไปประยุกต์ใช้งานมักนำไปเป็นวัสดุสำหรับปลูกฝัง (implant) ดังนั้นในเรื่องของศักยภาพในการนำไปประยุกต์ใช้งานจึงขึ้นอยู่กับภาระที่ทนต่อความเค้นเชิงซ้อน (complex stress) ณ ตำแหน่งที่สอดใส่วัสดุเข้าไป นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมทางชีวภาพ (biological environment) บริเวณนั้นอีกด้วย ความเข้ากันได้ดีในทางชีวภาพที่คั่นข้อมขึ้นอยู่กับการทำงานร่วมกันระหว่างองค์ประกอบของตัวแคลเซียมฟอสเฟตเองกับแร่ธาตุที่อยู่ภายในกระดูก ในปี 1920 เป็นปีที่มีการนำแคลเซียมฟอสเฟตไปทำการฝังในร่างกายได้สำเร็จเป็นครั้งแรกต่อมาในปี 1975 ได้มีการประยุกต์ใช้งานในทางทันตกรรมและมีการทดลองใช้งานกับสัตว์สำเร็จเป็นครั้งแรก ดังนั้น ในช่วงเวลาเพียงสั้นๆ เซรามิกชีวภาพได้มีการนำไปประยุกต์ใช้อย่างมากมายและกว้างขวาง อาทิ การใช้เป็นเป็นวัสดุทดแทนอวัยวะต่างๆ เช่น หัวเข่า ฟัน เส้นเอ็น และทำการซ่อมแซมอวัยวะ เช่น โรคทางปริทันตวิทยา (periodontal disease) การฟื้นฟูขากรรไกรบน (maxillofacial reconstruction) การเสริมและการทำให้เกิดความเสถียร (augmentation and stabilization) ของกระดูกขากรรไกรและกระดูกสันหลัง

จากในอดีต มาจนถึงปัจจุบัน และต่อไปในอนาคตการประยุกต์ใช้ของเซรามิกชีวภาพจะเห็นได้ว่าแคลเซียมฟอสเฟตจะมีจุดเด่นมากที่สุด เนื่องจากเป็นวัสดุที่สามารถใช้ได้ทั้งทางการแพทย์และทันตกรรม โดยเฉพาะในทางวิศวกรรมชีวการแพทย์ (biomedical engineering) เนื่องจากมีสมบัติหลายอย่างเป็นปัจจัยที่เอื้ออำนวย จุดเด่นเหล่านี้ได้ผ่านการพิจารณาเทียบกับเซรามิกชีวภาพชนิดอื่นๆ ได้แก่ อลูมินา ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) เซอร์โคเนีย ( $\text{ZrO}_2$ ) หินปะการังหรือแคลเซียมคาร์บอเนต (coralline) อลูมิเนียมแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิก (AICAP) ซิงค์แคลเซียมฟอสเฟตออกไซด์เซรามิก (ZCAP) ซิงค์ซัลเฟตแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิก (ZSCAP) เฟอริกแคลเซียมฟอสเฟตออกไซด์เซรามิก (FECAP) นอกจากอลูมินากับเซอร์โคเนียแล้ว เซรามิกเหล่านี้ล้วนมีสมบัติเชิงกลที่ต่ำและเกิดการแตกหักได้ง่าย ข้อจำกัด ณ จุดนี้ทำให้โดยส่วนใหญ่นำไปประยุกต์ใช้เป็นส่วนที่ไม่ต้องการรับแรง (non-load bearing) เช่น การเหนี่ยวนำการสร้างกระดูก (osteoconductivity) ลงบนวัสดุโลหะที่ทำการฝังลงไป (metallic prosthesis) และนำไปทำเป็นผงระดับนาโนสำหรับกระดูกสันหลังโดยเฉพาะ ท่ามกลางเฟสมากมายที่แตกต่างกันไปของแคลเซียมฟอสเฟตนั้น เฟสที่ได้รับการสนใจมากที่สุดคือ TCP และ HAp เนื่องจากมีจุดเด่นในการตอบสนองกับสภาพแวดล้อมของสรีระในร่างกายที่ดี เช่น TCP ที่มีคุณสมบัติเด่นในทางด้านการดูดซับ (resorbable) และ HAp ที่เด่นในทางการสร้างพันธะ (bioactivity) สำหรับการนำไปใช้ในอุตสาหกรรมดูแลสุขภาพขึ้นอยู่กับตัวของวัสดุเองว่าเป็นแบบการดูดซับหรือการสร้างพันธะ สำหรับงานวิจัยเมื่อไม่นานมานี้ต่างมีจุดประสงค์การลดทอนข้อจำกัดของแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิกลงอีกทั้งยังต้องการเพิ่มสมบัติทางด้านชีวภาพให้สูงขึ้นโดยการนำนาโนเทคโนโลยีเข้ามาประยุกต์ใช้

การนำนาโนเทคโนโลยีเข้ามาเพิ่มสมบัติทางด้านชีวภาพ โดยเฉพาะกับ HAp เนื่องจากว่า HAp ขนาดอนุภาคในเรซินของนาโนนั้นเป็นส่วนประกอบตามธรรมชาติของกระดูกร่วมกับเส้นใยคอลลาเจน (collagen fibers) ประกอบไปด้วย คอลลาเจน 20 wt% แคลเซียมฟอสเฟต 69 wt% และน้ำ 9 wt% นอกจากนี้ยังมีองค์ประกอบที่เป็นสารอินทรีย์อื่นๆรวมอยู่ด้วย อาทิเช่น โปรตีนไขมัน และโพลีแซคคาไรด์ รวมกันในปริมาณที่น้อยมาก ในกรณีของคอลลาเจนอาจพิจารณาให้เป็นเมทริกที่อยู่ในรูปของเส้นใยขนาดไมครอน โดยขนาดทั่วไปจะอยู่ระหว่าง 100-2000 nm ส่วนแคลเซียมฟอสเฟตจะอยู่ในรูปของผลึก HAp และ/หรือแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบอสัณฐาน



(amorphous calcium phosphate , ACP) เป็นส่วนที่ก่อให้เกิดความแข็งแรงแก่กระดูก โดยทั่วไปแล้วผลึก HAp จะอยู่ในรูปของแผ่นหรือเข็ม มีขนาดความยาว 40-60 nm กว้าง 20 nm และหนา 1.5-5 nm โดยตำแหน่งการเรียงตัวจะขนานไปกับเส้นใยคอลลาเจน ในส่วนของเฟสผลึกแคลเซียมฟอสเฟตอื่นๆนี้จะไม่สามารถแยกออกจาก HAp ทำให้กลายเป็นเฟสผลึกอย่างต่อเนื่อง เมื่อทำการกำจัดในส่วนที่เป็นอินทรีย์สารออกทั้งหมดทำให้กระดูกมีความแข็งแรงที่ดีมาก ดังนั้นการนำนาโนเทคโนโลยีเข้ามาประยุกต์ใช้ทางด้านวัสดุชีวภาพที่ดีต่างๆ เช่น ข้อดีทางชีวภาพ ได้แก่ เพิ่มประสิทธิภาพการเกาะติดของเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast adhesion) การแพร่ขยาย (proliferation) การรวมตัวขององค์ประกอบกระดูก (osseointegration) และการสลายแคลเซียมของวัสดุที่ใช้ฝังลงไป (degradation calcium) ส่วนข้อดีในการนำไปใช้ทางด้านวัสดุศาสตร์ ได้แก่ ลดอุณหภูมิที่ใช้ในการเผาซินเตอร์ลง เนื่องจากว่าการใช้อุณหภูมิในการเผาซินเตอร์สูงจะทำให้เกิดการกำจัดสารบางส่วนออกไป นอกจากขนาดของผลึกมีผลต่อสมบัติที่ได้กล่าวมาแล้ว ปัจจัยอีกประการที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของสมบัติทางกลและชีวภาพได้ก็คือการควบคุมลักษณะของผง เช่น ขนาด (size) รูปร่าง(shape) การเกาะกลุ่ม (agglomeration) ของอนุภาคและการกระจายตัว (distribution)

**ตารางที่ 2.1** สมบัติของเซรามิกชีวภาพในการประยุกต์ใช้เป็นวัสดุสำหรับการฝัง

- 
- |    |                                                                             |
|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1. | ไม่ก่อให้เกิดพิษ (nontoxic)                                                 |
| 2. | ไม่เป็นสารก่อให้เกิดมะเร็ง (noncarcinogenic)                                |
| 3. | ไม่ก่อให้เกิดอาการภูมิแพ้ (nonallergic)                                     |
| 4. | ไม่ก่อให้เกิดการอักเสบ (noninflammatory)                                    |
| 5. | มีอายุการใช้งานทางชีวภาพในร่างกายได้นานตามสภาพอายุการใช้งาน (biofunctional) |
- 

โดยปกติแล้วเซรามิกเป็นวัสดุที่แข็ง ในการวัดค่าความแข็ง (hardness) จะใช้ความแข็งของตัวเซรามิกเองเป็นมาตรฐานในการวัด เพชร (diamond) เป็นวัสดุที่แข็งที่สุด มีความแข็งในระดับ 10 โมห์สเกล (Mohs scale) ส่วนซ็อกหรือผงแป้ง ( $\text{Mg}_3\text{Si}_3\text{O}_{10}\text{COH}$ ) มีความแข็งต่ำสุดที่ระดับ 1

โมห์สเกล ขณะที่เซรามิกอื่นๆ เช่น อลูมินา ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) มีความแข็งระดับ 9 โมห์สเกล, ควอตซ์ ( $\text{SiO}_2$ ) มีความแข็งระดับ 8 โมห์สเกล และอะพาไทต์ ( $\text{Ca}_5\text{P}_3\text{O}_{12}$ ) มีความแข็งระดับ 5 โมห์สเกล ลักษณะสำคัญอื่นๆของเซรามิกได้แก่ (1) มีจุดหลอมเหลวที่สูง (high melting point temperature) (2) มีสภาพนำไฟฟ้าและความร้อนที่ต่ำ (low electrical and heat conductivity) ลักษณะที่ได้กล่าวมานี้ล้วนเป็นสาเหตุมาจากพันธะภายในเซรามิกทั้งสิ้น

ในกรณีของเซรามิกชีวภาพนั้นต้องมีสมบัติที่มากกว่าที่ได้กล่าวไปดังตารางที่ 2.1 ทั้งนี้การนำเซรามิกต่างๆไปประยุกต์ใช้งานทางด้านชีวภาพจะพิจารณาถึงความเหมาะสมต่อสภาพการใช้งานจริงเป็นหลัก ซึ่งชนิดหน้าที่ของเซรามิกชีวภาพนี้ ได้แก่ (1) เซรามิกที่มีความเฉื่อยทางชีวภาพหรือไม่เกิดการดูดซับ (bioinert or non-resorbable) เช่น อลูมินา ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), เซอร์โคเนีย ( $\text{ZrO}_2$ ), ซิลิกอนไนไตรด์ ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ) และคาร์บอน (2) เซรามิกที่มีสภาพกึ่งเฉื่อยหรือมีการทำพันธะที่แข็งแรงกับเนื้อเยื่อ (bioactive or surface reactive) เช่น แก้วเซรามิก (glass ceramic) และไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HAp) (3) เซรามิกที่มีการดูดซับหรือไร้ความเฉื่อย (resorbable or non-bioinert) เช่น แคลเซียมฟอสเฟต ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) และแคลเซียมอลูมินेट ( $\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ )

## 2.2 แคลเซียมฟอสเฟต (Calcium phosphate)

แคลเซียมฟอสเฟต (calcium phosphate) เป็นแร่ธาตุที่มีน้ำหนักเบา มีความเสถียรทางเคมี และมีองค์ประกอบคล้ายกับเฟสที่เป็นแร่ธาตุในกระดูกจึงมักใช้ทำเป็นวัสดุสังเคราะห์ในรูปของกระดูกเทียม (artificial bone) เพื่อใช้เป็นวัสดุสำหรับการฝังชนิดต่างๆ หรือสามารถใช้เป็นวัสดุพ่นสำหรับเคลือบ (porous coating) ลงไปบนวัสดุสำหรับการฝังชนิดอื่นๆ

ด้วยความที่องค์ประกอบไอออนพื้นฐานของแคลเซียมฟอสเฟตสามารถพบได้ตามทั่วร่างกายของมนุษย์ ส่งผลให้มีความเข้ากันได้กับร่างกายนั้นมีสูงมาก (high compatible) นอกจากนี้เซรามิกชีวภาพในกลุ่มแคลเซียมฟอสเฟตยังมีความคงทนต่อความเสียหายอันเกิดจากเชื้อจุลินทรีย์ (microbial attack) การเปลี่ยนแปลงค่า pH (pH change) และสภาวะการเป็นตัวทำละลาย (solvent condition) อีกทั้งยังสามารถอยู่ในรูปผลึกของเกลือได้หลากหลายชนิด เช่น HAp และ  $\beta$ -TCP หรือ  $\beta$ -whitlockite ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างแคลเซียมและฟอสฟอรัส (Ca:P ratio) ปริมาณของ



น้ำ (presence of water) สารเจือปน (impurities) และอุณหภูมิ (temperature) ในสภาวะที่มีน้ำเข้าร่วม (wet environment) ที่อุณหภูมิต่ำ ( $< 900^{\circ}\text{C}$ ) แคลเซียมฟอสเฟตจะอยู่ในรูปของไฮดรอกซิล (hydroxyl-, OH) เกิดเป็น HAp ขึ้น ในขณะที่สภาวะที่ไม่มีน้ำเข้าร่วม (dry atmosphere) และที่อุณหภูมิสูง แคลเซียมฟอสเฟตจะอยู่ในรูปของ  $\beta$ -whitlockite แคลเซียมฟอสเฟตทั้งสองรูปนี้มีสมบัติที่สามารถความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อ (tissue compatible) ได้อย่างดีเยี่ยมและมักถูกนำมาใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูกในรูปของเม็ดหรือบล็อกของแข็ง (granular or solid block) ส่วนแคลเซียมฟอสเฟตชนิดอื่นๆที่นิยมนำไปประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ ได้แก่  $\alpha$ -TCP ไบเฟสิกแคลเซียมฟอสเฟต (biphasic calcium phosphate, BCP) โมโนแคลเซียมฟอสเฟตโมโนไฮเดรต (monocalcium phosphate monohydrate, MCPM) และอะพาไทต์ที่ยังไม่ผ่านกระบวนการเผาซินเตอร์ (unsinter apatite, AP) ตารางที่ 2.2 แสดงสมบัติทางกายภาพของแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบต่างๆที่นิยมใช้ในอุตสาหกรรมทางการแพทย์ ซึ่งในการประยุกต์ใช้นั้นจะพิจารณาจากสมบัติการสลายหรือการดูดซับ (biodegradable or resorbable) และการสร้างพันธะกับเนื้อเยื่อ (bioactive or surface reactive) ของตัววัสดุเป็นหลัก ความนิยม HAp เนื่องจากว่ามีความเสถียรอย่างดียิ่งเยี่ยมที่ pH สูงกว่า 4.3 ซึ่งในเลือดมีค่า pH 7.3 ตารางที่ 2.3 แสดงความสามารถในการละลายและค่า pH ที่เสถียรของแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบเฟสต่างๆ

ตารางที่ 2.2 สมบัติทางกายภาพของแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบเฟสต่างๆ

| Phases                         | Chemical formula                                                   | Ca/P ratio | Crystal structure                                                                                                             | Density (g/cm <sup>3</sup> ) |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Hydroxyapatite (HAp)           | Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub> | 10/6       | Hexagonal, P6 <sub>3</sub> m space group, cell dimension: a = b = 9.42 Å, and c = 6.88 Å                                      | 3.16                         |
| α-Tricalcium phosphate (α-TCP) | Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>                    | 3/2        | Monoclinic, P2 <sub>1</sub> /a space group, lattice constants: a = 12.887 Å, b = 27.280 Å, c = 15.219 Å, β=126.20°            | 2.86                         |
| β-Tricalcium phosphate (β-TCP) | Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>                    | 3/2        | Pure hexagonal, rhombohedral, space group R3cH, unit cell dimensions: a = b = 10.439 Å, c = 37.375 Å, and α = β = 90°, γ=120° | 3.07                         |
| Tetracalcium phosphate (TTCP)  | Ca <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>9</sub>                      | 2/1        | Monoclinic, space group P2 <sub>1</sub> , a = 7.023, b = 11.986, c = 9.473, β = 90°                                           | 3.05                         |



ตารางที่ 2.3 ความสามารถในการละลายและค่า pH ที่เสถียรของแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบเฟสต่างๆ

| Phases                                          | Solubility at 25 °C,<br>-log( $K_{sp}$ )                                                                                                                 | pH stability range in<br>aqueous solution at 25 °C                                                    |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hydroxyapatite (HAp)                            | 116.8                                                                                                                                                    | 9.5-12.0                                                                                              |
| $\beta$ -Tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP)   | 28.9                                                                                                                                                     | Cannot be precipitated from aqueous solutions                                                         |
| $\alpha$ -Tricalcium phosphate ( $\alpha$ -TCP) | 25.5                                                                                                                                                     | Cannot be precipitated from aqueous solutions                                                         |
| Tetracalcium phosphate (TTCP)                   | 38-44                                                                                                                                                    | Cannot be precipitated from aqueous solutions                                                         |
| Dicalcium phosphate dihydrate (DCPD)            | 6.59                                                                                                                                                     | 2.0-6.0                                                                                               |
| Amorphous calcium phosphate (ACP)               | Cannot be measured precisely. However, the following values were reported: 25.7 $\pm$ 0.1 (pH 7.40), 29.9 $\pm$ 0.1 (pH 6.00), 32.7 $\pm$ 0.1 (pH 5.28). | Always metastable. The composition of a precipitate depends on the solution pH value and composition. |
| Calcium-deficient hydroxyapatite (CDHA)         | ~85.1                                                                                                                                                    | 6.5-9.5                                                                                               |

โดยปกติแล้วแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิกทั่วไป (conventional calcium phosphate) จะมีความสามารถในการเผาซินเตอร์ (sinterability) ที่ต่ำมากเนื่องจากว่ามีพื้นที่ผิวที่ต่ำ ( $\sim 2-5 \text{ m}^2/\text{g}$ ) นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในกระบวนการดูดซับ (resorption process) ของแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิกทั่วไปที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์ยังมีความแตกต่างจากที่พบในกระดูกอย่างสิ้นเชิง เพราะโดยทั่วไปแล้วแคลเซียมฟอสเฟตในกระดูกจะมีขนาดในเรือนนาโนและมีพื้นที่ผิวที่สูงมาก การเจริญของกระดูกจะอยู่ภายใต้เมทริกที่เป็นสารอินทรีย์ (คอลลาเจน) ที่มีพันธะระหว่างผลึกของ HAp อย่างหลวมๆ จึงทำให้มีการดูดซับโดย osteoclast ที่สมบูรณ์และสม่ำเสมอ ดังนั้นแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิกที่มีขนาดอนุภาคไมครอนจึงมีพื้นที่ผิวที่ต่ำและพันธะระหว่างผลึก HAp ที่แข็งแรง กระบวนการดูดซับสามารถแบ่งได้เป็น 2 ขั้นตอน 1) การแตกสลายของอนุภาค และ 2) การแตกตัวของผลึก HAp

สมบัติทางกล (mechanical properties) ต่างๆของแคลเซียมฟอสเฟตสังเคราะห์นั้นจะมีค่าต่างๆเป็นไปตามตารางที่ 2.4 สาเหตุที่ทำให้สมบัติเชิงกลของผลึกเชิงซ้อนของแคลเซียมฟอสเฟตมีค่าต่างๆที่กว้างนั้นเนื่องมาจากมีโครงสร้างที่แตกต่างกันและเป็นผลมาจากกระบวนการเตรียม นอกจากนี้กระบวนการเผาในขั้นสุดท้ายนั้นยังส่งผลให้แคลเซียมฟอสเฟตนั้นสามารถออกมาอยู่ในรูปของ HAp หรือ  $\beta$ -whitlockite แต่ก็ยังมีบางกรณีเมื่อเสร็จสิ้นทางกระบวนการแล้วอาจได้แคลเซียมฟอสเฟตทั้งสองโครงสร้างอยู่ภายในชิ้นงานเดียวกัน ข้อเสียหลักของแคลเซียมฟอสเฟตคือมีความแข็งแรงเชิงกลที่ต่ำ (poor mechanical strength) ภายใต้สภาวะที่มีความเค้น ส่งผลให้แคลเซียมฟอสเฟตสังเคราะห์ (อนุภาคขนาดไมครอน) มีสมบัติการสร้างพันธะกับเนื้อเยื่อที่ต่ำกว่าผลึกแคลเซียมฟอสเฟตในกระดูกตามธรรมชาติ เช่นเดียวกับเซรามิกชนิดอื่นๆ ความแข็งแรงเชิงดึง (tensile strength) และความแข็งแรงเชิงอัด (compressive strength) ของแคลเซียมฟอสเฟตจะถูกควบคุมโดยรูพรุน (pores) ช่องว่าง (voids) และช่องแคบเล็กๆ (interstices) ซึ่งทั้งหมดนี้เกิดขึ้นหลังจากการทำให้แน่นตัวโดยกระบวนการเผาซินเตอร์ เนื่องจากว่าเซรามิกแคลเซียมฟอสเฟตแตกต่างจากเซรามิกขั้นสูงทั่วไป (advanced ceramics) ทำให้การเผาซินเตอร์นั้นกระทำได้อย่างจึงส่งผลให้สมบัติเชิงกลมีค่าต่ำ นอกจากนี้การต้านทานความล้า (fatigue resistance) ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ขาดไม่ได้สำหรับการนำไปประยุกต์ใช้เป็นตัวรับน้ำหนักในวัสดุสำหรับการฝัง (tensile-load bearing implant) ค่าที่ใช้เป็นตัววัดค่าความต้านทานความล้าคือ Weiball factor ( $n$ ) ซึ่งค่า  $n$  มีค่า 50-100

แสดงว่ามีค่าความต้านทานที่สูง แต่ถ้าค่า  $n$  มีค่า 10-20 แสดงว่ามีค่าความต้านทานความล้าที่ต่ำและอาจเกิดการเสียหายอย่างรวดเร็วเมื่อนำไปประยุกต์ใช้งาน สำหรับไฮดรอกซีอะพาไทต์ทั่วไปจะมีค่า  $n = 50$  ในสภาพแวดล้อมที่ยังไม่นำไปใช้ในร่างกาย และ  $n = 12$  ในสภาพแวดล้อมในร่างกาย

ตารางที่ 2.4 สมบัติทางกายภาพของแคลเซียมฟอสเฟต

| Properties                                | Value   |
|-------------------------------------------|---------|
| Elastic modulus (GPa)                     | 4.0-117 |
| Compressive strength (MPa)                | 294     |
| Bending strength (MPa)                    | 147     |
| Hardness (Vickers, GPa)                   | 3.43    |
| Poisson's ratio                           | 0.27    |
| Density (theoretical, g/cm <sup>3</sup> ) | 3.16    |





### 2.3 ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite)

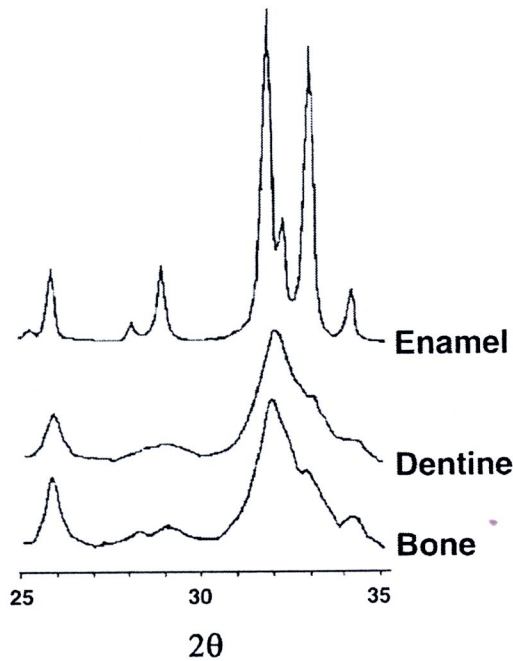
ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite , HAp) เป็นเซรามิกชนิดหนึ่งในกลุ่มอะพาไทต์ (apatite , AP) คำว่า “อะพาไทต์” มีรากศัพท์มาจากภาษากรีกคำว่า “apatê” มีความหมายว่า “ไม่จริง” เนื่องจากรูปแบบและสีของตัวมันมีอย่างหลากหลาย ในการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์ได้มีการนำมาทดสอบเพื่อใช้เป็นกระดูกเทียม (artificial bone) HAp สามารถสังเคราะห์และนำมาประยุกต์ใช้งานในรูปแบบต่างๆ ได้ไม่ว่าจะเป็นในรูปของแข็งทรงตัน (solid) วัสดุรูพรุน (porous) และเคลือบลงบนวัสดุสำหรับการฝังชนิดอื่นๆ

แหล่งกำเนิดของ AP หลักๆ ได้แก่ (1) แหล่งกำเนิดจากชีวภาพ และ (2) องค์ประกอบของหินฟอสเฟต (phosphate rock) เช่น หินฟอสเฟตหรือฟอสโฟไรต์ (phosphorite) กระดูกและฟันประกอบไปด้วย HAp เป็นแร่ธาตุหลัก องค์ประกอบทางเคมี โครงสร้างผลึก และสมบัติอื่นๆ ของสารเคลือบกระดูก/ฟัน (enamel) ฟัน (dentine) และกระดูก (bone) แสดงในตารางที่ 2.5 แหล่ง HAp ที่ได้จากการสังเคราะห์ที่เป็นที่นิยมส่วนมากมักได้จากกระดูกที่กำจัดสารอินทรีย์ (deorganized bone) และหินปะการัง (coral) เพื่อประยุกต์ใช้ทำเป็นวัสดุสำหรับการฝัง จากรูป 2.1 แสดงรูปแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (XRD) ของผลึก HAp ของสารเคลือบกระดูก/ฟัน, ฟัน และกระดูก จะเห็นได้ว่าสารเคลือบกระดูก/ฟันจะมีพีค XRD ที่ชัดเจนที่สุด ในขณะที่พีค XRD ของฟันและกระดูกมีลักษณะที่หายากกว่า เนื่องจากว่าสารเคลือบกระดูก/ฟันมีขนาดผลึกที่ใหญ่ (large crystallite) และความเป็นผลึกของธาตุที่สูง (high crystallization) สูงกว่ากระดูกและฟัน

|                                 |                   |
|---------------------------------|-------------------|
| สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ |                   |
| ห้องสมุดวิจัย                   |                   |
| วันที่.....                     | 21 ส.ค. 2555..... |
| เลขทะเบียน.....                 | 248261.....       |
| เลขเรียกหนังสือ.....            |                   |

ตารางที่ 2.5 องค์ประกอบและสมบัติเชิงกายภาพของ AP ของสารเคลือบกระดูก/ฟัน (enamel) ฟัน (dentine) และกระดูก (bone)

| Composition                                                                 | Enamel      | Dentine       | Bone          |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|---------------|
| Calcium, Ca <sup>2+</sup>                                                   | 36.5        | 35.1          | 34.10         |
| Phosphorous, as P                                                           | 17.7        | 16.9          | 15.2          |
| (Ca/P) molar                                                                | 1.63        | 1.61          | 1.71          |
| Sodium, Na <sup>+</sup>                                                     | 0.5         | 0.6           | 0.9           |
| Magnesium, Mg <sup>2+</sup>                                                 | 0.44        | 1.23          | 0.72          |
| Potassium, K <sup>+</sup>                                                   | 0.010       | 0.05          | 0.03          |
| Carbonate, as CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>                                 | 3.5         | 5.6           | 7.4           |
| Fluoride, F <sup>-</sup>                                                    | 0.01        | 0.06          | 0.03          |
| Chloride, Cl <sup>-</sup>                                                   | 0.30        | 0.01          | 0.13          |
| Pyrophosphate, P <sub>3</sub> O <sub>7</sub> <sup>4-</sup>                  | 0.022       | 0.10          | 0.07          |
| Total inorganic (mineral)                                                   |             |               |               |
| Total organic                                                               |             |               |               |
| Absorbed H <sub>2</sub> O                                                   | 97.0        | 70.0          | 65.0          |
| Trace elements: Sr <sup>2+</sup> ,                                          | 1.5         | 20.0          | 25.0          |
| Pb <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , | 1.5         | 10.0          | 10.0          |
| etc.                                                                        |             |               |               |
| Crystallographic properties                                                 |             |               |               |
| Lattice parameters                                                          |             |               |               |
| (+0.0003 nm)                                                                |             |               |               |
| <i>a</i> -axis                                                              | 0.9441      | 0.9421        | 0.941         |
| <i>c</i> -axis                                                              | 0.610100    | 0.610107      | 0.6109        |
| “Crystallinity index”                                                       | 70-75       | 33-37         | 33-37         |
| Crystallite size (nm)                                                       | 0.13 x 0.03 | 0.020 x 0.004 | 0.025 x 0.003 |
| Ignition products                                                           |             |               |               |
| (1000°C)                                                                    | β-TCMP*+HA  | β-TCMP*+HA    | HA + CaO      |



รูป 2.1 รูปแบบ XRD ของสารเคลือบกระดูก/ฟัน, ฟัน และกระดูก

ตารางที่ 2.6 แสดงวิธีการเตรียม HAp ตัวอย่างวิธีการเตรียมเช่น กระบวนการตกตะกอน (precipitation) และไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ภายใต้สภาวะปราศจากกรดจากนั้นนำไปทำการเผาซินเตอร์ที่อุณหภูมิระหว่าง 950 - 1300 °C กระบวนการตกตะกอนสามารถอธิบายได้ตามสมการเคมีดังนี้



หรือทำการหยดกรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) ลงไปเพื่อให้สารละลายแคลเซียมไฮดรอกไซด์ ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ) เกิดการอิมพัล



HAp เซรามิกอาจเตรียมได้โดยการเผาซินเตอร์สารที่ได้จากกระบวนการไฮโดรไลซิสของไดแคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรต ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  , DCPD) ไดแคลเซียมฟอสเฟตแอนไฮไดรต์ ( $\text{CaHPO}_4$  , DCPA) หรือออกตะแคลเซียมฟอสเฟต ( $\text{Ca}_{10}\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  , OCP) ในสารละลายทั่วไปหรือแคลเซียมคาร์บอเนต ( $\text{CaCO}_3$ ) ในสารละลายด้วยฟอสเฟต





สิ่งที่สำคัญที่หลีกเลี่ยงไม่ได้คือการควบคุมค่า pH ของการทำปฏิกิริยาและความเข้มข้นของตัวทำปฏิกิริยาแต่ละตัวซึ่งส่งผลอย่างมากต่อความหนาแน่นและรูพรุนของ HAp และ TCP โดยปกติแล้วเซรามิกที่มีขนาดรูพรุนในเรือนของไมครอน ( $> 500 \mu\text{m}$ ) สามารถเตรียมได้โดยการเติมสารละลายที่ทำให้เกิดฟอง (foaming agent) เช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) หรือลูกเหม็น (naphthalene) ก่อนที่จะทำการอัดขึ้นรูปชิ้นงาน จากนั้นนำไปทำการเผาที่อุณหภูมิต่ำเพื่อกำจัดสารละลายที่ทำให้เกิดฟองนี้ออกไป ขั้นตอนสุดท้ายนำไปเผาซินเตอร์ที่อุณหภูมิระหว่าง  $950-1100^\circ\text{C}$  สำหรับชิ้นงานเซรามิกที่มีความหนาแน่นสูงหรือขนาดของรูพรุนในเรือนของไมครอนสามารถเตรียมได้โดยการเผาซินเตอร์ที่อุณหภูมิสูงในช่วง  $1100-1300^\circ\text{C}$  และให้ความดันประมาณ  $140-200 \text{ MPa}$  โดยกระบวนการอัดแบบให้แรงดันทุกทิศทางและความร้อน (hot isotropic, HIP) หรือการอัดแบบแกนเดียว (uniaxial pressing) และการอัดแบบให้ความร้อน (hot pressing)

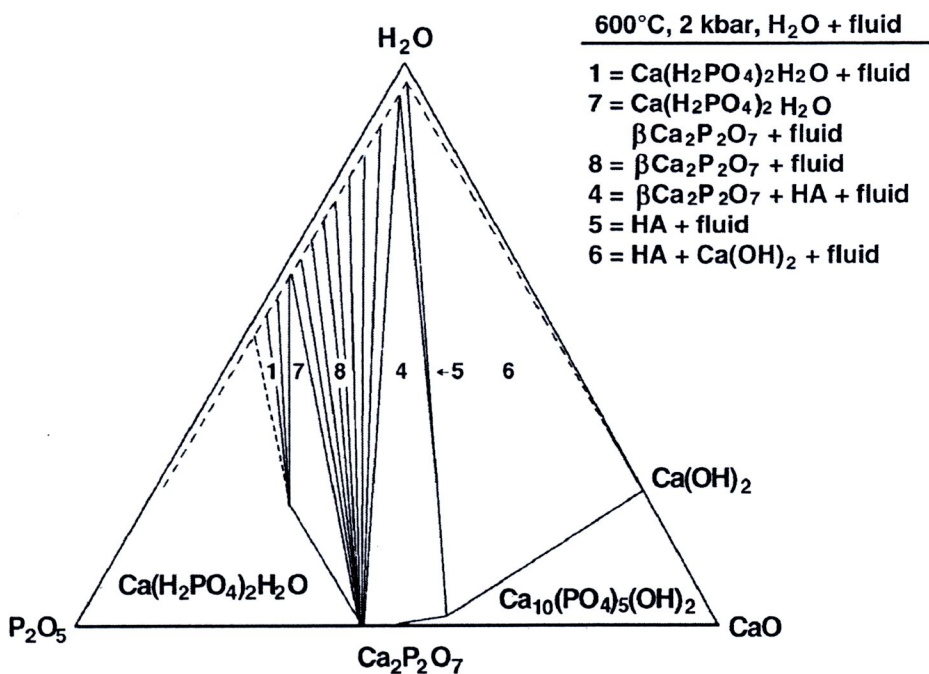
ตารางที่ 2.6 เทคนิคการเตรียม HAp ด้วยกระบวนการต่างๆ

| Techniques           | Starting materials                                                                                           | Synthetic conditions                          | Comments                                                                   | Grain Size (nm) |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Solid-state reaction | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaCO}_3$<br>$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{CaCO}_3$            | 900~1,300°C, usually with water vapor flowing | Ca/P = 1.67, large grain size, irregular forms, inhomogeneous              | 500             |
| Wet chemical method  | $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$<br>$\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{H}_3\text{PO}_4$ | R.T. ~ 100°C<br>pH: 7~12                      | Ca/P < 1.67, fine irregular crystals with low crystallinity, inhomogeneous | 20-200          |
| Hydrothermal method  | Wet chemically prepared HA, other calcium phosphates, seeding                                                | 100~200°C (1~2 MPa)<br>300~600°C (1~2 kbar)   | Ca/P = 1.67, homogeneous, fine single crystals or large crystals           | 10-80           |
| Gel growth method    | Gel + $\text{Ca}_2^{+} + \text{PO}_4^{3-}$                                                                   | R.T. ~ 60°C<br>pH: 7~10                       | Large monetite, brushite, OCP, but small HAp                               |                 |
| Melt growth method   | $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{PO}_4^{3-}$<br>$\text{CaF}_2$ , $\text{CaCl}_2$                        | 1650°C                                        | Large crystals with lattice strain                                         |                 |
| Flux growth method   | $\text{CaF}_2$ , $\text{CaCl}_2$ as flux<br>$\text{Ca}(\text{OH})_2$ as flux                                 | 1325°C (FAp, ClAp)<br>HAp                     | Large crystals with little lattice strain                                  |                 |



นอกจากนี้ยังมีวิธีการอื่นๆอีกเช่น โซลเจล (sol-gel) การเคลือบไอเคมี (chemical vapor deposition, CVD) การพ่นเคลือบด้วยพลาสมา (plasma spray) และกระบวนการไฟฟ้าเคมี (electrochemical)

กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (hydrothermal processing) เป็นวิธีหนึ่งที่ต้องเตรียมสารละลายคาร์บอเนตและฟอสเฟต ณ ที่อุณหภูมิมากกว่า  $100^{\circ}\text{C}$  และความดันมากกว่า  $1\text{ atm}$  ทำในระบบปิด รูป 2.2 แสดงเฟสไดอะแกรมของระบบ  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  ภายใต้อุณหภูมิ  $600^{\circ}\text{C}$  ที่ความดัน  $2\text{ kbar}$  ( $1\text{ bar} = 0.9107\text{ atm}$ )

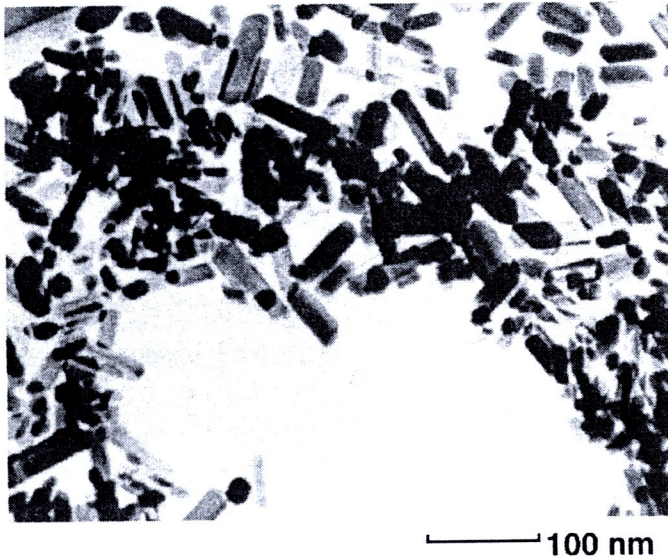


รูป 2.2 แสดงเฟสไดอะแกรมของระบบ  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$  ภายใต้อุณหภูมิ  $600^{\circ}\text{C}$  และความดัน  $2\text{ kbar}$

ได้มีความพยายามสังเคราะห์ HAp ที่ให้ความแข็งแรงเชิงกลที่สูงขึ้นสำหรับการใช้งานเป็นวัสดุสำหรับการฝัง หนึ่งในงานวิจัยนั้นก็คือการใช้ตัวกรองเป็นชั้นๆ (filter cake-like) สำหรับกระบวนการตกตะกอนไปพร้อมๆกับการอัดแบบให้ความร้อนหลังจากเผาแคลไซน์พบว่าได้ HAp ที่มีลักษณะโปร่งแสงและได้สมบัติเชิงกลที่ดีขึ้น การเผาแคลไซน์จะทำให้ผง HAp เกิดการเกาะตัวกันมากขึ้นและเกิดความไม่เป็นเนื้อเดียวกันขององค์ประกอบในบางบริเวณ ส่วนในกรณีการเผา

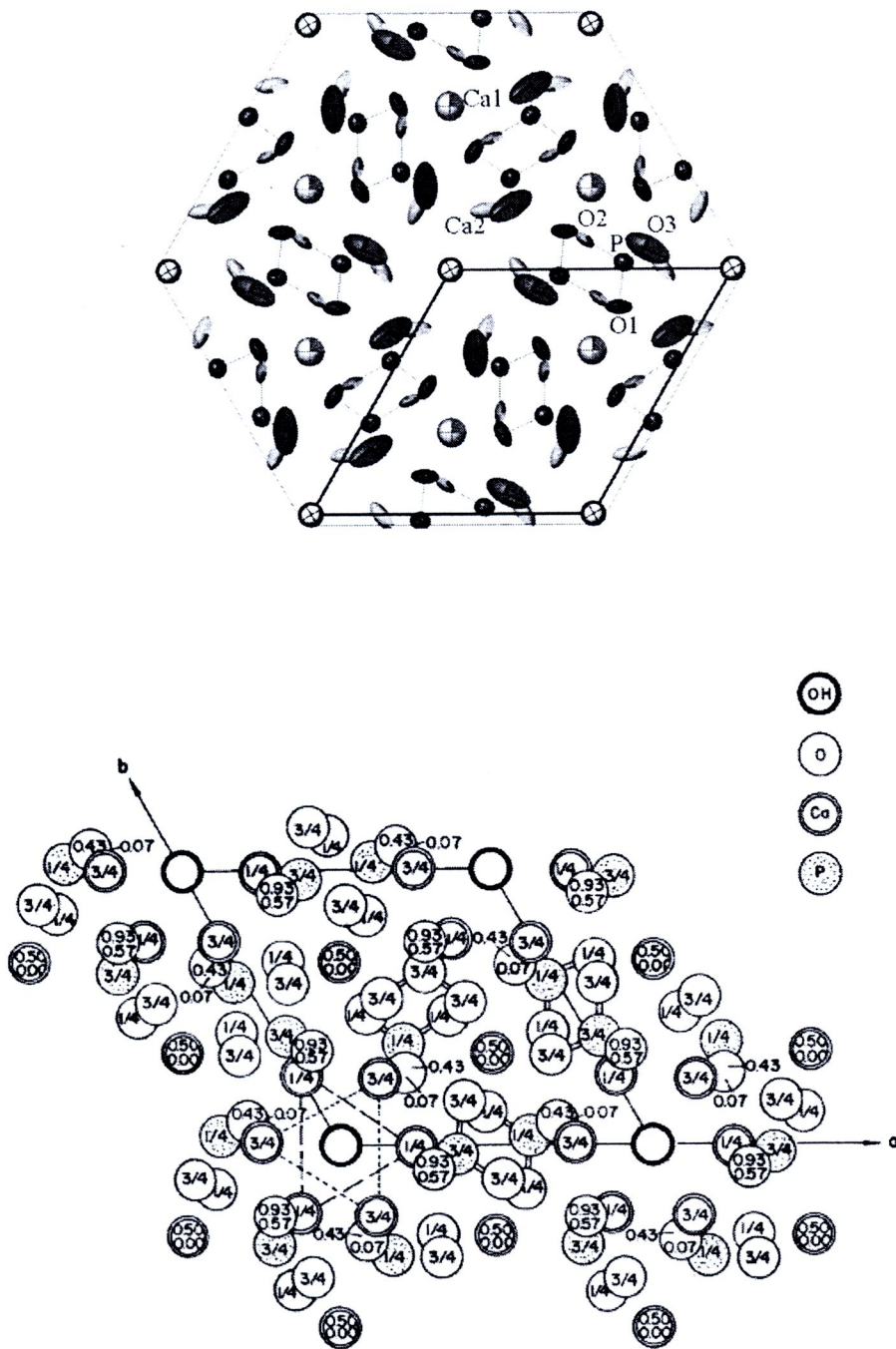


แคลไซน์ที่อุณหภูมิที่สูงขึ้นประมาณ 1100-1200 °C เพื่อต้องการให้ชิ้นงานมีความหนาแน่นที่สูงมากขึ้นเนื่องจากเกรนมีขนาดโตมากขึ้น

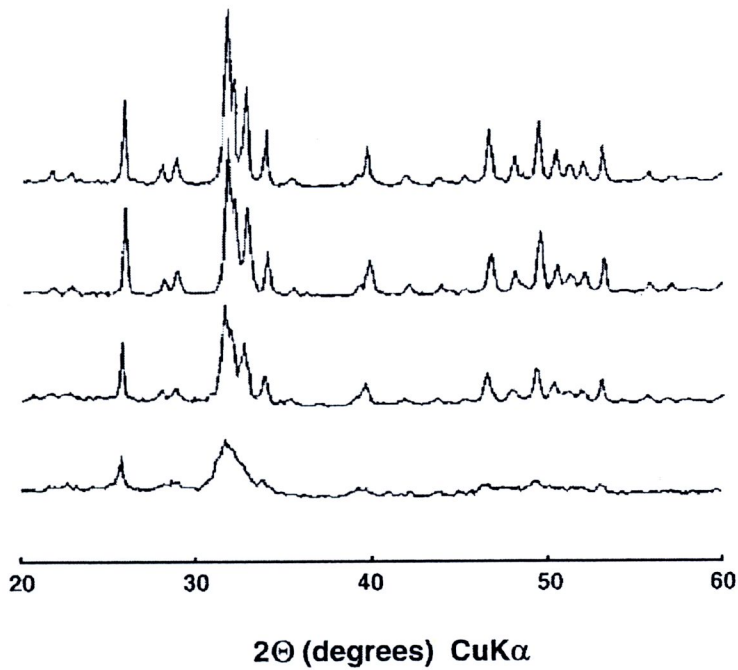


รูป 2.3 รูปถ่าย TEM ของ HAp สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล  
ที่อุณหภูมิ 200 °C ณ ความดัน 2 MPa

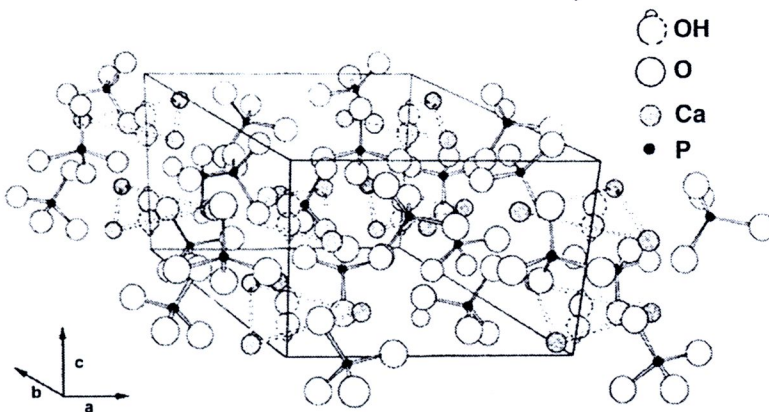
ในส่วนของแร่ธาตุในกระดูกและฟันที่อยู่ในรูปของผลึกแคลเซียมฟอสเฟตนั้นจะมีความคล้ายกับ HAp อย่างมาก แร่ธาตุในตระกูลอะพาไทต์  $[A_{10}(BO_4)_6X_2]$  มักมีโครงสร้างผลึกอยู่ในรูปของเฮกซะโกนอลรอมบิกปริซึม (hexagonal rhombic prisms) และมีขนาดหน่วยเซลล์  $a = 9.432 \text{ \AA}$  และ  $c = 6.881 \text{ \AA}$  จากรูป 2.4 แสดงให้เห็นถึงโครงสร้างระดับอะตอมของ HAp โดยโปรเจกเตอร์ลงไปยังระนาบของแกน  $c$  โดยไอออนของไฮดรอกซิลที่อยู่ที่มุมแต่ละมุมของระนาบจะมีระยะห่างเท่ากัน ( $3.44 \text{ \AA}$ ) ไปตามเส้นทางที่ตัดฉากกับระนาบและขนานกับแนวแกน  $c$  ไอออนแคลเซียม 6 จากทั้งหมด 10 ตัวจะการทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกซิลเกิดเป็นพันธะที่แข็งแรงเกิดขึ้น



รูป 2.4 โครงสร้างระดับอะตอมของ HAp โดยโปรเจกเตอร์ลงไปยังระนาบของแกน c



รูป 2.5 รูปแบบ XRD ของผง HAp เตรียมโดยวิธีการทางเคมีและไฮโดรเทอร์มอล (a) เตรียมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 ชั่วโมง (b) เตรียมที่อุณหภูมิ 100 °C ณ ความดัน 0.1 MPa (c) เตรียมที่อุณหภูมิ 150 °C ณ ความดัน 0.5 MPa (d) เตรียมที่อุณหภูมิ 200 °C ณ ความดัน 2 MPa



รูป 2.6 โครงสร้างผลึกของ HAp แบบ 3 มิติ

สมบัติทางเคมีหรือชีวเคมีและสมบัติทางกลของ HAp จะมีลักษณะที่เหมือนกับสมบัติของกระดูกและฟัน รวมทั้งโครงสร้างโมเลกุลด้วย แต่ในกรณีขององค์ประกอบแร่ธาตุ โปรตีน และการทำพันธะร่วมกันทั้งหมดยังไม่เป็นที่เข้าใจมากนัก



ได้มีงานวิจัยมากมายกล่าวถึงสมบัติเชิงกลของ HAp เช่น Jarcho ได้รายงานเกี่ยวกับค่าความแข็งแรงต่อการกดอัดและความแข็งแรงต่อการดึงของ HAp แบบผลึกเชิงซ้อนมีค่า 917 และ 196 MPa ตามลำดับ ส่วน Kato ได้รายงานว่าการกดอัดมีค่า 3000 kg/cm<sup>2</sup> (294 MPa) ค่าความแข็งแรงต่อการดึง 1500 kg/cm<sup>2</sup> (147 fMPa) และความแข็งแบบวิสเคอส์ 350 kg/mm<sup>2</sup> (3.43 GPa)

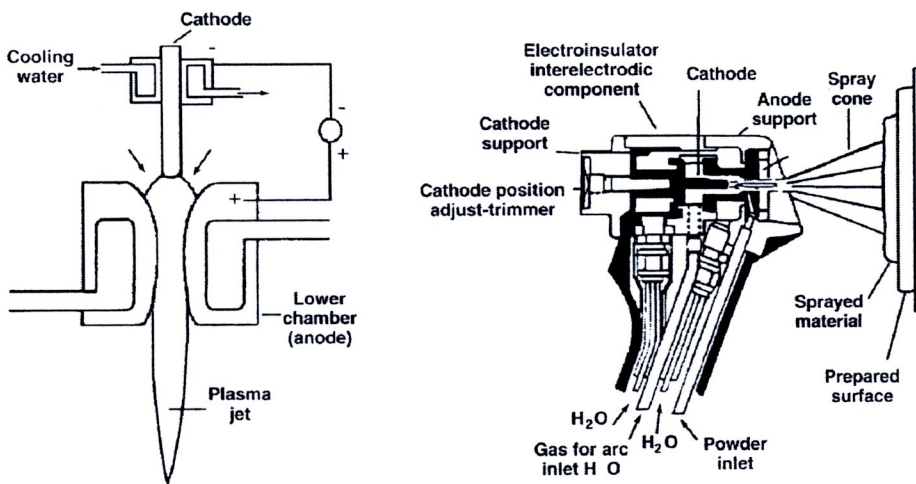
ตารางที่ 2.7 ค่ามอดูลัสความยืดหยุ่นของ HAp

| Test method                       | Materials                  | Elastic modulus (GPa) |
|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| Ultrasonic interference technique | Hydroxyapatite (mineral)   | 144                   |
|                                   | Hydroxyapatite (synthetic) | 117                   |
|                                   | Dentine                    | 21                    |
|                                   | Enamel                     | 74                    |
| Destructive technique             | Human cortical bone        | 24.6-35               |
| Resonance frequency technique     | Hydroxyapatite (synthetic) | 39.4-63               |
|                                   | Canine cortical bone       | 12-14.6               |

HAp สามารถพิจารณาได้ว่ามีสมบัติทางการสร้างพันธะ (bioactive) เช่นกัน เมื่อพิจารณาการเกิดไอออนในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (in vivo) และอัตราการสลายตัวซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายๆ ประการ เช่น ระดับความเป็นผลึก (degree of crystallinity) ขนาดผลึก (crystalline size) เงื่อนไขในกระบวนการผลิต (processing condition) อาทิ อุณหภูมิ ความดัน ความดันน้ำ และรูพรุน HAp สามารถละลายได้ในสารละลายที่เป็นกรด (acidic solution) ในขณะที่ไม่สามารถละลายได้ในสารประเภทด่าง (alkaline) และละลายได้เล็กน้อยในน้ำกลั่นบริสุทธิ์ ความสามารถในการละลายได้ในน้ำกลั่นบริสุทธิ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อเติมสารที่สามารถแตกตัวเป็นไอออนได้ (electrolyte) นอกจากนี้ความสามารถในการละลายของ HAp ยังเปลี่ยนแปลงไปตามกรดอะมิโน (amino acid) โปรตีน เอนไซม์ และสารประกอบอินทรีย์ต่างๆ (organic compound) สมบัติในการละลายได้เหล่านี้ล้วนแต่มีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatibility) ของ HAp กับเนื้อเยื่อและปฏิกิริยาทางเคมีกับสารประกอบอื่นๆทั้งสิ้น อย่างไรก็ตามอัตราความสามารถในการ

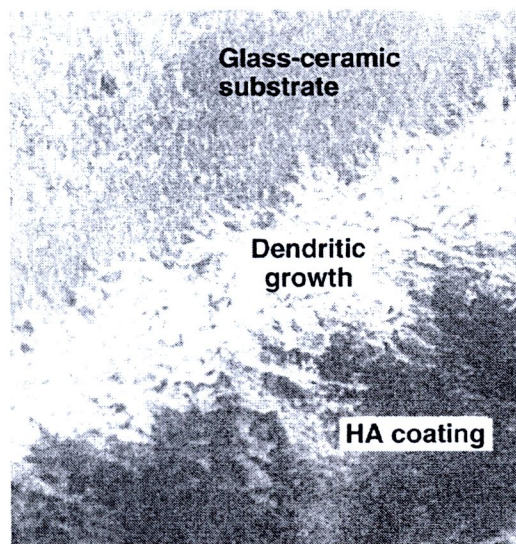
ละลายยังขึ้นอยู่กับ รูปร่าง ความพรุน ความเป็นผลึก ขนาดของผลึก และขนาดของผลึกของ HAp ด้วย นอกจากนี้ยังพบอีกว่าความสามารถในการละลายของ HAp ที่ผ่านการเผาซินเตอร์ต่ำๆ อัตราความสามารถในการละลายของ HAp ในเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous tissue) มีค่า 0.1 มิลลิกรัมต่อปี เท่านั้น ซึ่ง HAp สามารถทำปฏิกิริยากับโปรตีน ไขมัน สารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ ได้

ในปี 1920 ได้มีการนำ HAp มาประยุกต์ใช้เพื่อเร่งการรักษากระดูก (accelerate bone healing) ในรูปของผงสเลอรี่ (slurry powder) ต่อมานักวิจัยค้นพบว่าแคลเซียมฟอสเฟตชนิดอื่นๆ ไม่สามารถเร่งการรักษากระดูกได้ในปี 1961 Driskell แห่งสถาบัน Battelle Memorial Institute ได้ทำการพัฒนาแคลเซียมฟอสเฟตเพื่อให้สามารถขึ้นรูปเป็นวัสดุสำหรับการฝังและเติมลงไปในส่วนที่เสียหายได้ (void-filling materials) เทคนิคการเคลือบ HAp ลงบนวัสดุอื่นๆ ได้ทำครั้งแรกบนอลูมินาเซรามิกเพื่อใช้สำหรับทางทันตกรรมและบนโลหะไร้สนิม เช่น Co-Cr alloys, Ti alloy และ Ta สำหรับใช้เป็นแผ่นยึดกระดูกที่แตกหัก (bone fracture plate) หลังจากนั้นได้มีการนำไปใช้ทางศัลยกรรมกระดูกโดยการจุ่ม (dipping) วัสดุที่ต้องการทำการฝังลงในสารละลาย HAp สเลอรี่ จากนั้นนำไปผ่านกระบวนการเผาที่อุณหภูมิสูง เช่น การพ่นเคลือบด้วยพลาสมา (plasma spraying)



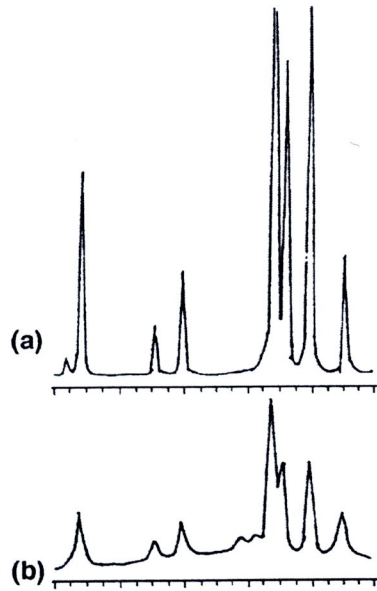
รูป 2.7 แสดงรูปแบบจำลองการพ่นเคลือบด้วยพลาสมา (plasma spraying) ปัญหาหลักในการประยุกต์ใช้ HAp คือ มีสมบัติเชิงกลที่ต่ำ ดังนั้นจึงมักประยุกต์ใช้ HAp ในรูปของวัสดุสำหรับการ

เคลือบเสียส่วนใหญ่ ซึ่งเทคนิคที่นิยมเป็นอย่างมากสำหรับการเคลือบ HAp คือ การพ่นเคลือบด้วยพลาสมา ดังรูป 2.7 ซึ่งการทำพันธะระหว่าง HAp บนชิ้นงานวัสดุอื่นนั้นเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่ง นอกจากนั้นความเป็นผลึกของ HAp หลังจากทำการเคลือบลงไปแล้วสามารถหาอัตราการสลายตัวของ HAp ได้ ความเป็นผลึกที่สูงจะมีการสลายบนตัวของ HAp ที่ต่ำ ซึ่งหลังจากทำการเคลือบแล้ว HAp อาจมีการลดความเป็นผลึกลงเนื่องจากอุณหภูมิสูงของการพ่นเคลือบด้วยพลาสมา สุดท้ายแล้ว HAp จะอยู่ในรูปของแคลเซียมฟอสเฟตแบบอสัณฐาน (amorphous calcium phosphate) รูป 2.8



รูป 2.8 ภาพถ่าย SEM แสดงสัณฐานวิทยาของการเกิดผลึก HAp บนแก้วชีวภาพ (bioglass)

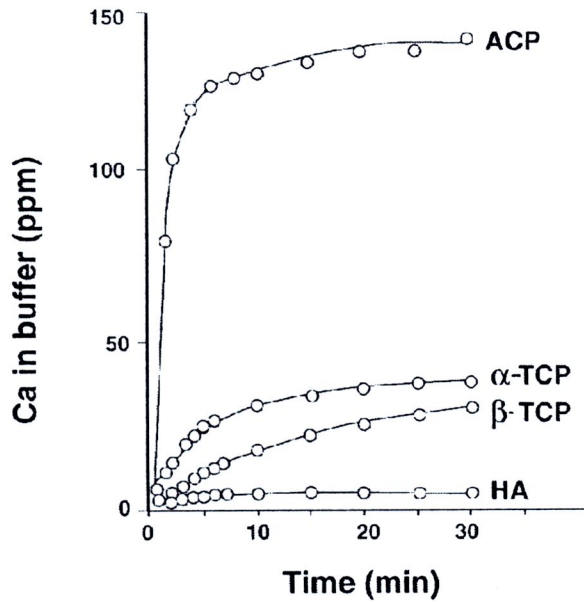




รูป 2.9 รูปแบบ XRD ของ (a) HAp (b) HAp หลังจากทำการเคลือบลงไปบนชิ้นงานโลหะ

การสลายตัวของ Ca : P นั้นขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของตัวสารละลายที่ผ่านและไม่ผ่านการบำบัด นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับสภาพการแขวนลอย (suspension) ในสารละลาย องค์ประกอบและความเป็นผลึกของ Ca : P ปัจจัยภายนอกอื่นๆที่สำคัญ ได้แก่ ขนาดของรูพรุน (ไมครอนและนาโนเมตร) รูปแบบของตำหนิ (defect structure) ปริมาณและชนิดของเฟสที่เกิดขึ้นแต่มีผลทั้งสิ้น องค์ประกอบและลักษณะโครงสร้างทางผลึก (crystallographic structure) ที่แตกต่างกันของสารประกอบ Ca : P เป็นผลสะท้อนให้เห็นเนื่องจากความเสถียรและความสามารถในการละลายที่แตกต่างกัน ความสามารถในการละลายได้ของสารประกอบ Ca : P ดังรูป 2.10 และตามความสัมพันธ์  $ACP > \alpha\text{-TCP} > \beta\text{-TCP} > AP > HAp$





รูป 2.10 การสลายตัวของ ACP,  $\alpha$ -TCP,  $\beta$ -TCP และ HAp

แคลเซียมฟอสเฟตรูปแบบอสัณฐาน (amorphous calcium phosphate, ACP) และอพาไทต์ (AP) การมีหมู่แคลเซียมฟอสเฟตตัวอื่นๆปะปนลงใน HAp หรือ TCP ย่อมส่งผลต่อขอบเขตการสลายตัวของวัสดุทั้งสองชนิดคนเป็นอย่างมาก ยกตัวอย่างในกรณีของการพ่นเคลือบด้วยพลาสมา สุดท้ายแล้ววัสดุที่ได้จะประกอบไปด้วย HAp, ACP,  $\alpha$ -TCP และ  $\beta$ -TCP ในปริมาณเล็กน้อย ในบางครั้งอาจพบ CaO ปะปนด้วย สรุปได้ว่าอิทธิพลของปริมาณและชนิดเฟสที่ไม่ใช่ HAp ย่อมส่งผลต่อขอบเขตของการสลายตัวของ HAp การเคลือบด้วยอัตราส่วนระหว่าง ACP/ HAp ที่สูงจะมีการสลายตัวเร็วกว่า ACP และ HAp

## 2.4 ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (Tricalcium phosphate)

ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (tricalcium phosphate, TCP) เป็นรูปแบบเฟสหนึ่งของแคลเซียมฟอสเฟตมีความเสถียรในช่วงอุณหภูมิ 1000-1500 °C ซึ่งในรูปแบบเฟส TCP จะเพิ่มความสามารถในการดูดซับ เพื่อให้เกิดการเจริญของกระดูกใหม่แทนที่ TCP เดิมที่ทำการฝังลงไป การเกิดรูปแบบเฟส TCP สามารถเกิดได้สองรูปแบบ ได้แก่ เบตาไตรแคลเซียมฟอสเฟต ( $\beta$ -tricalcium phosphate,  $\beta$ -TCP) และแอลฟาไตรแคลเซียมฟอสเฟต ( $\alpha$ -tricalcium phosphate,  $\alpha$ -TCP) ซึ่งการเปลี่ยนเฟสจาก  $\beta$ -TCP ไปสู่  $\alpha$ -TCP จะเกิดขึ้น ณ อุณหภูมิ 1200 °C ซึ่งเฟสของแคลเซียมฟอสเฟตที่เสถียรนั้นจะอยู่ในช่วงอุณหภูมิ 700-1200 °C อย่างไรก็ตามเฟส  $\alpha$ -TCP ได้รับความสนใจน้อยมากในการศึกษาทางชีวการแพทย์ เนื่องจาก  $\alpha$ -TCP มีข้อเสียคือนั้นมีอัตราการดูดซึมที่รวดเร็วมาก ทำให้เกิดข้อจำกัดในการนำไปประยุกต์ใช้งานด้านต่างๆ ในกรณีของเฟส  $\beta$ -TCP หรือเป็นที่รู้จักกันในชื่อของเบตาไวท์ลอคไคท์ ( $\beta$ -whitlockite) เป็นแคลเซียมฟอสเฟตเซรามิกที่มีการสลายตัวและมีการดูดซับทางชีวภาพที่ช้ากว่าซึ่งจำเป็นต่อระบบทางชีวภาพมากกว่า นอกจากนี้ยังเป็นวัสดุที่ดีเยี่ยมในการนำไปประยุกต์ใช้ทางชีวการแพทย์ เช่น การศัลยกรรมกระดูก (orthopedic surgery) ข้อดีของ  $\beta$ -TCP คือมีความเข้ากันได้กับระบบชีวภาพที่ดี (biological affinity) มีการกระทำ (activity) และการตอบสนอง (respond) ต่อสภาพแวดล้อมทางสรีรวิทยา (physiological environment) ที่ดีเยี่ยม เฟส  $\beta$ -TCP ที่ได้รับความสนใจและเป็นที่ยอมรับในการนำไปใช้เป็นวัสดุทดแทนเพื่อการเจริญของกระดูกคือวัสดุรูพรุน (porous  $\beta$ -TCP) จากปัจจัยที่ได้กล่าวมาทำให้  $\beta$ -TCP ได้เปรียบวัสดุทางชีวภาพอื่นๆ ทั้งหมดสำหรับการประยุกต์ใช้ทางการการดูดซึมและการทดแทนเพื่อการเจริญของเนื้อเยื่อกระดูก นอกจากนี้ความเข้ากันได้กับชีวภาพทำให้  $\beta$ -TCP นิยมทำให้อยู่ในรูปของวัสดุแบบโครงร่าง (scaffold) เพื่อให้เหมาะสมต่อการเกิดใหม่ (regeneration) และการเติบโต (growth) ของกระดูกอีกด้วย

ในการสังเคราะห์  $\beta$ -TCP โดยทั่วไปก็นิยมด้วยวิธีง่ายๆ เช่น solid state reaction wet chemical ซึ่งจะได้ AP ที่มีอัตราส่วนของ Ca : P ที่เท่ากับ TCP (3 : 2) เนื่องจากการขาดหายไปของแคลเซียม 1 โมเลกุลเรียก Ca-deficient apatite (CDHA) มีสูตรโครงสร้าง  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)(\text{OH})$  จากนั้นนำไปเผาแคลไซน์ที่อุณหภูมิสูงกว่า 700-800 °C เพื่อให้อยู่ในรูปของเฟส  $\beta$ -TCP ดังสมการ



สำหรับการสังเคราะห์นาโน  $\beta$ -TCP โดยสารตั้งต้นที่เป็นที่นิยมคือ  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Ca} \cdot x\text{H}_2\text{O}$  ซึ่งเป็นตัวให้ Ca และ  $\text{H}_3\text{PO}_4$  เป็นตัวให้ P โดยทำการสังเคราะห์ที่อุณหภูมิห้องในสารละลายเมทานอลผง  $\beta$ -TCP ที่ได้มีขนาด  $\sim 50$  nm นอกจากนี้ยังพบอีกว่า  $\beta$ -TCP สามารถได้จากเฟสที่มีความเสถียรกึ่งกลางระหว่างเฟสแคลเซียมฟอสเฟตในรูปแบบอสัณฐาน (ACP 1 และ ACP 2) นั่นก็คือแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต ( $\text{CaHPO}_4$ ) เมื่อใช้เวลาในการเผาแคลไซน์มากขึ้น โดยการรวมกับคาร์บอนจะช่วยยับยั้งการเปลี่ยนเฟสของ ACP 1 ไปเป็น HAp ที่โดยไปอยู่ในรูปของ CDHA ที่มีความเป็นผลึกต่ำและชอบที่จะอยู่ในรูปของ  $\beta$ -TCP เฟสมากกว่า หลังจากการเผาซินเตอร์แล้วพบว่าเกิดรูพรุนระดับไมครอนเกิดขึ้นซึ่งส่งผลอย่างมากต่อสมบัติการดูดซึมของวัสดุที่มีองค์ประกอบเป็น TCP ดังนั้นทั้งขนาดและปริมาณของรูพรุนทั้งระดับไมครอนและมาครอนต่างก็ควรได้รับการควบคุม



## 2.5 ไบเฟสคัลเซียมฟอสเฟต (Biphasic calcium phosphate)

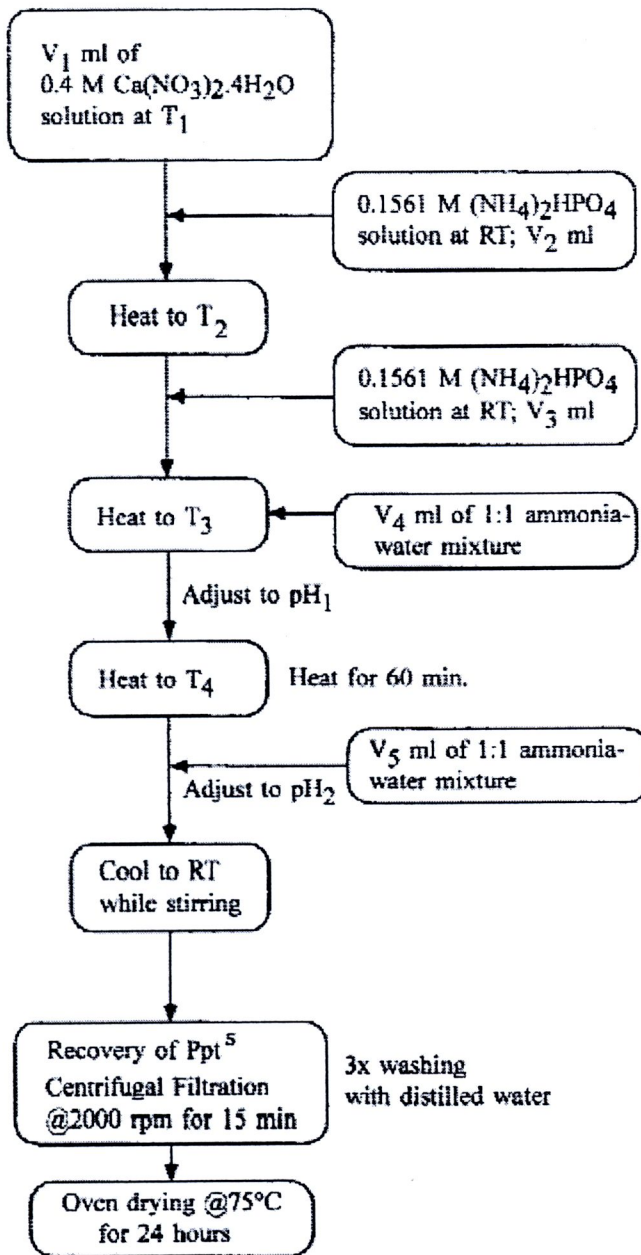
ในการประยุกต์ใช้แคลเซียมฟอสเฟตในเชิงสมบัติการสลายตัวทางชีวภาพ (biodegradable) นั้น มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องทำการปรับอัตราการสลายตัวทางชีวภาพของแคลเซียมและฟอสเฟต นั้นหมายความว่าเมื่อนำไปประยุกต์ใช้งานจริงนั้น วัสดุทางการแพทย์ อาทิ เช่น ตัวเติมกระดูกที่เกิดการสึกหรอ (filter) วัสดุสำหรับการเคลือบ (coating) ตัวบรรจุยา (drug carrier) ซีเมนต์กระดูก (bone cement) วิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering) และโครงร่างสำหรับวิศวกรรมเนื้อเยื่อ (tissue engineering scaffold) ดังนั้นจึงเกิดการประยุกต์การประดิษฐ์เซรามิกชีวภาพที่เรียกว่าไบเฟสคัลเซียมฟอสเฟต (biphasic calcium phosphate , BCP) ขึ้นมา BCP เป็นรูปแบบหนึ่งของเซรามิกในกลุ่มของแคลเซียมฟอสเฟตที่ได้จากการผสมกันระหว่างแคลเซียมฟอสเฟต 2 เฟส คือ เฟสที่มีคุณสมบัติไม่เกิดการดูดซับ (non-resorbable) เฟสที่มีความเสถียรต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาได้ยาก และเกิดการทำพันธะกับกระดูกได้โดยตรงซึ่งก็คือ HAp ในส่วนของอีกเฟสจำเป็นต้องมีคุณสมบัติที่สามารถดูดซับโดยกระดูกได้ดี ทำให้เกิดการสร้างเยื่อกระดูกใหม่ขึ้นได้ เฟสนี้ได้แก่ ( $\alpha$  หรือ  $\beta$ )-TCP ในการนำไปประยุกต์ใช้งานนั้นนอกเหนือจากจะพิจารณาจากสมบัติการสลายตัวแล้ว ยังสามารถพิจารณาฟังก์ชันร่วมอื่นๆ เช่น การทำพันธะชีวภาพ (bioactivity) และการเหนี่ยวนำการสร้างกระดูก (osteoconductivity) ล้วนแต่สามารถควบคุมได้จากอัตราส่วนของ HAp :  $\beta$ -TCP

กล่าวได้ว่าอัตราการดูดซับของ BCP ขึ้นกับอัตราส่วนระหว่าง HAp :  $\beta$ -TCP กล่าวอีกนัยหนึ่ง ถ้าปริมาณของ  $\beta$ -TCP สูงจะส่งผลให้การดูดซับได้รวดเร็วและมาก อัตราส่วนของ HAp :  $\beta$ -TCP ที่นิยมในการใช้งานมากที่สุดคือ 60wt% HAp :  $\beta$ -TCP สำหรับกรณี  $\alpha$ -TCP นั้นเป็นรูปแบบเฟสหนึ่งที่ไม่ค่อยเป็นที่นิยมนำมาใช้ทำเป็น BCP มากนัก เนื่องจากว่ามีอัตราการละลายและการดูดซึมที่สูงกว่า  $\beta$ -TCP ส่งผลให้ทำนำไปทำเป็น BCP จะมีข้อเสีย 3 ข้อด้วยกัน คือ (1) ใช้พลังงานในการสังเคราะห์ที่สูงเนื่องจากว่าเฟส TCP ทั้งสอง ล้วนที่เกิดขึ้นที่อุณหภูมิสูงเกินกว่าดับ 1000 °C (2) ผลจากข้อ 1 ทำให้ขนาดของอนุภาคมีขนาดใหญ่ (3) ไม่มีรูปแบบขององค์ประกอบเฟสที่แน่ชัด เช่น เฟสที่แตกต่างกันอาจจะอิมดัวยอยู่ในขนาดอนุภาคที่แตกต่างกันออกไป

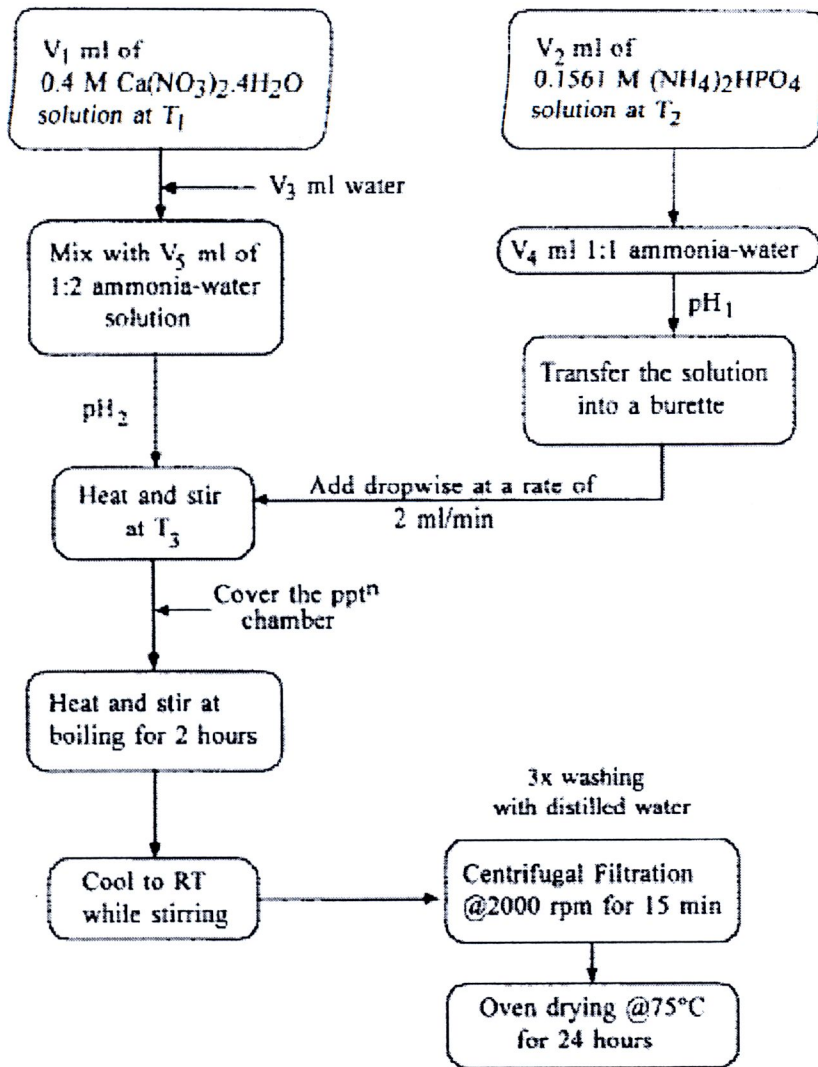
การสังเคราะห์ BCP สามารถทำได้โดยการบวนการผสมแบบเชิงกล (mechanical mixing) ระหว่าง HAp และ  $\beta$ -TCP หรือการเผาซินเตอร์ Ca deficient apatite (CDA) โดยปกติมีสูตรโครงสร้าง  $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ , เมื่อ  $0 \leq x \leq 2$  ที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วย

กระบวนการตกตะกอน เนื่องจากว่าอัตราส่วน  $\text{Ca} : \text{P}$  ของผงจากกระบวนการตกนั้นจะขึ้นอยู่กับค่า pH ของปฏิกิริยาและอุณหภูมิในการสังเคราะห์เป็นหลัก นั้นทำให้การสังเคราะห์ BCP จากการเผาซินเตอร์ CDA ได้รับความสนใจมากกว่า เนื่องจากว่าสามารถเลือกระดับความเป็นผลึก (crystallite level) มาผสมเป็น BCP ได้

ตัวอย่างงานวิจัยที่ทำการสังเคราะห์ BCP ของ N. Kivark และ A. Cuneyt โดยงานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์และศึกษาพฤติกรรมการซินเตอร์ของ BCP จากกระบวนการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการตกตะกอนโดยแบ่งการสังเคราะห์เป็น 2 รูปแบบ ดังรูป 2.11 และ 2.12



รูป 2.11 การสังเคราะห์ผง BCP ที่ 20-50wt% HAp

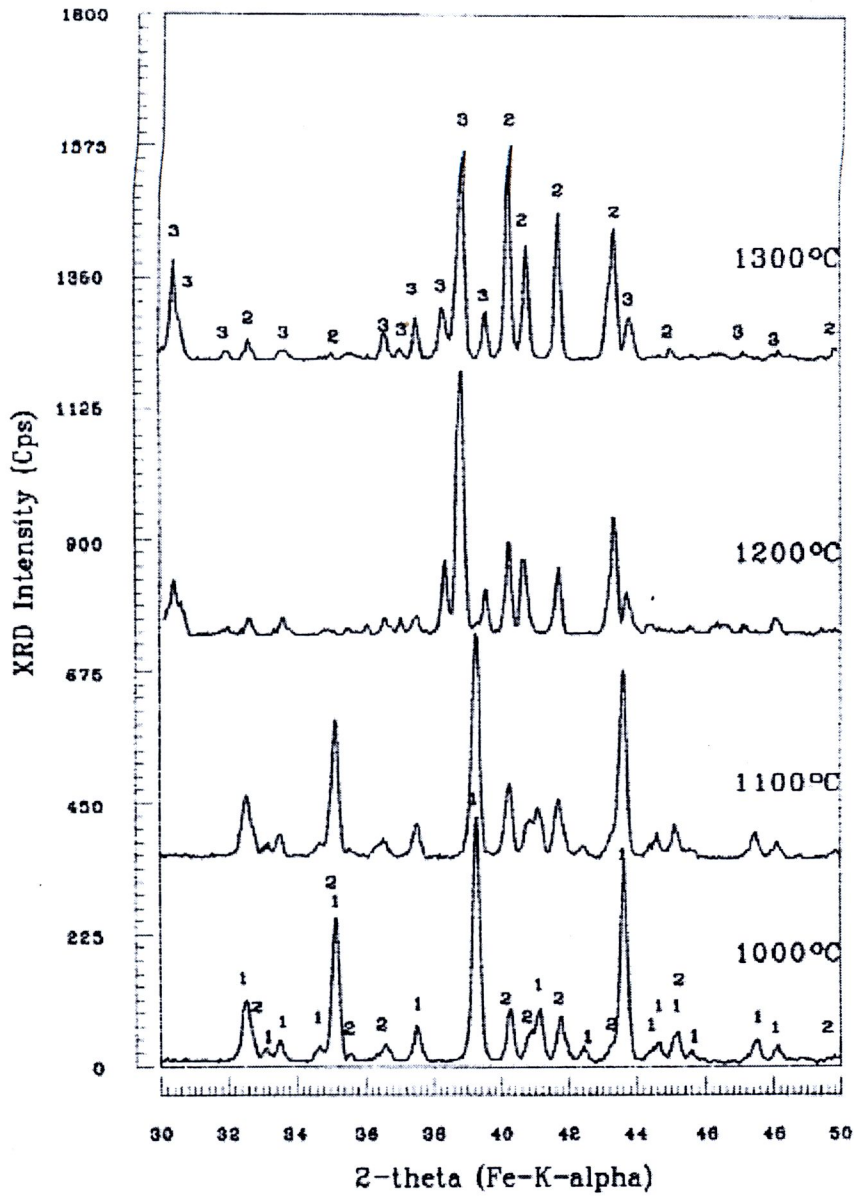


รูป 2.12 การสังเคราะห์ผง BCP ที่ 60-90wt% HAp

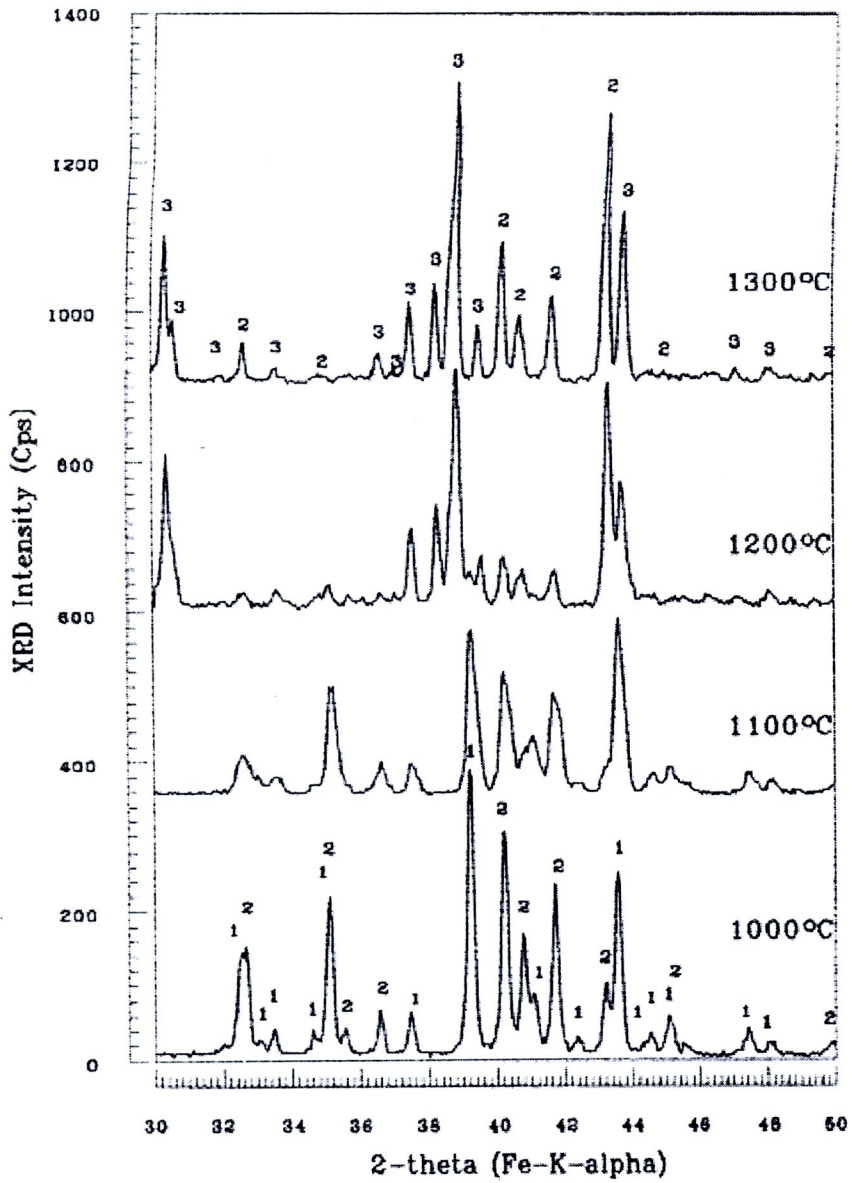


ตารางที่ 2.8 ค่าตัวแปรทางเคมีที่ใช้สังเคราะห์ผง BCP

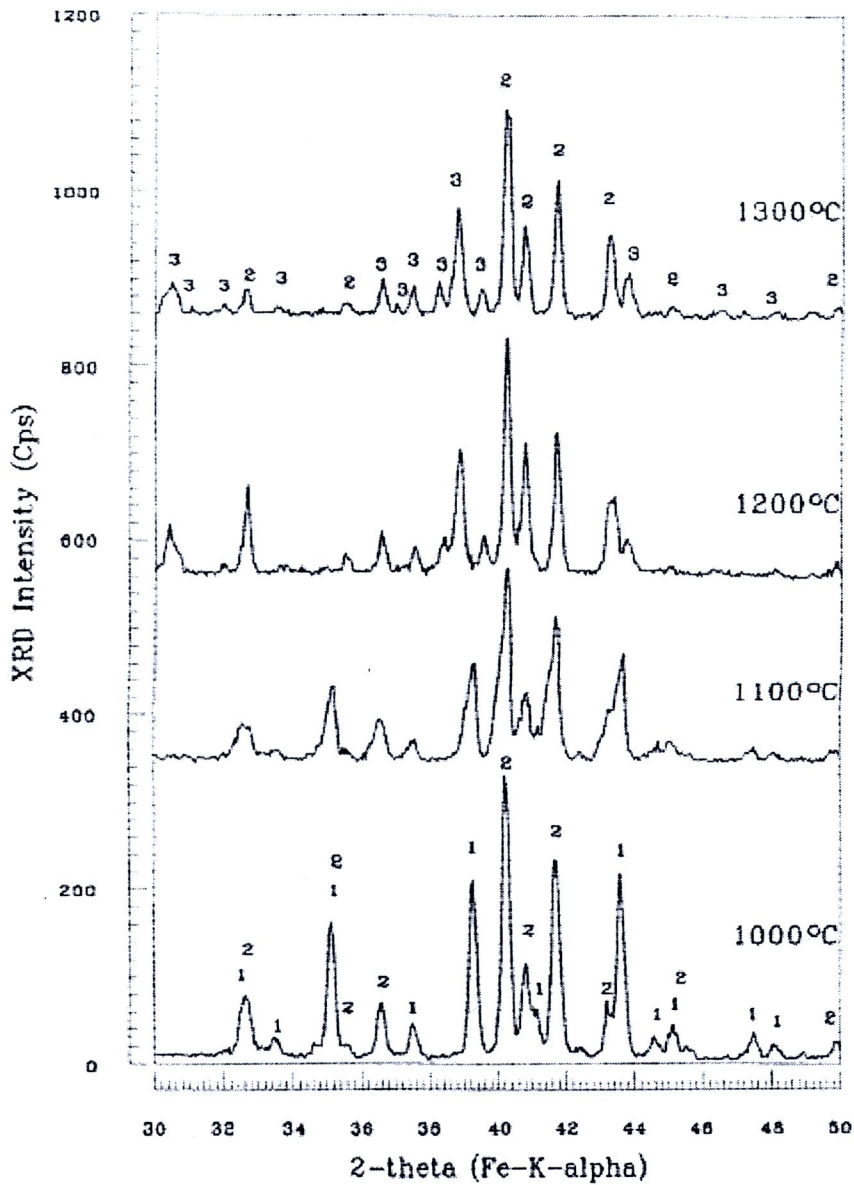
| Composition     | Volume (mL)    |                |                |                |                | Temperature (°C) |                |                |                | pH              |                 |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                 | V <sub>1</sub> | V <sub>2</sub> | V <sub>3</sub> | V <sub>4</sub> | V <sub>5</sub> | T <sub>1</sub>   | T <sub>2</sub> | T <sub>3</sub> | T <sub>4</sub> | pH <sub>1</sub> | pH <sub>2</sub> |
| 20%HAp + 80%TCP | 185            | 170            | 170            | 9              | 2              | 40               | 40             | 55             | 65             | 8               | 4               |
| 30%HAp + 70%TCP | 198            | 170            | 170            | 7              | 2              | 40               | 40             | 55             | 65             | 7.5             | 6               |
| 40%HAp + 60%TCP | 198            | 160            | 160            | 7.5            | 6              | 40               | 40             | 55             | 65             | 7.5             | 7.5             |
| 50%HAp + 50%TCP | 120            | 85             | 170            | 99             | 2              | 55               | 55             | 55             | 65             | 9.5             | 9.5             |
| 60%HAp + 40%TCP | 54             | 77             | 70             | 1              | 11             | 40               | 40             | 65             |                | 8               | 10.5            |
| 70%HAp + 30%TCP | 54             | 115            | 70             | 1              | 11             | 40               | 40             | 65             |                | 8.5             | 10.7            |
| 80%HAp + 20%TCP | 54             | 115            | 70             | 4              | 11             | 40               | 40             | 65             |                | 9.3             | 10.7            |
| 90%HAp + 10%TCP | 54             | 77             | 70             | 7              | 11             | 40               | 40             | 65             |                | 9.7             | 10.7            |



รูป 2.13 รูปแบบ XRD ของผง BCP ที่อัตราส่วน 20%HAp : 80%TCP ที่ผ่านการเผาซินเตอร์เป็นเวลา 5 ชั่วโมง เมื่อ (1)  $\beta$ -TCP [ICDD File Card No. 9-169] (2) HAп [ICDD File Card No. 9-432] (3)  $\alpha$ -TCP [ICDD File Card No. 9-348]



รูป 2.14 รูปแบบ XRD ของผง BCP ที่อัตราส่วน 40%HAp : 60%TCP ที่ผ่านการเผาซินเตอร์เป็นเวลา 5 ชั่วโมง เมื่อ (1)  $\beta$ -TCP [ICDD File Card No. 9-169] (2) HAp [ICDD File Card No. 9-432] (3)  $\alpha$ -TCP [ICDD File Card No. 9-348]



รูป 2.15 รูปแบบ XRD ของผง BCP ที่อัตราส่วน 60%HAp : 40%TCP ที่ผ่านการเผาซินเตอร์เป็นเวลา 5 ชั่วโมง เมื่อ (1)  $\beta$ -TCP [ICDD File Card No. 9-169] (2) HAp [ICDD File Card No. 9-432] (3)  $\alpha$ -TCP [ICDD File Card No. 9-348]



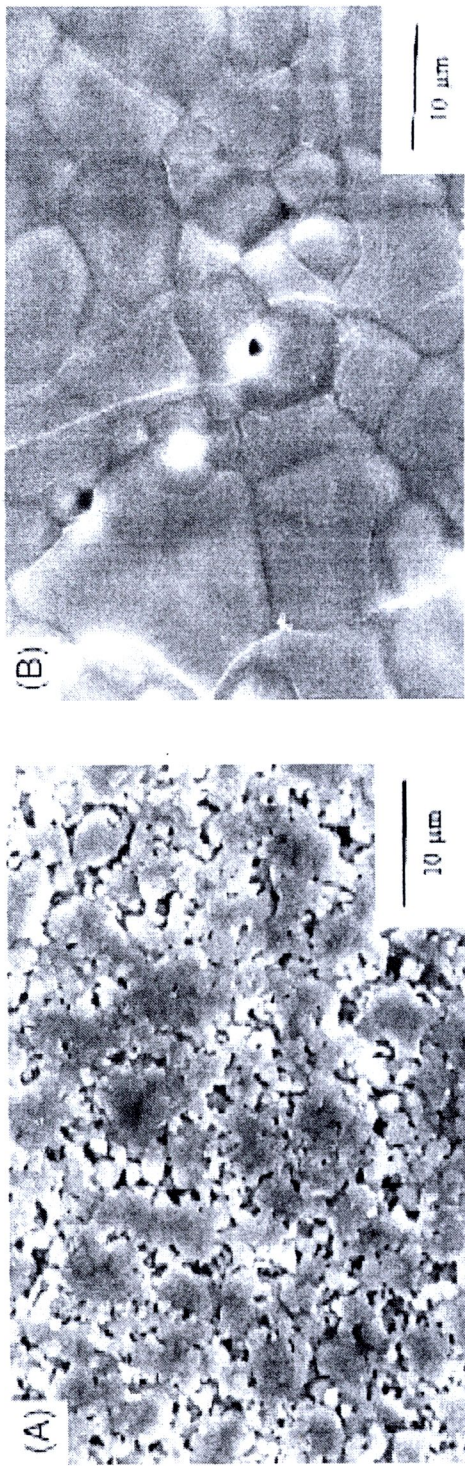
ตารางที่ 2.9 อัตราส่วนเฟส HAp และ TCP ที่เกิดขึ้นทั้งหมดใน BCP เมื่อทำการให้ความร้อนเป็นเวลา 5 ชั่วโมง

| Initial composition | Composition after heating |                 |                 |                 |
|---------------------|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     | 1000 °C                   | 1100 °C         | 1200 °C         | 1300 °C         |
| 20%HAp + 80%TCP     | 18%HAp + 82%TCP           | 24%HAp + 76%TCP | 32%HAp + 68%TCP | 50%HAp + 50%TCP |
| 30%HAp + 70%TCP     | 36%HAp + 64%TCP           | 52%HAp + 48%TCP | 70%HAp + 30%TCP | 53%HAp + 47%TCP |
| 40%HAp + 60%TCP     | 44%HAp + 56%TCP           | 45%HAp + 55%TCP | 20%HAp + 80%TCP | 33%HAp + 67%TCP |
| 50%HAp + 50%TCP     | 48%HAp + 52%TCP           | 26%HAp + 74%TCP | 10%HAp + 90%TCP | 23%HAp + 77%TCP |
| 60%HAp + 40%TCP     | 61%HAp + 39%TCP           | 66%HAp + 34%TCP | 65%HAp + 35%TCP | 64%HAp + 36%TCP |
| 70%HAp + 30%TCP     | 71%HAp + 29%TCP           | 63%HAp + 37%TCP | 72%HAp + 28%TCP | 71%HAp + 29%TCP |
| 80%HAp + 20%TCP     | 82%HAp + 18%TCP           | 85%HAp + 15%TCP | 83%HAp + 17%TCP | 78%HAp + 22%TCP |
| 90%HAp + 10%TCP     | 89%HAp + 11%TCP           | 87%HAp + 13%TCP | 90%HAp + 10%TCP | 88%HAp + 12%TCP |

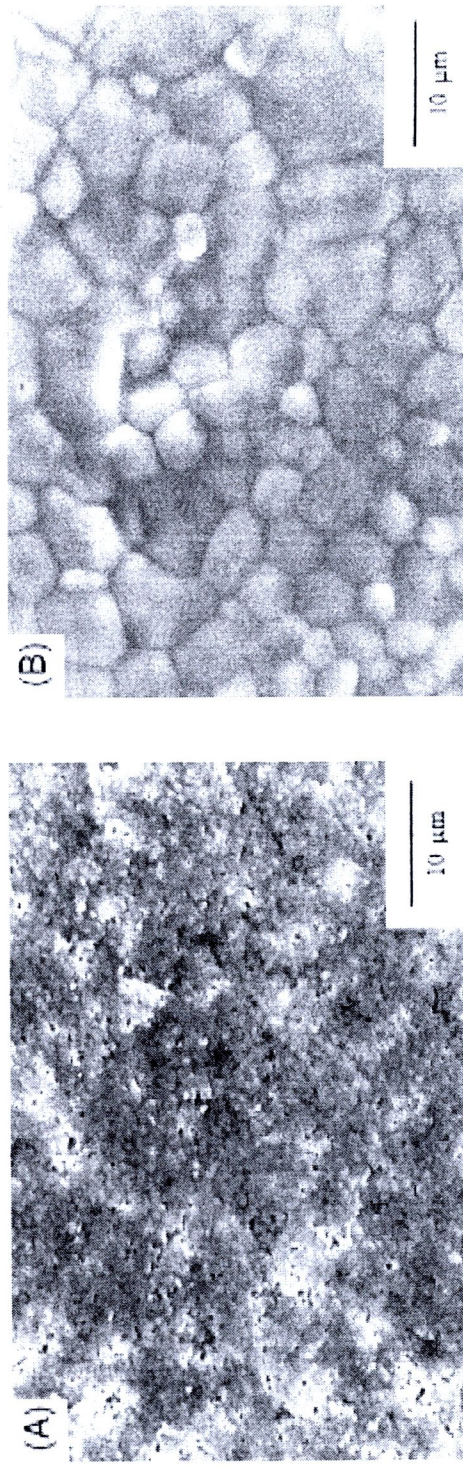
ตารางที่ 2.10 ค่าเลขที่พหุคูณของเฟสผสมระหว่าง HAp และ  $\beta$ -TCP หลังจากผ่านการเผาแคลไซน์ที่อุณหภูมิ 1050 °C

| composition     | Lattice parameters of HAp phase (Å°) |        | Lattice parameters of $\beta$ -TCP phase (Å°) |         |
|-----------------|--------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|---------|
|                 | a                                    | c      | a                                             | c       |
| 20%HAp + 80%TCP | 9.4302                               | 6.8882 | 10.4525                                       | 37.7127 |
| 30%HAp + 70%TCP | 9.4287                               | 6.8625 | 10.4476                                       | 37.9837 |
| 40%HAp + 60%TCP | 9.4494                               | 6.8784 | 10.4655                                       | 37.4916 |
| 50%HAp + 50%TCP | 9.4115                               | 6.8829 | 10.4500                                       | 37.7500 |
| 60%HAp + 40%TCP | 9.4337                               | 6.8926 | 10.4541                                       | 37.7364 |
| 70%HAp + 30%TCP | 9.4425                               | 6.8944 | 10.4623                                       | 37.5407 |
| 80%HAp + 20%TCP | 9.4344                               | 6.8926 | 10.4359                                       | 37.7000 |
| 90%HAp + 10%TCP | 9.4208                               | 6.8893 | 10.4467                                       | 37.4821 |





รูป 2.16 ภาพถ่าย SEM ของ BCP ที่อัตราส่วน 20%HAp + 80%TCP (A) เผาซินเตอร์ 1100 °C 5 ชั่วโมง (B) เผาซินเตอร์ 1300 °C 5



รูป 2.16 ภาพถ่าย SEM ของ BCP ที่อัตราส่วน 70%HAp + 30%TCP (A) เผาซินเตอร์ 1100 °C 5 ชั่วโมง (B) เผาซินเตอร์ 1300 °C 5

ตาราง 2.11 การวิเคราะห์ทางเคมีด้วยเทคนิค ICP ของ HAp, TCP บริสุทธิ์ และBCP เซรามิกบาง  
เงื่อนไขที่ให้อุณหภูมิ 1050 °C

| Composition     | Content (%) |            |                     |
|-----------------|-------------|------------|---------------------|
|                 | Calcium     | Phosphorus | Ca : P atomic ratio |
| Pure HAp        | 39.88       | 18.51      | 1.665               |
| Pure TCP        | 38.78       | 19.95      | 1.502               |
| 50%HAp + 50%TCP | 39.33       | 19.24      | 1.582               |
| 60%HAp + 40%TCP | 39.45       | 19.09      | 1.599               |
| 70%HAp + 30%TCP | 39.56       | 18.94      | 1.615               |

BCP ที่เตรียมได้จากการบวนการตกตะกอนทางเคมี (chemical precipitation) สามารถกำหนดปริมาณของ HAp ได้ตั้งแต่ 20-90% (โดยน้ำหนัก) โดยที่ 10%HAp จะมีความสมดุลกับเฟส TCP โดยที่องค์ประกอบ HAp  $\geq 60\%$  จะไปเพิ่มความเสถียรของระดับ BCP ให้มากขึ้น จากนั้นนำไปเผาซินเตอร์ที่อุณหภูมิ 1100-1300 °C โดยที่ความหนาแน่นที่ได้สูงสุดมีค่าเกือบ 99% ในช่วงอุณหภูมิ 1100-1200 °C เป็นเวลา 5 ชั่วโมง