

การเตรียมเม็ดยานำส่งยาปฏิชีวนะฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์สำหรับการรักษากระดูกติดเชื้อแบบเฉพาะจุด
ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเทคโนโลยีเซรามิก ภาควิชาวัสดุศาสตร์
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREPARATION OF HYDROXYAPATITE BASED ANTIBIOTIC DELIVERY BEADS FOR LOCALIZED BONE INFECTION TREATMENT BY HYDROTHERMAL PROCESS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Ceramic Technology

Department of Materials Science

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเตรียมเม็ดยานำส่งยาปฏิชีวนะฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์ สำหรับการรักษากระดูกติดเชื้อแบบเฉพาะจุดด้วย กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล
โดย	นายณัฏฐวิวัฒน์ ผิวแก้ว
สาขาวิชา	เทคโนโลยีเซรามิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุจฤทัย พงษ์เก๋า คະซีมา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร.จินตมัย สุวรรณประทีป

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะวิทยาศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร.พลกฤษณ์ แสงวณิช)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
.....	(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กานต์ เสรีวัลย์สถิตย์)
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุจฤทัย พงษ์เก๋า คະซีมา)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ดร.จินตมัย สุวรรณประทีป)	
.....	กรรมการ
(อาจารย์ ดร.ฉัตร ปณิธิพงศ์วุฒิ ไควอนสซี)	
.....	กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรนภา สุจริตวรกุล)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุพัตรา จินาวัดน์)	

นันท์วิวัฒน์ ผิวแก้ว : การเตรียมเม็ดนำส่งยาปฏิชีวนะฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์สำหรับการรักษากระดูกติดเชื้อแบบเฉพาะจุดด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล. (

PREPARATION OF HYDROXYAPATITE BASED ANTIBIOTIC DELIVERY BEADS FOR LOCALIZED BONE INFECTION TREATMENT BY HYDROTHERMAL PROCESS)

อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ดร.ดุจฤทัย พงษ์เก่า คະชีมา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ดร.จินตมัย สุวรรณประทีป

งานวิจัยนี้มุ่งเน้นการเปลี่ยนเฟสเม็ดทรงกลมที่มีแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเป็นองค์ประกอบหลักซึ่งขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 7 mm ให้เป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยแช่ในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตความเข้มข้น 1.5 M ภายใต้กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล จากผลการทดลองพบว่าที่อุณหภูมิ 180 °C เวลา 8 ชั่วโมง เป็นภาวะที่แคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเปลี่ยนเฟสไปเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้อย่างสมบูรณ์และยังสามารถคงรูปทรงที่ได้จากการขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติไว้ได้โดยไม่เกิดความเสียหาย ซึ่งเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเร็วกว่าการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการ Conventional ถึง 3 เท่าและยังพบรูพรุนที่เกิดจากการสานตัวของผลึกรูปเข็มภายในโครงสร้างจุลภาคของเม็ดชิ้นงาน เมื่อนำเม็ดชิ้นงานแช่ลงในเจนนตามัยซินซัลเฟตซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะประเภทหนึ่ง เพื่อผนึกยาเข้าไปในเม็ดชิ้นงานและนำไปทดสอบเพื่อหาปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกผนึกและปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในแต่ละวันจากเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเปรียบเทียบกับเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการ Conventional โดยพบปริมาณยาเจนนตามัยซินซัลเฟต 58.53 mg ต่อน้ำหนักเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์ 1 g จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลและ 78.32 mg ต่อน้ำหนักเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์ 1 g จากกระบวนการ Conventional ตามลำดับและระยะเวลาที่เม็ดชิ้นงานทั้ง 2 ประเภทสามารถปลดปล่อยยาเจนนตามัยซินซัลเฟตออกมาจนหมดอยู่ที่ 6 วัน

สาขาวิชา เทคโนโลยีเซรามิก

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5872156223 : MAJOR CERAMIC TECHNOLOGY

KEYWORD: Hydroxyapatite, Hydrothermal process, Phase transformation

Nuntiwat Phewkeaw :

PREPARATION OF HYDROXYAPATITE BASED ANTIBIOTIC DELIVERY BEADS FOR LOCALIZED BONE INFECTION TREATMENT BY HYDROTHERMAL PROCESS.

Advisor: Asst. Prof. Dujreutai Pongkao Kashima, Ph.D. Co-advisor: Jintamai Suwanprateeb, Ph.D.

This research focused on the phase conversion of 7 mm calcium sulphate dihydrate based spheres which was fabricated by 3D printing to hydroxyapatite (HA) by submerging in 1.5 M sodium dihydrogen phosphate under hydrothermal reaction. It was found that at 180°C for the duration of 8 hr, the as-3D printed calcium sulphate dihydrate were completely converted to HA without any structural destruction. The phase conversion under hydrothermal reaction was 3 times faster than that of conventional soaking method. The morphology of as-hydrothermally synthesized hydroxyapatite beads contained micro pore which came from the interlocking of needle-like crystals. Then, hydroxyapatite beads were immersed in gentamicin sulfate solution which was one type of antibiotic drug. The total drug content and drug release characteristic of impregnated hydroxyapatite beads which was converted by hydrothermal reaction was compared to the hydroxyapatite beads synthesized from conventional soaking method. Total drug content from as-hydrothermally synthesized and as-conventionally soaked beads were 58.53 mg per 1 g of hydroxyapatite beads and 78.32 mg per 1 g of hydroxyapatite beads, respectively. Both of them could release gentamicin sulfate within 6 days period.

Field of Study: Ceramic Technology

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

สำหรับงานวิจัยและการเขียนเล่มวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้ได้รับความเมตตาจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดุจฤทัย พงษ์เก่า คະซีมา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และดร.จินตมัย สุวรรณประทีป อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ให้คำปรึกษาแนะนำอบรมสั่งสอนตลอดระยะเวลาในการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณ คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และคณาจารย์ทุกท่าน สำหรับการตรวจแก้ไขข้อบกพร่องของรูปเล่มวิทยานิพนธ์และคำแนะนำต่างๆทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้ถูกต้องและสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณ ศูนย์ความเป็นเลิศด้านเทคโนโลยีปิโตรเคมีและวัสดุ สำหรับทุนการศึกษาและทุนทำวิจัย

ขอขอบคุณ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเซรามิกขั้นสูง ภาควิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำหรับเครื่องมือและอุปกรณ์การทำวิจัย

ขอขอบคุณ ห้องปฏิบัติการวัสดุทางการแพทย์ M415 ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ (MTEC) สำหรับเครื่องมือและอุปกรณ์การทำวิจัย

ขอขอบคุณ คุณวิรพงษ์ ครพนม เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ XRD ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดีในการวิเคราะห์ทดสอบ

ขอขอบคุณ คุณวราพร สุวรรณพฤษ และคุณเฟื่องฉัตร ธรรมรักษ์เจริญ ผู้ช่วยวิจัยสำหรับความช่วยเหลือด้านวิธีการทำวิจัย

ขอขอบคุณศูนย์เครื่องมือมหาวิทยาลัย Nagaoka ภายใต้การดูแลของ Assoc. Prof. Saito Nobuo จากโครงการ SAKURA Exchange Program in Science ภายใต้การสนับสนุนจาก Japan Science and Technology Agency สำหรับอุปกรณ์เครื่องมือในการทำวิจัยและทดสอบ

ขอขอบคุณ พี่ น้อง และเพื่อน ภาควิชาวัสดุศาสตร์คณะวิทยาศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่านที่คอยเป็นกำลังใจให้คำปรึกษาและช่วยเหลือมาโดยตลอด

สุดท้ายขอขอบพระคุณครอบครัวผู้วิจัย ที่คอยให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

นันท์วิวัฒน์ ผิวแก้ว

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
สารบัญตาราง.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	2
1.3 ขอบเขตดำเนินโครงการงานวิจัย.....	3
1.4 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	3
บทที่ 2 ปรีทศน์วรรณกรรม.....	4
2.1 กระดูกติดเชื้อ.....	4
2.2 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบไหลเวียนไปทั่วร่างกาย (Systemic antibiotic treatment)..	5
2.3 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะจุด (Localized antibiotic drug).....	6
2.4 พอลิเมทิลเมทาคริเลต (Polymethylmethacrylate; PMMA).....	7
2.5 ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite)	8
2.6 แคลเซียมซัลเฟต (Calcium Sulfate, CaSO ₄)	10
2.6.1 แคลเซียมซัลเฟต แอนไฮดรัส (Anhydrous Calcium sulfate; CaSO ₄).....	10
2.6.2 แคลเซียมซัลเฟต ไดไฮเดรต (Calcium sulfate dihydrate; CaSO ₄ ·2H ₂ O).....	11
2.6.3 แคลเซียมซัลเฟต เฮมิไฮเดรต (Calcium sulfate hemihydrate)	13

2.7 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์.....	15
2.7.1 กระบวนการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาเคมีเชิงกล (Mechanochemical process)	15
2.7.2 กระบวนการสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอน (Precipitation process).....	16
2.7.3 กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal process).....	17
2.7.4 กระบวนการโซลโวเทอร์มอล (Solvothermal process).....	19
2.7.5 กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟ (Hydrothermal assisted microwave radiation process)	19
2.7.6 กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยแรงเคมีเชิงกล (Hydrothermal assisted mechanochemical process).....	20
2.8 การพิมพ์ 3 มิติ (Three dimensional printing; 3D printing).....	21
2.8.1 การพ่นสารยึดเหนี่ยวบนผงวัสดุ (Binder Jetting).....	22
2.9 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	28
3.1 วัตถุประสงค์ สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย	28
3.2 ขั้นตอนการวิจัย	29
3.3 การเตรียมเม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์.....	29
3.4 การวัดความกรด ต่างของสารละลาย	31
3.5. การวิเคราะห์องค์ประกอบเฟส	32
3.6 การวิเคราะห์โครงสร้างทางจุลภาค.....	33
3.7 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพของชิ้นงาน	34
3.8. การวิเคราะห์ความแข็งแรงของชิ้นงาน	37
3.9 การวิเคราะห์พื้นที่ผิวภายในชิ้นงาน.....	37
3.10 การพ่นยาปฏิชีวนะเจ็นตั้มยาลงบนเม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์	38
3.11 การวิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในชิ้นงาน.....	40

3.12 การทดสอบการปลดปล่อยยาปฏิชีวนะ	41
3.13 แผนผังการทดลอง	43
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	44
4.1 การสังเคราะห์เม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์.....	44
4.2 ผลการวิเคราะห์ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาค	62
4.3 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพ	70
4.4 การวิเคราะห์ความแข็งแรงของชิ้นงาน	73
4.5 การหาพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดชิ้นงาน.....	74
4.6 การวิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในชิ้นงาน.....	76
4.7 การวิเคราะห์ความสามารถในการปลดปล่อยยา	77
บทที่ 5 สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ	80
5.1 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์.....	80
5.2 การศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์.....	81
5.3 การวิเคราะห์ปริมาณยาเจือในตัวนำส่งยา.....	81
บรรณานุกรม.....	82
บรรณานุกรมรูปภาพ.....	86
บรรณานุกรมตาราง.....	89
ภาคผนวก.....	90
ภาคผนวก ก	91
ประวัติผู้เขียน.....	97

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 2.1	ระยะอาการของกระดูกติดเชื้อ	5
รูปที่ 2.2	แผนผังแสดงการพัฒนาอายุปฏิชีวนะ	6
รูปที่ 2.3	เม็ดยานำส่งยาปฏิชีวนะฐานพอลิเมทิลเมทาคริเลต	7
รูปที่ 2.4	โครงสร้างทางเคมีของพีเอ็มเอ็มเอและเม็ดยานำส่งยาพอลิเมทิลเมทาคริเลต	7
รูปที่ 2.5	โครงสร้างผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์	9
รูปที่ 2.6	สูตรโครงสร้างของแคลเซียมซัลเฟต	10
รูปที่ 2.7	โครงสร้างผลึกแบบออร์โธโรมบิก	10
รูปที่ 2.8	ไดอะแกรมแคลเซียมซัลเฟตและน้ำในสถานะความดันและอุณหภูมิสูง	11
รูปที่ 2.9	(a) และ (b) เป็นตัวอย่างอาคารที่มีการใช้ยิปซัมในงานก่อสร้างอาคาร (c) และ (d) เป็นตัวอย่างอาคารที่เกิดความเสียหายจากการละลายของยิปซัม	12
รูปที่ 2.10	ความสัมพันธ์ของปริมาณไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HA) แคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต (CSH) และแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต (CSD)	14
รูปที่ 2.11	แผ่นรองเนื้อเยื่อทางวิศวกรรมที่ทำจากแก้วชีวภาพ	15
รูปที่ 2.12	แบบจำลองโครงสร้างผลึกฟลูออโรอะพาไทต์	16
รูปที่ 2.13	กระบวนการสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอน	17
รูปที่ 2.14	กระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟ	20
รูปที่ 2.15	ประเภทของกระบวนการผลิตแบบเติมเนื้อวัสดุตามมาตรฐาน ASTM F2792	21
รูปที่ 2.16	กระบวนการ Binder Jetting	22
รูปที่ 2.17	ชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตที่ขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (ซ้าย) เฟสองค์ประกอบของชิ้นงานที่เวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง (ขวา)	23
รูปที่ 2.18	เฟสองค์ประกอบของชิ้นงานแคลเซียมไฮดรอกไซด์ที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ..	25
รูปที่ 2.19	เฟสองค์ประกอบแคลเซียมคาร์บอเนตที่ผ่านการเผาและไม่เผา	26
รูปที่ 2.20	เฟสองค์ประกอบของแคลเซียมคาร์บอเนตที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล	27
รูปที่ 3.1	เครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบพ่นสารยึดเหนี่ยวผงวัสดุ [16]	29
รูปที่ 3.2	เม็ดยานำส่งยาแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต	30
รูปที่ 3.3	กระบอกเทฟลอน (ซ้าย) หม้อเหล็กสแตนเลส (ขวา)	31
รูปที่ 3.4	เครื่องวัด pH meter	31
รูปที่ 3.5	เครื่อง X-Ray diffractometer	32

รูปที่ 3.6 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด.....	33
รูปที่ 3.7 แสดงการเตรียมชิ้นงานสำหรับศึกษาโครงสร้างทางจุลภาค	34
รูปที่ 3.8 เวอร์เนียร์ ดิจิตอล.....	34
รูปที่ 3.9 เครื่องชั่งสาร satorius รุ่น BSA224S-CW.....	35
รูปที่ 3.10 หม้อสุญญากาศ Buehler	36
รูปที่ 3.11 เครื่องทดสอบแรงเชิงกล	37
รูปที่ 3.12 เครื่องวัดพื้นที่ผิวยี่ห้อ GeminiV 2380	38
รูปที่ 3.13 ยาปฏิชีวนะเจนตั้มยซินซัลเฟต	39
รูปที่ 3.14 เครื่อง Rotary evaporator ยี่ห้อ Heidolph Hei Vap.....	39
รูปที่ 3.15 เม็ดชิ้นงานที่ผ่านการผิวยาเจนตั้มยซิน	40
รูปที่ 3.16 เครื่อง uv-vis spectrometer ยี่ห้อ Lab Tech	41
รูปที่ 3.17 สารจำลองของเหลวในร่างกาย (SBF).....	42
รูปที่ 3.18 เม็ดชิ้นงานที่แช่ในสารละลายเอสบีเอฟ (SBF).....	42
รูปที่ 3.19 ขั้นตอนการศึกษาวัสดุนำส่งยาเจนตั้มยซินซัลเฟตฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์	43
รูปที่ 4.1 เม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในน้ำ.....	44
รูปที่ 4.2 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในน้ำ.....	45
รูปที่ 4.3 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ที่อุณหภูมิ 150°C และ 180 °C.....	45
รูปที่ 4.4 แผนภาพความเสถียรสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต	47
รูปที่ 4.5 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอช 4, 7 และ 9.....	48
รูปที่ 4.6 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอช 9 10 และ 11	49
รูปที่ 4.7 แผนผังเฟสองค์ประกอบของแคลเซียมซัลเฟตในสภาพความดันไอสูง	52
รูปที่ 4.8 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่เปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ไม่สมบูรณ์	53
รูปที่ 4.9 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายความเข้มข้น 1M 1.5M และ 2M.....	54
รูปที่ 4.10 การเปรียบเทียบขนาดผลึกระหว่างเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จาก กระบวนการแบบ conventional เทียบกับกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล	55
รูปที่ 4.11 ความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตใน รูปผลึกต่างๆ ที่ช่วงอุณหภูมิ 0 ถึง 120 °C	57
รูปที่ 4.12 ความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตใน สารละลายน้ำเกลือที่ความเข้มข้น ต่างๆ	57
รูปที่ 4.13 เฟสองค์ประกอบเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 9	58

รูปที่ 4.14 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และอุณหภูมิ	60
รูปที่ 4.15 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และค่าพีเอช	61
รูปที่ 4.16 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานก่อนการทำปฏิกิริยาที่กำลังขยาย 50 เท่า (ซ้ายบน) 300 เท่า (ขวาบน) และ 5000 เท่า (ซ้ายล่าง).....	62
รูปที่ 4.17 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานหลังผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเริ่มต้น (บนซ้าย) 2 ชั่วโมง (บนขวา) 4 ชั่วโมง (กลางขวา) 6 ชั่วโมง (กลางซ้าย) 8 ชั่วโมง (ล่าง) ที่กำลังขยาย 50 เท่า.....	63
รูปที่ 4.18 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานด้านข้างที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา).....	65
รูปที่ 4.19 โครงสร้างทางจุลภาคผิวด้านนอกของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา).....	66
รูปที่ 4.20 โครงสร้างทางจุลภาคตรงกลางของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา).....	68
รูปที่ 4.21 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานที่กำลังขยาย 50 เท่า (ซ้าย) และที่กำลังขยาย 5000 เท่า (ขวา).....	69
รูปที่ 4.22 เส้นผ่านศูนย์กลางในเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล.....	70
รูปที่ 4.23 น้ำหนักของเม็ดขึ้นงานก่อนและหลังการสังเคราะห์.....	71
รูปที่ 4.24 ความหนาแน่นรวมของเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการแบบ Conventional เทียบกับเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล.....	72
รูปที่ 4.25 ความแข็งแรงของเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการ	74
รูปที่ 4.26 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความดันกับความสามารในการดูดซับ	75
รูปที่ 4.27 ค่าพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดขึ้นงาน Conventional เทียบกับเม็ดขึ้นงาน 1.5 M.....	75
รูปที่ 4.28 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ	76
รูปที่ 4.29 ปริมาณยาเจนด้ามยซินซิลเฟตทั้งหมดที่อยู่ภายในเม็ดขึ้นงาน	77
รูปที่ 4.30 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของ	78
รูปที่ 4.31 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาเจนด้ามยซินซิลเฟต.....	79
รูปที่ 4.32 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาเจนด้ามยซินซิลเฟต	79
รูปที่ 5.1 แสดงการเปรียบเทียบการเตรียมขึ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลและกระบวนการ Conventional	80

สารบัญตาราง

ตารางที่ 2.1 องค์ประกอบทางเคมีของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่อัตราส่วนต่าง ๆ Ca/P	9
ตารางที่ 2.2 เฟสองค์ประกอบที่พบในชิ้นงานทรงกระบอกตัวอย่าง	24
ตารางที่ 4.1 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 9	50
ตารางที่ 4.2 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 11	51
ตารางที่ 5.1 ตารางแสดงคุณสมบัติทางกายภาพเปรียบเทียบเม็ดชิ้นงาน	81



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของงานวิจัย

ในช่วงไม่ถึงสิบปีที่ผ่านมา แคลเซียมซัลเฟต (Calcium sulfate) เป็นวัสดุที่ได้รับความนิยมในการใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์หรือใช้เป็นวัสดุตัวเติมร่วมกับวัสดุทางการแพทย์ชนิดอื่นเพื่อปรับปรุงสมบัติทางกายภาพและเคมีของวัสดุทางการแพทย์ให้ดียิ่งขึ้นเนื่องจากแคลเซียมซัลเฟตเป็นวัสดุที่มีความพรุนตัวสูง สามารถย่อยสลายได้ตามธรรมชาติ มีความเข้ากันได้กับเซลล์เนื้อเยื่อของมนุษย์ เซลล์เนื้อเยื่อสามารถยึดเกาะบนพื้นผิวและเจริญเติบโตได้ และสลายตัวได้อย่างรวดเร็ว จากคุณสมบัติดังกล่าวแคลเซียมซัลเฟตจึงถูกเลือกใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์แผ่นรองเนื้อเยื่อทางวิศวกรรม (Scaffold) และซีเมนต์เชื่อมกระดูก (Bone cement) โดยพบงานวิจัยที่ใช้แคลเซียมซัลเฟตเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite) ไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตชนิดหนึ่งที่มีองค์ประกอบทางเคมีคล้ายกับกระดูกของมนุษย์ มีความแข็งแรงสูง มีสามารถในการดูดซับสารได้ดี มีความเข้ากันได้กับเซลล์เนื้อเยื่อของมนุษย์ และมีความว่องไวต่อเซลล์มนุษย์ ดังนั้นไฮดรอกซีอะพาไทต์จึงเป็นวัสดุที่ได้รับความนิยมและมีการใช้งานกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันทางทันตกรรมและแพทยศาสตร์กรรม รวมไปถึงการพัฒนาไฮดรอกซีอะพาไทต์เพื่อนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยา (Drug delivery)

ในปัจจุบันได้มีงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาวัดคุณภาพฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากแคลเซียมซัลเฟต ด้วยวิธีการตกตะกอน (Precipitation) วิธีแช่ในสารละลายฟอสเฟต (Phosphorization; ฟอสฟอไรเซชัน) วิธีเคมีไฟฟ้า (Electrochemical method) กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal process) วิธีเคมีเชิงกล (Mechanochemical method) และการทำโซล-เจล (Sol-gel) โดยไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์จากกระบวนการดังกล่าวมีลักษณะเป็นผงอนุภาค ไม่สามารถสังเคราะห์ให้เป็นชิ้นงานที่มีรูปร่างซับซ้อนได้ จำเป็นจะต้องนำไปขึ้นรูปให้มีความเหมาะสมแก่การใช้งานต่อไป ดังนั้นจึงได้มีแนวความคิดที่จะพัฒนาวิธีการขึ้นรูปชิ้นงานให้มีลักษณะตรงตามแม่แบบก่อนนำไปสังเคราะห์เป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์เช่น การใช้แม่แบบ (template) หรือ การพิมพ์ 3 มิติเป็นต้น (Three dimension printing, 3D printing) ซึ่งวิธีการพิมพ์ 3 มิติเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายในปัจจุบันทั้งจากทางด้านอุตสาหกรรม และทางการแพทย์ ในทางการแพทย์วิธีการพิมพ์ 3 มิติถูกนำมาใช้ขึ้นรูป

ชิ้นงานที่ต้องการความละเอียดและซับซ้อนสูง เช่น ชิ้นส่วนของกะโหลกของมนุษย์ และชิ้นส่วนของกระดูก ด้วยการใช้ผงแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตเป็นวัสดุสำหรับขึ้นรูป และขึ้นรูปชิ้นงานให้ได้รูปทรงตามที่ต้องการก่อนนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ ด้วยวิธีการแช่ในสารละลายฟอสเฟต โดยพบว่าเฟสแคลเซียมซัลเฟตเกิดการเปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ เมื่อแช่ในสารละลายฟอสเฟตเป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยชิ้นงานที่แช่ยังคงรูปอยู่เช่นเดิมไม่เกิดการเสียรูป โครงสร้างทางจุลภาคของชิ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ได้พบว่ามีรูพรุนเป็นจำนวนมากอยู่ภายในชิ้นงาน เมื่อนำชิ้นงานไปแช่ลงในยาปฏิชีวนะ พบว่าตัวชิ้นงานสามารถดูดซับยาที่ใช้ในการทดสอบเข้าไปได้ จึงมีความเหมาะสมในการนำไปใช้เป็นตัวนำส่งยา อย่างไรก็ตาม กระบวนการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ด้วยวิธีการแช่ในสารละลายฟอสเฟต ใช้ระยะเวลาในการสังเคราะห์นานเกินไปเมื่อเทียบกับกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล จากงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลพบว่ากระบวนการไฮโดรเทอร์มอลประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ภายในระยะเวลาที่น้อยกว่า 24 ชั่วโมง จึงเป็นที่มาของวิทยานิพนธ์เล่มนี้ จุดประสงค์ของของวิทยานิพนธ์เล่มนี้คือการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลโดยใช้แคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตที่ขึ้นรูปด้วยวิธีการพิมพ์ 3 มิติเป็นสารตั้งต้น เพื่อลดระยะเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์และเพื่อทดสอบสมบัติทางกายภาพและทางเคมี ลักษณะรูปร่างของชิ้นงาน ความสามารถในการใช้เป็นตัวนำส่งยาปฏิชีวนะของชิ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเปรียบเทียบกับความแตกต่างกับชิ้นงานที่ผ่านสังเคราะห์จากกระบวนการฟอสฟอไรเซชัน

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลกระทบของกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเช่นอุณหภูมิ เวลาและค่า pH ที่ส่งผลต่อการเตรียมวัสดุนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์
2. เพื่อศึกษาปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกฉีกและถูกปลดปล่อยจากเม็ดวัสดุนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลและกระบวนการ Conventional

1.3 ขอบเขตดำเนินโครงการวิจัย

1. ศึกษาการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากเม็ดขึ้นงานเคลือบเซรามิกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ขึ้นรูปจากเครื่องพิมพ์ 3 มิติด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล
2. ศึกษาสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ได้
3. ศึกษาการผนึกยาปฏิชีวนะเจนตัมัยซิน เซลเฟด ลงบนเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์และทดสอบความสามารถในการใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยา

1.4 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้วัสดุนำส่งยาปฏิชีวนะฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์แบบเฉพาะจุดเพื่อรักษาการติดเชื้อในกระดูกโดยสามารถสังเคราะห์ได้ด้วยเวลาที่สั้นลงผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล



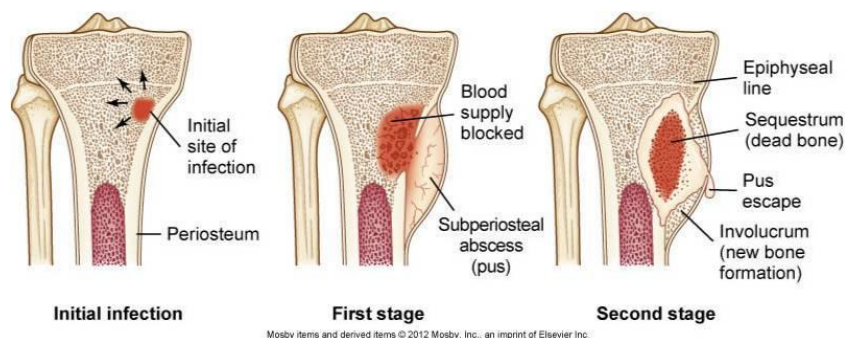
บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

ในบทนี้จะกล่าวถึงสาเหตุของการเกิดกระดูกติดเชื้อ การรักษาด้วยการใช้วัสดุตัวนำส่งยาจากพอลิเมทิลเมทาคริเลตสู่ไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากสารประกอบแคลเซียมชนิดต่าง ๆ ด้วยวิธีการสังเคราะห์ที่อุณหภูมิและความดันสูงเทียบกับอุณหภูมิและความดันต่ำ

2.1 กระดูกติดเชื้อ

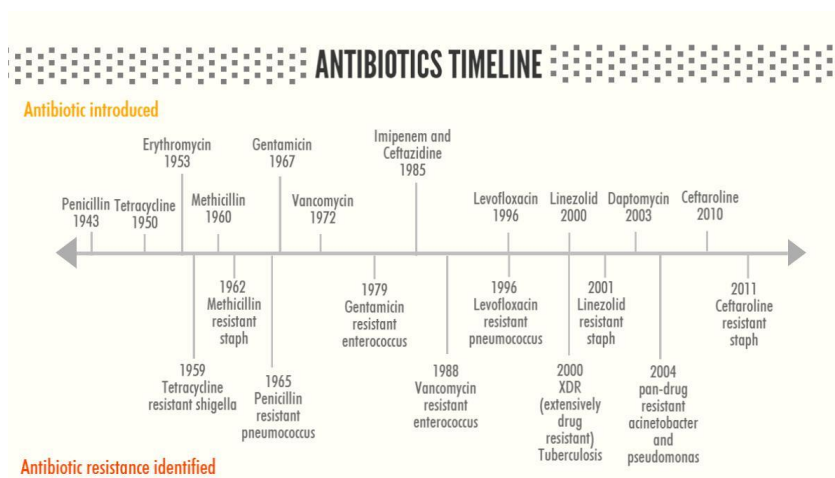
กระดูกติดเชื้อ (Osteomyelitis) เป็นโรคที่มีสาเหตุเกิดจากกระดูกในร่างกายเกิดการติดเชื้อ โดยส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อแบคทีเรียสแตฟิโลค็อกคัส ออเรียส (*staphylococcus bacteria*, *S. aureus*) และในบางกรณีอาจติดเชื้อจากฟังไจ (Fungi) แต่พบได้เป็นส่วนน้อย สาเหตุของการติดเชื้อที่กระดูกสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ทาง 1. ติดเชื้อจากทางกระแสเลือดโดยมีแบคทีเรียปนอยู่ในกระแสเลือด และเมื่อกระดูกในร่างกายบางส่วนเกิดความเสียหายจะทำให้เชื้อแบคทีเรียแทรกตัวเข้าไปได้ 2. การผ่าตัดตัดศัลยกรรมกระดูก หรือจากอุบัติเหตุที่ส่งผลให้กระดูกเกิดหักหรือแตกขึ้น แบคทีเรียจึงเข้าไปได้ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยเป็นส่วนมาก 3. จากกระดูกที่มีระบบการหมุนเวียนโลหิตที่ไม่ดีเนื่องจากเลือดไหลเวียนไม่ดีทำให้เชื้อแบคทีเรียเกิดการสะสมและทำให้กระดูกได้รับเลือดไม่เพียงพอจนนำไปสู่การอักเสบและติดเชื้อขึ้น [1] ระยะของกระดูกติดเชื้อมีดังแสดงในรูปที่ 2.1 สามารถแบ่งออกได้เป็นสามระยะ ในระยะเริ่มต้นแบคทีเรียสามารถเข้าไปในเนื้อกระดูกได้จากทั้ง 3 สาเหตุที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้เนื้อกระดูกเกิดการติดเชื้อ โดยจัดเป็นการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน (Acute) ในระยะนี้สามารถรักษาให้หายได้ ถ้าได้รับการรักษาทันที ในระยะที่หนึ่งเมื่อกระดูกเกิดการติดเชื้อจากแบคทีเรียจะทำให้เกิดเลือดคั่งอยู่ภายในเนื้อกระดูก ส่งผลให้เนื้อกระดูกบางส่วนเริ่มเกิดการขาดเลือดและยังเกิดหนองขึ้นภายใต้เยื่อหุ้มกระดูก ในระยะที่สองเป็นระยะที่เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (Chronic) เซลล์กระดูกที่ขาดเลือดจะเริ่มตายลงหนองที่อยู่ภายใต้เยื่อหุ้มกระดูกเริ่มทะลุเยื่อหุ้มกระดูกออกมา



รูปที่ 2.1 ระยะอาการของกระดูกติดเชื้อ [1]

2.2 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบไหลเวียนไปทั่วร่างกาย (Systemic antibiotic treatment)

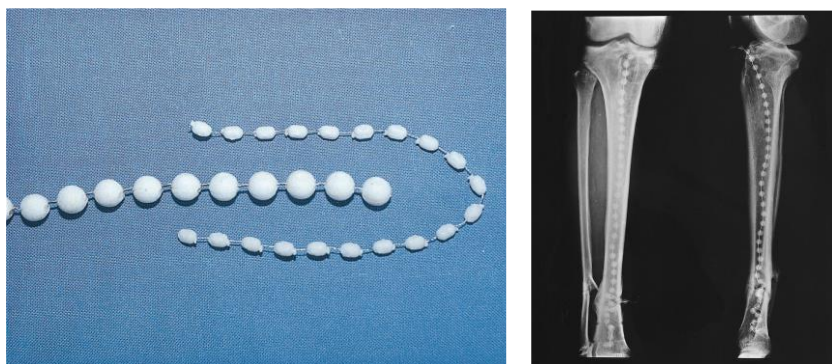
สำหรับการรักษากระดูกติดเชื้อ โดยทั่วไปแพทย์ผู้ทำการรักษาจะทำการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง และแบบเฉียบพลันด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic drug) โดยยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษามีหลายประเภทดังแสดงในรูปที่ 2.2 การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะจึงขึ้นอยู่กับประเภทของเชื้อแบคทีเรียและอาการของผู้ป่วย โดยแพทย์จะฉีดยาปฏิชีวนะเข้าสู่ร่างกายผ่านหลอดเลือดดำ เมื่อยาปฏิชีวนะถูกนำเข้าสู่ร่างกายด้วยยาปฏิชีวนะจะเคลื่อนที่ไปตามกระแสเลือดในระบบหมุนเวียนโลหิตและไหลเวียนไปทั่วทั้งร่างกายโดยเรียกการรักษาที่ยาไหลเวียนไปตามกระแสเลือดว่า (Systemic antibiotic drug) ทำให้อาปฏิชีวนะสามารถเข้าถึงบริเวณที่เกิดการติดเชื้อได้ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาไหลเวียนไปตามระบบหมุนเวียนโลหิตใช้ระยะเวลาการรักษาที่นานและไม่ค่อยประสบความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง เนื่องจากกระดูกเป็นอวัยวะส่วนที่ไม่ค่อยมีเส้นเลือด และแรงดันเลือดในกระดูกมีค่าไม่สูงมากทำให้อาปฏิชีวนะเข้าไปข้างในบริเวณที่เกิดการติดเชื้อได้ไม่มาก นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะยังไหลเวียนไปทั่วทั้งร่างกาย ทำให้ไม่มีความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะที่มากพอ ที่จะกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคออกไปได้หมด ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อซ้ำที่บริเวณเดิมถ้าไม่สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียออกไปได้หมดอย่างสมบูรณ์ [1]



รูปที่ 2.2 แผนผังแสดงการพัฒนายาปฏิชีวนะ [2]

2.3 การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะจุด (Localized antibiotic drug)

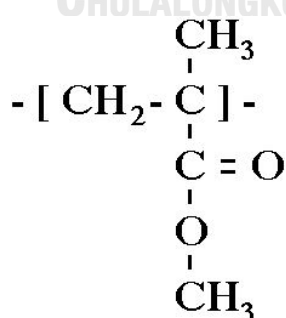
เนื่องจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบไหลเวียนไปทั่วร่างกายไม่ค่อยประสบความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง จึงทำให้เกิดแนวความคิดที่จะใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบการรักษาแบบเฉพาะจุด (Localized antibiotic treatment) แทนการฉีดยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือด เนื่องจากวิธีการรักษาแบบเฉพาะจุดสามารถรักษาการติดเชื้อที่กระดูกได้ในระดับที่ลึกกว่าการให้ยาไหลเวียนไปตามระบบหมุนเวียนโลหิต จึงได้เริ่มนำยาปฏิชีวนะไปผสมกับวัสดุที่มีความแข็งแรงไม่เป็นพิษต่อร่างกายเพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยา (Drug delivery) ในปี 1985 Galey และคณะ [2] ได้ทำการศึกษาการใช้พอลิเมทิลเมทาคริเลตหรือพีเอ็มเอ็มเอ (Polymethylmethacrylate; PMMA) ที่มีสูตรองค์ประกอบทางเคมี $(C_5H_8O_2)_n$ ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง 55 คน โดยการเอาผงยาปฏิชีวนะเจนต้ามัยซิน ซัลเฟต (Gentamicin Sulfate) ผสมเข้ากับพอลิเมทิลเมทาคริเลตและขึ้นรูปเป็นรูปทรงกลม (Beads) ดังแสดงในรูปที่ 2.3 และนำเม็ดทรงกลมที่มีปฏิชีวนะใส่ฝังลงไป ในอวัยวะที่มีการติดเชื้อของผู้ป่วยแทนการกินยา ข้อดีของการรักษาแบบเฉพาะจุดคือยาปฏิชีวนะจะถูกใส่ลงไป ในอวัยวะที่เกิดการติดเชื้อ ทำให้สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ในระดับที่ลึกและมีปริมาณความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะที่มากพอที่จะกำจัดเชื้อแบคทีเรียออกไปได้หมด ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าการรับประทานยาปฏิชีวนะ แต่จำเป็นจะต้องผ่าตัดผู้ป่วยเพื่อนำพอลิเมทิลเมทาคริเลตออกภายหลังจากการรักษาสิ้นสุดลง



รูปที่ 2.3 เม็ดนำส่งยาปฏิชีวนะฐานพอลิเมทิลเมทาคริเลต [3]

2.4 พอลิเมทิลเมทาคริเลต (Polymethylmethacrylate; PMMA)

พอลิเมทิลเมทาคริเลตหรือพีเอ็มเอ็มเอ ที่ใช้เป็นตัวนำส่งยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาอาการติดเชื้อแบบเรื้อรังในผู้ป่วยกระดูกติดเชื้อ เป็นพอลิเมอร์ชนิดหนึ่งที่จัดอยู่ในตระกูลของอะคริลิกพอลิเมอร์มีรูปร่างผลึกเป็นแบบอสัณฐาน (Amorphous) เป็นพลาสติกประเภทเทอร์โมพลาสติก (Thermoplastic) ดังแสดงในรูปที่ 2.4 ซึ่งเป็นพลาสติกชนิดที่สามารถนำกลับมาหลอมเหลวเพื่อขึ้นรูปใช้งานได้ใหม่อีกครั้ง มีคุณสมบัติโดดเด่นในเรื่องของความแข็งแรง ความใส น้ำหนักเบา แต่มีความเปราะที่อุณหภูมิห้อง จึงนิยมนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุอะไหล่ชิ้นส่วน รวมถึงวัสดุที่ใช้งานด้านอุตสาหกรรม และทางการแพทย์ ในทางศัลยกรรมกระดูก (Orthopedic) พอลิเมทิลเมทาคริเลตถูกใช้เป็นซีเมนต์ (Bone cement) เนื่องจากเป็นวัสดุที่มีความแข็งแรงและไม่มีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อเซลล์ภายในร่างกาย ด้วยเหตุผลดังกล่าวพอลิเมทิลเมทาคริเลตจึงถูกเลือกใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยาในการรักษาแบบเฉพาะจุด [3]



รูปที่ 2.4 โครงสร้างทางเคมีของพีเอ็มเอ็มเอและเม็ดตัวนำส่งยาพอลิเมทิลเมทาคริเลต [4]

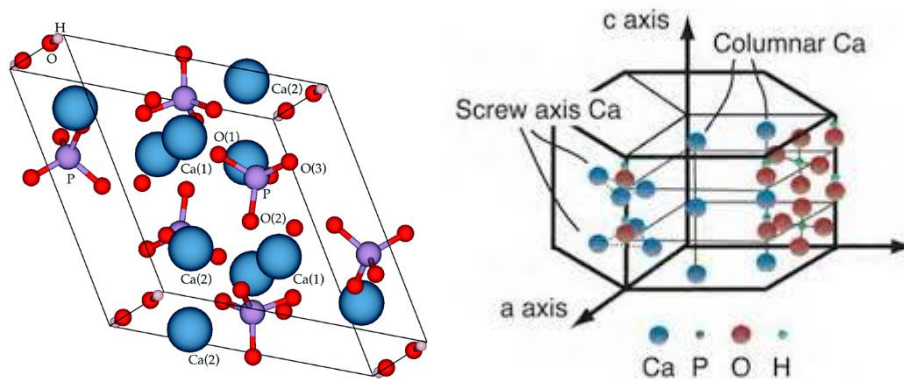
การใช้พอลิเมทิลเมทาคริเลตเป็นวัสดุตัวนำส่งยาปฏิชีวนะได้รับความนิยมและมีการใช้งานอย่างแพร่หลายเป็นเวลายาวนานหลายสิบปี อย่างไรก็ตามการใช้พอลิเมทิลเมทาคริเลตเป็นวัสดุตัวนำส่งยาในการรักษาแบบเฉพาะจุดก็มีข้อจำกัดในการใช้อยู่ เนื่องจากพอลิเมทิลเมทาคริเลตไม่

สามารถถูกดูดซับหรือขับออกจากร่างกายได้ ดังนั้นการใช้พอลิเมทิลเมทาคริเลตเป็นวัสดุตัวนำส่งยา ปฏิชีวนะ แพทย์ผู้ทำการรักษาจำเป็นต้องผ่าตัดผู้ป่วยภายหลังการรักษาแบบเฉพาะจุดเสร็จสิ้นเพื่อนำพอลิเมทิลเมทาคริเลตออกจากร่างกายและเพื่อให้เซลล์กระดูกเติบโตขึ้นมาทดแทนเซลล์กระดูกที่ตายไปจากติดเชื้อ [4, 5]

จากข้อจำกัดในการใช้งานพอลิเมทิลเมทาคริเลต จึงได้มีแนวความคิดที่จะพัฒนาวัสดุที่ใช้เป็นตัวนำส่งยาที่ร่างกายสามารถดูดซับหรือขับออกจากร่างกายได้ภายหลังจากการรักษาหลังเสร็จสิ้นในงานวิจัยของ Butini และคณะ [6] ได้ทำการศึกษาการใช้แคลเซียมซัลเฟต (Calcium sulfate) ควบคู่กับไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite) ในการใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยาแทนการใช้พอลิเมทิลเมทาคริเลต ซึ่งแคลเซียมซัลเฟตและไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นสารประกอบแคลเซียมที่ทางการแพทย์ ศัลยกรรมกระดูกและทางทันตกรรมนิยมนำมาใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูก (Bone graft) เนื่องจากวัสดุทั้งสองประเภทมีคุณสมบัติในการเข้ากับเซลล์เนื้อเยื่อของมนุษย์ได้ดี (Biocompatible)

2.5 ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite)

ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) เป็นสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตชนิดหนึ่งที่สูตรองค์ประกอบทางเคมีคล้ายกระดูกของมนุษย์ มีรูปผลึกเป็นแบบหกเหลี่ยม (Hexagonal) ดังรูปที่ 2.5 เป็นวัสดุที่นิยมใช้งานกันอย่างแพร่หลายทางด้านทันตกรรมและศัลยกรรมเชิงกระดูก เนื่องจากมีคุณสมบัติที่เข้ากับเนื้อเยื่อเซลล์ของมนุษย์ได้ดีและสามารถถูกดูดซับด้วยร่างกายมนุษย์ได้ นอกจากนี้ไฮดรอกซีอะพาไทต์ยังถูกนำไปใช้ในงานทางด้านอุตสาหกรรมและสิ่งแวดล้อมด้วยเช่นกัน เนื่องจากไฮดรอกซีอะพาไทต์มีความแข็งแรงสูง สามารถย่อยสลายได้เองตามธรรมชาติ มีความสามารถในการดูดซับสูง ด้วยคุณสมบัติดังกล่าวมาจึงมีงานวิจัยจำนวนมากที่พยายามสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ขึ้นมาด้วยวิธีการสังเคราะห์ต่าง ๆ เช่น กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal) ปฏิกิริยาเคมีไฟฟ้า (Electrochemical) ปฏิกิริยาเคมีเชิงกล (Mechanochemical) และการละลายและตกตะกอน (Dissolution and precipitation) [7] สำหรับสารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยทั่วไปนิยมใช้สารประกอบแคลเซียมที่สามารถแตกตัวและให้แคลเซียมไอออนได้เช่นแคลเซียมซัลเฟต (CaSO_4) แคลเซียมไฮดรอกไซด์ ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) และแคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO_3) ทำปฏิกิริยากับสารประกอบหมู่ฟอสเฟต (PO_4^{3-}) ที่สามารถแตกตัวและให้ฟอสเฟตไอออนได้เป็นต้นซึ่งมีงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากสารประกอบเหล่านี้



รูปที่ 2.5 โครงสร้างผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ [5]

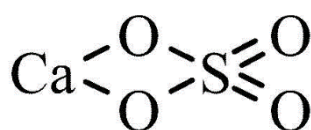
ตารางที่ 2.1 องค์ประกอบทางเคมีของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่อัตราส่วนต่าง ๆ Ca/P [1]

Abbreviations	Name	Formula	Ca/P ratio
MCPM	Monocalcium phosphate monohydrate	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0.5
DCPA	Dicalciumphosphate anhydrous, monetite	CaHPO_4	1
DCPD	Dicalciumphosphate dihydrate, brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1
OCP	Octacalcium phosphate	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1.33
ACP	Amorphouscalcium phosphate	$\text{Ca}_x\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$	$1.25 < x < 1.55$
α -TCP	α -Tricalcium phosphate, Whitlockite	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
β -TCP	β -Tricalcium phosphate, Whitlockite	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1.5
BCP	Biphasic calcium phosphate	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$1.50 < x < 1.67$
CDHA	Calcium deficient hydroxyapatite	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x + (\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	$1.5 < x < 1.67$
HA	Hydroxyapatite	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1.67
pHA	Precipitated hydroxyapatite	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x + (\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$	$1.50 < x < 1.67$
CA	Carbonate apatite, dahlite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{CO}_3$	1.67
TTCP	Tetracalciumphosphate, Hilgestockite	$\text{CaO} \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	2

จากตารางที่ 2.1 เป็นตารางความสัมพันธ์ของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่อัตราส่วนแคลเซียมต่อฟอสเฟตที่แตกต่างกัน โดยแสดงให้เห็นว่าเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์จะปรากฏเมื่ออัตราส่วนระหว่างแคลเซียมต่อฟอสฟอรัสมีค่าเป็น 1.67

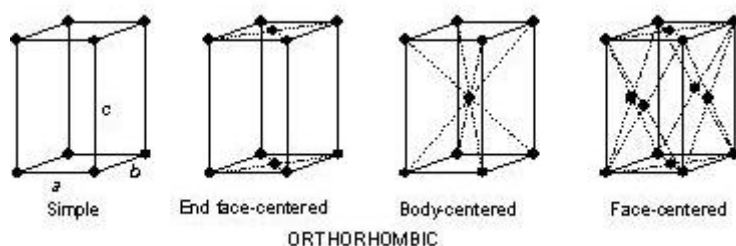
2.6 แคลเซียมซัลเฟต (Calcium Sulfate, CaSO_4)

แคลเซียมซัลเฟต (Calcium Sulfate, CaSO_4) รูปที่ 2.6 เป็นสารประกอบอนินทรีย์ที่มีค่าความสามารถในการละลายในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 25°C เท่ากับ 0.2 g/L [8] มีลักษณะโครงสร้างผลึกเป็นแบบออร์โธโรมบิก (orthorhombic) ดังแสดงในรูปที่ 2.7 โดยทั่วไปแคลเซียมซัลเฟตสามารถจำแนกได้ตามน้ำในโครงสร้างผลึกของดังนี้



รูปที่ 2.6 สูตรโครงสร้างของแคลเซียมซัลเฟต [6]

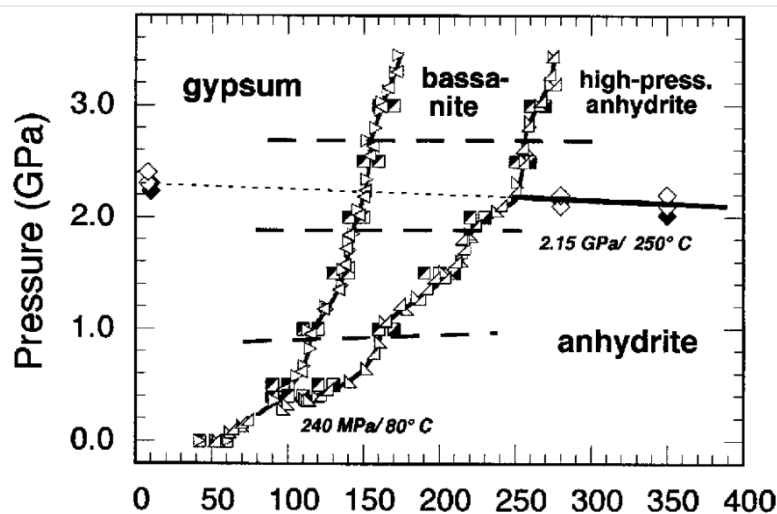
$$a \neq b \neq c \quad \alpha = \beta = \gamma = 90$$



รูปที่ 2.7 โครงสร้างผลึกแบบออร์โธโรมบิก [7]

2.6.1 แคลเซียมซัลเฟต แอนไฮเดรต (Anhydrous Calcium sulfate; CaSO_4)

แคลเซียมซัลเฟต แอนไฮเดรต เป็นแคลเซียมซัลเฟตที่ไม่มีน้ำอยู่ในโครงสร้างผลึก มีความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำกว่าแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตและแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต โดยทั่วไปแคลเซียมซัลเฟตชนิดนี้ไม่สามารถพบได้โดยทั่วไปตามธรรมชาติ แต่เกิดขึ้นเมื่อนำแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตไปผ่านกระบวนการให้ความร้อนที่อุณหภูมิมากกว่า 500°C ดังแสดงในรูปที่ 2.8 จนได้ผลึกแคลเซียมซัลเฟตเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้เฟสแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮเดรตจะมีความเสถียรในน้ำที่มีสภาวะความดันและ อุณหภูมิสูง [9, 10]

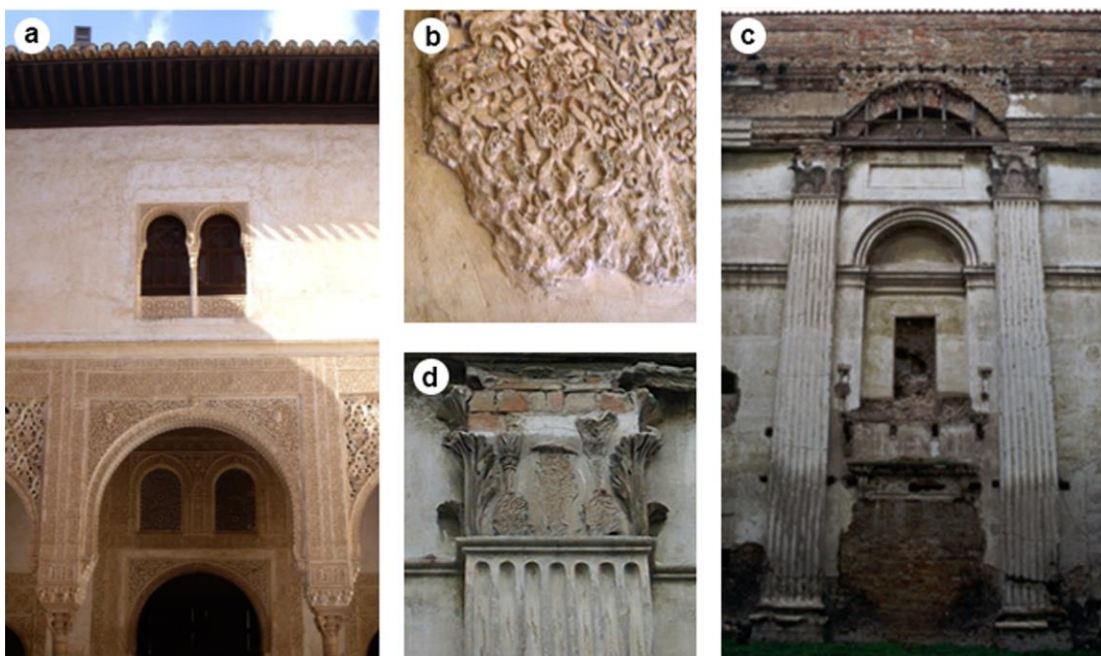


รูปที่ 2.8 ไดอะแกรมแคลเซียมซัลเฟตและน้ำในสภาวะความดันและอุณหภูมิสูง [8]

2.6.2 แคลเซียมซัลเฟต ไดไฮเดรต (Calcium sulfate dihydrate; $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

แคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต หรือที่รู้จักกันโดยทั่วไปในชื่อยิปซัม (gypsum) เป็นแคลเซียมซัลเฟตรูปแบบหนึ่งที่มีน้ำอยู่ในโครงสร้างผลึก มีความสามารถในการละลายน้ำที่ยิปซัมได้รับความนิยมในการนำมาใช้ในงานคอนกรีตสำหรับสร้างสิ่งก่อสร้างมาเป็นระยะเวลาอันตั้งแต่สมัยอดีตดังแสดงในรูปที่ 2.9 (a) และ (b) อย่างไรก็ตามพบปัญหาในการใช้ยิปซัมในงานก่อสร้างอาคารเนื่องจากคุณสมบัติในการละลายน้ำที่ดีจึงทำให้คอนกรีตที่มีส่วนผสมของแคลเซียมซัลเฟตเกิดการพังทลายลงเมื่อระยะเวลาผ่านไปดังแสดงในรูปที่ 2.9 (c) และ (d) จึงได้มีแนวคิดที่จะเปลี่ยนสารประกอบแคลเซียมซัลเฟตไปเป็นสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตเนื่องจากสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตมีความสามารถในการละลายน้ำที่ต่ำกว่า ในงานวิจัยของ Sassoni และคณะ [11] ได้ทำการศึกษาการเปลี่ยนเฟสแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ซึ่งเป็นหนึ่งในสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต โดยแช่ชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตลงในสารละลายไดแอมโมเนียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (Diammonium hydrogenphosphate) จากผลการทดลองพบว่าเมื่อนำชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตลงไปแช่ในสารละลายไดแอมโมเนียมไฮโดรเจนฟอสเฟต แคลเซียมซัลเฟตจะเกิดการเปลี่ยนเฟสไปเป็นแคลเซียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (บรูไซต์) Calcium hydrogen phosphate ; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ และเมื่อปรับพีเอชของสารละลายให้เป็นต่างมากขึ้นด้วยแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์พบเฟสของไฮดรอกซีอะพาไทต์เกิดขึ้น โดยสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่เกิดขึ้นจะเกิดขึ้นแค่ที่บริเวณผิวของชิ้นงานเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่า

สารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตที่พื้นผิวชั้นงานช่วยป้องกันการละลายของแคลเซียมซัลเฟตที่จะส่งผลให้ชั้นงานเกิดความเสียหายได้อีกด้วย



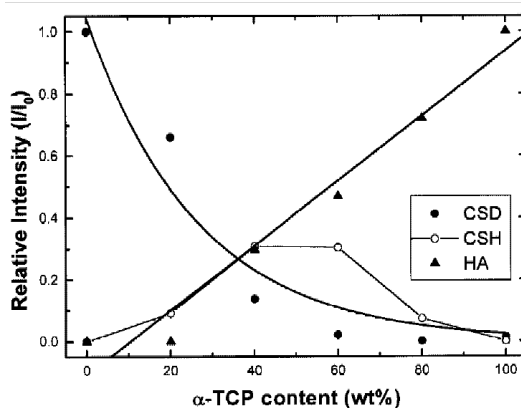
รูปที่ 2.9 (a) และ (b) เป็นตัวอย่างอาคารที่มีการใช้ยิปซัมในงานก่อสร้างอาคาร (c) และ (d) เป็นตัวอย่างอาคารที่เกิดความเสียหายจากการละลายของยิปซัม [9]

นอกจากนี้ยังพบงานวิจัยที่ได้ทำการศึกษาการใช้ยิปซัมทำเป็นกระดูกเทียมหรือซีเมนต์กระดูก เนื่องจากยิปซัมมีความสามารถในการถูกดูดซับด้วยร่างกายได้และยังปลดปล่อยแคลเซียมไอออนออกมาซึ่งช่วยเร่งกระบวนการสร้างกระดูกขึ้นมาใหม่ ในงานวิจัยของ Tsuchiya และคณะ [12] ได้ศึกษาการเคลือบผิวของเม็ดแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตด้วยอะพาไทต์เพื่อลดความเร็วในการสลายตัวของเม็ดแคลเซียมซัลเฟตที่ใช้เป็นซีเมนต์กระดูกสำหรับรักษากระดูกที่ได้รับความเสียหายด้วยการนำเม็ดแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตไปแช่ในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตที่อุณหภูมิ 20 หรือ 60°C โดยพบการเกิดเฟสอะพาไทต์ขึ้นที่บริเวณรอบผิวอนุภาคแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตจากทั้งสองอุณหภูมิ แต่พบว่าที่อุณหภูมิ 60 °C มีปริมาณของอะพาไทต์ที่มากกว่า ซึ่งเฟสอะพาไทต์ที่เกิดขึ้นน่าจะเกิดจากการที่แคลเซียมซัลเฟตเกิดการละลายออกมาในสารละลายฟอสเฟต เมื่อสารละลายฟอสเฟตอิ่มตัวไปด้วยแคลเซียมไอออนจะเกิดการทำปฏิกิริยากันและตกตะกอนเป็นอะพาไทต์ขึ้น ในงานวิจัยของ Baek และคณะ [13] มีการใช้ยิปซัมผสมกับไฮดรอกซีอะพาไทต์เพื่อสร้างเป็นวัสดุตัวนำส่งโปรตีน bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) ซึ่งเป็นโปรตีนสำหรับ

กระดูกเพื่อเร่งการเจริญเติบโตของกระดูกใหม่โดยใช้ยิปซัมที่มีความสามารถในการดูดซับด้วยร่างกายได้ดีเป็นตัวเร่งการปลดปล่อยโปรตีนและตัวยิปซัมเป็นตัวปลดปล่อยแคลเซียมไอออนออกมา

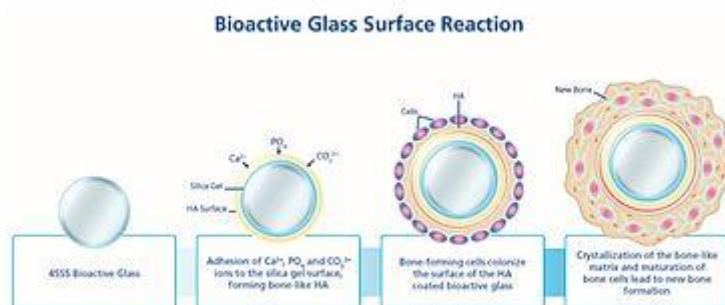
2.6.3 แคลเซียมซัลเฟต เฮมิไฮเดรต (Calcium sulfate hemihydrate)

แคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตหรือที่รู้จักกันโดยทั่วไปในชื่อ ปูนปลาสเตอร์ (Plaster of Paris) เป็นรูปแคลเซียมซัลเฟตที่มีน้ำอยู่ในโครงสร้างผลึกเพียงครึ่งเดียว $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ มีความเสถียรทางเทอร์โมไดนามิกส์ที่ต่ำและมีความพรุนตัวในโครงสร้างผลึก แคลเซียมซัลเฟตชนิดนี้จึงถูกเลือกใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตชนิดต่างๆ ในงานวิจัยของ Nilsson และคณะ [14] ได้ทำการปรับปรุงซีเมนต์กระดูกหรือปูนอะพาไทต์ที่ผลิตขึ้นจากแอลฟาไตรแคลเซียมฟอสเฟต (α -TCP, α -tricalcium phosphate) โดยการเติมแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตลงไปผสมเพื่อทำให้ปูนอะพาไทต์เกิดรูพรุนที่มีขนาดเท่ากันขึ้นในโครงสร้างจุลภาคจากแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตด้วยการนำไปแช่ลงในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (Na_2HPO_4) เมื่อนำแอลฟาไตรแคลเซียมฟอสเฟตที่ผสมแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตลงไปแช่ในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต พบว่าเฟสแอลฟาไตรแคลเซียมฟอสเฟตจะเปลี่ยนเฟสไปเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ขาดแคลเซียมในโครงสร้าง (calcium deficient hydroxyapatite, CDHA) ในขณะที่แคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตจะเปลี่ยนเฟสเป็นแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต และเมื่อเวลาในการแช่เพิ่มมากขึ้นพบว่า เฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์มีปริมาณเพิ่มสูงขึ้นในขณะที่เฟสแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตมีปริมาณลดลงและพบเฟสแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตที่ยังไม่เปลี่ยนเฟสไปเป็นแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตในปริมาณเล็กน้อยดังแสดงในรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 ความสัมพันธ์ของปริมาณไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HA) แคลเซียมซิลเฟตเฮมิไฮเดรต (CSH) และแคลเซียมซิลเฟตไดไฮเดรต (CSD) [10]

ในงานวิจัยของ Qi และคณะ [15] ได้ทำการศึกษาการขึ้นรูปแผ่นรองเนื้อเยื่อทางวิศวกรรม (Scaffold) จากเครื่องพิมพ์ 3 มิติด้วยแคลเซียมซิลเฟตเฮมิไฮเดรตและแก้วชีวภาพ (Mesoporous bioactive glass, MBG) โดยทั่วไปเมื่อแคลเซียมซิลเฟตเฮมิไฮเดรตทำปฏิกิริยากับน้ำจะเกิดการเปลี่ยนเฟสเป็นแคลเซียมซิลเฟตไดไฮเดรต ซึ่งในทางการแพทย์แคลเซียมซิลเฟตไดไฮเดรตถูกใช้เป็นซีเมนต์ของกระดูกในการรักษากระดูกที่ได้รับความเสียหายหรือใช้เป็นกระดูกเทียม แต่เนื่องจากแคลเซียมซิลเฟตไดไฮเดรตไม่มีความเสถียรในสภาวะที่มีความเป็นกรด มีความว่องไวต่อเซลล์ในร่างกายต่ำและร่างกายสามารถสลายและดูดซับได้เร็วเกินไป ทำให้เป็นข้อด้อยในการใช้แคลเซียมซิลเฟตในการรักษา จึงมีแนวคิดการปรับปรุงสมบัติของแคลเซียมไดไฮเดรตร่วมกับแก้วชีวภาพ จากรูปที่ 2.11 แสดงการเกิดปฏิกิริยาที่พื้นผิวของแก้วชีวภาพภายในร่างกายเนื่องจากแก้วชีวภาพเป็นวัสดุที่มีรูพรุนอยู่ภายในโครงสร้าง มีความว่องไวต่อการทำปฏิกิริยากับเซลล์ในร่างกายโดยกระตุ้นให้เซลล์มาเกาะและเจริญเติบโตได้ สามารถใช้เป็นตัวนำส่งยาได้ และสามารถสลายตัวได้ แต่มีข้อด้อยคือสลายตัวได้ช้าเกินไป จึงได้มีการนำแคลเซียมซิลเฟตเฮมิไฮเดรตมาผสมกับแก้วชีวภาพ เพื่อสร้างแผ่นรองเนื้อเยื่อทางวิศวกรรมที่ความแข็งแรงสูง มีรูพรุนอยู่ภายในโครงสร้าง มีความเสถียรในสภาวะต่าง ๆ และสลายตัวได้ในเวลาที่เหมาะสม



รูปที่ 2.11 แผ่นรองเนื้อเยื่อทางวิศวกรรมที่ทำจากแก้วชีวภาพ [11]

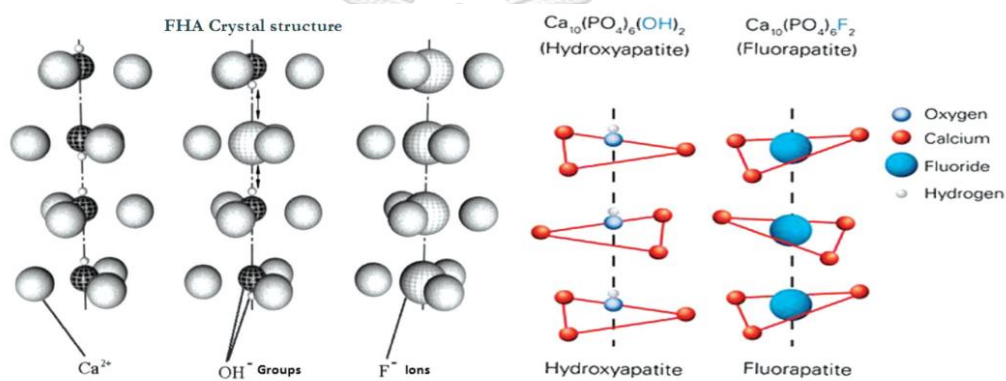
2.7 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์

ในปัจจุบันมีวิธีในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์อยู่มากมายหลายวิธี ซึ่งในแต่ละวิธีมีข้อดีและข้อด้อยแตกต่างกันไป โดยทั่วไปสามารถแบ่งประเภทการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ออกเป็น 2 ประเภทหลัก ได้แก่ การสังเคราะห์แบบแห้ง (Dry chemical process) ซึ่งเป็นการสังเคราะห์โดยไม่มีการใช้สารละลายของเหลวหรือใช้บ้างเล็กน้อยในการสังเคราะห์สาร กระบวนการสังเคราะห์ที่จัดเป็นการสังเคราะห์แบบแห้ง เช่นการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาเคมีเชิงกล และการเผาผนึก เป็นต้น ในการสังเคราะห์แบบเปียก (Wet chemical process) เป็นกระบวนการสังเคราะห์ในสารละลายของเหลวโดยให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นในสารละลาย กระบวนการสังเคราะห์ที่จัดเป็นการสังเคราะห์แบบเปียก เช่นการสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอน และกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล เป็นต้น

2.7.1 กระบวนการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาเคมีเชิงกล (Mechanochemical process)

กระบวนการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาเคมีเชิงกลจัดเป็นการสังเคราะห์แบบแห้งรูปแบบหนึ่งที่มีกระบวนการสังเคราะห์ปฏิกิริยาเคมีจากของแข็ง (Solid state reaction) โดยอาศัยแรงเชิงกลหรือความดันเป็นตัวกระตุ้นพลังงานที่พื้นผิวของอนุภาคเพื่อช่วยเร่งปฏิกิริยาเทอร์โมไดนามิกหรือเร่งพลังงานจลน์ (Kinetic) ของอนุภาคให้เกิดขึ้นได้ง่ายมากขึ้น ซึ่งแรงเชิงกลที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์จะเป็นตัวช่วยสร้างตำหนิแก่อนุภาคจากการกระทบกัน เพื่อสร้างพื้นที่ผิวสัมผัสระหว่างอนุภาคให้มากขึ้น ในงานวิจัยของ Tabrizi และคณะ [16] ได้กล่าวถึงข้อดีของกระบวนการ mechanochemical ว่าสามารถสังเคราะห์ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้จากสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟตชนิดอื่นๆ เช่น บรูไซต์ ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) โมนิไทต์ (CaHPO_4) แคลเซียมไพโรฟอสเฟต ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$) และจากสารประกอบแคลเซียมชนิดอื่นเช่น แคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO_3) โดยสามารถสังเคราะห์

ไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ในเวลาที่สั้น มีค่าใช้จ่ายที่ถูกกว่าวิธีการสังเคราะห์แบบเปียก ลักษณะผลึกที่ได้มีขนาดเล็กในระดับอนุภาคนาโนเมตร แต่มีข้อด้อยที่ผงไฮดรอกซีอะพาไทต์อาจเกิดการปนเปื้อนจากลูกบดขึ้นได้ อย่างไรก็ตามวิธีการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาเคมีเชิงกลยังคงถูกใช้ในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์แบบเจือธาตุตัวอื่นเช่น ฟลูออรีน (Fluorine, F) แลนทาไนด์ (Lanthanide, La) สตรอนเทียม (Strontium, Sr) ลงไปในโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2.12 เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติด้านความแข็งแรง ความเป็นผลึกและความสามารถในการทำให้เซลล์กระดูกเจริญเติบโตของไฮดรอกซีอะพาไทต์ให้ดีขึ้นจากเดิม นอกจากนี้พบว่ารูปร่างผลึกของไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ได้จะขึ้นกับอุณหภูมิที่ใช้ระหว่างการสังเคราะห์ด้วยเช่นเดียวกัน [17-20]

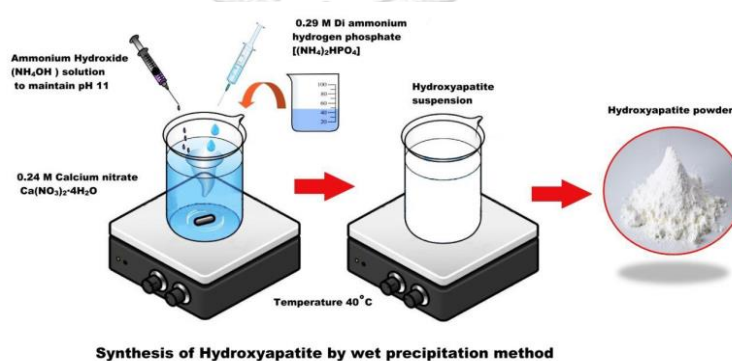


รูปที่ 2.12 แบบจำลองโครงสร้างผลึกฟลูออโรอะพาไทต์ [12]

2.7.2 กระบวนการสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอน (Precipitation process)

การสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอนจัดเป็นหนึ่งในกระบวนการสังเคราะห์แบบเปียก (Wet chemical process) รูปแบบหนึ่งโดยใช้กลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมีอย่างง่ายในรูปแบบของสารละลายที่มากกว่า 2 ชนิดทำปฏิกิริยากันจนเกิดการตกตะกอนดังแสดงในรูปที่ 2.13 การสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอนเป็นการสังเคราะห์ที่ไม่มีความอันตรายเนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้ภายหลังการสังเคราะห์เป็นน้ำและอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์จะต่ำกว่า $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ซึ่งกลไกที่ได้จากการสังเคราะห์ด้วยวิธีการตกตะกอนจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดนิวคลีโอ การรวมตัวกันเป็น นิวเคลียส (Nucleation-aggregation-agglomeration growth mechanism) และการเติบโตไปเป็นผลึก ดังนั้นการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ด้วยกระบวนการนี้จะมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายปัจจัย เช่น ความบริสุทธิ์ของสารตั้งต้น ค่าพีเอชของสารละลาย อุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ ความเร็วในการปั่นกววนสาร ซึ่งอาจจะส่งผล

ต่อผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ได้ ข้อดีจากการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ด้วยกระบวนการตกตะกอนคือมีการปนเปื้อนที่ต่ำ มีราคาถูก ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความบริสุทธิ์สูง มีความเป็นผลึกมาก แต่ใช้เวลาในการสังเคราะห์ที่มากกว่าเมื่อเทียบกับกระบวนการสังเคราะห์แบบแห้ง ในงานวิจัยของ Yelten-Yilmaz และคณะ [21] ได้ใช้สารละลายแคลเซียมไฮดรอกไซด์ทำปฏิกิริยากับกรดออร์โทฟอสฟอริกเพื่อสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยมีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่ใช้ในการสังเคราะห์ เช่น อุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ ความเร็วในการเติมสารละลายกรดออร์โทฟอสฟอริก ซึ่งพบว่าความแข็งแรงเชิงกลของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์และลักษณะรูปร่างผลึกที่ได้มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงปัจจัยที่ใช้ เช่น อุณหภูมิในการสังเคราะห์ [22-24]



รูปที่ 2.13 กระบวนการสังเคราะห์ด้วยการตกตะกอน [13]

2.7.3 กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal process)

กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเป็นกระบวนการที่จำลองสภาวะชั้นหินและแร่ธาตุที่อยู่ในธรรมชาติของโลกมา โดยการให้พลังงานของแข็งแช่อยู่ภายใต้สารละลายที่มีอุณหภูมิและความดันไอสูง ความร้อนที่อยู่ภายในระบบปิด จัดเป็นหนึ่งในปฏิกิริยาสังเคราะห์แบบเปียก wet chemical process โดยความร้อนและความดันในระบบปิดจะเป็นตัวสร้างปฏิกิริยาของไหลวิกฤตยิ่งยวด (Supercritical fluid) เพื่อช่วยเร่งอัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีให้เร็วขึ้นจากเดิม ข้อดีของกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลคือเป็นกระบวนการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนที่มีประสิทธิภาพ โดยใช้วิธีการสังเคราะห์เพียงขั้นตอนเดียว ใช้พลังงานในการสังเคราะห์ที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกระบวนการสังเคราะห์อื่น โดยการเร่งอัตราการเกิดปฏิกิริยาด้วยพลังงานความร้อนและแรงดัน ทำให้สามารถควบคุมขนาดและรูปร่างของอนุภาคผลึกที่

เกิดขึ้นได้ [25] ในปัจจุบันสามารถจำแนกประเภทไฮโดรเทอร์มอลได้ตามกลไกปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นภายในกระบวนการสังเคราะห์ ซึ่งแบ่งออกได้ดังต่อไปนี้ [26]

1. กระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลโดยอาศัยการสลายตัวของคิเลต

กระบวนการสังเคราะห์โดยอาศัยการสลายตัวของคิเลต เป็นวิธีเริ่มแรกที่ใช้ในการศึกษาผลึกขนาดใหญ่ มีวัตถุประสงค์ที่ใช้ในการศึกษารูปร่างผลึกของไฮดรอกซีอะพาไทต์ ปฏิกิริยาการสลายตัวของคิเลตโดยทั่วไปจะใช้กรดคาร์บอกซิลิกจำพวก กรดอะซิติก (Acetic acid) กรดแลคติก (Lactic acid) กรดซิตริก (Citric acid) และ กรดเอธิลีนไดอะมีนเตตระอะซิติก เริ่มจากการให้ความร้อนแก่สารละลายจนมีความเข้มข้นมากขึ้นจากการระเหยกลายเป็นไอ สารแคลเซียมคาร์บอกซิเลต (Calcium carboxylate) จะเกิดการสลายตัว และแตกตัวเป็นไอออนในสารละลาย ฟอสเฟตซึ่งกรดคาร์บอกซิลิกจะทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมแคลเซียมไอออนในสารละลายให้เป็นเนื้อเดียวกัน เมื่อความเข้มข้นในสารละลายสูงขึ้นจนเกิดเป็นสารละลายเข้มข้นยิ่งยวด ผลึกแคลเซียมฟอสเฟตจะเกิดการรวมตัวและโตขึ้น กระบวนการสังเคราะห์ด้วยวิธีการสลายตัวของคิเลตจะได้รูปผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่เป็นเส้นขน (Whisker) และมีขนาดรูปร่างในระดับไมโคร (Micro)

2. กระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลโดยอาศัยการสลายตัวของยูเรีย

กระบวนการสังเคราะห์โดยอาศัยการสลายตัวของยูเรียมีข้อดีคือช่วยเพิ่มค่า pH ในสารละลายเมื่อยูเรียเกิดการแตกตัวเป็นไอออน จากกระบวนการสังเคราะห์โดยใช้กรดคาร์บอกซิลิกเป็นตัวเชื่อมแคลเซียมไอออนให้เป็นเนื้อเดียวกัน แต่เนื่องจากค่า pH ในสารละลายมีค่าอยู่ที่ 2-4 โดยประมาณซึ่งเป็นค่า pH ที่ไฮดรอกซีอะพาไทต์ไม่มีความเสถียร การสลายตัวของยูเรียในสารละลายให้ค่า pH มากกว่า 4 จึงสามารถช่วยให้ไฮดรอกซีอะพาไทต์เกิดการรวมตัวกันและเกิดเป็นผลึกได้ง่ายขึ้น จากปฏิกิริยาการละลายและการตกตะกอน รูปร่างผลึกของไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้จากปฏิกิริยาการสลายตัวของยูเรียจะมีรูปร่างผลึกเส้นขนที่ดีและใหญ่กว่าวิธีอื่น ๆ

3. กระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลโดยอาศัยการตกตะกอน

กระบวนการสังเคราะห์โดยการตกตะกอนเป็นวิธีการสังเคราะห์ที่ไม่ต้องใช้สารเคมีเติมแต่งช่วยในการทำปฏิกิริยา โดยการนำสารละลายที่มีแคลเซียมไอออนผสมรวมกับสารละลายฟอสเฟตไอออน และตกตะกอนเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์

โดยตรง ภายใต้อุณหภูมิที่ต่ำกว่า 100 °C โดยค่า pH ของสารละลายที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นภายในระบบโดยขนาดของผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ได้จากปฏิกิริยาการตกตะกอนจะมีขนาดที่เล็กกว่าวิธีการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาอื่นโดยทั่วไปแล้วจะมีขนาดอยู่ที่ระดับนาโน

4. กระบวนการสังเคราะห์ไฮดรเทอร์มอลแคลเซียมฟอสเฟตโดยใช้ปฏิกิริยาแยกสลายด้วยน้ำ

กระบวนการสังเคราะห์แคลเซียมฟอสเฟตโดยใช้ปฏิกิริยาแยกสลายด้วยน้ำเป็นวิธีการสังเคราะห์โดยการควบคุมอุณหภูมิหรือค่า pH เพื่อให้แคลเซียมฟอสเฟตที่เป็นสารตั้งต้นเกิดการละลายและเกิดการตกตะกอนใหม่อีกครั้งเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยแคลเซียมฟอสเฟตที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการดังกล่าวประกอบไปด้วย แคลเซียมฟอสเฟตแบบออสตรอน (ACP) ไดแคลเซียมฟอสเฟตแอนไฮดรัส (DCPA) หรือไดแคลเซียมฟอสเฟตไดไฮเดรต มอนอแคลเซียมฟอสเฟต มอนอไฮเดรต (MCPM) แคลเซียมไพโรฟอสเฟต (Calcium pyrophosphate) และแคลเซียมซัลเฟต (Calcium sulfate) ทำปฏิกิริยาในช่วงอุณหภูมิ 37 ถึง 450 °C

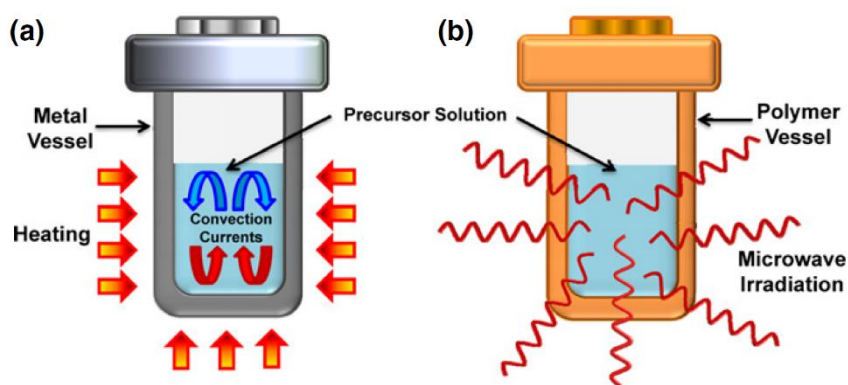
2.7.4 กระบวนการโซลโวเทอร์มอล (Solvothermal process)

กระบวนการโซลโวเทอร์มอลเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่มีความคล้ายกับกระบวนการไฮดรเทอร์มอล แต่ใช้ตัวทำละลายที่ไม่ใช่น้ำในการสังเคราะห์ปฏิกิริยาโดยส่วนมากจะเป็นตัวทำละลายที่มีจุดเดือดต่ำ สามารถระเหยกลายเป็นไอได้ง่ายเช่น แอลกอฮอล์ (Alcohol) หรือ อะซีโตน (Acetone) เมื่อให้ความร้อนแก่สารละลายจนเกิดการระเหยกลายเป็นไอจะทำให้เกิดแรงดันไอที่มากกว่าการใช้สารละลายที่เป็นน้ำ ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาของไหลวิกฤตยิ่งยวดที่มากกว่ากระบวนการไฮดรเทอร์มอลที่ใช้น้ำเมื่อใช้อุณหภูมิในการสังเคราะห์ที่เท่ากัน

2.7.5 กระบวนการไฮดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟ (Hydrothermal assisted microwave radiation process)

กระบวนการไฮดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่ใช้คลื่นไมโครเวฟเป็นตัวให้ความร้อนแก่ระบบด้วยการเหนี่ยวนำขั้วอิเล็กทรอนิกส์ของน้ำทำให้โมเลกุลของน้ำเกิดการเปลี่ยนทิศทางการเคลื่อนที่จนเกิดเป็นความร้อนขึ้น ซึ่งความร้อนที่เกิดขึ้นจะเกิดขึ้น

จากภายในระบบ ทำให้มีความแตกต่างจากการให้ความร้อนด้วยเตาอบที่เป็นการนำความร้อนจากภายนอกเข้าไปสู่ภายในระบบดังแสดงในรูปที่ 2.14 ความร้อนที่เกิดขึ้นภายในระบบอย่างรวดเร็วจะทำให้เกิดสภาพความร้อนยิ่งยวด (Superheating) ทำให้อุณหภูมิภายในระบบของสารละลายเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาของไหลวิกฤตยิ่งยวดขึ้นได้ภายในระยะเวลาที่สั้นกว่าการให้ความร้อนด้วยเตาอบ อัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีของกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟจึงสามารถสังเคราะห์สารได้เร็วกว่ากระบวนการไฮโดรเทอร์มอลแบบปกติ



รูปที่ 2.14 กระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลด้วยคลื่นไมโครเวฟ [14]

2.7.6 กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยแรงเคมีเชิงกล (Hydrothermal assisted mechanochemical process)

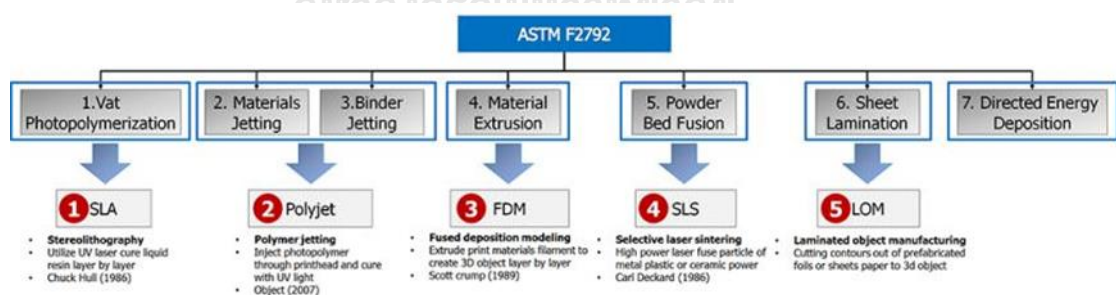
กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยแรงเคมีเชิงกลเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่ใช้แรงปั่นเหวี่ยงความเร็วสูงของหม้อบดเป็นตัวช่วยเพิ่มอัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีเช่นเดียวกับการใช้คลื่นไมโครเวฟเป็นตัวช่วยให้ความร้อนแก่ระบบจากภายใน โดยแรงปั่นเหวี่ยงความเร็วสูงจะทำให้อนุภาคเกิดการกระทบกันจนเกิดเป็นตำหนิขึ้นและยังกระตุ้นพลังงานจลน์ที่เกิดขึ้นที่พื้นผิวของแต่ละอนุภาคให้เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน อัตราการเกิดปฏิกิริยาของกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลด้วยแรงเคมีเชิงกลจึงเกิดขึ้นได้รวดเร็วกว่ากระบวนการไฮโดรเทอร์มอลปกติ

โดยทั่วไปไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์ด้วยวิธีต่าง ๆ ที่ได้กล่าวในข้างต้นจะอยู่ในรูปของผงอนุภาค ซึ่งจะมีการนำผงอนุภาคไฮดรอกซีอะพาไทต์ไปขึ้นรูปเพื่อให้ความเหมาะสมกับงานที่จะนำไปประยุกต์ใช้ โดยทั่วไปชิ้นงานที่ขึ้นรูปด้วยผงไฮดรอกซีอะพาไทต์จะมีรูปร่าง

ที่ไม่ซ้ำซ้อน เนื่องจากมีข้อจำกัดจากวิธีการขึ้นรูปต่าง ๆ ที่ส่งผลให้ไม่สามารถขึ้นรูปได้หรือชิ้นงานที่ขึ้นรูปได้อาจจะมีขนาดรูปร่างที่ไม่ตรงตามแม่แบบ จึงไม่สามารถนำชิ้นงานไปประยุกต์ใช้ในงานที่ต้องการชิ้นงานที่มีรูปร่างซับซ้อนได้ เช่น ชิ้นส่วนกะโหลกของมนุษย์หรือกระดูกมนุษย์ เป็นต้น จึงเป็นที่มาของแนวความคิดที่พัฒนาวิธีการขึ้นรูปให้มีความแม่นยำและมีรายละเอียดของรูปร่างชิ้นงานที่เหมือนแม่แบบทุกประการ

2.8 การพิมพ์ 3 มิติ (Three dimensional printing; 3D printing)

กระบวนการผลิตแบบการเติมวัสดุ (Additive Manufacturing, AM) เป็นหนึ่งในกระบวนการผลิตที่มีการพัฒนาต่อยอดขึ้นมาจากกระบวนการผลิตแบบกัดเนื้อวัสดุออก (Subtractive Manufacturing) อย่างเช่น การกลึง เจาะ กัด ไส เจียรระโน ฯลฯ [27, 28] โดยกระบวนการพิมพ์ 3 มิติจัดเป็นหนึ่งในกระบวนการผลิตแบบการเติมวัสดุ ในปัจจุบันการพิมพ์ 3 มิติเป็นวิธีการขึ้นรูปที่ได้รับความนิยมและมีการใช้งานกันอย่างแพร่หลายมากขึ้น เนื่องจากข้อดีของการพิมพ์ 3 มิติคือสามารถขึ้นรูปชิ้นงานให้มีลักษณะรูปร่างใกล้เคียงกับแม่แบบได้มากที่สุด สำหรับวิธีการขึ้นรูปชิ้นงานของการพิมพ์ 3 มิติจะมีความแตกต่างกันไปตามแต่ละเทคนิคที่ใช้ในการขึ้นรูป โดยสมาคมการทดสอบและวัสดุอเมริกัน (American Society for Testing and Materials, ASTM) ได้แบ่งประเภทการผลิตแบบเติมได้เป็น 7 ประเภทตามมาตรฐาน ASTM F2792 ดังแสดงในรูปที่ 2.15 โดยสามารถแบ่งประเภทเครื่องพิมพ์ 3 มิติที่ใช้หลักการดังกล่าวได้อีก 5 ประเภท

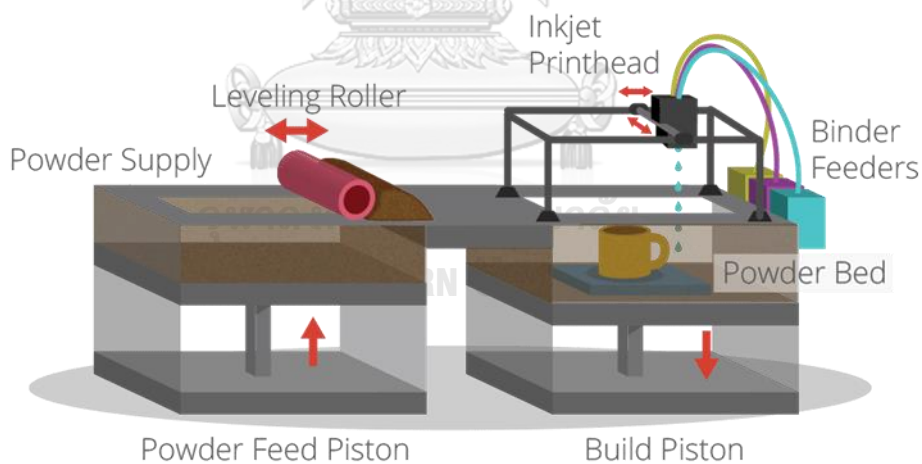


รูปที่ 2.15 ประเภทของกระบวนการผลิตแบบเติมเนื้อวัสดุตามมาตรฐาน ASTM F2792 [15]

โดยเทคนิคการฟันทันยัดเหนียวบนผงวัสดุเป็นเทคนิคที่สามารถใช้ขึ้นรูปวัสดุประเภทผงได้ทุกประเภท มีราคาไม่สูงเมื่อเทียบกับเทคนิคการขึ้นรูปชนิดอื่นและพบงานวิจัยที่กล่าวถึงการใช้เทคนิคดังกล่าวในการขึ้นรูปชิ้นงานวัสดุทางการแพทย์

2.8.1 การพ่นสารยึดเหนี่ยวบนผงวัสดุ (Binder Jetting)

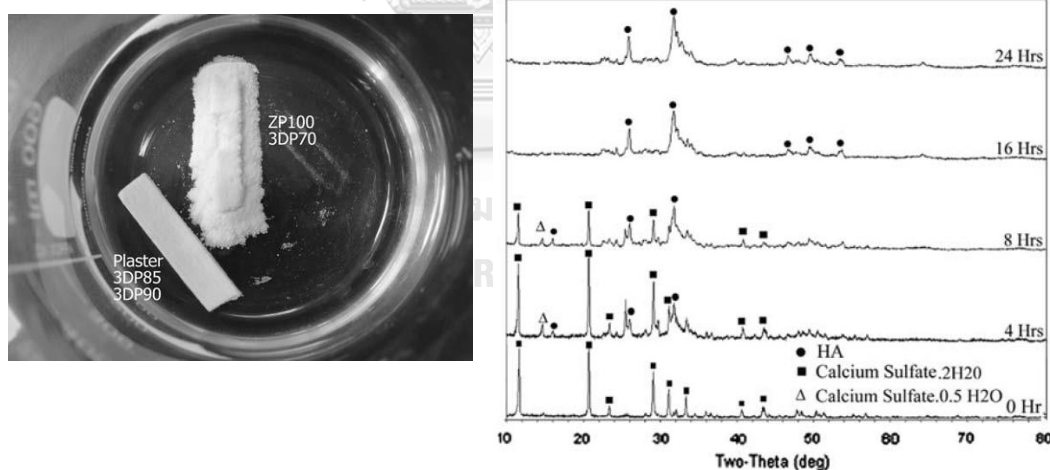
การพ่นสารยึดเหนี่ยวเป็นกระบวนการขึ้นรูปที่ใช้ได้กับวัสดุทุกประเภททั้งพอลิเมอร์ เซรามิก ตัวเครื่องจะใช้วัสดุ 2 ชนิดในการขึ้นรูปชิ้นงานได้แก่ ผงวัสดุ และสารยึดเหนี่ยวที่อยู่ในรูปของของเหลว เริ่มจากตัวเครื่องจะเกลี่ยผงวัสดุมาบริเวณที่ใช้ในการขึ้นรูปให้เป็นแผ่นบาง ๆ หลังจากนั้นหัวพิมพ์ที่ใช้ขึ้นรูปซึ่งบรรจุสารยึดเหนี่ยวอยู่ภายในจะมาขึ้นรูปชิ้นงานตามที่ออกแบบไว้ และหยดหรือพ่นกาวลงบนพื้นผิวของผงวัสดุ เพื่อประสานผงวัสดุเข้าด้วยกันในตำแหน่งที่ต้องการ ในกรณีที่ใช้สารยึดเหนี่ยวเป็นที่มีอนอเมอร์ไวแสงจะมีการฉายแสงเพื่อกระตุ้นให้มอโนเมอร์เกิดพอลิเมอร์โซ่สั้นเป็นพอลิเมอร์แข็งเพื่อประสานผงวัสดุเข้าไว้ด้วยกัน หลังจากนั้นบริเวณที่ใช้ในการขึ้นรูปจะเลื่อนลงตามค่าความละเอียดที่ถูกระบุไว้ จากนั้นตัวเครื่องจะโรยผงวัสดุเข้ามาเพิ่มและเกลี่ยผงวัสดุให้มีความเรียบเสมอกัน เพื่อเริ่มพิมพ์ในชั้นถัดไปดังแสดงในรูปที่ 2.16 ข้อดีของกระบวนการนี้คือ ไม่ต้องสร้างพื้นที่รองรับเพื่อพยุงรูปร่างของชิ้นงานเพราะผงวัสดุที่ไม่ได้ถูกขึ้นรูปจะทำหน้าที่เป็นตัวพยุงชิ้นงาน นอกจากนี้ผงวัสดุที่ไม่ได้ถูกใช้ในการขึ้นรูปสามารถนำมาดูดกลับเข้าไปเพื่อนำมาใช้ใหม่ในการขึ้นรูปได้ใหม่อีกครั้งหนึ่ง



รูปที่ 2.16 กระบวนการ Binder Jetting [16]

2.9 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากงานวิจัยและเนื้อหาที่ได้กล่าวไว้ในข้างต้นพบว่ามีความน่าสนใจในการนำวิธีการขึ้นรูปแบบเพิ่มเนื้อหรือที่รู้จักโดยทั่วไปในชื่อ การพิมพ์ 3 มิติมาใช้ในการขึ้นรูปชิ้นงานก่อนการนำไปสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ เพื่อที่จะทำให้ได้ชิ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่มีรูปร่างซับซ้อนแทนการสังเคราะห์ผงไฮดรอกซีอะพาไทต์และนำไปขึ้นรูป โดยจะทำให้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับงานที่ต้องการรายละเอียดของชิ้นงานที่ค่อนข้างแม่นยำเช่น ชิ้นส่วนกะโหลกของมนุษย์ เป็นต้น ในงานวิจัยของ Suwanprateeb และคณะ [29] ได้ทำการศึกษาการใช้ชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตที่ผ่านการขึ้นรูปด้วยการพิมพ์ 3 มิติแบบ binder jetting โดยนำมาแช่ลงในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตที่อุณหภูมิ 80 °C เพื่อให้เกิดปฏิกิริยาฟอสฟอไรเซชัน (Phosphorization) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยพบว่าเฟสของแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตค่อยๆ เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ และเปลี่ยนเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์อย่างสมบูรณ์เมื่อเวลาผ่านไป 16 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าชิ้นงานที่เกิดการเปลี่ยนเฟสยังคงรักษารูปร่างที่ขึ้นรูปด้วยการพิมพ์ 3 มิติไว้ได้และยังคงมีความพรุนตัวสูง ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะตัวของชิ้นงานที่ขึ้นรูปด้วยวิธีการ binder jetting ดังแสดงในรูปที่ 2.17



รูปที่ 2.17 ชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตที่ขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติ (ซ้าย)
เฟสองค์ประกอบของชิ้นงานที่เวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง (ขวา) [17]

ในงานวิจัยของ Fisher และคณะ [30] ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากชิ้นงานแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตทรงกระบอกด้วยการแช่ลงในสารละลายฟอสเฟตก่อนที่จะไปสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในเตาอบที่อุณหภูมิ 100-180 °C ภายในระยะเวลาตั้งแต่

1–8 ชั่วโมง จากตารางที่ 2.2 พบว่าเฟสแคลเซียมซัลเฟสไฮดรอกไซด์เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเฟสแคลเซียมฟอสเฟตชนิดต่างๆ ได้แก่ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ โมเนไทต์ และยังคงพบการปรากฏของเฟสแคลเซียมซัลเฟตที่เป็นสารตั้งต้นอยู่ นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเฟสแคลเซียมซัลเฟตไฮดรอกไซด์เปลี่ยนแปลงไปเมื่อทำปฏิกิริยากับน้ำจนกลายเป็นผลึกของแคลเซียมซัลเฟตไดไฮดรอกไซด์ โดยรูปผลึกอยู่ในลักษณะที่สานตัวกันจนเกิดเป็นรูพรุนขนาดใหญ่ภายในโครงสร้าง

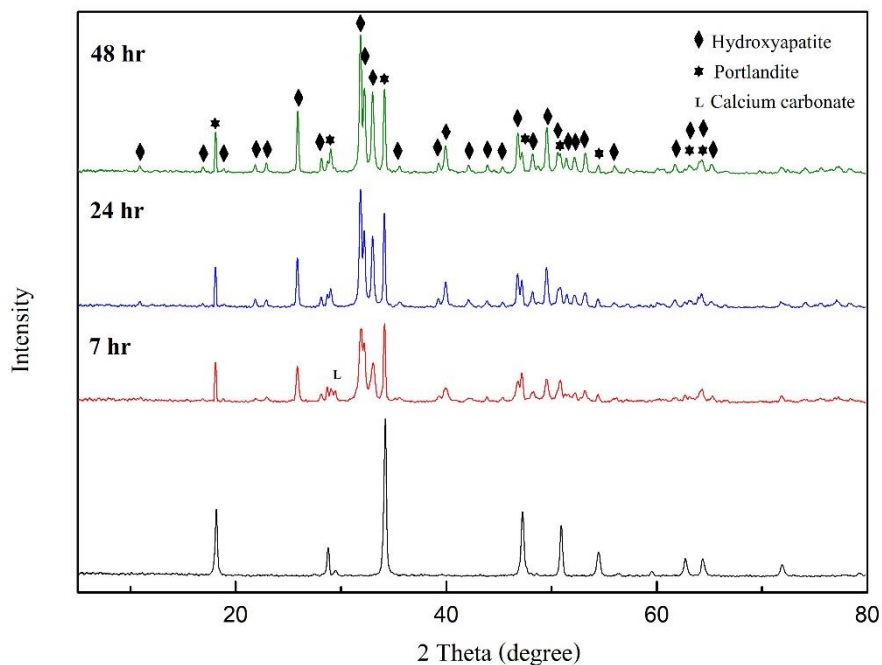
ตารางที่ 2.2 เฟสองค์ประกอบที่พบในชิ้นงานทรงกระบอกตัวอย่าง [2]

Table 2 Summary of the EDXRD experiments. GYP = Gypsum, BAS = Bassanite, HAP = Hydroxyapatite and MON = Monetite

Experiment	Temperature (°C)	Beam position	Reaction time (minutes)	Phases observed
E1	100	Edge	242	GYP, HAP.
E2	120	Edge	64	GYP, HAP.
E3	130	Edge	109	GYP, BAS, HAP.
E4	140	Edge	115	GYP, BAS, HAP.
E5	160	Edge	83	GYP, BAS, HAP.
E6	180	Edge	57	GYP, BAS, HAP.
C1	120	Core	485	GYP, BAS, MON
C2	140	Core	469	GYP, BAS, MON.
C3	180	Core	212	GYP, BAS.

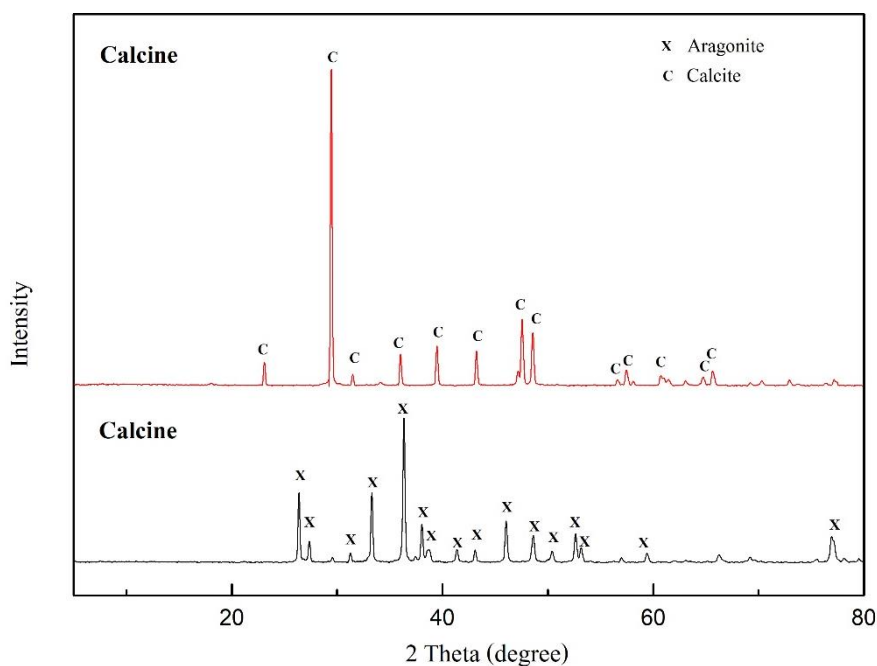
จากงานวิจัยดังกล่าวพบว่ากระบวนการไฮดรอกซีอะพาทิตสามารถสังเคราะห์ชิ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ภายในระยะเวลาที่สั้นกว่าการสังเคราะห์จากกระบวนการฟอสฟอไรเซชัน ต่อมาในรายงานโครงการเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์และโครงงานวิทยาศาสตร์ระดับมัธยมศึกษาปีที่ 4 ซึ่งเป็นข้อมูลที่ไม่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ [31, 32] ได้ทดลองทำการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากชิ้นงานทรงกระบอกที่เตรียมจากแคลเซียมไฮดรอกไซด์ (Ca(OH)_2) และแคลเซียมคาร์บอเนต (CaCO_3) ที่ได้จากเปลือกหอยทาก โดยนำมาแช่ลงในสารละลายไดโซเดียมไฮดรอกไซด์ที่ความเข้มข้น 1 M และนำไปผ่านกระบวนการไฮดรอกซีอะพาทิตที่อุณหภูมิ 180 °C เป็นเวลา 7, 24 และ 48 ชั่วโมงตามลำดับ

ในชิ้นงานที่เตรียมขึ้นจากแคลเซียมไฮดรอกไซด์ที่เวลาเริ่มต้นพบเฟสพอร์ตแลนด์ (Ca(OH)₂) และเมื่อเวลาผ่านไป 7 ชั่วโมงเริ่มปรากฏเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Ca₁₀(HPO₄)₆) และเฟสแคลเซียมคาร์บอเนตในปริมาณเล็กน้อยเมื่อเพิ่มเวลาในการสังเคราะห์ให้นานขึ้นพบว่าเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์มีความสมบูรณ์เพิ่มมากขึ้นแต่ไม่พบการปรากฏของเฟสแคลเซียมคาร์บอเนต ที่เวลา 48 ชั่วโมงพบการปรากฏของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ร่วมกับเฟสพอร์ตแลนด์ดังแสดงในรูปที่ 2.18 สาเหตุที่เฟสพอร์ตแลนด์ไม่เปลี่ยนไปเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์อย่างสมบูรณ์ อาจเกิดจากค่าพีเอชในสารละลายมีความเป็นด่างมากเกินไปจนทำให้กลไกการเปลี่ยนเฟสหยุดปฏิกิริยาลง หรือสารละลายฟอสเฟตไม่สามารถเข้าไปถึงพื้นที่บางส่วนของชิ้นงานได้เนื่องจากไม่มีความพรุนตัวมากพอ



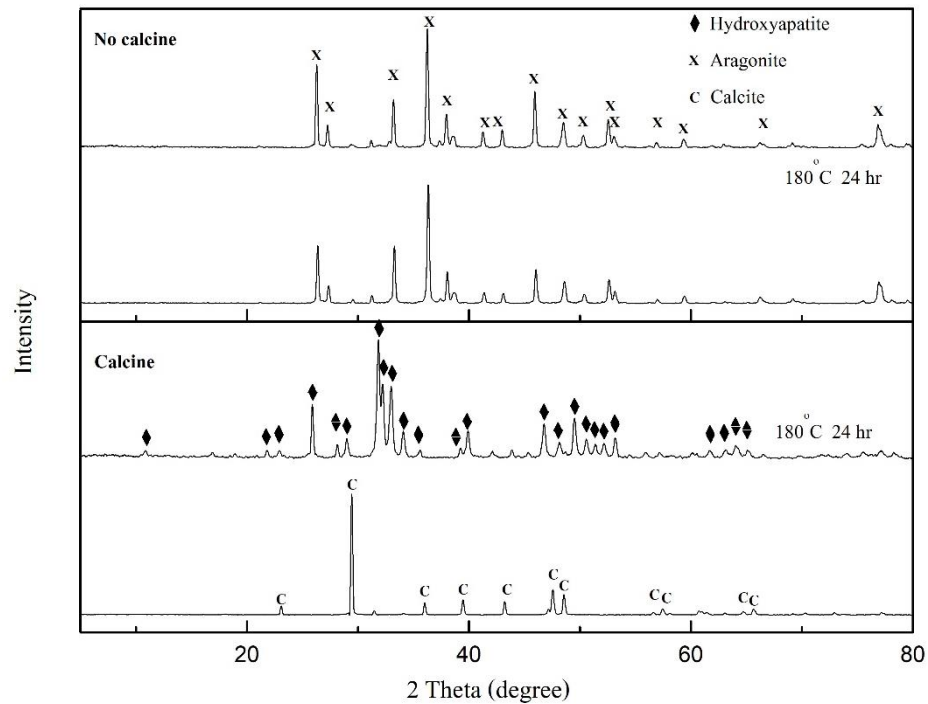
รูปที่ 2.18 เฟสองค์ประกอบของชิ้นงานแคลเซียมไฮดรอกไซด์ที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

ในชิ้นงานที่เตรียมขึ้นจากแคลเซียมคาร์บอเนตของเปลือกหอยหากพบว่ามี ความแตกต่างของเฟสองค์ประกอบแคลเซียมคาร์บอเนตที่ผ่านกระบวนการเผาที่ 700 °C และไม่ผ่านกระบวนการเผาดังรูปที่ 2.19



รูปที่ 2.19 เฟสองค์ประกอบแคลเซียมคาร์บอเนตที่ผ่านการเผาและไม่เผา

โดยพบว่าเฟสองค์ประกอบของเปลือกหอยทากในธรรมชาติเป็นแคลเซียมคาร์บอเนตแบบอะราโกไนต์ (Aragonite) ในขณะที่เปลือกหอยทากที่ผ่านกระบวนการเผาที่อุณหภูมิ 700 °C มีเฟสองค์ประกอบเป็นแบบแคลไซต์ (Calcite) และเมื่อนำแคลเซียมคาร์บอเนตทั้งสองเฟส ไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยแช่ลงในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตความเข้มข้น 1M ที่อุณหภูมิ 180 °C พบว่าชิ้นงานเฟสแคลไซต์เกิดการเปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์เมื่อเวลาในการสังเคราะห์ผ่านไป 24 ชั่วโมง ในขณะที่ชิ้นงานเฟสอะราโกไนต์ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงเฟสเมื่อเวลาในการสังเคราะห์ผ่านไป 24 ชั่วโมงเท่ากันดังแสดงในรูปที่ 2.20 สาเหตุที่เฟสอะราโกไนต์ไม่เกิดการเปลี่ยนเฟส อาจเกิดจากเฟสอะราโกไนต์มีความเสถียรที่มากกว่าเฟสแคลไซต์ทำให้ไม่เกิดการละลายออกมาทำปฏิกิริยากับสารละลายฟอสเฟตที่อยู่รอบๆ ในขณะที่เฟสแคลไซต์มีความสามารถในการละลายออกมาทำปฏิกิริยากับสารละลายฟอสเฟตที่อยู่รอบๆ ได้ดีกว่าจึงสามารถเปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ดีกว่า และเมื่อเทียบกับการสังเคราะห์ที่ใช้แคลเซียมไฮดรอกไซด์เป็นสารตั้งต้นพบว่าชิ้นงานเฟสแคลเซียมคาร์บอเนตสามารถเปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้อย่างสมบูรณ์ภายในระยะเวลาที่เท่ากันแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการละลายของเฟสแคลเซียมคาร์บอเนตที่ดีกว่าเฟสแคลเซียมไฮดรอกไซด์



รูปที่ 2.20 เฟสองค์ประกอบของแคลเซียมคาร์บอเนตที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

จากงานวิจัยดังกล่าวจึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำชิ้นงานที่เตรียมขึ้นจากสารประกอบแคลเซียมมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ซึ่งชิ้นงานที่ใช้อาจเตรียมด้วยวิธีการขึ้นรูปจากการพิมพ์ 3 มิติหรือหล่อขึ้นรูปจนเป็นรูปทรงต่างๆได้เช่นเดียวกัน โดยที่ความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของเฟสจะขึ้นกับความสามารถในการละลายของสารประกอบแคลเซียมที่จะละลายออกมาทำปฏิกิริยากับสารละลายฟอสเฟตที่อยู่รอบๆ เพื่อทำปฏิกิริยาและตกตะกอนกลับมาอยู่ในรูปเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วัตถุดิบ สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย

วัตถุดิบและสารเคมี

1. เม็ดแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต 0.2 กรัม (Calcium sulfate hemihydrate sphere beads)
2. ไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตแอนไฮไดรึส (Disodium hydrogenphosphate dibasic anhydrous, LOBA CHEMIE PVT. LTD.)
3. เจนตั้มยซินซัลเฟต (Gentamicin Sulphate, T.P.DRUG LABORATORIES (1969) CO.,LTD.)
4. กรดไฮโดรคลอริก (Hydrochloric acid fuming 37% Merck KGaA)
5. โซเดียมไฮดรอกไซด์ (Sodium hydroxide pellets, Ajax Finechem Pyt Ltd)
6. น้ำกลั่น

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ปีกเกอร์
2. ซ้อนตักสาร
3. เครื่องวัดค่าพีเอช (pH meter)
4. กระจกตวงสาร
5. กระจกเทฟลอน (Teflon liner)
6. หม้อเหล็กสแตนเลส
7. หลอดฉีดยา
8. ขวดกั่นกลม (Evaporator flask)
9. เตาอบ
10. เครื่องระเหยกลายเป็นไอแบบสุญญากาศ (Rotary Evaporator)
11. ตัวยกรองสาร

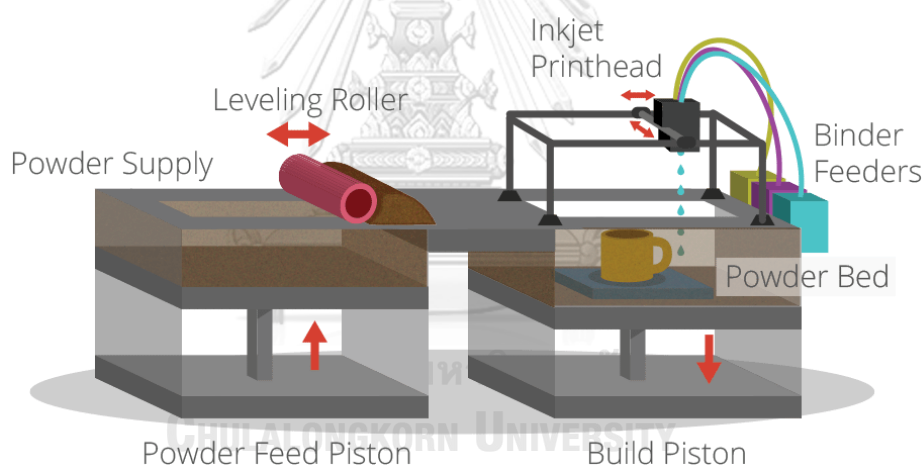
3.2 ขั้นตอนการวิจัย

ในงานวิจัยนี้แบ่งออกเป็น 4 ส่วนได้แก่ 1. การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ 2. การวิเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ได้จากการสังเคราะห์ 3.การพ่นยาปฏิชีวนะเจด้ามัยซินซิลเฟตลงบนไฮดรอกซีอะพาไทต์ 4.การวิเคราะห์ผลการปลดปล่อยยา

3.3 การเตรียมเม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์

3.3.1 การขึ้นรูปชิ้นงานเม็ดแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต

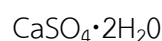
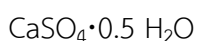
ผงแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต (Calcium Sulfate hemihydrate) หรือเป็นที่รู้จักกันในชื่อปูนปลาสเตอร์ (Plaster of Paris) มีสูตรเคมีคือ $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ถูกเลือกใช้เป็นสารตั้งต้นในงานวิจัยนี้ได้ถูกบรรจุใส่ลงในเครื่องพิมพ์ 3 มิติหลังจากนั้นเครื่องพิมพ์จะทำการโรยผงแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต ลงจากด้านบนลงมาในบริเวณที่เก็บผงตัวอย่างก่อนที่ลูกกลิ้งที่อยู่ภายในเครื่องจะเกลี่ยผงตัวอย่างออกมายังบริเวณที่ใช้เตรียมขึ้นรูปดังรูปที่ 3.1



รูปที่ 3.1 เครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบพ่นสารยึดเหนี่ยวบนผงวัสดุ [16]

หัวพิมพ์และหัวหมักพ่นสีจะทำการขึ้นรูปผงแคลเซียมซัลเฟตที่ถูกเกลี่ยขึ้นมาทีละชั้น (Layer by Layer process) โดยการพ่นละอองสารยึดเหนี่ยวลงบนผิวของชิ้นงาน ซึ่งในกรณีนี้คือน้ำ ผงแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตที่ถูกละอองน้ำจากหัวพิมพ์จะเกิดการเปลี่ยนเฟสเป็นแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตและเกิดการเชื่อมยึดติดกันซึ่งหากปล่อยให้แห้ง

3DP



แคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตจะเกิดการตกผลึกขึ้น โดยความหนาของชั้นงานในแต่ละชั้นจะขึ้นกับค่าที่ออกแบบไว้ในโปรแกรม เมื่อหัวพิมพ์และพ่นน้ำลงมาเคลือบบนพื้นผิวชิ้นงานที่ขึ้นรูปในแต่ละชั้นเรียบร้อยแล้ว ฐานของพื้นที่ขึ้นรูปจะลดระดับลงในแกนแนวตั้ง เพื่อให้ลูกกลิ้งปาดผงแคลเซียมซัลเฟตลงทับชิ้นงานที่ถูกขึ้นรูปเอาไว้ และหัวพิมพ์จะเคลื่อนที่ มาทำการขึ้นรูปในชิ้นงานในชั้นถัดไปก่อนที่จะพ่นน้ำเคลือบบนผิวของชิ้นงานที่ขึ้นรูปเสร็จแล้ว ตัวเครื่องจะทำเช่นเดิมซ้ำไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งได้ชิ้นงานรูปทรงกลมขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 7 มิลลิเมตรดังแสดงในรูปที่ 3.2 ซึ่งผงแคลเซียมซัลเฟตเอมิไฮเดรตที่ไม่ได้ใช้ในการขึ้นรูปจะทำหน้าที่เป็นตัวพุงชิ้นงานที่กำลังขึ้นรูปให้คงรูปอยู่ได้โดยไม่เกิดการเสียรูป อย่างไรก็ตามการขึ้นรูปด้วยเครื่องยิปซัมอิงค์เจ็ทก็มีข้อดีอยู่ในการขึ้นรูปอยู่เช่นกัน



รูปที่ 3.2 เม็ดแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต

ข้อดีของวิธีการขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติระบบยิปซัมอิงค์เจ็ท

1. พื้นที่ผิวชิ้นงานจะมีความหยาบ
2. ชิ้นงานจะมีความพรุนตัวสูง

3.3.2 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากแคลเซียมซัลเฟตเอมิไฮเดรต

เม็ดแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต (Calcium sulfate dihydrate, $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ที่ถูกขึ้นรูปด้วยเครื่องพิมพ์ 3 มิติจะถูกนำไปอบไล่ความชื้นในเตาอบที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 15 นาที ก่อนที่เม็ดชิ้นงานจำนวน 3 เม็ดถูกนำมาแช่ในน้ำกลั่นและสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต (Disodium hydrogen phosphate; Na_2HPO_4) ที่ความเข้มข้น 1, 1.5 และ 2 M ตามลำดับในกระบอกเทฟลอนก่อนนำไปใส่ในหม้อเหล็กดังรูปที่ 3.3 และนำไปอบให้ความร้อนที่อุณหภูมิ $100 - 180^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 2 - 8 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการล้างคราบเกลือที่เกาะอยู่ที่ผิวชิ้นงานด้วยการนำไปแช่ในน้ำร้อนเป็นเวลา 10 นาที 2 ครั้งจนเม็ดชิ้นงานมีสีขาวแล้วจึงตากให้แห้งเป็นเวลา 1 คืน



รูปที่ 3.3 ครอบกึ่งพอลอน (ซ้าย) หม้อเหล็กสแตนเลส (ขวา)

3.4 การวัดความกรด ต่างของสารละลาย

สารละลายที่ใช้ในการแช่เม็ดขึ้นงานจะถูกวัดค่าสภาพความเป็นกรดต่างด้วยเครื่องวัดพีเอช (pH meter) ยี่ห้อ METTLER TOLEDO Seven compact ดังแสดงในรูปที่ 3.4 ก่อนเริ่มกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลและนำมาเปรียบเทียบกับค่าพีเอชหลังกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล



รูปที่ 3.4 เครื่องวัด pH meter

3.5. การวิเคราะห์ห้องค์ประกอบเฟส

การวิเคราะห์ห้องค์ประกอบเฟสจะวิเคราะห์ด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ XRD ด้วยเครื่อง X-ray diffractometer Bruker D8 Advance ดังแสดงในรูปที่ 3.5 โดยใช้ความต่างศักย์ที่ 40 KV และกระแสที่ 40 mA .ในการกระตุ้นรังสีเอ็กซ์จากโลหะ Cu เพื่อให้เกิดรังสีเอ็กซ์จากหลอด Cu- $K\alpha$ ที่มีค่าความยาวคลื่นเท่ากับ 1.541 \AA การวิเคราะห์เฟสห้องค์ประกอบเริ่มจากอบชิ้นงานตัวอย่างให้แห้งแล้ววัดชิ้นงานตัวอย่างที่ต้องการทดสอบให้เป็นผงละเอียดและนำไปใส่ในเครื่องเอกซอาร์ดี ซึ่งสามารถแบ่งประเภทการวิเคราะห์แบ่งออกเป็น 2 ประเภทได้แก่

- การวิเคราะห์เชิงคุณภาพ (Qualitative Scan) ใช้การเปลี่ยนองศาทีละ 0.02° ใช้เวลา 1 นาทีในการเปลี่ยนมุม 2θ เท่ากับ $5-80^\circ$ เพื่อศึกษาห้องค์ประกอบเฟสที่อยู่ภายในชิ้นงาน
- การวิเคราะห์เชิงปริมาณ (Quantitative Scan) ใช้การเปลี่ยนองศาทีละ 0.01° ใช้เวลา 1 นาทีในการเปลี่ยนมุม 1° ช่วง 2θ เท่ากับ $5-80^\circ$ เพื่อศึกษาปริมาณของเฟสที่อยู่ภายในชิ้นงาน



รูปที่ 3.5 เครื่อง X-Ray diffractometer

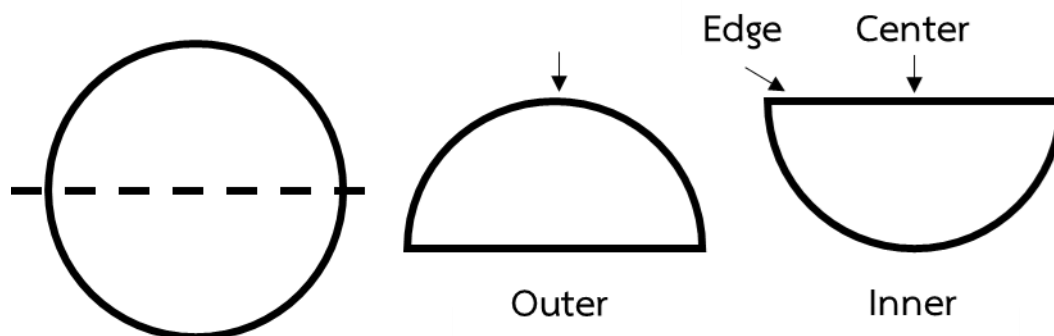
3.6 การวิเคราะห์โครงสร้างทางจุลภาค

การวิเคราะห์โครงสร้างทางจุลภาคจะวิเคราะห์โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (Scanning electron microscope) รุ่น JEOL JSM-6480LV ดังแสดงในรูปที่ 3.6 ด้วยการเคลือบชิ้นงานที่ต้องการทดสอบด้วยทอง (Au) จำนวน 2 รอบ รอบละ 100-120 วินาทีก่อนนำใส่กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด



รูปที่ 3.6 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

นำชิ้นงานที่เป็นเม็ดแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตซึ่งผ่านการเปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลมาผ่าครึ่งตรงกลางของชิ้นงาน เพื่อศึกษาลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคภายในผิวของชิ้นงานและพื้นผิวด้านนอกของชิ้นงานดังรูปที่ 3.7 โดยจะกำหนดชื่อภาพพื้นผิวชิ้นงานตัวอย่างตรงผิวนอกว่า outer ผิวข้างในชิ้นงานตรงกลางว่า center และผิวข้างในชิ้นงานตรงขอบว่า edge



รูปที่ 3.7 แสดงการเตรียมชิ้นงานสำหรับศึกษาโครงสร้างทางจุลภาค

จากนั้นนำชิ้นงานที่เตรียมไว้ไปอบที่อุณหภูมิ 100°C เพื่อให้ชิ้นงานแห้งและไม่มีไอน้ำเหลืออยู่ในชิ้นงานก่อนที่จะนำไปเคลือบด้วยทองและวิเคราะห์โครงสร้างจุลภาคด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด

3.7 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพของชิ้นงาน

3.7.1 ขนาดของชิ้นงาน

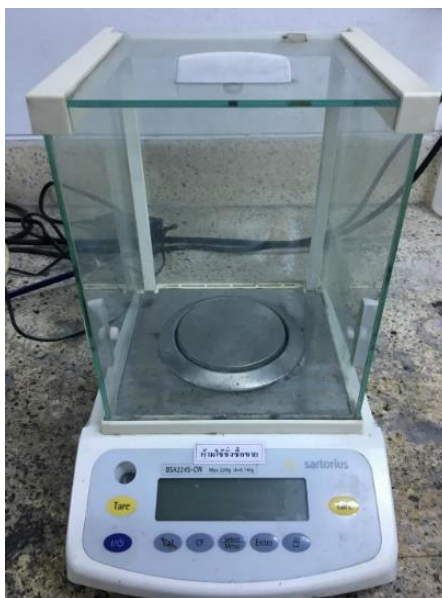
การวัดขนาดของชิ้นงานจะวัดด้วยการใช้เวอร์เนียร์ ดิจิตอล รุ่น ABSOLUTE AOS DIGMATIC ดังแสดงในรูปที่ 3.8 วัดขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางซ้ำกัน 5 ครั้งในทิศทางที่แตกต่างกันและจะนำมาหาค่าเฉลี่ย



รูปที่ 3.8 เวอร์เนียร์ ดิจิตอล

3.7.2 น้ำหนักของเม็ดชิ้นงาน

น้ำหนักของชิ้นงานที่เป็นเม็ดแคลเซียมซิลเฟตไฮเดรตจะวัดด้วยเครื่องชั่ง satorius รุ่น BSA224S-CW น้ำหนัก 4 ตำแหน่งดังแสดงในรูปที่ 3.9 โดยจะวัดขนาดและน้ำหนักก่อนและหลังการสังเคราะห์



รูปที่ 3.9 เครื่องชั่งสาร satorius รุ่น BSA224S-CW

3.7.3 ความหนาแน่นของชิ้นงานและรูพรุนภายในชิ้นงาน

การวัดความหนาแน่นของชิ้นงานและปริมาณรูพรุนภายในชิ้นงานจะวัดโดยการอบไล่ความชื้นในชิ้นงานที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมงพร้อมชั่งน้ำหนักหลังอบ ซึ่งค่าน้ำหนักที่ได้จะเป็นน้ำหนักแห้งของชิ้นงาน (Dry weight, D) และนำชิ้นงานใส่ลงในหม้อสุญญากาศ รุ่น Bueheler ดังแสดงในรูปที่ 3.10 จากนั้นจึงทำการดูดอากาศออกให้ระบบอยู่ในสภาพสุญญากาศพร้อมจับเวลา 30 นาทีแล้วจึงเทน้ำกลั่นเติมลงไปชิ้นงานพร้อมจับเวลาต่ออีก 30 นาทีจากนั้นนำชิ้นงานที่แช่อยู่ในน้ำกลั่นมาชั่งน้ำหนักในน้ำเพื่อบันทึกค่าน้ำหนักอิมมัตว์ที่ชั่งในน้ำ (Suspended weight, S) และชั่งน้ำหนักออกจากชิ้นงานก่อนนำมาชั่งน้ำหนักในเครื่องชั่งสารเพื่อบันทึกค่าน้ำหนักอิมมัตว์ที่ชั่งในอากาศ (Saturated weight, W) ก่อนนำไปหาค่าความหนาแน่นรวม (Bulk density, B) รูพรุนเปิดของชิ้นงาน (Open pore) และปริมาตร (Volume, V) ของชิ้นงานได้จากสูตรในวิธีการทดสอบ ASTM C373 ดังต่อไปนี้



รูปที่ 3.10 หม้อสุญญากาศ Buehler

ปริมาตรของชิ้นงาน

$$V, \text{ cm}^3 = W - S$$

กำหนดให้ 1 cm³ ของน้ำมีค่าเท่ากับน้ำหนักของน้ำ 1 g

ความหนาแน่นรวมของชิ้นงาน (Bulk density, B)

$$B, \text{ g/cm}^3 = D / V$$

รูพรุนที่เปิดคิดได้จาก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริมาตรรูพรุนเปิด, cm³ = W - D

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ปริมาตรของรูพรุนปิด, cm³ = D - S

รูพรุนที่ปรากฏ

$$P, \% = [(W - D) / V] \times 100$$

เมื่อ

S = น้ำหนักอิมมัตวที่ซั้งในน้ำ

W = น้ำหนักอิมมัตวที่ซั้งในอากาศ

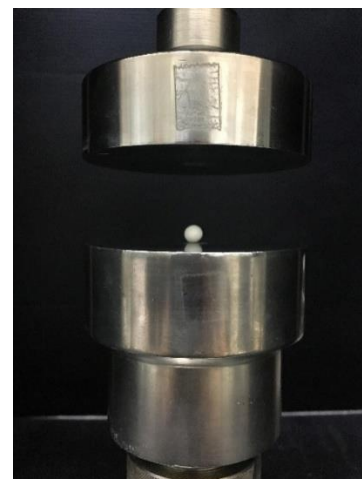
D = น้ำหนักแห้ง

V = ปริมาตร

3.8. การวิเคราะห์ความแข็งแรงของชิ้นงาน

การวัดความแข็งแรงของชิ้นงานจะวัดด้วยความสามารถในการทนรับแรงอัดโดยใช้เครื่อง universal testing machine ยี่ห้อ instron 5500 โดยการวางเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการวัดขนาดและน้ำหนักลงบนแผ่นอัดที่ใช้ทดสอบดังแสดงในรูปที่ 3.11 จากนั้นจึงทำการปรับระยะแผ่นอัดให้มีระยะใกล้เคียงกับชิ้นงานมากที่สุด และไปตั้งค่าที่เครื่องควบคุมให้แผ่นอัด เคลื่อนที่ลงมายังชิ้นงานโดยใช้ความเร็ว 1 mm/min ทำการกดจนกระทั่งชิ้นงานเกิดความเสียหายจึงบันทึกผล โดยค่าความแข็งแรงของเม็ดชิ้นงานจะคิดจากสมการดังต่อไปนี้

$$\text{กำลังอัดแตก (Crushing Strength), MPa} = \frac{\text{แรงสูงสุดที่ชิ้นงานทนรับได้ก่อนเกิดความเสียหาย}}{\text{พื้นที่หน้าตัดสูงสุดของชิ้นงาน}}$$



รูปที่ 3.11 เครื่องทดสอบแรงเชิงกล

3.9 การวิเคราะห์พื้นที่ผิวภายในชิ้นงาน

การวิเคราะห์พื้นที่ผิวภายในชิ้นงานจะใช้เครื่อง BET ยี่ห้อ GeminiV 2380 ดังแสดงในรูปที่ 3.12 ในการวัดพื้นที่ผิวของเม็ดแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต โดยเม็ดชิ้นงานจะถูกตัดให้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเล็กกว่า 0.5 mm จากนั้นนำชิ้นงานไปใส่ในหลอดแก้วพร้อมชั่งน้ำหนักของชิ้นงานที่ได้ โดยน้ำหนักของชิ้นงานจะต้องมากกว่า 0.5 g ก่อนนำชิ้นงานไปอบไล่ความชื้นและอากาศออกจากชิ้นงานที่อุณหภูมิ 100 °C เป็น 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นจึงนำหลอดแก้วที่บรรจุชิ้นงานไปชั่งน้ำหนักภายหลังจากอบ ก่อนนำหลอดแก้วที่บรรจุชิ้นงานต่อเข้าไปในเครื่องวัดเทียบกับหลอดแก้วที่ใช้อ้างอิงพร้อมเติมไนโตรเจนเหลวใส่เข้าไปเครื่องแล้วจึงทำการวัดพื้นที่ผิวภายในชิ้นงานด้วยการให้ชิ้นงานดูด

ซับแก๊สไนโตรเจนเทียบกับหลอดอ้างอิง พื้นที่ผิวหน้าตัดของโมเลกุลแก๊สไนโตรเจนที่ใช้ในการวัดพื้นที่ผิวมีค่าเท่ากับ 0.1620 nm^2



รูปที่ 3.12 เครื่องวัดพื้นที่ผิวเยื่อ Gemini V 2380

3.10 การผนึกยาปฏิชีวนะเจนนํ้ามัยซินลงบนเม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์

การผนึกยาปฏิชีวนะเจนนํ้ามัยซินจะใช้เทคนิคการระเหยกลายเป็นไอด้วยเครื่องระเหยกลายเป็นไอ (Rotary evaporator) ยี่ห้อ Heidolph Hei Vap ที่ต่อกับปั๊มดูดอากาศสำหรับปรับเปลี่ยนความดันอากาศให้มีสภาพใกล้เคียงสุญญากาศ เริ่มจากการอบเม็ดชิ้นงานที่ต้องการทดสอบจำนวน 10 เม็ดเป็นเวลา 15 นาทีที่อุณหภูมิ $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ และนำไปชั่งน้ำหนักก่อนผนึก จากนั้นแช่เม็ดชิ้นงานลงในขวดก้นกลมที่มียาปฏิชีวนะเจนนํ้ามัยซิน 40 mg ปริมาณ 4 ml รูปที่ 3.13 และนำไปต่อเข้ากับเครื่องระเหยกลายเป็นไอพร้อมจุ่มลงในอ่างน้ำที่มีการปรับอุณหภูมิอยู่ที่ $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ แล้วจึงปรับลดความดันอากาศด้วยการดูดอากาศออกให้ใกล้เคียงสภาพสุญญากาศมากที่สุดพร้อมจับเวลา 30 นาที รูปที่ 3.14 ต่อจากนั้นวางเม็ดชิ้นงานให้แห้งก่อนชั่งน้ำหนักหลังผนึกยา รูปที่ 3.15



รูปที่ 3.13 ยาปฏิชีวนะเจนตามัยซินซัลเฟต



รูปที่ 3.14 เครื่อง Rotary evaporator ยี่ห้อ Heidolph Hei Vap



รูปที่ 3.15 เม็ดขึ้นงานที่ผ่านการพินิกยาเจนน้ามัยซิน

3.11 การวิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในขึ้นงาน

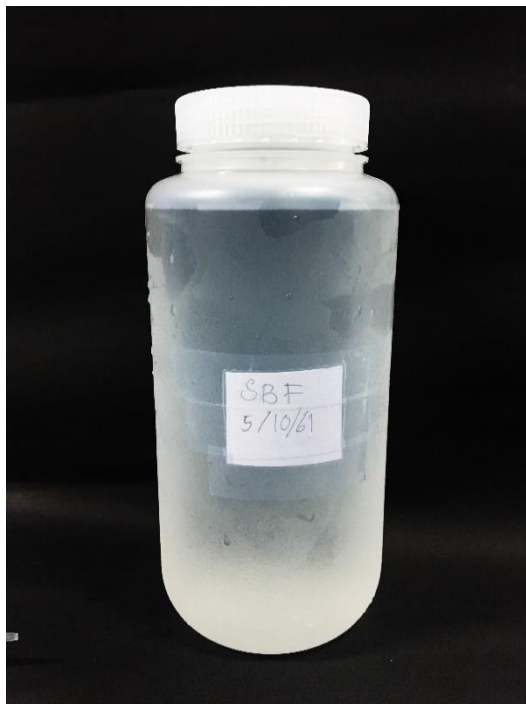
วิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในขึ้นงานงาน (Total drug content) ใช้หลักการวัดค่าความสามารถในการดูดกลืนแสงของยาที่ถูกพินิกลงไปนขึ้นงานและถูกชะออกมาด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer ชนิด Single Beam ยี่ห้อ Lab Tech ดังแสดงในรูปที่ 3.16 เริ่มด้วยการบดเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการพินิกยาให้ละเอียดด้วยโกรงอะลูมินา (Alumina mortar) และละลายในกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 2.4 M แซ่ทิ้งไว้เป็นเวลา 24 ชั่วโมงแล้วจึงกรองสารละลายที่ได้ก่อนนำไปวัดค่าความสามารถในการดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นที่ 256 nm เปรียบเทียบกับเม็ดขึ้นงานที่ไม่มีพินิกยาและถูกละลายอยู่ในกรดไฮโดรคลอริก (HCl) เพื่อใช้เป็น Blank ซึ่งช่วงความยาวคลื่น 256 nm เป็นค่าความยาวคลื่นที่เกิดสามารถในการดูดกลืนแสงสูงสุด (λ_{max}) ของยาปฏิชีวนะเจนน้ามัยซิน



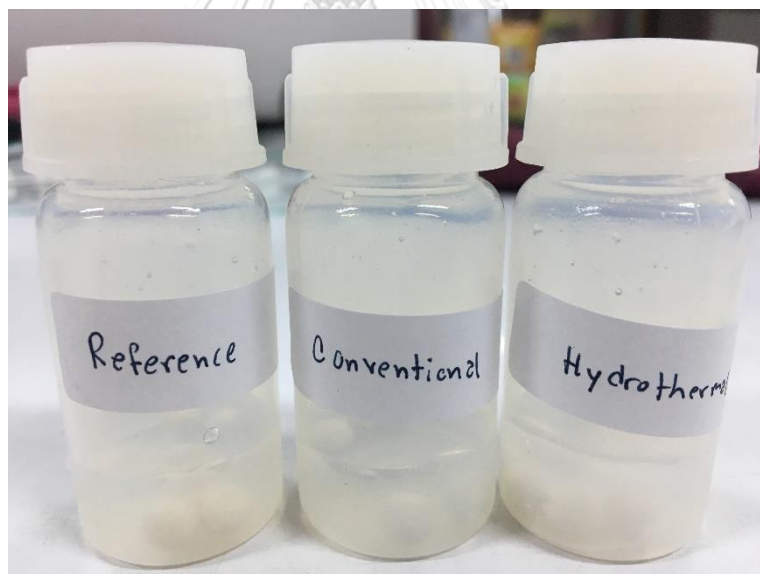
รูปที่ 3.16 เครื่อง uv-vis spectrometer ยี่ห้อ Lab Tech

3.12 การทดสอบการปลดปล่อยยาปฏิชีวนะ

วิเคราะห์การปลดปล่อยยาปฏิชีวนะ (Drug release) ด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer ยี่ห้อ Lab Tech โดยนำเม็ดที่มีการพ่นยาปฏิชีวนะเจนด้ามัยซินแซในสารละลายของเหลวจำลองร่างกายหรือที่เรียกว่า เอสบีเอฟ (Simulated body fluid; SBF) ดังแสดงในรูปที่ 3.17 และนำไปอบในเตาอบที่ควบคุมอุณหภูมิที่ 37 °C เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เพื่อจำลองให้ใกล้เคียงกับภาวะการปลดปล่อยยาในสภาพร่างกายมนุษย์ที่อุณหภูมิปกติของร่างกาย 37 °C ดังรูปที่ 3.18 หลังจากนั้นนำสารละลายเอสบีเอฟไปวัดหาปริมาณของยาปฏิชีวนะเจนด้ามัยซินที่ปลดปล่อยออกในแต่ละวัน ด้วยเครื่อง UV-Visible spectrophotometer ที่ช่วงความยาวคลื่น 256 nm ทุกวัน โดยนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน (Calibration curve) จนกระทั่งไม่พบการปรากฏของพีคที่ความยาวคลื่น 256 nm

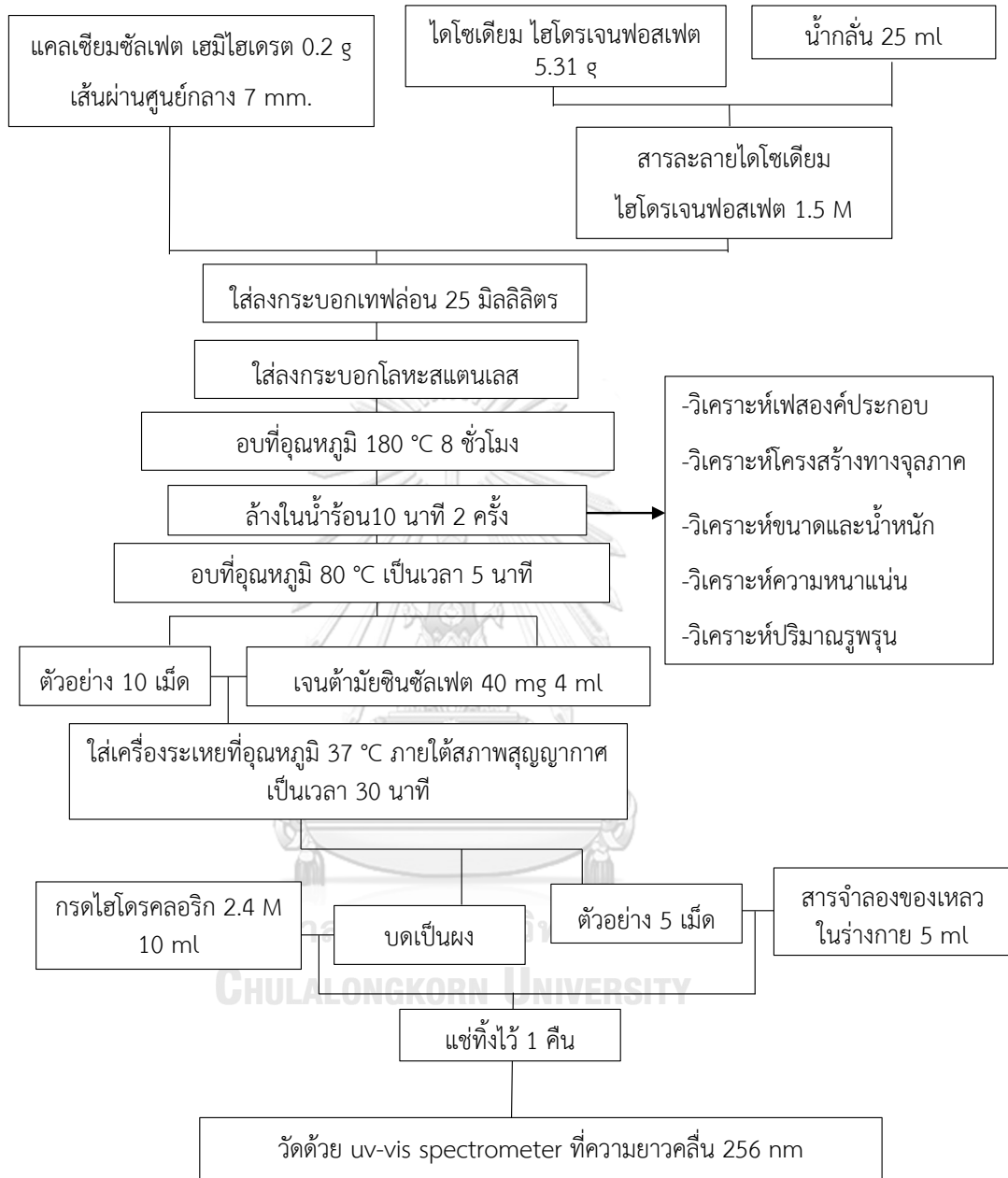


รูปที่ 3.17 สารจำลองของเหลวในร่างกาย (SBF)



รูปที่ 3.18 เม็ดชิ้นงานที่แช่ในสารละลายเอสบีเอฟ (SBF)

3.13 แผนผังการทดลอง



รูปที่ 3.19 ขั้นตอนการศึกษาวัสดุนำส่งยาเจนด้ามยซินซัลเฟตฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์

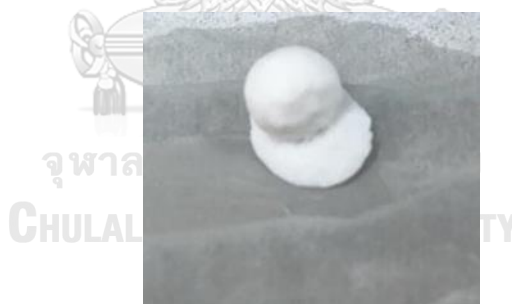
บทที่ 4

ผลการทดลอง

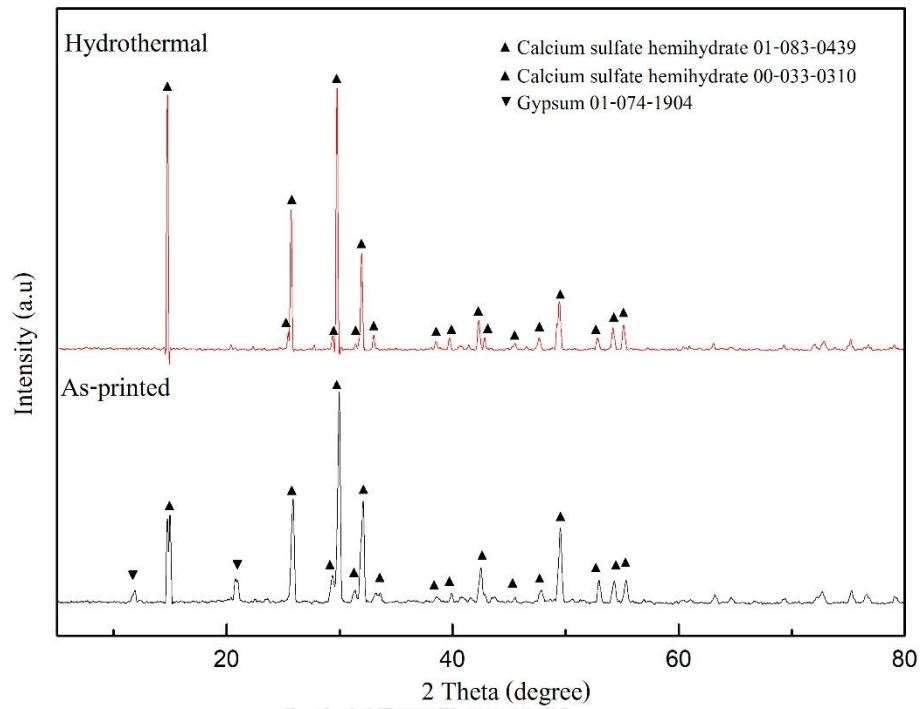
4.1 การสังเคราะห์เม็ดวัสดุตัวนำส่งยาฐานไฮดรอกซีอะพาไทต์

4.1.1 การทดสอบการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์

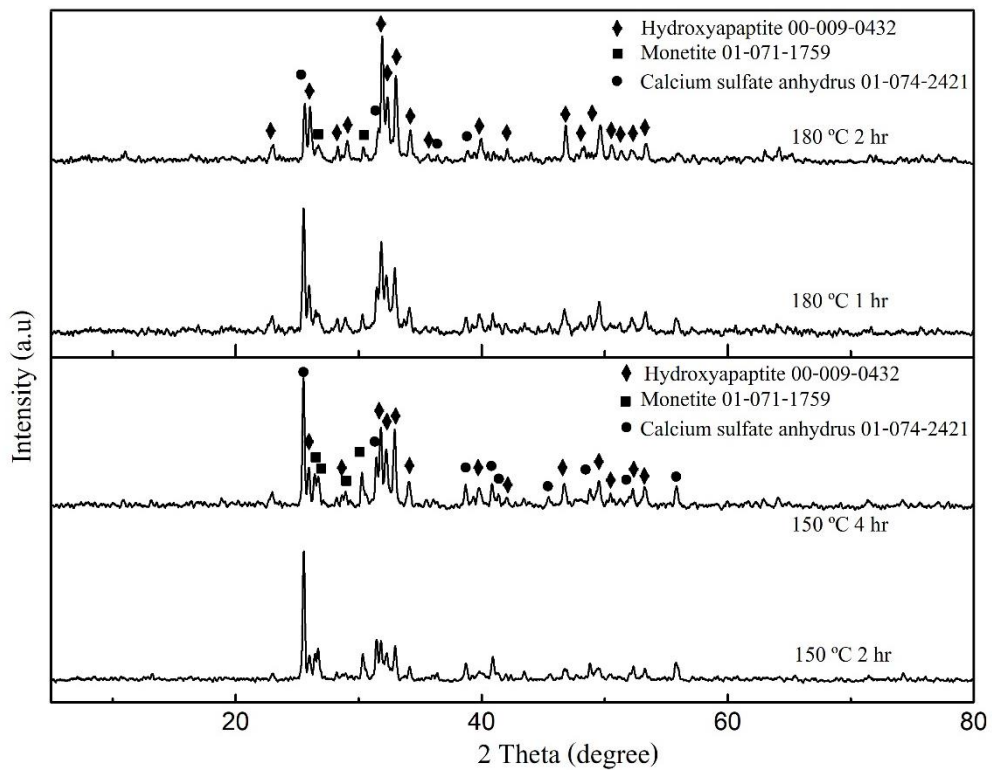
นำเม็ดชิ้นงานตัวอย่างจำนวน 3 เม็ดน้ำหนักโดยเฉลี่ยเม็ดละ 0.1 g ไปบดเป็นผงและวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์หรือเอ็กซ์อาร์ดีแบบเชิงคุณภาพ (Qualitative scan) จากรูปที่ 4.1 เป็นการทดสอบการสังเคราะห์เม็ดชิ้นงานด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในน้ำกลั่นที่อุณหภูมิ 150°C ในเวลา 2 โดยพบว่าในน้ำกลั่นเม็ดชิ้นงานเกิดการเสีรูปภายหลังจากผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล และพบเฟสแคลเซียมซัลเฟตฮีโมไฮเดรตเป็นเฟสหลักดังแสดงในรูปที่ 4.2 ในส่วนของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารไดโซเดียมไฮโดรเจนพอสเฟตที่อุณหภูมิ 150°C ในเวลา 2 และ 4 ชั่วโมงพบว่าเฟสของแคลเซียมซัลเฟตเกิดการเปลี่ยนเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์, โมนิไทต์ และแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัส โดยพบเฟสของแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสปรากฏเป็นเฟสหลักดังแสดงในรูปที่ 4.3



รูปที่ 4.1 เม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในน้ำ



รูปที่ 4.2 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในน้ำ

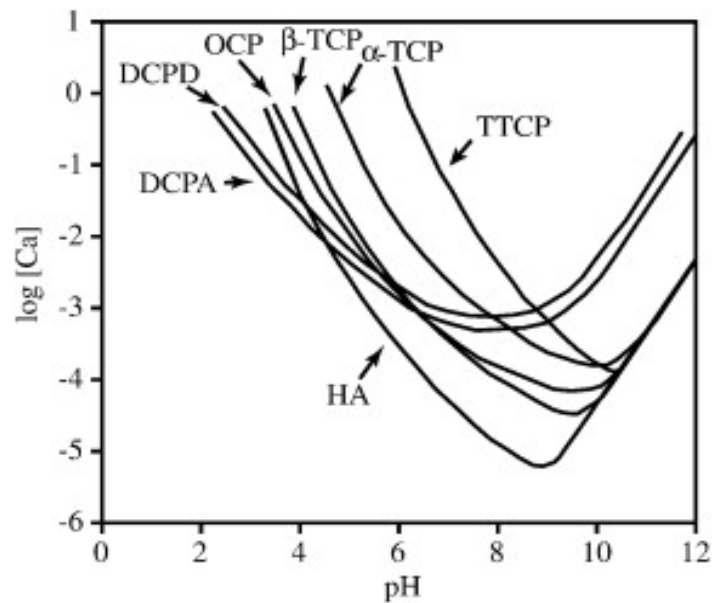


รูปที่ 4.3 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่อุณหภูมิ 150°C และ 180 °C

และพบเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และโมนีไทต์เป็นเฟสรอง เมื่อเวลาผ่านไป 4 ชั่วโมงพบว่า ปริมาณเฟสแคลเซียมซิลเฟตแอนไฮดรัสเริ่มลดต่ำลงในขณะที่ปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เพิ่มสูงขึ้น ที่อุณหภูมิ 180 °C เวลา 1 ชั่วโมง พบเฟสแคลเซียมซิลเฟตแอนไฮดรัสเป็นเฟสหลักและพบเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และโมนีไทต์เป็นเฟสรอง เมื่อเวลาผ่านไป 2 ชั่วโมงพบว่าปริมาณเฟสแคลเซียมแอนไฮดรัสลดลงอย่างรวดเร็วในขณะที่ปริมาณของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เพิ่มสูงขึ้นจนกลายเป็นเฟสหลัก

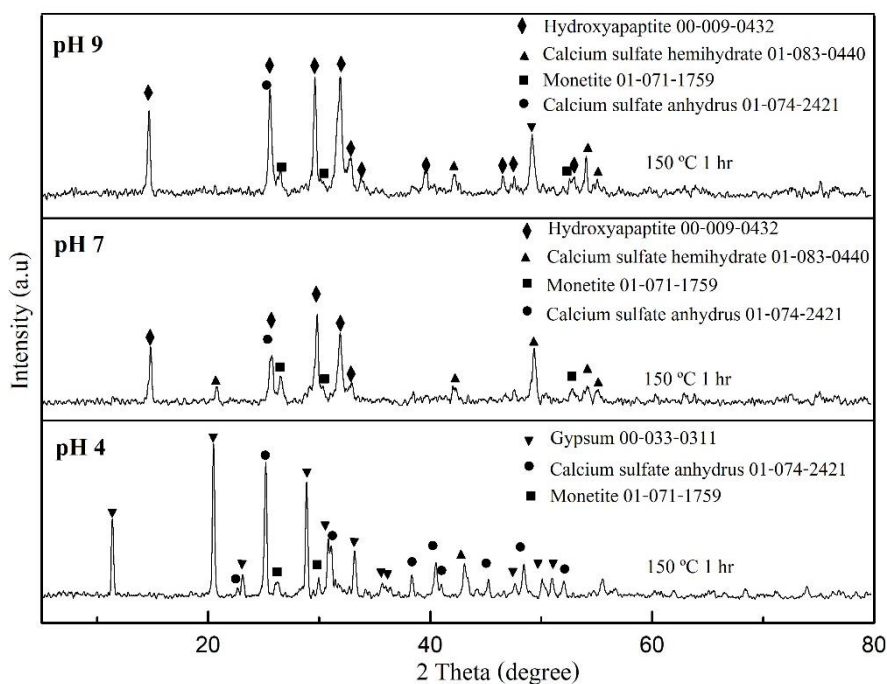
4.1.2 อิทธิพลของการปรับค่าพีเอช (ความเป็นกรด-ด่าง) ของสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต

จากผลการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบของเม็ดขึ้นงาน พบเฟสโมนีไทต์ปรากฏร่วมกับเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ ซึ่งจากงานวิจัยของ Jokic และคณะ [33] ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์และโมนีไทต์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลซึ่งพบว่า ค่าพีเอช (pH) ความเป็นกรด-ด่างของสารละลาย ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาสังเคราะห์มีผลต่อเฟสที่เกิดขึ้น โดยในสารละลายที่มีค่าความเป็นกรดสูงจะส่งผลให้เกิดเฟสโมนีไทต์เป็นเฟสหลัก ในขณะที่สารละลายที่มีความเป็นด่างสูงจะปรากฏเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นเฟสหลัก นอกจากนี้จากแผนภาพความเสถียรของสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต ในรูปที่ 4.3 ได้แสดงให้เห็นว่าเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์มีความเสถียรมากขึ้นเมื่อความเป็นด่างของสารละลายเพิ่มสูงขึ้น



รูปที่ 4.4 แผนภาพความเสถียรสารประกอบแคลเซียมฟอสเฟต [18]

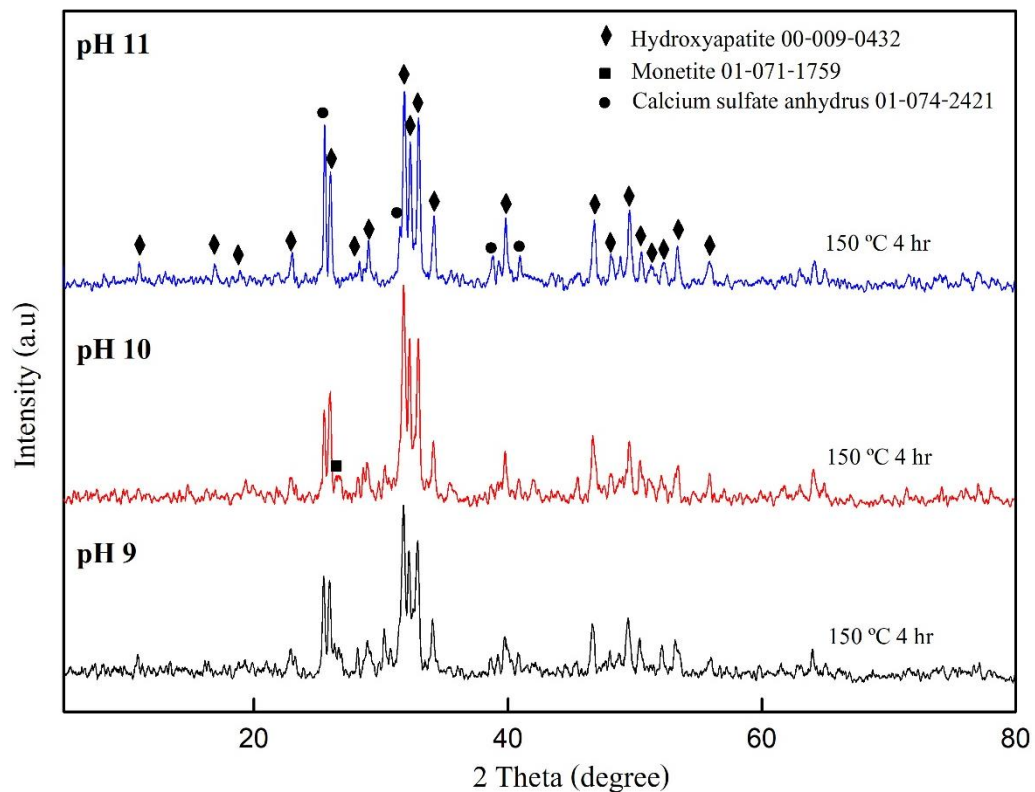
ตั้งนั้นในขั้นต่อมาจึงนำเม็ดชิ้นงานจำนวน 3 เม็ด แช่ลงในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟต 25 มิลลิลิตรที่ความเข้มข้น 1 M ค่าพีเอชเท่ากับ 9 และปรับค่าพีเอชของสารละลายด้วยการใช้กรดไฮโดรคลอริกความเข้มข้น 1 M ให้มีค่าพีเอชเท่ากับ 4 และ 7 ก่อนนำไปสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่อุณหภูมิ 150 °C เป็นเวลา 2 และ 4 ชั่วโมง จากผลการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบเชิงคุณภาพดังแสดงในรูปที่ 4.5 พบว่าที่ค่าพีเอชเท่ากับ 4 พบการปรากฏของเฟสฮิปปัมหรือแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเป็นเฟสหลัก แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเป็นเฟสรองและเกิดเฟสโมเนไทต์ในปริมาณเล็กน้อยโดยไม่พบการปรากฏของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์



รูปที่ 4.5 เฟสองค์ประกอบของเม็ดขึ้นงานในสารละลายพีเอช 4, 7 และ 9

ในสารละลายที่ค่าพีเอชเท่ากับ 7 พบเฟสองค์ประกอบของไฮดรอกซีอะพาไทต์ปรากฏเป็นเฟสหลักและพบเฟสแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรต แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัส และเฟสโมนิไทต์เป็นเฟสรอง ในค่าพีเอชของสารละลายเท่ากับ 9 ซึ่งเป็นค่าพีเอชเริ่มต้นของสารละลายไดโซเดียมไฮดรอกไซด์พบเฟสองค์ประกอบเดียวกับขึ้นงานที่แช่อยู่ในสารละลายที่ค่าพีเอชเท่ากับ 7 แต่พบว่าปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เพิ่มมากขึ้นในขณะที่ปริมาณเฟสโมนิไทต์ แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสและแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตเริ่มลดลง

จากผลการทดลองข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าในสารละลายที่มีความเป็นด่างสูงจะส่งเสริมให้เกิดเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้ดีกว่าสารละลายที่มีค่าความเป็นกรด นอกจากนี้ในภาวะที่อุณหภูมิสูงและเวลาในการทำปฏิกิริยานานมากขึ้นจะเกิดเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้สมบูรณ์กว่าที่อุณหภูมิต่ำและเวลาน้อย จึงได้ทดลองแช่เม็ดขึ้นงานลงในสารละลายที่มีค่าพีเอชเท่ากับ 9 และปรับค่าพีเอชของสารละลายให้มีค่าเท่ากับ 10 และ 11 ด้วยสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ความเข้มข้น 1 M และสังเคราะห์ที่อุณหภูมิ 150 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมงจากการวิเคราะห์เฟสเชิงคุณภาพ ดังแสดงในรูปที่ 4.6 พบว่าที่ค่าพีเอช 11 ไม่พบการปรากฏของเฟสโมนิไทต์เมื่อเทียบกับค่าพีเอช 9 และ 10



รูปที่ 4.6 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายพีเอช 9 10 และ 11

4.1.3 การสังเคราะห์เฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์

จากข้อมูลการทดลองข้างต้นทำให้พบว่าที่ค่าพีเอช 11 สามารถสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ได้โดยไม่พบการปรากฏของเฟสโมเนไทต์ ดังนั้นจึงได้ทำการแช่เม็ดชิ้นงานจำนวน 3 เม็ดลงในสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตความเข้มข้น 1 M และนำไปสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่อุณหภูมิตั้งแต่ 100 ถึง 180 °C เป็นเวลา 2 ถึง 8 ชั่วโมง โดยทำเปรียบเทียบกับชิ้นงานที่สังเคราะห์ในสารละลายที่มีค่าพีเอชเท่ากับ 9 จากผลการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบแบบเชิงคุณภาพของชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่ค่าพีเอชพบการปรากฏของเฟสดังตารางที่ 4.1

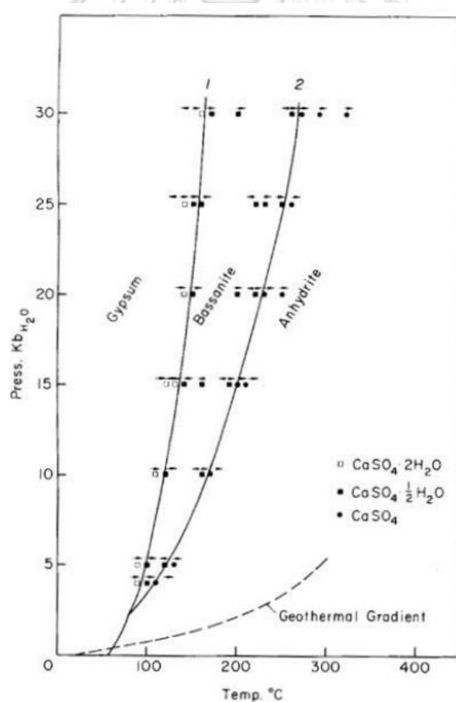
ตารางที่ 4.1 เฟสองค์ประกอบของเม็ดขึ้นงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 9

เฟสที่ปรากฏ		ไฮดรอกซีอะพาไทต์	โมโนไทต์	แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮเดรต	แคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต	ยิปซัม
เริ่มต้น						✓
100 °C	2 ชั่วโมง	✓			✓	✓
	4 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
	6 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
	8 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
120 °C	2 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
	4 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
	6 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
	8 ชั่วโมง	✓	✓		✓	
140 °C	2 ชั่วโมง	✓	✓	✓	✓	
	4 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	6 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	8 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
160 °C	2 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	4 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	6 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	8 ชั่วโมง	✓				
180 °C	2 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	4 ชั่วโมง	✓	✓	✓		
	6 ชั่วโมง	✓				
	8 ชั่วโมง	✓				

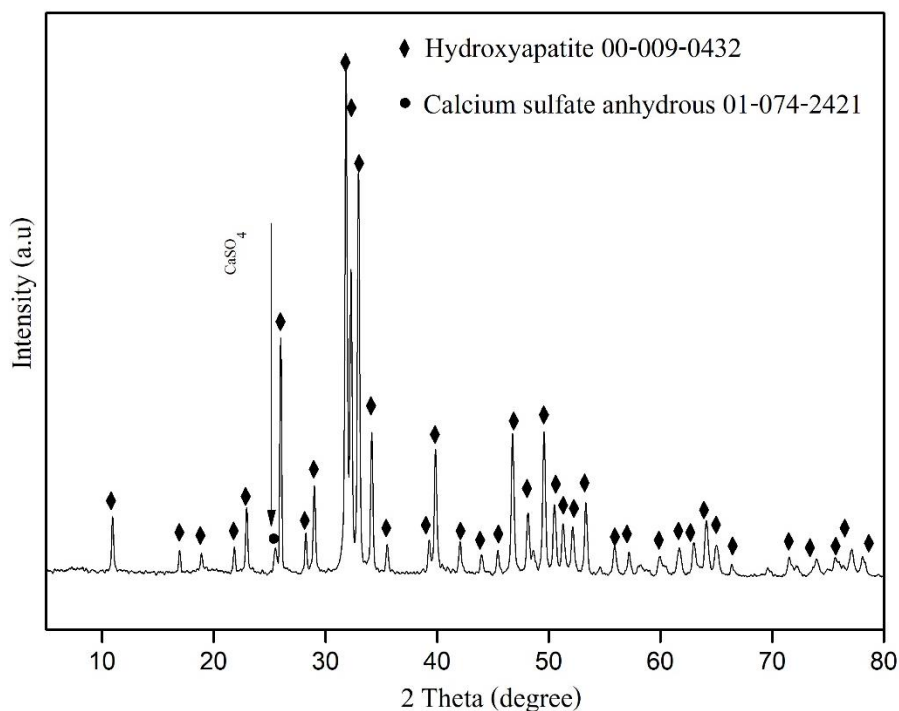
ตารางที่ 4.2 เฟสองค์ประกอบของเม็ดขึ้นงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 11

เฟสที่ปรากฏ		ไฮดรอกซีอะพาไทต์	โมโนไฮโดร	แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮเดรต	แคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต	ยิบซั่ม
อุณหภูมิและเวลา						
เริ่มต้น						✓
100 °C	2 ชั่วโมง	✓			✓	✓
	4 ชั่วโมง	✓			✓	
	6 ชั่วโมง	✓			✓	
	8 ชั่วโมง	✓			✓	
120 °C	2 ชั่วโมง	✓			✓	
	4 ชั่วโมง	✓			✓	
	6 ชั่วโมง	✓			✓	
	8 ชั่วโมง	✓			✓	
140 °C	2 ชั่วโมง	✓		✓	✓	
	4 ชั่วโมง	✓		✓		
	6 ชั่วโมง	✓		✓		
	8 ชั่วโมง	✓		✓		
160 °C	2 ชั่วโมง	✓		✓		
	4 ชั่วโมง	✓		✓		
	6 ชั่วโมง	✓		✓		
	8 ชั่วโมง	✓				
180 °C	2 ชั่วโมง	✓		✓		
	4 ชั่วโมง	✓		✓		
	6 ชั่วโมง	✓				
	8 ชั่วโมง	✓				

จากตารางที่ 4.1 ผลการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบก่อนการสังเคราะห์ พบเฟสแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตปรากฏเป็นเฟสหลัก และเมื่อนำเม็ดชิ้นงานไปผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮดรเทอร์มอลในช่วงอุณหภูมิ 100 และ 120 °C ตั้งแต่ช่วง 2 ถึง 8 ชั่วโมงพบการปรากฏของเฟสแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรต แคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต (ยิปซั่ม) โมนิโทต์ และไฮดรอกซีอะพาไทต์ ที่ช่วงอุณหภูมิ 140 °C พบเฟสองค์ประกอบเช่นเดียวกับช่วงอุณหภูมิ 100- 120 °C ในช่วง 2 ชั่วโมงแรกแต่ในช่วง 4 ถึง 8 ชั่วโมงพบว่าเกิดเฟสแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสเช่นเดียวกับเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ที่ช่วงอุณหภูมิ 160 °C ในเวลา 2 ถึง 6 ชั่วโมงและ 180 °C ในเวลา 2 ถึง 4 ชั่วโมง โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากความดันไอสูงที่อยู่ในระบบปิดเป็นตัวส่งผลให้เฟสเกิดการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในรูปที่ 4.7 และในเม็ดชิ้นงานที่อุณหภูมิ 160 °C ในเวลา 8 ชั่วโมงและ 180 °C ในเวลา 6 และ 8 ชั่วโมงพบการปรากฏของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นเฟสหลักและอาจพบเฟสแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสหลงเหลืออยู่ดังแสดงในรูปที่ 4.8



รูปที่ 4.7 แผนผังเฟสองค์ประกอบของแคลเซียมซัลเฟตในสภาพความดันไอสูง [19]

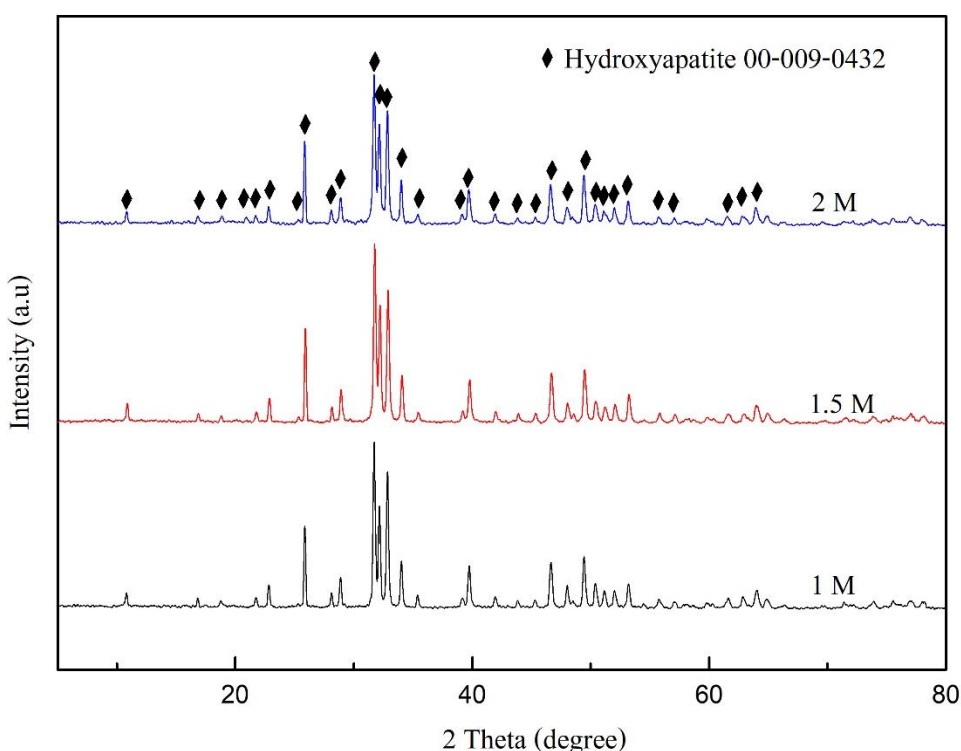


รูปที่ 4.8 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานที่เปลี่ยนเฟสเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ไม่สมบูรณ์

จากตารางที่ 4.2 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานไปผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลในช่วงอุณหภูมิ 100 ถึง 180 °C ตั้งแต่ระยะเวลา 2 ถึง 8 ชั่วโมงพบการปรากฏของเฟสองค์ประกอบที่เหมือนกับเม็ดชิ้นงานผ่านการสังเคราะห์ในสารละลายที่ค่าพีเอชเท่ากับ 9 แต่ไม่พบการปรากฏของเฟสโมนิไทต์จากชุดตัวอย่างการทดลองนี้ เนื่องจากเฟสโมนิไทต์ไม่เสถียรในภาวะที่สารละลายมีความเป็นด่างสูง ดังผลการทดสอบก่อนหน้าซึ่งแสดงในรูปที่ 4.6

จากผลการทดลองเบื้องต้นทำให้ทราบว่าอุณหภูมิ 160 °C ที่เวลา 8 ชั่วโมงและ 180 °C ที่เวลา 6 ถึง 8 ชั่วโมงในสารละลายที่มีค่าพีเอช 9 และ 11 เฟสของแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเกิดการเปลี่ยนเฟสไปเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์อย่างสมบูรณ์โดยรูปร่างของเม็ดชิ้นงานยังรูปได้โดยไม่เกิดการเสียรูปขึ้น ซึ่งระยะเวลาที่ใช้ในการสังเคราะห์ของกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลใช้ระยะเวลาที่สั้นกว่าการสังเคราะห์จากกระบวนการฟอสฟอไรเซชัน

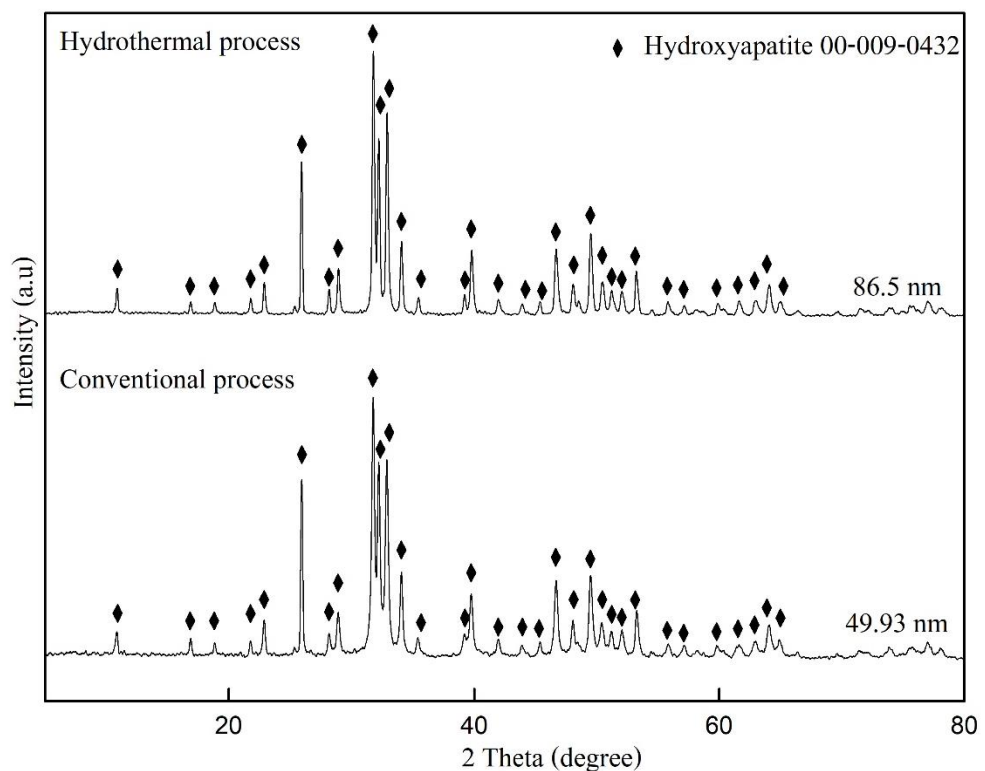
ในงานวิจัยขั้นต่อมาผู้วิจัยได้ทำการทดลองหาปริมาณแคลเซียมต่อฟอสฟอรัส (Ca/P) ที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ เนื่องจากพบเฟสของแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสหลงเหลืออยู่ในชิ้นงาน โดยคาดว่าเกิดจากปริมาณฟอสเฟตไอออนในระบบที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาไม่เพียงพอต่อการเปลี่ยนเฟส จึงได้ทดลองเพิ่มความเข้มข้นของสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตเป็น 1 M, 1.5 M และ 2 M ตามลำดับ โดยเลือกสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ในสารละลายที่มีค่าพีเอชเท่ากับ 9 ซึ่งสามารถเตรียมได้ง่ายกว่าการเตรียมจากพีเอช 11 โดยใช้อุณหภูมิ 180 °C ที่เวลา 8 ชั่วโมงในการสังเคราะห์



รูปที่ 4.9 เฟสองค์ประกอบของเม็ดชิ้นงานในสารละลายความเข้มข้น 1M 1.5M และ 2M

จากผลการทดลองพบว่าเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ในสารละลายความเข้มข้น 1 M มีเฟสของแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสหลงเหลืออยู่ในบางครั้ง และเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ในสารละลายความเข้มข้น 2 M มีเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ปรากฏอยู่เป็นเฟสหลักอยู่เพียงเฟสเดียวแต่พบว่ามีความหนาและรูปร่างที่เล็กลงซึ่งไม่มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นตัวนำส่งซึ่งจะกล่าวไว้ในหัวข้อขนาดของชิ้นงาน ดังนั้นในสารละลายความเข้มข้น 1.5 M จึงมีความเหมาะสมในการใช้สังเคราะห์เฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ จากนั้นนำเม็ดชิ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่เตรียมขึ้นจากการแช่ในสารละลายพีเอชเท่ากับ 9 และผ่านการ

สังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่อุณหภูมิ 180 °C เป็นเวลา 8 ชั่วโมงมาศึกษาขนาดผลึกด้วยการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบเชิงปริมาณ (Quantitative) โดยทำการเปรียบเทียบกับเม็ดขึ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์จากกระบวนการโซลโพรเซสที่อุณหภูมิ 100 °C ในภาวะความดันไอปกติซึ่งจะกำหนดชื่อเรียกกระบวนการสังเคราะห์ดังกล่าวว่ากระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional (Conventional process)



รูปที่ 4.10 การเปรียบเทียบขนาดผลึกระหว่างเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการแบบ conventional เทียบกับกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

จากรูปที่ 4.10 ผลการวิเคราะห์ขนาดของผลึกในเม็ดขึ้นงานจากทั้งสองกระบวนการสังเคราะห์สามารถคำนวณได้จากสมการ Scherrer ดังสมการต่อไปนี้

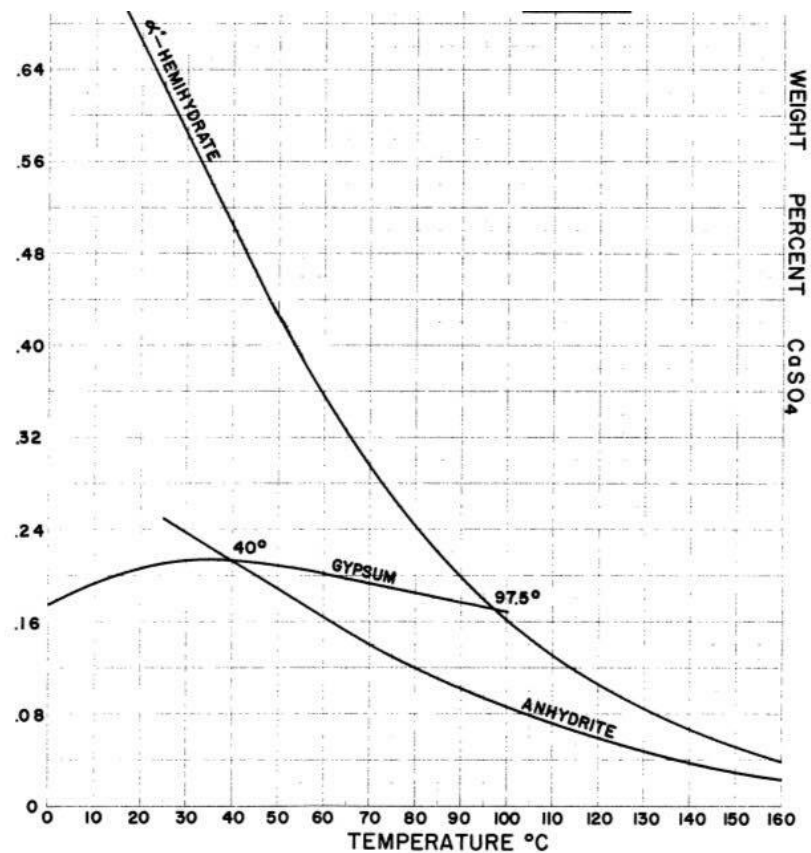
$$C = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta}$$

- เมื่อ C = ขนาดผลึกโดยเฉลี่ย
- K = ค่าคงที่ของสมการตามรูปร่างของผลึก
- λ = ความยาวคลื่นของรังสีเอ็กซ์
- β = ค่าความกว้างของพีคที่เลือก (FWHM)

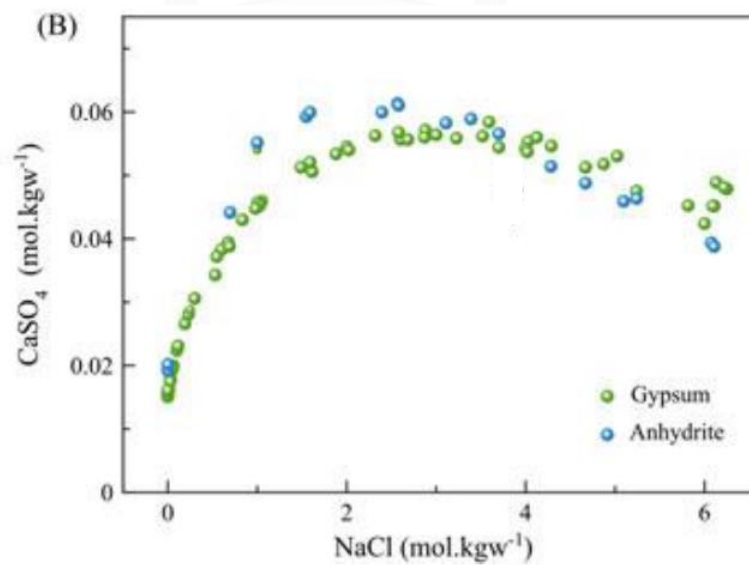
ซึ่งพบว่าขนาดผลึกในเม็ดขึ้นงานที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลมีขนาดผลึกที่ใหญ่กว่าผลึกที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional ความแตกต่างของขนาดผลึกที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากอุณหภูมิและความดันไอที่สูงในกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลช่วยส่งเสริมให้ผลึกเกิดการโตเป็นผลึกที่สมบูรณ์ได้ดีกว่าการสังเคราะห์ในสถานะที่อุณหภูมิสูงแต่ความดันไอปกติ

4.1.4 อิทธิพลของความดัน (Effect of pressure)

โดยทั่วไปการละลายของแคลเซียมซัลเฟตที่อุณหภูมิ 25 °C ในสถานะความดันไอปกติมีค่าความสามารถในการละลาย (Solubility) อยู่ที่ 0.2 g/L [14] และเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้นความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตจะเริ่มลดลงดังแสดงในรูปที่ 4.11 ในงานวิจัยของ Dickson [34] ได้ทำการศึกษาความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตในน้ำภายใต้ความดันสูงจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล โดยผลการทดลองพบว่าความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตลดลงเมื่ออุณหภูมิและความดันเพิ่มสูงขึ้น ต่อมาในงานวิจัยของ Van Driessche และคณะ [35] ได้ทำการศึกษาความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตในสารละลายน้ำเกลือ (NaCl) ที่ความดันไอสูง โดยพบว่าพฤติกรรมการละลายของแคลเซียมซัลเฟตเกิดการเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งความสามารถในการละลายแคลเซียมซัลเฟตมีค่าที่เพิ่มสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นสารละลายน้ำเกลือเพิ่มขึ้น หรืออุณหภูมิและความดันไอที่ใช้เพิ่มสูงขึ้น จากรูปที่ 4.12 แสดงการละลายของแคลเซียมซัลเฟตที่เพิ่มสูงขึ้นเมื่อความเข้มข้นของสารละลายน้ำเกลือเพิ่มมากขึ้น ซึ่งในงานวิจัยนี้กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเป็นกระบวนการสังเคราะห์ที่มีการให้ความร้อนแก่สารละลายในระบบปิดเพื่อสร้างปฏิกิริยาของไฮโดรเทอร์มอล ทำให้เกิดสถานะความดันไอที่สูงกว่ากระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional ที่มีความดันไอปกติ โดยคาดว่าความแตกต่างของความดันไอที่เกิดขึ้นส่งผลให้ความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตในกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลมีค่าความสามารถในการละลายที่มากกว่ากระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional



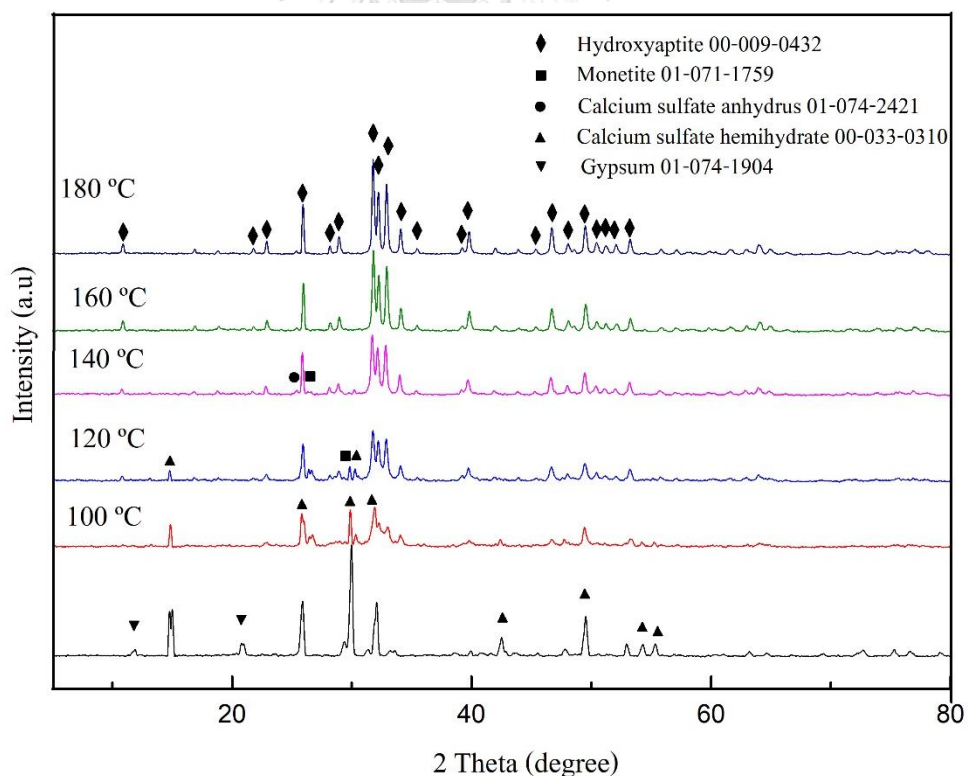
รูปที่ 4.11 ความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตใน
รูปผลึกต่างๆ ที่ช่วงอุณหภูมิ 0 ถึง 120 °C [20]



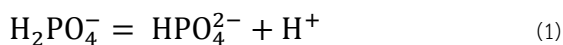
รูปที่ 4.12 ความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตใน
สารละลายน้ำเกลือที่ความเข้มข้นต่างๆ [21]

4.1.5 อิทธิพลของอุณหภูมิ (Effect of Temperature)

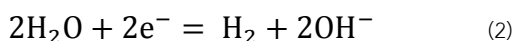
เมื่อแคลเซียมซัลเฟตเกิดการละลายออกมาและแตกตัวเป็นแคลเซียมไอออนและซัลเฟตไอออนในสารละลายด้วยอิทธิพลความดันไอของสารละลาย แคลเซียมไอออนจะทำปฏิกิริยากับฟอสเฟตไอออนที่อยู่ในสารละลายจนเกิดเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ จากผลการวิเคราะห์เฟสองค์ประกอบเชิงปริมาณ (Quantitative) ที่อุณหภูมิ 100 ถึง 180 °C ภายในระยะเวลาเวลา 8 ชั่วโมงดังแสดงในรูปที่ 4.13 แสดงให้เห็นถึงฟิสิกแคลเซียมซัลเฟตไฮเดรตในตอนเริ่มต้นเริ่มลดต่ำลงและปรากฏฟิสิกของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ปรากฏเป็นเฟสหลัก โดยปรากฏฟิสิกของเฟสโมเนไทต์ แคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรต แคลเซียมซัลเฟตแอนไฮเดรตเป็นเฟสรองในช่วงอุณหภูมิ 100 ถึง 160 °C และที่อุณหภูมิ 180 °C ปรากฏฟิสิกของเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นเฟสหลักเพียงเฟสเดียว จากงานวิจัยของ Huang และคณะ [36] ได้อธิบายกลไกการเปลี่ยนแปลงเฟสจากกระบวนการเซลล์ไฟฟ้าเคมีกับไฮโดรเทอร์มอลตามสมการดังต่อไปนี้ เริ่มจากสารไดไฮโดรเจนฟอสเฟตที่ใช้ในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์เกิดการแตกตัวเป็นโปรตอนและไฮโดรเจนฟอสเฟตเมื่อละลายน้ำดังสมการที่ 1



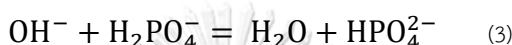
รูปที่ 4.13 เฟสองค์ประกอบเมื่อดำเนินงานในสารละลายพีเอชเท่ากับ 9 ความเข้มข้น 1.5 M ที่อุณหภูมิ 100-180 °C เวลา 8 ชั่วโมง



เมื่อไดไฮโดรเจนฟอสเฟตเกิดการแตกตัวเป็นไอออนจะก่อให้เกิดสนามไฟฟ้าที่มีค่า 6.3×10^{-9} นิวตันต่อคูลอมบ์ ทำให้น้ำที่ใช่เป็นตัวทำละลายรับประจุอิเล็กตรอนที่เกิดขึ้นและเกิดเป็นแก๊สไฮโดรเจนและไฮดรอกไซด์ไอออนดังสมการที่ 2



เมื่อไฮดรอกไซด์ไอออนที่แตกตัวออกมาจากน้ำจะเข้าทำปฏิกิริยาไดไฮโดรเจนฟอสเฟตและช่วยให้ปฏิกิริยาการเกิดไฮโดรเจนฟอสเฟตเกิดได้เร็วมากขึ้นดังสมการที่ 3



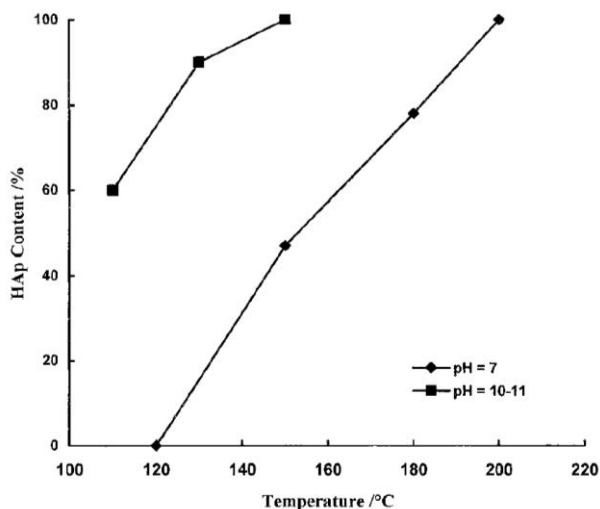
จากสมการที่ 3 พบว่าไฮโดรเจนฟอสเฟตที่เกิดการแตกตัวจากปฏิกิริยาเซลล์ไฟฟ้าเคมีจะทำปฏิกิริยากับแคลเซียมไอออนที่อยู่ในสารละลายจนเกิดการตกตะกอนเป็นเฟสบุรุษไซต์ซึ่งเป็นผลึกแคลเซียมฟอสเฟตรูปหนึ่งดังสมการที่ 4 โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีความสอดคล้องกับผลการทดลองในงานวิจัยที่พบเฟสโมโนไทต์เกิดร่วมกับเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ ซึ่งอาจเกิดจากแคลเซียมไอออนที่มาจากการละลายของแคลเซียมซัลเฟตเข้าทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออนที่มาจากการละลายของไดไฮโดรเจนไฮโดรเจนฟอสเฟต



ในลำดับต่อมาเฟสบุรุษไซต์จะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่ไฮดรอกไซด์ในสารละลายต่อจนเกิดเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ดังสมการที่ 5

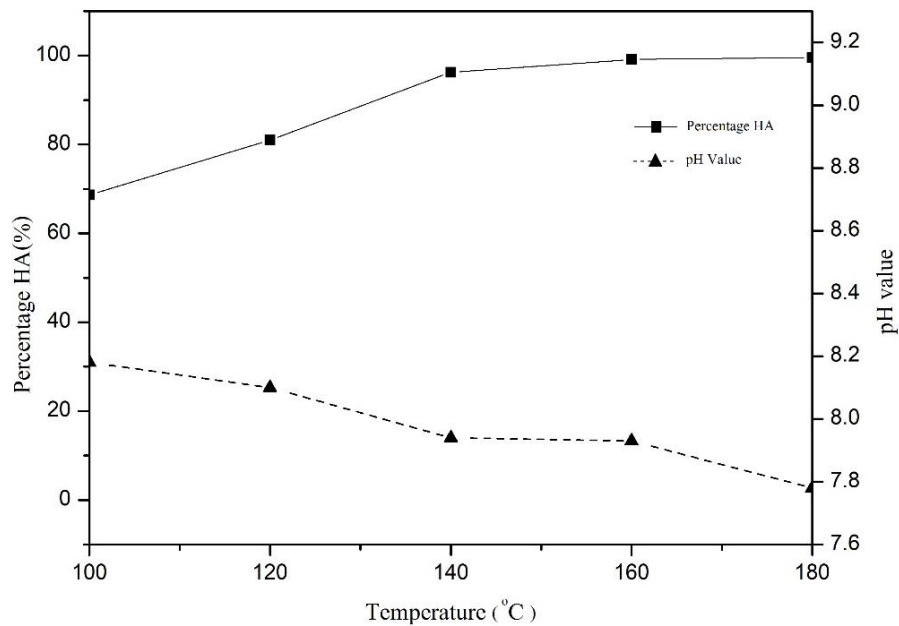


นอกจากนี้ในงานวิจัยยังพบว่าได้ว่าอุณหภูมิและค่าพีเอชที่ใช้ในการสังเคราะห์มีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนเฟสของแคลเซียมซัลเฟตเป็นเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ [37, 38]



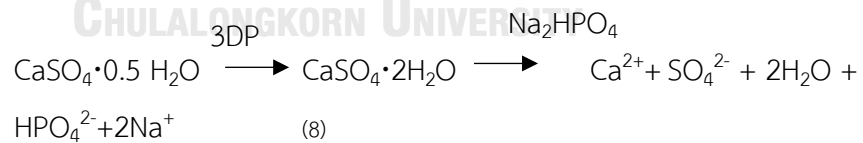
รูปที่ 4.14 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และอุณหภูมิตั้งแต่ 100-220 °C [22]

จากรูปที่ 4.14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และอุณหภูมิตั้งแต่ 100-220 °C โดยพบว่าการเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์เพิ่มขึ้นจาก 120 ถึง 220 °C จะส่งผลให้ปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เพิ่มสูงขึ้นตาม ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์ในเม็ดชิ้นงานที่อุณหภูมิตั้งแต่ 100-180 °C ในเวลา 8 ชั่วโมง ด้วย Rietveld refinement ซึ่งเป็นการจำลองรูปแบบกราฟเอ็กซ์อาร์ดีมาตรฐานเทียบกับกราฟเอ็กซ์อาร์ดีของชิ้นงานให้มีความใกล้เคียงกันมากที่สุด เพื่อที่จะทำให้ทราบถึงปริมาณของผลึกในชิ้นงาน จากผลการวิเคราะห์พบว่าปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์เพิ่มสูงขึ้นเมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์เพิ่มสูงขึ้น และยังพบว่าค่าพีเอชของสารละลายที่ใช้ในการสังเคราะห์มีค่าลดลงโดยจะลดต่ำลงเรื่อยๆ เมื่ออุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์เพิ่มสูงขึ้นดังแสดงในรูปที่ 4.15



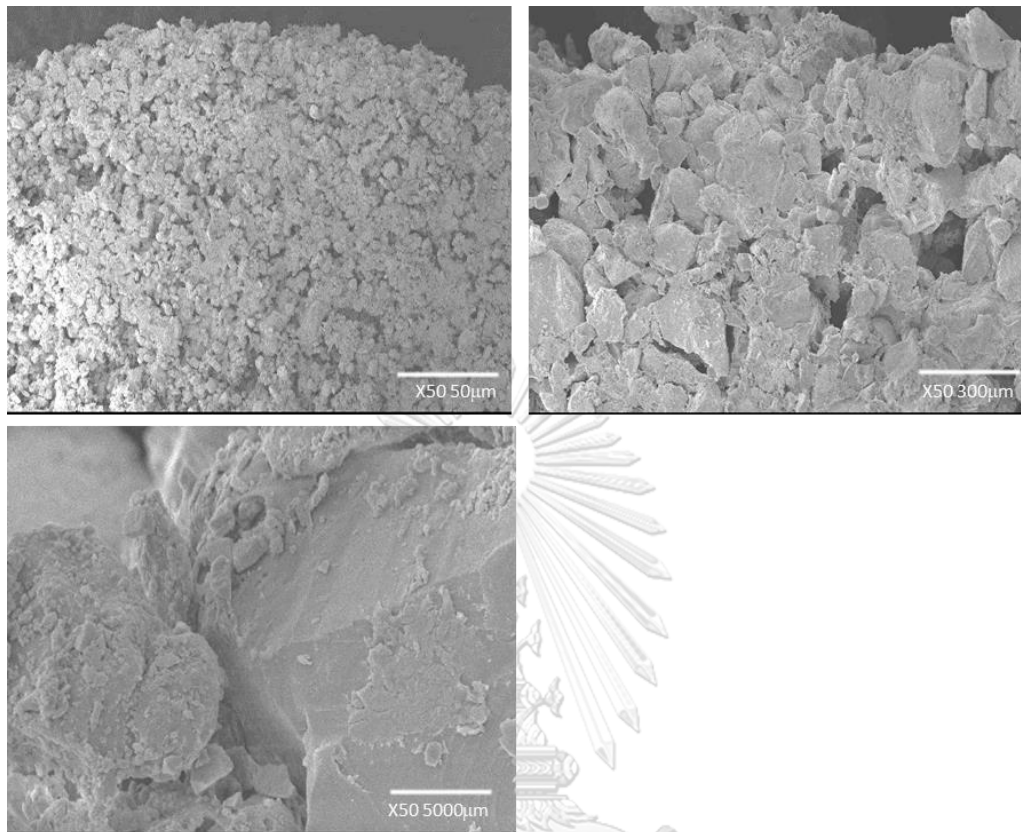
รูปที่ 4.15 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเฟสไฮดรอกซีอะพาไทต์และค่าพีเอชของสารละลายที่อุณหภูมิตั้งแต่ 100 ถึง 180 °C

การเปลี่ยนแปลงของค่าพีเอชในสารละลายอาจเกิดจากหมู่ซัลเฟตในแคลเซียมซัลเฟตไดไฮเดรตเกิดการละลายออกมาอยู่ในรูปของไอออนดังสมการที่ 8 [29] จึงส่งผลให้ค่าพีเอชลดต่ำลงลง ซึ่งค่าพีเอชที่ลดลงไปสอดคล้องกับปริมาณไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่เกิดขึ้นและปริมาณเฟสแคลเซียมซัลเฟตที่เหลืออยู่



4.2 ผลการวิเคราะห์ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาค

4.2.1 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานก่อนทำปฏิกิริยา

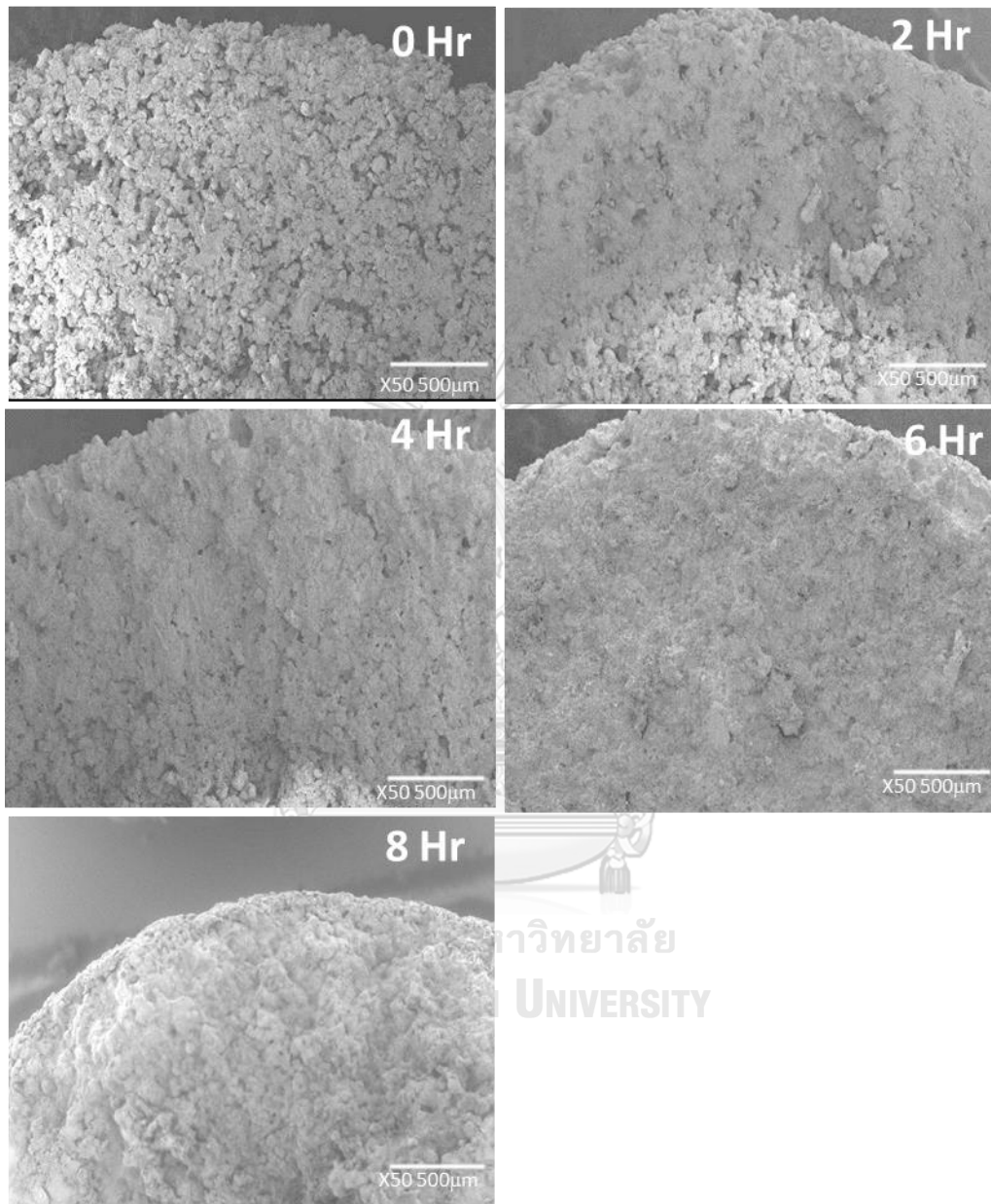


รูปที่ 4.16 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานก่อนการทำปฏิกิริยาที่กำลังขยาย
50 เท่า (ซ้ายบน) 300 เท่า (ขวาบน) และ 5000 เท่า (ซ้ายล่าง)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากรูปที่ 4.16 เป็นภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดแสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานก่อนการทำปฏิกิริยาสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอล โดยภาพทางซ้ายบนเป็นภาพกำลังขยาย 50 เท่า แสดงให้เห็นถึงความพรุนตัวของชิ้นงานซึ่งเป็นลักษณะโดยทั่วไปของชิ้นงานที่ขึ้นรูปด้วยการพิมพ์ 3 มิติแบบ Binder jetting และเมื่อเพิ่มกำลังขยายเป็น 300 และ 5000 เท่าจะเห็นเม็ดอนุภาคทรงกลมของแคลเซียมซิลิเกตไฮดรอกไซด์ที่เกาะกันอย่างหลวม

4.2.2 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (กำลังขยาย 50 เท่า)

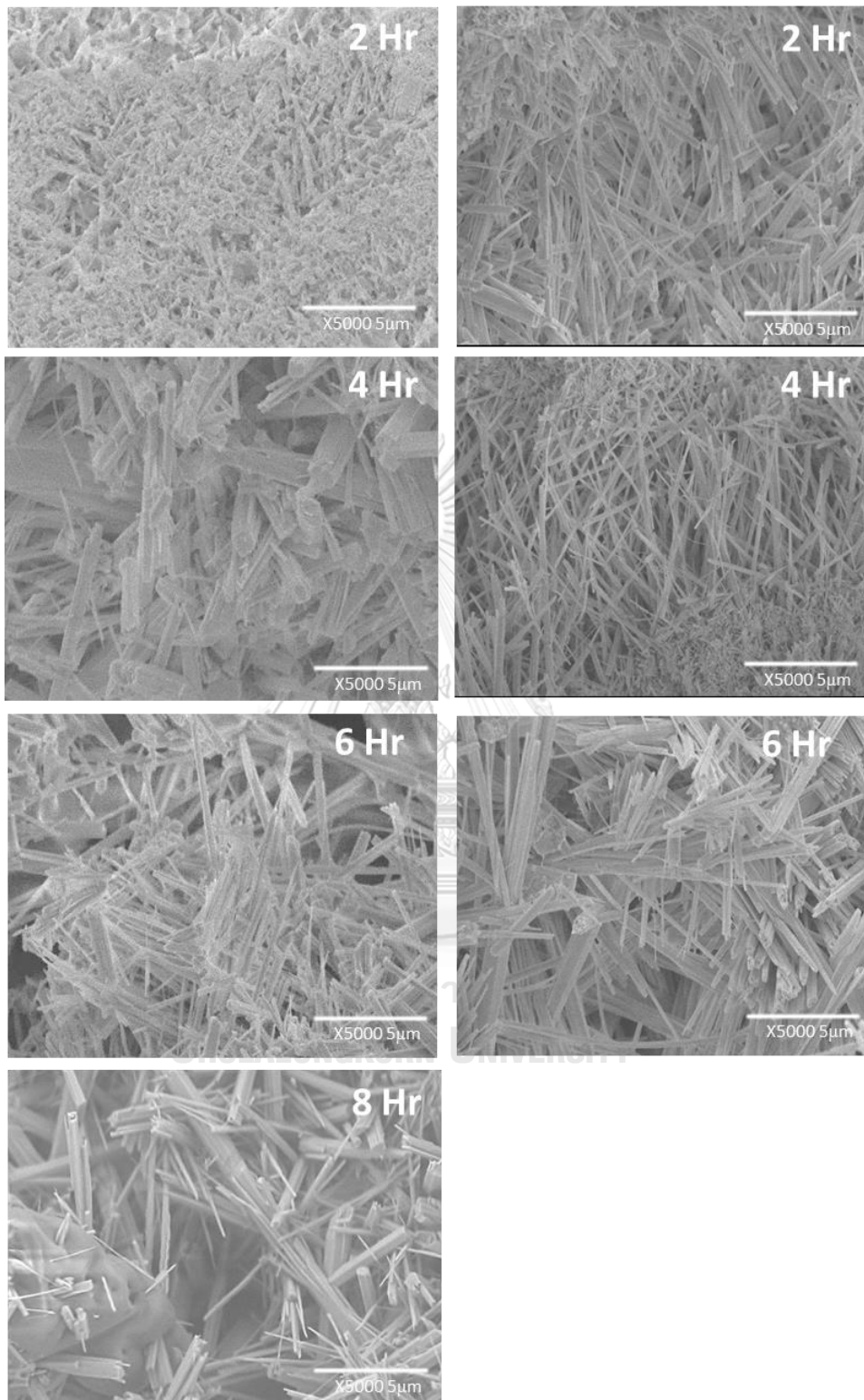


รูปที่ 4.17 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานหลังผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลเริ่มต้น (บนซ้าย) 2 ชั่วโมง (บนขวา) 4 ชั่วโมง (กลางขวา) 6 ชั่วโมง (กลางซ้าย) 8 ชั่วโมง (ล่าง) ที่กำลังขยาย 50 เท่า

จากรูปที่ 4.17 เป็นภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่กำลังขยาย 50 เท่าจากภาพบนซ้ายแสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานก่อนกระบวนการสังเคราะห์ที่มีความพรุนตัวสูง จากภาพบนขวาแสดงโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานหลังผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายพีเอช 9 และ 11 ที่ 180 °C เวลา 2 ชั่วโมงแสดงให้เห็นการซึมผ่านของสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตเข้ามาตามรูพรุนของเม็ดขึ้นงาน ซึ่งพบว่าพื้นที่บริเวณที่ถูกสารละลายซึมผ่านจะมีความหนาแน่นที่เพิ่มขึ้น รูพรุนลดน้อยลงเมื่อเทียบกับพื้นที่ส่วนที่ยังไม่ถูกสารละลายซึมผ่าน จากภาพกลางซ้ายที่เวลา 4 ชั่วโมงแสดงให้เห็นถึงการซึมผ่านที่เพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มเวลาในการสังเคราะห์ให้นานขึ้น จากภาพกลางขวาที่เวลา 6 ชั่วโมงพบว่าสารละลายไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตได้ซึมไปทั่วทั้งชิ้นงานอย่างสมบูรณ์เช่นเดียวกับภาพซ้ายล่างที่เวลา 8 ชั่วโมง

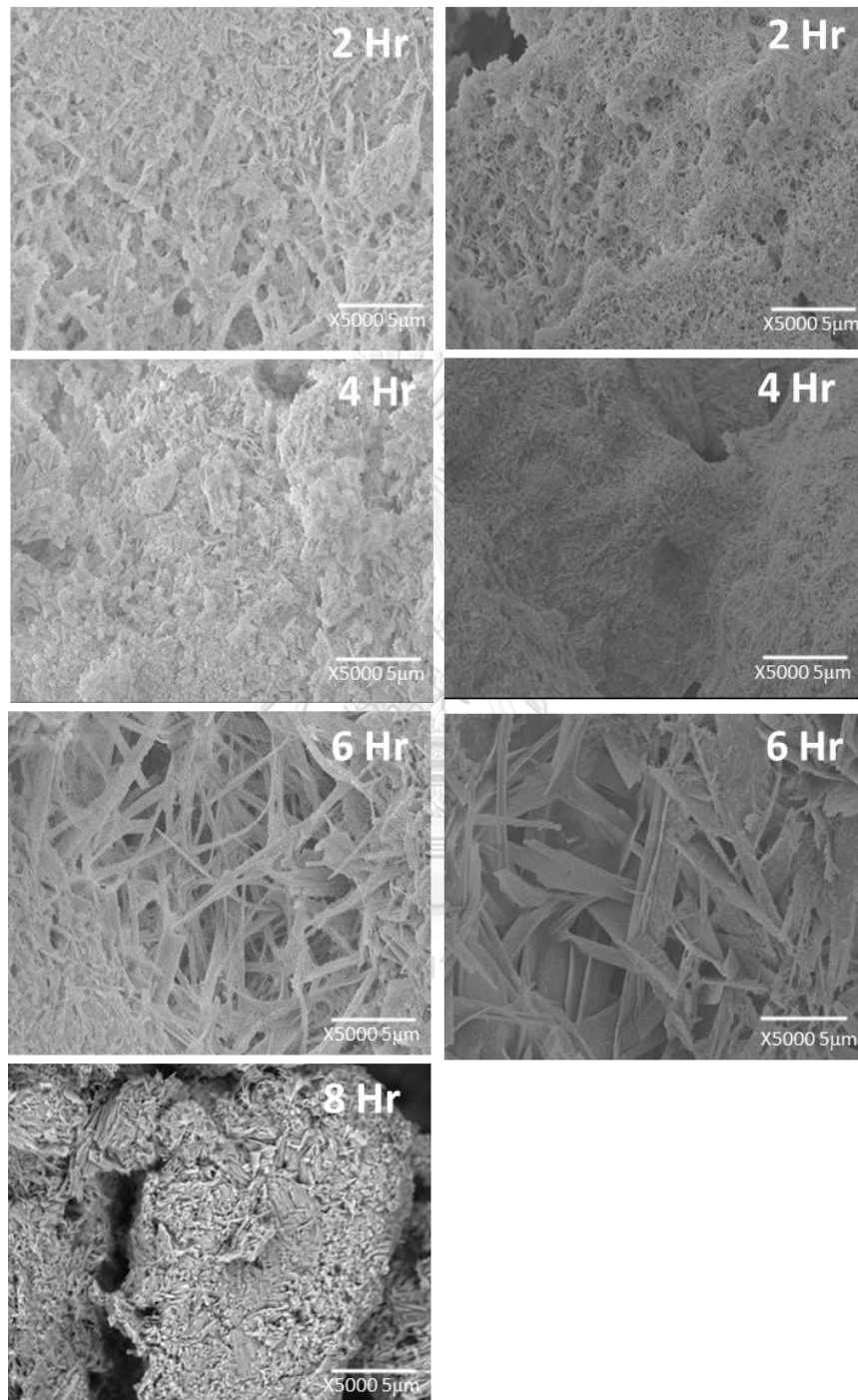
4.2.3 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานด้านข้างที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (กำลังขยาย 5000 เท่า)

จากรูปที่ 4.18 แสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานด้านข้างที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอล จากภาพทางด้านซ้ายแสดงโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายพีเอช 9 ที่อุณหภูมิ 180 °C เป็นเวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมงตามลำดับโดยพบว่าที่เวลา 2 ชั่วโมงไม่พบรูปลูกที่มีรูปร่างชัดเจนที่เวลา 4 ชั่วโมงเริ่มปรากฏลักษณะผลึกรูปเข็มเกิดขึ้นในชิ้นงานและที่เวลา 6 และ 8 ชั่วโมงพบว่าผลึกรูปเข็มมีปริมาณเพิ่มขึ้นและมีลักษณะที่เรียวและเล็กกว่าผลึกรูปเข็มที่เวลา 4 ชั่วโมง โดยผลึกรูปเข็มที่เกิดขึ้นยังเกิดการสานตัวกันจนทำให้เกิดรูพรุนขึ้นในโครงสร้าง จากภาพทางด้านขวาแสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายพีเอช 11 โดยพบว่าที่เวลา 2 ชั่วโมงพบผลึกรูปเข็มเกิดขึ้นในชิ้นงาน ที่เวลา 4 และ 6 ชั่วโมงพบผลึกรูปเข็มมีปริมาณเพิ่มขึ้นและมีลักษณะที่เรียวและเล็กกว่าผลึกรูปเข็มที่เวลา 2 ชั่วโมงนอกจากนี้ผลึกรูปเข็มที่เกิดขึ้นยังเกิดการสานตัวกันเช่นเดียวกันผลึกรูปเข็มในเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายพีเอช 9



รูปที่ 4.18 โครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานด้านข้างที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล
ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา)

4.2.4 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคผิวด้านนอกของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (กำลังขยาย 5000 เท่า)

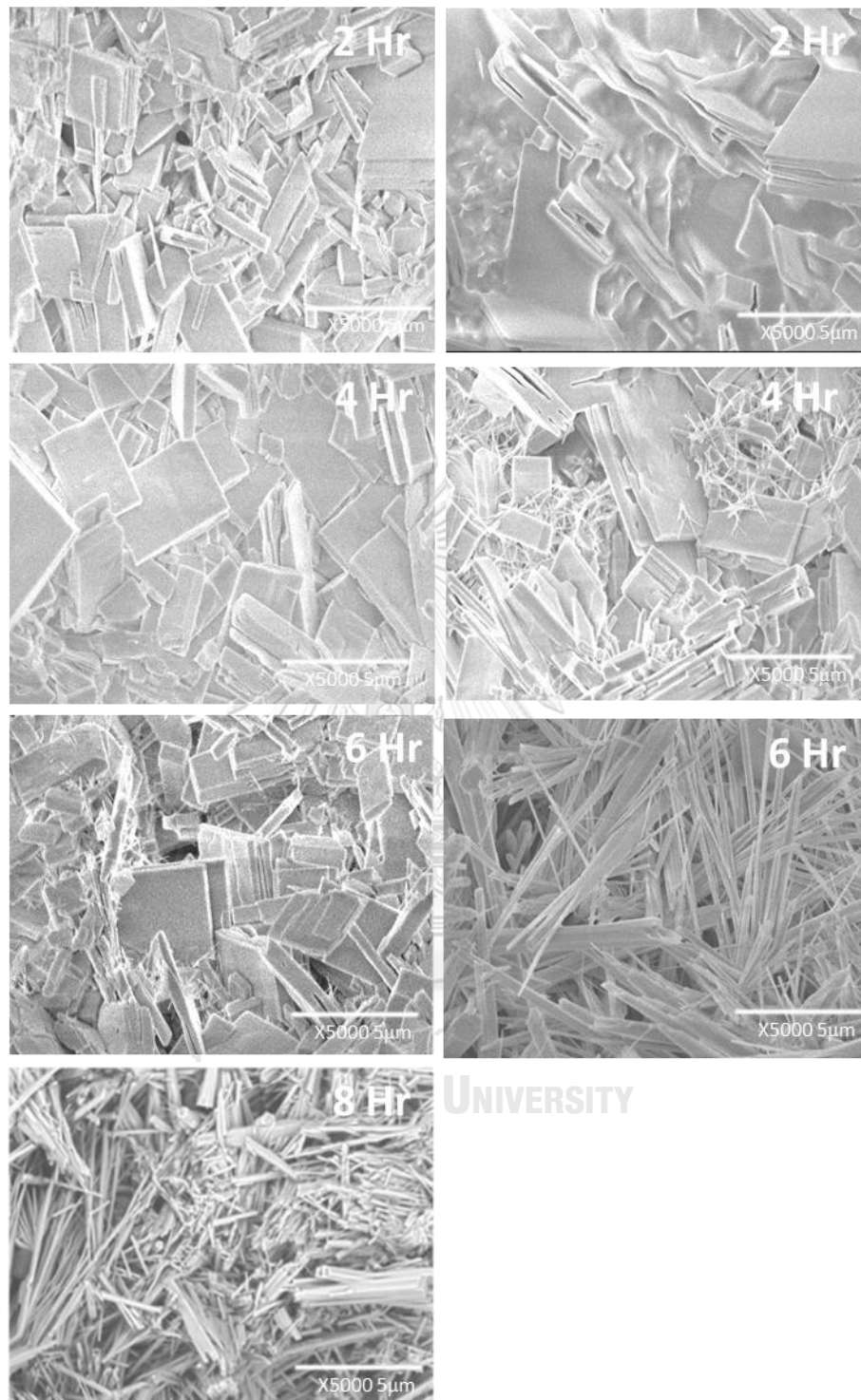


รูปที่ 4.19 โครงสร้างทางจุลภาคผิวด้านนอกของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล
ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้่าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา)

รูปที่ 4.19 แสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดขึ้นงานบริเวณพื้นผิวด้านนอกที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา) ที่อุณหภูมิ 180 °C เป็นเวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมงตามลำดับที่เวลา 2 และ 4 ชั่วโมงไม่พบลักษณะรูปร่างผลึกที่ชัดเจนในสารละลายพีเอช 9 และ 11 ที่เวลา 6 ชั่วโมงพบลักษณะผลึกแบบแท่งเข็มในสารละลายพีเอช 9 และ 11 และที่เวลา 8 ชั่วโมงเม็ดขึ้นงานที่ผ่านแช่ในสารละลายพีเอช 9 ไม่พบลักษณะรูปร่างผลึกที่ชัดเจน

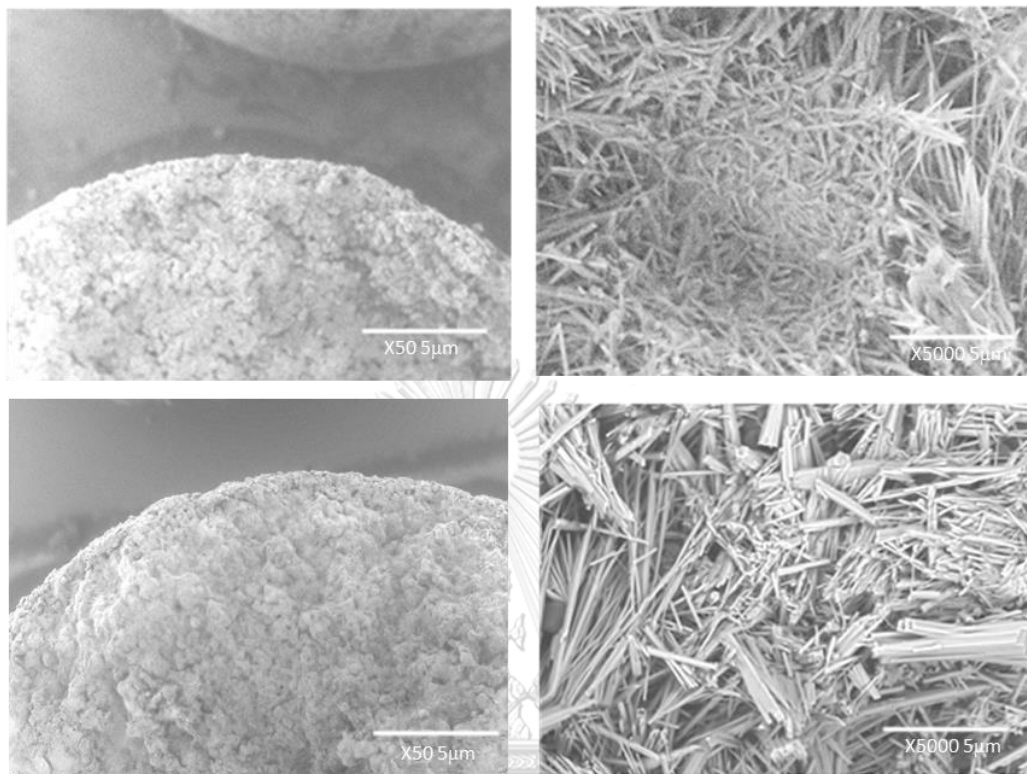
4.2.5 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคตรงกลางของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

รูปที่ 4.20 แสดงลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคตรงกลางของเม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา) ที่อุณหภูมิ 180 °C ในเป็นเวลา 2, 4, 6 และ 8 ชั่วโมงตามลำดับที่เวลา 2 ชั่วโมงในเม็ดขึ้นงานที่แช่ในสารละลายพีเอช 9 พบลักษณะผลึกแบบแผ่นในเม็ดขึ้นงานและเมื่อเพิ่มเวลาในการสังเคราะห์ให้นานขึ้นพบว่าที่เวลา 4 และ 6 ชั่วโมงพบผลึกแบบแผ่นในปริมาณที่เพิ่มมากขึ้นและพบผลึกรูปเข็มเกิดปนบ้างในปริมาณเล็กน้อย ที่เวลา 8 ชั่วโมงพบว่าเกิดผลึกรูปแท่งเข็มขึ้นภายในชิ้นงานแทนผลึกแบบแผ่นในลักษณะที่สานตัวกัน ในเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายพีเอช 11 ที่เวลา 2 ชั่วโมงพบผลึกแบบแผ่นเริ่มเกิดการเสีรูปร่างขึ้นเมื่อเวลาในการสังเคราะห์ผ่านไป 4 ชั่วโมง พบลักษณะผลึกรูปแท่งเข็มเริ่มเกิดแทรกคู่กับผลึกแบบแผ่น ที่เวลา 6 ชั่วโมง พบผลึกแบบแท่งเข็มเกิดขึ้นในชิ้นงานแทนผลึกแบบแผ่นโดยพบว่าผลึกรูปแท่งเข็มที่เกิดมีลักษณะที่สานตัวกันจนเกิดเป็นรูพรุนขึ้นภายในชิ้นงาน



รูปที่ 4.20 โครงสร้างทางจุลภาคตรงกลางของเม็ดยี่งงานที่ผ่านกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล
ในสารละลายพีเอช 9 (ซ้าย) และในสารละลายพีเอช 11 (ขวา)

4.2.6 เปรียบเทียบลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานระหว่างกระบวนการสังเคราะห์แบบ Conventional และกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล



รูปที่ 4.21 ลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานที่กำลังขยาย 50 เท่า (ซ้าย) และที่กำลังขยาย 5000 เท่า (ขวา)

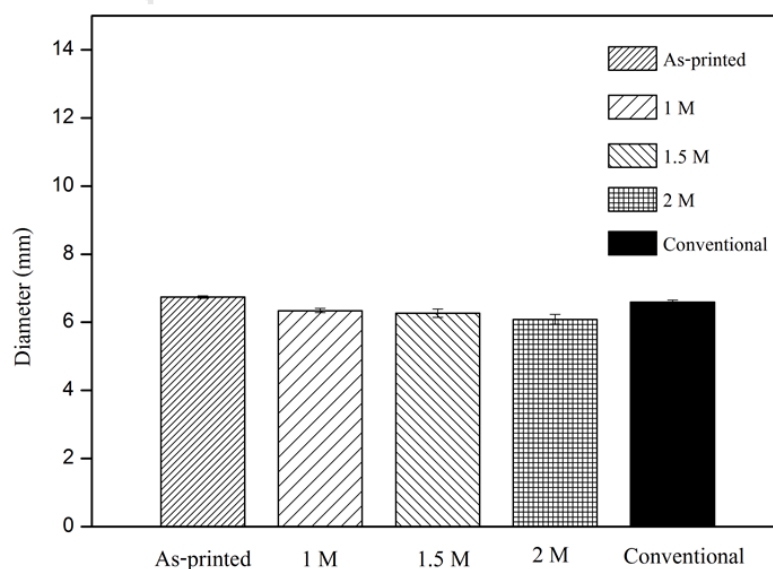
จากรูปที่ 4.21 ซึ่งเป็นลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์ขึ้นจากกระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional จากภาพกำลังขยาย 50 เท่า (ซ้ายบน) พบรูพรุนจำนวนมากปรากฏอยู่ที่พื้นผิวของชิ้นงาน ทำให้ลักษณะพื้นผิวของเม็ดชิ้นงานมีความพรุนตัวมากกว่าพื้นผิวของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์ขึ้นจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (ซ้ายล่าง) และจากภาพกำลังขยาย 5000 เท่า (ขวาด้านบน) พบผลึกรูปเข็ม (needle) ขนาดเล็กปรากฏอยู่ทั่วทั้งพื้นผิวของชิ้นงานซึ่งมีขนาดเล็กกว่าผลึกรูปเข็มที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ความแตกต่างของขนาดผลึกที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากอิทธิพลของอุณหภูมิและความดันไอที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์ซึ่งไม่เท่ากันระหว่างสองกระบวนการ โดยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลใช้อุณหภูมิและความดันไอที่สูงกว่ากระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional ซึ่งอาจส่งผลให้รูปผลึกที่เกิดขึ้นในกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลมีขนาดที่ใหญ่กว่า นอกจากนี้ขนาดของผลึกจากรูปโครงสร้างทางจุลภาคในเม็ดชิ้นงานทั้งสอง

กระบวนการสังเคราะห์ให้ผลที่สอดคล้องกับขนาดผลึกในเม็ดขึ้นงานที่วิเคราะห์จากสมการของ Scherrer

4.3 การวิเคราะห์สมบัติทางกายภาพ

4.3.1 ขนาดของเม็ดขึ้นงาน

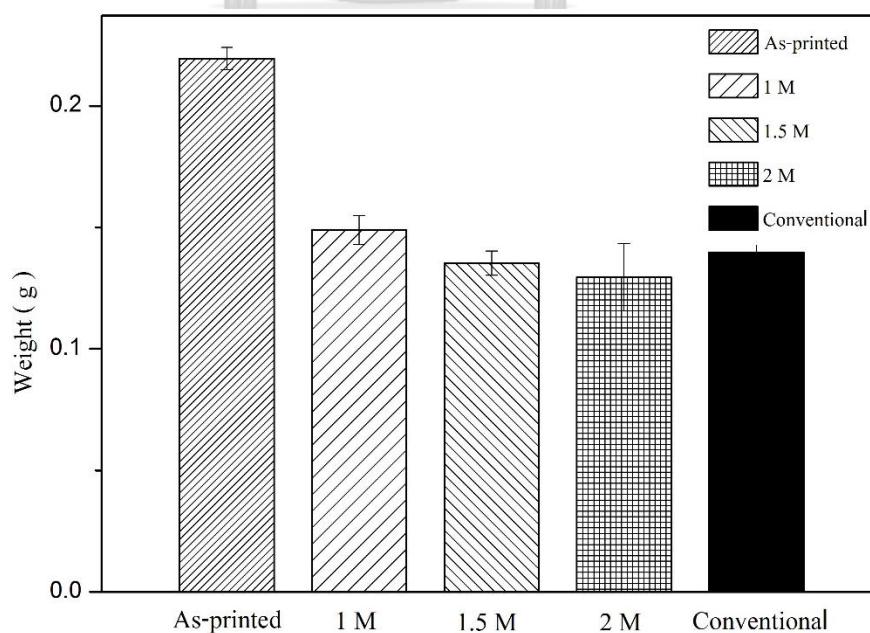
จากรูปที่ 4.22 กำหนดให้เม็ดขึ้นงานที่ยังไม่ได้สังเคราะห์ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ชื่อ As-printed เม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์แบบ Conventional ชื่อ Conventional เม็ดขึ้นงานที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์ไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายความเข้มข้น 1 M 1.5 M และ 2 M เป็น 1 M 1.5 M และ 2 M ตามลำดับ ผลการวัดขนาดเม็ดขึ้นงานด้วยเวอร์เนียร์พบว่าขนาดของเม็ดขึ้นงานเริ่มต้นมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 6.77 mm และเม็ดขึ้นงาน Conventional มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 6.59 mm ซึ่งมีขนาดที่ใกล้เคียงกับเม็ดขึ้นงาน As-printed ในขณะที่เม็ดขึ้นงานที่ผ่านการสังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลที่ความเข้มข้นต่าง ๆ มีค่าเฉลี่ยขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 6.32 mm ซึ่งพบว่าขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางโดยเฉลี่ยที่ลดลง นอกจากนี้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเม็ดขึ้นงานที่แช่ในสารละลายความเข้มข้นสูงจะลดลงมากกว่าเม็ดขึ้นงานที่แช่ในสารละลายความเข้มข้นต่ำ โดยพบว่าเม็ดขึ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายความเข้มข้น 2 M มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางที่ต่ำที่สุด



รูปที่ 4.22 เส้นผ่านศูนย์กลางในเม็ดขึ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

4.3.2 น้ำหนักของเม็ดชิ้นงาน

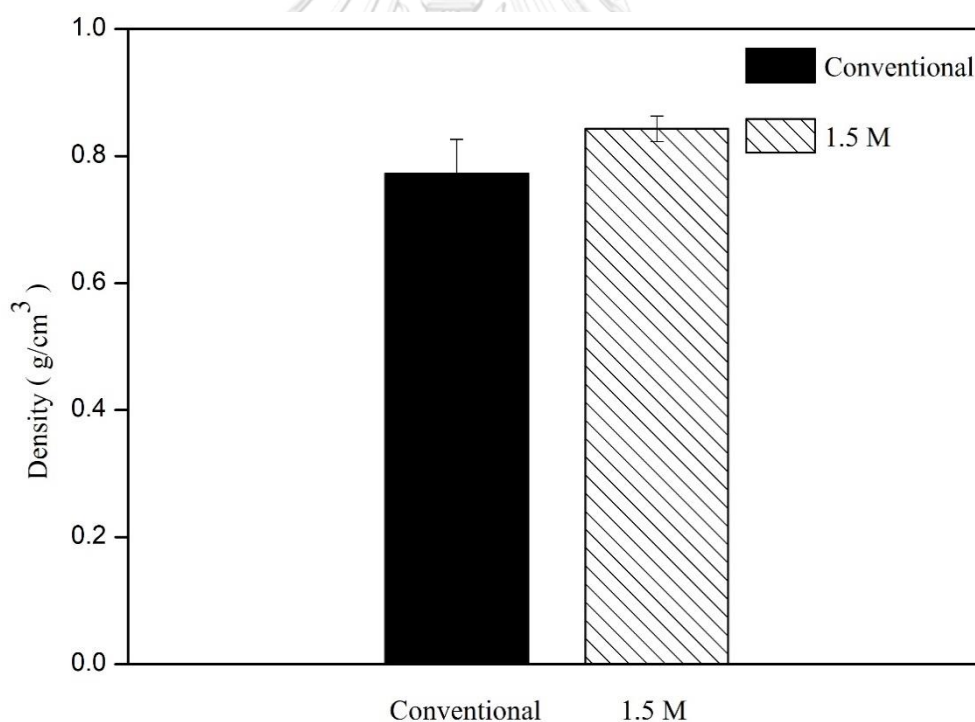
จากรูปที่ 4.23 น้ำหนักของเม็ดชิ้นงานเริ่มต้นมีค่าน้ำหนักโดยเฉลี่ยประมาณ 0.22 g และค่าน้ำหนักโดยเฉลี่ยของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านกระบวนการสังเคราะห์มีค่าประมาณ 0.14 g โดยน้ำหนักของเม็ดชิ้นงานที่แช่ในสารละลายความเข้มข้น 1 M และน้ำหนักของเม็ดชิ้นงาน Conventional มีค่าน้ำหนักที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งค่าน้ำหนักของเม็ดชิ้นงานจะเริ่มลดลงเมื่อความเข้มข้นของสารละลายที่ใช้ในการสังเคราะห์เพิ่มมากขึ้น โดยน้ำหนักของเม็ดชิ้นงานที่ผ่านการแช่ในสารละลายความเข้มข้น 2 M มีค่าน้อยที่สุด การเปลี่ยนแปลงของค่าน้ำหนักในเม็ดชิ้นงานที่เกิดขึ้นอาจเกิดจากเฟสในเม็ดชิ้นงานที่เกิดการเปลี่ยนแปลงและส่งผลกระทบต่อค่าความหนาแน่นในเม็ดชิ้นงาน โดยค่าความหนาแน่นทางทฤษฎีของแคลเซียมซิลเฟตไดไฮเดรตมีค่าเท่ากับ 2.32 g/cm^3 [39] เมื่อเฟสเกิดการเปลี่ยนเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ซึ่งมีค่าความหนาแน่นทางทฤษฎีเท่ากับ 3.14 g/cm^3 [40] เม็ดชิ้นงานจะมีมวลที่เพิ่มขึ้นซึ่งสอดคล้องกับลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานดังรูปที่ 4.17 ที่พบว่ารูพรุนในเม็ดชิ้นงานลดน้อยลงในบริเวณพื้นที่ ที่เฟสเกิดการเปลี่ยนเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ แต่เนื่องจากผลึกในโครงสร้างทางจุลภาคของชิ้นงานมีลักษณะเป็นรูปเข็มที่มีการสานตัวกันจนทำให้เกิดรูพรุนขึ้นในโครงสร้างจึงส่งผลให้น้ำหนักของเม็ดชิ้นงานมีค่าที่ลดลงแทน



รูปที่ 4.23 น้ำหนักของเม็ดชิ้นงานก่อนและหลังการสังเคราะห์

4.3.3 ความหนาแน่นของชิ้นงาน

จากรูปที่ 4.24 ค่าความหนาแน่นรวม (Bulk density) ของเม็ดชิ้นงาน Conventional และเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายความเข้มข้น 1.5 M ที่คำนวณจากสูตรในวิธีการทดสอบ ASTM C373 พบว่าเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการ Conventional และกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลมีค่าความหนาแน่นรวมโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 0.77 g/cm^3 และ 0.84 g/cm^3 ตามลำดับ โดยค่าความหนาแน่นรวมในเม็ดชิ้นงาน 1.5 M มีค่าความหนาแน่นรวมที่มากกว่าเนื่องจากผลึกแห่งเข็มในเม็ดชิ้นงาน 1.5 M มีขนาดใหญ่และเกิดการสานตัวกันได้แน่นกว่า ส่งผลให้มีปริมาตรรูพรุนในเม็ดชิ้นงานที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการ Conventional จากผลการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ t-test พบว่าความแตกต่างของความหนาแน่นรวมในเม็ดชิ้นงานทั้ง 2 ประเภทไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



รูปที่ 4.24 ความหนาแน่นรวมของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการแบบ Conventional เทียบกับเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

เมื่อนำค่าความหนาแน่นรวมไปคำนวณหาปริมาตรในเม็ดชิ้นงาน ปริมาตรรูพรุนเปิดของชิ้นงาน และเปอร์เซ็นต์รูพรุนที่ปรากฏภายในชิ้นงานพบว่ามีความตามตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 ปริมาตรชิ้นงาน รูพรุนปรากฏ และรูพรุนเปิดของเม็ดชิ้นงาน

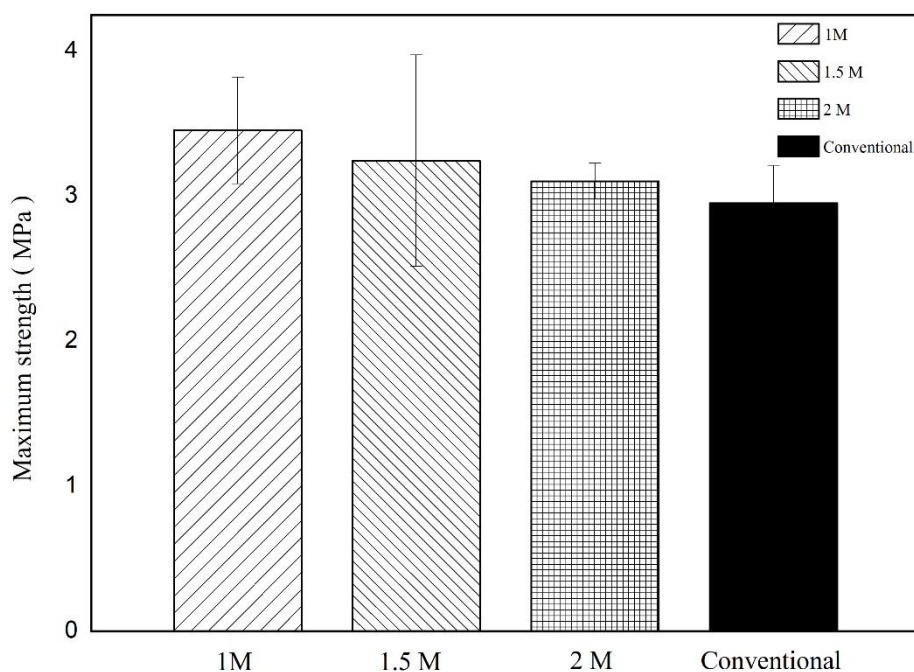
	ปริมาตรชิ้นงาน (cm ³)	ปริมาตรรูพรุนเปิด (cm ³)	รูพรุนที่ปรากฏ (%)
เม็ดชิ้นงาน Conventional	0.18 ±	0.13 ±	72.86 ±
เม็ดชิ้นงาน 1.5 M	0.14 ±	0.09 ±	70.18 ±

จากตารางที่ 4.3 แสดงให้เห็นว่าเม็ดชิ้นงาน Conventional มีปริมาณรูพรุนเปิด รูพรุนปรากฏและปริมาตรของชิ้นงานที่มากกว่าเม็ดชิ้นงาน 1.5 M ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงาน Conventional รูปที่ 4.18 ที่แสดงให้เห็นถึงความพรุนตัวของชิ้นงานที่มากกว่าเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

4.4 การวิเคราะห์ความแข็งแรงของชิ้นงาน

จากรูปที่ 4.25 แสดงค่าความแข็งแรงของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการ Conventional และจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในสารละลายความเข้มข้น 1 M 1.5 M และ 2 M ตามลำดับโดยพบว่าเม็ดชิ้นงานที่เตรียมจากสารละลายความเข้มข้น 1 M มีความแข็งแรงมากที่สุดโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 3.45 MPa นอกจากนี้ยังเป็นเม็ดชิ้นงานที่มีขนาดและน้ำหนักของชิ้นงานมากที่สุดจากตัวอย่างเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล เม็ดชิ้นงาน 1 M จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยาแต่เนื่องจากพบเฟสของแคลเซียมซิลิเกตแอนไฮไดรต์เหลืออยู่ในชิ้นงานเป็นบางครั้งจึง ทำให้เม็ดชิ้นงาน 1 M ไม่เหมาะแก่การนำไปใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยา ในขณะที่เม็ดชิ้นงานที่เตรียมจากสารละลายความเข้มข้น 2 M มีความแข็งแรงน้อยที่สุดโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 3.10 MPa และยังมีขนาดและน้ำหนักที่น้อยกว่าเม็ดชิ้นงานที่เตรียมจากสารละลายความเข้มข้น 1.5 M จึงทำให้เม็ดชิ้นงานที่เตรียมจากสารละลายความเข้มข้น 1.5 M มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นวัสดุตัวนำส่งยาโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 3.24 MPa เมื่อเปรียบเทียบกับเม็ดชิ้นงาน Conventional ที่มีค่า

ความแข็งแรงโดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.95 MPa ซึ่งน้อยกว่าเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล ค่าความแข็งแรงที่น้อยกว่าในเม็ดชิ้นงาน Conventional อาจเกิดจากลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานที่เป็นผลึกขนาดเล็กทำให้ไม่สามารถทนรับแรงได้ดีเท่าเม็ดชิ้นงานที่มีผลึกขนาดใหญ่อยู่ในโครงสร้างทางจุลภาค



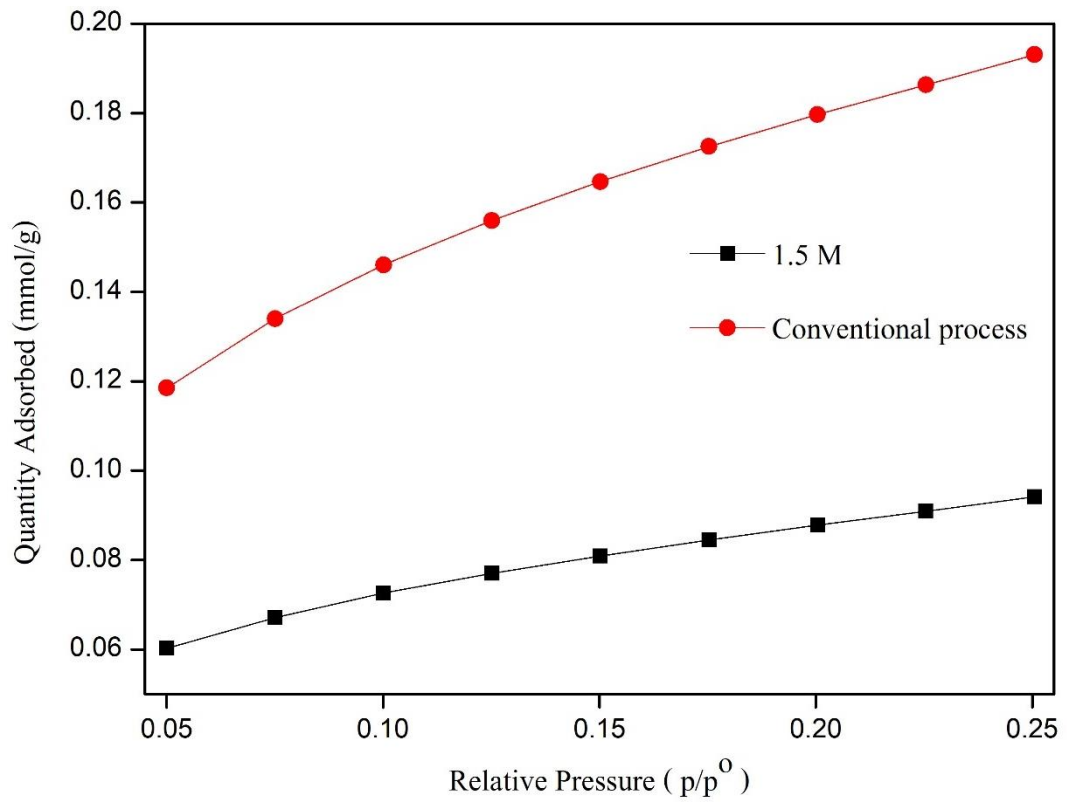
รูปที่ 4.25 ความแข็งแรงของเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการแบบ conventional เทียบกับเม็ดชิ้นงานที่สังเคราะห์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

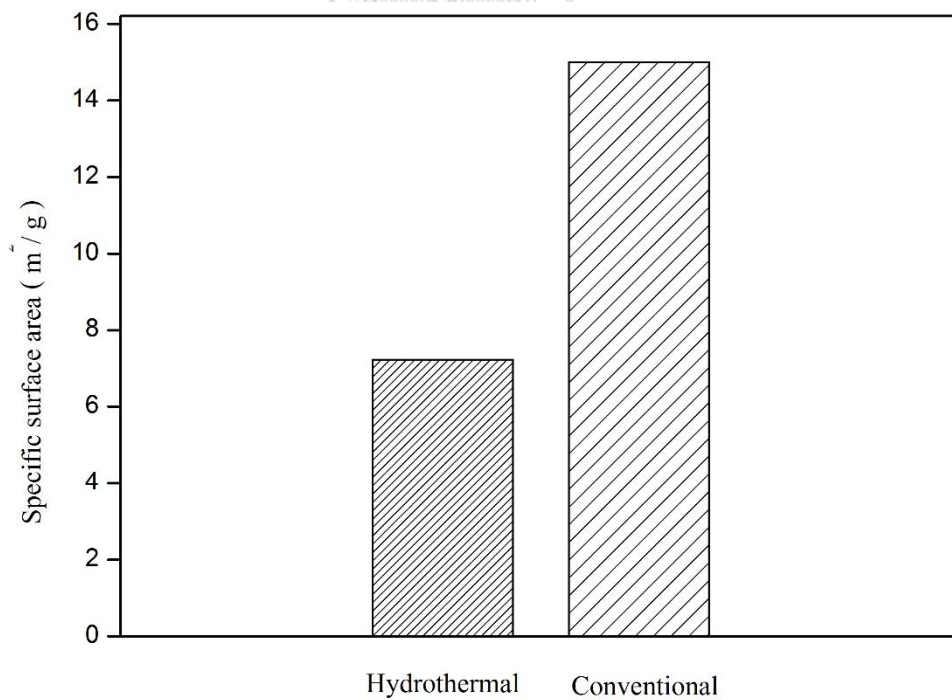
CHULALONGKORN UNIVERSITY

4.5 การหาพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดชิ้นงาน

จากรูปที่ 4.26 เป็นกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความดันสัมพัทธ์และปริมาณการดูดซับแก๊สไนโตรเจนของเม็ดชิ้นงาน โดยพบว่าเม็ดชิ้นงาน Conventional สามารถดูดซับแก๊สไนโตรเจนได้ในปริมาณที่มากกว่าเม็ดชิ้นงานที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลในสารละลาย 1.5 M ซึ่งแสดงให้เห็นว่าพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดชิ้นงาน Conventional มีปริมาณที่มากกว่าเม็ดชิ้นงาน 1.5 M ซึ่งสอดคล้องกับขนาดผลึกที่วัดจากสมการของ Scherrer และลักษณะโครงสร้างทางจุลภาคของเม็ดชิ้นงานที่เป็นผลึกแท่งเข็มขนาดเล็กในเม็ดชิ้นงาน โดยพบว่าเม็ดชิ้นงาน Conventional มีค่าพื้นที่ผิวจำเพาะภายในชิ้นงานอยู่ที่ 15.00 m²/g และเม็ดชิ้นงาน 1.5 M มีค่าพื้นที่ผิวจำเพาะอยู่ที่ 7.23 m²/g ดังแสดงในรูปที่ 4.27



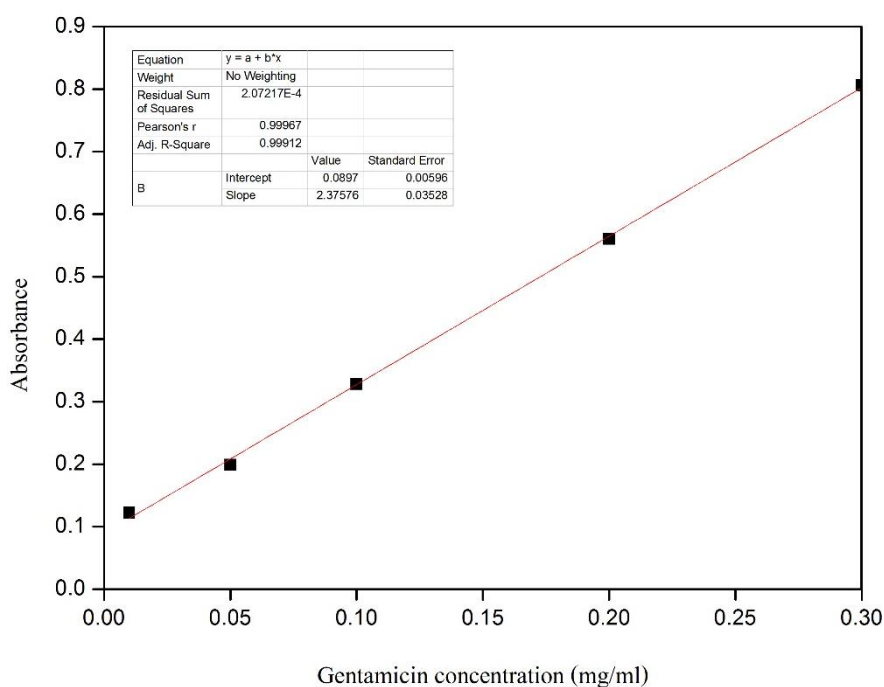
รูปที่ 4.26 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความดันกับความสามารถในการดูดซับ



รูปที่ 4.27 ค่าพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดชิ้นงาน Conventional เทียบกับเม็ดชิ้นงาน 1.5 M

4.6 การวิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในชิ้นงาน

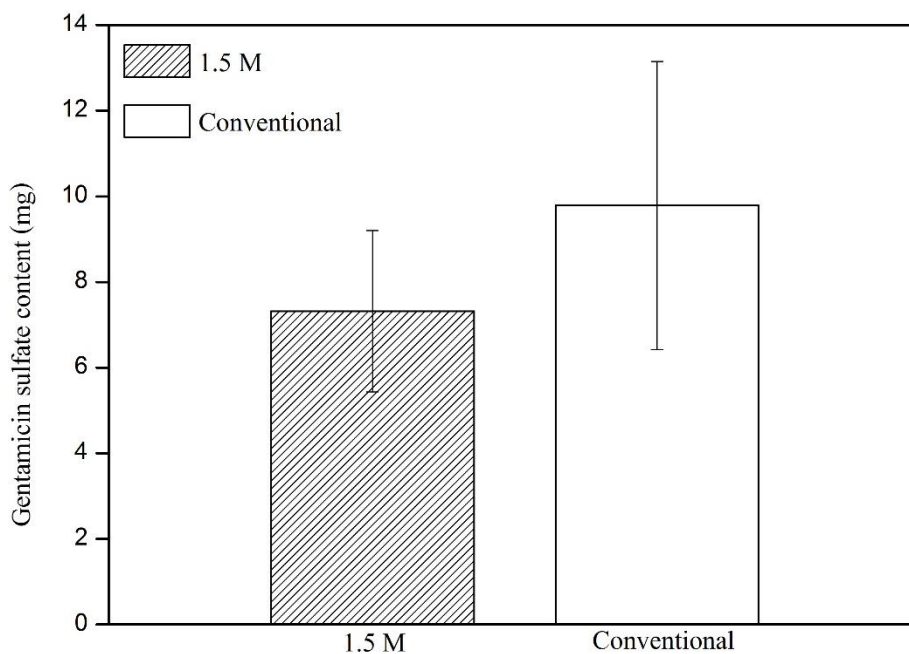
การวิเคราะห์ปริมาณยาทั้งหมดภายในเม็ดชิ้นงาน (Total Drug Content) จะวัดโดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน (Calibration curve) รูปที่ 4.28 ที่ทราบปริมาณความเข้มข้นของยาเจนต้ามัยซินซัลเฟตที่ละลายอยู่ในกรดไฮโดรคลอริก และใช้สมการเส้นตรง $y = 2.37576x + 0.0897$ ในการคำนวณ



รูปที่ 4.28 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเจนต้ามัยซินที่ละลายในกรดไฮโดรคลอริก 2.4 M และค่าดูดกลืนแสง

จากรูปที่ 4.29 แสดงปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ภายในเม็ดชิ้นงาน โดยพบว่าในเม็ดชิ้นงาน Conventional มีปริมาณยาเจนต้ามัยซินซัลเฟตถูกพิน็อกอยู่ภายในชิ้นงานมากกว่าเม็ดชิ้นงาน 1.5 M โดยมีปริมาณยาเจนต้ามัยซินซัลเฟตอยู่ที่ 9.79 mg หรือคิดเป็น 78.32 mg ต่อน้ำหนักเม็ดชิ้นงาน Conventional 1 g และ 7.32 mg หรือคิดเป็น 58.53 mg ต่อน้ำหนักเม็ดชิ้นงาน 1.5 M 1 g จากผลการวิเคราะห์พบว่าปริมาณยาทั้งหมดภายในเม็ดชิ้นงานให้ผลที่มีความสอดคล้องกับการวิเคราะห์พื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดชิ้นงาน ซึ่งเม็ดชิ้นงาน Conventional มีผลลึกรูปเข็มขนาดเล็ก มีความหนาแน่นน้อย และมีปริมาณรูพรุนที่มากกว่าเม็ดชิ้นงาน 1.5 M จึงสามารถบรรจุยาได้ในปริมาณที่มากกว่า อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณยาทั้งหมดที่บรรจุอยู่ในเม็ดชิ้นงานที่เตรียมในแต่ละครั้งมีปริมาณ

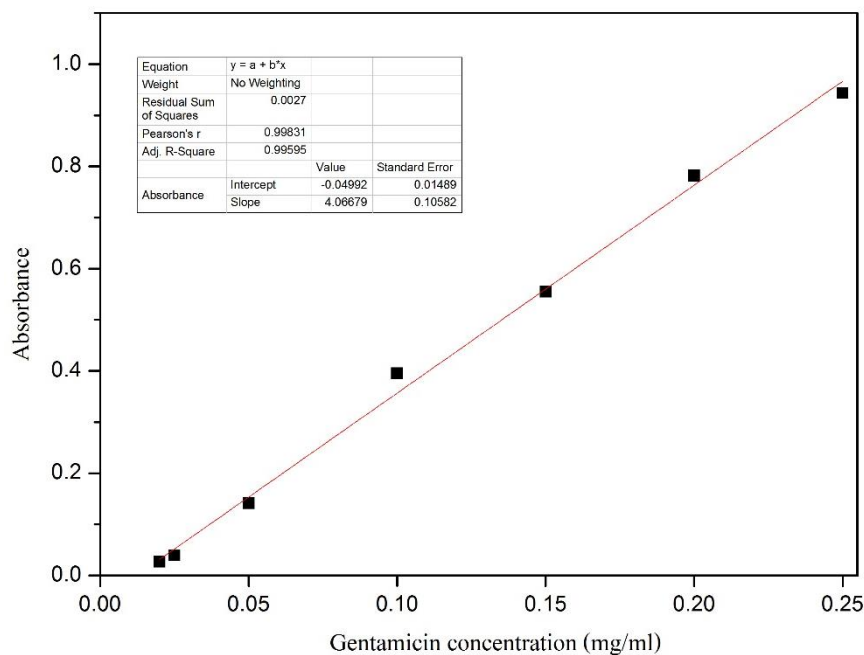
ที่ไม่เท่ากัน ซึ่งเกิดจากการพ่นยาด้วยการลดความดันที่ไม่คงที่จึงส่งผลให้ปริมาณยาที่ถูกพ่นเข้าไปในเม็ดยานี้มีความแตกต่างกัน



รูปที่ 4.29 ปริมาณยาเจนต้ามัยซินซัลเฟตทั้งหมดที่อยู่ภายในเม็ดยานี้

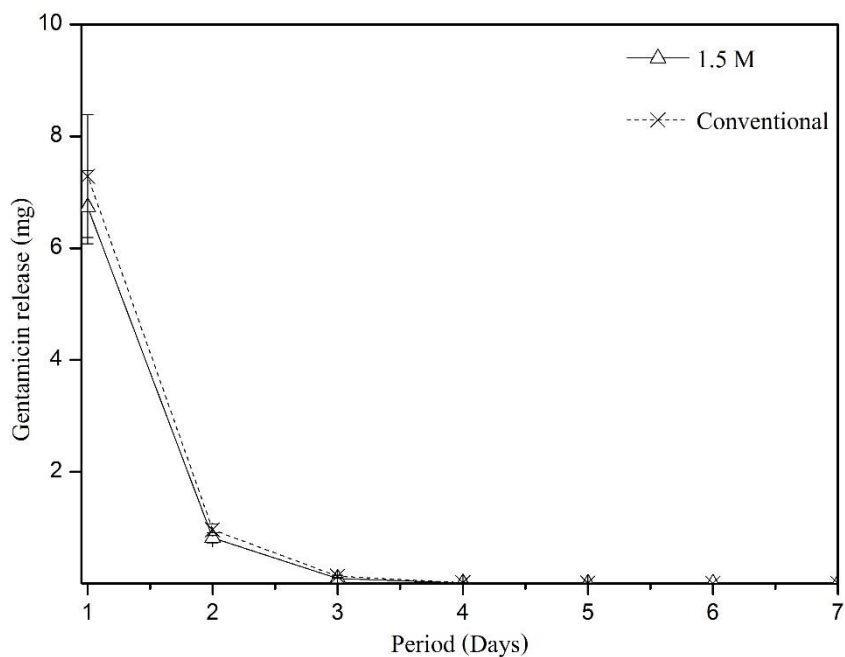
4.7 การวิเคราะห์ความสามารถในการปลดปล่อยยา

การวิเคราะห์ปริมาณการปลดปล่อยยาจากเม็ดยานี้ (Drug Release) จะวัดโดยเปรียบเทียบกับกราฟมาตรฐาน (Calibration curve) รูปที่ 4.30 ที่ทราบปริมาณความเข้มข้นของยาเจนต้ามัยซินซัลเฟตที่ละลายอยู่ในสารละลายจำลองของเหลวในร่างกาย (Simulated Body fluid, SBF) และใช้สมการเส้นตรง $y = 4.06679x - 0.04992$ ในการคำนวณ

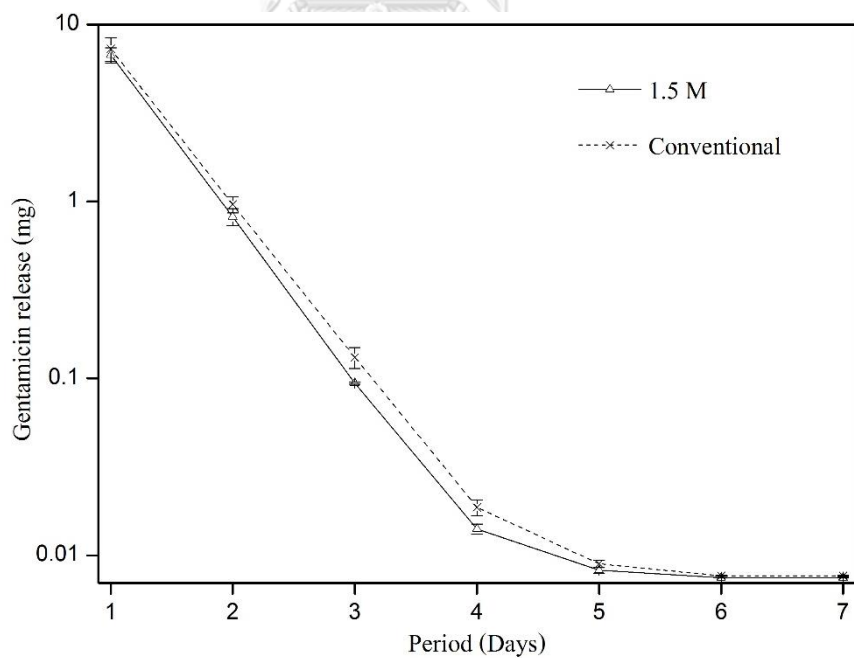


รูปที่ 4.30 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาเจนตั้มซินที่ละลายในสารละลายจำลองเหลวในร่างกายและค่าดูดกลืนแสง

จากรูปที่ 4.28 แสดงปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมาในสารละลายจำลองของเหลวในร่างกายในแต่ละวันโดยพบว่าเม็ดขึ้นงาน Conventional และ 1.5 M สามารถปลดปล่อยยาเจนตั้มซินซัลเฟตได้เป็นระยะเวลา 6 วัน จากนั้นไม่สามารถตรวจพบปริมาณยาเจนตั้มซินที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากเม็ดขึ้นงานได้ จากกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยกับจำนวนวันที่ใช้ในการแช่เม็ดขึ้นงานพบว่าในวันที่ 1 ของการทดสอบความสามารถในการปลดปล่อยยาปริมาณยาเจนตั้มซินซัลเฟตออกมาในปริมาณที่มากและและปริมาณยาที่ปลดปล่อยจะเริ่มลดลงในวันถัดมา จากผลการทดลองชี้ให้เห็นว่ายาเจนตั้มซินที่อยู่ภายในเม็ดขึ้นงานอาจเข้าไปเกาะอยู่ในผลึกของเม็ดขึ้นงาน ด้วยเกิดการยึดเกาะเชิงกายภาพ (Physical bonding) และเมื่อมีสารละลายของเหลวละลายแทรกเข้าไปตามรูพรุนของเม็ดขึ้นงาน ตัวยาเจนตั้มซินจะเกิดการละลายหลุดออกมากับของเหลว นอกจากนี้ยังพบว่าความแตกต่างของพื้นที่ผิวจำเพาะของเม็ดขึ้นงานและปริมาณยาที่ถูกผนึกไว้ในเม็ดขึ้นงานทั้งสองประเภทส่งผลให้ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในแต่ละวันมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย



รูปที่ 4.31 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาเจนด้ามัยซินซัลเฟตที่ถูกปลดปล่อยออกมาและจำนวนวันที่ใช้ในการปลดปล่อยก่อนที่ยาจะหมด



รูปที่ 4.32 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาเจนด้ามัยซินซัลเฟตที่ถูกปลดปล่อยออกมาและจำนวนวันที่ใช้ในการปลดปล่อยก่อนที่ยาจะหมด

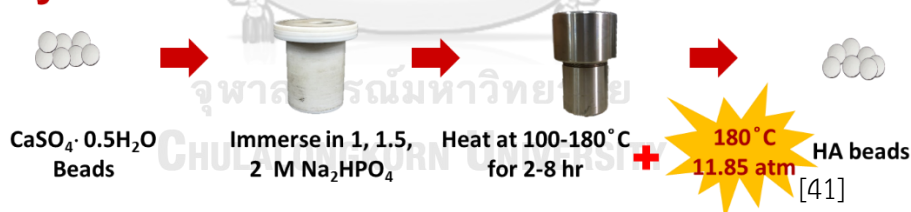
บทที่ 5

สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล ข้อเสนอแนะ

5.1 การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์

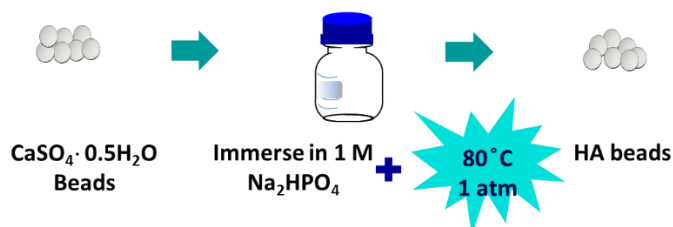
การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่ใช้ในงานวิจัยนี้คือการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาฟอสฟอไรเซชันภายใต้กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลซึ่งเป็นการสังเคราะห์ในระบบปิดที่อุณหภูมิและความดันไอสูงเป็นตัวช่วยเร่งกลไกการเปลี่ยนเฟสจากแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ โดยพบว่าอิทธิพลของความดันไอสูงที่เกิดควบคู่กับการเพิ่มอุณหภูมิสูงมีส่วนในการเพิ่มความสามารถในการละลายของแคลเซียมซัลเฟตให้เพิ่มมากกว่าที่อุณหภูมิห้อง เมื่อสารละลายในระบบมีแคลเซียมไอออนมากเพียงพอ แคลเซียมไอออนจะเริ่มจับตัวกับฟอสเฟตไอออนที่ละลายอยู่ในสารละลายและตกตะกอนเป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ ซึ่งพบว่าปฏิกิริยาสามารถเกิดได้เร็วขึ้นเมื่อเพิ่มอุณหภูมิที่ใช้ในการสังเคราะห์ ทำให้การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลใช้ระยะเวลาที่น้อยกว่ากระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional ที่เป็นการสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยาฟอสฟอไรเซชันที่อุณหภูมิห้องและความดันไอปกติ

Hydrothermal Process



Conventional Process

(after Suwanprateeb, J. et. al.)



รูปที่ 5.1 แสดงการเปรียบเทียบการเตรียมชิ้นงานไฮดรอกซีอะพาไทต์ ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลและกระบวนการ Conventional

5.2 การศึกษาลักษณะทางกายภาพของเม็ดไฮดรอกซีอะพาไทต์

จากการศึกษาลักษณะของเม็ดขึ้นงานที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล อุณหภูมิ และความดันไอสูงเปรียบเทียบกับเม็ดขึ้นงานที่เตรียมขึ้นจากกระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional พบว่าเม็ดขึ้นงานทั้งสองประเภทมีความแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 5.1

ตารางที่ 5.1 ตารางแสดงคุณสมบัติทางกายภาพเปรียบเทียบเม็ดขึ้นงาน

สมบัติทางกายภาพ	กระบวนการไฮโดรเทอร์มอล	กระบวนการแบบ conventional
ขนาดผลึก	ใหญ่	เล็ก
เส้นผ่านศูนย์กลาง (mm)	6.27	6.59
น้ำหนัก (g)	0.13	0.13
ความหนาแน่นรวม (g/cm ³)	0.84	0.77
ปริมาณรูพรุนเปิด (cm ³)	0.09	0.13
ปริมาณรูพรุนปรากฏ (%)	70.18%	72.85%
พื้นที่ผิวจำเพาะ (m ² /g)	7.23	15.00

5.3 การวิเคราะห์ปริมาณยาเจนตั้มยีนซัลเฟต

ปริมาณยาเจนตั้มยีนซัลเฟตที่ถูกผนึกอยู่ในเม็ดขึ้นงานที่เตรียมจากกระบวนการสังเคราะห์แบบ conventional จะสามารถผนึกยาได้ในปริมาณที่มากกว่าเม็ดขึ้นงานที่เตรียมจากกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล เม็ดขึ้นงานทั้งสองประเภทสามารถปลดปล่อยยาเจนตั้มยีนซัลเฟตได้ในระยะเวลา 6 วัน เท่ากันแต่พบว่ามี ความแตกต่างในเรื่องปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยออกมา

บรรณานุกรม

1. Fritz, J.M. and J.R. McDonald. 2008. Osteomyelitis: approach to diagnosis and treatment. Phys Sportsmed 36.
2. Galey, J.P. and H.-K. Uthoff. 1985. The Use of Gentamicin-PMMA Beads in Chronic Osteomyelitis. Current Concepts of Infections in Orthopedic Surgery 259-264.
3. Duval-Terrié, C. and L. Lebrun. 2006. Polymerization and Characterization of PMMA. Journal of Chemical Education 83.
4. Mendel, V., et al. 2005. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. Arch Orthop Trauma Surg 125. 363-8.
5. Feuser, P.E., et al. 2014. Synthesis and Characterization of Poly(Methyl Methacrylate) PMMA and Evaluation of Cytotoxicity for Biomedical Application. Macromolecular Symposia 343. 65–69.
6. Butini, M.E., et al. 2018. In vitro anti-biofilm activity of a biphasic gentamicin-loaded calcium sulfate/hydroxyapatite bone graft substitute. Colloids Surf B Biointerfaces 161. 252-260.
7. Rajeswari, A., et al. 2013. Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite plates prepared using low molecular weight heparin (LMWH). Colloids Surf B Biointerfaces 111. 764-8.
8. Lebedev, A.L. and V.L. Kosorukov. 2017. Gypsum Solubility in Water at 25°C. Geochemistry International 55. 205-210.
9. Asadi-Eydivand, M., et al. 2016. Structure, Properties, and In Vitro Behavior of Heat-Treated Calcium Sulfate Scaffolds Fabricated by 3D Printing. PLoS One 11. e0151216.
10. Mirwald, P.W. 2008. Experimental study of the dehydration reactions gypsum-bassanite and bassanite-anhydrite at high pressure: indication of anomalous behavior of H₂O at high pressure in the temperature range of 50-300 degrees °C.

J Chem Phys 128.

11. Sassoni, E., et al. 2018. Conversion of calcium sulfate dihydrate into calcium phosphates as a route for conservation of gypsum stuccoes and sulfated marble. Construction and Building Materials 170. 290-301.
12. AkiraTsuchiya, et al. 2018. Fabrication of apatite-coated gypsum granules and histological evaluation using rabbits. Ceramics International 44. 20330-20336.
13. Baek, J., et al. 2018. Incorporation of Calcium Sulfate Dihydrate into Hydroxyapatite Microspheres To Improve the Release of Bone Morphogenetic Protein2 and Accelerate Bone Regeneration. ACS Biomaterials Science & Engineering 4. 846-856.
14. Nilsson, M., et al. 2002. Characterization of a novel calcium phosphate/sulphate bone cement. Journal of Biomedical Materials Research 61. 600-607.
15. Qi, X., et al. 2017. Three dimensional printing of calcium sulfate and mesoporous bioactive glass scaffolds for improving bone regeneration in vitro and in vivo. Sci Rep 7. 42556.
16. Nasiri-Tabrizi, B., et al. 2012. New Frontiers in Mechanochemical Synthesis: Hydroxyapatite – and Fluorapatite – Based Nanocomposite Powders. Ceramics International 39. 4329-4337.
17. Bulina, N.V., M.V. Chaikina, and I.Y. Prosanov. 2018. Mechanochemical Synthesis of Sr-Substituted Hydroxyapatite. Inorganic Materials 54. 820-825.
18. Bulina, N.V., et al. 2018. Lanthanum-silicate-substituted apatite synthesized by fast mechanochemical method: Characterization of powders and biocoatings produced by micro-arc oxidation. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 92. 435-446.
19. Javadinejad, H.R., et al. 2017. Thermal Stability of Nano-Hydroxyapatite Synthesized via Mechanochemical Treatment. Arabian Journal for Science and Engineering 42. 4401-4408.
20. Khandan, A., E. Karamian, and M. Bonakdarchian. 2014. Mechanochemical

- synthesis evaluation of nanocrystalline bone-derived bioceramic powder using for bone tissue engineering. Medical Hypotheses 5. 155-161.
21. Yelten-Yilmaz, A. and S. Yilmaz. 2018. Wet chemical precipitation synthesis of hydroxyapatite (HA) powders. Ceramics International 44. 9703-9710.
 22. Adeogun, A.I., et al. 2018. Facile Development of Nano Size Calcium Hydroxyapatite Based Ceramic from Eggshells: Synthesis and Characterization. Waste and Biomass Valorization 9. 1469-1473.
 23. Kehoe, S. Optimisation of Hydroxyapatite (HAp) for Orthopaedic Application via the Chemical Precipitation Technique. Doctor of Philosophy. School of Mechanical and Manufacturing Engineering Dublin City University. 2008.
 24. Núñez, D., et al. 2018. Hydroxyapatite nanocrystals synthesized from calcium rich bio-wastes. Materials Letters 230. 64-68.
 25. Yoshimura, M. and K. Byrappa. 2008. Hydrothermal processing of materials: past, present and future. Journal of Materials Science 43. 2085-2103.
 26. Roeder, R.K., et al. 2006. Kinetic Effects on Hydroxyapatite Whiskers Synthesized by the Chelate Decomposition Method. Journal of the American Ceramic Society 89. 2096-2104.
 27. ตั้งวโรตมณกุล, ว. การพัฒนาของกระบวนการผลิตแบบ Additive Manufacturing [ออนไลน์]. 2010. แหล่งที่มา: <http://www.viboon.org/2010/01/17/การพัฒนาของกระบวนการผล/>. [1 ตุลาคม 2561]
 28. สหสิทธิวัฒน์, ส. การผลิตแบบเพิ่มเนื้อวัสดุ : ฝันที่เป็นจริง [ออนไลน์]. 2017. แหล่งที่มา: https://www2.mtec.or.th/th/e-magazine/admin/upload/303_29.pdf. [1 ตุลาคม 2561]
 29. Suwanprateeb, J., W. Suvannapruk, and K. Wasoontararat. 2010. Low temperature preparation of calcium phosphate structure via phosphorization of 3D-printed calcium sulfate hemihydrate based material. J Mater Sci Mater Med 21. 419-29.
 30. Fisher, R.D. and R.I. Walton. 2009. Time and position resolved in situ X-ray diffraction study of the hydrothermal conversion of gypsum monoliths to

- hydroxyapatite. Dalton Trans 8079-86.
31. วงศ์อนันต์, ณ. and พ. โฉ่ววรรณะมาศ. 2017. การเตรียมวัสดุฐานอะพาไทต์เพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยาปฏิชีวนะรักษาอาการติดเชื้อในกระดูก. (เอกสารไม่ตีพิมพ์).
 32. อุ่นชู, ว. 2017. การเตรียมวัสดุฐานอะพาไทต์จากเปลือกหอยหาก. (เอกสารไม่ตีพิมพ์).
 33. Jokic, B., et al. 2011. Synthesis and characterization of monetite and hydroxyapatite whiskers obtained by a hydrothermal method. Ceramics International 37. 167-173.
 34. FW, D., B. CW, and T. G. 1963. Use of hydrothermal solution equipment to determine the solubility of anhydrite in water from 100 °C to 275 °C and from 1 bar to 1000 bars pressure. American Journal Of Science 261. 67-78.
 35. Driessche, A.E.S.V., et al. 2016. Calcium Sulfate Precipitation Throughout Its Phase Diagram. New Perspectives on Mineral Nucleation and Growth 227-256.
 36. Huang, L.-Y., K.-W. Xu, and J. Lu. 2000. A study of the process and kinetics of electrochemical deposition and the hydrothermal synthesis of hydroxyapatite coatings. Journal of materials science: materials in medicine 11. 667-673.
 37. Yang, C.-W. and T.-S. Lui. 2009. Kinetics of hydrothermal crystallization under saturated steam pressure and the self-healing effect by nanocrystallite for hydroxyapatite coatings. Acta Biomaterialia 5. 2728-2737.
 38. Zaremba, C.M., et al. 1998. Aragonite-Hydroxyapatite Conversion in Gastropod (Abalone) Nacre. Chemistry of Materials 10. 3813-3824.
 39. DB, O.O.C. Gypsum [ออนไลน์]. 2016. แหล่งที่มา: <https://www.osha.gov/chemicaldata/chemResult.html?RecNo=240>.
 40. Buddy D. Ratner, A.S.H., Frederick J. Schoen, Jack E. Lemons. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. San diego, California, USA: Academic Press, 1997
 41. Wagner, W. and A. Pruss. 1993. Reference Data. J. Phys. Chem 22. 783-787.

บรรณานุกรมรูปภาพ

1. Mooguktilar. Case study of chronic osteomyelitis - Toxicology – A comprehensive study | Homeopathy Resource by m.veteranlink.hu [online]. 2010. Available from : http://m.veteranlink.hu/js/cloud/css/04-2010.case-study_2911.php. [2018,October 1]
2. Murthy, N. MEDILL, Antibiotics Timeline [online]. 2013. Available from : <http://bacterioscan.com/news/why-so-many-companies-have-stopped-trying-to-create-new-antibiotics/attachment/timeline/>. [2018,October 1]
3. Klemm, K. 2001. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections. Clinical Microbiology and Infection 7. 28-31.
4. ivester, K. adams, S. Therapeutics in Practice: "Orthopedic Infection: The Use of Local Antimicrobial Therapy" [online]. 2007. Available from : <http://www.vetfolio.com/lameness/therapeutics-in-practice-orthopedic-infection-the-use-of-local-antimicrobial-therapy>. [2018,October 1]
5. Zilm, M. E., et al. 2016. Hydroxyapatite substituted by transition metals: experiment and theory., Physical Chemistry Chemical Physics. 18. 16457. Ishikawa, M. Synthesis of Hydroxyapatite/Nanocellulose Composites. Undergraduate diploma thesis30 ECTS. Department of Fiber and Polymer Technology, Kungliga Tekniska Högskolan. 2014
6. Cole-Parmer Instrument company. Acros Organics AC225275000 Calcium sulfate dihydrate p.a. (500g) CAS 10101-41-4 [online]. Available from : <https://www.masterflex.com/i/acros-organics-ac225275000-calcium-sulfate-dihydrate-p-a-500g-cas-10101-41-4/8824121> [2018,October 1]
7. Sabu.R.M. Crystal lattice and Unit Cell [online]. Available from : <https://amazingsolids.wordpress.com/2013/06/15/crystal-lattice-and-unit-cell/>. [2018,October 1]

8. Mirwald, P.W. 2008. Experimental study of the dehydration reactions gypsum bassanite and bassanite-anhydrite at high pressure: indication of anomalous behavior of H₂O at high pressure in the temperature range of 50-300 degrees °C. J Chem Phys. 128.
9. Sassoni, E., et al. 2018 . Conversion of calcium sulfate dihydrate into calcium phosphates as a route for conservation of gypsum stuccoes and sulfated marble. Construction and Building Materials 170. 290-301.
10. Nilsson, M., et al. 2002. Characterization of a novel calcium phosphate/sulphate bone cement. Journal of Biomedical Materials Research 61. 600–607.
11. Velez, S. Ceramic Materials, by Jon Velez. [online]. 2007. Available from : http://www.openwetware.org/wiki/Ceramic_Biomaterials%2C_by_Jon_Velez. [2018,October 1]
12. Nasiri-Tabrizi, B., et al. 2012. New Frontiers in Mechano-synthesis: Hydroxyapatite – and Fluorapatite – Based Nanocomposite Powders. Ceramics International 39. 4329-4337.
13. Manchon, A., et al. 2017. Antibiotic Release from Calcium Phosphate Materials in Oral and Maxillofacial Surgery. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects Pharmaceutical Biotechnology 18
14. Li, S. 2013. Ultrafast Microwave Hydrothermal Synthesis of BiFeO₃ Nanoplates. Journal of the American ceramic society. 96. 3155-3162
15. sync-innovation. sync-innovation-astm-additive-manufacturing. [ออนไลน์]. แหล่งที่มา : <https://www.synci.co/3d-printer-มีที่ประเภท/sync-innovation-astm-additive-manufacturing/> [1 ตุลาคม 2018]
16. Threeding 3D printing marketplace. Binder Jetting 3D Printing Technology [online]. 2016. Available from : <https://www.threeding.com/blog/binder-jetting-3d-printing-technology> [2018,October 1]

17. Suwanprateeb, J., W. Suvannapruk, and K. Wasoontararat. 2010 . Low temperature preparation of calcium phosphate structure via phosphorization of 3D-printed calcium sulfate hemihydrate based material. J Mater Sci Mater Med 21. 419-29.
18. Akiyama, M. Kawasaki, S. 2012. Novel grout material comprised of calcium phosphate compounds: In vitro evaluation of crystal precipitation and strength reinforcement. Engineering Geology. 125. 119-128.
19. Yamamoto, H. Kennedy, G.C. 1969. stability relations in the system $\text{CaSO}_4\text{-H}_2\text{O}$ at high temperature and pressures. American journal of science, schairer. 267-A. 550-557
20. Rolnick, L.S. The stability of gypsum and anhydrite in geologic environment. Doctor of Philosophy, Department of Geology and Geophysics. Massachusetts Institute of Technology. 1954.
21. Driessche, A.E.S.V., et al. 2016 . Calcium Sulfate Precipitation Throughout Its Phase Diagram. New Perspectives on Mineral Nucleation and Growth. 227-256.
22. Huang, L.-Y., K.-W. Xu, and J. Lu. 2000. A study of the process and kinetics of electrochemical deposition and the hydrothermal synthesis of hydroxyapatite coatings. Journal of materials science: materials in medicine 11. 667-673.

บรรณานุกรมตาราง

1. Manchon, A., et al. 2017. Antibiotic Release from Calcium Phosphate Materials in Oral and Maxillofacial Surgery. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects Pharmaceutical Biotechnology 18
2. Fisher, R.D. and R.I. Walton. 2009 . Time and position resolved in situ X-ray diffraction study of the hydrothermal conversion of gypsum monoliths to hydroxyapatite. Dalton Trans 8079-86.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

องค์ประกอบของเฟสภายในชิ้นงาน

ตารางที่ ก.1 ค่า 2θ , intensity และ hkl ของแคลเซียมซัลเฟตเฮมิไฮเดรตซึ่งเป็นข้อมูลมาตรฐานจาก 2003 JCPDS International Center for Diffraction Data หมายเลข JCPDS 00-033-0310

Pattern : 00-033-0310		Radiation = 1.540600		Quality : Deleted		
CaSO ₄ ·0.5H ₂ O		2θ	I	h	k	l
Calcium Sulfate Hydrate Bassanite, syn		14.752	70	1	0	1
		20.352	4	2	2	0
		*20.352	4	1	2	1
		20.722	2	2	1	1
		22.268	1	1	3	0
		23.230	1	3	1	0
		24.620	1	0	3	1
		25.659	55	3	0	1
		*25.659	55	0	0	2
		27.638	1	1	1	2
		29.336	15	0	2	2
		29.696	100	4	0	0
		*29.696	100	2	0	2
		31.855	85	2	4	0
		*31.855	85	1	4	1
		32.940	8	4	2	0
		*32.940	8	2	2	2
		34.236	1	1	3	2
		34.882	1	3	1	2
		38.388	6	3	4	1
		*38.388	6	0	4	2
		39.619	5	5	0	1
		*39.619	5	4	0	2
		40.453	2	3	3	2
		41.305	4	4	4	0
		*41.305	4	2	4	2
		42.215	20	5	2	1
		*42.215	20	4	2	2
		42.675	8	0	6	0
		44.647	1	0	3	3
		45.211	2	6	0	0
		46.434	1	5	1	2
		47.596	8	3	2	3
		49.298	55	4	4	2
		*49.298	55	1	4	3
		52.683	6	6	0	2
		54.070	14	6	4	0
		*54.070	14	3	4	3
		55.029	9	7	0	1
		*55.029	9	5	0	3
		57.079	1	5	2	3
		*57.079	1	2	2	4
		58.402	1	3	1	4
		59.620	1	5	6	1
		60.250	1	6	5	1
		*60.250	1	2	8	0
		60.841	1	0	4	4
		61.639	1	6	1	3
		*61.639	1	8	0	0
		62.951	3	5	4	3
		*62.951	3	2	4	4
		63.600	1	4	2	4
<p>Lattice : Body-centered orthorhombic</p> <p>S.G. : I^h (71)</p> <p>a = 12.03100</p> <p>b = 12.69500</p> <p>c = 6.93400</p> <p>a/b = 0.94770</p> <p>c/b = 0.54620</p> <p>Z = 12</p> <p>Mol. weight = 145.15</p> <p>Volume [C³] = 1059.05</p> <p>Dx = 2.731</p> <p>Dm = 2.700</p>		<p>General comments: The unit cell was modified from that given by Gay, P., <i>Mineral. Mag.</i>, 35 354 (1965) who stated that the true symmetry was monoclinic with $\beta \sim 90^\circ$.</p> <p>Optical data: B=1.558, Q=1.586</p> <p>Color: Colorless</p> <p>Sample preparation: Sample prepared by adding H₂ S O₄ to an aqueous solution of Ca (N O₃)₂ to form Ca S O₄ · 2 H₂ O; the wet fresh material was mixed with concentrated H N O₃, heated at 80 C and held there for several days, bottled while still moist, and dried in air at room temperature just before measurements were made.</p> <p>Additional pattern: To replace 24-1067 and 24-1068.</p> <p>Deleted and rejected by: Deleted by 41-224, lower F_h, PB 1992.</p> <p>Data collection flag: Ambient.</p>				
<p>Natl. Bur. Stand. (U.S.) Monogr. 25, volume 18, page 22 (1981)</p> <p>CAS Number: 10034-76-1</p>						
<p>Radiation : CuKα1</p> <p>Lambda : 1.54060</p> <p>SS/FOM : F30= 17(0.0180,99)</p>		<p>Filter : Monochromator crystal</p> <p>d-sp : Diffractometer</p> <p>Internal standard : Si</p>				

ตารางที่ ก.4 ค่า 2θ , intensity และ hkl ของแคลเซียมซัลเฟตแอนไฮดรัสซึ่งเป็นข้อมูลมาตรฐานจาก 2003 JCPDS International Center for Diffraction Data หมายเลข JCPDS 01-074-2421

Pattern : 01-074-2421		Radiation = 1.540600		Quality : Alternate		
Ca(SO ₄)		2θ	I	h	k	l
Calcium Sulfate Anhydrite		19.092	2	1	0	1
		22.980	51	1	1	1
		25.502	999	0	2	0
		*25.502	999	0	0	2
		28.634	25	2	0	0
		31.423	352	2	1	0
		32.052	34	1	2	1
		36.404	70	0	2	2
		38.741	194	2	2	0
		*38.741	194	2	0	2
		40.920	199	2	1	2
		41.447	61	1	0	3
		43.467	63	1	3	1
		*43.467	63	1	1	3
		45.541	44	3	0	1
		46.956	32	2	2	2
		47.465	2	3	1	1
		48.816	138	2	3	0
		49.297	30	1	2	3
		52.391	60	0	4	0
		52.472	68	0	0	4
		52.918	4	3	2	1
		55.891	124	2	3	2
		56.271	5	1	4	1
		57.970	24	1	3	3
		59.221	26	0	4	2
		*59.221	26	0	2	4
		60.866	27	2	0	4
		*60.866	27	4	1	0
		61.275	10	3	3	1
		*61.275	10	3	1	3
		62.452	44	2	1	4
		65.602	23	4	2	0
		*65.602	23	4	0	2
		65.950	8	3	2	3
		67.125	23	2	2	4
		*67.125	23	4	1	2
		68.909	6	1	4	3
		70.363	1	1	5	1
		70.466	1	1	1	5
		71.600	39	4	2	2
		73.048	12	4	3	0
		74.476	45	2	5	0
		*74.476	45	2	3	4
		77.324	8	0	4	4
		77.808	1	5	0	1
		78.822	31	4	3	2
		79.232	2	5	1	1
		80.151	16	2	5	2
		81.981	3	1	5	3
		*81.981	3	1	3	5
		82.928	18	0	6	0
		83.073	24	0	0	6
		*83.073	24	4	0	4
		83.382	14	3	4	3
		84.515	8	4	1	4
		84.753	4	3	5	1
		86.094	1	1	6	1
		88.544	17	0	6	2
		88.661	40	4	4	2
		*88.661	40	4	2	4
		89.954	1	2	6	0
Lattice : Base-centered orthorhombic S.G. : Bbmm (63)		Mol. weight = 136.14				
a = 6.23000 b = 6.98000 c = 6.97000		Volume [CD] = 303.09				
a/b = 0.89255 c/b = 0.99857		Dx = 2.983				
Z = 4		I/cor = 1.73				
ICSD collection code: 028546 Remarks from ICSD/CSD: REM M PDF 37-1496. Text from ICSD: At least one TF missing. Temperature factor: ITF Additional pattern: See PDF 72-916. Data collection flag: Ambient.						
Hoehne, E., Kristallografiya, volume 7, page 690 (1962) Calculated from ICSD using POWD-12++ (1997)						
Radiation : CuK α 1 Lambda : 1.54060 SS/FOM : F30= 90(0.0078,43)		Filter : Not specified d-sp : Calculated spacings				

ตารางที่ ก.5 ค่า 2 θ , intensity และ hkl ของไฮดรอกซีอะพาไทต์ซึ่งเป็นข้อมูลมาตรฐานจาก 2003 JCPDS International Center for Diffraction Data หมายเลข JCPDS 00-009-0432

Pattern : 00-009-0432		Radiation = 1.540600		Quality : Indexed	
Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)		2 θ	<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>
Calcium Phosphate Hydroxide Hydroxylapatite, syn		10.820	12	1	0
		15.842	6	1	0
		18.785	4	1	0
		21.820	10	2	0
		22.902	10	1	1
		25.354	2	2	0
		25.879	40	0	2
		28.127	12	1	0
		28.967	18	2	1
		31.774	100	2	1
		32.197	60	1	2
		32.902	60	3	0
		34.049	25	2	0
		35.481	6	3	0
		39.205	8	2	1
		39.819	20	3	1
		40.453	2	2	2
		42.030	10	3	1
		42.319	4	3	0
		43.805	8	1	1
		44.370	2	4	0
		45.306	6	2	0
		46.713	30	2	2
		48.104	16	3	1
		48.624	6	3	2
		49.469	40	2	1
		50.494	20	3	2
		51.285	12	4	1
		52.102	16	4	0
		53.145	20	0	0
		54.442	4	1	0
		55.881	10	3	2
		57.129	8	3	1
		58.075	4	5	0
		59.940	6	4	2
		60.459	6	3	3
		61.662	10	2	1
		63.013	12	5	0
		63.444	4	5	1
		64.080	13	3	0
		*64.080	13	3	2
		65.033	9	5	1
		66.388	4	4	2
		*66.388	4	4	1
		69.701	3	5	1
		71.653	5	4	3
		*71.653	5	4	0
		72.288	4	5	2
		*72.288	4	2	0
		73.997	7	4	2
		75.025	3	3	2
		*75.025	3	6	0
		75.586	9	2	1
		76.156	1	4	3
		77.177	11	5	1
		78.230	9	5	2
Lattice : Hexagonal		Mol. weight = 502.32			
S.G. : P63/m (176)		Volume [CD] = 528.80			
a = 9.41800	Z = 2	Dx = 3.155			
c = 6.88400		Dm = 3.080			
<p>Color: Green, bluish green, yellow-green, grayish green, violet, violet-blue, violet, colorless, light greenish white, gray, brown, pinkish red, pinkish-red, blue</p> <p>General comments: <i>hkl</i> are peak values from a pattern which shows slight broadening of prism reflections.</p> <p>Sample source or locality: Sample obtained following the procedure indicated by Hodge et al., <i>Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.</i>, 10 156 (1938).</p> <p>General comments: Validated by calculated data 24-33.</p> <p>Additional pattern: To replace 34-10.</p> <p>Optical data: B=1.651, Q=1.644, Sign=-</p> <p>Additional pattern: See ICSD 22059, 22060, 24240, 26204, 26205 and 34457 (PDF 73-293, 73-294, 73-1731, 74-565, 74-566 and 76-694).</p> <p>Data collection flag: Ambient.</p>					
de Wolff, P., Technisch Physische Dienst, Delft, The Netherlands., ICDD Grant-In-Aid					
CAS Number: 1306-06-5					
Radiation : CuK α 1		Filter : Not specified			
Lambda : 1.54056		d-sp : Guinier			
SS/FOM : F30= 54(0.0158,35)					

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายนันทิวต์ ฝิวแก้ว
วัน เดือน ปี เกิด	23 กันยายน 2535
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี หลักสูตรวิทยาศาสตร์บัณฑิต ภาควิชาฟิสิกส์ สาขาวิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในเดือนกันยายน พ.ศ.2558 และเข้าศึกษาต่อในระดับปริญญาโทบัณฑิตวิทยาศาสตร์ สาขาวิชาวัสดุศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในเดือนมกราคม พ.ศ.2559 และสำเร็จการศึกษาในปีการศึกษา 2561
ที่อยู่ปัจจุบัน	46 ซ.พระราที่ 2 (62) แขวง แสมดำ เขตบางขุนเทียน ถ. พระราที่ 2 กรุงเทพฯ 10150
ผลงานตีพิมพ์	นำเสนอผลงานทางวิชาการระดับนานาชาติแบบ Poster presentation เรื่อง "Enhancing the Phase Conversion of Hydroxyapatite from Calcium Sulphate Hemihydrate by Hydrothermal Reaction" ในการประชุมทางวิชาการ International Conference on Traditional and Advanced Ceramics 2017 (ICTA2017) ระหว่างวันที่ 31 สิงหาคม-1 กันยายน พ.ศ. 2560 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค (BITEC) กรุงเทพมหานคร และได้รับการตีพิมพ์แบบ Journal ของ Key Engineering Materials นำเสนอผลงานทางวิชาการแบบ Poster presentation เรื่อง "Characterization of Hydrothermally Synthesized Hydroxyapatite Beads for Localized drug delivery " ในการประชุมทางวิชาการ The 4th CU-Shinshu Materials Technology and Cultural Workshop ระหว่างวันที่ 7-9 สิงหาคม พ.ศ. 2561 ณ ตึกมหาวชิรุณหิศ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ