

อิทธิพลของเวลาในการแอนิเมชันต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของท่อนานไททาเนียบนชิ้นส่วน  
โลหะผสมไทเทเนียมที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิศวกรรมโลหการและวัสดุ ภาควิชาวิศวกรรมโลหการ  
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2563  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF ANODIZATION TIME TO DRUG DELIVERY BEHAVIOR OF  $\text{TiO}_2$  NANOTUBES OF  
3D-PRINTED ALLOY SPECIMENS



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Engineering in Metallurgical and Materials Engineering  
Department of Metallurgical Engineering  
FACULTY OF ENGINEERING  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2020  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อิทธิพลของเวลาในการแอนโดเซชันต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของท่อนานไททาเนียมขึ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียมที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ
โดย	น.ส.หทัยชนก ชูเนตร
สาขาวิชา	วิศวกรรมโลหการและวัสดุ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ ดร.บุญรัตน์ โล่ห์วงศ์วัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรัณย์ ตันต์ทวิสุทธิ์

คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิศวกรรมศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ ดร.สุพจน์ เตชวรสินสกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปฐมา วิสุทธิพิทักษ์กุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญรัตน์ โล่ห์วงศ์วัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ศรัณย์ ตันต์ทวิสุทธิ์)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ ดร.จิราภรณ์ คำวรรณะ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ดร.พิมพ์พร อุทยานรัตน์)

หทัยชนก ชูเนตร์ : อิทธิพลของเวลาในการแอนโนไดเซชันต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของท่อ  
นาโนไททาเนียบนชิ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียมที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ. ( EFFECT  
OF ANODIZATION TIME TO DRUG DELIVERY BEHAVIOR OF  $\text{TiO}_2$  NANOTUBES OF  
3D-PRINTED ALLOY SPECIMENS ) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.บุญรัตน์ โล่ห์วงศ์วัฒน์, อ.ที่  
ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร.ศรัณย์ ตันต์ทวิสุทธิ์

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์สังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนีย บนชิ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียมผสมที่สร้าง  
ด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ และวิเคราะห์พฤติกรรมอัตราการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ความเข้มข้น 200 พี  
พีเอ็ม ภายในเวลา 24 ชั่วโมง โดยประสิทธิภาพกลไกการปลดปล่อยยาจากโครงสร้าง ในระดับนาโน ตรวจสอบ  
โดย การตรวจคุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิว และการวิเคราะห์ทางแบบจำลองทางจลนศาสตร์ Korsmeyer-  
Peppas ศึกษาสัณฐานวิทยาของท่อนาโนไททาเนีย ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่มีสมรรถนะ  
สูง และลักษณะทางเคมีบนพื้นผิวของชิ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียมผสมและท่อนาโนไททาเนีย ด้วยเครื่องวัดมุม  
สัมผัส เครื่องฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ และเทคนิคสเปกโตรสโกปีโฟโตอิเล็กตรอน ด้วยรังสี  
เอ็กซ์ โดยที่พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ความเข้มข้น 200 พีพีเอ็ม จากท่อนาโนไททาเนีย ภายใต้สภาวะ  
การควบคุม ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ตรวจวัดโดยใช้เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง แสดงตำแหน่งรี  
เทนไทม์อยู่ที่ 2.5 นาที จากการตรวจสอบสัณฐานวิทยาลักษณะพื้นผิว ในระดับนาโน พบว่า ท่อนาโนไททาเนียมี  
ลักษณะคล้ายรังผึ้ง เรียงตัวกันอย่างหนาแน่น และมีการปลดปล่อยสะสมสูงสุด ภายใน 24 ชั่วโมงของยาแวนโค  
มัยซินอยู่ที่ 34.7% (69.5 พีพีเอ็ม) ตลอดจนคุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิวของชิ้นส่วนไทเทเนียมผสมจากการพิมพ์  
สามมิติ ( $68 \pm 1$  องศา) และท่อนาโนไททาเนีย (0 องศา) แสดงค่ามุมการสัมผัสต่ำกว่า 90 องศา ซึ่งบ่งบอกถึง  
พื้นผิว มีสมบัติการเปียกผิวที่ดี จากการศึกษาความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ด้วยการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์  
กระดูกหนู สายพันธุ์ C57BL/6 ชนิด MC3T3-E1 พบว่า บนพื้นผิวท่อนาโนไททาเนียที่ผ่านกระบวนการแอนโนได  
เซชัน เป็นเวลา 1 และ 4 ชั่วโมง และ ผ่านการบรรจุยาแวนโคมัยซิน แสดงค่าเปอร์เซ็นต์ความมีชีวิตของเซลล์ที่  
น้อย อาจเนื่องมาจากความเค็มออกไซด์ฟิล์มชนิด  $\text{V}_2\text{O}_4$  และ  $\text{V}_2\text{O}_5$  บนพื้นผิวของท่อนาโนไททาเนีย

สาขาวิชา วิศวกรรมโลหการและวัสดุ

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6070361721 : MAJOR METALLURGICAL AND MATERIALS ENGINEERING

KEYWORD: 3D printing, Ti-6Al-4V, Titania nanotube, Vancomycin, Oxide species, Cell viability

H-thaichnok Chunate : EFFECT OF ANODIZATION TIME TO DRUG DELIVERY BEHAVIOR OF  $\text{TiO}_2$  NANOTUBES OF 3D-PRINTED ALLOY SPECIMENS . Advisor: Assoc. Prof. BOONRAT LOHWONGWATANA, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. Saran Tantavisut, Ph.D.

The aim of this study is to synthesize Titania nanotubes (TNTs) on the 3D printed Ti-6Al-4V surface and investigate the loading of antibacterial vancomycin drug dose of 200 ppm for local drug treatment application for 24 hours. The Antibacterial drug release from nanostructure mechanism evaluated via the chemical surface measurement and the linear fitting of Korsmeyer-Peppas model was also studied. The TNTs were synthesized on the Ti-6Al-4V surface through the anodization process at a different anodization time. The TNTs morphology was characterized using field emission scanning electron microscope (FE-SEM). The wettability and the chemical composition of the Ti-6Al-4V surface and the TNTs were assessed using the contact angle meter, Fourier transform infrared spectrophotometer (FT-IR) and the X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). The vancomycin of 200 ppm release behavior under controlled atmosphere was measured by the high-performance liquid chromatography (HPLC) and perform the position for retention time at 2.5 mins. The FE-SEM analysis confirmed the formation of nanostructured TNTs with vertically oriented, closely packed, smooth and unperforated walls. The maximum cumulative vancomycin release of 34.7% (69.5 ppm) was recorded at 24 hrs. and releasing different stage. The wetting angle of both Ti-6Al-4V implant ( $68^\circ \pm 1$ ) and the TNTs ( $0^\circ$ ) were found below  $90^\circ$ . This confirmed their excellent wettability. The in-vitro cytotoxicity study revealed a very low cell viability on the TNTs surface due to the presence of vanadium compounds ( $\text{V}_2\text{O}_4$  and  $\text{V}_2\text{O}_5$ ) on a Titania nanotube surface which might possibly affect the murine osteoblastic cell line MC3T3-E1 from a C57BL/6 mouse calvaria.

Field of Study:	Metallurgical and Materials Engineering	Student's Signature .....
Academic Year:	2020	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จบรรลุตามวัตถุประสงค์ไปได้ด้วยดี ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. บุญรัตน์ โล่ห์วงศ์วัฒน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศรีณย์ ตันดีทวิสุทธิ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อาจารย์ ดร. จิราภรณ์ คำวรรณะ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เชษฐา พันเครือบุตร ที่ได้ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือ ในทุกๆ ด้านในช่วงการทำวิจัย ตลอดจน รองศาสตราจารย์ ดร. ปฐมมา วิสุทธิพิทักษ์กุล และ ดร. พิมพ์พร อุทยานรัตน์ ที่ได้ให้คำแนะนำ ขอบเขตการทำวิจัย ตลอดจน โครงร่างวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ นางสาว อัจฉรา คำกองแก้ว นักวิจัย ที่ได้ให้คำแนะนำขั้นตอนในการทำวิจัย ให้ความรู้ของเทคนิคการวิเคราะห์ผล ตลอดจน นักวิจัย และเจ้าหน้าที่ จาก M3D laboratory ศูนย์ทดสอบชีววัสดุ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย บริษัทเมดิคูลี ศูนย์วิเคราะห์และวิจัยเนื้อเยื่อเซลล์และอณูชีววิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่อำนวยความสะดวกในด้าน เครื่องมือ วัสดุดิบ ตลอดจนสถานที่ทำวิทยานิพนธ์ ในระหว่างการทำนิพนธ์

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ญาติพี่น้อง ตลอดจนเพื่อนๆ ที่คอยสนับสนุน เป็นกำลังใจ ห่วงใยดีฉันเสมอมา ตลอดจนการเล่าเรียนในระดับบัณฑิตศึกษาและการดำเนินงานวิจัยจนสำเร็จลุล่วงตามวัตถุประสงค์ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

หทัยชนก ชูเนตร์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ .....	ญ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา .....	1
1.2 วัตถุประสงค์ .....	2
1.3 ขอบเขตงานวิจัย .....	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2 ปริทรรศน์วรรณกรรม .....	4
2.1 ชีววัสดุ (Biomaterial).....	4
2.2 วัสดุชีวภาพทางการแพทย์ออร์โธปิดิกส์.....	5
2.3 ประเภทของวัสดุฝังใน.....	6
2.4 คุณสมบัติของโลหะที่สามารถใช้ผลิตอุปกรณ์ฝังใน .....	8
2.5 โลหะผสมไทเทเนียม .....	10
2.6 คุณสมบัติของไทเทเนียม .....	12
2.7 การขึ้นรูปโลหะผสมไทเทเนียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ (3D printing).....	14
2.8 ท่อนาโนไทเทเนีย (Titania nanotubes: TNTs).....	14

2.9 ท่อนาโนไทเทเนียมเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ในทางชีวการแพทย์ (Titania nanotubes: TNTs in biomedical applications) .....	25
บทที่ 3 ระเบียบวิธีการวิจัย .....	31
3.1 วัสดุอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการเตรียมชิ้นงาน.....	31
3.2 สารเคมีที่ใช้ในงานการทดลอง.....	31
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	32
3.5 การเตรียมผิวของชิ้นงานก่อนทำการแอโนไดเซชัน (Anodization).....	33
3.6 การทำแอโนไดเซชัน (Anodization) .....	34
3.7 การศึกษาคุณสมบัติในการนำส่งยา (Drug delivery).....	35
3.8 การศึกษาคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility).....	38
3.9 การศึกษาสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิวของท่อนาโนทิวบ์.....	40
บทที่ 4 ผลการวิจัย และ อภิปรายผลการวิจัย.....	41
4.1 ลักษณะสัณฐานบนชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) .....	41
4.2 ลักษณะสัณฐานของท่อนาโนไททาเนีย .....	42
4.3 คุณสมบัติพื้นผิวเปียกน้ำ ด้วยการวัดมุมสัมผัส.....	43
4.4 คุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิว ด้วยการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันนอลกรุป .....	44
4.5 องค์ประกอบทางเคมีบนพื้นผิว.....	45
4.6 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคไมซ์ซิน.....	47
4.7 ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ แบบการศึกษานอกตัว ( <i>In vitro</i> testing).....	48
4.8 อภิปรายผลการวิจัย.....	49
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ .....	55
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	55
5.2 ข้อเสนอแนะ .....	55
บรรณานุกรม.....	57



ประวัติผู้เขียน..... 70



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 2. 1	ตัวอย่างชีววัสดุและการนำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ในปัจจุบัน [2] .....	4
ตารางที่ 2. 2	ปฏิกิริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อกับผิววัสดุ ทั้ง 4 แบบ [24].....	5
ตารางที่ 2. 3	คุณสมบัติของโลหะที่สามารถผลิตเป็นอุปกรณ์ฝังใน [28] .....	8
ตารางที่ 2. 4	องค์ประกอบของโลหะสำหรับใช้งานทางการแพทย์ [29].....	9
ตารางที่ 2. 5	องค์ประกอบของโลหะสำหรับใช้งานทางการแพทย์ [30].....	13
ตารางที่ 2. 6	ส่วนผสมทางเคมีของไทเทเนียมและไทเทเนียมผสม (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) [41].	17
ตารางที่ 2. 7	ความเข้มข้นของ $\text{NH}_4\text{F}$ และขนาดท่อนาโนไททาเนีย [48].....	22
ตารางที่ 2. 8	ตัวอย่างของระบบนำส่งยาด้วยการแพร่จาก Reservoir system [67] .....	29
ตารางที่ 3. 1	ส่วนประกอบทางเคมีของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ในการทำแอนโนไดเซชัน .....	34
ตารางที่ 3. 2	เงื่อนไขการศึกษาผลของเวลาในการทำแอนโนไดเซชัน .....	35
ตารางที่ 4. 1	ผลการวิเคราะห์พื้นผิวชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนการแอนโนไดเซชัน.....	41
ตารางที่ 4. 2	ขนาดภายในและความสูงของท่อนาโนไททาเนีย .....	42
ตารางที่ 4. 3	ค่าคงที่การปลดปล่อย $K_m$ และเลขชี้กำลัง $n$ .....	51

## สารบัญภาพ

ภาพที่ 2. 1	ตัวอย่างแผ่นตามกระดูก (Plate) ของเหล็กกล้าไร้สนิม ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน [26]... 7
ภาพที่ 2. 2	ตัวอย่างข้อต่อเทียม (Artificial Joint) ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน [27]..... 7
ภาพที่ 2. 3	ลักษณะโครงสร้างผลึกของไทเทเนียม [31]..... 10
ภาพที่ 2. 4	กระบวนการสร้างวัสดุสามมิติจากแหล่งข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (CAD File) [33] ..... 14
ภาพที่ 2. 5	การจัดเซลล์ไฟฟ้าเคมีแบบอิเล็กโทรไลต์ (Electrolytic cell) [38]..... 15
ภาพที่ 2. 6	การเกิดท่อนาโนไททาเนีย ในขั้นตอนที่ 1-3 [34]..... 16
ภาพที่ 2. 7	การเกิดท่อนาโนไททาเนียบนพื้นผิวซิวแอโนด [34] ..... 17
ภาพที่ 2. 8	พื้นผิวของไทเทเนียมบริสุทธิ์และไทเทเนียมผสมหลังทำแอโนไดเซชัน [41]..... 18
ภาพที่ 2. 9	สัณฐานของท่อนาโนไทเทเนียที่เพิ่มมากขึ้น (Length : L) ขึ้นจากการเพิ่มศักย์ไฟฟ้าในการทำแอโนไดเซชัน [43]..... 18
ภาพที่ 2. 10	สัณฐานวิทยาของท่อนาโนทิวบ์จากทำแอโนไดเซชันในเวลาที่แตกต่างกัน [46] ..... 19
ภาพที่ 2. 11	สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์จากการทำแอโนไดเซชันโดยการใช้ปริมาณน้ำแตกต่างกัน [47]..... 20
ภาพที่ 2. 12	สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์ ในทำแอโนไดเซชันโดยมีความเข้มข้น $\text{NH}_4\text{F}$ แตกต่างกัน [48]..... 21
ภาพที่ 2. 13	สัณฐานของท่อนาโนไทเทเนียหลังจากการทำแอโนไดเซชัน ที่มีปริมาณน้ำใน 2-10 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร โดยที่ (a-e) และ (f-j) ประกอบด้วย แอมโมเนียมฟลูออไรด์ มีความเข้มข้น 0.2 และ 0.4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ตามลำดับ [52]..... 22
ภาพที่ 2. 14	สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์จากการทำแอโนไดเซชัน ใน สารละลายอิเล็กโทรไลต์ $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ความเข้มข้น 1 โมลาร์ และ $\text{NH}_4\text{F}$ ความเข้มข้น 45 โมลาร์ pH 4.6 (a-c บน) และ $\text{NH}_4\text{F}$ ความเข้มข้น 45 โมลาร์ pH 5.0 (a-c ล่าง) ที่ศักย์ไฟฟ้า 20 โวลต์ เป็นเวลา 60 นาที [53] ..... 23
ภาพที่ 2. 15	สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์จากการทำแอโนไดเซชันที่มี อุณหภูมิของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ 5 10 และ 15 องศาเซลเซียส ตามลำดับ [54] ..... 24
ภาพที่ 2. 16	กลไกในการบรรจุยาและการปลดปล่อยยาจากท่อนาโนไททาเนีย [63]..... 26

ภาพที่ 2. 17 (A) โพรไฟล์การปลดปล่อยยาเจนตามัยซินภายในระยะเวลา 12 วัน (B) โพรไฟล์การปลดปล่อยยาเจนตามัยซินในช่วงระยะเวลาอันสั้น [64] .....	27
ภาพที่ 2. 18 การปลดปล่อยยาด้วยการแพร่จาก Reservoir system [67] .....	28
ภาพที่ 2. 19 กราฟความสัมพันธ์ การปลดปล่อยยาคาร์บิโดบา (Carbidopa) ตามแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ อันดับศูนย์ [69].....	30
ภาพที่ 3. 1 การออกแบบขนาดชิ้นส่วนในโปรแกรม โซลิตเวิร์ด .....	33
ภาพที่ 3. 2 ชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนและหลังขัดด้วยกระดาษทราย.....	33
ภาพที่ 3. 3 การทำแอนโนไดเซชันชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม จากการพิมพ์สามมิติ .....	34
ภาพที่ 3. 4 การศึกษาการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ ในสภาวะที่ถูกควบคุม .....	36
ภาพที่ 3. 5 เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ที่ใช้ในการวัดความเข้มข้นของยาแวนโคมัยซินที่เวลาต่างๆ.....	37
ภาพที่ 3. 6 กราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Calibration curve) ของยาแวนโคมัยซิน.....	37
ภาพที่ 3. 7 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยวิธี MTT.....	39
ภาพที่ 3. 8 สารละลายหลังจากการละลายผลึกฟอร์มมาซาน.....	39
ภาพที่ 4. 1 ลักษณะสัญญาณบนชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนการแอนโนไดเซชัน .....	41
ภาพที่ 4. 2 ท่อไททานีนาโนทิวบ์ หลังจากแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 1 2 3 และ 4 ชั่วโมง.....	42
ภาพที่ 4. 3 ผลการวัดมุมสัมผัสกับน้ำของพื้นผิวต่างๆ.....	43
ภาพที่ 4. 4 ผลการตรวจสอบหุ้มฟังก์ชันนอลกรุป.....	44
ภาพที่ 4. 5 ผลการรองค์ประกอบทางเคมีบนพื้นผิวของชิ้นงานพิมพ์สามมิติและท่อนาโนไททาเนีย	46
ภาพที่ 4. 6 (a) โพรไฟล์การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินสะสมจากท่อนาโนไททาเนีย (b) โพรไฟล์การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ณ เวลาต่างๆจากท่อนาโนไททาเนีย .....	47
ภาพที่ 4. 7 ผลเปอร์เซ็นต์เซลล์รอดชีวิต ( % Cell viability) ต่อ เซลล์ออสติโอเบลาสต์ ชนิด MC3T3-E1 ที่เวลา 1 วัน.....	48

**ภาพที่ 4. 8** อันตรกิริยาระหว่าง พื้นผิวท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ และ สารละลายยาแวนโคมัยซิน ภายใต้กลไกแรงอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (Electrostatic interaction)..... 51

**ภาพที่ 4. 9** การวิเคราะห์พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน โดยใช้แบบจำลอง Korsmeyer-Peppas..... 53

**ภาพที่ 4. 10** กลไกของสารประกอบวานาเดียมออกไซด์ที่ส่งผลต่อให้เกิดการ Apoptosis ภายใน เซลล์ [100]..... 54



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ชีววัสดุหรือวัสดุชีวภาพ (Biomaterial) เป็นวัสดุทางการแพทย์ มีหน้าที่ช่วยการทำงานของอวัยวะและเนื้อเยื่อที่ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ จากผลกระทบทางอุบัติเหตุและโรคบางชนิด [1] ซึ่งในปัจจุบันวัสดุชีวภาพกลุ่มวัสดุฝังใน (Implant) ที่ผลิตมาจากไททาเนียมผสม (Ti-6Al-4V) เกรด 23 ที่มีจำหน่ายในทางการค้า ถูกนำมาใช้ในการผ่าตัดรักษาทางออร์โธปิดิกส์ เนื่องจากมีความแข็งแรงสูงและความต้านทานการกัดกร่อนที่ดี [2] เช่น ชุดวัสดุเชื่อมกระดูกสันหลังเพื่อเชื่อมกระดูกสันหลังส่วนคอ ชุดโลหะตามกระดูกสันหลังส่วนนอก ส่วนเอวและส่วนสะโพก และกลุ่มแผ่นโลหะตามกระดูกชนิดมีหัวสกรูพยาง เป็นต้น

จากการศึกษาเบื้องต้น วัสดุฝังในจากไททาเนียมผสม (Ti-6Al-4V) เกรด 23 จะมีคุณสมบัติเชิงกลและความต้านทานการกัดกร่อนที่ดี แต่ในการใช้งานหลังกระบวนการผ่าตัดของผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่แล้ว ไม่สามารถใช้งานวัสดุฝังในได้อย่างสมบูรณ์ ในช่วงภาวะการเชื่อมติดของกระดูก เช่น การเกิดการอักเสบบริเวณที่ถูกทำการผ่าตัด และบริเวณเนื้อเยื่อถูกทำลาย ส่งผลให้เกิดการหลุดหลวมของวัสดุดังกล่าว ทั้งนี้สาเหตุเนื่องมาจากวัสดุฝังในที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน เกิดจุดบกพร่องทางด้านการขึ้นรูปของชิ้นงานที่ไม่ตอบสนองกับสรีระของผู้ใช้ ตลอดจนการเกิดปฏิกิริยาเคมีต่อต้านกับเนื้อเยื่อของอวัยวะรองรับและบริเวณข้างเคียง จากผลที่เกิดขึ้นอาจกล่าวได้ว่าวัสดุฝังในโดยส่วนใหญ่ นั้นไม่มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) กับร่างกายมนุษย์

ในปัจจุบันสามารถขึ้นรูปวัสดุฝังใน อย่างเช่น กลุ่มแผ่นโลหะตามกระดูกชนิดมีหัวสกรูพยาง ได้แม่นยำขึ้น เพื่อตอบสนองกับสรีระของผู้ป่วยด้วยเทคนิคการพิมพ์สามมิติ (3D printing) [3] อย่างไรก็ตามการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ติดเชื้อ หรือการทำลายบริเวณเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง ดังนั้นในงานวิจัยยุคปัจจุบันที่ศึกษาเกี่ยวกับวัสดุอุปกรณ์ทางการแพทย์ (Medical device) ในกลุ่มวัสดุฝังใน จึงนิยมที่จะศึกษาการปรับปรุงพื้นผิว ของวัสดุให้มีความเข้ากันได้ทางชีวภาพกับสภาพร่างกายของมนุษย์มากขึ้น เช่น การกัดด้วยสารเคมี (Chemical etching) [4] การพ่นทราย (Sand blasting) [5] การกัดด้วยกรด (Acid etching) [6] และการแอนโนไดเซชัน (Anodization) [7] เป็นต้น

แม้ว่าจะมีกระบวนการป้องกันการติดเชื้อ ก่อนและขณะทำการผ่าตัดวัสดุฝังใน แต่เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการ ดังกล่าว ก็ยังเกิดการติดเชื้อในบริเวณที่ทำการผ่าตัดอยู่ โดยการรักษาด้วยวิธีการบริหารยาปฏิชีวนะชนิดฉีด (IV antibiotics) และ รับประทานยา (Oral antibiotics) สามารถควบคุมการติดเชื้อ ได้เพียง 83.6% [8] และ การนำส่งยาปฏิชีวนะไปยังบริเวณที่มีการติดเชื้อ ผ่านทางกระแสเลือด มีปริมาณน้อยกว่า 1 % [9] ซึ่งน้อยกว่าค่าเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุด (Minimal Inhibitory Concentration : MIC) ที่ความเข้มข้น 2 พีพีเอ็ม เพื่อที่จะนำส่งยาให้ได้ ปริมาณที่สูงขึ้น สำหรับการรักษาเฉพาะที่ (Local treatment) ในบริเวณที่ทำการผ่าตัด สำหรับการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ โดยในงานวิจัยที่ผ่านมาที่อนาโนไทเทเนียม [10-22] ที่สังเคราะห์ด้วยกระบวนการแอโนไดเซชัน จึงมีบทบาทสำคัญในระบบนำส่งยาเฉพาะที่ (Local drug delivery) เนื่องจากมีพื้นผิวจำเพาะที่สูง เหมาะสำหรับการเกาะติดของเซลล์กระดูก และลักษณะสัณฐานวิทยาของท่อในระดับนาโน ที่มีความเหมาะสมสำหรับใช้ในการบรรจุยา ในกลุ่มยาปฏิชีวนะ (Antibiotics) และ ยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) เพื่อการรักษาเฉพาะที่ ตามที่กล่าวข้างต้น แต่เมื่อศึกษาประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาของท่ออนาโนไททาเนียม พบว่าในช่วงแรกนั้น ปริมาณการปลดปล่อยยา มีค่าความเข้มข้นในระดับสูง ในช่วงระยะเวลาอันสั้น (Burst release) เป็นผลให้ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) ระหว่างวัสดุและเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงนั้นลดลง ไม่เหมาะสมสำหรับการนำไปใช้งานจริง เพราะฉะนั้นในการทำแอโนไดเซชัน เพื่อให้ได้ท่ออนาโนไททาเนียม จึงต้องมีการควบคุมปัจจัยที่จะส่งผลต่อสัณฐานวิทยาของท่อ ที่จะเกิดขึ้นให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสม เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาที่เหมาะสม และมีคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพเพิ่มมากขึ้น

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงศึกษาผลของเวลาในการทำแอโนไดเซชัน ที่ส่งผลต่อสัณฐานวิทยาของท่ออนาโนไททาเนียม กับพฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคไมซิน (Vancomycin) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มปฏิชีวนะ ตลอดจนศึกษาคุณสมบัติทางเคมีของพื้นผิวของท่ออนาโนไททิวบ์ที่สังเคราะห์ได้ เพื่อพัฒนาวัสดุฝังในไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) จากการพิมพ์สามมิติ (3D printing) ให้มีคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพเพิ่มสูงขึ้น เหมาะสมที่จะนำไปใช้งานจริงในอนาคต

## 1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อศึกษาอิทธิพลของเวลาในการทำแอโนไดเซชัน (Anodization) ต่อสัณฐานวิทยาของท่ออนาโนไททาเนียม

1.2.2 เพื่อศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของท่ออนาโนไททาเนียมบนชิ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียมที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ (3D printing)

### 1.3 ขอบเขตงานวิจัย

1.3.1 ศึกษาสัณฐานวิทยาของท่อนาโนไททาเนีย จากกระบวนการแอโนไดเซชัน (Anodization) บนชิ้นส่วนโลหะผสม (Ti-6Al-4V) ที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ (3D printing)

1.3.2 ศึกษาพฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคไมซิน (Vancomycin) ที่สร้างด้วยกระบวนการแอโนไดเซชัน

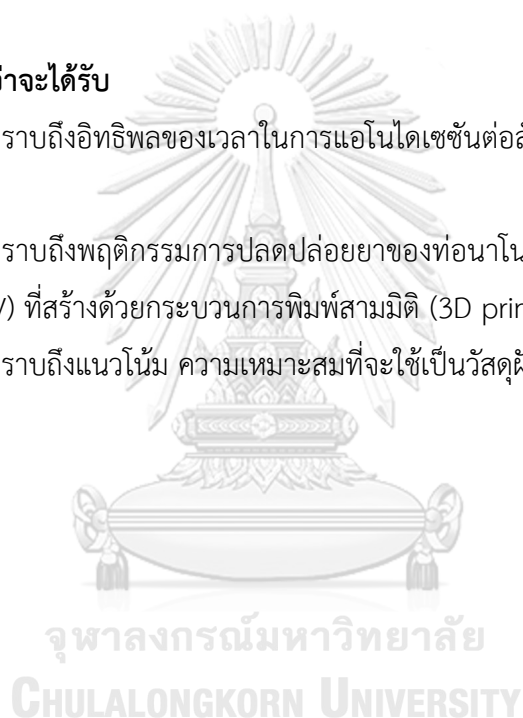
1.3.3 ศึกษาความเข้ากันได้ทางชีวภาพ แบบการศึกษานอกตัว ในสิ่งแวดล้อมควบคุม (*In Vitro*) โดยใช้เซลล์ MC3T3-E1 ภายใต้ระยะเวลาที่เหมาะสม

### 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 ทราบถึงอิทธิพลของเวลาในการแอโนไดเซชันต่อสัณฐานวิทยาของท่อนาโนไททาเนีย

1.4.2 ทราบถึงพฤติกรรมการปลดปล่อยยาของท่อนาโนไททาเนียบนชิ้นส่วนโลหะผสมไทเทเนียม (Ti-6Al-4V) ที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ (3D printing)

1.4.3 ทราบถึงแนวโน้ม ความเหมาะสมที่จะใช้เป็นวัสดุฝังใน ในอนาคต





## บทที่ 2

### ปริทรรศน์วรรณกรรม

#### 2.1 ชีววัสดุ (Biomaterial)

ชีววัสดุ หรือ วัสดุชีวภาพ (Biomaterials) คือ วัสดุที่นำมาใช้ซ่อมแซมหรือทดแทนกับระบบชีวภาพของสิ่งมีชีวิต ซึ่งอาจได้มาจากการสังเคราะห์หรือจากธรรมชาติ อาจเป็นวัสดุโลหะ เซรามิกส์ หรือ พอลิเมอร์ โดยวัสดุดังกล่าวต้องมีคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility) โดยที่ในตัววัสดุนั้น อาจมีคุณสมบัติทางกายอย่างอื่นที่เหมาะสมกับการใช้งาน เช่น ความยืดหยุ่น ความแข็งแรง น้ำหนักเบา เป็นต้น [23]

**ตารางที่ 2.1** ตัวอย่างชีววัสดุและการนำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ในปัจจุบัน [2]

การนำมาใช้ประโยชน์	ชีววัสดุที่ใช้
<b>ระบบกระดูกและโครงสร้าง</b>	
วัสดุทดแทนข้อต่างๆ เช่น ข้อเข่า ข้อสะโพก หัวไหล่	Titanium, Stainless steel, Polyethylene
อุปกรณ์ยึดกระดูก	Poly-lactic acid (PLA)
วัสดุทดแทนกระดูก	Calcium phosphate
เส้นเอ็นเทียม	Polyester fibers
<b>ระบบหัวใจและหลอดเลือด</b>	
หลอดเลือด	Teflon
ลิ้นหัวใจ	Dacron, Carbon
ตัวคุมจังหวะหัวใจ (Pacemaker)	Titanium, Polyurethane
ขดลวดตาข่าย (Stent)	Stainless steel, PLA
หลอดสวน (Catheter)	Teflon, Silicone, Polyurethane
<b>อวัยวะต่างๆ</b>	
อุปกรณ์ช่วยการทำงานของหัวใจ	Polyurethane, Titanium, Stainless steel
อุปกรณ์ชำระเลือดผ่านเยื่อ (Hemodialysis)	Polysulfone, Silicone
ผิวหนังเทียม	Collagen, Nylon, Silicone

ดวงตา	
Contact lens	Acrylate/Methacrylate/Silicone
กระจกตา	Hydrogel
เลนส์ในลูกตา	Acrylate/Methacrylate polymers
อุปกรณ์ทางการแพทย์อื่นๆ	
หูชั้นในเทียม	Platinum, Silicone
วัสดุฝังเต้านม (Breast implant)	Silicone
วัสดุเย็บบาดแผล	PLA, Polypropylene, Silk, Polydioxanone
แก้วหูเทียม	Silicone, Teflon
อุปกรณ์ภายในมดลูก	Silicone, Copper

## 2.2 วัสดุชีวภาพทางการแพทย์ออร์โธปิดิกส์

ในช่วงยุคแรกวัสดุทางการแพทย์ส่วนใหญ่จะทำจากเหล็กกล้าไร้สนิม ก่อนจะมีการเปลี่ยนแปลงของชนิดวัสดุมากขึ้นเรื่อย ๆ และในปัจจุบัน ที่จะต้องคำนึงถึง การตอบสนองระหว่างเนื้อเยื่อข้างเคียงและวัสดุทางการแพทย์ที่ใช้ ซึ่งพิจารณาจาก ปฏิกริยาผิวสัมผัส (Interfacial reaction) เพื่อให้แน่ใจได้ว่า วัสดุทางการแพทย์ที่ใส่เข้ากับร่างกายมนุษย์นั้น ไม่เป็นพิษต่อร่างกาย และเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง โดยสามารถแบ่งปฏิกริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อผิววัสดุ (Interfacial response) ออกได้เป็น 4 แบบ ดังนี้ [24]

ตารางที่ 2.2 ปฏิกริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อกับผิววัสดุ ทั้ง 4 แบบ [24]

ปฏิกริยาเนื้อเยื่อต่อการกระตุ้นที่ผิวสัมผัส (Interfacial response)	
แบบ	ปฏิกริยาที่ผิวสัมผัส (Interfacial response)
1	ปฏิกริยาผิวสัมผัสเฉื่อย, พื้นผิวสัมผัสของวัสดุเรียบ (Inert, smooth surface)
2	ปฏิกริยาผิวสัมผัสเฉื่อย, พื้นผิววัสดุมีรูพรุนเล็กๆ (Inert, microporous surface)
3	ปฏิกริยาเคมีที่ผิวสัมผัสควบคุมได้ (Controlled chemical reactive surface)
4	ปฏิกริยาดูดซึมที่ผิวสัมผัส (Resorbable)

แบบที่ 1 ได้แก่ วัสดุที่มีการใช้งานในปัจจุบัน เช่น แผ่นโลหะตามกระดูกและสกรูยึด โดยวัสดุในกลุ่มนี้สามารถเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อ หรือ อวัยวะรองรับ ทั้งนี้จะมีเนื้อเยื่อต่างๆ ที่มีความหนา 0.1 ถึง 10 ไมครอน แทรกอยู่ระหว่างวัสดุที่ใช้กับเนื้อเยื่อรองรับ เนื่องจากวัสดุไม่ได้แนบชิดสนิทในบริเวณผิวสัมผัส เมื่อมีแรงมากระทำในบริเวณดังกล่าว จะทำให้วัสดุมีการเคลื่อนไหว ซึ่งอาจส่งผลต่อความคงทนของวัสดุได้

แบบที่ 2 เป็นวัสดุที่พัฒนาให้มีคุณภาพดีกว่า แบบที่ 1 ได้แก่ ข้อสะโพกเทียมชนิดผิวโลหะมีรูพรุน ในเรื่องความคงทนบริเวณผิวสัมผัส โดยวัสดุในกลุ่มนี้ สามารถกำหนดรูปแบบของรูพรุนได้ ซึ่งจะช่วยให้เนื้อเยื่อ สามารถเจริญเข้าไปในรูพรุนของวัสดุได้ ก่อให้เกิดการเชื่อมต่อดังกัน ระหว่างผิววัสดุกับเนื้อเยื่อรองรับ

แบบที่ 3 เป็นวัสดุทางการแพทย์ที่ใช้แล้วเกิดปฏิกิริยาเคมี ระหว่างผิววัสดุที่ใช้กับเนื้อเยื่อรองรับ ทำให้ประสานกันได้ดีสนิท เหมือนในร่างกายมนุษย์ ได้แก่ เซรามิก และ ไฮดรอกซีอะพาทิต

แบบที่ 4 เป็นวัสดุทางการแพทย์ทดแทน หรือ ผังในเนื้อเยื่อของส่วนต่างๆ ในร่างกาย เมื่อทำหน้าที่เสร็จสมบูรณ์ จะเกิดการเสื่อมสลายของวัสดุที่ใช้นั้นๆ และไม่ปรากฏร่องรอย หรือสิ่งตกค้างระหว่างพื้นผิววัสดุ และเนื้อเยื่อ หรืออวัยวะรองรับ โดยแบบที่ 4 เป็นแบบที่ผลิตได้ยาก แต่มีความต้องการในการใช้งานมากที่สุด ได้แก่ ไตรแคลเซียมฟอสเฟต

## 2.3 ประเภทของวัสดุฝังใน

วัสดุฝังในสามารถแบ่งได้หลายประเภท แต่เมื่อคำนึงถึงปริมาณการใช้งานทางออร์โธพีดิกส์แล้ว จะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลักๆ ได้แก่ [25]

### 1. อุปกรณ์ยึดตรึงกระดูกภายใน (Internal fixator)

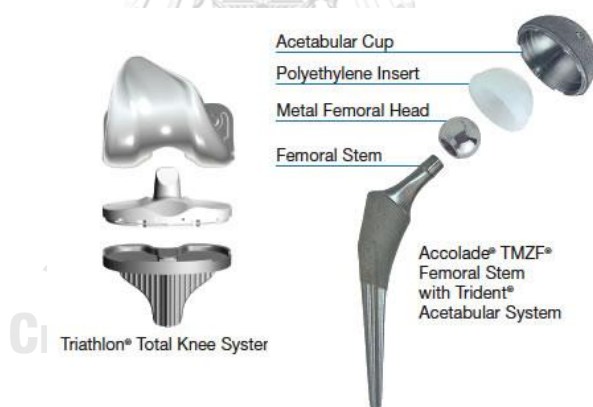
หน้าที่หลักของอุปกรณ์ประเภทนี้ได้แก่การทำให้บริเวณบาดแผลของกระดูกที่หักมีความมั่นคงเมื่อได้รับภาระของร่างกายเพื่อที่จะทำให้กระบวนการรักษาของกระดูกในบริเวณนั้นดำเนินไปได้ดี โดยไม่มีการรบกวน ซึ่งอุปกรณ์ประเภทนี้จะมีขนาดและรูปร่างต่างกันไปตามลักษณะของการใช้งาน ได้แก่ เส้นลวด (Wire) สกรู (Screw) แผ่นตามกระดูก (Plate) อุปกรณ์ใส่ในโพรงกระดูก (Intramedullary devices) และอุปกรณ์ยึดกระดูกสันหลัง (Spinal devices) เป็นต้น



ภาพที่ 2.1 ตัวอย่างแผ่นตามกระดูก (Plate) ของเหล็กกล้าไร้สนิม ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน [26]

## 2. ข้อต่อเทียม (Artificial joint)

หน้าที่หลักของอุปกรณ์ประเภทนี้ได้แก่ การนำไปใช้ทดแทนส่วนของข้อต่อที่มีการเสื่อมสภาพและไม่สามารถที่จะทำหน้าที่ได้ตามปกติ ซึ่งอาจจะเป็นการทดแทนทั้งส่วนหรือแค่บางส่วนก็ได้ โดยทั่วไปแล้วข้อต่อบริเวณที่จะมีการเสื่อมสภาพและได้รับการผ่าตัดเพื่อเปลี่ยนใส่ข้อต่อเทียม ได้แก่ ข้อสะโพก และข้อเข่า อย่างไรก็ตามข้อต่อบริเวณอื่น เช่น ข้อนิ้วมือ ข้อศอก ข้อไหล่และเท้า ก็สามารถที่จะใช้ข้อเทียมทดแทนได้เช่นกัน



ภาพที่ 2.2 ตัวอย่างข้อต่อเทียม (Artificial Joint) ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน [27]

## 2.4 คุณสมบัติของโลหะที่สามารถใช้ผลิตอุปกรณ์ฝังใน

โลหะบางประเภทเท่านั้นที่สามารถนำมาใช้สำหรับการผลิตอุปกรณ์ฝังในทางการแพทย์ได้ ทั้งนี้เนื่องมาจากสภาวะภายในร่างกายมีข้อจำกัดหลายอย่าง โลหะที่จะนำมาใช้งานได้ต้องมีคุณสมบัติเบื้องต้นต่อไปนี้ [28]

### ตารางที่ 2.3 คุณสมบัติของโลหะที่สามารถผลิตเป็นอุปกรณ์ฝังใน [28]

คุณสมบัติของโลหะที่สามารถใช้ผลิตอุปกรณ์ฝังใน	
ข้อ	คุณสมบัตินี้ลักษณะ
1	ไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองที่ไม่ดีจากเนื้อเยื่อรอบข้าง
2	ไม่เป็นพิษและไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง
3	มีคุณสมบัติเชิงกลที่เหมาะสมในการใช้งาน ทั้งความแข็งแรง (Strength) ความแข็งตึง (Stiffness) และความทนทานต่อความล้า (Fatigue resistance)
4	ทนต่อการกัดกร่อนได้ดี (Corrosion resistance)

ในปัจจุบัน มีโลหะผสม 3 กลุ่มที่นิยมนำมาใช้ผลิตอุปกรณ์ฝังใน ได้แก่

1. เหล็กกล้าไร้สนิม (Stainless steel)
2. โลหะผสมโคบอลต์-โครเมียม (Co-Cr alloys)
3. ไทเทเนียมผสม (Titanium alloys)

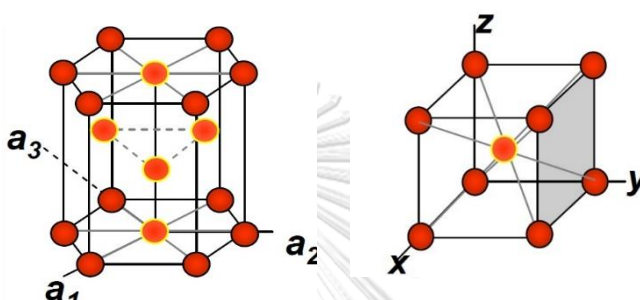
เหล็กกล้าไร้สนิมสำหรับผลิตอุปกรณ์ฝังในโดยส่วนใหญ่จะเป็นเหล็กกล้าไร้สนิมเกรด 316L ซึ่งมีปริมาณคาร์บอนต่ำและมีโมลิบดีนัมผสมอยู่ด้วย ทำให้มีความสามารถในการทนทานต่อการกัดกร่อนดีกว่าเหล็กกล้าไร้สนิมเกรดอื่น ส่วนโลหะผสมโคบอลต์โครเมียมนั้นมีความทนทานต่อการกัดกร่อนแบบจุด (Pitting) และทนต่อการสึกกร่อน (Wear) ดีกว่าเหล็กกล้าไร้สนิม สำหรับไทเทเนียมผสมจะมีน้ำหนักเบาที่สุดใน 3 ประเภท มีความทนทานต่อการกัดกร่อนสูง ทนต่อการกัดกร่อนร่วมกับความเค้น (Stress corrosion cracking) และมีค่าความแข็งแรงที่ใกล้เคียงกับกระดูกมากที่สุด แต่มีราคาสูงกว่าโลหะประเภทอื่น

ตารางที่ 2.4 องค์ประกอบของโลหะสำหรับใช้งานทางการแพทย์ [29]

Element	Cobalt-base alloys			Stainless steel		Titanium alloys	
	ASTM F75 CAST	ASTM F90 Wrought	ASTM F563 Isostatically pressed	ASTM F138/9 A	ASTM F138/9 B	Commercial purity titanium	Ti-6Al-4V
Co	balance	balance	balance	-	-	-	-
Cr	27-30	19-21	18-22	17-20	17-20	-	-
Fe	0.75 max	3.0 max	4-6	balance	balance	0.3-0.5	0.23 max
Mo	5-7	-	3-4	2-4	2-4	-	-
Ni	2.5 max	9-11	15-25	10-14	10-14	-	-
Ti	-	-	0.5-3.5	-	-	balance	balance
Al	-	-	-	-	-	-	5.5-6.5
V	-	-	-	-	-	-	3.5-4.5
C	0.35 max	0.05-0.15	0.05 max	0.03 max	0.08 max	0.01 max	0.08 max
Mn	1.0 max	2.0 max	1.0 max	2.0 max	2.0 max	-	-
P	-	-	-	0.03 max	0.03 max	-	-
S	-	-	0.01 max	0.03 max	0.03 max	-	-
Si	1.0 max	1.0 max	0.5 max	0.75 max	0.75 max	-	-
O	-	-	-	-	-	0.18-0.40	0.13 max
H	-	-	-	-	-	0.01-0.015	0.012 max
N	-	-	-	-	-	0.03-0.05	0.05 max

## 2.5 โลหะผสมไทเทเนียม

โลหะไทเทเนียม เมื่ออยู่ในสภาวะอุณหภูมิต่ำกว่า 883 องศาเซลเซียส จะมีลักษณะโครงสร้างผลึกเป็นรูปหกเหลี่ยมชนิดอัดแน่น (Hexagonal closed pack : hcp) ซึ่งเรียกว่า วัฏภาคอัลฟา ( $\alpha$  phase) แต่เมื่ออุณหภูมิสูงกว่า 883 องศาเซลเซียส จะมีการเปลี่ยนรูปเป็นโครงสร้างผลึกรูปลูกบาศก์ชนิดมีหน่วยอนุภาคที่ศูนย์กลาง (Body centered cubic : BCC) ซึ่งเรียกว่า วัฏภาคเบต้า ( $\beta$  phase) ดังภาพที่ 2.3 และจะหลอมเหลวที่อุณหภูมิประมาณ 1668 องศาเซลเซียส เมื่ออุณหภูมิลดลงจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกในทิศทางตรงกันข้าม [30]



ภาพที่ 2.3 ลักษณะโครงสร้างผลึกของไทเทเนียม [31]

การปรับปรุงคุณสมบัติของไทเทเนียมสามารถทำได้โดยการเติมธาตุบางชนิดลงไป เพื่อเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติด้านความแข็งแรง การทนต่อสภาพอุณหภูมิสูง ความต้านทานต่อการเปลี่ยนรูป ความสามารถในการเชื่อม การตอบสนองต่อกรรมวิธีทางความร้อน (Heat treatment) ตลอดจนความสามารถในการขึ้นรูป โดยปกติแล้วที่อุณหภูมิห้องไทเทเนียมบริสุทธิ์จะมีลักษณะโครงสร้างเป็นวัฏภาคอัลฟา แต่เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นถึง 883 องศาเซลเซียส โครงสร้างจะไม่เสถียร ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะเติมธาตุบางอย่างเข้าไป เช่น อลูมินา โบรอน และกัลเลียม เป็นต้น ซึ่งจะแทรกอยู่ระหว่างอนุภาคของ คาร์บอน ออกซิเจน และไนโตรเจน ทำให้ทนต่อสภาวะที่มีอุณหภูมิสูงได้ โดยไม่เปลี่ยนแปลงรูปร่างโครงสร้างผลึกเป็นวัฏภาคเบต้า ดังนั้นธาตุที่เติมเข้าไปเพื่อเพิ่มอุณหภูมิในการคงตัวจึงเรียกว่า อัลฟา สเตบิลไลเซอร์ ( $\alpha$ - stabilizers) ในทางตรงกันข้ามธาตุที่เติมเข้าไปเพื่อลดอุณหภูมิเพื่อป้องกันไม่ให้อุณหภูมิเปลี่ยนไปเป็นวัฏภาคอัลฟา จะเรียกว่า เบต้า สเตบิลไลเซอร์ ( $\beta$ - stabilizers)

โดยธาตุในกลุ่ม ธาตุทรานซิชัน หรือกลุ่มโลหะมีค่า เช่น ทอง เงิน ทองแดง เหล็ก พัลลาเดียม และวานาเดียม เป็นต้น จะทำให้ไทเทเนียมผสม ที่ได้มีความเหนียวและไม่เปราะแตกง่าย สามารถขึ้นรูปให้มีลักษณะ หรือรูปทรงต่าง ๆ ได้ ซึ่งโดยปกติแล้วโลหะผสมที่ได้เมื่ออยู่ใน

อุณหภูมิห้อง มักจะมีโครงสร้างทั้งวัฏภาคอัลฟา และวัฏภาคเบต้า เพื่อให้ได้คุณสมบัติที่เหมาะสมกับการนำมาใช้งานในแต่ละประเภท

จากการที่ไทเทเนียมผสมสามารถหลอมรวมกับธาตุชนิดอื่นๆ ทำให้เกิดเป็นโลหะผสม ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน สถาบัน ASTM จึงได้จำแนกชนิดโลหะผสมไทเทเนียมที่นิยมใช้ทางทันตกรรม ออกเป็น 3 ชนิด ดังนี้

- โลหะผสม Ti-6Al-4V เป็นชนิดโลหะผสมอัลฟา เบต้า ( $\alpha$ - $\beta$  phase) ซึ่งมีความแข็งแรงมากกว่าไทเทเนียมบริสุทธิ์เชิงพาณิชย์ เนื่องจากมีอลูมิเนียม (Aluminum) ทำหน้าที่เป็นอัลฟา สเตบิลไลเซอร์ ทำให้มีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น ในขณะที่ค่าความเหนียวของวัสดุจะลดลง ส่วนวานาเดียม ทองแดง และฟอสฟอรัส จะทำหน้าที่เป็นเบต้า สเตบิลไลเซอร์ เพื่อจำกัดปริมาณการสร้าง TiAl<sub>3</sub> ให้มีเพียงร้อยละ 6 หรือน้อยกว่า เพื่อลดความไวในการเกิดการกัดกร่อน โลหะผสมนี้จึงเป็นชนิดที่นิยมนำมาใช้ในทางทันตกรรมมากที่สุด

- โลหะผสม Ti-6Al-4V ELI (Extra low interstitial) เป็นชนิดที่มีออกซิเจนและเหล็กในปริมาณที่ต่ำ ทำให้มีค่าความเหนียวของวัสดุที่ดีขึ้นกว่าชนิดแรก

- โลหะผสม Ti-Al-Nb เช่น Ti-6Al-7Nb เป็นโลหะผสมที่พัฒนาขึ้นมาเพื่อใช้ผลิตสะพานเทียม หัวเข้าเทียม และข้อต่อต่างๆ มีคุณสมบัติเชิงกลและต้านทานต่อการกัดกร่อนได้ดีกว่าโลหะผสม Ti-6Al-4V

นอกจากนี้ยังได้มีการผลิตโลหะผสมไทเทเนียมชนิดใหม่ โดยใช้เติมธาตุอื่นๆ ลงไปแทนอลูมิเนียม และ วานาเดียม ซึ่งมีคุณสมบัติต้านทานการกัดกร่อนได้ดีขึ้น ได้แก่ Ti-13Nb-13Zr, Ti-15Mo-2.8Nb เป็นต้น แต่ก็ยังไม่เป็นที่นิยมมากนัก



## 2.6 คุณสมบัติของไทเทเนียม

### 2.6.1 คุณสมบัติด้านการกัดกร่อน

ไทเทเนียมสามารถทำปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศ และเกิดเป็นชั้นของออกไซด์เคลือบที่บริเวณผิว ซึ่งช่วยป้องกันการกัดกร่อนจากสารเคมี เช่นเดียวกับโครเมียมที่ผสมอยู่ในเหล็กกล้าไร้สนิม (Stainless steel) โดยชั้นของออกไซด์ที่เกิดขึ้นจะเป็นชั้นบางๆ ซึ่งมีความแข็งแรงและยึดแน่นกับบริเวณพื้นผิว ทำให้ไทเทเนียมมีความต้านทานต่อการกัดกร่อนที่สูง ซึ่งต่างกับเหล็กจะทำปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศเกิดเป็นออกไซด์ของเหล็กเช่นกัน แต่การยึดติดกับผิวเหล็กด้านในไม่แข็งแรงพอ จึงเกิดการกะเทาะหลุดร่อนออกเป็นแผ่นหรือเป็นสะเก็ด ที่เรียกว่าสนิมเหล็ก

### 2.6.2 สมบัติทางกายภาพและเชิงกล

สมบัติทางกายภาพและเชิงกลของไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียม จะมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับปริมาณของธาตุต่างๆ ที่เป็นองค์ประกอบ ซึ่งสามารถสรุปคุณสมบัติทางกายภาพและเชิงกล โดยเปรียบเทียบกับโลหะชนิดอื่นๆ ตลอดจนเนื้อเยื่อแข็งของร่างกาย ดังตาราง 2.5

จากตารางที่ 2.5 จะพบว่าไทเทเนียมและโลหะผสมไทเทเนียมมีความหนาแน่นต่ำ ทำให้มีน้ำหนักเบา ตลอดจนค่ามอดูลัสยืดหยุ่นของไทเทเนียมบริสุทธิ์เชิงพาณิชย์มีค่าใกล้เคียงกับเคลือบฟัน และโลหะผสมมีค่า (Noble alloys) แต่น้อยกว่าโลหะพื้นฐานชนิดอื่นๆ จึงไม่จัดอยู่ในกลุ่มของโลหะผสมพื้นฐาน (Base metal alloy)

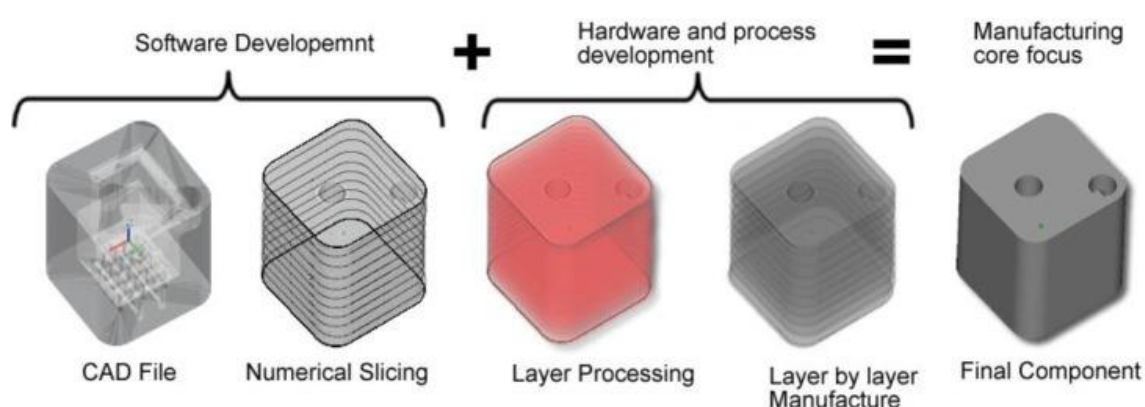
จากการที่ไทเทเนียมมีสมบัติเชิงกลด้านความแข็งแรงที่สูง และค่าสัมประสิทธิ์การขยายตัวเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิต่ำ ทำให้ทนต่อการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิได้ดี อีกทั้งมีน้ำหนักเบาเนื่องจากมีความถ่วงจำเพาะที่ค่อนข้างต่ำประมาณ 4.5 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ( $\text{g/cm}^3$ ) ดังนั้นไทเทเนียมจึงกลายเป็นโลหะที่มีความสำคัญมากในทางอุตสาหกรรม และได้มีการเพิ่มกำลังการผลิตมากขึ้นเพื่อนำมาใช้ในการผลิตเครื่องยนต์และโครงสร้างของเครื่องบิน นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้งานในด้านอื่นๆ มากขึ้น เช่น ใช้ในการผลิตอุปกรณ์กีฬา การเดินเรือ การผลิตรถยนต์ ตลอดจนเครื่องมือแพทย์ ข้อต่อเทียม ขาเทียม หัวใจเทียม และในงานทันตกรรม

ตารางที่ 2.5 องค์ประกอบของโลหะสำหรับใช้งานทางการแพทย์ [30]

Material	Grade or Condition	Yield Strength (MPa)	Elongation (%)	Modulus of Elasticity (GPa)	Tensile Strength (MPa)	Density (g/cm <sup>3</sup> )
CP Titanium	1	170	24	102	240	4.5
	2	275	20	102	345	4.5
	3	380	18	102	450	4.5
	4	483	15	104	550	4.5
Ti-6Al-4V		860	10	113	930	4.4
Ti-6Al-4V Eli		795	10	113	860	4.4
Co-Cr-Mo	Cast	450	8	240	700	8.0
Stainless steel	Annealed	190	40	200	490	8.0
	Cold-worked	690	12	200	860	8.0
Aluminum oxide	Polycrystalline	400*(550) (flexure)	0.1	380	220	3.96
Zirconium oxide	Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (stabilized)	1200 (flexure)	0.1	200	350	6.0
Cortical bone		N/A	1	18	140	0.7
Dentin		N/A	0	18.3	52	2.2
Enamel		N/A	0	84	10	3.0

## 2.7 การขึ้นรูปโลหะผสมไทเทเนียมด้วยเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ (3D printing)

การพิมพ์สามมิติ เป็นกระบวนการสร้างวัตถุสามมิติขึ้นจากแหล่งข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ โดยกระบวนการเพิ่มขึ้นของชั้นของวัสดุ เป็นเทคโนโลยีที่ประยุกต์ด้านต่างๆ รวมถึงวงการแพทย์และเภสัชกรรมประโยชน์ทางการแพทย์ เช่น พิมพ์แบบจำลองอวัยวะของผู้ป่วยในการวางแผน การรักษา กระดูกเทียมสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย อวัยวะเทียมเพื่อการศึกษาทางการแพทย์ รากฟันเทียมและฟันปลอม อวัยวะเทียมที่เหมือนจริงให้เหมาะสมผู้ป่วยเฉพาะรายในการทำศัลยกรรมตกแต่ง ส่วนในทางเภสัชกรรมการพิมพ์สามมิตียังอยู่ในขั้นตอนการวิจัยและพัฒนา [32]



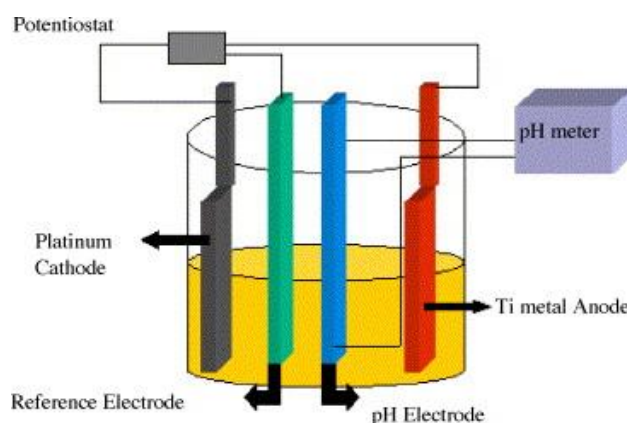
ภาพที่ 2.4 กระบวนการสร้างวัตถุสามมิติจากแหล่งข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ (CAD File) [33]

## 2.8 ท่อนาโนไทเทเนีย (Titania nanotubes: TNTs)

ในปัจจุบันท่อนาโนไททาเนีย ได้รับความสนใจมากขึ้นในการใช้งานในหลายอุตสาหกรรมเนื่องมาจากมีพื้นที่ผิวที่สูง โดยสามารถควบคุมขนาดและรูปร่าง ขึ้นกับการประยุกต์ใช้ เช่น สี เซนเซอร์ อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ และ ระบบขนส่งยา เป็นต้น [34] โดยในทางวัสดุชีวภาพ ท่อนาโนไททาเนียมีบทบาทในการนำมาใช้ เป็นแหล่งกักเก็บยา หรือการเพิ่มคุณสมบัติการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive) ของวัสดุให้ตอบสนองต่อประโยชน์กับผู้ใช้ โดยการสังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนียสามารถสังเคราะห์ได้จากวิธี แอนโนไดเซชัน (Anodization) [35] และวิธี ไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal) ซึ่งการเรียงตัวของท่อนาโนไททาเนีย เรียงตัวซ้อนทับกัน ไม่พบการเรียงตัวที่เป็นระเบียบ [36] โดยวิธีแอนโนไดเซชันเหมาะสมในการใช้งานเป็นแหล่งกักเก็บยามากกว่า เนื่องจาก การเรียงตัวที่เป็นระเบียบและลักษณะสัณฐานของท่อนาโนไทเทเนียที่สังเคราะห์ได้ [37]

### 2.8.1 การสังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนียด้วยวิธีแอโนไดเซชัน (Anodization)

สามารถสังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนียด้วยวิธีแอโนไดเซชัน โดย นำชิ้นงานไทเทเนียม หรือ ไทเทเนียมผสม มาเป็นขั้วแอโนด (Anode) และแพลตตินัม เป็นขั้วแคโทด (Cathode) สารละลายอิเล็กโทรไลต์ และแหล่งจ่ายไฟดีซี (DC power supply) มาจัดเป็นเซลล์ไฟฟ้าเคมีแบบอิเล็กโทรไลต์ (Electrolytic cell) [38]

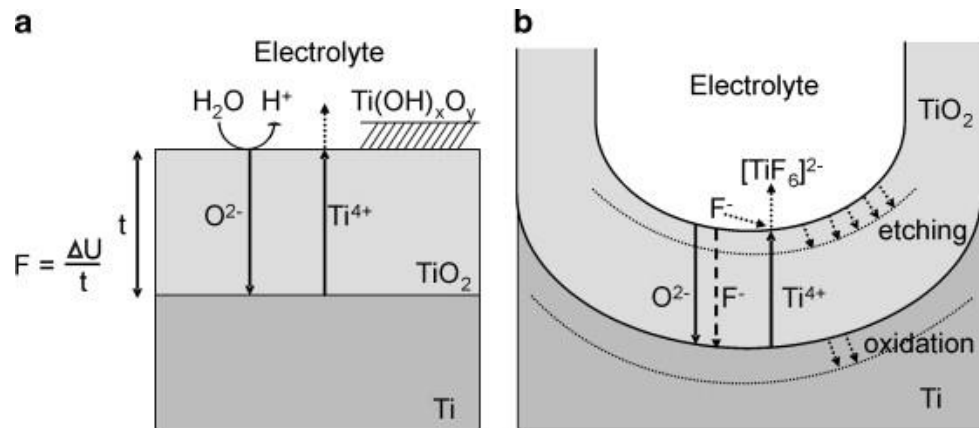


ภาพที่ 2.5 การจัดเซลล์ไฟฟ้าเคมีแบบอิเล็กโทรไลต์ (Electrolytic cell) [38]

ในระหว่างการสังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนียด้วยวิธีแอโนไดเซชัน การควบคุมปัจจัยสำคัญไฟฟ้าที่จ่าย (Applied potential) เวลาที่ใช้ในการทำแอโนไดเซชัน ระบบสารละลายอิเล็กโทรไลต์ เช่น ความเข้มข้นของฟลูออไรด์ไอออน ปริมาณของน้ำ อุณหภูมิ และ พีเอช ส่งผลต่อลักษณะสัณฐานของท่อนาโนไททาเนียที่เกิดขึ้น [39]

### 2.8.2 การเกิดท่อนาโนไทเทเนีย [34, 40]

1. การเกิดออกซิเดชันของโลหะไทเทเนียมเป็นออกไซด์ของไทเทเนียม เนื่องจากศักย์ไฟฟ้าที่ให้ระบบ (Field assisted oxidation)
2. การเกิดการละลายของโลหะไทเทเนียมสู่สารละลายอิเล็กโทรไลต์ เนื่องจากศักย์ไฟฟ้าที่ให้ระบบ (Field assisted dissolution)
3. การเกิดการละลายทางเคมี (Chemical dissolution) ของโลหะไทเทเนียมและออกไซด์ของไทเทเนียม เนื่องจากการกัดเซาะ (etching) ของฟลูออไรด์ไอออนจากอิเล็กโทรไลต์ ในการทำแอโนไดเซชัน ขั้นตอนการขนส่งมวลของไอออนต่างๆ จากอิเล็กโทรไลต์มายังผิวขั้วอิเล็กโทรดถือว่าเป็นขั้นตอนสำคัญในการกำหนดอัตราการเกิดปฏิกิริยาที่ขั้วอิเล็กโทรด



ภาพที่ 2. 6 การเกิดท่อนาโนไททาเนีย ในขั้นตอนที่ 1-3 [34]

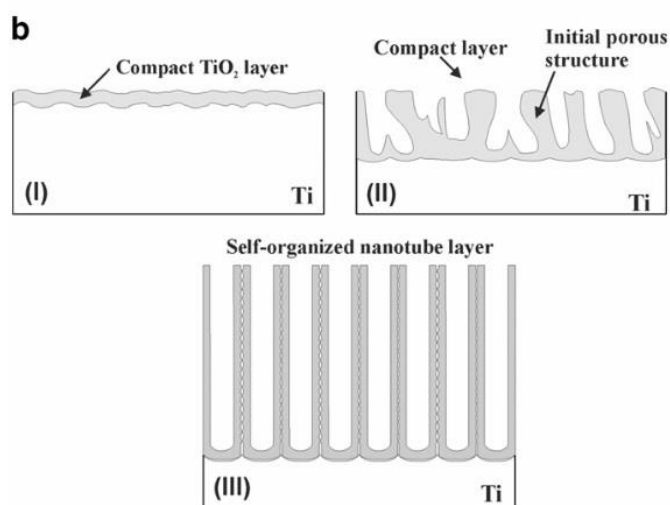
ส่วนกลไกหลักที่ทำให้เกิดเป็นท่อนาโนไทเทเนียขึ้นที่ขั้วแอโนดแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอนหลัก คือ

I. การเกิดขึ้นฟิล์มบางของไทเทเนียมเคลือบอยู่ที่ผิวโลหะหลังจากที่มีการให้ศักย์ไฟฟ้าแก่ระบบ

II. การเกิดรูพรุนขนาดเล็กกระจายตัวอยู่ทั่วไปบนชั้นฟิล์มบางของของไทเทเนียมเนื่องมาจากภาวะการละลายทางเคมีของผิวนอกของชั้นฟิล์มบางไทเทเนียมจากการกัดเซาะของอนุภาคขนาดเล็กของฟลูออไรด์ไอออนจากอิเล็กโทรไลต์

III. เนื่องจากศักย์ไฟฟ้าที่ให้ขณะทำแอโนไดเซชันจะทำให้เกิดการสร้างและสลายตัวของชั้นออกไซด์เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้รูพรุนขนาดเล็กบนพื้นผิวของชั้นฟิล์มบางไทเทเนียมกลายเป็นรูที่มีขนาดใหญ่มากขึ้น

IV. ในการทำแอโนไดเซชันแบบให้ศักย์ไฟฟ้าคงที่ ระบบจะพยายามปรับตัวเข้าสู่สมดุลโดยชั้นออกไซด์กั้นขวาง (barrier oxide layer) จะมีค่าคงที่หรือหนาเท่ากันทั่วพื้นผิวที่ถูกแอโนไดซ์ โดยปฏิกิริยาออกซิเดชันและการละลายก็จะเป็นอย่างสมดุลด้วย เกิดพัฒนาเป็นท่อนาโนไทเทเนียที่มีขนาดเท่ากันกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอทั่วพื้นที่ผิว



ภาพที่ 2.7 การเกิดท่อนาโนไททาเนียมบนพื้นผิวขั้วแอโนด [34]

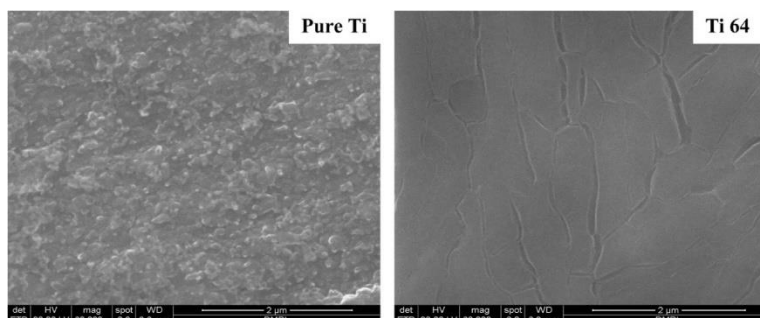
### 2.8.3 อิทธิพลของการเกิดท่อนาโนไททาเนียม

#### 2.8.3.1 ผลของส่วนผสมทางเคมีของไทเทเนียมและไทเทเนียมผสม

Yashwanth and Gurrappa [41] ได้ศึกษาผลของส่วนผสมทางเคมีของชิ้นงานไทเทเนียมบริสุทธิ์ และไทเทเนียมผสมที่ส่งผลต่อลักษณะสัณฐานของท่อนาโนไททาเนียมที่เกิดขึ้น จากการทำแอโนไดเซชัน ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ กรดฟอสฟอริก 1 โมลาร์ และกรดไฮโดรฟลูออริก 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เป็นเวลา 2 ชั่วโมง

ตารางที่ 2.6 ส่วนผสมทางเคมีของไทเทเนียมและไทเทเนียมผสม (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) [41]

Alloy	Al	Sn	Zr	Mo	Nb	V	Si	C	Ti
Pure titanium	-	-	-	-	-	-	-	-	Pure titanium
Ti 64	0.6	-	-	-	-	4.0	-	-	Balance
IMI 834	5.8	4.06	3.61	0.54	0.7	-	0.32	0.5	Balance

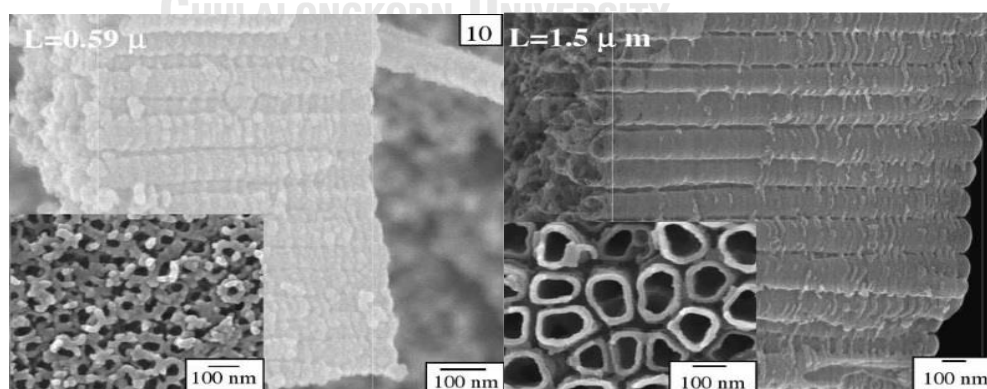


ภาพที่ 2.8 พื้นผิวของไทเทเนียมบริสุทธิ์และไทเทเนียมผสมหลังทำแอโนไดเซชัน [41]

จากการศึกษาพบว่าส่วนผสมทางเคมีของไทเทเนียมผสมเป็นอีกหนึ่งปัจจัยในการเกิดสัณฐานของท่อนาโนไททาเนีย นอกจาก ศักย์ไฟฟ้า เวลา สารละลายอิเล็กโทรไลต์ และ อุณหภูมิ ในการทำแอโนไดเซชัน

### 2.8.3.2 ผลของศักย์ไฟฟ้าในการทำแอโนไดเซชัน (Anodization potential)

ในการทำแอโนไดเซชัน ระหว่างการเกิดท่อนาโนไททาเนียบริสุทธิ์ ศักย์ไฟฟ้าที่จ่ายให้แก่ระบบมีผลโดยตรง กับอัตราการเกิดออกซิเดชัน (Field-assisted oxidation) และการละลายบนพื้นผิวชิ้นงานของโลหะไทเทเนียมและไทเทเนียมผสม ด้วยอิเล็กโทรไลต์ (Dissolution reaction) โดยการใช้ศักย์ไฟฟ้าที่ต่ำ จะทำให้อิเล็กโทรไลต์ ละลายบนชิ้นงานโลหะไทเทเนียมได้น้อย อัตราการก่อตัวของชั้นออกไซด์เป็นท่อนาโนไททาเนียค่อนข้างต่ำ เป็นผลให้ท่อนาโนไททาเนียที่สังเคราะห์ได้ มีความสูงน้อยกว่า การใช้ศักย์ไฟฟ้าที่สูงกว่าในการทำแอโนไดเซชัน [42-44]



ภาพที่ 2.9 สัณฐานของท่อนาโนไทเทเนียที่เพิ่มมากขึ้นจากการเพิ่มศักย์ไฟฟ้าในการทำแอโนไดเซชัน [43]

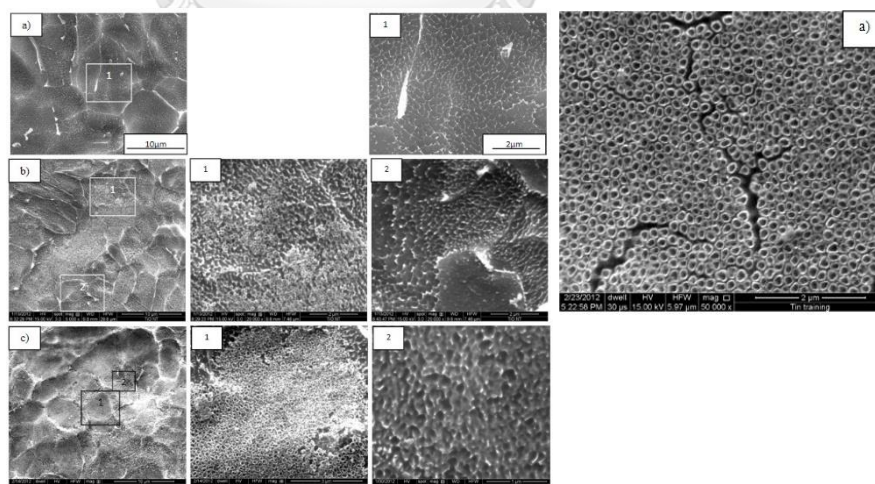
Chin และคณะ [45] จากการศึกษาสัมฤทธิ์ผลของท่อนาโนไทเทเนียมทางด้านข้าง พบว่า การทำแอนโนไดเซชัน ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ กรดไฮโดรฟลูออริก (HF) 0.1 โมลาร์ ที่ศักย์ไฟฟ้า 10 โวลต์ ท่อนาโนไทเทเนียมที่เกิดขึ้น มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางและความยาวท่อ 40 นาโนเมตร และ 280 นาโนเมตร ตามลำดับ ส่วนที่ศักย์ไฟฟ้า 25 โวลต์ ท่อนาโนไทเทเนียม มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางและความยาวท่อ 110 นาโนเมตร และ 560 นาโนเมตร ตามลำดับ

หากศักย์ไฟฟ้าที่ใช้ในการทำแอนโนไดเซชัน มีค่าที่ต่ำเกินไป จะส่งผลให้เกิดออกซิเดชัน และการละลายเกิดขึ้นช้า เป็นผลให้ ไอออนของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ไม่สามารถกัดชั้น

ออกไซด์บนพื้นผิวไทเทเนียมเกิดเป็นท่อนาโนได้ แต่เกิดการกัดเป็นบริเวณเล็กๆ เป็นจุด บนพื้นผิวชิ้นงาน และหากศักย์ไฟฟ้าที่ใช้ในการทำแอนโนไดเซชัน มีค่าที่สูงเกินไป การเกิดออกซิเดชัน เป็นชั้นออกไซด์บนพื้นผิวของชิ้นงานไทเทเนียม จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วมากกว่าเกิดเป็นท่อนาโนไทเทเนียม จากการกัดของไอออนของสารละลายอิเล็กโทรไลต์

### 2.8.3.3 ผลของเวลาในการทำแอนโนไดเซชัน (Anodization time)

Dikova และคณะ [46] ได้ศึกษาผลของเวลาที่ส่งผลกระทบต่อ การเกิดท่อนาโนไทเทเนียม บนชิ้นงานไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) ที่ผ่านการขัดด้วยกระดาษทรายเบอร์ 300 600 และ 800 แล้วนำไปทำแอนโนไดเซชันในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ กรดไฮโดรฟลูออริก ความเข้มข้น 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ที่ศักย์ไฟฟ้า 30 โวลต์ เป็นเวลา 0.5 3 4 5 6 และ 7 ชั่วโมง



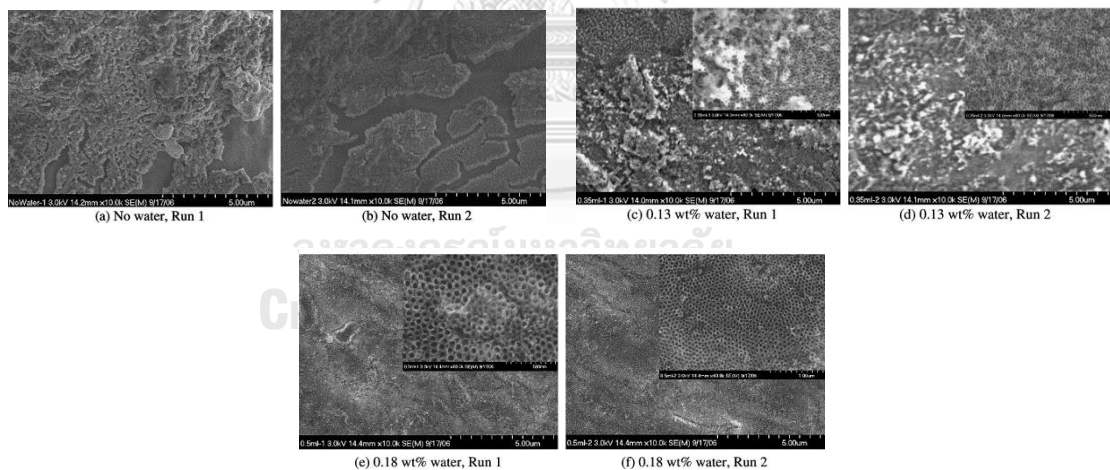
ภาพที่ 2.10 สัณฐานวิทยาของท่อนาโนทิวป์จากทำแอนโนไดเซชันในเวลาที่แตกต่างกัน [46]



จากการศึกษาพบว่าหลังจากการทำแอนโนไดเซชันผ่านไป 30 นาที ชั้นงานไทเทเนียมผสมเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงของพื้นผิวในระดับนาโน แต่ยังไม่ปรากฏเป็นท่อนาโนไททาเนียลักษณะเด่นชัด แต่เมื่อเพิ่มเวลาในการทำแอนโนไดเซชันมากขึ้นจนถึง 7 ชั่วโมง พบว่า เวลาที่ใช้ในการทำแอนโนไดเซชันที่เพิ่มมากขึ้น สามารถทำให้เกิดท่อนาโนเนียบปกคลุมบนพื้นผิวชั้นงานไทเทเนียมผสมมากถึง 90 เปอร์เซ็นต์

#### 2.8.3.4 ผลของปริมาณน้ำในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ (Water content)

ในการทำแอนโนไดเซชันไทเทเนียมบริสุทธิ์ การเลือกใช้ ฟลูออไรด์ และ เอทิลีนไกลคอล หรือ กลีเซอรอล เป็นสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เกิดท่อนาโนไททาเนียที่มีการจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางและความสูงของท่อที่สังเคราะห์ได้สูง ดังนั้น การควบคุมสารละลายอิเล็กโทรไลต์จึงจำเป็นอย่างยิ่งในการทำแอนโนไดเซชัน เพื่อให้ได้คุณสมบัติของท่อนาโนไทเทเนียที่ดี เช่น ปริมาณของน้ำในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ Raja และคณะ [47] ได้ศึกษาปริมาณของน้ำ 0-1.0 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ในการทำแอนโนไดเซชัน ชั้นงานไทเทเนียมบริสุทธิ์ ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ เอทิลีนไกลคอล และแอมโมเนียมฟลูออไรด์ ( $\text{NH}_4\text{F}$ ) ที่ศักย์ไฟฟ้า 20 โวลต์ โดยใช้เวลา 45 นาทีในบรรยากาศแก๊สอาร์กอน



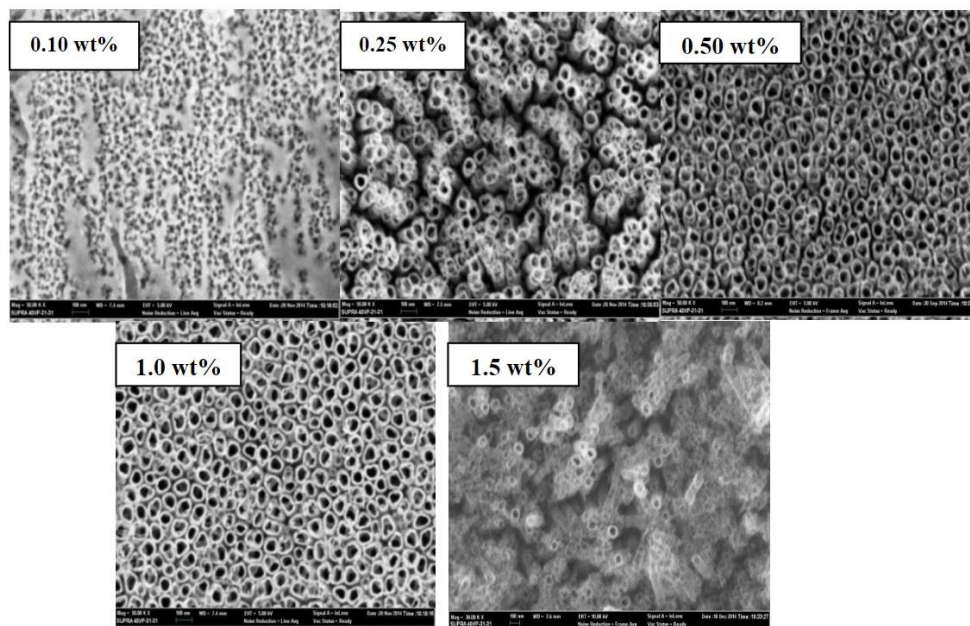
ภาพที่ 2.11 สัณฐานของท่อนาโนทิวป์จากการทำแอนโนไดเซชันโดยการใช้ปริมาณน้ำแตกต่างกัน

[47]

จากการศึกษาปริมาณของน้ำที่น้อยที่สุดในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่ทำให้เกิดท่อนาโนไทเทเนียที่มีการจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ คือ 0.18 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และเมื่อปริมาณน้ำตั้งแต่ 0.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ขึ้นไปขนาดความกว้างของท่อจะเพิ่มสูงขึ้น

### 2.8.3.5 ผลของความเข้มข้นแอมโมเนียมฟลูออไรด์ ( $\text{NH}_4\text{F}$ ) ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์

Ying Chin และคณะ [48] ได้ศึกษาผลของความเข้มข้นของแอมโมเนียมฟลูออไรด์ที่ส่งผลต่อการเกิดท่อนาโนไททาเนีย หลังจากการทำแอนโนไดเซชัน ที่ศักย์ไฟฟ้า 20 โวลต์ เป็นเวลา 30 นาที โดยมีความเข้มข้นของแอมโมเนียมฟลูออไรด์แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2.7



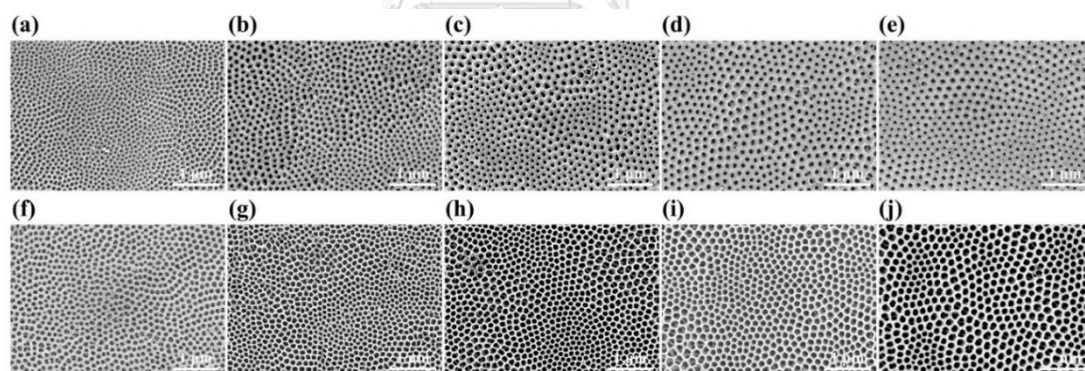
ภาพที่ 2. 12 สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์ ในทำแอนโนไดเซชันโดยมีความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  ต่างกัน [48]

ฟลูออไรด์ไอออนจากสารละลายอิเล็กโทรไลต์จะฟอร์มตัวบนผิวชิ้นงานไทเทเนียมอยู่ในรูป  $[\text{TiF}_6]^-$  [49] โดยที่ความเข้มข้นของฟลูออไรด์ไอออนจะเป็นปัจจัยหลักในการกัดเซาะออกไซด์บนพื้นผิวไทเทเนียม เกิดเป็นท่อนาโนเนียบที่มีความจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบเพิ่มสูงขึ้น [49-51] ซึ่งที่ความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  0.1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เกิดขึ้นฟิล์มไทเทเนียมที่มีลักษณะเป็นรูพรุน เนื่องจากความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  มีค่าต่ำ ทำให้เกิดอัตราการละลายสัอิเล็กโทรไลต์ที่ช้า ส่วนที่ความเข้มข้น 0.25-1.0 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เกิดเป็นท่อนาโนไททาเนียที่มีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอและมีการจัดเรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ โดยที่ความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  0.1 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักท่อนาโนไทเทเนียบที่ได้ จะมีขนาดความกว้างของท่อ และความสูงมากกว่าความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  0.25 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และที่ ความเข้มข้น  $\text{NH}_4\text{F}$  1.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ท่อนาโนไททาเนียบที่เกิดขึ้น มีการจัดเรียงตัวของแนวท่อที่ไม่เป็นระเบียบ และในบางบริเวณท่อมีการยุบตัวลง (Collapse) สาเหตุจาก อัตราการกัดเซาะของฟลูออไรด์ไอออนจากอิเล็กโทรไลต์ที่สูงเกินไป

ตารางที่ 2.7 ความเข้มข้นของ  $NH_4F$  และขนาดท่อนาโนไททาเนีย [48]

Concentrations (wt.%)	Outer diameter (nm)	Inner diameter (nm)	Wall thickness (nm)
0.10		Porous structure	
0.25	$96 \pm 14$	$62 \pm 11$	$17 \pm 4$
0.50	$92 \pm 11$	$57 \pm 9$	$18 \pm 5$
1.00	$112 \pm 10$	$75 \pm 4$	$17 \pm 3$
1.50	Nanotube collapse		

Kim และคณะ [52] ได้ศึกษาผลของปริมาณน้ำกลั่นและแอมโมเนียมฟลูออไรด์ ( $NH_4F$ ) ที่ส่งผลต่อขนาดท่อนาโนไททาเนียแบบรังผึ้ง (Honeycomb-like titanium dioxide nanotube arrays) จากการทำแอโนไดเซชันไททาเนียมบริสุทธิ์ ที่ศักย์ไฟฟ้า 60 โวลต์ ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ เอทิลีนไกลคอล น้ำกลั่น 2-10 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร และ แอมโมเนียมฟลูออไรด์ ความเข้มข้น 0.2 และ 0.4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก

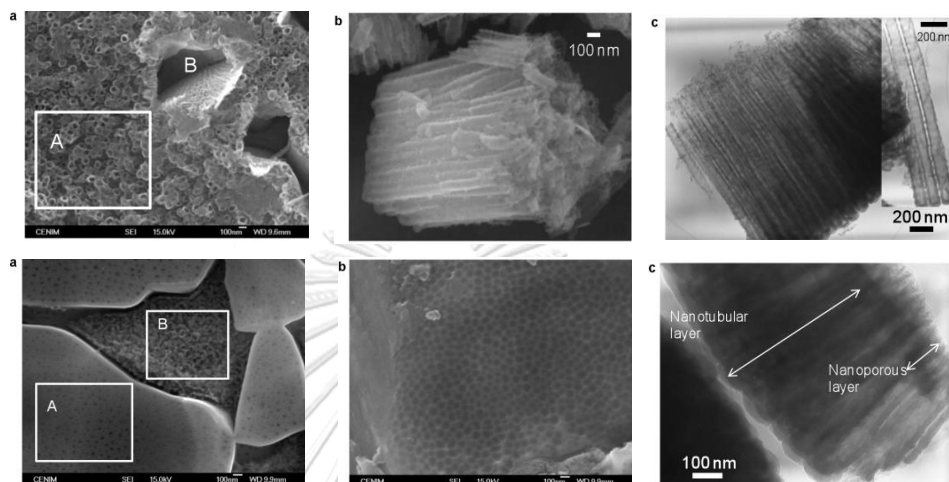


ภาพที่ 2.13 ลักษณะของท่อนาโนไททาเนียหลังจากการทำแอโนไดเซชัน ที่มีปริมาณน้ำใน 2-10 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร โดยที่ (a-e) และ (f-j) ประกอบด้วย แอมโมเนียมฟลูออไรด์ มีความเข้มข้น 0.2 และ 0.4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ตามลำดับ [52]

จากการศึกษาพบว่าหลังการทำแอโนไดเซชัน ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่มีปริมาณน้ำกลั่น 2 และ 10 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร แอมโมเนียมฟลูออไรด์ ความเข้มข้น 0.2 และ 0.4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ตามลำดับ ท่อนาโนไททาเนียที่เกิดขึ้นมีการจัดเรียงตัวขนาดของท่อแบบรังผึ้งที่ดี และเมื่อเพิ่มปริมาณน้ำกลั่นขนาดของท่อนาโนที่เกิดขึ้นมีเส้นผ่านศูนย์กลางจาก 43 นาโนเมตร เป็น 122 นาโนเมตร

### 2.8.3.6 ผลของพีเอช (pH) ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์

Matykina และคณะ [53] ได้ทำการแอโนไดเซชันไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) ที่ศักย์ไฟฟ้า 20 โวลต์ ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ โมโนแอมโมเนียมฟอสเฟต ( $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ) ความเข้มข้น 1 โมลาร์ และ แอมโมเนียมฟลูออไรด์ ( $\text{NH}_4\text{F}$ ) ความเข้มข้น 0.15-0.45 โมลาร์ เป็นเวลา 60 นาที

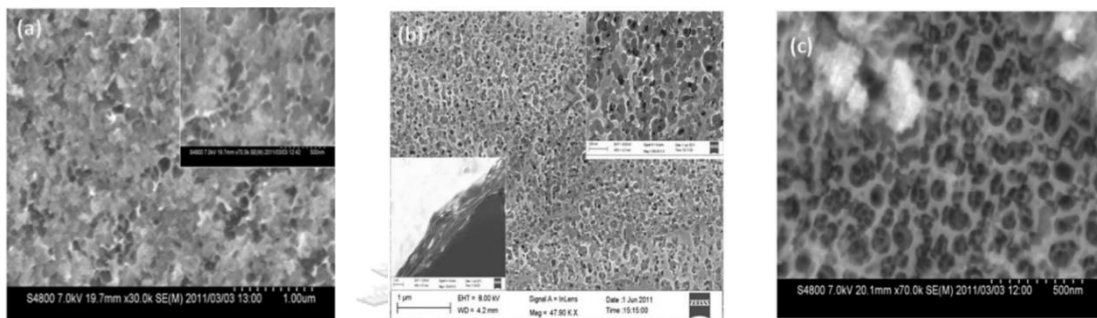


ภาพที่ 2.14 สัณฐานของท่อนาโนทิวบ์จากการทำแอโนไดเซชัน ใน สารละลายอิเล็กโทรไลต์  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  ความเข้มข้น 1 โมลาร์ และ  $\text{NH}_4\text{F}$  ความเข้มข้น 45 โมลาร์ pH 4.6 (a-c บน) และ  $\text{NH}_4\text{F}$  ความเข้มข้น 45 โมลาร์ pH 5.0 (a-c ล่าง) ที่ศักย์ไฟฟ้า 20 โวลต์ เป็นเวลา 60 นาที [53]

จากการศึกษาความยาวของชั้นฟิล์มท่อนาโนไทเทเนีย สามารถควบคุมลักษณะของท่อนาโนไทเทเนียได้ โดยการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบทางเคมีของสารอิเล็กโทรไลต์ อาทิเช่น ความเข้มข้นของ  $\text{NH}_4\text{F}$  ซึ่งจะส่งผลโดยตรงกับพีเอชและการทำงานของฟลูออไรด์ไอออนในสารละลาย ซึ่งในช่วงพีเอช 4.4-4.6 จากการศึกษาสัณฐานของชั้นฟิล์มที่เกิดขึ้น ความยาวของชั้นฟิล์มจะมีความยาวมากที่สุด และมี Aspect ratio มากกว่า 1000 นาโนเมตร ซึ่งจะเป็นข้อดีในการเพิ่มประสิทธิภาพในการโหลด-บรรจุยา

### 2.8.3.7 ผลของอุณหภูมิของสารละลายอิเล็กโทรไลต์

Indira และคณะ [54] ได้ทำการแอโนไดเซชันไทเทเนียมบริสุทธิ์ ที่ ศักย์ไฟฟ้า 40 โวลต์ ในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ กรดไฮโดรฟลูออริก (HF) ความเข้มข้น 0.15 โมลาร์ และ กลีเซอรอล 0.13 โมลาร์ เป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยทำการศึกษาในช่วงอุณหภูมิ 5-15 องศาเซลเซียส



ภาพที่ 2.15 สัณฐานของท่อนาโนทิวจากการทำแอโนไดเซชันที่มี อุณหภูมิของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ 5 10 และ 15 องศาเซลเซียส ตามลำดับ [54]

จากการศึกษาพบว่า หลังการทำแอโนไดเซชันอุณหภูมิของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ที่อุณหภูมิ 5 องศาเซลเซียส ชั้นออกไซด์มีรูปร่างอยู่บนชั้นผิว ที่อุณหภูมิ 10 องศาเซลเซียส ชั้นออกไซด์เริ่มเกิดเป็นโครงสร้างรูพรุน ที่มีการกระจายตัวอย่างไม่สม่ำเสมอ และที่อุณหภูมิ 15 องศาเซลเซียส ขนาดของรูพรุนมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 45-50 นาโนเมตร

## 2.9 ท่อนานาโนไทเทเนียมกับการประยุกต์ใช้ในทางชีวการแพทย์ (Titania nanotubes: TNTs in biomedical applications)

ในปัจจุบันท่อนานาโนไททาเนียมในบทบาทการประยุกต์ใช้ในการแพทย์ โดยเฉพาะวัสดุฝังในที่เกิดปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อข้างเคียง โดยคุณสมบัติท่อนานาโนไททาเนียมที่มีคุณสมบัติความเป็นรูพรุนและมีพื้นผิวจำเพาะที่สูงจะช่วยการยึดเกาะเซลล์กระดูก[55] เกิดการก่อตัวของเนื้อเยื่อกระดูกบริเวณวัสดุฝังในซึ่งช่วยในเรื่องการยึดติดกับกระดูก (Osseointegration) และความเสถียรระหว่างวัสดุฝังในกับเนื้อเยื่อข้างเคียง (Implant stability) [56] อีกทั้งยังสามารถนำมาใช้เป็นแหล่งกักเก็บยาในยากรู่ม ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics) ยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) โกรทแฟคเตอร์ (Growth factor) และ โพรตีน เป็นต้น

### 2.9.1 การบรรจุยา (Drug loading)

ยาที่มีขนาดโมเลกุลแตกต่างกัน สมบัติการละลาย และประจุ สามารถบรรจุลงในท่อนานาโนไททาเนียมได้ [57-60] โดยวิธีที่นิยมใช้สำหรับการบรรจุยาในวัสดุที่มีลักษณะรูพรุน เช่น วัสดุที่มีรูพรุนในระดับนาโน (Nanoporous) และท่อนานาโนไททาเนียม (Titania nanotubes) คือ การดูดซับทางกายภาพ (Physical adsorption) โดยในปกติ สามารถบรรจุยาลงในท่อนานาโนไทเทเนียม ได้สองวิธีคือ วิธีแรก คือ การแช่ (Soaking) ซึ่งงานท่อนานาโนไทเทเนียมลงในสารละลายยา [61] ส่วนวิธีที่สองคือการปิเปตนำเอาสารละลายยา หรือโปรตีนลงบนพื้นผิวซึ่งงานท่อนานาโนไทเทเนียม

โดยปัจจัยที่สำคัญที่สามารถอธิบายการบรรจุยาได้นั้น คือ ประสิทธิภาพการบรรจุยา (Loading efficiency) [60, 62] ซึ่งสามารถคำนวณได้สมการที่ 1 ดังนี้

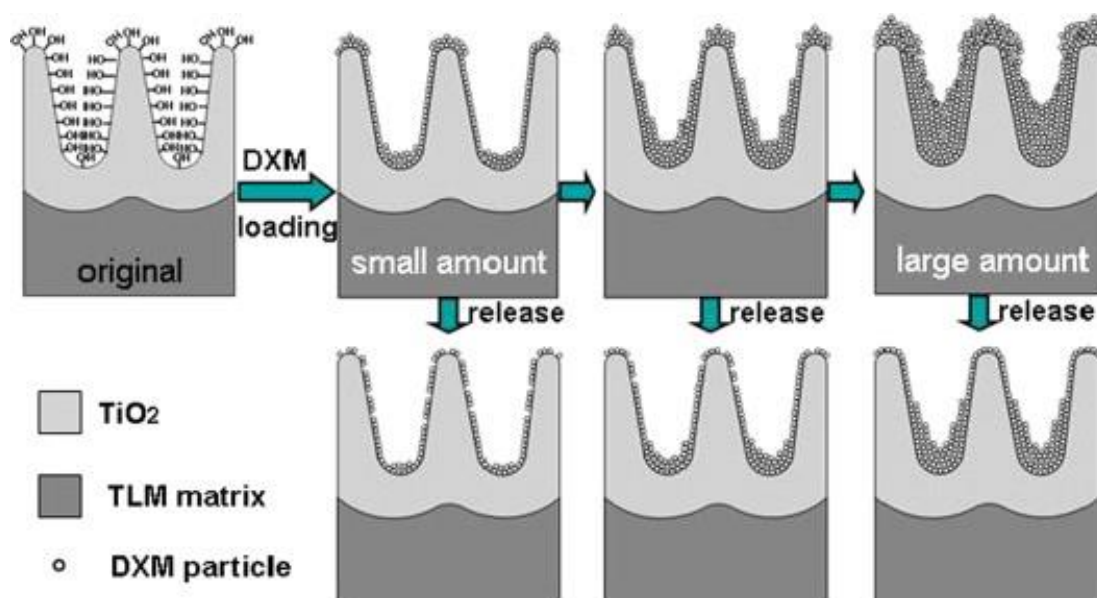
$$\eta = \frac{\rho_0 - \rho_r}{\rho_0} (100\%) \quad (1)$$

โดยที่  $\eta$  คือ ประสิทธิภาพในการบรรจุยา

$\rho_0$  คือ ปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ในสารละลายก่อนการทำบรรจุยา เข้าไปในท่อนานาโนไทเทเนียม

$\rho_r$  คือ ปริมาณยาทั้งหมดที่อยู่ในสารละลายหลังจากทำการบรรจุยาเข้าไปในท่อนานาโนไททาเนียม

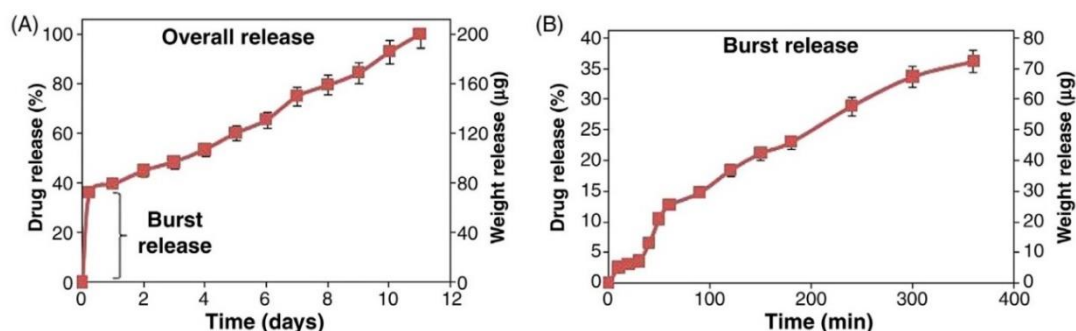
### 2.9.2 กลไกในการบรรจุยาเข้าสู่ท่อนาโนไทเทเนียม (Mechanism of drug loading inside $\text{TiO}_2$ nanotubes)



ภาพที่ 2.16 กลไกในการบรรจุยาและการปลดปล่อยยาจากท่อนาโนไททาเนียม [63]

Zhang และคณะ [63] ได้นำเสนอกลไกการบรรจุยาเข้าสู่ท่อที่มีรูพรุนในระดับนาโน และท่อนาโนไทเทเนียม ดังภาพที่ 2.16 เมื่อแช่ชิ้นงานท่อนาโนไทเทเนียมลงในสารละลายยา พันธะไฮโดรเจนจะถูกสร้างขึ้นระหว่างโมเลกุลของยาและพื้นผิวออกไซด์ที่เป็นท่อนาโนไททาเนียม โดยการระเหยของตัวทำละลายจะทำให้ยาเกิดเกรนโครงสร้างผลึกลงไปในรูพรุนระดับนาโน และเมื่อมีการเพิ่มปริมาณการบรรจุยา เกรนของยาที่เกิดขึ้นจะมีขนาดที่ใหญ่ขึ้น สัมผัสกันและกันด้วยแรงยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลอย่างอ่อน ตัวอย่างเช่น ในระบบขนส่งยา เมื่อมีการบรรจุยาในสารละลาย PBS (Phosphate buffer saline) อนุภาคของยาจะละลายในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา ซึ่งในช่วงนี้จะการปลดปล่อยของยาในปริมาณสูงในระยะเวลาสั้นๆ ที่เรียกว่า Burst release ทำให้เกิด Burst effect เกิดขึ้น โดยในช่วงถัดมาการปลดปล่อยของยาจะค่อนข้างคงที่ และ อัตราการปลดปล่อยของยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจาก พันธะไฮโดรเจน และการกีดขวางเนื่องจากขนาดโมเลกุลของยา (Steric hindrance) เป็นที่น่าสังเกตว่า ยาที่มีขนาดใหญ่สามารถบรรจุได้ในท่อนาโนไทเทเนียมที่มีลักษณะรูพรุน ความสูงของท่อมากกว่าความกว้างของท่อ และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อนาโนไทเทเนียมยังมีขนาดที่สูง จะยิ่งช่วยลดการปลดปล่อยปริมาณยาในช่วงของ Burst effect

### 2.9.3 การปลดปล่อยยา (Drug release)



ภาพที่ 2.17 (A) โปรไฟล์การปลดปล่อยยาจนตามยจีนภายในระยะเวลา 12 วัน (B) โปรไฟล์การปลดปล่อยยาจนตามยจีนในช่วงระยะเวลาอันสั้น [64]

ในการปลดปล่อยยาจะประกอบด้วยกัน 2 ช่วง ในช่วงแรกมีการปลดปล่อยยาในปริมาณสูงภายใต้ระยะเวลาอันสั้น (An initial burst release) โดยในช่วงเวลาต่อมาปริมาณการปลดปล่อยยาจะคงที่ อัตราการปลดปล่อยยาจะลดลง ซึ่งจะเรียกช่วงนี้ว่า A steady release [64-66] การปลดปล่อยยาในช่วงแรก สามารถอธิบายได้โดย เนื่องจากเกิดความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างยาที่ถูกบรรจุในท่อนานาโทเทเนีย กับสิ่งแวดล้อมในระบบที่ศึกษา ทำให้โมเลกุลของยาในช่วงนี้สามารถแพร่ออกจากท่อนานาโทเทเนีย ได้อย่างรวดเร็ว และในช่วงที่สองโมเลกุลของยาจะแพร่อย่างช้าๆ ค่อนข้างจะคงที่ เพราะ โมเลกุลของยาในบริเวณส่วนลึกของท่อนานาโทเทเนียต้องใช้เวลาในการที่จะแพร่ออกจากท่อระดับนาโนดังกล่าว

จากการศึกษาเบื้องต้น ปัจจัยลักษณะสัณฐานของวัสดุที่มีรูพรุนในระดับนาโน และท่อนานาโทเทเนีย ไม่เพียงแต่ส่งผลต่อลักษณะการบรรจุยาเท่านั้น แต่ยังส่งผลถึงลักษณะการปลดปล่อยยาอีกด้วย เช่น ถ้าท่อนานาโทเทเนียมีขนาดที่แตกต่างกัน ท่อที่มีขนาดใหญ่กว่าจะสามารถบรรจุยาได้มากกว่า และยังส่งผลถึงระยะเวลาในการปลดปล่อยยาในช่วงเวลาที่ศึกษาอีกด้วย

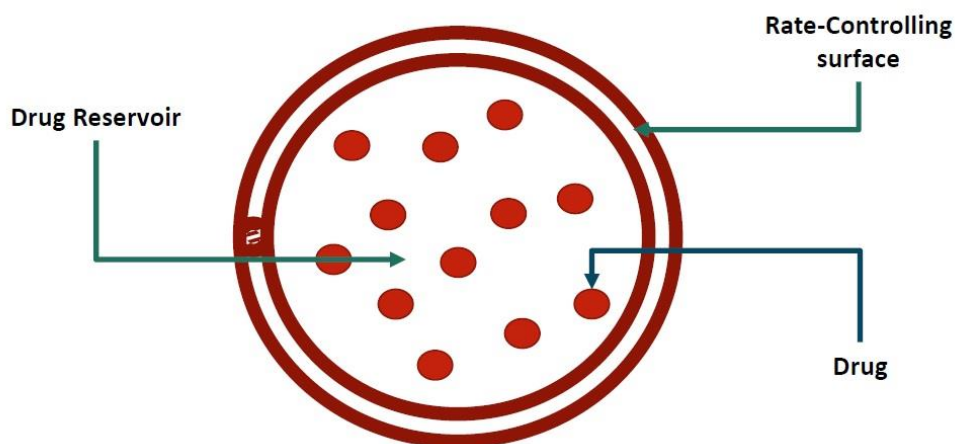


### 2.9.3 การปลดปล่อยยาโดยการแพร่

การแพร่เป็นกลไกการปลดปล่อยที่สำคัญในระบบนำส่งยาหลายชนิด การปลดปล่อยยาด้วยการแพร่จะถูกควบคุมโดยเยื่อที่ควบคุมอัตราเร็วในการปลดปล่อย (Rate-controlling membrane) การปลดปล่อยยาด้วยกลไกนี้แบ่งได้เป็น 2 ระบบ คือ reservoir system และ matrix system ซึ่งในการปลดปล่อยยาจากท่อนานาโนไทเทเนีย จัดเป็นระบบ reservoir system [67]

#### 2.9.3.1 Reservoir system

ระบบนี้ตัวยามีอยู่เป็นแกนกลาง และหุ้มด้วยโพลิเมอร์ชนิดที่ไม่ละลายน้ำที่ทำหน้าที่ควบคุมการปลดปล่อยยา การปลดปล่อยยาจะเป็นแบบ Zero-order ตาม Fick's law ระบบนี้มีข้อดีคืออัตราเร็วในการปลดปล่อยยาจะคงที่ และสามารถควบคุมให้มีอัตราเร็วในการปลดปล่อยตามต้องการด้วยการปรับปรุงคุณสมบัติของโพลิเมอร์ที่นำมาหุ้ม แต่เนื่องจากระบบนี้จะมีการบรรจุไว้เป็นจำนวนมาก จึงอาจทำให้เกิดอันตรายได้ ถ้าโพลิเมอร์ที่ควบคุมการปลดปล่อยเกิดการฉีกขาด ยาปริมาณมากจะถูกปลดปล่อยออกมาเป็นจำนวนมากในระยะเวลาสั้นๆ เรียกว่าปรากฏการณ์นี้ว่า Dose dumping ทำให้ผู้ป่วยได้รับพิษจากการที่ได้รับยาเกินขนาด [68]



ภาพที่ 2.18 การปลดปล่อยยาด้วยการแพร่จาก Reservoir system [67]

ตารางที่ 2. 8 ตัวอย่างของระบบนำส่งยาด้วยการแพร่จาก Reservoir system [67]

Route of administration	Product	Active ingredient	Therapeutic indication
Oral	Nico-400	Niacin	Hyperlipidemia
	Nitro-BID	Nitroglycerine	Angina
	Cerespan	Papaverine	Smooth muscle relaxant
	Measurin	Aspirin	Analgesis, Antipyretic
Transdermal	Catapress-TTS	Clonidine	Hypertension
	Duragesic	Fentanyl	Chronic pain
	Estraderm	Estradiol	Post-menopause symptom
	Nicoderm CQ	Nicotine	Smoking cessation
	Tranderm-Scop	Scopolamine	Motion sickness, Angina
	Transder-Nitro	Nitroglycerine	
Ophthalmic	Ocusert	Pilocarpine	Glaucoma
Uterine cavity	Pregestisert	Progesterone	Contraception
Implant	Norplant	Levonogestrel	Contraception

### 2.9.3.2 การศึกษาจลนพลศาสตร์การปลดปล่อยยา

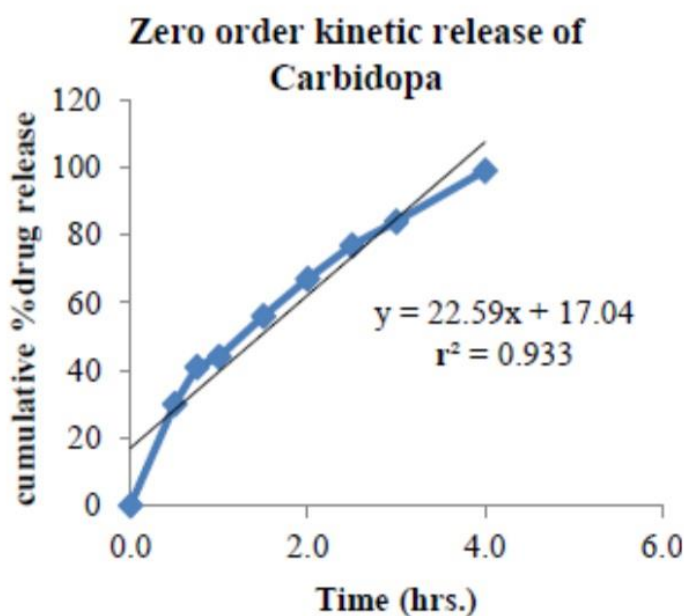
การศึกษาการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ไฮโดรเจล สามารถศึกษาได้โดยใช้แบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ (Kinetic model) ซึ่งแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับการใช้ศึกษาการปลดปล่อยในกลุ่มยาปฏิชีวนะและยาต้านการอักเสบ คือ แบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ อันดับศูนย์ (Zero order kinetics model) โดยแสดงความสัมพันธ์ ในสมการที่ 2 ดังนี้ [69, 70]

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2)$$

โดยที่  $Q_t$  คือ ปริมาณยาที่ละลายอยู่ในระบบที่เวลา  $t$

$Q_0$  คือ ปริมาณยาในสารละลายในช่วงเริ่มต้น โดยส่วนใหญ่

$K_0$  คือ ค่าคงที่อัตราการปลดปล่อย อันดับศูนย์  
(ความเข้มข้น/เวลา)



ภาพที่ 2.19 กราฟความสัมพันธ์ การปลดปล่อยยาคาร์บิโดปา (Carbidopa) ตามแบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ อันดับศูนย์ [69]

### บทที่ 3

#### ระเบียบวิธีการวิจัย

#### 3.1 วัสดุอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการเตรียมชิ้นงาน

- 3.1.1 ปีกเกอร์
- 3.1.2 ซ้อนตกสาร
- 3.1.3 แท่งแม่เหล็กกวนสาร
- 3.1.4 ปิเปตอัตโนมัติ (Automatic pipette)
- 3.1.5 ปิเปตแก้วมีขีดบอกปริมาตร (Measuring pipette)
- 3.1.6 ฐานตั้งเหล็ก
- 3.1.7 ที่จับคอนเดนเซอร์
- 3.1.8 บอสเฮด
- 3.1.9 สายไฟ
- 3.1.10 ชิ้นงานโลหะไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) จากการพิมพ์สามมิติ  
ขนาด 25 x 25 มิลลิเมตร ความหนา 2 มิลลิเมตร

#### 3.2 สารเคมีที่ใช้ในงานการทดลอง

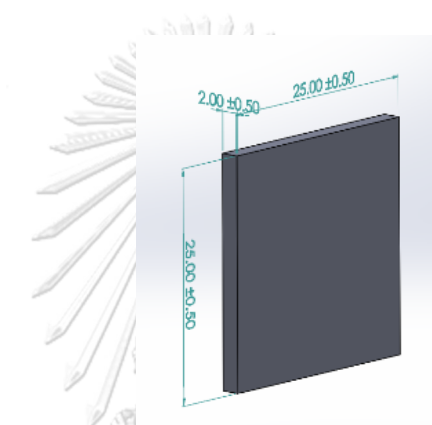
- 3.2.1 แอมโมเนียมฟลูออไรด์ (Ammonium fluoride:  $\text{NH}_4\text{F}$ ) เกรด งานวิเคราะห์ (AR grade)
- 3.2.2 เอทิลีนไกลคอล (Ethylene glycol:  $\text{CH}_2\text{OH}$ , EG) เกรด งานวิเคราะห์ (AR grade)
- 3.2.3 น้ำปราศจากไอออน (Deionized water: DI water)
- 3.2.4 ยาแวนโคมัยซิน (Vancomycin, Vansin-S)
- 3.2.5 น้ำกลั่นปราศจากเชื้อใช้ภายใน (Sterile water for injection)
- 3.2.6 สารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลีน (Phosphate buffer saline (PBS)) pH 7.4
- 3.2.7 เอทานอล (Ethanol:  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) เกรด งานวิเคราะห์ (AR grade)
- 3.2.8 กรดไฮโดรคลอริก (Hydrochloric acid: HCl) เกรด งานวิเคราะห์ (AR grade)

### 3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

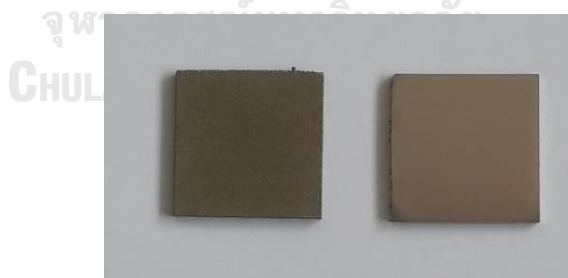
- 3.3.1 เครื่องชั่งน้ำหนักแบบ ดิจิตอล 4 ตำแหน่ง
- 3.3.2 เครื่องจ่ายไฟดีซีแบบตั้งโต๊ะ (DC power supply)
- 3.3.3 เครื่องควบคุมอุณหภูมิเขย่าสาร (Shaking incubator)
- 3.3.4 เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High Performance Liquid Chromatography : HPLC) รุ่น LC-20 series
- 3.3.5 กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดชนิดฟิวอิมิชชั่น รุ่น FEI Quanta FEG 250
- 3.3.6 กล้องจุลทรรศน์แบบใช้แสง
- 3.3.7 เครื่องวัดมุมสัมผัส รุ่น Kyowa
- 3.3.8 เครื่องฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ (Fourier transform infrared : FT-IR) รุ่น FTIR, Thermo Fisher Scientific
- 3.3.9 กล้องจุลทรรศน์แบบแรงอะตอม (Atomic Force Microscope : AFM) รุ่น Veeco Dimension 3100
- 3.3.10 เครื่องวัดผิววัสดุ XPS (X-ray photoelectron spectroscopy) รุ่น Axis Ultra, Bara Scientific Co., Ltd.
- 3.3.11 เครื่องไมโครเพลต สเปคโตรโฟโตมิเตอร์ รุ่น Epoch 2, Biotek

### 3.5 การเตรียมผิวของชิ้นงานก่อนทำการแอนโนไดเซชัน (Anodization)

ชิ้นส่วนที่ใช้ในงานวิจัยนี้ เป็น ไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) จากการพิมพ์สามมิติ ซึ่งได้รับมาจาก บริษัท เมตคูลี่ จำกัด โดยใช้โปรแกรมโซลิตเวิร์ค ออกแบบให้มีขนาด 25 x 25 มิลลิเมตร และมีความหนา 2 มิลลิเมตร เนื่องจากชิ้นงานหลังการพิมพ์สามมิติ มีความหยาบผิวค่อนข้างสูง พื้นผิวของชิ้นส่วน ไม่เหมาะกับการทำแอนโนไดเซชัน ดังนั้น ชิ้นส่วนดังกล่าวจึงถูกขัดด้วยกระดาษทรายเบอร์หยาบ ไปจนถึงเบอร์ละเอียด ตั้งแต่ เบอร์ 80 ถึง เบอร์ 2000 และใช้สารละลายกรดไฮโดรคลอริก ความเข้มข้น 10 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก น้ำปราศจากไอออน และ เอทานอล กัดทำความสะอาดพื้นผิว ก่อนนำไปสร้างท่อนาโนทิวบ์ ด้วยกระบวนการแอนโนไดเซชัน



ภาพที่ 3. 1 การออกแบบขนาดชิ้นส่วนในโปรแกรม โซลิตเวิร์ค



ภาพที่ 3. 2 ชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนและหลังขัดด้วยกระดาษทราย

### 3.6 การทำแอนโนไดเซชัน (Anodization)

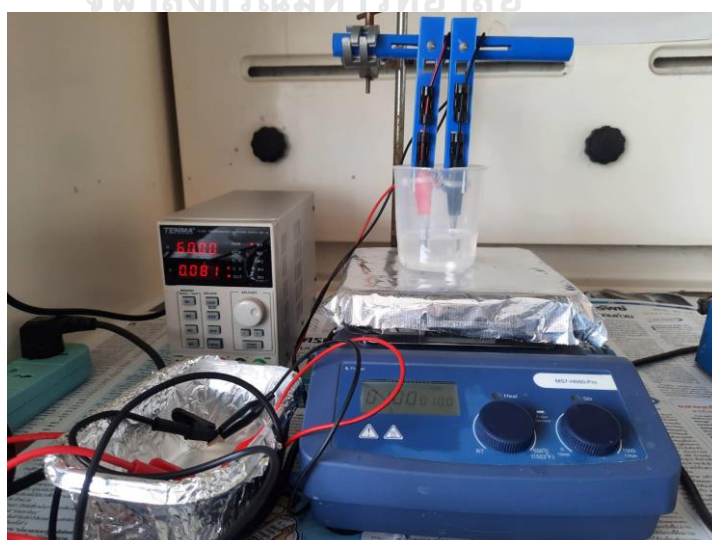
การทำแอนโนไดเซชันชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V) จากการพิมพ์สามมิติ ทำในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ปริมาณ 100 มิลลิลิตร ที่มีอัตราส่วนผสมทางเคมีเหมือนกัน (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) ที่ศักย์ไฟฟ้า 60 โวลต์ ตามเวลาในการแอนโนไดเซชันที่แตกต่างกัน เพื่อศึกษาลักษณะของท่อนาโนไททาเนียและคุณสมบัติทางเคมีที่เกิดขึ้นบนพื้นผิว โดยมีเงื่อนไขดังนี้

#### 3.6.1 การเตรียมสารละลายอิเล็กโทรไลต์

การเตรียมสารละลายอิเล็กโทรไลต์ สำหรับการทำแอนโนไดเซชัน สามารถทำได้ โดยการนำ แอมโมเนียมฟลูออไรด์ เอทิลีนไกลคอล และน้ำปราศจากไอออน ตามส่วนประกอบทางเคมี (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก) ดังแสดงในตารางที่ 3.1 นำมาผสมกัน ที่ความเร็วการหมุน 500 รอบต่อ นาที ด้วยแท่งแม่เหล็กกวนสาร เป็นเวลา 1:30 ชั่วโมง

ตารางที่ 3.1 ส่วนประกอบทางเคมีของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ในการทำแอนโนไดเซชัน

สารเคมี	อัตราส่วนผสม (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)	ศักย์ไฟฟ้า (โวลต์)	เวลาที่ใช้ผสม (ชั่วโมง)
NH <sub>4</sub> F	0.5	60	1:30
EG	98		
DI water	1.5		



ภาพที่ 3.3 การทำแอนโนไดเซชันชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม จากการพิมพ์สามมิติ

### 3.6.2 การศึกษาผลของเวลาในการทำแอนโดเซชัน

หลังจากเตรียมสารละลายอิเล็กโทรไลต์ดังกล่าวแล้ว นำชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม มาจุ่มลงในสารละลายอิเล็กโทรไลต์ และต่อเข้ากับเครื่องจ่ายไฟดีซีแบบตั้งโต๊ะโดยมีการกำหนดเงื่อนไขเป็นไปตามตารางที่ 3.2

ตารางที่ 3.2 เงื่อนไขการศึกษาผลของเวลาในการทำแอนโดเซชัน

เงื่อนไข	อัตราส่วนผสม (เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก)			ศักย์ไฟฟ้า (โวลต์)	เวลาที่ใช้ ผสม (ชั่วโมง)	เวลาในการทำ แอนโดเซชัน (ชั่วโมง)
	NH <sub>4</sub> F	EG	DI water			
TNTs_1	0.50	98.00	1.50	60	1:30	1
TNTs_2						2
TNTs_3						3
TNTs_4						4

### 3.7 การศึกษาคุณสมบัติในการนำส่งยา (Drug delivery)

#### 3.7.1 การบรรจุยาลงในนาโนไททาเนีย

หลังจากทำแอนโดเซชัน กับชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ตามเงื่อนไข ดังตารางที่ 3.2 พื้นผิวของนาโนไททาเนีย ถูกล้างทำความสะอาดอิเล็กโทรไลต์บนพื้นผิวด้วย เอทานอลและทำให้แห้งด้วย ไตรีเปปัลเมเนน จากนั้น เตรียมสารละลายแวนโคมัยซิน จากผงยาแวนโคมัยซิน 0.05 กรัม ละลายใน น้ำกลั่นปราศจากเชื้อใช้ 10 มิลลิลิตร และเจือจางจนเหลือความเข้มข้น 200 พีพีเอ็ม (ppm) หรือ 200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ug/ml) แล้วเปิดสารละลายยาดังกล่าว จำนวน 10 มิลลิลิตร ลงบนท่อนาโนไททาเนียเป็นเวลา 20 นาที จากนั้น เช็ดด้วยกระดาษไรซนเพื่อซับยาส่วนเกินที่ไม่ได้ลงไปบนท่อนาโนไททาเนีย ซึ่งชิ้นส่วนที่ผ่านการโหลดยาปฏิชีวนะดังกล่าวแล้ว จะถูกเก็บไว้เพื่อหลีกเลี่ยงความชื้น และ ปิดด้วยกระดาษฟอยด์ เพื่อป้องกันแสงที่จะส่งผลต่อยาแวนโคมัยซินที่บรรจุอยู่ในท่อนาโนไททาเนีย



### 3.7.2 การศึกษาการปลดปล่อยยาของท่อนาโนไทเทเนียม

การศึกษาประสิทธิภาพการปลดปล่อยยาของท่อนาโนไทเทเนียม ที่ผ่านการบรรจุยาแวนโคมัยซิน สามารถทำได้โดย นำชิ้นส่วนที่ได้ทำการแอนโดเซชัน ไปแช่ในสารละลาย ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลิน ที่มีพีเอช 7.4 ปริมาณ 10 มิลลิลิตร ใส่ในสภาวะแวดล้อมที่ถูกควบคุมของเครื่องเขย่าสารควบคุมอุณหภูมิ (Shaking incubator) ที่ความเร็ว 50 rpm 37 องศาเซลเซียส จากนั้นดูดสารละลาย ขึ้นมาครั้งละ 3 มิลลิลิตร และใส่ สารละลาย ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ซาลินที่ได้สดักไว้ ใส่คืนกลับ 3 มิลลิลิตร เพื่อรักษาสมดุลของสารละลาย โดยในงานวิจัยนี้ได้สนใจเวลาที่ทำการวัดปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมา ณ ที่เวลา 10 20 30 40 50 60 120 240 360 1440 นาที รวมทั้งสิ้น 10 จุด เวลา สารละลายที่ดูดออกมาจะนำไปวัดความเข้มข้นของยาแวนโคมัยซินที่ปลดปล่อยออกมาตามจุดเวลาต่างๆ ซึ่งวัดด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ที่ความยาวคลื่น 240 นาโนเมตร แล้ว เทียบกับกราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Calibration curve)



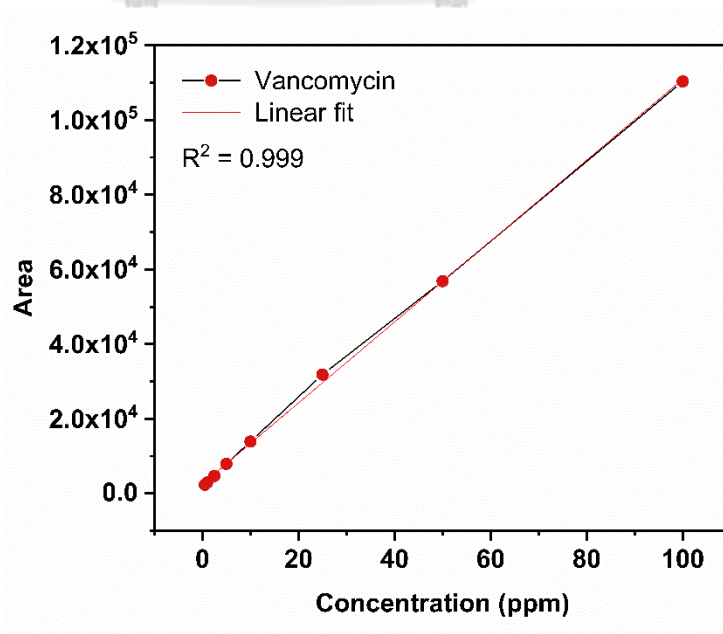
ภาพที่ 3. 4 การศึกษาการปลดปล่อยยาที่เวลาต่างๆ ในสภาวะที่ถูกควบคุม



ภาพที่ 3.5 เครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC) ที่ใช้ในการวัดความเข้มข้นของยาแวนโคไมซินที่เวลาต่างๆ

เงื่อนไขที่ใช้ในการวัดความเข้มข้นของยาแวนโคไมซินในเครื่องโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC)

- คอลัมน์ (Column) หรือ เฟสอยู่กับที่ (Stationary phase) : C18 ( ความยาว : 150 x 4.6 มิลลิเมตร ขนาด 5 ไมครอน)
- เฟสเคลื่อนที่ (Mobile phase) : อะซิโตนไนไตรท์ : น้ำความบริสุทธิ์สูง เกรด HPLC สัดส่วน 20 : 80 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร และปรับ pH ด้วยกรดฟอร์มิก 0.1 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร
- อัตราการไหล (Flow rate) : 1 มิลลิลิตรต่อนาที



ภาพที่ 3.6 กราฟความเข้มข้นมาตรฐาน (Calibration curve) ของยาแวนโคไมซิน

### 3.8 การศึกษาคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ (Biocompatibility)

#### 3.8.1 ศึกษาคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ

การศึกษาคุณสมบัติความเข้ากันได้ทางชีวภาพ ด้วยการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยวิธี MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) ของชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ที่ผ่านการทำแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 1 และ 4 ชั่วโมง โดยดำเนินการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ไลน์กระดูกหนู ชนิด MC3T3-E1 ต่อเปอร์เซ็นต์ความมีชีวิตของเซลล์ในระยะเวลา 24 ชั่วโมง ในจานเพาะเลี้ยง ขนาด 6 well-plate (6 หลุม) ซึ่งใช้จำนวนเซลล์ไลน์ ชนิด MC3T3-E1 ที่นำลงสู่จานเพาะเลี้ยง (Cell seeding) คือ  $1.2 \times 10^5$  เซลล์ต่อหลุม และมีองค์ประกอบของอาหารเลี้ยงเซลล์ (Complete Medium) ในหน่วยเปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร ดังนี้

- 88 เปอร์เซ็นต์ ของ  $\alpha$ -MEM (Minimum Essential Medium : MEM)
- 10 เปอร์เซ็นต์ ของ FBS (Fetal Bovine Serum)
- 1 เปอร์เซ็นต์ ของ Glutamax
- 1 เปอร์เซ็นต์ ของ Amphotericin B (ยาด้านเชื้อรา)

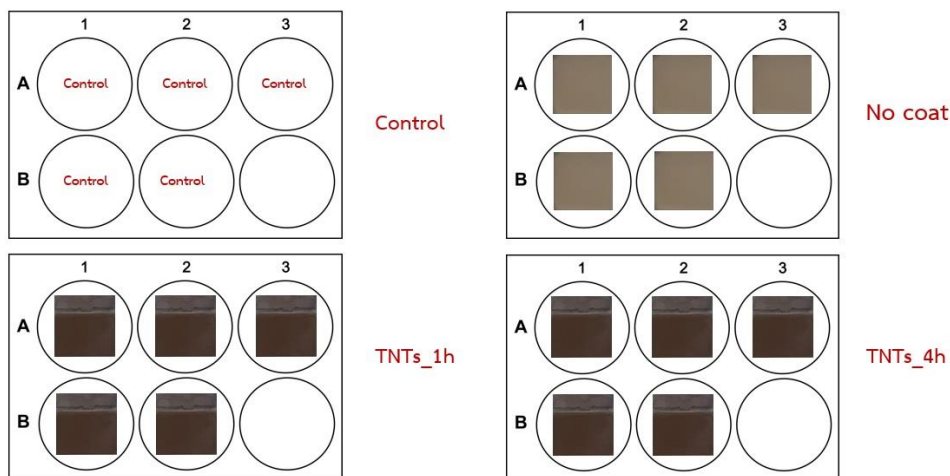
จากนั้นนำไปเลี้ยงในตู้บ่มในบรรยากาศ 5 เปอร์เซ็นต์ ของแก๊ส คาร์บอนไดออกไซด์ (5% CO<sub>2</sub>) และควบคุมอุณหภูมิ ที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยวิธี MTT หรือการวัดการเปลี่ยนแปลงสี (Colorimetric assay) จากการละลายผลึก ฟอรัมazan (Formazan) สามารถทำได้โดย นำสารละลายหลังการละลายผลึก จากการใส่สารละลาย MTT มาวัดค่าการดูดกลืนแสง โดยใช้เครื่องไมโครเพลต สเปคโทโตมิเตอร์ ที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร แล้วหาค่าเปอร์เซ็นต์ความมีชีวิตของเซลล์ โดยคำนวณจากสมการ ดังนี้

$$\% \text{ Cell viability} = \frac{OD \text{ Sample}}{OD \text{ Control}} \times 100 \% \quad (4)$$

โดยที่ OD<sub>570(samples)</sub> คือ ค่า Optical density เฉลี่ยของเซลล์ที่ใส่สารทดสอบที่วัดที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร

OD<sub>570(control)</sub> คือ ค่า Optical density เฉลี่ยของเซลล์ Control ที่วัดที่ความยาวคลื่น 570 นาโนเมตร



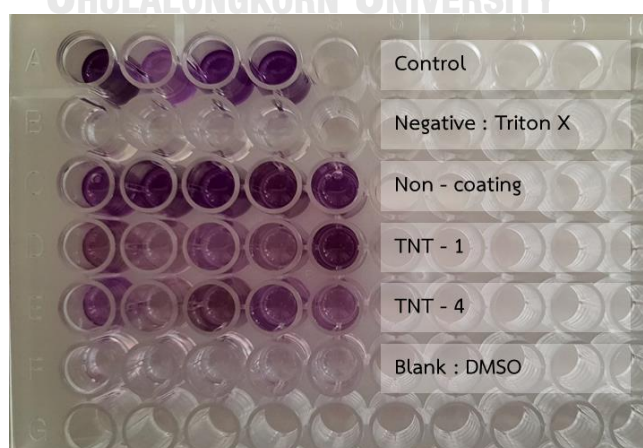
ภาพที่ 3.7 กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ ด้วยวิธี MTT

\*\*\* กลุ่ม Control คือ ในจานหลุมประกอบด้วย เซลล์ไลน์ ชนิด MC3T3-E1 จำนวน  $1.2 \times 10^5$  เซลล์ต่อหลุม เท่านั้น

กลุ่ม No coat คือ ในจานหลุมเซลล์ไลน์ประกอบด้วย ชนิด MC3T3-E1 จำนวน  $1.2 \times 10^5$  เซลล์ต่อหลุม และ ชิ้นส่วนไทเทเนียมผสมจากการพิมพ์สามมิติ และไม่ได้ผ่านกระบวนการแอนโนไดเซชัน

กลุ่ม TNTs\_1h คือ ในจานหลุมเซลล์ไลน์ประกอบด้วย ชนิด MC3T3-E1 จำนวน  $1.2 \times 10^5$  เซลล์ต่อหลุม และ ชิ้นส่วนไทเทเนียมผสมจากการพิมพ์สามมิติ และผ่านกระบวนการแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 1 ชั่วโมง

กลุ่ม TNTs\_4h คือ ในจานหลุมเซลล์ไลน์ประกอบด้วย ชนิด MC3T3-E1 จำนวน  $1.2 \times 10^5$  เซลล์ต่อหลุม และ ชิ้นส่วนไทเทเนียมผสมจากการพิมพ์สามมิติ และผ่านกระบวนการแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 4 ชั่วโมง



ภาพที่ 3.8 สารละลายหลังจากการละลายผลึกฟอร์มazan

### 3.9 การศึกษาสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิวของท่อนาโนทิวบ์

#### 3.9.1 การศึกษาลักษณะพื้นฐานของพื้นผิวด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบแรงอะตอม (Atomic force microscope : AFM)

ศึกษาลักษณะพื้นผิวของชิ้นส่วนก่อนการทำแอนโนไดเซชัน ในโหมดการวิเคราะห์ไม่สัมผัสตัวอย่าง (Non- contact หรือ Tapping mode)

#### 3.9.2 การศึกษาลักษณะพื้นฐานวิทยาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดที่มีสมรรถนะสูง (Field emission scanning electron microscope: FE-SEM)

ศึกษาลักษณะพื้นฐานวิทยานาโนทิวบ์บนพื้นผิวที่กำลังขยาย 20,000 50,000 และ 80,000 เท่า ด้วยศักย์เร่งอิเล็กตรอน 15 กิโลโวลต์ โดยตัวอย่างจะต้องกัดด้วยกรดไฮโดรคลอริกที่ความเข้มข้น 0.1 โมลาร์ และล้างด้วยเอทานอล พร้อมทั้งแห้งด้วยการเป่าด้วยลมเย็น

#### 3.9.3 การศึกษาคุณสมบัติพื้นผิวของท่อนาโนทิวบ์ด้วยเครื่องวัดมุมสัมผัส (Contact angle meter)

ศึกษาคุณสมบัติความชอบน้ำ (Hydrophilic) และ ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic) ของพื้นผิวนาโนทิวบ์ โดยการหยดน้ำปราศจากไอออน จำนวน 2 ไมโครลิตร (ขนาดเข็ม 22G) ลงบนพื้นผิวตัวอย่าง ภายใต้สภาวะบรรยากาศปกติ

#### 3.9.4 การศึกษาหมู่ฟังก์ชันบนพื้นผิวท่อนาโนทิวบ์ ด้วยเครื่อง เครื่องฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโตรมิเตอร์ (Fourier transform infrared : FT-IR)

ศึกษาหมู่ฟังก์ชันและพันธะทางเคมีของโมเลกุลของพื้นผิวนาโนทิวบ์หลังจากทำแอนโนไดเซชัน โดยการสแกนในช่วงเลขคลื่น 4000 ถึง 650 ต่อ เซนติเมตร ในโหมด Attenuated Reflection Infrared Spectroscopy, ATR

#### 3.9.5 การศึกษาส่วนประกอบทางเคมี หรือ ชนิดของออกไซด์ บนพื้นผิวท่อนาโนทิวบ์ ด้วยเครื่องวัดผิววัสดุ XPS (X-ray photoelectron spectroscopy)

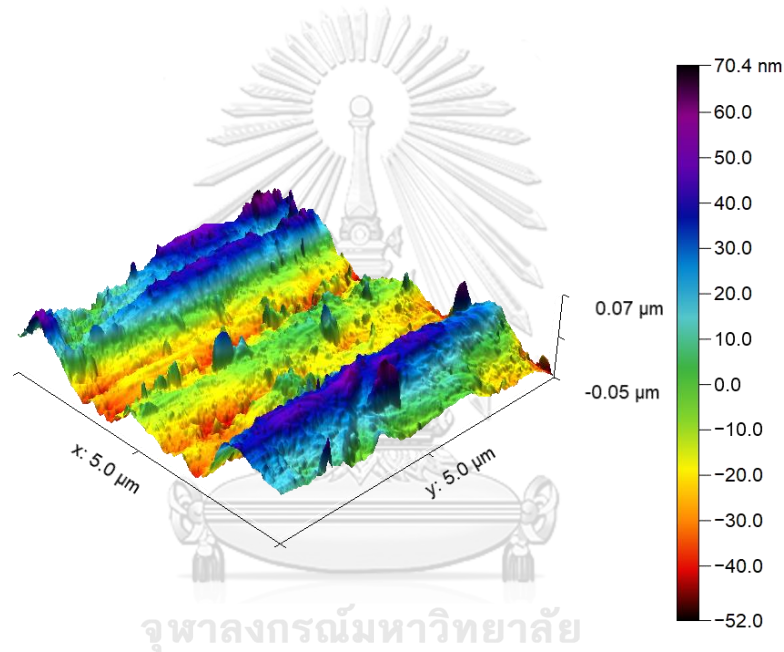
ศึกษาส่วนประกอบทางเคมีบนพื้นผิวนาโนทิวบ์หลังจากทำแอนโนไดเซชัน ในกลุ่มธาตุ C1S Ti2P O1S Al2P และ V2P

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย และ อภิปรายผลการวิจัย

#### 4.1 ลักษณะสัณฐานบนชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม (Ti-6Al-4V)

จากรูปที่ 4.1 จากศึกษาลักษณะบริเวณพื้นผิวของชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนทำการแอนโนไดเซชัน พบว่า พื้นผิวดังกล่าวมีความไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากการก่อตัวฟิล์มออกไซด์ ภายใต้บรรยากาศออกซิเจน ต่อความแตกต่างของธาตุ ไทเทเนียม อะลูมิเนียม และวานาเดียม บนชิ้นส่วนแตกต่างกัน ส่งผลให้ลักษณะสัณฐานแตกต่างกัน ในแต่ละพื้นที่



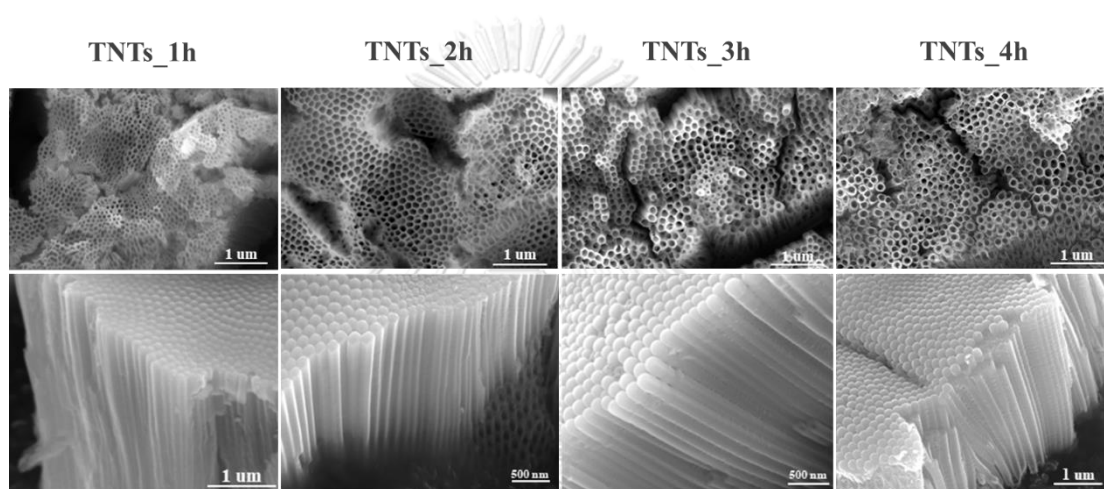
ภาพที่ 4.1 ลักษณะสัณฐานบนชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนการแอนโนไดเซชัน

ตารางที่ 4.1 ผลการวิเคราะห์พื้นผิวชิ้นส่วนไทเทเนียมผสม ก่อนการแอนโนไดเซชัน

วิเคราะห์	ผลการวิเคราะห์
ความหยาบผิวเฉลี่ยเลขคณิต (Roughness average : $R_a$ )	20.833 nm
ความหยาบผิวเฉลี่ยกำลังสอง (Roughness root mean square : $R_q$ )	23.866 nm
ความหยาบผิวขนาดโดยเฉลี่ย (Roughness Ten point mean : $R_z$ )	134.33 nm
ขนาดพื้นที่ผิว (Surface area)	26.980 $\mu\text{m}^2$

#### 4.2 ลักษณะสัญญาณของท่อนาโนไททาเนีย

เมื่อขึ้นส่วนผ่านกระบวนการแอนโนไดเซชัน เพื่อสร้างท่อนาโนไททาเนีย (TiO<sub>2</sub> nanotubes) ภายใต้เงื่อนไขของเวลาในการแอนโนไดเซชัน ที่ 1 2 3 4 ชั่วโมง และการควบคุมในปัจจุบันอื่นๆ ในระหว่างการทำแอนโนไดเซชันแล้ว มาศึกษาลักษณะสัญญาณวิทยา ในระดับนาโน ของท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่มีกำลังขยายสูง พบว่า พื้นผิวของชิ้นส่วนภายใต้เงื่อนไขการทำแอนโนไดเซชันทั้งหมด ปรากฏเป็นท่อขนาดเล็ก ลักษณะคล้ายรังผึ้ง ดังแสดงในภาพที่ 4.2 ได้มีการวัดขนาดภายในและความสูงของท่อนาโนไททาเนีย ที่เกิดบนพื้นผิวดังกล่าว ด้วยโปรแกรม อิมเมจ เจ แสดงในตารางที่ 4.2



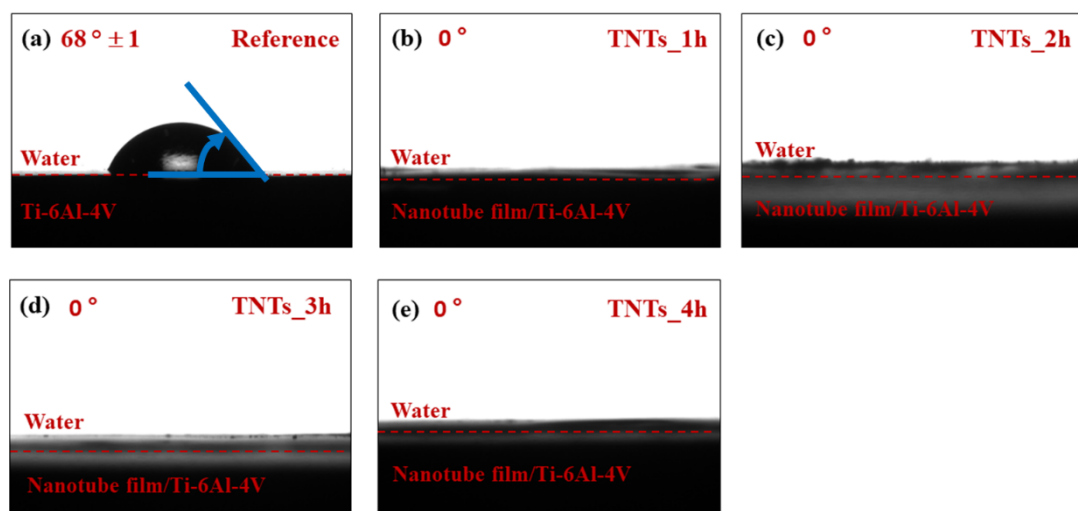
ภาพที่ 4.2 ท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ หลังจากแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 1 2 3 และ 4 ชั่วโมง

ตารางที่ 4.2 ขนาดภายในและความสูงของท่อนาโนไททาเนีย

Condition	Anodization time (h)	Nanotube size (nm)	
		Pore diameter	Length
TNTs_1h	1	53 ± 15	1976 ± 56
TNTs_2h	2	108 ± 16	1938 ± 75
TNTs_3h	3	93 ± 20	2629 ± 145
TNTs_4h	4	114 ± 16	2492 ± 77

#### 4.3 คุณสมบัติพื้นผิวเปียกน้ำ ด้วยการวัดมุมสัมผัส

จากภาพที่ 4.3 (a-e) การวัดมุมสัมผัสน้ำ บนพื้นชั้นส่วนที่มีลักษณะพื้นผิว ที่ไม่ได้ผ่านการแอโนไดเซชัน และ ผ่านการทำแอโนไดเซชันที่เวลา 1 2 3 และ 4 ชั่วโมง พบว่า พื้นผิวบนไทเทเนียมผสมจากการพิมพ์สามมิติ มีมุมการสัมผัสระหว่างน้ำกับพื้นผิววัสดุดังกล่าว อยู่ที่ 68 องศา ในขณะที่ พื้นผิวท่อทาทาเนียนาโนทิวบ์ ที่ผ่านการทำแอโนไดเซชัน มีมุมการสัมผัสระหว่างน้ำกับพื้นผิว อยู่ที่ 0 องศาทั้งหมด ทำให้ทราบได้ว่าพื้นผิวไททาเนียนาโนทิวบ์มีคุณสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilic) มากกว่าพื้นผิวไทเทเนียมผสมสามมิติ ที่ไม่ได้ทำการแอโนไดเซชัน



ภาพที่ 4.3 ผลการวัดมุมสัมผัสกับน้ำของพื้นผิวต่างๆ

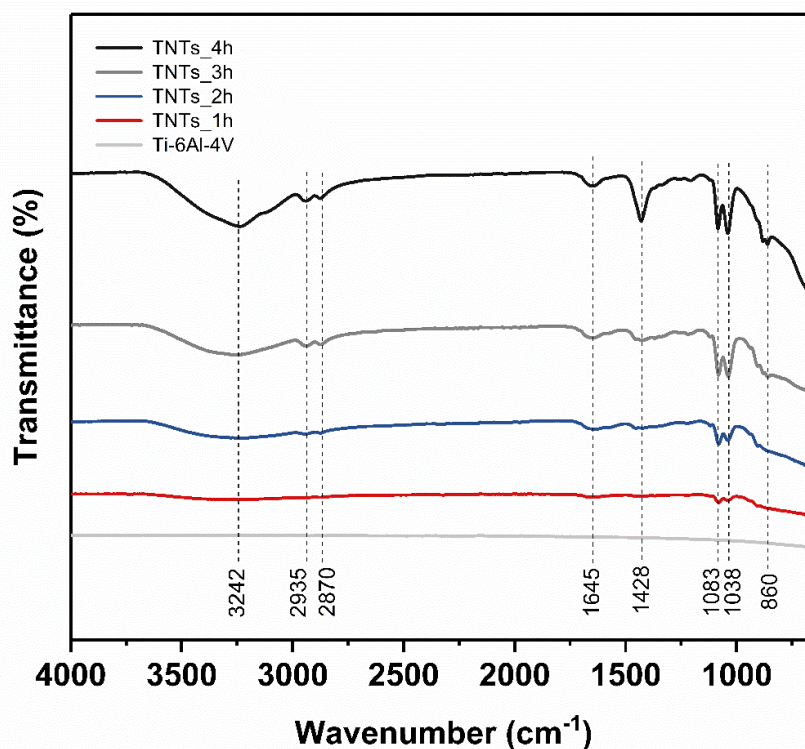
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY



#### 4.4 คุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิว ด้วยการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันนอลกรุป

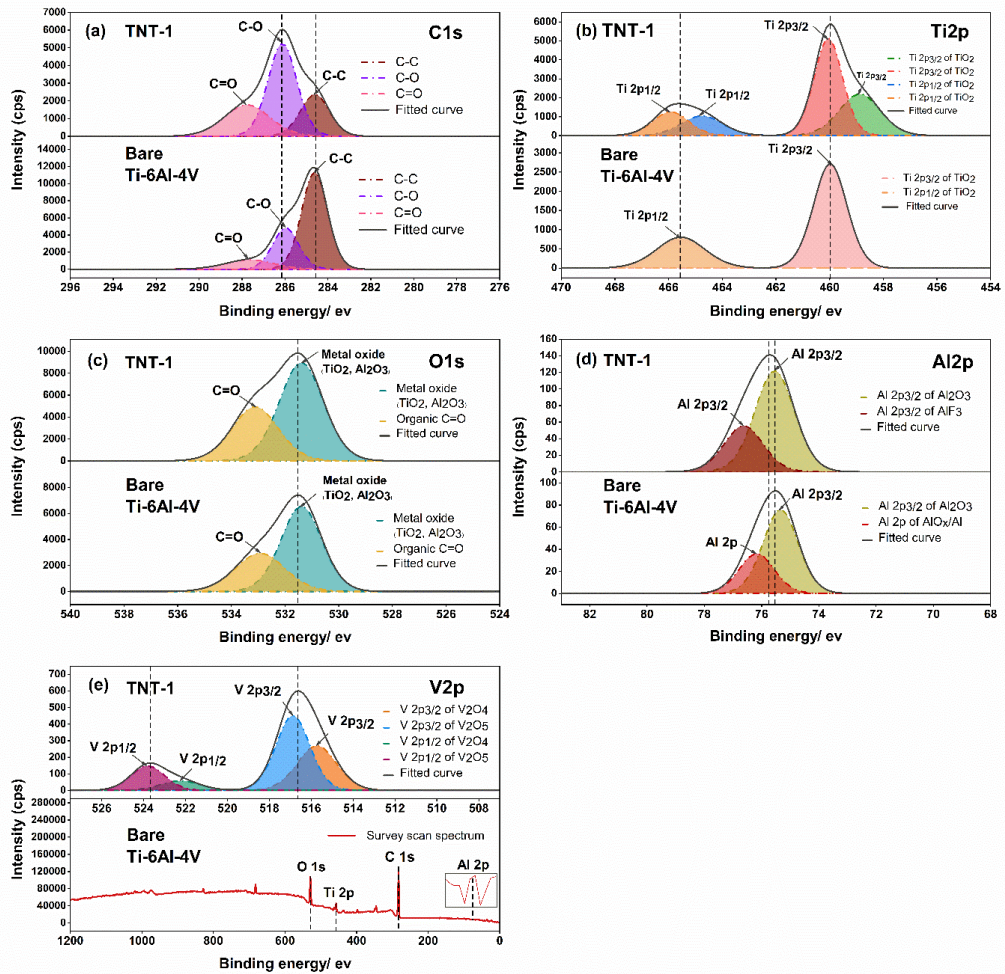
จากการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันนอลกรุป บนพื้นผิวที่พื้นผิว ที่ไม่ได้ผ่านการแอโนไดเซชัน และผ่านการทำแอโนไดเซชันที่เวลา 1 2 3 และ 4 ชั่วโมง โดยใช้เลขคลื่นในช่วง  $4000-60$   $\text{cm}^{-1}$  ดังแสดงในภาพที่ 4.4 ที่ตำแหน่งเลขคลื่น  $3242$   $\text{cm}^{-1}$  พบการสั่น ตามแนวแกนของพันธะ แบบยืด (Stretching vibration) ของหมู่ไฮดรอกซิล ที่กระจายอยู่บนพื้นผิวท่อนาโนไททาเนีย ทั้ง 4 เงื่อนไขที่ผ่านการทำแอโนไดเซชัน ที่ตำแหน่งเลขคลื่น  $2935$  และ  $2870$   $\text{cm}^{-1}$  การสั่นตามแนวแกนของพันธะ แบบยืดของ  $\text{CH}_2$  ที่ตำแหน่งเลขคลื่น  $1645$   $\text{cm}^{-1}$  พบ การสั่นแบบเบี่ยงเบน (Bending vibration) ของพันธะ Ti-OH [71, 72] ของความถี่บนพื้นผิวท่อนาโนไททาเนีย ที่ตำแหน่ง  $1428$   $\text{cm}^{-1}$  บนพื้นผิวท่อนาโนไททาเนีย ที่ผ่านการทำแอโนไดเซชันเป็นเวลา 4 ชั่วโมง พบ การสั่นตามแนวแกนของพันธะ แบบยืดของ  $\text{CH}_2$  นอกจากนี้ ที่ตำแหน่งเลขคลื่น  $1083$  และ  $1038$   $\text{cm}^{-1}$  ปรากฏเป็นการสั่นตามแนวแกนของพันธะ แบบยืดของ C-O และพบพีคที่มีขนาดค่อนข้างกว้าง ที่ตำแหน่งเลขคลื่น  $860$   $\text{cm}^{-1}$  ซึ่งแสดงลักษณะ การสั่นตามแนวแกนของพันธะ แบบยืดของ Ti-O และ Ti-O-Ti [73-75]



ภาพที่ 4.4 ผลการตรวจสอบหมู่ฟังก์ชันนอลกรุป

#### 4.5 องค์ประกอบทางเคมีบนพื้นผิว

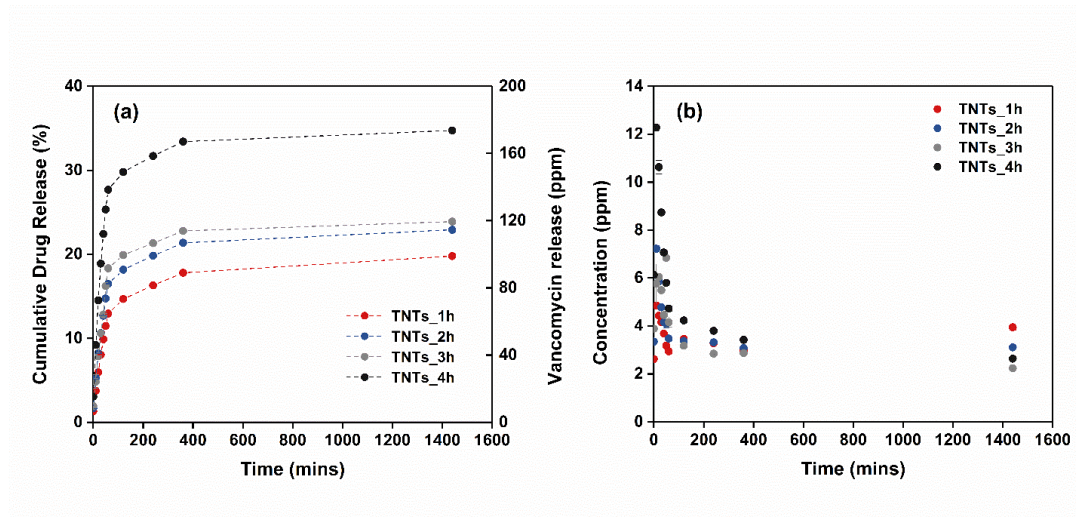
จากการศึกษาองค์ประกอบทางเคมี บนพื้นผิวของชิ้นส่วนไทเทเนียมจากการพิมพ์สามมิติ และ ท่อนาโนไททาเนีย แสดงใน ภาพที่ 4.5 ซึ่งแสดงองค์ประกอบและสเปกตรัมของ C1s Ti2p O1s Al2p และ V2p ตามลำดับ โดยที่ ภาพที่ 4.5 (a) พบส่วนประกอบคาร์บอน เกิดพันธะกับ คาร์บอน และ ออกซิเจน ตามลำดับ ที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว (Binding Energy) 286.6 eV (C-C) 286.6 eV (C-O) และ 287.8 eV (C=O) ซึ่งส่วนประกอบของคาร์บอนบนพื้นผิวของท่อนาโนไททาเนีย อาจมาจากกระบวนการตัดชิ้นส่วน ภาพที่ 4.5 (b) แสดงพีคของส่วนประกอบของ Ti2p โดยประกอบด้วย Ti2p<sub>3/2</sub> (ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว : 458.4 และ 460.0 eV) และ Ti2p<sub>1/2</sub> (ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว : 464.7 และ 465.9 eV) โดยที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 458.8 และ 465.9 eV มีเลขออกซิเดชันเป็น Ti<sup>4+</sup> [76, 77] ในขณะที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 460.0 และ 464.7 eV มีเลขออกซิเดชันเป็น Ti<sup>3+</sup> เป็นส่วนประกอบของ TiO<sub>2</sub> และ Ti<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [78] ขณะที่พื้นผิวของชิ้นส่วนที่พิมพ์สามมิติ ปรากฏตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 459.9 และ 465.5 eV แสดงองค์ประกอบของ TiO<sub>2</sub> และ Ti<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ภาพที่ 4.5 (c) ที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 531.3 และ 531.4 eV แสดงส่วนประกอบเมทัลออกไซด์ จาก TiO<sub>2</sub> และ Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> และมีส่วนประกอบของคาร์บอน กับออกซิเจน (C=O) ภาพที่ 4.5 (d) แสดงส่วนประกอบของ Al2p ที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 75.5 และ 75.3 eV แสดงถึงส่วนประกอบ Al2p<sub>3/2</sub> (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) และที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 76.6 และ 76.6 eV แสดงส่วนประกอบของ AlF<sub>3</sub> และ Al2p (AlO<sub>x</sub>/Al) [79] และภาพที่ 4.5 (e) แสดงส่วนประกอบของ V2p ซึ่งปรากฏพีค V2p<sub>1/2</sub> และ V2p<sub>3/2</sub> โดยประกอบไปด้วย ชนิดออกไซด์สองชนิด ได้แก่ V<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 515.7 และ 522.2 eV V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ที่ตำแหน่งพลังงานยึดเหนี่ยว 516.8 และ 523.7 eV



ภาพที่ 4.5 ผลการองค์ประกอบทางเคมีบนพื้นผิวของชิ้นงานพิมพ์สามมิติและท่อนาโนไททาเนียม

#### 4.6 พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน

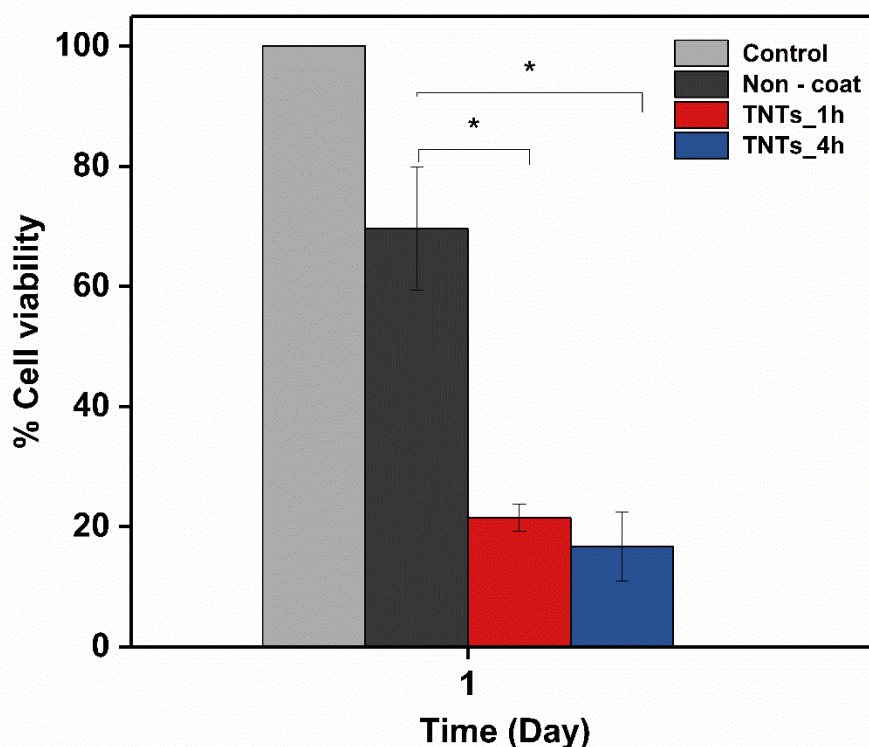
การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินจากท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ ถูกตรวจวัดโดยวิธีโครมาโทกราฟี ด้วยเครื่อง HPLC โดยจากการวัดปริมาณการปลดปล่อยยาดังกล่าว ยาแวนโคมัยซินแสดง Retention time อยู่ที่ 2.485 นาที ซึ่งปริมาณการปลดปล่อยภายใน 24 ชั่วโมง แสดงดังภาพที่ 4.6 (a) ปรากฏการปลดปล่อยยา เป็นสองช่วง คือ ช่วงปลดปล่อยเร็ว (Burst release) และช่วงที่ปลดปล่อยคงที่ (Constant release) โดยในช่วงแรกปริมาณการปลดปล่อยยาของท่อนาโนไททาเนียที่ผ่านการแอนโดเซชัน ของ 1 2 3 และ 4 ชั่วโมงคือ 2.620 3.351 4.117 6.134 ppm ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินสะสม คิดเป็น 19.77% 22.914% 23.891% 34.738% ตามลำดับ จากการศึกษาเบื้องต้นทำให้กล่าวได้ว่า การปลดปล่อยยาสูงสุด มาจากท่อนาโนไททาเนีย ที่เวลาแอนโดเซชัน 4 ชั่วโมง ภาพที่ 4.6 (b) แสดงความเข้มข้นของการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ณ เวลาต่างๆ โดยมีความเข้มข้นลดลงต่อเนื่อง ภายในเวลา 24 ชั่วโมง



ภาพที่ 4.6 (a) โปรไฟล์การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินสะสมจากท่อนาโนไททาเนีย (b) โปรไฟล์การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ณ เวลาต่างๆจากท่อนาโนไททาเนีย

#### 4.7 ความเข้ากันได้ทางชีวภาพ แบบการศึกษานอกตัว (*In vitro* testing)

จากการศึกษาความเข้ากันได้ทางชีวภาพ แบบการศึกษานอกตัว โดยการศึกษาเป็นพิษ ด้วย วิธี MTT assay ระหว่าง ชิ้นส่วนที่มาจากกรุปพิมพ์สามมิติ ชิ้นส่วนที่ผ่านการแอนโนไดเซชันเป็นเวลา 1-4 ชั่วโมง และมีการบรรจุยาแวนโคไมซิน ที่ความเข้มข้น 200 ppm ลงสู่ท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ กับ เซลล์ออสติโอเบลาสต์ ชนิด MC3T3-E1 เป็นเวลา 1 วัน จากผลการศึกษา พบว่า เปอร์เซ็นต์เซลล์รอดชีวิต (% Cell viability) ของชิ้นส่วนที่มาจากกรุปพิมพ์สามมิติ สูงกว่า ชิ้นส่วนที่ผ่านการแอนโนไดเซชันเป็นเวลา 1-4 ชั่วโมง และผ่านการบรรจุยาแวนโคไมซิน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) อาจเนื่องมาจากผลของบริเวณท่อนาโนไททาเนียที่มีชนิดของ วานาเดียมฟิล์ม ( $V_2O_4$ ,  $V_2O_5$ ) บนพื้นผิวของไทเทเนียมผสม ที่ผ่านการทำแอนโนไดเซชัน



ภาพที่ 4.7 ผลเปอร์เซ็นต์เซลล์รอดชีวิต (% Cell viability) ต่อ เซลล์ออสติโอเบลาสต์ ชนิด MC3T3-E1 ที่เวลา 1 วัน

#### 4.8 อภิปรายผลการวิจัย

การแอนโนไดเซชัน เพื่อสร้างท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ มีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้องกับ อาทิเช่น องค์ประกอบทางเคมีของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ศักย์ไฟฟ้า อุณหภูมิ โครงสร้างผลึก และ สัดส่วนทางเคมีของไทเทเนียมผสม ซึ่งจะส่งผลต่อคุณสมบัติของพื้นผิว และ ลักษณะพื้นฐานของท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ที่เกิดขึ้นบนชั้นผิว ในงานวิทยานิพนธ์นี้ ท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ ถูกสังเคราะห์ขึ้นภายใต้เงื่อนไขของระยะเวลาที่ใช้ในการแอนโนไดเซชัน โดยลักษณะโครงสร้างในระดับนาโน สามารถถูกตรวจสอบได้ด้วย การใช้ กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนที่มีกำลังขยายสูง จากการเพิ่ม ระยะเวลาในการแอนโนไดเซชัน เป็นผลให้ขนาดและความสูง ของท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ เพิ่มสูงขึ้น โดยจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ จากการเปลี่ยนแปลง ลักษณะพื้นฐาน จะเพิ่มยาปฏิชีวนะที่สามารถบรรจุลงในท่อนาโนทิวบ์ ได้ ซึ่งจะส่งต่อการรักษาในบริเวณที่มีการติดเชื้อของแบคทีเรีย [64]

ชั้นส่วนไทเทเนียมผสม ที่สร้างด้วยกระบวนการพิมพ์สามมิติ ประกอบด้วย เฟสแอลฟา ( $\alpha$ ) และ เบตา ( $\beta$ ) ซึ่งจะเกิดการออกซิเดชัน (Oxidation) กับบรรยากาศ ทำให้บริเวณพื้นผิวดังกล่าวประกอบด้วยชั้นออกไซด์ ก่อนทำการแอนโนไดเซชัน ดังแสดงในรูปที่ 4.1 โดยในระหว่างการแอนโนไดเซชัน ชั้นออกไซด์บริเวณเฟสเบต้าสามารถถูกกัดกร่อน โดยสารละลายอิเล็กโทรไลต์ ได้สูงกว่าบริเวณเฟสแอลฟา ดังนั้นท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ที่เกิดขึ้นจึงมีลักษณะแตกต่างกัน โดยที่ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ในบริเวณเฟสแอลฟา จะมีความเป็นระเบียบของท่อนาโนทิวบ์สูงกว่าบริเวณเฟสเบต้า ดังแสดงในงานวิจัย Wang และคณะ [80]

ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ ที่ถูกสังเคราะห์บนชั้นส่วนไทเทเนียมผสม ด้วยกระบวนการแอนโนไดเซชัน ภายใต้เงื่อนไขระยะเวลาในการแอนโนไดเซชันที่แตกต่างกัน ปรากฏเส้นผ่านศูนย์กลางภายในและความสูง แตกต่างกัน เนื่องมาจากกลไกการออกซิเดชันและการสลายตัวทางเคมี (Chemical dissolution) บนพื้นไทเทเนียมผสม [81] โดยที่ขณะที่ให้ศักย์ไฟฟ้าในระหว่างการแอนโนไดเซชัน บริเวณพื้นผิวไทเทเนียมทำปฏิกิริยากับ ไอออนของออกซิเจน ( $O^{2-}$ ) ของสารละลายอิเล็กโทรไลต์ เกิดเป็นชั้นออกไซด์ชั้นที่บริเวณพื้นผิว [81] ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ ที่ศักย์ไฟฟ้า 70-103 โวลต์ เฟสเบต้าแสดงแอกติวิตี้ ของกระบวนการสลายตัวทางเคมีกับอะตอมออกซิเจน มากกว่าเฟสแอลฟา [82] โครงสร้างพื้นฐานของท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ ภายใต้เงื่อนไขการศึกษาระยะเวลาที่ใช้ในการแอนโนไดเซชัน แสดงในภาพที่ 4.2 และตารางที่ 4.2 โดยที่การแอนโนไดเซชัน 2 3 4 ชั่วโมง ที่ศักย์ไฟฟ้า 60 โวลต์ ปรากฏ ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ และมีลักษณะของปากท่อ เป็นหกเหลี่ยม คล้ายรังผึ้ง จากโครงสร้างดังกล่าว ในระหว่างกระบวนการเพิ่มเวลาในการแอนโนไดเซชัน ไอออนฟลูออไรด์ ( $F^-$ ) จากสารละลายอิเล็กโทรไลต์ และการสลายตัวทางเคมีของบริเวณพื้นผิวไทเทเนียมผสม สามารถฟอร์มตัวเกิดเป็นโครงสร้างเชิงซ้อนเฮกซะฟลูออโรไททาเนต  $[TiF_6]^{2-}$  กัดเซาะบนพื้นผิวออกไซด์ เกิดโครงสร้าง

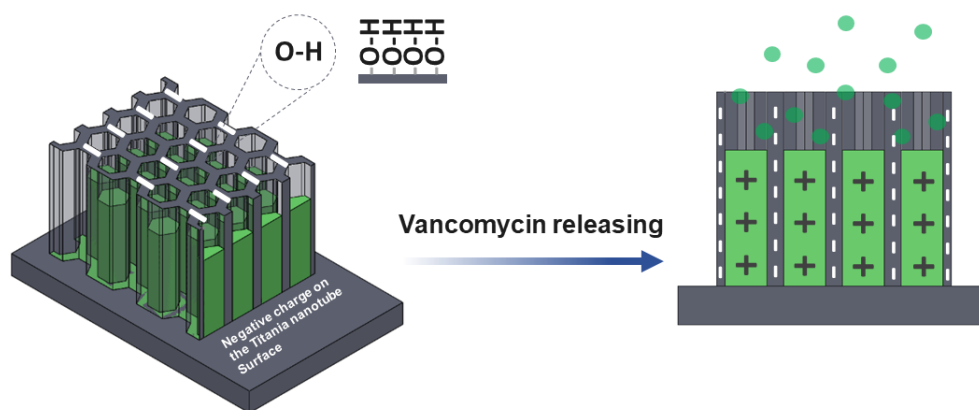
ท่อนานาโนทิวบ์ และฟอร์มตัวเป็นชั้นท่อที่มีความสูงมากขึ้น เมื่อมีการเพิ่มช่วงเวลาของการแอนโนไดเซชัน [83, 84]

จากภาพที่ 4.3 ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ แสดงคุณสมบัติความเปียกผิว (Wettability) ที่ดี เพราะ โครงสร้างรูพรุนของท่อนานาโนทิวบ์ สามารถทำให้น้ำสามารถซึมเข้าสู่โครงสร้างภายในท่อ ได้อย่างง่ายดาย [85] ในขณะที่ชั้นส่วนไทเทเนียม จากการพิมพ์สามมิติ ปรากฏ ความเปียกผิวที่น้อยกว่าพื้นผิวที่ผ่านการแอนโนไดเซชัน เนื่องจากท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ ปรากฏ หมู่ไฮดรอกซิล (Hydroxyl) และ หมู่ที่เข้ากันได้กับน้ำ (Hydrophilic) ทั่วบริเวณบนพื้นผิวดังกล่าว ดังแสดงในภาพที่ 4.4 ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ หลังการแอนโนไดเซชัน ที่ผ่านการกระบวนการอบทางความร้อน (Heat treatment) จะเปลี่ยนแปลงลักษณะทางเคมีบนพื้นผิวของหมู่ที่เข้ากันได้กับน้ำ และ ความเป็นขั้วของพันธะ O-Ti-O ส่งผลพื้นผิวท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ ในงานวิทยานิพนธ์นี้ ที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการแอนโนไดเซชัน มีคุณสมบัติความเปียกผิวที่ดี [84, 86] ตามแบบจำลองของ Wenzel โครงสร้างลักษณะรูพรุน และ หมู่ฟังก์ชันนอลกรุป บนพื้นผิวท่อนานาโนไททาเนีย ส่งผลให้คุณสมบัติการเปียกผิวที่สูงกว่าพื้นผิวไทเทเนียม จากการพิมพ์สามมิติ และ การเปลี่ยนแปลงขนาดของท่อนานาโนทิวบ์ ที่มีขนาดกว้างขึ้น ยังส่งผลถึง แรงแคปิลลารี (Capillary force) พลังงานพื้นผิว (Surface energy) พื้นผิว (Surface area) ได้อีกด้วย [86-88]

ในภาพที่ 4.5 สเปกตรัมของชั้นออกไซด์ที่เกิดขึ้น ในสเปกตรัม Al2p และ V2p เกิดขึ้น เนื่องจาก การสลายตัวของเคมี ระหว่างสารละลายอิเล็กโทรไลต์ และ พื้นผิวของไทเทเนียมผสม โดยมี ไอออน  $Ti^{4+}$  และ  $F^-$  เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่สามารถ กัดเซาะชั้นออกไซด์ ในระหว่างกระบวนการสร้างท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ [82, 84, 89] นอกจากนี้ยังพบสารประกอบออกไซด์ อื่นบนพื้นผิวนาโนทิวบ์ หลังการแอนโนไดเซชัน ได้แก่ อะลูมิเนียมฟลูออไรด์ และ วานาเดียมออกไซด์ สองสเปกตรัม ได้แก่  $V_2O_4$  และ  $V_2O_5$

คุณสมบัติทางเคมีบนพื้นผิวนาโนทิวบ์ ปรากฏ พื้นผิวมีความลบ หรืออาจกล่าวได้ว่า มีไอออนลบที่บริเวณผิวค่อนข้างสูง ซึ่งเป็นผลดีกับการดูดซับยาแวนโคมัยซิน ที่มีคุณสมบัติความเป็นประจุบวก ดึงดูดกันภายใต้กลไกแรงอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (Electrostatic interaction) [64, 90] จากภาพที่ 4.6 (a) การเพิ่มระยะเวลาในการแอนโนไดเซชัน (1 2 3 และ 4 ชั่วโมง) ของชั้นส่วนไทเทเนียม จากการพิมพ์สามมิติ มีผลต่อพฤติกรรมปริมาณการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ที่สูงกว่าปริมาณความเข้มข้นที่น้อยที่สุดของยาแวนโคมัยซิน (Minimum inhibitory concentration : MICs) 2 พีพีเอ็ม (ppm : ug/ml) ที่ใช้ในการหยุดยั้งเชื้อแบคทีเรียสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียส [91, 92] เนื่องจาก สารละลายยาแวนโคมัยซินที่บรรจุลงสู่ท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์จะเกิดอันตรกิริยากับพื้นผิวท่อนานาโนทิวบ์ที่มีหมู่ฟังก์ชันนอลกรุป กระจายทั่วตามพื้นผิว ดังแสดงในภาพที่ 4.8 และเมื่อท่อนานาโนทิวบ์มีความสูงเพิ่มขึ้น พื้นที่เฉพาะบนพื้นผิวสำหรับเกิดอันตรกิริยาเหล่านี้ได้ในปริมาณสูง ส่งผล

ให้ พฤติกรรมการปลดปล่อยยา เมื่อเพิ่มเวลาในการแอนโดเซชัน ยาแวนโคมัยซินจะออกมาช้ากว่าที่มีขนาดสั้นกว่า จากการใช้เวลาในการแอนโดเซชันที่น้อยกว่า



ภาพที่ 4.8 อันตรกิริยาระหว่าง พื้นผิวท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ และ สารละลายยาแวนโคมัยซิน ภายใต้กลไกแรงอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (Electrostatic interaction)

กลไกการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน สามารถอธิบายได้โดยใช้ แบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ Korsmeyer-Peppas [93] และวิเคราะห์พฤติกรรมการปลดปล่อยยาผ่านสมการเส้นตรง เพื่อศึกษาค่าคงที่การปลดปล่อย  $K_m$  (Kinetic constant) และ เลขชี้กำลัง  $n$  (Release exponent) ดังแสดงในตารางที่ 4.3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.3 ค่าคงที่การปลดปล่อย  $K_m$  และเลขชี้กำลัง  $n$

โดยสมการใช้ในการวิเคราะห์ หาค่า  $K_m$  และ  $n$  แสดงดังนี้

Condition	1 <sup>st</sup> stage			2 <sup>nd</sup> stage		
	$K_m$	$n$	$R^2$	$K_m$	$n$	$R^2$
TNTs_1h	0.01	0.562	0.98710	0.08	0.118	0.92211
TNTs_2h	0.02	0.559	0.99605	0.12	0.091	0.92136
TNTs_3h	0.02	0.547	0.97046	0.14	0.072	0.89881
TNTs_4h	0.03	0.545	0.99537	0.22	0.059	0.89032



$$F = \left( \frac{M_t}{M} \right) = K_m t^n \quad (5)$$

$$\text{Log} \left( \frac{M_t}{M} \right) = \text{Log} K_m t^n \quad (6)$$

โดยที่ F คือ เศษส่วนยาที่ปลดปล่อยออกมาในเวลา t

$M_t$  คือ ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาในเวลา t (หน่วย : ความเข้มข้น : ppm )

M คือ ปริมาณยาที่เวลาเริ่มต้น (หน่วย : ความเข้มข้น : ppm )

$K_m$  คือ ค่าคงที่การปลดปล่อย

n คือ เลขชี้กำลัง

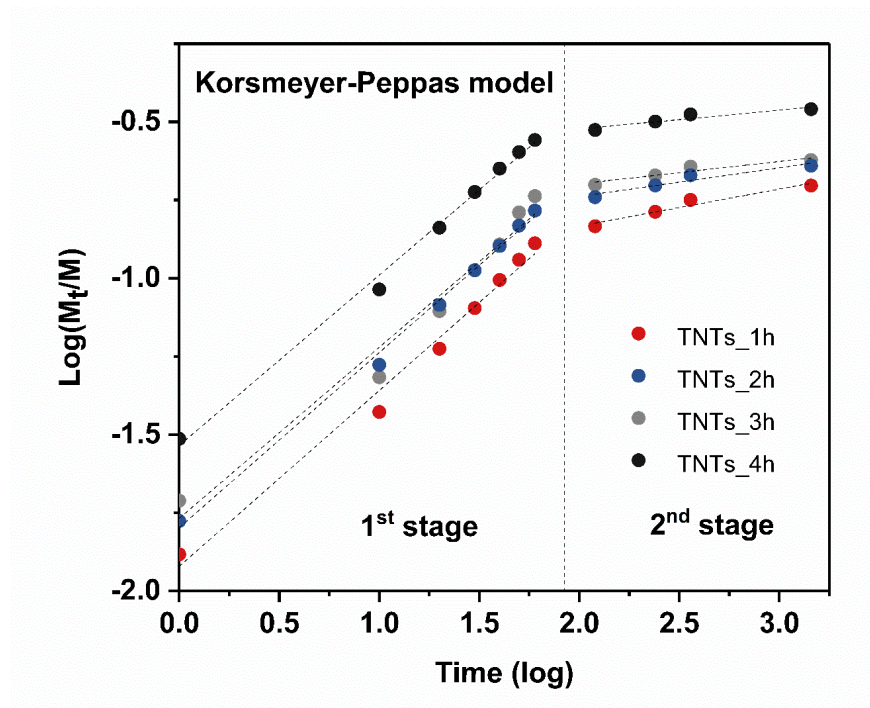
t คือ เวลาที่ใช้ในการปลดปล่อยยา (นาท)

ค่า n มีสัมพันธ์กับโครงสร้างของแหล่งกักเก็บยา [94] และสามารถวิเคราะห์กลไกการปลดปล่อยยาได้ โดยพิจารณาค่า n เมื่อ

$n < 0.5$  กลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบการแพร่แบบฟิกค์ (Fickian diffusion)

$0.5 < n < 1$  กลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบการแพร่แบบไม่ใช่ฟิกค์ (Non-fickian diffusion) หรือแบบการแพร่ผิดปกติ (Anomalous diffusion)

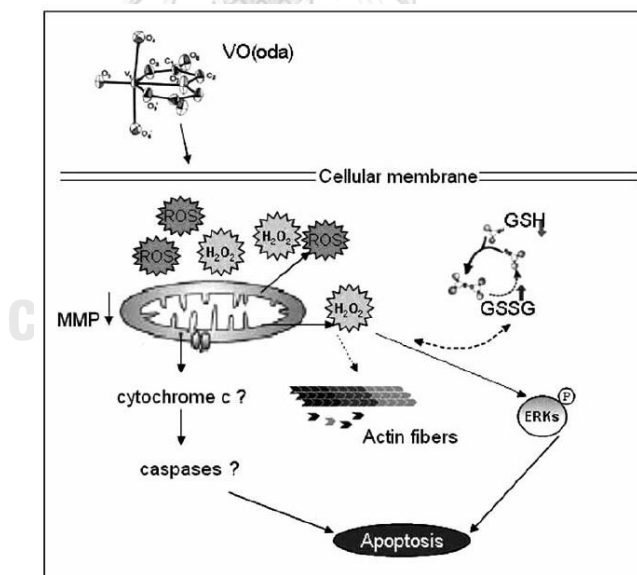
$n = 1$  การปลดปล่อยยาแบบจลนพลศาสตร์อันดับศูนย์



ภาพที่ 4.9 การวิเคราะห์พฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน โดยใช้แบบจำลอง Korsmeyer-Peppas

ภาพที่ 4.9 แสดงการปลดปล่อยของยาแวนโคมัยซิน โดยใช้แบบจำลองทางจลนพลศาสตร์ Korsmeyer-Peppas สามารถแบ่งลักษณะการปลดปล่อยยาได้เป็น 2 ขั้นตอนในทุกเงื่อนไขการสร้างท่อนาโนทิวบ์ ด้วยระยะเวลาของการแอนโดเซชัน จากตารางที่ 4.3 แสดงค่า  $K_m$  และ  $n$  ซึ่งสามารถวิเคราะห์ได้ว่า การปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน มีกลไกเป็นแบบการแพร่ผิดปกติ (Anomalous diffusion) ในช่วงแรก หรือ ช่วง Burst stage ในขณะที่ในช่วงการปลดปล่อยถัดมา ( $n < 0.5$ ) มีกลไกเป็นการแพร่แบบฟิกค์ (Fickian diffusion) เนื่องจาก แรงอันตรกิริยา ระหว่าง พื้นผิวท่อไททาเนียนาโนทิวบ์ ที่มีคุณสมบัติพื้นผิวเป็นลบ และ โมเลกุลของสารละลายยาแวนโคมัยซิน ที่มีคุณสมบัติเป็นบวก ดังแสดงในภาพที่ 4.8 เป็นผลให้เกิดการดูดซับทางกายภาพ (Physisorption) หรือ แรงอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (Electrostatic interaction) ที่มีอิทธิพลต่อลักษณะการปลดปล่อยยาแบบการแพร่ของยาแวนโคมัยซิน [95] และ การเคลื่อนที่แบบการแพร่ของยาแวนโคมัยซิน จากส่วนที่ลึกของท่อนาโนทิวบ์ จะสูญเสียแรงการดูดซับดังกล่าว การแพร่หรือการปลดปล่อยยา จึงขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา จึงเป็นแบบสภาวะการแพร่ ภายใต้กฎของฟิกค์ หรือ Fick's law ในช่วงหลัง [96]

การศึกษาทดสอบความเป็นพิษ แบบการศึกษาแบบนอกตัว (In vitro testing) ของท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ ที่ผ่านการแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 4 ชั่วโมง และบรรจุยาแวนโคไมซิน ความเข้มข้น 200 พีพีเอ็ม กับ เซลล์ออสติโอเบลาสต์ ชนิด MC3T3-E1 ปรากฏ เปอร์เซ็นต์เซลล์รอดชีวิต (% Cell viability) ที่ต่ำ เนื่องจาก ชั้นฟิล์มของท่อไททาเนีย นาโนทิวบ์ ที่เกิดจากกระบวนการแอนโนไดเซชัน มีส่วนประกอบของวานาเดียมออกไซด์ฟิล์ม ชนิด  $V_2O_4$  และ  $V_2O_5$  ที่อาจส่งผลกระทบต่อ การดำรงชีวิต กิจกรรมภายในเซลล์ การแปรสภาพของเซลล์สร้างกระดูก [97, 98] นอกจากนี้ สภาวะออกซิเดชัน ของฟิล์มวานาเดียมมีว่องไวต่อ เซลล์กระดูกชนิดออสทีโอเบลาสต์ สูงกว่า อนุพันธ์วานาเดียม และ เซลล์มะเร็งกระดูก (Osteosarcoma cell) [99, 100] ภาพที่ 4.10 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน VO (oda) กับ ธาตุวานาเดียม (IV) เป็นอุปสรรคสำหรับการเจริญเติบโต ของเซลล์กระดูก ชนิดออสติโอเบลาสต์ และ เกิดการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมภายใน หน้าที่ ของไมโทคอนเดรีย ทำลายโครงสร้างของเซลล์ เซลล์ไลน์ที่กระจายตัวอยู่นอกเยื่อหุ้มเซลล์ (Extracellular matrix : ECM) และ เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (Oxidation stress) ที่ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์กระดูก ชนิดออสติโอเบลาสต์ (Osteoblast apoptosis) หรือ การลดลงของเปอร์เซ็นต์การรอดชีวิตของเซลล์หนู [100-104]



ภาพที่ 4.10 กลไกของสารประกอบวานาเดียมออกไซด์ที่ส่งผลต่อให้เกิดการ Apoptosis ภายในเซลล์ [100]

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการสังเคราะห์ท่อนาโนไททาเนีย ด้วยกระบวนการแอนโนไดเซชัน เพื่อเป็นแหล่งบรรจุยาปฏิชีวนะ เช่น ยาแวนโคมัยซิน โดยเวลาในการแอนโนไดเซชันส่งผลต่อสัณฐานวิทยาของท่อนาโนไททาเนีย เช่น ขนาดภายในของท่อ และ ความสูง ซึ่งท่อที่สังเคราะห์ได้ มีการกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ ปกคลุมทั่วทั้งพื้นผิวของชิ้นส่วน โดยเมื่อพิจารณาประสิทธิภาพของการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน จากท่อนาโนไททาเนียที่สังเคราะห์ได้ มีการปลดปล่อยสูงสุด 34.738 % ภายใน 24 ชั่วโมง และพื้นผิวของชิ้นส่วนจากการพิมพ์สามมิติ ที่ผ่านการทำแอนโนไดเซชัน เป็นเวลา 1 2 3 และ 4 ชั่วโมง แสดงคุณสมบัติการเปียกผิวที่ดีเยี่ยม ตลอดจน วาเนเดียมออกไซด์ฟิล์ม ชนิด  $V_2O_4$  และ  $V_2O_5$  ที่เกิดขึ้นในระหว่างการทำแอนโนไดเซชัน อาจมีผลกระทบต่อ เปอร์เซ็นต์เซลล์รอดชีวิต ( % Cell viability) ของเซลล์ออสติโอเบลาสต์ ชนิด MC3T3-E1

#### 5.2 ข้อเสนอแนะ

ในงานวิทยานิพนธ์นี้ ได้ศึกษาปัจจัยของสัณฐานวิทยาของท่อนาโนไททาเนีย จากเวลาที่ใช้ในการแอนโนไดเซชัน ที่มีอิทธิพลต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซิน ภายใต้ระยะเวลาที่ศึกษา เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าการปลดปล่อยยาดังกล่าวนั้น สามารถปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินได้ประมาณค่า MIC ที่ความเข้มข้น 2 พีพีเอ็ม (ppm : ug/ml) ซึ่งเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ที่ก่อให้เกิดปัญหาการติดเชื้อหลังการผ่าตัดได้ โดยวิธีในการใช้งานจริง ด้วยการรักษาอาการติดเชื้อ จะใช้เวลารักษาประมาณ 4 สัปดาห์ ซึ่งมีความแตกต่างกับระยะเวลาที่ศึกษา ในงานวิทยานิพนธ์นี้ ดังนั้น ควรที่จะศึกษาการปลดปล่อยยาแวนโคมัยซินจากท่อนาโนไททาเนีย เป็นระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาจริง เพื่อให้ทราบว่าได้ว่า พฤติกรรมการปลดปล่อยยายังคงมีค่าความเข้มข้นสูงกว่า หรือ เท่ากับ ค่า MIC หรือไม่ ตลอดจน ควรพัฒนาวิธีการทำความสะอาดและลดองค์ประกอบทางเคมี ของวาเนเดียมออกไซด์ฟิล์ม ชนิด  $V_2O_4$  และ  $V_2O_5$  เพื่อให้ท่อนาโนไททาเนียมีคุณสมบัติเข้ากันได้ทางชีวภาพมากขึ้น



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

### บรรณานุกรม

- [1] ป. ส่งสิริฤทธิกุล, "เอกสารประกอบวิชา เทคโนโลยีวัสดุและวัสดุขั้นสูง," สาขา ฟิสิกส์, คณะวิทยาศาสตร์, มหาวิทยาลัย เทคโนโลยีสุรนารี.
- [2] พ. อร่ามวิทย์, "ความมหัศจรรย์ของวัสดุ บทที่ 2 ชีววัสดุที่ใช้ในทางการแพทย์ " ภาควิชา วัสดุศาสตร์ วิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี, 2559.
- [3] อ. บัณฑิต, "การพัฒนากระดูกเทียมโลหะเสมือนจริง," ศูนย์เทคโนโลยีและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี เมษายน-มิถุนายน 2555.
- [4] Y. Iwaya *et al.*, "Surface Properties and Biocompatibility of Acid-etched Titanium," *Dental Materials Journal*, vol. 27, no. 3, pp. 415-421, 2008, doi: 10.4012/dmj.27.415.
- [5] A. S. D. Al-Radha, "The Impact of Different Acids Etch on Sandblasted Titanium Dental Implant Surfaces Topography," *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, vol. 15, pp. 83-86, 2016.
- [6] P. R. Klokkevold, P. Johnson, S. Dadgostari, A. Caputo, J. E. Davies, and R. D. Nishimura, "Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in the rabbit," (in engreger), *Clin Oral Implants Res*, vol. 12, no. 4, pp. 350-7, Aug 2001, doi: 10.1034/j.1600-0501.2001.012004350.x.
- [7] X. Zhu, J. Chen, L. Scheideler, R. Reichl, and J. Geis-Gerstorf, "Effects of topography and composition of titanium surface oxides on osteoblast responses," *Biomaterials*, vol. 25, no. 18, pp. 4087-4103, 2004/08/01/ 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.11.011>.
- [8] X. Wang *et al.*, "Antibiotic treatment regimens for bone infection after debridement: a study of 902 cases," *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 21, no. 1, p. 215, 2020/04/07 2020, doi: 10.1186/s12891-020-03214-4.
- [9] D. Losic, M. S. Aw, A. Santos, K. Gulati, and M. Bariana, "Titania nanotube arrays for local drug delivery: recent advances and perspectives," (in eng), *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 12, no. 1, pp. 103-27, Jan 2015, doi:

10.1517/17425247.2014.945418.

- [10] R. Z. Valiev, I. P. Semenova, V. V. Latysh, A. V. Shcherbakov, and E. B. Yakushina, "Nanostructured titanium for biomedical applications: New developments and challenges for commercialization," *Nanotechnologies in Russia*, vol. 3, no. 9, pp. 593-601, 2008/10/012008, doi:10.1134/S1995078008090097.
- [11] K. S. Brammer, C. J. Frandsen, and S. Jin, "TiO<sub>2</sub> nanotubes for bone regeneration," *Trends in Biotechnology*, vol. 30, no. 6, pp. 315-322, 2012/06/01/2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.02.005>.
- [12] Y. T. Sul, "Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced in vivo bone response of TiO<sub>2</sub> nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants," (in eng), *Int J Nanomedicine*, vol. 5, pp. 87-100, Apr 15 2010, doi: 10.2147/ijn.s8012.
- [13] K. Bartlet, S. Movafaghi, A. Kota, and K. C. Popat, "Superhemophobic titania nanotube array surfaces for blood contacting medical devices," *RSC Advances*, 10.1039/C7RA03373G vol. 7, no. 56, pp. 35466-35476, 2017, doi: 10.1039/C7RA03373G.
- [14] K. Gulati and S. Ivanovski, "Dental implants modified with drug releasing titania nanotubes: therapeutic potential and developmental challenges," (in eng), *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 14, no. 8, pp. 1009-1024, Aug 2017, doi: 10.1080/17425247.2017.1266332.
- [15] K. S. Brammer, S. Oh, C. J. Frandsen, and S. Jin, "Biomaterials and Biotechnology Schemes Utilizing TiO<sub>2</sub> Nanotube Arrays," in *Biomaterials Science and Engineering*, 2011.
- [16] D. M. Dohan Ehrenfest, P. G. Coelho, B. S. Kang, Y. T. Sul, and T. Albrektsson, "Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography," (in eng), *Trends Biotechnol*, vol. 28, no. 4, pp. 198-206, Apr 2010, doi: 10.1016/j.tibtech.2009.12.003.
- [17] K. Gulati, S. M. Hamlet, and S. Ivanovski, "Tailoring the immuno-responsiveness of anodized nano-engineered titanium implants," *Journal of Materials Chemistry B*, 10.1039/C8TB00450A vol. 6, no. 18, pp. 2677-2689, 2018, doi: 10.1039/C8TB00450A.

- [18] M. Gimeno *et al.*, "A controlled antibiotic release system to prevent orthopedic-implant associated infections: An in vitro study," (in eng), *Eur J PharmBiopharm*, vol. 96, pp. 264-71, Oct 2015, doi: 10.1016/j.ejpb.2015.08.007.
- [19] A. Santos, M. Sinn Aw, M. Bariana, T. Kumeria, Y. Wang, and D. Losic, "Drug-releasing implants: current progress, challenges and perspectives," *Journal of Materials Chemistry B*, 10.1039/C4TB00548A vol. 2, no. 37, pp. 6157-6182, 2014, doi: 10.1039/C4TB00548A.
- [20] E. Filova, J. Fojt, M. Kryslava, H. Moravec, L. Joska, and L. Bacakova, "The diameter of nanotubes formed on Ti-6Al-4V alloy controls the adhesion and differentiation of Saos-2 cells," (in eng), *International journal of nanomedicine*, vol. 10, pp. 7145-7163, 2015, doi: 10.2147/IJN.S87474.
- [21] M. Jarosz, A. Pawlik, M. Szuwarzynski, M. Jaskuła, and G. D. Sulka, "Nanoporous anodic titanium dioxide layers as potential drug delivery systems: Drug release kinetics and mechanism," (in eng), *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 143, pp. 447-454, Jul 1 2016, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.03.073.
- [22] J. Wang, H. Li, Y. Sun, B. Bai, Y. Zhang, and Y. Fan, "Anodization of Highly Ordered TiO<sub>2</sub> Nanotube Arrays Using Orthogonal Design and Its Wettability," *International Journal of Electrochemical Science*, vol. 11, pp. 710-723, 01/01 2016.
- [23] ก. ธนัทประภัสร์, "ผลกระทบของโลหะต่อเซลล์และ เนื้อเยื่อมนุษย์ วัสดุและอุปกรณ์การแพทย์," ศูนย์เทคโนโลยีและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, ตุลาคม-ธันวาคม 2546.
- [24] "วัสดุชีวภาพที่ใช้ในทางการแพทย์ออร์โธปิดิกส์," ภาววิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.
- [25] จ. สุวรรณประทีป, "การวิบัติของโลหะฝังในทางออร์โธปิดิกส์ วัสดุและอุปกรณ์ทางการแพทย์," ศูนย์เทคโนโลยีและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี, เมษายน-มิถุนายน 2541.
- [26] Bone-Plate, Ortho Joint Plus, [online], Available from: <http://www.ojpmmedical.com/bone-plate-4371225.html>
- [27] Joint Pain-Understanding the Causes and Treatment Options, [online], Available



from: <https://www.jointteam.com/joint-pain-understanding-the-causes-and-treatment-options>.

- [28] D.-F. Williams, "Materials for surgical implant " *Metal & Material*, pp. 24-29.
- [29] D.-F. Williams, *Materials for surgical implant*. Metal & Materials.
- [30] ป. ส. เทพรัตน์ เขมาลีลากุล, "ไทเทเนียมในงานทันตกรรม," *ชม. ทันตสาร*, vol. 27, no. 2, pp. 43-54, 2549.
- [31] Introduction to titanium alloys, [online], Available from: <http://www.dierkraabe.com/titanium-alloys/>
- [32] ส. สหสิทธิวัฒน์, "การผลิตแบบเพิ่มเนื้อวัสดุ : ฝันที่เป็นจริง," *ศูนย์เทคโนโลยีและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, เมษายน-มิถุนายน*.
- [33] Advantages of 3D printing, [online], Available from: <https://all3dp.com/2/advantages-and-disadvantages-of-3d-printing/>
- [34] J. M. Macak *et al.*, "TiO<sub>2</sub> nanotubes: Self-organized electrochemical formation, properties and applications," *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, vol.11,no.1,pp.3-18,2007/02/01/2007,doi: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2007.08.004>.
- [35] S. Y. Chae, M. K. Park, S. K. Lee, T. Y. Kim, S. K. Kim, and W. I. Lee, "Preparation of Size-Controlled TiO<sub>2</sub> Nanoparticles and Derivation of Optically Transparent Photocatalytic Films," *Chemistry of Materials*, vol. 15, no. 17, pp. 3326-3331, 2003/08/01 2003, doi: 10.1021/cm030171d.
- [36] L. Yang, S. Luo, Q. Cai, and S. Yao, "A review on TiO<sub>2</sub> nanotube arrays: Fabrication, properties, and sensing applications," *Chinese Science Bulletin*, vol. 55, no. 4, pp. 331-338, 2010/02/01 2010, doi: 10.1007/s11434-009-0712-3.
- [37] X. Wang, Z. Li, J. Shi, and Y. Yu, "One-Dimensional Titanium Dioxide Nanomaterials: Nanowires, Nanorods, and Nanobelts," *Chemical Reviews*, vol. 114, no. 19, pp. 9346-9384, 2014/10/08 2014, doi: 10.1021/cr400633s.
- [38] M. Paulose, G. K. Mor, O. K. Varghese, K. Shankar, and C. A. Grimes, "Visible light photoelectrochemical and water-photoelectrolysis properties of titania nanotube arrays," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol.178,no.1,pp.8-15,2006/02/20/2006,doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2005.06.013>.

- [39] A. F. Cipriano, C. Miller, and H. Liu, "Anodic growth and biomedical applications of TiO<sub>2</sub> nanotubes," (in eng), *J Biomed Nanotechnol*, vol. 10, no. 10, pp. 2977-3003, Oct 2014, doi: 10.1166/jbn.2014.1927.
- [40] ศ. โยริยะ, "ท่อนาโนไททาเนีย," ศูนย์เทคโนโลยีและวัสดุแห่งชาติ (เอ็มเทค), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ, เมษายน-มิถุนายน 2554.
- [41] I. V. S. Yashwanth and I. Gurrappa, "The effect of titanium alloy composition in synthesis of Titania nanotubes," *Materials Letters*, vol. 142, pp. 328-331, 2015/03/01/ 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.12.010>.
- [42] H. Sopha, L. Hromadko, K. Nechvilova, and J. M. Macak, "Effect of electrolyte age and potential changes on the morphology of TiO<sub>2</sub> nanotubes," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 759, pp. 122-128, 2015/12/15/ 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2015.11.002>.
- [43] S. Bauer, S. Kleber, and P. Schmuki, "TiO<sub>2</sub> nanotubes: Tailoring the geometry in H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/HF electrolytes," *Electrochemistry Communications*, vol. 8, no. 8, pp.1321-1325,2006/08/01/2006,doi: <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2006.05.030>.
- [44] Z. Lockman, S. Sreekantan, S. Ismail, L. Schmidt-Mende, and J. MacManus-Driscoll, "Influence of anodisation voltage on the dimension of titania nanotubes," *Journal of Alloys and Compounds - J ALLOYS COMPOUNDS*, vol. 503, pp. 359-364, 08/01 2010, doi: 10.1016/j.jallcom.2009.12.093.
- [45] L. ying chin, Z. Zainal, and Z. Khusaimi, "Electrochemical synthesis of ordered titania nanotubes in mixture of ethylene glycol and glycerol electrolyte," *Malaysian Journal of Analytical Science*, vol. 20, pp. 373-381, 04/14 2016, doi: 10.17576/mjas-2016-2002-21.
- [46] T. Dikova, M. G. Hahm, D. Hashim, T. Narayanan, R. Vajtai, and P. M.Ajayan, "GROWTH MECHANISM OF TiO<sub>2</sub> NANOTUBES ON THE Ti-6Al-4V SURFACE," *Machines, Technologies, Materials*, pp. 86-89, 11/01 2012.
- [47] K. S. Raja, T. Gandhi, and M. Misra, "Effect of water content of ethylene glycol as electrolyte for synthesis of ordered titania nanotubes," *Electrochemistry Communications*, vol. 9, no. 5, pp. 1069-1076, 2007/05/01/ 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2006.12.024>.

- [48] L. ying chin, Z. Zainal, Z. Khusaimi, and S. Ismail, "Electrochemical synthesis of ordered titania nanotubes in mixture of ethylene glycol and glycerol electrolyte," *Malaysian Journal of Analytical Science*, vol. 20, pp. 373-381, 04/14 2016, doi: 10.17576/mjas-2016-2002-21.
- [49] Y. Xue, Y. Sun, G. Wang, K. Yan, and J. Zhao, "Effect of NH<sub>4</sub>F concentration and controlled-charge consumption on the photocatalytic hydrogen generation of TiO<sub>2</sub> nanotube arrays," *Electrochimica Acta*, vol. 155, pp. 312-320, 2015/02/10/ 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.12.134>.
- [50] Y. Q. Liang, Z. D. Cui, S. L. Zhu, and X. J. Yang, "Study on the formation micromechanism of TiO<sub>2</sub> nanotubes on pure titanium and the role of fluoride ions in electrolyte solutions," *Thin Solid Films*, vol. 519, no. 15, pp. 5150-5155, 2011/05/31/ 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2011.01.075>.
- [51] Y. Ku, Y.-S. Chen, W.-M. Hou, and Y.-C. Chou, "Effect of NH<sub>4</sub>F concentration in electrolyte on the fabrication of TiO<sub>2</sub> nanotube arrays prepared by anodisation," *Micro & Nano Letters, IET*, vol. 7, pp. 939-942, 09/01 2012, doi: 10.1049/mnl.2012.0488.
- [52] J. Kim *et al.*, "Effects of NH<sub>4</sub>F and distilled water on structure of pores in TiO<sub>2</sub> nanotube arrays," *Scientific Reports*, vol. 8, 08/21 2018, doi: 10.1038/s41598-018-30668-3.
- [53] E. Matykina, A. Conde, J. de Damborenea, D. M. y. Marero, and M. A. Arenas, "Growth of TiO<sub>2</sub>-based nanotubes on Ti-6Al-4V alloy," *Electrochimica Acta*, vol.56,no.25,pp.9209-9218,2011/10/30/2011,doi: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2011.07.131>.
- [54] I. Karuppusamy, N. Dr S, K. Mudali, and R. Nallaiyan, "Effect of Anodization Temperature on the Surface Morphology of Anodized Titanium," 2011, pp. 63-66.
- [55] S. Minagar, J. Wang, C. C. Berndt, E. P. Ivanova, and C. Wen, "Cell response of anodized nanotubes on titanium and titanium alloys," (in eng), *J Biomed Mater Res A*, vol. 101, no. 9, pp. 2726-39, Sep 2013, doi: 10.1002/jbm.a.34575.
- [56] J. Liu *et al.*, "Sustained Release of Zoledronic Acid from Mesoporous TiO<sub>2</sub>-

- Layered Implant Enhances Implant Osseointegration in Osteoporotic Condition," (in eng), *J Biomed Nanotechnol*, vol. 14, no. 11, pp. 1965-1978, Nov 1 2018, doi: 10.1166/jbn.2018.2635.
- [57] M. Jarosz, J. Kapusta-Kołodziej, A. Pawlik, K. Syrek, and G. D. Sulka, "Chapter 9 - Drug delivery systems based on titania nanostructures," in *Nanostructures for Drug Delivery*, E. Andronescu and A. M. Grumezescu Eds.: Elsevier, 2017, pp. 299-326.
- [58] Y. Hu *et al.*, "TiO<sub>2</sub> nanotubes as drug nanoreservoirs for the regulation of mobility and differentiation of mesenchymal stem cells," (in eng), *Acta Biomater*, vol. 8, no. 1, pp. 439-48, Jan 2012, doi: 10.1016/j.actbio.2011.10.021.
- [59] A. Hamlekhan *et al.*, "Fabrication of drug eluting implants: Study of drug release mechanism from titanium dioxide nanotubes," *Journal of Physics D: Applied Physics*, vol. 48, 06/05 2015, doi: 10.1088/0022-3727/48/27/275401.
- [60] K. C. Popat, M. Eltgroth, T. J. LaTempa, C. A. Grimes, and T. A. Desai, "Titania nanotubes: a novel platform for drug-eluting coatings for medical implants?," (in eng), *Small*, vol. 3, no. 11, pp. 1878-81, Nov 2007, doi: 10.1002/smll.200700412.
- [61] P. Chennell, E. Feschet-Chassot, T. Devers, K. O. Awitor, S. Descamps, and V. Sautou, "In vitro evaluation of TiO<sub>2</sub> nanotubes as cefuroxime carriers on orthopaedic implants for the prevention of periprosthetic joint infections," (in eng), *Int J Pharm*, vol. 455, no. 1-2, pp. 298-305, Oct 15 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.07.014.
- [62] X. Xiao, L. Yang, M. Guo, C. Pan, Q. Cai, and S. Yao, "Biocompatibility and in vitro antineoplastic drug-loaded trial of titania nanotubes prepared by anodic oxidation of a pure titanium," *Science in China Series B: Chemistry*, vol. 52, no. 12, p. 2161, 2009/12/20 2009, doi: 10.1007/s11426-009-0240-7.
- [63] Y. Zhang, F. He, Z. Sun, L. Li, and Y. Huang, "Controlled delivery of dexamethasone from TiO<sub>2</sub> film with nanoporous structure on Ti-25Nb-3Mo-2Sn-3Zr biomedical alloy without polymeric carrier," *Materials Letters*, vol. 128, pp.384-387,2014/08/01/2014,doi: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.04.149>.
- [64] K. Gulati, M. S. Aw, and D. Losic, "Drug-eluting Ti wires with titania nanotube

- arrays for bone fixation and reduced bone infection," (in eng), *Nanoscale Res Lett*, vol. 6, no. 1, p. 571, Oct 31 2011, doi: 10.1186/1556-276x-6-571.
- [65] K. Gulati, K. Kant, D. Findlay, and D. Losic, "Periodically tailored titania nanotubes for enhanced drug loading and releasing performances," *Journal of Materials Chemistry B*, 10.1039/C4TB01882F vol. 3, no. 12, pp. 2553-2559, 2015, doi: 10.1039/C4TB01882F.
- [66] T. López, E. Ortiz, P. Quintana, and R. D. González, "A nanostructured titania bioceramic implantable device capable of drug delivery to the temporal lobe of the brain," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol.300,no.1,pp.3-10,2007/06/01/2007,doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.10.060>.
- [67] ก. แม่นวิวัฒน์กุล, "การขนส่งสาร (Mass transport) : ความสำคัญของการแพร่." [Online]. Available: <https://www.slideshare.net/adriamycin/mas-transport-14037167>.
- [68] S. Choudhary, "Controlled release drug delivery systems," *Dept. of Pharmaceutics: Al Ameen College of Pharmacy*, 19 September 2014.
- [69] H. Baishya, "Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets," *Journal of Developing Drugs*, vol. 06, 01/01 2017, doi: 10.4172/2329-6631.1000171.
- [70] S. Maharjan, "Assignment on Mathematical models used in drug release studies," *Department of Pharmacy: Kathmandu University*.
- [71] C. López de Dicastillo, C. Patiño, M. J. Galotto, J. L. Palma, D. Albuquerque, and J. Escrig, "Novel Antimicrobial Titanium Dioxide Nanotubes Obtained through a Combination of Atomic Layer Deposition and Electrospinning Technologies," *Nanomaterials*, vol. 8, no. 2, p. 128, 2018. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2079-4991/8/2/128>.
- [72] A. León *et al.*, "FTIR and Raman Characterization of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Coated with Polyethylene Glycol as Carrier for 2-Methoxyestradiol," *Applied Sciences*, vol.7,no.1,p.49,2017.[Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2076-3417/7/1/49>.
- [73] A. Nada, Y. M. M. Moustafa, and A. Hamdy, "Improvement of titanium dioxide nanotubes through study washing effect on hydrothermal," *Br. J. Environ. Sci.*,

- vol. 2, pp. 29-40, 01/01 2014.
- [74] C. T. Nam, W.-D. Yang, and L. M. Duc, "Study on photocatalysis of TiO<sub>2</sub>nanotubes prepared by methanol-thermal synthesis at low temperature," *Bulletin of Materials Science*, vol. 36, no. 5, pp. 779-788, 2013/10/01 2013, doi: 10.1007/s12034-013-0546-0.
- [75] D. Vasconcelos, V. Costa, E. Nunes, A. Sabioni, M. Gasparon, and W. Vasconcelos, "Infrared Spectroscopy of Titania Sol-Gel Coatings on 316L Stainless Steel," *Materials Sciences and Applications*, vol. 02, pp. 1375-1382, 01/01 2011, doi: 10.4236/msa.2011.210186.
- [76] M. Sarraf *et al.*, "In vitro bioactivity and corrosion resistance enhancement of Ti-6Al-4V by highly ordered TiO<sub>2</sub> nanotube arrays," *Journal of the Australian Ceramic Society*, vol. 55, no. 1, pp. 187-200, 2019/03/01 2019, doi: 10.1007/s41779-018-0224-1.
- [77] K. A. Saharudin *et al.*, "Surface modification and bioactivity of anodic Ti6Al4V alloy," (in eng), *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 13, no. 3, pp. 1696-705, Mar 2013, doi: 10.1166/jnn.2013.7115.
- [78] B. Bharti, S. Kumar, H.-N. Lee, and R. Kumar, "Formation of oxygen vacancies and Ti<sup>3+</sup> state in TiO<sub>2</sub> thin film and enhanced optical properties by air plasma treatment," *Scientific Reports*, vol. 6, no. 1, p. 32355, 2016/08/30 2016, doi: 10.1038/srep32355.
- [79] N. Lin *et al.*, "Surface damage mitigation of Ti6Al4V alloy via thermal oxidation for oil and gas exploitation application: characterization of the microstructure and evaluation of the surface performance," *RSC Advances*, 10.1039/C6RA28421C vol. 7, no. 22, pp. 13517-13535, 2017, doi: 10.1039/C6RA28421C.
- [80] J. Li, Y. Wang, and L. Wang, "Structure and properties of nitrogen incorporated in TiO<sub>2</sub>nanotubes array," *Materials Research Express*, vol. 1, no. 2, p. 025040, 2014/06/17 2014, doi: 10.1088/2053-1591/1/2/025040.
- [81] G. K. Mor, O. K. Varghese, M. Paulose, N. Mukherjee, and C. A. Grimes, "Fabrication of tapered, conical-shaped titania nanotubes," *Journal of Materials Research*, vol. 18, no. 11, pp. 2588-2593, 2003, doi: 10.1557/JMR.2003.0362.

- [82] T. A. Soares, H. Mozaffari, and H. Reinecke, "Generation of microstructures on a Ti-6Al-4V substrate through anodization," *Surface and Coatings Technology*, vol.278,pp.64-70,2015/09/25/2015,doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.07.040>.
- [83] X. Liu, P. K. Chu, and C. Ding, "Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications," *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 47, no. 3, pp. 49-121, 2004/12/24/ 2004, doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>.
- [84] K. Indira, U. K. Mudali, T. Nishimura, and N. Rajendran, "A Review on TiO<sub>2</sub> Nanotubes: Influence of Anodization Parameters, Formation Mechanism, Properties, Corrosion Behavior, and Biomedical Applications," *Journal of Bio- and Tribo-Corrosion*, vol. 1, no. 4, p. 28, 2015/10/07 2015, doi: 10.1007/s40735-015-0024-x.
- [85] W. Yang, Q. Peng, R. Chen, Y. Wen, and B. Shan, "Correlation between Hydrophilicity and Surface Aggregation in Anodized TiO<sub>2</sub> Nanotube Arrays," *Physics Procedia*, vol. 48, pp. 220-227, 2013/01/01/ 2013, doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.phpro.2013.07.035>.
- [86] R. Lu *et al.*, "Effects of hydrogenated TiO<sub>2</sub> nanotube arrays on protein adsorption and compatibility with osteoblast-like cells," (in eng), *Int J Nanomedicine*, vol. 13, pp. 2037-2049, 2018, doi: 10.2147/ijn.S155532.
- [87] G. Liu, K. Du, and K. Wang, "Surface wettability of TiO<sub>2</sub> nanotube arrays prepared by electrochemical anodization," *Applied Surface Science*, vol. 388, pp.313-320,2016/12/01/2016,doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.01.010>.
- [88] D. Martinez-Marquez, K. Gulati, C. P. Carty, R. A. Stewart, and S. Ivanovski, "Determining the relative importance of titania nanotubes characteristics on bone implant surface performance: A quality by design study with a fuzzy approach," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 114, p. 110995, 2020/09/01/ 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110995>.
- [89] U. H. Shah, K. M. Deen, H. Asgar, Z. Rahman, and W. Haider, "Understanding the mechanism of TiO<sub>2</sub> nanotubes formation at low potentials ( $\leq 8V$ ) through electrochemical methods," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 807,

- pp.228-234,2017/12/15/2017,doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2017.11.014>.
- [90] D. Ionita, D. Bajenaru-Georgescu, G. Totea, A. Mazare, P. Schmuki, and I. Demetrescu, "Activity of vancomycin release from bioinspired coatings of hydroxyapatite or TiO<sub>2</sub> nanotubes," (in eng), *Int J Pharm*, vol. 517, no. 1-2, pp. 296-302, Jan 30 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.062.
- [91] H. S. Fraimow, "Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis," (in eng), *Semin Plast Surg*, vol. 23, no. 2, pp. 90-9, May 2009, doi: 10.1055/s-0029-1214161.
- [92] H. Honda, C. D. Doern, W. Michael-Dunne, and D. K. Warren, "The impact of vancomycin susceptibility on treatment outcomes among patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia," *BMC Infectious Diseases*, vol. 11, no. 1, p. 335, 2011/12/05 2011, doi: 10.1186/1471-2334-11-335.
- [93] C. Moseke, F. Hage, E. Vorndran, and U. Gbureck, "TiO<sub>2</sub> nanotube arrays deposited on Ti substrate by anodic oxidation and their potential as a long-term drug delivery system for antimicrobial agents," *Applied Surface Science*, vol. 258, no. 14, pp. 5399-5404, 2012/05/01/ 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2012.02.022>.
- [94] M. Amoli-Diva, K. Pourghazi, and M. H. Mashhadizadeh, "Magnetic pH-responsive poly(methacrylic acid-co-acrylic acid)-co-polyvinylpyrrolidone magnetic nano-carrier for controlled delivery of fluvastatin," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 47, pp. 281-289, 2015/02/01/ 2015, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.11.050>.
- [95] X. He, Z. Zhou, Z. Han, Y. Zeng, X. Chen, and J. Su, "Mechanism of Controlled Release of Vancomycin from Crumpled Graphene Oxides," *ACS Omega*, vol. 4, no. 7, pp. 12252-12258, 2019/07/31 2019, doi: 10.1021/acsomega.9b00873.
- [96] J. Kärger and D. M. Ruthven, "Diffusion in nanoporous materials: fundamental principles, insights and challenges," *New Journal of Chemistry*, 10.1039/C5NJ02836A vol. 40, no. 5, pp. 4027-4048, 2016, doi: 10.1039/C5NJ02836A.
- [97] S. B. Etcheverry, A. L. Di Virgilio, and D. A. Barrio, "Vanadium Effects on Bone Metabolism," in *Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches*, H. Michibata Ed. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012, pp. 145-162.



- [98] B. C. Costa, C. K. Tokuhara, L. A. Rocha, R. C. Oliveira, P. N. Lisboa-Filho, and J. Costa Pessoa, "Vanadium ionic species from degradation of Ti-6Al-4V metallic implants: In vitro cytotoxicity and speciation evaluation," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 96, pp. 730-739, 2019/03/01/ 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.11.090>.
- [99] A. M. Cortizo, L. Bruzzone, S. Molinuevo, and S. B. Etcheverry, "A possible role of oxidative stress in the vanadium-induced cytotoxicity in the MC3T3E1 osteoblast and UMR106 osteosarcoma cell lines," (in eng), *Toxicology*, vol. 147, no. 2, pp. 89-99, Jun 8 2000, doi: 10.1016/s0300-483x(00)00181-5.
- [100] J. Rivadeneira, A. L. Di Virgilio, D. A. Barrio, C. I. Muglia, L. Bruzzone, and S. B. Etcheverry, "Cytotoxicity of a vanadyl(IV) complex with a multidentate oxygen donor in osteoblast cell lines in culture," (in eng), *Med Chem*, vol. 6, no. 1, pp. 9-23, Jan 2010, doi: 10.2174/157340610791208754.
- [101] A. Scibior, A. Adamczyk, R. Mroccka, I. Niedźwiecka, D. Gołębiowska, and E. Fornal, "Effects of vanadium (V) and magnesium (Mg) on rat bone tissue: mineral status and micromorphology. Consequences of V-Mg interactions," (in eng), *Metallomics*, vol. 6, no. 12, pp. 2260-78, Dec 2014, doi: 10.1039/c4mt00234b.
- [102] L. Colín-Barenque *et al.*, "Functional and Morphological Olfactory Bulb Modifications in Mice after Vanadium Inhalation," *Toxicologic Pathology*, vol. 43, no. 2, pp. 282-291, 2015/02/01 2014, doi: 10.1177/0192623314548668.
- [103] M. S. Molinuevo, D. A. Barrio, A. M. Cortizo, and S. B. Etcheverry, "Antitumoral properties of two new vanadyl(IV) complexes in osteoblasts in culture: role of apoptosis and oxidative stress," (in eng), *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 53, no. 2, pp. 163-72, Feb 2004, doi: 10.1007/s00280-003-0708-7.
- [104] H. Moravec *et al.*, "Cell interaction with modified nanotubes formed on titanium alloy Ti-6Al-4V," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 65, pp. 313-322, 2016/08/01/ 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.037>.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาว หทัยชนก ชูเนตร์
วัน เดือน ปี เกิด	5 ธันวาคม 2537
สถานที่เกิด	จังหวัด ตรัง
วุฒิการศึกษา	ระดับประถมศึกษาจากโรงเรียน อนุบาลตรัง จังหวัดตรัง ระดับมัธยมศึกษาตอนต้นจากโรงเรียน จุฬารัชมงคลวิทยาลัย ตรัง จังหวัด ตรัง ระดับมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียน สภาราชินี จังหวัดตรัง ระดับปริญญาตรีจากคณะวิทยาศาสตร์ ภาควิชาเคมี สาขาเคมี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ จังหวัด สงขลา
ที่อยู่ปัจจุบัน	106 ม. 5 ต. นาชุมเห็ด อ.ย่านตาขาว จ. ตรัง 92140