

การหาพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการขึ้นรูปกระดูกเทียม โดยเทคนิคการออกแบบการทดลอง

PARAMETERS OPTIMIZATION FOR ARTIFICIAL BONE FORMING

BY USING DESIGN OF EXPERIMENT TECHNIQUE

สุชานัน ทวีเกษมสมบัติ

สาขาวิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

E-mail : suchanun.ta@gmail.com

คมกฤต เล็กสกุล

สาขาวิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการศึกษาค้นคว้าหาสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตกระดูกเทียมจากไฮดรอกซีอะพาไทต์-คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส-พอลิเมทิลเมทาโครเลตคอมโพสิท ด้วยเทคนิคการออกแบบการทดลอง โดยผลิตวัสดุทดแทนกระดูกด้วยพอลิเมทิลเมทาโครเลตคอมโพสิทจากไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดูกวัวด้วยวิธีการเทหล่อขึ้นรูป ปัจจัยที่ทำการศึกษาคือ อัตราส่วนผสมของไฮดรอกซีอะพาไทต์-คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส-พอลิเมทิลเมทาโครเลตคอมโพสิท ทำการวิเคราะห์ผลโดยการทดสอบแรงดึง เพื่อให้ได้วัสดุทดแทนกระดูกชนิดเนื้อแน่นที่มีคุณสมบัติทางกลใกล้เคียงกับกระดูกมนุษย์จริงและสามารถเข้ากันได้ดีกับร่างกาย เนื่องจากมีไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นส่วนประกอบอันจะนำไปสู่การประยุกต์ใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูกชนิดเนื้อแน่นในร่างกายมนุษย์ได้

คำหลัก : การออกแบบการทดลอง วัสดุทดแทนกระดูก ไฮดรอกซีอะพาไทต์ พอลิเมทิลเมทาโครเลต คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส

ABSTRACT

This research aims to evaluate the suitable condition on artificial bone production using hydroxyapatite - carboxymethyl cellulose - poly (methyl methacrylate) composite by design of experiment technique. The methods were carried out by casting forming technique using bovine bone as composite polymer. The ratio of hydroxyapatite - carboxymethyl cellulose - poly (methyl methacrylate) composite were studied by tensile strength analysis. The result generated the compact bone substitute materials which have the mechanical properties similar to human bone as well as biocompatible qualification. The use of hydroxyapatite composition is the next step of artificial bone for human body creation in the future.

KEYWORDS : Design of experiment, Bone substitute materials, Hydroxyapatite, Poly (methyl methacrylate), carboxymethyl cellulose

1. บทนำ

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีชีวิต (Living Organism) มีการเติบโตและมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาประกอบด้วยส่วนที่เป็นแร่ธาตุ (สารอนินทรีย์) มีสัดส่วนประมาณ 60-70% ของน้ำหนัก กระดูกประกอบด้วย ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (Hydroxyapatite; HA) เป็นหลัก กระดูกแบ่งออกเป็นสองชนิดคือ กระดูกเนื้อแน่น (Compact Bone) และกระดูกเนื้อพรุน (Spongy หรือ Cancellous Bone) กระดูกมีความสำคัญเนื่องจากมีหน้าที่เป็นโครงร่างของร่างกาย ทำให้ร่างกายคงรูปอยู่ได้ ป้องกันอันตรายให้กับอวัยวะในร่างกาย ทำหน้าที่เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวโดยการยึดเกาะกล้ามเนื้อต่างๆ และ Ligament เก็บสะสมแร่ธาตุสร้างหรือผลิตเม็ดเลือดให้แก่อวัยวะ

ในปัจจุบันเมื่อกระดูกได้รับความเสียหายอันเนื่องจากโรคหรืออุบัติเหตุ ได้มีการนำวัสดุทดแทนกระดูก (Bone Substitute Materials) มาใช้เพื่อการรักษาซ่อมแซมแทนกระดูกที่เสียหาย ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงร่างช่วยในการสร้างกระดูกใหม่ (Osteoconductive) เนื่องจากส่วนประกอบหลักของกระดูกคือ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ จึงนำมาใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูกทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง ไฮดรอกซีอะพาไทต์มีสูตรทางเคมีคือ $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ มีความหนาแน่นต่ำ มีความเสถียรทางเคมี ทนทานต่อการสึกหรอ มีคุณสมบัติเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (Biocompatibility) มีความสามารถในการตอบสนองทางชีวภาพสูง (Interactive Bioactivity) ไม่เป็นพิษและไม่ก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านกว่าวัสดุทางชีวการแพทย์ (Biomedical) เช่น ไทเทเนียมผสม (Ti Alloys) ซิลิโคนผสมพลาสติก (Silastic) และวัสดุจำพวกคาร์บอน (Carbon Materials) เนื่องจากกระดูกจัดเป็นเนื้อเยื่อชนิดแข็ง (Hard Tissue) ซึ่งต้องมีคุณสมบัติในการรองรับน้ำหนัก มีความแข็งแรงคงตัว (มอดูลัสความยืดหยุ่นสูง) และมีความแข็งแรง (ความต้านทานแรงดึงสูง) แต่ข้อจำกัดของไฮดรอกซีอะพาไทต์สังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติทางกลต่ำ คือมีความแข็งแรง (Strength) ไม่มากเพียงพอ (3), (7), (9), (12), (13), (16), (17) จากข้อจำกัดดังกล่าวการนำพอลิเมอร์มาเป็นวัสดุร่วมช่วยให้มีคุณสมบัติความแข็งแรงคงตัวและมีความแข็งแรงที่เหมาะสมต่อการนำไปใช้เป็นวัสดุทดแทนในร่างกายคล้ายกับกระดูกจริง พอลิเมทิลเมทาครีเลต (Poly-Methyl Methacrylate, PMMA) มีคุณสมบัติทางกลที่ดี สามารถเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อในร่างกาย

มีความเป็นพิษต่ำ ขั้นตอนการผลิตทำได้ง่าย จึงนำมาใช้ทางการแพทย์อย่างกว้างขวาง (10), (18) แต่ไม่มีความสามารถในการเร่งปฏิกิริยาการสร้างเนื้อเยื่อ (Bioactivity) และมีอุณหภูมิของปฏิกิริยาสูง (Exothermic Reaction) คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (Carboxymethyl Cellulose, CMC) เกิดจากการแปรรูปหรือปรับปรุงคุณสมบัติของเซลลูโลส โดยการเติมหมู่เมทิลและหมู่คาร์บอกซีเมทิล ไม่มีกลิ่น ไม่เป็นอันตราย สามารถละลายน้ำได้ดี

จากการศึกษาพบว่า การเติมไฮดรอกซีอะพาไทต์ช่วยในการเหนี่ยวนำกระดูก (Osseoconductive) สามารถเกิดปฏิกิริยาที่พื้นผิวและการยึดติดกับเนื้อเยื่อได้ดี และการเติมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสนอกจากช่วยในการเร่งปฏิกิริยาการสร้างเนื้อเยื่อ ช่วยลดอุณหภูมิของการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชัน (4), (5), (8), (14) จึงสนใจที่จะนำพอลิเมทิลเมทาครีเลตมาเป็นวัสดุร่วมกับไฮดรอกซีอะพาไทต์และคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางกลแก่วัสดุทดแทนกระดูก

ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากวัสดุธรรมชาติ เช่น ปะการังหรือกระดูกสัตว์ (6) และจากการสังเคราะห์ด้วยสารเคมี ถึงแม้ว่าไฮดรอกซีอะพาไทต์ที่สังเคราะห์ด้วยสารเคมีจะมีความบริสุทธิ์สูงและสามารถปรับเปลี่ยนคุณสมบัติได้ตามสภาวะที่ใช้ในการสังเคราะห์แต่ก็มีต้นทุนการผลิตที่สูงและต้องมีการตรวจสอบอย่างเข้มงวดว่าสามารถนำมาใช้เป็นวัสดุทางชีวภาพได้ (1) การสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดูกสัตว์โดยเฉพาะกระดูกวัวจึงเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ เนื่องด้วยมีราคาถูกและปลอดภัยสำหรับการใช้เป็นวัสดุทางชีวภาพ ซึ่งในงานวิจัยนี้ใช้กระดูกวัวในการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะพาไทต์

ดังนั้นจึงทำการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตไฮดรอกซีอะพาไทต์-คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส-พอลิเมทิลเมทาครีเลตคอมโพสิท บนพื้นฐานของหลักการออกแบบการทดลอง (Design of Experiment) เพื่อให้ได้วัสดุทดแทนกระดูกที่มีคุณสมบัติทางกลใกล้เคียงกับกระดูกมนุษย์ชนิดเนื้อแน่นคือความแข็งแรงต่อแรงดึงที่ 20-50 MPa (11) สามารถนำไปประยุกต์ใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูกทดแทนชนิดเนื้อแน่นในร่างกายมนุษย์ โดยผลิตวัสดุทดแทนกระดูกด้วยพอลิเมอร์คอมโพสิทจากไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดูกวัวที่สามารถผลิตได้ด้วยวิธีที่ง่าย

การออกแบบพื้นที่การตอบสนอง (Response Surface Methodology; RSM) เป็นวิธีที่นิยมมากในการหาค่าที่เหมาะสม (Optimization) เพื่อให้ได้ผลตอบของการทดลองอันเนื่องมาจากอิทธิพลของปัจจัยหรือกระบวนการร่วมการทดลองหลายปัจจัย ซึ่งการศึกษาการทดลองทีละปัจจัย (One-Variable-at-a-Time Technique) เพื่อหาค่าที่เหมาะสมที่สุดของแต่ละปัจจัยมีข้อเสียคือไม่ได้ศึกษาถึงปฏิริยสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร ทำให้ไม่สามารถอธิบายผลกระทบทั้งหมดของตัวแปรในการทดลองได้ เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นกับผลตอบ เมื่อระดับของปัจจัยเปลี่ยนแปลง และสามารถหาระดับของปัจจัยที่เหมาะสมที่ให้ผลตอบที่ดีที่สุด (2), (15)

2. วัตถุประสงค์

งานวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อทำการสังเคราะห์ผงไฮดรอกซีอะปาไทต์ และหาสภาวะที่เหมาะสมในการขึ้นรูปกระดูกเทียมที่ผลิตจากไฮดรอกซีอะปาไทต์-คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส-พอลิเมทิลเมทาไครเลตคอมโพสิตด้วยวิธีการเทหล่อขึ้นรูป โดยทำการประยุกต์ใช้เทคนิคการออกแบบการทดลอง

3. วิธีการทดลอง

งานวิจัยนี้แบ่งหัวข้อได้ดังนี้

3.1 ศึกษาทฤษฎี ข้อมูลที่เกี่ยวข้องและทำการสังเคราะห์ไฮดรอกซีอะปาไทต์จากกระดูกวัว โดยมีขั้นตอนดังนี้

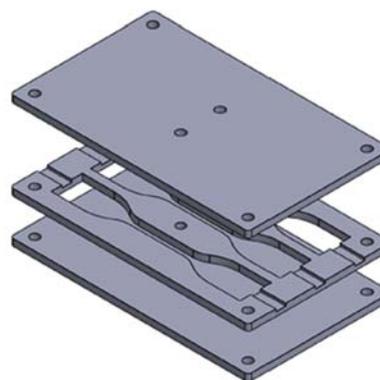
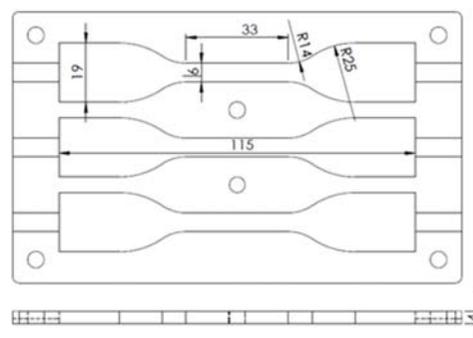
- ต้มกระดูกวัว วันละ 8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 5 วัน หลังจากนั้นแช่กระดูกวัวด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ต่ออีก 2 วัน
- ล้างกระดูกวัว แล้วนำมาอบให้แห้งเพื่อไล่ความชื้นที่อุณหภูมิ 80 °C นาน 1 วัน
- นำกระดูกวัวที่ได้ไปเผาแคลไซน์ที่อุณหภูมิ 850 °C นาน 3 ชั่วโมง
- นำกระดูกวัวที่ได้มาบดให้ละเอียด และร่อนผ่านตะแกรงละเอียด ดังรูปที่ 1
- ทดสอบเฟสของไฮดรอกซีอะปาไทต์ด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-Ray Diffraction, XRD)



รูปที่ 1 ผงไฮดรอกซีอะปาไทต์จากกระดูกวัว

3.2 การออกแบบและทำแม่พิมพ์สำหรับขึ้นรูปกระดูกเทียม

ออกแบบแม่พิมพ์เพื่อทำการขึ้นรูปชิ้นงานสำหรับทดสอบแรงดึง (Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics) ขนาดตามมาตรฐาน ASTM D638-10 ด้วยโปรแกรม Solid Work ดังรูปที่ 2 และแม่พิมพ์สำเร็จที่ขึ้นรูปด้วยเครื่อง CNC ดังรูปที่ 3



รูปที่ 2 แม่พิมพ์ที่ออกแบบด้วยโปรแกรม Solid Work



รูปที่ 3 แม่พิมพ์สำเร็จสำหรับการเทหล่อขึ้นรูป

3.3 การออกแบบการทดลองโดยใช้หลักการการออกแบบส่วนผสม (Mixture Design) ปัจจัยที่ทำการศึกษาประกอบด้วย 3 ปัจจัย คืออัตราส่วนผสมของไฮดรอกซีอะพาไทต์, คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส และพอลิเมทิลเมทาโครเลต โดยที่ผลตอบคือความแข็งแรงต่อแรงดึง แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยและระดับของปัจจัยในการทดลอง

ปัจจัย (%w/w)	ระดับปัจจัย		สัญลักษณ์
	ต่ำ (-)	สูง(+)	
1 ไฮดรอกซีอะพาไทต์	10	55	HA
2 พอลิเมทิลเมทาโครเลต	40	80	PMMA
3 คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส	5	10	CMC

3.4 ดำเนินการทดลองตามเงื่อนไขที่ได้ออกแบบไว้ตามตารางที่ 1 โดยมีขั้นตอนการขึ้นรูปชิ้นงานดังนี้

- ชั่งน้ำหนักส่วนผสมทั้ง 3 ชนิดคือ ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดุกว้าว คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส และพอลิเมทิลเมทาโครเลต ตามอัตราส่วน %w/w ที่แตกต่างกัน

- นำส่วนผสมทั้ง 3 ชนิด ผสมให้เข้ากันแล้วเติมเมทิลเมทาโครเลต (Methyl Methacrylate: MMA) ต่อพอลิเมทิลเมทาโครเลตในอัตราส่วน 1:1 โดยใช้เวลาในการคนประมาณ 2 นาที

- เทส่วนผสมทั้งหมดลงแม่พิมพ์ ดังรูปที่ 4 ให้ความร้อนแก่แม่พิมพ์ โดยนำแม่พิมพ์ไปต้มและควบคุมอุณหภูมิที่ 88 องศาเซลเซียส นาน 20 นาที

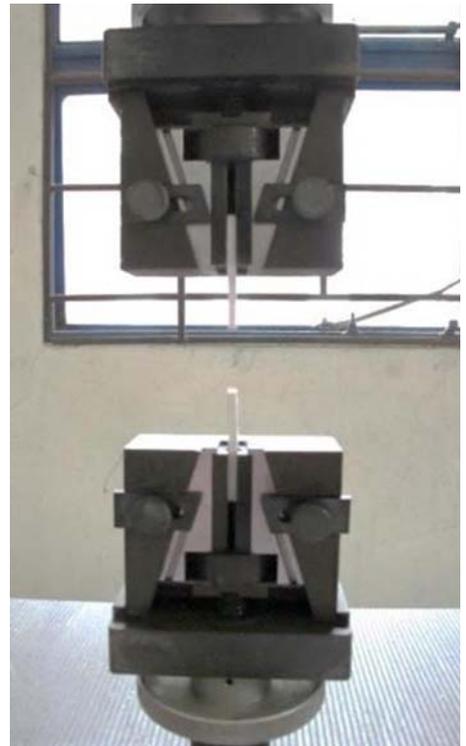
- นำแม่พิมพ์ออกมาแช่น้ำเย็น และถอดชิ้นงานออกจากแม่พิมพ์ จะได้ชิ้นงานดังรูปที่ 5



รูปที่ 4 เทส่วนผสมทั้งหมดลงแม่พิมพ์



รูปที่ 5 ตัวอย่างชิ้นงานที่ขึ้นรูปด้วยวิธีการเทหล่อ



รูปที่ 6 ทดสอบแรงดึงชิ้นงานด้วย Tensile Tester

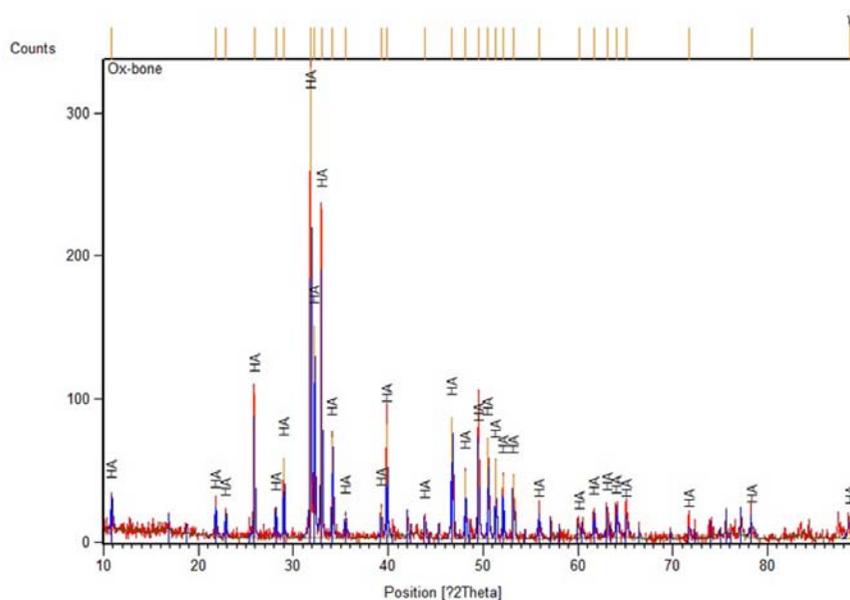
3.5 ทดสอบคุณสมบัติเชิงกล ทดสอบชิ้นงานตามมาตรฐาน ASTM D638-10

- นำชิ้นงานเก็บที่อุณหภูมิ 22 องศาเซลเซียส นานอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยกำหนด Speed of Testing 0.5 mm/min ดังรูปที่ 6

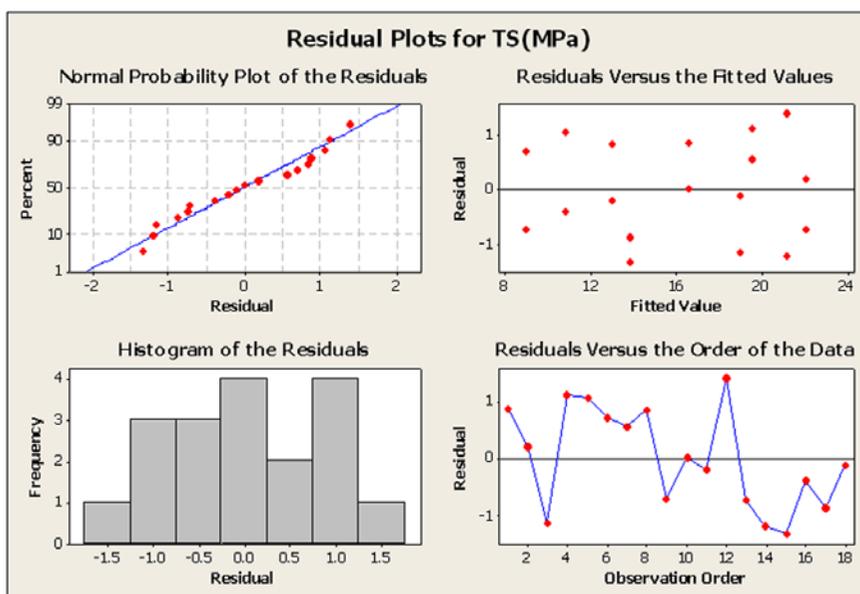
4. ผลการศึกษาและวิเคราะห์ผล

4.1 วิเคราะห์ผลการสังเคราะห์เป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ จากกระดูกวัว

จากการวิเคราะห์ผลด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์สามารถยืนยันได้ว่ากระดูกวัวที่สังเคราะห์ได้ เป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ ดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 เฟสของไฮดรอกซีอะพาไทต์ทดสอบด้วยเทคนิคการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ (X-Ray Diffraction, XRD)



รูปที่ 8 กราฟแสดงการวิเคราะห์ส่วนตกค้างของข้อมูลผลตอบของค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงาน

4.2 วิเคราะห์ผลการออกแบบการทดลองแบบส่วนผสมที่เหมาะสมของกระดูกเทียม

4.2.1 วิเคราะห์ส่วนตกค้างของข้อมูลผลตอบของค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงาน แสดงดังรูปที่ 8

จากกราฟสามารถสรุปได้ว่า

1. ข้อมูลส่วนตกค้างมีการกระจายตัวแบบปกติและค่าเฉลี่ยเป็นศูนย์ (Normality Assumption) เนื่องจากกราฟ Normal Probability Plot of the Residuals มีแนวโน้มเป็นเส้นตรง ไม่มีจุดออกนอกเส้นตรงอย่างชัดเจน และกราฟ Histogram of the Residuals มีแนวโน้มการกระจายตัวแบบปกติ

2. ส่วนตกค้างมีความแปรปรวนคงที่ (Constant Variance Assumption) ไม่เปลี่ยนแปลงตามระดับของปัจจัยหรือขึ้นอยู่กับค่าพยากรณ์ของผลตอบ เนื่องจากกราฟ Residuals Versus the Fitted Values มีการกระจายตัวแบบอิสระ ไม่มีแนวโน้มอย่างชัดเจน

3. ส่วนตกค้างต้องมีการกระจายตัวอิสระ (Independence Assumption) ไม่แปรผันตามปัจจัยหรือลำดับการทดลอง เนื่องจากกราฟ Plot of Residuals Versus the Observation Order of the Data ไม่มีแนวโน้ม

จากทั้ง 3 ข้อสามารถสรุปได้ว่าส่วนตกค้างของข้อมูลผลตอบค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงาน (Residuals) มีการกระจายตัวแบบปกติและค่าเฉลี่ยเป็นศูนย์ มีความแปรปรวนคงที่ และมีการกระจายตัวอิสระ

4.2.2 วิเคราะห์ผลการออกแบบการทดลองแบบส่วนผสม

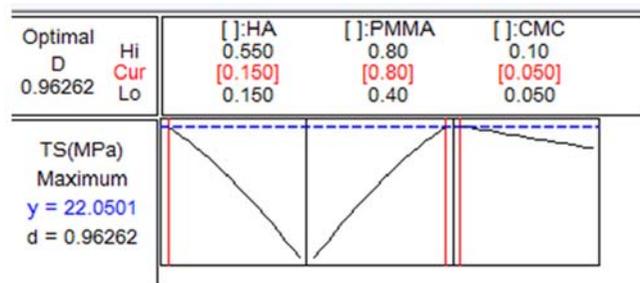
การทดลองเพื่อหาอิทธิพลของปัจจัยโดยทำการทดลองจากการออกแบบการทดลองแบบพื้นผิวผลตอบด้วยโปรแกรม Minitab ช่วยในออกแบบและวิเคราะห์ผล โดยผลตอบที่ได้จากการวัดค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงานที่ได้จากการทดลองทำการวิเคราะห์ค่าความแปรปรวน แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ค่าสัมประสิทธิ์ (Coefficients) ของค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงาน

Term	Coefficients	t-test	p-value
HA	-4.00	*	*
PMMA	25.91	*	*
CMC	-1.23	*	*
HA*PMMA	20.89	1.39	0.189
HA*CMC	-69.40	-0.96	0.355
S = 1.01482 R-Sq= 96.34% R-Sq(adj) = 95.21%			

โปรแกรม Minitab จะคำนวณค่า p-value จากผลการทดลองเพื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าระดับนัยสำคัญ (α) ซึ่งผู้วิจัยกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ เมื่อพิจารณาค่า p-value ของผลกำลังหนึ่ง มีค่าน้อยกว่า 0.05 แสดงว่ามีความสัมพันธ์แบบเส้นตรง

เมื่อทำการตรวจสอบสัมประสิทธิ์ของการตัดสินใจ (R-Square) พบว่ามีค่าสูง แสดงว่าแบบจำลองเหมาะสมต่อการทำนายค่าผลตอบได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม พบว่าค่าที่เหมาะสมที่สุดในการขึ้นรูปกระดูกเทียมจากไฮดรอกซีอะพาไทต์เมื่อตั้งเป้าหมายให้สมการมีค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงสูงสุด (Maximum) คือไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดูกวัว 15% คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส 5% และพอลิเมทิลเมทาโครเลต 80% และให้ผลลัพธ์ค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงของชิ้นงาน 22.05 MPa ดังแสดงในรูปที่ 9 โดยได้ค่าความพึงพอใจโดยรวม (Composite Desirability) เท่ากับ 0.96262



รูปที่ 9 กราฟแสดงจุดที่เหมาะสมของส่วนผสมแต่ละปัจจัย

5. สรุป

จากผลการทดลองกระดูกวัวที่สังเคราะห์ได้เป็นไฮดรอกซีอะพาไทต์ ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นวัสดุตั้งต้นเพื่อประยุกต์ใช้ทดแทนกระดูกทางการแพทย์ จากผลการวิจัยโดยใช้เทคนิคการออกแบบการทดลองแบบส่วนผสม เพื่อหาส่วนผสมที่เหมาะสมในการขึ้นรูปกระดูกเทียมจากไฮดรอกซีอะพาไทต์-คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส-พอลิเมทิลเมทาไครเลต โดยอัตราส่วนผสมที่เหมาะสมในการขึ้นรูปคือ 15% 5% และ 80% ตามลำดับที่ให้ค่าความแข็งแรงต่อแรงดึงที่ดีที่สุดคือ 22.05 MPa ซึ่งกระดูกเทียมจากวัสดุที่ได้มีคุณสมบัติทางกลที่ใกล้เคียงกับกระดูกมนุษย์ชนิดเนื้อแน่น และสามารถเข้ากันได้ดีกับร่างกายเนื่องจากมีไฮดรอกซีอะพาไทต์เป็นส่วนประกอบ อันจะนำไปสู่การประยุกต์ใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูกชนิดเนื้อแน่นในร่างกายมนุษย์ได้ต่อไป

6. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก "โครงการพัฒนาศักยภาพบุคลากรเพื่อการวิจัยและพัฒนา สำหรับภาคอุตสาหกรรม (NUI-RC), สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.)" ขอขอบคุณ ภาควิชาวิศวกรรมอุตสาหการ คณะวิศวกรรมศาสตร์ และภาควิชาเคมีอุตสาหกรรม คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่เอื้ออำนวยความสะดวก เครื่องมือและสถานที่ในการทำวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

นิธินาด ศุภกาญจน์. 2549. โครงการการผลิตพอลิโพรพิลีนคอมโพสิตโดยใช้ไฮดรอกซีอะพาไทต์จากกระดูกสัตว์เป็นสารตัวเติมเพื่อใช้เป็นวัสดุทดแทนกระดูก. มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี.

Bas, D., Boyac, I.H., 2007. Modeling and optimization I: Usability of response surface methodology. *Journal of Food Engineering*, 78: 836-845.

Cengiz, B., Gokce, Y., Yildiz, N., Aktas, Z., Calimli, A., 2008. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochem*, 322: 29-33.

Han, J., Ma, G., Nie, J., 2011. A facile fabrication of porous PMMA as a potential bone substitute. *Materials Science and Engineering C*, 31: 1278-1284.

Jiang, L., Li, Y., Wang, X., Zhang, L., Wen, J., Gong, M., 2008. Preparation and properties of nano-hydroxyapatite/chitosan/carboxymethyl cellulose composite scaffold. *Carbohydrate Polymers*, 74: 680-684.

Joschek, S., Nies, B., Krotz, R., Gokperich, A., 2000. Chemical and physicochemical characterization of porous hydroxyapatite ceramics made of natural bone. *Biomaterials*. 21, 1645-1658.

Kalita, S.J., Bose, S., Hosick, H.L., Bandyopadhyay, A., 2004. CaO-P2O5-Na2O-based sintering additives for hydroxyapatite (HAp) ceramics. *Biomaterials*, 25: 2331-2339.

Kim, S.B., Kim, Y.J., Yoon, T.L., Park, S.A., Cho, I.H., Kim, E.J., Kim, I.A., Shin, J.W., 2004. The characteristics of a hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement. *Biomaterials*, 25: 5715-5723.

Korkusuz, F., Karamete, K., Irfanoglu, B., Yetkin, H., Hastir, G.W., Akkaq, N. 1995. Do porous calcium hydroxyapatite ceramics cause porosis in bone? A bone densitometry and biomechanical study on cortical bones of rabbits." *Biomaterial*. 16, 537-543.

Lee, K.H., Rhee, S.H. 2009. The mechanical properties and bioactivity of poly(methyl methacrylate)/SiO2-CaO nanocomposite. *Biomaterials*, 30: 3444-3449.

Mow, V.C. and Huiskes, R. 2005. Basic orthopaedic biomechanics and mechano-biology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia : 698.

- Ooi, C.Y., Hamdi, M., Ramesh, S. 2007. Properties of hydroxyapatite produced by annealing of bovine bone. *Ceramics International*, 33: 1171-1177.
- Sanosh, K.P., Chu, M-C., Balakrishnan, A., Lee, Y-J., Kim, T.N., Cho, S-J. 2009. Synthesis of nano hydroxyapatite powder that simulate teeth particle morphology and composition. *Current Applied Physics*, 9: 1459-1462.
- Serbetci, K., Korkusuz, F., Hasirci, N. 2004. Thermal and mechanical properties of hydroxyapatite impregnated acrylic bone cements. *Polymer Testing*, 23: 145-155.
- Shahsavani, D., Grimvall, A. 2009. An adaptive design and interpolation technique for extracting highly nonlinear response surfaces from deterministic models. *Reliability Engineering and System Safety*, 94: 1173-1182.
- Suchanek, W., Yashima, M., Kakihana, M., Yoshimura, M. 1997. Hydroxyapatite ceramics with selected sintering additives. *Biomaterials*, 18: 923-933.
- Tan, C.Y., Ramesh, S., Hamdi, A.S., Sopyan, I. 2007. Sinterability Of Hydroxyapatite Compacts Prepared By Cold Isostatic Pressing For Clinical Applications. *Biomed 06, IFMBE Proceedings*, 15: 137-140.
- Tihan, T.G., Ionita, M.D., Popescu, R.G., Iordachescu, D. 2009. Effect of hydrophilic-hydrophobic balance on biocompatibility of poly (methylmethacrylate) (PMMA)-hydroxyapatite (HA) composites. *Materials Chemistry and Physics*, 118: 265-269.



>> สุขานัน ทวีเกษมสมบัติ

สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีอุตสาหกรรมเกษตร (วท.บ.) สาขาเทคโนโลยีการบรรจุ จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปี พ.ศ. 2551 ปัจจุบันกำลังศึกษาในระดับปริญญาโท วิศวกรรมศาสตร์ สาขาวิศวกรรมอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และได้รับทุนสนับสนุนจากโครงการพัฒนาศักยภาพบุคลากรเพื่อการวิจัยและพัฒนาสำหรับภาคอุตสาหกรรม (NUI-RC) ของสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ปี พ.ศ. 2555