

Tổng hợp bột gốm sinh học β -TCP bằng phản ứng hai giai đoạn (thủy nhiệt và nung) định hướng ứng dụng làm vật liệu tái tạo xương

Nguyễn Huỳnh Quốc Huy¹, Huỳnh Đại Phú^{1,2}, Lê Văn Thăng^{1,3}, Lâm Đại Phong⁴, Đỗ Thị Ngọc Anh⁵,
Nguyễn Thái Hòa^{1,2,3*}, Phạm Trung Kiên^{1,2*}

¹Khoa Công nghệ vật liệu, Trường Đại học Bách khoa TP Hồ Chí Minh (HCMUT)

²Trung tâm Nghiên cứu vật liệu polymer, HCMUT

³Phòng thí nghiệm trọng điểm ĐHQG Công nghệ vật liệu, HCMUT

⁴Khoa Răng Hàm Mất, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

⁵Khoa Phẫu thuật Hàm Mất - Răng Hàm Mất, Bệnh viện Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 12/8/2020; ngày chuyển phản biện 17/8/2020; ngày nhận phản biện 17/9/2020; ngày chấp nhận đăng 1/10/2020

Tóm tắt:

Nghiên cứu này trình bày ảnh hưởng của nhiệt độ nung đến khả năng tạo gốm sinh học β -tricalcium phosphate (β -TCP) định hướng ứng dụng làm vật liệu tái tạo xương. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và H_3PO_4 được cấp phối theo tỷ lệ mol $\text{Ca}/\text{P}=1,5$ và hấp thủy nhiệt ở 180°C trong 24 giờ để thu khoáng calcium phosphate hydrate (CPH) có thành phần pha tương tự hydroxyapatite (HA). Khoáng CPH được xử lý nhiệt ở 700 và 1.000°C trong 3 giờ nhằm đánh giá khả năng thu khoáng β -TCP. Kết quả cho thấy, mẫu β -TCP thu được khi nhiệt phân CPH ở 1.000°C trong 3 giờ có kích thước hạt khoảng $1\sim 2\ \mu\text{m}$, định hướng ứng dụng cho quá trình tái tạo xương.

Từ khóa: β -TCP, calcium phosphate hydrate (CPH), hydroxyapatite (HA), phản ứng thủy nhiệt, vật liệu sinh học.

Chỉ số phân loại: 2.5

Mở đầu

β -tri calcium phosphate (β -TCP) với công thức hóa học $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - thành phần chính cấu tạo nên xương tự nhiên là một trong số những loại vật liệu đang được quan tâm khảo sát và có ứng dụng trong nhiều vật liệu y sinh, như thay thế hay cấy ghép xương ở nhiều vị trí khác nhau [1-3]. Mặc dù α -TCP và β -TCP có cùng thành phần hóa học, nhưng chúng khác nhau bởi cấu trúc tinh thể và độ hòa tan, với độ hòa tan của β -TCP phù hợp hơn cho quá trình tái tạo xương.

Hiện nay ở Việt Nam đa số tập trung vào tổng hợp hydroxyapatite (HA) [4-5], chưa có nghiên cứu nào tổng hợp β -TCP. Tổng hợp TCP theo nguồn tự nhiên là việc tạo ra TCP từ các loại khoáng như apatit hoặc whitlockite. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi đề xuất phương án tổng hợp β -TCP thông qua hai giai đoạn: 1) Phản ứng thủy nhiệt tạo tiền chất calcium phosphate hydrate (CPH) có thành phần pha tương tự HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) và 2) Nhiệt phân để phân hủy CPH thu β -TCP. Phương pháp thủy nhiệt có thể hiểu một cách đơn giản là phương pháp hóa học sử dụng nước (hoặc dung môi) dưới áp suất và ở nhiệt độ trên điểm sôi bình thường của nước (hoặc dung môi) để thúc đẩy các phản ứng giữa các chất rắn. Nhờ ứng dụng phản ứng thủy nhiệt, có thể tạo thành khoáng CPH ở nhiệt độ thấp và giảm nhiệt độ phân hủy CPH thành β -TCP. So với phản ứng pha rắn thu β -TCP xảy ra ở 1.280°C , phản ứng thủy nhiệt giúp giảm nhiệt độ nung.

*Tác giả liên hệ: phamtrungkien@hcmut.edu.vn; nthhoa@hcmut.edu.vn

Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Vật liệu nghiên cứu

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ và H_3PO_4 thương mại được cung cấp từ Công ty hóa chất Xilong, Trung Quốc. Các hóa chất được mua về sử dụng ngay, không cần phải xử lý lại.

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp tiền chất CPH bằng phương pháp thủy nhiệt: quy trình này được mô phỏng từ quy trình tổng hợp bột sinh học HA theo phương pháp thủy nhiệt đã được công bố trước đây [6]. Một cách ngắn gọn, $20,46\ \text{ml}$ dung dịch được nhỏ giọt vào $33,3\ \text{g}$ huyền phù $\text{Ca}(\text{OH})_2$ để thu được cấp phối theo tỷ lệ mol $\text{Ca}/\text{P}=1,5$ theo công thức tỷ lệ lượng của β -TCP. Quá trình phản ứng được đồng nhất hóa bằng máy khuấy ở tốc độ 400 vòng/phút (IKEA) trong 2 giờ, hấp thủy nhiệt ở 180°C trong 24 giờ để thu được huyền phù CPH có tỷ lệ mol $\text{Ca}/\text{P}=1,5$. Huyền phù sau hấp được sấy khô ở 105°C trong 12 giờ, nghiền mịn qua sàng $0,45\ \text{mm}$ để thu được bột CPH.

Phản ứng nhiệt phân thu β -TCP: mẫu bột CPH sau sấy được phân tích nhiệt vi sai DSC/TG để xác định nhiệt độ nung thu β -TCP. Mẫu được xử lý nhiệt ở 700 và 1.000°C trong 3 giờ bằng lò nung Naberthem (lò Naberthem 1400, Đức), sau đó phân tích vi cấu trúc để xác định nhiệt độ thích hợp tạo β -TCP.

Synthesise β -tricalcium phosphate (β -TCP) ceramic powder by 2 reaction steps: hydrothermal and calcination reaction toward bone tissue regeneration

Huynh Quoc Huy Nguyen¹, Dai Phu Huynh^{1,2},
Van Thang Le^{1,3}, Dai Phong Lam⁴, Thi Ngoc Anh Do⁵,
Thai Hoa Nguyen^{1,2,3*}, Trung Kien Pham^{1,2*}

¹Faculty of Materials Technology,
Ho Chi Minh city University of Technology (HCMUT)

²Polymer Research Center, HCMUT

³Key Laboratory of Materials Technology, HCMUT

⁴Faculty of Odonto-Stomatology,
University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city

⁵Maxillofacial Surgery and Dental Department,
University Medical Center HCMC

Received 12 August 2020; accepted 1 October 2020

Abstract:

This research presents the effect of heat treatment temperature on the forming ability of β -tricalcium phosphate (β -TCP) bioceramic materials toward the bone tissue regeneration application. $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and H_3PO_4 were mixed with a Ca/P molar ratio of 1.5, followed by hydrothermal treatment at 180°C for 24 hours to obtain the calcium phosphate hydrate (CPH) with phase composition similar to hydroxyapatite (HA). The CPH mineral was heat-treated at 700 and 1000°C for 3 hours to evaluate the ability to obtain β -TCP. The result showed that β -TCP can be obtained by the CPH calcined at 1000°C for 3 hours, with the particle size of 1~2 μm , suitable for bone tissue regeneration application.

Keywords: biomaterials, β -TCP, calcium phosphate hydrate (CPH), hydrothermal, hydroxyapatite (HA).

Classification number: 2.5

Các phương pháp phân tích vi cấu trúc:

Phân tích nhiệt vi sai (TGA): mẫu bột trước nung được phân tích DSC/TG trong khoảng nhiệt độ phòng tới 1.000°C (STA 449, Netzsch, Đức) nhằm xác định nhiệt độ nung thích hợp thu β -TCP.

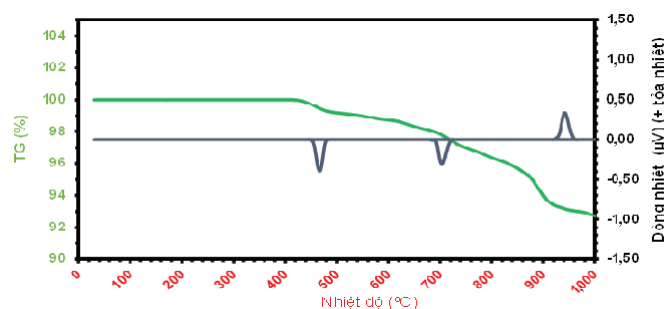
Phân tích nhiễu xạ tia X (XRD): mẫu trước và sau khi nung được phân tích XRD theo phương pháp bột (Bruker, D8 Advance, Germany), góc quét 2theta từ 5 đến 60°, vận hành ở 40 kV và 40 mA.

Quan sát hình thái mẫu bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM): mẫu bột trước và sau khi nung được phủ trên đế kim loại đồng, phân tích SEM bằng máy Hitachi S-4800 (FE-SEM) ở 10 kV.

Kết quả và thảo luận

Phân tích nhiệt vi sai mẫu trước nung

Hình 1 là kết quả phân tích DSC/TG mẫu CPH trước nung từ nhiệt độ phòng đến 1.000°C. Có thể thấy 2 đỉnh thu nhiệt (endo peak) ở 460, 700°C và 1 đỉnh tỏa nhiệt (exo peak) ở 918°C tương ứng hiệu ứng phân hủy CPH thành β -TCP. Đường giảm khối lượng TG của mẫu trước nung bắt đầu giảm sau 400°C và giảm mạnh trong khoảng 850~900°C. Trên cơ sở phân tích nhiệt DSC/TG, mẫu trước nung được nung ở 700 và 1.000°C trong 3 giờ để khảo sát nhiệt độ thích hợp tạo β -TCP.

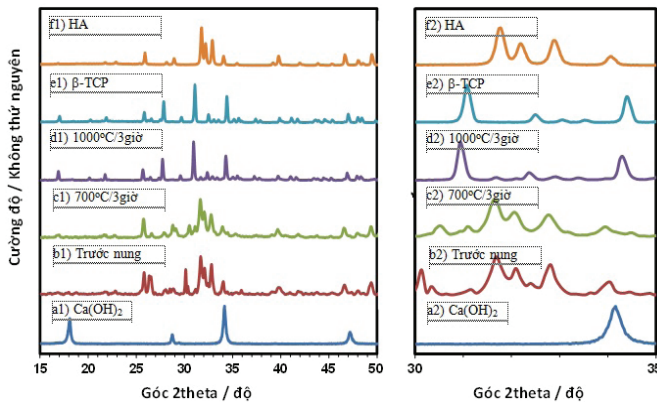


Hình 1. Phân tích nhiệt vi sai mẫu CPH trước nung.

Phân tích nhiễu xạ tia X mẫu trước và sau khi nung

Hình 2 thể hiện dữ liệu XRD mẫu CPH trước và sau khi nung ở 700 và 1.000°C trong 3 giờ ở góc quét 15 đến 50° và được phóng to từ 30 đến 35° (hình 2 b1 c1 d1 và hình 2 b2 c2 d2 theo thứ tự tương ứng). XRD các mẫu $\text{Ca}(\text{OH})_2$ thương mại (PDF#04-0733); β -TCP thương mại (PDF#09-0169) và HA thương mại (PDF#09-0432) ở góc quét 15 đến 50° và được phóng to từ 30 đến 35° được cho ở hình 2 a1 e1 f1 và hình 2 a2 e2 f2 theo thứ tự tương ứng. Mẫu trước nung (hình 2 b1 và b2) gồm pha chính là HA có đỉnh nhiễu xạ ở 31,8° và lượng nhỏ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ còn dư với đỉnh nhiễu xạ ở 34,2°, nhưng biến mất khi nhiệt phân ở 700 và 1.000°C

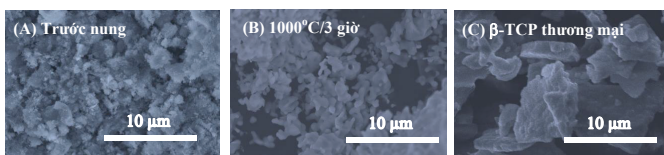
trong 3 giờ (hình 2 c1 c2 và d1 d2). Ngoài ra khi nhiệt phân mẫu ở 700°C trong 3 giờ lượng HA vẫn còn nguyên, nhưng chuyển hóa thành β -TCP khi nhiệt phân ở 1.000°C trong 3 giờ với đỉnh nhiễu xạ ở 30,2° là góc nhiễu xạ đặc trưng của β -TCP (PDF#9-169). Như vậy có thể kết luận nhiệt độ phù hợp để phân hủy CPH thu β -TCP là 1.000°C trong 3 giờ.



Hình 2. XRD mẫu CPH trước và sau khi nung. a1 và a2: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ thương mại (PDF#4-733) ở góc quét 15~50° và 30~35°; b1 và b2: mẫu trước nung ở góc quét 15~50° và 30~35°; c1 và c2: mẫu nung 700°C/3 giờ ở góc quét 15~50° và 30~35°; d1 và d2: mẫu nung 1.000°C/3 giờ ở góc quét 15~50° và 30~35°; e1 và e2: mẫu β -TCP thương mại (PDF#9-169) ở góc quét 15~50° và 30~35°; f1 và f2: mẫu HA thương mại (PDF#9-432) ở góc quét 15~50° và 30~35°.

Phân tích hình thái mẫu nung 1.000°C trong 3 giờ

Hình 3 cho thấy hình thái mẫu trước khi nung (hình 3A); khi nung ở 1.000°C trong 3 giờ (hình 3B) và β -TCP thương mại (hình 3C). Trước khi nung, mẫu có hình thái hạt, kích thước khoảng 1~2 μm và không có sự thay đổi nhiều về kích thước hạt. Đây là ưu điểm của phương pháp tạo CPH bằng hấp thủy nhiệt so với mẫu thương mại có hình tấm với kích thước tấm 8~10 μm . Kích thước nhỏ và đều của mẫu β -TCP tổng hợp ở 1.000°C giúp tăng khả năng hòa tan Ca^{2+} khi tiếp xúc dịch thể cao hơn và rút ngắn thời gian tái tạo xương mới khi cấy ghép.



Hình 3. Mẫu CPH trước khi nung (A); nung ở 1.000°C trong 3 giờ (B) và mẫu thương mại β -TCP (C) ở độ phóng đại 5.000 lần.

Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã tổng hợp thành công mẫu bột β -TCP từ $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và H_3PO_4 bằng phản ứng thủy nhiệt ở 180°C trong 24 giờ thu CPH, tiếp theo nung ở 1.000°C trong 3 giờ. Mẫu β -TCP thu được có dạng hình hạt với kích thước 1~2 μm , dễ dàng tham gia phản ứng cấy ghép tạo khoáng xương. Các nghiên cứu khác về cấp phối giữa β -TCP tổng hợp và polymer sinh học PLA, cũng như về độc tính sinh học và thử tương thích trên động vật đang được nhóm triển khai.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh trong khuôn khổ đề tài mã số SVCQ-2019-CNVL-110. Chúng tôi cũng xin cảm ơn Trường Đại học Bách khoa, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh đã hỗ trợ thời gian, phương tiện và cơ sở vật chất cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] O. Jongprateep, N. Wattana, N. Sato, P.T. Kien, B. Inseemeeesak (2018), "Effects of solid loadings and silica addition on microstructure and compressive strength of hydroxyapatite specimens fabricated by freeze casting technique", *Ceramics International*, **44**, pp.S156-S160.
- [2] P.T. Kien, T. Kanji, K. Ishikawa (2015), "Setting reaction of α -TCP spheres and an acidic calcium phosphate solution for the fabrication of fully interconnected macroporous calcium phosphate", *Ceramics International*, **41**, pp.13525-13531.
- [3] K.P. Trung, M.D. Quang and T.P.T. Lan (2014). "Iron-free hydroxyapatite powder from synthetic $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and commercialized $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ", *Advanced Materials Research*, **858**, pp.103-110.
- [4] K. Ishikawa, K. Tsuru, T.K. Pham, M. Maruta, S. Matsuya (2012), "Fully-interconnected pore forming calcium phosphate cement", *Key Engineering Materials*, **493-494**, pp.832-835.
- [5] P.T. Kien, M. Maruta, K. Tsuru, S. Matsuya and K. Ishikawa (2010), "Effect of phosphate solution on setting reaction of α -TCP spheres", *Journal of The Australian Ceramic Society*, **46(2)**, pp.63-67.
- [6] P.T. Kien, H.D. Phu, N. Linh, T. Quyen, N. Hoa (2018), "Recent trends in hydroxyapatite (HA) synthesis and the synthesis report of nanostructure HA by hydrothermal reaction", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1077**, pp.343-354.