

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Hồ Quốc Vịnh

**NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO VẬT LIỆU BIPHASIC CALCIUM
PHOSPHATE CẤU TRÚC XÓP ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TÁI
TẠO XƯƠNG**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HOÁ VÔ CƠ

Mã số: 8440113

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC :

1. TS.BS. Trần Đặng Xuân Tùng
2. GS.TS. Nguyễn Đại Hải

Handwritten signatures in blue ink, corresponding to the names of the supervisors listed above.

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn chịu trách nhiệm trước pháp luật

TP. Hồ Chí Minh, ngày 31 tháng 05 năm 2024

Tác giả luận văn



Hồ Quốc Vịnh

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất, tôi xin gửi lời cảm ơn tới TS.BS. Trần Đăng Xuân Tùng và GS.TS. Nguyễn Đại Hải - những người thầy tâm huyết hướng dẫn khoa học, truyền dạy những tri thức cũng như chỉ bảo, động viên, giúp đỡ, khích lệ và tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi chân thành cảm ơn đến ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, các phòng công tác của Học viện Khoa học và Công nghệ, nơi đã tạo điều kiện và cơ hội cho tôi được học hỏi, nghiên cứu và phát triển. Đồng thời, tôi cũng chân thành cảm ơn tập thể anh chị em trong phòng Thí nghiệm tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ - Viện Công nghệ Hoá học đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực nghiệm cũng như đóng góp nhiều ý kiến quý báu về chuyên môn trong việc thực hiện và hoàn thiện luận văn.

Luận văn này được hỗ trợ kinh phí từ đề tài nghiên cứu ứng dụng và phát triển công nghệ cấp Quốc gia của Bộ Khoa học và Công nghệ, mã số: 35/2022/ĐTĐL.CN-CNN.

Dù đã rất cố gắng, song do thời gian và kiến thức về đề tài chưa được sâu rộng nên luận văn chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót và hạn chế. Kính mong nhận được sự chia sẻ và những ý kiến đóng góp quý báu của các thầy giáo, cô giáo, các bạn bè đồng nghiệp.

Một lần nữa tôi xin chân thành cảm ơn.

TP.Hồ Chí Minh, ngày 31 tháng 05 năm 2024

Tác giả luận văn



Hồ Quốc Vịnh

MỤC LỤC

MỤC LỤC.....	iii
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT.....	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	viii
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ.....	ix
MỞ ĐẦU.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU.....	4
1.1. GIỚI THIỆU CẤU TẠO XƯƠNG.....	4
1.2. TỔNG QUAN VẬT LIỆU BIPHASIC CANXI PHOTPHAT (BCP).....	8
1.3. TÍNH CHẤT CỦA VẬT LIỆU BCP.....	13
1.3.1. Tính chất cơ học.....	13
1.3.2. Tính chất hoá lý.....	15
1.3.3. Tính chất sinh học.....	17
1.4. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP.....	18
1.4.1. Phương pháp khô.....	19
1.4.2. Phương pháp hoá ướt.....	20
1.4.3. Phương pháp nhiệt độ cao.....	22
1.4.4. Phương pháp tổng hợp từ nguồn sinh học.....	23
1.5. VAI TRÒ CỦA ĐỘ XỐP TRONG ỨNG DỤNG Y SINH.....	24
1.6. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP XỐP.....	26
1.6.1. Phương pháp sử dụng chất bay hơi.....	26
1.6.2. Phương pháp lọc muối.....	26
1.6.3. Phương pháp tạo khí.....	27
1.6.4. Phương pháp đông khô.....	27
1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU.....	28

1.7.1. Tình hình nghiên cứu ngoài nước	28
1.7.2. Tình hình nghiên cứu trong nước.....	30
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	32
2.2. HOÁ CHẤT, DỤNG CỤ THÍ NGHIỆM	32
2.2.1. Hoá chất	32
2.2.2. Thiết bị và dụng cụ thí nghiệm	33
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.3.1. Phương pháp tổng hợp vật liệu BCP.....	34
2.3.2. Tổng hợp vật liệu BCP cấu trúc xốp.....	35
2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ VẬT LIỆU	37
2.4.1. Đánh giá hình thái học	37
2.4.2. Định tính cấu trúc.....	37
2.4.3. Định lượng canxi.....	37
2.4.4. Đánh giá độ xốp	38
2.4.5. Đánh giá tính chất cơ học	39
2.4.6. Đánh giá độ vô khuẩn	40
2.4.7. Đánh giá khả năng tương thích tế bào	40
2.4.8. Đánh giá khả năng tạo khoáng.....	41
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	45
3.1. ĐÁNH GIÁ TÍNH CHẤT HOÁ LÝ	45
3.1.1. Hình thái cảm quan	45
3.1.2. Định tính cấu trúc tinh thể	47
3.1.3. Định lượng Canxi.....	56
3.1.4. Đánh giá độ xốp	58

3.1.5. Hình thái học	61
3.1.6. Đánh giá cường độ nén	66
3.2. ĐÁNH GIÁ ĐỘ VÔ KHUẨN.....	67
3.3. ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TƯƠNG THÍCH TẾ BÀO.....	69
3.3.1. Đánh giá độc tính tế bào	69
3.3.2. Đánh giá sự bám dính và phát triển tế bào trên vật liệu BCP xốp.....	71
3.4. ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TẠO KHOÁNG	72
3.4.1. Đánh giá FT-IR.....	73
3.4.2. Đánh giá SEM.....	74
3.4.3. Khối lượng và pH thay đổi.....	75
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	78
DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	79
PHỤ LỤC	91

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ CÁI VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Từ tiếng anh	Nghĩa tiếng việt
β -TCP	β -tricalcium Phosphate	
ASTM	American Society for Testing and Materials	Hiệp hội Thí nghiệm và Vật liệu Hoa Kỳ
BCP	Biphasic Calcium Phosphate	
BG	Bioglasses	Thuỷ tinh sinh học
CaP	Calcium Phosphate	
CFU	Colony Forming Units	Đơn vị đo lường vi sinh vật
CP	Control positive	Đối chứng dương
CN	Control negative	Đối chứng âm
FTIR	Fourier Transform Infrared spectroscopy	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
HA	Hydroxyapatite	
ICDD	International Centre for Diffraction Data	Trung tâm Quốc tế về Dữ liệu nhiễu xạ
ISO	International Organization for Standardization	Tổ chức tiêu chuẩn hóa Quốc tế
PEG	Polyethylene glycol	
PMMA	Poly(methyl methacrylate)	
PVA	Polyvinyl alcohol	

SBF	Simulated Body Fluid	Dung dịch mô phỏng cơ thể
SEM	Scanning Electron Microscopy	Kính hiển vi điện tử
TCP	Tricalcium phosphate	
TCVN		Tiêu chuẩn Việt Nam
TRIS	Tris-hydroxymethyl aminomethane	
XRD	X-ray Diffraction	Nhiều xạ tia X

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1 Danh mục hoá chất	32
Bảng 2.2 Danh sách các thiết bị và dụng cụ thí nghiệm	33
Bảng 2.3 Bảng khảo sát các chất tạo xốp với các tỉ lệ xốp khác nhau cho quá trình tổng hợp BCP cấu trúc xốp.....	36
Bảng 2.4 Danh sách các hoá cho vào SBF.....	42
Bảng 3.1 Đánh giá cảm quan vật liệu BCP sau khi tổng hợp với các chất tạo xốp khác nhau.....	46
Bảng 3.2 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PEG, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3)	48
Bảng 3.3 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PVA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6)	50
Bảng 3.4 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PMMA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9)	52
Bảng 3.5 Hàm lượng Canxi trong BCP sử dụng PEG, PVA và PMMA làm chất tạo lỗ rỗng	56
Bảng 3.6 Độ xốp của BCP với các chất tạo xốp PEG (B-1 – B-3), PVA (B-4 – B-6) và PMMA (B-7 – B-9) (dựa theo TCVN 1086:2015)	58
Bảng 3.7 Thông số cơ học của viên nén BCP xốp.....	66
Bảng 3.8 Kết quả khảo sát độ vô khuẩn của vật liệu BCP xốp	68
Bảng 3.9 Sự thay đổi giá trị khối lượng và pH của mẫu BCP xốp sau khi ngâm SBF.....	75

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1 Cấu trúc của xương	4
Hình 1.2 Cấu trúc của mô xương	7
Hình 1.3 Cấu trúc tinh thể của HA	9
Hình 1.4 (a) HA đơn tà và (b) HA lục giác	10
Hình 1.5 Cấu trúc tinh thể của (a) α -TCP và (b) β -TCP	12
Hình 1.6 Các phương pháp tổng hợp BCP	18
Hình 1.7 (A) Tỷ lệ thể tích xương mới trên tổng thể tích (BV/TV, %) và (B) xương mới (BMD, mg/cm ³) của PCL/PLGA (BCP (-)) và PCL/PLGA-BCP (BCP (+)) giàn giáo xốp sau 2 và 8 tháng cấy ghép.....	30
Hình 3.1 Hình thái bên ngoài của vật liệu BCP được tổng hợp khi không sử dụng chất tạo xốp (B0) và khi sử dụng chất tạo xốp bao gồm PEG (B-1, B-2, B-3), PVA (B-4, B-5, B-6), PMMA (B-7, B-8, B-9).....	45
Hình 3.2 Kết quả FT-IR của PEG, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3)	47
Hình 3.3 Kết quả FT-IR của PVA, BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6).....	49
Hình 3.4 Kết quả FT-IR của PMMA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9).....	51
Hình 3.5 Giảm đồ XRD của BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3).....	53
Hình 3.6 Giảm đồ XRD của BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6).....	54
Hình 3.7 Giảm đồ XRD của BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9).....	55

Hình 3.8 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu	57
Hình 3.9 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu	57
Hình 3.10 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu	58
Hình 3.11 Độ xốp của BCP với các chất tạo xốp PEG (B-1 – B-3), PVA (B-4 – B-6) và PMMA (B-7 – B-9).....	60
Hình 3.12 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PEG với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PEG 20 (B-1), BCP-PEG 40 (B-2), BCP-PEG 60 (B-3).....	62
Hình 3.13 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PVA với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PVA 20 (B-4), BCP-PVA 40 (B-5), BCP-PVA 60 (B-6)	63
Hình 3.14 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PMMA với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PMMA 20 (B-7), BCP-PMMA 40 (B-8), BCP-PMMA 60 (B-9).....	65
Hình 3.15 Kết quả khảo sát độ vô khuẩn của vật liệu BCP xốp.....	68
Hình 3.16 Ảnh tế bào được quan sát bằng kính hiển vi soi ngược	69
Hình 3.17 Tỉ lệ sống sót của tế bào.....	69
Hình 3.18 Ảnh vật liệu được nhuộm bằng Acridine Orange, quan sát bằng kính hiển vi đồng tiêu.....	71
Hình 3.19 Mẫu vật liệu BCP ngâm trong SBF	72
Hình 3.20 Kết quả FT-IR của BCP xốp sau khi ngâm SBF	73
Hình 3.21 Ảnh chụp SEM của BCP xốp sau khi ngâm SBF	74
Hình 3.22 Đồ thị mô tả sự thay đổi của khối lượng và pH theo thời gian ngâm trong SBF của BCP xốp	76

MỞ ĐẦU

Lý do chọn đề tài

Gãy xương - một trong những hình thức chấn thương phổ biến nhất đối với cơ thể con người, hiện đang là vấn đề sức khỏe được đặc biệt quan tâm trên toàn cầu. Gãy xương có thể do các tai nạn mô tô và các tai nạn liên quan đến thể thao (bóng bầu dục, bóng đá, ...), các hoạt động giải trí nguy hiểm như đạp xe địa hình, trượt ván và nhảy dù cũng có nguy cơ dẫn đến gãy xương [1]. Tại các quốc gia đang phát triển, trải qua quá trình công nghiệp hóa và tăng trưởng kinh tế nhanh chóng, tai nạn lao động trong các môi trường làm việc nguy hiểm cũng góp phần làm tăng nguy cơ gãy xương. Công nhân xây dựng, thợ mỏ, công nhân nhà máy có nguy cơ chấn thương hoặc bị gãy xương do điều kiện làm việc không an toàn và thiếu thiết bị bảo hộ. Khi các ngành sản xuất mở rộng ở các nước đang phát triển, tỷ lệ gãy xương do tai nạn lao động tiếp tục gia tăng nếu không có các biện pháp bảo vệ thích hợp.

Ở điều kiện sinh lý bình thường, xương có khả năng tái tạo và tự lành lành các tình trạng chấn thương xương nhẹ mà không gây ra sự hình thành mô sẹo. Tuy nhiên, những tình trạng chấn thương xương phức tạp hoặc bị tổn thương nặng (ví dụ: gãy xương đơn, gãy xương di lệch hay môi trường tế bào các mô xương bị thoái hoá) dẫn đến quá trình tự lành xương bị lệch khỏi khung xương. Bên cạnh đó, các tình trạng bệnh đi kèm như bệnh tiểu đường, gen di truyền và thói quen lối sống không lành mạnh (chẳng hạn như hút thuốc hoặc lạm dụng rượu) làm chậm khả năng tự lành xương hoặc dẫn đến gãy xương vĩnh viễn ...[2]. Thêm vào đó, những vấn đề sức khỏe này liên quan đến việc cung cấp máu kém và bị gián đoạn cùng với sự thiếu hụt các tế bào mô xương có khả năng tạo ra xương mới, dẫn đến sự thất bại trong quá trình tự lành [3]. Để giải quyết những thách thức này, nghiên cứu về chế tạo vật liệu biphasic canxi photphat (BCP) cấu trúc xốp và ứng dụng chúng trong tái tạo xương xuất hiện như một hướng tiếp cận hứa hẹn. Với khả năng tạo môi trường thích hợp cho tương tác và phát triển mô xương, vật liệu BCP cấu trúc xốp có thể đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ quá trình lành

xương. Nghiên cứu này không chỉ giúp cung cấp hiểu biết sâu rộng về các tính năng vượt trội của BCP cấu trúc xốp mà còn đưa ra cơ hội phát triển các phương pháp tái tạo xương tiên tiến hơn. Do đó, đề tài "Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic Calcium Phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương" được chọn để thực hiện. Đề tài này không chỉ mở ra một hướng nghiên cứu quan trọng trong vấn đề sức khỏe mà còn mở ra những triển vọng mới trong lĩnh vực nghiên cứu và ứng dụng y học để cải thiện chất lượng cuộc sống cho những người có các vấn đề liên quan đến xương.

Mục đích nghiên cứu

Xây dựng quy trình tổng hợp vật liệu biphasic calcium phosphate có cấu trúc xốp, đảm bảo tính chất lý hoá cơ học thích hợp ứng dụng trong lĩnh vực tái tạo mô xương.

Khảo sát khả năng tương thích với tế bào và khả năng quá trình tạo khoáng của vật liệu biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp.

Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu quá trình tổng hợp và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng lên cấu trúc xốp của vật liệu biphasic calcium phosphate.

Khảo sát các thuộc tính hóa lý của vật liệu biphasic calcium phosphate có cấu trúc xốp. Khảo sát cường độ chịu lực của biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp.

Đánh giá khả năng tương thích tế bào.

Đánh giá khả năng tái tạo khoáng của vật liệu biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp.

Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài

Vật liệu BCP đã được tổng hợp thành công dựa trên những nghiên cứu trước đây theo nhóm nghiên cứu của Giáo sư Nguyễn Đại Hải. Từ đó, tiếp tục phát triển định hướng nghiên cứu chế tạo độ xốp cho vật liệu BCP.

Đề tài "Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic Calcium Phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương" mang lại ý nghĩa thực tiễn quan trọng trong lĩnh vực y học và phục hồi xương. Với sự tăng cường khả năng tái tạo xương, nghiên cứu này hứa hẹn cải thiện quá trình lành xương, giảm thiểu tác động của gãy xương và cung cấp những phương pháp hiệu quả hơn cho việc phục hồi chức năng xương.

Bằng cách tạo ra một môi trường thuận lợi cho sự tương tác và phát triển mô xương, vật liệu BCP cấu trúc xốp có tiềm năng giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của những người phải đối mặt với tình trạng gãy xương. Sự tiến bộ trong lĩnh vực này không chỉ làm giảm thời gian phục hồi mà còn đưa đến những cải tiến quan trọng trong việc giảm đau và tăng khả năng chịu lực của xương.

Những đóng góp của luận văn

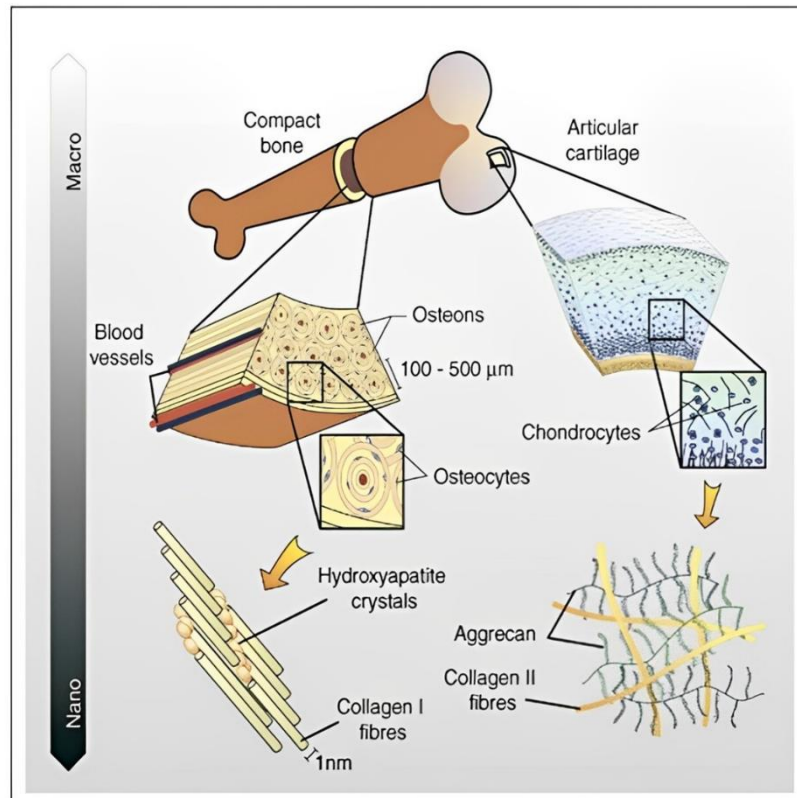
Luận văn đã tập trung vào việc phát triển và cung cấp thêm thông tin cơ bản về vật liệu BCP cấu trúc xốp, mở ra hướng nghiên cứu mới trong việc tạo ra các vật liệu tái tạo xương hiệu quả và an toàn.

Cung cấp thông tin về cấu trúc, tính chất, và khả năng tương thích sinh học của BCP cấu trúc xốp, tạo cơ sở cho các nghiên cứu và ứng dụng tương lai.

Chương 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. GIỚI THIỆU CẤU TẠO XƯƠNG

Xương ở người bao gồm tổng cộng 206 xương. Chúng có vai trò như một giàn giáo cung cấp hỗ trợ vững chắc cho các cơ quan và mô khác trong cơ thể [4]. Thành phần hoá học của xương bao gồm khoảng 65 – 70% thành phần vô cơ, 10 – 12% thành phần hữu cơ và 18 – 25% thành phần nước [5]. Với các thành phần hóa học và sinh hoá của xương tạo nên những đặc điểm cơ học và sinh học đặc biệt. Bên cạnh đó, nó cung cấp ba chức năng chính: (1) cung cấp khả năng cơ học cho việc vận động, (2) bảo vệ các cơ quan quan trọng như não và tủy xương, và (3) duy trì sự cân bằng nội môi khoáng chất.



Hình 1.1 Cấu trúc của xương [6]

Chiếm phần lớn thành phần vô cơ của xương là các khoáng chất, đặc biệt các khoáng chất như canxi và photphat chiếm tỉ lệ nhiều nhất. Những khoáng chất này tạo thành tinh thể hydroxyapatit dạng hình tấm nhỏ, có kích

thước khoảng 20-50 nm chiều dài, 15 nm chiều rộng và 2-5 nm chiều dày [7]. Khoảng 60–70% trọng lượng của xương là canxi và photphat, chúng tạo nên độ bền và độ cứng của cấu trúc. Hydroxyapatit, là thành phần thiết yếu của xương, có vai trò trong việc duy trì hình thái của xương và góp phần thúc đẩy quá trình tái tạo xương, đặc biệt là trong quá trình tạo xương và dẫn truyền xương. Tuy nhiên, bên cạnh các thành phần vô cơ của xương còn có mặt các ion khác chiếm tỉ lệ ít hơn, bao gồm natri, kali, magie, cacbonat, bari và kẽm. Độ kết tinh của các khoáng chất trong xương có thể bị giảm đi bởi các ion này, điều này có thể dẫn đến những thay đổi về đặc tính khoáng chất cụ thể, bao gồm cả độ hòa tan – một yếu tố quan trọng trong việc duy trì cân bằng nội môi khoáng chất và thúc đẩy sự thích nghi của xương.

Nước cũng là thành phần thiết yếu của mô xương. Nước hoạt động như một dung môi trong ma trận collagen, từ đó, giúp tạo điều kiện duy trì độ ẩm và tăng tính linh hoạt của xương. Bên cạnh đó, ở bề mặt của hydroxyapatit có một lớp ion bị hydrat hoá giúp tạo môi trường trao đổi ion diễn ra hiệu quả hơn giữa các tinh thể và dịch cơ thể [8].

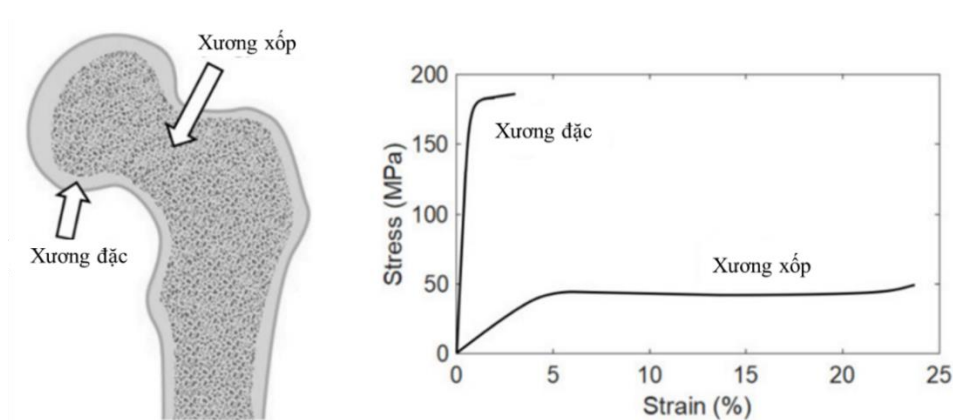
Thành phần hữu cơ của xương chủ yếu là collagen loại I với khoảng 90% tổng lượng hữu cơ, phần còn lại gồm collagen loại III, loại VI và các protein không phải collagen chiếm khoảng 10% [9]. Collagen loại I có cấu trúc xoắn ba đặc trưng, bao gồm ba chuỗi polypeptit, chứa khoảng 1000 axit amin trong mỗi chuỗi. Trong đó, hai sợi ($\alpha 1(I)$) giống nhau, còn sợi thứ ba ($\alpha 2(I)$) cấu trúc tương tự nhưng sự di truyền có tính khác biệt. Các sợi polypeptit này, có chiều dài khoảng 300 nm, được liên kết với nhau qua liên kết hydro, đặc biệt là giữa các gốc điện tích và hydroxylproline. Để tạo ra sợi collagen, các sợi polypeptit này được sắp xếp và tạo liên kết với nhau theo kiểu song song, sau đó được bó lại thành các sợi collagen [7]. Những sợi này có độ bền kéo cao, có thể chịu được độ giãn dài từ 10 đến 20% trước khi đứt. Chúng cũng linh hoạt và có thể tự sắp xếp thành mạng lưới sợi collagen mỏng thưa thớt hoặc bó dày đặc, tùy thuộc vào chức năng và vị trí của chúng. Thành phần tiếp theo của hữu cơ xương là protein không phải collagen có hàm lượng

dao động từ khoảng 10% đến 15%. Nhiều chức năng sinh học quan trọng được thực hiện bởi các protein này như điều hòa hoạt động của tế bào xương, truyền tín hiệu tế bào, khoáng hóa và tái tạo xương [6].

Quá trình khoáng hoá sinh học là quá trình hình thành apatit trong ma trận ngoại bào của collagen. Quá trình tạo mầm của hydroxyapatit trong xương liên quan đến sự tương tác bởi các protein mang điện âm trên sợi collagen loại I. Ma trận xương thường trải qua quá trình khoáng hóa nhanh chóng trong khoảng 13 ngày sau khi hình thành, gồm (1) khoáng hóa sơ cấp, hoàn thành đến 70% trong vài ngày đầu, và (2) khoáng hóa thứ cấp, hoàn thành 30% còn lại trong nhiều năm. Các tinh thể khoáng của xương thường được mô tả có dạng tấm với phạm vi kích thước rộng. Xương vỏ thường có các tinh thể apatit phẳng, với trục c-song song với cả trục xương và trục sợi collagen dài. Mặc dù trước đây có sự bất đồng về hình dạng của hạt khoáng, các phân tích gần đây đã xác định rằng các tinh thể phẳng, có thể bị ảnh hưởng bởi sự phát triển của tinh thể trung gian octacanxi photphat (OCP). Những phát hiện này làm sáng tỏ về hình dạng của các tinh thể xương thật và cơ chế hình thành của chúng [10].

Hơn nữa, xương ở các vị trí khác nhau sẽ có cấu trúc cấu tạo khác nhau cùng với tỉ lệ kích thước thay đổi để phù hợp với vị trí trong cơ thể. Đặc tính đặc biệt này cho phép xương thực hiện nhiều chức năng cơ học, sinh học và hóa học. Theo định luật của Wolff, xương của người hoặc động vật khỏe mạnh sẽ điều chỉnh để chịu đựng áp lực mà nó gặp phải. Khi áp lực tăng, xương sẽ trải qua quá trình tái tạo và tự tái cấu trúc để tăng cường khả năng chịu tải theo thời gian. Điều này bao gồm thay đổi cấu trúc bên trong của các xương bè và tăng độ dày của vỏ xương ở bên ngoài. Ngược lại, khi áp lực trên xương giảm, điều này có thể gây ra giảm mật độ xương, gọi là loãng xương. Hiện tượng này có thể xảy ra sau khi một khớp nhân tạo được cấy vào, do kim loại có độ cứng cao hơn so với xương, tạo ra hiệu ứng che chắn áp suất trên xương [11].

Ở mức độ vĩ mô, cấu trúc của xương có nhiều hình dạng khác nhau, mỗi hình dạng được tùy chỉnh để thực hiện chức năng sinh học cụ thể của nó. Tuy nhiên, xương thường được phân loại thành hai loại chính: xương xốp, còn được gọi là xương đặc và xương xốp, còn được gọi là xương bè (Hình 1.2). Thành phần của hai loại xương này tương đối giống nhau nhưng có sự khác biệt ở cấu trúc vi mô và vĩ mô. Trong hầu hết các xương, xương có một lớp vỏ làm lớp bề mặt ngoài cùng của nó, với độ dày dao động từ một phần mười milimet ở các cấu trúc như đốt sống đến vài milimet hoặc thậm chí vài centimet, đặc biệt rõ ràng ở phần giữa của xương dài. Xương vỏ này có mức độ rỗng khoảng 6%, làm cho nó trở thành một loại xương tương đối đặc. Ngược lại, xương xốp thường phát triển nằm trong các xương đặc chịu áp lực nén. Xương xốp có 3 cấu trúc vi mô cơ bản gồm tấm-tấm, thanh-thanh và thanh-tấm, được kết nối với nhau bằng một mạng lưới các sợi xốp. Xương xốp được biết đến với các lỗ rỗng chiếm khoảng 50% - 90% cấu trúc của nó. Độ dày của xương bè dao động từ khoảng 50 đến 300 μm [10]. Một trong những đặc điểm ảnh hưởng đến chất lượng cơ học của xương là độ xốp của nó. Do độ xốp khác nhau nên xương đặc và xương xốp biểu hiện những đặc điểm khác biệt về mặt cơ học. Mặc dù xương xốp chỉ có thể chịu được độ biến dạng cao lên tới 50% nhưng chịu được ứng suất thấp hơn (lên đến khoảng 50 MPa) trước khi tới điểm đứt gãy, trong khi xương đặc lại chịu được lực nén cao hơn (lên đến khoảng 150 MPa) và khả năng biến dạng lại thấp hơn chỉ khoảng 3% trước khi gãy [12].



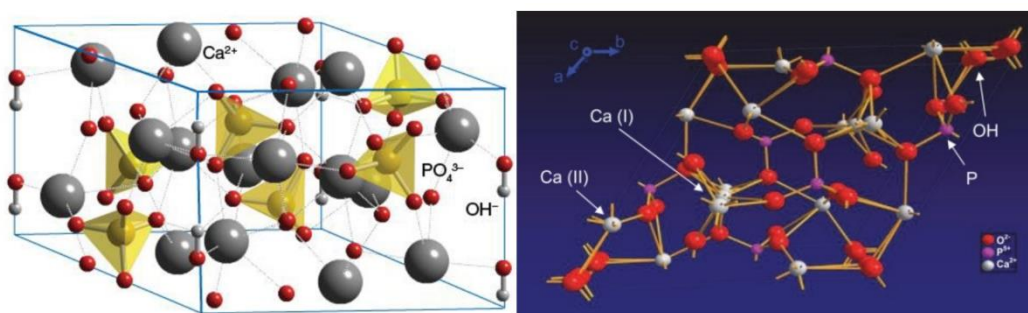
Hình 1.2 Cấu trúc của mô xương [12]

1.2. TỔNG QUAN VẬT LIỆU BIPHASIC CANXI PHOTPHAT (BCP)

Do nhu cầu ngày càng tăng về nhiều loại cấu trúc xương và mô cấy ghép, lĩnh vực y sinh đã chứng kiến những tiến bộ đáng kể trong suốt thế kỷ qua về lĩnh vực tái tạo xương nhân tạo. Điều này chủ yếu là do tuổi thọ gia tăng và tần suất xuất hiện ngày một nhiều các chấn thương và bệnh tật liên quan đến xương. Theo đó, lĩnh vực kỹ thuật mô xương đã mở rộng để giải quyết những vấn đề liên quan và cung cấp một giải pháp thay thế hiệu quả và khả thi cho phương pháp ghép xương từ đồng loại hoặc ghép xương từ cơ thể người. Điều này được nghiên cứu bằng cách kết hợp các vật liệu sinh học và tế bào để thúc đẩy sự tăng trưởng mô xương. Ngoài việc cải thiện các đặc tính tối ưu trong phẫu thuật và tính chất cơ học, các vật liệu sinh học được cấy vào để tái tạo xương phải có tính tương thích sinh học cao và thúc đẩy sự kết dính, tăng trưởng và biệt hoá tế bào để đảm bảo quá trình lành mô sau khi cấy ghép [13].

Trong lĩnh vực vật liệu sinh học tổng hợp, gốm sứ sinh học dựa trên canxi photphat (CaP) đã thu hút được sự chú ý đáng kể trong nghiên cứu y học, đặc biệt là trong lĩnh vực chỉnh hình và nha khoa [14]. Từ đầu thế kỷ 20, vật liệu canxi photphat đã được bắt đầu nghiên cứu bởi các cộng đồng các nhà khoa học như một vật liệu tiềm năng để ứng dụng làm vật liệu tái tạo xương trong các ứng dụng y sinh. Từ năm 1920, đã có nghiên cứu đầu tiên về việc sử dụng vật liệu CaP làm chất độn để sửa chữa các khuyết tật xương ở thỏ [15]. Những vật liệu này đã được nghiên cứu rộng rãi nhờ hoạt tính sinh học vượt trội, khả năng dẫn truyền xương và khả năng tích hợp với mô xương [16]. Gốm canxi photphat đã được ứng dụng rộng rãi trong các lĩnh vực y tế khác nhau như chất thay thế xương, lớp phủ, hệ thống phân phối thuốc và giàn giáo kỹ thuật mô. Điều này là do vật liệu canxi photphat có các tính chất và đặc điểm được mô phỏng giống với xương tự nhiên ở người [17]. Bên cạnh đó, ở thí nghiệm cấy ghép trong cơ thể người, khi được cấy ghép vào xương và tiếp xúc với dịch cơ thể người thì vật liệu CaP thể hiện đặc tính phân huỷ sinh học và giải phóng các ion vào môi trường. Ở bề mặt tiếp xúc giữa xương và vật

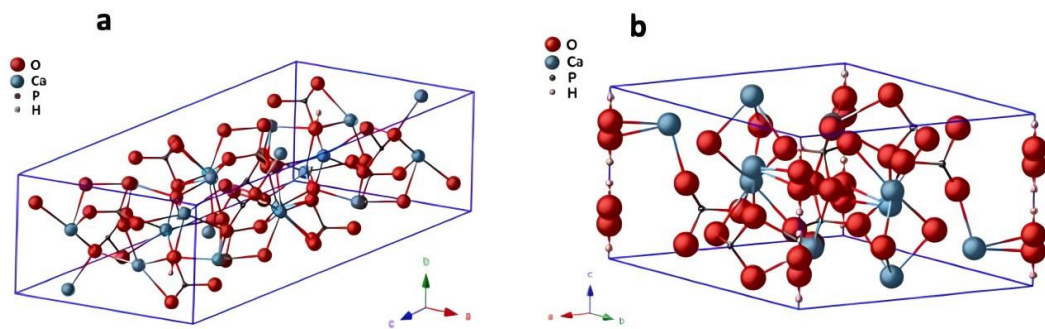
liệu cấy ghép, các ion Ca^{2+} và ion PO_4^{3-} được giải phóng làm tăng lượng ion xung quanh và gây ra sự quá bão hoà trong môi trường sinh học dẫn đến hình thành kết tủa các tinh thể apatit trên bề mặt vật liệu [18]. Hơn nữa, vật liệu CaP cũng được sử dụng như một chất mang dùng để vận chuyển các yếu tố tăng trưởng, các peptit sinh học và các loại tế bào khác. Chúng đóng vai trò quan trọng trong quá trình biệt hoá tế bào gốc trung mô và tác động đến sự biểu hiện cũng như sự biệt hoá tế bào nguyên bào xương như phosphatase kiềm (ALP), protein tái tạo xương (BMP) và collagen loại I (COL1) [19]. Vật liệu CaP thông qua các quá trình tổng hợp và nung tạo ra các vi lỗ xốp khác nhau giúp tăng diện tích của vật liệu có vai trò giúp chất dinh dưỡng lưu thông, tế bào bám dính và phát triển dễ dàng hơn. Ngoài ra, độ xốp lớn giúp tăng tốc độ phân huỷ sinh học và giải phóng các ion giúp tái tạo xương tốt hơn [20]. Trong các vật liệu gốm sứ canxi photphat, biphasic canxi photphat (BCP) nổi bật như một lựa chọn đáng chú ý. Do hoạt tính sinh học, quá trình tái hấp thu và phân huỷ sinh học có thể kiểm soát mà gốm BCP có lợi thế đáng kể so với các loại gốm canxi photphat khác. Đặc điểm này thúc đẩy sự phát triển của xương và đảm bảo sự ổn định của vật liệu sinh học. Vật liệu BCP, với các thành phần bao gồm hydroxyapatit (HA) và beta-tricalcanxi photphat (β -TCP), thể hiện sự phù hợp đặc biệt làm vật liệu thay thế xương [21].



Hình 1.3 Cấu trúc tinh thể của HA [22]

Trong đó, hydroxyapatit có công thức hoá học là $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6](\text{OH})_2$. Qua quan sát Hình 1.3 thấy được HA có cấu trúc tinh thể khá phức tạp, bao gồm ion photphat (PO_4^{3-}) và ion canxi (Ca^{2+}), với hai đơn vị công thức trong ô

của đơn vị tinh thể. Sự phân bố trọng lượng của các ion canxi, photphat và hydroxyl lần lượt là 39,84%; 56,77% và 3,39%. Trong môi trường nước với pH nằm trong khoảng từ 4,2 đến 8,0 thì HA duy trì được tính ổn định. Bên cạnh đó, HA được phân biệt thành hai loại do sự phân bố khác nhau của ion OH^- bao gồm HA lục giác và HA đơn tà (Hình 1.4) [22]. Kênh ion hydroxyl chạy theo hướng song song với trục c; khi các nhóm OH được sắp xếp dọc theo hướng của các kênh OH^- , thì thường xuất hiện pha lục giác. Ngược lại, khi các nhóm OH^- được hướng theo một hướng của các trục xoắn, tạo ra các cấu trúc không tâm đối xứng được thể hiện bởi pha đơn tà [23]. Dạng đơn tà của HA có đặc tính ổn định nhiệt động học cao hơn và mức độ trật tự cao hơn so với dạng lục giác. HA đơn tà thường hình thành ở nhiệt độ cao và không có dấu hiệu nào cho thấy tồn tại trong các mô bị vôi hóa [22].



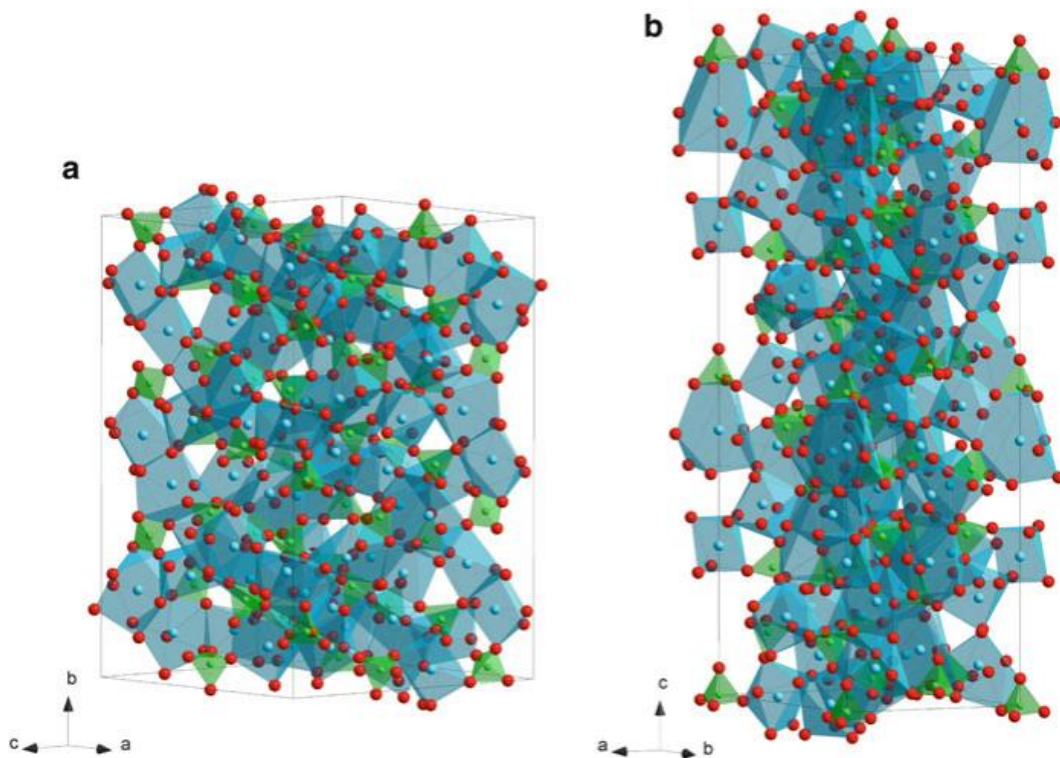
Hình 1.4 (a) HA đơn tà và (b) HA lục giác [23]

Hydroxyapatit (HA) có tỷ lệ nguyên tử Ca/P là 1,67, phù hợp với tỷ lệ được ghi nhận ở xương và răng tự nhiên. Với thành phần gần giống với apatit sinh học, HA đã được nghiên cứu là phù hợp với các ứng dụng chỉnh hình, nha khoa và hàm mật. Các nghiên cứu cho thấy độ ổn định của HA trong cơ thể con người tăng lên khi tỷ lệ Ca/P của nó xấp xỉ 1,67. Tỷ lệ dưới 1,67 thể hiện các dạng hòa tan, chẳng hạn như có thể hình thành dạng CaP trên thủy tinh hoạt tính sinh học, nhưng sau đó có thể chuyển pha thành HA ổn định theo thời gian khi hoạt động với các điều kiện môi trường sinh học ở mô hình *in vitro*. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng độ bền cơ học của canxi photphat đạt đỉnh ở tỷ lệ 1,67 Ca/P, tương ứng với thành phần HA tự nhiên. Độ bền giảm

mạnh khi tỷ lệ Ca/P vượt trên 1,67. Hơn nữa, việc điều chỉnh tỷ lệ mol Ca/P cho phép điều chỉnh quá trình hòa tan của hợp chất CaP [22].

Tri-canxi photphat có công thức hoá học là $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, cũng là một gốm sinh học với khả năng phân hủy sinh học tốt. TCP được tìm thấy ở ba dạng khác nhau là β , α và α' . Trong đó, β -TCP ổn định ở nhiệt độ phòng và khi được nung ở nhiệt độ cao khoảng 1125°C thì chuyển pha thành α -TCP. Sau đó, khi quay về nhiệt độ phòng thì α -TCP sẽ trở lại thành β -TCP. Dạng đa hình α' -TCP được quan sát thấy ở nhiệt độ vượt quá 1470°C [21]. Vật liệu TCP với tỷ lệ Ca/P là 1,5 có khả năng hấp thụ nhanh hơn so với HA. Khả năng phân hủy sinh học của TCP làm cho nó trở thành một lựa chọn tiềm năng cho quá trình cấy ghép, và qua quá trình phân hủy theo thời gian nó có thể được thay thế bằng mô tự nhiên. Tuy nhiên, cần phải nghiên cứu và điều chỉnh tốc độ tái hấp thu hoặc thoái hóa để cho quá trình này có thời gian tương tự với tốc độ tái tạo xương [24]. Cấu trúc tinh thể của α -TCP và β -TCP được thể hiện qua Hình 1.5. Trong cấu trúc của α -TCP, số phối trí của các ion Ca dao động từ 5 đến 9. Ngoài ra, chúng có chung các cạnh với nhóm PO_4 và được phân loại thuộc loại glaserite. Các ion Ca^{2+} và ion PO_4^{3-} được sắp xếp thành các cột dọc theo trục c theo 2 kiểu khác nhau: (1) một loại cột chỉ chứa cation, (2) mỗi cột có cả cation và anion. Do có vị trí trống và biến dạng, cấu trúc của β -TCP tương tự như cấu trúc của $\text{Ba}_3(\text{VO}_4)_2$, mặc dù thực tế là β -TCP có tính đối xứng kém hơn $\text{Ba}_3(\text{VO}_4)_2$. Sự kết hợp của các ion Ca^{2+} với các ion O^{2-} có chung cạnh với tứ diện PO_4 . Bên cạnh đó, có sự khác biệt đáng kể trong cấu trúc tinh thể của α - và β -TCP. Cụ thể, β -TCP không có cột cation-cation trong cấu trúc của nó. Do có cột cation-cation, α -TCP có tính đối xứng cao hơn và ổn định nhiệt động hơn β -TCP. Bên cạnh đó, α -TCP có năng lượng nội bộ cao hơn do khối lượng trên mỗi đơn vị công thức cao. Năng lượng nội bộ cao hơn của α -TCP cũng giải thích tại sao nó là pha nhiệt độ cao [25]. Hơn nữa, α -TCP và β -TCP cũng khác nhau về độ hòa tan, α -TCP có độ hòa tan thấp hơn β -TCP. Mặc dù β -TCP có độ ổn định thấp hơn so với HA, nhưng nó lại có những ưu điểm đáng kể khác. Một trong những ưu điểm

của β -TCP là tốc độ phân hủy nhanh và độ hòa tan cao. Điều này cho phép nó được sử dụng trong các ứng dụng tái tạo mô xương và cải thiện tính tương thích sinh học. β -TCP cũng có cấu trúc ổn định hơn so với α -TCP khiến β -TCP trở thành vật liệu tiềm năng cho ứng dụng tái tạo xương. Khi được sử dụng trong quá trình tái tạo xương, β -TCP thúc đẩy sự tăng sinh của các tế bào tiền thân xương như tế bào gốc xương và tế bào mô đệm tủy xương. Điều này góp phần quan trọng vào quá trình hình thành mô xương mới và phục hồi chức năng của vùng bị tổn thương. Với cấu trúc xốp dạng nano của mình, β -TCP tạo điều kiện thuận lợi để tế bào có thể thâm thấu và tương tác với bề mặt của vật liệu. Điều này giúp tăng cường quá trình gắn kết và tương tác giữa tế bào và β -TCP, tạo ra môi trường thuận lợi cho quá trình tái tạo và phục hồi mô xương [26].



Hình 1.5 Cấu trúc tinh thể của (a) α -TCP và (b) β -TCP [25]

HA cung cấp một giàn giáo cho sự hình thành xương mới thông qua quá trình tái tạo xương, trong khi quá trình tái hấp thu β -TCP làm bão hòa môi trường cục bộ với các ion canxi và photphat, do đó đẩy nhanh quá trình

tái tạo xương [27]. Sự cân bằng giữa hàm lượng HA và β -TCP đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định tính chất cơ học, khả năng phân hủy sinh học và độ ổn định tổng thể của các pha cuối cùng [28]. Bên cạnh đó, BCP thể hiện tính kỵ nước cao hơn HA nhưng thấp hơn β -TCP. Đặc tính này giúp tăng cường khả năng hấp thụ protein thông qua các tương tác kỵ nước, dẫn đến cải thiện quá trình hủy xương so với HA [29]. Việc kiểm soát tốt các đặc tính vật liệu này đảm bảo cả sự ổn định và sự phát triển của xương hiệu quả, làm cho BCP trở thành một lựa chọn thuận lợi. Bằng cách điều chỉnh nồng độ pha của HA và β -TCP, vật liệu BCP có thể được điều chỉnh để duy trì cấu trúc của chúng trong thời gian dài, khiến chúng phù hợp để phục hồi các khuyết tật xương khác nhau ở những vùng chịu lực cao. Hơn nữa, việc kết hợp các vật liệu bổ sung, chẳng hạn như vật liệu thủy tinh sinh học (bioglasses-BG), và canxi photphat (CaPs) đã được chứng minh là giúp tăng cường độ bền cơ học. Ngoài ra, hoạt tính sinh học của CaP thấp hơn so với BG. Do đó, sự kết hợp giữa các loại vật liệu này tạo ra xương ghép có phản ứng sinh học được cải thiện [30].

1.3. TÍNH CHẤT CỦA VẬT LIỆU BCP

1.3.1. Tính chất cơ học

Tính chất cơ học của vật liệu biphasic canxi photphat là một yếu tố quan trọng trong kỹ thuật xương, đặc biệt trong việc làm giàn giáo trong quá trình cấy ghép và duy trì quá trình tái tạo mô mới. BCP được coi là vật liệu đa tinh thể có độ giòn nhất định và tính chất cơ học của nó chủ yếu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như độ kết tinh, kích thước hạt, độ xốp, thành phần và quy trình tổng hợp. Các chỉ số cơ học quan trọng của giàn giáo BCP bao gồm độ bền uốn, nén và kéo. Thông thường, các giá trị của các chỉ số này trong giàn giáo BCP có thể dao động từ 2 đến 11 MPa cho độ bền uốn, từ 2 đến 100 MPa cho độ bền nén và khoảng 3 MPa cho độ bền kéo. Tuy nhiên, độ bền cơ học của giàn giáo BCP có thể dao động theo các yếu tố như sự cân bằng phân tử và tỷ lệ Ca/P của vật liệu. Nghiên cứu đã chứng minh rằng độ bền của giàn giáo BCP giảm dần theo cấp số nhân khi độ xốp tăng. Điều này đặc biệt quan

trọng vì độ xốp ảnh hưởng đến khả năng tái tạo mô mới và độ ổn định của giàn giáo trong quá trình sử dụng. Tỷ lệ Ca/P cũng đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định độ bền của giàn giáo, với giá trị tối đa của tỷ lệ này thường xấp xỉ 1,67. Tuy nhiên, sau khi Ca/P vượt quá 1,67, độ bền có thể giảm đột ngột [31].

Khi tổng hợp BCP bằng phương pháp nung nhiệt độ cao, các tham số của quy trình tổng hợp vật liệu sẽ được nghiên cứu và tinh chỉnh để phù hợp với các tính chất của kết cấu theo yêu cầu cụ thể cho việc sửa chữa khuyết tật xương ở bệnh nhân. Đặc biệt, việc điều chỉnh nhiệt độ nung đã được chứng minh là có ảnh hưởng đáng kể đến các đặc tính của BCP, bao gồm sự hình thành các pha, mức độ xốp, và các tính chất cơ học. Điều chỉnh này có thể được thực hiện thông qua việc sử dụng các kỹ thuật mô hình toán học và số học. Thay đổi nhiệt độ nung cho thấy có ảnh hưởng đến quá trình chuyển đổi từ β -TCP thành α -TCP và thay đổi độ xốp của các mẫu vật liệu. Hơn nữa, các dao động trong nhiệt độ nung có thể dẫn đến sự thay đổi trong độ cứng của vật liệu sinh học, ảnh hưởng đến hiệu suất tổng thể của kết cấu vật liệu được cấy ghép trong ứng dụng lâm sàng [31]. Trong một cuộc nghiên cứu tính chất cơ học BCP của Mehmet Yetmez đã cho thấy một số kết quả đáng chú ý. Các kết quả thí nghiệm của nghiên cứu này phản ánh sự ảnh hưởng lớn của nhiệt độ nung đối với quá trình cố kết và tính chất cơ học của vật liệu BCP. Kết quả cho thấy quá trình nung tốt nhất được xác định ở 1200°C, cho thấy mật độ và độ cứng Vickers cao cùng cấu trúc vi mô có mật độ cao. Tuy nhiên, có sự hình thành các vết nứt giữa các hạt và bên trong các hạt trong mẫu nung ở 1200°C, nguyên nhân được cho là do sự chuyển đổi từ β -TCP thành α -TCP, có thể ảnh hưởng xấu đến tính chất cơ học của vật liệu. Giai đoạn chuyển đổi này diễn ra trong khoảng từ 1100°C đến 1200°C. Qua đó giải thích được sự biến đổi nhiệt độ nung ảnh hưởng đến các giá trị của cường độ nén, mô đun đàn hồi và độ dẻo. Nghiên cứu cho thấy các giá trị của cường độ cơ học tốt nhất đạt được ở 1100°C, giảm xuống ở 1200°C, và sau đó tăng trở lại ở 1300°C. Khi được thiêu kết ở 1100°C, các mẫu BCP (30-HA/70-TCP) có mô đun đàn hồi và độ cứng Vickers lần lượt là 34 và 1,94 GPa. Hơn nữa, giá trị

độ bền của mẫu ở 1100°C cũng cao hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó, cho thấy sự cải thiện đáng kể trong độ bền cơ học của vật liệu khi được thiêu kết ở nhiệt độ này [32].

1.3.2. Tính chất hoá lý

Sự tương tác sinh học giữa tế bào xương và gốm sinh học đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành xương trên bề mặt vật liệu. Sự tương tác này phụ thuộc vào thành phần hóa học và cấu trúc vật lý của gốm. Có thể phân loại các loại gốm sinh học dựa trên cách mà chúng tương tác với mô chủ. Cụ thể, gốm sinh học có thể được phân loại thành hai loại chính là trơ và có hoạt tính sinh học. Trong gốm sinh học trơ, sự tương tác giữa tế bào xương và bề mặt vật liệu sinh học chỉ là sự hấp thụ nhỏ của vật chủ vào bề mặt gốm. Trong khi đó, vật liệu gốm có hoạt tính sinh học, có sự liên kết hoá học và khả năng hoạt hoá sinh học trực tiếp xảy ra giữa bề mặt vật liệu sinh học và mô xương lân cận, thường thông qua việc tạo ra một lớp apatit trên bề mặt vật liệu. Các tương tác này ảnh hưởng đến tốc độ và cách xương hình thành, cũng như đến độ ổn định và cường độ cơ học tại bề mặt tiếp xúc. Điều này có thể định rõ sự thành công hoặc thất bại của quá trình cấy ghép [33], [34]. Trong đó, BCP là vật liệu với hoạt tính sinh học, cùng với tính chất cơ học và thành phần hóa học, điều này tạo điều kiện thuận lợi cho việc tăng cường sự trao đổi ion và kích thích quá trình hình thành xương.

Quá trình hình thành xương trong vật liệu gốm là một quá trình phức tạp, bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau như thành phần hóa học, tốc độ hấp thụ và phân hủy, cấu trúc vật lý của vật liệu (bao gồm cả hình dạng và kích thước của các lỗ và độ xốp), cũng như vị trí cụ thể của việc cấy ghép. Các yếu tố như tốc độ phân hủy, độ hấp thụ, cũng như hoạt tính sinh học bị ảnh hưởng bởi thành phần hoá học của vật liệu BCP. Điều này tác động đến quá trình hình thành xương [17]. Vật liệu BCP bao gồm một pha canxi photphat hoà tan nhanh (β -TCP) với một pha ổn định (HA), cung cấp khả năng kiểm soát đối với hoạt tính sinh học và tốc độ phân hủy nhờ vào các đặc tính vật lý, hóa học riêng biệt của chúng. Các đặc tính này, bao gồm tỷ lệ

HA/ β -TCP, kích thước lỗ xốp, và mạng lưới kết nối giữa các lỗ xốp, đóng vai trò quan trọng trong việc xác định hiệu quả tái tạo xương của gốm BCP trong các ứng dụng lâm sàng khác nhau. Tỷ lệ HA/ β -TCP là một trong những yếu tố ảnh hưởng không chỉ tốc độ hấp thụ sinh học mà còn các tính chất sinh học của gốm BCP thông qua việc tác động sự giải phóng và cung cấp ion cho các tế bào tiền thân xương [35]. Tốc độ phân hủy hoặc hấp thụ của gốm BCP có thể được tăng lên bằng cách tăng lượng pha hòa tan của β -TCP. Các hợp chất BCP chứa khoảng 60% HA và 40% β -TCP dường như cung cấp các tính chất dẫn xương tối ưu nhất [36]. Nery và cộng sự báo cáo rằng với tỷ lệ HA/ β -TCP là 85/15 cho thấy sự tái tạo xương tốt đã được quan sát trong các vết thương xương sau quá trình cấy ghép [37]. Tuy nhiên, các sản phẩm BCP chứa tỷ lệ β -TCP cao hơn cũng đã được nghiên cứu cho thấy được tăng cường hiệu ứng dẫn xương. Yamada và cộng sự đã tiến hành cuộc khảo sát tỉ lệ HA/ β -TCP trong nghiên cứu *in-vitro* cho thấy các huỷ cốt bào có sự tái hấp thu trên β -TCP tinh khiết và BCP với tỉ lệ 25-HA/75- β -TCP nhanh hơn so với BCP với tỉ lệ 75-HA/25- β -TCP [38].

Bên cạnh đó, hình thái bề mặt và độ xốp vật liệu thể hiện đặc tính vật lý của BCP. Các nghiên cứu đã chỉ ra quá trình hình thành xương bị tác động bởi bề mặt lỗ lổm của vật liệu, điều này tạo điều kiện cho sự bám dính và tăng sinh tế bào. Với vật liệu có các kích thước lỗ xốp lớn thì tạo điều kiện lý tưởng cho sự phát triển tế bào và cho phép các mạch máu di chuyển. Trong khi đó, lỗ xốp với kích thước nhỏ cho phép dịch lỏng từ cơ thể có thể thâm nhập vào mô cấy một cách dễ dàng, đồng thời kích hoạt tính sinh học của vật liệu. Do đó, tốc độ hấp thụ và phân hủy có thể được điều chỉnh thông qua độ xốp vi mô. Tỷ lệ độ xốp càng cao thì tốc độ phân hủy càng nhanh. Độ xốp vi mô được nghiên cứu là một trong những yếu tố quan trọng đóng vai trò trong việc tạo ra khả năng kích thích sự phát triển xương tại chỗ của vật liệu BCP. Việc có các lỗ rỗng trong cấu trúc cho phép tập trung các protein, và khi tiếp xúc với các tế bào chưa phân hoá, điều này sẽ kích thích quá trình biệt hoá của tế bào xương [17].

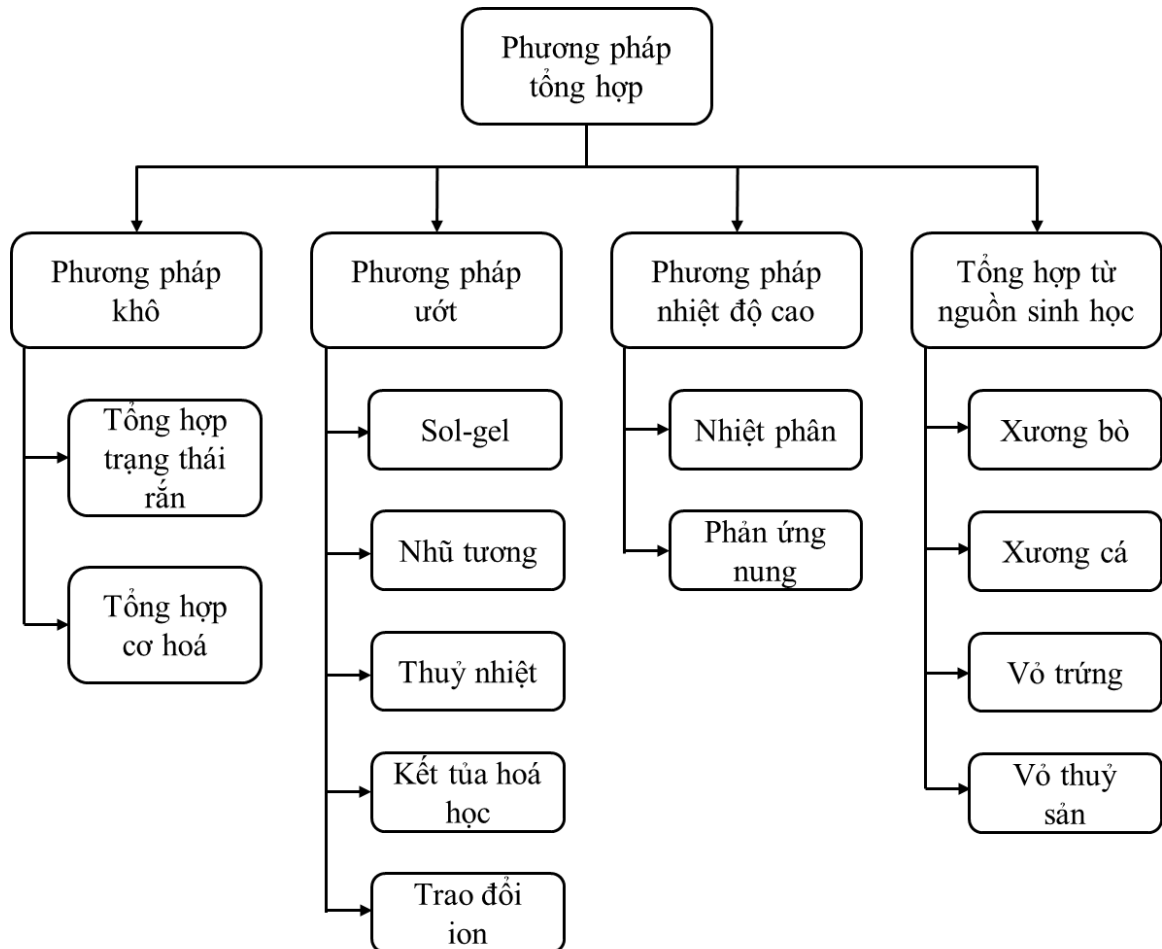
1.3.3. Tính chất sinh học

Các vật liệu ghép xương như BCP với đặc tính sinh học, có khả năng tạo ra một liên kết tốt với mô xung quanh, được hỗ trợ bởi cấu trúc sợi. Trái ngược với các vật liệu trơ, BCP tạo ra một liên kết với mô xương của vật chủ, thúc đẩy sự tích hợp và cải thiện tính ổn định trong quá trình tái tạo xương [39]. Bên cạnh đó, vật liệu BCP với các đặc tính sinh học có khả năng tái tạo tương tự với các đặc điểm ba chiều của mô xương. Hơn nữa, BCP còn có thể tăng cường khả năng tạo xương của tế bào gốc trung mô và kích thích quá trình biệt hoá mô xương trong cả thí nghiệm *in-vitro* và *in-vivo* [17].

Trong một nghiên cứu, Arinzeh và đồng nghiệp đã tiến hành thí nghiệm về tốc độ kích thích tạo xương và sự thúc đẩy biệt hoá xương trong tế bào gốc trung mô (hMSCs) qua các tỷ lệ khác nhau của HA và β -TCP, từ 0% đến 100% HA. Trong đó, tỉ lệ HA/ β -TCP (20/80) dẫn đến việc tăng nồng độ photphat trong môi trường do quá trình hòa tan, dẫn đến việc tăng biểu hiện của tế bào xương. Các nghiên cứu *in vitro* cũng đã chỉ ra rằng nồng độ photphat cao có thể tăng cường biểu hiện của tế bào xương trong tế bào cơ bắp mạch và nguyên bào xương trong quá trình phân hoá nguyên bào xương *in vitro*. Qua nghiên cứu cho thấy rằng tỉ lệ 20/80 có tác động hiệu quả đến quá trình hình thành xương, tiếp đến là 100% HA có tác động ít hơn đến quá trình hình thành xương và 100% TCP có ít tác động nhất [40]. Trong một nghiên cứu được thực hiện bởi Silva et al., các nhà nghiên cứu sự tác động bề mặt của các hạt BCP lên sự chuyển động và phóng thích của đại thực bào ở người trong môi trường *in vitro*. Nghiên cứu báo cáo rằng các đại thực bào gắn trên bề mặt hạt BCP biểu hiện nồng độ ion canxi tự do nội bào (Ca^{2+}) cao hơn so với các tế bào không gắn liền lân cận. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu còn phát hiện thấy các đại thực bào phóng thích ra các hạt canxi photphat vào môi trường xung quanh. Sự phóng thích các hạt CaP này đã tạo ra một vùng chuyển tiếp tạo điều kiện cho các đại thực bào bám dính hơn nữa [41].

1.4. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

Trong quá trình tổng hợp biphasic canxi photphat (BCP), các nhà nghiên cứu thường sử dụng các phương pháp tổng hợp hoá học khác nhau. Hiện nay, quá trình tổng hợp biphasic canxi photphat (BCP) thường được phân loại thành bốn loại chính như: phương pháp khô, phương pháp hóa ướt, phương pháp nhiệt độ cao, và phương pháp tổng hợp từ nguồn sinh học (Hình 1.6). Các phương pháp khô và hóa ướt thường được ưu tiên sử dụng khi tổng hợp BCP. Mỗi phương pháp mang lại những ưu điểm và hạn chế. Sự lựa chọn giữa các phương pháp tổng hợp thường dựa vào mục tiêu ứng dụng cụ thể và yêu cầu của nghiên cứu [21].



Hình 1.6 Các phương pháp tổng hợp BCP [21]

1.4.1. Phương pháp khô

Trong quy trình tổng hợp trạng thái rắn điển hình, tiền chất thường được trộn bằng cách nghiền và sau đó nung ở nhiệt độ cao ($\sim 1000^\circ\text{C}$). Các loại muối khác nhau được sử dụng như tiền chất, chúng đóng vai trò là nguồn cung cấp các ion canxi và photphat. Do sử dụng nhiệt độ cao trong quá trình nung, sản phẩm cuối cùng hầu như luôn có cấu trúc kết tinh tốt. Điều này được xem là một ưu điểm quan trọng của phương pháp tổng hợp trạng thái rắn. Ngược lại, sự không đồng nhất về thành phần hóa học thường được quan sát thấy ở các bột được tạo ra bởi phản ứng ở trạng thái rắn do hệ số khuếch tán của các ion rất nhỏ trong pha rắn. Ngoài ra, phương pháp tổng hợp trạng thái rắn còn gây ra lo ngại lớn về phân bố kích thước rộng của các hạt thu được [21]. Hartatiek và cộng sự (2018) đã tổng hợp thành công BCP từ tiền chất $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ và $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ bằng phương pháp khô sau khi nung 1200°C trong 2h [42]. Mặt khác, Geovana D. Webler đã tổng hợp BCP kết hợp Mg bằng con đường phương pháp khô, bắt đầu từ CaCO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ và $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ và được nung ở nhiệt độ 1000°C [43].

Phương pháp cơ hóa là một phương pháp hiệu quả để sản xuất vật liệu tinh thể nano như kim loại và gốm sứ. Quá trình này bao gồm việc nghiền các vật liệu tiền chất với nhau trong máy nghiền bi trong khi vẫn duy trì tỷ lệ cân bằng hóa học cụ thể. Ngược lại với phương pháp tổng hợp trạng thái rắn truyền thống, các kỹ thuật cơ hóa thường tạo ra các sản phẩm có cấu trúc hóa học được xác định rõ ràng. Điều này tạo điều kiện thuận lợi nhờ các phản ứng động học và nhiệt động tăng cường xảy ra giữa các tác chất trong quá trình nghiền bi. So với các phản ứng ở trạng thái rắn, con đường cơ hóa có một số lợi thế. Phương pháp này phù hợp cho sản xuất quy mô lớn và mang lại khả năng tái tạo được cải thiện trong quá trình hình thành sản phẩm. Các yếu tố như kích thước, số lượng nguyên liệu tiền chất và vật liệu nghiền phải được tối ưu hóa cẩn thận. Khi các thông số này được điều chỉnh hợp lý, quá trình xử lý cơ hóa học cho phép tăng cường tương tác giữa các tác chất trong quá trình nghiền. Điều này dẫn đến đặc tính cấu tạo hóa học được xác định của

các sản phẩm tinh thể [21]. Năm 2007, Tadjiev đã nghiên cứu việc tổng hợp tinh thể nano BCP theo con đường cơ hoá. Hỗn hợp nguyên liệu ban đầu được nghiền trong 4 giờ bằng máy nghiền bi có bình và viên bi làm bằng ZrO_2 cùng với nước. Sau khi nung ở $900\text{ }^\circ\text{C}$, sản phẩm BCP đạt tỉ lệ là 85/15 và hàm lượng β -TCP tăng theo thời gian nghiền. Nghiên cứu cho thấy bột BCP tinh thể nano có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng hoạt hóa cơ học năng lượng trung bình cao ở nhiệt độ phòng. Quá trình nghiền nguyên liệu ở điều kiện phòng thí nghiệm dẫn đến hình thành CDHA sau đó được chuyển hóa thành BCP kích thước nano khi nung. Bằng cách điều chỉnh các thông số như thời gian nghiền, nhiệt độ, quá trình nung có thể điều khiển thành phần pha thông qua phương pháp cơ hoá [44].

1.4.2. Phương pháp hoá ướt

Phương pháp hoá ướt (hay còn gọi là phương pháp kết tủa hóa học) là con đường đơn giản nhất để thu được bột BCP. Trong phương pháp này, các chất chứa canxi và photphat được sử dụng cung cấp ion Ca^{2+} và ion PO_4^{3-} . Cụ thể, ion P sẽ được thêm dần vào dung dịch chứa ion Ca dưới sự khuấy đều, tạo thành phản ứng kết tủa các hạt BCP. Phương pháp này đơn giản, có thể kiểm soát các đặc tính của sản phẩm cuối cùng nhờ vào thay đổi các thông số phản ứng và dễ thực hiện hơn so với các con đường tổng hợp khác. Nhóm nghiên cứu của Mohammad đã nghiên cứu tổng hợp BCP cấu trúc vi xốp bằng phương pháp hoá ướt. Trong đó, nhóm đã sử dụng chất đồng trùng hợp Triblock, Pluronic® F127 được pha loãng trong nước cất và khuấy cho đến khi thu được dung dịch chất hoạt động bề mặt trong suốt. Sau đó, dung dịch photphat được nhỏ từ từ vào dung dịch canxi-chất hoạt động bề mặt trong khi liên tục khuấy cho đến khi thu được huyền phù màu trắng đục. Dung dịch thu được sau khi ly tâm, sấy và nung ở 550°C trong 6 giờ. Kết quả thu được hạt với các kích thước lỗ rỗng là 52,8 nm, 49,6 nm và 32 nm [45].

Phương pháp sol-gel là một phương pháp tổng hợp hóa học ướt phổ biến và linh hoạt được sử dụng rộng rãi trong việc sản xuất các hợp chất vô cơ. Quy trình tổng hợp sol-gel bao gồm các bước chính, bắt đầu từ việc tạo

thành cấu trúc mạng 3D trong môi trường nước hoặc hữu cơ. Sau đó, tiến hành quá trình gel hóa và làm khô gel, cuối cùng là bước nung. Điểm riêng biệt của phương pháp này là khả năng trộn tiền chất ở cấp độ phân tử, từ đó cải thiện tính đồng nhất hóa học của sản phẩm cuối cùng. Quá trình nung thường diễn ra dưới nhiệt độ 1000°C và đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát thành phần hóa học của sản phẩm. Để đạt hiệu suất tối ưu, việc duy trì độ pH nhất định trong suốt quá trình phản ứng là quan trọng, và tốc độ tạo gel cũng như giá trị pH đều ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất của quá trình. Năm 2012, Gunawan đã nghiên cứu về tổng hợp BCP-Zn bằng phương pháp sol-gel. Phân tích nhiễu xạ tia X cho thấy các đặc trưng của BCP và có pha Zn. Phân tích phổ IR của bột được tổng hợp chỉ ra rằng dải sóng của HPO_4 tăng trong khi OH^- giảm khi nhiệt độ sấy tăng [46]. Nhóm nghiên cứu của Weizhong Yang đã nghiên cứu tổng hợp các hạt nano-BCP (kích thước 50 – 90 nm) được kết hợp với PLLA để chế tạo khung composite nano-BCP/PLLA dùng cho kỹ thuật mô sợi xương. Composite có cấu trúc rỗng phù hợp để kỹ thuật mô sợi xương. Do diện tích liên kết lớn hơn giữa các hạt nano-BCP và ma trận PLLA cùng với nhiều tinh thể nhỏ hơn được phơi bày trên bề mặt vách rỗng, khung nano-BCP/PLLA có độ bền nén cao hơn so với composite micro-BCP/PLLA [47].

Kỹ thuật nhũ tương có thể được cho là một trong những phương pháp hiệu quả nhất để tạo ra các hạt có kích thước và cấu trúc được kiểm soát. Vì nhũ tương đề cập đến một hỗn hợp siêu bền của hai chất lỏng không thể trộn lẫn được hình thành với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt. Ngược lại, nhũ tương nano bao gồm các giọt nhũ tương cực kỳ mịn, thường có kích thước từ 20 nm đến 200 nm. Nhìn chung có ba loại chất hoạt động bề mặt được sử dụng để tạo thành vi nhũ tương: ion, không ion và co-polyme với trọng lượng phân tử khác nhau. Bản chất của sản phẩm cuối cùng thu được từ phương pháp nhũ tương phụ thuộc vào cả loại và nồng độ chất hoạt động bề mặt được sử dụng [21]. Vào năm 2012, Hung-Yin Tai và cộng sự đã tổng hợp thành công hỗn hợp BCP và chitosan bằng phương pháp nhũ tương. Nhóm nghiên cứu đã sử dụng dung dịch canxi nitrat và amoni photphat làm pha nước, với

cyclohexane đóng vai trò là pha dầu và span 80 làm chất hoạt động bề mặt. Sản phẩm thu được là các hạt nano CDHA có kích thước trung bình khoảng 45 nm. Sau đó, nung các hạt nano CDHA này ở 800°C sẽ thu được các hạt BCP tương ứng có kích thước hạt trung bình khoảng 226 nm. Tiếp theo, màng tổng hợp tích hợp chitosan và các hạt canxi photphat này được điều chế bằng phương pháp sấy khô trực tiếp. Các hạt canxi photphat có thể kiểm soát các tính chất cơ học, hoạt tính sinh học và khả năng tương thích tế bào của màng tổng hợp. Mặt khác, màng tổng hợp CDHA/chitosan và BCP/chitosan thể hiện hoạt tính sinh học tuyệt vời trong dịch cơ thể mô phỏng và khả năng gắn kết nguyên bào xương vượt trội [48].

Trong phương pháp thủy nhiệt, các chất phản ứng tự phản ứng với nhau ở nhiệt độ và áp suất cao. Bên cạnh đó, bột thu được thông qua quá trình thủy nhiệt có bản chất kết tinh tốt và cân bằng hóa học. Độ pH và nhiệt độ là những thông số quan trọng nhất để điều chỉnh hình thái của bột tổng hợp. Cụ thể hơn, kỹ thuật thủy nhiệt liên quan đến các chất phản ứng tương tác trong điều kiện nhiệt độ và áp suất cao. Sản phẩm được chế tạo bằng phương pháp thủy nhiệt thường được kết tinh tốt và có thành phần cân bằng hóa học. Kiểm soát độ pH và nhiệt độ là những khía cạnh quan trọng để điều chỉnh cấu trúc của sản phẩm tổng hợp. Một nghiên cứu của nhóm Thamonwan Tattanon đã tổng hợp biphasic canxi photphat theo hướng hoá học xanh bằng phương pháp thủy nhiệt sử dụng mực nang, có nguồn gốc từ một bãi biển ở Thái Lan, làm nguồn canxi tự nhiên. Bên cạnh đó, việc bổ sung cả L-rhamnose monohydrat và chất hoạt động bề mặt đã điều chỉnh kích thước của các hạt một cách hiệu quả. Kết quả là độ đồng đều về kích thước của các hạt đã được tối ưu hóa. Hơn nữa, kích thước các tinh thể được ghi nhận trong khoảng từ 16 đến 19 nm, đồng thời nồng độ L-rhamnose monohydrat thay đổi không ảnh hưởng tới kích thước của các tinh thể này [49].

1.4.3. Phương pháp nhiệt độ cao

Nhiệt phân và đốt cháy là hai phương pháp nhiệt độ cao chính được sử dụng. Nhiệt phân có khả năng tạo ra HA có độ kết tinh cao. Sản phẩm cuối

của phương pháp này chịu ảnh hưởng lớn từ nhiệt độ và nồng độ của các tiền chất phản ứng. Để giải quyết vấn đề về việc kết tụ sản phẩm thứ cấp trong quá trình nhiệt phân, các tiền chất muối được xác định cụ thể để làm tác chất. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn có nhược điểm là khó kiểm soát trạng thái của sản phẩm cuối và các thứ phẩm của phản ứng. Ngược lại, phương pháp đốt cháy dung dịch có một phản ứng oxy hóa khử toả nhiệt nhanh, các chất oxy hoá tự duy trì phản ứng để tạo thành sản phẩm. Do đó để thực hiện phản ứng này cần có tiền chất hữu cơ thích hợp. Kỹ thuật này thường tạo ra sản phẩm với độ đồng nhất hóa học cao hơn so với các phương pháp truyền thống. Trong quá trình tổng hợp HA, các tiền chất như urea, axit citric, glycine và sucrose thường được sử dụng cùng với $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ làm tác chất tiền để thực hiện phản ứng. Các nghiên cứu của Ghosh và cộng sự chỉ ra rằng kỹ thuật đốt cháy có thể được áp dụng để tạo ra các hạt nano HA [21].

1.4.4. Phương pháp tổng hợp từ nguồn sinh học

Phương pháp tổng hợp từ nguồn sinh học được đặc biệt quan tâm nhờ ưu điểm về tận dụng nguồn phế thải có sẵn, tối ưu hoá chi phí và giảm thiểu ảnh hưởng tới môi trường xung quanh. Các vật liệu cũng có thể được chế tạo từ các nguồn sinh học khác nhau như xương bò, vảy cá, xương cá, vỏ sò, san hô và vỏ trứng, ... Các vật liệu được tạo ra thông qua việc sử dụng các nguồn sinh học có ưu điểm như tương tự apatit được tìm thấy tự nhiên và thể hiện hoạt tính sinh học được nâng cao. Bột BCP, thu được từ xương cá tuyết và nung ở 1000°C , đã được báo cáo trong một nghiên cứu sử dụng hình ảnh SEM. Các hình ảnh cho thấy các hạt tròn có kích thước 300-500 nm cùng với các tinh thể lớn hơn, giống như tinh thể hình kim, rộng 500 nm và dài 5-10 μm . Khi các mẫu này được ngâm trong dung dịch CaCl_2 , kết quả quan sát thấy các hạt tròn điển hình, kém kết tinh và không có các hạt thon dài. Độ phóng đại cao hơn cho thấy bề ngoài bị nứt, lôm đóm, đặc trưng bởi các điểm tròn có kích thước đồng đều, dày đặc có kích thước 30-50 nm, đặc điểm này không quan sát thấy ở các mẫu chưa được xử lý [50]. Hơn nữa, ảnh SEM của bột xương cá, được xử lý nhiệt ở nhiệt độ trên 600°C , cho thấy kích thước hạt

tăng lên. Bột cá cò nung ở 600°C biểu hiện các tinh thể thuôn dài, giống hình que, có chiều dài từ 200 - 400 nm và chiều rộng từ 100 nm [51].

1.5. VAI TRÒ CỦA ĐỘ XÓP TRONG ỨNG DỤNG Y SINH

Vật liệu BCP cấu trúc thông thường ở dạng liền khối và ít lỗ hờ dẫn đến việc hạn chế không gian trống và lỗ rỗng trong vật liệu. Do đó, cần nghiên cứu các phương pháp tạo được BCP với cấu trúc xốp có khả năng tăng diện tích bề mặt tiếp xúc với tế bào. Trong đó, độ xốp của vật liệu cấy ghép được xem là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tính chất cơ học và sinh học của chúng. Dựa trên kích thước của lỗ xốp, có thể phân thành ba loại: micropores có chiều rộng lỗ bên trong nhỏ hơn 1 μm ; mesopores có chiều rộng lỗ bên trong từ 1 đến 100 μm và macropores có chiều rộng lỗ rỗng bên trong lớn hơn 100 μm [52]. Độ xốp lớn thì làm giảm đi độ bền cơ học của giàn giáo, khiến cho chúng có mô đun đàn hồi tương đương với xương và làm giảm khả năng chịu được ứng suất. Ngoài ra, độ xốp cao cũng tạo ra một diện tích bề mặt lớn, tăng cường sự di chuyển của tế bào, cho phép các chất dinh dưỡng di chuyển dễ dàng và cải thiện quá trình tái tạo xương [53]. Thêm vào đó, độ xốp cũng có ảnh hưởng đến khả năng thẩm thấu của giàn giáo. Khả năng thẩm thấu tăng cường sự phát triển của xương và ngăn chặn sự hình thành sụn trong quá trình tái tạo mô. Các giàn giáo với các lỗ xốp lớn hơn cho phép tế bào thâm nhập một cách tốt hơn, tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của tế bào và cung cấp chất dinh dưỡng [54]. Ngược lại, kích thước nhỏ của lỗ xốp khiến cho khoảng không gian bị hẹp đi, hạn chế sự thẩm thấu, dẫn đến các tế bào phải trải qua quá trình biệt hóa thay vì tăng sinh. Do đó, các lỗ xốp có kích thước nhỏ hơn có thể gây ra tình trạng thiếu oxy và kích thích hình thành sụn hơn là xương [55]. Độ xốp của giàn giáo cũng có tác động đáng kể đến tính chất cơ học. Nói chung, độ xốp càng cao thì độ bền cơ học của giàn giáo càng giảm. Độ xốp lớn hơn 80% không được khuyến khích để cấy ghép giàn giáo vào các khuyết tật xương. Tuy nhiên, việc cung cấp tế bào đòi hỏi một giàn giáo có độ xốp cao, độ xốp lý tưởng là lớn hơn 90%. Việc thay đổi độ xốp trong vật liệu, chẳng hạn như giàn giáo canxi photphat, có thể

ảnh hưởng đến độ cứng, do đó ảnh hưởng đến sự tăng sinh và biệt hóa nguyên bào xương. Sự phân bố, tính đồng nhất và hướng của các lỗ cũng như hình thái của giàn giáo đều đóng vai trò quan trọng trong việc xác định các tính chất cơ học. Hơn nữa, độ xốp cũng ảnh hưởng đến khả năng phân huỷ của giàn giáo, độ xốp lớn dẫn đến khả năng thẩm thấu nhanh khiến cho quá trình phân huỷ có thể xảy ra nhanh hơn [56].

Trong một nghiên cứu được thực hiện bởi Gauthier đã kiểm tra tác động của macropores trong gốm BCP xốp khi được cấy vào các khuyết tật ở xương đùi thỏ. Kết quả từ những thí nghiệm này cho thấy rằng kích thước của các lỗ xốp có ảnh hưởng lớn hơn so với tỷ lệ phần trăm của sự xốp. Khi so sánh các giàn giáo khác với kích thước lỗ xốp tương tự, không có sự khác biệt đáng kể được quan sát trong việc hình thành xương mới giữa những cái có 40% và 50% lỗ xốp. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu đã quan sát thấy rằng các giàn giáo BCP có đường kính lỗ macropore là 565 μm có hiệu quả cao hơn trong việc thúc đẩy dẫn truyền xương so với các ghép có đường kính 300 μm . Do đó, Gauthier dự đoán rằng vật liệu có đường kính lỗ 565 μm và tỷ lệ lỗ xốp là 50% sẽ mang lại các đặc tính cơ học được cải thiện đồng thời thúc đẩy sự phát triển xương tối ưu trong các giàn giáo BCP xốp [57].

Nghiên cứu về ảnh hưởng của độ xốp của giàn giáo BCP đối với quá trình tái tạo mô xương, nhóm nghiên cứu của Sarah đã thực hiện chuẩn bị các giàn giáo BCP có độ xốp khác nhau: 25%, 50%, 65% và 75%, với kích thước lỗ trung bình là 300 μm . Họ đã đánh giá khả năng sống sót, tăng trưởng và biệt hoá của tế bào nguyên xương ở người trên các giàn giáo có độ xốp khác nhau. Kết quả cho thấy, các giàn giáo có độ xốp 65% và 75% có độ kiềm cao hơn và giải phóng nhiều ion canxi và photphat hơn, dẫn đến giảm khả năng sống sót và tăng trưởng của tế bào nguyên xương ở người. Tuy nhiên, sử dụng giàn giáo có độ xốp 50% lại dẫn đến cải thiện đáng kể về khả năng sống sót và tăng trưởng của tế bào. Mặc dù có tỉ lệ giảm khả năng sống sót, tế bào được nuôi cấy bằng giàn giáo có độ xốp 65% lại thể hiện sự tăng đáng kể về hoạt động của phosphatase kiềm (ALP) và biệt hoá của tế bào nguyên xương.

Các kết quả đã cho thấy tác động của các độ xốp khác nhau của giàn giáo BCP đến môi trường vi mô tế bào và cho thấy rằng giàn giáo có độ xốp 65%, có khả năng thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào tủy răng từ đó giúp tái tạo mô ngà răng [58].

1.6. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP XÓP

1.6.1. Phương pháp sử dụng chất bay hơi

Trong phương pháp sử dụng chất bay hơi, các hạt tinh thể gồm được trộn với các chất độn hay chất tạo lỗ rỗng như sucrose, tinh bột, bột mì hay các loại polyme như PMMA, PEG. Hợp chất sau khi được trộn sẽ được nung để các chất độn bay hơi tạo ra các lỗ rỗng trong vật liệu. Trong đó, phương pháp sử dụng polyme làm chất tạo lỗ rỗng hay còn được gọi là phương pháp bọt biển polyme thu hút được nhiều sự quan tâm, vì khả năng hình thành và phân tán đồng đều của polyme vào bột gồm trong khuôn, từ đó kiểm soát được kích thước lỗ rỗng, độ xốp cao và có đặc tính liên kết trong giàn giáo. Trong quá trình này, bọt biển polyme được trộn với bột gồm rồi được đem đi sấy khô. Và cuối cùng nung để phân huỷ polyme và thu được vật liệu có mật độ lỗ rỗng mong muốn [59].

1.6.2. Phương pháp lọc muối

Phương pháp này được sử dụng phổ biến để tạo ra các chất hỗ trợ cho mục đích kỹ thuật mô. Trong phương pháp này, các hạt muối hoặc chất xốp (như natri clorua) được đưa vào khuôn. Một loại polymer được thêm vào để lấp đầy khoảng trống. Sau đó, polyme trở nên cứng và muối bị loại bỏ bằng cách hòa tan nó trong chất lỏng như rượu hoặc nước. Khi rửa hết muối, sẽ hình thành các lỗ. Kích thước của chất tạo lỗ rỗng được sử dụng có thể thay đổi kích thước lỗ rỗng trong giàn giáo. Ưu điểm của phương pháp này là đơn giản, dễ thực hiện. Nhưng có nhược điểm là không thể thay đổi hình dạng hoặc số lượng lỗ xen kẽ trong các giàn giáo được làm theo cách này. Vì vậy, bằng cách sử dụng phương pháp lọc muối cùng với các phương pháp giàn

giáo khác, có thể tạo ra các giàn giáo có cấu trúc và khả năng kết nối lỗ rỗng tốt hơn [60].

1.6.3. Phương pháp tạo khí

Phương pháp này sử dụng khí làm chất xốp. Bắt đầu bằng quá trình đúc nén ở nhiệt độ cao, các đĩa polyme rắn như polyglycolide và poly-L-lactide được tạo ra. Tiếp theo, khí carbon dioxide áp suất cao được truyền qua các đĩa trong vài ngày, sau đó áp suất được hạ xuống mức không khí bình thường. Trong phương pháp này, ưu điểm chính là không sử dụng dung môi hóa học. Điều này có nghĩa là không cần bước lọc, giúp rút ngắn tổng thời gian sản xuất. Tuy nhiên, sự hình thành khí gây khó khăn cho việc đảm bảo rằng các lỗ rỗng được kết nối và kiểm soát kích thước của các lỗ rỗng. Hơn nữa, các phân tử hoạt tính sinh học không thể được sử dụng trong giàn giáo vì nhiệt độ cao được sử dụng trong quá trình hình thành đĩa. Khung cấu trúc có lỗ rỗng lên tới 93% và kích thước lên tới 100 μm có thể được tạo ra bằng phương pháp tạo khí này [59].

1.6.4. Phương pháp đông khô

Trong phương pháp này sử dụng dung dịch hữu cơ hoặc nước để tạo ra giàn giáo xốp nhưng không cần đến các hạt xốp. Để bắt đầu, polyme sẽ được trộn với đúng loại chất lỏng. Dung dịch này sau đó được đưa vào khuôn có kích thước nhất định và đông lạnh bằng nitơ lỏng. Khi polyme được đông khô dẫn tới nước kết tinh lại sẽ thăng hoa trực tiếp thành pha khí, dẫn đến hình thành lỗ rỗng và nó biến thành các giàn xốp với độ xốp lên tới 90% và các lỗ liên kết rất chặt chẽ với nhau. Ưu điểm của phương pháp này là không cần phải qua các bước lọc, rửa. Hình dạng và kích thước của các lỗ trong giàn giáo cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố xử lý nhất định, chẳng hạn như tốc độ đóng băng, nhiệt độ và tỷ lệ polymer. Nhưng giàn giáo xốp được làm bằng phương pháp này có cấu trúc xốp với các lỗ nhỏ, không đều nhau, thường có kích thước từ 15 đến 35 μm . Bên cạnh đó, thời gian xử lý kéo dài và tiêu tốn nhiều năng lượng [60].

1.7. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU

1.7.1. Tình hình nghiên cứu ngoài nước

Hiện nay, vật liệu BCP là vật liệu sinh học đang được quan tâm và nghiên cứu rất nhiều ở quốc tế cũng như trong nước.

Basu và các đồng nghiệp (2019) đã hướng sự nghiên cứu của họ vào việc điều tra tác động của sự thay thế ion trong các cấu trúc biphasic canxi photphat (BCP) và cách những thay đổi này ảnh hưởng đến cấu trúc của vật liệu. Các nghiên cứu đã cho thấy sự thay thế ion bên trong mạng tinh thể BCP đã ảnh hưởng đến cấu trúc mạng mà còn ảnh hưởng đến tính chất cơ học và sinh học của BCP. Sự thay thế Ag, Zn và Cu bên trong cấu trúc BCP đã tạo ra đặc tính kháng khuẩn cho vật liệu BCP. Ngoài ra, khi kết hợp ion Na với cấu trúc β -TCP đã làm cường độ chịu nén từ 10MPa lên 32,2MPa [61].

Chen và các đồng nghiệp (2019), đã sử dụng mô hình cấy ghép trong cơ ở chuột, đã chỉ ra cách các thành phần pha khác nhau của gốm canxi photphat có liên quan đến các khả năng kích thích xương khác nhau. Gốm biphasic canxi photphat đã thể hiện khả năng tạo xương vượt trội cùng với việc giảm được tình trạng viêm. Ngược lại, β -TCP có khả năng làm tăng tình trạng viêm nhiễm và không thúc đẩy quá trình kích thích tạo xương; vật liệu hydroxyapatit thể hiện khả năng kích thích tạo xương ở mức độ tương đối tốt khi so với vật liệu BCP [46].

Năm 2020, Yun-Hee Lee và cộng sự đã nghiên cứu sử dụng việc tích hợp các hạt poly(methyl methacrylate) (PMMA) như là chất tạo lỗ trong quá trình sử dụng kỹ thuật ceramic Digital Light Processing (DLP). Biphasic Canxi Photphat (BCP) kết hợp với các vi cầu polymethyl methacrylate (PMMA) làm chất tạo lỗ rỗng đã được sử dụng trong sản xuất giàn giáo BCP xếp quy mô kép, có cấu trúc xếp vĩ mô gyroid tổng hợp thông qua công nghệ xử lý ánh sáng kỹ thuật số (DLP). Độ xếp vi mô của vật liệu BCP được tinh chỉnh bằng cách điều chỉnh hàm lượng PMMA, cho phép tùy chỉnh độ xếp tổng thể và các tính chất cơ học của giàn giáo BCP xếp. Với sự gia tăng dần

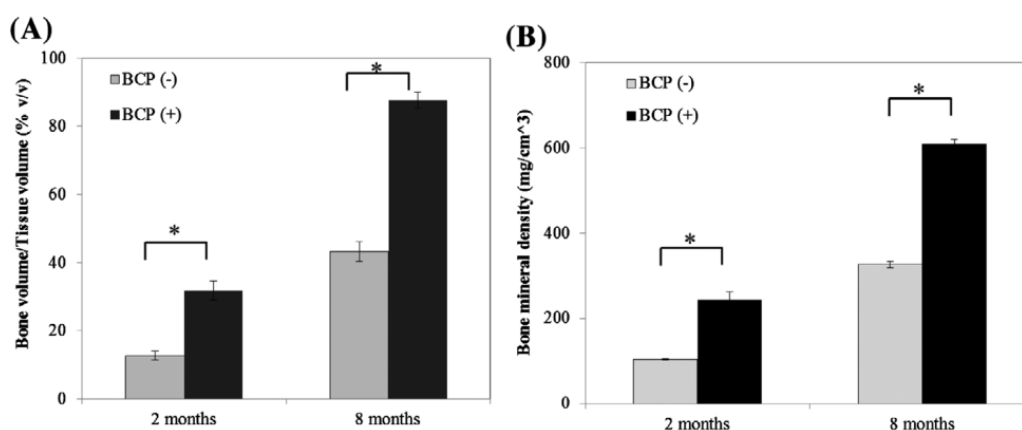
về hàm lượng PMMA từ 40% lên 70%, độ xốp vi mô cũng tăng đáng kể, dao động từ 31,9 ($\pm 2,5$)% đến 55,2 ($\pm 1,4$)%. Đồng thời, độ xốp tổng thể tăng từ 82,2 ($\pm 1,2$)% lên 89,7 ($\pm 1,0$)%. Do đó, cường độ nén của mô đụn giảm lần lượt từ 2,1 ($\pm 0,2$) MPa xuống 0,8 ($\pm 0,1$) MPa và từ 72,5 ($\pm 9,5$) MPa xuống 45,7 ($\pm 6,9$) MPa. Hơn nữa, độ xốp vi mô tăng cao cho thấy khả năng thúc đẩy quá trình vận chuyển máu, oxy và chất dinh dưỡng, những chất quan trọng cho việc tái tạo mô xương. Khả năng điều chỉnh độ xốp trong tổng hợp BCP xốp nhằm đáp ứng các yêu cầu cơ học và sinh học, chứng tỏ tiềm năng đầy hứa hẹn của chúng trong lĩnh vực tái tạo xương và ứng dụng y sinh [62].

Năm 2022, Munusamy Ramadas và cộng sự đã nghiên cứu phương pháp đúc gel được sử dụng để chế tạo các giàn giáo BCP và Mg-BCP ba chiều (3D), trải qua các đánh giá toàn diện về cấu trúc vi mô, độ bền cơ học, hoạt tính sinh học, quá trình tạo xương và các đặc tính hóa lý của chúng. Kết quả cho thấy rằng giàn giáo Mg-BCP thể hiện cấu trúc xốp liên kết với nhau với kích thước lỗ rỗng từ 4,3 đến 7,28 μm . Các phân tích *in vitro* đã chứng minh rằng giàn giáo Mg-BCP xốp hỗ trợ sự tăng sinh và hoạt tính sinh học của các dòng tế bào MG-63, cũng như các điều kiện mô phỏng dịch cơ thể (SBF). Thêm vào đó, việc bổ sung Mg^{2+} không chỉ ổn định BCP mà còn tăng cường khả năng hình thành apatit của nó so với BCP. Ngoài ra, việc cấy ghép *in vivo* giàn giáo Mg-BCP xốp vào mô hình khiếm khuyết xương chày thỏ đã khẳng định tiềm năng của vật liệu với kỹ thuật mô xương. Sau 15 ngày phẫu thuật, không quan sát thấy sự hình thành xương trong tất cả các mẫu. Đến ngày thứ 45 sau phẫu thuật, hầu hết các giàn giáo được cấy đã phân hủy. Vật liệu xương được cấy đã được thay thế bằng xương mới hình thành, lấp đầy một phần khu vực khiếm khuyết xương. Đến ngày thứ 45, sự lành hoàn toàn của vết thương xương được quan sát trong tất cả các nhóm thí nghiệm. Tuy nhiên, không thấy sự hình thành xương trong vòng 8 tuần sau phẫu thuật và chỉ quan sát được một lượng nhỏ xương mới tại khu vực khiếm khuyết xương vào ngày thứ 45. Giàn giáo Mg-BCP cũng cho thấy kết quả tốt hơn so với một số nhóm tham chiếu ở các thời điểm khác nhau. Cả nghiên cứu *in-vitro*

và *in-vivo* đã chứng minh bản chất không độc hại của Mg-BCP và có tiềm năng như một chất thay thế xương [42].

1.7.2. Tình hình nghiên cứu trong nước

Hiện tại, biphasic canxi photphat (BCP) đang được quan tâm nghiên cứu tại Việt Nam. Mặc dù còn trong giai đoạn phát triển và nghiên cứu, đã có một số công trình công bố liên quan đến BCP được thực hiện tại các trường đại học, viện nghiên cứu và các tổ chức y tế ở Việt Nam. Năm 2017, Nguyễn Thị Hiệp và cộng sự đã nghiên cứu chế tạo thành công giàn giáo PCL/PLGA-BCP bằng cách sử dụng kỹ thuật bay hơi, qua các phương pháp phân tích SEM, EDS, micro-CT và XRD đã chứng minh tổng hợp thành công. Tính ưa nước thể hiện rõ trong thử nghiệm góc tiếp xúc. Sự kết hợp bột BCP đẩy nhanh các quá trình tạo xương, trong cả thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*. Hơn 8 tháng cấy ghép, mô xương mới đã thay thế giàn giáo PCL/PLGA-BCP (Hình 1.7). Qua nghiên cứu này đã đề xuất tiềm năng của giàn giáo PCL/PLGA-BCP như là chất thay thế xương để tái tạo mô [63].



Hình 1.7 (A) Tỷ lệ thể tích xương mới trên tổng thể tích (BV/TV, %) và (B) xương mới (BMD, mg/cm³) của PCL/PLGA (BCP (-)) và PCL/PLGA-BCP (BCP (+)) giàn giáo xốp sau 2 và 8 tháng cấy ghép [63]

Năm 2018, GS. Võ Văn Tới và các cộng sự đã nghiên cứu tổng hợp nano BCP với phương pháp siêu âm, hạt nano BCP được tổng hợp một cách hiệu quả từ hỗn hợp nước Ca(NO₃)₂ và (NH₄)₂HPO₄ bằng siêu âm. Phân tích bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) cho thấy mẫu được nung ở

1100°C hiển thị các hạt rất nhỏ với kích thước trung bình khoảng 200 nm. Qua đó, cho thấy tiềm năng đầy hứa hẹn của các hạt nano BCP để thâm nhập vào các ống ngà răng đã khử khoáng, có đường kính trong khoảng 5 μm . Do đó, những kết quả này cho thấy khả năng tổng hợp của BCP hỗn hợp nano dựa trên canxi photphat để trám các ống ngà răng hiệu quả [64].

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp

2.2. HOÁ CHẤT, DỤNG CỤ THÍ NGHIỆM

2.2.1. Hoá chất

Bảng 2.1 Danh mục hoá chất

STT	Tên hóa chất	Hãng sản xuất	Nước sản xuất
1	Calcium chloride anhydrous	Scharlau	Tây Ban Nha
2	Trisodium phosphate dodecahydrate	Merk	Mỹ
3	Ammonium bicarbonate	Fisher	Mỹ
4	Poly (ethylene glycol) (MW 1000)	Acros Organics	Bỉ
5	Polyvinyl alcohol (MW 31000-50000)	Acros Organics	Bỉ
6	Poly(methyl methacrylate) (MW 15000)	Himedia	Án Độ
7	Hydrochloric acid	Fisher	Mỹ
8	Sodium hydroxide	Fisher	Mỹ
9	Môi trường nuôi cấy Dulbecco's Modified Eagle Medium	Gibco	Mỹ
10	Dimethyl sulfoxide	Fisher	Mỹ
11	Môi trường fetal bovine serum	Gibco	Mỹ

12	Penicillin- Streptomycin	Sigma-Aldrich	Mỹ
13	Trypsin/EDTA 10x	Sigma-Aldrich	Mỹ
14	MTT Formazan	Sigma-Aldrich	Mỹ
15	Methanol	Fisher	Mỹ
16	Disodium ethylenediamin tetraacetate (EDTA 2Na)	Xilong	Trung Quốc
17	Ammonia	Xilong	Trung Quốc
18	Zinc sulfate	Xilong	Trung Quốc
19	Eriochrome black T	Oxford Lab	Ấn Độ
20	Nước cất	Viện CNHH	Việt Nam

2.2.2. Thiết bị và dụng cụ thí nghiệm

Bảng 2.2 Danh sách các thiết bị và dụng cụ thí nghiệm

STT	Tên thiết bị, dụng cụ	Nhà sản xuất	Xuất xứ
1	Bếp khuấy từ gia nhiệt	Phoenix	Đức
2	Cân điện tử	Sartorius	Đức
3	Máy đo quang phổ hồng ngoại biến đổi	PerkinElmer	Mỹ
4	Máy quang phổ nhiễu xạ tia X D8 Advance-Bruker	Bruker	Mỹ
5	Kính hiển vi điện tử quét S-4800	Hitachi	Nhật
6	Máy đo cường độ nén DST-110A	IMADA	Nhật

7	Cối nghiền	Boeco	Đức
8	Buret	Duran	Đức
9	Beaker	Duran	Đức
10	Đĩa petri	Duran	Đức
11	Bình định mức	ISOLAB	Đức
12	Máy đo pH	Hana instrument	Romania
13	Giấy lọc	Newstar	Trung Quốc
14	Bình trung tính	Duran	Đức
15	Chén nung	Boeco	Đức

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp tổng hợp vật liệu BCP

Biphasic calcium phosphate là một composite bao gồm cả HA và β -TCP. Trong luận văn này, phương pháp kết tủa hoá ướt được chọn để tổng hợp BCP và dựa trên các kết quả nghiên cứu quy trình tổng hợp của các nghiên cứu trước đây để điều chỉnh phù hợp với hướng ứng dụng và điều kiện thí nghiệm [65], [66]. Phương pháp kết tủa này có các ưu điểm: cho phép kiểm soát kích thước hạt phù hợp với ứng dụng; phương pháp tương đối đơn giản và dễ kiểm soát, đòi hỏi ít thiết bị và quy trình đơn giản hơn so với các phương pháp khác. Trong phương pháp này, các tiền chất ban đầu cung cấp ion Ca^{2+} và ion PO_4^{3-} cho quá trình phản ứng để tạo thành các pha HA và TCP trong cấu trúc BCP. Quá trình tổng hợp từ các tiền chất này cùng với việc kiểm soát điều kiện phản ứng như nhiệt độ, độ pH, tốc độ khuấy sẽ ảnh hưởng đến tỷ lệ và tính chất của các pha này trong sản phẩm cuối cùng. Sau một khoảng thời gian phản ứng xác định, mẫu bột màu trắng sẽ được già hoá sau đó đem đi lọc bằng nước cất, rửa nhiều lần bằng acetone. Tiếp theo, polyme được cho vào hỗn hợp bột và trộn đều. Sau đó, mẫu được đem đi sấy và nung. Ở đây, các polyme được sử dụng để tạo lỗ rỗng cho vật liệu là PEG, PVA và

PMMA nhờ vào điểm nóng chảy thấp của polyme so với nhiệt độ thiêu kết BCP, sẽ dẫn đến sự bay hơi của polyme trong quá trình nung BCP, do đó để lại các lỗ rỗng trong sản phẩm BCP cuối cùng và có sẵn ở phòng thí nghiệm. Các tỉ lệ các chất tạo lỗ rỗng được khảo sát ở các tỉ lệ 20%, 40% và 60% sau khi tham khảo các nghiên cứu khác [62], [67].

2.3.2. Tổng hợp vật liệu BCP cấu trúc xốp

Trong nghiên cứu này, vật liệu BCP được tổng hợp từ tiền chất CaCl_2 và Na_3PO_4 . Sau đó, tiến hành khảo sát bằng phương pháp sử dụng chất tạo xốp dễ bị loại bỏ bởi nhiệt độ nung cao.

❖ Cách tiến hành:

- Chuẩn bị dung dịch 50 mL CaCl_2 0,4 M trong cốc thuỷ tinh. Sau đó, đặt cốc lên nồi chứa dầu trên bếp khuấy từ gia nhiệt, tiến hành gia nhiệt đến nhiệt độ 60 °C và khuấy ở tốc độ 250 rpm. Tiếp theo, 50 mL dung dịch Na_3PO_4 0,25 M được chứa trong buret, nhỏ từ từ vào cốc thuỷ tinh để tiến hành phản ứng.
- Sau khi nhỏ hoàn toàn dung dịch Na_3PO_4 , tiến hành điều chỉnh pH của hợp chất phản ứng vào khoảng 5 – 6 và nhiệt độ đạt 60 °C. Dung dịch được khuấy trong 1 giờ. Lưu ý: kiểm tra thường xuyên pH trong quá trình khuấy đảm bảo pH không thay đổi trong suốt quá trình phản ứng.
- Sau 1 giờ phản ứng, tắt nhiệt và phản ứng được tiếp tục thực hiện trong 1 giờ tiếp theo. Kết thúc quá trình phản ứng, hỗn hợp được để già hoá trong 24 giờ.
- Lọc hỗn hợp nhiều lần với nước cất để loại bỏ các muối chưa hoà tan thu được phần kết tủa.
- Đối với mẫu vật liệu BCP không tạo xốp, phần kết tủa được sấy khô ở nhiệt độ 70 – 80 °C trong 24 giờ và nung ở nhiệt độ 1000 °C trong thời gian kéo dài 2 giờ thu được mẫu bột trắng (kết thúc quá trình tổng hợp).

- Đối với mẫu vật liệu BCP tạo xốp thì tiến hành tạo xốp bằng sử dụng các chất tạo lỗ xốp khác nhau với các tỉ lệ như được thể hiện ở Bảng 2.3 được trộn cùng với bột thu được.
- Bột sau khi trộn được đặt ở nhiệt độ 40 – 55 °C trong 48 giờ.
- Tiến hành sấy khô ở nhiệt độ 70 – 80 °C trong 24 giờ. Sau đó, mẫu được nghiền nhỏ bằng dụng cụ nghiền và sau đó đem đi nung ở nhiệt độ 1000 °C trong thời gian 2 giờ. Lưu ý: Để đảm bảo chất lượng của sản phẩm sau khi nung, sản phẩm thu được được bảo quản ở bình hút ẩm để tránh tình trạng vật liệu bị hút ẩm.

Bảng 2.3 Bảng khảo sát các chất tạo xốp với các tỉ lệ xốp khác nhau cho quá trình tổng hợp BCP cấu trúc xốp

Thí nghiệm	Tên mẫu	Chất tạo xốp		
		PEG (%)	PVA (%)	PMMA (%)
	B-0	-	-	-
TN1: Khảo sát hàm lượng PEG làm chất tạo xốp	B-1	20%	-	-
	B-2	40%	-	-
	B-3	60%	-	-
TN2: Khảo sát hàm lượng PVA làm chất tạo xốp	B-4	-	20%	-
	B-5	-	40%	-
	B-6	-	60%	-
TN3: Khảo sát hàm lượng PMMA làm chất tạo xốp	B-7	-	-	20%
	B-8	-	-	40%
	B-9	-	-	60%

2.4. PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ VẬT LIỆU

2.4.1. Đánh giá hình thái học

Mẫu vật liệu được đánh giá ban đầu thông qua cách quan sát cảm quan.

Để có cái nhìn chi tiết hơn về cấu trúc và hình thái của mẫu, kỹ thuật điện tử quét (SEM) được sử dụng để quan sát mẫu vật liệu. Qua đó, nhằm đánh giá và mô tả một cách chính xác hơn về hình thái học của vật liệu, giúp xác định các đặc điểm quan trọng và tính chất của nó.

2.4.2. Định tính cấu trúc

Phương pháp phân tích quang phổ hồng ngoại (FT-IR) cho phép xác định các phân tử và nhóm chức năng có mặt trong mẫu vật liệu.

Phương pháp phân tích tia X (XRD) để đánh giá cấu trúc tinh thể của vật liệu. Bên cạnh đó, XRD giúp xác định được phần trăm khối lượng HA và β -TCP từ đó tính được tỉ lệ Ca/P.

$$\% \text{ HA} = \left[\frac{I_{300}(\text{HA})}{I_{300}(\text{HA}) + I_{0210}(\text{TCP})} \right] \times 100 \quad (1) \quad [68]$$

Trong đó:

I0210: Cường độ đỉnh của mặt phẳng 0210 – β -TCP

I211: Cường độ đỉnh của mặt phẳng 300 – HA

Từ công thức (1) thế vào công thức (2) để tính được tỉ lệ Ca/P

$$\% \text{ HA} = 600 \times \text{Ca/P} - 900 \quad (2) \quad [69]$$

2.4.3. Định lượng canxi

Phương pháp đánh giá định lượng canxi dựa theo DĐVN V [70].

❖ Tiến hành định lượng canxi

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml acid hydrocloric 25% (TT) và 5 mL nước. Thêm 25,0 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) và pha loãng thành 200 mL bằng nước. Điều chỉnh đến pH 10,0 bằng amoniac đậm đặc (TT). Thêm 10 ml dung dịch đệm amoni clorid pH 10,0 (TT) và vài

miligam hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Chuẩn độ natri edetat thừa bằng dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ) đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím.

Trong đó, 1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 4,008 mg Ca.

2.4.4. Đánh giá độ xốp

Phương pháp đánh giá độ xốp của vật liệu được thực hiện dựa trên tiêu chuẩn quốc gia TCVN 10826:2015.

❖ Chuẩn bị mẫu BCP xốp

Mẫu BCP với các chất tạo xốp tỉ lệ khác nhau tương tự theo Bảng 2.3. Mẫu qua lọc thì sẽ được trộn với các chất tạo xốp. Sau đó ép vào khuôn và giữ ổn định trong vòng 2 – 3 ngày. Tiếp theo, mẫu được đem đi sấy và nung thu dạng viên trụ có kích thước đường kính là 0,9 cm và chiều cao là 0,9 cm.

❖ Tiến hành đánh giá độ xốp

Đầu tiên là xác định khối lượng của mẫu thử khô. Mẫu thử được đặt trong tủ sấy ở nhiệt độ $110\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong vòng 2 giờ. Sau đó, mẫu thử sẽ được đặt trong một bình hút ẩm cho đến khi nó đạt được nhiệt độ phòng. Khối lượng nhận được là khối lượng của mẫu thử khô, được kí hiệu là m_1 .

Thứ hai, tiến hành ngâm mẫu trong điều kiện chân không. Để loại bỏ tất cả khí từ lỗ mở của mẫu thử, đặt mẫu trong vật chứa kín khí, hút chân không đến áp suất nhỏ hơn 2,5 kPa và duy trì trong 15 phút. Chất lỏng paraffin được thêm cho đến khi mẫu thử được bao phủ hoàn toàn. Để mẫu thử ngâm trong chất lỏng thêm 30 phút sau khi xả chân không đến áp suất khí quyển. Lưu ý: Trong suốt quá trình cho chất lỏng ngâm vào, bơm chân không phải hoạt động liên tục.

Thứ ba, xác định khối lượng biểu kiến của mẫu thử. Đặt mẫu thử vào rổ. Sử dụng dây treo mảnh với đường kính 0,25 mm, treo rổ trong chất lỏng ngâm. Khi mẫu thử được ngâm hoàn toàn trong chất lỏng ngâm, và hệ ngâm được đặt trên cân để xác định khối lượng mẫu khi ngâm trong chất lỏng. Do

đó, khối lượng đạt được là khối lượng biểu kiến của mẫu thử được ngâm, được kí hiệu là m_2 .

Thứ tư, xác định khối lượng mẫu thử đã ngâm. Trước khi cân mẫu, cẩn thận lấy mẫu ra khỏi chất lỏng ngâm và lau sạch bằng khăn thấm để loại bỏ lượng dung dịch còn tích tụ trên bề mặt. Khối lượng đo được là khối lượng của mẫu thử đã ngâm, được kí hiệu là m_3 .

Cuối cùng, độ xốp của mẫu thử được tính toán qua công thức sau:

$$\varphi (\%) = \frac{m_3 - m_1}{m_3 - m_2} \times 100$$

2.4.5. Đánh giá tính chất cơ học

Đánh giá cường độ chịu nén dựa theo tiêu chuẩn ASTM D695-15

❖ Chuẩn bị viên BCP xốp

Mẫu thử BCP xốp được chuẩn bị dưới dạng viên hình trụ có với tỉ lệ kích thước chiều cao và đường kính (2:1). Bột BCP được kết hợp với nước theo tỉ lệ 1:0,8. Mẫu bột BCP được cho vào khuôn với đường kính 1,1 cm và chiều cao 2,2 cm. Sau khi tạo hình trụ, viên trụ được sấy ở 100 °C trong vòng 24 giờ để đảm bảo sự ổn định trước khi tiến hành đánh giá.

❖ Tiến hành đánh giá cường độ chịu nén

Viên trụ BCP được đặt trên đế của máy đo cường độ nén sao cho đường kính của trụ đứng ngay giữa tâm trục nén có cảm biến. Tiến hành, đo và ghi nhận kết quả đo cường độ nén.

Thông qua các bước chuẩn bị và tiến hành đánh giá cường độ chịu nén này, có thể thu thập dữ liệu quan trọng về đặc tính cơ học của vật liệu BCP xốp, từ đó đánh giá được khả năng chịu nén của nó và định hướng ứng dụng trong tái tạo xương.

2.4.6. Đánh giá độ vô khuẩn

Phương pháp đánh giá dựa trên tiêu chuẩn TCVN 1023:1991. Ở điều kiện môi trường thích hợp từ 30 - 35°C, khi cấy vi khuẩn và nấm trên môi trường chứa dinh dưỡng, chúng sẽ phát triển và hình thành khuẩn lạc ở trên môi trường thạch. Trong thí nghiệm này, 100 mg bột BCP xốp đã được chuẩn bị và pha loãng trong 1 mL nước deion.

Đầu tiên cần chuẩn bị 63 g Casein Agar được tan trong 1000 mL nước deion đun sôi, sau đó được hấp trùng và phân bổ vào đĩa thạch. Khi dung dịch agar đã nguội đến khoảng 45°C, 20 mL được đổ vào các đĩa petri với đường kính 9 cm và để khô qua đêm. Sau đó, mẫu bột đã pha loãng được cấy đều trên bề mặt của đĩa thạch và ủ ở 30 – 35°C trong 14 ngày. Cuối cùng, tiến hành thí nghiệm đếm CFU.

2.4.7. Đánh giá khả năng tương thích tế bào

2.4.7.1. Đánh giá độc tính tế bào

Phương pháp MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) là một phương pháp thường được sử dụng để đánh giá khả năng sống của tế bào và khả năng gây độc tế bào trong ống nghiệm. Phương pháp này dựa trên phản ứng enzyme giữa các enzyme của tế bào sống và MTT, dẫn đến việc chuyển đổi hợp chất MTT màu vàng nhạt thành một sản phẩm formazan màu xanh lam-lục riêng biệt. Tỷ lệ phần trăm khả năng sống của tế bào được xác định dựa theo tiêu chuẩn (ISO 10993-5, 1999). Bằng cách đo độ hấp thụ của sản phẩm formazan này, có thể đánh giá khả năng tồn tại và độc tính tiềm ẩn của các mẫu thử nghiệm. Một lượng 600 mg vật liệu BCP đã được khử trùng trong 2 giờ chiếu tia UV và sau đó được đặt vào 6 mL môi trường nuôi cấy tế bào DMEM ở 37°C trong thời gian 72 giờ. Sau giai đoạn ủ này, dịch chiết mẫu được đưa qua màng lọc có kích thước lỗ 0,22 μm . Trong các thử nghiệm này, ban đầu các tế bào L929 được gieo vào các đĩa 96 giếng với mật độ 1×10^4 tế bào trên mỗi giếng và được ủ trước trong 24 giờ. Sau đó, các tế bào được gieo mầm được ủ với vật liệu BCP trong môi trường ẩm chứa 5% CO_2 ở nhiệt độ 37°C. Các tế bào được

nuôi cấy bằng DMEM mới và dung dịch SDS 0,01% lần lượt đóng vai trò là đối chứng âm (CN) và đối chứng dương (CP). Sau khoảng thời gian 48 giờ, môi trường nuôi cấy được loại bỏ và tế bào được rửa hai lần bằng DPBS. Các tế bào được xử lý sau đó được ủ với 25 μ L MTT và 130 μ L DMEM trong thời gian 3 giờ. Để hòa tan hoàn toàn, 130 μ L dimethyl sulfoxide được thêm vào từng giếng. Độ hấp thụ của dung dịch thu được được đo ở bước sóng 570 nm bằng HumanReader. Phần trăm sống của tế bào được tính theo công thức:

$$\text{Tế bào sống (\%)} = \frac{Abs_{mẫu} - Abs_{mẫu trắng}}{Abs_{đối chứng} - Abs_{mẫu trắng}} \times 100\% [71]$$

2.4.7.2. *Đánh giá khả năng bám dính và phát triển tế bào*

Phương pháp này đánh giá sự bám dính và phát triển của tế bào trên mẫu vật liệu. Sau khi vô trùng mẫu bằng cách chiếu UV trong 2 giờ, mẫu được đặt trong đĩa cấy 6 giếng, tế bào L929 được cấy lên vật liệu với mật độ 5×10^4 tế bào/giếng. Để quan sát sự bám dính của tế bào trên vật liệu, phương pháp nhuộm với Acridine Orange (1 μ L/mL) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, mẫu được rửa 3 lần bằng dung dịch PBS và được quan sát bằng kính hiển vi đồng tiêu. Các tế bào sống và phát triển có màu xanh lục đặc trưng khi quan sát dưới kính hiển vi soi ngược [72].

2.4.8. *Đánh giá khả năng tạo khoáng*

Phương pháp tạo khoáng dựa trên tiêu chuẩn ISO 23317:2014 để đánh giá khả năng tạo apatit của vật liệu cấy ghép. Nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng các vật liệu khác nhau liên kết với xương thông qua một lớp apatit, lớp này có thể được tái tạo trên bề mặt của chúng trong dịch giả dịch thể người (SBF). Lớp này tương tự như khoáng xương, kết nối vật liệu với mô sống. Sự hình thành lớp apatit trong SBF cho thấy khả năng tương thích sinh học của vật liệu và được xác định thông qua các phân tích kỹ thuật như phổ hồng ngoại FT-IR và kính hiển vi điện tử quét SEM để đánh giá thành phần hóa học và cấu trúc của lớp apatit. Đánh giá này trong SBF phản ánh khả năng liên kết của vật liệu trong các thí nghiệm trên động vật.

❖ Tiến hành pha dung dịch SBF

Hoà tan các hoá chất theo đúng thứ tự trong bảng sau để chuẩn bị 1000 mL dung dịch SBF.

Bảng 2.4 Danh sách các hoá chất vào SBF

STT	Hoá chất	Khối lượng (g)
1	NaCl	8,035
2	NaHCO ₃	0,355
3	KCl	0,225
4	K ₂ HPO ₄ .3H ₂ O	0,231
5	MgCl ₂ .6H ₂ O	0,311
6	HCl (1M)	39
7	CaCl ₂	0,292
8	Na ₂ SO ₄	0,072
9	TRIS	6,118
10	HCl(1M)	0-5

Bước 1: Cho 700 mL nước deion vào cốc nhựa 1000 mL có cá từ. Đặt cốc trong bể điều nhiệt có máy khuấy từ và che kín bởi màng bọc thực phẩm. Gia nhiệt nước trong cốc đến $36,5 \pm 1,5$ °C.

Bước 2: Lưu ý những điều sau đây khi hoà tan hoá chất trong dung dịch $36,5 \pm 1,5$ °C theo thứ tự.

- Tránh sử dụng các dụng cụ thủy tinh.
- Không hoà tan các hoá chất cùng lúc. Hoá chất phải được hoà tan hoàn toàn từng chất một theo thứ tự.
- Tráng ống đong dung dịch HCl (1M) trước khi đo thể tích.

- Thao tác cân phải nhanh và chính xác đối với các hoá chất có tính hút ẩm cao như: KCl, K₂HPO₄, MgCl₂, CaCl₂, Na₂SO₄.

Bước 3: Chuẩn bị máy đo pH trước khi hoà tan TRIS, lúc này độ pH của dung dịch sẽ nằm trong khoảng 2 ± 1 .

Bước 4: Điều chỉnh nhiệt độ của dung dịch về $36,5 \pm 1,5$ °C. Nếu thể tích dung dịch nhỏ hơn 900 mL, thêm nước cất cho đến khi tổng thể tích dung dịch là 900 mL.

Bước 5: Nếu dung dịch đạt nhiệt độ trong khoảng 35 – 38 °C (khoảng nhiệt độ tốt nhất là $36,5 \pm 0,5$ °C), bắt đầu hoà tan TRIS từng hạt, ngừng và đợi cho đến khi hoá chất hoà tan hoàn toàn và pH trở nên không đổi. Sau đó tiếp tục hoà tan thêm TRIS để tăng pH. Khi giá trị pH đạt $7,3 \pm 0,05$ và nhiệt độ duy trì ở $36,5 \pm 0,5$ °C, dừng thêm TRIS, không để pH tăng lên quá 7,45.

Bước 6: Đảm bảo nhiệt độ của dung dịch được duy trì trong khoảng $36,5 \pm 0,5$ °C. Khi giá trị pH tăng đến $7,45 \pm 0,1$; ngừng hoà tan TRIS, sau đó thêm từng giọt dung dịch acid hydrochloric nhằm giảm pH đến $7,42 \pm 0,01$. Lưu ý: pH dung dịch không được giảm dưới 7,4. Sau khi pH giảm xuống $7,42 \pm 0,01$ hoà tan TRIS cho đến khi pH tăng lên 7,45. Nếu vẫn còn TRIS, hoà tan xen kẽ HCl và TRIS. Duy trì độ pH nằm trong khoảng 7,42 – 7,45, nhiệt độ nằm trong khoảng $36,5 \pm 0,2$ °C. Sau cùng điều chỉnh pH của dung dịch bằng acid hydrochloric về đúng 7,4 và điều chỉnh nhiệt độ đúng 36,5 °C.

Bước 7: Lấy máy đo pH ra khỏi dung dịch, rửa sạch bằng nước deion và cho chảy thẳng trực tiếp xuống dung dịch.

Bước 8: Định mức thể tích dung dịch lên 100 mL bằng nước deion. Tiếp tục khuấy đến khi dung dịch đồng nhất và gia nhiệt chính xác 36,5 °C.

Bước 9: Hạ nhiệt độ dung dịch xuống còn 20 °C.

Bước 10: Bảo quản dung dịch trong bình nhựa ở $7,5 \pm 2,5$ °C.

❖ **Chuẩn bị viên nén BCP và tiến hành ngâm trong SBF**

Bước 1: Chuẩn bị ống tiêm có đường kính 12 mm đã được cắt bỏ đầu, bộ kích và đế nén kim loại. Bột BCP được trộn với nước với tỉ lệ 1:0,8. Mẫu bột BCP được nén thành viên với đường kính dài 10 ± 2 mm và chiều cao dài 2 ± 1 mm. Sau khi nén, viên được sấy ở 90°C trong 24 giờ.

Bước 2: Đối với vật liệu viên nén BCP, đo kích thước mẫu thử với kích thước chính xác $\pm 0,1$ mm và tính diện tích bề mặt biểu kiến của viên nén BCP với độ chính xác tới 2 mm^2 .

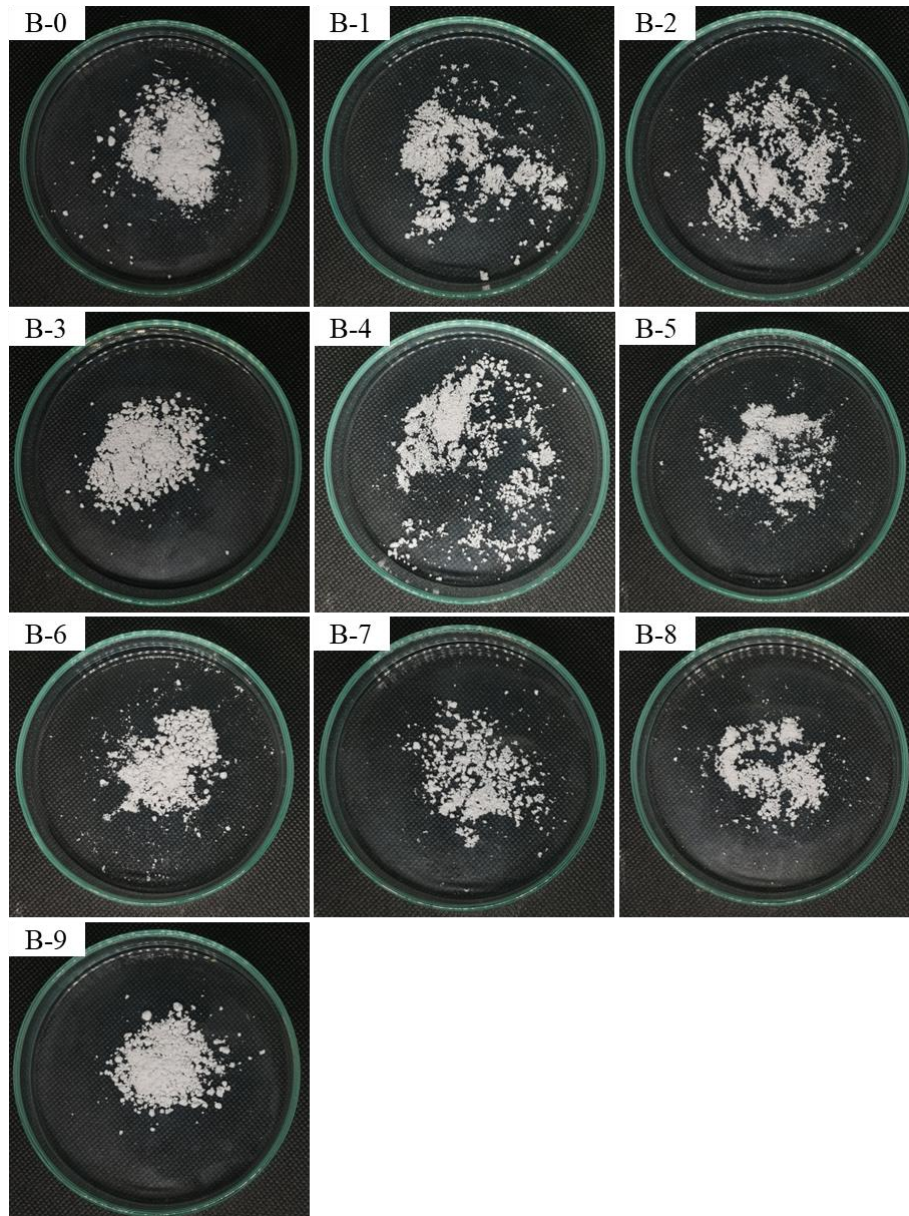
Bước 3: Hút chính xác 6,5 mL SBF cho vào vial, ổn định nhiệt độ ở $36,5^\circ\text{C}$. Cân khối lượng viên nén và đo pH môi trường SBF trước khi tiến hành ngâm. Viên nén phải được ngâm hoàn toàn trong SBF. Tiến hành ngâm mẫu trong dịch SBF.

Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. ĐÁNH GIÁ TÍNH CHẤT HOÁ LÝ

3.1.1. Hình thái cảm quan

Các mẫu BCP được tổng hợp từ tiền chất CaCl_2 và Na_3PO_4 với các chất tạo xốp khác nhau như PEG, PVA và PMMA.



Hình 3.1 Hình thái bên ngoài của vật liệu BCP được tổng hợp khi không sử dụng chất tạo xốp (B0) và khi sử dụng chất tạo xốp bao gồm PEG (B-1, B-2, B-3), PVA (B-4, B-5, B-6), PMMA (B-7, B-8, B-9)

Hình thái bên ngoài và đánh giá cảm quan của các vật liệu này được trình bày trong Hình 3.1 và Bảng 3.1.

Trong đó, các mẫu được kí hiệu như sau:

- Mẫu B-0 là mẫu BCP thông thường.
- Mẫu B-1, B-2 và B-3 là mẫu BCP xốp với chất tạo lỗ rỗng PEG.
- Mẫu B-4, B-5 và B-6 là mẫu BCP xốp với chất tạo lỗ rỗng PVA.
- Mẫu B-7, B-8 và B-9 là mẫu BCP xốp với chất tạo lỗ rỗng PMMA.

Bảng 3.1 Đánh giá cảm quan vật liệu BCP sau khi tổng hợp với các chất tạo xốp khác nhau

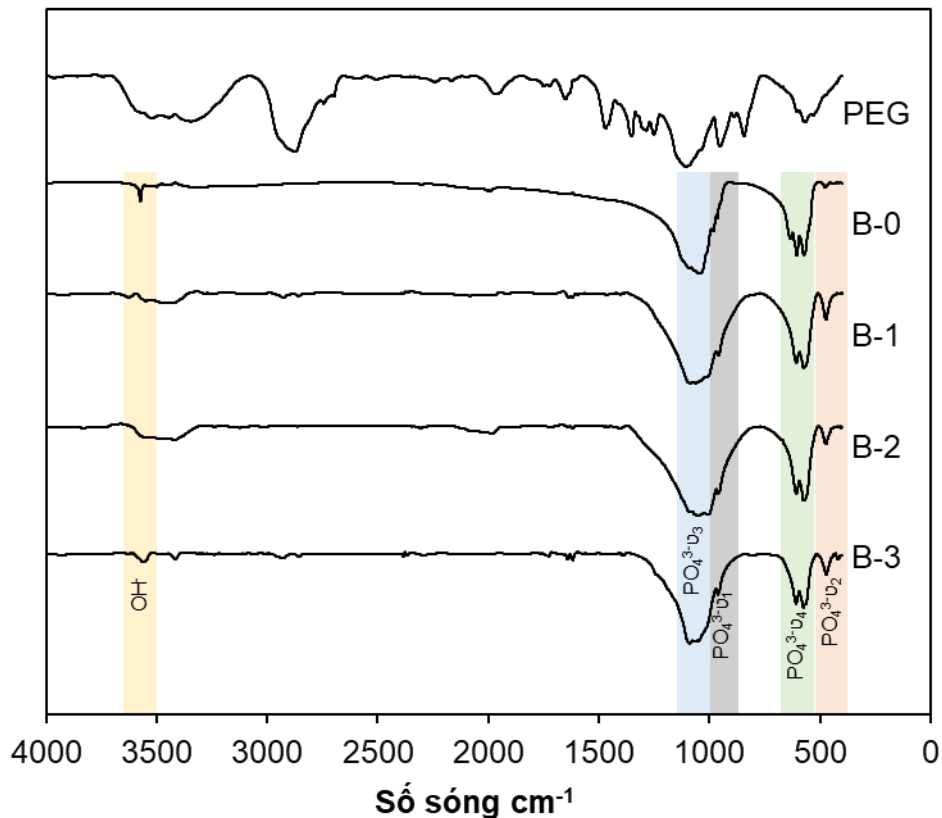
STT	Tên mẫu	Nhận xét
1	B-0	Mẫu vật liệu ở dạng bột, có kết tinh màu trắng
2	B-1	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt trơn, không xốp
3	B-2	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt xốp
4	B-3	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt toì, xốp
5	B-4	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt trơn, không xốp
6	B-5	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt xốp
7	B-6	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt xốp
8	B-7	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt trơn, không xốp
9	B-8	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt xốp
10	B-9	Mẫu vật liệu ở dạng bột, màu trắng, bề mặt xốp

Quá trình tổng hợp vật liệu sử dụng các chất tạo độ xốp khác nhau đều thu được mẫu ở dạng bột, màu trắng.

3.1.2. Định tính cấu trúc tinh thể

3.1.2.1. Phân tích phổ IR

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG được đánh giá cấu trúc thông qua phân tích phổ FT-IR (Hình 3.2).



Hình 3.2 Kết quả FT-IR của PEG, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3)

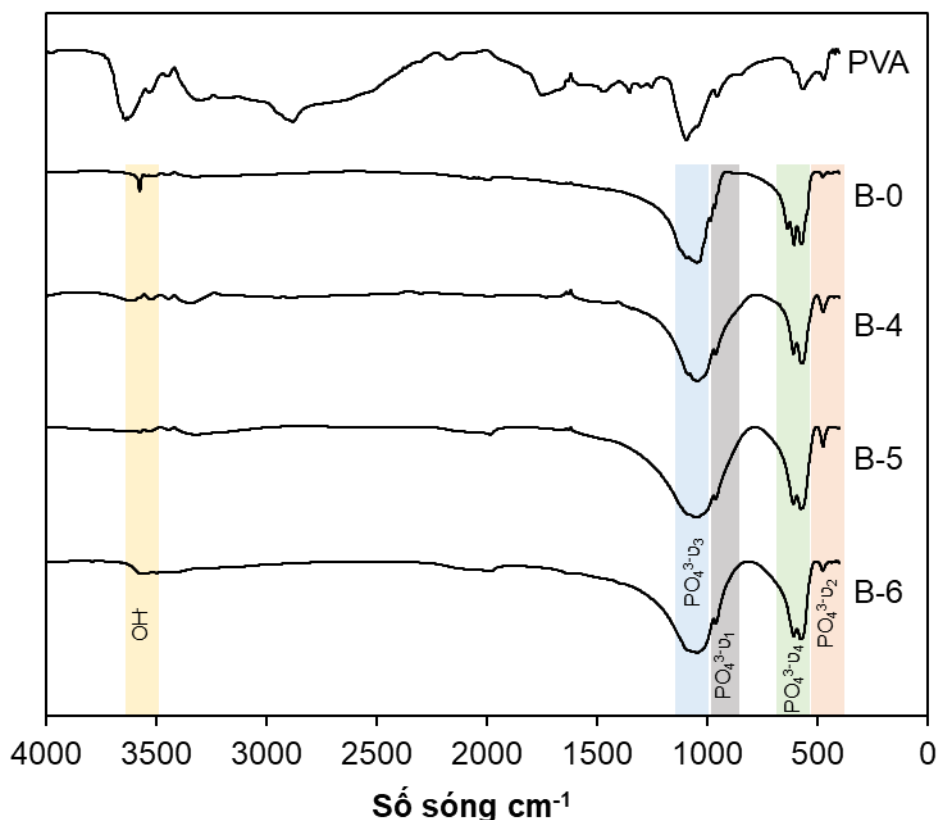
Sau quá trình nung ở 1000 °C, phổ IR cho thấy các đỉnh đặc trưng của vật liệu BCP. Dải hấp thụ tại 959 cm^{-1} tương ứng với dao động co giãn (ν_1) của nhóm PO_4^{3-} biểu thị cho hydroxyapatit (HA). Tiếp theo, các đỉnh hấp thụ là các dao động co giãn (ν_3) của nhóm PO_4^{3-} , đặc trưng cho pha HA được quan sát tại 1088 và 1044 cm^{-1} . Bên cạnh đó, vùng thể hiện dao động uốn (ν_4) của nhóm PO_4^{3-} , có hai đỉnh khác nhau nằm ở các vị trí 604 và 572 cm^{-1} .

Những đỉnh này đặc trưng cho pha HA. Cả pha HA và pha β -TCP thể hiện đỉnh hấp thụ ở 472 cm^{-1} , tương ứng với chế độ dao động uốn (ν_2) của nhóm PO_4^{3-} . Ngoài ra, đối với pha HA trong BCP, dải hấp thụ của nước thường hiển thị một vùng tín hiệu phổ rộng từ 3600 đến 2600 cm^{-1} , với đỉnh đặc trưng ở 3558 cm^{-1} phản ánh các dao động co giãn của nhóm OH^- . Những đỉnh hấp thụ này phù hợp với cấu trúc tinh thể của hydroxyapatit (HA) và-tricanxi photphat (β -TCP) theo JCPDS số 09-0432 và 09-0169 tương ứng. Hơn nữa, không có đỉnh đặc trưng của PEG trong cấu trúc của BCP sau khi nung. Phổ IR của mẫu BCP sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng được thể hiện ở Bảng 3.2.

Bảng 3.2 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PEG, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3)

Nhóm chức	Loại dao động	Số sóng (cm^{-1})				
		PEG [73]	B-0	B-1	B-2	B-3
PO_4^{3-}	ν_1	-	982, 962	959	963	962
PO_4^{3-}	ν_2	-	475	475	472	472
PO_4^{3-}	ν_3	-	1093, 1044	1088, 1050	1085, 1047	1088, 1044
PO_4^{3-}	ν_4	-	604, 577	604, 572	601, 574	607, 572
OH^-	ν	3438	3570	3555	3550	3558
	δ	1654	-	-	-	-
C=O		1754	-	-	-	-
C-O		1061	-	-	-	-
C-H	ν	2880	-	-	-	-
	δ	1466	-	-	-	-
C-O-C		1089				

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PVA được đánh giá cấu trúc thông qua phân tích phổ FT-IR (Hình 3.3).



Hình 3.3 Kết quả FT-IR của PVA, BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6)

Khi vật liệu được nung ở 1000 °C, phổ IR cho thấy sự hiện diện của hai pha chính trong BCP, bao gồm hydroxyapatit (HA) và β -tricanxi photphat (β -TCP), với các nhóm chức PO_4^{3-} và OH^- . Cụ thể, đỉnh hấp thụ ở 962 cm^{-1} biểu thị cho chế độ co giãn (ν_1) của nhóm PO_4^{3-} , đặc trưng cho pha HA. Đỉnh hấp thụ tại 1088 và 1041 cm^{-1} là kết quả của các dao động co giãn (ν_3) của nhóm PO_4^{3-} , cũng thuộc pha HA. Ngoài ra, các đỉnh ở 607 và 570 cm^{-1} , biểu thị cho chế độ dao động uốn (ν_4) của nhóm PO_4^{3-} , cũng đặc trưng cho pha HA. Cả pha HA và pha β -TCP đều thể hiện đỉnh hấp thụ ở 472 cm^{-1} , tương ứng với chế độ dao động uốn (ν_2) của nhóm PO_4^{3-} . Bên cạnh đó, dải nước bị hấp thụ trong pha HA thường hiển thị một vùng tín hiệu phổ rộng từ 3600 đến 2600 cm^{-1} , với đỉnh đặc trưng ở 3573 cm^{-1} phản ánh các dao động co giãn của

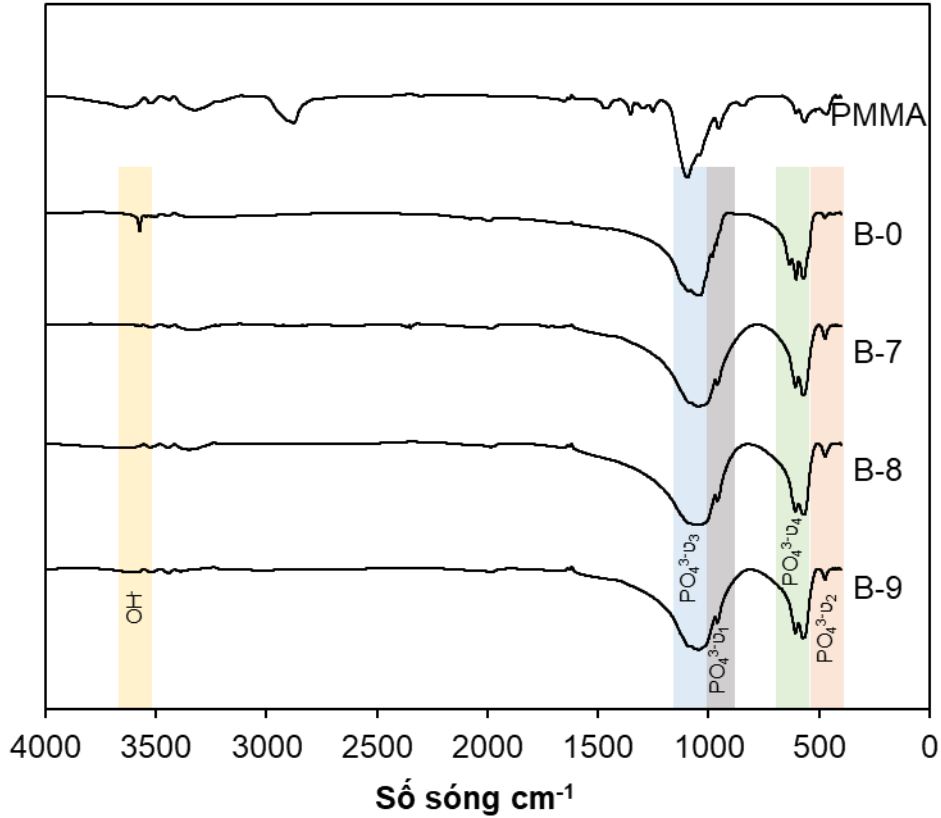
nhóm OH^- . Các đỉnh hấp thụ này được xác định tương ứng với cấu trúc tinh thể của hydroxyapatit (HA) và β -tricanxi photphat (β -TCP), dựa trên cơ sở dữ liệu JCPDS số 09-0432 và 09-0169. Bên cạnh đó, không thấy xuất hiện các đỉnh khác trong phổ IR.

Do đó có thể kết luận rằng không có đỉnh đặc trưng của PVA trong BCP xấp xỉ sau quá trình nung. Bảng phổ IR của mẫu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng được thể hiện ở Bảng 3.3.

Bảng 3.3 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PVA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6)

Nhóm chức	Loại dao động	Số sóng (cm^{-1})				
		PVA [74]	B-0	B-4	B-5	B-6
PO_4^{3-}	ν_1	-	982, 962	959	962	962
PO_4^{3-}	ν_2	-	475	472	474	472
PO_4^{3-}	ν_3	-	1093, 1044	1080, 1049	1088, 1041	1088, 1042
PO_4^{3-}	ν_4	-	604, 577	607, 572	607, 574	607, 570
OH^-	ν	3446	3570	3620	3573	3573
	δ	1325	-	-	-	-
C=O		1748	-	-	-	-
C-O		1088	-	-	-	-
C-H	ν	2880	-	-	-	-
	π	1355	-	-	-	-
C-C		850	-	-	-	-
C-O-C		1205	-	-	-	-

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PMMA được đánh giá cấu trúc thông qua phân tích phổ FT-IR (Hình 3.4).



Hình 3.4 Kết quả FT-IR của PMMA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9)

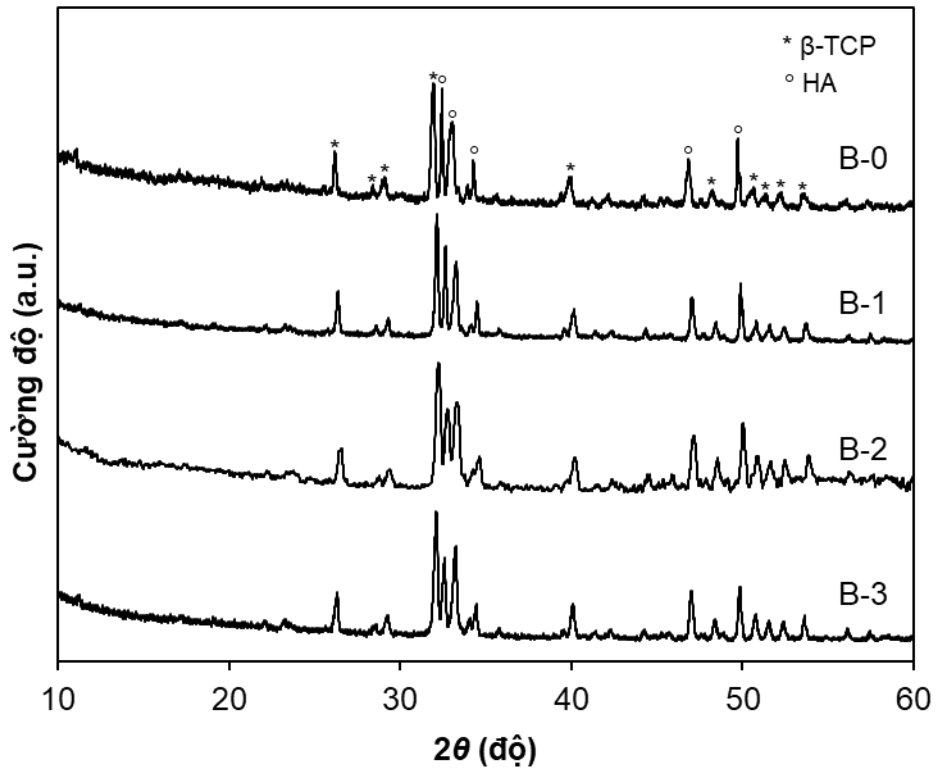
Kết quả phân tích phổ FT-IR, cho thấy các đỉnh hấp thụ điển hình của nhóm PO_4^{3-} gồm ba vùng, đặc trưng cho hai pha HA và β -TCP trong phân tích mẫu vật liệu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo độ xốp. Ở vùng thứ nhất, các dải hấp thụ được quan sát thấy ở 1091 và 1044 cm^{-1} biểu thị cho dao động co giãn ν_3 , và tương tự như dao động co giãn ν_1 ở đỉnh 962 cm^{-1} . Tiếp đó, các dải hấp thụ ở 607, 572 cm^{-1} hiện rõ ở vùng thứ hai, thể hiện các dao động uốn ν_4 . Ở vùng thứ ba, dao động uốn ν_2 tương ứng với đỉnh hấp thụ 472 cm^{-1} . Ngoài ra, dao động của nhóm OH^- tương ứng với đỉnh nhọn ở 3570 cm^{-1} là đỉnh đặc trưng của pha HA. Hơn nữa, không quan sát thấy các đỉnh khác ngoài các đỉnh đặc trưng của BCP ở trong phổ IR. Bảng phổ IR của mẫu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng được thể hiện ở Bảng 3.4.

Bảng 3.4 Bảng dữ liệu phổ FT-IR của PMMA, BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9)

Nhóm chức	Loại dao động	Số sóng (cm ⁻¹)				
		PMMA [75]	B-0	B-7	B-8	B-9
PO ₄ ³⁻	ν_1	-	982, 962	962	959	962
PO ₄ ³⁻	ν_2	-	475	472	472	475
PO ₄ ³⁻	ν_3	-	1093, 1044	1085, 1050	1088, 1041	1085, 1042
PO ₄ ³⁻	ν_4	-	604, 577	607, 574	607, 570	607, 574
OH ⁻	ν	3441	3570	3526	3531	3531
C=O		1648	-	-	-	-
C-O		1091	-	-	-	-
C-H	ν	2874	-	-	-	-
	δ	1452	-	-	-	-
C-O-C		1252	-	-	-	-

3.1.2.2. Phân tích giản đồ XRD

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG được đánh giá cấu trúc tinh thể thông qua phân tích giản đồ XRD (Hình 3.5).



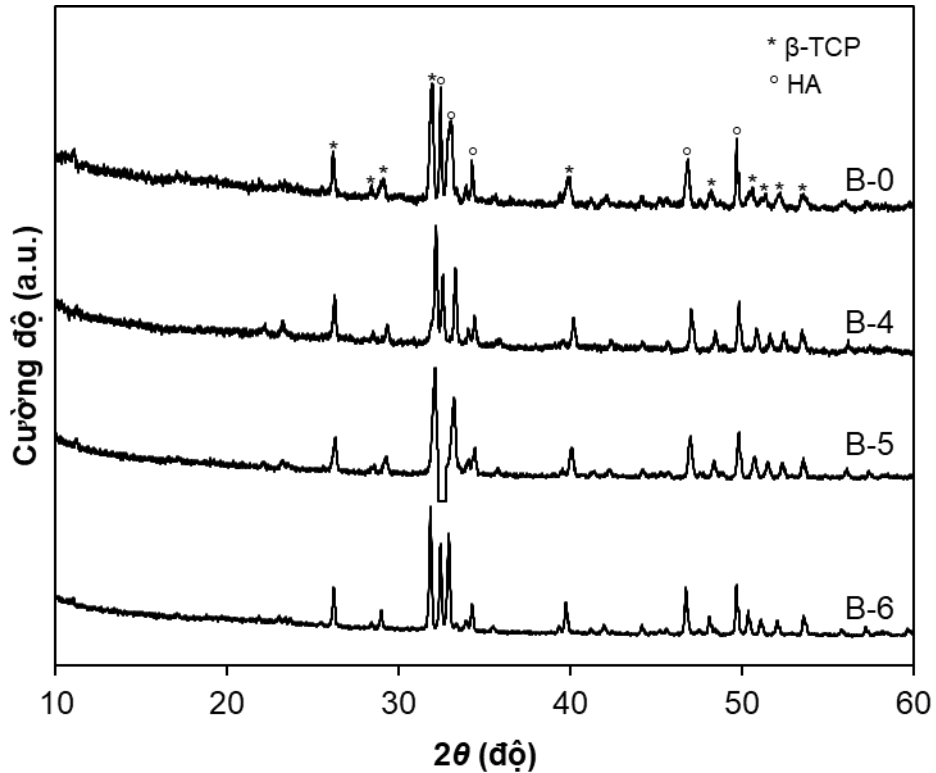
Hình 3.5 Giảm đồ XRD của BCP (B-0) và vật liệu BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-1, B-2, B-3)

Kỹ thuật phân tích nhiễu xạ tia X (XRD) được dùng để phân tích các thành phần chính như hydroxyapatit (HA) và beta-tricanxi photphat (β -TCP) để hiểu rõ hơn về cấu trúc và tính chất của vật liệu BCP. Giảm đồ XRD của vật liệu tổng hợp đã cho thấy một hình ảnh cấu trúc tinh thể rất rõ nét. Bên cạnh đó, với các đỉnh nhiễu xạ tập trung chủ yếu ở khoảng 2θ từ 30° đến 35° .

Phân tích nhiễu xạ tia X của bột BCP. Giảm đồ nhiễu xạ tia X cho thấy các đỉnh nổi bật ở hai giá trị theta (2θ) cụ thể là $25,95^\circ$; $28,22^\circ$; $28,93^\circ$; $31,90^\circ$; $32,95^\circ$; $34,09^\circ$; $39,89^\circ$; $46,82^\circ$; $49,65^\circ$ và $53,33^\circ$, tương ứng với các mặt phẳng tinh thể (002), (214), (300), (210), (220), (310), (202), (213), và (018). Những phát hiện này phù hợp với cấu trúc tinh thể của hydroxyapatit (HA) và tricanxi photphat (β -TCP) theo JCPDS số 09-0432 và 09-0169, tương ứng. Phân tích XRD đã chứng minh rằng pha tinh thể của hỗn hợp BCP ở dạng kết tinh tốt.

Ngoài ra trên giản đồ XRD, không thấy các đỉnh đặc trưng của polyme PEG. Hơn nữa, phân tích giản đồ XRD thấy được độ tinh khiết của vật liệu BCP sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng đạt trên 82% và tỉ lệ Ca/P là 1,6.

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PVA được đánh giá cấu trúc tinh thể thông qua phân tích giản đồ XRD (Hình 3.6).



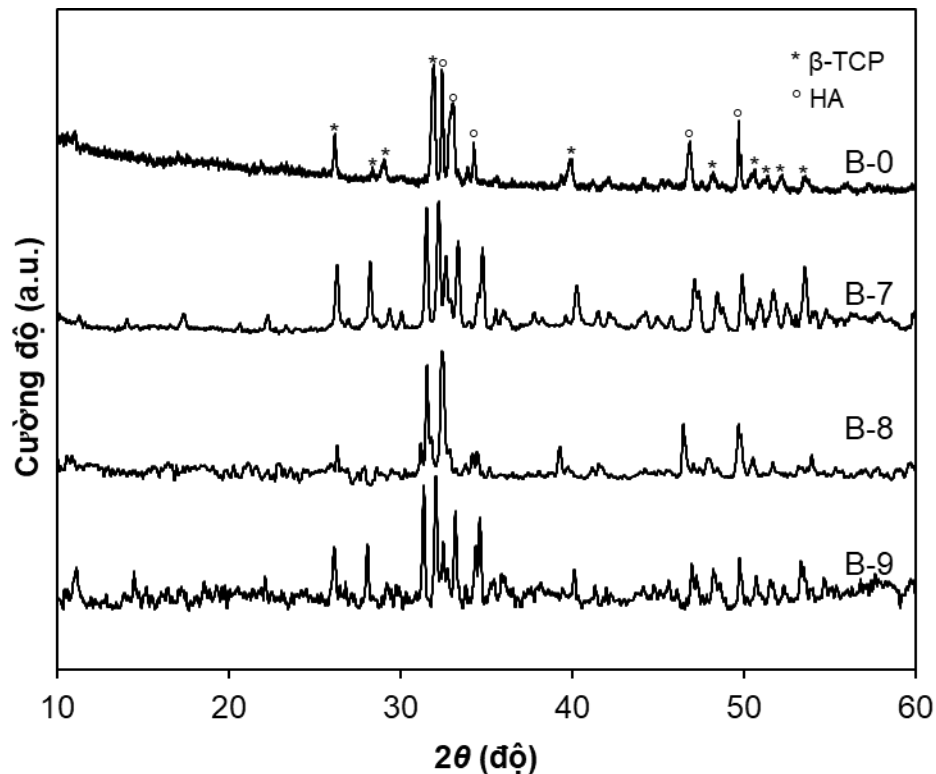
Hình 3.6 Giản đồ XRD của BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-4, B-5, B-6)

Phương pháp phân tích nhiễu xạ tia X (XRD) được sử dụng để phân tích các thành phần pha hydroxyapatit (HA) và beta-tricanxi photphat (β -TCP) của vật liệu BCP. Giản đồ XRD của vật liệu tổng hợp được cho thấy cấu trúc tinh thể rõ ràng. Các đỉnh nhiễu xạ của BCP nằm phạm vi 2θ từ 30° đến 35° .

Ban đầu, khi kiểm tra mẫu XRD của vật liệu BCP và tham chiếu chéo nó với dữ liệu ICDD đã thiết lập cho HA (ICDD-09-0432), rõ ràng là mẫu chứa các mặt tinh thể riêng biệt của HA. Các góc 2θ tương ứng cho các mặt

tinh thể này được xác định là $25,8^\circ$ (002), $28,1^\circ$ (102), $28,9^\circ$ (120), $31,82^\circ$ (211), $32,13^\circ$ (112), $32,86^\circ$ (300), $39,9^\circ$ (310), $46,7^\circ$ (222) và $49,4^\circ$ (123). Sau khi xem xét kỹ lưỡng kết quả XRD của mẫu BCP, các mặt phẳng tinh thể duy nhất của β -TCP được đặt cạnh dữ liệu ICDD liên quan đến β -TCP (ICCD-09-0169). Phân tích so sánh này làm nổi bật đỉnh nhiễu xạ ở giá trị 2θ là $31,02^\circ$ (0210), đóng vai trò là điểm đánh dấu đặc biệt cho sự hiện diện của β -TCP. Các đỉnh nhiễu xạ bổ sung cũng được xác định tại các vị trí 2θ sau: $10,92^\circ$ (012), $13,59^\circ$ (104), $16,97^\circ$ (110), $21,89^\circ$ (024), $25,87^\circ$ (1010), $29,63^\circ$ (300), $32,42^\circ$ (128) và $34,39^\circ$ (220). Hơn nữa, phân tích giản đồ XRD thấy được độ tinh khiết của vật liệu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng đạt trên 80% và tỉ lệ Ca/P là 1,6.

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PMMA được đánh giá cấu trúc tinh thể thông qua phân tích giản đồ XRD (Hình 3.7).



Hình 3.7 Giản đồ XRD của BCP (B-0) và BCP khi sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các nồng độ khác nhau (B-7, B-8, B-9)

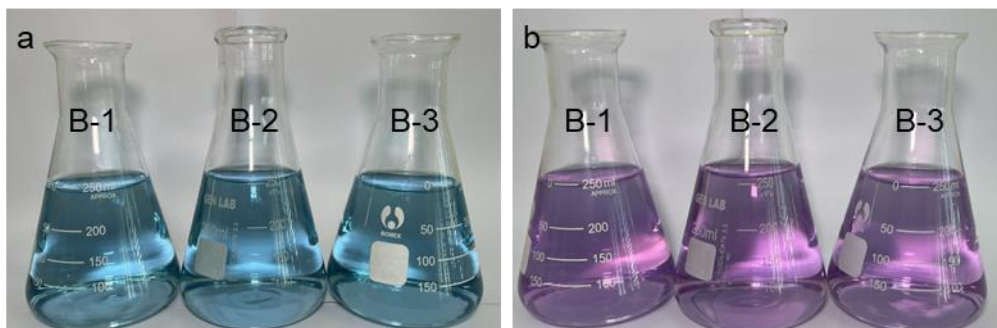
Kỹ thuật phân tích tia X nhiễu xạ (XRD) được áp dụng để đánh giá và xác định các thành phần chính như hydroxyapatit (HA) và β -tricanxi photphat (β -TCP) trong vật liệu BCP. Các đỉnh nhiễu xạ tập trung ở khoảng góc 2θ từ 30° đến 35° . Giản đồ nhiễu xạ tia X cho thấy sự xuất hiện của các đỉnh tại các giá trị theta (2θ) cụ thể như $25,55^\circ$; $28,53^\circ$; $29,03^\circ$; $31,45^\circ$; $33,05^\circ$; $34,26^\circ$; $40,01^\circ$; $46,42^\circ$; $49,25^\circ$ và $53,43^\circ$. Những giá trị này tương ứng với các mặt phẳng tinh thể như (002), (214), (300), (210), (220), (310), (202), (213), và (018). Điều này tương đương với cấu trúc tinh thể của hydroxyapatit (HA) và tricanxi photphat (β -TCP) theo dữ liệu JCPDS số 09-0432 và 09-0169 Hơn nữa, phân tích giản đồ XRD thấy được độ tinh khiết của vật liệu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng đạt trên 80% và tỉ lệ Ca/P là 1,6.

3.1.3. Định lượng Canxi

Bảng 3.5 Hàm lượng Canxi trong BCP sử dụng PEG, PVA và PMMA làm chất tạo lỗ rỗng

Mẫu	Khối lượng (g)	V _{ZnSO₄} (ml)	V _{EDTA-2Na} (ml)	Khối lượng Ca (g)	Hàm lượng Ca (%)
B-1	0,2	7,5	17,5	0,0701	35,1
B-2	0,2	7	18	0,0721	36,1
B-3	0,2	7	18	0,0721	36,1
B-4	0,2	7	18	0,0721	36,1
B-5	0,2	6,5	18,5	0,0741	37,1
B-6	0,2	6	19	0,0762	38,1
B-7	0,2	6,5	18,5	0,0741	37,1
B-8	0,2	6,5	18,5	0,0741	37,1
B-9	0,2	7	18	0,0721	36,1

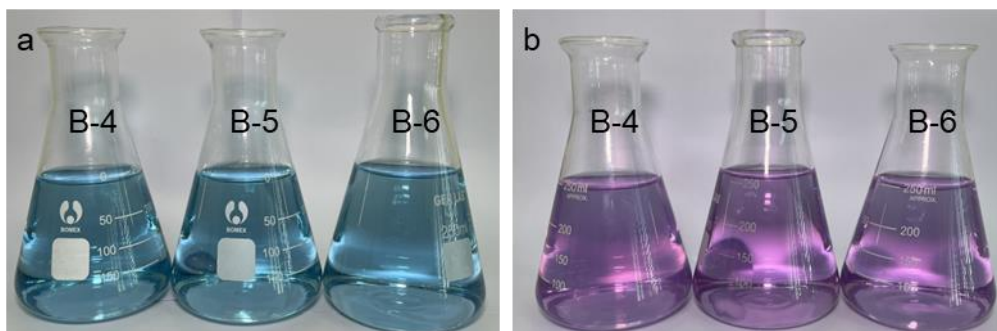
Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG được đánh giá hàm lượng Canxi theo tiêu chuẩn của DDVN5 (Hình 3.8).



Hình 3.8 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu

Kết quả khảo sát hàm lượng canxi từ Bảng 3.5 cho thấy các mẫu BCP sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng ở các tỉ lệ 20%, 40% và 60% đều có hàm lượng canxi nằm trong khoảng 35%-38%. Kết quả này phù hợp với chỉ tiêu hàm lượng canxi đối với vật liệu canxi photphat ở DDVN 5.

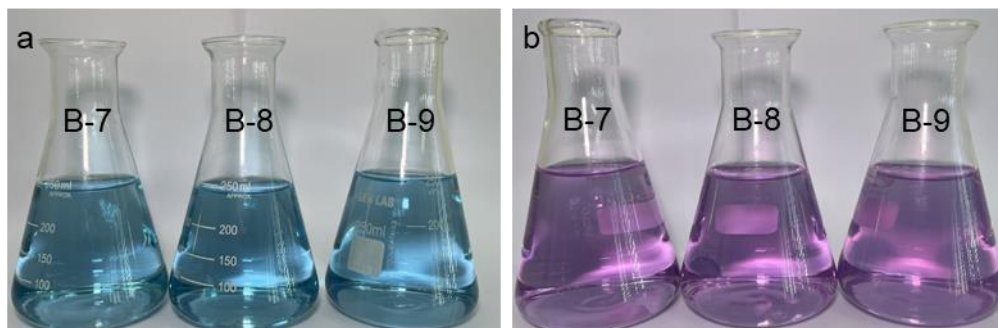
Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PVA được đánh giá hàm lượng Canxi theo tiêu chuẩn của DDVN5 (Hình 3.9).



Hình 3.9 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu

Kết quả khảo sát hàm lượng canxi từ Bảng 3.5 cho thấy các mẫu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng ở các tỉ lệ 20%, 40% và 60% đều có hàm lượng canxi nằm trong khoảng 35%-38%. Kết quả này phù hợp với chỉ tiêu hàm lượng canxi đối với vật liệu canxi photphat ở DDVN 5.

Mẫu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PMMA được đánh giá hàm lượng Canxi theo tiêu chuẩn của ĐDVN5 (Hình 3.10).



Hình 3.10 Màu dung dịch chuẩn độ của mẫu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng: a) Trước khoảng chuyển màu và b) Sau khoảng chuyển màu

Kết quả khảo sát hàm lượng canxi từ Bảng 3.5 cho thấy các mẫu BCP sử dụng PMMA làm chất tạo lỗ rỗng ở các tỉ lệ 20%, 40% và 60% đều có hàm lượng canxi nằm trong khoảng 35%-38%. Kết quả này phù hợp với chỉ tiêu hàm lượng canxi đối với vật liệu canxi photphat ở ĐDVN 5.

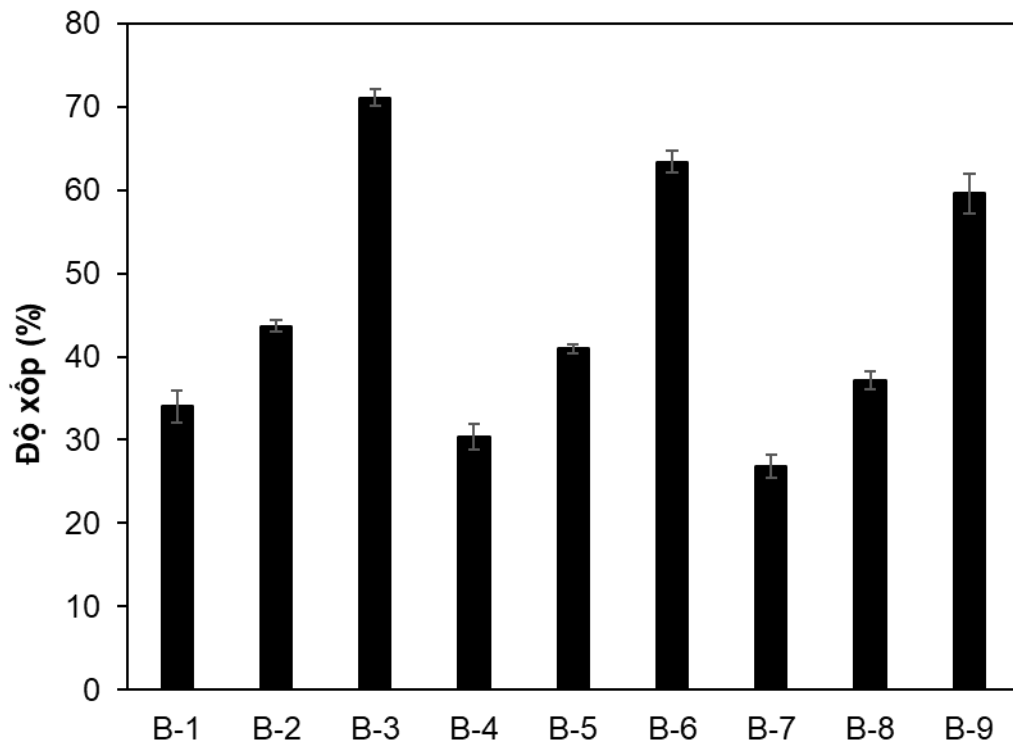
3.1.4. Đánh giá độ xốp

Độ xốp của vật liệu BCP sử dụng các chất tạo lỗ rỗng polyme được đánh giá theo TCVN1086:2015 thể hiện ở Bảng 3.6 và Hình 3.11.

Bảng 3.6 Độ xốp của BCP với các chất tạo xốp PEG (B-1 – B-3), PVA (B-4 – B-6) và PMMA (B-7 – B-9) (dựa theo TCVN 1086:2015)

Mẫu	Lần đo	m ₁ (g)	m ₂ (g)	m ₃ (g)	Độ xốp (%)	Độ xốp trung bình (%)	S.D
B-1	1	0,9786	0,53	1,2246	35,416	34,004	1,923
	2	1,0018	0,54	1,2481	34,783		
	3	0,9866	0,52	1,2043	31,814		
B-2	1	0,8387	0,52	1,0915	44,234	43,656	0,711
	2	0,8378	0,5	1,0912	42,862		

	3	0,8351	0,51	1,0892	43,871		
B-3	1	0,6647	0,55	0,9329	70,044	71,083	1,027
	2	0,678	0,56	0,9684	71,107		
	3	0,6501	0,54	0,9346	72,098		
B-4	1	0,9963	0,57	1,1677	28,677	30,42	1,510
	2	0,9756	0,57	1,1602	31,278		
	3	0,9631	0,56	1,1468	31,305		
B-5	1	0,8571	0,54	1,0827	41,570	40,93	0,554
	2	0,8482	0,52	1,0727	40,619		
	3	0,8525	0,52	1,0798	40,604		
B-6	1	0,7052	0,57	0,9523	64,635	63,32	1,314
	2	0,7238	0,58	0,9585	62,008		
	3	0,7136	0,57	0,9615	63,321		
B-7	1	1,0052	0,56	1,1768	27,821	26,86	1,385
	2	0,9963	0,54	1,1692	27,479		
	3	0,9852	0,52	1,1425	25,269		
B-8	1	0,8657	0,52	1,0723	37,407	37,14	1,132
	2	0,8695	0,53	1,0786	38,115		
	3	0,8723	0,51	1,0752	35,899		
B-9	1	0,6893	0,56	0,8895	60,759	59,56	1,426
	2	0,6952	0,57	0,8825	59,936		
	3	0,6937	0,56	0,8782	57,982		



Hình 3.11 Độ xốp của BCP với các chất tạo xốp PEG (B-1 – B-3), PVA (B-4 – B-6) và PMMA (B-7 – B-9)

Độ xốp của vật liệu đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các quá trình sinh học trong sự phát triển của mô xương, đặc biệt là trong việc tương tác với tế bào, vận chuyển chất dinh dưỡng, và hỗ trợ sự tăng sinh mô. Đánh giá độ xốp được đánh giá theo TCVN 10826:2015.

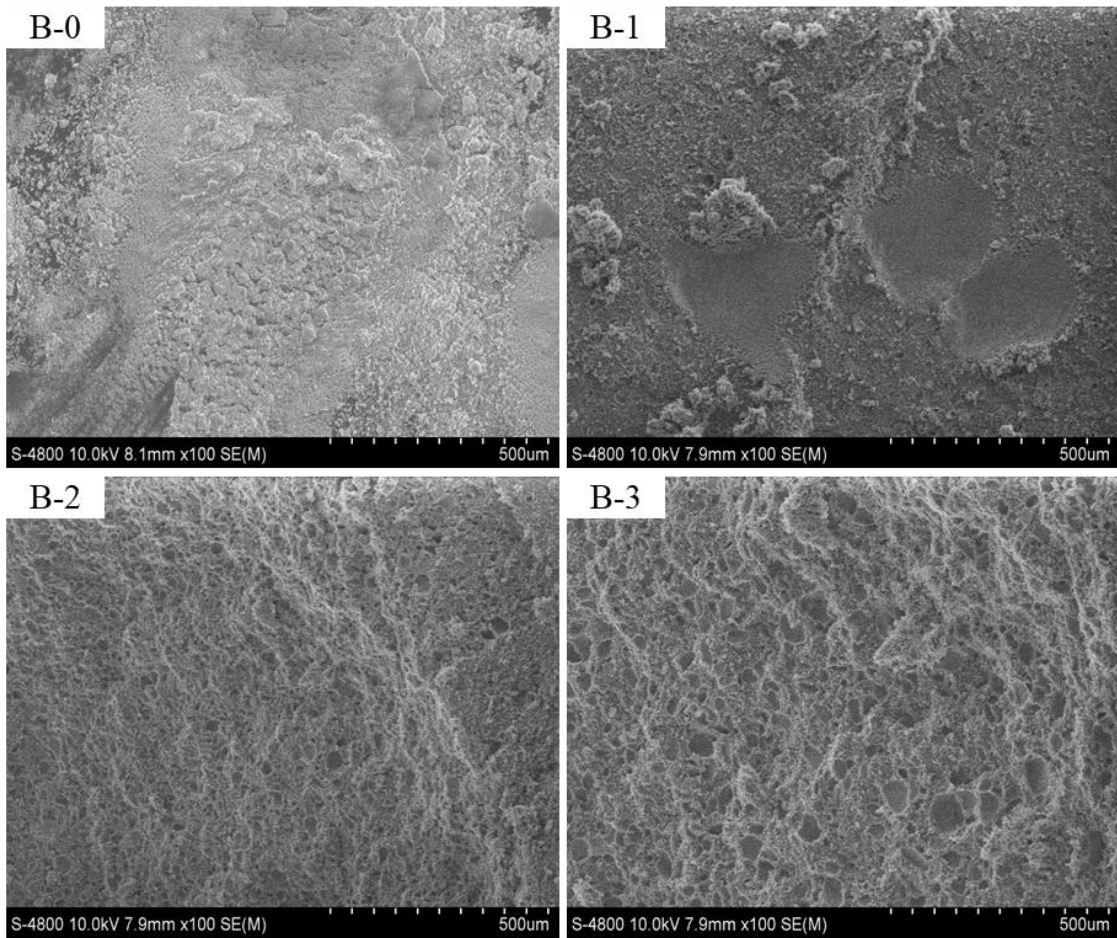
Kết quả của nghiên cứu cho thấy mẫu sử dụng PEG với tỉ lệ 20% đạt được xốp khoảng 34%. Trong khi, đối với lần lượt tỉ lệ 40% và 60% thì độ xốp của BCP lần lượt đạt khoảng 43% và 71%. Với độ xốp đạt khoảng 71% với tỉ lệ PEG 60% cho thấy độ xốp của vật liệu tương đương với độ xốp của xương tự nhiên ở người (50% - 90%) [76]. Bên cạnh đó, đối với các chất tạo xốp khác như PVA và PMMA đều cho thấy độ xốp tăng dần khi tỉ lệ các chất tạo lỗ rỗng tăng. Và ở tỉ lệ 60% của chất tạo lỗ rỗng PVA và PMMA có kết quả độ xốp đạt lần lượt là 63,32% và 59,56% có sự thấp hơn đối với chất tạo lỗ rỗng PEG ở 60%.

Bên cạnh đó, cũng có các nghiên cứu khác nhau để tạo ra BCP xốp. Nhóm nghiên cứu của Ameral đã tiến hành khảo sát theo tỉ lệ 1:3 giữa BCP và các chất tạo xốp khác nhau bao gồm đường, naphthalene, hạt sago và đậu lăng. Kết quả sau khi nung ở nhiệt độ 850 °C trong 2 giờ, độ xốp của BCP khi sử dụng các chất tạo xốp khác nhau đều đạt khoảng 79% [77]. AbdulQader cùng các cộng sự đã khảo sát các tỉ lệ khác nhau của chất tạo lỗ rỗng polyethylene (PE) bao gồm 25%, 50%, 65% và 75%. Phương pháp Archimedes đã được sử dụng để đo độ xốp của BCP. Kết quả cho thấy độ xốp của BCP với tỉ lệ PE như 25%, 50%, 65% và 75% tương ứng với $24,42 \pm 0,88\%$; $51,02 \pm 0,72\%$; $65,74 \pm 0,52\%$ và $76,52 \pm 0,52\%$ [78]. Qua đó có thể thấy được tỉ lệ xốp của đề tài khi sử dụng PEG làm chất tạo xốp có kết quả tạo xốp giống với nghiên cứu của AbdulQader khi tăng tỉ lệ chất tạo xốp thì độ xốp tăng dần.

Độ xốp tăng lên khi tỉ lệ chất tạo xốp tăng là quá trình thiêu kết tạo ra khoảng không giữa các hạt tinh thể. Khi quá trình nung diễn ra, chất tạo xốp bị phân huỷ, để lại các lỗ rỗng giữa các hạt tinh thể. Điều này gây ra việc sắp xếp lại các hạt tinh thể và tăng không gian trống bên trong vật liệu, dẫn đến sự tăng thể tích lỗ rỗng. Do đó, với tỉ lệ PEG 60% được chọn để khảo sát tiếp các đặc tính khác nhau.

3.1.5. Hình thái học

Vật liệu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG được đánh giá hình thái qua ảnh SEM (Hình 3.12).

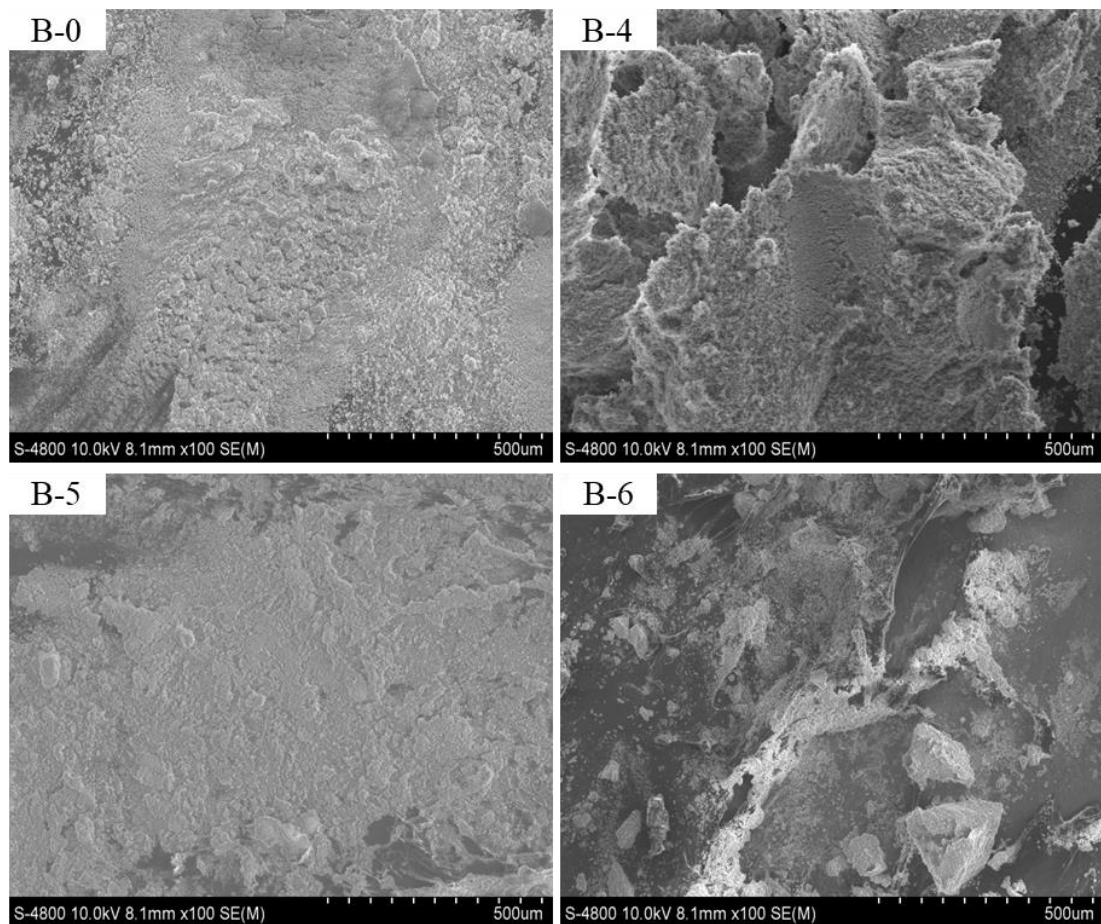


Hình 3.12 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PEG với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PEG 20 (B-1), BCP-PEG 40 (B-2), BCP-PEG 60 (B-3)

Kính hiển vi điện tử quét (SEM) được áp dụng để quan sát hình dạng của vật liệu BCP xốp sử dụng chất tạo xốp PEG với tỉ lệ khác nhau. Kết quả cho thấy các mẫu tổng hợp có hình dạng tinh thể nhỏ và bề mặt không đồng đều. Đối với mẫu BCP sử dụng tỉ lệ PEG20%, ảnh SEM cho thấy bề mặt hầu như không có lỗ rỗng và có bề mặt tương đồng với mẫu BCP. Khi tăng hàm lượng của chất tạo xốp, số lượng và kích thước của các lỗ rỗng giữa các tinh thể cũng tăng lên. Bên cạnh đó, có thể thấy được ở mẫu BCP xốp sử dụng tỉ lệ chất tạo xốp PEG 40% có kích thước lỗ xốp giữa các hạt tinh thể. Điều này có thể giải thích bằng cách hiểu rằng hàm lượng chất tạo xốp đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo ra cấu trúc xốp của vật liệu BCP. Khi hàm lượng này giảm số lượng và kích thước của các lỗ rỗng cũng giảm theo, làm cho bề

mặt của vật liệu trở nên mịn hơn và ít xốp hơn. Bên cạnh đó, ảnh SEM còn cho thấy mẫu BCP sử dụng chất tạo độ xốp PEG có sự phân bố lỗ rỗng đồng đều hơn giữa các hạt, đặc biệt là tỉ lệ 60% và kích thước lỗ xốp đạt khoảng 40-70 μm . Điều này có thể giải thích là do PEG có nhiệt độ chảy thấp, chỉ khoảng 40 $^{\circ}\text{C}$, điều này có nghĩa là PEG có khả năng tan chảy ở nhiệt độ thấp và dễ dàng phân tán đều trong hỗn hợp vật liệu [79].

Vật liệu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PVA được đánh giá hình thái qua ảnh SEM (Hình 3.13).

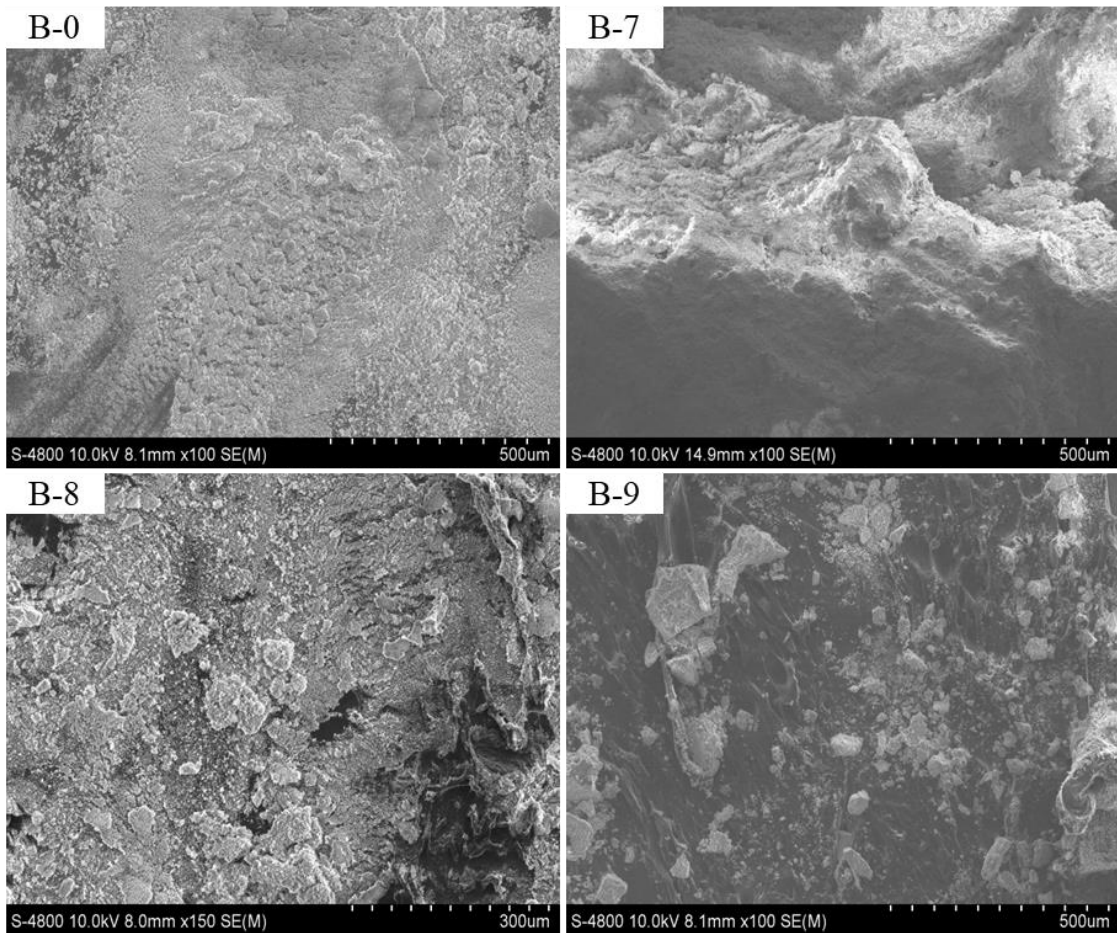


Hình 3.13 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PVA với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PVA 20 (B-4), BCP-PVA 40 (B-5), BCP-PVA 60 (B-6)

Qua việc sử dụng kính hiển vi điện tử quét trường phát xạ (SEM), hình ảnh có thể cung cấp những sự khác biệt về hình dạng và cấu trúc mẫu vật liệu BCP sử dụng PVA làm chất tạo lỗ rỗng. Khi xem xét các mẫu BCP với tỷ lệ PVA ở mức 20% và 40%, ảnh SEM đã cho thấy rằng bề mặt của vật liệu có xuất hiện các lỗ rỗng nhưng không đáng kể. Tuy nhiên, đối với mẫu có tỷ lệ PVA ở mức 60%, đã thấy các tinh thể BCP có kích thước lớn hơn và một số lỗ rỗng đã xuất hiện nhưng chỉ xuất hiện ở một số chỗ. Điều này là do sự khác biệt liên quan đến tính chất của PVA. PVA có nhiệt độ chảy cao 210 °C [80].

Khi quá trình phân tán diễn ra ở nhiệt độ thường, sau khi các chất polyme được làm chảy ở nhiệt độ cao, chúng có xu hướng đông kết ở nhiệt độ phòng. Điều này có thể dẫn đến sự không đồng nhất trong việc phân bố polyme vào trong mạng lưới CDHA. Qua đó, sự xuất hiện của một số ít không gian trống do lỗ rỗng tạo ra, khiến cho các tinh thể BCP có xu hướng tụ lại một chỗ và tạo ra các hạt tinh thể lớn hơn.

Vật liệu BCP cấu trúc xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PMMA được đánh giá hình thái qua ảnh SEM (Hình 3.14).



Hình 3.14 Ảnh SEM của BCP (B-0) và BCP sử dụng chất tạo xốp PMMA với tỉ lệ khác nhau, gồm: BCP-PMMA 20 (B-7), BCP-PMMA 40 (B-8), BCP-PMMA 60 (B-9)

Kính hiển vi điện tử quét (SEM) được sử dụng để quan sát hình dạng của vật liệu BCP xốp sử dụng chất tạo xốp khác nhau PMMA. Đối với mẫu BCP với tỷ lệ PMMA ở 20% và 40% ảnh SEM đã chỉ rõ rằng bề mặt của chúng không có lỗ rỗng, tương tự như mẫu BCP.

Trong trường hợp của mẫu với tỷ lệ PMMA 60%, chúng ta đã quan sát thấy rằng các tinh thể BCP đã phát triển kích thước lớn hơn và một số lỗ rỗng cũng đã hình thành, tuy nhiên chúng không phổ biến. Tình trạng này cũng được ghi nhận trong mẫu BCP sử dụng PVA 60%. Nguyên nhân của hiện tượng này liên quan đến nhiệt độ nóng chảy cao của PMMA, lên tới 166°C [81]. Khi phân tán PMMA ở nhiệt độ thường sau khi làm chảy các chất

polyme ở nhiệt độ cao, sự đông kết dễ xảy ra ở nhiệt độ phòng. Điều này dẫn đến việc sự phân bố không đồng đều của polyme trong CDHA, gây ra sự xuất hiện của các lỗ rỗng chỉ ở một số vị trí trong các hạt tinh thể của BCP.

Sự không đồng nhất của phân bố PMMA trong BCP có thể gây ra sự không đồng đều trong kích thước lỗ rỗng hoặc trong cấu trúc của chúng trên bề mặt mẫu. Điều này có thể dẫn đến sự không đồng đều về độ xốp trên toàn bộ mẫu, tạo ra một kết quả không ổn định sau quá trình nung. Cuối cùng, qua ảnh SEM cùng với khảo sát tỉ lệ xốp có thể kết luận rằng vật liệu BCP sử dụng PEG làm chất tạo xốp thể hiện khả năng tạo các lỗ xốp đồng đều, đặc biệt ở tỉ lệ PEG 60% thấy được các lỗ rỗng phân bố đều. Do đó, tiến hành khảo sát BCP xốp sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG 60%.

3.1.6. Đánh giá cường độ nén

Cường độ nén của vật liệu BCP xốp sử dụng PEG với tỉ lệ 60% được đánh giá bằng máy đo cường độ nén IMADA (Bảng 3.7).

Bảng 3.7 Thông số cơ học của viên nén BCP xốp

STT	Khối lượng (g)	Đường kính (cm)	Chiều cao (cm)	Độ bền nén (MPa)	Độ bền nén trung bình (MPa)	S.D
1	3,223	1,1	2,2	1,04	1,03	0,05
2	3,252	1,1	2,2	1,08		
3	3,216	1,1	2,2	0,98		

Xương tự nhiên ở người có thể phân thành hai loại là xương đặc và xương xốp. Trong đó, cường độ chịu nén của xương xốp trong khoảng từ 0,1 đến 16 MPa. Ngược lại, xương đặc có cường độ chịu nén cao đạt từ 130 đến 200 MPa [82]. Trong lĩnh vực y học, việc tái tạo xương xốp đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị các vấn đề về xương và khung xương. Đối với việc chế tạo giàn giáo xương, cường độ chịu nén của vật liệu đó là một yếu tố cực kỳ quan trọng. Bảng 3.9 dữ liệu chỉ ra rằng cường độ chịu nén trung bình của

vật liệu BCP xốp, khi được đo lường, dao động khoảng $1,03 \pm 0,05$ MPa. Với cường độ nén $1,03 \pm 0,05$ MPa thì con số này thấp hơn so với cường độ chịu nén của xương đặc, và nằm trong phạm vi của cường độ chịu nén của xương xốp tự nhiên ở con người.

Nhóm nghiên cứu của Alessandra Giuliani đã khảo sát sự ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian nung đến tính chất cơ học của giàn giáo BCP. Nhiệt độ nung được tiến hành ở 1200 °C và 1250 °C lần lượt trong các mốc thời gian 2 giờ, 4 giờ và 8 giờ. Kết quả cho thấy ở nhiệt độ nung 1200 °C trong các mốc thời gian khác nhau đều cho thấy cường độ nén tương đương nhau đạt 2,5 – 2,8 MPa. Tuy nhiên, đối với nhiệt độ nung ở 1250 °C trong 2 giờ cho thấy ứng suất nén cao nhất là 4 MPa. Và khi kéo dài thời gian nung ở nhiệt độ 1250 °C trong 4 giờ và 8 giờ thì cường độ nén giảm còn 2,6 MPa và 2,3 MPa. Điều này được giải thích là do sự hình thành của α -TCP khi kéo dài thời gian nung ở nhiệt độ cao 1250 °C, đây là nguyên nhân làm giảm giá trị cường độ nén của vật liệu BCP. Bên cạnh đó, nhiệt độ nung và thời gian nung ảnh hưởng đến sự hình thành các lỗ rỗng trong BCP. Kết quả là ở nhiệt độ nung 1250 °C trong 2 giờ đạt được tỉ lệ xốp là khoảng 38%, còn những mốc khảo sát còn lại cho thấy độ xốp đạt khoảng 45% - 55%. Từ đó, có thể thấy được tỉ lệ nghịch giữa cường độ nén và độ xốp của vật liệu [31].

Hay ở một nghiên cứu khác của Min-Kyung đã tổng hợp thành công BCP với độ xốp lớn bằng cách kết hợp phương pháp tạo bọt và đông khô nhằm tạo ra các lỗ xốp lớn và có khả năng liên kết với nhau. Kết quả cho thấy rằng khi tổng độ xốp tăng từ 83% lên 90% cho thấy cường độ nén giảm từ 1,29 MPa xuống còn 0,4 MPa [83].

3.2. ĐÁNH GIÁ ĐỘ VÔ KHUẨN

Vật liệu BCP xốp được đánh giá độ vô khuẩn theo TCVN 1023:1991 thể hiện qua Hình 3.15.

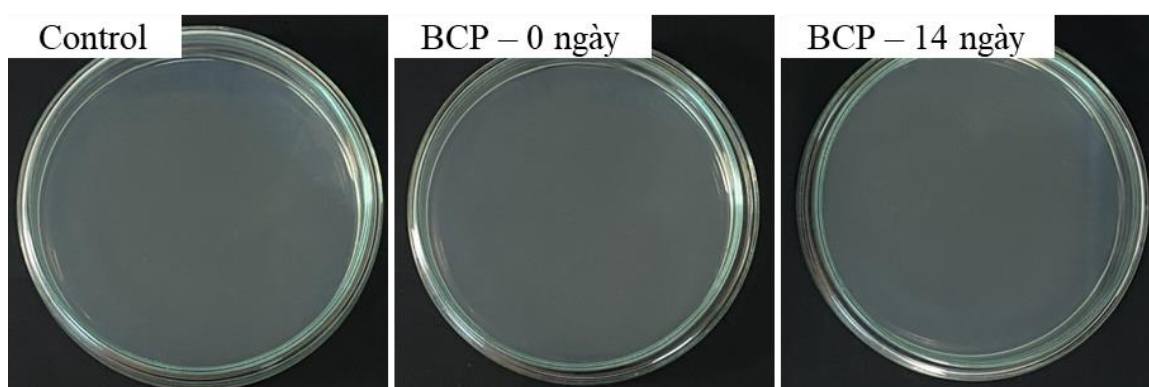
Bảng 3.8 Kết quả khảo sát độ vô khuẩn của vật liệu BCP xốp

Thời gian (ngày)	Độ lặp lại	Mẫu BCP xốp		
		Lần 1	Lần 2	Lần 3
1		-	-	-
14		-	-	-

Chú thích:

(-): không xuất hiện vật thể lạ trong môi trường

(+): có xuất hiện vật thể lạ trong môi trường



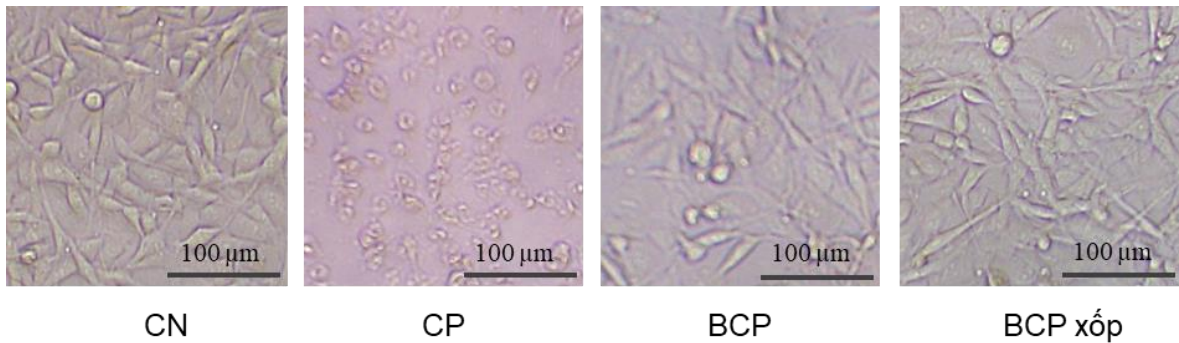
Hình 3.15 Kết quả khảo sát độ vô khuẩn của vật liệu BCP xốp

Kết quả đếm CFU của vật liệu BCP xốp đã được thể hiện qua loạt các thí nghiệm lặp lại. Không có sự phát triển của bất kỳ vi khuẩn nào được quan sát sau khi vật liệu BCP được phân bố trên đĩa thạch, sau 14 ngày ủ. Do đó, có thể kết luận rằng mẫu BCP cấu trúc xốp đáp ứng tiêu chuẩn vô khuẩn theo TCVN 1023:1991.

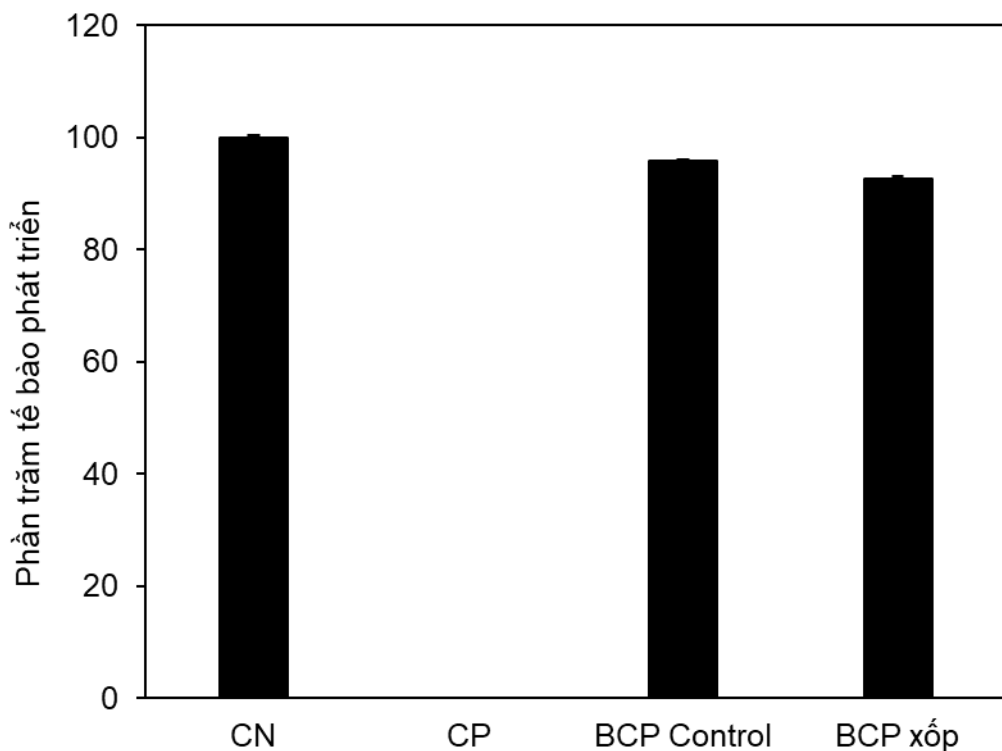
3.3. ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TƯƠNG THÍCH TẾ BÀO

3.3.1. Đánh giá độc tính tế bào

Thử nghiệm độc tính tế bào (MTT) trong ống nghiệm đã được thực hiện để đánh giá khả năng sử dụng BCP xấp làm giàn giáo định hướng ứng dụng tái tạo xương (Hình 3.16 và Hình 3.17). Mật độ quang (OD) được đo ở bước sóng 570 nm.



Hình 3.16 Ảnh tế bào được quan sát bằng kính hiển vi soi ngược



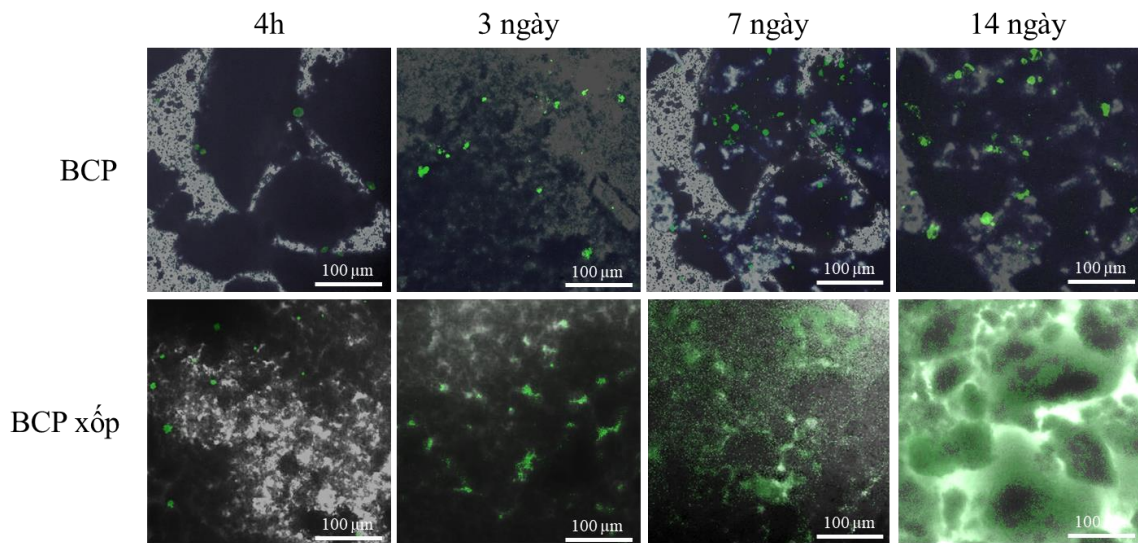
Hình 3.17 Tỷ lệ sống sót của tế bào

Kết quả khảo sát tương hợp sinh học trên cơ sở độc tính tế bào của BCP có tỉ lệ sống của tế bào trên 90%. Qua Hình 3.16 và Hình 3.17 có thể thấy được tỉ lệ sống sót của vật liệu BCP tương đương với vật liệu BCP xốp và gần đạt tỉ lệ sống đối với đối chứng âm (100%). Dựa trên tiêu chuẩn ISO 10993-5, 1999 (vật liệu không độc đối với tế bào, tỉ lệ tế bào sống đều cao hơn 90%) cho thấy vật liệu BCP xốp đều không độc với tế bào.

Các kết quả từ những nghiên cứu khác cũng cho thấy khả năng sống sót của tế bào trên vật liệu nền là BCP luôn cao trên 70%. Wahab và cộng sự cũng đã tiến hành nghiên cứu độ độc tế bào trên BCP (độ xốp 65%) cho thấy khả năng sống sót của tế bào đạt trên 72,89% ở nồng độ 200 mg/ml và khi nồng độ ở mức thấp nhất là 25 mg/ml cho thấy tỉ lệ sống tế bào đạt 144,73% [84]. Ở một thí nghiệm khác của Jacobs và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên Cu – BCP cũng cho thấy khả năng sống của tế bào đều trên 77%. Bên cạnh đó, đối với vật liệu BCP kết quả còn cho thấy tỉ lệ sống của tế bào đạt trên 80% sau 15 ngày nghiên cứu [85]. Hay như thí nghiệm tương tự thực hiện trên nền vật liệu Mg-BCP, kết quả cho thấy khả năng sống sót của tế bào ở nồng độ 30 μ g/ml đều đạt trên 80% trong khoảng thời gian 24 giờ [42].

Dựa trên kết quả từ những nghiên cứu trên, có thể kết luận rằng vật liệu BCP đáp ứng các tiêu chuẩn về tương thích sinh học theo ISO 10993. Nhìn chung, trong quá trình thử nghiệm, tế bào đã phát triển tốt trên vật liệu BCP xốp. Các thí nghiệm sử dụng phương pháp MTT đã chứng minh rằng BCP không gây tổn hại cho tế bào, và các kết quả này phản ánh hoạt động chuyển hóa của tế bào. Các phát hiện này cũng tương thích với các kết quả từ nghiên cứu trước đó về đánh giá độc tính tế bào của các vật liệu BCP. Từ đó, kết quả nghiên cứu này cung cấp về độ độc tính và tính sinh học của vật liệu BCP, khẳng định sự an toàn và tiềm năng trong ứng dụng lâm sàng cho việc ứng dụng vào tái tạo xương.

3.3.2. Đánh giá sự bám dính và phát triển tế bào trên vật liệu BCP xốp



Hình 3.18 Ảnh vật liệu được nhuộm bằng Acridine Orange, quan sát bằng kính hiển vi đồng tiêu

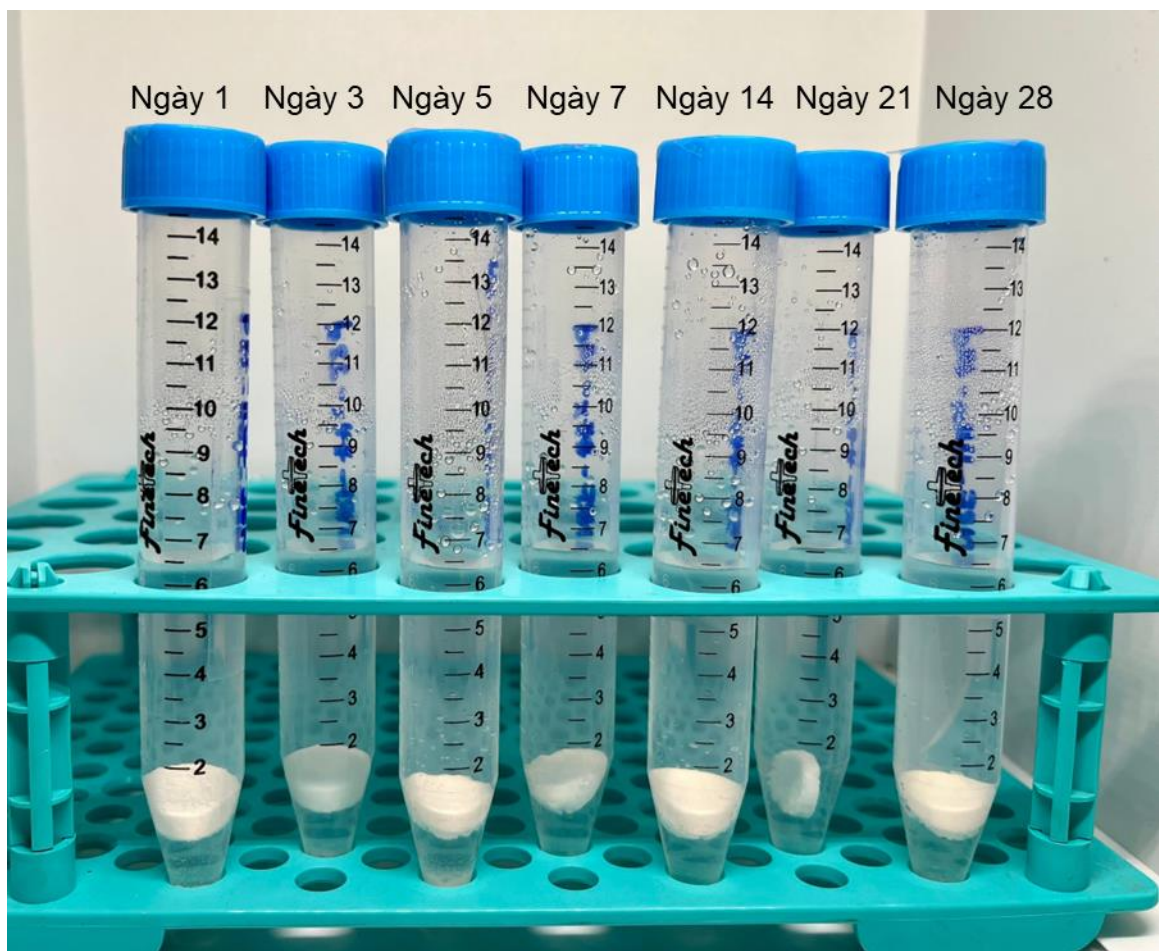
Đối với các mật độ tại thời điểm 4 giờ nuôi sau khi cấy, các tế bào L929 phát huỳnh quang xanh đều thể hiện một số điểm trên bề mặt vật liệu BCP và BCP xốp. Sau thời gian 3 ngày, vật liệu BCP xốp thể hiện sự khác biệt rõ ràng so với BCP. Ở BCP xốp, thấy được các điểm màu xanh xuất hiện nhiều hơn thể hiện được các lỗ rỗng trong BCP xốp đã làm tăng diện tích giúp cho tế bào thâm nhập và phát triển. Và ở ngày thứ 7, mật độ tế bào ở BCP xốp đã bám dính và phát triển thành cụm trên bề mặt vật liệu cho thấy sự đồng đều trong việc phân bố và cư trú của chúng. Bên cạnh đó, mật độ tế bào đã phát triển tốt và đồng đều trên bề mặt và các lỗ rỗng bên trong vật liệu BCP xốp ở ngày thứ 14, trong khi mật độ tế bào ở BCP chỉ thể hiện phát triển ở một vài cụm trên bề mặt vật liệu (Hình 3.18).

Qua kết quả thí nghiệm trên, vật liệu BCP xốp là vật liệu sinh học có khả năng phân hủy sinh học giải phóng các ion canxi đóng vai trò như tác nhân kích thích phát triển tế bào. Bên cạnh đó, độ xốp của vật liệu đã tạo điều kiện cho các tế bào thâm nhập và phát triển tốt hơn. Từ đó, những kết quả nghiên cứu này cung cấp về độ độc tính và khả năng phát triển tế bào trên vật

liệu BCP xốp, khẳng định sự an toàn và tiềm năng trong ứng dụng lâm sàng cho việc tái tạo xương.

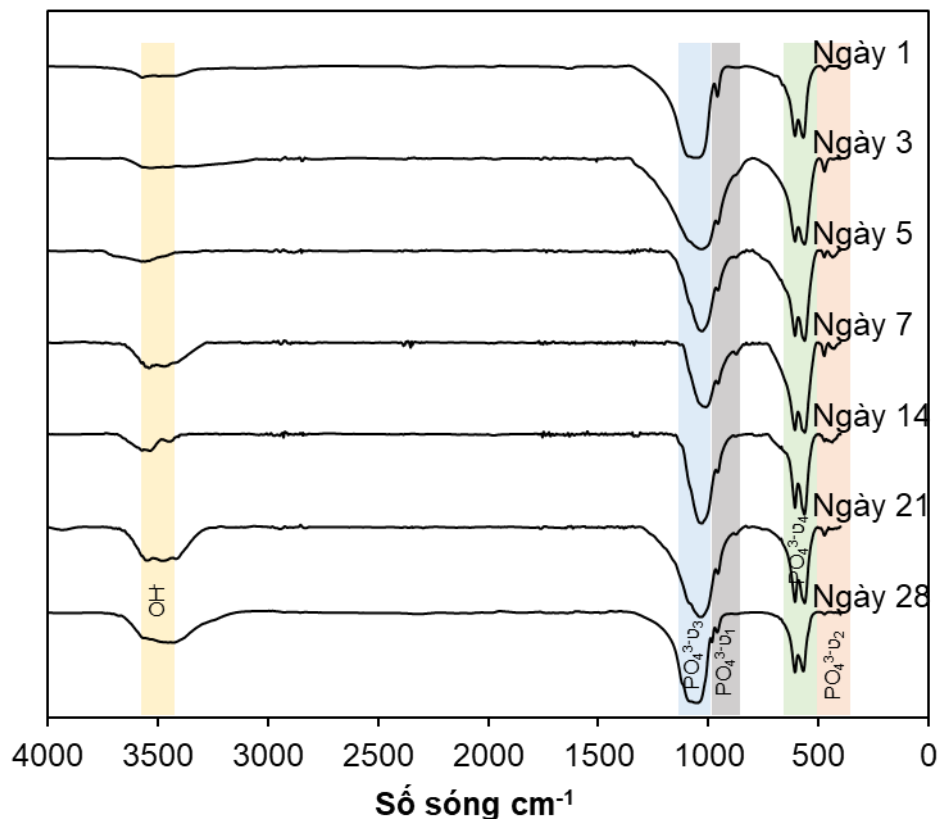
3.4. ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG TẠO KHOÁNG

Mẫu vật liệu được BCP xốp được ngâm trong dung dịch SBF ở các mốc thời gian 1, 3, 5, 7, 14, 21 và 28 ngày được thể hiện ở Hình 3.19. Sau khi ngâm SBF, mẫu được đánh giá theo phổ FT-IR (Hình 3.20), ảnh chụp SEM (Hình 3.21) và sự thay đổi về pH, khối lượng theo các mốc thời gian ngâm (Bảng 3.9 và Hình 3.22).



Hình 3.19 Mẫu vật liệu BCP ngâm trong SBF

3.4.1. Đánh giá FT-IR



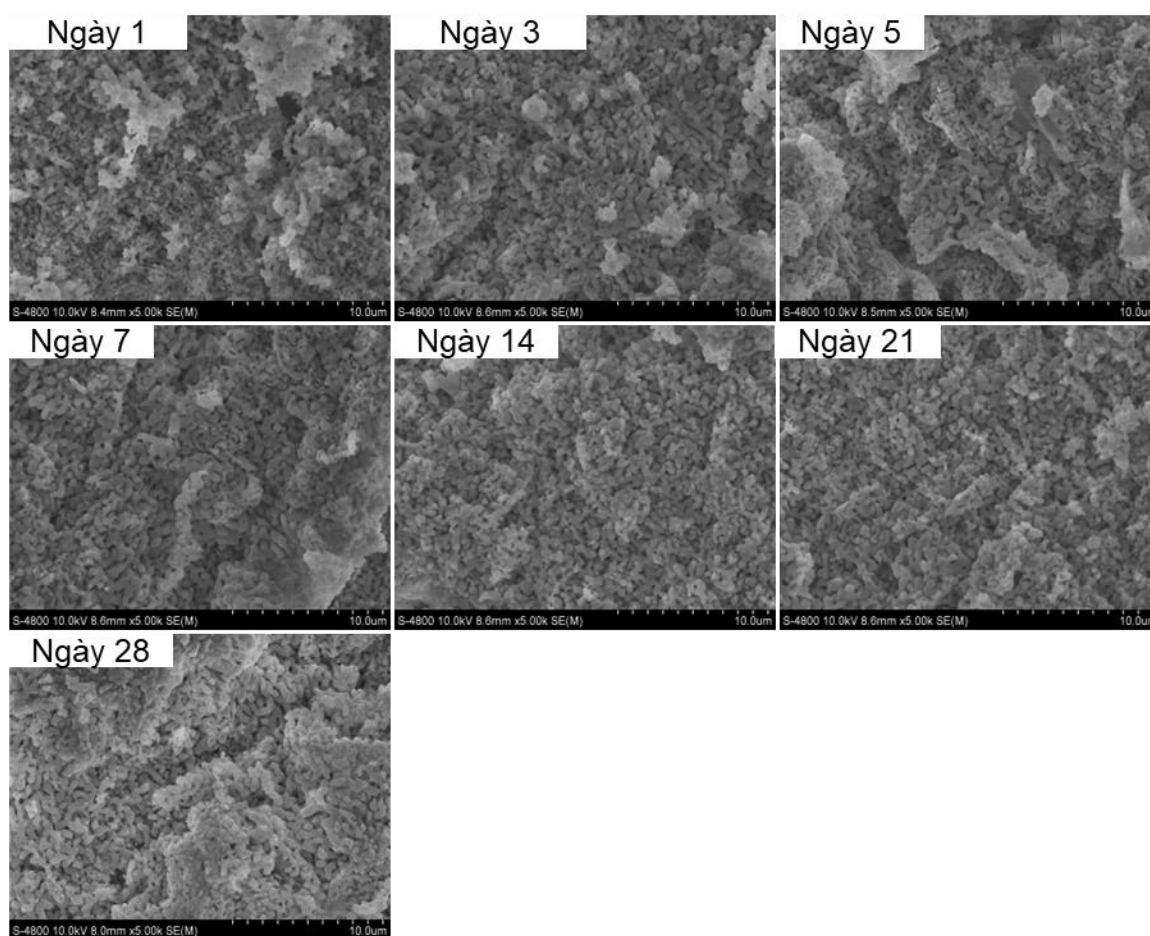
Hình 3.20 Kết quả FT-IR của BCP xấp sau khi ngâm SBF

Sau khi tiến hành ngâm SBF, bề mặt mẫu có sự xuất hiện khoáng apatit. Quan sát phổ IR, kết quả thấy rằng các đỉnh được đặt ở 1314 và 2790 cm^{-1} cho thấy cấu trúc của nhóm C–H. Cả hai dao động uốn cong của O–P–O và dao động đối xứng của HPO_4^{3-} thể hiện các đỉnh tại 561 và 880 cm^{-1} , tương ứng. Ngoài ra, dao động của nhóm PO_4^{3-} thể hiện cho dải tần số tại 1025 cm^{-1} . Khi vật liệu được ngâm trong dung dịch SBF, bề mặt của nó giải phóng các ion Ca^{2+} , HPO_4^{2-} và PO_4^{3-} , đồng thời hấp thụ các ion canxi và photphat từ SBF.

Quá trình hình thành lớp apatit có thể được mô tả như sau: khi giàn giáo xấp được ngâm trong SBF, có sự trao đổi ion nhanh chóng giữa giàn và dung dịch sinh lý. Các cation (chẳng hạn như Ca^{2+}) từ dung dịch SBF bị thu hút bởi các nhóm hydroxyl (OH^-) và photphat (PO_4^{3-}) trên bề mặt của giàn

giáo. Sự tương tác này dẫn đến một bề mặt tích điện dương, từ đó thu hút các ion tích điện âm (OH^- và PO_4^{3-}) từ dung dịch, dẫn đến sự hình thành một lớp apatit dày đặc trên bề mặt giàn giáo. Sự giàu các nhóm hydroxyl trên bề mặt của giàn giáo xốp canxi photphat vô cơ tạo điều kiện thu hút các cation từ dung dịch, cho phép hình thành lặp đi lặp lại lớp apatit.

3.4.2. Đánh giá SEM



Hình 3.21 Ảnh chụp SEM của BCP xốp sau khi ngâm SBF

Sau quá trình ngâm SBF của vật liệu BCP xốp ở các mốc thời gian 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày. Kết quả SEM cho thấy các hạt tinh thể apatit được phân bố khá đồng đều và có hình dạng hình cầu trên bề mặt. Hơn nữa, khi thời gian ngâm trong dung dịch SBF tăng lên, mật độ của những hạt tinh thể apatit mới tạo cũng tăng theo tỷ lệ. Thêm vào đó, độ xốp của vật liệu BCP có thể cung cấp một môi trường lý tưởng để

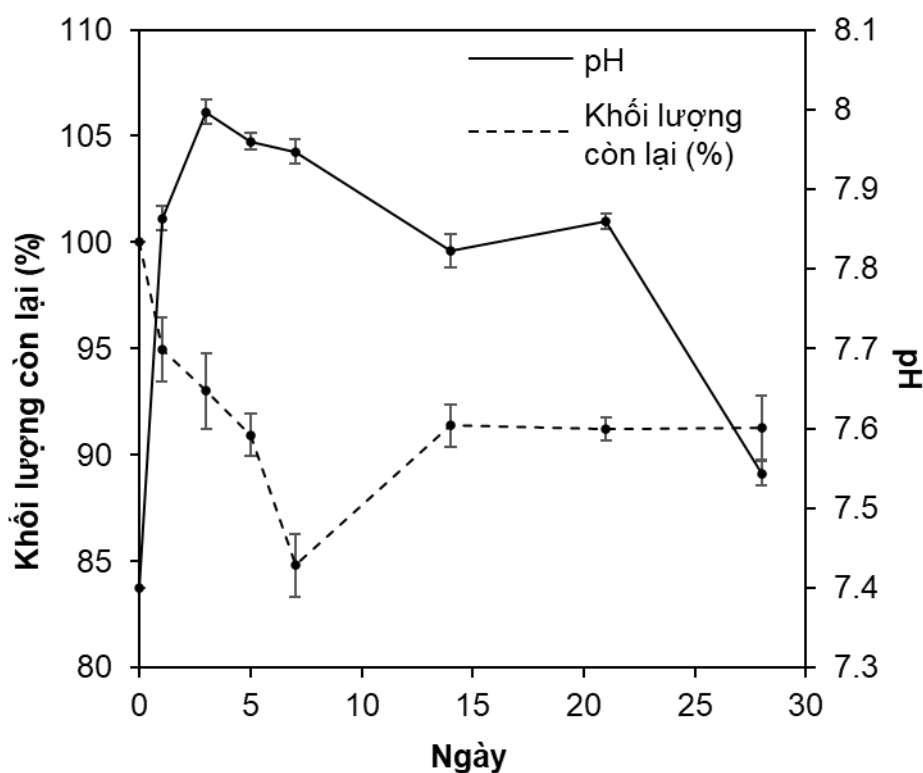
apatit hình thành và phát triển. Sự tạo hình và phân tán đều của các hạt tinh thể apatit trên bề mặt vật liệu được thúc đẩy bởi cấu trúc xốp. Điều này giúp cải thiện khả năng sinh học và tiềm năng ứng dụng của vật liệu BCP xốp trong lĩnh vực tái tạo xương và cấy ghép.

Dựa trên thí nghiệm ngâm trong dịch SBF, kết quả cho thấy giàn giáo đã phát triển với các lỗ nhỏ liên kết với nhau có thể đóng vai trò là phương tiện và cấu trúc hỗ trợ cho sự phát triển, tăng sinh và biệt hóa tế bào trong ống nghiệm. Đây được hứa hẹn là một vật liệu tiềm năng trong tái tạo mô xương.

3.4.3. Khối lượng và pH thay đổi

Bảng 3.9 Sự thay đổi giá trị khối lượng và pH của mẫu BCP xốp sau khi ngâm SBF

STT	Mẫu	Thời gian (ngày)	Khối lượng ban đầu (g)	Khối lượng sau ngâm (g)	Phần trăm khối lượng còn lại (%)	pH ban đầu	pH sau ngâm
1	Ngày 1	1	0,2839	0,2687	94,646	7,4	7.86
2	Ngày 3	3	0,2801	0,2612	93,252	7,4	8.00
3	Ngày 5	5	0,3096	0,2815	90,924	7,4	7.96
4	Ngày 7	7	0,2879	0,2432	84,474	7,4	7.95
5	Ngày 14	14	0,2959	0,2732	92,328	7,4	7.83
6	Ngày 21	21	0,307	0,2818	91,792	7,4	7.86
7	Ngày 28	28	0,3007	0,2761	91,819	7,4	7.54



Hình 3.22 Đồ thị mô tả sự thay đổi của khối lượng và pH theo thời gian ngâm trong SBF của BCP xốp

Trong Bảng 3.9 và Hình 3.22, chúng ta có thể quan sát sự biến đổi về khối lượng của các viên nén BCP xốp cũng như sự thay đổi về độ pH của dung dịch mô phỏng dịch thể người (SBF) theo từng khoảng thời gian: 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, 7 ngày và 14 ngày. Khi quan sát Hình 3.22, có thể thấy được là có sự giảm khối lượng sau đó khối lượng tăng trở lại.

Sự giảm khối lượng này có thể được giải thích bằng cách vật liệu BCP phản ứng với môi trường SBF, một môi trường hơi kiềm với độ pH bằng 7,4. Trong quá trình này, chúng ta có thể suy đoán rằng các ion H^+ trong dung dịch SBF đã tác động lên vật liệu BCP, khởi đầu một chuỗi các phản ứng hoá học. Kết quả của quá trình này là việc giải phóng các ion canxi (Ca^{2+}), photphat (PO_4^{3-}), và hydroxit (OH^-).

Theo Hình 3.22 có thể thấy được khối lượng còn lại của BCP sau 7 ngày ngâm SBF xuống còn khoảng 84% sau đó khối lượng lại tăng và duy trì đến ngày thứ 28 đạt khoảng trên 90%. Điều này liên quan đến việc tương tác

giữa BCP và môi trường ngâm SBF làm khối lượng BCP phân rã theo thời gian. Bên cạnh đó, độ xốp của BCP là 70%, điều này giúp cho dung dịch SBF dễ dàng thẩm thấu vào các hạt BCP từ đó tốc độ phân rã diễn ra nhanh hơn và khối lượng giảm xuống. Tuy nhiên, sau khoảng thời gian 7 ngày khối lượng lại tăng lên là do có các lớp khoáng apatit được tạo ra bám lên bề mặt vật liệu BCP xốp.

Đối với sự thay đổi pH theo thời gian ngâm, Hình 3.22 cho thấy độ pH tăng nhanh sau 3 ngày ngâm và giảm xuống từ từ theo thời gian và đạt 7,54 sau 28 ngày ngâm. Khi BCP tan ra trong môi trường SBF sẽ giải phóng ion OH^- từ pha HA trong BCP sẽ làm tăng pH của môi trường. Tuy nhiên, thời gian sau đó, ion bicarbonate (HCO_3^-) được cung cấp bởi NaHCO_3 đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì độ pH ở mức cân bằng [86]. Nhưng cũng theo thời gian dung dịch SBF sẽ không còn cung cấp nhiều ion mang tính acid để trung hoà môi trường. Độ pH của dung dịch không còn đạt mức lý tưởng là 7,4 sau 28 ngày ngâm.

Các nghiên cứu khác đã chỉ ra rằng BCP có khả năng kích thích quá trình tạo khoáng, hoạt động như các điểm khởi đầu cho mầm apatit cacbonat. Đồng thời, BCP cũng giúp cung cấp ion canxi và photphat, hỗ trợ quá trình hình thành và phát triển của mầm tinh thể và tinh thể apatit cacbonat. Nhóm nghiên cứu của Ballouze thông qua phản ứng hoá ướt đã tổng hợp thành công Mg-BCP. Trong đó, khi tiến hành ngâm trong dịch SBF, kết quả cho thấy bề mặt vật liệu có sự hình thành apatit. Hơn nữa, ion Mg^{2+} đã tăng cường đặc tính hoá lý của BCP và cải thiện khả năng hình thành apatit so với ban đầu [87]. Hoặc nghiên cứu của Truite đã khảo sát hoạt tính sinh học của giàn giáo biphasic canxi photphat được tổng hợp từ xương cá và kết hợp với curcumin (BCP-CL) hoặc tạo phức với β -cyclodextrin (BCP-CD). Kết quả sau 28 ngày ngâm trong SBF cho thấy sự tạo mầm lớp apatit trên bề mặt của các mẫu phân tích, có các hình thái giống nhau và thể hiện được hoạt tính sinh học của các mẫu [88].

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Đã nghiên cứu tổng hợp thành công vật liệu BCP xốp sử dụng các chất tạo lỗ rỗng PEG, PVA và PMMA.

Đã xác định các tính chất lý hoá sinh của các vật liệu và xác định được vật liệu BCP xốp phù hợp với chất tạo xốp PEG-60 với độ rỗng là 71%, khả năng chịu nén là 1 MPa phù hợp cho mục tiêu ứng dụng làm chất tạo xương

Vật liệu BCP xốp đã xác định độ vô khuẩn với khả năng tương thích tế bào có tỉ lệ sống tế bào trên 90% và kết quả nhuộm huỳnh quang cho thấy tế bào L929 đã bám dính và lan rộng trên bề mặt vật liệu BCP xốp.

Khả năng tạo khoáng của vật liệu BCP xốp được đánh giá sau 28 ngày trong dịch SBF. Kết quả cho thấy sự hình thành lớp apatit trên vật liệu BCP.

Kiến nghị

Cần tiến hành nghiên cứu *in-vivo* để đánh giá tính an toàn và khả năng phát triển của vật liệu BCP xốp với cơ thể con người để đảm bảo rằng nó không gây hại và phù hợp cho các ứng dụng y tế.

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A. Ho-Shui-Ling, J. Bolander, L. E. Rustom, A. W. Johnson, F. P. Luyten, and C. Picart, 2018, Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives, *Biomaterials*, vol. 180, pp. 143–162.
- [2] D. Holmes, 2017, Non-union bone fracture: a quicker fix, *Nature*, vol. 550, no. 7677, pp. S193–S193.
- [3] D. Holmes, 2017, Closing the gap, *Nature*, vol. 550, no. 7677, pp. S194–S195.
- [4] B. Clarke, 2008, Normal Bone Anatomy and Physiology, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. Supplement_3, pp. S131–S139.
- [5] N. Rosa *et al.*, 2022, Bone: An Outstanding Composite Material, *Applied Sciences*, vol. 12, no. 7, p. 3381.
- [6] B. Le, V. Nurcombe, S. Cool, C. van Blitterswijk, J. de Boer, and V. LaPointe, 2017, The Components of Bone and What They Can Teach Us about Regeneration, *Materials*, vol. 11, no. 1, p. 14.
- [7] X. Feng, 2009, Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease, *Curr Chem Biol*, vol. 3, no. 2, pp. 189–196.
- [8] V. Šromová, D. Sobola, and P. Kaspar, 2023, A Brief Review of Bone Cell Function and Importance, *Cells*, vol. 12, no. 21, p. 2576.
- [9] A. Shekaran and A. J. García, 2011, Extracellular matrix-mimetic adhesive biomaterials for bone repair, *J Biomed Mater Res A*, vol. 96A, no. 1, pp. 261–272.
- [10] N. Eliaz and N. Metoki, 2017, Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating

- Technologies and Biomedical Applications, *Materials*, vol. 10, no. 4, p. 334.
- [11] H. M. Frost, 1994, Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians., *Angle Orthod*, vol. 64, no. 3, pp. 175–88.
- [12] C.-Y. Lin and J.-H. Kang, 2021, Mechanical Properties of Compact Bone Defined by the Stress-Strain Curve Measured Using Uniaxial Tensile Test: A Concise Review and Practical Guide, *Materials*, vol. 14, no. 15, p. 4224.
- [13] L. Duta, G. Dorcioman, and V. Grumezescu, 2021, A Review on Biphasic Calcium Phosphate Materials Derived from Fish Discards, *Nanomaterials*, vol. 11, no. 11, p. 2856.
- [14] O. IO, A. OG, O. OG, B. AO, and P. MO, 2018, Non-synthetic sources for the development of hydroxyapatite, *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*, vol. 5, no. 2.
- [15] F. H. ALBEE and H. F. MORRISON, 1920, STUDIES IN BONE GROWTH, *Ann Surg*, vol. 71, no. 1, p. 32???39.
- [16] T. Tite *et al.*, 2018, Cationic Substitutions in Hydroxyapatite: Current Status of the Derived Biofunctional Effects and Their In Vitro Interrogation Methods, *Materials*, vol. 11, no. 11, p. 2081.
- [17] S. E. Lobo and T. Livingston Arinzeh, 2010, Biphasic Calcium Phosphate Ceramics for Bone Regeneration and Tissue Engineering Applications, *Materials*, vol. 3, no. 2, pp. 815–826.
- [18] G. Rh. Owen, M. Dard, and H. Larjava, 2018, Hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate biphasic ceramics as regenerative material for the repair of complex bone defects, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 106, no. 6, pp. 2493–2512.

- [19] J. Jeong, J. H. Kim, J. H. Shim, N. S. Hwang, and C. Y. Heo, 2019, Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration, *Biomater Res*, vol. 23, no. 1, p. 4.
- [20] M. T. Islam, R. M. Felfel, E. A. Abou Neel, D. M. Grant, I. Ahmed, and K. M. Z. Hossain, 2017, Bioactive calcium phosphate-based glasses and ceramics and their biomedical applications: A review, *J Tissue Eng*, vol. 8, p. 204173141771917.
- [21] S. Basu and B. Basu, 2019, Doped biphasic calcium phosphate: synthesis and structure, *Journal of Asian Ceramic Societies*, vol. 7, no. 3, pp. 265–283.
- [22] E. Fiume, G. Magnaterra, A. Rahdar, E. Verné, and F. Baino, 2021, Hydroxyapatite for Biomedical Applications: A Short Overview, *Ceramics*, vol. 4, no. 4, pp. 542–563.
- [23] R. Pérez-Solis, J. Gervacio-Arciniega, B. Joseph, M. Mendoza, and A. Moreno, 2018, Synthesis and Characterization of a Monoclinic Crystalline Phase of Hydroxyapatite by Synchrotron X-ray Powder Diffraction and Piezoresponse Force Microscopy, *Crystals (Basel)*, vol. 8, no. 12, p. 458.
- [24] J. Huang, Design and Development of Ceramics and Glasses, in *Biology and Engineering of Stem Cell Niches*, Elsevier, 2017, pp. 315–329.
- [25] T. Goto and H. Katsui, Chemical Vapor Deposition of Ca–P–O Film Coating, in *Interface Oral Health Science 2014*, Tokyo: Springer Japan, 2015, pp. 103–115.
- [26] J. Jeong, J. H. Kim, J. H. Shim, N. S. Hwang, and C. Y. Heo, 2019, Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration, *Biomater Res*, vol. 23, no. 1, p. 4.

- [27] E. Goyenvalle *et al.*, 2006, Osteointegration of femoral stem prostheses with a bilayered calcium phosphate coating, *Biomaterials*, vol. 27, no. 7, pp. 1119–1128.
- [28] C. F. Marques *et al.*, 2017, Biocompatibility and antimicrobial activity of biphasic calcium phosphate powders doped with metal ions for regenerative medicine, *Ceram Int*, vol. 43, no. 17, pp. 15719–15728.
- [29] K. Wang, C. Zhou, Y. Hong, and X. Zhang, 2012, A review of protein adsorption on bioceramics, *Interface Focus*, vol. 2, no. 3, pp. 259–277.
- [30] D. Bellucci, A. Sola, M. Gazzarri, F. Chiellini, and V. Cannillo, 2013, A new hydroxyapatite-based biocomposite for bone replacement, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 33, no. 3, pp. 1091–1101.
- [31] A. Giuliani, M. L. Gatto, L. Gobbi, F. G. Mangano, and C. Mangano, 2020, Integrated 3D Information for Custom-Made Bone Grafts: Focus on Biphasic Calcium Phosphate Bone Substitute Biomaterials, *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, no. 14, p. 4931.
- [32] M. Yetmez, 2014, Sintering Behavior and Mechanical Properties of Biphasic Calcium Phosphate Ceramics, *Advances in Materials Science and Engineering*, vol. 2014, pp. 1–5.
- [33] K. A. Hing, 2005, Bioceramic Bone Graft Substitutes: Influence of Porosity and Chemistry, *Int J Appl Ceram Technol*, vol. 2, no. 3, pp. 184–199.
- [34] O. Adamopoulos and T. Papadopoulos, 2007, Nanostructured bioceramics for maxillofacial applications, *J Mater Sci Mater Med*, vol. 18, no. 8, pp. 1587–1597.

- [35] C. Drouet and C. Combes, Apatitic and Tricalcic Calcium Phosphate-Based Bioceramics: Overview and Perspectives, in *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*, Elsevier, 2021, pp. 575–594.
- [36] S. Anil, E. P. Chalisserry, S. Y. Nam, and J. Venkatesan, Biomaterials for craniofacial tissue engineering and regenerative dentistry, in *Advanced Dental Biomaterials*, Elsevier, 2019, pp. 643–674.
- [37] E. B. Nery, R. Z. LeGeros, K. L. Lynch, and K. Lee, 1992, Tissue Response to Biphasic Calcium Phosphate Ceramic With Different Ratios of HA/ β TCP in Periodontal Osseous Defects, *J Periodontol*, vol. 63, no. 9, pp. 729–735.
- [38] S. Yamada, 1997, Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ratios, *Biomaterials*, vol. 18, no. 15, pp. 1037–1041.
- [39] S. Maheshwari, T. Taori, P. Bajaj, and A. Reche, 2023, Bicalcium Phosphate as an Asset in Regenerative Therapy, *Cureus*.
- [40] T. L. Arinzeh, T. Tran, J. Mcalary, and G. Daculsi, 2005, A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem-cell-induced bone formation, *Biomaterials*, vol. 26, no. 17, pp. 3631–3638.
- [41] F. He, W. Ren, X. Tian, W. Liu, S. Wu, and X. Chen, 2016, Comparative study on in vivo response of porous calcium carbonate composite ceramic and biphasic calcium phosphate ceramic, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 64, pp. 117–123.
- [42] M. Ramadas, R. Abimanyu, J. M. F. Ferreira, and A. M. Ballamurugan, 2022, Fabrication and biological evaluation of three-dimensional (3D) Mg substituted bi-phasic calcium

- phosphate porous scaffolds for hard tissue engineering, *RSC Adv*, vol. 12, no. 52, pp. 33706–33715.
- [43] G. D. Webler, A. C. C. Correia, E. Barreto, and E. J. S. Fonseca, 2015, Mg-doped biphasic calcium phosphate by a solid state reaction route: Characterization and evaluation of cytotoxicity, *Mater Chem Phys*, vol. 162, pp. 177–181.
- [44] T. R. Tadjiev, S. S. Chun, and S. Y. Kim, 2007, Mechano-Chemical Synthesis of Biphasic Calcium Phosphates with the Various Ratio of HA and β -TCP, *Key Eng Mater*, vol. 330–332, pp. 7–10.
- [45] N. F. Mohammad, K. L. Mei, M. R. Mohd Roslan, S. S. Md Saleh, and F. D. Mohd Daud, 2021, Synthesis and Characterization of Nanoporous Biphasic Calcium Phosphate, *J Phys Conf Ser*, vol. 2071, no. 1, p. 012009.
- [46] X. Chen *et al.*, 2020, Correlations between macrophage polarization and osteoinduction of porous calcium phosphate ceramics, *Acta Biomater*, vol. 103, pp. 318–332.
- [47] W. Yang, Y. Yi, Y. Ma, L. Zhang, J. Gu, and D. Zhou, 2016, Preparation and characterization of nano biphasic calcium phosphate/poly-L-lactide composite scaffold, *Science and Engineering of Composite Materials*, vol. 23, no. 1, pp. 37–44.
- [48] H.-Y. Tai, E. Fu, and T.-M. Don, 2012, Calcium phosphates synthesized by reverse emulsion method for the preparation of chitosan composite membranes, *Carbohydr Polym*, vol. 88, no. 3, pp. 904–911.
- [49] T. Tattanon, P. Arpornmaeklong, S. Ummartyotin, and T. Pongprayoon, 2021, Hydrothermal Synthesis of Biphasic Calcium Phosphate from Cuttlebone Assisted by the Biosurfactant L-

rhamnose Monohydrate for Biomedical Materials, *ChemEngineering*, vol. 5, no. 4, p. 88.

- [50] C. Piccirillo *et al.*, 2013, Extraction and characterisation of apatite- and tricalcium phosphate-based materials from cod fish bones, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 33, no. 1, pp. 103–110.
- [51] L. Duta, G. Dorcioman, and V. Grumezescu, 2021, A Review on Biphasic Calcium Phosphate Materials Derived from Fish Discards, *Nanomaterials*, vol. 11, no. 11, p. 2856.
- [52] V. KARAGEORGIU and D. KAPLAN, 2005, Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis, *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–5491.
- [53] J. Jiao *et al.*, 2023, Influence of porosity on osteogenesis, bone growth and osteointegration in trabecular tantalum scaffolds fabricated by additive manufacturing, *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 11.
- [54] Y. Kang and J. Chang, 2018, Channels in a porous scaffold: a new player for vascularization, *Regenerative Med*, vol. 13, no. 6, pp. 705–715.
- [55] T.-H. Lin, H.-C. Wang, W.-H. Cheng, H.-C. Hsu, and M.-L. Yeh, 2019, Osteochondral Tissue Regeneration Using a Tyramine-Modified Bilayered PLGA Scaffold Combined with Articular Chondrocytes in a Porcine Model, *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 2, p. 326.
- [56] N. Abbasi, S. Hamlet, R. M. Love, and N.-T. Nguyen, 2020, Porous scaffolds for bone regeneration, *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, vol. 5, no. 1, pp. 1–9.
- [57] O. Gauthier, J.-M. Bouler, E. Aguado, P. Pilet, and G. Daculsi, 1998, Macroporous biphasic calcium phosphate ceramics:

influence of macropore diameter and macroporosity percentage on bone ingrowth, *Biomaterials*, vol. 19, no. 1–3, pp. 133–139.

- [58] S. T. AbdulQader, I. A. Rahman, K. P. Thirumulu, H. Ismail, and Z. Mahmood, 2016, Effect of biphasic calcium phosphate scaffold porosities on odontogenic differentiation of human dental pulp cells, *J Biomater Appl*, vol. 30, no. 9, pp. 1300–1311.
- [59] B. Thavornyutikarn, N. Chantarapanich, K. Sitthiseripratip, G. A. Thouas, and Q. Chen, 2014, Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques, *Prog Biomater*, vol. 3, no. 2–4, pp. 61–102.
- [60] Q. L. Loh and C. Choong, 2013, Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size, *Tissue Eng Part B Rev*, vol. 19, no. 6, pp. 485–502.
- [61] S. Basu and B. Basu, 2019, Doped biphasic calcium phosphate: synthesis and structure, *Journal of Asian Ceramic Societies*, vol. 7, no. 3, pp. 265–283.
- [62] Y.-H. Lee, J.-W. Lee, S.-Y. Yang, H. Lee, Y.-H. Koh, and H.-E. Kim, 2021, Dual-scale porous biphasic calcium phosphate gyroid scaffolds using ceramic suspensions containing polymer microsphere porogen for digital light processing, *Ceram Int*, vol. 47, no. 8, pp. 11285–11293.
- [63] N. Thi Hiep, H. Chan Khon, N. Dai Hai, L. Byong-Taek, V. Van Toi, and L. Thanh Hung, 2017, Biocompatibility of PCL/PLGA-BCP porous scaffold for bone tissue engineering applications, *J Biomater Sci Polym Ed*, vol. 28, no. 9, pp. 864–878.
- [64] T.-N. D. Ngoc, T.-N. Tra, T.-H. Nguyen, C.-K. Huynh, and T. Vo Van, Preparation and Characterization of Nano-sized Biphasic Calcium Phosphate (BCP) for Demineralized Dentin Infiltration in Hypersensitivity Treatment, 2018, pp. 677–680.

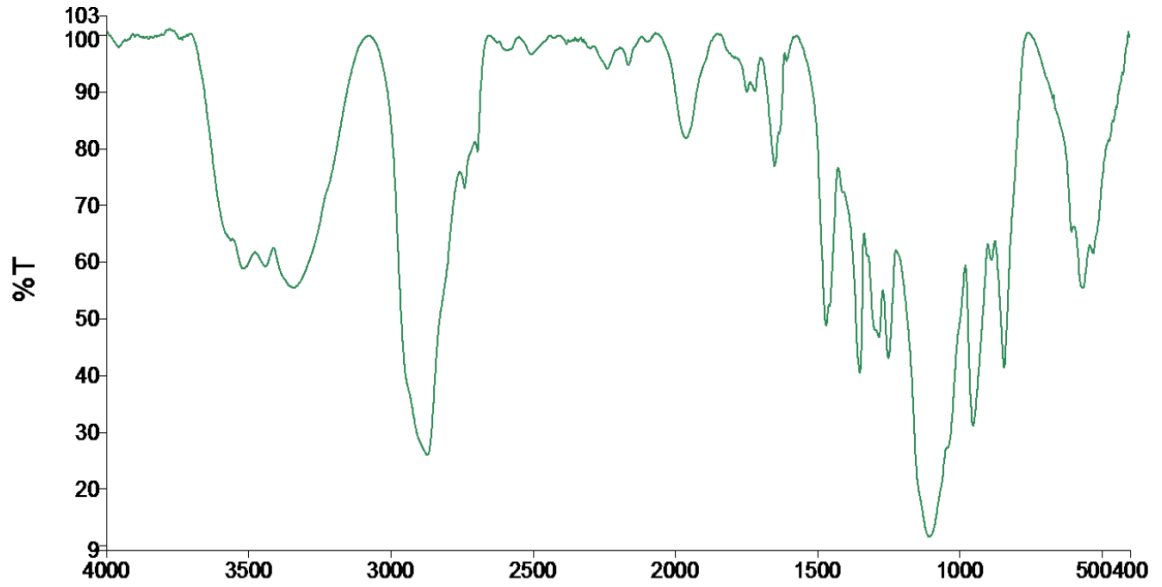
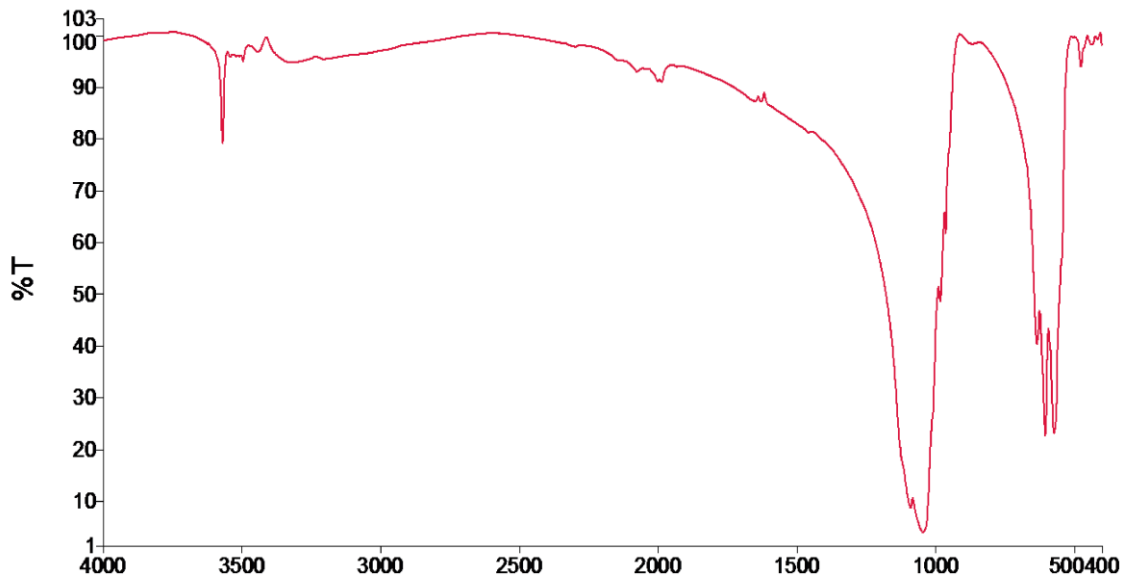
- [65] Y. Deng *et al.*, 2018, Enhanced osteoinductivity of porous biphasic calcium phosphate ceramic beads with high content of strontium-incorporated calcium-deficient hydroxyapatite, *J Mater Chem B*, vol. 6, no. 41, pp. 6572–6584.
- [66] A. N. Natasha *et al.*, 2014, Synthesis and Properties of Biphasic Calcium Phosphate Prepared by Different Methods, *Adv Mat Res*, vol. 970, pp. 20–25.
- [67] V. J. Mawuntu and Y. Yusuf, 2019, Porous structure engineering of bioceramic hydroxyapatite-based scaffolds using PVA, PVP, and PEO as polymeric porogens, *Journal of Asian Ceramic Societies*, vol. 7, no. 2, pp. 161–169.
- [68] W. I. Abdel-Fattah, F. M. Reicha, and T. A. Elkhooley, 2008, Characterization of Nano-Biphasic Calcium Phosphates Synthesized under Microwave Curing, *Journal of Nano Research*, vol. 3, pp. 67–87.
- [69] S. Raynaud, E. Champion, D. Bernache-Assollant, and P. Thomas, 2002, Calcium phosphate apatites with variable Ca/P atomic ratio I. Synthesis, characterisation and thermal stability of powders, *Biomaterials*, vol. 23, no. 4, pp. 1065–1072.
- [70] *Dược Điển Việt Nam*. Nhà Xuất Bản Y Học, 2017.
- [71] M. Sari, P. Hening, Chotimah, I. D. Ana, and Y. Yusuf, 2021, Porous structure of bioceramics carbonated hydroxyapatite-based honeycomb scaffold for bone tissue engineering, *Mater Today Commun*, vol. 26, p. 102135.
- [72] M. Shams, M. Karimi, M. Heydari, and A. Salimi, 2020, Nanocomposite scaffolds composed of Apatite (apatite-calcite) nanostructures, poly (ϵ -caprolactone) and poly (2-hydroxyethylmethacrylate): The effect of nanostructures on physico-mechanical properties and osteogenic differentiation of

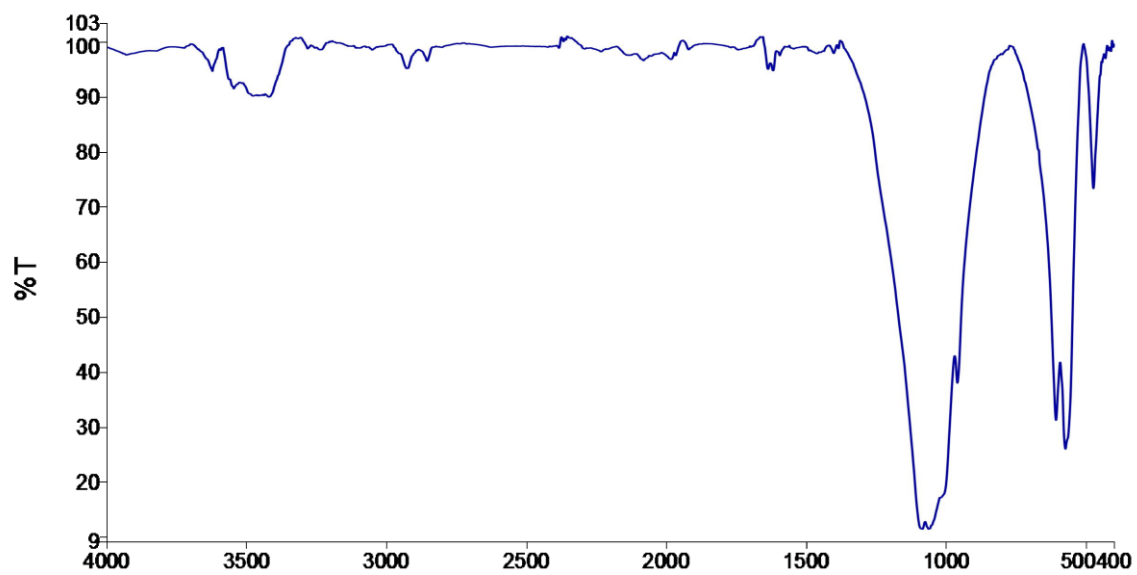
- human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro, *Materials Science and Engineering: C*, vol. 117, p. 111271.
- [73] A. León *et al.*, 2017, FTIR and Raman Characterization of TiO₂ Nanoparticles Coated with Polyethylene Glycol as Carrier for 2-Methoxyestradiol, *Applied Sciences*, vol. 7, no. 1, p. 49.
- [74] T. F. Freire *et al.*, 2021, Thermal, Mechanical and Chemical Analysis of Poly(vinyl alcohol) Multifilament and Braided Yarns, *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 21, p. 3644.
- [75] G. Duan, C. Zhang, A. Li, X. Yang, L. Lu, and X. Wang, 2008, Preparation and Characterization of Mesoporous Zirconia Made by Using a Poly (methyl methacrylate) Template, *Nanoscale Res Lett*, vol. 3, no. 3, p. 118.
- [76] X.-Y. Zhang, G. Fang, and J. Zhou, 2017, Additively Manufactured Scaffolds for Bone Tissue Engineering and the Prediction of their Mechanical Behavior: A Review, *Materials*, vol. 10, no. 1, p. 50.
- [77] A. Amara *et al.*, 2011, Synthesis and characterization of porous biphasic calcium phosphate scaffold from different porogens for possible bone tissue engineering applications, *Science of Sintering*, vol. 43, no. 2, pp. 183–192.
- [78] S. T. AbdulQader, I. A. Rahman, K. P. Thirumulu, H. Ismail, and Z. Mahmood, 2016, Effect of biphasic calcium phosphate scaffold porosities on odontogenic differentiation of human dental pulp cells, *J Biomater Appl*, vol. 30, no. 9, pp. 1300–1311.
- [79] R. Paberit *et al.*, 2020, Cycling Stability of Poly(ethylene glycol) of Six Molecular Weights: Influence of Thermal Conditions for Energy Applications, *ACS Appl Energy Mater*, vol. 3, no. 11, pp. 10578–10589.

- [80] T. F. Freire *et al.*, 2021, Thermal, Mechanical and Chemical Analysis of Poly(vinyl alcohol) Multifilament and Braided Yarns, *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 21, p. 3644.
- [81] M. ISHAQ, K. SAEED, M. SHAKIRULLAH, I. AHMAD, and T. REHMAN, 2012, EFFECT OF COAL ASH ON THE MORPHOLOGICAL, THERMAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF POLY(METHYL METHACRYLATE), *Journal of the Chilean Chemical Society*, vol. 57, no. 1, pp. 992–994.
- [82] L.-C. Gerhardt and A. R. Boccaccini, 2010, Bioactive Glass and Glass-Ceramic Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *Materials*, vol. 3, no. 7, pp. 3867–3910.
- [83] M. Ahn, K. Shin, Y. Moon, Y. Koh, W. Choi, and H. Kim, 2011, Highly Porous Biphasic Calcium Phosphate (*<scp>BCP</scp>*) Ceramics with Large Interconnected Pores by Freezing Vigorously Foamed *<scp>BCP</scp>* Suspensions under Reduced Pressure, *Journal of the American Ceramic Society*, vol. 94, no. 12, pp. 4154–4156.
- [84] N. F. A. C. Wahab, T. P. Kannan, Z. Mahmood, I. Ab. Rahman, and H. Ismail, 2018, Genotoxicity assessment of biphasic calcium phosphate of modified porosity on human dental pulp cells using Ames and Comet assays, *Toxicology in Vitro*, vol. 47, pp. 207–212.
- [85] A. Jacobs, G. Renaudin, N. Charbonnel, J.-M. Nedelec, C. Forestier, and S. Descamps, 2021, Copper-Doped Biphasic Calcium Phosphate Powders: Dopant Release, Cytotoxicity and Antibacterial Properties, *Materials*, vol. 14, no. 9, p. 2393.
- [86] J. Kulhánková, D. Rohanová, D. Horkavcová, P. Bezdička, and A. R. Boccaccini, 2023, The role of (HCO₃)[–] ions in SBF on the

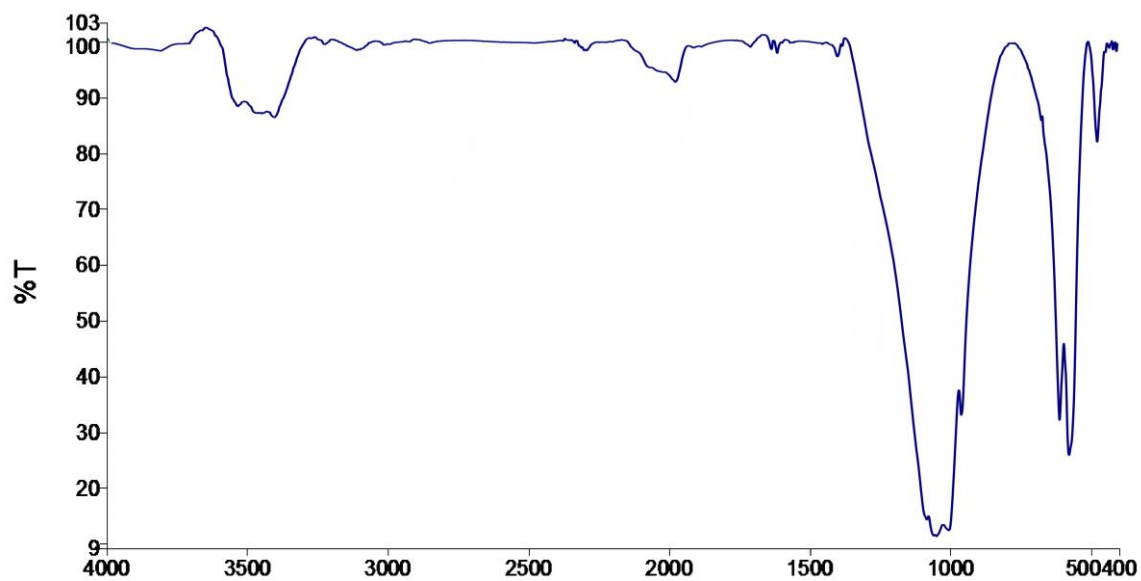
interaction with bioactive glass-ceramic scaffold, *Mater Today Chem*, vol. 28, p. 101367.

- [87] R. Ballouze, M. H. Marahat, S. Mohamad, N. A. Saidin, S. R. Kasim, and J. P. Ooi, 2021, Biocompatible magnesium-doped biphasic calcium phosphate for bone regeneration, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, vol. 109, no. 10, pp. 1426–1435.
- [88] C. V. R. Truite *et al.*, 2022, Bioperformance Studies of Biphasic Calcium Phosphate Scaffolds Extracted from Fish Bones Impregnated with Free Curcumin and Complexed with β -Cyclodextrin in Bone Regeneration, *Biomolecules*, vol. 12, no. 3, p. 383.

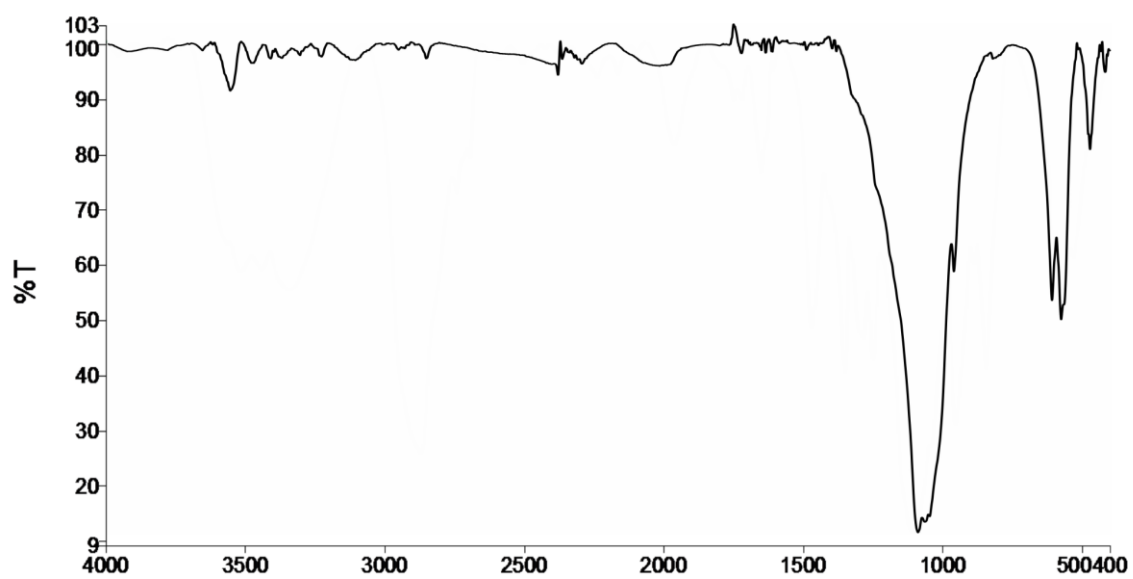
PHỤ LỤC*Hình 1 Phổ IR của PEG**Hình 2 Phổ IR của B-O*



Hình 3 Phổ IR của B-1



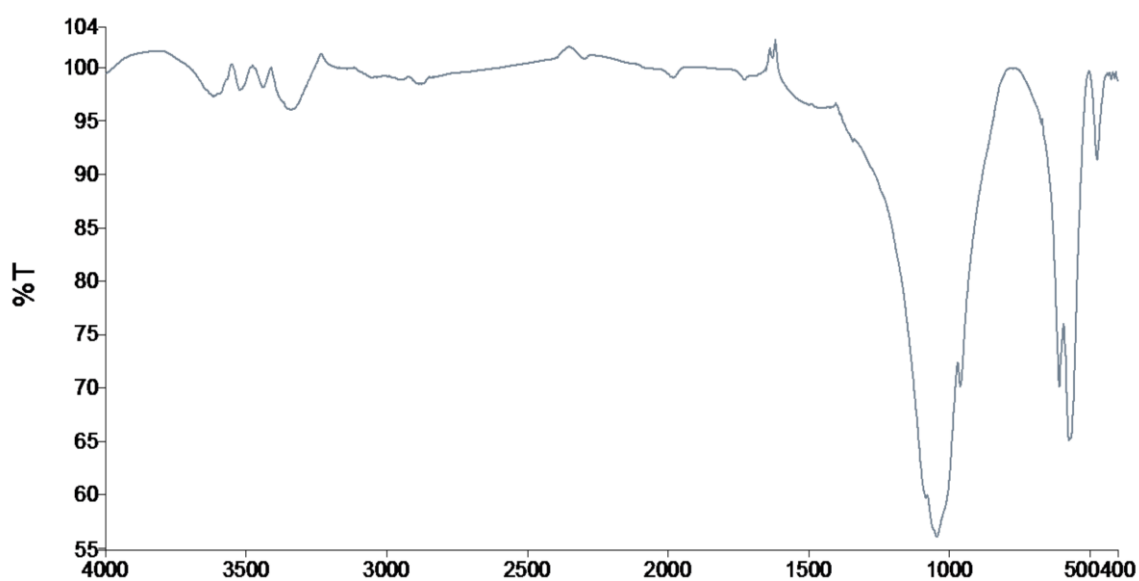
Hình 4 Phổ IR của B-2



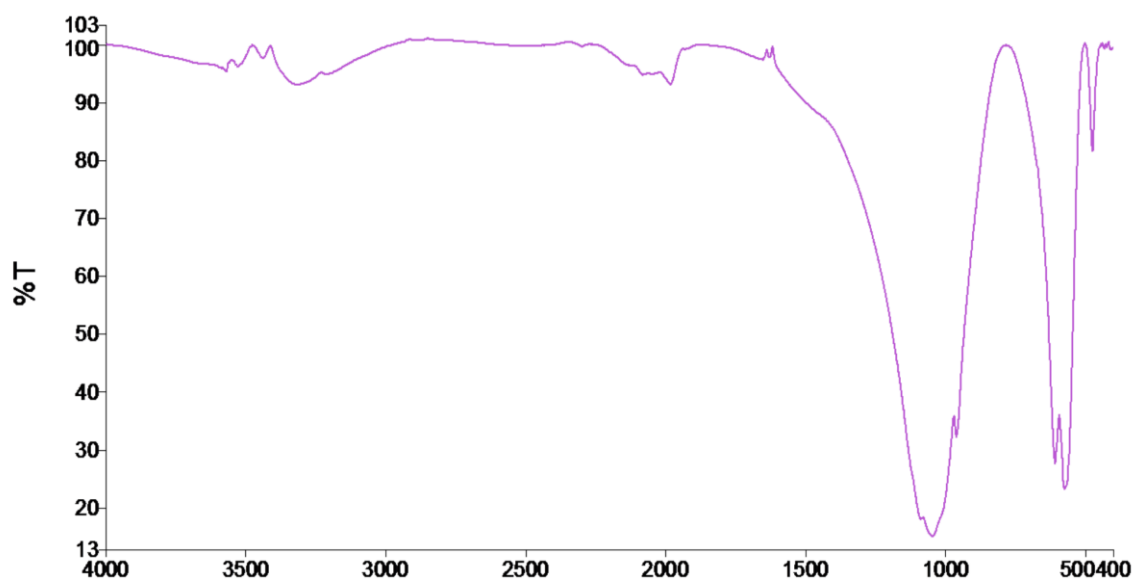
Hình 5 Phổ IR của B-3



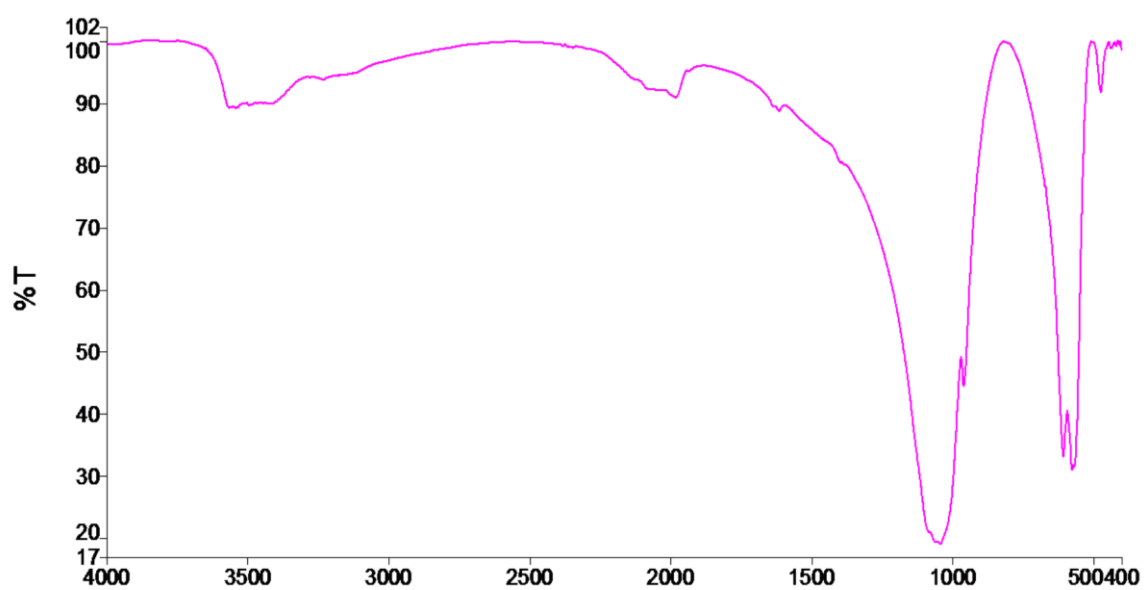
Hình 6 Phổ IR của PVA



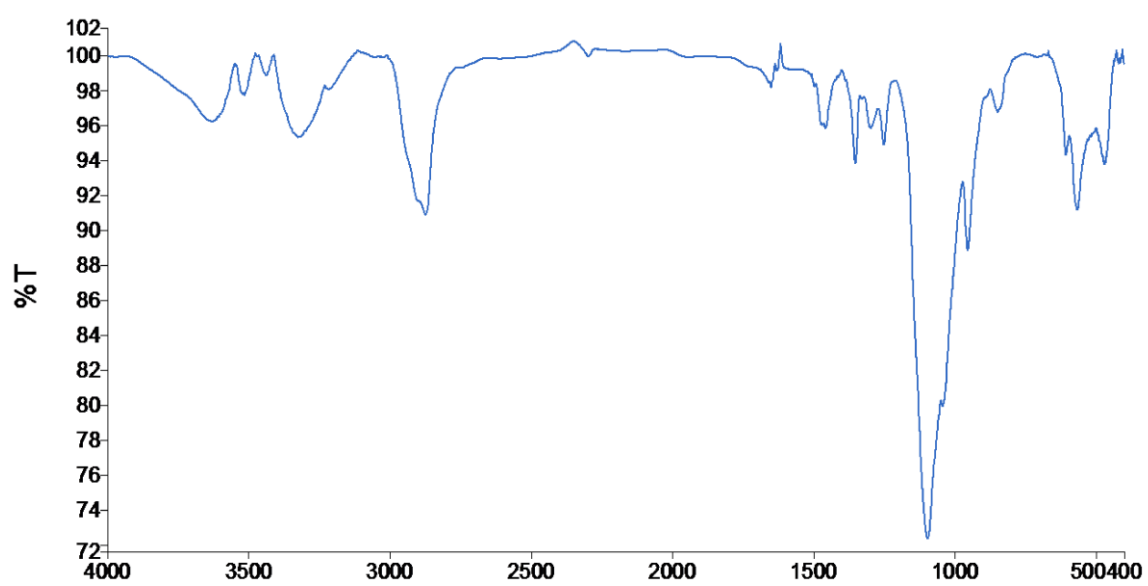
Hình 7 Phổ IR của B-4



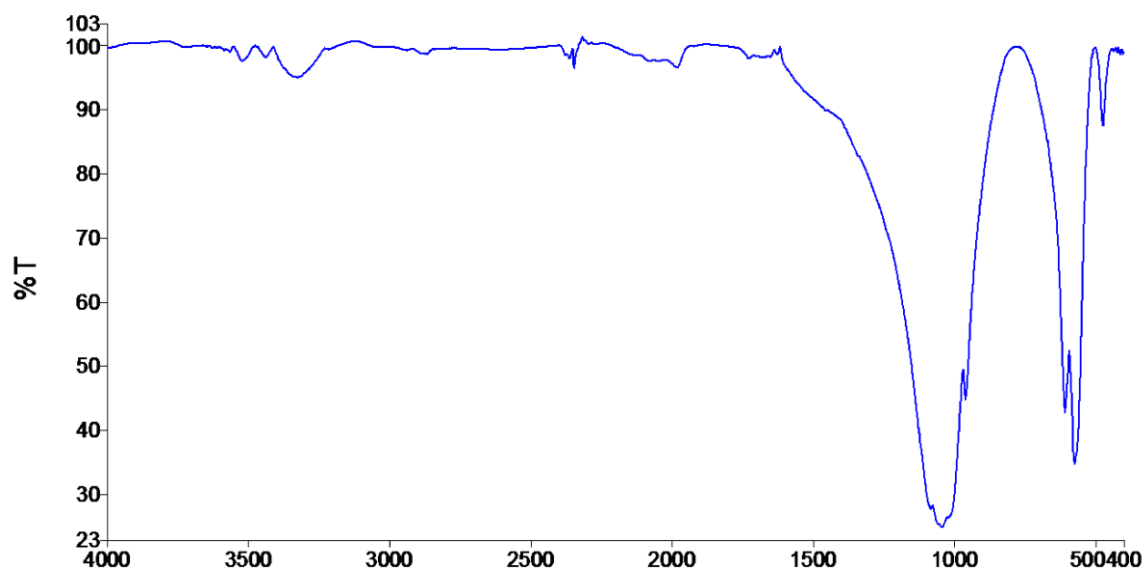
Hình 8 Phổ IR của B-5



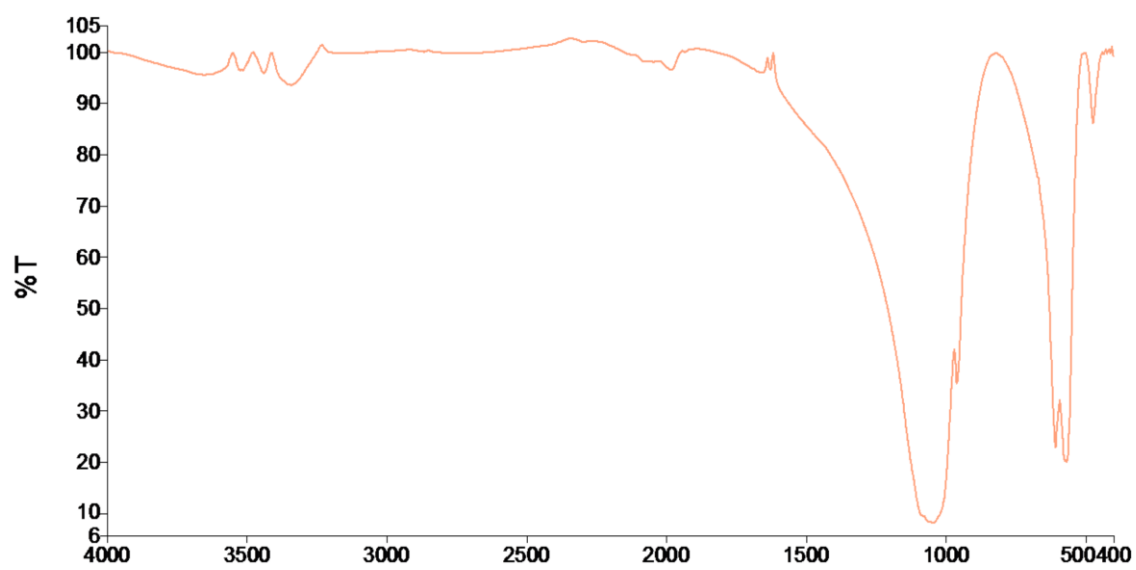
Hình 9 Phổ IR của B-6



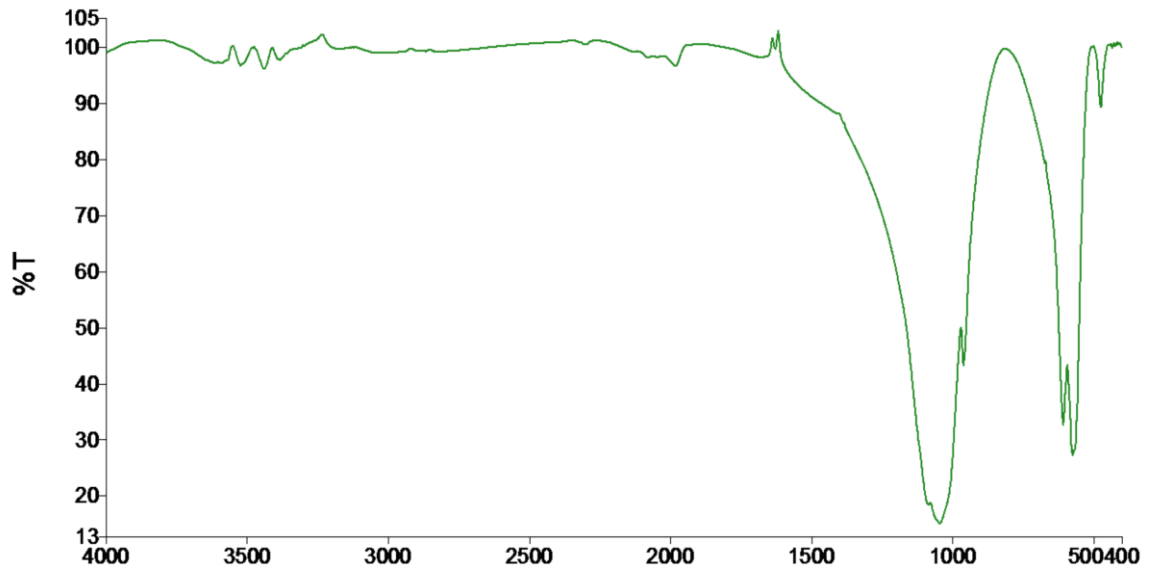
Hình 10 Phổ IR của PMMA



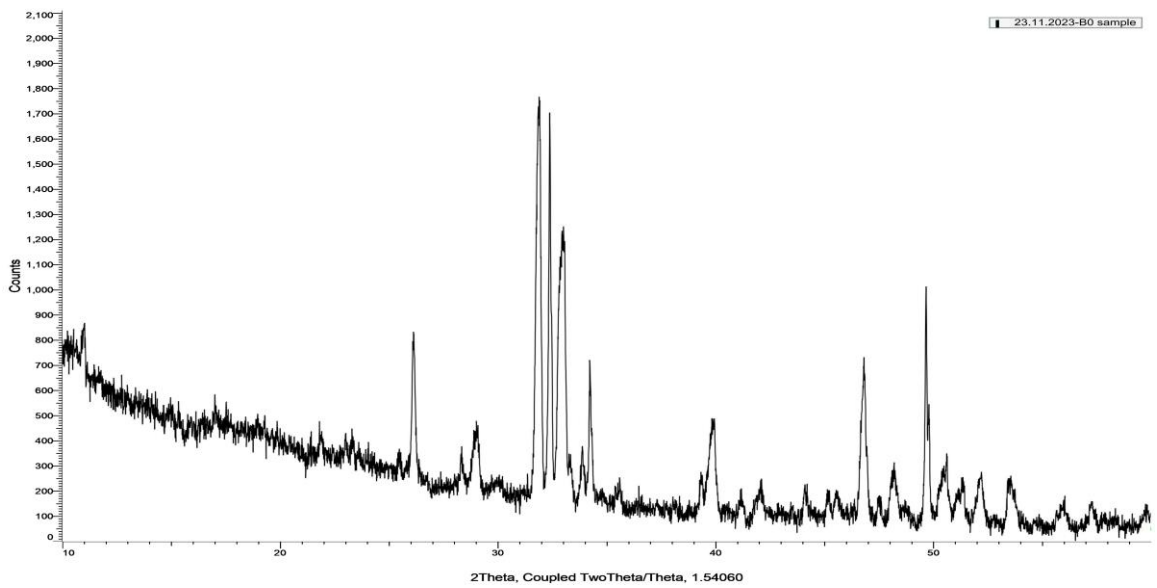
Hình 11 Phổ IR của B-7



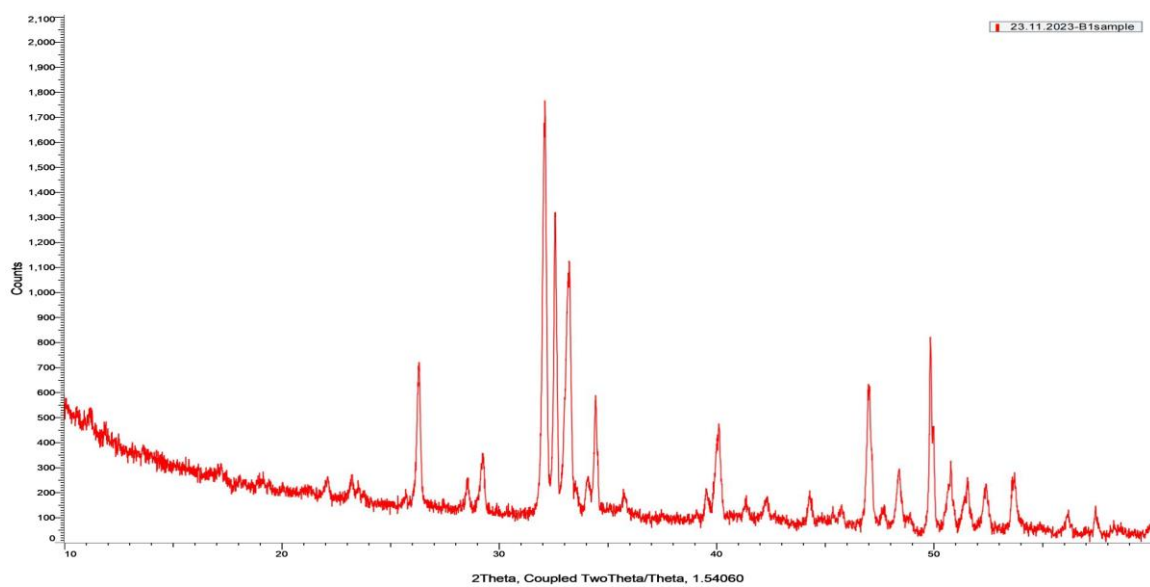
Hình 12 Phổ IR của B-8



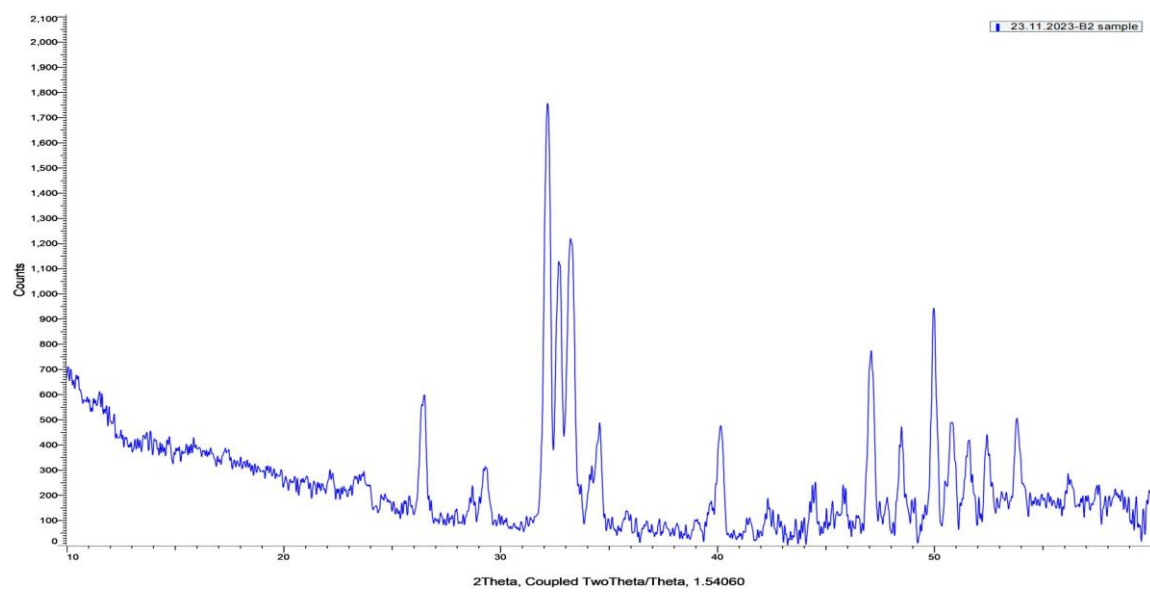
Hình 13 Phổ IR của B-9



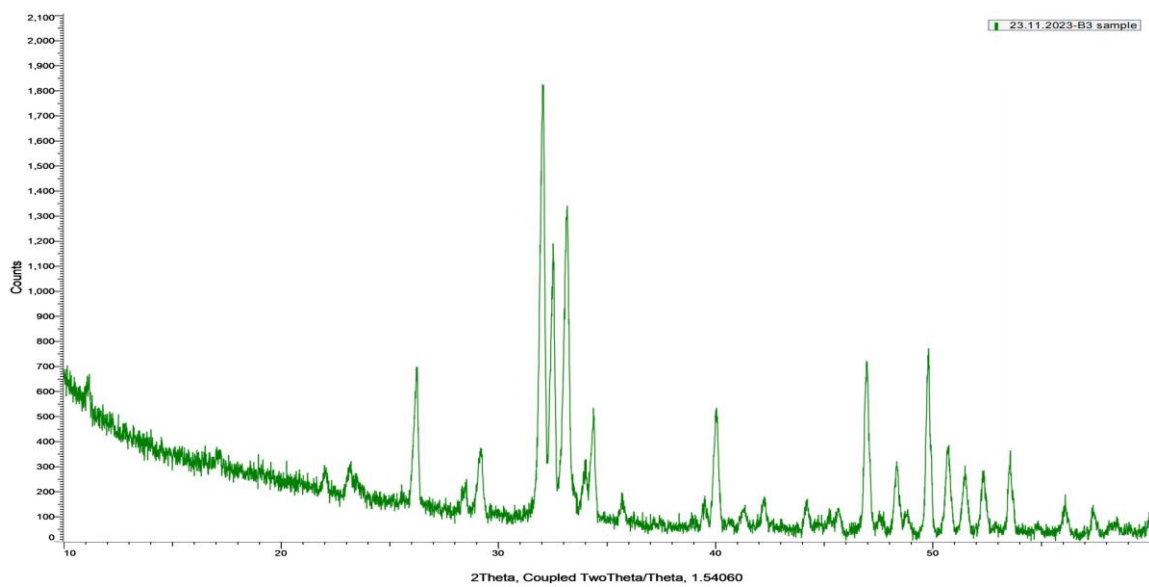
Hình 14 Giải đồ XRD của B-0



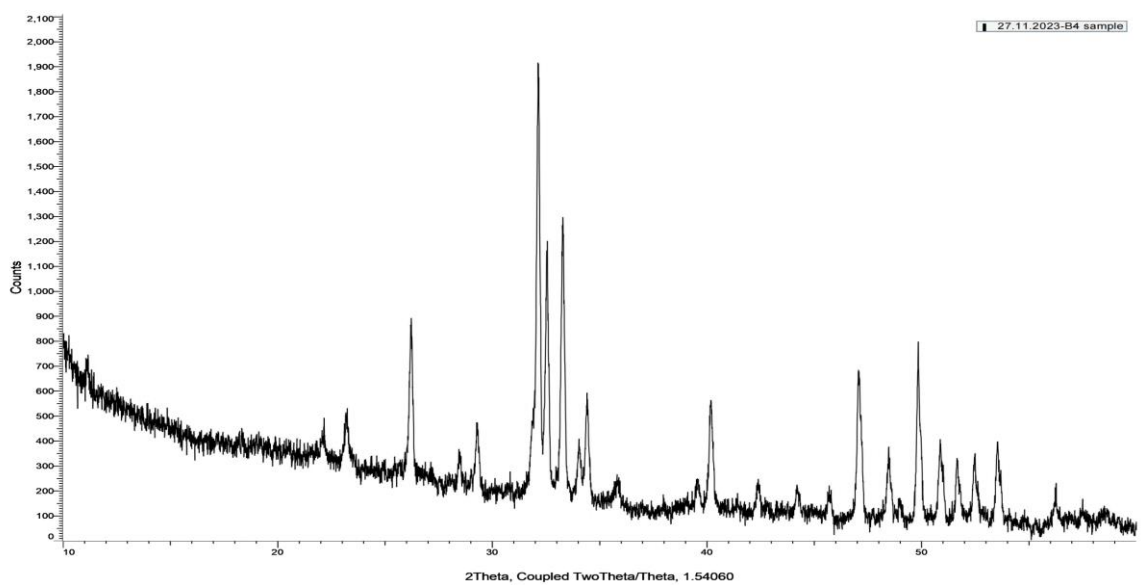
Hình 15 Giải đồ XRD của B-1



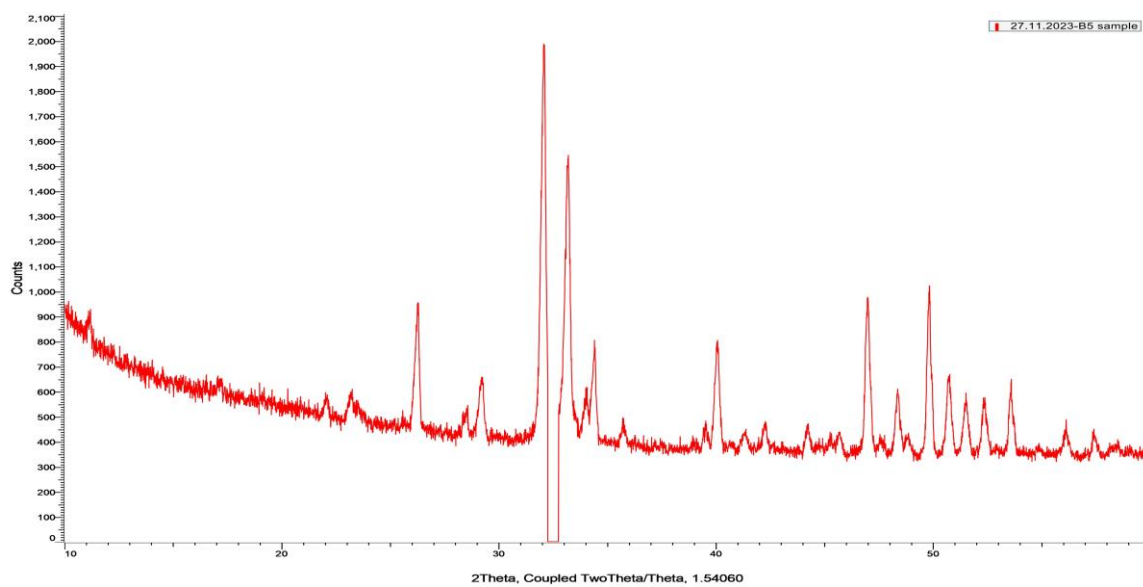
Hình 16 Giải đồ XRD của B-2



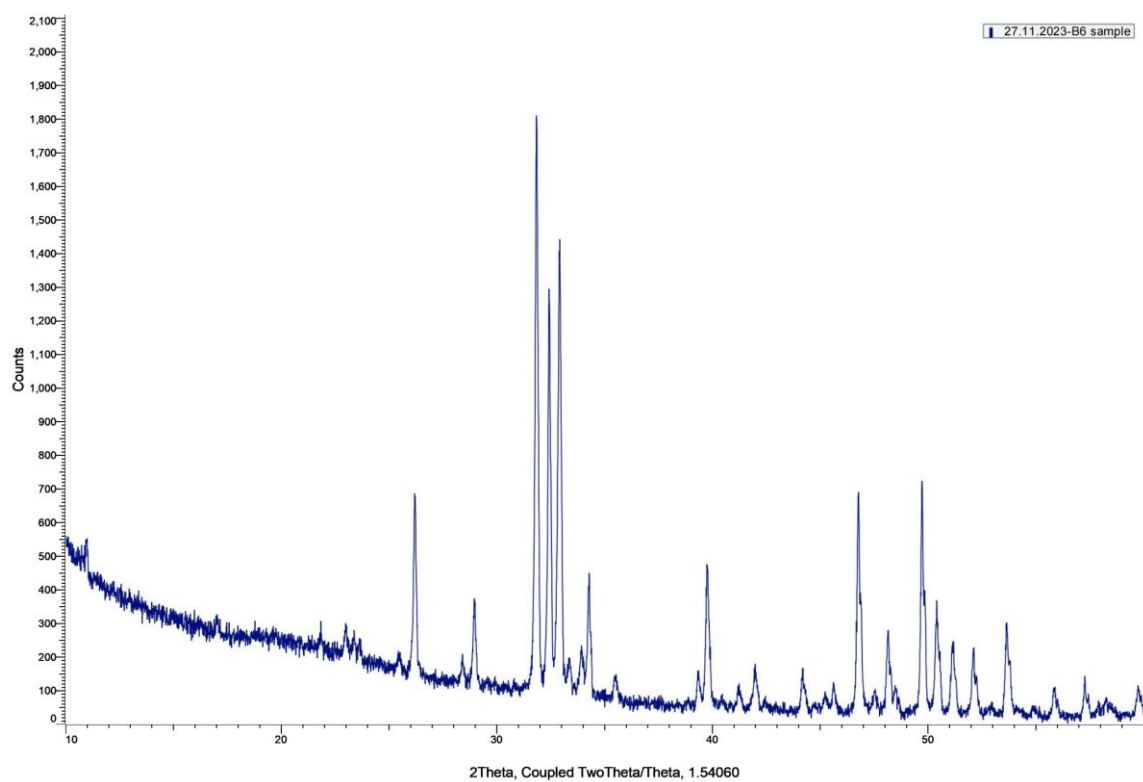
Hình 17 Giải đồ XRD của B-3



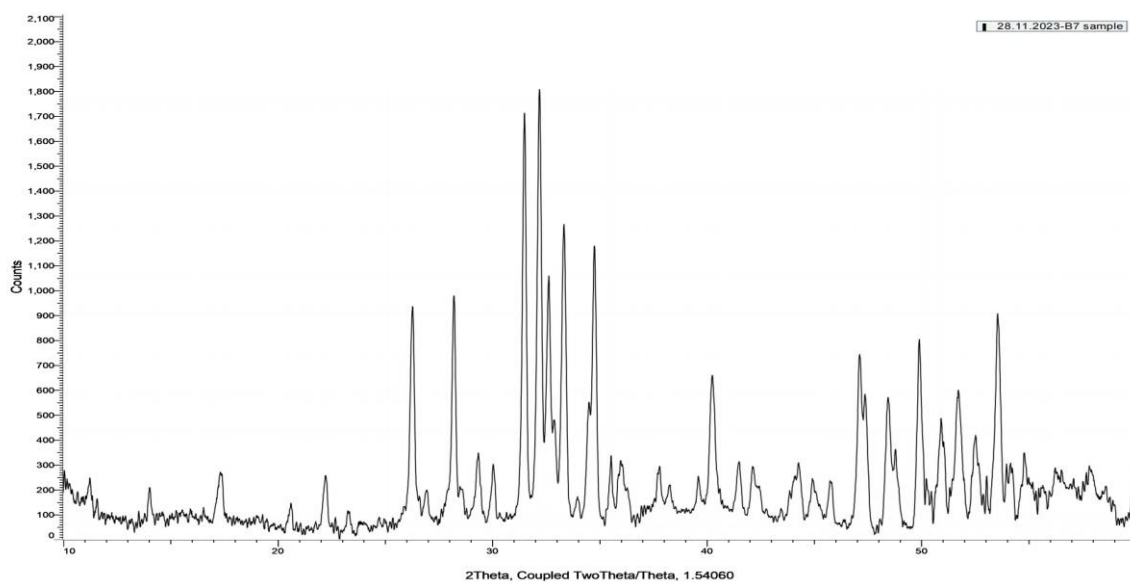
Hình 18 Giải đồ XRD của B-4



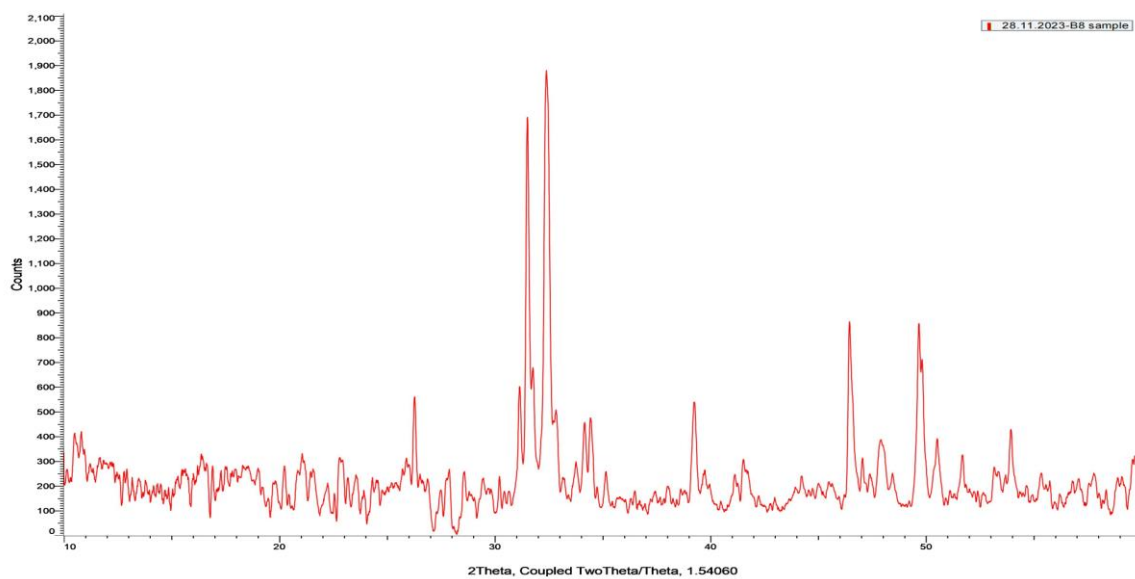
Hình 19 Giải đồ XRD của B-5



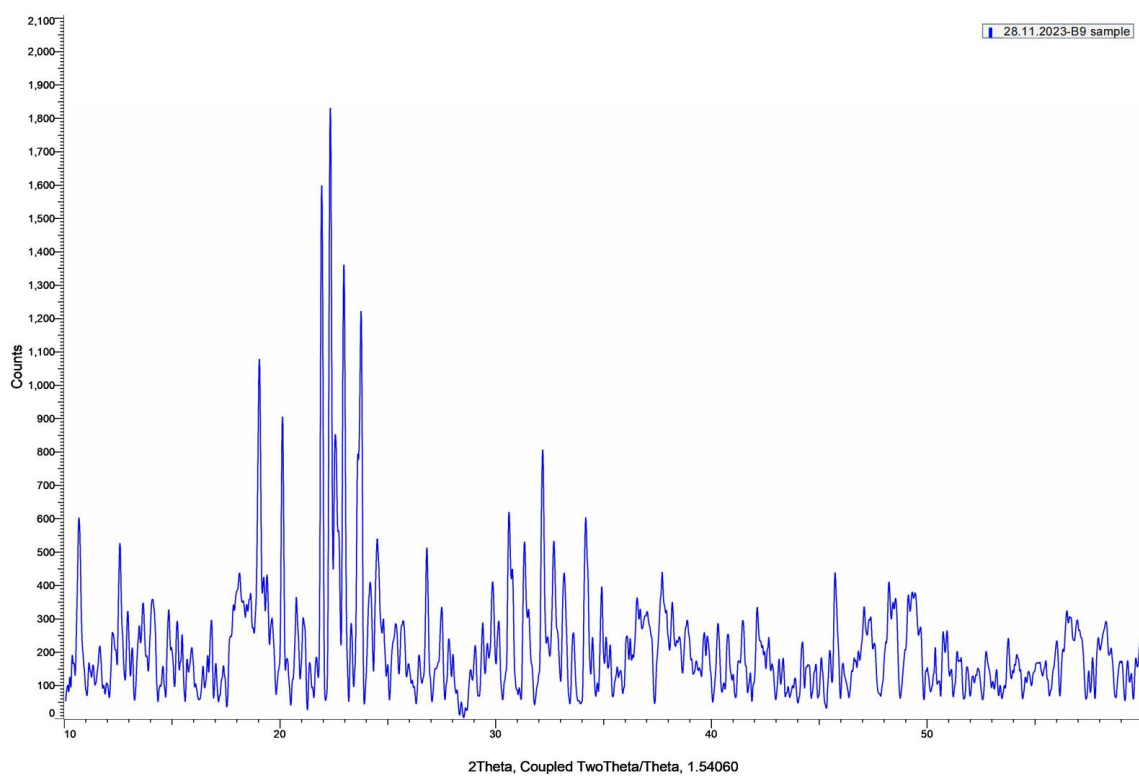
Hình 20 Giải đồ XRD của B-6



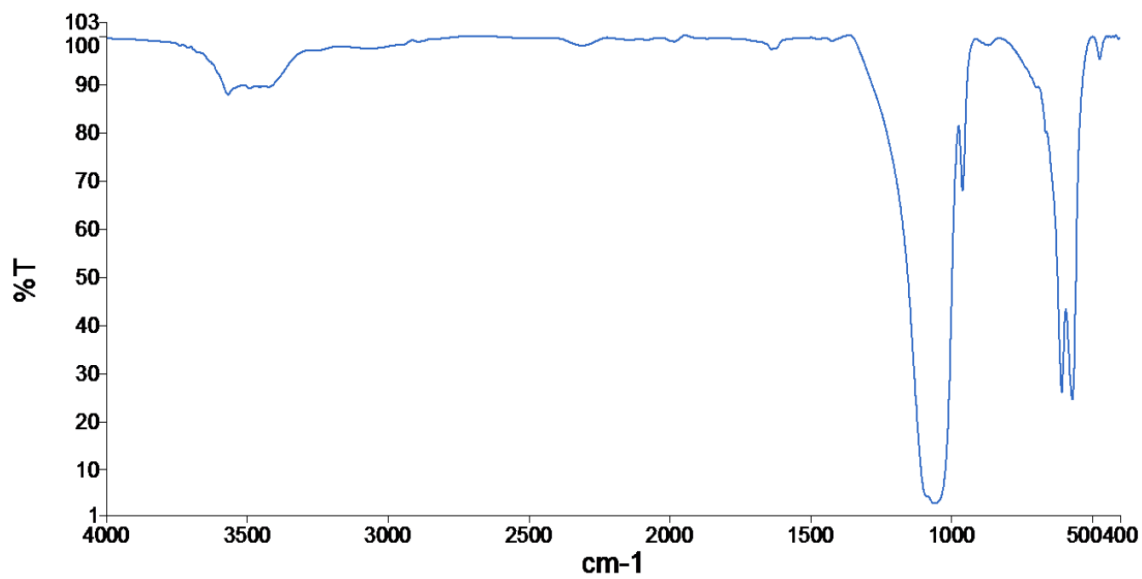
Hình 21 Giải đồ XRD của B-7



Hình 22 Giải đồ XRD của B-8

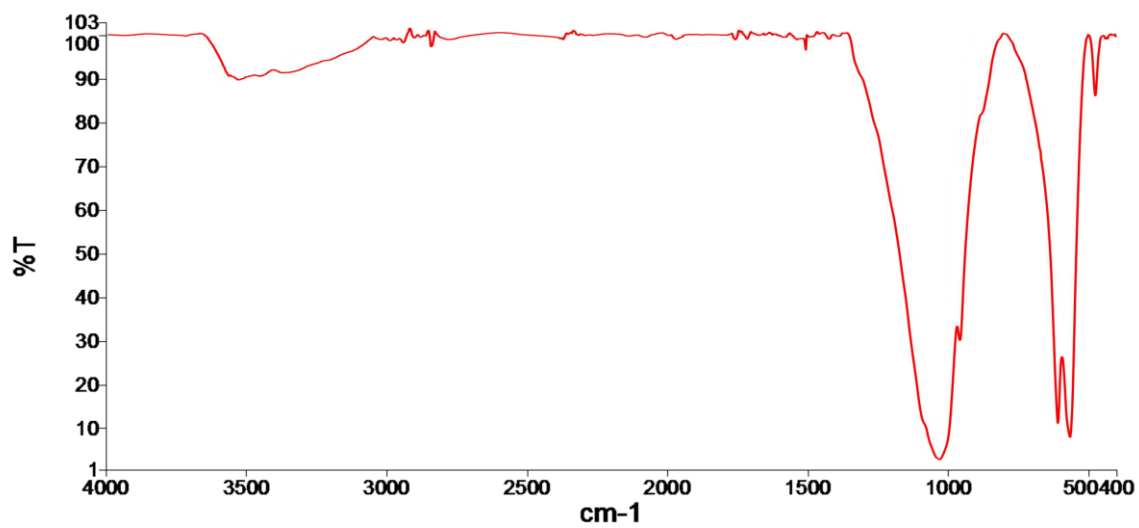
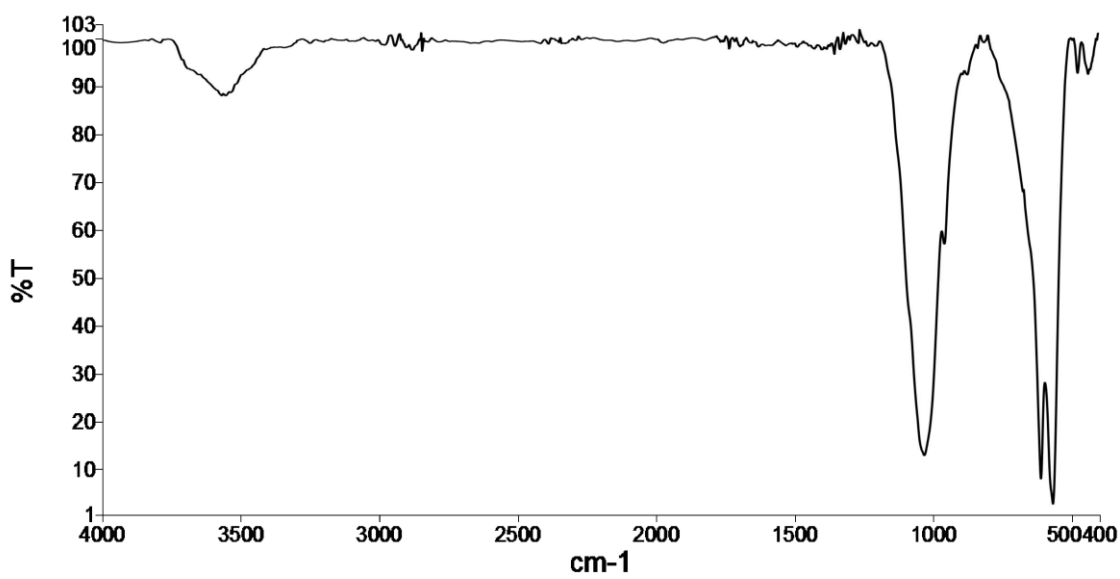


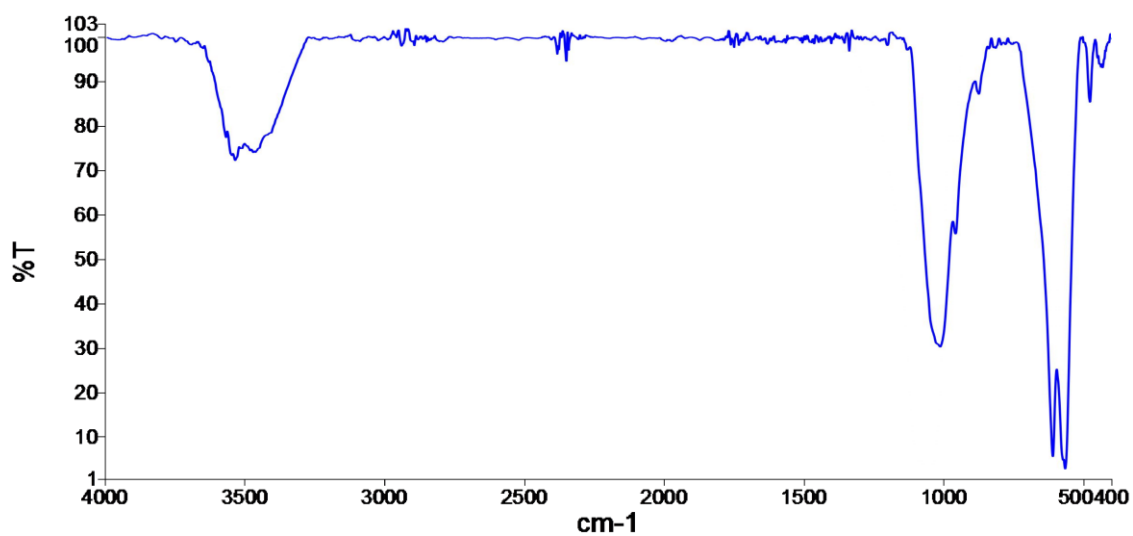
Hình 23 Giảm đồ XRD của B-9



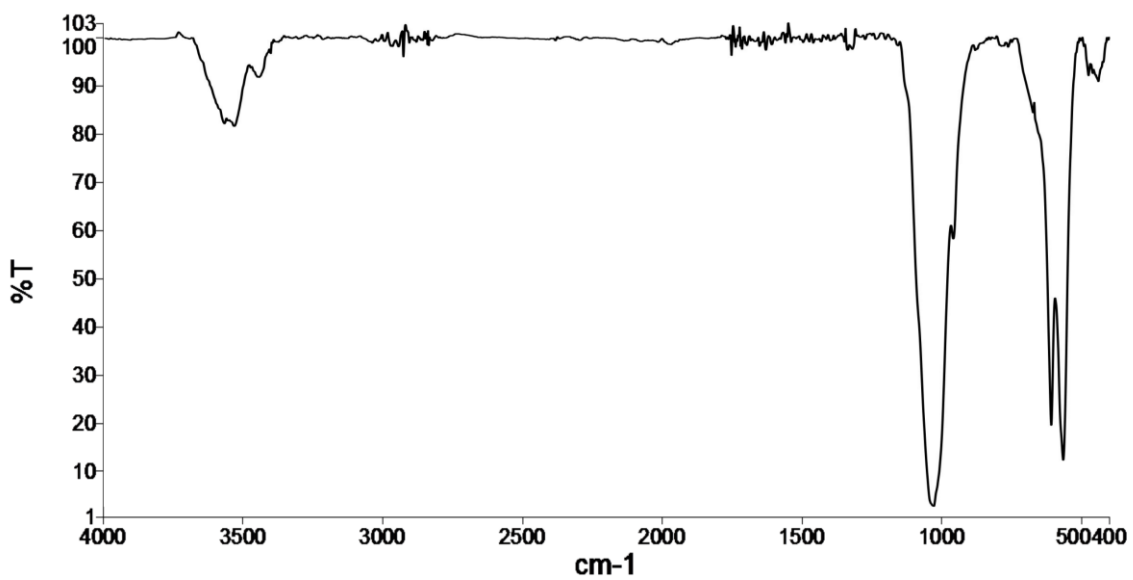
Hình 24 Phổ IR của NRF-1

Spectrum

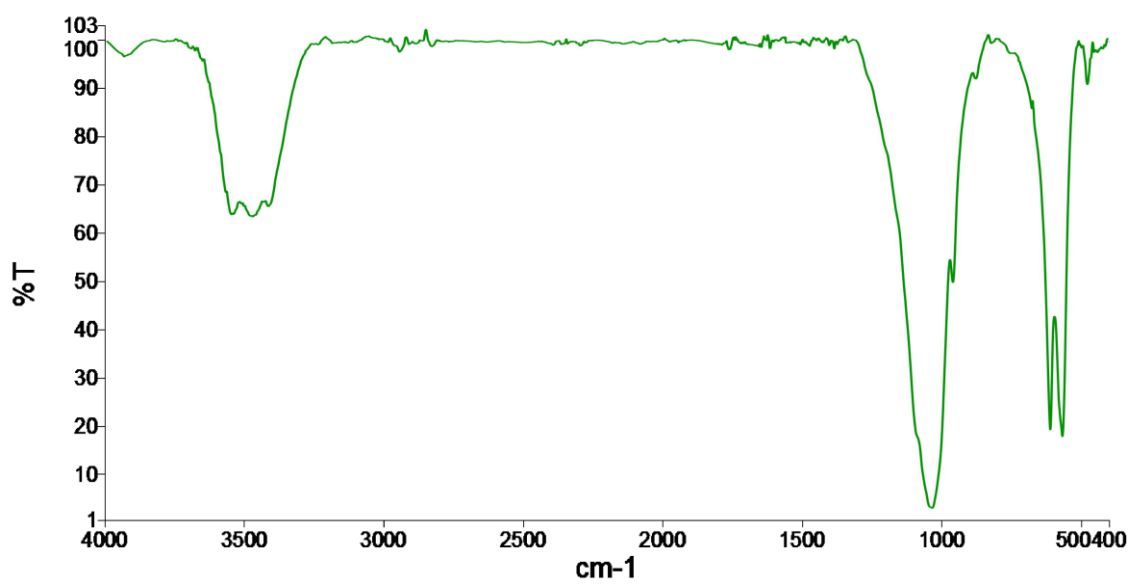
*Hình 25 Phổ IR của NRF-3**Hình 26 Phổ IR của NRF-5*



Hình 27 Phổ IR của NRF-7



Hình 28 Phổ IR của NRF-14



Hình 29 Phổ IR của NRF-21



Hình 30 Phổ IR của NRF-28

Hà Nội, ngày 10 tháng 5 năm 2024

Số: 441/QĐ-HVKHCN

QUYẾT ĐỊNH
Về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ
GIÁM ĐỐC
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

Căn cứ Quyết định số 303/QĐ-VHL ngày 01/3/2023 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 23/2021/TT-BGDĐT ngày 30/8/2021 của Bộ trưởng Bộ Giáo dục và Đào tạo về việc ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;

Căn cứ Quyết định số 1966/QĐ-HVKHCN ngày 28/12/2021 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc ban hành Quy chế đào tạo trình độ thạc sĩ;

Căn cứ Quyết định số 896/QĐ-HVKHCN ngày 25/5/2022 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận học viên cao học trúng tuyển đợt 1 năm 2022;

Căn cứ Quyết định số 1104/QĐ-HVKHCN ngày 02/10/2023 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận đề tài và cử người hướng dẫn luận văn thạc sĩ;

Xét đề nghị của Trưởng khoa Khoa Hóa học, Trưởng phòng Đào tạo.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ cho học viên Hồ Quốc Vịnh với đề tài: **“Nghiên cứu chế tạo vật liệu biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương”**

Ngành: Hóa vô cơ Mã số: 8 44 01 13

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận văn kèm theo Quyết định này.


Điều 2. Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận văn thạc sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ. Quyết định này có hiệu lực trong thời hạn tối đa 60 ngày làm việc kể từ ngày ký và phải đảm bảo thời hạn đào tạo theo quy định của Học viện.

Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

Điều 3. Trưởng phòng Tổ chức – Hành chính và Truyền thông, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, Trưởng khoa Khoa Hóa học, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và học viên cao học có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này. /.

Nơi nhận:

- Như Điều 3;
- Lưu hồ sơ học viên;
- Lưu: VT, ĐT, TN.14.

GIÁM ĐỐC

GS.TS. Vũ Đình Lâm



DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ

(Kèm theo Quyết định số 441/QĐ-HVKHCN ngày 10/5/2024 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)

Chợ luận văn của học viên: Hồ Quốc Vịnh

Tên đề tài: “Nghiên cứu chế tạo vật liệu biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương”.

Ngành: Hóa vô cơ

Mã số: 8 44 01 13

Người hướng dẫn 1: TS. Trần Đăng Xuân Tùng - Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

Người hướng dẫn 2: GS.TS. Nguyễn Đại Hải - Viện Công nghệ hóa học

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

TT	Họ và tên, học hàm, học vị	Chuyên ngành	Cơ quan công tác	Trách nhiệm trong Hội đồng
1.	PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung	Hóa hữu cơ	Viện Công nghệ hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Chủ tịch
2.	PGS.TS. Bạch Long Giang	Khoa học vật liệu	Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Bộ Giáo dục và Đào tạo	Phản biện 1
3.	PGS.TS. Nguyễn Thị Phương Phong	Khoa học vật liệu	Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia TP. HCM	Phản biện 2
4.	PGS.TS. Mai Huỳnh Cang	Công nghệ hóa học	Trường Đại học Nông lâm TP. HCM, Bộ Giáo dục và Đào tạo	Ủy viên
5.	TS. Trần Diệu Linh	Vật liệu Y sinh	Viện Công nghệ hóa học, Viện Hàn lâm KHCNVN	Ủy viên- Thư ký

Hội đồng gồm 05 thành viên./ *Je*

TP. HCM, ngày 15 tháng 5 năm 2024

BIÊN BẢN HỌP HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ

Thực hiện Quyết định số: 441/QĐ-HVKHCN ngày 10/5/2024 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ của học viên Hồ Quốc Vịnh

Tên đề tài: **Nghiên cứu chế tạo vật liệu biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương**

Ngành: Hóa vô cơ

Mã số: 8 44 01 13

Hôm nay, ngày 15/5/2024 Hội đồng đã họp tại phòng tầng 4 Viện Công nghệ hóa học vào lúc 14h00, Hội đồng gồm 05 thành viên:

TT	Họ và tên	Chức danh
1.	PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung	Chủ tịch
2.	PGS.TS. Bạch Long Giang	Phản biện 1
3.	PGS.TS. Nguyễn Thị Phương Phong	Phản biện 2
4.	PGS.TS. Mai Huỳnh Cang	Ủy viên
5.	TS. Trần Diệu Linh	Ủy viên- Thư ký

Thành viên vắng mặt: 0

NỘI DUNG LÀM VIỆC

- Đại diện cơ sở đào tạo đọc quyết định thành lập Hội đồng đánh giá luận văn
- Chủ tịch Hội đồng, điều khiển phiên họp
- Thư ký HĐ, đọc lí lịch khoa học và bảng điểm của học viên
- Học viên trình bày luận văn trước Hội đồng
- Phản biện 1, đọc bản nhận xét luận văn, đặt câu hỏi.

Câu hỏi 1: Trong lĩnh vực y học tái tạo, vật liệu cần đáp ứng những tiêu chí nào để được ứng dụng trong quá trình tái tạo xương?

Học viên trả lời: Để vật liệu sinh học phù hợp trong ứng dụng tái tạo xương thì vật liệu cần đáp ứng những tiêu chí sau:

- + Mô phỏng được những đặc trưng và thành phần của xương tự nhiên.
- + Có tính tương thích tế bào đáp ứng theo ISO 10993 (tỉ lệ sống tế bào lớn hơn 70%).
- + Có khả năng phân huỷ sinh học và tính tương thích sinh học cao, không gây biến chứng hậu phẫu.
- + Vật liệu sinh học cần có độ xốp phù hợp với xương xốp ở người (50% - 90%), có khả năng chịu nén phù hợp (1 – 16Mpa), kích thước lỗ xốp trong khoảng 100 -350 μm giúp tế bào thâm nhập dễ dàng, phát triển, vận chuyển chất dinh dưỡng và trao đổi chất, tăng diện tích bề mặt để tế bào bám dính.
- + Có khả năng khoáng hoá hình thành các lớp apatit.

Câu hỏi 2: Tại sao lại chọn PEG60% để thực hiện các đánh giá thí nghiệm tiếp theo?

Học viên trả lời: Sau khi phân tích độ xốp của vật liệu sử dụng các chất tạo lỗ rỗng PEG, PVA và PMMA ở tỉ lệ 20, 40 và 60% thì trong đó ở vật liệu sử dụng PEG-60% thì kết quả độ xốp đạt 71%. Hình SEM cũng cho thấy rõ PEG-60% cho thấy lỗ rỗng phân bố đồng đều bên trong vật liệu. Bên cạnh đó, xương xốp tự nhiên của người nằm trong khoảng 50-90% thì vật liệu sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG ở tỉ lệ 60% là phù hợp

Câu hỏi 3: Tại sao trong quá trình ngâm SBF thì quá trình thí nghiệm chỉ dừng ở mốc 28 ngày, tại sao không kéo dài thời gian ngâm?

Học viên trả lời: Mốc thời gian ngâm SBF 28 ngày là dựa trên các tài liệu tham khảo. Bên cạnh đó, do điều kiện và thời gian có hạn nên mốc thời gian 28 ngày là phù hợp với điều kiện thí nghiệm hiện tại của học viên. Hơn nữa, đây là thí nghiệm để xác định sự tạo khoáng của vật liệu và sau 28 ngày ngâm SBF thì vật liệu BCP đã chứng minh sự tạo khoáng và hình thành nên lớp apatit ở bề mặt vật liệu. Học viên xin được tiếp thu ý kiến của hội đồng và kéo dài thời gian tiến hành thí nghiệm.

6. Phần biện 2, đọc bản nhận xét luận văn, đặt câu hỏi.

Câu hỏi 1: Tại sao tỉ lệ Ca/P tính ra được là 1,6?

Học viên trả lời: Dựa vào cường độ đỉnh của các đỉnh trong phổ XRD dựa theo phần mềm origin. Và được tính theo công thức đã trình bày ở trang 32 của luận văn

Câu hỏi 2: Tại sao lại chọn trọng lượng 3 phân tử polyme khác nhau như vậy?

Học viên trả lời: Ban đầu học viên không chú trọng các trọng lượng phân tử polyme. Và trong quá trình thực hiện thí nghiệm thì học viên quan sát thấy rằng đối với các polyme có trọng lượng phân tử lớn thì nhiệt độ chảy khá cao hơn

160°C mới bắt đầu nóng chảy, từ đó khi trộn với vật liệu BCP ở nhiệt độ phòng sau khi nóng chảy thì polyme kết dính lại khá nhanh làm cho không có sự phân bố đồng đều giữa polyme và BCP. Còn đối với PVA và PMMA có trọng lượng phân tử cao thì qua ảnh SEM thấy rằng sự phân bố lỗ rỗng khá thưa thớt là do polyme chưa kịp hoà quyện với BCP mà đã đông kết lại như ban đầu. Học viên xin tiếp nhận ý kiến của cô và chú ý hơn trong những thực nghiệm sắp tới.

7. Các thành viên HĐ và những người tham dự nêu câu hỏi

- Các thành viên HĐ và những người tham dự không có câu hỏi.
- Các thành viên HĐ góp ý học viên nên bổ sung tổng quan về cấu tạo xương và vật liệu cấy ghép, đồng thời làm rõ tiêu chí và tính chất cần có của vật liệu cấu tạo xương

8. Hội đồng họp kín và cho điểm

- Hội đồng bầu ban kiểm phiếu gồm 3 thành viên:

Trưởng ban: PGS. TS. Bạch Long Giang

Ủy viên: PGS. TS. Mai Huỳnh Cang

Ủy viên: TS. Trần Diệu Linh

- Kết quả kiểm phiếu như sau:

Số phiếu phát ra: 05

Số phiếu thu về: 05

Tổng số điểm: 43,8

Điểm trung bình: 8,76

Điểm thưởng công trình công bố: 0

Tổng điểm đánh giá luận văn và thưởng công trình công bố: 8,76

- Kết luận của Hội đồng: Luận văn đạt yêu cầu
- Tính không trùng lặp nội dung và tên đề tài với các công bố:


Các số liệu, các kết quả nghiên cứu, nhận xét, kết luận của luận án không trùng lặp với các nghiên cứu khác, các luận văn đã bảo vệ trong nước và nước ngoài. Các tài liệu tham khảo được tác giả dẫn chứng đều có liên quan đến đề tài thực hiện của tác giả, rõ ràng và trung thực.

9. Chủ tịch Hội đồng, công bố kết quả, yêu cầu học viên chỉnh sửa luận văn với các nội dung sau:
- Hoàn thiện các câu văn chưa hoàn chỉnh, thống nhất việc sử dụng thuật ngữ Anh-Việt.
 - Cung cấp các model thiết bị đã sử dụng trong luận văn.
 - Biện luận thêm về các kết quả nghiên cứu, so sánh với các nghiên cứu khác
 - Không nên sử dụng từ “cấu trúc hóa học đã được xác định” trong phần kết luận

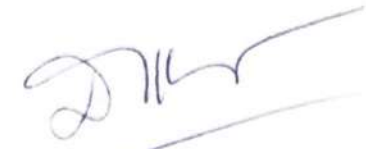
Buổi họp đã kết thúc vào 16 giờ 30 phút ngày 15/5/2024

TP. HCM, ngày 15 tháng 5 năm 2024

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG


TRẦN DIỆU LINH

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG


HOÀNG THỊ KIM DUNG

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO
GIAM ĐỐC



Vũ Đình Lâm

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Bạch Long Giang
Học hàm, học vị: Phó giáo sư, Tiến sĩ
Chuyên ngành: Khoa học vật liệu
Cơ quan công tác: Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

Họ và tên học viên: Hồ Quốc Vịnh
Tên đề tài: Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xóp định hướng ứng dụng tái tạo xương
Chuyên ngành: Hoá vô cơ
Mã số: 8440113

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn:

Nghiên cứu chế tạo vật liệu ứng dụng vật liệu tái tạo xương góp phần điều trị y khoa rất quan tâm trong cộng đồng khoa học. Nghiên cứu về chế tạo vật liệu biphasic canxi photphat (BCP) cấu trúc xóp và ứng dụng chúng trong tái tạo xương xuất hiện như một hướng tiếp cận hứa hẹn. Với khả năng tạo môi trường thích hợp cho tương tác và phát triển mô xương, vật liệu BCP cấu trúc xóp có thể đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ quá trình lành xương. Nghiên cứu này không chỉ giúp cung cấp hiểu biết sâu rộng về các tính năng vượt trội của BCP cấu trúc xóp mà còn đưa ra cơ hội phát triển các phương pháp tái tạo xương tiên tiến hơn. Do đó, đề tài "Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic Calcium Phosphate cấu trúc xóp định hướng ứng dụng tái tạo xương" được chọn để thực hiện. Đề tài này không chỉ là mở ra một hướng nghiên cứu quan trọng trong vấn đề sức khoẻ mà còn mở ra những triển vọng mới trong lĩnh vực nghiên cứu và ứng dụng y học để cải thiện chất lượng cuộc sống cho những người có các vấn đề liên quan đến xương.

Bằng cách tạo ra một môi trường thuận lợi cho sự tương tác và phát triển mô xương, vật liệu BCP cấu trúc xóp có tiềm năng giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của những người phải đối mặt với tình trạng gãy xương. Sự tiến bộ trong lĩnh vực này không chỉ làm giảm thời gian phục hồi mà còn đưa đến những cải tiến quan trọng trong việc giảm đau và tăng khả năng chịu lực của xương.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo:

Đề tài luận văn “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương” không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo:

Tên đề tài “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương” phù hợp với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành Hoá vô cơ và mã số đào tạo 8440113.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn:

Đề tài “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương” đã sử dụng phương pháp kết tủa hoá ướt để tổng hợp vật liệu BCP và sử dụng các chất tạo lỗ polyme khác nhau để tạo lỗ xốp cho BCP.

Đề tài sử dụng các phương pháp phân tích hoá lý như FT-IR, XRD, SEM và phân tích đánh giá để xác định các đặc trưng của vật liệu như hình thái học, cấu trúc, định lượng canxi, đánh giá độ xốp, tính chất cơ học. Đề tài cũng tiến hành đánh giá tính tương thích tế bào *in-vitro* bằng phương pháp MTT đánh giá độc tính tế bào và phương pháp nhuộm huỳnh quang để quan sát sự phát triển tế bào. Đề tài đã tiến hành sử dụng các phương pháp nghiên cứu và phân tích hiện đại và các dữ liệu nghiên cứu có độ tin cậy cao.

5. Kết quả nghiên cứu của luận văn:

Luận văn đã tổng hợp thành công vật liệu BCP dạng xốp sử dụng polyme là chất tạo lỗ rỗng bằng phương pháp kết tủa hoá ướt.

Luận văn đã đánh giá tính chất vật liệu như về cảm quan, vật liệu BCP xốp có dạng bột kết tinh màu trắng, tơi xốp. Ảnh chụp SEM cho thấy các lỗ rỗng giữa các tinh thể BCP khi sử dụng PEG làm chất tạo lỗ rỗng. Cấu trúc hoá học của vật liệu BCP đã được chứng minh bằng phổ FT-IR, XRD với các tín hiệu đặc trưng của HA, β -TCP.

Luận văn đã phân tích độ xốp của vật liệu BCP được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn quốc gia TCVN 10826:2015. Kết quả cho thấy vật liệu BCP có độ xốp trung bình là 71% khi sử dụng chất tạo lỗ rỗng PEG tỷ lệ 60%. Cường độ chịu nén của vật liệu BCP xốp được đánh giá bằng máy đo ứng suất nén theo tiêu chuẩn ASTM D695-15, vật liệu BCP dạng xốp có khả năng chịu nén là 1 MPa.

Luận văn đã đánh giá khả năng sống của tế bào được đánh giá theo phương pháp MTT cho thấy tỉ lệ sống của tế bào đạt trên 90%. Và sự phát triển của tế bào nguyên bào sợi L929 trên vật liệu BCP xốp được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. Từ đó, cho thấy được tế bào L929 đã bám dính và lan rộng trên vật liệu BCP xốp.

Luận văn đánh giá tạo khoáng của vật liệu BCP xốp được đánh giá sau 28 ngày trong dịch SBF. Kết quả cho thấy sự hình thành lớp apatit trên vật liệu BCP.

6. Đóng góp mới của luận văn:

Luận văn đã tập trung vào việc phát triển và cung cấp thêm thông tin khoa học về vật liệu BCP cấu trúc xốp, mở ra hướng nghiên cứu mới trong việc tạo ra các vật liệu tái tạo xương hiệu quả và an toàn.

Luận văn đã cung cấp dữ liệu khoa học về cấu trúc, tính chất, và khả năng tương thích sinh học của BCP cấu trúc xốp, tạo ra cơ sở cho các nghiên cứu và ứng dụng tương lai.

7. Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức:

Nội dung của luận văn “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương” đã đáp ứng đủ các yêu cầu của thạc sĩ, có tính khoa học và thực tiễn.

Luận văn cần rà soát và bổ sung tổng quan về so sánh các vật liệu khác nhau sử dụng trong tái tạo xương, phân tích các tính chất đặc trưng.

Các phương pháp tổng hợp BCP như phương pháp khô, phương pháp ướt, phương pháp nhiệt độ cao, phương pháp tổng hợp từ nguồn sinh học cần phải phân tích ưu nhược điểm mỗi phương pháp và mối liên hệ với đề tài.

Phần phương pháp tổng hợp vật liệu BCP cần bổ sung tài liệu tham khảo cho quy trình tổng hợp, làm rõ tính chất của vật liệu ứng dụng trong tái tạo xương.

Các phương pháp phân tích cần bổ sung trang thiết bị và model cụ thể phù hợp; phương pháp Đánh giá khả năng bám dính và phát triển tế bào cần bổ sung áp dụng theo tài liệu nào.

Kết quả phân tích các tính chất hóa lý như hình thức, định tính cấu trúc tinh thể cần phải liên kết với nhau và thảo luận chi tiết cụ thể, các giản đồ cần rà soát và hiệu chỉnh bổ sung các peak đặc trưng.

Luận văn cần tiến hành rà soát về hình thức như lỗi chính tả, văn phong khoa học cần chỉnh sửa; hình thức luận văn cần trình bày theo quy định.

8. Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế hay không?

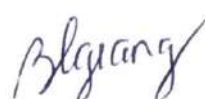
Nội dung kết quả “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương” có thể được viết để đăng bài báo trên tạp chí khoa học.

9. Kết luận chung (khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ đề nhận học vị Thạc sĩ được hay không?):

Dựa trên các tiêu chí đánh giá, luận văn của HVCH. Hồ Quốc Vịnh với đề tài “Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xếp định hướng ứng dụng tái tạo xương” đã đáp ứng các yêu cầu về tính cấp thiết, không trùng lặp, phương pháp nghiên cứu hiện đại, kết quả nghiên cứu có giá trị và có tính đóng góp, và phù hợp thực hiện quy trình bảo vệ đề nhận học vị Thạc sĩ.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 5 năm 2024

Người nhận xét



PGS.TS. Bạch Long Giang

BẢN NHẬN XÉT PHẢN BIỆN LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ và tên người phản biện: Nguyễn Thị Phương Phong

Học hàm, học vị: PGS.TS.

Chuyên ngành: Hoá lý và Hoá lý thuyết

Cơ quan công tác: Trường Đại học Khoa học tự nhiên – ĐHQG-TP. HCM

Họ và tên học viên: Hồ Quốc Vịnh

Tên đề tài: Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic Calcium Phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng trong tái tạo xương

Chuyên ngành: Hóa Vô Cơ

Mã số: 8440113

NỘI DUNG NHẬN XÉT

1. Tính cấp thiết, tính thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận văn:

Vật liệu cấy ghép tái tạo xương hiện nay được rất nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước đặc biệt quan tâm. Đề tài luận văn liên quan đến việc chế tạo vật liệu tái tạo xương như Biphasic Calcium Phosphate (BCP) cấu trúc xốp có những tính chất đặc biệt như tăng diện tích bề mặt, tăng tương tác giữa tế bào và vật liệu sinh học, độ bám dính của tế bào. Vì vậy, đề tài có tính cấp thiết, tính thời sự, và có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình khoa học, luận văn đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo:

Đề tài được tham khảo 67 tài liệu được cập nhật đến 2023, trong đó có 13 TLTK được công bố trong năm năm gần đây (2020-2024), chứng tỏ đề tài có tính mới. HVCH trích dẫn các tài liệu rõ ràng và đầy đủ.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành và mã số đào tạo

Tên đề tài phù hợp với nội dung nghiên cứu cũng như với chuyên ngành Hoá Vô cơ và mã số đào tạo 8440113.

4. *Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp nghiên cứu đã sử dụng để hoàn thành luận văn:*

BCP được tổng hợp bằng phương pháp kết tủa hóa ướt với các tiền chất CaCl_2 và Na_3PO_4 . Sau đó sử dụng các chất tạo xốp khác nhau như PEG, PVA, PMMA. Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp tạo xốp như loại và nồng độ của polymer tạo xốp.

Các phương pháp phân tích hoá lý như FT-IR, XRD, TGA/DSC, SEM được sử dụng để xác định các đặc trưng hoá lý của vật liệu.

Các phương pháp xác định độ xốp, xác định cường độ chịu nén, xác định độ vô khuẩn, khả năng tạo khoáng, khả năng bám dính và khả năng tương thích tế bào đều thực hiện theo các tiêu chuẩn VN đã ban hành.

Phương pháp nghiên cứu tổng hợp và phân tích phù hợp. Các số liệu nhận được có độ tin cậy cao và có khả năng ứng dụng thực tế.

5. *Kết quả nghiên cứu của luận văn:*

HVCH. đã tổng hợp thành công vật liệu BCP xốp với các chất tạo xốp khác nhau, đã xác định được vật liệu phù hợp với chất tạo xốp là PEG 60% có độ xốp trung bình là 71%, khả năng chịu nén là 0,1 MPa phù hợp làm vật liệu cấy ghép xương. Vật liệu này được xác định vô khuẩn, có khả năng bám dính và đã xác định có hình thành lớp khoáng trên bề mặt vật liệu.

6. *Đóng góp mới của luận văn:*

- Đã tổng hợp thành công vật liệu BCP xốp với điều kiện thí nghiệm khá nhẹ nhàng, đạt độ vô khuẩn làm vật liệu cấy ghép (BCP với PEG 60%), không gây độc tế bào, có khả năng bám dính tế bào, có tiềm năng ứng dụng trong tái tạo xương.

7. *Những hạn chế, thiếu sót của luận văn về nội dung và hình thức:*

Nội dung của luận văn phong phú, có tính khoa học và thực tiễn. Hình thức luận văn sạch đẹp, các bảng biểu, hình ảnh rõ ràng đều đáp ứng yêu cầu của một luận văn Thạc sĩ, tuy nhiên cần có một số chỉnh sửa sau:

-Về nội dung cần làm rõ sự khác nhau của vật liệu xốp và không xốp, hình dạng và cấu trúc lỗ xốp ảnh hưởng như thế nào đến tính chất vật liệu?

-Vì khối lượng thí nghiệm khá nhiều nên cần có bảng tổng kết để so sánh và chọn lựa mẫu cho các thí nghiệm tiếp theo.

-Các hình ảnh SEM chưa cho thấy rõ cấu trúc xốp của vật liệu, nếu có điều kiện nên chụp lại để thấy rõ hơn.

- Về hình thức: Luận văn còn khá nhiều lỗi chính tả cần chỉnh sửa như chấm câu, nhiều từ cô đơn,..., nhiều từ sử dụng chưa được hợp lý. Các hình ảnh, bảng biểu cần được chỉnh sửa kích thước cho đồng bộ để nhìn thấy đẹp hơn.

8. *Nếu tác giả chưa viết bài báo khoa học thì nội dung của luận văn có thể được viết thành các bài báo để gửi đăng trên tạp chí khoa học, sách chuyên ngành hoặc tuyển tập công trình hội nghị khoa học cấp quốc gia, quốc tế hay không?*

Nội dung của luận văn khá phong phú, có nhiều kết quả ấn tượng có thể đăng trong tạp chí trong nước. Nếu được, tác giả cần thêm một số thí nghiệm nêu bật tính ưu việt của BCP xốp thì kết quả có thể đăng trên các tạp chí khoa học quốc tế.

9. *Kết luận chung (khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận văn Thạc sĩ; luận văn có thể đưa ra bảo vệ để nhận học vị Thạc sĩ được hay không?):*

Luận văn Thạc sĩ của HVCH. Hồ Quốc Vịnh đáp ứng yêu cầu về nội dung và hình thức của một luận văn Thạc sĩ, được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận văn Thạc sĩ và xứng đáng nhận học vị Thạc sĩ hoá học chuyên ngành Hoá Vô cơ.

Tp HCM, ngày 14 tháng 5 năm 2024

Xác nhận của cơ quan công tác

Người phản biện
(Ký, ghi rõ họ tên)



Nguyễn Thị Phương Phong

Lưu ý:

- Nhận xét được làm thành 02 bản, có chữ ký của người nhận xét và xác nhận của cơ quan công tác (nếu đang công tác) và gửi về phòng Đào tạo 02 ngày trước buổi bảo vệ.
- Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Ngân phòng Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội. ĐT: 0989322368

**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA LUẬN VĂN
THEO KẾT LUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN VĂN THẠC SĨ**

Họ tên học viên: Hồ Quốc Vịnh

Lớp: 2022A

Tên đề tài luận văn: Nghiên cứu chế tạo vật liệu Biphasic calcium phosphate cấu trúc xốp định hướng ứng dụng tái tạo xương

Ngành: Hoá vô cơ

Mã số: 8440113

Người hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn 1: TS.BS. Trần Đăng Xuân Tùng

Cơ quan công tác: Bệnh viện Đa khoa Vạn Hạnh

Hướng dẫn 2: GS.TS. Nguyễn Đại Hải

Cơ quan công tác: Viện Công nghệ Hóa học

Ngày bảo vệ luận văn: 15/05/2024

Căn cứ biên bản họp hội đồng đánh giá luận văn thạc sĩ, học viên đã chỉnh sửa luận văn như sau:

STT	Nội dung đề nghị bổ sung, chỉnh sửa	Nội dung đã bổ sung, chỉnh sửa
1	Bổ sung giới thiệu cấu tạo xương người	Đã thêm phần giới thiệu cấu tạo xương mục 1.1 trang 4
2	Hoàn thành các câu văn chưa hoàn chỉnh, thống nhất việc sử dụng thuật ngữ Anh-Việt	Đã bổ sung và chỉnh sửa lại một số câu văn và hệ thống thuật ngữ Anh-Việt
3	Cung cấp các model thiết bị đã sử dụng trong luận văn	Đã bổ sung vào bảng 2.2 trang 32
4	Biện luận thêm các kết quả nghiên cứu, so sánh với các nghiên cứu khác	Đã thêm phần biện luận ở các mục 3.1.4 trang 58; 3.1.6 trang 66; 3.3 trang 69 và 3.4.3 trang 75



5	Không nên sử dụng từ 'cấu trúc hoá học đã được xác định' trong phần kết luận	Đã viết lại phần kết luận trang 78
---	--	------------------------------------

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 20 tháng 5 năm 2024

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

HỌC VIÊN

Hoàng Thị Kim Dung

Trần Đặng Xuân Tùng

Nguyễn Đại Hải

Hồ Quốc Vịnh

XÁC NHẬN CỦA CƠ SỞ ĐÀO TẠO

GIÁM ĐỐC



Vũ Đình Lãm

