ปาริทัศน์ ไทยทะเล: การพัฒนาคุณสมบัติเชิงกลและความเข้ากันได้ทางชีวภาพของซีเมนต์กระดูกชนิดแคลเซียมฟอสเฟตสำหรับการทดแทนกระดูก (DEVELOPMENT OF MECHANICAL PROPERTIES AND BIOCOMPATIBILITY OF CALCIUM PHOSPHATE BONE CEMENT FOR BONE SUBSTITUTION) อาจารย์ที่ปรึกษา: รองศาสตราจารย์ ดร. ศิริรัตน์ ทับสูงเนิน รัตนจันทร์, 207 หน้า.

คำสำคัญ: แคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์/ อะพาไทต์-ไตรแคลเซียมฟอสเฟตซีเมนต์/ ซีเมนต์กระดูก/ วิศวกรรมเนื้อเยื่อกระดูก

ถึงแม้ว่าอะพาไทต์ (apatite, HA)/เบต้า-ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (β-TCP) ซีเมนต์จะเป็นหนึ่งในวัสดุสังเคราะห์ทดแทนกระดูกที่มีประสิทธิภาพสูง แต่สมบัติทางกลที่ไม่ดีนั้นกลายเป็นข้อจำกัดสำหรับการใช้งานภายใต้สภาวะรับแรงกดอัดสูง และได้กลายเป็นปัญหาที่สำคัญในการรักษาความผิดปกติของกระดูกต่างๆ เช่น โรคกระดูกพรุน ดังนั้นวิทยานิพนธ์นี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะปรับปรุงคุณสมบัติทางกลของ apatite/ β-TCP ซีเมนต์เพื่อก้าวข้ามข้อจำกัดในการใช้งานได้เฉพาะภายใต้สภาวะรับแรงกดดันต่ำในความหลากหลายของวิศวกรรมเนื้อเยื่อกระดูก ซึ่งในสูตรซีเมนต์นี้ อัลฟ่า-ไตรแคลเซียมฟอสเฟต (α-TCP) เป็นสารตั้งต้นหลักที่สามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีสังเคราะห์แบบปฏิกิริยาของแข็ง (solid state reaction) และวิธีสังเคราะห์แบบปฏิกิริยาของเหลว (wet chemical reaction) ซึ่งวิธีสังเคราะห์แบบปฏิกิริยาของเหลวเป็นวิธีการอีกทางเลือกที่มีประสิทธิภาพเนื่องจากความสะดวกและค่าใช้จ่ายในการเตรียมที่ต่ำกว่าวิธีสังเคราะห์แบบปฏิกิริยาของแข็ง อย่างไรก็ตามสารละลายที่ได้จากวิธีสังเคราะห์แบบปฏิกิริยาของเหลวนั้นมีความเป็นกรดสูง จึงเป็นปัญหาต่อเครื่องมือและอาจเป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อมใกล้เคียง ดังนั้นจึงได้ทำการปรับค่าความเป็นกรดของสารละลายให้เป็นกลางโดยวิธีการนี้มีชื่อว่าวิธีการตกตะกอน (precipitation)

ในส่วนถัดมาจึงได้ทำการศึกษาผลของขนาดอนุภาคของผง α-TCP ต่อคุณสมบัติต่างๆของซีเมนต์ ซึ่งพบว่าอนุภาค α-TCP ขนาดเล็กสามารถลดเวลาในการเซทตัว เพิ่มความแข็งแรง และกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงเฟส HA ของซีเมนต์ นอกจากนี้ วิธีการฆ่าเชื้อของซีเมนต์นี้ด้วยวิธีการอบความร้อนแห้ง (dry heat sterilization) ได้ถูกตรวจสอบเนื่องจากวิธีการนี้อาจเป็นสาเหตุให้เกิดความเสียหายของเส้นใยไคโตซาน (chitosan) ที่อยู่ในผงซีเมนต์นี้ ซึ่งอาจจะนำไปสู่ผลกระทบที่ไม่พึงประสงค์ต่อการตอบสนองของเซลล์ ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสภาวะวิธีการฆ่าเชื้อด้วยการอบความร้อนแห้งที่เหมาะสมคืออบที่อุณหภูมิ 121 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 ชั่วโมง เนื่องจากสภาวะนี้zไม่ทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของคุณสมบัติของซีเมนต์หรือความเสียหายของเส้นใยไคโตซาน

เพื่อจะเพิ่มความแข็งแรงให้กับซีเมนต์ apatite/β-TCP ในส่วนต่อมาจึงได้ทำเติมพอลิอะคริลิคแอซิด (PAA) ที่ความเข้มข้นต่างๆ ตั้งแต่ 0 ถึง 50 เปอร์เซ็นต์โดยปริมาตร (v/v%) ลงไปในส่วนผสมของเหลว ซึ่งพบว่า 30 v/v% เป็นจุดวิกฤต ซึ่งสามารถเพิ่มความแข็งแรง และลดเวลาในการเซทตัวของซีเมนต์ อย่างไรก็ตาม PAA ในปริมาณที่มากขึ้นจะรบกวนการเปลี่ยนแปลงเฟส HA ของซีเมนต์ซึ่งจะไปลดความว่องไวทางชีวภาพของซีเมนต์ ดังนั้น ความเข้มข้นของ PAA ในซีเมนต์จึงถูกจำกัดให้แคบลงจากความเข้มข้นที่ 20 ถึง 35 v/v% และพบว่า ที่ 25 v/v% PAA แสดงความแข็งแรงของซีเมนต์สูงสุด

หลังจากนั้นจึงได้ทำการเติมแก้วที่มีความว่องไวทางชีวภาพสูง (bioactive glass, BG) ที่อัตราส่วน 0.5 ถึง 1.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก (wt.%) เข้าไปในซีเมนต์เพื่อจะปรับปรุงคุณสมบัติความว่องไวทางชีวภาพที่ต่ำลงของซีเมนต์ ซึ่งพบว่า BG ช่วยลดเวลาในการเซทตัวและเพิ่มความแข็งแรงของซีเมนต์ ยิ่งไปกว่านั้นยังสามารถปรับปรุงความว่องไวทางชีวภาพของซีเมนต์ ซึ่งสามารถระบุได้จากการสร้าง HA บนผิวของชิ้นซีเมนต์มากขึ้นเมื่อเพิ่มปริมาณ BG ในซีเมนต์ เนื่องจากความแข็งแรงสูงสุดถูกพบในสูตร 1 wt.% BG ผสมซีเมนต์ (p-CPC/1.0BG) จึงได้นำสูตรนี้ไปศึกษาต่อในการทดลองทางชีวภาพกับเซลล์ต่างๆ 3 ชนิด คือเซลล์ตัวอ่อนกระดูก (osteoblast cell) เซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์ (mesenchymal stem cell) และเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากไขมัน (adipose-derived stem cell) เพื่อเปรียบเทียบผลกับสูตรซีเมนต์ที่ไม่เติม BG (p-CPC) และสูตรซีเมนต์ควบคุมที่ไม่ได้เติมทั้ง BG และ PAA (CPC) ซึ่งผลแสดงให้เห็นว่าเซลล์ทั้ง 3 ชนิดชอบสูตร p-CPC/1.0BG และ p-CPC มากกว่า CPC ซึ่งสามารถวัดได้จาก ปริมาณการเจริญเติบโตและปริมาณการสร้างสารสำหรับเหนี่ยวนำการสร้างกระดูกของเซลล์ที่สูงกว่าในขณะที่อยู่บนชิ้นงาน p-CPC/1.0BG และ p-CPC เมื่อเทียบกับสูตร CPC ซึ่งปริมาณสารสำหรับการเหนี่ยวนำการสร้างกระดูกสูตรสูงสุดถูกพบในสูตรซีเมนต์ p-CPC/1.0BG เนื่องจากซีเมนต์ที่ถูกปรับปรุงด้วยการเติม PAA และ BG ในปริมาณที่เหมาะสมนั้น แสดงให้เห็นถึงความเข้ากันได้ดีกับเซลล์และมีความแข็งแรงสูง จึงสามารถเป็นสูตรซีเมนต์ที่มีโอกาสสำหรับการใช้งานภายใต้แรงกดสูงได้

สาขาวิชา วิศวกรรมเซรามิก ลายมือชื่อนักศึกษา ศิริพัฒน์ ไทยทะเล

ปีการศึกษา 2564 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

PARITAT THAITALAY: DEVELOPMENT OF MECHANICAL PROPERTIES AND BIOCOMPATIBILITY OF CALCIUM PHOSPHATE BONE CEMENT FOR BONE SUBSTITUTION. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. SIRIRAT TUBSUNGNOEN RATTANACHAN, Ph. D., 207 PP.

Keyword: CALCIUM PHOSPHATE CEMENT/ APATITE-TRICALCIUM PHOSPHATE CEMENT/ BONE CEMENT/ BONE TISSUE ENGINEERING

Although apatite/β-TCP cement is one of the highly effective synthetic bone grafts, its poor mechanical performance is limited for use under loadbearing condition. This is a major issue in the treatment of bone disorders such as osteoporosis. Therefore, this work aimed to improve the mechanical properties of apatite/β-TCP cement to overcome its limited use only under non-loadbearing conditions in a variety of bone tissue engineering. In this cement formular, alpha-tricalcium phosphate (α-TCP) is a major phase that could be synthesized by conventional (solid state reaction) and new (wet chemical reaction) method. Thus, the wet chemical reaction method was an effectively alternative route due to its convenience in preparation with the less cost when compared with the solid state reaction. However, the wet chemical reaction still had some issues of strongly acidic solution during the manufacturing process, causing damage of instrument or toxic environment nearby. Therefore, the strong acid of wet chemical reaction was adjusted to neutral pH, naming as a precipitation method.

Afterward, the effect of particle size of α-TCP on the cement properties were investigated. Thus, the smaller size of α-TCP resulted in a reduced setting time, increased compressive strength, and enhanced hydroxyapatite (HA) phase conversion of cement. In addition, the effective dry heat sterilization was examined for this cement due to it could cause a damage of chitosan content in this cement system, leading to unfavorable effect to cellular responses. The result showed that the appropriate condition of dry heat sterilization was the condition of 121 °C for 10 h due to there

were no significant changes in physical properties of cement or significant damages in chitosan fibers.

Consequently, various concentration of PAA (0 to 50 v/v%.) was added to the liquid phase to improve the compressive strength of apatite/β-TCP cement. It was found that 30 v/v% PAA was a critical point, resulting in increased compressive strength and reduced setting time. However, higher PAA inhibited the HA conversion, which consequently downregulated the bioactivity of the cement. Therefore, the concentration of PAA was varied in narrower range from 20 to 35 v/v%, indicating the highest compressive strength at 25 v/v% PAA.

Afterward, the poor bioactivity of PAA-apatite/β-TCP cement was improved by the addition of 0.5-1.5 wt.% bioactive glass (BG) to the cement powder. The results showed that BG reduced setting time and increased compressive strength of the cement. Moreover, the poor bioactivity of PAA-apatite/β-TCP cement was improved, indicating higher HA formation on the surface of cement when increasing the BG content. Due to the highest compressive strength of modified cement was detected at 1 wt.% BG addition, the unmodified PAA-apatite/β-TCP (p-CPC) and 1 wt.% BG (p-CPC/1.0BG) were selected for further analysis of cellular responses to these cements by using different cells (osteoblast, mesenchymal, and adipose-derived stem cell). In addition, the control cement (CPC) without modification of PAA and BG was used as a control sample. It was found that those cells favored both p-CPC/1.0BG and p-CPC more than the control CPC, indicating induced cell proliferation, and supported osteogenic differentiation. Thus, p-CPC/1.0BG presented the highest level of osteogenic differentiation production. As a result, p-CPC/1.0BG with excellent biocompatibility seemed to be the most promising formula for use under loadbearing condition.

School of Ceramic Engineering
Academic Year 2021

Student's Signature Paritat Thnitalay
Advisor's Signature Rattanadha