

Thesis Title Preparation of Bioactive Degradable Composites for
Use as Scaffolds in Bone Tissue Regeneration

Author Miss Pusita Kuchaiyaphum

Degree Master of Science (Chemistry)

Thesis Advisor Dr. Robert Molloy

ABSTRACT

This research project has been concerned with the preparation, characterization and property testing of biodegradable polymer-ceramic composites for potential use as scaffolds for bone tissue regeneration. The polymers chosen for this study were poly(L-lactide) (PLL) and poly(ϵ -caprolactone) (PCL) while the ceramic was hydroxyapatite (HA). PLL and PCL were synthesized by the bulk ring-opening polymerization of L-lactide and ϵ -caprolactone using tin(II) octoate and 1-hexanol ($\text{SnOct}_2/\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$) as the initiating system at 120 °C for 72 hours. Both PLL and PCL were obtained in high yield (> 90%) with viscosity-average molecular weights, \bar{M}_v , of 4.64×10^4 (dilute-solution viscometry) and 3.97×10^4 (GPC) respectively. HA was synthesized via the reaction between diammonium hydrogen orthophosphate, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, and calcium nitrate tetrahydrate, $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,

yielding a product with a Ca/P atomic ratio of 1.60, close to the theoretical value of 1.67 calculated from the HA molecular formula of $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

HA-PLL and HA-PCL (1:1 w/w) composites were prepared by 3 different methods of which the precipitation method was found to give the best results in terms of the uniformity of the final product. The composites were each characterized by a combination of analytical techniques including infrared spectroscopy (FT-IR), differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), particle size analysis, and scanning electron microscopy (SEM). The results showed that there was a certain degree of HA-polymer interaction at the microscopic level such that the products could be considered to be genuine composites rather than particulate mixtures. From particle size analysis, the HA-PLL composite showed a wide bimodal size distribution covering the range 0.8-300 μm whereas the HA-PCL composite showed a much narrower unimodal size distribution covering the range 0.2-57 μm . Both composites could be conveniently transformed into putty-like materials by adding an equal weight of 20% w/v aqueous citric acid solution and mixing by hand.

Finally, *in vitro* hydrolytic degradation experiments carried out on compressed discs immersed in a phosphate buffer saline solution at 37 °C for a period of 12 weeks showed that, after the fast initial weight loss of citric acid, polymer degradation from the composite was very slow with HA-PLL > HA-PCL. The HA-PLL discs appeared to degrade by surface erosion rather than bulk erosion leading to microcrack formation and particle detachment. In contrast, the more hydrophobic HA-PCL discs remained intact throughout the 12 weeks.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การเตรียมวัสดุผสมที่มีความว่องไวทางชีวภาพและสลายตัว
ได้สำหรับใช้เป็นโครงในการงอกใหม่ของเนื้อเยื่อกระดูก

ผู้เขียน

นางสาวภูษิตา คู่ชัยภูมิ

ปริญญา

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เคมี)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ดร. โรเบิร์ต มอลลอย

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาเกี่ยวกับการเตรียม การวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะ และทดสอบสมบัติของ วัสดุผสมพอลิเมอร์-เซรามิก ที่สลายตัวทางชีวภาพสำหรับใช้เป็นโครงในการงอกใหม่ของเนื้อเยื่อ กระดูก พอลิเมอร์ที่เลือกใช้ในการศึกษา คือ พอลิ(แอล-แลคไทด์) (PLL) และพอลิ(แอสซิดอน-คาโพรแลคโตน) (PCL) ขณะที่เซรามิก คือ ไฮดรอกซีอะพาไทต์ (HA) ทั้ง PLL และ PCL สังเคราะห์ได้จากกระบวนการพอลิเมอร์ไรเซชันแบบเปิดวงของ แอล-แลคไทด์ และแอสซิดอน-คาโพรแลคโตน โดยใช้ทิน(II)ออกโทเอต และ 1-เฮกซานอล ($\text{SnOct}_2/\text{C}_6\text{H}_{13}\text{OH}$) เป็นระบบริเริ่ม ที่อุณหภูมิ 120 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 72 ชั่วโมง พอลิเมอร์ทั้ง PLL และ PCL ที่สังเคราะห์ได้มีผลผลิตสูงมากกว่าร้อยละ 90 และมีน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ยโดยความหนืด (\bar{M}_v) จากการวิเคราะห์ด้วยเทคนิค วิสโคเมตรีของสารละลายเจือจางเท่ากับ 4.64×10^4 และจากเทคนิคจีพีซีเท่ากับ 3.97×10^4 ตามลำดับ HA ถูกสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างไดแอมโมเนียมไฮโดรเจนออร์โทฟอสเฟต ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) และแคลเซียมไนเตรตเตตระไฮเดรต $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ HA ที่ได้มีอัตราส่วนจำนวนอะตอมของ Ca/P เท่ากับ 1.60 ซึ่งใกล้เคียงกับค่าทางทฤษฎี (1.67) ที่คำนวณได้จากสูตรโมเลกุลของ $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

วัสดุผสม HA-PLL และ HA-PCL (ในอัตราส่วน 1:1 โดยน้ำหนัก) ที่เตรียมได้จาก 3 วิธีที่ต่างกันนั้น พบว่าวิธีการตกตะกอนให้ผลดีที่สุดเพราะผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้เป็นเนื้อเดียวกันจากการวิเคราะห์ลักษณะเฉพาะของวัสดุผสมที่เตรียมได้ ด้วยเทคนิคอินฟราเรด สเปกโตรสโกปี (เอฟที-ไออาร์) ดิฟเฟอเรนเชียล สแกนนิ่ง แคลอริเมตริ (ดีเอสซี) เทอร์โมกราวิเมตริก อะนาไลซิส (ทีจีเอ) การวิเคราะห์ขนาดอนุภาค และสแกนนิ่ง อิเล็กตรอน ไมโครสโกปี (เอสอีเอ็ม) ผลที่ได้มีแรงกระทำระหว่าง HA กับพอลิเมอร์ในระดับที่เล็กมาก ซึ่งผลิตภัณฑ์นี้สามารถบอกได้ว่าเป็นวัสดุผสมแท้มากกว่าที่จะเป็นส่วนผสมของอนุภาค ผลการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคของวัสดุผสม HA-PLL พบการกระจายตัวของขนาดอนุภาคเป็น 2 กลุ่ม ระหว่าง 0.8-300 ไมโครเมตร ในขณะที่ HA-PCL มีการกระจายตัวแคบกว่าและเป็นกลุ่มเดียวในช่วง 0.2-57 ไมโครเมตร วัสดุผสมทั้งสองสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นวัสดุคล้ายปูนได้ง่าย โดยการเติมสารละลายกรดซัลฟิวริกเข้มข้นร้อยละ 20 โดยมวลต่อปริมาตร ในอัตราส่วนน้ำหนักของวัสดุผสมต่อสารละลายที่เท่ากัน จากนั้นผสมให้เข้ากันด้วยมือ

ท้ายสุดได้ทำการศึกษาการสลายตัวของแบบไฮโดรไลติกภายนอกร่างกาย โดยการนำแผ่นวัสดุผสมจุ่มในสารละลายฟอสเฟตบิฟเฟอไรด์ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าช่วงแรกแผ่นวัสดุผสมมีน้ำหนักลดลงอย่างรวดเร็วเนื่องจากการลดลงของกรดซัลฟิวริก ส่วนพอลิเมอร์มีการสลายตัวช้าๆ โดยที่ HA-PLL สลายตัวเร็วกว่า HA-PCL ซึ่งการสลายตัวนั้นเป็นการสลายตัวที่ผิว มากกว่าการสลายตัวภายใน ทำให้เกิดรอยแยกขนาดเล็ก และการหลุดของอนุภาคในทางตรงกันข้ามแผ่นวัสดุผสม HA-PCL ที่มีความไม่ชอบน้ำมากกว่านั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในเวลา 12 สัปดาห์