

Hydroxyapatite trong ứng dụng in khung 3D tái tạo xương: Tiềm năng và thách thức

Hydroxyapatite in 3D scaffold printing for bone regeneration: Potential and challenges

Lê Văn Thuận^{a,b,*}, Nguyễn Thanh Hoàng Ngân Huệ^c, Nguyễn Thị Hạnh Nhi^c,
Nguyễn Thị Thanh Thu^c
Le Van Thuan^{a,b,*}, Nguyen Thanh Hoang Ngan Hue^c, Nguyen Thi Hanh Nhi^c,
Nguyen Thi Thanh Thu^c

^aKhoa Môi trường và Khoa học tự nhiên, Trường Công nghệ và Kỹ thuật, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Environment and Natural Sciences (ENS), School of Engineering and Technology, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^bViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^cKhoa Y, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cFaculty of Medicine, Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 18/10/2024, ngày phản biện xong: 18/01/2025, ngày chấp nhận đăng: 13/03/2025)

Tóm tắt

Sự phát triển của công nghệ in 3D đã cách mạng hóa lĩnh vực kỹ thuật mô xương, mang lại độ chính xác và khả năng tùy chỉnh chưa từng có trong việc tạo ra các khung mô. Hydroxyapatite (HA), một vật liệu sinh học có cấu trúc gần giống với thành phần khoáng của xương người, đã trở thành vật liệu chủ chốt trong việc chế tạo khung do có tính tương thích sinh học và khả năng dẫn xương tuyệt vời. Bài mini-review này khám phá việc ứng dụng các vật liệu trên cơ sở HA trong in khung 3D phục vụ tái tạo xương, nhấn mạnh tiềm năng của chúng trong việc cải thiện quá trình lành xương. Nội dung bao gồm các tiến bộ trong công nghệ in 3D, sự kết hợp của HA với các vật liệu polyme và kim loại, cùng với các ứng dụng lâm sàng của các khung mô này trong tái tạo mô xương. Ngoài ra, các thách thức liên quan đến độ bền cơ học, khả năng in và tính ổn định lâu dài cũng được thảo luận, cùng với các định hướng nghiên cứu tương lai nhằm khắc phục những hạn chế này.

Từ khóa: Hydroxyapatite; in 3D; tái tạo xương; khung mô; kỹ thuật mô; tương thích sinh học; dẫn xương.

Abstract

The development of 3D printing technology has revolutionized the field of bone tissue engineering, offering unprecedented precision and customization in scaffold fabrication. Hydroxyapatite (HA), a biomaterial that closely resembles the mineral component of human bone, has emerged as a key material for scaffold construction due to its excellent biocompatibility and osteoconductive properties. This mini-review explores the application of HA-based materials in 3D scaffold printing for bone regeneration, highlighting their potential to enhance bone healing processes. The discussion includes advancements in 3D printing technologies, the integration of HA with various polymeric and metallic materials, and the clinical applications of these scaffolds in bone tissue regeneration. Additionally, the challenges

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Thuận

Email: levanthuan3@duytan.edu.vn

related to mechanical strength, printability, and long-term stability are addressed, along with future research directions aimed at overcoming these limitations.

Keywords: Hydroxyapatite; 3D printing; bone regeneration; scaffold; tissue engineering; biocompatibility; osteoconductivity.

1. Giới thiệu

Trong những năm gần đây, kỹ thuật tái tạo xương đã đạt được những bước tiến vượt bậc nhờ sự kết hợp giữa vật liệu sinh học tiên tiến và công nghệ in 3D. Xương là một mô có khả năng tự lành nhưng trong các trường hợp tổn thương nghiêm trọng, như gãy xương phức tạp hoặc mất xương diện rộng do bệnh lý, việc sử dụng các vật liệu cấy ghép nhân tạo để hỗ trợ quá trình tái tạo trở nên cần thiết. Một trong những vật liệu được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực này là HA, một khoáng chất có cấu trúc tương tự với thành phần vô cơ của xương tự nhiên. Với khả năng tương thích sinh học cao và tính chất dẫn xương vượt trội, HA đã chứng tỏ tiềm năng to lớn trong việc chế tạo các khung mô (scaffold) phục vụ tái tạo xương [1,2].

Sự ra đời của công nghệ in 3D đã mở ra một kỷ nguyên mới cho việc chế tạo các khung mô tái tạo xương với khả năng tùy chỉnh cao về hình dạng, kích thước, và cấu trúc vi mô. Khác với các phương pháp chế tạo truyền thống, công nghệ in 3D cho phép tạo ra các khung mô với độ chính xác cao, phù hợp với cấu trúc giải phẫu của từng bệnh nhân. Điều này đặc biệt quan trọng trong tái tạo xương, nơi đòi hỏi sự liên kết chặt chẽ giữa vật liệu cấy ghép và mô tự nhiên [3].

HA đã được áp dụng thành công trong nhiều ứng dụng y học nhờ khả năng liên kết tốt với mô xương, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình khoáng hóa và hình thành xương mới. Tuy nhiên, HA thuần túy có hạn chế về độ bền cơ học, điều này đòi hỏi sự kết hợp với các vật liệu khác, chẳng hạn như polyme sinh học hoặc kim loại, để nâng cao tính chất cơ học và khả năng in. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, sự kết hợp giữa HA và các vật liệu phụ gia trong công nghệ in 3D có thể tạo ra các khung mô có khả năng tái tạo mô xương hiệu quả, đáp ứng yêu cầu

lâm sàng trong điều trị các ca tổn thương xương phức tạp [4].

Trong bài mini-review này, chúng tôi sẽ xem xét các tiến bộ trong việc ứng dụng HA trong công nghệ in 3D để chế tạo khung tái tạo xương. Chúng tôi sẽ tập trung vào các ưu điểm, thách thức, và triển vọng tương lai của loại vật liệu này, cũng như những vấn đề cần giải quyết để hiện thực hóa tiềm năng của HA trong lĩnh vực tái tạo xương.

2. Hydroxyapatite trong tái tạo xương

Kỹ thuật mô xương là một lĩnh vực nghiên cứu đa ngành nhằm mục đích sửa chữa hoặc thay thế các mô bản địa bị hư hỏng. Mặc dù xương có khả năng tự chữa lành, nhưng có một số loại chấn thương nhất định, được gọi là tổn thương nghiêm trọng, không thể sửa chữa nếu không có sự hỗ trợ hoặc điều trị từ bên ngoài. Khi tuổi thọ trung bình của con người tăng lên và tỷ lệ chấn thương và bệnh tật như loãng xương tăng lên, số lượng gãy xương không lành cũng tăng lên. Kỹ thuật mô xương đã nổi lên như một phương pháp tiếp cận đầy hứa hẹn để giải quyết các khiếm khuyết nghiêm trọng của xương bằng cách phát triển các chất thay thế xương sinh học [5].

HA là một dạng tinh thể của canxi phosphate có công thức hóa học là $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, và là thành phần khoáng chính của xương và răng tự nhiên trong cơ thể người. Cấu trúc tinh thể của HA tương đồng với phần vô cơ của xương, làm cho nó trở thành vật liệu lý tưởng cho các ứng dụng cấy ghép y học, đặc biệt là trong lĩnh vực tái tạo xương. Cấu trúc này giúp HA có khả năng tạo liên kết chặt chẽ với mô xương tự nhiên thông qua quá trình khoáng hóa, trong đó các ion canxi và phosphate của HA tương tác với môi trường sinh học để kích thích sự hình thành xương mới [6].

Quá trình tái tạo xương được thúc đẩy nhờ khả năng kích thích sự khoáng hóa và tương tác với các tế bào xương. HA có thể tạo điều kiện thuận lợi cho các tế bào osteoblast bám vào scaffold và sản xuất chất nền xương mới. Trong quá trình này, HA cung cấp các ion canxi và phosphate, hai thành phần thiết yếu cho việc hình thành và khoáng hóa mô xương. Khi tế bào osteoblast di chuyển và hoạt động trên bề mặt scaffold, chúng tiết ra collagen và các protein khác, tạo thành khung hữu cơ cho xương. Các ion từ HA sẽ kết hợp với collagen này, hình thành các tinh thể canxi phosphate, từ đó cấu trúc xương mới dần được khoáng hóa và hình thành.

Khung HA sau đó dần bị phân hủy khi mô xương mới phát triển và hoàn thiện [7].

Một trong những đặc điểm nổi bật của HA là tương thích sinh học cao, nghĩa là HA không gây ra phản ứng miễn dịch khi được cấy ghép vào cơ thể. Bên cạnh đó, HA có khả năng dẫn xương (osteoconductive), giúp xương mới phát triển trên bề mặt vật liệu, hỗ trợ quá trình hồi phục và tái tạo mô xương tại vùng tổn thương. Các đặc tính này giúp HA trở thành vật liệu chủ chốt trong việc chế tạo khung mô tái tạo xương, khi cần thay thế hoặc hỗ trợ các mô xương bị tổn thương. Cấu trúc và các ứng dụng phổ biến của HA được tóm lược trong Hình 1.



Hình 1. Một số ứng dụng của vật liệu HA [8]

Mặc dù HA sở hữu nhiều ưu điểm nổi bật về tính tương thích sinh học và khả năng dẫn xương, tuy nhiên, các đặc tính cơ học của HA lại bị hạn chế bởi độ giòn và dễ vỡ, điều này khiến HA không thể chịu được các lực cơ học lớn. Do đó, việc kết hợp HA với các vật liệu khác nhằm tạo ra các vật liệu tổng hợp có tính chất cơ học tốt hơn mà vẫn duy trì các đặc tính sinh học của HA đang trở thành một xu hướng nghiên cứu tiềm năng [9]. Một trong những giải pháp nổi bật hiện nay là sử dụng HA làm thành phần chính trong khung mô (scaffolds), một cấu trúc được thiết kế để cung cấp nền tảng cho sự phát triển của mô mới. Scaffolds trong kỹ thuật mô đóng vai trò như một bộ khung tạm thời, không chỉ hỗ trợ cấu trúc mà còn định hướng và tạo điều kiện cho các tế bào xương phát triển và tái tạo. Để đạt được hiệu quả này, scaffold cần có các đặc điểm cơ bản như khả năng thấm hút tốt, giúp các chất dinh dưỡng và tế bào di chuyển vào bên trong scaffold, cũng như khả năng phân hủy sinh học để từ từ tiêu biến trong khi mô xương mới dần hình thành [10].

Trong tái tạo xương, các scaffolds làm từ HA hoặc composite HA đã được chứng minh là có tiềm năng lớn, không chỉ bởi khả năng dẫn xương, mà còn bởi sự tương đồng về cấu trúc giữa HA và thành phần khoáng của xương tự nhiên. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng, khi HA được sử dụng trong scaffolds, nó có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc tái tạo mô xương thông qua việc cung cấp một nền tảng vững chắc cho các tế bào xương bám vào và phát triển [7].

3. Ứng dụng của in 3D trong tái tạo xương

Công nghệ in 3D đã trở thành công cụ tiên phong trong việc chế tạo các scaffold cho kỹ thuật mô xương, giúp cải thiện khả năng điều trị các tổn thương xương nghiêm trọng và khó phục hồi. Kỹ thuật này cho phép các nhà khoa học và kỹ sư mô phỏng chính xác cấu trúc xương tự nhiên nhờ vào khả năng tạo ra các cấu trúc phức tạp với độ chính xác cao. Điều này đặc biệt quan

trọng khi ứng dụng HA, một vật liệu có tính tương thích sinh học cao và khả năng dẫn xương xuất sắc, để hỗ trợ sự hình thành và tái tạo mô xương [11].

Quy trình in 3D sử dụng các lớp vật liệu sinh học được xếp chồng chính xác thông qua công nghệ điều khiển bằng máy tính (CAD/CAM), có thể thực hiện với hoặc không có sự hiện diện của tế bào sống trong vật liệu in. Các bước cơ bản của quy trình bao gồm: giai đoạn chuẩn bị, giai đoạn in và giai đoạn hậu xử lý. Trong đó, giai đoạn chuẩn bị bao gồm việc thiết kế scaffold dựa trên hình ảnh y học như CT hoặc MRI, cùng với việc lựa chọn các vật liệu sinh học phù hợp. Giai đoạn hậu xử lý thường bao gồm quá trình trưởng thành mô trong lò phản ứng sinh học hoặc cấy ghép mô in vitro và in vivo trên động vật thử nghiệm [12].

Hiện nay, có bốn kỹ thuật in 3D phổ biến được áp dụng trong quá trình chế tạo scaffold từ HA, bao gồm: in phun mực (inkjet-based 3D printing), stereolithography, in ép đùn (extrusion-based 3D printing) và in laser (laser-based 3D printing) [11].

- *In phun mực*: Kỹ thuật này hoạt động dựa trên việc phun các giọt mực sinh học chứa các vật liệu như HA lên từng lớp mỏng, tạo thành scaffold. Một trong những ưu điểm của phương pháp này là khả năng tích hợp các tế bào sống trực tiếp vào quá trình in, giúp scaffold sẵn sàng cho việc ghép vào cơ thể hoặc trong môi trường sinh học in vitro.

- *In laser*: Kỹ thuật này sử dụng tia laser để đốt chảy hoặc làm đông kết các lớp vật liệu chứa HA, tạo thành scaffold có độ phân giải cao và khả năng kiểm soát tốt hơn đối với kích thước và hình dạng lỗ xốp. Phương pháp này đặc biệt thích hợp cho việc sản xuất các scaffold có độ cứng cơ học cao và chính xác về mặt cấu trúc.

- *In ép đùn*: Đây là phương pháp phổ biến nhất cho việc chế tạo scaffold HA vì tính linh hoạt và khả năng sản xuất scaffold có kích thước

và hình dạng phức tạp. Quá trình này liên quan đến việc đun các vật liệu sinh học qua một đầu phun để tạo thành các lớp chồng lên nhau, tạo ra một scaffold hoàn chỉnh. Vật liệu HA có thể được kết hợp với các polyme sinh học như PVA hoặc chitosan để cải thiện độ bền cơ học và khả năng phân hủy sinh học.

- **Stereolithography:** Phương pháp này sử dụng ánh sáng tia cực tím để đông kết từng lớp vật liệu lỏng chứa HA, tạo thành scaffold ba chiều với độ chính xác cao về mặt cấu trúc và kích thước lỗ. Điều này giúp scaffold đạt được độ chi tiết cực cao và mô phỏng chính xác các cấu trúc phức tạp của xương.

Một trong những ưu điểm lớn nhất của công nghệ in 3D là khả năng tùy chỉnh scaffold theo yêu cầu cụ thể của từng bệnh nhân. Thông qua các công cụ đồ họa máy tính và hình ảnh y khoa, các scaffold có thể được thiết kế với kích thước và hình dạng chính xác để phù hợp với các tổn thương xương riêng biệt. Việc sử dụng HA trong quy trình in 3D không chỉ giúp tăng cường tính tương thích sinh học mà còn tối ưu hóa khả năng dẫn xương, giúp scaffold có thể hỗ trợ sự phát triển của xương mới trên bề mặt vật liệu. Ngoài ra, việc ứng dụng công nghệ in 3D-HA còn giúp giảm thiểu thời gian phục hồi sau phẫu thuật và tăng khả năng tích hợp giữa scaffold và mô xương bản địa.

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc kết hợp HA với các vật liệu polyme sinh học trong quá trình in 3D có thể cải thiện đáng kể tính chất cơ học của scaffold, đồng thời duy trì được sự phân hủy sinh học và hỗ trợ quá trình khoáng hóa [13]. Việc kết hợp HA với các polyme sinh học như polyvinyl alcohol, chitosan, hoặc polycaprolactone giúp cải thiện tính chất cơ học và khả năng phân hủy sinh học của scaffold, tạo ra một vật liệu có độ linh hoạt cao hơn và có khả năng thích ứng với môi trường cơ thể. Các polyme này không chỉ làm tăng độ bền cơ học cho scaffold mà còn giúp điều chỉnh

tốc độ phân hủy sinh học của vật liệu, cho phép scaffold hỗ trợ quá trình hình thành xương một cách lâu dài trước khi phân hủy hoàn toàn [12, 13]. Ví dụ, PVA là một polyme có khả năng hòa tan trong nước và có tính chất cơ học tốt, khi kết hợp với HA trong quá trình in 3D, nó tạo ra một scaffold có khả năng chịu lực tốt hơn và giúp scaffold duy trì cấu trúc ổn định trong quá trình cấy ghép. Chitosan, một polyme có nguồn gốc từ vỏ tôm, cũng được sử dụng phổ biến vì tính kháng khuẩn tự nhiên, khả năng phân hủy sinh học và tính tương thích sinh học cao. Khi kết hợp với HA, chitosan không chỉ tăng cường khả năng tái tạo mô xương mà còn giúp bảo vệ vết thương khỏi vi khuẩn. Sự kết hợp này còn có thể được điều chỉnh tùy theo yêu cầu cụ thể của từng ứng dụng lâm sàng. Polyme có thể giúp HA kết hợp tốt hơn với các yếu tố tăng trưởng và thuốc kháng sinh, cải thiện hiệu quả điều trị và giúp scaffold không chỉ đơn thuần là một khung hỗ trợ vật lý mà còn tham gia vào việc điều chỉnh vi môi trường sinh học tại khu vực tổn thương xương [16].

Chẳng hạn như, trong quá trình in 3D để tạo ra các cấu trúc từ HA nguyên chất, người ta thường sử dụng nhiều loại vật liệu hi sinh và polyme làm chất kết dính. Do khả năng phản ứng kém của bột HA với mực in gốc nước thông thường, Zhou và cộng sự đã nghiên cứu các loại keo hòa tan trong nước, như maltodextrin và polyvinyl alcohol, nhằm cải thiện tính in 3D của bột HA. Họ phát hiện rằng việc sử dụng PVA có trọng lượng phân tử cao ở nồng độ 30% khối lượng làm chất kết dính đã giúp tăng độ chính xác hình học lên đến khoảng 85% và đạt được độ bền nén xanh tuyệt vời ở mức $5,63 \pm 0,27$ Mpa [17].

Quá trình làm cứng, loại bỏ chất kết dính và nung ảnh hưởng lớn đến các đặc tính cơ học, độ xốp và độ co rút của mẫu nung. Liu và cộng sự đã chế tạo scaffold xương từ HA bằng kỹ thuật in DLP, và kết quả cho thấy các scaffold có kích

thước lỗ xốp từ 300–600 μm , độ xốp khoảng 49,8%, và độ bền nén lên đến 15,25 MPa, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong việc sửa chữa xương [18].

Tương tự, Seitz và cộng sự sử dụng bột HA đã được cải tiến để in scaffold, sau đó chất kết dính polyme được loại bỏ bằng cách nung mẫu gốm xanh ở nhiệt độ 1250°C trong không khí môi trường. Việc bổ sung polyme vào các hạt nano HA có thể cải thiện khả năng in 3D của các cấu trúc HA [19].

4. Thách thức và hạn chế

Mặc dù công nghệ in 3D HA mang lại nhiều tiềm năng và ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực tái tạo xương, nhưng vẫn tồn tại nhiều thách thức và hạn chế cần được giải quyết để đạt được hiệu quả cao nhất. Một trong những thách thức lớn nhất là khả năng tương thích cơ học giữa scaffold in 3D và mô xương tự nhiên. HA có độ cứng tương đối cao, nhưng độ bền cơ học của scaffold in 3D HA thường không đạt đến mức cần thiết để chịu được tải trọng trong các ứng dụng xương chịu lực lớn như cột sống hoặc khớp. Điều này đòi hỏi sự kết hợp với các vật liệu khác, như polyme sinh học hoặc kim loại, để gia tăng độ bền và tính đàn hồi của scaffold.

Thêm vào đó, quá trình in 3D HA cũng gặp khó khăn trong việc kiểm soát kích thước lỗ xốp và độ đồng đều của scaffold, hai yếu tố quan trọng đối với quá trình hình thành mô và vận chuyển chất dinh dưỡng. Mặc dù các kỹ thuật in 3D tiên tiến như SLA hay DLP có thể cải thiện độ chính xác cấu trúc, nhưng việc đảm bảo scaffold có độ xốp phù hợp với từng ứng dụng lâm sàng cụ thể vẫn là một thách thức.

Ngoài ra, quá trình xử lý sau in, bao gồm việc nung và loại bỏ chất kết dính, có thể dẫn đến co rút và biến dạng scaffold, ảnh hưởng tiêu cực đến độ chính xác hình học ban đầu. Nhiệt độ cao cần thiết để nung HA cũng có thể làm giảm tính tương thích sinh học và làm hỏng các thành phần

polyme hoặc tế bào được tích hợp trong scaffold. Hơn nữa, chi phí của công nghệ in 3D tiên tiến và vật liệu HA chất lượng cao cũng là một yếu tố cản trở việc ứng dụng rộng rãi trong thực tiễn lâm sàng.

5. Xu hướng và triển vọng

Trong tương lai, công nghệ in 3D trong lĩnh vực tái tạo xương sẽ tiếp tục phát triển với nhiều xu hướng và triển vọng tích cực. Một trong những hướng đi chính là sự kết hợp giữa HA và các vật liệu khác để cải thiện tính chất cơ học và sinh học của scaffold. Các polyme sinh học như chitosan, polycaprolactone hoặc collagen đang được nghiên cứu rộng rãi để tăng cường tính linh hoạt và khả năng phân hủy sinh học của scaffold, đồng thời tạo ra môi trường thuận lợi cho sự tăng trưởng của tế bào. Xu hướng tích hợp tế bào gốc và các yếu tố tăng trưởng trực tiếp vào quá trình in 3D cũng đang thu hút nhiều sự quan tâm. Điều này không chỉ giúp scaffold có khả năng tương thích tốt hơn với cơ thể mà còn kích thích quá trình phục hồi và tái tạo mô xương một cách hiệu quả hơn. Kỹ thuật in 3D sinh học (bioprinting) với sự kết hợp của HA và các tế bào gốc có tiềm năng lớn trong việc tạo ra các mô ghép tự nhiên, có khả năng phát triển và hòa nhập với cơ thể sau khi cấy ghép. Ngoài ra, với sự phát triển của công nghệ vật liệu nano, việc tích hợp các hạt nano kim loại (như bạc, đồng hoặc kẽm) vào scaffold HA cũng mở ra những triển vọng mới trong việc nâng cao tính kháng khuẩn và thúc đẩy quá trình lành vết thương sau phẫu thuật. Vật liệu nano có thể giúp scaffold không chỉ hỗ trợ phục hồi xương mà còn ngăn ngừa nhiễm trùng, một vấn đề thường gặp trong phẫu thuật cấy ghép xương. Cuối cùng, sự tiến bộ trong kỹ thuật in 3D và các công nghệ liên quan, như in nhiều vật liệu hoặc in trong môi trường 4D (với khả năng tự thay đổi cấu trúc theo thời gian), sẽ tạo ra các scaffold xương có chức năng thông minh hơn, có thể tự điều chỉnh theo môi trường sinh học và đáp ứng linh hoạt với các thay đổi trong

cơ thể. Điều này sẽ mang lại tiềm năng lớn cho việc ứng dụng scaffold in 3D trong điều trị các bệnh lý xương phức tạp và cá nhân hóa phương pháp điều trị cho từng bệnh nhân.

6. Kết luận

Công nghệ in 3D kết hợp với vật liệu HA đã mở ra những bước tiến quan trọng trong lĩnh vực tái tạo xương, cho phép tạo ra các scaffold có cấu trúc phức tạp và tương thích sinh học cao. Nhờ khả năng tùy chỉnh theo nhu cầu cụ thể của bệnh nhân, scaffold in 3D không chỉ hỗ trợ quá trình tái tạo mô mà còn thúc đẩy sự phát triển của các phương pháp điều trị tiên tiến trong y học. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều thách thức như cải thiện tính cơ học, kiểm soát kích thước lỗ xốp, và tối ưu quy trình sản xuất để đảm bảo độ bền và tính hiệu quả lâu dài. Trong tương lai, các hướng đi mới như tích hợp tế bào gốc, vật liệu nano, và kỹ thuật in sinh học sẽ tiếp tục nâng cao khả năng ứng dụng của scaffold HA, tạo ra các giải pháp điều trị hiệu quả hơn cho các tổn thương xương phức tạp. Với sự phát triển của công nghệ và vật liệu, in 3D HA có tiềm năng trở thành phương pháp chính trong lĩnh vực kỹ thuật mô và điều trị xương cá nhân hóa, mang lại nhiều lợi ích thiết thực cho bệnh nhân và y học hiện đại.

Tài liệu tham khảo

- [1] Hoveidaei, A. H., Sadat-Shojai, M., Mosalamiaghili, S., Salarikia, S. R., Roghani-shahraki, H., Ghaderpanah, R., Ersi, M. H., & Conway, J. D. (2024). "Nano-hydroxyapatite structures for bone regenerative medicine: Cell-material interaction". *Bone*, 179, 116956. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116956>.
- [2] Avanzi, I. R., Parisi, J. R., Souza, A., Cruz, M. A., Martignago, C. C. S., Ribeiro, D. A., Braga, A. R. C., & Renno, A. C. (2023). "3D-printed hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering: A systematic review in experimental animal studies". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 111(1), 203–219. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35134>.
- [3] Bogala, M. R. (2022). "Three-dimensional (3D) printing of hydroxyapatite-based scaffolds: A review". *Bioprinting*, 28, e00244. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2022.e00244>.
- [4] Shi, H., Zhou, Z., Li, W., Fan, Y., Li, Z., & Wei, J. (2021). "Hydroxyapatite Based Materials for Bone Tissue Engineering: A Brief and Comprehensive Introduction". *Crystals*, 11(2), 149. <https://doi.org/10.3390/cryst11020149>.
- [5] Damiri, F., Fatimi, A., Magdalena Musuc, A., Paiva Santos, A. C., Paszkiewicz, S., Igwe Idumah, C., Singh, S., Varma, R. S., & Berrada, M. (2024). "Nano-hydroxyapatite (nHA) scaffolds for bone regeneration: Preparation, characterization and biological applications". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 95, 105601. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105601>.
- [6] Ahmed, L. O., & Omer, R. A. (2024). "Hydroxyapatite biomaterials: a comprehensive review of their properties, structures, clinical applications, and producing techniques". *Reviews in Inorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1515/revic-2024-0018>
- [7] Fendi, F., Abdullah, B., Suryani, S., Usman, A. N., & Tahir, D. (2024). "Development and application of hydroxyapatite-based scaffolds for bone tissue regeneration: A systematic literature review". *Bone*, 183, 117075. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2024.117075>
- [8] Koliyabandara, P. A., Hettithanthri, O., Rathnayake, A., Rajapaksha, A. U., Nanayakkara, N., & Vithanage, M. (2022). "Hydroxyapatite for environmental remediation of water/wastewater". *Integrated Environmental Technologies for Wastewater Treatment and Sustainable Development* (pp. 167–191). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91180-1.00004-1>
- [9] Mondal, S., Park, S., Choi, J., Vu, T. T. H., Doan, V. H. M., Vo, T. T., Lee, B., & Oh, J. (2023). "Hydroxyapatite: A journey from biomaterials to advanced functional materials". *Advances in Colloid and Interface Science*, 321, 103013. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103013>
- [10] Mondal, S., & Pal, U. (2019). "3D hydroxyapatite scaffold for bone regeneration and local drug delivery applications". *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101131>.
- [11] Han, Y., Wei, Q., Chang, P., Hu, K., Okoro, O. V., Shavandi, A., & Nie, L. (2021). "Three-Dimensional Printing of Hydroxyapatite Composites for Biomedical Application". *Crystals*, 11(4), 353. <https://doi.org/10.3390/cryst11040353>.
- [12] Zhang, Q., Zhou, J., Zhi, P., Liu, L., Liu, C., Fang, A., & Zhang, Q. (2023). "3D printing method for bone tissue engineering scaffold". *Medicine in Novel Technology and Devices*, 17, 100205. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100205>.
- [13] Iglesias-Mejuto, A., & García-González, C. A. (2021). "3D-printed alginate-hydroxyapatite aerogel scaffolds for bone tissue engineering". *Materials*

Science and Engineering: C, 131, 112525.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112525>.

- [14] Huang, H., Qiang, L., Fan, M., Liu, Y., Yang, A., Chang, D., Li, J., Sun, T., Wang, Y., Guo, R., Zhuang, H., Li, X., Guo, T., Wang, J., Tan, H., Zheng, P., & Weng, J. (2024). "3D-printed tri-element-doped hydroxyapatite/ polycaprolactone composite scaffolds with antibacterial potential for osteosarcoma therapy and bone regeneration". *Bioactive Materials*, 31, 18–37.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.07.004>.
- [15] He, Z., Jiao, C., Wu, J., Gu, J., Liang, H., Shen, L., Yang, Y., Tian, Z., Wang, C., & Jiang, Q. (2023). "Zn-doped chitosan/alginate multilayer coatings on porous hydroxyapatite scaffold with osteogenic and antibacterial properties". *International Journal of Bioprinting*, 9(2), 668.
<https://doi.org/10.18063/ijb.v9i2.668>.
- [16] Soleymani, S., & Naghib, S. M. (2023). "3D and 4D printing hydroxyapatite-based scaffolds for bone tissue engineering and regeneration". *Heliyon*, 9(9), e19363.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19363>.
- [17] Zhou, Z., Lennon, A., Buchanan, F., McCarthy, H. O., & Dunne, N. (2020). "Binder jetting additive manufacturing of hydroxyapatite powders: Effects of adhesives on geometrical accuracy and green compressive strength". *Additive Manufacturing*, 36, 101645.
<https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101645>.
- [18] Liu, Z., Liang, H., Shi, T., Xie, D., Chen, R., Han, X., Shen, L., Wang, C., & Tian, Z. (2019). "Additive manufacturing of hydroxyapatite bone scaffolds via digital light processing and in vitro compatibility". *Ceramics International*, 45(8), 11079–11086.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.02.195>.
- [19] Seitz, H., Rieder, W., Irsen, S., Leukers, B., & Tille, C. (2005). "Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 74B(2), 782–788.
<https://doi.org/10.1002/jbm.b.30291>.