



نویسندگان: سیده فرناز دارقیاسی^۱، سید مرتضی نقیب^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، نانو فناوری، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

۲- دانشیار، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

* صندوق پستی، naghieb@iust.ac.ir

چکیده

یکی از انواع کلسیم فسفات‌ها، هیدروکسی آپاتیت با شیمیایی $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ بوده که بافت سخت بدن انسان، به خصوص استخوان از آن تشکیل شده است. ساختار این ماده هگزائگونال، و نسبت کلسیم به فسفات آن $1/67$ بود که بسیار مشابه آپاتیت استخوان است. یک مشخصه مهم هیدروکسی آپاتیت، استحکام آن در مقایسه با سایر کلسیم فسفات‌ها است. از لحاظ ترمودینامیکی، هیدروکسی آپاتیت مستحکم‌ترین کلسیم فسفات تحت شرایط فیزیولوژیکی مثل دما، pH و ترکیب سیال‌های بدن است. نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت، خواص مکانیکی بالاتر و زیست سازگاری مطلوبتری نسبت به نمونه‌های میکرومتری در بدن ما نشان می‌دهند. برای بهینه کردن خواص هیدروکسی آپاتیت می‌توان آن را با مواد مختلفی از جمله پلیمرهای طبیعی و مصنوعی، یون‌ها و عناصری مانند منیزیم، اکسید گرافن به صورت کامپوزیت در کاربردهای گوناگون مانند دارورسانی استفاده کرد.

کلیدواژگان: کلسیم فسفات‌ها، نانوذرات، دارورسانی، هیدروکسی آپاتیت، بیوسرامیک‌ها

Materials based on Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery

Syedeh Farnaz Darghiasi¹, Seyed Morteza Naghib^{2*}

1- Department of Advanced Technologies, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

* P.O.B. 16846-13114, Tehran, Iran, Naghieb@iust.ac.ir

Abstract

One type of calcium phosphates is hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, that hard tissues in human body (especially bone) is made up of it. It has hexagonal structure and its ratio of calcium to phosphate is 1.67, which is very similar to bone apatite. Hydroxyapatite has higher strength than other calcium phosphates. Thermodynamically, hydroxyapatite is the strongest calcium phosphate under physiological conditions such as temperature, pH, and body fluid composition. Nano-hydroxyapatites show higher mechanical properties and better biocompatibility than micrometer samples in our body. To optimize its properties, it can be used as a composite with different materials such as natural and synthetic polymers, ions, and elements such as magnesium, graphene oxide in various applications such as drug delivery.

Keywords

Calcium phosphates, Nanoparticles, Drug delivery, Hydroxyapatite, Bioceramics

(۱) مقدمه

اثرات جانبی جبران ناپذیری هستند، بنابراین دستیابی به داروهای جدید با کمترین اثرات جانبی، یک هدف مهم در درمان انواع سرطان محسوب می‌شود.

لذا محققین در جست و جوی یافتن ترکیباتی هستند تا به شکل کارآمدتری سلول‌های سرطانی را از بین ببرند. از جمله این ترکیبات هیدروکسی آپاتیت می‌باشد. هیدروکسی آپاتیت به عنوان یک عضو مهم از خانواده کلسیم فسفات‌ها در فاز معدنی و غیر آلی

یکی از مسائل مهم در ارتباط با سلامت عمومی در سراسر جهان مسئله سرطان است. در میان انواع بیماری‌ها، سرطان دارای بیشترین مرگ و میر در میان انسان‌ها می‌باشد. مطالعات نشان داده است که بیشترین شیوع ابتلا به انواع سرطان بین سن‌های ۴۵-۶۰ سال می‌باشد. در حال حاضر اقدام اولیه برای درمان سرطان، جراحی و شیمی درمانی می‌باشد. در بیشتر موارد، بسیاری از افراد بعد از عمل جراحی به دلیل مقاومت به درمان و عود بیماری، جان خود را از دست می‌دهند. داروهای متداول برای درمان سرطان دارای

سرطانی از جمله بعضی از رده‌های سلولی سرطان پستان را کاهش داده و القاء آپوپتوز را در آن‌ها افزایش دهند. مشاهدات قبلی نشان داده‌است که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت بر روی تکثیر سلول‌های سالم اثر بازدارندگی بسیار کمی دارند. مطالعات نشان می‌دهد که مکانیسم مرگ سلول سرطانی در معرض نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به خاطر توقف چرخه تکثیر سلولی است که می‌تواند ناشی از کاهش سنتز پروتئین‌های ضروری برای تکثیر سلول سرطانی باشد. بررسی‌ها نشان داده‌است که نانوذرات هیدروکسی آپاتیت تکثیر بعضی از رده‌های سلول سرطانی را مهار کرده و نشان داده شده‌است که اثرات بازداشتی آن در رده‌های سلولی سرطان بسیار بزرگتر از رده‌های سلول نرمال می‌باشد.

در این بررسی، انواع کلسیم فسفات‌ها، روش‌های سنتز و خواص کلسیم فسفات‌ها به خصوص هیدروکسی آپاتیت و کاربرد آن در بخش‌های مختلف پزشکی مورد بحث قرار می‌گیرد. همچنین در این بررسی زمان درمان، اندازه ذرات و اثرات دوز نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در مهار تکثیر سلول‌های سرطانی و سلول‌های نرمال مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد و در نهایت مکانیزم اثر مهارکنندگی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت بر روی سلول سرطانی بررسی می‌شود [1].

گوناگونی از جمله سفالگری، آجر و کاشی، لوازم پخت و پز، دیر گدازها، مواد مغناطیسی، لوازم الکتریکی، مواد مقاوم به سایش و مواد مورد استفاده در ساخت وسایل پزشکی را شامل می‌شوند. در اکثر این کاربردها، یک مشخصه‌ی خاص یا ترکیبی از مشخصه‌های ماده‌ی سرامیکی اهمیت اساسی دارد. به گونه‌ای که نمی‌توان ماده‌ی دیگری را جایگزین آن کرد و همین امر اساس انتخاب یک ماده‌ی خاص سرامیکی است.

۲-۲) بیوسرامیک‌ها

بیوسرامیک واژه‌ای کلی است که مواد معدنی غیر فلزی را که برای استفاده در بدن انسان به عنوان کاشتنی به کار می‌روند در بر می‌گیرد. بیوسرامیک‌ها، زیست سازگار، سخت، ترد با خواص کششی نسبتاً ضعیف و استحکام فشاری عالی و مقاوم به سایش بوده و دارای خواص اصطکاکی مطلوبی هستند. خواص اصطکاکی مطلوب به دلیل آب‌دوست بودن سرامیک‌ها و قابلیت پرداخت‌پذیری بالای آن‌هاست که سطحی مطلوب در مقابل محیط فیزیولوژیک را تأمین می‌کنند. بیوسرامیک‌ها هم طبیعی و هم مصنوعی بوده و به تنهایی و یا به همراه سایر بیومواد مورد استفاده قرار می‌گیرند [3]. بیوسرامیک‌ها از لحاظ ترکیب شیمیایی به انواع مختلفی تقسیم می‌شوند که در ادامه آورده شده‌اند.

بافت‌های سخت انسان مانند دندان و استخوان وجود دارند. این مواد زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و زیست فعال بوده و در ترمیم استخوان‌ها و دندان‌ها نقش بسزایی ایفا می‌کنند.

پرمصرف‌ترین کلسیم فسفات در تشخیص و درمان سرطان هیدروکسی آپاتیت است. هیدروکسی آپاتیت اتصالات زیاد و فعالی با دی ان ای^۱ و پروتئین دارد. نانو کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت کربناتی در یک ماتریس آلی، یک ساختار نانوکامپوزیتی فعال ایجاد کرده‌اند که خواص ساختاری و مکانیکی بافت‌های سخت انسان را تقویت می‌کنند. همچنین نانو ساختارهای هیدروکسی آپاتیت در مقایسه با میکروساختارها عملکرد منحصر به فردی نظیر افزایش چقرمگی شکست و سختی، بهبود خواص اتصال با بافت استخوانی، بالا بردن ظرفیت بارگذاری دارو و مواد زیستی و حلالیت بالای هیدروکسی آپاتیت در محیط اسیدی سلول‌های اندولیزوزوم، از خود نشان داده‌اند. اخیراً در زمینه کاربردهای درمانی اثر بازدارندگی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به عنوان یکی از اعضای مهم کلسیم فسفات‌های بافت سخت، بر روی تکثیر سلول‌های سرطانی تحقیق و بررسی شده است. نتایج مطالعات برون تنی^۲ و درون تنی^۳ نشان داده است که نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ با نسبت فسفات به کلسیم ۶ به ۱۰ توانسته‌اند رشد برخی سلول‌های

۲) بیوسرامیک‌ها

۲-۱) سرامیک‌ها

هزارها سال پیش انسان کشف نمود که خاک رس را می‌توان به کمک آتش در طی یک دگرگونی برگشت ناپذیر به ظروف سفالین تبدیل نمود. این ظروف قابلیت نگهداری حبوبات طی زمان‌های طولانی را امکان پذیر می‌ساخت؛ ضمن آن که آب را در خود نگه می‌داشتند و مقاوم در برابر آتش بودند. این کشف عامل مهمی در تبدیل جامعه بشری از کوچ نشینان شکارچی به کشاورزان مقیم بود. این انقلاب به افزایش کیفیت و طول عمر بشر منجر گشت.

سرامیک‌ها ترکیبات دیر گداز بلورین (کریستالی) هستند که معمولاً معدنی بوده و موادی همچون سیلیکات‌ها، اکسیدهای فلزی، کاربیدها، انواع هیدرات‌های دیرگداز و سولفورها را شامل می‌شوند. اکسیدهایی همچون (Al_2O_3) ، منیزیت (MgO) و سیلیس یا اکسید سیلیسیوم (SiO_2) عناصر فلزی و غیر فلزی دارند. در حالی که اکسیدهایی مانند کلو سدیم، کلو سزیم و سولفور روی نمک‌های یونی هستند. ساختارهای الماسی و کربنی مثل گرافیت و کربن تفکافت موارد استثنایی هستند که پیوندهای اشتراکی (کووالانسی) دارند. مواد سرامیکی مختلف گستره وسیعی از خواص مکانیکی و فیزیکی را شامل می‌شوند. به همین دلیل کاربرد این مواد زمینه‌های

1 DNA

2 In vitro

3 In vivo

۲-۲-۱) تاریخچه و گستره‌ی بیوسرامیک‌ها

بیوسرامیک‌ها در دهه‌ی ۱۹۶۰ میلادی، توسط هولبرت و همکارانش مورد توجه قرار گرفتند. اگر چه آن تمایل قوی و علاقه‌مندی ابتدایی در سال‌های پایانی دهه‌ی ۱۹۷۰ میلادی و آغاز دهه‌ی ۱۹۸۰ میلادی تا حدودی بدون تغییر ماند اما در دهه‌ی پایانی قرن بیستم، علاقه‌ی شدیدی به فعالیت در زمینه بیوسرامیک‌ها وجود داشت که شاهد آن برگزاری کنگره‌های مختلف در زمینه بیوسرامیک‌ها در نقاط مختلف دنیاست. در خلال چهل سال گذشته، تحول و انقلابی در استفاده و کاربرد سرامیک‌ها به منظور بهبود کیفی عمر بشر به وقوع پیوست. این انقلاب، توسعه و گسترش طراحی و ساخت سرامیک‌ها برای درمان بیماری و بازسازی صدمات وارد به بدن و ترمیم اعضای سایش یافته بر اثر حرکت است. سرامیک‌هایی که به این منظور استفاده می‌شود به بیوسرامیک موسوم اند.

اغلب کاربردهای کلینیکی بیوسرامیک‌ها مرتبط با سیستم اسکلت بدن، استخوان‌ها، مفاصل، دندان‌ها و بازسازی یا بسط و افزایش بافت نرم و سخت است. بیوسرامیک‌ها همچنین برای جایگزینی قسمت‌هایی از سیستم قلب و گردش خون به ویژه دریچه‌های قلبی به کار برده می‌شوند [۴].

گسترش و توسعه‌ی کاربرد مواد بیوسرامیکی در پزشکی بیشتر در ارتوپدی و دندانپزشکی متمرکز شده‌است. بیوسرامیک‌های ارتوپدی این مزیت را دارند که ترکیب شیمیایی آن‌ها شبیه مواد استخوان طبیعی است. کاربرد بیوسرامیک‌ها در دندانپزشکی نیز همانند ارتوپدی مورد توجه است، زیرا شباهت ترکیب شیمیایی بین سرامیک‌های مهندسی و اجزای سازنده‌ی دندان طبیعی نیز وجود دارد. در هر حال، از سال ۱۹۷۰ میلادی یعنی هنگامی که برای اولین بار مشخص شد که از خواص ویژه مواد سرامیکی می‌توان برای تهیه مواد بهتری جهت کاربردهای کاشتنی خاص بهره برداری نمود، قلمرو و زمینه بیوسرامیک‌ها به طور وسیع و کلان گسترش یافت. کاربردهای ابتدایی با توجه به این حقیقت بود که سطوح صاف سرامیک‌ها، پاسخ بافت بسیار اندک و رفتار سایشی مناسب برای سطوح اصطکاکی حاصل می‌کند. طی دو دهه استفاده از بیوسرامیک‌ها در درمان بیماری‌های استخوان و شکسته‌بندی، موفقیت‌های کلینیکی و نتایج رضایت بخشی به دست آمده‌است.

بیوسرامیک‌ها در انواع شکل‌ها و فازهای مختلف تولید می‌شوند و عملکرد متفاوتی در ترمیم بدن ارائه می‌کنند. جدول ۱ شکل و فازهای سازنده بیوسرامیک‌ها را مشخص کرده است. در بسیاری از کاربردها، بیوسرامیک به شکل ماده تکه‌ای با شکل ویژه مصرف می‌شود که به آن کاشتنی، عضو مصنوعی یا وسیله اندام مصنوعی گفته می‌شود. بیوسرامیک همچنین برای پرکردن فضا و جای خالی به کار می‌رود در حالی که فرآیند ترمیم طبیعی بدن عملکرد بافت را حفظ می‌کند. در شرایط دیگر، بیوسرامیک به صورت پوشش بر روی

یک زیرلایه یا به صورت فاز ثانویه در یک کامپوزیت مورد استفاده قرار می‌گیرد تا خواص هر دو ماده تلفیق گردد و ماده جدیدی با خواص مکانیکی بالاتر و خواص شیمیایی-زیستی بهتر فراهم گردد [۴].

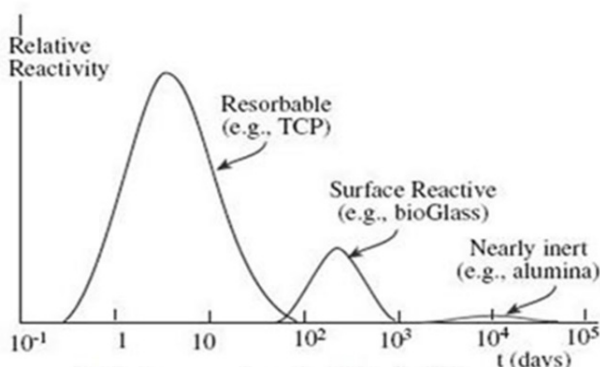
بیوسرامیک‌ها از نظر فعالیت شیمیایی با محیط فیزیولوژیک به سه گروه مختلف شامل بیوسرامیک خنثی، بیوسرامیک با سطح فعال، و بیوسرامیک قابل جذب تقسیم شده‌اند. نمودار شکل ۱ ارتباط بین فعالیت نسبی بیوسرامیک‌ها با طول مدت تماس با محیط فیزیولوژیک را نشان می‌دهد [۴].

چهار نوع تماس بین بافت و انواع بیوسرامیک می‌تواند وجود داشته باشد که در جدول ۲ ارائه شده‌است و بر اساس آن می‌توان فعالیت شیمیایی نسبی انواع بیوسرامیک‌ها را تشریح کرد. در تقسیم‌بندی اخیر، بیوسرامیک‌ها به جای سه دسته به چهار گروه دسته‌بندی شده‌اند.

با توجه به جدول ۲، بیوسرامیک نوع اول یا نوع تقریباً خنثی، پیوندی با بافت (استخوان) برقرار نمی‌سازد. نوع دوم یا بیوسرامیک متخلخل، پیوند مکانیکی را ضمن رشد استخوان به داخل خلل و فرج فراهم می‌سازد. بیوسرامیک نوع سوم یا زیست فعال با بافت تشکیل پیوند می‌دهد که منجر به تثبیت زیست فعال می‌گردد. بیوسرامیک نوع چهارم جذب می‌شود و در ادامه کار، بافت جایگزین آن می‌گردد [۴].

جدول ۱ شکل، فاز و عملکرد بیوسرامیک‌ها [۴].

شکل	فاز	عملکرد
پودر	بس بلور شیشه شیشه - سرامیک	پر کننده فضا، درمان، خلق مجدد و بازسازی بافت‌ها
تکه، قطعه	تک بلور بس بلور شیشه کامپوزیت سرامیک - شیشه	جایگزین سازی و بازسازی بافت، جایگزین کردن قسمت‌های عامل



شکل ۱ واکنش‌پذیری نسبی بیوسرامیک‌ها [۴].

نوع کاشتنی	نوع تماس	مثال
تقریباً خنثی	قفل شدن مکانیکی (درگیر شدن و تثبیت شدن به دلیل شکل هندسی)	آلومینا، زیرکونیا
متخلخل	رشد بافت داخل حفره‌ها (تثبیت بیولوژیکی)	هیدروکسی آپاتیت، پوشش متخلخل هیدروکسی آپاتیت
زیست فعال	پیوند با بافت در فصل مشترک (تثبیت زیست فعال)	شیشه زیست فعال، سرامیک-شیشه زیست فعال، هیدروکسی آپاتیت
قابل جذب	جایگزین شدن با بافت	تری کلسیم فسفات، شیشه زیست فعال

درباره گچ پاریس و کاربردهای آن طی دهه‌ی ۱۹۵۰ میلادی ادامه یافت. از ویژگی‌های جذاب گچ پاریس می‌توان به عدم واکنش متقابل بافت و جایگزینی آن توسط بافت جدید با آهنگی قابل مقایسه با جذب آن توسط سیستم بیولوژیکی، اشاره کرد. در مقابل مزیت‌های مذکور، ضعف جسبندگی، تجزیه و افت سریع استحکام در خلال فرآیند جذب هم از نقاط ضعف گچ پاریس محسوب می‌شود. این تقابل بین رفتار خوب فیزیکی- شیمیایی و خواص مکانیکی ضعیف در ارتباط با بسیاری از کاربردهای پزشکی مواد بیوسرامیکی شناسایی شده‌است [۳].

استفاده موفقیت آمیز از تری کلسیم فسفات $[Ca_3(PO_4)_2]$ در آغاز دهه‌ی ۱۹۲۰ میلادی گزارش شد. مطالعه مذکور نشان داد که میانگین طول زمان لازم برای ترمیم ضایعه‌ی استخوان در خرگوش از ۴۱ روز به ۳۱ روز کاهش یافته است. باید توجه داشت که حاصل استفاده از همه‌ی انواع نمک‌های کلسیم به عنوان کاشتنی موفقیت آمیز نبود. برای مثال، مطالعات زیادی درباره‌ی کلسیم هیدروکسید صورت گرفت و نتایج کار دلالت بر این داشت که کلسیم هیدروکسید تمایل به تحریک و ترویج تشکیل استخوان نابالغ دارد [۱]. مبدأ تاریخی دوره‌ی مدرن بیوسرامیک را می‌توان موفقیت اسمیت در تعویض و جایگزینی استخوان سرامیکی موسوم به سروسیم که متشکل از سرامیک آلومینایی با اپوکسی رزین بود، دانست. تخلخل سرامیک در حد ۴۸ درصد کنترل شد تا با وضعیت استخوان طبیعی شباهت داشته باشد و خواص فیزیکی بسیار نزدیکی به استخوان فراهم گردد. طی دهه‌ی ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ میلادی به دلیل تشابه ضریب کشسانی و استحکام خمشی مواد مصرفی با استخوان و سازگاری زیستی خوب آن‌ها منجر به حصول موفقیت در تعویض و جایگزینی استخوان گردید و همانگونه که قبل از این ذکر شد، تمایل به استفاده از بیوسرامیک‌ها در دهه‌ی ۱۹۶۰ میلادی به شدت توسعه و گسترش یافت و البته این امر بیشتر ناشی از تلاش‌های وسیع هولبرت و همکارانش بود. در آن سال‌ها، کاربرد رشد بافت استخوان داخل سرامیک‌های متخلخل که به منظور ایجاد پیوند مکانیکی بین پروتز و بافت مورد توجه بود، نشان داده شد [۵].

در آغاز دهه‌ی ۱۹۶۰ میلادی مطالعه درباره‌ی سرامیک‌های اکسیدی گسترش یافت و عمده‌ی پژوهش‌ها در ارتباط با بیوسرامیک‌های تقریباً خنثی بود، اما در آغاز دهه‌ی ۱۹۷۰ میلادی تمایل قابل توجهی به ارزیابی و مطالعه‌ی بیوسرامیک‌های با سطح فعال پدید آمد و لاری‌هنج و همکارانش از رهبران این گونه پژوهش‌ها بودند. اولین نتیجه‌ی تلاش‌های مذکور، تهیه شیشه زیستی ۴ بود که مشخصه اصلی آن پیوند مستقیم استخوان از طریق تأمین و فراهم کردن فعالیت سطحی گروه‌های سیلیس، کلسیم و فسفات در محیط‌های قلیایی است. شیشه زیستی اساساً یک شیشه اکسید سیلیسیم-اکسید کلسیم-اکسید سدیم همراه با مقادیر قابل توجهی از اکسید فسفر است. تمرکز عمده بسیاری از پژوهش‌های مرتبط

میزان فعالیت نسبی بیوسرامیک بر ضخامت لایه‌ی فصل مشترک بین ماده و بافت تاثیر می‌گذارد. بیوسرامیک تقریباً خنثی موجب القای ایجاد یک لایه رشته‌ای غیر چسبنده در فصل مشترک می‌شود. بیوسرامیک متخلخل (نوع دوم) و از جمله پوشش هیدروکسی آپاتیت متخلخل بر روی فلزات به منظور جلوگیری از شل شدن کاشتنی‌ها توسعه یافته‌اند. رشد استخوان به داخل تخلخل سطح، فصل مشترکی با سطح تماس زیاد بین کاشتنی و میزبان آن فراهم می‌سازد. این شیوه تماس اغلب تثبیت زیستی نامیده می‌شود. این فصل مشترک قادر است تنش پیچیده‌تر و بیشتری را در مقایسه با بیوسرامیک نوع اول که فقط تثبیت به دلیل شکل هندسی دارد، تحمل نماید. بیوسرامیک‌های قابل جذب برای حل شدن تدریجی با گذشت زمان و جایگزین شدن با بافت طبیعی طراحی شده‌اند. ضخامت بسیار اندک یا عدم وجود فصل مشترک، نتیجه‌ی نهایی است. بیوسرامیک زیست فعال یا نوع سوم راه دیگری را برای حصول تماس سطح مشترک فراهم می‌کند. مفهوم کلی تثبیت زیست فعال حد وسط بین رفتار قابل جذب مجدد و زیست خنثی است. یک ماده زیست فعال واکنش شیمیایی در بدن انجام می‌دهد اما این واکنش‌ها فقط در سطح آن است. واکنش‌های سطحی منجر به پیوند بافت‌ها در فصل مشترک می‌شود. در دهه‌ی ۱۹۸۰ میلادی، هولبرت و همکارانش مروری بر تاریخچه و سوابق بیوسرامیک‌ها داشتند که حاصل آن انتشار یافت [۴].

اولین بیوسرامیکی که مورد ارزیابی قرار گرفت، گچ پاریس $(CaSO_4 \cdot H_2O)$ مصرفی در پزشکی بود و در یسمن اولین گزارش را در ارتباط با کاربرد و استفاده از گچ پاریس برای ترمیم و درمان ضایعه استخوان به سال ۱۸۹۲ به چاپ رساند. مطالعات جامع‌تر

با شیشه‌های زیستی در رابطه با نوعی موسوم به شیشه زیستی ۴۵۵ بوده که حاوی ۴۵ درصد وزنی سیلیسیم اکسید، ۲۴/۵ درصد وزنی کلسیم اکسید، ۲۴/۵ درصد وزنی سدیم اکسید و ۶ درصد وزنی فسفراکسید می‌باشد. شیشه زیستی مذکور در مقایسه با شیشه‌های مصرفی در ظروف و ساختمان از سیلیسیم اکسید بسیار کمتر و کلسیم اکسید و سدیم اکسید بیشتری برخوردار است. مطالعه درباره این شیشه زیستی و مواد مرتبط ادامه یافت. کاربرد عملی این گونه شیشه‌های زیستی در ارتوپدی و شکسته بندی به دلیل سینتیک آرام و آهنگ واکنش سطحی کند آن‌ها و در نتیجه، حصول استحکام پیوند فصل مشترک به آرامی و با گذشت زمان، محدود بوده است. حدود شش ماه زمان نیاز است تا استحکام پیوند فصل مشترک به حدی که سیمان پلی‌متیل متاکریلات پس از ده دقیقه سفت شدن فراهم می‌نماید، برسد. از طرف دیگر، شیشه زیستی و مواد مشابه در دندان پزشکی و جراحی گوش کاربردهای گسترده‌ای یافته‌اند [۶].

سرامیک‌ها و شیشه‌ها طی سال‌های سال در خارج از بدن جهت کاربردهای گوناگون برای حفظ سلامتی و بهداشت انسان در صنعت به کار رفته‌است. شیشه‌های عینک، تجهیزات و وسایل تشخیص طبی، ظروف و آلات شیمیایی، داماسنج‌ها، محافظ‌های کشت بافت، لیزرها و رشته‌های نوری برای دیدن قسمت‌های داخل بدن (آندوسکوپی) از جمله محصولات عادی در این رابطه است. بیوسرامیک‌ها به طور گسترده به عنوان ماده ترمیمی، تاج‌های از جنس چینی / طلا، سیمان‌های آیونومر با پرکننده شیشه، مواد معالج ریشه، دندان‌های مصنوعی و امثال آن در دندان پزشکی مصرف شده‌است. این گونه مواد، بیوسرامیک دندان‌های نامیده می‌شود. در هر حال، استفاده از بیوسرامیک در بدن به عنوان کاشتنی، پدیده نسبتاً جدیدی است، کاشتنی‌های پروتز مفصل ران از آلومینا فقط طی دو دهه پایانی قرن بیستم به کار رفته‌است. بیوسرامیک‌ها برای کاهش درد و ترمیم عمل عضو صدمه خورده، مورد نیاز است. یکی از نیازهای اساسی اجزای بدن به بیوسرامیک‌ها به دلیل زوال و از بین رفتن بافت بر اثر گذشت زمان و پیری است زیرا که چگالی استخوان با گذشت زمان کم می‌شود و استحکام آن کاهش می‌یابد. یکی از مهم‌ترین کاربردهای بیوسرامیک‌ها جایگزین ساختن استخوان پیر با بیوسرامیک است که می‌تواند امکان فعالیت و عمل عضو را در خلال سال‌های باقی مانده از عمر فرد فراهم سازد. افزایش تعداد پژوهش‌ها و مقالات ارائه شده در کنگره‌های بین المللی بیومواد (مواد زیستی - پزشکی) نشانگر رشد و توسعه بیوسرامیک‌ها و اهمیت آن در دو دهه پایانی قرن بیستم است. بیوسرامیک‌ها کاربرد گسترده‌ای در ترمیم، جایگزین‌سازی و تعویض اکثر اعضای و اندام‌های بدن دارند. بیوسرامیک می‌تواند برای ترمیم جمجمه به کار رود در حالی که به عنوان لنز چشم و کاشتنی پروتز گوش نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. انواع بیوسرامیک‌ها برای ترمیم و بازسازی استخوان‌های فکی - صورتی مصرف می‌شوند و برای

کاشتنی‌های دندان‌های نیز بیوسرامیک به شکل تک‌های و یا به صورت پوشش بر روی زیرلایه فلزی می‌تواند به کار رود. بازسازی و ترمیم لبه حفره دندان با بیوسرامیک میسر است. از این مواد به عنوان وسایل زیرپوستی نیز استفاده می‌گردد. پوشش دریچه قلب مصنوعی از کربن است که نوعی از بیوسرامیک‌ها محسوب می‌گردد. در جراحی ستون فقرات، تعویض مفصل ران کامل و ترمیم استخوان لگن نیز بیوسرامیک‌ها به کار می‌روند و در ترمیم استخوان‌های شکسته، انواع شکسته‌بندی و جراحی‌های ارتوپدی نیز این گونه مواد نقش مهمی بر عهده دارند. کامپوزیت‌های بیوسرامیکی هم در ترمیم بند و رباط بدن مورد توجه قرار گرفته‌اند و در بسیاری از وسایل تثبیت شکسته‌بندی نیز نوعی از بیوسرامیک در شکل متفاوت مصرف می‌شود. تاریخچه کوتاه استفاده از بیوسرامیک‌ها نشان می‌دهد که موفقیت کلینیکی بیوسرامیک‌ها منجر به پیشرفت قابل توجهی در افزایش طول عمر میلیون‌ها انسان شده‌است [۷].

۲-۲-۲) تقسیم‌بندی بیوسرامیک‌ها بر اساس ترکیب شیمیایی

بیوسرامیک‌ها را می‌توان بر اساس ترکیب شیمیایی آن‌ها تقسیم‌بندی کرد. برخی از آن‌ها از اکسیدهای نسبتاً ساده تشکیل شده‌اند در حالی که سایر آن‌ها از لحاظ شیمیایی پیچیده‌ترند. ریز ساختار نیز عامل دیگری است که در سرامیک - شیشه‌ها و کامپوزیت‌های زمینه سرامیکی خود را نشان می‌دهد [۷].

« بیوسرامیک‌های پایه آلومینا

آلومینا اولین بیوسرامیکی است که به طور گسترده مورد استفاده کلینیکی قرار گرفت. سرامیک آلومینا برای جراحی ارتوپدی و به عنوان کاشتنی دندان‌ها به کار رفته است. مصارف گسترده آن به دلیل ترکیبی از خواص مطلوب همچون سازگاری زیستی خوب و مقاومت به خوردگی عالی است.

علاوه بر آلومینای بس بلوری، برخی کاشتنی‌های دندان‌های هم از آلومینای تک بلوری تولید شده‌اند. برای دستیابی به بالاترین استحکام و چقرمگی شکست، فرآوری مواد اهمیت زیادی دارد. حالت مطلوب در تولیدات معمول تجاری وقتی است که میانگین اندازه دانه کمتر از ۴ میکرون و خلوص شیمیایی بیش از ۹۹/۷٪ به دست آید. ضریب اصطکاک پایین و نرخ سایش مناسب آلومینا به اندازه دانه کوچک و توزیع باریکی از اندازه دانه بستگی دارد. تجربیات به دست آمده از کاربرد ۲۰ ساله آلومینا در جراحی ارتوپدی درجه بالایی از سازگاری زیستی آن را نشان می‌دهد.

آلومینا ذرات ریز بسیار کمی را از خود آزاد می‌سازد. این ذرات موجب جلوگیری از اتصال مکانیکی استخوان با سطح کاشتنی خواهند شد. در جراحی مفصل ران، مفصل طبیعی با گوی و حفره جایگزین می‌شود. در اروپا، هم گوی و هم حفره از جنس آلومینا

فورستریت نیز عضو مهمی از گروه مواد دارای سیلیسیوم-منیزیم است و روش‌های مختلفی برای تولید آن به خصوص در ابعاد نانومتری مورد استفاده قرار گرفته‌است که از جمله می‌توان به روش هم رسوبی، سل - ژل، و فعال سازی مکانیکی اشاره نمود. در پژوهشی، تصاویر میکروسکوپی الکترونی از نتایج آزمون غوطه‌وری در محلول شبیه‌سازی شده بدن بر روی پودر نانومتری فورستریت نشان می‌دهد که سرامیک فورستریت خواص زیست فعالی مناسبی دارد [۱۰].

سایر اکسیدهای ساده

انواع مختلفی از اکسیدهای سرامیکی ساده در کاربردهای زیستی پزشکی به کار رفته‌اند. برای مثال هولبرت و همکاران در سال ۱۹۷۲ سرامیک‌های $\text{CaO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ ، $\text{CaO} \cdot \text{TiO}_2$ و $\text{CaO} \cdot \text{ZrO}_2$ را توسعه داده و در خرگوش مورد آزمون قرار دادند. اگر چه چنین مطالعاتی، نتایج منطقی را ارائه دادند ولی همچنان آلومینای ساده عملکرد مناسب‌تری را نشان می‌داد [۷].

هیدروکسی آپاتیت

هیدروکسی آپاتیت بخش معدنی استخوان را تشکیل می‌دهد و دارای خواص مطلوبی همچون پایداری، خنثی بودن شیمیایی و سازگاری زیستی است.

کاربرد گسترده و موفقیت آمیز هیدروکسی آپاتیت در اعمال پوشش‌ها و لایه‌های نازک است. پوشش‌های سطحی و نازک در بسیاری از کاشتنی‌های ارتوپدی و دندان‌های اعمال شده‌اند. این پوشش‌ها اغلب با استفاده از روش پاشش پلاسمایی اعمال شده و در بهینه‌ترین عملکرد از پوشش‌هایی با ضخامت ۶۰-۲۰ میکرون حاصل شده‌است. استحکام فصل مشترک بین کاشتنی و بافت (استخوان) در این حالت بیش از ۵ تا ۷ برابر بزرگ‌تر از نمونه‌های بدون پوشش است [۱۱].

شیشه‌ها و سرامیک‌های سیلیکاتی

سیلیکات‌ها در صنایع شیشه و سرامیک بیشترین کاربرد را دارند. این مواد به دلیل وجود ماده خام آن‌ها بسیار اقتصادی‌اند. سیلیکات‌ها خواص فیزیکی، حرارتی و نوری مناسب را برای گستره وسیعی از کاربردهای صنعتی و پیشرفته تأمین می‌کنند. سرامیک‌ها به دو دسته بلوری (کریستالی) و غیر بلوری (غیر کریستالی) تقسیم می‌شوند. برای سرامیک‌های سیلیکاتی بلوری کاربرد زیستی پزشکی خاصی وجود ندارد. شیشه‌های سیلیکاتی غیر بلوری به دلیل تولید شیشه‌های زیستی، با نام تجاری بایوگلاس، توسعه بیشتری یافته‌اند [۱۲]. بایوگلاس ماده‌ای زیست فعال است و به دلیل ترکیب شیمیایی خاص آن، می‌تواند با استخوان و بافت‌های نرم پیوند برقرار کند. این ماده زیست فعال برای اصلاح سازی سطحی کاشتنی‌ها به کار می‌رود [۶].

ساخته شده و به کار رفته است. این امر به دلیل ضریب اصطکاک و نرخ سایش پایین زوج آلومینا - آلومینا بوده است. برای رسیدن به چنین خواص مطلوبی، گوی و حفره باید در سطح بالایی از صیقلی شدن قرار گیرند. این عمل توسط سنباده زنی و پولیش کردن انجام می‌شود. نرخ سایش در چنین سیستمی می‌تواند دو برابر کمتر از گوی‌های فلزی در مقابل حفره پلیمری باشد. اگر چه سیستم‌های گوی و حفره آلومینا/آلومینا عملکرد طولانی مدت مناسبی در اروپا از خود نشان داده‌اند ولی فقدان استانداردهای کنترل کیفی مناسب، موجب مشکلات بسیاری ناشی از صدمات سایشی در سیستم‌هایی شد که کیفیت لازم را نداشتند. در ایالات متحده آمریکا فرآیند تولید پروتز مفصل ران به سمتی حرکت کرده است که از گوی آلومینایی در مقابل حفره تولید شده از پلی اتیلن با وزن مولکولی فرا زیاد استفاده شود. در دندان پزشکی، آلومینا در کاشتنی‌های دندان استفاده شده است. سایر کاربردهای کلینیکی آلومینا شامل پروتز زانو، پیچ استخوانی، استخوان گوش میانی و... است [۸].

بیوسرامیک‌های پایه زیرکونیا

زیرکونیا مهم‌ترین جانشین آلومیناست که به دلیل چقرمگی شکست بالای آن مصارف زیادی یافته است. زیرکونیا بالاترین چقرمگی شکست را بین سرامیک‌های تک جزئی دارد. استحکام خستگی زیرکونیا بسیاری از الزامات تولید گوی یا کلگی پروتز استخوان ران را برآورده می‌کند ولی مهم‌ترین دلیل استفاده از آن کاهش گشتاور اصطکاک و کاهش ذرات حاصل از سایش پلی اتیلن حفره است. بازده عملکرد سایشی آن پایینتر از آلومینا و بسیار بالاتر از فلزات است.

یکی دیگر از دلایل استفاده از زیرکونیا به عنوان گوی در مفصل ران مصنوعی، ضریب اصطکاک پایین بین زوج زیرکونیا/پلی اتیلن است که موجب کاهش گشتاور اعمالی به حفره پلی اتیلنی شده و در نتیجه از لقی و شل شدن می‌کاهد. گوی‌های زیرکونیایی به دلیل ضریب کشسانی نزدیک تر به استخوان و استحکام بالا در گستره وسیعی از اندازه‌ها و طول گردن تولید می‌شوند [۹].

بیوسرامیک‌های نوین فورستریت

فورستریت سرامیک منیزیم سیلیکات بلوری با فرمول شیمیایی $(\text{Mg}_2\text{SiO}_4)$ است. این ماده جزء خانواده الیون‌ها بوده و ثابت دی الکتریک پایینی دارد.

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سیلیسیم عنصری ضروری برای تولید استخوان است. سیلیسیم در نواحی فعال استخوان‌های جوان جای گرفته و در مراحل اولیه فرآیند کلسیفه شده استخوان شرکت می‌کند. منیزیم نیز عنصر بسیار مهمی برای بدن محسوب می‌شود و به طور غیر مستقیم در متابولیسم معدنی شدن بافت‌های مختلف نقش دارد.

« شیشه - سرامیک‌ها

برخوردار است، و برخلاف فلزات قلیایی، این عنصر موجب سوختگی پوست نمی‌گردد. باید توجه داشت که در هوا لایه نازکی از اکسید و نیتريد بر روی کلسیم تشکیل می‌شود که می‌تواند آن را از اثرات بعدی هوا مصون نگاه دارد، لکن در درجه حرارت بالا، این عنصر در هوا سوخته و تشکیل مقدار زیادی نیتريد می‌دهد. کلسیم تجارتي به آسانی با آب و اسیدها واکنش نموده و تولید هیدروژنی می‌نماید که حاوی مقدار قابل ملاحظه‌ای از گاز آمونیاک و هیدروکربن‌ها، به عنوان ناخالصی می‌باشد.

از کلسیم، می‌توان به عنوان یک عامل آلیاژکننده برای فلزات حاوی آلومینیوم به منظور حذف بیسموت از سرب و به عنوان کنترل‌کننده کربن گرافیتی، در چدن استفاده کرد. از طرف دیگر می‌توان از این فلز به عنوان عاملی برای حذف اکسیژن در کارخانه فولاد و به عنوان عامل احیاکننده در تهیه فلزاتی مانند کروم، زیرکونیم و اورانیم و به عنوان یک ماده جداکننده برای مخلوط گازهایی نیتروژن و آرگون استفاده نمود. ضمناً زمانی که کلسیم، به آلیاژهای منیزیم افزوده شود، ساختمان آن‌ها را تصفیه و موجب کاهش تمایل آتش‌گیری‌های آن‌ها می‌شود.

فسفات، ترکیبی غیر آلی و نمک اسید فسفریک است. در جهان طبیعت هرگز فسفر به شکل خالص دیده نشده است. اما تنها به شکل فسفات دیده شده که شامل اتم فسفر که با چهار اتم اکسیژن تشکیل پیوند داده است؛ که می‌تواند به شکل یون فسفات دارای بار منفی شده (P_3O_4) که در مواد معدنی به عنوان ارگانوفسفات که به مولکول‌های زیستی چسبیده به یک، دو یا سه اتم اکسیژن هستند، وجود دارد.

کلسیم فسفات‌ها از نظر ترکیب شیمیایی شباهت بسیار زیادی به بخش معدنی استخوان دارند و سازگاری زیستی بسیار خوبی از خود نشان می‌دهند. سازگاری زیستی، زیست فعال بودن و شباهت زیاد این گونه مواد به استخوان، آن‌ها را گزینه بسیار مناسبی برای درمان بیماری‌ها مانند بازسازی استخوان و سرطان قرار داده است. کلسیم فسفات‌ها گرایش نوینی در تحقیق و توسعه بیومواد مورد استفاده در ساخت، تولید و کاربرد کاشتنی ایجاد کرده‌اند. به طور کلی بیومواد و به ویژه بیوسرامیک‌ها توانایی جایگزینی و تعویض بخش‌های مختلف بدن را دارند [۱۵].

بیومواد سرامیکی مورد استفاده در جراحی و بازسازی به سه گروه بزرگ تقسیم می‌شوند؛ زیست خنثی، زیست جذب و زیست فعال. سرامیک‌های زیست خنثی تأثیری بر بافت زنده اطراف خود ندارند و معروف ترین مثال آن‌ها، آلومینا است. سرامیک‌های زیست جذب در محیط بدن دچار باز جذب شده و مواد لازم را در اختیار بافت قرار می‌دهند. تری کلسیم فسفات در این گروه قرار می‌گیرد. سرامیک‌های زیست فعال توانایی ایجاد پیوند با بافت زنده اطراف خود را دارند. هیدروکسی‌آپاتیت و ترکیبات خاصی از شیشه‌ها

مواد سرامیکی را به انواع بلورین (سرامیک) و غیربلورین (شیشه) تقسیم‌بندی می‌کنند. نوعی از سرامیک‌های بلورین، شیشه-سرامیک‌ها هستند که در ابتدا به شکل شیشه‌آلات معمولی تولید شده و سپس با عملیات حرارتی دقیق به سرامیک‌های بلورین دگرگونی می‌یابند.

مزیت گام اول این فرآیند این است که می‌توان محصول را به اشکال پیچیده فرم‌دهی نمود. شیشه - سرامیک‌ها مقاومت خوبی در مقابل شوک‌های مکانیکی دارند زیرا تخلخل و تنش باقی‌مانده کمی در آن‌ها وجود دارد. بایستی به این نکته توجه نمود که فرآیند بلورین شدن کامل نیست ولی فاز شیشه‌ای باقی‌مانده، مرز دانه‌ها را پر نموده و به تشکیل ساختار عاری از تخلخل کمک می‌کند.

شیشه-سرامیک‌های تجاری ترکیب شیمیایی همچون $SiO_2-Al_2O_3-LiO_2$ دارند، ولی شیشه-سرامیک‌های مورد استفاده در کاربردهای زیستی پزشکی ترکیبی مشابه بایوگلاس‌ها از خود نشان می‌دهند [۱۳].

« کامپوزیت‌های زمینه سرامیکی

سرامیک‌های زیر کونیایی به دلیل چقرمگی بالا، جانشین مناسبی برای آلومینا هستند ولی کامپوزیت‌های پایه سرامیکی خواص بسیار بالاتری را ارائه می‌کنند. علاوه بر چقرمگی شکست بالاتر، این کامپوزیت‌ها، استحکام خمشی و کرنش شکست را افزایش داده و ضریب کشسانی را کاهش می‌دهند [۱۴].

۲-۳) کلسیم فسفات‌ها

کلسیم از عنصرهای جدول تناوبی است که با علامت Ca نشان داده می‌شود و عدد اتمی آن ۲۰ می‌باشد. به لحاظ فراوانی در طبیعت، کلسیم موجود در پوسته زمین بین کلیه عناصر دارای مقام پنجم و در میان فلزات دارای مقام سوم است. ترکیبات کلسیم $۳/۶۴\%$ از پوسته زمین را تشکیل می‌دهد. بلورهای سفید کلسیم، در دمای $۸۱۰^{\circ}C$ ذوب می‌شوند و فلز کلسیم در آب و اسید محلول بوده و هیدروکسید و نمک تولید می‌نماید.

بدن انسان تقریباً یک کیلوگرم کلسیم دارد. البته در افراد مختلف با استخوان‌بندی متفاوت این میزان متفاوت است. بیشتر کلسیم در استخوان‌ها و دندان‌ها وجود دارد و کمبود آن موجب پوکی استخوان می‌شود. تنها ۱% آن در بقیه بدن موجود است که همین ۱% اعمال زیادی انجام می‌دهد مثلاً انقباض ماهیچه‌های ما بستگی به وجود کلسیم دارد. کلسیم، فعالیت‌های مختلفی را در بدن انجام می‌دهد که می‌توان به؛ تنظیم ضربان قلب، تنظیم کار سیستم اعصاب، استحکام استخوان، انقباض عضلات، متابولیسم آهن، انعقاد خون و... اشاره کرد. کلسیم عنصری است که نسبت به فلزات قلیایی و سایر فلزات قلیایی خاکی از قدرت فعالیت کمتری

آپاتیت‌های جانیشینی

هیدروکسی آپاتیت یک ترکیب غیر استوکیومتری است که می‌تواند تغییرات ترکیب شیمیایی را در زیر شبکه‌های خود بپذیرد [۱۹].



M= Ca, Sr, Ba, Cd, Pb, Mg, Na, K,....

Z= P, CO₃, V, As, S, Si, Cr,....

X=OH, OD, F, Cl, Br,....

سیمان کلسیم فسفاتی

سیمان‌های پایه کلسیم فسفاتی در پزشکی و دندان پزشکی بیشترین کاربرد را دارند که به دلیل سازگاری زیستی عالی و خواص ترمیمی آن‌هاست. علاوه بر این، سیمان‌ها نسبت به بیوسرامیک‌ها این مزیت را دارند که نیازی به انتقال به شکل ساخته شده نداشته و توسط اپراتور در محل حوزه استخوانی آماده‌سازی می‌شوند.

بسته به ترکیب شیمیایی سیمان و حضور افزودنی‌ها، خواص متفاوتی از نظر زمان آماده‌سازی، تخلخل و رفتار مکانیکی در این مواد دیده شده‌است. سیمان‌های کلسیم فسفاتی مصرفی توسط شرکت‌های مختلفی تجاری شده‌اند و از نظر ترکیب و عملکرد تفاوت بسیار کمی دارند. چنین سیمان‌هایی با استخوان بسیار سازگار بوده و به آهستگی جذب می‌شوند. البته خواص سیمان‌های کلسیم فسفاتی هنوز برای کاربرد مطمئن آن‌ها کافی نیست. مشکلاتی در مورد چقرمگی مکانیکی، زمان خوردگی، تکنیک کاربرد بر روی بافت صدمه دیده و خواص زیستی نهایی آن‌ها وجود دارد.

تحقیقات توسعه‌ای و کاربردی جدید روی این سیمان‌ها فقط بخشی از این مشکلات را حل می‌نماید. برای مثال، زمان خودگیری کاهش یافته و چقرمگی کششی نیز در حال بهبود است. اغلب سیمان‌های کلسیم فسفاتی در حین استفاده به کلسیم فسفات آپاتیتی تبدیل می‌شوند و نرخ پایین جذب آپاتیت از مهم‌ترین نکات قابل توجه آن‌هاست. در حالی که سیمان‌های دیگری چون کلسیم سولفات دی‌هیدرات و گچ که طی سال‌ها استفاده می‌شدند نرخ بالاتری از جذب را نشان می‌دهند و تکیه گاهی خوب برای استخوان جدید می‌شوند. ترکیبی از کلسیم سولفات و آپاتیت می‌تواند این مشکل را حل نماید که منجر به استفاده از مواد دو فاز شده‌است. با وجود چنین مزایایی، تمامی کاشتنی‌ها برای بدن عضو خارجی محسوب می‌شوند و می‌توانند منبعی برای عفونت شوند.

در نتیجه استفاده از این مواد در بدن، نیازمند ورود دارو به ساختار آن‌ها با توانایی آزاد سازی موضعی دارو پس از کاشت کاشتنی است. افزودن آنتی بیوتیک به سیمان‌های کلسیم فسفاتی بسیار مطالعه شده و تأثیر آن بر رفتار بدن و سینتیک آزادسازی دارو از سیمان بررسی شده‌است [۲۰].

و شیشه‌های سرامیکی چنین خاصیتی را نشان می‌دهند. پدیده فعالیت زیستی نوعی واکنش پذیری مواد شیمیایی سرامیکی با محیط است که در محلول‌های مصنوعی مورد استفاده در آزمون‌های آزمایشگاهی و به خصوص مایعات فیزیولوژیک بدنی دیده می‌شود. انحلال سرامیک‌های زیست فعال در تماس با مایعات فیزیولوژیکی منجر به ترویج رشد بافت (استخوان) می‌شود [۱۶].

۲-۳-۱ انواع کلسیم فسفات و آپاتیت‌ها

خانواده آپاتیت و کلسیم فسفات‌ها، شامل کلسیم فسفات‌ها، سیمان‌ها و مخلوط‌های دو فازی حاوی کلسیم فسفات‌ها می‌باشد. در میان گستره وسیع کلسیم فسفات‌های موجود، توجه به نسبت دقیق بین کلسیم و فسفر (Ca/P) عامل مهمی است که بر حلالیت کلسیم فسفات‌ها نیز تأثیر زیادی دارد. نسبت کلسیم به فسفر پایین‌تر موجب افزایش میزان اسیدی بودن و حلالیت مخلوط می‌شود. برای نسبت کلسیم به فسفر کوچکتر از یک (Ca/P > 1)، اسیدی بودن و حلالیت بسیار بوده ولی هر دو پارامتر اسیدی بودن و حلالیت برای نسبت Ca/P نزدیک به ۱/۶۷ که مقدار نسبت برای هیدروکسی آپاتیت استوکیومتری $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ است، کاهش می‌یابد. جدول ۳ انواع کلسیم فسفات‌های تولید شده را بر اساس نسبت کلسیم به فسفر متفاوت نشان می‌دهد. پارامترهای شبکه بسیاری از این کلسیم فسفات‌ها، بسیار نزدیک و شبیه به هم است که موجب بروز اشکالاتی در ردیابی آن‌ها با تکنیک پراش ایکس شده است [۱۷].

جدول ۳ انواع کلسیم فسفات‌های تولید شده بر اساس نسبت Ca/P [۱۸].

در ۲۵gC pK	فرمول شیمیایی	نماد	نام	نسبت Ca/P
1.14	$Ca(H_2O)H_2PO_4$	MCPM	Monocalcium phosphate monohydrate	0.5
1.14	$Ca(H_2PO_4)_2$	MCPA	Monocalcium phosphate anhydrous	0.5
6.59	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	DCPU	Dicalcium phosphate dehydrate (brushite)	1.0
6.90	$CaHPO_4$	DCPA	Dicalcium phosphate anhydrous (monetite)	1.0
69.6	$Ca_3(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$	OCP	Octacalcium phosphate	1.33
25.5	$Ca_3(PO_4)_4$	(a-TCP)	a-Tricalcium phosphate	1.5
28.9	$Ca_3(PO_4)_4$	(B-TCP)	B-Tricalcium phosphate	1.5
-	$Ca_x(PO_4)_y \cdot nH_2O$	ACP	Amorphous calcium phosphate	-1.2 2.2
116.8	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	HA	Hydroxyapatite	1.67

تری کلسیم فسفات نانومتري

تری کلسیم فسفات از لحاظ ترمودینامیکی در دمای بالاتر از ۱۰۰۰ درجه سانتی‌گراد پایدار است. بتاتری کلسیم فسفات و آلفاتری کلسیم فسفات دو شکل شناخته شده تری کلسیم فسفات هستند. بتاتری کلسیم فسفات در ۱۲۰۰ درجه سانتی‌گراد به آلفاتری کلسیم فسفات دگرگونی می‌یابد.

آلفاتری کلسیم فسفات مصارف بسیار کمی در زمینه زیستی پزشکی دارد زیرا نرخ بالایی از جذب را در محیط‌های فیزیولوژیک نشان می‌دهد. بتاتری کلسیم فسفات که با عنوان بتا ویتلاکیت نیز شناخته می‌شود، زیست تخریب پذیری مناسبی از خود نشان می‌دهد و کاربردهای زیست پزشکی بیشتری به خصوص در زمینه ارتوپدی دارد. بتاتری کلسیم فسفات متخلخل به دلیل خواص تخریب پذیری ویژه، ماده‌ای مناسب برای جایگزینی استخوان است و با رشد استخوان دچار انحلال می‌شود. زیست سازگاری مناسب آن، بتاتری کلسیم فسفات را انتخابی خوب برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت قرار داده است. بتاتری کلسیم فسفات ساختار هگزاگونال دارد. باو و همکاران پودر ۵۰ نانومتري بتاتری کلسیم فسفات را در دمای اتاق و حلال متانول سنتز کردند. بتاتری کلسیم فسفات نانومتري در سیستم‌های رهایش دارو برای حمل آنتی بیوتیک‌ها و داروهای درمان تومور استفاده شده است [۲۱].

تترا کلسیم فسفات نانومتري

تتراکلسیم فسفات در آب انحلال پذیری بیشتری در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت دارد. تتراکلسیم فسفات از رسوب گذاری در محلول‌های آبی به دست نمی‌آید و فقط توسط روش‌های حالت جامد در دمای بالاتر از ۱۳۰۰ درجه سانتی‌گراد قابل تولید است. این ماده در محلول‌های آبی پایدار نبوده و به هیدروکسی آپاتیت و کلسیم هیدروکسید هیدرولیز می‌شود. تتراکلسیم فسفات برای آماده سازی سیمان‌های پزشکی خودگیر استفاده می‌شود [۲۲].

هیدروکسی آپاتیت

پرمصرفترین کلسیم فسفات در ساخت و تولید کاشتنی، هیدروکسی آپاتیت است که در ادامه به‌طور کامل درباره آن بحث می‌کنیم [۱].

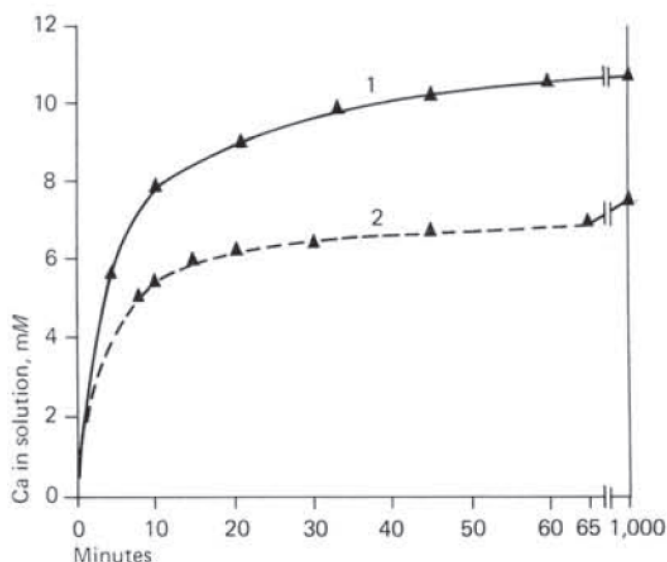
آپاتیت‌های زیستی

آپاتیت‌های زیستی به کلسیم هیدروکسی آپاتیت تولید شده توسط بافت‌های زنده اطلاق می‌شود. در واقع آپاتیت‌های زیستی با هیدروکسی آپاتیت خالص از لحاظ استوکیومتری، ترکیب شیمیایی و بلوری شدن و همچنین سایر خواص فیزیکی و مکانیکی متفاوت هستند. آپاتیت‌های زیستی عموماً فقیر از کلسیم بوده و گروه‌های جاننشینی کربناتی در آن‌ها وجود دارد. در این ساختارها، کربنات در ابتدا جانشین گروه‌های فسفاتی می‌شود. آپاتیت زیستی مینای

دندان با آپاتیت زیستی عاج دندان و استخوان از لحاظ بلوری شدن و غلظت عناصر جزئی متفاوت است که در جدول ۴- مقایسه شده است. مینای دندان حاوی حداقل میزان کربنات و منیزیم است و اندازه بلوری بیشتری نسبت به آپاتیت استخوانی دارد. مینا، انحلال پذیری پایین تری داشته و بخش معدنی آن بیشتر است که در نمودار شکل ۲- مشاهده می‌کنید [۱۹].

جدول ۴ مقایسه ترکیب شیمیایی، خواص بلوری و مکانیکی مینا، استخوان و هیدروکسی آپاتیت [۱۹].

خاصیت (ترکیب شیمیایی)	مینا	استخوان	دندان
کلسیم	۳۶	۲۴.۵	۲۹.۶
فسفر	۱۷.۷	۱۱.۵	۱۸.۵
نسبت کلسیم به فسفر	۱.۶۲	۱.۶۵	۱.۶۷
سدیم	۰.۵	۰.۷	جزئی
پتاسیم	۰.۸	۰.۳۰	جزئی
منیزیم	۰.۴۴	۰.۵۵	جزئی
بخش معدنی	۹۷.۰	۶۵.۰	۱۰۰
بخش آلی	۱.۰	۲۵.۰	-
آب جذب شده	۱.۵	۹.۷	-



شکل ۲ مقایسه بین انحلال پذیری: ۱- مینا ۲- هیدروکسی آپاتیت در استات PH=۶ [۱۹].

۲-۳-۲) کلسیم فسفات‌های نانوساختار با کاربردهای زیست پزشکی

توانایی هر ماده سرامیکی برای استفاده به عنوان کاشتنی در کاربردهای درون بدن به توانایی ایستادگی آن در مقابل تنش‌های

استخوان است. همانند دیگر مواد سرامیکی، استحکام فشاری و استحکام کششی کلسیم فسفات‌ها متأثر از حضور حفرات، جاهای خالی و عناصر بین نشین که در حین فرآیندهای تفجوشی ایجاد می‌شوند، می‌باشد. مقاومت در برابر خستگی دیگر عامل مهم برای کاشتنی‌های تحت بار است. باتوجه به مقادیر پارامتر ویبول (n)، اگر n در گستره ۵۰ تا ۱۰۰ باشد، مقاومت خوبی در مقابل خستگی وجود دارد ولی برای مقادیر n در بازه ۱۰ تا ۲۰، شکست در ماه‌های ابتدایی کاربرد کاشتنی روی می‌دهد. برای هیدروکسی آپاتیت تجاری با ابعاد میکرونی در محیط‌های خشک $n=50$ و در محیط‌های مرطوب فیزیولوژیک $n=12$ است که کمتر از حد لازم برای قابلیت اطمینان از کاشتنی است. فناوری نانو یکی از راه‌هایی است که امروزه برای بهبود استحکام و چقرمگی بیوسرامیک‌ها مورد استفاده قرار گرفته است [۲۳].

پودرهای کلسیم فسفاتی با ابعاد میکرونی به دلیل نسبت سطح به حجم پایین، ۲ تا ۵ متر مربع برگرم، از قابلیت تفجوشی پایینی برخوردارند. علاوه براین، گزارش شده است که فرایند جذب کلسیم فسفات مصنوعی میکرونی بسیار متفاوت از هیدروکسی آپاتیت موجود در بخش معدنی استخوان است. بلورهای بخش معدنی استخوان، ابعاد نانومتری با نسبت سطح به حجم بالا دارند. این بلورها در زمینه آلی کلاژنی رشد یافته و پیوندهای بلور به بلور ضعیفی دارند. در نتیجه جذب آن‌ها توسط سلول‌های استخوان خوار بسیار یکنواخت است.

در مقابل، کلسیم فسفات میکرونی نسبت سطح به حجم بالا داشته و پیوندهای بلور به بلور قوی دارد که جذب در محیط فیزیولوژیک را با مشکل مواجه می‌گرداند. بلوری شدن انواع مختلفی از کلسیم فسفات‌ها نظیر هیدروکسی آپاتیت و بتاتری کلسیم فسفات به نسبت کلسیم به فسفر آن‌ها، حضور آب، ناخالصی‌ها و دما بستگی دارد. برای مثال؛ در یک محیط مرطوب و در دمای پایین، تشکیل هیدروکسی آپاتیت روی می‌دهد و در جو خشک و دماهای بالاتر بتاتری کلسیم فسفات فاز پایدار است [۲۴].

پیچیده موجود در محل استفاده و سازگاری زیستی آن با محیط زیستی بستگی دارد. سازگاری زیستی بسیار مناسب کلسیم فسفات‌ها به همراه ترکیب شیمیایی مشابه با استخوان اجازه استفاده از آن‌ها در بدن و در کنار بافت‌های زنده را می‌دهد.

در قرن حاضر، پژوهش‌های انجام شده در زمینه بیوسرامیک‌ها بر روی غلبه بر محدودیت‌های کلسیم فسفات‌ها به ویژه هیدروکسی آپاتیت و بهبود خواص زیستی آن‌ها با استفاده از فناوری نانو متمرکز شده است. در واقع دلیل اصلی استفاده از فناوری نانو در این تحقیقات به دلیل ابعاد نانومتری هیدروکسی آپاتیت موجود در استخوان بوده است. امروزه پذیرفته شده است که فناوری نانو راه حل مناسب برای فایق آمدن بر بسیاری از محدودیت‌های مواد با ابعاد میکرونی است.

مواد نانو ساختار عملکرد بهینه‌تری را در مقایسه با مواد دارای ترکیب مشابه با آن‌ها ولی اندازه دانه میکرونی ارائه می‌کنند که به دلیل نسبت سطح به حجم بالاتر در مواد نانوساختار است. سرامیک‌های نانومتری می‌توانند انعطاف پذیری بالاتری نسبت به مواد میکرونی از خود نشان دهند که به دلیل حضور حجم بالای مرز دانه در ساختار آن‌ها است. در سال ۱۹۸۷ میلادی کارچ و همکاران گزارش کردند که سرامیک ترد با اندازه دانه‌های نانومتری می‌تواند کرنش‌های نزدیک به ۱۰۰٪ را نیز پیش از وقوع شکست متحمل شود. بیومواد نانوساختار، چسبندگی و افتراق سلول‌های استخوان‌ساز، هم‌بندی با استخوان و رسوب‌گذاری مواد معدنی روی سطح کاشتنی را افزایش می‌دهند. مواد نانو ساختار در دماهای پایین‌تری تفجوشی شده و مشکلات مربوط به فرایندهای تفجوشی در دماهای بالا در مورد آن‌ها کاهش می‌یابد. با کنترل شکل، اندازه و توزیع ذرات می‌توان خواص مکانیکی و خواص زیستی کلسیم فسفات‌ها را کنترل نمود. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌های بیوسرامیک‌های کلسیم فسفاتی استحکام مکانیکی ضعیف آن‌ها در مقابل تنش‌های پیچیده است. علاوه براین، زیست‌فعالی کلسیم فسفات مصنوعی با اندازه دانه میکرونی ضعیف‌تر از آپاتیت طبیعی بخش معدنی

۳) هیدروکسی آپاتیت، نانو هیدروکسی آپاتیت، سنتز و خواص

۳-۱) هیدروکسی آپاتیت

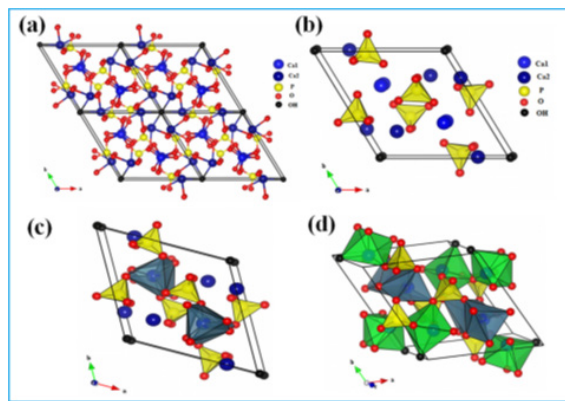
توده‌ای یا تک‌های کاهش داده است. پرمصرف‌ترین کلسیم فسفات در ساخت و تولید کاشتنی، هیدروکسی آپاتیت (HA) است. با توجه به پارامتر شبکه هیدروکسی آپاتیت ($a=0.95$ و $c=0.68$ nm) و تقارن هگزاگونال آن تمایل زیادی به رشد در جهت محور c و با مورفولوژی سوزنی شکل دارد [۱۱].

هیدروکسی آپاتیت بخش معدنی استخوان را تشکیل می‌دهد و ۴۳٪ از وزن استخوان مربوط به آن است. همچنین دارای خواص مطلوبی به عنوان بیوماده از خود نشان می‌دهد که شامل پایداری، خنثی بودن شیمیایی، سازگاری زیستی، فعالیت زیستی، هم‌بندی با استخوان و پیوند مستقیم با استخوان است. استحکام و چقرمگی نسبتاً پایین هیدروکسی آپاتیت، استفاده از آن را به شکل جسم

« ۱-۳) هیدروکسی آپاتیت ساختار عمومی هیدروکسی آپاتیت

واژه آپاتیت به خانواده‌ای از ترکیبات گفته می‌شود که ساختاری مشابه دارند ولی لزوماً ترکیب یکسانی نخواهند داشت. بنابراین آپاتیت یک توصیف است و نه یک ترکیب. هیدروکسی آپاتیت و به طور خاص کلسیم هیدروکسی آپاتیت دارای ترکیب مشخص $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ و ساختار کریستالوگرافی معین است. ساختار کلسیم هیدروکسی آپاتیت، موقعیت‌های اتمی اضافی را نشان می‌دهد که توسط بیورز و مک اینتایر در بخش معدنی استخوان و توسط کی و همکارانش در هیدروکسی آپاتیت مصنوعی تعیین شد. کلسیم هیدروکسی آپاتیت دارای واحد شبکه شش وجهی^۵ است. شکل ۳ واحد شبکه بلور آپاتیت حاوی یون‌های Ca^{2+} ، PO_4^{3-} و OH^- را که در کنار هم با فشردگی زیادی قرار گرفته‌اند، نشان می‌دهد [۲۵]. چهار اتم کلسیم موقعیت‌های Ca(I) را اشغال نموده‌اند؛ دو اتم روی سطوح $Z=0$ و دو اتم روی $Z=0.5$ شش اتم کلسیم نیز موقعیت‌های Ca(II) را اشغال کرده‌اند. یک گروه از سه اتم کلسیم، مثلی را در $Z=0.25$ و گروه دیگر مثلی را روی سطح $Z=0.75$ ایجاد کرده‌اند. شش چهار وجهی PO_4^{3-} روی سطوح $Z=0.25$ و $Z=0.75$ مرتب شده‌اند. شبکه گروه‌های PO_4 ، اسکلت‌بندی را ایجاد کرده‌اند که موجب پایداری ساختار آپاتیت می‌شود. اکسیژن‌های گروه‌های فسفاتی به صورت O_I ، O_{II} و O_{III} می‌شوند. نظم اتمی فلوئوروآپاتیت $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y\text{F}_z$ و کلروآپاتیت $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y\text{Cl}_z$ که در آن‌ها گروه‌های فلوراید و کلراید جانشین گروه‌های OH^- شده‌اند نیز مشابه این ساختار است. اتم‌های O-H، F و O-CL در امتداد محور C و در مرکز مثلث‌های Ca(II) قرار می‌گیرند [۲۵].

ساختار آپاتیتی میزبان خوبی برای انواع گروه‌های اتمی است. جانشین شدن گروه‌های جدید در ساختار آپاتیت موجب تغییر در خواصی همچون پارامتر شبکه، مورفولوژی و قابلیت انحلال می‌شود. البته تفاوت‌های چندانی در تقارن شش وجهی ایجاد نمی‌کند. الیوت و یونگ نشان دادند که جانشینی گروه‌های کلراید در این ساختار موجب کاهش تقارن شش وجهی شده و ساختار را به سمت کج وجهی (مونو کلینیک) سوق می‌دهد [۲۵].



شکل ۳ موقعیت قرارگیری یون‌های هیدروکسی آپاتیت [۲۵].

« ۲-۱-۳) ترکیب هیدروکسی آپاتیت

هیدروکسی آپاتیت خالص، $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2](\text{HA})$ دارای ترکیب شیمیایی $39/68$ درصد وزنی کلسیم، $18/45$ درصد وزنی فسفر، نسبت وزنی کلسیم به فسفر $2/151$ و نسبت مولی کلسیم به فسفر $1/67$ است. اگر نسبت مولی کلسیم به فسفر $1/67$ باشد، فقط هیدروکسی آپاتیت در الگوی پراش پرتو ایکس دیده می‌شود. اگر این نسبت کمتر از $1/67$ باشد، بتاتری کلسیم فسفات و سایر فازها نظیر تتراکلسیم فسفات در محصول عملیات تفجوشی مشاهده خواهند شد. بر اساس استاندارد انجمن مواد و آزمون آمریکا^۶ به شماره ۱۹۹۰-۸۸-F1۱۸۵، ترکیب شیمیایی قابل قبول برای هیدروکسی آپاتیت تجاری حداقل 95 درصد هیدروکسی آپاتیت است که توسط آنالیز پراش پرتو ایکس تعیین می‌شود و غلظت عناصر جزئی مجاز حداکثر $\text{As}=3\text{ppm}$ ، $\text{Cd}=5\text{ppm}$ ، $\text{Pb}=30\text{ppm}$ و مجموع عناصر سنگین 50ppm است.

هیدروکسی آپاتیت باید حاوی کمتر از 5 درصد وزنی بتا تری کلسیم فسفات باشد. خلوص، ترکیب شیمیایی و اندازه ذرات آپاتیت پیش از تفجوشی، دما و شرایط تفجوشی و فشار مورد استفاده، بر مقدار فازهای کلسیم فسفاتی موجود به همراه هیدروکسی آپاتیت مؤثر است. آپاتیت‌های تهیه شده از محلول‌های کاملاً قلیایی حاوی CO_2 بوده و در دماهای بالای 900 درجه سانتی‌گراد مستعد به تشکیل کلسیم اکسید (CaO) هستند. دیگر ترکیب کلسیم فسفاتی گزارش شده که از تجزیه هیدروکسی آپاتیت در بالای 900 درجه سانتی‌گراد ایجاد می‌شود، دی کلسیم فسفات انیدروز CaHPO_4 (DCP) است. البته این ترکیب در این دماها پایدار نبوده و به بتاتری کلسیم فسفات و کلسیم پیروفسفات، $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ، دگرگونی می‌یابد. اگر عملیات تفجوشی در فشار بخار 500 میلی‌متر انجام شود، تشکیل دیگر فازهای کلسیم فسفاتی (آلفا و بتاتری کلسیم فسفات و تتراکلسیم فسفات) به حداقل رسیده و هیدروکسی آپاتیت پایدارترین فاز خواهد بود.

ترکیب هیدروکسی آپاتیت چگال توسط پراش پرتو ایکس و طیف‌سنجی مادون قرمز تعیین می‌شود. با استفاده از الگوهای پراش پرتو ایکس می‌توان خلوص (تک‌فاز یا چند فاز بودن) هیدروکسی آپاتیت، میزان بلوری شدن هیدروکسی آپاتیت و پارامتر شبکه فازهای مختلف را مشخص کرد. طیف‌سنجی مادون قرمز اطلاعاتی در مورد فازهای اضافی، بلوری شدن نسبی و حضور گروه‌های جانشینی ارائه می‌کند [۱۱].

« ۲-۳) نانو هیدروکسی آپاتیت

برخلاف شباهت ترکیب شیمیایی، خواص مکانیکی هیدروکسی آپاتیت مصنوعی در مقایسه با استخوان بسیار ضعیف است. علاوه بر این، بخش معدنی استخوان زیست‌فعال بالاتری را در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت مصنوعی از خود نشان می‌دهد. بسیاری از محققان گزارش نموده‌اند که استحکام مکانیکی و

لیو و اینگ چائو هیدروکسی آپاتیت نانومتری با اندازه ۸ تا ۱۰ نانومتر را با روش سل - ژل تولید نمودند. در اکثر پژوهش‌های انجام شده برای تولید هیدروکسی آپاتیت به روش سل-ژل، الکوکسیدفسفر به عنوان پیش‌ساز فسفر استفاده شده‌است. لیو و همکاران از تری‌اتیل فسفات و نیترات کلسیم به عنوان پیش‌سازهای کلسیم و فسفر استفاده کردند. کوریو کوزا و همکاران پیشنهاد نمودند که از آگار می‌توان برای تولید هیدروکسی آپاتیت در دماهای پایین استفاده نمود [۲۸].

سوچانک و همکاران آپاتیت نانومتری را با استفاده از روش سل-ژل احتراقی با حضور اسیدسیتریک تولید نمودند. وارما و همکاران نانوذرات هیدروکسی آپاتیت را با روش احتراق پلیمری و سنتز خود احتراقی و در محلول‌های نوین بدنی سنتز کردند. شی و همکاران از روش هیدرولیز برای تولید ذرات ۲۰ نانومتری هیدروکسی آپاتیت استفاده کردند. آن‌ها همچنین مشاهده نمودند که اندازه ذرات هیدروکسی آپاتیت با توجه به دمای آنیل افزایش می‌یابد. دمای آنیل ۱۰۰۰ درجه سانتی‌گراد پس از ۴ ساعت ذرات ۵۰ نانومتری را نتیجه می‌دهد. ژو فرآیند پاشش پلاسمایی با فرکانس رادیویی را برای سنتز ذرات ۱۰ تا ۱۰۰ نانومتری هیدروکسی آپاتیت به خوبی استفاده کرد. سنتز پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت استوکیومتری به روش سل - ژل نسبتاً آسان است. محصولات این روش خلوص بالا و یکنواختی ترکیب شیمیایی خوبی دارند. هیدروکسی آپاتیت حاصل از فرآیند سل - ژل معمولاً حاوی فاز ثانویه اکسید کلسیم است. هان نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت را در دمای کلسینه کردن ۷۵۰ درجه سانتی‌گراد با استفاده از روش سل - ژل احتراقی با حضور اسیدسیتریک تولید نمود. اندازه دانه پودر نهایی بین ۸۰ تا ۱۵۰ نانومتر بود [۲۸].

ساریگ ذرات صفحه‌ای شکل هیدروکسی آپاتیت را با رسوب‌گذاری مستقیم از کلرید کلسیم و فسفات سدیم در دمای محیط سنتز نمود. محلول تحت تشعشع میکروویو قرار گرفت و درجه اسیدی آن برای تولید هیدروکسی آپاتیت مناسب برای کاربردهای پزشکی در مقدار ۷/۴ ثابت نگه داشته شده بود. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت را می‌توان با استفاده از رسوب‌گذاری شیمیایی از محلول آبی کلرید کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات تهیه کرد. پانگ و همکاران مشاهده نمودند که میزان بلوری شدن و اندازه دانه‌های هیدروکسی آپاتیت با افزایش دمای سنتز افزایش می‌یابد. تغییر مورفولوژی ذرات نیز مرتبط با میزان بلوری شدن بالاتر هیدروکسی آپاتیت حاصل می‌شود. این دانشمندان گزارش نمودند نانوذرات میل‌های شکل با سطح زبر در میزان بلوری شدن پایین‌تر به دست می‌آید [۲۸].

فرآوری مکانیکی شیمیایی روشی دیگر برای تولید هیدروکسی آپاتیت نانومتری در حالت جامد است. یئونگ و همکاران مقدار مناسبی از کلسیم هیدروژن فسفات و اکسید کلسیم را بدین منظور استفاده نمودند. یانگ و همکاران نیز با این روش نانوذرات پودری هیدروکسی آپاتیت را تولید کردند [۲۸].

چقرمگی شکست سرامیک هیدروکسی آپاتیت را می‌توان با استفاده از تکنیک‌های مختلف تف جوشی مانند افزودن فاز ثانویه با دمای ذوب پایین (به عنوان فاز مایع در حین تف جوشی موجب افزایش چگالی نسبی می‌شود)، افزودن افزودنی‌های مناسب برای افزایش چگالی در حین استحکام یافتن مرزخانه‌ها و استفاده از پودرهای با ابعاد نانومتری (به علت نسبت سطح به حجم زیاد در این پودرها) بهبود بخشید. هیدروکسی آپاتیت نانومتری توانایی ایجاد انقلابی در زمینه‌های مختلف مهندسی پزشکی از باز تولید استخوان تا رهایش دارو را دارد. در طول ۱۰ سال گذشته توجه بیشتری برای دستیابی به بیوسرامیک هیدروکسی آپاتیت نانومتری به وجود آمده است. اهمیت و مزایای هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار در سال ۲۰۰۲ میلادی توسط ساریگ و کاهانا مورد توجه قرار گرفت. در کار انجام شده توسط این محققان، هیدروکسی آپاتیت مصنوعی با ابعاد ۳۰۰ نانومتری تولید شد. پودر هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار قابلیت تف جوشی مناسب‌تر و چگالی نسبی بالاتری را نشان می‌دهد که موجب بهبود چقرمگی شکست و دیگر خواص مکانیکی آن می‌شود. علاوه بر این هیدروکسی آپاتیت نانومتری زیست فعالی بهتری در مقایسه با بیوسرامیک‌های درشت دانه نشان می‌دهد. تعداد زیادی از روش‌های فرآوری پودر برای سنتز کلسیم فسفات‌های نانومتری و به خصوص هیدروکسی آپاتیت مورد استفاده قرار گرفته است. جدول ۵ سیر تکاملی روش‌های به کار رفته در ۱۰ سال اخیر را نشان می‌دهد. اخیراً استفاده از روش سل - ژل برای سنتز کلسیم فسفات‌های نانومتری گسترش زیادی یافته که به دلیل مزایای خاص این روش برای بهبود یکنواختی شیمیایی محصول و کاهش دمای سنتز در مقایسه با دیگر روش‌هاست [۲۶].

جدول ۵ سیر تکاملی روش‌های سنتز نانوکلسیم فسفات‌ها [۲۷].

سال	فرآیند
۱۹۹۵	سنتز هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار با اندازه ذرات ۲۰ نانومتر برای اولین بار و با استفاده از نیترات کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات با روش پاشش محلولی
۲۰۰۰	سنتز پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت با اندازه ۵۰ نانومتر در ۳۷۳ درجه سانتی‌گراد و pH=4.7 از نیترات کلسیم تتراهیدرات و دی آمونیوم هیدروژن فسفات در محلول شبیه سازی شده بدن با استفاده از تکنیک نوین تقلید زیستی و رسوب گذاری شیمیایی
۲۰۰۲	آماده سازی نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانو کامپوزیت کیتوسان/هیدروکسی آپاتیت
۲۰۰۲	رسوب‌گذاری مستقیم هیدروکسی آپاتیت از محلول کلسیم کلراید و سدیم فسفات
۲۰۰۳	فرآیند پلاسمایی با فرکانس رادیویی با استفاده از پودر ریز هیدروکسی آپاتیت
۲۰۰۳	فرآیند سل ژل با استفاده از محلول نیترات کلسیم تتراهیدرات و دی آمونیوم هیدروژن فسفات در حلال اتانول رسوب گذاری شیمیایی از محلول آبی کلرید کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات
۲۰۰۳	رسوب گذاری شیمیایی از محلول آبی کلرید کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات
۲۰۰۳	سنتز مکانیکی شیمیایی پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت و تری کلسیم فسفات با استفاده از کلسیم هیدروژن فسفات و اکسید کلسیم
۲۰۰۳	سنتز نانو پودر هیدروکسی آپاتیت با روش سل ژل و با استفاده از نیترات کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات در حلال آبی
۲۰۰۴	سنتز نانو پودر هیدروکسی آپاتیت با روش سل ژل و با استفاده از نیترات کلسیم و آمونیوم هیدروژن فسفات در حلال آبی

۳-۳) خواص هیدروکسی آپاتیت

۳-۳-۱) خواص کریستالوگرافی

پارامترهای شبکه (محوره‌های a و c) برای پودر هیدروکسی آپاتیت ۶/۸۸۱ و ۹/۴۲۲ انگستروم است. در الگوی پراش پرتو ایکس، سایر فازها نظیر تری کلسیم فسفات، تتراکلسیم فسفات و اکسید کلسیم نیز به شرط آن که میزان آن‌ها بیش از یک درصد وزنی باشد، مشاهده می‌شوند. طیف جذب مادون قرمز، پیوندهای P-O و O-H متعلق به گروه‌های OH و PO_4 موجود در هیدروکسی آپاتیت را نشان می‌دهد. بلورهای هیدروکسی آپاتیت بزرگ بوده و پس از عملیات تفجوشی از حالت سوزنی شکل به صورت نامنظم در می‌آیند [۲۹].

۳-۳-۲) خواص مکانیکی

خواص مکانیکی پودر آپاتیت و قطعه حاصل از عملیات فشردن (پرس) و تفجوشی با توجه به شرایط اجرای این فرآیندها متفاوت است. با افزایش ریز تخلخل‌ها، خواص مکانیکی کاهش خواهد یافت. چگالی، اندازه دانه، استحکام خمشی، استحکام فشاری، استحکام پیچشی و ضریب کشسانی در خمش و فشار با انجام تفجوشی در ۱۱۵۰-۱۳۵۰ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد. چقرمگی شکست هیدروکسی آپاتیت تفجوشی شده در ۱۱۰۰ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد ولی در مورد پودر تفجوشی شده در ۱۲۵۰ درجه سانتی‌گراد تغییر محسوسی مشاهده نمی‌شود. در دمای تفجوشی بالای ۱۲۵۰ درجه سانتی‌گراد چقرمگی شکست به مقادیر پایین‌تر از آنچه برای ماده تفجوشی در ۱۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به دست آمده کاهش می‌یابد. حضور فاز بتاتری کلسیم فسفات موجب کاهش چقرمگی شکست می‌شود.

روش‌های مختلف تهیه پودر نیز بر خواص مکانیکی نهایی مؤثر است زیرا روش‌های مختلف موجب تفاوت در اندازه دانه‌ها و ترکیب شیمیایی خواهد شد. برای مثال، هر چه اندازه دانه‌ها کوچک‌تر باشد چقرمگی شکست بالاتری حاصل می‌شود. طبق جدول خواص مکانیکی هیدروکسی آپاتیت چگال از مقادیر به دست آمده برای استخوان و دندان بالاتر است. دی‌گروت و همکاران گزارش کرده‌اند که استحکام خمشی و چقرمگی شکست هیدروکسی آپاتیت چگال در حالت خشک بسیار کمتر از حالت تر است.

پارامتر ویبول که نشان‌دهنده مقاومت ماده در مقابل شکست خستگی است برای هیدروکسی آپاتیت در حالت شکست، برابر ۵۰ و در شرایط مرطوب و فیزیولوژیک معادل ۱۲ است. کاشت‌هایی که مقدار پارامتر ویبول آن‌ها از ۱۵ تا ۲۰ باشد، چند ماه پس از استفاده دچار شکست می‌شوند. این امر موجب شده‌است که هیدروکسی آپاتیت چگال با این که از خواص مناسب سازگاری زیستی و همبندی با استخوان برخوردار است برای کاربردهای تحت بار انتخاب مناسبی نباشد و به صورت پوشش مورد استفاده قرار گیرد [۲۹].

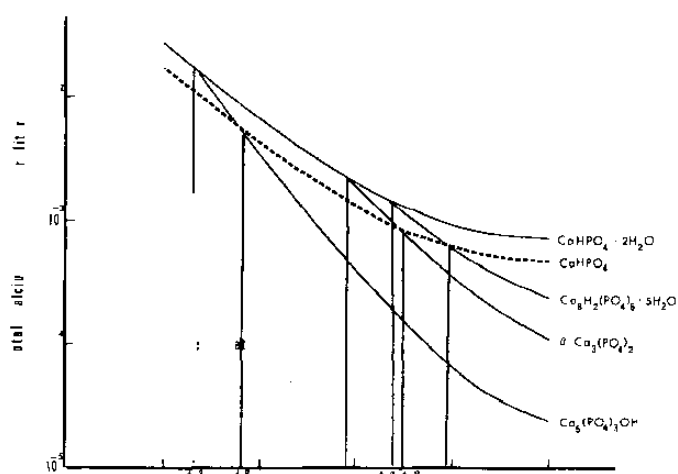
۳-۳-۳) خواص انحلالی

انحلال هیدروکسی آپاتیت در بدن موجود زنده به نوع و غلظت محلول، درجه اسیدی محلول، درجه اشباع محلول، نسبت جامد به محلول، میزان تعلیق در محلول و ترکیب شیمیایی و میزان بلوری شدن هیدروکسی آپاتیت بستگی دارد.

میزان ریز تخلخل‌ها و درشت تخلخل‌ها، نواقص ساختاری و مقدار و نوع فازهای موجود نیز بر میزان انحلال هیدروکسی آپاتیت مؤثر است. مقایسه مقدار انحلال فازهای کلسیم فسفات در نمودار شکل ۴ نشان داده شده‌است. میزان انحلال هیدروکسی آپاتیت در محیط اسیدلاکتیک کمتر از محیط اسیداستیک است. برای سرامیک هیدروکسی آپاتیت حاوی دیگر فازهای کلسیم فسفاتی، میزان انحلال متأثر از مقدار فازهای غیر هیدروکسی آپاتیت است. میزان انحلال بر طبق ترتیب زیر کاهش می‌یابد.



انحلال سرامیک هیدروکسی آپاتیت در سطح و مرکز بلور انجام می‌شود ولی انحلال آپاتیت‌های زیستی فقط در مرکز بلور صورت می‌گیرد [۳۰].



شکل ۴ نمودار انحلال پذیری فازهای مختلف کلسیم فسفاتی [۳۰].

۳-۳-۴) شیمی سطح

شیمی سطح سرامیک هیدروکسی آپاتیت به ترکیب شیمیایی سرامیک و درجه اسیدی محیط بستگی دارد. یک محیط اسیدی موجب انحلال سطح و تجمع Ca^{2+} ، $H_2PO_4^-$ ، HPO_4^{2-} ، H^+ و OH^- جفت‌های یونی نظیر $CaH_2PO_4^+$ و $CaOH^+$ در یک لایه آبکی می‌شود. آپاتیت‌های زیستی نیز دارای این لایه آبکی هستند. الکترولیت‌های موجود در بدن زنده موجب باردار شدن سطح می‌شوند و توسعه بارهای سطحی بر برهم‌کنش سلولی در فصل مشترک مؤثر است. علاوه بر این، پروتئین‌ها روی سطح هیدروکسی آپاتیت جذب می‌شوند [۳۱].

جدول ۷ مقایسه خواص بیو مواد مختلف [۳۳].

شکست	پیوند استخوانی	استحکام شکست	ماده
پیوسته (Coherent)	۹۲/۲ %	۲۸/۹ Mpa	شیشه زیستی
پیوسته (Coherent)	۹۵/۴ %	۶/۱۹ Mpa	هیدروکسی آپاتیت
در فصل مشترک	۵۹/۵ %	۱/۹ Mpa	تیتانیوم
در فصل مشترک	۳۳/۳ %	۱/۳ Mpa	زیرکونیا

۳-۴) روش‌های سنتز نانوذرات هیدروکسی آپاتیت

روش‌های مختلفی برای آماده‌سازی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت وجود دارد که می‌توان به سنتز مکانیکی شیمیایی، روش شیمی تر، رسوب گذاری، تولید با روش تقلید زیستی، سل - ژل و رسوب گذاری الکتریکی اشاره کرد [۲۸].

۳-۴-۱) روش مکانیکی شیمیایی

سنتز مکانیکی شیمیایی در اصل برای تولید آلیاژی که به وسیله سرامیک‌ها رسوب سختی می‌شوند طراحی شده است. این فرایند طی ۲۰ سال گذشته رشد و تکامل یافته و اکنون برای تولید گستره وسیعی از مواد نوین فلزی و غیرفلزی به کار می‌رود. واکنش‌های مکانیکی شیمیایی با موفقیت برای تولید مواد سرامیکی مختلف با خواص نوین استفاده شده‌اند. تلاش برای تولید هیدروکسی آپاتیت نانومتری از طریق این فرایند با موفقیت همراه بوده است [۲۸].

در پژوهشی برای تولید پودر نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت به روش فعال سازی مکانیکی از پودر کربنات کلسیم (CaCO₃) با درجه خلوص ۹۹/۹۸ با متوسط اندازه ذرات ۴ میکرون و پودر فسفات کلسیم دی‌هیدرات (CaHPO₄.2H₂O) با درجه خلوص ۹۹/۹۸ و با متوسط اندازه ذرات ۱۰ میکرون استفاده شد. پودر مواد اولیه به نسبت مولی کلسیم به فسفات ۱/۶۷ توزین و به مدت زمان‌های مختلف در آسیاب گلول‌های سیارهای با نسبت جرم گلوله به بار ۲۰ آسیاب شد (جدول ۸) [۲۸].

جدول ۸ مدت زمان آسیاب کردن نمونه‌ها برای تولید پودر نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت [۲۸].

نمونه آسیاب	H4	H3	H2	H1	H1	H1	H1	H	H	H	H
زمان آسیاب (ساعت)	0	0	0	8	6	4	2	9	6	4	4
	40	30	20	18	16	14	12	9	6	4	2

مشخصه‌یابی محصول با استفاده از تکنیک پراش پرتو ایکس، طیف سنجی مادون قرمز و میکروسکوپ الکترونی عبوری انجام و آزمون غوطه‌وری در محلول شبیه سازی شده بدن (SBF) بر روی محصول بهینه انجام شد. الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به نمونه‌های ۲-۴۰ ساعت در شکل ۵ نشان داده شده است. مشاهده

۳-۳-۵) پاسخ بافت: برهم کنش سلولی با هیدروکسی آپاتیت

سطح هیدروکسی آپاتیت با انواع مختلفی از سلول‌ها همچون سلول‌های بیگانه‌خوار درشت، استخوان سازها، استخوان خوارها و زنجیره‌های پرپودنتال سازگاری زیستی مناسبی دارد. پاسخ مناسب که در واقع شامل پیوند و رشد سلولی است در مطالعات بسیاری نشان داده شده است. سلول‌ها یا موجب انحلال درون سلولی سرامیک هیدروکسی آپاتیت می‌شوند و یا با ایجاد یک محیط اسیدی انحلال جزئی برون سلولی را نتیجه می‌دهند. هیدروکسی آپاتیت اجازه رشد سلول‌های استخوانی نظیر استخوان سازها و استخوان خوارها را می‌دهد. به دلیل شباهت شیمی سطح هیدروکسی آپاتیت و استخوان، سلول‌ها تمایزی بین این دو قائل نمی‌شوند [۳۲].

۳-۳-۶) خواص همبندی با استخوان

هیدروکسی آپاتیت همچون سایر بیومواد کلسیم فسفاتی، همبندی مناسبی با استخوان برقرار می‌کند و در کاربرد به صورت کاشتنی و پوشش کاشتنی، عموماً رشد استخوان را ترویج می‌کند. مواد هم‌بند با استخوان اجازه تشکیل استخوان روی سطح خود را داده و همچون داربستی برای استخوان رفتار می‌کنند. در مورد شیشه‌های زیست فعال و شیشه-سرامیک‌ها و همچنین مواد کلسیم فسفاتی، لایه کربنات آپاتیتی روی سطح تشکیل می‌شود [۲۶].

۳-۳-۷) فصل مشترک استخوان-هیدروکسی آپاتیت

نوع پیوند در فصل مشترک ماده - استخوان به طبیعت ماده بستگی دارد. جدول ۶ تأثیر نوع بیو ماده بر نوع پیوند فصل مشترک ماده - استخوان را نشان می‌دهد. استحکام فصل مشترک استخوان و کاشتنی در مورد مواد کاشتنی زیست فعال در مقایسه با سایر مواد بیشتر است (جدول ۷) [۲۶].

جدول ۶ تأثیر نوع بیوماده بر نوع پیوند فصل مشترک ماده - استخوان [۲۶].

نوع پیوند	فعالیت زیستی	نوع ماده
فاصله بین استخوان و کاشتنی	زیست خنثی	فلزات و پلیمرها
پیوند بین استخوان و کاشتنی	زیست خنثی	اکسیدهای سرامیکی
پیوند بین استخوان و کاشتنی	زیست فعال	سرامیک های کلسیم فسفاتی و شیشه های زیست فعال



شکل ۹ تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت حاصل از رسوبدهی شیمیایی تر [۲۸].

مایع شبیه سازی شده بدن، جوانه زنی و رشد همزمان کربنات کلسیم هیدروکسی آپاتیت مشابه استخوان را بر روی اکسیدتیتانیوم و سیلیکا، شیشه زیستی و تیتانیومی که در آن غوطه ور شده باشند تسریع می کند. حضور این لایه آپاتیت کربناتی که توسط فرآیندهای تقلید زیستی روی مواد مختلف ایجاد می شود، تکثیر سلولی و معدنی شدن را افزایش داده و اتصال قوی تر با استخوان ایجاد می کند. هیدروکسی آپاتیت نانومتری با ترکیب شیمیایی هموزن در شرایط فیزیولوژیک و مشابه فرآیندهای طبیعی تولید شده است. پودر حاصل، حاوی مقادیر کمی از دیگر یون های معدنی نیز می باشد. میانگین اندازه دانه این پودر پس از تف جوشی در گستره نانومتر باقی می ماند و اگر برای ۶ ساعت در ۱۲۰۰ درجه سانتی گراد حرارت دهی شود به میزان ۹۶ درصد چگال می شود. می توان کاشتنی های با سطح متخلخل را با هیدروکسی آپاتیت نانومتری توسط فرآیندهای مذکور پوشش داد [۳۴].

طبیعت این پوشش ها، ریز ساختار، نرخ انحلال و نوع برهم کنش آن ها با سیالات بدن بر میزان هم بندی با استخوان پوشش موثر است [۳۴].

۳-۴-۳) روش سل-ژل

دمای پایین تشکیل و امتزاج مولکولی از مهم ترین تفاوت های فرآیند سل-ژل با سایر فرآیندهای معمول است. اغلب برای تف جوشی بلورهای ریز آپاتیت تولید شده با رسوبدهی تر، دمای بالاتر از ۱۰۰۰ درجه سانتی گراد مورد نیاز است. در حالی که برای فرآیند سل-ژل از دمای چند صد درجه پایین تر استفاده می شود. در فرآیند سل-ژل اختلاط مولکولی پیش سازهای کلسیم و فسفر انجام شده و یکنواختی شیمیایی هیدروکسی آپاتیت حاصل را بهبود می بخشد. تعدادی از پیش سازهای کلسیم و فسفر در فرآیند سل-ژل مورد استفاده قرار

۳-۴-۳) روش رسوب گذاری

محلول معلق (سوسپانسیون) نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به وسیله واکنش های رسوب گذاری شیمیایی تهیه می شود. شکل، اندازه و سطح مخصوص ذرات نانومتری هیدروکسی آپاتیت که با این روش تولید می شوند به نرخ افزودن واکنش دهنده ها و دمای واکنش بسیار حساس است. نرخ افزودن واکنش دهنده ها، خلوص هیدروکسی آپاتیت، درجه اسیدی نهایی محلول معلق و پایداری آن را تعیین می کند. دمای واکنش نیز تک بلور بودن و یا چند بلوری بودن محصول را مشخص می نماید. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت که در دمای پایین تر از ۶۰ درجه سانتی گراد تولید شوند تک بلور هستند. در بالاتر از این دمای بحرانی، نانو ذرات، چند بلوری خواهند شد [۲۸].

یارکو و همکارانش از واکنش نیترات کلسیم $(Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O)$ با آمونیوم هیدروکسید $(NH_4)_2HPO_4$ برای تولید نانوذرات هیدروکسی آپاتیت استفاده نمودند. اندازه ذرات توسط دما و زمان رسوبدهی کنترل می شود. برای دستیابی به ذرات نانومتری لازم است محلول به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شود. نانوذرات هیدروکسی آپاتیت را می توان به وسیله رسوبدهی تر در $PH=10$ و در دمای اتاق تولید کرد. اسیدفسفریک با رعایت نسبت $Ca/P=1/67$ به هیدروکسید کلسیم $(Ca(OH)_2)$ و $C_3H_6O_3$ افزوده می شود. در حین هم زدن و هم زمان با افزودن هیدروکسید آمونیوم بلورها جوانه می زنند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از رشد بلورها، محصول به مدت یک ساعت در ۱۱۰۰ درجه سانتی گراد تف جوشی می شود. محصول نهایی هیدروکسی آپاتیت نانومتری و هموزن است (شکل ۹) [۲۸].

۳-۴-۳) روش تقلید زیستی

در مایع شبیه سازی شده بدن با ترکیب شیمیایی نمک معدنی مشابه پلاسمای خون انسان، جوانه زنی و رشد همزمان کربنات کلسیم هیدروکسی آپاتیت نانومتری شبه استخوانی در شرایط دما و درجهی اسیدی فیزیولوژیک روی می دهد. این نوع پودر هیدروکسی آپاتیت با روش تقلید زیستی و از نیترات کلسیم تتراهیدرات، نمک آمونیوم هیدروژن فسفات که در ۳۷ درجه سانتی گراد و $PH=7/4$ در مایع شبیه سازی شده بدن حل شده است، بدست می آید.

مایع شبیه سازی شده بدن، بر اساس آنالیز شیمیایی مایعات بدن انسان آماده می شود. این مایعات توسط کوکوبو برای مشابه سازی آزمون های آزمایشگاهی و آزمون های درون بدن و برای ترکیبات شیشه سرامیکی به کار برده شد [۳۴].

می‌گیرند. گراس و ماسودا از تری‌اتیل فسفات و دی‌اتواکسید کلسیم برای تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت خالص در دمای ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد استفاده کردند. جیلاونکاتسا مخلوطی از هیدروکسی‌آپاتیت و اکسید کلسیم را در ۷۷۵ درجه سانتی‌گراد و با استفاده از استات کلسیم و تری‌اتیل فسفات تولید نمود و برای حذف اکسید کلسیم از لیچینگ اسیدی کمک گرفت. برنلد و همکاران با پیش‌سازهای نیترات کلسیم و فنیل دی‌کلروفسفات، هیدروکسی‌آپاتیت را در دماهای پایین‌تری تولید کردند. البته ماده حاصل از خلوص و بلورینگی پایینی برخوردار بود. تاکاهاشی یک روش مبتنی بر نیترات کلسیم و اسید فنیل دی‌کلروفسفات، هیدروکسی‌آپاتیت را به دست آورد. هاددو و همکاران استات کلسیم را به همراه تعدادی از پیش‌سازهای فسفر مانند اسید فسفریک، پنتا‌اکسید فسفر و تری‌اتیل فسفات برای پوشش دهی هیدروکسی‌آپاتیت مورد استفاده قرار دادند. آن‌ها دریافتند که پوشش‌های تهیه شده از استات کلسیم و تری‌اتیل فسفات بهترین مشخصات خیس‌وردگی را دارند و دمای تشکیل فاز آپاتیت ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد است.

به تازگی روش نوین سل - ژل برای تولید هیدروکسی‌آپاتیت و با استفاده از تری‌اتیل فسفات و نیترات کلسیم به عنوان پیش‌سازهای

۱۴) نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت در زیست پزشکی

۱-۴) کاربرد هیدروکسی‌آپاتیت در جراحی ارتوپدی

پودر هیدروکسی‌آپاتیت از سال ۱۹۷۰ میلادی در جراحی‌های ارتوپدی مصرف می‌شود تا رشد استخوان را ترویج کند. جراحی استخوان آرواره اولین جراحی ارتوپدی بود که در آن کاشتنی‌های با پوشش هیدروکسی‌آپاتیت در محیط بدن با PH اسیدی قرار گرفتند. کاربرد این پودر توسط آژبورن در آلمان توسعه یافت و در مباحثات انجام شده بین او و جراح انگلیسی، فورینگ، مسیر پوشش‌دهی مواد توسط سرامیک هیدروکسی‌آپاتیت تحلیل شد و اولین آن در سال ۱۹۸۵ میلادی انجام پذیرفت. همزمان با آن جی‌سی‌سینک و همکارانش آزمایش‌های کلاسیکی را برای مطالعه کاشتنی‌های پوشش داده شده توسط هیدروکسی‌آپاتیت انجام دادند و نتایج مطالعات آن‌ها نشان داد که کاشتنی‌های تیتانیومی پوشش داده شده توسط هیدروکسی‌آپاتیت هیچ گونه مواد سمی را در بدن ایجاد نمی‌کنند. پژوهشگران آمریکایی دامنه این مطالعات را توسعه داده و در سال ۱۹۸۸ میلادی مجوز سازمان غذا و داروی آمریکا^۷ را برای پوشش‌دهی کاشتنی‌ها توسط هیدروکسی‌آپاتیت به دست آوردند. استفاده از هیدروکسی‌آپاتیت و همچنین پوشش‌های کامپوزیتی حاوی هیدروکسی‌آپاتیت به منظور افزایش سازگاری زیستی کاشتنی‌های ارتوپدی در منابع مختلف گزارش شده است [۳۶].

کلسیم و فسفر توسعه یافته است. فسفات در آب به مدت ۲۴ ساعت هیدرولیز شده و سپس محلول آبی نیتراتی به آن افزوده می‌شود. ژل بدست آمده در دمای نسبتاً پایین ۳۰۰ تا ۴۰۰ درجه سانتی‌گراد به آپاتیت تبدیل می‌شود. پودر حاصل، ریزساختار نانومتری با اندازه دانه ۲۰ تا ۵۰ نانومتر دارد [۳۵].

۳-۴-۵) روش پوشش‌دهی الکتریکی

پوشش‌های هیدروکسی‌آپاتیت نانو ساختار را می‌توان با روش الکتریکی از الکترولیت $[Ca^{2+}] = 6/1 \times 10^{-4} M$ و $[PO_4^{3-}] = 3/6 \times 10^{-4} M$ در درجه اسیدی فیزیولوژیک تولید نمود.

الکترولیت مورد نیاز برای رسوب‌دهی الکتریکی پوشش‌های کلسیم فسفات با استفاده از نیترات کلسیم و $NH_4H_2PO_4$ حل شده در آب مقطر آماده می‌شود. برای بهبود استحکام یونی الکترولیت از $NaNO_3$ استفاده می‌شود. رسوب‌دهی الکتروشیمیایی در ۸۵ سانتی‌گراد و به مدت ۲ ساعت انجام می‌شود و بلورهای صفحه‌ای شکل هیدروکسی‌آپاتیت را حاصل می‌کند. مانسو با ولتاژ آندی ۲-۴ ولت در الکترولیت قلیایی عمل رسوب‌دهی را انجام داد [۲۸].

۲-۴) کاربرد هیدروکسی‌آپاتیت در جراحی ستون فقرات

سیمان هیدروکسی‌آپاتیت قابل تزریق برای بهبود استحکام مهره‌ها تحت مطالعه قرار گرفته است. اسپویاک و همکاران بهبود وضعیت مهره‌ها را در آزمون‌های بدن انسان گزارش کرده‌اند. ماده بلوری هیدروکسی‌آپاتیت موجب بهبود محسوس استحکام مهره، هم در آغاز استفاده و هم پس از ۶ هفته از عمل جراحی شده و هیچ گونه لقی در پیچ به کار رفته مشاهده نشده است. کاربرد هیدروکسی‌آپاتیت در جراحی‌های ستون فقرات توسط یربای و همکاران تحت آزمون قرار گرفته است. بیوسرامیک هیدروکسی‌آپاتیت انتخاب مناسبی برای استفاده در جراحی ستون فقرات است. در بسیاری موارد از کامپوزیت تری کلسیم فسفات/ هیدروکسی‌آپاتیت نیز در ستون فقرات حیوانات استفاده شده است [۳۷].

۳-۴) کاربرد هیدروکسی‌آپاتیت به عنوان کاشتنی در جراحی چشم

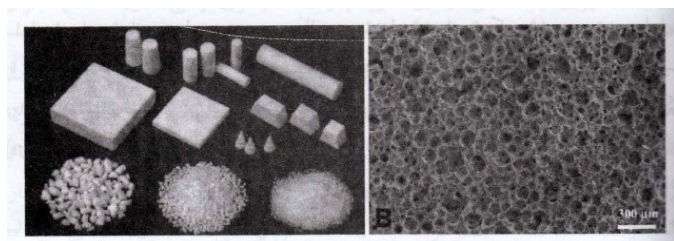
برخی محققان کاشتنی‌های هیدروکسی‌آپاتیت را اصلاح کرده و در قسمت‌های میانی چشم که دچار صدمه شده بودند به کار برده‌اند. تصویر هیدروکسی‌آپاتیت اصلاح شده و اصلاح نشده در شکل ۱۰ آورده شده است. بین سال‌های ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۱ میلادی این کاشتنی هیدروکسی‌آپاتیت اصلاح شده در بیمارستان آنکارا و در ۱۲۵ مورد به کار برده شده است. چنین

کاشتنی‌ها، سازگاری زیستی عالی دارند ولی گران بوده و ممکن است در حین انتقال به بدن بیمار دچار عفونت شوند. بازار فعلی کاشتنی‌های مصنوعی در دنیا رقمی بالغ بر یک میلیارد یورو بوده و با رشد سالیانه ۷/۷ درصدی مواجه است. با افزایش پیچیدگی جراحی، استفاده از چنین مواد گرانی بیشتر می‌شود پس این امر منطقی است که برای دهه آینده به ارقامی در حدود ۲ میلیارد دلار برسد. در نتیجه جایگزینی بیومواد با محصولات به دست آمده از روش مهندسی بافت امری طبیعی است [۲۶].

مهم‌ترین اصل در استراتژی مهندسی بافت استخوان، استفاده از داربست‌های متخلخل همبند با استخوان است. مشخصات مورد نظر در داربست‌های مورد استفاده در تولید استخوان، سازگاری زیستی، همبندی با استخوان، ساختار متخلخل و تخلخل‌های مرتبط، استحکام مکانیکی مناسب و زیست تخریب‌پذیری است. امروزه داربست‌هایی از جنس هیدروکسی آپاتیت با ساختاری سه بعدی و تخلخل‌های گوناگون با اندازه‌های یکسان تولید شده‌اند.

پروفیسور یوشیکاوا و همکارانش چنین داربست‌هایی را در انجمن ارگان‌های مصنوعی در ژاپن تولید نموده‌اند. هیدروکسی آپاتیت مورد استفاده استحکام فشاری کافی دارد. در آزمون‌های به انجام رسیده در حیوانات؛ همبندی با استخوان و پر شدن تخلخل‌ها توسط بافت جدید استخوانی دیده شده است. تخلخل‌های به هم پیوسته در این ساختارها اجازه ارتباط سلول‌های استخوانی را می‌دهد. گستره‌های از اندازه تخلخل، موقعیت تخلخل و استحکام نیز در این سرامیک‌ها ایجاد می‌شود. در اغلب اوقات به دلیل عدم ارتباط تخلخل‌ها با یکدیگر، رشد استخوان به راحتی ترویج نمی‌شود. پرفیسور یوشیکاوا توانست نوع متخلخلی از هیدروکسی آپاتیت را با تخلخل‌های مرتبط بهم برای غلبه بر این مشکل تولید کند. مشکل دیگر موجود در ارتباط با هیدروکسی آپاتیت، این است که هیدروکسی آپاتیت فقط توانایی همبندی با استخوان را دارد و نمی‌تواند به استخوان‌سازی بپردازد. اگر هیدروکسی آپاتیت چنین توانایی داشت کاربرد کلینیکی آن به شدت گسترش می‌یافت. در شکل ۱۲ نمونه‌ای از هیدروکسی آپاتیت با تخلخل‌های به هم پیوسته نشان داده شده است [۲۶].

هیدروکسی آپاتیت با ساختار سه بعدی و با تخلخل‌های کاملاً به هم پیوسته رشد استخوان را ترویج کرده و همبندی ماده با استخوان را افزایش می‌دهد. داربست‌های تولیدی می‌تواند در اندازه‌های گوناگون و مطابق با شکل و اندازه صدمات وارد بر استخوان ساخته می‌شوند. در شکل ۱۳ تصاویر حجمی و میکروسکوپی هیدروکسی آپاتیت متخلخل آورده شده بود [۲۶].

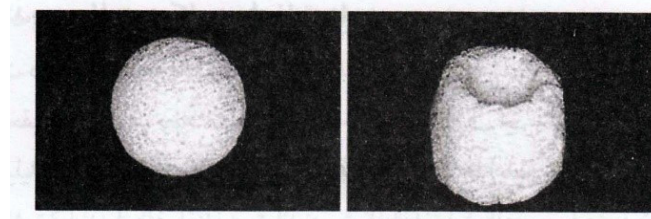


شکل ۱۲ تصویر نمونه‌ای از هیدروکسی آپاتیت با تخلخل‌های به هم پیوسته [۲۶].

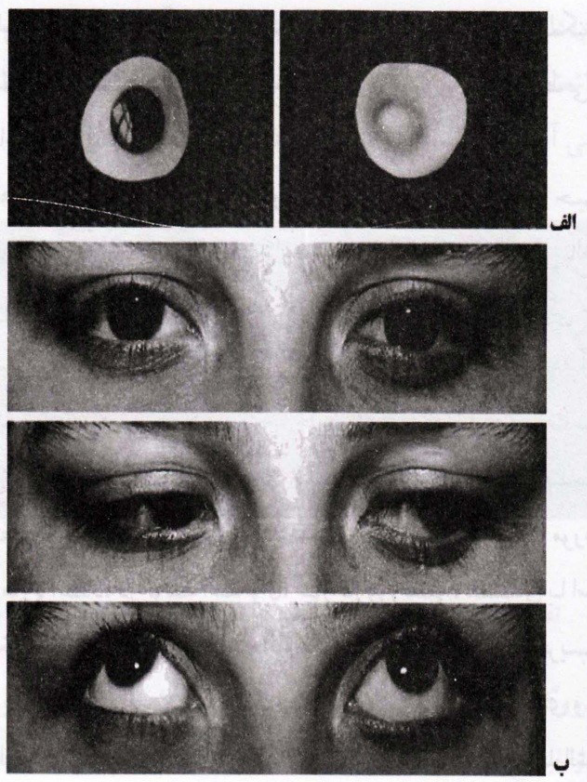
کاشتنی‌هایی دارای قطر ۲۲ میلی‌متر در قسمت بالایی کاشتنی باز شده و کاشتنی‌های کروی به حالت هگزاگونال در می‌آید. استفاده از کاشتنی‌های اصلاح شده نتایج خوبی داشته و همان گونه در شکل ۱۱ نشان داده شده است به خوبی به عنوان یک پروتز عمل کرده است [۳۶].

۴-۴ کاربرد هیدروکسی آپاتیت به عنوان کاشتنی در جراحی چشم

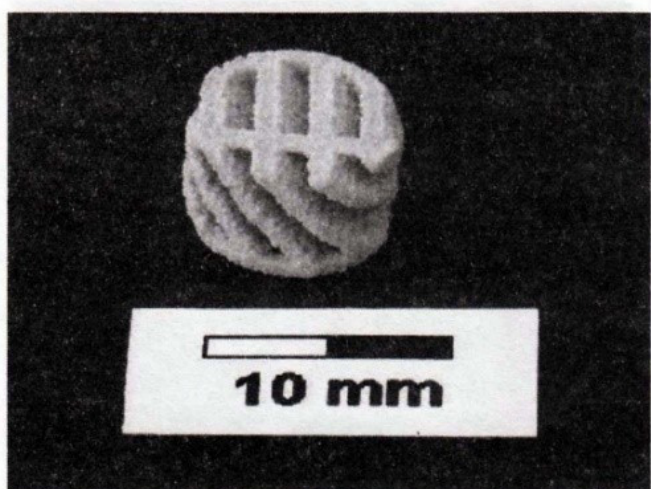
هدف مهندسی بافت، تولید داربست مصنوعی از بیوسرامیک‌ها و بسپارها (پلیمرها) است که سلول بر روی آن کشت یابند. این فرآیند می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی و یا در بدن جاندار انجام شود. یکی از مهم‌ترین اهداف، توسعه موادی با قابلیت کاربرد در ترمیم ساختارهای زیستی است و توجه زیادی به مطالعات موادی چون کلسیم فسفات‌ها و کاربردشان در تولید داربست‌های سه بعدی برای مهندسی بافت می‌شود. به منظور کنترل برهم‌کنش میان سلول‌های زیستی و داربست‌های بیوسرامیکی مطالعات زیادی روی خواص سطحی کلسیم فسفات‌ها انجام می‌شود [۲۶].



شکل ۱۰ تصویر هیدروکسی آپاتیت اصلاح شده (راست) و اصلاح نشده (چپ) [۲۶].



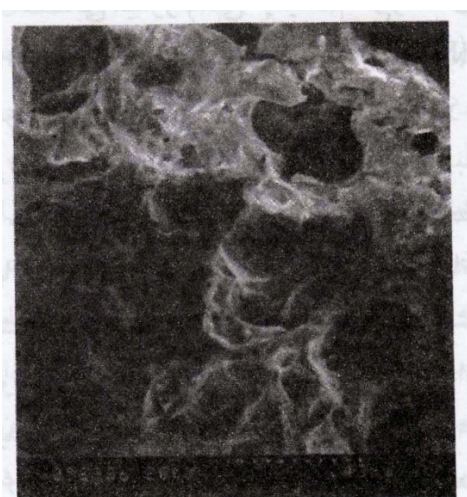
شکل ۱۱ الف) نمای داخلی و خارجی از پروتز اصلاح شده، ب) همان پروتز در حالت کاشته شده [۲۶].



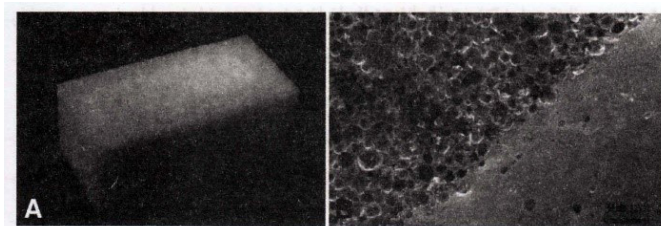
شکل ۱۴ کاربرد هیدروکسی آپاتیت در سی داربست سه بعدی از جنس هیدروکسی آپاتیت پس از تف جوشی [۳۸].



شکل ۱۵ مورفولوژی داربست [۳۸].



شکل ۱۶ ساختار داربست [۳۸].



شکل ۱۳ تصاویر حجمی و میکروسکوپی هیدروکسی آپاتیت متخلخل [۲۶].

یک داربست مصنوعی برای مهندسی بافت استخوان نیازمند ساختاری حاوی تخلخل‌های مرتبط با یکدیگر است. تخلخل‌هایی با اندازه تقریبی ۳۰۰ میکرون برای رشد سلول‌های استخوانی به طور صحیح و مطلوب پیشنهاد شده‌است که رشد سه بعدی سلول‌ها را ترویج می‌کند. شکل خارجی داربست با توجه به طراحی آناتومی عضو معیوب و آسیب‌دیده بدن انسان طراحی می‌شود که این آناتومی خود از طریق تصاویر سی تی اسکن^۸ و تصویر برداری تشدید مغناطیسی^۹ قابل دسترسی است. برای استفاده از داربست هیدروکسی آپاتیتی در مهندسی بافت باید از رشد سلولی در ساختار آن مطمئن شد. در شکل ۱۴ چنین داربست‌هایی نشان داده شده‌است. در تحقیقات انجام گرفته توسط لوکرز و همکاران در دانشگاه صنعتی ماساچوست^{۱۰} نشان داده شده‌است که چنین داربست‌هایی توانایی ترویج رشد سلولی را دارند. کارن و همکاران در تحقیقات مشابهی در مرکز پزشکی کارولینا^{۱۱} نشان داده‌اند که از سیستم‌های مختلفی چون پلیمرها (مانند متیل متاکریلات)، سرامیک‌ها (همچون کلسیم فسفات‌ها) و کامپوزیت‌ها می‌توان در تولید چنین داربست‌هایی استفاده نمود [۲۶].

۴-۴-۱) کامپوزیت متخلخل هیدروکسی آپاتیت نانومتری/پلی‌لاکتیک اسید برای داربست

تردی و شکست خستگی هیدروکسی آپاتیت، کاربردهای پزشکی آن را دچار محدودیت می‌کند. پلیمر پلی‌دی و ال لاکتیک اسید (PDLLA) نیز به تنهایی نمی‌توانند کاربردهای ترمیم استخوانی را ارضا نماید. ترکیب نمودن آپاتیت و پلیمر امکان استفاده از مزایای هر دو ماده را فراهم می‌آورد. هیدروکسی آپاتیت نانومتری به دلیل کوچکی اندازه دانه‌ها و مساحت سطح مخصوص بسیار بالا خواص زیستی منحصر به فردی دارد. در حقیقت هیدروکسی آپاتیت نانومتری شباهت زیادی به بلورهای آپاتیت طبیعی دارد [۳۸].

در کار پژوهشی انجام شده توسط چن و همکارانش ساخت کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت نانومتری/پلی‌دی و ال لاکتیک اسید برای داربست مهندسی بافت انجام و تاثیر افزودن هیدروکسی آپاتیت نانومتری به این داربست‌ها بررسی شده‌است. شکل های ۱۵ تا ۱۹ تصاویر میکروسکوپ الکترونی داربست‌های تولید شده به روش ریختگی حلالی را نشان می‌دهد [۳۸].

8 CT Scan

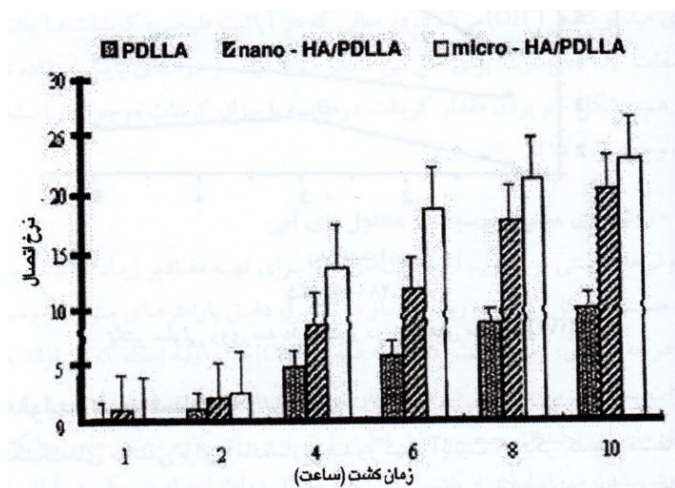
9 MRI

10 MIT

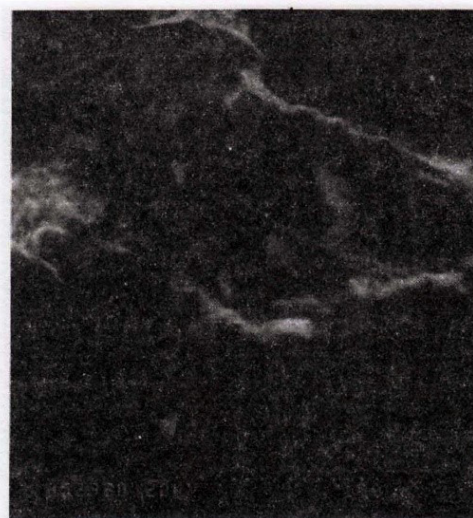
11 Carolina

مشارکت هیدروکسی آپاتیت نانومتری در زمینه پلیمری می‌تواند جذب پروتئین‌ها روی داربست‌های متخلخل را بهبود بخشد. توماس نشان داد که سرامیک‌های نانوفاز می‌توانند چسبندگی سلول‌های استخوان ساز را در مقایسه با مواد سنتی افزایش دهند. البته چسبندگی سلول‌های پیش ساز استخوانی روی کامپوزیت‌های حاوی هیدروکسی آپاتیت نانومتری مورد استفاده در ساخت داربست‌های مهندسی بافت گزارش نشده است. چن و همکارانش تاثیر افزودن هیدروکسی آپاتیت نانومتری در داربست‌ها را بر چسبندگی و تکثیر سلولی پیش سازهای استخوانی بررسی کرده اند. در پژوهش انجام شده توسط این محققین با استفاده از داربست‌های کامپوزیتی هیدروکسی آپاتیت/PDLLA، میکرومتری، نانومتری و داربست تکفاز PDLLA که به روش مشابه شدند و با غوطه‌وری آن‌ها در محلول‌های مناسب، پیوند و تکثیر سلولی بررسی شد. پیوند سلولی یکی از مراحل کلیدی است که قبل از رشد و تکثیر سلولی روی می‌دهد. شکل ۲۰ نشان می‌دهد که تعداد سلول‌های پیوند یافته روی هر سه داربست با مرور زمان افزایش یافته و تعداد سلول‌های پیوند یافته و متصل شده به داربست نانومتری بیشتر از دو داربست دیگر است. نرخ پیوند سلولی روی داربست‌ها به ترتیب ۲۲/۵، ۱۹/۹ و ۹/۵ درصد در ۱۰ ساعت برای داربست نانومتری، میکرومتری و PDLLA خالص بوده است. می‌توان نتیجه گرفت هر دو داربست کامپوزیتی پیوند سلولی را افزایش داده‌اند ولی داربست نانومتری چسبندگی سلولی را به طور محسوس پیوند بهبود بخشیده است [۳۸].

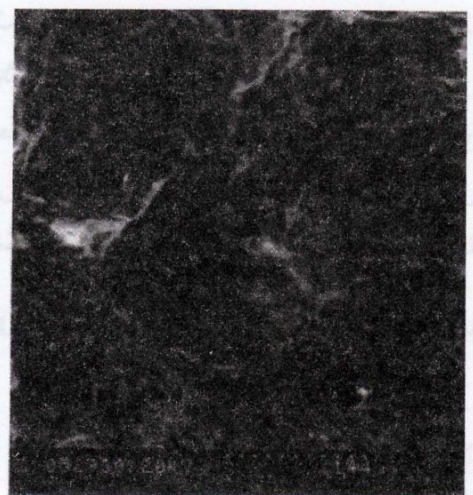
همچنین، شکل ۲۱ نشان می‌دهد که تکثیر سلولی روی تمامی داربست‌ها روی داده است. تکثیر سلولی روی کامپوزیت نانومتری با افزایش زمان، به طور محسوس افزایش یافته است و مقدار این افزایش برای دو داربست دیگر بسیار آهسته‌تر بوده است. این نتایج نشان می‌دهد افزودن هیدروکسی آپاتیت نانومتری به داربست، رشد و تکثیر سلولی را بهبود می‌بخشد [۳۸].



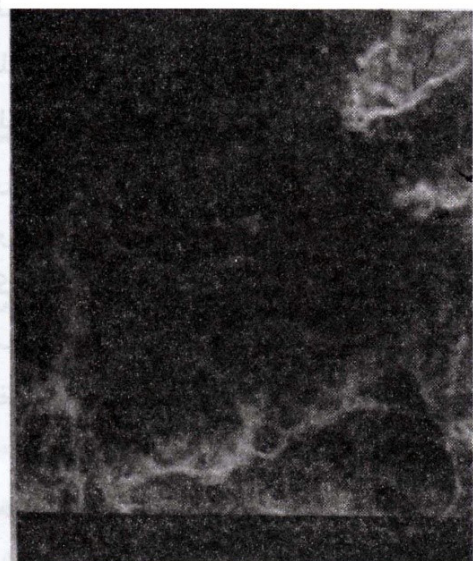
شکل ۲۰ نرخ پیوند سلولی روی سه داربست در زمان‌های مختلف [۳۸].



شکل ۱۷ سلول‌های دورن داربست PDLLA [۳۸].



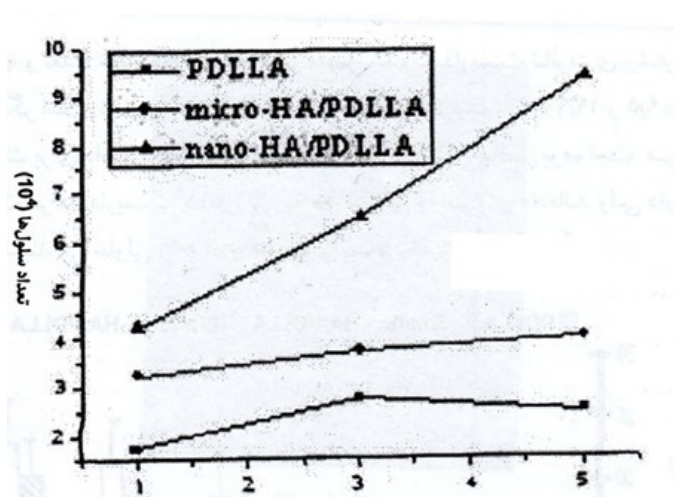
شکل ۱۸ سلول‌های دورن داربست HA/PDLLA [۳۸].



شکل ۱۹ سلول‌های دورن داربست نانومتری HA/PDLLA [۳۸].

بیشرفت‌ها در نانوتکنولوژی موجب تولید ذرات بسیار کوچک با خلوص بالا و با نسبت سطح به حجم بسیار بالا، شده‌است و امکان ساخت را با کنترل زیاد بر اندازه ذرات، مورفولوژی و منافذ، ایجاد می‌کند. نانو ذرات حامل دارو، اندوسیتوز دارو را توسط سلول‌های هدف افزایش می‌دهند و به منظور افزایش جذب، نفوذ عمیق‌تر به مویرگ‌ها و غشاءها را تسهیل می‌کنند. برای مثال نانوذراتی با ابعاد ۷۰-۲۰۰ نانومتر می‌توانند به مویرگ‌ها نفوذ کنند و نانوذراتی به اندازه ۲۰۰-۷۰ نانومتر، طولانی‌ترین گردش را در مقایسه با سایر اندازه‌ها خواهند داشت. نسبت بالای سطح به حجم نانوذرات و فعالیت سطحی بالای آن‌ها کارایی نانوذرات را در پایداری و بارگیری دارو افزایش می‌دهد. هیدروکسی‌آپاتیت نمونه‌ای از نانوسرامیک‌هایی است که به خاطر زیست سازگاری، جذب و فعالیت زیستی مناسب، به طورگسترده مورد مطالعه قرارگرفته است. فسفات کلسیم به عنوان حامل جدید تحویل آنتی بیوتیک (جنتامایسین سولفات، تتراسایکلین)، عامل‌های ضدالتهابی (مثل سالیسیلیک اسید)، داروهای ضد درد و ضد سرطان (مثل مرکاپتوپوریل)، فاکتور رشد و ژن، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مشتقات نانویی فسفات کلسیم به طور موفقیت‌آمیزی در محدوده زمان، رهاسازی پایدار و پیوسته‌های را انجام می‌دهند. بررسی‌ها نشان می‌دهد که سرعت آزادسازی دارو می‌تواند با اندازه دانه‌بندی نانوذرات فسفات کلسیم، مساحت سطح و نسبت کلسیم به فسفات متناسب باشد. محققان، نانوذرات فسفات کلسیمی را طراحی و ساخته‌اند که به صورت on-off دارو را به طور برنامه ریزی شده و توسط نیروهای بیرونی مثل ارتعاشات فراصوتی با مقدار توان معین، تحویل می‌دهد [۳۹].

هیدروکسی‌آپاتیت، ۱۰-۲۰٪ وزنی از آب و سایر بخش‌های استخوان شامل کلاژن و سایر ترکیب‌های آلی است. هیدروکسی‌آپاتیت موجود در بخش معدنی استخوان شامل یون‌هایی مانند فلوراید، سدیم و منیزیم است. توجه و تحقیقات درباره این ترکیب در دو دهه اخیر در حیطه پزشکی افزایش بسیاری یافته‌است. ویژگی‌های منحصر به فردی نظیر استیئوکاندکتیویته و زیست سازگاری بالا پتانسیل استفاده از این ماده به عنوان ماده مورد استفاده در سیمان‌های استخوانی، داربست‌های استخوانی و ایمپلنت‌هایی که در معرض تحمل بار هستند، ماده مورد استفاده در پوشش‌دهی ایمپلنت‌ها، دارورسانی و رسانش سایر مولکول‌های زیستی را بسیار افزایش داده‌است. علاوه بر این انحلال‌پذیری کم هیدروکسی‌آپاتیت در محیط‌های زیستی، توانایی کنترل تخلخل، سطح ویژه و عوامل سطحی ویژگی‌های مناسب دیگری هستند که می‌تواند کاربرد آپاتیت به عنوان حامل دارویی از طریق تزریق یا عمل جراحی را افزایش دهد. هیدروکسی‌آپاتیت در دارورسانی به بخش‌های آسیب دیده استخوان



شکل ۲۱ تکثیر سلولی روی سه داربست در زمان‌های مختلف [۳۸].

۴-۵) سیستم‌های رهایش دارو

نانوذرات سرامیکی حامل‌های دارویی ویژه‌ای هستند که حائز منافع مختلفی برای استفاده در سیستم دارورسانی بوده و امروزه سامانه سرامیکی تحویل دارو قلمداد می‌شوند. این حامل‌ها درست مثل همتهای پلیمری خود، دارو را در مسیرهایی با حجم محدود (مثل رگ‌های خونی، ناحیه گوارشی و عرض غشاهای زیستی) انتقال داده و به شیوه‌هایی با کمترین تهاجم، تحویل می‌دهند. همچنین حامل‌های نانوسرامیکی نسبت سطح به حجم بالایی دارند که بارگیری مقدار زیاد دارو و رهاسازی طولانی مدت دارو را امکان‌پذیر می‌کند. همچنین، این مواد آسان ساخته‌شده و ارزان تولید می‌شوند.

۵) نتیجه‌گیری

برای دارورسانی هدفمند نیاز به کوچک کردن سیستم دارورسانی در حدی است که اندازه سیستم دارورسانی از سلول هدف کوچک‌تر شود. نانوساختارهای متعددی برای دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند که از جمله آن‌ها می‌توان به نانوساختارهای لیپوزوم، نانوساختارهای پلیمری، نانوساختارهای بر پایه اسید نوکلئیک، نانوساختارهای کربنی، نانوساختارهای بر پایه دارو و نانوساختارهای سرامیکی اشاره کرد. نانوساختارهای سرامیکی به واسطه پایداری و عدم انحلال و خواص مکانیکی مناسب پتانسیل بالایی در این کاربرد دارند. در بین انواع نانوساختارهای سرامیکی کلسیم فسفات‌ها پتانسیل بالایی برای دارورسانی دارند.

نانوساختارهای کلسیم فسفاتی در مقایسه با نانوذرات فلزی تنوع بیشتری دارند. ضمن اینکه نانوذرات فلزی زیست تجزیه‌پذیری نامشخص دارند. هیدروکسی‌آپاتیت یکی از انواع کلسیم فسفات‌ها است که بافت سخت بدن انسان و سایر پستانداران از آن تشکیل شده‌است و به بیان دقیق‌تر ۶۰-۷۰٪ وزنی استخوان از

و نیز استفاده از آن به صورت کامپوزیت استفاده می‌شود. وارد کردن عناصر مختلف به ساختار هیدروکسی آپاتیت علاوه بر تغییر برخی خواص آن می‌تواند خواص جدیدی نظیر فوتولومینسانس بودن و مغناطیسی بودن را به آن ببخشد. مطالعات مختلف بر روی انواع کامپوزیت‌ها با ساختارهای مختلف قابلیت کاربرد این ماده در این حوزه را تأیید می‌کند. چالش‌های پیش رو در این کاربرد هم وجود دارد که از جمله آن می‌توان محدودیت بارگذاری داروهای محلول در آب بر روی هیدروکسی آپاتیت را نام برد [۴۰].

و نیز بخش‌های سرطانی مورد استفاده قرار گرفته‌است. سرعت بسیار پایین تجزیه هیدروکسی آپاتیت در محیط‌های خنثی و بازی باعث ورود تدریجی و با سرعت کم دارو به بدن می‌شود. بررسی مطالعات انجام شده در زمینه کاربرد هیدروکسی آپاتیت در دارورسانی هدفمند نشان داد که این ترکیب با داشتن خواص مناسب برای کاربرد در دارورسانی به بخش‌های استخوانی و نیز سلول‌های سرطانی بسیار مناسب است. برای غلبه بر برخی محدودیت‌های این ماده از تغییر ساختار آن با وارد کردن عناصر مختلف به ساختار

۶ مراجع

- [1] Yang Y, Kang Y, Sen M, Park S. Bioceramics in tissue engineering. *Biomater. Tissue Eng. Appl. A Rev. Past Futur. Trends*, 2011. https://doi.org/10.1007/7_2-0385-7091-3-978/10.1007.
- [2] Carter CB, Norton MG. *Ceramic materials: Science and engineering*. 2013. <https://doi.org/10.1007/5-3523-4614-1-978/10.1007>.
- [3] Tkalcec E, Alujevic-Stipanov V. *Bioceramic materials*. *Kem u Ind Chem Chem Eng* 1994.
- [4] Thamaraiselvi T, Rajeswari S. Biological evaluation of bioceramic materials-a review. *Carbon N Y* 2004.
- [5] LeGeros RZ. Formation and transformation of calcium phosphates: Relevance to vascular calcification. *Z. Kardiol.*, 2001. <https://doi.org/10.1007/s003920170032>.
- [6] Hench LL. The story of Bioglass®. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2006. <https://doi.org/10.1007/s-10856-0432-006z>.
- [7] Emerenciano Bueno CR, Angelo Cintra LT, Benetti F, Dal Fabbro R, De Castilho Jacinto R, Dezan-Júnior E. *Bioceramic materials*. *Bioact. Mater. Dent. Reminer. Biominer.*, 2019. <https://doi.org/10.1002/ch10.9783527630172/10.1002.ch10>.
- [8] Piconi C. *Alumina*. *Compr. Biomater. II*, 2017. <https://doi.org/10.1016/B-803581-12-0-978-8.09247X>.
- [9] Manicone PF, Rossi Iommetti P, Raffaelli L. An overview of zirconia ceramics: Basic properties and clinical applications. *J Dent* 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.07.008>.
- [10] Ni S, Chou L, Chang J. Preparation and characterization of forsterite (Mg₂SiO₄) bioceramics. *Ceram Int* 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2005.07.021>.
- [11] Orlovskii VP, Komlev VS, Barinov SM. Hydroxyapatite and hydroxyapatite-based ceramics. *Inorg Mater* 2002. <https://doi.org/10.1023/A:1020585800572>.
- [12] Liu X, Morra M, Carpi A, Li B. Bioactive calcium silicate ceramics and coatings. *Biomed Pharmacother* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.07.051>.
- [13] Gerhardt LC, Boccaccini AR. Bioactive glass and glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Materials (Basel)* 2010. <https://doi.org/10.3390/ma3073867>.
- [14] Okada A. *Ceramic-Matrix Composites*. *Handb. Adv. Ceram. Mater. Appl. Process. Prop.*, 2003. <https://doi.org/10.1016/B0-50042/8-012654640-978>.
- [15] Epple M, Ganesan K, Heumann R, Klesing J, Kovtun A, Neumann S, et al. Application of calcium phosphate nanoparticles in biomedicine. *J Mater Chem* 2010. <https://doi.org/10.1039/b910885h>.
- [16] Sáenz A, Rivera E, Brostow W, Castaño V. *Ceramic biomaterials: an introductory overview*. *J Mater Educ* 1999.
- [17] Pasteris JD, Wopenka B, Valsami-Jones E. Bone and tooth mineralization: Why apatite? *Elements* 2008. <https://doi.org/10.2113/GSELEMENTS.4.2.97>.
- [18] Vallet-Regí M, González-Calbet JM. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Prog Solid State Chem* 2004. <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2004.07.001>.
- [19] Elliott JC, Wilson RM, Dowker SEP. Apatite structures. *Adv X-Ray Anal* 2002.
- [20] Ambard AJ, Mueninghoff L. Calcium phosphate cement: Review of mechanical and biological properties. *J Prosthodont* 2006. <https://doi.org/10.1111/j.849-1532X.2006.00129.x>.

- [21] Carrodeguas RG, De Aza S. α -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. *Acta Biomater* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019>.
- [22] Ben-nissan B. *Advances in Calcium Phosphate Biomaterials*. 2014.
- [23] Cai Y, Tang R. Calcium phosphate nanoparticles in biomineralization and biomaterials. *J Mater Chem* 2008. <https://doi.org/10.1039/b805407j>.
- [24] Ginebra MP, Driessens FCM, Planell JA. Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: A kinetic analysis. *Biomaterials* 2004. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.049>.
- [25] Kay MI, Young RA, Posner AS. Crystal structure of hydroxyapatite. *Nature* 1964. <https://doi.org/2041050/10.1038a0>.
- [26] Zhou H, Lee J. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. *Acta Biomater* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.019>.
- [27] Kalita SJ, Bhardwaj A, Bhatt HA. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Mater Sci Eng C* 2007. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2006.05.018>.
- [28] Sarfraz S, Naseem B, Amin S, Mujahid M. Synthesis and characterization of nano hydroxyapatite. *Adv Mater Res.*, 2011. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.265.1370-264>.
- [29] Gshalaev VS, Demirchan AC. Hydroxyapatite: Synthesis, properties and applications. 2013.
- [30] Fihri A, Len C, Varma RS, Solhy A. Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. *Coord Chem Rev* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.06.009>.
- [31] Ferraz MP, Monteiro FJ, Manuel CM. Hydroxyapatite nanoparticles : A review of. *J Appl Biomater* 2004.
- [32] Szcześ A, Hołysz L, Chibowski E. Synthesis of hydroxyapatite for biomedical applications. *Adv Colloid Interface Sci* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.04.007>.
- [33] Kokubo T, Kim HM, Kawashita M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials* 2003. [https://doi.org/10.1016/S-0142-9-00044\(03\)9612](https://doi.org/10.1016/S-0142-9-00044(03)9612).
- [34] Sharanabasava V Ganachari*, Anjali A Bevinakatti, Jayachandra S Yaradoddi, Nagaraj R Banapurmath, Anand M Hunashyal ASS. Rapid synthesis , characterization , and studies of hydroxyapatite. *Adv Mater Sci Res* 2016.
- [35] Sopyan I, Singh R, Hamdi M. Synthesis of nano sized hydroxyapatite powder using sol-gel technique and its conversion to dense and porous bodies. *Indian J Chem - Sect A Inorganic, Phys Theor Anal Chem* 2008.
- [36] Mucalo MR. Hydroxyapatite (HAp) for Biomedical Applications. 2015. <https://doi.org/10.1016/C-2013-9-16440-0>.
- [37] Roveri N, Iafisco M. Evolving application of biomimetic nanostructured hydroxyapatite. *Nanotechnol Sci Appl* 2010. <https://doi.org/10.2147/NSA.S9038>.
- [38] Chen L, Tang CY, Tsui CP, Chen DZ. Mechanical properties and in vitro evaluation of bioactivity and degradation of dexamethasone-releasing poly-d-l-lactide/nano-hydroxyapatite composite scaffolds. *J Mech Behav Biomed Mater* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.03.008>.
- [39] Chandra VS, Baskar G, Suganthi R V, Elayaraja K, Joshy MIA, Sofi Beaula W, et al. Magnetic hydroxyapatite: A promising multifunctional platform for nanomedicine application. *Int J Nanomedicine* 2007.
- [40] Mondal S, Dorozhkin S V, Pal U. Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite. *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology* 2018. <https://doi.org/10.1002/wnan.1504>.