

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

تهیه و مشخصه یابی پودر نانومتری و پوشش نانوساختار هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شناسایی و انتخاب مواد

آرش حنیفی

استاد راهنما
دکتر محمد حسین فتحی



دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته شناسایی و انتخاب مواد آقای آرش حنیفی
تحت عنوان

تهیه و مشخصه یابی پودر نانومتری و پوشش نانوساختار هیدروکسی آپاتیت به روش
سل - ژل

در تاریخ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

دکتر محمد حسین فتحی

۱- استاد راهنمای پایان نامه

دکتر وجیه السادات مرتضوی

۲- استاد مشاور پایان نامه

دکتر احمد منشی

۳- استاد داور

دکتر امان .. امین زاده

۴- استاد داور

دکتر مرتضی شمعیان

۵- سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده

تشر و قدردانی

خداوند، از تو ممنونم بخاطر هر آنچه به پاس رحمت بر من ارزانی داشتی و هر آنچه به پاس حکمتت از من دریغ کردی. بنده شکرگزارت بوده‌ام و تا هستی‌ام هست، خواهم بود.

سپاس ویژه از آن پدرم، مادرم، خواهرم و برادرم که پس از خداوند بزرگترین تکیه‌گاه زندگی‌ام هستند. خاضعانه‌ترین بوسه‌ها بر دستان پدرم و مادرم که هر چه دارم و خواهم داشت بواسطه حضور این دو عزیز، مهربانترین و بهترین فرشتگان زمینی است.

از راهنمایی‌ها و نظرات استاد ارجمند و بزرگوارم جناب آقای دکتر محمد حسین فتحی که استاد راهنمای اینجانب در طی انجام این پژوهش و در تمام سال‌های تحصیل دانشگاهی من بودند و بی هیچ دریغ و با تمام توان مرا یاری کردند، از جان و دل سپاسگزارم و صمیمانه‌ترین مراتب سپاس قلبی خود را نثار ایشان می‌کنم.

از تمامی اساتید بزرگوار دانشکده مهندسی مواد دانشگاه صنعتی اصفهان که حق استادی آن‌ها تا به همیشه بر گردن من خواهد بود، سپاسگزارم.

از همکاری کادر دانشکده مهندسی مواد در طول انجام این پروژه، به ویژه مسئولین آزمایشگاه‌های میکروسکوپ الکترونی روبشی، پراش پرتو ایکس و شیمی متالورژی ممنون و سپاسگزارم.

از دوستان بزرگوارم که هر یک به نوبه خود در طول تحصیل همراه و همدلم بودند و زیباترین خاطرات تحصیل دانشگاهی‌ام را مدیون حضور آن‌ها هستم از جان و دل تشکر و تقدیر می‌کنم و موفقیتشان را از خداوند خواستارم.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق
موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه صنعتی
اصفهان است.

تقدیم به...

به فداکارترین و بهترین مرد عالم ... عزیز پدرم
به آن که بهشت زیر پای اوست ... مهربان مادرم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
هشت	فهرست مطالب
۱	چکیده
۲	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه
۶	فصل دوم: مبانی علمی و مروری بر پژوهش‌ها
۶	۱-۲- بیوسرامیک‌ها
۸	۱-۱-۲- انواع بیوسرامیک‌ها
۹	۲-۲- کلسیم فسفات‌ها به عنوان جانشین بافت استخوانی
۹	۳-۲- بافت‌های طبیعی سخت؛ استخوان‌ها و دندان‌ها
۱۱	۴-۲- استخوان، یک نانو کامپوزیت
۱۳	۱-۴-۲- پیوند استخوان
۱۳	۲-۴-۲- مواد پیوند استخوان
۱۳	۳-۴-۲- عوامل کلیدی برای یک پیوند استخوان ایده آل
۱۵	۴-۴-۲- پیوند همبند با استخوان
۱۶	۵-۴-۲- پیوند استخوان با کامپوزیت‌ها
۱۸	۶-۴-۲- پیوند استخوان با نانو کامپوزیت‌ها
۱۸	۵-۲- آپاتیت‌ها و دیگر کلسیم فسفات‌ها
۲۰	۱-۵-۲- آپاتیت‌های جانشینی
۲۱	۲-۵-۲- مخلوط‌های دو فازي بتا تری کلسیم فسفات / هیدروکسی آپاتیت
۲۲	۶-۲- هیدروکسی آپاتیت
۲۳	۱-۶-۲- ساختار عمومی و خواص کلسیم هیدروکسی آپاتیت
۲۶	۲-۶-۲- آپاتیت‌های زیستی
۲۶	۳-۶-۲- ترکیب هیدروکسی آپاتیت
۲۸	۴-۶-۲- خواص کریستالوگرافی
۲۹	۵-۶-۲- خواص مکانیکی
۳۰	۶-۶-۲- خواص انحلالی
۳۰	۷-۶-۲- پاسخ بافت
۳۱	۸-۶-۲- خواص همبندی با استخوان
۳۱	۹-۶-۲- فصل مشترک استخوان- هیدروکسی آپاتیت
۳۲	۷-۲- کاربردهای هیدروکسی آپاتیت
۳۲	۱-۷-۲- استفاده از هیدروکسی آپاتیت در جراحی ارتوپدی

۳۲	۲-۷-۲- استفاده از هیدروکسی آپاتیت در جراحی ستون فقرات
۳۳	۲-۷-۳- ذرات هیدروکسی آپاتیت به عنوان حامل پروتئین با آزادسازی کنترل شده
۳۴	۲-۷-۴- مهندسی بافت و کلسیم فسفات ها
۳۴	۲-۷-۵- مهندسی بافت استخوان توسط سرامیک هیدروکسی آپاتیت متخلخل
۳۶	۲-۷-۶- مخلوط‌های دو فازي از کلسیم فسفات‌ها
۳۶	۲-۸-۸- ارتقاء سازگاری زیستی با پوشش‌های بیوسرامیکی
۳۸	۲-۸-۱- پوشش دهی کاشتنی‌ها به وسیله هیدروکسی آپاتیت
۳۹	۲-۹-۹- هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار
۳۹	۲-۹-۱- سرامیک‌های نانو ساختار برای کاشتنی‌های زیستی - پزشکی
۴۳	۲-۹-۲- نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت
۴۴	۲-۹-۳- پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار
۴۶	۲-۱۰-۱- فرایند سل - ژل
۴۹	۲-۱۰-۱- فواید روش سل - ژل
۵۰	۲-۱۰-۲- تئوری سل - ژل
۵۲	۲-۱۰-۳- کاربردهای فرایند سل - ژل
۵۳	۲-۱۰-۴- پوشش دهی فلزات به کمک روش سل - ژل
۵۳	۲-۱۰-۵- محدودیت‌های سل - ژل در پوشش دهی فلزات
۵۴	۲-۱۰-۸- مدلسازی فرایند سل - ژل
۵۴	۲-۱۱-۱- تولید پودر هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل
۵۶	۲-۱۲-۱- تولید پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل
۵۹	۲-۱۳-۱- تهیه پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل
۶۱	۲-۱۴-۱- تهیه پوشش‌های نانومتری هیدروکسی آپاتیت به روش سل - ژل
۶۴	فصل سوم: مواد و روش تحقیق
۶۴	۳-۱- تهیه پودر هیدروکسی آپاتیت
۶۷	۳-۲- ارزیابی پودر هیدروکسی آپاتیت تولید شده به روش سل - ژل
۶۷	۳-۲-۱- مطالعه ساختاری (فازی)
۶۹	۳-۲-۲- آزمون آنالیز حرارتی افتراقی
۶۹	۳-۲-۳- آزمون طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه
۶۹	۳-۲-۴- آزمون میکروسکوپ الکترونی روبشی
۷۰	۳-۲-۵- آزمون میکروسکوپ الکترونی عبوری
۷۰	۳-۲-۶- ارزیابی زیست فعالی
۷۱	۳-۳- تهیه پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت بر روی زیرلایه‌های تیتانیومی
۷۱	۳-۳-۱- آماده سازی محلول اولیه
۷۱	۳-۳-۲- آماده سازی زیرلایه‌های تیتانیومی

۳-۳-۳	پوشش دهی به روش سل - ژل غوطه وری	۷۱
۴-۳-۳	ارزیابی خواص پوشش	۷۱
	فصل چهارم: یافته‌ها و بحث	۷۲
۱-۴	ارزیابی ساختاری (فازی)	۷۲
۱-۱-۴	آزمون پراش پرتو ایکس	۷۲
۲-۴	تعیین اندازه ذرات	۹۳
۱-۲-۴	روش شرر	۹۳
۲-۲-۴	تأثیر پیک انتخاب شده بر محاسبات رابطه شرر	۹۹
۳-۲-۴	روش ویلیامسون - هال	۱۰۱
۳-۴	تعیین میزان بلوری شدن	۱۰۳
۴-۴	محاسبه و تعیین درصد فازها	۱۰۵
۵-۴	آزمون آنالیز حرارتی افتراقی	۱۰۸
۶-۴	آزمون طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه	۱۱۰
۷-۴	تأثیر زمان پیرسازی ژل (Aging)	۱۱۱
۸-۴	ارزیابی مورفولوژی و اندازه ذرات پودر	۱۱۵
۱-۸-۴	میکروسکوپ الکترونی روبشی	۱۱۵
۲-۸-۴	میکروسکوپ الکترونی عبوری	۱۱۵
۹-۴	ارزیابی خواص زیست اضمحلالی پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت	۱۱۸
۱۰-۴	پوشش‌های نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت بر روی زیرلایه تیتانیوم خالص تجارتي	۱۲۰
۱۱-۴	مزایا و کاربرد پودر نانومتری و پوشش نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت تولید شده به روش سل - ژل	۱۲۴
	فصل پنجم: نتیجه گیری	۱۲۸
۱-۵	جمع بندی و نتیجه گیری	۱۲۸
۲-۵	راه آینده	۱۳۰
	منابع و مراجع	۱۳۱
	چکیده انگلیسی	۱۴۲

چکیده

استخوان نانو کامپوزیت حاوی ذرات هیدروکسی آپاتیت نانومتری در زمینه‌ای از رشته‌های کلاژن است. به دلیل شباهت ساختار و ترکیب شیمیایی هیدروکسی آپاتیت نانومتری مصنوعی با هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک موجود در بخش معدنی بافت سخت بدن انسان، استفاده از هیدروکسی آپاتیت نانومتری برای کاشتنی‌های بدن موجب بهبود محسوس عملکرد آن‌ها می‌شود. هدف از این پژوهش، تهیه و مشخصه‌یابی نانو پودر هیدروکسی آپاتیت و اعمال پوشش نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت بر روی تیتانیوم خالص تجارتي به روش سل-ژل بود. نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت به روش سل-ژل و با استفاده از مواد اولیه شامل پنتا اکسید فسفر (P_2O_5) و نیترات کلسیم تترایدات ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$)، تهیه شد. تأثیر زمان و دمای کلسینه کردن بر ترکیب فازی، اندازه دانه و میزان بلورینگی پودر نهایی مورد بررسی قرار گرفت. تکنیک پراش پرتو ایکس (XRD) به منظور تأیید حضور فازهای مطلوب در ترکیب مورد استفاده قرار گرفت. به کمک آنالیز حرارتی افتراقی (DTA)، خواص حرارتی ژل خشک شده ارزیابی شد. به منظور بررسی شکل و اندازه ذرات پودر نانومتری، از میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) بهره گرفته شد. طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR) نیز برای آنالیز بنیان‌های موجود در پودر حاصل استفاده گردید. به منظور ارزیابی خواص سازگاری زیستی و مقایسه آن با خواص پودر هیدروکسی آپاتیت میکرونی و پودر هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک، پودر هیدروکسی آپاتیت در محلول شبیه سازی شده بدن (SBF)، به مدت چهارده روز غوطه‌ور گردید. از تکنیک طیف سنجی جذب اتمی (AAS) برای تعیین میزان رهایش یون کلسیم از پودر هیدروکسی آپاتیت در زمان‌های مختلف استفاده شد. تأثیر زمان پیرسازی ژل بر ترکیب فازی محصول نهایی بررسی شد. پوشش نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت به روش سل-ژل غوطه‌وری بر روی زیر لایه تیتانیوم خالص تجارتي اعمال گردید. مورفولوژی و ریزساختار پوشش و فصل مشترک پوشش و زیر لایه به کمک میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) بررسی شد. نتایج به دست آمده نشان داد که در دمای کلسینه کردن $600^\circ C$ درجه سانتی‌گراد، فاز غالب در محصول تولیدی، هیدروکسی آپاتیت است و فازهای اکسید کلسیم و بتا تری کلسیم فسفات (β -TCP) در دمای کلسینه کردن $700^\circ C$ درجه سانتی‌گراد و بالاتر از آن در پودر تولید شده دیده می‌شود. افزایش دمای کلسینه کردن، میزان بلورینگی را افزایش می‌دهد. زمان بهینه برای پیرسازی ژل برای دستیابی به پودر تک‌فاز هیدروکسی آپاتیت، ۲۴ ساعت تعیین شد. تعیین اندازه دانه‌ها با کمک روش شرر و ویلیامسون - هال و همچنین تصاویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی عبوری، حصول پودر با اندازه ذرات ۲۰ - ۳۵ نانومتر را تأیید کرد. نتایج آزمون طیف سنجی جذب اتمی حاکی از افزایش غلظت یون کلسیم در محلول حاوی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت با گذشت زمان بود. مقادیر محاسبه شده برای غلظت یون کلسیم در این محلول به اعداد به دست آمده برای هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک بسیار نزدیک است. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی پیوستگی مناسب پوشش و زیر لایه را در فصل مشترک نشان داد. پوشش‌های نانو ساختار با اندازه دانه ۳۵ - ۴۰ نانومتر با زمان پیرسازی ۲۴ ساعت برای پوشش و دمای کلسینه کردن $600^\circ C$ درجه سانتی‌گراد به دست آمد. پودر نانومتری تهیه شده در این پژوهش می‌تواند در مصارفی چون تولید نانو کامپوزیت‌های پیوند استخوان مصنوعی، ساخت کاشتنی‌های ارتوپدی تکه‌ای و به عنوان حامل در رهایش دارو به کار رود. پوشش‌های نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت نیز بر روی کاشتنی‌های تیتانیومی اعمال شده و به دلیل خواص، ساختار و ابعاد مشابه هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک بخش معدنی استخوان، موجب کاهش زمان التیام شده و ضریب اطمینان درمان را نیز افزایش می‌دهند.

فصل اول

مقدمه

۱-۱- مقدمه

طی چهل سال گذشته با توسعه و گسترش طراحی و ساخت بیوسرامیک‌ها برای درمان بیماری‌ها، بازسازی صدمات وارد بر بدن و ترمیم اعضای سایش یافته بر اثر حرکت، انقلابی در استفاده و کاربرد بیوسرامیک‌ها به منظور بهبود کیفی عمر بشر به وقوع پیوست. بیوسرامیک‌ها از نظر ترکیب به انواع مختلفی چون آلومینا (Al_2O_3)، زیرکونیا (ZrO_2)، فسفات کلسیم، هیدروکسی آپاتیت، شیشه‌های زیست فعال، کربن و کامپوزیت‌هایی مرکب از ترکیبات مذکور تقسیم می‌شوند. فسفات کلسیم به شکل استخوان مصنوعی مورد استفاده قرار گرفته است. این ماده به صورت مصنوعی تهیه شده و برای تولید انواع مختلف کاشتنی‌ها و یا جهت تأمین پوشش متخلخل یا یکپارچه بر روی کاشتنی‌ها به کار رفته است. فسفات کلسیم به صورت هیدروکسی آپاتیت و یا بتا ویتلاکیت (بتا تری کلسیم فسفات) متبلور می‌شود. هیدروکسی آپاتیت خالص $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ ، دارای نسبت مولی کلسیم به فسفر ۱/۶۷ است. اگر $Ca/P=۱/۶۷$ باشد، فقط پیک‌های پراش پرتو ایکس فاز هیدروکسی آپاتیت در الگوی پراش پرتو ایکس دیده

می‌شود. سطح هیدروکسی آپاتیت با انواع مختلفی از سلول‌ها همچون سلول‌های بیگانه خوار درشت (Macrophage)، استخوان سازها (Osteoblast)، استخوان خوارها (Osteocast) و زنجیره‌های پریودنتال (Periodontal ligament) سازگاری زیستی مناسبی دارد. پاسخ مناسب که در واقع شامل اتصال و رشد سلولی است در مطالعات بسیار زیادی نشان داده شده است. سلول‌ها یا موجب انحلال درون سلولی بیوسرامیک هیدروکسی آپاتیت می‌شوند و یا با ایجاد یک محیط اسیدی، انحلال جزئی برون سلولی را فراهم می‌سازند. هیدروکسی آپاتیت اجازه رشد سلول‌های استخوانی نظیر استخوان سازها و استخوان خوارها را می‌دهد. به دلیل شباهت شیمی سطح هیدروکسی آپاتیت و بخش معدنی استخوان، سلول‌ها تمایزی بین این دو قایل نمی‌شوند.

کربنات هیدروکسی آپاتیت در بخش معدنی استخوان دارای ۴-۸٪ کربنات است. در استخوان و دیگر بافت‌های سخت بدن انسان، بلورهای هیدروکسی آپاتیت نانومتری با طول میانگین ۵۰ نانومتر، عرض ۲۵ نانومتر و ضخامت ۲ تا ۵ نانومتر در زمینه ماده آلی پخش شده‌اند. اندازه کوچک بلورها عامل مهمی برای قابلیت انحلال آپاتیت‌های بیولوژیکی در مقایسه با آپاتیت‌های معدنی است. به تازگی نگاه ویژه‌ای در مورد هیدروکسی آپاتیت نانومتری به وجود آمده که به دلیل خواص بسیار عالی آن در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت میکرونی است. فعالیت سطحی و ساختار بسیار ریز آن‌ها عامل بسیار مؤثری در ایجاد خواص بهینه در فصل مشترک بافت - پیوند است. در چند سال گذشته تحقیقات زیادی بر روی فراوری هیدروکسی آپاتیت نانومتری انجام شده است. هدف از این تحقیقات دستیابی به ساختار نانومتری برای هیدروکسی آپاتیت و کامپوزیت‌های حاوی هیدروکسی آپاتیت، به منظور رسیدن به خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و بیولوژیکی بهینه بوده است. مواد تولیدی مذکور، همچنین شباهت بسیار بیشتری به استخوان طبیعی داشته‌اند. به تجربه اثبات شده است که هیدروکسی آپاتیت نانومتری در مقایسه با هیدروکسی آپاتیت میکرونی، چسبندگی و تکثیر سلول‌های استخوان ساز را ترویج کرده و همبندی با استخوان قوی‌تری ایجاد می‌نماید. علاوه بر این رسوب مواد معدنی حاوی کلسیم که منجر به رشد بافت استخوانی جدید می‌شود، روی هیدروکسی آپاتیت نانومتری بیشتر بوده و در مدت زمان کمتری صورت می‌گیرد. در مقایسه با بیوسرامیک‌های معمولی، هیدروکسی آپاتیت نانو ساختار به دلیل دارا بودن تفاوت در خواصی چون اندازه دانه، اندازه تخلخل، خیس شونده‌گی و ... می‌تواند واکنش‌هایی نظیر جذب و زیست‌فعالی را در تقابل با پروتئین‌ها کنترل نموده و بدین وسیله چسبندگی سلول‌های استخوان ساز را افزایش داده و طول عمر بیشتری را برای کاشتنی تضمین نماید. روش‌های متعددی برای تولید پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت وجود دارد که از آن جمله می‌توان به روش‌های حالت جامد، روش‌های هایدروترمال و سل - ژل اشاره نمود.

پوشش‌های بیوسرامیکی به منظور اصلاح سطح کاشتنی‌های بدن بر روی زیر لایه‌های فلزی مورد استفاده قرار می‌گیرند تا مقاومت خوردگی کاشتنی فلزی را افزایش دهند و سطحی جدید ایجاد کنند که خواص کاشتنی را تغییر دهد. هیدروکسی آپاتیت اولین ماده‌ای بود که به دلیل شباهت آن به بخش معدنی ساختار استخوان و دندان، برای پوشش‌دهی کاشتنی‌های فلزی مورد استفاده قرار گرفت. یکی از دلایل استفاده از پوشش هیدروکسی آپاتیت، ایجاد پایداری و تثبیت سریع‌تر کاشتنی در استخوان اطراف آن است. روش‌های صنعتی و آزمایشگاهی برای اعمال پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت روی زیرلایه فلزی به کار برده می‌شود که از آن میان می‌توان به پاشش پلاسمایی (Plasma Spray)، رسوب دهی الکتریکی تعلیقی (Electrophoretic Deposition)، پراکنش (Sputtering)، فشردن هم ستادگرم (Hot Isostatic Pressing) و سل - ژل (Sol - Gel) اشاره نمود.

روش سل - ژل کنترل ترکیب و ساختار را در سطح اتمی امکان پذیر می‌سازد. این فرایند مستلزم تولید یک محلول معلق (سل) است که در نهایت به یک ژل لزج و مواد جامد تبدیل می‌شود. در این فرایند، پیش‌سازهای فلزی واکنش دهنده ابتدا هیدرولیز شده و سپس فرایند با واکنش‌های تراکم و پلیمریزاسیون ادامه می‌یابد.

روش سل - ژل، به دلیل امکان پذیری کنترل دقیق پارامترها در این روش روشی منتخب برای تولید پودر هیدروکسی آپاتیت با خلوص بسیار بالاست. در این روش برای تولید پودر هیدروکسی آپاتیت (HA) مخلوطی از کلسیم و فسفات استفاده می‌شود. واکنش پذیری بسیار بالای پودرهای حاصل از فرایند سل - ژل موجب کاهش دمای فرایند و زمان انجام واکنش‌ها می‌شود. واکنش‌های سل - ژل جزء فرایندهای همگن طبقه بندی می‌شوند. پودر هیدروکسی آپاتیت از پیش‌سازهایی همچون نیترات کلسیم تتراهیدرات و پنتا اکسید فسفر تهیه شده است. آب و اتانول به عنوان حلال و اسید سیتریک به عنوان کاتالیزو عمل می‌کنند. پیش‌سازها در حلال آلی مخلوط شده و سل را تشکیل می‌دهند. پس از تبدیل سل به ژل، ژل به دست آمده مدت زمان مشخصی نگهداری می‌شود تا واکنش‌ها تکمیل شوند. در مرحله بعدی ژل آماده شده تحت عملیات خشک کردن قرار می‌گیرد و برای بلوری شدن نهایی، عملیات کلسینه کردن بر روی آن انجام می‌شود. پارامترهای متعددی در این سیستم مؤثرند که توسط محققان متعدد مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از جمله این پارامترها می‌توان به دمای مراحل همزدن، پیرسازی ژل، خشک کردن و تف جوشی، زمان هر یک از این مراحل و همچنین نوع کاتالیزور مورد استفاده اشاره کرد. هر یک از این پارامترها می‌توانند بر روی خواص فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیک، خلوص، اندازه دانه و ترکیب فازها بسیار مؤثر باشند. عامل دیگری که بسیار حایز اهمیت است نوع مواد اولیه مورد مصرف است. مواد اولیه می‌توانند آلی یا معدنی باشند. دمای پایین تشکیل و امتزاج مولکولی از مهمترین تفاوت‌های فرایند سل - ژل با سایر فرایندهای معمول است. اغلب برای تف جوشی

بلورهای ریز آپاتیت تولید شده با رسوب دهی تر (Wet) 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.

هدف از پژوهش حاضر تهیه پودر نانومتری و پوشش نانو ساختار هیدروکسی آپاتیت به روش سل-ژل می باشد. پودر نانومتری هیدروکسی آپاتیت به دست آمده در این پژوهش در صورت دارا بودن خواص هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک مانند؛ ابعاد نانومتری (کمتر از ۵۰ نانومتر)، خلوص کافی (حضور بیش از ۹۵ درصد هیدروکسی آپاتیت در محصول نهایی)، حضور گروه های کربناتی به مقدار کم، درصد بلوری شدن ۶۰ تا ۷۰ درصد و نرخ زیست اضمحلالی مناسب، می تواند به عنوان یک بیوسرامیک ایده آل در کاربردهای زیستی پزشکی مورد استفاده قرار گیرد.

شباهت بسیار زیاد آن با هیدروکسی آپاتیت بیولوژیک، طول دوره درمان را کاهش داده و با افزایش طول عمر کاشتنی ضریب اطمینان آن را بالا می برد. پوشش های هیدروکسی آپاتیت تهیه شده به روش سل-ژل بر روی زیرلایه های تیتانیومی در صورت دارا بودن ساختار نانومتری و پیوستگی مناسب با زیرلایه در فصل مشترک، همبندی بسیار مناسبی با بافت میزبان ایجاد می نمایند.

فصل دوم

مبانی علمی و مروری بر پژوهش‌ها

۲-۱- بیوسرامیک‌ها

طی چهل سال گذشته با توسعه و گسترش طراحی و ساخت سرامیک‌ها برای درمان بیماری‌ها، بازسازی صدمات وارد به بدن و ترمیم اعضای سایش یافته بر اثر حرکت، انقلابی در استفاده و کاربرد سرامیک‌ها به منظور بهبود کیفی عمر بشر به وقوع پیوست. سرامیک‌هایی که به این منظور استفاده می‌شود به بیوسرامیک موسوم است [۱].

بیوسرامیک‌ها در انواع شکل‌ها با فازهای مختلف تولید می‌شوند و عملکرد متفاوتی در ترمیم بدن ارائه می‌کنند. در برخی از کاربردها، بیوسرامیک به شکل ماده‌ای تکه‌ای^۱ با شکل ویژه مصرف می‌شود که به آن، کاشتنی، عضو مصنوعی و یا اندام مصنوعی گفته می‌شود. بیوسرامیک‌ها در شرایط دیگر به صورت پوشش بر روی یک زیرلایه یا به صورت فاز ثانویه در یک کامپوزیت مورد استفاده قرار می‌گیرند تا خواص هر دو ماده تلفیق گردد و ماده جدیدی با خواص مکانیکی بالاتر و خواص شیمیایی - زیستی بهتر فراهم گردد. به منظور بررسی ویژگی‌های بیوسرامیک‌ها و اهمیت پوشش‌های بیوسرامیکی بر روی کاشتنی‌ها باید از انواع فصل مشترک بیوسرامیک - بافت، پاسخ کاشتنی -

^۱ - Bulk

بافت، انواع تماس بیوسرامیک - بافت و عکس العمل یا پاسخ بافت به کاشتنی اطلاع داشت. تمام مواد مصرفی سبب واکنش و پاسخ از جانب بافت میزبان می‌شوند. پاسخ بافت در فصل مشترک کاشتنی - بافت پدید می‌آید و به عوامل متعددی مثل نوع، سلامتی و عمر بافت و نیز گردش خون در بافت و امثال آن از یک سو و ترکیب فازها و مرز بین فازهای کاشتنی، مورفولوژی و تخلخل سطح، واکنش‌های شیمیایی و بار مکانیکی از سوی دیگر بستگی دارد. اگر واکنش کاشتنی - بافت سمیت‌زا باشد، موجب مرگ بافت می‌شود. اگر واکنش و پاسخ از نظر بیولوژیکی تقریباً خنثی باشد بافت یک پوسته رشته‌ای (کپسول فیبروزه) غیر چسبنده در اطراف کاشتنی تشکیل می‌دهد. این پدیده یک روند دفاعی است و با گذشت زمان می‌تواند منجر به پوشیده شدن و محصور گشتن کاشتنی با بافت رشته‌ای شود. فلزات و اغلب پلیمرها این نوع پاسخ را در سطح ایجاد می‌کنند و بیوسرامیک‌های تقریباً خنثی و از نظر زیستی غیر فعال مثل آلومینا و زیرکونیا نیز در فصل مشترک خود با بافت، پوسته یا لیف رشته‌ای را تشکیل می‌دهند. هنگامی که کاشتنی زیست فعال باشد، پیوندی در فصل مشترک کاشتنی - بافت پدید می‌آید و پیوند تشکیل شده در سطح، از جابه‌جایی و حرکت بین دو ماده جلوگیری می‌کند. این نوع فصل مشترک نیاز به ماده‌ای دارد که نرخ فعالیت شیمیایی کنترل شده‌ای داشته باشد. وقتی که نرخ تغییر فصل مشترک زیست فعال به اندازه کافی سریع باشد، ماده کاشتنی حل می‌شود یا جذب می‌گردد و توسط بافت اطراف جایگزین می‌شود، پس یک کاشتنی قابل جذب باید ترکیب خاصی داشته باشد تا بتواند توسط مایعات بدن تجزیه شیمیایی شود یا توسط سلول‌های استخوان خوار^۱ حل گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که روند تماس بافت با کاشتنی به طور مستقیم مربوط به واکنش و پاسخ بافت در فصل مشترک کاشتنی است و از این نظر می‌توان کاشتنی‌ها را به چهار گروه تقسیم کرد. اگر کاشتنی تقریباً خنثی باشد پیوندی با استخوان برقرار نمی‌سازد (مثل آلومینا و زیرکونیا)، اگر کاشتنی متخلخل باشد (مثل پوشش هیدروکسی آپاتیت متخلخل بر روی فلز کاشتنی) ضمن رشد بافت به داخل حفره‌ها، سبب ایجاد یک پیوند مکانیکی و تثبیت بیولوژیکی می‌گردد. کاشتنی زیست فعال (مثل بایواکتیو گلاس یا شیشه - سرامیک زیست فعال) با بافت پیوندی تشکیل می‌دهد که منجر به تثبیت زیست فعال می‌شود. کاشتنی قابل جذب (مثل تری کلسیم فسفات) می‌تواند جذب بافت شود و در ادامه کار با بافت جایگزین گردد [۱].

¹ - Osteocast

۲-۱-۱- انواع بیوسرامیک‌ها

بیوسرامیک‌ها از نظر ترکیب به انواع مختلفی چون آلومینا (Al_2O_3)، زیرکونیا (ZrO_2)، شیشه‌های زیست فعال (با ترکیبی از CaO ، Na_2O ، SiO_2 و P_2O_5)، کرین، فسفات کلسیم، هیدروکسی آپاتیت [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] و کامپوزیت‌هایی مرکب از ترکیبات مذکور تقسیم می‌شوند [۱ و ۲].

آلومینا به صورت تک بلور^۱ به طور موفقیت آمیزی برای تهیه و ساخت کاشتنی‌ها به کار رفته است و نوع با خلوص زیاد و چگالی بالا از آلومینا برای پروتزهای ران و کاشتنی‌های دندان‌ی مصرف می‌شود زیرا تلفیقی از خواص مطلوبی همچون مقاومت به خوردگی عالی، سازگاری زیستی خوب، مقاومت به سایش زیاد و استحکام بالا دارد [۱ و ۲]. زیرکونیا نیز همانند آلومینا در محیط فیزیولوژیکی خنثی است اما بیوسرامیک زیرکونیا برتری و مزایایی بر آلومینا دارد که از جمله می‌توان به چقرمگی شکست^۲ بالاتر، استحکام خمشی زیادتر و ضریب یانگ پایین‌تر اشاره کرد. زیرکونیا برای استفاده در سطوح تحت اصطکاک و بار در پروتزهای مفصل ران کامل مناسب است. شیشه‌های زیست فعال به اندازه کافی قوی و دارای استحکام نیستند تا برای کاربردهای تحت بار به کار روند. یک راه حل این مشکل، تلفیق شیشه با ماده‌ای مثل فلز یا پلیمر، که چقرمگی شکست بالاتری دارد، و ساخت یک کامپوزیت است و راه دیگر استفاده از شیشه به عنوان پوششی بر روی یک ماده چقرمه است تا از این طریق زیرلایه در برابر خوردگی حفاظت شود و بافت در برابر محصولات خوردگی که ممکن است اثر سیستماتیک داشته باشد، محافظت گردد [۱ و ۲]. کرین و کرین شبه زیستی به دلیل خون سازگاری مناسب، مقاومت سایشی مطلوب و ضریب اصطکاک پایین کاربردهای زیستی - پزشکی فراوانی به خصوص در زمینه کاشتنی‌های قلبی عروقی دارد [۱].

فسفات کلسیم به شکل استخوان مصنوعی مورد استفاده قرار گرفته است. این ماده به صورت مصنوعی تهیه شده و برای تولید انواع مختلف کاشتنی‌ها و یا جهت ایجاد پوشش متخلخل یا یکپارچه بر روی کاشتنی‌ها به کار رفته است. فسفات کلسیم به صورت هیدروکسی آپاتیت، بتا ویتلاکیت (بتا تری کلسیم فسفات) و دیگر فازهای کلسیم فسفاتی متبلور می‌شود. نسبت کلسیم به فسفر، وجود آب، ناخالصی‌ها و درجه حرارت، تعیین کننده نوع تبلور یافتن فسفات کلسیم است. در محیط مرطوب و دمای پایین (کمتر از ۸۰۰ درجه سانتی گراد) تمایل به تشکیل هیدروکسی آپاتیت وجود دارد در حالی که در جو خشک و دمای بالاتر، بتا ویتلاکیت می‌تواند شکل بگیرد. هر دو شکل مذکور سازگاری زیادی با بافت دارند و برای جایگزینی استخوان چه به صورت پودر و چه به شکل تکه‌ای استفاده می‌شوند. از آنجا که شکل آپاتیت فسفات کلسیم شباهت و نزدیکی بیشتری به فاز معدنی (غیر آلی) استخوان و دندان دارد،

¹ - Single Crystall

² - Fracture Toughness

توجه بیشتری به آن معطوف شده است. ساخت کامپوزیت از بیوسرامیک‌های مذکور موجب بهبود هر چه بیشتر خواص مختلف محصول شده و در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۳].

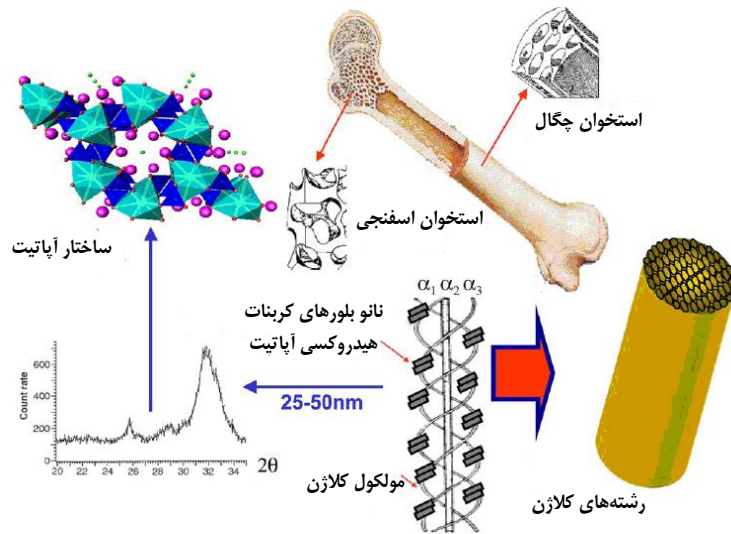
۲-۲- کلسیم فسفات‌ها به عنوان جانشین بافت استخوانی

کلسیم فسفات‌ها با داشتن بیشترین شباهت ساختاری و ترکیب شیمیایی به بخش معدنی استخوان، سازگاری زیستی بسیار خوبی دارند. سازگاری زیستی، زیست فعال بودن و شباهت زیاد به استخوان، آن‌ها را گزینه بسیار مناسبی برای بازسازی استخوان قرار داده است. کلسیم فسفات‌ها گرایش نوینی در تحقیق و توسعه بیومواد مورد استفاده در ساخت، تولید و کاربرد کاشتنی‌ها ایجاد کرده‌اند [۳].

۲-۳- بافت‌های طبیعی سخت؛ استخوان‌ها و دندان‌ها

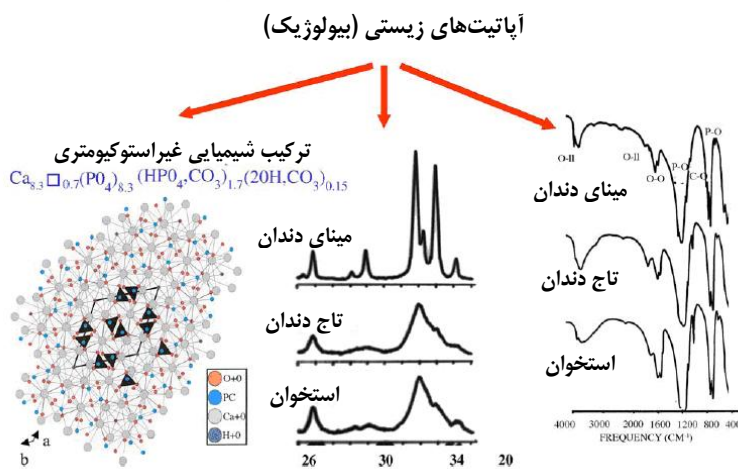
استخوان و دندان کامپوزیت طبیعی هستند و هیدروکسی آپاتیت کربناتی^۱ مهم‌ترین جزء بخش معدنی آن‌ها است. هیدروکسی آپاتیت ۶۵ درصد کل جرم استخوان را تشکیل می‌دهد. بقیه جرم استخوان را ماده آلی و آب تشکیل داده است. بخش عمده ماده آلی استخوان، کلاژن است. مولکول‌های کلاژن شبکه‌ها و زنجیره‌های خطی را به شکل فیبر تشکیل می‌دهند (شکل ۲-۱). در بین مولکول‌های کلاژن فضاهای خالی و کوچک بین‌نشینی قرار دارد که نانو بلورهای هیدروکسی آپاتیت در میان آن قرار می‌گیرد و این فرایند طی یک عملیات زیستی - معدنی کنترل شده و دخالت بیش از ۲۰۰ پروتئین اسیدی انجام می‌گیرد. این پروتئین‌ها به عنوان محل جوانه زایی و رشد اپتیکی نانو بلورهای هیدروکسی آپاتیت در کلاژن عمل می‌کنند. تبلور ساختار آپاتیت از طریق تشکیل محصولات میانی نیمه پایدار انجام می‌شود. در محیط بدن جاندار، کلسیم فسفات‌های آمورف به اکتا کلسیم فسفات (OCP) تغییر فرم می‌یابند که کربنات هیدروکسی آپاتیت را نتیجه می‌دهد. در مقادیر پایین pH، فاز میانی دی کلسیم فسفات دی هیدرات نیز شکل می‌گیرد [۴].

¹ - Carbonate Hydroxy Apatite



شکل ۲-۱: قرارگیری کلاژن و کربنات هیدروکسی آپاتیت در ساختار استخوان [۳].

انواع استخوان‌ها از طریق تعیین خواصی چون ترکیب شیمیایی، ساختار بلوری، مورفولوژی، اندازه و جهت‌گیری دانه‌ها شناسایی می‌شوند. کربنات هیدروکسی آپاتیت در استخوان دارای ۴-۸ درصد کربنات است. بلورهای هیدروکسی آپاتیت نانومتری با میانگین طول ۵۰ نانومتر، عرض ۲۵ نانومتر و ضخامت ۲ تا ۵ نانومتر در زمینه ماده آلی (کلاژن) پخش شده‌اند. اندازه کوچک بلورها مهمترین عامل مؤثر بر تفاوت موجود بین قابلیت انحلال آپاتیت‌های بیولوژیکی در مقایسه با آپاتیت‌های معدنی میکرونی است. رفتار و خواص مختلف هیدروکسی آپاتیت بیولوژیکی با توجه به ترکیب غیراستوکیومتری، بی‌نظمی بلورهای داخلی و حضور یون‌های کربنات در شبکه بلوری توضیح داده شده است (شکل ۲-۲) [۳].



شکل ۲-۲: ساختار بلوری کربنات هیدروکسی آپاتیت، الگوی پراش پرتو ایکس مینای دندانی، تاج دندان و استخوان [۳].

استخوان از دو جزء آلی و معدنی تشکیل شده است. نسبت دو جزء معدنی و آلی در استخوان عامل وجود چقرمگی بالا (مقدار بیشتر ماده معدنی) و یا استحکام شکست مناسب (مقدار کمتر ماده معدنی) است. تمامی تلاش‌ها برای تولید مواد جایگزین استخوان برای کاربردهای کلینیکی و در محیط‌های فیزیولوژیکی از نقطه نظر سازگاری زیستی و پایداری طولانی مدت به طور نسبی (و نه کاملاً) موفق بوده‌اند. این امر نشانگر ساختار پیچیده مواد طبیعی است. برای مثال، بعضی از استخوان‌های بدن انسان توانایی تحمل بار تا ۱۶۵۰ کیلوگرم را دارند. فرایند تشکیل استخوان توسط عمل سلول‌های استخوان ساز^۱ و به خصوص سلول‌های تولید کننده زمینه کلاژن و ماده استخوان مانندی که طی مراحل بعدی و با رسوب کنترل شده کلسیم فسفات بخش معدنی را شکل می‌دهد، انجام می‌شود [۴].

سلول‌های استخوان خوار^۲، شکل استخوان را ترمیم می‌کنند. این فرایند دینامیکی تشکیل استخوان در تمامی مراحل رشد بدن انجام می‌گیرد و در صورت شکست استخوان نیز عمل بهبود را بر عهده دارد. این فرایند مستمر موجب ذخیره سازی دو عنصر ضروری فسفر و کلسیم در استخوان می‌شود. دندان‌ها نیز، به جز پوشش‌های سطح خارجی آن‌ها که توسط مینا پوشیده می‌شود، خصوصیات مشابهی را نشان می‌دهند. مینای دندانی دارای مواد معدنی بیشتر، بیش از ۹۰ درصد، نسبت به استخوان است و از بلورهای منشوری با ابعاد بزرگ‌تر و جهت گیری قوی‌تر ساخته می‌شود. اختلاف در بلوری شدن و میزان کربنات بین استخوان و دندان (با کیفیت یکسان) و مینا کاملاً مشخص است (شکل ۲-۲). تمامی این موارد، علت تفاوت در رفتار مکانیکی مینا و استخوان است. در حقیقت، مینا مقاومت بیشتری در محیط‌های بیولوژیک دارد. در مقایسه با استخوان، مینای دندانی در فرد بالغ حاوی سلول‌های زنده چندانی نیست و نمی‌تواند به دوباره سازی خود پردازد و هر آسیبی تقریباً بر گشت ناپذیر خواهد بود و فرایند بیولوژیکی برای تعمیر صدمات مینا وجود ندارد. این امر تولید مواد زیست سازگار را که در ترمیم مینای دندان انسان مورد استفاده قرار گیرد، ضروری می‌سازد [۳].

۲-۴- استخوان، یک نانو کامپوزیت

روند طراحی یک پیوند استخوان ایده آل، به ویژه نانو کامپوزیت، بدون شناخت اصول مربوط به ترکیب استخوان، طراحی استخوان و همچنین چگونگی چینش و نظم یافتن آن امکان پذیر نیست. زمینه استخوان از دو فاز اصلی در مقیاس نانومتری تشکیل شده که مشتمل بر بخش آلی (پروتئین) و بخش معدنی است و مثالی عالی از یک نانو کامپوزیت را نشان می‌دهد. این ساختار اجزاء چند گانه‌ای دارد که به ترتیب درصد حضور عبارتند از؛ بخش

¹ - Osteoblast

² - Osteocast