

مروری بر پرکننده‌های سرامیکی زیست فعال در پلیمرها

سعید گیلک حکیم آبادی^{۱*}، مریم شکراللهی^۲، مهدی غفاری^۲

۱. تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده فرآیند، گروه پلاستیک

۲. گرگان، دانشگاه گلستان، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر

چکیده ...

با توجه به سهولت انطباق پذیری در اندازه، شکل، ترکیبات و نسبت سطح به حجم بالا، نانوذرات (NPs) به طور گسترده‌ای در کاربردهای پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر، انواع مختلفی از نانوذرات به طور خاص مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا تعیین شود چگونه می‌توان از آن‌ها در استخوان‌زایی، مهندسی بافت، رهایش دارو، عوامل زیستی تصویربرداری و ابزارهای تشخیصی و درمانی بهره‌برداری کرد. سهولت سنتز این نانوذرات همراه با افزایش پایداری، کاهش سمیت و قابلیت اتصال به انواع مولکول‌های زیستی مانند پپتیدها، پروتئین‌ها، پادتن‌ها و آنتامرها برای ارتقای زیست‌سازگاری و زیست‌هدف‌گیری، نشان می‌دهد که این نانوذرات از اجزای کلیدی در توسعه درمان‌های مؤثر و نوآورانه به شمار می‌روند. در این میان، استفاده از زیست‌سرامیک‌ها تغییرات اساسی در حوزه زیست‌پزشکی ایجاد کرده است؛ به‌ویژه از طریق به‌کارگیری آن‌ها در ساخت کاشتنه‌های سازگار با بدن انسان. بسیاری از سرامیک‌های زیستی در سه دهه گذشته به‌عنوان مواد کاشتنی مورد استفاده قرار گرفته‌اند و در کنار آن، تلاش‌های گسترده‌ای برای بهبود خواص زیست‌سازگاری و مقاومت مکانیکی آن‌ها از طریق ترکیب با پلیمرها صورت گرفته است. در نتیجه، توجه ویژه‌ای به تولید کامپوزیت‌های پلیمر/سرامیک معطوف شده است. این مواد زیستی ترکیبی، پس از گذر از آزمون‌های زیستی دقیق در شرایط درون تنی و برون‌تنی، تأیید شده‌اند. این تحقیق مروری است جامع بر انواع این مواد، روش‌های اصلاح و بهبود ویژگی‌های آن‌ها، کاربردهای بالینی و مسیرهای آینده پژوهش در این حوزه امیدبخش از علم مواد زیستی.

واژه‌های کلیدی:

پرکننده زیست فعال،
نانوکامپوزیت پلیمری،
زیست‌سرامیک،
نانوذرات،
کاشتنه

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

s.hakimabadi@ippi.ac.ir

۱ مقدمه

در طول چند دهه گذشته نیاز به زیست‌مواد در کاربردهای پزشکی، دندانپزشکی، سر و صورت و ارتوپدی افزایش یافته است. این موضوع منجر به ایجاد نیاز برای توسعه مواد کامپوزیتی مهندسی جدید در این زمینه‌ها شده است. کامپوزیت‌های زیستی به عنوان مواد ضروری با خواص فیزیکی و شیمیایی متنوع در این صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. عملکرد مهندسی این مواد به نوع ماده، اجزا و تعاملاتشان بستگی دارد [۱]. این نوع از مواد در کاربردهایی نظیر رشد استخوان، نیازمند خواص مکانیکی متمایز و همچنین زیست‌سازگاری و پاسخ فعال زیستی هستند و به همین علت با نام مواد زیست‌فعال (Bioactive) شناخته می‌شوند. زیست‌فعالی توانایی ماده برای ایجاد پاسخ خاص زیستی در سطح مشترک آن با بافت زنده است که منجر به تشکیل پیوند میان بافت و آن ماده می‌شود [۲]. و [۳]. هیچ ماده زیستی به تنهایی برای همه کاربردهای مهندسی زیستی مناسب نیست و همچنین رفتار مکانیکی و زیستی می‌تواند برای کاربرد مشخصی مناسب باشد (Tailored). این کامپوزیت‌های به اصطلاح زیست‌پزشکی (Biomed-icine) به صورت زیست‌خنثی (Bioinert)، زیست‌فعال و زیست‌قابل جذب (Bioabsorbable) طبقه‌بندی می‌شوند [۴ و ۵]. عموماً این مواد حاوی فاز ماتریس که ممکن است فلز (به عنوان مثال تیتانیوم)، ماده غیرمعدنی (به عنوان مثال شیشه) یا پلیمر (به عنوان مثال پلی‌اتیلن با چگالی بالا HDPE) در ترکیب با پرکننده‌های متفرقه باشد. معمولاً این پرکننده‌های وظیفه‌مند مسئول پاسخ‌های زیست‌فعال درون‌تنی هستند، اگرچه ماتریس نیز ممکن است دارای ساختارهای قابل جذبی که حاوی ترکیبات تجزیه‌پذیر سنتزی (به عنوان مثال پلی‌لاکتیک اسید PLLA) یا طبیعی (به عنوان مثال، کلاژن، پلی ساکاریدها) به همراه پاسخ‌های زیستی باشد [۶]. انواع خاصی از شیشه، سرامیک و مواد معدنی نیز در تحقیقات و منابع به عنوان پرکننده‌های زیست‌فعال دارای پاسخ‌های زیستی ذکر شده‌اند. آن‌ها تحت نام عمومی زیست‌سرامیک که شامل تمام مواد معدنی، اکسید فلزی است که در بدن انسان مورد استفاده قرار می‌گیرد. چنین موادی را می‌توان به صورت مستقیم و به عنوان کاشتنه یا به صورت پراکنشی در ماتریس‌هایی مانند پلیمرها و مواد معدنی یا به عنوان پوشش‌هایی روی کاشتنه‌های فلزی استفاده کرد [۵ و ۷].

زیست‌سرامیک‌ها گروه متنوعی از مواد زیستی هستند که در حال حاضر شامل سه نوع اصلی است: سرامیک زیست‌خنثی با استحکام بالا، سرامیک زیست‌فعال که مستقیماً با استخوان یا حتی بافت نرم موجود زنده اتصال شیمیایی تشکیل می‌دهد؛

سرامیک‌های مختلف زیست‌جذبی که به طور فعال در فرایندهای سازوکار ریزاندام‌واره با نتایج قابل پیش‌بینی، شرکت می‌کنند. آلومینا (Al_2O_3)، زیرکونیا (ZrO_2) و کربن زیست‌خنثی نامیده می‌شوند [۸]. توسعه این مواد از دهه ۱۹۸۰ آغاز شده، اما اولین کاربردهای بالینی آن‌ها در مفصل مصنوعی لگن در اوایل دهه ۲۰۰۰ به بازار عرضه شده است. انعطاف‌پذیری در طراحی ابزار به دلیل خواص مکانیکی عالی این زیست‌سرامیک‌ها، امکان ساخت محصولات نوآورانه را برای جایگزینی مفصل در لگن، زانو، شانه و همچنین کاشتنه‌های دندان فراهم کرده است [۹]. زیست‌شیشه (Bioglass) و سرامیک شیشه‌ای، زیست‌فعال هستند. سرامیک کلسیم‌فسفات به صورت زیست‌جذبی قابل طبقه‌بندی است. زیست‌سرامیک‌ها به گروه قابل قبول از مواد برای کاربردهای پزشکی، عمدتاً برای کاشتنه‌های ارتوپدی، جراحی فک و صورت و برای کاشتنه‌های دندان، تبدیل شده‌اند. جدول ۱ کاربرد پزشکی زیست‌سرامیک‌ها را بیان می‌کند [۷]. زیست‌سرامیک‌ها توسط چندین آزمایش درون و برون‌تنی ارزیابی می‌شوند. جامعه پزشکی پس از تعدادی آزمایش بالینی، این مواد را پذیرفته است. همچنین برخی خواص زیست‌سرامیک‌ها نیز در جدول ۲ آورده شده است.

همچنین پیشرفت‌های اخیر در مهندسی پزشکی، بر توسعه مواد نوآورانه با قابلیت‌های عملکردی و درمانی پیشرفته متمرکز شده است. در این میان، سامانه‌های مبتنی بر ژل‌های پلیمری (هیدروژل‌ها) به دلیل شباهت ساختاری به ماتریس خارج سلولی و زیست‌سازگاری بالا، به عنوان بستر ایده‌آل برای کاربردهای پزشکی شناخته می‌شوند. با این حال، خواص مکانیکی ضعیف هیدروژل‌های خالص، کاربرد آن‌ها را در زمینه‌هایی که نیازمند پشتیبانی ساختاری هستند، محدود کرده است. برای غلبه بر این محدودیت، ترکیب زیست‌سرامیک‌ها با هیدروژل‌ها به عنوان راهبردی قدرتمند ظهور کرده است. زیست‌سرامیک‌ها، به ویژه موادی مانند هیدروکسی‌آپاتیت و شیشه‌های زیست‌فعال، به دلیل توانایی در تحریک فرایندهای بازسازی بافت، استحکام بخشیدن به ساختار و بهبود زیست‌فعالی، نقش محوری ایفا می‌کنند [۱۰]. در مجموع، بررسی حاضر نشان داد که کامپوزیت‌های پلیمری حاوی زیست‌سرامیک‌ها به عنوان راهبردی قدرتمند و انعطاف‌پذیر در مهندسی پزشکی ظهور یافته‌اند. این مواد نوآورانه با ترکیب خواص مکانیکی مطلوب پلیمرها و زیست‌فعالی ذاتی سرامیک‌ها، توانسته‌اند بر محدودیت‌های مواد سنتی غلبه کنند. از کاشتنه‌های ارتوپدی و دندان‌گرفته تا داربست‌های مهندسی بافت و سامانه‌های انتقال دارو، کاربردهای آن‌ها طیف گسترده‌ای را در بر می‌گیرد و امکان بالایی برای شخصی‌سازی درمان‌ها بر

جدول ۱ کاربردهای زیست‌پزشکی زیست‌سرامیک‌ها [۷].

دستگاه‌ها	عملکرد	ماده زیستی
مفصل مصنوعی لگن، آرنج، مچ	بازسازی مفاصل آرتروتیک یا شکسته، فراهم کردن پایه‌هایی برای اعمال نیرو برای اصلاح ناهنجاری‌ها	آلومینای با چگالی بالا، پوشش‌های زیست‌شیشه‌ای فلزی
صفحات استخوان، پیچ‌ها، سیم‌ها	ترمیم شکستگی‌ها	کامپوزیت زیست‌شیشه-الیاف فلزی، کامپوزیت پلی‌سولفون-الیاف کربنی
میخ‌های درون استخوانی	هم‌تراز کردن شکستگی‌ها	کامپوزیت زیست‌شیشه-الیاف فلزی، کامپوزیت پلی‌سولفون-الیاف کربنی
میله‌های هرینگتون	اصلاح انحنای مزمن ستون فقرات	کامپوزیت بیوشیشه-الیاف فلزی، کامپوزیت پلی‌سولفون-الیاف کربنی
اندام‌های مصنوعی قابل کاشت دائمی	جایگزینی اندام‌های از دست رفته	کامپوزیت زیست‌شیشه-الیاف فلزی، کامپوزیت پلی‌سولفون-الیاف کربنی
فاصله‌دهنده‌ها و گسترش‌دهنده‌های مهره‌ای	اصلاح ناهنجاری‌های مادرزادی	Al_2O_3
جوش‌دهی یا فیوژن ستون فقرات	بی‌حرکت کردن مهره‌ها برای محافظت از نخاع	زیست‌شیشه
جایگزینی استخوان آلئولار، بازسازی فک پایین	بازسازی برجستگی آلئولار برای بهبود فیت پروتز دندان	کامپوزیت PTFE-کربور، آلومینای متخلخل، زیست‌شیشه، آپاتیت متراکم
کاشتنی‌های دندان، درون استخوانی	جایگزینی دندان‌های بیمار، آسیب‌دیده یا لق شده	Al_2O_3 ، زیست‌شیشه، هیدروکسی‌آپاتیت متراکم، کربن شیشه‌ای
لنگرهای ارتودنسی	فراهم کردن پایه‌هایی برای اعمال نیرو جهت اصلاح ناهنجاری‌ها	زیست‌شیشه پوشش‌دار Al_2O_3 ، زیست‌شیشه پوشش vitallium

که تمام مواد معدنی و غیرفلزی را که در بدن انسان به‌عنوان کاشتنی یا اندام مصنوعی استفاده می‌شود، پوشش می‌دهد. با توجه به نوع بافت موردنظر، سه نوع زیست‌سرامیک وجود دارد: زیست‌خشتی، زیست‌فعال و زیست -قابل جذب. زیست‌سرامیک‌های خشتی از لحاظ زیستی غیرفعال هستند و برهم‌کنش مشخصی بین بافت و زیست‌سرامیک و بالعکس وجود ندارد. نمونه‌های عمومی این مواد آلومینا و زیرکونیا هستند. سرامیک‌های زیست‌فعال، سرامیک‌هایی با سطح واکنشی و فعال هستند که لایه‌ای پیوندی با بافت تشکیل می‌دهند تا سرعت رشد استخوان را افزایش دهند. نمونه‌های این نوع سرامیک‌ها، هیدروکسی‌آپاتیت (Hydroxyapatite)، شیشه‌های زیست‌فعال و سرامیک شیشه‌ای زیست‌فعال است [۸ و ۱۱]. سرامیک‌های فعال قابل جذب، به‌منظور تخریب تدریجی طراحی می‌شوند

اساس نیازهای خاص بیمار ارائه می‌دهد. با این حال، چالش‌های کلیدی مانند بهینه‌سازی رابط میان پرکننده و ماتریس پلیمری، تضمین توزیع یکنواخت و ارزیابی پاسخ بلندمدت درون‌تنی همچنان نیازمند تحقیقات عمیق هستند. آینده این حوزه به همکاری‌های بین‌رشته‌ای، نوآوری در روش‌های ساخت و توسعه نسل‌های جدیدی از کامپوزیت‌های هوشمند متکی است که می‌توانند به صورت فعال با اندام‌های زیستی تعامل داشته باشند. این پیشرفت‌ها نویدبخش ایجاد راه‌حل‌های درمانی کارآمدتر و بادوام‌تر برای آینده پزشکی هستند.

۲ کامپوزیت‌های زیست‌پزشکی سنتزی و زیست‌فعالی آن‌ها

۲-۱ زیست‌سرامیک‌ها برای کاربردهای مهندسی بافت

همان‌طور که بیان شد، زیست‌سرامیک‌ها اصطلاحی عمومی است

جدول ۲ خواص ویژه برخی زیست‌مواد سرامیکی [۷].

ماده	مدول یانگ	استحکام فشاری (MPa)	استحکام استخوان (GPa)	سختی	چگالی	K _{1c} (MPa·m ^{1/2})
آلومینای خنثی	۳۸۰	۴۰۰۰	۳۰۰-۴۰۰	۲۰۰۰-۳۰۰۰ (HV)	>۳.۹	۵.۰-۶.۰
زیرکونیا	۱۵۰-۲۰۰	۲۰۰۰	۲۰۰-۵۰۰	۱۰۰۰-۳۰۰۰ (HV)	۰.۶~	۴.۰-۱۲.۰
گرافیت	۲۰-۲۵	۱۳۸	NA	-	۱.۵-۱.۹	-
کربن پیرولیتیک	۱۷-۲۸	۹۰۰	۲۷۰-۵۰۰	-	۱.۷-۲.۲	-
کربن شیشه‌ای	۲۴-۳۱	۱۷۲	۷۰-۲۰۷	۱۵۰-۲۰۰ (DPH)	۱.۴-۱.۶	-
هیدروکسی آپاتیت زیست فعال	۷۳-۱۱۷	۶۰۰	۱۲۰	۳۵۰	۳.۱	۱>
زیست شیشه	~۷۵	۱۰۰۰	۵۰	-	۲.۵	۰.۷
سرامیک شیشه‌ای	۱۱۸	۱۰۸۰	۲۱۵	۶۸۰	۲.۸	~۲
استخوان	۳-۳۰	۱۳۰-۱۸۰	۶۰-۱۶۰	-	NA	-

تا بافت میزبان به آرامی جایگزین شود. تری‌کلسیم فسفات، نمک‌های فسفات کلسیم و کانی‌های کربنات کلسیم سرامیک‌های قابل جذب معمول هستند. همچنین همان‌طور که بیان شد عموماً زیست‌سرامیک‌ها به‌عنوان پرکننده درون برخی از پلیمرها مورد استفاده قرار می‌گیرند و کامپوزیت‌هایی با خواص زیستی و استحکام مکانیکی مناسب تولید می‌کنند. در جدول ۳ مهم‌ترین پلیمرهای مورد استفاده به‌صورت ماتریس برای مواد پرکننده

جدول ۳ برخی پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت [۱۱].

پلیمرهای زیست تخریب پذیر	پلیمرهای زیست پایدار
پلی لاکتیک اسید (PLLA)	پلی اتیلن (PE, HDPE)
پلی گلیکولیک اسید (PGA)	پلی اتر اتر کتون (PEEK)
پلی-ε-کاپرولاکتون (PCL)	پلی سولفون (PSU)
پلی-β-هیدروکسی بوتیرات (PHB)	پلی یورتان (PU)
پلی ارتواسترها	پلی متیل متاکریلات (PMMA)
پلی-δ-والرولاکتون	بیسفنول-آ-گلیسیدیل متاکریلات (BisGMA)
مخلوط نشاسته با اتیلن-وینیل الکل (SEVA)	کیتوسان

فعال نشان داده شده است [۱۱].
جدول ۴ حاوی اطلاعاتی درباره تأمین کنندگان اصلی پرکننده‌های زیست فعال و محصولات مرتبط است.
مشابه با سایر پرکننده‌های وظیفه‌مند، شکل، اندازه، توزیع اندازه، pH و درصد حجم پرکننده زیست فعال و نیز نوع و سطح فعالیت زیستی و توزیع پرکننده در ماتریس، نقش مهمی در خواص کامپوزیت‌های نهایی دارند. علاوه بر این، خواص ماتریس، وضعیت نواحی بین سطحی پرکننده با ماتریس و نیز شرایط تولید، در عملکرد زیست‌ماده نهایی اهمیت زیادی دارد. ماتریس‌هایی که باید مورد توجه قرار گیرند، اغلب پلیمری هستند. اکثریت این کامپوزیت‌ها توسط روش‌های فراورشی ذوب متداول (اکستروژن، ترکیب کردن و سپس قالب‌گیری تزریقی یا فشاری) تهیه می‌شوند، گرچه بعضی از این کامپوزیت‌ها نیز با استفاده از فنون ریخته‌گری حلالی تهیه می‌شوند. تلاش‌هایی در زمینه شبیه‌سازی ساختار استخوانی و خواص آن از طریق فناوری‌های شکل‌دهی خاص از جمله قالب‌گیری تزریقی جهت‌یافته با برش کنترل شده (Shear Controlled Oriented Injection Moulding) و اکستروژن هیدرواستاتیک صورت گرفته است. آخرین پیشرفت‌ها و توسعه‌های اخیر در مواد زیست‌خنثی، زیست‌تخریب‌پذیر و کامپوزیت‌های پلیمری قابل تزریق برای جایگزینی بافت‌های سخت، اخیراً انجام شده است [۱۱].

جدول ۴ اصلی‌ترین تأمین‌کنندگان پرکننده‌های زیست‌فعال.

نام تأمین‌کننده-وبسایت	موقعیت و نام تجاری محصول (نوع پرکننده)
ApaTech – www.apatech.com	UK, Actifuse® (silicate substituted calcium phosphate), ApaPore™ (HA)
Berkeley Advanced Biomaterials – www.hydroxyapatite.com	USA, Cem-Ostetic® & Bi-Ostetic™ (HA) (calcium phosphates)
Biomet – www.biometmicrofixation.com	USA, Mimix® & Mimix® QS (calcium phosphates mixtures)
Cam Implants – www.camimplants.nl	Netherlands, CAMCERAM® (HA/βTCP)
Ceraver – www.ceraver.fr	France, CERAPATITE® (HA), CALCIRESORB® (βTCP), CALCIRESORB® 35 (HA/βTCP)
Curasan – www.curasan.com	Germany, Cerasorb® (βTCP)
DePuy – www.depuuyusa.com	USA, α-BCM (calcium phosphate)
Isotis – www.isotis.com	USA, OsSatura TCPM (βTCP)
Mo-Sci – www.mosci.com	USA, Bioactive glasses
NovaBone® – www.novabone.com	USA, NovaBone®, PerioGlass®, NovaBone C/M® (bioactive glass), NovaBone Putty®
Orthovita – www.orthovita.com	USA, Vitoss® (βTCP), Cortoss®
Schott – www.us.schott.com	USA, Bioactive glasses
Stryker – www.stryker.com	USA, BoneSource® BVF (calcium phosphate powders)
Synthes – www.synthes.com	USA, ChronOS (βTCP)
Geistlich – www.geistlich.com	Switzerland, Orthoss®

مقایسه شود. برای سامانه‌های خاص، غلظت کلسیم و فسفر در مایع زیستی یا شبیه‌سازی‌شده بدن می‌تواند از تشکیل لایه آپاتیت موردنیاز برای تولید استخوانی حمایت کند و حضور عناصر کلسیم یا فسفر را در ساختار پرکننده غیرضروری سازد [۴ و ۵].

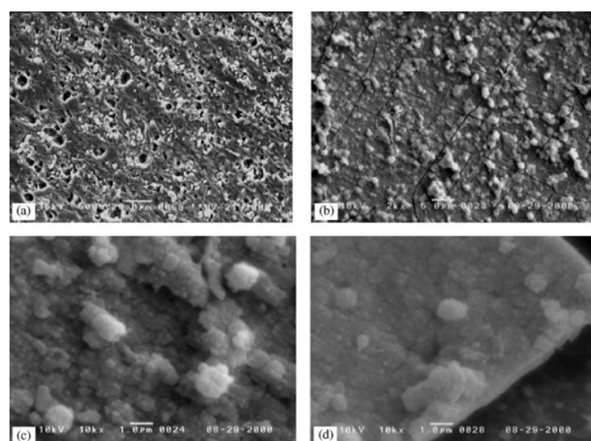
۳ زیست‌سرامیک‌ها به‌عنوان پرکننده‌های وظیفه‌مند ۳-۱ هیدروکسی‌آپاتیت

هیدروکسی‌آپاتیت به‌عنوان ماده زیست‌سازگار و هدایتگر استخوانی در نظر گرفته می‌شود که باعث ایجاد پاسخ خارج سلولی منجر به رشد استخوان در سطح مشترک پرکننده-استخوان می‌شود. در مقابل، پرکننده‌های استخوان‌ساز مثل شیشه‌های زیست‌فعال، پاسخ‌های بیرون و درون سلولی را در سطح مشترک ایجاد می‌کند. یکی از دلایل اصلی بررسی HA به‌عنوان پرکننده زیست‌فعال، شباهت آن به هیدروکسی‌آپاتیت زیستی در شکل فسفات کلسیم درون استخوان و دندان انسان است. HA دارای نسبت

۲-۲ سازوکار و روش ارزیابی فعالیت زیستی در محیط برون‌تنی

بازسازی استخوان از طریق پرکننده‌های زیست‌فعال با تشکیل لایه پیوندی با ساختار آپاتیت که با کلاژن تقویت می‌شود، تسریع می‌شود. این ساختار آپاتیت زمانی می‌تواند تشکیل شود که این مواد با پلاسمای خون انسان تماس پیدا کنند. هسته‌سازی لایه آپاتیت ممکن است توسط انواع مختلفی از گروه‌های عاملی (کربوکسیل، هیدروکسیل) که در سطح پرکننده قرار دارند، یا از طریق تماس با مایعات فیزیولوژیکی تشکیل شده‌اند، ارتقا یابد. محققان از مایع شبیه‌سازی‌شده بدن (Simulated Body Fluid) که حاوی مقادیر یون‌های معدنی و pH مشابه با پلاسمای خون انسان است، به‌منظور نمایش زیست‌فعالیت برون‌تنی مواد استفاده کردند. فعالیت زیستی با تجزیه و تحلیل عناصری مانند کلسیم و فسفر که می‌تواند بخشی از لایه آپاتیت در سطح باشد، مورد بررسی قرار می‌گیرد. نسبت Ca/P باید محاسبه شده و با نسبت ۱/۶۷ (فرض شده است که برای رشد استخوان مورد نیاز است)

نشاسته با اتیلن وینیل الکل (SEVA-C) با ۱۰، ۳۰ و ۵۰ درصد وزنی هیدروکسی آپاتایت را با اختلاط توسط اکسترودر دوپیچ و پس از آن SCORIM و نیز قالب‌گیری تزریقی متعارف تولید شدند. فرایند SCORIM سفتی کامپوزیت‌ها را بهبود بخشید و کنترل خواص مکانیکی آن‌ها را نسبت به قالب‌گیری تزریقی معمولی بیشتر کرد. هیچ اطلاعاتی در مورد فعالیت زیستی این ترکیبات گزارش نشده است [۱۱]. به‌طور مشابه، SEVA-C با ۳۰٪ وزنی از HA در دسترس تجاری با اختلاط مذاب و سپس قالب‌گیری تزریقی تولید شدند. نمونه‌های دایره‌ای برای مطالعه شکل‌گیری لایه فسفات کلسیم هنگام غوطه‌ور شدن در SBF مورد استفاده قرار گرفتند. شکل ۱ تصاویر میکروسکوپ الکترون روبشی (SEMs) ماتریس پر شده قبل و بعد از غوطه‌ور شدن در SBF هستند. این تصاویر به‌طور واضح در مورد پلیمر پر شده، تشکیل پیوند با لایه بافت آپاتایت را نشان می‌دهند [۱۲]. زیست‌کامپوزیت‌های پلی‌سولفون (Polysulfone) پر شده با ۴۰٪ حجمی از HA نیز برای جایگزینی بافت‌های سخت ساخته شده است. PSU با توجه به استحکام و مدول بالاتر و از این‌رو عملکرد بهتر در کاربردهای متحمل بار، ماتریس جایگزین بهتری نسبت به HDPE است. کامپوزیت‌های PSU / HA مشابه کامپوزیت‌های HDPE/HA با استفاده از روش‌های آمیزه‌سازی متعارف تولید شده و سپس با قالب‌گیری تزریقی یا فشاری به شکل موردنظر در می‌آیند. با افزایش مقدار HA، سفتی کامپوزیت به سطوح نزدیک به حد پایین‌تر برای استخوان انسان افزایش می‌یابد. به‌واسطه اهمیت ویژه توانایی ایجاد استحکام بین سطحی میان پلیمر/ پرکننده در این نوع کامپوزیت و دیگر کامپوزیت‌های حاوی HA یا شیشه‌ی زیست‌فعال، مشکل



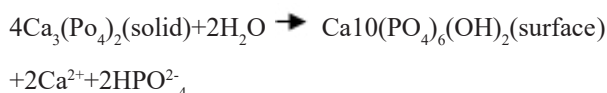
شکل ۱ تصاویر SEM از کامپوزیت SEVA-C با ۳۰ درصد HA پیش (a) و پس از ۷ روز (b) غوطه‌وری در SBF و با بزرگ‌نمایی دیگر (c) و سطح مقطع دیگر (d) [۱۲].

کلسیم: فسفر ۱۰:۶ است و فرمول شیمیایی آن $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2(\text{OH})$ است. HA زیستی علاوه بر آن دو عنصر حاوی منیزیم، سدیم، پتاسیم و فاز کربنات ضعیف بلوری حاوی آپاتایت و نیز فاز دوم فسفات کلسیم بی‌شکل است. چندین ترکیب زیستی حاوی HA در منابع شرح داده شده است، اگرچه همه آن‌ها موفقیت بالینی را به دست نیاورده‌اند [۱۱]. ماتریسی که در کامپوزیت‌های HA به‌طور گسترده شناخته شده و مورد بررسی قرار می‌گیرد، پلی‌اتیلن با چگالی بالا است. این پلیمر زیست‌سازگار و بادوام است که به‌طور گسترده در ارتوپدی استفاده می‌شود. این نوع کامپوزیت که با نام HAPEX شناخته می‌شود، ابتدا توسط شرکت Smith and Nephew Richards در سال ۱۹۹۵ معرفی شد که حاصل نتایج آزمایشگاهی، آزمایش‌ها بالینی و تلاش‌های تولیدی نیمه‌صنعتی بود و حدود ۱۵ سال طول کشید تا تأیید قانونی به دست آورد. محدوده‌ای از ۰/۲ تا ۰/۴ جزء حجمی از HA به‌عنوان مقدار بهینه تعیین شد. HAPEX اولین کامپوزیت طراحی شده برای جایگزینی ساختار و حفظ خواص استخوان بود و عمدتاً برای کاشتنه‌های گوش میانی استفاده می‌شد. این ماده خواص مکانیکی شبیه به استخوان دارد و به‌راحتی آرایش می‌یابد و به جراحان امکان می‌دهد تا دقیقاً آن را در زمان کاشت به‌صورت مناسبی جای بدهند. هدف دیگر مخترعان تولید مواد مشابه کامپوزیتی است که می‌تواند بارهای بیشتری را برای سایر قسمت‌های بدن حمل کند [۷ و ۱۱]. هر دو هدف به‌صورت تجاری در دسترس هستند و هیدروکسی آپاتایت سترشده داخلی شرکت‌ها، همراه با انواع مختلف پلی‌اتیلن مورد ارزیابی قرار گرفته است. با تغییر مقدار و اندازه ذرات HA بسته به کاربرد، طیفی از خواص مکانیکی نزدیک به استخوان‌ها و درجه‌های مختلف زیست‌سازگاری به‌دست می‌آید. پاسخ‌های درون و برون‌تنی نیز به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. در محیط کشت اولیه، سلول‌های استئوبلاست (Osteoblast) انسانی به‌منظور انجام آزمایش‌های برون‌تنی مورد استفاده قرار گرفتند. این سلول‌ها به HA پیوند داده شدند، به دنبال آن تکثیر سلولی انجام گرفت و به‌این‌ترتیب زیست‌فعالی کامپوزیت‌ها تأیید شد. در آزمایش‌های درون‌تنی با خرگوش‌های بالغ، سطح این کاشتنه کامپوزیتی با استخوان تازه تشکیل شده پوشیده شد. سوزا و همکاران، HDPE که با ۲۵ درصد وزنی HA در دسترس تجاری که دارای اندازه ذرات متوسط ۱۰ میلی‌متر بود مورد بررسی قرار دادند؛ کامپوزیت‌ها توسط مخلوط کردن مذاب و سپس قالب‌گیری تزریق جهت‌گیری شده با برش تحت کنترل (SCORIM) برای شبیه‌سازی استخوان تولید شدند. همچنین کامپوزیت مخلوط

استفاده شد. نمونه‌ها با استفاده از فن قالب‌گیری تزریقی با کمک امواج مغناطیسی ساخته شدند. نمونه‌ای که دارای بیشترین مقدار پرکننده (۱۵ درصد آلومینا و ۵ درصد اکسیدتیتانیوم) بوده بهترین خواص مکانیکی را نشان داد. این نمونه دارای بالاترین استحکام کششی ۱۷/۲۹ MPa، استحکام خمشی ۴۱/۶۱ MPa و استحکام ضربه $16/01 \text{ kJ/m}^2$ بود. همچنین، مقاومت به سایش آن نیز بسیار بالا بوده و نرخ سایش آن کمتر از ۱۰ میکرومتر گزارش شد [۱۷].

۲-۳ سرامیک کلسیم فسفات

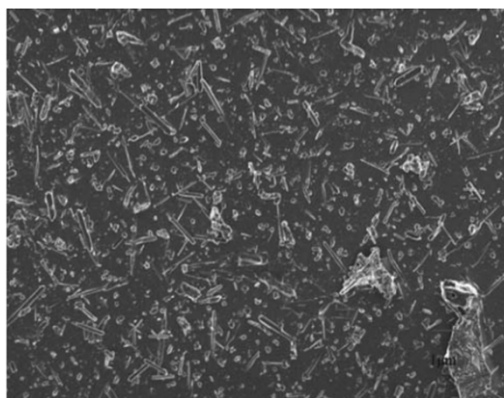
بسته به نوع کاربرد، فازهای مختلف سرامیک کلسیم فسفات مورد استفاده قرار می‌گیرد. پایداری این سرامیک به دما و حضور آب در محیط بستگی دارد. در بدن (دما 37°C و pH $7/2$ تا $7/4$)، فسفات کلسیم به HA تبدیل می‌شود. در pH پایین‌تر از $4/2$ ، دی‌کلسیم فسفات ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) فازی پایدار است. در درجه حرارت بالاتر فازهای دیگری از مواد معدنی فسفات مانند فسفات بی-تری‌کلسیم وجود دارد که از لحاظ شیمیایی شبیه به HA با نسبت کلسیم به فسفر ۳:۲ و ترا فسفات کلسیم است. تری‌فسفات کلسیم (Tricalcium phosphate) جزء معدنی طبیعی استخوانی نیست، گرچه می‌تواند به‌صورت جزئی بر اساس واکنش زیر به HA تبدیل شود:



TCP ماده استخوان‌ساز و قابل‌جذبی است که میزان جذب آن بستگی به ساختار شیمیایی، تخلخل و اندازه ذرات دارد [۱۸]. کامپوزیت پلی‌هیدروکسی‌بوترات، بی‌هیدروکسی اسید گرمانرم زیست‌تخریب‌پذیر طبیعی با TCP توسط روش‌های فراورش مذاب متداول (اکستروژن، تزریق یا قالب‌گیری فشاری) تهیه شد. آزمایش‌های برون‌تنی در SBF ساختار مشابه آپاتایت بر روی سطح کامپوزیت نشان می‌دهد که زیست‌فعالی دارد. هنگامی که غوطه‌وری در SBF تا ۲ ماه یا بیشتر طول بکشد، شروع تخریب ماتریس می‌تواند باعث کاهش مدول ذخیره باشد. کامپوزیت‌های کیتوسان و b-TCP با مدول و استحکام فشاری افزایش‌یافته، به‌وسیله جدایش فازی جامد-مایع محلول پلیمری و تبخیر حلال تهیه شد. این کامپوزیت‌ها در هنگام غوطه‌ور شدن در SBF، زیست‌سازگاری نشان می‌دهند. تغییر نسبت پلیمر/پرکننده و توسعه ساختارهای مختلف بزرگ متخلخل، باعث تولید محصولات با کاربردهای بالقوه در مهندسی بافت شد [۱۱ و ۱۹].

پیچیده فعالیت زیستی، پدیده‌های مرتبط با سطح است [۱۳]. یو و همکاران کامپوزیت پلی‌اترترکتون (Polyether Ether Ketone) تقویت‌شده با HA را توسط مخلوط کردن PEEK و ۱۰ تا ۴۰ درصد حجمی پودر HA تولید کردند و به دنبال آن فشرده‌سازی، تف‌جوشی (Sintering) بدون فشار و ارزیابی فعالیت زیستی در SBF را انجام دادند. سطح کامپوزیت حاوی ۴۰ درصد در دوره کوتاه مدت غوطه‌وری ۳ روزه با لایه آپاتایت پوشیده شد، درحالی‌که سطح کامپوزیت حاوی ۱۰ درصد HA برای پوشش کامل نیاز به ۲۸ روز داشت. به این ترتیب، ثابت سرعت رشد و متعاقباً فعالیت زیستی کامپوزیت با افزایش میزان کسر حجمی HA افزایش می‌یابد [۱۴]. در مطالعه‌ای دیگر مقادیر مختلف (۱۰، ۲۰ و ۳۰ درصد حجمی) از ذرات HA به ماتریس پلی‌هیدروکسی‌بوترات (Polyhydroxybutyrate) افزوده و مطالعات آزمایشگاهی برون‌تنی انجام شد. بعد از دوره‌ای کوتاه مدت (در مدت ۱ روز در SBF) تشکیل آپاتایت مشاهده شد. تعداد محل‌های هسته‌سازی بلورهای آپاتایت متناسب با مقدار جز HA بود و کامپوزیت با بارگذاری بالاتر، همان‌طور که انتظار می‌رفت، رشد سریع لایه‌های آپاتایت را داشت. تحلیل مکانیکی دینامیکی (Dynamic Mechanical Analysis) نشان داد که به دلیل تشکیل آپاتایت، مدول ذخیره کامپوزیت در ابتدا افزایش یافت و پس از مدت زمان طولانی غوطه‌وری، به دلیل تخریب پلیمر کاهش یافت [۱۵]. در مطالعه درون‌تنی که ۵ تا ۷ سال طول کشید، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری میله‌های استخوانی کامپوزیت HA/PLLA با استفاده از HA کلسینه‌نشده (n-HA) و HA کلسینه‌شده (c-HA) مورد بررسی قرار گرفتند و به داخل استخوان ران دورینه (Distal) ۲۵ خرگوش گذاشته شد. این کامپوزیت n-HA / PLLA زیست‌تخریب‌پذیری و استخوان‌زایی عالی را نشان داد. استخوان تازه‌ای که مواد باقی‌مانده را احاطه کردند و استخوان ترابکولار (Trabecular) که به میله متصل بود، به سمت مرکز کاشتینه احاطه شد [۱۶].

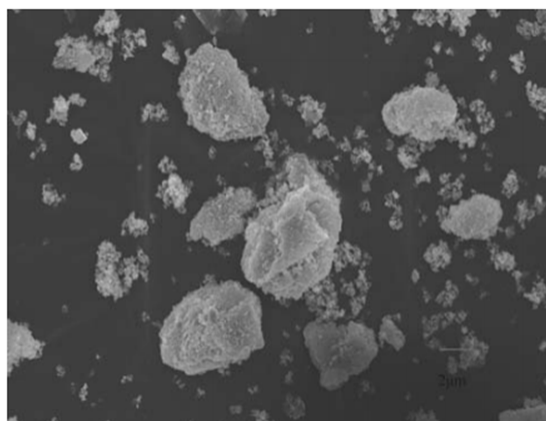
همچنین در تحقیق دیگری نیز به بررسی خواص مکانیکی کامپوزیت‌های بر پایه HDPE از طریق پرکننده‌های سرامیکی پرداخته شده است. در این تحقیق بیان شد که کامپوزیت‌های HDPE به دلیل ترک‌خوردگی تحت تنش در بارهای کششی بالا، دارای محدودیت‌هایی هستند. هدف اصلی این تحقیق، افزایش استحکام کششی، خمشی، ضربه و مقاومت به سایش این کامپوزیت‌ها بود. برای این منظور، از پرکننده‌های زیست‌سرامیک شامل آلومینا (Al_2O_3) با مقادیر ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد حجمی و همچنین مقدار ثابت ۵ درصد حجمی اکسیدتیتانیوم (TiO_2)



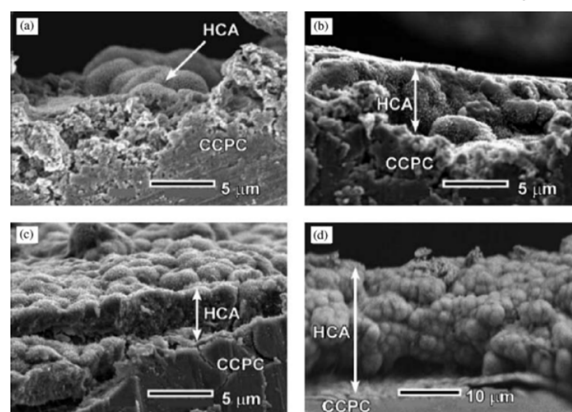
شکل ۳ تصویر SEM از پودر شیشه زیست‌فعال [۱۱].

استخوان را دارند. این شیشه‌ها به اصطلاح زیست‌فعال حاوی CaO ، Na_2O ، SiO_2 و P_2O_5 در نسبت‌های خاص هستند. شکل ۴ تصویر SEM از شیشه‌های زیست‌فعال در شکل پودری را نشان می‌دهد که در مطالعات اخیر درون کامپوزیت‌های فعال زیستی PCL استفاده شده است.

شیشه‌های زیست‌فعال با شیشه‌های آهکی سوددار سیلیکا متفاوت است، زیرا آن‌ها حاوی جز SiO_2 کمتر از ۶۰٪، جزء Na_2O و CaO و نسبت $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ بالا هستند. در نتیجه، هنگامی که این شیشه‌ها در معرض مایعات فیزیولوژیکی قرار می‌گیرند، می‌توانند بسیار واکنش‌پذیر باشند. این ویژگی، شیشه زیست‌فعال را از سرامیک‌های زیست‌فعال مانند HA تمیز می‌دهد. هنگامی که موادی مانند HA با مایعات فیزیولوژیکی تماس می‌یابند، ترکیب و حالت فیزیکی آن بدون تغییر باقی می‌ماند، در مقایسه با شیشه‌های زیست‌فعال که تحت تغییر شیمیایی قرار می‌گیرند. تبادل آهسته‌یون‌ها بین شیشه و مایع اتفاق می‌افتد و در نتیجه باعث تشکیل لایه HA کربناته فعال زیستی و اتصال به استخوان و نیز بافت‌های متصل نرم می‌شود. سیلیکون و کلسیم که به آرامی در



شکل ۴- تصویر SEM از پودر سیلیکات کلسیم [۱۱]



شکل ۲ تصاویر SEM از سطح مقطع کامپوزیت‌های PLA-CaCO₃ که در معرض SBF قرار گرفته: (a,b) حاوی ۲۰ درصد پرکننده و (c,d) ۳۰ درصد پرکننده. (a,c) یک روز و (b,d) ۳ روز غوطه‌وری [۱۱].

۳-۳ کربنات کلسیم

کربنات کلسیم (CaCO_3) معدنی می‌تواند در شکل‌های واتریت (Vaterite)، آراگونیت (Aragonite) و کلسیت (Calcite) وجود داشته باشد. تمام اشکال، شیمی مشابه دارند، اما ساختارهای مختلف بلوری و آرایش را دارا هستند. آراگونیت دارای ساختار اورتورومبیک (Ortorhombic) است، واتریت نیز شش ضلعی است و کلسیت به شکل سه‌وجهی (Trigonal) است. مرجان طبیعی، کربنات کلسیم در شکل آراگونیت ($< 98\% \text{CaCO}_3$) است. این ماده متخلخل بوده، به آرامی قابل جذب است و اندازه متوسط تخلخل آن ۱۵۰ میلی‌متر و دارای قابلیت درون‌اتصال است. برای استفاده در نقایص استخوانی دندان‌ها، می‌توان آن را با اندازه ذرات متوسط ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌متر استفاده کرد. مهم‌ترین مزیت کربنات کلسیم این است که مواد دیگر زیستی مانند HA باید از طریق تشکیل ساختارهای حاوی کربنات‌ها عمل کنند، اما کربنات کلسیم می‌تواند از این مرحله عبور کند. در نتیجه، می‌تواند به رشد سریع استخوان منجر شود. در تحقیقی استفاده از کربنات کلسیم به عنوان پرکننده زیست‌فعال مورد بحث قرار گرفت و پودرهای واتریت که توسط فرایند کربناته کردن در متانول تهیه شده بودند، در ماتریس PLA قرار گرفتند. کامپوزیت حاوی ۲۰ تا ۳۰٪ وزنی واتریت با اختلاط محلولی تهیه شده و در SBF در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد غوطه‌ور شدند. میکروسکوپ الکترونی روبشی تشکیل لایه ضخیم آپاتیت را حتی پس از دوره کوتاه ۱-۳ روزه نشان می‌دهد (شکل ۳) [۱۸ و ۲۰].

۳-۴ شیشه‌های زیست‌فعال

ترکیبات خاصی از شیشه توانایی ایجاد پیوند مکانیکی قوی با

خانواده شیشه‌های فعال ژن‌ها، در سلول‌های استخوانی قدیمی حل می‌شوند و سلول‌های جدید استخوانی را تشکیل می‌دهند. اکثر شیشه‌های زیست‌فعال بر پایه زیست‌شیشه نوع 45S5 هستند که نشانگر نسبت مولی ۴۵٪ وزنی برای SiO_2 و نسبت مولی ۵:۱ $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ است. شیشه‌هایی با نسبت پایین $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ به استخوان پیوند نمی‌زنند. با این وجود، بر اساس اصلاحات زیست‌شیشه 45S5، مجموعه دیگری از شیشه‌های فعال زیستی برای جایگزینی انتخاب شدند، به عنوان مثال، جز ۵ تا ۱۵ درصد وزنی SiO_2 با B_2O_3 یا ۱۲/۵ درصد وزنی CaO با CaF_2 ، مورد بررسی قرار گرفت. جدول ۵ ترکیبی از شیشه‌های فعال زیستی را ارائه می‌دهد [۲۱].

۳-۵ سرامیک شیشه‌ای آیاتایت-وولاستونیت

انواع مختلفی از کامپوزیت‌های پلیمر/ شیشه زیست‌فعال مورد بررسی قرار گرفته است. در تحقیقی کوپلیمر پلی (e-کاپرولاکتون-کو-DL-لاکتاید) (نسبت مولی ۴/۹۶) تولید شدند و کامپوزیت‌های آن در یک هم‌زن ناپیوسته با شیشه زیست‌فعال با دو دامنه متفاوت از اندازه ذرات (> 45 و 90 تا 315 میلی‌متر) در غلظت‌های 40 تا 70 درصد وزنی تولید شدند. نتایج نشان داد، جز شیشه بیشتر و نسبت سطح به حجم شیشه بیشتر در ماتریس، باعث افزایش سرعت تشکیل آپاتایت می‌شود [۲۲]. به‌طور مشابه رفتار زیستی کامپوزیت بر پایه کوپلیمر زیست‌تخریب‌پذیر پلی (e-کاپرولاکتون-کو-DL-لاکتاید) پر شده با شیشه S53P4 در آزمایش‌ها نقایص استخوانی در خرگوش مورد بررسی قرار گرفتند. رشد استخوان به‌طور عمده در لایه‌های سطحی کامپوزیت‌ها صورت گرفت که حاوی غلظت بالایی از پرکننده‌های با ذرات بزرگ‌تر بود. در مثال دیگری، پلی‌اتیلن تقویت‌شده با 30 درصد حجمی زیست‌شیشه، توسط اختلاط مذاب تهیه شد که زیست‌سازگاری و خواص استخوان‌زایی عالی را نسبت به HAPEX حاوی HA نشان داد. بررسی میکروسکوپی سطح مشترک بین سلول‌های شبه‌استئوبلاست انسانی و کامپوزیت، نشان‌دهنده اتصال مستقیم بین لایه‌های آپاتایت هیدروکسیل کربنات تشکیل‌شده در سطح ذرات پرکننده برون‌تنی

جدول ۵ شیشه‌های زیست‌فعال و ترکیب وزنی اجزای آن‌ها [۱۱].

MGO	B2O3	P ₂ O ₅	CaO	CaF ₂	Na ₂ O	SiO ₂	شناسه شیشه
-	-	6	24.5	-	24.5	45	45S5 ^a
-	-	6	12.25	12.25	24.5	45	45S5F
-	-	6	14.7	9.8	24.5	45	45S5.4F
-	5	6	24.5	-	24.5	40	40S5B5
-	-	-	24.5	-	30.5	45	45S5.OP
18.5	-	6.4	-	-	26.4	48.3	45S5.M

سطحی مشابه شیشه زیست فعال را نسبت به مایعات بیولوژیکی نشان می دهد. با این حال، در تحقیقی نشان داده شد، افزودن مقدار اندکی از ZrO_2 یا Al_2O_3 ، Ta_2O_5 ، TiO_2 ، Sb_2O_3 می تواند باعث جلوگیری از اتصال به استخوان شود. یکی دیگر از پرکننده های زیست فعال تولید شده توسط ترکیبی از کلسیم فسفات بی شکل حاوی کربنات به صورت ماده اولیه سرامیکی، با کربنات بلورین (کلسیت) برای ساخت کامپوزیت ها از طریق اختلاط محلولی با پلی لاکتایدها و کوپلیمرهای آن ها استفاده شد. این پرکننده در آن واحد باعث افزایش فعالیت زیستی و ثبات pH در محدوده فیزیولوژیکی برای کاربردهای درازمدت شد. بر اساس نتایج اولیه رشد استخوان، چنین کامپوزیتی به نظر می رسد دارای پتانسیلی برای کاشتینه جمجمه با هندسه خاص را داشته باشند [۱۱].

۴ کاربردهای اصلی کامپوزیت های پلیمری- زیست سرامیکی در پزشکی

کامپوزیت های پلیمری-زیست سرامیکی به دلیل توانایی منحصر به فرد خود در ترکیب خواص مکانیکی و زیست فعال، به عنوان گروهی از مواد چند منظوره در پزشکی مدرن شناخته شده اند. کاربردهای کلیدی این مواد را می توان به سه حوزه اصلی تقسیم کرد که در ادامه به تفصیل بیان می شوند:

۴-۱ مهندسی بافت و داربست های زیست فعال

یکی از مهم ترین و پویاترین زمینه های کاربردی این کامپوزیت ها، مهندسی بافت است. هدف در این حوزه، بازسازی، ترمیم یا جایگزینی بافت های آسیب دیده با استفاده از داربست هایی است که به عنوان چارچوبی برای رشد سلول ها و تشکیل بافت جدید عمل می کنند [۲۸].

• عملکرد: پلیمرها (مانند پلی کاپرو لاکتون و اسید پلی لاکتیک) به دلیل زیست سازگاری و قابلیت تجزیه در بدن، ماتریس اصلی داربست را تشکیل می دهند. این ماتریس می تواند به شکل ساختارهای متخلخل سه بعدی ساخته شود که فضای کافی برای مهاجرت، چسبندگی و تکثیر سلول ها را فراهم می کند.

• نقش زیست سرامیک ها: افزودن زیست سرامیک هایی مانند هیدروکسی آپاتیت یا شیشه زیست فعال به این ماتریس، داربست را از پشتیبان صرف، به داربست زیست فعال تبدیل می کند. این ذرات سرامیکی با تحریک مستقیم سلول های استخوانی (استئوبلاست ها)، فرایند معدنی سازی و تشکیل بافت استخوانی جدید را تسریع می بخشند و ادغام داربست با بافت میزبان را بهبود می بخشند. این راهبرد در ترمیم نقص های بزرگ استخوانی

به استخوان بود. چنین کامپوزیت هایی در داخل درشت نی خرگوش سفید نر کاشته می شود. تشکیل مستقیم استخوان از طریق لایه غنی از Ca-P با توجه به بافت شناسی فقط بر سطوح بدون پخت مشاهده شد که احتمالاً به علت افزایش نفوذ در حالت بدون پیوند عرضی و مواجهه سریع تر با سطح پرکننده است [۱۶]. در مطالعه دیگری کامپوزیت های HDPE پر شده با AWGC با اندازه ذرات متوسط در دامنه ۴/۴ تا ۶/۷ میلی متر با جز پرکننده از ۱۰ تا ۵۰ درصد حجمی مورد بررسی قرار گرفت. با افزایش مقدار AWGC مدول یانگ، استحکام تسلیم و مقاومت خمشی افزایش یافت، در حالی که مقاومت کششی کاهش می یابد. به طور خاص، در برخی از غلظت های خاص پرکننده حالت گذار شکست از حالت چقرمه به شکننده صورت یافت. بر اساس داده های آزمون مکانیکی و زیست فعالی، کامپوزیت های دارای ۵۰٪ از AWGC را می توان به عنوان کاشتینه برای کاربردهای فک بالایی استفاده کرد [۲۷].

۳-۶ سایر پرکننده های زیست فعال

همچنین می توان به مواد دیگری از زیست سرامیک ها اشاره کرد که بیشتر زیست سازگاری دارند تا زیست فعالی. آلومینا بیشتر به دلیل خواص ضد سایشی و مکانیکی خوب به عنوان پرکننده و افزایش دهنده سختی در کامپوزیت های دندان و کاشتینه های استخوانی استفاده می شود. زیرکونیا نیز به دلیل خواص مکانیکی بسیار خوب و چقرمه سازی عالی در کاربردهای مختلف زیستی و پزشکی مورداستفاده قرار می گیرد. اصلی ترین کاربرد آن ساخت جایگزین قسمت بالایی استخوان های ران و لگن است. در داخل دسته زیست سرامیک ها وولاستونیت (Ca-SiO₃) نیز خواص زیست سازگاری و زیست فعالی دارد. ساختار وولاستونیت شبیه به شیشه های زیست فعال و شیشه-سرامیک است که در نتیجه، تشکیل لایه آپاتیت در هنگام تماس با مایعات زیستی می تواند به طور مشابه توضیح داده شود. شکل ۴ تصویر SEM از سیلیکات کلسیم در شکل پودر را نشان می دهد. در تحقیقی از وولاستونیت تجاری در اندازه ذرات در محدوده ۱۰ تا ۶۰ میلی متر برای پوشش بسترهای Ti-6Al-4V از طریق روش عقیم سازی پلاسما استفاده شد. این نمونه ها در محلول اسید لاکتیک برای فعال کردن گروه های عاملی خیس شدند و پس از آن با آب شستشو و در SBF غوطه ور شدند. همان طور که انتظار می رفت، یک لایه آپاتیت از طریق واکنش های سطحی تشکیل شده است [۱۱].

در خانواده سرامیک شیشه ها، Ceravital™، سرامیک شیشه ای بازی ضعیف، زیست فعال، حاوی سیلیکا است که فعالیت

۵ اصلاح پرکننده‌های زیست‌سرامیک

به‌منظور بهبود بیشتر خواص، سرامیک زیست‌فعال با ترکیب عناصر مختلف اصلاح می‌شود. در روشی منیزیم، عنصر مهم کنترل عملکرد زیستی، در طول سنتز بلورهای آپاتیت کربناته وظیفه‌مند، اضافه شد. کامپوزیت‌های تهیه‌شده با پرکننده حاوی منیزیم تراکم استخوان بیشتری نسبت به حالت بدون آن را داشتند [۳۰]. به همین ترتیب در تحقیق دیگری، Ag_2O به شیشه‌های فعال زیستی افزوده شد. شیشه‌های حاوی نقره به‌عنوان پوشش برای نخ‌های جراحی استفاده می‌شود و به نظر می‌رسد خطر آلودگی میکروبی را به حداقل برساند بدون این‌که به‌هیچ‌وجه به زیست‌فعالی آن‌ها آسیب برسد. در مطالعه دیگری روی، عنصر یافت‌شده در استخوان انسان، برای اصلاح سرامیک TCP استفاده شد. از آنجا که ساختار بلوری TCP دارای یک مکان اتمی است که می‌تواند کاتیون دوظرفیتی را با شعاع یونی شبیه به روی تشکیل دهد، حامل مناسب روی است. روی باعث تحریک تشکیل استخوان در شرایط آزمایشگاهی و همچنین درون‌تنی می‌شود، البته زمانی که غلظت آن در مقادیر غیر سمیت سلولی (Cytotoxic) باشد. همچنین در روشی، یون‌های سیلیکات به هیدروکسی‌آپاتیت متصل شدند؛ این منجر به افزایش تعداد نقص‌های مربوط به مکان‌های خاص در سرامیک (Si-HA) می‌شود که بیشترین احتمال بروز انحلال را دارند. بنابراین، افزایش تعداد نقص‌ها منجر به افزایش حلالیت HA و در نتیجه افزایش میزان استخوان‌زایی می‌شود. در سطح Si-HA، بلورهای سوزنی شکل بزرگ‌تری در ناحیه‌های عمیق کاشتینه مشاهده شد، درحالی‌که بلورهای آپاتیت کوچک‌تر ورقه‌ای در ناحیه بین فازی استخوان با HA مشاهده شد. این نشان می‌دهد که دو فرایند زیستی مختلف رخ داده است. بلورهای سوزنی شکل از طریق از دست دادن مواد از دانه‌های Si-HA ایجاد شده و به دلیل هسته ناهمگونی آپاتیت زیستی نیستند. تحولات اخیر بیشتر در ارتباط با ترکیب استرانسیم و پرکننده‌های زیست‌فعال است. به‌طور خاص در تحقیقی فسفات‌کلسیم آلائیده‌شده با استرانسیم با فرایند سل-ژل تهیه شد. نمونه‌ها متخلخل بودند و با توجه به افزودن استرانسیم، مورفولوژی چند فاز داشتند. پس از برهم‌کنش با مایعات فیزیولوژیکی، رهایش جزئی Sr^{2+} در محلول، نتایج امیدوارکننده را همراه با ویژگی‌های زیست‌سازگاری خوب، ضدعفونی‌کنندگی و ضدالتهابی نشان داد [۱۱]. در مطالعه دیگری یون استرانسیم به سرامیک $CaSiO_3$ اضافه شد تا خواص فیزیکی و بیولوژیکی آن‌ها را بهبود بخشد. انتقال فاز از β به α - $CaSiO_3$ ، افزایش تراکم $CaSiO_3$ ، کاهش میزان انحلال یونی و نیز کاهش مقدار pH برای SBF گزارش شد. علاوه بر این، سازوکار زیست‌فعالی $CaSiO_3$ و توانایی آن برای تشکیل آپاتیت در SBF تغییر نمی‌کند. تکثیر سلول‌های حاصل

که بدن به تنهایی قادر به بازسازی آن‌ها نیست، بسیار مؤثر است.

۴-۲ کاشتینه‌های ارتوپدی و دندان

کاشتینه‌هایی که در سامانه اسکلتی-عضلانی و دهان به کار می‌روند، باید علاوه بر زیست‌سازگاری، خواص مکانیکی بسیار بالایی داشته باشند تا بتوانند بارهای فشاری و برشی ناشی از حرکت و جویدن را تحمل کنند [۲۹].

• عملکرد: کامپوزیت‌های پلیمری-زیست‌سرامیکی به‌عنوان جایگزینی برای کاشتینه‌های فلزی و سرامیکی خالص، مزایای متعددی را ارائه می‌دهند. به‌عنوان مثال، در ساخت مفاصل مصنوعی لگن و زانو، پوشش‌دهی سطح پلیمری با ذرات سرامیکی، مقاومت به سایش را به‌طرز چشمگیری افزایش داده و عمر کاشتینه را طولانی‌تر می‌کند. این امر خطر سایش و نیاز به جراحی‌های ترمیمی مجدد را کاهش می‌دهد.

• نقش زیست‌سرامیک‌ها: در کاشتینه‌های دندان، کامپوزیت‌های مبتنی بر رزین و سرامیک برای پرکردن حفره‌ها یا ساخت روکش‌ها استفاده می‌شوند. این مواد علاوه بر استحکام بالا، زیبایی‌شناسی بیشتری نسبت به مواد سنتی دارند و خطر واکنش‌های حساسیت‌زا را کاهش می‌دهند. زیست‌سرامیک‌ها در این کاربردها به‌بهبود پیوند مکانیکی با استخوان فک کمک کرده و از لق‌شدن کاشتینه جلوگیری می‌کنند.

۴-۳ سامانه‌های انتقال کنترل‌شده دارو

این کاربرد از توانایی این کامپوزیت‌ها در حمل و آزادسازی آهسته و هدفمند مولکول‌های فعال دارویی بهره می‌برد [۱۰].

• عملکرد: در درمان‌های موضعی، به‌ویژه در جراحی‌های استخوان، نیاز به آزادسازی دارو در محل دقیق عمل و برای مدت زمان طولانی وجود دارد. کامپوزیت‌های پلیمری-زیست‌سرامیکی می‌توانند به‌عنوان حامل موضعی عمل کنند. دارو (مانند آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل ضدالتهابی یا فاکتورهای رشد) در ساختار متخلخل داربست یا در ماتریس پلیمری آن بارگذاری می‌شود.

• نقش زیست‌سرامیک‌ها: ذرات زیست‌سرامیکی می‌توانند به‌عنوان مخزن دارو عمل کنند و به‌دلیل سطح ویژه بالا، ظرفیت بیشتری برای جذب دارو دارند. همچنین، می‌توان نرخ آزادسازی دارو را با تنظیم نسبت پلیمر به سرامیک و خواص فیزیکی کامپوزیت، به دقت کنترل کرد. این رویکرد به کاهش عوارض جانبی سامانه‌ای دارو، افزایش اثربخشی درمانی و بهبود نتیجه بالینی کمک می‌کند. نمونه بارز آن، داربست‌هایی است که برای جلوگیری از عفونت پس از جراحی‌های ارتوپدی، حاوی آنتی‌بیوتیک هستند.

از استخوان انسان نیز توسط قراردادی Sr تهییج می شود [۳۱].

۶ پرکننده های شکل گیرنده در محل

مساحت سطح، حجم منافذ و توزیع اندازه تخلخل ها عوامل بسیار مهمی هستند که واکنش پذیری سطحی مواد زیست سرامیکی را کنترل می کنند. برای تولید شیشه های فعال زیستی با مساحت سطح بالا و تخلخل زیاد، از روش های تشکیل پرکننده در محل توسط روش سل-ژل استفاده شده است. به عنوان نتیجه، برای ترکیب شیشه ای داده شده، افزایش سرعت رشد لایه آپاتیت بین سطحی را می توان به دست آورد.

در مطالعه ای، اثر ترکیب و خواص بافتی بر روی قابلیت زیستی شیشه های تهیه شده توسط روش سل-ژل با استفاده از آب کافت و پلیمری شدن استخلافی (Polycondensation) مقادیر مناسب تترا اتیل-اورتوسیلیکات (Tetraethyl Orthosilicate)، تری اتیل فسفات (Triethyl Phosphate)، نیترات کلسیم (Calcium Nitrate) $(Ca(NO_3)_2 \cdot H_2O)$ و نیترات منیزیم (Mg $(NO_3)_2 \cdot H_2O$) با استفاده از HNO_3 به عنوان کاتالیزور انجام شد. پس از غوطه وری ژل تشکیل شده در محلول SBF، شیشه با محتوای CaO بالاتر باعث تخلخل بالاتر که منجر به هسته سازی آپاتیت در سطح از مراحل بسیار اولیه می شود؛ در مقابل، شیشه با محتوای SiO_2 بیشتر مساحت سطح را افزایش داده و در نتیجه باعث افزایش نرخ رشد لایه Ca-P در سطح آن ها می شود. نتایج مشابهی در تحقیق دیگر که از ترکیبات SiO_2 و $CaO-P_2O_5-SiO_2$ تهیه شده با روش سل-ژل استفاده شد و فعالیت زیستی آن ها در SBF بررسی شدند. غلظت فسفر بالاتر بر هسته سازی آپاتیت بی اثر بود اما غلظت کلسیم بالاتر باعث ایجاد هسته ی آپاتیت می شود. در مطالعه دیگری گروه های سیلانول باعث تولید محل های هسته سازی بلورهای آپاتیت در هیبریدهای پلیمر/سیلیکا تهیه شده از پلی کاپرولاکتون (PCL) با وزن مولکولی کم و زیاد، از طریق روش سل-ژل شد. در هنگام غوطه ور شدن در SBF، هسته زایی و رشد سریع و یکنواخت در حالت هیبرید با وزن مولکولی کم رخ داد؛ زیرا باعث افزایش تعداد نقاط برهم کنش با سیلیکا و کاهش اندازه دامنه سیلیکا می شود. علاوه بر این، وزن مولکولی پایین PCL به معنی تخریب سریع تر و مواجه شدن سریع تر فاز سیلیکا با SBF است [۱۱ و ۳۲].

۷ پیشرفت های اخیر در پرکننده های زیست فعال نانوساختار

به منظور بهبود خواص زیست مواد مهندسی بافت، پرکننده های نانوساختار زیست فعال مورد بررسی قرار گرفته اند. نانوذرات

می توانند در ماتریس پلیمری یکنواخت تر پراکنده شوند، بنابراین ویژگی های پوششی لایه آپاتیت تشکیل شده را افزایش می دهند و همچنین باعث پیوستگی و تکثیر بهتر سلولی می شوند. در تحقیقی ۲۰ درصد وزنی از nanoHA به PDLLA افزوده شد و برای این کار از فنون هم آلیاژسازی حلال و فشار داغ استفاده شد. ذرات پرکننده دارای عرض حدود ۷ تا ۵۰ نانومتر و طول ۷۰ تا ۳۵۰ نانومتر بودند. آزمون های SEM، EDX و XRD تشکیل یک لایه آپاتیت غیر استوکیومتری را پس از ۷ روز غوطه وری در SBF نشان داد که بیانگر زیست فعالی متوسط در شرایط برون تنی بود. در مطالعه دیگری غشاهای کامپوزیتی nano-HA/کیتوسان با روش ریخته گری حلالی و تبخیر توسعه یافت. نتایج آن ها نشان داد که غشا زیر و ریزمتخلخل هستند و می توانند چسبندگی خوبی داشته باشند و باعث رشد سلول ها شوند. همچنین نتایج نشان دادند که غشاهای کامپوزیتی بر روی مورفولوژی، زیست پذیری و تکثیر سلول ها تأثیر منفی نداشته و آن ها را برای استفاده در مهندسی بافت مناسب می کنند. همچنین در فعالیت دیگر از نشاسته-ژلاتین و نانوذرات HA برای تولید داربست کامپوزیتی از طریق روش جدید خشک کردن خلأ ماکروویو و پیوند زنی عرضی استفاده شد. این داربست به واسطه افزودن نانو-HA، قوی تر و سخت تر بود و ماده امیدوارکننده ای در تحقیقات مهندسی بافت بود. در تحقیقی، نانوالیاف شیشه ای زیست فعال با قطر متوسط ۲۴۰ نانومتر به PCL اضافه کردند تا کامپوزیتی به شکل غشای نازک تولید کند. این نانوکامپوزیت باعث ایجاد سریع لایه آپاتیت در هنگام غوطه ور شدن در SBF شد. علاوه بر این، سلول های اوستئوبلاست جانوری، هنگام استفاده از غشای کامپوزیتی در مقایسه با غشای PCL خالص، چسبندگی و رشد بهتری داشتند و زیست پذیری سلولی آن ها بهبود یافت. همچنین نوع جدیدی از غشاهای بازسازی استخوان هدایت شونده (Guided Bone Regeneration) با استفاده از نانوالیاف کامپوزیتی $PCL/CaCO_3$ تولید شده توسط برق ریزی، طراحی شدند. این غشاهای GBR وقتی که تحت SEM مشاهده شدند، الحاق سلولی و تکثیر خوبی نشان دادند [۱۱].

۸ آینده: چالش ها و فرصت ها

مواد زیست فعال کاربرد گسترده ای در جراحی پلاستیک و بازسازی بدن، از جمله تقویت بافت، بازسازی مغز استخوان با استفاده از جایگزین های استخوانی و پوست و بافت نرم، ترمیم زخم و فنون کاهش زخم دارند. محدودیت هایی مانند عرضه خون به ماتریس برای ترمیم بافت، مسائل عمومی مرتبط

آزمایشگاه‌های دندانپزشکی بالاترین CAGR را با ۷/۸۲٪ تا سال ۲۰۳۰ ثبت خواهند کرد.

بر اساس منطقه جغرافیایی: اروپا با ۴۳٪ سهم، بر بازار تسلط داشته است، اما آسیا-اقیانوسیه با CAGR ۸/۰۱٪، سریع‌ترین رشد را در دوره پیش‌بینی خواهد داشت.

خلاصه روندهای بازار زیست‌سرامیک‌ها رشد استفاده از کاشتنه‌های زیست‌سرامیکی سفارشی با چاپ سه‌بعدی در آمریکای شمالی:

بیمارستان‌ها در آمریکا و کانادا به‌سرعت در حال پذیرش فناوری چاپ سه‌بعدی برای تولید کاشتنه‌های سرامیکی با چگالی بالا و متناسب با هر بیمار هستند. این روش امکان کنترل دقیق ریزساختار و تخلخل را فراهم می‌کند که به ادغام بهتر با استخوان و کاهش وزن کاشتنه کمک می‌کند. بازخورد بالینی نشان می‌دهد که این کاشتنه‌ها، به ویژه در جراحی‌های جمجمه-صورت و ستون فقرات، نرخ جراحی‌های ترمیمی مجدد را کاهش داده‌اند.

افزایش تقاضا برای کاشتنه‌های دندان‌ی زیرکونیایی در اروپا: در کشورهایی مانند آلمان، فرانسه و ایتالیا، به دلیل تقاضای بیماران برای زیبایی طبیعی، استفاده از کاشتنه‌های دندان‌ی بدون فلز رو به افزایش است. سامانه‌های دندانپزشکی مبتنی بر زیرکونیا، علاوه بر زیبایی، چسبندگی باکتریایی کمتری نسبت به تیتانیوم دارند. مطالعات نشان می‌دهد که میزان موفقیت این کاشتنه‌ها ۹۴٪ تا ۹۸/۴٪ است که تقریباً با نتایج تیتانیوم برابر است. سرمایه‌گذاری آزمایشگاه‌ها بر روی دستگاه‌های فرزکاری دندانپزشکی، باعث کاهش زمان تولید این کاشتنه‌ها شده است. گسترش استفاده از فسفات کلسیم در جراحی‌های ستون فقرات: پوشش بیمه‌های عمومی در چین، ژاپن و برخی کشورهای اروپایی برای جراحی‌های فیوژن مهره‌ها و کیفویلاستی، باعث شده است که بیمارستان‌ها بیشتر از سیمان‌های فسفات کلسیم تزریقی استفاده کنند. فرمول‌بندی‌های دو فازی فسفات کلسیم به دلیل توانایی در تحریک تشکیل استخوان، برتری خود را نشان داده‌اند. تولیدکنندگان با ارائه میله‌های آماده استفاده که به سرعت سفت می‌شوند، به این نیاز بازار پاسخ می‌دهند.

افزایش تقاضا برای جایگزینی بافت‌های سخت و نرم: کاربرد زیست‌سرامیک‌ها از استخوان فراتر رفته و به حوزه‌هایی مانند غضروف، ترمیم زخم و بازسازی اعصاب گسترش یافته است. موادی مانند شیشه‌های زیست‌فعال حاوی لیتیوم، علاوه بر قابلیت‌های ترمیم استخوان، خواص ضد میکروبی نیز دارند. تولیدات جدیدی در حال توسعه هستند که داربست‌های سرامیکی را با عوامل رشد یا آنتی‌بیوتیک‌ها ترکیب می‌کنند. این

با مهندسی بافت هنگام استفاده از سلول درمانی، بهینه‌سازی خواص مکانیکی مواد زیستی و درک سازوکار شکست کاشتنه در طول عمر محصول نیز در این مسیر وجود دارد. روند آینده شامل توسعه فناوری جدید برای ایجاد زیست‌ماتریس‌هایی برای ترمیم بافت، معرفی مواد مستقل جدید با عملکرد خاص برای ترمیم بافت، توسعه مواد جدید زیستی متنوع چندمنظوره برای دستیابی به خواص و عملکرد مکانیکی متعادل و رسانش سلول یا ژن‌ها برای بهبود بخشیدن به بافت خواهد بود [۵، ۱۱، ۳۲].

۸-۱ بازار زیست‌سرامیک‌ها

در گزارشی که Mordor Intelligence به‌صورت کامل در مورد بازار زیست‌سرامیک‌ها و روندهای آینده آن بین سال‌های ۲۰۲۵ تا ۲۰۳۰ منتشر کرده است، اطلاعات بسیار خوبی وجود دارد که در کنار برخی مقالات که در مورد روندهای آینده این محصولات مطالعه کرده‌اند می‌تواند استفاده شود [۲۹، ۳۴، ۳۵]. اندازه بازار زیست‌سرامیک‌ها در سال ۲۰۲۵، ۴.۱۸ میلیارد دلار برآورد شده و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۳۰ به ۶/۴۷ میلیارد دلار برسد. این بازار در دوره پیش‌بینی (۲۰۲۵-۲۰۳۰) با نرخ رشد سالانه مرکب (CAGR) ۷/۵۴٪ رشد خواهد کرد. اصلی‌ترین عوامل محرک رشد این بازار:

افزایش عمل جراحی مربوط به سامانه اسکلتی-عضلانی و دندانپزشکی، استفاده بیشتر از کاشتنه‌های شخصی‌سازی شده تولیدی با چاپ سه‌بعدی، افزایش جمعیت سالمند که به مواد بادوام و زیست‌سازگار نیاز دارند، حمایت‌های نظارتی در اروپا و آسیا-اقیانوسیه و سرمایه‌گذاری بیمارستان‌ها در سامانه‌های کاری دیجیتال.

تقسیم‌بندی‌های کلیدی بازار (بر اساس سهم بازار در سال ۲۰۲۴): بر اساس نوع ماده: اکسید آلومینیوم با ۴۹٪ سهم، پیش‌تاز بوده و سریع‌ترین رشد را با CAGR ۷/۸۹٪ خواهد داشت. بر اساس شکل: پودر با ۴۸٪ سهم، بیشترین سهم را داشته، در حالی که سامانه‌های مایع تزریقی با CAGR ۷/۷۵٪ رشد چشمگیری خواهند داشت.

بر اساس نوع سرامیک: سرامیک‌های زیست‌خنثی (Bio-inert) با ۸۰٪ سهم، بزرگ‌ترین بخش بازار بوده‌اند و بالاترین نرخ رشد را با CAGR ۷/۸۹٪ نشان می‌دهند.

بر اساس کاربرد: راه‌حل‌های دندانپزشکی با ۳۷٪ سهم، بزرگ‌ترین بخش کاربردی را تشکیل داده‌اند و کاربردهای زیست‌پزشکی تا سال ۲۰۳۰ با CAGR ۷/۶۶٪ رشد خواهند کرد.

بر اساس کاربر نهایی: بیمارستان‌ها و مراکز جراحی با ۴۸٪ سهم، بیشترین سهم را داشته‌اند، در حالی که کلینیک‌ها و

۹ نتیجه گیری

وجود طیف گسترده‌ای از پرکننده‌ها و ماتریس‌ها و انواع مختلف روش‌های موجود برای آماده‌سازی زیست‌کامپوزیت‌ها، دلیل اصلی تحقیقات بسیار زیاد در زمینه زیست‌سرامیک‌ها و کاربردهای گسترده آن‌ها است. اگرچه روش‌های متعددی برای تولید کامپوزیت‌های زیستی وجود دارد، اما هر کدام از آن‌ها منحصر به فرد است و کاربرد بسیار خاصی دارد. چالش عمده در تلاش‌های تحقیق و توسعه توانایی دستیابی به خواص درخور و مناسب برای کامپوزیت‌های زیست‌فعال و زیست‌جذبی به منظور ارتقای روند شناخته‌شده به صورت استخوان یکپارچگی است. به طور خاص نیاز به تعادل خواص مکانیکی (مدول، استحکام، چقرمگی شکست) و در مورد ماتریس‌های تخریب‌پذیر، میزان تخریب با پاسخ زیستی بسیار مهم است. زمان رشد استخوان، احتمال التهاب بافت و جبران کاهش pH به دلیل حضور اجزای تجزیه اسیدی، عوامل مهمی هستند که باید مورد توجه قرار گیرند. تحقیقات مداوم و گسترده‌ای به منظور شناسایی و معرفی پرکننده‌های عملکردی جدید زیست‌فعال (از جمله نانومواد) بدون شک به این مسائل مربوط می‌شود. با این وجود مشکلات نظارتی، عملکرد طولانی‌مدت و برخی نگرانی‌های احتمالی دیگر می‌تواند فاصله زمانی بین آزمایش‌های بالینی موفقیت‌آمیز و معرفی به بازار را برای کامپوزیت‌های زیستی جدید افزایش دهند.

گسترش کاربرد، شرکت‌های فعال در زمینه پزشکی بازساختی را به همکاری با تولیدکنندگان سرامیک ترغیب کرده است.

۸-۱-۱ آخرین تحولات صنعتی در حوزه زیست‌سرامیک‌ها به شرح زیر است:

افتتاح مرکز تخصصی زیست‌سرامیک‌ها توسط Himed و Lithoz (مه ۲۰۲۵):

این دو شرکت با همکاری یکدیگر مرکزی را راه‌اندازی کرده‌اند تا فرایند ساخت کاشتنه‌های ارتوپدی و دندان‌های قابل چاپ سه‌بعدی را تسریع بخشند. این مرکز، تخصص Himed در مواد فسفات کلسیم را با فناوری پیشرفته Lithoz برای تولید سرامیک‌ها ترکیب می‌کند. هدف این همکاری، تولید سریع و بهینه نمونه‌های کاشتنه و تسهیل فرایند تحقیق و توسعه برای شرکت‌های فعال در این زمینه است.

سرمایه‌گذاری Biomedical (زیرمجموعه Dsm-firmenich) در تأسیسات جدید تولید زیست‌سرامیک (فوریه ۲۰۲۴):

این شرکت برای پاسخ به تقاضای رو به رشد در صنایع تجهیزات پزشکی و داروسازی، در مرکز تولید جدیدی سرمایه‌گذاری کرده است. این اقدام بخشی از راهبرد این شرکت برای افزایش مقیاس تولید زیست‌مواد مبتنی بر پلیمر و مواد طبیعی است و نشان‌دهنده تعهد آن‌ها به گسترش در بخش بازار زیست‌سرامیک‌هاست.

مراجع

1. Parameswaranpillai, J.; Ganguly, S.; Das, P.; Gopi, J. A. Fiber and Ceramic Filler-Based Polymer Composites for Biomedical Engineering; Springer Singapore, **2024**.
2. Jiao, M.; Zhang, P.; Meng, J.; Li, Y.; Liu, C.; Luo, X.; Gao, M. Recent Advancements in Biocompatible Inorganic Nanoparticles Towards Biomedical Applications. *Biomater Sci*, 6, 726–745, **2018**. <https://doi.org/10.1039/C7BM01020F>.
3. German, R. M. Particulate Composites, Springer International Publishing Switzerland, **2016**.
4. Shi, D. Nanoscience in Biomedicine; Springer Berlin, Heidelberg **2010**.
5. Maximilien, J.; Beyazit, S.; Rossi, C.; Haupt, K.; Bui, B. T. S. Nanoparticles in Biomedical Applications. In Measuring Biological Impacts of Nanomaterials; Springer International Publishing Switzerland, 177–210, **2015**.
6. Rothon, R. Particulate-Filled Polymer Composites; iSmithers Rapra Publishing, Lansing, Michigan, United States, **2003**.
7. Thamaraiselvi, T.; Rajeswari, S. Biological Evaluation of Bioceramic Materials-A Review. *Carbon N Y*, 24 (31), 172, **2004**.
8. Kokubo, T. Bioceramics and Their Clinical Applications; Elsevier, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, **2008**.
9. Piconi, C.; Sprio, S. Oxide Bioceramic Composites in Orthopedics and Dentistry. *Journal of Composites Science*, 5 (8), 206, **2021**.
10. Stocco, T. D.; da Silva, A. M. H.; de Paula e Silva, S. G. C.; Lobo, A. O. Ceramic Fillers-Based Polymer Gels for Biomedical Applications. In Fiber and Ceramic Filler-Based Polymer Composites for Biomedical Engineering; Springer Singapore, 193–216, **2024**.
11. Xanthos, M. Functional Fillers for Plastics; John Wiley & Sons, Weinheim, Germany **2010**.
12. Leonor, I. B.; Ito, A.; Onuma, K.; Kanzaki, N.; Reis, R. L. In Vitro Bioactivity of Starch Thermoplastic/Hydroxyapatite Composite Biomaterials: An In Situ Study Using Atomic Force Microscopy. *Biomaterials*, 24, 579–585, **2003**.
13. Wang, M. Developing Bioactive Composite Materials for Tissue Replacement. *Biomaterials*, 2003, 24 (13), 2133–2151.
14. Yu, S.; Hariram, K. P.; Kumar, R.; Cheang, P.; Aik, K. K. In Vitro Apatite Formation and its Growth Kinetics on Hydroxyapatite/Polyetheretherketone Biocomposites. *Biomaterials*, 26, 2343–2352, **2005**.
15. Ni, J.; Wang, M. In-vitro Evaluation of Hydroxyapatite Reinforced Polyhydroxybutyrate Composite. *Materials Science and Engineering: C*, 20 (1–2), 101–109, **2002**.
16. Hasegawa, S.; Ishii, S.; Tamura, J.; Furukawa, T.; Neo, M.; Matsusue, Y.; Shikinami, Y.; Okuno, M.; Nakamura, T. A 5–7 Year In-vivo Study of High-Strength Hydroxyapatite/Poly (L-Lactide) Composite Rods for the Internal Fixation of Bone Fractures. *Biomaterials*, 27, 1327–1332, **2006**.
17. Periasamy, K.; M, K.; Venkatesh, R.; Padmavathy, S. Enhancement of High Density Polyethylene (HDPE) Composite Behavior by Using TiO_2 and Al_2O_3 Bio Ceramic Fillers. *Journal of Polymer Research*, 30, 339, **2023**.
18. Wise, D. L.; Trantolo, D. J.; Lewandrowski, K.-U.; Gresser, J. D.; Cattaneo, M. V.; Yaszemski, M. J. Biomaterials Engineering and Devices: Springer Science, Humana Totowa, NJ, **2000**.
19. Wang, M.; Ni, J.; Weng, J. In Vitro Bioactivity and Mechanical Performance of Tricalcium Phosphate/Polyhydroxybutyrate Composites. *Key Engineering Materials*, 218–220, p. 429–432, **2002**.
20. Kasuga, T.; Maeda, H.; Kato, K.; Nogami, M.; Hata, K.; Ueda, M. Preparation of Poly (Lactic Acid) Composites Containing Calcium Carbonate (Vaterite). *Biomaterials*, 24, 3247–3253, **2003**.
21. Krajewski, A.; Ravaglioli, A. Bioceramics and Biological Glasses. In Integrated Biomaterials Science; Springer New York, 189–254, **2002**.
22. Rich, J.; Jaakkola, T.; Tirri, T.; Närhi, T.; Yli-Urpo, A.; Seppälä, J. In-vitro Evaluation of Poly (ϵ -Caprolactone-Co-DL-Lactide)/Bioactive Glass Composites. *Biomaterials*, 23, 2143–2150, **2002**.
23. Huang, J.; Di Silvio, L.; Kayser, M.; Bonfield, W. TEM Examination of the Interface between Bioglass (R)/Polyethylene Composites and Human Osteoblast Cells in-vitro. *Bioceramics*, 192, 649–652, **2000**.
24. Huang, J.; Di Silvio, L.; Wang, M.; Tanner, K. E.; Bonfield, W. In Vitro Assessment of Hydroxyapatite-and Bioglass (R)-Reinforced Polyethylene Composites; PERGAMON PRESS LTD, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 8, 12, 775, **1997**.
25. Yao, J.; Radin, S.; Leboy, P. S.; Ducheyne, P. The Effect of Bioactive Glass Content on Synthesis and Bioactivity of Composite Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid)/Bioactive Glass Substrate for Tissue Engineering. *Biomaterials*, 26, 1935–1943, **2005**.

26. Shinzato, S.; Kobayashi, M.; Mousa, W. F.; Kamimura, M.; Neo, M.; Choju, K.; Kokubo, T.; Nakamura, T. Bioactive Bone Cement: Effect of Surface Curing Properties on Bone-bonding Strength. *Journal of Biomedical Materials Research*: 53, 51–61, **2000**.
27. Juhasz, J. A.; Best, S. M.; Brooks, R.; Kawashita, M.; Miyata, N.; Kokubo, T.; Nakamura, T.; Bonfield, W. Mechanical Properties of Glass-Ceramic A-W-Polyethylene Composites: Effect of Filler Content and Particle Size. *Biomaterials*, 25, 949–955, **2004**.
28. Nitschke, B. M.; Beltran, F. O.; Hahn, M. S.; Grunlan, M. A. Trends in Bioactivity: Inducing and Detecting Mineralization of Regenerative Polymeric Scaffolds. *J Mater Chem B*, 12, 2720–2736, **2024**.
29. Dong, X.; Xu, X. Bioceramics in Endodontics: Updates and Future Perspectives. *Bioengineering*, 10, 354, **2023**.
30. Yamasaki, Y.; Yoshida, Y.; Okazaki, M.; Shimazu, A.; Kubo, T.; Akagawa, Y.; Uchida, T. Action of FGMgCO₃Ap-Collagen Composite in Promoting Bone Formation. *Biomaterials*, 24, 4913–4920, **2003**.
31. Wu, C.; Ramaswamy, Y.; Kwik, D.; Zreiqat, H. The Effect of Strontium Incorporation into CaSiO₃ Ceramics on Their Physical and Biological Properties. *Biomaterials*, 28, 3171–3181, **2007**.
32. Pérez-Pariente, J.; Balas, F.; Román, J.; Salinas, A. J.; Vallet-Regí, M. Influence of Composition and Surface Characteristics on the in Vitro Bioactivity of SiO₂–CaO–P₂O₅–MgO Sol-gel Glasses. *J Biomed Mater Res*, 47, 170–175, **1999**.
33. Balasubramanian, S.; Gurumurthy, B.; Balasubramanian, A. Biomedical Applications of Ceramic Nanomaterials: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8, 4950–4959, **2017**.
34. Page Last Updated on: June 13, 2025 Source: [https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/bioceramics-market\(2025-2030\)](https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/bioceramics-market(2025-2030)).
35. Cichon, E.; Guzik, M. Bacterial-Derived Polyhydroxyalkanoate/Bioceramic Composites in Clinical Practice: State of the Art and Future Perspectives. *ACS Biomater Sci Eng*, 11, 4653–4670, **2025**.