

بررسی روش های گوناگون تهیه پودر و پوشش هیدروکسی آپاتیت نانو

لیلا ترکیان

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، دانشکده فنی مهندسی، گروه شیمی کاربردی

Ltorkian@hotmail.com

چکیده: هیدروکسی آپاتیت (HA) از مهمترین بیوسرامیک ها است که به دلیل زیست سازگاری و شباهت ساختاری با بخش معدنی استخوان ها و دندانها از کاربردهای کلینیکی گسترده ای در ارتوپدی و دندانپزشکی برخوردار است. به تازگی نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به دلیل افزایش درصد خلوص مولکولی و بهبود در ویژگی های مکانیکی همراه با کاهش در احتمال شکستگی و پسرزدگی بصورت پودر و پوشش توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده اند. هدف از این مقاله گردآوری و ارائه برخی از جدید ترین روش های تهیه هیدروکسی آپاتیت و به ویژه نانوذرات آن بصورت پودر و نیز پوشش بر زیرلایه های گوناگون و مقایسه این روش ها و محصولات آنها می باشد.

کلمات کلیدی: هیدروکسی آپاتیت (HA)، نانو، پوشش، روش تهیه.

۱- مقدمه

در طی سه دهه اخیر، تحولی اساسی در استفاده و کاربرد سرامیک ها به منظور بهبود کیفی عمر بشر پدید آمده است و توسعه و گسترش طراحی و ساخت بیوسرامیک ها برای درمان بیماری و بازسازی صدمات وارد بر بدن و ترمیم اعضا به وقوع پیوسته است. اغلب کاربردهای کلینیکی بیوسرامیک ها مرتبط با سیستم اسکلت بدن، استخوان، دندانها، مفاصل و بازسازی یا بسط و افزایش بافت نرم و سخت بدن است. بیوسرامیک ها در انواع شکل ها با فازهای مختلف تولید می شوند و عملکرد متفاوتی در ترمیم بدن ارائه می کنند. در بسیاری از کاربردها، سرامیک ها به شکل قطعه ای با شکل ویژه مصرف می شوند که به آنها ایمپلنت یا کاشتنی، عضو مصنوعی و یا وسایل اندام مصنوعی گفته می شود. بیوسرامیک ها گاهی به صورت پودر برای پرکردن فضا و جای خالی به کار می روند تا فرایندهای طبیعی عمل را حفظ کنند و برخی از اوقات به صورت پوشش بر روی یک زیرلایه فلزی کاشتنی یا به صورت فاز ثانویه در یک کامپوزیت دندانی مورد استفاده قرار می گیرند تا خواص هر دو ماده تلفیق شود و ماده جدیدی با خواص مکانیکی بالاتر و خواص شیمیایی -زیستی بهتری فراهم شود. [۱]

از مهمترین بیوسرامیک های مورد استفاده در پزشکی که در سالهای اخیر تحقیقات زیادی را به خود اختصاص داده است هیدروکسی آپاتیت می باشد. این بیوسرامیک زیست فعال است، بدین معنی که پس از کاشت آن در بدن، بافت استخوان جدیدی بر روی آن رشد کرده و اتصال محکمی میان این نوع کاشتنی با بدن برقرار می شود. هیدروکسی آپاتیت از نظر ترکیب شیمیایی و ساختار شبیه بخش غیر آلی استخوان است و در نتیجه سطح کاشتنی را به اجزای غیر آلی پیوند می دهد. هیدروکسی آپاتیت با بافت های سخت و نرم زیست سازگار است. به عبارت دیگر استخوان دوست است، جذب نمی شود و تحلیل نمی رود. استخوان سازی را تحریک می کند و باعث می شود که استخوان به درون تخلخل های موجود (تخلخل های میان گرانولها یا موجود در قطعه) رشد کند. هیدروکسی آپاتیت پیوند مستقیمی با استخوان ایجاد می کند و چسبندگی مطلوبی حاصل می شود. در نتیجه با توجه به خاصیت زیست سازگاری هیدروکسی آپاتیت، با استخوان ونیز با بافت های نرم، این ماده بهترین جانشین برای بافت های سخت بدن می باشد.

نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت با ویژگی‌های مشابه به استخوان بدن یک ماده مناسب برای پوشش می‌باشند. علت اینکه کاشتنی‌های ساخته شده با مواد متداول اغلب در نهایت از بدن پس زده میشوند اندازه بزرگ دانه‌ها و همچنین آلودگی‌های سطوح مولکولی و ناخالصی‌ها است. با بهره‌گیری از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت (HA) درصد خلوص مولکولی افزایش و ویژگی‌های مکانیکی نیز بهبود می‌یابد. کاشتنی‌هایی با چنین پوششی کمترین شکستگی و پس‌زدگی را خواهند داشت. همچنین برای چسبیدن به استخوان و موارد دیگر نیز از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت (HA) برای پوشش استفاده می‌شود.

خانواده آپاتیتی با آرایش منشور شش گوش با وجوه متوازی الاضلاع متبلور می‌شود هیدروکسی آپاتیت نیز در حالت آرمانی دارای ساختمانی هگزائگونال و از گروه فضایی P63/m است. اما در نتیجه جایگزینی‌های ایزومرفی، امکان تبدیل ساختار هگزائگونال به مونوکلینیک با گروه فضایی P21/b نیز وجود دارد. سلول واحد هیدروکسی آپاتیت در بردارنده شش چهاروجهی PO در سه موقعیت کریستالوگرافیک متمایز (اما کاملاً یکسان از نظر شیمیایی)، ده کاتیون دو ظرفیتی Ca^{2+} در دو موضع بلوری ناهمسان و دو آنیون یک ظرفیتی OH^{-} است [۲].

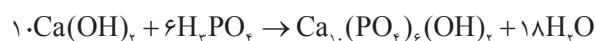
هیدروکسی آپاتیت دارای سلول واحد پیچیده و نسبتاً بزرگی است که احتمال از دست رفتن یکپارچگی در آن زیاد است. اگر نسبت اتمی کلسیم به فسفر در هیدروکسی آپاتیت ۱۰ به ۶ یا معادل ۱/۶۷ باشد، هیدروکسی آپاتیت کاملاً استوکیومتری است. لیکن این نسبت با توجه به امکان پذیر بودن تغییرات در ساختار و ترکیب، که منجر به تشکیل هیدروکسی آپاتیت‌های غیر استوکیومتری می‌شود، می‌تواند به طور قابل توجهی از مقدار تئوری فاصله بگیرد. یونهای Ca^{2+} ، PO_4 و نیز OH^{-} موجود در هیدروکسی آپاتیت می‌توانند با یونهای دیگر جایگزین شوند. بسیاری از یون‌های جایگزین شونده، برای مثال فلئور، منیزیم یا کربنات، در محیط‌های فیزیولوژیک وجود دارد.

۲- روش‌های تهیه هیدروکسی آپاتیت

گرچه در حال حاضر ترکیبات کلسیم فسفاتی کاربردی روز افزون دارند ولی هنوز روش‌های تهیه آنها برای رسیدن به بهترین فرایند تولید، به ویژه در مورد هیدروکسی آپاتیت در دست تحقیق است. روش‌های بسیار متعددی جهت سنتز این ماده بکار می‌رود از جمله روش تر، خشک، هیدروترمال [۳]، رسوب‌گیری [۴]، واکنش حالت جامد [۵]، سل-ژل [۶]، امولسیون و میکروامولسیون [۷]، مکانوشیمی [۸]، ترکیبی از مکانوشیمیایی و هیدروترمال [۹]، اولتراسونیک [۱۰] و هیدرولیز که هر یک زیر مجموعه‌های خود را دارند. در اینجا به برخی از معمول‌ترین آنها پرداخته خواهد شد.

۲-۱- روش اسید - باز

روش اسید - باز یکی از روش‌های تر است و بر اساس واکنش میان $Ca(OH)_2$ و H_3PO_4 می‌باشد و به صورت زیر نمایش داده می‌شود:

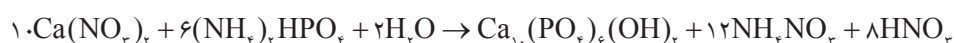


روش اسید - باز در پژوهشکده مواد و انرژی تحقیق و بررسی شده است. این روش جهت تهیه صنعتی HAP مناسب است زیرا تنها محصول جانبی آن آب است. از مجموع بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد که تشکیل هیدروکسی آپاتیت پایدار یا به عبارتی استوکیومتری در واکنش اسید - باز مستلزم دو مرحله می‌باشد. مرحله اول شامل واکنشی است که بین اسید و باز رخ می‌دهد و پیش ماده‌ای را ایجاد می‌کند. مرحله دوم نیز شامل نفوذ اجزای یونی در ساختار ماده مزبور و تکمیل آن می‌باشد. بنابراین در این روش نحوه نگهداری و عامل pH از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. افزایش درجه حرارت تا حدودی حین نگهداری

باعث پیشرفت واکنش خواهد شد. در حالیکه نگهداری سوسپانسیون، پس از افزودن اسید به باز و همزدن آن در pH طبیعی واکنش (حدود ۶) باعث افزایش پایداری هیدروکسی آپاتیت و در نتیجه نسبت Ca/P می‌گردد، لیکن این افزایش روندی بسیار کند دارد [۱۱].

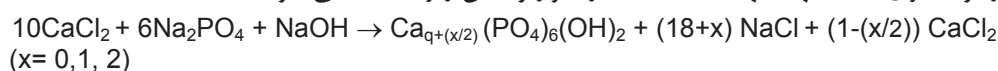
۲-۲- روش رسوب‌گیری شیمیایی

معمول‌ترین روش رسوب‌گیری شیمیایی با واکنش زیر نشان داده می‌شود.



در این روش pH بالای ۱۰ برای تشکیل HA پایدار و استوکیومتری لازم است.

بزرگترین عیب این روش این است که خلوص پودر HA تهیه شده به خلوص پودر نیترات کلسیم بستگی دارد. علاوه بر این خروج آمونیاک و آمونیم اضافی احتیاج به شستشوی بسیاری دارد. بنابر این در روش رسوب‌گیری جدید جهت تهیه HA با ساختار نانواز واکنش زیر استفاده می‌شود:



واکنش به مدت ۲۴ ساعت در هوا انجام می‌شود. سپس از شستشوی کامل پودر HA در ۸۰ °C به مدت ۲۴ ساعت خشک می‌شود و تا دمای ۱۰۰۰ °C به مدت ۱۰ ساعت با سرعت 5 °C / min حرارت می‌بیند. در pH خنثی و بازی (pH > ۷) HA به سادگی از این واکنش تهیه می‌شود. پودر HA تازه تهیه شده شامل توده‌های انعقادی با اندازه بلوری نانو (< ۱۰nm) است. با افزایش مقدار سود، HA تهیه شده تا ۱۰۰۰ °C در هوا پایدار خواهد بود [۱۲].

۲-۳- روش پیرولیز با استفاده از ژل سیترا

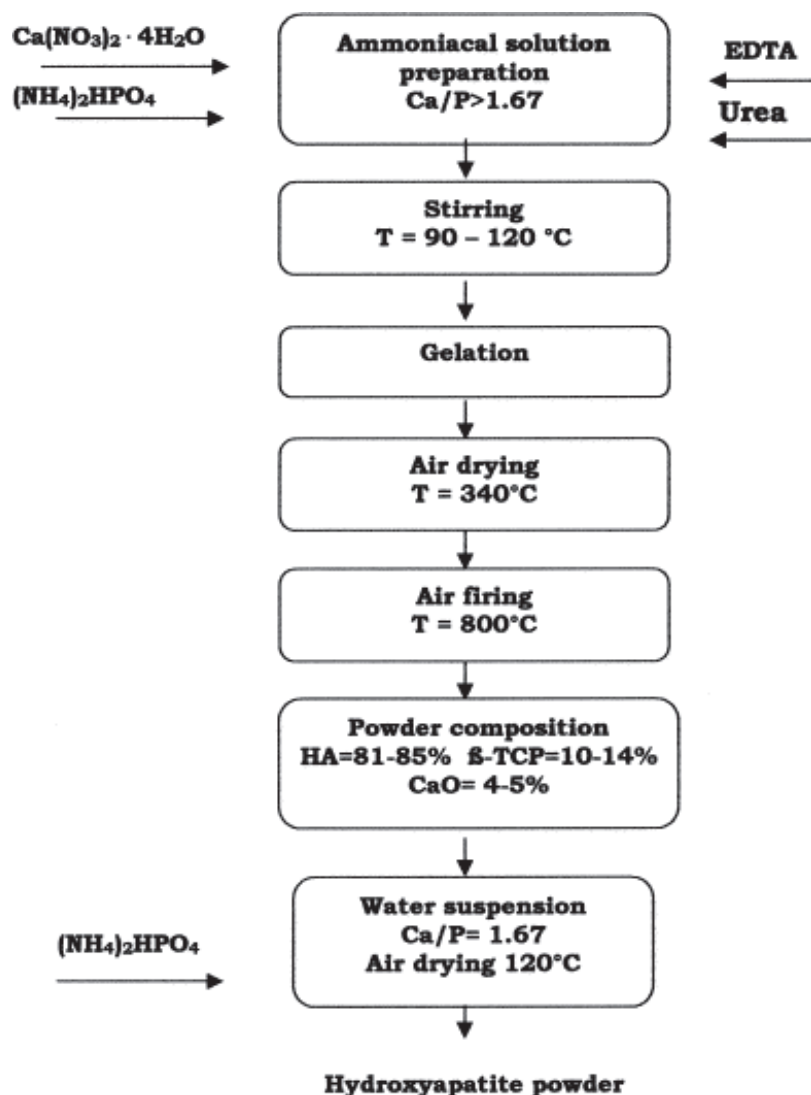
همان طور که مطرح شد HA عمدتاً به روش رسوب‌گیری با افزایش محلول فسفات به محلول نمک کلسیم در pH و دمای معین تهیه می‌شود. معمولاً روش رسوب‌گیری روشی زمان بر است. زیرا رسوبات باید در طول شب در مایع مادر نگهداری شوند تا نسبت مطلوب Ca/P در رسوب نهایی HA حاصل شود. سیترا به عنوان پیش ماده پلیمری عامل شناخته شده در فرایند تهیه سریع سرامیک‌های اکسیدی می‌باشد. در این روش یک پیش ماده سیترا آمورف شامل کاتیونها و آنیونها حرارت داده می‌شود تا ترکیباتی با مورفولوژی و ویژگی‌های زینتر خاص تهیه شود. احتراق سیترا و تجزیه دمای پایین پیش ماده سبب استخلاف کربنات در موقعیت‌های فسفات و تهیه هیدروکسی آپاتیت کلسیم می‌شود. در محصول این فرایند حفرات بسیاری در نتیجه خروج گازها در طی تجزیه پیش ماده آمورف بوجود می‌آید [۱۳].

۲-۴- روش سل - ژل

با توجه به معایب روش رسوب‌گیری که عمده آنها مشکل تنظیم دقیق pH روی ۹ جهت اجتناب از تشکیل نقص Ca در HA، تجربه ساده در هنگام زینتر و تشکیل TCP (تری کلسیم فسفات) است، روش سل - ژل به دلیل امکان کنترل دقیق پارامترها و عوامل فرایند یک روش برگزیده جهت تهیه پودر بسیار خالص به نظر می‌رسد. این روش یک اختلاط مولکولی از فسفر و کلسیم را به همراه دارد که سبب افزایش همگن بودن شیمیایی می‌شود. ذرات اولیه محصول سل - ژل در ابعاد نانو مورد بررسی قرار می‌گیرد و این ابعاد کوچک، پارامتر بسیار مهمی جهت بهبود واکنش اتصال و پایداری بر سطح استخوان طبیعی / مصنوعی است. افزون بر آن، فعالیت بالای پودر سل - ژل سبب کاهش دمای فرایند و حذف پدیده‌های تخریبی هنگام زینتر می‌شود. محدودیت اصلی به کارگیری روش سل - ژل، احتمال هیدرولیز فسفات‌ها و هزینه بالای مواد اولیه است. هر دوی این مشکلات با روش‌های جدید مطرح شده در مقالات جهت تهیه پودر HA خالص از روش سل - ژل حل شده‌اند.

این فرایند در محیط همگن صورت می‌گیرد. بازده مناسب، سادگی استخراج، عدم حضور حلال بجز آب، این روش را نسبت به سایر روش‌های تر و سل - ژل قدیمی بی‌رقیب ساخته و قابلیت تعمیم به ابعاد و اندازه صنعتی را به این روش داده است. پودر HA از نیترات کلسیم سه آبه و آمونیوم هیدروژن فسفات با افزایش اتیلین دی آمین تترااستیک اسید (EDTA) و اوره بعنوان ژل کننده و واکنشگرهای تأمین کننده آمونیم، تهیه می‌شود. برای پیش‌گیری تشکیل سریع رسوب یونهای کلسیم با EDTA کلیت می‌شوند و اختلاط بسیار مناسبی با یونهای فسفات بوجود می‌آید (شکل ۱).

در این محلول، در اثر بهم زدن، اوره نیز حل می‌شود. تجزیه اوره در یک محیط بسیار همگن از جهت غلظت یونها و pH اتفاق می‌افتد. پودر HA خالص در نهایت پس از یک فرایند حرارتی در دمای پایینی به دست می‌آید. عدم نیاز به کنترل دما و pH در طی سنتز و نیز صاف کردن و شستشو دادن مکرر که سبب از دست رفتن مقادیر زیادی از مواد می‌شود، از مزایای این روش است [۱۴].



شکل ۱- مسیر فرایند تهیه HA به روش سل - ژل.

۲-۵- تهیه مکانوشیمیایی نانو بلور هیدروکسی آپاتیت از CaO و CaHPO₄

فاز هیدروکسی آپاتیت سرامیکی به وسیله فعال سازی مکانیکی پراورزی مخلوط پودر خشک اکسید کلسیم و فسفات هیدروژن کلسیم ایندريد CaHPO₄ تهیه می‌شود. در این روش یک هیدروکسی آپاتیت تک فاز با بلورینگی بالا پس از ۲۰ ساعت فعال سازی مکانیکی بدون روش‌های حرارتی در دمای بالا تهیه می‌شود.

متوسط اندازه ذرات این هیدروکسی آپاتیت تقریباً 20 nm و مساحت سطح ویژه آن ۷۶/۰۶ است. با زینتر کردن این پودر در 1200°C به مدت ۲ ساعت، چگالی تا ۹۸/۲۰٪ چگالی تئوری افزایش می‌یابد [۱۵].

۲-۶- روش تهیه در دمای پایین با استفاده از سیستم پلاسما جرقه (SPS)

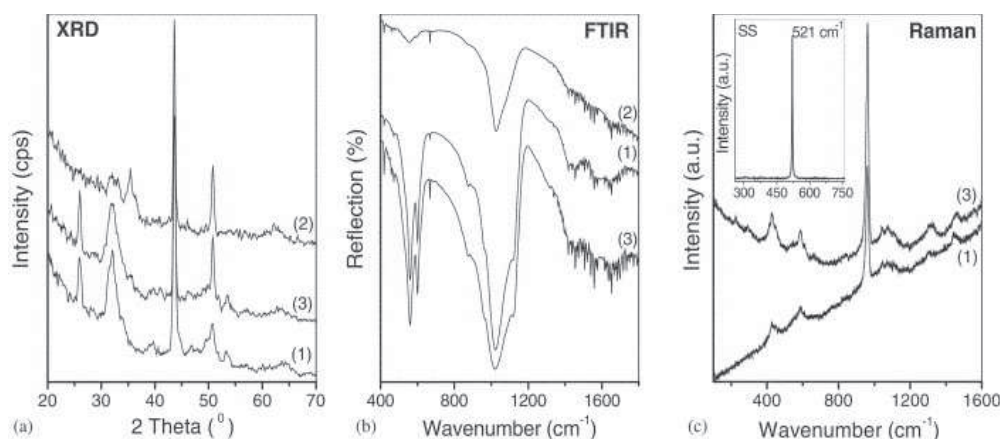
اخیراً امری و همکارانش [۱۶] مخلوطی از ۶ مول $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ و ۴ مول Ca(OH)_2 را واکنش داده و به وسیله سیستم پلاسما جرقه، هیدروکسی آپاتیت را تولید کرده اند. واکنش در دمای $300^{\circ}\text{C} - 1200^{\circ}\text{C}$ تحت فشار ۶۷۰-۲۰ MPa به مدت ۱۰ دقیقه در خلأ انجام شده است. تشکیل HA از 300°C و ۶۰۰ MPa آغاز شده و در دمای 500°C و فشار ۶۷۰ MPa کامل شده است. محصول مشابه در هوا با استفاده از کوره در دمای 1200°C به دست می‌آید. یک ارتباط خطی میان دمای واکنش و فشار وجود دارد. اندازه بلور HA که در دمای 500°C و فشار ۶۷۰ MPa و نیز دمای 600°C و فشار ۶۰۰ MPa به روش SPS تهیه می‌شوند. به ترتیب کمتر از ۱ و ۲ میکرومتر است.

۲-۷- تهیه به وسیله فرایند پرتویونی و لیزر

پترو و همکارانش در سال ۲۰۰۴ میلادی با به کارگیری تابش لیزر بر زیرلایه‌های فلزی که با یونها ایمپلنت شده بودند و سیستم محلول، توانستند هیدروکسی آپاتیت را رشد دهند. در این فرایند امکان برهمکنش میان پرتو لیزر و یک محلول پیش ماده مایع فراهم می‌شود. لایه‌های رشد یافته به وسیله XRD، FTIR و اسپکتروسکوپی رامان، SEM، EDX و میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. پیشنهاد می‌شود که در این روش جوانه‌زنی HA با جذب انرژی فوتون توسط زیرلایه آغاز می‌شود و اثر تابش لیزر تحریک و تقویت فرایند جوانه‌زنی HA است. در نتیجه این فرایند لایه بسیار نازکی از HA رشد می‌یابد که می‌تواند به لایه ضخیم‌تر و متخلخل تبدیل شود (شکل ۲) [۱۷].

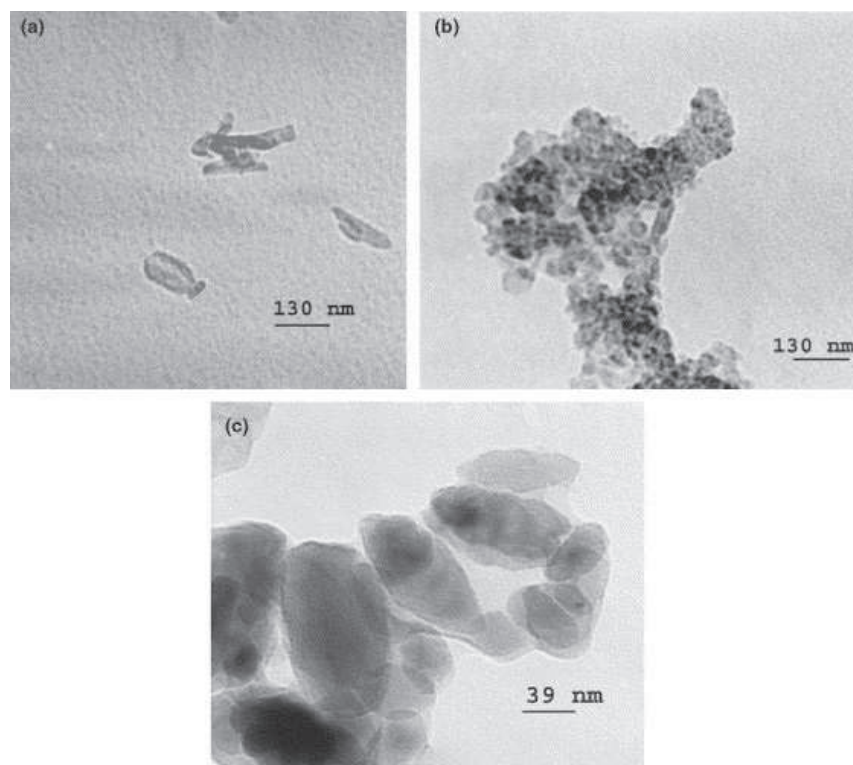
۲-۸- تهیه نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت به وسیله تابش میکروویو

تهیه HA به روش هم‌رسوبی نیترات کلسیم و فسفریک اسید و سپس خشک کردن رسوب به وسیله تابش میکروویو انجام شده است. اندازه قطر ذرات در حدود نانو می‌باشد و محصول توسط XRD، SEM و TEM مورد بررسی قرار گرفته است. اندازه ذرات با تغییر قدرت تابش میکروویو، متغیر است. شکل ذرات از فرم سوزنی به صفحه‌ای با افزایش قدرت میکروویو متمایل می‌شود (شکل ۳). اصولاً سنتز با میکروویو روشی مؤثر، ساده و سریع، جهت تهیه مواد معدنی با اندازه نانو می‌باشد. در مقایسه با روش‌های معمول، سنتز میکروویو مزایای رشد سریع، اندازه ذرات کوچک، توزیع اندازه ذرات باریک به دلیل جوانه‌زنی همگن و سریع را به همراه دارد.



شکل ۲- (الف) الگوهای XRD، طیف‌های (ب) FTIR و (ج) رامان لایه HA رشد یافته بر پیش ماده مایع در 26°C و 37°C پس از تابش اولیه لیزر.





شکل ۳- تصاویر TEM مربوط به نانوذرات HA تهیه شده به وسیله تابش میکروویو در قدرت الف (۱۷۵ وات، ب) ۵۲۵ وات و ج) ۶۶۰ وات.

میکروویو نقش مهمی در واکنش‌های محیط مائی دارد و سنتز HA در کمتر از ۴۵ دقیقه را ممکن می‌سازد. ترکیب HA با اندازه نانو با استفاده از پرتو میکروویو در مقالات مختلف گزارش شده است. پایداری حرارتی HA سنتز شده به روش میکروویو با افزایش زمان و قدرت تابش میکروویو تغییر می‌کند. ثابت شده است که مقدار pH و واکنشگر کمپلکس‌دهنده نقش مهمی در نانو ساختار HA نهایی در شکل‌های گوناگون دارد [۱۸].

۲-۹- تهیه نانو ذرات HA با استفاده از سورفکتنت (فعال کننده سطحی)

استفاده از میکروامولسیون در سالهای اخیر جهت تهیه نانو مواد و در بیونانو راکتورها در گزارش‌های متعددی ارائه شده است. استفاده از سورفکتنت به عنوان مثال سورفکتنت کاتیونی به عنوان یک تمپلیت سبب همگن شدن جوانه‌زنی و رشد بلور می‌شود. از سوی دیگر روش هیدروترمال یک فرایند موفقیت‌آمیز در تهیه HAP است. به تازگی با استفاده از سورفکتنت در روش هیدروترمال سبب تهیه نانو الیاف HA ($150\text{nm} \times 10\text{nm}$) با مورفولوژی همگن ممکن شده است. استخوان به خودی خود مرکب از نانو الیاف HA است که در ماتریکس کالوژن قرار دارد. بنابراین نانو الیاف HA جهت زیست سازگاری هر چه بیشتر آن حائز اهمیت است. ویژگی‌های HA تهیه شده به این روش، شامل فعالیت زیستی، شباهت به بافت زنده، حلالیت، زینت‌پذیری و سختی شکست در گستره وسیعی با کنترل ترکیب، اندازه و مورفولوژی ذرات بهبود یافته است [۱۹]. استفاده از روغن در آب نیز با تنظیم ساده pH، جهت تهیه نانو الیاف یکنواخت HA با پهنای 37 nm و نانو ذرات کروی با اندازه ذرات 55-60 nm در سال ۲۰۰۵ میلادی توسط ونگ و همکارانش گزارش شده است [۲۰].

۲-۱۰- بلورینگی HA نانو بلور تحت میدان مغناطیسی

بلورینگی HA در حضور یک میدان مغناطیسی ضعیف مورد مطالعه قرار گرفته است. استفاده از میدان

مغناطیسی سبب افزایش نفوذ مواد اولیه و تشکیل بهتر HA می‌شود. از آنجا که HA عمدتاً به عنوان ماده جایگزین استخوان و دندان مورد استفاده قرار می‌گیرد، کنترل مورفولوژی بلورهای HA مورد نیاز است. یکی از دلایلی که HA بعنوان ماده پرکننده به کار می‌رود این است که به خوبی پروتئین‌ها را جذب می‌کند. عمده‌ترین فاز HA در ماده فسفات کلسیم بلورهای HA با ابعاد نانو (10-100 nm) است که در جهت الیاف کلاژن در داخل استخوان جهت‌گیری می‌کند و به صورت مستقیم با کاشتنی جایگزین بافت سخت استخوان پیوند می‌خورد و تناسب کاملی با شبکه و سطوح شکسته استخوان خواهد داشت. استحکام و سایر ویژگی‌های مکانیکی استخوان به جهت‌گیری نانوبلورهای HA و الیاف کلاژن بستگی دارد. اخیراً HA در حضور میدان مغناطیسی به روش نفوذ تهیه شده است. در حضور میدان مغناطیسی، اندازه بلورها در سطح محلول ژل افزایش می‌یابد و این به دلیل افزایش نفوذ واکنشگرها در محلول ژل است [۲۱].

۲-۱۱- تهیه پودر هیدروکسی آپاتیت جایگزین شده با منیزیم به روش هیدروترمال - مکانوشیمیایی

به تازگی توجه ویژه‌ای به طراحی HAهای غیراستوکیومتری جایگزین که قدرت زیست سازگاری و فعالیت زیستی بیشتری در مقایسه با HA استوکیومتری دارند، جلب شده است. در این مواد نقش گروههای فعال در بافت استخوان طبیعی، به نحو بهتری همانندسازی شده است. یون Mg سینتیک جوانه‌زنی HA را سرعت می‌بخشد و فرایند تبلور آن را تقویت می‌کند. حضور Mg در متابولیسم اسکلت، رشد استخوانها و فعالیت استخوان سازی در بدن مؤثر است و لذا علاقه بسیاری به مشارکت دادن یونهای منیزیم در ساختار HA در تهیه استخوان مصنوعی وجود دارد. سوچانک و همکارانش در سال ۲۰۰۴ میلادی پودر هیدروکسی آپاتیت جایگزین شده با منیزیم (Mg-HA) را با سطح بلورینگی گوناگون در دمای اتاق از واکنش ناهمگن میان پودرهای $Mg(OH)_2/Ca(OH)_2$ و محلول $(NH_4)_2HPO_4$ به روش هیدروترمال - مکانوشیمیایی تهیه کردند. محصول به دست آمده شامل مقداری $Mg(OH)_2$ واکنش نکرده بود و بنابراین با محلول مائی سترات آمونیم در دمای اتاق خالص سازی شد. پراش پرتو-X، طیف سنجی IR، ترموگراویمتری و آنالیزهای شیمیایی انجام شده و نشان دادند که پودرهای تخلیص شده Mg-HA شامل ۲۸/۴٪ وزنی Mg می‌باشند. طیف سنجی فوتوالکترون پرتو-X نشان داد که غلظت Mg در سطح بلورهای HA کمتر است. اندازه ذرات متوسط پودر Mg-HA در دمای اتاق بین $1.2 \mu m$ - $102 nm$ است و مساحت سطح ویژه بین ۹۱-۲۶۹ m^2/g است. تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهند که پودرهای Mg-HA شامل آگلومرهای زیرمیکرون از بلورهایی با اندازه کمتر از 20 nm می‌باشند [۲۲].

۲-۱۲- جایگزینی بوران در HA

آپاتیت‌های دوپ شده با یونهای عناصر خاکی کمیاب به صورت وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و این امر به دلیل پتانسیل به کارگیری آنها به عنوان فسفر یا میزبان لیزر و کاربردهای نوری می‌باشد. ساختار HA شامل گروههای فسفات چهاروجهی می‌باشد. وقتی بوران اضافه می‌شود، جزئی از گروههای OH^- و فسفات به وسیله گروههای بوران استخلاف می‌شوند و HA های جدید تهیه می‌شود [۲۳].

۲-۱۳- تهیه HA بهینه‌سازی شده با فلوئورید

همان طور که ذکر شد هیدروکسی آپاتیت (HA) اصلی‌ترین فاز معدنی استخوان و دندان است. ماده معدنی استخوان همچنین شامل مقادیر قابل توجهی یونهای فلوئورید، کربنات، سدیم، منیزیم و برخی عناصر دیگر است. فاز معدنی مینای دندان که شامل آپاتیت می‌باشد، دارای ۰/۰۴ تا ۰/۰۷ درصد وزنی فلوئورید و ۹۵ تا ۹۷ درصد وزنی توده خشک و جامد می‌باشد. حضور فلوئورید در بزاق دهان و پلاسمای خون برای تشکیل

یک اسکلت متعارف و نیز رشد دندانها لازم است. HA جایگزین شده با فلوئورید مقاومت قابل ملاحظه‌ای در برابر خوردگی در محیطهای مائی بدن از خود نشان می‌دهد. حضور فلوئورید در HA، سطح بیولوژیک عملکرد عوامل میتسوژنیک و نیز سطح فیزیوکوشیمیایی را با جایگزینی یونهای هیدروکسیل در آپاتیت استخوان تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزون بر آن، یون فلوئورید عامل مهمی در درمان پوکی استخوان است اما اثرات سمی نیز در صورت مصرف زیاد یا در حضور. کلرید از خود نشان می‌دهد. مقادیر کمتر فلوئورید باعث افزایش استحکام توده استخوانی به نحو منظم و بدون ایجاد اثرات جانبی می‌شود. این امر با سنتز هیدروکسی آپاتیتی که با فلوئورید استخلاف شده باشد تأمین می‌شود. اخیراً برخی نویسندگان اعلام کرده‌اند که استفاده از HA به دست آمده از صدف یا استخوان گاو برخی ویژگی‌های مواد خام از قبیل ساختار متخلخل را، تأمین می‌کند. شواهد نشان می‌دهد HA به دست آمده از دپروتئینه کردن استخوان گاو به صورت حرارتی و شیمیایی، ساختار شیمیایی ماده معدنی استخوان را حفظ می‌کند. افزون بر این، ماده مورد نظر به سادگی در دسترس است و از نظر اقتصادی نیز برای کاربردهای زیست پزشکی گوناگون مقرون به صرفه می‌باشد. اخیراً تهیه هیدروکسی آپاتیت فلوئوردار شده گزارش شده است. در این تحقیق هیدروکسی آپاتیت گاو فلوئوردار شده را با اعمال روش‌های شیمیایی و حرارتی بر روی استخوان گاو تهیه کرده اند [۲۴].

۲-۱۴- کامپوزیت‌های HA

به دلیل ویژگی‌های مکانیکی ضعیف HA، مواد کامپوزیت HA در کاربردهای زیست پزشکی در مراکز پر فشار بکار می‌روند. یک نمونه از این کامپوزیت‌ها شامل ۵٪ و زینتر در 1300°C و یا ۱۰٪ و زینتر در 1200°C می‌باشد که سبب تقویت استحکام HA می‌شود [۲۵].

۲-۱۵- تهیه سرامیک دو فازي HA و TCP

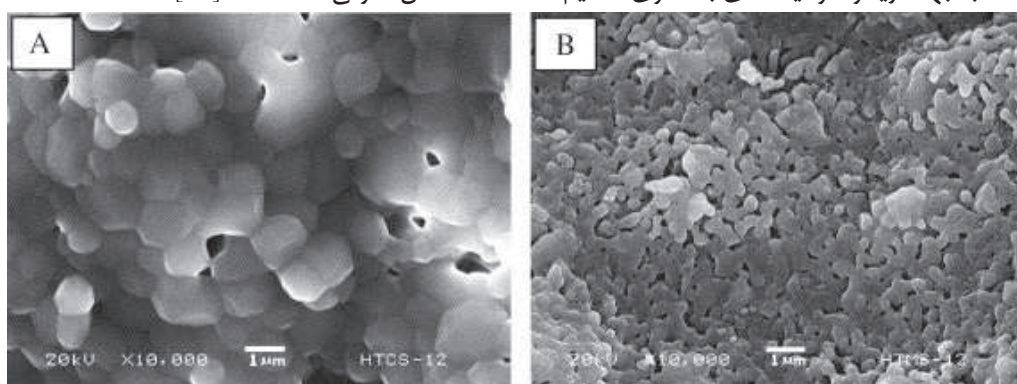
سرامیک‌های فسفات کلسیم به دلیل سازگاری بیولوژیک و پیوند مستقیم با استخوان، کاربردهای کلینیکی گسترده‌ای دارند. هیدروکسی آپاتیت (HA) و تری کلسیم فسفات (TCP) با ترکیب و ساختار بلوری مشابه استخوان طبیعی، معمول‌ترین سرامیک‌های فسفات کلسیم هستند که در ارتوپدی و جراحی پلاستیک به کار می‌روند. اگرچه HA توانایی برقراری پیوند خوبی با استخوانها دارد و به عنوان بیوسرامیک با سطح فعال شناخته می‌شود، اما در محیط فیزیولوژیک نامحلول است. TCP بعنوان یک بیوسرامیک قابل جذب است اما سرعت انحلال بسیار محدودی دارد. اغلب این دو سرامیک در کاربردهای کلینیکی به صورت بلوک در دمای بسیار بالا در حدود 1250°C تهیه می‌شوند. قطعه سخت و سنگی زینتر شده برای شکل‌دهی در اندازه‌های طبیعی مناسب نیست. افزون بر این گروه کربنات و هیدروکسیل در HA در دماهای بالا تخریب می‌شود و این امر سبب کاهش فعالیت زیستی این سرامیک می‌گردد. دو ماده به عنوان سیمان استخوان با آب مخلوط می‌شوند تا برای کاربردهای دندان پزشکی، ارتوپدی و جراحی پلاستیک آماده شوند. به هر حال، آهستگی این فرایند سال‌ها برای محققین مشکل‌زا بوده است. به تازگی یک سیمان استخوان فسفات کلسیم جدید با زمان آماده‌سازی کم که دارای حفرات ریز و درشت (میکرو و ماکرو) است تهیه شده است. میکرو حفره‌ها برای انتقال مایعات بدن و ماکرو حفره‌ها جهت ایجاد فضایی برای رشد درونی استخوانها مفید هستند و این موارد به بازسازی بافت‌ها و رگ سازی کمک می‌کند. ترکیب فاز محصول نهایی شامل HA و TCP می‌باشد. سیمان در دمای اتاق با آب مقطر مخلوط می‌شود و سپس به دوغابی خمیری تبدیل می‌شود که بتواند به هر شکل و اندازه‌ای قالب‌گیری شود.

افزون بر این مطالعاتی نیز با هدف تهیه βTCP و HA به صورت سرامیک دو فازي به وسیله واکنش حالت جامد بین $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ و کلسیم کربنات (CaCO_3) با نسبت مولی ۱/۵ تا ۲ و آب مقطر در دمای اتاق انجام شده است. مکانیسم تهیه سیمان در زمان به نسبت کمتر به وسیله فرایندهای تجزیه گرمایی

DTA/TG و سپس SEM بررسی شده است. در محصول دو فازي نهایي میکرومتخلخل در رنج $5-10 \mu\text{m}$ و ماکرو متخلخل در گستره $200-400 \mu\text{m}$ حضور دارند [۲۶].

۲-۱۶- تهیه بیوسرامیک هیدروکسی آپاتیت- بتاتری کلسیم فسفات به وسیله کوره زینتر مایکروویو

فرایند تهیه سرامیک‌های هیدروکسی آپاتیت/ بتا- تری کلسیم فسفات به وسیله کوره زینتر مایکروویو انجام شده است. از طریق بهینه‌سازی شرایط زینتر، از قبیل دمای زینتر، سرعت گرمادهی و زمان آن، بیوسرامیک‌های متخلخل با اندازه بلور متوسط 300 nm و تخلخل 65% تهیه شده اند. نتایج نشان می‌دهند که فرایند زینتر سرامیک با مایکروویو سریع‌تر، در دما و زمان کمتری نسبت به روش‌های حرارتی متعارف، انجام می‌شود. علاوه بر این نمونه‌های زینتر شده با مایکروویو از دانه‌بندی ریزتر و ریزساختار همگن‌تر و نیز استحکام بیشتری برخوردارند. (شکل ۴) بنابراین فرایند مایکروویو به عنوان روشی مؤثر و مناسب جهت زینتر سرامیک‌های بتا- تری کلسیم فسفات متخلخل معرفی شده است. [۲۷].



شکل ۴- تصاویر SEM مربوط به الف) زینتر متداول ب) زینتر با مایکروویو در 1100°C .

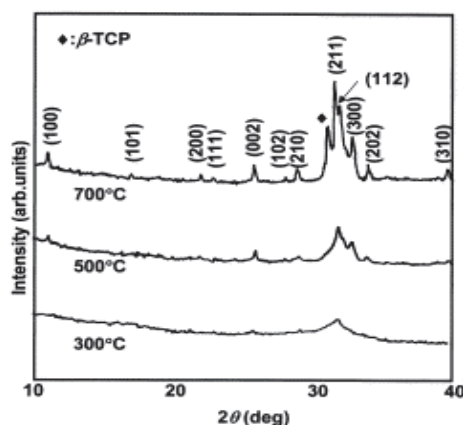
۳- تهیه و بکارگیری پوشش‌های HA

از آنجا که خواص مکانیکی بیوسرامیکها محدود است، نباید آنها را تحت اعمال بار قرار داد و فقط بارگذاری فشاری بر آنها مجاز است. از طرف دیگر، به منظور تأمین استحکام زیاد مورد نیاز برای ایمپلنت‌های بدن، این امکان وجود دارد که آلیاژهای فلزی را با پوشش‌های بیوسرامیکی مثل کلسیم فسفات یا هیدروکسی آپاتیت پوشش داد. توانایی چنین پوشش‌هایی در برقراری پیوند با استخوان می‌تواند به نصب و تثبیت پروتزهای شکسته‌بندی و ایمپلنت‌های دندان کمک کند. پوشش‌های بیوسرامیکی به منظور اصلاح سطح ایمپلنت‌های بدن بر روی زیرلایه‌های فلزی مورد استفاده قرار می‌گیرند تا مقاومت خوردگی را افزایش دهند و در برخی از موارد برای ایجاد سطحی جدید که خواص ایمپلنت را ارائه دهد و کاملاً متفاوت با وسیله بدون پوشش باشد به کار رفته است. ترکیب هیدروکسی آپاتیت اولین ماده‌ای بود که به دلیل شباهت آن به بخش معدنی ساختار استخوان و دندان برای پوشش دادن ایمپلنت‌های فلزی مورد استفاده قرار گرفت و با وجود پاسخ نسبتاً خوب بافت به سطوح ایمپلنت فلزی مثل لایه اکسید تیتانیوم روپین موجود بر تیتانیوم، می‌توان با پوشش دادن هیدروکسی آپاتیت بر روی ایمپلنت بدن، سطحی فراهم ساخت که برای تشکیل استخوان و یا برقراری پیوند با ایمپلنت مناسب تر باشد. یکی از دلایل استفاده از پوشش هیدروکسی آپاتیت یا کلسیم فسفات مشابه، ایجاد پایداری و تثبیت سریعتر ایمپلنت در استخوان اطراف آن است. برای مثال، در مورد یک ایمپلنت دندان، زمان التیام و درمان کوتاهتر می‌شود و پروتز یا عضو مصنوعی چسبنده را می‌توان سریعتر در محل خود قرار داد. افزون بر این طولانی‌تر کردن عمر، دوام و بهبود عمل عضو مصنوعی را نیز به همراه خواهد داشت. استفاده از پوشش هیدروکسی آپاتیت تلاشی برای افزایش پاسخ استخوان اطراف یا بافت اطراف یک

ایمپلنت فلزی است. گسترده‌ترین استفاده پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت برای ایمپلنت‌های دندانی زیر ضریح استخوان و ایمپلنت‌های دندانی ریشه‌ای فلزی است و برای وسایل شکسته‌بندی و درمان آسیب مثل کاشت‌نیهای تعویض مفصل ران و زانو نیز استفاده می‌شود. پژوهشگران تلاش کرده‌اند تا نشان‌دهند ترویج رشد استخوان در ریز حفره‌های پوشش هیدروکسی آپاتیت ایجاد شده بر روی ایمپلنت‌های فلزی صورت می‌گیرد. اغلب آزمون‌ها در بدن حیوانات به انجام رسیده و کوشش شده تا تفاوت ترویج رشد استخوان در ایمپلنت‌های با و بدون پوشش نشان داده شود و تأثیر پوشش بر تثبیت ایمپلنت نیز مورد توجه قرار گرفته است [۲۸]. یکی از مهمترین کاربردهای کلینیکی هیدروکسی آپاتیت، پوشش آن بر روی ایمپلنت‌های فلزی است. ایمپلنت‌های فلزی بدون پوشش با استخوان یکی نمی‌شوند و به صورت مواد زیست خنثی عمل کرده و بافت رشته‌ای چگال اطراف آنها را می‌گیرد. اگر فلز با هیدروکسی آپاتیت پوشش داده شده باشد، بافت استخوان به خودی خود با ایمپلنت یکی و مرتبط می‌شود. پوشش هیدروکسی آپاتیت می‌تواند حالت تثبیت ایمپلنت در استخوان را فراهم سازد و واکنش معکوس را با تأمین یک فاز زیست سازگار به حداقل برساند. گذشته از آن، گفته می‌شود که پوشش‌های مذکور آزاد شدن یون‌های فلزی از کاشت‌نی در بدن را کاهش می‌دهند و سطح فلز را از هجوم محیط حفاظت می‌کنند. به نظر می‌رسد در ارتباط با عملکرد و کاربرد پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت، توجه اصلی به مواردی چون رشد و ترویج استخوان جدید، پیوند استخوان و ایمپلنت و تثبیت بیولوژیکی معطوف بوده است و از طرف دیگر پژوهش‌های گزارش شده عمدتاً در ارتباط با ایمپلنت‌هایی از جنس تیتانیوم یا آلیاژ تیتانیوم، ۶ درصد آلومینیم و ۴ درصد وانادیم متمرکز است. در اینجا به برخی روش‌های تهیه پوشش‌ها و لایه‌های نازک HA بر بسترهای گوناگون اشاره می‌شود.

۳-۱- تهیه لایه هیدروکسی آپاتیت به روش سل-ژل

روش‌های گوناگونی جهت تهیه پوشش HA وجود دارد. در حال حاضر پاشش پلاسما معمول‌ترین روش می‌باشد. مهمترین مشکلات پوشش‌های تهیه شده به این روش از نظر استوکیومتری، بلورینگی، چسبندگی و یکنواختی پوشش بر سطح مواد زیرلایه و ترکیب پوشش است. روش سل-ژل یک روش شیمیایی تر است که نیازی به خلأ و دمای بالا ندارد و به سادگی برای گستره وسیعی از اندازه و شکل زیر لایه‌ها قابل استفاده است. بنابراین، این روش از اقتصادی‌ترین و انعطاف‌پذیرترین روش‌های تهیه پوشش‌های HAP بر زیرلایه‌های فلزی با پایداری بسیار است. در سال ۱۹۹۹ وانگ و لیم پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت بر زیرلایه‌های Si (۱۰۰) را با استفاده از روش سل-ژل و نیترات کلسیم و فسفریک اسید بعنوان مواد اولیه تهیه کردند. سل‌های پیش ماده بر زیر لایه پوشش داده شده و در دمای 300°C به مدت ۶۰ ثانیه حرارت داده شده است. تشکیل ساختار HAP در 500°C و فاز β - تری کلسیم فسفات در 700°C به وسیله پراش پرتو- X تثبیت شده است (شکل ۵) [۲۹].



شکل ۵- الگوی پراش پرتو X پوشش HA بر زیر لایه (۱۰۰) Si که در دماهای مختلف پخت شده است.

۳-۲- استفاده از روش رسوب‌گیری بخار همزمان (SVD) جهت تهیه لایه نازک HA

از دو پیش ماده CaO و P_2O_5

موفقیت در استفاده طولانی مدت از کاشتنی‌های بیوسرامیکی به اتصال پایدار کاشتنی به استخوان بستگی دارد. برای اتصال طولانی مدت معمولاً از کامپوزیت‌های فلزی استفاده می‌شود که در آنها فلزات با سرامیک‌ها پوشش داده می‌شوند. توسعه ساختار آلیاژهای فلز-سرامیک فعال زیستی برای کاشتنی‌ها از طریق ترکیب فعالیت زیستی سرامیک‌ها و ویژگی‌های مکانیکی آلیاژهای برخی فلزات منتخب، ممکن می‌شود. روش‌های بسیار متنوعی مانند اسپری پلاسما، پرس ایزواستاتیک داغ، زیتتر پوشش غوطه‌وری، لعاب‌دادن، رسوب‌گیری الکتروفوریتیک، رسوب‌گیری سل-ژل و روش‌های پاششی مگنترون rf وجود دارند. هر یک از این روش‌ها از حداقل یکی از معایب زیر برخوردارند: عدم چسبندگی کامل پوشش و زیرلایه، عدم یکنواختی ضخامت، ضعف ساختاری، ترکیب غیراستوکیومتری پوشش‌ها، ترک و شکستگی. بنابراین نیاز به یک روش جدید که فاقد نقص‌های روش‌های متداول باشد، محسوس می‌باشد.

با روش رسوب‌گیری بخار همزمان دو پیش ماده می‌توان پوششی با نسبت مولی Ca/P مشابه نسبت استوکیومتری HA به دست آورد. این روش معایب سایر روش‌های قبلی را ندارد. امکان کنترل سرعت رسوب‌گیری پیش ماده‌ها، توزیع یکنواخت عناصر از نظر ضخامت، پوشش سطحی نرم و صیقلی و به دست آوردن نسبت استوکیومتری مناسب در HA، روش SVD را به عنوان روش مناسب جهت تهیه صنعتی پوشش‌های HA بر کاشتنی‌های زیست پزشکی مطرح می‌کند [۳۰].

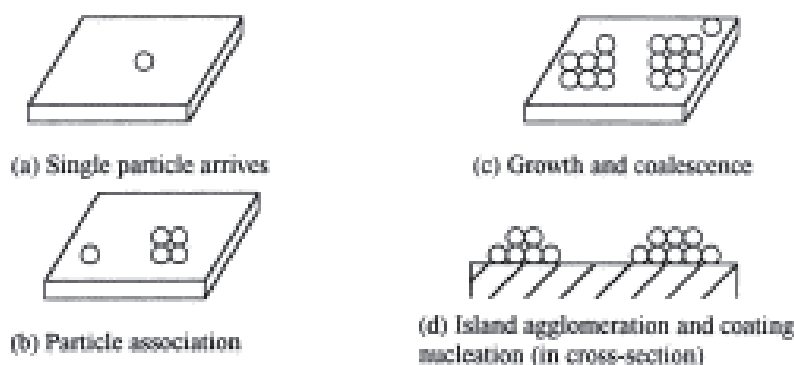
۳-۳- استفاده از پرتوهای یونی جهت چگال کردن لایه‌های نازک HA

به تازگی استفاده از تابش یونی برای چگال کردن لایه‌های سرامیک متخلخل گزارش شده است. تابش یونی فرایندی است که در دمای اتاق اتفاق می‌افتد و لذا نسبت به استفاده از روش‌های حرارتی معمول در دماهای بالاتر از 1000°C ارجح است. لایه‌های نازک بیوسرامیک HA به روش سل-ژل بر زیر لایه‌های سیلیکون تشکیل می‌شوند. این لایه‌ها به قطر 600nm و با دانسیته $36\%\text{HA}$ پس از ۳ دقیقه خشک شدن در 620°C تشکیل می‌شوند. لایه‌های خشک شده با یونهای SiO_2^{2+} با ۱ و ۲ MeV با میزان نفوذ $10^{15} \times 9 - 10^{14}$ ion/cm^2 مورد تابش قرار می‌گیرند. بوسیله این تابش سختی لایه ۱۶ برابر می‌شود.

همان طور که پیشتر عنوان شد، روش اسپری پلاسما تاکنون روشی اقتصادی برای پوشش‌دهی صفحات کاشتنی تیتانیوم بوده است، اما این روش مشکلاتی نیز به همراه دارد. به طور مثال نشان داده شده است که فازهای دیگری نیز بجز HA در پوشش موجود هستند، و این امر به دلیل ذوب شدن پودر HA در دمای بالای پلاسما است. مشکلات ریزساختاری صنعت چسبندگی پوشش HA به زیرلایه تیتانیوم نیز از معایب روش اسپری پلاسماست. اضافه کردن روش پرتوی یونی موجب چسبندگی بیشتر HA می‌شود. عمق نفوذ یونها در گسترده پایین MeV که نوعاً در کاربردهای کاشتنی-یونی به کار می‌رود در حدود چند میکرون است. بنابراین لایه باید به اندازه کافی ضخیم باشد که یونها بتوانند از داخل آن نفوذ کرده و به زیرلایه آن برسند. برای رسیدن به این هدف، روش سل-ژل روشی ایده‌آل برای تهیه لایه‌های نازک با ضخامت دلخواه می‌باشد. از مزایای دیگر روش سل-ژل این است که ریزساختار لایه با شیمی سل قابل کنترل است. با استفاده از روش پرتو الکترونی می‌توان لایه‌های چگالی در دمای پایین تهیه کرد که در مورد مواد با نقطه ذوب پایین بسیار حائز اهمیت است. بنابراین استفاده از روش پرتو یونی با فرایند سل-ژل، پروسه‌ای ایده‌آل به منظور چگال کردن لایه‌های نازک HA به نظر می‌رسد [۳۱].

۳-۴- رسوبدهی پوشش HA بر آلیاژهای تیتانیوم با استفاده از روش ترکیب اکسایش میکرو- قوس و الکتروفورز

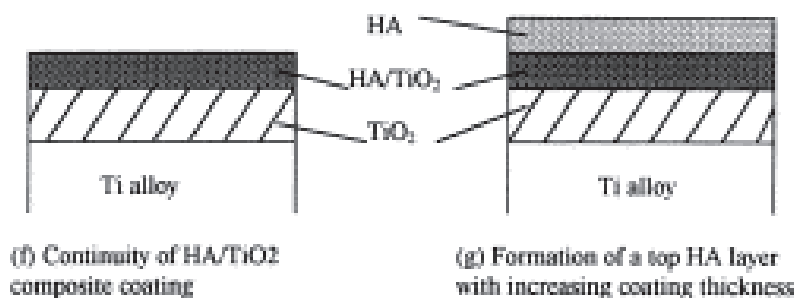
آلیاژهای تیتانیوم به صورت موفقیت آمیزی در برخی کاربردهای کاشتنی‌های زیستی بکار رفته‌اند. با این حال برخی معایب مانند ویژگی‌های هدایت ضعیف و مقاومت کم در برابر خوردگی، کاربرد آنها را محدود ساخته است. برای غلبه بر نقص اول پوشش‌دهی فلز با ماده بیوسرامیک HA که جزء اصلی استخوان است و هدایت بسیار خوبی دارد، معرفی شده است. از آنجا که پوشش‌های TiO_2 جهت پیش‌گیری آزادسازی فلز از کاشتنی به محیط به کار می‌روند اما پیوند شیمیایی آنها با بافت زنده استخوان مشکل است، یک لایه دوگانه از $\text{HA} - \text{TiO}_2$ بر روی آلیاژ تیتانیوم (Ti-6Al-4V) ترکیب بسیار مناسبی جهت تأمین یک مقاومت مکانیکی، پایداری شیمیایی و فعالیت زیستی مناسب به شمار می‌رود. برای تهیه این پوشش، لایه بالایی HA و لایه پایینی لایه چگالی از TiO_2 می‌باشد (شکل ۶) [۳۲].



Stage I



Stage II



Stage III

Stage IV

شکل ۶- شمایی از مراحل تشکیل لایه بالایی HA و لایه میانی ترکیب HA/TiO₂ بر سطح آلیاژ Ti پوشش داده شده با TiO_2 .

۴- نتیجه گیری

- با توجه به ویژگی های منحصر به فرد و کاربرد وسیع ترکیب هیدروکسی آپاتیت در ارتوپدی و دندانپزشکی، در چند دهه گذشته روش های تهیه متعددی برای آن گزارش شده است. روش های اسید و باز و رسوب گیری از معمول ترین این روش ها می باشند.
- جهت تهیه هیدروکسی آپاتیت همگن و با درجه خلوص بالا در ابعاد نانو که شباهت بسیاری به بافت زنده داشته و واکنش اتصال و نیز پایداری بر سطح استخوان طبیعی و یا مصنوعی را به نحو بارزی بهبود می بخشد، حتی در ابعاد صنعتی، می توان از روش سل-ژل بهره گرفت. روش های مکانوشیمیایی، همرسوبی همراه با تابش مایکروویو، استفاده از سورفکتانت جهت همگن شدن جوانه زنی و رشد بلور نیز پیشنهاد می شوند.
- به منظور دستیابی به اهدافی خاص مانند همانندسازی گروه های فعال در بافت استخوان طبیعی از طریق طراحی هیدروکسی آپاتیت غیر استوکیومتری، برخی کاربردهای نوری، افزایش استحکام توده استخوانی و درمان پوکی استخوان، ورود برخی عناصر مانند منیزیم، فلئور و بوران در ساختار هیدروکسی آپاتیت گزارش شده اند.
- به کارگیری پوشش های هیدروکسی آپاتیت بر زیر لایه های فلزی سبب پایداری و تثبیت سریعتر ایمپلنت (کاشتنی) در استخوان و دندان، کاهش زمان التیام و درمان و افزایش طول عمر، دوام و بهبود عمل عضو مصنوعی می شود. پاشش پلاسما از معمول ترین روش های تهیه پوشش های هیدروکسی آپاتیت است. اما با توجه به مشکلات موجود در پوشش های تهیه شده به این روش، روش سل-ژل و رسوب گیری بخار همزمان نیز پیشنهاد می شوند. استفاده از پرتوهای یونی نیز جهت چگال کردن لایه های نازک هیدروکسی آپاتیت مناسب به نظر می رسد.

مراجع

1. Kumar M. , Dasarathy H. and Riley J. Biomed. Mater. Res. 45 (1999) p. 302-310.
2. Roop Kumar R. and Wang M. Mater. Lett 49 (2001) p.15-19.
3. Lim G.K., Wang J. and Gan L. M., Mater. Lett. 28 (1996) 431.
4. Lopez- Macipe A., Rodriguez- Clements R., Hidalgo- Lopez A., Arita I., and Rivera E, J. Mater. Synth. Process 6 (1998) 21.
5. Fowler B. O., Inorg. Chem. 13 (1974) 194.
6. Valle- Regi M., Gutierrez- Rios M.T., Alouso M. P., and Nicolopoulos S., J. Solid State Chem. 112 (1994) 58.
7. Yoshimura M., Suda H. Okamoto K. and Ioku K. J. Mater. Sci. 29 (1994) 3399.
8. Yeong K. C. B., Wang J. and Ng S. C., Biomaterials 22 (2001) 2705.
9. Suchanek W. L., Byrappa K., Shuk P., Riman R. E. and TenHuisen K. S., Biomaterials 25 (2004) 4647-4657.
10. Fang Y., Agrawal D. K., Roy D. M. and Brown P. W., J. Mater. Res. 7 (1992) 2294.
11. Kweh S. W. K., Khor K. A. and Cheang P., Journal of Materials Processing Technology, 89 (1999) 373-7.
12. Prashaut N. K., Charles S., Lee D. H., Olton D. and Daiwon C. Acta Biomaterialia V.t, 2005, p.65-83.
13. Varma H. K. and Babu S., Ceramics International , 31,(2005) 109-114.
14. 14-Bezzi G. Celotti G. Landi E., Torretta T. M. G. Sopyan I. and Tampieri A., Materials Chemistry and Physics, 78(2003) 816-24.
15. Yeong K. C. B., Wang J. and Ng S. C., Biomaterials 22 (2001) 2705-1216
16. Omori M., Onoki T., Hashida T., Okubo A. and Murakami Y., Ceramics International ,32 ,(2006) 617-621.
17. Pramatarova L. , Pecheva E., Petrov T., Kondyurin A., Pramatarova R and Minkovski N.,Vaccum 76, (2004) 339-342.



18. Siddharhan A., Seshadri K. and Sampth Kumar S., Script Materialia ,55, (2006),175- 178
19. Wang Y. , Zhang. S., Wei K. and Wang X. Materials Letters, 60 (2006) 1484-87.
20. Wei K., Wang Y.,Lai C. and Ning C., Materials Letters, 59,(2005) ,220-225
21. Meenakshi N., Girija E.K, and Narayana S. Materials Letters, 60 (2006) 761-5.
22. Suchanek W.L., Byrappa K., Shuk P., Riman R. E. and TenHuisen K. S., Biomaterials 25 (2004) 4647-4657
23. Ternane R. , Cohen- Adad M. T., Panczer G. and Massiot D., J. Alloys and Compounds, 333 (2002) 62-71
24. Murugan R. , Sampath Kumar T. S. and Pandurang a K. Mater. Letters. 57 (2002) 429-33.
25. Oktar F.N. , Material Letters 60 (2006) 2207-10.
26. Chung- King H., Mater. Clem and Phys. 80 (2003) 409-20.
27. Wang X., Fan H., Xiao Y. and Xingdong Z., Mater. Lett., 60 (2006) 455-58.
28. Hlshoff J., and Jan sen A., Clin. Oral. Implants. Res. 8 (1997) 393-400.
29. Hwang K. and Lim Y., Surface and Coatings Technology ,115 (1999) ,172-175
30. Hamdi M., Hakamata S. and Ektessabi A. M. Thin Solid Films, 377 (2000) 484-9.
31. Lopatin C. M., Alford T. L. and Laurser T., Nuclear Inst. And Meth. In phys. Res. B 145 (1998) 522-31.
32. X. Nie, A. Leyland and A. Matthews ,Surface and Coating Technology 125, (2000), 407-414.

