

بررسی روش های گوناگون تهیه پودر و پوشش هیدروکسی آپاکیت 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 پختش معدنی استخوان ها و دندانها از کاربردهای کلینیکی گسترده ای در ارتودنسی 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 پس زدگی بصورت پودر و پوشش توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده اند. هدف از این مقاله بصورت پودر و ارایه برخی از جدید ترین روش های تهیه هیدروکسی آپاتیت و به ویژه نانوذرات آن گردآوری و مقایسه این روش با گوناگون و مقایسه این روش ها و محصولات آنها می باشد.

كلمات كلیدی: هیدروکسی آپاتیت (HA)، نانو، پیشش، روش تهیه.

۱ - مقدمه

در طی سه دهه اخیر، تحولی اساسی در استفاده و کاربرد سرامیک‌ها به منظور بهبود کیفی عمر بشر پدید آمده است و توسعه و گسترش طراحی و ساخت بیوسرامیک‌ها برای درمان بیماری و بازسازی صدمات وارد بر بدن و ترمیم اعضا به وقوع پیوسته است. اغلب کاربردهای کلینیکی بیوسرامیک‌ها مرتبط با سیستم اسکلت بدن، استخوان، دندانها، مفاصل و بازسازی یا بسط و افزایش بافت نرم و سخت بدن است. بیوسرامیک‌ها در انواع شکل‌ها با فازهای مختلف تولید می‌شوند و عملکرد متفاوتی در ترمیم بدن ارائه می‌کنند. در بسیاری از کاربردها، سرامیک‌ها به شکل قطعه‌ای با شکل ویژه مصرف می‌شوند که به آنها ایمپلنت یا کاشتنی، عضو مصنوعی و یا وسایل اندام مصنوعی گفته می‌شود. بیوسرامیک‌ها گاهی به صورت پودر برای پرکردن فضا و جای خالی به کار می‌روند 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 می‌گیرند تا خواص هر دو ماده تلفیق شود و ماده جدیدی با خواص مکانیکی بالاتر و خواص شیمیایی -زیستی بهتری فراهم شود. [۱]

از مهمترین بیوسرامیک‌های مورد استفاده در پزشکی که در سالهای اخیر تحقیقات زیادی را به خود اختصاص داده است هیدروکسی آپاتیت می‌باشد. 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 می‌شود. 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 می‌دهد. هیدروکسی آپاتیت با بافتهای سخت و نرم زیست سازگار است. به عبارت دیگر استخوان دوست است، جذب نمی‌شود و تحلیل نمی‌رود. استخوان سازی را تحریک می‌کند و باعث می‌شود که استخوان به درون تخلخل‌های موجود (تخلخل‌های میان گرانولها یا موجود در قطعه) رشد کند. هیدروکسی آپاتیت پیوند مستقیمی با استخوان ایجاد می‌کند و چسبندگی مطلوبی حاصل می‌شود. در نتیجه با توجه به خاصیت زیست سازگاری هیدروکسی آپاتیت، با استخوان و نیز با بافتهای نرم، این ماده بهترین جانشین برای بافتهای سخت بدن می‌باشد.





نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت با ویژگی‌های مشابه به استخوان بدن یک ماده مناسب برای پوشش می‌باشدند. علت اینکه کاشتنی‌های ساخته شده با مواد متداول اغلب در نهایت از بدن پس زده می‌شوند اندازه بزرگ دانه‌ها و همچنین آلدگی‌های سطوح مولکولی و ناخالصی‌ها است. با بهره‌گیری از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت (HA) در صد 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 وجوده متوازی الاصلاع متبلور می‌شود هیدروکسی آپاتیت نیز در حالت آرمانی دارای ساختمانی هگزاگونال و از گروه فضایی $P63/m$ است. اما در نتیجه جایگزینی‌های ایزومرفی، امکان تبدیل ساختار هگزاگونال به مونوکلینیک با گروه فضایی $P21/b$ نیز وجود دارد. سلول واحد هیدروکسی آپاتیت در بردارنده شش چهاروجهی PO_4 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].

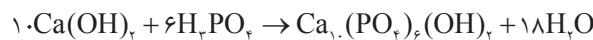
هیدروکسی آپاتیت دارای سلول واحد پیچیده و نسبتاً بزرگی است که احتمال از دست رفتن یکپارچگی در آن زیاد است. اگر نسبت اتمی کلسیم به فسفر در هیدروکسی آپاتیت $10/67$ به 6 یا معادل $1/67$ باشد، هیدروکسی آپاتیت کاملاً استوکیومتری است. لیکن این نسبت با توجه به امکان پذیر بودن تغییرات در ساختار و ترکیب، که منجر به تشکیل هیدروکسی آپاتیت‌های غیر استوکیومتری می‌شود، می‌تواند به طور قابل توجهی از مقدار تئوری فاصله بگیرد. یونهای PO_4 ، Ca^{2+} و $-OH$ موجود در هیدروکسی آپاتیت می‌توانند با یونهای دیگر جایگزین شوند. بسیاری از یون‌های جایگزین شونده، برای مثال فلور، 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]، رسوب گیری [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 :

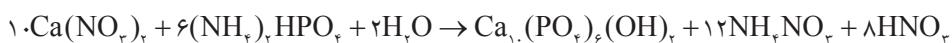


روش اسید - باز در پژوهشکده مواد و انرژی تحقیق و بررسی شده است. این روش جهت تهیه صنعتی HAP مناسب است زیرا تنها محصول جانبی آن آب است. از مجموع بررسی‌های انجام شده به نظر می‌رسد که تشکیل هیدروکسی آپاتیت پایدار یا به عبارتی استوکیومتری در واکنش اسید - باز مستلزم دو مرحله می‌باشد. مرحله اول شامل واکنشی است 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].

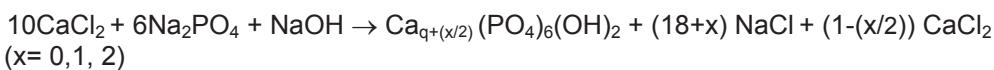
۲-۲-روش رسوب‌گیری شیمیایی

معمول ترین 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 نانو از واکنش زیر استفاده می‌شود:



واکنش به مدت ۳۴ 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 ۵°C/min حرارت می‌بیند. در pH خنثی و بازی ($\text{pH} > 7$) HA به سادگی از این واکنش تهیه می‌شود. پودر HA تازه تهیه شده شامل توده‌های انعقادی با اندازه بلوری نانو (10nm) است. با افزایش مقدار سود، HA تهیه شده تا ۱۰۰۰°C در هوا پایدار خواهد بود [۱۲].

۲-۳-روش پیروولیز با استفاده از ژل سیترات

همان طور که مطرح شد HA عمدهاً به روش رسوب‌گیری با افزایش محلول فسفات به محلول نمک کلسیم در pH و دمای معین تهیه می‌شود. معمولاً روش رسوب‌گیری روشنی 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. سیترات به عنوان پیش ماده پلیمری عامل شناخته شده در فرایند تهیه سریع سرامیک‌های اکسیدی می‌باشد. در این روش یک پیش ماده سیترات آمورف شامل کاتیونها و آنیونها حرارت داده می‌شود تا ترکیباتی با مورفوЛОژی و ویژگی‌های زینتر خاص تهیه شود. احتراق سیترات و تجزیه دمای پایین پیش ماده سبب استخلاف کربنات در موقعیت‌های فسفات و تهیه هیدروکسی اپاتیت 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 نقش 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.

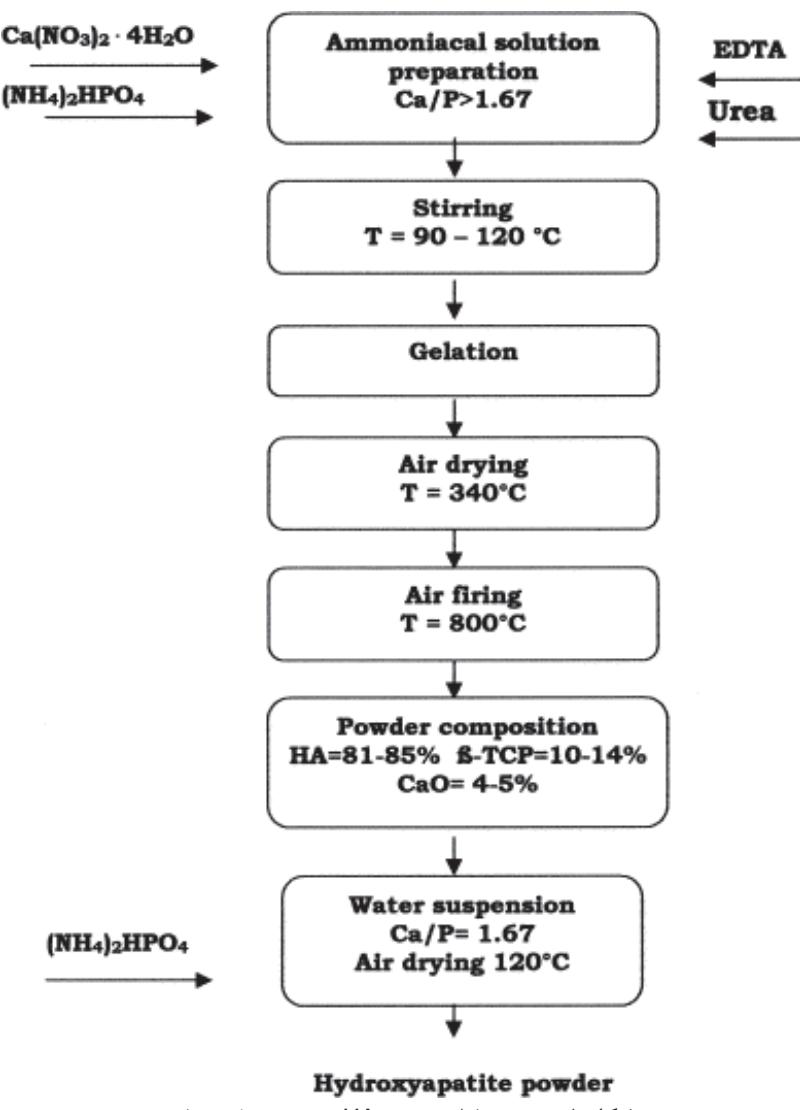
افزون بر آن، فعالیت بالای پودر سل - ژل سبب کاهش دمای فرایند و حذف پدیده‌های تخریبی هنگام زینتر می‌شود. محدودیت اصلی به کارگیری روش سل - ژل، اختلال هیدرولیز فسفات‌ها و هزینه بالای مواد اولیه است. هر دوی این مشکلات با روش‌های جدید مطرح شده در مقالات جهت تهیه پودر HA خالص از روش سل - ژل حل شده‌اند.





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 برقیب 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 تترالستیک اسید (EDTA) و اوره بعنوان ژل کننده و واکنشگرهای تأمین‌کننده آمونیم، تهیه می‌شود. برای پیش‌گیری تشکیل سریع رسوب یونهای کلسیم با EDTA کیلیت 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 CaHPO_4 و CaO

فاز هیدروکسی آپاتیت سرامیکی به وسیله فعال‌سازی مکانیکی پرانرژی مخلوط پودر خشک اکسید کلسیم و فسفات هیدروژن کلسیم ایندrid CaHPO_4 تهیه می‌شود. در این روش یک هیدروکسی آپاتیت تک فاز با بلورینگی بالا پس از ۲۰ ساعت فعال‌سازی مکانیکی بدون روش‌های حرارتی در دمای بالا تهیه می‌شود.

متوسط اندازه ذرات این هیدروکسی آپاتیت تقریباً 20 nm و مساحت سطح ویژه آن $76/0.6$ است. با زینتر کردن این پودر در 1200°C به مدت ۲ ساعت، چگالی تا $98/20\%$ چگالی تئوری افزایش می‌یابد [۱۵].

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

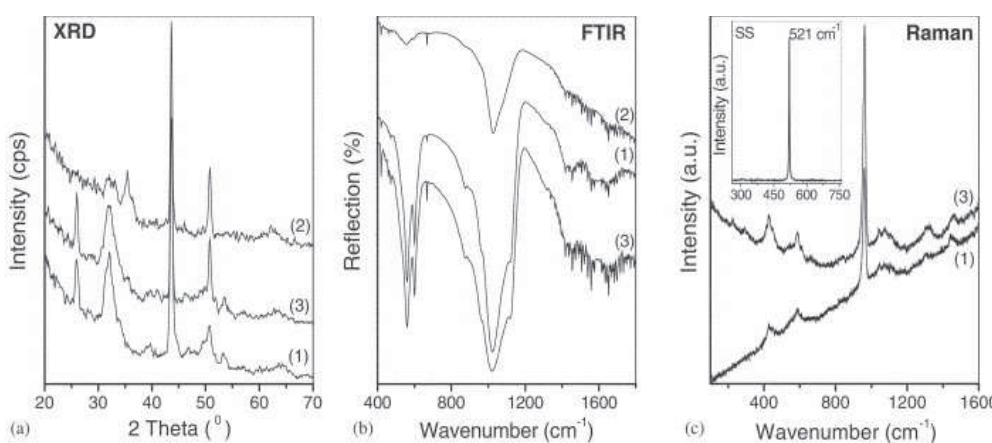
آخر امری و همکارانش [۱۶] مخلوطی از ۶ مول $\text{Ca}(\text{OH})_2$ و ۴ مول $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ را واکنش داده و به وسیله سیستم پلاسمای جرقه، هیدروکسی آپاتیت را تولید کرده است. واکنش در دمای $300^\circ\text{C} - 1200^\circ\text{C}$ تحت فشار $20 - 670\text{ MPa}$ به مدت ۱۰ دقیقه در خلاً انجام شده است. تشکیل HA از 300°C و 600 MPa آغاز شده و در دمای 500°C و فشار 670 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 670 MPa و نیز دمای 600°C و فشار 600 MPa به روش SPS تهیه می‌شوند. به ترتیب کمتر از ۱ و ۲ میکرومتر است.

۷-۲- تهیه به وسیله فرایند پرتویونی و لیزر

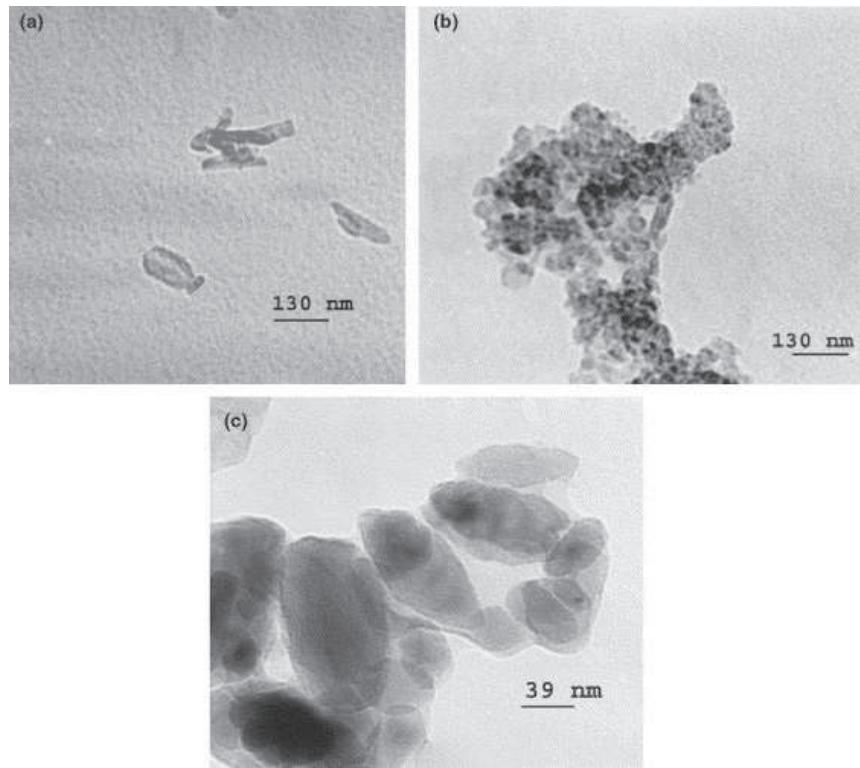
پترو و همکارانش در سال ۲۰۰۴ میلادی با به کارگیری تابش لیزر بر زیرلایه‌های فلزی که با یونها ایمپلنت شده بودند و سیستم محلول، توانستند هیدروکسی آپاتیت را رشد دهنند. در این فرایند امکان برهمنکش میان پرتو لیزر و یک محلول پیش ماده مایع فراهم می‌شود. لایه‌های رشد یافته به وسیله FTIR، XRD، SEM و اسپکتروسکوپی رامان، 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].

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

تهیه HA به روش همروسوی نیترات کلسیم و فسفریک اسید و سپس خشک کردن رسوب به وسیله تابش مایکروویو انجام شده است. اندازه قطر ذرات در حدود نانو می‌باشد و محصول توسط TEM، XRD و SEM مورد بررسی قرار گرفته است. اندازه ذرات با تعییر قدرت تابش مایکروویو، متغیر است. شکل ذرات از فرم سوزنی به صفحه‌ای با افزایش قدرت مایکروویو متمایل می‌شود (شکل ۳). اصولاً ستر با مایکروویو روشی مؤثر، ساده و سریع، جهت تهیه مواد معدنی با اندازه نانو می‌باشد. در مقایسه با روش‌های معمول، سنتز مایکروویو مزایایی 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) Raman 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 مایکروویو در قدرت (الف) ۱۷۵ وات، (ب) ۵۲۵ وات و (ج) ۶۶۰ وات.

مایکروویو 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 مایکروویو در مقالات مختلف گزارش شده است. پایداری حرارتی HA سنتز شده به روش مایکروویو با افزایش زمان و قدرت تابش مایکروویو تغییر می‌کند. ثابت شده است که مقدار pH و واکنشگر کمپلکس‌دهنده نقش مهمی در نانو ساختار HA نهایی در شکل‌های گوناگون دارد [۱۸].

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

استفاده از میکرومولسیون 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 (150nm × 10 nm) با موروفولوژی 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، حلایلت، زیترپذیری و سختی شکست در گستره وسیعی با کنترل ترکیب، اندازه و موروفولوژی ذرات بهبود یافته است [۱۹]. استفاده از روغن در آب نیز با تنظیم ساده pH، جهت تهیه نانو الیاف یکنواخت HA با پهنهای 37 nm و نانو ذرات کروی با اندازه ذرات 60-55 nm در سال ۲۰۰۵ میلادی توسط ونگ و همکارانش گزارش شده است [۲۰].

۱۰-۲- 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. عمدۀ ترین فاز HA در ماده فسفات کلسیم بلورهای HA با ابعاد نانو (nm100-10) 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 نانobelورهای 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 می‌باید و این به دلیل افزایش نفوذ واکنش‌گرها در محلول ژل است [۲۱].

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

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 بہتری همانندسازی شده است. یون Mg سیتیک جوانه‌زنی HA را سرعت می‌بخشد و فرایند تبلور آن را تقویت می‌کند. حضور Mg در متاپولیسیم 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 ناهمنگ میان پودرهای $Mg(OH)_2$ /Ca(OH)₂ و محلول $(NH_4)_2HPO_4$ به روش هیدروترمال- مکانوشیمیابی تهیه کردند. محصول به دست آمده شامل مقداری $Mg(OH)_2$ واکنش نکرده بود و بنابراین با محلول مائی سیترات آمونیم در دمای اتاق خالص سازی شد. پراش پرتو-X، طیف سنجی IR، ترموگراویمتری و آنالیزهای شیمیابی انجام شده و نشان دادند که پودرهای تخلیص شده Mg-HA شامل تا ۲۸٪ 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 ۱۰۲ nm - ۱.۲ μm است و مساحت سطح ویژه بین ۶۹-۹۱ m^2/g است. تصاویر میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهند که پودرهای Mg-HA شامل آگلورمرهای زیرمیکرون از بلورهایی با اندازه کمتر از 20 nm می‌باشند [۲۲].

۱۲-۲- 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].

۱۳-۲- 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 ۰/۰۷ تا ۰/۰۴ 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 فلورید مقاومت قابل ملاحظه‌ای در برابر خودگی در محیط‌های مائی بدن از خود نشان می‌دهد. حضور فلورید در HA، سطح بیولوژیک عملکرد عوامل میتسوژنیک و نیز سطح فیزیکوشیمیایی را با جایگزینی یونهای هیدروکسیل در آپاتیت استخوان تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزون بر آن، یون فلورید 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 فلورید باعث افزایش استحکام توده استخوانی به نحو منظم و بدون ایجاد اثرات جانبی می‌شود. این امر با استندریت هیدروکسی آپاتیتی که با فلورید استخلاف شده باشد تأمین می‌شود. اخیراً برخی نویسنده‌گان 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 مفروض به صرفه می‌باشد. اخیراً تهیه هیدروکسی آپاتیت فلوریدار شده گزارش شده است. در این تحقیق هیدروکسی آپاتیت گاو فلوریدار شده را با اعمال روش‌های شیمیایی و حرارتی بر روی استخوان گاو تهیه کرده اند [۲۶].

۱۴-۲ - کامپوزیت‌های HA

به دلیل ویژگی‌های مکانیکی ضعیف HA، مواد کامپوزیت HA در کاربردهای زیست پزشکی در مراکز پرفسار 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].

۱۵-۲ - تهیه سرامیک دو فازی و β TCP

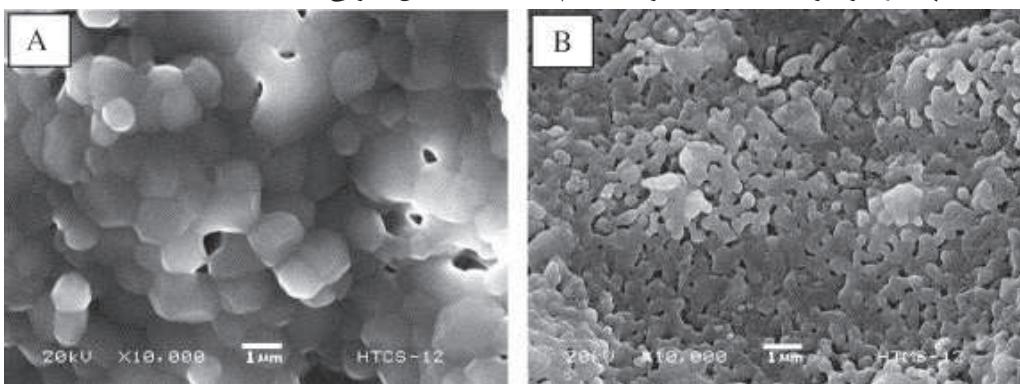
سرامیک‌های فسفات کلسیم به دلیل سازگاری بیولوژیک و پیوند مستقیم با استخوان، کاربردهای کلینیکی گسترده‌ای دارند. هیدروکسی آپاتیت (HA) و تری کلسیم فسفات (TCP) با ترکیب و ساختار بلوری مشابه استخوان طبیعی، معمول‌ترین سرامیک‌های فسفات کلسیم هستند که در ارتوپدی و جراحی پلاستیک به کار می‌روند . اگرچه HA توانایی برقراری پیوند خوبی با استخوانها دارد و به عنوان بیوسرامیک با سطح فعال شناخته می‌شود، اما در محیط فیزیولوژیک نامحلول است. TCP به عنوان 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 دمای 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 محصل نهایی شامل HA و TCP می‌باشد. سیمان در دمای اتانق 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 β TCP و HA به صورت سرامیک دو فازی به وسیله واکنش حالت جامد بین $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2\text{H}_2\text{O}$ و کلسیم کربنات (CaCO_3) با نسبت مولی $1/5$ تا 2 و آب مقطر در دمای اتانق انجام شده است. مکانیسم تهیه سیمان در زمان به نسبت کمتر به وسیله فرایندهای تجزیه گرمایی

و سپس SEM بررسی شده است. در محصول دو فازی نهایی میکرومخلخل در رنج $5-5\text{ }\mu\text{m}$ DTA/TG و ماکرو مخلخل در گستره $200-40\text{ }\mu\text{m}$ حضور داردند [۲۶].

۱۶-۲- 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 مخلخل با اندازه بلور متوسط 300 nm و تخلخل $65\text{ }\mu\text{m}$ درصد 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 مخلخل 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 ثابتیت پروتزهای شکسته‌بندی و ایمپلنت‌های دندانی کمک کند. پوششهای بیوسرامیکی به منظور اصلاح سطح ایمپلنت‌های بدن بر روی زیرلایه‌های فلزی مورد استفاده قرار می‌گیرند تا مقاومت خودگی 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 تیتانیم رویین موجود بر تیتانیم، 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 ثابتیت سریعتر ایمپلنت در استخوان اطراف آن است. برای مثال، در مورد یک ایمپلنت دندانی، 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

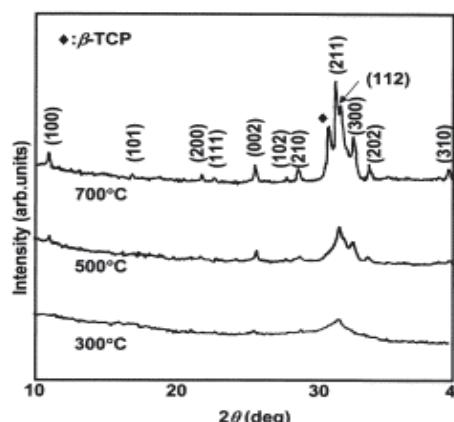




ایمپلنت فلزی است. گستردگرین استفاده پوشش‌های هیدروکسی آپاتیت برای ایمپلنت‌های دندانی زیر ضریع استخوان و ایمپلنت‌های دندانی ریشه‌ای فلزی است و برای وسایل شکسته‌بندی و درمان آسیب مثل کاشتیهای تعویض مفصل ران و زانو نیز استفاده می‌شود. پژوهشگران تلاش کرده‌اند تا نشان‌دهند ترویج رشد استخوان در ریز حفره‌های 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 تیتانیم یا آلیاژ تیتانیم، ۶ درصد الومینیم 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 پلاسمما 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 خلاً 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 ولیم 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 60 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 دمایهای 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 کاشتی‌های بیوسرامیکی به اتصال پایدار کاشتی 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 کاشتی‌ها از طریق ترکیب فعالیت زیستی سرامیک‌ها و ویژگی‌های مکانیکی آلیاژهای برخی فلزات منتخب، ممکن می‌شود. روش‌های بسیار متنوعی مانند اسپری پلاسمای، پرس ایزواستاتیک داغ، زینتر پوشش غوطه‌وری، لاعب دادن، رسوب‌گیری الکتروفورتیک، رسوب‌گیری سل-ژل و روش‌های پاششی مگنترون 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 قادر 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 کاشتی‌های زیست پزشکی مطرح می‌کند [۳۰].

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

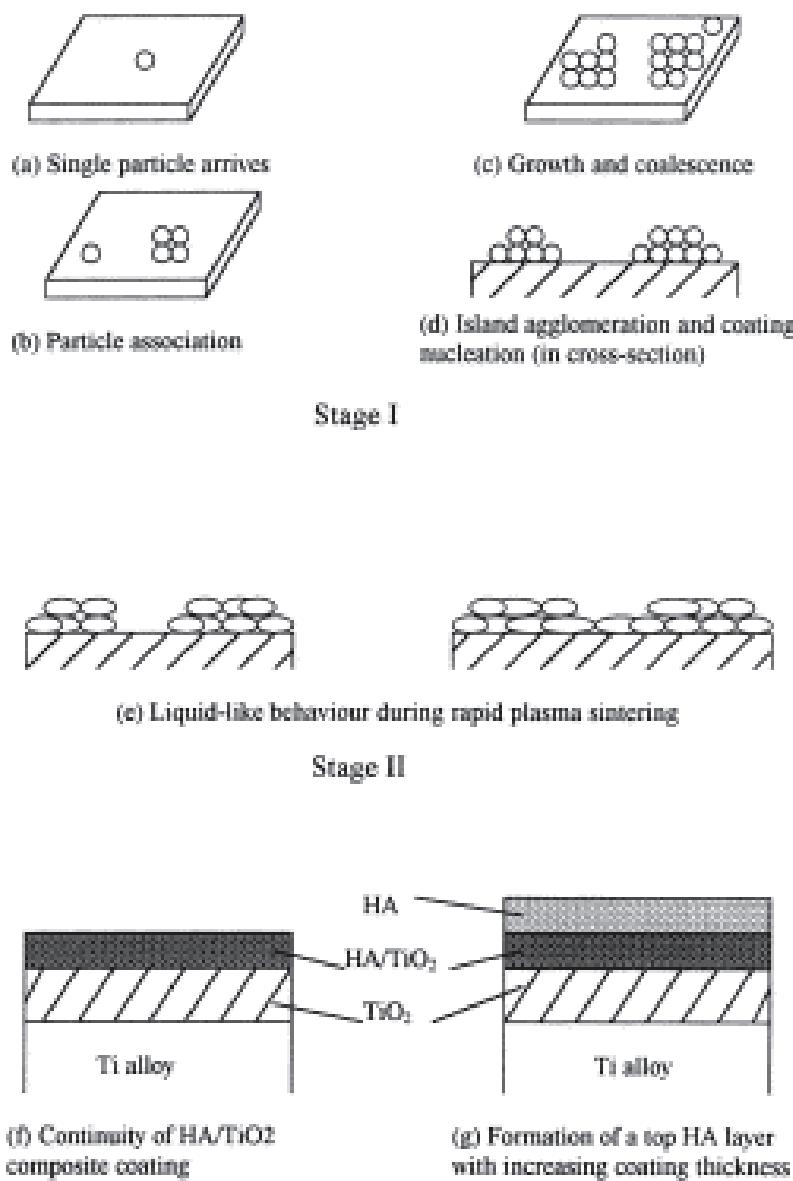
به تازگی استفاده از تابش یونی برای چگال کردن لایه‌های سرامیک متخلف گزارش شده است. تابش یونی فرایندی است که در دمای اتفاق اتفاق می‌افتد و لذا نسبت به استفاده از روش‌های حرارتی معمول در دماهای بالاتر از 1000°C ارجح است. لایه‌های نازک بیوسرامیک HA به روش سل-ژل بر زیر لایه‌های سیلیکون تشکیل می‌شوند. این لایه‌ها به قطر 600 nm و با دانسیته $\text{HA}36\%$ پس از ۳ دقیقه خشک شدن در 620°C تشکیل می‌شوند. لایه‌های خشک شده با یونهای SiO^{2+} با 1 MeV و 2 MeV با میزان نفوذ 10^{15} ion/cm^2 - 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 پوشش دهی صفحات کاشتی 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 گستره پایین MeV که نوعاً در کاربردهای کاشتی-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 موقتی 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 HA - 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 بالای HA و لایه پایینی لایه چگالی از TiO_2 می‌باشد (شکل ۶).^[۳۲]



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

Stage IV

Stage III

Stage II

Stage I

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 انصال 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 مکانوشیمیابی، همروسوی همراه با تابش مایکروویو، استفاده از سورفکتنت 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 ، فلور 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 پلاسمای 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., Rimann 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. Prashant 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., Vacuum 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., Rimani 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.