فصلنامه‌ی علمی پژوهشی

علم و مهندسی سرامیک

دوره‌ی ۸، شماره‌ی ۱، بهار ۱۳۹۸

بررسی تاثیر اصلاح سطحی بر خواص زیستی دی فازیک کلسیم فسفات (HA/βTCP)

فرزاد کرمانی[۱]، عباس یوسفی[۲]، سعید کارگذار[۳]، زهرا طیرانی نجاران[۴]، سحر ملازاده بیدختی[۵*]، محمد هادی موید[۶]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی مواد، دپارتمان مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی‌مشهد، مشهد، ایران

[۲] دکترای مهندسی مواد، موسسه تحقیقاتی پرطاووس

[۳] استادیار، دپارتمان علوم و فنون، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[۴] استادیار، دپارتمان فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

[۵] استادیار، دپارتمان مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی‌مشهد، مشهد، ایران

[۶] استاد، دپارتمان مهندسی مواد، دانشگاه فردوسی‌مشهد، مشهد، ایران

* Mollazadeh.b@um.ac.ir

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳۰ آذر ۱۳۹۷

پذیرش: ۲۵ تیر ۱۳۹۸

کلید واژه:

گرانول سازی، اصلاح‌سطحی، ذرات دوفازی کلسیم‌فسفات، ذرات متخلخل، تست‌های زیستی، مدل سازی

چکیده:

از روش گرانول سازی می‌توان به عنوان یک روش ساده و ارزان برای سنتز نانو ذرات استفاده نمود. در مطالعه‌ی پیش‌رو از روش گرانول سازی در مخلوط آب، روغن و پلیمر قطبی (پی وی ای) برای سنتز ذرات دو فازی کلسیم‌فسفات (هیدروکسی‌آپاتیت/ تری‌کلسیم فسفات) استفاده گردید. ذرات به دست‌آمده از این روش برای بررسی‌های زیستی تحت اصلاح سطحی با ترا اتیل اورتو سیلیکات (تئوس) قرار گرفت. نتایج حاصل از آنالیز ریتویلد داده‌های XRD نشانگر تشکیل ۱۶ درصد فاز تری‌کلسیم‌فسفات در کنار هیدروکسی‌آپاتیت بود. نتایج BET نشانگر وجود حلقه هیستریس و متخلخل بودن ذرات با سطح ویژه ۹۳ سانتی‌متر مربع بر گرم بود. نتایج آنالیز زتا نشانگر تغییر پتانسیل سطحی ذرات از 1 ± 21- به 1 ± 42- در نتیجه اصلاح سطحی با ۲۵ درصد وزنی تئوس می‌باشد. نتایج تست سمیت نشان داد ذرات سنتز شده در محیط آب و روغن و همچنین اصلاح سطح شده با تئوس سمیتی برای سلول ایجاد نمی‌کند. نتایج تست آلیزارین رد نشان داد که اصلاح سطحی با تئوس باعث افزایش رسوب کلسیم و فسفر به اندازه‌ی ۲۵ درصد شده است. نتایج مدل‌سازی نرم‌افزاری نشانگر موفقیت روش گرانول‌سازی در سنتز پودرها است. مطابق نتایج روش گرانول سازی به همراه اصلاح سطح روشی مناسب و ساده برای سنتز نانو ذرات کلسیم‌فسفات همراه بهبود خواص زیستی می‌باشد.

۱- مقدمه

کلسیم فسفات‌ها کاربردهای گسترده‌ای زمینه‌های علمی مانند زمین شناسی، شیمی، زیست شناسی و پزشکی دارند. کلسیم فسفات‌ها در پزشکی کاربردهایی نظیر جایگزینی

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

استخوان‌های دهان، فک، صورت، جراحی ستون فقرات و همچنین سیستم‌های دارورسانی به عنوان یک زمینه زیست فعال برای رساندن عامل درمانی به ناحیه‌مورد نظر است دارند[1-6]. اشکال مختلف کلسیم فسفات‌ها با توجه به نسبت مولی Ca/P تعیین می‌شوند. در زمینه بایو مواد هیدروکسی‌آپاتیت [HA; $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] با نسبت کلسیم به فسفر ۶۷/۱ (Ca/P=1.67) به عنوان پایدارترین نوع کلسیم فسفات و بتا تری‌کلسیم فسفات [β-TCP; $Ca_3(PO_4)_2$] با نسبت کلسیم به فسفر ۵/۱ (Ca/P=1.5) کاربردهای بیشتری دارند[1,6-13]. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد HA در بدن انسان بسیار پایدارتر از β-TCP است. زیست تخریب‌پذیری کامل HA کریستالین در بدن بیش از ۱۰ سال به طول می‌انجامد. از سوی دیگر β-TCP ، سریعتر از تشکیل استخوان جدید حل می‌شود، بنابراین استفاده از HA و β-TCP به طور جداگانه منجر به نتیجه نامطلوب می‌شود. از این رو به کارگیری همزمان HA+ β-TCP به عنوان دی‌فازیک‌کلسیم‌فسفات (biphasic calcium phosphate) نتایج مطلوب‌تری خواهد داشت. از بستر های پلیمری استفاده شده در سنتز هیدروکسی‌آپاتیت می‌توان به PVA (پلی‌ونیل الکل) اشاره نمود [13-19]. PVA یک پلیمر قطبی محلول در آب با گروه‌های جانبی CH، CH_2 و OH [20] است. در غیاب بستر پلیمری یون‌های کلسیم و فسفات در یک واکنش همگن باعث تشکیل کریستال‌های هیدروکسی‌آپاتیت می‌شوند. ولی در حضور بستر پلیمری پی‌وی‌ای، بستر پلیمری پس از یونیزاسیون گروه‌های سطحی با بار منفی مکان‌های فعالی برای اتصال با یون کلسیم را به‌وجود می‌آورند. آنیون فسفات نیز به سمت این مکان ها توزیع شده رفته و روند تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت در یک واکنش غیر همگن از این سایت‌های فعال واکنش آغاز می‌شود. در حقیقت این نوعی مدل الکترواستاتیک برای تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت است. هیدروکسی‌آپاتیت با مورفولوژی سوزنی در بسترهایی به‌شکل استوانه تشکیل‌می‌شود. این اتفاق زمانی می‌افتد که بار منفی به عنوان سایت فعال برای یون‌های Ca عمل می‌کند. یون‌های کلسیم می توانند با گروه های فسفات داخل کپسول استوانه‌ای واکنش دهند و مورفولوژی استوانه‌ای را تشکیل دهند. اندازه استوانه‌ها بستگی به میزان انتشار یون های واکنش دهنده از طریق بستر پلیمری دارد. [20-22] هیدروکسی‌آپاتیت دارای قابلیت بالای تعویض یونی است به علت این خاصیت خواص اساسی سطح آن می‌تواند با استفاده از یون‌های از قبیل Mn^{2+}، Sr^{2+}، La^{3+} و دیگر یون‌های فلزی مورد اصلاح قرار گیرد اصلاح کننده‌های سطحی افزوده‌شده با ایجاد بار سطحی مانع آگلومره‌شدن ذرات می‌شوند. میزان پایداری ذرات در یک سوسپانسیون را می‌توان براساس پتانسیل زتا تعیین نمود[23].

در مطالعه پیش‌رو ابتدا کلسیم فسفات با روش گرانول‌سازی در حضور روغن آفتاب‌گردان خوراکی و بستر پلیمری پی‌وی‌ای و بدون حضور این بستر سنتز شده‌است. کلیه‌ی نمونه‌ها به کمک هیتر ۳۵ درجه و آون ۱۲۰ خشک‌شده و تاثیر نحوه‌ی خشک‌کردن و همچنین عملیات حرارتی در دمای ۵۵۰ درجه در ویژگی‌های ماده مورد بررسی قرار گرفته‌است. جهت بهبود خواص زیستی نمونه با تئوس مورد اصلاح سطحی قرار گرفت. جهت بررسی خواص بایو موادی

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

نمونه تست‌های سمیت، بایو اکتیویته، آلیزارین رد و پایداری پی‌اچ برای نمونه‌ی کلسیم فسفات دوفازی (HA+βTCP) اصلاح سطح شده مورد بررسی قرار گرفت.

۲- فعالیت‌های تجربی

پروسه سنتز با روش گرانول سازی با استفاده از پیش‌ماده‌های روغن خوراکی، بستر پلیمری پلی‌ونیل الکل، کلسیم‌فسفات و آمونیوم دی‌هیدروژن فسفات و همچنین اصلاح سطحی با تئوس با مواد اولیه تهیه شده از برند مرک آلمان (Merk, Germany) مطابق توضیحات کار منتشر شده‌ی پیشین [1] صورت پذیرفت. به منظور تعیین فاز نمونه‌ها از آنالیز XRD (X'Pert PW 3040/60 Philips) استفاده گردید. تعیین ثوابت، حجم شبکه و نیز کریستالیت سایز با آنالیز Rietveld محاسبه گردید. شناسایی بند (Band) های نمونه توسط آنالیز FTIR (Thermo Nicolet AVATAR 370, USA) انجام شد. تعیین اندازه و مورفولوژی ذرات با استفاده از آنالیز TEM (CM120 Philips, Holland) استفاده گردید. به منظور تعیین بار سطحی نمونه‌ها آنالیز Zeta (Zeta Compact CAD, France) مورد استفاده قرار گرفت. تعیین سطح ویژه نمونه‌ها توسط آنالیز BET/BJH (PHS-1020,China) انجام گردید.

طراحی آزمایش با مدل Response surface methodology (RSM): به منظور تعیین نمونه با بالاترین مقدار زتا پس از اصلاح سطحی از مدل RSM استفاده شد. نرم‌افزار (Design expert 9, USA) بدین منظور مورد استفاده قرار گرفت.

تست سمیت: زنده‌بودن سلولی سلولهای نرمال در نمونه‌ی انتخاب شده با استفاده از روش آلامار‌بلو تعیین شد. پس از سه پاساژ سلولی سلول‌های NIH-3T3 (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) به میزان ۳۰۰۰ سلول در هر خانه پلیت ۹۶ کشت داده‌شد. سپس در انکوباتور ۵ درصد CO_2 نگهداری شد. بعد از ۲۴ ساعت غلظت‌ها در پلیت اضافه گردید. بررسی سمیت نمونه‌ها با استفاده از اثر رنگ‌سنجی انجام گردید. تعیین میزان زنده بودن سلولی توسط دستگاه Epoch device (USA) انجام گردید.

تست بایو اکتیویته: به منظور بررسی بایواکتیو بودن نمونه‌ها ابتدا محلول SBF مطابق روش کوکوبو تهیه شد. مقدار ۰/۰۷۵ گرم از پودر انتخاب شده و اصلاح سطح شده با تئوس در ۵۰ سی‌سی‌محلول SBF ریخته شد و سپس در دستگاه شیکر با سرعت ۶۰rpm و دمای ۳۷ درجه قرار گرفت. بعد از ۷، ۱۴ و ۲۱ روز محلول SBF از روی نمونه‌ها برداشته شد و مقدار ۱ سی‌سی استون به منظور توقف تست روی پودر ها ریخته شد و بعد از ۵ دقیقه استون برداشته شد و نمونه‌ها در آون با دمای ۴۰ درجه به مدت ۱ ساعت کاملا خشک گردید. به منظور بررسی میزان استخوان سازی نمونه‌ها از آنالیز (MIRA3 – Ceska republika) FESEM استفاده‌شد.

تست آلیزارین رد: به منظور بررسی میزان استخوان سازی نمونه‌ها و بررسی میزان رسوب کلسیم و فسفر از تست آلیزارین رد استفاده شد. تست آلیزان رد مطابق استاندارد و مطابق کار منتشر شده‌ی پیشین [1] روی سلول $SaOS_2$ (تهیه‌شده از انستیتو پاستور) انجام پذیرفت.

تست پایداری pH: به منظور برررسی کاربرد ماده‌ی

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

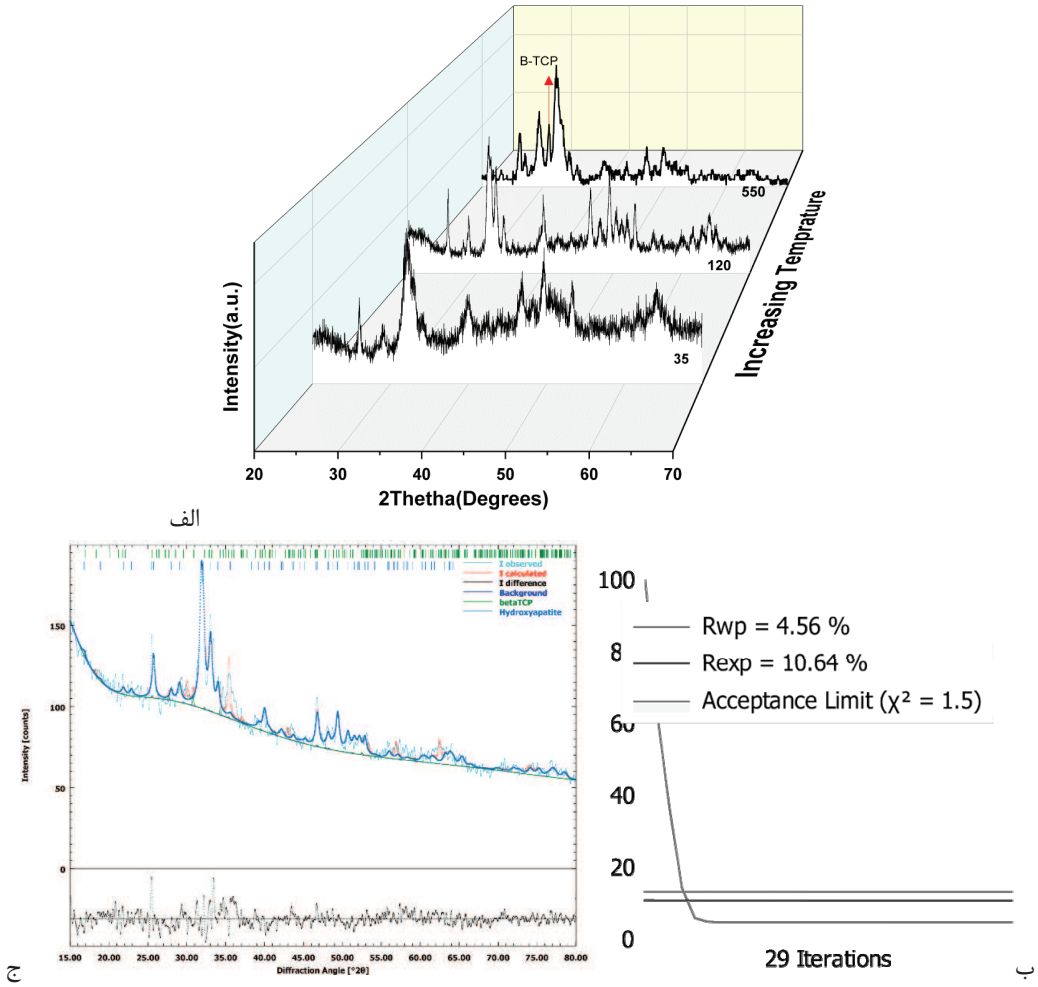
سنتز شده در بدن نمونه‌ها در مدت ۷، ۱۴ و ۲۱ روز در مجاورت محیط SBF قرار گرفتند. pH محلول SBF قبل و بعد از حضور ماده‌ی سنتزی در بازه‌های مشخص اندازه گیری شد. اندازه‌گیری pH توسط دستگاه یونیورسال pH (universal pH meter, USA) انجام گردید.

تست آماری: تمامی آنالیز های عددی شامل تست سمیت، آنالیز زتا، استخوان‌سازی حداقل ۳ بار تکرار شد. این تست‌ها توسط آنالیز آماری Two-way ANOVA توسط نرم‌افزار (Graph pad prism 7.03 USA) مورد ارزیابی قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- آنالیز XRD

شکل ۱ (الف) تغییرات فازی نمونه از آمورف به بلورین را با افزایش دما نشان می‌دهد. مطابق این شکل و فازیابی انجام شده در نمونه‌های خشک شده در دمای پایین فقط فاز هیدروکسی‌آپاتیت قابل مشاهده است. با افزایش تا ۵۵۰ درجه شاهد ایجاد فاز بتاتری کلسیم‌فسفات هستیم. نمونه عملیات حرارتی شده در دمای ۵۵۰ به منظور بررسی دقیق‌تر تحت آنالیز ریتولید قرار گرفت.



شکل ۱- (الف): نتایج آنالیز XRD در دماهای مختلف، (ب): آنالیز ریتویلد و پروفایل‌های آن، (ج): بررسی صحت آنالیز ریتویلد

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

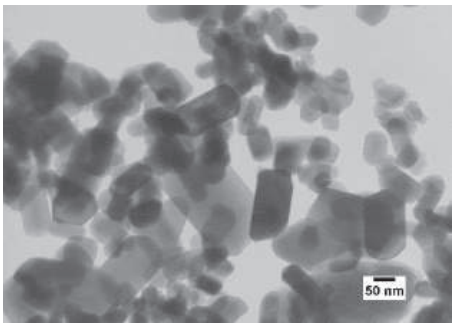
[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

شکل ۱ (ب) الگوی ریتویلد نمونه عملیات حرارتی شده در دمای ۵۵۰ درجه را نشان می‌دهد. مطابق این شکل و انجام عملیات کمی‌سازی میزان فاز بتاتری کلسیم فسفات 16±0.05 درصد وزنی و فاز هیدروکسی‌آپاتیت 84±0.06 درصد وزنی از فاز بلورین را تشکیل می‌دهند. میزان فاز آمورف این نمونه با استفاده از استاندار خارجی آناتاز ۱۵ درصد می‌باشد. شکل ۱ (ج) آزمون صحت سنجی ریتویلد را نشان می‌دهد مطابق این آزمون آنالیز ریتویلد با دقت بالا انجام شده و فاز یابی دقیق است. (در معیار استاندار $R_{WP}<10$ باید باشد). جدول شماره ۱ میزان ثوابت شبکه، حجم و همجنین کریستالیت سایز نمونه مستخرج ار آنالیز ریتویلد را نشان می‌دهد. مطابق این جدول نمونه نانو ساختار می‌باشد.

جدول ۱- اطلاعات به‌دست آمده از آنالیز ریتویالد

درصد فازهای بلورین مشاهده‌شده		حجم	ثوابت شبکه		کریستالیت‌سایز		
β-TCP	HA		c	a	(۰۰۲)/(۳۰۰)	۳۰۰	۰۰۲
۱۶	۸۴	۴۸۹/۵۴	۶/۶۳	۹/۲۳	۱/۱۶	۱۲/۸	۱۴/۹

آنالیز TEM: شکل ۲ تصویر TEMنمونه را نشان می‌دهد و مطابق این تصویر ذرات دارای مورفولوژی هگزاگونالی هستند. علت وجود چنین مورفولوژی‌ای علاوه بر ساختار خود هیدروکسی‌آپاتیت به مکانیزم تشکیل در حضور بستر پلیمری نیز مرتبط می‌شود. نحوه‌ی قرارگیری مولکولهای‌پلیمری و اصلاح کننده‌ها می‌توانند اندازه، شکل، مورفولوژی و پراکندگی پلی کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت را کنترل می کند. غلظت بالای پلیمر باعث ایجاد محل‌هایی با واکنش‌پذیری زیاد حاوی گروه‌هایی مانند هیدروکسیل و کربوکسیل می‌شود. این مکان‌ها می‌توانند با کلسیم پیوند برقرار کنند. افزایش این مکان‌ها می‌توانند منجر به ایجاد هسته‌های زیادی از هیدروکسی‌آپاتیت شود، با این حال شکل‌گیری تعداد زیادی از این هسته‌ها باعث کاهش غلظت کلسیم شده تا جاییکه هسته نمی‌تواند زیاد رشد کند. هیدروکسی‌آپاتیت با مورفولوژی سوزنی در بسترهایی به‌شکل استوانه تشکیل‌می‌شود. این اتفاق زمانی می‌افتد که بار منفی به عنوان سایت فعال برای یون‌های Ca عمل می‌کند. یون‌های کلسیم می‌توانند با گروه‌های فسفات داخل کپسول استوانه‌ای واکنش دهند و مورفولوژی استوانه‌ای را تشکیل دهند. اندازه استوانه‌ها بستگی به میزان انتشار یون‌های واکنش دهنده از طریق بستر پلیمری دارد. اندازه‌ی پارتیکل سایز نمونه‌ها با پردازش تصویر توسط نرم‌افزار Image-J انجام گردید. اندازه‌ی پارتیکل‌های نمونه این ۵۰ تا ۷۰ نانومتر با توجه به این پردازش به دست آمده است. لذا مطابق نتایج این آنالیز و نتایج XRD نمونه نانو ذره و نانو ساختار است.



شکل ۲- تصویر TEM نمونه[1,2]

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

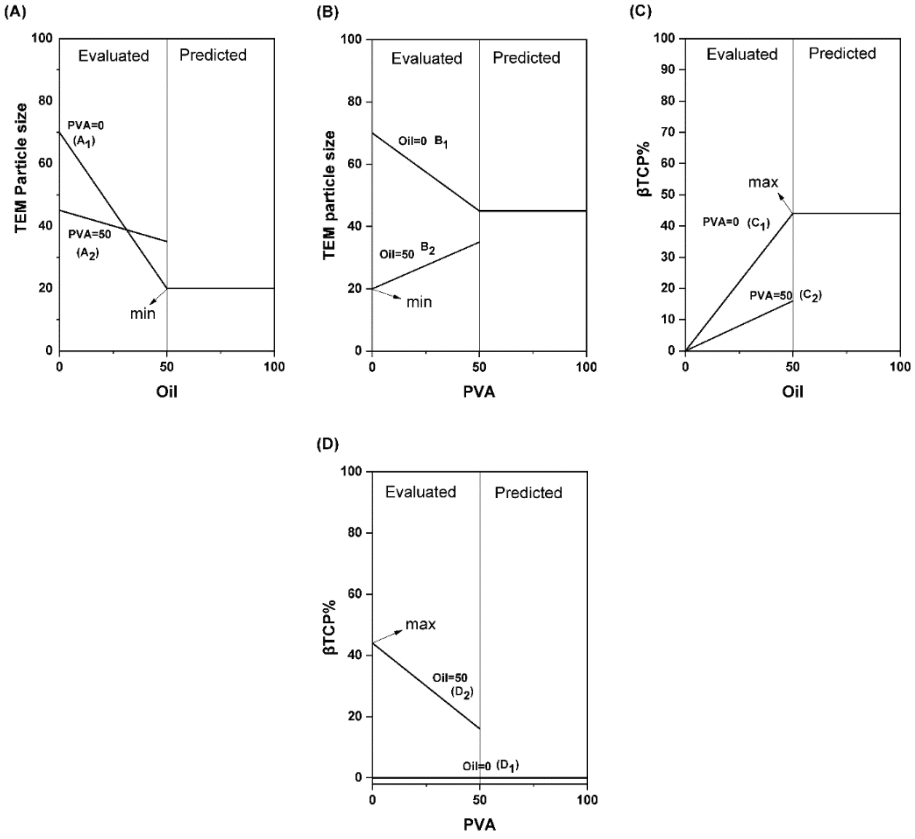
طراحی آزمایش به صورت مقایسه‌ای و همچنین با استفاده از مدل RSM (بررسی علت اهمیت گرانول سازی به صورت درجا): ابتدا مدل سازی برای نشان دادن علت اهمیت نحوه ی سنتز با استفاده از روغن و بستر پلیمری نسبت به پژوهش‌های پیشین [5-1] مورد استفاده واقع شد. نتایج این بررسی در شکل ۳ (A تا D) نشان داده شده است. قسمت A نشانگر تاثیر افزایش روغن در تغییر اندازه ذرات در حضور و یا عدم حضور PVA است. گراف (A1) نشانگر تغییرات اندازه ذرات با افزایش روغن بدون حضور PVA است. کاهش قابل توجه اندازه ذرات با افزودن روغن در این گراف دیده می‌شود. مطابق این گراف اندازه ذرات از ۷۰ نانومتر به ۲۰ نانومتر کاهش یافته است. گراف A2 نشانگر تغییرات اندازه ذرات با افزایش روغن در حضور PVA به میزان ۵۰ درصد است. مطابق گراف A2 با افزایش روغن به این سیستم اندازه ذرات از ۴۵ به ۳۵ نانومتر کاهش یافته است. لذا طبق این گرف‌ها روغن باعث کاهش اندازه ذرات با حضور و عدم حضور PVA است. قسمت B شکل نشانگر تاثیر افزایش پلیمر در تغییرات اندازه ذرات در حضور و یا عدم حضور روغن است. گراف B1 نشانگر تغییرات اندازه ذرات با افزایش مقادیر PVA بدون حضور روغن است. مطابق این گراف با افزایش بستر پلیمری اندازه ذرات از ۷۰ به ۴۵ کاهش یافته است. گراف B_2 نشانگر تغییرات اندازه ذرات با افزایش مقادیر PVA در حضور روغن به میزان ۵۰ درصد است. مطابق این گراف اندازه ذرات از ۲۰ به ۳۵ نانو متر افزایش می یابد. مطابق این گراف و تصاویر TEM علت افزایش اندازه ذرات افزایش میزان جوانه زنی با افزایش مقادیر PVA است. قسمت C نشانگر تاثیر افزایش روغن در درصد فازی در حضور و یا عدم حضور PVA است. گراف (C_1) نشانگر تغییرات درصد فازی با افزایش روغن بدون حضور PVA است. تبلور قابل توجه β-TCP با افزودن روغن در این گراف دیده می‌شود. مطابق این گراف β-TCP به میزان ۴۴ درصد در این سیستم متبلور شده است. گراف C_2 نشانگر تغییرات درصد فازی با افزایش روغن در حضور PVA به میزان ۵۰ درصد است. مطابق گراف A_2 با افزایش روغن به این سیستم β-TCP به میزان ۱۶ درصد متبلور خواهد شد. لذا طبق این گرف‌ها روغن باعث تبلور β-TCP می‌شود. قسمت D شکل نشانگر تاثیر افزایش پلیمر در تغییرات درصد فازی در حضور و یا عدم حضور روغن است. گراف D_1 نشانگر تغییرات درصد فازی با افزایش مقادیر PVA بدون حضور روغن است. مطابق این گراف با افزایش بستر پلیمری فاز β-TCP متبلور نخواهد شد. گراف D_2 نشانگر تغییرات درصد فازی با افزایش مقادیر PVA در حضور روغن به میزان ۵۰ درصد است. مطابق این گراف اندازه ذرات تبلور β-TCP با افزایش روغن به سیستم شروع خواهد شد و تا ۱۶ درصد β-TCP متبلور خواهد شد. مطابق این گراف‌ها علت تبلور β-TCP حضور روغن در سیستم است.

سیستم بهینه اصلاح سطحی با مدل RSM: جهت اصلاح سطحی نمونه با مقادیر مناسب از تتراتیل اورتوسیلیکات روش RSM مورد استفاده قرار گرفت. بنا به این مدل ذرات در درصدهای ۵ تا ۷۵ درصد وزنی از اصلاح کننده مورد اصلاح سطحی واقع شدند و نمونه بهینه توسط آنالیز آماری بهینه سازی بدست آمد. جدول ۲ نشانگر اطلاعات نهایی استخراج شده از این مدل می‌باشد. فرمول

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

۱ فرمول پیشنهادی درجه ۴ توسط نرم‌افزار Design expert برای محاسبه‌ی زتای نمونه‌ها براساس اصلاح سطحی انجام شده است. مطابق فرمول بهترین حالت اصلاح سطحی ۲۵/۲۶ درصد اصلاح کننده تئوس می‌باشد ولی مشاهدات تجربی مقدار بهینه را ۲۵ درصد تعیین نمود. انحراف این دو حالت بسیار کم می‌باشد. لازم به ذکر است زتای نمونه بدون اصلاح سطحی 1±20- بوده که در اثر فرآیند اصلاح سطحی به ۴۲/۴۴- رسیده است.



شکل ۳- بررسی علت اهمیت گرانول سازی در تحقیق پیش رو

جدول ۲- بررسی نتایج مدل RSM

انحراف مدل و کار تجربی	P-value	بیشترین زتای به دست آمده در نتایج تجربی	بیشترین زتای به دست آمده از مدل	مقدار بهینه اصلاح سطحی به دست‌آمده توسط نرم‌افزار	اصلاح کننده
<۱	<۰/۰۰۰۱	۴۲/۴(@25%)	۴۲/۷	۲۶/۲۵	تئوس

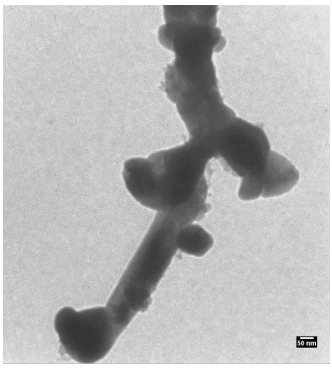
$$Zeta(m\upsilon) = \sqrt{4114.96664 - 780.08335x + 55.08990x^2 - 1.35631x^3 + 0.010029x^4} \qquad (۱$$

5<x<75 x:Si iom by weight percent

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

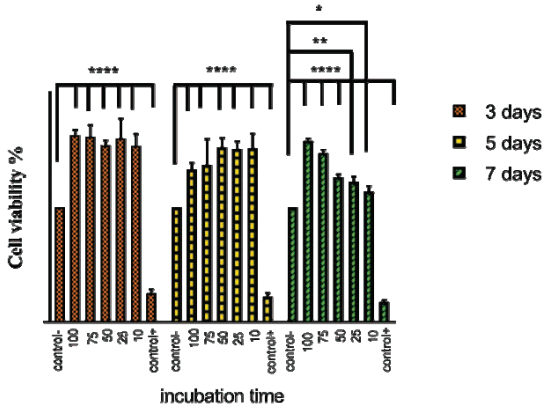
[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

مکانیزم اصلاح سطحی: شکل (۴) تصویر TEM نمونه‌ی اصلاح سطح شده با ۲۵ درصد وزنی تئوس را نشان می‌دهد. مورفولوژی ذرات هیدروکسی‌آپاتیت میله‌ای به همراه ذراتی با مورفولوژی کروی کنار آن که مربوط به فاز β-TCP است در شکل دیده می‌شود. در اثر اصلاح سطحی ذرات بسیار ریز Si در اطراف ذرات قابل مشاهده است. مکانیزم اتصال ذرات SiO_2 به ذرات HA اینگونه است که ذرات تئوس بعد از هیدرولیز قطبیت منفی پیدا کرده و با کلسیم موجود در ساختار هیدروکسی‌آپاتیت واکنش می‌دهد و باعث ایجاد ذرات ریز SiO_2 می‌شود.



شکل ۴- تصویر TEM نمونه اصلاح سطح شده[2]

تست سمیت: تست سمیت سلولی برای نمونه‌ها با غلظت‌های گوناگون شامل ۱۰۰، ۷۵، ۵۰، ۲۵ و ۱۰ درصد ورنی انجام گردید. نمونه محیط کشت بدون عصاره به عنوان کنترل – (بدون سمیت) و نمونه شامل عامل سمی دکسوروبوسین در دو غلظت به عنوان کنترل + در نظر گرفته شد. نتایج تست نشانگر تغییر رنگ آلاماربلو به رنگ متمایل به صورتی برای تمام خانه‌های دارای عصاره‌ی اضافه شده و کنترل منفی است. همچنین کنترل مثبت به آبی تغییر رنگ داد. نتایج جذب نوری در شکل (۶) نشان داده شده است. نتایج نشانگر این است که عصاره‌ی تهیه شده در زمان‌های مختلف آزمایش شامل ۳روز، ۵روز و ۷روز سمیتی برای سلول‌های نرمال NIH-3T3 استفاده‌شده ایجاد نمی‌کند. همچنین نتایج نشان می‌دهد نمونه های شامل غلظت‌های بالاتر از ماده سنتزی باعث رشد سلولی نیز شده‌اند. از این تست می‌توان نتیجه گرفت ذرات اصلاح شده با تئوس سمیتی برای سلول ایجاد نکرده و باعث رشد سلولی بهتر شده است.



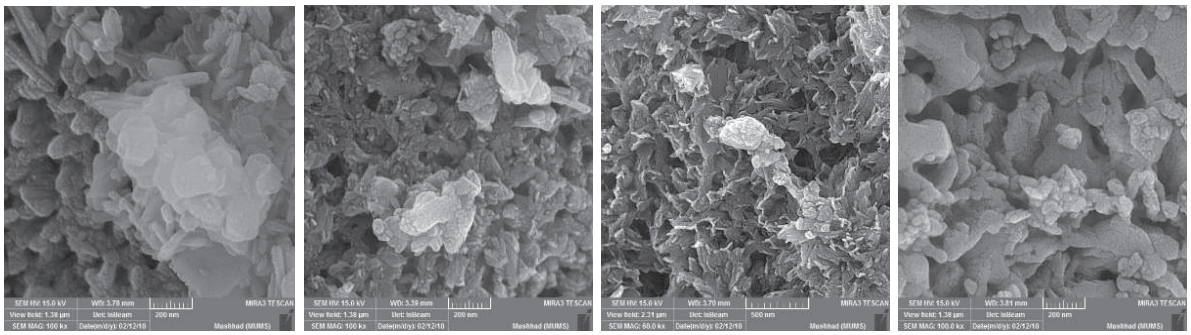
شکل ۵- نتایج تست سمیت[1]

تست بایواکتیویته: محلول SBF (محیط شبیه ساز مایع داخل بدن) مطابق روش کوکوبو آماده و نمونه‌ها برای بررسی خواص بایو اکتیویته در درون آن قرار گرفتند. نمونه‌ی شکل ۷ (الف) نمونه‌بدون قرار گرفتن در محیط SBF و شکل‌های ۷ (ب تا د) به ترتیب نمونه‌های قرار گرفته در محلول SBF به مدت ۷، ۱۴ و ۲۱ روز را نشان می‌دهد. در نمونه‌های قرار گرفته در SBF شاهد تغییرات مورفولوژی سطحی ذرات و همچنین شاهد شکل گیری ذرات ریز استخوانی هستیم که این ذرات در نمونه‌ی ۲۱ روز از رشد و اندازه‌ی بیشتری برخوردار است. در نمونه‌ی شکل ۱۴ ذرات بعد از ۲۱ روز قرارگیری در محلول SBF نشان داده‌شده است که رشد بیشتری نسبت به نمونه‌های دیگر

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

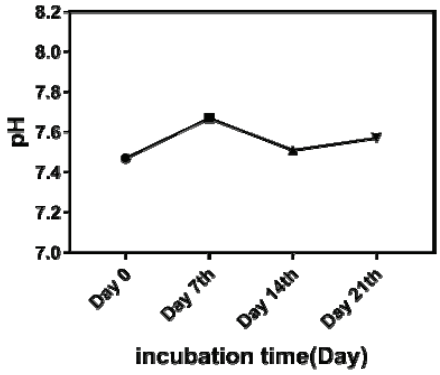
[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

دارد. مطابق این تصاویر ذرات کامپوزیت دی‌فازیک کلسیم فسفات تهیه شده از بایو اکتیویته‌ی خوبی برخوردار است. نتایج این تست نشانگر تاثیر مثبت ذرات بر فرآیند استخوان سازی در داخل بدن برای بافت سخت آسیب دیده است. مطابق این تست این ذرات قابلیت پوشش دهی بر روی ایمپلنت‌ها را دارا می‌باشند.



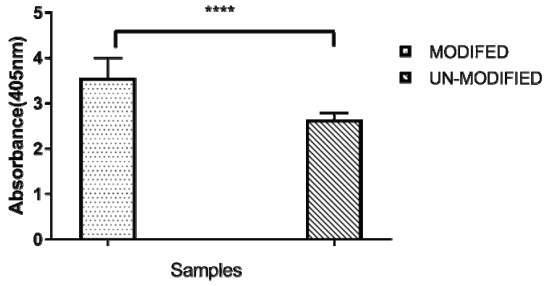
شکل ۶- نمونه‌های قرار گرفته در SBF به مدت ۰، ۷، ۱۴، ۲۱ روز.

تست پایداری pH: شکل ۸ نتایج پایداری pH نمونه بعد از گذشت ۷، ۱۴ و ۲۱ روز قرار گیری نمونه در مجاورت محیط SBF را نشان می‌دهد. مطابق این تست نمونه باعث تغییرا pH محیط نشده و از این جهت کاربرد آن داخل بدن اشکالی ایجاد نمی‌کند.



شکل ۷- نتایج تست پایداری پی‌اچ

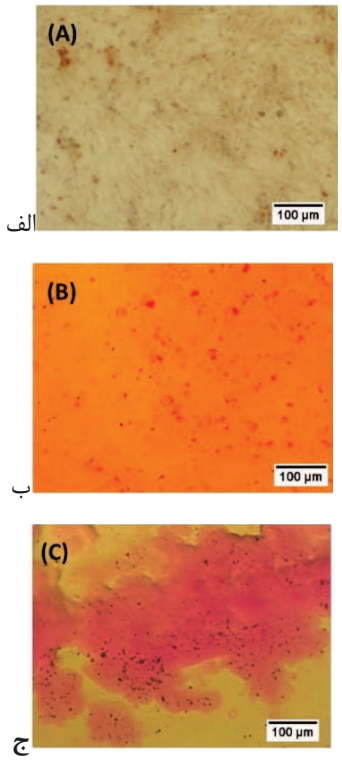
تست آلیزارین رد: شکل ۹ (الف) نتایج کمی‌سازی تست آلیزارین رد را نشان می‌دهد. با توجه به این تست میزان رسوب کلسیم و فسفر روی سلول‌های $SaOS_2$ به طور معنا داری با انجام اصلاح سطحی افزایش یافته است. میزان افرایش استخوان سازی در اثر اصلاح سطحی ۲۵ درصد می‌باشد. شکل ۹ (ب) تصویر میکروسکوپی معکوس نمونه‌های a)کنترل b) بدون اصلاح سطحی c) اصلاح سطحی با ۲۵ درصد تئوس بعد از ۱۲ روز را نشان می‌دهد. مطابق این تصویر میزان رسوب کلسیم و فسفر به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش را نشان می‌دهد.



شکل ۸- نتایج کمی‌سازی تست آلیزارین رد[1]

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]



الف

ب

ج

شکل ۹- نتایج میکروسکوپی معکوس نمونه‌های کنترل، بدون اصلاح سطحی و اصلاح سطحی شده [1]

۴- نتیجه‌گیری

در مطالعه پیش رو سنتز نانو ذرات دوفازی هیدروکسی‌آپاتیت/ بتاتری کلسیم فسفات با موفقیت با استفاده از گرانول سازی در بستر پلیمری پی‌وی‌ای و روغن خوراکی انجام شد. درصد بهینه اصلاح سطحی در اصلاح ذرات با این روش در تحقیق پیش‌رو به میزان ۲۵ درصد ورنی به دست آمد. با اصلاح سطحی با تئوس پتانسیل زتای ذرات از 1±20- به 1.1±42.44- افزایش یافت. نتایج تست‌های استخوان سازی و سمیت نشانگر عدم ایجاد سمیت نمونه‌های تهیه شده با این فرآیند در کنار بایواکتیو بودن ذرات است. نتایج تست آلیزارین رد نشان داد رسوب کلسیم و فسفر به میزان ۲۵ درصد در اثر اصلاح سطحی افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از همکاری آزمایشگاه‌های مواد پیشرفته دانشگاه فردوسی‌مشهد، آزمایشگاه خوردگی دانشگاه فردوسی مشهد، آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و همچنین آزمایشگاه های گروه علوم و فنون دانشگاه علوم پزشکی مشهد، آزمایشگاه بایواسی دانشکده داروسازی مشهد، آزمایشگاه میکروبیولوژی دانشکده دارو سازی مشهد و موسسه تحقیقاتی پرطاووس‌مشهد کمال تشکر و قدردانی را داشته باشند. تمامی آنالیز ها و تحلیل‌های مرتبط با XRD توسط مهندس فرزاد کرمانی انجام شده است. راه ارتباطی جهت این آنالیز ایمیل: FarzadKermani73@gmail.com می‌باشد.

مراجع

[1] Farzad Kermani, Saeid Kargozar, Zahra Tayarani-Najaran, Abbas Yousefi, Sahar Mollazadeh Beidokhti, Mohammad Hadi Moayed , Synthesis of nano HA/βTCP mesoporous particles using a simple modification in granulation method. Msc 96 (2019), 859-871.

[۲] فرزاد کرمانی، سحر ملازاده‌بیدختی، زهرا طیرانی نجاران، سعید کارگزار، عباس یوسفی، محمدهادی موید. اظهار نامه شماره ۱۳۹۶۵۰۱۴۰۰۰۳۰۱۴۸۵۴ با عنوان "معرفی روشی نوین برای سنتز نانو ذرات

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

دوفازی HA/βTCP (هیدروکسی‌آپاتیت- بتاتری کلسیم فسفات) جهت مصارف زیستی"، اداره کل ثبت شرکت‌ها و مالکیت صنعتی (1397)

[۳] فرزاد کرمانی، سحر ملازاده بیدختی، محمدهادی مؤید، بررسی سطح‌ویژه و تاثیر نوع و مقدار اصلاح‌کننده سطحی بر پایداری ذرات هیدروکسی‌آپاتیت‌نانو متخلخل سنتزشده در حضور بسترپلیمری، ششمین کنفرانس بین المللی مهندسی مواد و متالورژی و یازدهمین کنفرانس مشترک انجمن مهندسی متالورژی و مواد ایران و انجمن علمی ریخته‌گری ایران، تاریخ: ۱۳۹۶/۰۸/۰۶

[۴] سارا شوروزی، فرزاد کرمانی، سحر ملازاده بیدختی، علیرضا کیانی رشید، عباس یوسفی، بررسی تاثیر مواد اولیه و عملیات حرارتی در سنتز شیشه – سرامیک‌های آپاتیت-آنورتیت به روش سل – ژل، ششمین کنفرانس بین المللی مهندسی مواد و متالورژی و یازدهمین کنفرانس مشترک انجمن مهندسی متالورژی و مواد ایران و انجمن علمی ریخته‌گری ایران، تاریخ: ۱۳۹۶/۰۸/۰۶

[5] S. Mollazadeh, J. Javadpour, A. Khavandi, In situ synthesis and characterization of nano-size hydroxyapatite in poly(vinyl alcohol) matrix, Ceram. Int. 33 (2007) 1579–1583.

[6] S. Kargozar, M. Mozafari, Nanotechnology and Nanomedicine: Start small, think big, Mater. Today Proc. 5 (2018) 15492–15500.

[7] Sahar Mollazadeh Beidokhti , J. Javadpour , A. Khavandi , In situ synthesis and characterization of nano-size hydroxyapatite in poly(vinyl alcohol) matrix , Ceramics International , Volume (33) , 2007-1, Pages 1579-1583

[8] Sahar Mollazadeh Beidokhti, et al. Comparative Evaluation of Crystallization Behavior, Micro Structure Properties and Biocompatibility of Fluorapatite- Mullite Glass- Ceramics. Advances in Bioceramics and Biotechnologies II: Ceramic Transactions, 2014, 247.

[9] BAINO, Francesco; HAMZEHLOU, Sepideh; KARGOZAR, Saeid. Bioactive Glasses: Where Are We and Where Are We Going?. Journal of functional biomaterials, 2018, 9.1: 25.

[10] S. Safi, F. Karimzadeh, S. Labbaf, Mesoporous and hollow hydroxyapatite nanostructured particles as a drug delivery vehicle for the local release of ibuprofen, Mater. Sci. Eng. C. 92 (2018) 712–719.

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

surface free energy components of urea–water solutions, Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp. 538 (2018) 774–780.

[17] B. Doshi, M. Sillanpää, S. Kalliola, A review of bio-based materials for oil spill treatment, Water Res. 135 (2018) 262–277.

[18] S. Ben Moussa, H. Bachouâ, M. Gruselle, P. Beaunier, A. Flambard, B. Badraoui, Hybrid organic-inorganic materials based on hydroxyapatite structure, J. Solid State Chem. 248 (2017) 171–177.

[19] S. He, H. Yang, X. Chen, Facile synthesis of highly porous silica aerogel granules and its burning behavior under radiation, J. Sol-Gel Sci. Technol. 82 (2017) 407–416.

[20] L. Borum-Nicholas, O.C. Wilson, Surface modification of hydroxyapatite. Part II. Silica, Biomaterials. 24 (2003) 3681–3688.

[21] L. Borum-Nicholas, O.C. Wilson, Surface modification of hydroxyapatite. Part I. Dodecyl alcohol., Biomaterials. 24 (2003) 3671–3679.

[11] B. Zhang, H. Li, L. He, Z. Han, T. Zhou, W. Zhi, X. Lu, X. Lu, J. Weng, Surface-decorated hydroxyapatite scaffold with on-demand delivery of dexamethasone and stromal cell derived factor-1 for enhanced osteogenesis, Elsevier B.V, 89 (2018) 355-370.

[12] W. Habraken, P. Habibovic, M. Epple, M. Bohner, Calcium phosphates in biomedical applications: Materials for the future?, Mater. Today. 19 (2016) 69–87.

[13] M. Mbarki, P. Sharrock, M. Fiallo, H. ElFeki, Hydroxyapatite bioceramic with large porosity, Mater. Sci. Eng. C. 76 (2017) 985–990.

[14] S. He, Y. Huang, G. Chen, M. Feng, H. Dai, B. Yuan, X. Chen, Effect of heat treatment on hydrophobic silica aerogel, J. Hazard. Mater. 362 (2019) 294–302.

[15] L.J. Fuh, Y.J. Huang, W.C. Chen, D.J. Lin, Preparation of micro-porous bioceramic containing silicon-substituted hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate, Mater. Sci. Eng. C. 75 (2017) 798–806.

[16] A. Terzis, E. Sauer, G. Yang, J. Groß, B. Weigand, Characterisation of acid–base

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]

[22] H. Zhou, M. Yang, S. Hou, L. Deng, Mesoporous hydroxyapatite nanoparticles hydrothermally synthesized in aqueous solution with hexametaphosphate and tea polyphenols, Mater. Sci. Eng. C. 71 (2017) 439–445.

[23] A. J. Salinas, J. M. Blanco-Bécares, O. Mersinlioglu, L. Casarrubios, D. Fernández-Villa, M.J. Feito, T. Portolés, B. González, M. Vallet-Regí, Synthesis, Characterization and Biocompatibility of Mesolamellar Calcium Phosphate Hybrids Prepared by Anionic Surfactant Templating, ChemistrySelect. 3 (2018) 6880–6891.

[Downloaded from ijcse.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.23222352.1398.8.1.2.3]