

بررسی رفتار جریان‌های خمیرهای شیشه زیست فعال / ژلاتین به عنوان جایگزین استخوان

مهری سهرابی^۱، بیژن افتخاری یکتا^{۱*}، حمیدرضا رضایی^۱، محمدرضا نعیمی جمال^۲

^۱ دانشکده مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت ایران، ^۲ دانشکده شیمی، دانشگاه علم و صنعت ایران

* beftekhari@iust.ac.ir

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۳ بهمن ۱۳۹۷

پذیرش: ۳۰ تیر ۱۳۹۸

کلید واژه:

شیشه زیست فعال، جریان‌یابی، تزریق پذیری، نانو کامپوزیت

چکیده:

مواد زیست فعال را می‌توان به اشکال مختلفی در بدن موجود زنده بکار برد و یکی از انواع این مواد خمیرهای تزریق پذیر می‌باشد. جزء زیست فعال این گونه خمیرها عموماً پودرهای خانواده کلسیم فسفات و یا شیشه‌های حاوی کلسیم و فسفات می‌باشد. این مواد به تنهایی از قابلیت تزریق مناسب برخوردار نیستند. بنابراین، برای القای این ویژگی می‌بایست خمیرهای حاوی مواد زیست فعال را به همراه پلیمرهای مناسبی همچون کایتوسان، ژلاتین، سدیم آلژینات، هیالورونیک اسید و غیره تهیه کرد. در این پژوهش تلاش گردید با استفاده از شیشه زیست فعالی بر پایه سیستم $\text{SiO}_2 - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ از طریق سل-ژل و محلول پلیمری ژلاتین نانوکامپوزیت مناسب به شکل خمیر تهیه و رفتار جریان‌ی و تزریقی پذیری آن مورد بررسی قرار گیرد.

نتایج این آزمایش‌ها نشان داد که خمیر حاوی ژلاتین بدلیل قابلیت در خودگیری آب از تزریق پذیری خوبی برخوردار بود؛ ولی، به هنگام آزمایش تعیین رفتار جریان‌ی، رفتار تعریف نشده‌ای از خود نشان می‌داد. بیشینه ویسکوزیته مختلط خمیر ژلاتینی برابر $10 \times 10^{-3} \text{Pa.s}$ بود. میزان آبشویی کامپوزیت تزریق شده به هنگام غوطه‌وری در محلول شبیه سازی شده بدن با زمان نشان داد که این کامپوزیت پس از ۴۸ ساعت ماندگاری از ۶۰wt.% میزان آبشویی برخوردار است. آزمون‌های SEM, XRD, FTIR نشان دهنده توانایی این خمیر در تشکیل آپاتیت بعد از ۱۴ روز غوطه‌وری در محلول SBF است.

۱- مقدمه

شیشه‌های زیست فعال توانایی پیوند با بافت سخت و نرم را دارند. این عمل وابسته به زمان است یعنی پس از قرار گرفتن در محل مورد نظر در بدن، با گذر زمان اصلاح

سطحی رخ می‌دهد و در سطح یک لایه هیدروکسی آپاتیت تشکیل می‌شود. فاز آپاتیت تشکیل شده از نظر شیمیایی و ساختاری شبیه با فاز معدنی استخوان است و مسئول اتصال سطحی است، سپس تارهای کلاژنی با رشد لایه هیدروکسی آپاتیت به هم بافته شده و چسبندگی سطحی



بین ماده کاشتنی و بافت ایجاد می‌گردد [۱]. اخیراً هیبریدهای معدنی-آلی توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. این مواد کامپوزیتی نتایج خوبی را در مقایسه با هریک از ترکیبات به تنهایی از خود نشان می‌دهند. این کامپوزیت‌ها تشکیل شده‌اند از ترکیب شیشه و پلیمر، که در آنها انواع پلیمرهای طبیعی و مصنوعی را می‌توان در ترکیب با شیشه به کار برد. تحقیقات بسیاری در زمینه ترکیب شیشه زیست فعال با انواع پلیمرها مانند: کایتوسان، هیالورونیک اسید، سدیم آلژینات، کلاژن و ژلاتین به عنوان داربست یا خمیرهای تزریق پذیر انجام شده است [۲-۷]. تحقیقات نشان داده است که ترکیب شیشه زیست فعال و کایتوسان، خواص مکانیکی داربست را تحت تاثیر قرار می‌دهد و باعث بهبود آن می‌گردد [۸]. در تحقیقی دیگر دیده شده است که افزودن شیشه زیست فعال به کایتوسان سبب کاهش تورم در داربست می‌گردد [۹]. افزودن شیشه زیست فعال به کایتوسان و با ژلاتین علاوه بر ایجاد اتصالات عرضی بیشتر، باعث افزایش جذب پروتئین به دلیل افزایش مکان‌های اتصال پروتئین می‌شود و در نهایت منجر به چسبندگی بهتر سلولی می‌گردد [۱۰]. با افزودن شیشه زیست فعال به داربست کلاژنی رگ زایی و نفوذ سلول به داخل داربست افزایش می‌یابد [۱۱]. توزیع یکنواخت ذرات شیشه زیست فعال در زمینه ژلاتین-کایتوسان باعث بهبود استحکام فشاری و مدول الاستیک داربست می‌شود [۱۲]. در بین پلیمرهای طبیعی، پلیمر ژلاتین در این مقاله مورد توجه قرار گرفته است. ژلاتین از یک دنباله منحصر بفرد آمینو مثل گلیسین و پرولین و هیدروکسی پرولین تشکیل شده است که باعث

تحریک چسبندگی سلولی و مهاجرت سلولی می‌گردد و همچنین غلظت ژلاتین بر خواص داربست تاثیر می‌گذارد [۱۳].

رفتارهای جریان یابی در دو مد چرخشی و نوسانی مورد بررسی قرار می‌گیرند. در مطالعه جریان یابی در مد نوسانی، مدول برشی ذخیره (G')، مدول برشی اتلاف (G'')، مدول مختلط (G^*) و گرانشی مختلط (n^*) مورد مطالعه قرار می‌گیرند. این خمیرها رفتار ویسکو الاستیک از خود نشان می‌دهند، بنابراین تنش سینوسی به نمونه وارد می‌شود و کرنش اندازه‌گیری می‌شود و سپس مدول مختلط بر اساس روابط زیر محاسبه می‌گردد [۱۴].

$$\text{stress: } \sigma = \sigma_0 \sin(\omega t + \delta) \quad [14]$$

$$\text{Strain: } \varepsilon = \varepsilon_0 \sin(\omega t)$$

که در این روابط

ω : فرکانس زاویه‌ای

$$\omega = 2\pi f$$

f : فرکانس کرنش نوسانی

t : زمان

δ : اختلاف فاز بین کرنش و تنش

مواد ویسکو الاستیک رفتاری بینابین مواد کاملاً ویسکوز و کاملاً الاستیک از خود نشان می‌دهند، در این مواد تاخیر فاز در کرنش دیده می‌شود [۱۴].

مدول ذخیره (E')، انرژی ذخیره شده در ماده را اندازه‌گیری می‌کند و معرف قسمت الاستیک ماده است، و مدول اتلاف (E'')، انرژی تلف شده مثلاً گرما را نشان می‌دهد و بیانگر قسمت ویسکوز ماده است. مدول‌های دینامیک (G)، نسبت تنش به کرنش در شرایط ارتعاشی است. این یک ویژگی از



مواد ویسکوالاستیک است [۱۴].

به طور کلی، مدول ذخیره توانایی ذخیره انرژی ناشی از رفتار الاستیک را نشان می‌دهد. در هیدروژل‌ها، این موضوع به طور مستقیم به میزان کراس لینک مرتبط است، هر چقدر درجه کراس لینک ایجاد شده، بیشتر باشد میزان مدول ذخیره نیز افزایش می‌یابد. به علاوه اینکه تورم نیز وابسته به درجه کراس لینک است. هر چقدر درجه کراس لینک ایجاد شده بیشتر باشد، تورم کمتر خواهد بود.

در اثر افزایش دما از ۵ به ۷۰°C، افزایش سریع در G' مشاهده شده است، که نشان می‌دهد دمای آغاز ژل شدن نزدیک ۳۷°C است (شکل ۱) [۱۵].

همچنین، مکانیزم ژل شدن ژلاتین/پلی ساکارید بررسی شده است، نتایج نشان می‌دهد که مکانیزم ژل شدن مخلوط ژلاتین/محلول‌های پلی ساکاریدی مثل کایتوسان شامل سه مرحله است:

- ۱- تشکیل کمپلکس ژلاتین/پلی ساکارید از طریق جاذبه الکترواستاتیک
- ۲- کاهش دانسیته بار پلی ساکارید و کاهش فاصله بین مولکول‌ها و در نتیجه انتقال (از سل به ژل) سازنده پلی ساکارید
- ۳- سرد کردن به دمایی پایین‌تر از دمای انتقال ژلاتین، از حالت سیم پیچ به ماریپیچ، این ساختارهای سه گانه ماریپیچی توسط باندهای هیدروژنی تشکیل می‌شوند که متمرکز شده و سپس پل می‌زنند و در نهایت تشکیل توده می‌دهند [۱۶].

در تصویر ۲ شماتیکی از این فرایند مشاهده می‌شود [۱۶]. در تصویر ۳ شماتیکی از تشکیل کامپوزیت شیشه زیست فعال/ژلاتین مشاهده می‌شود.

$$\text{Storage Modulus: } E' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \cos \delta$$

$$\text{Loss Modulus: } E'' = \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0} \sin \delta$$

$$\text{Phase Angle: } \delta = \arctan \frac{E''}{E'} \quad [۱۴]$$

$$E^* = E' + iE''$$

$$G^* = G' + iG'' \quad [۱۴]$$

$$\eta^* = \eta' - i\eta''$$

$$\eta' = G''/\omega$$

$$\eta'' = G'/\omega \quad [۲]$$

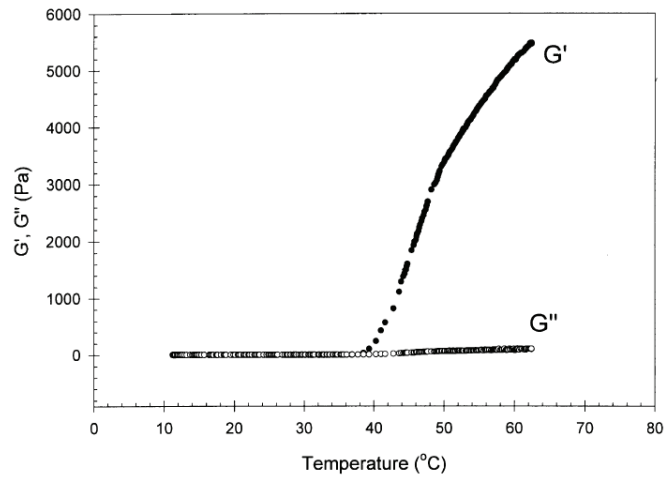
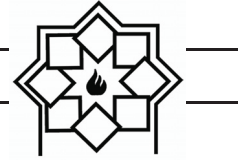
در مواد ویسکوالاستیک نسبت مدول اتلاف به ذخیره، به عنوان $\tan \delta$ تعریف می‌شود، که میزان میرایی نوسان را در مواد مشخص می‌کند. $\tan \delta$ همچنین می‌تواند در فضای برداری به عنوان خط مماس زاویه فاز (δ) بین مدول‌های ذخیره و اتلاف تجسم شود [۱۴].

$$\text{Tensile: } \tan \delta = \frac{E''}{E'}$$

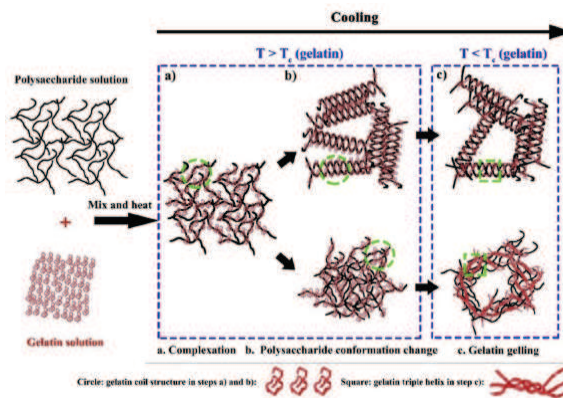
$$\text{Shear: } \tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

به عنوان مثال یک ماده با $\tan \delta$ بزرگتر، میرایی^۱ بیشتری از خود نشان می‌دهد. زیرا مدول اتلاف ماده بیشتر از مدول ذخیره است، و این به معنی اتلاف انرژی است، جزء ویسکوز مدول مختلط، به عنوان عامل تعیین کننده ویژگی مواد، غالب است [۱۴].

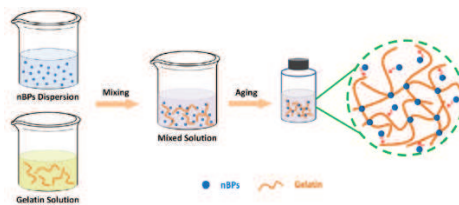
¹ damping



شکل ۱- تغییرات G' و G'' بر حسب دما در محلول کایتوسان/ β -GP [۱۵]



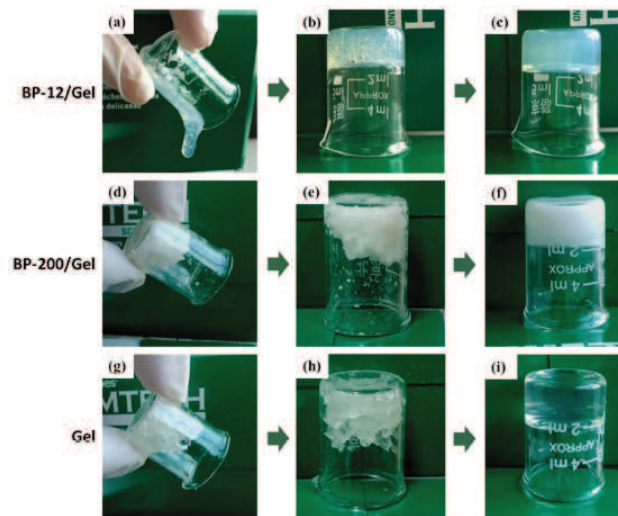
شکل ۲- شماتیک تبدیل سل به ژل در ژلاتین/پلی ساکارید با کاهش دما [۱۶]



شکل ۳- تصویر شماتیک تهیه کامپوزیت شیشه زیست فعال/ژلاتین [۱۷]

در شکل ۴ تصویر کامپوزیت های تهیه شده با شیشه های زیست فعال تهیه شده از روش سل-ژل به شکل میله با قطر ۱۲ نانومتر و ۲۰۰ نانومتر به همراه هیدروژل ژلاتین و ژلاتین تنها نشان داده شده است.

این کامپوزیت در دمای پایین تر از 25°C تشکیل هیدروژل داده و ضمن اینکه این ترکیب تیکسوتروپ بوده و رفتار سل شدن برشی از خود نشان می دهد و بنابراین براحتی می توان برای ترمیم زخم از آن استفاده کرد [۱۷].



شکل ۴- انواع کامپوزیت‌های شیشه زیست فعال-۱۲ نانومتر/ژلاتین، شیشه زیست فعال-۲۰۰ نانومتر/ژلاتین، ژلاتین. ستون اول: کامپوزیت بعد از قرار گرفتن روی همزن مغناطیسی به مدت چند دقیقه، ستون دوم: کامپوزیت بعد از ۱۰ دقیقه استراحت و ستون سوم: بعد از گرم شدن در دمای 30°C و سرد کردن در دمای زیر 25°C [۱۷]

تری اتیل فسفات (TEOS)، تترا اتیل اورتوسیلیکات (TEP) کلسیم نترات تتراهیدرات ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) و اسید نیتریک ۰/۱ مولار و روش سنتز طبق کار قبلی انجام شد [۲]. کایتوسان با وزن مولکولی بالا (Sigma Aldrich USA, 419419)، ژلاتین (Sigma Aldrich USA, G9382) پلیمرهایی هستند که در این تحقیق استفاده شدند.

۲-۲- روش کار

مخلوط پودر شیشه زیست فعال (BG) و محلول ۳٪ ژلاتین (Gel) با نسبت پودر به مایع ۰/۲۵، تهیه شد. خمیر کامپوزیتی بر پایه جدول ۱ تهیه شد و مورد ارزیابی قرار گرفت.

جدول ۱- ترکیب خمیر تهیه شده (نسبت وزنی) ترکیب

خمیر تهیه شده (نسبت وزنی)

Gel solution	BG	کد نمونه
۱	۰/۲۵	BG-Gel

نتایج برون تنی این پژوهش نشان داد که کامپوزیت شیشه زیست فعال-۱۲/ژلاتین زیست سازگاری خوبی با سلول‌های فیروبلاست دارند. همچنین نتایج درون تنی در موش صحرایی نیز بازسازی و تشکیل ساختار پوست در طی ۷ روز را نشان داده است که نشانگر قابلیت استفاده از این کامپوزیت‌ها به عنوان پانسمان زخم می‌باشد [۱۷].

با توجه به اهمیت مطالعه رفتار جریان‌یابی این خمیرها، در این تحقیق خمیرهای نانو کامپوزیتی دو تایی شیشه-ژلاتین تزریق پذیر تهیه و خواص جریان‌یابی و تزریق‌پذیری آنها و نیز میزان بادکردگی آنها در هنگام غوطه‌وری مورد ارزیابی قرار گرفت.

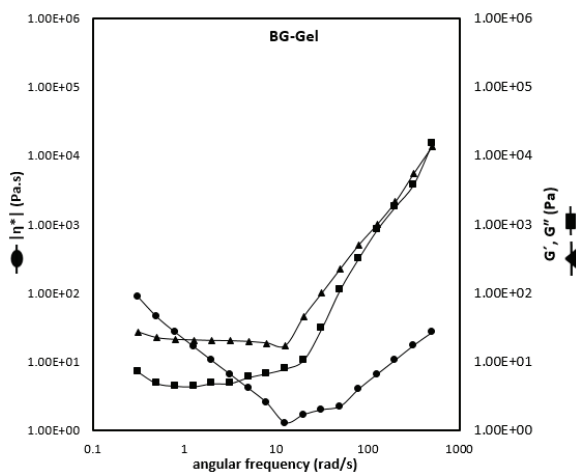
۲- فعالیت‌های تجربی

۲-۱- مواد اولیه

پودر شیشه بر پایه ترکیب مولی $64\text{SiO}_2, 31\text{CaO}, 5\text{P}_2\text{O}_5$ به روش سل - ژل سنتز شد. مواد اولیه برای تهیه شیشه شامل



افزایش می‌یابد. همانطور که مشهود است رفتار ویسکوزیته تابعی از G' و G'' است. این بدین معنی است که با افزایش فرکانس، طبیعت جامد خمیر به سمت مایع سوق داده می‌شود. در کل تغییر رفتار خمیرها از جامد به مایع و برعکس اتفاق می‌افتد.



شکل ۵- ویسکوزیته مختلط و مدول اتلاف و ذخیره بر حسب فرکانس زاویه‌ای تحت کرنش ثابت ۱٪

جدول ۲ تزریق پذیری خمیر را با سرنگ‌هایی با قطر سوزن متفاوت نشان می‌دهد.

جدول ۲- تزریق پذیری خمیرها تحت نیروهای متفاوت با سوزن‌هایی با قطرهای متفاوت

قطر سوزن (mm)	BG-Gel (N) نیروی تزریق - (% تزریق پذیری)
۰/۷	۹۸±۲ (۲۰±۵N)
۲	۹۹±۱ (۸±۲ N)

نتایج نشان داد که خمیر BG-Gel با سرنگی به قطر دهانه خروجی ۲ میلی‌متر تحت نیروی فشاری 8 ± 2 N به طور

رفتار جریان یابی خمیر توسط دستگاه MC-R301 Rheometer در مد نوسانی اندازه گیری شد. برای اندازه گیری میزان تزریق پذیری، خمیر در سرنگی با طول ۳ میلی‌متر با قطرهای دهانه ۲ و ۰/۷ میلی‌متر ریخته شد و توسط دستگاه mechanical testing machine (ZWICK/ ROELL-HCR25/400) با سرعت ۳۰ mm/min اندازه‌گیری شد.

میزان آبرسانی^۱ نمونه غوطه‌ور شده در SBF^۲ در طی زمان‌های مختلف با اندازه‌گیری ابعاد نمونه‌ها و رابطه زیر اندازه‌گیری شد:

$$\%S = \frac{Wt - Wd}{Wt} \times 100$$

که در اینجا S میزان آبرسانی یا تخریب پذیری (%، Wt وزن اولیه نمونه و Wd وزن خشک پس از خشک کردن نمونه می‌باشد.

برای اندازه‌گیری توانایی تشکیل آپاتیت، خمیر کامپوزیتی به مدت ۱۷ روز در محلول SBF غوطه‌ور شد و سپس مورد آزمون‌های IR, XRD و SEM قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

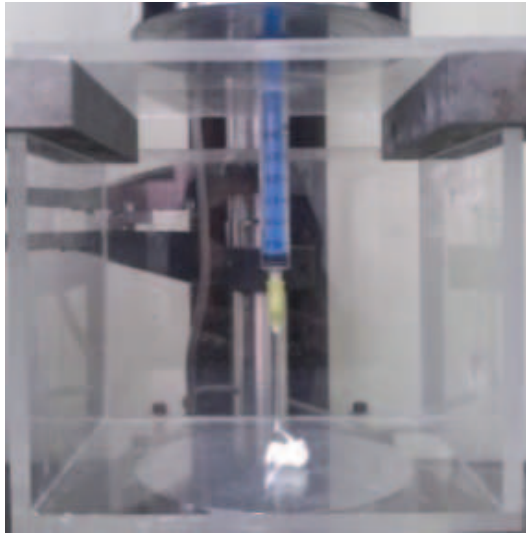
شکل ۵ رفتار فرکانس رفت و برگشت (تحت کرنش ثابت ۱٪) خمیر را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود، بعد از فرکانس زاویه‌ای حدود 12 s^{-1} ، شیب ویسکوزیته مختلط تغییر کرده است. این رفتار را می‌توان به ساختار مولکولی زنجیره‌های موجود در ژلاتین نسبت داد، این زنجیره‌ها در فرکانس‌های بالا می‌شکنند. بنابراین، آب جذب شده در ساختار بیرون می‌آید و در نهایت ویسکوزیته

¹ Washout

² Simulated Body fluid



شکل ۸ میزان تزریق پذیری خمیرهای BG-Gel را از سرنگی با قطر ۰/۷ میلیمتر را نشان می‌دهد.

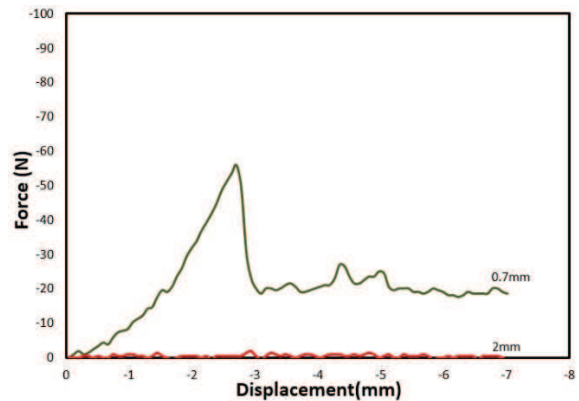


شکل ۸- میزان تزریق پذیری خمیر BG-Gel از سرنگی با قطر ۰/۷ میلیمتر بعد از اتمام اعمال نیرو

همانطور که مشاهده می‌شود، تصاویر ۶، ۷ و ۸ تایید کننده نتایج جدول ۲ می‌باشند. خمیر حاوی ژلاتین، از قدرت تزریق پذیری بالایی برخوردار است و این موضوع را می‌توان به توانایی ژلاتین در حفظ آب در ساختار خود ارتباط داد. ژلاتین آب را در بین ماکرومولکول‌های خود محبوس کرده و در حین اعمال نیرو بدون ایجاد پدیده جدایش فازی، صفحات روی هم لغزیده و براحتی از سرنگ خارج می‌شود.

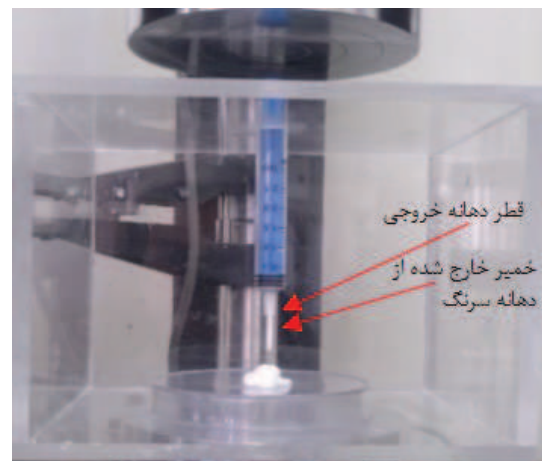
منحنی میزان آبشویی خمیر در اثر غوطه‌وری در محلول SBF در طی زمان‌های ۵ دقیقه، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت در تصویر ۹ نشان داده شده است.

کامل تزریق شد (شکل ۶). شکل ۶ منحنی نیرو-جابجایی خمیر BG-Gel تزریق شده از سرنگی با قطرهای متفاوت را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که این خمیر قابلیت تزریق کامل با سرنگ به قطر دهانه ۰/۷ میلیمتر را نیز دارد.

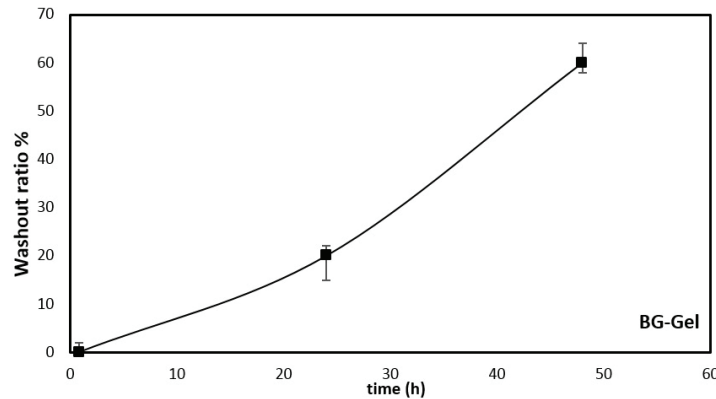
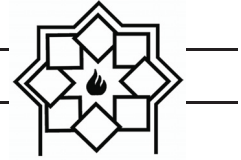


شکل ۶- تزریق پذیری خمیرها با قطر سرنگ متفاوت ۲ میلیمتر و ۰/۷ میلیمتر

در تصویر ۷ میزان تزریق پذیری خمیرها از سرنگی با قطر ۲ میلیمتر مشاهده می‌شود، همانطور که مشاهده می‌شود خمیر BG-Gel به راحتی و به طور کامل تزریق شد.



شکل ۷- میزان تزریق پذیری خمیر BG-Gel از سرنگی با قطر ۲ میلیمتر بعد از اتمام اعمال نیرو.

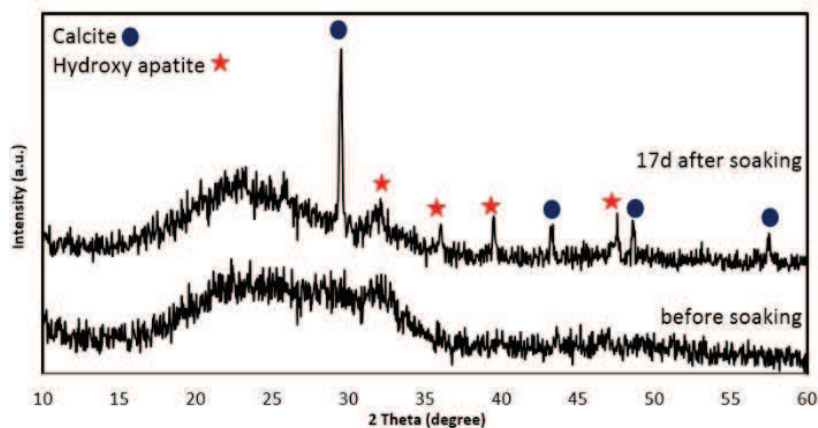


شکل ۹- منحنی آبتوی- زمان خمیر کامپوزیتی

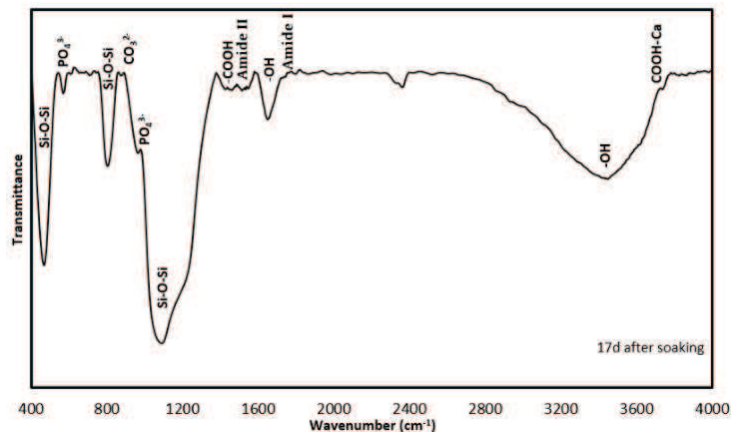
خمیر علاوه بر تشکیل هیدروکسی آپاتیت به میزان بالایی کلسیت در سطح مشاهده شد که کلسیت در ترمیم و ساخت استخوان بسیار موثر است. دلیل تشکیل کلسیت را می‌توان به سطح ویژه بالای شیشه زیست فعال نسبت داد [۱۸، ۱۹]. نتایج آزمون FTIR درستی نتایج XRD را مبنی بر توانایی تشکیل آپاتیت در سطح این خمیر کامپوزیتی را تایید می‌نماید. پهنه‌های باند موج در $500-650\text{ cm}^{-1}$ مربوط به گروه PO_4^{3-} می‌باشد. در 870 cm^{-1} گروه‌های کربنات مشاهده می‌شود که جایگزین گروه‌های فسفات در فاز هیدروکسی آپاتیت شده است [۲].

همانطور که در تصویر ۹ مشاهده می‌شود، خمیر BG-Gel از توانایی باد کردن بالایی برخوردار است و به ترتیب با گذشت زمان میزان بادکردگی در خمیرها افزایش می‌یابد، به طوری که تا حدود ۶۰٪ افزایش یافته است و سپس نمونه از هم متلاشی شده است. باد کردن خمیر ژلاتینی به معنی این است که خمیر توانایی بالایی در ذخیره کردن آب در ساختار خود دارد.

شکل ۱۰ نشان دهنده زیست فعال بودن این خمیر است چرا که بعد از غوطه‌وری در محلول SBF به مدت ۱۷ روز، لایه هیدروکسی آپاتیت در سطح آن تشکیل شده است. در این



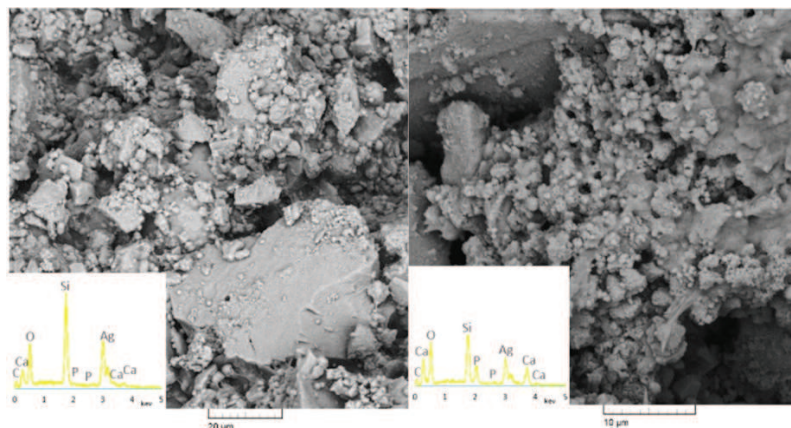
شکل ۱۰- الگوهای XRD قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول SBF به مدت ۱۷ روز



شکل ۱۱- الگوهای FTIR بعد از غوطه‌وری در محلول SBF به مدت ۱۷ روز

نیز این امر را تایید می‌کنند. چنانچه بعد از غوطه‌وری شدت پیک‌های سیلیسیم کاهش یافته و شدت پیک‌های کلسیم و فسفر افزایش یافته است.

همانطور که در تصویر ۱۲ مشاهده می‌شود، بعد از غوطه‌وری خمیر کامپوزیتی در محلول SBF به مدت ۱۷ روز، آپاتیت بر روی سطح خمیر متبلور شده و نتایج EDX

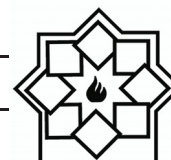


شکل ۱۲- تصویر SEM و EDX خمیر کامپوزیتی به ترتیب از سمت چپ به راست، قبل از غوطه‌وری و بعد از غوطه‌وری در محلول SBF

ساختار عمل کرده و باعث بهبود تزریق می‌شود. این خمیر رفتار غیرنیوتنی با خواص رقیق برشی از خود نشان داد. آب دوست بودن خمیر ویژگی مهمی است که در کاربردهای مهندسی بافت از آن استفاده می‌شود و باعث افزایش اندازه تخلخل گردیده، از این راه مواد مغذی و اکسیژن لازم برای

۴- نتیجه‌گیری

خمیر حاوی ژلاتین از تزریق پذیری و ویسکوزیته مختلط مناسبی برخوردار بود، بنابراین نانوکامپوزیت شیشه زیست فعال / محلول ژلاتین مورد مناسبی برای کاربردهای تزریق پذیر است. در واقع ژلاتین به عنوان لغزاننده بین صفحات

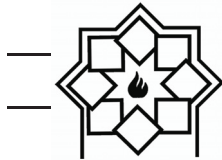


- [5] M. Sohrabi, S. Hesaraki, A. Kazemzadeh, "The influence of polymeric component of bioactive glass-based nanocomposite paste on its rheological behaviors and in vitro responses: Hyaluronic acid versus sodium alginate", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 102(3) (2014) 561-573.
- [6] J. Yang, T. Long, N.-F. He, Y.-P. Guo, Z.-A. Zhu, Q.-F. Ke, "Fabrication of a chitosan/bioglass three-dimensional porous scaffold for bone tissue engineering applications", *Journal of Materials Chemistry B* 2(38) (2014) 6611-6618.
- [7] M. Sohrabi, S. Hesaraki, A. Kazemzadeh, "Injectable Bioactive Glass/ Polysaccharide Polymers Nanocomposites for Bone Substitution", *Key Engineering Materials* 614 (2014) 41-46.
- [8] H. O. X. V. Bui, Y. Le Gal, O. Merdrignac-Conanec, G. Cathelineau, "Bioactivity behaviour of biodegradable material comprising bioactive glass", *Korean Journal of Chemical Engineering* 29(2) (2012) 215-220.
- [9] M. Peter, N.S. Binulal, S. Soumya, S.V. Nair, T. Furuike, H. Tamura, R. Jayakumar, "Nanocomposite scaffolds of bioactive glass ceramic nanoparticles disseminated chitosan matrix for tissue engineering applications", *Carbohydrate Polymers* 79(2) (2010) 284-289.
- [10] N. B. M. Peter, S. Soumya, S. Nair, T. Furuike, H. Tamura, R. Jayakumar, "Nanocomposite scaffolds of bioactive glass ceramic nanoparticles disseminated chitosan matrix for tissue engineering applications", *Carbohydrate Polymers* 79(2) (2010) 284-28.
- [11] A. K. Miri, N. Muja, N. O. Kamranpour, W.C. Lepry, A.R. Boccaccini, S.A. Clarke, S.N. Nazhat, "Ectopic bone formation in rapidly fabricated acellular injectable dense collagen-Bioglass hybrid scaffolds via gel aspiration-ejection",

رشد سلول و بافت را فراهم می‌نماید. ماکزیمم ویسکوزیته مختلط در این خمیر $10 \times 10^3 \text{ Pa.s}$ بود و با نیروی بین $8-20 \text{ N}$ براحتی از سرنگ‌هایی با قطر سوزن متفاوت تزریق شد. آبشویی در این نانوکامپوزیت بعد از 48 ساعت حدود 60٪ وزنی بود، ضمن اینکه پیک‌های فاز آپاتیت بعد از 17 روز غوطه‌وری در محلول SBF قابل مشاهده بود. خمیر شیشه-ژلاتین را می‌توان برای استفاده در جراحی‌های غیر باز مورد استفاده قرار داد و کاندیدای مناسبی برای ترمیم بافت سخت و نرم می‌باشد. اما برای کاربرد در بدن انسان احتیاج به آزمایشات سلولی و تکمیلی دیگری نیز است.

مراجع

- [1] A. G. C. Julian R. Jones, "Bio-Glasses An Introduction", A John Wiley & Sons, Ltd., Publication (2012).
- [2] M. Sohrabi, S. Hesaraki, A. Kazemzadeh, M. Alizadeh, "Development of injectable biocomposites from hyaluronic acid and bioactive glass nano-particles obtained from different sol-gel routes", *Materials Science and Engineering: C* 33(7) (2013) 3730-3744.
- [3] C. D. F. Moreira, S. M. Carvalho, H. S. Mansur, M. M. Pereira, "Thermogelling chitosan-collagen-bioactive glass nanoparticle hybrids as potential injectable systems for tissue engineering", *Materials Science and Engineering: C* 58 (2016) 1207-1216.
- [4] M. Mozafari, F. Moztarzadeh, "Novel porous gelatin/bioactive glass scaffolds with controlled pore structure engineered via compound techniques for bone tissue engineering", 2011 1st Middle East Conference on Biomedical Engineering, (2011) 104-107.



- Biomaterials 85 (2016) 128-141.
- [12] K. Maji, S. Dasgupta, K. Pramanik, A. Bissoyi, "Preparation and Evaluation of Gelatin-Chitosan-Nanobioglass 3D Porous Scaffold for Bone Tissue Engineering", *International Journal of Biomaterials* 14 (2016).
- [13] A. C. A. G. Ward, "The Science and technology of gelatin", Academic Press, London ; New York, 1977.
- [14] Z. H. Stachurski, "Mechanical behavior of materials", *Materials Today* 12(3) (2009) 44.
- [15] A. Chenite, M. Buschmann, D. Wang, C. Chaput, N. Kandani, "Rheological characterisation of thermogelling chitosan/glycerol-phosphate solutions", *Carbohydrate Polymers* 46(1) (2001) 39-47.
- [16] C.-S. Wang, N. Virgilio, P. M. Wood-Adams, M.-C. Heuzey, "A gelation mechanism for gelatin/polysaccharide aqueous mixtures", *Food Hydrocolloids* 79 (2018) 462-472.
- [17] F. Z. Chen Wang, Yang Cui1, Huihui Ren1, Yue Xie, Ailing Li, Lijun Ji, Xiaozhong Qu, Dong Qiu, Zhenzhong Yang, "An easy-to-use wound dressing gelatin-bioactive nanoparticle gel and its preliminary in vivo study", *J Mater Sci: Mater Med* 28(10) (2017).
- [18] R. D. A. H. M. Mačković, D. Mohn, W. J. Stark, E. Spiecker, A. R. Boccaccini, "Journal of Nanoparticle Research., Bioactive glass (type 45S5) nanoparticles: in vitro reactivity on nanoscale and biocompatibility", *Journal of Nanoparticle Research* 14 (1)(2012).
- [19] C. H. B. Kruppke, A. Keroué, J. Thomas, S. Röbler, H.-P. Wiesmann, T. Gemming, H. Worch, T. Hanke, , "Calcite and Hydroxyapatite Gelatin Composites as Bone Substitution Material Made by the Double Migration Technique", *Crystal Growth & Design* 17(2)(2017)738-745.