

دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی
دانشکده مهندسی و علم مواد

بیومواد سرامیکی

Ceramic Biomaterials (Bioceramics)

عرفان صلاحی نژاد

Email: salahinejad@kntu.ac.ir

مقدمه ای بر بیوسرامیک ها

2

✓ **مواد سرامیکی:** مواد غیرآلی و غیرفلزی با پیوندهای یونی و کووالانسی ← بلوری، شیشه ای (آمورف)، شیشه سرامیکی (بلوری + شیشه ای)

✓ **مهمترین مزیت در کاربردهای پزشکی:** استحکام فشاری، ظاهر، زیست سازگاری و زیست فعالی

✓ **مهمترین محدودیت در کاربردهای پزشکی:** تردی

۱- تعویض بافت های سخت (استخوان، دندان، مفصل)

۲- ترمیم بافت های سخت

۳- بازسازی بافت های سخت

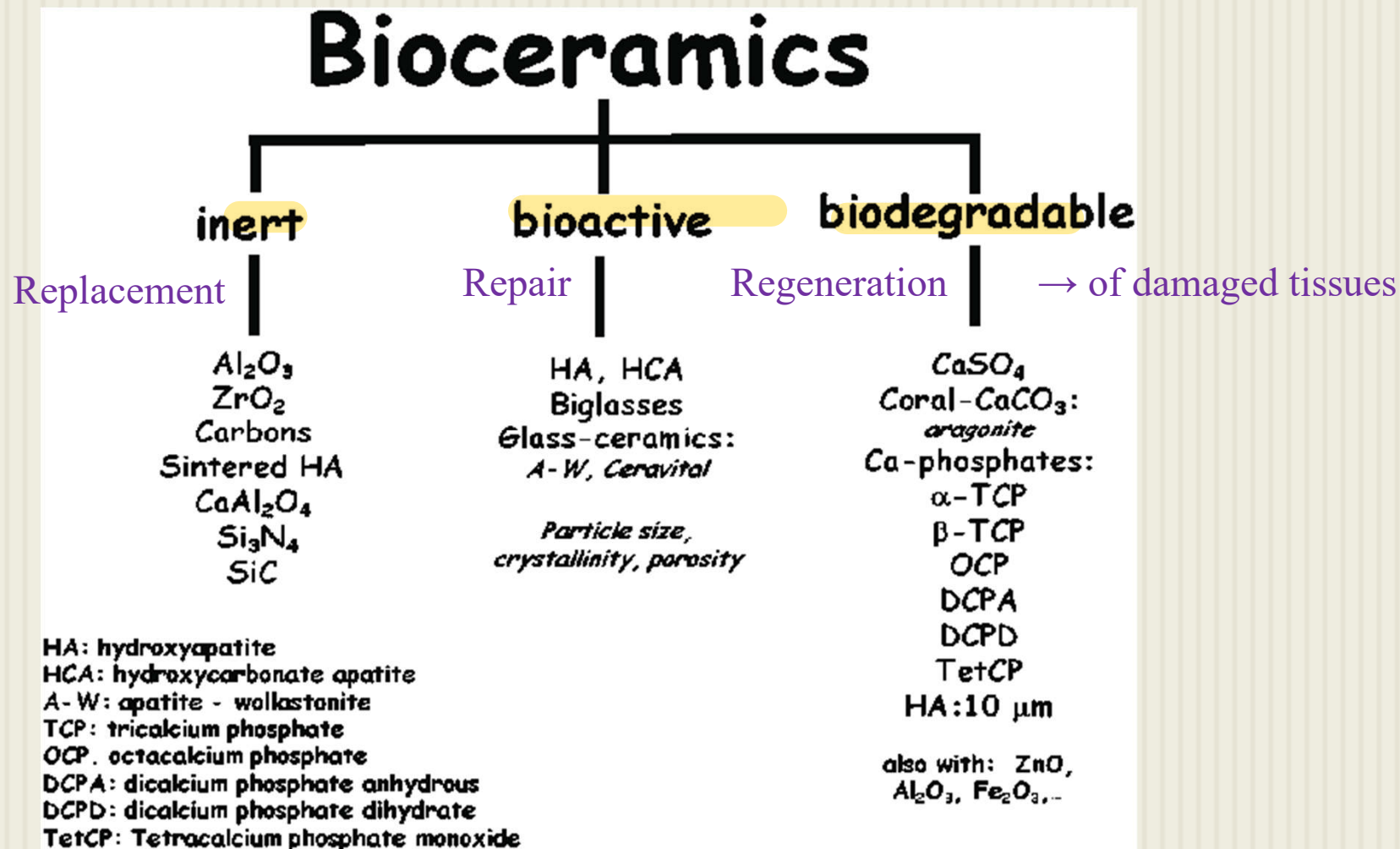
۴- حامل دارورسانی کنترل شده

✓ **کاربردهای شاخص در پزشکی**

طبقه بندی بیوسرامیک ها

3

✓ معیار طبقه بندی: نوع فصل مشترک بیوسرامیک و بافت های بدن



سرامیک های زیست خنثی

4

□ Bioinert, Nearly Bioinert, Non-Absorbable

- مشخصه: حفظ خواص فیزیکی و شیمیایی در تمام مدت حضور در بدن
- جذابیت کاربردی: مقاومت به انحلال و سایش
- مثال: آلومینا، زیرکونیا، کربن ها
- مکانیزم تثبیت در بدن:

متراکم: تثبیت مکانیکی (Mechanical or Morphological Fixation)

۱- نفوذ رشد استخوان به غیر یکنواختی های سطح و ایجاد قفل های مکانیکی

۲- فشردن به داخل نقص

۳- استفاده از چسب ها (Adhesives) (اتصال دهنده) و سیمان (Cements) (پرکننده فضا جهت انتقال بار)

متخلخل (یا با تخلخل سطحی، با اندازه حداقل چند ده میکرونی): تثبیت زیستی (Biological Fixation)

رشد استخوان در تخلخل ها

کاربردهای شاخص سرامیک های زیست خنثی

5

۱- کاشتنی های موقت: عدم نیاز به اتصال دائم و لزوم خارج سازی در جراحی ثانویه

۲- کاشتنی های متحرک در حین سرویس: عدم نیاز به اتصال مانند مفصل

مثال:

کاشتنی های نگهدارنده، مانند پیچ و صفحه استخوانی

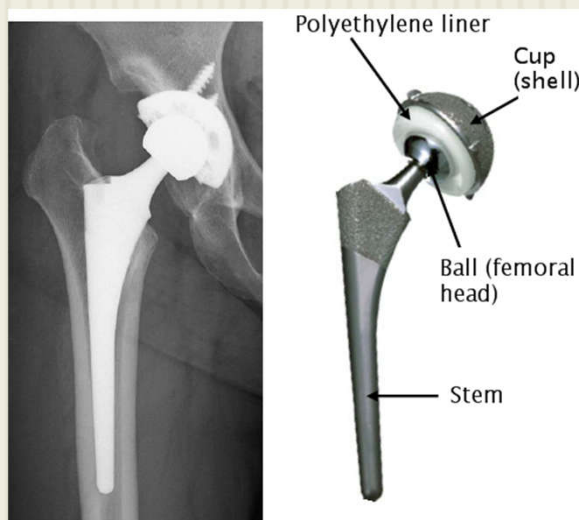


سر استخوان ران (Femoral Head)

حفره درونی مفاصل (Acetabular Cup)

جایگزین استخوان گونه صورت

جایگزین استخوان گوش میانی



سرامیک های زیست فعال

6

✓ Bioactive, Surface-Reactive, Semi-Inert

✓ با قابلیت پیوند شیمیایی به استخوان (بدون مداخله غشای فیبری Fibrous Capsule بین آن ها) ←
Osteointegration or Osseointegration, Bioactive Fixation (= قابلیت اتصال مستقیم بافت و کاشتنی)

✓ مانند: انواع متراکم فسفات کلسیم (هیدروکسی آپاتیت)، شیشه ها و شیشه-سرامیک ها



پوشش
توده (Block)
دانه ای (Granular)
میکروکره (Microsphere)
پودری

✓ اشکال کاربردی:

کاربردهای شاخص سرامیک های زیست فعال

7

۱- پوشش کاشتنی های فلزی، برای بهبود زیست سازگاری و تثبیت فلزات در بدن (با چالش تردی، چسبندگی اندک و پوسته ای شدن)

۲- پرکردن فضای خالی ایجاد شده بر اثر خروج پیچ های ارتوپدی پس از درمان، تومورها، نواحی پیوند و سایر آسیب های تصادفات و بیماری ها

۳- جایگزینی دندان های زیر لثه و روی استخوان فک (Subperiosteal Teeth) (نقطه مقابل دندان های نفوذ کرده به درون استخوان فک Endosteal Teeth)

۴- پر نمودن حفره دندان (Periodontal Defects)

۵- پیچ ها و صفحات شکسته بندی استخوان

۶- جایگزین استخوان گوش میانی

۷- برجسته کردن نواحی استخوانی



ENDOSTEAL (MOST COMMON)

SUBPERIOSTEAL

سرامیک های زیست تخریب پذیر

8

✓ Biodegradable, Bioresorbable, Non-Inert

✓ در معرض تخریب شیمیایی در تماس با بدن و جایگزینی با بافت های جدید

✓ مثال: بعضی انواع فسفات کلسیم (تری کلسیم فسفات) و سولفات کلسیم

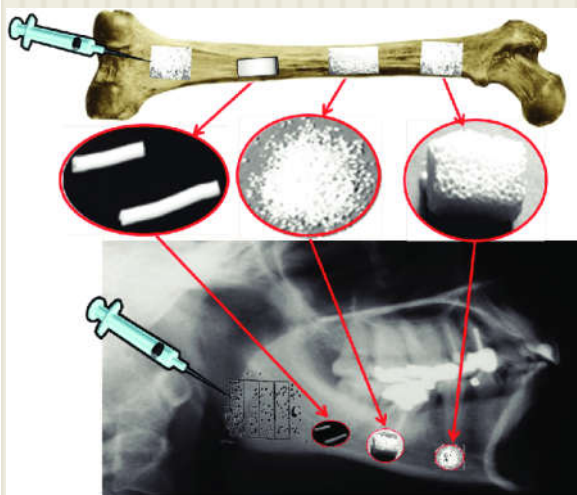
✓ چالش ها:
۱- برابر بودن آهنگ تخریب با آهنگ تشکیل بافت جدید
۲- حفظ استحکام و پایداری فصل مشترک حین تخریب
۳- تاثیر زیست سازگاری از نوع و نرخ محصولات تخریب

✓ اشکال کاربردی مختلف: توده، دانه، میکروکره، پودر و ...

✓ کاربرد:

۱- سامانه های دارورسانی کنترل شده

۲- بازسازی بافت های سخت (مانند استخوان حفره چشم، صورت، دندان، ستون و دیسک فقرات کمر و ...)



آلومینا

9

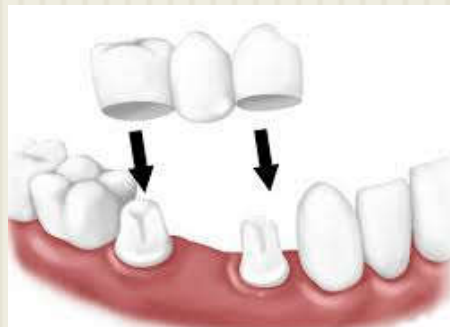
- **خواص:** زیست خنثی (با غشای فیبری نازک)، سختی و مقاومت به سایش بالا و ضریب اصطکاک کم
- **حداکثر خواص مکانیکی:** ریز دانگی، خلوص بالا (حداقل کمک سینتر MgO) و چگالی بالا
- **کاربرد:**



۱- **مفاصل:** آلومینا-روی-آلومینا (بهتر از فلز-پلی اتیلن) یا با آستری پلی اتیلن، با چالش مدول یانگ بالا و در نتیجه لق شدن برای افراد مسن

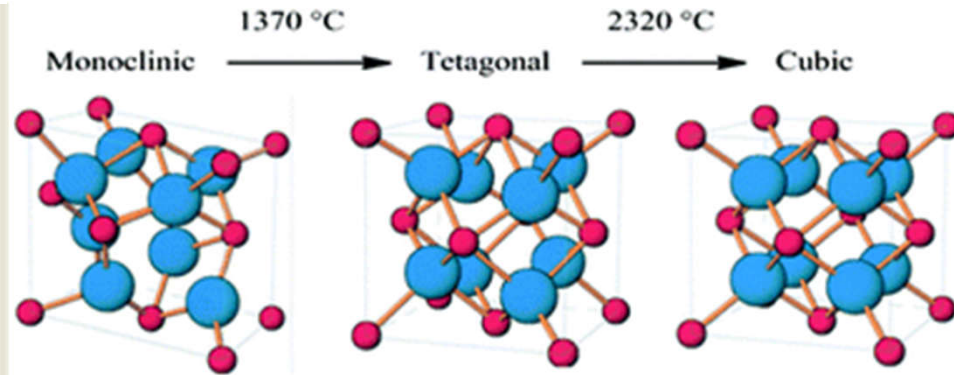
۲- **تاج و پایه کاشتنی دندان و پل دندانی:** عمدتاً به صورت تک بلور (رشد از مذاب، به جای فرآوری پودر)

۳- **براکت های ارتودنسی**



زیرکونیا

10



➤ دارای خاصیت چند شکلی:

➤ تردی مونوکلینیک و تغییر حجم زیاد حین دگرگونی ها در کاربردهای در معرض تغییر دما ← تغییر پایداری فازها با افزودن ترکیباتی مانند اکسید ایتیریم (Y_2O_3)، اکسید کلسیم (CaO) و اکسید منیزیم (MgO)

با ۲-۳ درصد ایتیریا: فاز اصلی در دمای اتاق تتراگونال، بالاترین تافنس

Yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals (Y-TZP)

با ۶-۸ درصد ایتیریا: فاز اصلی در دمای اتاق مکعبی، ترکیب مناسب تافنس و استحکام

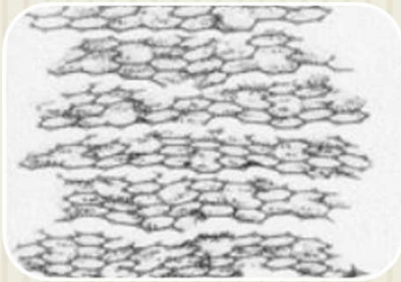
Partially or fully stabilized zirconia (PSZ or FSZ) or Yttria-stabilized zirconia (YSZ)

➤ با تافنس مناسب و ضریب انبساط حرارتی نزدیک به فلزات ← مناسب برای پوشش دادن فلزات

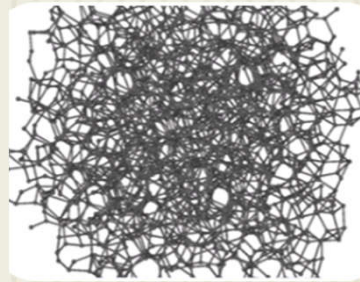
➤ زیست خنثی و با کاربردهایی مشابه آلومینا (توپي مفصل) ← با مدول یانگ و استحکام کمتر، تافنس بیشتر

کربن ها

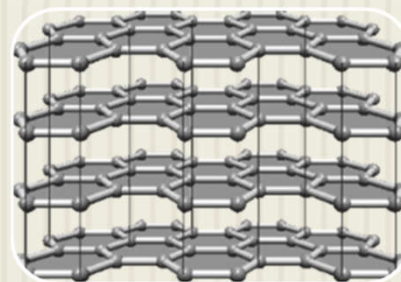
11



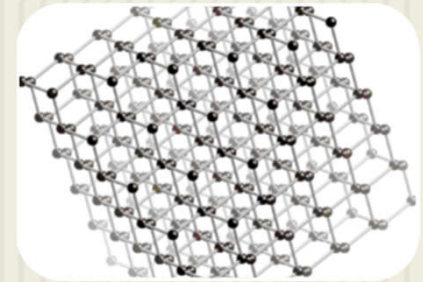
Pyrolytic Carbon



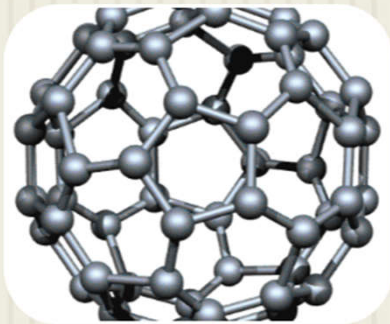
Amorphous Carbon



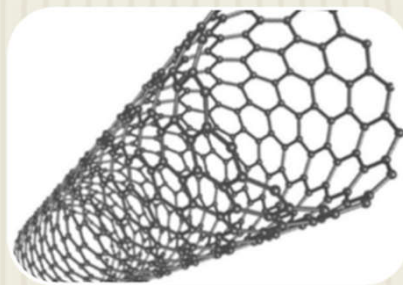
Graphite



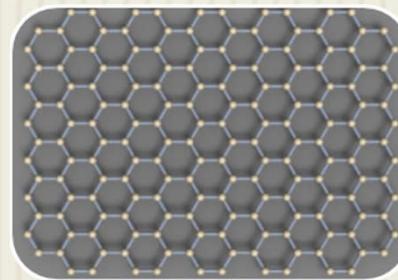
Diamond



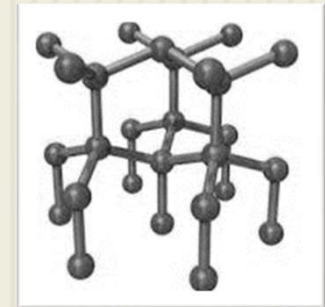
Fullerene
(C_{60} , C_{540} , C_{70})



Carbon Nanotube



Graphene



Lonsdaleite

کربن ها

12

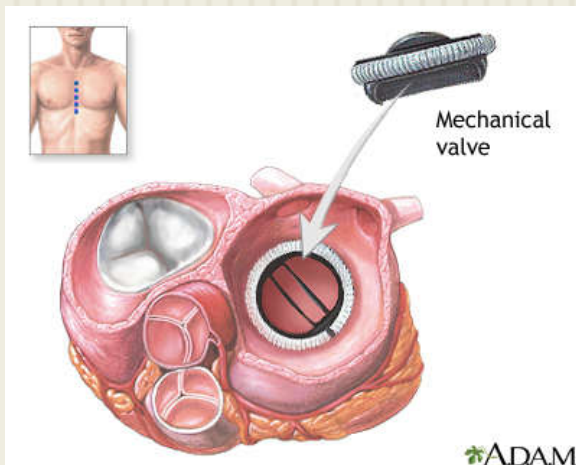
- **سنتز:** تجزیه هیدروکربن ها تحت شرایط ترمودینامیکی و کینتیکی متفاوت
- **خواص مکانیکی:** مدول یانگ همگی تقریباً برابر، ولی دارای استحکام متفاوت
- نوع پر کاربرد در زمینه پزشکی: **کربن پیرولیتیک (پیروکربن)** و **شیشه ای**
- گاهی با افزودنی **Si** تا ۲۰ درصد وزنی، برای استحکام بخشی بیشتر، بدون اثر بر زیست سازگاری
- **خاصیت شاخص:** زیست خنثی و سازگاری بالا با خون (Blood Compatible) ← عدم تغییر ساختار پروتئین، آنزیم ها و پلاکت های خونی

■ کاربردها:

ساخت دریچه قلب

پوشش جداره داخلی رگ های مصنوعی و استنت های خونی

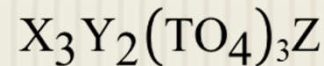
الکتروود Pacemaker



کلسیم فسفات ها (آپاتیت ها)

13

➤ با دامنه وسیعی از ترکیب شیمیایی، با ساختار بلوری هگزاگونال، با فرمول ساختاری:



➤ در کلسیم فسفات های پزشکی، X و Y هر دو کلسیم، T فسفر و Z هیدروکسیل یا فلوراید، مثال:



➤ با زیست سازگار عالی

➤ شاخه ای از Biomimetics: جز معدنی استخوان و دندان ← نوعی فسفات کلسیم

➤ دارای خاصیت **Osteoconductivity**:

Able to provide a scaffold or template for new bone formation, and support osteoblasts adhesion and proliferation.

➤ مهمترین **محدودیت**: تردی و مقاومت خستگی ضعیف (به ویژه در حالت متخلخل، با تخلخل بزرگتر از ۱۰۰ میکرون: مطلوب مهندسی بافت) ← محدودیت کاربرد به شکل پوشش، پودری، پرکننده یا تقویت کننده کامپوزیت ها

انواع ترکیبات کلسیم فسفاتی

14

Ca/P ratio	Formula	Name
0.5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Monocalcium phosphate monohydrate
1.0	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Hydrated calcium phosphate/brushite
1.0	CaHPO_4	Anhydrous calcium phosphate/monetite
1.33	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Octacalcium phosphate
1.5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Tricalcium phosphate/whitlockite
1.5	$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$	Calcium-deficient hydroxyapatite
1.67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hydroxyapatite
2.0	$\text{CaO} \cdot \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Tetracalcium phosphate/hilgenstockite

✓ **تری کلسیم فسفات** ← زیست تخریب پذیر و زیست فعال
(اتصال ناپایدار بخش تخریب نشده به بافت سخت بازسازی شده)

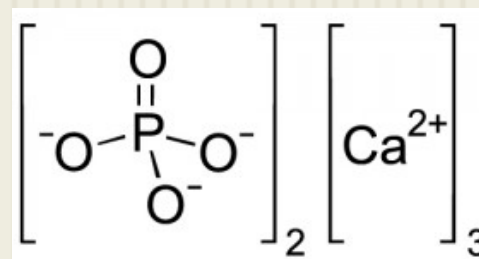
✓ **هیدروکسی آپاتیت** ← زیست فعال و زیست تخریب پذیر
سطحی (با نرخ تخریب اندک)

□ پرکاربردترین در زمینه پزشکی:

ساختار و خواص تری کلسیم فسفات

15

- Tricalcium Phosphate, Tribasic Calcium Phosphate, Tricalcium Orthophosphate, Whitlockite, **TCP**



- **Polymorphism:** rhombohedral β , monoclinic α and hexagonal α'

α' پایدار در دماهای بالا ($T > 1430^\circ\text{C}$) ← بدون کاربرد

α پایدار در دماهای بالا ($1125 < T < 1430^\circ\text{C}$) ← نیمه پایدار در دماهای پایین با کنترل سرد کردن

β پایدار در دماهای پایین ($T < 1125^\circ\text{C}$) ← **پرکاربردترین**

$\beta\text{-TCP} < \alpha\text{-TCP}$

➤ نرخ تخریب:

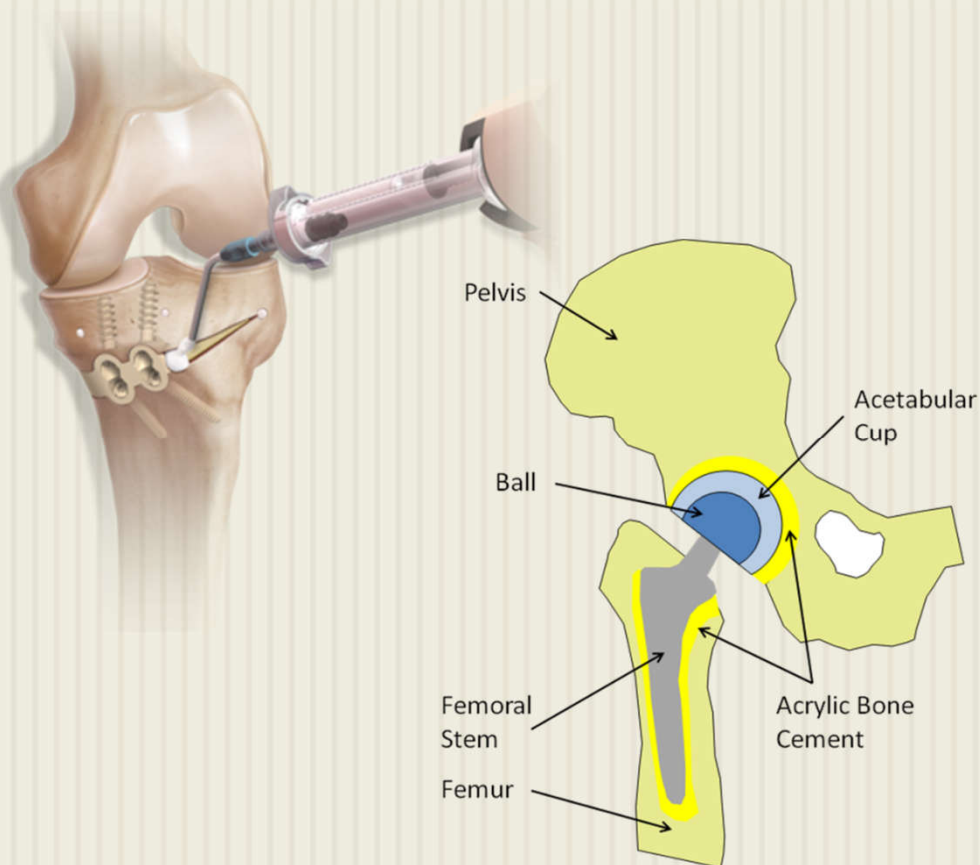
کاربردهای تری کلسیم فسفات

16

➤ کاربرد: بازسازی عيوب استخوانی

β -TCP: به صورت پودر، دانه و توده متراکم و متخلخل

α -TCP: به صورت پودر در سیمان استخوانی (سرامیکی یا کامپوزیتی)



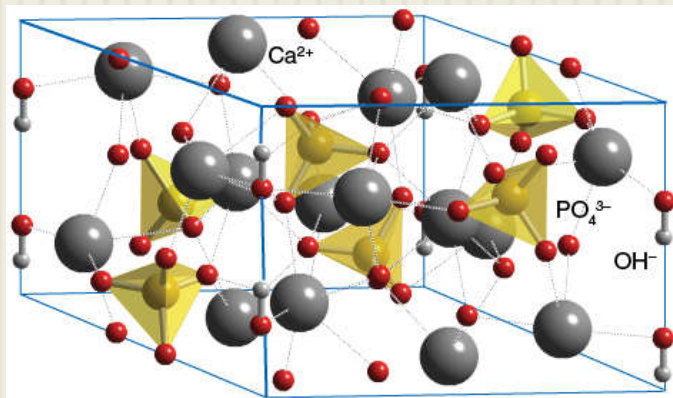
ساختار و خواص هیدروکسی آپاتیت

17

- Hydroxyapatite, Hydroxylapatite, HA, Hap, OHAp



➤ فرمول ساختاری:



➤ خواص: تابع چگالی، استوکیومتری (Ca/P) و افزودنی ها

➤ نوع متراکم زیست فعال و نوع متخلخل زیست فعال-زیست پذیر (با سرعت تخریب کمتر

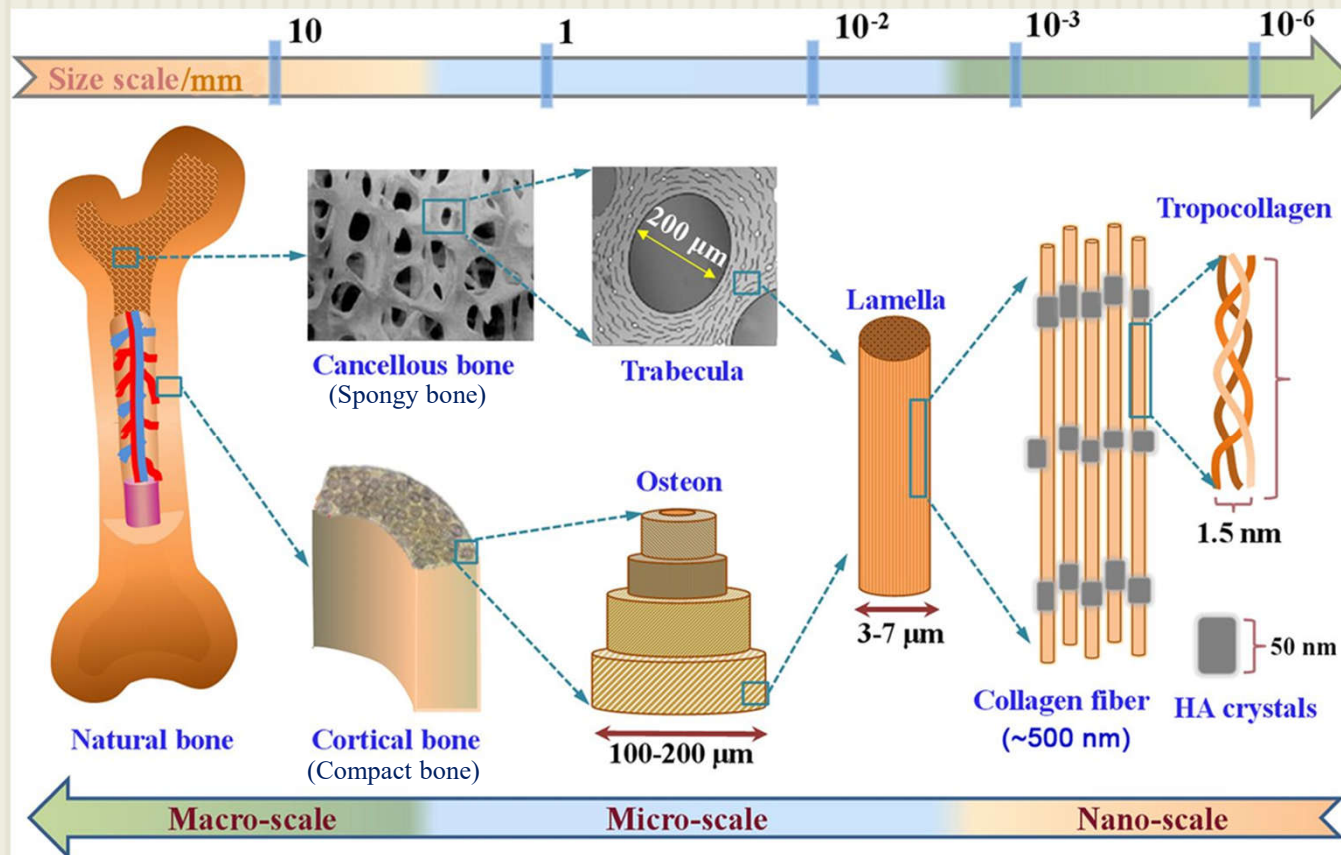
از TCP، ۱۰ درصد وزنی در سال که از سرعت تشکیل بافت کمتر است).

- ✓ Ca-deficient HA with Ca/P = 1.6 is more bioactive and degradable than ideal HA (Ca/P = 1.67), due to the decrease of stability
- ✓ Substitution of Ca by Mg, Zn, Si, and Y enhances the solubility and bioactivity of HA, due to the ionic size effect and thereby lattice distortion.

اجزا سازنده استخوان

18

- جزء معدنی سازنده استخوان و دندان: هیدروکسی آپاتیت طبیعی یا بیولوژیک (علاوه بر کلاژن، تخلخل، آب و پروتئین):
Carbonated and Calcium Deficient Non-Stoichiometric Hydroxyapatite
- افزایش مقدار HA (استخوان متراکم (۶۰-۷۰٪ وزنی) ← عاج دندان (۷۰-۸۰٪ وزنی) ← مینای دندان (۹۰-۹۵٪ وزنی)): کاهش استحکام کششی، افزایش استحکام فشاری، افزایش مدول یانگ و سختی



عوامل موثر بر انحلال کلسیم فسفات ها در بدن

19

- All apatites are biodegradable, but at different rates: $\alpha\text{-TCP} > \beta\text{-TCP} \gg \text{HA}$

➤ عوامل افزایشده سرعت تخریب:

- ۱- افزایش مساحت سطح: مثلاً توده متراکم ← توده متخلخل ← پودر میکرونی ← نانوذرات متراکم ← نانوذرات مزوپرس (Mesoporous) با تخلخل 2-50 nm
- ۲- کاهش بلورینگی: فاز آمورف ← ناپایداری ترمودینامیکی
- ۳- افزایش عیوب بلوری
- ۴- کاهش اندازه دانه و بلور
- ۵- جایگزینی یونی کربنات، منیزیم و استرانسیم در هیدروکسی آپاتیت: به علت ایجاد اعوجاج در شبکه
- ۶- انحراف از استوکیومتری ایده آل

➤ عوامل کاهشده سرعت تخریب:

- ۱- جایگزینی یون فلوراید (با هیدروکسیل) در هیدروکسی آپاتیت
- ۲- جایگزینی یون منیزیم در $\beta\text{-TCP}$: سهم یونی کمتر پیوند Mg-O نسبت به Ca-O
- ۳- کاهش نسبت $\beta\text{-TCP}$ به HA در ترکیبات چند فازی کلسیم فسفات

سرامیک های زیست فعال پایه سیلیکا

20

□ دلایل جذابیت سرامیک های پایه سیلیکا یا سیلیکاتی (SiO_2 , SiO_4^{4-}):

✓ اثر رهایش یون Si بر تمایز سلول های بنیادی به سلول های استخوانی (Osteoinduction)

✓ امکان تغییر خواص (تخریب پذیری و زیست فعالی) با کنترل ترکیب شیمیایی

✓ امکان تغییر درجه بلورینگی سرامیک ←

Glasses, Glass-Ceramics, Crystalline Ceramics

(where Degradation and Bioactivity rank: Glasses > HA > Glass-Ceramics > Crystalline Ceramics)

□ پرکاربردترین سیستم های سیلیکاتی در زمینه پزشکی (زیست فعال - زیست تخریب سطحی):



(Glasses, Glass-Ceramics)



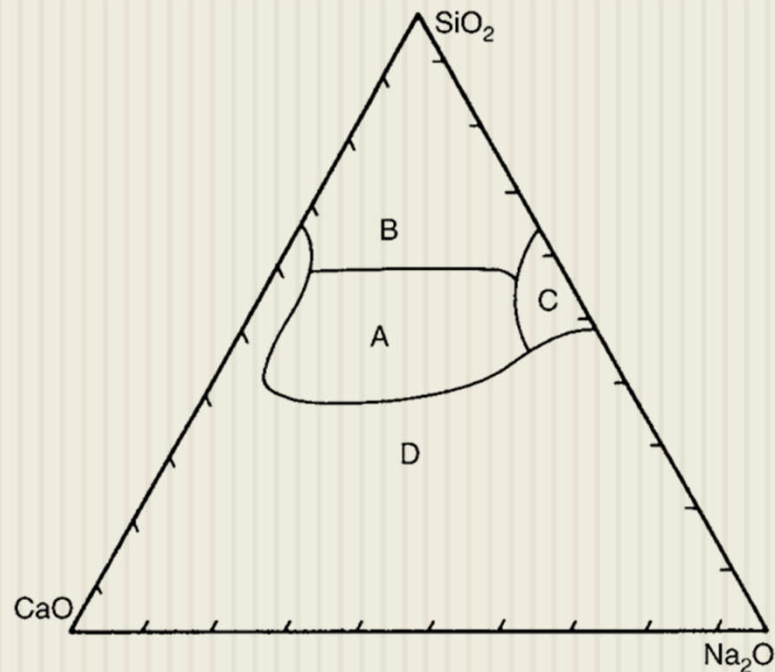
Glasses, Glass-Ceramics, Crystals, with better strength

□ روش تولید شیشه ها: } ذوب ← سریع سرد کردن ← تنش گیری (متداول ترین)
سل-ژل ← خشک کردن ← کلسینه کردن (خلوص، تخلخل و اندازه نانومتری محصول)

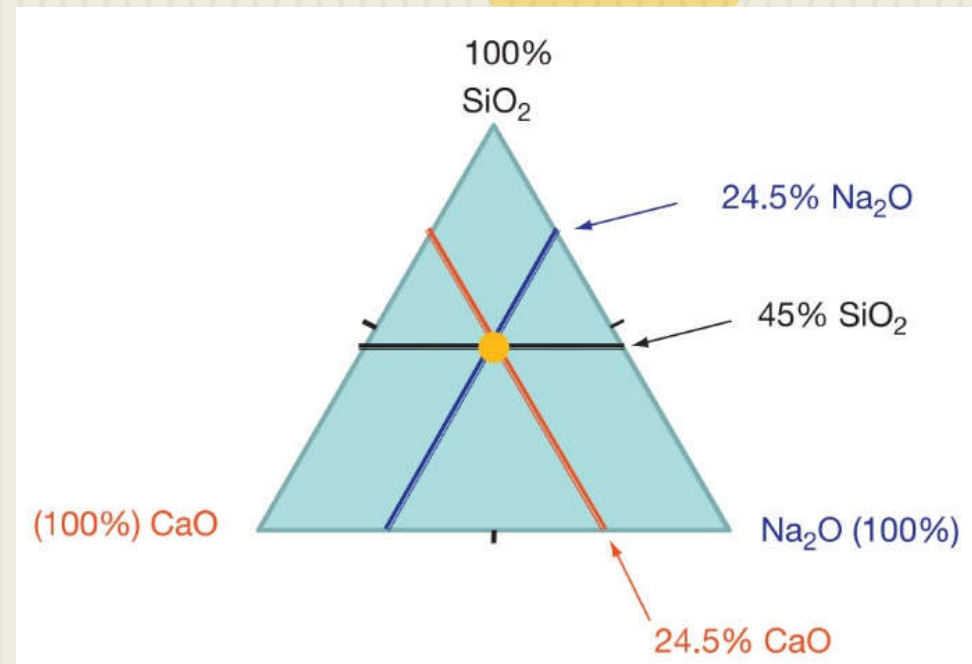
ترکیب شیشه های زیست فعال $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$

21

- ناحیه A: زیست فعال (تا ۳۰ روز ← پیوند مناسب با استخوان: معادل استحکام استخوان) ← Bioglass
- ناحیه B: تقریباً خنثی
- ناحیه C: زیست تخریب پذیر (از ۱۰ تا ۳۰ روز پس از کاشت در بدن حل می شود).
- ناحیه D: غیر قابل تولید



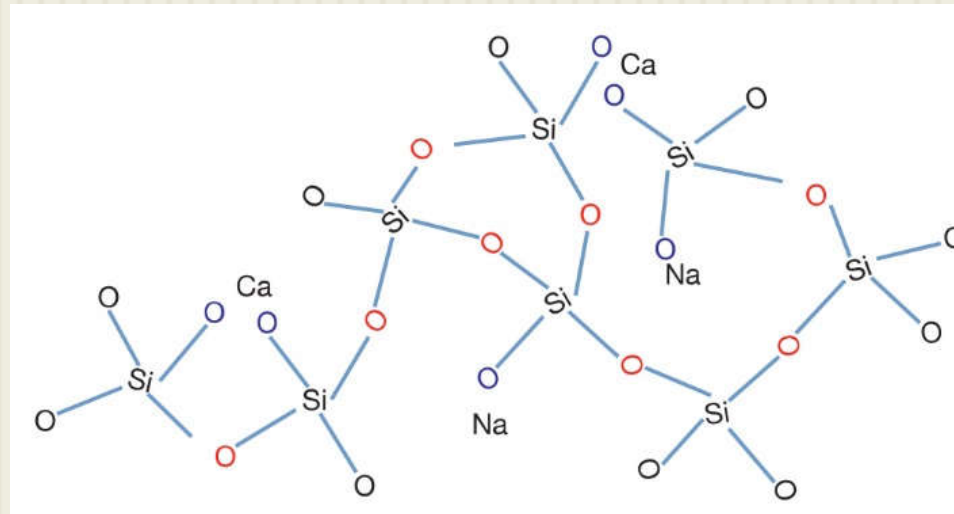
Fixed 6% P_2O_5



45S5 Bioglass

ساختار شیشه های زیست فعال $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$

22



- SiO_2 is the **network former**, and CaO and Na_2O are the **network modifiers** (for easy glass melting and ensuring bioactivity)
- **Types of oxygen:** bridging oxygen: Si-O-Si , non-bridging oxygen: Si-O-Ca , Si-O-Na
- Since ionic-to-covalent character ratios ranks: $\text{Na-O} > \text{Ca-O} > \text{Si-O}$,
 - ⌊ Bridging oxygen → stabilizes the bioactive glass
 - ⌊ Non-bridging oxygen → enhances dissolution in the body

شیشه سرامیک های (Glass Ceramics) زیست فعال

23

❑ تولید: تبلور کنترل شده شیشه های زیست فعال (شامل % ۳۰-۹۰ بلور ریز دانه)

❑ خواص (در قیاس با شیشه های هم ترکیب):

- ضریب انبساط حرارتی کوچکتر ← پوشش دهی
- استحکام کششی و مقاومت سایشی بالاتر
- زیست فعالی و تخریب پذیری سطحی کمتر

❑ افزودنی ها: جهت تسریع جوانه زنی بلورها، کاهش اندازه بلورها و بهبود خواص مکانیکی. مانند:



❑ حد میزان افزودنی ← امکان تولید شیشه (عدم کاهش زیاد سیلیکا) و حفظ زیست فعالی

✓ یون های Al و Ta ← کاهش زیست پذیری (Viability) سلول های استخوانی ← کاهش زیست فعالی

✓ یون Mg به جای Ca ← افزایش پایداری و کاهش تخریب پذیری (درصد سهم یونی پیوند Mg-O کمتر از

Ca-O است) ← کاهش زیست فعالی

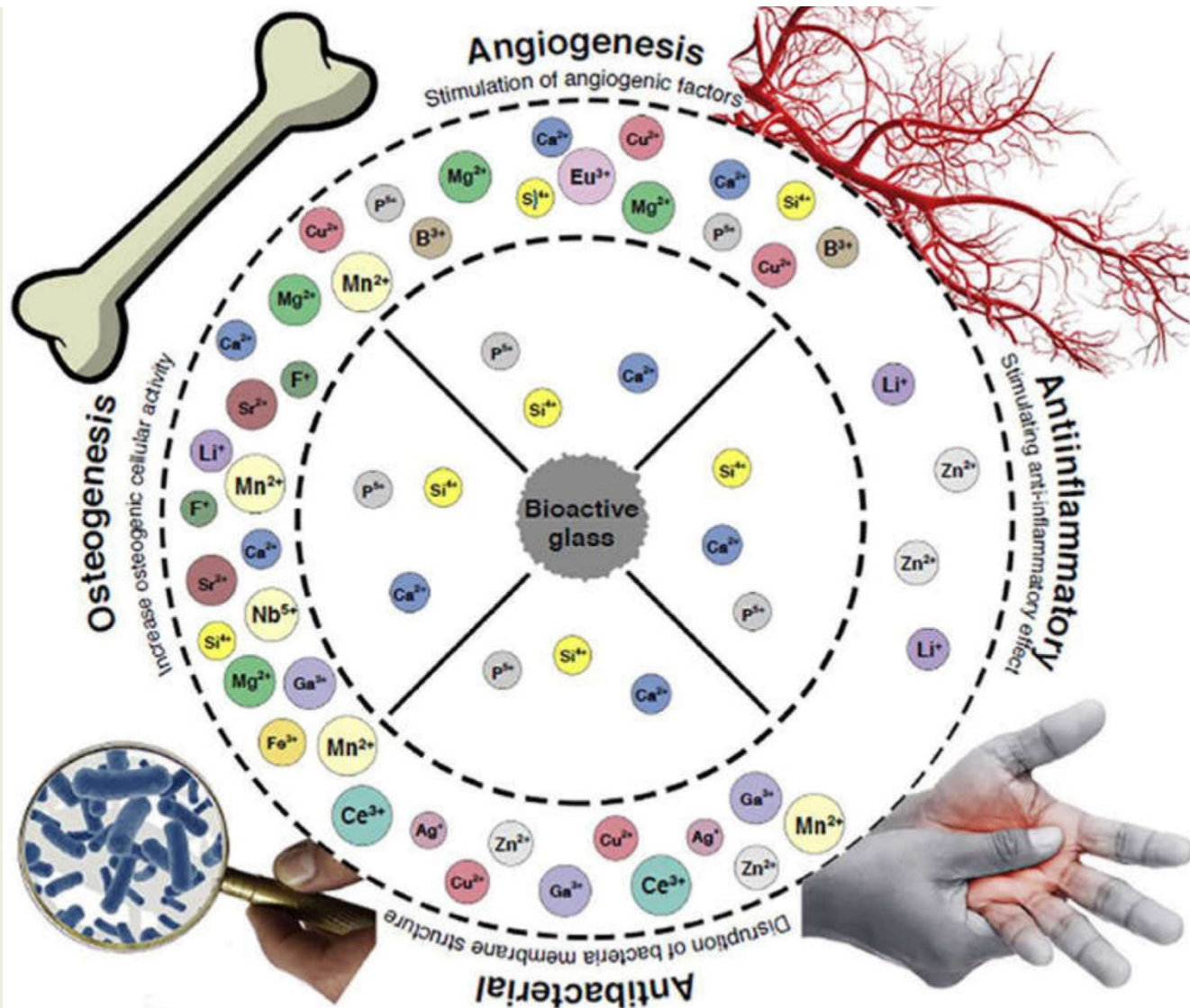
شیشه ها و شیشه سرامیک های سیلیکاتی زیست فعال

24

All compositions in wt%

Constituent	Material										
	45S5 Bioglass	45S5F Bioglass	45S5.4F Bioglass	40S5B5 Bioglass	52S4.6 Bioglass	55S4.3 Bioglass	KGC Ceravital	KGS Ceravital	KGy213 Ceravital	A/W-GC	MB-GC
SiO ₂	45	45	45	40	52	55	46.2	46	38	34.2	19–52
P ₂ O ₅	6	6	6	6	6	6	16.3	4–24
CaO	24.5	12.25	14.7	24.5	21	19.5	20.2	33	31	44.9	9–3
Ca(PO ₃) ₂	25.5	16	13.5
CaF ₂	...	12.25	9.8	0.5	...
MgO	2.9	4.6	5–15
MgF ₂
Na ₂ O	24.5	24.5	24.5	24.5	21	19.5	4.8	5	4	...	3–5
K ₂ O	0.4	3–5
Al ₂ O ₃	7	...	12–33
B ₂ O ₃	5
Ta ₂ O ₅ /TiO ₂	6.5
Structure	Glass	Glass	Glass	Glass	Glass	...	Glass- ceramic	Glass- ceramic	...	Glass- ceramic	Glass- ceramic

اثر یون های رها شده از سرامیک های سیلیکاتی



مکانیزم های انحلال بیوسرامیک ها در بدن

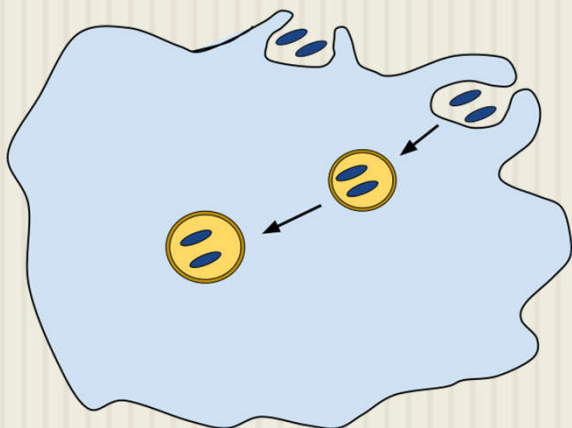
26

۱- انحلال شیمیایی-فیزیکی (Physiochemical Dissolution):

- ✓ متاثر از رقابت بین نیروی جاذبه الکترواستاتیک بین اجزا سازنده سرامیک با هم و نیروی جاذبه بین اجزا سازنده سرامیک با دوقطبی حلال (آب)
- ✓ متاثر و تاثیرگذار از و بر pH محیط
- ✓ مختص سرامیک های یونی (پیوند کووالانسی کربن-کربن مانع از انحلال آن در سیال قطبی بدن است).

۲- تجزیه ی فیزیکی (Physical Disintegration):

- ✓ حمله ترجیحی شیمیایی به مرزدانه ها و جدایش فیزیکی دانه ها



۳- عوامل بیولوژیکی (Biological Factors):

- حمله ی سلولی یا بیگانه خواری (Phagocytosis) به کمک غشای سلول (بلعیده شدن میکروارگانیسم ها و ذرات معلق $\geq 0.5 \mu m$)

رفتار سیلیکات های زیست فعال در بدن

27

❑ **مرحله اول:** تبادل یونی (انحلال-رسوب)

۱- انحلال کاتیون ها ($Si < Ca < Na$)، به علت نسبت سهم کووالانسی-یونی پیوند آنها با اکسیژن

۲- تبادل با H^+ ملکول های آب

۳- افزایش pH فصل مشترک ← کاهش حلالیت Ca و P در محیط

تشکیل گروه های $Si-O^{\cdot\cdot\cdot} H^+$ (= $SiOH$ = Silanol) بر سطح ← ژل سیلیکا با تجمع بار منفی

۴- جذب یون های Ca، P و مقداری کربنات، Mg، K و Cl از محیط ← آپاتیت آمورف

۵- تبدیل به فاز پایدارتر Ca-deficient carbonate-containing HA (HCA)

❑ **مرحله دوم:** جذب پروتئین چسبندگی سلولی (مانند **Fibronectin** و Vitronectin) بر لایه آپاتیت

تشکیل شده در مرحله اول (هر چند حضور پروتئین ها در رسوب گذاری مرحله اول اختلال ایجاد می کنند).

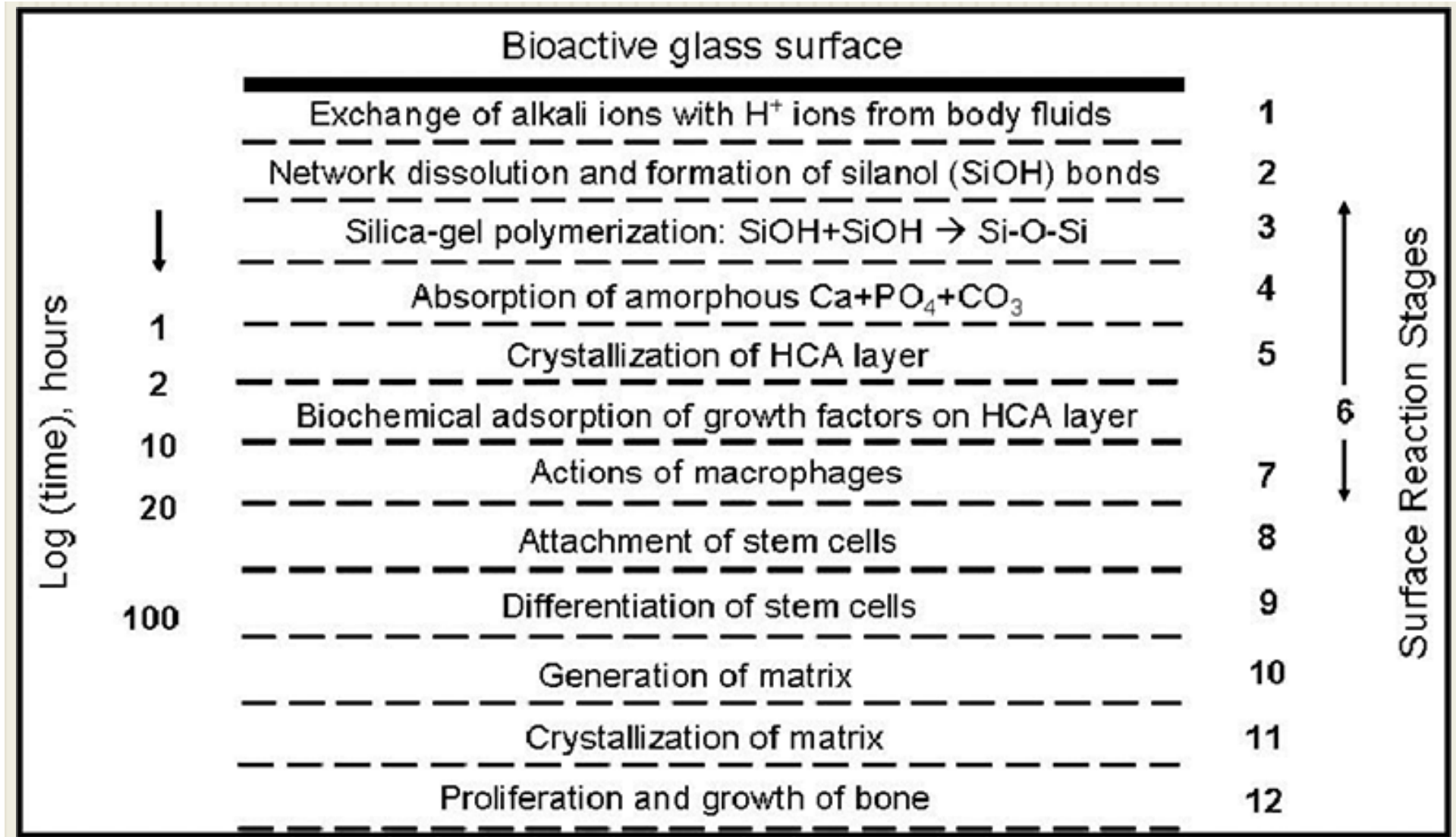
❑ High affinity between functional protein groups ($R-COO^-$ and $R-NH_3^+$) and Ca^{2+} and PO_4^{3-} sites of HA or HCA.
Carboxylate, Primary ammonium

❑ **مرحله سوم:** چسبندگی (Adhesion)، تکثیر (Proliferation) و تمایز (Differentiation) سلول ها و

تشکیل بافت استخوان (در شرایط آزمایشگاهی سکون یا مقدار کم محلول کشت، رهایش یون ها سمیت می دهد).

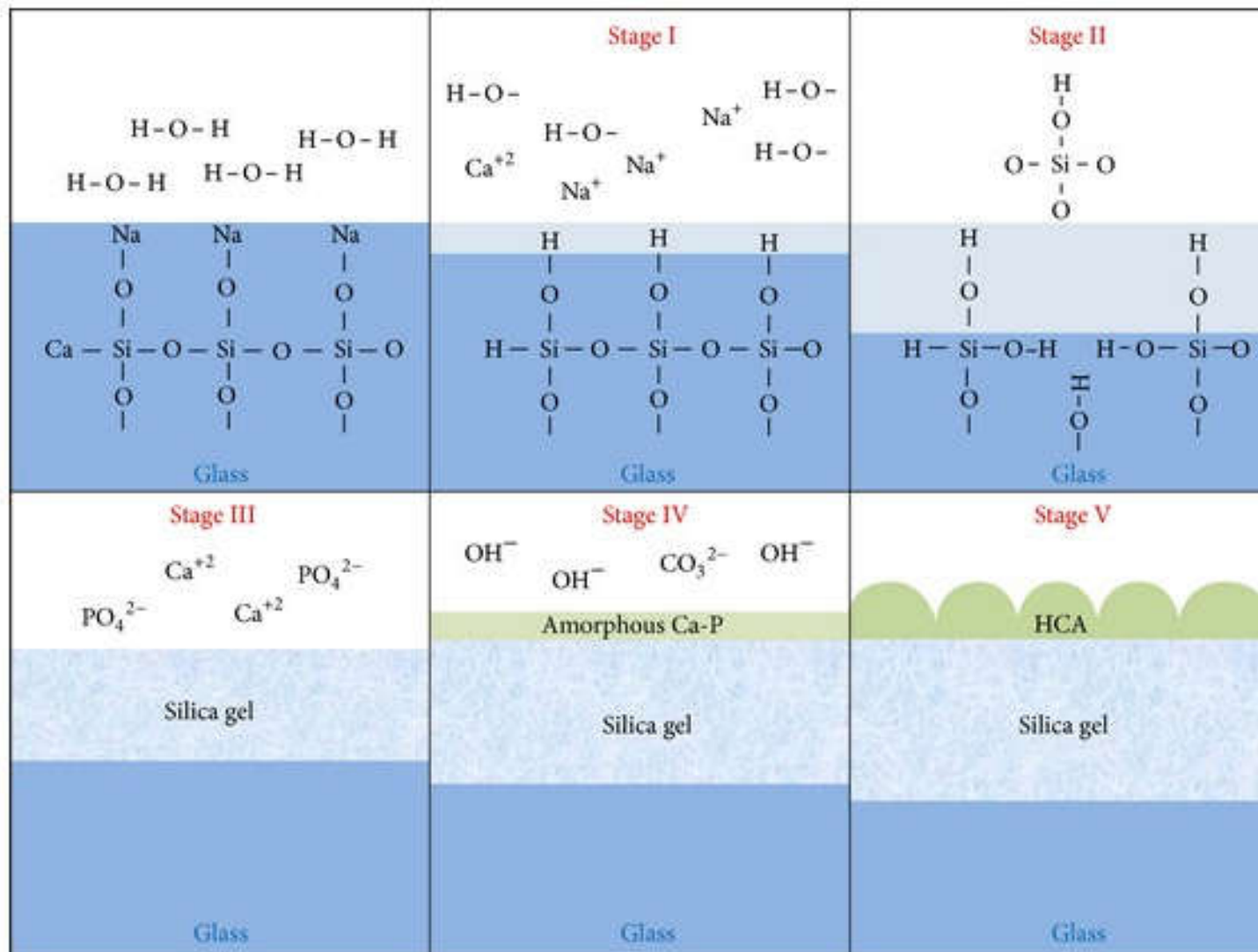
رفتار سیلیکات های زیست فعال در بدن

28



شما تیک مرحله اول زیست فعالی سیلیکات ها

29



زیست فعالی سرامیک های غیر سیلیکاتی

30

- 1) Dissolution-precipitation → Materials composition dependent
- 2) Protein adsorption → similar to silicates
- 3) Bone cells activity → similar to silicates

□ **Apatites** (which contain Ca and P):

Dissolution of Ca and P ions into the fluid → Raises the local ionic concentration of Ca and P ions to the supersaturation levels → Precipitation of amorphous calcium phosphate layer → Transformation to the more thermodynamically stable HCA

□ **Nearly inert ceramics** (like ZrO_2 , TiO_2 , ZrTiO_4):

Hydration of TiO_2 (due to hydrophilicity) → Formation of surface Ti-OH groups → Adsorption of Ca and then P ions → Precipitation of amorphous calcium phosphate → Transformation to HCA

ارزیابی زیست فعالی In vitro

31

□ **In vitro**: غوطه وری نمونه در سیال شبیه سازی بدن (Simulated Body Fluid: SBF) و مطالعه سطح نمونه یا ترکیب محلول ← مطابقت نسبی ساختار و سرعت تشکیل رسوبات HA با شرایط In vivo

<i>Ion</i>	<i>Simulated body fluid (SBF) (mM)</i>	<i>Human blood plasma (mM)</i>
Na ⁺	142	142
K ⁺	5	5
Mg ²⁺	1.5	1.5
Ca ²⁺	2.5	2.5
Cl ⁻	148.8	103
HOC ₃ ⁻	4.2	27
HPO ₄ ²⁻	1	1
SO ₄ ²⁻	0.5	0.5



ELSEVIER

Biomaterials

Volume 27, Issue 15, May 2006, Pages 2907-2915

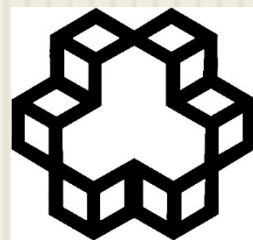


Leading Opinion

How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? ☆

Tadashi Kokubo , Hiroaki Takadama

□ نقطه ضعف In vitro: غیاب پروتئین ها و سلول های موجود در شرایط In vivo



دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی
دانشکده مهندسی و علم مواد

بیومواد پلیمری

Polymeric Biomaterials (Biopolymers)

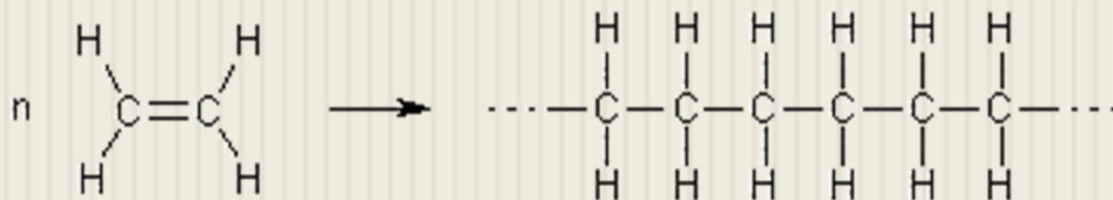
عرفان صلاحی نژاد

Email: salahinejad@kntu.ac.ir

پلیمرها

2

- **پلیمرها** ← متشکل از پیوند های کووالانسی ملکول های کوچک (Monomer or Mer) با زنجیرهای (Chain) اصلی حاوی اتم هایی مانند کربن، نیتروژن، اکسیژن، سیلیکون و ...
- **عام ترین طبقه بندی** ← طبیعی و سنتزی
- **مثال:** پلی اتیلن ← به هم پیوستن چندین ملکول اتیلن (C_2H_4):



- **n (Degree of Polymerization or Repeating Unit):** تعداد مونومرهای زنجیر = وزن مولکولی یک زنجیر تقسیم بر وزن مولکولی یک مونومر.
- تفاوت n زنجیرهای مختلف حین سنتز ← گزارش توزیع آماری یا متوسط n
- کنترل n: کنترل متغیرهای فرایند سنتز (دما، فشار، افزودنی ها، کاتالیزور و ...)

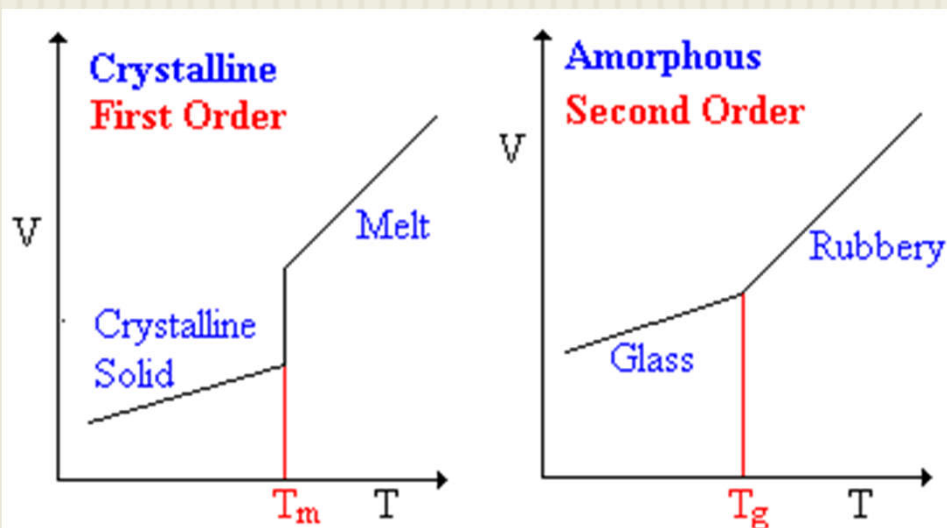
پلیمرها

3

➤ اثر افزایش n :
افزایش ویسکوزیته
افزایش استحکام و تردی
افزایش پایداری شیمیایی

افزایش دمای انتقال شیشه ای (T_g : Glass Transition Temperature)

- ✓ Glass Transition or glass–liquid transition is a reversible transition in amorphous materials (or in amorphous regions within semicrystalline materials) from a hard and relatively brittle "glassy" state into a viscous or rubbery state as the temperature is increased. An amorphous solid that exhibits a glass transition is called a glass.



First-order transition: transfer of heat

Second-order transition : no transfer of heat
(but change in heat capacity)

سنتز پلیمرها

4

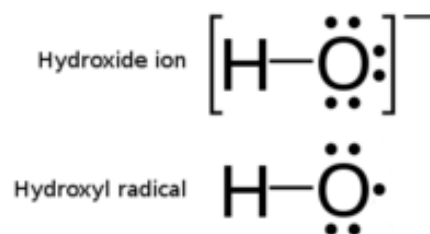
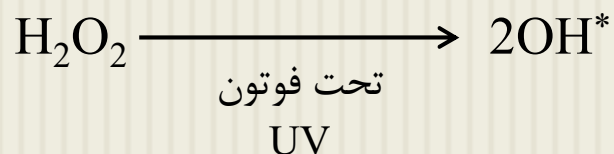
مکانیزم افزایشی یا رادیکال آزاد (Addition or Free Radical Polymerization)

مکانیزم تراکمی (Condensation or Step-Reaction Polymerization)

مکانیزم افزایشی:

➤ شرایط لازم:

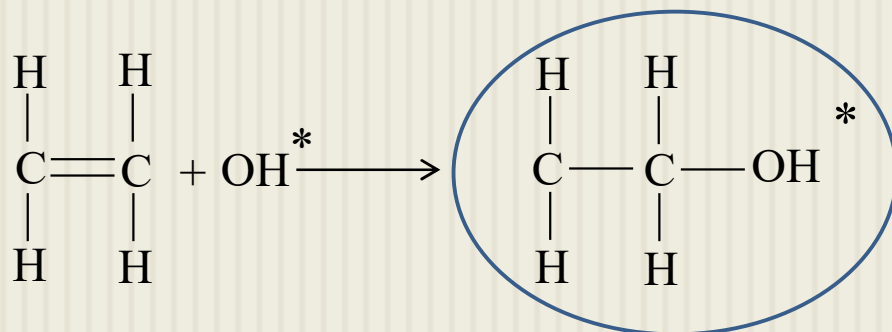
1. غیر اشباع بودن مونومر ← با پیوند دوگانه یا سه گانه، مانند اتیلن یا استیلن.
2. وجود رادیکال آزاد حین سنتز ← یک اتم یا گروه اتمی با حداقل یک الکترون آزاد (که به آسانی با سایر اتم ها ترکیب می شود)، مانند: OH^*



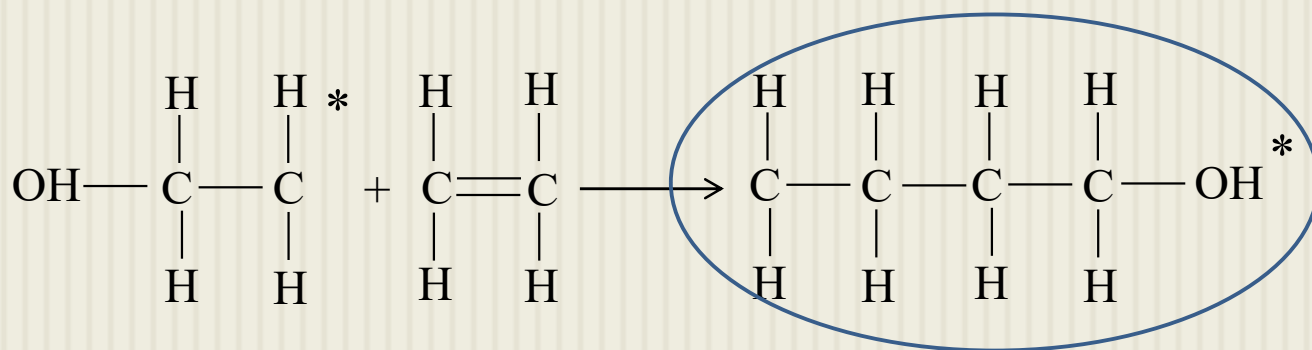
مکانیزم افزایشی سنتز پلیمرها

5

➤ **شروع:** برخورد رادیکال آزاد ← شکستن پیوند دوگانه اتیلن ← تشکیل یک رادیکال آزاد بزرگتر



➤ **رشد:** برخورد رادیکال آزاد جدید با سایر ملکول ها ← افزایش طول رادیکال آزاد محصول

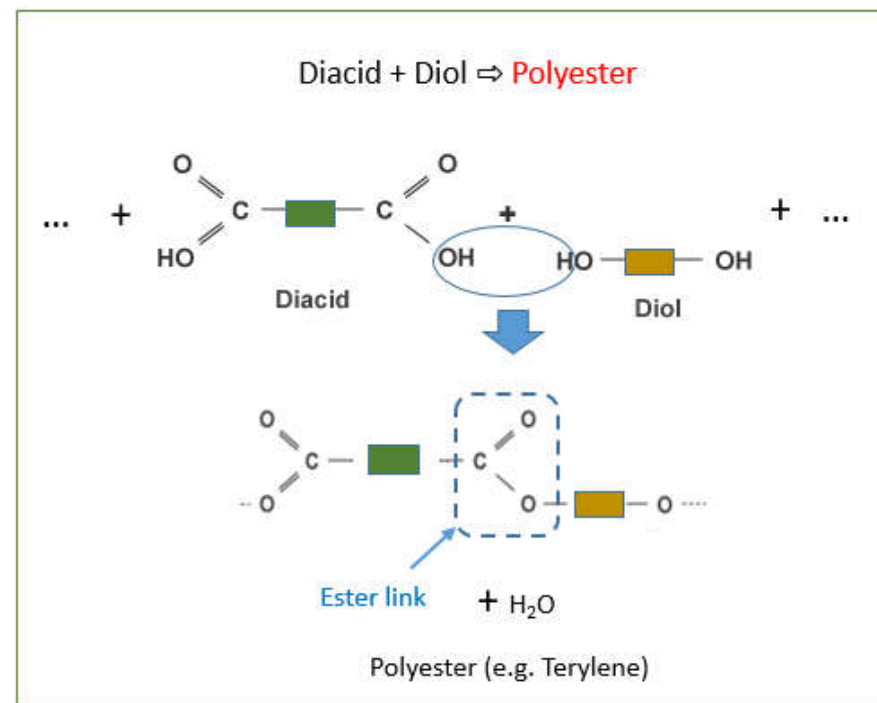
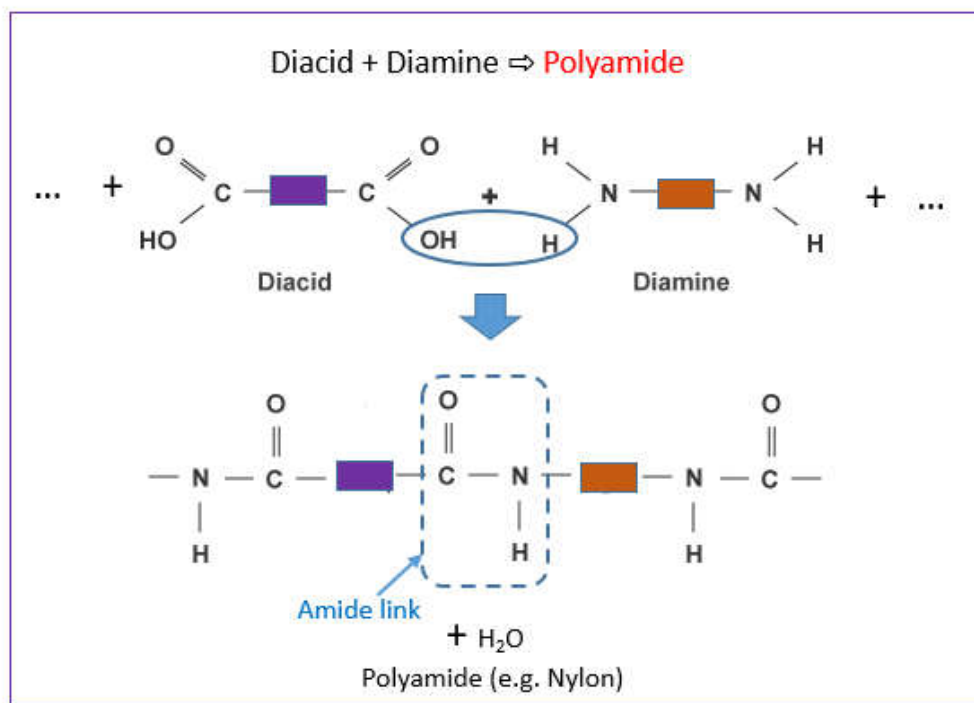


➤ **پایان:** برخورد دو رادیکال آزاد ← تشکیل یک زنجیر پلیمر (این مرحله تعیین کننده n یا وزن ملکولی پلیمر است)

مکانیزم تراکمی سنتز پلیمرها

6

- بدون نیاز به پیوند غیر اشباع، رادیکال آزاد و دمای بالا ← فرآیند حاکم در بدن موجودات زنده
- واکنش انتهای دو مولکول با هم ← آزاد شدن یک مولکول کوچک به عنوان محصول جانبی (مولکول تراکم) مثل آب، آمونیاک، متانول و ...



مفاهیم پایه در پلیمرها

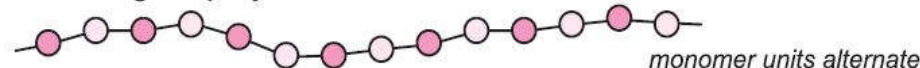
7

➤ Polymer Blends vs. Copolymers

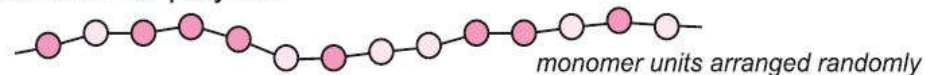
❑ مخلوط (Blend): اختلاط چندین پلیمر قبلاً سنتز شده

❑ پلیمر ناهمگن (Copolymer): پلیمری با چندین مونومر در ساختار

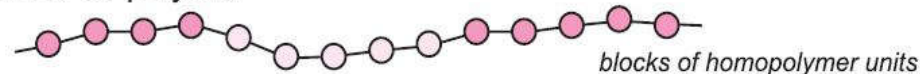
Alternating co-polymer



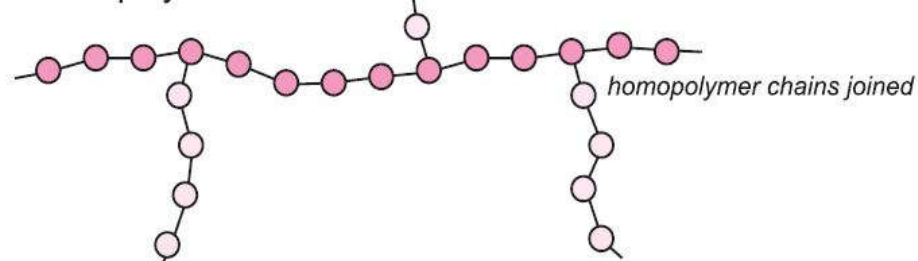
Random co-polymer



Block co-polymer



Graft co-polymer

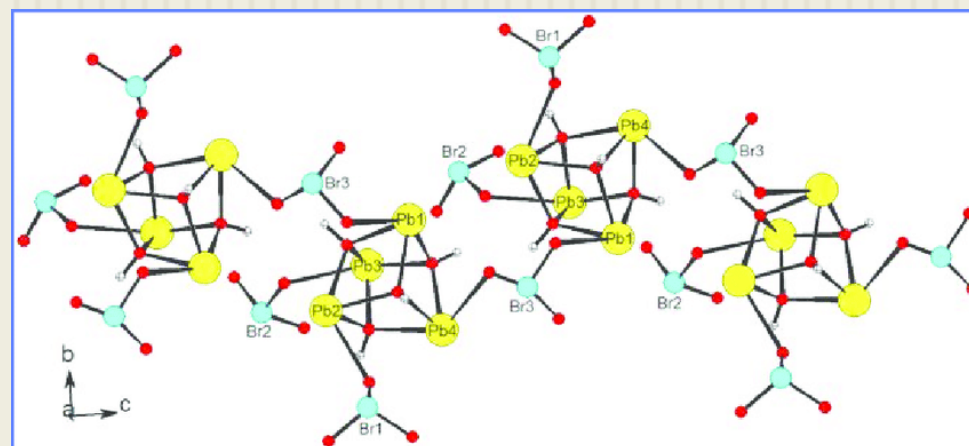
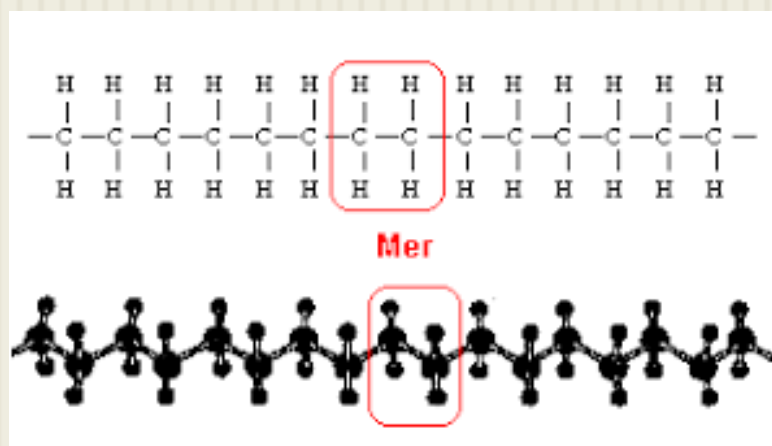


مفاهیم پایه در پلیمرها

8

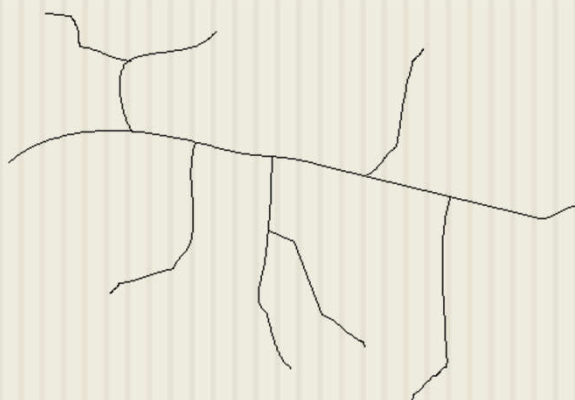
➤ آرایش زنجیرها (Chain Arrangement)

- عمدتاً به صورت غیر خطی، زیگزاگی و در سه بعد.



➤ شاخه ای شدن (Branching)

- افزایش استحکام و ویسکوزیته.



مفاهیم پایه در پلیمرها

9

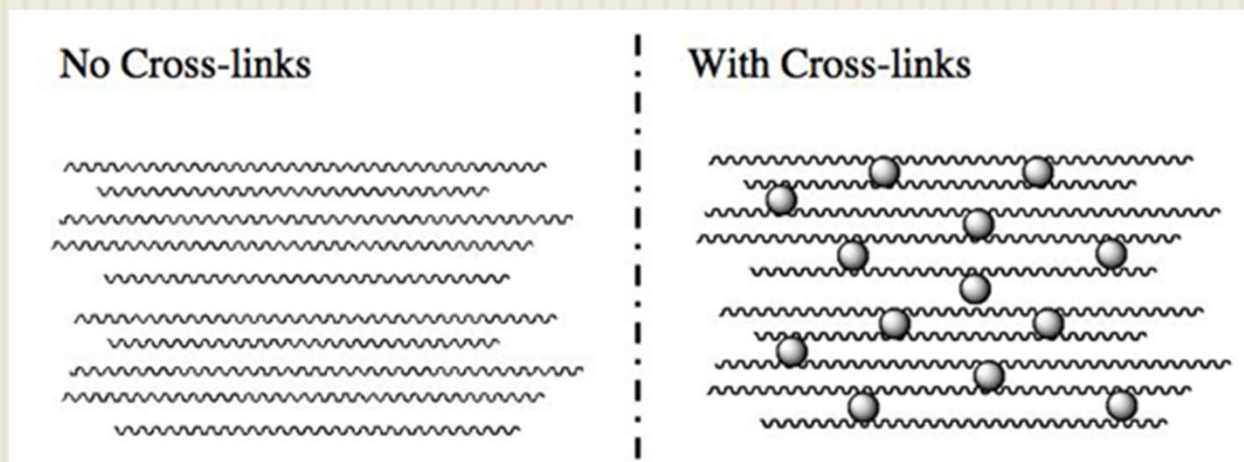
➤ زنجیرهای سه بعدی (3-D Chains)

- زنجیرهای با شاخه جانبی با آرایش سه بعدی

➤ اتصالات عرضی (Cross-Linking)

- حالت غیر اتصال عرضی: پیوند بین زنجیرها ← واندروالسی.

- حالت اتصال عرضی: پیوند کووالانسی و گاهی یونی بین زنجیرها ← آن پیوند = Cross-Link (مانند اکسیژن) ← افزایش استحکام و تردی



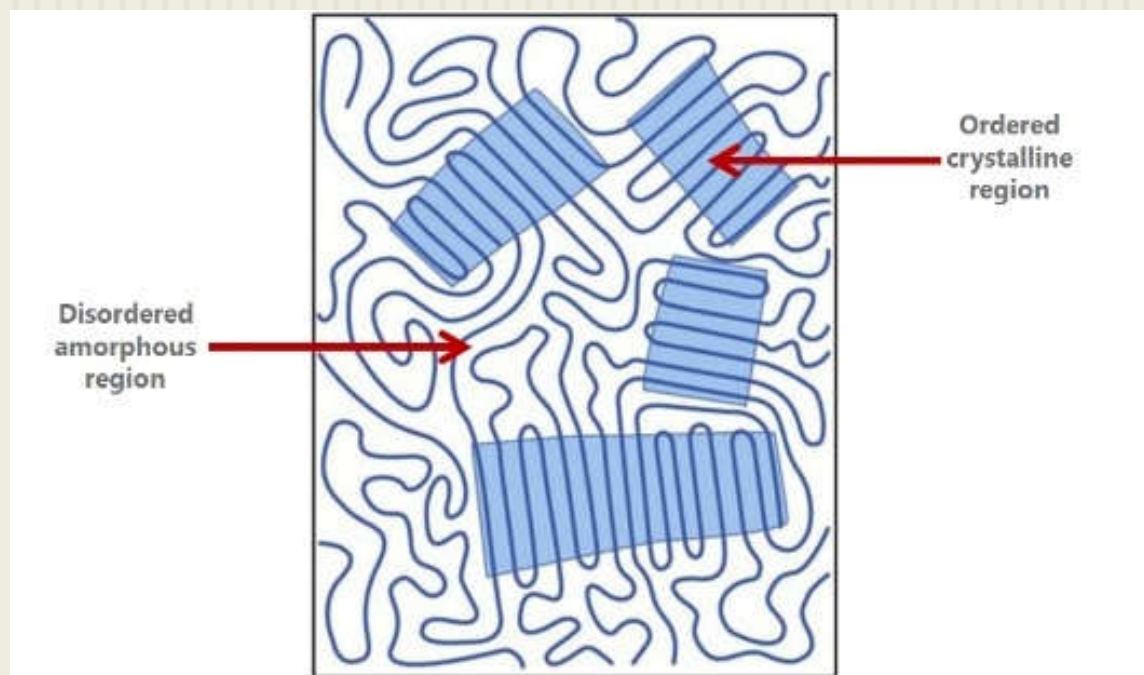
مفاهیم پایه در پلیمرها

10

➤ بلوری شدن (Crystallinity)

- آرایش معمولاً نامنظم زنجیرها نسبت به هم، ولی در برخی نواحی، زنجیرها می تواند به موازات یکدیگر نظم می گیرند ← بلوری شدن جزئی.

- بلوری شدن ← کدر شدن پلیمر آمورف ← PMMA در کاربردهای اپتیک پزشکی



طبقه بندی پلیمرها

11

(1) **ترموپلاستیک ها یا گرمانرم ها (Thermoplastics):** با ساختار خطی یا دوبعدی یا شاخه

دار، با قابلیت ذوب و انجماد چند باره، مثل موم (Paraffin Wax)

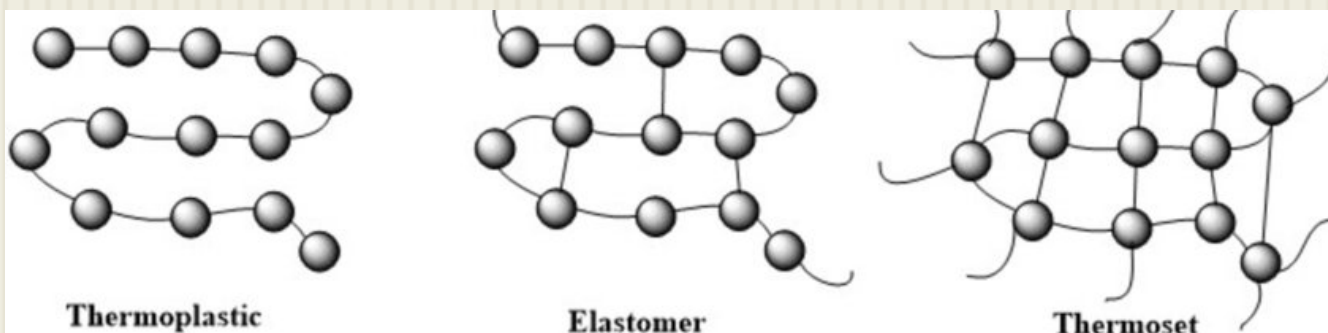
(2) **ترموست ها یا گرماسخت (Thermosets):** با ساختار فشرده، سه بعدی و پیوند عرضی و بدون

قابلیت ذوب مجدد، شکل دهی: انحلال در محلول.

(3) **الاستومرها یا لاستیک ها (Elastomers or Rubbers):** با قابلیت کرنش الاستیک قابل

توجه (از طریق به خط شدن ساختار زیگراگی زنجیر)، دارای زنجیرهای خطی (مانند ترموپلاستیک)، اما با

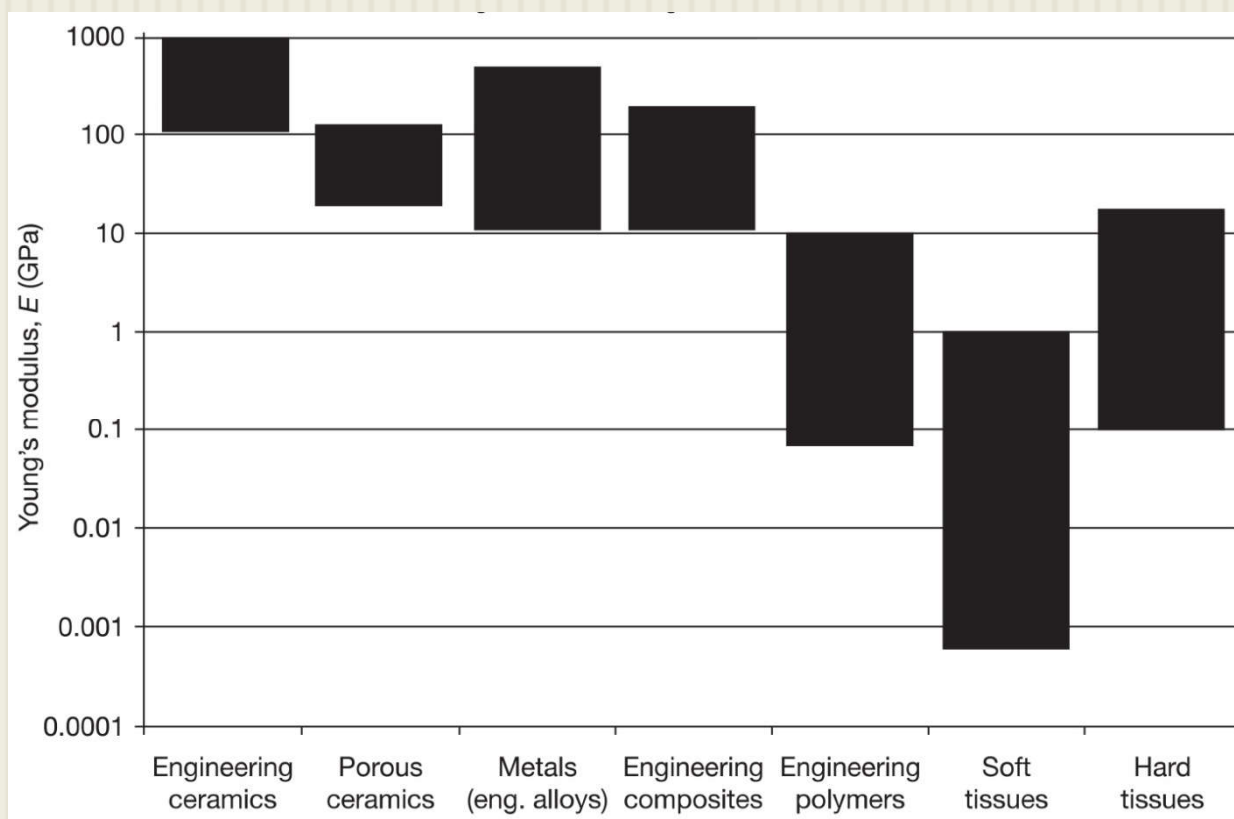
پیوند عرضی جزئی و در نتیجه تخریب شدنی با حرارت (مانند ترموست ها)



مزایای پلیمرها در کاربردهای زیستی

12

- دارای خاصیت Biomimetic ← شباهت ساختاری و خواص به اکثر بافت های بدن (زیست سازگاری)
- نزدیکی مدول یانگ و استحکام به بافت ها ← کاهش بیشتر با کاهش وزن ملکولی و ایجاد تخلخل
- چگالی اندک



کاربردهای پلیمرها به عنوان بیومواد

13

□ ارتوپدی Orthopedics

□ نخ بخیه Suture

□ قلبی-عروقی Cardiovascular

□ پوست Skin

□ بینایی Ophthalmics

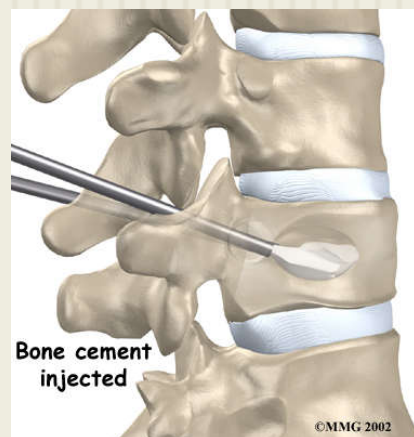
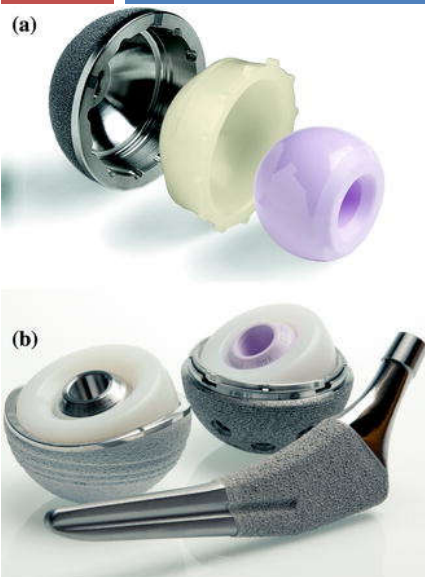
□ دارورسانی Drug Delivery

□ دندانپزشکی Dentistry

□ مهندسی بافت Tissue Engineering

کاربردهای بیوپلیمرها در ارتوپدی

14



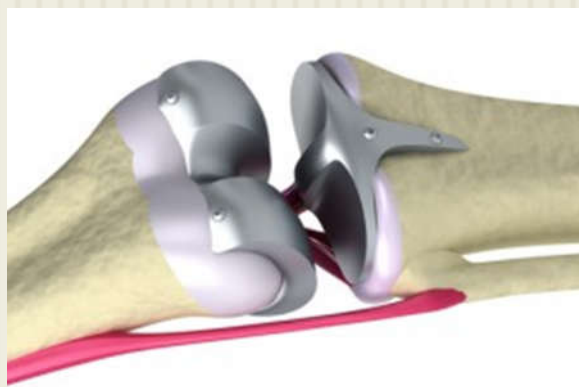
□ در ساخت مفصل مصنوعی به عنوان آستری (Liner)

□ سیمان استخوان

□ زردپی و رباط مصنوعی (Tendon & Ligament)

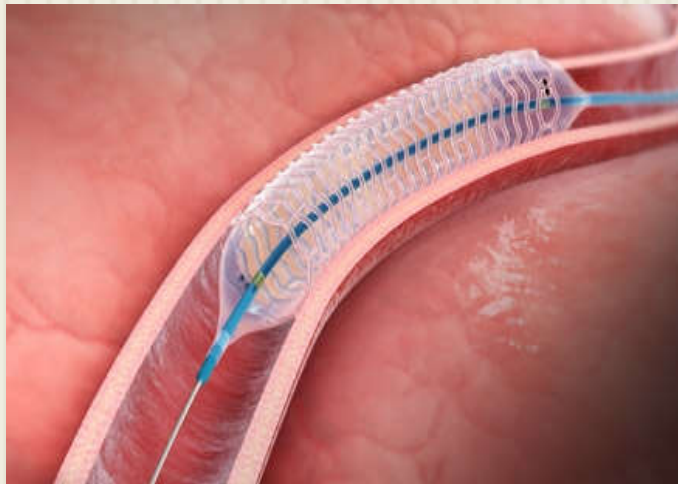
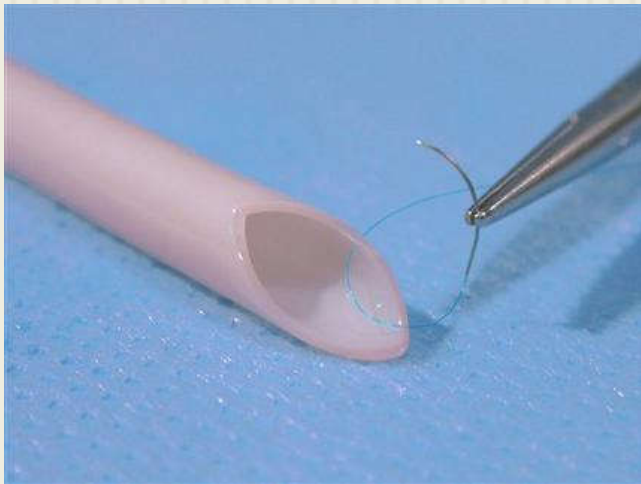
□ پر کردن عيوب استخوانی

□ پیچ و صفحات شکسته بندی



کاربردهای قلبی - عروقی بیوپلیمرها

15

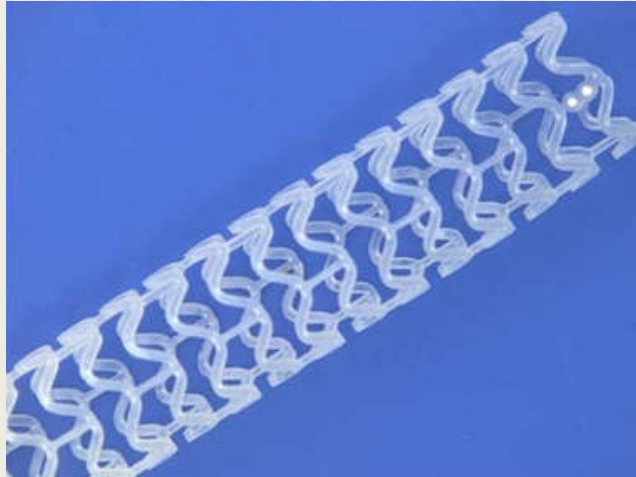
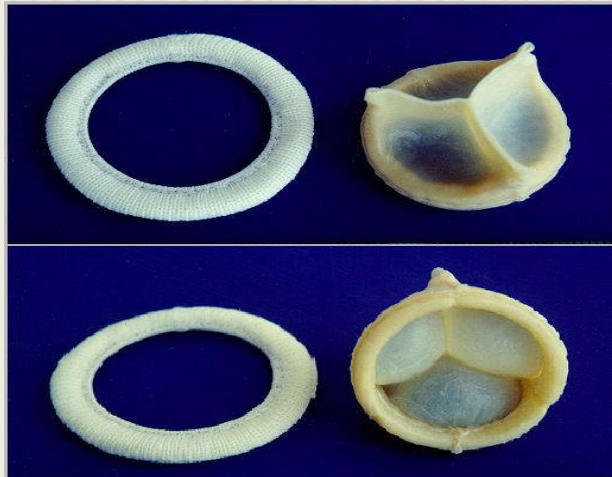


❑ رگ مصنوعی

❑ دریچه های قلب

❑ بالون

❑ استنت



❑ اجزاء قلب مصنوعی



کاربردهای بینایی بیوپلیمرها

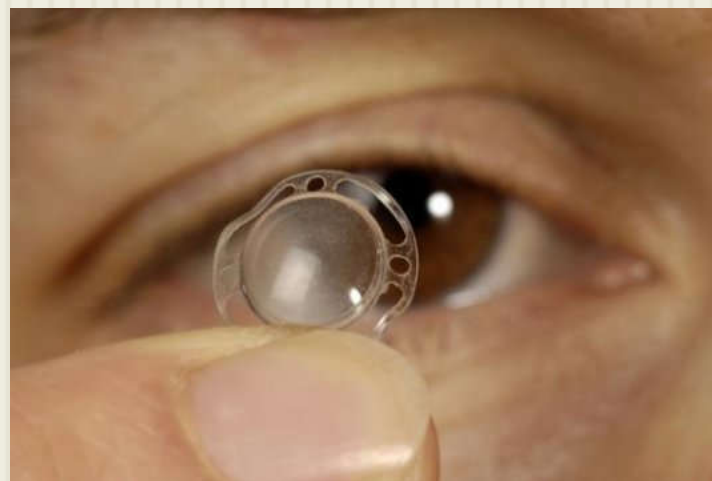
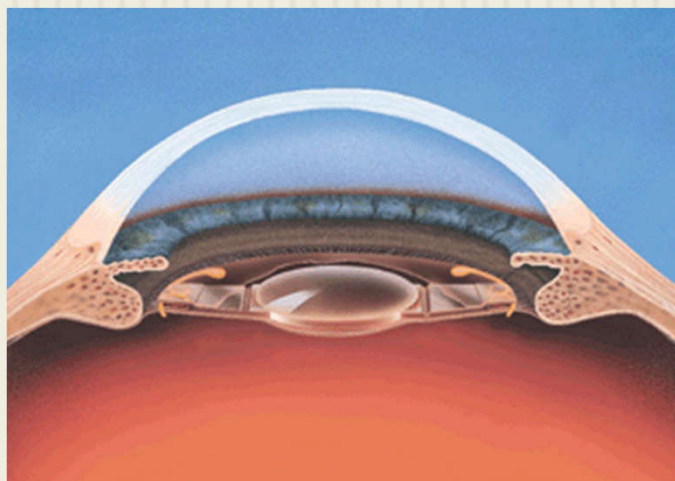
16



□ لنزهای تماسی (Contact Lens)

□ لنزهای درون چشمی (Intraocular Lens)

□ قرنیه مصنوعی (Cornea)



کاربردهای دندان‌ی بیوپلیمرها

17



□ پایه دندان مصنوعی (Denture Base)

□ چسب

□ پرکننده کانال دندان در عصب کشی



طبقه بندی پلیمرها در کاربردهای زیستی

18

1. Biostable or Nondegradable Polymers:

- ✓ Used where long-term structural stability and biocompatibility are needed
- ✓ *Porosity* → facilitates tissue ingrowth and enable long-term stability
- ✓ *Applications* → bearing surfaces in hip, knee, or shoulder implants; vascular grafts or catheters; fillings and resins for teeth; nose, chin, and cheek implants; and ocular implants

2. Bioresorbable or Biodegradable Polymers:

- ✓ Used where temporary structural properties are needed
- ✓ Used where tissue integration and resorption
- ✓ *Applications*: resorbable sutures, suture anchors, bone screws, and drug delivery devices

پلیمرهای تخریب ناپذیر

19

<i>Polymer</i>	<i>Linkage</i>	<i>Morphology</i>
Polyethylene (PE)	$-(C_2H_4)-$	Semicrystalline
Polypropylene (PP)	$-(CH_2CH \cdot CH_3)-$	Semicrystalline
Polytetrafluoroethylene (PTFE)	$-(C_2F_4)-$	Semicrystalline
Polyester (PET)	$-(RC=OOR')-$	Semicrystalline
Polymethylmethacrylate (PMMA)	$-(C_5O_2H_8)-$	Amorphous
Polyurethane (PU)	$-(R_1-O-C=ONR_2R_3)-$	Amorphous–semicrystalline
Polyamide (nylon)	$-(NHCO(CH_2)_4CONH(CH_2)_6)$	Amorphous or semicrystalline
Silicone	$-(OSiR_2)-$	Amorphous
Polyetheretherketone (PEEK)	$-C_6H_4-O-C_6H_4-O-C_6H_4-CO-$	Semicrystalline

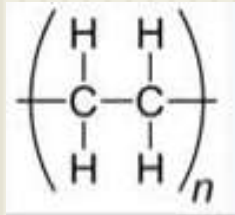
کاربرد پلیمرهای تخریب ناپذیر

20

<i>Application</i>	<i>Devices</i>	<i>Polymers</i>
Vascular	Balloons/catheters	Nylon, polyester/LDPE, LLDPE, HDPE
Soft tissues	Grafts	E-PTFE, polyester
	Suture anchors	PEEK
	Sutures	Polyester, nylon
	Breast implants	Silicone
Dental	Crown/filling	Acrylic resins
	Cements	PMMA
Orthopedics	Joint replacements	UHMWPE
	Spinal implants	Polyurethanes
	Tendons/ligaments	HDPE, e-PTFE
	Bone cement	PMMA/PS
	Spinal fusion	PEEK

Polyethylene (PE)

21



□ ترموپلاستیک، با مکانیزم سنتز افزایشی

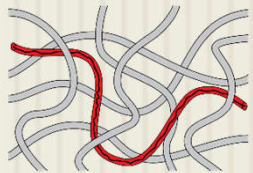
□ با درجاتی از بلورینگی ← محدودیت در تعداد و اندازه شاخه های زنجیر

□ دما، زمان و فشار فرآیند سنتز ← شاخه دار شدن، وزن ملکولی، بلورینگی، پیوند عرض و ...

□ اثر افزایش وزن ملکولی از LDPE به HDPE تا HDPE ←

«افزایش خطی شدن (کاهش شاخه دار شدن)، فشردگی زنجیرها، بلورینگی و چگالی»

□ در حالت وزن ملکولی خیلی بالا (UHMWPE) ← تمایل به ایجاد حصار Entanglement ←



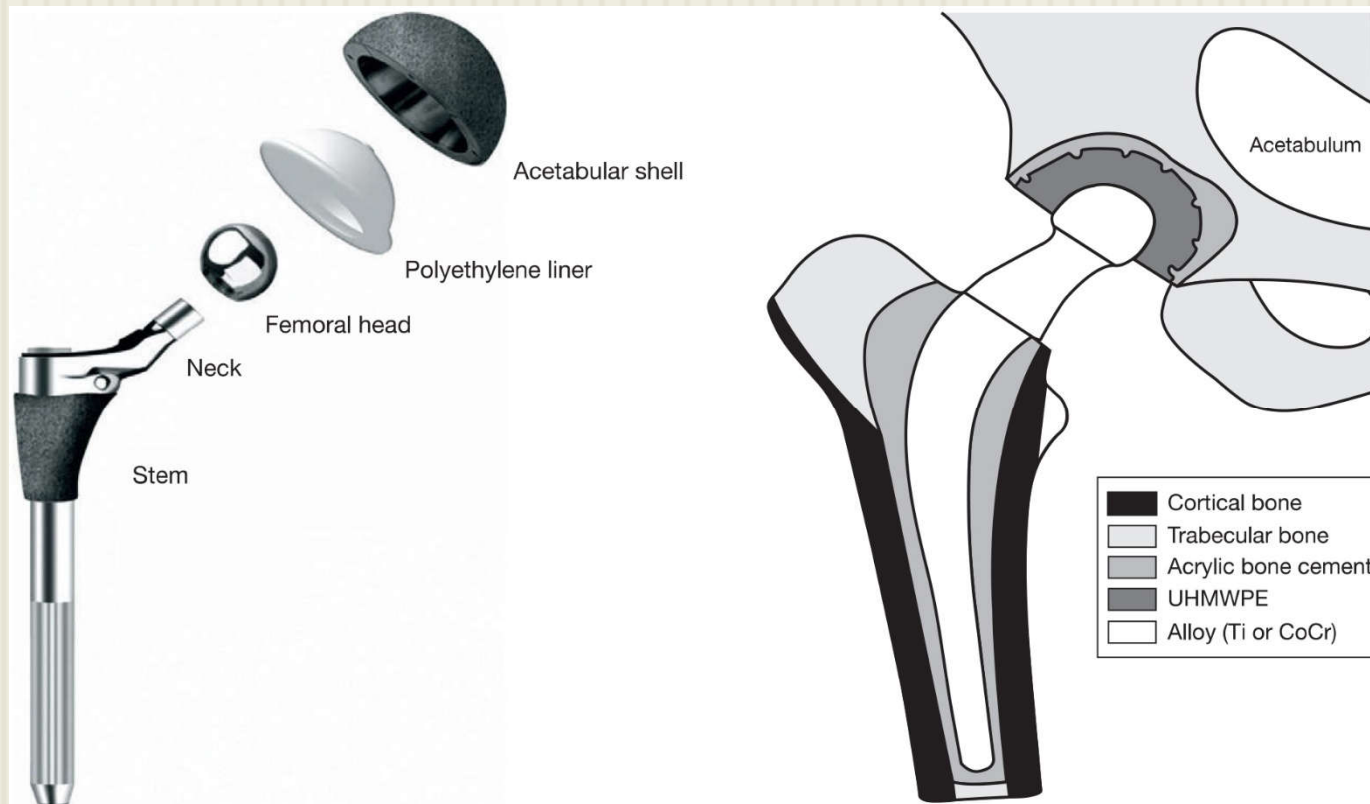
«کاهش بلورینگی و چگالی»

Polyethylene	Molecular weight (g mol^{-1})	Crystallinity (%)	Density (g cm^{-3})	Applications
LDPE	30 000–50 000	30–40	0.910–0.925	Medical packaging, catheters
MDPE	60 000–100 000	50–60	0.926–0.940	Facial implants
HDPE	200 000–500 000	70–90	0.941–0.980	Tendons, catheters
UHMWPE	4–6 million	45–60	0.925–0.935	Orthopedic bearings

UHMWPE

22

- خواص منحصر به فرد UHMWPE ← تافنس بالا، ضریب اصطکاک کم، مقاومت به سایش بالا
- کاربرد اصلی ← آستری (Liner) مفصل لگن، زانو، شانه، آرنج



- سایر کاربردها: رگ مصنوعی، کاشتنی های استخوان و شکسته بندی

سایش در مفاصل

23

□ مقاومت سایش ناکافی آستری مفصل ← Fatigue Delamination and Adhesive Wear

□ آثار سایش زیاد:

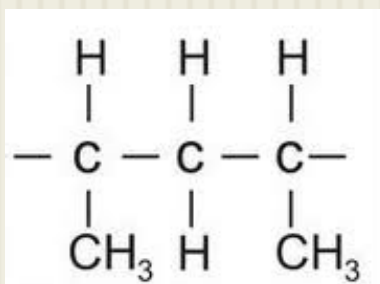
1. اثر منفی بر سیستم ایمنی بدن
2. آزاد شدن آنزیم های مقابله با محصولات سایش ← اثر منفی بر سلول های استخوان ساز و پدیده Bone Remolding ← لاغر شدن استخوان محل ← لق شدن مفصل مصنوعی

□ روش های بهبود مقاومت سایش در مفاصل:

1. استفاده از افزودنی ها و Doping در PE
2. استفاده از تویی سرامیکی به جای فلز ← کاهش سایش چسبان
3. جایگزینی آستری پلیمری با سرامیک (آلومینا)

Polypropylene (PP)

24

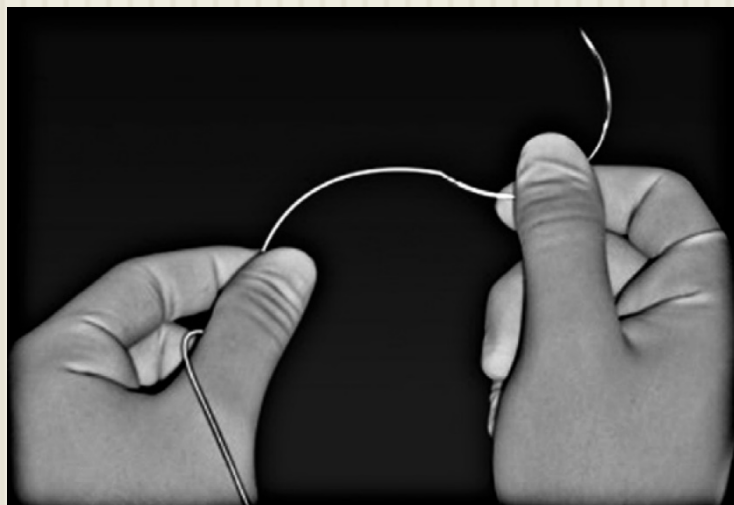


✓ مکانیزم سنتز: افزایشی

✓ با خواصی شبیه PE به علت شباهت در ترکیب شیمیایی

✓ نیمه بلوری: با بلورینگی کمتر از PE ← به علت شاخه های بزرگتر

✓ با استحکام کشش و مقاومت به خستگی بالا با در خمش



در ساخت مفصل انگشت

نخ بخیه غیر جذبی

سرنگ

✓ کاربرد:

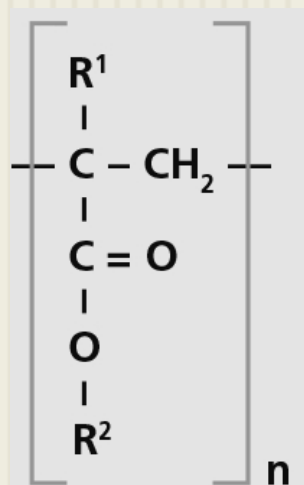
Polyacrylates

25

✓ مکانیزم سنتز ← افزایشی

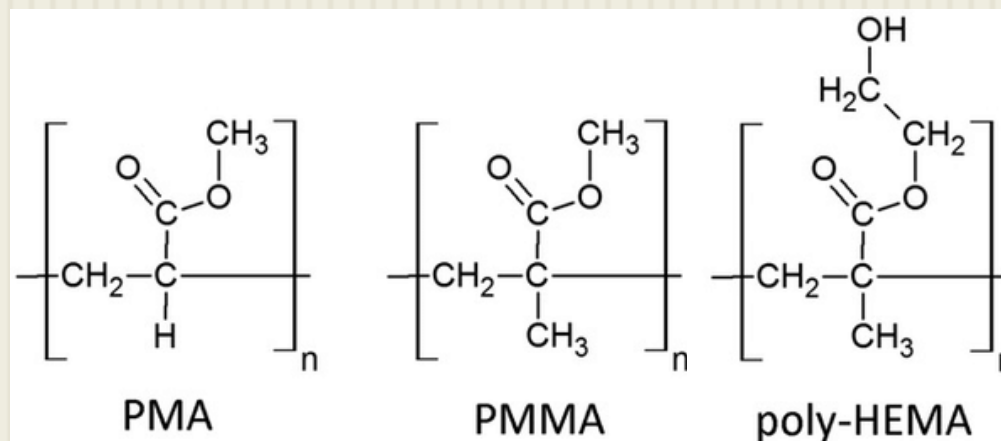
✓ گروه های جانبی بزرگ ← آمورف و ترد با مدول یانگ بالا

✓ کاربردها: لنزهای چشمی (خالص و شفاف)، سیمان استخوانی، پایه دندان مصنوعی و پروتزهای فک و صورت



پلی میتایل اکریلات PMA
 پلی میتایل متاکریلات PMMA
 پلی هیدروکسی اتیل متاکریلات PHEMA

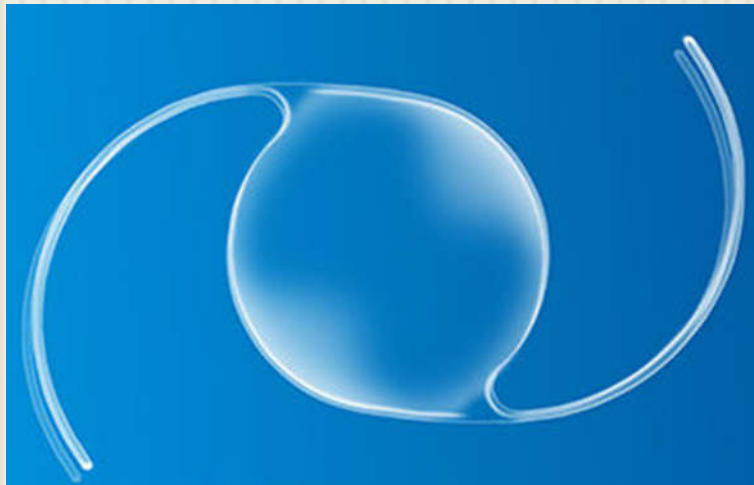
✓ انواع شاخص:



Polymethylmethacrylate (PMMA)

26

- شفافیت بالا ← قابلیت گذردهی نور تا ۹۵ درصد
- مقاومت شیمیایی بالا ← قابل حل در اسیدهای قوی
- زیست سازگار
- آب گریز ← به دلیل فقدان گروه هیدروکسیل در ساختار



Intraocular Lens



Contact Lens

PMMA as Bone Cements

27

□ **سیمان استخوانی** ← قرارگیری در فصل مشترک کاشتنی و استخوان ← انتقال یکنواخت نیرو

□ فروش در یک بست دو قسمتی ← اختلاط حین جراحی ← تثبیت پس از حدود ۱۰ دقیقه

۱- پودر: PMMA, BaSO₄ (جهت ظهور در رادیوگرافی) و منبع رادیکال آزاد (مانند: Benzoyl Peroxide)

۲- مایع: مونومرهای MMA, Initiator (فعال کننده منبع رادیکال آزاد) و Stabilizer (کنترل سرعت بسپارش)

□ **دستیابی به بهترین خواص مکانیکی سیمان استخوانی:**

۱) عاری بودن از تخلخل (چالش اصلی) ← انجام عملیات اختلاط در خلاء یا استفاده از سانتریفیوژ

۲) استفاده از افزودنی های سرامیکی (زیرکونیا، آپاتیت و ...) ← استحکام بخشی و زیست فعالی

۳) استفاده از Coupling Agent ← اصلاح سطح و بهبود چسبندگی پلیمر و سرامیک

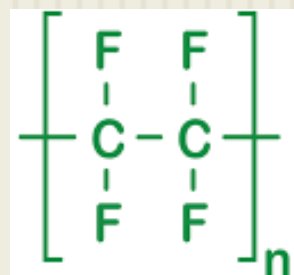
Polyhydroxyethylmethacrylate (PHEMA)

28

- آب دوست ← به دلیل گروه هیدروکسیل
- قابلیت جذب آب تا چندین برابر حجم خود ← هیدروژل
- کاربرد ← ساخت عدسی نرم (Soft Lens) ← تطابق بهتر با محل، در قیاس با انواع سخت PMMA
- انتخاب دیگر جهت ساخت عدسی های نرم چشمی ← Silicone Rubber
- ✓ ۱- قابلیت گذردهی اکسیژن: Silicone Rubber
 - ✓ ۲- آب دوستی: PHEMA
 - ✓ ۳- شفافیت: PHEMA
- بهینه سازی عدسی نرم ← ساخت لنز از Silicon Rubber با پوشش هیدروژلی مانند PHEMA

Fluorocarbon Polymers

29

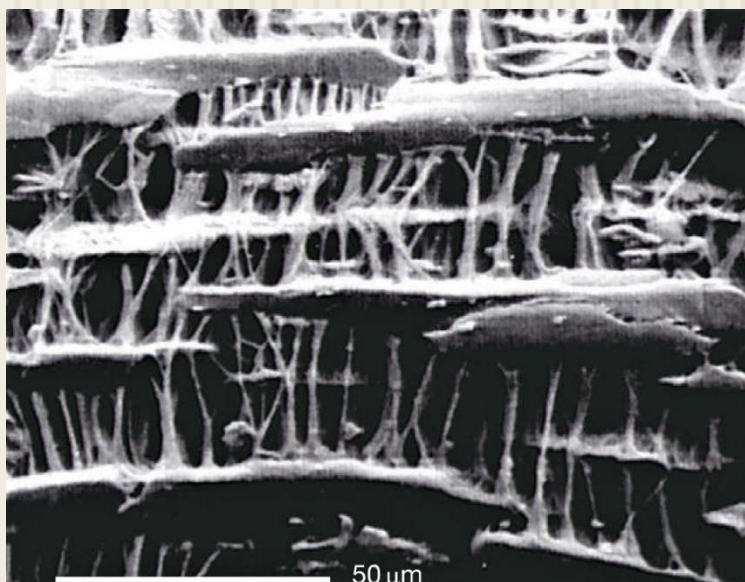


Polytetrafluoroethylene = PTFE = Teflon

□ مکانیزم سنتز: افزایشی

□ معروف ترین ←

□ خواص: پایداری شیمیایی، خواص مکانیکی و قابلیت ارتجاعی (Resilience) بالا، روانسازی، آب گریزی



□ نیمه بلوری ← گروه جانبی کوچک

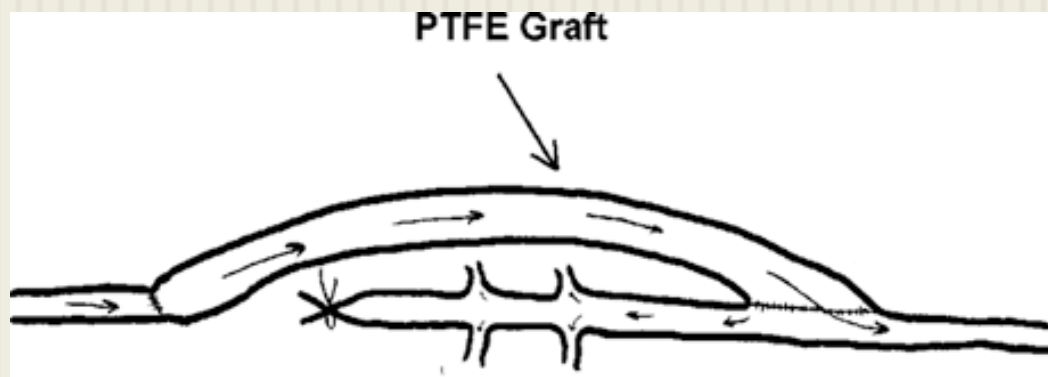
□ موفقیت به عنوان بیومواد ← ساختار میکرومتخلخل

Allowing biointegration
for fixation and long-term stability

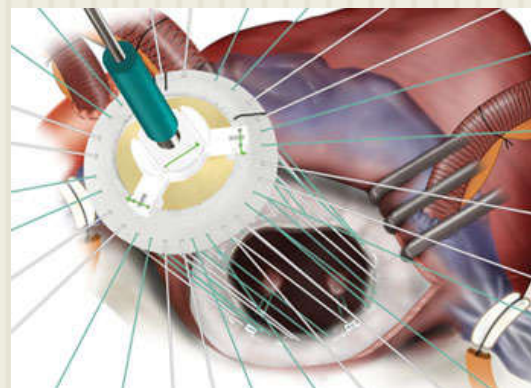
کاربردهای PTFE

30

□ رگ مصنوعی (Vascular Graft) ← بهره گیری از قابلیت ارتجاعی، آب گریزی و تخلخل سطحی

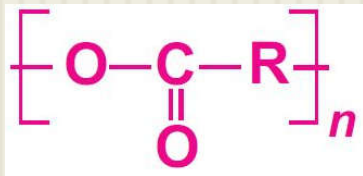


□ حلقه دریچه های مصنوعی قلب ← محل بخیه به بافت نرم اطراف



Polyesters

31



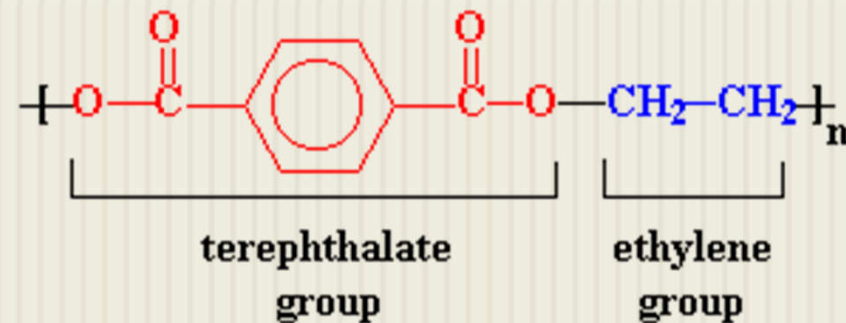
□ مکانیزم سنتز: تراکمی

□ با درجه بلورینگی بالا

□ بر حسب گروه R در زنجیر ← تخریب پذیر و تخریب ناپذیر

Polyethylene Terephthalate = PET = Dacron

□ پرکاربردترین نوع تخریب ناپذیر ←

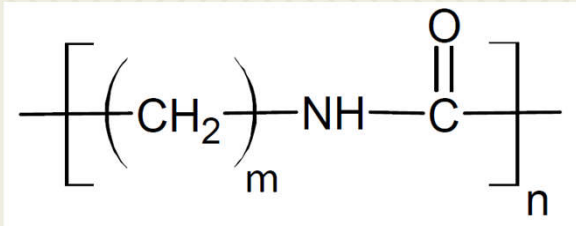


□ خواص: آب گریز، خون سازگار (Nonthrombogenic)

□ کاربرد: رگ مصنوعی، نخ بخیه، حلقه دریچه های مصنوعی قلب (موفق تر از PTFE)

Polyamides (Nylons)

32



✓ مکانیزم سنتز: تراکمی

✓ آمورف یا نیمه بلوری

✓ پیوند هیدروژنی بین زنجیره ها ← پر استحکام (حداکثر استحکام در جهت زنجیر)

✓ Kevlar نوعی پلی آمید ← با استحکام ۵ برابر فولاد ← کاربرد در کامپوزیت های رشته ای

✓ اندکی تخریب پذیر در بدن ← کاهش استحکام با زمان ← مکانیزم تخریب:

۱- جذب آب توسط نواحی آمورف ← حساس به تورم (Swelling)

۲- تجزیه توسط آنزیم های پروتئینی ← به دلیل حضور آمید در ساختار پروتئین ها

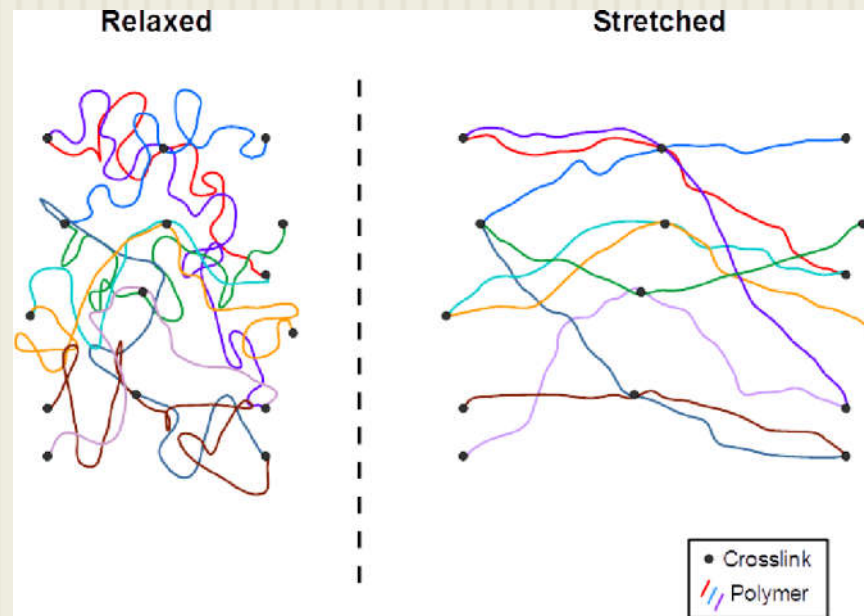
✓ کاربردهای کوتاه مدت (به علت تخریب پذیری جزئی) و نیازمند استحکام ← سوند، بالن آنژیوپلاستی

و بالن منبسط کننده استنت (Stent Deployment Balloon)

Elastomers (Rubbers)

33

- **تعریف ASTM لاستیک:** ماده ای که در دمای اتاق، حداقل ۲۰۰٪ کرنش الاستیک نشان دهد.
- مکانیزم: باز شدن ساختارهای زیگزاگی زنجیر اصلی



Polyurethane
Silicone Rubber

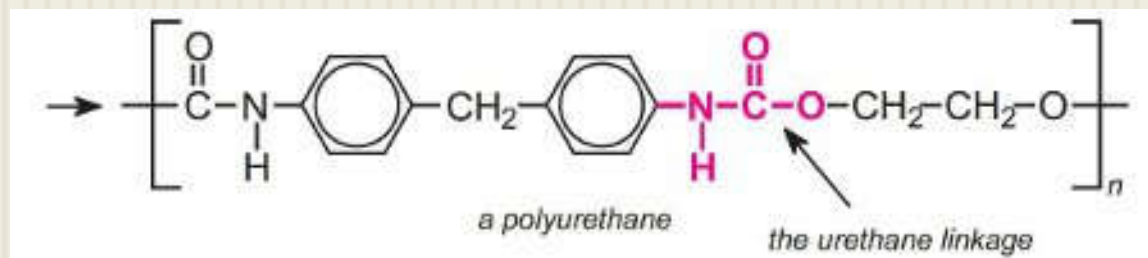
- لاستیک های پر کاربرد در زمینه پزشکی:

Polyurethane

34

□ مکانیزم سنتز: تراکمی

□ تنوع ترکیب زنجیر (Backbone) } تنوع پایداری در بدن ← از تخریب ناپذیر تا تخریب پذیر
□ تنوع خواص مکانیکی ← از نرم (الاستومر) تا سخت (ترموپلاست)

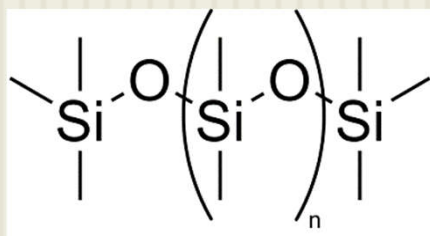


□ نوعی تخریب ناپذیر ←

- کاربردها:
- ۱- رگ مصنوعی
 - ۲- مهندسی بافت های نرم ← در حالت الاستومر
 - ۳- ارتوپدی: آستری مفصل به عنوان Bearing Materials
 - ۴- کاشتنی ستون فقرات
 - ۵- اجزایی از Pacemaker

Silicone Rubber or Elastomer

35



□ مکانیزم سنتز: تراکمی

□ گاهی با افزودنی SiO_2 ذره ای ← بهبود خواص مکانیکی

□ کاربرد:

۱- سوند

۲- لنزهای نرم

۳- قسمت هایی از Pacemaker

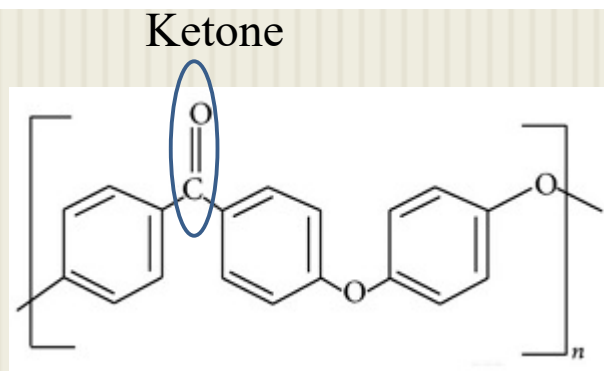
۴- توپی دریچه های مصنوعی قلب

۵- کاشتنی سینه ← نوع با اتصال عرضی



Polyetheretherketones (PEEK)

36

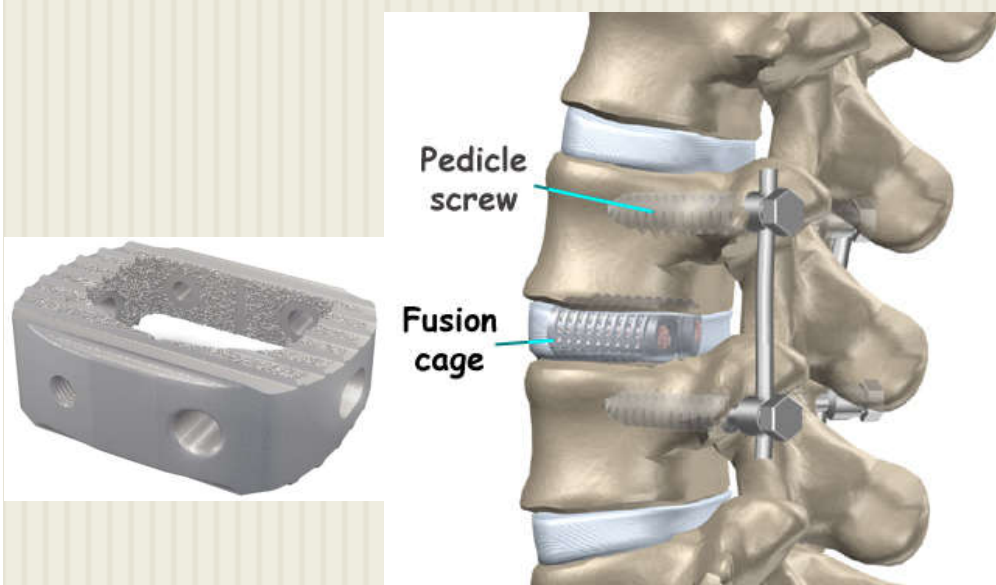


□ مکانیزم سنتز: تراکمی

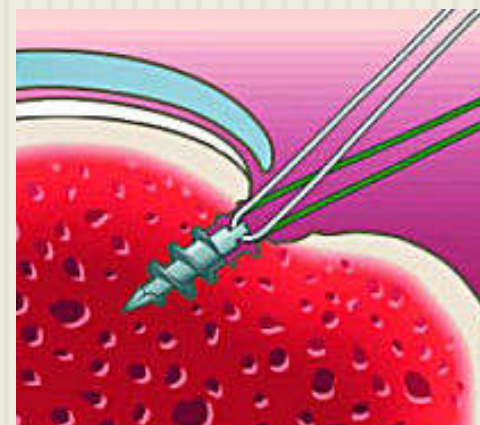
□ ترموپلاستیک، با استحکام بالا

□ کاربرد:

۱- قفسه ستون فقرات (Spinal or Fusion Cages) ← جایگزین دیسک بین مهره ای

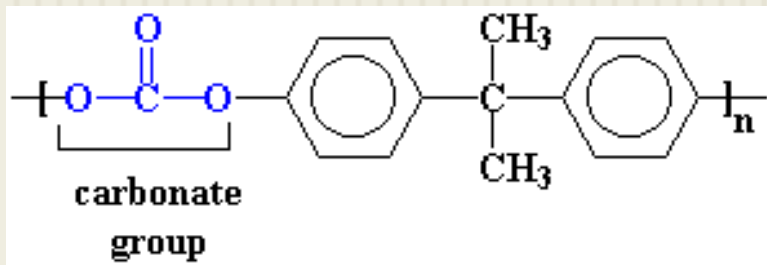


۲- بست نخ بخیه (Suture Anchor)



Polycarbonates

37



✓ مکانیزم سنتز: تراکمی

✓ ترموپلاستیک

✓ ساختار: آمورف

✓ با استحکام بالا (نزدیک به فلزات سبک) و تافنس مناسب

✓ نوع تجاری معروف و پر کاربرد در پزشکی ← Lexan

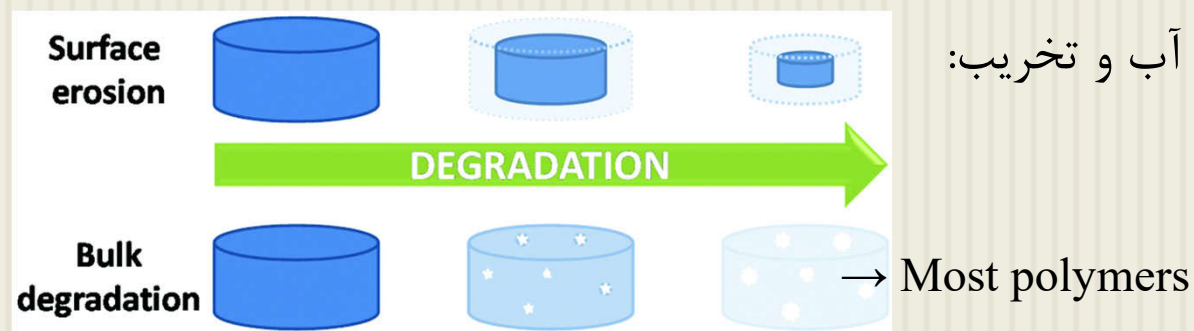
✓ کاربرد: اتصالات تجهیزات تزریقات، قلب و رگ مصنوعی



تخریب بیوپلیمرها

38

- عامل تخریب پلیمرها در بدن ← هیدرولیز پیوندهای حساس به آب در زنجیر اصلی پلیمر (Esters, Orthoesters, Anhydrides, Carbonates, Amides, Urethanes, Ureas)، با/بدون فعالیت آنزیم ها (آنزیم: کاتالیزورهای فرآیندهای زیستی، با ساختار عمدتاً پروتئینی ← آمینواسیدی)
- عوامل موثر بر سرعت تخریب ← ترشوندگی، میزان دسترسی پیوندهای حساس ساختار به آب و آنزیم ها، وزن ملکولی، درجه بلورینگی و سطح ویژه (تخلخل و اندازه)



□ بر حسب رقابت بین سرعت نفوذ آب و تخریب:

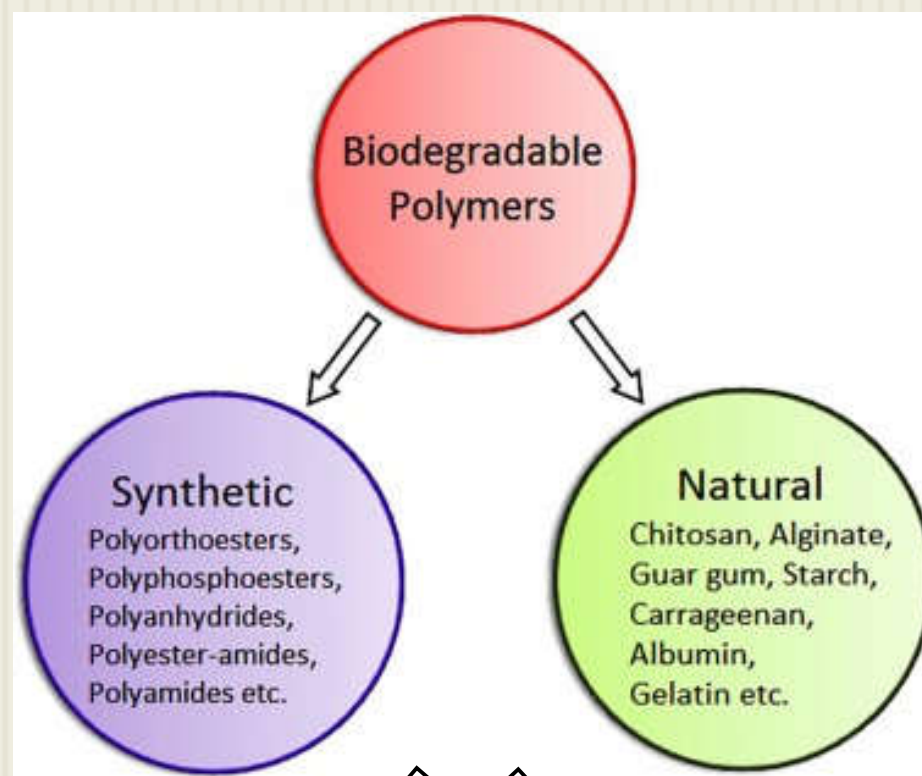
Biodegradation ← باقی ماندن در بافت های بدن

Bioresorbtion ← حذف شدن (دفع یا مصرف)

□ عاقبت محصولات تخریب:

طبقه بندی پلیمرهای زیست تخریب پذیر

39



Hydrolytically Degradable Polymers

In vitro studies work.

Enzymatically Degradable Polymers

In vivo studies needed.

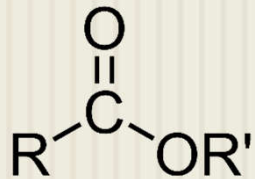
پلیمرهای تخریب پذیر هیدرولیزی

40

- **Poly(α -ester)s**
- **Polyurethanes**
- Poly(ester amide)
- Poly(ortho esters)
- Polyanhydrides
- Poly(anhydride-co-imide)
- Cross-linked polyanhydrides
- Cross-linked polyanhydrides
- Poly(propylene fumarate)
- Pseudo poly(amino acid)
- Poly(alkyl cyanoacrylates)
- Polyphosphazenes
- Polyphosphoester

Poly(α -ester)s

41



Esters

Aliphatic (α) esters \rightarrow carbon-carbon single bonds

Aromatic esters \rightarrow carbon-carbon double/triple bonds

✓ هر دو **تخریب پذیر** ← فقط انوعی از پلی استرهای آلیفاتیک با نرخ تخریب مطلوب پزشکی.

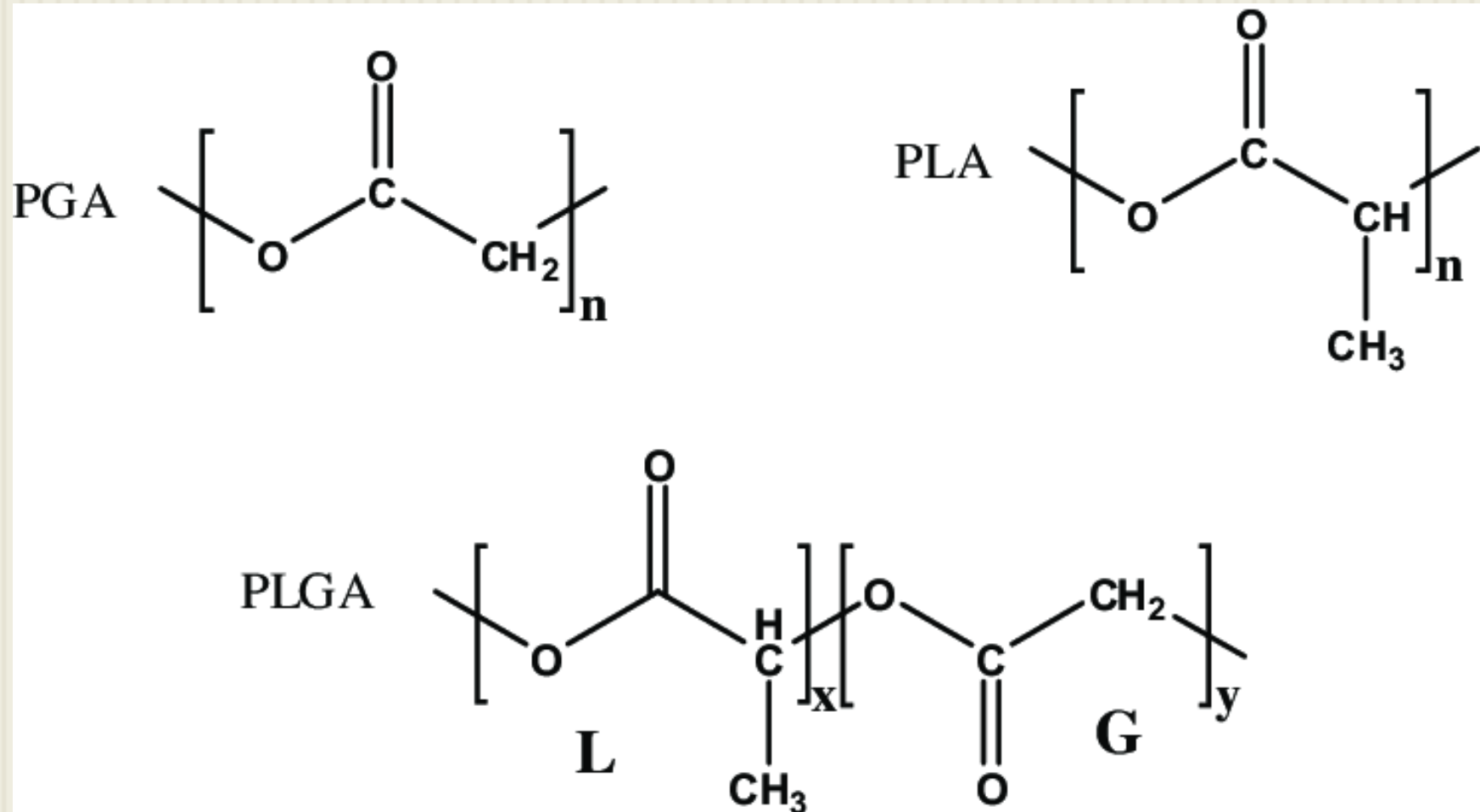
✓ **ترموپلاستیک**، با مکانیزم سنتز **تراکمی** و مکانیزم تخریب **هیدرولیز** (برش مونومرهای استری)

✓ بعضی انواع:

1. **Polyglycolide or poly(glycolic acid) (PGA)**
2. **Polylactide or poly(lactic acid) (PLA)**
3. **Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)**
4. **Polycaprolactone (PCL)**
5. Polydioxanone
6. Poly(trimethylene carbonate)
7. Bacterial polyesters

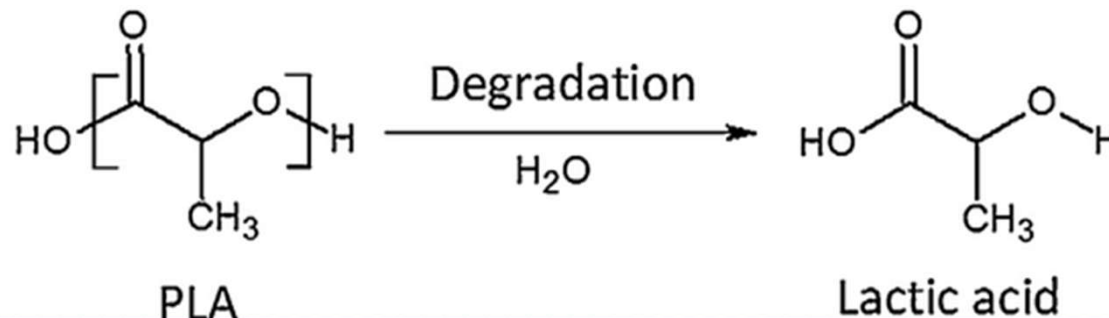
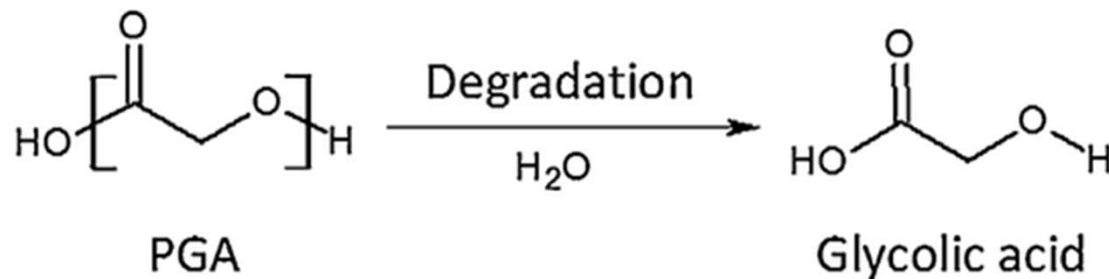
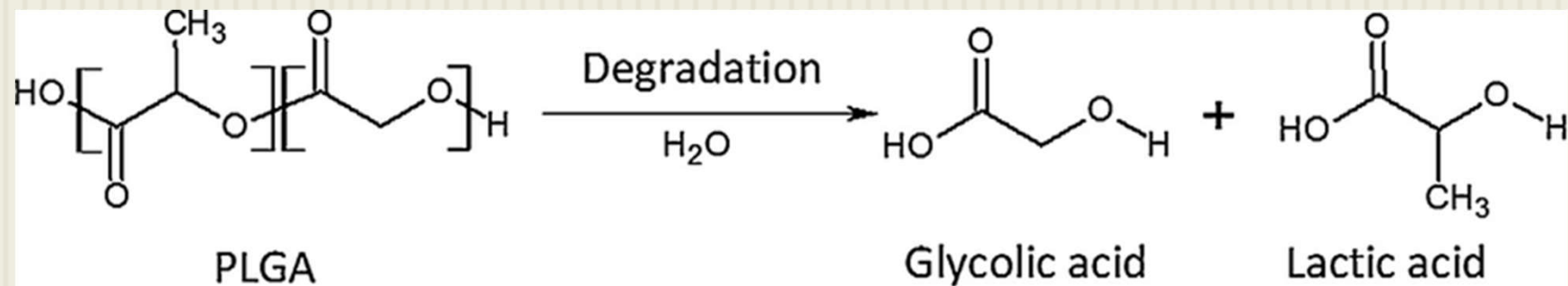
Structure of PGA, PLA and PLGA

42



Degradation of PGA, PLA and PLGA

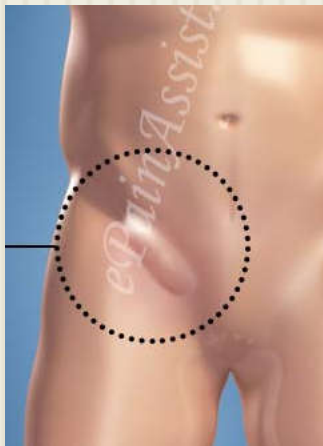
43



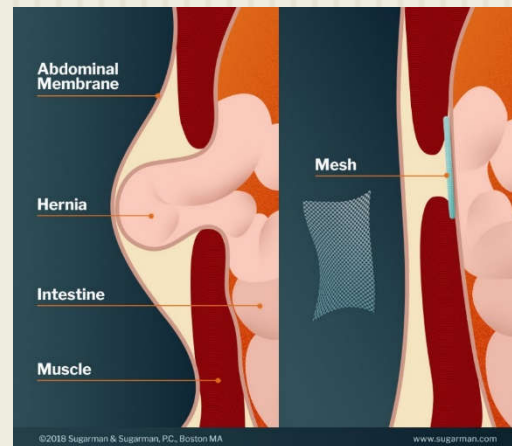
PGA

44

- درجه بالای بلورینگی (۴۵-۵۵٪) ← مدول و استحکام کشش بالا ← شکسته بندی استخوان
- با قابلیت بالای الیاف شدن ← نخ بخیه جذبی و توری های جراحی (نیازمند استحکام)
- از دست دادن استحکام: ۱-۲ ماه و از دست دادن جرم: ۶-۱۲ ماه
- معایب: حلالیت اندک در حلال های آلی (محدودیت روش های فرآوری)، نرخ تخریب بالا در بدن (هیدرولیز) و محصولات اسیدی تخریب ← تمایل به کوپلیمرهای حاوی PGA

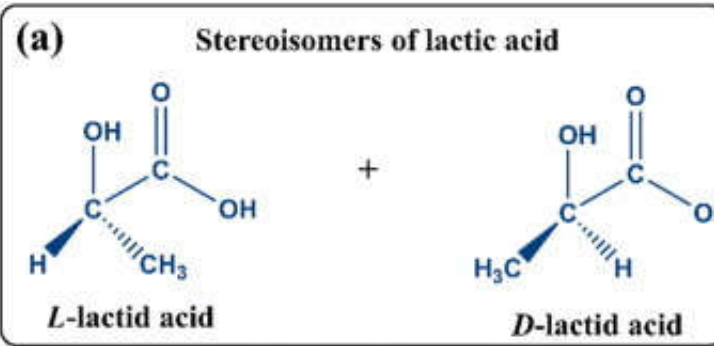


فتق

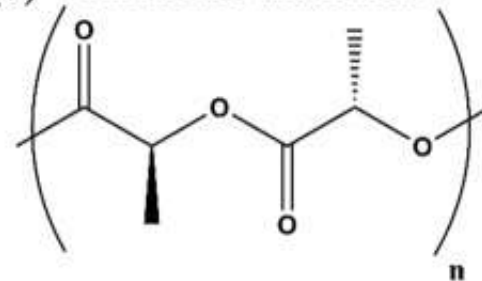


انواع PLA

45

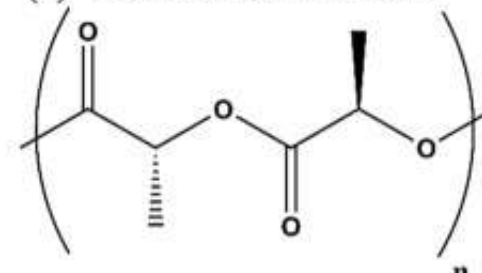


(b) PLA from *L*-lactide form



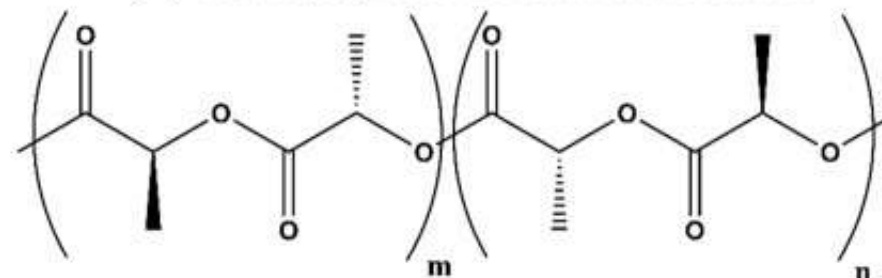
poly (*L*-lactic acid) - PLLA

(c) PLA from *D*-lactide form



poly (*D*-lactic acid) - PDLA

(d) PLA copolymer from *L*-lactide and *D*-lactide



poly (*D, L*-lactic acid) - PDLLA

خواص و کاربرد انواع PLA

46

PLLA □

نیمه بلوری

با نرخ تخریب کمتر (آب گریزتر) و خواص مکانیکی مشابه PGA ← شکسته بندی و نخ بخیه
از دست دادن استحکام: ۶ ماه و از دست دادن جرم: ۶-۲ سال

PDLLA □

آمورف ← به علت توزیع تصادفی واحدهای لاکتید L و D

آمورف ← استحکام کمتر و سرعت تخریب بیشتر از PLLA ← سامانه دارورسانی

از دست دادن استحکام: ۲-۱ ماه و از دست دادن جرم: ۱۶-۱۲ ماه

Copolymer of poly(*L*-lactide-co-*D,L*-lactide): like 70:30 that is amorphous ← PLDLA □

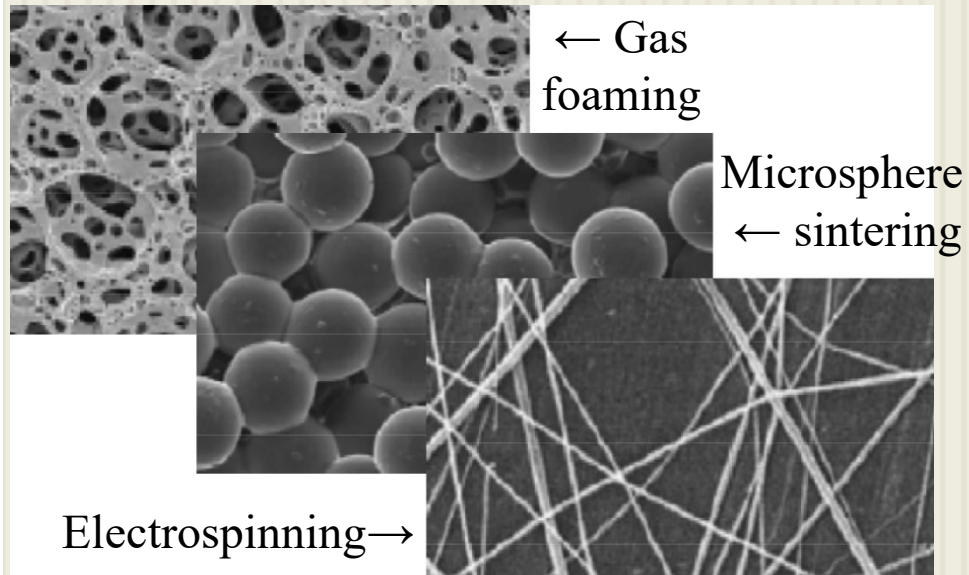
PLGA

47

✓ PLGA = poly(*L*-lactide-co-glycolide) and poly(*D,L*-lactide-co-glycolide)

✓ با توجه به نرخ تخریب بالاتر GA نسبت به LA:

<i>DL</i> -Lactide/Glycolide Monomer Ratio	Approximate Degradation Period (Months)
50/50	1–2
75/25	4–5
85/15	5–6

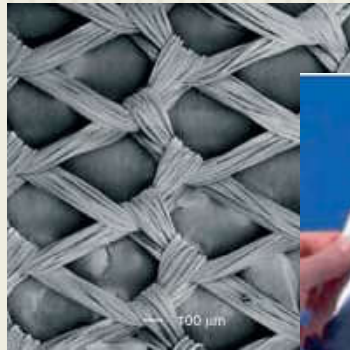


✓ دلایل موفقیت PLGA:

- ۱- قابلیت تولید در اشکال و روش های مختلف
- ۲- نرخ تخریب قابل کنترل توسط نسبت مونومرها
- ۳- قابلیت مناسب چسبندگی و تکثیر سلول

کاربردهای PLGA

48



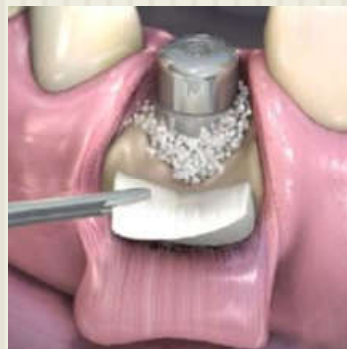
□ نخ بخیه (مهمترین)

□ داربست های مهندسی بافت پوست ←

۱- Bulk Erosion ← رهايش انفجاری (Burst)

۲- تغيير ساختار بعضی پروتئين و داروها با محصولات اسیدی تخریب

□ دارو/پروتئين رسانی ← چالش

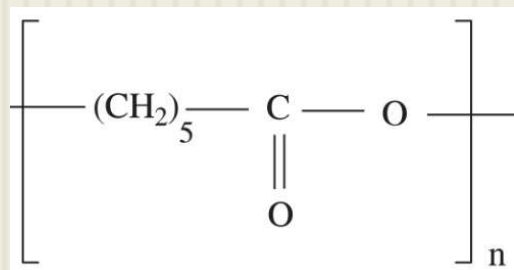


□ غشاهای هدایت کننده بازسازی بافت ←

(Guided Tissue Regeneration Membranes)

Polycaprolactone (PCL)

49



✓ نوعی پلی استر آلیفاتیک نیمه بلوری

✓ نسبتاً ارزان، با قابلیت فرآوری آسان و محلول در اکثر حلال های آلی ← جذابیت کاربردی

✓ نرخ تخریب پایین (۲-۳ سال) ← کاربرد در سامانه های دارورسانی نیازمند رهایش طولانی مدت

✓ زیست سازگاری عالی و درصد ازدیاد طول بالا (۷۰۰٪) ← مهندسی بافت استخوان، به همراه آپاتیت

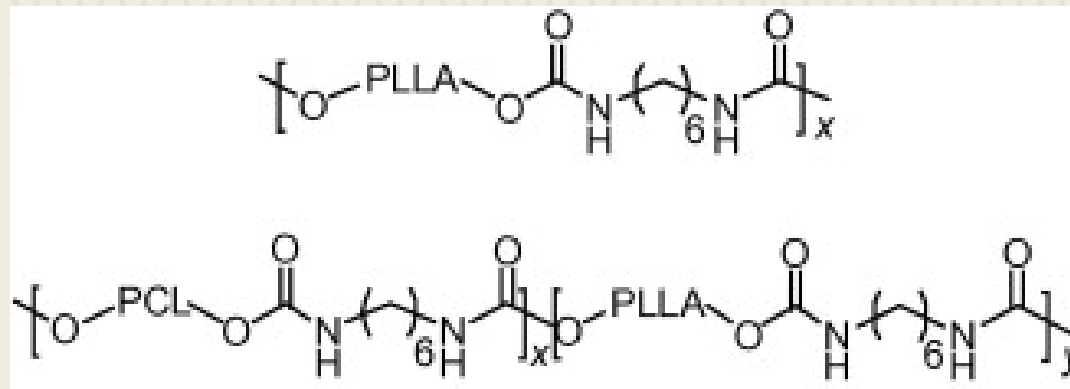
✓ با هدف افزایش نرخ تخریب و استحکام ← Copolymering with glycolide and *DL*-lactide

Polyurethanes

50

- ✓ زیست سازگاری و خواص مکانیکی پلی یورتان ها ← انگیزه توسعه انواع تخریب پذیری
- ✓ روش ساخت ← کوپلیمر کردن با مونومرهای گروه های عاملی تخریب پذیر (مانند آلفا استرها) ←

Poly(ester urethane)s:



- ✓ کاربرد ← مهندسی بافت: (۱) داربست های متخلخل، (۲) تزریقی با تثبیت در بدن (In Situ Curing)
- بدون نیاز به استفاده از داربست پیش ساخته و عمل جراحی
با قابلیت اتصال مناسب به محل
- ← مزیت:

پلیمرهای تخریب پذیر آنزیمی

51

Proteins and Poly(amino acid)s

- ✓ Collagen
- ✓ Gelatin
- ✓ Natural poly(amino acid)s
- ✓ Synthetic poly(amino acid)s
- ✓ Elastin
- ✓ Elastin-like peptides
- ✓ Albumin
- ✓ Fibrin

Polysaccharides

Human Origin

- ✓ Hyaluronic acid
- ✓ Chondroitin sulfate

Non-Human Origin

- ✓ Chitin and chitosan
- ✓ Alginic acid

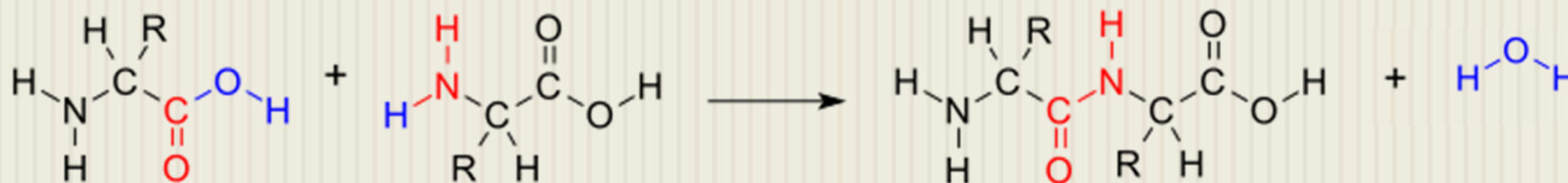
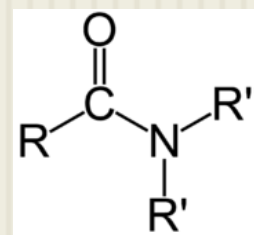
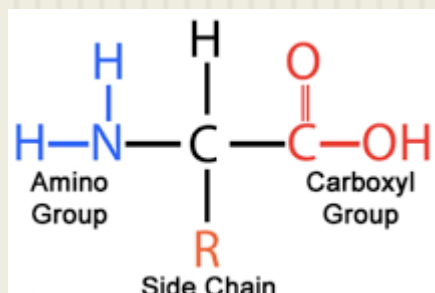
Proteins and Poly(amino acid)s

52

□ کاربرد ← نخ بخیه، مهندسی بافت، دارورسانی و خون بند

□ پروتئین ها: جز ساختاری اصلی اکثر بافت ها، پلیمرهایی با وزن ملکولی بالا و آرایش سه بعدی متشکل از

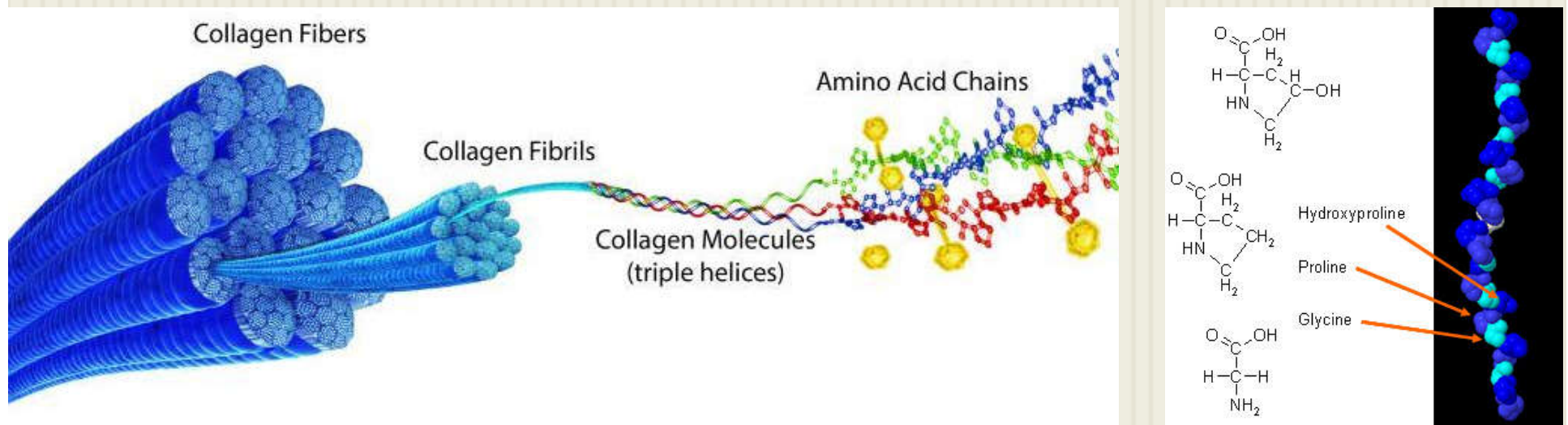
(معمولاً چندین) مونومر آمینواسیدی متصل شده با پیوندهای آمیدی (پتیدی)



Collagen

53

- ❑ فراوان ترین پروتئین موجود در بدن ← جز اصلی سازنده بافت های پوست، ماهیچه و اسکلت
- ❑ تنوع در بدن انسان ← بیش از ۲۸ نوع ← فراوان ترین نوع (عمدتاً در پوست) ← Type I Collagen



- ❑ **مکانیزم تخریب:** هیدرولیز تشدید شده با آنزیم ها (Collagenase) ← برش پیوندهای آمیدی (C-N) و تجزیه به زنجیرهای آمینو اسید (مانند ژلاتین: زنجیرهای آمینو اسید غیر حلزونی و با چیدمان تصادفی)

کاربردهای Collagen

54

□ دارای خاصیت انعقاد خون (Thrombogenicity) ← کاربرد نوع گاوی (Bovine) به عنوان خون بند

(Hemostats) در ترکیب با آنزیم های انعقاد خون (Thrombin)



□ با خاصیت چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی مناسب ← پانسمان زخم (Wound Dressing) و پوست

مصنوعی در سوختگی



کاربردهای Collagen

55

- ❑ پانسمان های بارگذاری شده با آنتی بیوتیک ها (Gentamicin) ← رهایش آهسته و موضعی دارو
- ❑ مهندسی بافت استخوان ← پودر استخوانی (Bone Graft) کامپوزیتی کلاژن و آپاتیت ها
- ❑ مهندسی بافت غشای مغز و نخاع

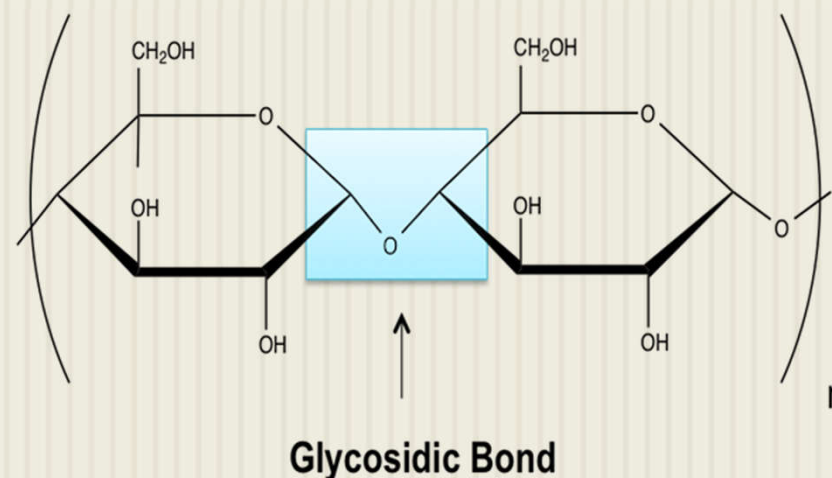
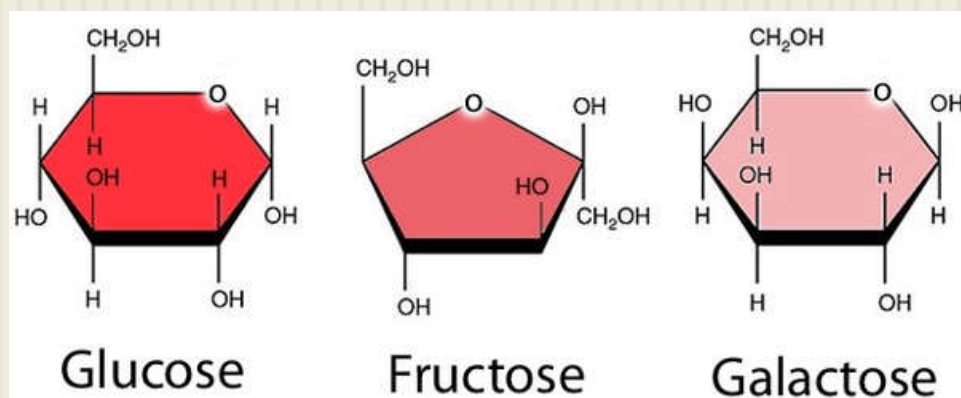


- ❑ ملاحظات کاربردی: } مزیت: فراوری مناسب ← با حلالیت مناسب در اسیدها و قابل تولید به اشکال مختلف
نقطه ضعف: قیمت بالا

Polysaccharides

56

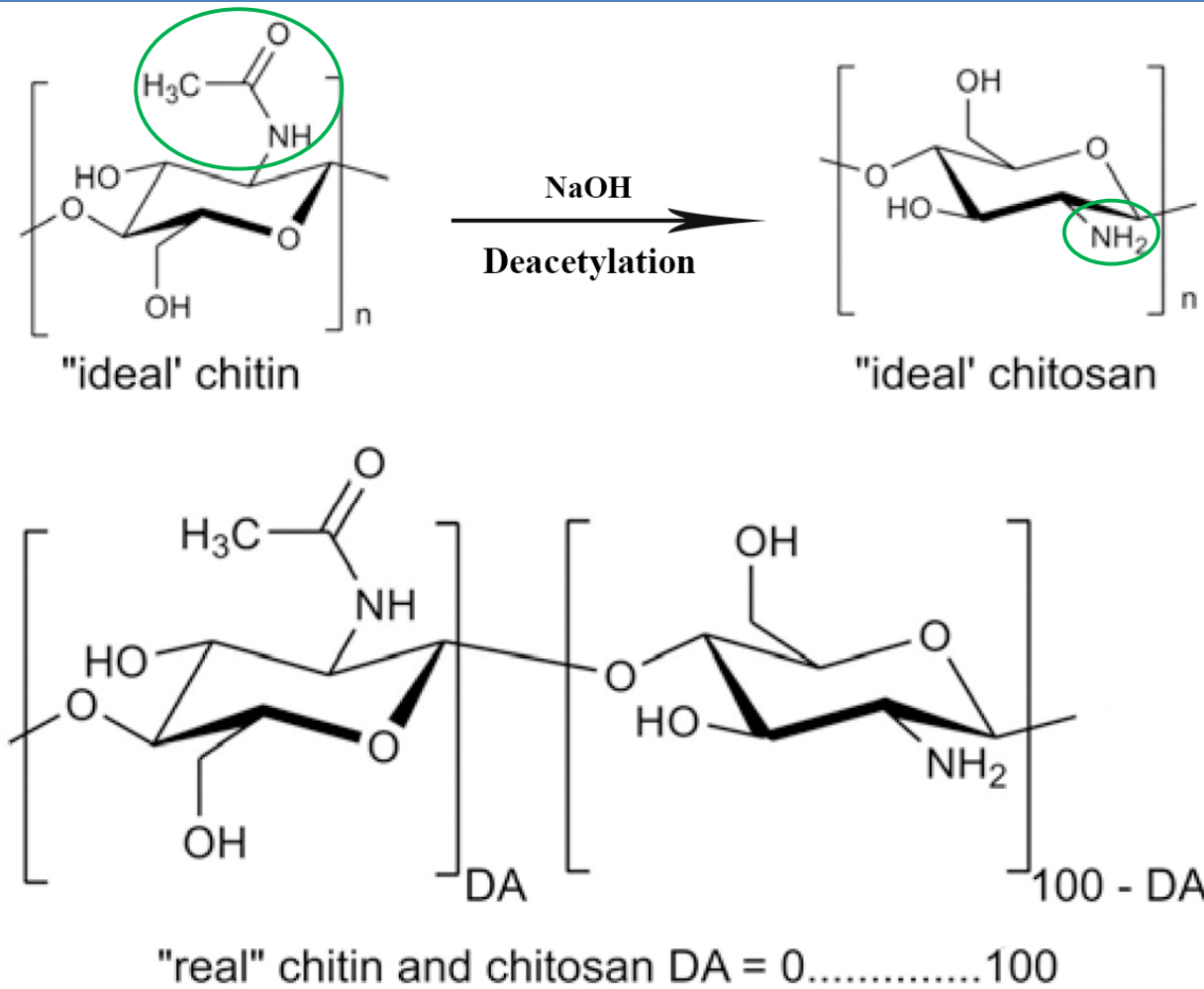
❑ متشکل از واحدهای مونوساکاراید (شکر، $C_nH_{2n}O_n$) متصل شده با پیوندهای گلیکوزیدی (متصل کننده هیدروکربن ها)، نوعی اتصال اتری ($R-O-R$)



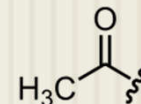
❑ مکانیزم تخریب: هیدرولیز تشدید شده با آنزیم ها ← برش پیوندهای گلیکوزیدی

Chitin and Chitosan

57



DA - degree of N-acetylation



Chitin and Chitosan

58

- ❑ منشأ: از پوسته خارجی بدن بندپایان (میگو، خرچنگ و ...)
- ❑ مکانیزم تخریب ← هیدرولیز پیوندهای اتری و استیلی به کمک آنزیم ها (Chitosanase and Lysozyme)
- ❑ افزایش DA یا کاهش Deacetylation ← افزایش نرخ تخریب
- ❑ با خاصیت زیست فعال (Little or no fibrous encapsulation upon implantation)، ضد میکروبی و خون بند ← مناسب درمان زخم
- ❑ دارای بار مثبت سطحی ← مناسب برای سامانه های دارورسانی با بار سطحی منفی دارو
- ❑ حل شدنی در محلول های اسیدی ← قابلیت تولید به اشکال مختلف و داربست سازی مهندسی بافت
- ❑ مزیت: نسبتاً ارزان

زیست فعالی پلیمرها

59

✓ در مقایسه با سرامیک ها و فلزات ← بسیار اندک تر برای پلیمرها

✓ انواع زیست فعالی برای پلیمرها:

ذ/تی ← اندکی زیست فعالی به واسطه بار سطحی تعداد کمی از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان

غیر ذ/تی ← مهندسی سطح شده با عوامل Osteoconductive:

۱- عامل دار کردن با گروه های کربوکسیل (COOH^-)، هیدروژن فسفات (HPO_4^{2-}) و سولفونیک (SO_4H^-) بر سطح پلیمرها ← غوطه وری در محلول های شیمیایی مربوطه

۲- تشکیل خوشه های سیلیکات (SiO_4^{4-}) بر سطح پلیمرها ← قرار دادن شیشه های سیلیکاتی زیست تخریب پذیر زیر پلیمرها، با چالش چسبندگی کم لایه آپاتیت

۳- اتصال الکترواستاتیک کاتیون کلسیم بر سطح پلیمرها ← غوطه وری در محلول Ca(OH)_2

۴- اعمال پوشش های زیست فعال (سل-ژل سیلیکات کلسیم و تیتانیا) بر سطح پلیمر ← با چالش چسبندگی پوشش به پلیمر و سمیت Coupling Agents

Sterilization for Biopolymers

60

- 1. Dry Heat Sterilization**
- 2. Steam Sterilization**
- 3. Chemical Sterilization**
- 4. Radiation Sterilization**

Dry Heat Sterilization

61

- ❑ محدوده دمایی: $160-190^{\circ}\text{C}$
- ❑ بالاتر از دمای ذوب و نرم شدن بسیاری از پلیمرها ← PE و PMMA
- ❑ اکسید کننده برای برخی پلیمرها ← نایلون
- ❑ محدودیت کاربرد برای پلیمرها ← لاستیک سیلیکونی و تفلون



Steam Sterilization (Autoclaving)

62

✓ محدوده دمایی: $120-135^{\circ}\text{C}$

✓ در معرض فشار بالای بخار آب

✓ کاربرد ← برای پلیمرهای غیر حساس به آب و هیدرولیز

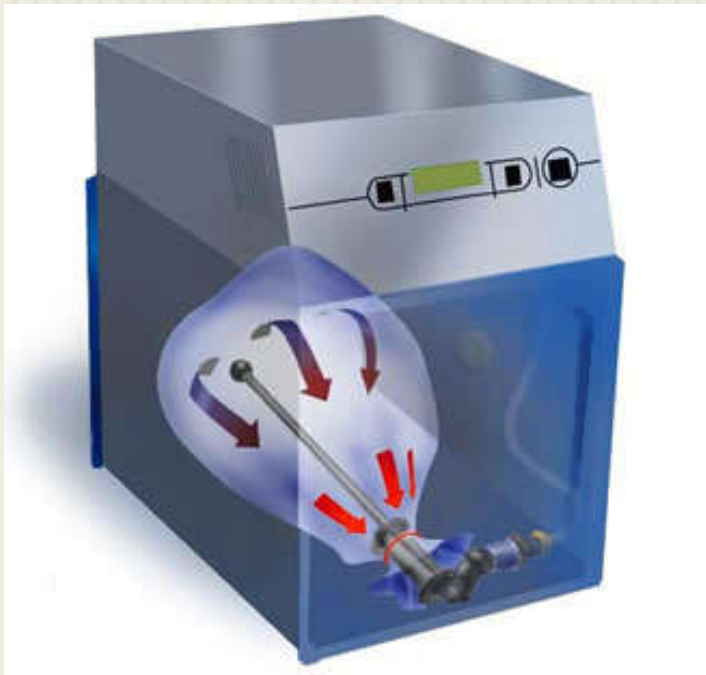
✓ پلیمرهای حساس به آب ← پلی وینیل کلراید، پلی استال، پلی اتیلن با چگالی کم و نایلون.



Chemical Sterilization

63

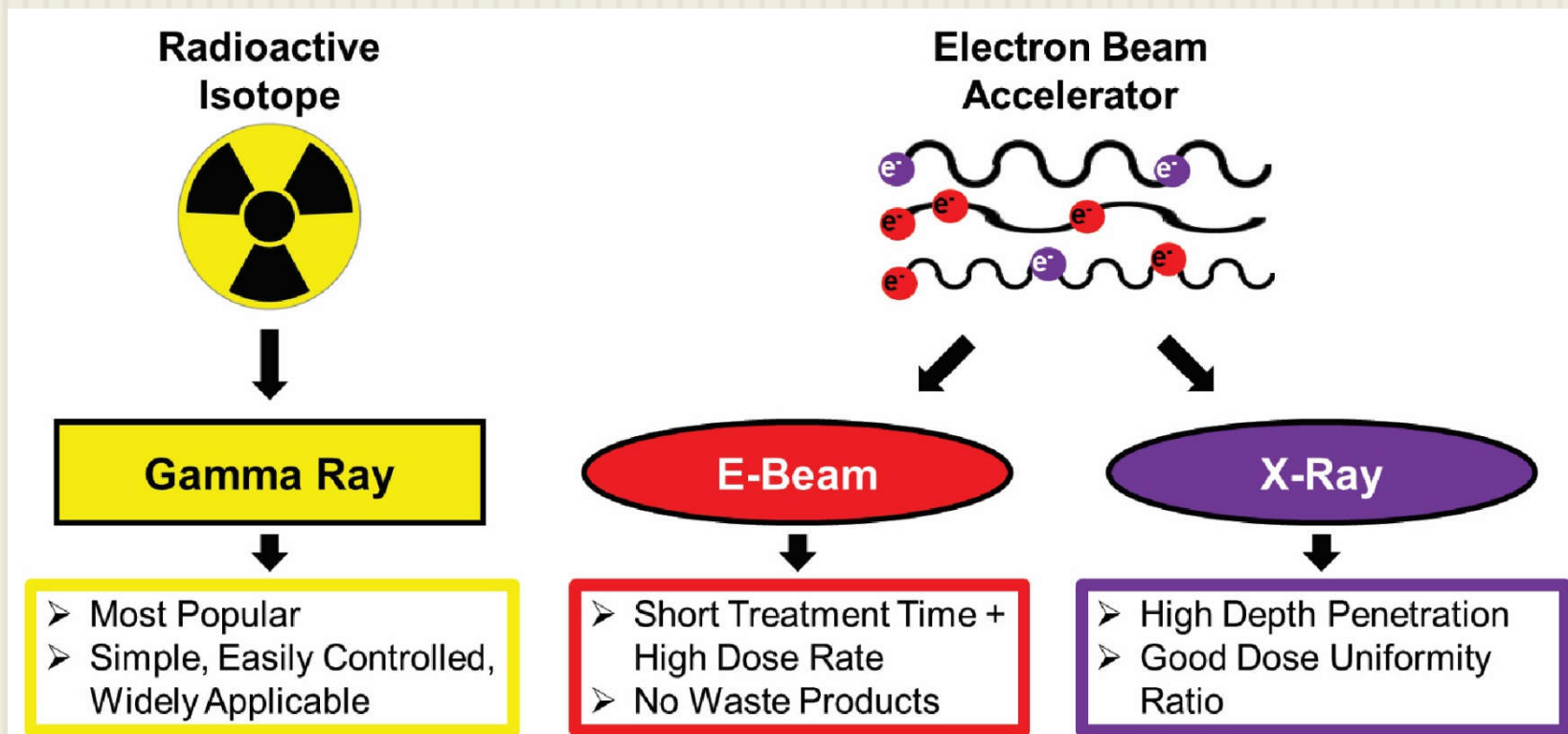
- ✓ گازهای اکسید پروپیلن و اتیلن (ETO)
- ✓ محلول های فنولی، محلول هیپو کلراید و اتانول (در ترکیب با تابش UV)
- ✓ مزیت ← قابل کاربرد برای پلیمرها به علت دمای عملیاتی پایین
- ✓ معایب ← زمان عملیات طولانی و قیمت بالا

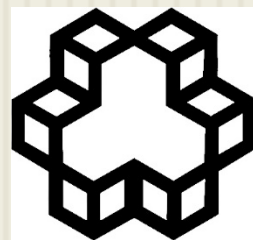


Radiation Sterilization

64

- تابش پرتو گاما (رادیواکتیو ایزوتوپ کبالت ۶۰) یا پرتو الکترونی یا پرتو ایکس
- عمدتاً غیرقابل کاربرد برای پلیمرها ← بریدن و ترکیب مجدد زنجیرهای پلیمری
- در PE ← ایجاد اتصال جانبی، پارگی و ترکیب مجدد زنجیرها ← تردی





دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی
دانشکده مهندسی و علم مواد

بیومواد کامپوزیتی

Composite Biomaterials (Biocomposites)

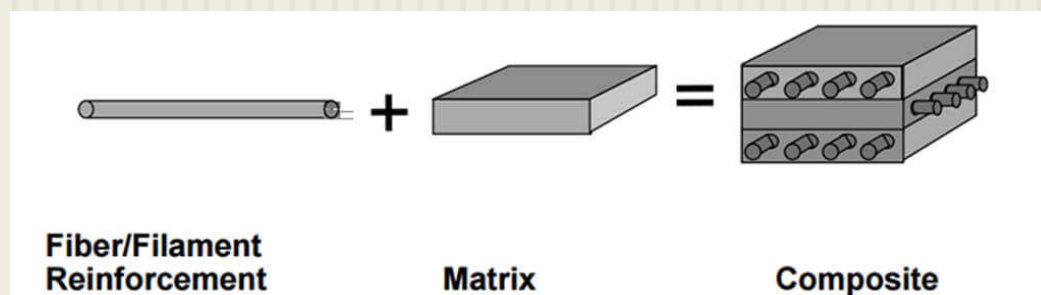
عرفان صلاحی نژاد

Email: salahinejad@kntu.ac.ir

کامپوزیت ها (مواد مرکب)

2

□ **تعریف:** مخلوطی از دو یا چند ماده یا فاز متصل به هم، با ابعاد ماکروسکوپی یا میکروسکوپی



□ **شرط اضافی بعضی مراجع:** لزوم قابلیت انتقال نیرو یا تنش از مرز دو فاز ← ماده متخلخل کامپوزیت نیست (عدم قابلیت انتقال بار توسط دیواره حفره (ماده/گاز)).

□ **حوزه بیومواد** ←

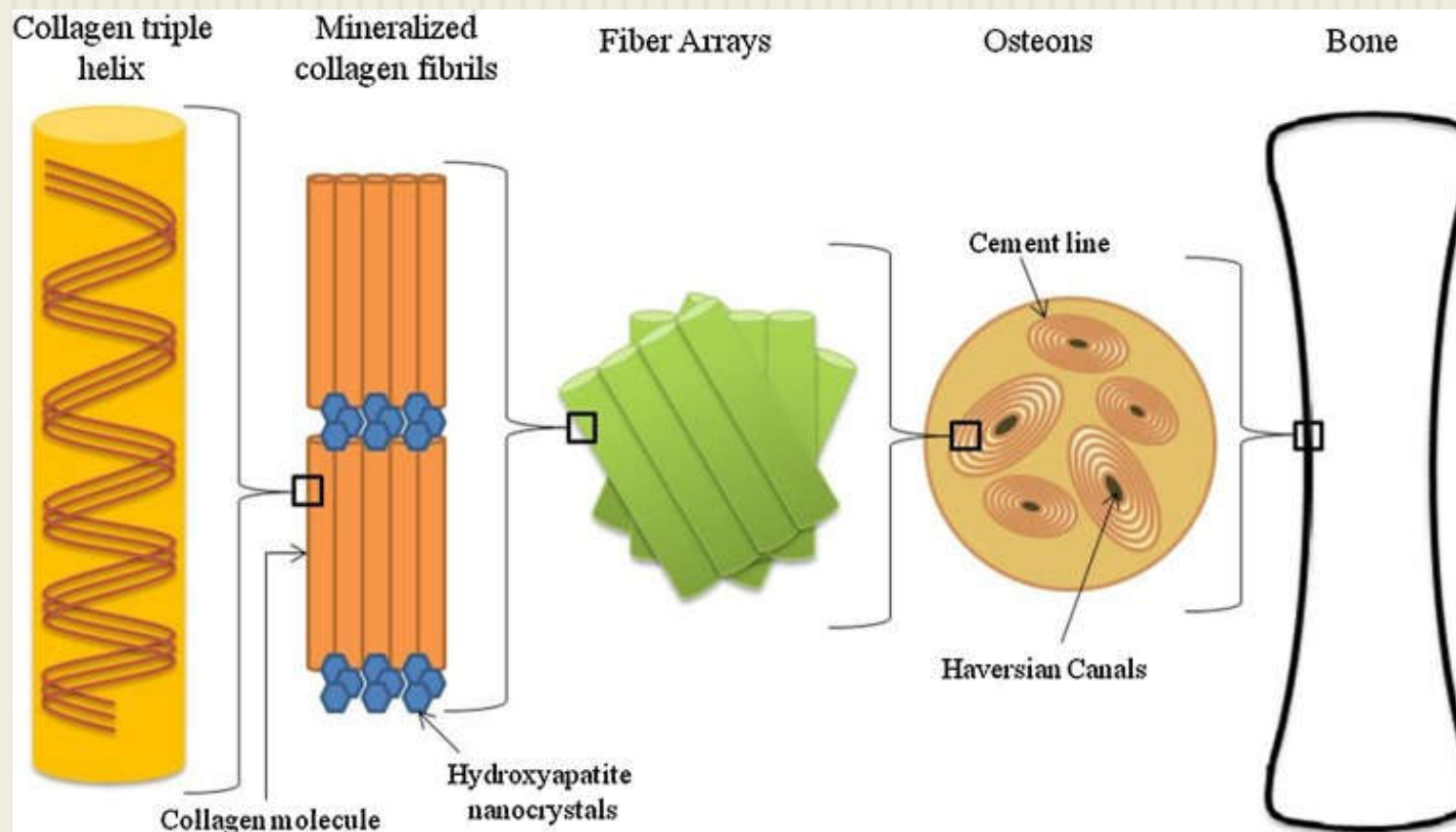
مرز کاشتنی متخلخل (ماده/بافت) قابلیت انتقال بار ندارد ← مگر آنکه ماده زیست فعال باشد.

عدم رایج بودن قید انتقال بار مرز برای کامپوزیت ها در حوزه بیومواد ← مواد متخلخل = کامپوزیتی

کامپوزیت های طبیعی

3

✓ مواد طبیعی (بیولوژیک) عمدتاً کامپوزیتی-متخلخل هستند، مانند: استخوان، چوب، غضروف ← توسعه مواد کامپوزیتی از حوزه Biomimetics آمده است.



بیومواد کامپوزیتی

4

□ عامل محدود کننده در طراحی بیومواد کامپوزیتی:

۱- هر کدام از اجزاء باید زیست سازگار باشند.

۲- فصل مشترک اجزاء توسط بدن قابل تجزیه و تخریب نباشد.

□ مثال:

1. Dental filling composites
2. Bone particle/carbon fiber reinforced methyl methacrylate bone cement
3. Porous surface orthopedic implants
4. Catheters: Silicone rubber filled with very fine particles of silica

کامپوزیت های پرکننده دندانی

5

✓ ترمیم دندان های عقبی ← آمالگام و طلا (نامناسب برای دندان های جلویی به علت جنبه های زیبایی)

✓ ترمیم دندان های جلویی در گذشته ← رزین اکریلیکی و سیمان سیلیکاتی ← خواص مکانیکی

ضعیف ← **رزین کامپوزیتی دندانی** (با خواص نوری شبیه دندان، به عنوان پر کننده و سیمان)

✓ **مزیت رزین:** سمیت آمالگام در دراز مدت ← افزایش کاربرد رزین کامپوزیتی برای دندان های عقبی

✓ **عیب رزین:** استحکام، مقاومت سایش و مقاومت به خزش کمتر رزین کامپوزیتی از آمالگام.

✓ **لازمه مواد پرکننده دندانی ← ضریب انبساط حرارتی نزدیک دندان ← عدم نشت و تجمع براق و**

باکتری به فصل مشترک دندان و ماده پرکننده

کامپوزیت های پرکننده دندانی

6

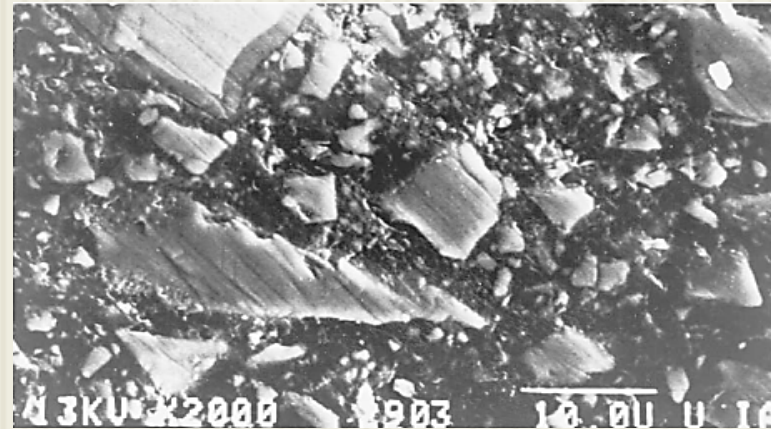
✓ تقویت کننده (Inclusion, Filler) ← ذرات با شکل گوشه دار Angular، از ۵۰ نانومتر تا ۲۰ میکرون، با ۴۰ تا ۸۰ درصد وزنی

Lithium-barium-aluminium glass

Silica (quartz)

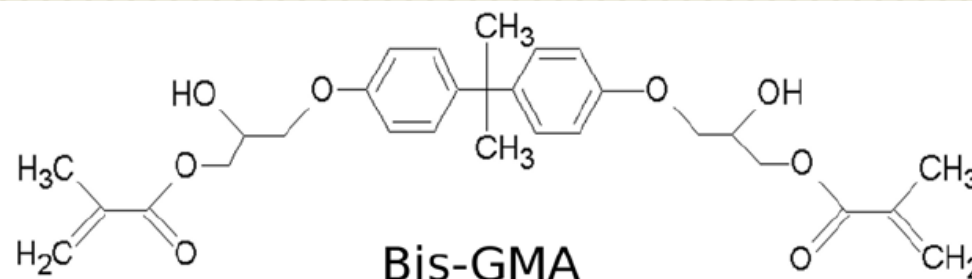
Amorphous silica

Zirconia



✓ زمینه (Matrix) ← پلیمر BIS-GMA، محصول واکنش افزایشی زیر:

bis(4-hydroxyphenol) + dimethylmethane + glycidyl methacrylate



کامپوزیت های پرکننده دندانی

7

✓ نیاز به آغازگر (Initiator) ← تولید رادیکال آزاد واکنش افزایشی، با انواع:

Thermochemical initiator → Benzoyl peroxide

Photochemical initiator (UV light) → Benzoin alkyl ether

✓ سایر ملزومات و افزودنی ها:

۱- ویسکوزیته پایین ← استفاده از افزودنی Triethylene glycol dimethacrylate

۲- پلیمرایزیشن کنترل شده ← استفاده از ممانعت کننده BHT (butylated trioxytouloene)

۳- استحکام و مقاومت سایش ← سایر اجزای سرامیکی با رعایت عدم افزایش ویسکوزیته

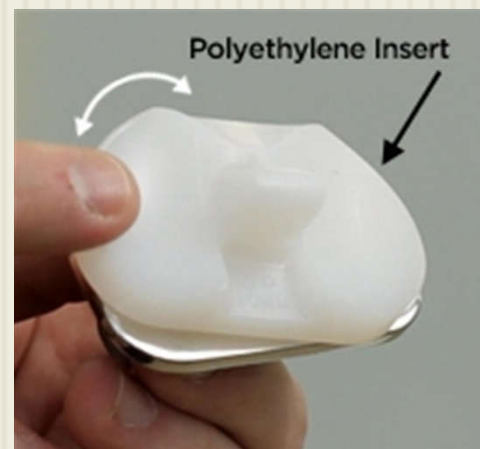
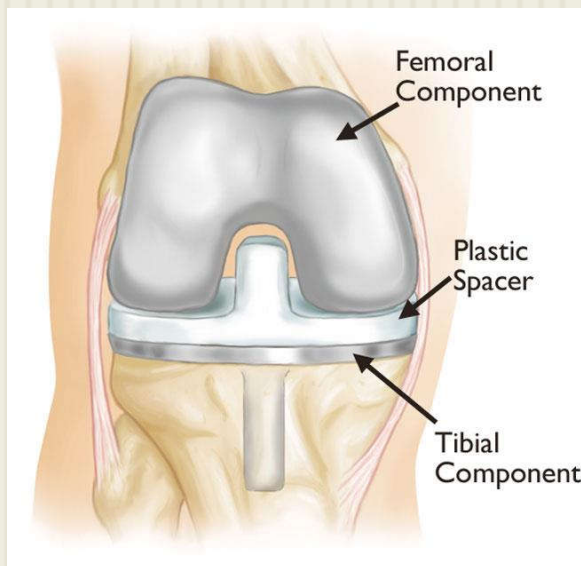
✓ نحوه کار: اختلاط مواد ← فرو کردن خمیر در دندان ← پلیمرایزیشن توسط تابش UV و گذر زمان



کامپوزیت های ارتوپدی

8

✓ **آستری مفاصل (زانوی مصنوعی):** پلی اتیلن با چگالی بالا (HMWPE) تقویت شده با رشته های کربنی ← بهبود مقاومت سایشی و خزشی، تا دو برابر



✓ **سیمان استخوانی:** با پایه اصلی PMMA با تقویت کننده های سرامیکی

- ۱- گاهاً رشته ای (مانند فیبر کربن) ← با محدودیت ویسکوزیته
- ۲- کامپوزیت های ذره ای (آپاتیت) ← افزایش استحکام و عمر خستگی و بهبود تثبیت در صورت زیست فعال بودن

کاشتنی های متخلخل

9

✓ مزیت تخلخل ← امکان رشد بافت و تثبیت بهتر

✓ نقطه ضعف تخلخل ← افت خواص مکانیکی و زیست سازگاری (به علت سطح ویژه بالاتر)

✓ دامنه کاربرد ← برای بافت های نرم و سخت

✓ انواع کاشتنی های متخلخل:

۱- کاشتنی های مقدم بر رشد ← حفره ها توسط مایع بافت پر می شوند و اثر مکانیکی ندارد.

Implant Prior to Growth

۲- کاشتنی های پر شده از بافت ← در صورت زیست فعالی، انتقال بار را دارند.

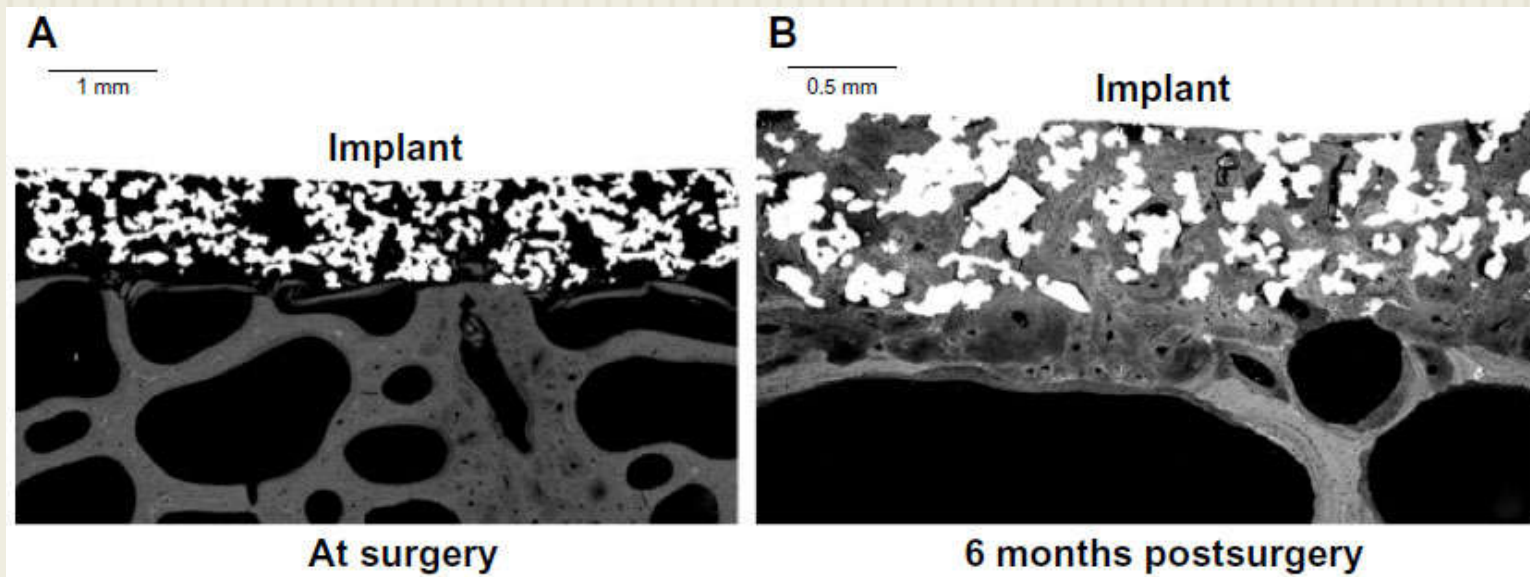
Implant Filled with Tissue

تخلخل در بیومواد بافت های سخت

10

✓ اندازه تخلخل ها:

- ۱- کوچکتر از ۷۵ میکرون ← عدم امکان رشد بافت
- ۲- بین ۷۵ تا ۱۵۰ میکرون ← رشد اندک بافت
- ۳- بین ۱۵۰ میکرون تا یک میلیمتر ← رشد مناسب بافت
- ۴- بزرگتر از یک میلیمتر ← کم اثر در رشد (عدم ایجاد بستر فیزیکی رشد)



تخلخل در بیومواد بافت های نرم

11

✓ نقش تخلخل: ترغیب رشد بافت نرم در تخلخل ها ← ایجاد یک آستری طبیعی بر سطح

بیوماده ← افزایش زیست سازگاری

✓ پوست مصنوعی ← کلاژن متخلخل

✓ رباط مصنوعی ← پلی پروپیلن متخلخل

✓ رگ مصنوعی ← PGA زیست تخریب پذیر و پلی یورتان متخلخل

✓ روش تولید پلیمرهای متخلخل ← Spinning و Freeze-drying