

## بررسی اثر افزودنی داروی ایندومتاسین بر رفتار نانوبیوکامپوزیت نورپخت پایه کلسیم فسفات / پلیمری

محمد حسن بارونیان\*، سعید حصارکی و اصغر کاظمزاده

پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده نانوفناوری و مواد پیشرفته، کرج

(دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۰۱ - دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۶/۱۰/۲۴)

چکیده- در این تحقیق نانوبیوکامپوزیت زیست فعال و نورپخت کلسیم فسفاتی پلیمری جدیدی تهیه شد. فاز جامد حاوی تتراکلسیم فسفات خالص سنتزی به روش تفجوشی حالت جامد به همراه داروی ایندومتاسین و فاز مایع، رزینی اصلاح شده بر پایه پلی هیدروکسی اتیل متاکریلات (هیما) بود که پس از سفت شدن با نور مورد ارزیابی خواص فیزیکی- شیمیایی قرار گرفت. تغییرات فازی در ترکیب سیمان پس از قرار گرفتن در محلول فسفات بافری (PBS) با استفاده از آزمون پراش پرتو ایکس (XRD) بررسی شد. همچنین تغییرات ایجاد شده در گروه‌های شیمیایی موجود در سیمان و ریزساختار سیمان بعد از نگهداری در محلول فسفات بافری به ترتیب با روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) و تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مورد بررسی قرار گرفت. پس از نگهداری نمونه‌ها در محلول فسفات بافری فاز کلسیم فسفاتی جدید، به صورت سوزنی و پولکی مانند روی سطح به وجود آمد که در نمونه حاوی ۱۰ درصد وزنی دارو این نانو ساختارها به مراتب بیشتر از نمونه فاقد دارو تشکیل شد. سایر نتایج نیز نشان داد که با گذشت زمان در اثر تبدیل فازهای اولیه به فاز کلسیم فسفاتی (آپاتیت)، تخریب ساختاری در داربست کامپوزیت به وجود آمده است. همچنین نتایج آزمون استحکام مکانیکی نمونه‌های سیمان پلیمری حاوی دارو نشان داد که میانگین استحکام فشاری نمونه‌ها بعد از گیرش در حدود ۵۶ مگاپاسگال است و با ادامه غوطه‌وری به تدریج بعد از ۲۱ روز به مقدار ۲۶ مگاپاسگال کاهش یافت.

واژه‌های کلیدی: نانو مواد، سیمان کلسیم فسفات، سیمان نورپخت، هیدروکسی آپاتیت، بیوسرامیک.

## The Effect of Indomethacin on the Calcium Phosphate/polymer Light-Cured Nanobiocomposites Behavior

M. H. Barounian\*, S. Hesaraki and A. Kazemzadeh

Department of Nanotechnology and advanced materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran.

**Abstract:** In this study, a new bioactive and light-cure polymeric calcium phosphate nanocomposite containing a powder phase consisting of pure TetraCalcium Phosphate was synthesized by solid state sintering. By using indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory drug, and a liquid phase including polyhydroxy-based resin, Ethyl Methacrylate was prepared and evaluated after curing with the high-intensity blue light. Phase changes in the cement composition after soaking in phosphate buffered saline (PBS) were investigated using X-ray diffraction (XRD). Moreover, changes in the chemical groups in the cement and the microstructure of the cement after soaking in the PBS were investigated by Fourier transform spectroscopy (FTIR) and electron

\*: مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: barounian@yahoo.com

scanning microscopic (SEM) images, respectively. XRD patterns and SEM images showed that after soaking the samples in the PBS solution, a new calcium phosphate phase with a shape like needle and polka appeared on the surface, which was formed more in the drug-containing sample at a concentration of 5% wt. of these nanostructures. Other results also showed that with the passage of time, the structural degradation in the PBS was due to the conversion of the initial phases to the calcium phosphate phase (apatite). Also, the results of the mechanical strength test of polymeric cement samples containing the drug showed that the mean compressive strength of the samples after the fixation was about 56 MPa, and it was decreased by 26 MPa with continuous immersion after 21 days.

**Keywords:** Hard magnets, Magnetic properties, Permanent magnetic Magnet, sintering.

## ۱- مقدمه

آنها آغاز شده و در نتیجه تخلخلها جهت ایجاد فضای مورد نیاز برای رشد سلولهای استخوانی ایجاد می‌شود [۴ و ۵]. تفاوت مهم این خانواده از سیمانهای گیرش آنها توسط نور است که تمامی مزایا سیمانهای خودگیر پلیمری، از قبیل گیرش در دمای پایین، استحکام مکانیکی زیاد، شکل‌دهی آسان و تخریب فاز پلیمری بعد از گذشت زمان نیز در اینجا نیز صادق است؛ ولی آنچه در این میان از نظر کاربرد حائز اهمیت است، امکان افزودن فاکتورهای بیولوژیک برای افزایش بازدهی سیمان و همچنین تشکیل فاز نانوآپاتیت است [۶ و ۷]. فاز مایع این خانواده از نانوکامپوزیت‌ها، هیدروکسی اتیل متاکریلات<sup>۱</sup> (هیما) ماده‌ای زیست‌سازگار است که به دلیل خاصیت آبدوستی و جذب آب به شدت زیاد برای رهایش دارو در این کامپوزیت مؤثر است [۸]. این ماده، غیرسمی و سازگاری مناسبی برای کاربردهای طبی، از قبیل سیستم‌های رهایش دارو و مهندسی داربست استخوانی دارد [۹].

هدف از انجام این تحقیق تهیه و بررسی خواص ساختاری و فیزیکوشیمیایی سیمان استخوانی نورپخت جدید از جنس کامپوزیت کلسیم فسفات/ پلیمر اصلاح شده پایه هیدروکسی اتیل متاکریلات حامل داروی مسکن قوی (به نام ایندومتاسین) برای کاربردهای بعدی به عنوان بستر حامل دارو است.

## ۲- فعالیت‌های تجربی

### ۲-۱- روش تهیه سیمان

سیمان پلیمری نورپخت مورد بررسی در این تحقیق از دو جزء پودر و مایع تشکیل شده بود. فاز پودر سیمان مخلوطی از تتراکلسیم فسفات<sup>۲</sup> (TTCP, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>O) به‌طور خالص بود که از حرارت‌دهی دی‌کلسیم فسفات (محصول شرکت مرک آلمان با کد

سیمان‌های کلسیم فسفاتی چه در حالت یک فازی و یا چند فازی به دلیل زیست‌سازگاری با قابلیت تشویق استخوان‌سازی بالا از دیرباز در کاربردهای پزشکی مورد استفاده بوده‌اند؛ متأسفانه مهم‌ترین محدودیت این سیمان‌ها استحکام مکانیکی ضعیف آنها است که همین مسئله استفاده از آنها را به مکان‌های بدون تنش محدود کرده است. این محدودیت باعث شده تا تحقیقات زیادی درخصوص استفاده از سیمان‌های کلسیم فسفاتی پلیمری صورت پذیرد تاکنون مواد پلیمری مختلفی به عنوان فاز مایع سیمان‌های کلسیم فسفاتی پلیمری مورد استفاده قرار گرفته‌اند که از آن جمله می‌توان به پلی متیل وینیل اتر/ مالئیک اسید، محلول پلی اکریلیک اسید و پلی اکریلیک/ ایتاکونیک اسید اشاره کرد. تمام سیمان‌های تهیه شده با این پلیمرها از نوع خودگیر هستند که واکنش گیرش آنها به شدت تابع نوع فاز پودر، فاز مایع و نسبت پودر به مایع سیمان است [۱-۵].

دسته جدیدی از نانوکامپوزیت‌های کلسیم فسفاتی/ پلیمری نورپخت، با ویژگی زیست‌سازگاری و قابلیت تشویق استخوان‌سازی زیاد را دارا هستند [۱]. گیرش این سیمان‌ها از یک سو، به دلیل واکنش اجزاء کلسیم فسفاتی در یک محیط سیال مشابه بدن اتفاق می‌افتد، منتهی به تشکیل کریستال‌های نانوآپاتیت با شباهت ساختاری و شیمیایی به فاز مینرالی استخوان پس از کاشت در بدن می‌شود [۲ و ۳]. از سوی دیگر، این چنین سیمان‌هایی به سرعت در زمان کوتاهی گیرش یافته و بررسی‌ها در زمینه استحکام مکانیکی و زیست تخریب‌پذیری آنها نشان از استحکام اولیه چندین برابری آنها نسبت به نمونه‌های رایج با فاز مایع آبی (اصطلاحاً سیمان هیدرولیک) دارد و سپس در طول مدت مشخصی پس از کاشت تخریب

تجاری (۲۱۴۴) و یک مول کربنات کلسیم (محصول مرک آلمان، کد ۲۰۶۹) تهیه شد؛ به این ترتیب که مخلوط مذکور پس از هموژن‌سازی در آسیای گلوله‌ای به مدت ۶ ساعت در دمای ۱۵۰۰ درجه سانتی‌گراد حرارت‌دهی و سپس در دمای محیط سرد شد [۱۰].

فاز مایع سیمان نیز یک رزین اصلاح شده مرکب از پلی‌هیدروکسی اتیل متاکریلات<sup>۳</sup> (HEMA) و اکریلیک اسید (AA) با نام تجاری Fuji II LC بود که از شرکت Fuji ژاپن تهیه شد. این رزین، نورپخت بوده و معمولاً برای سیمان‌های یونومر شیشه‌ای نورپخت دندان‌ی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

ابتدا، فاز جامد با نسبت پودر به مایع (P/L) مناسب برای کار، در نمونه بدون دارو (با کد TT-IND0) و حاوی ۱۰ درصد دارو (با کد TT-IND10) آماده شد و سپس رزین پلیمری به آن افزوده شد و در نهایت به شکل استوانه براساس استاندارد ASTM F451-08 شکل‌دهی شد. گیرش توسط دستگاه نورپخت (فراز مهر اصفهان) لامپ هالوژن آبی به مدت مشخص (از هر دو طرف) تحت تأثیر نور پرشدت اجرا شد و نمونه‌ها برای آزمون‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت.

تعدادی از نمونه‌ها برای بررسی تأثیر زمان غوطه‌وری بر ویژگی‌های آنها بعد از آماده‌سازی در محلول بافر فسفات‌ی قرار گرفت تا شرایطی شبیه به محیط قرارگیری در سیالات بدن فراهم شود. تمامی نمونه‌ها در ۲۰ میلی‌لیتر از این محلول غوطه‌ور شده و این محلول به صورت روزانه از ظرف نگهداری نمونه‌ها تعویض و در صورت لزوم برای سنجش مقادیر یون‌های آزاد شده در آن، نگهداری می‌شود.

## ۲-۲- آزمون‌های انجام شده

گروه‌های شیمیایی موجود در پودر اولیه، رزین پلیمری همچنین ترکیب سیمان‌های سفت شده قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول PBS<sup>۴</sup> با آزمایش طیف‌سنجی مادون قرمز<sup>۵</sup> (FTIR) با استفاده از دستگاه Brucker Vector 33 و در محدوده عدد موج ۴۰۰-۴۰۰۰ برساتی متر انجام شد.

نمونه‌های سیمانی غوطه‌ور شده در محلول بافر فسفات‌ی پس

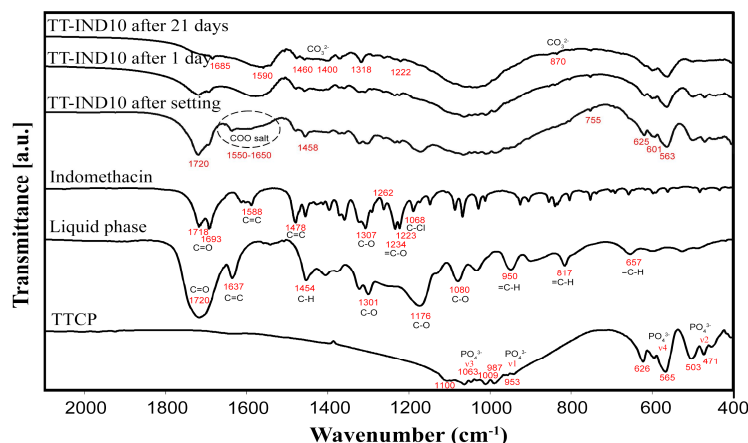
از پایان دوره غوطه‌وری، با آب مقطر کاملاً شستشو و در دمای محیط، خشک می‌شوند، سپس با هاون عقیق خرد شده و با پودر استاندارد KBr مخلوط و به صورت قرص شفافی پرس شدند.

برای شناسایی نوع فازهای موجود در ترکیب سیمان‌ها همچنین اندازه بلورک‌ها، آزمایش پراش پرتوی ایکس با استفاده از پراش‌سنج Philips PW3710 با فیلتر از جنس Ni، نوع آند Cu و با طول موج پرتو ایکس، ۱/۵۴ آنگستروم صورت می‌گیرد. این آزمون بر نمونه‌های سفت شده با نور و همچنین نمونه‌های غوطه‌ور شده در محلول بافر فسفات‌ی انجام شد. فاز پودر سیمان نیز برای مقایسه با این روش مورد آنالیز قرار می‌گیرد. ریزساختار سطح سیمان‌ها قبل و بعد از قرارگیری در محلول بافر فسفات‌ی توسط میکروسکوپی الکترونی روبشی<sup>۶</sup> (SEM Streoscan S 360 Cambridge) و آنالیز عنصری آن (توسط EDXA, Oxford) مورد مطالعه قرار گرفت. ولتاژکاری دستگاه ۲۵ کیلوولت بود. به دلیل نارسا بودن نمونه‌ها سطح آنها قبل از آنالیز با لایه‌ای از طلا پوشش‌دهی شد و تصاویر از سطح نمونه‌های قرصی شکل تهیه شد. همچنین برای آنالیز شیمیایی از دستگاه طیف‌سنج کوپل القایی پلاسما به همراه نشر اتمی<sup>۷</sup> مدل ICP-AES3410 ARL استفاده شد.

در آخر، برای ارزیابی استحکام مکانیکی، سیمان پلیمری به روشی که قبلاً اشاره شد، تهیه می‌شود. استحکام فشاری نمونه‌های تهیه شده پس از گیرش و بعد از نگهداری در محلول بافر فسفات‌ی در زمان‌های مختلف با استفاده از دستگاه سنجش خواص مکانیکی در حالت استحکام فشاری (Zwick/Roell-HRC 25/400) با سرعت یک میلی‌متر بر دقیقه براساس استاندارد ASTM F451 مورد ارزیابی قرار گرفت؛ تعداد نمونه‌های مورد ارزیابی در هر گروه حداقل سه عدد بود.

## ۳- نتایج و بحث

پیش از هرگونه آزمایش بر ویژگی‌های نمونه‌های سیمانی تحت به ذرات مواد اولیه مصرفی و سنتز شده به روش حرارتی و آسیا شده توسط هاون عقیق سنجیده می‌شود. میانگین اندازه



شکل ۱- الگوهای طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه فاز جامد تتراکلسیم فسفات، فاز مایع، نمونه سیمان کلسیم فسفات نوریخت حاوی داروی ایندومتاسین پس از سفت شدن و همچنین بعد از ۲۱ روز غوطه‌وری در بافر فسفاتی

جدول ۱- پیک‌های مهم سیمان و رزین در طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه همراه با گروه‌های مربوط به آنها

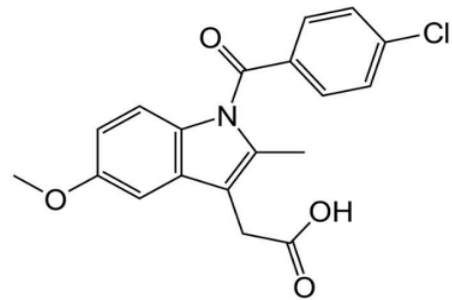
گروه پیوندی	عدد موج یا دامنه (بر سانتی‌متر)	نوع ماده مورد بررسی
C=CH <sub>2</sub>	۸۱۳	فاز مایع
C=C	۱۶۵۰	
C=O	۱۷۱۰	
CH	۲۹۵۰	
PO <sub>4</sub>	۱۰۶۰، ۹۵۰، ۶۰۳، ۵۶۳	سیمان سفت شده
COO salt	۱۴۵۰-۱۳۳۰ و ۱۶۵۰-۱۵۵۰	
C=O	۱۷۱۰	
CH	۲۹۵۰	سیمان نگهداری شده در بافر فسفاتی
PO <sub>4</sub>	۱۰۶۰، ۹۵۰، ۶۰۳، ۵۶۳	
CO <sub>3</sub>	۱۴۵۰، ۱۴۰۰، ۸۶۵	
H <sub>2</sub> O	۳۴۰۰، ۱۵۹۰	
OH در شبکه آپاتیت	۶۳۰	
HPO <sub>4</sub>	۹۸۵	
CH	۲۹۵۰	

الگوهای طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه مواد اولیه، شامل پودر تتراکلسیم فسفات، فاز مایع پلیمری و داروی ایندومتاسین به همراه نمونه‌های سیمان کلسیم فسفاتی نوریخت حاوی دارو، پس از سفت شدن و همچنین بعد از ۲۱ روز غوطه‌وری در محلول بافر فسفاتی ارائه شده است.

بررسی طیف‌های مادون قرمز با تبدیل فوریه نمونه‌ها به بررسی تشکیل فاز آپاتیت کربناتی در نمونه سیمان کلسیم فسفاتی نوریخت نگهداری شده در محلول بافر فسفاتی کمک می‌کند. پیک‌های مهم همراه با گروه‌های مربوط به آنها نیز در جدول (۱)

ذرات تتراکلسیم فسفات و دی‌کلسیم فسفات به ترتیب ۱۰ و شش میکرومتر بود که با دستگاه اندازه‌گیری (Laser Particle Size Analyser) به دست آمد (Fritsch Analytate 22).

آزمون طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه برای کمک به درک گروه‌های شیمیایی موجود در مواد اولیه و فازهای ایجاد شده در سیمان پس از گیرش و پس از قرارگیری در محلول بافر فسفاتی توسط این آزمون مورد بررسی قرار گرفت. در شکل (۱)



شکل ۲- شمایک مولکول داروی ایندومتاسین (Indomethacin) [۱۱]

مشخص شده است. در مورد طیف فاز مایع، باند ایجاد شده در عدد موج ۸۱۳ و ۱۶۵۰ بر سانتی متر به ترتیب مربوط به گروه‌های  $C=C$  و  $C=CH_2$  موجود در مونومر HEMA هستند که پس از سفت شدن سیمان، در طیف مربوطه دیده نمی‌شوند. از آنجا که سفت شدن سیمان به دلیل پلیمریزاسیون HEMA و تشکیل پلی هیما (Poly-HEMA) است؛ حذف این گروه‌ها نشان از پلیمریزاسیون تراکمی HEMA در سیمان دارد.

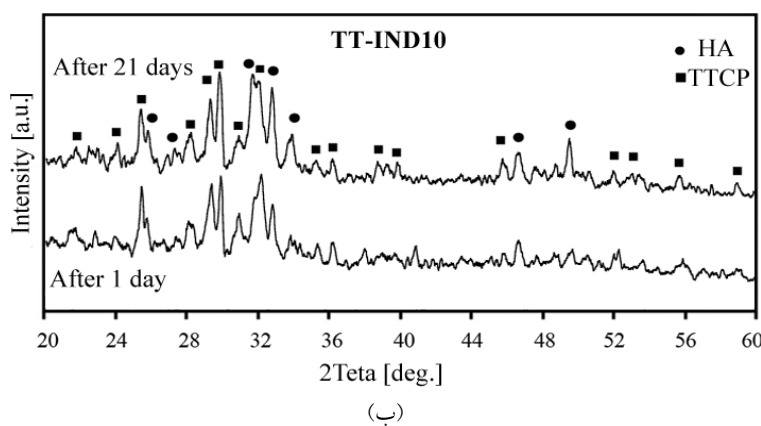
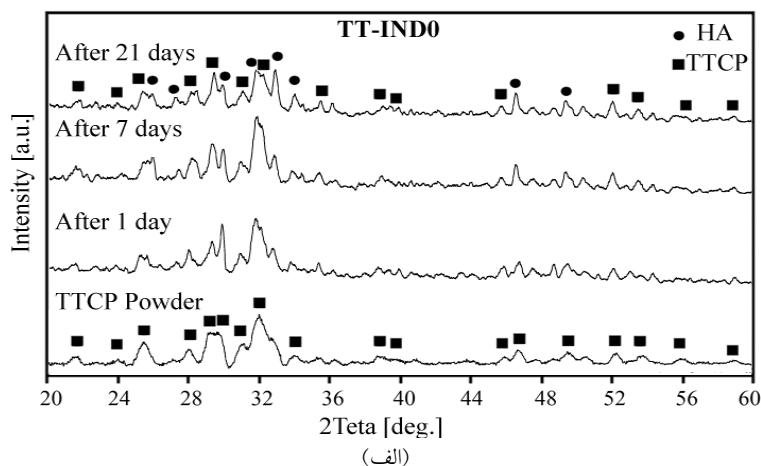
در مولکول داروی ایندومتاسین (شکل ۲)، باندهای ایجاد شده در محدوده عدد موج ۱۷۱۸ بر سانتی متر مربوط به پیوند  $C=O$  (گروه کربوکسیلیک اسید دایمر)، ۱۶۹۳ (بنزویل  $C=O$ ، ۱۶۲۵-۱۵۸۸ بر سانتی متر و ۱۴۷۸ بر سانتی متر مربوط به  $C=C$  (حلقه آروماتیک)، ۱۳۰۷ بر سانتی متر مربوط به  $C-O$  (گروه‌های اسیدی)، ۱۲۲۳-۱۲۶۳ بر سانتی متر مربوط به  $C=O$  (گروه اتر) و ۱۰۶۸ بر سانتی متر مربوط به پیوند  $C-Cl$  است [۱۱].

باندهای ایجاد شده در محدوده عدد موج ۱۵۵۰-۱۶۵۰ بر سانتی متر (ناحیه مشخص شده با دایره) و ۱۳۳۰-۱۴۵۰ بر سانتی متر در طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه سیمان سفت شده مربوط به نوسانات نامتقارن و متقارن گروه  $COO^-$  است و حضور آن نشان‌دهنده وجود یک نمک اسید کربوکسیلیک در سیمان است. این پیک‌ها را می‌توان به  $COOCa$  به دست آمده از واکنش کلسیم با گروه‌های کربوکسیلیک اسید موجود در پلی‌اکریلیک اسید فاز مایع نسبت داد و حضور آنها نشان می‌دهد که واکنش بین کلسیم فسفات و فاز مایع نیز از نوع واکنش خودگیر است که منجر به تشکیل کمپلکس کلسیم کربوکسیلات می‌شود [۱۲]. به عبارت دیگر، علاوه بر مکانیزم پلیمریزاسیون تراکمی که به وسیله نور انجام می‌شود و

باعث سفت شدن سیمان می‌شود، واکنش بین یون‌های کلسیم در نمک‌های کلسیم موجود در فاز پودر و اکریلیک اسید موجود در فاز مایع هم عامل تشکیل کیلیت و سفت شدن سیمان است.

وجود پیک‌های شدید مربوط به شکل‌های مختلف ارتعاش گروه  $PO_4$  در سیمان غوطه‌ور شده، حضور باندهای مربوط به  $CO_2$  موجود در شبکه آپاتیت در عدد موج‌های ۸۶۵، ۱۴۰۰ و ۱۴۵۰ بر سانتی متر، ایجاد باند مربوط به  $OH$  در ۶۳۰ بر سانتی متر و وجود گروه‌های  $HPO_4$  به دلیل حضور پیکی در ۹۸۵ بر سانتی متر نشان‌دهنده کربناتی بودن و غیراستوکیومتری بودن فاز آپاتیت تشکیل شده در سیمان است. افت پیک‌های مربوط به گروه‌های کربونیل (۱۷۱۰ بر سانتی متر) و گروه  $CH$  (۲۹۵۰ بر سانتی متر) در نمونه سیمان غوطه‌ور شده در مقایسه با نمونه‌های بعد از گیرش (قبل از غوطه‌وری در بافر فسفاتی) نشان‌دهنده نوعی تخریب ساختاری در فاز پلیمری سیمان و با به عبارتی زیست تخریب‌پذیری سیمان است که البته این مسئله را می‌توان با مقایسه ریزساختار سیمان قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول بافر فسفاتینیز درک کرد.

الگوهای پراش پرتو ایکس سیمان کلسیم فسفات پلیمری نورپخت مورد بررسی در این تحقیق در شکل (۳-الف) آورده شده است. الگوی پودر سیمان نیز برای مقایسه آورده شده است (پودر TTCP). طبق این الگوها، اجزاء بلورین سیمان پس از سخت شدن با نور همان تراکلسیم فسفات و دی‌کلسیم فسفات هستند. پس از قرارگیری نمونه‌ها علائمی از تشکیل فاز آپاتیت در آنها دیده می‌شود به طوری که پس از ۲۱ روز، فاز آپاتیت در ترکیب سیمان کاملاً قابل ردیابی است؛ اگرچه پیک‌های آپاتیت و تراکلسیم فسفات در بسیاری از موارد هم‌پوشانی دارند اما حضور فاز آپاتیت را در نمونه سیمان هفت روز در محلول فسفات بافری غوطه‌ور شده را می‌توان از روی پیک اختصاصی آپاتیت یعنی پیک ایجاد شده در  $2\theta = 25/8^\circ$  مربوط به مجموعه صفحات اتمی (۰۰۲) و سایر پیک‌هایی که در شکل (۳-الف) مشخص شده است، تأیید کرد؛ اگرچه به دلیل عدم استوکیومتری آپاتیت اندکی شیفت در موقعیت پیک‌های آن دیده می‌شود که آن



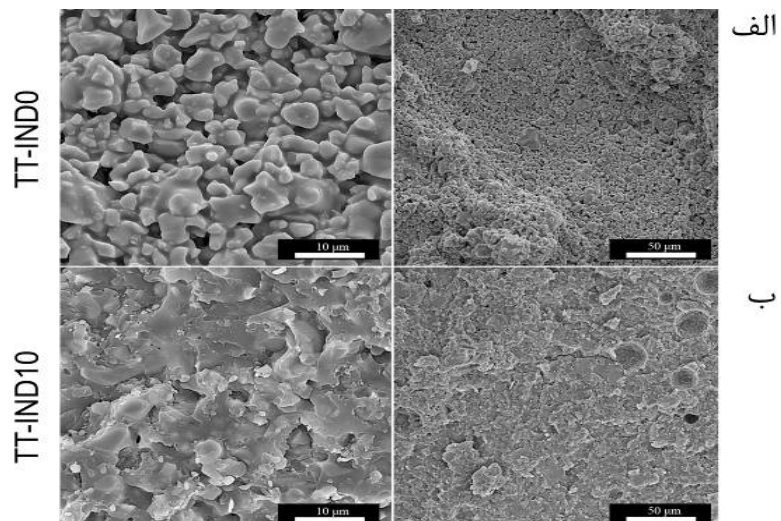
شکل ۳- الگوهای پراش پرتو ایکس سیمان کلسیم فسفات پلیمری نورپخت مورد بررسی قبل و پس از غوطه‌وری در بافر فسفاتی: الف) فاقد دارو، ب) حاوی ۱۰ درصد داروی ایندومتاسین

شکل (۴- الف)، سیمان سفت شده شامل ذرات کلسیم فسفاتی است که در یک فاز پلیمری قرار گرفته‌اند؛ این ریزساختار نسبتاً متراکم است. در نمونه حاوی دارو (شکل ۴- ب) یکپارچگی بیشتری در زمینه دیده می‌شود. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی بعد از غوطه‌وری در محلول بافر فسفاتی (شکل ۵) مؤید تخریب‌پذیر بودن کامپوزیت کلسیم فسفات/ پلیمر پایه پلی‌هیما است که یکی از ضرورت‌های داربست‌های مورد استفاده برای مهندسی بافت است. این تخریب عمدتاً در فاز پلیمری رخ می‌دهد؛ اگر چه انحلال فازهای کلسیم فسفاتی با سرعت بسیار کمتر، نیز دور از انتظار نیست.

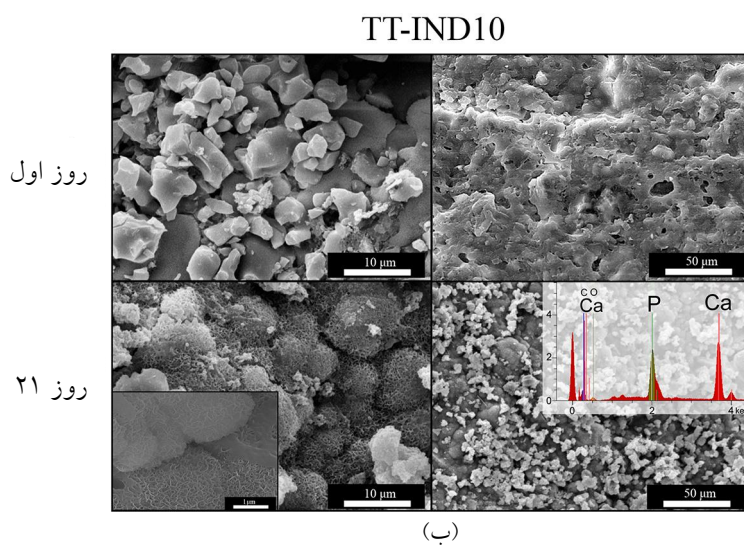
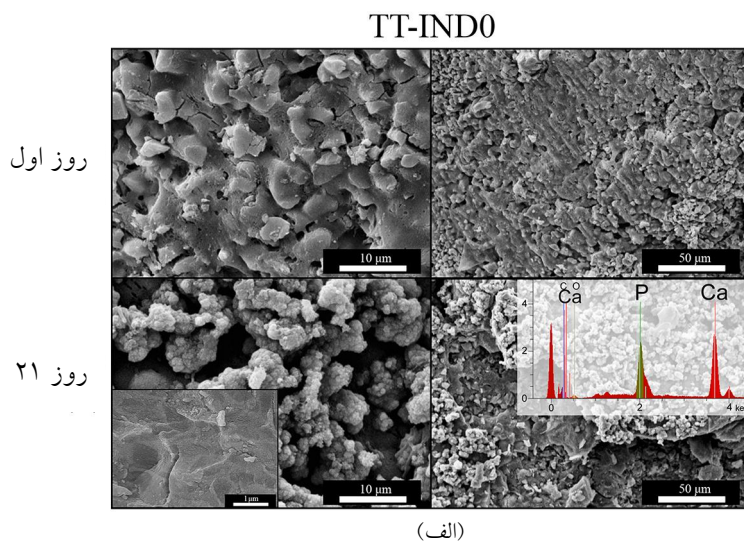
همان‌طور که در شکل (۶) مشاهده می‌شود، قرارگیری زمینه کلسیم فسفاتی در محلول بافر فسفاتی منجر به تشکیل دیواره‌های نانومتری رو به رشد و گسترش دارند. این دیواره‌ها، بعد از

را می‌توان به حضور کربنات در ساختار و یا تشکیل هیدروکسی آپاتیت با کلسیم کم نسبت داد؛ البته لازم به ذکر است که پس از ۲۱ روز، هنوز هم فاز تتراکلسیم فسفات در ساختار غالب است و این مسئله را می‌توان به نقش ممانعت‌کنندگی اکریلیک اسید در تشکیل آپاتیت در سیمان نسبت داد [۱۳]. همان‌طور که در شکل (۳- ب) مشاهده می‌شود بعد از ۲۱ روز میزان نسبی فاز آپاتیت در نمونه حاوی ۱۰ درصد دارو نسبت به نمونه شاهد بیشتر است. این امر به اثر جوانه‌زنی مولکول داروی ایندومتاسین نسبت داده می‌شود زیرا همان‌طور که در ادامه آورده می‌شود باعث تغییر مورفولوژی بلورها و گسترده‌گی بلورهای آپاتیتی بر سطح می‌شود.

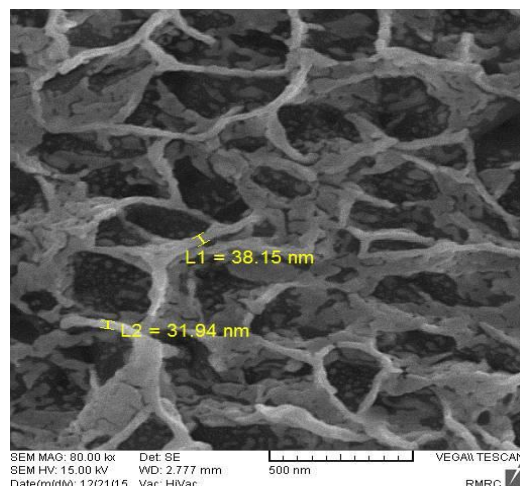
شکل (۴) ریزساختار سیمان‌های کلسیم فسفاتی نورپخت را قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول بافر فسفاتی نشان می‌دهد. در



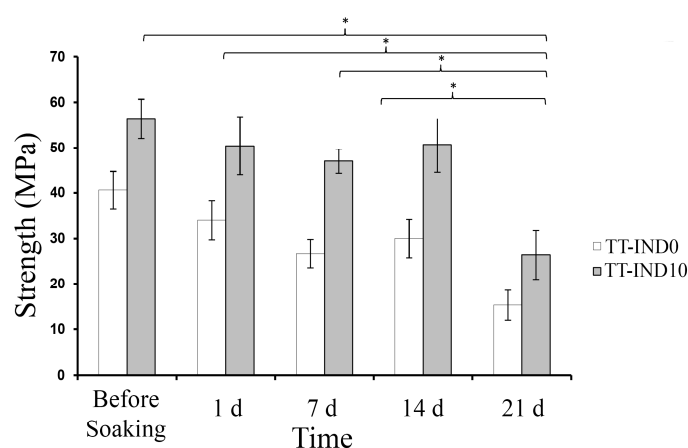
شکل ۴- ریزساختار سیمان‌های کلسیم فسفات‌ی نورپخت بعد از گیرش با نور: الف) فاقد دارو و ب) حاوی ۱۰ درصد دارو



شکل ۵- ریزساختار سیمان‌های کلسیم فسفات‌ی نورپخت قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول بافر فسفات‌ی: الف) فاقد دارو و ب) حاوی ۱۰ درصد دارو



شکل ۶- نانوساختار سیمان کلسیم فسفاتی حاوی دارو با بزرگنمایی ۸۰۰۰۰ برابر (ابعاد تقریبی دیواره‌ها در حدود ۳۵ نانومتر است)



Soaking Time	Strength (MPa)	
	TT-IND0	TT-IND10
Before Soaking	40.6 (4.1)	56.4 (4.3)
1 d	34.0 (4.3)	50.4 (6.4)
7 d	26.7 (3.1)	47.0 (2.7)
14 d	30.0 (4.2)	50.7 (6.2)
21 d	15.3 (3.3)	26.4 (5.4)

شکل ۷- استحکام مکانیکی سیمان‌های کلسیم فسفاتی نوریخت قبل و بعد از غوطه‌وری در محلول بافر فسفاتی به مدت ۱، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز

۴۰ مگاپاسکال است و با ادامه غوطه‌وری به تدریج بعد از ۲۱ روز به مقدار ۱۵ مگاپاسکال کاهش می‌یابد که با توجه به نتایج طیف مادون قرمز تبدیل به فوریه به دلیل شستشوی ساختاری پلیمر است، همچنین همان‌طور که در تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی مشاهده شد، تخریب زمینه عمدتاً در فاز پلیمری رخ می‌دهد. انتظار می‌رود این کاهش استحکام پس از شستشوی کامل فاز پلیمری و انحلال فازهای کلسیم فسفاتی

فرایند انحلال و رسوب از یون‌های کلسیم و فسفر محلول به وجود آمده‌اند. البته، در سیمان‌های کلسیم فسفاتی هیدرولیک سرعت تشکیل فاز آپاتیت به مراتب بیشتر از سیمان‌های مورد بررسی در این تحقیق است [۱۴].

نتایج آزمون استحکام مکانیکی نمونه‌های سیمان پلیمری در شکل (۷) نشان می‌دهد که میانگین استحکام فشاری نمونه‌های فاقد دارو (TT-IND0) بعد از گیرش و قبل غوطه‌وری حدود



همچنان ادامه یابد.

کاهش یافت.

- باندهای ایجاد شده در محدوده عدد موج ۱۴۵۰ و ۱۶۴۰ بر سانتی متر در طیف مادون قرمز تبدیل به فوریه مربوط به نوسانات متقارن و نامتقارن گروه -COO است و حضور آن نشان دهنده وجود یک نمک اسید کربوکسیلیک در سیمان بعد از گیرش با نور است. این پیکها را می توان به ترکیب COOCa به دست آمده از واکنش کلسیم با گروه های کربوکسیلیک اسید موجود در پلی اکریلیک اسید فاز مایع نسبت داد و حضور آنها نشان می دهد که واکنش بین کلسیم فسفات و فاز مایع نیز از نوع واکنش خود گیر است که منجر به تشکیل کمپلکس کلسیم کربوکسیلات می شود.

- این سیمان قابلیت تبدیل شدن به آپاتیت کربناتی را در اثر غوطه ور شدن در محلول بافر فسفاتی داراست؛ اگرچه سرعت تشکیل آپاتیت در آن در مقایسه با سیمان های کلسیم فسفاتی بسیار کند است و البته به مراتب، به دلیل ترکیب شیمیایی محلول بافر فسفاتی نسبت به مایعات شبیه سازی شده در بدن<sup>۸</sup> (SBF) نیز این تشکیل فازی کمتر است.

- سیمان کلسیم فسفاتی نورپخت حاوی دارو زیست تخریب پذیر بوده و فاز پلیمری آن در اثر غوطه ور شدن در محلول بافر فسفاتیه طور جزئی دچار تخریب می شود.

### سپاسگزاری

در انتها، از تمامی همکاران و اساتید گرانقدری که در پژوهشگاه مواد و انرژی ما را در این امر یاری نمودند تشکر و قدردانی می کنیم. همچنین از شرکت داروپخش برای اهدای داروی خالص ایندومتاسین کمال سپاس را داریم.

نتایج آزمون استحکام مکانیکی نمونه های سیمان پلیمری حاوی دارو در شکل (۷) نشان می دهد که میانگین استحکام فشاری نمونه ها بعد از گیرش در حدود ۵۶ مگاپاسکال است و با ادامه غوطه وری به تدریج بعد از ۲۱ روز به مقدار ۲۶ مگاپاسکال کاهش می یابد. با مقایسه دو دسته نمونه فاقد دارو و حاوی دارو می توان نتیجه گرفت که حضور در نمونه های موجب افزایش استحکام مکانیکی نمونه ها شده است که این پدیده را می توان به نقش ممانعت کنندگی داروی ایندومتاسین در شستشوی ساختاری پلیمر و در نتیجه استحکام داربست مرتبط دانست به طور کلی در نمونه ها، کاهش در استحکام مکانیکی نمونه های با غوطه وری در محلول بافر فسفاتی مشاهده می شود؛ این کاهش در روزهای ۱۴ تا ۲۱ شدیدتر بوده ولی هنوز استحکام آنها از نمونه های سیمان کلسیم فسفاتی هیدرولیک بیشتر است. از این رو این سیمان ها هم از یک سو زیست تخریب پذیر هستند و از سوی دیگر استحکام اولیه آنها به مراتب بیشتر از سیمان های کلسیم فسفاتی هیدرولیک است.

### ۴- نتیجه گیری

از نتایج این تحقیق می توان نکات ذیل را استخراج کرد:

- استحکام مکانیکی سیمان های کلسیم فسفاتی نورپخت حاوی دارو در این تحقیق به مراتب بیشتر از سیمان های کلسیم فسفاتی فاقد دارو است. نتایج آزمون استحکام مکانیکی نمونه های سیمان پلیمری حاوی ۱۰ درصد دارو حاکی از استحکام فشاری در حدود ۵۶ مگاپاسکال بود و با ادامه غوطه وری به تدریج بعد از ۲۱ روز به مقدار ۲۶ مگاپاسکال

### واژه نامه

1. hydroxyethyl methacrylate (HEMA)
2. Tetra Calcium Phosphate (TTCP)
3. Poly Hydroxyethyl Methacrylate (PHEMA)
4. Phosphate buffered saline (PBS)
5. fourier transform infrared spectrophotometer (FTIR)

6. scanning electron microscopy (SEM)
7. inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES)
8. simulated body fluid (SBF)

1. Barounian, M., Hesaraki, S., and Kazemzadeh, A., "Development of Strong and Bioactive Calcium Phosphate Cement as a Light-cure Organic-inorganic Hybrid", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.*, Vol. 23, pp. 569-581, 2011.
2. Miyamoto, Y., Tho, Y., and Ishikawa, K., "Effect of Added NaHCO<sub>3</sub> on the Basic Properties of Apatite Cement", *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, Vol. 54, pp. 311-319, 2001.
3. Takagi, S., Chow, L. C., and Ishikawa, K., "Formation of Hydroxyapatite in new Calcium Phosphate Cements", *Biomaterials*, Vol. 19, pp. 1593-1599, 1998.
4. Hesaraki, S., Moztarzadeh, F., and Solati-Hashjin, M., "Phase Evaluation of an Effervescent-added Apatitic Calcium Phosphate Bone Cement", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: (Applied Biomaterials)*, Vol. 79, pp. 203-209, 2006.
5. Miyazaki, K., Horibe, T., Antonucci, J. M., Takagi, S., and Chow, L. C., "Polymeric Calcium Phosphate Cements: Analysis of Reaction Products and Properties", *Dental Materials.*, Vol. 9, pp. 41-45, 1993.
6. Matsuya, Y., Matsuya, S., and Antonucci, J. M., "Effect of Powder Grinding on Hydroxyapatite Formation in a Polymeric Calcium Phosphate Cement Prepared from Tetracalcium Phosphate and Poly(methyl vinyl ether-maleic acid)", *Biomaterials*, Vol. 20, pp. 691-697, 1999.
7. Yap, A. U. J., Pek, Y. S., and Kumar, R. A., "Experimental Studies on a new Bioactive Material: Haionomer Cements", *Biomaterials*, Vol. 23, 955-962, 2002.
8. Giordano, C., Causa, F., Di Silvio, L., and Ambrosio, L., "Chemical-physical and Preliminary Biological Properties of Poly (2-hydroxyethylmethacrilate)/ Poly(ε-caprolactone)/ Hydroxyapatite Composite", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine.*, Vol. 18, pp. 653-660, 2007.
9. Otsuka, M., Nakahigashi, Y., and Matsuda, Y., "A Novel Skeletal Drug Delivery System using Self-setting Calcium Phosphate Cement VIII: the Relationship Between in Vitro and in Vivo Drug Release from Indomethacin-containing Cement", *Journal of Controlled Release*, Vol. 43, pp. 115-122, 1997.
10. Hesaraki, S., and Nemati, R., "Cephalexin-loaded Injectable Macroporous Calcium Phosphate Bone Cement", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.*, Vol. 89, pp. 342-352, 2009.
11. Hesaraki, S., Moztarzadeh, F., and Nezafati, N., "Evaluation of a Bioceramic-based Nanocomposite Material for Controlled Delivery of a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug", *Medical Engineering & Physics.*, Vol. 31, pp. 1205-1213, 2009, doi:10.1016/j.medengphy.2009.07.019.
12. Nourmohammadi, J., Sadrnezhad, S. K., and Behnamghader, A., "Bone-like Apatite Layer Formation on the new Resin-modified Glass-ionomer Cement", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 19, pp. 3507-3514, 2008.
13. Tsortos Nancollas, G., "The Role of Polycarboxylic Acids in Calcium Phosphate Mineralization", *Journal of Colloid and Interface Science.*, Vol. 250, pp. 159-167, 2002.
14. Hesaraki, S., Sharifi, D., Nemati, R., and Nezafati, N., "Preparation and Characterization of Calcium Phosphate Cement Made by Poly(acrylic/itaconic) Acid", *Advances in Applied Ceramics*, Vol. 108, pp. 106-110, 2009.