

سیمان‌های استخوانی زیست فعال: مروری بر رویکردهای نوین در بهبود عملکرد و کاربردهای پیشرفته سیمان‌های - کلسیم - فسفات برای کاربردهای بالینی در بازسازی استخوان

سیده فاطمه موسوی نسب؛ سحر ملازاده

گروه مهندسی مواد و متالورژی / دانشکده مهندسی / دانشگاه فردوسی مشهد

چکیده

پیری جمعیت و آسیب‌های مرتبط با ورزش منجر به افزایش چشمگیر بیماری‌های مرتبط با استخوان و شکستگی‌های استخوانی شده است. شکستگی‌های ناشی از تروما یا پوکی استخوان و همچنین برخی آسیب‌های ناشی از بیماری‌های استخوان یک چالش عمده بالینی است. مواد زیست‌سازگار که به عنوان ترمیم‌کننده‌های استخوانی در جراحی ارتوپدی استفاده می‌شوند، به عنوان سیمان‌های استخوانی شناخته می‌شوند. سیمان‌های استخوانی که در حال حاضر برای کاربردهای بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند را می‌توان به دودسته اصلی طبقه‌بندی کرد: سیمان‌های پلی متیل متاکریلات¹ (PMMA)، و سیمان‌های استخوانی کلسیم فسفات (CPC). خواص مکانیکی عالی PMMA آن‌ها را به گزینه مناسبی برای جایگزین استخوانی تبدیل می‌کند. با این حال، استفاده از این سیمان‌ها به دلیل مدول یانگ و دمای پلیمریزاسیون بالا و همچنین عدم تخریب‌پذیری پس از کاشت در بدن ممکن است عوارض جانبی شدیدی را ایجاد کند. در مقابل CPCها با ترکیبات شیمیایی مشابه با استخوان طبیعی، واکنش گیرش آن‌ها در دمای محیط انجام شده و همچنین قابلیت زیست فعالی و زیست تخریب‌پذیری بالایی را از خود نشان می‌دهند. خواص منحصر به فرد CPCها مانند شکل‌دهی آسان، قابلیت تزریق، زیست‌سازگاری عالی، و زیست تخریب‌پذیری آن را به یک ماده جایگزین عالی تبدیل کرده است. با این حال، خواص مکانیکی ضعیف و زمان گیرش طولانی، استفاده از این سیمان‌ها را به درمان نقایص استخوانی غیر باربر محدود کرده است. این مقاله مروری، پس از پرداختن به تاریخچه مختصر، طبقه‌بندی و مزایا و معایب سیمان‌های استخوانی به‌ویژه CPCها، به بررسی راهبردهای نوین از جمله افزودن ذرات زیست فعال و یون‌های فلزی برای غلبه بر این محدودیت‌ها و توسعه نسل جدیدی از سیمان‌های استخوانی با عملکرد بهبود یافته می‌پردازد.

کلمات کلیدی: سیمان استخوانی، کلسیم - فسفات، آپاتیت، پلی متیل متاکریلات

¹ Poly-methyl Methacrylate

Abstract

The aging population and sports-related injuries have led to a significant increase in bone-diseases and fractures. Fractures due to trauma or osteoporosis, as well as bone diseases, are a major clinical challenge. Biocompatible materials used as bone repair materials in orthopedic surgery are known as bone cements. Bone cements currently used for clinical applications can be classified into two main groups: polymethyl methacrylate (PMMA) cements, and calcium phosphate (CPC) bone cements. The excellent mechanical properties of PMMA make them a suitable option for use as bone substitutes. However, the use of these cements may cause severe side effects including: high Young's modulus and polymerization temperature, as well as their non-degradability after implantation. In contrast, CPCs, has similar chemical compositions to natural bone. This cement provides setting reactions at room - temperatures and exhibit high bioactivity and biodegradability. Calcium phosphate cements have opened a new era in the fabrication of bone defects in biomedical applications. The unique properties of CPCs, such as easy molding, injectability in practical use, excellent biocompatibility, and biodegradability, have made them an excellent alternative material. However, the poor mechanical properties and long setting time of apatite cements have limited their use to the non-load-bearing bone defects. This review article, discussing the brief history, classification, and advantages and disadvantages of bone cements, especially CPCs. Also, new strategies, including the addition of bioactive glasses and metal ions, to overcome these limitations are examined to develop a new generation of bone cements with improved performance.

Key Words: Bone Cement, Calcium - Phosphate, Apatite, Polymethyl methacrylate

آسیب‌های مربوط به استخوان از جمله بیماری‌ها و ناهنجاری‌هایی است که به یکی از مهم‌ترین و جدی‌ترین مشکلات تبدیل شده است. نقایص استخوانی می‌تواند به دلایل مختلفی رخ دهد، از جمله شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان ضربه‌ای، نقایص اسکلتی ناشی از برداشتن تومورهای اولیه و متاستاتیک، تحلیل استخوان، آرتروپلاستی کامل مفصل، شکستگی ستون فقرات، افزایش سن و ناهنجاری‌های مادرزادی [1-3]. در این بین شکستگی فشاری ستون فقرات ناشی از پوکی استخوان یکی از جدی‌ترین مشکلات سلامتی است که کیفیت زندگی سالمندان را به‌طور جدی تحت تأثیر قرار می‌دهد. این شکستگی‌ها می‌توانند تشدید شوند و به خطرات جدی تبدیل شوند. هنگامی که استخوان‌ها بسیار متخلخل و شکننده شده‌اند، استفاده از فیکساسیون داخلی برای درمان این شکستگی‌های شدید غیرممکن است. در این راستا، استفاده از سیمان‌های استخوانی یکی از مهم‌ترین روش‌های درمانی شکستگی‌های ستون فقرات به شمار می‌رود [4-7].

سیمان استخوان به‌عنوان نوعی ماده پرکننده استخوان در زمینه ارتوپدی برای پر کردن و ترمیم نقص‌های نامنظم اهمیت زیادی دارد و به‌طور گسترده در فیکس کردن ایمپلنت‌های ارتوپدی و دندانی استفاده می‌شود [8]. پیشرفت‌های اخیر در جراحی ارتوپدی، مربوط به استفاده از تکنیک‌های جراحی کم‌تهاجمی است. در این زمینه، وجود مواد تزریقی در دسترس بسیار مهم است و از این نظر، سیمان‌های استخوانی می‌توانند نقش تعیین‌کننده‌ای داشته باشند [7]. به‌عنوان مثال، اجرای برخی از روش‌های جراحی کم‌تهاجمی، یعنی ورتبروپلاستی^۱ و کیفوپلاستی^۲، برای ترمیم شکستگی‌های فشاری مهره‌ها بسیار رایج است [7]. در این روش، سیمان‌های استخوانی به مهره‌های ستون فقرات تزریق می‌شوند. یکی دیگر از کاربردهای سیمان استخوانی استفاده از آن‌ها در جراحی تعویض مفاصل یا درمان استخوان‌های ضعیف و آسیب‌دیده است. در این‌گونه عمل‌ها، مفصل یا استخوان معیوب برداشته شده و با یک ماده جدید جایگزین می‌شود. به این ترتیب هنگام تعویض استخوان یا مفصل، سوراخ‌هایی ایجاد می‌کنند که سیمان در آن ریخته می‌شود. سیمان پس از مدتی سخت می‌شود و باعث می‌شود استخوان‌ها کاملاً جوش بخورند [9].

¹ Vertebroplasty

² Kyphoplasty

در توسعه سیمان‌های استخوانی، سیمان PMMA به‌عنوان اولین نسل از سیمان‌ها برای فیکس کردن ایمپلنت‌های استخوانی در جراحی‌های ارتوپدی اختراع شد. PMMA خاصیت مکانیکی و انعطاف‌پذیری عالی را در استفاده بالینی از خود نشان داد. بااین‌حال، گرمای آزاد شده در فرایند پلیمریزاسیون منجر به افزایش دمای موضعی در محل ترمیم می‌شود. همچنین PMMA سازگاری خوبی با بافت‌های استخوانی مجاور ندارد که ممکن است منجر به شل‌شدن یا دررفتگی ایمپلنت شود. اما مهم‌ترین نگرانی در استفاده از PMMA، انتشار بالقوه مونومرهاست که باعث ایجاد سمیت می‌شود که عوارض جانبی را برای بیماران به همراه دارد. برای رفع موانع فوق که به دلیل استفاده از سیمان‌های استخوانی PMMA ایجاد می‌شود، سیمان‌های استخوانی کلسیم فسفات به وجود آمدند که به‌عنوان یک پیشرفت بزرگ در توسعه سیمان استخوانی برای بازسازی نقص‌های استخوانی به شمار می‌رود. CPCها رسانای استخوانی هستند، طی گیرش گرما آزاد نمی‌کنند و به هنگام کاشت در بدن زیست فعالی بالایی از خود نشان می‌دهند [10-12].

باوجود خواص بسیار منحصر به فرد CPCها زمان‌گیرش نسبتاً طولانی و خواص مکانیکی ضعیف آن‌ها، استفاده از این سیمان‌ها را به درمان نقایص استخوانی غیر باربر محدود کرده است [13-15]. مطالعات نشان داده است که استفاده از افزودنی‌هایی مانند شیشه‌های زیست فعال و برخی از یون‌ها باعث بهبود قابل‌توجهی در خواص CPCها می‌شود. در این راستا در مقاله مروری حاضر، مزایا و معایب سیمان‌های استخوانی کلسیم - فسفات و روش‌های بهبود خواص این دسته از سیمان‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۲- ساختار استخوان

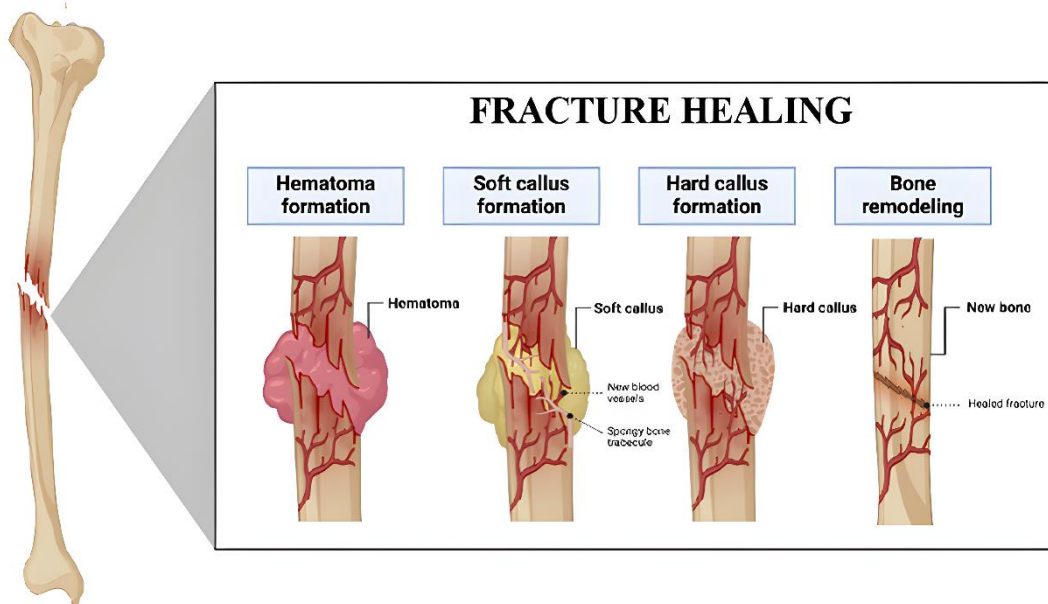
استخوان یک بافت آلی - معدنی با ساختار سلسله‌مراتبی است که قسمت اصلی بدن را تشکیل می‌دهد [16, 17]. این بافت سخت، به بدن زنده شکل، ثبات و استحکام می‌بخشد. استخوان به‌عنوان جزء اصلی سیستم اسکلتی، نقش مهمی در محافظت، حمایت و حرکت بدن دارد. استخوان یک ماتریکس معدنی است که از ۶۵ درصد فسفات کلسیم تشکیل شده و جرم باقیمانده شامل اجزای آلی و آب است. اجزای آلی عمدتاً حاوی کلاژن نوع I و بخش‌های کوچکی از پروتئین‌های مهم غیرکلاژنی هستند [17, 18]. فاز کلاژن مسئول سفتی، ویسکوالاستیسیته^۱ و چقرمگی^۲ استخوان است، در حالی که فاز معدنی تقویت ساختاری را فراهم می‌کند [3].

¹ Viscoelasticity

² Toughness

۱-۲- نقایص استخوانی

هر گونه اختلال یا شکستگی در استخوان ممکن است منجر به فروپاشی جزئی یا کامل حرکت بدن شود [14]. بالین حال، زمانی که بخشی از استخوان آسیب می بیند، سیستم اسکلتی ما می تواند نقایص استخوانی را با گذراندن پنج فرایند اصلی بهبودی از جمله هماتوم، التهاب، گرانولاسیون بافت، تشکیل پینه و بازسازی استخوان ترمیم کند. شکل (۱) شماتیک فرایند ترمیم استخوان را نشان می دهد. یک لخته خون بلافاصله پس از آسیب ایجاد می شود و سلول هایی برای فعال کردن مرحله التهابی آزاد می شوند.



سپس تعداد زیادی از سلول های ایمنی، مزانشیمی و اندوتلیال جذب می شوند و سلول های تجمع یافته رگ زایی تکثیر سلول های استخوان ساز و تولید ماتریکس خارج سلولی را تحریک می کنند. سپس، تشکیل پینه نرم و سخت باعث بهبود پایداری نقص می شود. در نهایت، بازسازی استخوان اتفاق می افتد. به طور معمول، یک نقص استخوان دوره بهبودی بین شش تا هشت هفته دارد [13, 19, 20]. اگرچه بافت استخوانی ظرفیت قابل توجهی برای بازیابی و ترمیم خود را دارد، اما اگر نقص استخوانی بیشتر از اندازه بحرانی شوند، امکان ترمیم کامل و مداوم وجود ندارد [21-23].

شکل (۱). مراحل ترمیم استخوان: تشکیل هماتوم، پینه نرم و سخت، بازسازی استخوان [24]

نقص استخوان به عدم وجود بافت استخوانی در موقعیت های آناتومیک خاص که در اثر عواملی مانند عفونت یا برداشتن تومورهای استخوانی وجود دارد نسبت داده می شود [25]. میزان ترمیم استخوان به اندازه نقص بستگی دارد. هنگامی که اندازه نقص بیشتر از ظرفیت ترمیم استخوان باشد، بافت همبند فیبری در نقص استخوان غالب می شود [3]. عموماً این نقایص به خودی خود بهبود نمی یابند و نیاز به پیوند استخوان دارند. از این رو، درمان نامناسب می تواند منجر به مشکلات بزرگی شود [2,4]. برای اکثر گونه ها، طول بیش از ۱.۵ برابر قطر استخوان نقص را می توان به عنوان حداقل اندازه بحرانی در نظر گرفت

[16, 26]. از این رو، جایگزینی بافت استخوان در جراحی‌ها برای درمان چنین نقایصی ضروری است [27-29]. شکل (۲) انواع روش‌های مختلف برای بهبود نقایص استخوانی را نشان می‌دهد.

۲-۲ پیوند استخوان

پیوند استخوان بیش از ۲۰۰ سال پیش به‌عنوان روشی برای جایگزینی استخوان‌های ازدست‌رفته یا آسیب‌دیده به کار گرفته شد. اتوگرافت^۱، آلوگرافت^۲ و زنوگرافت^۳ پرکاربردترین روش‌هایی هستند که برای بازسازی نقایص استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند [12, 30]. پیوند اتوگرافت یا پیوند استخوان از خود شخص به دلیل عدم ایجاد واکنش‌های ایمنی، رسانایی استخوانی و القای استخوانی به‌عنوان استاندارد طلایی شناخته می‌شود. با این حال، ترمیم استخوان به قیمت قربانی کردن بافت‌های طبیعی و سالم به دست می‌آید علاوه بر این، برای عیوب بزرگ‌تر از اندازه بحرانی، بافت کافی برای برداشتن از قسمت سالم برای مناطق آسیب‌دیده وجود ندارد. پیوند اتوگرافت همچنین برای برداشتن بافت اهداکننده نیاز به جراحی ثانویه دارد که باعث افزایش زمان

درمان

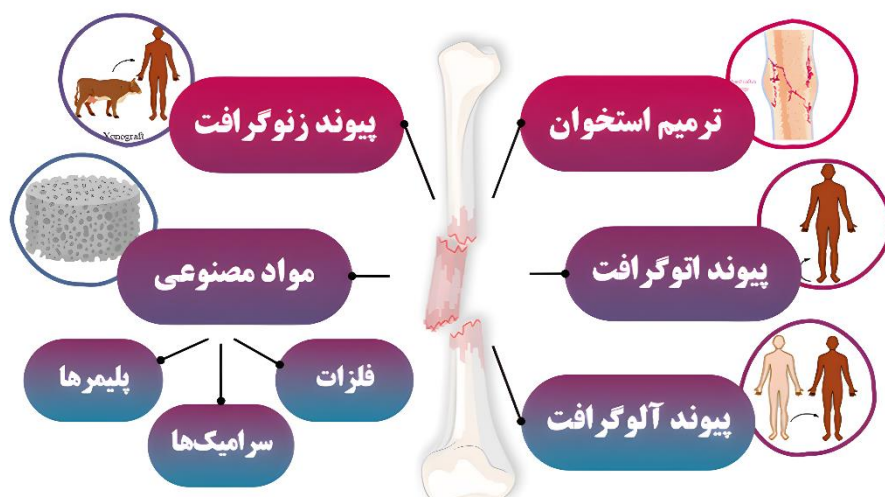
علاوه بر این،

خطر ابتلا به

محل

همراه است

شامل درد



هزینه

می‌شود.

این روش با

بیماری در

اهداکننده

که می‌تواند

طولانی مدت، عفونت، آسیب عصبی و هماتوم پس از برداشتن پیوند اهداکننده باشد [1, 4, 6, 31].

¹ Autograft

² Allograft

³ Xenograft

شکل (۲). روش‌های مختلف برای بهبود نقایص استخوانی

آلوگرافت و زنوگرافت جایگزین‌های احتمالی برای اتوگرافت هستند، اما به‌کارگیری این روش‌ها باعث ایجاد واکنش‌های التهابی و ایمنی می‌شود. پیوند آلوگرافت، یا پیوند استخوان از فردی به فرد دیگر، با محدودیت‌هایی روبه‌رو است. با وارد کردن یک بافت خارجی به بدن واکنش‌های ایمنی ایجاد می‌شود. هنگام استفاده از آلوگرافت، جراحان با این خطر مواجه می‌شوند که بافت ممکن است توسط بدن پس‌زده شود و یک پاسخ التهابی را آغاز کند. از این‌رو، باعث انتقال بیماری و یا عفونت می‌شود که می‌تواند باعث از بین رفتن جزئی یا کامل عوامل القای استخوانی شود [1, 14, 16, 17]. همچنین، استفاده از پیوندهای زنوگرافت یا پیوند استخوان از حیوانات به دلیل عدم استحکام مکانیکی، تغییر شکل آسان، واکنش‌های ایمنی و گسترش بیماری با محدودیت‌های جدی روبه‌رو است [4, 16, 32]. از این‌رو، وجود این عوارض نیاز به جستجوی جایگزین‌های مصنوعی برای درمان نقایص استخوانی دارد.

۲-۳- جایگزین‌های استخوان

دانشمندان به دنبال مواد مصنوعی هستند که می‌توانند خواص استخوان طبیعی را تقلید کنند و از تمام مشکلات فوق جلوگیری کنند [8, 12, 33]. در نتیجه مواد مصنوعی برای ترمیم استخوان مورد توجه محققان قرار گرفته است. انواع مختلفی از مواد مصنوعی برای برآوردن نیازهای بالینی ایجاد شده است.

۲-۳-۱- فلزات

بیو مواد^۱ فلزی به دلیل استحکام مکانیکی بالا به‌عنوان راه‌حل اصلی در پیوند استخوان شناخته می‌شود. در حال حاضر، بیشتر ایمپلنت‌ها از بیو مواد فلزی ساخته می‌شوند. متداول‌ترین فلزات مورد استفاده برای کاربردهای پزشکی، آلیاژهای تیتانیوم، فولاد ضدزنگ و آلیاژهای کبالت - کروم - مولیبدن هستند [8, 33]. به‌عنوان مثال، آلیاژهای Ti6Al4V و NiTi به دلیل مقاومت در برابر سایش، شکل‌پذیری و سختی بالا شناخته می‌شوند. با این حال، به دلیل عدم تجزیه‌پذیری زیستی فلزات در طول درمان، استفاده از فلزات به‌عنوان جایگزین‌های استخوانی نیاز به یک عمل جراحی ثانویه دارد که باعث افزایش احتمال خطر و عفونت بیماران می‌شود [33-37]. علاوه بر این، ترکیب ایمپلنت‌های فلزی با ترکیب بدن انسان بسیار متفاوت است. با وجود تلاش‌های محققان برای بهبود سمیت بیولوژیکی و مدول الاستیک ایمپلنت‌ها، داربست‌های فلزی و مواد پلیمری فاقد فعالیت زیستی

¹ Biomaterial

هستند [4, 10, 38]؛ بنابراین، نیاز به توسعه مواد سازگارتر با بافت انسان که قابل تجزیه باشد وجود دارد [8, 33]. از این رو، فلزات را نمی‌توان به عنوان کاندیدهای برجسته برای استفاده در بازسازی استخوان در نظر گرفت.

۲-۳-۲- سرامیک‌ها

باتوجه به مشکلاتی که داربست‌های پلیمری و فلزی دارند، استفاده از بیوسرامیک‌ها در بدن انسان به عنوان داربست استخوانی در چند دهه اخیر محبوبیت زیادی پیدا کرده است. بیوسرامیک‌ها ویژگی‌های جذاب زیادی نسبت به جایگزین‌های فلزی دارند. از جمله؛ تجزیه بیولوژیکی در طول زمان توسط بافت‌های زنده و قابلیت رسانایی استخوان از طریق تخلخل ذاتی [8, 29, 33]. به‌طور کلی ویژگی‌های یک ماده بیوسرامیک ایده‌آل برای جایگزین استخوان شامل: ۱. زیست‌تخریب‌پذیری^۱ به‌منظور فعال کردن بازسازی استخوان ۲. وجود تخلخل به‌منظور امکان رشد درونی بافت ۳. استحکام مکانیکی کافی ۴. رسانایی استخوان^۲ برای هدایت رشد استخوان و ۵. قابلیت استفاده به‌عنوان حامل فاکتورهای رشد یا سلول می‌باشد. [23].

۱-۲-۳-۲- سرامیک‌های کلسیم - فسفات

در میان ترکیبات سرامیکی مختلف مورد استفاده در ترمیم استخوان، بیو مواد بر پایه کلسیم - فسفات (CaP) به دلیل شباهت آنها به اجزای شیمیایی و ساختار بافت استخوان بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند [17, 39]. در سال ۱۷۶۹، شیمیدان و متالورژیست سوئدی، یوهان گوتلیب گان^۳، وجود CaP را در استخوان‌ها کشف کرد. در دهه آخر قرن هجدهم، شیمیدانان فرانسوی Antoine François Comte de Fourcroy و Nicolas Louis Vauquelin وجود CaP اسیدی را کشف کردند که امروزه با نام‌های مونوکلسیم - فسفات مونوهیدرات^۴ (MCPM)، مونوکلسیم - فسفات بی‌آب^۵ (MCPA)، دی کلسیم - فسفات بی‌آب^۶ یا مونیتیت^۷ (DCPA) و دی کلسیم - فسفات دی‌هیدرات^۸ یا بروشیت^۹ (DCPD) شناخته می‌شوند [17]. CaP نشان‌دهنده یک خانواده بزرگ از ترکیباتی است که از واکنش یون‌های کلسیم و فسفات تشکیل شده‌اند. نمودار فاز حالت جامد سیستم CaP نسبتاً ناشناخته است. یکی از دلایل آن می‌تواند نقش مهمی باشد که فازهای شبه پایدار، آب و سینتیک در این سیستم دارند. با این وجود، نسخه‌های کمی از این نمودار فاز در دسترس است [29]. شکل (۳) یک نمونه از این نمودار را نشان می‌دهد.

¹ Biodegradability

² Osteoconductivity

³ Johan Gottlieb Gahn

⁴ Monocalcium phosphate Monohydrate

⁵ Monocalcium phosphate Anyhydrate

⁶ Dicalcium Phosphate Anhydrous

⁷ Monetite

⁸ Dicalcium Phosphate Dihydrate

⁹ Brushite

آپاتیت گزارش شده توسط ورنر در سال ۱۷۸۸ اولین گونه کشف شده از CaP بود. تا سال ۱۹۲۶، چونگ رابطه بین آپاتیت و مواد معدنی استخوان را آشکار کرد [17, 29]. پس از آن، مواد زیستی بر پایه CaP برای استفاده به عنوان عوامل درمانی برای بازسازی استخوان پیشنهاد شدند. برخلاف مواد زیستی نسل اول که عمدتاً بی اثر بودند، مواد جایگزین استخوانی نسل دوم که

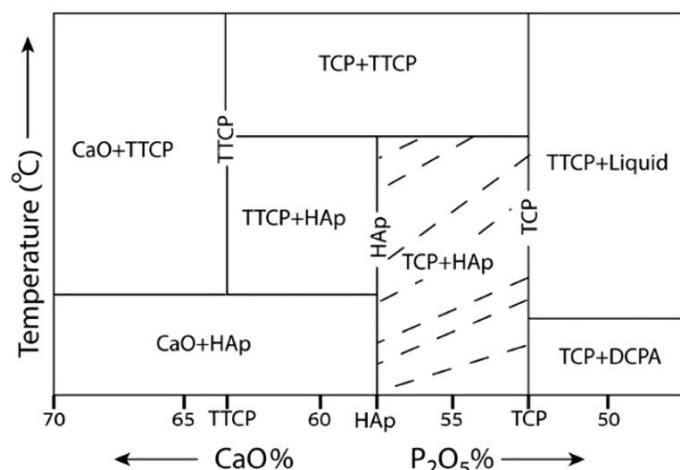
ارتوپدی در نظر گرفته

پاسخی را از بدن به نفع

ایجاد کنند. CaP در

قابل توجهی به عنوان

استفاده شده است [3]



برای کاربردهای

شده اند، انتظار می رود

یکپارچگی استخوانی

چند دهه گذشته به طور

مواد زیستی نسل دوم

[8, 40]

محیطهای استخوانی

سلولی، تکثیر و تمایز

سرامیکهای CaP

مشابهی را برای اتصال

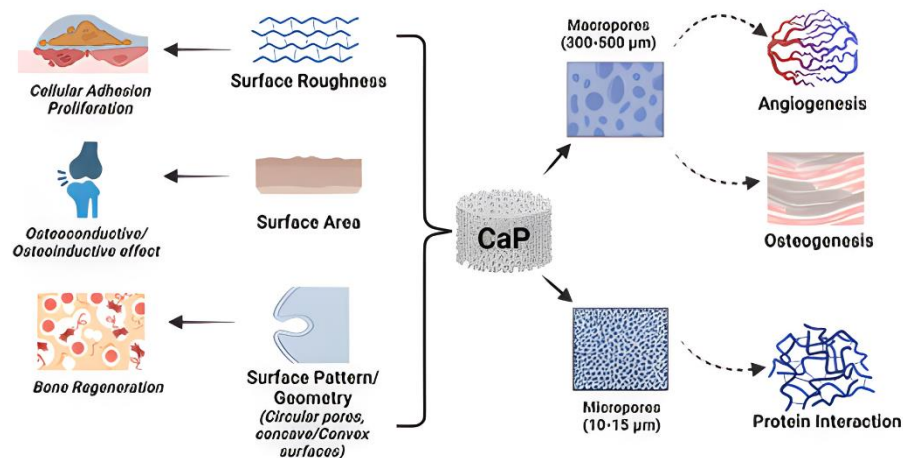
برای بازسازی استخوان فراهم می کنند [17, 41]. از این رو، این دسته از سرامیکها به دلیل عملکرد بیولوژیکی خود که با ویژگی های زیست فعالی و رسانایی استخوان مشخص می شوند، پرمصرف ترین بیو مواد برای ترمیم استخوان هستند. مواد زیستی CaP قادر به بازسازی بهتر استخوان در داخل بدن، حتی در یک نقص با اندازه بحرانی هستند [2, 16, 17]. شکل (۴) خواص فسفات های کلسیم را که به تشکیل استخوان در شرایط آزمایشگاهی^۱ کمک می کنند، نشان می دهد.

شکل (۳). نمودار فازی تعادلی فسفات های کلسیم مختلف. ناحیه سایه دار، فازهای موردنظر برای تشکیل فسفات کلسیم دوفازی

(BCP) را نشان می دهد ($T_2 = 1475^\circ\text{C}$, $T_1 = 1360^\circ\text{C}$). در این شکل، TTCP، تتراکلسیم - فسفات و CaO، اکسید کلسیم

¹ In Vitro

است. ناحیه سایه‌دار، ناحیه تشکیل BCP¹ را نشان می‌دهد. BCP را می‌توان با مخلوط کردن مکانیکی HAp² و TCP³ یا با روش رسوبی تهیه کرد [29].



شکل (۴). ویژگی‌های توپولوژیکی کلسیم فسفات برای تقویت تشکیل استخوان در شرایط آزمایشگاهی [42].

برخی از کاربردهای رایج بیو مواد CaP در دندان پزشکی عبارت‌اند از: افزایش برجستگی آلئولی، ماده پرکننده برای نقایص استخوان پیوندتال، جایگزینی ریشه دندان و پوشش‌دهی پیچ‌های فلزی برای ایمپلنت‌های دندانی [1, 29]. از جمله کاربردهای ارتوپدی می‌توان به ترمیم نقایص استخوانی و همچنین پوشش برای ایمپلنت‌های که معمولاً برای جراحی تعویض مفصل ران و زانو استفاده می‌شوند اشاره کرد [28].

۲-۲-۳-۲- داربست‌های سرامیکی کلسیم - فسفات

اگرچه بیوسرامیک‌های CaP تا حدودی موفقیت بالینی را نشان داده‌اند، اما به دلیل دارا نبودن برخی از ویژگی‌های مهم، کاربرد بالینی آن‌ها به شدت محدود می‌شود. بلوک‌ها یا گرانول‌های CaP برای قرار گرفتن در محل عیب و پر کردن کامل نقص استخوان نیاز به جراحی تهاجمی دارند. علاوه بر این، از آنجایی که گرانول‌ها چسبندگی ضعیفی دارند، خطر جابه‌جایی ایمپلنت به خارج از محل خود وجود دارد که می‌تواند منجر به رشد غیرقابل پیش‌بینی استخوان یا سایر عوارض دیگر مانند لخته شدن خون شود [1].

همچنین، از دیدگاه جراح، تلاش برای شکل دادن به گرانول‌ها یا بلوک‌ها برای قرار گرفتن در محل نقص استخوانی نامنظم می‌تواند چالش برانگیز باشد و منجر به جابه‌جایی ایمپلنت شود؛ بنابراین، زمانی که محل نقص به راحتی قابل دسترسی نیست یا زمانی که جراحی میکرو تهاجمی از راه پوست روشی ارجح برای کاشت است، این ضعف بیوسرامیک‌ها CaP بسیار قابل توجه است [43].

¹ Binary Calcium-Phosphate

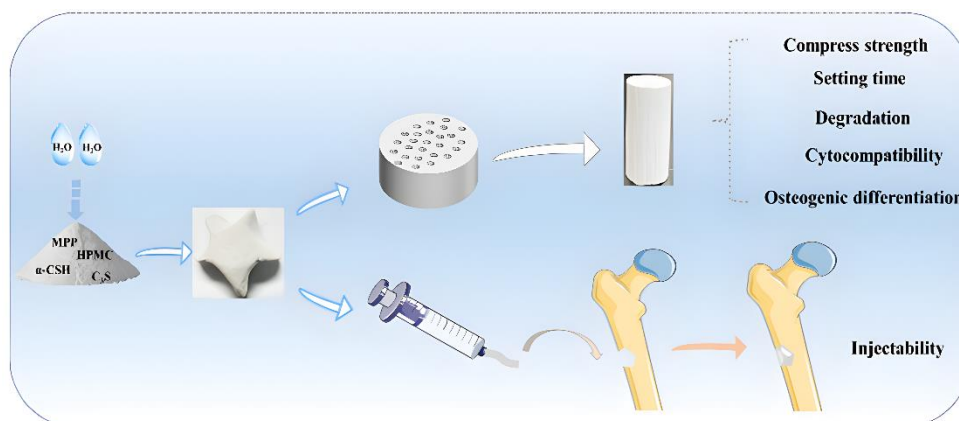
² Hydroxyapatite

³ Tricalcium Phosphate

علاوه بر این، CaP به صورت بلوک، بسیار شکننده است و استحکام مکانیکی و چقرمگی شکست ضعیفی دارد که استفاده آن را به عنوان ایمپلنت‌های غیر بار بر محدود می‌کند. این عوارض، همراه با این واقعیت که امروزه پزشکان و بیماران به سمت توسعه تکنیک‌های جراحی کم تهاجمی متمایل هستند، ساخت یک ماده جایگزین با خواص چسبندگی بهتر و قابلیت تزریق و قالب‌گیری را تبدیل به یک نیاز مهم کرده است. این خواسته‌ها منجر به توسعه سیمان‌های کلسیم - فسفات شده است [44].

۳- سیمان‌های استخوانی

سیمان‌های استخوانی را می‌توان به عنوان خانواده‌ای از مواد که از فاز پودری و مایع تشکیل شده است تعریف کرد که پس از اختلاط، خمیری را تشکیل می‌دهد که پس از کاشت در بدن می‌تواند دچار گیرش خودبه‌خود شود [7, 12]. در مرحله اول، پودرهای جامد با فاز مایع مخلوط می‌شوند و مایع چسبناکی با سیالیت و قابلیت تزریق خوب تشکیل می‌دهند؛ بنابراین، می‌توان آن را به شکل خاصی قالب‌گیری کرد یا مستقیماً به عیوب درون بدن تزریق کرد. پس از تشکیل خمیر، ماده به واکنش‌های خود ادامه می‌دهد و فرایند "گیرش خودبه‌خود" را طی می‌کند [45]. در نتیجه، استحکام آن افزایش می‌یابد تا به عنوان جایگزین استخوان استفاده شود. از آنجایی که تمام فرایند را می‌توان در دمای اتاق یا بدن انجام داد، و خود ماده می‌تواند در مدت زمان نسبتاً کوتاهی (معمولاً چند دقیقه) استحکام مکانیکی مناسبی به دست آورد، سیمان استخوان عصر جدیدی را برای بهبود عیوب استخوانی به وجود آورده است [4]. شکل (۵) شماتیک نحوه استفاده از این سیمان‌ها را نشان می‌دهد.



شکل (۵). نحوه استفاده از سیمان‌های استخوانی و ویژگی‌های آن‌ها [46]

۳-۱- انواع سیمان‌های استخوانی

سیمان‌های استخوانی باید خواص مطلوبی را داشته باشند. با این حال، سیمان استخوانی «ایده‌آلی» وجود ندارد و تمام سیمان‌های استخوانی که امروزه استفاده می‌شوند دارای محدودیت‌هایی هستند. در حال حاضر انواع مختلفی از سیمان‌های استخوانی وجود دارند که در بخش بعدی به معرفی آنها پرداخته خواهد شد. با این حال، پرمصرف‌ترین سیمان‌های استخوانی را می‌توان در دو گروه سیمان استخوانی پلی متیل متاکریلات و کلسیم - فسفات دسته‌بندی کرد.

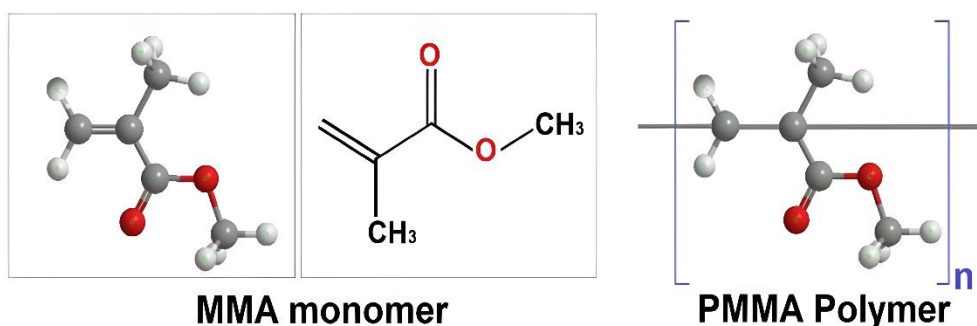
۳-۱-۱- سیمان‌های پلیمری

در سال ۱۹۵۸ یک جراح به نام J. Charnley از سیمان استخوانی بر پایه اکریلیک برای آرتروپلاستی کامل مفصل ران استفاده کرد. او در جراحی خود، PMMA را به تاج فمور پیوند داد تا ایمپلنت فلزی را تثبیت کند [9, 12, 30]. این یک دستاورد بزرگ برای جراحان ارتوپد بود. بعدها، مقالات زیادی برای برجسته کردن مناسب بودن PMMA به عنوان سیمان استخوانی برای غلبه بر عیوب استخوانی مختلف ثبت شد. در سال ۱۹۷۰، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) سیمان استخوان را ماده‌ای ایمن و سالم برای کاشت در بدن زنده به عنوان ماده پروتز لگن و زانو پذیرفت [11]. مونومر متیل متاکریلات (MMA)^۱ واحد پایه PMMA است که در آن پیش پلیمر PMMA برای تشکیل مولکول‌های بزرگ PMMA پلیمریزه می‌شود. شکل (۶) ساختار MMA و PMMA را نشان می‌دهد. PMMA به دلیل پایداری شیمیایی بالا، هزینه کم و خواص مکانیکی برتر، پرمصرف‌ترین ماده سیمان استخوانی است. با این وجود، سیمان استخوان PMMA دارای معایب مورد توجهی است [10]. واکنش گرمازا در طول واکنش پلیمریزاسیون (از ۸۰ تا ۱۲۴ درجه سانتی‌گراد متغیر است) می‌تواند منجر به نکروزه شدن بافت‌های در تماس با سیمان شود. همچنین، مدول الاستیک PMMA بسیار متفاوت از استخوان اسفنجی است که می‌تواند منجر به شکستگی مکرر در مهره‌های مجاور شود. علاوه بر این، یک مونومر سمی MMA می‌تواند منجر به طیف گسترده‌ای از اثرات نامطلوب بر روی سیستم قلبی عروقی و سیستم تنفسی شود [47]. مشکلات ناشی از سیمان‌های PMMA منجر به ظهور خانواده‌ای جدید از سیمان‌های سرامیکی کلسیم - فسفات (CPC) شد. جدول (۱) ویژگی‌های این سیمان‌ها را با هم مقایسه می‌کند.

¹ Methyl Methacrylate

شکل (۶). ساختار MMA و PMMA [12]

۲-۱-۳- سیمان‌های کلسیم - فسفات



CPC ها برای اولین بار در دهه ۱۹۸۰ توسط Brown and Chow و LeGeros معرفی شدند. حدود یک دهه بعد، اولین فرمولاسیون تجاری CPC توسعه یافت و تعداد آن‌ها تا به امروز به طور قابل توجهی افزایش یافته است. از زمان کشف آنها، تحقیقات گسترده‌ای برای بهبود خواص CPC ها انجام شده است و موفقیت بالینی چشمگیری به دست آمده است. CPC ها به عنوان جایگزین‌های استخوانی بسیار امیدوارکننده هستند، زیرا ویژگی‌های بسیار مطلوب سرامیک‌های CaP را مانند: شباهت ترکیبی و ساختاری به فاز معدنی بافت استخوان، زیست‌سازگاری و رسانایی استخوان را دارا هستند. علاوه بر آن در مقایسه با سرامیک‌های CaP معمولی به شکل گرانول یا بلوک، CPC ها امکان به دست آوردن یک خمیر چسبناک که می‌تواند در نقص‌های پیچیده استخوان قالب یا تزریق شود را فراهم می‌کند. یکی دیگر از مزایای عمده CPC ها، به‌ویژه در مقایسه با جایگزین‌های استخوان اکریلیک مانند PMMA، توانایی سخت شدن در داخل بدن از طریق واکنش در دمای پایین است. این خواص مطلوب برای کاربردهای ارتوپدی در استخوان تراکولار، به‌ویژه برای روش‌های کم‌تهاجمی، از جمله ورتبروپلاستی و کیفوپلاستی بسیار مورد توجه است.

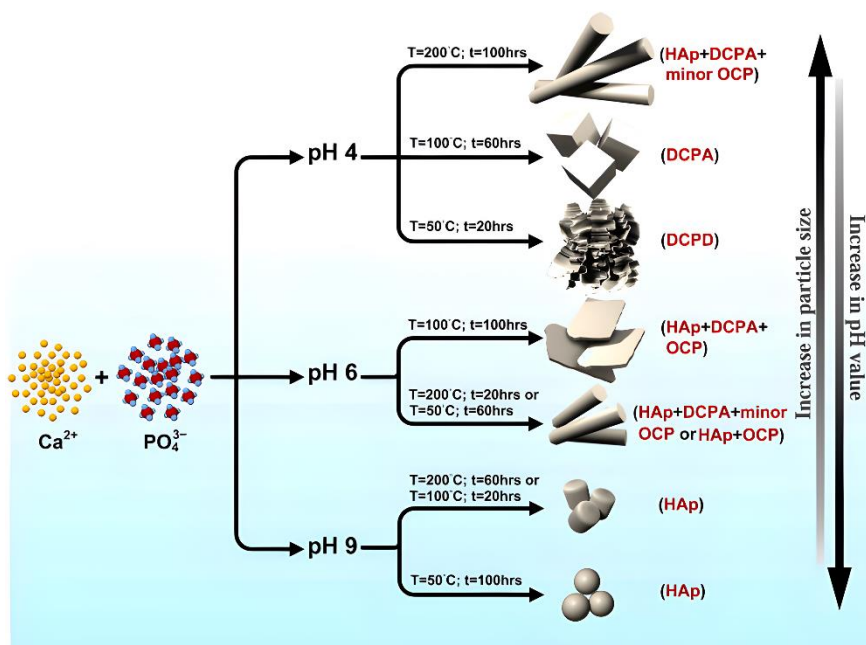
جدول (۱). دسته بندی ویژگی سیمان‌های PMMA و CPC [7]

CPC	PMMA
-----	------

نوع ماده	پلیمر	سرامیک
فاز مایع	متیل متاکریلات	آب یا محلول آبی
فاز جامد	دانه های پلیمری (PMMA/Co- Polymer) + پر کننده معدنی	پودر CPC
واکنش گیرش	پلیمریزاسیون	انحلال و رسوب
محصول واکنش	پلی متیل متاکریلات	CP- HA- Brushite
اوج دمای گرمازا	50-90 °C	37 °C
پایداری	غیرقابل جذب	قابل جذب
زیست سازگاری	قابل قبول (سمیت مونومر - دمای بالا)	عالی
زیست فعالی	ندارد	دارد

۱-۲-۳- انواع سیمان های کلسیم - فسفات

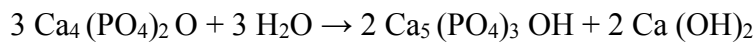
به طور کلی، CPC ها را می توان بر اساس محصولات نهایی تشکیل شده به دو نوع اصلی، یعنی آپاتیت و براشیت، طبقه بندی کرد. محصول نهایی سیمان عمدتاً توسط حلالیت ترکیبات پیش ساز CaP و PH واکنش گیرش تعیین می شود. به طور کلی، HA ضعیف کریستالی زمانی تشکیل می شود که مقدار PH بیشتر از ۴.۲ باشد، در حالی که براشیت که به عنوان DCPD شناخته می شود، زمانی تشکیل می شود که مقدار PH کمتر از ۴.۲ باشد [1]. شکل (۷) تاثیر پارامترهای مختلف را بر ترکیب نهایی سرامیک های کلسیم - فسفات را نشان می دهد.



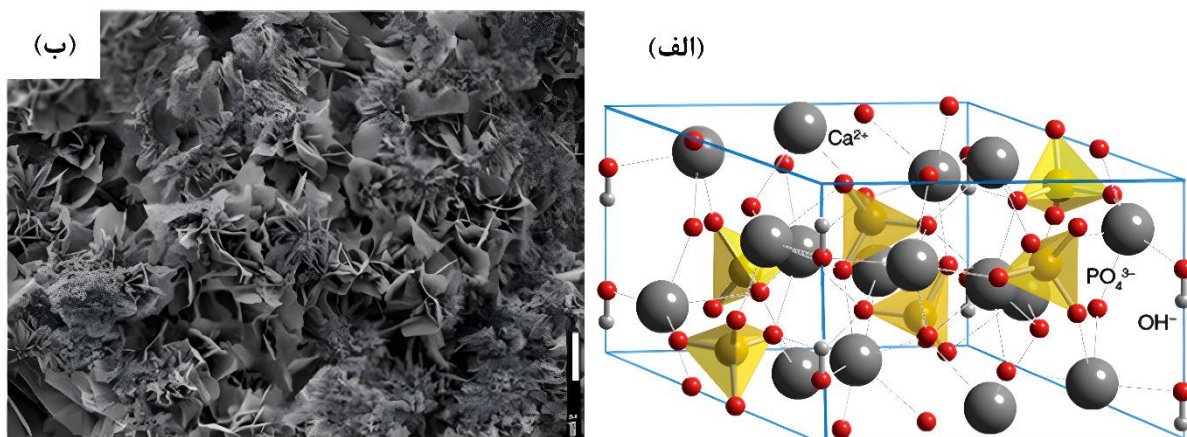
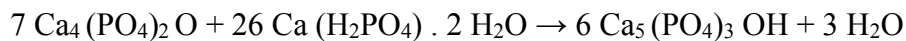
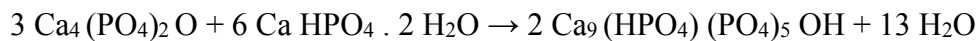
شکل (۷). تأثیر PH، دما و مدت زمان عملیات هیدروترمال بر فاز، مورفولوژی و اندازه ذرات HA [48]

۱-۱-۲-۳- سیمان‌های آپاتیت

CPC‌های آپاتیته در PH خنثی نسبتاً نامحلول هستند، اما حلالیت آنها با PH اسیدی بیشتر افزایش می‌یابد، CPC‌های آپاتیته زمانی که فقط یک جزء CaP استفاده می‌شود، طی یک واکنش هیدرولیز مطابق زیر دچار گیرش می‌شوند که محصول این واکنش HA است: [49]



همچنین سیمان‌های آپاتیت زمانی که از چندین جزء CaP استفاده می‌شود طی یک برهمکنش اسید - باز دچار گیرش می‌شوند که محصولات متفاوتی را مطابق واکنش‌های زیر تشکیل می‌دهند: [49] شکل (۸) ساختار کریستالی و تصویر SEM از CPC‌های آپاتیته را نشان می‌دهد.



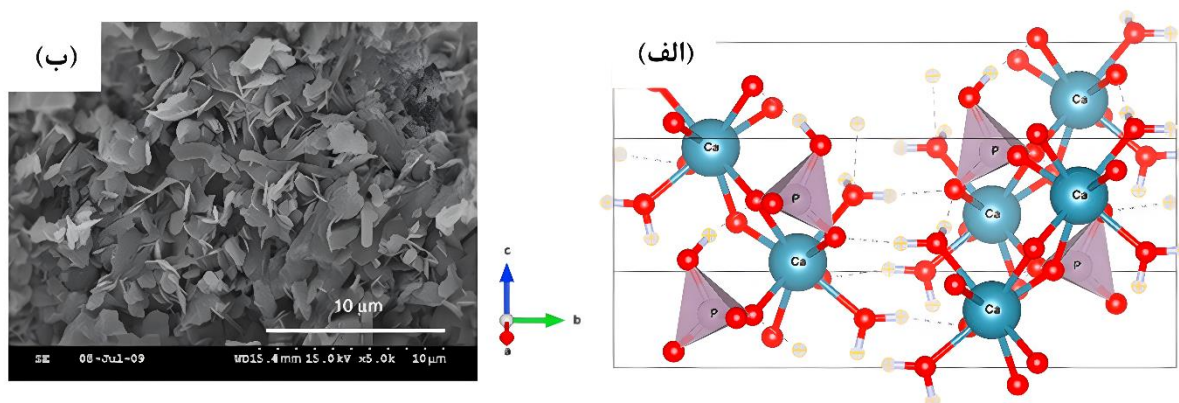
شکل (۸). (الف) ساختار کریستالی آپاتیت (ب) تصویر SEM از سیمان‌های کلسیم - فسفات آپاتیت [49]

۲-۱-۲-۳- سیمان‌های براشیت

سیمان‌های براشیت که در PH‌های کمتر از ۴.۲ پایدار هستند، در محیط فیزیولوژیکی بدن با PH=7 ناپایدار هستند. این سیمان‌ها طی واکنش‌های اسید - باز به صورت زیر دچار گیرش می‌شوند و محصول نهایی آن‌ها براشیت خواهد بود: [45]



شکل (۹) تصویر SEM و ساختار کریستالی براشیت را نشان می‌دهد.



شکل (۹). (الف) ساختار کریستالی براشیت (ب) تصویر SEM از سیمان‌های کلسیم - فسفات براشیت [14]

CPC‌های تشکیل‌دهنده براشیت، زیست‌سازگاری و همچنین رسانایی استخوانی بالایی را از خود نشان می‌دهند. از آنجایی که آن‌ها با ۲ مکانیزم انحلال غیرفعال و تحلیل فعال تجزیه می‌شوند، سرعت تجزیه آنها بیشتر از CPC‌های تشکیل‌دهنده آپاتیت است. از منظر خواص مکانیکی، این CPC‌ها مقاومت فشاری قابل‌قبولی از خود نشان می‌دهند.

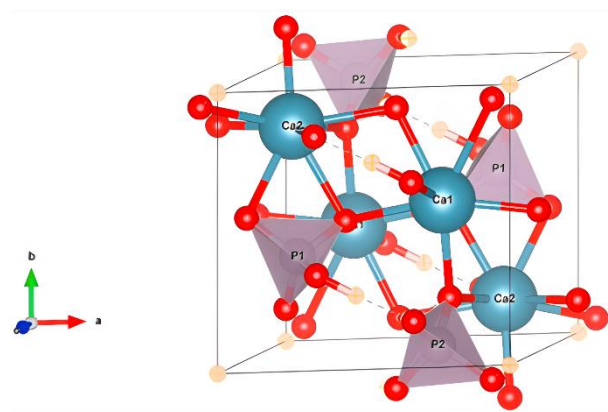
۳-۱-۲-۱-۳- سیمان‌های مونیتیت

سیمان مونیتیت (CaHPO_4) ماهیت کمی اسیدی دارد و در حال حاضر جایگاه مهمی در رده سیمان‌های کلسیم - فسفات دارد. سیمان مونیتیت به دلیل جذب سریع در داخل بدن، جذابیت روبه‌رشدی را ایجاد کرده است و این در مقایسه با HA بسیار کارآمد است. مونیتیت در مقایسه با HA، TCP یا براشیت زمان جذب کوتاه‌تر و میزان حلالیت بیشتری دارد. علاوه بر این،

ذرات مونیتیت در اندازه نانو به دلیل ماهیت متراکم خود، از استحکام مکانیکی بهتری برخوردار هستند. شکل (۱۰) ساختار کریستالی مونیتیت را نشان می‌دهد.

شکل (۱۰). ساختار کریستالی مونیتیت [14]

استفاده از آن در فرایند
با سیمان پراشیت که تمایل
نامحلول و قابلیت جایگزینی
خواص بهتری را از خود نشان
پراشیت، سیمان‌های
خود نشان می‌دهند و



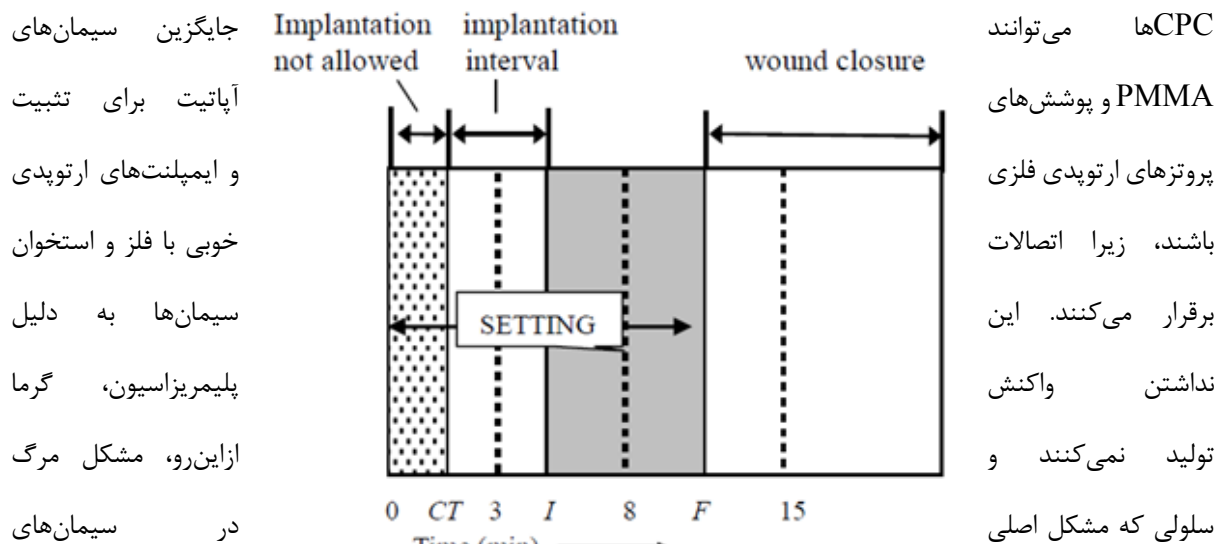
سیمان مونیتیت باتوجه‌به
بازسازی استخوان در مقایسه
به رسوب به‌عنوان HA
سریع بااستخوان را دارد،
می‌دهد. بر خلاف سیمان
مونیتیت حلالیت کمتری از

بنابراین به‌راحتی به HA تبدیل نمی‌شوند.

۲-۱-۳- ویژگی‌های سیمان‌های کلسیم - فسفات

سیمان‌های کلسیم - فسفات (CPC) عصر جدیدی را در ساخت نقایص مربوط به استخوان در زمینه‌های زیست‌پزشکی گشوده است. خواص منحصر به فرد مانند شکل‌دهی آسان، قابلیت تزریق در استفاده عملی، زیست‌سازگاری عالی، و زیست‌تخریب‌پذیری^۱ CPC، آن را به یک ماده جایگزین عالی تبدیل کرده است [1, 4].

¹ Biodegrade ability



PMMA است، مشاهده نمی‌شود [2, 29, 44].

۱-۲-۳-۱- گیرش خودبه‌خودی

واکنش شیمیایی که در طول گیرش CPC ها رخ می‌دهد می‌تواند دو نوع واکنش شامل: یک واکنش هیدرولیز یا یک برهمکنش اسید - باز، توسط ترکیبات CaP موجود در فاز پودر باشد. واکنش هیدرولیز فقط شامل یک ترکیب پیش‌ساز CaP است که وقتی با فاز مایع مخلوط می‌شود، هیدراته می‌شود. به‌عنوان مثال، در صورتی که α -TCP پیش‌ساز CaP باشد، واکنش از طریق انحلال یون‌های Ca^{2+} و PO_4^{3-} در سطح ذرات و تشکیل هم‌زمان یک شبکه درهم‌تنیده کنترل می‌شود. در نتیجه، شبکه‌ای از کریستال‌های هیدروکسی آپاتیت رسوب می‌کند. از سوی دیگر، برهمکنش اسید - باز شامل ترکیبات پیش‌ساز CaP متعدد، برخی اسیدی و برخی بازی است که به یک محصول نهایی خنثی واکنش می‌دهند. متداول‌ترین اجزای اساسی TTCP یا β -TCP است. همچنین، واکنش گیرش غیر گرمازا CPC زمانی که به عنوان حامل سیستم‌های دارورسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، یک مزیت بزرگ است زیرا داروهای حساس به دما و مولکول‌های بیولوژیکی را می‌توان در سیمان قرار داد [4].

زمان گیرش شاید مهم‌ترین موضوع تمام مواد سیمانی باشد و مستقیماً خواص گیرش، خواص فیزیکی و بیولوژیکی سیمان را کنترل می‌کند. زمان لازم برای سخت شدن سیمان باید به حدی باشد که پس از تزریق سیمان در بدن بیمار مقاومت قوی در برابر نیروی وارده از خود نشان دهد. ویژگی‌های خاصی وجود دارد که باعث تسهیل سینتیک و در نتیجه کاهش زمان گیرش می‌شود و این عوامل عبارت‌اند از: سطح ویژه بالای ذرات، اندازه ذرات، دمای گیرش بالاتر، نسبت جامد به مایع بالا، تبلور کم مواد سیمانی و شتاب‌دهنده‌ها در ترکیب مایع و جامد [14]. شکل (۱۱) زمان گیرش CPC ها را برای کاربردهای ارتوپدی نشان می‌دهد.

شکل (۱۱). زمان گیرش CPC برای کاربردهای ارتوپدی [50]

اگرچه محققان تلاش می کنند تا زمان گیرش را کاهش دهند، اما زمان گیرش کمتر همیشه برای این مواد سیمانی مفید نیست. گاهی اوقات، زمان گیرش باعث می شود قبل از اینکه پزشکان مراحل جراحی خود را کامل کنند، استفاده از سیمان غیرممکن شود؛ بنابراین سیمان با زمان گیرش مناسب معمولاً برای کارهای جراحی ارجح تر است [51]. زمان گیرش بسیاری از سیمان های CaP آنها بین ۱۵ تا ۲۲ دقیقه است. این زمان گیرش برای برخی کاربردهای بالینی بسیار طولانی است [9]. جدول (۲) زمان گیرش مورد نیاز کاربردهای مختلف را نشان می دهد.

جدول (۲) زمان گیرش CPC های مختلف [1]

کاربرد	زمان گیرش
ارتوپدی	۳-۸ دقیقه
عیوب جمجمه	۳-۸ دقیقه
سیمان های آپاتیت	۱۵-۲۲ دقیقه
سیمان های براشیت	۱-۲ دقیقه
سیمان های مونتیت	۸-۱۹ دقیقه

۲-۲-۱-۳- زیست تخریب پذیری

از آنجایی که واکنش گیرش در دمای اتاق یا دمای بدن انجام می شود، هیچ گونه تفجوشی در دمای بالا در فرایند گیرش سیمان دخیل نیست. در نتیجه، محصول نهایی کلسیم - فسفات، معمولاً بلورینگی نسبتاً کمی دارد. برای ترکیبات کلسیم - فسفات،

حلالیت ارتباط نزدیکی با درجه بلورینگی دارد. به این معنا که هر چه بلورینگی بیشتر باشد، حلالیت کمتر است؛ بنابراین، درجه کم بلورینگی محصولات گیرش، مواد را قادر می‌سازد که تجزیه‌پذیری خوبی داشته باشند که عامل مهمی در ترمیم استخوان است. با تنظیم تجزیه‌پذیری سیمان، تعادل پیچیده‌ای بین تشکیل استخوان جدید و جذب مواد CPC حاصل می‌شود که برای ترمیم استخوان و بهبودی بیماران مفید است [4].

۳-۲-۲-۱-۳- رسنایی استخوان

از آنجایی که محصولات تخریب CPC از Ca^{2+} و PO_4^{3-} تشکیل شده‌اند، غنی‌سازی موضعی چنین یون‌هایی رشد استخوان‌های جدید را بر روی سطح مشترک مواد CPC تسهیل می‌کند؛ بنابراین رسنایی استخوانی را افزایش می‌دهد. درعین حال، می‌تواند با تقویت اتصال بین ایمپلنت‌های CPC و بافت‌های اطراف، کانی‌سازی را تقویت کند [10].

۴-۲-۲-۱-۳- قابلیت تزریق

قابلیت تزریق یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های سیمان‌های کلسیم - فسفات است. سیمان به دلیل خاصیت رئولوژیکی ویژه خود، ابتدا خمیری را تشکیل می‌دهد که می‌تواند به اشکال مختلف قالب‌گیری شود و سپس به‌منظور دستیابی به استحکام مکانیکی کافی سخت می‌شود. این قابلیت باعث می‌شود تا از سرنگ برای تزریق خمیر به محل نقص استفاده کنیم. در مقابل، برای جایگزین‌های معمول استخوان مانند داربست‌ها، معمولاً به جراحی‌های بسیار دشوارتری نیاز است، زیرا کاشت جایگزین‌ها در محل نقص آسان نیست. در حین عمل ممکن است صدمات ثانویه برای بیماران ایجاد شود. در نتیجه زمان بهبودی و مدت بستری برای بیماران طولانی می‌شود [15].

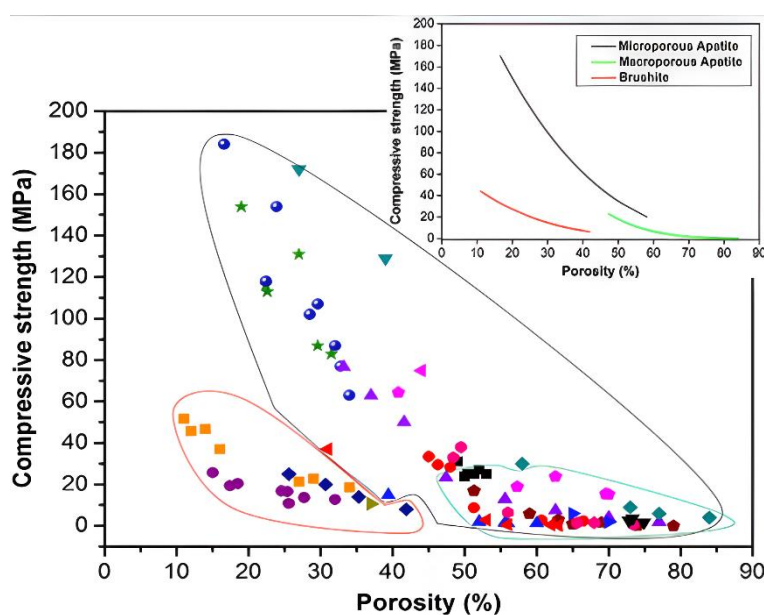
۳-۲-۱-۳- معایب سیمان‌های کلسیم - فسفات

تاکنون صدها CPC با ترکیبات مختلف ارتوفسفات کلسیم ساخته و بررسی شده‌اند. مواد کامپوزیت ساخته شده از CPC و پلیمرها به طور گسترده در دهه‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته‌اند. باوجود خواص بسیار منحصربه‌فرد CPCها از جمله؛ زیست‌سازگاری، توانایی رسنایی و ادغام استخوانی، قابلیت تزریق و شکل‌پذیری و استفاده آسان برای جراح همچنان زمان‌گیرش نسبتاً طولانی سیمان‌های آپاتیت و خواص مکانیکی ضعیف آن‌ها، استفاده از این سیمان‌ها را به درمان نقایص استخوانی غیر برابر محدود کرده است [15, 23, 33]. جدول (۳) خواص مکانیکی سیمان‌های کلسیم - فسفات را در مقایسه با مقادیر مربوط به استخوان را نشان می‌دهد. شکل (۱۲) خواص مکانیکی سیمان‌های کلسیم - فسفات ارائه شده در پژوهش‌های مختلف را مقایسه می‌کند. همچنین یکی از دلایل شکست سیمان‌های استخوانی به‌عنوان ماده پرکننده استخوانی در بدن، تجزیه سیمان

به هنگام تماس با محیط مایع بدن می‌باشد. از این رو ترکیب الیاف یا پلیمرها با CPC می‌تواند عملکرد مکانیکی بهتری را ارائه دهد.

جدول (۳). خواص مکانیکی استخوان و مقایسه آن با سیمان‌های کلسیم - فسفات [44]

استحکام برشی	استحکام کششی	استحکام فشاری	مدول یانگ	
(MPa)	(MPa)	(MPa)	(GPa)	
۱-۱۷	۱-۵	۴-۱۲	۰.۵-۰.۸	استخوان تراپکولار
۵۰-۷۰	۵۰-۱۵۱	۱۳۰-۱۸۰	-	استخوان کورتیکال
۹.۸	۳.۵	۸۰	۰.۴-۸	سیمان‌های آپاتیت
۴.۹	۱.۳	۵۲	۲-۸	سیمان‌های براشیت
-	-	۱.۲	-	سیمان‌های مونیتیت



مکانیکی سیمان‌های
شده در پژوهش‌های

شکل (۱۲). خواص
کلسیم - فسفات ارائه

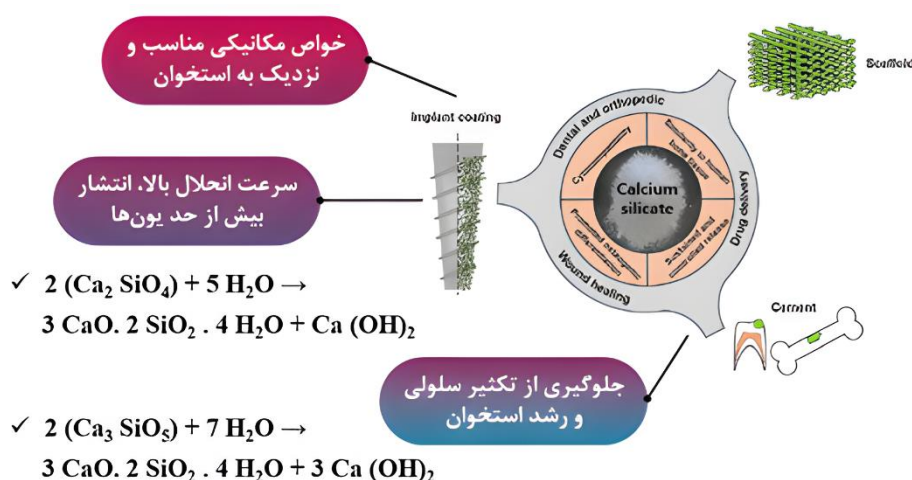
مختلف [44]

۳-۱-۳- سیمان‌های سرامیکی جایگزین

ترکیبات سرامیکی متعددی تاکنون به عنوان سیمان استخوانی معرفی شده‌اند. از جمله این ترکیبات می‌توان به کلسیم - سیلیکات، کلسیم - سولفات، آلومینو - سیلیکات و منیزیم - فسفات اشاره کرد.

۳-۱-۳-۱- سیمان‌های کلسیم - سیلیکات

سرامیک‌های بر پایه کلسیم - سیلیکات (CSC)¹ دارای خواص بیولوژیکی و مکانیکی مطلوبی هستند که به بافت استخوانی انسان نزدیک است. با این حال، این سیمان‌ها سرعت انحلال بالایی دارند. انتشار بیش از حد یون‌های Ca و Si می‌تواند از تکثیر سلولی جلوگیری کند [52]. علاوه بر این، استحکام مکانیکی CSC کمتر از محدوده مورد نیاز برای بازسازی استخوان قشر و اسفنجی است. [53]. شکل (۱۳) مزایا، معایب و کاربردهای سیمان‌های کلسیم - سیلیکات را به همراه مکانیزم‌های گیرش آن را نشان می‌دهد.

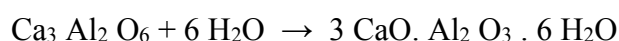


شکل (۱۳). کاربردها، مزایا، معایب و مکانیزه‌های گیرش سیمان‌های کلسیم - سیلیکات [52,53]

۳-۱-۳-۲- سیمان‌های کلسیم - آلومینات

سیمان کلسیم - آلومینات (CAC)² واکنش گیرش منحصربه‌فردی دارد. ریزساختار و ضریب انبساط حرارتی آن بسیار شبیه به استخوان انسان است. استفاده از CAC همچنین می‌تواند به دلیل ویژگی‌های ذاتی مانند سوسپانسیون‌های ویسکوزیته بالا، بنابراین امکان تزریق مستقیم پس از اختلاط را فراهم می‌کند [54].

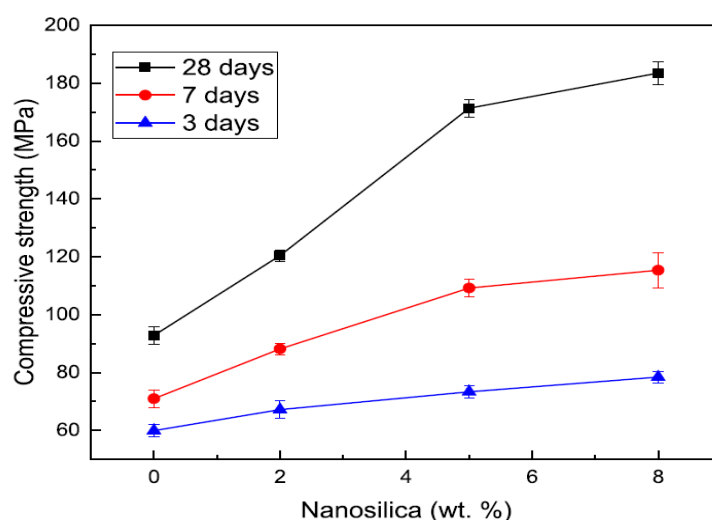
واکنش گیرش سیمان‌های کلسیم - آلومینات به صورت زیر می‌باشد:



¹ Calcium – Silicate Cement

² Calcium – Aluminate Cement

شکل (۱۴) استحکام مکانیکی سیمان‌های کلسیم - آلومینات تقویت شده با نانوذرات سیلیس را در زمان‌های مختلف پس از غوطه‌وری در محلول شبیه‌سازی شده بدن $^{1}(SBF)$ را نشان می‌دهد. انتشار یون‌های فلزی Al^{3+} می‌تواند سمی باشد و تأثیر منفی بر سلول‌های استخوانی داشته باشد. این سیمان زیست فعال نیست و تشکیل ترکیبات شبه آپاتیت بر روی آن‌ها هنگام قرارگیری در بدن دشوار است. همچنین ایجاد واکنش‌های گرمازا هنگام گیرش باعث آسیب به بافت‌های اطراف می‌شود [55].



شکل (۱۴). استحکام مکانیکی سیمان‌های کلسیم - آلومینات تقویت شده با نانوذرات سیلیس در زمان‌های مختلف غوطه‌وری در SBF

[55]

۳-۱-۳-۳ سیمان‌های کلسیم - سولفات^۲

سولفات کلسیم ($CaSO_4$) که به آن گچ نیز گفته می‌شود، اولین داربست مصنوعی است که برای بازسازی استخوان استفاده می‌شود. این سیمان، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری عالی دارد. محصولات تخریب آن حتی باعث ایجاد واکنش التهابی در بافت نمی‌شوند [56]. اگرچه سیمان‌های کلسیم - سولفات دارای مزایای زیادی است، باین وجود، هنوز دارای کاستی‌هایی است. این سیمان قابلیت تزریق و فعالیت بیولوژیکی پایینی دارد و نسبتاً شکننده است. علاوه بر این، به سرعت در بدن جذب می‌شود و سرعت تخریب سریع‌تر از سرعت تشکیل استخوان جدید است. در حال حاضر بیشتر در مطالعات آزمایشگاهی استفاده می‌شود [57].

¹ Simulated Body Fluid

² Calcium - Sulfate Cement

۳-۱-۳-۴- سیمان‌های منیزیم - فسفات

سیمان منیزیم فسفات¹ (MPC) به دلیل گیرش سریع، استحکام زودهنگام و خواص چسبندگی در زمینه زیست‌پزشکی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که MPC در عرض ۱۰ ماه کاملاً حل می‌شود. منیزیم آزاد شده می‌تواند فعالیت استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها را افزایش دهد و باعث ایجاد بافت استخوانی اتولوگ شود. MPC هیچ‌گونه عوارض سمی و جانبی آشکاری برای ارگانیسم‌ها ندارد [58]. با این حال، مقاومت فشاری MPC نمی‌تواند به میانگین استحکام استخوان اسفنجی انسان (۱۳.۶ مگاپاسکال) برسد که برای برآوردن نیازهای بالینی مناسب نیست. علاوه بر این دمای اختلاط MPC حدود ۵۰ درجه سانتیگراد است و واکنش گرمازا ممکن است به بافت اطراف آسیب برساند [59]. جدول (۴) مقایسه خواص سیمان‌های استخوانی سرامیکی را نشان می‌دهد.

جدول (۴). مقایسه خواص سیمان‌های استخوانی سرامیکی

ترکیب سیمان	واکنش گیرش	استحکام مکانیکی	سرعت جذب / تخریب	زیست فعالی	منبع
کلسیم - سیلیکات	دمای محیط	عدم استحکام کافی	سرعت تخریب بالا	ندارد	[53]
کلسیم - آلومینات	گرمازا	استحکام بالا	غیرقابل تخریب	ندارد	[54]
کلسیم - سولفات	دمای محیط	عدم استحکام کافی	سرعت تخریب بالا	دارد	[57]
منیزیم - فسفات	گرمازا	استحکام بالا	قابل تخریب	زیست فعال	[59]
کلسیم - فسفات	دمای محیط	عدم استحکام کافی	قابل تخریب	زیست فعال	[1]

۴- روش‌های بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات

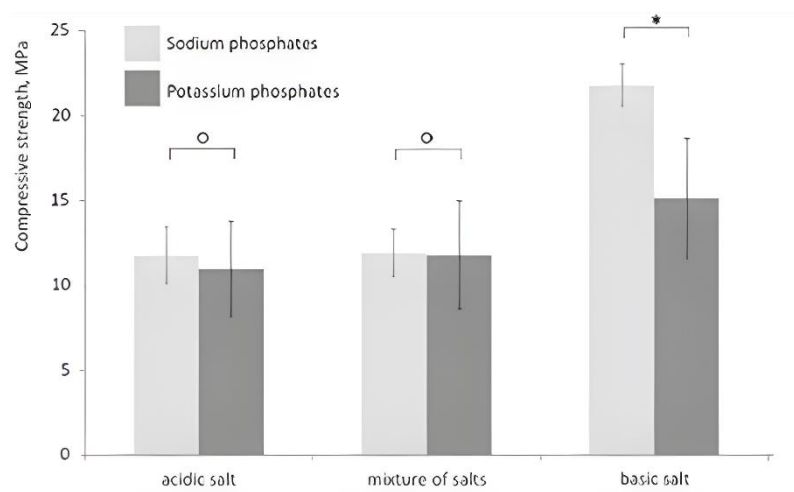
۴-۱- استفاده از افزودنی‌های مایع و جامد

استفاده از فاز مایع مناسب بر روی خواص سیمان از جمله؛ زمان گیرش، استحکام مکانیکی و قابلیت تزریق تأثیرگذار است. تاکنون، ترکیبات بسیاری معرفی شده‌اند که باعث بهبود خواص سیمان‌ها می‌شوند از جمله: محلول حاوی آلژینات، پلی‌اتیلن گلیکول، کربوکسیلات، دی سدیم هیدروژن فسفات، مونو سدیم هیدروژن فسفات و... در این بین استفاده از دی هیدروژن فسفات به دلیل برهم‌کنش با یون‌های Ca موجود در پودر سیمان باعث بهبود زمان گیرش و استحکام مکانیکی می‌شود [60].

¹ Magnesium – Phosphate Cement

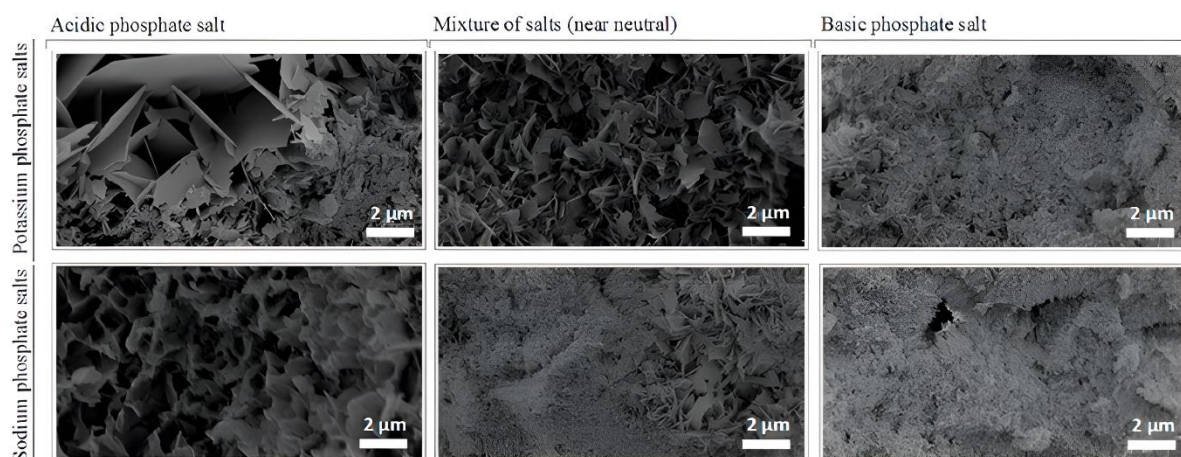
استفاده از دی سدیم هیدروژن فسفات و پتاسیم دی هیدروژن فسفات به عنوان فاز مایع برای تولید سیمان استفاده شده و تأثیر آن بر زمان گیرش و مقاومت فشاری سیمان بررسی شده است. با استفاده از Na_2HPO_4 به عنوان فاز مایع، هر دو زمان گیرش اولیه و نهایی کاهش یافت که منجر به افزایش سرعت تشکیل سیمان شد [61]. همچنین استفاده از این نمک بازی سدیم منجر به بهبود خواص مکانیکی سیمان کلسیم - فسفات با استفاده از پیش ساز $\alpha\text{-TCP}$ شد. شکل (۱۵) نتایج خواص مکانیکی را نشان می دهد. علاوه بر این نتایج غوطه وری در SBF پس از ۷ روز نشان داد که وجود نمک های بازی سدیم فسفات شرایط مناسب تری را برای تشکیل HA فراهم می کند (شکل (۱۶)).

افزودن نمک های فسفات از طریق آزاد کردن یون های HPO_4^{2-} و تغییر PH محیط اطراف، باعث تسریع در گیرش سیمان و تشکیل HA می شوند. به گونه ای که با افزایش غلظت یون های PO_4^{3-} هنگام تشکیل HA یون ها سریع تر به غلظت بحرانی خود می رسند و از این طریق، باعث تسریع در تشکیل هیدروکسی آپاتیت می شوند.



شکل (۱۵). استحکام فشاری سیمان های کلسیم - فسفات در حضور نمک های بازی و اسیدی سدیم و پتاسیم فسفات [61]

همچنین وجود نمک های فسفات، از طریق تغییر PH می تواند شرایط را برای تشکیل آپاتیت فراهم کنند. مطالعات نشان داده است که وجود نمک سدیم فسفات در فاز مایع سیمان از طریق افزایش PH شرایط مناسب تری را برای تشکیل HA فراهم می کند [62].



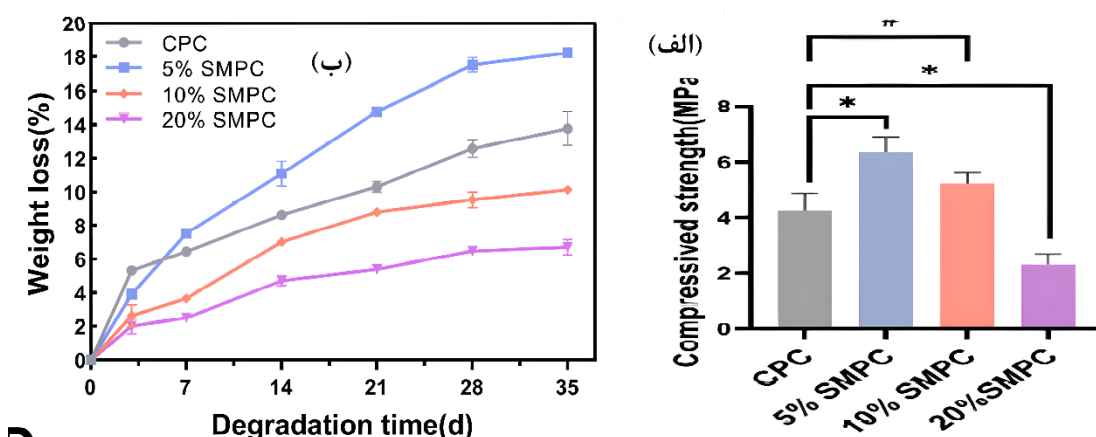
شکل (۱۶). تصاویر FESEM سیمان‌ها پس از ۷ روز غوطه‌وری در SBF [61]

مقاومت فشاری سیمان‌های کلسیم - فسفات یکی از عوامل محدودکننده آنها در کاربردهای ارتوپدی است. به این منظور تلاش‌های فراوانی برای بهبود مقاومت فشاری این دسته از سیمان‌ها با روش‌های مختلف انجام شده است. به گونه‌ای که افزودنی‌های جامد مانند سیلیکات روی باعث بهبود خواص مکانیکی سیمان کلسیم - فسفات می‌شود [63]. با استفاده از DCPD و TTCP به عنوان فاز جامد و محلول حاوی نمک‌های سدیم فسفات به عنوان فاز مایع، استفاده از سیلیکات تری استرانسیوم با مقادیر مختلف ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی زمان‌گیرش از ۴۸ دقیقه به ۴۲ دقیقه کاهش یافت. همان گونه که در شکل (۱۷) نمایش داده شده است، افزودن ۵ درصد وزنی سیلیکات تری استرانسیوم باعث بهبود مقاومت فشاری از ۴ مگاپاسکال به ۶ مگاپاسکال شد. علاوه بر این، نرخ تجزیه سیمان با افزودن ۲۰ درصد وزنی سیلیکات تری استرانسیوم به طور قابل توجهی کاهش یافت.

۴-۲- افزودن عناصر به ترکیب شیمیایی سیمان

به منظور بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات از یون‌هایی مانند Mg, Al, Sr, Zr استفاده شده است. برهم‌کنش این یون‌ها با یون‌های Ca^{2+} و PO_4^{3-} منجر به تبلور فازهای دیگری علاوه بر HA می‌شود که خواص سیمان نهایی را پس از گیرش تحت تأثیر قرار می‌دهد. [42]. علاوه بر این، تسریع در گیرش HA می‌توان منجر به خاصیت ضد شستشو سیمان شود. خاصیت ضد شستشو سیمان به عدم ازهم‌پاشیدگی خمیر سیمان پس از قرار گرفتن در محیط آبی اطلاق می‌شود که یکی از خواص بسیار مهم سیمان‌های استخوانی است. افزودن یون‌هایی مانند Mg و Zr باعث بهبود قابل توجهی در خاصیت ضد شستشو سیمان‌ها می‌شود [64]. همچنین عناصر Mg, Zr و Sr به دلیل خواص ویژه دیگری که دارند مورد استفاده قرار می‌گیرند. یون‌های منیزیم (Mg^{2+}) به طور طبیعی در استخوان‌ها یافت می‌شوند. این عنصر، نقش کلیدی در متابولیسم استخوان دارد و به عنوان یک عامل

اساسی در تغییرات کیفی در ماتریکس استخوان عمل می‌کند. علاوه بر این، تحقیقات مختلف طی چند سال گذشته، نشان داده است که استرانسیوم (Sr^{2+}) در تحریک استخوان‌سازی مؤثر است و به‌عنوان یک مهارکننده جذب استخوان عمل می‌کند. افزودن استرانسیوم به سیمان PMMA برای درمان شکستگی‌های ناشی از پوکی‌استخوان استفاده می‌شود. همچنین، استفاده از Zr باعث بهبود قابل توجهی در فعالیت زیستی این دسته از سیمان‌ها می‌شود [64, 65].



شکل (۱۷). (الف) مقاومت فشاری و (ب) نرخ تجزیه سیمان‌های کلسیم - فسفات در حضور مقادیر مختلف سیلیکات تری استرانسیوم

[63]

تأثیر داپ کردن عناصر استرانسیوم و منیزیم بر خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات مورد بررسی قرار گرفته است. پودر HA همراه با ۲٪ وزنی Mg و Sr تهیه شد. نتایج آن‌ها نشان داد در اثر انحلال تدریجی یون‌های Mg^{2+} و Sr^{2+} کاتیون‌های آزاد شده با آنیون‌های فسفات واکنش داده و واکنش‌های اسید - باز ایجاد می‌کنند. ادامه این واکنش‌ها باعث تشکیل یک شبکه شده که گیرش سیمان را تسریع می‌کند. افزودن منیزیم زمان گیرش سیمان را از ۱۳ دقیقه به ۹ دقیقه و افزودن استرانسیوم زمان گیرش سیمان را به ۱۱ دقیقه کاهش داد. همچنین افزودن منیزیم مقاومت فشاری سیمان را ۲.۳۵ مگاپاسکال افزایش داد درحالی‌که افزودن استرانسیوم مقاومت فشاری سیمان را ۱.۲۱ مگاپاسکال افزایش داد [65].

۳-۴- استفاده از شیشه‌های زیست فعال

شیشه‌های زیست فعال (BG) به دلیل توانایی پیوند مستقیم با استخوان به‌خوبی شناخته شده‌اند و می‌توانند به‌عنوان جایگزینی برای CPC‌ها استفاده شوند. پیوند مستقیم بین BG و استخوان از طریق تشکیل لایه هیدروکسی آپاتیت مانند روی سطح ماده BG رخ می‌دهد [32]. اخیراً استفاده از BG‌ها و ترکیب آن‌ها با CPC بسیار مورد توجه قرار گرفته‌است. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهد که افزودن شیشه‌های زیست فعال سیلیکاتی منجر به کاهش زمان گیرش، افزایش استحکام مکانیکی و بهبود پاسخ زیستی سیمان به هنگام قرارگیری در بدن می‌شود [66].

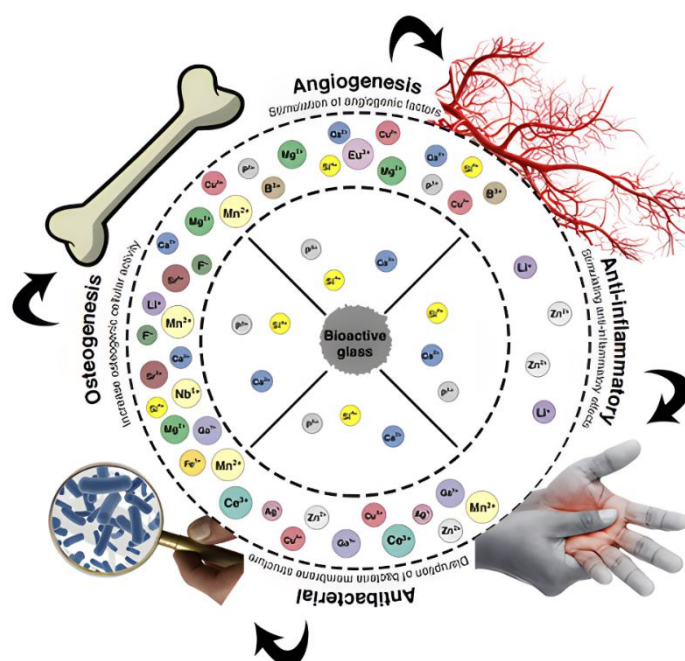
۱-۳-۴- شیشه‌های زیست فعال

شیشه‌های زیست فعال در اوایل دهه ۱۹۷۰ توسط لری هنج معرفی شد و اولین شیشه تجاری Bioglass® 45S5 نام‌گذاری شد. شیشه‌ها ی زیست فعال به دلیل سازگاری زیستی و فعالیت زیستی بالا، از مواد عالی برای کاربردهای بالینی هستند. شیشه‌های زیست فعال براساس ترکیب شیمیایی به سه گروه اصلی شامل: شیشه‌های سیلیکاتی، شیشه‌های فسفاتی و شیشه‌های بوراتی تقسیم می‌شوند [67].

در سال‌های اخیر استفاده از شیشه‌های زیست فعال برای بهبود بافت نرم موردتوجه بسیاری از محققان قرار گرفته است. در این زمینه شیشه‌های بوراتی و سیلیکاتی زیست فعال به دلیل واکنش‌پذیری بالا و همچنین وجود یون‌های درمانی نظیر کلسیم، منیزیم و به‌خصوص یون بور با خاصیت رگ‌زایی، زمینه‌های پژوهشی بسیاری را ایجاد کرده‌اند. (شکل (۱۸)) [68].

۲-۳-۴- شیشه‌های زیست فعال بوراتی

اکسید بور قابلیت انحلال بالایی در آب دارد. همین موضوع باعث شده است تا از مهم‌ترین شیشه‌سازها به‌حساب آید. استفاده از یون بورات (BO_3^-) در ساختار شیشه‌ای موجب می‌شود تا فرآیند تبدیل این شیشه‌ها به HA سریع‌تر و کامل‌تر از شیشه‌های بر پایه‌ی سیلیکات انجام گیرد. کنترل محتوای بور، نرخ تخریب این شیشه‌ها را کاهش می‌دهد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، عنصر بور می‌تواند در ترمیم و بازسازی استخوان مفید باشد. علاوه بر این، استفاده از بور با اثر ضد میکروبی خود می‌تواند باعث کاهش عفونت باکتریایی شود [70].



شکل (۱۸). وجود یون‌های درمانی در شیشه‌های زیست فعال و کاربردهای آن [69]

با این حال نگرانی اصلی در مورد این شیشه‌ها، سمیت بالقوه آن‌ها است. نتایج مطالعات سلولی نشان می‌دهد که ورود برخی غلظت‌های مشخص از این شیشه، اثر ممانعت‌کننده‌ای بر رشد سلول‌های مغز استخوان بُز داشت. تنظیم pH محلول حاوی شیشه و کاهش غلظت بور به کمتر از ۲/۹۶ میلی‌مولار، می‌تواند باعث تحریک تکثیر سلولی شود [68].

۳-۳-۴- شیشه‌های زیست فعال فسفاتی

شیشه‌های فسفاتی بر پایه‌ی ترکیبات P_2O_5 با Na_2O و CaO ساخته شده‌اند. اکسیدهای اضافی مانند Fe_2O_3 , ZnO , CuO و TiO_2 و SrO را می‌توان به منظور دستیابی به خواص ویژه و یا پاسخ‌های بیولوژیکی مطلوب اضافه کرد.

برخلاف شیشه‌های سیلیکاتی، در شیشه‌های فسفاتی به دلیل وجود یک اکسیژن اضافی در ساختار هر چهاروجهی فسفات، پیوندهای شبکه‌ای ضعیف‌تر شده و همین امر باعث انعطاف‌پذیری بیشتر ساختار این شیشه می‌شود. شیشه‌های فسفاتی را می‌توان به صورت دیسک، میکرو لوله‌ها، میکرو کره‌ها و الیاف تبدیل کرد [68].

انحلال‌پذیری بالای شیشه‌های فسفاتی در آب و مقاومت شیمیایی پایین آن‌ها، از جمله محدودیت‌های کاربردی این نوع شیشه‌ها به شمار می‌رود. این موضوع به علت حضور واحد شیشه‌ساز فسفات در آنها بوده که منجر به ایجاد ساختاری بازتر می‌شود. علاوه بر این، شیشه‌های فسفاتی برخلاف شیشه‌های سیلیکاتی و شیشه‌های بوراتی محیط اطراف خود را اسیدی می‌کنند. این خاصیت در غلظت‌های بالا می‌تواند مشکل‌ساز باشد و از تشکیل لایه هیدروکسی آپاتیت که نشانگر زیست فعال بودن یک ماده است، جلوگیری کند [71].

۴-۳-۴- شیشه‌های زیست فعال سیلیکاتی

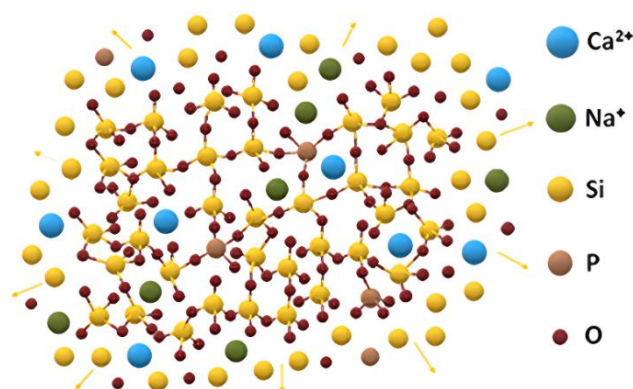
شیشه‌های زیست فعال سیلیکاتی از SiO_2 تشکیل می‌شوند. اکسیدهای اصلاح‌کننده مانند Na_2O , CaO و P_2O_5 برای تنظیم خواص شیشه‌ای به این ساختار افزوده می‌شود. نقطه ذوب شیشه خالص سیلیکاتی در حدود ۲۰۰۰ درجه سانتی‌گراد است و این موضوع کاربرد این شیشه را محدود می‌کند؛ لذا از افزودنی‌هایی نظیر Na_2O و CaO استفاده می‌شود تا باعث کاهش دمای ذوب شوند. تبلور خودبه‌خودی در طی آماده‌سازی شیشه‌ای، نامطلوب است؛ زیرا مانع تشکیل هیدروکسی آپاتیت می‌شود. تشکیل لایه هیدروکسی آپاتیت از طریق نفوذپذیری شیشه‌ای و شتاب گرفتن آن توسط فلزهای قلیایی یا قلیایی خاکی صورت می‌گیرد. به عنوان مثال، شیشه تجاری 45S5 رایج‌ترین شیشه زیستی بر پایه سیلیکات است که به طور گسترده‌ای در کاربردهای دندانپزشکی و ارتوپدی استفاده می‌شود [67].

۴-۳-۴-۱- شیشه‌های زیست فعال 45S5

از زمان گزارش خواص پیوند استخوان در حدود ۴۰ سال پیش، شیشه زیست فعال با نام 45S5، که گاهی با نام تجاری آن Bioglass از آن یاد می‌شود، بیشترین تحقیقات را برای کاربردهای زیست پزشکی داشته است. این شیشه مبتنی بر شبکه ۳ بعدی SiO_2 تشکیل‌دهنده شیشه است که در آن Si چهار برابر با O ترکیب شده است که دارای ترکیب 24.5% SiO_2 , 45% CaO , 24.5% Na_2O , 6% P_2O_5 (%Wt) می‌باشد. ویژگی کلیدی که مسئول زیست فعالی شیشه 45S5 هستند، محتوای SiO_2 (در مقایسه با مواد شیمیایی بیشتر شیشه‌های سیلیکات بادوام) کم و محتوای Na_2O و CaO بالا و نسبت $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ بالا می‌باشد [72]. شکل (۱۹) ساختار شیشه زیست فعال 45S5 را نشان می‌دهد. مکانیزم‌های زیست فعالی و پیوند استخوان شیشه 45S5 به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. بر اساس این مطالعات، پیوند شیشه 45S5 به استخوان به تشکیل یک لایه هیدروکسی آپاتیت بر روی سطح شیشه در تماس با مایع بدن نسبت داده شده است. از آنجا که این لایه HA شبیه به ماده معدنی استخوان است، به طور محکم با استخوان و بافت زنده پیوند می‌خورد. در حالی که برخی از جزئیات تغییرات شیمیایی و ساختاری مشخص نیست، لایه HA معمولاً در نتیجه واکنش‌های متوالی بر روی سطح کاشت شیشه زیست فعال شکل می‌گیرد که توسط هنج توضیح داده شده است [32].

۴-۳-۴-۲- کاربردهای شیشه‌های زیست فعال 45S5

استفاده از شیشه‌های زیست فعال و شیشه سرامیک‌ها به عنوان مواد زیستی مناسب برای کاربردهای ارتوپدی و دندانپزشکی، و همچنین در مهندسی بافت استخوان، به خوبی مستند شده است. ویژگی‌های مهم BGها به عنوان سیستم‌های زیست فعال مناسب برای ترمیم و بازسازی استخوان و دندان، مانند زیست فعالی بالا، هدایت استخوانی و تحریک استخوانی، توسط محققین متعدد در ۴۰ سال گذشته پس از گزارش اولیه کشف شیشه زیست فعال توسط محققان به خوبی ثابت شده است [67].



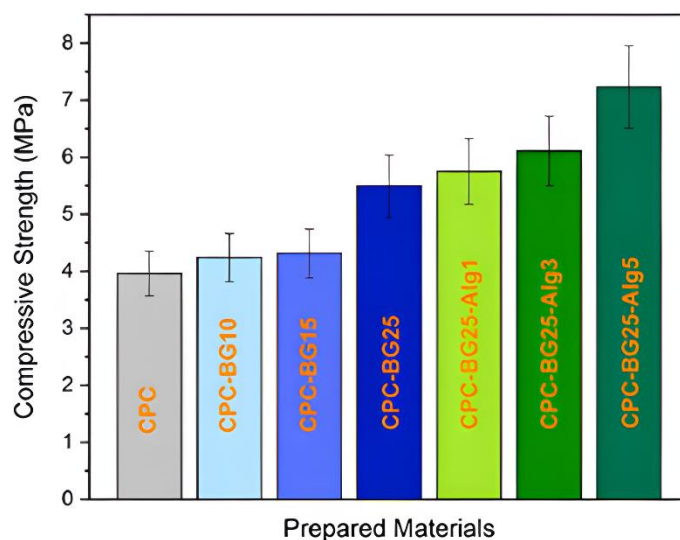
شکل (۱۹). تصویر شماتیک از ساختار شیشه زیست فعال 45S5 [72]

کاربردهای کلاسیک BGها شامل پوشش‌های زیست فعال روی ایمپلنت‌های ارتوپدی، مواد پرکننده استخوان، کاربردهای دندان‌ی و ایمپلنت‌های استخوان کوچک است. علاوه بر این شیشه‌های 45S5 در بازسازی بافت قلب، التیام زخم، بازسازی اعصاب، بازسازی دستگاه گوارش و ترمیم حنجره به طور قابل توجهی مورد استفاده قرار می‌گیرند [72].

۳-۴-۳- سیمان‌های کلسیم - فسفات حاوی شیشه‌های زیست فعال سیلیکاتی

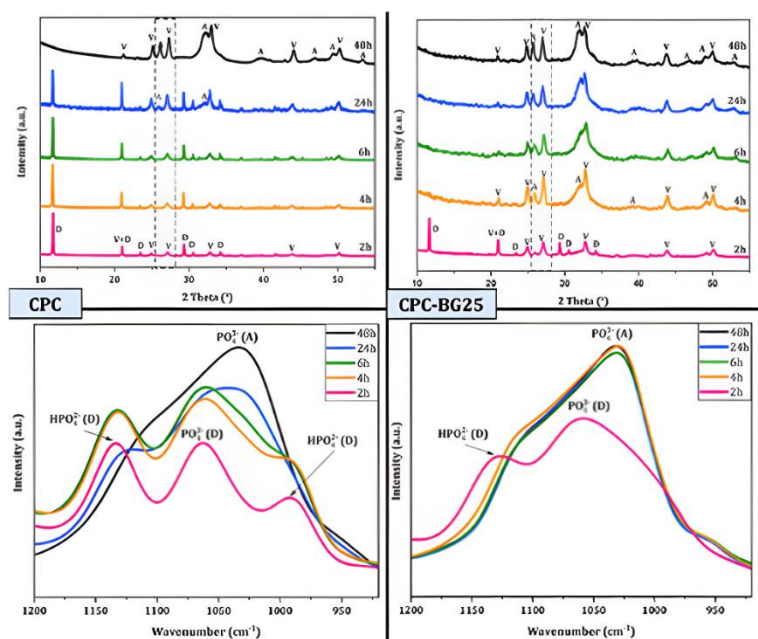
افزودن شیشه زیست فعال سیلیکاتی به سیمان‌های کلسیم - فسفات باعث افزایش استحکام مکانیکی سیمان‌ها پس از گیرش می‌شود. این افزایش استحکام ممکن است به دلیل نرخ گیرش کمتر و در نتیجه ریزساختار فشرده‌تر کامپوزیت CPC-BG باشد. علاوه بر این، یون‌های Si تمایل دارند از رشد کریستال‌های HA جلوگیری کنند که به تمایل کامپوزیت CPC-BG برای تشکیل یک ریزساختار فشرده و همگن کمک می‌کند [66].

علاوه بر این، نتایج نشان می‌دهد که استفاده از نانو شیشه‌های متخلخل مزوپور، به دلیل اینکه فاز مایع سیمان را به خود جذب می‌کنند، از این طریق باعث افزایش نسبت P/L اولیه شده و باعث تسریع در زمان گیرش سیمان می‌شوند [73]. استفاده از ۲۵ درصد وزنی از شیشه زیست فعال سیلیکاتی 46S6 همراه با ۵ درصد وزنی آلژینات موجب بهبود خواص مکانیکی سیمان‌های کلسیم - فسفات شد (شکل (۲۰)).



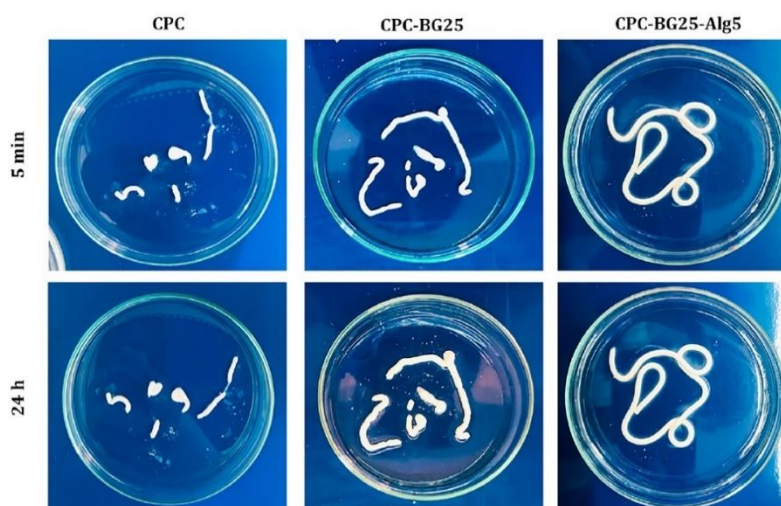
شکل (۲۰). استحکام فشاری سیمان‌های کلسیم - فسفات با مقادیر مختلف شیشه و آلژینات [73]

همچنین نتایج XRD و طیف سنجی تبدیل فوریه^۱ (FTIR) در تصویر (۲۱) نشان می‌دهد که افزودن ۲۵ درصد وزنی شیشه زیست فعال سیلیکاتی منجر به تشکیل بیشتر HA پس از گیرش و کاهش زمان گیرش سیمان می‌شود [74]. علاوه بر این، افزودن ۵ درصد وزنی آلژینات به فاز مایع موجب بهبود قابلیت تزریق و پایداری سیمان در محیط آبی پس از ۲۴ ساعت شد. (شکل (۲۲)).



شکل (۲۱). نتایج XRD و FTIR سیمان‌های کلسیم - فسفات و سیمان‌های کلسیم - فسفات حاوی ۲۵ درصد وزنی شیشه زیست

فعال سیلیکاتی در زمان‌های مختلف پس از گیرش [74]



شکل (۲۲). قابلیت تزریق و پایداری سیمان‌ها پس از تزریق [74]

¹ Fourier-transform infrared spectroscopy

۴-۴- سایر روش‌های بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات

علاوه بر روش‌های ذکر شده، استفاده از افزودنی‌هایی دیگری شامل ترکیبات حاوی منیزیم و روی نیز در مقالات گزارش شده است. همچنین افزودن آلژینات و هیدروژل‌ها به فاز مایع سیمان در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. جدول (۵) سایر روش‌های بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات را نشان می‌دهد و میزان تغییرات خواص آنها را با هم مقایسه می‌کند.

جدول (۵) سایر روش‌های بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات

روش	توضیحات	فاز مایع	نمونه	تغییرات زمان‌گیری (%)	تغییرات قابلیت تزریق (%)	تغییرات مقاومت فشاری (%)	تغییرات درصد شستشو (%)
میکروپلیت‌های منیزیم فسفات دآپ شده با نقره [75]	استفاده از مونیتیت همراه با ۲ درصد وزنی نقره برای دآپ کردن، استفاده از سیلیس کلوئیدی برای فاز مایع	L/P=0.3 ۵ گرم CPC و ۰.۲۵ گرم اکسید منیزیم و ۰.۲۳ گرم اسید بوریک با NB	CPC 1- Ag Nb	+ 6.5	-	+ 200	-
آلژینات - هیالورونیک اسید [76]	استفاده از DCPA، TTCP و MCPM با نسبت وزنی ۱:۳:۱ استفاده از ۱۵٪ وزنی میکروبیدهای آلژینات-هیالورونیک اسید در ترکیب سیمان	L=0.45 سدیم فسفات دی بازیک ۰.۲۵ مولار	CPC /ALG- HA	+ 0.8	-	+ 14	+ 3.9
هیدروژل حساس به حرارت [77]	$Ca(H_2PO_4)_2$ ، α -TCP و $CaCO_3$ با نسبت جرمی ۹۰:۵:۵	L/P=0.5 فاز مایع شامل ۴ درصد وزنی Na_2HPO_4 و هیدروژل PLGA- PEG-PLGA	CPC-20	+ 25	+ 24.7	+ 35	-
آلژینیک اسید [78]	مول‌های مساوی از TTCP و DCPA	L/P=0.3 ۰.۲ گرم دی پتاسیم هیدروژن فسفات و ۰.۱ گرم پتاسیم دی هیدروژن فسفات با ۱۰ میلی لیتر آب Milli- Q	CPC - 2 g	+ 80	-	+ 540	-

سیلیکات روی	استفاده از PCCP و DCPA با نسبت ۱:۱ و افزودن درصدهای وزنی مختلف از ZS	L/P=0.4 فاز مایع حاوی آب دیونیزه	CPC – ZS 10	+ 93	-	+ 80.5	-
[63]							
77S + سدیم هیدروژن فسفات	استفاده از HA و بایوگلس 77S با درصدهای وزنی ۱۰، ۳۰ و ۵۰	L/P= 0.4 آب و سدیم هیدروژن فسفات به عنوان فاز مایع	CPC 4 % SP	+30.5	-	+ 62.3	-
[62]			CPC 2% SP- 30% BG	- 12	-	+ 183	-

۵-۴- مقایسه روش‌های بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات

بررسی مجموعه مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که راهکارهای مختلف به کاررفته جهت بهبود خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات اثرات متفاوتی بر شاخص‌های مکانیکی و فیزیکی این دسته از سیمان‌ها داشته‌اند. داده‌های استخراج شده از مطالعات پیشین نشان می‌دهد که افزودن برخی ترکیبات موجب افزایش قابل توجهی در استحکام فشاری شده است. بیشترین مقدار گزارش شده مربوط به استفاده از آلژینیک اسید است که موجب افزایش چشمگیر استحکام فشاری تا حدود ۵۴۰٪ نسبت به نمونه کنترل شده است. در مقابل، داپ کردن با منیزیم نیز استحکام فشاری سیمان را ۲۲۵٪ افزایش داده و از نظر درصد افزایش نسبی پس از آلژینیک اسید قرار می‌گیرد. افزودنی‌های دیگری نظیر مخلوط بایو گلس 77S و سدیم هیدروژن فسفات با ۱۸۳٪ افزایش استحکام، نقش مؤثری در بهبود رفتار مکانیکی سیمان دارند. شیشه زیست فعال 46S6 نیز اگرچه نسبت به موارد فوق افزایش کمتری ایجاد می‌کند، اما با ۳۷/۵٪ افزایش استحکام فشاری، در کنار بهبود زیست‌فعالی، گزینه‌ای مناسب برای کاربردهای ترمیم استخوان محسوب می‌شود. در رابطه با زمان گیرش، روند اثرگذاری افزودنی‌ها الگوهای متفاوتی را نشان می‌دهد. منیزیم بیشترین کاهش زمان گیرش را با کاهش ۳۰/۸٪ نشان می‌دهد که برای کاربردهایی با نیاز به گیرش سریع بسیار مطلوب است. استرانسیوم نیز با کاهش ۱۵/۴٪ زمان گیرش، عملکرد مثبتی نشان می‌دهد. در مقابل، برخی روش‌ها مانند افزودن ۲٪ آلژینات و ۳۰٪ بایو گلس 77S موجب افزایش قابل توجه زمان گیرش (حدود ۱۸۳٪) شده‌اند که بیانگر محدودیت این ترکیبات برای کاربردهایی است که نیازمند گیرش سریع سیمان هستند.

افزودن منیزیم منجر به کاهش ۳۰/۸٪ در زمان گیرش شده که بیشترین میزان کاهش گزارش شده در میان ترکیبات ارزیابی شده است. استرانسیوم نیز با کاهش ۱۵/۴٪ نقش قابل توجهی در تسريع گیرش دارد، درحالی که سیلیکات تری استرانسیوم با وجود کاهش کمتر (۱۲/۵٪) قادر بوده است استحکام نهایی سیمان را از ۴ به ۶ مگاپاسکال افزایش دهد.

به‌طور کلی، بررسی هم‌زمان استحکام، زمان‌گیری و قابلیت تزریق نشان می‌دهد که هر افزودنی مزایا و محدودیت‌های خاص خود را دارد، و هیچ گزینه‌ای برتری کامل در تمامی ویژگی‌ها را ارائه نمی‌دهد. اگر هدف پیشینه‌سازی افزایش نسبی استحکام فشاری باشد، افزودن آلژینیک اسید و پس از آن داپ کردن با Mg بالاترین مقادیر را ایجاد می‌کنند. چنانچه کاهش زمان‌گیری همراه با افزایش استحکام موردنظر باشد، منیزیم مناسب‌ترین گزینه است. افزون بر این، در کاربردهایی که زیست‌فعالی بالا در اولویت است، شیشه زیست فعال 46S6 می‌تواند انتخاب مناسب‌تری باشد. براین اساس، می‌توان نتیجه گرفت که منیزیم به‌عنوان افزودنی‌ای که به طور هم‌زمان موجب افزایش قابل‌توجه استحکام و کاهش چشمگیر زمان‌گیری می‌شود، یکی از کارآمدترین گزینه‌ها برای اصلاح سیمان‌های کلسیم - فسفات محسوب می‌گردد. باین حال، بسته به نیاز بالینی یا عملکردی، افزودنی‌هایی مانند آلژینیک اسید، سیلیکات تری استرانسیوم یا بایو گلس نیز می‌توانند در شرایط خاص گزینه بهتری باشند.

۵- چشم‌اندازهای آینده

در سال‌های اخیر، کاربردهای CPC از مواد ترمیمی استخوان به داربست‌های مهندسی بافت استخوان و سیستم‌های تحویل دارو گسترش یافته است [79-83]. اخیراً تکنیک‌های چاپ سه‌بعدی، به‌سرعت توسعه یافته است تا امکان ساخت داربست‌های CPC از پیش سخت شده را فراهم کند. چاپ سه‌بعدی یک فرایند ساخت افزایشی است که در آن از داده‌های هندسی برای تولید ساختارهای سه‌بعدی با رسوب لایه به لایه مواد استفاده می‌شود. داربست‌های CPC چاپ سه‌بعدی، به دلیل قابلیت سفارشی‌سازی برای پاسخگویی به نیازهای خاص هر بیمار بسیار موردتوجه هستند [79]. مزایای کاربردهای بالینی شامل الگوی دقیق مطابق با نقص ایجاد شده و آناتومی بدن بیمار، استفاده آسان، کاهش زمان جراحی و ایجاد حداقل مواد زائد است. چاپ سه‌بعدی یک فناوری امیدوارکننده برای ساخت داربست‌های CPC با دقت بالا است و برای توسعه ساختارهای بیومیمتیک با جزئیات پیچیده‌ای استفاده می‌شود که از طریق روش‌های ساخت سنتی قابل‌دستیابی نیستند. چاپ سه‌بعدی این پتانسیل را دارد که نسل بعدی CPC‌های هوشمند و کاربردی را تسهیل کند [80,81].

CPC‌ها را می‌توان به‌عنوان مواد اولیه برای ساخت گرانول‌ها و ریز حامل سلول‌ها، باقابلیت جذب در کاربردهای *in vivo* استفاده کرد [80]. علاوه بر این، زمینه دیگری که در آن CPC‌ها بسیار موردتوجه هستند، استفاده از آن‌ها به‌عنوان حامل دارو است. یکی از ویژگی‌های مهم فسفات‌های کلسیم، توانایی منحصربه‌فرد آن‌ها در جذب گونه‌های شیمیایی مختلف بر روی سطوح آن‌ها است. این ویژگی می‌تواند کاربرد CPC را نه تنها به‌عنوان جایگزین استخوان، بلکه به‌عنوان حاملی برای عرضه موضعی و کنترل شده دارو در درمان بیماری‌های مختلف اسکلتی، مانند تومورهای استخوان، پوکی استخوان یا استئومیلیت، گسترش دهد [82]. اگرچه تحقیقات انجام شده تا به امروز پتانسیل بالای CPC‌ها را به‌عنوان حامل‌هایی برای آزادسازی کنترل شده و انتقال داروها نشان داده است، اما استفاده صنعتی از CPC برای تحویل دارو هنوز عملی نیست. زیرا، عفونت‌ها همیشه توسط

میکروارگانسیم‌های یکسانی تولید نمی‌شوند؛ بنابراین طراحی سیستم‌های همه‌کاره‌ای که بتواند یک CPC معین را با بسیاری از داروهای مختلف ترکیب کند ضروری است. به گونه‌ای که جراح بتواند دارو را درست قبل از کاشت انتخاب کند. از آنجایی که داروهای مختلف اثرات متفاوتی بر خواص CPC دارند [82]. این یک اشکال جدی برای استفاده به عنوان حامل داروهاست است؛ بنابراین، هنوز کار زیادی باید انجام شود تا بتوان سیستم‌های تکرارپذیر و قابل پیش‌بینی را به دست آورد و استفاده از CPC ها را با نیازهای درمانی مختلف تنظیم کرد.

۶- نتیجه گیری

نقایص استخوانی ناشی از تروما، تومورها و پوکی استخوان، توانایی طبیعی بدن را برای ترمیم استخوان محدود می‌کنند. سیمان‌های استخوانی با پر کردن نقایص استخوانی، ایجاد ثبات اولیه و فراهم کردن بستر مناسب برای بازسازی، نقش مهمی در ترمیم استخوان و جراحی‌های ارتوپدی و دندان‌پزشکی ایفا می‌کنند. در مقایسه با PMMA، سیمان‌های کلسیم - فسفات مزایای قابل توجهی دارند. برخلاف PMMA که فعالیت زیستی ندارد و واکنش گیرش آن با آزادسازی گرما همراه است، CPC ها دارای زیست‌سازگاری بالا، قابلیت ادغام با استخوان و شکل‌پذیری مناسب هستند. این ویژگی‌ها CPC ها به گزینه‌ای برتر برای ترمیم طبیعی و تدریجی استخوان تبدیل کرده است. با این حال، نرخ تجزیه نسبتاً بالا، استحکام مکانیکی ناکافی و زمان گیرش طولانی از مهم‌ترین محدودیت‌های این سیمان‌ها محسوب می‌شوند و کاربرد آن‌ها را عمدتاً به ترمیم کاربردهای غیر باربر محدود می‌کند. برای ارتقای خواص سیمان‌های کلسیم - فسفات می‌توان از شیشه‌های زیست فعال سیلیکاتی برای افزایش استحکام و زیست‌سازگاری، افزودنی‌های فاز مایع مانند آلژینیک اسید برای بهبود استحکام و قابلیت تزریق، داپ کردن عنصری با منیزیم و استرانسیوم برای تقویت استحکام فشاری و ارتقای خواص زیستی، و افزودنی‌های جامد مثل سیلیکات تری استرانسیوم برای افزایش سختی و کاهش نرخ تجزیه استفاده کرد. نتایج نشان می‌دهد که هر افزودنی مزایا و محدودیت‌های خاص خود را دارد و هیچ کدام برتری کامل در همه ویژگی‌ها ندارند. برای افزایش استحکام فشاری، افزودن آلژینیک اسید و داپ کردن با منیزیم استحکام فشاری سیمان را با به ترتیب، ۵۴۰ و ۲۲۵٪ افزایش می‌دهد. علاوه بر این، در کاربردهایی که زیست‌فعالی بالا اهمیت دارد، شیشه زیست فعال 46S6 مناسب‌تر است. مقایسه بین این روش‌ها نشان داد که استفاده از منیزیم برای بهبود هم زمان استحکام فشاری و کاهش زمان گیرش، کارآمدترین گزینه برای اصلاح سیمان‌های کلسیم - فسفات است. علاوه بر این، پیشرفت‌های اخیر در چاپ سه بعدی سیمان‌های کلسیم فسفات امکان ساخت داربست‌های متخلخل و سفارشی برای نقایص استخوانی را فراهم کرده است. این داربست‌های متخلخل نه تنها بازسازی استخوان را بهبود می‌بخشند، بلکه می‌توانند به عنوان حامل دارو برای رهایش کنترل شده عوامل دارویی و رشد بافت استخوان نیز عمل کنند که کاربردهای درمانی و بالینی CPC ها را گسترش می‌دهد.

- [1] N. W. Kucko, R. P. Herber, S. C. G. Leeuwenburgh, and J. A. Jansen, "Calcium Phosphate Bioceramics and Cements," in *Principles of Regenerative Medicine*, Third., 2018, ch. 34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809880-6.00034-5>
- [2] J. Lu, H. Yu, and C. Chen, "Biological properties of calcium phosphate biomaterials for bone repair: A review," *RSC Adv.*, vol. 8, no. 4, pp. 2015–2023, 2018, <https://doi.org/10.1039/c7ra11278e>
- [3] A. M. Yousefi, "A review of calcium phosphate cements and acrylic bone cements as injectable materials for bone repair and implant fixation," *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.*, vol. 17, no. 4, pp. 1–21, 2019, doi: 10.1177/2280800019872594.
- [4] F. Chen, X. Ma, Y. Yu, and C. Liu, "Calcium Phosphate Bone Cements: Their Development and Clinical Applications," in *Springer Series in Biomaterials Science and Engineering*, vol. 9, 2018. doi: 10.1007/978-981-10-5975-9_1.
- [5] Z. Cai, Y. Wan, M. L. Becker, Y. Z. Long, and D. Dean, "Poly(propylene fumarate)-based materials: Synthesis, functionalization, properties, device fabrication and biomedical applications," *Biomaterials*, vol. 208, pp. 45–71, Jul. 2019, <https://doi.org/10.1016/J.BIOMATERIALS.2019.03.038>
- [6] S. Hosseini, "A Review of Bone Cements as Injectable Materials for Treatment of Bone-Related Diseases: Current Status and Future Developments," *J. Res. Orthop. Sci.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–14, 2022, <https://doi.org/10.32598/jrosj.9.1.855.1>
- [7] E. B. M. Maria-Pau Ginebra, "Cements as bone repair materials," in *Bone Repair Biomaterials (Second Edition)*, Second Edi., J. A. P. Kendell M. Pawelec, Ed., In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2019, ch. 9, pp. 233–271. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102451-5.00009-3>
- [8] D. Liu, C. Cui, W. Chen, J. Shi, B. Li, and S. Chen, "Biodegradable Cements for Bone Regeneration," *J. Funct. Biomater.*, vol. 14, no. 3, pp. 1–17, 2023, <https://doi.org/10.3390/jfb14030134>
- [9] B. Magnan, M. Bondi, T. Maluta, E. Samaila, L. Schirru, and C. Dall'Oca, "Acrylic bone cement: Current concept review," *Musculoskelet. Surg.*, vol. 97, no. 2, pp. 93–100, 2013, <https://doi.org/10.1007/s12306-013-0293-9>
- [10] L. Al-Husinat *et al.*, "Bone Cement and Its Anesthetic Complications: A Narrative Review," *J. Clin. Med.*, vol. 12, no. 6, pp. 1–12, 2023, <https://doi.org/10.3390/jcm12062105>
- [11] A. Bistolfi, R. Ferracini, C. Albanese, E. Vernè, and M. Miola, "PMMA-based bone cements and the problem of joint arthroplasty infections: Status and new perspectives," *Materials (Basel)*, vol. 12, no. 23, pp. 1–16, 2019, <https://doi.org/10.3390/ma12234002>
- [12] S. Soleymani Eil Bakhtiari *et al.*, "Poly(methyl methacrylate) bone cement, its rise, growth, downfall and future," *Polym. Int.*, vol. 70, no. 9, 2021, <https://doi.org/10.1002/pi.6136>
- [13] S. K. Wong, Y. H. Wong, K. Y. Chin, and S. Ima-Nirwana, "A review on the enhancement of calcium phosphate cement with biological materials in bone defect healing," *Polymers (Basel)*, vol. 13, no. 18, pp. 1–19, 2021, <https://doi.org/10.3390/polym13183075>
- [14] A. Motameni, A. Z. Alshemary, and Z. Evis, "A review of synthesis methods, properties and use of monetite cements as filler for bone defects," *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 10, pp. 13245–13256, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.01.240>
- [15] L. Schröter, F. Kaiser, S. Stein, U. Gbureck, and A. Ignatius, "Biological and mechanical performance and degradation characteristics of calcium phosphate cements in large animals and humans," *Acta Biomater.*, vol. 117, pp. 1–20, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.031>
- [16] D. Xiao *et al.*, "The role of calcium phosphate surface structure in osteogenesis and the mechanisms involved," *Acta Biomater.*, vol. 106, pp. 22–33, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.12.034>
- [17] X. Hou *et al.*, "Calcium Phosphate-Based Biomaterials for Bone Repair," *J. Funct. Biomater.*, vol. 13, no. 4, pp. 1–39, 2022, <https://doi.org/10.3390/jfb13040187>
- [18] M. J. Olszta *et al.*, "Bone structure and formation: A new perspective," *Mater. Sci. Eng. R Reports*, vol. 58, no. 3–5, 2007, <https://doi.org/10.1016/j.mser.2007.05.001>
- [19] I. Pountos and P. V. Giannoudis, "Fracture healing: Back to basics and latest advances," in *Fracture Reduction and Fixation Techniques: Upper Extremities*, pp. 3–17, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68628-8_1
- [20] C. S. Bahney *et al.*, "Cellular biology of fracture healing," *J. Orthop. Res.*, vol. 37, no. 1, pp. 35–50, 2019, <https://doi.org/10.1002/jor.24170>
- [21] E. H. Schemitsch, "Size Matters: Defining Critical in Bone Defect Size!," *J. Orthop. Trauma*, vol. 31, S20–S22, 2017, <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000978>
- [22] P. Bates, A. Yeo, and M. Ramachandran, "Bone Injury, Healing and Grafting," in *Basic Orthopaedic Sciences*, R. M, Ed., London: Hodder Arnold, 2018, ch. The Stanmo, pp. 23–134. <https://doi.org/10.1201/9781315117294-14>

- [23] I. Lodoso-Torrecilla, J. J. J. P. van den Beucken, and J. A. Jansen, "Calcium phosphate cements: Optimization toward biodegradability," *Acta Biomater.*, vol. 119, pp. 1–12, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.013>
- [24] R. De Pace *et al.*, "Revolutionizing bone healing: the role of 3D models," *Cell Regen.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–22, 2025, <https://doi.org/10.1186/s13619-025-00225-1>
- [25] W. Wang and K. W. K. Yeung, "Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review," *Bioact. Mater.*, vol. 2, no. 4, 2017, pp. 1–32, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.05.007>
- [26] B. H. Clough, M. R. McCarley, and C. A. Gregory, "A simple critical-sized femoral defect model in mice," *J. Vis. Exp.*, vol. 2015, no. 97, pp. 1–11, 2015, <https://doi.org/10.3791/52368>
- [27] M. Bohner, B. L. G. Santoni, and N. Döbelin, "β-tricalcium phosphate for bone substitution: Synthesis and properties," *Acta Biomater.*, vol. 113, pp. 23–41, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.022>
- [28] X. H. Wang, S. J. Jia, D. J. Hao, and N. N. Wang, "Advances in the modification of injectable calcium-phosphate-based bone cements for clinical application," *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, no. 21, pp. 2610–2612, 2020, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001092>
- [29] N. Eliaz and N. Metoki, "Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications," *Materials (Basel)*, vol. 10, no. 4, pp. 1–104, 2017, <https://doi.org/10.3390/ma10040334>
- [30] F. Ghasemi, A. Jahani, A. Moradi, M. H. Ebrahimzadeh, and N. Jirofti, "Different Modification Methods of Poly Methyl Methacrylate (PMMA) Bone Cement for Orthopedic Surgery Applications," *Arch. Bone Jt. Surg.*, vol. 11, no. 8, pp. 485–492, 2023, <https://doi.org/10.22038/ABJS.2023.71289.3330>
- [31] J. Zhang, W. Liu, V. Schnitzler, F. Tancrét, and J. M. Bouler, "Calcium phosphate cements for bone substitution: Chemistry, handling and mechanical properties," *Acta Biomater.*, vol. 10, no. 3, pp. 1–13, 2014, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.11.001>
- [32] M. H. Hu *et al.*, "Injectability, Processability, Drug Loading, and Antibacterial Activity of Gentamicin-Impregnated Mesoporous Bioactive Glass Composite Calcium Phosphate Bone Cement In Vitro," *Biomimetics*, vol. 7, no. 3, pp. 1–17, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.007>
- [33] H. H. K. Xu *et al.*, "Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties," *Bone Res.*, vol. 5, pp. 1–19, 2017, <https://doi.org/10.1038/boneres.2017.56>
- [34] T. Brückner, M. Meininger, J. Groll, A. C. Kübler, and U. Gbureck, "Magnesium Phosphate Cement as Mineral Bone Adhesive," *Materials (Basel)*, vol. 12, no. 23, pp. 1–9, 2019, <https://doi.org/10.3390/ma12233819>
- [35] M. Nabyouni, T. Brückner, H. Zhou, U. Gbureck, and S. B. Bhaduri, "Magnesium-based bioceramics in orthopedic applications," *Acta Biomater.*, vol. 66, pp. 23–43, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.033>
- [36] M. A. Haque and B. Chen, "In vitro and in vivo research advancements on the magnesium phosphate cement biomaterials: A review," *Materialia*, vol. 13, p. 100852, Sep. 2020, <https://doi.org/10.1016/j.MTLA.2020.100852>
- [37] C. Jimenez-Marcos, J. C. Mirza-Rosca, M. S. Baltatu, and P. Vizureanu, "Experimental Research on New Developed Titanium Alloys for Biomedical Applications," *Bioengineering*, vol. 9, no. 11, pp. 1–10, 2022, <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110686>
- [38] R. Song, M. Murphy, C. Li, K. Ting, C. Soo, and Z. Zheng, "Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications," *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 12, pp. 23–34, 2018, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440>
- [39] J. Jeong, J. H. Kim, J. H. Shim, N. S. Hwang, and C. Y. Heo, "Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration," *Biomater. Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 50–63, 2019, <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0149-3>
- [40] Y. Peng *et al.*, "Endogenous repair theory enriches construction strategies for orthopaedic biomaterials: a narrative review," *Biomater. Transl.*, vol. 2, no. 4, pp. 1–16, 2021, <https://doi.org/10.12336/biomatertransl.2021.04.008>
- [41] H. Khalid and A. A. Chaudhry, "Basics of hydroxyapatite-structure, synthesis, properties, and clinical applications," in *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*, 2019, <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102834-6.00004-5>
- [42] A. Pandit, A. Indurkar, J. Locs, H. J. Haugen, and D. Loca, "Calcium Phosphates: A Key to Next-Generation In Vitro Bone Modeling," *Adv. Healthc. Mater.*, vol. 2401307, pp. 20–36, 2024, <https://doi.org/10.1002/adhm.202401307>
- [43] M. Fosca, J. V. Rau, and V. Uskoković, "Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements," *Bioact. Mater.*, vol. 7, pp. 103–120, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.032>
- [44] R. Fada, R. Azimi, N. F. Babadi, M. Karimian, and M. Shahgholi, "Mechanical properties improvement and bone regeneration of calcium phosphate bone cement, Polymethyl methacrylate and glass ionomer," *J. Nanoanalysis*, vol. 6, no. 2, pp. 1–20, 2019.
- [45] J. Luo, H. Engqvist, and C. Persson, "A ready-to-use acidic, brushite-forming calcium phosphate cement," *Acta Biomater.*, vol. 81, pp. 304–314, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.001>
- [46] S. Peng *et al.*, "A Bioactive Degradable Composite Bone Cement Based on Calcium Sulfate and Magnesium Polyphosphate," *Materials (Basel)*, vol. 17, no. 8, pp. 1–14, 2024, <https://doi.org/10.3390/ma17081861>

- [47] Q. Quan, X. Gongping, N. Ruisi, and L. Shiwen, "New Research Progress of Modified Bone Cement Applied to Vertebroplasty," *World Neurosurg.*, vol. 176, pp. 10–18, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.04.048>
- [48] S. Mondal *et al.*, "Hydroxyapatite: A journey from biomaterials to advanced functional materials," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 321, pp. 1–19, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.103013>
- [49] M. C. Tronco, J. B. Cassel, and L. A. dos Santos, " α -TCP-based calcium phosphate cements: A critical review," *Acta Biomater.*, vol. 151, pp. 70–8, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.040>
- [50] N. W. Kucko, R.-P. Herber, S. C. G. Leeuwenburgh, and J. A. Jansen, "Principles of Regenerative Medicine, Calcium Phosphate Bioceramics and Cements," in *Principles of Regenerative Medicine*, 2019.
- [51] M. Fathi, A. Kholtei, S. EL Youbi, and B. Chafik El Idrissi, "Setting Properties of Calcium Phosphate Bone Cement," *Mater. Today Proc.*, vol. 13, pp. 876–881, Jan. 2019, <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2019.04.051>
- [52] Z. Liu, X. He, S. Chen, and H. Yu, "Advances in the use of calcium silicate-based materials in bone tissue engineering," *Ceram. Int.*, vol. 49, no. 11, pp. 19355–19363, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.03.063>
- [53] P. Srinath, P. Abdul Azeem, and K. Venugopal Reddy, "Review on calcium silicate-based bioceramics in bone tissue engineering," *Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, vol. 17, no. 5, pp. 2450–2464, 2020, <https://doi.org/10.1111/ijac.13577>
- [54] J. M. de Alcântara Abdala *et al.*, "Calcium aluminate cement-based blends for application to fill in bone defects," *Res. Biomed. Eng.*, vol. 36, no. 4, pp. 1–13, 2020, <https://doi.org/10.1007/s42600-020-00081-9>
- [55] L. M. R. de Vasconcellos, K. L. Camporês, J. M. de Alcântara Abdala, M. N. Vieira, and I. R. de Oliveira, "Biological and microbiological behavior of calcium aluminate cement-based blend for filling of bone defects," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–10, 2020, <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6348-1>
- [56] Q. Wang, J. F. Dong, X. Fang, and Y. Chen, "Application and modification of bone cement in vertebroplasty: A literature review," *Jt. Dis. Relat. Surg.*, vol. 33, no. 2, pp. 467–478, 2022, <https://doi.org/10.52312/jdrs.2022.628>
- [57] D. X. Lun *et al.*, "Limitations and modifications in the clinical application of calcium sulfate," *Front. Surg.*, vol. 11, pp. 1–12, 2024, <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1278421>
- [58] R. Gelli and F. Ridi, "An Overview of Magnesium-Phosphate-Based Cements as Bone Repair Materials," *J. Funct. Biomater.*, vol. 14, no. 8, pp. 1–32, 2023, <https://doi.org/10.3390/jfb14080424>
- [59] B. Fang *et al.*, "Research progress on the properties and applications of magnesium phosphate cement," *Ceram. Int.*, vol. 49, no. 3, pp. 4001–4016, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.11.078>
- [60] G. Qian, P. Fan, and J. Ye, "Self-setting calcium phosphate cement scaffolds with pre-forming and in-situ forming interconnected macropores: Comparative study in vitro and in vivo," *Ceram. Int.*, vol. 50, no. 20, pp. 39581–39588, Oct. 2024, <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2024.07.337>
- [61] Z. Irbe and D. Loca, "Soluble phosphate salts as setting aids for premixed calcium phosphate bone cement pastes," *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 17, pp. 42012–42019, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.110>
- [62] S. Ebrahimi and C. S. Sipaut, "The effect of liquid phase concentration on the setting time and compressive strength of hydroxyapatite/bioglass composite cement," *Nanomaterials*, vol. 11, no. 10, pp. 1–15, 2021, <https://doi.org/10.3390/nano11102576>
- [63] T. Lu *et al.*, "Enhanced osteogenesis and angiogenesis of calcium phosphate cement incorporated with zinc silicate by synergy effect of zinc and silicon ions," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 131, p. 112490, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112490>
- [64] F. Chen, Z. Song, and C. Liu, "Fast setting and anti-washout injectable calcium-magnesium phosphate cement for minimally invasive treatment of bone defects," *J. Mater. Chem. B*, vol. 3, no. 47, pp. 1–12, 2015, <https://doi.org/10.1039/c5tb01453k>
- [65] V. H. R. Arkin, U. Narendrakumar, H. Madhyastha, and I. Manjubala, "Characterization and in Vitro Evaluations of Injectable Calcium Phosphate Cement Doped with Magnesium and Strontium," *ACS Omega*, vol. 6, no. 4, pp. 1–9, 2021, <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03927>
- [66] M. H. Hu *et al.*, "Injectability, Processability, Drug Loading, and Antibacterial Activity of Gentamicin-Impregnated Mesoporous Bioactive Glass Composite Calcium Phosphate Bone Cement In Vitro," *Biomimetics*, vol. 7, no. 3, pp. 1–17, 2022, <https://doi.org/10.3390/biomimetics7030121>
- [67] V. Krishnan and T. Lakshmi, "Bioglass: A novel biocompatible innovation," *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 78–83, 2013, <https://doi.org/10.4103/2231-4040.111523>
- [68] M. T. Islam, R. M. Felfel, E. A. Abou Neel, D. M. Grant, I. Ahmed, and K. M. Z. Hossain, "Bioactive calcium phosphate-based glasses and ceramics and their biomedical applications: A review," *J. Tissue Eng.*, vol. 8, pp. 1–11, 2017, <https://doi.org/10.1177/2041731417719170>
- [69] S. Kargozar, F. Baino, S. Hamzehlou, R. G. Hill, and M. Mozafari, "Bioactive Glasses: Sprouting Angiogenesis in Tissue Engineering," *Trends Biotechnol.*, vol. 36, no. 4, pp. 1–21, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.003>

- [70] N. Akrami *et al.*, “Microstructural Properties and in vitro Dissolution of Microporous Bioactive 13-93B3 Glass Powders Synthesized via Solution Combustion Synthesis,” *J. Non. Cryst. Solids*, vol. 615, pp. 1–10, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2023.122425>
- [71] E. P. Erasmus, R. Sule, O. T. Johnson, J. Massera, and I. Sigalas, “In vitro Evaluation of Porous borosilicate, borophosphate and phosphate Bioactive Glasses Scaffolds fabricated using Foaming Agent for Bone Regeneration,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 102–112, 2018, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22032-2>
- [72] B. R. Spirandeli *et al.*, “Incorporation of 45S5 bioglass via sol-gel in β -TCP scaffolds: Bioactivity and antimicrobial activity evaluation,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 131, p. 112453, Dec. 2021, <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2021.112453>
- [73] S. Ray *et al.*, “Mesoporous Bioactive Glass-Incorporated Injectable Strontium-Containing Calcium Phosphate Cement Enhanced Osteoconductivity in a Critical-Sized Metaphyseal Defect in Osteoporotic Rats,” *Bioengineering*, vol. 10, no. 10, pp. 1–24, 2023, <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101203>
- [74] H. Mabroum, H. Noukrati, H. Ben youcef, B. Lefevre, H. Oudadesse, and A. Barroug, “Physicochemical, setting, rheological, and mechanical properties of a novel bio-composite based on apatite cement, bioactive glass, and alginate hydrogel,” *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 17, pp. 23973–23983, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.05.106>
- [75] P. Sikder, P. P. Coomar, J. M. Mewborn, and S. B. Bhaduri, “Antibacterial calcium phosphate composite cements reinforced with silver-doped magnesium phosphate (newberyite) micro-platelets,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 110, p. 103934, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103934>
- [76] J. Amirian, P. Makkar, G. H. Lee, K. Paul, and B. T. Lee, “Incorporation of alginate-hyaluronic acid microbeads in injectable calcium phosphate cement for improved bone regeneration,” *Mater. Lett.*, vol. 272, p. 127830, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2020.127830>
- [77] Y. Xie, J. Liu, S. Cai, X. Bao, Q. Li, and G. Xu, “Setting characteristics and high compressive strength of an anti-washout, injectable calcium phosphate cement combined with thermosensitive hydrogel,” *Materials (Basel)*, vol. 13, no. 24, p. 5779, 2020, <https://doi.org/10.3390/ma13245779>
- [78] A. Shimatani, H. Toyoda, K. Orita, Y. Ibara, Y. Yokogawa, and H. Nakamura, “A bone replacement-type calcium phosphate cement that becomes more porous in vivo by incorporating a degradable polymer,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 32, no. 7, pp. 1–9, 2021, <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06555-1>
- [79] J. Blankenburg, J. Vinke, B. Riedel, S. Zankovic, H. Schmal, and M. Seidenstuecker, “Alternative Geometries for 3D Bioprinting of Calcium Phosphate Cement as Bone Substitute,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 12, pp. 1–15, 2022, <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123242>
- [80] M. A. S. R. Saadi *et al.*, “Direct Ink Writing: A 3D Printing Technology for Diverse Materials,” *Adv. Mater.*, vol. 34, no. 28, p. 20215, 2022, <https://doi.org/10.1002/adma.202108855>
- [81] Y. Wu, L. Woodbine, A. M. Carr, A. R. Pillai, A. Nokhodchi, and M. Maniruzzaman, “3d printed calcium phosphate cement (CPC) scaffolds for anti-cancer drug delivery,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 11, pp. 1–12, 2020, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111077>
- [82] M. Fosca, J. V. Rau, and V. Uskoković, “Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements,” *Bioact. Mater.*, vol. 7, pp. 103–120, 2022, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.05.032>