الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة قاصدي مرباح — ورقلة

كلية الرياضيات وعلوم المادة — قسم الفيزياء

مذكرة مقدّمة لنيل شهادة الماستر في الفيزياء الطبية

النشاط الحيوي لزجاجٍ فلوروفوسفاتيّ في بلازما الدم ومحلول الجسم المحاكي (SBF)

من إعداد الطالبتين:

بوعامر مروى **شبوب آية**

نوقشت يوم: 2026/06/11

أعضاء لجنة المناقشة

الاسم واللقب	الرتبة العلمية	المؤسسة	الصفة
عيادي كمال الدين	أستاذ تعليم عالٍ	جامعة ورقلة	رئيساً
بن طويلة عمر	أستاذ تعليم عالٍ	جامعة ورقلة	مشرفاً ومقرّراً
بن نانة يسمينة	أستاذ محاضر ب	جامعة ورقلة	مناقشاً

السنة الجامعية: 2026 / 2025

إهداء

الى من غرست في قلبي حب العلم والاصرار الى من كانت دعوتها رفيقة دربي الى امي الحبيبة شكرا لك على دعمك الدائم .

إلى من علمني معنى المسؤولية والعمل الجاد، إلى سندي الدائم وقدوتي الأولى أبي الغالي .

إلى إخوتي وأفراد أسرتي الأعزاء، الذين لم يبخلوا علي بدعوة صادقة أو كلمة تشجيع، والذين كانوا دائما بجانبي في كل لحظة تعب أو فرح، أهديكم هذا الإنجاز بكل الحب والتقدير، وأرجو من الله أن يرزقكم الخير والسعادة كما رزقني دعواتكم الصادقة.

إلى أصدقائي الأعزاء، الذين كانوا معي في أصعب اللحظات وأجملها، الذين تشاركوا معي الضحك والدموع وشجعوني على المضي قدمًا، أقدم لكم هذا العمل المتواضع، وأرجو من الله أن يجمعنا دائما على الخير، وأن يكتب لكم كل بركة وسعادة.

لأولئك الذين علموني قبل أن أعلمهم، وذكروني بمعاني الحب والبراءة، والإخلاص، والصبر. كنتم السبب الحقيقي في أن أؤمن بأن التعليم ليس نقل معرفة فقط، بل بناء قلوب وعقول . منكم تعلمت أن كل طفل يحمل عالماً كاملا من المشاعر، وأن المعلم الناجح هو من يُحسن الإصغاء قبل الشرح، والاحتواء قبل التوجيه. شكراً لأنكم كنتم جزءًا من رحلتي، ولأنكم منحتموني دافعًا أعمق لأكمل هذا الطريق بإيمان ومسؤولية

بوعامر مروى

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، وبفضله تتيسر العسيرات، وبتوفيقه تُدرك الغايات، له الحمد حتى يرضى، وله الحمد إذا رضي، وله الحمد بعد الرضا.

أهدي هذا العمل في المقام الأول إلى والديّ الكريمين، حفظهما الله وأدام عليهما الصحة والعافية. إلى من كان دعاؤهما حصناً لي، ورضاهما غاية أسعى إليها، وإلى من قدّما دون مقابل، وصبرا دون كلل، وكانا لي السند حين تميل بي الأيام. أسأل الله أن يجزيهما عني خير الجزاء، وأن يبارك في عمرهما وعطائهما، وأن يجعل هذا الإنجاز امتداداً لفضلهما عليّ.

إلى عائلتي الكريمة، التي لم تبخل يوماً بالدعم والاحتواء، وكانت ولا تزال الركن الذي أستند إليه في كل مرحلة.

إلى أساتذتي الأفاضل، الذين أناروا لي دروب العلم، ولم يدّخروا جهداً في التوجيه والنصح.

وإلى كل من كان له أثرٌ طيب في مسيرتي، أو كلمة دعم، أو موقف صادق، أو يد عون امتدت لي في وقت حاجتي، فكان سبباً بعد الله في بلوغي هذه المرحلة.

وإلى كل من يؤمن أن البدايات ليست حكماً على النهايات، وأن التعثر لا يلغي الوصول، بل يزيد السائرين إصراراً على مواصلة الطريق حتى النهاية.

وأخيراً، إلى نفسي التي تعلّمت أن السعي الصادق لا يضيع، وأن ما عند الله لا يُنال إلا بالصبر والمثابرة، فالحمد لله على ما كان، والحمد لله على ما سيكون.

شبوب آية

شكر وتقدير

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات، وبفضله وتوفيقه يتناهى العلم إلى غاياته، والصلاة و السلام على المعلم الأول للبشرية ونبراس الهدى محمد وعلى آله وصحبه أجمعين.

أُنجِز هذا العمل، المُندرج في إطار مُتطلبات شهادة ماستر مهني تخصص فيزياء طبية، بمخبر تطوير الطاقات الجديدة والمتجددة في المناطق الصحراوية والجافة (LENREZA) كلية الرياضيات وعلوم المادة، جامعة قاصدي مرباح ورقلة.

نتقدم بأسمى عبارات التقدير والامتنان، وخالص الشكر والثناء إلى أستاذنا المشرف الفاضل بن طويلة عمر ، مدير مخبر LENREZA ، الذي شرّفنا بالإشراف على هذا العمل وتوجيهنا برؤيته العلمية الثاقبة، ولم يبخل علينا بنصائحه وتوجيهاته القيمة طيلة فترة إعداد هذا البحث، فجزاه الله عنا كل خير.

ونتوجّه بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى الأستاذ الدكتور عيادي كمال الدين، أستاذ التعليم العالي بجامعة قاصدي مرباح ورقلة، الذي تفضّل بقبول رئاسة لجنة مناقشة هذه المذكّرة؛ فله منّا كلّ التقدير والاحترام على ما أولانا من اهتمام وعلى ما يُقدّمه من عطاء علمي متواصل.

كما نتقدّم بخالص الشكر والتقدير إلى الأستاذة الدكتورة بن نانة يسمينة، أستاذة محاضرة بجامعة قاصدي مرباح ورقلة، التي تكرّمت بقبول مناقشة هذا العمل وإثرائه بملاحظاتها القيّمة؛ فلها منّا كلّ الامتنان والتقدير.

كما يسرنا ويشرفنا أن نتوجه بعميق الشكر وعظيم العرفان إلى كافة الطواقم العلمية، التقنية ، والطبية في المخابر والمؤسسات التي احتضنت هذا العمل وسهلت لنا إجراء التجارب والتحاليل:

أولاً : المخابر التابعة لكليتنا بجامعة قاصدي مرباح - ورقلة:

مخبر الإشعاع والبلازما وفيزياء السطوح :(LRPPS) ونعربُ عن امتناننا العميق لمدير المخبر الاستاذ بن مبروك لزهر وتقنييه على الدعم المتميز والمرافقة العلمية القيمة التي حظينا بها داخل المخبر.

مخبر الكيمياء التحليلية: الشكر موصول لأساتذته وتقنييه على كل ما قدموه من تسهيلات خلال فترة تواجدنا بالمخبر.

ثانياً: في إطار التعاون العلمي الخارجي والقطاع الصحي:

مخبر الكيمياء الدقيقة لكلية علوم طبيعة وحياة وعلوم الارض بجامعة غرداية: ونتقدَم لطاقمه العلمي بشكر خاص على حسن الا ستقبال والتعاون، وتوفيرهم الظروف والإمكانيات الملائمة التي تم فيها إجراء جانب هام ودقيق من تحاليل هذا العمل.

المستشفى العمومي الولائي بوضياف محمد لولاية ورقلة: ونخصّ بالذكر الطاقم الطبي والتقني لـ مركز حقن الدم (CTS) وكذا مخبر تحاليل الدم، بتقدير استثنائي شكراً على حسن التنسيق والتعاون، وتوفيرهم البيئة المناسبة والوسائل اللازمة لإجراء التجارب والتحاليل الحيوية الأساسية لسير هذه التجربة .

كما لا يفوتنا أن نشكر كل من مدّ لنا يد المساعدة من قريب أو من بعيد، وساهم بكلمة تشجيع أو توجيه أسفرت عن إخراج هذا العمل في صورته النهائية .

وفي الختام، نسأل الله العلي القدير أن يوفق الجميع لما يحبه ويرضاه، وأن يجعل هذا العمل لبنة نافعة في مسيرتنا العلمية.

ملخّص

تتناول هذه المذكّرة تقييمَ النشاط الحيوي لزجاجٍ فلوروفوسفاتيٍّ خالٍ من الكالسيوم (NPZSSF؛ $NaPO_3$–ZnF_2–SnF_2–SrF_2) عند غمره عند 37 °C في وسطين فسيولوجيين: بلازما الدم ومحلول الجسم المحاكي (SBF)، بمقاربةٍ تكاملية (XRD، FTIR-ATR، تحليلٌ كمّيٌّ للفوسفور والكالسيوم، ملاحظةٌ بصرية)، مع مقارنةٍ بزجاجَي NPZSLB وNPZSSA. أثبت التوصيف الأوّلي الطبيعةَ الزجاجية وبنيةَ الميتافوسفات. وفي البلازما هيمن الذوبان وإطلاق الأيونات (تصاعدُ الفوسفور نحو ثمانية أضعاف، وسحبُ الكالسيوم بنسبةٍ أدنى بكثيرٍ من نسبة الأباتيت) دون تمعدُنٍ سطحيٍّ حتى 21 يوماً؛ وبسبب صِغَر حجم البلازما تشكّل عند اليوم 30 راسبٌ كربوناتيٌّ ضعيف التبلور. أمّا في SBF الخالي من البروتين فقد تشكّلت طبقةٌ سطحيةٌ من نوع الأباتيت خلال سبعة أيام، وهو الدليل المباشر على النشاط الحيوي. ويُفسَّر الفرق بين الوسطين بتثبيط بروتينات البلازما لنواة الأباتيت.

الكلمات المفتاحية: زجاجٌ فلوروفوسفاتي؛ نشاطٌ حيوي؛ أباتيت؛ بلازما الدم؛ SBF؛ FTIR-ATR؛ سترونسيوم؛ زنك؛ قصدير؛ فلور.

Abstract

This work evaluates the bioactivity of a calcium-free fluorophosphate glass (NPZSSF; $NaPO_3$--ZnF_2--SrF_2--SnF_2) immersed at 37 °C in two physiological media: blood plasma and simulated body fluid (SBF), using an integrated approach (XRD, FTIR-ATR, quantitative P and Ca analysis, and visual observation), with comparison to NPZSLB and NPZSSA glasses. Initial characterization confirmed the amorphous (glassy) metaphosphate network. In plasma, dissolution and ion release dominated (phosphorus rose about eightfold while calcium was withdrawn at a ratio far below that of apatite) with no surface mineralization up to 21 days; owing to the small plasma volume, a poorly crystalline carbonated calcium-phosphate precipitate formed by day 30. In protein-free SBF, by contrast, an apatite-type surface layer formed within seven days, providing direct evidence of bioactivity. The difference between the two media is attributed to inhibition of apatite nucleation by plasma proteins.

Keywords: Fluorophosphate glass; bioactivity; apatite; blood plasma; SBF; FTIR-ATR; strontium; zinc; tin; fluoride.

Résumé

Ce travail évalue la bioactivité d'un verre fluorophosphate sans calcium (NPZSSF ; $NaPO_3$--ZnF_2--SrF_2--SnF_2) immergé à 37 °C dans deux milieux physiologiques : le plasma sanguin et le fluide corporel simulé (SBF), au moyen d'une approche intégrée (DRX, FTIR-ATR, dosage du phosphore et du calcium, observation visuelle), avec comparaison aux verres NPZSLB et NPZSSA. La caractérisation initiale a confirmé la nature vitreuse (réseau métaphosphate amorphe). Dans le plasma, la dissolution et la libération d'ions ont dominé (le phosphore a été multiplié par environ huit, le calcium étant retiré selon un rapport très inférieur à celui de l'apatite) sans minéralisation de surface jusqu'à 21 jours ; en raison du faible volume de plasma, un précipité phosphocalcique carbonaté faiblement cristallisé s'est formé au 30^{e} jour. Dans le SBF (sans protéines), en revanche, une couche superficielle de type apatite s'est formée en sept jours, preuve directe de la bioactivité. La différence entre les deux milieux est attribuée à l'inhibition de la nucléation de l'apatite par les protéines plasmatiques.

Mots-clés : Verre fluorophosphate ; bioactivité ; apatite ; plasma sanguin ; SBF ; FTIR-ATR ; strontium ; zinc ; étain ; fluor.

قائمة الرموز والاختصارات

الرمز/الاختصار	الدلالة
NPZSSF	الزجاج الفلوروفوسفاتي الرئيسي (SnF_2–SrF_2–ZnF_2–$NaPO_3$)
NPZSLB	زجاج مقارنة ($LiBO_3$–SrF_2–ZnF_2–$NaPO_3$)
NPZSSA	زجاج مقارنة بالألومينا (Al_2O_3–...)
SBF	محلول الجسم المحاكي (Simulated Body Fluid)
XRD	حيود الأشعة السينية (X-Ray Diffraction)
FTIR	مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فوريه
ATR	الانعكاس الكلّي المخمد (Attenuated Total Reflectance)
HCA	أباتيت كربوناتي مُمَيَّه (Hydroxy-Carbonate Apatite)
ACP	فوسفات كالسيوم لابلّوري (Amorphous Calcium Phosphate)
EDX	تحليل الأشعة السينية المشتّتة للطاقة
ICP-OES	مطيافية الانبعاث الذرّي بالبلازما المقترنة حثّياً
ν	اهتزاز تمدّدي (stretching)
δ	اهتزاز انثنائي (bending)
pH	الأس الهيدروجيني

معجم المصطلحات (عربي - فرنسي - إنجليزي)

يجمع هذا المعجمُ أبرزَ المصطلحات العلمية الواردة في المذكّرة بمقابلاتها الفرنسية والإنجليزية، تفادياً لأيّ التباسٍ قد ينشأ عند استعمال المصطلح بالعربية.

العربية	الفرنسية	الإنجليزية
الزجاج الحيوي	Verre bioactif	Bioactive glass
الزجاج الفوسفاتي	Verre phosphate	Phosphate glass
زجاج فلوروفوسفاتي	Verre fluorophosphate	Fluorophosphate glass
المادة الحيوية	Biomatériau	Biomaterial
النشاط الحيوي	Bioactivité	Bioactivity
الأباتيت	Apatite	Apatite
أباتيت كربوناتي مُمَيَّه	Hydroxyapatite carbonatée	Hydroxy-carbonate apatite
فوسفات الكالسيوم اللابلّوري	Phosphate de calcium amorphe	Amorphous calcium phosphate
الفلورأباتيت	Fluorapatite	Fluorapatite
محلول الجسم المحاكي	Fluide corporel simulé	Simulated body fluid
بلازما الدم	Plasma sanguin	Blood plasma
الذوبان	Dissolution	Dissolution
الارتشاف	Résorption	Resorption
التمعدُن	Minéralisation	Mineralization
التنوّي	Nucléation	Nucleation
التبادل الأيوني	Échange ionique	Ion exchange
التحلّل المائي	Hydrolyse	Hydrolysis
الميتافوسفات	Métaphosphate	Metaphosphate
مُعدّل الشبكة	Modificateur de réseau	Network modifier
مُكوِّن الشبكة	Formateur de réseau	Network former
معامل الاتّصال	Connectivité du réseau	Network connectivity
الطور اللابلّوري	Phase amorphe	Amorphous phase
الطبقة السطحية	Couche de surface	Surface layer

العربية	الفرنسية	الإنجليزية
الراسب	Précipité	Precipitate
النسيج العظمي	Tissu osseux	Bone tissue
الخلايا البانية للعظم	Ostéoblastes	Osteoblasts
الخلايا الهادمة للعظم	Ostéoclastes	Osteoclasts
إعادة بناء العظم	Remodelage osseux	Bone remodeling
حيود الأشعة السينية	Diffraction des rayons X	X-ray diffraction
مطيافية الأشعة تحت الحمراء	Spectroscopie infrarouge	Infrared spectroscopy
السترونشيوم	Strontium	Strontium
الزنك	Zinc	Zinc
الفلور	Fluor	Fluorine

المحتويات

إهداء **1**

شكر وتقدير **3**

ملخّص **5**

Abstract **6**

Résumé 7

قائمة الرموز والاختصارات **8**

معجم المصطلحات **9**

فهرس الأشكال **19**

فهرس الجداول **20**

مقدمة عامة **21**

1 الإطار النظري والدراسة الببليوغرافية **23**

1.1 مقدمة 23

2.1 النسيج العظمي ومتطلّبات ترميمه 24

1.2.1 التركيب والبنية الهرمية 24
2.2.1 الخلايا وإعادة البناء 24
3.2.1 الحاجة إلى موادّ الترميم 25
3.1 الهيدروكسي أباتيت والأباتيت البيولوجي 26
4.1 المواد الحيوية: مفهومٌ وتطوّر 26
1.4.1 تعريف المادة الحيوية والتوافق الحيوي 26
2.4.1 أنواع الاستجابة الحيوية للمادة 27
3.4.1 أجيال المواد الحيوية 27
5.1 الزجاج الحيوي 28
1.5.1 لمحةٌ تاريخية: من Bioglass 45S5 إلى الهجائن 28
2.5.1 التطبيقات السريرية 28
3.5.1 الحالة الزجاجية والبنية اللابلّورية 28
4.5.1 نافذة التركيب والنشاط الحيوي 29
6.1 نظرية تشكّل الزجاج 29
7.1 آلية النشاط الحيوي 30
1.7.1 مراحل تكوّن طبقة الأباتيت 30
2.7.1 الأباتيت الكربوناتي المُمَيَّه والارتباط بالعظم 32
3.7.1 التحفيز الخلوي والجيني 33
8.1 أصناف الزجاج الحيوي 33
9.1 الزجاج الفوسفاتي ونظام $NaPO_3$ 34
1.9.1 البنية: رباعيات الفوسفات ووحدات Q^n 34

2.9.1 الميتافوسفات ونظام $NaPO_3$ 35
3.9.1 دور المُعدِّلات والذوبان والتحكّم فيه 36
4.9.1 التطبيقات الطبية للزجاج الفوسفاتي 37
10.1 الزجاج الفلوروفوسفاتي 37
1.10.1 إدخال الفلور والبنية 37
2.10.1 الفلورأباتيت والاستقرار 38
11.1 دور العناصر الوظيفية 39
1.11.1 الفلور (F) 39
2.11.1 السترونسيوم (Sr) 39
3.11.1 الزنك (Zn) 39
4.11.1 القصدير (Sn) 40
5.11.1 الألومنيوم (Al) في عيّنة المقارنة 40
12.1 حركية الذوبان وإطلاق الأيونات وأثرها العلاجي 40
13.1 تقييم النشاط الحيوي في المختبر ودور وسط الغمر 41
1.13.1 محلول الجسم المحاكي (SBF) 41
2.13.1 بلازما الدم ودور البروتينات 41
14.1 دراساتٌ سابقة 42
15.1 الإشكالية والأهداف 43
1.15.1 الإشكالية 43
2.15.1 الأهداف 43

2 المواد والطرائق التجريبية **44**

1.2 مقدمة 44

2.2 تحضير الزجاج الفلوروفوسفاتي 44

1.2.2 مبدأ طريقة الصهر والتبريد السريع 44

2.2.2 التركيبات المدروسة 45

3.2 تحضير محلول الجسم المحاكي (SBF) 46

1.3.2 تعريفٌ ومبدأ 46

2.3.2 التركيز الأيوني مقارنةً بالبلازما 46

3.3.2 ملخّص طريقة التحضير 47

4.2 تحضير بلازما الدم 48

5.2 بروتوكول الغمر ومعالجة العيّنات 48

1.5.2 الغمر في البلازما 48

2.5.2 الغمر في SBF 48

6.2 الأجهزة المستعملة: مبادئ العمل 49

1.6.2 الميزان التحليلي 50

2.6.2 مقياس الأس الهيدروجيني (pH meter) 50

3.6.2 الحاضنة 51

4.6.2 جهاز الطرد المركزي 52

5.6.2 لوحة التسخين بمحرّك التقليب المغناطيسي 53

6.6.2 الحمّام المائي 54

7.6.2 قياس الفوسفور والكالسيوم 55

7.2 تقنيات التوصيف 56

1.7.2 حيود الأشعة السينية (XRD) 56
2.7.2 التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR-ATR) 57
3.7.2 التحليل الكمّي للفوسفور والكالسيوم 59
4.7.2 معالجة الأطياف وتحليلها 59
8.2 تقنياتٌ تكميلية: أسسٌ نظرية 60
1.8.2 المجهر الإلكتروني الماسح وتحليل EDX 60
2.8.2 مطيافية رامان 60
3.8.2 مطيافية الانبعاث الذرّي بالبلازما المقترنة (ICP-OES) 60
4.8.2 المسح المسعري التفاضلي (DSC) 61
5.8.2 اختبار السمّية الخلوية (MTT) 61
9.2 خلاصة 61

3 النتائج والمناقشة **62**

1.3 العيّنات والتوصيف البنيوي الأوّلي 62
1.1.3 هدف الفصل والمقاربة 62
2.1.3 العيّنات الزجاجية المدروسة 62
3.1.3 منهجية الغمر والتوصيف 63
4.1.3 التوصيف البنيوي للزجاج قبل الغمر 63
2.3 السلوك في بلازما الدم: الذوبان والترسّب 65
1.2.3 ملاحظة منهجية في قراءة الأطياف 65
2.2.3 التحليل الكمّي: ذوبانٌ وإطلاقٌ أيوني 65
3.2.3 تطوّر سطح الزجاج في البلازما 66

4.2.3 راسب اليوم 30 (استنفاد البلازما) 67
5.2.3 تطوّر المحلول (البلازما) 68
6.2.3 الملاحظات البصرية 69
7.2.3 التفسير المتكامل وحدود الدراسة 69
3.3 النشاط الحيوي في محلول SBF: الطبقة السطحية 70
1.3.3 تطوّر سطح الزجاج في SBF 70
2.3.3 المقارنة بين الوسطين ضمن الأدبيات 72
4.3 مقارنة التراكيب الثلاثة عند 21 يوماً (في البلازما) 73
5.3 مناقشةٌ عامةٌ للنتائج 76
6.3 خلاصة الفصل 77

خاتمة عامة وآفاق **78**

آفاق وتوصيات 79
تعديلاتٌ منهجيةٌ مقترحة 79

الملاحق **81**

الملحق أ: بروتوكول SBF 81
الملحق ب: الكواشف والكمّيات 82
الملحق ج: شروط القياس 82
الملحق د: ملاحظات إعادة الإنتاج 83
الملحق هـ: توزيع العيّنات 83
الملحق و: بيانات الفوسفور والكالسيوم 83

المراجع **84**

فهرس الأشكال

1.1 البنية الهرمية متعدّدة المقاييس للعظم: من العظم العياني إلى الوحدات العظمية، فالليفات الكولاجينية المُمعدَنة، وصولاً إلى اقتران الكولاجين ببلّورات الأباتيت عند المقياس النانوي. 24

2.1 دورة إعادة بناء العظم: من طور الراحة إلى الارتشاف بالخلايا الهادمة، فالانعكاس، فالبناء بالخلايا البانية، فالتمعدُن، عودةً إلى الراحة. ويضمن توازنُ هذه الأطوار تجدّدَ العظم وإصلاحَ التشقّقات الدقيقة. 25

3.1 تطوّر أجيال المواد الحيوية من الخمول إلى تحفيز التجدّد. 27

4.1 المراحل المتعاقبة لتكوّن طبقة الأباتيت الكربوناتي المُمَيَّه على سطح الزجاج الحيوي. 32

5.1 وحدات Q^n في الزجاج الفوسفاتي؛ يغلب على الميتافوسفات النوعُ Q^2 (سلاسل). 35

6.1 بنية الزجاج الفلوروفوسفاتي وخصائصه في FTIR. 36

7.1 ملخّص العناصر الوظيفية في الزجاج الفلوروفوسفاتي وتأثير إطلاقها الأيوني على الخصائص البيولوجية والبنيوية. مبني على [10, 9, 20, 24, 23]. 38

8.1 أثر البروتينات: في SBF (بلا بروتين) يكون تنوّي الأباتيت حرّاً على السطح، بينما تحجب البروتينات الممتزّة في البلازما مواقعَ التنوّي فيتأخّر التمعدُن. 42

1.2 المراحل الأساسية لتحضير الزجاج الفلوروفوسفاتي بطريقة الصهر–التبريد السريع. 45

2.2 مخطّط خطوات تحضير محلول الجسم المحاكي SBF (طريقة كوكوبو). 47

3.2 بروتوكول الغمر ومعالجة العيّنات في الوسطين (البلازما وSBF). 49

4.2 عيّناتٌ من مسحوق الزجاج مغمورةٌ في أنابيبَ داخل الحاضنة عند 37 °C؛ يُلاحَظ ترسّبٌ أبيض في قاع بعضها وتغيّرٌ في قوام الوسط. 49

5.2 الميزان التحليلي (OHAUS Pioneer) المستعمَل في وزن المساحيق الأوّلية والكواشف وعيّنات المسحوق. 50

6.2 مقياس الأس الهيدروجيني بقطبٍ زجاجيٍّ مثبَّتٍ على حامل، المستعمَل في ضبط حموضة SBF. . 51

7.2 الحاضنة (J.P. Selecta DIGITHEAT) مضبوطةً عند 37 °C طوال مدّة الغمر. 52

8.2 جهاز الطرد المركزي (DLAB) المستعمَل لفصل الزجاج عن الوسط، تُظهِر الشاشة 4500 rpm لمدّة 3 دقائق. 53

9.2 لوحة التسخين بمحرّك التقليب المغناطيسي (Stuart UC152) المستعمَلة في إذابة الكواشف بتجانس. 54

10.2 الحمّام المائي على لوحة التسخين مع مجسّ حرارة، لضبط حرارة SBF عند 36.5 °C أثناء معايرة الحموضة. 55

11.2 محلّل الكيمياء الحيوية الآلي (Mindray BS-240) المستعمَل في القياس الطيفي اللوني لتركيزَي الفوسفور والكالسيوم في وسط البلازما. 56

12.2 مبدأ حيود الأشعة السينية وقانون براغ. 57

13.2 مطياف Agilent Cary 630 FTIR المستعمَل في التوصيف، بوحدة الانعكاس الكلّي المخمد ذات بلّورة الألماس (Diamond ATR). 58

14.2 مبدأ الانعكاس الكلّي المخمد (ATR) في مطيافية الأشعة تحت الحمراء. 59

1.3 عيّناتُ مسحوق الزجاج مغمورةً في الوسطين: البلازما الغنيّة بالبروتين (لونٌ برتقاليٌّ مميّز) ومحلول SBF الخالي من البروتين (محلولٌ صافٍ يتجمّع في قاعه راسبٌ أبيض). يبرز الفارقُ اللونيُّ والقَوامي طبيعةَ كلٍّ من الوسطين، وهو ما تنبني عليه مقارنةُ السلوك في هذا الفصل. 63

2.3 مخطّط XRD للزجاج NPZSSF قبل الغمر (حدبة لابلّورية، غياب القمم). 64

3.3 طيف FTIR-ATR للزجاج NPZSSF قبل الغمر مع تعيين أشرطة الميتافوسفات. 65

4.3 تطوّر [P] و[Ca] في البلازما (يسار) والنسبة المولية الصافية P/Ca مقابل نسبة الأباتيت (يمين). . 66

5.3 البلازما — أطياف سطح الزجاج (21--0 يوماً) وراسب اليوم 30: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O--H/الماء. السطح يبقى زجاجياً حتى 21 يوماً، والراسب وحده يُظهِر أشرطة فوسفات الكالسيوم الكربوناتي. 67

6.3 المشتقّة الثانية لراسب اليوم 30؛ ظهور ν_3/ν_1 مع عدم انحلال ثنائية ν_4 يدلّ على طورٍ فوسفو-كلسيٍّ ضعيف التبلّر. 68

7.3 أطياف البلازما (المحلول) خلال الغمر، مُظهِرةً نموَّ أشرطة الفوسفات مع الزمن. 68

8.3 ملاحظةٌ بصرية: (يسار) تطوّر الوسط في الأنابيب أثناء الحضن عند 37 °C حتى تشكّل راسبٍ أبيض؛ (يمين) قرص الراسب الأبيض المعزول من البلازما عند اليوم 30 (مع بقعةٍ دسمةٍ من البروتين). واللون الأبيض وحده لا يُعرّف الطور، فيبقى التعريف للتقنيات الطيفية والعنصرية. . . 69

9.3 SBF — أطياف سطح الزجاج عند 0 و7 و21 يوماً: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O--H/الماء. تظهر الطبقة الأباتيتية بوضوحٍ عند 7 و21 يوماً (حدبة O--H/الماء القويّة). الخطّ المتقطّع: قياس اليوم 14 المُستبعَد، إذ تكاد تنعدم فيه حدبةُ الطبقة بسبب الغسل المفرط الذي أزال الطبقةَ الوليدة. 71

10.3 حركية الطبقة الأباتيتية على سطح الزجاج — SBF مقابل البلازما: (a) مؤشّر H_2O/O--H، (b) الكربونات. نقطة 14-SBF مُستبعَدة (الغسل المفرط أزال الطبقةَ الأباتيتيةَ الوليدة). 72

11.3 مقارنة سطح التراكيب الثلاثة (NPZSSF، NPZSLB، NPZSSA) بعد 21 يوماً في البلازما، من الأطياف المقيسة: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O--H/الماء. يتفرّد NPZSSA بحدبة ترطّبٍ واضحة (طبقةٌ مُمَيَّهةٌ مبكّرة)، بينما يبقى NPZSSF وNPZSLB عند مستوى الزجاج. 74

12.3 حيود الأشعة السينية للزجاجات الثلاثة قبل الغمر: تُظهِر NPZSSF وNPZSLB وNPZSSA جميعُها حدبةً عريضةً لابلّورية (∼28°) دون قممٍ بلّورية، ما يؤكّد طبيعتَها الزجاجية. 75

فهرس الجداول

1.1 مقارنةٌ نوعيةٌ بين الأصناف الثلاثة للزجاج الحيوي. 34

2.1 التعيين التقريبي للأشرطة في أطياف FTIR للزجاج الفوسفاتي والأباتيت. 36

1.2 التركيبات الثلاث ومكوّناتها الوظيفية. 45

2.2 التركيزات الأيونية (mM) لمحلول SBF مقارنةً ببلازما الدم. 46

1.3 العيّنات الزجاجية المدروسة وأنظمتها التركيبية. 63

2.3 مقارنة زمن بداية تشكّل الأباتيت في SBF بين NPZSSF وأنظمةٍ فوسفاتيةٍ مرجعية من الأدبيات. 73

3.3 شدّات الأشرطة التشخيصية عند 21 يوماً في البلازما. 74

4.3 تطوّر الأشرطة التشخيصية للأباتيت (FTIR-ATR) عبر حالات NPZSSF المدروسة: (غ) غائب، (ض) ضعيف عند الضجيج، (م) متوسّط، (ق) قوي. 77

مقدمة عامة

تُعدّ إصاباتُ العظام الناتجةُ عن الحوادث أو الأمراض التنكسية — كهشاشة العظام — من أبرز تحدّيات الطبّ الحديث. وقد اعتمدت الجراحة التقليدية طويلاً على الزرعات المعدنية الخاملة، غير أنها كثيراً ما تواجه رفضاً مناعياً أو تستلزم تدخّلاً جراحياً ثانياً لإزالتها [1]. ومن هنا برزت المواد الحيوية القابلة للارتشاف كبديلٍ يندمج مع النسيج ثم يُستبدَل تدريجياً بعظمٍ جديد دون الحاجة إلى أيّ إزالة.

ولا تزال هذه الحاجةُ السريرية قائمةً ومتناميةً إلى اليوم: فالطُّعمُ الذاتي (autograft) يبقى المعيارَ الذهبي لكنه محدودُ الكمّية ويصاحبه ألمٌ ومضاعفاتٌ في موضع الأخذ، والطُّعمُ الغيري (allograft) يحمل مخاطرَ المناعة ونقل العدوى، بينما تظلّ معدّلاتُ عدم الالتئام في العيوب العظمية الكبيرة مرتفعةً رغم تقدّم وسائل التثبيت [2, 3]. ولذلك تتّجه أبحاثُ هندسة الأنسجة العظمية نحو بدائلَ اصطناعيةٍ لا تكتفي بدعم الفراغ ميكانيكياً، بل تُحفّز الجسمَ على إعادة بناء نسيجه الذاتي.

وفي هذا السياق يحتلّ الزجاج الحيوي (Bioactive Glass) موقعاً محورياً لقدرته على تكوين طبقةٍ من الأباتيت الكربوناتي المُمَيَّه (HCA) على سطحه عند ملامسة سوائل الجسم، وهي الطبقة التي تربطه بالعظم [4, 1]. وقد شهد هذا المجال في السنوات الأخيرة زخماً بحثياً متجدّداً، إذ لم يعُد يُنظَر إلى الزجاج الحيوي بوصفه دعامةً سلبيةً فحسب، بل مادّةً متعدّدة الوظائف تُطلِق أيوناتٍ علاجيةً ذات أثرٍ محفّزٍ للعظم ومولّدٍ للأوعية ومضادٍّ للبكتيريا، مع إمكان تحميلها بعوامل النموّ أو الجينات وضبطِ حركية إطلاقها [5, 2].

ومن بين أصنافه، يتميّز الزجاج الفوسفاتي بتركيبٍ قريبٍ من الطور المعدني للعظم وبقابلية ذوبانٍ وارتشاءٍ يمكن ضبطها بالتركيب، فضلاً عن إطلاقه أيوناتٍ علاجية [6, 3]. وقد أثبتت دراساتٌ حديثةٌ أن تطعيم الزجاج الفوسفاتي بعناصرَ وظيفية يَفتح آفاقاً علاجية: فالزنك يعزّز التمعدُن والتعبير عن بروتينات بناء العظم [7]، والسترونسيوم يحسّن النشاط الوظيفي ويوازن بين البناء والهدم [8, 9]. غير أن الزجاج الفوسفاتي يعاني سرعةَ ذوبانٍ قد تُفقِده الاستقرار

قبل اكتمال نموّ العظم، وهو ما يُعالَج بتعديل التركيب – لا سيّما بإدخال الفلور الذي يُكوّن فلورأباتيت أكثر استقراراً، وعناصرَ مُعدِّلةٍ تُبطئ الذوبان [10].

تتناول هذه المذكّرة زجاجاً فلوروفوسفاتياً مرجعياً يُرمَز إليه بـ NPZSSF1، تركيبه $SnF_2–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$؛ وهو زجاجٌ خالٍ من الكالسيوم يستمدّ الكالسيومَ اللازم لتمعدُن سطحه من الوسط المحيط، ويُطلِق أيوناتٍ ذات قيمةٍ علاجية: السترونشيوم والزنك المحفّزان للنشاط العظمي، والقصدير المضاد للبكتيريا، والفلور المكوّن للفلورأباتيت.

يُقيَّم النشاط الحيوي عادةً في المختبر بغمر العيّنة في محلول الجسم المحاكي (SBF) ومتابعة تشكّل طبقة الأباتيت. وفي هذه الدراسة نُكمل ذلك بوسطٍ أقرب إلى الواقع الفسيولوجي هو بلازما الدم، لاستكشاف أثر البروتينات على التمعدُن السطحي. ويُستعان بحيود الأشعة السينية (XRD) لإثبات الحالة الزجاجية، وبالتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR-ATR) لمتابعة تطوّر السطح والوسط، وبالتحليل الكمّي لتركيزَي الفوسفور والكالسيوم لرصد الذوبان وإطلاق الأيونات.

أهداف المذكّرة:

- توصيف بنية NPZSSF1 قبل الغمر (الحالة الزجاجية وشبكة الميتافوسفات).
- تقييم نشاطه الحيوي وتمييز سلوكه في وسطين: SBF وبلازما الدم.
- فهم العلاقة بين الذوبان وإطلاق الأيونات وتشكّل طبقة الأباتيت، ودور البروتينات.
- مقارنة NPZSSF1 بزجاجين معدَّلين تركيبياً (NPZSLB وNPZSSA) لإبراز أثر التركيب.

خطّة المذكّرة: تُنظَّم في ثلاثة فصول: الفصل الأول إطارٌ نظريٌّ ودراسةٌ ببليوغرافية حول الزجاج الحيوي والفوسفاتي والفلوروفوسفاتي ودور العناصر وتقييم النشاط الحيوي؛ الفصل الثاني المواد والطرائق التجريبية؛ الفصل الثالث عرض النتائج ومناقشتها. ثم خاتمةٌ عامةٌ وآفاق.

الفصل 1

الإطار النظري والدراسة الببليوغرافية

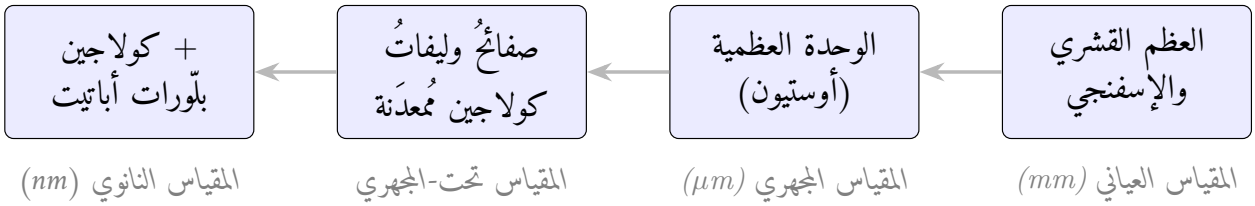
1.1 مقدمة

يشكّل ترميمُ الأنسجة العظمية المتضرّرة أحد أكبر التحدّيات في الطبّ الترميمي، نظراً لمحدودية المواد التقليدية الحاملة من جهة، ولتزايد الحاجة إلى مقارباتٍ تُحفّز التجدّد الذاتي للنسيج من جهةٍ أخرى. وفي هذا السياق برز الزجاج الحيوي بوصفه عائلةً من المواد القادرة على الارتباط الكيميائي بالعظم وإطلاق أيوناتٍ ذات قيمةٍ علاجية. ويتناول هذا الفصل الأساسَ النظري الذي تقوم عليه المذكّرة: مفهومَ المواد الحيوية وتطوّرها، ثمّ الزجاجَ الحيوي وآليةَ نشاطه وأصنافه، فالزجاجَ الفوسفاتي ونظامَ ميتافوسفات الصوديوم $NaPO_3$، ثمّ الزجاجَ الفلوروفوسفاتي ودورَ العناصر الوظيفية فيه (الفلور والسترونسيوم والزنك والقصدير)، وصولاً إلى طرائق تقييم النشاط الحيوي في المختبر ودورِ وسط الغمر، وينتهي بصياغة الإشكالية والأهداف.

2.1 النسيج العظمي ومتطلّبات ترميمه

1.2.1 التركيب والبنية الهرمية

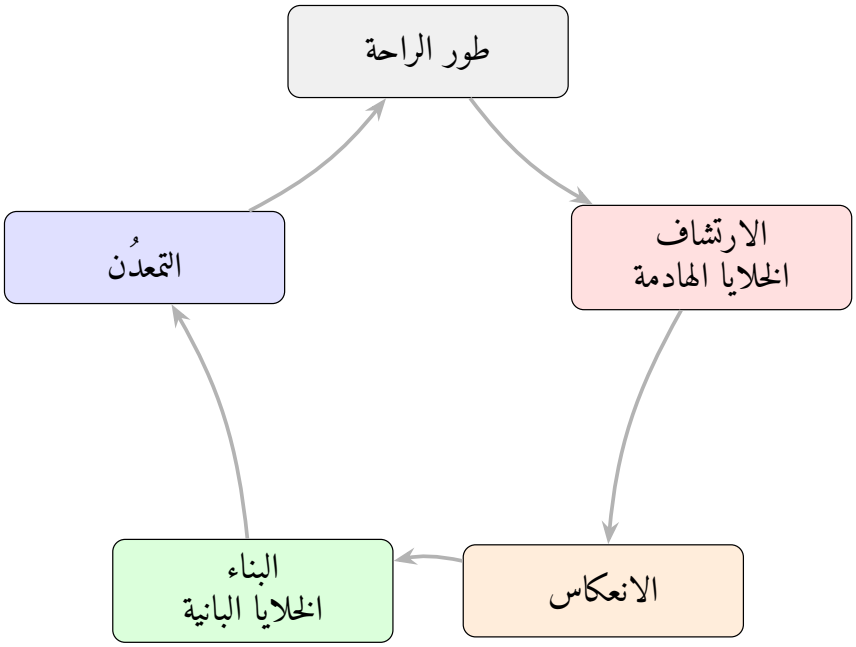
العظم نسيجٌ حيٌّ متراكب (مركّب طبيعي) يجمع بين طورٍ معدنيّ صلب وطورٍ عضويّ مرن. يمثّل الطورُ المعدني — وهو أباتيتٌ بيولوجيٌّ كربوناتي — نحو ثلثَي الكتلة ويمنح العظمَ صلابتَه ومقاومتَه للانضغاط، في حين يمثّل الطورُ العضوي — الكولاجين من النوع الأول أساساً مع بروتيناتٍ غير كولاجينية — نحو الثلث ويمنحه مرونتَه ومقاومتَه للشدّ [11]. ويتنظّم هذان الطوران في بنيةٍ هرميةٍ متعدّدة المقاييس (الشكل 1.1)، هي سرُّ الجمع بين الصلابة والمتانة في آنٍ معاً.



شكل 1.1: البنية الهرمية متعدّدة المقاييس للعظم: من العظم العياني إلى الوحدات العظمية، فالليفات الكولاجينية المُعدَنة، وصولاً إلى اقتران الكولاجين ببلّورات الأباتيت عند المقياس النانوي.

2.2.1 الخلايا وإعادة البناء

يخضع العظم لإعادة بناءٍ ديناميكيةٍ مستمرّة (remodeling) تُجدِّد نسيجَه طوال الحياة، عبر توازنٍ دقيقٍ بين ثلاثة أنواعٍ خلوية: الخلايا البانية (osteoblasts) التي تُفرز المادة الأساسية العضوية وتُمعدنها، والخلايا الهادمة (osteoclasts) التي تُحلّ العظم القديم، والخلايا العظمية (osteocytes) التي تستشعر الإجهاد وتنظّم العملية. ويضمن هذا التوازن تكيّفَ العظم مع الأحمال وإصلاحَ التشقّقات الدقيقة؛ وأيّ اختلالٍ فيه — كما في هشاشة العظام — يُضعف البنية ويزيد خطر الكسور (الشكل 2.1).



شكل 2.1: دورة إعادة بناء العظم: من طور الراحة إلى الارتشاف بالخلايا الهادمة، فالانعكاس، فالبناء بالخلايا البانية، فالتمعدُن، عودةً إلى الراحة. ويضمن توازنُ هذه الأطوار تجدّدَ العظم وإصلاحَ التشقّقات الدقيقة.

3.2.1 الحاجة إلى موادّ الترميم

يملك العظم قدرةً ذاتيةً على الالتئام، لكنها تَقصُر عند العيوب الحرجة الناتجة عن الرضوض الشديدة أو استئصال الأورام أو الأمراض المزمنة. والحلّ المرجعي تقليدياً هو الطُّعم الذاتي (autograft) المأخوذ من المريض نفسه، لكنه محدودُ الكمّية ويتطلّب جراحةً ثانيةً مؤلمة؛ أمّا الطُّعم الغيري (allograft) فيحمل مخاطرَ المناعة ونقل العدوى. ومن هنا تبرز الحاجة إلى بدائلَ اصطناعيةٍ توفّر دعامةً للتجدّد دون هذه المحاذير. ومن صفات المادة المثلى: التوافق الحيوي، والنشاط الحيوي (الارتباط المباشر بالعظم)، وقابلية الارتشاف بمعدّلٍ موائمٍ لنموّ العظم الجديد بحيث تحلّ محلّها الأنسجة تدريجياً، ودعمُ التصاق الخلايا وتكاثرها. وهي صفاتٌ يلبّيها الزجاج الفوسفاتي الحيوي إلى حدٍّ بعيد، ممّا يفسّر الاهتمام المتزايد به.

3.1 الهيدروكسي أباتيت والأباتيت البيولوجي

الطورُ المعدني للعظم أباتيتٌ بيولوجيٌّ كربوناتيٌّ ناقص البلورة، قريبٌ من الهيدروكسي أباتيت $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$، لكنه يحوي استبدالاتٍ (كربونات، ومغنيسيوم، وصوديوم) ونسبةَ P/Ca قد تنحرف عن القيمة المثالية 1.67. ويُعدّ تكوّنُ طبقةٍ من هذا الأباتيت الكربوناتي على سطح المادة المؤشّرَ المعتمَد على النشاط الحيوي. ويُميَّز الأباتيت طيفياً بأشرطة الفوسفات (ν_1 نحو 960، ν_3 نحو 1010--1090، ν_4 نحو 560--600 cm^{-1}) والكربونات (نحو 1400--1500)، وبلّورياً بقممٍ مميّزةٍ قرب $26°$ و$32°$ (2θ) [6, 12].

4.1 المواد الحيوية: مفهومٌ وتطوّر

1.4.1 تعريف المادة الحيوية والتوافق الحيوي

تُعرَّف المادة الحيوية (Biomaterial) بأنها مادّةٌ مصمَّمةٌ للتفاعل مع الأنظمة الحيوية لتقييم أو علاج أو تعويض أيِّ نسيجٍ أو عضوٍ أو وظيفةٍ في الجسم. ويُقصَد بالتوافق الحيوي (Biocompatibility) قدرةُ المادة على أداء وظيفتها مع استجابةٍ مناسبةٍ من المُضيف، دون إثارة تفاعلاتٍ سامّةٍ أو مناعيةٍ ضارّة [1, 13]. وقد تطوّر هذا المفهوم من مجرّد «الخمول» وعدم الإضرار إلى «النشاط» والمساهمة الفاعلة في التئام النسيج وتجدّده.

وتشمل المواد الحيوية أصنافاً متعدّدة: المعادن وسبائكها (كالتيتانيوم والفولاذ المقاوم للصدأ) المستعملة في الزرعات الحاملة للأحمال، والبوليمرات (الطبيعية والاصطناعية) في الخيوط والأغشية وأنظمة التوصيل الدوائي، والخزفيات والزجاجات الحيوية في ترميم العظام والأسنان، والمركّبات التي تجمع بين هذه الأصناف. ويتوقّف اختيارُ المادة على الوظيفة المطلوبة والبيئة الفسيولوجية والخصائص الميكانيكية والكيميائية اللازمة. وتحتلّ الزجاجات الحيوية موقعاً متميّزاً بين هذه الأصناف لقدرتها الفريدة على الارتباط المباشر بالعظم وإطلاق أيوناتٍ ذات أثرٍ بيولوجي.

2.4.1 أنواع الاستجابة الحيوية للمادة

تُصنَّف المواد المزروعة بحسب استجابة النسيج المحيط بها إلى ثلاثة أنماط: موادّ خاملة حيوياً يُحيطها الجسم بنسيجٍ ليفيٍّ عازل (كالتيتانيوم والألومينا)، وموادّ نشطة حيوياً ترتبط مباشرةً بالنسيج عبر تفاعلاتٍ سطحية (كالزجاج الحيوي والهيدروكسي أباتيت)، وموادّ قابلة للارتشاف تذوب تدريجياً ويستبدلها النسيج الجديد (كبعض الزجاجات الفوسفاتية وفوسفات الكالسيوم ثلاثي) [4, 6]. ويمثّل الزجاج الفوسفاتي حالةً مميّزةً تجمع بين النشاط الحيوي والقابلية العالية للارتشاف، وهو ما يجعله موضوعَ اهتمامٍ متزايد.

ولكلّ نمطٍ موضعُه: فالخاملةُ تناسب الزرعات الدائمة الحاملة للأحمال لكنها تبقى معزولةً بغلافٍ ليفي، والنشطةُ حيوياً ترتبط مباشرةً بالعظم، أمّا القابلةُ للارتشاف فتختفي تدريجياً ليحلّ محلَّها نسيجٌ متجدّد. والتحدّي العملي مواءمةُ معدّل الارتشاف مع معدّل التجدّد — وهو ما يجعل التحكّمَ في الذوبان بالتركيب مسألةً محوريةً تعالجها هذه الدراسة.

3.4.1 أجيال المواد الحيوية

يميّز هنش وبولاك بين ثلاثة أجيالٍ من المواد الحيوية (الشكل 3.1) [14]: الجيل الأول (ستينيات القرن العشرين) قام على الخمول الحيوي وتقليل الاستجابة المناعية؛ والجيل الثاني أدخل النشاط الحيوي والقابلية للارتشاف بحيث ترتبط المادة بالنسيج أو تذوب تدريجياً (ومنه الزجاج الحيوي 45S5)؛ أمّا الجيل الثالث فيهدف إلى تحفيز التجدّد الذاتي للنسيج عبر إطلاق محفّزاتٍ كيميائيةٍ (أيوناتٍ علاجية) تنشّط الخلايا على المستوى الجيني [14, 15]. ويُصنَّف الزجاج المدروس في هذه المذكّرة ضمن منطق الجيلين الثاني والثالث: فهو قابلٌ للارتشاف، ويُطلق أيوناتٍ علاجية (Sr، Zn، Sn، F).

شكل 3.1: تطوّر أجيال المواد الحيوية من الخمول إلى تحفيز التجدّد.

5.1 الزجاج الحيوي

1.5.1 لمحةٌ تاريخية: من Bioglass 45S5 إلى الهجائن

يُعَدّ اكتشاف هنش للزجاج الحيوي 45S5 عام 1969 نقطةَ انطلاق علم المواد الحيوية النشطة، إذ كان أوّل مادّةٍ اصطناعيةٍ ترتبط كيميائياً بالعظم بدل أن يُغلِّفها نسيجٌ ليفي [1, 15]. ويتألّف هذا الزجاج من نحو 45% SiO_2 و24.5% Na_2O و24.5% CaO و6% P_2O_5 (بالوزن) [13]. ومنذ ذلك الحين توسّع المجال ليشمل زجاجاتٍ سيليكاتيةً وبوراتيةً وفوسفاتية، ومشتقّاتٍ مُهجَّنةً عضويةً-لاعضوية، ودخل تطبيقاتٍ سريريةً في جراحة العظام وطبّ الأسنان وحتى معاجين الأسنان ومستحضرات التجميل [13, 15].

2.5.1 التطبيقات السريرية

وجد الزجاج الحيوي طريقَه إلى الاستعمال السريري في صورٍ متعدّدة: حشواتٌ عظميةٌ حُبيبيةٌ لملء العيوب في جراحة العظام والوجه والفكّين، ومعاجينُ أسنانٍ تحوي جُسيماتٍ دقيقةً لسدّ القنوات العاجية وتخفيف حساسية الأسنان، وموادُّ ترميمٍ في طبّ الأسنان الوقائي [13]. كما تُطوَّر منه دعائمُ مساميةٌ (scaffolds) لهندسة الأنسجة العظمية، وتُستثمَر زجاجاتٌ بوراتيةٌ في التئام الجروح المزمنة. ويتواصل البحث لتجاوز قيوده الميكانيكية (كالهشاشة وصعوبة التشكيل) [15].

3.5.1 الحالة الزجاجية والبنية اللابلّورية

يتميّز الزجاج ببنيةٍ لابلّورية (غير منتظمة بعيدة المدى)، تنشأ من تبريد المصهور بسرعةٍ تمنع الذرّات من إعادة الترتيب البلّوري. وتُكسِب هذه الحالة الزجاجَ خصائصَ مميّزةً منها التجانس، وقابليةُ ضبط الذوبان بالتركيب، وغيابُ حدود الحبيبات. ويتأكّد غيابُ التبلور تجريبياً بحيود الأشعة السينية عبر ظهور حدبةٍ عريضةٍ بدل القمم الحادّة، وهو ما اعتُمِد في هذه المذكّرة لإثبات الطبيعة الزجاجية للعيّنة قبل الغمر.

ويُفسَّر تكوّنُ الحالة الزجاجية ترموديناميكياً بأن التبريد السريع يحبس المصهورَ في حالةٍ ذات طاقةٍ أعلى من الطور البلّوري المستقر، فيتجمّد قبل بلوغ ترتيبه. وعلى خلاف المادة البلّورية ذات درجة الانصهار الحادّة، يتميّز الزجاج بمجال

التحوّل الزجاجي (Tg) الذي يلين عنده تدريجياً. ولهذه الحالة أهميةٌ في النشاط الحيوي: فغيابُ الترتيب بعيد المدى وحدودِ الحبيبات يجعل السطحَ أكثر تجانساً وتفاعليةً مع الوسط، ويُسهّل التبادلَ الأيوني والذوبانَ المنتظم اللذين يقودان إلى تكوين طبقة الأباتيت.

4.5.1 نافذة التركيب والنشاط الحيوي

لا يكون كلُّ زجاجٍ نشطاً حيوياً؛ فالنشاط مرهونٌ بمجالٍ تركيبيٍّ محدّد («نافذة» التركيب) يضمن ذوباناً سطحياً كافياً لتكوين طبقة الأباتيت دون إفراطٍ يُفقِد المادة تماسكها [15, 16]. ويُعدّ ضبطُ التركيب — ومن ثمّ الذوبان وإطلاق الأيونات — المفتاحَ الأساسي لهندسة زجاجٍ يوازن بين المتانة وسرعة النشاط الحيوي.

فزيادةُ مُعدِّلات الشبكة ترفع الذوبان والنشاط لكنها قد تُضعِف البنية وترفع الحموضة المحلية، بينما زيادةُ مكوّنات الشبكة أو العناصر الوسيطة تزيد المتانة لكنها قد تبطئ النشاط حتى الخمول. ولذلك تقع التراكيب النشطة في نطاقٍ وسيطٍ يجمع بين الذوبان الكافي والتماسك المناسب. ويتّضح هذا المبدأ جلياً في عيّنات هذه الدراسة الثلاث: فبينما يُبدي زجاج الألومينا تمعدُناً مبكّراً (متانةٌ مثلى)، يتأخّر الزجاج الغنيّ بالسترونسيوم والزنك، ولا يُظهِر زجاج البورات طبقةً عند الزمن نفسه (يُحتمَل لفرط ذوبانه) — وهي صورةٌ عمليةٌ لمفهوم نافذة التركيب.

6.1 نظرية تشكّل الزجاج

وفق معايير زاخارياسن، يتكوّن الزجاج من شبكةٍ عشوائيةٍ مستمرّةٍ من وحداتٍ متعدّدة السطوح تمثّل مكوّنات الشبكة (P_2O_5 كـ وSiO_2 وB_2O_3)، تعدّلها أيوناتٌ تمثّل مُعدِّلات الشبكة (Na_2O كـ وCaO) فتكسر بعض روابطها وتزيد عددَ الأكسجينات غير الرابطة [16, 17]. وثمّة عناصرُ وسيطة (كالألومنيوم والزنك) قد تعمل مُكوّناً أو مُعدِّلاً بحسب التركيب والبيئة المجاورة. ويتميّز الزجاج بِدرجة تحوّلٍ زجاجي (Tg) لا بدرجة انصهارٍ حادّة. وتُنتَج الزجاجات الحيوية أساساً بطريقتين: الصهر والتبريد السريع (المعتمَدة في هذا العمل)، والمحلول الهلامي (sol-gel) الذي يجري عند حرارةٍ أدنى ويمنح مساحةً سطحيةً ومساميةً أعلى [15].

7.1 آلية النشاط الحيوي

1.7.1 مراحل تكوّن طبقة الأباتيت

يُفسَّر النشاط الحيوي للزجاج بسلسلةٍ من المراحل المتعاقبة على السطح، صاغها هنش للزجاج السيليكاتي وتنطبق بتعديلٍ على الفوسفاتي (الشكل 4.1) [4, 15]. ويمكن إجمالها في الخطوات الآتية:

1. **التبادل الأيوني:** تتحرّر مُعدِّلات الزجاج (Na^+، Ca^{2+}) سريعاً وتتبادل مع أيونات H_3O^+/H^+ من الوسط، فيرتفع الأس الهيدروجيني محلياً.
2. **ذوبان الشبكة وإزالة بلمرتها:** ينكسر جزءٌ من روابط الشبكة (Si--O--Si في السيليكاتي، وP--O--P في الفوسفاتي)، فتتولّد مجموعاتٌ سطحيةٌ نشطة وتزداد المواقع المتاحة للتنوّي.
3. **تشكّل الطبقة الغنية بالمواقع:** تتكاثف المجموعات السطحية مكوّنةً طبقةً غنيةً بمواقع التنوّي تجذب أيونات الكالسيوم والفوسفات.
4. **ترسّب فوسفات الكالسيوم اللابلّوري:** تمتزّ أيونات Ca^{2+} وPO_4^{3-} من الوسط وتترسّب على هيئة فوسفات كالسيومٍ لابلّوري (ACP).
5. **التبلور إلى أباتيت كربوناتي:** يتبلور ACP بإدماج أيونات الكربونات إلى أباتيتٍ كربوناتيٍّ مُمَيَّه (HCA) شبيهٍ بمعدن العظم.

وتُلخَّص هذه المراحل في المعادلات الآتية. تبدأ بالتحلّل المائي لجسور P--O--P وتبادلِ المُعدِّلات الذي يرفع الحموضة محلياً (المعادلتان 1.1 و2.1)، ثم بترسّب فوسفات الكالسيوم اللابلّوري وتبلوُره إلى الأباتيت الكربوناتي أو الفلورأباتيت (المعادلات 3.1–5.1)، مع مسارٍ منافسٍ يُكوّن فلوريد الكالسيوم ويفسّر سحب الكالسيوم دون تكوين

أباتيت (المعادلة 6.1):

$$\mathrm{P{-}O{-}P + H_2O \longrightarrow 2\,(P{-}OH)} \tag{1.1}$$

$$\mathrm{P{-}O^{-}Na^{+} + H^{+} \longrightarrow P{-}OH + Na^{+}} \tag{2.1}$$

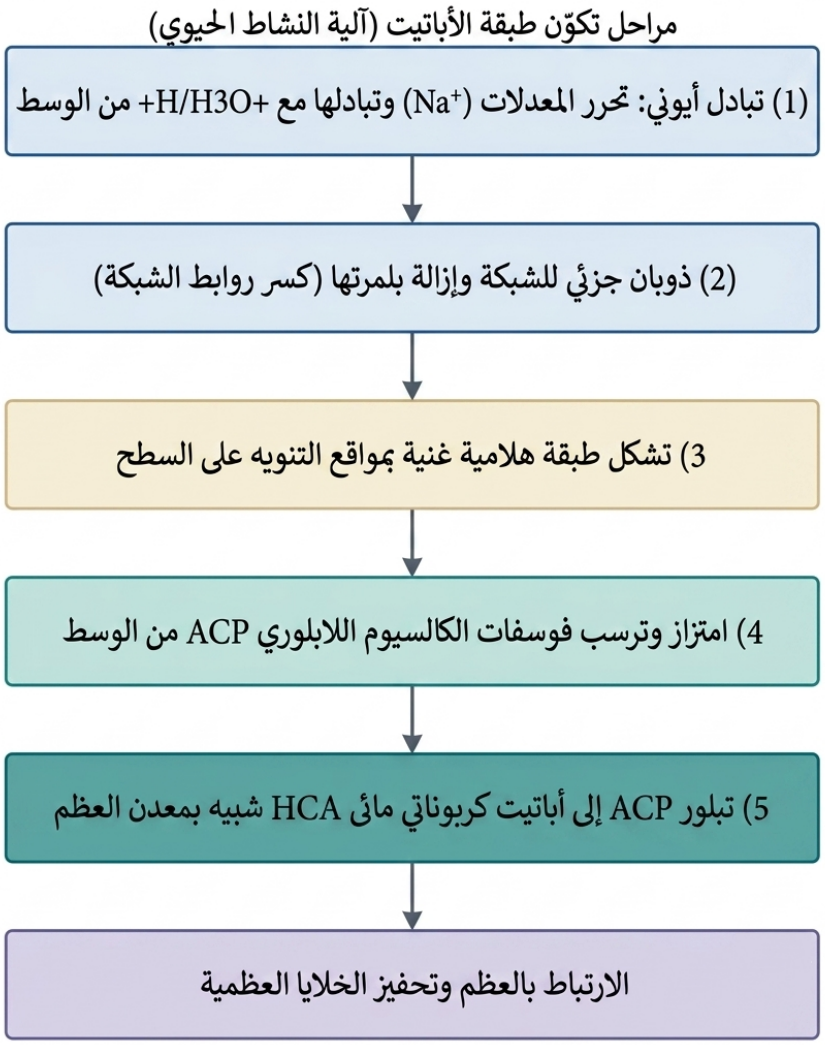
$$\mathrm{10\,Ca^{2+} + 6\,PO_4^{3-} \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6\ (ACP)} \tag{3.1}$$

$$\mathrm{10\,Ca^{2+} + 6\,PO_4^{3-} + 2\,OH^{-} \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2\ (HCA)} \tag{4.1}$$

$$\mathrm{10\,Ca^{2+} + 6\,PO_4^{3-} + 2\,F^{-} \longrightarrow Ca_{10}(PO_4)_6F_2\ (FA)} \tag{5.1}$$

$$\mathrm{Ca^{2+} + 2\,F^{-} \longrightarrow CaF_2\downarrow} \tag{6.1}$$

وتجدر الإشارة إلى أن الزجاج المدروس خالٍ من الكالسيوم، فمصدرُ الكالسيوم في الطبقة أو الراسب هو الوسط الفسيولوجي نفسه؛ ومن ثمّ يكتسب التمييزُ بين «طبقةٍ سطحيةٍ» و«راسبٍ من المزيج» أهميةً خاصّةً في تفسير النتائج. كما أنّ المعادلة 6.1 تقدّم تفسيراً مباشراً لما تكشفه النتائج الكمّية من سحبٍ للكالسيوم بنسبة P/Ca أدنى بكثيرٍ من نسبة الأباتيت.



شكل 4.1: المراحل المتعاقبة لتكوّن طبقة الأباتيت الكربوناتي المُمَيَّه على سطح الزجاج الحيوي.

2.7.1 الأباتيت الكربوناتي المُمَيَّه والارتباط بالعظم

الطبقة الناتجة (HCA) شبيهةٌ كيميائياً وبنيوياً بالطور المعدني للعظم، وهو ما يتيح ارتباطاً وثيقاً بين الزرعة والنسيج العظمي. ويُستدَلّ على تكوّن هذه الطبقة طيفياً بظهور أشرطة الفوسفات (ν_1، ν_3، ν_4) والكربونات ومجموعات O--H، وكمّياً بِنَضوب الفوسفات من المحلول عند التمعدُن السطحي [12, 18].

ويُعَدّ التشابهُ البنيوي بين HCA ومعدن العظم العاملَ الحاسم في الارتباط: فالطبقةُ المتشكّلة توفّر سطحاً نتعرّف عليه الخلايا والبروتينات العظمية فتلتصق وتتكاثر وتُفرز مطرسَها، فيندمج الزرع في النسيج اندماجاً وثيقاً دون فاصلٍ ليفي.

ويُعدّ تكوّنُ هذه الطبقة في الوسط المعياري (SBF) مؤشّراً مقبولاً — وإن لم يكن قاطعاً — على النشاط الحيوي المحتمَل داخل الجسم؛ غير أن التأكيد النهائي يتطلّب اختباراتٍ خلويةً وحيوية.

3.7.1 التحفيز الخلوي والجيني

لا يقتصر دور المنتجات الذائبة من الزجاج الحيوي على البناء السطحي، بل تمتدّ إلى تحفيز الخلايا المولّدة للعظم على المستوى الجيني (osteostimulation)، وهو ما يميّز الجيل الثالث من المواد الحيوية [14, 15]. وتُسهم الأيونات العلاجية المُطلَقة (كالسترونسيوم والزنك) في هذا التحفيز، مضيفةً قيمةً وظيفيةً تتجاوز مجرّد الارتباط الميكانيكي.

وقد بيّنت الدراسات أن أيوناتٍ معيّنةً تُطلَق من الزجاج (كالسيليكون والكالسيوم والسترونسيوم والزنك) قادرةٌ على تنشيط جيناتٍ مرتبطةٍ بتمايز الخلايا البانية وتكاثرها وإفرازها لعوامل النموّ، بل وعلى تحفيز تكوّن الأوعية الدموية اللازم لتغذية النسيج الجديد. وهذا يحوّل المادةَ من مجرّد دعامةٍ خاملةٍ إلى محفّزٍ نشط للتجدّد. ومن هنا تنبع أهميةُ تصميم زجاجٍ يُطلِق توليفةً من الأيونات العلاجية بمعدّلٍ مضبوط — وهو بالضبط ما يسعى إليه الزجاج المدروس عبر محتواه من السترونسيوم والزنك والقصدير والفلور، بحيث يجمع بين دعم البناء العظمي ومقاومة العدوى وتوجيه التمعدُن.

8.1 أصناف الزجاج الحيوي

تُصنَّف الزجاجات الحيوية بحسب مُكوِّن الشبكة الأساسي إلى ثلاثة أصناف، تختلف في الذوبان وسرعة التفاعل والمتانة (الجدول 1.1) [6, 13]: السيليكاتي متينٌ بطيء التفاعل، والبوراتي عالي الذوبان سريع التفاعل لكنه أقلّ متانة، والفوسفاتي قابلٌ للارتشاف بسرعةٍ يمكن ضبطها وقريبٌ تركيبياً من معدن العظم. ويُجمَع هذا التصنيف على أن اختيار الصنف يخضع للموازنة بين سرعة الارتشاف المطلوبة والمتانة الميكانيكية.

فالزجاج السيليكاتي — وعلى رأسه 45S5 — هو الأعرق والأكثر دراسةً، ويتميّز بنشاطٍ حيويٍّ موثوقٍ لكنه بطيء الذوبان ويصعب تشكيلُه في دعائمَ مساميةٍ لميله إلى التبلور عند التلبيد. والزجاج البوراتي أسرعُ تفاعلاً وأكملُ تحوّلاً إلى أباتيت، ووجد تطبيقاتٍ في التئام الجروح، لكنّ ذوبانه المرتفع قد يثير شواغلَ تتعلّق بالسمّية الموضعية إن لم يُضبَط. أمّا الزجاج الفوسفاتي فيتميّز بقربه التركيبي من معدن العظم (فهو قائمٌ على P_2O_5) وبقابلية ارتشافٍ كاملةٍ يمكن ضبطها بدقّةٍ بالتركيب، وهو ما يجعله الأنسبَ للتطبيقات التي تتطلّب اختفاءَ المادة تدريجياً مع إطلاق أيوناتٍ علاجية — وهو

الصنف الذي تنتمي إليه عيّنات هذه الدراسة.

جدول 1.1: مقارنةٌ نوعيةٌ بين الأصناف الثلاثة للزجاج الحيوي.

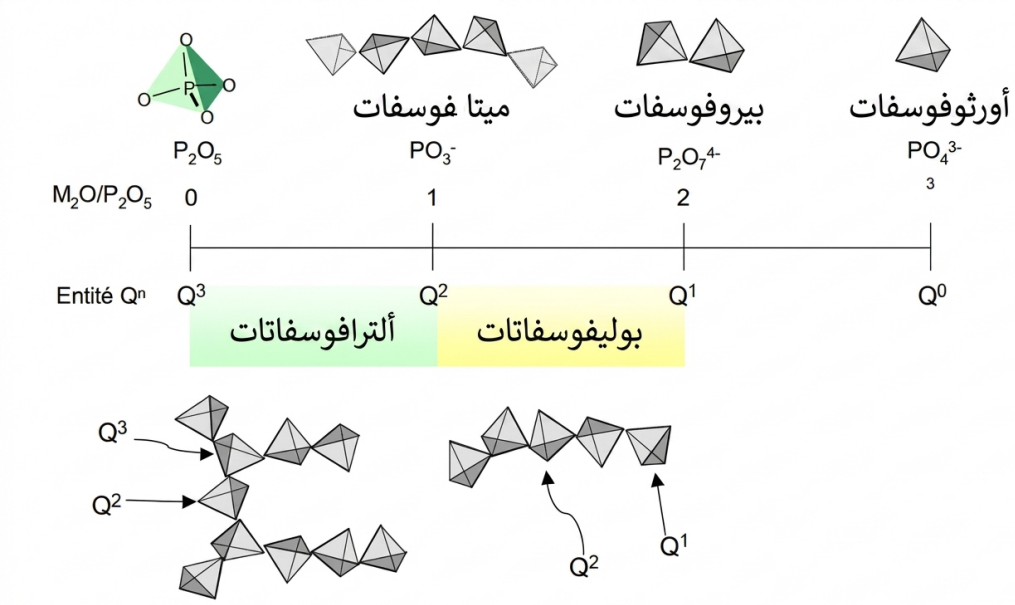
الخاصية	سيليكاتي	بوراتي	فوسفاتي
الأساس التركيبي (مُكوّن الشبكة)	SiO_2	B_2O_3	P_2O_5
الذوبان/الارتشاف	منخفض	عالٍ جداً	عالٍ وقابل للضبط
سرعة التفاعل الحيوي	بطيئة	سريعة جداً	سريعة
المتانة الميكانيكية	عالية	متوسطة	أدنى نسبياً
القرب من معدن العظم	متوسط	منخفض	عالٍ

9.1 الزجاج الفوسفاتي ونظام $NaPO_3$

1.9.1 البنية: رباعيات الفوسفات ووحدات Q^n

يقوم الزجاج الفوسفاتي على رباعيات السطوح PO_4 المرتبطة عبر روابط P--O--P. وتُصنَّف هذه الرباعيات بدلالة عدد الأكسجينات الرابطة فيها إلى وحدات Q^n (حيث n عدد الأكسجينات الرابطة): Q^3 (شبكي)، Q^2 (سلسلة)، Q^1 (طرف سلسلة)، Q^0 (منعزل)، كما في الشكل 5.1 [19, 20]. وتحدّد نِسَبُ هذه الوحدات طولَ السلاسل ودرجةَ ترابط الشبكة، ومن ثمّ خصائصَ الذوبان والانصهار.

وتتعلّق نسبة وحدات Q^n بنسبة الأكسجين إلى الفوسفور (P/O) في التركيب: فالزجاج فوق-الفوسفاتي (نسبة عالية من مكوّن الشبكة) يغلب عليه Q^3 ويكوّن شبكةً ثلاثية الأبعاد، والميتافوسفات ($\mathrm{P/O} = 3$) تغلب عليه Q^2 في سلاسل، والبيروفوسفات والأرثوفوسفات تغلب عليهما Q^1 وQ^0 مع سلاسلَ أقصرَ ووحداتٍ منعزلة. وكلّما قصرت السلاسل (بزيادة المُعدِّلات) ازداد الذوبان وسهُل الارتشاف. وهذا التدرّج البنيوي يفسّر لماذا يكون الزجاج الميتافوسفاتي قابلاً للارتشاف بمعدّلٍ معتدلٍ يمكن ضبطه بإدخال عناصرَ تقوّي الشبكة.



شكل 5.1: وحدات Q^n في الزجاج الفوسفاتي؛ يغلب على الميتافوسفات النوعُ Q^2 (سلاسل).

2.9.1 الميتافوسفات ونظام $NaPO_3$

يمثّل الميتافوسفات (نسبة O/P تساوي 3) بنيةً سلسليةً تغلب عليها وحدات Q^2 المشكِّلة لسلاسل بوليمرية طويلة وحلقاتٍ مغلقة. وتُقاس اتصالية الشبكة بمعامل الاتصال المتوسط [20]:

$$\bar{n} = \frac{\sum_k n_k \cdot f_k}{\sum_k f_k} \tag{7.1}$$

حيث f_k هو الكسر المولي للوحدة Q^k. ومع إضافة مُعدِّلات (Modifiers) كالصوديوم والكالسيوم، تنكسر بعض روابط P--O--P فيتناقص $\bar{n}$ ويزداد الذوبان.

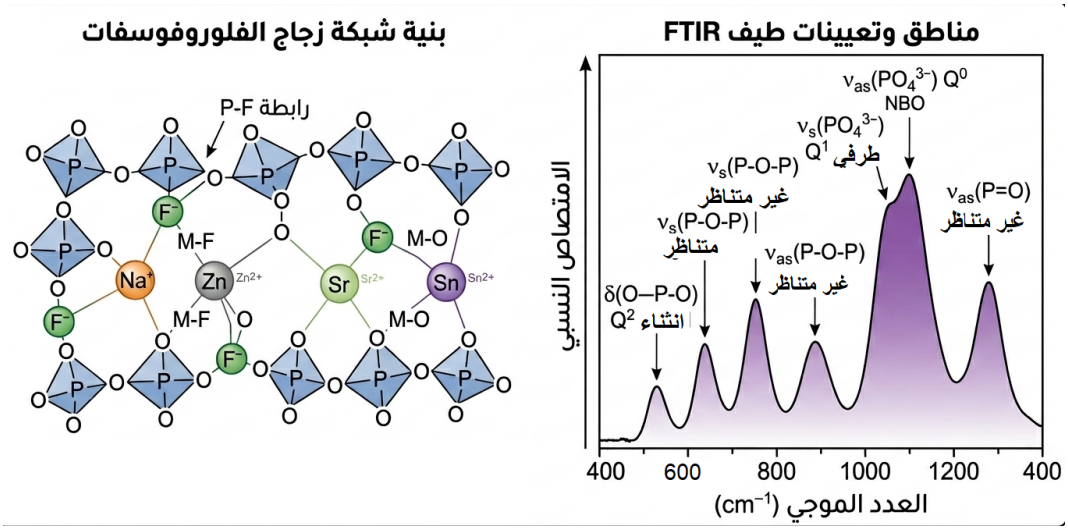
في نظام $NaPO_3$ ترتبط سلاسل الفوسفات بأيونات الصوديوم التي تكسر بعض روابط الشبكة فتمنحها مرونةً وقابليةً للذوبان [19, 20]. وتؤكّد المطيافية تحت الحمراء هذه البنية عبر أشرطةٍ مميّزة: $\nu_{as}(PO_3/PO_2)$، وروابط P--O--P المتماثلة وغير المتماثلة، وانثناء PO_2. ويلخّص الجدول 2.1 أبرزَ الأشرطة التشخيصية في أطياف الزجاج الفوسفاتي والطور الأباتيتي المتشكّل (انظر أيضاً الشكل 6.1).

ويُعَدّ نظام$NaPO_3$ الأساسَ الذي تُبنى عليه عيّنات هذه الدراسة الثلاث، إذ يُعدَّل بإدخال فلوريدات الزنك

والسترونسيوم والقصدير ($LiBO_3$ وAl_2O_3 أو في عيّنتَي المقارنة). وتعمل هذه الإضافات على ربط سلاسل الميتافوسفات بعضِها ببعض عبر أيوناتٍ مُعدِّلةٍ أو وسيطة، فتُعدِّل طولَ السلاسل ودرجةَ الترابط ومن ثمّ معدّلَ الذوبان. ولأن السلاسل الميتافوسفاتية قابلةٌ للتحلّل المائي عند روابط P--O--P، فإن هذا النظام يوفّر قابليةً عاليةً للارتشاف يمكن «ضبطها» بالتركيب، وهو ما يجعله مرشّحاً مناسباً لدراسة العلاقة بين التركيب والسلوك الحيوي.

جدول 2.1: التعيين التقريبي للأشرطة في أطياف FTIR للزجاج الفوسفاتي والأباتيت.

التعيين	عدد الموجة (cm^{-1})
انثناء PO_2 (δ)	490∼
تمدّد P--O--P المتماثل	740∼
تمدّد P--O--P غير المتماثل	890∼
تمدّد PO_3/PO_2 (ν_{as})	1090∼
PO_4 ν_1 (أباتيت)	960∼
PO_4 ν_3 (أباتيت)	1010--1090
PO_4 ν_4 (أباتيت)	560--600
الكربونات CO_3^{2-}	1400--1500
الماء الممتصّ/O--H	3300--3570



شكل 6.1: بنية الزجاج الفلوروفوسفاتي وخصائصه في FTIR.

3.9.1 دور المُعدِّلات والذوبان والتحكّم فيه

يعمل Na^+ مُعدِّلاً يكسر بعض روابط الشبكة (مكوّناً أكسجيناتٍ غير رابطة) فيخفض درجة الانصهار ويزيد الذوبان. وتتعلّق سرعةُ الذوبان طردياً بنسبة المُعدِّلات أحادية التكافؤ، وعكسياً بدرجة ترابط الشبكة وطول سلاسل الفوسفات.

ويمكن ضبطُ هذه السرعة بإدخال عناصرَ مُعدِّلةٍ متعدّدة التكافؤ تُقوّي الشبكة بروابطَ أمتنَ وأكثر مقاومةً للماء، كالزنك والألومنيوم اللذين يكوّنان روابط P--O--Zn وP--O--Al تُبطئ الارتشاء وتزيد المتانة الكيميائية [20, 22, 21].

وبذلك يصبح التركيب أداةً دقيقةً لمواءمة سرعة الارتشاف مع سرعة نموّ العظم الجديد: فالذوبان البطيء جداً يؤخّر الاندماج ويُطيل بقاء المادة، والذوبان السريع جداً قد يُفقِد الدعامةَ تماسكَها قبل اكتمال التجدّد ويرفع الحموضة المحلية. والمطلوب توازنٌ يحفظ المتانة مدّةً كافيةً مع إطلاقٍ مستمرٍّ للأيونات العلاجية.

4.9.1 التطبيقات الطبية للزجاج الفوسفاتي

بفضل قابليته للارتشاف الكامل وإطلاقه أيوناتٍ مفيدة، يُستعمَل الزجاج الفوسفاتي في دعائم هندسة الأنسجة العظمية، وألياف التقوية القابلة للامتصاص، وأنظمة التوصيل المضبوط للأيونات العلاجية والمضادّة للميكروبات [6, 19].

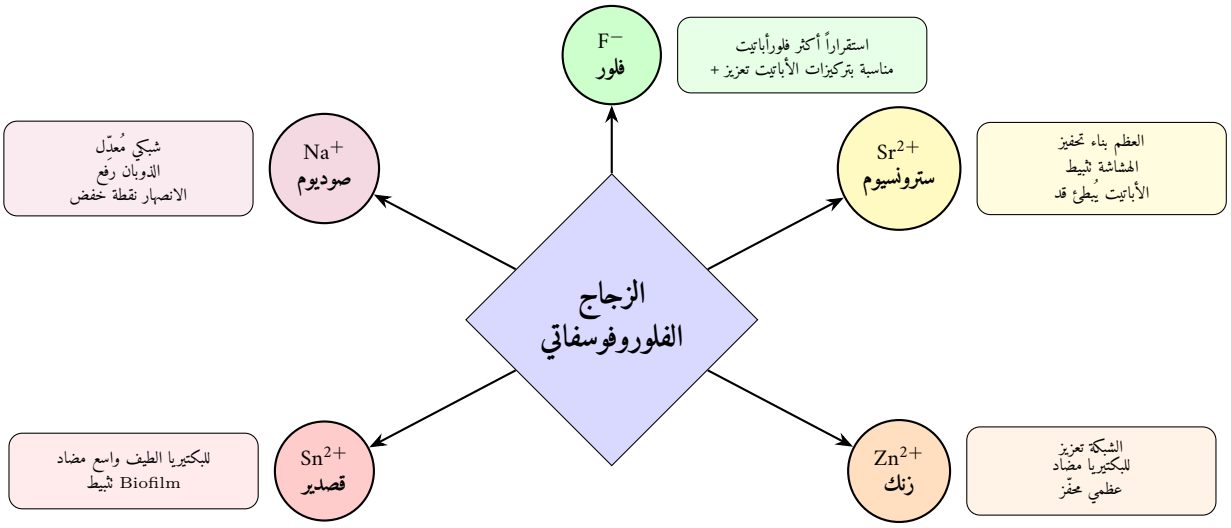
ومن أبرز مزاياه أنّ معدّل ارتشافه قابلٌ للضبط بالتركيب ليُواءَم مع زمن التئام النسيج المستهدَف، فيجمع بين دورِ الدعامة البنيوية ودورِ الناقل الموضعي للأيونات العلاجية — وهو ما يميّزه عن الزجاج السيليكاتي الأبطأ والأقلّ قابليةً للارتشاف الكامل.

10.1 الزجاج الفلوروفوسفاتي

يمثّل الزجاجُ الفلوروفوسفاتي تطوّراً متقدّماً في تصميم زجاجات الزرع: يُدمج قابليةَ الارتشاف المميّزة للزجاج الفوسفاتي مع الفوائد الوقائية للفلور وفوائد العناصر العلاجية (السترونسيوم، الزنك، القصدير) [20, 23]. ويُلخّص الشكل 7.1 آليات تأثير كلٍّ من هذه العناصر.

1.10.1 إدخال الفلور والبنية

يحوّل إدخالُ الفلور (عبر فلوريداتٍ مثل ZnF_2 وSrF_2 وSnF_2) الزجاجَ الفوسفاتي إلى فلوروفوسفاتي، فتظهر روابط P--F وM--F إلى جانب روابط الفوسفات، وتتعدّل البنية والخصائص الحرارية [10, 25].



شكل 7.1: ملخّص العناصر الوظيفية في الزجاج الفلوروفوسفاتي وتأثير إطلاقها الأيوني على الخصائص البيولوجية والبنيوية. مبني على [10, 9, 20, 24, 23].

ويرتبط الفلور — لكهرسلبيّته العالية — تفضيلياً بأيونات المُعدِّلات المعدنية مكوّناً روابطَ M--F، فيُحرِّر بذلك بعضَ الأكسجينات ويعدّل ترابط شبكة الفوسفات. ومن آثاره النموذجية خفضُ درجة التحوّل الزجاجي ولزوجة المصهور، ممّا يُسهّل التحضير، مع تعديلٍ في معدّل الذوبان. غير أن الفلوريدات متطايرةٌ نسبياً عند حرارة الصهر، فيلزم ضبطُ الظروف للحفاظ على المحتوى المقصود. وتنعكس هذه التعديلات البنيوية على السلوك في الوسط الفسيولوجي، إذ توجّه نمطَ التمعدُن نحو طورٍ فلوريٍّ أكثر استقراراً.

2.10.1 الفلورأباتيت والاستقرار

من أهمّ آثار الفلور أنه يوجّه الطورَ المتمعدِن نحو الفلورأباتيت ($Ca_{10}(PO_4)_6F_2$,FA)، وهو طورٌ أكثر مقاومةً للحلّ الحمضي واستقراراً من الهيدروكسي أباتيت [10]. ويعود ذلك إلى أن أيون الفلوريد F^- يحلّ محلّ مجموعة OH^- في بنية الأباتيت، فيندمج بإحكامٍ أكبر في القنوات البلّورية ويزيد تماسك الشبكة ويخفض ذوبانيّتها.

وقد بيّنت الدراسات أن الفلور بكمّياتٍ مناسبةٍ مع محتوى فوسفاتٍ كافٍ يعزّز تشكّل الأباتيت [10, 26, 27]، في حين قد يوجّه فائضُ الفلور الكالسيومَ نحو CaF_2 بدل الأباتيت. ولهذا الاستقرار الأعلى للفلورأباتيت قيمةٌ سريريةٌ مزدوجة: فهو يقاوم الذوبان في البيئات الحمضية (كتلك المصاحبة للالتهاب أو نشاط الخلايا الهادمة)، ويعزّز متانة المعدن الصلب في تطبيقات الأسنان. غير أن الإفراط فيه قد يقلّل النشاط الحيوي إن استهلك الكالسيوم في أطوارٍ غير أباتيتية، فيبقى التوازن بين الفلور والكالسيوم والفوسفات هو المعيار.

11.1 دور العناصر الوظيفية

1.11.1 الفلور (F)

يُدخَل الفلور إلى شبكة الزجاج عبر فلوريداتٍ معدنية، فيرتبط بأيونات المُعدِّلات مكوّناً روابطَ M--F ويُحدِث تعديلاتٍ بنيويةً تخفض درجة التحوّل الزجاجي وتزيد مرونة الشبكة. ويُعرَف الفلور سريرياً بدوره المحوري في الوقاية من تسوّس الأسنان وتقوية المعدن الصلب، إذ يُحوِّل الهيدروكسي أباتيت إلى فلورأباتيت أكثر مقاومةً للذوبان الحمضي.

وفي سياق النشاط الحيوي، يعزّز الفلورُ بكمّياتٍ معتدلةٍ تشكّلَ الأباتيت ويوجّهه نحو الفلورأباتيت الأكثر استقراراً، بينما قد يوجّه فائضُه الكالسيومَ نحو CaF_2؛ ولذلك يبقى ضبطُ نسبة الفلور إلى الكالسيوم والفوسفات حاسماً في توجيه التمعدُن (كما فُصِّل في فقرة الفلورأباتيت).

2.11.1 السترونسيوم (Sr)

السترونسيوم عنصرٌ قاعديٌّ ترابيٌّ يشبه الكالسيوم كيميائياً لكنه أكبر نصفَ قطرٍ أيونياً. وله قيمةٌ علاجيةٌ مثبَتةٌ في طبّ العظام: إذ يحفّز نشاطَ الخلايا البانية للعظم ويثبّط الخلايا الهادمة في آنٍ معاً، فيميل التوازن نحو تكوين العظم، وهو الأساس الدوائي لاستعماله في علاج هشاشة العظام [9, 23].

ولذلك يُدخَل السترونسيوم في الزجاجات الحيوية مصدراً لأيوناتٍ علاجيةٍ تُطلَق تدريجياً عند الارتشاف. غير أن إدراجه يصاحبه أثرٌ حركي: فاستبدالُ الكالسيوم بالسترونسيوم الأكبر حجماً يُوسّع الشبكة ويُبطئ تشكُّلَ الطور الأباتيتي، حتى إنّ بعض الزجاجات الغنية بالسترونسيوم لا تُظهر أباتيتاً في SBF إلا في أزمنةٍ متأخّرة [9]. ويُبرز هذا أن السترونسيوم يُسهم في المنفعة العلاجية على حساب سرعة النشاط الحيوي السطحي.

3.11.1 الزنك (Zn)

يقوم الزنك بدورٍ بنيويٍّ مزدوج: فهو عنصرٌ وسيطٌ قد يعمل مكوّناً للشبكة أو مُعدِّلاً بحسب التركيب، ويميل إلى تقوية الشبكة الفوسفاتية وخفض معدّل ذوبانها وزيادة متانتها الكيميائية [20]. وهذا يجعله أداةً لضبط سرعة الارتشاف.

وبيولوجياً، الزنك عنصرٌ نزرٌ أساسيٌّ في الجسم، يحفّز تكاثرَ الخلايا العظمية ونشاطَ إنزيماتٍ مرتبطةٍ ببناء العظم، كما يمتلك خصائصَ مضادّةً للميكروبات عبر إطلاق Zn^{2+} [20 ,28]. ومن جهة الحركية، يميل الزنك — كالسترونسيوم — إلى إبطاء تبلور الأباتيت، فيُسهم في تأخير التمعدُن السطحي مع إضافته قيمةً وظيفيةً (تحفيزٌ عظميٌّ ومقاومةٌ للعدوى).

4.11.1 القصدير (Sn)

يُدخَل القصدير عادةً على هيئة فلوريد القصدير SnF_2، فيجمع بين الفلور والقصدير الثنائي Sn^{2+}. ولأيون Sn^{2+} نشاطٌ مضادٌّ واسعٌ للبكتيريا معروفٌ من استعماله الطويل في معاجين الأسنان وغسولات الفم؛ إذ يتداخل مع جدار الخلية البكتيرية واستقلابها، ويعيق التصاقَ البكتيريا وتشكُّلَ الغشاء الحيوي على السطح [24].

وفي الزجاج الفلوروفوسفاتي، يضيف القصدير — إلى جانب دوره في الشبكة — وظيفةً وقائيةً محتملةً ضدّ العدوى المصاحبة للزرع، وهي مشكلةٌ سريريةٌ مهمّة. ويتكامل هذا الدور مع دور الزنك المضادّ للميكروبات، فيمنح الزجاج بُعداً علاجياً مزدوجاً (تجديد العظم + مقاومة العدوى) يستحقّ التأكيد باختباراتٍ مضادّةٍ للبكتيريا مستقبلاً.

5.11.1 الألومنيوم (Al) في عيّنة المقارنة

تُدخَل الألومينا Al_2O_3 في إحدى عيّنات المقارنة (NPZSSA)؛ إذ تستبدل روابطُ P--O--Al بعضَ روابط P--O--P الأقلّ مقاومةً للماء، فتزيد المتانة الكيميائية وتثبّت السطح [21, 22]. وكما سيظهر في النتائج، فإن هذا التثبيت السطحي يُسرّع نواةَ الطبقة الأباتيتية واحتفاظَها مبكّراً.

12.1 حركية الذوبان وإطلاق الأيونات وأثرها العلاجي

يمرّ ذوبان الزجاج الفوسفاتي بمراحلَ متتابعة: ترطيبٌ وتبادلٌ أيونيٌّ أوّلي، ثمّ تحلّلٌ مائيٌّ لروابط الشبكة P--O--P يُطلق سلاسلَ فوسفاتٍ قصيرة، فيتسارع الذوبان متأثّراً بالأس الهيدروجيني المحيط. ويتعلّق معدّل الذوبان بالتركيب (تزيده المُعدِّلاتُ أحادية التكافؤ وتُبطئه الوسيطةُ متعدّدة التكافؤ كالزنك والألومنيوم)، وبنسبة المساحة السطحية إلى الحجم، وبخصائص وسط الغمر [19, 16]. ولإطلاق الأيونات أثرٌ علاجيٌّ مقصود: فالسترونسيوم يوازن بين بناء العظم

وهدمه، والزنك محفّزٌ عظميٌّ ومضادٌّ للميكروبات، والقصدير مضادٌّ للبكتيريا، والفلور يوجّه التمعدُن نحو الفلورأباتيت الأكثر استقراراً [9, 28, 24, 10]. وبذلك يجمع الزجاج الفوسفاتي بين دورِ الدعامة القابلة للارتشاف ودورِ الناقل المضبوط للأيونات العلاجية.

13.1 تقييم النشاط الحيوي في المختبر ودور وسط الغمر

1.13.1 محلول الجسم المحاكي (SBF)

صاغ كوكوبو محلول SBF ليحاكي التركيز الأيوني لبلازما الدم البشرية عند pH ~ 7.4، بوصفه اختباراً معيارياً لتقييم قدرة المواد على تكوين طبقة الأباتيت (in vitro) [12]. وهو محلولٌ خالٍ من الخلايا والبروتينات، فوق-مُشبَّعٍ بالنسبة للأباتيت، يحوي الأيونات الرئيسية (Na^+، K^+، Ca^{2+}، Mg^{2+}، Cl^-، HCO_3^-، HPO_4^{2-}، SO_4^{2-}) بتراكيزَ قريبةٍ من البلازما، مع مُحكِمٍ حمضيّ-قاعديٍّ (Tris) لتثبيت الأس الهيدروجيني.

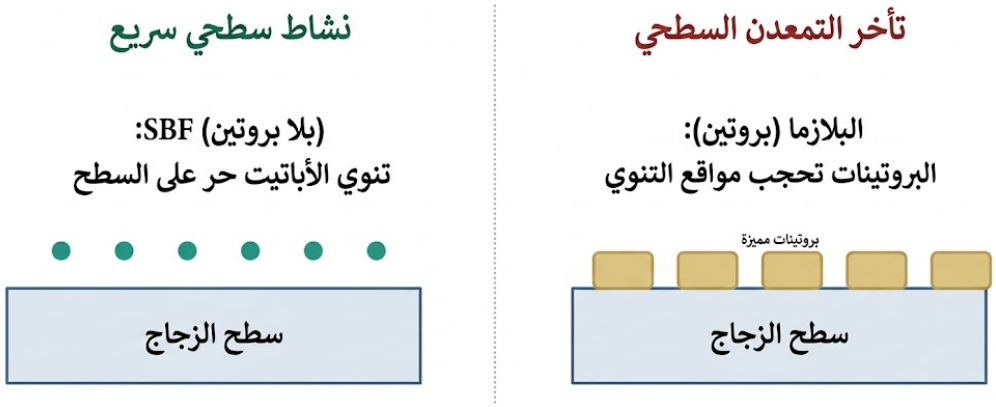
وقد مرّ المحلول بمراجعاتٍ متتالية: فالنسخة المصحّحة (c-SBF) قرّبت تراكيزه من البلازما، بينما حاولت نسخٌ أخرى (r-SBF) مطابقةَ تراكيز البيكربونات الفسيولوجية. ومن أبرز الفروق عن البلازما أن SBF يحوي كلوريداً أعلى وبيكربوناتٍ أدنى. ورغم انتشاره الواسع بوصفه مؤشّراً على النشاط الحيوي، فإن له حدوداً نبّه إليها الباحثون، فخلوّه من البروتينات والخلايا يجعله لا يحاكي تماماً البيئة الفسيولوجية، وقد يُفرِط بعضُهم في تفسير نتائجه أو يعتمد عليها وحدها [18]. غير أن هذا الخلوّ نفسَه يجعله وسطاً «نظيفاً» مفيداً لكشف النشاط الحيوي السطحي بمعزلٍ عن التداخلات البروتينية — وهو ما يُستثمَر في هذه المذكّرة لمقارنته بالبلازما.

2.13.1 بلازما الدم ودور البروتينات

على خلاف SBF، تحوي بلازما الدم بروتيناتٍ (كالألبومين) تمتزّ على سطح الزجاج فتشغل مواقعَ نواة فوسفات الكالسيوم، فتؤخّر أو تثبّط تشكّلَ الأباتيت السطحي (الشكل 8.1) [18, 29, 26]. ولذلك يختلف سلوك الزجاج بين الوسطين: تمعدُنٌ سطحيٌّ أسرع في SBF، وأبطأ في البلازما مع هيمنةٍ للذوبان.

وآليةُ التثبيط أن البروتينات — لكبر حجمها وشحناتها المتعدّدة — تمتزّ سريعاً على السطح النشط مشكّلةً طبقةً تحجب

الوصول إلى مواقع التنوّي وتعيق ترتيب أيونات الكالسيوم والفوسفات في نواةٍ بلّورية. وقد لا يقتصر الأثر على التأخير الزمني، بل قد يمتدّ إلى تغيير مورفولوجيا الطبقة المتكوّنة ودرجة تبلوُرها. وهذا الفارق محوريٌّ في تفسير نتائج هذه المذكّرة، إذ يُتيح مقارنةَ وسطٍ معياريٍّ نظيف (SBF) بوسطٍ أقربَ إلى الواقع الفسيولوجي (البلازما)، فيكشف أن غياب الطبقة السطحية في البلازما لا ينفي النشاط الحيوي بل يعكس تأثيراً حركياً للبروتينات وظروف الوسط.



شكل 8.1: أثر البروتينات: في SBF (بلا بروتين) يكون تنوّي الأباتيت حرّاً على السطح، بينما تحجب البروتينات الممتزّة في البلازما مواقعَ التنوّي فيتأخّر التمعدُن.

14.1 دراساتٌ سابقة

تتقاطع هذه المذكّرة مع خطٍّ بحثيٍّ نشطٍ حول الزجاجات الفوسفاتية والفلوروفوسفاتية الحاملة لأيوناتٍ علاجية. فقد أُثبِت أن استبدال الكالسيوم بالسترونسيوم يبطئ تشكّل الأباتيت مع تحسين الإطلاق الأيوني العلاجي [9, 23]؛ وأن الزنك يبطئ التمعدُن ويضيف فعاليةً مضادّةً للميكروبات [28, 20]؛ وأن الفلور يعزّز تشكّل الأباتيت بكمّياتٍ معتدلة [10, 26]؛ وأن الفضّة والقصدير يضيفان خصائصَ مضادّةً للبكتيريا إلى الزجاجات الفلوروفوسفاتية [30, 24]؛ وأن الألومينا تزيد المتانة الكيميائية عبر روابط P--O--Al [21, 22]. كما رُصِد دورُ بروتينات المصل في تأخير تشكّل الأباتيت في الوسط الفسيولوجي [26, 29]. وتأتي هذه المذكّرة لتجمع هذه الخيوط في دراسةٍ مقارنةٍ لزجاجٍ فلوروفوسفاتيٍّ خالٍ من الكالسيوم في وسطين.

ويُلاحَظ في هذا الخطّ البحثي أن معظم الدراسات تعتمد محلول SBF وسطاً وحيداً لتقييم النشاط الحيوي، بينما تَندُر الدراساتُ التي تقارن سلوك الزجاج نفسه في SBF وفي بلازما الدم الحقيقية جنباً إلى جنب. كما أن أغلب الزجاجات المدروسة تحتوي على الكالسيوم في تركيبها، فيصعب فيها فصلُ الكالسيوم الذاتي عن الكالسيوم القادم من

الوسط. ومن هنا تكتسب هذه المذكّرة خصوصيّتها: فهي تدرس زجاجاً خالياً من الكالسيوم، ما يجعل أيَّ كالسيومٍ في الطور المتمعدِن دليلاً قاطعاً على مصدره الخارجي (الوسط)، وتقارنه في وسطين مختلفين (نظيفٍ وفسيولوجي) لعزل أثر البروتينات. وبذلك تُكمّل الدراسةُ الفجوةَ بين الاختبار المعياري والواقع الفسيولوجي، وتقدّم قراءةً متكاملةً تميّز الذوبان عن التمعدُن السطحي عن الترسّب الكلّي.

15.1 الإشكالية والأهداف

1.15.1 الإشكالية

كيف يسلك زجاجٌ فلوروفوسفاتيٌّ خالٍ من الكالسيوم (NPZSSF) عند غمره في وسطين فسيولوجيين (SBF وبلازما الدم)؟ وهل يُكوّن طبقةً أباتيتيةً سطحية، أم يهيمن الذوبان وإطلاق الأيونات؟ وما أثرُ التركيب (الفلور والسترونسيوم والزنك والقصدير، والألومينا في عيّنة المقارنة) ووجودِ البروتينات على هذا السلوك؟

2.15.1 الأهداف

- إثبات الحالة الزجاجية وتوصيف بنية الميتافوسفات قبل الغمر.
- متابعة تطوّر السطح والوسط في SBF والبلازما بالمطيافية تحت الحمراء، مع التحليل الكمّي للذوبان.
- تمييز التمعدُن السطحي (SBF) عن الذوبان والترسّب (البلازما)، وتفسير دور البروتينات.
- مقارنة NPZSSF بزجاجين معدَّلين تركيبياً (NPZSLB وNPZSSA) لإبراز أثر التركيب.

الفصل 2

المواد والطرائق التجريبية

1.2 مقدمة

يعرض هذا الفصل بالتفصيل المسارَ التجريبيَّ المتّبع في الدراسة: من تحضير الزجاج الفلوروفوسفاتي، مروراً بتحضير وسطَي الغمر (محلول الجسم المحاكي SBF وبلازما الدم) وبروتوكول الغمر، وانتهاءً بمبادئ تقنيات التوصيف المستعملة (حيود الأشعة السينية، والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء، والتحليل الكمّي للأيونات). والهدف توثيق الطرائق بدقّةٍ تكفي لإعادة إنتاج التجربة، وربط كلِّ تقنيةٍ بالمعلومة التي تقدّمها لتقييم النشاط الحيوي.

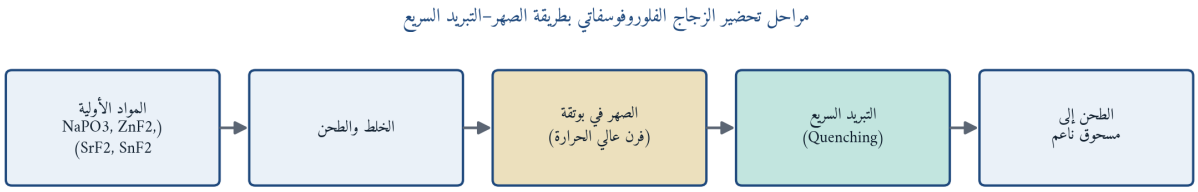
2.2 تحضير الزجاج الفلوروفوسفاتي

1.2.2 مبدأ طريقة الصهر والتبريد السريع

حُضِّر الزجاج بطريقة الصهر والتبريد السريع (Melt-Quenching)، وهي الطريقة الأكثر شيوعاً لإنتاج الزجاج الحيوي. تقوم على وزن المساحيق الأوّلية بالنسب المطلوبة، ثم خلطها وطحنها لضمان التجانس، فصهرها في بوتقةٍ عند درجة حرارةٍ عالية حتى الحصول على مصهورٍ متجانس. يُصبّ المصهور بعد ذلك ويُبرَّد بسرعة لمنع الذرّات من إعادة الترتيب في شبكةٍ

بلّورية، فتُحفظ البنية غير المنتظمة (الحالة الزجاجية اللابلّورية). يُطحَن الزجاج الناتج أخيراً إلى مسحوقٍ ناعمٍ يزيد المساحة السطحية المتاحة للتفاعل عند الغمر (الشكل 1.2).

وتتحكّم عدّةُ عوامل في جودة الزجاج الناتج: نقاء المواد الأوّلية ونِسَبها التي تحدّد التركيب النهائي والخصائص؛ ودرجة حرارة الصهر وزمنه اللذان يجب أن يكفيا لذوبانٍ تامٍّ وتجانسٍ دون فقدٍ مفرطٍ للمكوّنات المتطايرة (كالفلور)؛ وسرعة التبريد التي يجب أن تتجاوز عتبةً حرجةً لتفادي التبلور وتثبيت الحالة الزجاجية؛ ونعومة الطحن التي تؤثّر في نسبة السطح إلى الحجم ومن ثمّ في حركية الذوبان والتفاعل. ويُفضَّل في الزجاجات الفلوروفوسفاتية ضبطُ الأجواء وزمن الصهر للحدّ من تطاير الفلوريدات الذي قد يُخِلّ بالتركيب المقصود.



شكل 1.2: المراحل الأساسية لتحضير الزجاج الفلوروفوسفاتي بطريقة الصهر–التبريد السريع.

2.2.2 التركيبات المدروسة

دُرِست ثلاث تركيباتٍ يجمعها أساسٌ من ميتافوسفات الصوديوم $NaPO_3$ مع مُعدِّلاتٍ فلوريدية، وتختلف في العناصر الوظيفية المضافة (الجدول 1.2):

جدول 1.2: التركيبات الثلاث ومكوّناتها الوظيفية.

الرمز	المكوّنات	السمة المميِّزة
NPZSSF	$SnF_2–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	العيّنة المرجعية، (Sr+Zn+Sn+F) خالية من الكالسيوم
NPZSLB	$LiBO_3–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	مقارنة: باستبدال SnF_2 ببورات الليثيوم $LiBO_3$
NPZSSA	$Al_2O_3–SnF_2–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	بإضافة الألومينا Al_2O_3

3.2 تحضير محلول الجسم المحاكي (SBF)

1.3.2 تعريفٌ ومبدأ

محلول الجسم المحاكي (Simulated Body Fluid: SBF) محلولٌ مائيٌّ خالٍ من الخلايا والجزيئات الحيوية، صاغه كوكوبو ليحاكي التركيز الأيوني لبلازما الدم البشرية [12]. وهو محلولٌ شفّافٌ درجة حموضته قريبةٌ من دم الإنسان ($\mathrm{pH} \approx 7.4$)، لكنه غير مستقرٍّ لأنه فوق-مُشبَّعٍ بالنسبة للهيدروكسي أباتيت، فقد تترسّب منه الأملاح عند التخزين الطويل؛ كما أن تركيز البيكربونات فيه أدنى من البلازما الحقيقية. يهدف هذا التقليد إلى تهيئة الظروف المناسبة لتقييم قدرة المادة على تكوين طبقة الأباتيت في المختبر.

2.3.2 التركيز الأيوني مقارنةً بالبلازما

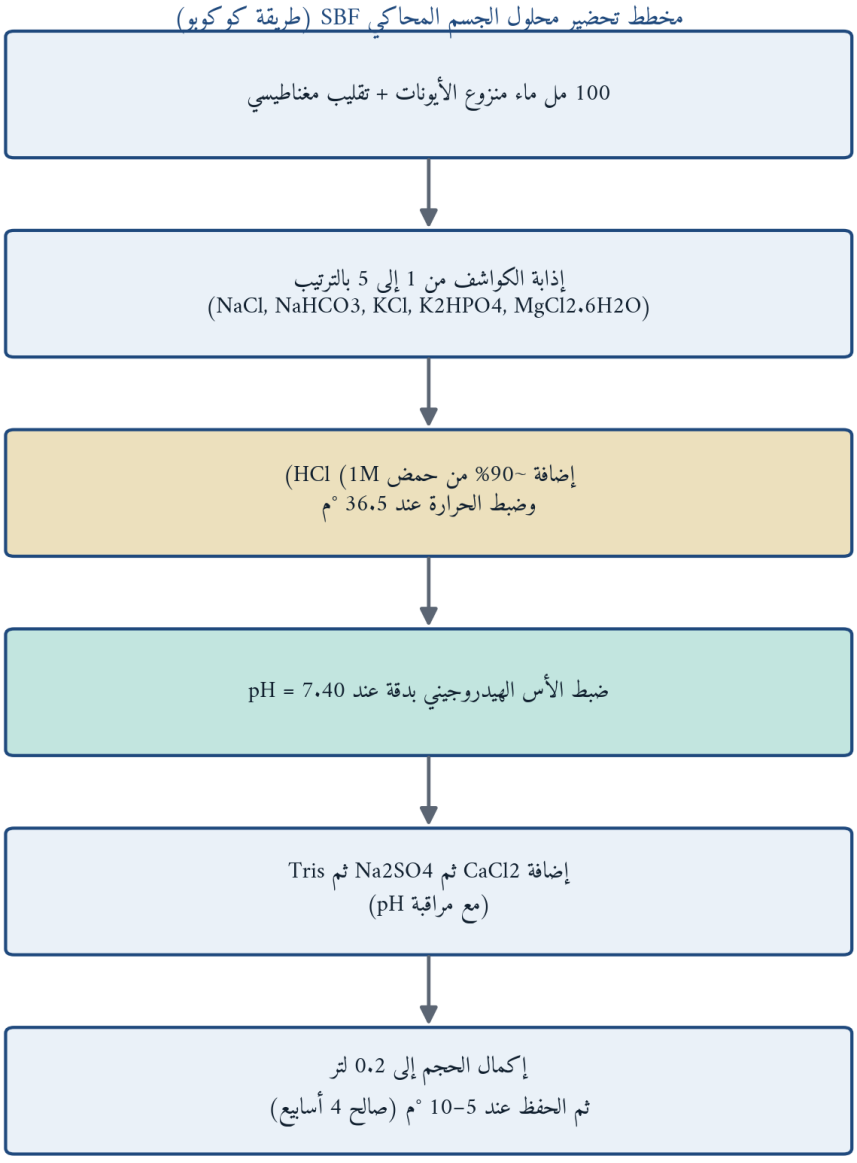
يوازن SBF معظمَ أيونات البلازما عدا الكلوريد (أعلى) والبيكربونات (أدنى)، كما في الجدول 2.2. ولهذين الفارقين دلالةٌ في تفسير سلوك التمعدُن: فارتفاعُ الكلوريد يحفظ القوّة الأيونية، بينما نقصُ البيكربونات قد يؤثّر في كمّية الكربونات المُدمَجة في الأباتيت المتشكّل. والأهمّ من ذلك كلِّه أن SBF خالٍ من البروتينات والخلايا، على خلاف البلازما الحقيقية — وهو الفارق الجوهري الذي تتمحور حوله مقارنةُ الوسطين في هذه المذكّرة.

جدول 2.2: التركيزات الأيونية (mM) لمحلول SBF مقارنةً ببلازما الدم.

الأيون	SBF	بلازما الدم
الصوديوم $\mathrm{Na^{+}}$	142.0	142.0
البوتاسيوم $\mathrm{K^{+}}$	5.0	5.0
المغنيسيوم $\mathrm{Mg^{2+}}$	1.5	1.5
الكالسيوم $\mathrm{Ca^{2+}}$	2.5	2.5
الفوسفات $\mathrm{HPO_4^{2-}}$	1.0	1.0
الكبريتات $\mathrm{SO_4^{2-}}$	0.5	0.5
الكلوريد $\mathrm{Cl^{-}}$	148.8	103.0
البيكربونات $\mathrm{HCO_3^{-}}$	4.2	27.0
الأس الهيدروجيني pH	7.40	7.35--7.45

3.3.2 ملخّص طريقة التحضير

حُضِّر 0.2 لتر من المحلول بطريقة كوكوبو: تُغسَل الأواني وتُجفَّف، ثم تُذاب الكواشف بالترتيب في ماءٍ منزوع الأيونات تحت تقليبٍ مغناطيسيٍّ وحرارةٍ مضبوطةٍ عند 36.5 °C، مع ضبط الأس الهيدروجيني بدقّةٍ عند 7.40، فإكمالِ الحجم وحفظِ المحلول مبرَّداً صافياً خالياً من الرواسب (الشكل 2.2). وتُورَد قائمةُ الكواشف وكمّياتها والخطواتُ التفصيلية كاملةً في الملحقين (أ) و(ب) لتفادي لإتاحة إعادة الإنتاج.



شكل 2.2: مخطّط خطوات تحضير محلول الجسم المحاكي SBF (طريقة كوكوبو).

4.2 تحضير بلازما الدم

حُصِل على البلازما من متبرّعين أصحّاء، إذ فُصِلت عن مكوّنات الدم الكلّي بالطرد المركزي. وتمتاز البلازما — خلافاً لـSBF — باحتوائها على البروتينات، وهو ما يجعلها وسطاً أقرب إلى الواقع الفسيولوجي ويتيح دراسة أثر البروتينات في تكوّن طبقة الأباتيت السطحية.

تمثّل البلازما الجزءَ السائل من الدم بعد إزالة الخلايا (كريات حمراء وبيضاء وصفائح)، وتحوي ماءً وأملاحاً أيونيةً وبروتيناتٍ ذائبةً (أبرزها الألبومين والغلوبولينات) إلى جانب مغذّياتٍ ونواتجِ استقلاب. وهذا المحتوى البروتيني هو ما يميّزها جوهرياً عن SBF، ويجعلها وسطاً أكثرَ تعقيداً وأقربَ إلى ما يلاقيه الزرعُ فعلياً داخل الجسم. غير أن استعمالها يصاحبه تحدّياتٌ تجريبية: تباينُ التركيب بين المتبرّعين، وقابليةُ البروتينات للتخثّر والتدهور، والحجمُ المحدود المتاح. وقد فُرِض في هذه الدراسة حجمٌ ضئيلٌ من البلازما لكلّ عيّنة، وهو ما أدّى — كما ستبيّن النتائج — إلى استنفاد الوسط في الأزمنة المتأخّرة وترسّبٍ كلّيٍ يجب تمييزُه عن التمعدُن السطحي.

5.2 بروتوكول الغمر ومعالجة العيّنات

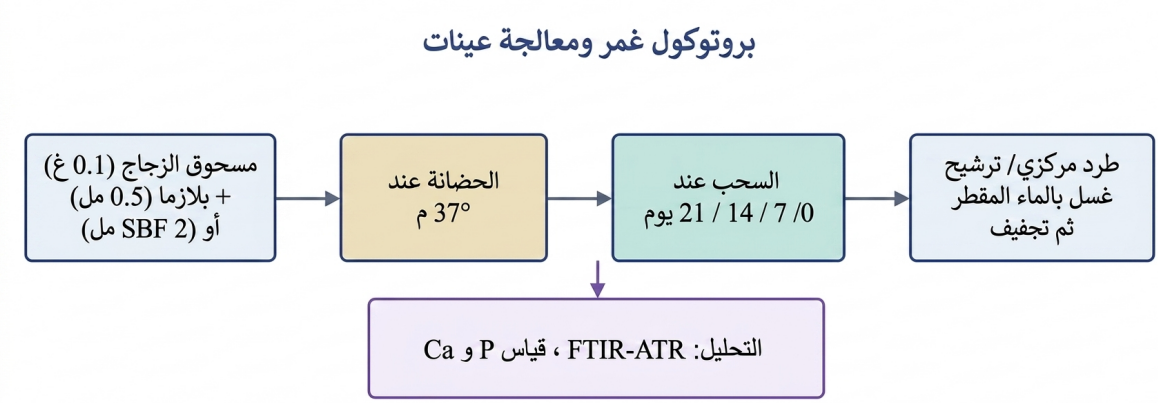
1.5.2 الغمر في البلازما

وُزِنت عيّناتٌ من مسحوق الزجاج (0.1 g لكلٍّ منها) ووُضِعت في أنابيبَ معقّمة، ثم غُمِرت بـ0.5 mL من البلازما، وحُضِنت عند 37 °C. وأُخِذت القياسات على فتراتٍ زمنية (1، 3، 7، 14، 21 يوماً). وعند السحب يُفصَل الزجاج عن البلازما بالطرد المركزي (4500 rpm لمدّة 3 دقائق على مراحل)، ثم تُغسَل العيّنة بالماء المقطّر فقط لإزالة الأملاح والبقايا، وتُجفَّف تمهيداً للتحليل. وقد اقتضى صِغَرُ حجم البلازما (0.5 mL لكلّ 0.1 g) استهلاكَها تدريجياً حتى تحوّلت في الأزمنة المتأخّرة إلى قوامٍ دسمٍ ثمّ راسب.

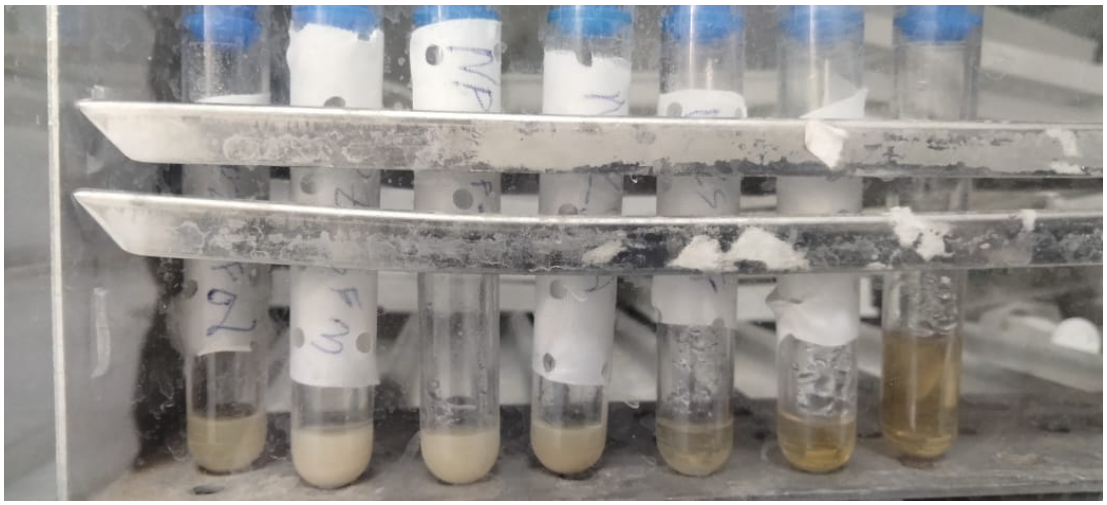
2.5.2 الغمر في SBF

وُزِنت عيّناتٌ من المسحوق (نحو 0.22--0.29 g) وغُمِرت بـ2 mL من SBF، وحُضِنت عند 37 °C. قِيس الأسّ الهيدروجيني المرجعي للمحلول قبل الغمر (7.48)، ولوحِظ انخفاضٌ كبيرٌ إلى 4.32 بعد أسبوعٍ واحد يعكس شدّة

التبادل الأيوني والذوبان. وتعذّر قياس الحموضة في الأسابيع التالية. تُفصَل العيّنات بالترشيح ثمّ بالطرد المركزي، وتُغسَل بالماء المقطّر (مع الاستغناء عن غسلها بالإيثانول في تجهيز عيّنات التحليل السطحي) ثمّ تُجفَّف.



شكل 3.2: بروتوكول الغمر ومعالجة العيّنات في الوسطين (البلازما وSBF).



شكل 4.2: عيّناتٌ من مسحوق الزجاج مغمورةٌ في أنابيبَ داخل الحاضنة عند 37 °C؛ يُلاحَظ ترسّبٌ أبيض في قاع بعضها وتغيّرٌ في قوام الوسط.

6.2 الأجهزة المستعملة: مبادئ العمل

اقتصر هذا القسم على الأجهزة المُستعمَلة فعلاً في تحضير الوسطين ومعالجة العيّنات، بعرضٍ موجزٍ لمبدأ عمل كلٍّ منها؛ أمّا أجهزة التوصيف (XRD، FTIR-ATR) فتُفصَّل أسسُها في القسم التالي.

1.6.2 الميزان التحليلي

يَزِن الميزان التحليلي بدقّةٍ تبلغ 0.1 mg، ويقوم على مبدأ الاستعادة الكهرومغناطيسية للقوّة: إذ يولّد ملفٌّ كهرومغناطيسيٌّ قوّةً مضادّةً تُوازِن وزنَ العيّنة، فيكون التيّار اللازم لتحقيق التوازن متناسباً مع الكتلة. وقد استُعمِل لوزن المساحيق الأوّلية للزجاج وكواشف SBF وعيّنات المسحوق قبل الغمر، إذ يتوقّف ضبطُ التركيب ونسبة السائل إلى الصلب على دقّة الوزن.

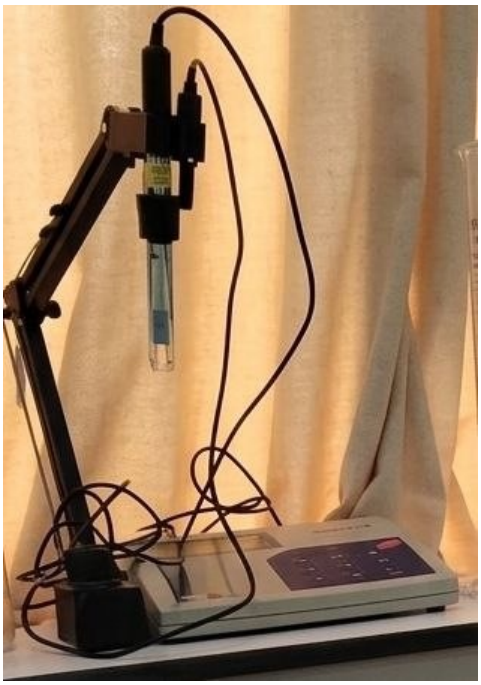
شكل 5.2: الميزان التحليلي (OHAUS Pioneer) المستعمَل في وزن المساحيق الأوّلية والكواشف وعيّنات المسحوق.

2.6.2 مقياس الأس الهيدروجيني (pH meter)

يقيس الجهازُ فرقَ الكمون بين قطبٍ زجاجيٍّ حسّاسٍ لأيونات الهيدروجين وقطبٍ مرجعي، وهو فرقٌ يرتبط بالأس الهيدروجيني وفق معادلة نِرنست:

$$E = E^0 - \frac{2.303\,RT}{F}\,\mathrm{pH} \tag{1.2}$$

حيث E كمون القطب الفعلي، و E_0 كمون القطب المرجعي، و R ثابت الغازات، وT الحرارة المطلقة، وF ثابت فاراداي. ولأنّ الميل حسّاسٌ للحرارة، عُوير الجهاز قبل الاستعمال بمحاليلَ قياسيةٍ معلومة. وقد كان أساسياً في ضبط حموضة SBF بدقّةٍ عند 7.40 أثناء التحضير، وفي متابعة انخفاض الحموضة بعد الغمر.



شكل 6.2: مقياس الأس الهيدروجيني بقطبٍ زجاجيٍّ مثبَّتٍ على حامل، المستعمَل في ضبط حموضة SBF.

3.6.2 الحاضنة

الحاضنة خزانةٌ معزولةٌ حرارياً ذات تنظيمٍ مغلق الحلقة (مجسّ حرارة + عنصر تسخين + متحكّم) يثبّت الحرارة عند القيمة المطلوبة. وقد ضُبِطت عند 37 °C لمحاكاة حرارة الجسم طوال مدّة الغمر في الوسطين، إذ تتحكّم الحرارةُ في حركية الذوبان والتمعدُن.

شكل 7.2: الحاضنة (J.P. Selecta DIGITHEAT) مضبوطةً عند 37 °C طوال مدّة الغمر.

4.6.2 جهاز الطرد المركزي

يفصل الطردُ المركزي المكوّناتِ بحسب كثافتها بتدويرها بسرعةٍ عالية، فتتولّد قوّةٌ نابذةٌ نسبية (RCF) تُعطى بالعلاقة:

$$\mathrm{RCF} = 1.118 \times 10^{-5} \times r \times N^2 \qquad (2.2)$$

حيث r نصف قطر الدوران (مم) وN سرعة الدوران (دورة/دقيقة). وقد استُعمِل لفصل الزجاج عن البلازما (وعن SBF) عند سحب العيّنات قبل غسلها وتجفيفها للتحليل.

شكل 8.2: جهاز الطرد المركزي (DLAB) المستعمَل لفصل الزجاج عن الوسط، تُظهِر الشاشة 4500 rpm لمدّة 3 دقائق.

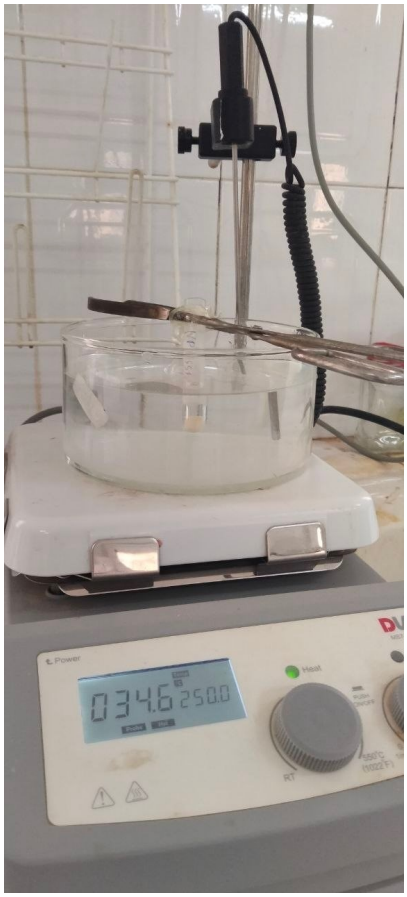
5.6.2 لوحة التسخين بمحرّك التقليب المغناطيسي

تجمع اللوحةُ بين تسخينٍ مضبوطٍ وتقليبٍ مغناطيسي: إذ يدور مغناطيسٌ أسفل اللوحة فيُدير عصاً مغناطيسيةً مغمورةً في المحلول، فيضمن خلطاً متجانساً دون تلويثٍ بأدوات الخلط. وقد استُعمِلت لإذابة كواشف SBF بالترتيب مع تجانسٍ مستمرٍّ يمنع الترسّب الموضعي.

شكل 9.2: لوحة التسخين بمحرّك التقليب المغناطيسي (Stuart UC152) المستعمَلة في إذابة الكواشف بتجانس.

6.6.2 الحمّام المائي

الحمّام المائي وعاءٌ منظِّمُ الحرارة يغمر فيه إناءُ التفاعل في ماءٍ مُسخَّنٍ بثباتٍ حراري، فيوفّر تسخيناً متجانساً ولطيفاً. وقد استُعمِل لضبط حرارة SBF عند 36.5 °C أثناء معايرة الحموضة، حفاظاً على ثبات الشروط.



شكل 10.2: الحمّام المائي على لوحة التسخين مع مجسّ حرارة، لضبط حرارة SBF عند 36.5 °C أثناء معايرة الحموضة.

7.6.2 قياس الفوسفور والكالسيوم

قِيس تركيزا الفوسفور والكالسيوم في وسط الغمر بطريقةٍ طيفيةٍ لونية (spectrophotometry): إذ يتفاعل الأيونُ المُراد قياسه مع كاشفٍ نوعيٍّ يُكوِّن مركّباً ملوّناً تتناسب شدّةُ امتصاصه — عند طولٍ موجيٍّ مميّز — مع التركيز وفق قانون بير–لامبرت، فيُحسَب التركيز بالمقارنة بمنحنى معايرةٍ من محاليلَ معلومة. وتُفصَّل القيم المتحصَّل عليها في الفصل الثالث.

شكل 11.2: محلّل الكيمياء الحيوية الآلي (Mindray BS-240) المستعمَل في القياس الطيفي اللوني لتركيزَي الفوسفور والكالسيوم في وسط البلازما.

7.2 تقنيات التوصيف

1.7.2 حيود الأشعة السينية (XRD)

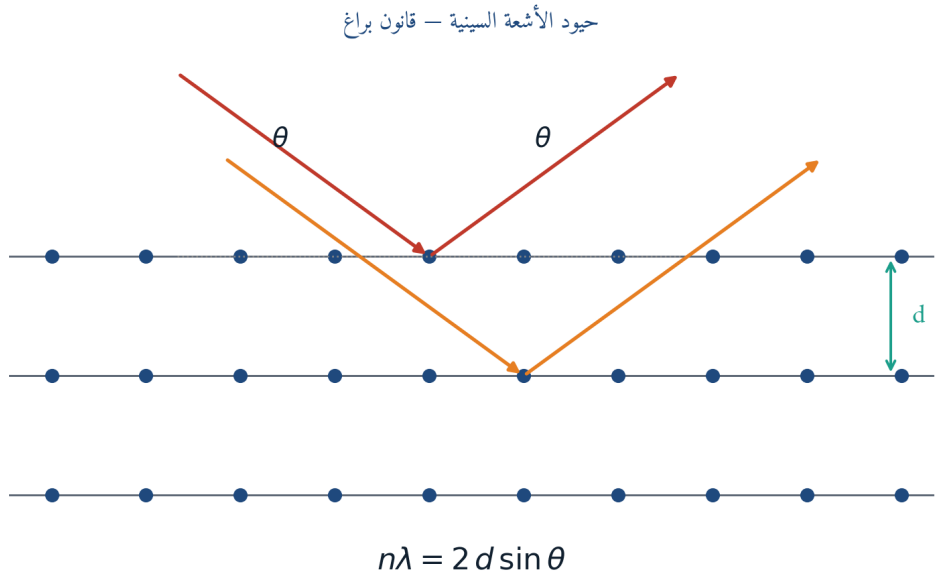
يُستعمَل حيود الأشعة السينية للتمييز بين الحالة البلّورية واللابلّورية. فحين تسقط أشعةٌ سينيةٌ أحادية الطول الموجي على مادّةٍ بلّورية، تنعكس عن المستويات الذرّية المتوازية وتتداخل تداخلاً بنّاءً وفق قانون براغ (الشكل 12.2):

$$n\lambda = 2\,d\,\sin\theta,$$

حيث d المسافة بين المستويات وθ زاوية السقوط وλ الطول الموجي. تُولَّد الأشعة السينية في أنبوبٍ يُقصَف فيه هدفٌ معدنيٌّ (نحاسٌ غالباً) بإلكتروناتٍ مُعجَّلة، فينبعث إشعاعٌ مميّزٌ (αCu K) أحادي الطول الموجي تقريباً. ويمسح جهاز

الحيود (diffractometer) مجالاً من الزوايا 2θ مسجّلاً شدّة الإشعاع المنحرف، فتظهر القمم عند الزوايا المحقّقة لشرط براغ.

تُنتِج المادّة البلّورية — ذات الترتيب الذرّي بعيد المدى — قممَ حيودٍ حادّةً ومميّزةً لكلّ طورٍ بلّوري، بينما يفتقر الزجاج إلى هذا الترتيب فيُظهِر هالةً عريضةً (نطاقاً واسعاً) دون قممٍ حادّة — وهي البصمة المميّزة للحالة اللابلّورية. ويمكن من عرض القمم تقديرُ حجم البلّورات (عبر علاقة شيرر)، غير أن ذلك لا ينطبق على الطور الزجاجي. وفي هذه الدراسة اقتُصِر استعمالُ XRD على إثبات الحالة الزجاجية للعيّنة قبل الغمر، إذ تعذّر تطبيقه على الطبقة السطحية أو الراسب لقلّة الكمّية المتاحة.



شكل 12.2: مبدأ حيود الأشعة السينية وقانون براغ.

2.7.2 التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR-ATR)

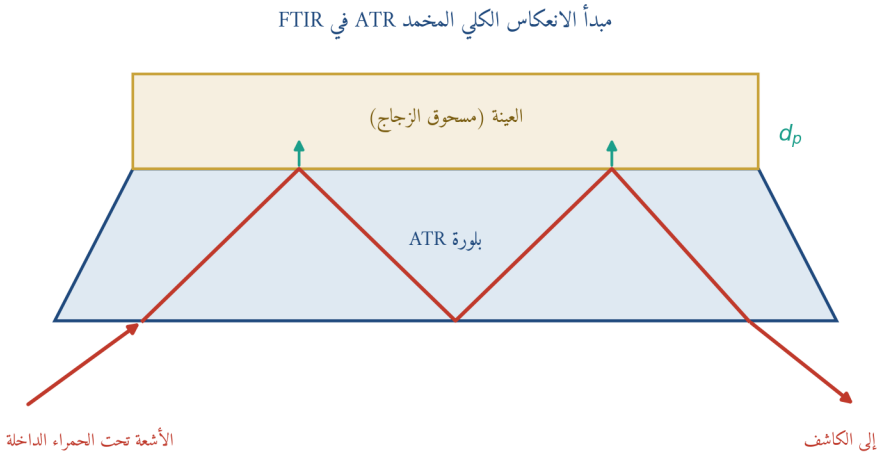
يقع المجال تحت الأحمر المتوسّط — المستعمَل في توصيف المواد — بين 4000 و400 $\mathrm{cm^{-1}}$، وفيه تمتصّ الروابط الكيميائية الإشعاعَ عند تردّداتٍ توافق طاقات اهتزازها. وتُصنَّف الاهتزازات إلى تمدّدية (ν، تغيّر طول الرابطة) وانثنائية (δ، تغيّر زاوية الرابطة)، ولا تكون الاهتزازةُ نشطةً في الأشعة تحت الحمراء إلا إذا صاحبها تغيّرٌ في العزم ثنائي القطب. ويعمل مطياف FTIR بمبدأ تداخل مايكلسون، إذ يُسجَّل مخطّط تداخلٍ (interferogram) يُحوَّل رياضياً بتحويل فوريه إلى طيفٍ يربط الامتصاص بعدد الموجة، ممّا يمنح سرعةً ونسبة إشارةٍ عاليتين.

واعتُمِدت تقنية الانعكاس الكلّي المخمد (ATR)، حيث تنفذ الأشعة في بلّورةٍ عالية معامل الانكسار وتنعكس داخلها انعكاساً كلّياً، فتتولّد عند السطح موجةٌ متلاشية تتغلغل بعمقٍ ضئيل في العيّنة الملامِسة فتُمتَصّ جزئياً (الشكل 14.2). ويُعطى عمق التغلغل بالعلاقة:

$$d_p = \frac{\lambda}{2\pi\, n_1 \sqrt{\sin^2\theta - (n_2/n_1)^2}} \tag{3.2}$$

حيث n_1 وn_2 معاملا انكسار البلّورة والعيّنة، وθ زاوية السقوط، وλ الطول الموجي؛ ويكون العمق عادةً من رتبة الميكرومتر، فتُسبَر الطبقةُ السطحية للعيّنة. وتمتاز ATR بسرعتها وقلّة تحضير العيّنة، لكنها حسّاسةٌ لجودة التماس بين العيّنة والبلّورة، فيُعتمَد في التحليل على مواضع الأشرطة ونِسَبها وحضورها لا على شِدّتها المطلقة. سُجِّلت الأطياف في المجال $4000\text{--}400\ \mathrm{cm^{-1}}$ بِـ140 مَسحة ودقّةٍ قدرها $4\ \mathrm{cm^{-1}}$ وتنعيمٍ من نوع Happ--Genzel. وأُجريت القياسات على مطياف Agilent Cary 630 FTIR المزوّد بوحدة بلّورة الألماس (Diamond ATR) (الشكل 13.2).

شكل 13.2: مطياف Agilent Cary 630 FTIR المستعمَل في التوصيف، بوحدة الانعكاس الكلّي المخمد ذات بلّورة الألماس (Diamond ATR).



شكل 14.2: مبدأ الانعكاس الكلّي المخمد (ATR) في مطيافية الأشعة تحت الحمراء.

3.7.2 التحليل الكمّي للفوسفور والكالسيوم

لمتابعة الذوبان وإطلاق/امتصاص الأيونات، قِيس تركيزا الفوسفور والكالسيوم في وسط الغمر بعد كلّ فترةٍ زمنية بالتحليل الكيميائي الكمّي (mg/L). ويتيح هذا القياس حساب معدّلات الإطلاق والامتصاص والنسبة المولية P/Ca، وهي مؤشّراتٌ مباشرةٌ على آلية التفاعل (ذوبانٌ أم تمعدُنٌ سطحي).

4.7.2 معالجة الأطياف وتحليلها

لاستخلاص دلالةٍ موثوقةٍ من أطياف FTIR-ATR، خضعت الأطياف لمعالجةٍ منهجية: تصحيحُ خطّ الأساس لإزالة الانحراف الناتج عن التشتّت، والمعايرة (التسوية) بالنسبة إلى شريطٍ مرجعيٍّ مستقرٍّ للتخفيف من أثر اختلاف ضغط التماس في تقنية ATR. واعتُمِد في التحليل على مواضع الأشرطة ونِسَبِها وظهورها/اختفائها لا على شدّتها المطلقة، تفادياً للتأثّر بجودة التماس. وعند تعذّر فصل الأشرطة المتراكبة (كثنائية ν_4 للفوسفات)، استُعمِلت المشتقّة الثانية للطيف التي تُبرِز المواضع الدقيقة للقمم المتراكبة وتكشف عن درجة التبلور: فانحلالُ الثنائية يدلّ على طورٍ متبلور، وعدمُ انحلالها على طورٍ ضعيف التبلّر. وقد طُبِّقت هذه المقاربة خاصّةً على راسب البلازما لتمييز طبيعته.

8.2 تقنياتٌ تكميلية: أسسٌ نظرية

لم تُستعمَل في هذا العمل التقنياتُ الآتية، غير أنها مُوصًى بها لإتمام التوصيف (انظر الآفاق)؛ وتُعرَض أسسُها هنا لتأطير قراءة النتائج وحدودها.

1.8.2 المجهر الإلكتروني الماسح وتحليل EDX

يُكوّن المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) صورةً للسطح بمسحه بحزمةٍ إلكترونيةٍ مركّزة، فتُلتَقط الإلكترونات الثانوية والمرتدّة لإظهار المورفولوجيا والطوبوغرافيا بدقّةٍ نانوية. وعند اقترانه بمطياف الأشعة السينية المشتّتة للطاقة (EDX) يصبح قادراً على التحليل العنصري الموضعي وتقدير النِسَب الذرّية. ويُتيح ذلك — في سياق هذه الدراسة — رصدَ مورفولوجيا الطبقة السطحية المتشكّلة في SBF وقياسَ نِسَب F/P/Ca لتأكيد هوية طور الأباتيت، وهو ما يكمّل بياناتِ FTIR النوعية.

2.8.2 مطيافية رامان

تقوم مطيافية رامان على التشتّت غير المرن للضوء (تأثير رامان): فعند إضاءة العيّنة بليزرٍ أحادي اللون، يتبادل جزءٌ ضئيلٌ من الفوتونات طاقةً مع اهتزازات الجزيئات، فينزاح ترددُها بمقدارٍ يميّز الروابط. وهي مكمّلةٌ للأشعة تحت الحمراء (قواعد الانتقاء مختلفة)، وحسّاسةٌ خاصّةً لأشرطة الفوسفات المتماثلة (PO_4 ν_1)، فتفيد في تأكيد درجة تبلورُ الأباتيت المتشكّل على السطح وفي راسب البلازما.

3.8.2 مطيافية الانبعاث الذرّي بالبلازما المقترنة (ICP-OES)

في هذه التقنية يُرشَّ المحلول داخل بلازما أرغونٍ عالية الحرارة فتتأيّن العناصرُ وتنبعث منها أطوالٌ موجيةٌ مميّزة تُقاس شدّتها لتحديد التراكيز بدقّةٍ عالية وحدود كشفٍ منخفضة. وتُمكّن من متابعة حركية إطلاق الأيونات (Sr، Zn، Sn، Na، P) كمّياً عبر الزمن، بما يتجاوز قياسَي الفوسفور والكالسيوم المعتمدَين هنا.

4.8.2 المسح المسعري التفاضلي (DSC)

يقيس المسح المسعري التفاضلي (DSC) فرقَ التدفّق الحراري بين العيّنة ومرجعٍ خلال برنامجٍ حراري، فيكشف عن التحوّلات الحرارية – وأهمّها للزجاج درجة التحوّل الزجاجي (Tg) ودرجاتُ التبلور. ويفيد في تقييم الاستقرار الحراري وأثر التركيب (كالفلور والألومينا) في Tg.

5.8.2 اختبار السمّية الخلوية (MTT)

يقيس اختبار MTT حيويةَ الخلايا عبر اختزال صبغةٍ بفعل إنزيماتٍ خلويةٍ نشطة، فتدلّ شدّةُ اللون الناتج على عدد الخلايا الحيّة. ويُستعمَل لتقييم التوافق الحيوي للزجاج ومنتجات ذوبانه على الخلايا العظمية، وهو خطوةٌ لازمةٌ قبل أيِّ تطبيقٍ حيوي.

9.2 خلاصة

لُخِّص في هذا الفصل تحضيرُ الزجاج الفلوروفوسفاتي وتركيباته الثلاث، وتحضيرُ وسطَي الغمر SBF والبلازما، وبروتوكولُ الغمر ومعالجةُ العيّنات، ومبادئُ تقنيات التوصيف الثلاث.

ويُلاحَظ أن المقاربة المتّبعة قامت على التكامل لا على الاعتماد على تقنيةٍ واحدة: فحيود الأشعة السينية أثبت الحالة الزجاجية، والمطيافية تحت الحمراء تابعت تطوّر السطح والوسط نوعياً، والتحليل الكمّي رصد الذوبان وإطلاق الأيونات، والملاحظة البصرية وثّقت التغيّرات العيانية. وقد رُوعِيت في التصميم التجريبي عواملُ مهمّة كنسبة السائل إلى الصلب وزمن الغمر وطريقة الغسل، لأنها تؤثّر مباشرةً في النتائج وتفسيرها. كما أُشير بصراحةٍ إلى حدود كلّ تقنية (كالطابع النوعي لشدّات ATR)، تمهيداً لقراءةٍ نقديةٍ للنتائج في الفصل التالي. وتُعرَض في الفصل التالي النتائجُ المتحصَّل عليها ومناقشتُها.

الفصل 3

النتائج والمناقشة

1.3 العيّنات والتوصيف البنيوي الأوّلي

1.1.3 هدف الفصل والمقاربة

يهدف هذا الفصل إلى تقييم السلوك الحيوي لزجاجٍ فلوروفوسفاتيّ قابلٍ للارتشاف (NPZSSF) عند غمره في وسطين فسيولوجيين عند 37 °C: بلازما الدم، ومحلول الجسم المحاكي (SBF). والغرض الكشفُ عن قدرة الزجاج على تكوين طبقةٍ سطحيةٍ من نوع الأباتيت (مؤشّر النشاط الحيوي)، وتمييزُ سلوك الذوبان وإطلاق الأيونات. ويعتمد التقييم على تكامل التقنيات (ثلاثيث): FTIR-ATR لسطح الزجاج وللوسط، والتحليلُ الكمّي لتركيزَي الفوسفور والكالسيوم، وحيودُ الأشعة السينية لإثبات الطبيعة الزجاجية، والملاحظةُ البصرية.

2.1.3 العيّنات الزجاجية المدروسة

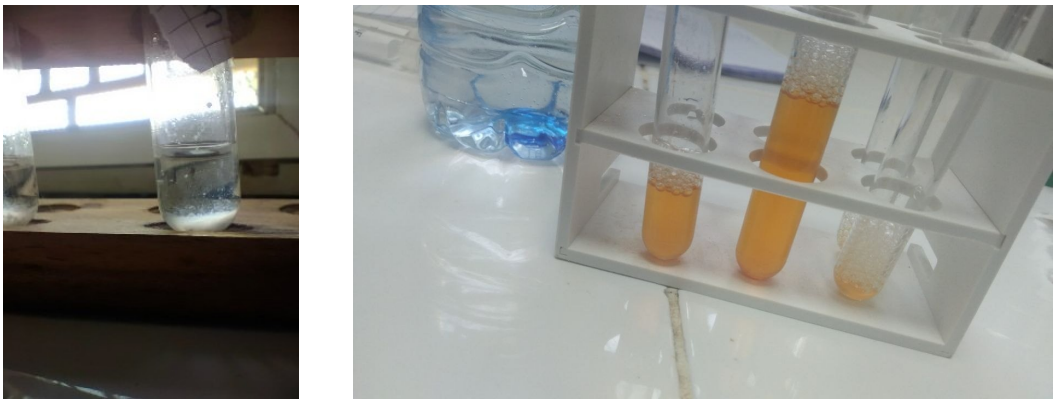
الزجاج الرئيسي NPZSSF (SnF_2–SrF_2–ZnF_2–$NaPO_3$)، قُورِن بزجاجين معدَّلين: NPZSLB (ببورات الليثيوم $LiBO_3$ بدل SnF_2) وNPZSSA (بالألومينا Al_2O_3)، كما في الجدول 1.3.

جدول 1.3: العيّنات الزجاجية المدروسة وأنظمتها التركيبية.

الرمز	النظام الزجاجي	الدور/المُميِّز
NPZSSF	$SnF_2–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	الزجاج الرئيسي
NPZSLB	$LiBO_3–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	مقارنة: بورات الليثيوم بدل SnF_2
NPZSSA	$Al_2O_3–SnF_2–SrF_2–ZnF_2–NaPO_3$	مقارنة: ألومينا

3.1.3 منهجية الغمر والتوصيف

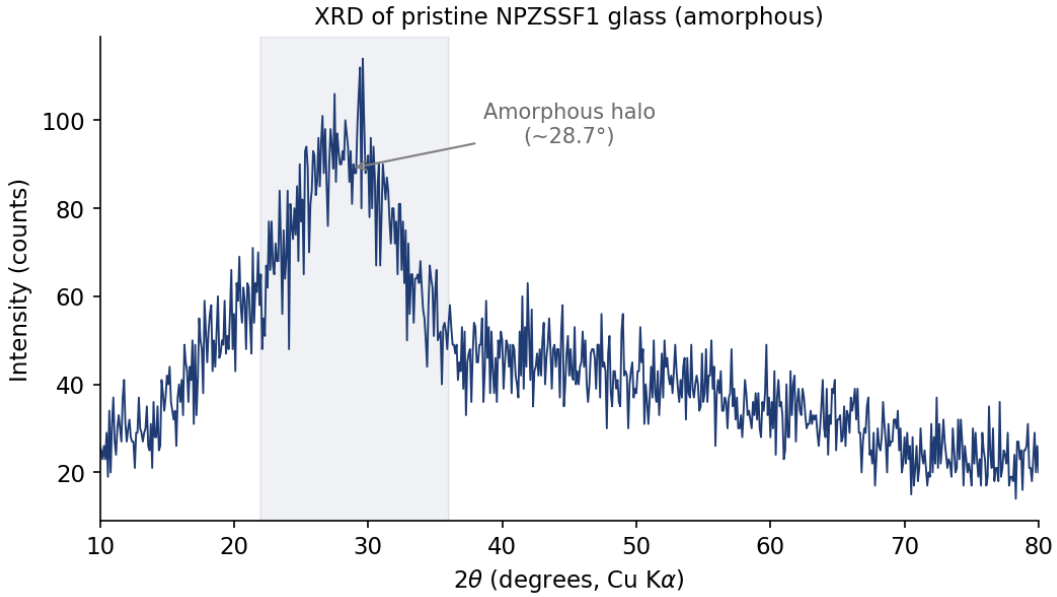
أُجريت تجارب الغمر على مساحيقَ زجاجيةٍ معقّمة، حُضِنت عند 37 °C. في البلازما: 0.1 g من المسحوق في 0.5 mL بلازما (نسبة سائل/صلب صغيرة)، على فترات حتى 21 يوماً، مع متابعة الراسب حتى اليوم 30. وفي SBF (محلول كوكوبو المعياري، 7.4 pH): مسحوقٌ مغمورٌ في 2 mL، حتى 21 يوماً. واقتُصِر غسلُ عيّنات التحليل السطحي على الماء المقطّر. وأُجري الحيود السيني بإشعاع αCu K ($\lambda = 1.5406$ Å) من $2\theta = 10°$ إلى 80°، واقتُصِر استعماله على إثبات الطبيعة الزجاجية قبل الغمر لقلّة كمّية المسحوق. وسُجِّلت أطياف FTIR-ATR في المجال 4000--400 cm^{-1} على السطح وعلى المحلول. وقِيس تركيزا الفوسفور والكالسيوم في البلازما (mg/L).



شكل 1.3: عيّناتُ مسحوق الزجاج مغمورةً في الوسطين: البلازما الغنيّة بالبروتين (لونٌ برتقاليٌّ مميّز) ومحلول SBF الخالي من البروتين (محلولٌ صافٍ يتجمّع في قاعه راسبٌ أبيض). يبرز الفارقُ اللونيُّ والقَوامي طبيعةَ كلٍّ من الوسطين، وهو ما تنبني عليه مقارنةُ السلوك في هذا الفصل.

4.1.3 التوصيف البنيوي للزجاج قبل الغمر

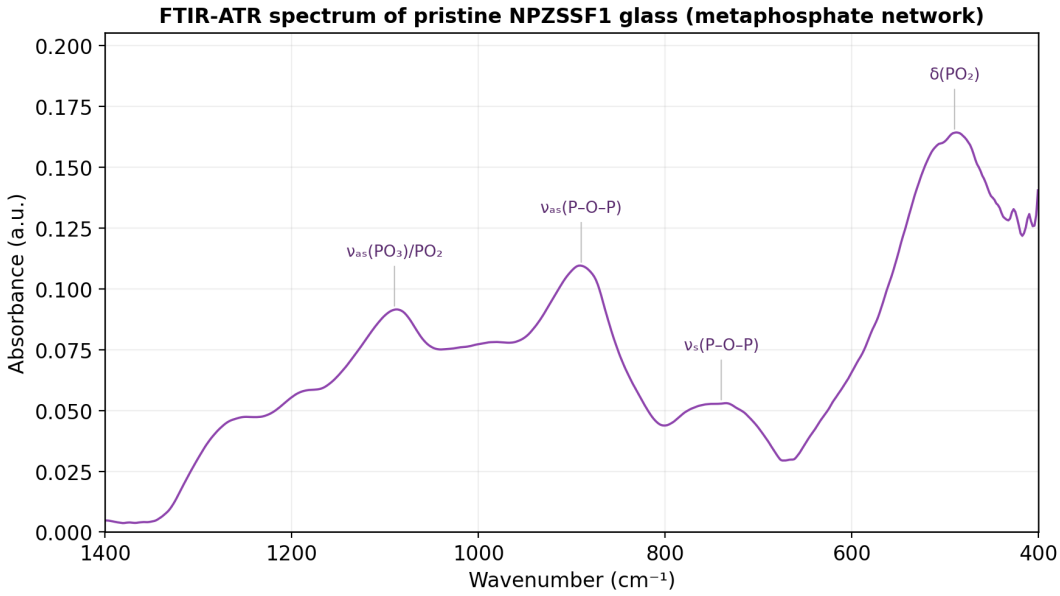
يُظهِر مخطّط XRD للزجاج البكر (الشكل 2.3) حدبةً عريضةً مركزُها قرابة 28.7° دون قممٍ بلّورية — توقيعُ المادّة اللابلّورية، فتتأكّد الطبيعة الزجاجية.



شكل 2.3: مخطّط XRD للزجاج NPZSSF قبل الغمر (حدبة لابلّورية، غياب القمم).

ويؤكّد طيف FTIR للزجاج البكر (الشكل 3.3) بصمةَ شبكة الميتافوسفات: $\nu_{as}(\mathrm{PO_2/PO_3})$ ∼1090، وP--O--P (∼890 و∼740)، و$\delta(\mathrm{PO_2})$ ∼490 $\mathrm{cm^{-1}}$.

وتُقرأ هذه الأشرطة بدلالة بنية السلاسل الميتافوسفاتية (وحدات $\mathrm{Q^2}$): فالشريط القويّ قرب 1090 يخصّ التمدّد غير المتماثل لمجموعتَي $\mathrm{PO_3/PO_2}$ الطرفية، والشريطان قرب 890 و740 يخصّان التمدّدَين غير المتماثل والمتماثل لجسور P--O--P الرابطة بين الرباعيات على طول السلسلة، بينما يخصّ الشريط قرب 490 انثناءَ $\mathrm{PO_2}$. والأهمّ أن الطيف يخلو من أشرطة الأباتيت المميّزة (ν_1 عند 960، ν_4 عند 565) ومن أشرطة O--H والكربونات القويّة، وهو ما يؤكّد أن العيّنة البكر زجاجٌ فوسفاتيٌّ صرفٌ لم يتعدَن بعد ويكونُ بذلك المرجعَ الذي تُقارَن به أطيافُ ما بعد الغمر.



شكل 3.3: طيف FTIR-ATR للزجاج NPZSSF قبل الغمر مع تعيين أشرطة الميتافوسفات.

2.3 السلوك في بلازما الدم: الذوبان والترسّب

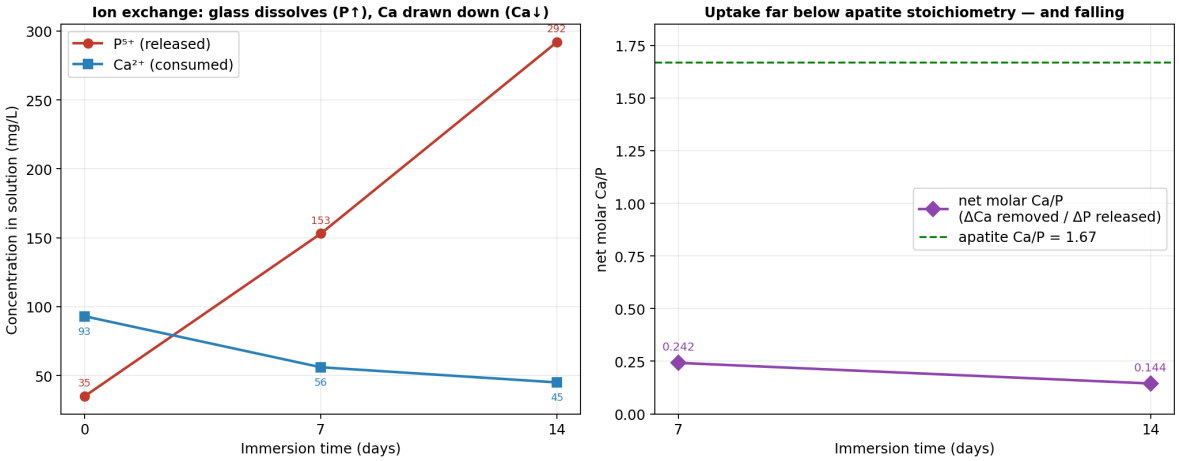
1.2.3 ملاحظة منهجية في قراءة الأطياف

شدّةُ أشرطة ATR تتعلّق بضغط التماس، فلا يُعتمَد على الشدّة المطلقة بل على المواضع والنِسَب وظهور/اختفاء الأشرطة. ويُميَّز بين طيف المحلول (ما هو ذائب) وطيف السطح (ما على السطح)؛ فتزايدُ الفوسفات في طيف البلازما يعني إطلاقَه من الزجاج لا استهلاكَه.

2.2.3 التحليل الكمّي: ذوبانٌ وإطلاقٌ أيوني

يرتفع الفوسفور في البلازما من 35 إلى 153 ثمّ 292 mg/L خلال 14 يوماً (نحو ثمانية أضعاف) — دليلُ ذوبان الزجاج؛ بينما يتناقص الكالسيوم من 93 إلى 45 mg/L (الشكل 4.3). والنسبة المولية الصافية للسحب (P/Ca) تبلغ 0.24 ثمّ 0.14، وهي أدنى بكثيرٍ من نسبة الأباتيت (1.67) وتبتعد عنها؛ فالكالسيوم المسحوب لا يذهب إلى أباتيت بل إلى تبادلٍ أيونيٍّ و/أو ترسّب CaF_2.

ويُقرأ هذا السلوك في ضوء طبيعة الزجاج: فبما أنه خالٍ من الكالسيوم في تركيبه، فإن أيّ كالسيومٍ في النظام مصدرُه البلازما نفسها؛ ومن ثمّ فإن تصاعد الفوسفور الحادّ يعكس تفكُّكَ شبكة الميتافوسفات وإطلاقَ سلاسل الفوسفات في المحلول، لا استهلاكَ فوسفاتٍ من الوسط كما يحدث عند التمعدُن السطحي. ولو كان التمعدُن السطحي هو المهيمن لتوقّعنا نضوبَ الفوسفات من المحلول لا تصاعدَه. كما أن ابتعاد نسبة P/Ca عن قيمة الأباتيت — بدل اقترابها منها مع الزمن — يؤكّد أن المرحلة المبكّرة محكومةٌ بالذوبان لا بالبناء الأباتيتي. وهذه القراءة الكمّية تتكامل مع أطياف السطح والمحلول لترسم صورةً متّسقة: هيمنة الذوبان في البلازما خلال الأسبوعين الأوّلين.



شكل 4.3: تطوّر [P] و[Ca] في البلازما (يسار) والنسبة المولية الصافية P/Ca مقابل نسبة الأباتيت (يمين).

3.2.3 تطوّر سطح الزجاج في البلازما

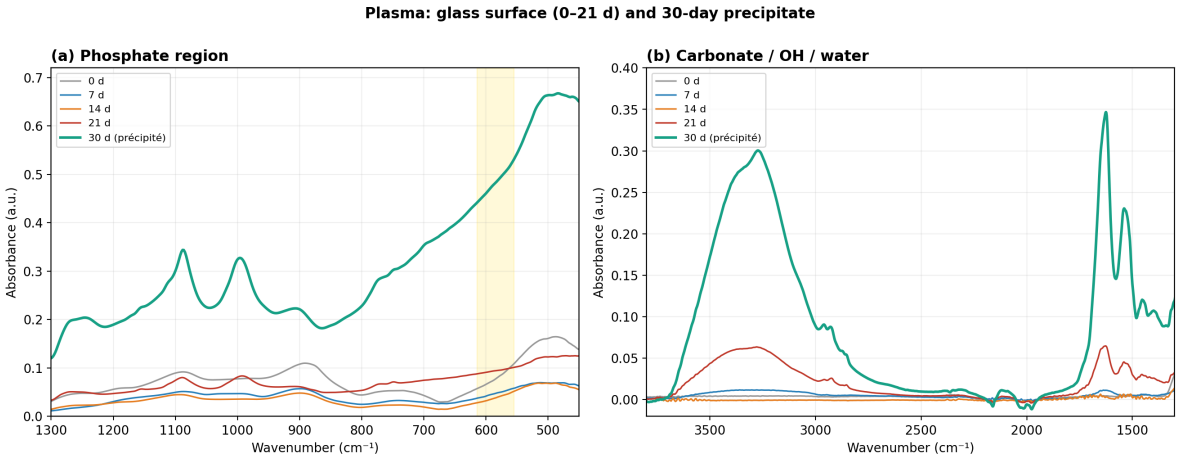
حتى اليوم 14 يبقى طيف سطح الزجاج قريباً من بصمة الزجاج البكر (ذوبانٌ وإزالةٌ بلمرة)، دون بصمة أباتيت سطحية. وعند اليوم 21 يبدأ ترطيبٌ سطحيٌّ ضعيفٌ مبكّر (ظهور O–H وكربوناتٍ خفيفة مع تحوّل بيئة الفوسفات)، يبقى أضعفَ بكثيرٍ من الطور المكتمل. ولا تظهر الأشرطة الأباتيتية القويّة إلا في عيّنة اليوم 30، التي هي — كما يلي — راسبٌ لا طبقةٌ سطحية (الشكل 5.3).

وهذا التطوّر السطحي البطيء يتّسق مع قراءة التحليل الكمّي: فما دام الفوسفور يتصاعد في المحلول والسطح يحتفظ ببصمته الزجاجية، فإن العملية المهيمنة هي تفكّك الشبكة لا بناءُ طبقةٍ جديدة. والترطيبُ الطفيف عند اليوم 21 يمثّل بدايةً متأخّرةً لإعادة الترتيب السطحي، لكنه لا يبلغ مرتبة الطبقة المكتملة التي نراها في SBF. ويُبرز هذا التدرّج أهميةَ التمييز بين «ترطيبٍ سطحيٍّ مبكّر» و«طبقةٍ أباتيتيةٍ مكتملة»، تفادياً للمبالغة في تفسير الإشارات الضعيفة.

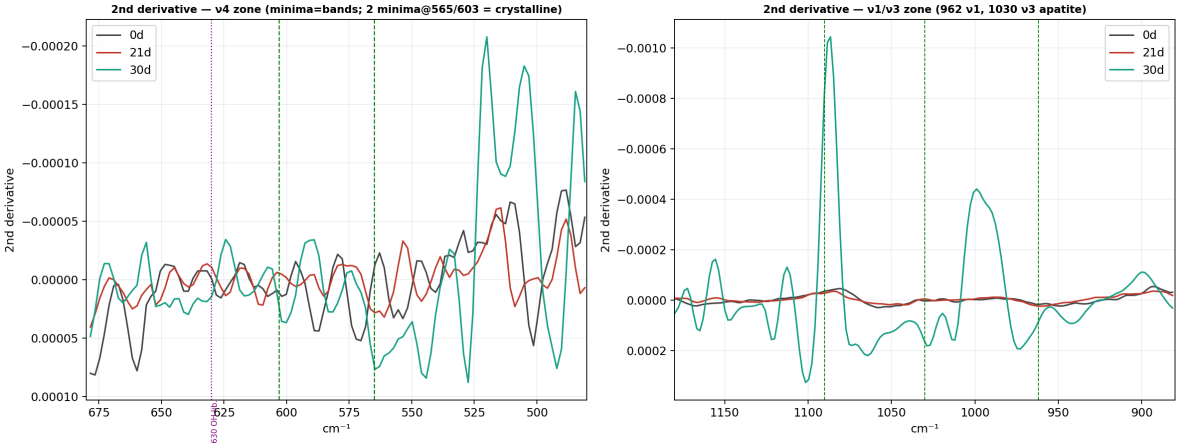
4.2.3 راسب اليوم 30 (استنفاد البلازما)

نظراً لِصِغَر حجم البلازما (0.5 mL على 0.1 g زجاج)، تشبّع الوسط بسرعة: فبحلول اليوم 21 صارت البلازما ذات قوامٍ دسم/متخثّر، وبحلول اليوم 30 استُنفِدت كلّياً وتحوّل المزيج إلى راسبٍ أبيض. ولذلك فإن طيف اليوم 30 يخصّ **راسبَ فوسفات الكالسيوم الكربوناتي من مزيج الزجاج+البلازما، لا طبقةً على سطح الزجاج.** وقد حُلِّلت عيّنتان من الراسب فأعطتا النمط نفسه، وتُظهِران أشرطة ν_3/ν_1 والكربونات (1420–1470) وO–H (3570∼) والماء (3300∼) — أي فوسفاتَ كالسيومٍ كربوناتيٍّ مُمَيَّه. وتبيّن المشتقّةُ الثانية أن هذا الراسب ضعيفُ التبلّر (عدم انحلال ثنائية ν_4 عند 565 و603).

ويُعدّ هذا التمييز جوهرياً في قراءة النتائج: فلو اكتُفِي بطيف اليوم 30 وحده لاستُنتِج خطأً أن الزجاج «كوّن طبقةً أباتيتيةً سطحيةً قويّة» في البلازما. غير أن السياق الكامل — صِغَرُ الحجم، واستنفادُ الوسط، وكونُ العيّنة مزيجاً مُجفَّفاً من الزجاج والبلازما لا سطحَ زجاجٍ معزولاً — يكشف أن ما نراه راسبٌ كتليٌّ تشكّل في النظام كلِّه، لا طبقةٌ نمت على سطح الزجاج. ومن ثمّ فإن الراسب دليلٌ على قدرة النظام على التعدُّن الفوسفو-كلسي، لكنه ليس برهاناً على النشاط الحيوي السطحي للزجاج في البلازما — وهو تمييزٌ تفرضه أمانةُ التفسير. وضعفُ تبلّر الراسب (المُستدَلّ عليه من المشتقّة الثانية) متّسقٌ مع طبيعة الأباتيت الحيوي المبكّر الناقص البلورة.



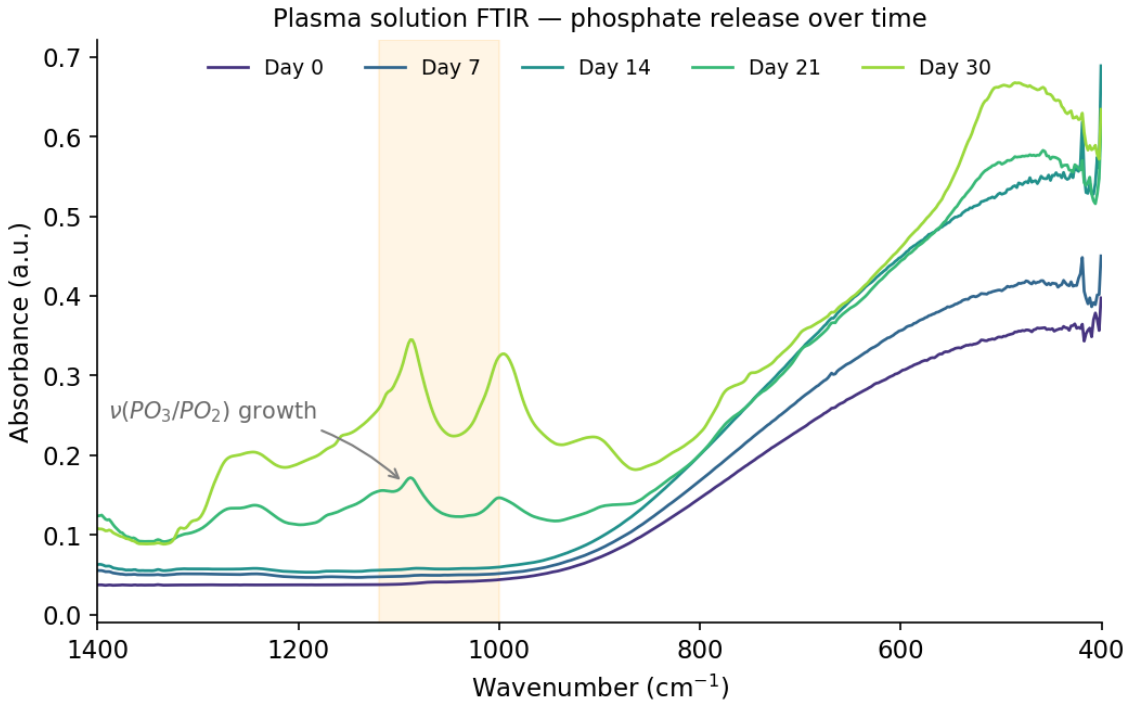
شكل 5.3: البلازما — أطياف سطح الزجاج (0–21 يوماً) وراسب اليوم 30: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O–H/الماء. السطح يبقى زجاجياً حتى 21 يوماً، والراسب وحده يُظهِر أشرطة فوسفات الكالسيوم الكربوناتي.



شكل 6.3: المشتقّة الثانية لراسب اليوم 30، ظهور ν_3/ν_1 مع عدم انحلال ثنائية ν_4 يدلّ على طورٍ فوسفو-كلسيٍّ ضعيف التبلّر.

5.2.3 تطوّر المحلول (البلازما)

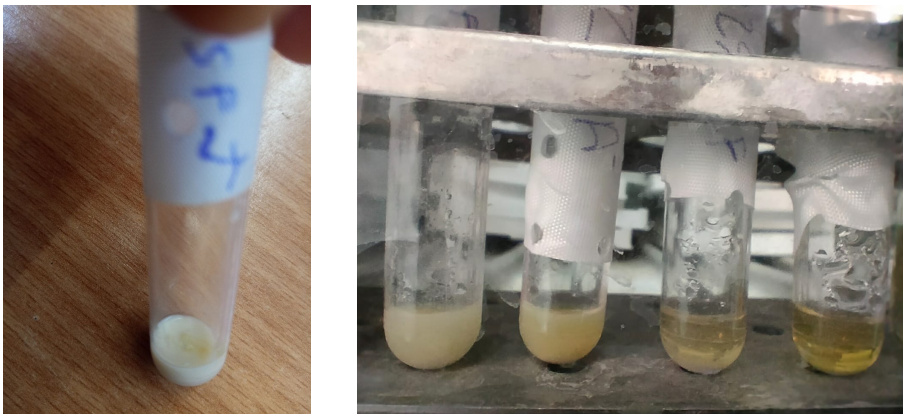
يؤكّد طيف البلازما الذوبانَ من الجهة المقابلة (الشكل 7.3): تنمو أشرطة الفوسفات في المحلول ($\sim 1050\ \mathrm{cm^{-1}}$) مع الزمن، إذ لم تكن بارزةً في البداية — دليلٌ مباشرٌ على إطلاق الزجاج للفوسفات.



شكل 7.3: أطياف البلازما (المحلول) خلال الغمر، مُظهِرةً نموَّ أشرطة الفوسفات مع الزمن.

6.2.3 الملاحظات البصرية

تغيّر لون البلازما خلال الحضن، ثم تحوّلها إلى قوامٍ دسمٍ فراسبٍ أبيض عند اليوم 30. وعند التجفيف لوحِظ تشكّلُ طبقةٍ بيضاء (مع بقعةٍ دسمةٍ من البروتين). غير أن اللون الأبيض وحده لا يُعرّف الطور، فيبقى التعريف للتقنيات الطيفية والعنصرية.



شكل 8.3: ملاحظةٌ بصرية: (يسار) تطوّر الوسط في الأنابيب أثناء الحضن عند 37 °C حتى تشكّل راسبٍ أبيض؛ (يمين) قرص الراسب الأبيض المعزول من البلازما عند اليوم 30 (مع بقعةٍ دسمةٍ من البروتين). واللون الأبيض وحده لا يُعرّف الطور، فيبقى التعريف للتقنيات الطيفية والعنصرية.

7.2.3 التفسير المتكامل وحدود الدراسة

في البلازما يهيمن الذوبان وإطلاق الأيونات (تصاعد الفوسفور، إزالة بلمرة الشبكة، سحب الكالسيوم دون نسبة الأباتيت)، دون تمعدُنٍ سطحيٍّ حتى 21 يوماً. ويُعزى تأخّر التمعدُن السطحي إلى عاملين: امتزازُ بروتينات البلازما على السطح فتشغل مواقع نواة فوسفات الكالسيوم وتؤخّر الأباتيت [18, 26]، وصِغَرُ حجم البلازما الذي يُسرّع تشبّع الوسط واستنفادَه فيترسّب فوسفات الكالسيوم ككتلةٍ (اليوم 30) بدل طبقةٍ سطحيةٍ رقيقة. أي أن الراسب الكربوناتي دليلٌ على تمعدُنٍ فوسفو-كلسيٍّ في النظام، لا برهانٌ على طبقةٍ سطحيةٍ على الزجاج في البلازما.

ويتعاضد مع هذين العاملين أثرٌ تركيبيٌّ ثالث: محتوى الزجاج من السترونسيوم والزنك، وكلاهما معروفٌ بإبطاء تبلور الأباتيت [9, 28]. فيجتمع بذلك ثلاثةُ أسبابٍ متضافرةٍ لتأخّر التمعدُن السطحي في البلازما: التثبيط البروتيني، والاستنفاد السريع للوسط الضئيل، والإبطاء التركيبي. وهذا التفسير المتعدّد العوامل يوضّح لماذا لا يتناقض غيابُ الطبقة السطحية في البلازما مع كون الزجاج نشطاً حيوياً (كما يثبت اختبار SBF)؛ فالمسألة مسألةُ حركيةٍ وظروفِ وسط،

لا انعدامِ نشاطٍ حيويٍّ جوهري.

وتبقى الدراسة محدودةً بالطابع النوعي لشدّات ATR وبتعذّر تأكيد طور الراسب بـXRD لقلّة الكمّية (فاعتُمِدت المشتقّة الثانية)؛ ويُوصى بـEDX وMicro-Raman لإتمام التعريف.

3.3 النشاط الحيوي في محلول SBF: الطبقة السطحية

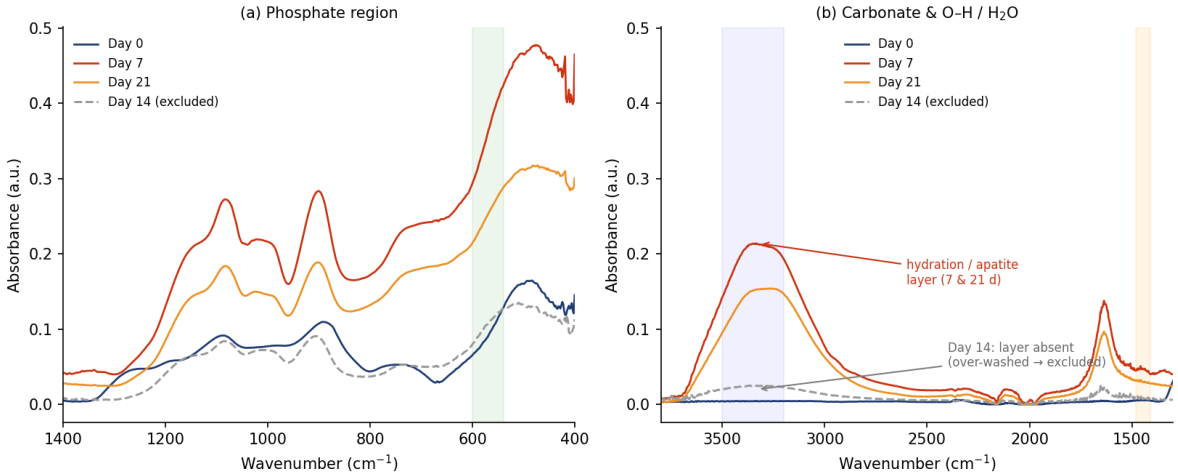
محلول SBF محلولُ كوكوبو المعياري الخالي من البروتينات والخلايا، يحاكي تركيز أيونات البلازما عند pH 7.4، ويُستعمَل اختباراً معيارياً (in vitro) لتقييم تشكّل طبقة الأباتيت. وخلوّه من البروتينات يجعله وسطاً أنظفَ لكشف النشاط الحيوي السطحي، إذ إن البروتينات — الموجودة في البلازما — معروفةٌ بأنها كوابحُ لنواة الأباتيت [18].

1.3.3 تطوّر سطح الزجاج في SBF

على خلاف البلازما، يُظهِر سطح الزجاج في SBF تشكّلَ طبقةٍ فوسفو-كلسيةٍ كربوناتيةٍ من نوع الأباتيت خلال **سبعة أيام** (الشكل 9.3): تنمو أشرطة PO_4 ν_1 (960∼) وν_3 (1010∼ و1090) وν_4 (565∼)، مع أشرطة الكربونات (1450∼) وH--O/الماء (3300--3570∼) القويّة، الغائبة في الزجاج البكر. ويتأكّد هذا الظهور بوضوحٍ عند 21 يوماً. وهو الدليل المباشر والنظيف على النشاط الحيوي: قدرةُ الزجاج على بناء طبقةٍ من نوع الأباتيت على سطحه في الوسط المعياري. وهذا الزمن (سبعة أيام) ينسجم تماماً مع ما رُصِد للزجاجات الفوسفاتية الحاوية للسترونسيوم: ففي زجاجٍ فوسفاتيٍّ عالي المحتوى، يتشكّل الأباتيت خلال **ثلاثة أيام** في الحالة الكلسية الصرفة، ويتأخّر إلى **سبعة أيام** عند الاستبدال الجزئي بالسترونسيوم، وإلى **ثمانية وعشرين يوماً** في الحالة الكاملة السترونسيوم [31]؛ فيقع زجاجُنا الحاوي للسترونسيوم في النطاق المتوقَّع بدقّة.

والدلالة البنيوية لهذه التغيّرات أن السطح تحوّل من بصمة الميتافوسفات الزجاجي إلى بصمة الأباتيت: فظهورُ ν_1 وν_4 للفوسفات الرباعي السطوح المنتظم يدلّ على إعادة ترتيبٍ نحو طورٍ أباتيتيٍّ، وظهورُ الكربونات يدلّ على إدماج CO_3^{2-} في الطور (أباتيتٌ كربوناتي شبيهٌ بمعدن العظم)، وظهورُ H--O/الماء يدلّ على ترطّب الطبقة. ويُلاحَظ أن ثنائية ν_4 لا تنحلّ تماماً، أي أن الطبقة ضعيفة التبلّر — وهو سلوكٌ متوقَّعٌ للأباتيت الحيوي المبكّر الذي يبدأ لابلّورياً ثم يتبلور تدريجياً. وهذا التطوّر السطحي في غضون أسبوعٍ يضع NPZSSF ضمن الزجاجات النشطة حيوياً رغم تأخّره في

البلازما.



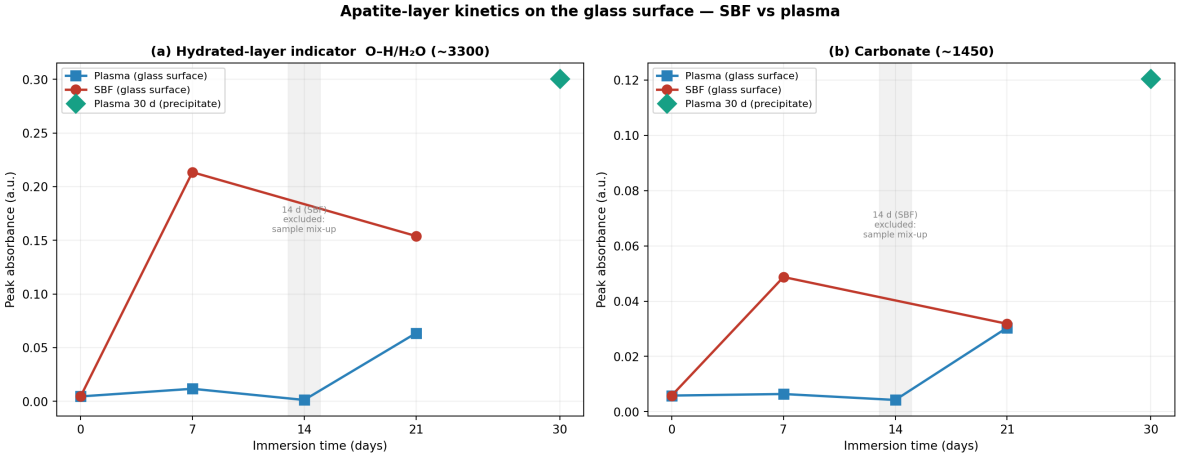
شكل 9.3: SBF — أطياف سطح الزجاج عند 0 و7 و21 يوماً: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O--H/الماء. تظهر الطبقة الأباتيتية بوضوحٍ عند 7 و21 يوماً (حدبة O--H/الماء القويّة). الخطّ المتقطّع: قياس اليوم 14 المُستبعَد، إذ تكاد تنعدم فيه حدبةُ الطبقة بسبب الغسل المفرط الذي أزال الطبقةَ الوليدة.

ملاحظةٌ منهجيةٌ شفّافة: يُعرَض النشاط الحيوي في SBF بنقطتَي 7 و21 يوماً، وكلتاهما تُظهِران الطبقة بوضوح. أمّا قياس اليوم 14 فقد **استُبعِد لسببٍ تجهيزيٍّ موثَّق**: إذ تعرّضت العيّنة لغسلٍ مفرطٍ أثناء التحضير، والغسلُ المفرط يجرف الطبقةَ الأباتيتيةَ الوليدةَ الرخوة (ضعيفة الالتصاق في مراحلها المبكّرة) عن السطح. ويؤكّد هذا التفسيرَ شكلُ الطيف نفسه (الخطّ المتقطّع في الشكل 9.3): فبينما تبلغ حدبةُ O--H/الماء — المؤشّر المباشر على الطبقة المميّهة — قيمتَها العظمى عند اليومين 7 و21، تكاد تنعدمُ في قياس اليوم 14 وتعود إلى مستوى الزجاج البكر تقريباً. ولمّا كانت الطبقةُ حاضرةً بقوّةٍ قبله (7 أيام) وبعده (21 يوماً)، فإنّ غيابَها عند اليوم 14 لا يُفسَّر بتطوّرٍ كيميائيٍّ (إذ لا تختفي الطبقةُ ثم تعود)، بل بإزالتها ميكانيكياً أثناء الغسل — وهو ما يجعل النقطة غيرَ ممثّلةٍ لحالة السطح فيُقصى من التحليل الكمّي حفاظاً على سلامة التفسير. وقد أُعيد القياسُ مرّتين متطابقتين فأكّدتا النتيجة نفسها، ما يرجّح أنّ الخلل في تجهيز العيّنة لا في القياس.

ويُبرِز الشكل 10.3 المقارنةَ الحركية بين الوسطين بمؤشّرٍ نسبيٍّ للطبقة المميّهة (O--H/الماء والكربونات): تقفز الإشارة في SBF عند 7 أيام وتبقى عند 21 يوماً، بينما تظلّ ضعيفةً في البلازما حتى ترطيبٍ مبكّرٍ عند 21 يوماً، ولا تكتمل إلا في راسب اليوم 30.

ويلخّص هذا المؤشّرُ الحركي جوهرَ الفرق بين الوسطين في صورةٍ كمّيةٍ نسبية: ففي SBF يحدث «قفزٌ» مبكّرٌ يدلّ على

بدء بناء الطبقة خلال الأسبوع الأول واستقرارها بعده، أي حركيةُ تمعدُنٍ سطحيٍّ سريعة. أمّا في البلازما فيبقى المؤشّر منخفضاً طوال الفترة المبكّرة، ولا يرتفع إلا متأخّراً وبصورةٍ جزئية، ما يعكس هيمنةَ الذوبان وتأخّرَ التمعدُن. وهذا التباين الحركي — لا مجرّد الحضور/الغياب — هو ما يمنح المقارنة قوّتها التفسيرية، إذ يُظهِر أن المسألة فرقٌ في سرعة العملية وزمنها لا في وجود النشاط الحيوي من عدمه.



شكل 10.3: حركية الطبقة الأباتيتية على سطح الزجاج — SBF مقابل البلازما: (a) مؤشّر H--O/H_2O، (b) الكربونات. نقطة 14-SBF مُستبعَدة (الغسل المفرط أزال الطبقةَ الأباتيتيةَ الوليدة).

2.3.3 المقارنة بين الوسطين ضمن الأدبيات

يتّضح تباينُ السلوك: في SBF (بلا بروتين) يتمعدَن السطح خلال أسبوع؛ وفي البلازما (ببروتين + حجمٍ ضئيل) يهيمن الذوبان ويتأخّر التمعدُن السطحي حتى تُستنفَد البلازما فيترسّب فوسفاتُ الكالسيوم ككتلة. وهذا متّسقٌ مع الأدبيات المُحكَّمة: تمتزّ بروتيناتُ المصل على سطح الزجاج الحيوي وتشغل مواقعَ ترسّب الكالسيوم-فوسفات فتؤخّر تشكّل الأباتيت وتبلوُره [26, 29]، كما أن غياب البروتينات في SBF يجعله يسمح بتشكّل الأباتيت أسرع [18]. ويُذكَر أن الفلور بكمّياتٍ قليلةٍ يعزّز تشكّل الأباتيت (بينما تؤخّره البروتينات) [26]، وهو ما يدعم نشاط هذا الزجاج الفلوروفوسفاتي في SBF.

ويحمل هذا التطابقُ مع الأدبيات دلالةً مزدوجة: فهو من جهةٍ يُعزّز الثقةَ في قراءتنا للنتائج (إذ تتّسق مع آلياتٍ موثّقةٍ في دراساتٍ مستقلّة)، ومن جهةٍ أخرى يضع نتائج هذه المذكّرة في سياقها العلمي الأوسع.

ولتدقيق هذا الموضع كمّياً، يقارن الجدول 2.3 زمنَ بداية الأباتيت في SBF لزجاجنا بقيمٍ منشورةٍ لأنظمةٍ فوسفاتيةٍ

مرجعية. يتّضح أنّ زمن السبعة أيام المرصود لـNPZSSF يطابق تماماً الزجاجَ الفوسفاتيَّ المُستبدَل جزئياً بالسترونسيوم، ويقع بين الحالة الكلسية الصرفة (أسرع) والكاملة السترونسيوم (أبطأ) [31]؛ وهو ما يدعم كمّياً عزْوَنا تأخّرَ التمعدُن إلى محتوى السترونسيوم (والزنك) المُبطِئ. ويُكمِّل هذه الصورةَ أنّ السترونسيوم يرفع معدّل الذوبان وإطلاق الأيونات في الأنظمة الفوسفاتية [8, 9]، وأنّ الزنك يعزّز التمعدُن والتعبيرَ العظمي لكنه يميل إلى إبطاء التبلور [7, 28] — وكلاهما متّسقٌ مع سلوك NPZSSF: ذوبانٌ مبكّرٌ نشط، وتمعدُنٌ سطحيٌّ متأخّرٌ نسبياً لكنه مؤكَّد.

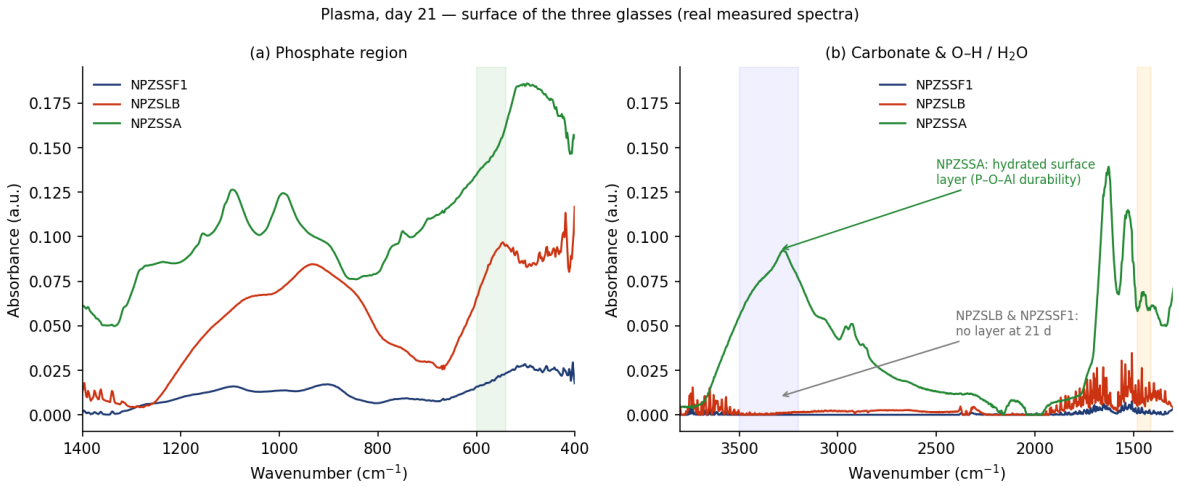
جدول 2.3: مقارنة زمن بداية تشكّل الأباتيت في SBF بين NPZSSF وأنظمةٍ فوسفاتيةٍ مرجعية من الأدبيات.

النظام الزجاجي	بداية الأباتيت في SBF	المرجع
فوسفاتيٌّ كلسيٌّ صرف	3 أيام	[31]
فوسفاتيٌّ مُستبدَلٌ جزئياً بـSr	7 أيام	[31]
فوسفاتيٌّ كاملُ Sr (بلا Ca)	28 يوماً	[31]
NPZSSF (هذا العمل، حاوٍ Zn+Sr)	~ 7 أيام	—

غير أن خصوصية عملنا تكمن في الجمع بين ثلاثة شروطٍ نادراً ما تجتمع: زجاجٌ خالٍ من الكالسيوم (يعزل مصدر الكالسيوم)، ومقارنةٌ مباشرةٌ بين SBF والبلازما الحقيقية (تعزل أثر البروتينات)، وتحليلٌ متكاملٌ يميّز الذوبان عن الترسّب عن التمعدُن السطحي. وبذلك لا تكتفي الدراسة بتأكيد ما هو معروف، بل تقدّم حالةً تطبيقيةً واضحةً تُبرز كيف يمكن أن يقود الوسطُ الواحد (لو اعتُمِد منفرداً) إلى استنتاجاتٍ متعارضةٍ ظاهرياً حول المادة نفسها.

4.3 مقارنة التراكيب الثلاثة عند 21 يوماً (في البلازما)

قُورِن NPZSSF بالزجاجين NPZSLB وNPZSSA بعد الغمر في البلازما عند الزمن المطابق 21 يوماً (في وسط البلازما لا SBF). يكشف الشكل 11.3 والجدول 3.3 أن أشرطة الطبقة المميّهة (كربونات، O--H، ماء، ν_4) تبقى عند مستوى الضجيج لدى NPZSSF وNPZSLB، بينما تظهر بوضوحٍ لدى NPZSSA.



شكل 11.3: مقارنة سطح التراكيب الثلاثة (NPZSSF، NPZSLB، NPZSSA) بعد 21 يوماً في البلازما، من الأطياف المقيسة: (a) منطقة الفوسفات، (b) الكربونات/O--H/الماء. يتفرّد NPZSSA بحدبة ترطّبٍ واضحة (طبقةٌ مُمَيَّهةٌ مبكّرة)، بينما يبقى NPZSSF وNPZSLB عند مستوى الزجاج.

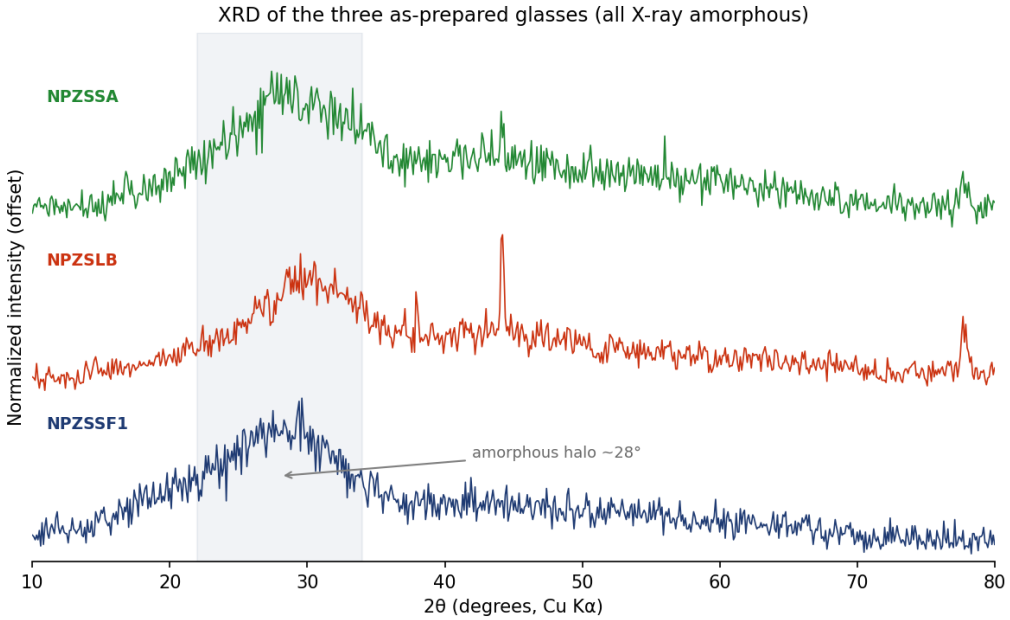
جدول 3.3: شدّات الأشرطة التشخيصية عند 21 يوماً في البلازما.

العيّنة	كربونات ∼1450	O--H ∼3570	ماء ∼3300	ν_4 ∼565	الطبقة
NPZSSF	0.001	0.002	0.000	0.011	غائبة
NPZSLB	0.014	0.007	0.000	0.051	غائبة
NPZSSA	∼0	0.043	0.087	0.032	مبكّرة

فعند 21 يوماً في البلازما يتفرّد NPZSSA (الألومينا) بظهور طبقةٍ سطحيةٍ مُمَيَّهةٍ مبكّرة — يدلّ عليها أساساً نموُّ حدبة O--H/الماء (∼3300) الغائبة لدى NPZSSF وNPZSLB. ويُفهَم ذلك بأن روابط P--O--Al ثبّت السطح بما يكفي لِنواة الطبقة والاحتفاظ بها مبكّراً (متانةٌ «مثلى» للنشاط الحيوي) [21, 22]، في حين يُفسَّر تأخّر NPZSSF بمحتواه من السترونسيوم والزنك المُبطِئَين للأباتيت [9, 23, 28]. أمّا NPZSLB فلم يُظهِر طبقةً عند 21 يوماً، ويُحتَمل أن البورات/الليثيوم يرفعان الذوبان. وهذه المقارنة محدودةٌ بطبيعة ATR وبلقطةٍ زمنيةٍ واحدةٍ لـNPZSSA/NPZSLB، وتحتاج EDX وسلسلةً زمنيةً مطابقة.

ويرسم هذا الترتيب (NPZSLB > NPZSSF > NPZSSA عند 21 يوماً في البلازما) صورةً متّسقةً مع مبدأ توازن المتانة والذوبان: فالألومينا تمنح متانةً تكفي لتثبيت السطح وبدء التنوّي دون أن تمنع التفاعل، بينما يجمع NPZSSF عاملَي إبطاءٍ (السترونسيوم والزنك) يؤخّران التبلور، ويُحتَمل أن NPZSLB يقع في طرف الذوبان المفرط الذي يحول دون استقرار طبقةٍ سطحية. ويجب التذكير بأن هذا الترتيب يخصّ وسط البلازما تحديداً؛ فلا يصحّ تعميمه على SBF الذي قد يُظهِر فيه NPZSSF نشاطاً أبكر (كما ثبت لعيّنته خلال سبعة أيام) لغياب التثبيط البروتيني.

ويدعم حيودُ الأشعة السينية للعيّنات المُحضَّرة هذه القراءة من الجهة البنيوية (الشكل 12.3): إذ تُظهِر التراكيب الثلاثة (NPZSSF، NPZSLB، NPZSSA) حدبةً عريضةً لابلّوريةً مركزُها قرابة 28°، دون أيّ قممٍ بلّوريةٍ حادّة ولا توقيعٍ لطورٍ أباتيتيّ (32°/26°). فتتأكّد بذلك الطبيعةُ الزجاجيةُ اللابلّورية للتراكيب الثلاثة قبل الغمر، ويبقى التمييزُ بين سلوكها الحيوي موكولاً إلى FTIR والتحليل الكمّي كما سبق.



شكل 12.3: حيود الأشعة السينية للزجاجات الثلاثة قبل الغمر: تُظهِر NPZSSF وNPZSLB وNPZSSA جميعُها حدبةً عريضةً لابلّوريةً (∼28°) دون قممٍ بلّورية، ما يؤكّد طبيعتَها الزجاجية.

ويمكن إرجاعُ هذا الترتيب إلى كيمياء الشبكة في كلّ تركيب. فالألومنيوم في NPZSSA يدخل الشبكة مكوِّناً جسوراً من نوع P--O--Al تربط سلاسلَ الميتافوسفات وتحوّل جزءاً من الأكسجين غير الرابط إلى رابط، فترتفع متانةُ الشبكة الكيميائية ومقاومتُها للتحلّل المائي [21, 22]؛ وهذا القدرُ من المتانة يُبطئ الذوبانَ بما يكفي لتثبيت سطحٍ يحتفظ بنواة الطبقة الأباتيتية ويسمح بنموّها مبكّراً — أي إنّ الألومينا تقرّب التركيب من نافذة المتانة المثلى للنشاط الحيوي. وعلى النقيض، يُدخِل NPZSLB أيونَ الليثيوم Li^+ (مُعدِّلٌ أحاديُّ التكافؤ صغيرُ الحقل) مع بورات الليثيوم، فيكسر مزيداً من روابط الشبكة ويرفع معدّل الذوبان، فيقع التركيب على الأرجح في طرف الذوبان المفرط الذي يَجرف أيَّ نواةٍ سطحيةٍ قبل أن تستقرّ، فلا تظهر طبقةٌ عند 21 يوماً [3, 6]. أمّا NPZSSF فيقع بين الحدّين: شبكتُه الميتافوسفاتية الحاوية للسترونسيوم والزنك تذوب بمعدّلٍ معتدل، لكنّ هذين العنصرين يُبطئان تبلورَ الأباتيت [9, 23, 31]، فيتأخّر ظهورُ الطبقة في البلازما دون أن ينعدم النشاطُ الحيوي الكامن (الظاهر في SBF). وبهذا يرسم التباينُ بين التراكيب الثلاثة خريطةً عمليةً للمفاضلة بين المتانة والذوبان والإبطاء التركيبي في تصميم الزجاج الفوسفاتي الحيوي.

5.3 مناقشةٌ عامةٌ للنتائج

تتقاطع نتائج هذا الفصل في صورةٍ متّسقة: ففي البلازما تشير المؤشّرات الثلاثة — التصاعد الحادّ للفوسفور في المحلول، وبقاء طيف السطح زجاجياً حتى 21 يوماً، وابتعاد نسبة P/Ca عن قيمة الأباتيت — جميعها إلى هيمنة الذوبان لا التمعدُن السطحي خلال الأسبوعين الأوّلين. وهذا يتوافق مع ما هو معروفٌ عن الزجاجات الفوسفاتية القابلة للارتشاف من سيطرة التحلّل المائي لروابط P--O--P في المراحل المبكّرة [16, 19].

وفي المقابل، يثبت اختبار SBF أن الزجاج نشطٌ حيوياً جوهرياً، إذ يكوّن طبقةً سطحيةً من نوع الأباتيت خلال سبعة أيام. والفرق بين الوسطين ليس فرقاً في النشاط الحيوي الكامن، بل في الظروف والحركية: غيابُ البروتينات في SBF يطلق التنوّي السطحي، بينما يؤخّره في البلازما امتزازُ البروتينات على السطح [18, 29, 26]. ويُضاف إلى ذلك أثرُ صِغَر حجم البلازما (الذي يقود إلى الاستنفاد والترسّب الكلّي بدل الطبقة السطحية)، والأثرُ التركيبي للسترونسيوم والزنك المُبطئَين للتبلور [28, 9].

أمّا المقارنة عند 21 يوماً فتضيف بُعداً تركيبياً: فتقدُّمُ زجاج الألومينا (NPZSSA) في إظهار الطبقة يدلّ على أن متانةً سطحيةً مثلى — توفّرها روابط P--O--Al — تسهّل نواةَ الطبقة واحتفاظَها، في حين أن الذوبانَ المفرط (كما يُحتمَل في NPZSLB) أو الإبطاءَ التركيبي (في NPZSSF) يؤخّران الظهور. وهذا يرسم صورةً لتوازنٍ دقيقٍ بين الذوبان والمتانة، هو جوهرُ هندسة الزجاج الحيوي. وتبقى هذه القراءات — مع تماسكها — بحاجةٍ إلى تأكيدٍ بتقنياتٍ تكميلية (EDX، Micro-Raman، ICP-OES) وسلسلةٍ زمنيةٍ مطابقة.

ويُلخّص الجدول 4.3 تطوّرَ الأشرطة التشخيصية للأباتيت عبر الحالات المدروسة في صورةٍ موحَّدة، فيُظهِر في لمحةٍ واحدةٍ جوهرَ النتائج: غيابُ الطبقة في سطح الزجاج بالبلازما حتى 21 يوماً، مقابلَ نموّها الواضح في سطحه بـSBF منذ 7 أيام، مع كون راسب البلازما (اليوم 30) طوراً كلّياً لا طبقةً سطحية.

جدول 4.3: تطوّر الأشرطة التشخيصية للأباتيت (FTIR-ATR) عبر حالات NPZSSF المدروسة: (غ) غائب، (ض) ضعيف عند الضجيج، (م) متوسّط، (ق) قوي.

الحالة	ν_1 ∼960	ν_3 1010–1090	ν_4 ∼565	كربونات ∼1450	ماء/O–H
الزجاج البكر	غ	غ	غ	غ	غ
SBF — سطح 7 أيام	م	م	ض–م	م	ق
SBF — سطح 21 يوماً	ق	ق	م	ق	ق
البلازما — سطح 21 يوماً	ض	ض	ض	ض	ض
البلازما — راسب 30 يوماً	ق	ق	م	ق	ق

6.3 خلاصة الفصل

يُجمِل هذا الفصلُ أنّ NPZSSF زجاجٌ لابلّوريٌّ ميتافوسفاتي، نشطٌ حيوياً في SBF (طبقةُ أباتيتٍ سطحيةٌ خلال سبعة أيام) بينما يهيمن في البلازما الذوبانُ وإطلاقُ الأيونات دون تمعدُنٍ سطحيٍّ حتى 21 يوماً، ويُعزى الفرقُ إلى تثبيط البروتينات لنواة الأباتيت.

خاتمة عامة وآفاق

تناولت هذه المذكّرة تقييمَ النشاط الحيوي لزجاجٍ فلوروفوسفاتيٍّ قابلٍ للارتشاف (NPZSSF؛ $NaPO_3$–ZnF_2–SrF_2–SnF_2) خالٍ من الكالسيوم، عند غمره في وسطين فسيولوجيين عند 37 °C: بلازما الدم ومحلول الجسم المحاكي (SBF)، بمقاربةٍ تكامليةٍ جمعت بين حيود الأشعة السينية والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR-ATR) والتحليل الكمّي للأيونات والملاحظة البصرية، مع مقارنةٍ بزجاجَي NPZSLB وNPZSSA.

أثبت التوصيف الأوّلي الطبيعةَ الزجاجية اللابلّورية وبنيةَ شبكة الميتافوسفات. وأظهرت النتائج سلوكين متمايزين بحسب الوسط: ففي البلازما هيمن الذوبان وإطلاق الأيونات — إذ تصاعد الفوسفور نحو ثمانية أضعافٍ خلال أسبوعين وسُحِب الكالسيوم بنسبةٍ أدنى بكثيرٍ من نسبة الأباتيت — دون تمعدُنٍ سطحيٍّ حتى 21 يوماً؛ وبسبب صِغَر حجم البلازما واستنفادها تشكّل بمحلول اليوم 30 راسبٌ أبيض من فوسفات الكالسيوم الكربوناتي ضعيف التبلّر (مزيجُ زجاج+بلازما لا طبقةٌ سطحيةٌ معزولة). أمّا في SBF المعياري الخالي من البروتين فقد كوّن الزجاج طبقةً سطحيةً من نوع الأباتيت خلال سبعة أيام — وهو الدليل المباشر على نشاطه الحيوي. ويُفسَّر الفرق بين الوسطين بتثبيط بروتينات البلازما لنواة الأباتيت السطحي، وهو سلوكٌ موثّقٌ في الأدبيات.

وأبرزت المقارنة عند 21 يوماً (في البلازما) أن NPZSSA المحتوي على الألومينا يُمعدِن أبكر (تثبيت السطح بروابط P--O--Al)، فيما يؤخّر السترونشيوم والزنك التمعدُن في NPZSSF. وعموماً يتأكّد أن NPZSSF زجاجٌ فوسفاتيٌّ قابلٌ للارتشاف، مُطلِقٌ لأيوناتٍ علاجية (Sr وZn وSn وF)، نشطٌ حيوياً، وأن التركيب أداةٌ فعّالةٌ لضبط التوازن بين المتانة وسرعة النشاط الحيوي.

والإسهام المنهجي الأبرز لهذا العمل هو تبنّي المقارنة بين وسطين (SBF نظيف وبلازما فسيولوجية) لزجاجٍ خالٍ من الكالسيوم، ممّا أتاح فصلَ النشاط الحيوي الكامن عن أثر البروتينات وظروف الوسط. فقد بيّنت الدراسة أن الاكتفاء بوسطٍ واحدٍ قد يقود إلى استنتاجاتٍ مضلّلة: فلو اعتُمِدت البلازما وحدها لظُنّ الزجاج خاملاً، ولو اعتُمِد طيف اليوم

30 وحده لظُنّ أنه كوّن طبقةً سطحيةً قويّة. وقد أبرز هذا العمل كذلك أهميةَ التمييز الدقيق – المدعوم بالمشتقّة الثانية والتحليل الكمّي – بين الذوبان والترسّب الكلّي والتمعدُن السطحي، وهو تمييزٌ كثيراً ما يُغفَل. ومع ذلك تبقى الاستنتاجات محكومةً بالطابع النوعي لتقنية ATR وبمحدودية اللقطات الزمنية، ممّا يستدعي التأكيد بالتقنيات التكميلية المقترحة أدناه.

آفاق وتوصيات

تفتح هذه النتائج آفاقاً عدّة، يُوصى فيها باستكمال الدراسة بالتقنيات الآتية التي لم تُستعمَل في هذا العمل:

- **المجهر الإلكتروني الماسح وتحليل EDX**: لرصد مورفولوجيا الطبقة السطحية وقياس نِسَب F/P/Ca وتأكيد هوية الطور.
- **مطيافية رامان الدقيقة (Micro-Raman)**: لتأكيد درجة تبلوُر الأباتيت المتشكّل على السطح وفي راسب البلازما.
- **التحليل بـICP-OES**: لمتابعة حركية إطلاق الأيونات (Sr، Zn، Sn، Na، P) كمّياً عبر الزمن.
- **اختبارات السمّية الخلوية (MTT)**: لتقييم التوافق الحيوي على الخلايا العظمية.
- **الاختبارات المضادّة للبكتيريا**: للاستفادة من محتوى Sn^{2+} وZn^{2+} ذَوي الفعالية المعروفة ضدّ البكتيريا.
- **المسح التفاضلي (DSC)**: لتحديد درجة التحوّل الزجاجي والاستقرار الحراري.
- **سلسلةٌ زمنيةٌ مطابقة** للتراكيب الثلاثة في الوسطين مع إطالة زمن الغمر، وصولاً إلى دراساتٍ على نماذجَ حيّة (in vivo) – لتأكيد هوية الطور وترتيب الأداء المقارَن.

تعديلاتٌ منهجيةٌ مقترحة

أبرزت تجربةُ هذا العمل مواضعَ يمكن تحسينُها في أيّ دراسةٍ لاحقة، تفادياً للقيود التي ووجِهت:

- **زيادةُ حجم البلازما لكلّ عيّنة** ورفعُ نسبة السائل إلى الصلب، لتجنّب الاستنفاد المبكّر للوسط والترسّب الكلّي الذي يحجب التمعدُن السطحي ويصعّب تمييزه.

- **متابعةٌ مستمرّةٌ للأس الهيدروجيني** في وسطَي الغمر طوال المدّة (لا عند نقاطٍ متفرّقة)، لربط حركية تغيّر الحموضة بمراحل الذوبان والتمعدُن.
- **قياساتٌ مكرَّرة** (ثلاثٌ على الأقلّ) لكلّ نقطةٍ زمنية مع حساب الانحراف المعياري، لتعزيز الموثوقية الإحصائية.
- **فصلٌ صريحٌ بين الراسب الكتلي والطبقة السطحية** ببروتوكول غسلٍ وتجفيفٍ موحَّدٍ موثَّق، مع توثيق أيّ انحرافٍ في التجهيز بدل استبعاده.
- **توحيدُ شروط تسجيل أطياف FTIR-ATR** (ضغط التماس وعدد المَسحات والدقّة) لإتاحة مقارنةٍ كمّيةٍ أدقّ بين العيّنات والأزمنة.

الملاحق

الملحق أ: البروتوكول التفصيلي لتحضير محلول SBF

يُلخّص هذا الملحق الخطوات العملية لتحضير 2.0 لتر من محلول الجسم المحاكي وفق طريقة كوكوبو، بوصفها مرجعاً لإعادة الإنتاج:

1. غسلُ كلِّ الأواني بمحلول HCl (1N) ومنظِّفٍ متعادلٍ وماءٍ منزوع الأيونات ومقطَّر، ثم تجفيفها.
2. وضعُ 100 mL من الماء منزوع الأيونات في بيشرٍ على لوحة تسخينٍ بمحرّك تقليبٍ مغناطيسي.
3. إذابةُ الكواشف من 1 إلى 5 بالترتيب (NaCl، $NaHCO_3$، KCl، K_2HPO_4، $MgCl_2 \cdot 6H_2O$)، بحيث لا يُضاف كاشفٌ قبل ذوبان سابقه.
4. إضافةُ نحو 90% من حمض HCl (1M) وضبطُ الحرارة عند 36.5 °C.
5. ضبطُ الأس الهيدروجيني بدقّةٍ عند 40.7 بالمعايرة البطيئة.
6. إضافةُ $CaCl_2$ ثم Na_2SO_4 ثم Tris مع مراقبةٍ مستمرّةٍ للحموضة.
7. نقلُ المحلول إلى دورقٍ حجميٍّ وإكمالُ الحجم إلى 2.0 لتر عند 20 °C.
8. الحفظُ عند 5–10 °C (صالحٌ حتى أربعة أسابيع)؛ ويجب أن يكون المحلول صافياً خالياً من الرواسب.

الملحق ب: الكواشف والكمّيات

الترتيب	الكاشف	الكمّية (لـ 2.0 لتر)
1	NaCl	1.5992 g
2	$NaHCO_3$	0.07 g
3	KCl	0.0448 g
4	K_2HPO_4	0.0348 g
5	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.0610 g
6	(1M) HCl	8 mL
7	$CaCl_2$	0.0556 g
8	Na_2SO_4	0.0142 g
9	Tris	1.2114 g

الملحق ج: شروط القياس

حيود الأشعة السينية: إشعاع αCu K ($\lambda = 1.5406$ Å)، المجال 2θ من $10°$ إلى $80°$ بخطوةٍ قدرها $0.1°$؛ الغرض إثباتُ الطبيعة الزجاجية قبل الغمر.

مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FTIR-ATR): المجال 400–4000 cm^{-1}، الدقّة 4 cm^{-1}، عدد المَسحات 140، تنعيمٌ من نوع Happ--Genzel؛ القياس على سطح الزجاج وعلى المحلول.

ظروف الغمر: الحضانة عند $37\ °C$؛ في البلازما 0.1 g مسحوقٍ لكلّ 0.5 mL، وفي SBF مسحوقٌ لكلّ 2 mL؛ القياس عند 0 و7 و14 و21 يوماً (ومتابعةُ راسب البلازما حتى 30 يوماً)؛ الغسلُ بالماء المقطّر ثم التجفيف.

الملحق د: ملاحظاتٌ حول إعادة الإنتاج

لضمان قابلية إعادة إنتاج النتائج، يُوصى بمراعاة ما يلي: تثبيتُ نسبة السائل إلى الصلب بدقّةٍ في كلا الوسطين لأنها تتحكّم في تشبّع الوسط واستنفاده؛ والحفاظُ على درجة حرارة الحضن عند 37 °C طوال التجربة؛ والاكتفاءُ بالغسل بالماء المقطّر عند تجهيز عيّنات التحليل السطحي تفادياً لإذابة الأطوار الوليدة؛ وتسجيلُ أطياف FTIR-ATR بالشروط نفسها (عدد المَسحات والدقّة ونوع التنعيم) لكلّ العيّنات لإتاحة المقارنة. كما يُنصَح بإجراء قياساتٍ مكرّرةٍ لكلّ نقطةٍ زمنية، وبتوثيق أيّ انحرافٍ في تجهيز العيّنات (كحالة عيّنة اليوم 14 في SBF التي أزال الغسلُ المفرط طبقتَها الوليدة) بشفافيةٍ بدل استبعاده صامتاً، حفاظاً على سلامة التفسير.

الملحق هـ: توزيع العيّنات وشروط الغمر

العيّنة	الوسط	الكتلة (غ)	حجم الوسط (مل)	أزمنة السحب (يوماً)
NPZSSF	البلازما	0.10	0.5	1، 3، 7، 14، 21 (ومتابعة حتى 30)
NPZSSF	SBF	0.22--0.29	2.0	0، 7، 14، 21
NPZSLB	البلازما	0.10	0.5	21
NPZSSA	البلازما	0.10	0.5	21

الحضانة عند 37 °C. القياسات المقارِنة للعيّنتين NPZSLB وNPZSSA أُجرِيت عند الزمن المطابق 21 يوماً في وسط البلازما.

الملحق و: البيانات الخام لتركيزَي الفوسفور والكالسيوم في البلازما

يوثّق هذا الملحق القيمَ الخام المقيسة في وسط البلازما المحيط بالزجاج NPZSSF عبر الزمن (الوحدة mg/L)، وهي الأساس الكمّي للمناقشة في الفصل الثالث:

اليوم	الفوسفور P (mg/L)	الكالسيوم Ca (mg/L)	النسبة المولية P/Ca
D0	35	93	—
D7	153	56	0.242
D14	292	45	0.144

تصاعدُ الفوسفور (35→292، نحو ثمانية أضعاف) مع تراجع الكالسيوم يعكس هيمنةَ الذوبان وإطلاق الفوسفات على التمعدُن السطحي في البلازما خلال هذه المدّة.

المراجع

[1] L. L. Hench, ``The story of Bioglass,'' *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, vol. 17, no. 11, pp. 967--978, 2006.

[2] F. Li, J. Ye, P. Liu, J. Jiang, X. Chen, ``An Overview on Bioactive Glasses for Bone Regeneration and Repair: Preparation, Reinforcement, and Applications,'' *Tissue Eng. Part B: Rev.*, vol. 31, no. 6, 2025.

[3] J. T. Pandayil, N. G. Boetti, D. Janner, ``Advancements in Biomedical Applications of Calcium Phosphate Glass and Glass-Based Devices: A Review,'' *J. Funct. Biomater.*, vol. 15, no. 3, art. 79, 2024.

[4] L. L. Hench, ``Bioceramics: from concept to clinic,'' *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 74, no. 7, pp. 1487--1510, 1991.

[5] Zhu *et al.*, ``Bioactive Glass in Tissue Regeneration: Unveiling Recent Advances in Regenerative Strategies and Applications,'' *Adv. Mater.*, vol. 37, art. 2312964, 2025.

[6] M. T. Islam *et al.*, ``Bioactive calcium phosphate--based glasses and ceramics and their biomedical applications: a review,'' *J. Tissue Eng.*, vol. 8, 2017.

[7] T. Tang, P. Kang, F. Verisqa, L. Nguyen, J. C. Knowles, ``Zinc phosphate glass microspheres promoted mineralization and expression of BMP2 in MC3T3-E1 cells,'' *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 112, no. 12, pp. 2314--2328, 2024.

[8] J. H. Ryu, U. Mangal, M. J. Lee *et al.*, ``Effect of strontium substitution on functional activity of phosphate-based glass,'' *Biomater. Sci.*, vol. 11, no. 18, pp. 6299--6310, 2023.

[9] Y. C. Fredholm *et al.*, ``Influence of strontium for calcium substitution in bioactive glasses on degradation, ion release and apatite formation,'' *J. R. Soc. Interface*, vol. 9, pp. 880--889, 2012.

[10] D. S. Brauer *et al.*, ``High phosphate content significantly increases apatite formation of fluoride-containing bioactive glasses,'' *Acta Biomater.*, vol. 6, no. 8, pp. 3275--3282, 2010.

[11] S. Weiner, H. D. Wagner, ``The material bone: structure--mechanical function relations,'' *Annu. Rev. Mater. Sci.*, vol. 28, pp. 271--298, 1998.

[12] T. Kokubo, H. Takadama, ``How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?,'' *Biomaterials*, vol. 27, no. 15, pp. 2907--2915, 2006.

[13] J. R. Jones, D. S. Brauer, L. Hupa, D. C. Greenspan, ``Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare,'' *Int. J. Appl. Glass Sci.*, vol. 7, no. 4, pp. 423--434, 2016.

[14] L. L. Hench, J. M. Polak, ``Third-generation biomedical materials,'' *Science*, vol. 295, pp. 1014--1017, 2002.

[15] J. R. Jones, ``Review of bioactive glass: from Hench to hybrids,'' *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 1, pp. 4457--4486, 2013.

[16] D. S. Brauer, ``Bioactive glasses---structure and properties,'' *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, pp. 4160--4181, 2015.

[17] W. H. Zachariasen, ``The atomic arrangement in glass,'' *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 54, no. 10, pp. 3841--3851, 1932.

[18] F. Baino, S. Yamaguchi, ``The Use of Simulated Body Fluid (SBF) for Assessing Materials Bioactivity in the Context of Tissue Engineering: Review and Challenges,'' *Biomimetics*, vol. 5, no. 4, art. 57, 2020.

[19] E. A. Abou Neel *et al.*, ``Bioactive functional materials: a perspective on phosphate-based glasses,'' *J. Mater. Chem.*, vol. 19, pp. 690--701, 2009.

[20] R. O. Omrani, M. Jemal, I. Khattech, A. H. Hamzaoui, ``Structural and Calorimetric Studies of Zinc, Magnesium and Manganese Based Phosphate and Phosphate-Silicate Glasses,'' IntechOpen, 2019.

[21] H. Liu, Y. Lu, Y. Qu, H. Lu, Y. Yue, ``Effect of the content of Al_2O_3 on structure and properties of calcium--phosphate glasses: Two experimental case studies,'' *J. Non-Cryst. Solids*, vol. 450, pp. 95--102, 2016.

[22] M. Ciecińska, P. Goj, A. Stoch, P. Stoch, ``Thermal properties of $60P_2O_5$--$(40-x)Al_2O_3$--xNa_2O glasses: hydration-resistant P--O--Al linkages and chemical durability,'' *J. Therm. Anal. Calorim.*, vol. 139, pp. 1763--1769, 2020.

[23] S. Dhivya *et al.*, ``Influence of strontium containing fluorophosphate glass onto structural and mechanical behavior of MTA network,'' *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 140, art. 105738, 2023.

[24] J. Kirsch, M. Hannig, P. Winkel, S. Basche, B. Leis, N. Pütz, A. Kensche, C. Hannig, ``Influence of pure fluorides and stannous ions on the initial bacterial colonization *in situ*,'' *Sci. Rep.*, vol. 9, art. 18499, 2019.

[25] A. A. El-Kheshen, A. A. Abd El Aty, N. A. Ghoneim, M. A. Marzouk, ``Antimicrobial activity and FTIR spectral properties of phosphate glasses from the system P_2O_5--NaF--CaF_2,'' *Discover Appl. Sci.*, vol. 1, art. 567, 2019.

[26] F. A. Shah, D. S. Brauer, R. G. Hill, K. A. Hing, ``Apatite formation of bioactive glasses is enhanced by low additions of fluoride but delayed in the presence of serum proteins,'' *Mater. Lett.*, vol. 153, pp. 143--147, 2015.

[27] J. B. Rahumathullah, A. S. Priscilla, P. P. Sankaralingam, ``Magnesium-doped fluorophosphate bioactive glass for bone tissue engineering: in vitro and in vivo study,'' *Indian J. Sci. Technol.*, vol. 18, no. 9, pp. 716--733, 2025.

[28] F. Sharifianjazi *et al.*, ``Advances in zinc-containing bioactive glasses: a comprehensive review,'' *J. Funct. Biomater.*, vol. 15, no. 9, art. 258, 2024.

[29] S. Lin, J. R. Jones, ``The effect of serum proteins on apatite growth for 45S5 Bioglass and common sol--gel derived glass in SBF,'' *Biomed. Glasses*, vol. 4, no. 1, pp. 13--20, 2018.

[30] G. Rajkumar, G. K. Sathishkumar *et al.*, ``Impact of silver on fluorophosphate glasses to improve in vitro bioactivity and antibacterial efficacy,'' *Ceram. Int.*, vol. 48, no. 16, 2022.

[31] D. Sriranganathan, N. Kanwal, K. A. Hing, R. G. Hill, ``Strontium substituted bioactive glasses for tissue engineered scaffolds: the importance of octacalcium phosphate,'' *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, vol. 27, no. 2, art. 39, 2016.

[32] H. R. Fernandes, A. Gaddam, J. M. F. Ferreira *et al.*, ``Bioactive glasses: past, present and future,'' *Materials*, vol. 11, no. 10, art. 1970, 2018.

[33] F. Baino, S. Hamzehlou, S. Kargozar, ``Bioactive glasses: where are we and where are we going?,'' *J. Funct. Biomater.*, vol. 9, no. 1, art. 18, 2018.