

Vliv složení a způsobu přípravy biokeramických mikrokuliček na jejich velikost a strukturu

Influence of the Composition and the Way of Preparation of Bioceramics Microspheres to their Size and Structure

Ing. et Ing. Taťána Fenclová; prof. Ing. Zdeněk Jonšta, CSc.

VŠB – Technická univerzita Ostrava, Fakulta materiálově-technologická, Regionální materiálově technologické výzkumné centrum, 17. listopadu 2172/15, 708 00 Ostrava-Poruba, Česká republika

V článku byly využity a porovnány dvě metody pro přípravu kuliček z biokeramiky, které jsou cíleně vyráběny pro medicínské využití v podobě náhrad kostních tkání nebo jejich výplní v podobě biocementů. První způsob je založen na výrobě mikrokuliček Si_3N_4 pomocí plamenové syntézy. Byly připraveny tři různé směsi práškových směsí Si_3N_4 a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a následně byly syntetizovány v plameni $\text{CH}_4 + \text{O}_2$ při odlišné rychlosti dávkování prášku do plamene. Cílem bylo charakterizovat vliv poměru obsahu Si_3N_4 a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ve směsi a rychlosti dávkování prášku na výsledné chemické a fázové složení, pórovitost a velikost získaných mikrokuliček. Druhý způsob je založen na granulaci chemické a fázové složení, pórovitost a velikost získaných mikrokuliček. Druhý způsob je založen na granulaci v rychlém zmrazení suspenze Si_3N_4 . Pórovité granule byly připraveny dávkováním vodné suspenze Si_3N_4 a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ do kapalného dusíku s následnou lyofilizací a tepelnou úpravou. Byl zjištěn vliv rychlosti dávkování vodní disperze na velikost částic.

Klíčová slova: biokeramika; Si_3N_4 ; plamenová syntéza; kostní implantáty; biocement

The influence of two different methods of preparation Si_3N_4 -based granules for bio-application is described. The first method is based on the freeze granulation of Si_3N_4 suspension. The porous granules were prepared by dosing an aqueous Si_3N_4 suspension in liquid nitrogen followed by lyophilization and sintering. The influence of the rate of dosing by spreading the aqueous dispersion to liquid nitrogen to the size of particles was established.

The second method is based on the flame synthesis of Si_3N_4 granules. Three different compositions of Si_3N_4 and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ powder mixtures were prepared, granulated and finally synthesised in $\text{CH}_4 + \text{O}_2$ flame. The aim was to characterize the influence of the proportion of Si_3N_4 and $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ on the resulting chemical and crystalline phase composition, porosity and size of the obtained microspheres. The influence of composition on the size, porosity and structure of microspheres was established. The rate of dosing the powder into the flame influenced the size and structure of microspheres, and we found that the best way to prepare these microspheres by flame synthesis was to prepare it from powder with the same amount of both powders by the slower rate of dosing.

In the next step, we will try to find out the difference in the biological properties of these two methods. Each method prepares different size of particles, but the porosity of both products is similar, and we will try to find a better way to prepare material with good biological properties in the best way. The use of these materials will be in medicine as bone implants or in bio-cements.

Key words: bioceramics; flame synthesis; silicone nitride; bone implants, biocement

Biomateriály jsou stále více využívány v medicíně pro náhradu tkání. Roste i využití keramických materiálů jako náhrad kostní tkáně nebo v podobě povlaků na doposud velmi využívaných kovových implantátech. Mezi keramickými materiály je v ortopedii nejvíce využívána oxidová keramika, jako například Al_2O_3 a ZrO_2 , a to díky její výborné biokompatibilitě. Ale mezi biokompatibilní materiály byla zařazena i Si_3N_4 keramika, která nevykazuje známky toxicity a může navíc podpořit adhezi buněk, normální proliferaci a diferenciaci [1, 2]. Zatímco se leštěné keramické součástky z Al_2O_3 a ZrO_2 používají při celkové náhradě bederních [3 – 6] a kolenních kloubů [7, 8], použití Si_3N_4 je atraktivní zejména kvůli lepší adaptaci pórovitých struktur a dobrým mechanickým

vlastnostem. V pórovité formě může Si_3N_4 podporovat přímou a přirozenou tvorbu kostí, která je potřebná pro trvalou biologickou fixaci na hostitelskou kost. Jeho použití v ortopedii jako implantát s porézním povrchem, který umožní i možnost prorůstání tkáně, má proto velký potenciál. Biologické aplikace často vyžadují dodatečné vlastnosti, např. bioaktivitu umožňující silnější spojení s hostitelskou tkání, různou velikost a tvar implantátu (komplexní struktury, lehká obrobiteľnosť atd.), mechanické, fyzikální nebo chemické vlastnosti. Také i pórovité částice kulovitého tvaru s velikostí do několika desítek mikrometrů mohou výrazněji rozšířit možnosti bioaplikací nitridu křemičitého. Fosforečnan vápenatý byl jako calcium phosphate cement prvním z použitých

nových kostních cementů [9], ale často nevyhovuje svými mechanickými vlastnostmi, případně rychlostí resorpce a rychlostí tuhnutí. Tyto parametry by bylo možné změnit právě přidáním mikrokuliček Si_3N_4 do tohoto cementu.

1. Příprava zkušebních materiálů a její vliv na strukturu a vlastnosti kuliček

1.1 Metoda plamenové syntézy

Pro přípravu zkušebních vzorků byly použity prášky Si_3N_4 (UBE-SN-E10 od UBE INDUSTRIES) a $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (Lachema). Ze vstupních prášků byly vytvořena směs opomeru objemových procent Si_3N_4 : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ rovných 50 : 50 a následně byla směs homogenizována na atritorovém mlýnu za mokra po dobu 4 hodin (izopropylalkohol, frekvence otáček 500 min^{-1}). Po homogenizaci byl izopropylalkohol odstraněn a byl získán prášek s velikostí částic kolem $1 \mu\text{m}$. Následně byl prášek využíván pro přípravu mikrokuliček pomocí plamenové syntézy. Vertikální stavba zařízení pro plamenovou syntézu umožňuje lepší přípravu mikrokuliček a menší kontakt nedostatečně zchlazených kuliček s konstrukcí. Vytvořený prášek byl dávkován do vysokoteplotního metan-kyslíkového plamene sklářského hořáku pomocí proudu kyslíku. V plamenu hořáku docházelo k přetavení materiálu při teplotách až $2800 \text{ }^\circ\text{C}$. Tuto teplotu lze korigovat pomocí složení plamene nebo rychlosti dávkování prášku pomocí kyslíkové trysky. Při zvýšení rychlosti dávkování prášku se změnilo složení plamene a dochází k ochlazení plamene. Po roztavení materiál vytvářel malé kapičky tavenin, které byly chlazené sprchováním destilovanou vodou a dochlazovaly se ve sběrné nádobě spolu s destilovanou vodou. Po dokončení procesu prošla destilovaná voda spolu s vytvořenými mikrokuličkami keramickým filtrem pod tlakem 3 bary. Získané mikrokuličky se vysušily a byly studovány. Předpokládá se, že vysoké teploty přetavení a vysoká rychlost chlazení pomůže tvorbě amorfni fáze ve struktuře mikrokuliček. Jak bylo uvedeno výše, rychlostí dávkování prášku pomocí kyslíkové trysky lze korigovat především teplotu a čas expozice prášku v plameni. Při zvýšení rychlosti dávkování dochází k ochlazení plamene a snížení doby expozice prášku. Lze tedy říci, že rychlost dávkování prášku i nepřímo ovlivňuje kinetiku možných reakcí, případně jiných procesů. Jelikož konstrukce použitého experimentálního zařízení neumožňuje přesné

měření teploty plamene, byly připraveny mikrokuličky při třech různých rychlostech dávkování. Záměrem bylo pozorovat vliv změny teploty (případně času expozice) na strukturu a fázové složení připravených mikrokuliček.

Tab. 1 Fázové složení mikrokuliček v závislosti na rychlosti dávkování

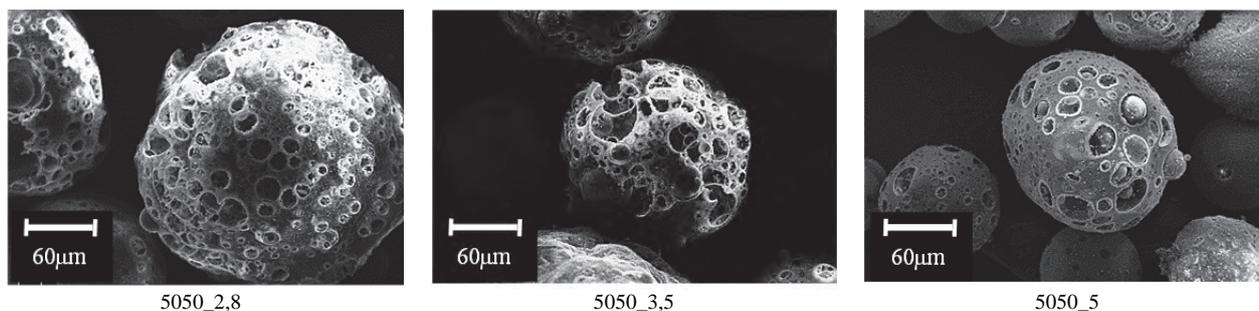
Tab. 1 Phase composition of microspheres in dependence on the rate of dosing

Vzorek	Rychlost dávkování	RTG analýza
	(hPa)	
SNCP5050_2,8	-2,8	Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$
SNCP5050_3,5	-3,5	Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$
SNCP5050_5	-5	Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Všechny vzorky obsahují fázi $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$, resp. $(\text{CaO} \cdot 3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)$. Při porovnávání fázového složení mikrokuliček v závislosti na rychlosti dávkování prášku se potvrzuje, že rychlost dávkování má velký vliv na vytvoření fáze. Z tab. 1 je zřejmé, že při rychlosti dávkování -5 hPa už doba expozice v plameni není dostatečně dlouhá pro úplnou přeměnu $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Pro následný postup je výhodné využívat k syntéze co nejnižší rychlosti dávkování, ale tak, aby čas byl dostatečně dlouhý pro tvorbu pórů po částečném rozkladu/oxidaci Si_3N_4 . Rychlost dávkování prášku při plamenové syntéze ovlivňuje také velikost mikrokuliček, a to tak, že se zvyšující se rychlostí dávkování (a s tím souvisejícím snížením teploty plamene a zkrácením času expozice mikrokuliček) dochází ke zmenšování mikrokuliček, jak lze vidět v tab. 2 a obr. 1.

Tab. 2 Velikost mikrokuliček v závislosti na rychlosti dávkování

Vzorek	(5050_2,8)	(5050_3,5)	(5050_5,0)
	Velikost	Velikost	Velikost
Q3(x)			
(%)	(μm)		
10,00	0,44	0,32	0,26
50,00	17,00	6,78	2,14
90,00	246,20	181,53	151,39

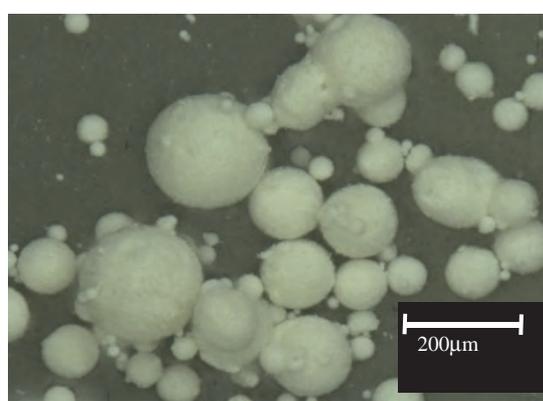
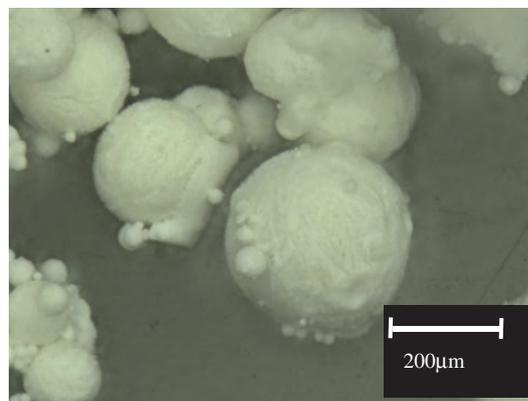


Obr. 1 Velikosti mikrokuliček v závislosti na rychlosti dávkování výchozí směsi při plamenové syntéze; zleva doprava se zvyšuje rychlost dávkování
Fig. 1 Size of microspheres in the dependence on the rate of dosing of the initial blend during flame synthesis; from left to right the rate of dosing is increasing

1.2 Metoda kapání/tryskání do tekutého dusíku

Příprava mikrokuliček tryskáním probíhala z vodné suspenze. Byla připravena 40% vodná suspenze prášku o poměru $\text{Si}_3\text{N}_4 : \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ rovnému 50 : 50 s přísávkem disperzních činidel. Tato suspenze byla míchána 24 hodin na dvouválci s kuličkami z Si_3N_4 . Po dostatečném promíchání byla tato suspenze dávkována tryskou pomocí stlačeného inertního plynu (Ar) do tekutého dusíku za současného míchání, kde kapky suspenze okamžitě zamrzly a uchovaly si homogenní složení ze suspenze. Velikost granulí byla regulována pomocí rychlosti dávkování suspenze tryskou. Vytvořené granule byly následně vloženy do lyofilizátoru a dosušovány 24 hodin. Granule po dosušení měly dostatečnou pevnost pro další manipulaci.

Předchozí experimenty ukázaly, že při přípravě granulí z vodné suspenze je jejich struktura po vysušení v lyofilizátoru totožná. Pórovitost těchto granulí dosahuje velikosti až 86 %, z toho 82 % tvoří otevřené póry.



Obr. 2 Velikosti kuliček v závislosti na rychlosti dávkování vodné suspenze při tryskání do tekutého dusíku; zleva doprava se zvyšuje rychlost dávkování vodné suspenze

Fig. 2 Size of spheres in the dependence on the rate of dosing of water suspension during freeze granulation; from left to right is the rate of dosing of water suspension is increasing

Z důvodu absence tepelného zpracování kuliček při jejich výrobě se nepředpokládá vliv poměru množství prášků $\text{Si}_3\text{N}_4 : \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ na jejich velikost nebo strukturu. Je možné, že v důsledku probíhajících chemických reakcí během následného tepelného zpracování dochází k odlišnostem ve struktuře kuliček. To je však předmětem dalšího zkoumání, kdy bude potřeba najít ideální tepelné zpracování takto vzniklých kuliček, aby byla zachována jejich pórovitost a zároveň spojení kuliček navzájem a vytvoření skeletu jako celku.

2. Vliv složení výchozí směsi na strukturu a vlastnosti mikrokuliček

Cílem bylo zjistit, jaký bude mít vliv změna množství pórotvorné složky Si_3N_4 v tavenině $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, tj. poměr $\text{Si}_3\text{N}_4 : \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ve výchozí směsi, na strukturu a vlastnosti mikrokuliček. Pro experiment byla volena tři různá složení směsi (tab. 3) a pouze metodou plamenové syntézy (podrobnější popis metody v kap. 1.1) byly

Pomocí této metody vznikaly kuličky o rozměrech kolem 100 – 300 μm , u kterých nedocházelo během jejich tvorby k tepelnému ovlivnění – transformaci, jak je tomu u plamenové syntézy. Proto je u této metody potřeba následně tepelné zpracování vzniklých kuliček pro získání takových mechanických vlastností, které jsou při jejich využití potřebné.

Mezi parametry, které ovlivňují vlastnosti a strukturu vyrobených kuliček patří především rychlost dávkování vodné suspenze do trysky. Tato příprava probíhala při tlaku vzduchu 0,12 barů v trysce a byla měněna rychlost peristaltického dávkování suspenze do tekutého dusíku na 20 a 30 RPM (rounds per minute – dále RPM). Vliv rychlosti dávkování se ukázal ve velikosti vytvořených kuliček (viz obr. 2). Při rychlosti 20 RPM byla průměrná velikost kuliček 204 μm a vzorek byl označen 5050_20; při rychlosti 30 RPM byla průměrná velikost 102 μm a označení vzorku je 5050_30.

připravovány mikrokuličky při teplotě 2800 °C s tím, že rychlost dávkování těchto směsí do plamene byla vždy stejná (-3,5 hPa). V tabulce je také vyznačeno složení vytvořených mikrokuliček.

Tab. 3 Odlišné chemické složení výchozí směsi a rentgenová difrakční (RTG) analýza vytvořených mikrokuliček

Tab. 3 Different chemical composition of initial blend and X-ray (XRD) analyses of prepared microspheres

Vzorek	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Si_3N_4	Rychlost dávkování (hPa)	RTG analýza
	(vol. %)			
SNCP3070_3,5	70	30	-3,5	Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
SNCP5050_3,5	50	50		Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$
SNCP7030_3,5	30	70		Si_3N_4 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

Ve všech třech vzorcích jsou přítomny Si_3N_4 a $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{O}$. Ve vzorcích SNCP3070 a SNCP7030 byla navíc potvrzena i přítomnost $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (tab. 3). Z toho lze usuzovat, že poměr složek 50 : 50 je pro tuto směs ideální a nedošlo k nadbytku fáze $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, ale k úplné přeměně fází. Z RTG záznamů je zřejmé, že vzorky obsahují značné množství amorfni fáze, jejíž množství odpovídá množství $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ve výchozí směsi jednotlivých vzorků. Změna složení výchozí směsi měla určitý vliv i na velikostní rozdělení částic v jednotlivých vzorcích (tab. 4).

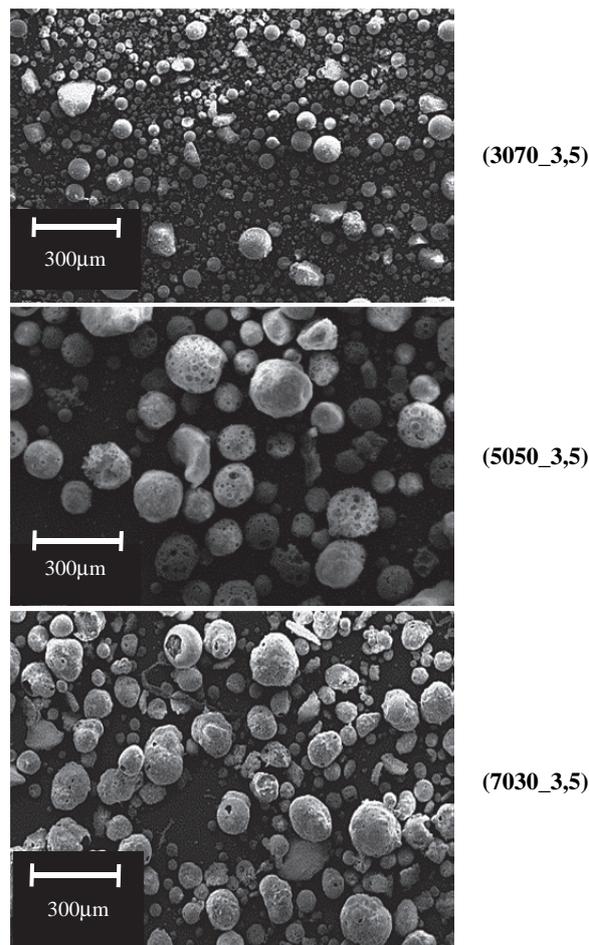
Tab. 4 Rozdělení velikosti částic v závislosti na složení výchozí směsi
Tab. 4 Particle size distribution depending on composition of initial blend

Vzorek	(3070_3,5)	(5050_3,5)	(7030_3,5)
Q3(x)	Velikost částic		
(%)	(μm)		
10,00	0,62	0,32	0,32
50,00	23,42	6,78	15,42
90,00	124,81	181,53	141,56

Výsledky měření velikosti částic potvrzuje i analýza řádkovacím elektronovým mikroskopem (obr. 3), kde lze vidět největší částice na snímku vzorku 5050_3,5 a nejmenší částice u vzorku 3070_3,5. Za pozornost stojí naměřená velikost částic u vzorku 5050_3,5 s 50% podílem těchto částic obsažených ve fázi $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Ukazuje se, že se v tomto vzorku nachází 50 % velmi malých částic, které na snímku nemusí být vidět. U mikrokuliček s větším podílem $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ jsou tedy částice Si_3N_4 menší a s hladkým sférickým povrchem. U mikrokuliček s poměrem složek 50 : 50 je tvar stále spíše sférický, ale povrch není hladký, nýbrž je velmi pórovitý. U posledního poměru s převahou Si_3N_4 a malým procentem $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ je méně sférických pórovitých částic a vyskytují se zde spíše částice nepravidelných tvarů, které vznikaly z přebývajícího Si_3N_4 bez taveniny $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

V závislosti na složení se však neměnila pouze velikost mikrokuliček, ale také velikost a množství pórů. Tab. 5 ukazuje, že největší pórovitosti bylo dosaženo poměrem Si_3N_4 : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ = 50 : 50 a nejmenší pórovitosti u vzorku s poměrem 30 : 70. U vzorku MS_5050_3,5

vzniklo v porovnání s ostatními vzorky malé množství mikropórů. Proto se podíl makropórů dostal až na 75 vol. %, a zároveň je velikost všech pórů značně vyšší. U vzorku MS_3070_3,5 (mikrokuličky vytvořené plamenovou syntézou s poměrem Si_3N_4 : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ve výchozí směsi 30:70) je zase větší počet mikropórů v porovnání s ostatními vzorky. Tímto se velmi zvýšil měrný povrch pórů, který je násobně větší než u ostatních vzorků. V tomto vzorku se zároveň vyskytují póry pouze velmi velké i velmi malé. Je tedy velký rozptyl mezi mediánem velikosti makropórů a mikropórů.



Obr. 3 Porovnání velikosti částic Si_3N_4 v závislosti na složení výchozí směsi

Fig. 3 Comparison of particle size of Si_3N_4 in dependence on the composition of initial blend

Tab. 5 Parametry pórovitosti
Tab. 5 Parameters of porosity

Vzorek	Celkový objem pórů	Objem mikropórů	Objem makropórů	Celková pórovitost		Celková pórovitost
				Intrapórovitost	Interpórovitost	
	(cc/g)	(cc/g : %)		(vol. %)		
MS-3070-3,5	0,89	0,34 : 38,20	0,55 : 61,80	35,52	20,81	56,33
MS-5050-3,5	1,15	0,28 : 24,78	0,86 : 75,22	50,23	15,22	65,45
MS-7030-3,5	1,25	0,38 : 30,40	0,87 : 69,60	44,49	18,76	63,24

Lze také porovnat množství pórů (intrapórovitost i interpórovitost) u mikrokuliček. Největší intrapórovitost i interpórovitost vykazuje vzorek MS_5050. U tohoto vzorku je také největší objemové procento intrapórovitosti, zatímco největší procento interpórovitosti obsahuje vzorek MS_3070.

Závěr

Byly připraveny kuličky z biomateriálů za účelem jejich využití pro kostní implantáty a pro biocementy k vyplnění kavít v lidských kostech. Mikrokuličky byly připraveny z Si_3N_4 , který je využíván jako biomateriál pro náhradu kostní tkáně. Materiál byl doplněn o $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$, a to pro případné zvýšení jeho bioaktivity vůči kostní tkáni [10]. Pro přípravu pórovitých kuliček s velikostí na mikro úrovni byly využity dvě metody. Metoda plamenové syntézy produkovala částice řádově menší než druhá, níže uvedená metoda, a zároveň tepelně zpracované, ale představovala větší nebezpečí kontaminace materiálu při jeho přípravě. Její energetická náročnost vzhledem k teplotě plamene je velmi vysoká. Druhá využitá metoda, metoda tryskání disperze do tekutého dusíku, produkovala pórovité částice bez tepelné úpravy, která pro dosažení vyhovujících mechanických vlastností biokeramiky musela následovat po přípravě. Kuličky připravené pomocí tekutého dusíku a lyofilizace vykazovaly také požadovanou vysokou pórovitost, přičemž kuličky byly řádově větší než ty, které byly připravené plamenovou syntézou. Dále bylo zjištěno, že silný vliv na velikost mikrokuliček z plamenové syntézy má složení výchozí směsi, kdy velikost mikrokuliček ovlivňoval poměr množství taveniny vznikající z $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3$ k pórovité složce Si_3N_4 . Dále velikost kuliček klesala i s rostoucí rychlostí dávkování výchozí směsi do plamene, kdy ale při vysokých rychlostech dávkování nedocházelo k úplné přeměně vstupní směsi.

Na základě těchto poznatků, byla vybrána směs o poměru prášků $\text{Si}_3\text{N}_4 : \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3 = 50 : 50$ a nízké rychlosti dávkování jako nejvhodnější postup pro výrobu mikrokuliček. Druhou metodou byly připraveny kuličky bez tepelné úpravy. Proto se experimentální práce zaměřily na ověření vlivu rychlosti dávkování na výslednou velikost kuliček. Z výsledků vyplývá, že s rostoucí rychlostí dávkování se při metodě tryskání suspenze do tekutého dusíku kuličky zmenšovaly. Tato závislost se může využít pro přípravu granulí pro skelety nebo biocementy, kde mohou mít tyto odlišné velikosti produktů vysoce kladný vliv. Při tvorbě skeletů mohou totiž menší kuličky zaplnit prostor mezi většími, a po jejich spékání se tak mohou zvýšit mechanické vlastnosti skeletů náhrad pro lidské tělo. Stejného efektu zvýšení mechanických vlastností lze dosáhnout i v biocementech.

Poděkování

Tato práce vznikla při řešení projektu č. LO1203 „Regionální materiálově technologické výzkumné centrum-program udržitelnosti“ financovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky a byla podpořena z rozpočtu Moravskoslezského kraje v rámci projektu "Podpora talentovaných studentů doktorského studia na VŠB-TUO" (č.s.: 04766/2017/RRC).

Literatura

- [1] BAL, B.S. and RAHAMAN, M.N. Orthopedic applications of silicon nitride ceramics. *Acta Biomaterialia*. 8 (2012) 8, 2889–2898. DOI: 10.1016/j.actbio.2012.04.031. ISSN 17427061.
- [2] NEUMANN, A., JAHNKE, K., MAIER H.R. and RAGOß, C. Biokompatibilität von Siliziumnitrid-Keramik in der Zellkultur. Eine vergleichende fluoreszenzmikroskopische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchung*. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 83 (2004) 12, 845–851. DOI: 10.1055/s-2004-825739. ISSN 0935-8943.
- [3] LEWIS, PM., AL-BELOOSHI, A., OLSEN, M., SCHEMITCH, EH., and WADDELL JP. Prospective Randomized Trial Comparing Alumina Ceramic-on-Ceramic With Ceramic-On-Conventional Polyethylene Bearings in Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 25 (2010) 3, 392–397. DOI: 10.1016/j.arth.2009.01.013. ISSN 08835403,
- [4] LOMBARDI, A.V. Jr., BEREND, K.R., SENG, B.E., CLARKE, I.C. and ADAMS, B. Delta Ceramic-on-Alumina Ceramic Articulation in Primary THA Prospective, Randomized FDA-IDE Study and Retrieval Analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 468 (2010) 2, 367–374. DOI: 10.1007/s11999-009-1143-9. ISSN 0009-921X.
- [5] GARVIN, K. L., HARTMAN, C. W., MANGLA, J., MURDOCH, N. and MARTELL, J.M.. Wear Analysis in THA Utilizing Oxidized Zirconium and Crosslinked Polyethylene: Prospective, Randomized FDA-IDE Study and Retrieval Analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 467 (2009) 1, 141-145. DOI: 10.1007/s11999-008-0544-5. ISSN 0009-921X.
- [6] GOOD, V., RIES, M., BARRACK, R. L., WIDDING, K. and HUNTER, G., HEUER, D. Reduced Wear with Oxidized Zirconium Femoral Heads. *J Bone Joint Surg Am*, 85 (2003) Suppl 4, 105–110.
- [7] CIVININI, R., MATASSI F., CARULLI C., SIRLEO L., LEPRI A.C. and INNOCENTI M. Clinical Results of Oxidized Zirconium Femoral Component in TKA. A Review of Long-Term Survival. *HSS Journal* ®. 13 (2017) 1, 32–34. DOI: 10.1007/s11420-016-9512-x. ISSN 1556–3316.
- [8] YAN, D., YANG, J. and PEI, F. Total knee arthroplasty treatment of rheumatoid arthritis with severe versus moderate flexion contracture. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 8 (2013) 1, 32–34. DOI: 10.1186/1749-799X-8-41. ISSN 1749-799X.
- [9] BROWN, W.E. and CHOW, L.C. A New Calcium Phosphate Setting Cement. *J Dent Res*, 62 (1983) 672.
- [10] CLARKE, K. I., GRAVES, S. E., WONG, A. T. C., TRIFFITT, J. T., FRANCIS, M. J. O. and CZERNUSZKA, J. T. Investigation into the formation and mechanical properties of a bioactive material based on collagen and calcium phosphate. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 4 (1993) 2, 107–110. DOI: 10.1007/BF00120378. ISSN 0957-4530.