

AGNIESZKA SOBCZAK, ZYGMUNT KOWALSKI*

MATERIAŁY HYDROKSYAPATYTOWE STOSOWANE W IMPLANTOLOGII

HYDROXYAPATITE MATERIALS APPLIED IN IMPLANTOLOGY

Streszczenie

W artykule przedstawiono strukturę tkanki kostnej oraz materiały hydroksyapatytowe stosowane w implantologii do wypełniania ubytków kostnych. Do hydroksyapatytowych biomateriałów stosowanych w chirurgii kostnej zalicza się materiały porowate, powłokowe oraz kompozyty, w których drugą fazą mogą być metale, materiały węglowe oraz polimery zarówno biodegradowalne, jak i biostabilne.

Słowa kluczowe: biomateriały, hydroksyapatyt, struktura kości, kompozyty, materiały porowate, materiały powłokowe

Abstract

In this article were presented bone tissue structure and hydroxyapatite materials used in implantology as filling material of bone lack. Hydroxyapatite biomaterials applied in bone surgery included porous materials, coating materials and composites in which second phase can be metals, carbon materials and also polymers both biodegradable and biostable.

Keywords: biomaterials, hydroxyapatite, bone structure, composites, porous material, coating

* Mgr inż. Agnieszka Sobczak, prof. dr hab. inż. Zygmunt Kowalski, Instytut Chemii i Technologii Nieorganicznej, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Ceramikę hydroksyapatytową opartą na fosforanach wapnia, związkach chemicznych będących budulcem naturalnej kości, uważa się obecnie za jeden z lepszych materiałów implantacyjnych w chirurgii kostnej oraz w stomatologii. HAp jest materiałem słabo rozpuszczalnym i wolno resorbującym się w tkankach. Łatwość łączenia ceramiki hydroksyapatytowej z innymi materiałami umożliwia tworzenie nowych materiałów kompozytowych.

2. Struktura kości

Z anatomicznego punktu widzenia istnieją dwa zasadnicze rodzaje struktury kostnej: zbita i gąbczasta. Istota kostna zbita jest twarda i zwarta, tworzy warstwę zewnętrzną kości, czyli korę. Zbudowane są z niej trzony kości długich (udowa, piszczelowa, ramienna itd.) oraz powierzchnia niektórych innych kości, np. czaszki. Tworzy ona również warstwy wzmacniające w miejscach narażonych na naprężenia mechaniczne. Istota kostna gąbczasta, zwana również beleczkową, różni się zasadniczo od zwartej. Ma znacznie mniejszy ciężar właściwy i regularnie ułożony system delikatnych, elastycznych połączeń przypominających sieć, nazwanych beleczkami. Sposób ich ułożenia pozwala na równomierny rozkład sił działających na kości i odciążenie części szkieletu. Struktura gąbczasta jest bardzo aktywna metabolicznie, co wiąże się m.in. z wbudowywaniem lub uwalnianiem dużych ilości wapnia [1].

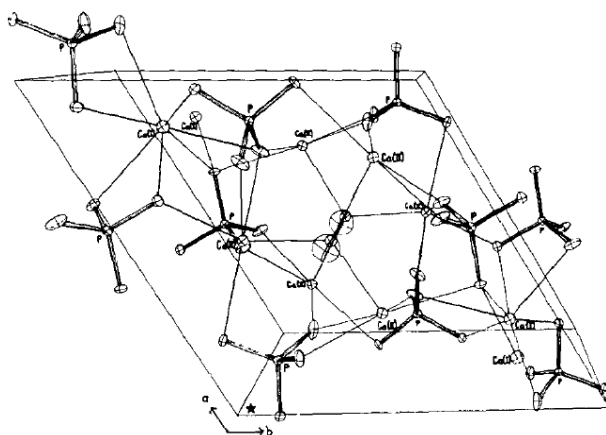
Tkanka kostna ludzi i zwierząt jest zbudowana z tych samych substancji organicznych i nieorganicznych. W każdej kości, niezależnie od jej rodzaju, można wyróżnić dwa podstawowe elementy: substancję międzykomórkową oraz komórki kostne. Komórki kostne stanowią około 1–2% całej kości, których przeciętny rozmiar wynosi $30 \times 15 \times 5 \mu\text{m}$.

Wyróżnia się trzy typy komórek kostnych: osteoblasty – kościotwórcze, osteocyty – uformowane komórki kostne oraz osteoklasty – resorbujące kość. Substancja międzykomórkowa składa się z substancji podstawowej, włókien kolagenowych (osseinowych) i soli wapniowych. W substancji podstawowej, składającej się głównie z kwaśnych mukopolisacharydów, zanurzone są włókna kolagenowe (stanowiące 90% substancji organicznej), które ulegają stwardnieniu wskutek krystalizacji w nich soli wapniowych. Układają się one równolegle, tworzą blaszki kostne i otaczają kanały Haversa [2, 5], w których znajdują się naczynia krwionośne oraz nerwy regulujące czynności komórek.

Kość jest zbudowana w ok. 30% z substancji organicznej i w 70% z substancji nieorganicznej – apatytów, które nadają kościom sztywność i odpowiednią wytrzymałość mechaniczną. Modelowym związkiem odpowiadającym fazie mineralnej kości jest hydroksyapatyt HAp niestechiometryczny, o stosunku molowym Ca/P różnym od 1,67. Stosunek ten zależy od wieku, stanu zdrowia, fragmentu układu szkieletowego, a nawet diety osobnika [3, 4]. W strukturze hydroksyapatytu aniony PO_4^{3-} mogą być w pewnym stopniu wymieniane na grupy węglanowe, natomiast jony wapniowe mogą być wymieniane na: magnez (ok. 0,7% mas.), sód (ok. 0,9% mas.), potas (0,03% mas.) chlor (0,13% mas.), fluor (0,03% mas.) oraz kilka pierwiastków śladowych: Sr, Pb, Zn, Cu, Fe [2, 3]. Obecność tych pierwiastków wpływa na aktywność enzymów związanych z działaniem komórek kostnych. Wbudowanie jonów Mg^{2+} i CO_3^{2-} powoduje obniżenie rozmiarów kryształów

oraz podwyższenie rozpuszczalności. Efektem niskiej krystaliczności jest duża reaktywność apatytów kostnych, mająca swe odzwierciedlenie w procesach resorpcji kości. Obecność pierwiastki są wbudowane substytucyjnie w ilości zależnej od warunków tworzenia się tej struktury. Ich obecność wpływa również na stechiometrię, krystaliczność oraz na stabilność termiczną i chemiczną związku [3, 5].

Hydroksyapatyt biologiczny (niestechiometryczny) krystalizuje w układzie heksagonalnym w przeciwieństwie do hydroksyapatytu stechiometrycznego, który krystalizuje w układzie jednoskośnym [3]. Podstawową komórką hydroksyapatytu biologicznego jest graniastosłup rombowy, którego schemat przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Struktura krystaliczna hydroksyapatytu biologicznego [4]

Fig. 1. Crystal structure of biological hydroxyapatite [4]

Wielkość kryształów hydroksyapatytu kości ludzkich zależy od wieku. Można wskazać trzy charakterystyczne zakresy średniej wielkości kryształów: 188–215 nm – okres dziecięcy poniżej 6 lat, 232–252 nm – okres młodzieńczy 6–19 lat oraz 252–283 nm okres dojrzały [2].

3. Biomateriały hydroksyapatytowe

Ceramiczne materiały hydroksyapatytowe ze względu na wysoki stopień biozgodności, osteoindukcyjności oraz zdolności do tworzenia z żywymi tkankami połączeń chemicznych są uważane za jedne z wiodących materiałów w chirurgii kostnej [6–8]. Zwarte materiały hydroksyapatytowe nie są resorbowalne, jednak w formie porowatej ulegają biodegradacji [2, 6]. Samodzielne zastosowanie materiału litego jest ograniczone z powodu właściwości wytrzymałościowych, głównie ze względu na kruche pękanie, można go stosować jedynie na implanty, które nie przenoszą zbyt wysokich naprężeń [9]. Natomiast materiał porowaty jest stopniowo zastępowany przez regenerującą się kość, co sprawia, że proces regeneracji przebiega podobnie jak po wszczepieniu autogennej kości gąbczastej – zachodzi jednoczesna eliminacja implantu przez osteoklasy oraz mineralizacja nowej tkanki kostnej [2].

Hydroksyapatyt w chirurgii kostnej może być zastosowany na trzy sposoby [10], jako:

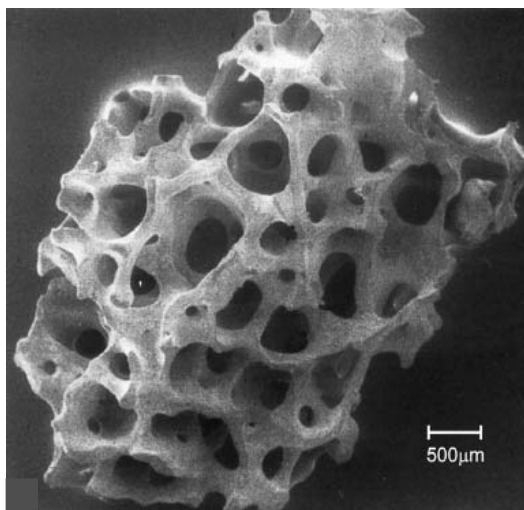
- materiał porowaty,
- składnik materiału kompozytowego,
- warstwa na różnego rodzaju podłożach.

3.1. Hydroksyapatytowe materiały porowate

Najważniejszą właściwością ceramiki hydroksyapatytowej ze względu na zastosowanie jako wypełnienia ubytków kostnych jest jej porowatość, która musi być większa niż 55%. Zawartość makroporów o średnicy przekraczającej 250 μm powinna wynosić około 97% w stosunku do całkowitej porowatości, natomiast zawartość mikroporów o średnicy ok. 1,3 μm – maksymalnie 3% [11]. Obecność otwartych porów w materiale implantacyjnym umożliwia wytworzenie naturalnego wiązania przez wrastanie tkanki łącznej oraz kostnej do porowatej warstwy, co warunkuje wytworzenie trwałego połączenia na granicy implant–kość. Minimalna średnica porów umożliwiająca penetrację tkanki żywej musi wynosić 50–100 μm oraz 250–300 μm , co odpowiada obecnym w kości kanałom Haversa [6, 12].

Wytrzymałość mechaniczna na rozciąganie i ściskanie porowatej bioceramiki zależy wykładniczo od sumarycznej objętości porów. Po przekroczeniu porowatości całkowitej 70–80% wytrzymałość mechaniczna ulega drastycznemu zmniejszeniu. Biorąc pod uwagę właściwości mechaniczne, porowatość powinna znajdować się w zakresie od 20 do 60% [6].

Istnieje wiele metod otrzymywania porowatej ceramiki hydroksyapatytowej [6, 7, 13]. Najpowszechniej są stosowane metody: dodatków wypalających się lub sublimujących, pianowa oraz odwzorowania tekstury gąbki polimerowej [13].



Ryc. 2. Obraz SEM porowatej ceramiki hydroksyapatytowej [11]

Fig. 2. SEM photograph of porous hydroxyapatite ceramics [11]

Pierwsza z nich polega na wprowadzeniu dodatków organicznych, takich jak: parafina, lignina, styropian, łuski ryżu, które w czasie wypalania ulegają utlenieniu do produktów

gazowych, które następnie uchodząc, pozostawiają wolne przestrzenie. Istotną rzeczą jest, aby dodatki po spaleniu dawały bardzo małe ilości popiołu. Stosując dodatki wypalające się, można uzyskać tworzywo o wysokiej porowatości, dochodzącej do 50–60% i rozmiarze porów 20–380 μm [6, 7, 14]. Przy zastosowaniu dodatków sublimujących, takich jak naftalen czy kamfora, nie ma pozostałości w postaci popiołów, jednak problemem jest zamknięta struktura porów [13].

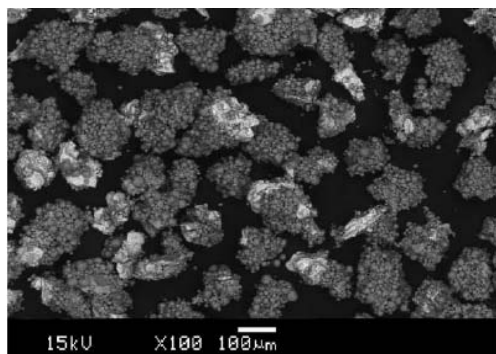
Metoda pianowa polega na wytworzeniu piany, którą po wymieszaniu z gęstwą ceramiczną (HAP z wodą i dodatkiem substancji pianotwórczych) wlewa się do metalowej formy i następnie wypala. Jako środki pianotwórcze stosuje się mydła sodowe oraz kalafoinę. W tej metodzie otrzymuje się kształtki o wysokiej wytrzymałości mechanicznej, jednak z przewagą porów nie połączonych ze sobą i o różnym kształcie [7, 13].

Metoda wykorzystująca gąbki polimerowe jest szeroko stosowana do wytwarzania implantów kostnych. Najczęściej stosowanymi gąbkami polimerowymi są poliuretanowa i akryloamidowa [6, 13, 15]. Metoda ta polega na sporządzeniu odpowiedniej gęstwy, nasączeniu nią gąbki polimerowej i następnie wypaleniu całości [16]. Sposób otrzymywania porowatego materiału na bazie wypalającej się gąbki polimerowej pozwala na uzyskanie implantów o optymalnej architekturze, symulującej budowę naturalnej kości. Porowatość całkowita uzyskanego w ten sposób materiału dochodzi do 75% i można nią sterować przez dobór odpowiednich gąbek [15]. Bardzo istotną cechą materiałów uzyskanych tą metodą jest system wzajemnie łączących się porów, które umożliwiają wrastanie tkanki w implant [7, 12]. Pożądaną wielkość i kształt porów osiąga się przez zastosowanie gąbki o odpowiedniej strukturze [13].

3.2. Hydroksyapatytowe materiały kompozytowe

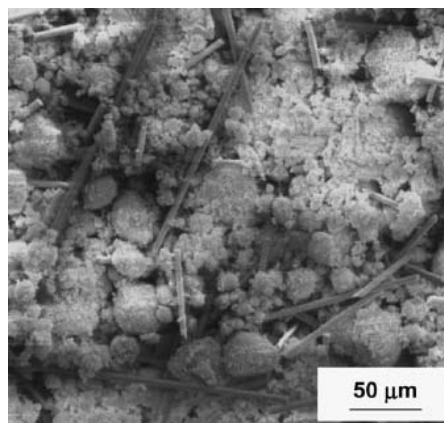
Ze względu na niewystarczające właściwości mechaniczne, a przede wszystkim z powodu słabej odporności na kruche pękanie, lite materiały hydroksyapatytowe mają ograniczone zastosowanie w chirurgii kostnej. Również stosowane w implantologii materiały metaliczne, węglowe i polimerowe mają wiele niekorzystnych cech, które ograniczają ich zastosowanie. Wprowadzenie fazy hydroksyapatytowej bezpośrednio do fazy metalicznej, węglowej czy polimerowej pozwala na uzyskanie bioaktywnych implantów, które mogą spełniać funkcje biomechaniczne [9, 17].

Metale o bardzo dobrych właściwościach mechanicznych są zbyt sztywne w stosunku do kości, jak również ulegają korozji w agresywnym środowisku biologicznym [18]. Moduł sprężystości istoty zbitnej w kościach długich człowieka wynosi 14–21 GPa, natomiast kości gąbczastej 1–2 GPa. Metale i ich stopy mają moduł sprężystości 10 razy większy. Przy zastosowaniu implantów metalicznych całość obciążeń przyjmuje implant i w związku z tym kość jest niedociążona, co sprzyja jej resorpcji. W trakcie dynamicznych obciążeń implant metaliczny zachowuje się inaczej niż kość, która jest naturalnym kompozytem, ulega on korozji i nie jest biologicznie resorbowany [2]. Tytan, a także jego stopy, jest głównym metalem stosowanym w chirurgii kostnej. Wprowadzenie cząsteczek hydroksyapatytu do takiego materiału powoduje zwiększenie biogodności, jak również wytworzenie wiązań pomiędzy implantem i tkanką kostną [19].



Ryc. 3. Obraz SEM kompozytu Ti-6Al-4V/HA [19]

Fig. 3. SEM photograph of Ti-6Al-4V/HA composit [19]

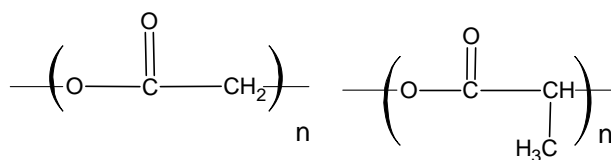


Ryc. 4. Obraz SEM włókien węglowych w macrycy hydroksyapatytowej [25]

Fig. 4. SEM photograph of carbon fibers in hydroxyapatite matrix [25]

Materiały węglowe znajdują coraz szersze zastosowanie w chirurgii kostnej, głównie w formie włókien oraz nanorurek [20–22]. Włókna węglowe są materiałem biozgodnym, niewykazującym aktywności biologicznej, przez co proces regeneracji kości przebiega stosunkowo długo. Kompozyty węglowe modyfikowane hydroksyapatytem są przykładem materiałów biomimetycznych, które to swoją strukturą i składem chemicznym próbują naśladować naturalną tkankę kostną. Dzięki obecności cząsteczek hydroksyapatytu implant nabiera właściwości bioaktywnych, stymulujących komórki kostne [20]. Obecnie bardzo intensywnie prowadzone są badania nad zastosowaniem nanorurek węglowych w medycynie [23]. Duża giętkość sprawia, że nanorurki węglowe wyróżniają się wyjątkową elastycznością i sprężystością. Dzięki tym właściwościom mogą być poddawane drastycznym zmianom kształtu, np. zginaniu pod bardzo dużymi kątami, skręcaniu, osiowemu ścisnaniu. Podczas rozciągania długość nanorurki może ulec wydłużeniu nawet do 40% bez oznak pęknięcia, kruchości wiązań czy deformacji plastycznej [24]. Wprowadzenie cząsteczek hydroksyapatytu powoduje wytworzenie mocnego, bezpośredniego wiązania z kością [21, 25].

Materiały polimerowe stosowane w implantologii mają na ogół niekorzystne właściwości mechaniczne, takie jak: wytrzymałość mechaniczna, moduł Younga i odporność na pęknięcie. Możliwość poprawy tych cech stwarzają materiały kompozytowe, w których faza hydroksyapatytowa może nadawać odpowiednie właściwości mechaniczne i biologiczne [17]. Możliwość wytworzenia materiałów o kontrolowanych właściwościach mechanicznych oraz o określonym zachowaniu biologicznym oferują kompozyty polimerowe (biostabilne i bioresorbowalne) zawierające jako drugą fazę hydroksyapatyt w postaci cząstek lub włókien [26]. Stosowanie osnów resorbowalnych prowadzi do powstania implantów wielofunkcyjnych, w których po spełnieniu funkcji biomechanicznej (zespoleń) po procesie resorpcji, faza hydroksyapatytowa może pełnić rolę rusztowania dla wzrostu tkanki kostnej [26–28]. Z grupy polimerów bioresorbowalnych w chirurgii kostnej głównie wykorzystuje się kaprolaktam, polilaktydy i ich kopolimery z glikolidem [27, 30].



Ryc. 5. Wzór strukturalny polikwasu glikolowego i mlekowego [27]

Fig. 5. Structural formulas for polyglycolic acid and polylactic acid [27]

Dodatek cząstek hydroksyapatytu do polimerów biostabilnych powoduje zmniejszenie trwałości kompozytu w stosunku do materiału wyjściowego.

Kompozyty z dodatkiem hydroksyapatytu wykazują korzystne zachowanie biologiczne. Polega ono na tym, że bioaktywne cząstki (pochodzące od HAp) mogą działać jak kotwy dla tkanki kostnej, co zapewnia dobre połączenie implantów z żywą tkanką. W przypadku kompozytów biostabilnych wprowadzenie do osnowy polimerowej cząstek lub włókien może zmienić mechanizm oddziaływania ze środowiskiem biologicznym i tym samym wpływać na długotrwałą pracę tego typu implantów [29, 30]. Najczęściej stosowanymi w chirurgii kostnej biostabilnymi polimerami są: polietylen, polisulfon, polimetakrylan metylu [29–31].

3.3. Hydroksyapatytowe materiały powłokowe

Pokrycia hydroksyapatytowe stosuje się na różnego rodzaju podłożach, przede wszystkim na metalicznych i węglowych [32, 33]. Kompozyty węgiel–węgiel są obiecującym materiałem dla chirurgii kostnej, głównie ze względu na biogodność oraz wartość modułu sprężystości zbliżoną do wartości modułu części korowej kości ludzkich. Aktywność biologiczna kompozytów węgiel–węgiel jest niska, podwyższa się ją przez pokrycie powierzchni powłoką hydroksyapatytową [33, 34].

Do nanoszenia powłok hydroksyapatytowych na kompozyty węglowe stosuje się między innymi metody elektrochemiczne, jak również napylenie plazmowe. Metoda elektrochemiczna znajduje zastosowanie przede wszystkim w przypadku materiałów o skomplikowanych kształtach [33, 34].

Implanty tytanowe oraz te wykonane z jego stopów mają wiele korzystnych właściwości, dzięki którym znajdują zastosowanie w chirurgii kostnej. Należą do nich m.in. wysoka odporność na korozję biologiczną i dobre właściwości mechaniczne [32]. Zastosowanie tytanu i jego stopów w implantologii jest jednak ograniczone ze względu na niską odporność na ścieranie i możliwość uwalniania składników do środowiska biologicznego [32]. Implanty metaliczne nie zapewniają również dostatecznego związania materiału wszczepionego z tkanką kostną. Pokrycie implantów metalicznych hydroksyapatytem zapewnia lepsze ich umocowanie wewnątrz organizmu, konsekwencją tego jest wydłużenie czasu użytkowania. Powłoki hydroksyapatytowe polepszają odporność na ścieranie metalicznych materiałów implantacyjnych oraz nie dopuszczają do przedostawania się niepożądanych związków do środowiska biologicznego [32, 35]. Najczęściej stosowanymi materiałami metalicznymi w chirurgii kostnej są: stal nierdzewna, tytan oraz jego stopy (Ti90/Al6/V4) [32, 35, 36].

Istnieje wiele technik otrzymywania powłok hydroksyapatytowych na implantach metalicznych [35, 37]. Rozpylanie termiczne (*thermal spraying*) jest metodą tanią, w której

uzyskuje się dużą szybkość osadzania warstwy o grubości w zakresie 30–200 μm . Wadą tej metody jest wysoka temperatura procesu, która może wywołać rozkład, oraz gwałtowne chłodzenie, powodujące powstanie powłoki amorficznej [37].

Rozpylenie jonowe (*sputter coating*) jest techniką pozwalającą na uzyskanie zwartej powłoki o jednolitej grubości w zakresie 0,5–3 μm . Niestety ta metoda pozwala na uzyskanie tylko powłok amorficznych, jej wadą jest również wysoki koszt oraz czasochłonność [37].

Metoda laserowej ablacji (*pulse laser deposition*) umożliwia otrzymanie powłok zwartych, porowatych, jak również powłok amorficznych i krystalicznych. Grubość warstw uzyskanych po zastosowaniu tej metody zawarta jest w granicach 0,05–5 μm [37, 38].

Jedną z najczęściej stosowanych metod jest elektroforetyczne osadzanie (*electrophoretic deposition*). Jest to tania technika, nadająca się do tworzenia warstw hydroksyapatytowych na podłożach o nieregularnym kształcie i morfologii. Zaletą tej metody jest duża prędkość nanoszenia warstwy, a powłoki otrzymane tym sposobem charakteryzują się jednolitą grubością w zakresie 0,1–2,0 μm [32, 37].

Zaletami metody zol–żel (*sol–gel*) są przede wszystkim: niska temperatura procesu, stosunkowo niskie koszty oraz możliwość uzyskania powłok o grubości poniżej 1 μm . Mikrostrukturę powłok można kształtować przez dobór parametrów chemicznych lub dobór warunków procesu. Wadą tej metody jest przede wszystkim konieczność stosowania kontrolowanej atmosfery [35, 37].

4. Podsumowanie

Spośród materiałów implantacyjnych HAp ze względu na liczne zalety odgrywa istotną rolę. W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad otrzymaniem biomateriałów hydroksyapatytowych o pożądanych właściwościach biologicznych, fizykochemicznych oraz mechanicznych.

Hydroksyapatytowe biomateriały odznaczają się najwyższą biogodnością wśród materiałów implantacyjnych. Implantacyjne materiały HAp mogą być formowane w postaci litych bądź porowatych kształtek. Ze względu na niekorzystne właściwości mechaniczne lite kształtki mają ograniczone zastosowanie. Niewątpliwą zaletą wszczepów porowatych jest możliwość wrastania tkanki kostnej w implant. Hydroksyapatyt znajduje zastosowanie w chirurgii kostnej, a także jako materiał powłokowy nanoszony na podłoża metaliczne i węglowe w celu poprawy bifunkcyjności tych materiałów. Tworzywa kompozytowe zawierające fazę hydroksyapatytową, dzięki aktywności biologicznej cząsteczek HAp, są materiałami o określonym zachowaniu biologicznym. Druga faza w kompozytach nadaje odpowiednie właściwości mechaniczne.

Literatura

- [1] Wojtyczek Ł., *Anatomia układu ruchu człowieka z elementami anatomii czynnościowej*, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa, Krosno 2004.
- [2] Święcicki Z., *Bioceramika dla ortopedii*, Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN, Wyd. Spółdzielcze Sp. z o.o., Warszawa 1992.

- [3] Błażewicz S., Stoch L. (red.), *Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000*, t. 4, *Biomateriały*, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2003.
- [4] Brown W.E., Chow L.C., *Chemical properties of bone mineral*, Annu. Rev. Mater. Sci. 1976, 6, 213-236.
- [5] McLean F.C., Budy A.M., *Connective and supporting tissues: Bone*, Annu. Rev. Physiol. 1959, 21, 69-90.
- [6] Ślósarczyk A., *Bioceramika hydroksyapatytowa*, Biuletyn Ceramiczny nr 13, Ceramika, 51, Polskie Towarzystwo Ceramiczne, Kraków 1997.
- [7] Knychalska-Karwan Z., Ślósarczyk A., *Hydroksyapatyt w stomatologii*, Krakmedia, Kraków 1994.
- [8] Ashok M., Meenakshi S.N., Narayana K.S., *Crystallization of hydroxyapatite at physiological temperature*, Materials Letters, 57, 2003, 2066-2070.
- [9] Chłopek J., Haberko K., Szaraniec B., *Wpływ rodzaju podłoża na proces narastania apatyty w warunkach in vitro*, Inżynieria Biomateriałów, 23, 24, 25, 2002, 83-87.
- [10] Haberko K., Bućko M., Brzezińska-Miecznik J., Haberko M., Mozgawa W., Panz T., Pyda A., Zarębski J., *Natural hydroxyapatite – its behaviour during heat treatment*, Journal of the European Ceramic Society, 26, 2006, 537-542.
- [11] Joschek S., Nies B., Krotz R., Göpferich A., *Chemical and physico-chemical characterization of porous hydroxyapatite ceramics made of natura bone*, Biomaterials, 21, 2000, 1645-1658.
- [12] Bong-Soon G., Choin-Ki L., Kug-Sun H., Huk-Joon Y., Hyun-Seung R., Sung-Soo Ch., Kun-Woo P., *Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configuration*, Biomaterials, 21, 2000, 1291-1298.
- [13] Ramay H.R., Zhang M., *Preparation of porous hydroxyapatite scaffolds by combination of the gel-casting and polymer sponge methods*, Biomaterials, 24, 2003, 3293-3302.
- [14] Ślósarczyk A., Patent RP nr 154957.
- [15] Miao X., Hu Y., Liu J., Wong A.P., *Porous calcium phosphate ceramics prepared by coating polyurethane foams with calcium phosphate cements*, Materials Letters, 58, 2004, 397-402.
- [16] Ślósarczyk A., Paszkiewicz Z., Kordek M., Patent RP nr 154958.
- [17] Gasser B., *About composite materials and their use in bone surgery*, Injury, Int. J. Care Injured, 31, 2000, S-D48-53.
- [18] Reclaru L., Lerf R., Eschler P.Y., Meyer J.M., *Corrosion behavior of a welded stainless – steel orthopedic implant*, Biomaterials, 22, 2001, 269-279.
- [19] Thian E.S., Loh N.H., Khor K.A., Tor S.B., *Ti-6Al-4V/HA composite feedstock for injection molding*, Materials Letters, 56, 2002, 522-532.
- [20] Piekarczyk-Rajzer I., Błażewicz M., *Włókna węglowe modyfikowane hydroksyapatytem*, Inżynieria Biomateriałów, 47-53, 2005, 63-65.
- [21] Aryal S., Bhattarai S.R., Bahadur R., Khil M.S., Lee D., Kim H.Y., *Carbon nanotubes assisted biomimetic synthesis of hydroxyapatite from simulated body fluid*, Materials Science and Engineering A, 426, 2006, 202-207.
- [22] Ślósarczyk A., Klish M., Błażewicz M., Stobierski L., Rapacz-Kmita A., Patent RP nr 189123.

- [23] Harrison B.S., Atala A., *Carbon nanotube applications for tissue engineering, Review*, Biomaterials, 28, 2007, 344-353.
- [24] Lau K.T., Lu M., Hui D., *Coiled carbon nanotubes: Synthesis and their potential applications in advanced composite structures*, Composites: Part B 37, 2006, 437-448.
- [25] Dorner-Reisela A., Berrothb K., Neubauerb R., Nestlerc K., Marxc G., Scislo M., Müllera E., Ślósarczyk A., *Unreinforced and carbon fibre reinforced hydroxyapatite: resistance against microabrasion*, Journal of the European Ceramic Society, 24, 2004, 2131-2139.
- [26] Ramakrishna S., Mayer J., Wintermantel, Kam L.W., *Biomedical application of polymer-composite materials, Review*, Composites Science and Technology, 61, 2001, 1189-1224.
- [27] Maurus P.B., Kaeding C.C., *Bioabsorbable Implant Material Review*, Operative Techniques in Sports Medicine, 2004, 07, 015, 158-160.
- [28] Mathieua L.M., Mueller T.L., Bourban P.E., Pioletti D.P., Müller R., Manson J.A.E., *Architecture and properties of anisotropic polymer composite scaffolds for bone tissue engineering*, Biomaterials, 27, 2006, 905-916.
- [29] Chłopek J., Rosół P., Morawska-Chochół A., *Durability of polymer-ceramics composite implants determined in creep tests*, Composites Science and Technology, 66, 2006, 1615-1622.
- [30] Walsh D., Furuzono T., Tanaka J., *Preparation of porous composite implant materials by in situ polymerization of porous apatite containing ϵ -caprolactone or methyl methacrylate*, Biomaterials, 22, 2001, 1205-1212.
- [31] Santavirta S., Konttinen Y.T., Lappalainen R., Anttila A., Goodman S.B., Lind M., Smith L., Takagi M., Gdmez-Barrena E., Nordsletten L., Xu J.W., *Materials in total joint replacement*, Biomechanics, Current Orthopaedics, 12, 1998, 51-57.
- [32] Stoch A., Długoń E., Jastrzębski W., Trybalska B., Wierzchoń T., *Powłoki hydroksyapatytu na azotowanym stopie tytanu Ti6Al4V*, Inżynieria Biomateriałów, 38-43, 2004, 164-167.
- [33] Stoch A., Brożek A., Adamczyk A., *Elektrokrystalizacja powłok hydroksyapatytowych na biomateriałach węglowych*, Inżynieria Biomateriałów, 17-19, 2001, 19-20.
- [34] Jin-Ling S., Mu-Sen L., Yu-Peng L., Long-Wei Y., Yun-Jing S., *Plasma-sprayed hydroxyapatite coatings on carbon/carbon composites*, Surface and Coatings Technology, 176, 2004, 188-192.
- [35] Stoch A., Długoń E., Jastrzębski W., Adamczyk A., *Preparatyka warstw kompozytowych hydroksyapatyt-żelatyna metodą zol-żel*, Inżynieria Biomateriałów, 47-53, 2005, 53-54.
- [36] Rokita M., Brożek A., Handke M., *Powłoki fosforanowo-krzemianowe modyfikowane cząsteczkami hydroksyapatytu*, Inżynieria Biomateriałów, 38-43, 2004, 141-142.
- [37] Yang Y., Kim K., Onga J.L., *A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process—an alternative to plasma spraying*, Biomaterials, 26, 2005, 327-337.
- [38] Mróz W., Major B., Prokopiuk A., Wierzchoń T., *Osadzanie cienkich warstw z hydroksyapatytu metodą laserowej ablacji*, Inżynieria Biomateriałów, 47-53, 2005, 117-119.