

Synthesis and characterization of silicon ion substituted biphasic calcium phosphate

Chang-Weon Song, Tae-Wan Kim, Dong-Hyun Kim, Hong-Chae Park and Seog-Young Yoon[†]

School of Materials Science Engineering, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

(Received September 28, 2010)

(Revised October 5, 2010)

(Accepted October 8, 2010)

Abstract Si-substituted biphasic calcium phosphates (Si-BCP) were prepared by co-precipitation method. X-ray diffraction and fourier transform infrared spectroscopy were used to characterize the structure of Si-BCP powders. The Si-BCP powders with various Ca/(P+Si) molar ratio were carried out on structural change of hydroxyapatite (HAp) and β -tricalcium phosphate (β -TCP). The in-vitro bioactivity of the Si-BCP powders was determined by immersing the powders in SBF solution, after that observing the chemical composition and morphology change by X-ray diffraction, scanning electron microscope and energy dispersive spectroscopy.

Key words Silicon, Biphasic calcium phosphate, Substitution, Bioactivity

실리콘 이온이 첨가된 biphasic calcium phosphate의 합성 및 특성평가

송창원, 김태완, 김동현, 박홍채, 윤석영[†]

부산대학교 재료공학부, 부산, 609-735

(2010년 9월 28일 접수)

(2010년 10월 5일 심사완료)

(2010년 10월 8일 게재확정)

요약 Si-BCP(silicon substituted biphasic calcium phosphate)를 제조하기 위하여 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ 을 출발 물질로 공침법(co-precipitation process)을 이용하여 합성하였다. 합성된 분말의 HAp/ β -TCP 결정상 비율 및 Si-P 치환 거동은 X-선 회절 상 분석을 이용하여 측정하였고, silicon ion 첨가 시 나타나는 BCP의 화학적 결합거동을 측정하기 위하여 FT-IR를 사용하여 분석하였다. 또한 Si-BCP 분말의 in-vitro 생분해거동 및 생체활성도를 측정하기 위하여 제조된 분말을 SBF(simulated body fluid) solution에 침적시킨 뒤 분말의 형상과 구성 성분은 SEM과 EDS를 통하여 확인하였다.

1. 서론

Calcium Phosphate계열의 일종인 수산화아파타이트(hydroxyapatite, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)는 생체내의 활성도가 뛰어나기 때문에 치과나 정형외과에서 치료목적으로 가장 효율성이 뛰어난 생체세라믹스 재료로서 각광을 받았으나, 최근 들어 수산화아파타이트의 뛰어난 생체활성도와 더불어서 생분해성이 좋은 β -삼인산칼슘(tricalcium phosphate, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)을 결합한 이상(biphasic)의 calcium phosphate계열인 BCP(biphasic calcium phosphate)의 연구가 활발히 진행되고 있다[1-6]. BCP는 우수한

생체활성도와 생분해성을 바탕으로 생체와의 우수한 친화력과 골 전도율을 가지고 있기 때문에 수산화아파타이트 보다 효율성이 좋은 생체 세라믹스로서 의학적인 시술과 활용에 있어 다방면으로 많이 활용되고 있는 생체 세라믹스 재료이다[7, 8].

최근, Calcium phosphate계열 생체 세라믹스인 수산화아파타이트 및 β -삼인산칼슘 단일상에 금속 양이온을 첨가하여 생체활성 및 골 유도를 증가시키기 위한 연구가 진행되고 있다[9-16]. 이러한 calcium phosphate계열에 ion첨가에 관한 연구는 BCP연구와 더불어 활발히 이루어지고 있으며, 이러한 접근방법은 calcium phosphate계열의 세라믹스 재료의 생체활성도를 높이기 위해 Si, Mg, Sr, Zn, Mn 등의 이온을 Ca 및 P 결정격자 내에 치환하여 얻어지고 있다[17-20].

[†]Corresponding author

Tel: +82-51-510-2487

Fax: +82-51-512-0528

E-mail: syy3@pusan.ac.kr

재료 연구와 이상(biphasic) 조직의 BCP의 개발은 현재 활발히 진행 되고 있는 실정이나, 두 연구가 합쳐진 양 이온이 첨가된 BCP의 생체활성 및 생분해성에 관한 연구는 아직까지 활발히 진행되고 있지 않는 실정이다.

따라서 본 실험에서는 BCP의 성질 개선과 향상을 위하여 silicon ion이 첨가된 BCP분말을 합성하고자한다. 합성 시 Ca 및 H의 과잉을 이용하여 $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 가 $[\text{PO}_4]^{3-} + [\text{OH}]^-$ 자리에 치환되는 방법을 적용하였으며, 최종 목표로 하는 화학식은 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ 로 나타날 것으로 보인다[20-24]. Si-BCP(si-substituted biphasic calcium phosphate)의 특성은 XRD, FT-IR, SEM, EDS 측정을 통하여 평가 하고자 한다. 우선적으로, 공침, 가수분해 및 열처리에 의하여 생성된 분말의 HAp/ β -TCP 결정상 비율 및 Si-P 치환 거동은 X-선 회절 상 분석을 이용하여 측정하였고, silicon ion 첨가 시 나타나는 BCP의 화학적 결합거동을 측정하기 위하여 FT-IR를 사용하여 분석하였다. 또한 Si-BCP 분말의 in-vitro 생분해 거동 및 생체활성도를 측정하기 위하여 제조된 분말을 SBF(simulated body fluid) solution[1, 15]에 침적시킨 뒤 분말의 형상과 구성 성분은 SEM과 EDS를 통하여 확인하였다.

2. 실험방법

Si-BCP(si-substituted biphasic calcium phosphate)를 제조하기 위하여 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Katayama chemical, Japan), $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Junsei chemical, Japan), $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (TEOS(tetraethyl orthosilicate))(Sigma Aldrich)을 출발 물질로 공침법(co-precipitation process)을 통해 합성하였다. $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 와 $[\text{PO}_4]^{3-} + [\text{OH}]^-$ 의 치환 유도를 위하여 Ca/(P+Si)의 몰 비율을 1.602로 고정하여 공침물을 제조하였다. 치환되는 Si의 양은 0, 1, 3, 5 wt%로 조절하여 TEOS를 가수분해 하였다. 가수분해 된 수용액에 $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 를 첨가한 후 피펫을 이용하여 $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 수용액을 천천히 첨가함과 동시에 NH_3 (Junsei chemical, Japan)를 첨가하여 수용액의 pH를 11로 조정하여 공침 반응(precipitation)을 시켰다. 공침 반응 후 수용액 내의 미 반응물을 제거하기 위하여 여과한 후 건조하였다. 건조된 분말을 전기로에 넣어 $900^\circ\text{C}(1^\circ\text{C}/\text{min})$ 에서 2시간 동안 하소(calcination) 처리하여 Si-BCP 분말을 제조하였다. 합성된 분말의 생체외사체액에서의 생분해성 거동을 파악하기 위하여 SBF solution에 침적 후 시간의 변화에 따른 특성을 관찰하였다. XRD(D/max-IIA, Rigaku)를 이용하여 HAp/ β -TCP 결정상 비율 및 Si-P 치환 거동을 확인하였고, 생성물의 상대적인 화학적 결합강도의 측정은 FT-IR(MAGNA-IR 560)을 이

용하여 확인하였다. SBF solution에 침적 후 표면의 미세구조 변화는 SEM(S-4200, Hitachi)을 통하여 관찰하였으며, Si-BCP상에 있는 Si의 상대적인 양과 비율을 SRM-EDS(energy dispersive spectroscopy)을 이용하여 확인 하였다.

3. 결과 및 고찰

Fig. 1은 출발 물질의 Ca/(P+Si) 몰 비율을 1.602로 고정하여 합성한 분말인 Si-BCP의 XRD 회절 패턴이다. 이때 Si 이온의 첨가량은 0, 1, 3, 5 wt% 이다. 얻어진 분말의 결정상은 각각 β -TCP와 HAp 피크가 혼재한 이상(biphasic)이 뚜렷하게 관찰되었으며, HAp 결정상인 (211) 및 (300)과 β -TCP 결정상인 (0210) 및 (220) 주 피크가 뚜렷하게 양분화 되었다. 그러나 Si이 첨가에 의한 silicone oxide 계열의 피크는 관찰 되지 않았다.

합성된 Si-BCP의 상동정을 세밀하게 관찰한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 1 wt% Si 이온이 첨가된 BCP는 β -TCP 결정상으로 사료되는 (0210) 면이 저각으로 약간 이동(peak shifting)하였으며, 3 wt% Si 이온이 첨가된 경

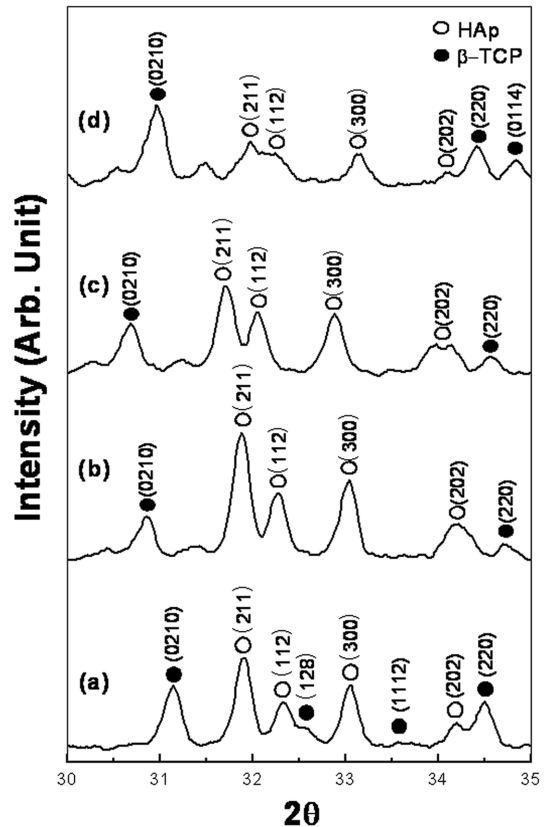


Fig. 1. XRD patterns of (a) pure BCP, (b) 1 wt% Si-substituted BCP, (c) 3 wt% Si-substituted BCP and (d) 5 wt% Si-substituted BCP.

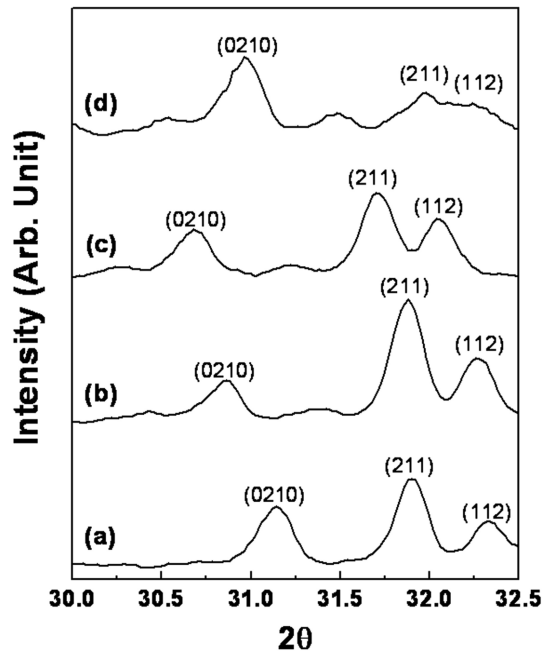


Fig. 2. XRD patterns of (a) pure BCP, (b) 1 wt% Si-substituted BCP, (c) 3 wt% Si-substituted BCP and (d) 5 wt% Si-substituted BCP.

우에는 HAp 결정상인 (211)면과 β -TCP 결정상인 (0210), (211)면 모두 저각으로 약간 이동하였다. 또한 calcium phosphate 계열 피크로 판단되는 중간상(intermediated phase)이 나타나기도 했다. 5 wt% Si 이온이 첨가된 BCP는 β -TCP 결정상이 상대적으로 적게 이동 되었으며, HAp 피크로 사료되는 (211) 및 (112)면은 상대적으로 크게 이동 되었다. 이는 Si 이온의 첨가량에 따라 BCP의 결정격자에 영향을 준다고 판단되며, 이러한 결과는 결정학적으로 Si 이온이 Ca 또는 P 결정격자에 어느 정도 치환이 된다고 판단된다. 또한 3 wt% 이하의 Si 이온 첨가는 HAp 및 β -TCP 결정상 모두에 영향을 미치지 않지만, 그 이상에서는 HAp 상에 영향을 줄을 관찰하였다. 다른 연구자의 결과에 의하면, Si-HAp인 경우, Si 이온이 첨가됨에 따라 HAp 결정크기 감소를 마이크로 구조 분석을 통해 확인하였으며, 용해도 및 재료 표면전하의 변화 관찰, 고체 NMR 분석 등을 통해 Si 이온 치환 거동을 설명하고 있다[25-27].

Fig. 3은 합성된 Si-BCP 분말은 XRD를 이용한 적분 강도 분석을 통해 이상(biphasic) 분율을 측정된 결과이다. 적분 강도 값은 Rigaku integral analysis 프로그램을 통해 분석하였다. BCP 조직에 Si 이온이 3 wt% 이하 첨가의 경우, 이상분율에는 영향을 미치지 않는었지만, 5 wt% 이상인 경우에는 이상 비율이 역전되는 양상을 보였다. 이는 3 wt% 이하의 Si 첨가는 BCP조직의 결정 상에 영향(결정격자 변화)을 미치지 않지만, 그 이상의 첨가(5 wt% 이상)는 하소과정 중 HAp 상이 β -TCP상으로

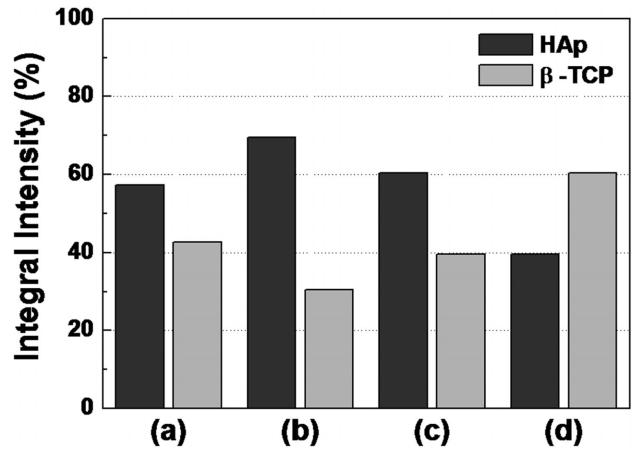


Fig. 3. Integral intensity of (a) pure BCP, (b) 1 wt% Si-substituted BCP, (c) 3 wt% Si-substituted BCP and (d) 5 wt% Si-substituted BCP.

상전이 됨을 의미하는 HAp의 Ca 결손 현상을 나타낸다. 또한 출발 물질의 Ca/(P+Si) 몰 비율을 1.602로 고정된 상태에서 Si 이온의 첨가량에 따라 합성된 Si-BCP의 Ca/P 몰 비율이 일정하지 않음은 BCP 결정상에서 Si 이온이 첨가량에 따라 치환 거동이 달라짐을 시사한다.

Si이 BCP에 첨가되어 Si 원자가 P 원자자리에 치환되었다는 것을 확인하기 위하여 FT-IR을 이용하여 상대적인 화학적 구조 및 결합강도의 측정을 하였다. 그 결과는 Fig. 4에 나타내었다. 961~1090 cm^{-1} 및 470~603 cm^{-1} 영역에서 PO_4 banding peak가 나타났다. 이때 Si 이온

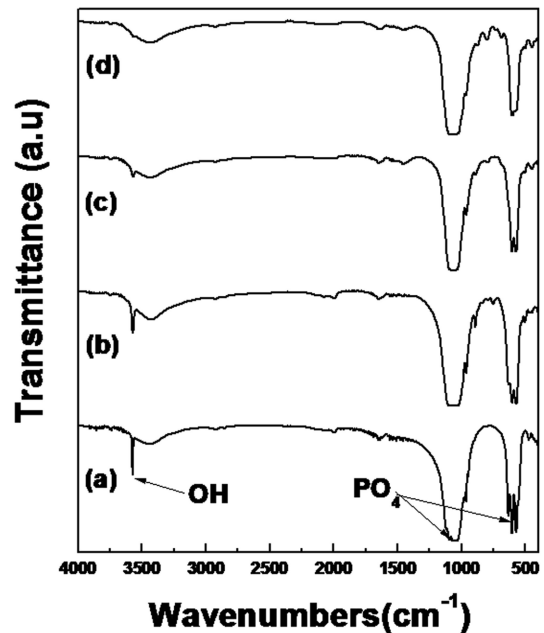


Fig. 4. FT-IR spectra of (a) pure BCP, (b) 1 wt% Si-substituted BCP, (c) 3 wt% Si-substituted BCP and (d) 5 wt% Si-substituted BCP.

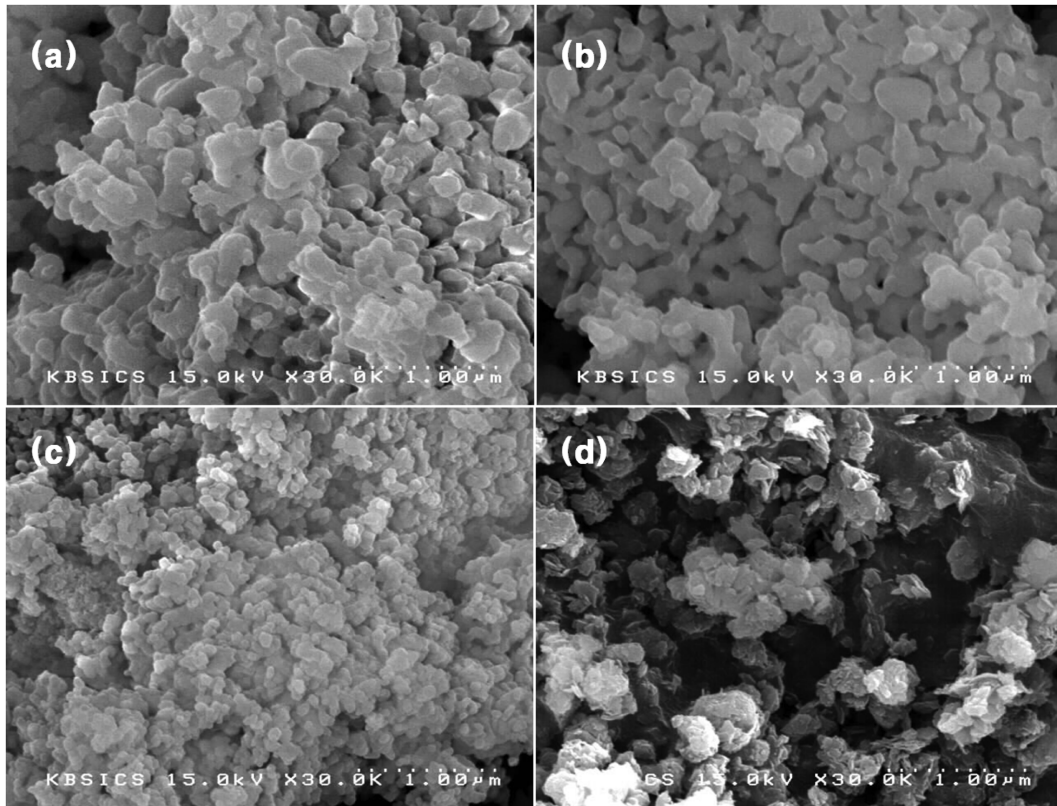


Fig. 5. SEM micrographs of (a) as-calcined pure BCP, (b) as-calcined 3 wt% Si-substituted BCP, (c) pure BCP immersed for 2 weeks in a SBF solution and (d) 3 wt% Si-substituted BCP immersed for 2 weeks in a SBF solution.

첨가량이 증가함에 따라 PO_4 banding peak가 약하게 붕괴되었으며, 3570 cm^{-1} 영역 부근에서는 OH stretching peak의 상대적인 결합강도가 감소하였다. 이는 $[\text{PO}_4]^{3-} + [\text{OH}]$ 가 $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 와 치환됨에 따라 OH 그룹의 상대적인 화학적 결합이 감소하는 것으로 보인다. 이러한 결과는 기존의 수산화아파타이트나 β -삼인산칼슘과 같은 calcium phosphate 계열에 silicon ion이 첨가된 다른 연구 결과들과 일치한다[17, 21, 22].

Si-BCP의 생체활성도를 관찰하기 위해 in-vitro test한 결과를 Fig. 5, 6, 7에 나타내었다. Si-BCP 시편의 SBF 용액 침적기간은 2~3주에 걸쳐 확인하였다. 이때 in-vitro test 시편은 3 wt% 이온이 첨가된 시편을 사용하였고, Si가 첨가되지 않은 BCP분말을 비교대조군으로 삼았다. Fig. 5는 BCP 및 Si-BCP 시편의 in-vitro test 전 후를 관찰한 SEM 이미지이다. Si 첨가에 따라 grain growth가 억제되어 조직이 치밀해진다는 앞선 연구결과 [28, 29]에 의해 Si 이온이 첨가된 BCP 미세조직의 경우 더 치밀한 형상을 나타낸 것으로 판단되어진다. Si 이온이 첨가되지 않은 순수한 BCP 분말은 SBF 용액 침적 후, 분말 입경이 현저히 줄어들을 알 수 있었고, Si 이온이 치환된 BCP시편은 in-vitro test 후 판상형의 조직이 관찰 되었다. Fig. 6은 in-vitro test 2주 후 회수된 BCP

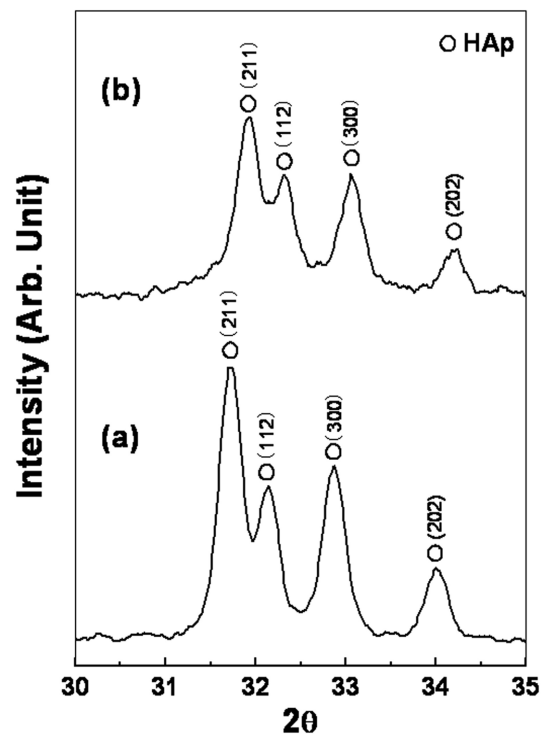


Fig. 6. XRD patterns of (a) pure BCP immersed for 2 weeks in a SBF solution and (b) 3 wt% Si-substituted BCP immersed for 2 weeks in a SBF solution.

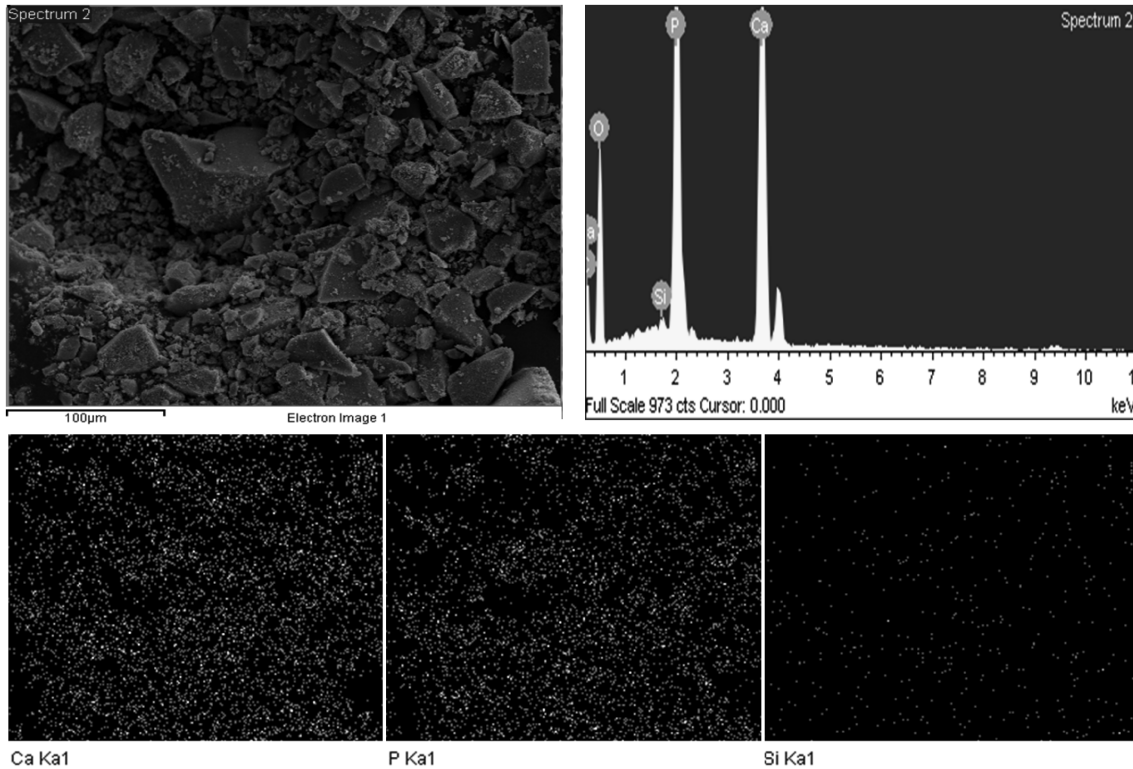


Fig. 7. SEM-EDS mapping data of 3 wt% Si-substituted BCP immersed for 3 weeks in a SBF solution.

및 Si-BCP의 XRD 회절 패턴이다. 회절 패턴 결과, Si 이온 첨가 유무에 관계없이 β-TCP 결정상은 관찰 되지 않았다. 이는 BCP의 생분해거동에 있어 β-TCP의 분해거동이 HAp 보다 빨리 진행됨을 의미하며, 이러한 결과는 다른 연구결과와 일치한다[1]. 그러나 Si 이온이 치환된 BCP 분말의 in-vitro test 후 생성(재결정화 거동)된 HAp 결정성은 현저히 낮음을 관찰하였다. 이는 Si 이온이 첨가됨에 따라 다결정인 분말의 입계(grain boundary)부분에 몇 개의 결함(defect)이 형성되어 in-vitro test 중 in-vitro 용해에 영향을 미친 것이라 판단되어 진다[26].

Fig. 6은 3 wt% Si-BCP 분말을 SBF solution에 침적 후 3주가 지난 분말의 시편을 EDS mapping한 결과이다. 침적 후 3 wt% Si-BCP 분말의 Ca, P, O, Si 원소의 분포는 일정하였으나, mapping된 Si원소의 함량은 0.38 wt%로 현저히 줄어들음을 알 수 있었다. 이는 BCP 조직상에서의 β-TCP상에 Si 이온이 더 잘 치환되어 생체의 사체액인 SBF solution 내에서 β-TCP 생분해성을 가속시킨 것으로 여겨진다.

4. 결 론

본 연구에서는 인산칼슘계 세라믹 재료의 생체활성도를 높이기 위하여 Si 이온이 첨가된 BCP(biphasic calcium

phosphate) 분말을 공침법을 이용하여 합성하였다. 합성한 분말의 Si이온 첨가에 따른 특성을 XRD, FT-IR, EDS를 이용하여 분석한 결과 생성된 분말의 HAp/β-TCP 결정상 비율 및 Si-P 치환 거동을 확인하였다.

BCP 분말의 Si 첨가는 Si 원자가 P 원자자리에 치환되며, Si 이온의 첨가량에 따라 합성된 Si-BCP의 Ca/P 비율이 일정하지 않음은 BCP 결정상에서 Si 이온이 첨가량에 따라 치환 거동이 달라짐을 알 수 있었다. 또한, silicon ion이 첨가된 Si-BCP를 SBF 용액에 3주 동안 침적시킨 분말을 분석한 결과, BCP 보다 뛰어난 생체활성도(bioactivity)를 보였다. 이는 BCP 결정구조에 있어서 β-TCP 뿐만 아니라 HAp 결정격자에도 Si 원자가 치환되어 생분해성을 상대적으로 증가시킨 것이라 여겨진다.

감사의 글

본 연구는 교육과학기술부와 한국산업기술진흥원의 지역혁신인력양성사업으로 수행된 연구결과입니다.

참 고 문 헌

[1] S. Sánchez-Salcedo, F. Balas, I. Izquierdo-Barba and M.

- Vallet-Regí, "In vitro structural changes in porous HA/b-TCP scaffolds in simulated body fluid", *Acta Biomaterialia* 5 (2009) 2738.
- [2] R.W. Bucholz, A. Carlton and R.E. Holmes, "Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes", *Orthop. Clin. North Am.* 18 (1987) 323.
- [3] W. Suchanek and M. Yoshimura, "Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants", *J. Mater. Res.* 13 (1998) 94.
- [4] Y. Ota, T. Iwashita, T. Kasuga, Y. Abe and A. Seki, "Bone formation following implantation of fibrous compounds (β -Ca(PO₃)₂, CaCO₃(Aragonite)) into bone marrow", *J. Mater. Sci.* 12 (2002) 895.
- [5] J.H. Kim, Y.M. Park, Y.Y. Yang, S.Y. Yoon and H.C. Park, "Microstructural development in synthetic hydroxyapatite", *J. Kor. Ceram. Soc.* 41 (2004) 289.
- [6] D.J. Baek, T.Y. Yang, Y.B. Lee, S.Y. Yoon and H.C. Park, "Fabrication of hydroxyapatite whiskers by hydrolysis of α -TCP", *J. Kor. Ceram. Soc.* 40 (2003) 608.
- [7] E.B. Nery, R.Z. LeGeros, K.L. Lynch and K. Lee, "Tissue response to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HA/beta TCP in periodontal osseous defects", *Periodontol* 63 (1992) 729.
- [8] R.Z. LeGeros, S. Lin, R. Rohanizadeh, D. Mijares and J.P. LeGeros, "Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 14 (2003) 201.
- [9] E.M. Carlisle, "Silicon: a requirement in bone formation independent of vitamin D1", *Calcif. Tissue. Int.* 33 (1981) 27.
- [10] S.G. Dahl, P. Allain, P.J. Marie, Y. Mauras, G. Boivin and P. Ammann, "Incorporation and distribution of strontium in bone", *Bone* 28 (2001) 446.
- [11] E. Shorr and A.C. Carter, "The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man", *Bull. Hosp. Jt. Dis. Orthop. Inst.* 13 (1952) 59.
- [12] J.M. Burnell, E.J. Teubner and A.G. Miller, "Normal maturational changes in bone matrix, mineral, and crystal size in the rat", *Calcif. Tissue. Int.* 31 (1980) 13.
- [13] A. Bigi, E. Foresti, R. Gregorini, A. Ripamonti, N. Roveri and J.S. Shah, "The role of magnesium on the structure of biological apatites", *Calcif. Tissue. Int.* 50 (1992) 439.
- [14] A.S. Prasad, "Zinc: an overview", *Nutrition* 11 (1995) 93.
- [15] L. Medvecký, R. Štulajterova, L. Parilak, J. Trpčevska, J. Ďurišin and S.M. Barinov, "Influence of manganese on stability and particle growth of hydroxyapatite in simulated body fluid", *Colloids Surf A* 281 (2006) 221.
- [16] H. Rico, N. Gomez-Raso, M. Revilla, E.R. Hernandez, C. Seco and E. Paez, "Effects on bone loss of manganese alone or with copper supplement in ovariectomized rats: a morphometric and densitometric study", *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 90 (2009) 97.
- [17] I.R. Gibson, S.M. Best and W. Bonfield, "Chemical characterization of silicon-substituted hydroxyapatite", *J. Biomed. Mater. Res.* 44 (1999) 422.
- [18] N. Patel, S.M. Best and W. Bonfield, "Characterization of hydroxyapatite and substituted-hydroxyapatites for bone grafting", *J. Aust. Ceram. Soc.* 41 (2005) 1.
- [19] M. Vallet-Regí and D. Arcos, "Silicon substituted hydroxyapatites. A method to upgrade calcium phosphate based implants", *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 1509.
- [20] Mao-Shuan Huang, Hong-Da Wu, Nai-Chia Teng, Bou-Yue Peng, Jia-Yo Wu, Wei-Jen Chang, Jen-Chang Yang, Chien-Chung Chen and Sheng-Yang Lee, "In vivo evaluation of poorly crystalline hydroxyapatite-based biphasic calcium phosphate bone substitutes for treating dental bony defects", *J. Dent. Sci.* 5(2) (2010) 100.
- [21] María Vallet-Regí and Daniel Arcos, "Silicon substituted hydroxyapatites. A method to upgrade calcium phosphate based implants" *J. Mater. Chem.* 15 (2005) 1509.
- [22] Joel W. Reid, Loughlin Tuck, Michael Sayer, Karen Fargo and Jason A. Hendry, "Synthesis and characterization of single-phase silicon-substituted a-tricalcium phosphate", *Biomaterials* 27 (2006) 2916.
- [23] F. Balas, J. Perez-Pariente and M. Vallet-Regí, "In vitro bioactivity of silicon-substituted Hydroxyapatites", *J. Biomed. Mater. Res. A* 66 (2003) 364.
- [24] A.E. Porter, C.M. Botelho, M.A. Lopes, J.D. Santos, S.M. Best and W. Bonfield, "Ultrastructural comparison of dissolution and apatite precipitation on hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite in vitro and in vivo", *J. Biomed. Mater. Res. A* 69 (2004) 670.
- [25] A.M. Pietak, J.W. Reid, M.J. Stott and M. Sayer, "Silicon substitution in the calcium phosphate bioceramics", *Biomaterials* 28 (2007) 4023.
- [26] A.E. Porter, N. Patel, J.N. Skepper, S.M. Best and W. Bonfield, "Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics", *Biomaterials* 24 (2003) 4609.
- [27] G. Gasquéres, C. Bonhomme, J. Maquet, F. Babonneau, S. Hayakawa, T. Kanaya and A. Osakab, "Revisiting silicate substituted hydroxyapatite by solid state NMR", *Magn. Reson. Chem.* 46 (2008) 342.
- [28] I.R. Gibson, S.M. Best and W. Bonfield, "Effect of silicon substitution on the sintering and microstructure of hydroxyapatite", *J. Am. Ceram. Soc.* 85 (2002) 2771.
- [29] X.W. Li, H.Y. Yasuda and Y. Umakoshi, "Bioactive ceramic composites sintered from hydroxyapatite and silica at 1200 C: preparation, microstructures and in vitro bone-like layer growth", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 17 (2006) 573.