

Opinnäytetyö (AMK)

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2020

Laura Vuori

# BIOAKTIIVISTEN HUOKOISTEN LASIKAPPALEIDEN VALMISTUS JA NIIDEN OMINAISUUKSIEN KARAKTERISOINTI

Laura Vuori

# BIOAKTIIVISTEN HUOKOISTEN LASIKAPPALEIDEN VALMISTUS JA NIIDEN OMINAISUUKSIEN KARAKTERISOINTI

Opinnäytetyön toimeksiantajana toimi Bonalive Biomaterials Oy, joka valmistaa Turussa bioaktiivista lasia koostumukseltaan S53P4. Bioaktiivista lasia ja siitä valmistettuja lääkinällisiä laitteita käytetään luupuutosten täyttöön, luun uudelleen muodostamiseen ja luun uudistumiseen.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli valmistaa sintrausprosessin avulla huokoisia kappaleita kokoluokan 500-800 µm S53P4-granuloista. Huokoisuus lisää kappaleen kokonaispinta-alaa kiinteään kappaleeseen verrattuna, jolloin huokoinen kappale reagoi vesiympäristössä voimakkaammin. Tavoitteena oli valmistaa huokoisia kappaleita, jotka reagoivat vesiympäristössä samalla tavalla kuin irtonaiset granulat. Kappaleista pyrittiin saamaan mekaanisesti mahdollisimman kestäviä, niin että kappale ei sintrauksen aikana samalla kiteydy. Kiteytyminen heikentää kappaleen reagointikykyä. Kappaleita valmistettiin kolmea eri kokoa.

Valmistettujen kappaleiden mekaanista lujuutta testattiin mittaamalla niiden puristusvoimia pysty- ja sivusuunnasta. Kappaleiden mekaaninen lujuus testattiin myös vuorokauden TRIS-puskuriliuoksessa liuotuksen jälkeen. Kappaleille ja niistä valmistetulle murskalle tehtiin apatiittitesti, jolla testattiin, kykeneekö sintrattu lasi muodostamaan pinnalleen hydroksiapatiittikerroksen. Kappaleille ja sintratulle lasimurskalle tehtiin myös pH-testi ajan funktiona, jossa verrattiin näytteiden aikaansaamaa pH-kehitystä TRIS-puskurissa suhteessa sintraamattomaan S53P4-granulaan.

Työssä eri kokoisille kappaleille määritettiin niiden kestävät puristusvoimat, joista laskettiin pinta-alaan verrannolliset puristuslujuudet. Tässä työssä mitatut kappaleiden kestävät puristusvoimat jäivät kuitenkin pieniksi verrattuna ihmisen luukudoksen kestämaan puristusvoimaan. Työssä tehdyssä apatiittitestissä todettiin, että sintratut lasigranulat muodostavat pinnalleen hydroksiapatiittikerroksen, mutta hitaammin kuin sintraamaton S53P4-granula. Työssä suoritettujen pH-testien tulokset viittaavat sintratun lasigranulan pystyvän nostamaan pH:ta S53P4-granulan kaltaisesti. pH-testi vaatisi kuitenkin paranteluja testiasetelmaan luotettavan tuloksen varmistamiseksi.

## ASIASANAT:

bioaktiivinen lasi, sintraaminen, lääkinällinen laite

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical and Materials Engineering

2020 | 31 pages, 1 page in appendices

Laura Vuori

# MANUFACTURING OF BIOACTIVE POROUS GLASS SCAFFOLDS AND CHARACTERIZATION OF THEIR PROPERTIES

This Bachelor's Thesis project was carried out at Bonalive Biomaterials Ltd, which is a manufacturer of bioactive glass of the composition S53P4. Bioactive glass and medical devices made from it are used to fill, reconstruct and regenerate bone defects.

The aim of the Bachelor's Thesis project was to manufacture by a sintering process porous scaffolds using size fraction 500-800  $\mu\text{m}$  granules made of S53P4 glass. A porous scaffold contains more surface area than a solid block of bioactive glass, which increases its ability to react in an aqueous environment. The aim was to manufacture porous scaffolds that would react similarly to loose S53P4 granules in an aqueous environment. The scaffolds were manufactured so that they were mechanically as strong as possible without the bioactive glass simultaneously becoming crystallized during the sintering process. Crystallization reduces the reactivity of the scaffolds. The scaffolds were made in three sizes.

The mechanical strength of the scaffolds was tested by measuring their compressive load vertically and sideways. The mechanical strength was measured from dry scaffolds and after soaking the scaffolds in TRIS buffer solution for 24 hours. The ability to form hydroxyapatite was tested from sintered glass scaffolds and sintered crushed scaffolds. In addition, a pH test was performed where sintered scaffolds and sintered crushed scaffolds were soaked in TRIS buffer solution and the pH behavior over time was compared to that of loose S53P4 granules.

As part of this thesis project, the compressive loads on the scaffolds were determined, and the area-related compressive strength of each scaffold was calculated therefrom. The compressive strengths of the scaffolds, however, were small when compared to the compressive strength of human bone tissue. In the apatite tests sintered S53P4 glass granules were found to form a hydroxyapatite layer but more slowly than unsintered S53P4 glass granules. The pH tests conducted in this thesis indicated that sintered glass would be able to raise pH similarly to unsintered S53P4 granules. The pH test, however, would need improvements to ensure reliable results.

## KEYWORDS:

bioactive glass, sintering, medical device

# SISÄLTÖ

<b>KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO</b>	<b>6</b>
<b>1 JOHDANTO</b>	<b>7</b>
<b>2 BIOMATERIAALIT</b>	<b>8</b>
2.1 Biokeraamit	9
2.2 Bioaktiivinen lasi	9
2.3 Bioaktiivinen lasi S53P4	10
2.4 Bioaktiivinen lasi S53P4 Bonalive:lla	11
<b>3 SINTRAUS</b>	<b>13</b>
3.1 Bioaktiivisen lasin sintraus	13
<b>4 LÄÄKINNÄLLISTEN LAITTEIDEN VAATIMUKSET</b>	<b>15</b>
<b>5 MATERIAALIT JA MENETELMÄT</b>	<b>16</b>
5.1 Mekaaniset testit	16
5.2 Apatiittitesti	17
5.3 pH-testi	17
<b>6 BIOAKTIIVISTEN LASIKAPPALEIDEN VALMISTUS</b>	<b>19</b>
<b>7 TULOKSET JA POHDINTA</b>	<b>20</b>
7.1 Mekaaniset testit	20
7.2 Apatiittitesti	24
7.3 pH-testi	26
<b>8 YHTEENVETO</b>	<b>28</b>
<b>9 LÄHDELUETTELO</b>	<b>30</b>

## LIITTEET

Liite 1. Luottamukselliset tiedot listattuna

## KUVAT

Kuva 1. Ionien vapautuminen ja silikageelikerroksen muodostuminen S53P4 granulassa. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)	10
Kuva 2. Kalsiumfosfaatin saostuminen ja hydroksiapatiitin muodostuminen S53P4 granulassa. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)	11
Kuva 3. Raekoon ja tiheyden kasvu sintrauksessa.	13
Kuva 4. Kappaleen asento mekaanisessa testauksessa. Oikeanpuoleinen kuvaa pystysuuntaista ja vasemmanpuoleinen sivusuuntaista mittausta	16

## KUVIOT

Kuvio 1. S53P4-granulan fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa	25
Kuvio 2. Sintratun lasimurskan fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa	25
Kuvio 3. Sintrattujen kappaleiden fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa	26
Kuvio 4. Sintrattujen lasikappaleiden, sintratun lasimurskan ja S53P4 -granulan pH-kehitys 48 tunnin aikana	27

## TAULUKOT

Taulukko 1. Mekaanisessa testissä testattujen kappaleiden lukumäärät	17
Taulukko 2. Kappaleiden suhteellisten mekaanisten kestävyyksien keskiarvot. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.	20
Taulukko 3. Pienten kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.	22
Taulukko 4. Keskikokoisten kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.	23
Taulukko 5. Isojen kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.	24
Taulukko 6. Kappaleiden mekaanisien kestävyyksien keskiarvot	1
Taulukko 7. Pienten kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus	1
Taulukko 8. Keskikokoisten kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus	1
Taulukko 9. Isojen kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus	1

# KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

Lyhenne	Lyhenteen selitys
Apatiitti	Bioaktiivisen lasin reagoidessa sen pinnalle muodostuva hydroksiapatiittikerros
Apatiittitesti	Bonalive Biomaterials Oy:llä käytössä oleva testi hydroksiapatiitin muodostumisen määrittämiseen
Applikaattori	Laite Bonalive® granuloiden ja Bonalive® puttyn implantointiin
CE-merkki/merkintä	Lääkinnällisten laitteiden vaatimusten CE-merkintä
Granula	S53P4-lasirae
Osteoblastit	Luuta tuottavat solut
PEG	Polyetyleeniglykoli
S53P4	Bioaktiivisen lasin tyyppi perustuen koostumukseen
TRIS-liuos	TRIS(hydroksimetyyli)aminometaani

# 1 JOHDANTO

Opinnäytetyössä toimeksiantajana toimi Bonalive Biomaterials Oy (Bonalive), jonka toimialana on bioaktiivisen lasin S53P4 tuotanto ja siihen perustuvien lääkinnällisten laitteiden valmistus ja kehittäminen. Bonaliven tuotteet on tehokas menetelmä luupuutosten täyttöön, luun uudelleen muodostamiseen ja luun uudistumiseen.

Bioaktiivinen lasi lähtee reagoimaan päästessään kosketuksiin kehon nesteiden kanssa, jolloin sen pinnalta lähtee vapautumaan ioneja. Vapautuneista ioneista saostuu kalsiumia ja fosfaattia takaisin lasin pinnalle. Reaktioista lopulta muodostuu lasin pinnalle hydroksiapatiittikerros, joka pystyy stimuloimaan luunmuodostusta yhdessä vapautuneiden ionien kanssa. Tutkimuksissa S53P4-lasi on todettu antibakteeriseksi, mikä vähentää tai jopa kokonaan poistaa paikallisten antibioottien tarvetta sitä käytettäessä elimistössä. Tuotteet ovat biologisesti hajoavia ja ajan kanssa ne korvautuvat uudisluulla kokonaan.

Opinnäytetyön tarkoituksena on valmistaa bioaktiivisesta S53P4-lasigranulasta sintraamalla huokoisia kappaleita. Kappaleista pyritään saamaan mahdollisimman lujia sintraamalla ne mahdollisimman korkeassa lämpötilassa, kuitenkin niin, ettei bioaktiivisessa lasissa havaita kiteytymistä. Kappaleen kiteytyminen heikentää sen reagointikykyä. Huokoisia kappaleita valmistetaan kolmea eri kokoa.

Työn toisena osana valmistetuista huokoisista kappaleista tutkitaan mekaanista kestävyttä, hydroksiapatiitin muodostumista ja pH:n kehitystä TRIS-puskurissa. Mekaanisissa testeissä kappaleista tutkittiin pystysuoraa lujuutta, sivusuuntaista lujuutta sekä lujuutta vuorokauden TRIS-puskurissa liuotuksen jälkeen.apatiittitesteissä tutkittiin sintrattujen huokoisten kappaleiden ja siitä valmistetun sintratun lasimurskan kykyä muodostaa apatiittikerros verrattuna sintraamattomaan lasigranulaan. Sintrattuja kappaleita ja sintrattua lasimurskaa verrattiin sintraamattomaan lasigranulaan myös pH-testissä, jonka tarkoituksena oli tutkia lähteekö pH-arvo eri näytteissä samankaltaisesti nousuun.

## 2 BIOMATERIAALIT

Biomateriaalit ovat synteettisiä tai luonnollisia materiaaleja, joita käytetään proteettiseen, diagnostiseen tai terapeuttiseen tarkoitukseen biologisessa ympäristössä. Biomateriaali voi olla kontaktissa kudokseen, vereen tai kudostenesteisiin. Synteettisiä biomateriaaleja ovat esimerkiksi metallit, keraamit, polymeerit ja komposiitit, joista saadaan valmistettua myös yhdistelmämaterialleja. Luontoperäisiä biomateriaaleja saadaan mm. luusta, dentaalista, rustosta, sidekudoksesta tai ihosta. (Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, 2015)

Biomateriaalien tyyppi ja ominaisuudet vaihtelevat käyttökohteen mukaan ja niiden valmistuksessa tulee huomioida useita ominaisuuksia, kuten stabiilisuutta, korroosionkestoa, bioyhteensopivuutta ja reagoitokykyä. Biomateriaali ei saa olla kudokselle myrkyllinen tai aiheuttaa ympäristössään negatiivisia vaikutuksia, kuten allergista reaktiota tai tulehdusta. (Abdullaeva, 2017)

Biomateriaalit voidaan jakaa myös seuraaviin neljään kategoriaan: polymeereihin, metalleihin, keraameihin ja komposiitteihin. Näistä laajin ryhmä on biopolymeerit, joita käytetään sekä pehmyt- että kovakudokssovelluksissa. Polymeerit ovat myös paljon käytetty lääkkeiden annostelusuovelluksissa. Käytettyjä polymeerejä on synteettisiä (esim. kollageeni, selluloosa) sekä luonnollisia (esim. silikoni, PMMA).

Metalleja käytetään pääasiassa kovakudoksissa, kuten hampaiden ja luuston sovelluksissa. Eniten käytettyjä metalleja ovat titaani ja ruostumaton teräs. Myös Coboltti-Kromi-seosta käytetään laajalti.

Keraameja taas käytetään kovakudoksen paikkaamiseen, uudelleenmuodostukseen ja uusimiseen. Käytetyimpiä biokeraameja ovat mm. kalsiumfosfaatti (CaP), alumiinioksidi ( $Al_2O_3$ ) ja bioaktiivinen lasi. Komposiitit ovat näiden kolmen ryhmän yhdistelmiä samassa sovelluksessa. (Bandyopadhyay;ym., 2013)



## 2.1 Biokeraamit

Keraamit on epäorgaanisista, ei-metalleista koostuvia aineita, jotka sisältävät ioni- tai kovalenttisia sidoksia. Keraameja on sekä kiteisiä että amorfisia yhdisteitä. Biokeraameiksi kutsutaan keraameja, joita käytetään kontaktissa elävään kudokseen esim. implantteina tai vahingoittuneen tai sairastuneen ruumiinosan paikkaukseen (Vallet-Regi, 2014). Sopivan biokeraamin valintaan vaikuttaa keraamin fyysiset ja mekaaniset ominaisuudet, aineen hajoaminen biologisessa ympäristössä ja bioyhteesopivuus. (Boccaccini, 2005)

Biokeraamit ovat yleensä kovia ja niillä on korkea puristuslujuus, minkä takia niitä käytetään korvaamaan kovaa kudosta, esimerkiksi luuta tai hammasluuta. Biokeraameilla on kuitenkin korkea sulamislämpötila ja matala lämmönjohtavuus, minkä takia niiden valmistukseen tarvitaan omanlaisensa prosessointitekniikat. (Migonney, 2014)

Biokeraamit voidaan luokitella bioinertteihin, bioaktiivisiin ja biohajoaviin riippuen siitä, miten ne käyttäytyvät elimistössä. Bioinertit keraamit eivät reagoi tai hajoa elimistössä, kun taas biohajoavat keraamit kestävät elimistössä sen aikaa, että saavat tehtävänsä toteutettua, jonka jälkeen ne reagoivat pois elimistöstä. Bioaktiiviset materiaalit voidaan jakaa luun kasvua edistäviin osteoinduktiivisiin materiaaleihin, luun kasvua ohjaaviin osteokonduktiivisiin materiaaleihin sekä lujaa liitosta muodostaviin osseointegroituviin materiaaleihin. (Aho;ym., 2003)

## 2.2 Bioaktiivinen lasi

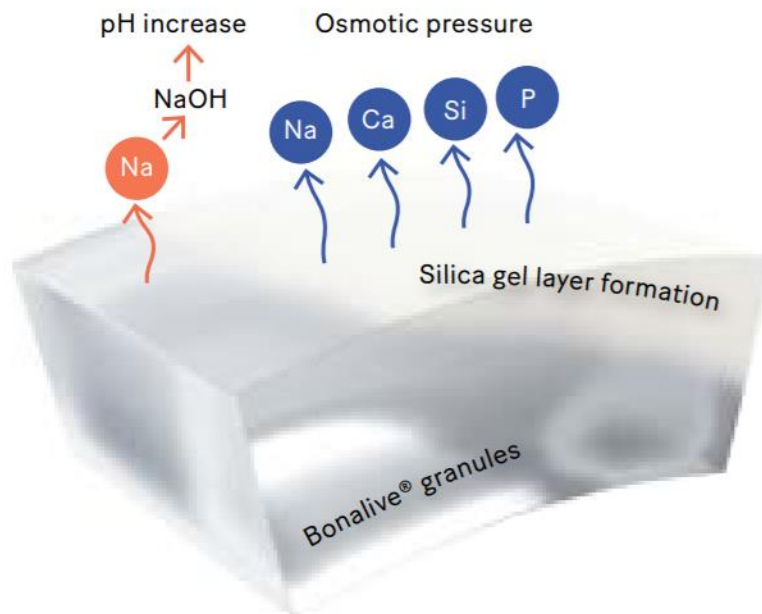
Bioaktiiviset lasit on synteettisiä biomateriaaleja, joilla on ominaisuus muodostaa sidoksia luun kanssa. Erilaiset bioaktiivisen lasin kemialliset koostumukset vaikuttavat materiaalin bioaktiivisuuteen. Kriittinen bioaktiivisuuteen vaikuttava tekijä on piioksidin ( $\text{SiO}_2$ ) määrä lasissa. Nopeimmin sidoksia muodostavaa bioaktiivista lasia saadaan käyttämällä 45-52 painoprosenttia piioksidia lasissa. Tällainen bioaktiivinen lasi pystyy muodostamaan sidoksia luun lisäksi myös pehmytkudoksessa. Suurempi piioksidin määrä lasissa aiheuttaa hitaamman, mutta pitkäaikaisemman bioaktiivisuuden, joka ei muodosta sidoksia pehmytkudoksen kanssa. (Välimäki;ym., 2006)

### 2.3 Bioaktiivinen lasi S53P4

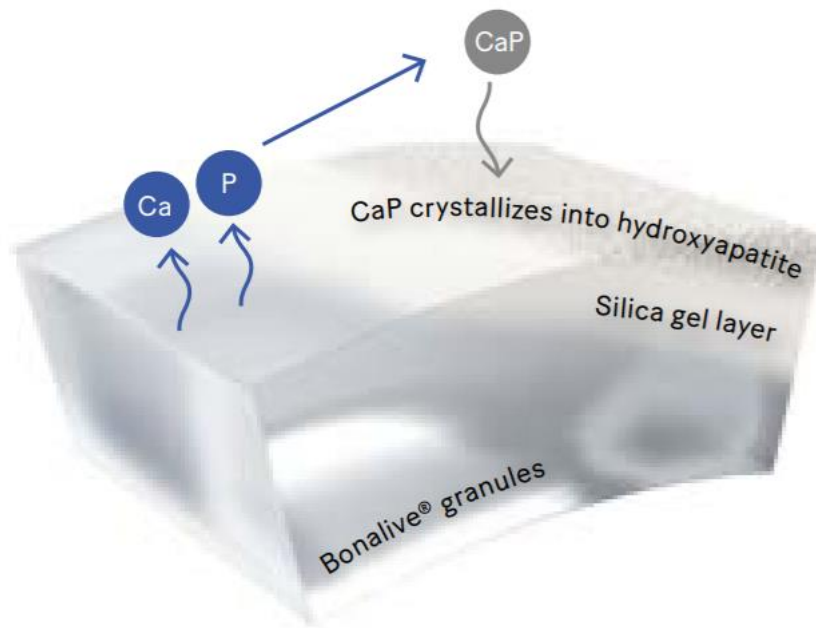
Turussa Bonalive Biomaterials valmistaa bioaktiivista lasia, josta käytetään nimeä S53P4. Lasi koostuu seuraavista komponenteista: 53 %  $\text{SiO}_2$ , 23 %  $\text{NaO}_2$ , 20 %  $\text{CaO}$  ja 4 %  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Osuudet ovat painoprosentteja. S53P4 bioaktiivinen lasi on antibakteerista ja kykenee stimuloimaan luun muodostusta elimistössä. Bioaktiivinen lasi tukee kudosta ja ohjaa luun uudelleenmuodostusta. Ajan myötä lasi hajoaa vähitellen ja korvautuu luukudoksella. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)

Implantoinnin jälkeen lasi alkaa reagoida elimistön nesteiden kanssa vapauttaen natrium-, kalsium-, pii- ja fosfaatti-ioneja. Ionien vapautuminen nostaa paikallista pH:ta ja osmoottista painetta. Tämän jälkeen lasin pinnalle muodostuu silikageelikerros, jonka päälle amorfinen kalsiumfosfaatti saostuu. Nämä amorfiset rakenteet kiteytyvät luonnolliseksi hydroksiapatiitiksi, joka pystyy aktivoimaan osteoblastit muodostamaan uutta luuta. (van Gestel, 2015)

Bioaktiivisen lasin raekoko vaikuttaa paljon sen reaktionopeuteen. Pienempään kokoon murskatulla tai jauhetulla bioaktiivisella lasilla on enemmän reagoivaa pinta-alaa sen määrään nähden. Tämän takia pienempi raekoko kykenee nostamaan paikallista pH:ta nopeammin ja enemmän. (Zhang;ym., 2008)



Kuva 1. Ionien vapautuminen ja silikageelikerroksen muodostuminen S53P4-granulissa. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)



Kuva 2. Kalsiumfosfaatin saostuminen ja hydroksiapatiitin muodostuminen S53P4 granulassa. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)

#### 2.4 Bioaktiivinen lasi S53P4 Bonalive:lla

Bonalive valmistaa bioaktiivista lasia S53P4 ja siitä valmistettuja lääkinnällisiä laitteita. Bonaliven tuotteet on osteostimuloivia (stimuloivat luun muodostusta) ja tarkoitettu luukudoksen vaurioiden täyttöön, luun uudelleen muodostamiseen ja luun uudistumiseen. Bonalive valmistaa tuotteita nimeltä Bonalive® granules, Bonalive® putty ja Bonalive® putty MIS. Bonaliven tuotteet ovat III-luokan lääkinnällisiä laitteita ja ne on CE-merkitty.

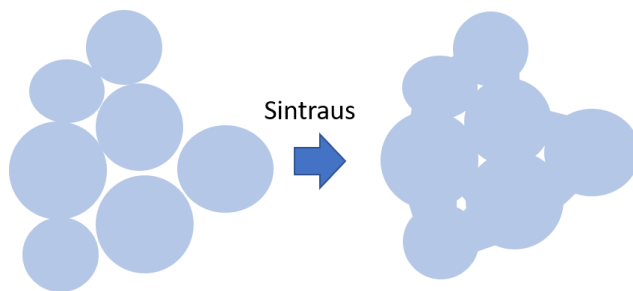
Bonalive® granules on tuote, jonka on testeissä todettu ehkäisevän bakteerikasvua. Bonalive® granules sisältää vain ainesosia, joita löytyy luonnollisesti myös ihmiskehosta.

Bonalive® putty sisältää bioaktiivisen lasin S53P4 lisäksi synteettisen sidosaineen, joka koostuu polyeteleeniglykoleista (PEG) ja glyserolista. Putty on helposti muotoiltava ja helposti käytettävä massaa. Bonalive® puttylle ei ole osoitettu bakteerikasvua ehkäisevää ominaisuutta, mutta se kykenee stimuloimaan luun muodostumista.

Bonalive® putty MIS on tuote, jonka applikaattori on suunniteltu vaikeissa paikoissa olevien luun vaurioiden ja aukkojen täyttöön. Bonalive® putty MIS -applikaattori mahdollistaa vakaan ja tarkan käytön toimenpiteissä. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)

### 3 SINTRAUS

Sintrausta on tutkittu ja käytetty tieteellisesti 1940-luvulta alkaen, jonka jälkeen tekniikka on kehittynyt merkittävästi. Sintraus on prosessointitekniikka, jolla saadaan tuotettua lämpöenergiaa lisäämällä yhtenäisiä kiinteitä kappaleita metalli- ja/tai keraamijauheista. Joskus sintraamisessa käytetään lisänä myös ulkoista painetta. Sintrauksessa materiaalin tiheys ja raekoko kasvaa.



Kuva 3. Raekoon ja tiheyden kasvu sintrauksessa.

Yleensä sintraus jaetaan kahteen kategoriaan: Kiinteän faasin sintraukseen (SSS) ja nestemäisen faasin sintraukseen (LPS). Käytettävä menetelmä valitaan tuotteelle tarvittavien ominaisuuksien ja mikrorakenteen mukaan. Sintrauksen lopputulokseen vaikuttaa olennaisesti mm. seuraavat ominaisuudet: partikkelien koko ja sen kemia, sintrauslämpötila, paine, ympäristö ja kappaleen lämmitys ja jäähtytys. (Kang, 2005)

#### 3.1 Bioaktiivisen lasin sintraus

Bioaktiivisen lasin sintraamisen tavoitteena on saada valmistettua S53P4 granulasta huokoisia kiinteitä kappaleita. Kappaleen huokoisuus lisää bioaktiivisen lasin reagoivaa pinta-alaa kiinteään kappaleeseen verrattuna eli lisää kappaleen bioaktiivisuutta.

Yleensä sintrattujen kappaleiden mekaaninen lujuus on heikkoa, jos verrataan ihmisen luun lujuuteen. Kappaleen lujuus kuitenkin kasvaa sintrattaessa korkeammassa lämpötilassa. Korkeampi lämpötila aiheuttaa bioaktiivisessa lasikappaleessa kiteytymistä, joka

näyttäisi tekevän sintratusta kappaleesta vahvemman. Kiteytyminen kuitenkin vaikuttaa negatiivisesti kappaleen kykyyn muodostaa hydroksiapatiittikerros. Primääristen n. 600 °C:n lämpötilassa muodostuvien kiteiden ajatellaan olevan  $\text{Na}_2\text{O}\cdot 2\text{CaO}\cdot 3\text{SiO}_2$ -kiteitä, mutta myös toisenlainen natrium-kalsium-silikaatti  $\text{Na}_2\text{O}\cdot \text{CaO}\cdot 2\text{SiO}_2$  voisi olla mahdollinen vaihtoehto kidemuodoksi. (Fagerlund;ym., 2012)

## 4 LÄÄKINNÄLLISTEN LAITTEIDEN VAATIMUKSET

Lääkinnällisten laitteiden vaatimuksia ja luokitusta kuvataan laissa terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista. Lain tarkoituksena on ylläpitää ja edistää laitteiden ja tarvikkeiden sekä niiden käytön turvallisuutta. Terveydenhuollon laitteella tarkoitetaan instrumenttia, laitteistoa, välinettä ohjelmistoa tai materiaalia, jota valmistaja on yksinään tai yhdistelmänä tarkoittanut käytettäväksi esimerkiksi sairauden diagnosointiin, ehkäisyyn, tarkkailuun, hoitoon tai anatomian tai fysiologisen toiminnon tutkimiseen, korvaamiseen, muunteluun.

Terveydenhuollon laitteen tulee täyttää sitä koskevat vaatimukset, jolloin se on suunniteltu, valmistettu ja varustettu sitä koskevien kansallisten ja kansainvälisten standardien mukaisesti. Laitteen tulee käytettynä saavuttaa sille suunniteltu toimivuus ja suorituskyky, eikä se saa vaarantaa potilaan, käyttäjän tai muun henkilön terveyttä tai turvallisuutta.

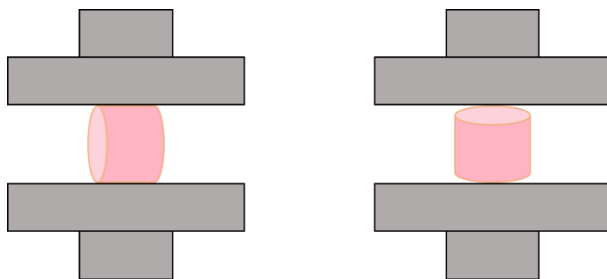
Lääkinnälliset laitteet luokitellaan I, II a, II b ja III-luokkiin. Luokka määräytyy muun muassa sen aiheuttaman riskin, kontaktin keston, käyttötavan ja vaikutuksen mukaan. (Sosiaali- ja terveysministeriö, 2010) BonAlive® granules, putty ja putty MIS luokitellaan luokan III lääkitseviksi laitteiksi. (Bonalive Biomaterials Ltd, 2019)

Vaikka tässä työssä tehtävät sintratut lasikappaleet eivät ole myynnissä olevia tuotteita, tulee niiden kehitystyössä huomioida niihin soveltuvat laatuvaatimukset. Työssä valmistettavien lasikappaleiden tuleva käyttötapa ja kesto on ajateltu olevan pysyvästi implantoitava, mikä tekisi kappaleista III-luokan lääkitseviä laitteita.

## 5 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

### 5.1 Mekaaniset testit

Mekaanisissa testeissä oli tarkoitus selvittää, minkälaisia voimia tutkittavat kappaleet kestävät. Kappaleita mitattiin, kunnes ne hajosivat tai kunnes ne olivat murentuneet 3 mm aloitusasetelmasta. 3 mm:n liikkumavara valittiin testeihin, koska 3 mm on suhteessa kappaleiden korkeuksiin merkittävä muutos ja se voidaan siinä vaiheessa tulkita hajonneeksi kappaleeksi. Aloituksessa laitteen ylätaso säädettiin juuri koskemaan kappaleen yläosaa. Pieni- ja keskikokoisten kappaleiden mittauksessa käytettiin Lloyd Industrialsin lujuusmittauslaitetta. Kappaleen mittauksessa kuormitusnopeutena käytettiin 0,5 mm/min. Keskikokoiset kappaleet mitattiin 1 kN anturilla ja pienet 250 N anturilla. Isojen kappaleiden testauksessa käytettiin Shimazu autograph-AGS-X lujuusmittauslaitetta. Isojen kappaleiden mittauksiin käytettiin 10 kN mitta-anturia.



Kuva 4. Kappaleen asento mekaanisessa testauksessa. Oikeanpuoleinen kuvaa pystysuuntaista ja vasemmanpuoleinen sivusuuntaista mittausta

Kappaleita mitattiin pystysuorassa sekä sivusuunnassa. Kappaleista testattiin myös lujuus sen jälkeen kun niitä on liuotettu TRIS-liuoksessa 24 h. Kappaleiden lujuuskokeet liuotuksen jälkeen tehtiin ilman painoa sintratuista kappaleista. Tämän avulla voitiin verrata miten kappaleen lujuus muuttuu, kun se on kosketuksessa nesteeseen ja alkanut reagoida.



Taulukko 1. Mekaanisessa testissä testattujen kappaleiden lukumäärät

Mekaaniset testit:	Pystysuunta	Sivu	Liuotus
Keskikoko	10	10	5
Pieni	10	10	5
Keskikoko painolla	10		
Pieni painolla	10		
Iso	10	10	

## 5.2 Apatiittitesti

Työssä verrattiin sintraamattoman S53P4 granulan, sintratun lasimurskan ja kokonaisen sintratun kappaleen kykyä muodostaa hydroksiapatiittia. Työssä käytetty apatiittitesti on yksi Bonaliven laadunvarmistustesteistä ja sen tarkoitus on todentaa, että bioaktiivinen lasi lähtee reagoimaan ja muodostamaan hydroksiapatiittia TRIS-liuoksessa.

Rinnakkaisia näytteitä on testissä S53P4-granulasta sekä sintratusta lasimurskasta kolme. Sintratuista kappaleista rinnakkaisnäytteitä on kaksi. Testissä kokonaisina kappaleina käytettiin keskikokoisia sintrattuja kappaleita, joita muokattiin mekaanisesti pienemmiksi lähemmäs testissä käytettävää näytepainoa. Reaktiota seurataan laittamalla bioaktiivista lasia TRIS-liuokseen ja ottamalla tästä liuoksesta näytteitä aikapisteissä 0, 4, 6, 8 ja 24 tuntia.

Fosforipitoisuuden määrittämisellä näytteistä saadaan seurattua missä vaiheessa fosfaatti saostuu lasin pinnalle. Saostuminen edeltää hydroksiapatiittikerroksen muodostumista. Näytteiden fosforipitoisuuden määrittäminen perustuu standardiin SFS-EN ISO 6878.

## 5.3 pH-testi

Yhdeksi tutkittavaksi ominaisuudeksi bioaktiivisesta lasigranulasta, sintratuista lasikappaleista ja siitä valmistetussa lasimurskasta valikoitui lasin aikaansaaman pH:n

muuttumisen seuraaminen TRIS-liuoksessa. Samantyyppinen pH:n nousu kuin granuloilla viittaisi siihen, että bioaktiivisen lasin liukoisuus ei ole muuttunut sintrattaessa.

Testissä verrattiin keskenään S53P4 granulaa, sintrattua lasimurskaa sekä kokonaisia sintrattuja kappaleita. Testissä tutkittiin viittä rinnakkaisnäytettä. Näytteet valmistettiin punnitsemalla 1 g näytettä muovisiin koeputkiin. Koeputkiin lisättiin 2 ml TRIS-puskuria. Koeputket laitettiin 37 °C vesihauteeseen ilman ravistelua seurannan ajaksi. pH-kehitystä seurattiin aikapisteissä 0, 2, 4, 6, 8, 24 ja 48 tuntia. Aikapisteissä 0, 2, 4, 6 ja 8 näytteitä ei sekoitettu ennen mittausta ja 24 ja 48 tunnin näytteet sekoitettiin käsin juuri mittausta ennen.

## 6 BIOAKTIIVISTEN LASIKAPPALEIDEN VALMISTUS

Bioaktiiviset lasikappaleet valmistettiin sintraamalla kokoluokan 500-800 µm S53P4-granuloita. Granuloista sintrattiin erikokoisia lieriönmallisia kappaleita. Sintrauslämpötilaksi valikoitui mahdollisimman korkea lämpötila, jossa sintrauksen aikana ei muodostunut silmin havaittavaa kiteytymistä (Kiteytyminen kappaleissa näkyy lasin sameutena sintrauksen jälkeen). Kaikki kappaleet valmistettiin samassa lämpötilassa ja samassa sintrausajassa, jotta niistä saadut tulokset olisivat toisiinsa verrattavissa. Optimaaliset sintrausolosuhteet per kappalekoko eivät olleet tiedossa ennen kokeiden aloittamista.

Sintrauksessa pienten ja keskikokoisten kappaleiden sintrauksessa käytettävät grafiittimuotit täytettiin granuloilla muotin yläreunaan asti, jotta kaikki valmiit kappaleet olisivat mahdollisimman samankokoisia. Isojen kappaleiden muotit täytettiin laittamalla granuloita muottiin niin, että kannen yläreuna oli muotin yläreunan tasalla. Tarvittaessa granuloita lisättiin tai otettiin pois muotista ja kantta sovitettiin muottiin uudelleen. Työssä käytetyt kannet olivat myös grafiitista valmistettuja. Painona työssä käytettiin grafiittipalaa, joka asetettiin kansien päälle.

Ennen sintrauksen alkua grafiittimuotteja granuloineen esilämmitettiin. S53P4-lasi sintrattiin vakio­lämpötilassa ja -ajassa, jolloin granulasta muodostui huokoisia kappaleita. Sintrauksen päätteeksi kappaleet jäähdytettiin nopeasti alle 500 °C:n, jotta kappaleen sintraantumisen loppuisieikä kiteytymistä pääsisi tapahtumaan. Tämän jälkeen kappaleita jäähdytettiin rauhallisemmin mahdollisten sisäisten jännitysten ehkäisemiseksi lasikappaleessa. Sintrauksen aikana uunissa käytettiin typpivirtausta estämään sintrauksessa käytetyn grafiittimuotin palaminen.

## 7 TULOKSET JA POHDINTA

### 7.1 Mekaaniset testit

Pieniä ja keskikokoisia kappaleita mitattiin pysty- ja sivusuunnassa 10 kappaletta. Pieniä- ja keskikokoisia kappaleita valmistettiin myös painon kanssa sintrattuina, joita mitattiin myös 10 kappaletta. Pieniä ja keskikokoisia kappaleista mitattiin puristuslujuus myös 24 tuntia TRIS-liuoksessa liuotuksen jälkeen (kappaleita ei kuivattu ennen mittausta). Mittauksien tuloksien keskiarvot on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 2. Kappaleiden suhteellisten mekaanisten kestävyysien keskiarvot. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.

Mekaaniset testit:	Pystysuunta	Sivu	Liuotus
Keskikoko	1,90	1,66	2,27
Keskikoko painolla	2,30	-	-
Pieni	0,62	0,64	0,74
Pieni painolla	0,87	-	-

Kuivien pystysuuntaisten kappaleiden puristuslujuuden mittaaminen oli haastavaa, koska huokoiset kappaleet olivat kovia ja hauraita. Kaikki kappaleet olivat myös sintraantuneet yläreunasta enemmän tai vähemmän vinoiksi sintrauksen aikana. Kappaleet lähtivätkin useissa tapauksissa murenemaan vähitellen puristavan voiman kohdistuessa sillä hetkellä korkeimpaan kohtaan. Tämän hajoamistavan takia kappaleet pystyivätkin yleensä kestävämmän useamman kerran samansuuruisia voimia. Tämä ominaisuus esti murtumiskohdan automaattisen tunnistuksen käytön testeissä, koska tämä ominaisuus tulkitsi pienenkin palan lohkeamisen murtuneeksi kappaleeksi. Kappaleen murtumiseksi tulkittiinkin lopulta suurin voima, joka kohdistui kappaleeseen 3 mm puristumanaikana tai joka selkeästi halkaisi kappaleen.

Sivusuunnassa mitattaessa kappaleen korkeudessa ei ollut merkittäviä vaihteluita. Sivusuunnassa mitatut kappaleet lähtivät hajoamaan samalla tavalla pystysuorassa mitattujen kanssa, mutta niiden mittaus päättyi useimmiten selvään halkeamiseen. Tämä todennäköisesti johtuu siitä, että voima kohdistui pienemmälle alueelle kappaleessa.

Painon kanssa sintratut kappaleet hajosivat samaan tapaan ilman painoja sintrattujen kappaleiden kanssa. Painon kanssa sintratut kappaleet kestivät suurempia voimia, kuin ilman painoa sintratut kappaleet. Tämä voisi johtua painon aiheuttamasta paineesta muotissa olevaan S53P4-granulaan tehostaen sen sintrautuvuutta.

Liutuksen jälkeen kappaleiden puristuslujuutta testattiin pystysuorassa testiasennossa. Kappaleet mitattiin kuivaamatta niitä liutuksen jälkeen. Liutetut kappaleet halkesivat selkeämmin kuiviin kappaleisiin verrattuna (kappaleet halkesivat puoliksi tai pariin isompaan osaan epämääräisen murenemisen sijaan) ja sekä pienet että keskikokoiset kappaleet kestivät suuremman voiman kuin liuottamattomat kappaleet.

Taulukko 3. Pienten kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.

Pieni kappale- pystysuunta			
Kappale	Maksimikuorma	Kompres- siolujuus	Kappaleen korkeus (mm)
11	0,45	5,69	9,12
12	0,54	6,82	9,06
13	0,60	7,63	8,77
14	0,47	6,00	8,78
15	0,52	6,62	9,07
16	0,69	8,73	8,74
17	0,78	9,89	9,14
18	0,45	5,70	8,96
19	0,98	12,43	8,87
20	0,70	8,87	8,82
Pieni kappale- sivusuunta			
21	0,84	-	8,84
22	0,52	-	8,94
23	0,61	-	9,10
24	0,63	-	8,72
25	0,61	-	8,60
26	0,81	-	8,71
27	0,56	-	9,05
28	0,61	-	8,55
29	0,46	-	8,92
30	0,75	-	9,05
Pieni kappale - painon kanssa			
53	1,27	16,22	8,77
54	1,59	20,19	8,06
55	0,76	9,66	8,21
56	2,10	26,78	7,68
57	0,70	8,90	8,58
58	0,58	4,22	8,88
59	0,77	9,80	8,46
60	0,67	8,47	9,27
61	0,69	8,79	8,65
62	0,77	9,79	8,80
Pieni kappale- Liutus			
68	0,86	10,92	8,62
69	0,48	6,09	8,74
70	0,81	10,29	8,93
71	0,92	11,68	8,83
72	0,64	3,63	8,44

Taulukko 4. Keskikokoisten kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.

Keskikokoinen kappale-pystysuunta			
Kappale	Maksimikuorma	Kompressiolujuus	Kappaleen korkeus (mm)
3	1,77	10,00	12,83
4	2,12	12,00	13,36
5	1,31	7,39	12,93
6	1,66	9,38	13,23
7	1,75	9,91	13,14
8	3,11	17,59	13,38
9	1,75	9,88	13,29
10	2,11	11,96	13,73
31	1,93	10,92	13,36
32	1,49	8,45	13,07
Keskikokoinen kappale-sivusuunta			
33	1,79	10,15	12,83
34	1,48	8,40	13,55
35	1,88	10,64	13,01
36	1,99	11,24	12,97
37	1,23	6,97	13,44
38	1,60	9,06	13,34
39	1,49	8,45	13,47
40	1,90	10,76	13,26
41	1,74	9,84	13,57
42	1,46	8,26	12,78
Keskikokoinen kappale-painon kanssa			
43	2,54	14,37	12,00
44	2,03	11,50	12,45
45	2,41	13,65	12,83
46	2,94	16,63	12,18
47	1,80	10,21	13,15
48	3,35	18,95	12,56
49	1,60	9,05	13,46
50	1,53	8,65	13,89
51	2,26	12,79	12,99
52	2,50	14,15	12,93
Keskikokoinen kappale-Liutus			
63	2,99	16,93	13,23
64	2,01	11,39	13,00
65	2,05	11,58	12,41
66	2,19	12,38	12,44
67	2,13	12,05	12,45

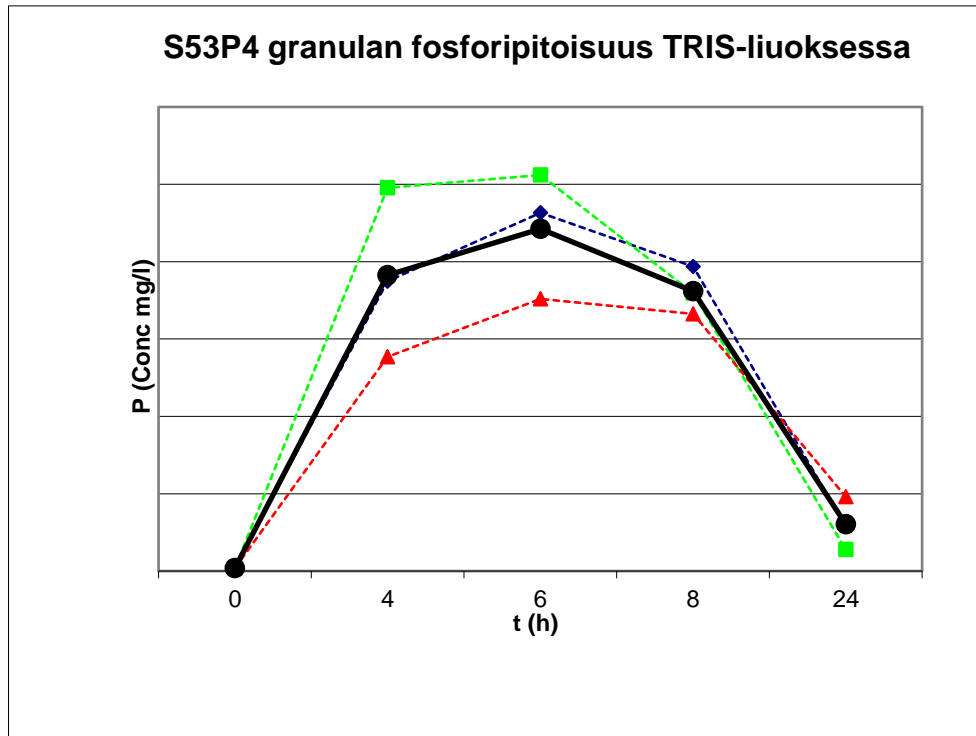
Taulukko 5. Isojen kappaleiden suhteellinen maksimikuorma ja kompressiolujuus. Kappaleiden todelliset arvot on luottamuksellisia ja löytyvät liitteestä 1.

Iso kappale- pystysuunta			
Kappale	Maksimikuorma	Kompres- siolujuus	Kappaleen korkeus (mm)
72	6,72	0,95	17,95
73	4,36	0,62	19,42
74	7,92	1,12	15,59
75	4,35	0,62	17,33
76	5,99	0,85	17,46
77	7,37	1,04	16,63
78	6,03	0,85	17,19
79	7,84	1,11	19,57
80	4,98	0,70	17,82
81	4,28	0,61	16,80
Iso kappale- sivusuunta			
Kappale	Maksimikuorma		Kappaleen korkeus (mm)
82	2,51		18,35
83	2,47		18,71
84	2,56		17,92
85	2,90		17,44
86	2,54		19,73
87	2,32		19,20
88	2,84		16,46
89	2,07		17,34
90	3,11		18,04
91	3,12		14,69

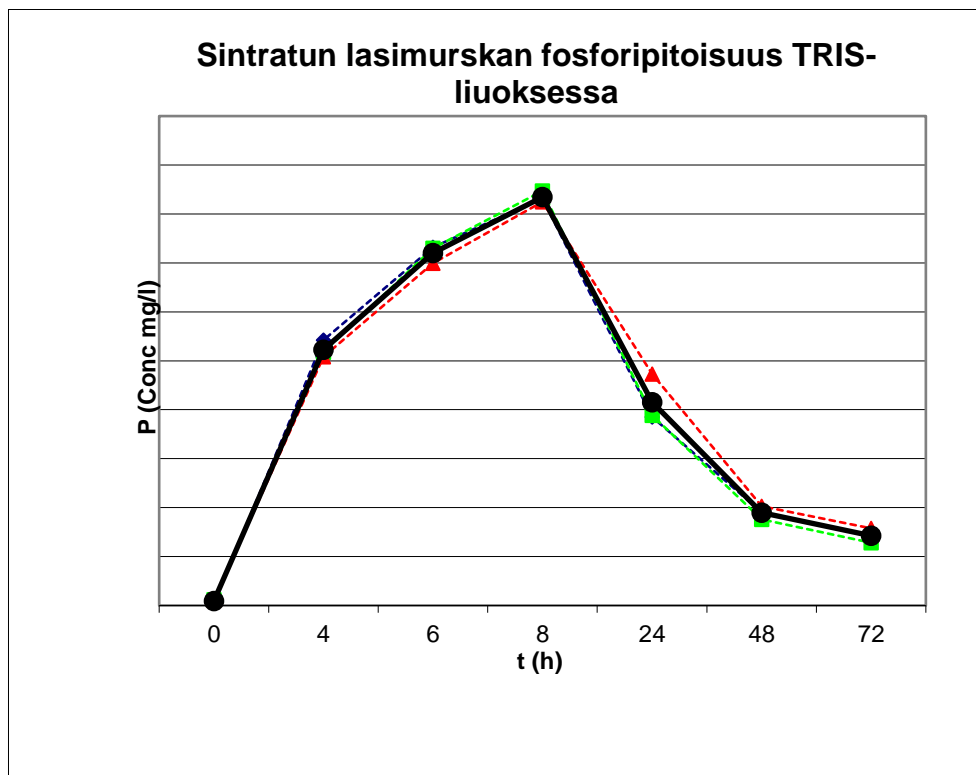
## 7.2 Apatiittitesti

Apatiittitestissä S53P4-granulan, sintrattujen huokoisten lasikappaleiden ja niistä valmistetun lasimurskan fosforipitoisuutta TRIS-liuoksessa seurattiin 72 tunnin ajan. Fosforin määrää seuraamalla pystyttiin toteamaan sintrattun lasin muodostavan apatiittikerros tässä ajassa. Kuvaajassa vihreä, sininen ja punainen käyrä kuvaavat rinnakkaisnäytteiden fosforipitoisuutta ja musta käyrä kuvaa niiden keskiarvoa.

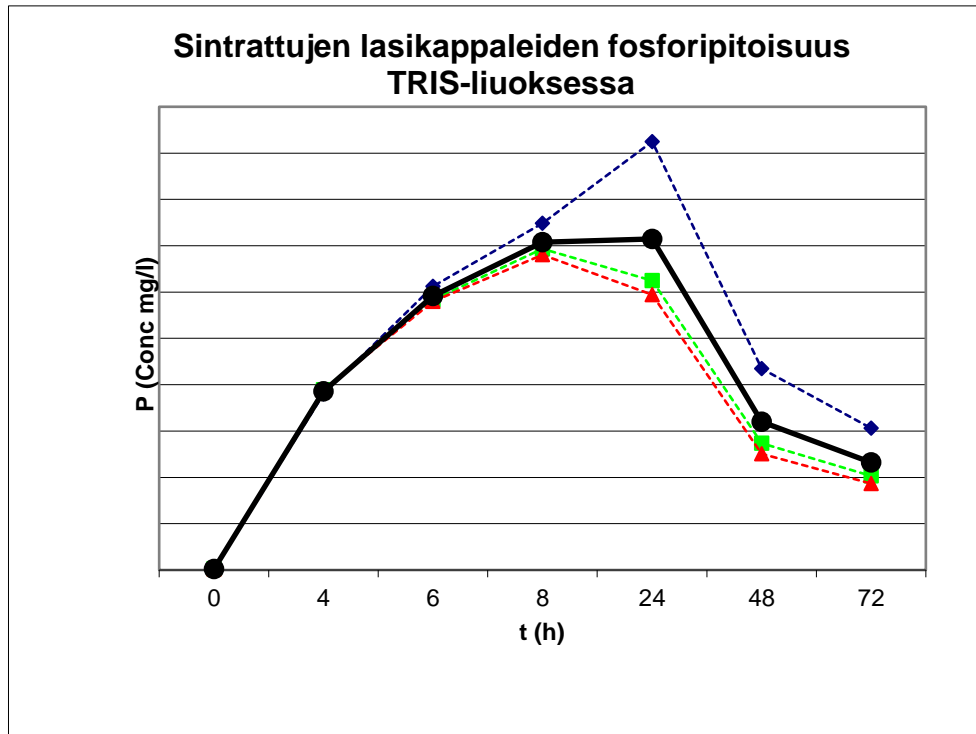




Kuvio 1. S53P4-granulan fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa



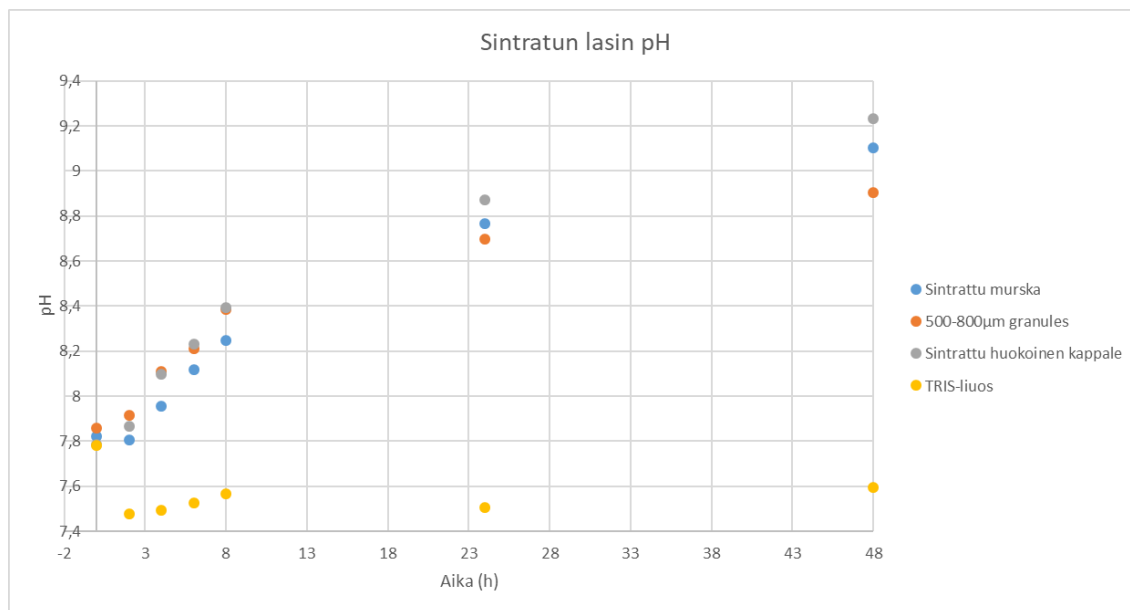
Kuvio 2. Sintratun lasimurskan fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa



Kuvio 3. Sintrattujen kappaleiden fosforipitoisuus TRIS-liuoksessa

### 7.3 pH-testi

Bioaktiivisesta lasista valmistettujen huokoisten kappaleiden ja niistä valmistettua sintrattua murskaa verrattiin sintraamattomaan lasigranulaan pH-testissä. Testissä näytteitä pidettiin TRIS-puskurissa ja niistä otettiin näytteet 2,4,6,8,24 ja 48 tunnin aikavälissä. Kaikkien näytteiden pH lähti samankaltaiseen nousuun testissä (Kuvio 4).



Kuvio 4. Sintrattujen lasikappaleiden, sintratu lasimurskan ja S53P4 -granulan pH-kehitys 48 tunnin aikana

## 8 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli valmistaa sintrausprosessin avulla huokoisia kappaleita S53P4-lasikoostumuksesta kokoluokan 500-800 µm granulasta ja tutkia kappaleiden mekaanisia ominaisuuksia. Työssä tutkittiin myös apatiittikerroksen muodostumista sintraamattoman ja sintrattun S53P4-lasin pinnalle, sekä niiden aikaansaaman pH:n kehittymistä ajan myötä TRIS-puskurissa.

Työssä saatiin määritettyä käytetyllä valmistustavalla valmistettujen kappaleiden puristuslujuus pysty- ja sivusuunnasta. Työssä saatiin myös todettua, että sintraaminen painon kanssa tekee kappaleesta vahvemman. Oletus on, että painon muodostama paine kappaletta sintrattaessa tekee kappaleesta tiiviimmän ja vähemmän huokoisen, minkä vuoksi sintrattu kappale on mekaanisesti kestävämpi kuin ilman painoa sintrattu kappale.

Kappale oli myös vahvempi vuorokauden TRIS-liuoksessa liuotuksen jälkeen, jolloin kappaleen pinta on lähtenyt reagoimaan. Tässä työssä vertailua vaikeuttaa se, että liuotetut kappaleet mitattiin kosteina, joka voi vaikuttaa niiden mekaanisiin ominaisuuksiin. On mahdollista että kappaleen huokosiin jäänyt liuos tukee kappaletta mekaanisista lujuutta mitattaessa.

Ongelmia mekaanisessa testauksessa tuotti valmistettujen kuivien lasikappaleiden hauraus, jonka takia kappaleet lähtivät hajoamaan pieni pala kerrallaan. Tämän ongelman vaikutus olisi pienempi, jos kappaleet saisi sintrattua täysin tasaisiksi tai jos niiden mitauksessa käytettäisiin mukautuvaa mittatasoa. Jatkossa kappaleet kannattaa sintrata suhteessa 2:1 jota käytetään yleisesti mekaanisessa testauksessa. Työn isot kappaleet sintrattiin tässä suhteessa, ja niiden mittaaminen päättyi aina selkeään halkeamiseen.

Työssä bioaktiivisten huokoisten lasikappaleiden valmistuksessa käytettiin 500-800 µm lasigranulaa. Eri kokoisesta granulasta ja granulaseoksista valmistamalla kappaleista voitaisiin saada kestävämpiä, koska silloin pienemmät ja isommapartikkelit voisivat asettua lomittain muodostaen tiiviimmän rakenteen. Myös optimoimalla sintrauksessa käytettyä lämpötilaa ja aikaa voidaan vaikuttaa kappaleen mekaanisiin ominaisuuksiin.

Apatiittitestissä sintrattujen kappaleiden ja siitä valmistetun lasimurskan todettiin muodostavan apatiittikerros. Kerros muodostui kappaleeseen kuitenkin hitaammin kuin S53P4-granulaan. Tämä tulos voisi johtua sintrausprosessissa tapahtuvasta raekoon kasvusta ja tiivistymisestä, mikä vähentää reagoivaa pinta-alaa lasissa. Testeissä

sintratusta lasimurskasta pyrittiin valitsemaan S53P4-granulan raekokoa vastaavia rakeita, mutta joukossa oli myös isompia ja pienempiä partikkeleita.

Bioaktiivisesta lasista sintratut huokoiset lasikappaleet ja siitä valmistettu lasimurska nostivat TRIS-puskurin pH:ta 48 tunnin ajan seurattuna. Tulokset olivat samankaltaisia verrattuna sintraamattomaan lasigranulaan. Tässä työssä tehdyt pH-mittaukset eivät ole täysin luotettavia johtuen työssä käytetystä koeasetelmasta. Sintratun lasin pH nousi sintraamatonta lasia korkeammaksi, mikä saattaa johtua siitä, että pH:ta mitattaessa anturi oli fyysisesti lähempänä sintrattuja kappaleita, niiden suuremmasta raekoosta johtuen. Sintratusta lasista valmistettu murska sen sijaan saattoi sisältää isompia ja pienempiä partikkeleita verrattuna S53P4-granulaan. Joukossa mahdollisesti mukana ollut pieni raekoko tai jauhe pystyy nostamaan liuoksen pH:ta isompaa raekokoa tehokkaammin. pH-testiä uusittaessa olisikin hyvä kiinnittää huomiota tarkemmin raekoon varmistamiseen. Jatkossa kappaleiden liuotus kannattaisikin suorittaa tasaisessa sekoituksessa ja lämmössä pelkän lämpöhauteen sijaan. pH:ta mitattaessa olisi myös hyvä olla sekoitus käynnissä. Myös suurempi TRIS-liuoksen määrä testissä voisi olla vaihtoehto, jotta anturi mahtuu mittaamaan liuosta ongelmitta. Tämän testin perusteella sintratut kappaleet sekä sintrattu murska kykenevät nostamaan pH:ta sintraamatonta murskaa tehokkaammin, jolloin niillä saattaa olla samanlaisia antibakteerisia ominaisuuksia. Tämän varmistamiseksi olisi hyvä kuitenkin tehdä uusia mittauksia varmemmalla testiasetelmalla.

## 9 LÄHDELUETTELO

- Abdullaeva, Z. 2017.** *Nano- and biomaterials*. Weinheim : Wiley-VHC, 2017.
- Aho, Al. ym. 2003.** *Yleiskatsaus terveydenhuollon laitteissa ja tarvikkeissa käytettyihin biomateriaaleihin*. 2003.
- Bandyopadhyay, A. & Bose, S. 2013.** *Characterization of biomaterials*. 2013.
- Boccaccini, Aldo R. 2005.** *Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering*. London : Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2005.
- Bonalive Biomaterials Ltd. 2019.** BonAlive Biomaterials Ltd. [Online] 2019. [Viitattu: 21. 11 2019.] <http://www.bonalive.com/>.
- Fagerlund, S. ym. 2012.** *Phase composition and in vitro bioactivity of porous implants made of bioactive glass S53P4*. s.l. : Acta Biomaterialia, 2012.
- Kang, Suk-Joong L. 2005.** *Sintering - Densification, grain growth & microstructure*. Burlington : Elsevier Butterworth-Heinemann, 2005.
- Migonney, V. 2014.** *Biomaterials*. Iso-Britannia & Yhdysvallat : John Wiley & Sons, Incorporated, 2014.
- Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus ja valvontavirasto, valvira. 2015.** Valvira. [Online] 2015. <https://www.valvira.fi/terveydenhuolto/terveysteknologia/biomateriaalit>.
- Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus. 2010.** *Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista*. 2010.
- Vallet-Regi, M. 2014.** *Bio-Ceramics with clinical applications*. s.l. : John Wiley & Sons, Incorporated, 2014.
- van Gestel, N.A.P., Geurts, J., Hulsen, D.J.W., van Rietbergen, B. & Hofmann. 2015.** *Clinical Applications of S53P4 Bioactive Glass in Bone Healing and Osteomyelitic Treatment: A Literature Review*. Eindhoven : Biomed Res Int, 2015.
- Välimäki, V.-V. ja Aro, H. T. 2006.** *Molecular basis for action of bioactive glasses*. 2006. s. 96.

**Zhang, D., Hupa, M. ja Hupa, L. 2008.** *In situ pH within particle beds of bioactive glasses.* s.l. : Acta Biomaterialia, 2008.

## **Luottamukselliset tiedot listattuna**

Taulukko 6. Kappaleiden mekaanisten kestävyyksien keskiarvot

Taulukko 7. Pienten kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus

Taulukko 8. Keskikokoisten kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus

Taulukko 9. Isojen kappaleiden maksimikuorma ja kompressiolujuus