

INVESTIGACIÓN

# Modificación superficial de aleaciones base cobalto para uso en cirugía ortopédica

JUAN CARLOS ORELLANO\*, CARLOS BORDENAVE\*, JOSEFINA BALLARRE\*\*, PABLO GALLIANO\*\* y SILVIA CERÉ\*\*

\*Hospital General Interzonal de Agudos "Oscar Alende", \*\*INTEMA, División Corrosión, Facultad de Ingeniería, Mar del Plata, Buenos Aires

## RESUMEN

**Introducción:** Las aleaciones que se usan en ortopedia tienen en común la formación de una película pasiva que disminuye su velocidad de corrosión. La migración de iones metálicos puede causar una respuesta adversa en el huésped y desarrollar una cascada de eventos que pueden culminar con la pérdida del implante. Los metales a su vez, son incapaces de generar unión natural al tejido óseo sin cementación o fijación externa.

En este trabajo se presenta la modificación superficial de implantes de aleación de CrCoMo (F75) por medio de recubrimientos obtenidos por la técnica de sol-gel con el agregado de partículas de vidrio o vitrocerámico bioactivo del sistema  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$  con el doble propósito de protección contra la corrosión y generación de unión natural con el tejido óseo.

**Materiales y métodos:** Se evalúa la resistencia a la corrosión en solución fisiológica simulada a pH 7,31 y en solución crítica de crevice, pH 0,7 por medio de curvas de polarización y espectroscopia de impedancia electroquímica. Se presentan también resultados de ensayos in vivo de alambres endomedulares recubiertos con partículas de vitrocerámico y desnudo por medio de la técnica press-fit en ratas Lew y Hokaido.

**Conclusiones:** Los materiales recubiertos con partículas de vitrocerámico presentan una buena performance en su comportamiento in vitro mostrando una excelente respuesta in vivo, mientras que los recubrimientos con vidrio bioactivo no parecen presentar una mejora frente al material desnudo.

**PALABRAS CLAVE:** Aleaciones base cobalto. Sol-gel. Bioactividad. Corrosión.

**SURFACE MODIFICATION OF COBALT BASE ALLOYS FOR SURGICAL DEVICES**

## ABSTRACT

**Background:** Metals are widely used as surgical implants in the human body for orthopedic purposes. The alloys used form a passive film on the surface that reduces their corrosion rate. Metal ion migration may cause an adverse host response and trigger a cascade of events which may result in the implant loosening. Also, metals are unable to naturally fix to the bone tissue without cementing or external fixation.

This work describes the electrochemical and biological response of CrCoMo alloy (F75) wires covered by a double layer of  $\text{SiO}_2$  coating prepared with sol-gel. Wires were coated by a single layer of hybrid silica covered by another similar layer containing a suspension of either bioactive glass ceramic or vitreous particles in the system  $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$  to provide fixation to bone and protect against corrosion.

**Methods:** Classic electrochemical tests in simulated body fluid (SBF) solution pH 7.31 and pH 0.7 were conducted for the *in vitro* measurements. For the *in vivo* tests the coated wires were inserted in the tibia cortical bone by a *press fit* technique in Lew and Hokaido rats and analyzed after 50 days of being implanted.

**Conclusions:** Cobalt base alloys coated with glass ceramic containing coating showed a good performance in vitro and an excellent response in vivo. Meanwhile, glass containing coatings do not show any improvement with respect to the bare material.

**KEY WORDS:** Cobalt alloys. Sol-gel. Bioactivity. Corrosion.

La utilización de metales en implantes biomédicos ortopédicos y odontológicos se basa fundamentalmente en las sollicitaciones mecánicas extremas a las que éstos

Recibido el 7-10-2002. Aceptado luego de la evaluación el 16-12-2002.

Correspondencia:

Dra. SILVIA CERÉ  
Universidad Nacional de Mar del Plata  
Juan B. Justo 4302  
B7608FDQ - Mar del Plata, Argentina  
Fax: 0223-4810046  
E-mail: smcere@fi.mdp.edu.ar

están sometidos en servicio.<sup>13</sup> Su uso está a su vez condicionado por la agresividad del medio fisiológico y puede originar la liberación de productos de degradación y/o desgaste no deseados en el organismo.<sup>16</sup> Esta degradación puede provenir de un fenómeno de desgaste, una reacción electroquímica o la combinación sinérgica de ambos. La importancia clínica de la degradación de los implantes metálicos se evidencia por la aparición de productos de corrosión o partículas de desgaste en el tejido que rodea al implante, lo que se traduce en una cascada de eventos que puede culminar con la pérdida del tejido periprotésico. La biocompatibilidad de los implantes en relación con la reacción local de los tejidos ha sido siempre motivo de estudio. La preocupación acerca de la liberación y distribución de productos metálicos está justificada por el conocimiento de las potenciales toxicidades de los metales usados comúnmente en cirugía ortopédica (titanio, aluminio, vanadio, cobalto, cromo y níquel).<sup>9</sup>

A su vez, y a diferencia de ciertas prótesis cerámicas y vítreas denominadas bioactivas,<sup>8,15</sup> los implantes metálicos son incapaces de generar una unión natural con el tejido vivo sin necesidad de fijación externa y/o cementación.

La modificación superficial de los implantes metálicos por medio de recubrimientos inorgánicos cerámicos o vítreos resulta una estrategia capaz de mejorar la performance de un implante metálico. De este modo se pretende favorecer la unión del implante con los tejidos y limitar la difusión de iones metálicos y la aparición de productos de corrosión en el organismo.

La obtención de recubrimientos con base de sílice por sol-gel se ha utilizado con éxito sobre acero inoxidable, plata y aluminio mejorando notablemente la resistencia a la oxidación y a la corrosión de estos metales.<sup>3,4,7,14</sup>

Este proceso presenta una metodología sencilla y requiere temperaturas de densificación relativamente bajas. El reciente desarrollo de recubrimientos híbridos orgánico-inorgánicos de sílice permitió incorporar grupos orgánicos en la estructura del recubrimiento, lo cual le otorga a éste mayor plasticidad, resistencia a la corrosión y características singulares de hidrofobicidad.<sup>5</sup>

Los materiales híbridos orgánico-inorgánicos han atraído la atención del ámbito académico y tecnológico debido a la combinación inusual de propiedades físicas y químicas que son capaces de presentar.<sup>2</sup>

El material híbrido final se obtiene entrecruzando los grupos orgánicos por polimerización y/o por condensación de grupos Si-OH (silanoles). Para ello se utiliza principalmente el proceso sol-gel, obteniéndose así piezas monolíticas, fibras y recubrimientos. Son precisamente los recubrimientos la aplicación en la que el sol-gel tiene mejores perspectivas de desarrollo,<sup>17</sup> debido a que presentan una serie de características ventajosas

con respecto a otras técnicas de deposición: buena adherencia, aplicación sencilla, ausencia de problemas de secado, bajas temperaturas de densificación, y posibilidad de funcionalizar la película mediante el agregado de partículas y/o presencia de grupos orgánicos. La estructura de los recubrimientos híbridos a base de sílice puede visualizarse como constituida por una parte inorgánica (subestructura con uniones Si-O-Si), que le confiere al sistema propiedades características de los vidrios inorgánicos (dureza, resistencia térmica, resistencia a la radiación UV, adherencia a sustratos inorgánicos, resistencia al ataque químico en medio ácido). A su vez, una fracción de los átomos de Si está unida a un grupo orgánico (p. ej: metilos, fenilos, vinilos), lo cual permite que el material pueda presentar características propias de los polímeros orgánicos (plasticidad, baja densidad, adherencia a sustratos poliméricos, versatilidad en propiedades físicas, hidrofobicidad).

Una ventaja importante de los recubrimientos híbridos silíceos obtenidos por sol-gel es su capacidad de ser funcionalizados a partir de la incorporación de distintos tipos de partículas en suspensión en el sol precursor. Esto permite añadir a sus propiedades protectoras la funcionalidad propia de las partículas que son incorporadas al sistema.

La modificación superficial de los implantes metálicos por medio de recubrimientos inorgánicos cerámicos o vítreos resulta una estrategia capaz de mejorar la performance de un implante metálico. De este modo se pretende favorecer la unión del implante con los tejidos y limitar la difusión de iones metálicos y la aparición de productos de corrosión en el organismo.

Los recubrimientos bioactivos que actualmente se depositan sobre prótesis metálicas son de hidroxiapatita y se realizan por la técnica de plasma spray. Estos recubrimientos presentan problemas de inestabilidad y/o disolución parcial in vivo,<sup>6</sup> razón por la cual el desarrollo de métodos alternativos de obtención de recubrimientos bioactivos resulta muy atractivo. El objetivo general de este trabajo consiste en desarrollar recubrimientos protectores y bioactivos por sol-gel sobre aleaciones de base Co a partir de la utilización de soluciones y suspensiones precursoras sílice híbrida, caracterizar el sistema metal-recubrimiento y evaluar sus propiedades principales y su comportamiento en medios fisiológicos in vivo e in vitro.

## Materiales y métodos

Se utilizaron alambres de 1 mm de diámetro de aleación Cr-CoMo (F75) provista por la empresa Zimmer Inc., cuya composición puede verse en la tabla 1.

Los recubrimientos por sol-gel fueron realizados por inmersión-extracción de los alambres en la dispersión de sílica coloidal (sol) hecha de la hidrólisis y policondensación de tetraortosilicato

**Tabla 1.** Composición química de la aleación CrCoMo (F 75). Los valores están dados en porcentajes en peso<sup>1</sup>

C	Cr	Fe	Co	Ni	Mo	Otros
0,35	27-30	0,75	Balance	1	5-7	n1.0 Sí

(TEOS) y metiltrietoxisilano (MTES) en una relación 40:60 en moles en catálisis ácida, usando etanol como solvente. Los alambres recubiertos permanecieron a temperatura ambiente por 2 horas y luego se los sometió a un proceso de sinterización a 450°C por 30 minutos en un horno eléctrico con atmósfera de aire. Sobre la primera capa vítrea se depositó una segunda que contenía partículas de vitrocerámico (VC) o vidrio bioactivo. Las partículas se incorporaron a la suspensión en una relación 5-10% en volumen y fueron obtenidas por fusión de una mezcla estequiométrica de óxido de silicio, carbonato de calcio y ácido ortofosfórico.

Los ensayos in vitro fueron realizados en solución fisiológica simulada (SBF) a 37°C, pH 7,3 en una celda electroquímica de tres electrodos,<sup>12</sup> utilizando un electrodo de referencia de calomel saturado y platino como contraelectrodo. Como las aleaciones de cobalto son susceptibles al crevice las piezas recubiertas fueron también ensayadas en SBF ácida (pH 0,7) para simular el medio ácido y las altas concentraciones de cloruros que se presentan cuando se desarrolla una celda ocluida. Los ensayos electroquímicos se realizaron en una unidad electroquímica Solartron 1280 B. Las curvas potenciodinámicas fueron registradas desde el potencial de corrosión hasta 1,0 V a una velocidad de barrido de 0,002 V s<sup>-1</sup>. Se realizó el análisis de la concentración de iones en solución luego de mantener las muestras desnudas y recubiertas en inmersión durante 30 días mediante espectroscopia atómica por plasma (ICP).

Los ensayos in vivo fueron realizados en 9 ratas Lew y Hokaido. Los alambres de 3-4 cm de longitud fueron esterilizados por calor seco en un horno eléctrico "Hogner" durante una hora a 160°C y luego insertados en el canal medular de la tibia. Los implantes fueron insertados bajo anestesia aplicando 1 ml de Innovan intraperitoneal (Laboratorios Janssen, droperidol y citrato de fentanilo). Los animales fueron ubicados en decúbito supino y pintados con un antiséptico jabonoso. Se realizó abordaje longitudinal con bisturí de la rodilla, que muestra el extremo superior de la tibia en su cara interna. En ese sector se legó la meseta en un área de unos 0,5 cm de diámetro con el propósito de preparar la zona de inserción. Para realizar los orificios de implante se utilizó un taladro manual a bajas velocidades de rotación con una mecha de 1,25 mm. El sitio de implantación fue continuamente irrigado con solución fisiológica durante el proceso de hacer el orificio y antes de insertar el implante, con propósitos de refrigeración y limpieza.

Las muestras fueron colocadas por la técnica de "press fit" en ambas tibias ubicándose en el canal medular. Las heridas fueron cerradas con sutura convencional. Las ratas fueron sacrificadas con una sobredosis de anestesia intraperitoneal luego de 53 días de implantadas y se radiografiaron antes de proceder a la extracción del miembro implantado.

Cada rata tenía una muestra recubierta en la tibia derecha y una sin recubrir en la contralateral izquierda. Los miembros retirados se utilizaron para la observación con microscopio de las interfaces hueso-sol-gel y metal-hueso. El material fue fijado en

formol neutro. El tejido óseo fue posteriormente descalcificado y se le efectuaron múltiples cortes a varios niveles para mejorar el proceso de fijación. Una vez incluido, el material fue cortado con un micrótopo con cuchillas de acero inoxidable y teñido con hematoxilina y eosina para luego observarlo con un microscopio de transmisión Leica DLM.

## Resultados

### Ensayos in vitro

La figura 1 muestra las curvas de polarización después de 30 días de inmersión en SBF para los alambres desnudos y recubiertos por sol-gel con partículas de vidrio y vitrocerámico.

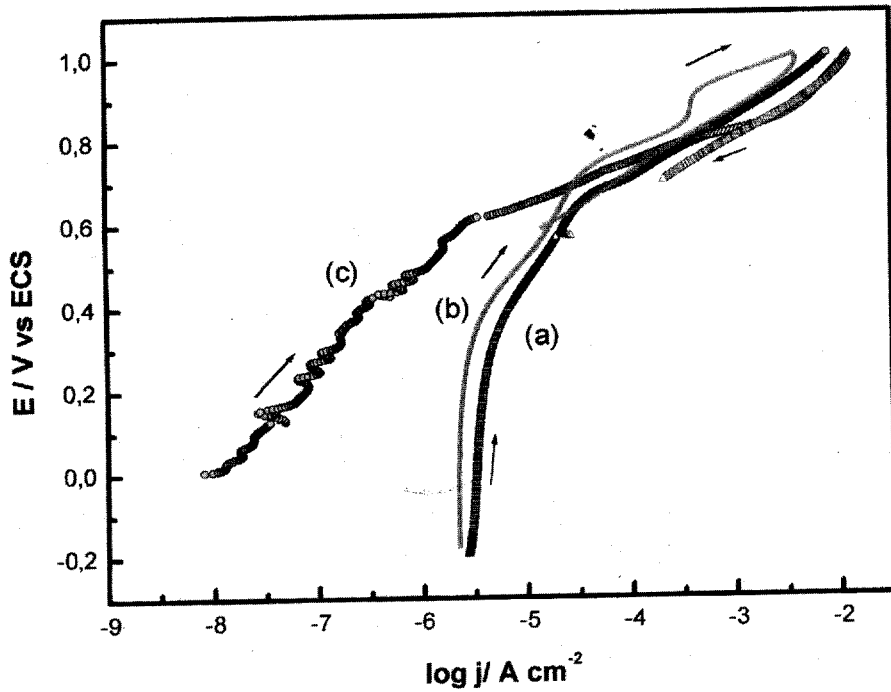
En la figura 2 se puede observar la curva de polarización para el material recubierto y libre de recubrimiento en solución ácida con el objeto de simular la condición de celda ocluida. El potencial de protección para la aleación desnuda en SBF ácida se encuentra alrededor de 0,1 V y no muestra variaciones con respecto a la muestra recubierta, evidenciando ambas bajas densidades de corriente que permanecen muy estables en un amplio intervalo de potenciales (1,3 V para las aleaciones recubiertas y 1,1 para las desnudas).

En la figura 3 se ilustran los espectros de impedancia electroquímica para el metal desnudo y recubierto con vidrio y vitrocerámico luego de 30 días de inmersión. Se puede observar que para una resistencia de la solución comparable, el recubrimiento con partículas de vitrocerámico presenta una resistencia a la polarización mucho mayor que la que se observa con el material desnudo y con partículas de vidrio.

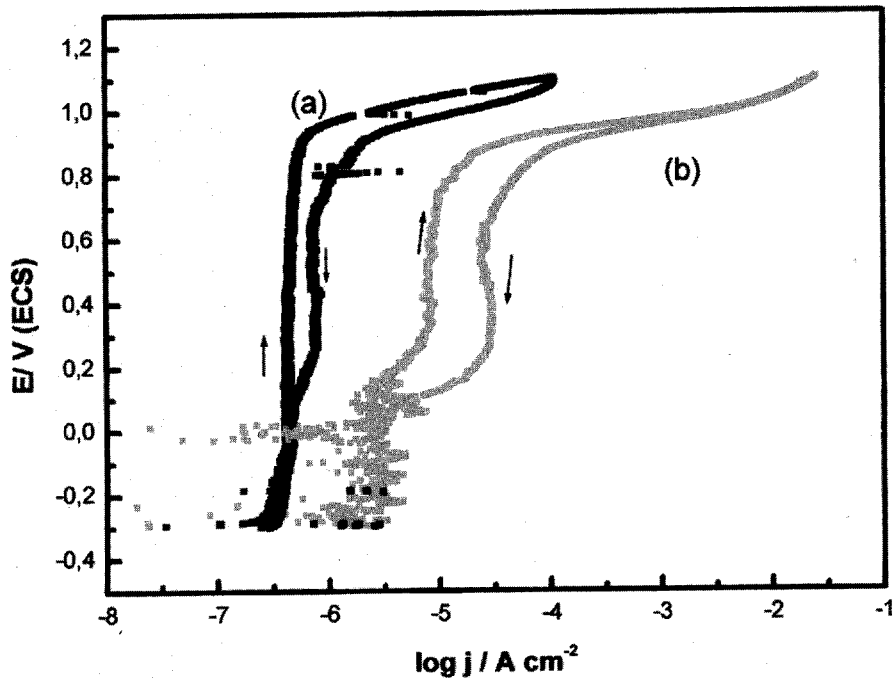
En la tabla 2 se presentan los resultados obtenidos por medio de espectroscopia atómica por plasma (ICP) del análisis de iones Cr y Co en SBF luego de permanecer 30 días en inmersión.

**Tabla 2.** Análisis de la solución de SBF por ICP luego de un período de inmersión de 30 días (concentraciones en mg/litro)

	pH 7,31	
	Co	Cr
Desnudo	0,428 ± 0,0127	0,1325 ± 6,5 10 <sup>-3</sup>
Con partículas de VC	0,0225 ± 5 10 <sup>-4</sup>	< 0,005
Con partículas de vidrio	0,574 ± 0,072	0,1505 ± 0,028



**Figura 1.** Curva de polarización para: (a) metal desnudo, (b) metal con recubrimiento con partículas de vidrio y (c) metal con recubrimiento de partículas de VC en SBF pH 7,31 después de 30 días de inmersión.



**Figura 2.** Curva de polarización para: (a) metal con recubrimiento con partículas de VC, (b) metal desnudo en SBF pH 0,7 después de 30 días de inmersión.

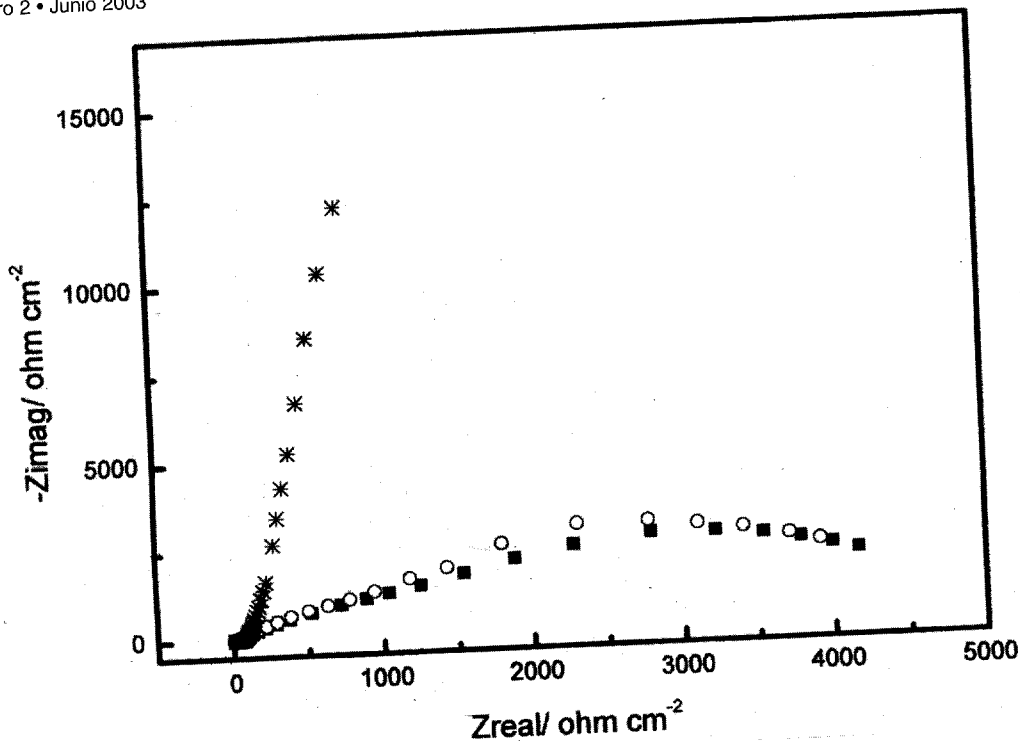


Figura 3. Espectro de impedancia electroquímica para (■) metal desnudo, (○) metal con recubrimiento de partículas de vidrio y (\*) metal con recubrimiento de partículas de VC después de 30 días de inmersión en SBF pH 7,31.

### Ensayos in vivo

Todas las ratas presentaron buena cicatrización de las heridas y buena disposición para la alimentación. No se observaron dificultades en la marcha de ninguna de ellas en el período posoperatorio. En la figura 4 se muestran los rayos X de dos de las ratas antes de la eutanasia donde se observa que los implantes permanecieron bien localizados dentro de la tibia en el período de estudio, sin que se adviertan signos de osteólisis ni migración de los clavos endomedulares.

La figura 5 muestra la microscopia del tejido que estuvo en contacto con la aleación de CrCoMo recubierta por sol-gel con 10% de vitrocerámico luego de 53 días de insertada dentro de la cortical de la tibia (x 200). Se puede observar tejido muscular conservado en la periferia y tejido óseo en espículas escasamente fragmentadas. Las muestras recubiertas presentaron una nueva estructura lamelar en la interfaz hueso-recubrimiento. También se puede observar una estructura hística nueva con características plexiformes formadas por tejido colágeno y pleno de vascularidad. Se advierte claramente el sitio periférico al metal con médula ósea limpia y crecimiento osteoblástico aplanado. Como el nuevo tejido presenta una extensa vascularidad, es posible suponer que estamos frente a un tejido en desarrollo, con una estructura osteoide.

La figura 6 muestra el hueso de la tibia que estuvo en contacto con la aleación desnuda por 53 días (x 200). Se

observa una estructura hística nueva muy delgada con escasa vascularidad, lo que indica que este tejido es menos eficaz para el desarrollo de nuevo tejido óseo.

### Discusión

#### Ensayos in vitro

En la figura 1 se puede observar que el material desnudo permanece pasivo hasta que se alcanza el potencial de ruptura en un amplio intervalo de potenciales y que la presencia de una película de sol-gel con partículas de vidrio no parece ofrecer ninguna mejora al material base. Por el contrario, las muestras recubiertas con partículas de vitrocerámico presentan densidades de corriente de pasivación mucho menores que las anteriores, lo que indica que la película de sol-gel actúa como una barrera eficiente para el ataque del medio corrosivo. La forma general de la curva es similar a la de cromo puro y se ha demostrado<sup>10</sup> que la película pasiva está constituida por especies de cromo y cobalto en la forma de  $\text{Co}(\text{OH})_2$  y  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  que se transforma parcialmente en  $\text{Cr}(\text{OH})_3$ . La mayor parte de las aleaciones que se usan en ortopedia tienen en común la formación de una película pasiva que disminuye su velocidad de corrosión, impidiendo en algún grado el transporte de iones metálicos y electrones a

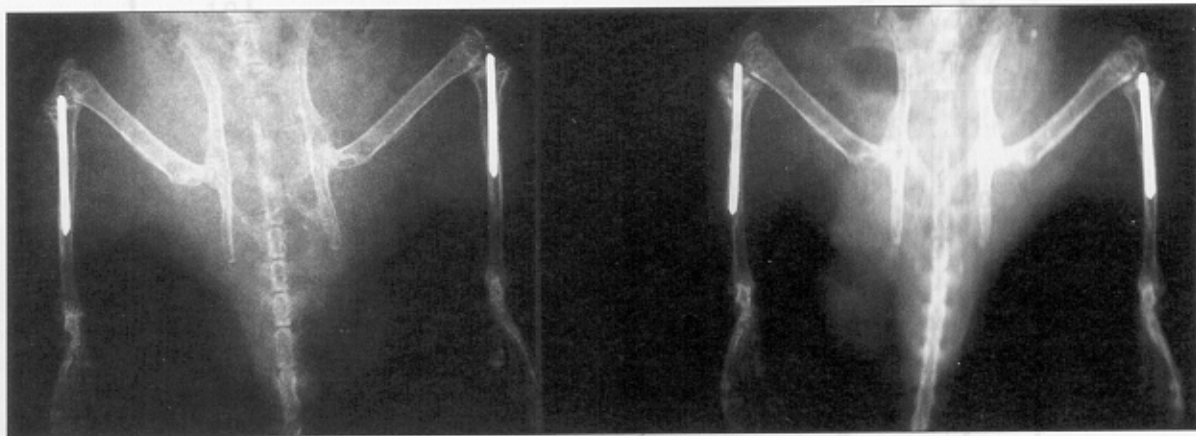
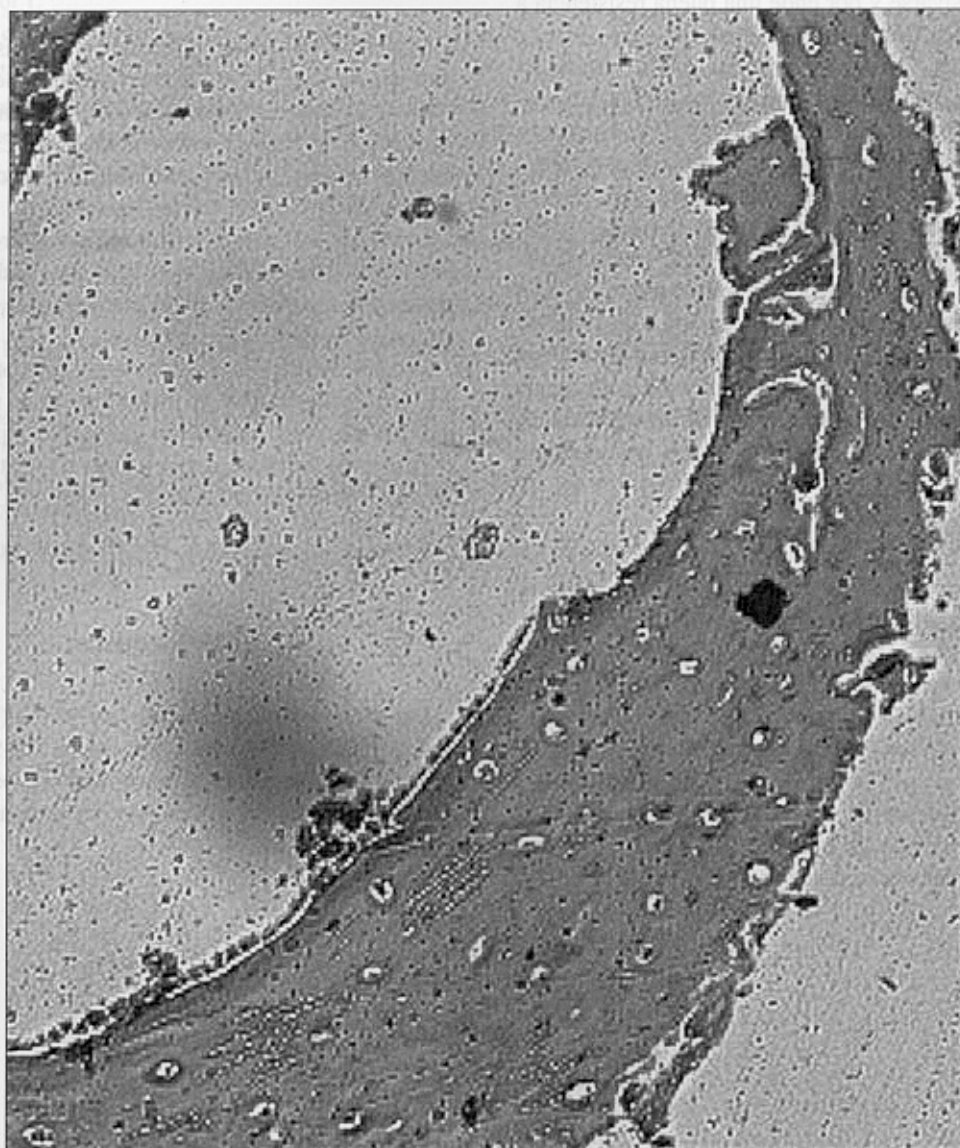


Figura 4. Rayos X de los implantes luego de 53 días de la cirugía.



Figura 5. Micrografías de tejido que estuvo en contacto con aleación F75 desnudo luego de estar insertadas en la tibia durante 53 días (x 200).



**Figura 6.** Micrografías de tejido que estuvo en contacto con aleación F75 cubierta por sol-gel con 10% de partículas de vitrocerámico luego de estar insertadas en la tibia durante 53 días (x 200).

través de la película. Esta película debe además ser estable y resistir esfuerzos de corte y abrasión. En términos generales, cuanto más defectos atómicos tenga el óxido, menos capaz será de prevenir la migración de especies iónicas y menor será la barrera cinética para su corrosión. La estabilidad mecánica del óxido y su capacidad de repasivación son centrales para el desempeño de un metal como material para implantes.<sup>11</sup>

Aunque la densidad de corriente que presentan las muestras recubiertas muestra un aumento con el potencial, permanece siempre menor que la que corresponde al alambre desnudo. Sin embargo, es de notar que es casi

imposible que un implante en un ambiente biológico cambie su potencial casi 0,4 V para alcanzar tal nivel de polarización, donde ambas clases de muestras tienden a un valor en común. Así, en el entorno del potencial de corrosión, la densidad de corriente de las muestras recubiertas con partículas de vitrocerámico es aproximadamente dos órdenes de magnitud menor que el de las desnudas, mientras que el recubrimiento con partículas de vidrio no parece contribuir a la protección del sistema.

En solución ácida la aleación desnuda exhibe una superficie pasiva con bajas densidades de corriente hasta que se alcanza el potencial de ruptura (Fig. 2). Así, es

posible aceptar que estos sistemas presentan buena habilidad para repasarse y por ende una buena resistencia a la corrosión localizada.

Las diferencias observadas entre los dos recubrimientos, tanto en los ensayos de polarización (Figs. 1 y 2) como en los de impedancia electroquímica (Fig. 3), permiten suponer que las partículas de vidrio, de naturaleza más reactiva que las de vitrocerámico, tienden a disolverse dejando al material base sin el efecto de barrera y, por consiguiente, su respuesta es similar a la del material desnudo. Esto está en concordancia con los valores de concentración de especies de Cr y Co en solución para los tres tipos de muestras en estudio, donde se evidencia que la menor concentración de iones en solución pertenece a las muestras recubiertas con partículas de vitrocerámicos, siendo semejantes los valores de las otras dos muestras (Tabla 2).

#### *Ensayos in vivo*

En concordancia con los ensayos in vitro, el recubrimiento con vidrio bioactivo no presentó estructura de tejido nuevo con rica vascularidad, probablemente debido a la resorción de las partículas antes de producirse la estabilización primaria del implante por su unión al hueso.

Los ensayos in vivo para las muestras con partículas de VC demostraron que no hubo respuesta inflamatoria y que los alambres recubiertos presentan tejido neoformado pleno de vascularidad, mientras que esto no se observa en las muestras desnudas.

## Conclusiones

La aleación F75 permanece en estado pasivo en un amplio intervalo de potenciales en solución neutra y ácida.

La técnica sol-gel permite hacer recubrimientos continuos y homogéneos sobre aleaciones de CrCo y son una alternativa económica frente a otras más caras, como el plasma spray o la deposición en vacío.

Los recubrimientos con partículas de vitrocerámico tienen mejor performance en servicio que los alambres desnudos y con partículas de vidrio, como se pudo observar en los ensayos in vitro e in vivo.

Los ensayos in vivo para las muestras con partículas de VC demostraron que no hubo respuesta inflamatoria y que los alambres recubiertos presentan tejido neoformado pleno de vascularidad, mientras que esto no se observa en las muestras desnudas.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a CyTED (Ciencia y Tecnología para el Desarrollo), proyecto VII-9 y red VIII-E por el apoyo brindado, al personal de rayos X y a la Dra. Gabriela Costa, del HIGA, por su permanente disposición.

## Referencias bibliográficas

1. **ASM International Handbook Committee, Korb L, Olson D.** *Metals Handbook. Corrosion.* 9ª ed. Vol. 13. Metals Park, Ohio: ASM International; 1987.
2. **Coltrain BK, Sanchez C, Schaefer DW, et al.** *Better ceramics through chemistry VII: organic/inorganic hybrid materials.* Vol. 435. Pittsburgh, Pennsylvania: Materials Research Society, Symp Proc;1996.
3. **De Damborenea JJ, Pellegrini N, de Sanctis O, et al.** Electrochemical behaviour of SiO<sub>2</sub> sol-gel coatings on stainless steel. *J Sol-Gel Sci Techn*;4:239-244;1995.
4. **De Sanctis O, Gómez L, Pellegrini N, et al.** Protective glass coatings on metallic substrates. *J Non-Crystalline Solids*;121(1-3):338-343;1990.
5. **Gallardo J, Durán A, Di Martino D, et al.** Structure of inorganic and hybrid SiO<sub>2</sub> sol-gel coatings studied by variable incidence infrared spectroscopy. *J Non-Crystalline Solids*;298(2-3):219-225;2002.
6. **Gallardo J, Galliano PG, Bordenave C, y col.** Obtención y caracterización de recubrimientos bioactivos sobre aceros quirúrgicos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*;64(2):143-148;1999.
7. **Galliano PG, De Damborenea JJ, Pascual MJ, et al.** Sol-gel coatings on 316L steel for clinical applications. *J Sol-Gel Sci Techn*;13(1-3):723-727;1998.



8. **Hench LL.** Bioactive glasses and glass ceramics: a perspective. En: Yamamuro T, Hench LL, Wilson J. *Handbook of bioactive ceramics*; vol 1.
9. **Jacobs JJ, Silverton C, Hallab NJ, et al.** Metal release and excretion from cementless titanium alloy total knee replacement. *Clin Orthop*;(358):173-180;1999.
10. **Li YS, Wang K, He P, et al.** Surface-enhanced Raman spectroelectrochemical studies of corrosion films on implant Co-Cr-Mo alloy in biosimulating solutions. *J Raman Spectroscopy*;30(2):97-103;1999.
11. **Long M, Rack HJ.** Titanium alloys in total joint replacement -a materials science perspective. *Biomaterials*;19(18):1621-1639;1998.
12. **Ohtsuki C, Kokubo T, Yamamuro T.** Compositional dependence of bioactivity of glasses in the system CaO-SiO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: its in vitro evaluation. *J Mater Sci Mater Med*;3:119-125;1992.
13. **Park JB.** *Biomaterials science and engineering*. Nueva York: Plenum Press;1984.
14. **Pellegrini N, De Sanctis O, Durán A.** Obtention and microstructure study of borosilicate coatings produced by sol-gel. *J Sol-Gel Sci Techn*;2(1-2-3):519-523;1994.
15. **Pereira MM, Clack AE, Hench LL.** Calcium phosphate formation on sol-gel-derived bioactive glasses in vitro. *J Biomed Mater Res*;28(6):693-698;1994.
16. **Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C, et al.** Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *J Toxicol Clin Toxicol*;37(7):839-844;1999.
17. **Uhlmann DR, Teowee G.** Sol-gel science and technology: current state and future prospects. *J Sol-Gel Sci Techn*;13(1-3):153-162;1998.