

003584

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE CIENCIAS  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DESARROLLO, DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DEL METODO DE  
CRECIMIENTO DE HIDROXIAPATITA (HAp) SOBRE GELES  
MONOLITICOS DE SILICE Y PROCESAMIENTO Y  
CARACTERIZACION DE ESFERAS DE HAp CON POROSIDAD  
CONTROLADA PARA PROTESIS DE GLOBO OCULAR.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE

DOCTOR EN CIENCIAS  
(Ciencia de Materiales)

P R E S E N T A

Eric Mauricio Rivera Muñoz

Asesor: Dr. Víctor Manuel Castaño Meneses

MEXICO, D.F.

1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DEDICATORIA**

**A MARICARMEN**

**A MONSERRAT Y ALONSO**

## **Agradecimientos.**

Quisiera expresar mi gratitud al Dr. Víctor M. Castaño Meneses por la orientación y dirección que recibí de su parte al realizar esta tesis, así como por su amistad e invaluable apoyo tanto moral como académico.

Agradezco sinceramente a la Universidad Nacional Autónoma de México por haber obtenido de ella mi formación académica y profesional; de igual modo, al Dr. Octavio Novaro Peñalosa por la oportunidad y el apoyo para desarrollarme dentro del IFUNAM como estudiante asociado; a la Dirección de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) por la beca que me fué otorgada para realizar los estudios de doctorado y al Programa de Apoyo a Divisiones de Estudios de Posgrado (PADEP) por el apoyo económico para llevar a cabo esta investigación.

Agradezco también al comité tutorial, formado por el Dr. Víctor M. Castaño Meneses, el Dr. Rogelio Rodríguez Talavera y el Dr. Ricardo Vera Graziano, por su asesoría y valiosos comentarios, los cuales fueron fundamentales para el desarrollo del presente trabajo.

A los H. miembros del jurado: Dr. Víctor M. Castaño Meneses, Dr. José Reyes Gasga, Dr. Jacobo Gómez Lara, Dr. Ricardo Vera Graziano, Dr. Juan Carlos Hernández Guerrero, Dr. Fernando Alba Andrade y Dr. Juan Manuel Méndez Acevedo, por sus acertados comentarios y por haber dedicado parte de su tiempo en la revisión de esta tesis.

Igualmente aprecio de especial manera la colaboración del Fís. Roberto Hernández Reyes así como de mis compañeros Mario Bonilla y J. Ricardo Díaz Estrada por su dedicación y ayuda a lo largo de este trabajo.

También reconozco y aprecio la ayuda técnica recibida de parte de la Dra. Ma. Antonieta Mondragón, la M. en C. Jaqueline Cañetas, el Sr. Pedro Mexía, la Sra. Lilia Martínez, la Sra. Martha Romero, el Sr. Pablo Carrasco, Tatiana Klimova, el M. en C. Jesús Arenas, el M. en C. Gilberto Mondragón, el Ing. Quím. Manuel Espinosa Pesqueira, el Sr. Edgar Méndez, el Ing. Quím. Samuel Tehuacanero y la Ing. Cristina Zornilla.

Agradezco especialmente la gran ayuda de mis amigos Lauro Bucio y Hernán Larralde, quienes con su entusiasmo y empeño me alentaron en todo momento.

**ÍNDICE GENERAL**

	Pág.
<b>RESUMEN Y ABSTRACT</b>	<i>i</i>
<b>INTRODUCCIÓN.</b>	<i>ii</i>
<b>CAPÍTULO I. BIOMATERIALES, BIOCERÁMICAS E HIDROXIAPATITA.</b>	
<b>I.1. Biomateriales.</b>	1
I.1.1. Antecedentes.	1
I.1.2. Aplicaciones quirúrgicas de los biomateriales.	4
I.1.3. Tipos de biomateriales.	6
I.1.4. Aspecto filosófico y social.	9
I.1.5. Mercado global de los biomateriales.	10
I.1.6. Oportunidades de mercado para los biomateriales.	14
<b>I.2. El tejido óseo.</b>	18
I.2.1. Características principales del tejido óseo.	18
<b>I.3. Biocerámicas.</b>	22
I.3.1. Biocerámicas.	22
I.3.2. Tecnología aplicada en la confección de artículos cerámicos para su uso como biomateriales.	25
I.3.3. Fosfatos de calcio como biomateriales.	28
<b>I.4. Hidroxiapatita.</b>	32
I.4.1 Características físico-químicas y estructurales.	32
I.4.2. Comportamiento térmico y solubilidad.	39
I.4.3. Propiedades mecánicas.	48
I.4.4 Métodos de obtención.	50
I.4.5. Aplicaciones.	55
<b>CAPÍTULO II. CRECIMIENTO DE HAP SOBRE GELES MONOLÍTICOS DE SÍLICE.</b>	
<b>II.1. Antecedentes.</b>	58
<b>II. 2. El método sol-gel.</b>	59
II.2.1. Definiciones.	59
II.2.2. Descripción del método para el alcóxido de silicio.	61
II.2.3. Aplicaciones del método sol-gel.	70
II.2.5. Secado.	71

---

<b>II.3. Desarrollo experimental.</b>	74
II.3.1. Preparación de los geles.	74
II.3.2. Preparación de Plasma Humano Simulado (PHS).	77
II.3.3. Inmersión de los geles en PHS.	78
II.3.4. Análisis de superficie y técnicas de Caracterización.	78
<b>II.4. Resultados y discusión.</b>	80
<b>II.5. Conclusiones.</b>	108
<b>CAPÍTULO III. PROCESAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE ESFERAS DE HA<sub>p</sub> CON POROSIDAD CONTROLADA PARA PRÓTESIS DE GLOBO OCULAR.</b>	
<b>III.1. Prótesis de globo ocular.</b>	110
<b>III.2. El método gelcasting.</b>	113
III.2.1 Descripción del método.	113
III.2.2. Modificaciones.	116
<b>III.3. Desarrollo experimental.</b>	116
III.3.1. Preparación de prótesis de globo ocular mediante el método <i>gelcasting</i> modificado.	116
III.3.2. Técnicas de Caracterización.	119
<b>III.4. Resultados y discusión.</b>	119
<b>III.5. Conclusiones.</b>	129
<b>CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES GENERALES.</b>	
<b>IV.1. Conclusiones generales.</b>	131
<b>IV.2. Perspectivas y comentarios.</b>	132
<b>REFERENCIAS.</b>	133

---

---

## Abstract.

The present work has two parts, the growth of hydroxyapatite (HAP) on monolithic silica gels and processing and characterization of HAP spheres for ball eye prosthesis.

### First part:

The formation of HAP on silica gels immersed into simulated body fluid at nearly 37°C, is reported. The influence of various additives on the kinetics and morphology of crystallites is studied. A number of characterization techniques, including X-ray Diffractometry (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM), Energy Dispersive Spectrometry (EDS), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and BET analysis were employed to collect data which allowed to propose an empirical kinetics model based on the type of additive, its concentration and the elapsed time. A theoretical kinetics model is also proposed based on the general morphology and the experimental results.

### Second part:

HAP spherical samples were prepared by a modified gelcasting method to get a ceramic material with controlled porosity. The spheres have approximately 2.2 cm. diameter size, with an homogeneous pore distribution from 10 to 40 µm. diameter size. The samples were characterized by the following techniques: X-Ray Powder Diffractometry (XRD) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). The objective is to identify the phases before and after their processing to guarantee their quality and evaluate their potential use as biomaterial. A surface morphological analysis and porosity sample evaluation was developed by Scanning Electron Microscopy (SEM). A more detailed analysis of the surface area was carried out using BET technique. Finally, advantages of this process over others are discussed on the basis of ceramic samples processed with controlled porosity.

## Resumen

El presente trabajo consta de dos partes fundamentales: el crecimiento de hidroxiapatita (HAP) sobre geles monolíticos de sílice y el el procesamiento y caracterización de esferas de hidroxiapatita para prótesis de globo ocular.

### Primera parte:

Se estudia el crecimiento de HAP sobre geles monolíticos de sílice inmersos en plasma humano simulado a temperaturas cercanas a 37°C, así como la influencia del uso de diferentes aditivos químicos en la cinética del proceso. Se utilizaron diferentes técnicas de caracterización, tales como difracción de rayos-X por el método de polvos (XRD), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), microscopía electrónica de barrido (SEM), análisis elemental por espectrometría de dispersión de energía (EDS) y análisis de porosidad y área superficial mediante la técnica BET con el fin de coleccionar datos que permitan proponer un modelo empírico de la cinética basado en el tipo de aditivo utilizado, su concentración y el tiempo de inmersión en el plasma humano simulado. Se discuten además los posibles mecanismos que dan lugar a dicho crecimiento.

### Segunda parte:

Se prepararon esferas de HAP mediante el método *gelcasting* modificado obteniendo un material cerámico con porosidad controlada. Las esferas presentan un diámetro aproximado de 2.2 cm, con una distribución homogénea de poros con diámetros que van de 10 a 40 µm. Las muestras fueron caracterizadas mediante difracción de rayos-X por el método de polvos (XRD) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) con el fin de identificar las fases antes y después del procesamiento, evaluando así la calidad del material para su posible uso biomédico. Se realizó un análisis de la superficie mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) así como la evaluación del área superficial mediante la técnica BET. Finalmente, se discuten las ventajas del proceso sobre otros métodos y materiales comerciales.

---

## INTRODUCCION

El desarrollo de nuevos materiales, así como de nuevas tecnologías es de vital importancia en nuestro tiempo. La Ciencia de Materiales se encuentra en un punto tal que en la actualidad es posible producir materiales "bajo pedido" mediante lo que se denomina "ingeniería molecular de materiales"; es decir, las propiedades finales macroscópicas y microscópicas pueden ser diseñadas a nivel molecular desde el principio del proceso. Anteriormente se utilizaban los materiales existentes en la Naturaleza y algunos hechos por el hombre y se les buscaban aplicaciones según las necesidades del momento histórico. Ahora es posible realizar el proceso en sentido contrario, es decir, se parte de la necesidad y se "fabrica" el material idóneo para tal fin a nivel molecular, de ahí que se consideren "bajo pedido".

En el presente trabajo, se parte de la necesidad de producir nuevos biomateriales así como la tecnología para su elaboración. Nuestros objetivos fundamentales pueden dividirse en dos partes: promover el crecimiento de cristales de hidroxiapatita (HAp) sobre geles monolíticos de sílice utilizando diferentes aditivos químicos y procesar polvos de HAp para formar una cerámica con una forma determinada y con porosidad controlada para que pueda ser utilizada como prótesis de globo ocular. En el primer caso la idea es obtener un material y las condiciones para que, al implantarlo en un sistema vivo se promueva la regeneración del tejido óseo por el mismo huésped; es decir, se trata de un biomaterial fabricado por el mismo paciente, lo cual implica procedimientos más naturales y por ende menos traumáticos, además de disminuir los costos en términos de intervenciones quirúrgicas. En el segundo caso, se pretende mejorar las propiedades de biocerámicas a base de HAp mediante el desarrollo de técnicas novedosas



introduciendo algunas modificaciones a métodos utilizados para otros fines, pero adaptándolos al caso de biomateriales.

En el primer capítulo se hace una revisión acerca de los biomateriales y particularmente del caso de la hidroxiapatita (HAp), que como se verá, es la principal fase mineral del tejido óseo. También en dicho capítulo se hace un estudio del mercado de los biomateriales con el fin de establecer las condiciones para su posible comercialización y para resaltar la importancia del desarrollo de este tipo de tecnología en nuestro país.

En el segundo capítulo se realiza el estudio del crecimiento de HAp sobre geles monolíticos de sílice, estableciendo las condiciones más favorables en base a los aditivos utilizados, a su concentración y al tiempo en que se les mantuvo inmersos en plasma humano simulado. Además, se propone un modelo empírico y se discuten los posibles mecanismos involucrados en la cinética del proceso.

En el tercer capítulo se propone un método para moldear cerámicas (en este caso a base de HAp) a bajas temperaturas, obteniendo una porosidad controlada y con la forma que se desee. Se hace una estimación de los costos de producción y se compara con los costos de los artículos comerciales convencionales.

---

## CAPÍTULO I

# BIOMATERIALES, BIOCERÁMICAS E HIDROXIAPATITA.

### I.1. BIOMATERIALES.

#### I.1.1. Antecedentes.

El empleo de materiales extraños al ser humano para ser utilizados como implantes dentro o fuera del organismo no es nuevo. Existen reportes de más de 2000 años de antigüedad donde se indica la intervención y sustitución de material óseo con el fin de reparar tejidos seriamente dañados. A mediados del siglo pasado se intentaron reparaciones de diversas partes del cuerpo humano utilizando los materiales disponibles de acuerdo al avance tecnológico de la época; desafortunadamente, dichos materiales eran principalmente basados en cobre o bronce, mismos que sufrían una severa corrosión dentro del ambiente del organismo humano, provocando infecciones que ponían en riesgo la vida de los pacientes. Por esta razón las prótesis utilizadas eran básicamente externas. A fines del siglo XIX y principios del XX se realizaron diversos intentos al utilizar diferentes materiales tales como oro, vidrio y nuevas aleaciones con mejores resultados.

Los progresos recientes en la química de polímeros, y el desarrollo de nuevas aleaciones en la metalurgia moderna han provisto a los cirujanos de una gran variedad de materiales para reconstrucción y sustitución de algunos tejidos dentro y fuera del cuerpo humano. En el caso de los materiales cerámicos, el desarrollo de tecnologías modernas ha dado lugar a nuevos materiales con propiedades químicas, físicas y mecánicas que los hacen una excelente opción para aplicaciones en implantes en odontología y ortopedia.

Existen muchas formas para definir un biomaterial; una de ellas fue propuesta durante el "6th Annual International Biomaterials Symposium" en 1974: *"un biomaterial es una sustancia sistémica y farmacológicamente inerte diseñada para la implantación dentro, o incorporación a, un sistema vivo"*<sup>41</sup>. La primera parte de esta definición está relacionada con la biocompatibilidad o actividad de los materiales en el ser vivo, y la segunda con las funciones particulares que dicho material desempeñará. La palabra biomaterial se refiere, pues, a implantes que reemplazan o restablecen tejidos vivos y sus funciones. Desde este punto de vista, un biomaterial *"implantable"* incluye a todo aquello que se encuentra continua o intermitentemente expuesto al líquido extracelular (o plasma sanguíneo), aún estando propiamente fuera del cuerpo humano. En esta última categoría se incluyen la mayoría de los materiales dentales, aunque tradicionalmente son tratados como entidades separadas. Dispositivos externos como brazos y/o piernas artificiales, audífonos y *"prótesis"* faciales externas no son considerados como implantes.

Otra definición de biomaterial fue propuesta en 1982 en la "NIH Consensus Development Conference" sobre la aplicación clínica de biomateriales: se considera que *"un biomaterial es cualquier sustancia, o combinación de sustancias, de origen natural o sintética, distinta de una droga, la cual puede ser usada por cualquier período de tiempo como un todo o parte de un sistema, que trata, aumenta o reemplaza cualquier tejido, órgano o función del cuerpo"*<sup>42</sup>. Esta definición es demasiado general y por tal motivo, en la "European Society for Biomaterials Consensus Conference" en 1986, fue propuesta la siguiente: *"biomaterial es un material o sustancia, utilizado sólo o en la fabricación de un dispositivo médico encaminado a interactuar con los tejidos humanos para monitorear funciones del cuerpo o para tratar condiciones patológicas del mismo"*<sup>42, 61</sup>. Un sinónimo de lo anterior es "material biomédico".

Estas definiciones incluyen la palabra "material", lo cual indica una sustancia generalmente de consistencia sólida usada para confeccionar un objeto, el cual puede consistir de materiales vivos o no vivos. Si el material es vivo se denomina *"injerto"* y aquellos no vivos colocados dentro del cuerpo se denominan *"implantes"*. Con un significado más restringido se encuentran las llamadas *"prótesis"*, que pueden considerarse *"endoprótesis"* si se encuentran contenidas totalmente dentro del organismo, o *"exoprótesis"* (o "prótesis externas") si están completamente fuera.

La "*biocompatibilidad*" de un biomaterial se define como la habilidad de éste para cumplir satisfactoriamente una aplicación definida, con una respuesta apropiada del huésped. Esto es, que la biocompatibilidad significa más que un material no sea dañino dentro del cuerpo, pues se incluyen además las interacciones locales del material y del tejido circundante en ambas direcciones: es de vital importancia el efecto tanto del material sobre el tejido como de éste sobre el primero. Un material es "*no biocompatible*" si es tóxico y/o causa la muerte del tejido vecino <sup>(1)</sup>.

Un material biocompatible puede considerarse "*inerte*" si no hay reacción alguna con el tejido y el material es estable por periodos indefinidos de tiempo (la única respuesta probable será la formación de una capa fibrosa alrededor del implante); "*bioactivo*", si existen interacciones específicas con el tejido circundante; "*bioabsorbible*" si se disuelve dentro del cuerpo a través de una actividad celular y el espacio vacante se ocupa eventualmente con tejido, y finalmente "*biodegradable*" si el material falla gradualmente debido a una actividad biológica o bioquímica específica <sup>(2, 3)</sup>.

### 1.1.2. Aplicaciones quirúrgicas de los biomateriales.<sup>[4]</sup>

Las principales aplicaciones quirúrgicas de los biomateriales pueden ser agrupadas de la siguiente forma.

- Deformaciones congénitas, las cuales pueden implicar problemas funcionales que pueden tener repercusiones de por vida, además de los trastornos psicológicos que esto conlleva.
- Defectos ocasionados durante el desarrollo del organismo, los cuales pueden ser debidos a disfunciones hormonales, tales como la curvatura anormal de la columna vertebral o el crecimiento disparado de las extremidades.
- Traumatismos, en los cuales pueden ser usados materiales que ayuden al organismo a repararse a sí mismo, tales como suturas para cerrar heridas de tejidos blandos, placas y tornillos que promuevan o faciliten la reparación de tejido óseo, así como todo tipo de dispositivos que reemplacen o aumenten tejidos dañados, como piel artificial, substitutos de hueso, prótesis de ligamentos, etc.
- Enfermedades. El cuerpo humano está sujeto a contraer todo tipo de enfermedades, la mayoría de las cuales pueden ser tratadas sin necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, existen otras que afectan tejidos y causan dolor, pérdida de movimiento o disminución de las funciones vitales, donde la cirugía está indicada. Tal es el caso de enfermedades como la osteo-artritis reumatoide, que en algunos casos es tratada mediante el reemplazo total de la articulación; la aterosclerosis dentro del sistema vascular, que puede ser tratada con arterias artificiales; enfermedades dentales tales como caries y periodontitis; cataratas oculares, que es tratada mediante el reemplazo de córneas o cristalinos con lentes artificiales, etc. Es importante hacer notar que el orden preferencial en el tratamiento de enfermedades considera en primer lugar a los métodos que no requieren cirugía (mediante medicamentos y drogas); en segundo término, el uso de técnicas con un mínimo de invasión del

organismo (endoscópicas); en tercer lugar, se trata de utilizar injertos de tejidos del mismo paciente, y finalmente la reconstrucción mediante el uso de biomateriales estará indicada sólo cuando los tratamientos anteriores sean inefectivos.

- Factores psicológicos, ocasionados en gran medida por defectos congénitos u ocasionados durante el desarrollo que ya se han mencionado. Bajo estas circunstancias, aún cuando no exista alguna disfunción orgánica o física puede estar indicada la cirugía para reconstruir alguna parte importante del organismo.
- Atrofia de tejidos, como en el caso específico de la osteoporosis con la correspondiente pérdida de tejido óseo en zonas localizadas o generalizadas del cuerpo debidas al proceso natural de envejecimiento. Dentro de esta categoría también puede considerarse a la cirugía cosmética.

Tomando en cuenta lo anterior, podemos enlistar las diferentes disciplinas clínicas en las que son mayormente utilizados los biomateriales:

- Cirugía Ortopédica. Históricamente esta es la especialidad que más ha utilizado los biomateriales. Esto concierne al sistema músculo-esquelético y al tratamiento de enfermedades y disturbios de sus componentes, particularmente tejido óseo, cartilagos, ligamentos, músculos y tendones. Este sistema, que produce movimiento y responde a esfuerzos, es susceptible a daños muy significativos que afectan la habilidad de movimiento. Las aplicaciones más importantes en este campo son el reemplazo de articulaciones, la reparación y aumento de ligamentos, el tratamiento de fracturas mediante placas y tornillos, etc.
- Cirugía Maxilofacial, estrechamente relacionada a problemas ortopédicos que afectan los tejidos estructurales de la cabeza, generalmente, tejido óseo aunque también asociado a tejido blando. Tal es el caso de implantes dentales, reconstrucciones debidas a fracturas de los huesos de la cara, etc.

- **Cirugía Cardiovascular.** En este campo, las enfermedades pueden afectar el corazón, el sistema circulatorio y el microvascular, con la consecuente perturbación del flujo sanguíneo. Las aplicaciones más comunes son el reemplazo de válvulas cardíacas, el de arterias, así como diversos dispositivos (incluso conteniendo aparatos electrónicos) que contribuyan a mantener el adecuado flujo sanguíneo dentro del sistema.
- **Oftalmología.** Existen materiales que son utilizados para permitir o reconstruir el paso de luz a través de los tejidos que permiten enfocarla hacia la retina, tal es el caso de lentes artificiales que sustituyen a la córnea en el caso de glaucoma. También, son utilizados diversos materiales para rellenar la cavidad ocular cuando existe pérdida del ojo. Por último pueden considerarse además los lentes de contacto para corregir pequeñas anomalías en la visión.
- **Sistema Nervioso.** Una aplicación muy importante es la inserción de un catéter en los ventrículos laterales del cerebro que permite el drenaje de fluido cerebroespinal en caso de hidrocefalia. Otra aplicación importante tiene lugar en el oído medio donde se ha intentado corregir la otosclerosis mediante el reemplazo de los huesos que transmiten las vibraciones hacia el oído interno.

### **I.1.3. Tipos de biomateriales**

Conociendo las aplicaciones quirúrgicas de los biomateriales citadas en la sección anterior es claro que diferentes biomateriales servirán para diferentes aplicaciones. En la tabla I se hace una revisión general de éstos, sus ventajas y desventajas, así como ejemplos de sus aplicaciones.

<b>Polímeros</b> Silastic®, Teflón®, Dacrón®, Nylon, PMMA, Polietileno de alto peso molecular, Silicón, Poliester, Polipropileno, Politetrafluoroetileno.	<b>Fáciles de fabricar.</b> <b>Baja densidad.</b>	<b>Baja resistencia mecánica,</b> <b>se degradan fácilmente</b>	<b>Suturas, arterias, venas,</b> <b>cementos, tendones</b> <b>artificiales, dientes, orejas y</b> <b>nariz, ligamentos, implantes</b> <b>¡mamares, válvulas</b> <b>cardíacas, implantes</b> <b>testiculares, lentes</b> <b>intraoculares.</b>
<b>Metales</b> Aceros 316, 316L; Aleaciones de Ti, Aleaciones Cr-Co, Aleaciones Cr-Co-Mo Vitallium®, Tantalio, Plata, Cobalto F-75.	<b>Alta resistencia mecánica al</b> <b>desgaste y al impacto.</b> <b>Ductilidad.</b>	<b>Baja biocompatibilidad,</b> <b>corrosión en el ambiente</b> <b>fisiológico; propiedades</b> <b>mecánicas que difieren de</b> <b>las de los tejidos biológicos.</b>	<b>Grapas, placas y alambres,</b> <b>prótesis totales de</b> <b>articulación, implantes</b> <b>dentales, implantes de pene,</b> <b>mallas faciales</b> <b>reconstructivas, placas de</b> <b>cráneo.</b>
<b>Cerámicas</b> Óxidos de aluminio, Aluminatos de calcio, Óxidos de titanio, Fosfatos de calcio, Carbón, Bioglass®.	<b>Alta biocompatibilidad,</b> <b>resistencia a la corrosión,</b> <b>alta resistencia a la</b> <b>compresión, inertes, bajas</b> <b>conductividades térmicas y</b> <b>eléctricas.</b>	<b>Baja resistencia al impacto,</b> <b>falta de reproducibilidad de</b> <b>propiedades, dificultad de</b> <b>procesamiento y fabricación.</b>	<b>Partes dentales,</b> <b>recubrimientos, relleno de</b> <b>hueso, endoscopia,</b> <b>herramientas y equipo</b> <b>médico, implantes</b> <b>otológicos.</b>
<b>Composites</b> Metales con recubrimientos cerámicos. Materiales recubiertos con carbón.	<b>Alta biocompatibilidad,</b> <b>resistencia a la corrosión,</b> <b>inertes.</b>	<b>Falta de consistencia y</b> <b>reproducibilidad en la</b> <b>fabricación.</b>	<b>Válvulas cardíacas, implante</b> <b>de rodilla, articulaciones</b> <b>artificiales, implante de</b> <b>cadera.</b>
<b>Materiales Naturales</b> Colágeno, Tejido humano preservado, Ácido hialurónico, Injertos.	<b>Disponibilidad en el cuerpo</b> <b>humano, biocompatibilidad.</b>	<b>Posible rechazo del</b> <b>organismo huésped.</b>	<b>Reemplazo o aumento de</b> <b>tejidos suaves y duros,</b> <b>protectores para córnea,</b> <b>injertos vasculares, tendones</b> <b>y ligamentos, válvulas</b> <b>cardíacas, lubricantes</b> <b>oftalmológicos, reemplazo</b> <b>de líquido sinovial.</b>

**Tabla I.** Principales tipos de biomateriales, características y aplicaciones<sup>(1), 3, 6).</sup>



Como puede observarse en la Tabla I, los polimeros son utilizados cuando se requieren formas complicadas o es necesaria una alta flexibilidad; los metales son usados cuando el implante estará sujeto a elevadas cargas mecánicas.

Las aplicaciones de las cerámicas han tomado gran importancia debido a su alta biocompatibilidad, resistencia a la corrosión y primordialmente porque los tejidos óseos se componen en gran parte por fases minerales, lo que las convierte en una importante opción para sustituto de hueso o bien para promover la regeneración del mismo. Los composites se utilizan para mejorar la interacción entre el tejido y el implante (principalmente metálico) en la interfase. Los materiales naturales se prefieren debido a su disponibilidad y a que no presentan el problema de rechazo cuando provienen del mismo paciente.

#### I.1.4. Aspecto filosófico y social.

A través de la historia, el avance de la ciencia y la tecnología no sólo se ha visto reflejado en aspectos teóricos ni en el desarrollo de aparatos y dispositivos de uso práctico para el hombre, sino se ha ennoblecido al tratar de proporcionar una mejor calidad de vida a los individuos, sobre todo en aquéllos que han perdido por una u otra causa la capacidad funcional de alguna parte de su organismo.

Con fundamento en el principio filosófico de que la vida debe salvaguardarse, una de las metas del ser humano ha sido el contribuir a mejorar y dignificar la calidad de vida de los individuos cuyos miembros u órganos se han visto afectados por causas de enfermedad, accidentes o malformaciones congénitas. En este sentido, la ciencia y tecnología modernas se han esforzado en el desarrollo de nuevos materiales y dispositivos que permitan restituir, en la medida de lo posible, el funcionamiento adecuado del organismo, devolviéndole su capacidad de expresión y consecuente explotación de sus facultades.

Debido a la creciente mecanización de la industria y al uso de maquinarias en diversos ámbitos de la sociedad en que vivimos, se ha registrado un aumento en la incidencia de accidentes, tanto de trabajo, como de la vida cotidiana. Tal situación se ha visto reflejada en un mayor número de intervenciones quirúrgicas donde se aplican novedosas técnicas y materiales para subsanar los daños. En este sentido es importante resaltar el compromiso social que implica el mantener un nivel de accesibilidad económica para la justa obtención de los dispositivos y materiales mencionados.

Por otra parte, respecto a la situación moral, mucho se ha especulado actualmente sobre el significado de intervenir o no un organismo para reemplazar algún miembro, tejido u órgano. Tomando en cuenta el impacto traumático que representa la pérdida total o parcial de alguna de sus funciones orgánicas, así como la consiguiente marginación social a la que es sometida la persona discapacitada, el beneficio obtenido al brindarle la oportunidad de reintegrarse a sus labores cotidianas es tan real y valedero que supera en mucho cualquier cuestionamiento de tipo moral o religioso.

#### **1.1.5. Mercado Global de los biomateriales. <sup>[4, 6]</sup>**

Es muy complicado hacer un recuento sobre las ventas totales de biomateriales a nivel mundial, sin embargo, un cálculo aproximado puede hacerse tomando en cuenta los dispositivos fabricados con éstos. Las ventas totales a nivel mundial de dichos dispositivos fue de 4,700 millones de dólares (mdd) en 1987 y se estima que para el año 2002, éstas casi se tripliquen y asciendan a cerca de 12,000 mdd. En la figura I.1. se muestra la distribución de los materiales usados en los dispositivos vendidos en 1987 así como su variación según las estimaciones del mercado para el año 2002.

## INDUSTRIA DE LOS BIOMATERIALES A NIVEL MUNDIAL (Ventas en Millones de dólares)

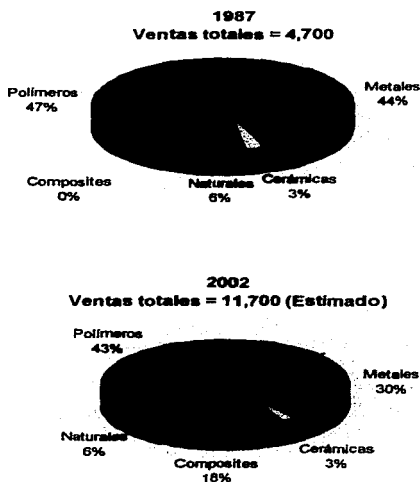


Figura I.1. Industria de los biomateriales a nivel mundial

Los dispositivos que utilizan polímeros representan el segmento más grande del mercado, con ventas de 2,200 mdd en 1987 y con ventas estimadas de 5,000 mdd para el año 2002. Esto se debe principalmente a que los materiales poliméricos han podido desplazar gradualmente a aquéllos confeccionados con metales, tanto por sus métodos de producción como debido a sus características y bajo costo. Además, el mercado se comporta de tal manera que las ventas crecen más rápidamente que las unidades vendidas, es decir crece la demanda más rápido que la producción, lo que hace que su precio aumente.

Aunque el segmento que corresponde a los metales ha disminuido en proporción (fig. I.1.), las ventas han aumentado, de 2,100 mdd en 1987 a 3,500 mdd estimados para el año 2002. Lo anterior es debido principalmente a que los cirujanos prefieren implantes de mayor duración y con esto de un mayor precio.

Las cerámicas abarcan una gran variedad de biomateriales, incluyendo alúmina, fosfatos de calcio y carbón. Estas han tenido un particular interés por parte de los investigadores y cirujanos debido a su excelente biocompatibilidad, pero desde el punto de vista del mercado aún se buscan aplicaciones. Dentro de este conjunto destacan la Hidroxiapatita (HAp), utilizada en cirugía oral, maxilofacial, como material de relleno para sustituto de hueso y como recubrimiento de implantes metálicos, y el carbón, usado en válvulas cardíacas. Debido al incremento en popularidad en este segmento, se espera que las ventas aumenten de 128 mdd en 1987 a 344 mdd para el 2002.

Los dispositivos fabricados con "composites" abarcan un gran número, pero para fines de esta evaluación se tomaron en cuenta únicamente a los utilizados en implantes totales de articulación, los cuales están aún siendo evaluados clínicamente. Si los resultados son prometedores, las ventas en este segmento podrían "explotar" en los próximos años, lo cual afectaría sobre todo a los implantes metálicos.

Aunque ya se ha mencionado que los injertos no son considerados como implantes, el uso de materiales naturales como "biomateriales" tiene gran importancia debido a que no se trabaja con dispositivos o materiales extraños al organismo. El crecimiento, lento pero sostenido, de ventas dentro de este segmento, que incluye a válvulas cardíacas, colágeno, hialuronato de sodio, etc., ha llevado a la estimación de que para el año 2002 se duplicará el mercado, desde 264 mdd vendidos en 1987 a poco más de 700 millones para 2002.

Según una estimación hecha por la "Business Communicattons Co." publicada en 1996, el mercado de los materiales y dispositivos médicos crecerá a una tasa del 6.9% anual para el año 2000, aumentando las ventas desde 22,000 mdd en 1995 hasta 30,500 millones en el 2000.

Según dicho reporte, los dispositivos para la liberación controlada de medicamentos abarcan la mayor parte del mercado, con ventas de 10,400 mdd en 1995 y una estimación de 14,500 millones para el 2000, con una tasa de crecimiento anual de 7%. El sector que ocupa la ropa protectora y el empaque podría alcanzar un crecimiento del 5% con ventas de 6,100 mdd. Finalmente, se proyecta que el mercado combinado de componentes para trasplantes, productos para angioplastias, catéteres y válvulas cardíacas tendrá un crecimiento anual del 8% con ventas de 4,800 mdd para el año 2000. Dicho estudio abarca productos plásticos, polímeros, modificación de superficies, geles, membranas, metales, cerámicas, nuevos dispositivos y aplicaciones.<sup>[7]</sup>

**1.1.6. Oportunidades de mercado para los biomateriales.**

No existe duda alguna de que la producción de artículos y dispositivos médicos a nivel mundial se encuentra creciendo rápidamente; aunado a esto se encuentra el hecho de que ésta es una industria altamente competitiva y que cuenta con una relación de alto costo - bajo volumen, razones por las cuales es importante el desarrollo de nuevas tecnologías para promover su producción en nuestro país, pues dados sus altos costos se encuentran muchas veces lejos del alcance de los que los necesitan.

La manufactura de biomateriales y dispositivos depende tanto de la aplicación como de la disponibilidad de las materias primas, así, si quien manufactura tiene la posibilidad de proveer las materias primas y generar la tecnología adecuada, los costos de producción, y por ende, los precios al consumidor, decrecerán.

Para tener una idea cercana de los gastos en biomateriales en diversos países del mundo podemos observar las tablas II y III, a continuación:

<b>Europa</b>	<b>18,600</b>		<b>34</b>	<b>554</b>
Alemania	5,000	8.2	64	7
Francia	2,700	8.9	48	56
Reino Unido	2,100	5.9	38	55
Italia	2,000	7.7	34	58
España	1,000	6.3	26	39
Holanda	800	7.7	53	15
Suiza	600	7.7	86	7
Resto de Europa	4,575		14	210
<b>Estados Unidos</b>	<b>29,000</b>	<b>12.5</b>	<b>120</b>	<b>250</b>
<b>Japón</b>	<b>12,000</b>	<b>6.5</b>	<b>100</b>	<b>120</b>
<b>Resto del Mundo</b>	<b>10,400</b>		<b>3</b>	<b>3,700</b>

Tabla II. Mercado de biomateriales en diversos países del mundo en 1991. <sup>(4)</sup>

Placas para fractura de hueso	250	60
Reemplazo de cadera	1,000	250
Reemplazo de rodilla	400	<100
Otros implantes óseos	250	90
Tendones / cartilagos	<100	<40
Implantes dentales	200	<50
Válvulas cardíacas	350	150
Injertos vasculares	200	<50
Catéteres cardiovasculares	700	250
Catéteres para liberación de medicamentos	300	100
Liberación controlada de medicamentos	3,000	1,000
Membranas	450	180
Marcapasos	1,300	400

Tabla III. Mercado para algunas aplicaciones de biomateriales en 1991. <sup>(4)</sup>



De acuerdo con la "Health Industry Manufacturers Association (HIMA)", el consumo de dispositivos médicos a nivel mundial tuvo un crecimiento del 7% en 1991, con ventas totales de 70,900 mdd (tabla III).

<b>Esferas de Hidroxiapatita</b>	<b>Integral Orbital Implants</b>	<b>800</b>
Hoja para implantes de Titanio (universal, mandibular, maxilar)	STERI-OSS®	180
Hoja para implantes de Titanio recubierta con Hidroxiapatita (universal, mandibular, maxilar)	STERI-OSS®	180
Hidroxiapatita para relleno de hueso OsteoGraf®	STERI-OSS®	200-720
Relleno de hueso (HAp con PGA) PermaRidge®	STERI-OSS®	125-235
Injertos de hueso poroso de origen bovino (5 gr)	BIO-OSS®	375
Injertos de hueso cortical de origen bovino (5 gr)	BIO-OSS®	317
Partículas densas y de baja densidad de HAp sintética (4 y 12 gr).	OsteoGraf®	120-420
Segmentos flexibles de HAp (6 x 38 mm)	PermaRidge®	245

Tabla IV. Precios unitarios de algunos biomateriales e implantes.

En la tabla IV se muestran precios unitarios de algunos biomateriales cerámicos comerciales. En ella podemos observar que los precios son muy elevados, sobre todo si tomamos en cuenta que la crisis económica por la que atraviesa nuestro país, disminuye las posibilidades de consumo en los pacientes promedio. Por lo tanto, es importante resaltar la necesidad de desarrollar nuevas tecnologías para producir biomateriales en nuestro país. Asimismo, si analizamos los valores de la tabla III que corresponden tan sólo a los materiales que nos competen en el presente trabajo, como lo son las cerámicas a base de fosfatos de calcio, o más particularmente hidroxiapatita, las cuales pertenecen a las aplicaciones en implantes dentales e implantes de tejido óseo, estaremos hablando de un mercado de más de 450 mdd a nivel mundial (esto sin tomar en cuenta otras aplicaciones donde se utiliza la

hidroxiapatita). Esto indica que si por lo menos el 0.5% de las ventas mundiales en estos rubros se efectuaron en nuestro país, tendríamos un mercado de más de 2 millones de dólares, lo que sin duda alguna representa excelentes oportunidades en el campo de la ciencia e ingeniería de materiales, además de que automáticamente se abatirían costos al interior del país y los usuarios serían los más beneficiados finalmente.

La situación actual de los biomateriales se encuentra claramente en un estado de rápidos cambios, los cuales proveen de una amplia gama de oportunidades tanto para los materiales convencionales así como para los nuevos desarrollos. Las mejoras en éstos son necesarias día a día, razón por la cual no sólo se justifica sino que además es necesario el desarrollo de tecnología propia en la producción de biomateriales. Para este efecto, primeramente tenemos que comenzar por hacer una discusión acerca del tejido óseo, en este caso, para partir de las bases fundamentales en la elaboración y procesamiento de materiales cerámicos a base de hidroxiapatita.

## 1.2. EL TEJIDO ÓSEO.

### 1.2.1. Características principales del tejido óseo.

El hueso es el tejido especializado que caracteriza a los animales vertebrados. Los huesos y los dientes son organismos vivos compuestos de sustancias minerales y tejidos; estos últimos consisten de células, sustancias grasas, polímeros naturales (como polisacáridos, colágeno y polifosfatos) y otras sustancias. Si bien las propiedades del tejido óseo, así como las proporciones de las sustancias que los forman, varían de acuerdo con las diferentes partes del esqueleto, podemos considerar que contienen alrededor de dos terceras partes de material inorgánico y una tercera parte de material orgánico en promedio.

El tejido óseo está compuesto por una fase mineral que ocupa un 69% de su peso total, un 9% de agua y un 22% de una matriz orgánica, la cual a su vez se compone básicamente de colágeno (90-96%) (figura 1.2).

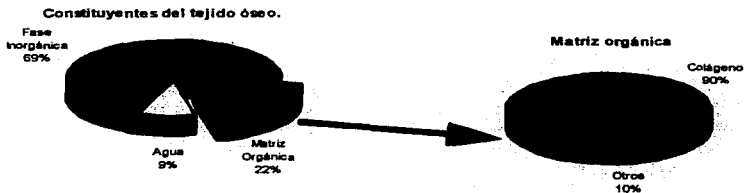


Figura 1.2. Distribución de los constituyentes del tejido óseo.

La fase mineral está compuesta principalmente de cristales microscópicos de fosfatos de calcio, dentro de los cuales la Hidroxiapatita (HAp), cuya formulación química es  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , es la más importante. Otras fases minerales presentes en el hueso son el fosfato dicálcico ( $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ), el fosfato de calcio dibásico (DCP;  $\text{CaHPO}_4$ ), el fosfato tricálcico (TCP;  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) y algunas fases amorfas de fosfatos de calcio. Existen además otros iones como el citrato ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{4-}$ ) el carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ), fluoruro ( $\text{F}^-$ ) y también iones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ), los cuales pueden dar lugar a sutiles diferencias microestructurales en el tejido óseo. Finalmente, también se encuentran algunas impurezas tales como magnesio y sodio, con trazas de cloro y hierro.<sup>[1]</sup>

En la tabla V se muestra una comparación en la composición de hidroxiapatita biológica y sintética, donde podemos apreciar además las diferencias en cristalinidad.<sup>[1][1]</sup>

Elemento	Hueso	Dentina	Esmalte	Hidroxiapatita sintética
Calcio	36.1	35.0	35.5	39.0
Fósforo	17.3	17.1	17.1	18.5
Dióxido de carbono	3.0	4.0	4.4	-
Magnesio	0.5	1.2	0.9	-
Sodio	0.2	0.2	1.1	-
Potasio	0.1	0.07	0.1	-
Cloro	0.3	0.03	0.1	-
Flúor	0.016	0.017	0.02	-
Azufre	0.1	0.2	0.6	-
Zinc	0.016	0.018	-	-
Silicio	0.003	-	0.04	-
Relación atómica Ca/P	1.62	1.59	1.71	1.667
Índice de Cristalinidad	70-75	33-37	33-37	80-100

Tabla V. Comparación entre esmalte, dentina, hueso e hidroxiapatita sintética.<sup>[1][1], [20]</sup>

La HAp y el fosfato de calcio dibásico son las únicas fases de fosfato de calcio que son químicamente estables a la temperatura y pH del cuerpo humano (37°C y alrededor de 7, respectivamente)<sup>[10]</sup>.

Desde el punto de vista biológico, los huesos se definen como tejido conectivo y sus funciones como componente estructural del cuerpo humano son bien conocidas<sup>[11, 9]</sup>: sirve de soporte, protege partes y órganos delicados y proporciona conexión entre los músculos, permitiendo así los movimientos.

Desde el punto de vista de la Ciencia de Materiales, el tejido óseo se clasifica como un "composite", en el que la parte mineral soporta casi la totalidad de las cargas mecánicas y la parte orgánica (colágeno) sirve como un material de enlace, que además amortigua impactos, proporcionando flexibilidad a los huesos.<sup>[12, 13]</sup>

En términos de la microestructura de la parte mineral, el hueso puede clasificarse como poroso o esponjoso y como denso o cortical, dando lugar a diferentes propiedades mecánicas.

El proceso de mineralización del tejido óseo es muy complejo y en gran parte sigue siendo desconocido. Los principales constituyentes de las sales inorgánicas que forman el hueso se encuentran presentes, en forma de soluciones acuosas, en el fluido fisiológico (plasma sanguíneo o líquido extracelular) proveniente de los vasos sanguíneos que vascularizan el tejido óseo. Bajo un análisis químico, el hueso presenta grandes cantidades de cationes y grupos de aniones complejos, tales como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  y  $\text{CO}_3^{2-}$ . Otros iones presentes en menor cantidad son  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{F}^-$  y  $\text{Cl}^-$  (algunos ya mencionados anteriormente). Debido al intercambio celular, también se encuentran presentes pequeñas trazas de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , ácido ascórbico, ácido cítrico y polisacáridos. Algunos átomos pesados, tales como  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$  y  $\text{Pb}^{2+}$  también son encontrados.<sup>[2]</sup>

Los iones de fósforo y calcio promueven la formación de sales, principalmente hidroxiapatita y trifosfato de calcio amorfos, los cuales se encuentran dispersos dentro de la fase orgánica, mientras que una vez cristalizada, la fase inorgánica es prácticamente hidroxiapatita, la cual provee de las características mecánicas ya mencionadas a los huesos.

Debido a lo anterior, resulta obvio el estudio de las cerámicas como posibles sustitutos de tejido óseo, y en particular a los fosfatos de calcio, tales como la hidroxiapatita. En las secciones siguientes se presenta una discusión sobre los biomateriales cerámicos y la hidroxiapatita como caso particular.

### I.3. BIOCERÁMICAS.

#### I.3.1. Biocerámicas.

Actualmente son posibles las intervenciones quirúrgicas en caso de situaciones degenerativas, tumores o fracturas, con el fin de reemplazar diferentes partes del esqueleto, las cuales pueden hacerse con diversos materiales. Estos materiales se escogen dependiendo de la aplicación específica y en estos términos, las cerámicas representan una excelente opción, dadas sus características: alta biocompatibilidad, resistencia a la corrosión, alta resistencia a la compresión, bajas conductividades térmicas y eléctricas, etc.

El primer reporte sobre el uso de una cerámica como implante data de fines del siglo pasado, donde se utilizó yeso común (sulfato de calcio,  $\text{CaSO}_4$ ) como material de relleno de hueso, pero debido a sus pobres propiedades mecánicas no fue utilizado para sustitución de piezas grandes<sup>[14]</sup>. El siguiente reporte de importancia data de 1963, donde se utilizó un material compuesto de óxido de aluminio y un polímero y pocos años después se comenzaron los estudios con cerámicas a base de fosfatos de calcio. Actualmente, se cuenta con diversas clases de materiales cerámicos para aplicaciones en medicina, algunos de los cuales se presentan en la tabla VI, haciendo una comparación entre algunas de sus propiedades físicas y mecánicas.

	7	1.8	25	-	-	140
	12	1.8	20-24	65-95	24-30	45-55
Grafito	16-20	1.6-1.75	6-9	18-58	8-19	14-27
	18	1.85	13.4	-	-	-
	31	1.55	7.1	-	-	-
	-	0.1-0.5	-	2.5-30	-	-
Grafito pirolítico (LTI)	2.7	2.19	28-41	-	-	-
	-	1.3-2	17-28	900	200	340-520
	-	1.7-2.2	17-28	-	-	270-550
Carbón depositado	-	1.5-2.2	14-21	-	-	340-700
	-	1.4-1.6	-	-	-	70-205
Carbón vítreo	-	1.45-1.5	24-28	700	70-200	150-200
	-	1.38-1.4	23-29	-	-	190-255
	≤ 50	< 1.1	7-32	50-330	13-52	-
Cerámicas bioactivas	-	2.8	-	500	-	100-150
	31-76	0.65-1.86	2.2-21.8	-	-	4-35
	0.1-3	3.05-3.15	7-13	350-450	38-48	100-120
	10	2.7	-	-	-	-
	30	-	-	120-170	-	-
	40	-	-	60-120	-	15-35
	2.8-19.4	2.55-3.07	44-48	310-510	-	60-115
	2.5-26.5	-	55-110	≤ 800	-	50-115
Fosfato tetracálcico	"Denso"	3.1	-	120-200	-	-
Fosfato tricálcico	"Denso"	3.14	-	120	-	-
Otros fosfatos de calcio	"Denso"	2.8-3.1	-	70-170	-	-
	0	3.93-3.95	380-400	4000-5000	350	400-560
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	25	2.8-3.0	150	500	-	70
	35	-	-	200	-	55
	57-75	-	-	80	-	6-11.4
	0	4.9-5.56	150-190	1750	-	150-700
ZrO <sub>2</sub>	1.5	5.75	210-240	-	-	280-450
estabilizado	5	-	150-200	-	-	50-500
	28	3.9-4-1	-	< 400	-	50-65

Tabla VI. Propiedades físicas y mecánicas de diferentes biocerámicas. <sup>[16]</sup>



Como ejemplos de los materiales cerámicos que se utilizan típicamente según la aplicación tenemos la tabla VII.

Tipo	Aplicación	Ejemplos
Implantes que soportan cargas mecánicas	Prótesis e implantes dentales.	Alúmina ( $Al_2O_3$ ) Zirconia estabilizada ( $ZrO_2$ ) Composites de HAp-polímeros.
Recubrimientos (sobre superficies metálicas)	Enlaces a nivel químico en la interfase. Osteoconducción.	Hidroxiapatita Bioglass® $Al_2O_3$ .
Implantes porosos	Reemplazo temporal de hueso.	Fosfato tricálcico (TCP) Sales de fosfato y calcio.

Tabla VII. Biocerámicas y sus aplicaciones principales.

Uno de los aspectos más importantes en la aplicación de estos materiales es la interacción que pueda existir en la interfase con el tejido vivo, tanto en términos de toxicidad como de disolución, así como las funciones activas que promueven la formación de nuevo tejido óseo. <sup>[1, 2, 17]</sup>

El desarrollo de mejores cerámicas en la actualidad debe tomar en cuenta el compromiso entre los aspectos anteriores, tratando de mejorar las propiedades mecánicas para un mejor desempeño de los implantes *in vivo*, y además controlando el nivel de interacción entre el material y el tejido circundante <sup>[3]</sup>. Asimismo, es igualmente importante el método que se utilice en la manufactura de los diferentes dispositivos y artículos con materiales cerámicos. En la siguiente sección se hace una revisión de este aspecto.

### I.3.2. Tecnología aplicada en la confección de artículos cerámicos para su uso como biomateriales.<sup>(18)</sup>

Independientemente de su uso para propósitos médicos, las cerámicas en general tienen propiedades comunes debidas a sus enlaces covalentes y/o iónicos tales como alto punto de fusión, dureza, fragilidad, bajas conductividades térmicas y eléctricas, baja reactividad química, etc. Estas características explican los métodos usuales para la producción de artículos y dispositivos cerámicos, los cuales consisten principalmente en la densificación de un polvo compactado hasta obtener un objeto en su forma final.

Todo el proceso puede dividirse normalmente en tres etapas básicas: la primera comienza con una mezcla de polvos cerámicos naturales o sintéticos; en la segunda se realiza un moldeado en frío, conocido como formación del cuerpo verde "*casting*", y en la tercera se somete al material a tratamiento térmico para asegurar la consolidación mediante el sinterizado de los granos de la cerámica.

La etapa de moldeado en frío puede dividirse, a su vez, en diferentes métodos, tales como moldeo por presión, "*slip casting*", electroforesis, extrusión, inyección, etc.

La figura I.3. muestra un diagrama a bloques de todo el proceso de producción de artículos cerámicos.

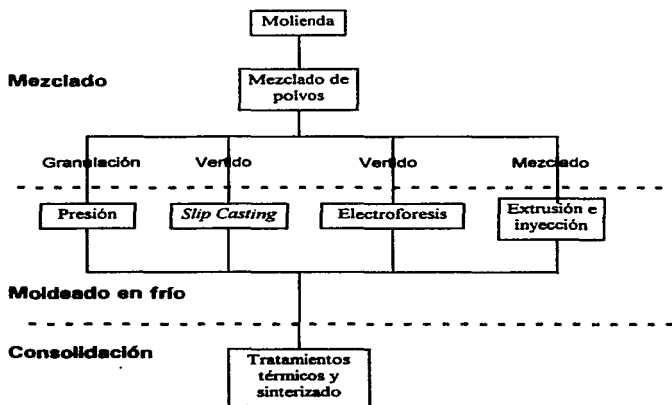


Figura I.3. Diagrama general de los métodos de producción de dispositivos cerámicos.

En la primera etapa el mezclado de polvos comienza con una molienda hasta la obtención de un tamaño de partícula homogéneo; esto es esencial para poder asegurar una buena densificación en los procesos subsiguientes, además de que se destruye a los aglomerados que puedan estar presentes en el material inicial. Después de dicho mezclado son necesarias diferentes operaciones de acuerdo con el método de moldeado en frío; éstas son: granulación para el moldeado mediante presión, el preparado de una mezcla de consistencia líquida para el vertido en los métodos de "slip casting" y electroforesis, y el mezclado de la cerámica con algún polímero para la inyección o el moldeado por extrusión.

El moldeado por presión es utilizado cuando se requieren muestras con una superficie de revolución y dicha presión es ejercida uniaxialmente. Se realiza la granulación debido al fácil manejo del material, la reproducibilidad de la densidad de empaquetamiento y la transmisión uniforme de la presión al momento del moldeado.

Cuando se requieren formas sin superficies de revolución, o bien, con una sección transversal constante, se prefiere el método de "*slip casting*". Se denomina "*slip*" a una suspensión de finas partículas en un líquido. Se utiliza un molde que sea permeable al agua y los resultados son muy buenos cuando se requiere un material denso de partículas sólidas. Cuando se obtiene el grosor adecuado, el objeto es extraído del molde y sujeto al tratamiento térmico para secarlo y después densificarlo mediante sinterización. Las propiedades de estabilidad y reología del fluido son muy importantes para el éxito en el moldeado, por lo cual se requiere una buena dispersión de los polvos y un control sobre la viscosidad.

La electroforesis es otra técnica que utiliza un fluido que contiene partículas sólidas para producir un material poroso. El desplazamiento de las partículas cerámicas se obtiene mediante la interacción de un campo eléctrico con las cargas eléctricas estas. Después de unos cuantos segundos se obtiene un cuerpo poroso en uno de los electrodos.

Para obtener componentes con sección transversal constante también se utiliza la extrusión de una mezcla plástica.

La inyección es utilizada para la preparación de piezas con formas complejas, como los huesecillos del oído medio. Se hace una mezcla de los polvos cerámicos con polímeros (20% de polietileno o parafina,

por ejemplo); se inyecta en el molde y posteriormente se realiza un quemado de polímeros a temperaturas entre 400 y 600°C. Debe tenerse cuidado durante la etapa de eliminación del polímero, ya que pueden producirse fracturas si los componentes orgánicos se eliminan rápidamente.

Una vez que se ha obtenido un "cuerpo verde" por cualesquiera de los métodos mencionados es necesaria una densificación y consolidación mediante tratamientos térmicos con el correspondiente sinterizado. Estos métodos son utilizados independientemente del tipo de biocerámica y dependen de la aplicación que se requiera.

### **I.3.3. Fosfatos de calcio como biomateriales.**

Como se ha visto anteriormente, el tejido óseo (hueso y dientes) está compuesto por una fase orgánica y una fase inorgánica, estando esta última compuesta a su vez de fosfatos de calcio casi en su totalidad<sup>[1,2,11,16,19]</sup>. Por otra parte, los investigadores consideran que son precisamente las sales de fosfato de calcio las que tienen una gran influencia en la regeneración del tejido óseo<sup>[19]</sup> ya que, tanto las propiedades físicas, químicas y estructurales de dichos materiales cerámicos son muy semejantes a las de los huesos. De ahí la idea del uso de cerámicas de fosfatos de calcio para aplicaciones medicas.

A principios de siglo, en los años 20's, se realizó el primer estudio en animales y en pacientes humanos utilizando fosfato tricálcico en problemas de fractura de hueso. Sin embargo este material se disponía únicamente en polvo y las aplicaciones se restringieron a usarlo sólo como material de relleno. Aún así, se encontró que el material fue reemplazado gradualmente por nuevo tejido óseo, sobre todo cuando se utilizaban sales con proporciones atómicas de Ca/P dentro del rango de 1.5-1.7.<sup>[2-11, 13]</sup>

Con el desarrollo de nuevas tecnologías en la manufactura de materiales cerámicos se ha vuelto la vista hacia las cerámicas de fosfatos de calcio ya que presentan una excelente biocompatibilidad y su composición química es muy semejante a la del tejido óseo, lo cual induce otra propiedad que incrementa su superioridad comparada con otras biocerámicas, esto es, que son bio-reactivas <sup>[1]</sup>:

- Aunque se disuelvan (o desaparezcan) al ser implantadas nunca causarán una reacción desfavorable con los tejidos circundantes (tal es el caso del fosfato tricálcico biodegradable).
- Si bien el material permanece en el sitio del implante, éste es capaz de unirse al tejido óseo (tal es el caso de la hidroxiapatita, que es casi insoluble en el medio fisiológico y tiene una influencia positiva en la formación de hueso).

Estos materiales proveen una superficie adecuada para la adhesión de células, la cual permanece mediante la acción enzimática de las mismas.

El comportamiento *in vivo* de los implantes de fosfato de calcio depende de varios factores, entre los cuales los más importantes son la relación Ca/P, la estructura cristalina y la porosidad. El ambiente fisiológico puede tener también una influencia decisiva en la respuesta biológica.

En el caso de cerámicas porosas fabricadas con hidroxiapatita, los implantes son rodeados por tejido conectivo y osteoides, desarrollándose una estructura reticular acompañada de cierto grado de desmoronamiento de la cerámica alrededor, a menos que una osteointegración tenga lugar en el sitio del implante <sup>[2]</sup>.

Como ya se ha mencionado anteriormente, las únicas fases de fosfatos de calcio que son estables a la temperatura y pH del cuerpo humano son la hidroxiapatita (HAp) y el fosfato de calcio dibásico (DCP). El pH del medio determina la presencia de una u otra fase; la HAp es estable para  $\text{pH} > 4.2$  (dentro del cual se encuentra el pH del cuerpo humano), mientras que el DCP es estable en medios ácidos ( $\text{pH} < 4.2$ ). El fosfato tricálcico (TCP) y el fosfato tetracálcico son estables a temperaturas más elevadas, pero a la temperatura del cuerpo humano y al contacto con el agua se transforman en HAp <sup>[14,19]</sup>.

Existen además otros fosfatos de calcio que son utilizados como biomateriales; en la tabla VIII se pueden observar los más usuales, así como algunas de sus características a una temperatura de 37°C.

Nombre	Forma	Composición	Descripción	Índice	Propiedades	Propiedades
MCP	-	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)\text{H}_2\text{O}$	Fosfato monocálcico hidratado	0.50	-	$1.0 \times 10^{-3}$
DCPD	Brushita	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Fosfato dicalcico dihidratado	1.00	2/m	$1.87 \times 10^{-7}$
DCPA	Monetita	$\text{CaHPO}_4$	Fosfato dicalcico anhídrido	1.00	P1	$1.26 \times 10^{-7}$
OCP	-	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_5\text{H}_2\text{O}$	Fosfato octacálcico pentahidratado	1.33	-	$5.01 \times 10^{-50}$
TCP	$\beta$ -Witlockita	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$\beta$ -Fosfato tricálcico	1.50	R3c	$2.83 \times 10^{-30}$
HAP, HA, HAp	Hidroxiapatita	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Fosfato deca-cálcico dihidroxilo	1.67	P6/m	$5.50 \times 10^{-118}$
TCPM	Hilgenstokita	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	Fosfato tetracálcico monóxido	2.00	P2 <sub>1</sub>	-

Tabla VIII. Principales compuestos de fosfatos de calcio utilizados como biomateriales y algunas propiedades a 37°C<sup>[2, 11]</sup>.

Analizando la tabla anterior, podemos ver que tanto el MCP como el DCPD y el DCPA son extremadamente solubles; esto aunado al hecho de que el TCPM y el TCP sólo son estables a altas temperaturas y que son difíciles de preparar, y tomando en cuenta que casi la totalidad de la parte mineral del tejido óseo es hidroxiapatita, resulta claro el por qué han tomado mucha importancia los desarrollos de las tecnologías para la obtención de esta última como en su procesamiento para la manufactura de dispositivos biomédicos.



## I.4. HIDROXIAPATITA

### I.4.1. Características físico-químicas y estructurales.

El término "apatita" se aplica a un grupo de compuestos (no sólo a los fosfatos de calcio) cuya fórmula general es de la forma  $M_{10}(XO_4)_6Z_2$ , donde  $M^{2+}$  es un metal y las especies  $XO_4^{3-}$  y  $Z^-$  son aniones. El nombre particular de cada apatita depende de los elementos o radicales M, X y Z. En estos términos, la hidroxiapatita (HAp) presenta la estructura molecular apatítica, donde M es el calcio ( $Ca^{2+}$ ), X es el fósforo ( $P^{3+}$ ) y Z es el radical hidroxilo (OH). A ésta se le conoce como hidroxiapatita estequiométrica y su relación atómica Ca/P es de 1.67. Su formulación química es  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ , con 39% en peso de Ca, 18.5% de P y 3.38% de OH.<sup>(16)</sup>

La hidroxiapatita cristaliza en un sistema hexagonal, aunque con alguna excepción en un sistema monoclinico<sup>(21, 22)</sup>. El sistema hexagonal pertenece al grupo espacial P6<sub>3</sub>/m, con simetría rotacional hexagonal y un plano de reflexión. Los parámetros de red (o dimensiones de la celda unidad) son: a=b=9.418 Å y c=6.884 Å. La figura I.4. muestra un diagrama que representa a una estructura hexagonal, donde se indican además las direcciones y planos cristalinos.

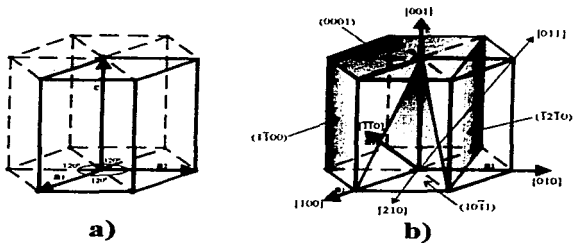


Figura I.4. Celda hexagonal

La estructura de la HA está formada por un arreglo de tetraedros de fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ), que constituyen el "esqueleto" de la celda unitaria. Dos de los oxígenos se encuentran alineados con el eje  $c$  y los otros dos están en un plano horizontal. En la figura I.5. se muestra una proyección en el plano basal (001) donde se pueden apreciar las posiciones de dichos tetraedros. Dentro de la celda unidad, los fosfatos se encuentran divididos en dos capas, con alturas de  $1/4$  y  $3/4$ , respectivamente, lo que da como resultado la formación de dos tipos de canales a lo largo del eje  $c$ , indicados por A y B.

Los canales tipo A tienen un diámetro de 3 a  $3.5 \text{ \AA}$ , con una simetría helicoidal ( $6_3$ ). Las paredes de estos canales se encuentran ocupadas por átomos de oxígeno de los fosfatos y por iones de calcio, llamados iones calcio tipo II [ $\text{Ca(II)}$ ], consistentes por dos triángulos equiláteros rotados  $60^\circ$  uno con respecto al otro, a las alturas de  $1/4$  y  $3/4$ , respectivamente. Los canales tipo B tienen un diámetro de  $2 \text{ \AA}$  y se encuentran ocupados por otros iones de calcio, llamados iones calcio tipo I [ $\text{Ca(I)}$ ]. En cada celda existen dos canales de este tipo, cada uno de los cuales contiene dos iones de calcio a las alturas 0 y  $1/2$ . La distribución de los iones  $\text{Ca(I)}$  y  $\text{Ca(II)}$  puede apreciarse en la figura I.6.

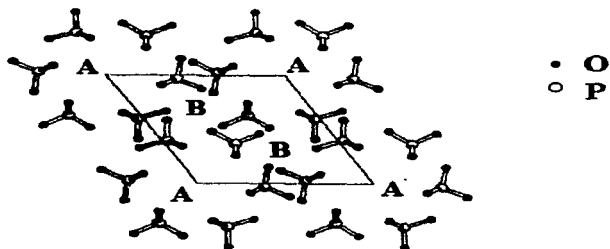


Figura I.5. Proyección de los grupos fosfato de la HAp en el plano basal (001).

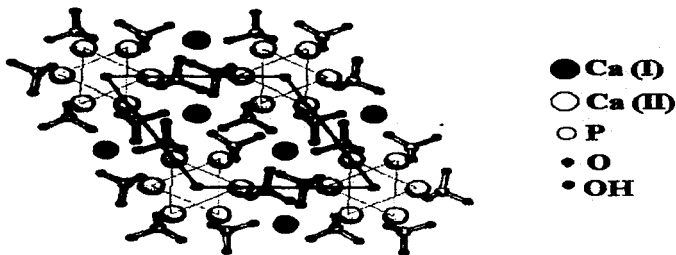


Figura I.6. Proyección de la celda unidad de HAp en el plano basal (001).

En la HAp estequiométrica los centros de los canales tipo A se encuentran ocupados por los radicales OH, con dos diferentes orientaciones, con la probabilidad del 50% para cada orientación; se cree que en regiones específicas, los radicales se encuentran orientados con sus vecinos cercanos, porque de lo contrario los iones H estarían prohibitivamente cerca. La figura I.7.a. representa la construcción tridimensional de la estructura para la HAp estequiométrica.

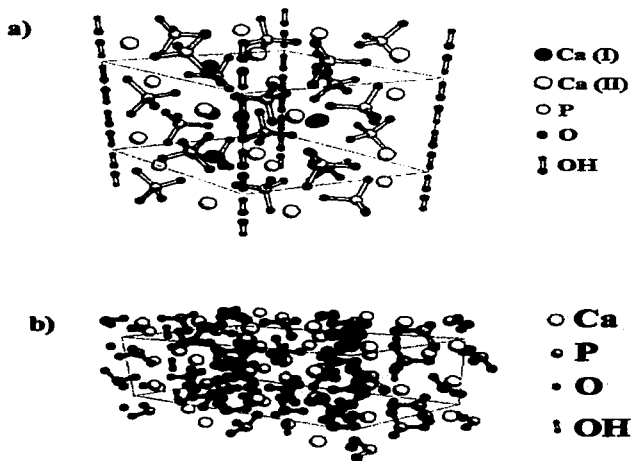


Figura I.7. Construcción tridimensional de la estructura cristalina de HAp  
a) HAp estequiométrica (hexagonal)      b) HAp monoclinica

En el caso de la estructura monoclinica, ésta presenta un grupo espacial  $P_21/b$ , con simetría rotacional de  $180^\circ$  alrededor de un eje paralelo al eje c, seguido de un desplazamiento paralelo al eje b igual a  $b/2$  sobre un plano perpendicular al eje de rotación. Los parámetros de la celda unitaria son:  $a=9.41 \text{ \AA}$ ,  $b=2a$  y  $c=6.88 \text{ \AA}$ , con ángulos:  $\alpha=\beta=90^\circ$  y  $\gamma=120^\circ$ , y ésta contiene dos moléculas de HAp ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ).

La forma monoclinica de la HAp es la más ordenada y la más estable termodinámicamente y se forma a altas temperaturas, pero jamás se han tenido evidencias de su presencia en los tejidos calcificados.

Una reconstrucción tridimensional de la HAp monoclinica se aprecia en la figura 1.7.b.

Existen varias sustituciones posibles en los iones, las cuales pueden alterar las propiedades del material, así como su estabilidad en diferentes medios<sup>[20]</sup>. Tales sustituciones pueden observarse en la tabla IX.

$\text{Sr}^{2-}$ $\text{Pb}^{2+}$ $\text{Cd}^{2+}$ $\text{Mn}^{2+}$ $\text{Mg}^{2+}$	$\text{Na}^+$ $\text{Ln}^{3+}$	$\text{AsO}_4^{3-}$ $\text{VO}_4^{2-}$ $\text{SiO}_4^{4-}$ $\text{CO}_3\text{F}^{3-}$	$\text{SO}_4^{2-}$ $\text{HPO}_4^{2-}$ $\text{CO}_3^{2-}$	F Cl Br I	$\text{CO}_3^{2-}$ $\text{S}^{2-}$ $\text{O}^{2-}$	$\text{O}_2$ $\text{H}_2\text{O}$
--	-----------------------------------	--	---	--------------------	--	--------------------------------------

Tabla IX. Posibles sustituciones de los iones en la estructura de la hidroxiapatita.<sup>[11]</sup>

Estas sustituciones tienen lugar en las apatitas biológicas: los iones carbonato  $\text{CO}_3^{2-}$  pueden sustituir tanto a los iones hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ) como a los grupos  $\text{PO}_4^{3-}$ ; dando como resultado una relación atómica  $\text{Ca/P} > 1.67$  en el último caso.

La sustitución de los grupos  $\text{PO}_4^{3-}$  por  $\text{HPO}_4^{2-}$  ocurre con una pérdida de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{OH}^-$ , apareciendo al mismo tiempo vacancias en los sitios aniónico y catiónico del canal que se encuentra a lo largo del eje c de la estructura hexagonal, dando lugar a apatitas “deficientes”, cuya fórmula general está dada por  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ , con  $(0 \leq x \leq 2)$ . El aumento de x está relacionado con la disminución de la relación atómica Ca/P, desde 1.67 (para  $x = 0$ ) para la hidroxiapatita estequiométrica, hasta 1.33 (cuando  $x = 2$ ) para el OCP. Al mismo tiempo se incrementa en gran medida la solubilidad.<sup>[2, 11, 16, 20]</sup>

Otro tipo de sustituciones pueden ocurrir en la estructura, dando lugar a diferentes tipos de hidroxiapatita:

- |   |   |                              |
|---|---|------------------------------|
| • Flúor-apatitas,                             | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-x}\text{F}_x$ ,  | $0 < x < 2$ .                |
| • Hidroxiapatitas carbonatadas,               | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}(\text{CO}_3)_x$ ,  | $0 < x < 2$                  |
|   | $\text{Ca}_{10-x-y}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x+2y}$                                  | $0 < x < 2$<br>$0 < y < x/2$ |
| • Hidroxiapatita con sodio ( $\text{Na}^+$ ), | $\text{Ca}_{10}\text{Na}_{2x/3}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{H}_2\text{O})_y(\text{OH})_{2-x/3}$ | $0 < x < 3$<br>$0 < y < x$   |

En la primera de las anteriores, el ion flúor sustituye parte de los radicales OH, cuyas posiciones no son estables en la molécula de HAP, pero dado que el F ocupa posiciones fijas, la estabilidad química

aumenta. Esta es la razón fundamental de la aplicación de flúor en los dientes en los consultorios odontológicos.

En el siguiente caso (las carbonatadas), existen dos posiciones en las que los radicales pueden localizarse. En el tipo A, ocupan el centro de los canales de dicho tipo, produciéndose una expansión en la dimensión de la celda en dirección del parámetro  $a$ , de  $0.026 \text{ \AA}/\text{wt}\%$  de  $\text{CO}_3$ , mientras que en el tipo B, la sustitución se lleva a cabo en posiciones fosfato, produciéndose una reducción del parámetro  $a$ , de  $0.006 \text{ \AA}/\text{wt}\%$ , llegando hasta alrededor de 18% en peso cambiando el valor hasta  $a = 9.309 \text{ \AA}$ .

A pesar de que se tome a la hidroxiapatita estequiométrica como modelo, cabe mencionar que las hidroxiapatitas producidas biológicamente son mucho más complicadas; no son estequiométricas, presentan una relación atómica  $\text{Ca}/\text{P} < 1.67$  y no contienen sólo a los iones y radicales de la HAp, sino también trazas de  $\text{CO}_3$ , Mg, Na, F y Cl (véase la tabla V). Las cantidades presentes varían de acuerdo al tipo específico de tejido, lo cual se encuentra relacionado con las propiedades y bioactividad del mismo. Se ha encontrado que a mayor cantidad de grupos  $\text{CO}_3^{2-}$ , mayor será la reactividad, pero más importante es el hecho de que el 90% de estos radicales se encuentran en posiciones de tipo B, es decir, sustituyendo fosfatos. Las posiciones A parecen ser más estables.

Un aspecto que es importante tomar en cuenta, es que cuanto más cercano sea el valor  $\text{Ca}/\text{P}$  de 1.67, mayor será la estabilidad del material dentro del cuerpo humano ya que tenderá a ser inerte, y por otro lado, si dicho valor disminuye (HAp deficientes), mayor será la bioactividad.

Otro aspecto que debemos tomar en consideración es el grado de cristalinidad. En la tabla V podemos observar que la cristalinidad en los tejidos correspondientes al esmalte dental es muy alta, mientras que en los casos que corresponden a la dentina y hueso es muy pobre. Esto quiere decir que la reactividad depende también del grado de cristalinidad puesto que en la dentina y el hueso existe una reactividad mayor que en el esmalte dental.

Con el fin de manufacturar artículos a base de hidroxiapatita, es necesario tomar en cuenta, además de lo anterior, que las diferencias en estructura y composición de las apatitas dependen también de las diferentes técnicas de procesamiento, así como de la temperatura y atmósfera en que éstas se efectúen. Por tal motivo es necesario comprender el comportamiento térmico y la solubilidad de éstas cerámicas.

#### I.4.2. Comportamiento térmico y solubilidad. <sup>[11]</sup>

La relación atómica Ca/P del material inicial es el factor más importante en el comportamiento térmico de los fosfatos de calcio, seguido de la atmósfera en que se procese.

- Hidroxiapatita estequiométrica (Ca/P = 1.67)

Las apatitas precipitadas y de estequiometría directa contienen pequeñas cantidades de agua (1 - 3 %), la cual puede ser fácilmente eliminada mediante calentamiento a 600°C. Sin embargo, una mayor cantidad de agua puede perderse como resultado de una condensación de los iones OH<sup>-</sup> en el canal por encima de los 850°C de acuerdo con la reacción:



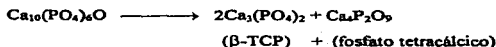


Esta reacción alcanza el equilibrio calentando en una atmósfera libre de agua, o en vacío, eliminándose el H<sub>2</sub>O al momento de su formación y desplazándose hacia la derecha, favoreciendo la formación de "oxiapatita" (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>O). Calentándose en una atmósfera húmeda, la reacción se desplaza hacia la izquierda, estabilizándose así la HAp.

Parece ser que la oxiapatita pura es muy reactiva<sup>[11]</sup> y a temperaturas inferiores a los 850°C siempre ocurre una rehidratación, dando lugar a un compuesto que contiene cantidades pequeñas de OH<sup>-</sup> (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>0.3</sub>(O)<sub>0.73</sub>).

El reemplazo de dos iones OH<sup>-</sup> por un O<sup>2-</sup> y una vacancia dentro del canal no provoca modificaciones estructurales pero sí una disminución en los parámetros de red y por consecuencia en el volumen de la celda.

A temperaturas mayores a 1050°C la oxiapatita se descompone en β-TCP y fosfato tetracálcico, de acuerdo con la siguiente reacción:



A temperaturas por encima de los 1120°C el β-TCP se transforma en la forma estable α-TCP.

Sin embargo, de acuerdo con la reacción de formación de la oxiapatita, la descomposición de la HAp está influenciada en gran medida por la presión de vapor del H<sub>2</sub>O. La figura 1.8. muestra que a elevadas presiones de vapor (P<sub>1120</sub> = 6.5 × 10<sup>3</sup> Pa), la estructura de la HAp se conserva por encima de los 1500°C.

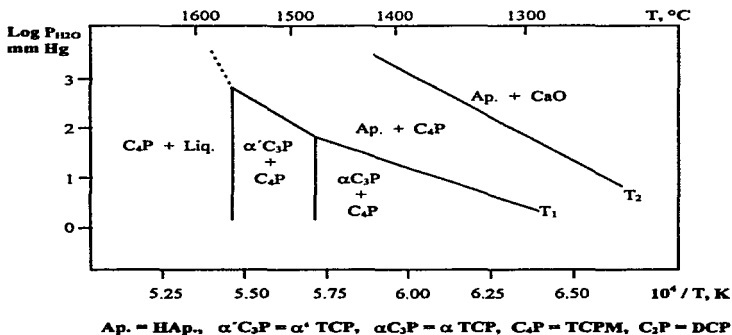


Figura 1B. Estabilidad de la HAp a alta temperatura para diferentes presiones de vapor.

• Hidroxiapatitas no estequiométricas.

1)  $\text{Ca/P} < 1.67$

Las apatitas deficientes que contienen iones  $\text{HPO}_4^{2-}$  pueden ser representadas por la fórmula química:



Cuando la temperatura se encuentra entre 100 y 750°C. se llevan a cabo dos reacciones:

$110 < T^\circ\text{C} < 550$

Condensación de  $\text{HPO}_4^{2-}$ :



$600 < T^{\circ}\text{C} < 750$ Reacciones de  $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$  con iones hidroxilo

La estructura cristalina se colapsa para formar dos compuestos bien conocidos: HAP estequiométrica y fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP). La relación atómica Ca/P se aleja más de 1.67 en la medida en que exista mayor cantidad de  $\beta$ -TCP.

*ii) Ca/P > 1.67*

La relación atómica Ca/P para las apatitas carbonatadas del tipo B, donde los fosfatos  $\text{PO}_4^{3-}$  son sustituidos por  $\text{CO}_3^{2-}$ , es mayor a 1.67. Mas aún, las apatitas precipitadas en medios acuosos contienen fases extras o adsorbidas que incrementan dicha relación. Llevando estos compuestos a una temperatura de  $800^{\circ}\text{C}$  se induce la formación de HAP estequiométrica y óxido de calcio y cuanto mayor sea el contenido de este último, dicha relación se alejará mas de 1.67.

El diagrama de fases de equilibrio para el sistema binario CaO- $\text{P}_2\text{O}_5$ , se muestra en la figura 1.9. De acuerdo a lo anterior, la región de interés para estudios biomédicos se encuentra entre el 70 mol% de CaO, hasta aproximadamente 50 mol%. En el círculo amplificado se ilustra con más detalle la región de estas composiciones a temperaturas altas, alrededor de  $1000^{\circ}\text{C}$ , donde usualmente se lleva a cabo el procesamiento de estas cerámicas.

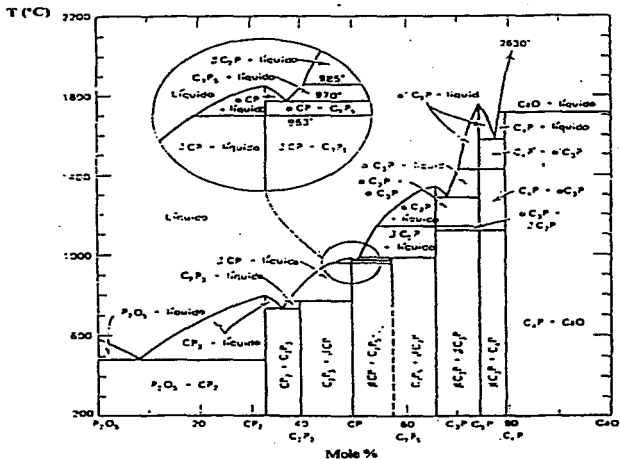


Figura I.9. Diagrama de fases de equilibrio para el sistema binario  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ .

Como ya se mencionó con anterioridad, la presencia de agua, o más precisamente, la presión de vapor de agua durante las reacciones, es un aspecto importante en la estabilidad de las fases de los fosfatos de calcio y el diagrama de equilibrio de fases puede cambiar drásticamente. En la figura I.10. se muestran los diagramas de fases, alrededor de la región de interés, de acuerdo a: a) la ausencia de agua y b) en presencia de cierta cantidad, con una presión de vapor de agua de 500mmHg.

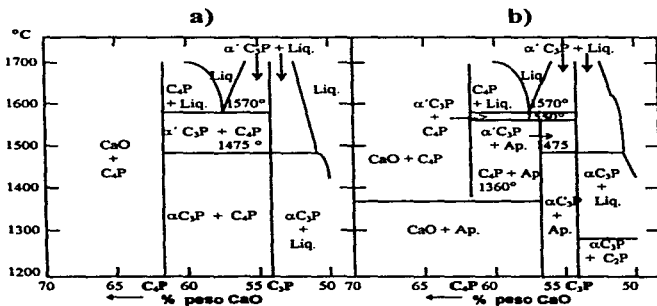


Figura L.10. Fases de equilibrio para el sistema binario  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$  a altas temperaturas, a) en ausencia de agua y b) con presión parcial de vapor de agua de 500 mmHg <sup>[14]</sup>

En conclusión, el comportamiento térmico de la hidroxiapatita puede resumirse esquemáticamente de la siguiente manera:

<b>T &lt; 850°C</b>	
$\text{Ca/P} \approx 1.5$	$\beta\text{-TCP}$
$1.5 < \text{Ca/P} < 1.67$	$\beta\text{-TCP} + \text{HAP}$
$\text{Ca/P} = 1.67$	HAP estequiométrica
$\text{Ca/P} > 1.67$	HAP + CaO
<b>T ≥ 850°C</b>	
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}(\text{O})_x + x\text{H}_2\text{O}$
<b>T ≥ 1050°C</b>	
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	$2\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$ ( $\alpha$ o $\beta\text{-TCP}$ )

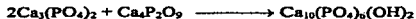
Tabla X. Comportamiento térmico de la hidroxiapatita

Por último, cabe hacer notar que la hidroxiapatita también puede ser formada mediante una reacción en estado sólido entre TCP y CaO (o  $\text{Ca(OH)}_2$ ) a  $900^\circ\text{C}$ , de acuerdo con la reacción:

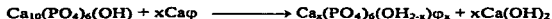


Esta reacción explica el hecho de que la descomposición de HAp a altas temperaturas se considere como una reacción reversible.

También puede obtenerse HAp calentando una mezcla de  $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$  y TCP a  $900^\circ\text{C}$  en una atmósfera húmeda, de acuerdo con la reacción:



Ya se ha mencionado que pueden existir diferentes sustituciones en la estructura de la HAp, como puede observarse en la tabla IX. Dichas sustituciones pueden llevarse a cabo durante la precipitación o durante las reacciones térmicas. A manera de ejemplo de las diferentes posibilidades, consideremos lo siguiente: cuando se calienta HAp a una temperatura de entre  $800$  y  $1100^\circ\text{C}$  puede ocurrir una sustitución de  $\text{Ca}^{2+}$  y/o  $\text{OH}^-$  de acuerdo con la siguiente reacción:



con  $\varphi^- = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{S}^{2-}$

En cuanto a la solubilidad de la hidroxiapatita y otros fosfatos de calcio, en la figura I.11. se muestran las isotermas de solubilidad para el caso de DCPD (Brushita),  $\beta$ -TCP, OCP e hidroxiapatita. Dichas isotermas están trazadas (a una temperatura de 37°C) como función del pH y las cantidades  $T_{Ca}$  y  $T_P$  representan las concentraciones molares totales de calcio y fósforo, respectivamente.

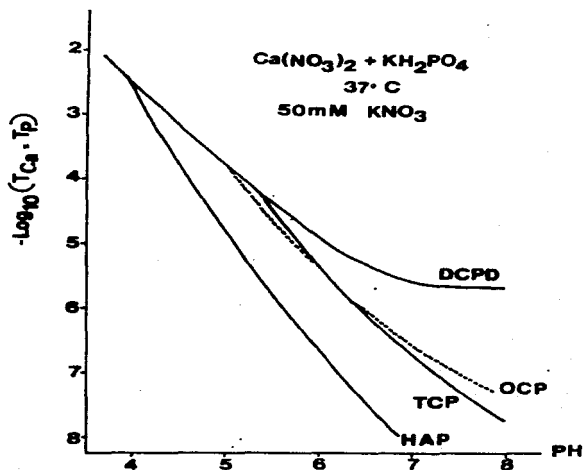


Figura I.11. Isotermas de solubilidad (a 37°C) de HAP, TCP, OCP y DCPD.<sup>[11]</sup>

Puede observarse que la HAp es la fase más estable a las condiciones del cuerpo humano (como ya se ha mencionado en la sección anterior) mientras que para una solución suficientemente ácida ( $\text{pH} < 4$ ) la brushita presenta mayor estabilidad.

Por otra parte, en la tabla VIII (sección anterior) aparecen los valores de los productos de solubilidad para los diferentes fosfatos de calcio, donde también puede apreciarse la estabilidad de la HAp.

La solubilidad también es afectada por la relación del peso en polvo y el volumen del líquido, lo cual puede explicarse por el intercambio de iones que se lleva a cabo cuando un sólido se sumerge en un líquido.

También existe un efecto del área específica de la superficie. Los iones de la superficie pueden estar unidos de manera más débil que aquellos del interior, de ahí que puedan ser más solubles. La hidroxiapatita con un área específica alta tiene mayor solubilidad que aquella que presenta una menor área.

La solubilidad también depende de los defectos que pueda haber presentes en la estructura cristalina, tales como impurezas o vacancias, así como de las posibles sustituciones que se han mencionado. Cuando los grupos  $\text{OH}^-$  del canal son sustituidos por pequeñas cantidades de iones  $\text{F}^-$ , disminuye enormemente la solubilidad. Lo anterior es debido a que la presencia de los iones  $\text{F}^-$  estabiliza la estructura, como se ha discutido en las secciones anteriores. Por otra parte, cuando se sustituye el  $\text{Ca}^{2+}$  por  $\text{Na}^+$  (o bien  $\text{CO}_3^{2-}$  por  $\text{PO}_4^{3-}$ ) se incrementa la solubilidad de las apatitas biológicas.



### I.4.3. Propiedades mecánicas.

Tomando en cuenta que los dispositivos manufacturados con hidroxiapatita para aplicaciones biomédicas tendrán que soportar cargas mecánicas, fricción y, consecuentemente desgaste, es necesario estudiar sus propiedades mecánicas además de su comportamiento térmico. Estas propiedades deben ser tomadas en cuenta tanto para la síntesis de la HAp como para su procesamiento.

Se ha reportado que la resistencia a la flexión de la HAp es del orden de 110 MPa independientemente de los diferentes tratamientos previos a las pruebas mecánicas, incluyendo inmersión en agua y saliva, e incluso implantación subcutánea en perros<sup>[37]</sup>.

En otro estudio muy detallado sobre este aspecto se llevó a cabo en 1993 <sup>[23]</sup>, donde se reporta la preparación de pastillas a partir de polvos por el método de presión en frío, aplicándose posteriormente tratamientos térmicos a temperaturas entre 900 y 1350°C por 4 horas en aire, vacío y un ambiente húmedo. En la figura I.12. se muestra la densificación de este material y en la figura I.13. los valores de máximo esfuerzo en tensión, la cual se llevó a cabo en barras de 4.8 cm de largo, con sección transversal rectangular de 5 x 7 mm y aplicando la prueba de flexión de cuatro puntos. Se reporta que la máxima densidad de todas la muestra se presenta en atmósfera de aire, con un valor de 0.79 veces la densidad teórica y con una resistencia mecánica de 14 MPa. La conclusión más importante es que aún a temperaturas relativamente altas (1300°C), la presencia de humedad promueve la estabilidad de la HAp.

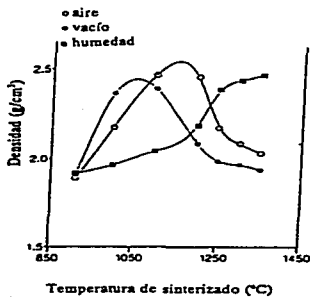


Figura I.12. Densificación de la HAp en diferentes atmósferas <sup>23</sup>

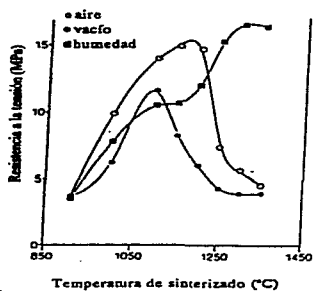


Figura I.13. Máximo esfuerzo de tensión de HAp. <sup>23</sup>

En otros estudios se reporta que la estequiometría de la HAP juega un papel importante en las propiedades mecánicas, obteniéndose mejores resultados cuando la relación Ca/P se encuentra entre 1.60 y 1.67. En dichos estudios se reporta, además, que la resistencia mecánica disminuye cuando el tamaño de grano rebasa las 2 micras, aproximadamente.<sup>[24]</sup>

Por último, algunos datos aislados importantes se han reunido en la tabla VI (sección I.3.1)

#### **I.4.4. Métodos de obtención.**

El primer método de preparación de hidroxiapatita data de 1851 <sup>[25]</sup>. Daubrée obtuvo HAP al pasar vapor de tricloruro de fósforo sobre cal al rojo vivo. Desde ese momento se han reportado diferentes métodos de preparación<sup>[1, 2, 16, 25]</sup>, los cuales pueden clasificarse de la siguiente manera:

- i) Síntesis en estado sólido a altas temperaturas.*
- ii) Síntesis en fase acuosa.*
- iii) Métodos hidrotérmicos.*
- iv) Crecimiento a partir de sales fundidas.*
- v) Crecimiento en geles.*

También se mencionan otros métodos, incluyendo síntesis mediante alcóxidos, sol-gel y métodos químicos, además de diferentes procedimientos para obtener recubrimientos sobre diferentes sustratos, tales como deposición electroquímica, métodos de spray por plasma, etc.<sup>[28, 29, 30]</sup>

La síntesis en estado sólido a altas temperaturas ha sido usada generalmente para el procesamiento de polvos cerámicos y para el estudio de estabilidad de las fases. Sin embargo, los polvos preparados mediante este método presentan, en general, formas irregulares con grandes tamaños de grano y a menudo exhiben heterogeneidad en su composición, debida principalmente a que la reacción es incompleta dados los pequeños coeficientes de difusión de los iones en sólido.

Dentro de la síntesis en fase acuosa se encuentran la hidrólisis, reacciones ácido-base, cultivos *in vitro*, etc. Por ejemplo, la hidrólisis de la brushita a temperaturas de entre 40 y 60°C y a un pH de 8 aproximadamente o la hidrólisis del TCP bajo condiciones similares, producen HAp en polvo. En la reacción ácido-base, se emplean dos o más compuestos fosfatados uno de los cuales es relativamente más básico y el otro más ácido; por ejemplo, el fosfato tetracálcico (TCPM) y la brushita (o monetita) también producen HAp a bajas temperaturas. En este último caso, la reacción puede llevarse a cabo *in situ* bajo las condiciones fisiológicas (aproximadamente a 38°C), pero puede tomar hasta una semana en completarse.

El caso de la hidrólisis de la brushita ha sido tomado como ejemplo de la síntesis de HAp en fase acuosa y puede ser descrito de la siguiente manera.<sup>[24]</sup>

El proceso consta de dos etapas:



La reacción I consiste en un cambio estructural para obtener HAp y la reacción II corresponde a un incremento de la relación Ca/P. En la reacción I es donde ocurre la hidrólisis, la cual se lleva a cabo a un pH de entre 7.0 y 8.5, a una temperatura de 40°C y durante un tiempo de 3 horas. Bajo estas condiciones se obtiene la HAp con una relación Ca/P < 1.67. Los tiempos para completar la hidrólisis dependen de la temperatura a la cual se lleva a cabo ésta, y así, a 40°C, se completa en 2.5 horas; a 60°C, en una hora y a 80°C en sólo 5 minutos. Otro factor importante es el grado de acidez, y a mayor pH y temperatura, la relación Ca/P se incrementa hasta 1.60 (la cual es el límite para esta reacción).

La reacción II se lleva a cabo en una solución alcalina con la adición de cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) como fuente de iones  $\text{Ca}^{2+}$  para promover el incremento de Ca/P, de 1.6 hasta 1.67. La adición de 0.2 g de cloruro de calcio es suficiente para incrementar dicha relación en 1 g de HAp a una temperatura de 40°C, un pH entre 9 y 10 y durante un tiempo de 3 horas.

La HAp obtenida por este método presenta menor cristalinidad comparada con aquellas obtenidas a partir de otros reactivos, tales como monetita o TCP. Tal diferencia es asociada al hecho de que la hidrólisis de la brushita es más sencilla que en los otros casos.

Otro método de síntesis de HAp en fase acuosa incluye la aceleración ultrasónica de la reacción. Se presentan dos sistemas de reacción, uno de ellos es una reacción ácido-base en una mezcla de brushita y fosfato tertacálcico (TCPM) y el otro es una hidrólisis de  $\alpha$ -TCP. Ambos sistemas son expuestos a ondas ultrasónicas de 20 KHz por varios intervalos de tiempo a diferentes temperaturas. La HAp obtenida en ambos casos presenta una cristalinidad pobre, aunque un poco mayor en el segundo caso, y la morfología es diferente en cada caso.<sup>[27]</sup>

En cuanto a los métodos hidrotérmicos, éstos permiten la preparación de polvos bien cristalizados, con composición homogénea, uniformes y fácilmente sinterizables. Esto es debido a los efectos de las altas temperaturas y presiones ( $> 100^{\circ}\text{C}$ ,  $> 1 \text{ atm}$ ) a que son sujetas las soluciones acuosas.<sup>[25]</sup>

El método de crecimiento a partir de sales fundidas ha sido utilizado para la preparación de monocristales de HAp. Estos cristales crecen desde la fase fundida (con una composición determinada) a altas temperaturas, pero son deformados severamente debido a los altos gradientes de temperatura que existen durante el crecimiento. Los precursores que normalmente se utilizan en este proceso son el TCP, cloruro de calcio y  $\text{CaF}_2$ .

El crecimiento en geles se produce mediante la inmersión de estos en un sistema acuoso que contiene iones  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{PO}_4^{3-}$ . Las condiciones en que se realiza son semejantes a las del ambiente fisiológico (pH cercano a 7 y temperaturas de alrededor de  $37^{\circ}\text{C}$ ), aunque existen reportes en los que han utilizado temperaturas menores o muy superiores ( $60^{\circ}\text{C}$ )<sup>[31, 32, 33, 34]</sup>.

Debido a que los métodos de química húmeda son relativamente fáciles de conducir, la HAp es sintetizada frecuentemente mediante éstos. En particular, dado que las reacciones en cualquier ser vivo ocurren en soluciones acuosas y a bajas temperaturas, muchos experimentos en la preparación de HAp se han realizado para investigar los mecanismos de formación de los fosfatos de calcio *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, dichos métodos se encuentran aún en etapa de desarrollo e investigación, ya que los polvos obtenidos parecen no ser del todo apropiados para ser utilizados como precursores de cerámicas debido a que presentan una baja cristalinidad, inhomogeneidades en sus composiciones y formas irregulares.

La tabla XI representa un resumen de los métodos citados.

Método	Reactivos	Temperatura y presión	Características
Síntesis en estado sólido a altas temperaturas.	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{CaCO}_3$ $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 + \text{CaCO}_3$	900 - 1300°C, usualmente con flujo de vapor de agua.	Ca/P = 1.67, gran tamaño de grano, formas irregulares e inhomogéneas.
Síntesis en fase acuosa.	$\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + (\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ $\text{Ca}(\text{OH})_2 + \text{H}_3\text{PO}_4$	T de reacción = 100°C pH: 7-12	Ca/P < 1.67 cristales irregulares pequeños con baja cristalinidad.
Métodos hidrotérmicos.	HAp preparada por vía húmeda, otros fosfatos de calcio, etc.	100-200°C, 1-2 MPa 300-600°C, 1-2 Kbar	Ca/P = 1.67 cristales de diferentes tamaños, homogéneos.
Crecimiento a partir de sales fundidas.	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ y $\text{CaF}_2$ , o $\text{CaCl}_2$	1650°C	Cristales grandes, deformaciones durante el crecimiento.
Crecimiento en geles.	Gel + $\text{Ca}^{2+}$ + $\text{PO}_4^{3-}$	pH: 7-10 T = 40, 60°C.	Se obtiene HAp, OCP, monetita y brushita.

Tabla XI. Técnicas de preparación de hidroxiapatita.

Por último, un método de reciente desarrollo consiste en fosfatar un material de origen coralino, es decir un material que básicamente es un carbonato de calcio. Después de coleccionar el material del fondo marino, es limpiado y secado cuidadosamente, después de lo cual es pirolizado a una temperatura por encima de los 750°C para eliminar la matriz orgánica en su totalidad, obteniéndose un material granular con tamaño de grano de entre 0.5 y 1 mm. Estos gránulos son transformados hidrotérmicamente mediante una solución fosfatada, cuyo pH es controlado durante el proceso y cuya presión es la obtenida por la presión de vapor de la solución a temperaturas mayores de 250°C. Después de la reacción, la solución que contiene ahora a los iones carbonato es extraída del sólido y el material es secado [2, 35].

En conclusión, en la mayoría de los métodos en fase acuosa se obtienen diversas fases metaestables que no son fáciles de controlar; en los métodos que involucran reacciones en estado sólido a altas temperaturas se requieren gastos de energía considerables y se tiene poco control de la microestructura; si el método que utiliza materiales coralinos fuese empleado de manera industrial, el impacto que se tendría sobre los ecosistemas marinos sería considerable, pues las barreras coralinas regulan en gran medida los climas, temperaturas y cantidad de CO<sub>2</sub> disuelto en los mares.

#### **I.4.5. Aplicaciones.**

Aunque ya se han mencionado algunas de las aplicaciones de la HAp de manera general (sección I.1.2.), en esta sección se mostrarán algunas de las principales. Entre ellas podemos contar todas las áreas de la ortopedia y la ortodoncia, en que se tienen que reemplazar parcial o totalmente piezas de tejido óseo.

- Como material de relleno para hueso. Aquí es donde existe mayor aplicabilidad debido principalmente a que no se requiere que el material soporte cargas mecánicas. La idea es que la cerámica cree enlaces fisicoquímicos con el tejido óseo que lo rodea, promoviendo su integración y el crecimiento de nuevo tejido.<sup>[36, 37]</sup>

Otro factor a considerar es el llamado fenómeno de osteoconducción que se presenta en materiales con gran afinidad con el tejido óseo, que promueven la formación de nuevo tejido pero que además son capaces de direccionar su crecimiento dependiendo de la estructura que tengan. Se sabe que estos materiales deben presentar altas porosidades (del orden de cientos de micras) para permitir el desarrollo



de hueso dentro y a través de ellos. Esta propiedad se ha utilizado tanto para relleno de hueso como para cementos con aditivo de partículas de HAp. [38, 39]

• Como recubrimiento de prótesis metálicas, lo cual se realiza para ofrecer al tejido óseo una superficie más afin dadas sus características y biocompatibilidad. Actualmente se trabaja para perfeccionar las diferentes técnicas para lograr recubrimientos con la estequiometría y espesor adecuados. Dentro de estas técnicas se encuentran: deposición física y química, electrodeposición, tratamientos con radiación en superficies, etc. [25, 40] El método más utilizado en este sentido es el de spray por plasma, pero existen algunos problemas con el control de las fases finales así como algunas alteraciones microestructurales durante los tratamientos térmicos posteriores. Por esta razón, se están desarrollando nuevos métodos por vías poliméricas, de inmersión o electroforesis. [28] Sin embargo, la adhesión del recubrimiento no es del todo satisfactoria, y todavía no se encuentra una respuesta definitiva a este problema.

• Debido a la gran estabilidad y reducida bioactividad de la HAp, un gran número de aplicaciones están siendo desarrolladas el campo de la cirugía maxilofacial [41, 42, 43, 44]. Aunque debido a su reducidas propiedades mecánicas se le utiliza sobre todo en recubrimientos de prótesis dentales, y placas metálicas para la reconstrucción de algunos huesos craneales.

• Una aplicación que debemos mencionar, dada la orientación del presente trabajo, es la manufactura de esferas de HAp para ser usadas como prótesis de globo ocular. En este sentido, muchos materiales han sido utilizados, tales como el vidrio, cartilagos, grasa, seda, hueso, algodón, marfil, vaselina, parafina, esferas de polimetilmetacrilato y polietileno, etc. Se han usado en gran número debido a que existen serios problemas en cuanto a la biocompatibilidad, las infecciones a que son sujetos los tejidos

circundantes, así como inflamaciones y esto sin mencionar la parte estética. Actualmente se han desarrollado esferas porosas de HAp con excelentes resultados.<sup>[45, 46]</sup> Los únicos inconvenientes en estos casos son que el método que se utiliza es el de fosfatar un material de origen coralino (que básicamente es un carbonato de calcio) <sup>[39]</sup> con el consecuente impacto sobre los ecosistemas marinos, y el otro inconveniente es el precio al consumidor, el cual es muy elevado.

## CAPÍTULO II

# CRECIMIENTO DE HIDROXIAPATITA SOBRE GELES MONOLÍTICOS DE SÍLICE.

### II.1. ANTECEDENTES.

Un método para promover el crecimiento de cristales de hidroxiapatita con la intención de realizarse dentro del organismo humano ha sido recientemente desarrollado, principalmente en Japón y en nuestro país<sup>[31, 32, 33]</sup>. En él se involucra la inmersión de geles de sílice en plasma humano simulado a temperaturas similares a las del cuerpo humano por varios periodos de tiempo, obteniéndose excelentes resultados. Este método ha cobrado mucha importancia ya que se ha confirmado que la mejor forma de lograr un enlace entre las cerámicas y el tejido óseo es precisamente a través de la formación de una capa de hidroxiapatita en la interfase<sup>[31, 32, 33]</sup>.

Sin embargo, un serio problema con el uso de geles de sílice es que éstos se colapsan y se vuelven quebradizos durante el proceso de secado. En el presente trabajo se propone la utilización de aditivos químicos con el fin de evitar dichas fracturas, dándole estabilidad al gel y promoviendo, además, el crecimiento de cristales de hidroxiapatita en un ambiente similar al fisiológico.

## II. 2. EL MÉTODO SOL-GEL.

### II.2.1. Definiciones.

Antes de poder realizar una descripción del método sol-gel es necesario presentar las definiciones de algunos conceptos que son utilizados en ésta.

Se denomina "*cololde*" a una suspensión de partículas pequeñas (~1 - 1000 nm de diámetro) para las cuales las fuerzas gravitacionales son despreciables y cuya interacción es regida básicamente por fuerzas de corto alcance, tales como fuerzas de van der Waals. Dicha fase dispersa exhibe difusión de tipo Browniano y su movimiento aleatorio es debido al momento impartido por colisiones entre las moléculas que la componen.

Un "*sol*" es una suspensión coloidal de partículas sólidas en un líquido; un "*aerosol*" es una suspensión de partículas en un gas (la suspensión puede ser llamada *niebla*, si las partículas son líquidas, o *humo*, si las partículas son sólidas); una "*emulsión*" es una suspensión coloidal de pequeñas gotas de un líquido en otro líquido.

En el método sol-gel, los "*precursores*" (compuestos iniciales) utilizados en la preparación de los soles consisten de un elemento metálico (o metaloide) rodeado de varios "*ligandos*" (que no contienen a otros átomos metálicos). Por ejemplo, los precursores comunes para el óxido de aluminio incluyen sales

inorgánicas (como el  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ ) o bien sales orgánicas (como  $\text{Al}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ ). En este sentido, un "alcano" es una molécula que contiene exclusivamente enlaces entre carbono e hidrógeno, como el etano ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ) o el metano ( $\text{CH}_4$ ). Un "alquil" es un ligando formado por la eliminación de un hidrógeno (protón) de una molécula de alcano, por ejemplo, *etil* ( $\bullet\text{C}_2\text{H}_5$ ) o *metil* ( $\bullet\text{CH}_3$ ) (donde el punto  $\bullet$  indica un electrón libre para formar un enlace). Un "alcohol" es una molécula formada mediante la adición de un grupo "hidroxilo" (OH) a una molécula alquil, tal es el caso del *etanol* ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) o el *metanol* ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ). Finalmente, un "alcoxi" es un ligando formado por la eliminación de un protón del hidroxil en una molécula de alcohol, formando así por ejemplo un *etoxi* ( $\bullet\text{OC}_2\text{H}_5$ ) o un *metoxi* ( $\bullet\text{OCH}_3$ ).

Los *alcóxidos* metálicos son miembros de la familia de los compuestos "metalorgánicos", los cuales consisten en un ligando orgánico unido a un átomo metálico (o metaloide). El ejemplo más ampliamente estudiado es el tetraetóxido de silicio (o tetraetoxisilano, tetraetil ortosilicato, TEOS),  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ . Cabe señalar aquí que existe la diferencia entre estos compuestos y los llamados organometálicos, en los que se tienen uniones químicas entre el metal y el carbono, mientras que en los metalorgánicos dichas uniones se dan entre el metal y el oxígeno, o bien metal-oxígeno-carbono.

Un "polímero" es una molécula (o macromolécula) formada por cientos de miles de unidades llamadas "monómeros", las cuales son capaces de formar, al menos, dos enlaces químicos. Un "oligómero" es una molécula de tamaño intermedio (más grande que "mono", pero más pequeña que "macro"). El número de enlaces que un monómero puede formar es llamado "funcionalidad" ( $f$ ); los monómeros de óxidos usualmente son *bifuncionales* ( $f = 2$ ), *trifuncionales* ( $f = 3$ ) o *tetrafuncionales* ( $f = 4$ ) y en general son llamados *polifuncionales*.

## II.2.2. Descripción del método para el caso del alcóxido de silicio. [47, 48, 49]

Básicamente, el método consiste en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos, las cuales se obtienen por medio reacciones químicas a partir de una solución homogénea que contiene alcóxido, solvente, agua y a menudo un catalizador. Dicha solución se denomina sol, que como ya hemos visto consiste de una suspensión coloidal, donde la fase dispersa está formada por partículas de entre 1 y 1000 nm. Cabe hacer notar que las partículas individuales de los precursores puros tienen tamaños menores que las "miscelas" formadas en el sol durante la primera reacción.

El proceso sol-gel, para el caso del alcóxido de silicio (TEOS, en el caso que nos compete) se divide en dos etapas:

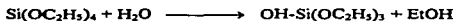
*1) Etapa de preparación del gel.*

En esta etapa ocurren dos reacciones para formar el gel, una reacción de "hidrólisis" y una reacción de "condensación". La reacción de hidrólisis ocurre debido a que los alcóxidos metálicos (en este caso TEOS) son muy reactivos con el agua y es llamada así debido a que un ion hidroxilo (OH) se une al átomo metálico cuando el alcóxido es mezclado con agua y el alcohol correspondiente como disolvente, el cual también se obtiene como un subproducto, según la reacción:



Donde R representa un protón u otro ligando (si R es un alquil, entonces -OR es un grupo alcoxi) y ROH es un alcohol; la barra (-) se utiliza para indicar un enlace químico.

Para el caso del alcóxido de silicio (TEOS), el alcohol correspondiente es el etanol ( $C_2H_5OH$ ) (EtOH) y el alquil es etil ( $C_2H_5$ ):

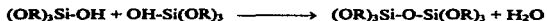


Dependiendo de la cantidad de agua y catalizador presentes, la reacción de hidrólisis puede completarse (y todos los grupos OR pueden ser reemplazados por OH):

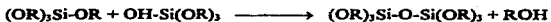


o detenerse cuando el metal se encuentra parcialmente hidrolizado ( $Si(OR)_{4-n}(OH)_n$ ).

Dos moléculas parcialmente hidrolizadas pueden unirse entre sí en una reacción de condensación:



o bien



Por definición, una condensación libera una molécula pequeña, como agua o alcohol. Este tipo de reacción continúa hasta construir moléculas -Si-O-Si- cada vez más grandes mediante un proceso de polimerización.

Por ejemplo, si tenemos un átomo metálico M con cuatro ligandos,  $MR_2(OH)_2$ , dos de los cuales no son reactivos (R) y dos que sí lo son (OH), llamados "labiles", dichos compuestos sólo podrán polimerizar de manera lineal o formando anillos, como puede observarse en la figura II.1. Si se tiene una unidad polifuncional ( $f > 2$ ), las cadenas pueden entrecruzarse hasta formar una estructura tridimensional. La polimerización del alcóxido de silicio puede producir un polímero entrecruzado muy complejo debido a que el monómero es tetrafuncional.

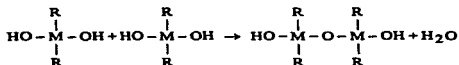
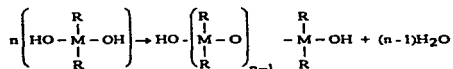
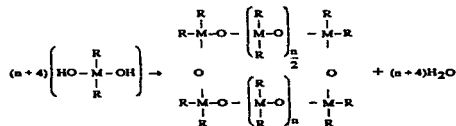
**Dímero****Cadena****Anillo**

Figura II.1 Formación de anillos y cadenas mediante monómeros bifuncionales ( $f=2$ )

Las reacciones de hidrólisis y condensación ocurren casi simultáneamente y son muy sensibles a la temperatura, al pH, a la concentración de agua, a la naturaleza del disolvente, al tipo de radical alquilo y al tiempo de reacción (el cual depende del catalizador utilizado).



Durante la condensación las porciones de sólido pueden encontrarse y unirse hasta formar un sólido poroso único (el gel). En la transición de sol a gel, el primero comienza a ponerse rígido y se pasa de un sistema con una sola fase a un sistema de dos fases, donde una de ellas es el gel y la otra es el solvente que se transporta por los poros y que envuelve al primero. Así, un gel es una sustancia que contiene un esqueleto sólido continuo dentro de una fase líquida continua. La continuidad de la estructura sólida provee de elasticidad al gel (tal como en el postre de gelatina).

El punto de gelación (o grado de reacción) es el tiempo en el cual se forma el último enlace que conforma la macromolécula.

El sol puede prepararse en medio ácido (pH: 3-6); básico (pH: 8-12) o neutro (pH: 7). En medio básico las partículas iniciales que componen el sol (alcóxido, disolvente, agua y catalizador) tienen un diámetro promedio de 10 Å y van aumentando su tamaño paulatinamente. Cuando se forma el gel, se obtienen materiales macroporosos (diámetro de poro grande) con un área superficial entre 300 y 500 m<sup>2</sup>/g (figura II.2.a). Si la reacción se lleva a cabo a un pH de 7, el tamaño de partícula en el sol es variable (desde 25 hasta 200 Å) y por lo tanto el gel obtenido contiene una distribución de diámetro de poro no uniforme (figura II.2.b). Por último, si el medio es ácido el tamaño de partícula, tanto del sol como del gel es muy uniforme y éste varía de 10 a 30 Å aproximadamente; los materiales obtenidos son microporosos con un área superficial muy alta (~950 m<sup>2</sup>/g) (figura II.2.c).

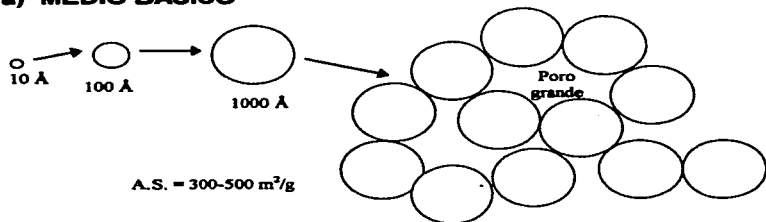
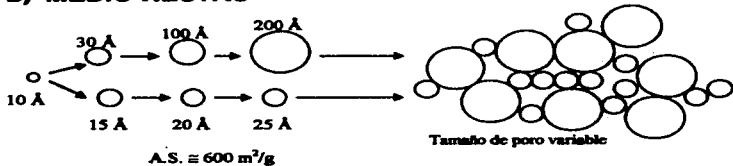
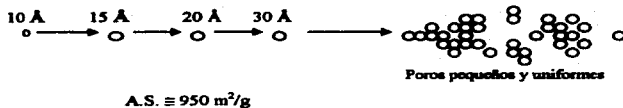
**a) MEDIO BÁSICO****b) MEDIO NEUTRO****c) MEDIO ÁCIDO**

Figura II.2. Influencia del medio en la formación del gel a partir de la solución coloidal.

*ii) Etapa de post-gelación.*

La formación de enlaces no se detiene en el punto de gelación. La estructura no es tan rígida y permite el movimiento de algunos segmentos de la macromolécula, los cuales pueden encontrarse y efectuar condensaciones adicionales. Más aún, en este punto todavía existe algo de sol dentro del gel y algunas partículas poliméricas formadas entonces siguen uniéndose entre sí, así como a la estructura.

El término "*envejecimiento*" se aplica a los procesos de cambio en estructura y propiedades que ocurren después de la gelación. Dicho envejecimiento puede involucrar condensaciones adicionales, disolución y reprecipitación de monómeros u oligómeros, o bien transformaciones de fase entre líquido y sólido. Dentro de estos procesos, los geles exhiben una contracción espontánea, llamada "*sineresis*", la cual consiste en la contracción de la estructura debida principalmente a la formación de enlaces, a la atracción entre las partículas y a la expulsión de la fase líquida a través de los poros.

La contracción del gel, ocurrida durante el proceso de *sineresis* o bien durante la evaporación del líquido en el proceso de secado, involucra la deformación de la estructura y el transporte del líquido a través de los poros. Los esfuerzos involucrados provocan en muchos casos fracturas al sólido y por tal motivo los métodos de secado juegan un papel muy importante dentro del proceso.

Dependiendo del proceso de secado, el sólido puede llamarse "*xerogel*" o "*aerogel*"; cuando es secado bajo condiciones normales existe una contracción debida a la presión capilar, dando como resultado que el volumen disminuya en un factor de 5 a 10 comparado con el del gel húmedo original; en tal caso, el sólido es llamado *xerogel*. Si el gel húmedo es colocado en un autoclave y secado bajo condiciones supercríticas, no existe una interfase entre el líquido y el vapor, por lo que no existirá ninguna presión

capilar y el cambio de volumen será muy pequeño; en este caso, el sólido es llamado aerogel y la fracción de sólido es tan baja como ~ 1%.

Una vez seco, el gel puede someterse a procesos de densificación, los cuales consisten en someter al material a temperaturas suficientes para sinterizarlo (del orden de 500 - 600°C). En este caso el sinterizado es un proceso que involucra el colapso de los poros impulsado por la energía de superficie. Cabe hacer notar que la mayoría de los geles son amorfos, incluso después del secado, pero algunos pueden cristalizar con tratamiento térmico. En materiales amorfos, el transporte de átomos en el proceso de sinterizado ocurre principalmente mediante un flujo viscoso y dicho proceso es llamado "sinterizado viscoso"; en materiales cristalinos, dicho fenómeno se da por medio de difusión.

El material ya densificado corresponde a una cerámica con las mismas propiedades (e incluso en algunos casos mejores) que las manufacturadas por métodos convencionales. Si el gel es fundido "olvida" cómo fue preparado y alcanza el equilibrio según dicta la termodinámica.

Aunado a lo anterior se encuentra el hecho de que una vez secos, los geles contienen muchos sitios lábiles en su superficie (formados por grupos OH), lo que ofrece oportunidades de nuevos enlaces y reacciones químicas.

La figura II.3. representa un esquema del proceso sol-gel descrito para el caso de alcóxidos metálicos.

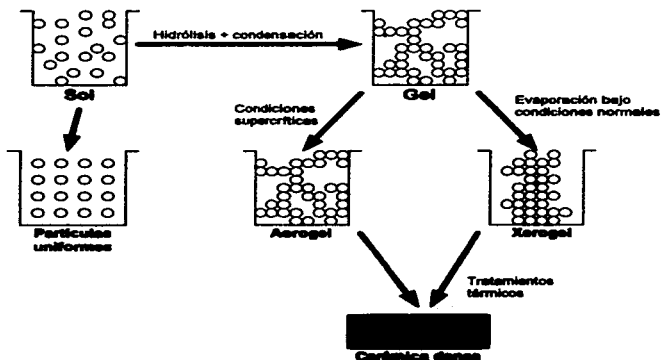


Figura II.3. Diagrama esquemático del método sol-gel para alcoxidos.

Las principales ventajas del método sol-gel pueden ser enlistadas de la siguiente manera:

- Los precursores (alcoxidos) son fáciles de purificar.
- Los materiales obtenidos tienen gran homogeneidad, ya que se parte de una solución homogénea.
- Es fácil introducir nuevos elementos en la estructura.
- Permite el control químico desde el inicio de la reacción.
- La preparación se realiza a bajas temperaturas, lo que implica:

- a) Ahorro de energía.
  - b) Minimiza la emisión de algún tipo de contaminante.
  - c) No hay ningún tipo de reacción con el contenedor, lo que mantiene la pureza del material.
- La viscosidad del producto puede ser controlada.
  - La densificación de los sólidos se lleva a cabo a temperaturas relativamente bajas (prácticamente a temperatura ambiente en muchos casos).
  - Existe alta pureza en el material final.
  - Es posible la preparación de vidrios de composición novedosa.
  - Facilita la síntesis de polvos cerámicos activos.
  - El área específica del material puede ser controlada dependiendo de las condiciones de reacción.
  - Permite el control del grado de hidroxilación de la superficie.
  - La velocidad de reacción y las propiedades del sólido final, así como su estructura pueden ser controladas desde la primera etapa mediante la adición de catalizadores ácidos o básicos.

Las principales desventajas de este método son:

- Costos elevados de las materias primas.
- Contracciones considerables de la estructura durante el proceso de secado, lo que puede producir fracturas.
- La presencia de carbón residual en algunos casos.
- Algunas soluciones son peligrosas para la salud.
- En algunos casos el proceso lleva mucho tiempo.

II.2.4. Aplicaciones del método sol-gel. <sup>[56]</sup>

El proceso sol-gel es ideal para la fabricación de un gran número de compuestos como SiC/SiO<sub>2</sub> y SiC/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para la obtención de fibras ópticas. También es ideal para la fabricación de recubrimientos finos para óxidos, por dos razones fundamentales: 1) la ruta de goteo permite el recubrimiento de compuestos complejos de una manera relativamente fácil, lo cual no es posible con recubrimientos a partir de depósitos por evaporación y 2) solo muy pequeñas cantidades del precursor son necesarias, por lo tanto los costos se abatan. A pesar de las contracciones que sufre el sólido durante el secado y calcinación, los recubrimientos finos no se rompen si la preparación de la superficie es adecuada y la película que forma el gel se contrae en la dirección del polímero y no transversalmente. Otras aplicaciones que se pueden mencionar son los recubrimientos anti-reflejantes controlando el depósito de capas de silicatos y borosilicatos. El óxido de talio ha sido depositado en soportes de sílice para aplicaciones electrónicas. Además, las fibras de vidrio se han recubierto con SiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> para usarse como materiales altamente resistentes a los álcalis.

La preparación de polvos ultrafinos, así como la producción de vidrios de SiO<sub>2</sub> de alta pureza, en placas de 20 x 20 x 1 cm para enmascaramiento fotográfico han sido desarrollados por SEIKO-EPSON Co. El desarrollo de fibras de "Nextel" (boroaluminosilicatos) para usos a altas temperaturas es un éxito de 3M Company en la aplicación del método sol-gel.

El descubrimiento de nuevos óxidos cerámicos superconductores de alta temperatura crítica crea una necesidad de controlar la ultrahomogeneidad en las cerámicas, y en ese sentido se aplica la tecnología sol-gel.

Otra de las aplicaciones es la síntesis de soportes para catalizadores metálicos con alta área superficial y propiedades catalíticas superiores a los catalizadores tradicionales, así como una alta resistencia a la autodesactivación del metal activo.

### II.2.5. Secado.

Como ya ha sido mencionado con anterioridad, el proceso de secado juega un papel muy importante en la elaboración de geles, sobre todo si lo que se busca es que la estructura no sufra fracturas y por consiguiente se obtenga un gel monolítico. Dicho proceso puede dividirse en varias etapas: primeramente, la estructura se encoge en una proporción equivalente al volumen del líquido que se evapora y la interfase líquido-vapor permanece en la superficie exterior del gel. Se inicia la siguiente etapa cuando el gel endurece lo suficiente como para seguir encogiéndose y el líquido permanece en el interior, dejando poros vacíos (conteniendo aire) cerca de la superficie. Aunque el aire va invadiendo los poros, existe una película líquida que soporta el flujo del exterior, así que la evaporación continúa desde la superficie. Eventualmente, el líquido va quedando atrapado en pequeños volúmenes y su evaporación sólo puede llevarse a cabo desde adentro de la estructura mediante difusión del vapor hacia el exterior. En este punto, se desarrolla una tensión capilar, que aumenta considerablemente hasta provocar un colapso de la estructura y la consecuente formación de fracturas debidas a las contracciones no uniformes dentro de ésta.



Por otro lado, la formación de fracturas también es atribuida a la presencia de una distribución de tamaño de poro en el gel (lo cual ocurre en un medio neutro, pH: 7), pues de esta manera los esfuerzos no son uniformes dentro de los poros y este gradiente de esfuerzos promueve la formación de fracturas en las paredes de los mismos.

Diferentes métodos han sido desarrollados para evitar las fracturas y obtener geles monolíticos. El secado bajo condiciones supercríticas, que consiste en extraer el líquido de los poros a una temperatura y presión superiores a los valores críticos, tiene la ventaja de que en esas condiciones no existen diferencias substanciales entre la fase líquida y su vapor; sus densidades son iguales y no existe una interfase entre líquido y vapor, por lo que no se presenta presión capilar alguna. El método se lleva a cabo en un autoclave.

Otro método utilizado consiste en la obtención de geles con tamaño de poro grande (~ 60 nm) y uniforme, ya que la presión capilar es inversamente proporcional al tamaño de poro. La obtención de dicho tamaño de poro se logra sólo en medios básicos (fig. II.2).

También se ha utilizado un proceso llamado "secado por congelamiento", que consiste en congelar el líquido del gel húmedo para luego sublimarlo en vacío y así evitar la presencia de la interfase líquido-vapor.

Por último, el uso de aditivos químicos para estabilizar la estructura también ha sido utilizado con mucho éxito. Añadiendo cierto tipo de surfactantes al líquido se logra reducir la energía interfacial, provocando

la disminución de los esfuerzos capilares, además de reducir la contracción del material comparada con el método de secado supercrítico.

Otro tipo de aditivos químicos, conocidos como "aditivos químicos de control de secado" (DCCA, por sus siglas en inglés) promueven secado rápido y evitan la formación de fracturas. Un ejemplo de éstos es la llamada "formamida" ( $\text{NH}_2\text{CHO}$ ) que es utilizada para reemplazar alrededor de la mitad del solvente ordinario utilizado para manufacturar geles de sílice por el método de alcóxidos. El gel resultante presenta mejores propiedades en cuanto a dureza que los obtenidos por otros métodos, así como un tamaño poro grande y uniforme, provocado por el pH debido a la hidrólisis de la formamida. Una desventaja de este aditivo es que es extremadamente tóxico y resulta muy difícil de remover de la estructura del gel.

Estos aditivos estabilizan la estructura de diferentes maneras, pueden proveer un medio a través del cual los componentes más volátiles (agua y/o alcohol) puedan difundirse de tal forma que disminuya la presión diferencial dentro del gel. Un aditivo diferente es el glicerol, que ha sido utilizado en "composites" con matrices formadas por geles de alúmina como plastificantes. Debido a que su molécula contiene tres grupos OH, puede formar enlaces en la superficie del gel, reduciendo la presión capilar de dos maneras diferentes: 1) formando una película en la superficie disminuyendo el ángulo de contacto, o bien, 2) debido a su baja presión de vapor no se evapora y queda ocupando por completo a los poros pequeños, evitando que los componentes volátiles provoquen presiones capilares. Por esta razón se escogió la glicerina como posible aditivo en la fabricación de geles de sílice para aplicaciones biomédicas. Esto tiene además la relevancia de que no ha sido reportado anteriormente como aditivo para estabilizar los geles de sílice y por otra parte es una sustancia bien tolerada por el organismo humano.

### II.3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

#### II.3.1. Preparación de los geles.

Los geles de sílice fueron preparados mediante el método de hidrólisis y condensación convencional de tetraetoxisilano (TEOS), el cual se ha descrito en la sección II.2.2. El uso de aditivos químicos que estabilizan el gel también se ha descrito en la sección anterior. En el presente trabajo se estudian diferentes aditivos químicos y, primordialmente, el efecto de éstos en el proceso de crecimiento de cristales de hidroxiapatita cuando dichos geles son sumergidos en plasma humano simulado.

Los aditivos químicos que fueron utilizados son: formamida, monoetilen glicol, dietilen glicol y glicerina. Los efectos del primero sobre la estructura de los geles ya se han estudiado con anterioridad<sup>(31)</sup>; se sabe que reemplazando con él parte del solvente se obtienen geles monolíticos con tamaño uniforme de poro. Los tiempos reportados en que ocurre la gelación son de alrededor de 48 hrs.

La principal desventaja es que la formamida es un producto altamente tóxico y resulta muy difícil removerlo de la estructura una vez seca, por lo que no es conveniente utilizarlo en aplicaciones biomédicas. Sin embargo, lo hemos tomado como referencia para fines de comparación con otros aditivos.

Otro aspecto importante es que el catalizador utilizado se escogió pensando en la aplicación para la que se producirían los geles. Es decir, se utilizó ácido fluorhídrico (HF) ya que el ion flúor sustituye parte de los radicales OH, cuyas posiciones no son estables en la molécula de hidroxiapatita, pero dado que el F ocupa posiciones fijas, la estabilidad química aumenta (ver sección I.4.1.). Aunado a ello, se encuentra que el tiempo en que ocurre la gelación en este caso disminuye considerablemente, siendo del orden de minutos y además, el tamaño de partícula y de poro es muy uniforme cuando el proceso se realiza bajo condiciones ácidas.

Así pues, la solución se preparó de la siguiente manera para cada muestra: Se disolvieron 7 ml de TEOS (Aldrich Chemical Co., grado analítico) en 11 ml de etanol (EtOH) (Baker Analyzed, grado reactivo) y 1.5 ml de agua destilada. De esta manera, la solución resultante tiene una composición TEOS:H<sub>2</sub>O:EtOH de 1:4:6. Esta solución se utilizó como base en la preparación de todos los geles. En este punto, comienza la reacción de hidrólisis y para acelerar el proceso, se añadieron 2 ml de solución de ácido fluorhídrico (HF) (Baker Analyzed, grado reactivo) al 40% en peso y el aditivo. Bajo estas condiciones, la gelación ocurre aproximadamente en un tiempo de 7 minutos.

Como ya se mencionó antes, los aditivos utilizados fueron: formamida (Baker Analyzed, grado reactivo), monoetilén glicol (MEG), dietilén glicol (DEG) y glicerina. Se elaboraron muestras con diferentes concentraciones de aditivo, con respecto al etanol y se encontró que las concentraciones óptimas para obtener geles monolíticos fueron las siguientes:

Aditivo	Concentración óptima (%)
Formamida	40
MEG	35
DEG	35
Glicerina	5 10 15

**Tabla XII.** Concentraciones óptimas de los diferentes aditivos para la obtención de geles monolíticos.

El proceso de secado se llevó a cabo a temperatura ambiente durante una semana, cubriendo cada recipiente (que en este caso se trataba de vasos de precipitados de plástico) con una película de parafina ("parafilm"), a la cual se le practicaba un pequeño orificio (~ 2 mm de diámetro) para que la evaporación de la fase líquida se efectuara lentamente y disminuyera la presión capilar en la interfase líquido-vapor.

Al finalizar el proceso se obtuvieron geles monolíticos de sílice en todos los casos, los cuales adquirieron la forma del recipiente donde fueron preparados y sufrieron contracción en todas direcciones de alrededor del 45%.

### II.3.2. Preparación de Plasma Humano Simulado (PHS).

La finalidad de la preparación del plasma humano simulado (PHS) es la de sumergir los geles monolíticos preparados en éste para promover la nucleación y el crecimiento de cristales de hidroxiapatita (HAp) en su superficie <sup>[31, 32, 33, 34]</sup> dada la concentración de iones rica en fósforo y calcio, principalmente<sup>[52]</sup>.

Se disolvieron los reactivos:  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Baker Analyzed, grado reactivo),  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Aldrich Chemical Co., grado reactivo),  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaCl}$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (Merck, grado analítico) en agua destilada en las cantidades que se muestran en la tabla XIII.

$\text{NaCl}$	136.80	7994.59
$\text{NaHCO}_3$	4.20	352.84
$\text{KCl}$	3.00	223.65
$\text{K}_2\text{HPO}_4$	1.00	174.18
$\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1.50	304.95
$\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2.50	367.50
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	0.50	71.02

**Tabla XIII.** Concentración de reactivos para la preparación de PHS.

El PHS preparado bajo estas condiciones presenta una concentración de iones muy similar a la del plasma humano real (PHR) (o líquido extracelular, plasma sanguíneo, etc.) <sup>[52]</sup>, lo cual puede observarse en la tabla XIV.

Iones	PHS	PHR
Na <sup>+</sup>	142.0	142.0
K <sup>+</sup>	5.0	5.0
Ca <sup>2+</sup>	2.5	2.5
Mg <sup>2+</sup>	1.5	1.5
Cl <sup>-</sup>	147.8	103.0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4.2	27.0
HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	1.0	1.0
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.5	0.5

**Tabla XIV.** Concentración de iones en plasma humano simulado y plasma humano real.

### II.3.3. Inmersión de los geles en PHS.

Una vez que se encuentran secos los geles, son lavados en agua destilada con el fin de remover la posible fase orgánica remanente debida al solvente y producto de las reacciones de hidrólisis y condensación. Entonces, se cortan pequeños trozos cúbicos de gel, de aproximadamente 5 mm de lado, y se sumergen en el PHS, manteniendo el sistema en un baño térmico a 37°C durante cinco semanas. Cada semana se cambió la solución para mantener la concentración de iones "constante".

### II.3.4. Análisis de superficie y técnicas de caracterización.

Cada semana se extrajeron muestras de cada uno de los geles de la solución y fueron secados a temperatura ambiente. La superficie en cada caso fué analizada mediante las siguientes técnicas de caracterización:

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Análisis BET en un aparato Micromeritics ASAP-2000 mediante el cual es posible determinar el área superficial de los geles estudiados así como el tamaño promedio de los poros.
- Espectroscopía de dispersión de energía (EDS, por sus siglas en inglés) utilizando un microscopio electrónico de barrido JEOL modelo JEM-6400. Por medio de esta técnica puede realizarse un análisis elemental que nos indique la presencia de los principales constituyentes en las muestras, aunque no es efectiva para elementos ligeros ( $Z < 4$ ).
- Difracción de rayos X por el método de polvos (XRD) utilizando un difractómetro Siemens D5000 con una radiación Cu-K $\alpha$ . Esta técnica nos permite identificar la estructura cristalina de las fases presentes en las muestras.
- Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) mediante un aparato Nicolet FT Raman 910. Mediante los espectros obtenidos es posible identificar los enlaces (y por ende la composición) presentes en la muestra. Estas tres últimas técnicas en conjunto nos proveen de suficiente información para identificar, en este caso, a la HAp que pueda estar presente en la superficie de los geles después de ser sumergidos en PHS.
- Microscopía electrónica de barrido (SEM) en un microscopio JEOL-5200. La información que nos ofrece esta técnica nos permite hacer un estudio de la superficie de las muestras a distintas ampliaciones y con ello establecer la morfología de las partículas de HAp, además de realizar un análisis estadístico de los tamaños de las mismas a diferentes tiempos de reacción.



## II.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los resultados de la técnica BET se resumen en la tabla XV. Como puede observarse, el área superficial de los geles preparados con los diferentes aditivos es del mismo orden en todos los casos ( $360 \text{ m}^2/\text{g}$  en promedio) y el diámetro promedio de poro es del orden de  $120 \text{ \AA}$  en todos los casos, lo anterior indica que existe un área considerable disponible para reaccionar y que las diferencias no son tan significativas comparadas con los casos en que se preparen los geles con diferentes grados de acidéz (como se indica en la sección II.2.2.).

Formamida	167	340
Monoetilen glicol	96	389
Glicerina	106	358

Tabla XV. Análisis BET de la superficie de los geles después del secado.

Los resultados anteriores indican que los aditivos seleccionados estabilizan la estructura del gel de diferentes maneras; en primer lugar, el tamaño de poro grande obtenido disminuye la presión capilar dentro de la estructura, ya que ésta es inversamente proporcional al tamaño de dichos poros; por otro lado, se sabe que estos aditivos proveen de un medio a través del cual los componentes volátiles (agua y/o alcohol) pueden difundirse hacia el exterior de la estructura, disminuyendo también la presión dentro ésta última y por último, pueden desempeñar funciones de relleno de poros pequeños, disminuyendo el ángulo de contacto y reduciendo así de nuevo, la presión capilar (sección II.2.5.).

Estos resultados en sí son de gran importancia ya que, en especial, el caso de la glicerina no ha sido reportado anteriormente como estabilizante de la estructura para el proceso sol-gel para el alcóxido de silicio y además, es una sustancia 100 % biocompatible, lo cual es un resultado original.

La figura II.4. muestra uno de los geles monolíticos típicamente obtenidos.



**Figura II.4.** Ejemplo típico de los geles monolíticos obtenidos.

En algunos trabajos previos a se ha demostrado que los geles de sílice inducen la formación de cristales de hidroxiapatita (HAp) en su superficie cuando son sumergidos en PHS <sup>[31, 32]</sup>, pero éstos se han limitado a la descripción del método y no se ha realizado un estudio detallado al respecto.

Para tener una certeza de que en nuestro caso también logramos obtener HAp sobre los geles estudiados, las figuras II.5, II.6 y II.7 muestran casos representativos de todas las muestras analizadas; dichas figuras corresponden a una muestra de gel preparado con glicerina y sumergido durante cinco semanas en el PHS. La figura II.5 representa el análisis obtenido mediante la técnica EDS, en el cual se observa una gran cantidad de fósforo y calcio en la superficie del gel, así como pequeñas cantidades de C, Na y Mg, las cuales pueden deberse a impurezas que de hecho también se encuentran presentes en los diferentes tejidos óseos (ver tabla V) <sup>(11)</sup>. El silicio presente es debido al gel.

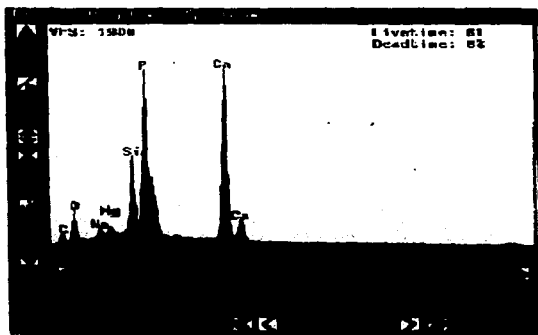


Figura II.5. Espectro de EDS de un gel preparado con glicerina sumergido en PHS durante 5 semanas.

La figura II.6. a) muestra un patrón de difracción de rayos X obtenido de la misma muestra. En éste pueden observarse los picos característicos correspondientes a la estructura de la HAp, los cuales indican que ésta es la fase principal, así como un pico muy ancho (alrededor de los  $20^\circ$ ) debido a la presencia del gel de sílice amorfo y un pico marcado con (\*) que corresponde a alguna otra fase formada durante el proceso. En la figura II.6. b) se muestra un difractograma de HAp comercial en el que se indican los mismos picos característicos; en este aparece una mayor cantidad de picos que son enmascarados dentro del nivel de ruido en el la fig. II.6. a). Es importante resaltar que las reflexiones correspondientes a la HAp indican de manera cualitativa un alto grado de cristalinidad, dada la definición de las mismas.

El espectro infrarrojo mostrado en la figura II.7. a) corresponde a una muestra de HAp comercial y el mostrado en la figura II.7. b) corresponde al de una muestra típica de los geles estudiados; en él se señalan las bandas características que corresponden a la HAp y las otras bandas que aparecen corresponden al gel, al aditivo y al agua presentes. La banda señalada con (\*) es debida al aparato utilizado y no debe ser tomada en cuenta, ya que aparece en todos los espectros obtenidos con el instrumento.

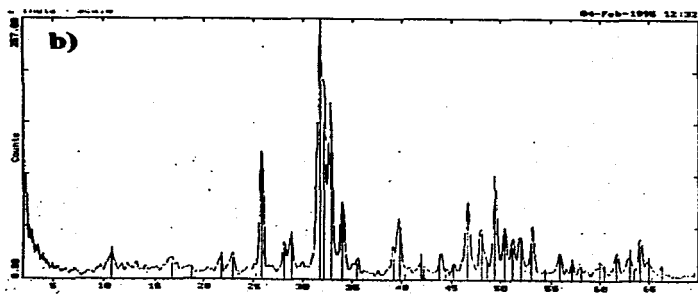
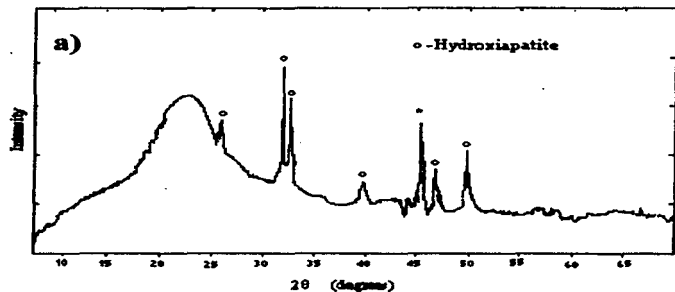


Figura II.6. a) Difractograma de rayos X de un gel preparado con glicerina sumergido en PHS durante 5 semanas.  
 b) Difractograma de rayos X de HAP comercial.

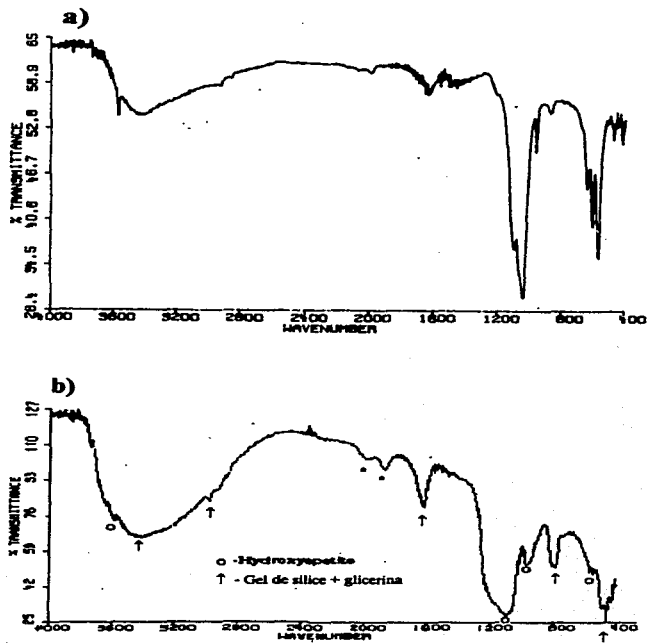


Figura II.7. a) Espectro IR de HAP comercial. b) Espectro IR de un gel preparado con glicerina sumergido en PHS durante 5 semanas.

Tomando en cuenta los resultados anteriores, queda confirmado que se ha logrado inducir el crecimiento de HAp sobre los geles monoiticos de sílice, ya que se ha identificado la presencia de dicha fase. Esto es muy significativo ya que nos indica que los aditivos utilizados, al menos, permiten el proceso de nucleación y crecimiento de HAp en un ambiente similar al fisiológico. Esto indica que además de estabilizar la estructura de los geles, permiten la reacción entre el PHS y la superficie del gel gracias a los grupos silanoles (OH) que quedan activos o lábiles en ésta ultima. El siguiente paso es determinar la manera en que cada aditivo afecta el proceso y por consiguiente, encontrar las condiciones óptimas para promover dicha nucleación y crecimiento.

Las figuras II.8 a II.11 corresponden a micrografías obtenidas mediante microscopia electrónica de barrido (SEM) de la superficie de los geles con diferentes aditivos, tomadas después de 2, 3, 4 y 5 semanas de haberlos sumergido en el PHS, respectivamente. En todas ellas pueden apreciarse las partículas de HAp que van aumentando de tamaño.

En todos los casos, las partículas de HAp comienzan a crecer con morfología esférica, incrementándose en número y tamaño conforme transcurre el tiempo de inmersión. Al final del proceso estudiado, puede observarse (fig. II.11) que las partículas en ese momento están compuestas, a su vez, de partículas más pequeñas, formando en conjunto una estructura con forma similar a la de una coliflor. Sin embargo, existen diferencias importantes dependiendo del aditivo utilizado. Por ejemplo, en el caso de la formamida, desde el principio aparecen dos tamaños diferentes de partícula, las cuales crecen rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 4.5  $\mu\text{m}$  después de cinco semanas de inmersión. En el caso del MEG, el crecimiento es desordenado (*i.e.* aparece una distribución muy amplia de tamaños de partícula) y el tamaño máximo que alcanzan después de las cinco semanas es de alrededor de 5  $\mu\text{m}$ . En

los geles preparados con DEG, las partículas iniciales presentan diferencias en tamaño menos evidentes que en el caso de la formamida y su número desde el inicio es menor, pero al final de las 5 semanas, éstas crecen hasta lograr tamaños de 7.5  $\mu\text{m}$ . Finalmente, en el caso de los geles preparados con glicerina no existe diferencia de tamaño apreciable entre las partículas de HAp iniciales; su crecimiento es lento en un principio pero alcanzan tamaños de hasta 15  $\mu\text{m}$  (3 veces más grandes que en el caso de la formamida) después de las 5 semanas de inmersión en el PHS.



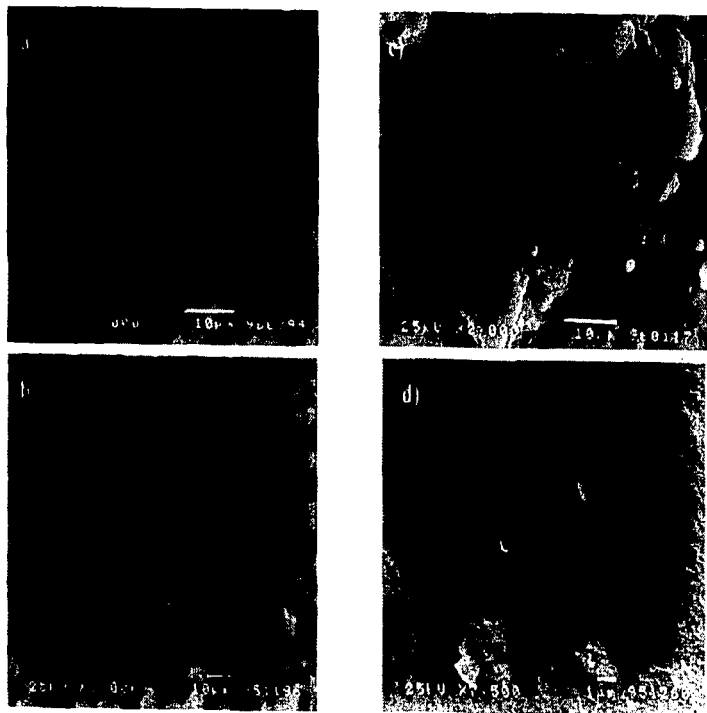


Figura II.8. Micrografías SEM de la superficie de los geles sumergidos en PHS durante 2 semanas utilizando a) Formamida, b) MEG, c) DEG y d) Glicerina

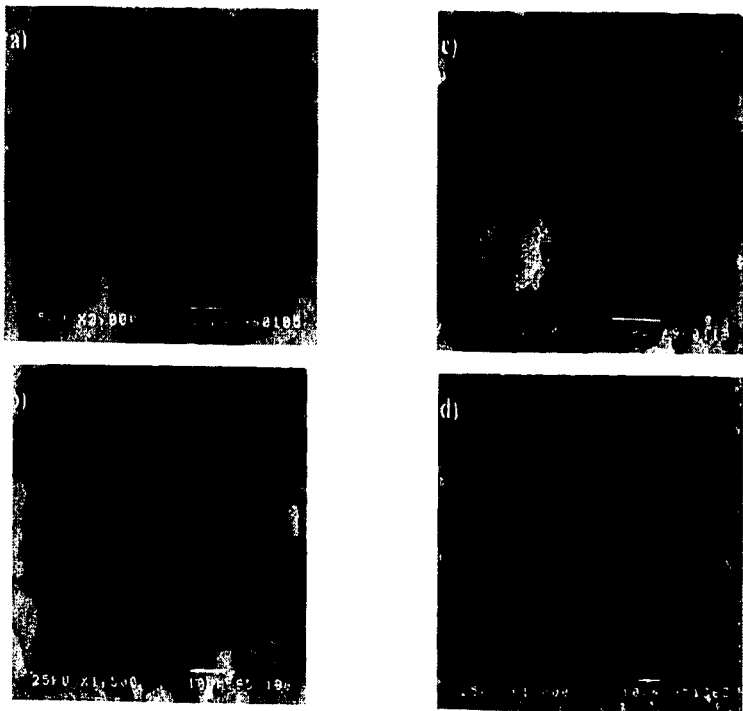


Figura II.9. Micrografías SEM de la superficie de los gels sumergidos en PHS durante 3 semanas utilizando a) Formamida, b) MEG, c) DEG y d) Glicerina.

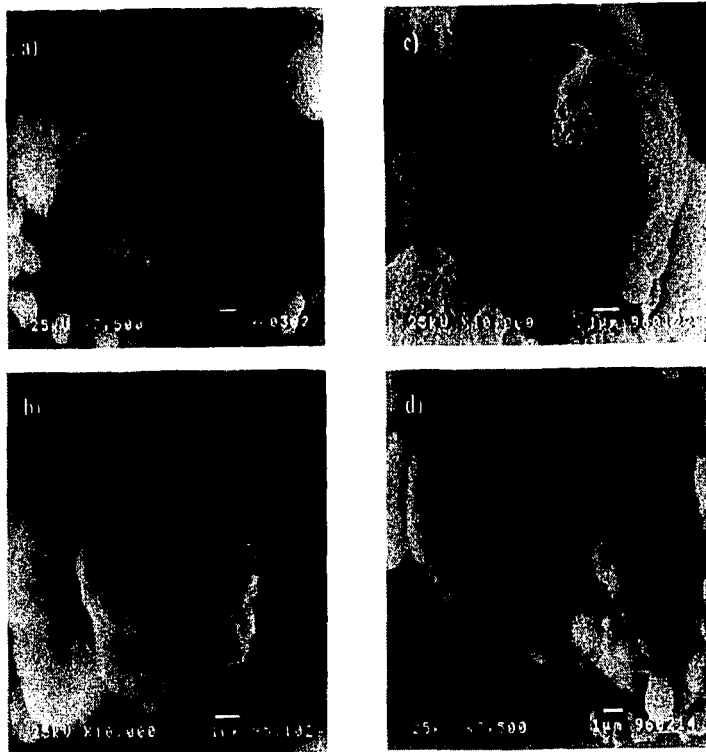


Figura II.10. Micrografías SEM de la superficie de los geles sumergidos en PHS durante 4 semanas utilizando a) Formanida, b) MEG, c) DEG y d) Glicerina

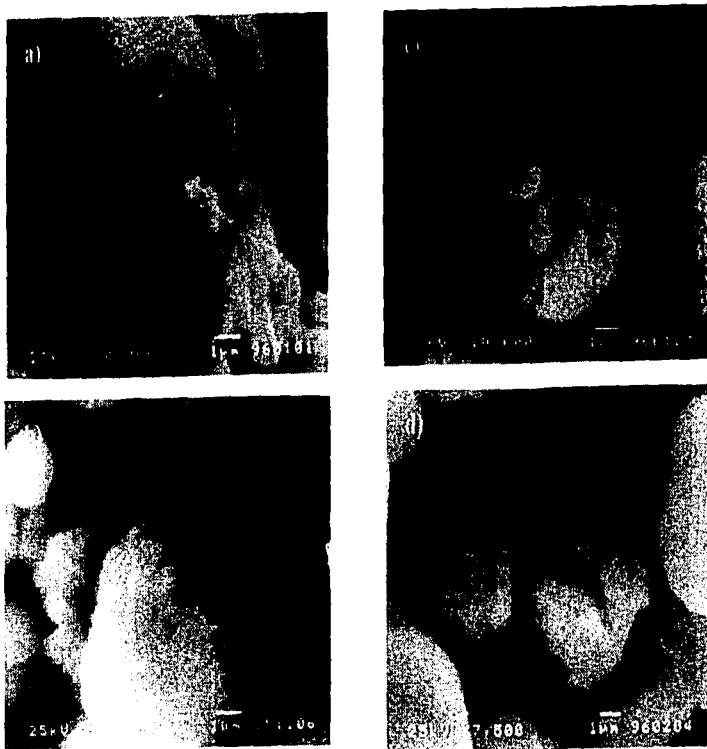


Figura II.11. Micrografías SEM de la superficie de los geles sumergidos en PHS durante 5 semanas utilizando a) Formamida, b) MEG, c) DEG y d) Glicerina

Se realizó un análisis estadístico con las diferentes micrografías y en general, los mejores resultados fueron obtenidos utilizando glicerina como aditivo con una concentración de 10 %. Esto puede ser observado en la gráfica que se muestra en la figura II.12, donde el máximo tamaño promedio de partícula de HAp se obtiene precisamente a dicha concentración.

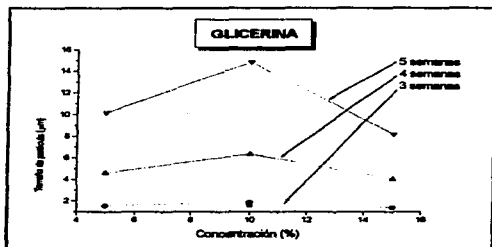


Figura II.12. Tamaño de partícula en función de la concentración de glicerina y el tiempo de inmersión.

La figura II.13 muestra el crecimiento en el tamaño promedio ( $\sigma$ ) de las partículas de HAp como función del tiempo de inmersión ( $t$ ) para tres diferentes concentraciones de glicerina en los geles. De nuevo, el tamaño máximo de partícula se alcanza utilizando una concentración del 10 % de este aditivo.

Mediante un análisis numérico se encontró que los puntos experimentales pueden ser ajustados a una ecuación de la forma:

$$\sigma = at^2 + bt + c \quad (2.1)$$

donde  $\sigma$  es el tamaño de partícula y  $t$  es el tiempo de reacción.

Los coeficientes obtenidos para cada concentración son los siguientes:

*i)* Concentración de 5 %

$$a = 1.256$$

$$b = -5.805$$

$$c = 7.573$$

*ii)* Concentración de 10 %

$$a = 2.051$$

$$b = -9.932$$

$$c = 13.243$$

*iii)* Concentración de 15 %

$$a = 0.753$$

$$b = -2.625$$

$$c = 2.502$$

En la figura II.13 se muestran tanto los resultados experimentales (puntos) así como el ajuste (líneas) para cada concentración.

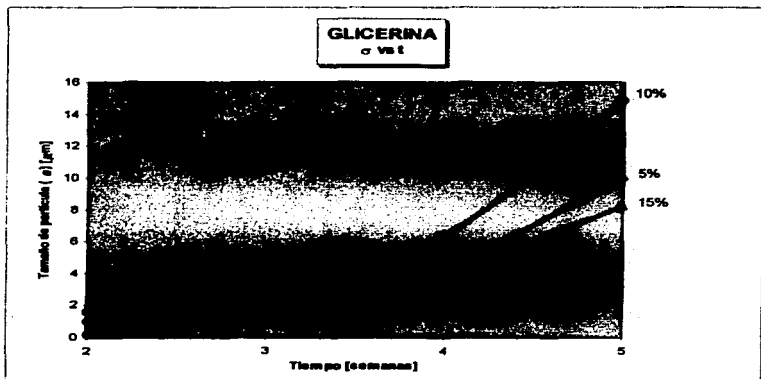


Figura II.13. Tamaño de partícula ( $\sigma$ ) [ $\mu\text{m}$ ] vs tiempo ( $t$ ) [semanas] para las diferentes concentraciones de glicerina.

Con los resultados anteriores se obtuvo una ecuación general para todas las concentraciones:

$$\sigma = (-0.042C^2 + 0.782C - 1.604)t^2 + (0.229C^2 - 4.256C + 9.756)t + (-0.328C^2 + 6.058C - 14.509) \quad (2.2)$$

donde ahora  $C$  es la concentración (%).

Lo anterior nos habla no sólo de la reproducibilidad del proceso, sino también del orden de la cinética involucrada. En este sentido, se evaluó la velocidad de crecimiento ( $da/dt$ ) en función del tiempo (figura II.14) y como puede observarse, debido a la relación lineal obtenida, el proceso de crecimiento de la hidroxiapatita muestra una cinética de primer orden para el caso de la glicerina como aditivo.

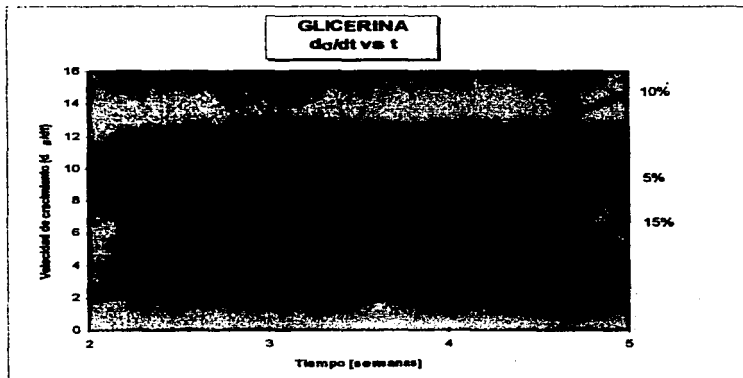


Figura II.14. Velocidad de crecimiento ( $da/dt$ ) vs tiempo ( $t$ )

Por otra parte, cabe señalar que para conocer la concentración de iones  $\text{Ca}^{2+}$  en la solución del PHS durante el proceso, y con ello establecer una posible cinética de la reacción de formación de HAp, se ha realizado un análisis previamente mediante la titulación de la solución con EDTA y como indicador se empleó negro de ericromo T. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Día	[Ca] (ppm)
0	103.33
7	99.95
10	86.66
14	81.66
21	70.60
30	70.27

Tabla XVI. Variación en la concentración de los iones de calcio en la solución de PHS.

Realizando una gráfica  $-\ln(C_t/C_0)$  vs tiempo, donde  $C_0$  es la concentración inicial, obtenemos una relación lineal, como puede observarse en la figura II.15.

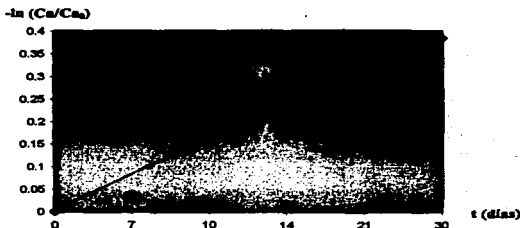
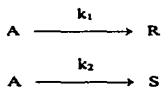


Figura II.15. Gráfica  $-\ln(C_t/C_0)$  vs tiempo



El resultado anterior nos indica que la reacción entre el gel de sílice y la solución de PHS, es una reacción paralela e irreversible de primer orden, ya que por un lado debe consumirse calcio de la solución para producir carbonato de calcio, y por otro debe consumirse calcio también para producir los cristales de HAP. Entonces, podemos esquematizar dichas reacciones de la siguiente manera:



Donde A representa la solución de PHS, R al carbonato de calcio que se forma primeramente y S a la hidroxiapatita, siendo  $k_1$  y  $k_2$  las constantes de reacción.

La velocidad de reacción de productos y reactivos está dada por:

$$-r_A = -dC_A/dt = k_1C_A + k_2C_A = (k_1 + k_2)C_A \quad (2.3)$$

$$r_R = dC_R/dt = k_1C_A \quad (2.4)$$

$$r_S = dC_S/dt = k_2C_A \quad (2.5)$$

Al integrar la ec. (2.3), obtenemos que  $-\ln(C_A/C_0) = (k_1 + k_2)t$ , lo cual es una ecuación de una recta de la forma  $y = mx + b$ , donde la pendiente (m) es la suma de las constantes de reacción. Esta misma relación se encontró en el caso experimental, como se muestra en la figura II.15, por lo que podemos obtener el valor numérico para la suma de las constantes de reacción:

$$k_1 + k_2 = 1.681 \times 10^{-2} \text{ dias}^{-1} = 1.946 \times 10^{-7} \text{ seg}^{-1}$$

No fué posible conocer las constantes de velocidad por separado ya que es necesario conocer la concentración de cualquiera de los productos, lo cual no pudo determinarse. De cualquier manera, lo importante de este resultado es que nos permite establecer que entre el gel de sílice y el PHS ocurren dos reacciones simultáneas de primer orden, donde por un lado se consume calcio para formar carbonato de calcio, y por otro se consume también calcio para formar hidroxiapatita.

Con el fin de intentar explicar lo que ocurre, podemos tomar los casos extremos; cuando se utilizaron formamida (1) y glicerina (2) como aditivos. En todos los casos se lleva a cabo un proceso de nucleación heterogénea debida a la grán superficie presente y a los abundantes centros nucleantes dispersos en el PHS correspondientes a las sales disueltas.

• *Caso 1. (formamida)*

Como puede ser observado cualitativamente en las micrografías correspondientes (figuras. II.8 - II.11), existe la aparición de partículas de HAp de diferentes tamaños desde la primera semana en que las muestras fueron sumergidas en PHS, lo cual sugiere que la nucleación heterogénea ocurre principalmente en la superficie del gel. Además, el tamaño de dichas partículas aumenta rápidamente y éste proceso se inhibe al cabo de poco tiempo, logrando tamaños máximos finales de aproximadamente  $4.5\mu\text{m}$  (menor que en los demás casos, como ya fue mencionado). Lo anterior significa que el sistema se encuentra inicialmente muy cerca del estado de equilibrio, razón por la cual aparecen tantos núcleos y éstos crecen rápidamente (como núcleos) casi desde el momento en que se forman, hasta alcanzar el equilibrio (figura II.16 a)).

• *Caso 2. (glicerina)*

Las micrografías correspondientes al caso en que se utilizó glicerina como aditivo muestran que las partículas de HAp aparecen hasta la segunda semana de haber sumergido las muestras en PHS (*i.e.* más tarde que en el caso anterior) y además, todas tienen básicamente el mismo tamaño, lo que sugiere que la nucleación heterogénea ocurre principalmente en el seno del líquido y que los núcleos deben alcanzar cierto tamaño antes de unirse a la superficie del gel. Esto indica que el sistema se encuentra inicialmente lejos del estado de equilibrio y tarda un mayor tiempo en alcanzarlo (figura II.16 b)). En este caso, el proceso es más lento, el tamaño de las partículas es más homogéneo y se alcanzan tamaños finales de alrededor de tres veces el del anterior.



Figura II.16. Posibles procesos de nucleación heterogénea de HAp sobre los geles utilizando a) Formamida y b) Glicerina como aditivos.

Ahora bien, sin importar cuál aditivo se utilice, el proceso de nucleación es el mismo; los núcleos se forman como partículas esféricas hasta alcanzar cierto tamaño, las cuales sólo crecerán si se encuentran en contacto con la superficie del gel o con otras partículas. Aquí también puede apreciarse la diferencia entre los casos (1) y (2): como la nucleación ocurre principalmente en la superficie del gel en el primer caso, las partículas crecen casi desde el momento en que se forman (rápidamente), mientras que en caso (2) comienzan su crecimiento hasta que alcanzan el gel u otra partícula y sus tamaños entonces son relativamente más grandes que en el primero. En ese momento, los tamaños de las partículas son tales que apenas podrían contener del orden de mil de unidades de HAp (dado el tamaño de la celda unidad), por lo cual todavía no ha ocurrido una cristalización propiamente dicha. Esta cristalización ocurre durante el proceso de crecimiento; como la estructura cristalina de la HAp es hexagonal, dicho crecimiento tiene lugar según este hábito cristalino, razón por la cual la morfología de las partículas cambia de esferas compactas a estructuras ramificadas con formas similares a las de una coliflor. Además, es muy probable que el proceso de crecimiento corresponda a un proceso de agregación limitada por difusión (DLA, por sus siglas en inglés), el cual ha mostrado reproducir este tipo de estructuras en modelos bidimensionales<sup>[54]</sup>.

La nucleación debe ocurrir debido a que la energía libre total del sistema disminuye por la precipitación del sólido. Si la diferencia de energía libre entre el sólido y el líquido es  $\Delta F_v$  (por unidad de volumen), entonces la energía libre del sistema debe disminuir en dicha cantidad por cada unidad de volumen de sólido creado, pero también debe aumentar en una cantidad  $\gamma_{SL}$  (energía interfacial o de superficie) por unidad de área de la interfase sólido-líquido creada.

Sabemos que la diferencia de energía libre  $\Delta F$ , puede ser escrita de la siguiente manera:

$$\Delta F_v = \Delta H - T\Delta S \quad (2.6)$$

donde  $\Delta H$  es la entalpia de la solución y  $\Delta S$  es el cambio de entropía involucrado.

Si el sólido y el líquido se encuentran en equilibrio a una temperatura  $T_e$ , entonces,

$$\Delta F_v = 0 = \Delta H - T_e\Delta S \quad (2.7)$$

de donde

$$\Delta S = \Delta H/T_e \quad (2.8)$$

y en condiciones fuera del equilibrio ( $T \neq T_e$ )

$$\Delta F_v = \Delta H - (T\Delta H/T_e) = \Delta H\Delta T/T_e \quad (2.9)$$

donde  $\Delta T = T_e - T$ .

En el caso de soluciones, en ocasiones es conveniente expresar  $\Delta F_v$  de la siguiente forma:

$$\Delta F_v = aRT\ln(C/C_e) \quad (2.10)$$

donde  $C$  es la concentración de la solución,  $C_e$  la concentración de equilibrio a la temperatura  $T$  y  $a$  es el número de iones formados de una molécula. Escribiendo  $\Delta C = C - C_e$ , tenemos que

$$\Delta F_v = aRT\ln(1 + \Delta C/C_e) \approx aRT\Delta C/C_e \quad (2.11)$$

El error al usar la aproximación es menor a  $1/2\Delta C/C_e$ , lo cual es usualmente despreciable.

La diferencia de energía libre puede también ser función de otros parámetros, tales como el calor específico de solidificación, la presión hidrostática, la presencia de campos eléctricos, así como las vibraciones presentes durante el proceso, pero se ha encontrado que dichos efectos son relativamente pequeños ( $\leq 16\%$ ).

Asimismo, sabemos que debido a la contribución de la energía de superficie, una nucleación homogénea produce un cambio  $\Delta F$  en la energía libre dado por:

$$\Delta F = -V\Delta F_v + \sum_i A_i \gamma_{LS} \quad (2.12)$$

donde  $V$  es el volumen de los núcleos cuyas caras tienen un área  $A_i$ .

$$\text{Para núcleos esféricos de radio } r, \quad \Delta F = -4/3 \pi r^3 \Delta F_v + 4\pi r^2 \gamma_{LS}. \quad (2.13)$$

Diferenciando la ec. (2.13) se obtiene el radio crítico  $r^*$  a partir del cual crecen los núcleos:

$$r^* = 2\gamma_{LS}/\Delta F_v \quad (2.14)$$

y la correspondiente energía libre crítica estará dada por:

$$\Delta F^* = 16\pi^2 \gamma_{LS}^3 / (3\Delta F_v^2) \quad (2.15)$$

En el caso de nucleación heterogénea es necesario considerar las energías de superficie asociadas a las interfases líquido-sustrato ( $\gamma_{LS}$ ) y sólido-sustrato ( $\gamma_w$ ), además de  $\gamma_{LS}$  y para un núcleo con forma de casquete de una esfera de radio  $r$ , el cual forma un ángulo de contacto  $\theta$  con la superficie del sustrato, el radio crítico será:

$$r^* = 2\gamma_{LS} \sin\theta / \Delta F_v \quad (2.16)$$

y

$$\Delta F^* = \frac{16\pi\gamma_{LS}^3}{3\Delta F_v^2} \left[ \frac{(1 - \cos\theta)^2 (2 + \cos\theta)}{4} \right] \quad (2.17)$$

Para el caso en que la nucleación ocurre alrededor de una partícula (nucleante) de radio  $r_p$ , el valor de  $r^*$  es el mismo que en la nucleación homogénea (ec. (2.14)), pero el valor de  $\Delta F^*$  estará dado ahora como:

$$\Delta F^* = \frac{16\pi\gamma_{LS}^3}{3\Delta F_v^2} + \frac{4}{3} \pi r_p^2 \Delta F_v - 4\pi r_p^2 \gamma_{LS} \quad (2.18)$$

la cual es por lo general menor que para el caso homogéneo.

Por otra parte, una vez formados los núcleos, el proceso de crecimiento depende fuertemente de la naturaleza de la interfase sólido-líquido. En nuestro caso, el cambio de sólido a líquido ocurre de manera abrupta, por lo que se dice que la interfase es discontinua. Las interfases discontinuas se clasifican en tres grupos, llamadas singular perfecta, singular imperfecta y rugosa<sup>[52]</sup>. En la primera, los átomos de la fase líquida no pueden agregarse por separado, sino que éstos deben formar agregados (o partículas) para después depositarse en la superficie de la fase sólida. El tamaño mínimo de los agregados que pueden "pegarse" en la interfase es precisamente el radio crítico de los núcleos. Una vez formados, pueden crecer fácilmente, pero su formación requiere que el sistema se encuentre lejos del estado de equilibrio (*i.e.* que los valores de  $\Delta T$  o  $\Delta C/C$  sean elevados).

Si la interfase es singular imperfecta no es necesaria la formación de un radio crítico y la rapidez de crecimiento es proporcional al número de imperfecciones presentes en ella<sup>[47]</sup>.

En el tercer caso (interfase rugosa), los átomos o moléculas pueden agregarse de manera aleatoria y no es necesaria la formación de núcleos.

Cualquiera que sea el caso, el proceso puede ser representado mediante un diagrama de energía libre para una partícula que se encuentra cerca de la interfase sólido-líquido (figura II.17). Este diagrama es presentado en términos de  $\Delta\phi$  (energía libre de una sola molécula), pero debido al carácter estadístico del proceso es conveniente trabajar en términos de  $\Delta F$  (energía libre molar). De cualquier forma,  $\Delta\phi = k\Delta F/R$ , por lo que la diferencia no es importante.

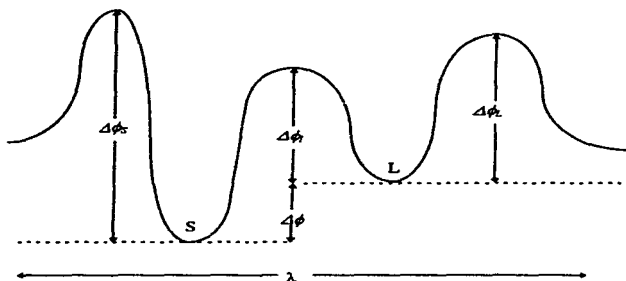


Figura II.17. Energía libre de una partícula en la cercanía de la interfase sólido-líquido.

En la figura II.17., el sólido se encuentra a la izquierda y el líquido a la derecha;  $\Delta\phi$  es la diferencia de energía libre entre los átomos que se encuentran en sólido y en el líquido en sus posiciones de equilibrio;  $\Delta\phi_s$  es la energía libre de activación para el movimiento de los átomos en el sólido y  $\Delta\phi_l$  es la energía libre de activación para el movimiento de los átomos en el líquido; por último,  $\Delta\phi$  es la energía de activación requerida para transferir un átomo desde el líquido hasta el sólido.

Ahora bien, el flujo total de partículas está dado por  $Q = Q_{LS} - Q_{SL}$ , donde  $Q_{LS}$  es el flujo de partículas del líquido al sólido y  $Q_{SL}$  el flujo de partículas del sólido al líquido, donde

$$Q = \frac{kT}{h} \left\{ \exp\left(-\frac{\Delta\phi_l}{kT}\right) \right\} \left[ 1 - \exp\left(-\frac{\Delta\phi}{kT}\right) \right] \quad (2.19)$$



Entonces, para una interfase rugosa, la rapidez de crecimiento estará dada por:

$$f = Q\lambda \quad (2.20)$$

donde  $\lambda$  es el espacio interplanar para una superficie en particular.

En general es muy difícil evaluar las diferencias de energías libres  $\Delta F_s$  asociadas que aparecen en los factores exponenciales, pero para el caso de crecimiento desde una solución saturada (como es nuestro caso), se ha encontrado<sup>[53]</sup> que en general existe una relación directamente proporcional entre  $f$  y  $\Delta C/C$ ,

Para una interfase singular perfecta, la rapidez del mismo podrá expresarse como:

$$f = A(\Delta C/C)^{1+n/3} \exp(-B/T) \quad (2.21)$$

donde  $A$  y  $B$  son constantes y la segunda puede ser función de las condiciones de crecimiento. Existen muchos ejemplos en los que  $f$  es proporcional a  $(\Delta C)^n$ , donde  $n$  no es entero, pero que en general toma valores muy cercanos a 2<sup>[53]</sup>.

De lo anterior, podemos deducir que en el caso en que se utilizó formamida (caso 1) el proceso corresponde al de interfase rugosa, mientras que en el caso de la glicerina (2) corresponde al de la interfase singular perfecta, lo que indica otra diferencia entre ambos aditivos: en el caso (2) la glicerina debe formar una película sobre el gel, la cual estabiliza la estructura como ya se mencionó anteriormente, pero que para fines del crecimiento de HAp provoca una interfase singular perfecta, razón por la cual ocurre la nucleación en el seno del líquido para después crecer de la manera descrita (según la ec 2.1 y lo mencionado en el párrafo anterior); en el caso (1) el aditivo debe proveer un medio a través del cual los componentes volátiles que se encuentran dentro del gel puedan difundirse sin ejercer presión capilar

evitando la fractura del mismo, pero sin formar una película sobre la superficie, quedando ésta rugosa y por lo tanto promoviendo un crecimiento como el descrito para tal caso.

Por otra parte, independientemente de cuál sea el caso, la forma en que ocurre el crecimiento de las partículas de HAP puede deberse a un proceso de agregación limitada por difusión (DLA). El modelo es ilustrado en la figura II.18. Se fija una "semilla" en una "celda" central y se deja en libertad de movimiento a otra partícula en una posición aleatoria lejos de la semilla, ésta se moverá siguiendo una trayectoria Browniana hasta que alcanza una de las cuatro posiciones vecinas a la semilla, donde se "pegará" formando un agregado de dos partículas. El siguiente paso es dejar en libertad a otro "caminante aleatorio" desde otra posición al azar, el cual podrá ahora "pegarse" en cualquiera de las seis posiciones vecinas del agregado y el proceso es iterativo hasta lograr estructuras con números grandes de partículas ( $10^5 - 10^7$ ).

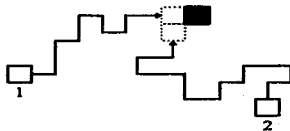
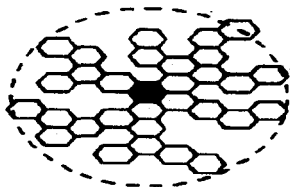


Figura II.18. Regla de crecimiento para el proceso de agregación limitada por difusión (DLA).

El proceso de DLA genera agregados que son considerados objetos fractales cuyas dimensiones han sido calculadas, para dos dimensiones  $d_f = 1.71 \pm 0.01$  y para tres dimensiones  $d_f = 2.5 \pm 0.1^{[54]}$ . A pesar de la simplicidad de la regla de crecimiento, no existe una teoría para la DLA que pueda darnos la dimensión

fractal aún cuando se tenga un único valor de  $d$ ; la naturaleza no-local del proceso es la que hace que el problema sea extremadamente difícil de solucionar analíticamente.

La no-localidad del proceso es el resultado del apantallamiento generado por las ramificaciones de los agregados. Si consideramos la figura II.18 y dejamos que se agreguen más partículas, la probabilidad de que éstas sean capturadas por las partes externas de los "brazos" será mayor que aquella para que penetren al interior de la estructura. Así, la rapidez de crecimiento en un punto dado dependerá de toda la geometría del agregado y no sólo de la morfología local. En el caso de que se considerara una geometría hexagonal, se aplicaría la misma regla y los objetos presentarían morfologías similares a la mostrada en la figura II.19, que es en cierto modo más parecida a las partículas obtenidas experimentalmente.



**Figura II.19.** Morfología producida mediante DLA utilizando geometría hexagonal.

Cabe mencionar que no existe razón alguna para suponer que los mecanismos mencionados expliquen o comprueben los resultados obtenidos dadas las condiciones experimentales, ya que es importante resaltar

el hecho de que la cinética de los procesos es de naturaleza estadística, es decir, se encuentran involucrados una gran cantidad de átomos y fluctuaciones aleatorias pueden ocurrir en todo momento. Sin embargo, aquí se plantean los posibles mecanismos a través de los cuales se logró el crecimiento de HAp con éxito sobre geles monolíticos de sílice para diferentes aditivos.

En el futuro podrían realizarse algunos estudios mas detallados, por ejemplo utilizando un microscopio electrónico con atmósfera controlada, en el cual pueden hacerse observaciones en tiempo real mientras se llevan a cabo las reacciones correspondientes y puede analizarse con mucha precisión el proceso de crecimiento de los cristales de HAp sobre la superficie de los geles, para con ésto corroborar o descartar los modelos que aquí se proponen para tal fin.

## II.5. CONCLUSIONES

Dados los resultados obtenidos, aunados a la discusión realizada, podemos concluir lo siguiente:

- Los aditivos utilizados en la formación de los geles (Formamida, Monoetilen glicol, Dietilen glicol y Glicerina) estabilizan la estructura para obtener finalmente geles monolíticos con un buen grado de reproducibilidad. En el caso específico de la glicerina, el resultado es completamente original y además permite la aplicación de la técnica sol-gel en el desarrollo de biomateriales, dada su comprobada biocompatibilidad.
- Se ha identificado la fase correspondiente a hidroxiapatita en la superficie de los geles después de su inmersión en plasma humano simulado durante cinco semanas. Esto indica que se lleva a cabo el proceso de nucleación y crecimiento de dicha fase sobre los geles monolíticos de sílice con éxito en todos los casos, lo cual es debido a que los aditivos utilizados, además de estabilizar la estructura de los geles, permiten la reacción entre éstos y el plasma humano simulado gracias a los grupos silanoles que quedan activos (o lábiles).
- Entre el plasma humano simulado y el gel de sílice ocurren dos reacciones simultáneas de primer orden, donde por un lado se consume calcio para formar carbonato de calcio, y por otro se consume también calcio para formar hidroxiapatita.

- El proceso de crecimiento de hidroxiapatita depende del tipo de aditivo utilizado, así como de su concentración. La cinética y la morfología específica de los cristales formados está influenciada por las características de los geles, es decir, cada aditivo estabiliza de manera diferente a la estructura de los geles, produciendo cambios en la hidroxiapatita obtenida finalmente.
- Los mejores resultados, en términos del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita, fueron obtenidos utilizando glicerina como aditivo, con una concentración de 10 %. En éste caso, dicho proceso presenta una cinética de primer orden, lo que indica que el mecanismo mediante el cual se efectúa corresponde a un proceso de nucleación y crecimiento espontáneo.
- Los tamaños finales en las partículas de hidroxiapatita dependen del tipo de interfase entre el gel y el PHS (singular perfecta en el caso de la glicerina y rugosa en el caso de la formamida). La nucleación ocurre principalmente en el seno del líquido o bien en la superficie del gel, respectivamente.
- El proceso de crecimiento de las partículas de HAp que se encuentran en la superficie del gel probablemente corresponda a un mecanismo de agregación limitada por difusión (DLA), el cual debe ocurrir según el hábito cristalino para formar las estructuras obtenidas experimentalmente.
- Finalmente, una gran ventaja, comparada con otros métodos, es que mediante este proceso se ha promovido el crecimiento de hidroxiapatita en condiciones muy similares a las del ambiente fisiológico utilizando un material biocompatible, que además se trata de un material monolítico, que puede adoptar la forma de un molde, y evaluando la contracción de manera precisa puede ser una excelente opción en un futuro próximo.

## CAPÍTULO III

# PROCESAMIENTO Y CARACTERIZACIÓN DE ESFERAS DE HAp CON POROSIDAD CONTROLADA PARA PRÓTESIS DE GLOBO OCULAR.

### III.1. PRÓTESIS DE GLOBO OCULAR.

La pérdida de un ojo puede ocasionar diversos problemas en el sujeto que la sufre, tales como infecciones que van de leves a graves, problemas funcionales en los músculos y tejidos que están relacionados con este órgano, produciendo la atrofia de los mismos, y todo esto sin mencionar la parte estética, que puede ocasionar trastornos de tipo psicológico en el paciente. En cualquiera de estos casos se encuentra indicado el uso de diferentes materiales para tratar de rellenar el hueco orbital.

Diversos materiales han sido usados para este fin, tales como el vidrio, cartílagos, grasa, seda, hueso, algodón, marfil, vaselina, parafina, esferas de polimetilmetacrilato y polietileno, etc. Se han usado en gran número debido a que existen serios problemas en cuanto a la biocompatibilidad, las infecciones a que son sujetos los tejidos circundantes, así como inflamaciones debidas a los cuerpos extraños y esto sin mencionar la parte estética de los mismos.

Actualmente se han desarrollado esferas porosas de HAp con excelentes resultados<sup>445, 446</sup>. Son totalmente biocompatibles y no son tóxicas ni alergénicas. De hecho, han sido aprobadas para este uso desde 1989 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos de América.<sup>446</sup> El procedimiento que se ha utilizado para obtenerlas emplea material de tipo coralino y ha sido descrito en la sección I.4.4. Las muestras comerciales se presentan en diferentes tamaños (16, 18, 20 y 22 mm de diámetro), con una porosidad del 50 % y poros interconectados de 50 a 500  $\mu\text{m}$  de diámetro. Su costo en el mercado internacional es de alrededor de 800 dólares (mas gastos de envío) por unidad, lo que hace que sean poco accesibles, sobre todo en países con pocos recursos como el nuestro.

Cuando la HAp es implantada en tejido vivo, actúa como una estructura pasiva que permite crecimiento fibrovascular, esto significa que al realizar el implante, la esfera se envuelve con un tejido fibroso, que proporciona estabilidad y que permite la sutura de los seis músculos extraoculares, dando como resultado que la prótesis tenga una movilidad muy natural<sup>445, 446</sup>. Además, se genera una vascularización completa dentro de la esfera en pocas semanas. Una vez que se han unido los músculos extraoculares a la esfera de HAp y ésta se ha vascularizado por completo, se coloca una prótesis de polimetilmetacrilato para darle una apariencia estética natural (figura III.1.).

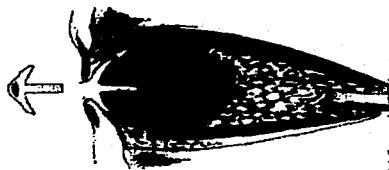


Figura III.1. Esquema del proceso de implantación de una esfera de HAp.



Entre las ventajas que tiene este material podemos destacar que reduce enormemente el tiempo de vascularización, comparado con los que se han usado comunmente; la reabsorción es muy lenta, pues no se han encontrado evidencias significativas de ésta después de 48 meses; la alta biocompatibilidad que presenta se traduce en la disminución del riesgo de infecciones y de inflamaciones de tejidos; la vascularización es completa, mientras que para otros materiales no lo es, como en el caso de las esferas de polietileno; las prótesis fabricadas con HAp no afectan las dosis de radiación en el caso de este tipo de tratamientos en tumores cancerosos; y por último y no menos importante, se encuentra el hecho de que la apariencia estética que se logra es muy buena, debida principalmente a la movilidad obtenida y al éxito en la integración total de la prótesis.

Además de los altos costos de las esferas de HAp comerciales, una desventaja fuerte es que utiliza materiales de origen coralino, que desde el punto de vista ecológico, se traduce en un posible impacto al equilibrio en la cantidad de carbonatos disueltos en los mares y por tal motivo, el efecto que puede provocar en un futuro en las cantidades de CO<sub>2</sub> en la atmósfera puede alterar las temperaturas y los climas globales; claro está que la fabricación de una esfera por sí sola no provocará una alteración de éste tipo, pero en la medida en que pueda evitarse cualquier contribución al respecto es digna de considerarse y estudiarse. Aunado a lo anterior, se encuentra el hecho de que podemos generar tecnología propia y original en la producción de estas esferas, lo cual por sí solo es importante. En este sentido, en el presente capítulo se explicará el método desarrollado por nosotros para tal efecto, mostrando los resultados correspondientes, así como una evaluación de los costos de producción y las perspectivas futuras.

## III.2. EL METODO GELCASTING.

### III.2.1. Descripción del método<sup>[53]</sup>.

En la sección I.3.2. se discutieron diferentes métodos en el procesamiento de cerámicas, los cuales pueden dividirse en tres etapas de manera general: una etapa de mezclado, una etapa de moldeado en frío y una etapa de consolidación (ver figura I.3). Dentro de la etapa de moldeado en frío se analizaron cuatro métodos: moldeado por presión, *slip casting*, electroforesis y extrusión e inyección. Un método novedoso, llamado "*gelcasting*", ha sido recientemente desarrollado para obtener objetos con casi cualquier geometría trabajando a bajas temperaturas y soportando altas cargas de sólidos (hasta del 60% en peso), con bajas cantidades de disolvente y polímeros.

El método *gelcasting* se basa en la síntesis de ideas del procesamiento tradicional de cerámicas y de la química de polímeros. La base del proceso es el uso de una solución monomérica, la cual puede ser polimerizada hasta formar una fuerte estructura entrecruzada en forma de gel; la solución monomérica proporciona un vehículo de baja viscosidad que soporta los polvos cerámicos y permite su manejo. El entrecruzamiento proporciona un mecanismo para la inmovilización permanente de la mezcla cerámica en la forma deseada después de ser vertida en un molde. Debido a que el vehículo consistente de la solución monomérica para formar el gel contiene solamente del 10 al 20 % en peso de polímero, el solvente puede ser fácilmente removido de la estructura mediante un proceso de secado y el polímero entrecruzado no podrá migrar con éste. La parte correspondiente al polímero puede entonces ser eliminada mediante un quemado a temperaturas de entre 400 y 900°C, según el producto utilizado, y finalmente, el cuerpo verde

obtenido se somete a un proceso de sinterización y densificación mediante diferentes tratamientos térmicos.

El método *gelcasting* presenta varias ventajas con respecto a los tradicionales (tal como el slipcasting): el proceso es más rápido en la formación del cuerpo verde; la polimerización puede realizarse *in situ*; los moldes empleados pueden ser metálicos, de vidrio, plástico o cera y no requieren ser escrupulosamente lavados antes de reusarse; finalmente, el cuerpo verde obtenido tiene la consistencia suficiente para ser trabajado fácilmente.

En la figura III.2. se muestra un diagrama esquemático del proceso. Los componentes esenciales del método *gelcasting* son: polvos cerámicos, monómeros orgánicos, un iniciador de polimerización, un dispersante y un solvente.

Con los polvos cerámicos, el solvente, el dispersante y el aglutinante se prepara una mezcla de consistencia líquida. El aglutinante por lo general consiste en monómeros orgánicos en lugar de polímeros o cera, como en el caso de los métodos de inyección en molde. El iniciador o catalizador es agregado a la mezcla antes de la etapa de moldeado. Entonces dicha mezcla se vierte en el molde y en éste se lleva a cabo el proceso de gelación, después del cual la cerámica mantiene la forma final. En este punto se obtiene un cuerpo verde y el solvente es extraído mediante el proceso de secado. El plastificante es quemado entonces y finalmente la cerámica se somete a un proceso de densificación mediante tratamientos térmicos.

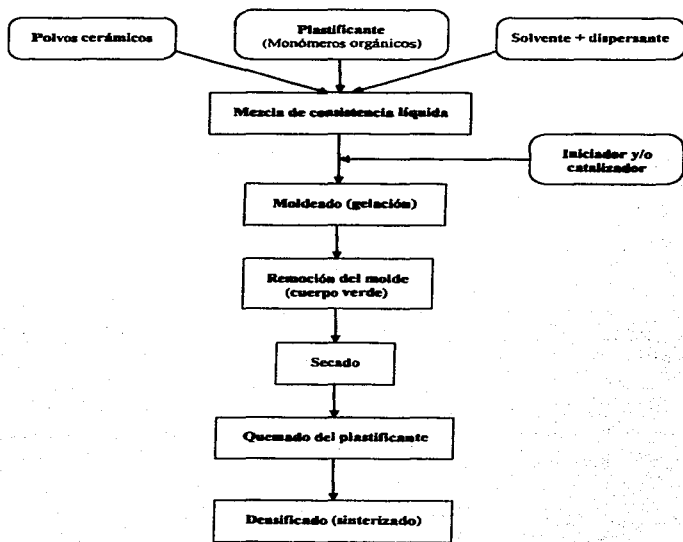


Figura III.2. Esquema general del método *gelcasting*.

### III.2.2. Modificaciones.

Las principales modificaciones realizadas al método *gelcasting*, en el presente trabajo, consisten en la utilización de polímeros para formar una red interpenetrada que soporte las partículas cerámicas de HAp y adquiera la forma del molde, que en este caso corresponde a un molde esférico; otra modificación importante es la introducción de un agente formador de poros para promover una macroporosidad controlada sin modificar las características estructurales de las esferas finales.

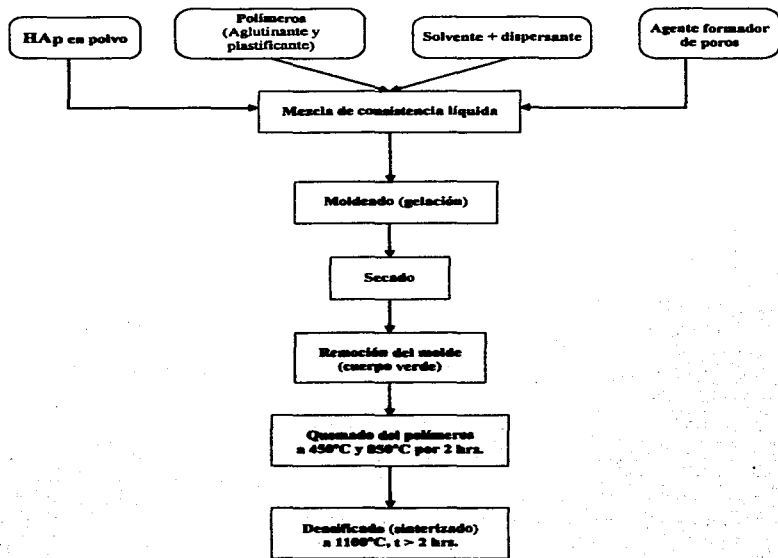
## III.3. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

### III.3.1. Preparación de prótesis de globo ocular mediante el método *gelcasting* modificado.

El método empleado en el procesamiento para la fabricación de esferas de HAp con porosidad controlada para utilizarlas como prótesis de globo ocular, es el método *gelcasting* modificado, el cual se ha descrito en las secciones anteriores.

La elección del solvente, el cual debe escogerse tomando en cuenta los grupos funcionales de los polímeros, así como las características del dispersante para el caso de la hidroxiapatita forman parte de un trabajo previo <sup>[58]</sup>, razón por la cual no se mencionarán en el presente trabajo.

El proceso seguido en la elaboración de las esferas de HAp con porosidad controlada es descrito en la figura III.3.



**Figura III.3.** Proceso de preparación de esferas de hidroxiapatita con porosidad controlada mediante el método *gelcasting* modificado.

Para evitar cualquier tipo de confusión es importante hacer notar aquí que los polvos de HAP utilizados como precursores no fueron obtenidos mediante la técnica descrita en el capítulo anterior, sino que se utilizaron polvos obtenidos mediante otras técnicas.

Durante las primeras etapas del proceso (mezclado, vertido en molde, secado y extracción del solvente) se trabaja a temperatura ambiente, ya que los polímeros y el dispersante utilizados son solubles en el disolvente orgánico a dicha temperatura.

La mezcla es vertida en el molde encontrándose éste en una mesa vibratoria para desalojar las burbujas de aire que puedan quedar atrapadas en la mezcla.

Durante el secado, la emigración del solvente se realiza de tal manera que se evita la formación de grietas, que pueden promover fracturas en la estructura. En la etapa de quemado de polímeros se pretende que éstos se transformen en  $\text{CO}_2$  y agua, evitando residuos en la muestra. Lo anterior se logra mediante dos sostenimientos de temperatura, el primero a  $450^\circ\text{C}$  donde se queman la totalidad de los polímeros y el segundo a  $850^\circ\text{C}$ , donde se promueve la desorción de  $\text{CO}_2$ .

Por último, es necesario realizar un tratamiento térmico a  $1100^\circ\text{C}$  para densificar el material mediante un proceso de sinterización y con ello incrementar la resistencia mecánica de la pieza final, así como disminuir la mayor parte de la porosidad microscópica generada durante el procesamiento.

**III.3.2. Técnicas de Caracterización.**

Tanto antes del procesamiento, como después del mismo, las técnicas de caracterización empleadas fueron las siguientes:

- Espectroscopia de dispersión de energía mediante rayos X característicos (EDX) utilizando un microscopio electrónico de barrido Philips XL-30 con un detector EDAX acoplado.
- Difracción de rayos X por el método de polvos (XRD) utilizando un difractómetro Siemens D5000 con una radiación Cu-K $\alpha$ .
- Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) mediante un aparato Nicolet FT Raman 910.
- Microscopia electrónica de barrido (SEM) en un microscopio JEOL-5200.
- Análisis BET en un aparato Micromeritics ASAP-2000.

**III.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

La figura III.4.muestra los resultados obtenidos mediante la técnica EDX, donde a) corresponde a los polvos de HAp utilizados en el inicio del proceso y b) corresponde a la muestra final, después del proceso de sinterizado. En la tabla XVII se muestran los porcentajes de cada elemento. Como podemos apreciar, no existen cambios significativos en los elementos presentes, así como en las cantidades en que éstos aparecen, lo cual nos indica que la cerámica no ha sufrido cambios en composición debido al procesamiento.



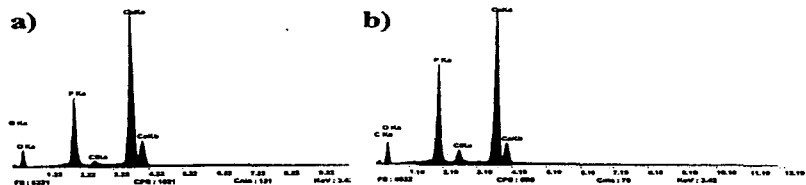


Figura III.4. Análisis de EDX de la muestra de HAp a) antes del procesamiento y b) después del sinterizado.

Elemento	Antes del procesamiento	Después del sinterizado
Carbono (C)	0.908	0.783
Oxígeno (O)	27.851	33.951
Fósforo (P)	20.450	21.023
Cloro (Cl)	3.057	1.635
Calcio (Ca)	47.735	42.609
Relación Ca/P	1.804	1.567

Tabla XVII. Análisis de EDX de la muestra de HAp a) antes del procesamiento y b) después del sinterizado.

La variación en la relación Ca/P es debida a los tratamientos térmicos durante el procesamiento de las muestras.

En la figura III.5. se presentan los resultados de la técnica de difracción de rayos X. El inciso a) corresponde a los polvos de HAp iniciales y el inciso b) representa el difractograma de la muestra al final de procesamiento. Resulta muy claro que la estructura cristalina permanece prácticamente invariante a lo largo del proceso, lo que nos indica que éste no altera la estructura de la misma. El único efecto producto de largos tiempos de sinterizado es una descomposición de la estructura, por lo que debe monitorearse dicha etapa para evitar alguna variación en la misma.

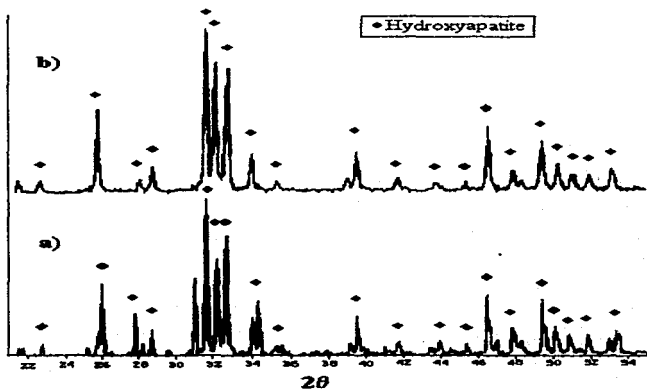


Figura III.5. Difractogramas de rayos X de a) los polvos iniciales de HAp y b) de la muestra al final del procesamiento

Los resultados de la técnica de Espectroscopia Infrarroja son mostrados en la figura III.6. De nueva cuenta, en a) se presenta el espectro IR de los polvos de HAp iniciales y en b) los correspondientes a la misma muestra al final del proceso. Una vez más, las bandas características de la HAp aparecen en ambos espectros, lo que comprueba lo antes mencionado, tanto la estructura cristalina, como la fase principal no se han alterado durante el procesamiento.

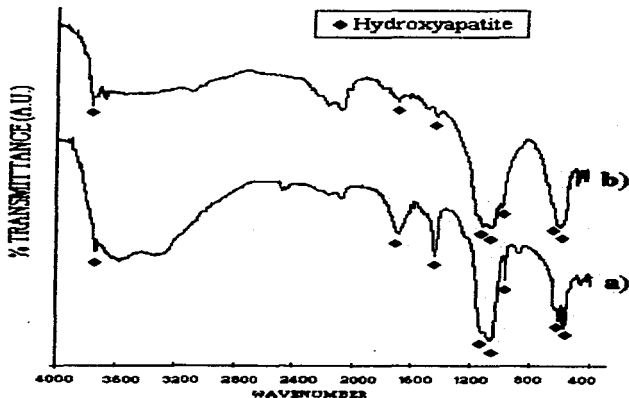
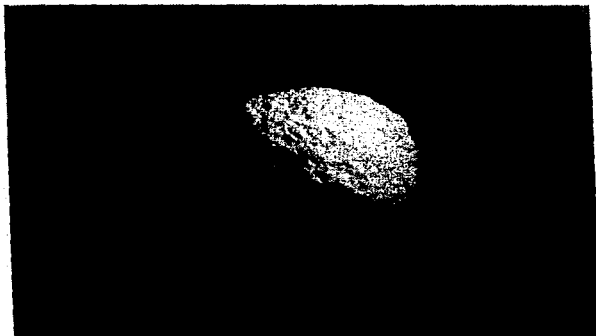


Figura III.6. Espectros IR de a) los polvos iniciales de HAp y b) de la muestra al final del procesamiento.

Los anteriores son excelentes resultados, ya que nos indican que pese a la mezcla con polímeros y los tratamientos térmicos, la cerámica inicial conserva todas sus propiedades, y lo único que ha cambiado es la forma macroscópica en el sentido que se ha logrado un objeto sólido con una forma determinada, que es lo que buscamos finalmente.

La figura III.7. muestra una esfera de hidroxiapatita representativa de las que se obtienen al final del proceso y lista para implantarse.



**Figura III.7.** Esfera de hidroxiapatita para prótesis de globo ocular obtenida mediante el método gelcasting modificado.

Las figuras III.8. a III.10. muestran micrografías obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) de la superficie de la esfera a diferentes ampliificaciones. Como puede apreciarse en las figuras III.8. y III.9., los poros existentes presentan en promedio dos tamaños: el primero, alrededor de  $1\ \mu\text{m}$  (microporosidad) y el segundo, de aproximadamente  $30\ \mu\text{m}$  (macroporosidad). En la figura III.10. se puede apreciar que las partículas de HAp presentan un buen sinterizado, por lo que la densificación a nivel microscópico también puede corroborarse.



Figura III.8. Micrografía SEM de la superficie de la esfera de HAp donde se puede apreciar dos tamaños promedio en la porosidad ( $\sim 1\ \mu\text{m}$  y  $\sim 30\ \mu\text{m}$ ).

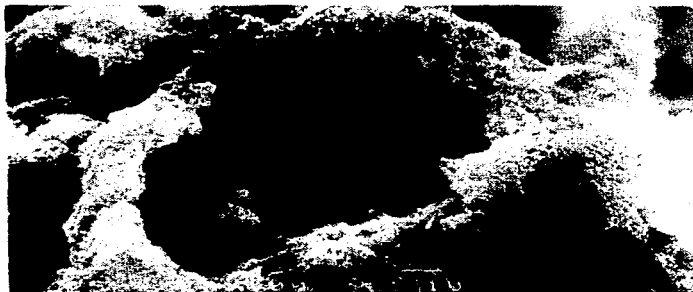
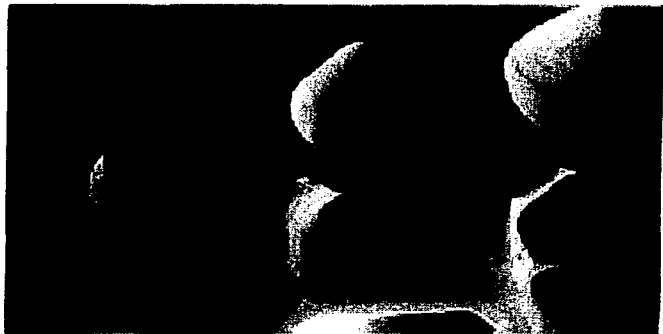


Figura III.9. Micrografía SEM de la superficie de la esfera de HAp a una mayor ampliación.



Figura III.10. Micrografía SEM de la superficie de la esfera de HAp mostrando la eficiente sinterización entre las partículas que forman la estructura.

La figura III.11. muestra una micrografía SEM de hueso humano<sup>[56]</sup>. Como puede apreciarse, existe una porosidad muy evidente, la cual permite el flujo de sustancias y promueve el proceso de regeneración. En la figura III.12 se presenta una micrografía de un material comercial, el llamado "injerto óseo desmineralizado, congelado y secado" (DFDBA, por sus siglas en inglés). Como puede observarse, casi no presenta porosidad, y comparando con nuestros resultados (fig. III.8) es claro que mediante el método propuesto en el presente trabajo se obtiene una estructura mas parecida a la del hueso real que en caso de algunos materiales que se utilizan comercialmente.



**Figura III.11.** Micrografía SEM de hueso humano mostrando la estructura porosa del tejido.<sup>[56]</sup>



Figura III.12. Micrografía SEM de un injerto de hueso desmineralizado, congelado y secado (DFDBA) comercial. Nótese la diferencia en porosidad.

El área superficial fué determinada mediante la técnica BET y para las esferas ya terminadas se obtuvo un área específica de  $4.68 \text{ m}^2/\text{gr}$ , que es una superficie pequeña, pero que es mayor que para el caso de la HAp de origen coralino ( $1.4 \text{ m}^2/\text{gr}$ )<sup>(33)</sup>. Este resultado es también relevante, ya que la biodegradabilidad de la pieza disminuye sustancialmente y esto da lugar a una mejor interacción entre el huésped y la prótesis.



Finalmente, un resultado de gran relevancia es el referente al costo del producto final. Para tal efecto, se realizó una estimación detallada del costo de las materias primas, así como del trabajo horas-hombre, el cual se muestra en la tabla XVIII.

Hidroxiapatita	\$ 120.00
Polímeros	\$ 0.12
Disolvente	\$ 0.011
Agente formador de poros	\$ 0.50
Molde	\$ 2.00
Electricidad	\$ 100.00
Limpieza	\$ 5.00
Trabajo (horas-hombre)	\$ 954.00
<b>TOTAL</b>	<b>\$1,163.63</b>

Tabla XVIII. Costo del procesamiento de cada esfera de HAp (pesos corrientes).

Para la realización de esta estimación se tomaron en cuenta los precios de menudeo de los artículos citados y para el costo del trabajo horas-hombre se tomó como base el sueldo de un técnico promedio. Todos estos precios disminuirán como resultado de la fabricación de manera industrial, pero con ellos nos damos una idea de los costos por unidad de producto.

Lo anterior es sumamente importante, ya que si tomamos en cuenta el costo actual de las esferas comerciales, que provienen principalmente de los Estados Unidos y el cual es de 800 dólares (más gastos de envío) por unidad, podemos ver que las obtenidas por nosotros costarían alrededor de 145.45 dólares (al tipo de cambio actual), es decir, obtenemos una reducción de más del 80 % en el costo de cada esfera! Esto es digno de resaltar, no sólo en el sentido del desarrollo tecnológico original, sino también pensando en el usuario, quien será el más beneficiado finalmente, pues abatiendo los costos de esta

manera, el producto será accesible para un mayor número de pacientes. Además, si tomamos en cuenta la situación del mercado internacional (sección I.1.5.), nos daremos cuenta de que las posibilidades en éste sentido son muy amplias, ya que existe hasta la posibilidad de exportar éste producto si se logra industrializar en nuestro país.

### **III.5. CONCLUSIONES.**

Dados los resultados obtenidos y después de la discusión correspondiente, podemos concluir lo siguiente:

- La fase principal, que en este caso se trata de hidroxapatita, permanece invariante durante todo el proceso, obteniéndose finalmente un objeto cerámico con la forma deseada. Esto es muy importante ya que implica que el proceso desarrollado cumple con el objetivo de moldear los polvos de HAp para obtener un objeto cerámico poroso sin alterar las propiedades físico-químicas de la misma.
- Se logró controlar la porosidad mediante la utilización de un agente formador de poros durante el procesamiento.
- La porosidad obtenida es sustancialmente mejor que en algunos productos comerciales, lo que permite una mejor interacción entre la prótesis y el huésped, promoviendo una vascularización mas eficiente y en un tiempo menor.

- El área superficial obtenida es pequeña ( $4.68 \text{ m}^2/\text{gr}$ ), pero es mayor que en el caso de la HAo de origen coralino ( $1.4 \text{ m}^2/\text{gr}$ ), lo cual resulta en una disminución de la biodegradabilidad de la pieza y esto da lugar a una mejor interacción entre el huésped y la prótesis. Esta es una ventaja sustancial comparada con las esferas comerciales de origen coralino.
- Es digno de resaltar que desarrollo tecnológico es novedoso y original, lo que constituye una contribución importante a la ciencia y tecnología de materiales.
- Se logró disminuir el costo unitario en más de un 80 % comparado con las esferas comerciales, con lo que el usuario será el principal beneficiado de éste desarrollo. Además, las posibilidades de mercado son muy promisorias, ya que si se logra producir de manera industrial en nuestro país, podría en un futuro exportarse al extranjero, con lo cual se contribuiría a un mejoramiento de la economía nacional.

## **CAPÍTULO IV**

### **CONCLUSIONES GENERALES**

#### **VI. 1. CONCLUSIONES GENERALES.**

- Como resultado global del presente trabajo se obtuvieron resultados originales y de gran calidad, lo cual es de relevancia y cumple con los objetivos planteados al inicio de la investigación.
- Se desarrollaron diferentes técnicas para la obtención de cerámicas con características físicas y químicas específicas para su utilización en el área de biomateriales, lo que es resultado directo de la aplicación de la Ciencia de Materiales en la solución de problemas concretos.
- La aplicación real de los materiales obtenidos es muy promisoría, así como su posible impacto en la sociedad, lo que resalta una vez más la importancia del trabajo

**VI.2. PERSPECTIVAS Y COMENTARIOS.**

Las aplicaciones potenciales de los materiales obtenidos es muy amplia. En el caso del crecimiento de HAp sobre geles monolíticos de sílice el método desarrollado puede utilizarse no solo para producir implantes para sustitución de algunas estructuras con formas específicas, promoviendo la regeneración del tejido dentro del organismo, sino que pueden hacerse algunas modificaciones para utilizar el gel en odontología, es decir, promoviendo el crecimiento de cristales de HAp en saliva (esto último se encuentra en experimentación en estos momentos). En el caso del moldeado por medio del método *gelcasting* modificado es posible su aplicación casi inmediata, ya que se tiene la experiencia de utilizar prótesis semejantes comerciales, aunque como ya se ha mencionado, con características inferiores a las obtenidas en nuestra investigación; además, realizando algunas modificaciones es posible mejorar considerablemente las propiedades mecánicas de la cerámica porosa para su posible aplicación como implante de tejido óseo en otras partes del cuerpo. Lo anterior ya se encuentra en etapa de experimentación.

Para tener un resultado completo es necesario hacer las validaciones clínicas correspondientes para garantizar tanto la biocompatibilidad como la calidad de los materiales obtenidos.

Por otra parte, cabe mencionar que es conveniente realizar pruebas mecánicas para evaluar el comportamiento de estos materiales bajo diferentes esfuerzos.

Finalmente, es muy importante recalcar que la manufactura y comercialización de estos biomateriales es muy factible y que la tecnología desarrollada puede resultar en una industria muy promisoría.

## REFERENCIAS.

1. J.B. Park, *Biomaterials Science and Engineering*, (Plenum Press, New York, 1984).
2. A. Ravaglioli and A. Krajewski, *Bioceramics; Materials Properties and Applications* (Chapman & Hall, London, 1992).
3. L.L. Hench, "Bioceramics; from concept to clinic", *J. Am. Ceram. Soc.*, 74: 1487-1510 (1991).
4. D.F. Williams, "The Science and Applications of Biomaterials", *Adv. Mater. Tech. Monitor*, Vol 1, No. 2, 1994.
5. J.E. Lemons, "General Characteristics and Clasifications of Implant Material" en *Perspectives on Biomaterials, Materials Science Monographs*. No. 33 (O.C. Lin & E.Y.S. Cho, eds.). Elsevier, Amsterdam, 1986.
6. K. Mattox, "The Global Biomaterials Market Where Hard Tissue Biomaterials Fit In" en *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
7. PolySort News Service, "Medical Materials, devices demand to climb", Norwalk, Conn., february, 1996.
8. C. Lavernia and J.M. Shoenung, "Calcium Phosphate Ceramics as Bone Substitutes", *Am. Ceram. Soc. Bull.*, 70: 95-100 (1991).
9. G. Lewis, "The fracture toughness of biomaterials: V. Bone", *J. Mater. Educ.*, 12: 197-222 (1990).
10. W.F. Neuman and M.W. Neuman, *The chemical dynamics of bone mineral.*, The University of Chicago Press., Chicago, 1958.
11. J.L. Lacout, "Calcium Phosphate as Biomaterials" en *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
12. A. Miller and J.S. Wray, "Molecular packing in collagen", *Nature*, 230: 437-439, (1971).
13. A.N. Natali and E.A. Meroi, "A review of the biomechanical properties of bone as biomaterial", *Biomaterials*, 11: 266-276, (1989).
14. K. de Groot, "Degradable ceramics", en: *Biocompatibility of clinical implant materials*, vol. 1, (D.F. Williams, ed.), CRC Press, Boca Raton, 1981

- 15.K. deGroot, C.P.A.T. Klein, J.G.C. Wloke and J.M.A. Blicck-Hogervorst, "Chemistry of calcium phosphate ceramics" en *Handbook of bioactive ceramics, vol. II* (T. Yamamuro, L.L. Hench and J. Wilson, eds.), CRC Press, Boca Ratón, 1990.
- 16.D.H. Kohn and P. Ducheyne, "Materials for bone and joint replacement" en *Materials Science and Technology. A comprehensive Treatment., Medical and Dental Materials*, Vol.14 (R.W. Cahn, P. Haasen, E.J. Kramer, eds., D.F. Williams, vol. Ed.) VCH, USA, 1991.
- 17.D.F. Williams, "Biofunctionality and Biocompatibility" en *Materials Science and Technology. A comprehensive Treatment., Medical and Dental Materials*, Vol.14 (R.W. Cahn, P. Haasen, E.J. Kramer, eds., D.F. Williams, vol. ed.) VCH, USA, 1991.
- 18.D. Bernache-Assolant., "Improvements in Bioceramic Technology", en *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
- 19.K. de Groot, "Bioceramics consisting of calcium phosphate salts", *Biomaterials*, 1: 47-50, (1980).
- 20.R. Z. LeGeros, "Biological and Synthetic Apatites", en *Hydroxyapatite and Related Materials*, (P.W. Brown, B. Constantz, eds.), CRC Press, Boca Raton, 1994.
- 21.M.I. Kay, R.A. Young, and A.S. Posner, "Crystal structure of hydroxyapatite", *Nature* 204: 1050, (1964).
- 22.J.C. Elliot, P.E. Mackie and R.A. Young, "Monoclinic hydroxyapatite", *Science*, 180: 1055-1057, (1973).
- 23.P.E. Wang and T.K. Chaki, "sintering behavior and mechanical properties of hydroxyapatite and calcium phosphate", *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine.*, 4: 150-158 (1993).
- 24.A. Royer, J.C. Vigure, M. Heughebaert and J.C. Heughebaert, "Stoichiometry of hydroxyapatite: influence of flexural strength", *J. Mater. Sci.: Materials in Medicine.*, 4: 76-82 (1993).
- 25.M.Yoshimura and H. Suda, "Hydrothermal processing of hydroxyapatite: Past, present, and future", en *Hydroxyapatite and Related Materials*, (P.W. Brown, B. Constantz, eds.), CRC Press, Boca Raton, 1994.
- 26.H. Monma and T. Kamiya., "Preparation of hydroxyapatite by the hidrolisis of brushite", *J. of Mat. Sci.*, 22, 4247-4250, (1987).
- 27.Y. Fang and D.M. Agrawal., "Ultrasonically accelerated synthesis of hydroxyapatite", *J. Mater. Res.*, 7, 8, (1992).
- 28.P. Ducheyne, J. Beight, J. Cuckler, B. Evans and S. Radin, "Effect of calcium phosphate coating characteristics on early post-operative bone tissue ingrowth". *Bimaterials*, 11, 531-540 (1990).

29. J.C. Chae, J.P. Collier, M.B. Mayor, V.A. Suprenant and L.A. Dauphinais, "Enhanced ingrowth of porous-coated cocer implants plasma-sprayed with ticalcium phosphate", *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, 93-101 (1992).
30. W.J.A. Dhert, C.P.A.T. Klein, J.G.C. Wolke, E.A. van der Velde and K. deGroot., "A mechanical investigation of fluorapatite, magnesium whitlockite and hydroxyapatite plasma-sprayed coatings in goats", *J. of Biomed. Mat. Res.*, 25, 1183-1200 (1991).
31. P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi and N. Soga, "Apatite formation induced by silica gel in a simulated body fluid", *J. Am. Ceram. Soc.*, 75 (8), 2094-2097 (1992).
32. P. Li, C. Ohtsuki, T. Kokubo, K. Nakanishi, N. Soga, T. Nakamura, and T. Yamamuro, "Process of formation of bone-like apatite layer on silica gel", *J. of Mat. Sc. Med.*, 4, 127-131 (1993).
33. V.M. Castaño, D. Suárez, E. Rivera, M. Estévez and J.C. Hernández, "Growth of hydroxyapatite on silica gels", *Ceram. Trans.*, 53, 49-56 (1996).
34. E. Rivera, M. Bonilla, R. Hernández, R. Rodríguez and V.M. Castaño, "Effect of chemical additives on the growth of hydroxyapatite on silica gels", aceptado en *Journal of Materials Synthesis and Processing*, 1997.
35. R. Ewers and B. Simons, "The phycogene hydroxyapatite - A new interconnecting porous material", en *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
36. H. Oonishi, "Orthopaedic applications of hydroxyapatite", *Biomaterials*, 12, 171-178 (1991).
37. H. Oonishi, "Development and application of bioceramics in orthopaedic surgery", en: *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
38. A. Castaldini and A. Cavallini, "Setting properties of bone cement with added synthetic hydroxyapatite", *Biomaterials*, 6, 50-56 (1985).
39. W. den Hollander, P. Patka, C.P.A.T. Klein and G.A.K. Heidental, "Macroporous calcium phosphate ceramics for bone substitution: a tracer study on biodegradation with <sup>45</sup>Ca tracer", *Biomaterials*, 12, 569-573 (1991).
40. V.I. Sendax, "Postscript: Hydroxyapatite-coated implants", en *The dental clinics of north america, Hydroxyapatite-coated implants*, Vol. 36, No. 1 (V.I. Sendax, ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.



41. T. Trager, J. Matrai, J. Gyorgy and G. Szabo, "Ceramics for dental and maxillo-facial use", en *BIOMATERIALS - Hard Tissue Repair and Replacement*. Vol. 3 (D. Muster, editor), Elsevier, Amsterdam, 1992.
42. J.F. Kay, "Calcium phosphate coatings for dental implants: Current status and future potential", en *The dental clinics of north america, Hydroxyapatite-coated implants*, Vol. 36, No. 1 (V.I. Sendax, ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.
43. M. Jarcho, "Retrospective Analysis of hydroxyapatite development for oral implant applications", en *The dental clinics of north america, Hydroxyapatite-coated implants*, Vol. 36, No. 1 (V.I. Sendax, ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.
44. M.S. Block and J.N. Kent, "Prospective review of integral implants", en *The dental clinics of north america, Hydroxyapatite-coated implants*, Vol. 36, No. 1 (V.I. Sendax, ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1992.
45. C.L. Shields, J.A. Shielda, R.C. Eagle and P. De Potter, "Histopathologic evidence of fibrovascular ingrowth four weeks after placement of hydroxyapatite orbital implant", *Am.J. Ophthalm.*, 111: 363-366 (1991).
46. P.J. Ferrone and J.J. Dutton, "Rate of vascularization of coralline hydroxyapatite ocular implants", *Ophthalmology*, 99: 376-379 (1992).
47. C.J. Brinker and G.W. Scherer, *Sol-gel science: The physics and chemistry of sol-gel processing*, Academic Press, Boston, 1990
48. S. Sakka, "Sol-gel synthesis of glasses: Present and future", *Am. Ceram. Soc. Bull.*, 64 [11] 1463-66 (1985).
49. L.C. Klein, "Sol-gel coatings", en *Thin film processing*, Academic Press, London, 1991.
50. J.D. Mackenzie, *Ultrastructure processing of ceramic, glasses and composites*, Wiley, New York, 1984.
51. L.L. Hench, G. Orcel and J.L. Nogués, "The role of chemical additives in sol-gel processing", *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.*, 73, 35-47 (1986).
52. J. Gamble, *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of extracellular Fluid*, 6th ed., Harvard University Press, Cambridge, 1967.
53. O.O. Omatete, M.A. Janney and R.A. Strehlow, "Gelcasting - A new ceramic forming process", *Ceram. Bull.*, 70: 10, 1641-1649 (1991).

54. A.L. Barabási and H.E. Stanley, *Fractal Concepts in Surface Growth*, Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
55. J.C. Brice, "The Growth of Crystals From Liquids", en *Selected Topics in Solid State Physics*, Vol. XII, North-Holland Publishing Co., USA, 1973
56. D.W. Dempster, *J. Bone Miner. Res.*, 1986, 1, 15-21
57. M.B. Thomas, R.H. Doremus, M. Jarcho and R.L. Salsbury, "Dense hydroxyapatite: fatigue and fracture strength after various treatments from diametral tests.", *J. Mater. Sci.*, 15: 891-894 (1980).