

00551
27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUIMICAS

299745

"CERAMICAS OBTENIDAS DE COMPUESTOS DE
CALCIO Y ZrO_2 PARA FUTURAS APLICACIONES
MEDICAS"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS
P R E S E N T A
ALFREDO QUINTO HERNANDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, MEXICO, D. F.

MAYO 2001



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.

Agradecimientos

Un trabajo de investigación difícilmente se logra sin el apoyo de varias personas, que afortunadamente a mí me pudieron respaldar. Agradezco sinceramente...

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme permitido orientar mi vida al mundo de la investigación.

Al Instituto Tecnológico de Zacatepec, mi Alma Mater, por la formación profesional que me brindó.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y a la Dirección General de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México por el apoyo económico recibido para realizar mis estudios de Maestría.

A la Dra. María Cristina Piña Barba por el apoyo que su excelente persona tuvo conmigo. Mil gracias por su ayuda.

Al personal técnico del Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM-UNAM): a la Quím. Leticia Baños López por sus enseñanzas y asesoramiento en el análisis de difracción de rayos X, al M.I. Alfredo Maciel Cerda, por su asistencia en la caracterización mecánica de los cementos así como de las pastas y al Fis. Raúl Reyes Ortiz por los servicios en cómputo.

A la Dra. María de Lourdes Chávez García de la Facultad de Química (FQ-UNAM), por sus comentarios tan valiosos en el desarrollo de esta investigación, al Dr. Enrique Ruíz Trejo (FQ-UNAM) y a la Dra. Elizabeth Chavira Martínez del Instituto de Investigaciones en Materiales (IIM-UNAM), por su ayuda en la adquisición de material y equipo. Muchas gracias, sin su apoyo difícilmente hubiera realizado mi proyecto de investigación.

Al Dr. Lauro Bucio Galindo y al Dr. Eligio A. Orozco Mendoza del Instituto de Física (IF-UNAM) por su apoyo en los tratamientos térmicos y de molienda.

Agradezco especialmente al Dr. Ferdinand. C. M. Driessens y a la Dra. Marie Gertrude Boltong de The Catholic University of Nijmegen, (The Netherlands) por haberme asesorado en la experimentación, dándome sus acertados comentarios así como por haber compartido sus experiencias en el área de los biocementos de fosfatos de calcio.

Así mismo, deseo expresar mi agradecimiento al Ing. Arturo Montaña Munguía, Gerente General de la Compañía Nyco S.A. de C.V. de Hermosillo, Sonora; por haber tenido la gentileza de haber donado las muestras de β -Wollastonita.

Agradecimientos

Al Dr. Gustavo Tavizón Alvarado (FQ-UNAM), a la Dra. Ma. de Lourdes Chávez García (FQ-UNAM), al M.C. Octavio Álvarez Fregoso (IIM-UNAM), al Dr. Carlos Gómez Yáñez (ESIQIE-IPN) y al Dr. Liberto de Pablo Galán, por sus comentarios que hicieron al realizar la revisión de éste trabajo de investigación.

“...Y considero que una de las causas más agradables de la vida es sentir que nuestro trabajo sirve a la comunidad, que podemos ayudar a hacer la vida más placentera y satisfactoria...”

María Cristina Piña

Este proyecto de investigación obtuvo la Venera "**José María Morelos y Pavón**" en el área de Investigación Científica, galardón otorgado por el Gobierno del Estado de Morelos en Abril del 2001.

Partes de esta investigación se presentaron en los siguientes Congresos:

- I. *International Materials Research Congress Cancún 2000*, Academia Mexicana de Ciencia de Materiales, A.C., Agosto 2000.
- II. *Primer Congreso de Investigación y Desarrollo*, Universidad del Valle de México, Octubre 2000.

Resumen de la Tesis

Los materiales aplicados a la Medicina son diversos y reciben el nombre de biomateriales. En el caso de los materiales cerámicos -conocidos como *biocerámicos*- se especializan en sustituir partes del cuerpo cuyas características físicas y químicas sean similares a éstas. Un tipo especial de biocerámico son los biocementos, los cuales son obtenidos a partir de la mezcla de una fase sólida y una fase líquida, que después de un cierto periodo de tiempo de reacción dan lugar a un cuerpo sólido que es el biocemento.

Los biocementos de fosfatos de calcio constituyen una línea de investigación reciente, cuyas principales aplicaciones han sido en el sistema óseo. Diversos trabajos han mejorado su comportamiento por lo que los biocementos han llegado a tener un nivel aceptable en sus propiedades físicas y químicas, aunque su principal desventaja sigue siendo la deficiencia en las propiedades mecánicas.

El ZrO_2 es un material bien conocido por sus propiedades mecánicas, además de ser un biocerámico que es inerte en el organismo. El β - $CaSiO_3$ es un compuesto que ha sido componente en diversos biomateriales por tener la capacidad de mejorar las propiedades mecánicas de éstos así como de favorecer la unión química en la interfase entre el hueso y el biomaterial. En las biocerámicas reabsorbibles se ha hecho uso del $CaSO_4$, debido a que ha sido reportado como promotor de la reabsorción de biocerámicas en el organismo humano, pero su desventaja es que disminuye las propiedades mecánicas de las biocerámicas.

Por lo anterior, se usó el ZrO_2 , el $CaSO_4$ y el β - $CaSiO_3$ en la fase sólida y NaH_2PO_4 al 2.5% en agua deionizada en la fase líquida para obtener cerámicas basadas en compuestos de calcio y ZrO_2 , cuyas características mecánicas sean las adecuadas para ser consideradas como biocementos con propiedades mecánicas adecuadas para que en investigaciones posteriores se mida el grado de biocompatibilidad y de reabsorción en el organismo.

Las cerámicas que se obtuvieron y caracterizaron tienen como componente principal el α - $Ca_3(PO_4)_2$ (o α -TCP), el cual a través de una reacción de hidrólisis se transforma en $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5(OH)$ o hidroxiapatita deficiente en calcio, de acuerdo a la siguiente reacción



La hidroxiapatita deficiente en calcio es uno de los principales constituyente de la fase mineral del hueso al cual le proporciona dureza y rigidez, siendo esta la principal razón por la que el α -TCP ha llegado a ser ampliamente utilizado en la obtención de estos materiales.

El trabajo de investigación se simplificó en dos partes. En la Primera Etapa de Experimentación se consideró el comportamiento físico de la pasta que da lugar a la cerámica. En esta etapa se analizaron 16 tipos distintos de pastas obtenidos a partir de un diseño experimental con dos factores: Formulaciones y Relación (L/P), con cuatro niveles -

Resumen de la Tesis

de respuesta cada uno. Las respuestas que se consideraron para analizar fueron el Tiempo de Mezclado (T_m), los Tiempos Inicial (t_i) y Final de Fraguado (t_f), la Temperatura de Fraguado (T_f) y la Inyectabilidad (Iny). Al finalizar estos experimentos se analizaron estadísticamente a través de Análisis de Varianza para determinar la significación de las pruebas y, por Comparación Múltiple de Duncan aquellas respuestas significativamente diferentes en el diseño elegido.

En la Segunda Etapa de Experimentación se consideraron únicamente aquellas pastas que presentaron respuesta adecuadas a los parámetros anteriormente indicados. Del total de las pastas únicamente fueron dos cerámicas que cumplieron con los requisitos de la Primera Etapa de Experimentación. La Segunda Etapa de Experimentación consistió en caracterizar el Tiempo de Cohesión de la pasta de algunas propiedades físicas finales de la cerámica sólida así como su composición química.

Pruebas físicas tales como la Resistencia a la Compresión (C) y el Módulo de Elasticidad (Y) se midieron a las 24 y 168 horas de iniciado el contacto de las fases, mientras que otras como el Tiempo de Cohesión (t_c) se midió *in situ* y la Densidad (D) a las 168 horas. El análisis químico se midió únicamente a las 168 horas de iniciada la reacción y ésta consistió en determinar los compuestos formados a partir de difracción de rayos X (DRX) y análisis Infrarrojo (IR).

Las características físicas de estas dos cerámicas (llamadas Cemento A y Cemento B) se presentan en la siguiente tabla,

| CARACTERIZACION FÍSICA | CEMENTO A | CEMENTO B |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tiempo de Mezclado* | < 1 min | < 1 min |
| Tiempo de Cohesión* | 5.66 min | 10.33 min |
| Tiempo Inicial de Fraguado* | 7.45 min | 11.65 min |
| Tiempo Final de Fraguado* | 13.25 min | 16.55 min |
| Temperatura de Fraguado* | 14.70 °C | 15.00 °C |
| Inyectabilidad* | Inconstante | Constante |
| Resistencia a la Compresión** | 7.985 MPa | 7.148 MPa |
| Módulo de Elasticidad** | 838.72 MPa | 951.93 MPa |
| Densidad** | 3.2218 gcm ⁻³ | 3.2184 gcm ⁻³ |

* Caracterización de la pasta, *in situ*

** Caracterización del cuerpo sólido, después de 168 h de reacción en solución Ringer a 37°C

Los análisis por DRX e IR indican la formación de $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$, pero también la presencia de los componentes de la fase sólida que no reaccionaron.

| | |
|----------------------------|-------------|
| <i>Resumen de la Tesis</i> | <i>I</i> |
| <i>Índice</i> | <i>III</i> |
| <i>Índice de Figuras</i> | <i>VIII</i> |
| <i>Índice de Tablas</i> | <i>XI</i> |
| <i>Introducción</i> | <i>XIV</i> |

Capítulo I

ANTECEDENTES ***I***

| | |
|---|-----------|
| <i>1.1. La Cerámica</i> | <i>1</i> |
| <i>1.2. Los Biomateriales</i> | <i>2</i> |
| <i>1.2.1. Toxicidad</i> | <i>3</i> |
| <i>1.2.2. Biocompatibilidad</i> | <i>4</i> |
| <i>1.2.3. Requerimientos Mecánicos</i> | <i>4</i> |
| <i>1.3. Las Biocerámicas y su Clasificación</i> | <i>4</i> |
| <i>1.3.1. De acuerdo a la Composición Química</i> | <i>5</i> |
| <i>1.3.2. De acuerdo a la respuesta que se induce en el tejido que circunda a la biocerámica implantada</i> | <i>6</i> |
| <i>1.3.2.1. Biocerámicas casi inertes</i> | <i>6</i> |
| <i>1.3.2.2. Biocerámicas Bioactivas</i> | <i>6</i> |
| <i>1.3.2.3. Biocerámicas Reabsorbibles</i> | <i>7</i> |
| <i>1.3.2.4. Compósitos</i> | <i>8</i> |
| <i>1.3.3. De acuerdo a sus Propiedades Físicas</i> | <i>9</i> |
| <i>1.3.3.1. Biocerámicas Microporosas</i> | <i>9</i> |
| <i>1.4. Aplicaciones de las biocerámicas</i> | <i>9</i> |
| <i>1.5. Biocementos de Calcio</i> | <i>9</i> |
| <i>1.5.1. Fraguado y endurecimiento de la biocerámica</i> | <i>11</i> |
| <i>1.5.2. Factores que afectan las propiedades del cemento</i> | <i>13</i> |
| <i>1.5.3. Respuesta del sistema cementante en el hueso</i> | <i>13</i> |
| <i>1.6. Química de las cementos óseos de fosfatos de calcio</i> | <i>14</i> |
| <i>1.6.1. Componentes de la Fase Sólida (Polvos)</i> | <i>14</i> |
| <i>1.6.1.1. Componentes Principales</i> | <i>14</i> |
| <i>1.6.1.2. Aditivos de la Fase Sólida</i> | <i>15</i> |
| <i>1.6.2. Componentes de la Fase Líquida</i> | <i>15</i> |

| | |
|---|----|
| 1.6.3. Constante del Producto de Solubilidad | 16 |
| 1.6.4. Diagramas de Solubilidad | 18 |
| 1.6.5. Diagrama de solubilidad de $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ | 19 |
| 1.7. Biomecánica del hueso | 21 |
| 1.8. Estado del Arte en Biocementos de Calcio | 21 |
| 1.9. Perspectivas Futuras de las Biocerámicas de Calcio | 24 |
| Referencias | 25 |

Capítulo II

MATERIAS PRIMAS, SÍNTESIS DE MATERIALES Y TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

| | |
|--|----|
| 2.1. Reactivos: Elección y Síntesis | 28 |
| 2.2. Fase Sólida | 28 |
| 2.2.1. Componentes Principales | 28 |
| 2.2.2. Materiales añadidos como semilla | 29 |
| 2.3. Fase Líquida | 30 |
| 2.4. Síntesis de Reactivos | 31 |
| 2.4.1. Síntesis de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | 31 |
| 2.4.2. Síntesis de CaHPO_4 | 32 |
| 2.4.3. Fluido Fisiológico | 32 |
| 2.5. Factores experimentales que afectan las propiedades del cemento | 33 |
| 2.5.1. Formulaciones | 33 |
| 2.5.2. Relación líquido / polvo | 34 |
| 2.5.3. Molido de la Fase Sólida | 34 |
| 2.5.4. Protocolo de mezclado de las Fases Líquida y Sólida | 35 |
| 2.6. Caracterización de las distintas etapas del proceso | 36 |
| 2.6.1. Caracterización de los reactivos de partida | 36 |
| 2.6.2. Caracterización del proceso | 36 |
| 2.6.3. Caracterización del producto final | 37 |
| 2.7. Técnicas de caracterización de la cerámica | 37 |
| 2.7.1. Caracterización Física | 37 |
| 2.7.1.1. Tiempo de mezclado | 37 |
| 2.7.1.2. Tiempo Inicial y Final de Fraguado | 37 |
| 2.7.1.3. Tiempo de Cohesión | 39 |
| 2.7.1.4. Relación entre los Tiempos de Trabajo de la pasta | 40 |
| 2.7.1.5. Inyectabilidad | 40 |
| 2.7.1.6. Temperatura de Fraguado | 41 |

| | |
|---|----|
| 2.7.1.7. <i>Resistencia a la Compresión</i> | 41 |
| 2.7.1.8. <i>Módulo de Elasticidad</i> | 42 |
| 2.7.1.9. <i>Densidad</i> | 43 |
| 2.7.2. <i>Caracterización Química</i> | 44 |
| 2.7.2.1. <i>Difracción de Rayos X</i> | 44 |
| 2.7.2.2. <i>Espectroscopia del Infrarrojo</i> | 44 |
| 2.7.2.3. <i>Medición de pH</i> | 44 |
| <i>Referencias</i> | 45 |

HIPÓTESIS 47

OBJETIVOS 48

| | |
|------------------------------|----|
| <i>Objetivo General</i> | 48 |
| <i>Objetivos Específicos</i> | 48 |

Capítulo III
DISEÑO EXPERIMENTAL Y PRIMERA ETAPA DE
EXPERIMENTACIÓN 49

| | |
|---|----|
| 3.1. <i>Método Experimental</i> | 49 |
| 3.2. <i>Elección del diseño experimental</i> | 49 |
| 3.2.1. <i>Diseños Factoriales</i> | 50 |
| 3.2.2. <i>Análisis de Varianza y Prueba de Comparación Múltiple</i> | 51 |
| 3.3. <i>Primera Etapa de experimentación</i> | 52 |
| 3.4. <i>Resultados de la Primera Etapa de experimentación</i> | 53 |
| 3.4.1. <i>Análisis por Difracción de Rayos X de las Materias Primas</i> | 53 |
| 3.4.2. <i>Granulometría</i> | 54 |
| 3.4.3. <i>Inyectabilidad</i> | 58 |
| 3.4.4. <i>Temperaturas de Fraguado</i> | 62 |
| 3.4.5. <i>Tiempo de Mezclado</i> | 65 |
| 3.4.6. <i>Tiempo Inicial y Final de Fraguado</i> | 65 |
| 3.5. <i>Análisis de Datos</i> | 66 |
| 3.5.1. <i>Análisis de Varianza</i> | 66 |
| 3.5.1.1. <i>Temperaturas de Fraguado</i> | 66 |
| 3.5.1.2. <i>Tiempo Inicial de Fraguado</i> | 67 |

| | |
|---|----|
| 3.5.1.3. Tiempo Final de Fraguado | 68 |
| 3.5.2. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan | 70 |
| 3.5.2.1. Temperaturas de Fraguado | 70 |
| 3.5.2.2. Tiempo Inicial de Fraguado | 71 |
| 3.5.2.3. Tiempo Final de Fraguado | 72 |
| 3.5.3. Variabilidad del Modelo | 73 |
| 3.6. Selección de los Cementos | 74 |
| Referencias | 75 |

Capítulo IV

SEGUNDA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN: CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DEL PRODUCTO FINAL

76

| | |
|--|----|
| 4.1. Segunda Etapa de la Experimentación | 76 |
| 4.2. Caracterización Física | 77 |
| 4.2.1. Tiempo de Cohesión | 77 |
| 4.2.2. Resistencia a la Compresión y Módulo de Elasticidad | 77 |
| 4.2.3. Densidad | 78 |
| 4.3. Caracterización Química | 79 |
| 4.3.1. Difracción de Rayos X | 79 |
| 4.3.2. Análisis de Espectroscopia Infrarroja | 79 |
| 4.3.3. Medición de pH | 83 |

Capítulo V

CONCLUSIONES, DISCUSIÓN Y CONSIDERACIONES FUTURAS

86

| | |
|------------------------------|----|
| 5.1. Conclusiones | 86 |
| 5.2. Discusión | 89 |
| 5.3. Consideraciones Futuras | 89 |

Apéndice A

CONSIDERACIONES SOBRE EL HUESO **91**

A.1. Constitución anatómica del hueso *91*

A.2. Las células óseas *92*

Apéndice B

ANÁLISIS DE EXPERIMENTOS **95**

B.1. Análisis de Varianza *95*

B.2. Prueba de comparación Múltiple de Duncan *95*

Capítulo I

ANTECEDENTES

| | |
|--|----|
| <i>Figura I. 1. Clasificación basada en la Composición Química de las biocerámicas.</i> | 5 |
| <i>Figura I. 2. Etapas de un sistema cementante.</i> | 12 |
| <i>Figura I. 3. Diagrama de solubilidad de $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$, DCPD=$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, OCP=$Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$, DOHA=$Ca_9(HPO_4)(PO_4)(OH)$, WH=$Ca_{10}(HPO_4)(PO_4)_6$, OHA=$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.</i> | 19 |
| <i>Figura I. 4. Diagrama de Actividad de $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$ (supersaturation=supersaturación, undersaturation=hiposaturación).</i> | 19 |

Capítulo II

MATERIAS PRIMAS, SÍNTESIS DE MATERIALES Y TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

| | |
|--|----|
| <i>Figura 2. 1. Diagrama de equilibrio del sistema $CaO-P_2O_5$.</i> | 31 |
| <i>Figura 2. 2. Equipo de medición de tiempos de fraguado.</i> | 38 |
| <i>Figura 2. 3. Medición del tiempo de cohesión. a) $t < t_c$, b) $t > t_c$.</i> | 39 |
| <i>Figura 2. 4. Equipo Instron Universal 1125.</i> | 41 |
| <i>Figura 2. 5. Diagrama típico de esfuerzo-deformación.</i> | 42 |
| <i>Figura 2. 6. Equipo de difracción de rayos X D5000 SIEMENS.</i> | 44 |

Capítulo III

DISEÑO EXPERIMENTAL Y PRIMERA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN

| | |
|--|----|
| <i>Figura 3. 1. Diseño Experimental de la Primera Fase de la experimentación.</i> | 53 |
| <i>Figura 3. 2. Difractograma de rayos X del $\alpha-Ca_3(PO_4)_2$.</i> | 55 |

| | |
|---|----|
| <i>Figura 3. 3. Difractograma de rayos X del CaHPO₄.</i> | 56 |
| <i>Figura 3. 4. Análisis Granulométrico de la fase de polvos de los cementos óseos.</i> | 58 |
| <i>Figura 3. 5. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 1.</i> | 60 |
| <i>Figura 3. 6. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 2.</i> | 61 |
| <i>Figura 3. 7. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 3.</i> | 61 |
| <i>Figura 3. 8. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 4.</i> | 62 |
| <i>Figura 3. 9. Valores promedio de las Temperaturas de Fraguado.</i> | 63 |
| <i>Figura 3. 10. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 1.</i> | 63 |
| <i>Figura 3. 11. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 2.</i> | 64 |
| <i>Figura 3. 12. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 3.</i> | 64 |
| <i>Figura 3. 13. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 4.</i> | 64 |
| <i>Figura 3. 14. Valores promedio de los Tiempos Inicial y Final de Fraguado, (El primer valor corresponde al Tiempo Inicial y el segundo valor al Tiempo Final).</i> | 65 |
| <i>Figura 3. 15. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para las Temperaturas de Fraguado.</i> | 67 |
| <i>Figura 3. 16. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para el Tiempo Inicial de Fraguado.</i> | 68 |
| <i>Figura 3. 17. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para el Tiempo Final de Fraguado.</i> | 69 |

Capítulo IV

SEGUNDA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN: CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DEL PRODUCTO FINAL

| | |
|---|----|
| <i>Figura 4. 1. Componentes del Cemento A, según DRX.</i> | 80 |
| <i>Figura 4. 2. Componentes del Cemento B, según DRX.</i> | 81 |
| <i>Figura 4. 3. Identificación de Ca₉(HPO₄)(PO₄)(OH) en a) el Cemento A y b) el Cemento B, utilizando DRX.</i> | 82 |
| <i>Figura 4. 4. Espectrograma de Análisis Infrarrojo del Cemento A</i> | 83 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| <i>Figura 4. 5. Espectrograma de Análisis Infrarrojo del Cemento B</i> | 84 |
| <i>Figura 4. 6. Valores de pH de la solución Ringer, de 0 a 168 horas.</i> | 85 |

Apéndice A

CONSIDERACIONES SOBRE EL HUESO

| | |
|--|----|
| <i>Figura A. 1. Corte esquemático del hueso.</i> | 92 |
| <i>Figura A. 2. Localización y formación de células óseas.</i> | 93 |

Capítulo I
ANTECEDENTES

| | |
|---|----|
| <i>Tabla I. 1. Tipos de Respuesta inducidas por las biocerámicas en el tejido que lo rodea.</i> | 6 |
| <i>Tabla I. 2. Composición de algunos vidrios y vitrocerámicas bioactivos (% en peso).</i> | 7 |
| <i>Tabla I. 3. Compósitos biocerámicos. (PLA=Ácido Poliláctico, PGA=Ácido Poliglicólico).</i> | 8 |
| <i>Tabla I. 4. Usos actuales de las Biocerámicas. (HAP=Hidroxiapatita, PE=Polietileno, PLA=Ácido Poliláctico, TCP=Fosfatotricálcico).</i> | 10 |
| <i>Tabla I. 5. Compuestos de fosfatos de calcio utilizados como componentes en la fase de polvos de los cementos.</i> | 14 |
| <i>Tabla I. 6. Aditivos utilizados principalmente en la fase líquida de las biocerámicas de fosfatos de calcio.</i> | 16 |
| <i>Tabla I. 7. Fosfatos de calcio que precipitan a Temperatura ambiente o corporal</i> | 18 |
| <i>Tabla I. 8. Compuestos de fosfatos de calcio que precipitan a Temperatura ambiente o corporal en el sistema $\text{Ca(OH)}_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$.</i> | 20 |
| <i>Tabla I. 9. Propiedades Mecánicas del Hueso Humano.</i> | 21 |

Capítulo II
MATERIAS PRIMAS, SÍNTESIS DE MATERIALES Y
TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

| | |
|--|----|
| <i>Tabla 2. 1. Reactivos sólidos utilizados en la síntesis de la cerámica cementante.</i> | 29 |
| <i>Tabla 2. 2. Reactivos líquidos utilizados en la síntesis de la cerámica cementante.</i> | 29 |
| <i>Tabla 2. 3. Formulación básica de los cementos óseos.</i> | 33 |
| <i>Tabla 2. 4. Formulación complementaria de los cementos óseos.</i> | 33 |
| <i>Tabla 2. 5. Relaciones utilizadas de fases líquida y sólida (polvos).</i> | 34 |

Capítulo III

DISEÑO EXPERIMENTAL Y PRIMERA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN

| | |
|--|----|
| <i>Tabla 3. 1. Tipos de malla del juego de tamices.</i> | 54 |
| <i>Tabla 3. 2. Distribución de tamaños de partículas de los cementos óseos.</i> | 57 |
| <i>Tabla 3. 3. Pérdidas de cemento óseo después de la tamización y la molienda.</i> | 57 |
| <i>Tabla 3. 4. Tabla de Análisis de Varianza para Análisis Granulométrico.</i> | 57 |
| <i>Tabla 3. 5. Peso de las muestras sólidas de los cementos óseos.</i> | 58 |
| <i>Tabla 3. 6. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 1.</i> | 59 |
| <i>Tabla 3. 7. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 2.</i> | 59 |
| <i>Tabla 3. 8. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 3.</i> | 59 |
| <i>Tabla 3. 9. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 4.</i> | 60 |
| <i>Tabla 3. 10. Tabla de Análisis de Varianza para Temperaturas de Fraguado.</i> | 66 |
| <i>Tabla 3. 11. Tabla de Análisis de Varianza para el Tiempo Inicial de Fraguado.</i> | 67 |
| <i>Tabla 3. 12. Tabla de Análisis de Varianza para el Tiempo Final de Fraguado.</i> | 69 |
| <i>Tabla 3. 13. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para las Temperaturas de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4=Formulación 4).</i> | 70 |
| <i>Tabla 3. 14. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para el Tiempo Inicial de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4 = Formulación 4).</i> | 71 |
| <i>Tabla 3. 15. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para el Tiempo Final de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4 = Formulación 4).</i> | 72 |
| <i>Tabla 3. 16. Variabilidad de los modelos utilizados para la Temperatura de Fraguado y los Tiempos Inicial y Final de Fraguado.</i> | 73 |
| <i>Tabla 3. 17. Cementos con las mejores respuestas de los ensayos realizados en la Primera Etapa de Experimentación.</i> | 74 |

Capítulo IV

**SEGUNDA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN:
CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DEL
PRODUCTO FINAL**

| | |
|---|----|
| <i>Tabla 4. 1. Asignación de los nuevos nombres de los cementos para la Segunda Etapa de Experimentación.</i> | 76 |
| <i>Tabla 4. 2. Tiempos de cohesión de los cementos seleccionados y su comparación con sus correspondientes Tiempos de Trabajo.</i> | 77 |
| <i>Tabla 4. 3. Valores promedio para la Resistencia a la Compresión C y el Módulo de Young E para los Cementos A y B, a las 24 h y 168 h de iniciada la reacción.</i> | 78 |
| <i>Tabla 4. 4. Densidad de los Cementos A y B obtenidos por el Método del Picnómetro.</i> | 78 |
| <i>Tabla 4. 5. Valores de pH de los Cementos A y B de 0 a 168 h.</i> | 84 |

Apéndice B

ANÁLISIS DE EXPERIMENTOS

| | |
|--|----|
| <i>Tabla B.1. Tabla de Análisis de Varianza para el modelo bifactorial de efectos fijos.</i> | 96 |
| <i>Tabla B.2. Tabla de la Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan</i> | 97 |

Los cerámicos con aplicaciones en el cuerpo humano ó *Biocerámicos*, constituyen una de las principales líneas de investigación de las Cerámicas. Se tienen datos que la primera aplicación clínica de un biocerámico fue con Yeso de París, pero no es sino hasta la década de los 60's cuando se consideró formalmente la aplicación de las cerámicas como implantes en el organismo. Debido a los requerimientos específicos de ser utilizadas como un biomaterial, sólo un pequeño número de cerámicas pueden ser usados. Dentro de los biocerámicos se pueden incluir algunos vidrios, cementos, vitrocerámicos, cerámicos que contienen carbón, etc. El principal uso clínico de los biocerámicos es su implantación en hueso y diente, en recubrimientos de válvulas de corazón artificial, ligamentos artificiales y más recientemente en aplicaciones terapéuticas, como las microesferas de vidrios de Ytria-Alumina-Silice para la detección del cáncer de hígado.

El Trabajo de Investigación que se presenta a continuación se enfoca al desarrollo de cementos óseos basados en compuestos de calcio y ZrO_2 . El texto está integrado por los siguientes capítulos:

Capítulo I, Antecedentes. Se describe la situación de las *Biocerámicas* dentro del campo de las *Cerámicas* y los *Biomateriales*, las condiciones clínicas que debe cubrir una biocerámica para ser considerada como tal así como sus clasificaciones. Se da sustento teórico tanto a estos conceptos como el del tema central en sí, que son los biocementos de calcio. En este punto se abordan los aspectos físicos y químicos para entender sobre los sistemas cementantes óseos, el estado del arte de los biocementos de calcio y sus perspectivas futuras.

Capítulo II, Materias Primas, Síntesis de Materiales y Técnicas de Caracterización. En este apartado se puntualiza las materias primas utilizadas en la obtención de los cementos, la síntesis del $\alpha-Ca_3(PO_4)_2$ y el $CaHPO_4$ como componentes de éstos, los factores que afectan las propiedades del cemento y las técnicas de caracterización física y química que se llevan a cabo en las diferentes etapas del proceso de obtención de los cementos.

Capítulo III, Diseño Experimental y Primera Etapa de Experimentación. La investigación se dividió en dos etapas. La primera de ellas analiza el comportamiento de la pasta del cemento y la segunda las propiedades del cuerpo sólido. Así pues, en este Capítulo se expone el Diseño Experimental utilizado en la Primera Etapa de Experimentación así como los resultados obtenidos de éste, los cuales fueron estudiados a través del Análisis de Varianza, la Prueba de Comparación Múltiple de Duncan y la Variabilidad del Modelo.

Capítulo IV, Segunda Etapa de Experimentación: Caracterización Física y Química del Producto Final. Se presentan los resultados de la Segunda Etapa de Experimentación, que consistió en caracterizar física y químicamente el cuerpo sólido del cemento a las 24 horas y a las 168 horas de inicio de la reacción.

Introducción

Capítulo V, Conclusiones, Discusión y Consideraciones Futuras. Este capítulo concluye sobre los resultados de la investigación, discute algunos tópicos sobre la investigación y expone las perspectivas futuras de esta línea de investigación.

Con la finalidad de dar soporte teórico sobre los temas tratados en esta Tesis se anexan dos apéndices, el *Apéndice A* acerca de *Consideraciones sobre el Hueso* y el *Apéndice B* sobre el *Análisis de Experimentos*.

Capítulo I

ANTECEDENTES

1.1. La Cerámica

En la historia del hombre, el uso de los materiales cerámicos ha sido para su beneficio y mejoramiento de su condición en el ambiente donde se desenvuelve. La búsqueda de nuevos materiales de este tipo está en progreso continuo. Científicos e ingenieros realizan labores de investigación para modificar las características de los ya existentes con la finalidad de crear nuevos productos.

El término "*Cerámica*" proviene de *Keramos*, antigua palabra griega utilizada para identificar los objetos hechos de arcilla cocida [15]. Los cerámicos más comunes están constituidos de óxidos, carburos y nitruros, además de silicatos, boruros, fosfuros, sulfuros y telurios; entre otros [17].

Las composiciones químicas de los materiales cerámicos varían considerablemente, desde compuestos sencillos a mezclas de muchas fases; por lo que las propiedades de los materiales cerámicos también variarán, dependiendo principalmente por los tipos de enlaces que se puedan presentar.

Por su estructura química los cerámicos pueden ser cristalinos, amorfos o mezclas de ambos. Se comportan usualmente como buenos aislantes eléctricos y térmicos debido a la ausencia de electrones conductores, normalmente poseen temperaturas de fusión relativamente altas y, así mismo, una gran estabilidad en la mayoría de los medios más agresivos debido a sus enlaces. La mayoría de estos materiales presentan una alta dureza y una gran resistencia al calentamiento y al desgaste, pero su principal desventaja es la fragilidad mecánica [1].

La definición usual de cerámica es *“una clase de sólido inorgánico, no metálico que está sujeto a altas temperaturas en su uso o manufactura”* [17]. No obstante, a pesar de conocer las características y propiedades de los materiales cerámicos, no existe una definición exacta y aceptada del concepto *“Cerámica”*, que semánticamente sea resultado del desarrollo tecnológico y de la evolución histórica de este tipo de material.

Una tentativa reciente de poner al día el término *Cerámica* ha sido hecha por investigadores rusos: *“Cerámicas son materiales policristalinos consolidados, basados en compuestos de los metaloides de los grupos IIIA a VIA con cualquier metal, y que son sintetizados por tecnologías en las que es necesario el transporte de masa, dando por resultado la unión de los componentes”*. Aunque esta definición es significativamente importante por su tendencia científica, parece perder significación cuando se compara con definiciones más generales y recientes, entre las cuales; la definición de W.D. Kingery sigue siendo hoy la más aceptada: *“El arte y la Ciencia de hacer y usar artículos que tienen al estado sólido como su componente esencial y son compuestos en gran parte por materiales inorgánicos no metálicos”*, [28].

Las cerámicas pueden ser clasificadas de acuerdo a muchos criterios: de acuerdo al uso que se les da, a su composición química, tradicional o avanzada, etc. Una de las muchas posibles maneras de clasificar las cerámicas es de acuerdo a su uso. Un grupo de cerámicos lo constituyen los que dan lugar a materiales clásicos como ladrillos, artículos de alfarería, azulejo, etc. En otro grupo se pueden encontrar cerámicas avanzadas, algunos de los principales tipos incluyen:

- 1) Electrocerámicos, tales como ferroeléctricos, ferromagnéticos, piezoeléctricos, superconductores, etc.
- 2) Cerámicos Estructurales, los cuales presentan una alta resistencia a la fractura, tales como el Si_3N_4 , SiC y la ZrO_2 , etc.
- 3) Cerámicos resistentes al desgaste, tales como los boruros, nitruros y carburos,
- 4) Cerámicos ópticos, tales como cromo contaminado de Al_2O_3 , SiO_2 , etc.
- 5) Biocerámicos, tales como la hidroxiapatita, los fosfatos de calcio, etc. [17].

1.2. Los Biomateriales

Cuando la cerámica es aplicada a un sistema biológico recibe el nombre de *Biocerámica*, la cual es a su vez una clasificación de los **Biomateriales**, y tiene como función la de reparar, reconstruir y/o reemplazar partes dañadas o enfermas del cuerpo.

Pero, ¿qué es un biomaterial?. El término *Biomaterial* tiene un origen difícil de precisar, pero se fue consolidando a partir de los primeros Simposios de Biomateriales en la década de los 60s. Debido a que un "biomaterial" es el resultado de la interrelación de varias disciplinas científicas, el concepto debe satisfacer varios criterios, especialmente el médico. Muchas definiciones han sido propuestas para este término. Una de las primeras definiciones aceptadas se enunció en el 6º Simposio Anual Internacional de Biomateriales en 1974, que indica, [23]:

"Un biomaterial es una sustancia sistemática, farmacológicamente inerte diseñada para implantación interna o incorporación en un sistema vivo"

Esta definición ha quedado en desuso debido principalmente a la incompatibilidad del prefijo *bio* con el término *inerte*. Una definición más comprensible fue consensuada y enunciada en la Conferencia de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health), realizada en 1982, [25]:

"Cualquier sustancia -con excepción de una droga- o la combinación de sustancias, sintetizadas o de origen natural que puedan utilizarse en cualquier periodo de tiempo, sea en su totalidad o como parte del sistema tratado, para aumentar o sustituir cualquier tejido, órgano o función del cuerpo"

La Conferencia de la Sociedad Europea de Biomateriales de 1987, llevada a cabo en Chester, Inglaterra; estuvo en desacuerdo con esta definición. En lugar de ella, aceptaron la que fue propuesta por el Profesor *D. F. Williams* [24]:

"Un biomaterial es un material no viable usado en un dispositivo médico, el cual intenta interactuar con sistemas biológicos".

Considerando que el biomaterial interactúa con sistemas biológicos, es indispensable hacer una revisión de algunos conceptos.

1.2.1. Toxicidad

Un material tóxico es aquel que puede liberar sustancias químicas en cantidad suficiente para matar o modificar células de manera directa. Cualquier sustancia puede ser tóxica para un organismo vivo cuando presenta altas concentraciones.

Aunque generalmente se asocia la toxicidad a sustancias como plomo, mercurio, arsénico y berilio, altamente dañinos en poca cantidad, algunas investigaciones han revelado que la toxicidad del material se debe a que ciertos iones de este tipo de metales pueden desnaturalizar proteínas y detener la acción de la respuesta inmunológica. Entre los metales más tóxicos se encuentran, en escala:

Ti < Acero < Cr < Ni < Mo < Co < Cu

No obstante, cabe señalar que algunas aleaciones de estos metales presentan menor toxicidad. Los cerámicos pueden producir cationes que afectan al tejido que rodea al implante dando lugar a ciertos tipos de reacciones adversas. No obstante, muchos materiales cerámicos no muestran efectos tóxicos del todo [25].

1.2.2. Biocompatibilidad

Una definición esencial para comprender los alcances de la *Ciencia de los Biomateriales* es la de *Biocompatibilidad*. Una de las más aceptadas fue propuesta también por D.F. Williams durante la Conferencia de Biomateriales de 1987, [24]:

“Biocompatibilidad es la capacidad de un material de desarrollar una respuesta adecuada en el huésped en una aplicación específica”.

Esto es, que la Biocompatibilidad no sólo significa que un material no debe causar daño dentro de un organismo, sino que además debe existir la promoción de interacción activa entre el material y el tejido circundante. Un material es *“no biocompatible”* si es tóxico y/o causa la muerte del tejido circundante y si además no cumple con el funcionamiento para el cual fue diseñado.

1.2.3. Requerimientos Mecánicos

Estos requerimientos pueden ser divididos en tres categorías: *diseño mecánico* (tal como el tamaño, la geometría, y la flexibilidad, etc.), *durabilidad mecánica* (tiempo de funcionamiento para que no afecte al organismo huésped) y *propiedades físicas* (dureza, tensión, tracción, etc.) [24].

Por lo tanto, un biomaterial para que sea considerado como tal, debe cumplir con los siguientes requisitos mínimos:

- a) Un biomaterial *no debe ser Tóxico*,
- b) Un biomaterial *debe ser biocompatible*,
- c) Un biomaterial *debe satisfacer los requerimientos mecánicos* necesarios.

1.3. Las Biocerámicas y su Clasificación

Como anteriormente se señaló, el ámbito en el que se desarrollan las biocerámicas es multidisciplinario, por lo que es comprensible que cada disciplina aporte diferentes puntos de vista de clasificación de las biocerámicas. Así pues, la **Química** puede clasificarlas en base a la *composición que presenta su estructura* (de qué átomos está formada y qué tipos

de enlaces están presentes), la *Medicina* de acuerdo a la *respuesta que se induce en el tejido que circunda a la biocerámica implantada* y la *Física* por las *propiedades mecánicas y físicas*.

1.3.1. De acuerdo a la Composición Química

No todas las cerámicas presentan Biocompatibilidad, las que la presentan están constituidas principalmente por compuestos químicos de Fósforo, Silicio, Aluminio y Carbono, entre otros [25].

Las biocerámicas se pueden clasificar de acuerdo a su composición química en los grupos presentes en la Figura I. 1. Estos grupos presentan relaciones entre sí y dan origen a materiales compósitos.

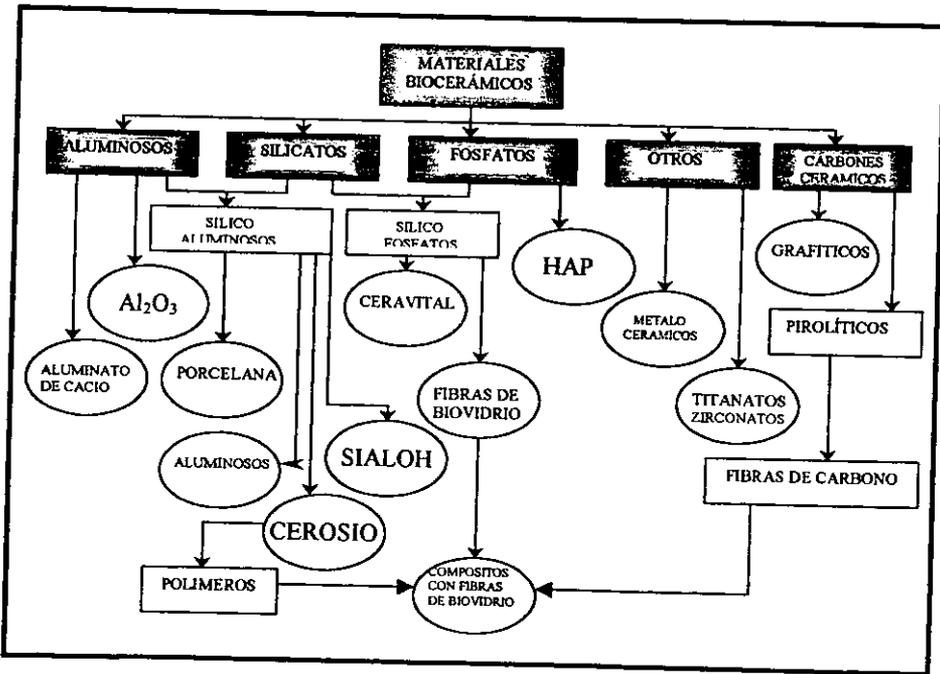


Figura I. 1. Clasificación basada en la Composición Química de las biocerámicas [25].

1.3.2. De acuerdo a la respuesta que se induce en el tejido que circunda a la biocerámica implantada

Sin lugar a dudas, una de las clasificaciones más relevantes es la médico-biológica, la cual está determinada por la respuesta que se obtenga en la interfase de la biocerámica y el tejido que la rodea. En realidad, ningún material implantado en tejidos vivos es inerte, todos dan una respuesta en mayor o menor medida (ver Tabla I. 1). En base a estos tipos de respuesta las biocerámicas se clasifican en las siguientes categorías, [11, 12]:

1.3.2.1. Biocerámicas casi inertes

Se caracterizan por su poca afinidad a formar enlaces interfaciales con el tejido donde se implanta. Debido a esto, generalmente se produce la formación de una cápsula fibrosa entre el tejido biológico y la superficie del implante.

Pueden ser utilizadas en forma densa o porosa, de acuerdo con las necesidades requeridas. Un ejemplo es la **alúmina** (Al_2O_3), - (que fue la primera cerámica usada extensamente en la práctica clínica), utilizada en algunos componentes de prótesis articulares - y como implantes dentales debido a sus excelentes cualidades de resistencia mecánica y al desgaste.

La **zirconia** (ZrO_2) en fase tetragonal, estabilizada por magnesio o itrio, es otro ejemplo de este tipo de biocerámicas. El interés en la zirconia se debe a su alta resistencia a la fractura y a la tensión. Su uso está dirigido a prótesis de cadera y cabeza femoral.

Muchos compósitos de este cerámico se desarrollarán en los próximos 10 años y se determinará si en realidad existe una ventaja clínica [13].

1.3.2.2. Biocerámicas Bioactivas

Un material bioactivo se caracteriza por que tiene una respuesta biológica específica en la interfase del material, y presentan una gran actividad para la formación de enlaces entre el tejido y el material, sin formación de capa fibrosa. Se consideran como cerámicas bioactivas ciertas composiciones de vidrios, vitrocerámicos y compósitos.

Tres características son las que distinguen a estos tipos de vidrios de los vidrios tradicionales de $Na_2O-CaO-SiO_2$, (las composiciones se muestran en la Tabla I.2.):

Tabla I.1. Tipos de respuesta inducidas por las biocerámicas en el tejido que lo rodea, [11].

Si el material es tóxico, el tejido que le rodea muere.

Si el material no es tóxico, pero es biológicamente inactivo (*casi inerte*), se forma un tejido fibroso de grosor variable alrededor del implante, lo que puede llevar al deterioro y malfuncionamiento del implante o del tejido en la interfase, o de ambos.

Si el material no es tóxico y es biológicamente activo (*bioactivo*), se forma un enlace interfacial. El nivel de actividad del implante determina el grosor de la zona interfacial entre el material y el tejido.

Si el material no es tóxico y se disuelve (*reabsorbible*), el tejido circundante reemplaza a la cerámica.

- 1) contienen menos del 60 % mol de SiO_2 ,
- 2) presentan altas concentraciones de Na_2O y CaO y,
- 3) una alta relación $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$.

Estas características hacen que la superficie sea altamente reactiva cuando se expone a un medio acuoso. El mecanismo de enlace de la biocerámica con el hueso, implica la formación de una capa de hidroxiapatita activa biológicamente sobre el implante, entendiéndose por "activa" a la serie de intercambios iónicos y a las reacciones de disolución y precipitación que se generan. No obstante, el tiempo de formación de un enlace, los mecanismos y características del enlace así como de su grosor varían para cada tipo de material. Algunos de los materiales bioactivos disponibles comercialmente para uso clínico son: el vidrio bioactivo 45S5, la vitrocerámica A/W, HA sintética densa y compósitos bioactivos, cuyas composiciones se pueden observar en la Tabla I. 2. Debido a su baja tenacidad, sus aplicaciones se restringen a situaciones donde no se requiere soporte de carga [11].

Tabla I. 2. Composición de algunos vidrios y vitrocerámicas bioactivos (% en peso), [11].

| Componente | 45S5 | 45S54F Bioglass® | 45B15S5 Bioglass® | K6C Ceravital® | K6S Ceravital® | Vitrocerámica A/W |
|------------------------------|------|---------------------|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| SiO_2 | 45 | 45 | 30 | 46.2 | 46 | 34.2 |
| P_2O_5 | 6 | 6 | 6 | | | 16.3 |
| CaO | 24.5 | 14.7 | 24.5 | 20.2 | 33 | 44.9 |
| $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | | | | 25.5 | 16 | |
| CaF_2 | | 9.8 | | | | 0.5 |
| MgO | | | | 2.9 | | 4.6 |
| Na_2O | 24.5 | 24.5 | 24.5 | 4.8 | 5 | |
| K_2O | | | | 0.4 | | |
| B_2O_3 | | | 15 | | | |

1.3.2.3. Biocerámicas Reabsorbibles

Las biocerámicas reabsorbibles son diseñadas para ser degradadas con el tiempo y ser reemplazadas por tejido natural. Esto lleva a una interfase de grosor muy pequeño, casi inexistente. Sin embargo, esto implica una correlación entre la velocidad de reabsorción de la cerámica y la velocidad de regeneración del tejido, que no siempre se da.

Las principales dificultades que se presentan en el desarrollo de éste tipo de cerámicas son:

- 1) Mantener la estabilidad de las condiciones mecánicas de la interfase durante la degradación y reemplazo por tejido huésped.
- 2) Las velocidades de reabsorción pueden variar enormemente de un organismo a otro, dependiendo del tipo de tejido con el que se encuentre en contacto, la edad del receptor y sus condiciones de salud.

Estos criterios imponen considerables limitaciones en el diseño de una biocerámica reabsorbible. En este grupo se encuentran el sulfato cálcico y algunos fosfatos de calcio.

1.3.2.4. Compósitos

Una de las primeras restricciones en el uso clínico de las biocerámicas es la incertidumbre del tiempo de vida necesario para el éxito del funcionamiento del implante, para lo cual se debe tener en cuenta el estado de tensión, el crecimiento celular y la fatiga a la que este estará sometido, entre otros.

Se debe tomar en cuenta que la meta de diseñar un material para implante es que deba ser análogo a las propiedades mecánicas del tejido a sustituir. En caso de sustitución de hueso, muchas biocerámicas tienen las características de dureza similares al hueso, pero presentan características muy pobres de resistencia a la fractura.

Tomando en cuenta estos argumentos, en este trabajo se ha propuesto el desarrollo de materiales con diferentes características de acuerdo a las diferentes necesidades que se presentan, tales como la elasticidad y las propiedades mecánicas. Estos biomateriales son denominados compósitos biocerámicos. En la Tabla I. 3. se muestran algunos de ellos [11].

Tabla I. 3. Compósitos biocerámicos, (PLA=Ácido Poliláctico, PGA=Ácido Poliglicólico) [11].

| TIPO | MATRIZ | REFORZAMIENTO DE LAS FASES |
|------------------------------|--|---|
| I. Compósitos casi inertes | Polysulfone Polietileno PoliMetil Metacrilato Carbon Carbon Resina Epoxy | Fibra de Carbono Fibra de Carbono Fibra de Carbono Fibra de Carbono Carburo de Silicio Alumina/Acero |
| II. Compósitos porosos | Coral HA goniopora | Ácido poliláctico DL |
| III. Compósitos bioactivos | Bioglass Bioglass Colágena Polietileno PoliMetilMetacrilato Polymer HA/Colágena Vitrocerámica A/W | Fibras de Acero inoxidable Fibras de Titanio HAP HAP Fibra de Vidrio (Fosfato-Silicato-Apatita) Vidrios de Fosfato Gelatina-Resorcinol-Formaldehído Zirconia |
| IV. Compósitos Reabsorbibles | PLA/PGA Polihidroxibuturato PLA/PGA | Fibras de PLA/PGA HAP HAP |

1.3.3. De acuerdo a sus Propiedades Físicas

1.3.3.1 Biocerámicas Microporosas

El concepto de biocerámica microporosa fue establecido por Hulbert et al [14] y se basa en que el éxito del material se debe al crecimiento del tejido dentro de los poros del implante. La cerámica debe ser porosa para que se dé el crecimiento del tejido a través del implante. No obstante, la limitación asociada con las cerámicas porosas es que sus propiedades mecánicas disminuyen notablemente. Los poros pueden ser clasificados como microporos, cuando presentan un tamaño de $1\mu\text{m}$, o macroporos cuando tienen un diámetro superior a $100\mu\text{m}$. El tejido vascular no presenta buena aposición en poros que miden por debajo de los $100\mu\text{m}$, por lo que es recomendable que el tamaño de poro de una cerámica oscile entre 100 a $150\mu\text{m}$ para el caso específico del hueso [12].

1.4. Aplicaciones de las biocerámicas

Existen diversos usos clínicos de las biocerámicas y su aprovechamiento dependerá del conocimiento que se tenga de su estructura química.

Las biocerámicas tienen un amplio uso en Medicina y Odontología desde hace más de 20 años. Algunos usos de las principales biocerámicas se listan en la Tabla I. 4. Las aplicaciones clínicas que tienen las biocerámicas se relacionan con reparar partes dañadas del sistema esquelético, entre otras, para inducir el crecimiento de tejido óseo duro y suave, para reemplazar partes del sistema cardiovascular, especialmente de válvulas cardíacas; y recientemente algunas formulaciones de vidrios son usadas terapéuticamente para el tratamiento de tumores.

Las biocerámicas se producen para ser usadas de distintas maneras: como implantes y prótesis, como relleno de espacios en los procesos naturales de restauración, como recubrimiento en un sustrato o como una segunda fase con otro material para dar lugar a un biomaterial compósito.

1.5. Biocementos de Calcio

El principal interés de las cerámicas de calcio es debido a que desde el punto de vista químico son muy parecidas a la parte mineral del tejido óseo del cuerpo humano.

Un *cemento de calcio* consiste de una fase sólida formada por polvos de compuestos de calcio y semillas o nucleadores; y una fase líquida, compuesta de una solución de sales y aditivos acelerantes, que al mezclarse fraguan a temperatura fisiológica dando lugar a la biocerámica.

Tabla I. 4. Usos actuales de las Biocerámicas. (HAP=Hidroxiapatita, PE=Polietileno, PLA=Ácido Poliláctico, TCP=Fosfato tricálcico), [11].

| Tipo de Aplicación | Biocerámica | Tipo de Biocerámica |
|---|---|---|
| Aplicaciones Ortopédicas | Al ₂ O ₃ ZrO ₂ estabilizada HAP-PE Fosfatos de Calcio | Casi Inerte Casi Inerte Compósitos Compósitos |
| Recubrimientos para enlace químico | HAP Vidrios Bioactivos Vitrocéramicas Bioactivas | Reabsorbibles Bioactivos Bioactivos |
| Implantes Dentales | Al ₂ O ₃ HAP Vidrios Bioactivos | Casi Inerte Reabsorbibles Bioactivos |
| Alveolar | Al ₂ O ₃ HAP HAP-autógenos HAP-PLA Vidrios Bioactivos | Casi Inerte Reabsorbibles Compósitos Compósitos |
| Otorrinolaringología | Al ₂ O ₃ HAP Vidrios Bioactivos Vitrocéramicas Bioactivas | Casi Inerte Reabsorbibles Bioactivos Bioactivos |
| Tendones y Ligamentos artificiales | PLA-Fibra de Carbón | Compósitos |
| Válvulas de Corazón Artificial | Recubrimientos de carbón pirrolítico | Reabsorbibles |
| Recubrimientos para crecimiento de tejido (ortopédico, prótesis, cardiovascular y dental) | Al ₂ O ₃ | Casi Inerte |
| Rellenos temporales en hueso | TCP. Sales de calcio y fósforo | Reabsorbibles |
| Periodontal | HAP HAP-PLA TCP | Reabsorbibles Compósitos Reabsorbibles |
| Reconstrucción Maxilofacial | Sales de Calcio y Fósforo Vidrios Bioactivos | Bioactivos |
| Accesos percutáneos | Al ₂ O ₃ HAP HAP-PLA Vidrios Bioactivos | Casi Inerte Reabsorbibles Compósitos Bioactivos |
| Fijación Ortopédica | Vitrocéramicas Bioactivas Vidrios Bioactivos HAP | Bioactivos Bioactivos Reabsorbibles |
| Cirugía Espinal | Fibras de Carbón-PLA Fosfatos de Calcio-Fibras de Vidrio-PLA | Compósitos Compósitos Compósitos |
| Aplicaciones Terapéuticas | Vitrocéramicas Bioactivas HAP Microesferas de Vidrios de Ytria-Aluminio-silicio (Cáncer de Hígado) Vitrocéramicas de Fe ₂ O ₃ -CaO-B ₂ O ₃ -P ₂ O ₅ (Cáncer) | Bioactivos Reabsorbibles Compósitos Bioactivos |

Las ventajas que cabe esperar con este tipo de biocerámicas en cuanto a su aplicación como biomateriales para la reconstrucción ósea, son:

- 1) Moldeabilidad y fluidez inicial para que sean inyectables, fácil manipulación,
- 2) Buena aposición entre el cemento y el tejido circundante,
- 3) Ausencia de toxicidad y de efectos exotérmicos durante el fraguado,
- 4) Capacidad de fraguar en contacto con los fluidos corporales,
- 5) Tiempos de fraguado y de endurecimientos razonables,
- 6) Mínimos cambios de volumen durante el fraguado,
- 7) Propiedades mecánicas apropiadas,
- 8) Reabsorción controlada con liberación de productos no tóxicos que puedan ser metabolizados o excretados por el organismo.

Entre las principales aplicaciones se pueden citar:

- 1) Sustitución de hueso faltante por trauma o cirugía,
- 2) Adhesivo de prótesis,
- 3) Promotor de crecimiento óseo a su alrededor,
- 4) Fijador de implantes dentales,
- 5) Revestimiento protector de pulpa dental y,
- 6) Relleno de cavidades o defectos.

Una de las biocerámicas de fosfatos de calcio más estudiadas desde hace ya un par de años es la Hidroxiapatita, a la cual se le han determinado sus propiedades físicas y químicas así como se le ha dado un sinnúmero de aplicaciones clínicas. La existencia de la hidroxiapatita en diferentes disposiciones estructurales ha traído como consecuencia que el estudio de este biomaterial se diversifique. Diferentes resultados obtenidos de la implantación en animales han demostrado que la bioactividad de una cerámica de calcio es aún mayor cuanto más se asemeja a la composición mineral del hueso [3, 4].

Las principales limitaciones de las cerámicas de fosfatos de calcio derivan de sus propiedades mecánicas que en general tienen valores bajos de resistencia al impacto y a la tracción, lo que las hace bastante frágiles.

En las aplicaciones clínicas, esta propiedad determina que ciertas cerámicas sean usadas en partes específicas del cuerpo humano como son la caja torácica o el cráneo, sitios en donde el esfuerzo mecánico o de fricción no es tan alto como en las extremidades o las uniones óseas; o bien, que sean usadas como recubrimiento de implantes metálicos, donde la función mecánica corresponde al componente metálico.

1.5.1. Fraguado y endurecimiento de la biocerámica

Como se ha mencionado anteriormente, la utilidad de un cemento está en función de la capacidad que posee de formar, después de ser mezcladas su fase en polvo con una fase líquida, una masa coherente que con el transcurso del tiempo endurece en el ambiente

adecuado y a 37°C, presentando cierta resistencia mecánica. Inicialmente da lugar a una pasta con características plásticas, que puede ser moldeada y adaptarse perfectamente a las cavidades en que se usa como relleno.

En general se considera que la transformación de la pasta inicial a la condición de un cuerpo sólido tiene lugar en dos etapas (Figura I. 2). En la primera, la masa pierde su plasticidad de manera que si se moldea nuevamente o se mezcla con mayor cantidad de líquido, la plasticidad no se recupera o se recupera parcialmente. En la segunda etapa tiene lugar la consolidación, aumentando la dureza y la resistencia mecánica hasta obtenerse una consistencia sólida. Estos procesos se conocen como etapas de fraguado y endurecimiento. Cabe señalar que el mecanismo por el cual tienen lugar los cambios descritos no es el mismo en todos los materiales cementantes, en el caso de los cementos de fosfatos de calcio el fraguado y el endurecimiento se deben a la precipitación de cristales de hidroxapatita deficiente en calcio.



Figura I. 2. Etapas de un sistema cementante.

Es difícil establecer un mecanismo único responsable del fraguado. El proceso se ve influenciado por diferentes factores, como fuerzas de cohesión entre las partículas de la pasta fresca causadas por las Fuerzas de van der Waals, los cambios químicos

correspondientes, los valores termodinámicos y la presencia de precipitados coloidales que afectarán la viscosidad del fluido inicial.

1.5.2. Factores que afectan las propiedades del cemento

Para poder optimizar las características de un cemento de este tipo es necesario plantear cuales son los factores principales que lo afectan. Uno de los factores que afectan al cemento son las condiciones ambientales, que se deben entender como las condiciones fisiológicas en las que se encuentra el cemento, por lo que es necesario simular lo más fielmente posible el ambiente fisicoquímico en el que estará implantado. Los factores se enlistan a continuación.

Factores de la fase sólida

- a) Naturaleza de los componentes,
- b) Propiedades de los componentes,
- c) Aditivos (reactivos utilizados como semillas, aceleradores, retardadores,...),
- d) Tamaño de partícula de los componentes sólidos.

Factores de la fase líquida

- a) Aditivos (aceleradores, retardadores,...),
- b) pH.

Factores de mezclado

- a) Relación líquido/polvo (L/P)

Factores ambientales

- a) Temperatura,
- b) Humedad,
- c) pH ambiental.

1.5.3. Respuestas del sistema cementante en el hueso

Los sistemas cementantes pueden comportarse de manera distinta al momento de entrar en contacto con el hueso. Este tipo de cerámicas pueden presentar osteoinducción, osteoconducción u osteotransducción. La ***Osteoinducción*** es la respuesta se presenta cuando el cemento induce la formación de hueso, la ***Osteoconducción***, llamada también ***Osteointegración*** ocurre cuando se promueve el crecimiento de hueso en su superficie y la ***Osteotransducción*** se genera al colocarse la cerámica durante un tiempo y poco a poco es sustituido por hueso natural [7].

1.6. Química de los cementos óseos de fosfatos de calcio

1.6.1. Componentes de la Fase Sólida (Polvos)

1.6.1.1. Componentes Principales

La composición de la fase sólida del cemento variará dependiendo de la reacción de fraguado que se quiera conseguir. En la Tabla I.5 se muestran todos los fosfatos de calcio probables para formar parte de la fase de polvos. No es posible conocer prioritariamente qué combinaciones darán lugar a un producto cementante, ya que esto puede depender de muchos factores como la reactividad de los productos, la morfología de los cristales que precipitan, etc. Como se puede observar en dicha tabla, los componentes de la fase sólida se obtienen principalmente del sistema ternario $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-H}_2\text{O}$. Los compuestos que contienen sodio, magnesio, potasio, cloro o fluor son estudiados actualmente y se cree que tendrán una sólida aplicación biomédica.

Tabla I. 5. Compuestos de fosfatos de calcio utilizados como componentes en la fase de polvos de los cementos, [19].

| Ca/P | Compuesto | Fórmula |
|----------|--|--|
| 0.50 | Fosfato Monocálcico Monohidratado (MCPM) | $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ |
| 0.50 | Fosfato de Calcio y Zinc (CZP) | $\text{CaZn}_2(\text{PO}_4)_2$ |
| 1.00 | Fosfato Dicalcico Dihidratado (DCPD) | $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ |
| 1.00 | Fosfato Dicalcico (DCP) | CaHPO_4 |
| 1.00 | Rhenanita (RH) | CaNaPO_4 |
| 1.00 | Fosfato de Calcio y Fósforo (CPP) | CaKPO_4 |
| 1.00 | Fosfato Cálcico de Potasio y Sodio (CSPP) | $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ |
| 1.28 | Whitlockita de Magnesio (MWH) | $\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$ |
| 1.33 | Fosfato Octacálcico (OCP) | $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ |
| 1.33 | Fosfato Tricalcico de Magnesio (MTCP) | $\text{MgCa}_3(\text{PO}_4)_6$ |
| 1.35 | Fosfato de Calcio Amorfo (ACP) | |
| 1.42 | Whitlockita Sódica (SWH) | $\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ |
| 1.50 | Hidroxiapatita Deficiente en Calcio (CDHA) | $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ |
| 1.50 | Fosfato Tricalcico β (β -TCP) | $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ |
| 1.50 | Fosfato Tricalcico α (α -TCP) | $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ |
| 1.67 | Hidroxiapatita Precipitada (PHA) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ |
| 1.67 | Hidroxiapatita Sinterizada (SHA) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ |
| 1.67 | Cloroapatita (CLA) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ |
| 1.67 | Fluoroapatita (FA) | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ |
| 2.00 | Fosfato Tetracálcico (TTCP) | $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{O}$ |
| 2.00 | Espodiosita (SP) | $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$ |
| ∞ | Carbonato de Calcio (calcita o aragonita) | CaCO_3 |
| ∞ | Dolomita (DOL) | $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ |

1.6.1.2. Aditivos de la Fase Sólida

Para que exista la formación cristalina del producto final, es necesario el desarrollo de una fase de nucleación y otra de crecimiento de cristales a partir de una solución saturada. Los tipos de nucleación son básicamente dos, la nucleación homogénea y la nucleación heterogénea. La nucleación de tipo homogénea ocurre cuando los núcleos cristalinos se forman exclusivamente a partir de los mismos reactivos, mientras que en la de tipo heterogéneo se produce por la introducción de semillas o embriones de composición química distinta a la que existe en el líquido concentrado. La nucleación heterogénea es más utilizada que la homogénea por que requiere soluciones menos saturadas y porque se puede hacer uso de iones externos, partículas sólidas, superficies sólidas, etc., en aquellas soluciones que no pueden nuclear [21].

Para facilitar la reacción de fraguado de los cementos de fosfatos de calcio es común el uso de la nucleación heterogénea debido a que los tiempos de formación de los cristales de hidroxiapatita deficiente en calcio son considerados muy prolongados dentro de la aplicación clínica. Así pues se utilizan semillas en este tipo de cementos como la Hidroxiapatita estequiométrica ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) o la deficiente en calcio ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$). Los parámetros que permiten optimizar la semilla es la cantidad añadida y su cristalinidad. El efecto fisicoquímico de los nucleadores no ha sido evaluado del todo, pero se considera que reducen los tiempos de fraguado de la cerámica. Existen casos en que el efecto que se desea es el contrario, es decir, retardar un fraguado rápido como ocurre con aquellas cerámicas que contienen Fosfato Dicalcico Dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) o Brushita, para lo cual se hace uso de Sulfato de Calcio Hemihidratado, Sulfato de Calcio Dihidratado y Pirofosfato Cálcico [19].

1.6.2. Componentes de la Fase Líquida

La función principal de la fase líquida es la de actuar como vehículo para la disolución de los reactivos y la precipitación de los productos. Como fase líquida se puede utilizar agua bidestilada, o bien soluciones acuosas de sales inorgánicas o de compuestos orgánicos, que pueden tener efectos acelerantes o retardadores sobre el fraguado en la cerámica. En la Tabla 1.6 se muestran algunos aditivos posibles. Se incluyen aditivos inorgánicos, compuestos orgánicos e incluso moléculas bioactivas y factores de crecimiento, que pueden ser incorporadas en el cemento para mejorar su bioactividad.

El uso de acelerantes ha sido estudiado en distintas formulaciones. Una de las rutas de investigación iniciales fue la de *Brown y Chow* a partir de TTCP y DCP a los que se les adicionó una solución de Ácido Fosfórico [2,3]. Posteriormente *Driessens et al* [9] han aplicado el uso de sales de sodio (Na_2HPO_4 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) en cerámicas con formulaciones basadas en α -TCP, para lo cual han propuesto este comportamiento hipótesis en base al efecto del ion común.

Tabla I. 6. Aditivos utilizados principalmente en la fase líquida de las biocerámicas de fosfatos de calcio. [19].

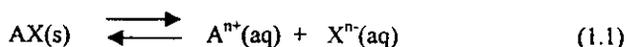
| Componentes | Compuesto |
|-------------------------|--|
| Sodio | NaF, Na ₂ CO ₃ , NaHCO ₃ , Na ₂ SO ₄ , Ortofosfatos de potasio, Na ₂ SiO ₃ |
| Potasio | KF, K ₂ CO ₃ , K ₂ SO ₄ , K ₂ SiO ₃ , Ortofosfatos de potasio |
| Magnesio | MgHPO ₄ , Mg ₃ (PO ₄) ₂ ·xH ₂ O, MgF ₂ , MgCO ₃ , MgO, CaMg(CO ₃) ₂ , Mg(OH) ₂ , MgSO ₄ |
| Zinc | Zn ₃ (PO ₄) ₂ ·4H ₂ O, ZnF ₂ , ZnCO ₃ , ZnSO ₄ , ZnO, Zn(OH) ₂ |
| Calcio | CaSO ₄ , CaSO ₄ ·½H ₂ O, CaSO ₄ ·2H ₂ O, CsF ₂ , CaCO ₃ |
| Biopolímeros | Proteínas, péptidos, proteoglicanos, carbohidratos |
| Ácidos Orgánicos | Ácido cítrico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido tartárico |
| Ácidos Inorgánicos | Ácido Fosfórico |
| Polímeros sintéticos | Ácido poliláctico, ácido poliglicólico |
| Antibióticos | Gentamicina |
| Factores de crecimiento | Osteocalcina, Proteínas GLA, BMP |

1.6.3. Constante del Producto de Solubilidad

El fraguado y endurecimiento del biocemento así como muchas de sus características fisicoquímicas son determinadas por los mecanismos que controlan la disolución y precipitación de los componentes. Por esta razón, es necesario conocer la naturaleza de las reacciones que tienen lugar y la química de las soluciones de los fosfatos de calcio.

La conducta de solubilidad de los componentes de los biocementos de calcio depende de su composición y de su forma cristalográfica. El conocimiento acerca de su conducta nos ayudará a comprender y controlar la precipitación o disolución del biocemento en condiciones *in vivo* [27]. La *precipitación* de un compuesto mineral ocurre cuando la solución acuosa es saturada del mismo compuesto mineral y, por el contrario, la *disolución* tiene lugar cuando la solución acuosa que rodea al compuesto mineral está hiposaturada [29].

Para describir esta conducta, es necesario tener como referencia al *producto de solubilidad termodinámico*, que describe el estado de equilibrio entre el componente mineral y la fase acuosa. La reacción que gobierna este equilibrio para un compuesto simple AX, es representada por,



El cambio en la *energía libre de Gibbs* para la reacción de la Ecuación 1.1. está dado por,

$$\frac{\Delta G}{RT} = \frac{\mu^{\circ}_{A,aq} + \mu^{\circ}_{X,aq} - \mu_{AX,s}}{RT} + \ln I_p^{AX} \quad (1.2)$$

donde μ° representa la energía libre estándar molar de Gibbs de las especies y $\mu_{AX,s}$ la correspondiente al sólido, R es la constante universal de los gases y T la temperatura termodinámica en K.

El *producto de actividad iónica* I_p^{AX} para el compuesto AX está definido por,

$$I_p^{AX} = (A^{n+})(X^{n-}) \quad (1.3)$$

En el equilibrio $\Delta G = 0$, por lo que la Ecuación 1.2 se reduce a la Ecuación 1.4,

$$\frac{\mu_{A,aq}^\circ + \mu_{X,aq}^\circ - \mu_{AX,s}^\circ}{RT} = -\ln I_p^{AX} = -\ln K_{ps}^{AX} \quad (1.4)$$

En la ecuación 1.4 se introduce la *constante del producto de solubilidad*, o K_{ps} , que es la representación numérica del producto de solubilidad termodinámico. Para un compuesto con composición $A_\alpha B_\beta C_\gamma D_\delta E_\epsilon F_\phi$, su correspondiente K_{ps} se denota como se observa en la Ecuación 1.5.

$$K_{ps} = (A)^\alpha (B)^\beta (C)^\gamma (D)^\delta (E)^\epsilon (F)^\phi \quad (1.5)$$

donde las cantidades entre paréntesis son las actividades iónicas en equilibrio.

En términos generales, la expresión del producto de solubilidad de un compuesto es el producto de las concentraciones de los iones que lo constituyen, cada una de ellas elevada a una potencia que corresponde al número de iones presentes en la fórmula del compuesto [29].

En la Tabla 1.7. se recogen los valores de las constantes del producto de solubilidad de los fosfatos de calcio que precipitan a temperatura ambiente y corporal, así como sus respectivos intervalos de pH.

Combinando las Ecuaciones 1.2. y 1.4 obtenemos,

$$\frac{\Delta G}{RT} = \ln(I_p^{AX}) - \ln(K_{ps}^{AX}) = \ln \frac{I_p^{AX}}{K_{ps}^{AX}} = \ln S \quad (1.6)$$

donde S es conocida como el *grado de saturación termodinámico*.

Cuando $S = 1$ la solución acuosa es saturada con respecto al compuesto AX. Para $S < 1$, la solución acuosa está infrasaturada y $\Delta G < 0$, por lo que la reacción de la Ecuación 1.1 tiende hacia la derecha y el sólido se disuelve. Para $S > 1$, la solución acuosa es supersaturada y $\Delta G > 0$, por lo que la reacción tiende hacia la izquierda y el producto se precipita o bien, existe crecimiento de AX [27].

Tabla I. 7. Fosfatos de calcio que precipitan a Temperatura ambiente o corporal, [10].

| C/P | Fosfato de Calcio | Fórmula | $-\log(K_{ps})$ 25°C | $-\log(K_{ps})$ 37°C | PH |
|------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|
| 1.35 | Fosfato de Calcio Amorfo | - | | | 4 - 9 |
| 0.50 | Fosfato Monocálcico Monohidratado | $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ | Muy soluble | - | 0 - 2 |
| 1.00 | Fosfato Dicálcico Dihidratado | $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ | 6.59 | 6.63 | 2 - 6 |
| 1.33 | Fosfato Octacálcico | $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ | 96.6 | 95.9 | 5.5 - 7.0 |
| 1.50 | Hidroxiapatita Deficiente en Calcio | $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5(OH)$ | 85.1 | - | 6.5 - 9.5 |
| 1.67 | Hidroxiapatita Precipitada | $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ | 117.1 | - | 9.5 - 12 |

1.6.4. Diagramas de solubilidad

La solubilidad de un componente mineral AX en soluciones acuosas se representa por el sistema $A(OH)_n - H_nX - H_2O$, la cual puede ser descrito por dos variables, la concentración de los iones A^{n+} y la concentración de los iones X^{n-} . No obstante, si la base $A(OH)_n$ o el ácido H_nX es débil, es necesario la introducción de una tercera variable, el pH, el cual permite describir completamente el comportamiento de la solubilidad del compuesto AX. Las representaciones gráficas de estas variables son llamadas *Diagramas de Solubilidad*.

El uso de los diagramas de solubilidad no es recomendable para soluciones de electrolitos como los fluidos fisiológicos. Esto se debe a la presencia de los numerosos componentes, lo que implicaría que para cada composición particular se necesitaría un diagrama de solubilidad específica.

Una descripción más apropiada de la solubilidad en fluidos fisiológicos de un compuesto mineral AX es el Diagrama de Actividad, en donde la actividad iónica del producto es obtenida a partir de la Ecuación 1.3 a través de las propiedades de los logaritmos,

$$\log(I_p^{AX}) = \log(A^{n+}) + \log(X^{n-}) \quad (1.7)$$

1.6.5. Diagrama de solubilidad de $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$

Varios de los componentes de un biocemento de fosfatos de calcio (ver Tabla 1.5, Tabla 1.8) se encuentran en el Diagrama de Solubilidad del sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ (Figura 1.3). Como se mencionó anteriormente, para este tipo de diagramas es necesario conocer la concentración de los componentes y los valores de pH.

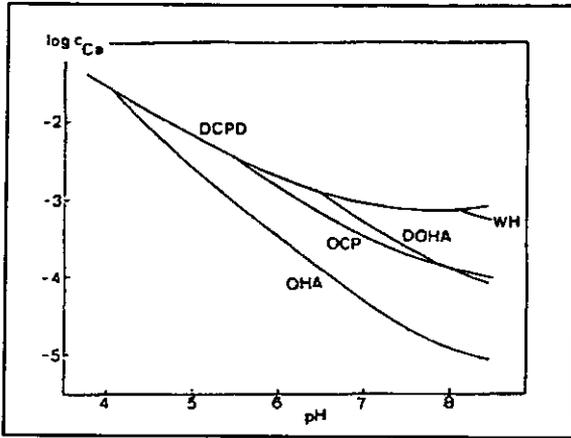


Figura I. 3. Diagrama de solubilidad de $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$, - (DCPD= $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, OCP= $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, DOHA= $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$, WH= $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$, OHA= $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). [27].

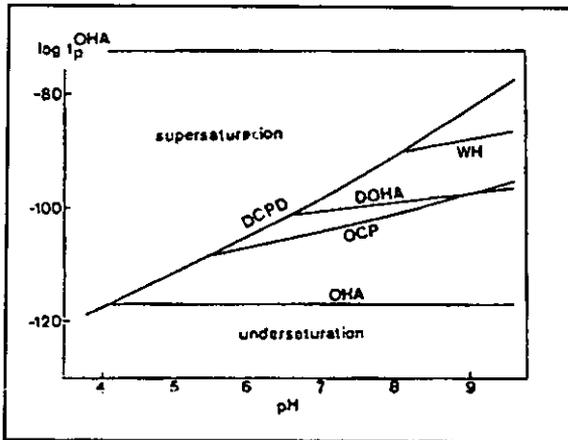


Figura I. 4. Diagrama de actividad de $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ (supersaturación=supersaturación, undersaturación=hiposaturación), [27].

El contenido de calcio de la solución acuosa es una medida adecuada para los compuestos de este sistema. Se puede observar en la Figura 1.4 que la solubilidad se incrementa en un intervalo de pH de 6 a 10. Esto se debe principalmente al hecho de que el H_3PO_4 es un ácido débil [27].

No obstante, se deben considerar las desviaciones que presentan estos compuestos en soluciones de electrolitos (fluidos fisiológicos). El Diagrama de Actividades del sistema $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$ (Figura 1.4), calculado a partir de la Ecuación 1.6, nos da una medida directa de las desviaciones del equilibrio termodinámico real con respecto al Diagrama de solubilidad de la Figura 1.3.

El comportamiento general de los fosfatos de calcio que precipitan a temperatura corporal en base al Diagrama de Actividad de este sistema se muestran en la Tabla I.8. En la tabla también se incluyen compuestos que no se encuentran en las regiones de pH señaladas en el diagrama.

Tabla I. 8. Compuestos de fosfatos de calcio que precipitan a Temperatura ambiente o Corporal en el sistema $Ca(OH)_2-H_3PO_4-H_2O$, [7].

| C/P | Fosfato de Calcio | Fórmula | Características de Cristalización |
|------|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 0.50 | Fosfato Monocálcico Monohidratado | $Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ | Estable por debajo de pH 2. |
| 1.00 | Fosfato Dicalcico Dihidratado | $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ | Estable entre pH 2 y 4, la nucleación y el crecimiento de los cristales es muy rápido, aún hasta pH 6.5. |
| 1.33 | Fosfato Octacálcico | $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ | La nucleación y el crecimiento es muy rápido entre un pH 6.5 y 8, aún más estable que el $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ o el $Ca_3(PO_4)_2 \cdot XH_2O$. |
| 1.50 | Difosfato Tricálcico | $Ca_3(PO_4)_2 \cdot XH_2O$ | Precipita a altas concentraciones entre un pH 4 y 8, pero se transforma rápidamente a $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ y $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5(OH)$. Cuando se le incorpora iones Mg, el compuesto llega a ser más estable. |
| 1.50 | Hidroxiapatita Deficiente en Calcio | $Ca_9(HPO_4)(PO_4)_5(OH)$ | No precipita espontáneamente a temperatura ambiente o corporal sino tiene como precursores al $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$, al $Ca_8(HPO_4)_2(PO_4)_4 \cdot 5H_2O$ o alguna semilla. |
| 1.67 | Hidroxiapatita Precipitada | $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ | Es el compuesto más estable del sistema a un pH más alto de 4. Precipita directamente arriba de pH 8. No obstante, aun pH bajo, la nucleación puede ocurrir si es iniciado con un fluoruro. |
| 2.00 | Hidróxido de Calcio | $Ca(OH)_2$ | Este sólido es estable sólo en soluciones acuosas que no contienen algún fosfato con un pH arriba de 12. |

1.7. Biomecánica del hueso

El hueso presenta dos tipos principales de tejido, el hueso trabecular y el hueso cortical. El hueso trabecular trabaja principalmente a compresión, mientras que el cortical, trabaja a compresión, tracción y cizalladura (ver Apéndice A). La razón de este comportamiento se debe a que la fase mineral presente le proporciona resistencia a la compresión y a la cizalladura al hueso; mientras que el colágeno le proporciona su resistencia a la tracción.

Tabla I. 9. Propiedades Mecánicas del Hueso Humano, [10].

| Función Mecánica | Hueso |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Densidad | 0.1 - 1.8 g/cm ³ |
| Módulo de Young (Paralela) | 17 - 20 GPa |
| Módulo de Young (Transversal) | 5 - 13 GPa |
| Módulo de Young (Cizalladura) | 3.3 GPa |
| Compresión (Paralela) | 131 - 224 MPa |
| Compresión (Transversal) | 106 - 133 MPa |
| Tracción (Paralela) | 78.8 - 151 MPa |
| Tracción (Transversal) | 51 - 56 MPa |
| Cizalladura (Torsión) | 53.1 - 70 MPa |

A diferencia del hueso trabecular, el hueso cortical es anisotrópico, es decir; su resistencia depende que la carga sea aplicada en la misma orientación de las osteonas. Así pues, las propiedades mecánicas del hueso humano se clasifican de acuerdo a la aplicación de la carga con respecto a la orientación del crecimiento del mismo: paralela, transversal y torsión (Tabla 1.9).

1.8. Estado del Arte en Biocementos de Calcio

Diversos artículos se han publicado acerca de la síntesis, caracterización y aplicación *in vivo* de los cementos basados en fosfatos de calcio, la mayoría con referencia a la evaluación de una propiedad determinada de la biocerámica. No obstante, aun con la cantidad de estas publicaciones ninguna ha demostrado la existencia de una que cubra con todas las expectativas de una biocerámica.

Khairoun et al [16] determinaron factores que controlan la inyectabilidad y manejabilidad de una cerámica cuando se encuentra en una consistencia pastosa (antes de su tiempo de fraguado), esta cerámica que fue la mejor entre una serie de formulaciones, contiene una concentración de 58% de α -Ca₃(PO₄)₂ (α -TCP), 8.5% de Hidroxiapatita precipitada (PHA), 2.5 % de CaHPO₄ y 8.5% de CaCO₃, una relación Líquido/Polvo=0.40 ml/g, un mezclado manual y una concentración de 2 a 4% de Na₂HPO₄ como acelerante. Esta cerámica reportó un 94% de inyectabilidad, un tiempo inicial de fraguado de 4.5 minutos y final de 13

minutos, pero sin reportar tiempo de cohesión y demás variables. Así mismo, *Miyamoto et al* [22] llegaron a la conclusión que el uso de $\text{Na}_x\text{H}_{3-x}\text{PO}_4$ ($0.25 \leq x \leq 1$) como acelerantes reducen el tiempo de fraguado entre 5 y 7 minutos, la mejor de las muestras resultó con $x=1$. Del mismo tipo de cerámicas, pero con formulación distinta, *Fernández et al* [8] desarrollaron un método para determinar tiempos de endurecimiento así como el reporte de acelerantes y nucleadores (Na_2HPO_4 en la fase líquida y PHA en polvos).

Con respecto a las temperaturas de fraguado, *Driessens et al* [6] han reportado la síntesis de cerámicas que presentan una conducta térmica que alcanzan temperaturas de fraguado a temperatura corporal o inferiores, evitando dañar el tejido como cementos de Polimetil Metacrilato o Rostal, cuyas temperaturas de fraguado alcanzan de 70 a 80°C. Aunque los autores omiten las formulaciones, estas cerámicas se basan en CaHPO_4 , α -TCP y $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, pero con deficiencias en las propiedades mecánicas.

Otro factor importante en la reparación y unión del hueso es el tiempo de permanencia en el huésped. *TenHuisen* [26] encontró que bajo ciertas concentraciones de NaF en la hidrólisis del α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ se puede regular el tiempo de permanencia en este tipo de biocerámicas en respuestas *in vivo*, para lo cual realizó determinaciones de área, de solubilidad y de potencial de hidrógeno. No obstante, no se reportan pruebas *in vivo* que realmente lo demuestren. Este factor de tiempo de permanencia es muy importante, sobre todo en el diseño de una biocerámica reabsorbible, ya que como reporta *Hench* [11] se complica por no mantener constante una tensión y estabilidad de la interfase durante el período de degradación así como velocidades de reabsorción, las cuales pueden variar enormemente, - disolución muy alta o muy lenta- dependiendo del tipo de tejido, la edad y la salud del paciente.

La importancia del α -TCP en este aspecto es muy importante, pues, al realizarse la hidrólisis genera hidroxiapatita deficiente en calcio. Por si solo el α -TCP no es recomendable, debido a su alta solubilidad, por lo que es recomendable hacer mezclas con PHA y/o β -TCP para regular periodos de reabsorción. Al respecto, *Yubao et al* [30, 31] haciendo experimentos con cerámicas basadas en α -TCP, ha encontrado que si éste es cristalizado en una apatita no estequiométrica facilita la formación e hueso nuevo debido a que la apatita no estequiométrica es más análoga con la apatita del hueso humano.

Uno de los recientes trabajos, en el campo de la reabsorción es el realizado por *Langstaff et al* [20], que desarrollan un material que regula la función de osteoclastos y osteoblastos (células destructoras y constructoras del hueso, respectivamente), para lo cual utilizan un proceso a altas temperaturas de un precipitado formado de una solución coloidal y estabilizado con aditivos de silicio, como CaSiO_3 o SiO_2 . No se reportan pruebas *in vivo* o *in vitro* del material.

Kurashina et al [18] demostraron que cementos basados en $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, α -TCP y $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ o de la familia TCP muestran una respuesta de biocompatibilidad al hueso que es prácticamente la misma que la hidroxiapatita, sustituto muy conocido del hueso.

En su tesis doctoral, *Ginebra* [10], reporta el diseño de una biocerámica basada en α -TCP, la cual incluye el uso de acelerantes como Na_2HPO_4 (2.5% peso) y de semillas o nucleadores como Hidroxiapatita (2% peso), las cuales en conjunto permiten tiempos de cohesión y fraguado aceptables, pero con disminución de las propiedades mecánicas. También reporta que el uso de compuestos de magnesio es perjudicial al cemento pues retardan los tiempos de fraguado y endurecimiento así como disminuyen sus propiedades mecánicas. Con respecto a la fase líquida se identifica que aditivos orgánicos o de aquellos que forman parte del suero fisiológico no afectan las propiedades físicas, a excepción del Na_2HPO_4 que es utilizado como acelerante. Desde este punto de vista algunas variables se dejaron sin evaluar como la porosidad y la reabsorción.

Los trabajos mencionados reportan propiedades que son deseables en una biocerámica, incluyendo comentarios sobre biocompatibilidad o reabsorción, pero sin evaluar propiedades importantes como las mecánicas, a excepción de lo reportado por *Ginebra*. En este aspecto. *Won Choi et al* [4] consideraron el uso de $\text{Ni}_3\text{Al-Al}_2\text{O}_3$ para incrementar las propiedades mecánicas de estas cerámicas principalmente la de la ruptura, y la baja resistencia a la tracción-compresión-cizalladura. Se reporta que la presencia de un 20% de Al_2O_3 y de un 10% de Ni_3Al , logra incrementar la resistencia hasta 200 MPa y el módulo de fractura hasta $2.3 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$. No obstante estos resultados, los autores mencionan la presencia de microfracturas en los alrededores del sitio donde son depositadas las partículas de Ni_3Al debido a la diferencia de los coeficientes de expansión térmica. Así pues, la presencia de ciertos componentes metálicos en la cerámica podría incrementar las propiedades mecánicas de ella, pero se deben considerar factores como toxicidad, coeficientes de expansión térmica de los componentes, etc.

En 1998, *Hench* [12] publicó una serie de características que se habían obtenido con las biocerámicas y los logros que se esperaba que se alcanzaran el próximo siglo. De su artículo podemos citar, el uso de partículas oximetálicas en biocerámicas como las de Al_2O_3 que tienen excelentes propiedades mecánicas, pero que deben pasar por altos estándares de calidad, especialmente si se aplican a pacientes jóvenes (<50 años).

Otro componente importante que ya es empleado es el ZrO_2 . El interés que presenta el ZrO_2 se deriva de su alta resistencia a la fractura y a cualquier tipo de tensión. Estas propiedades lo hacen idóneo para hueso femoral, que es la parte del cuerpo donde se aplican las cargas de mayor magnitud, pues soportan el peso del cuerpo y son parte esencial del mecanismo de locomoción.

Yamamoto y Kokubo, desarrollaron el biovidrio A/W, cerámica compuesta principalmente de apatita y wollastonita, en ésta se determinó que la incorporación de Al_2O_3 o TiO_2 inhibe el enlace con el hueso. Así mismo, se menciona que los sistemas óxidos $\text{Na}_2\text{O-K}_2\text{O-CaO-MgO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ promueven la bioactividad a ciertas concentraciones límites y con relaciones específicas entre ellas.

1.9. Perspectivas Futuras de las Biocerámicas

El gran reto de cara al uso de biocerámicos de calcio en el cuerpo es el reemplazo o refuerzo de partes corporales tales como hueso deteriorado y viejo por un material que pueda funcionar perfectamente bien por el resto de la vida del paciente. Debido a que en términos generales el promedio de vida oscila alrededor de los 80 años y las mayores necesidades de reemplazo empiezan cerca de los 60 años, las biocerámicas requieren ser eficientes por lo menos durante 20 años.

El diseño de una biocerámica debe contemplar que ésta se someterá a condiciones duras para un cerámico como es el ambiente fisiológico que consta de un medio de soluciones salinas, corrosivas a 37°C y cargas mecánicas multiaxiales.

Las fallas principales en los materiales de implante fabricados durante los últimos 20 años se localizan principalmente en la interfase tejido-biocerámica.

Uno de los aspectos que se tiene contemplado desarrollar en el futuro próximo son los fundamentos teóricos para el desarrollo de una nueva generación a partir de los biocerámicos que ahora existen. En el próximo siglo, la composición, la microestructura y superficie química molecular de varios tipos de biocerámicos serán diseñados para satisfacer los requerimientos biológicos de tejidos óseos.

Referencias

1. Askeland, D. R., "La Ciencia e Ingeniería de Materiales", Editorial Iberoamericana, México, D.F.. [varias páginas], 1987.
2. Brown, E.W., Chow, L.C., "A new calcium phosphate water setting cement", *Cement Research Congress*, American Ceramic Society, Westerville, Ohio, E.U.A., [351-379], 1986.
3. Chow, L.C., "Development of Self-Setting Calcium Phosphate Cements", *Journal of the Ceramic Society of Japan*, Vol. 99, [927-936], 1991.
4. Choi, Je-Won et al, "Reinforcements of Hidroxiapatite Bioceramics by Addition of Ni_3Al and Al_2O_3 ", *Journal of the American Ceramic Society*, Vol. 81, No. 7, [1743-1748], 1998.
5. Cowin, S.C., "The mechanical properties of cortical bone tissues, Bone Mechanics", *CRC Press*, Boca Raton, Florida, E.U.A., [98-127], 1991.
6. Driessens, F.C.M. et al, "Dimensional and thermal behavior of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements", *Journal of Materials Science Letters*, Vol. 14, [4-5], 1995.
7. Driessens, F.C.M., Apuntes del Curso "Cerámicas con Aplicaciones en Medicina", Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM, 2001.
8. Fernández, E. et al "Development of a method to measure the period of swelling of calcium phosphate cements", *Journal of Materials Science Letters*, Vol. 15, [1004-1005], 1996.
9. Fernández, E. et al "Common ion effect on some calcium phosphate cements", *Clinical Materials*, Vol. 16, [99-103], 1994.
10. Ginebra. M. P., "Desarrollo y Caracterización de un cemento óseo basado en fosfato tricálcico- α para aplicaciones quirúrgicas", Tesis Doctoral, *Universitat Politècnica de Catalunya*, Cataluña, España, [varias páginas], 1996.
11. Hench, L. L., "Bioceramics: From Concept to Clinic", *Journal of the American Ceramic Society*, Vol. 74, No. 7, [1487-1510], 1991.
12. Hench, L. L., "Bioceramics: A Clinical Success", *The American Ceramic Society Bulletin*, Julio, No. 7, [67-74], 1998.
13. Hulbert, S. F., "The use of Alumina and Zirconia in Surgical Implants" en: **An Introduction to Bioceramics**, Editores: Hench, L. L. y Wilson, J., *World Scientific*, Massachusetts, E.U.A., [27-34], 1993.

14. Hulbert, S. F., Klawitter, J.J., "Application of Porous Ceramics for the attachment of Load-Bearing Internal Orthopedic Applications", *Biomedical Materials Symp.*, Vol.2, Massachusets, E.U.A., [347-374], 1972.
15. Ichinose, N., "Introduction to Fine Ceramics", John Wiley & Sons, Dorset, U.K., [1-3], 1983.
16. Khairoun, I. et al, "Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, Vol. 9, [425-428], 1998.
17. Kirk-Othmerl, "Encyclopedia of Chemical Technology", Vol. 5, 4a. Edición, John Wiley & Sons, New York, E.U.A., [599-600], 1993.
18. Kurashina, K., "In vivo study of a calcium phosphate cement consisting of α -tricalcium phosphate/ dicalcium phosphate dibasic/ tetracalcium phosphate monoxide". *Biomaterials*, Vol. 18, [147-151], 1997.
19. Lacout, J.L., "Calcium Phosphate as Bioceramics", *Biomaterials*, [81-94], 1992.
20. Langstaff, S. et al, "Resorbable bioceramics based on stabilized calcium phosphates. Part I: rational design, sample preparation and material characterization", *Biomaterials*, Vol. 20, [1727-1741], 1999.
21. Lefever, R.A. (Editor), "Preparation and properties of solid state materials", *Vol. 1: Aspects of Crystal Growth*, Edit. Marcel Dekker, Inc., E.U.A., [196-199], 1971.
22. Miyamoto et al, "In vivo setting behavior of fast setting calcium phosphate cement", *Biomaterials*. Vol. 16, [855-860], 1995.
23. Park, J.B, "Biomaterials Science and Engineering", Plenum Press, New York, USA, [1-3], 1984.
24. Ratner, B.D., Hoffman A. S., Schoen, F.J., Lemons J.E., "Biomaterials Science", San Diego, CA, USA, [varias páginas], 1996.
25. Ravaglioli, A., Krajewski, A., "Bioceramics", Chapman & Hall, London, UK, [4-5, 87-434], 1992.
26. Ten Huysen, K.S. et al, "Hydrolysis of α -tricalcium phosphate in NaF solutions", *Biomaterials*, Vol. 20, [427-434], 1999.
27. Verbeeck, R.M.H., Driessens, F.C.M., "Biomaterials", CRC Press, Boca Raton, Florida, E.U.A., [4, 17-18, 23-24, 41-42, 51-52], 2000.

28. Vincenzini, P. (Editor), **“Fundamentals of Ceramic Engineering”**, Elsevier Applied Science, Cambridge, UK, [varias páginas], 1990.
29. Whitten K.W., Gailey, K.D., **“Química General”**, Editorial McGraw Hill, México, D.F., [492-495], 1994.
30. Yubao, L., **“Hydrolysis and phase transition of alpha-tricalcium phosphate”**, *Biomaterials*, Vol .18, [737-741], 1997.
31. Yubao, L. et al, **“Shape change and phase transition of needle-like non stoichiometric apatite crystals”**, *Journal Materials Science, Materials in Medicine*, No.5, [263-268], 1994.

Capítulo II

MATERIAS PRIMAS, SÍNTESIS DE MATERIALES Y TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

2.1. Reactivos: Elección y Síntesis

Como se mencionó en el Capítulo I, las fases de los reactivos que dan lugar a un cemento de fosfatos de calcio consiste en una líquida y otra de polvos, las cuales al ser mezcladas dan lugar a una pasta que endurece después de un tiempo. En este capítulo se pretende describir y justificar el empleo de los reactivos que componen cada una de las fases así como de la caracterización física, química y microestructural en las distintas etapas del desarrollo del cemento óseo. Algunos de los reactivos se sintetizaron, por lo que se incluye la metodología empleada y la caracterización fisicoquímica pertinente.

2.2. Fase Sólida

2.2.1. Componentes Principales

Los reactivos que componen la fase sólida son de gran importancia, pues la mayoría de las propiedades que adquirirán los cementos se deberá al tipo de componentes empleados en la fase de polvos.

Los componentes empleados en la fase sólida de los cementos óseos a evaluar se muestran en la Tabla 2.1. y los reactivos líquidos utilizados en diferentes etapas del desarrollo de la cerámica se presentan en la Tabla 2.2.

Tabla 2. 1. Reactivos sólidos utilizados en la síntesis de la cerámica cementante.

| Material | Fórmula | Nombre mineral | Tarjeta PDF | Obtención |
|------------------------------|--|-----------------------|-------------|----------------------|
| α -Fosfato tricálcico | $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | | 09-348 | Sintetizada |
| β -Silicato de Calcio | $\beta\text{-CaSiO}_3$ | β -Wollastonita | 43-1460 | Nyco Nyglos M3 |
| Carbonato de calcio | CaCO_3 | Calcita | 05-0586 | J.T.Baker 1288-01 |
| Carbonato de Sodio | Na_2CO_3 | | 19-1130 | J.T.Baker 3602-01 |
| Cloruro de Calcio | CaCl_2 | | 12-56 | J.T.Baker 1332-01 |
| Fosfato ácido de sodio | Na_2HPO_4 | Nahpoita | 35-0735 | Merck 6586 |
| Fosfato dicálcico | CaHPO_4 | Monetita | 09-0080 | Sintetizada |
| Hidroxiapatita | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ | | 09-0432 | Sigma H-0252 |
| Óxido de Zircanio | ZrO_2 | Baddeleyita | 37-1484 | Riedel-de Haën 14603 |
| Sulfato de Calcio | CaSO_4 | Anhidrita | 37-1496 | J.T.Baker 1458-01 |
| Sodio Dihidrógeno fosfato | NaH_2PO_4 | | 10-198 | Merck 6346 |

Para identificar los materiales a usarse en la fase sólida se empleó difracción de rayos X, por lo que en la Tabla 2.1 se incluye el número de la tarjeta cristalográfica PDF y el nombre mineral de estos reactivos.

Tabla 2. 2. Reactivos líquidos utilizados en la síntesis y análisis de la cerámica cementante.

| Material | Fórmula | Obtención |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| Ácido Clorhídrico | HCl | Merck 317 |
| Ácido Ortofosfórico | H_3PO_4 | Merck 573 |
| Ácido Sulfúrico | H_2SO_4 | J.T.Baker 9681-02 |
| Agua | H_2O | Bidestilada |
| Hidróxido de Amonio | NH_4OH | J.T.Baker 9721-02 |
| Solución Ringer | | Preparada |
| Tetracloruro de carbono | CCl_4 | Merck 2222 |

2.2.2. Materiales añadidos como semilla

Diversos compuestos han sido utilizados como semillas en investigaciones recientes. En la década pasada se realizaron diversas investigaciones sobre diferentes tipos de nucleadores en este tipo de cerámicas tales como la Hidroxiapatita (Hidroxiapatita precipitada, Hidroxiapatita sinterizada, Nanoapatita, Hidroxiapatita pirolítica, etc.), fosfato dicálcico y fosfato dicálcico dihidratado. Una de las investigaciones más trascendentales de este punto fue la realizada por *Takezawa et al* [15], en la cual, al trabajar con fosfato dicálcico y fosfato tetracálcico como semillas, se determinó que para una misma cantidad de ellas, el

tiempo de fraguado es menor cuando el tamaño de los cristales de las semillas es pequeño en comparación con las partículas de la solución.

No obstante lo anterior, se debe tomar en cuenta que un exceso de semilla puede perjudicar otras propiedades del cemento tales como las mecánicas o las microestructurales, por lo que debe existir una cantidad crítica de semilla que permita optimizar propiedades tales como los tiempos de cohesión y de fraguado, pero sin contrarrestarle otras propiedades al producto final.

En el caso de las semillas de hidroxiapatita, ensayos realizados por *Ginebra, M.P.* [8] demuestran que no es aconsejable la adición de más de un 2% de semilla a las formulaciones, pues produciría una importante disminución de la resistencia a la compresión y de la inyectabilidad. Desde mi punto de vista, la elección de una semilla requiere de un estudio específico para una determinada formulación, no se puede generalizar una cantidad o un compuesto específico como óptimo. En este trabajo se propone el uso de hidroxiapatita estequiométrica como agente nucleador en una proporción de 2 a 3.5% en las formulaciones que se indican en el apartado 2.5.1.

2.3. Fase Líquida

La fase líquida está constituida básicamente de agua bidestilada o bien una solución acuosa de sales inorgánicas o de ácidos inorgánicos. Diferentes aspectos son importantes a considerar en la preparación de la fase líquida como el tipo de agua usado, el pH de la solución, etc.

El uso de agua deionizada como vehículo garantiza que la única presencia de iones sean los de la sal inorgánica. En el caso de la evaluación de pH, su medición nos proporciona una idea clara de la capacidad de reacción entre los componentes.

Recientemente, *Ishikawa et al* [10], así como *Brown et al* [5] han propuesto el uso de soluciones de fosfatos de calcio como acelerantes en sistemas cementantes de fosfato tetracálcico y fosfato dicálcico en condiciones de temperatura ambiente (25°C) y corporal (37°C). Al igual que estos autores, *Boltong et al* [4] han valorado líneas de investigación haciendo uso de Na_2HPO_4 en diferentes porcentajes en peso, así como de diferentes sistemas cementantes, encontrando que el uso de Na_2HPO_4 en proporciones cercanas al 2 - 2.5% permiten reducir el tiempo de cohesión en comparación con el agua pura. *TenHuisen et al* [16] en cambio ha valorado el comportamiento del NaF en la hidrólisis del $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

De acuerdo a estas referencias, se propone para este trabajo de investigación el uso de Na_2HPO_4 al 2.5% en peso.

Este hecho junto con el manejo de semillas en la fase sólida permiten vislumbrar un gran número de combinaciones para encontrar las propiedades más adecuadas a un cemento de fosfatos de calcio.

El método de obtención consistió en preparar una mezcla estequiométrica y someterla a una rampa de calentamiento de 20°C /minuto, desde temperatura ambiente hasta 1250°C en un crisol de platino, para luego dejarse reaccionar por 15 h. Esto se hacía con la finalidad de asegurar una transformación completa del producto a la fase α . Posteriormente se realizaba un templado en placa de cobre para fijar dicha fase.

La caracterización del α -Ca₃(PO₄)₂ se llevó a cabo por difracción de rayos X utilizando como equipo un difractómetro de rayos X D5000 SIEMENS.

Es poco probable que la muestra se encuentre en su totalidad en fase α . Así, el producto puede contener β -Ca₃(PO₄)₂, α -Ca₂P₂O₇ y Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂. Esto se debe a que la fase α es metaestable y puede producirse la transformación $\alpha \leftrightarrow \beta$ en toda o en parte de la muestra si el templado no es lo suficientemente rápido o si existe un exceso de alguno de los reactivos.

2.4.2. Síntesis de CaHPO₄

Para la síntesis de CaHPO₄ en fase monetita se utilizó una reacción por vía líquida. En proporción estequiométrica se llevó a cabo la reacción dada por la Ecuación 2.2. Inicialmente se disolvió CaCl₂ en agua fría. A esta solución se le incorpora una solución de NH₄OH y este preparado se calentó lentamente hasta ebullición. Una vez alcanzado este punto, se adicionaron cristales de NaH₂PO₄.



Al igual que en el fosfato tricálcico, a este reactivo se le determinó la composición de las fases por medio de estudios de difracción de rayos X.

2.4.3. Fluido Fisiológico

La sangre se compone de un líquido llamado plasma en el cual flotan tres tipos de células: *glóbulos rojos o hematíes, glóbulos blancos o leucocitos y plaquetas* [9]. Desde el punto de vista químico, la sangre está compuesta por agua y de una variedad de sales inorgánicas como el NaHCO₃, el Na₂CO₃, el CaCO₃ y el NaCl así como de compuestos orgánicos como péptidos y polisacáridos. Es de uso generalizado el empleo de fluidos fisiológicos sintéticos en sustitución de la sangre, de los cuales la **solución Ringer** (0.9% NaCl) es el de mayor uso y tiene como objeto de simular las condiciones del cuerpo humano en el que se encontrará el cemento. Otros tipos de fluido fisiológico son el **Plasma Simulado**; compuesto de sales inorgánicas, péptidos, polisacáridos y compuestos con superficie activa que modifican la viscosidad del fluido y el **Fluido Corporal Simulado** que está compuesto exclusivamente de sales inorgánicas.

2.5. Factores experimentales que afectan las propiedades del cemento óseo.

2.5.1. Formulaciones

Uno de los factores más importantes a tomar en cuenta es la planificación de los componentes en las fases por medio de formulaciones. En este proyecto se plantea la valoración de cuatro formulaciones en las que se varía el porcentaje en peso de compuestos de calcio y de zirconio. Las formulaciones constan de dos partes, una formulación básica y una formulación complementaria. La primera de ellas se muestra en la Tabla 2.3. y consta de tres compuestos que constituyen el 69% en peso de la cerámica y que se encuentran en composición constante. El 31% en peso restante corresponde a la formulación complementaria que consta de la variación de un agente nucleador (PHA), de un compuesto amorfo (CaSO_4), de un óxido metálico (ZrO_2) y de un silicato ($\beta\text{-CaSiO}_3$), como se muestra en la Tabla 2.4.

Tabla 2.3. Formulación básica de los cementos óseos.

| Componente | % Peso |
|-------------------------------------|--------|
| $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ | 58 |
| CaHPO_4 | 2.5 |
| CaCO_3 | 8.5 |

La selección de estos componentes se basa en los argumentos analizados y expuestos en el apartado 1.8. La formulación básica cumple con la optimización de varios requisitos de un cemento de calcio tales como la temperatura de fraguado y la casi imperceptible variación de la contracción o la expansión volumétrica del cuerpo sólido.

Tabla 2.4. Formulación complementaria de los cementos óseos.

| Form/comp | $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ | ZrO_2 | $\beta\text{-CaSiO}_3$ | CaSO_4 |
|---------------|--|----------------|------------------------|-----------------|
| Formulación 1 | 2 | 10 | 15 | 4 |
| Formulación 2 | 2.5 | 11.5 | 11 | 6 |
| Formulación 3 | 3 | 14 | 6 | 8 |
| Formulación 4 | 3.5 | 15.5 | 2 | 10 |

En cuanto a la elección de la formulación complementaria, ésta se determinó en función de las propiedades finales que se han reportado en algunas biocerámicas de calcio.

La PHA es utilizado como nucleador y por tanto permite reducir los tiempos inicial y final de fraguado así como el tiempo de cohesión, el ZrO_2 favorece las propiedades mecánicas, el β - $CaSiO_3$ o Wollastonita favorece tanto las propiedades mecánicas así como el enlace de la cerámica con el hueso y, el $CaSO_4$ que se conoce como promotor de la reabsorción del cemento en el organismo.

2.5.2. Relación líquido / polvo

La relación líquido / polvo determina muchas de las propiedades iniciales de un cemento óseo cuando es una pasta plástica, tales como la inyectabilidad, el tiempo de fraguado, la porosidad así como su resistencia mecánica.

Para estudiar la influencia de la cantidad relativa de fase líquida y sólida, la relación líquido / polvo se varió entre 0.30 y 0.38 como se muestra en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5. Relaciones utilizadas de fases líquida y sólida (polvos).

| Tipos de Relación (L/P) | Proporción Numérica |
|-------------------------|---------------------|
| (L/P) ₁ | 0.30 ml/g |
| (L/P) ₂ | 0.32 ml/g |
| (L/P) ₃ | 0.36 ml/g |
| (L/P) ₄ | 0.38 ml/g |

Las relaciones líquido / polvo se definieron en función de lo reportado por *Driessens, F.C.M., y Khairoun, I.* [11], investigadores que coinciden en que un intervalo óptimo para diseñar biocerámicas cementantes de fosfatos de calcio debe oscilar entre 0.30 a 0.40 ml/g.

2.5.3. Molido de la Fase Sólida

El tamaño de partícula debe controlarse, pues las respuestas que se presentan en la reacción o en las propiedades finales del cemento óseo, dependen de él.

La molienda tiene dos funciones, fragmentar las partículas y homogeneizar mezclas de polvos distintos. En el primer caso se debe tener en cuenta que al disminuir el tamaño de la partícula se incrementa la superficie y con ello la velocidad de reacción. En consecuencia, los tiempos de fraguado inicial y final, el tiempo de cohesión y la inyectabilidad se ven afectados directamente. En el caso de las mezclas se debe considerar que la homogeneización permite que las partículas de los distintos componentes sean distribuidas uniformemente en todo el cuerpo sólido.

En general se considera que los parámetros que afectan significativamente el afinamiento del polvo son el tiempo de molido y la velocidad de molienda. La fragmentación de las partículas es más efectiva a velocidades altas durante períodos largos de tiempo, por lo que es recomendable cuando se desea disminuir el tamaño de partícula en la muestra. Sin embargo; si se desea homogeneizar polvos distintos, es necesario utilizar bajas velocidades durante períodos de tiempo cortos.

Para el molido de la fase sólida se utilizó un molino de bolas marca Fritsch 06102, con dos contenedores de ágata y 12 bolas del mismo material. Los contenedores son de una capacidad de 300 ml y 100 ml. Para una molienda común sólo se llenaba hasta 2/3 partes del volumen, incluidas las bolas.

Los parámetros que se tomaron en cuenta para el protocolo de molienda fueron:

- 1) El tiempo de molido,
- 2) La velocidad de molienda y,
- 3) El número y tamaño de bolas.

Para el tiempo de molido se consideró el tamaño de partícula de los reactivos. Se realizó una tamización previa en cada uno de ellos y el diámetro de partícula de éstos, osciló entre 20 μm y 45 μm . Se consideró como rutina de trabajo, tres remesas de 1 hora para disminuir el tamaño de partícula y una remesa de 30 minutos para homogeneizar los polvos.

El diámetro de las bolas es 2 cm. Para el contenedor de 300 ml, se ocuparon de 10 a 12 bolas y, para el contenedor de 100 ml, de 4 a 6 bolas.

2.5.4. Protocolo de mezclado de las Fases líquida y sólida

Para realizar las medidas involucradas en el proceso de la reacción, se fijó un protocolo de mezclado, en analogía al mezclado de los cementos de construcción. La incorporación de las fases consistió en colocar la fase líquida sobre un mortero de ágata o de un recipiente de plástico y sobre esta fase depositar los polvos. Esto se realizó para que el líquido ascendiera a través del polvo y evitar que se ocluyera aire dentro de la pasta cuando ésta fraguara, situación que se presenta frecuentemente si el procedimiento se realiza en forma inversa. La presencia de aire dentro del cuerpo sólido disminuye de manera general las propiedades mecánicas de la cerámica. El mezclado se realizó en dos etapas, la primera fue un mezclado manual rápido por aproximadamente 1 minuto y posteriormente un mezclado lento por otro minuto.

2.6. Caracterización de las distintas etapas del proceso

Un sistema cementante debe ser caracterizado básicamente en tres etapas: antes de la mezcla de las fases, durante la reacción de los reactivos y cuando se ha formado el producto final. Es necesario conocer las características de los materiales empleados como reactivos en la fase sólida y líquida para saber exactamente de que condiciones se parte para producir el cemento óseo.

Cuando es formada la pasta, las propiedades físicas y químicas evolucionan a medida que reaccionan los reactivos por lo que se debe evaluar el comportamiento del cemento para poder conocer el mecanismo de formación del producto final en investigaciones posteriores.

Las características del producto sólido resultante deben ser estudiadas, pues es en esta etapa cuando se determina si las propiedades finales del cemento son aceptables para ser utilizado en alguna parte del organismo.

Las técnicas experimentales son aplicadas a la cerámica en forma específica para cada etapa y algunas son aplicadas en todas, dependiendo de la información que se desea obtener. En este capítulo se pretende exponer el fundamento de cada una de ellas así como las condiciones en las que se debe aplicar.

2.6.1. Caracterización de los reactivos de partida

Los reactivos en polvo se caracterizaron por difracción de rayos X para determinar las fases presentes. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 2.1. Se realizó también la granulometría de la fase sólida para determinar el tamaño de partícula así como su distribución. Así mismo, se midió el potencial Hidrógeno (pH) a la solución Ringer antes y en el período de reacción en que se sumergieron en ella los cementos.

2.6.2. Caracterización del proceso

La caracterización durante el proceso fue fundamental en el desarrollo del cemento. Como se mencionará en el capítulo siguiente, la Primera Etapa de Experimentación dio lugar a discriminar valores y definir las formulaciones para una Segunda Etapa de Experimentación, que básicamente fue de caracterización final.

La caracterización del proceso consistió en determinar tiempo de mezclado, tiempos inicial y final de fraguado, inyectabilidad y temperatura de fraguado.

2.6.3. Caracterización del producto final

El producto final de la reacción se estudió desde un punto de vista físico, químico y microestructural.

La caracterización física consistió en evaluar propiedades mecánicas como tiempo de cohesión, resistencia a la compresión, módulo de elasticidad o de Young y densidad.

Para la caracterización química se hicieron análisis por difracción de rayos X y espectroscopia Infrarroja para determinar la composición del cuerpo sólido.

2.7. Técnicas de caracterización de la cerámica

2.7.1. Caracterización Física

2.7.1.1. Tiempo de mezclado

Después de la caracterización inicial, el **tiempo de mezclado (t_m)** es la primer variable a evaluar en este tipo de materiales. El tiempo de mezclado *es aquel que transcurre desde el primer contacto entre las fases hasta que se presenta una incorporación total de estas*, es decir; sin presencia de polvo aglutinado o aislado del resto de la pasta, momento en el cual debe tener una apariencia uniforme y moldeable.

El tiempo de mezclado no debe rebasar más de un minuto.

2.7.1.2. Tiempo Inicial y Final de fraguado

El tiempo de fraguado se define como el tiempo que transcurre desde el contacto de la fase líquida con la sólida hasta que la pasta que se forma resista una cierta presión fijada arbitrariamente. Esta magnitud sirve para comparar las características de fraguado con respecto a otros cementos.

El tiempo de fraguado es afectado por diferentes factores como la relación líquido / polvo, la temperatura, la humedad y otros, por lo que es necesario determinar estas medidas en condiciones similares [6].

Como el tiempo de fraguado es el período de tiempo en que tarda en "fraguar" o "endurecer" la pasta, no existe un criterio claramente establecido. Existen varios métodos propuestos y son aplicados en los cementos tradicionales de construcción como las agujas de Vicat (ASTM C 191-92 [1]) y las agujas de Gillmore (ASTM C 266-89 [2]). De éstos

dos métodos, los reportes más difundidos se basan en las agujas de Gillmore (Figura 2.2), por lo que se decidió emplear éste método.

De acuerdo al principio de las agujas de Gillmore, se tomará como lectura un **tiempo de fraguado inicial (t_i)**, el cual es definido como *aquel desde que se ponen en contacto las fases líquida y sólida, hasta que la pasta formada alcanza una cierta dureza que es evaluada por una aguja inicial (2.13 mm de diámetro, 113.4 g de peso), sin apreciable rastro o huella de la aguja y; el tiempo de fraguado final (t_f)* que se define como *el tiempo entre el contacto de las fases y aquel cuando la muestra alcanza un endurecimiento que es evaluado por una aguja final (1.06 mm de diámetro, 453.6 g de peso).*

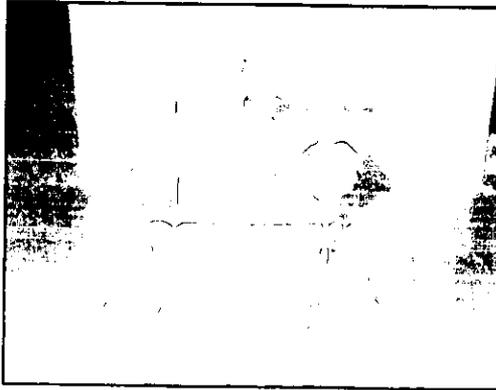


Figura 2. 2. Equipo de medición de tiempos de fraguado.

La pasta una vez preparada de acuerdo al protocolo señalado en el apartado 2.5.4., se vació en un molde cilíndrico de 10 mm de altura y 8 mm de diámetro, se desmoldó y finalmente se evaluó con las agujas de Gillmore.

Este método ha tenido cierta aceptación, debido a que el tiempo inicial de fraguado sería por analogía, el tiempo que tomaría al cirujano la preparación e implantación de la pasta en el hueso.

Los valores óptimos para una aplicación clínica de éste tiempo y el tiempo final han sido sugeridos por varios autores [13], aproximadamente de 4 a 10 minutos para el tiempo inicial y de 10 a 15 minutos para el tiempo final.

2.7.1.3. Tiempo de cohesión

Sin lugar a dudas, es indispensable que se evalúe la capacidad de fraguar y endurecer del cemento óseo en condiciones fisiológicas o medios que las simulen. Por lo tanto, no es suficiente que fragüe en condiciones atmosféricas, sino que debe hacerlo en contacto con la sangre y los fluidos fisiológicos, para poder determinar si la pasta no se desintegra o se descohesiona.

Debido a esto, es muy importante para fines médicos, determinar el tiempo de cohesión que presenta el material que va a fraguar dentro de un organismo vivo. Se define el **tiempo de cohesión (t_c)** como *aquel que debe transcurrir desde que se mezclan la fase líquida y sólida, hasta que la pasta una vez sumergida en el medio fisiológico no sufra desintegración*. El tiempo de cohesión óptimo no debe rebasar el tiempo inicial de fraguado, siendo deseable aquel que tienda a cero.

Fernández et al [6] han diseñado un método que consiste en mezclar las fases en un mortero de vidrio durante un minuto, colocar la pasta en anillos de latón de 5 mm de altura y 10 mm de diámetro interior durante otro minuto, extraer un anillo y sumergirlo en el medio fisiológico, conservando los demás en seco a temperatura ambiente. Por inspección visual se determina si el cilindro sumergido no sufre desintegración. Si existe descohesión, se coloca en la solución otro molde al cual se le ha dejado transcurrir otro intervalo de tiempo similar al primero. Este procedimiento se repite sucesivamente hasta que no se observe desintegración. En la Figura 2.3 se observa el comportamiento de la pasta cuando el tiempo transcurrido es menor al tiempo de cohesión (molde marcado como a)) y cuando el tiempo de cohesión ha sido rebasado (molde marcado como b)).

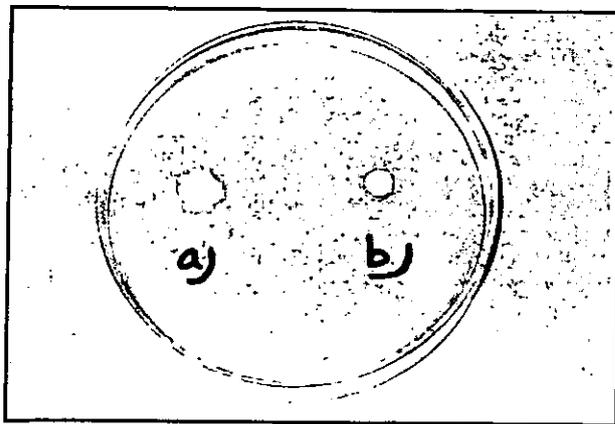


Figura 2. 3. Medición del Tiempo de Cohesión. a) $t < t_c$, b) $t > t_c$.

2.7.14. Relación entre los Tiempos de Trabajo de la pasta

La pasta del cemento debe cumplir con los criterios en tiempo que se mencionaron anteriormente. Estos tiempos se relacionan de acuerdo al siguiente orden;

$$t_m < t_c < t_i < t_f$$

Si la pasta cumple con estos criterios se puede predecir que su comportamiento como cuerpo sólido será adecuado de acuerdo a los parámetros del factor relación líquido / polvo (L/P), no así de otros factores como la naturaleza de los reactivos, el pH o los aditivos utilizados.

2.7.15. Inyectabilidad

Una vez que la pasta ha sido preparada, el cirujano aplica el material sobre la parte ósea, moldeando y rellenando los intersticios de manera adecuada. Debe existir un procedimiento que determine la "manejabilidad" del cemento al ser aplicado. Los investigadores de cerámicas de fosfatos de calcio han propuesto que la inyectabilidad de la pasta da referencia de este punto hasta antes de que se alcance el tiempo de fraguado.

La **inyectabilidad** se considera como *el porcentaje en peso que de la pasta formada puedan pasar por extrusión a través de la abertura de una jeringa clínica a la que en su émbolo se le aplica una fuerza menor o igual a 100 N.*

Khairoun et al [11] diseñaron un procedimiento de cómo determinar la inyectabilidad, además de indicar que factores afectan directamente la extrusión, tales como la relación líquido / polvo, la presencia de semillas, la temperatura y la humedad.

Este procedimiento consiste en el uso de jeringas comerciales de plástico con un diámetro interior de abertura de 2 - 1.9 mm y con capacidad de 10 cm³. La pasta se preparó en cantidades de 2 a 4 g, colocada en la jeringa y extruida a una velocidad de 15 mm/min. Las pruebas se realizaron utilizando un equipo Instron Universal Modelo 1125 (Figura 2.4).

No existe un parámetro definido de hasta que punto la pasta deberá ser inyectable, pero es orientativo el considerar que la pasta debe extruirse de manera constante durante el tiempo de prueba, sin que se presenten porciones de pasta fraguada dentro de la jeringa.



Figura 2. 4. Equipo Instron Universal 1125.

2.7.1.6. Temperatura de Fraguado

La temperatura interna del cuerpo humano oscila de 36.5 a 37°C. Debajo de los 36°C se consideran hipotermias, por arriba de los 37°C como temperaturas subfebriles, de 38°C a 40°C como fiebres y a partir de los 40°C como fiebre alta. Cuando el organismo o parte de él entra a la etapa de fiebre alta, las células inician un proceso de desnaturalización de proteínas que alteran el metabolismo de éstas y, concluyen con el necrosamiento del tejido afectado. Debido a que por arriba de los 40°C el tejido biológico se muere y que por debajo de los 0°C se congela haciendo estallar las células, es recomendable que la temperatura que alcance el fraguado se encuentre dentro de estos límites.

No existe una norma que determine la temperatura de fraguado para cementos óseos de fosfatos de calcio. No obstante, para esta prueba se utilizó la norma ASTM F 451 – 86 [3], que está enfocada a determinar especificaciones estándar de cementos óseos acrílicos, tales como temperaturas de fraguado, propiedades mecánicas, etc.

Para poder determinar este valor se debe tener una temperatura ambiente de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ desde 2 horas de anticipación y con una humedad de 50%.

2.7.1.7. Resistencia a la Compresión

La **compresión** es la carga que se le aplica a un material de tal manera que lo comprima por unidad de área o sección transversal, en este ensayo, se debe comprimir axialmente cilindros rectos o cuerpos rectangulares hasta la rotura.

La principal fuente de error de este tipo de pruebas es la tendencia de la probeta a expandirse lateralmente, debido a las fuerzas de rozamiento que se desarrollan entre la muestra y los platos de compresión.

Para la realización de esta prueba se utilizó la norma ASTM F 451 - 86 para cementos óseos acrílicos al no existir alguna especificación para cementos de fosfatos de calcio. La prueba se realiza a una temperatura ambiente de $23 \pm 2^\circ\text{C}$ y se evalúa después de un lapso de 7 días de iniciado el contacto de la fase líquida y de polvos.

Para las dimensiones de la probeta se recomienda una relación L/D (altura / diámetro) igual a 2 o 2.5 máximo para evitar posibles pandeos. Las probetas empleadas fueron cilindros de 12 mm de altura y 6 mm de diámetro.

Una vez preparadas las probetas, se introducen en solución Ringer a 37°C , conservándolas en estas condiciones durante una semana hasta el momento del ensayo. El número de probetas preparadas para cada cemento fue de 10 y el número de probetas válidas para el ensayo varió de 4 a 6. La prueba se realizó en una Máquina Universal Instron y se utilizó una velocidad de desplazamiento del cabezal de 1 mm/min.

2.7.1.8. Módulo de Elasticidad

La mayoría de los materiales son diseñados para sufrir pocas deformaciones. La Ley de Hooke se cumple en la parte inicial del diagrama esfuerzo (σ) – deformación (ϵ) de un material dúctil típico (Figura 2.5), donde el esfuerzo es directamente proporcional a la deformación, es decir,

$$\sigma = E \epsilon \quad (2.3)$$

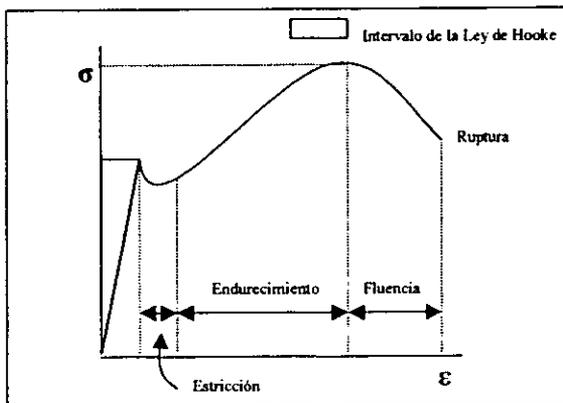


Figura 2. 5. Diagrama típico de esfuerzo - deformación.

El coeficiente E es el **Módulo de Elasticidad o Módulo de Young** y proporciona una medida de *la capacidad de resistir una deformación dentro del límite elástico*.

Experimentalmente, los valores del Módulo de Young se puede obtener a partir del análisis mecánico de la Resistencia a la Compresión al hacerse uso de la Máquina Universal Instron.

2.7.1.0. Densidad

Debemos recordar que la **densidad** está definida como *la masa del material en una unidad de volumen del mismo*. Para la determinación de ésta en los cementos de fosfatos de calcio, no existe referencia alguna de una norma, por lo que se hizo uso del picnómetro para polvos. Para determinar la densidad es necesario que la cerámica este endurecida, seca y la evaluación se debe hacer a una temperatura constante y el picnómetro debe estar limpio, seco y que se manipule con guantes.

Se procede a pesar el picnómetro vacío, a éste peso se le llamará P_{picn} . Posteriormente, se pesa lleno con un solvente que se utilice como líquido de desplazamiento. A este peso se le denomina como $P_{\text{picn+solv}}$. La lectura del peso se considera correcta cuando el menisco que forma el solvente se encuentra en la punta del capilar del picnómetro. Para la elección del solvente se debe tomar en cuenta que éste no reaccione con la muestra. Uno de los solventes de uso común para esta prueba es el CCl_4 cuya densidad es $\rho_{\text{CCl}_4} = 1.584 \text{ gcm}^{-3}$.

En la siguiente etapa se desecha el solvente y se prepara nuevamente el picnómetro. Si el picnómetro es de 25 ml se utiliza una muestra de 0.5-1 g, o bien utilizando múltiplos. La muestra debe ser molida hasta polvo y seca. Se adiciona al picnómetro y se toma la lectura de su peso, llamado $P_{\text{picn+muestra}}$. Se adiciona el solvente a la muestra hasta una cuarta parte del volumen del picnómetro y se le aplica vacío por 30 minutos para eliminar el aire ocluido, se dejan transcurrir 30 minutos más para que el picnómetro adquiera la temperatura ambiente. Se llena el picnómetro completamente y se pesa éste hasta que se obtengan lecturas constantes. A este peso se le llama $P_{\text{picn+muestra+liqdespl}}$, este contiene el peso del picnómetro, el peso de la muestra y el peso del líquido desplazado. También se debe considerar que la lectura del peso es correcta cuando el menisco del solvente se encuentre en la punta del capilar del picnómetro. Con estos datos la densidad se calcula de acuerdo a la Ecuación 2.4,

$$\rho = \frac{P_{\text{picn+muestra}} - P_{\text{picn}}}{(P_{\text{picn+solv}}) + (P_{\text{picn+muestra}} - P_{\text{picn}}) - (P_{\text{picn+muestra+liqdespl}})} (\rho_{\text{CCl}_4}) \quad (2.4)$$

2.7.2. Caracterización Química

2.7.2.1. Difracción de Rayos X

La identificación de las fases presentes en la cerámica se llevó a cabo por medio de estudios de difracción de rayos X. Se utilizó un equipo D5000 SIEMENS controlado por una computadora (Figura 2.6). El equipo cuenta con un filtro de Níquel, una fuente de radiación de Cu con $K\alpha$ promedio 1.599223 y un monocromador secundario de grafito. Las condiciones de trabajo fueron con un voltaje de 35 KV, una corriente de 30 mA y una velocidad de 1.33 °/min. Las muestras se analizaron por el Método de Polvos, para lo cual las muestras se molían hasta polvo fino utilizando para ello un mortero de ágata.

2.7.2.2. Espectroscopía del Infrarrojo

El análisis por espectroscopía infrarroja se realizó utilizando un equipo FTIR Nicolet 570P. Las muestras se molieron en crisol de ágata y se prepararon en solución sólida con KBr al 0.5%. Las muestras se analizaron en un intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} y de 0 a 50% de transmitancia.

2.7.2.3. Medidas de pH

Las medidas de pH se llevaron a cabo utilizando un equipo Orion 520A y al realizar las mediciones, la solución que contenía las muestras se mantuvo a una temperatura constante de 37°C.

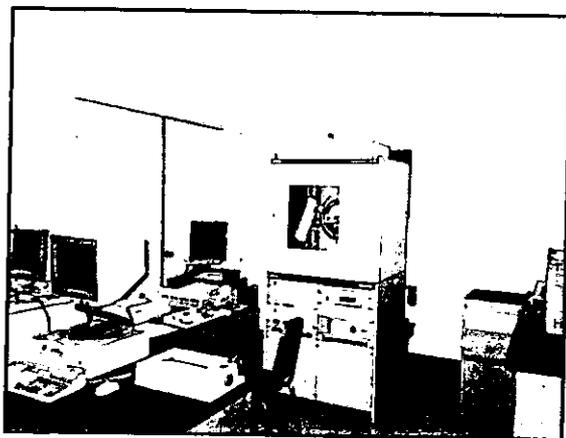


Figura 2. 6. Equipo de difracción de rayos X D5000 SIEMENS.

Referencias

1. ASTM C 191- 92, "Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic Cement by Vicat Needle", *Annual Book of ASTM Standards*, Vol. 04.01: Cement; Lime; Gypsum, [158-160], 1993.
2. ASTM C 266 - 89, "Standard Test Method for Time of Setting of Hydraulic Cement by Gillmore Needles", *Annual Book of ASTM Standards*, Vol. 04.01: Cement; Lime; Gypsum. [189-191], 1993.
3. ASTM F 451 - 86, "Standard Specification for Acrylic Bone Cement", *Annual Book of ASTM Standards*, Vol. 13.01: Medical devices; emergency medical devices, [65-71], 1993.
4. Boltong, M.G., Fernández, E., "Common ion effect on some calcium phosphate cements", *Clinical Materials*, Vol. 16, [99-103], 1994.
5. Brown, P.W., Fulmer, M.T., "The effects of electrolytes on the rates of hydroxiapatite formation at 25 an 38°C", *Journal of Biomedical Materials Research*, 31, [395-400], 1996.
6. Fernández, E., Boltong, M.G., Ginebra, M.P., Driessens, F.C.M., Bermúdez, O., Planell, J.A., "Development of a method to measure the period of swelling of calcium phosphate cements", *Journal of Materials Science Letters*, 15, [1004-1005], 1996.
7. Ginebra M. P. et al, "Dimensional and thermal behavior of calcium phosphate cements during setting compared to PMMA bone cements", *Journal of Materials Science Letters*. Vol. 14, [4-5], 1995.
8. Ginebra, M. P., "Desarrollo y Caracterización de un cemento óseo basado en fosfato tricálcico- α para aplicaciones quirúrgicas", *Universitat Politècnica de Catalunya*, 1996.
9. "Gran Diccionario Enciclopédico Ilustrado", Editorial Selecciones del Reader's Digest, Cuarta Reimpresión, México, D.F., [3397], 1990.
10. Ishikawa, K., Ishikawa, Y., Tagaki, S., Chow, L.C., "Propierties and mechanism of fast-setting calcium phosphate cements", *Journal of Materials Science, Materials in Medicine*, 6, [528-533], 1995.
11. Khairoun, I., Boltong, M., Driessens, F.C.M., Planell, J.A., "Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements", *Journal of Material Science, Materials in Medicine*, 9, [425-428], 1998.
12. Levin. E.M., Robbins, C.R., McMurdie, H.F., "Phase Diagrams for Ceramists", The American Ceramic Society, Inc., Columbus, Ohio, Figura 2304, [85], 2304.

13. Planell, J.A., Gil, F.J., F.C.M., Driessens, "*Calcium phosphate bone cements*" en: *D.L. Wise et Al, Encyclopedic Handbook of biomaterials and bioengineering, Part B: Applications*", Ed. Marcel Decker, N.Y., EUA, [855-877], 1995.
14. Ravaglioli, A., Krajewski, A., "*Bioceramics*", Chapman & Hall, London, UK, [366], 1992.
15. Takezawa, Y., Doi, Y., Shibata, S., Wakamatsu, N., Kamemizu, H., Goto, T., Ijima, M., Moriwaki, Y., Uno, K., Kubo, F., Haeuchi, Y., "*Self-setting apatite cements II. Hydroxiapatite as setting accelerator*", *Journal of Japanese Society, Dental Materials Devices*, 6, [426-431], 1987.
16. Ten Huisen, K.S. et al, "*Hydrolysis of α -tricalcium phosphate in NaF solutions*", *Biomaterials*, Vol. 20, [427-434], 1999.

HIPÓTESIS

Los compuestos de fosfatos de calcio se consideran reactivos con propiedades químicas que permiten considerarlos como materiales biocompatibles sustitutos de partes dañadas o enfermas del cuerpo humano, sin embargo, las propiedades mecánicas que presentan no son suficientes para soportar grandes cargas o esfuerzos. El ZrO_2 es un material conocido por sus propiedades mecánicas, además de ser inerte en el organismo. El $CaSO_4$ y el $\beta-CaSiO_3$, son compuestos que han sido reportados como promotores de la reabsorción de biomateriales en el organismo y éste último ha mejorado las propiedades mecánicas de algunas cerámicas.

Por lo anterior, se usará el ZrO_2 , el $CaSO_4$ y el $\beta-CaSiO_3$, para obtener cerámicas basadas en fosfatos de calcio cuyas características mecánicas sean suficientes para ser consideradas como cementos con propiedades mecánicas adecuadas para que en investigaciones posteriores se mida el grado de biocompatibilidad y de reabsorción en el organismo. Estas cerámicas se obtendrán a partir de 4 formulaciones (llamadas Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3 y Formulación 4) y 4 relaciones líquido/polvo (0.30, 0.32, 0.36, 0.38) de acuerdo a un diseño experimental de tipo factorial.

OBJETIVOS

Objetivo General

Obtener y caracterizar física y químicamente cerámicas basadas en compuestos de calcio y zirconio que puedan ser propuestas como cementos reabsorbibles en el organismo con propiedades mecánicas adecuadas.

Objetivos Específicos

- I. En una primera etapa se analizará a través de un diseño experimental con los factores **Formulación y Relación líquido / polvo (L/P)**, el comportamiento de los parámetros *Tiempo de Mezclado*, *Tiempos Inicial y Final de Fraguado*, *Temperatura de Fraguado e Inyectabilidad* de las pastas de las cerámicas a obtenerse.
- II. Se elegirán aquellas Formulaciones que hayan tenido un comportamiento de la pasta adecuado para ser consideradas como cementos óseos.
- III. En una segunda etapa, se caracterizarán algunas propiedades físicas así como la composición química de los cementos elegidos por DRX e IR a las 24 horas y 168 horas de iniciada la reacción de los compuestos.

Capítulo III

DISEÑO EXPERIMENTAL Y PRIMERA ETAPA DE EXPERIMENTACION

3.1. Método Experimental

Un experimento consiste de una serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables a valorar de manera tal que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en las respuestas. Los objetivos de un experimento incluyen [2]:

- i) Determinar cuáles variables tienen mayor influencia en la respuesta,
- ii) Determinar el mejor valor de la variable, de modo que nos lleve lo más cerca posible a la respuesta deseada,
- iii) Determinar el mejor valor de la variable, de modo tal que se minimicen los efectos de las variables no controladas.

3.2. Elección del diseño experimental

El primer paso para determinar la influencia de las variables que intervienen en el fenómeno es el diseño estadístico-experimental.

El diseño experimental es definido en etapas como se exponen a continuación, [3]:

I. Comprensión y planteamiento del problema.

II. Planeación de la experimentación: elegir los factores que variarán en el experimento, los intervalos de cada factor; además de cuantos niveles de cada variable usará.

III. Medición de las respuestas. La respuesta es una variable dependiente que debe proveer información útil acerca del proceso de investigación.

IV. Para elegir el diseño es necesario considerar el tamaño de la muestra, es decir; el número de repeticiones, y después seleccionar un orden adecuado para los ensayos experimentales.

V. Análisis de los datos por medio de métodos estadísticos de modo que los resultados y conclusiones sean objetivos.

VI. Conclusiones y recomendaciones.

El diseño experimental para el cemento de fosfatos de calcio se planeó en dos etapas. En la Primera Etapa de Experimentación se determinan las propiedades básicas que debe tener un cemento óseo debido a la variación de las formulaciones y de la relación líquido / polvo existente en cada cemento óseo.

Una vez concluida la experimentación de esta etapa se seleccionaran aquellas cerámicas que hayan tenido las mejores respuestas de estas propiedades. Las propiedades referidas son:

- a) Inyectabilidad,
- b) Temperatura de fraguado,
- c) Tiempo de Mezclado.
- d) Tiempos Inicial y Final de fraguado.

La Segunda Etapa de Experimentación consiste en caracterizar física y químicamente el cuerpo sólido de las muestras que tengan respuestas óptimas de acuerdo a lo que se discutió en el capítulo anterior.

3.2.1. Diseños Factoriales

Muchos experimentos se llevan a cabo para estudiar los efectos producidos por dos o más factores. Podría decirse que en general los diseños factoriales son los más eficientes para este tipo de experimentos. Por *Diseño Factorial* se entiende *aquel en el que se investigan todas las posibles combinaciones de los niveles o variaciones de los factores en cada ensayo completo o réplica del experimento*. El *Efecto de un Factor o Efecto Principal* se define como *el cambio en la respuesta producido por una modificación en el nivel del factor*.

Los efectos principales se evalúan para cada factor involucrado, para las interacciones que existan entre ellos y el error experimental que se pueda presentar. Los tipos más sencillos de diseños factoriales implican sólo dos factores (un factor es conocido como *bloque o columna* y el otro como *tratamiento o renglón*). Estos involucran determinar qué efectos podrían tener los factores sobre la respuesta de una prueba determinada así como de inferir si existe un comportamiento uniforme de las respuestas, sin importar la variación de los niveles de respuesta.

En un diseño factorial de dos factores, tanto los factores como los tratamientos tienen la misma importancia. El interés principal del diseño factorial reside en probar hipótesis acerca de la igualdad de los efectos debido a los factores, por lo que se parte de una hipótesis nula (H_0) y una hipótesis alternativa (H_1), es decir,

$$H_0 : \tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_a = 0, \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_b = 0 \quad (3.1)$$

$$H_1 : \text{al menos una } \tau_i \neq 0, \text{ o bien al menos una } \beta_j \neq 0 \quad (3.2)$$

La H_0 (Ecuación 3.1) indica que los efectos de los bloques (τ_a) o tratamientos (β_b) son iguales hasta los a o b niveles de variación correspondiente y, la H_1 (Ecuación 3.2) de que un nivel o varios niveles tienen un efecto significativamente distinto al resto de los demás.

El mismo diseño debe contemplar el efecto de las interacciones de los bloques y de los tratamientos, por lo que resulta conveniente plantear las hipótesis correspondientes,

$$H_0 : (\tau\beta)_{ij} = 0 \quad \forall i, j \quad (3.3)$$

$$H_1 : \text{al menos una } (\tau\beta)_{ij} \neq 0 \quad (3.4)$$

La Ecuación 3.3 indica una hipótesis en la que las interacciones de los factores no presentan efectos sobre la respuesta y la Ecuación 3.4, de que al menos una interacción es significativamente distinta [3].

3.2.2. Análisis de Varianza y Prueba de Comparación Múltiple

Si se considera que el modelo estadístico del diseño factorial es adecuado, entonces se procede a analizar las razones de las medias de cuadrados en una Tabla de Análisis de Varianza. El Análisis de Varianza determina el grado de variabilidad de las respuestas en los distintos niveles de prueba de los factores así como la significación que tienen los factores en las respuestas

Para el Análisis de Varianza se utiliza la distribución F como herramienta estadística para rechazar o aceptar hipótesis. El criterio de rechazo de la H_0 ocurre cuando la distribución F calculada es mayor que la distribución F valorada teóricamente por el error que pudiera ocurrir en el cálculo estadístico. Este error, llamado Error Tipo I, se comete cuando se rechaza la H_0 , siendo esta verdadera. Los valores utilizados para el error fueron de 0.05 ($F_{0.05}$) y de 0.01 ($F_{0.01}$).

Si el Análisis de Varianza indica que hay diferencia en el nivel medio de los bloques o de las columnas, resulta de interés llevar a cabo las comparaciones entre las medias individuales de renglón o columna para descubrir las diferencias específicas. Para esto, los métodos de comparación múltiple tales como la Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan, la Prueba de Newman-Keuls y la Prueba de Tukey resultan útiles. En esta investigación se eligió utilizar la Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan, que de acuerdo a las referencias de los investigadores *Carmar, S.G. y Swanson, M.R.* [1], muestra un buen desempeño para detectar diferencias reales.

Para la Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan es necesario obtener los promedios de las respuestas por cada tratamiento (Relación (L/P)) y en base a este dato obtener un error estándar evaluado por la Ecuación 3.5,

$$S_{y_{ib}} = \sqrt{\frac{M_{SE}}{n}} \quad (3.5)$$

donde $S_{y_{ib}}$ es el error estándar de un tratamiento "i" (relación (L/P)) hasta "b" niveles de respuesta,

M_{SE} es la suma de los cuadrados de los tratamientos y,
 n es el número de niveles de respuesta del tratamiento

3.3. Primera Etapa de la experimentación

La primera etapa consistió en un diseño experimental de dos factores: la *relación Líquido/Polvo, (L/P)* y las *Formulaciones, (F)*. Este diseño bifactorial contiene 4 niveles de respuesta para el factor **Formulaciones** (Formulación 1, Formulación 2, Formulación 3 y Formulación 4) y 4 niveles para el factor **relación Líquido/Polvo** ((L/P)₁, (L/P)₂, (L/P)₃ y (L/P)₄). Cada respuesta señalada en el apartado 3.2 fue medida tres veces (Figura 3.1).

Una vez obtenidas las mediciones correspondientes, se procede a elegir un intervalo de muestras para la segunda fase experimental. En la mayoría de las pruebas se procedió a analizar estadísticamente los resultados a través de un **Análisis de Varianza** y, la **Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan** para comparar los promedios de las repeticiones entre cada pareja de Formulaciones en una relación (L/P) específica.

| | | (L/P) ₁ | (L/P) ₂ | (L/P) ₃ | (L/P) ₄ |
|----------------------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| FORMULACIÓN 1 | REP 1 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 2 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 3 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| FORMULACIÓN 2 | REP 1 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 2 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 3 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| FORMULACIÓN 3 | REP 1 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 2 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 3 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| FORMULACIÓN 4 | REP 1 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 2 | Medida | Medida | Medida | Medida |
| | REP 3 | Medida | Medida | Medida | Medida |

Figura 3.1. Diseño Experimental de la Primera Fase de la experimentación.

3.4. Resultados de la Primera Etapa de Experimentación

3.4.1. Análisis por Difracción de Rayos X de las Materias Primas

En el capítulo anterior se mencionó que ciertos reactivos se sintetizaron en el laboratorio. Para determinar la pureza de éstos se procedió a analizarlos por medio de difracción de rayos X de 10 a 90°.

En la Figura 3.2 se presenta el difractograma correspondiente a una de las muestras α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ de todas las que se sintetizaron por este método. Se observa que las señales resultantes del material sintetizado coinciden con los del patrón de datos de la ficha PDF 09-0348, la cual únicamente contaba con datos de lectura hasta los 35°. Se comparó el difractograma con el patrón del compuesto en fase β para identificar las señales que se localizan en 41.4°, 41.7°, 44.2° y 46.8, no encontrándose ninguna semejanza.

El difractograma para el CaHPO_4 se muestra en la Figura 3.3. Las señales del difractograma coinciden con los del patrón con ficha PDF 9-0080 que corresponden a los del compuesto sintetizado en fase monetita.

3.4.2. Granulometría

Para determinar la distribución del tamaño de partícula, se utilizó un juego de tamices Fritsch GMBH BRD 6580. El tamaño de abertura de las mallas se muestra en la Tabla 3.1

Se realizó una tamización preliminar para determinar el tamaño de partícula de cada uno de los componentes. Los tamaños de partícula oscilaron entre las mallas 80 y 140. De acuerdo a este resultado, se seleccionaron las mallas 20, 80 y 140 para la tamización de las formulaciones de los biocementos.

El ensayo de tamización, consistió en tomar muestras de 40g de cada formulación de cemento óseo, previamente molido de acuerdo al apartado 2.5.3. y someterlo a tamización en remesas de 1 hora. Después de este paso, se pesaba cada una de las porciones que quedaban en las mallas y se volvía a someter a la tamización.

Tabla 3. 1. Tipos de malla del juego de tamices.

| Malla | Abertura (μm) | W (μm) |
|-------|----------------------------|---------------------|
| 20 | 20 | 20 |
| 80 | 45 | 63 |
| 140 | 100 | 140 |
| 200 | 140 | 200 |
| 315 | 200 | 315 |
| 400 | 250 | 400 |
| 500 | 320 | 500 |

Esto se hizo sucesivamente hasta cuando la diferencia de pesos entre una porción y la que le precedía fuera menor al 10%. Algunas formulaciones no alcanzaban a tener el porcentaje en peso que presentaban las demás, por lo que se procedió a moler aquellas porciones cuyo diámetro de partícula era relativamente más grande, hasta que todas tuvieran aproximadamente el mismo tamaño. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.2. y en la Figura 3.4. para un ensayo determinado.

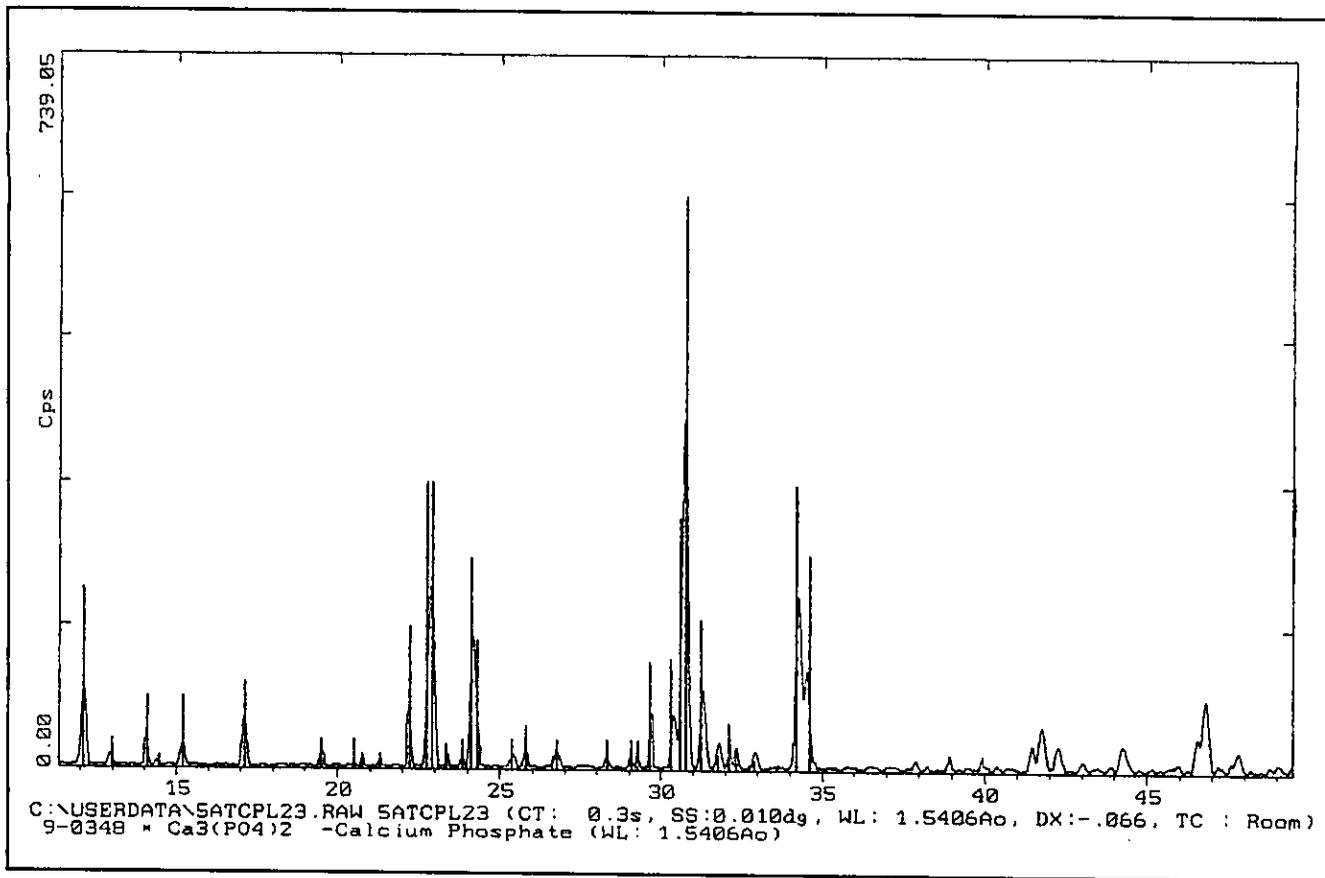


Figura 3.2. Difractograma de rayos X del α -TCP.

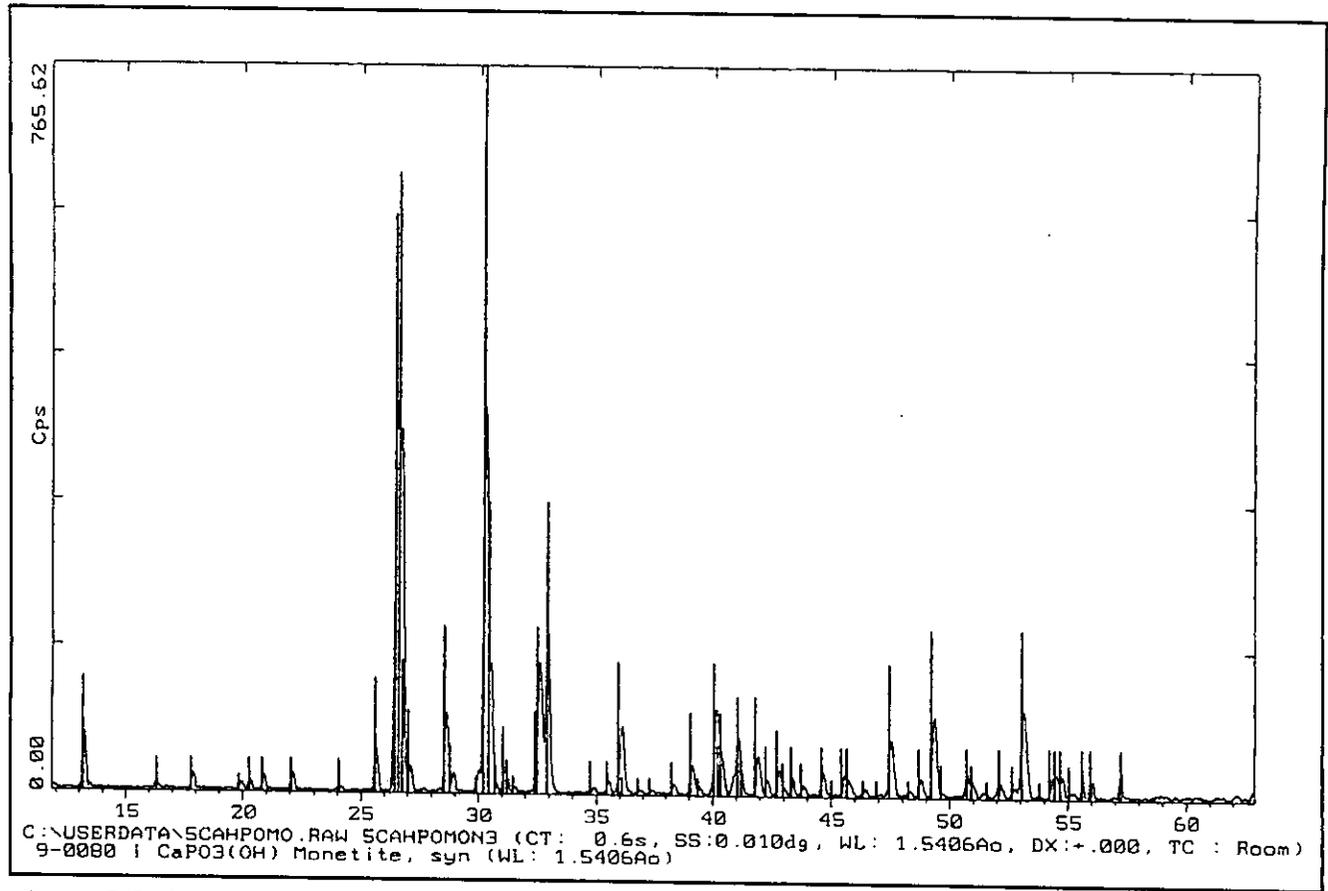


Figura 3.3. Difractograma de rayos X del DCP.

Tabla 3. 2. Distribución de tamaños de partículas de los cementos óseos.

| Formulación | Diámetro < 20 µm | | 20µm<Diámetro<45 µm | | Diámetro ≥45 µm | |
|-------------|------------------|--------|---------------------|--------|-----------------|--------|
| | Peso (g) | % Peso | Peso (g) | % Peso | Peso (g) | % Peso |
| 1 | 5.4159 | 13.65 | 21.2012 | 53.44 | 13.0529 | 32.90 |
| 2 | 4.6280 | 11.68 | 19.9220 | 50.29 | 15.0620 | 38.02 |
| 3 | 4.2090 | 10.53 | 20.1150 | 50.32 | 15.6450 | 39.14 |
| 4 | 5.6230 | 14.10 | 18.5920 | 46.64 | 15.6410 | 39.24 |

Las pérdidas de polvos después de la tamización y molienda fueron un factor imposible de evitar, por lo que se consideró la cantidad de fase sólida perdida por medio de porcentajes en peso, las cuales se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 3. 3. Pérdidas de material después de la tamización y la molienda.

| Formulación | Peso Total (g) | % Peso Obtenido | % Pérdida |
|-------------|----------------|-----------------|-----------|
| 1 | 39.67 | 99.175 | 0.825 |
| 2 | 39.612 | 99.03 | 0.970 |
| 3 | 39.969 | 99.9225 | 0.775 |
| 4 | 39.856 | 99.64 | 0.360 |

La Figura 3.4 nos muestra el comportamiento granulométrico de las Formulaciones. Se puede observar que la cantidad de polvos en los distintos tamaños de partícula, no varía más del 1% entre formulación y formulación, la máxima variación se encuentra entre las Formulaciones 2 y 3 (ver Tabla 3.2.).

No obstante, al aplicársele un Análisis de Varianza (Tabla 3.4) al conjunto total de los datos en % peso de las distintas formulaciones de la Tabla 3.2., se observa que no existe una variación significativa en el tamaño de partícula debido a la molienda, pues la $F_0 = -2.396$ calculada es menor al valor de $F_{0.05} = 4.07$ o bien $F_{0.01} = 7.59$.

Tabla 3.4. Tabla de Análisis de Varianza para el Análisis Granulométrico.

| FUENTES DE VARIACION | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F_0 | $F_{0.05}$ | $F_{0.01}$ |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------|------------|------------|
| MOLIENDA | 2994.392892 | 3 | 998.130964 | -2.396 | 4.07 | 7.59 |
| ERROR | -3332.500033 | 8 | -416.562504 | | | |
| TOTAL | 6326.892925 | 11 | | | | |

GRANULOMETRIA DE LA FASE SÓLIDA

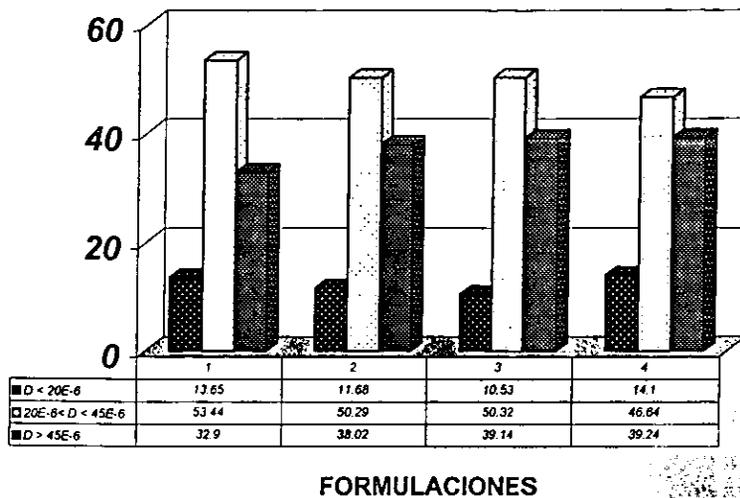


Figura 3.4. Análisis Granulométrico de la fase de polvos de los cementos óseos.

3.4.3. Inyectabilidad

Para determinar la capacidad inyectable de los cementos óseos, se prepararon muestras de 2 g para cada Formulación con la correspondiente proporción de líquido (0.6, 0.64, 0.72 y 0.78 ml), las cuales se sometieron a las indicaciones del apartado 2.7.1.6.

Para conocer el peso de cada muestra se procedió a calcular el peso del líquido empleado y agregarlo a la fase sólida ya pesada. Para conocer el peso del líquido se calculó la densidad de la solución de Na_2HPO_4 al 2.5% utilizando para esto un picnómetro. Se realizaron 3 repeticiones y el promedio de éstas fue de 1.0376 g/ml. El peso de cada muestra de acuerdo a la relación líquido/polvo se presenta en la Tabla 3.5.

Tabla 3.5. Peso de las muestras sólidas de los cementos óseos.

| Relación (L/P) _n | Peso (g) |
|-----------------------------|----------|
| (L/P) ₁ | 2.6225 |
| (L/P) ₂ | 2.6640 |
| (L/P) ₃ | 2.7470 |
| (L/P) ₄ | 2.7885 |

En las Tablas 3.6, 3.7, 3.8 y 3.9 se muestran los pesos promedio de pasta extruida así como sus correspondientes % en Peso de cada una de las formulaciones analizadas. El tiempo que duraba una prueba variaba de 1 minuto a 1.5 minutos de acuerdo a las características de la pasta.

Tabla 3. 6. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 1.

| Tiempo (min) | (L/P) ₁ | | (L/P) ₂ | | (L/P) ₃ | | (L/P) ₄ | |
|--------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | Peso | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | % Peso |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.333 | 0.471 | 19.8 | 0.422 | 15.874 | 0.668 | 24.318 | 0.769 | 27.585 |
| 0.666 | 0.409 | 15.605 | 0.530 | 19.929 | 0.505 | 18.393 | 0.467 | 16.759 |
| 1 | 0.085 | 3.253 | 0.582 | 21.846 | 0.464 | 16.904 | 0.525 | 18.830 |
| 1.5 | 0.018 | 0.688 | 0.078 | 2.945 | 0.105 | 3.951 | 0.203 | 7.625 |

Tabla 3. 7. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 2.

| Tiempo (min) | (L/P) ₁ | | (L/P) ₂ | | (L/P) ₃ | | (L/P) ₄ | |
|--------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | Peso | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | % Peso |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.333 | 0.762 | 29.085 | 1.018 | 38.213 | 0.863 | 31.428 | 0.654 | 23.472 |
| 0.666 | 0.174 | 6.639 | 0.463 | 17.412 | 0.426 | 15.54 | 0.447 | 16.055 |
| 1 | 0.043 | 1.666 | 0.131 | 4.951 | 0.267 | 9.722 | 0.327 | 11.745 |
| 1.5 | 0 | 0 | 0.034 | 1.296 | 0.064 | 1.506 | 0.035 | 1.337 |

Tabla 3. 8. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 3.

| Tiempo (min) | (L/P) ₁ | | (L/P) ₂ | | (L/P) ₃ | | (L/P) ₄ | |
|--------------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|
| | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | Peso | Peso Extruido | % Peso | Peso Extruido | % Peso |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.333 | 0.585 | 22.306 | 0.640 | 24.036 | 0.636 | 23.182 | 0.766 | 27.48 |
| 0.666 | 0.629 | 23.994 | 0.311 | 11.706 | 0.499 | 18.165 | 0.522 | 18.737 |
| 1 | 0.164 | 6.189 | 0.222 | 8.342 | 0.192 | 7.005 | 0.691 | 24.786 |
| 1.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.254 | 9.112 |

Tabla 3. 9. Valores de Inyectabilidad para la Formulación 4.

| Tiempo (min) | $(L/P)_1$ | | $(L/P)_2$ | | $(L/P)_3$ | | $(L/P)_4$ | |
|--------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|--------|
| | Peso Extruido | % Peso |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 |
| 0.333 | 0.507 | 19.361 | 0.433 | 16.258 | 0.653 | 23.793 | 0.803 | 28.812 |
| 0.666 | 0.372 | 14.212 | 0.682 | 25.61 | 0.659 | 24 | 0.630 | 22.598 |
| 1 | 0.294 | 11.218 | 0.300 | 11.296 | 0.285 | 10.704 | 0.368 | 13.231 |
| 1.5 | 0 | 0 | 0.1741 | 6.535 | 0.152 | 5.741 | 0.137 | 5.163 |

Las Figuras 3.5, 3.6, 3.7 y 3.8, muestran gráficamente los datos de las Tablas correspondientes a la evaluación de la inyectabilidad. En la Figura 3.5 se observan diferentes comportamientos de las pastas con relaciones líquido / polvo para la Formulación 1.

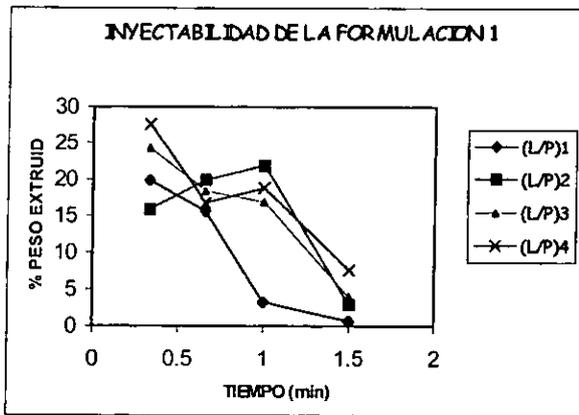


Figura 3. 5. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 1.

Las pastas con relaciones $(L/P)_1$ y $(L/P)_3$, se extruyen en poca cantidad a medida que transcurre el tiempo de prueba, en contraste; la pasta de la relación $(L/P)_4$ inicialmente extruye una cantidad similar a las anteriores relaciones, que posteriormente se incrementa. La pasta con relación $(L/P)_2$, presenta una cantidad extruida mayor en razón del tiempo, lo cual indica que éste presenta una inyectabilidad óptima.

La pasta de la Formulación 2 tiene un comportamiento similar en todas las relaciones líquido/polvo, la inyectabilidad de éstas se decrece rápidamente y no se conserva constante con respecto al tiempo.

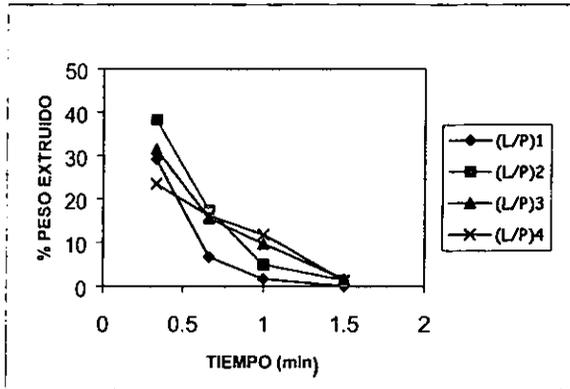


Figura 3. 6. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 2.

De hecho, se observa que la pasta es muy fluida en la etapa inicial de la prueba (Figura 3.6), ya que la cantidad de material extruido es muy elevado (23-40%), pero en la etapa final la cantidad de material extruido es menor.

Como se observa en la Figura 3.7, el comportamiento de las pastas es muy parecido en las relaciones $(L/P)_2$ y $(L/P)_3$, en éstas la pasta fluye rápidamente al inicio de la prueba, y más lentamente al final del ensayo. La pasta formada con una relación $(L/P)_1$, inicialmente mantiene una cantidad de masa extruida constante, pero al final del ensayo disminuye como en las relaciones anteriores. En cambio, la pasta con una relación $(L/P)_4$, mantiene una extrusión más o menos constante durante la mayor parte del tiempo de prueba.

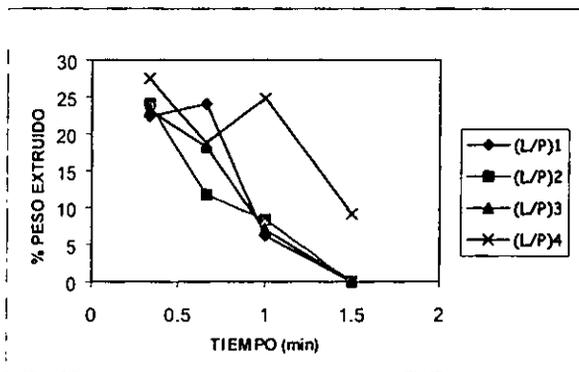


Figura 3. 7. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 3.

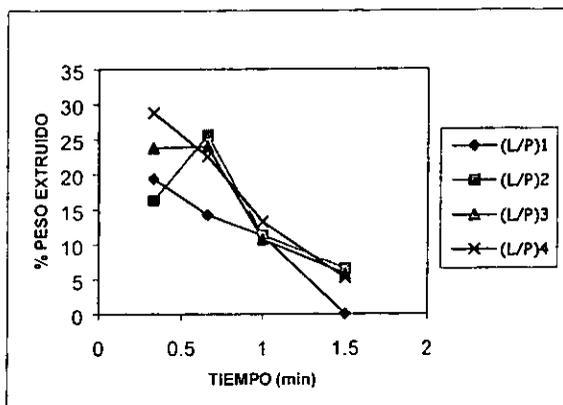


Figura 3. 8. Comportamiento promedio de la Inyectabilidad para la Formulación 4.

En la Formulación 4, las pastas formadas con las relaciones $(L/P)_2$ y $(L/P)_3$ presentan un incremento del material extruído hasta la mitad de la duración del ensayo y después tienden a disminuir. En las demás relaciones, la extrusión siempre tiende a disminuir.

3.4.4. Temperaturas de Fraguado

Las temperaturas de fraguado se registraron a temperatura ambiente ($22 \pm 1^\circ\text{C}$). En la Figura 3.9 se presentan las temperaturas promedio alcanzadas a los 10 minutos de iniciarse el contacto entre las fases sólida y líquida. Estas temperaturas fueron las más bajas que alcanzaron las pastas durante el periodo de fraguado de la pasta.

Este periodo de fraguado se marcó de acuerdo a los tiempos inicial y final de fraguado evaluados en los valores señalados en el apartado 3.4.6. Es importante señalar, que esta temperatura permanecía constante sin disminuir ni aumentar aún después de 20 minutos.

No existe un comportamiento general de los datos como ocurrió en la evaluación de los Tiempos Inicial y Final de Fraguado. Las temperaturas promedio se encuentran entre sí muy próximas, en un intervalo entre los 13.16°C (Formulación 4, $(L/P)_4$) y 16.7°C (Formulación 3, $(L/P)_3$), por lo que es probable que este comportamiento se deba a la influencia de la Formulación Básica que se indicó en el capítulo anterior y no a la variación de la Formulación Complementaria ó a la relación (L/P) .

| TEMPERATURAS DE FRAGADO: (°C) | | | | |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | (L/P) ₁ | (L/P) ₂ | (L/P) ₃ | (L/P) ₄ |
| FORMULACIÓN 1 | 14.70 | 15.00 | 14.76 | 15.00 |
| FORMULACIÓN 2 | 15.70 | 15.06 | 15.56 | 15.00 |
| FORMULACIÓN 3 | 16.66 | 16.66 | 16.70 | 16.00 |
| FORMULACIÓN 4 | 14.33 | 13.93 | 13.76 | 13.16 |

Figura 3. 9. Valores promedio de las Temperaturas de Fraguado.

No obstante, es importante hacer notar que los valores más altos de temperatura, no importando la variación (L/P), se presentan en la Formulación 3 y las temperaturas más bajas, en la Formulación 4.

El comportamiento de las temperaturas de fraguado se muestra de las Figuras 3.10 a 3.13.

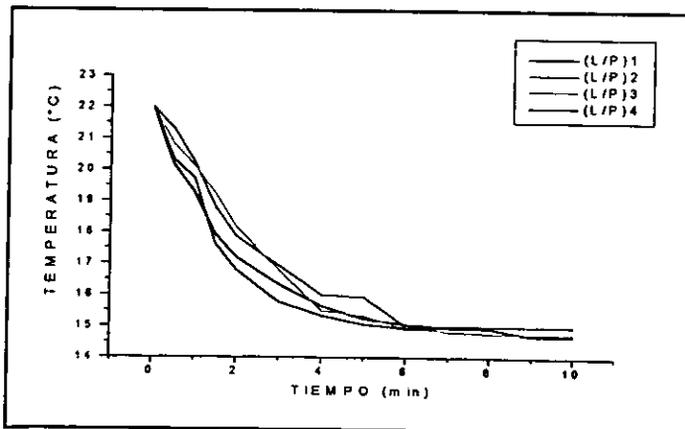


Figura 3. 10. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 1.

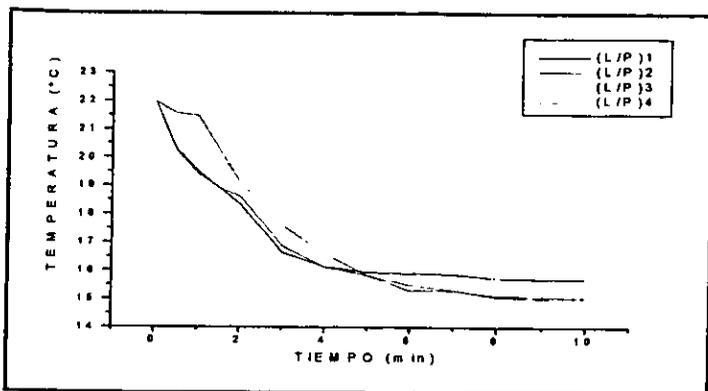


Figura 3. 11. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 2.

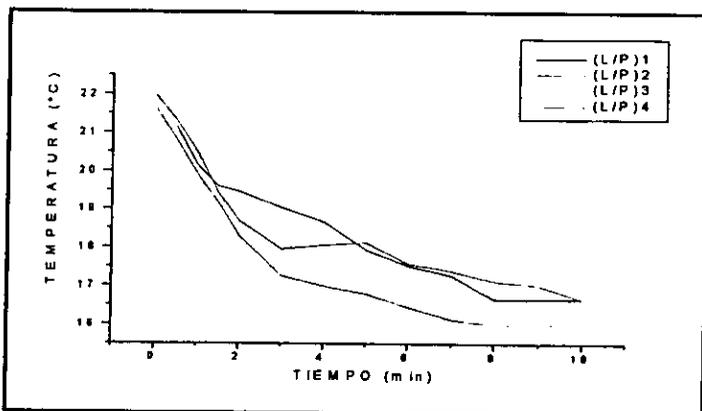


Figura 3. 12. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 3.

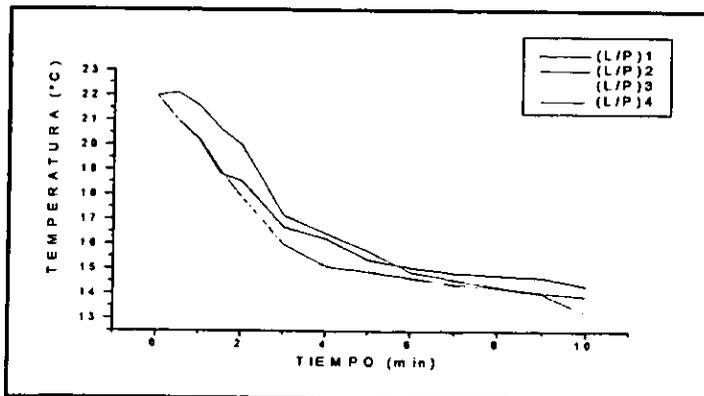


Figura 3. 13. Temperaturas de Fraguado de la Formulación 4.

3.4.5. Tiempo de Mezclado

La evaluación del t_m se realizó a 25°C por inspección visual, y en todas las cerámicas de este diseño se observó que la fase sólida y líquida se mezclaban de manera homogénea en menos de 20 segundos de iniciado el contacto de las fases.

El mezclado se realizó manualmente de acuerdo al protocolo señalado en el apartado 2.5.4.

3.4.6. Tiempo Inicial y Final de Fraguado

Los tiempos de fraguado se evaluaron a una temperatura ambiental de 25°C y sus valores promedio se muestran en la Figura 3.14. Los valores son resultado de mediciones aproximadas al hacer uso de las agujas de Gillmore. Las mediciones se realizaban cada 30 o 60 segundos después de los 6 minutos de iniciado el contacto de las fases para el tiempo inicial y a partir de los 12 minutos para el tiempo final de fraguado.

En la Figura 3.14 se puede observar que la tendencia general para tiempos de fraguado tanto inicial como final, es de incrementarse de la relación (L/P)₁ hacia la relación (L/P)₄ y de la Formulación 1 a la Formulación 4.

| TIEMPOS INICIAL Y FINAL DE FRAGUADO (min) | | | | |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | (L/P) ₁ | (L/P) ₂ | (L/P) ₃ | (L/P) ₄ |
| FORMULACIÓN 1 | 7.45, 13.25 | 11.65, 16.55 | 13.16, 17.5 | 19.6, 29.9 |
| FORMULACIÓN 2 | 9.46, 18.2 | 9.83, 22.93 | 12.23, 23.16 | 11.16, 21.43 |
| FORMULACIÓN 3 | 13.5, 22.66 | 15.16, 23.83 | 16.5, 25 | 21.43, 26.5 |
| FORMULACIÓN 4 | 13.75, 21.5 | 15.5, 22.5 | 15.5, 27.0 | 19.9, 30.1 |

Figura 3.14. Valores promedio de los Tiempos Inicial y Final de Fraguado. (El primer valor corresponde al Tiempo Inicial y el segundo valor al Tiempo Final).

Los valores más bajos correspondieron a la Formulación 1 con una relación (L/P) = 0.30, (T. Fraguado inicial = 7.45 min, T. Fraguado final = 13.25 min) y los valores más altos a la Formulación 4 con la relación (L/P)₄ = 0.38, (T. Fraguado inicial = 19.9 min, T. Fraguado final = 30.1 min).

Cabe observar que el incremento de líquido en la pasta también incrementa los valores de los tiempos de fraguado como era de esperarse. En cuanto al comportamiento de las Formulaciones, se puede deducir que la formulación complementaria y no la básica es la que afecta principalmente este parámetro.

3.5. Análisis de Datos

3.5.1. Análisis de Varianza

3.5.1.1. Temperaturas de Fraguado

En la Tabla 3.10 se observan como fuentes de variación de las Temperaturas de Fraguado a las Formulaciones, la Relación (L/P) y la interacción entre Formulaciones y Relaciones (L/P), a la cual por simplicidad se le llamará Form-(L/P).

Tabla 3. 10. Tabla de Análisis de Varianza para Temperaturas de Fraguado.

| FUENTES DE VARIACIÓN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F ₀ | F _{0.05} | F _{0.01} |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| FORMULACIONES | 45.3522917 | 3 | 15.1174 | 396.522 | 2.904 | 4.47 |
| RELACIÓN L/P | 2.02895833 | 3 | 0.6763 | 17.739 | 2.904 | 4.47 |
| Form-(L/P) | 2.45354167 | 9 | 0.2726 | 7.150 | 2.192 | 3.034 |
| ERROR | 1.22 | 32 | 0.0381 | | | |
| TOTAL | 51.0547917 | 47 | | | | |

Utilizando una F_{0.05} y F_{0.01} se deduce que las Formulaciones y la Relación (L/P) tienen un efecto significativo sobre el valor de las Temperaturas de Fraguado así como a la interacción existente entre ambas fuentes de variación

En la Figura 3.15 se observa una gráfica auxiliar a la interpretación de los resultados de este experimento. Esta es una gráfica de las respuestas promedio de cada combinación de bloques (Relación L/P) y tratamientos (Formulaciones). El hecho de que las rectas no sean paralelas indica una interacción significativa. La interacción se observa básicamente entre las Formulaciones 1 y 2 en el intervalo de las relaciones (L/P)₂ y (L/P)₃, que es alrededor de los 15 °C.

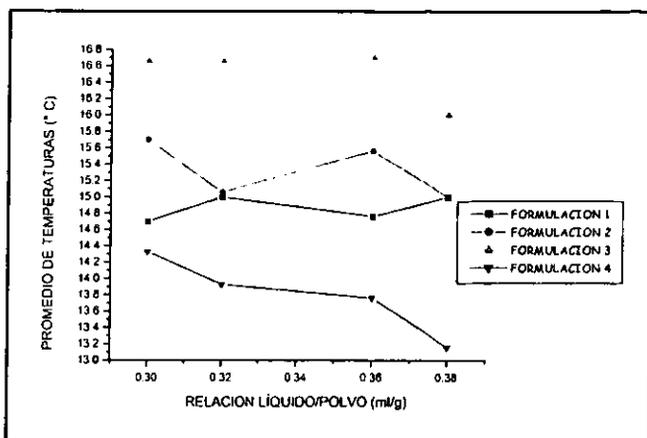


Figura 3. 15. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para las Temperaturas de Fraguado.

Esto significa que la temperatura alcanzada por estos cementos en este intervalo, se deben a la interacción entre estos dos factores. No existe una tendencia uniforme de las temperaturas, excepto en las Formulaciones 3 y 4, en las que a partir de la relación (L/P), la temperatura disminuye 0.5 °C .

3.5.1.2. Tiempo Inicial de Fraguado

Los efectos de la variación para los tiempos iniciales de fraguado se deben principalmente a la variación de las Formulaciones y a la Relación (L/P) como se puede observar en la Tabla 3.11.

Tabla 3. 11. Tabla de Análisis de Varianza para el Tiempo Inicial de Fraguado.

| FUENTES DE VARIACION | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F ₀ | F _{0,05} | F _{0,01} |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| FORMULACIONES | 519.735 | 3 | 173.245 | 12.394 | 2.904 | 4.47 |
| RELACION L/P | 311.115 | 3 | 103.705 | 7.419 | 2.904 | 4.47 |
| Form-(L/P) | 82.273 | 9 | 9.141 | 0.653 | 2.192 | 3.034 |
| ERROR | 447.3 | 32 | 13.978 | | | |
| TOTAL | 1360.424 | 47 | | | | |

No obstante, la interacción Form-(L/P) entre ambas fuentes de variación no tiene un efecto significativo en esta respuesta, pues el valor de la distribución F₀ calculada es menor que el valor de F_{0,05} y F_{0,01} esperado.

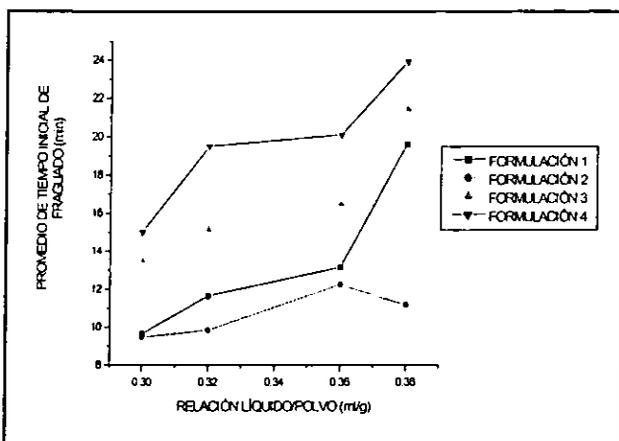


Figura 3. 16. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para el Tiempo Inicial de Fraguado.

Al variar la Relación (L/P) se observa que para todas las Formulaciones, el Tiempo Inicial de Fraguado se incrementa a medida que aumenta dicha relación (Figura 3.16).

Se debe observar que la Formulación 2 contiene los valores más bajos en las respuestas. Esos valores se encuentran muy próximos a los de la Formulación 1 en el intervalo de las Relaciones (L/P)₁ a (L/P)₃. El valor de la respuesta de esta formulación con la relación (L/P)₄ se incrementa demasiado para ser considerado como próximo al de la Formulación 2.

Las Formulaciones 3 y 4, presentan los valores más altos para el Tiempo Inicial de Fraguado en todas las Relaciones (L/P), se incrementaron casi al doble del valor de las correspondientes Formulaciones 1 y 2.

3.5.1.3. Tiempo Final de Fraguado

De acuerdo al análisis de la Tabla 3.12, se infiere que el comportamiento significativo de las fuentes de variación es muy similar al del Tiempo Inicial de Fraguado, es decir; los efectos significativos de las respuestas se deben a las Formulaciones y a la Relación (L/P), pero no a la interacción Form-(L/P).

En la Figura 3.17 se muestra el comportamiento de los datos promedio para esta respuesta. Al igual que en el Tiempo de Fraguado Inicial, el Tiempo Final se incrementa con respecto a la relación. No obstante, en contraste con la Formulación 2, en el Tiempo Final de Fraguado la Formulación 1 es la que presenta las respuestas más bajas.

Tabla 3. 12. Tabla de Análisis de Varianza para el Tiempo Final de Fraguado.

| FUENTES DE VARIACION | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F ₀ | F _{0.05} | F _{0.01} |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| FORMULACIONES | 923.227 | 3 | 307.742 | 7.636 | 2.904 | 4.47 |
| RELACION L/P | 468.395 | 3 | 156.131 | 3.874 | 2.904 | 4.47 |
| Form-(L/P) | 238.438 | 9 | 26.493 | 0.657 | 2.192 | 3.034 |
| ERROR | 1289.540 | 32 | 40.298 | | | |
| TOTAL | 2919.601 | 47 | | | | |

El valor del Tiempo Inicial y Final de Fraguado entre Formulación y Formulación es grande en la mayoría de las relaciones (L/P), a excepción de las Formulaciones 2 y 3 en el intervalo de $(L/P)_2$ a $(L/P)_4$.

Es importante observar que la Formulación 4 en todas sus relaciones presenta los valores más altos del tiempo Final de Fraguado.

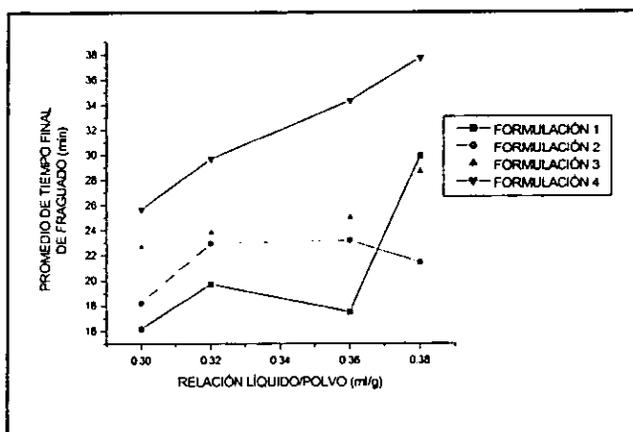


Figura 3. 17. Gráfica de las Formulaciones contra las Relaciones (L/P) para el Tiempo Final de Fraguado.

3.5.2. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan

3.5.2.1. Temperaturas de Fraguado

La Tabla 3.13 corresponde al análisis de Duncan. Para este análisis se utilizaron los valores promedio de las temperaturas de la Figura 3.9 y el error estándar de estos promedios fue calculado en función de la media de cuadrados del error experimental (ver Tabla 3.9) y del número de repeticiones.

El error estándar calculado fue de 0.112.

Tabla 3. 13. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para las Temperaturas de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4=Formulación 4).

| RELACIÓN (L/P) | COMPARACIÓN DE FORMULACIONES | DIFERENCIA DE LAS MEDIAS DE LAS TEMPERATURAS | RESULTADO | INTERVALO MÍNIMO SIGNIFICATIVO |
|--------------------|------------------------------|--|-----------|--------------------------------|
| (L/P) ₁ | F4 vs F1 | -0.366 | MENOR | 0.377 |
| | F4 vs F2 | -1.366 | MENOR | 0.342 |
| | F4 vs F3 | -2.333 | MENOR | 0.342 |
| | F3 vs F1 | 1.966 | MAYOR | 0.342 |
| | F3 vs F2 | 0.966 | MAYOR | 0.342 |
| | F2 vs F1 | 1.000 | MAYOR | 0.342 |
| (L/P) ₂ | F4 vs F1 | -1.066 | MENOR | 0.377 |
| | F4 vs F2 | -1.133 | MENOR | 0.342 |
| | F4 vs F3 | -2.733 | MENOR | 0.342 |
| | F3 vs F1 | 1.666 | MAYOR | 0.342 |
| | F3 vs F2 | 1.600 | MAYOR | 0.342 |
| | F2 vs F1 | 0.066 | MENOR | 0.342 |
| (L/P) ₃ | F4 vs F1 | -1.000 | MENOR | 0.377 |
| | F4 vs F2 | -1.800 | MENOR | 0.342 |
| | F4 vs F3 | -2.933 | MENOR | 0.342 |
| | F3 vs F1 | 1.933 | MAYOR | 0.342 |
| | F3 vs F2 | 1.1333 | MAYOR | 0.342 |
| | F2 vs F1 | 0.800 | MAYOR | 0.342 |
| (L/P) ₄ | F4 vs F1 | -1.833 | MENOR | 0.377 |
| | F4 vs F2 | -1.833 | MENOR | 0.342 |
| | F4 vs F3 | -2.833 | MENOR | 0.342 |
| | F3 vs F1 | 1.000 | MAYOR | 0.342 |
| | F3 vs F2 | 1.000 | MAYOR | 0.342 |
| | F2 vs F1 | 0 | MENOR | 0.342 |

El análisis consistió en comparar para una relación (L/P) constante, las diferencias de los promedios de las temperaturas de las diversas Formulaciones con un intervalo mínimo significativo. El intervalo mínimo significativo es un valor teórico esperado para

determinar que tan próximo se debe encontrar un valor promedio con respecto a otro. Este es calculado a partir del error estándar mencionado anteriormente y el intervalo significativo de Duncan obtenido a partir de los grados de libertad del error y del tratamiento que se está comparándose, que en este análisis son las Formulaciones [3].

La Tabla 3.13 nos indica que para todas las relaciones (L/P), la temperatura correspondiente a la Formulación 3 es significativamente mayor en comparación con las demás y, en el caso de las relaciones (L/P)₁ y (L/P)₃, lo es además la Formulación 2.

3.5.2.2. Tiempo Inicial de Fraguado

El error estándar calculado para el Tiempo Inicial de Fraguado para todas las relaciones (L/P) es de 2.1585.

Tabla 3. 14. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para el Tiempo Inicial de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4=Formulación 4).

| RELACIÓN (L/P) | COMPARACIÓN DE FORMULACIONES | DIFERENCIA DE LAS MEDIAS DE LAS TEMPERATURAS | RESULTADO | INTERVALO MÍNIMO SIGNIFICATIVO |
|--------------------|------------------------------|--|-----------|--------------------------------|
| (L/P) ₁ | F4 vs F1 | 5.366 | MENOR | 7.222 |
| | F4 vs F2 | 5.533 | MENOR | 6.549 |
| | F4 vs F3 | 1.500 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F1 | 3.866 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F2 | 4.033 | MENOR | 6.549 |
| | F2 vs F1 | -0.166 | MENOR | 6.549 |
| (L/P) ₂ | F4 vs F1 | 5.300 | MENOR | 7.222 |
| | F4 vs F2 | 9.666 | MAYOR | 6.549 |
| | F4 vs F3 | 4.333 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F1 | 0.966 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F2 | 5.333 | MENOR | 6.549 |
| | F2 vs F1 | -4.366 | MENOR | 6.549 |
| (L/P) ₃ | F4 vs F1 | 6.933 | MENOR | 7.222 |
| | F4 vs F2 | 7.866 | MAYOR | 6.549 |
| | F4 vs F3 | 3.600 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F1 | 3.333 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F2 | 4.266 | MENOR | 6.549 |
| | F2 vs F1 | -0.933 | MENOR | 6.549 |
| (L/P) ₄ | F4 vs F1 | 4.333 | MENOR | 7.222 |
| | F4 vs F2 | 12.766 | MAYOR | 6.549 |
| | F4 vs F3 | 2.500 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F1 | 1.833 | MENOR | 6.549 |
| | F3 vs F2 | 10.266 | MAYOR | 6.549 |
| | F2 vs F1 | -8.433 | MENOR | 6.549 |

Como se muestra en la Tabla 3.14, las comparaciones múltiples entre las formulaciones señalan que para la relación (L/P)₁, todas los Tiempos Iniciales de Fraguado son significativamente bajos y, en cambio la Formulación 4 contiene respuestas elevadas en comparación con la Formulación 2, la cual presenta las respuestas más bajas. Algo similar se observa también entre la Formulación 2 y la Formulación 3, particularmente en la relación (L/P)₄.

3.5.2.3. Tiempo Final de Fraguado

El análisis de Duncan señala que los valores promedio del Tiempo Final de Fraguado son significativamente bajos para la Formulación 1 (ver Tabla 3.15). En las relaciones (L/P)₃ y (L/P)₄, los tiempos son mayores entre la Formulación 4 con respecto a las Formulaciones 1 y 2, para el primer caso y, únicamente con respecto a la Formulación 2, en el segundo caso.

Tabla 3. 15. Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan para el Tiempo Final de Fraguado. (F1=Formulación 1, F2=Formulación 2, F3=Formulación 3, F4=Formulación 4).

| ELACIÓN (L/P) | COMPARACIÓN DE FORMULACIONES | DIFERENCIA DE LAS MEDIAS DE LAS TEMPERATURAS | RESULTADO | INTERVALO MÍNIMO SIGNIFICATIVO |
|--------------------|------------------------------|--|-----------|--------------------------------|
| (L/P) ₁ | F4 vs F1 | 9.500 | MENOR | 12.263 |
| | F4 vs F2 | 7.466 | MENOR | 11.119 |
| | F4 vs F3 | 3.000 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F1 | 6.500 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F2 | 4.466 | MENOR | 11.119 |
| | F2 vs F1 | 2.033 | MENOR | 11.119 |
| (L/P) ₂ | F4 vs F1 | 9.966 | MENOR | 12.263 |
| | F4 vs F2 | 6.733 | MENOR | 11.119 |
| | F4 vs F3 | 5.833 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F1 | 4.133 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F2 | 0.900 | MENOR | 11.119 |
| | F2 vs F1 | 3.233 | MENOR | 11.119 |
| (L/P) ₃ | F4 vs F1 | 16.833 | MAYOR | 12.263 |
| | F4 vs F2 | 11.166 | MAYOR | 11.119 |
| | F4 vs F3 | 9.333 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F1 | 7.500 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F2 | 1.833 | MENOR | 11.119 |
| | F2 vs F1 | 5.666 | MENOR | 11.119 |
| (L/P) ₄ | F4 vs F1 | 7.833 | MENOR | 12.263 |
| | F4 vs F2 | 16.283 | MAYOR | 11.119 |
| | F4 vs F3 | 9.050 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F1 | -1.216 | MENOR | 11.119 |
| | F3 vs F2 | 7.233 | MENOR | 11.119 |
| | F2 vs F1 | -8.450 | MENOR | 11.119 |

3.5.3. Variabilidad del Modelo

Un aspecto importante a analizar es qué tan variables son las respuestas debido a las fuentes de variación y a su interacción. Para obtener este dato se debe considerar la Suma de los Cuadrados de las fuentes de variación y su interacción así como la Suma Total de Cuadrados.

Las Ecuaciones 3.6 y 3.7 calculan la variabilidad del modelo,

$$SC_{\text{MODELO}} = SC_{\text{TRATAMIENTOS}} + SC_{\text{BLOQUES}} + SC_{\text{INTERACCIÓN}} \quad (3.6)$$

$$\%R^2 = \frac{SC_{\text{MODELO}}}{SC_{\text{TOTAL}}} \times 100 \quad (3.7)$$

donde, R^2 es la variabilidad del modelo,

SC_{MODELO} es la suma de los cuadrados del modelo,

$SC_{\text{TRATAMIENTOS}}$ es la suma de los cuadrados de los tratamientos,

SC_{BLOQUES} es la suma de los cuadrados de los bloques,

SC_{TOTAL} es la suma de los cuadrados del total.

Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 3.16. Para la Temperatura de Fraguado el 95.27% de la variación que tienen los datos se explica por las Formulaciones, la relación (L/P) y por la interacción de ambos. El restante porcentaje de variabilidad se deberá a otros factores externos que no son conocidos dentro del modelo o tampoco se debe descartar el error experimental. La variabilidad de los Tiempos Inicial y Final de Fraguado son del 45.05% y 31.17%, respectivamente.

Tabla 3. 16. Variabilidad de los modelos utilizados para la Temperatura de Fraguado y los Tiempos Inicial y Final de Fraguado.

| RESPUESTA | SC_{MODELO} | % VARIABILIDAD (R^2) |
|----------------------------|----------------------|--------------------------|
| TEMPERATURA DE FRAGUADO | 49.8347 | 95.27 |
| TIEMPO INICIAL DE FRAGUADO | 913.1205 | 45.05 |
| TIEMPO FINAL DE FRAGUADO | 1630.0616 | 31.17 |

3.6. Selección de los cementos

De acuerdo a los resultados obtenidos, se procedió a realizar la selección de aquellos cementos que satisficieron los requerimientos estándares de las pruebas realizadas en la primera etapa de la investigación. Los cementos con las mejores respuestas se muestran en la Tabla 3.17 con sus respectivos valores.

Debido a que las Temperaturas de Fraguado y Tiempo de Mezclado son muy similares en todos los cementos, no se puede considerar como un factor importante de elección. Se puede observar que las Formulaciones 1 y 2 presentan los mejores tiempos de fraguado y aunque las Formulaciones 3 y 4 presentan una inyectabilidad constante con respecto al tiempo, desarrollan Tiempos Inicial y Final de Fraguado demasiado elevados como para ser considerados apropiados para uso clínico, por lo que se deben descartar.

Tabla 3. 17. Cementos con las mejores respuestas de los ensayos realizados en la Primera Etapa de Experimentación.

| CEMENTO | TIEMPOS INICIAL Y FINAL DE FRAGUADO | TEMPERATURA DE FRAGUADO | INYECTABILIDAD |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|----------------|
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₁ | 7.45, 13.25 min | 14.70 °C | INCONSTANTE |
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₂ | 11.65, 16.55 min | 15.00 °C | CONSTANTE |
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₃ | 13.16, 17.50 min | 14.76 °C | CONSTANTE |
| FORMULACIÓN 2, (L/P) ₁ | 9.46, 18.20 min | 15.70 °C | INCONSTANTE |
| FORMULACIÓN 3, (L/P) ₄ | 21.43, 26.50 min | 16.00 °C | CONSTANTE |
| FORMULACIÓN 4, (L/P) ₄ | 19.90, 30.10 min | 13.16 °C | CONSTANTE |

La Formulación 2 cuenta con Tiempos de Fraguado adecuados, pero como se puede observar en la Figura 3.6, extruye demasiada pasta en el primer minuto del ensayo. Las Formulaciones 1 con relaciones (L/P)₂ y (L/P)₃ cumplen con los requisitos mencionados en Tiempos de Fraguado y de Inyectabilidad. La Formulación 1 con relación (L/P)₁ aunque no presenta una adecuada inyectabilidad, desarrolla los Tiempos de Fraguado más bajos de las formulaciones analizadas, por lo que se consideró para ser analizado en los experimentos de la Segunda Parte de la investigación.

Referencias

1. Carmer, S.G., Swanson, M.R., “**Evaluation of Ten Pairwise Multiple Comparison Procedures by Monte Carlo Methods**”, *Journal of the American Statistical Association*, Vol. 68, No. 314, [66-74], 1973.
2. Miller, I, Freund, J.E., “**Probabilidad y Estadística para Ingenieros**”, Editorial Reverté Mexicana, [1-9, 175-211], 1984.
3. Montgomery, D.C., “**Diseño y Análisis de Experimentos**”, Grupo Editorial Iberoamérica, [1-9, 175-211], 1999.

Capítulo IV

SEGUNDA ETAPA DE EXPERIMENTACIÓN: CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DEL PRODUCTO FINAL

4.1. Segunda Etapa de Experimentación

En este capítulo se presentan los resultados de la caracterización física y química del polvo de los cementos seleccionados en la Primera Parte de la Experimentación. Por simplicidad, a los cementos seleccionados se les dio una nueva nomenclatura, la cual se muestra en la Tabla 4.1

Tabla 4. 1. Asignación de los nuevos nombres de los -
cementos para la Segunda Etapa de Experimentación.

| NOMENCLATURA EN LA PRIMERA PARTE EXPERIMENTAL | NOMENCLATURA EN LA SEGUNDA PARTE EXPERIMENTAL |
|---|---|
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₁ | CEMENTO A |
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₂ | CEMENTO B |
| FORMULACIÓN 1, (L/P) ₃ | CEMENTO C |

4.2. Caracterización Física

4.2.1. Tiempo de Cohesión

Para las pruebas de *Tiempo de Cohesión* se realizaron al menos 3 repeticiones para cada cemento. Para el t_c se tomaron como características de la pasta que,

- 1) no existiera disgregación,
- 2) no se presentaran fracturas en la pasta y,
- 3) se tuviera un endurecimiento perceptible antes de evaluarse el t_c .

En la Tabla 4.2 se indican los valores promedio de los t_c y se comparan con los otros tiempos de trabajo correspondientes. Se observa que el tiempo de cohesión aumenta a medida que se incrementa la relación (L/P). De esta prueba se puede deducir que el Cemento C no tiene una respuesta adecuada a los criterios generales de los tiempos de trabajo señalados en el apartado 2.7.1.4. Esto se debe a que el tiempo de cohesión es mayor que el tiempo inicial de fraguado. De acuerdo a esta referencia no se pueden esperar propiedades finales adecuadas cuando la pasta se haya solidificado, por lo que se decidió desechar esta opción para las subsiguientes pruebas.

Tabla 4. 2 Tiempos de cohesión de los cementos seleccionados y su comparación con sus correspondientes Tiempos de Trabajo.

| CEMENTO | TIEMPO DE MEZCLADO (t_m) (min) | TIEMPO DE COHESIÓN (t_c) (min) | TIEMPO INICIAL DE FRAGUADO (t_i) (min) | TIEMPO FINAL DE FRAGUADO (t_f) (min) |
|---------|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| A | < 1 | 5.66 | 7.45 | 13.25 |
| B | < 1 | 10.33 | 11.65 | 16.55 |
| C | < 1 | 14.66 | 13.16 | 17.50 |

4.2.2. Resistencia a la Compresión y Módulo de Elasticidad

Las pruebas de *Resistencia a la Compresión (C)* se realizaron a una temperatura de 23°C y una humedad del 50%, ambos datos proporcionados por el equipo. Los valores promedio que se muestran tuvieron una variación de menos del 10% de las repeticiones. En la Tabla 4.3 se muestran los valores promedio obtenidos de la resistencia a la compresión y del *Módulo de Young E* a las 24 horas y a las 168 horas, así como el número de pruebas válidas para este experimento.

Para tener una prueba correcta es necesario que antes de que las muestras sean sumergidas en *solución Ringer*, sean mantenidas a temperatura ambiente durante los tiempos que marquen los correspondientes valores de t_c de cada cemento. Esto se realiza con la finalidad de que actúen las

semillas para formar los embriones que generarán los cristales del cemento. Si esto no se realiza, es decir, si inmediatamente se introducen en solución Ringer, la nucleación se vuelve deficiente o se hace nula, afectando considerablemente las propiedades del cuerpo sólido.

Por lo que después de preparadas las probetas, se introdujeron a los 6 y 11 minutos para los respectivos Cementos A y B como aproximación a los valores reportados en la Tabla 4.2.

Tabla 4. 3. Valores promedio para la Resistencia a la Compresión C y Módulo de Young E para los Cementos A y B, a las 24 h y 168 h de iniciada la reacción.

| CEMENTO | No. DE PRUEBAS VÁLIDAS | C (MPa) (24 h) | E (MPa) (24 h) | No. DE PRUEBAS VÁLIDAS | C (MPa) (168 h) | E (MPa) (168 h) |
|---------|------------------------|----------------|----------------|------------------------|-----------------|-----------------|
| A | 6 | 2.173 | 135.66 | 7 | 7.985 | 838.72 |
| B | 6 | 2.477 | 102.95 | 6 | 7.148 | 951.93 |

De los resultados de la Tabla 4.3 se deduce que los valores de C y E se incrementan conforme transcurre el tiempo de reacción para ambos cementos.

4.2.3. Densidad

Los valores de la densidad de los cementos se muestran en la Tabla 4.4. Se realizó un solo ensayo para cada cemento. El peso total evaluado ($P_{\text{picn+muestra+liqdesp}}$) tuvo 11 lecturas de peso en el Cemento A y 12 en el Cemento B. Se consideraron los pesos que tuvieran un intervalo de variación menor al 0.001%.

Tabla 4. 4. Densidad de los Cementos A y B obtenidos por el Método del Picnómetro.

| CEMENTO | DENSIDADES |
|---------|------------|
| A | 3.2218 |
| B | 3.2184 |

De acuerdo a los datos de la Tabla 4.4 se observa que la densidad del cemento A es ligeramente superior a la del hueso B.

4.3. Caracterización Química

4.3.1. Difracción de Rayos X

La identificación de los productos que se formaron se determinó por difracción de rayos X. En las Figuras 4.1 y 4.2 se observan los difractogramas de los Cementos A y B después de 7 días de reacción.

Los componentes del cuerpo sólido de ambos cementos son muy similares. Se puede observar que el nivel de la reacción es muy bajo, pues se identificó la presencia de α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ así como del resto de algunos otros componentes de la fase sólida. De acuerdo a la reacción de hidrólisis reportada en la literatura, no se esperaría la presencia de α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, sino por el contrario, debido a la hidrólisis de este componente se esperaría $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ (hidroxiapatita deficiente en calcio) como componente principal (Figura 4.3). Los compuestos que se encuentran presentes en los cementos a parte de los ya mencionados son CaCO_3 , β - CaSiO_3 , ZrO_2 y $\text{Ca}_3(\text{SO}_3)_2\text{SO}_4$. Cabe observar que éste último componente se identificó por las señales que muestran su presencia en 28.4° y 31.5° .

Debido a que los difractogramas muestran resultados muy parecidos en cuanto a la identificación de las señales características, podría deducirse que la cantidad de agua presente en la preparación de la pasta no es importante para la composición del producto final, es decir, ambos cementos reaccionan para formar $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ y $\text{Ca}_3(\text{SO}_3)_2\text{SO}_4$. No se identificó por DRX la presencia de CaHPO_4 , CaSO_4 y $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

4.3.2. Análisis de Espectroscopia Infrarroja

El Análisis por Espectroscopia Infrarroja muestra que los correspondientes espectros de IR de los Cementos A y B son similares. En las Figuras 4.4 y 4.5 se observan los espectrogramas de ambos cementos. Estos resultados coinciden con los datos proporcionados por la difracción de rayos X.

Así, se detecta la presencia de OH^- por la banda localizada en 3435 cm^{-1} y el sobretono en 1660 - 1665 cm^{-1} . La banda que se extiende de 1414 a 1460 cm^{-1} proviene de una vibración asimétrica ν_3 originada por el CaCO_3 (calcita), lo mismo por las señales en 870 cm^{-1} por una vibración ν_4 .

Se aprecia que la banda principal corresponde a la suma de varias vibraciones de iones. El ion HPO_4^{2-} presenta vibraciones simétricas ν_1 de 1000 a 1100 . El grupo PO_4^{3-} presenta bandas en la región de 938 a 1100 cm^{-1} , además de los sobretonos característicos que abarcan la región de 500 a 530 cm^{-1} . La presencia de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ se detecta por la presencia de dos señales características de intensidad media localizadas en 605 cm^{-1} y 570 cm^{-1} .

El espectro muestra las bandas típicas de una apatita, lo que hace suponer que los cementos tienen formación de una hidroxiapatita deficiente en calcio.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

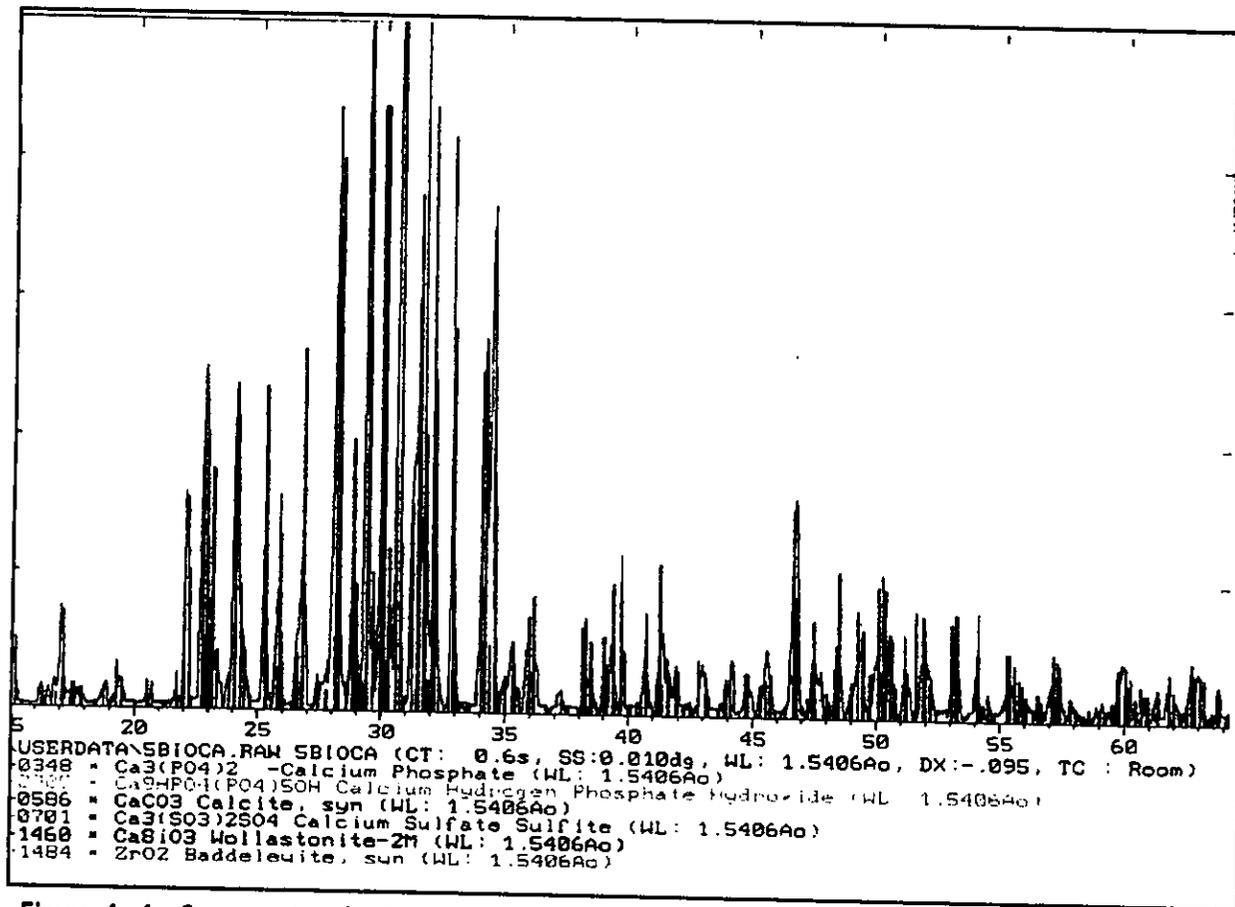


Figura 4. 1. Componentes del Biocemento A, según DRX.

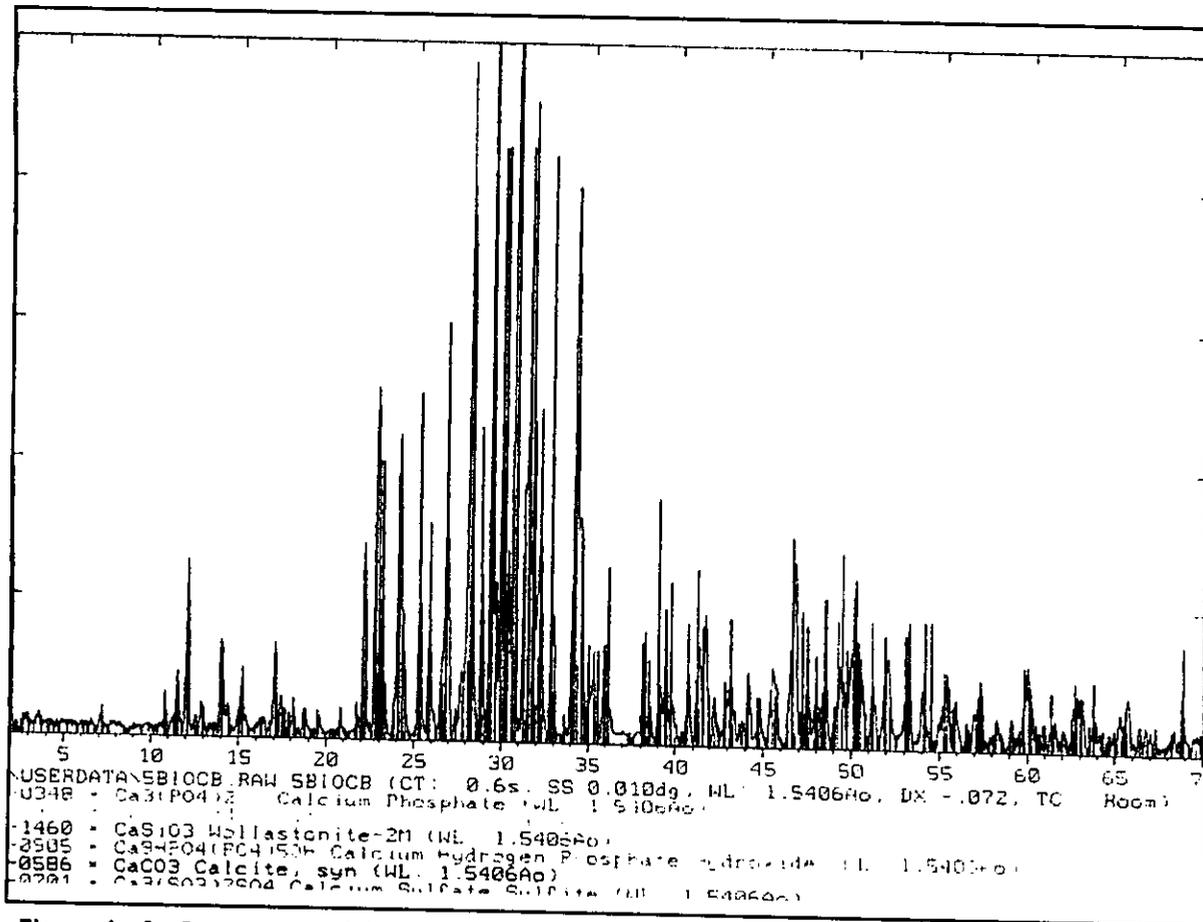
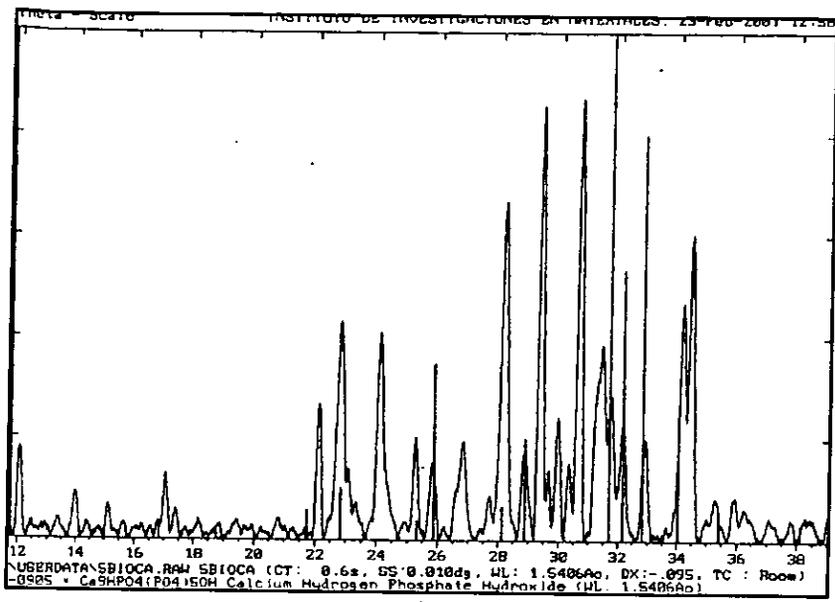
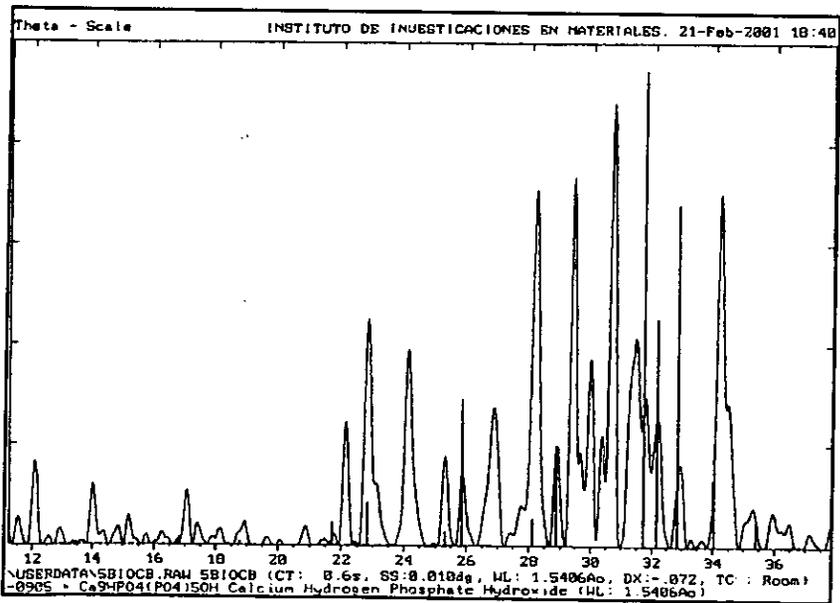


Figura 4. 2. Componentes del Bloqueamiento B, según DRX.



a)



b)

Figura 4. 3. Identificación de $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ en el a) Cemento A y b) el Cemento B, utilizando DRX.

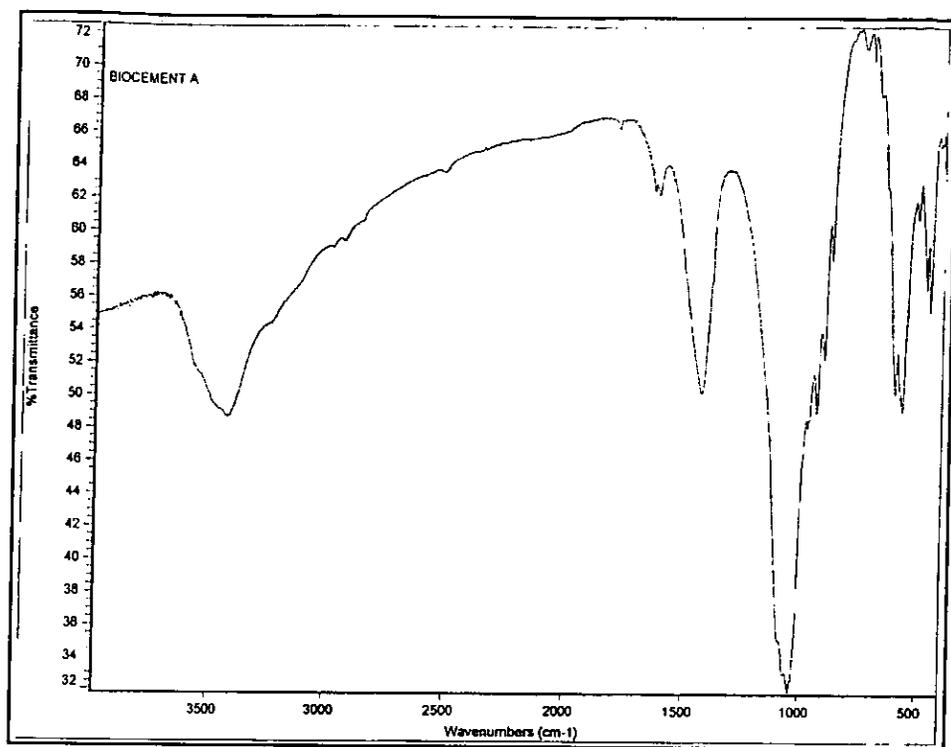


Figura 4. 4. Espectrogramas de Análisis Infrarrojo del Cemento A.

La mayor parte de la absorción de la baddeleyita (ZrO_2) es por debajo de los 450 cm^{-1} , por lo que es difícil confirmar por el análisis infrarrojo la presencia de ésta, como ocurrió en el análisis por difracción de rayos X.

El ion SO_4^{2-} absorbe principalmente alrededor de 1110 cm^{-1} (vibración ν_3) y el ion SiO_3^{2-} en una banda de 980 a 1165 cm^{-1} , lo que puede explicar por que esta banda es ancha y, así mismo la presencia de señales alrededor de 460 - 490 son también característicos del ion SiO_3^{2-} .

4.3.3. Medición de pH

Las medidas de pH aseguraron las condiciones adecuadas que para precipitar los cristales de hidroxiapatita deficiente en calcio, la cual precipita a partir del $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a un pH mayor de 8. Se tomaron lecturas cada 24 horas a una temperatura de 37°C para ambos cementos.

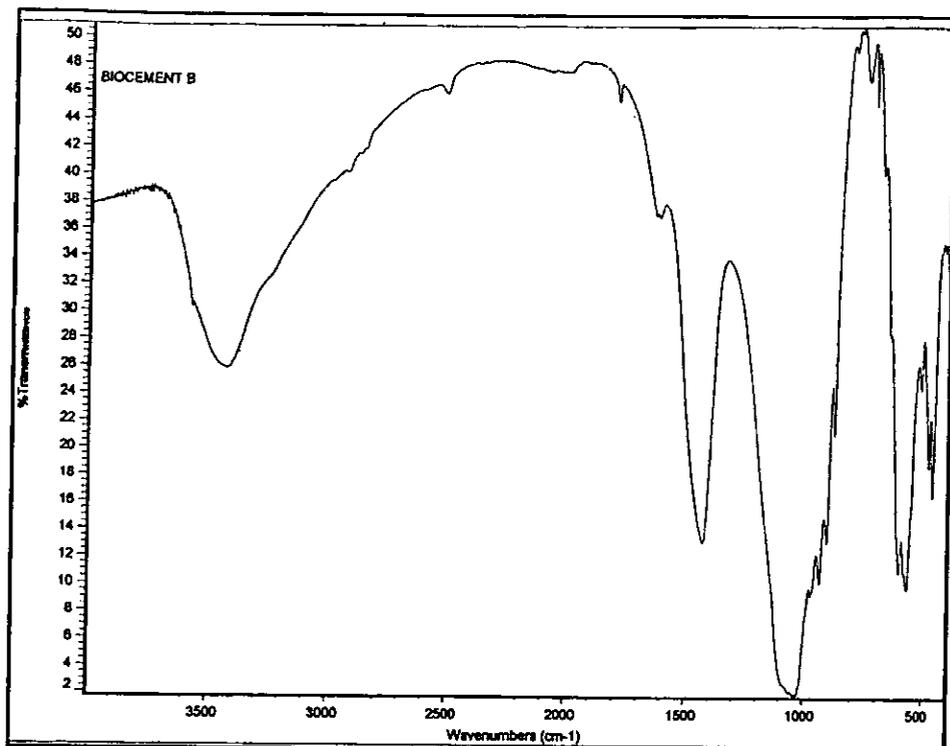


Figura 4. 5. Espectrogramas de Análisis Infrarrojo del Cemento B.

En la Tabla 4.5 se presentan los valores obtenidos. Se puede observar que conforme transcurre el tiempo, el pH disminuye hasta permanecer casi constante.

Tabla 4. 5. Valores de pH de los Cementos A y B de 0 168 horas.

| TIEMPO | CEMENTO A | CEMENTO B |
|--------|-----------|-----------|
| 0 | 8.40 | 8.40 |
| 24 | 8.33 | 8.35 |
| 48 | 8.28 | 8.26 |
| 72 | 8.26 | 8.24 |
| 96 | 8.21 | 8.22 |
| 120 | 8.17 | 8.20 |
| 144 | 8.15 | 8.20 |
| 168 | 8.14 | 8.19 |

La Figura 4.6 muestra el comportamiento del pH con el tiempo.

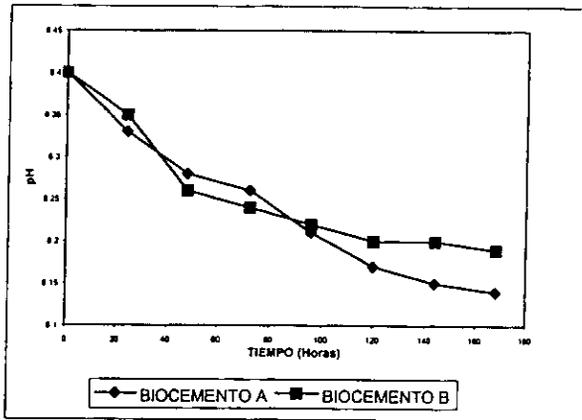


Figura 4. 6. Valores obtenidos de pH cuando los cementos se sumergieron en solución Ringer de 0 a 168 horas.

Capítulo V

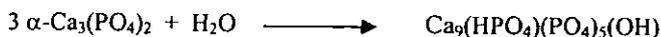
CONCLUSIONES, DISCUSIÓN Y CONSIDERACIONES FUTURAS

5.1. Conclusiones

Las cerámicas obtenidas utilizando compuestos de calcio y óxido de zirconio para la fase sólida, Na_2HPO_4 al 2.5% peso para la fase líquida y un pH en la solución Ringer entre 8.4 a 8.19, presentaron las siguientes características,

De las cerámicas en general,

Se ha reportado que las partículas de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ que constituyen el componente principal de este tipo de cerámicas, se disuelven y a partir de una reacción de hidrólisis se precipita en hidroxiapatita deficiente en calcio según la siguiente reacción:



- (a) En un estudio preliminar se obtuvo $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a partir de CaCO_3 y P_2O_5 a través de una reacción en estado sólido y, CaHPO_4 en una reacción en fase acuosa a partir

de CaCl_2 , NH_4OH y NaH_2PO_4 como se puede comprobar en las Figuras 3.2 y 3.3 que corresponden al estudio de difracción de rayos X de estos compuestos.

- (b) El estudio granulométrico mostrado en la Figura 3.4 determinó que la fase sólida de las cerámicas consistió de 10.68% a 14.10% en peso para partículas de tamaño menor a $20\ \mu\text{m}$, de 46.64% a 53.44% en peso para partículas cuyo tamaño era entre $20\ \mu\text{m}$ y $45\ \mu\text{m}$ y de 32.90% a 39.24% en peso para tamaños mayores de $45\ \mu\text{m}$. De las Tablas 3.2 y 3.4 se determinó que estadísticamente los tamaños de partícula son iguales para las cuatro formulaciones.
- (c) De acuerdo a las Figuras 3.5 a 3.8, la Inyectabilidad de la pasta no presentó un comportamiento totalmente definido. La mayoría de las pastas presentaron un tiempo de prueba máximo de 90 segundos y solamente algunas presentaron una extrusión constante, aunque por lo general la Inyectabilidad mejoró al incrementarse la relación (L/P).
- (d) El Tiempo de Mezclado a temperatura ambiente de todas las cerámicas es menor a 1 minuto y no es afectado por ninguno de los factores considerados en el diseño experimental.
- (e) De acuerdo a la Figura 3.9, las Temperaturas de Fraguado de las cerámicas se encuentran muy próximas, en un intervalo de $13.16\ ^\circ\text{C}$ a $16.7\ ^\circ\text{C}$. El análisis estadístico de la Tabla 3.10 indica que las fuentes de variación como las formulaciones, la relación (L/P) y la interacción entre estos factores tienen un efecto significativo sobre la Temperatura. Debido a que las temperaturas casi no tuvieron variación, se puede suponer que la Fórmula Complementaria no influyó en esta respuesta, sino que la influencia se debe principalmente a la Formulación Básica, por encontrarse en mayor proporción.
- (f) Los Tiempos Inicial y Final de Fraguado por lo general aumentan al incrementarse la relación (L/P) (es decir, de la relación $(L/P)_1$ a $(L/P)_4$) y de la Formulación 1 a la Formulación 4, según se señala en la Figura 3.14. Las Tablas 3.11 y 3.12, muestran que los valores obtenidos de F_0 de la relación (L/P) y las Formulaciones afectan significativamente esta respuesta mientras que en la interacción de ambos factores no lo afecta.
- (g) En la Tabla 3.16 se analiza el comportamiento del modelo para cada una de las respuestas evaluadas. De ésta, se observa que el 95.27% de la variación de los datos de T_f corresponden a los factores propuestos del modelo, el 45.05% de la variación de los datos del t_i es por el mismo motivo y el 31.17% de la variación de los valores del t_f . El restante porcentaje de variación se deberá a otras causas externas como el método empleado en evaluar el experimento, el error experimental, etc.

De la selección de las cerámicas,

- (h) Las mejores respuestas de la Primera Parte de Experimentación correspondieron a las cerámicas de la Formulación 1 y relación (L/P) = 0.3, 0.32 y 0.36 ml/g.
- (i) La Formulación 1 contiene como Formulación Básica 58% de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 2.5% de CaHPO_4 y 8.5% de CaCO_3 y como Formulación Complementaria 2% de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ utilizada como nucleador, 10% de ZrO_2 y 15% de $\beta\text{-CaSiO}_3$ para mejorar las propiedades mecánicas y la adhesión del cemento al hueso y 4% de CaSO_4 como reabsorbedor del cemento en el organismo.

De las cerámicas seleccionadas,

- (j) De acuerdo a Tabla 4.2, la pasta con relación (L/P)=0.36 presentó un Tiempo de Cohesión que rebasó su Tiempo Inicial de Fraguado por lo que se descartó, situación que no ocurrió con las otras dos cerámicas (ver 4.1.Segunda Etapa de Experimentación).
- (k) Las características físicas de estas dos cerámicas llamadas **Cemento A** (Formulación 1 y Relación L/P=0.30) y **Cemento B** (Formulación 1 y Relación L/P=0.32) se presentan en la siguiente tabla,

| CARACTERIZACIÓN FÍSICA | CEMENTO A | CEMENTO B |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tiempo de Mezclado* | < 1 min | < 1 min |
| Tiempo de Cohesión* | 5.66 min | 10.33 min |
| Tiempo Inicial de Fraguado* | 7.45 min | 11.65 min |
| Tiempo Final de Fraguado* | 13.25 min | 16.55 min |
| Temperatura de Fraguado* | 14.70 °C | 15.00 °C |
| Inyectabilidad* | Inconstante | Constante |
| Resistencia a la Compresión** | 7.985 MPa | 7.148 MPa |
| Módulo de Elasticidad** | 838.72 MPa | 951.93 MPa |
| Densidad** | 3.2218 gcm ⁻³ | 3.2184 gcm ⁻³ |

* Caracterización de la pasta, *in situ*

** Caracterización del cuerpo sólido, después de 168 h de reacción en solución Ringer a 37°C

- (l) Después de 168 horas de reacción se identificó a través del análisis de difracción de rayos X (DRX) (Figuras 4.1 y 4.2), la presencia de $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$ (Figura 4.3.). Se observó la presencia de $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, al igual que el ZrO_2 , el $\beta\text{-CaSiO}_3$ y el CaSO_4 por lo que parecería que no presentaron reacción con alguno con los componentes de la Formulación Básica o entre ellos. No se identificó CaHPO_4 , por lo que es probable que haya reaccionado para formar $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$.
- (m) Después de 168 horas de reacción se identificó a través del análisis infrarrojo (IR) (Figuras 4.4 y 4.5), la presencia de bandas de absorción que corresponden a

vibraciones provenientes de los iones PO_4^{-3} , HPO_4^{-2} , SO_4^{-2} y SiO_3^{-2} y al CaCO_3 , tanto para el Cemento A como el Cemento B.

- (n) De acuerdo a los análisis por DRX e IR, se nota la formación de $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$, aunque al parecer en muy poca cantidad para ser detectado perfectamente por DRX, no obstante, el IR muestra una banda intensa de 830 a 1100 cm^{-1} que corresponde a los iones PO_4^{-3} y HPO_4^{-2} . Esta suposición se debe a que en el DRX no se encontró CaHPO_4 , y el único compuesto con el ion HPO_4^{-2} corresponde al $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$.

5.2. Discusión

Las cerámicas obtenidas a partir de las Formulaciones 3 y 4 no presentaron respuestas adecuadas cuando se preparan sus pastas. Las respuestas más adecuadas fueron para la Formulación 1, esto presupone que alguno de los componentes tales como el ZrO_2 , el $\beta\text{-CaSiO}_3$ y el CaSO_4 parecen inhibir las primeras etapas de reacción de la cerámica.

A pesar de que los requisitos para la pasta (Tiempo de Mezclado, Tiempos Inicial y Final de Fraguado, etc) se cumplieron para los Cementos A y B, las propiedades mecánicas que presentan son todavía muy bajas, debido principalmente a que la reacción que se desarrolla es lenta, por lo que no se logra precipitar el producto deseado más rápidamente.

5.3. Consideraciones Futuras

Los cementos de fosfatos de calcio en general, han llegado a ser uno de los materiales para el cuidado de la salud. Su potencial está siendo apenas a ser reconocido, por lo que en los próximos años la composición, la microestructura y la superficie químico-molecular de varios tipos de biocerámicos serán diseñados para satisfacer los requerimientos biológicos y metabólicos de las partes a reemplazar o a auxiliar. Por lo tanto, es recomendable el desarrollar algunas de las siguientes líneas de investigación:

- 1) Los cementos de fosfatos de calcio obtenidos presentan bajas propiedades mecánicas por lo que una línea de investigación futura es el comportamiento de cada uno de los componentes (ZrO_2 , $\beta\text{-CaSiO}_3$ y CaSO_4) con respecto a la Formulación Básica y/o con respecto al $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.
- 2) Sería importante estudiar con mayor detalle la reacción del cemento desde el punto de vista cinético y termodinámico, su granulometría y el uso de acelerantes o nucleadores.
- 3) Sería enfático realizar estudios de porosidad para profundizar su relación con las propiedades mecánicas y de reabsorción.

4) Una de las siguientes etapas de investigación sería evaluar la microestructura de los cementos seleccionados por microscopía electrónica así como un microanálisis en las fases presentes.

5) Puede ser también de interés el estudio de la adición de medicamentos como la gentamicina o de proteínas inductoras en el crecimiento del hueso.

6) El material desarrollado debe ser caracterizado biológicamente para poder decidir si puede ser utilizado como biomaterial y en que lugar específico del organismo puede ser empleado.

7) Por último, es necesario estandarizar métodos para determinar el diseño de biocerámicos de larga duración bajo condiciones fisiológicas similares. Muchos materiales son introducidos para pruebas clínicas sin las pruebas convenientes para determinar el tiempo de vida del material. En lugar de ello se han realizado estudios particulares que cada investigador puede considerar conveniente.

Apéndice A

CONSIDERACIONES SOBRE EL HUESO

A.1. Constitución anatómica del hueso⁽¹⁾

El hueso es una forma de tejido conectivo duro especializado que está presente en animales vertebrados y tiene funciones de soporte, locomoción, protección de órganos, almacén de componentes químicos y transmisión de sonido.

El hueso está compuesto de una matriz orgánica (de 34 a 42 %V), una fase mineral (30 a 40 %) y agua (16 a 27%). La fase mineral está formada principalmente por hidroxiapatita deficiente en calcio [$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5(\text{OH})$], whitlockita de sodio y magnesio [$\text{Ca}_{10}\text{Na}(\text{PO}_4)_7$ y $\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$] y fosfato octacálcico [$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$], sales que dan dureza y rigidez del hueso.

La *colágena tipo I* constituye aproximadamente el 95% de la matriz orgánica; el remanente 5% está compuesto por numerosas proteínas no colágenas. Las fibras de colágena contribuyen en gran medida a la fuerza y estabilidad del hueso. Las sales cristalinas son depositadas en la matriz orgánica de hueso en cristales cilíndricos con diámetros de 20 a 70 Å y longitudes de 50 a 100 Å aproximadamente.

El hueso presenta dos formas morfológicamente diferentes: *el hueso compacto o denso y el hueso esponjoso o trabecular* (Figura A.1).

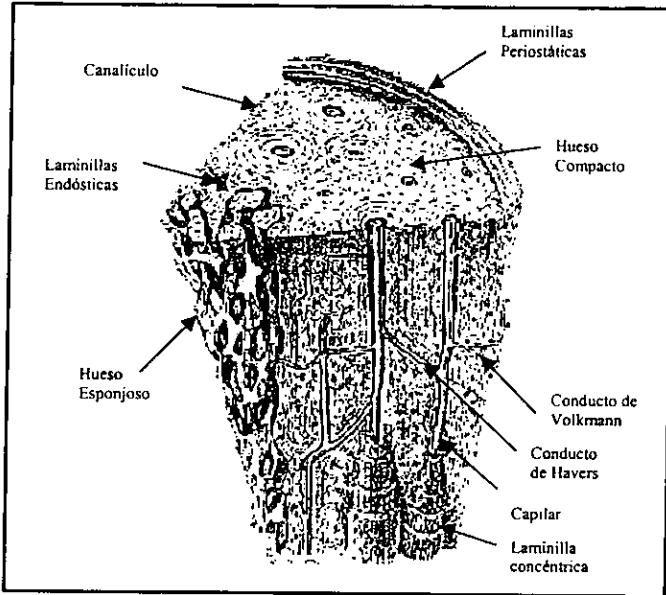


Figura A. 1. Corte esquemático del hueso.

El hueso esponjoso incluye trabéculas irregulares que son formaciones delgadas de hueso que se ramifican y se unen entre sí para formar una trama reticular o matriz porosa, cuyos espacios están llenos de medula ósea. En el hueso compacto, paquetes de fibra colágena forman la lamella, los cuales se depositan adyacentemente en un plano perpendicular, lo que da un aspecto sólido.

A.2. Las células óseas^[1]

El hueso está compuesto por cuatro tipos celulares: osteoblastos, osteoclastos, células forro del hueso y osteocitos. Los osteoblastos, osteocitos y células forro del hueso tienen su origen en un osteoprogenitor local, mientras que los osteoclastos se originan de precursores mononucleares, que se originan de varios tejidos hematopoyéticos (Figura A. 2).

Los *osteoclastos* son células alargadas, multinucleadas que tienen por función la reabsorción ósea. Cuando están activados los osteoclastos descansan directamente en la superficie del hueso y tienen dos membranas plásmicas especializadas: una con borde

arrugado y la otra con una zona clara. El borde arrugado es central y sirve como punto de fijación del osteoclasto a la matriz ósea subyacente.

El núcleo se localiza típicamente en la parte más distante de la superficie ósea y está interconectado por proteínas del citoesqueleto. Además contiene múltiples núcleos, aparatos de Golgi, una alta densidad de mitocondrias y abundantes vesículas lisosomáticas que rodean el aparato de Golgi.

En el hueso, la matriz es producida y mineralizada por los osteoblastos y la resorción por los osteoclastos, pero en la zona perilacunar la reabsorción puede ocurrir alrededor de los osteocitos.

Los osteoblastos son los encargados de la mineralización de la matriz, aunque estos mecanismos no están completamente conocidos. En el tejido óseo, la mineralización es iniciada desde afuera de la superficie celular en vesículas de la matriz que brotan de la membrana plasmática de los osteoblastos. En el hueso lamelar su mecanismo de mineralización parece ser diferente ya que la mineralización empieza de la región hueca del hueso a través de moléculas de colágena superpuestas. En cualquiera de estos mecanismos de mineralización, la presencia de colágena es mínima para la inicialización y propagación de la mineralización y una vez que la matriz de deposición es próxima a la superficie del hueso, los osteoblastos producirán la siguiente capa de osteocitos en forma periódica.

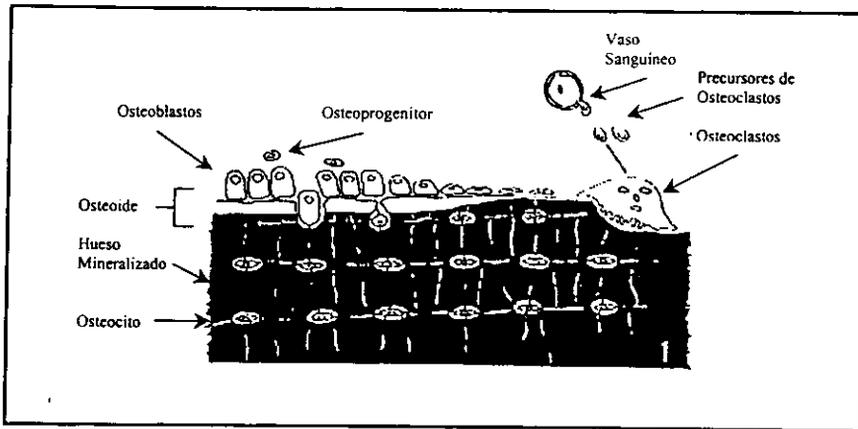


Figura A. 2. Localización y formación de células óseas.

Los osteocitos son osteoblastos maduros dentro de la matriz ósea y son responsables de la mantención celular. Estas células tienen la capacidad no sólo de sintetizar, sino también de reabsorber la matriz al absorber su límite. Cada osteocito ocupa un espacio o laguna dentro

de la matriz ósea y por procesos filipodiales atraviesa la matriz en medio de canaliculos para establecer contacto celular con las células adyacentes, logrando uniones tipo gap.

Las células de forro del hueso son aplanadas, son células inactivas que cubren las superficies del hueso, estas no actúan ni en la resorción ni en la formación ósea. Como estas células están inactivas tienen pocos organelos citoplasmáticos, se conoce poco sobre las funciones celulares que desempeñan, aunque se ha especulado que las células forro pueden ser precursoras de los osteoblastos.

Referencias

1. Ravaglioli, A., Krajewski, A., "Bioceramics", Chapman & Hall, London, U.K., [16-41], 1992.

Apéndice B

ANÁLISIS DE EXPERIMENTOS

B.1. Análisis de Varianza^[1]

La Estadística considera en el Análisis de Varianza que las hipótesis nulas (H_0) proponen que no hay efectos en los tratamientos de renglón columna e interacción. Para determinar si existe o no efectos en los tratamientos o su interacción se considera que el modelo lineal de la Ecuación B.1 es adecuado y que las razones de las medias de los cuadrados MS_A , MS_B , MS_{AB} y MS_E tienen distribución F con sus respectivos grados de libertad. Valores grandes de estas razones implican que los datos no concuerdan con las hipótesis nulas, por lo que se tendrían que aceptar las hipótesis alternativas (H_1), es decir; que existen efectos significativos de los tratamientos con respecto a la respuesta .

$$y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + \epsilon_{ijk} \quad (B.1)$$

donde μ es el efecto medio general, τ_i es el efectos del i -ésimo nivel del factor renglón A, β_j es el efecto j -ésimo del factor columna B y ϵ_{ijk} es el componente del error aleatorio.

Usualmente la prueba se presenta en una tabla como la que aparece en la Tabla B.1

Tabla B.1. Tabla de Análisis de Varianza para el modelo bifactorial de efectos fijos.

| FUENTES DE VARIACION | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | MEDIA DE CUADRADOS | F ₀ | F _{0,05} | F _{0,01} |
|----------------------|-------------------|--------------------|--|---|-------------------|-------------------|
| TRATAMIENTO A | SS _A | a-1 | MS _A =SS _A /(a-1) | F ₀ =MS _A /MS _E | * | * |
| TRATAMIENTO B | SS _B | b-1 | MS _B =SS _B /(b-1) | F ₀ =MS _B /MS _E | * | * |
| INTERACCIÓN | SS _{AB} | (a-1)(b-1) | MS _{AB} =SS _{AB} /((a-1)(b-1)) | F ₀ =MS _{AB} /MS _E | * | * |
| ERROR | SS _E | ab(n-1) | MS _E =SS _E /(ab(n-1)) | | | |
| TOTAL | SS _T | abn-1 | | | | |

donde SS_A es la suma de los cuadrados del Tratamiento A,
 SS_B es la suma de los cuadrados del Tratamiento B,
 SS_{AB} es la suma de los cuadrados de la interacción de los Tratamientos A y B,
 SS_E es la suma de los cuadrados del Error,
 SS_T es la suma de los cuadrados del Total,
 a es el número de niveles del Tratamiento A,
 b es el número de niveles del Tratamiento B,
 n es el número de repeticiones para un nivel de A y B,
 MS_A es la media de los cuadrados del Tratamiento A,
 MS_B es la media de los cuadrados del Tratamiento B,
 MS_{AB} es la media de los cuadrados de la interacción de los Tratamientos A y B,
 MS_E es la media de los cuadrados del Error,
 F₀ es el valor de la distribución F para los Tratamientos o su interacción. Los valores de F_{0,05} y F_{0,01} se pueden obtener de una tabla de puntos porcentuales de la distribución F.

B.2. Prueba de Comparación Múltiple de Duncan [1]

La Tabla B.2 muestra el empleo de la Prueba de Duncan. La prueba se realiza para cada **Bloque** (*relación (L/P)₁ a (L/P)₄*) haciendo todas las comparaciones posibles de las medias de cada **Tratamiento** (*Formulación 1 a Formulación 4*). La comparación consiste en obtener una diferencia numérica de la respuesta (*Temperatura de Fraguado, Tiempos Inicial y Final de Fraguado*) y ésta es comparada a su vez con un **Intervalo Mínimo Significativo** el cual es un valor esperado que determina si la respuesta obtenida de ese Tratamiento es significativamente mayor o menor del resto de los tratamientos. El Intervalo Mínimo Significativo es calculado a partir del producto del error estándar de los promedios de los tratamientos de acuerdo a la Ecuación 3.5 y el valor teórico de **Intervalos Significativos de Duncan** $r_{0,05}$, el cual se obtiene de tablas estadísticas. Para obtener este valor se debe considerar los grados de libertad del tratamiento y el número de niveles de respuesta menos uno.

Tabla B.2. Tabla de la Prueba de Intervalos Múltiples de Duncan

| BLOQUE | COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS | DIFERENCIA DE LAS MEDIAS DE LA RESPUESTAS | RESULTADO | INTERVALO MÍNIMO SIGNIFICATIVO |
|----------|-----------------------------|---|-----------|--------------------------------|
| BLOQUE 1 | T4 vs T1 | T4 - T1 | MENOR | * |
| | T4 vs T2 | T4 - T2 | MENOR | * |
| | T4 vs T3 | T4 - T3 | MENOR | * |
| | T3 vs T1 | T3 - T1 | MAYOR | * |
| | T3 vs T2 | T3 - T2 | MAYOR | * |
| | T2 vs T1 | T2 - T1 | MAYOR | * |
| BLOQUE 2 | T4 vs T1 | T4 - T1 | MENOR | * |
| | T4 vs T2 | T4 - T2 | MENOR | * |
| | T4 vs T3 | T4 - T3 | MENOR | * |
| | T3 vs T1 | T3 - T1 | MAYOR | * |
| | T3 vs T2 | T3 - T2 | MAYOR | * |
| | T2 vs T1 | T2 - T1 | MAYOR | * |
| BLOQUE 3 | T4 vs T1 | T4 - T1 | MENOR | * |
| | T4 vs T2 | T4 - T2 | MENOR | * |
| | T4 vs T3 | T4 - T3 | MENOR | * |
| | T3 vs T1 | T3 - T1 | MAYOR | * |
| | T3 vs T2 | T3 - T2 | MAYOR | * |
| | T2 vs T1 | T2 - T1 | MAYOR | * |
| BLOQUE 4 | T4 vs T1 | T4 - T1 | MENOR | * |
| | T4 vs T2 | T4 - T2 | MENOR | * |
| | T4 vs T3 | T4 - T3 | MENOR | * |
| | T3 vs T1 | T3 - T1 | MAYOR | * |
| | T3 vs T2 | T3 - T2 | MAYOR | * |
| | T2 vs T1 | T2 - T1 | MENOR | * |

* Intervalo Mínimo Significativo = $Sy_{ib} * r_{0.05}$

Referencias

1. Montgomery, D.C., "Diseño y Análisis de Experimentos", Grupo Editorial Iberoamérica. [1-9, 175-211], 1999.