



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES

**EFEECTO DE LA CARGA DE SÓLIDOS EN LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS Y
MECÁNICAS DE UN MATERIAL COMPUESTO ORGÁNICO-INORGÁNICO A BASE DE
HIDROXIAPATITA Y GELATINA**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES**

PRESENTA:

ING. ANA ISABEL HERNÁNDEZ GALVÁN

TUTOR PRINCIPAL:

**DR. ERIC MAURICIO RIVERA MUÑOZ
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA**

COMITÉ TUTOR:

**DRA. BEATRIZ MARCELA MILLÁN MALO
CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA
DR. RODRIGO RAFAEL VELÁZQUEZ CASTILLO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

QUERÉTARO, MÉXICO, AGOSTO DE 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

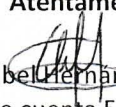
De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado:

Efecto de la carga de sólidos en las propiedades reológicas y mecánicas de un material compuesto orgánico-Inorgánico a base de hidroxapatita y gelatina

que presenté para obtener el grado de -----Maestría----- es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por mi programa de posgrado, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de graduación.

Atentamente


Ana Isabel Hernández Galván
No. de cuenta 522013401

(Nombre, firma y Número de cuenta de la persona alumna)

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi sincero agradecimiento a las instituciones y personas que hicieron posible la realización de esta tesis.

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por el apoyo financiero y el respaldo que me han otorgado para avanzar en mis estudios y alcanzar mis metas académicas

También deseo agradecer al Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) por brindarme la oportunidad de formar parte de su programa de posgrado.

Mi reconocimiento se dirige al comité tutor, en particular al Dr. Eric Mauricio Rivera Muñoz, por aceptarme en su grupo de trabajo. Asimismo, agradezco a la Dra. Beatriz Marcela Millán Malo y al Dr. Rodrigo Rafael Castillo Velázquez por su tiempo y valiosas aportaciones.

También quisiera expresar mi gratitud al M. en C. Manuel Aguilar Franco por su colaboración en la obtención de las imágenes de microscopía electrónica de barrido.

Asimismo, quiero agradecer a la Dra. Beatriz Marcela Millán Malo por su colaboración en los análisis de difracción de rayos X (DRX).

A la Dra. Carmen Leticia Peza Ledesma por su participación en los análisis de Fluorescencia

de Rayos X (FRX) y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).

Al Dr. Octavio Manero Brito por aceptarme en la realización de la estancia. Al Dr. Luis Medina Torres por su apoyo en la realización de las pruebas reológicas.

Agradezco al M. en I. Gerardo Antonio Fonseca Hernández por realizar los análisis termogravimétricos (TGA) y por la realización de los ensayos mecánicos.

Estoy profundamente agradecida a todos y cada uno de ustedes por su valioso aporte, apoyo y dedicación, los cuales han sido fundamentales para el éxito de esta tesis.

Índice

Agradecimientos	I
Agradecimientos	II
Lista de Figuras	VIII
Lista de Cuadros	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
1. Introducción	1
2. Marco teórico	4
2.1. Tejido óseo	4
2.1.1. Composición y organización del hueso	4
2.1.2. Propiedades mecánicas del hueso	8
2.2. Biomateriales	9
2.2.1. Composición	10
2.2.2. Características estructurales	13

2.2.3.	Características biológicas	14
2.2.4.	Propiedades mecánicas	15
2.3.	Hidroxiapatita	16
2.4.	Gelatina	23
2.4.1.	Propiedades de la gelatina	24
2.4.2.	Fuentes de gelatina	25
2.4.3.	Extracción de la gelatina	26
2.5.	Conformado en gel	28
2.6.	Reología	35
3.	Antecedentes	40
4.	Objetivos, hipótesis y justificación	43
4.1.	Objetivos	43
4.2.	Hipótesis	44
4.3.	Justificación	44
5.	Metodología	46
5.1.	Método de conformado en gel modificado	46
5.2.	Adición de la fase orgánica	48
5.3.	Técnicas de caracterización	50
6.	Resultados y discusión	54
6.1.	Caracterización del polvo de HAp y gelatina	55
6.1.1.	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)	55
6.1.2.	Difracción de rayos X	58
6.1.3.	Composición elemental	59
6.1.4.	Microscopía electrónica de barrido	62
6.2.	Análisis del método conformado en gel modificado	64
6.2.1.	Análisis termogravimétrico	64
6.2.2.	Análisis reológico	65
6.3.	Caracterización de cuerpos porosos	71

6.3.1. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier	71
6.3.2. Difracción de rayos X	72
6.3.3. Microscopia electrónica de barrido	73
6.3.4. Resistencia mecánica a la compresión	76
7. Conclusiones y perspectivas	80
Bibliografía	94

Lista de Figuras

2.1. Representación de la composición de los constituyentes del tejido óseo.	5
2.2. Organización estructural jerárquica del hueso [82].	7
2.3. Ilustración de la organización de fibrillas y fibras de colágeno junto con cristales minerales en el tejido óseo [82].	9
2.4. Estructura cristalina de la hidroxiapatita.	17
2.5. Configuración convencional para la extracción y producción de gelatina en la industria [10].	28
2.6. Representación esquemática del proceso de conformado en gel [70].	30
2.7. Movimiento de partículas en flujos cortantes y extensionales [17].	36
2.8. Capas hipotéticas en flujo cortante [17].	37
2.9. Comportamiento reológico típico de las suspensiones coloidales. (a) newtoniano, (b) engrosamiento por cizallamiento, (c) adelgazamiento por cizallamiento/pseudoplástico, (d) Bingham, y (e) engrosamiento por cizallamiento con tensión de fluencia [65].	38
5.1. Esquema del proceso conformado en gel modificado	48
5.2. Esquema del proceso de adición de la gelatina a las piezas cerámicas mediante el método de goteo.	50

6.1. Fotografía de piezas cerámicas de hidroxiapatita de diferentes tamaños y formas obtenidas mediante el proceso de conformado en gel modificado.	54
6.2. Espectro FTIR. Muestra la identificación de bandas características correspondientes a la hidroxiapatita.	55
6.3. Espectro ATR-FTIR de gelanita bovina de la marca Sigma Aldrich.	57
6.4. Difracción de Rayos X del polvo cerámico de hidroxiapatita comercial.	58
6.5. Espectros EDS de HAp: a) HAp Sigma Aldrich y b) HAp Bintis.	60
6.6. Microfotografías SEM de hidroxiapatita de la marca comercial Sigma Aldrich a diferentes aumentos: a) 500×, b) 5,000×, c) 50,000× y d) distribución del tamaño de partícula.	62
6.7. Imágenes SEM de hidroxiapatita de la marca Bintis a varios aumentos: a) 500×, b) 5,000×, c) 50,000× y d) distribución del tamaño de partícula.	63
6.8. Curva de análisis termogravimétrico de las muestras obtenidas por el método conformado en gel modificado.	65
6.9. Efecto de la concentración de sólidos en las propiedades viscoelásticas de hidroxiapatita comercial utilizando el método de conformado en gel modificado. Resultados para (a) Sigma Aldrich y (b) Bintis.	67
6.10. Gráfica que muestra la variación de la viscosidad de cizallamiento en función de la velocidad de cizallamiento para distintas concentraciones de hidroxiapatita en dos marcas: (a) Sigma Aldrich y (b) Bintis, utilizando el método de conformado en gel modificado.	69
6.11. Piezas cerámicas obtenidas mediante el método de conformado en gel modificado, con concentraciones de sólidos del 24 %, 28 % y 32 %, de izquierda a derecha, respectivamente.	71
6.12. Espectros FTIR de los materiales compuestos con base en HAp comerciales.	72
6.13. Difracción de Rayos X de los polvos cerámicos de hidroxiapatita comercial sintetizados.	73
6.14. Imágenes SEM del material compuesto HAp Sigma 32 %-Gelatina con varias concentraciones de gelatina como fase orgánica: a) muestra de control, b) 5 % de gelatina, c) 8.5 % de gelatina y d) 12 % de gelatina.	74

6.15. Microfotografías SEM del material compuesto HAp Bintis 32 %-Gelatina con diferentes concentraciones de gelatina como fase orgánica: a) muestra de control, b) 5 % de gelatina, c) 8.5 % de gelatina en el interior de la pieza, d) 8.5 % de gelatina cerca de la pared de la pieza, e) 12 % de gelatina en el interior de la pieza cerámica y f) 12 % de gelatina cerca de la pared de la pieza cerámica. 75

6.16. Esfuerzo máximo en compresión con respecto a la concentración de la fase orgánica. 77

Lista de Cuadros

2.1. Propiedades mecánicas del hueso natural [79].	10
2.2. Relación entre el tamaño de poro del andamio y sus funciones bioquímicas [33]. . .	14
2.3. Métodos de obtención de hidroxiapatita [69, 74, 37, 58, 50, 7]	19
2.4. Principales propiedades de la hidroxiapatita [31].	23
2.5. Dispersantes comunes utilizados en el procesamiento cerámico [65].	32
2.6. Aglutinantes comunes utilizados en el procesamiento cerámico [65].	34
5.1. Nomenclatura de las muestras.	47
6.1. Posiciones de las bandas FTIR de los polvos cerámicos de hidroxiapatita.	56
6.2. Análisis de EDS y XRF de la muestra HAp Sigma Aldrich antes y después del sinterizado.	61
6.3. Análisis de EDS y XRF de la muestra HAp Bintis antes y después del sinterizado. .	61
6.4. Influencia de la carga de polvos cerámicos en la viscosidad de las suspensiones, mediante el método de conformado en gel modificado.	70
6.5. Esfuerzo máximo promedio del material compuesto con diferentes concentraciones de gelatina.	78

Resumen

Este trabajo se centra en la mejora de las propiedades mecánicas y de procesamiento de la hidroxiapatita (HAp), un material cerámico utilizado en ortopedia y odontología debido a su biocompatibilidad y bioactividad. Aunque la HAp es limitada en resistencia mecánica, especialmente en tracción y tenacidad a la fractura, se han desarrollado métodos de procesamiento, como el conformado en gel modificado, para fabricar cuerpos porosos de HAp con propiedades mejoradas.

El objetivo de este estudio fue mejorar las propiedades mecánicas y de procesamiento de un material compuesto de hidroxiapatita-gelatina mediante la técnica de conformado en gel modificado y evaluar la influencia del contenido de sólidos cerámicos en las suspensiones. Se utilizaron tres porcentajes de sólidos de hidroxiapatita (24 %, 28 % y 32 % en volumen) y se compararon dos tipos de hidroxiapatitas, sintética y biogénica, para evaluar la influencia de su morfología y tamaño de partícula.

Se realizaron análisis de las propiedades cristalinas y morfológicas de ambas hidroxiapatitas utilizando diversas técnicas, que incluyeron espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier, difracción de rayos X y microscopía electrónica de barrido. Adicionalmente, se realizaron estudios de composición elemental para determinar la relación Ca/P mediante espectroscopia de rayos X de energía dispersiva y fluorescencia de rayos X. Para evaluar la estabilidad térmica de las hidroxiapatitas, se empleó análisis termogravimétrico. Además, se llevaron a cabo estudios reológicos

utilizando un reómetro de esfuerzo controlado para analizar las propiedades reológicas del método de conformado en gel modificado, mediante ensayos de cizalla simple y oscilatoria. Por último, se fabricó un material compuesto y se evaluaron sus propiedades mecánicas utilizando una máquina universal de pruebas mecánicas.

Los análisis cristalinos y morfológicos confirmaron que el proceso de conformado en gel no alteró la estructura ni la composición de la hidroxiapatita, asegurando la biocompatibilidad del implante. La viscosidad de las suspensiones varió según la carga de sólidos, con un notable incremento en HAp Bintis a mayores cargas. Suspensiones con 24 % en peso generaron un gel débil y piezas frágiles, mientras que 32 % en volumen de HAp Sigma Aldrich produjo una porosidad interconectada favorable para la migración celular. En contraste, HAp Bintis al 32 % presentó mayor densidad y menor porosidad, afectando la distribución homogénea de gelatina.

Las pruebas de compresión revelaron que la fase orgánica aumentó las propiedades mecánicas del material. Las muestras con HAp Sigma Aldrich al 32 % en peso alcanzaron una resistencia a la compresión de 21.68 MPa y con HAp Bintis al 32 % en peso de 9.81 MPa, superando las resistencias del hueso esponjoso humano en diversas relaciones.

El material resultante exhibe propiedades estructurales, morfológicas y mecánicas muy similares a las del tejido óseo natural, lo que subraya su potencial para ser utilizado como sustituto del tejido óseo o en la fabricación de prótesis de diversas formas. Este compuesto biomimético de hidroxiapatita se destaca por su fácil producción, bajo costo energético y versatilidad en la creación de piezas complejas.

Abstract

This work focuses on improving the mechanical and processing properties of hydroxyapatite (HAp), a ceramic material used in orthopedics and dentistry due to its biocompatibility and bioactivity. Although HAp has limited mechanical strength, particularly in tension and fracture toughness, processing methods such as modified gel casting have been developed to fabricate porous HAp bodies with improved properties.

This study aimed to enhance the mechanical and processing properties of a hydroxyapatite-gelatin composite material using the modified gel casting technique and to evaluate the influence of ceramic solid content in the suspensions. Three percentages of hydroxyapatite solids (24 %, 28 %, and 32 % by volume) were used, and two types of hydroxyapatites, synthetic and biogenic, were compared to evaluate the influence of their morphology and particle size.

The crystalline and morphological properties of both hydroxyapatites were analyzed using various techniques, including Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffraction, and scanning electron microscopy. Additionally, elemental composition studies were conducted to determine the Ca/P ratio using energy dispersive X-ray spectroscopy and X-ray fluorescence. Thermogravimetric analysis was used to evaluate the thermal stability of the hydroxyapatites. Furthermore, rheological studies were performed using a controlled stress rheometer to analyze the rheological properties of the modified gel casting method through simple shear and oscillatory tests. Finally, a composite

material was fabricated and its mechanical properties were evaluated using a universal testing machine.

The crystalline and morphological analyses confirmed that the gel casting process did not alter the structure or composition of hydroxyapatite, ensuring the biocompatibility of the implant. The viscosity of the suspensions varied with the solid content, with a notable increase in HAp Bintis at higher loads. Suspensions with 24 % by weight generated a weak gel and fragile pieces, while 32 % by volume of HAp Sigma Aldrich produced interconnected porosity favorable for cell migration. In contrast, HAp Bintis at 32 % presented higher density and lower porosity, affecting the homogeneous distribution of gelatin.

Compression tests revealed that the organic phase enhanced the mechanical properties of the material. Samples with 32 % by weight of Sigma Aldrich HAp achieved a compression strength of 21.68 MPa, whereas those with 32 % by weight of Bintis HAp reached 9.81 MPa, surpassing the strengths of human trabecular bone in various ratios.

The resulting material exhibits structural, morphological, and mechanical properties very similar to natural bone tissue, highlighting its potential to be used as a bone tissue substitute or in the fabrication of prostheses of various shapes. This biomimetic hydroxyapatite composite stands out for its easy production, low energy cost, and versatility in creating complex parts.

CAPÍTULO 1

Introducción

El tejido óseo se compone de una matriz orgánica y una fase inorgánica de hidroxiapatita, dispuestas en una estructura jerárquica altamente organizada que forma el hueso. La capacidad del tejido óseo para regenerarse de manera autónoma y soportar cargas mecánicas considerables contribuye de manera sinérgica a sus funciones fundamentales y a sus propiedades de autocuración y remodelación [47].

Los huesos y sus enfermedades, que constituyen la mitad de las afecciones crónicas en personas mayores de 50 años, continúan siendo un desafío clínico de importancia. La capacidad de regeneración se encuentra limitada en casos de defectos óseos de tamaño considerable. Las fracturas óseas pueden surgir por accidentes, genética o enfermedades, representando problemas graves en ortopedia y tienen un gran impacto en la salud y la calidad de vida [79].

La ingeniería de tejidos ha surgido como un campo de investigación prometedor para abordar los desafíos asociados con la reparación y regeneración ósea. En este contexto, se han investigado nuevos biomateriales sintéticos, como polímeros, metales y cerámicas, con el objetivo de desarrollar andamios que faciliten la restauración de la función tisular [95]. Estos andamios deben poseer características específicas, como morfología, biocompatibilidad, propiedades mecánicas adecuadas,

porosidad y capacidad de degradación gradual para permitir la proliferación, diferenciación y crecimiento celular necesario para la regeneración ósea completa [79].

Los materiales poliméricos utilizados como biomateriales suelen ser bioinertes y su flexibilidad permite una amplia gama de formas. Sin embargo, su fabricación requiere el uso de solventes orgánicos, los cuales, si no se eliminan por completo, pueden resultar tóxicos para el organismo huésped. Además, a largo plazo, el desgaste de estos materiales puede generar residuos que desencadenan respuestas inflamatorias crónicas [54]. Por otro lado, los materiales metálicos son ampliamente utilizados en implantes ortopédicos debido a sus destacadas propiedades mecánicas. Sin embargo, presentan riesgos potenciales de inducir pseudotumores, así como de causar hipersensibilidad y osteólisis. Por último, los materiales cerámicos, en particular los fosfatos de calcio, se encuentran entre los materiales más utilizados como sustitutos óseos. Esto se debe a su similitud con la apatita ósea y a su capacidad de ser tanto osteoinductivos como osteoconductores en el proceso de regeneración ósea [47].

La hidroxiapatita (HAp) es un biomaterial cerámico que presenta características químicas y estructurales similares al componente inorgánico del hueso y los dientes [29]. En las últimas décadas ha recibido una atención considerable como material de implante, gracias a su excelente biocompatibilidad. Sin embargo, la HAp presenta propiedades mecánicas deficientes, como una baja resistencia a la tracción y a la compresión. Por ello, se han llevado a cabo diversas estrategias para mejorar estas propiedades mediante la adición de materiales de refuerzo específicos, como el colágeno, y se han empleado diversas técnicas de conformado [47].

A diferencia de los metales y polímeros, los materiales cerámicos tienen altas temperaturas de fusión, lo que impide su procesamiento a través de fundiciones. Casi todos los productos cerámicos comienzan en forma de polvos, que se agregan a líquidos, se dispersan, se moldean, se secan y finalmente se sinterizan [65].

El procesamiento coloidal ofrece el potencial de producir piezas cerámicas con formas complejas y de alto rendimiento mediante un control cuidadoso durante su fabricación. Entre estos métodos, el conformado en gel se desarrolló para superar las limitaciones de otras técnicas de conformación cerámica compleja, como la inyección de moldes y el colado de deslizamiento, en

términos de obtención de piezas con formas complejas y estructura uniforme, con mayor resistencia, simplicidad y menor costo de fabricación [99].

El proceso de se basa en la gelificación, mediante polimerización in situ, de una suspensión acuosa de polvo cerámico suspendida en una solución monomérica. Se pueden agregar aditivos como dispersantes y/o un modificador de pH para lograr una alta carga de sólidos y una suspensión estable. Esto permite formar un cuerpo verde con la forma del molde. Posteriormente, la pieza gelificada se retira del molde, se seca y se sinteriza [96].

Uno de los pasos cruciales en el conformado en gel es la preparación de una suspensión en polvo adecuada en términos de sus propiedades reológicas, carga sólida, homogeneidad y estabilidad. La alta carga de sólidos y la baja viscosidad son importantes para evitar problemas con las propiedades físicas y mecánicas del cuerpo verde. Las propiedades reológicas de las suspensiones están principalmente influenciadas por la carga sólida y el contenido de agente gelificante, y suelen mostrar un comportamiento pseudoplástico [70].

El objetivo principal de este estudio fue fabricar piezas cerámicas utilizando el método de conformado en gel modificado y analizar cómo varía el comportamiento reológico de las suspensiones cerámicas y las propiedades mecánicas en función del contenido de sólidos. Las piezas se obtuvieron a partir de una suspensión con diferentes cargas de polvos de hidroxiapatita, con concentraciones del 24 %, 28 % y 32 % en volumen.

Se desarrolló un material compuesto orgánico-inorgánico con base en gelatina-hidroxiapatita por el método de goteo, con el fin de mejorar sus propiedades mecánicas, estableciendo condiciones óptimas para obtener la mayor resistencia mecánica a la compresión. Este material podría ofrecer una alternativa prometedora en el futuro para la fabricación de piezas de diversas formas, que puedan abordar problemas óseos específicos.

CAPÍTULO 2

Marco teórico

2.1. Tejido óseo

El sistema óseo es un sistema complejo compuesto por huesos, cartílagos, ligamentos y otros tejidos que desempeña funciones cruciales en el funcionamiento del cuerpo humano [63, 71]. Por un lado, proporciona resistencia mecánica para el movimiento y protege los tejidos blandos circundantes. Por otro lado, participa en procesos metabólicos esenciales para mantener la homeostasis mineral, almacenando minerales como calcio y fósforo. Estos minerales pueden liberarse en el torrente sanguíneo para apoyar procesos fisiológicos. Además, los huesos almacenan grasa y producen células sanguíneas a través de la médula ósea [20, 32].

2.1.1. Composición y organización del hueso

El tejido óseo es un material compuesto que está formado por dos fases principales: una fase inorgánica y una fase orgánica. La fase inorgánica representa aproximadamente el 69 % del peso del tejido óseo y está compuesta principalmente de hidroxapatita, un fosfato de calcio con fórmula

química $Ca_5(PO_4)_3(OH)_2$. La fase orgánica, que representa alrededor del 22 % del tejido óseo, consiste principalmente en colágeno (90-96 %) y diversas proteínas no colágenas, además de células. Por otro lado, el agua constituye aproximadamente el 8-10 % del tejido óseo [24, 64, 84, 71]. La Figura 2.1 ilustra gráficamente los constituyentes del tejido óseo.

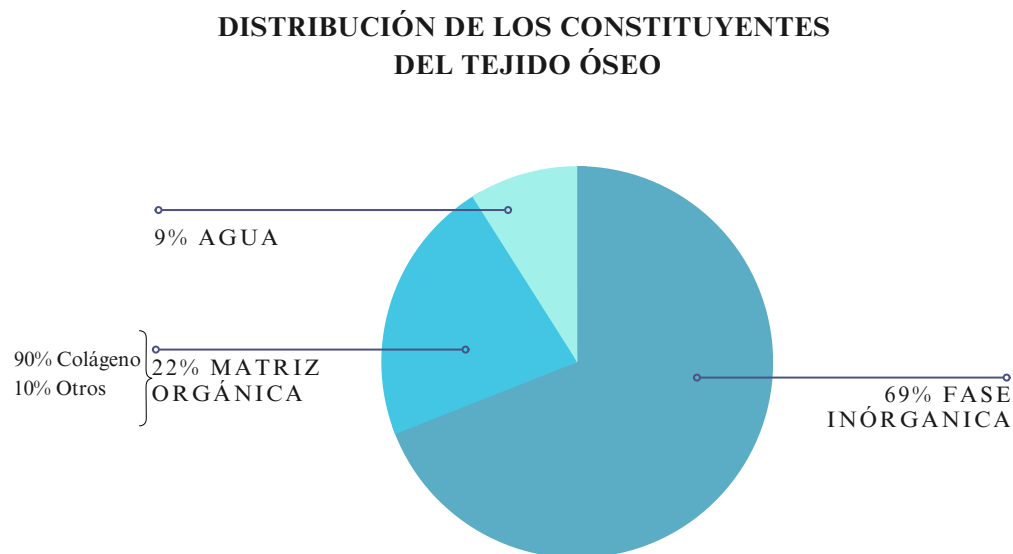


Figura 2.1: Representación de la composición de los constituyentes del tejido óseo.

Fase orgánica

La fase orgánica del hueso tiene un impacto significativo en la estructura, las propiedades mecánicas y bioquímicas del tejido. La fase orgánica del hueso está compuesta principalmente por colágeno tipo I (aproximadamente 90-96 %) y proteínas no colágenas (alrededor del 5 %), como osteocalcina, osteonectina, osteopontina, fibronectina y sialoproteína ósea II, además de factores de crecimiento [32]. El colágeno tipo I, una proteína poco soluble, es esencial en el cuerpo humano y se encuentra presente en todos los vertebrados. Su importancia se destaca principalmente en huesos, piel y tejido conectivo [44]. La molécula de colágeno tipo I tiene una estructura formada por tres cadenas polipeptídicas, compuestas de aproximadamente 1000 aminoácidos cada una, que

forman una triple hélice de dos cadenas idénticas α_1 y α_2 formando una cadena reticulada por enlaces de hidrógeno entre hidroxiprolina y otros residuos cargados. Esta molécula es muy rígida y tiene una longitud lineal de aproximadamente 300 nm. Cada molécula de colágeno se alinea con la siguiente de manera paralela para formar fibrillas de colágeno, que luego se agrupan para formar la fibra de colágeno. Dentro de la fibrilla de colágeno existen espacios entre los extremos de las moléculas conocidos como "zonas de agujeros", en las cuales se pueden encontrar proteínas no colágenas o depósitos minerales [18, 63, 71, 72].

Fase inorgánica

La fase mineral está compuesta mayormente por cristales microscópicos de HAp, los cuales se depositan entre las fibras de colágeno [9]. Estos cristales de hidroxiapatita presentan una forma de placa con dimensiones aproximadas de 20-50 nm de largo, 15 nm de ancho y 2-5 nm de espesor [71]. También se encuentran varias fases minerales distintas, tales como el fosfato dicalcico ($Ca_2P_2O_7$), el fosfato calcico dibásico (DCP, $CaHPO_4$), el fosfato tricalcico (TCP, $Ca_3(PO_4)_2$), además de algunas formas amorfas de fosfato de calcio. También están presentes otros iones como el carbonato (CO_3^{2-}), el fluoruro (F^-) y los iones hidroxilo (OH^-), los cuales pueden ocasionar variaciones sutiles en la estructura microscópica del hueso. Por último, se presentan trazas como el magnesio, sodio, cloro y hierro [84, 24, 32].

Organización del hueso

En cuanto a la organización del hueso, estos componentes interactúan en diferentes niveles estructurales, que abarcan desde estructuras macroscópicas hasta nanométricas [82], tal como se ilustra en la Figura 2.2.

A nivel macroscópico, los huesos pueden presentar una amplia variedad de formas que se adaptan a sus funciones específicas en el organismo. Sin embargo, desde una perspectiva general, los huesos se clasifican comúnmente en dos tipos principales: hueso cortical, también conocido como hueso compacto, y hueso trabecular, también conocido como hueso esponjoso. El esqueleto

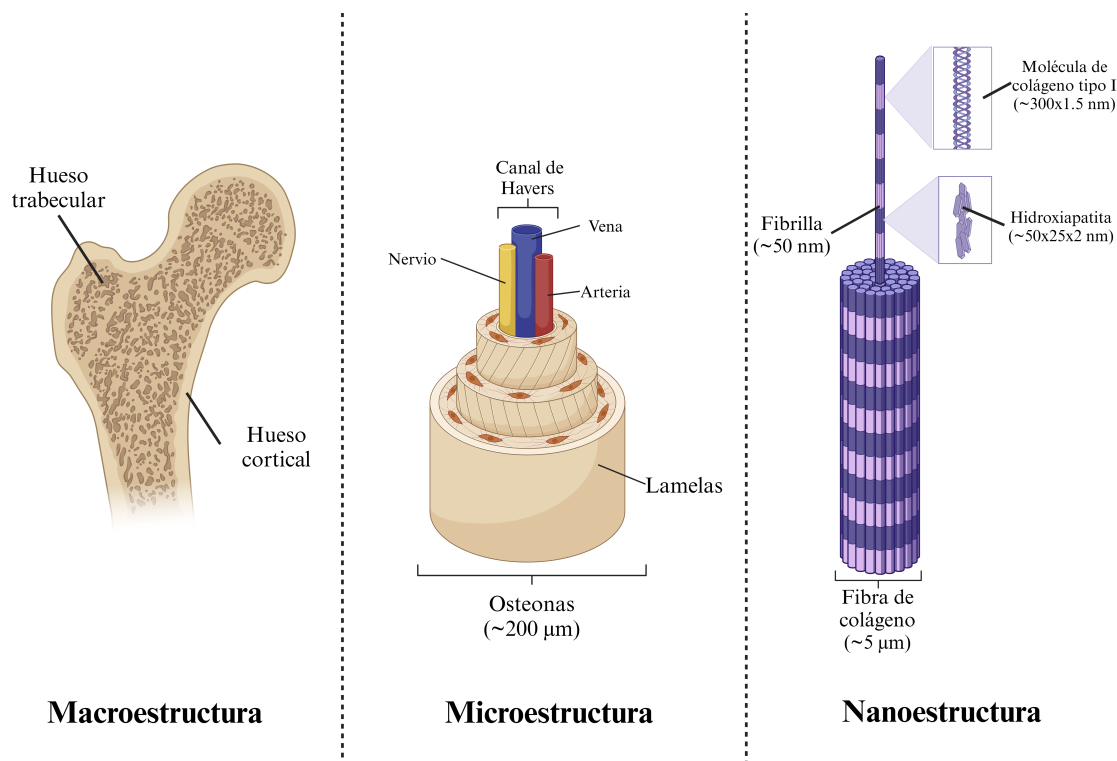


Figura 2.2: Organización estructural jerárquica del hueso [82].

humano adulto está constituido en su mayoría por un 80 % de hueso cortical y un 20 % de hueso trabecular [1]. El hueso cortical constituye la capa externa de la mayoría de los huesos, siendo una estructura ósea densa con una porosidad aproximada del 3-12 %. En el hueso cortical, las propiedades mecánicas están muy influenciadas por la porosidad, el nivel de mineralización y la organización de la matriz sólida [82]. Por otro lado, el hueso trabecular se encuentra en la capa interna del hueso y se caracteriza por poseer una estructura muy porosa compuesta por una red de trabéculas en forma de varillas y placas que rodean un espacio poroso interconectado lleno de médula ósea. El espesor de las trabéculas varía entre 50 y 300 μm [48, 71].

A nivel microscópico, el hueso compacto está compuesto por unidades funcionales conocidas como osteonas. La osteona tiene un canal central llamado canal de Havers, que está rodeado por anillos concéntricos llamados laminillas (3-8 μm de ancho). Los canales de Havers se encuentran paralelos al eje largo del hueso y tienen un diámetro aproximado de 50 μm , albergando vasos sanguíneos esenciales para el transporte de nutrientes hacia las células óseas y otros tejidos del hueso. Los sistemas de Havers adyacentes están interconectados por vasos sanguíneos mediante el

canal de Volkmann [1, 9, 49, 82].

A nivel nanométrico, el tejido óseo exhibe una compleja estructura compuesta por tres componentes esenciales: cristales, colágeno y proteínas orgánicas no colágenas. El colágeno tipo I forma fibrillas que alcanzan los 300 nm de longitud y tienen un espesor de 1.23 nm. Estas fibrillas muestran una estructura terciaria, con una periodicidad de 67 nm. Entre los extremos de las moléculas de colágeno, hay huecos que miden aproximadamente 40 nm, mientras que hay regiones de superposición de 27 nm en la estructura de las moléculas ensambladas, como se ilustra en la Figura 2.3.

Los cristales de apatita crecen como placas entre las fibrillas de colágeno, lo cual limita su crecimiento primario. Esto da como resultado en la formación de cristales individuales y están separados unos de otros, sin formar una estructura continua. Los cristales de apatita muestran una orientación específica, alineando sus ejes *c* paralelamente a los ejes largos de las fibrillas de colágeno.

Además, se encuentran proteínas orgánicas no colágenas, como la osteopontina, la sialoproteína, la osteonectina y la osteocalcina, que pueden influir en el tamaño, orientación y estructura cristalina de los depósitos minerales. Estas proteínas pueden servir como una posible fuente de iones de calcio o fosfato para la formación mineral [82, 29, 72].

2.1.2. Propiedades mecánicas del hueso

Las propiedades mecánicas del hueso natural varían con respecto a la edad y la parte del cuerpo. Tanto el módulo de Young como el límite elástico del hueso natural son anisotrópicos. En la Tabla 2.1 se presentan las propiedades mecánicas del hueso natural. Es importante mencionar que la dirección longitudinal del hueso compacto exhibe mayor robustez y rigidez, en comparación con su dirección transversal. Por otro lado, el hueso trabecular presenta una estructura porosa, y tanto la porosidad como la disposición de las trabéculas individuales influyen en sus propiedades mecánicas [79].

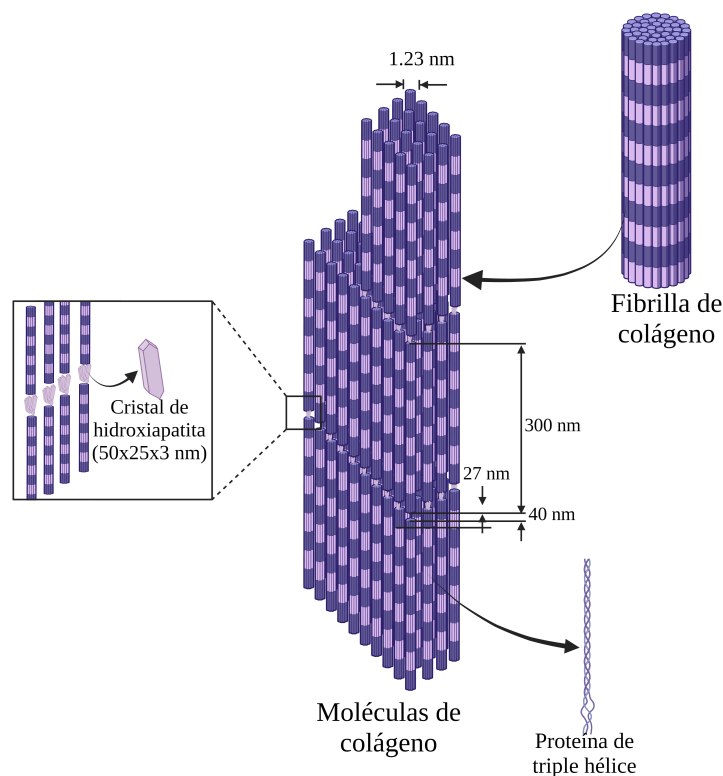


Figura 2.3: Ilustración de la organización de fibrillas y fibras de colágeno junto con cristales minerales en el tejido óseo [82].

2.2. Biomateriales

Se define como biomaterial a un material diseñado para tomar una forma que puede dirigir, mediante el control de interacciones con seres vivos, el curso de cualquier procedimiento terapéutico o de diagnóstico [46].

Para cualquier aplicación, un biomaterial debe ser aceptado por el organismo durante un período prolongado para cumplir con su función prevista [46]. La función de un biomaterial se evalúa según su capacidad de realizar una acción específica y cómo se utilizará. La degradación de un biomaterial se refiere a los cambios que experimenta durante y después de su función [21]. Para lograr esto, se debe tomar en cuenta la selección de materiales, el diseño de la ingeniería y el proceso de fabricación [90].

Tabla 2.1: Propiedades mecánicas del hueso natural [79].

		Módulo elástico	Esfuerzo	
		(GPa)	(MPa)	
Hueso compacto	Longitudinal	17.9 ± 3.9	Tensión	135 ± 15.6
			Compresión	205 ± 17.3
	Transversal	10.1 ± 2.4	Tensión	53 ± 10.7
			Compresión	131 ± 20.7
	Corte	3.3 ± 0.4	Corte	65 ± 4.0
Hueso trabecular	Vértebra	0.067 ± 0.045		2.4 ± 1.6
	Tibia	0.445 ± 0.257		5.3 ± 2.9
	Fémur	0.441 ± 0.271		6.8 ± 4.8

Las propiedades de los biomateriales utilizados en medicina regenerativa dependen en gran medida de las propiedades del material utilizado para su composición, forma, características estructurales, propiedades físicas y químicas [46].

2.2.1. Composición

Los materiales se pueden clasificar tradicionalmente por su composición: metálicos, cerámicos, poliméricos y compuestos.

Los materiales metálicos son utilizados comúnmente como implantes ortopédicos de carga, como huesos, rodillas e implantes dentales, debido a sus propiedades mecánicas [54, 21]. Entre los biomateriales metálicos más comúnmente utilizados se encuentran los aceros inoxidables austeníticos, aleaciones de cobalto-cromo, así como el titanio y sus aleaciones, como el Ti-6Al-4V [90]. A pesar de sus excelentes propiedades mecánicas, los biomateriales metálicos pueden corroerse rápidamente después de su implantación en el huésped. Las propiedades de la superficie de los implantes metálicos tienden a generar respuestas en los tejidos. Los implantes con superficies lisas tienden a provocar encapsulación fibrosa, mientras que aquellos con superficies rugosas o funcionalizadas pueden promover la osteointegración [54]. Además, debido a su mayor rigidez en

comparación con el hueso circundante, los implantes metálicos pueden causar un fenómeno conocido como blindaje a la tensión, que conduce a la reabsorción ósea [8]. Este fenómeno se refiere a la absorción de carga por parte de un implante ortopédico, disminuyendo la carga transmitida a los huesos circundantes. A largo plazo, el blindaje a la tensión puede ocasionar consecuencias negativas, debilitando los huesos y provocando problemas como la pérdida de masa ósea y la atrofia [46].

Los polímeros son moléculas de cadena larga compuestas por monómeros y se pueden clasificar en dos categorías principales: naturales y sintéticos [54]. Algunos ejemplos de polímeros sintéticos incluyen la poli(ϵ -caprolactona), PCL, el poli-(ácido L-láctico), PLA, el poli(ácido láctico-co-glicólico), PLGA, y la poli(éter éter cetona), PEEK [9]. Los polímeros sintéticos generalmente son bioinertes y ofrecen varias ventajas sobre las biocerámicas o los biomateriales metálicos, como la flexibilidad para generar diversas formas, rentabilidad y facilidad para obtener capacidades mecánicas específicas [8]. Sin embargo, su fabricación requiere solventes orgánicos, los cuales pueden ser tóxicos si no se eliminan por completo. A largo plazo, la implantación de polímeros sintéticos puede generar residuos por desgaste y liberación de monómeros nocivos, desencadenando respuestas inflamatorias crónicas y reacciones de cuerpos extraños [54].

Por otro lado, el colágeno, el quitosano y el alginato son ejemplos de polímeros naturales [9]. Estos polímeros poseen estructuras que imitan a la matriz extracelular, lo que puede mejorar la unión o migración celular. Los polímeros naturales tienen como desventaja su baja resistencia mecánica y su rápida degradación después de su implantación. Dentro de sus aplicaciones, se han utilizado en materiales inyectables y como injertos de ingeniería de tejidos [48].

En general, la mayoría de los polímeros son bioinertes, a menos que se les incorporen agentes biológicamente activos, como moléculas de adhesión o factores de crecimiento. Algunos son biodegradables, lo que facilita la regeneración del tejido. Su velocidad de degradación se puede ajustar mediante la modificación del peso molecular, la cristalinidad y la proporción de copolímero, permitiendo una amplia variación en el tiempo de degradación, desde semanas hasta años. Los polímeros tienen una amplia gama de aplicaciones biomédicas, que incluyen herramientas quirúrgicas, dispositivos implantables, catéteres, injertos vasculares, materiales inyectables y andamios

para la ingeniería de tejidos [54].

Los materiales cerámicos son materiales inorgánicos, definidos como óxidos, nitruros, sulfuros y carburos de metales y metaloides, representan una alternativa a los implantes metálicos debido a sus propiedades, que incluyen alta temperatura de fusión, resistencia a la corrosión, propiedades mecánicas y biocompatibilidad [78, 8]. Sin embargo, su fragilidad debido a los enlaces iónicos y/o covalentes primarios, junto con su baja ductilidad, limitan su aplicación en defectos óseos sin carga, rellenos y recubrimientos de implantes metálicos [22].

Los materiales cerámicos se clasifican en bioinertes, bioactivos y biorreabsorbibles, según su interacción con los tejidos circundantes [54]. Las cerámicas bioinertes, como la alúmina y la zirconia, son materiales no tóxicos y resistentes a la corrosión, los cuales no provocan una respuesta biológica en los tejidos circundantes.

Por otro lado, las cerámicas bioactivas, como los fosfatos de calcio (CaPs), los biovidrios y las vitrocerámicas, fomentan la osteoconducción y se utilizan como recubrimientos para mejorar las propiedades mecánicas y la resistencia a la corrosión, así como andamios para facilitar la formación ósea [50]. Las cerámicas biorreabsorbibles, como el fosfato de calcio y el sulfato de calcio, se utilizan comúnmente para tratar fracturas de hueso, en donde el material cerámico se desintegra gradualmente en el cuerpo, siendo reemplazado por tejido óseo conforme avanza el proceso de curación [31].

Los fosfatos de calcio (CaP) son materiales biocompatibles y biodegradables, lo que los convierte en una alternativa al uso de autoinjertos y aloinjertos para promover la regeneración de defectos óseos de tamaño crítico, debido a su similitud con la fase inorgánica del hueso natural [54, 62]. Entre las cerámicas de CaP comúnmente utilizadas en ingeniería de tejidos óseos se encuentran el fosfato tricálcico (TCP), hidroxiapatita (HAp) y el fosfato de calcio bifásico (BCP), cada uno con diferentes solubilidades y bioactividad, dependiendo de su relación Ca/P. La biodegradación de estos materiales también está influenciada por factores como la composición química, propiedades físicas (área superficial, porosidad, densidad, volumen) y estructura cristalina, así como la estabilidad del pH del material [78, 50].

La hidroxiapatita se utiliza en implantes debido a sus propiedades osteoinductivas, aunque su velocidad de degradación es lenta y su tenacidad es baja, por lo que se emplea en materiales compuestos [49, 62]. Las propiedades mecánicas de HAp también dependen de varios factores como la densidad, porosidad, sinterización, composición de fase y tamaño del cristal [78].

El fosfato tricálcico (TCP) presenta una mayor resistencia a la fractura que la HAp, aunque es menos resistente mecánicamente. A menudo se combina con polímeros para mejorar su resistencia y se utiliza en la impresión 3D para la reparación ósea [15].

2.2.2. Características estructurales

La ingeniería de tejidos ha surgido como alternativa prometedora para la regeneración de tejidos y órganos dañados mediante el uso de andamios. Para que sean efectivos, es fundamental comprender las características estructurales de los biomateriales que los componen, como la porosidad, la interconectividad y el tamaño de poro, que juegan un papel crucial en la funcionalidad y eficacia de los andamios en la regeneración de tejidos [79].

Los andamios son estructuras temporales de soporte, diseñadas para proporcionar un entorno apropiado para la regeneración de tejidos. Se han desarrollado utilizando una variedad de biomateriales y técnicas de fabricación. Es fundamental que tengan una estructura porosa interconectada que permita la migración celular, la permeabilidad y el transporte de oxígeno y nutrientes [57, 64].

El tamaño de poro es un factor crucial para mejorar la función biológica del implante. Los macroporos (100-500 μm) deben estar interconectados para promover la migración celular, permitir la adhesión en la superficie, el crecimiento del tejido y la vascularización. Por otro lado, los microporos ($< 100\mu\text{m}$) y nanoporos ($< 100\text{ nm}$) facilitan la entrega de biomoléculas e iones, contribuyendo así a la efectividad del implante en el entorno biológico [62]. La Tabla 2.2 muestra la relación entre las funciones biológicas y el tamaño del poro. De acuerdo con la literatura, se sugiere que los andamios con un tamaño de poro de 500-800 μm son apropiados para la regeneración del tejido óseo, ya que proporcionan suficiente espacio para el crecimiento celular [33].

La geometría del andamio, que incluye el ancho y la curvatura de los poros, desempeña un

Tabla 2.2: Relación entre el tamaño de poro del andamio y sus funciones bioquímicas [33].

Tamaño de poro (μm)	Función biológica
<1	Mayor interacción con las proteínas induce la bioactividad
1 – 20	Regula la orientación del crecimiento celular
100 – 1000	Exhibe una función primaria en la resistencia mecánica
>1000	Funcionalidad y forma del implante

papel crucial en la adhesión celular y la proliferación. Según la literatura, se ha observado una mayor atracción de proteínas y factores de crecimiento en los macroporos esféricos [62]. Además, se ha notado una mayor proliferación celular en los bordes cortos de los poros rectangulares y en las superficies cóncavas, mientras que las superficies convexas limitan el crecimiento de los tejidos [33].

La permeabilidad también es esencial para el crecimiento óseo y la prevención de la formación de tejido cartilaginoso. Esta propiedad está determinada por varios factores, como la porosidad, la orientación, el tamaño, la distribución y la interconectividad de los poros [2].

2.2.3. Características biológicas

Los biomateriales deben ser biocompatibles, lo que significa que durante su implantación y presencia en el organismo huésped no deben generar respuestas adversas ni en el organismo ni en el implante. Esto implica que no deben causar efectos perjudiciales, ni localmente en el área de implantación, ni para otros órganos o tejidos del organismo huésped. [46].

La bioactividad es otra característica importante de los biomateriales. Los biomateriales bioactivos interactúan con los tejidos circundantes y pueden provocar respuestas biológicas que promueven una mejor integración entre el implante y el tejido circundante. Estos materiales se pueden clasificar principalmente en dos tipos: osteoconductores y osteoinductores. Los materiales osteoconductores favorecen la interacción de los tejidos a lo largo de su superficie, facilitando su adhesión a los

tejidos duros. Por ejemplo, la hidroxiapatita y la cerámica de fosfato tricálcico. Por otro lado, los materiales osteoinductores estimulan el crecimiento de nuevo tejido en el área cercana al material. Por ejemplo, los vidrios bioactivos [34, 12].

Los biomateriales deben considerar la estructura y función de los tejidos circundantes para evitar interferencias. Asimismo, la resistencia a la corrosión es crucial, especialmente en el caso de implantes metálicos, ya que la liberación de iones metálicos puede afectar la salud y reducir la vida útil del implante. La corrosión depende tanto de las propiedades químicas como de las propiedades mecánicas, ya que la fricción puede aumentar la liberación de iones. En el caso de biomateriales diseñados para degradarse en el organismo, es fundamental que los productos de degradación sean biocompatibles [90, 46].

Los biomateriales biorreabsorbibles presentan una degradación controlada en función del tiempo, lo que permite su reemplazo por tejido huésped. Se busca una degradación óptima que equilibre la descomposición del andamio con el crecimiento del nuevo tejido óseo. Una degradación demasiado rápida puede provocar una falla mecánica, debido a que el tejido recién formado aún no ha alcanzado suficiente resistencia. Por otro lado, una velocidad de degradación demasiado lenta podría desencadenar respuestas inflamatorias y afectar la regeneración del tejido [12, 34].

2.2.4. Propiedades mecánicas

El esfuerzo a la tensión es importante para determinar la capacidad de un material para soportar fuerzas de tracción antes de fracturarse. Esta propiedad es esencial para la durabilidad y seguridad de los implantes médicos, ya que un adecuado esfuerzo a la tensión asegura que el implante pueda resistir las cargas repetitivas dentro del cuerpo humano. La compatibilidad biomecánica es fundamental, especialmente para implantes óseos, que deben tener propiedades tensiles similares a las del hueso natural para evitar incompatibilidades y fracturas [36].

El módulo elástico, también conocido como módulo de Young, describe su rigidez o la capacidad del biomaterial para deformarse elásticamente bajo tensión. En un implante óseo se busca que este valor sea lo más cercano posible al del tejido que reemplaza y al de los tejidos adyacentes. Una

gran diferencia en el módulo de Young entre el implante y los huesos adyacentes puede provocar la carga desigual en los huesos, debilitándolos y deteriorándolos, lo que puede resultar en una falla de la interfase implante/hueso [12, 21].

La resistencia a la fatiga de un biomaterial depende principalmente de sus microestructuras. La fatiga se origina por cargas cíclicas repetidas que, con el tiempo, alteran estas microestructuras, provocando la generación y crecimiento de fracturas y deformaciones. La falla por fatiga puede llegar a ocasionar el aflojamiento del implante, el fenómeno de blindaje a la tensión reduciendo la vida útil del implante [12].

La baja resistencia al desgaste o un alto coeficiente de fricción pueden eventualmente provocar el aflojamiento del implante o la liberación de residuos en los tejidos circundantes. Esta liberación puede desencadenar una respuesta inflamatoria grave, conduciendo a la destrucción del hueso circundante. La susceptibilidad al desgaste también acelera la corrosión y la liberación de iones metálicos no biocompatibles del implante [46].

2.3. Hidroxiapatita

La hidroxiapatita es un tipo de cerámica que pertenece a la familia de las apatitas. El término *apatita* se refiere a un grupo de compuestos que siguen una fórmula general, $M_{10}(XO_4)_6Z_2$, donde M^{2+} representa un catión metálico divalente y las especies XO_4^{3-} y Z^- son aniones. El nombre específico de cada apatita depende de los elementos o radicales M, X y Z involucrados en su estructura [50].

Dentro de este grupo, la hidroxiapatita (HAp) tiene la estructura molecular de la apatita, donde M es el calcio (Ca^{2+}), X es fósforo (P^{5+}) y el radical hidroxilo (OH^-) es Z y su fórmula química es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ [84, 31].

La hidroxiapatita tiene una estructura cristalina hexagonal, con grupo espacial hexagonal $P6_3/m$, con simetría rotacional hexagonal y plano de reflexión, y con parámetros de celda de $a = b = 9.418 \text{ \AA}$ y $c = 6.884 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = 90$, $\gamma = 120$ y la dirección de crecimiento de los cristales

a lo largo del eje c [7, 37, 58]. La Figura 2.4 muestra la celda unitaria de la hidroxiapatita con PDF No. 09-0432.

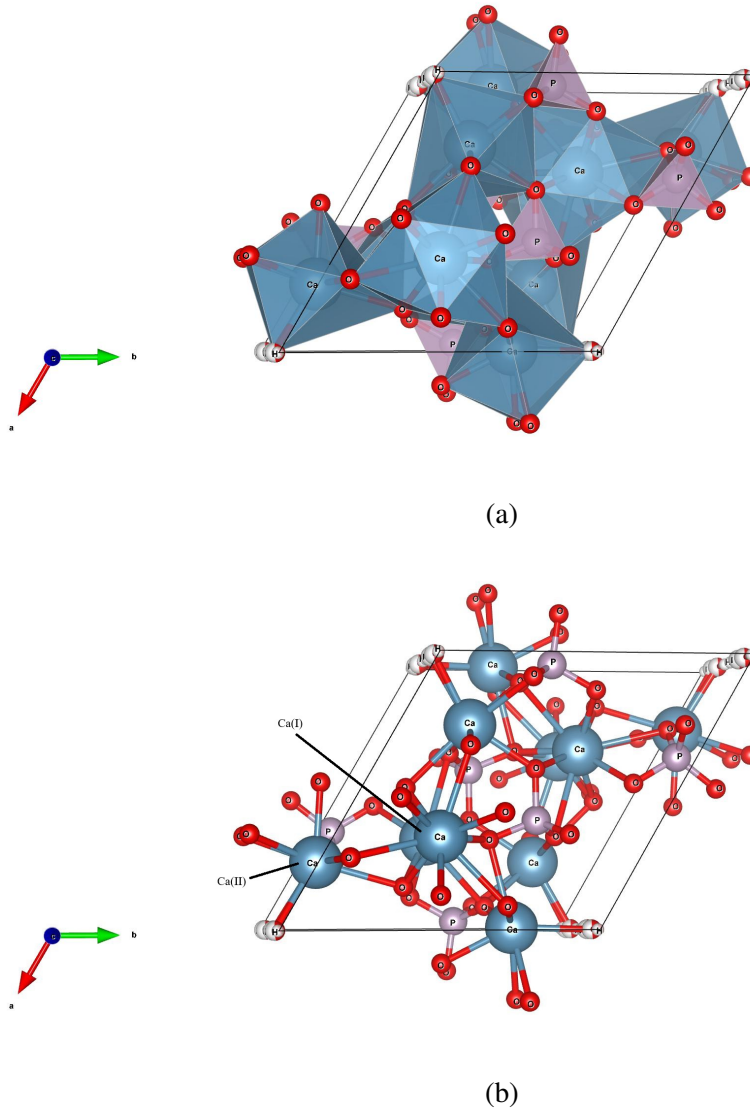


Figura 2.4: Estructura cristalina de la hidroxiapatita.

La Figura 2.4a ilustra la estructura de la HAp, la cual tiene una disposición tetraédrica de fosfatos (PO_4^{3-}), que constituye el *esqueleto* de la celda unitaria. Estos fosfatos se organizan en dos capas, ubicadas a alturas de $1/4$ y $3/4$, lo que da lugar a dos tipos de canales a lo largo del eje c, indicados por A y B. Los iones de calcio Ca^{2+} ocupan dos posiciones distintas dentro de la celda

unitaria. Cuatro átomos de calcio, dispuestos verticalmente a lo largo del eje c , se llaman Ca(I) localizados a las alturas 0 y $1/2$. Por otro lado, seis átomos de calcio dispuestos en dos triángulos equiláteros, rotados 60° entre sí alrededor del eje c , conocidos como Ca(II), situados a las alturas de $1/4$ y $3/4$, respectivamente como se muestra en la Figura 2.4b [84, 31, 58].

Es importante mencionar que las hidroxiapatitas producidas biológicamente son más complejas, no siguen una estequiometría precisa, y su relación atómica Ca/P suele ser inferior a 1.67. Además, contienen trazas de CO_3 , Mg, Na, F y Cl, cuyas cantidades varían según el tipo específico de tejido, lo que influye en sus propiedades y bioactividad. Un valor de Ca/P más cercano a 1.67 indica mayor estabilidad en el cuerpo humano, mientras que una menor relación Ca/P (HAp deficiente) presentan un cierto grado de solubilidad y también suelen asociarse con una mayor bioactividad [84].

En los últimos años se ha investigado el desarrollo de diferentes métodos de síntesis más simples y económicos para la formación de HAp. Se ha encontrado que las nanopartículas de HAp exhiben una mejor morfología, cristalinidad, estequiometría adecuada y alta pureza, lo que ha generado un mayor interés. Como resultado, muchos investigadores se han enfocado en la preparación de HAp en diferentes tamaños y formas, utilizando una variedad de métodos. Hasta la fecha se han sintetizado con éxito una amplia gama de morfologías de HAP, incluyendo esferas, agujas, fibras y láminas, y se han evaluado sus posibles aplicaciones en campos relevantes [58].

Las técnicas de síntesis para producir HAp pueden dividirse en cuatro grupos principales: métodos secos, húmedos y de alta temperatura y método de síntesis basado en fuentes biogénicas. En la tabla 2.3 siguiente se presenta un resumen de estos métodos de síntesis.

Tabla 2.3: Métodos de obtención de hidroxiapatita [69, 74, 37, 58, 50, 7] .

Técnicas	Características	Ventajas	Desventajas
Métodos secos			
Estado sólido	Los precursores se descomponen al calentarlos produciendo HAp	Simplicidad	Partículas irregulares
	Control de la relación Ca/P	Bajo costo	Tamaño de partículas grandes
Mecanoquímico	Se emplea compresión, cizallamiento o fricción a través de la molienda	Homogeneidad estructural	Diferentes fases
		Partículas con tamaños que van desde nano a microescala	Baja área superficial
			Tiempos prolongados
			Requiere de equipos especializados
			Tiempos prolongados
Métodos húmedos			
Precipitación química	Reacción entre iones de Ca y P en una solución acuosa	Bajo costo	Partículas de diferentes tamaños
	Condiciones controladas de pH y temperatura	Limitado número de precursores	Altas temperaturas de sinterizado
	Alta cristalinidad después de la sinterización a 900°C	Tamaño nanométrico de HAp	Formación de otros compuestos
		Se pueden obtener diferentes morfologías: esferas y fibras	
		Escalable	
		Baja cristalinidad	
Hidrólisis	Obtención a partir de otras fases de fosfato de calcio en una solución acuosa	Baja temperaturas	Alto costo
	Relación Ca/P: 1.33-1.67	Pureza de fase de HAp	Tiempo prolongado
	Tamaño de partícula de 20 a 50 nm		

Sol-gel	Formación de un gel a partir de una solución coloidal conocida como "sol" Tiempo de envejecimiento y secado del gel Tratamiento térmico Relación Ca/P: 1.66-1.77	Control de la estructura cristalina Control de tamaño de partícula	Alto costo de materiales iniciales Generación de óxido de calcio La relación Ca/P depende de la temperatura de calcinación
Hidrotermal	Obtención a partir de medios acuosos que emplea altas temperaturas y presiones Morfología en forma de esferas o fibras con forma hexagonal Relación Ca/P: 1.67	Alta cristalinidad y pureza Control de morfología Control de tamaño de partícula	Equipos costosos
Emulsión	Formación de una emulsión entre dos líquidos inmiscibles Uso de tensoactivos Incremento de la cristalinidad con el aumento de la temperatura de calcinación Relación Ca/P: 1.2-1.5	Morfología controlada Pureza de la fase de HAp Tamaño controlado	Alto costo Uso de diferentes reactivos químicos Baja cristalinidad
Alta temperatura			
Combustión	Utiliza reacciones redox exotérmicas entre un combustible orgánico y oxidantes	Alta cristalinidad Flexibilidad de precursores	Otras fases cristalinas La relación Ca/P depende de los precursores
Pirólisis	Se pulverizan los precursores en un horno eléctrico	Alta cristalinidad Escalabilidad	Formación de partículas aglomeradas Diferentes morfologías Tratamiento posteriores

Método de síntesis basados en fuentes biogénicas		
Uso de precursores de origen biológico para la formación de HAp	Abundancia natural	Variedad en la composición
	Morfología controlada	Proceso de extracción complejo
	Compatibilidad biológica	Tamaño de partícula y cristalinidad influenciadas por la técnica de extracción

Se ha observado que la resistencia mecánica de los fosfatos de calcio (CaP) aumenta a medida que la relación Ca/P aumenta, alcanzando su valor máximo alrededor de una relación Ca/P de aproximadamente 1.67. Sin embargo, esta resistencia disminuye si la relación Ca/P es superior a 1.67. Además, modificar la relación molar Ca/P permite ajustar con precisión la velocidad de disolución de los CaP.

Además de la relación Ca/P, las propiedades mecánicas y físicas de la HAp están determinadas por la microestructura, forma y tamaño de la hidroxiapatita, impurezas en la muestra de HAp, y la composición de los elementos, la cual varía con la fase [50] La Tabla 2.4 presenta un resumen de las principales propiedades de la hidroxiapatita.

Aplicaciones

Los fosfatos cálcicos, particularmente la hidroxiapatita (HAp), encuentran diversas aplicaciones en ortopedia y ortodoncia, especialmente en la sustitución de tejido óseo. Estas aplicaciones incluyen el uso como material de relleno óseo, donde se busca la integración y el crecimiento de nuevo tejido, así como la promoción del fenómeno osteoconductor. La alta porosidad es fundamental para permitir el desarrollo óseo. Además, se utilizan para recubrir prótesis metálicas, mejorando la biocompatibilidad. Diversas técnicas se emplean para lograr recubrimientos adecuados. Entre estas técnicas se pueden encontrar: deposición física y química, electrodeposición, tratamientos de radiación sobre superficies, pulverización de plasma, electroforesis, etc.

El comportamiento in vivo de los implantes de fosfato cálcico depende de factores como la relación Ca/P, la estructura cristalina y la porosidad, así como del entorno fisiológico. En el caso de cerámicas porosas de hidroxiapatita, la osteointegración es crucial para evitar el colapso del tejido circundante. Para aplicaciones biomédicas, se debe considerar el estudio de propiedades mecánicas y comportamiento térmico. Estudios han demostrado que una estequiometría de HAp cercana a 1.60-1.67 y un tamaño de grano inferior a 2 micras contribuyen a una mayor resistencia mecánica [84, 31].

Tabla 2.4: Principales propiedades de la hidroxiapatita [31].

Propiedad	Valor	Propiedad	Valor
Densidad	3.16g/cm ³	Relación de Poisson	0.27
Temperatura de descomposición	>1000 °C	Energía de fractura	2.3–20 J/m ²
Constante dieléctrica	7.40–10.47	Tenacidad a la fractura	0.7–1.2 MPa·m (disminuye con la porosidad)
Conductividad térmica	0.013 W/cm·K	Resistencia a la fractura	3–7 GPa (HAp denso)
Punto de fusión	1614 °C	Biocompatibilidad	Alto
Resistencia a la tracción	38–300 MPa (HA denso) ~3 MPa (HA poroso)	Biodegradación	Bajo
Resistencia a la flexión	38–250 MPa (alta disponibilidad densa) 2–11 MPa (alta disponibilidad porosa)	Bioactividad	Alto
Resistencia a la compresión	120–900 MPa (alta disponibilidad densa) 2–100 MPa (alta disponibilidad porosa)	Osteoconducción	Alto
Módulo elástico	35–120 GPa	Osteoinducción	Cero

2.4. Gelatina

La gelatina es un polímero natural que se obtiene mediante la hidrólisis/desnaturalización de las proteínas del colágeno [81]. Su estructura única de aminoácidos proporciona numerosos beneficios

médicos. El colágeno es la proteína más abundante en humanos y animales. Aunque se encuentra en diversas partes del cuerpo, es especialmente abundante en la piel, los huesos, los tendones y los ligamentos. Para extraer gelatina del colágeno, se requiere un proceso de ebullición o una reacción de hidrólisis, a veces asistida por enzimas. Este proceso produce una sustancia insípida e incolora [10].

Existen dos tipos distintos de gelatina que se pueden producir según el pretratamiento del colágeno: gelatina tipo A y gelatina tipo B. La gelatina tipo A se obtiene mediante un tratamiento ácido de colágeno menos reticulado, como el encontrado en la piel de cerdo, y presenta un punto isoeléctrico entre pH 6 y 9. Por otro lado, la gelatina tipo B se produce mediante un tratamiento alcalino y tiene un punto isoeléctrico en pH 5, siendo aplicable para colágeno más complejo, como el presente en las pieles bovinas [10, 68].

La gelatina se ha incorporado en una variedad de sistemas de biomateriales para la regeneración de tejidos, como andamios, hidrogeles y métodos de administración de fármacos, gracias a sus características prometedoras. Estas incluyen su alta densidad, viscosidad, no antigenicidad, bajo costo y disponibilidad. Estos andamios proporcionan un entorno favorable para la adhesión y proliferación celular y pueden ser modificados con agentes bioactivos para mejorar sus propiedades regenerativas. La biodegradabilidad y biocompatibilidad de la gelatina permiten su integración en el cuerpo sin causar reacciones adversas [87, 80]. La gelatina también se distingue por sus propiedades anfóteras, cadenas polipeptídicas variables (α , β y γ), estructura amorfa, solubilidad en agua a 37 °C y la presencia de grandes grupos funcionales para la reticulación [68].

2.4.1. Propiedades de la gelatina

La gelatina es inodora y sin sabor, de color opaco o ligeramente amarillento, con una textura frágil y translúcida. Puede encontrarse en forma de láminas, escamas o polvo sin sabor, y no se disuelve en disolventes orgánicos, pero sí en glicerol, agua caliente y ácido acético. Además, la gelatina presenta propiedades anfóteras, lo que significa que puede actuar como ácido o base según el medio en el que se encuentre [81]. En general, la gelatina muestra excelentes propiedades físicas,

como una fuerte capacidad gelificante, afinidad, buena dispersión, baja viscosidad y capacidad para retener agua [10].

La composición de aminoácidos en la gelatina puede diferir según la especie animal utilizada, así como dependiendo del pretratamiento y los métodos de extracción empleados [19]. La gelatina se compone de 18 variedades de aminoácidos complejos, la glicina (27-35 %), la prolina (Pro) y la hidroxiprolina (Hyp) (20-24 %) son los aminoácidos principales [81], mientras que el porcentaje restante son otras familias de aminoácidos distinguidas como el ácido glutámico, la alanina, la arginina y el ácido aspártico [45]. La composición de aminoácidos de la gelatina es muy parecida a la de su colágeno, y se caracteriza principalmente por la secuencia repetitiva glicina-prolina-hidroxiprolina (Gly-X-Y) [41]. La gelatina está compuesta por un 25.2 % de oxígeno, un 6.8 % de hidrógeno, un 50.5 % de carbono y un 17 % de nitrógeno [41].

La estructura química de la gelatina se compone de una mezcla de cadenas polipeptídicas, que incluyen cadenas α (polímeros de cadena simple), cadenas β (dos cadenas α reticuladas covalentemente) y cadenas γ (tres cadenas α entrelazadas covalentemente) [4], que tienen un peso molecular de (80 ~ 125 kDa), (160 ~ 250 kDa) y (240 ~ 375 kDa), respectivamente [45].

2.4.2. Fuentes de gelatina

Las fuentes tradicionales de gelatina suelen ser subproductos animales, principalmente de bovinos y porcinos. Sin embargo, debido a preocupaciones de salud y restricciones culturales sobre el consumo de productos porcinos en comunidades musulmanas y judías, se ha buscado una alternativa en la gelatina de pescado. Esta opción ha ganado interés significativo porque comparte propiedades funcionales similares a la gelatina de mamíferos, además de ser considerada más segura frente a posibles enfermedades como la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y la gripe porcina. La gelatina de pescado se distingue por su rápida disolución y bajo punto de fusión, haciéndola una alternativa viable en diversas aplicaciones [45, 59]. Recientemente, se han desarrollado fuentes de gelatina a partir de aves de corral. Las gelatinas derivadas del pollo pueden tener una fuerza de gel y valores de floración superiores a las gelatinas de res, debido a características intrínsecas

como un mayor contenido de aminoácidos, distribución del peso molecular, tipo de tratamiento de extracción y propiedades del colágeno. Sin embargo, el mercado de gelatina de aves de corral está limitado debido a su mayor precio, menor producción de materias primas en comparación con las gelatinas de mamíferos y la incertidumbre sobre su calidad [41].

2.4.3. Extracción de la gelatina

La gelatina es una proteína derivada de la hidrólisis parcial del colágeno, que se lleva a cabo utilizando ácidos, bases, enzimas o sus combinaciones. En la industria, el método de extracción de gelatina más frecuentemente utilizado es el químico [81]. La producción de gelatina implica varias etapas esenciales: un pretratamiento para la eliminación e hinchamiento del material no colágeno, seguido de la extracción mediante un proceso de desnaturalización y restauración. Posteriormente, el extracto resultante se purifica a través de filtración secuencial, clarificación, desionización y secado. Para mejorar los procesos de pretratamiento y extracción, se utilizan diversas técnicas, incluidas técnicas físicas, métodos no térmicos y técnicas asistidas por microondas [70].

La eliminación de materiales no colágenos como proteínas, grasas y minerales es crucial para mejorar la eficiencia de extracción y la pureza de la gelatina. Las proteínas no colágenas suelen descomponerse en polipéptidos más pequeños mediante soluciones alcalinas como el hidróxido de sodio (NaOH), mientras que las grasas y los minerales se eliminan a un nivel del 1-2 % (masa) con solventes no polares.

El proceso de hinchamiento se utiliza para descomponer los enlaces no covalentes en la molécula de colágeno, lo que desestabiliza la estructura de triple hélice y desenreda sus cadenas, facilitando así la separación en fragmentos más pequeños. Esto promueve la expansión del material colágeno y facilita su solubilización para la extracción de gelatina. El hinchamiento puede realizarse mediante tratamientos ácidos o alcalinos, dependiendo de la naturaleza y complejidad de la materia prima [67].

El tratamiento ácido, usualmente utiliza ácido sulfúrico, clorhídrico o fosfórico, se aplica principalmente a cuero y pieles, produciendo gelatina ácida o tipo A, y es especialmente adecuado

para colágeno de piel porcina, con un tiempo de procesamiento de 10 a 48 horas. El procesamiento alcalino, que utiliza hidróxido de calcio en solución acuosa, se aplica a colágenos más complejos como los de pieles bovinas, resultando en gelatina alcalina o tipo B, y requiere un tiempo de tratamiento más prolongado, generalmente varias semanas [67]. Los tratamientos ácidos mejoran la hinchazón del colágeno, lo que facilita la hidrólisis y aumenta el rendimiento. La solubilización del colágeno y el rendimiento de la gelatina están significativamente influenciados por la concentración y el tipo de ácido utilizado, lo que puede provocar variaciones en la distribución del peso molecular de la gelatina resultante [81].

La extracción de gelatina se realiza a partir del material tratado, utilizando agua caliente para descomponer la triple hélice del colágeno mediante la ruptura de enlaces de hidrógeno. Este procedimiento se repite varias veces hasta que se extrae casi toda la gelatina contenida en el colágeno. Durante esta transformación de colágeno a gelatina, se rompen enlaces no covalentes y algunos enlaces peptídicos e inter e intramoleculares covalentes. La temperatura tiene un impacto significativo en las propiedades moleculares de la gelatina; un exceso de calor puede reducir la longitud de las cadenas de gelatina y afectar negativamente su capacidad de gelificación. Por ello, es esencial controlar adecuadamente la temperatura y el tiempo de procesamiento para producir gelatina de alta calidad [19]. Las soluciones obtenidas en la etapa anterior se limpian de impurezas y grasas usando separadores y filtros prensa especiales. Luego, se espesan mediante ultrafiltración por membrana, resultando en gelatina condensada llamada *retenido*. Esta gelatina concentrada se esteriliza a 130 °C, y las soluciones esterilizadas se evaporan y solidifican donde adquieren una forma gelatinosa. Las jaleas resultantes se secan con aire purificado, se trituran, tamizan y mezclan hasta obtener una masa homogénea. Durante la recuperación, se emplea una baja temperatura para evitar la degradación de la gelatina, asegurando que los procesos ocurran rápidamente y en etapas para minimizar cualquier daño estructural, ya que incluso una destrucción parcial reduce la fuerza del gel formado [67].

El diagrama del proceso industrial típico para la extracción de gelatina a partir de subproductos porcinos y bovinos se presenta en la Figura 2.5.

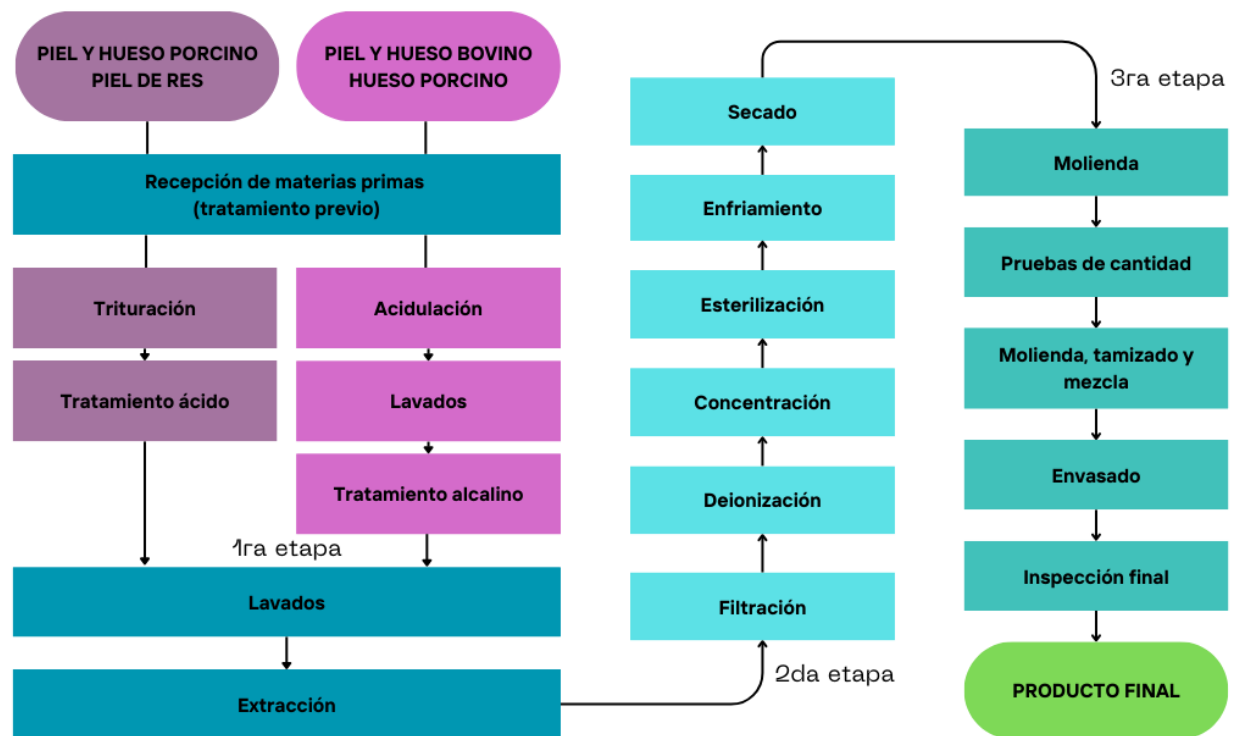


Figura 2.5: Configuración convencional para la extracción y producción de gelatina en la industria [10].

2.5. Conformado en gel

El desarrollo y mejora de diversos métodos de síntesis de hidroxiapatita van de la mano con el desarrollo de nuevos métodos de procesamiento que permitan obtener piezas con formas específicas. Estas piezas tienen un gran potencial como sustitutos del tejido óseo o en la fabricación de prótesis. Además, una vez moldeados, es crucial que estos objetos tengan la resistencia mecánica adecuada según la aplicación específica, lo que impulsa el desarrollo de tecnologías innovadoras para mejorar sus propiedades mecánicas [84].

El proceso en húmedo emerge como uno de los enfoques más prometedores para la producción de cerámica de alta calidad. En contraste con el procesamiento en seco, el procesamiento en húmedo permite un control más efectivo de las interacciones entre partículas, mejorando significativamente la homogeneidad en la disposición de partículas durante la fase húmeda. Como resultado, se observa una disminución progresiva en la formación de defectos en las microestructuras de las cerámicas

[96].

Los procesos coloidales, que incluyen técnicas como la fundición de deslizamiento, la fundición de cinta, el conformado en gel, la fundición centrífuga y el moldeo por inyección, se emplean para fabricar objetos con una resistencia mecánica óptima para aplicaciones clínicas [94]. La producción de cerámica en una forma compleja utilizando métodos coloidales generalmente comprende cinco etapas: la obtención del polvo cerámico, la preparación de la suspensión y su conformado en la forma deseada para crear lo que se conoce como cuerpo verde, es decir, el producto cerámico sin cocer, en su estado crudo pero moldeado y conformado según la forma deseada, la eliminación de los solventes, y finalmente, la densificación a través de un proceso de sinterización que involucra condiciones de temperatura y atmósfera controladas [99].

El proceso de conformado en gel, conocido en inglés como *gel casting*, combina la técnica tradicional de fundición de deslizamiento con los principios de la química de polímeros, ha avanzado para convertirse en un método esencial en la formación de cerámicas. Esta metodología permite la producción de cerámicas de alta calidad con propiedades mecánicas sobresalientes, incluso en formas complejas [94]. En el método por conformado en gel se preparan suspensiones con una alta carga sólida y baja viscosidad. Esto implica dispersar un polvo cerámico en una solución acuosa monomérica, para formar una suspensión fluida que luego se moldea y gelifica en un molde. El resultado es un cuerpo verde con una composición química y densidad uniformes, que contiene una cantidad mínima de aglutinante orgánico. Después del secado, se elimina el aglutinante y se lleva a cabo la sinterización. Tras este proceso, las propiedades del material se mantienen constantes en todo el cuerpo [38, 75, 99, 56]. Se puede observar en detalle el proceso de conformado en gel en la Figura 2.6.

Es crucial trabajar con altas cargas sólidas, de hasta el 50 % en volumen, para minimizar la contracción y las deformaciones durante el secado y la sinterización. La reología de las suspensiones debe considerarse cuidadosamente, utilizando dispersantes, para evitar problemas durante el vertido en el molde. Los moldes para el conformado en gel pueden ser de diversos materiales, como metales, vidrio, cera y plásticos, y están limitados únicamente por el diseño de la forma deseada [99].

El conformado en gel es una técnica coloidal establecida para la fabricación eficiente de

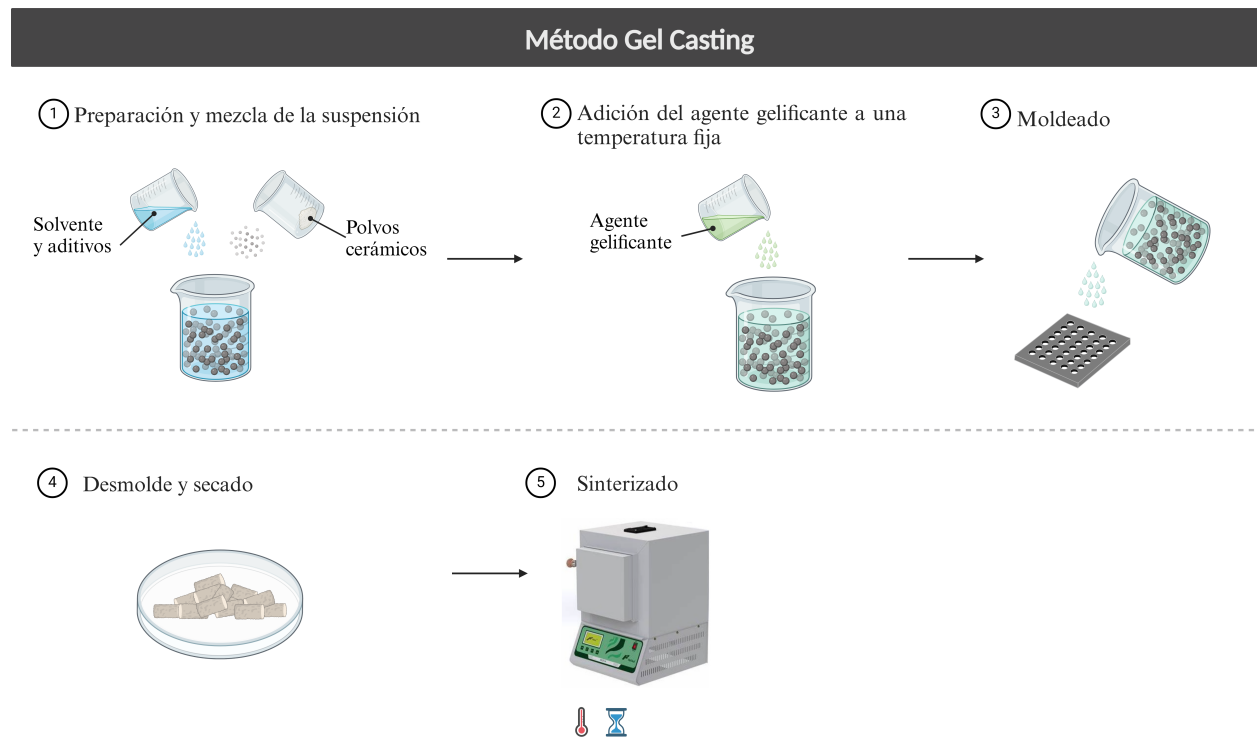


Figura 2.6: Representación esquemática del proceso de conformado en gel [70].

cerámicas de alto rendimiento en poco tiempo, ofreciendo alta resistencia en su estado inicial, reproducibilidad y bajo costo de mecanizado. Esta técnica se ha diseñado para superar desafíos como los largos tiempos de descomposición del aglutinante, limitaciones en tamaño y forma, y problemas de densidad no uniforme presentes en las técnicas convencionales de formación de formas complejas. Además, se ha destacado por su efectividad en la fabricación de diversos sistemas de materiales cerámicos, incluyendo cerámicas porosas de hidroxiapatita [26, 99].

En comparación con otros métodos, como el moldeo por inyección y la fundición de deslizamiento, el conformado en gel elimina la necesidad de moldes costosos, utiliza cantidades mínimas de aglutinante orgánico (alrededor del 4% en peso), permite la fabricación de piezas de alta calidad y formas complejas, proporciona propiedades altamente homogéneas y es adecuado para la producción en masa [38, 26, 56].

En el ámbito de la cerámica, una prioridad destacada en la investigación es lograr la creación de cuerpos cerámicos con porosidad efectiva. Para lograrlo, es esencial considerar varios factores, como el medio de dispersión, el tipo y cantidad de dispersante, las propiedades del polvo y el tiempo

de preparación [75]. Las propiedades de los polvos utilizados, incluyendo el tamaño de partícula y la carga superficial, tienen un impacto significativo en la solubilidad, los parámetros de procesamiento y las propiedades finales de los materiales. La carga superficial afecta el comportamiento coloidal y reológico del material, y se mide mediante el potencial zeta. Además, la homogeneidad química es una prioridad en la mayoría de los sistemas cerámicos y se evalúa mediante técnicas como la difracción de rayos X y la observación microscópica. Durante el proceso de conformación, el tamaño de poro en el cuerpo verde es un factor crucial para el comportamiento de sinterización. Por lo tanto, conseguir cuerpos con un tamaño de poro promedio pequeño y una distribución estrecha del tamaño de poro es de vital importancia. La porosimetría de mercurio es una técnica ampliamente empleada para medir el tamaño de poro en los cuerpos cerámicos [88].

Aditivos

Medio de dispersión

En la preparación de suspensiones cerámicas el medio de dispersión es fundamental, ya que influye significativamente en las características de flujo de la suspensión y disuelve los aditivos orgánicos sin disolver los polvos cerámicos. Un medio de dispersión ideal debe: disolver eficazmente los aditivos orgánicos, tener baja viscosidad, tener un punto de ebullición bajo y no ser tóxico [65].

Dispersantes

Los dispersantes son moléculas o cadenas poliméricas de sustancias químicas orgánicas, generalmente de bajo peso molecular, que se adsorben en partículas cerámicas. Esto mantiene un alto grado de estabilidad de los polvos cerámicos en un medio líquido, evitando su aglomeración y sedimentación [65]. Algunos ejemplos de dispersantes típicos se mencionan en la 2.5.

La dispersión de polvos cerámicos en líquidos implica tres etapas. La primera es la humectación, donde la fase líquida se extiende sobre la superficie del polvo, reemplazando las interfaces sólido/gas con interfaces sólido líquido. La segunda etapa consiste en la desaglomeración, en la que se rompen

Tabla 2.5: Dispersantes comunes utilizados en el procesamiento cerámico [65].

Bajo peso molecular	Gran peso molecular
Pirofosfato de sodio	Poli(ácido acrílico) (PAA)
Citrato de amonio	Poli(ácido metacrílico) (PMAA)
Citrato de sodio	Poliacrilato de amonio
Tartrato de sodio	Poliacrilato de sodio
Succinato de sodio	Polisulfonato de sodio
Trioleato de glicerilo	Poli(etileno imina)

los agregados y aglomerados para formar partículas primarias mediante acciones mecánicas como la dispersión o la molienda. La tercera etapa es la estabilización, en la que las partículas primarias permanecen dispersas en el medio líquido. En esta etapa final, las partículas están sujetas a diversas interacciones: fuerzas de atracción de Van der Waals, fuerzas de repulsión debidas a su carga superficial, movimiento browniano y efectos gravitacionales [6].

Una dispersión uniforme es importante para asegurar un empaquetamiento homogéneo en un cuerpo verde y para producir una contracción uniforme durante el secado, la eliminación del aglutinante y la sinterización de partículas.

Los dispersantes contienen grupos funcionales para anclarse en superficies. Los grupos funcionales polares o disociables típicos para el dispersante incluyen hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), sulfonato ($-SO_3^-$), sulfato ($-OSO_3^-$), amonio ($-NH_4^+$), amino ($-HN_2$) y polioxietileno ($-CH_2CH_2O-$) grupos. Estas macromoléculas no iónicas en sistemas sólidos/solventes contribuyen principalmente a la estabilización estérica [65].

Aglutinantes

Las estructuras de partículas cerámicas secas son frágiles y presentan bajas resistencias a la compresión. Para mejorar su manejo, se añaden aglutinantes que endurecen y fortalecen la cerámica, aunque estos se queman durante el proceso de cocción. Solamente los polímeros orgánicos producen

estas propiedades. La resistencia de los polímeros se deriva de su tamaño, es decir, de su peso molecular. La solubilidad del polímero en el medio de dispersión y la viscosidad de la suspensión limitan el tamaño del polímero; por lo tanto, los aglutinantes son polímeros con un peso molecular de $M_w \sim 100,000$ [65].

La acción aglutinante se basa en la adsorción física en la superficie de las partículas cerámicas. Estos polímeros deben presentar una buena afinidad por las superficies cerámicas a través de interacciones electrostáticas o enlaces de hidrógeno. Sin embargo, su adsorción puede competir con el dispersante, lo que lleva a veces a la desorción del dispersante y a una pérdida de estabilidad en la formulación final. Por lo tanto, se debe definir cuidadosamente el procedimiento de formulación, incluyendo el orden en que se introducen los aditivos con el polvo cerámico: si el aglutinante se introduce primero, todos los sitios de adsorción pueden estar ocupados y ningún dispersante puede adsorberse correctamente [6].

Las propiedades poliméricas del aglutinante permiten que la cerámica mantenga su resistencia y forma hasta la cocción. Sin embargo, los aglutinantes aumentan la viscosidad de la suspensión y modifican las características del flujo. Por lo tanto, el aglutinante, el dispersante y otros aditivos en la mezcla cerámica deben ser compatibles para evitar la separación de fases a medida que se evapora el medio de dispersión. Los aglutinantes deben: ser miscibles o emulsionables en el solvente, ser económico y quemarse fácilmente sin dejar residuos de carbono.

El aglutinante une temporalmente las partículas de polvo y le da al cuerpo verde buenas características de manejo y almacenamiento, reduciendo grietas, agujeros y otros defectos en las piezas cocidas y no cocidas [65]. La Tabla 2.6 enlista los aglutinantes comúnmente utilizados en el procesamiento de cerámica.

Tabla 2.6: Aglutinantes comunes utilizados en el procesamiento cerámico [65].

Aglutinante	Soluble en agua	Soluble en disolventes orgánicos	Grado de viscosidad (efecto para cambiar la viscosidad del disolvente)	Biodegradable
Poli(alcohol vinílico)	✓		Bajo-medio	
Poli (ácido acrílico)	✓		Medio-alto	
Poliacrilamida	✓		Alto	
Poli(etilenglicol)	✓		Bajo-medio	
Poli(etileno imina)	✓		Bajo-medio	
Poli(ácido metilacrílico)	✓		Medio-alto	
Polivinilpirrolidona	✓		Bajo	
Metilcelulosa	✓		Bajo-alto	✓
Etilcelulosa		✓	Medio-alto	
Almidones	✓		Bajo-medio	✓
Dextrinas	✓		Muy bajo	✓
Alginato de sodio	✓		Alto	✓
Alginato de amonio	✓		Muy alto	✓
Poli (butiral de vinilo)		✓	Medio-alto	
Poli(formol de vinilo)		✓	Medio-alto	
Poli(metacrilato de metilo)		✓	Medio-alto	

Plastificantes

Los plastificantes son compuestos orgánicos de bajo peso molecular que disminuyen la temperatura de transición vítrea de los polímeros. Su función principal es incrementar la flexibilidad y maleabilidad del material al aumentar la movilidad de las cadenas moleculares en los aglutinantes poliméricos. Al utilizar una cantidad adecuada de plastificante, se reduce la fuerza de las interacciones moleculares entre los polímeros, permitiendo que las cadenas poliméricas se separen más entre sí. Esto resulta en una mayor movilidad intermolecular, lo que mejora las propiedades de deformación y procesamiento del material.

La elección del plastificante se basa en su compatibilidad, eficiencia y estabilidad. Los plastificantes más comunes incluyen glicoles y ftalatos, como el polietilenglicol y el dioctilftalato. En muchos casos, los aglutinantes cerámicos requieren plastificantes para mejorar la flexibilidad y su manejo de la cerámica verde seca. Los polímeros aglutinantes se combinan típicamente con plastificantes de bajo peso molecular ($M_w \sim 300 \sim 400$) o con oligómeros ($M_w \sim 3000 - 4000$). Sin embargo, demasiado plastificante puede reducir la resistencia del aglutinante, lo que puede generar problemas durante el proceso de mecanizado posterior. Por lo tanto, es crucial controlar cuidadosamente la proporción aglutinante/plastificante para asegurar propiedades óptimas del material [65].

2.6. Reología

La reología es una disciplina de la física que se dedica al estudio de la deformación y el flujo de la materia [40]. A través de la caracterización reológica de los materiales comprendemos su comportamiento viscoelástico durante el flujo [3]. Las propiedades reológicas de los materiales pueden variar según las condiciones circundantes, como la temperatura, la presión y las fuerzas externas aplicadas, así como las propiedades intrínsecas del fluido [89]. En el caso de los líquidos, su viscosidad influye en el esfuerzo necesario para mantener un flujo constante a una velocidad determinada y en su velocidad al aplicar una fuerza constante [17].

Existen dos tipos fundamentales de flujo que involucran el movimiento relativo de partículas dentro de un líquido: los flujos cortantes y los flujos extensionales. En los flujos cortantes, las partículas se desplazan continuamente sobre o junto a otras partículas, mientras que en los flujos extensionales, las partículas del líquido se acercan o alejan entre sí [17]. La Figura 2.7 proporciona una representación gráfica de estos procesos de deformación y flujo en ambos casos.

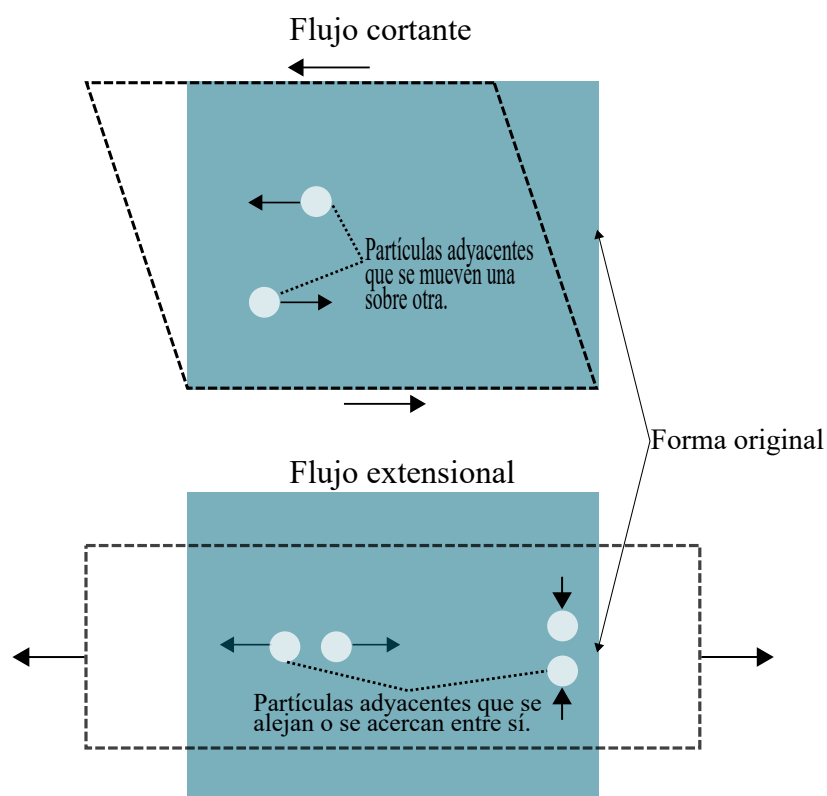


Figura 2.7: Movimiento de partículas en flujos cortantes y extensionales [17].

El flujo de corte se puede visualizar como un sistema de múltiples capas que se deslizan unas sobre otras debido a una fuerza externa, como se ilustra en la Figura 2.8. Cada capa se mueve a una velocidad que aumenta gradualmente desde la capa inferior hacia la capa superior, donde esta última tiene la velocidad más alta. Para que se produzca este flujo de corte, es necesario aplicar una fuerza de corte al fluido [89].

Utilizando el mismo diagrama, la fuerza que actúa sobre la superficie del fluido en dirección perpendicular se define como *esfuerzo cortante* (σ) y se calcula dividiendo la fuerza (F) aplicada por la unidad de área (A) en la que actúa, expresada en Pascales (Pa). Cuando se aplica la fuerza como

se muestra en la 2.8, la capa superior se desplazará una distancia específica (x), mientras que la capa inferior permanece estacionaria. Esto da lugar a un gradiente de desplazamiento conocido como *deformación cortante*, que se calcula como la relación entre el desplazamiento (x) y la distancia entre las capas (h) y es adimensional. Si la capa superior se mueve a través de la distancia y en el tiempo t , entonces la capa superior se mueve con una velocidad v . Esto genera un gradiente de velocidad llamado *velocidad de corte* ($\dot{\gamma}$), que representa la velocidad de cambio de la deformación con respecto al tiempo y se expresa en segundos inversos (s^{-1}) [91].

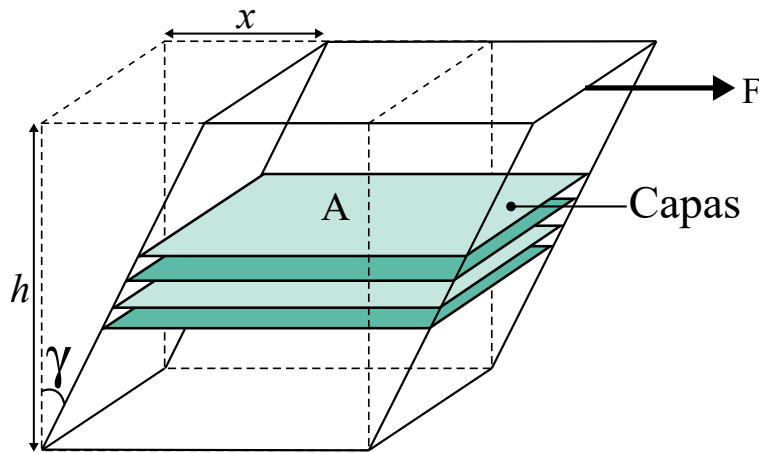


Figura 2.8: Capas hipotéticas en flujo cortante [17].

Los fluidos se pueden clasificar en 2 categorías principales desde una perspectiva reológica: fluidos newtonianos y no newtonianos. Los fluidos newtonianos mantienen una viscosidad que varía con la temperatura y la presión, pero no depende de la velocidad de deformación ni del tiempo y carecen de propiedades elásticas [17].

Cuando la relación entre el esfuerzo cortante (σ) y la velocidad de cizallamiento ($\dot{\gamma}$) es lineal, se considera un fluido newtoniano, y la pendiente de esta relación se define como viscosidad (η) [13]. La viscosidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\eta = \frac{\sigma}{\dot{\gamma}} \quad (2.1)$$

Los fluidos no newtonianos pueden comportarse de varias maneras, como adelgazamiento por cizallamiento (pseudoplástico), espesamiento por cizallamiento (dilatante), o incluso pueden mostrar un comportamiento plástico, que difiere de los fluidos newtonianos al presentar un com-

portamiento plástico a bajas tensiones [89]. En la figura 2.9, se ilustra cómo varía la viscosidad aparente en diferentes tipos de materiales en relación con la velocidad de cizallamiento.

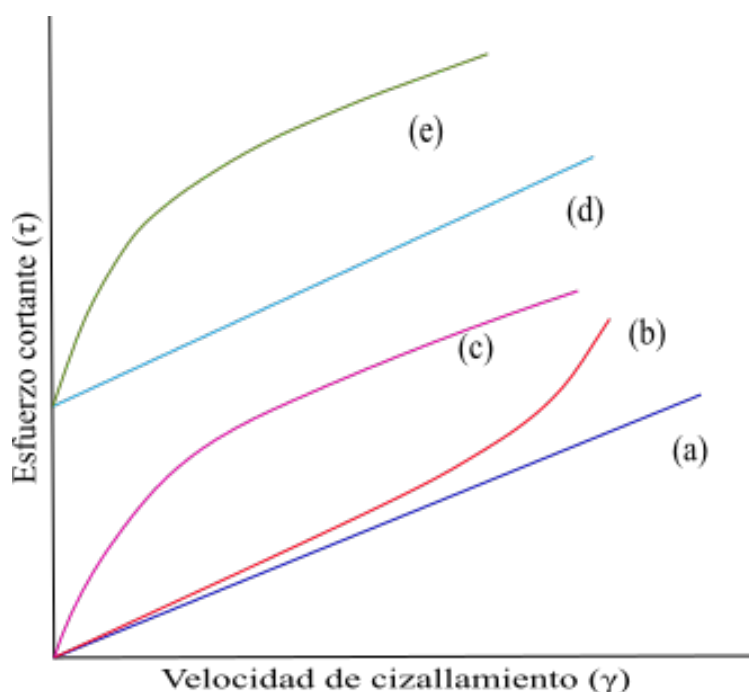


Figura 2.9: Comportamiento reológico típico de las suspensiones coloidales. (a) newtoniano, (b) engrosamiento por cizallamiento, (c) adelgazamiento por cizallamiento/pseudoplástico, (d) Bingham, y (e) engrosamiento por cizallamiento con tensión de fluencia [65].

Los materiales pseudoplásticos se caracterizan por una disminución de la viscosidad aparente a medida que aumenta la velocidad de cizallamiento o el esfuerzo cortante. Durante una medición, la viscosidad aparente no se ve afectada por el tiempo de aplicación de la velocidad de cizallamiento ni por mediciones previas, independientemente de si se realizaron a velocidades de cizallamiento más altas o más bajas [91].

Sin embargo, en la práctica, pueden surgir cambios iniciales debido a factores como la inercia en los instrumentos y la elasticidad de la muestra. Además, cuando se manejan viscosidades elevadas o se aplican velocidades de cizallamiento considerables, se produce calor, lo que podría afectar la temperatura de la muestra y dar lugar a cambios temporales en la viscosidad aparente. Por otro lado, en los materiales dilatantes, la viscosidad aparente aumenta a medida que se incrementa la velocidad de cizallamiento, pero no depende del historial de cizallamiento de la muestra, aunque en

casos extremos pueden romperse si la velocidad de cizallamiento es muy alta, como en suspensiones concentradas [91].

Las propiedades reológicas se estudian para comprender y mejorar la distribución de partículas, especialmente en coloides con alta carga de sólidos y baja viscosidad. La carga de sólidos se refiere al volumen de partículas en la suspensión, y la viscosidad describe cómo fluyen líquidos, suspensiones y coloides. A medida que aumenta la carga de sólidos, la viscosidad también aumenta [65].

En la práctica experimental, en la mayoría de los experimentos se induce deformación por cizallamiento mediante la rotación alrededor de un eje central, fenómeno conocido como *cizallamiento torsional*. Los dispositivos que implementan esta técnica se denominan viscosímetros rotativos, y emplean principalmente tres geometrías: cono y placa, cilindros concéntricos y placas paralelas. Estas geometrías resultan más prácticas y eficientes para investigar y medir las propiedades reológicas de los materiales, en comparación con configuraciones geométricas más simples de corte.

Las placas paralelas ofrecen considerables ventajas sobre las geometrías de cono y placa o cilindros concéntricos, ya que permiten ajustar libremente el ancho del espacio entre ellas. Además, proporcionan una mayor área de contacto entre las superficies. Las placas paralelas suelen ser más fáciles de limpiar y mantener en comparación con las geometrías más complejas, lo cual puede ser crucial en aplicaciones que requieren una higiene rigurosa [91].

CAPÍTULO 3

Antecedentes

El campo de la ingeniería de tejidos ha surgido como una solución prometedora para abordar las limitaciones en la regeneración del tejido óseo, especialmente en defectos de gran tamaño [30]. Para este propósito, se han desarrollado andamios de hidroxiapatita (HAp), que desempeñan un papel fundamental en la restauración y mejora de la función tisular [73].

La ciencia de los materiales ha sido crucial en este avance, permitiendo la creación de andamios que actúan como matrices para promover el crecimiento celular y la mineralización durante la remodelación del tejido óseo [30, 60]. Las biocerámicas, como la hidroxiapatita, han emergido como materiales biomédicos prometedores [48].

La hidroxiapatita (HA) es el componente inorgánico predominante presente en los tejidos duros del cuerpo humano y otros animales, como los huesos y los dientes. La hidroxiapatita sintética comparte características con la apatita biológica y exhibe biocompatibilidad, bioactividad y osteoconductividad, lo que la convierte en un material atractivo para la ingeniería de tejidos óseos [35, 11, 51]. Además, la HAp tiene la capacidad de establecer una fuerte unión con los tejidos circundantes. A pesar de sus ventajas, la hidroxiapatita presenta algunas limitaciones, como una velocidad de degradación lenta y propiedades mecánicas deficientes [29].

Dentro de los métodos de fabricación de piezas cerámicas basadas en HAp, el conformado en gel ha emergido como una técnica destacada. Este método implica la formación de un gel a partir de una suspensión cerámica, el cual luego se solidifica para obtener una pieza sólida de cerámica. El conformado en gel ofrece ventajas significativas, tales como una mayor homogeneidad y reproducibilidad en la fabricación de piezas cerámicas, así como la capacidad de producir formas complejas [99].

Sin embargo, para optimizar el proceso de conformado en gel y mejorar las propiedades de las piezas cerámicas resultantes, es importante comprender en detalle las propiedades reológicas de la suspensión cerámica [60]. Varios estudios han investigado la influencia de factores como la temperatura de calcinación y los dispersantes en estas propiedades, así como en la viscosidad de las suspensiones y la calidad de las piezas cerámicas resultantes.

Principalmente se ha trabajado en el estudio sobre la influencia de dispersantes, temperatura de calcinación y concentración de hidroxiapatita en el comportamiento reológico de las suspensiones [53, 76, 75, 16]. Lelièvre et al. [53] destacaron la importancia de la temperatura de calcinación en la morfología y química de la superficie de las partículas de HAp, estableciendo que la temperatura óptima de calcinación estaba por encima de los 800 °C. Similarmente, Padilla et al. [75] encontraron que la superficie, porosidad y composición química de los polvos HAp influyeron en la viscosidad de las suspensiones, siendo la mayor concentración de sólidos alcanzada con HAp calcinado a 1200 °C. En otro estudio, Chen et al. [27] analizaron los efectos del dispersante y la influencia del pH en la capacidad de dispersión del polvo de HAp, así como en el comportamiento reológico de las suspensiones. Hallaron que tanto la cantidad de dispersante como la carga de sólidos son factores importantes que influyen en el comportamiento reológico y la viscosidad de las suspensiones.

Además, Bao et al. [16] estudiaron el impacto de dispersantes orgánicos en la estabilidad de las suspensiones de HAp, destacando la eficacia del dispersante ácido poliacrílico de bajo peso molecular neutralizado con sodio (dispex N40) en la producción de suspensiones con alta carga de sólidos (hasta 80 % en peso) y viscosidad reducida.

Por otro lado, Padilla et al. [76] evaluaron la influencia del contenido de sólidos en el comportamiento reológico de las suspensiones utilizando el método de conformado en gel, así como en las

propiedades mecánicas resultantes. Se observó que las propiedades mecánicas de los cuerpos verdes superaron a las obtenidas por otros métodos. Los resultados resaltaron la importancia de emplear suspensiones con alta carga de sólidos, para evitar una contracción excesiva del cuerpo verde, y demostraron que las propiedades reológicas de las suspensiones influyen de manera significativa en las propiedades mecánicas de las piezas resultantes.

A pesar de estos avances, pocos estudios han abordado específicamente la formación de un material compuesto y su posterior análisis de propiedades mecánicas, después de su análisis de propiedades reológicas para estudiar su influencia. Los compósitos más investigados para la elaboración de andamios incluyen sistemas cerámica/polímero como HA/colágeno, HA/quitosano, HA/colágeno/poli(ácido láctico), HA/algínato/colágeno y HA/gelatina. Bozorgi et al. [23] desarrollaron andamios de nanohidroxiapatita/quitosano/gelatina (nHA/Cs/Gel) con cobre que imitan la resistencia y porosidad del hueso esponjoso, se observó una degradación prolongada, liberación de cobre, deposición de calcio, buena proliferación y adhesión osteoblástica.

La gelatina, una forma desnaturalizada del colágeno, resulta prometedora debido a sus múltiples grupos funcionales que mejoran la adherencia y migración de osteoblastos, así como la mineralización. Se ha demostrado que, además de la composición química de la gelatina, propiedades como la porosidad y la morfología, especialmente a escala micro y nano, pueden tener un impacto notable en la respuesta celular al material [14].

Por lo tanto, en este trabajo se enfocará en realizar un análisis de las propiedades reológicas del método conformado en gel modificado, donde se ajustará el porcentaje de concentración de sólidos cerámicos, específicamente hidroxiapatita, para modular la viscosidad durante la fabricación de piezas cerámicas. Posteriormente, se procederá a agregar una fase orgánica, en este caso gelatina, utilizando el método de goteo, y se llevará a cabo una evaluación de las propiedades mecánicas de las piezas resultantes.

Los resultados de esta investigación podrían contribuir al desarrollo de nuevas estrategias de procesamiento y optimización de las propiedades de los materiales compuestos cerámicos-orgánicos, con aplicaciones potenciales en medicina regenerativa.

Objetivos, hipótesis y justificación

4.1. Objetivos

Objetivo General

Mejorar las propiedades mecánicas y de procesamiento de un material compuesto de hidroxiapatita-gelatina mediante el método de conformado en gel modificado, evaluando la influencia del contenido de sólidos cerámicos de hidroxiapatita y su morfología en las suspensiones mediante la viscosidad y comportamiento reológico durante el proceso de moldeo.

Objetivos Específicos

- Estudiar como afecta la morfología y el tamaño de partícula de dos hidroxiapatitas, una de origen sintética y otra de origen biogénico, en las propiedades reológicas durante el método conformado en gel modificado.

- Evaluar cómo las propiedades reológicas de las suspensiones afectan la procesabilidad y la calidad de las piezas cerámicas.
- Generar un material compuesto con la integración de la fase orgánica mediante el método de goteo, para mejorar las propiedades mecánicas.
- Evaluar como cambian las propiedades mecánicas del material compuesto HAp-gelatina, de acuerdo c las diferentes concentraciones de la fase inorgánica.

4.2. Hipótesis

La modificación del porcentaje de sólidos cerámicos de hidroxiapatita en las suspensiones mejora las propiedades mecánicas del material compuesto de hidroxiapatita-gelatina fabricado mediante el método de conformado en gel modificado. El aumento en el contenido de hidroxiapatita tendrá un efecto significativo en la viscosidad y el comportamiento reológico de las suspensiones, influyendo en la distribución uniforme de partículas durante el proceso de moldeo.

4.3. Justificación

La reología, que estudia cómo los materiales fluyen y se deforman, es crucial para controlar la viscosidad en el proceso de conformado en gel modificado, un método para fabricar piezas cerámicas. Este proceso implica la formación de un gel tridimensional, y ajustar correctamente la viscosidad es esencial para asegurar la homogeneidad del producto final. Evaluar las propiedades reológicas es fundamental para evitar la segregación de partículas y asegurar una distribución uniforme de los materiales.

Al analizar las propiedades reológicas, existe la posibilidad de optimizar la formulación de la suspensión, buscando lograr una distribución uniforme de partículas. Lo que implica la obtención de microestructuras más consistentes en las piezas cerámicas resultantes, contribuyendo a la mejora integral de su calidad.

Las propiedades reológicas afectan directamente sobre las propiedades mecánicas del material final. Evaluar con precisión las propiedades mecánicas proporcionan información valiosa sobre la resistencia y tenacidad de las piezas cerámicas resultantes. Un control de las propiedades reológicas es, por ende, esencial para mejorar significativamente las características mecánicas de las piezas producidas.

Además, la reología también influye en la capacidad de procesamiento y la reproducibilidad del método de conformado en gel. Evaluar cuidadosamente las propiedades reológicas facilita la optimización de las condiciones de procesamiento, como la velocidad de vertido, la homogeneidad de la suspensión y el tiempo de gelificación. Estos ajustes contribuyen directamente a la eficiencia y consistencia en la producción, esenciales para obtener piezas cerámicas de alta calidad de manera repetible.

5.1. Método de conformado en gel modificado

El material compuesto, basado en hidroxiapatita y gelatina, se preparó utilizando el procedimiento del conformado en gel modificado descrito por Rivera Muñoz et al. [85]. En esta modificación se realizaron modificaciones al método original de conformado en gel, las cuales incluyeron el uso de polímeros para formar una red reticulada que soportara las partículas cerámicas de HAp y tomara la forma del molde. Además, se añadió un agente formador de poros para promover una macroporosidad controlada, sin alterar las propiedades estructurales.

Materiales de partida

Para el proceso de fabricación utilizaron los siguientes materiales: hidroxiapatita como cerámico, polietilenglicol, PEG, con peso molecular de 6 000 [$C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}$] (FLUKA 81260) como plastificante, poli(butiral de vinilo), PVB, con peso molecular de 36 000 [$(C_4H_6O_2)_n$] (ACROS 63148-65-2) como aglutinante, poli(ácido acrílico), APA, [$(C_3H_4O_2)_n$] (Sigma-Aldrich) como dis-

persante, ácido oxálico [$H_2C_2O_4$] (FLUKA 75688) como agente formador de microporos y etanol [C_2H_6O] (JT BAKER 9000 03) como solvente.

Preparación de las piezas cerámicas

Se emplearon dos tipos de cerámicas comerciales: hidroxiapatita Sigma Aldrich 289396 e hidroxiapatita HApmatrix (Bintis, Lote: 020223-HA-1-TP-01). Las concentraciones de HAp utilizadas fueron del 24 %, 28 % y 32 % en volumen. La carga sólida φ (% en volumen) de polvo de HAp en la suspensión se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula descrita por [93]:

$$\varphi = \frac{m/\rho}{m/\rho + V} \quad (5.1)$$

donde m es la masa de la hidroxiapatita (g), ρ es la densidad teórica de la HAp (g/cm^3), y V es el volumen de la solución de premezcla (ml). La nomenclatura de las muestras empleadas se detalla en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1: Nomenclatura de las muestras.

Muestra	Nomenclatura
Hidroxiapatita comercial Sigma Aldrich 24 % de sólidos	HAp Sigma 24 %
Hidroxiapatita comercial Sigma Aldrich 28 % de sólidos	HAp Sigma 28 %
Hidroxiapatita comercial Sigma Aldrich 32 % de sólidos	HAp Sigma 32 %
Hidroxiapatita comercial Bintis 24 % de sólidos	HAp Bintis 24 %
Hidroxiapatita comercial Bintis 28 % de sólidos	HAp Bintis 28 %
Hidroxiapatita comercial Bintis 32 % de sólidos	HAp Bintis 32 %

Antes de la preparación de las piezas cerámicas, los polvos de hidroxiapatita fueron molidos en un mortero y tamizados con una malla de número 100, con abertura de 149 micras, consiguiendo así una determinada distribución del tamaño medio de partícula. La preparación de las muestras cerámicas se llevó a cabo en dos etapas. En la primera etapa, se preparó una solución de poli(butiral de vinilo) en 30 mL de etanol con agitación constante hasta obtener una solución homogénea.

En la segunda etapa, se colocó el polietilenglicol en un vaso de precipitado sobre una parrilla de calentamiento hasta que se fundió. Una vez fundido, se agregó poli(ácido acrílico) al polietilenglicol y se mezcló. Luego se mezclaron ambas soluciones con agitación constante hasta obtener una solución homogénea. A esta solución se le añadió una mezcla de hidroxiapatita y ácido oxálico hasta obtener una pasta cerámica. Después, se llenaron los moldes con la pasta cerámica y se dejaron secar a temperatura ambiente hasta que el etanol se evaporó. Una vez secas las muestras, se desmoldearon las piezas. Finalmente se calcinaron los polímeros y se sinterizaron las partículas de HAp a una temperatura de 850°C, durante 7 horas, con una velocidad de calentamiento de 2°C/min. En la Figura 5.1 se muestra un esquema del procedimiento experimental del conformado en gel modificado para la preparación de las piezas cerámicas a base de HAp.

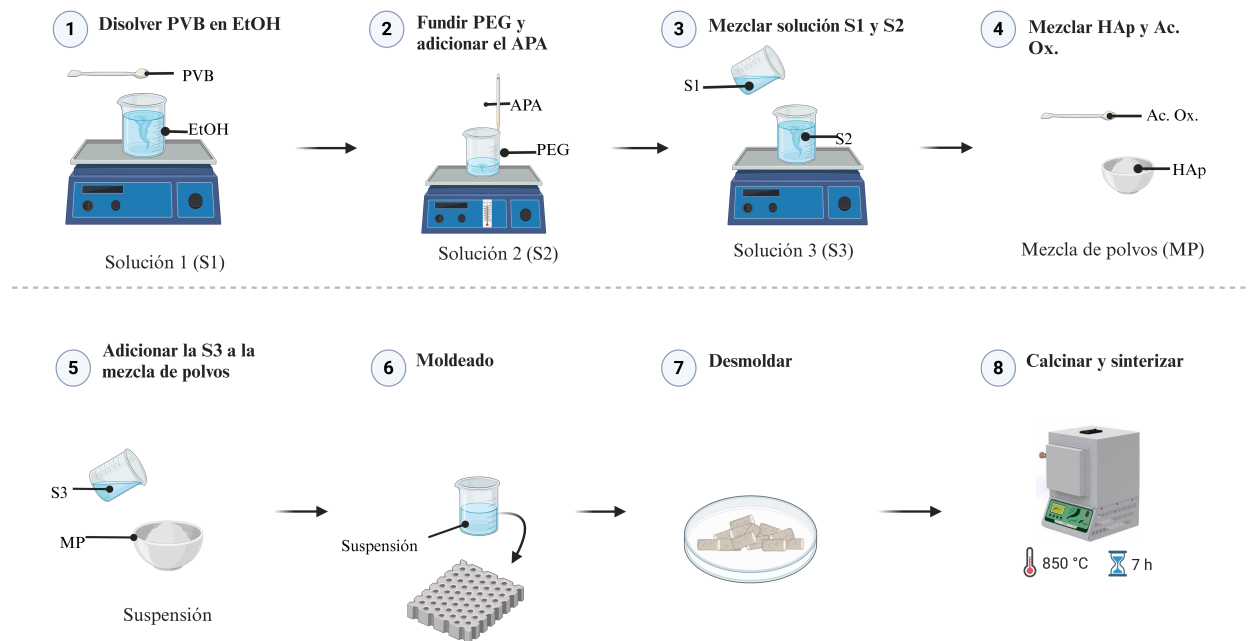


Figura 5.1: Esquema del proceso conformado en gel modificado

5.2. Adición de la fase orgánica

A continuación se detalla el procedimiento utilizado para la preparación de la gelatina y su posterior adición a las piezas de hidroxiapatita:

Para preparar una solución de gelatina, se disolvieron 1.4 g de gelatina comercial en 100 ml de agua, a una temperatura entre 80 y 100°C. Esta concentración es ampliamente utilizada en la industria, y se han reportado diferentes concentraciones en la literatura para el refuerzo de matrices cerámicas.

En este estudio se empleó gelatina tipo B derivada de piel de bovino (Sigma Aldrich, G6650). Se consideraron diferentes concentraciones de fase orgánica con el propósito de analizar su impacto en las propiedades mecánicas del material compuesto. El porcentaje de fase orgánica se determinó calculando el peso de la gelatina disuelto en agua en relación con el peso total de las piezas de hidroxiapatita (HAp). Esta relación se cuantificó mediante la siguiente fórmula:

$$\%FO = \frac{W_{FO}}{W_S} \times 100 \quad (5.2)$$

Donde W_{FO} es la cantidad en peso de la fase orgánica hidratada añadida a las piezas de HAp por el método de goteo. Se pesaron las piezas de cerámica antes y después de la adición de la fase orgánica, así como después del secado de las muestras. W_S representa el peso de las piezas cerámicas.

El procedimiento para la preparación de la gelatina y su adición a las piezas de HAp se llevó a cabo de la siguiente manera:

En un vaso de precipitado se calentaron 50 ml de agua hasta alcanzar una temperatura de 80°C. A continuación se agregó la cantidad correspondiente de gelatina necesaria para obtener una solución homogénea. La gelatina se disolvió completamente en el agua caliente mediante agitación constante. Utilizando el método de goteo se añadió la solución de gelatina a las piezas de HAp previamente obtenidas. Se debe tener cuidado de distribuir uniformemente la solución sobre la superficie de las piezas cerámicas. Finalmente se dejó secar el material compuesto a temperatura ambiente para permitir que la gelatina se solidificara y se adhiriera a la estructura de la hidroxiapatita. La Figura 5.2 muestra un esquema del procedimiento para la preparación del material compuesto a base de HAp. Este método de goteo controlado permite una incorporación gradual y uniforme de la gelatina a la hidroxiapatita, asegurando una distribución homogénea de la fase orgánica en todo el material

compuesto.

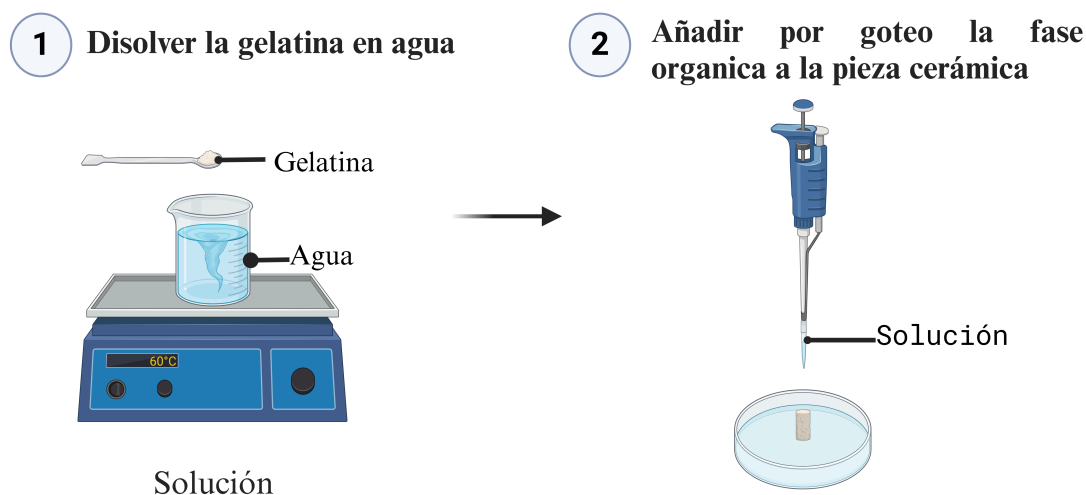


Figura 5.2: Esquema del proceso de adición de la gelatina a las piezas cerámicas mediante el método de goteo.

5.3. Técnicas de caracterización

Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Para obtener información sobre la estructura molecular de HAp y los grupos funcionales presentes en las muestras, se empleó la espectroscopia FTIR. Los análisis FTIR se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro FTIR Nicolet 6700. Para preparar las muestras de polvo de HAp, se mezclaron con bromuro de potasio (KBr) y se compactaron para formar pastillas. Las mediciones se realizaron en modo de transmitancia dentro del rango de número de onda de 4000 a 400 cm^{-1} , con una resolución de 2 cm^{-1} , ejecutando 32 barridos. La gelatina, por otro lado, fue caracterizada mediante FTIR equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR), dentro del rango de número de onda 4000 - 400 cm^{-1} , con una resolución de 2 cm^{-1} .

Difracción de rayos X

Se empleó la técnica de difracción de polvo de rayos X para identificar las fases cristalinas presentes en los polvos comerciales de HAp. Los análisis de difracción de rayos X se llevaron a cabo utilizando un difractómetro de rayos X Rigaku Ultima IV. Se utilizó una longitud de onda de radiación Cu K_{α} , con una medida de $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$. Las mediciones se realizaron en un rango de 2θ que abarcó desde 5° hasta 80° , con una velocidad de barrido de 2° por minuto. Para la identificación de las fases cristalinas se utilizó el software MDI Jade, el cual hace referencia a las tarjetas PDF ICDD-JCPDS estándar disponibles en el sistema.

Espectroscopía de dispersión de energía

Para determinar la composición elemental de las muestras comerciales de hidroxiapatita, se empleó la técnica de espectroscopía de dispersión de energía (EDS). Las muestras se compactaron en forma de pastillas, para obtener una superficie plana y se analizaron utilizando un equipo de detector EDS Bruker X Flash 6/30 operando a un voltaje de 15 keV.

Fluorescencia de rayos X

Las muestras en forma de polvo se prensaron sobre un cilindro de aluminio y se analizaron utilizando un espectrómetro de fluorescencia de rayos X por energía dispersiva (EDXRF) de Bruker S2 PUMA, utilizando un tubo de rayos X de plata (Ag).

Microscopio electrónico de barrido

Se realizaron análisis morfológicos detallados de los polvos comerciales de hidroxiapatita utilizando un microscopio electrónico de barrido de Emisión de Campo de cátodo frío Hitachi SU8230. El instrumento se configuró con un voltaje de aceleración de electrones de 3 kV, y las imágenes se generaron mediante la detección de electrones secundarios. Para la preparación de

las muestras, se montaron en un portamuestras de aluminio utilizando cinta de carbono, lo que permitió una sujeción adecuada.

Análisis termogravimétrico (TGA)

Se realizó un análisis termogravimétrico (TGA) para evaluar la estabilidad térmica de las hidroxiapatitas comerciales, así como para verificar la degradación de los polímeros utilizados en el método de conformado en gel modificado. Se empleó un analizador termogravimétrico Mettler Toledo TGA/DSC 2, calentando las muestras en un crisol de óxido de aluminio a una velocidad de 5 °C/min hasta alcanzar los 1000 °C.

Análisis reológico

La caracterización reológica de las muestras preparadas a través del método de conformado en gel modificado se llevó a cabo mediante ensayos de cizalla simple y oscilatoria. Utilizamos un reómetro de esfuerzo controlado, el modelo TA Instruments Discovery HR-3, con una geometría de platos paralelos de 40 mm. Para mantener la temperatura constante a 25 °C, se empleó un sistema Peltier (Cole Parmer Polystat y Peltier AR – G2).

Las propiedades viscoelásticas, el módulo de almacenamiento G' y el módulo de pérdida G'' , se determinaron mediante ensayos de cizalla oscilatoria. Previo a cualquier experimento dinámico, se realizó una prueba de barrido de deformación a una frecuencia constante de 1 Hz para establecer el límite superior de la zona viscoelástica lineal en un valor de deformación del 5 %. Este nivel de deformación se mantuvo constante en todas las pruebas dinámicas. Las pruebas de cizalla oscilatoria abarcaron un rango de frecuencia de 0.1 a 100 rad/s, aplicando una deformación de $\gamma = 100\%$, y se llevaron a cabo dentro del rango lineal viscoelástico, a una temperatura de 25°C. Por otro lado, las pruebas de cizallamiento simple abarcaron un rango de velocidad de cizallamiento desde $\dot{\gamma} = 1$ hasta $100s^{-1}$.

Pruebas mecánicas

Se realizaron ensayos de compresión para estudiar el comportamiento mecánico de los materiales compuestos. Se empleó una máquina de ensayos universal marca Zwick/Roell modelo Z005, bajo el modo de compresión, siguiendo la norma ASTM D 695, con una velocidad de prueba de 1.33 mm/min.

CAPÍTULO 6

Resultados y discusión

Para poder obtener los resultados que se van a mostrar en esta sección, lo primero que se hizo fue obtener piezas de un material compuesto orgánico-inorgánico a base de HAp y gelatina con diversas formas, por el método conformado en gel modificado, como se ilustra en la Figura 6.1, donde se observa una variación tanto en la forma como en la longitud de las piezas. Éstas variaciones van desde los 3 *mm* hasta 1 *cm*.

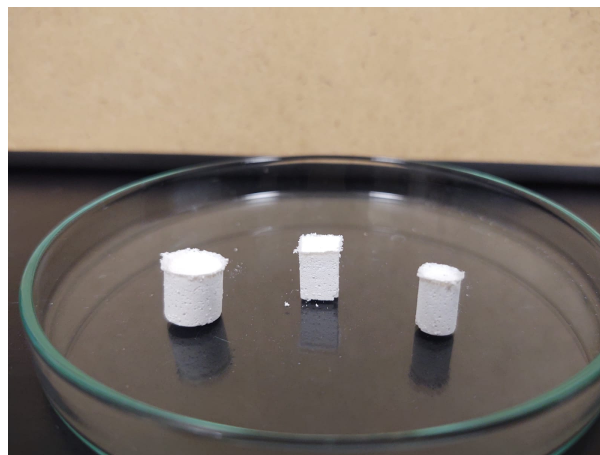


Figura 6.1: Fotografía de piezas cerámicas de hidroxiapatita de diferentes tamaños y formas obtenidas mediante el proceso de conformado en gel modificado.

6.1. Caracterización del polvo de HAp y gelatina

6.1.1. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Los espectros de infrarrojo (IR) presentados en la Figura 6.2 son representativos de los polvos comerciales de HAp. Estos espectros revelan dos bandas localizadas a 3571 y 631 cm^{-1} (A y H), que corresponden a las vibraciones de grupos hidroxilo (OH^-). Las bandas en 1090 , 1046 y 962 cm^{-1} (D, E y F) son bandas características de la vibración de estiramiento asimétrico de los iones PO_4^{3-} , mientras que las bandas a 602 y 570 cm^{-1} (I y J) se asocian con la vibración de flexión de los iones de fosfato. Las bandas de 1460 , 1412 y 875 cm^{-1} (B, C y G) son indicativas de la sustitución de iones carbonato [85, 11, 66, 37, 92]. El análisis de estas bandas confirma que los espectros de FTIR obtenidos son característicos de la hidroxiapatita (HAp). La Tabla 6.1 muestra las bandas identificadas en este trabajo y su comparación con las reportadas.

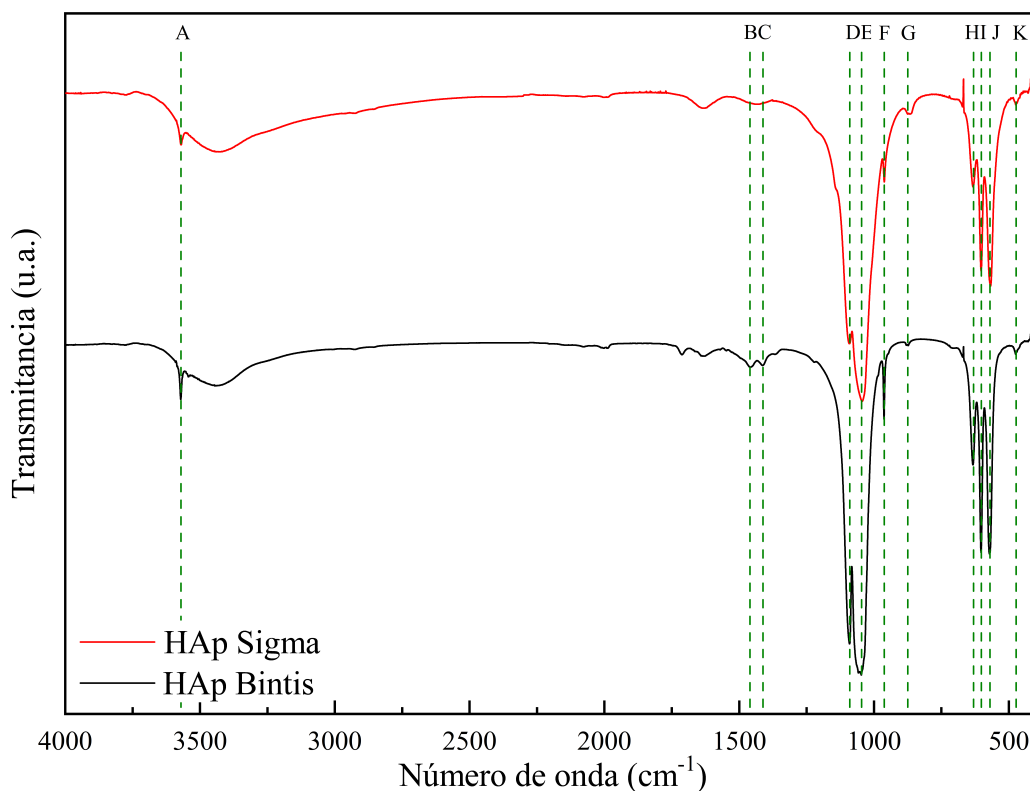


Figura 6.2: Espectro FTIR. Muestra la identificación de bandas características correspondientes a la hidroxiapatita.

Tabla 6.1: Posiciones de las bandas FTIR de los polvos cerámicos de hidroxiapatita.

Grupo Funcional	Tipo de vibración molecular	Número de onda* cm^{-1}	Número de onda † cm^{-1}	Ref.
OH^-	Estiramiento, ν_s	3572	A 3571	[37]
	Libración, ν_L	632	H 631	[66]
PO_4^{3-}	Estiramiento asimétrico, ν_{3a}	1092	D 1090	[74]
	Estiramiento asimétrico, ν_{3b}	1046	E 1046	[37]
	Estiramiento simétrico, ν_1	960	F 962	[66]
	Flexión, ν_{4a}	602	I 602	[37]
	Flexión, ν_{4b}	574	J 570	[37]
	Flexión, ν_2	471	K 473	[74]
CO_3^{2-}	Estiramiento, ν_4	1465	B 1460	[11, 37]
	Flexión, ν_3	1410	C 1412	[11]
	Flexión, ν_2	886	G 875	[11, 37]

* reportadas en la literatura, † este trabajo.

El espectro de la gelatina se presenta en la Figura 6.3. El espectro muestra bandas distintivas en 1630, 1520 y 1240 cm^{-1} , correspondientes a la amida I, amida II y amida III, respectivamente. La amida I se asocia principalmente con las vibraciones de estiramiento del doble enlace C=O, junto con contribuciones de la flexión del enlace N-H y el estiramiento del enlace C-N. La amida II muestra una estructura lamina plegada β y se asocia con la deformación del enlace N-H [42, 25]. La banda de amida III se debe principalmente a las vibraciones de estiramiento C-N y a la deformación N-H [83]. La región de amida A (3310 cm^{-1}) se asocia con el estiramiento O-H y la vibración menor N-H [43]. La Amida B (2920 cm^{-1}) muestra la vibración de estiramiento asimétrica del grupo =C-H y $-NH_3$ [83].

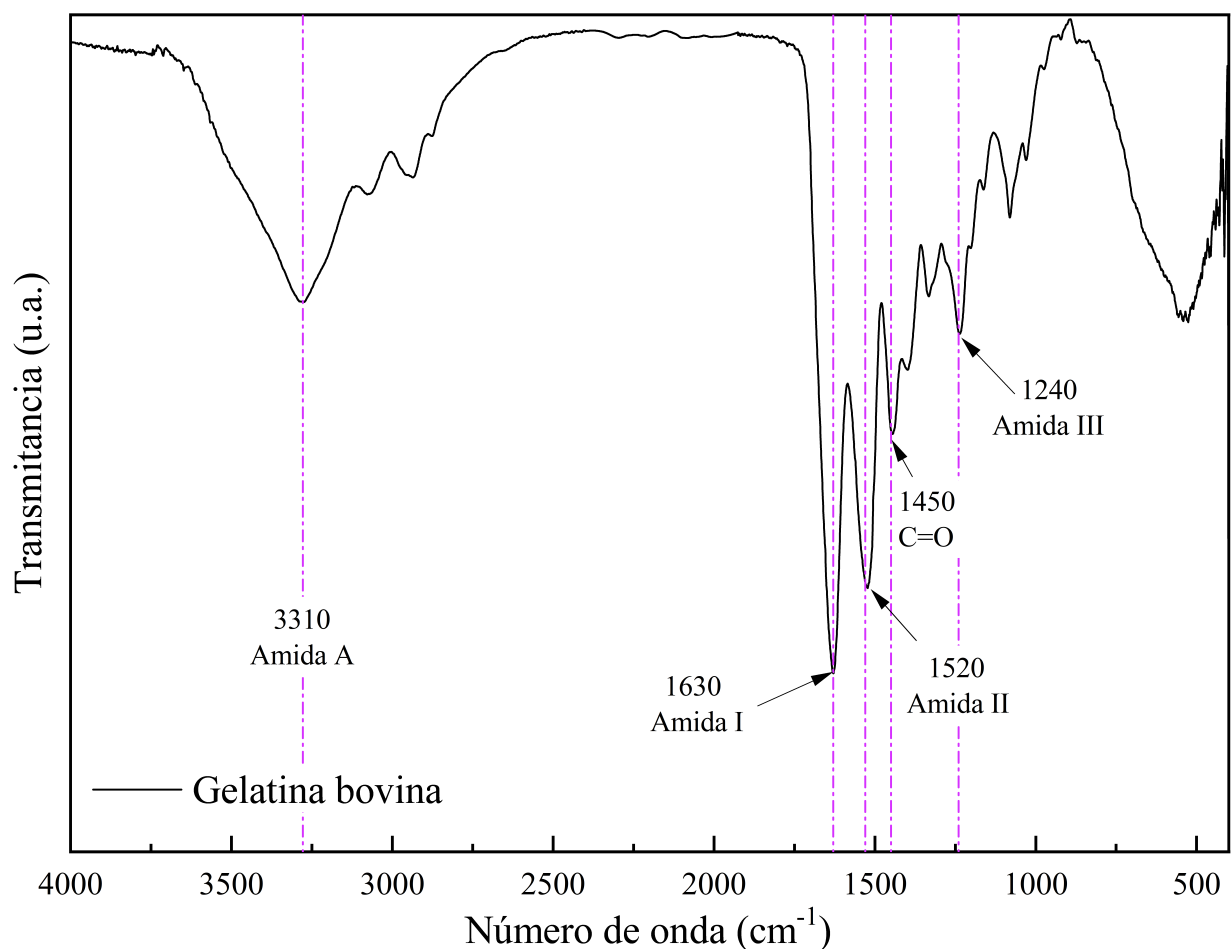


Figura 6.3: Espectro ATR-FTIR de gelatina bovina de la marca Sigma Aldrich.

6.1.2. Difracción de rayos X

La Figura 6.4 presenta los patrones representativos y típicos de difracción de rayos X obtenidos a partir de los polvos comerciales de HAp. Para la identificación de las fases cristalinas se utilizó el software MDI Jade, el cual hace referencia a las tarjetas PDF ICDD-JCPDS estándar disponibles en el sistema. La única fase cristalina identificada fue la estructura hexagonal de la hidroxiapatita, de acuerdo con el archivo ICDD-JCPDS PDF N° 09-0432. Las reflexiones de Bragg más relevantes observadas en los difractogramas corresponden a los planos (100), (002), (210), (211), (300), (202), (310), (222) y (213) para ambas hidroxiapatitas.

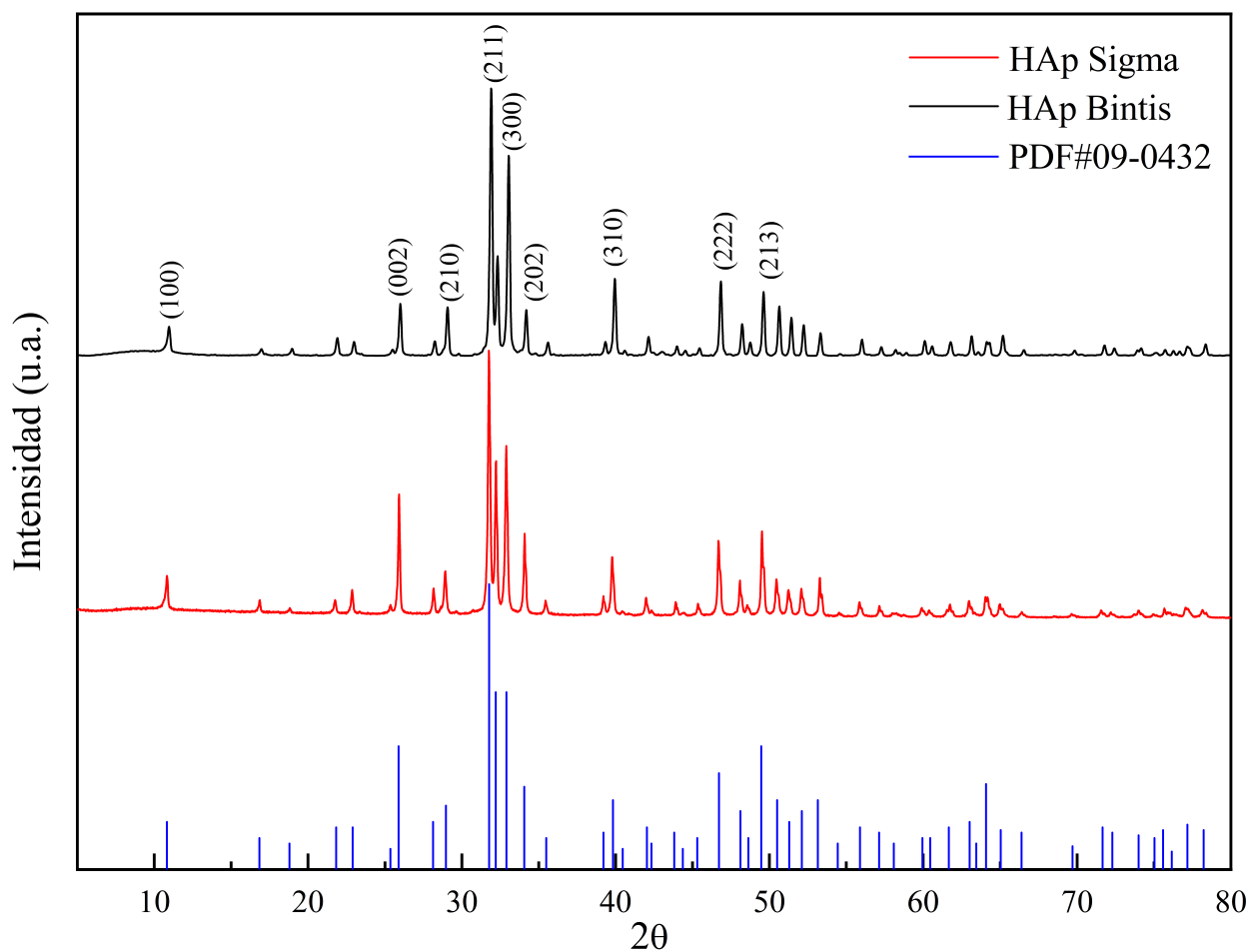


Figura 6.4: Difracción de Rayos X del polvo cerámico de hidroxiapatita comercial.

6.1.3. Composición elemental

La relación calcio-fósforo (Ca/P) desempeña un papel importante en las nanoestructuras de hidroxiapatita, ya que influye en su estabilidad, solubilidad y propiedades biológicas, lo que garantiza una mejor compatibilidad con los tejidos circundantes [78, 50]. Esta relación se define como la proporción molar entre los iones de calcio y fosfato presentes en la estructura de la hidroxiapatita, y se considera ideal cuando es de 1.67. Valores cercanos a esta relación indican una estructura química similar a la hidroxiapatita natural del tejido óseo.

Los espectros EDS correspondientes de los polvos de HAp utilizados en el inicio del proceso y después del sinterizado se presentan en la Figura 6.5, donde se identificaron las bandas correspondientes a los elementos calcio (Ca) y fósforo (P), mientras que otras señales corresponden a trazas de elementos importantes para el hueso como el magnesio y sodio. También se puede apreciar una banda de carbono, atribuible al uso de cinta adhesiva de carbono para fijar la muestra al portamuestras.

Además del análisis de EDS, se llevó a cabo la técnica de fluorescencia de rayos X (XRF) para confirmar los resultados de la relación Ca/P. Se utilizó una relación estequiométrica para calcular el porcentaje atómico de los elementos calcio y fósforo, lo que permitió calcular la relación Ca/P. En las Tablas 6.2 y 6.3 se muestran los porcentajes de cada elemento, identificando también trazas de sodio, magnesio y silicio. Se observa que el contenido de Na, Mg y Si aumenta debido al proceso de calcinación que altera la cuantificación final. Es importante señalar que el equipo de fluorescencia tiene un límite de detección, el cual restringe el análisis de elementos ligeros, iniciando la detección a partir del sodio. Por lo tanto, es posible que el contenido elemental en porcentaje no sume necesariamente 100 %, ya que el oxígeno está excluido en la detección. Esta exclusión es relevante, dado que la hidroxiapatita contiene oxígeno en una proporción significativa, lo que se confirma mediante EDS.

Los resultados de la relación Ca/P calculada para cada muestra se detallan en las Tablas 6.2 y 6.3. Según los análisis de EDS, la relación atómica de Ca/P para la hidroxiapatita sintética de la marca Sigma es de 1.655 y 1.6130, antes y después del tratamiento térmico, respectivamente. Mientras

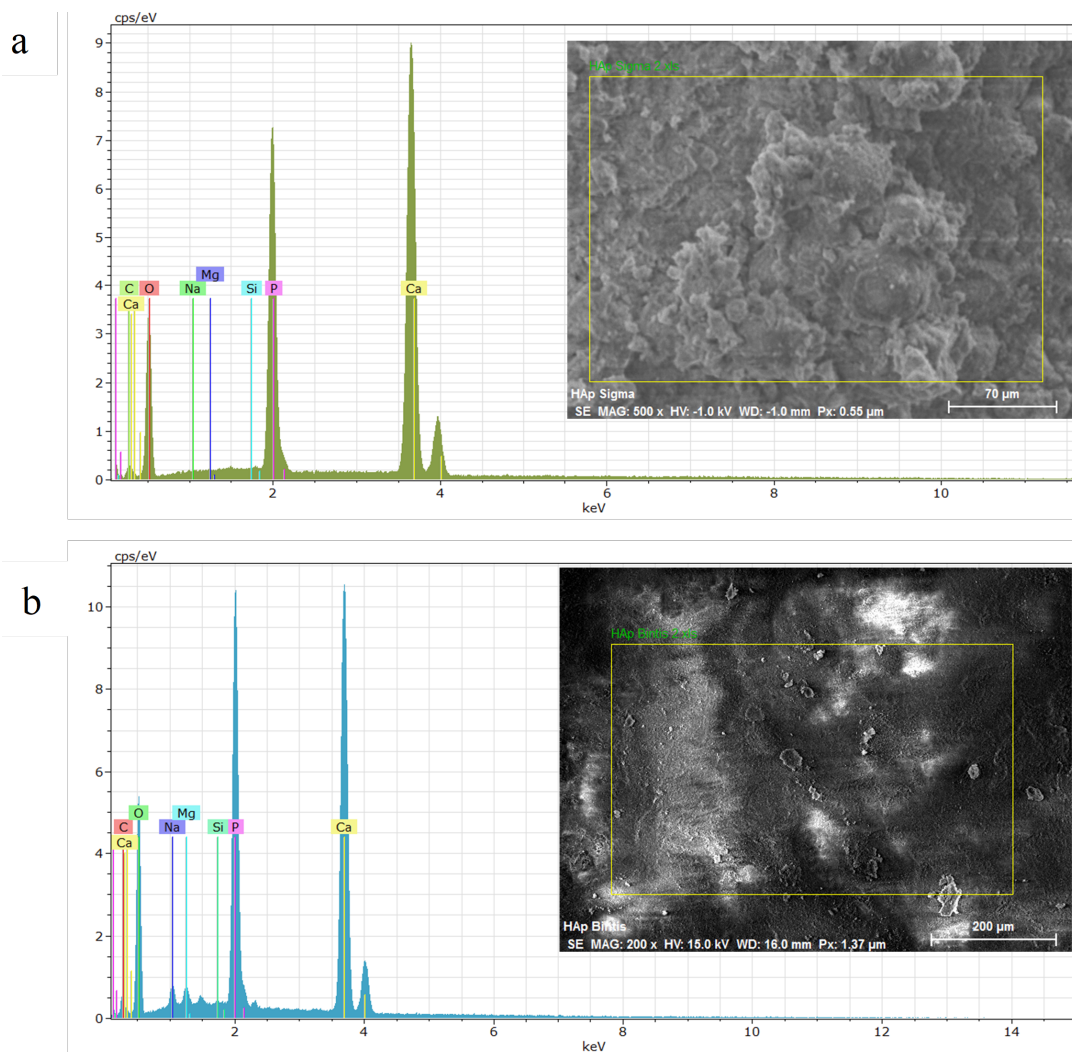


Figura 6.5: Espectros EDS de HAp: a) HAp Sigma Aldrich y b) HAp Bintis.

que por XRF es de 1.7222 y 1.6378, antes y después del tratamiento térmico, respectivamente. Por otro lado, para la hidroxiapatita Bintis, la relación Ca/P es de 1.886 y 1.8695, antes y después del proceso térmico, respectivamente, según los análisis de EDS, mientras que por XRF es de 1.8064 y 1.8451, antes del tratamiento térmico y después del tratamiento térmico, respectivamente. La variación en la relación Ca/P se atribuye al tratamiento térmico durante el procesamiento de las muestras.

Estos valores muestran que, en el caso de la hidroxiapatita de Sigma Aldrich, los resultados están ligeramente por debajo de la relación ideal de 1.67. Sin embargo, para la hidroxiapatita Bintis, la relación Ca/P supera la relación ideal. Sin embargo, ambos valores se encuentran dentro del rango

Tabla 6.2: Análisis de EDS y XRF de la muestra HAp Sigma Aldrich antes y después del sinterizado.

Elemento	EDS		XRF*	
	Antes	Después	Antes	Después
Carbono (Ca)	3.39	1.53		
Oxígeno (O)	60.76	60.56		
Sodio (Na)	0.08	1.91	0.1101	1.4578
Magnesio (Mg)	0.07	0.68		0.2112
Silicio (Si)	0.02	0.67	0.0126	0.0205
Fósforo (P)	13.44	13.01	18.1137	17.8999
Calcio (Ca)	22.25	21.37	31.1973	29.3180
Relación Ca/P	1.655	1.6130	1.7222	1.6378

* Valores obtenidos mediante relaciones estequiométricas de los compuestos oxidados identificados por XRF.

Tabla 6.3: Análisis de EDS y XRF de la muestra HAp Bintis antes y después del sinterizado.

Elemento	EDS		XRF*	
	Antes	Después	Antes	Después
Carbono (Ca)	4.617	2.75		
Oxígeno (O)	61.5	60.48		
Sodio (Na)	1.06	0.98	0.9875	0.8481
Magnesio (Mg)	0.617	1.06	0.8375	1.0143
Silicio (Si)	0.0543	1.30	1.3152	3.1389
Fósforo (P)	11.1409	10.81	17.1358	16.2063
Calcio (Ca)	21.0119	20.21	30.955	29.9024
Relación Ca/P	1.886	1.8695	1.8064	1.8451

* Valores obtenidos mediante relaciones estequiométricas de los compuestos oxidados identificados por XRF.

observado en cerámicas bioactivas utilizadas en aplicaciones ortopédicas, donde la relación Ca/P puede variar entre 1 y 2 [11]. Al comparar la relación atómica Ca/P obtenida por XRF y EDS, se observa una ligera discrepancia en la hidroxiapatita de la marca Sigma Aldrich y Bintis, en relación con los resultados. Esta variación podría atribuirse a las diferencias en las técnicas de análisis, dado que la fluorescencia de rayos X analiza un rango representativo de toda la muestra en lugar de realizar análisis puntual como en EDS.

6.1.4. Microscopía electrónica de barrido

Las imágenes de la hidroxiapatita de Sigma Aldrich, capturadas mediante microscopía electrónica de barrido a diversas magnificaciones, se presentan en la Figura 6.6. Al aumentar la magnificación, se puede observar que las partículas de hidroxiapatita no presentan una forma esférica compacta, sino que están compuestas por partículas más pequeñas de diferentes tamaños y geometrías.

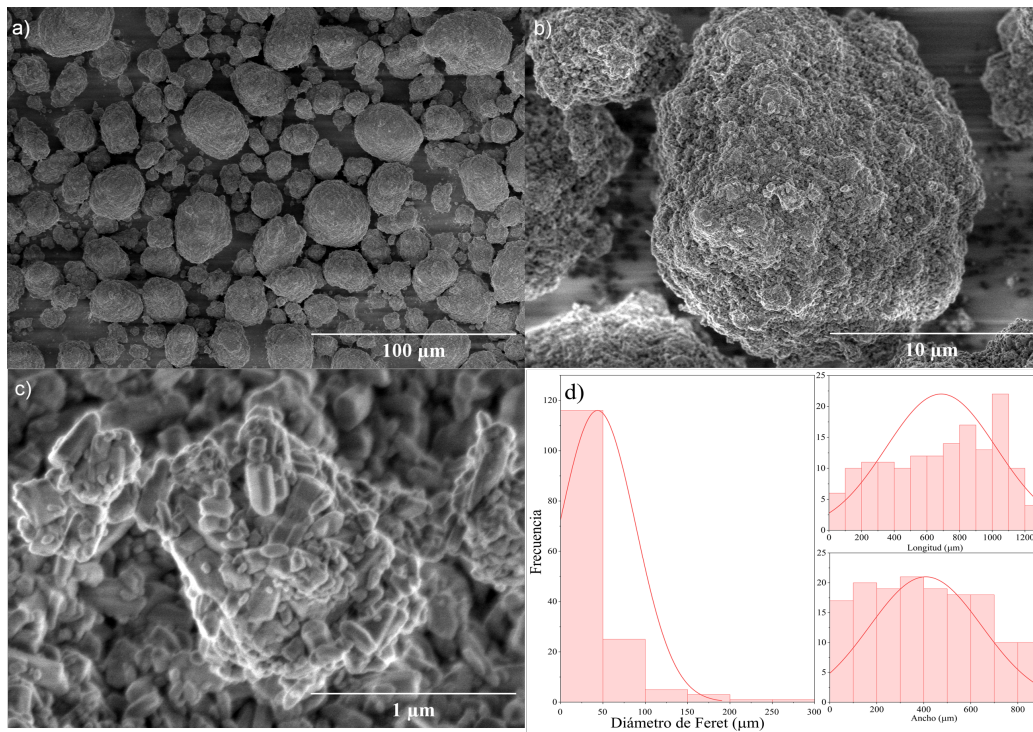


Figura 6.6: Microfotografías SEM de hidroxiapatita de la marca comercial Sigma Aldrich a diferentes aumentos: a) 500×, b) 5,000×, c) 50,000× y d) distribución del tamaño de partícula.

Las microfotografías de la hidroxiapatita de la marca Bintis se presentan en la Figura 6.7. A una magnificación de 500×, se observan partículas de hidroxiapatita con una amplia gama de tamaños y geometrías, como se muestra en la Figura 6.7 a. Al aumentar la magnificación a 50,000×, se observa una mayor predominancia de partículas de diferentes geometrías, junto con partículas más pequeñas que parecen estar depositadas sobre estas, como se puede apreciar en la Figura 6.7 c.

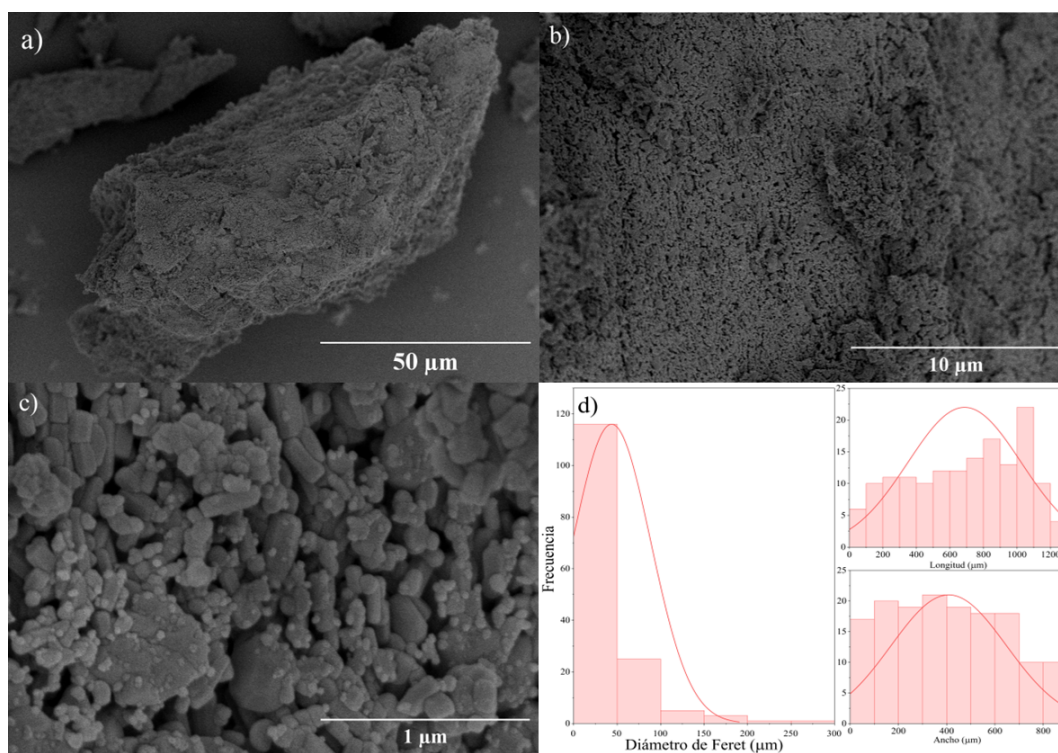


Figura 6.7: Imágenes SEM de hidroxiapatita de la marca Bintis a varios aumentos: a) 500×, b) 5,000×, c) 50,000× y d) distribución del tamaño de partícula.

Se empleó el software Fiji Image J para el procesamiento de las imágenes de microfotografías de las partículas en bulto de ambas hidroxiapatitas. La Figuras 6.6 y 6.7 muestran la distribución de tamaño correspondientes a las hidroxiapatitas. Las partículas en bulto de la hidroxiapatita comercial de Sigma Aldrich presentan una morfología casi esférica, con medidas comprendidas en un rango de 30 a 1120 μm de longitud y 17 a 840 μm de ancho, con una media de 538 y 427, respectivamente. Por otro lado, para la HAp de Bintis, se observan medidas de 20 a 1220 μm de longitud y 20 a 900 μm de ancho, con una media de 687 y 408, respectivamente, de acuerdo con la técnica de diámetro de Feret. Estos resultados destacan las diferencias en la morfología y el tamaño de las partículas

entre las dos muestras de hidroxiapatita analizadas.

6.2. Análisis del método conformado en gel modificado

6.2.1. Análisis termogravimétrico

Las curvas termogravimétricas en el rango de calentamiento de temperatura ambiente a 1000 °C de las piezas cerámicas moldeadas obtenidas mediante el método de conformado en gel modificado se observan en la Figura 6.8, junto con su segunda derivada, que permite identificar las regiones de pérdida de masa de manera precisa. Para las muestras de piezas cerámicas con HAp Sigma se observaron cinco regiones distintas de pérdida de masa, mientras que para aquellas con HAp Bintis se detectaron seis regiones.

Se realizaron análisis por TGA individuales para cada componente de la muestra, lo que permitió determinar las temperaturas de degradación específicas. En ambos casos se identificó que la primera región de pérdida de peso, entre la temperatura ambiente y 195 °C, se atribuye a la pérdida por humedad y a la desintegración del ácido oxálico. La segunda pérdida de masa, ocurrida entre 195 y 480 °C, está relacionada con la descomposición de componentes orgánicos, como polietilenglicol y el poli(butiral de vinilo). Por su parte, el poli(ácido acrílico) se descompone gradualmente entre la temperatura ambiente y 600 °C.

En el caso de la HAp de Sigma Aldrich, se observó una pérdida adicional de masa alrededor de 765 °C, posiblemente atribuible a la descomposición de carbonatos [86]. Por encima de esta temperatura, se mantuvo un peso constante del 80.48 %. En cuanto a la hidroxiapatita de la marca Bintis, se mantuvo un peso constante del 88 % en peso del componente seco, sin mostrar signos evidentes de descomposición, lo que evidencia su estabilidad térmica en un amplio rango de temperaturas.

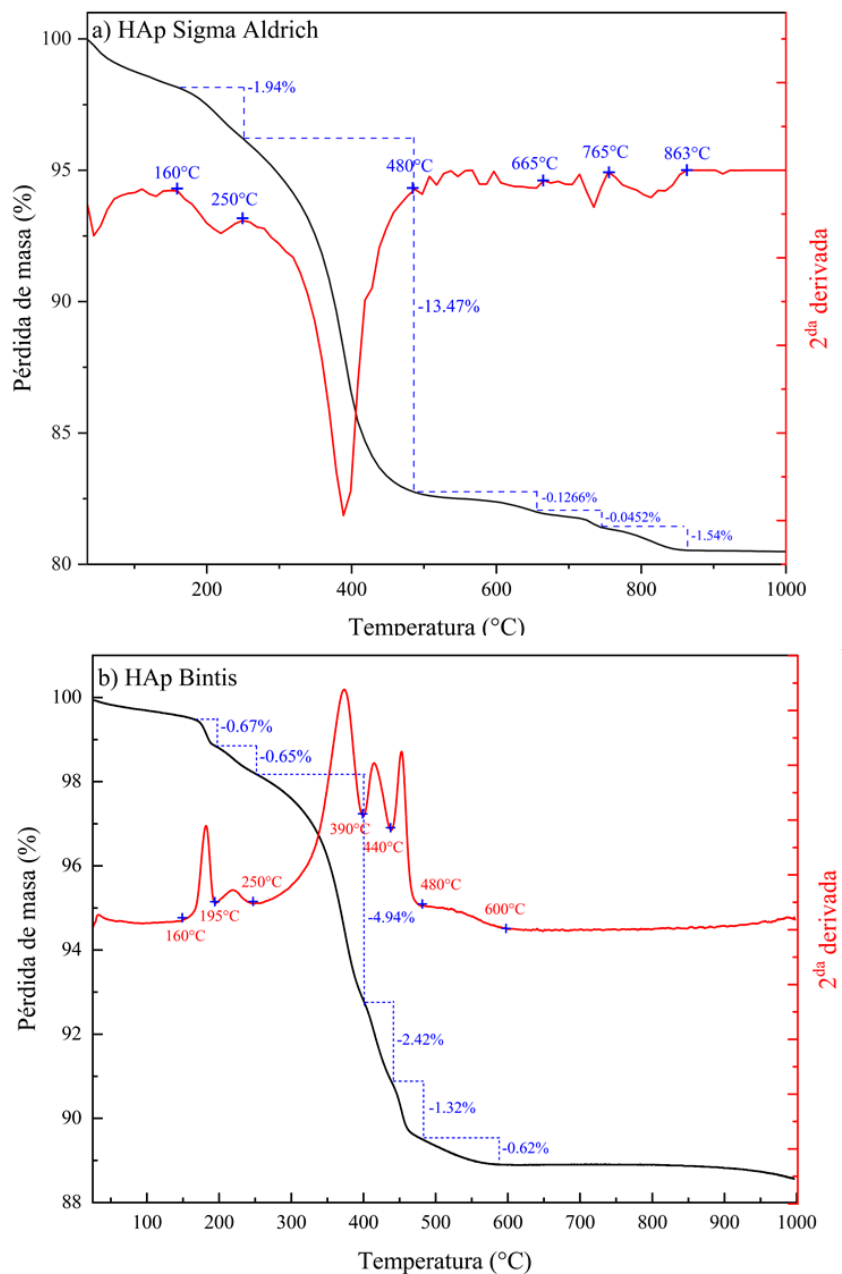


Figura 6.8: Curva de análisis termogravimétrico de las muestras obtenidas por el método conformado en gel modificado.

6.2.2. Análisis reológico

Para el proceso de conformado en gel, es esencial disponer de una suspensión óptima que combine una alta carga sólida con una baja viscosidad. Una alta carga sólida incrementa la densidad

del cuerpo verde, minimizando la contracción y ayudando a prevenir la aparición de grietas en el producto final [61]. Por otro lado, una baja viscosidad asegura que la suspensión pueda fluir fácilmente y llenar completamente el molde, permitiendo así la formación de formas complejas en los productos cerámicos [55].

En la reología oscilatoria, las muestras se someten a una deformación oscilante creciente a una frecuencia constante (barrido de deformación/amplitud) o viceversa (barrido de frecuencia). En el barrido de amplitud, se puede cuantificar el rango de comportamiento viscoelástico, donde el G' (el módulo de almacenamiento) mide la energía almacenada en el material y recuperada de él por ciclo, indicando sus caracteres sólidos o elásticos, mientras que G'' (el módulo de pérdida) define sus comportamientos líquidos o viscosos. Una combinación de ambos parámetros, que muestran una respuesta especial con respecto a la viscoelasticidad lineal, proporciona información importante sobre el comportamiento viscoelástico de las soluciones poliméricas [77].

Se realizó una medición de barrido de tensiones dinámicas para las suspensiones producidas. En estos experimentos, se midieron tanto el módulo elástico (G' , módulo de almacenamiento) como el módulo viscoso (G'' , módulo de pérdida). Los reogramas de cizalla oscilatoria correspondientes a las muestras preparadas mediante el método de conformado en gel modificado se presentan en la Figura 6.9, variando la concentración de polvos de hidroxiapatita (24 %, 28 % y 32 % en volumen). Estos reogramas ilustran cómo la concentración de sólidos afecta tanto al módulo de almacenamiento (G') como al módulo de pérdida (G'') en relación con la frecuencia de cizallamiento oscilatorio (ω).

Para ambas hidroxiapatitas comerciales, se observa un aumento en G' y G'' con el incremento de la frecuencia angular, indicando un predominio del carácter viscoso sobre el elástico ($G' > G''$), es decir indica un comportamiento similar a un líquido, esto indica que la tensión aplicada para el procesamiento de este tipo de soluciones necesita ser mayor para destruir/reorganizar sus estructuras [77]. En el caso de las concentraciones de hidroxiapatita del 24 % y 28 % para ambas marcas, se observa que el módulo de pérdida G'' es mayor que el módulo de almacenamiento G' ($G'' > G'$). Esto comprueba un comportamiento predominantemente viscoso sobre el elástico, a concentraciones reducidas de hidroxiapatita.

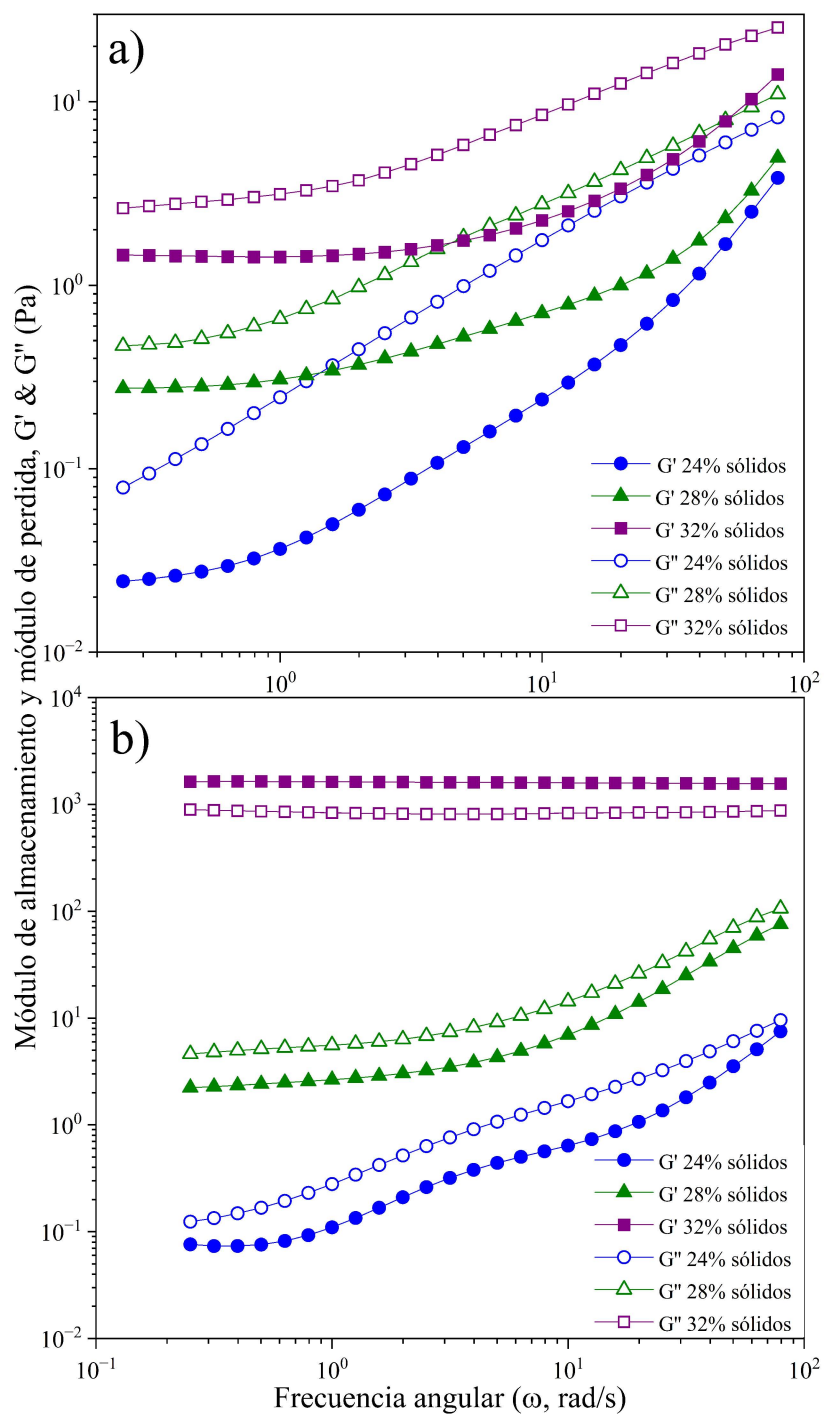


Figura 6.9: Efecto de la concentración de sólidos en las propiedades viscoelásticas de hidroxiapatita comercial utilizando el método de conformado en gel modificado. Resultados para (a) Sigma Aldrich y (b) Bintis.

Al aumentar la concentración de hidroxiapatita en la muestra *Bintis* al 32 % de sólidos (ver Figura 6.9 b), el módulo de almacenamiento G' supera al módulo de pérdida G'' . En este caso, el material exhibe un comportamiento más elástico, similar al de un sólido. Además, se observa que en un amplio intervalo de frecuencia angular, de 0.1 a 100 rad/s, no se produce un cruce entre G'' y G' ($G'' \neq G'$), lo que sugiere un gel débil.

La variación de la viscosidad en función de la velocidad de cizallamiento para distintas concentraciones de hidroxiapatita se ilustra en la Figura 6.10. Se observa un comportamiento pseudo-plástico en todas las muestras. El comportamiento pseudoplástico observado en la mayoría de las muestras indica que estas suspensiones se vuelven menos viscosas bajo un aumento en la velocidad de cizallamiento, lo cual es un comportamiento encontrado en suspensiones de hidroxiapatita con alta carga sólida y la presencia de agentes gelificantes [70, 39]. El comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento por lo general está asociado con la estructura de la suspensión. A bajas velocidades de cizallamiento, los flóculos y sus redes mantienen su estructura. Sin embargo, cuando la velocidad de cizallamiento aumenta, los flóculos y las redes se rompen, ocasionando que las partículas se alineen en la dirección del flujo. Esta reorganización reduce la resistencia al movimiento del fluido, disminuyendo la viscosidad de la suspensión. Los flóculos son agregados de partículas que se forman en una suspensión debido a interacciones físicas o químicas [5].

Se observa que la viscosidad aumenta gradualmente con el incremento del porcentaje de sólidos en peso. Este comportamiento es previsible, ya que al aumentar la carga sólida, la relación polvo-líquido se incrementa, lo que reduce la distancia entre las partículas suspendidas en la solución acuosa. Esta reducción en la distancia entre partículas intensifica tanto las interacciones como la fricción entre ellas, lo que resulta en un aumento de la viscosidad de la suspensión [61, 98, 97].

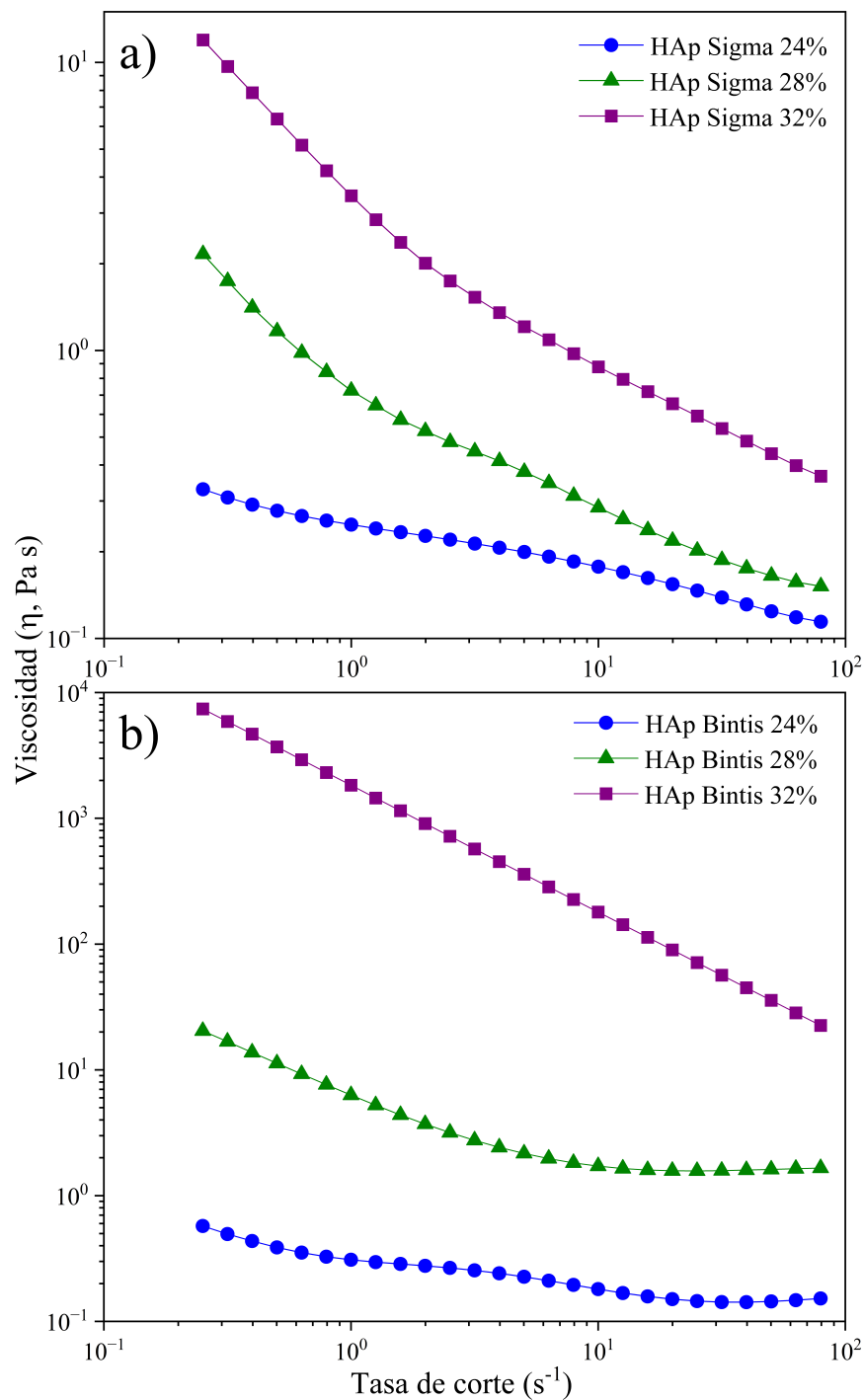


Figura 6.10: Gráfica que muestra la variación de la viscosidad de cizallamiento en función de la velocidad de cizallamiento para distintas concentraciones de hidroxapatita en dos marcas: (a) Sigma Aldrich y (b) Bintis, utilizando el método de conformado en gel modificado.

Los valores de la viscosidad de las suspensiones obtenidas mediante el proceso de conformado en gel modificado se muestran en la Tabla 6.4. En el caso específico de la hidroxiapatita de Bintis con una concentración del 32 % en volumen se observa que la viscosidad a una tasa de corte de 0.1 s^{-1} es de 7413.81 Pa·s para la hidroxiapatita Bintis con una carga de sólidos del 32 %, la suspensión producida tenía una consistencia pastosa. Este valor es aproximadamente un orden de magnitud mayor (alrededor de 10^3) que la viscosidad de la hidroxiapatita Sigma con la misma concentración. Estos resultados resaltan una clara diferencia en la viscosidad inicial de las

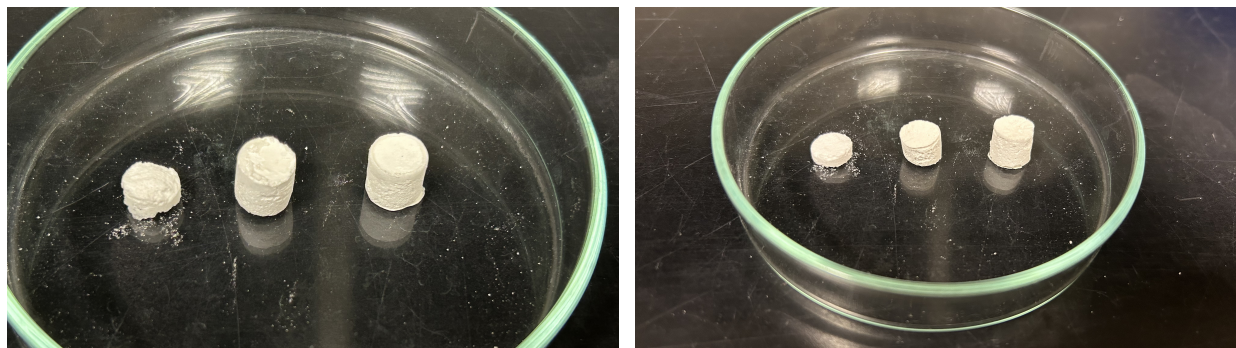
Tabla 6.4: Influencia de la carga de polvos cerámicos en la viscosidad de las suspensiones, mediante el método de conformado en gel modificado.

Muestra	Viscosidad	Muestra	Viscosidad
	(Pa·s)		(Pa·s)
HAp Sigma 24 %	0.32943	HAp Bintis 24 %	0.5737
HAp Sigma 28 %	2.1616	HAp Bintis 28 %	20.43
HAp Sigma 32 %	11.9744	HAp Bintis 32 %	7413.81

suspensiones, dependiendo del tipo de hidroxiapatita y su concentración. Las suspensiones con partículas de menor tamaño, con una distribución de tamaño más homogénea y una forma esférica (HAp de Sigma Aldrich), muestran una viscosidad significativamente menor, en comparación con las suspensiones que contienen partículas más grandes (HAp Bintis). De hecho, la viscosidad inicial de las suspensiones con HAp Sigma Aldrich fue aproximadamente 621 veces menor que la de las suspensiones con HAp Bintis. Esto indica que el tamaño y la geometría de las partículas constituyentes tienen un impacto significativo en la dispersión de la suspensión. Valores más bajos de viscosidad reflejan un excelente estado de dispersión y estabilidad de las partículas, lo cual es crucial para los procesos de fabricación [39]. Una buena dispersión asegura que las partículas estén uniformemente distribuidas, reduciendo la probabilidad de aglomeración y defectos en el material final. Además, una baja viscosidad facilita el llenado de moldes complejos, optimizando la eficiencia del proceso de manufactura y reduciendo el desgaste de los equipos.

Después del proceso de gelificación y secado, se lograron obtener cuerpos verdes bien formados para las muestras de HAp Sigma 28 %, HAp Sigma 32 %, HAp Bintis 28 % y HAp Bintis 32 %.

Estos cuerpos verdes no presentaron grietas aparentes y mostraron una resistencia adecuada para el desmolde y su manipulación. Sin embargo, la presencia de gel débil en las muestras de HAp Sigma 24 % y HAp Bintis 24 % ocasionaron la ruptura de las piezas cerámicas durante el proceso de desmolde (ver Figura 6.11).



(a) HAp Sigma Aldrich

(b) HAp Bintis

Figura 6.11: Piezas cerámicas obtenidas mediante el método de conformado en gel modificado, con concentraciones de sólidos del 24 %, 28 % y 32 %, de izquierda a derecha, respectivamente.

6.3. Caracterización de cuerpos porosos

6.3.1. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

El material compuesto HAp-Gelatina fue caracterizado utilizando FTIR equipado con un accesorio de reflectancia total atenuada (ATR-FTIR) en bulto, en el rango de números de onda de $4000-400\text{ cm}^{-1}$, con una resolución de 2 cm^{-1} .

En la Figura 6.12 se muestran los espectros FTIR correspondientes a los materiales compuestos HAp-Gelatina de diferentes marcas comerciales. En el espectro se observa que el material compuesto obtenido para ambas hidroxiapatitas presenta la combinación de las vibraciones correspondientes de ambos constituyentes: hidroxiapatita y gelatina. Las bandas características están marcadas en el espectro con líneas punteadas de color verde y magenta para los modos vibratorios correspondientes a hidroxiapatita y gelatina, respectivamente. Se observa una banda ubicada en 755

cm^{-1} (línea azul) para el material compuesto HAp Sigma-Gelatina, lo cual sugiere la interacción entre la fase orgánica e inorgánica, generando enlaces entre el calcio de la HAp y los oxígenos de los grupos ácidos de la proteína [11], como se muestra en la Figura 6.12 con una línea punteada azul. Además, se observa que la adición de gelatina no provoca un cambio evidente en la estructura química de la hidroxiapatita.

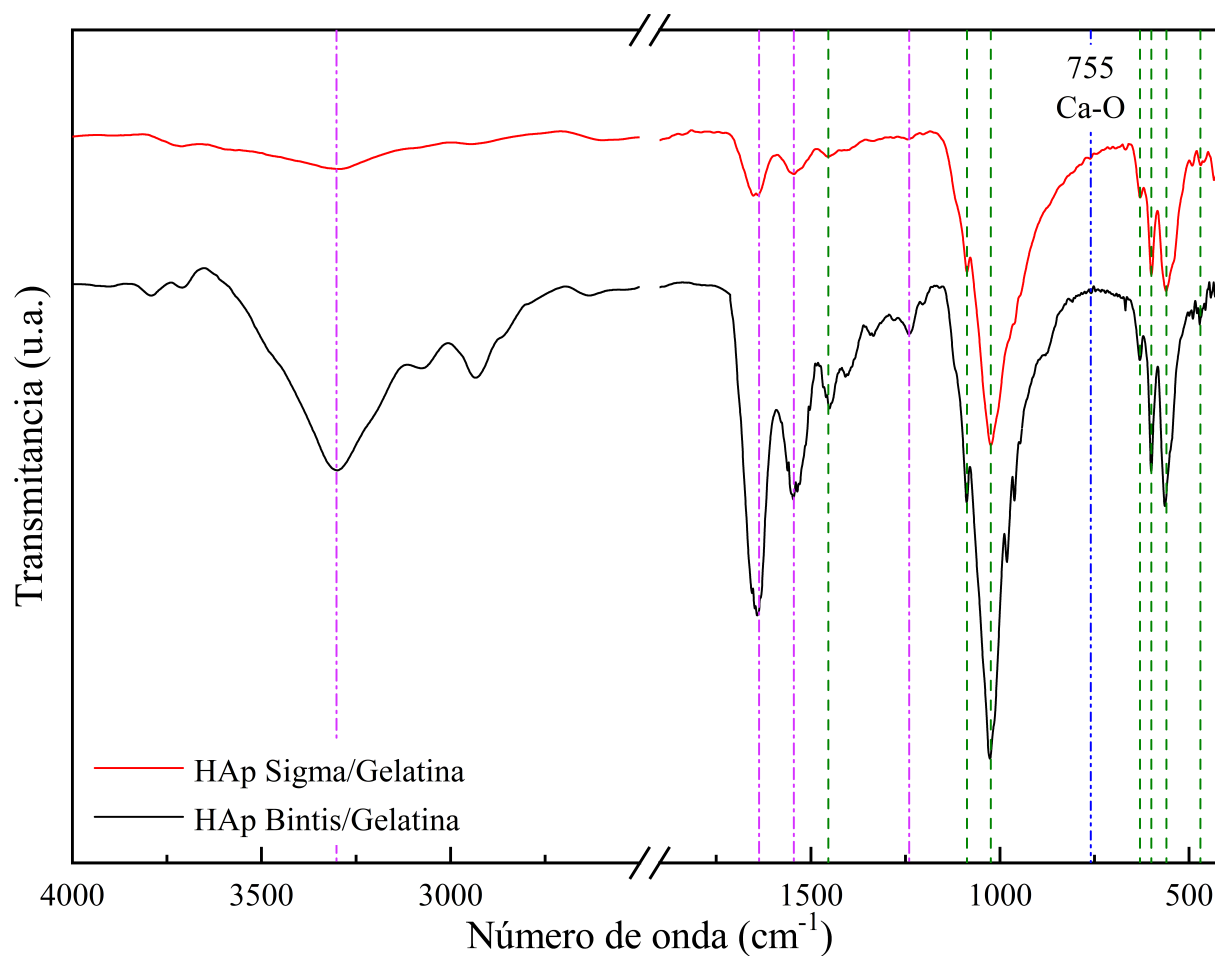


Figura 6.12: Espectros FTIR de los materiales compuestos con base en HAp comerciales.

6.3.2. Difracción de rayos X

Los resultados de difracción de rayos X de las muestras sinterizadas se muestran en la Figura 6.13. Se observa que tanto la hidroxiapatita Sigma como la hidroxiapatita Bintis presentan patrones

de difracción similares al archivo PDF mencionado anteriormente N° 09-0432 y sin cambios de fase, lo que indica que ambas hidroxiapatitas son estables a la temperatura de sinterización utilizada.

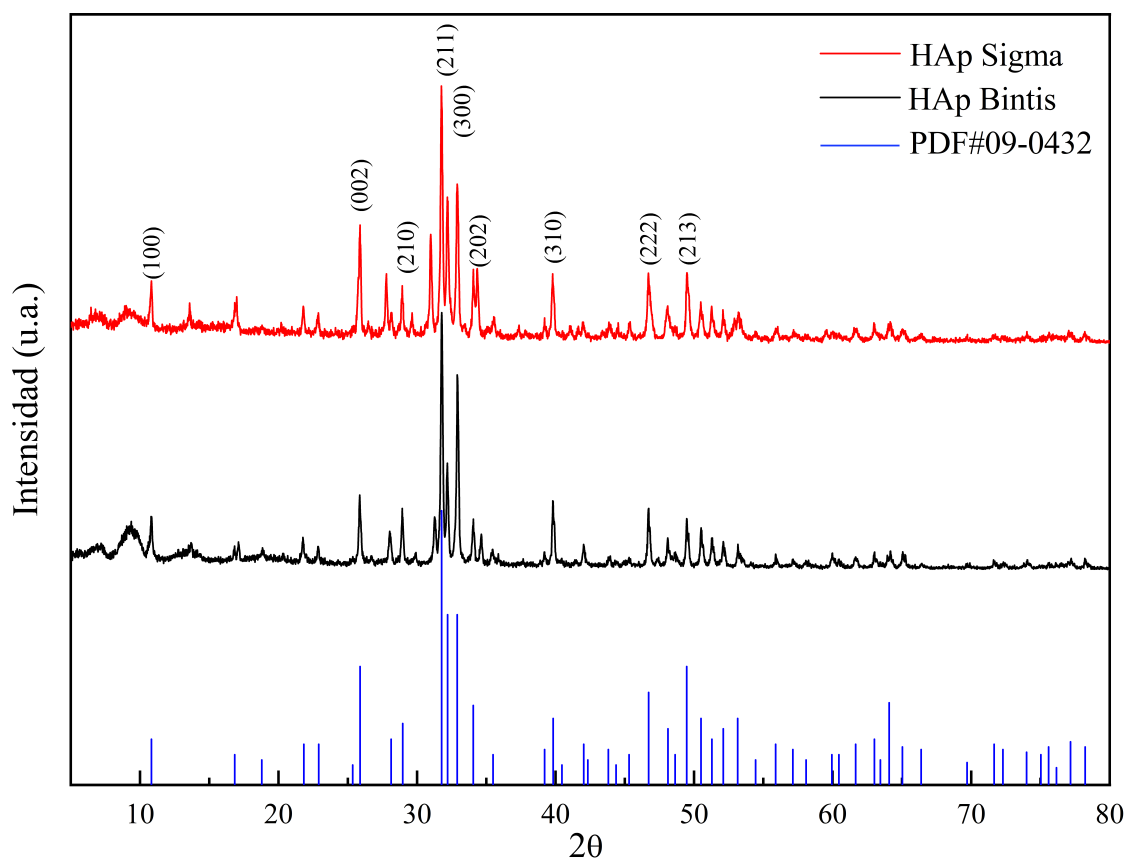


Figura 6.13: Difracción de Rayos X de los polvos cerámicos de hidroxiapatita comercial sinterizados.

6.3.3. Microscopía electrónica de barrido

La morfología superficial de las piezas cerámicas y la integración de la gelatina sobre la fase inorgánica (HAp) del material compuesto se analizó mediante microscopía electrónica de barrido. Las microfotografías SEM del material compuesto HAp Sigma 32 %-Gelatina con concentraciones de gelatina del 5 %, 8.5 % y 12 %, respectivamente, como fase orgánica se muestran en la Figura 6.14. En todas las muestras se observa que los materiales compuestos exhiben una estructura cerámica porosa interconectada, con poros de geometría irregular. Además, la superficie de los cuerpos porosos es rugosa, lo que favorece a la adhesión celular e induce la formación de nuevo

tejido óseo [39]. Se puede apreciar un aumento en la presencia de la fase orgánica a medida que se incrementa la concentración de gelatina. Asimismo, se puede observar el depósito de gelatina sobre la hidroxiapatita. Es destacable que la fase orgánica, representada por la gelatina, recubre la fase inorgánica de hidroxiapatita sin comprometer significativamente la porosidad del material. La presencia de la gelatina sobre la hidroxiapatita puede proporcionar beneficios significativos, como mejorar la resistencia mecánica y promover la adhesión celular en aplicaciones biomédicas.

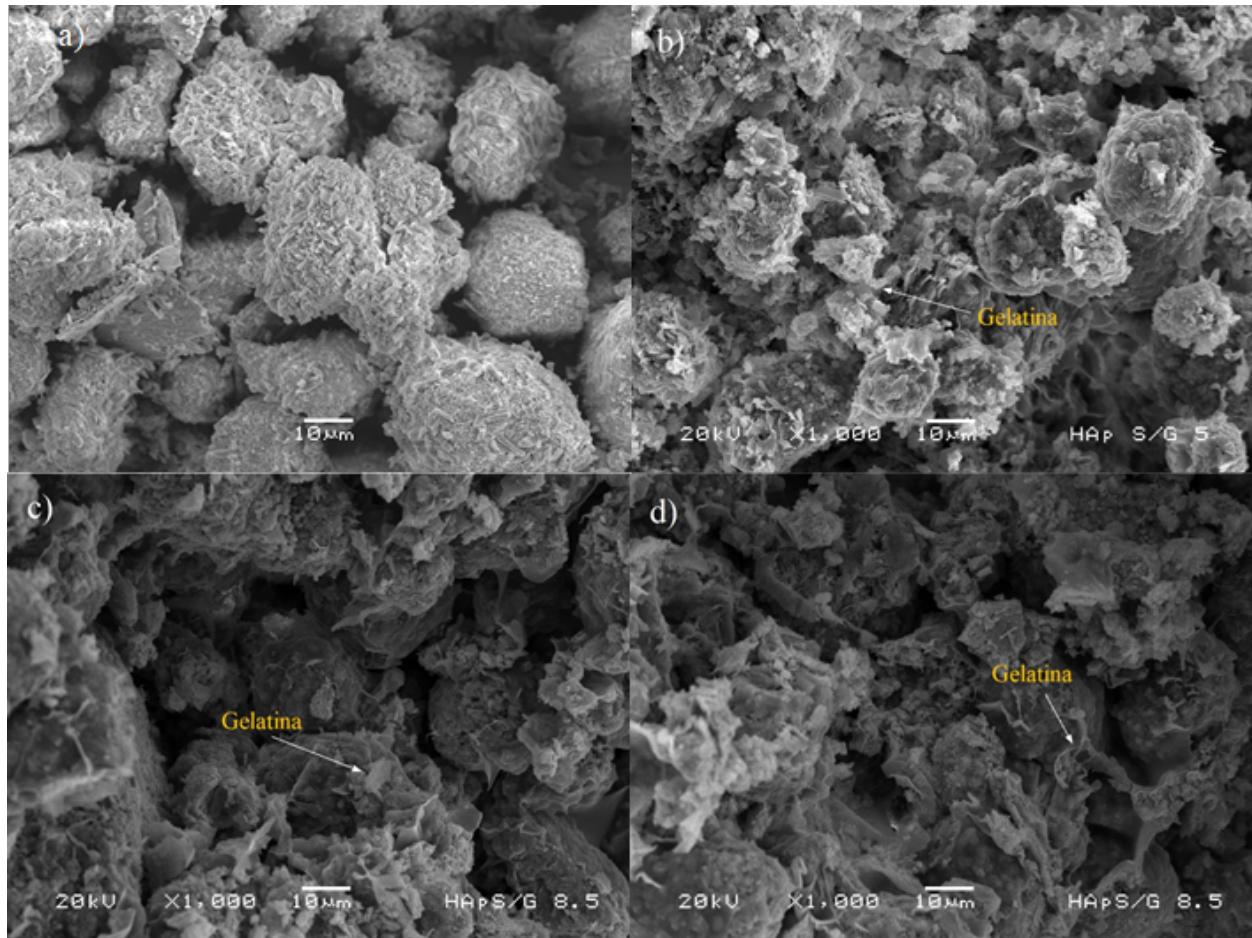


Figura 6.14: Imágenes SEM del material compuesto HAp Sigma 32%-Gelatina con varias concentraciones de gelatina como fase orgánica: a) muestra de control, b) 5 % de gelatina, c) 8.5 % de gelatina y d) 12 % de gelatina.

Las microfotografías del material compuesto HAp Bintis 32 %-Gelatina con concentraciones de gelatina del 5 %, 8.5 % y 12 %, respectivamente, como fase orgánica se presenta en la Figura 6.15.

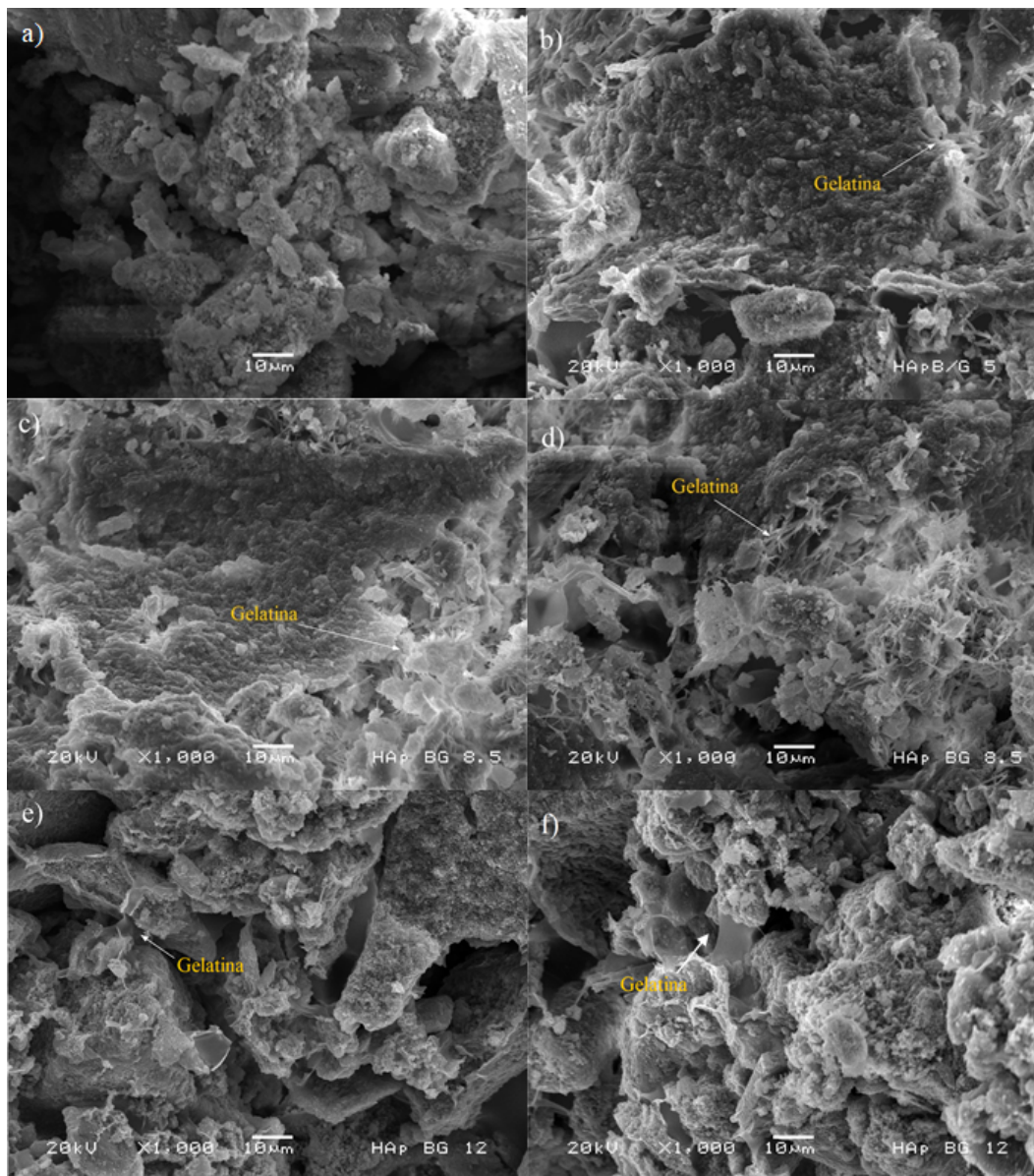


Figura 6.15: Microfotografías SEM del material compuesto HAp Bintis 32 %-Gelatina con diferentes concentraciones de gelatina como fase orgánica: a) muestra de control, b) 5 % de gelatina, c) 8.5 % de gelatina en el interior de la pieza, d) 8.5 % de gelatina cerca de la pared de la pieza, e) 12 % de gelatina en el interior de la pieza cerámica y f) 12 % de gelatina cerca de la pared de la pieza cerámica.

En todas las muestras se evidencia que los materiales compuestos exhiben una estructura cerámica con menor porosidad que el material compuesto HAp Sigma 32 %-Gelatina. Se puede observar que en el material compuesto HAp Bintis 32 %-Gelatina hay una menor presencia de gelatina en comparación con el material compuesto HAp Sigma 32 %-Gelatina. Esto podría deberse a la ausencia del enlace Ca-O-, ya que se ha reportado que este enlace puede absorber energía actuando como enlaces de sacrificio. Estos enlaces de sacrificio tienen la capacidad de romperse bajo carga aplicada, disipando energía y contribuyendo a la resistencia a la compresión del material compuesto [11].

Para mayores concentraciones de gelatina (8.5 % en peso) (ver Figura 6.15), se puede observar que no hay una difusión de la gelatina hacia el interior de la pieza cerámica y que se queda principalmente cerca de la superficie de las paredes de las piezas cerámicas. Esto se atribuye al aumento de la carga de sólidos (HAp Bintis 32 % en volumen), lo que hace que la estructura de la pieza cerámica se vuelva más compacta y, por ende, menos porosa, limitando la difusión de la gelatina en su interior.

6.3.4. Resistencia mecánica a la compresión

Se realizarón pruebas de compresión para investigar el efecto de la gelatina en las propiedades mecánicas de las piezas compuestas de HA/gelatina. La correlación entre la concentración de la fase orgánica (gelatina) y el esfuerzo máximo promedio de las muestras se muestra en la Figura 6.16, demostrando un incremento en los esfuerzos máximos conforme aumenta el porcentaje de gelatina.

Este comportamiento sugiere que la gelatina actúa como un agente reforzante dentro de la matriz del material, mejorando su capacidad para resistir esfuerzos. Además, es importante destacar que el aumento en los esfuerzos máximos con el incremento de la gelatina puede estar relacionado con la mejora en la adhesión interfacial entre las fases orgánica e inorgánica del material. Esto podría llevar a una transferencia de carga más eficiente y a una mayor capacidad de absorción de energía antes de la fractura.

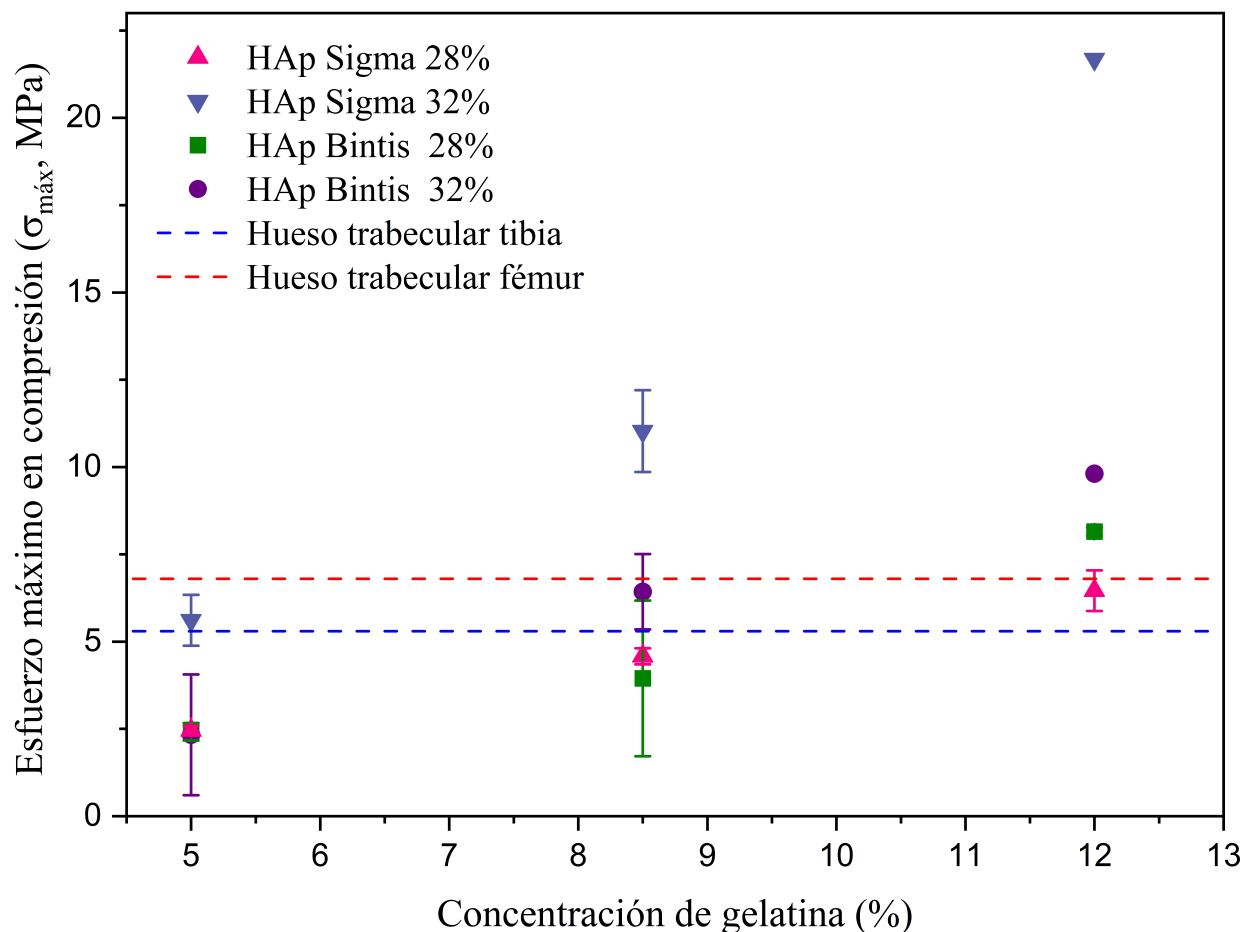


Figura 6.16: Esfuerzo máximo en compresión con respecto a la concentración de la fase orgánica.

En cuanto a las propiedades mecánicas de las piezas cerámicas, para las piezas cerámicas obtenidas a partir de la HAp de Sigma Aldrich se observa un incremento en el esfuerzo máximo de compresión al aumentar tanto la concentración de los polvos cerámicos en las suspensiones como la concentración de la fase orgánica añadida. Este aumento en las concentraciones de las materias primas se ve reflejado en la resistencia máxima a la compresión, que alcanza su punto más alto en la pieza cerámica HAp Sigma 32 % con un 12 % de gelatina añadida con lo que logró un valor de 21.68 MPa, aproximadamente 3.18 veces mayor que la del hueso esponjoso de un fémur humano (mencionado en la tabla 2.1).

Sin embargo, en el caso del material compuesto que utiliza hidroxiapatita de la marca Bintis, se observa un incremento en sus propiedades mecánicas a medida que aumenta la concentración

de los polvos cerámicos. Para el material compuesto HAp Bintis-Gelatina se obtuvo un valor de 9.81 MPa, aproximadamente 1.44 mayor que la del hueso esponjoso de un fémur humano. Sin embargo, este incremento es menor en comparación al material compuesto de hidroxiapatita sintética (Sigma Aldrich). Esto se puede deber a que la pieza cerámica de Bintis presenta una mayor densidad y, por lo tanto, una menor porosidad [61], lo que limita la difusión de la gelatina en su interior, como se muestra en la Figura 6.15. Esta limitación en la difusión de la gelatina contribuye a la disminución de las propiedades mecánicas del material compuesto.

La Tabla 6.5 resume los resultados obtenidos, donde se destaca que el efecto sinérgico entre la carga de sólidos y el porcentaje de la fase orgánica en las propiedades mecánicas del material compuesto. La adición de la fase orgánica contribuye a que el material exhiba propiedades mecánicas que son equiparables o incluso superiores a las del tejido óseo esponjoso natural.

Tabla 6.5: Esfuerzo máximo promedio del material compuesto con diferentes concentraciones de gelatina.

Muestra	Concentración de gelatina (% en peso)	Esfuerzo máximo (σ_{max} , MPa)
HAp Sigma 28 %	5	2.46
	8.5	4.58
	12	6.46
HAp Sigma 32 %	5	5.61
	8.5	11.03
	12	21.68
HAp Bintis 28 %	5	2.42
	8.5	3.95
	12	8.15
HAp Bintis 32 %	5	2.33
	8.5	6.43
	12	9.81

Estos hallazgos son comparables a resultados reportados en la literatura. Por ejemplo, Landi et al. [52] utilizaron un proceso criogénico para obtener andamios porosos de hidroxiapatita (HAp) con una solución de 10 % de gelatina, logrando una porosidad del 45-55 % y una resistencia a la compresión de aproximadamente 16 MPa. Además, Dressler et al. [28] recubrieron cerámicas porosas de hidroxiapatita con diferentes concentraciones de gelatina, obteniendo un valor máximo de resistencia a la compresión de 2.22 MPa para un material con una porosidad del 75 % y una solución de gelatina con una concentración de 0.2 g/g.

Estos resultados sugieren que los materiales compuestos desarrollados tienen un potencial significativo para aplicaciones en regeneración ósea, ya que presentan propiedades mecánicas comparables o incluso superiores a las del tejido óseo esponjoso natural.

Conclusiones y perspectivas

Se logró obtener un material que exhibe propiedades estructurales, morfológicas y mecánicas muy similares a las del tejido óseo natural, lo que resalta su potencial para servir como sustituto del tejido óseo o en la fabricación de prótesis con diferentes formas. Este material compuesto biomimético, basado en hidroxiapatita, se distingue por su fácil fabricación, bajo costo energético y versatilidad en la producción de piezas complejas.

La presente investigación se enfocó en explorar la influencia del porcentaje de sólidos en la fabricación de materiales compuestos HAp-Gelatina mediante el proceso de conformado en gel modificado, así como en el análisis de sus propiedades mecánicas. Se compararon dos marcas comerciales de hidroxiapatita, Sigma Aldrich y Bintis.

Inicialmente, se llevó a cabo un análisis de los polvos cerámicos de ambas marcas para obtener información sobre sus fases cristalinas, morfología y relación Ca/P mediante diversas técnicas de caracterización. Los resultados demostraron que el proceso de conformado en gel modificado no alteró la estructura cristalina ni la composición química de la hidroxiapatita, lo que sugiere que la biocompatibilidad se mantendrá durante el proceso de fabricación del implante.

La viscosidad de las suspensiones se vio influenciada por la carga de sólidos, mostrando un incremento notable en la HAp Bintis con la mayor carga de sólidos. Sin embargo, se observó que las propiedades reológicas también están influenciadas por factores como la morfología y el tamaño de las partículas. Se destacó que las suspensiones con una concentración de 24 % en peso para ambas hidroxiapatitas generaron un gel débil, lo que resultó en la fragilidad de las piezas cerámicas al desmoldarlas.

Al aumentar el porcentaje de polvos cerámicos durante el proceso de conformado en gel modificado, se modificaron las propiedades reológicas, y se observó que las piezas cerámicas con una concentración del 32 % en volumen de hidroxiapatita Sigma Aldrich presentaron una porosidad interconectada, lo que podría facilitar la penetración celular y el crecimiento del tejido. Por otro lado, las muestras con una mayor carga de polvos cerámicos (HAp Bintis 32 % en volumen) mostraron una mayor densidad, lo que resultó en una disminución de la porosidad. Esto afectó negativamente la distribución homogénea de la fase orgánica (gelatina) en las piezas cerámicas.

El análisis de las propiedades mecánicas a compresión reveló que la presencia de la fase orgánica condujo a un aumento sinérgico en las propiedades mecánicas del material final. Los valores de resistencia máxima a la compresión obtenidos fueron de 21.68 MPa para muestras con HAp Sigma Aldrich al 32 % en volumen y 9.81 MPa para muestras con HAp Bintis al 32 % en volumen. Estas cifras representan una resistencia 3.18 y 1.44 veces mayor que el hueso esponjoso de un fémur humano, respectivamente.

Perspectivas

Es necesario estudiar el efecto del pH y del aglutinante en la mejora de la resistencia del gel obtenido durante el proceso conformado en gel modificado. Investigar cómo estas variables pueden influir en la estructura y las propiedades del gel podría proporcionar información valiosa para optimizar el proceso de gelificación.

Explorar métodos para controlar la porosidad del material compuesto de manera precisa y reproducible. Esto podría incluir el desarrollo de técnicas de fabricación avanzadas que permitan

ajustar la porosidad según los requisitos específicos de cada aplicación médica.

Una perspectiva crucial para futuras investigaciones radica en el estudio detallado de la porosidad del material compuesto, dado que esta característica desempeña un papel fundamental en la biocompatibilidad de un implante. Explorar cómo la porosidad afecta la interacción del implante con el entorno biológico podría proporcionar una comprensión más profunda de su capacidad para promover la integración tisular y la regeneración ósea. Este enfoque permitiría el diseño y la fabricación de implantes más efectivos y seguros.

Bibliografía

- [1] *Bone Structure and Function*. En Zaidi, Mone (editor): *Encyclopedia of Bone Biology*, páginas 233–246. Academic Press, Oxford, 2020, ISBN 978-0-12-814082-6.
- [2] Abbasi, Naghmeh, Stephen Hamlet, Robert M. Love y Nam Trung Nguyen: *Porous scaffolds for bone regeneration*. *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 5(1):1–9, 2020.
- [3] Abraham, J., T. Sharika, R.K. Mishra y S. Thomas: *14 - Rheological characteristics of nano-materials and nanocomposites*. En Mishra, Raghvendra Kumar, Sabu Thomas y Nandakumar Kalarikkal (editores): *Micro and Nano Fibrillar Composites (MFCs and NFCs) from Polymer Blends*, Woodhead Publishing Series in Composites Science and Engineering, páginas 327–350. Woodhead Publishing, 2017.
- [4] Ahmad, Muhammad Ijaz, Yonghui Li, Jinfeng Pan, Fei Liu, Hongjie Dai, Yu Fu, Tao Huang, Shahzad Farooq y Hui Zhang: *Collagen and gelatin: Structure, properties, and applications in food industry*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254:128037, 2024.
- [5] Ahmed, YMZ, SM El-Sheikh y ZI Zaki: *Influence of the Hydroxyapatite Powder Properties on its Properties Rheology Behavior*. En *Advances in Bioceramics and Porous Ceramics VII: A Collection of Papers Presented at the 38th International Conference on Advanced Ceramics and Composites January 27–31, 2014 Daytona Beach, Florida*, volumen 35, páginas 1–12. Wiley Online Library, 2014.

- [6] Aimable, Anne y Thierry Chartier: *Organic Additives in Ceramic Processing*. En Pomeroy, Michael (editor): *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*, páginas 103–111. Elsevier, Oxford, 2021.
- [7] Ait Said, H., H. Mabroum, M. Lahcini, H. Oudadesse, A. Barroug, H. Ben Youcef y H. Noukrati: *Manufacturing methods, properties, and potential applications in bone tissue regeneration of hydroxyapatite-chitosan biocomposites: A review*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 243:125150, 2023.
- [8] Ajmal, Sidra, Farzan Athar Hashmi y Iffat Imran: *Recent progress in development and applications of biomaterials*. *Materials Today: Proceedings*, 62:385–391, 2022. *International Conference on Advances in Materials and Mechanical Engineering*.
- [9] Akter, F y J Ibanez: *Bone and cartilage tissue engineering*. En *Tissue engineering made easy*, páginas 77–97. Elsevier, 2016.
- [10] Alipal, J., N.A.S. Mohd Pu'ad, T.C. Lee, N.H.M Nayan, N. Sahari, H. Basri, M.I. Idris y H.Z. Abdullah: *A review of gelatin: Properties, sources, process, applications, and commercialisation*. *Materials Today: Proceedings*, 42:240–250, 2021. *International Conference of Chemical Engineering Industrial Biotechnology*.
- [11] Alonso-Sierra, S, R Velázquez-Castillo, B Millán-Malo, R Nava, L Bucio, A Manzano-Ramírez, H Cid-Luna y EM Rivera-Muñoz: *Interconnected porosity analysis by 3D X-ray microtomography and mechanical behavior of biomimetic organic-inorganic composite materials*. *Materials Science and Engineering: C*, 80:45–53, 2017.
- [12] Arjunan, Arun, Ahmad Baroutaji, Ayyappan S. Praveen, John Robinson y Chang Wang: *Classification of Biomaterial Functionality*. En Olabi, Abdul Ghani (editor): *Encyclopedia of Smart Materials*, páginas 86–102. Elsevier, Oxford, 2022.
- [13] Askeland, Donald R, Wendelin J Wright y cols.: *Ciencia e ingeniería de materiales*. Cengage learning, 2017.
- [14] Azami, Mahmoud, Ali Samadikuchaksaraei y Seyed Ali Poursamar: *Synthesis and characterization of a laminated hydroxyapatite/gelatin nanocomposite scaffold with controlled pore*

- structure for bone tissue engineering*. The International journal of artificial organs, 33(2):86–95, 2010.
- [15] Bagwan, J.K. y B.B. Ahuja: *Understanding and investigating rheological properties of HA/TCP bio-ceramic composite ink for extrusion-based additive manufacturing process to fabricate bone scaffold*. Materials Today: Proceedings, 72:911–917, 2023. 2nd International Conference and Exposition on Advances in Mechanical Engineering (ICoAME 2022).
- [16] Bao, Y, AMR Senos, M Almeida y Ludwig J Gauckler: *Rheological behavior of aqueous suspensions of hydroxyapatite (HAP)*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 13:639–643, 2002.
- [17] Barnes, Howard A: *A handbook of elementary rheology*. University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, 2000.
- [18] Bassi, A., J. Gough, M. Zakikhani y S. Downes: *5 - Bone tissue regeneration*. En Bosworth, Lucy A. y Sandra Downes (editores): *Electrospinning for Tissue Regeneration*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, páginas 93–110. Woodhead Publishing, 2011.
- [19] Benjakul, Soottawat y Phanat Kittiphattanabawon: *Gelatin*. En Melton, Laurence, Fereidoon Shahidi y Peter Varelis (editores): *Encyclopedia of Food Chemistry*, páginas 121–127. Academic Press, Oxford, 2019.
- [20] Biga, Lindsay M, Sierra Dawson, Amy Harwell, Robin Hopkins, Joel Kaufmann, Mike LeMaster, Philip Matern, Katie Morrison-Graham, Devon Quick y Jon Runyeon: *Anatomy & physiology*. OpenStax/Oregon State University, 2020.
- [21] Biobaku-Mutingwende, Bisola: *Introduction to Biomaterials*, páginas 1–19. Springer Singapore, Singapore, 2021.
- [22] Bose, Susmita, Mangal Roy y Amit Bandyopadhyay: *Recent advances in bone tissue engineering scaffolds*. Trends in Biotechnology, 30(10):546–554, 2012.
- [23] Bozorgi, Azam, Masoud Mozafari, Mozafar Khazaei, Mansooreh Soleimani y Zahra Jamalpoor: *Fabrication, characterization, and optimization of a novel copper-incorporated*

- chitosan/gelatin-based scaffold for bone tissue engineering applications*. *BioImpacts: BI*, 12(3):233, 2022.
- [24] Campa, J, S Ulloa, L Bucio, IA Belio, R Velazquez y E Rivera: *Biomateriales: Fundamentos, técnicas y aplicaciones*. Cap. II. Editor Universidad de Guadalajara, Mexico, 2007.
- [25] Cebi, Nur, M. Zeki Durak, Omer Said Toker, Osman Sagdic y Muhammet Arici: *An evaluation of Fourier transforms infrared spectroscopy method for the classification and discrimination of bovine, porcine and fish gelatins*. *Food Chemistry*, 190:1109–1115, 2016.
- [26] Chen, Biqin, Tao Zhang, Jingxian Zhang, Qingling Lin y Dongliang Jiang: *Microstructure and mechanical properties of hydroxyapatite obtained by gel-casting process*. *Ceramics International*, 34(2):359–364, 2008.
- [27] Chen, Biqin, Zhaoquan Zhang, Jingxian Zhang, Manjiang Dong y Dongliang Jiang: *Aqueous gel-casting of hydroxyapatite*. *Materials Science and Engineering: A*, 435-436:198–203, 2006.
- [28] Dressler, M., F. Dombrowski, U. Simon, J. Börnstein, V.D. Hodoroaba, M. Feigl, S. Grunow, R. Gildenhaar y M. Neumann: *Influence of gelatin coatings on compressive strength of porous hydroxyapatite ceramics*. *Journal of the European Ceramic Society*, 31(4):523–529, 2011.
- [29] Eliaz, Noam y Noah Metoki: *Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications*. *Materials*, 10(4):334, 2017.
- [30] Fallah, Ali, Mine Altunbek, Paulo Bartolo, Glen Cooper, Andrew Weightman, Gordon Blunn y Bahattin Koc: *3D printed scaffold design for bone defects with improved mechanical and biological properties*. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 134:105418, 2022.
- [31] Fiume, Elisa, Giulia Magnaterra, Abbas Rahdar, Enrica Verné y Francesco Baino: *Hydroxyapatite for Biomedical Applications: A Short Overview*. *Ceramics*, 4(4):542–563, 2021.
- [32] Florencio-Silva, Rinaldo, Gisela Rodrigues da Silva Sasso, Estela Sasso-Cerri, Manuel Jesus Simões y Paulo Sérgio Cerri: *Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells*. *BioMed research international*, 2015, 2015.

- [33] Francis, Arul Prakash, Akshaya Rani Augustus, Sathyapriya Chandramohan, Suhail Ahmad Bhat, Veeraraghavan Vishnu Priya y Rukkumani Rajagopalan: *A review on biomaterials-based scaffold: An emerging tool for bone tissue engineering*. *Materials Today Communications*, 34:105124, 2023.
- [34] Frayssinet, P., N. Rouquet, M. Bausero y P.O. Vidalain: *1.115 - Calcium Phosphates for Cell Transfection*. En Ducheyne, Paul (editor): *Comprehensive Biomaterials*, páginas 259–265. Elsevier, Oxford, 2011.
- [35] García-Garduño, Margarita Victoria y José Reyes-Gasga: *La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica*. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 9(2):90–95, 2006.
- [36] Geetha, M., A.K. Singh, R. Asokamani y A.K. Gogia: *Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review*. *Progress in Materials Science*, 54(3):397–425, 2009.
- [37] Gibson, Iain R.: *1.3.4A - Natural and Synthetic Hydroxyapatites*. En Wagner, William R., Shelly E. Sakiyama-Elbert, Guigen Zhang y Michael J. Yaszemski (editores): *Biomaterials Science*, páginas 307–317. Academic Press, fourth edition edición, 2020.
- [38] Gilissen, R, J.P Erauw, A Smolders, E Vanswijghoven y J Luyten: *Gelcasting, a near net shape technique*. *Materials Design*, 21(4):251–257, 2000.
- [39] González Ocampo, Jazmín I., Diana M. Escobar Sierra y Claudia P. Ossa Orozco: *Porous bodies of hydroxyapatite produced by a combination of the gel-casting and polymer sponge methods*. *Journal of Advanced Research*, 7(2):297–304, 2016.
- [40] Goodwin, J W y R W Hughes: *Rheology for Chemists: An Introduction*. The Royal Society of Chemistry, Agosto 2000.
- [41] Hanani, Z.A. Nur: *Gelatin*. En Caballero, Benjamin, Paul M. Finglas y Fidel Toldrá (editores): *Encyclopedia of Food and Health*, páginas 191–195. Academic Press, Oxford, 2016.

- [42] Hashim, D.M., Y.B. Che Man, R. Norakasha, M. Shuhaimi, Y. Salmah y Z.A. Syahariza: *Potential use of Fourier transform infrared spectroscopy for differentiation of bovine and porcine gelatins*. Food Chemistry, 118(3):856–860, 2010.
- [43] Hassan, Nurfarhana, Tahir Ahmad, Norhidayu M Zain y Siti Rahmah Awang: *Identification of bovine, porcine and fish gelatin signatures using chemometrics fuzzy graph method*. Scientific Reports, 11(1):9793, 2021.
- [44] Henriksen, K. y M.A. Karsdal: *Chapter 1 - Type I collagen*. En Karsdal, Morten A. (editor): *Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin*, páginas 1–12. Academic Press, second edition edición, 2019.
- [45] Huang, Tao, Zong cai Tu, Xinchun Shangguan, Xiaomei Sha, Hui Wang, Lu Zhang y Nidhi Bansal: *Fish gelatin modifications: A comprehensive review*. Trends in Food Science Technology, 86:260–269, 2019.
- [46] Hudecki, Andrzej, Gerard Kiryczyński y Marek J. Łos: *Chapter 7 - Biomaterials, Definition, Overview*. En Łos, Marek J., Andrzej Hudecki y Emilia Wiecheć (editores): *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine*, páginas 85–98. Academic Press, 2019.
- [47] Ielo, Ileana, Giovanna Calabrese, Giovanna De Luca y Sabrina Conoci: *Recent advances in hydroxyapatite-based biocomposites for bone tissue regeneration in orthopedics*. International Journal of Molecular Sciences, 23(17):9721, 2022.
- [48] Jodati, Hossein, Bengi Yılmaz y Zafer Evis: *A review of bioceramic porous scaffolds for hard tissue applications: Effects of structural features*. Ceramics International, 46(10, Part B):15725–15739, 2020.
- [49] Johannesdottir, Fjola y Mary L. Bouxsein: *Bone Structure and Biomechanics*. En Huhtaniemi, Ilpo y Luciano Martini (editores): *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*, páginas 19–30. Academic Press, Oxford, second edition edición, 2018.
- [50] Kareem, Rebaz Obaid, Niyazi Bulut y Omer Kaygili: *Hydroxyapatite biomaterials: a comprehensive review of their properties, structures, medical applications, and fabrication methods*. Journal of Chemical Reviews, 6(1):1–26, 2024.

- [51] Knowles, J.C, S Callcut y G Georgiou: *Characterisation of the rheological properties and zeta potential of a range of hydroxyapatite powders*. *Biomaterials*, 21(13):1387–1392, 2000.
- [52] Landi, Elena, Federica Valentini y Anna Tampieri: *Porous hydroxyapatite/gelatine scaffolds with ice-designed channel-like porosity for biomedical applications*. *Acta Biomaterialia*, 4(6):1620–1626, 2008.
- [53] Lelievre, F, D Bernache-Assollant y T Chartier: *Influence of powder characteristics on the rheological behaviour of hydroxyapatite slurries*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 7(8):489–494, 1996.
- [54] Li, Jiao Jiao y Hala Zreiqat: *Tissue Response to Biomaterials*. En Narayan, Roger (editor): *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, páginas 270–277. Elsevier, Oxford, 2019.
- [55] Li, Xiang, Mengya Tao, Mengbo Pan, Wei Liu, Zhengxia Gao, Huiyu Yuan y Chengliang Ma: *The preparation and properties of high-strength porous mullite ceramics by a novel non-toxic gelcasting process*. *Journal of the European Ceramic Society*, 42(13):6015–6024, 2022.
- [56] Liu, P.S. y G.F. Chen: *Chapter Five - Fabricating Porous Ceramics*. En Liu, P.S. y G.F. Chen (editores): *Porous Materials*, páginas 221–302. Butterworth-Heinemann, Boston, 2014.
- [57] Liverani, Liliana, Vincenzo Guarino, Vincenzo La Carrubba y Aldo R. Boccaccini: *Porous Biomaterials and Scaffolds for Tissue Engineering*. En Narayan, Roger (editor): *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, páginas 188–202. Elsevier, Oxford, 2019.
- [58] Lu, Yushen, Wenkai Dong, Junjie Ding, Wenbo Wang y Aiqin Wang: *10 - Hydroxyapatite Nanomaterials: Synthesis, Properties, and Functional Applications*. En Wang, Aiqin y Wenbo Wang (editores): *Nanomaterials from Clay Minerals*, Micro and Nano Technologies, páginas 485–536. Elsevier, 2019.
- [59] Lv, Lin Chen, Qing Yun Huang, Wen Ding, Xing Hua Xiao, Hong Yan Zhang y Li Xia Xiong: *Fish gelatin: The novel potential applications*. *Journal of Functional Foods*, 63:103581, 2019.
- [60] Maas, Michael, Ulrike Hess y Kuroschi Rezwan: *The contribution of rheology for designing hydroxyapatite biomaterials*. *Current Opinion in Colloid Interface Science*, 19(6):585–593, 2014.

- [61] Mahata, S., M.M. Nandi y B. Mondal: *Preparation of high solid loading titania suspension in gelcasting using modified boiling rice extract (MBRE) as binder*. *Ceramics International*, 38(2):909–918, 2012.
- [62] Maksoud, Fouad Junior, María Fernanda Velázquez de la Paz, Alice J Hann, Jeerawan Tharnarak, Gwendolen C Reilly, Frederik Claeysens, Nicola H Green y Yu Shrike Zhang: *Porous biomaterials for tissue engineering: a review*. *Journal of Materials Chemistry B*, 10(40):8111–8165, 2022.
- [63] Marks, Sandy C. y Paul R. Odgren: *Chapter 1 - Structure and Development of the Skeleton*. En Bilezikian, John P., Lawrence G. Raisz y Gideon A. Rodan (editores): *Principles of Bone Biology*, páginas 3–15. Academic Press, San Diego, second edition edición, 2002.
- [64] Marín Pareja, Nathalia, Diana Marcela Escobar, Claudia Patricia Ossa y Alejandro Echavarría: *Síntesis y caracterización de hidroxapatita microporosa, comparación con un producto comercial*. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, (43):67–76, 2008.
- [65] McKinney, David y Wolfgang Sigmund: *Chapter 11.1.3 - Colloidal Processing Fundamentals*. En Somiya, Shigeyuki (editor): *Handbook of Advanced Ceramics*, páginas 911–926. Academic Press, Oxford, second edition edición, 2013.
- [66] Méndez-Lozano, Néstor, Rodrigo Velázquez-Castillo, Eric M Rivera-Muñoz, Lauro Bucio-Galindo, Gilberto Mondragón-Galicia, Alejandro Manzano-Ramírez, Miguel Ángel Ocampo y L Miguel Apátiga-Castro: *Crystal growth and structural analysis of hydroxyapatite nanofibers synthesized by the hydrothermal microwave-assisted method*. *Ceramics International*, 43(1):451–457, 2017.
- [67] Mikhailov, Oleg V: *Gelatin as it is: history and modernity*. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4):3583, 2023.
- [68] Mohanto, Sourav, Soumya Narayana, Khushboo Paresh Merai, Jahanvee Ashok Kumar, Adrija Bhunia, Umme Hani, Adel Al Fatease, B.H. Jaswanth Gowda, Sagnik Nag, Mohammed Gulzar Ahmed, Karthika Paul y Lalitkumar K. Vora: *Advancements in gelatin-based hydrogel systems*

- for biomedical applications: A state-of-the-art review*. International Journal of Biological Macromolecules, 253:127143, 2023.
- [69] Mohd Pu'ad, N.A.S., R.H. Abdul Haq, H. Mohd Noh, H.Z. Abdullah, M.I. Idris y T.C. Lee: *Synthesis method of hydroxyapatite: A review*. Materials Today: Proceedings, 29:233–239, 2020. 4th Advanced Materials Conference 2018, 4th AMC 2018, 27th–28th November 2018, Hilton Kuching Hotel, Kuching, Sarawak, Malaysia AMC2018 Publication Committee members.
- [70] Montanaro, Laura, Bartolomeo Coppola, Paola Palmero y Jean Marc Tulliani: *A review on aqueous gelcasting: A versatile and low-toxic technique to shape ceramics*. Ceramics International, 45(7, Part B):9653–9673, 2019. A selection of papers presented at CIMTEC 2018.
- [71] Morgan, Elise F., George L. Barnes y Thomas A. Einhorn: *Chapter 1 - The Bone Organ System: Form and Function*. En Marcus, Robert, David Feldman, David W. Dempster, Marjorie Luckey y Jane A. Cauley (editores): *Osteoporosis (Fourth Edition)*, páginas 3–20. Academic Press, San Diego, fourth edition edición, 2013.
- [72] Nawab, Ayesha, Mark Wong, Daniel Kwak, Lyndsey Schutte, Aditi Sharma y Jeffrey O Hollinger: *3 Osseous Wound Healing*. An Introduction to Biomaterials, página 23, 2011.
- [73] Orchard-Webb, David y Irina Robu: *Manufacturability of Regenerative Medicine Products for Commercial Scale*. En Reis, Rui L. (editor): *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, páginas 63–69. Academic Press, Oxford, 2019.
- [74] Osuchukwu, Obinna Anayo, Abdu Salihi, Ibrahim Abdullahi, Bello Abdulkareem y Chinedu Sixtus Nwannenna: *Synthesis techniques, characterization and mechanical properties of natural derived hydroxyapatite scaffolds for bone implants: A review*. SN Applied Sciences, 3:1–23, 2021.
- [75] Padilla, S, R García-Carrodeguas y M Vallet-Regí: *Hydroxyapatite suspensions as precursors of pieces obtained by gelcasting method*. Journal of the European Ceramic Society, 24(8):2223–2232, 2004.

- [76] Padilla, S., M. Vallet-Regi, M.P. Ginebra y F.J. Gil: *Processing and mechanical properties of hydroxyapatite pieces obtained by the gelcasting method*. Journal of the European Ceramic Society, 25(4):375–383, 2005.
- [77] Pottathara, Yasir Beeran, Tomaž Vuherer, Uroš Maver y Vanja Kokol: *Morphological, mechanical, and in-vitro bioactivity of gelatine/collagen/hydroxyapatite based scaffolds prepared by unidirectional freeze-casting*. Polymer Testing, 102:107308, 2021.
- [78] Punj, Shivani, Jashandeep Singh y K. Singh: *Ceramic biomaterials: Properties, state of the art and future prospectives*. Ceramics International, 47(20):28059–28074, 2021.
- [79] Qu, Huawei, Hongya Fu, Zhenyu Han y Yang Sun: *Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: a review*. RSC Adv., 9:26252–26262, 2019.
- [80] Rashid, Adib Bin, Nazmir Nur Showva y Md Enamul Hoque: *Gelatin-based scaffolds: An intuitive support structure for regenerative therapy*. Current Opinion in Biomedical Engineering, 26:100452, 2023.
- [81] Rather, Jahangir A., Najmeenah Akhter, Qazi Showkat Ashraf, Shabir A. Mir, Hilal A. Makroo, Darakshan Majid, Francisco J. Barba, Amin Mousavi Khaneghah y B.N. Dar: *A comprehensive review on gelatin: Understanding impact of the sources, extraction methods, and modifications on potential packaging applications*. Food Packaging and Shelf Life, 34:100945, 2022.
- [82] Rho, Jae Young, Liisa Kuhn-Spearing y Peter Zioupos: *Mechanical properties and the hierarchical structure of bone*. Medical Engineering Physics, 20(2):92–102, 1998.
- [83] Riguetto, Cesar Vinicius Tonicioli, Marieli Rosseto, Karolynne Sousa Gomes, Raquel Aparecida Loss, Bárbara Biduski, Christian Manera, Marcelo Godinho, Vandr e Barbosa Bri o, Aline Dettmer y Ionara Regina Pizzutti: *Steam explosion pretreatment for bovine limed hide waste gelatin extraction*. Food Hydrocolloids, 142:108854, 2023.
- [84] Rivera-Muñoz, Eric M: *Hydroxyapatite-based materials: synthesis and characterization*. Biomedical Engineering-Frontiers and Challenges, páginas 75–98, 2011.

- [85] Rivera-Muñoz, E. y cols.: *Hydroxyapatite spheres with controlled porosity for eye ball prosthesis: processing and characterization*. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 12(4):305–311, 2001.
- [86] Ryabenkova, Y., A. Pinnock, P.A. Quadros, R.L. Goodchild, G. Möbus, A. Crawford, P.V. Hatton y C.A. Miller: *The relationship between particle morphology and rheological properties in injectable nano-hydroxyapatite bone graft substitutes*. *Materials Science and Engineering: C*, 75:1083–1090, 2017.
- [87] Salehi Abar, Elaheh, Somayeh Vandghanooni, Ali Torab, Mehdi Jaymand y Morteza Eskandani: *A comprehensive review on nanocomposite biomaterials based on gelatin for bone tissue engineering*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254:127556, 2024.
- [88] Schubert, H.: *Design of Powders for Ceramic Processing*. En BROOK, RJ (editor): *Concise Encyclopedia of Advanced Ceramic Materials*, páginas 103–105. Pergamon, Oxford, 1991.
- [89] Shamlooh, Mohamed, Ibelwaleed A. Hussein, Mustafa S. Nasser, Krishna Raghav Chaturvedi y Japan Trivedi: *Chapter 2 - Rheology of upstream complex fluids*. En Hussein, Ibelwaleed A. y Mohamed Mahmoud (editores): *Fluid–Solid Interactions in Upstream Oil and Gas Applications*, volumen 78 de *Developments in Petroleum Science*, páginas 21–39. Elsevier, 2023.
- [90] Smallman, R.E. y R.J. Bishop: *Chapter 13 - Biomaterials*. En Smallman, R.E. y R.J. Bishop (editores): *Modern Physical Metallurgy and Materials Engineering*, páginas 394–405. Butterworth-Heinemann, Oxford, sixth edition edición, 1999.
- [91] Strivens, T.A.: *14 - An introduction to rheology*. En Lambourne, R. y T.A. Strivens (editores): *Paint and Surface Coatings*, Woodhead Publishing Series in Metals and Surface Engineering, páginas 550–574. Woodhead Publishing, segunda edición, 1999.
- [92] Tripathi, Garima y Bikramjit Basu: *A porous hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering: Physico-mechanical and biological evaluations*. *Ceramics International*, 38(1):341–349, 2012.

- [93] Wang, Ke, Xueping Gan, Zhiyou Li, Dou Zhang y Kechao Zhou: *Rheological properties of ITO slurries prepared from nano-powders for gelcasting process*. *Ceramics International*, 40(8, Part B):12623–12628, 2014.
- [94] Wu, Zhen, Zhengren Zhou y Youliang Hong: *Gelcasting of through-pore hydroxyapatite ceramics*. *Journal of the European Ceramic Society*, 39(2):547–553, 2019.
- [95] Xu, Hockin HK, Ping Wang, Lin Wang, Chongyun Bao, Qianming Chen, Michael D Weir, Laurence C Chow, Liang Zhao, Xuedong Zhou y Mark A Reynolds: *Calcium phosphate cements for bone engineering and their biological properties*. *Bone research*, 5(1):1–19, 2017.
- [96] Yang, Jinlong, Juanli Yu y Yong Huang: *Recent developments in gelcasting of ceramics*. *Journal of the European Ceramic Society*, 31(14):2569–2591, 2011. Special Issue ICCPS 11: 11th International Conference of Ceramic Processing Science.
- [97] Yin, Shuang, Senchuan Jiang, Limei Pan, Lin Guo, Zhenghao Zhang, Jingxian Zhang, Xiaoyun Li, Tai Qiu y Jian Yang: *Effects of solid loading and calcination temperature on microstructure and properties of porous Si₃N₄ ceramics by aqueous gelcasting using DMAA system*. *Ceramics International*, 45(16):19925–19933, 2019.
- [98] Yin, Shuang, Wei Wan, Xia Fang, Haiqiang Ma, Xinchun Xie, Cong Zhou, Tianyu Li y Ruzhong Zuo: *Mechanical and thermal properties of Si₃N₄ ceramics prepared by gelcasting using high-solid-loading slurries*. *Ceramics International*, 49(24, Part A):40930–40941, 2023.
- [99] Yüzbaşı, Nur S. y Thomas Graule: *Colloid Casting Processes: Slip Casting, Centrifugal Casting, and Gel Casting*. En Pomeroy, Michael (editor): *Encyclopedia of Materials: Technical Ceramics and Glasses*, páginas 146–153. Elsevier, Oxford, 2021.