

T GIN

UPC
UNIVERSITAT
POLITÀCNICA
DE CATALUNYA

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN CEMENTO ÓSEO BASADO EN FOSFATO TRICÁLCICO- α PARA APLICACIONES QUIRÚRGICAS

UPC

BIBLIOTECA RECTOR GABRIEL FERRATÉ
Campus Nord

Maria Pau Ginebra Molins

Memoria de tesis presentada para optar al grado de
Doctora en Ciencias - Especialidad Física
por la Universitat Politècnica de Catalunya

Dirigida por el Prof. Dr. Josep Anton Planell Estany
y por el Prof. Dr. Ferdinand C.M. Driessens
Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica
E.T.S. d'Enginyeria Industrial de Barcelona
Universitat Politècnica de Catalunya

Diciembre 1996



E.T.S.E.I.B.



7.4. DISCUSIÓN

Los resultados indican que, como puede verse en la Tabla 7.3, en general, el empleo de una solución de Na_2HPO_4 produce una reducción significativa en los tiempos de cohesión y de fraguado del cemento cuando éste contiene semillas, en la línea de los resultados obtenidos en el análisis factorial del Capítulo 3. Además, como reflejan las Figuras 7.1 y 7.2, la reducción en los tiempos de fraguado es mayor cuanto mayor es la concentración de fosfatos en la solución empleada. Para una misma concentración, los tiempos de fraguado aumentan al aumentar la relación líquido/polvo. Sin embargo, la reducción experimentada al aumentar la concentración es más pronunciada cuanto más elevada es la relación L/P empleada. Esto puede estar relacionado con el hecho de que, para una misma concentración de la solución, la cantidad absoluta de iones fosfato presentes en el cemento es mayor cuanto mayor es la proporción de líquido empleada.

Cuando la fase en polvo no contiene semillas, se observa también una reducción del tiempo de cohesión y del tiempo final de fraguado. Sin embargo, el tiempo inicial de fraguado no sólo no disminuye sino que experimenta un ligero incremento. Este fenómeno es indicativo de que puede existir cierta interacción entre la adición de semillas y la solución acelerante, y que por tanto no es posible extrapolar sin más las conclusiones obtenidas para un material que contiene semillas a uno que no las contiene.

Un efecto acelerante sobre los tiempos de fraguado al utilizar soluciones que contenían iones fosfato fue observado también por Ishikawa *et al.* [11], en un cemento formado por proporciones equimolares de DCP y TTCP, sin adición de semillas, que da como producto de la reacción hidroxiapatita estequiométrica. El tiempo de fraguado pasaba de 30 minutos, cuando la fase líquida era agua, a unos 5 minutos cuando usaban soluciones de NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 ó $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$. Sin embargo, contrariamente a lo detectado en el cemento H, en su caso no observaron diferencias significativas al variar la concentración de las soluciones entre 0,25M a 2,5M.

En cuanto al endurecimiento del cemento, en la Figura 7.5 se observa claramente que en las formulaciones que emplean como fase líquida la solución de Na_2HPO_4 , tanto si contienen semillas como si no, se produce un aumento mucho más rápido de la resistencia a la compresión en las primeras horas de reacción. Se puede decir por tanto que existe también un efecto acelerante en cuanto al incremento de resistencia mecánica durante la etapa inicial de la reacción. Durante las primeras 8 h, los cementos preparados con agua experimentan un incremento muy pequeño de la resistencia y sólo después de este periodo aumenta la velocidad de endurecimiento, como si se tratara de un periodo en el que la reacción está latente. Con el uso de la solución de Na_2HPO_4 se suprime este tiempo de inducción, adquiriéndose la resistencia mecánica a un mayor ritmo desde el momento de la mezcla del polvo y el líquido.

Este efecto acelerante sobre la velocidad inicial de adquisición de la resistencia mecánica por parte del cemento fue detectado también por Ishikawa *et al.* [11], siempre y cuando las soluciones utilizadas no superaran una concentración 2,5M. En su caso, el parámetro medido fue la resistencia a la tracción diametral. Los resultados fueron similares empleando soluciones de NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 ó $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$. El valor de

saturación de la resistencia obtenido no experimentó ninguna modificación al utilizar estas soluciones.

Respecto a este último punto, el valor de saturación de la resistencia, los resultados son muy distintos en el caso que nos ocupa, y las tendencias inversas según el cemento contenga o no semilla. Así, mientras la utilización de la solución de Na_2HPO_4 produce una reducción del 50% en la resistencia final en presencia de un 2% de PHA, la resistencia final del cemento sin semillas es superior cuando se utiliza dicha solución en lugar de agua. Como en el tiempo inicial de fraguado, aparece una interacción entre estas dos variables.

Un resultado que conviene tener en cuenta es que los tiempos de fraguado no parecen estar relacionados con la velocidad de endurecimiento del cemento. Las formulaciones que contienen acelerante son las que endurecen más rápidamente a tiempos cortos, y sin embargo, en la Tabla 7.3, no son las que tienen tiempos de fraguado más cortos. Esto parece corroborar que, como se ha mencionado anteriormente, los mecanismos que dan lugar al fraguado y al endurecimiento del cemento no son exactamente los mismos.

Los resultados mencionados hasta el momento indican que, en general, la solución de Na_2HPO_4 tiende a acelerar los tiempos de fraguado del cemento y su endurecimiento. Sin embargo, cabría preguntarse si esto responde a que se está acelerando la reacción de fraguado del cemento, es decir, la transformación de α -TCP en CDHA. En este sentido nos pueden proporcionar cierta información, a nivel cualitativo, los difractogramas recogidos en las Figuras 7.6 a 7.8 y 4.10.

Una precisión que conviene hacer en este punto es que de las Figuras 7.6 a 7.8 se desprende que el contenido de β -TCP en el polvo utilizado como material de partida en esta parte del estudio es muy pequeño, claramente inferior al que se detectó en el polvo de partida utilizado para llevar a cabo la caracterización de la reacción de fraguado (Capítulo 4, Figura 4.10). La causa de esta diferencia no está en el proceso de obtención seguido, que fue exactamente el mismo en los dos casos, sino que podría ser consecuencia de la presencia de trazas de algunos elementos, que en muy poca cantidad pueden modificar la temperatura de transición $\alpha \rightarrow \beta$, como se explicó en el apartado 2.1.1. De hecho, este cambio en el α -TCP obtenido coincidió con una nueva remesa de una de las materias primas utilizadas, concretamente el DCP. En cualquier caso, teniendo en cuenta que, como se demostró en el Capítulo 4, el β -TCP no participa en la reacción de fraguado, sigue teniendo sentido comparar las Figuras 7.8 y 4.10, correspondientes al cemento con un 2% de semilla, con agua o con una solución al 2,5% de Na_2HPO_4 respectivamente.

A partir de las series de difractogramas obtenidos se deduce que la solución de Na_2HPO_4 acelera la transformación del α -TCP en CDHA en las primeras horas de reacción. Este efecto es más importante cuando el cemento no contiene semillas. Así, para la formulación que contiene únicamente α -TCP y agua, comienza a detectarse la formación de CDHA sólo a las 8 h de reacción, mientras que cuando la fase líquida contiene un 2,5% de Na_2HPO_4 la presencia de CDHA es claramente significativa ya tras 1 h de reacción. Cuando el cemento contiene un 2% de semillas, la formación de CDHA se detecta ya, aunque muy ligeramente a 1 h, y 2 h de reacción, incluso si la fase líquida

es agua, y más claramente a las 8 h. Este desfase respecto al cemento preparado con α -TCP y agua se puede atribuir al efecto de la nucleación heterogénea. Por otra parte, con el uso de Na_2HPO_4 en el cemento con semilla se observa un aumento del contenido de CDHA en los tiempos iniciales, aunque no tan drástico como el que tenía lugar para el cemento sin semillas.

En general, como se explicó en el Capítulo 6, donde se estudiaba el efecto de las semillas, debido a la gran superficie específica de las mismas la cantidad de agua adsorbida en su superficie hace que se reduzca la cantidad de fluido “libre” entre las partículas. Esta podría ser una de las causas de que el efecto de la solución de Na_2HPO_4 en cuanto a la aceleración de la reacción sea más notable cuando el cemento no contiene semillas. Por otra parte, el hecho de que los tiempos de fraguado más cortos correspondan al cemento con semilla, apoya la hipótesis citada en la introducción de esta Tesis y en el Capítulo dedicado a la influencia de las semillas, según la cual el tiempo de fraguado estaría determinado no únicamente por la formación del producto de reacción, sino de forma importante por la superficie específica del polvo del cemento.

Un aspecto en el que coinciden las formulaciones que contienen semillas y las que no, es que al cabo de 360 h, si la fase líquida utilizada ha sido agua destilada, sigue detectándose la presencia de una pequeña cantidad de α -TCP mediante difracción de rayos X. Esto indica que el porcentaje de transformación, aunque muy elevado, no ha llegado a ser del 100%. En cambio, cuando la fase líquida empleada es una solución de Na_2HPO_4 no se detectan restos de α -TCP en el producto final, indicando una transformación cercana al 100%.

El estudio microestructural corrobora los datos obtenidos mediante difracción de rayos X en las etapas iniciales de la reacción. Así, en el cemento formado por α -TCP y agua no se detecta la presencia de cristales precipitados a las 2 h de reacción (Fig. 7.9 a)), mientras que cuando la fase líquida contiene Na_2HPO_4 es obvia la presencia de cristales neoformados envolviendo a las partículas de reactivo (Fig. 7.10 a)). Para el cemento con semilla las diferencias microestructurales observadas a las 2 h de reacción cuando la fase líquida es agua o cuando contiene Na_2HPO_4 son menores, como las diferencias detectadas mediante difracción de rayos X: una capa de cristales precipitados, aunque muy delgada, se detecta ya en el cemento preparado con agua (Fig. 7.11 a)), siendo esta de mayor grosor en el cemento que contiene Na_2HPO_4 (Fig. 4.15 d)).

Tras 8 h de reacción los cristales precipitados que se detectan en el cemento sin semilla y con agua como fase líquida (Fig. 7.9 c) y d)) son similares en morfología y tamaño a los que se observaron a las 2 h cuando el cemento contenía Na_2HPO_4 (Fig. 7.10 a)). A medida que avanza la reacción se reducen las diferencias en las microestructuras observadas para las dos series de cementos. También en cuanto al cemento con un 2% de semilla, las diferencias a partir de las 8 h de reacción entre el uso de acelerante o agua son poco evidentes desde un punto de vista microestructural (Figs. 7.11 b)-g) y 4.15 f)-k)).

Como ya se ha mencionado, es común en las dos formulaciones que no contienen semillas la aparición de zonas que presentan morfologías cristalinas bastante diferentes en zonas bien diferenciadas de las probetas. En una parte de la probeta se observan

formaciones cristalinas arborescentes, con cristales relativamente grandes y espacios amplios entre cristales. En otras zonas de la misma probeta la microestructura es mucho más compacta y formada por cristales más pequeños. Este fenómeno no se observa en los cementos que contienen un 2% de PHA, que presentan una microestructura más homogénea en toda la probeta. La causa podría estar en el fluido libre presente en la pasta del cemento en un caso y en otro. Como se ha mencionado, la adición de semillas aumenta considerablemente la superficie específica disponible para la adsorción de líquido, por lo que es menor la cantidad de fluido libre entre las partículas de cemento, y la pasta tiende a ser más seca. En cambio, en ausencia de semillas aumenta la fluidez de la pasta, lo que implica que puede existir en mayor medida una sedimentación de las partículas sólidas por la fuerza de la gravedad hacia una parte de la probeta [15]. Esto origina zonas con mayor densidad de partículas, donde el volumen disponible es pequeño y por tanto se forman estructuras más compactas, y otras zonas con mayor cantidad de fluido, donde existe mayor volumen libre para el crecimiento de los cristales que precipitan.

En general, se puede concluir que los resultados obtenidos mediante difracción de rayos X y mediante microscopía electrónica de barrido coinciden, al indicar que el efecto acelerante de la solución de Na_2HPO_4 se produce solamente en las primeras etapas de la reacción, tendiendo a mitigarse a medida que avanza la transformación. En este sentido es interesante mencionar que a esta misma conclusión llegaron Brown y Fulmer a partir de los estudios calorimétricos llevados a cabo en el cemento formado por TTCP y DCP como fase sólida y una solución 0,01 ó 0,1M de Na_2HPO_4 como fase líquida [13]. Mientras a 25°C se detectaba un efecto acelerante a lo largo de todo el proceso de reacción, si el estudio se llevaba a cabo a 38°C la evolución de la cantidad de calor asociada a la reacción era superior que si se empleaba agua como fase líquida sólo en las primeras 8 h de reacción, después de las cuales esta evolución se hacía más lenta.

Hay que señalar que a partir de los resultados obtenidos no es posible establecer una relación entre las microestructuras observadas en cada serie y la resistencia mecánica medida. Esto no significa que no exista un fundamento microestructural que justifique el comportamiento mecánico en cada caso, sino simplemente que éste no se puede detectar con los medios que se han utilizado. Hay que tener en cuenta que diferencias inapreciables en el grosor o las dimensiones de los cristales formados podrían tener consecuencias notables en la resistencia macroscópica de las muestras. Es llamativo, por ejemplo, el caso del cemento con un 2% de semilla preparado con agua o con una solución al 2,5% de Na_2HPO_4 . En el primer caso la resistencia alcanza al cabo de 360 h un valor de 70 MPa, mientras que si se utiliza acelerante el valor de saturación es aproximadamente un 50% inferior (37 MPa). Ahora bien, no se encontraron diferencias significativas en las microestructuras de ambos cementos que puedan justificar este descenso (cfr. Figs. 7.11 g) y 4.15 k)).

Otro aspecto interesante que conviene mencionar es el de la posible correlación entre la resistencia a la compresión y el grado de reacción del cemento. En el Capítulo 5 de esta misma Tesis se investigó la existencia de una relación lineal entre estos dos parámetros para cementos que tenían los mismos constituyentes y que solamente diferían en el tamaño de partícula del polvo. Por otra parte, Ishikawa *et al.* [11] encontraron una correlación lineal entre la resistencia a la tracción diametral y el grado de reacción para

cementos que contenían concentraciones distintas de iones fosfato en su fase líquida. Se trataría de ver si es posible establecer una relación de ese tipo en las formulaciones del cemento H con presencia o ausencia de semilla y distintas fases líquidas. Aunque aquí no es posible llevar a cabo un estudio cuantitativo como el realizado en el Capítulo 5, se pueden señalar algunos puntos significativos para esta cuestión.

A favor de la existencia de esta correlación hay que reconocer que, ciertamente, se ha observado coincidencia entre las formulaciones que presentan un mayor grado de transformación en las primeras horas y las que tienen mayor resistencia mecánica inicial. Las formulaciones elaboradas con agua como fase líquida coinciden en que el grado de transformación es muy reducido para tiempos inferiores a 8 h de reacción, que coincide con el llamado periodo de inducción, durante el cual los valores de resistencia alcanzados son muy pequeños.

Sin embargo, de los difractogramas de rayos X se deduce que en los dos cementos elaborados con la solución de Na_2HPO_4 en la fase líquida la transformación del α -TCP en CDHA después de 360 h es total. Y esto no se traduce en una resistencia similar, sino que el valor alcanzado por el cemento sin semilla es muy superior (54 MPa) al que alcanza el cemento con semilla (38 MPa). Además, en la formulación que presenta una mayor resistencia final (70 MPa) la transformación no es completa a las 360 h de reacción. Teniendo en cuenta estos hechos, se puede concluir que no es posible establecer una expresión de tipo lineal de carácter general, que relacione la resistencia mecánica del cemento con el grado de reacción alcanzado por el mismo.

En cuanto a la posibilidad de determinar los mecanismos responsables del efecto acelerante que se ha detectado al emplear la solución de Na_2HPO_4 , es preciso no olvidar que los procesos que concurren en el fraguado y endurecimiento del cemento son muy complejos. Esto hace difícil justificar la aceleración de la reacción en los periodos iniciales mediante un único mecanismo.

Un primer factor que cabría considerar es que la modificación del pH introducida por la solución de Na_2HPO_4 (que, como puede verse en la Figura 7.3, actúa como solución tampón) afectara a la solubilidad del α -TCP y de la CDHA, favoreciendo la disolución más rápida del reactivo y la precipitación más rápida del producto. En esta línea Weiser y Moreland [1] justificaron el efecto acelerante del sulfato potásico en el fraguado del yeso por un incremento en la diferencia de solubilidad entre el sulfato cálcico hemihidratado y el dihidratado. Sin embargo, algunos estudios de solubilidad en el sulfato cálcico no parecen confirmar esta hipótesis [16].

Para verificar esta hipótesis en el caso del α -TCP sería necesario llevar a cabo un estudio sobre la variación de su solubilidad con el pH. Como se mencionó en el Capítulo 2, son muy escasos los datos experimentales acerca de las isotermas de solubilidad de esta fase. Según las isotermas calculadas por Chow [5] la solubilidad del α -TCP no aumenta, sino que disminuye cuando el pH pasa de 7 a 9.5. En cuanto a la CDHA, no se conoce su isoterma de solubilidad. Por tanto, con los datos disponibles es difícil extraer conclusiones en esta línea. Por otra parte, un hecho que parece indicar que el efecto de las soluciones de fosfatos no se basa en los cambios de pH que puedan introducir es que su acción acelerante en los cementos de DCP y TTCP fue detectada

tanto cuando se producían pH cercanos a 9 como cuando se ajustó el pH a niveles cercanos a 7 con la ayuda de soluciones tampón [6,11].

No hay acuerdo entre los distintos autores acerca del mecanismo que produce el efecto acelerante observado en los cementos de DCP y TTCP. Ishikawa *et al.* atribuyen este efecto acelerante de las soluciones de fosfato a que el factor controlante en la formación de hidroxiapatita es la presencia de iones fosfato. Así, una mayor concentración de iones fosfato en solución aceleraría la precipitación de esta fase [11]. En esta misma línea se expresan Asada *et al.* [17] en un estudio acerca de la precipitación de hidroxiapatita deficiente en calcio sobre cerámicas de hidroxiapatita con distintos contenidos de α -TCP, sumergidas en distintas soluciones, después de verificar que a) la precipitación de CDHA se produce si las cerámicas contienen α -TCP, la solución contiene iones fosfato y el pH es mayor que 7,3 y b) el crecimiento es mayor cuanto mayor es la concentración de iones fosfato presentes en la solución empleada.

En cambio, Fulmer y Brown [6,13] justifican el efecto acelerante del disodiohidrógeno fosfato en un cemento de TTCP y DCP en base a que, en presencia de la solución de Na_2HPO_4 , la disolución del DCP pasa de ser incongruente respecto a la hidroxiapatita a ser congruente, con lo que se retrasa el recubrimiento de las partículas de esta fase por el producto precipitado, y se facilita una transformación más rápida y completa de los reactivos.

Con los datos experimentales expuestos en este Capítulo es difícil inclinarse por alguna de estas hipótesis en el caso del cemento que es objeto de esta Tesis. En cualquier caso, sería necesario realizar previamente estudios detallados sobre la solubilidad de las fases que intervienen en el fraguado y endurecimiento del cemento.

Desde un punto de vista de aplicación práctica, cabría preguntarse si es necesario y/o conveniente el empleo de una solución acelerante, y de un material que actúe como semilla. Considerando exclusivamente la resistencia mecánica final obtenida, está claro que la mejor formulación sería la que contiene un 2% de semilla y no contiene acelerante. Sin embargo, el tiempo de fraguado es excesivamente largo y la velocidad de endurecimiento es muy lenta durante las primeras 8 horas. El empleo de la formulación que no contiene semilla y que en cambio emplea una solución de Na_2HPO_4 permitiría acelerar el endurecimiento. Sin embargo persistiría el problema del tiempo de fraguado. De ahí la necesidad de acudir a formulaciones que contienen ambos aditivos. La contribución principal de la semilla estaría en producir una reducción importante en el tiempo de fraguado del cemento, debido principalmente, como se explicó en el Capítulo 6, al incremento de superficie específica que supone su adición. Este efecto se ve incrementado por el empleo de acelerante. Por otra parte, este último activa la velocidad de reacción en las etapas iniciales, asegurando un endurecimiento más rápido del material en el período que seguiría a la implantación del mismo. A cambio de estas ventajas habría que sacrificar la resistencia final alcanzada por el cemento.

En cualquier caso, se trataría de delimitar con precisión cuáles son las propiedades más importantes que se necesita obtener de un material para cada aplicación concreta, con el fin de diseñar su composición de forma que se cumplieran esos requisitos prioritarios, aunque ello fuera en detrimento de otras propiedades del mismo menos importantes para

esa aplicación. Por ejemplo, en el caso de materiales diseñados para contribuir a la regeneración ósea en el relleno de cavidades, la necesidad de una adquisición rápida de resistencia mecánica estará en función de las sollicitaciones a las que esté sometida la zona del implante. O en el caso de materiales diseñados como vehículos para la liberación de medicamentos la resistencia mecánica dejará de ser una prestación prioritaria, siendo otras características del material las que adquieren relevancia.

REFERENCIAS

1. H.B. Weiser y F.B. Moreland, "The setting of Plaster of Paris", *J. Physiol. Chem.* **36** (1932): 1.
2. H.K. Worner, "Plaster of Paris as a cast material", *Austral J. Dent.*, **46** (1942), 84-94.
3. K.D. Jorgensen y A.S. Posner, "Study of the setting of Plaster", *J. Dent. Res.* **38** (1959), 491-499.
4. W.E. Brown, L.C. Chow, "A new calcium phosphate water-setting cement", en P.W. Brown (Ed.), "Cements Research Progress", Am. Ceram. Soc. , Westerville, Ohio (1986), 352-379.
5. L.C. Chow, "Development of Self-Setting Calcium Phosphate Cements", *Journal of the Ceramic Society of Japan, Int. Edition* **99** (1991), 927-936.
6. M.T. Fulmer, P.W. Brown, "Effects of Na_2HPO_4 and NaH_2PO_4 on hydroxyapatite formation", *J. Biomed. Mater. Res.* **27** (1993), 1095-1102.
7. K. Ishikawa, E.D. Eanes, "The hydrolysis of anhydrous dicalcium phosphate into hydroxyapatite", *J. Dent. Res.* **72** (1993) 474-480.
8. F.C.M. Driessens, M.G. Boltong, J.A. Planell, O. Bermúdez, M.P. Ginebra y E. Fernández, "A new apatitic calcium phosphate bone cement: preliminary results", en: P. Ducheyne y D. Christiansen (Eds.), "Bioceramics", vol. 6, Philadelphia, USA (1993), 469-473.
9. E. Fernández, M.G. Boltong, M.P. Ginebra, O. Bermúdez, F.C.M. Driessens, J.A. Planell, "Common ion effect on some calcium phosphate cements", *Clinical Materials* **16** (1994), 99-103.
10. L.C. Chow, S. Takagi, K. Ishikawa, en: P.W. Brown (Ed.), "Hydroxyapatite and related materials", CRC Press, Florida (1994), 127.
11. K. Ishikawa, S. Takagi, L.C. Chow, Y. Ishikawa, "Properties and mechanisms of fast-setting calcium phosphate cements", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **6** (1995), 528-533.
12. Y. Miyamoto, K. Ishikawa, H. Fukao, M. Sawada, M. Nagayama, M. Kon, K. Asaoka, "In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement", *Biomaterials* **16** (1995), 855-860.
13. P.W. Brown, M.T. Fulmer, "The effects of electrolytes on the rates of hydroxyapatite formation at 25 and 38°C", *J. Biomed. Mater. Res.* **31** (1996) 395-400.

14. E. Fernández, "Obtención y caracterización de nuevos cementos óseos de fosfatos de calcio en el sistema CaHPO_4 - α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ", Tesis Doctoral, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona (1996).
15. T.C.Powers. "Estructura física de la pasta de cemento Portland", en "La química de los cementos", H.F.W Taylor (ed), Ediciones Urmo, Bilbao 1967, pp. 444-472.
16. W.C. Hansen, "The setting and hardening of gypsum plasters", *Materials Research & Standards* **3** (1963), 359-363.
17. M. Asada, Y. Miura, A. Osaka, K. Oukami, S. Nakamura, "Hydroxyapatite crystal growth on calcium hydroxyapatite ceramics", *J. Mater. Sci.* **23** (1988), 3202-3205.

Capítulo 8

INFLUENCIA DE ALGUNOS ADITIVOS EN LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO

8.1. INTRODUCCIÓN

El tipo de aplicaciones para las cuales se ha diseñado el cemento H implica que la transformación de este material debe producirse en el interior del organismo humano, en el que se dan una serie de condiciones físicas, químicas y biológicas muy específicas. En este sentido es necesario tener en cuenta que los fluidos fisiológicos contienen algunos iones que pueden dificultar la formación de hidroxapatita. Es conocido por ejemplo el efecto del Mg^{2+} como inhibidor de la cristalización de hidroxapatita, así como el efecto retardador que pueden tener algunos compuestos orgánicos presentes en el plasma sanguíneo [1]. Aunque el criterio de viabilidad definitivo debe buscarse en la respuesta del material "in vivo", puede ser útil determinar la respuesta *in vitro* del cemento a las condiciones físico-químicas del ambiente fisiológico, así como el efecto que pueden tener sobre el material algunos de los iones presentes en los fluidos fisiológicos. Estos son algunos de los objetivos de este Capítulo.

Otro aspecto que se trata de esclarecer es la influencia que pueden tener ciertas oscilaciones en la estequiometría del polvo de α -TCP que es el constituyente principal del cemento, así como su mayor o menor contaminación con su forma alotrópica β -TCP sobre sus propiedades de fraguado y endurecimiento.

8.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL

El material de partida para la preparación del cemento fue α -TCP, con un contenido de β -TCP aproximadamente del 17%, molido según un protocolo 8.30.30, al que se añadió un 2% en peso de hidroxiapatita precipitada (PHA). Como fase líquida se empleó en la mayoría de los ensayos una solución acuosa al 2,5% de Na_2HPO_4 , aunque también se emplearon otras concentraciones. Los aditivos objeto de estudio se añadieron en algunos casos a la fase líquida y en otros a la fase sólida. La relación líquido/polvo empleada fue de 0,32 ml/g.

Se llevaron a cabo ensayos para determinar el tiempo de cohesión, los tiempos de fraguado y la resistencia a la compresión después de 24 h de reacción, siguiendo los procedimientos descritos en el Capítulo 2.

En un primer ensayo se estudió el comportamiento del cemento al ser sumergido en algunas soluciones que simulaban la composición química de los fluidos fisiológicos con más precisión que la solución de Ringer empleada en los estudios precedentes. Las muestras se sumergían en la solución a 37°C. La primera de las soluciones preparada, codificada como fluido corporal simulado (*simulated body fluid*, SBF) contenía las principales especies inorgánicas presentes en los fluidos intracorporales [2], y su composición se describe con detalle en la Tabla 2.6.

Teniendo en cuenta que algunos fluidos orgánicos, como el suero sanguíneo, contienen no sólo iones inorgánicos sino también sustancias orgánicas, se preparó otro fluido, denominado plasma simulado (*simulated plasma fluid*, SPF), cuya composición se describe con detalle también en la Tabla 2.6 [3].

Además de investigar la interacción de estos fluidos con el cemento, se estudió el efecto de la incorporación de algunos de los iones presentes en los fluidos fisiológicos en los componentes, sólido o líquido, del cemento. Para ello se llevaron a cabo adiciones de distintas cantidades de los compuestos inorgánicos y orgánicos que se mencionan en las Tablas 8.1 y 8.2 respectivamente y cuya obtención se describe en las Tablas 2.2 y 2.4 respectivamente.

Tabla 8.1.- Compuestos cuyos iones están presentes en los fluidos fisiológicos, que se utilizaron como aditivos del cemento.

MATERIAL	FORMULA	ADICIÓN
Hidrogenocarbonato de sodio	NaHCO_3	polvo
Carbonato de sodio	Na_2CO_3	líquido y polvo
Carbonato de calcio	CaCO_3	polvo
Carbonato de potasio	K_2CO_3	polvo
Oxido de Magnesio	MgO	polvo
Hidrogenofosfato de Magnesio trihidratado	$\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	polvo
Pirofosfato de sodio	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$	polvo
Pirofosfato de Calcio	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	polvo
Pirofosfato de Magnesio	$\text{Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7$	polvo

Tabla 8.2.- Substancias orgánicas presentes en algunos fluidos fisiológicos utilizadas como aditivos de la fase en polvo del cemento.

SUBSTANCIA	ABREVIACIÓN
Agar	AG
Acido algínico	AL
Caseína alcalina soluble	CA
Polypep	PP
Polivinilpirrolidona	PV
Dodecilsulfato de sodio	SD
Cloruro de Hexadeciltrimetilamonio	HAC

Para estudiar la influencia que sobre las propiedades del cemento podía tener la mayor o menor contaminación del α -TCP con su forma alotrópica β -TCP, se llevaron a cabo adiciones de distintas cantidades de β -TCP en el cemento, y para esclarecer las consecuencias que podían tener ciertas desviaciones de la estequiometría en la preparación del α -TCP se adicionaron distintas cantidades de hidroxiapatita sinterizada y de pirofosfato de calcio, como se indica en la Tabla 2.3.

8.3. RESULTADOS

8.3.1. Efecto de la adición de sustancias presentes en los fluidos fisiológicos

El efecto producido cuando el cemento entra en contacto con el fluido corporal simulado a 37°C puede verse en la Tabla 8.3. Mediante análisis de la varianza para un factor (ANOVA) se verificó que los resultados obtenidos cuando se emplea dicho fluido como líquido de inmersión del cemento no son estadísticamente distintos ($p > 0,05$) de los que se obtienen cuando se sumerge el cemento en solución de Ringer. En cambio, cuando se utiliza el SBF como fase líquida del cemento se produce un incremento en el tiempo inicial de fraguado, y aumenta también ligeramente de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) la resistencia a la compresión a las 24 horas.

Tabla 8.3.- Efecto del fluido corporal simulado (SBF) sobre los tiempos de fraguado inicial (I) y final (F) y sobre la resistencia a la compresión a las 24 h de reacción a 37°C. Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Fase líquida	Fluido de inmersión	I (min)	F(min)	C(MPa)
2.5%Na ₂ HPO ₄	0.9% NaCl	9.0	23	30.8 (3.1)
	SBF	9.0	23	29.6 (1.7)
SBF+2,5% Na ₂ HPO ₄	SBF	12.5	21	36.7 (2.5)

Los resultados obtenidos cuando se utilizó como fluido de inmersión del cemento el plasma simulado (SPF) se recogen en la Tabla 8.4.

Tabla 8.4.- Resistencia a la compresión C después de conservar el cemento sumergido en solución de Ringer o en el plasma simulado (SPF) durante 18 h a 37°C. Entre paréntesis se escribe la desviación estándar de la muestra.

Fase líquida	Fluido de inmersión	C (MPa)
4% Na ₂ HPO ₄	0.9% NaCl	28.5 (3.5)
	SPF	27.1 (2.6)

Nuevamente el análisis de la varianza de los resultados muestra que la combinación de sustancias inorgánicas y orgánicas contenidas en el SPF como simulación del suero sanguíneo u otros fluidos corporales no modifica las propiedades mecánicas del cemento en un nivel estadísticamente significativo ($p > 0,05$).

El efecto del carbonato sobre el comportamiento del cemento fue investigado mediante adiciones en la fase líquida y en la fase en polvo. La disolución de un 0,25% en peso de

carbonato de sodio Na_2CO_3 en la fase líquida del cemento resultó tener un efecto retardador para el fraguado del cemento a temperatura ambiente, aunque este retraso era negligible a temperatura corporal, como puede verse en la Tabla 8.5.

Tabla 8.5. Efecto de la adición de Na_2CO_3 en el líquido del cemento sobre los tiempos de fraguado inicial (I) y final (F). (0,25% en peso de $\text{Na}_2\text{CO}_3 = 0,024M$)

Temperatura (°C)	% Na_2CO_3	% Na_2HPO_4	I (min)	F(min)
22	0	2.5	9.5	22
	0.25	2.5	24.5	35
	0	4	7.0	15
	0.25	4	14.5	24
37	0	2.5	7.0	17
	0.25	2.5	9.0	17
	0	4	5.5	17
	0.25	4	6.0	15

Al aumentar la concentración de carbonato de sodio en el líquido del cemento se observó un incremento en los tiempos de fraguado, medidos a temperatura ambiente, acompañado de un aumento en la resistencia a la compresión a las 18 h de reacción, para el cemento conservado a 37°C en plasma simulado (SPF), como puede verse en la Figura 8.1.

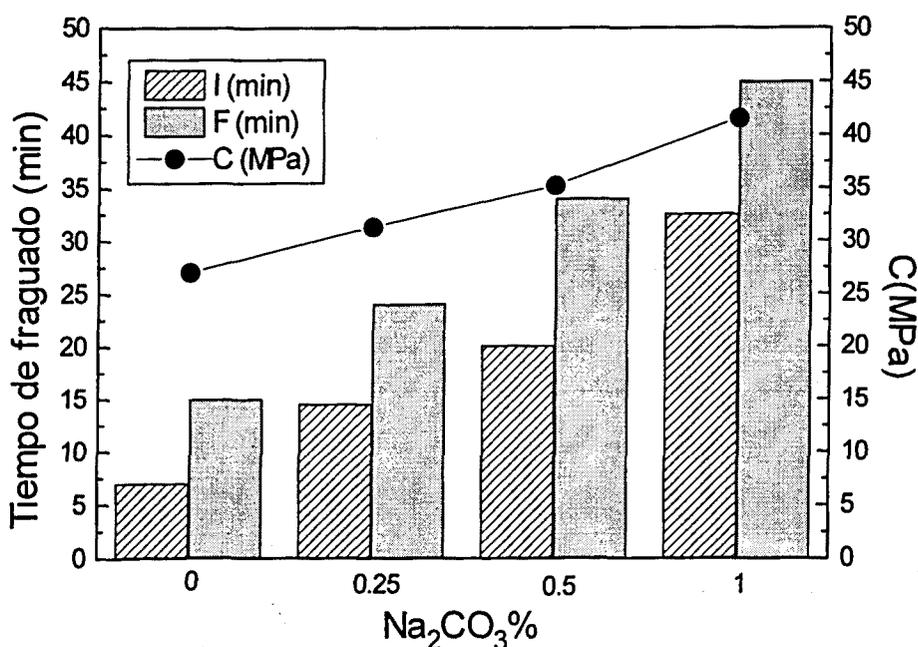


Figura 8.1. Efecto del Na_2CO_3 en la fase líquida del cemento, formada por una solución al 4% en peso de Na_2HPO_4 , sobre algunas propiedades del cemento (inmersión en plasma simulado, SPF, durante 18 h a 37°C).

Como muestra la Tabla 8.6, la adición de otros carbonatos en la fase en polvo del cemento confirmó la tendencia observada, produciendo en todos los casos un incremento en los tiempos de fraguado. Para los valores de la resistencia a la compresión se llevó a cabo un estudio de análisis de la varianza (ANOVA), mediante comparación múltiple de medias usando el método de Dunnett [4], que permite comparar todas las medias con la media de la muestra control, en nuestro caso el cemento sin adiciones de carbonato. Se observó que el efecto del NaHCO_3 no era estadísticamente significativo, y que en cambio la adición de un 0,5% de Na_2CO_3 ó K_2CO_3 producía un aumento significativo en la resistencia a la compresión.

Tabla 8.6.- Efecto de la adición de algunos carbonatos en el polvo del cemento sobre los tiempos de fraguado inicial (I) y final (F) y la resistencia a la compresión del cemento después de 18 h (C18) y 40 h (C40). Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Fase líquida	Adición al polvo del cemento	I (min)	F (min)	C18 (MPa)	C40 (MPa)
2.5% Na_2HPO_4	-	9,5	22	30.8 (3.1)	31.6 (2.6)
	0.5% NaHCO_3	12	30	30.7 (4.5)	
	0.5% Na_2CO_3	47	>60	44.7 (2.7)	53.5 (5.0)
	0.5% K_2CO_3	35	>60	42.3 (5.1)	

Otro elemento que forma parte de los fluidos fisiológicos y que fue estudiado con más detalle fue el magnesio. En la Tabla 8.7 se recogen los resultados de distintas adiciones de MgO y de $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en la fase en polvo del cemento. El efecto del magnesio es muy perjudicial para el comportamiento del cemento, puesto que impide totalmente su fraguado y endurecimiento.

Tabla 8.7.- Efecto de algunos compuestos solubles de magnesio en algunas propiedades del cemento.

Adiciones a la fase en polvo	Fase líquida	I (min)	F (min)	S (min)	C (MPa)
0.5% MgO	2.5% Na_2HPO_4	36	61	>70	0 ⁽²⁾
	4% Na_2HPO_4	37	>65	>300	0
1% MgO	2.5% Na_2HPO_4	51	>85	>90	0
	4% Na_2HPO_4	n.d. ⁽¹⁾	n.d.	>300	0
0.5% $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	2.5% Na_2HPO_4	>50	n.d.	>100	0
	4% Na_2HPO_4	>50	n.d.	>100	0

⁽¹⁾ n.d. = no determinado

⁽²⁾ 0 = no medible

En otra fase de este estudio se determinó la influencia de algunos aditivos orgánicos, mencionados en la Tabla 8.2, sobre las propiedades del cemento. En la Tabla 8.8, donde

se resumen los resultados, se aprecia que en todos los casos se produjo un incremento en los tiempos de fraguado y una considerable disminución de la resistencia a la compresión, en comparación con el cemento sin aditivos, cuyas propiedades pueden verse, por ejemplo en la Tabla 8.6.

Tabla 8.8.- Efecto de algunos aditivos orgánicos en la fase en polvo del cemento sobre los tiempos de fraguado (I y F) y la resistencia a la compresión a las 18 horas (C18) y a las 72 horas (C72) de reacción. Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Adiciones en la fase en polvo	Fase líquida (%Na ₂ HPO ₄)	I (min)	F (min)	C18 (MPa)	C72 (MPa)
0.25% SD	2.5	15.5	35	20.2 (1.9)	--
	4	10.5	27.5	17.3 (2.8)	--
0.25% HAC	2.5	12	40	--	27.4 (4.5)
	4	12	37	--	17.8 (2.0)
0.5% AG	2.5	10.5	22	25.2 (2.9)	--
0.5% AL	2.5	12	42	26.7 (2.1)	--
0.5% PV	2.5	11	25	24.1 (3.1)	--
0.5% CA	2.5	8	22	19.5 (2.1)	--
0.5% PP	2.5	9.5	26.5	23.9 (4.5)	--

8.3.2. Efecto de fluctuaciones en la estequiometría del α -TCP

La incorporación de iones pirofosfato tenía también interés por tratarse de constituyentes de los fluidos fisiológicos. Por otra parte, su adición al α -TCP podía dar información acerca de la influencia de pequeñas desviaciones en la estequiometría de este fosfato de calcio sobre las propiedades del cemento. En la Tabla 8.9 se recogen los resultados obtenidos para los tiempos de cohesión y de fraguado, y la resistencia a la compresión a las 24 h. Únicamente fue perjudicial la forma de Na₄P₂O₇.

Tabla 8.9.- Efecto de algunas adiciones de pirofosfatos en la fase en polvo sobre algunas propiedades del cemento (la fase líquida contenía un 2.5% en peso de Na₂HPO₄). Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Adiciones a la fase en polvo	I (min)	F (min)	S (min)	C (MPa)
ninguna adición	9	19	<5	33.2 (2.2)
0.5% Na ₄ P ₂ O ₇	53	n.d.	>55	0.3
0.5% Mg ₂ P ₂ O ₇	8	17.5	<10	29.6 (2.2)
0.5% Ca ₂ P ₂ O ₇	9.5	17.5	<10	30.3 (3.1)
5% Ca ₂ P ₂ O ₇	11	21.5	<7	37.6 (5.9)
10% Ca ₂ P ₂ O ₇	12	23	<7	38.4 (5.2)

El efecto de la adición de diversas cantidades de hidroxiapatita sinterizada puede verse en la Tabla 8.10, donde se recogen los tiempos de cohesión y de fraguado, y la resistencia a la compresión tras 24 h de conservación en solución de Ringer a 37°C. Mediante análisis de la varianza se verificó que al aumentar la cantidad de hidroxiapatita añadida aumenta la resistencia a la compresión, aunque muy ligeramente, y también los tiempos de fraguado.

Tabla 8.10.- Efecto de la adición de hidroxiapatita sinterizada (SHA) en algunas propiedades del cemento (La fase líquida estaba formada por una solución acuosa al 2.5% en peso de Na_2HPO_4). Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Adiciones a la fase en polvo	I (min)	F (min)	S (min)	C (MPa)
0% SHA	9	19	<5	33.2 (2.2)
5% SHA	11	25	<6	34.9 (5.3)
10% SHA	12.5	26	<8	35.9 (4.0)
15% SHA	15.5	30	<9	39.2 (6.8)

En la Tabla 8.11 se recogen los resultados obtenidos tras añadir diversas cantidades de β -TCP al α -TCP que constituye el polvo del cemento. El ensayo se llevó a cabo sin utilizar acelerante, es decir, se empleó agua bidestilada como fase líquida. Se observó que para pequeñas cantidades el efecto del β -TCP sobre el tiempo de fraguado era negligible, mientras que la resistencia a la compresión sufría una disminución ligera pero estadísticamente significativa según el análisis de la varianza de las observaciones realizadas ($p < 0,05$). El aumento del porcentaje añadido por encima de un 20% iba claramente en detrimento de la calidad del cemento.

Tabla 8.11.- Efecto de diversas adiciones de β -TCP en el polvo del cemento sobre los tiempos de fraguado inicial (I) y final (F) y la resistencia a la compresión tras mantener las muestras durante 48 h en solución de Ringer a 37°C. Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la muestra.

Adiciones a la fase en polvo	I (min)	F (min)	C (MPa)
0% β -TCP	34	55	54.5 (3.5)
10% β -TCP	37	61	47.4 (4.7)
20% β -TCP	33	58	45.1 (5.8)
30% β -TCP	28	40	p.i.*

*p.i.= probetas inhomogéneas, inadecuadas para la determinación de la resistencia.

8.4. DISCUSIÓN

En primer lugar hay que señalar un aspecto positivo en lo que respecta a la posibilidad de utilizar el cemento para aplicaciones clínicas. El contacto del cemento con las soluciones acuosas SBF y SPF, que simulan los fluidos corporales y el plasma sanguíneo, respectivamente, a la temperatura fisiológica no afecta a las propiedades de fraguado ni al comportamiento mecánico del cemento, como se deduce de los resultados recogidos en las Tablas 8.3 y 8.4.

Martin y Brown [5] llevaron a cabo un estudio sobre la cinética de transformación de un cemento apatítico obtenido a partir de DCP y TTCP en presencia de suero fisiológico. Se observó que el suero ejercía un efecto nocivo para la formación de hidroxiapatita, que se atribuyó a la presencia de albúmina y de otras sustancias inhibitoras de la formación de hidroxiapatita. Paralelamente, se observó también que este efecto negativo podía ser paliado eficazmente si se introducían semillas de hidroxiapatita en el polvo del cemento. Sin embargo, estos autores utilizaron una solución compuesta por sustancias orgánicas e inorgánicas que simulaba el suero fisiológico como fase líquida del cemento, no como solución en la que se sumergía la pasta.

Los resultados presentados por Martin y Brown coinciden con los que se han desarrollado en este trabajo en el sentido de que se pone de manifiesto el efecto inhibitor de la formación de hidroxiapatita de algunas de las sustancias presentes en el suero fisiológico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este efecto tendrá repercusiones de muy distinta magnitud cuando la solución que simula los fluidos fisiológicos se emplea como fase líquida del cemento o cuando se utiliza como solución en la que se sumerge la pasta obtenida de la mezcla del polvo y el líquido del cemento, sea éste agua destilada o una solución acuosa de alguna sal inorgánica. En el primer caso, se produce una interacción directa entre las especies contenidas en el suero y las partículas sólidas del cemento que deben reaccionar. En el segundo, la interacción directa tiene lugar únicamente en la superficie de la pasta, pues aunque puede haber cierto grado de difusión, las fuerzas de cohesión que mantienen la integridad de la pasta se oponen a la penetración del fluido exterior dentro de la masa de cemento. De ahí que sea necesario ponderar de forma distinta los resultados obtenidos cuando se utiliza una solución como fase líquida del cemento o como fluido en el que se sumerge la pasta una vez preparada.

En esta línea es ilustrativo el hecho de que, mientras el carbonato contenido en las soluciones que simulaban los fluidos fisiológicos no alteró las propiedades del cemento cuando se emplearon para sumergir la pasta del mismo, como reflejan los resultados contenidos en las Tablas 8.3 y 8.4, la utilización de una solución de carbonato con una concentración similar en la fase líquida del cemento produjo cambios en su comportamiento, como ponen de manifiesto los datos recogidos en la Tabla 8.5. Los tiempos de fraguado se incrementan, siendo este efecto más perceptible a temperatura ambiente que a temperatura fisiológica. Además, al aumentar la concentración de carbonato se sigue esta tendencia, aumentando simultáneamente la resistencia a la compresión del cemento de forma notable, como muestra la Figura 8.1.

De los resultados de la Tabla 8.6 se desprende que el carbonato actúa sobre las propiedades del cemento en sentido opuesto al disodio hidrógeno fosfato, que ha sido objeto de estudio en el Capítulo 7 de esta Tesis. El disodio hidrógeno fosfato produce una reducción del tiempo de fraguado respecto al cemento preparado con agua como fase líquida, acompañada por una disminución de la resistencia a la compresión. El carbonato contrarresta este efecto, de manera que el cemento con acelerante y ciertas adiciones de carbonato recupera los valores obtenidos con agua. Algunos estudios sobre la influencia de la presión parcial de CO_2 sobre la solubilidad de los fosfatos de calcio indican que al aumentar la presión parcial de CO_2 aumenta la solubilidad de los fosfatos de calcio a valores altos de pH, y simultáneamente disminuyen las diferencias de solubilidad entre distintos fosfatos de calcio [6]. En la misma línea, es sabido que la incorporación de iones carbonato en la hidroxiapatita produce un incremento en la solubilidad [7]. Una consecuencia de ello sería la disminución de la fuerza impulsora (*driving force*) que dirige la precipitación de hidroxiapatita a partir de la disolución de α -TCP, lo que explicaría el retraso en el fraguado del cemento al introducir iones carbonato en el mismo.

Aunque el magnesio contenido en el fluido corporal simulado (SBF) no tuvo consecuencias negativas para las propiedades del cemento cuando se utilizó únicamente como líquido de inmersión, la adición de sales de magnesio en la fase en polvo del cemento mostró repercusiones muy negativas, como se deduce de la Tabla 8.7. Este tipo de comportamiento es explicable, pues es sabido que los iones Mg^{2+} retrasan o incluso inhiben la precipitación y el crecimiento de apatita en soluciones de fosfatos de calcio con presencia de nucleadores, supersaturadas o ligeramente insaturadas respecto al OCP a pH neutro [2,8,9]. El mecanismo responsable de este fenómeno es el bloqueo por parte de los iones Mg^{2+} de los puntos activos de crecimiento mediante su adsorción en la superficie de los cristales de apatita que debían ejercer la función de semillas.

En cuanto a los aditivos orgánicos empleados, los resultados que se muestran en la Tabla 8.8 no presentan su adición como una vía de mejora de las prestaciones del cemento, al producir un aumento en los tiempos de fraguado y una disminución en sus propiedades mecánicas. Resultados similares están referenciados en la literatura para la adición de distintas concentraciones de alginato de sodio en la fase líquida de un cemento formado a partir de TTCP y DCP [10].

En contraste, los resultados recogidos en las Tablas 8.9 y 8.10 muestran que el cemento tolera cantidades relativamente elevadas de pirofosfatos o de hidroxiapatita sinterizada sin que se modifiquen sensiblemente sus propiedades. Esto implica que la efectividad del cemento no depende de manera crítica del procedimiento de preparación del α -TCP, que puede introducir variaciones en su estequiometría. En efecto, del diagrama de fase representado en la Figura 2.1 se desprende que cualquier desviación de la relación molar $\text{Ca/P} = 1,5$ produciría contaminaciones del α -TCP con hidroxiapatita o bien pirofosfatos. Como se ha puesto en evidencia, esto no tendría consecuencias negativas en el comportamiento del cemento. Es necesario señalar que algunos estudios han puesto de manifiesto que los pirofosfatos tienen un efecto inhibitorio de la nucleación de hidroxiapatita, impidiendo que los núcleos alcancen el tamaño crítico [11]. Sin embargo, en el caso del cemento estudiado, la presencia de las semillas de hidroxiapatita

parece hacer ineficaz el efecto inhibidor de los pirofosfatos, posibilitando la transformación del cemento.

Por otra parte, la Tabla 8.11 indica que el β -TCP también puede estar presente en el polvo inicial del cemento en cierto porcentaje, sin perjudicar notablemente sus propiedades. Como se ha explicado anteriormente, al ser el β -TCP la fase del fosfato tricálcico estable a baja temperatura, puede ser difícil evitar completamente la presencia de β -TCP en el α -TCP obtenido por temple. De hecho, como se ha hecho constar previamente, se ha detectado alrededor de un 17% de β -TCP en el polvo de α -TCP preparado en el laboratorio. Como se ha demostrado en el Capítulo 4, la reacción de fraguado del cemento se basa en la transformación del α -TCP en CDHA. El β -TCP contenido en el polvo inicial no se transforma durante el proceso de fraguado. De ahí que pequeñas adiciones de β -TCP afecten poco a las propiedades del cemento. Sin embargo, si se supera el 20% pueden aparecer problemas de coherencia de las muestras, que son explicables en cuanto que la presencia de partículas que no toman parte en la reacción pueden romper la continuidad del entramado cristalino que se está formando.

Aunque no está claro si el β -TCP, la hidroxiapatita sinterizada o los pirofosfatos se comportarían de la misma manera cuando se añaden o cuando forman parte del material de partida a causa del proceso de preparación del mismo, el hecho de que sus adiciones no modifiquen drásticamente el fraguado y las propiedades mecánicas del cemento es significativo.

REFERENCIAS

1. J.L. Meyer, H. Fleisch, "Determination of calcium phosphate inhibitor activity", *Mineral Electrolyte Metab.* **10** (1984) 249-258.
2. F.C.M. Driessens y R.M.H. Verbeeck, "Biomaterials", CRC Press, Boca Raton, Florida (1990).
3. M.P. Ginebra, M.G. Boltong, E. Fernández, J.A. Planell, F.C.M. Driessens, "Effect of various additives and temperature on some properties of an apatitic calcium phosphate cement", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **6** (1995) 612-616.
4. G.A. Milliken y D.E. Johnson, "Analysis of Messy Data. Vol. I: Designed Experiments", Van Nostrand Reinhold Company, Nueva York (1986).
5. R.I. Martin, P.W. Brown, "Formation of hydroxyapatite in serum", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **5** (1994) 96-102.
6. G. Verecke, J. Lemaître, "Calculation of the solubility diagrams in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ ", *Journal of Crystal Growth* **104** (1990) 820-832.
7. R.Z. LeGeros, M. Tung, "Dissolution properties of CO_3 -containing OH and F-apatites", *J. Dent. Res.* **61** (1982), 232.
8. E.D. Eanes and S.L. Rattner, "The effect of magnesium on apatite formation in seeded, supersaturated solutions at pH 7,4", *J. Dent. Res.* **60** (1981), 1719.
9. Z. Amjad, P.G. Koutsoukos and G.H. Nancollas, "The crystallization of hydroxyapatite and fluorapatite in the presence of magnesium ions", *J. Colloid. Interface Sci.* **101** (1984), p. 250.
10. K. Ishikawa, Y. Miyamoto, M. Kon, M. Nagayama, K. Asaoka, "Non-decay type fast-setting calcium phosphate cement: composite with sodium alginate", *Biomaterials* **16** (1995) 527-532.
11. G. Williams, J.D. Sallis, *Calcif. Tiss. Int.* **34** (1982), 169.

Capítulo 9

INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA EN LAS PROPIEDADES DEL CEMENTO

9.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha mostrado en los Capítulos precedentes, es posible obtener hidroxiapatita deficiente en calcio en forma monolítica a partir de una reacción de tipo cemento a baja temperatura, que consiste en la hidrólisis del fosfato tricálcico α . En los experimentos que se han mencionado hasta aquí la mezcla del polvo y el líquido se ha llevado a cabo a temperatura ambiente (unos 25°C), sumergiéndose las muestras en solución salina a 37° después de 15 minutos de iniciar la mezcla, con el fin de simular la situación en la que se encontraría el material dentro del organismo humano. Sin embargo, puede ser de interés conocer si realmente este pequeño margen de temperaturas (25-37°C) puede tener una influencia notable en el comportamiento del material, es decir, si puede haber una diferencia significativa en los resultados obtenidos si se mantiene el material a 37°C o si por el contrario se mantiene a una temperatura 12° inferior. En otras palabras, se trata de aclarar si el proceso que da lugar al fraguado y endurecimiento del cemento es dependiente o independiente de la temperatura, dentro del estrecho rango de variación de la misma en la que nos movemos.

El efecto de la temperatura sobre la cinética de formación de la hidroxiapatita a bajas temperaturas (en el rango de 5 a 70°C) ha sido estudiado extensamente por P.W. Brown mediante técnicas calorimétricas [1-4]. Sin embargo, sus estudios se centran o bien en sistema ideado por W.E. Brown y L.C. Chow [5], en el que a partir de TTCP y DCP o DCPD con relaciones molares 1:1 ó 1:2 se obtiene hidroxiapatita estequiométrica o hidroxiapatita deficiente en calcio respectivamente, o en el mismo sistema sustituyendo el componente ácido por MCPM. Para el sistema TTCP-DCP con relación molar 1:2, y con una relación líquido/polvo = 1 los resultados obtenidos muestran que, al aumentar la temperatura de 25 a 38°C la cinética de formación de CDHA se hace mucho más rápida [2]. En cuanto al sistema TTCP-DCPD se observa la misma tendencia tanto para la formación de CDHA (cuando se parte de una relación molar 1:2) como de hidroxiapatita estequiométrica (partiendo de una relación molar 1:1), utilizando también una relación líquido/polvo = 1. Analizando mediante XRD los productos obtenidos en el sistema TTCP-DCPD con relación molar 1:1, tomando como fase líquida una solución 0,02 M de H₃PO₄ con una relación líquido/polvo = 10 se observa el mismo efecto: mientras a 25°C la transformación en HAp tarda de 9 a 10 h, a 38°C se completa en 3 h [6]. Hay que mencionar, por otra parte, que en este sistema a bajas temperaturas la formación de CDHA tiene lugar más rápidamente que la formación de HAp estequiométrica, y en cambio a temperaturas superiores a 55-60°C se invierte el orden [3].

Xie y Monroe [7] observaron que, en el rango comprendido entre 37 y 80°C la hidrólisis del fosfato tetracálcico (TTCP) para dar hidroxiapatita se veía favorecida al incrementarse la temperatura.

Hay pocos datos en la literatura sobre la influencia de la temperatura en la cinética de formación de hidroxiapatita deficiente en calcio a partir de la hidrólisis del fosfato tricálcico α . Monma estudió la hidrólisis del α -TCP en el rango entre 60 y 100°C [8]. Partiendo de soluciones acuosas con pH inicial 8,1 y 11,4 y utilizando una relación líquido/polvo = 6 (en peso) observó que la velocidad de hidrólisis aumentaba al aumentar la temperatura, y que la hidrólisis apenas tenía lugar a temperatura ambiente. Posteriormente, centrándose en el intervalo 37-40°C [9], estableció que el producto de hidrólisis obtenido dependía del pH, siendo hidroxiapatita sólo cuando el pH era superior a 7,5. Entre 5,5 y 7,5 el producto obtenido era OCP, y por debajo de 5,5 DCPD. A esta temperatura la velocidad de hidrólisis se reducía al aumentar el pH de partida. Algunos aditivos, como el NH₄Cl, producían un efecto acelerante en la reacción de hidrólisis.

El objetivo de este Capítulo es determinar si es significativa la influencia de la temperatura sobre la cinética de hidrólisis del cemento H, en el intervalo comprendido entre temperatura ambiente (25°C) y la temperatura fisiológica (37°C), con las consiguientes consecuencias sobre sus propiedades de fraguado y su comportamiento mecánico, que pueden tener relevancia en cuanto a sus aplicaciones clínicas.

9.2. MATERIALES Y MÉTODO EXPERIMENTAL

9.2.1. Materiales

La fase en polvo del cemento estaba constituida por α -TCP con un contenido aproximado de un 15% de su forma alotrópica β , obtenido tal como se describe en el Capítulo 2. El polvo se molió en un molino de bolas de ágata según un protocolo 8-30-30, obteniéndose una superficie específica de reacción de $(1,00 \pm 0,03) \text{ m}^2/\text{g}$, y un tamaño mediano de $6,32 \mu\text{m}$. La distribución de tamaños de partícula puede verse en la Figura 4.7. Como semilla se añadió un 2% de hidroxiapatita precipitada y se homogeneizó la mezcla con un protocolo de molido 4.07. Como fase líquida del cemento se utilizó una disolución acuosa al 2,5% en peso de Na_2HPO_4 . La relación líquido/polvo empleada fue de $0,32 \text{ ml/g}$.

9.2.2. Método experimental

Se midieron el tiempo de cohesión y los tiempos de tanto a 25°C como a 37°C , siguiendo los procedimientos descritos en el Capítulo 2.

La influencia de la temperatura sobre la velocidad de endurecimiento del cemento se determinó a partir de las curvas de endurecimiento obtenidas a 25 y 37°C . La curva a 37°C puede verse en el Capítulo 4, dedicado a la caracterización de la reacción de fraguado y endurecimiento del cemento. Para poder establecer la comparación con lo que ocurre a temperatura ambiente se llevó a cabo el ensayo en las mismas condiciones, variando únicamente la temperatura de 37 a 25°C . Se prepararon 9 series de probetas de compresión. Después de 15 minutos se sumergieron en solución de Ringer a 25°C durante períodos de 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 96 y 360 h. Cada una de estas series estaba formada por 5 probetas. Transcurridos estos periodos de tiempo las muestras se pulieron, se ensayaron a compresión.

Para evaluar el progreso de la reacción y la evolución de la microestructura se prepararon cuatro series de probetas de compresión, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. Después de 15 minutos de mezclar el líquido y el polvo se sumergieron en solución de Ringer, conservándolas durante 24 ó 48 horas a 25 ó 37°C . Transcurrido el correspondiente período de tiempo se templaron las probetas en acetona para eliminar el agua que contenían y detener así la reacción en curso. Dos probetas de cada serie se reservaron para examinar las superficies de fractura mediante microscopía electrónica de barrido. Las probetas restantes se molieron para ser estudiadas mediante difracción de rayos X, con el fin de determinar las fases presentes en cada serie.

Se llevó a cabo también un estudio calorimétrico para estimar la velocidad de evolución de calor a 25 y 37°C , como se describe en el Capítulo 2. Se preparó el cemento siguiendo el protocolo descrito anteriormente, y se llenó un crisol, aproximadamente con unos 150 mg de pasta, tapándolo para evitar la evaporación de agua e

introduciéndolo en el calorímetro, que previamente se había estabilizado a la temperatura correspondiente (25 o 37°C). Las medidas se llevaron a cabo por triplicado.

9.3. RESULTADOS

9.3.1. Tiempo de cohesión y tiempos de fraguado

Los valores obtenidos para el tiempo de cohesión y los tiempos inicial y final de fraguado (I y F respectivamente) a 25 y 37°C se recogen en la Tabla 9.1.

Tabla 9.1.- Tiempo de cohesión (S) y tiempos de fraguado inicial (I) y final (F) del cemento H a 25 y 37°C.

Temperatura (°C)	S (min)	I (min)	F (min)
25	5	9	20
37	<3	6	15

Como puede observarse, el cemento puede ser sumergido en solución salina sin que se destruya su forma inmediatamente después de su preparación a temperatura corporal, y en cambio a 25°C hay que esperar unos minutos para asegurar la integridad de la pasta. Además, el fraguado tiene lugar más rápidamente a temperatura fisiológica.

9.3.2. Intercambio de calor durante la reacción de fraguado y endurecimiento del cemento

Hay que señalar que el estudio calorimétrico llevado a cabo no proporciona datos sobre la evolución de la transferencia de calor durante las primeras etapas de la reacción, ya que la mezcla del polvo y el líquido se realiza fuera del calorímetro y transcurre un tiempo antes de que el sistema se estabilice tras introducir la pasta del cemento. Esto no permite extraer conclusiones sobre la cantidad total de calor intercambiado durante la reacción. Sin embargo, es posible obtener una estimación de la velocidad de reacción en cada caso si se normaliza la evolución de la cantidad total de calor detectada en cada caso.

Los datos obtenidos pusieron de manifiesto que la hidrólisis del α -TCP es un proceso exotérmico, y se confirmó la tendencia indicada por los tiempos de fraguado de que la hidrólisis del cemento tiene lugar a una velocidad mayor a temperatura fisiológica que a temperatura ambiente. La Figura 9.1 representa la evolución de la cantidad total de calor normalizada Q_N en función del tiempo de reacción para las dos temperaturas estudiadas.

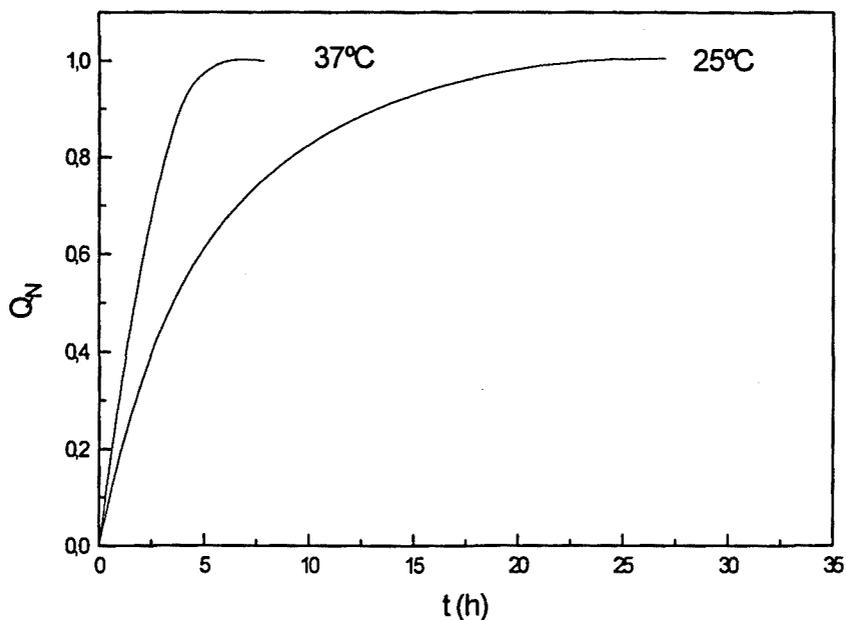


Figura 9.1.- Evolución de la cantidad total de calor normalizada Q_N del cemento a 25 y 37°C.

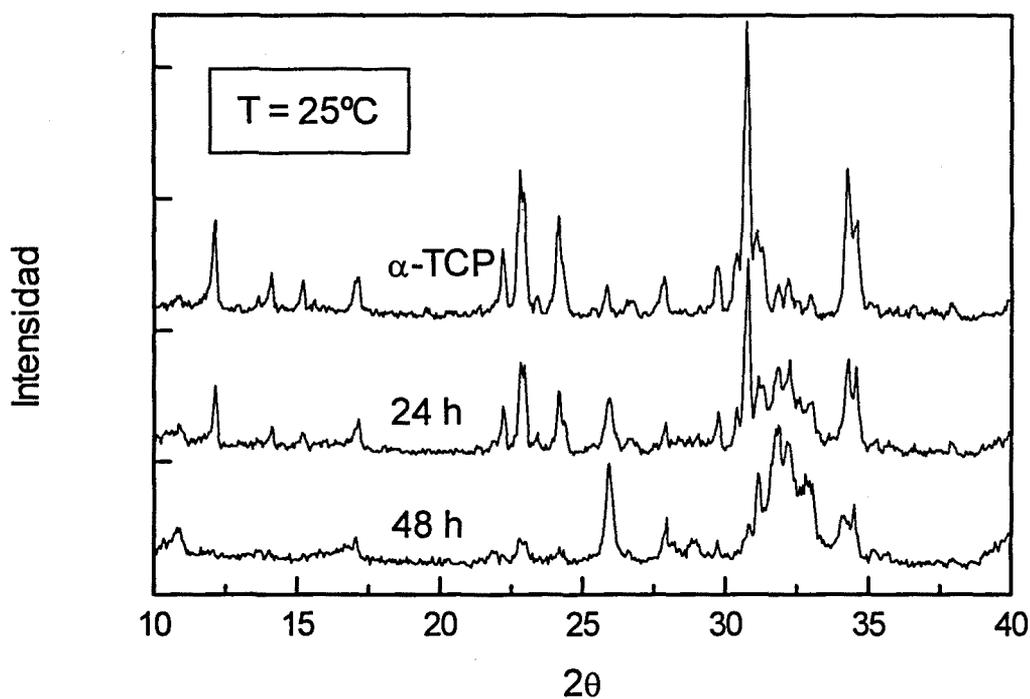
A 25°C no se detecta evolución de calor después de unas 28 h de reacción, mientras que a 37°C se alcanza el mismo nivel después de unas 6 h de reacción. Esto indicaría que la velocidad de reacción a 37°C es unas 5 veces mayor que a 25 °C.

9.3.3. Determinación de las fases presentes mediante difracción de rayos X

Los diagramas de difracción de rayos X obtenidos en las muestras tras 24 y 48 h de reacción a 25 y 37°C pueden verse en la Figura 9.2.

Aunque a un nivel cualitativo, se puede comprobar nuevamente que el grado de reacción para cada tiempo, reflejado en la disminución del contenido de α -TCP y el aumento de fase apatítica, es superior a 37°C que a 25°C.

a)



b)

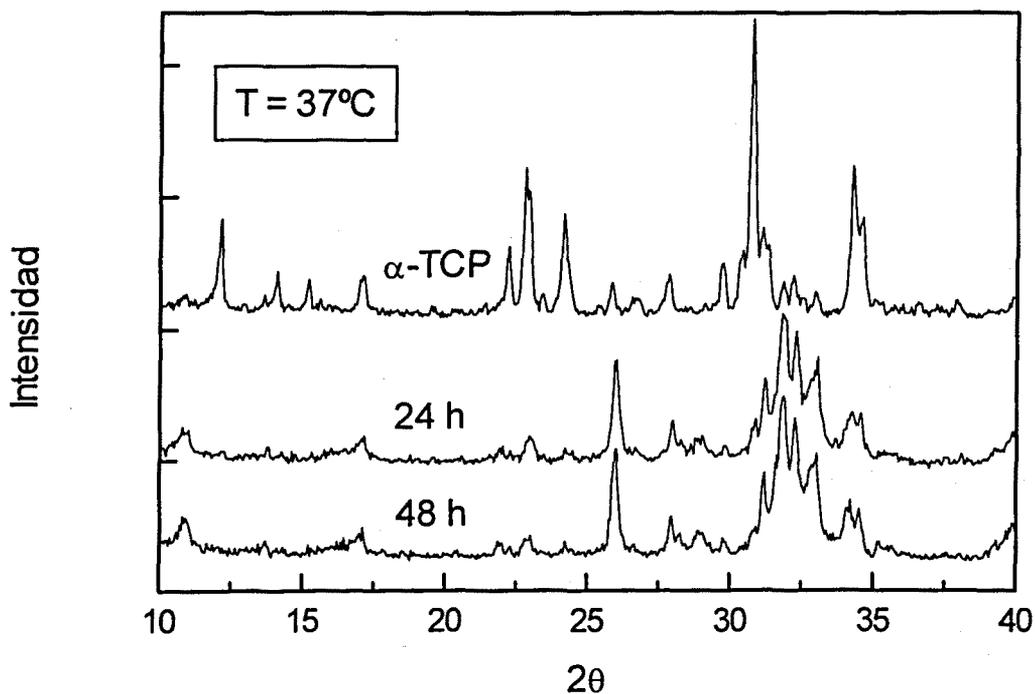


Figura 9.2.- Diagramas de difracción de: (a) el polvo inicial del cemento, formado por α -TCP con un contenido aproximado de un 15% de β -TCP y el cemento después de 24 y 48 h de reacción a 25°C ; b) el polvo inicial y el cemento después de 24 y 48 h de reacción a 37°C .

9.3.4. Microestructura

Las micrografías de las microestructuras observadas en las superficies de fractura del cemento pueden verse en las figuras 9.3a) - 9.3d) y 9.4a) - 9.4d). Las figuras 9.3 a) y b) corresponden al cemento conservado durante 24 h en solución salina a 25°C. Se observan claramente algunos gránulos de α -TCP, rodeados por pequeños cristales de la fase apatítica, que precipitan a su alrededor, cubriéndolos y formando una morfología característica, en forma de cáscara. Después de 48 h de reacción la microestructura ha evolucionado, como puede observarse en las Figuras 9.3 c) y d). Se detectan menos gránulos de α -TCP, y en su lugar se observan algunos cristales en forma de placas, mayores que los detectados después de 24 h de reacción dentro de las cavidades previamente ocupadas por los gránulos. Aunque la morfología de estos cristales difiere claramente de los que aparecían tras 24 h de reacción, que siguen detectándose a las 48 h formando las cáscaras que envolvían los gránulos, hay que señalar que la única fase detectada por difracción de rayos X además de los reactivos fue apatita.

En las Figuras 9.4 a) y b) se observa la microestructura que se forma en el cemento después de 24 h de reacción a 37°C. Comparándolas con las Figuras 9.3 a) y b) parece claro que el grado de transformación del α -TCP es mayor, puesto que se encuentran pocos gránulos presentes. Sin embargo, la muestra presenta la misma estructura en forma de cáscaras, y algunos cristales grandes aparecen ya junto a los pequeños que forman las envolturas. Después de 48 h a temperatura fisiológica, los cambios observados son pequeños comparados con la microestructura observada después de 24 h a 37°C, como se muestra en las Figuras 9.4 c) y d).

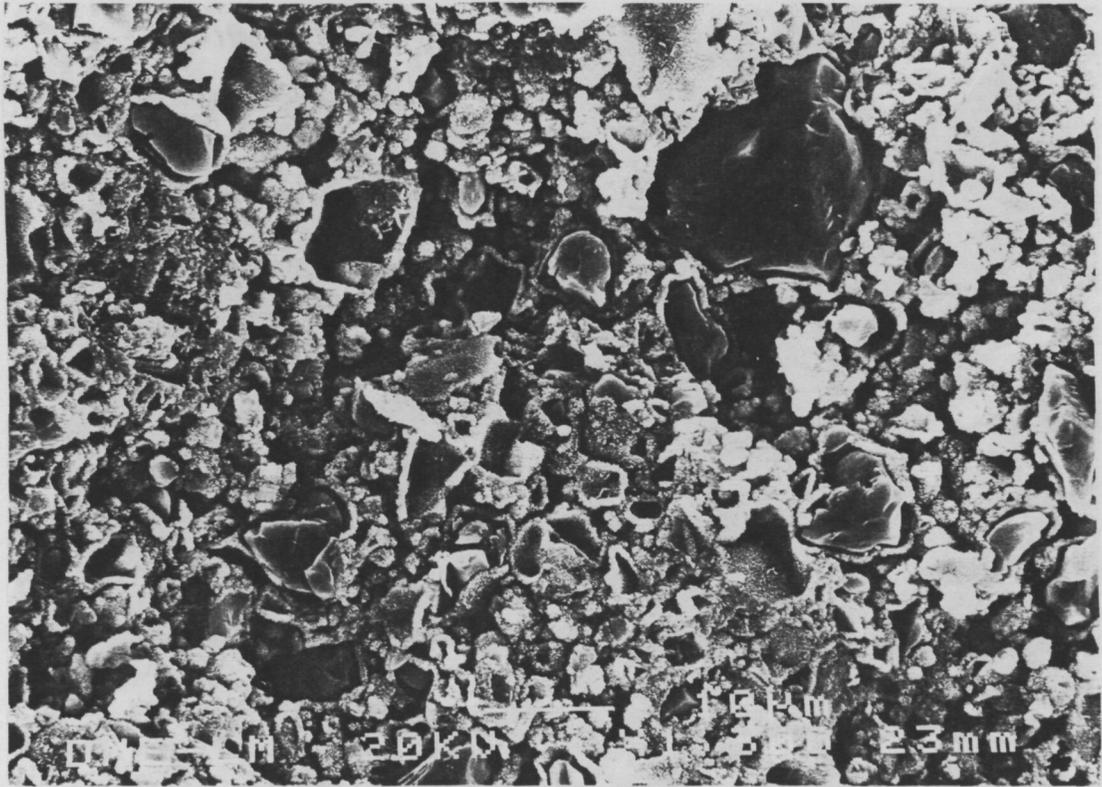


Figura 9.3 a).- Microestructura obtenida mediante MEB de la superficie de fractura de una muestra después de 24 h de reacción a 25°C.

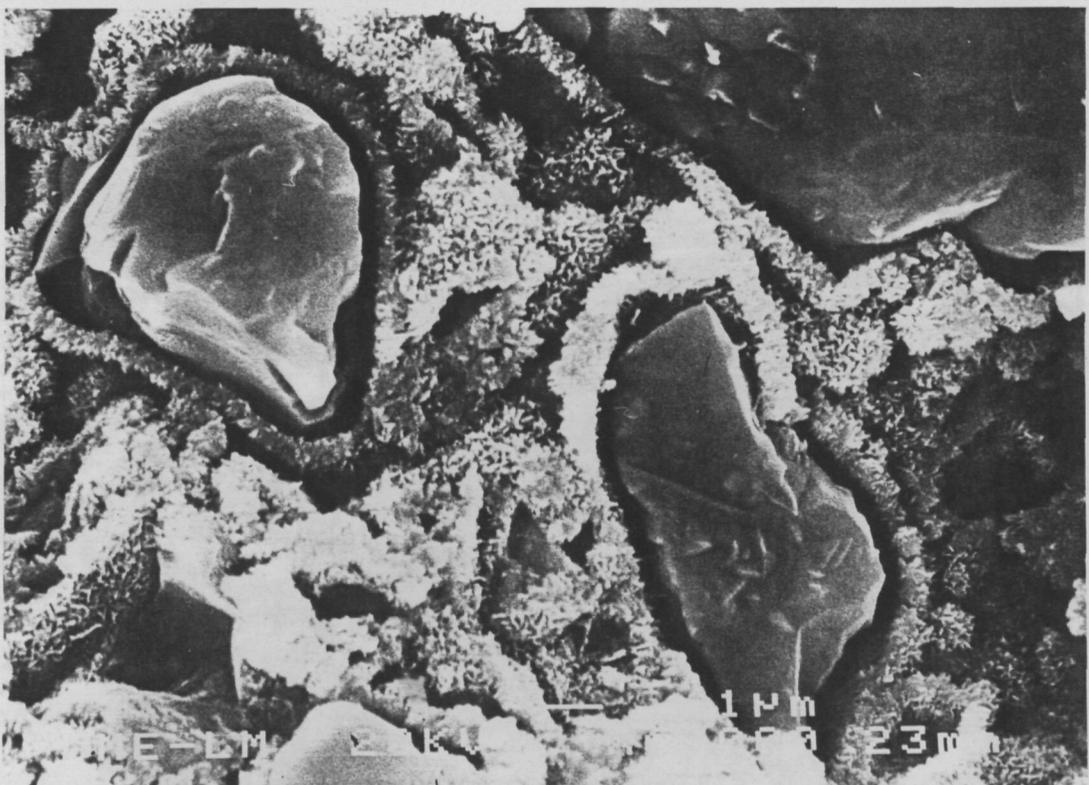


Figura 9.3 b).- La misma muestra (24 h a 25°C) a mayores aumentos. Se observan claramente tres partículas de α -TCP rodeadas por una capa de pequeños cristales.

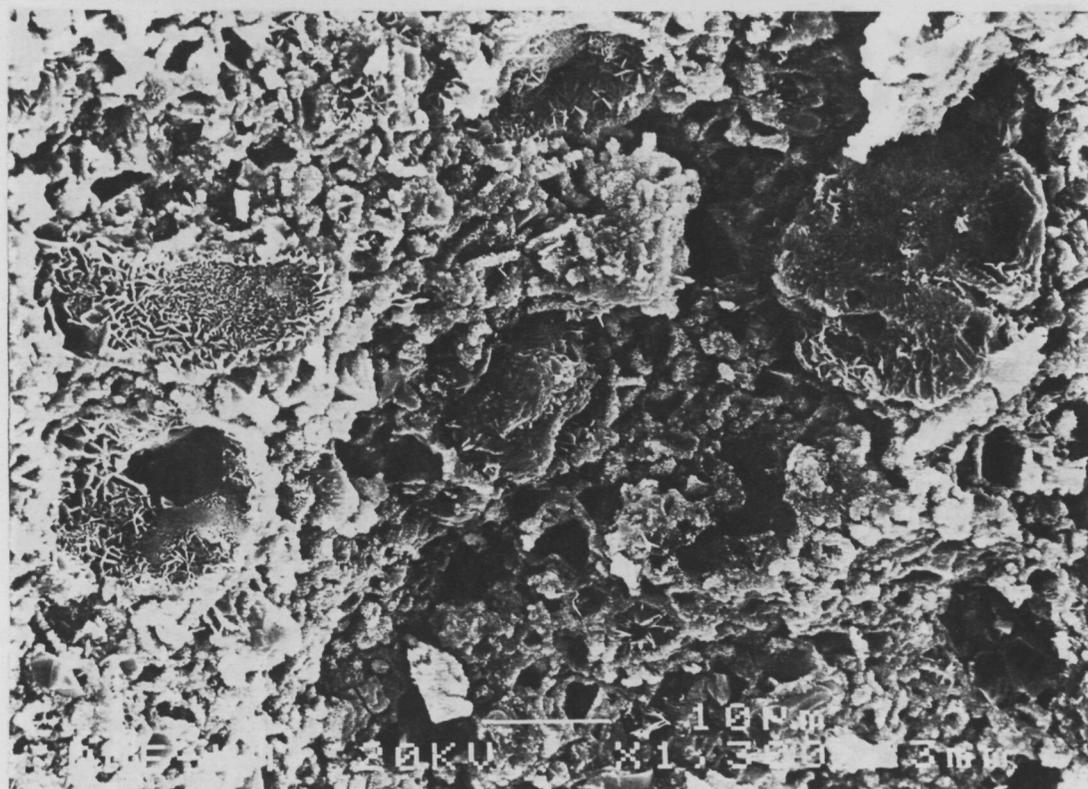


Figura 9.3 c).- Microestructura obtenida mediante MEB de la superficie de fractura de una muestra después de 48 h de reacción a 25°C.

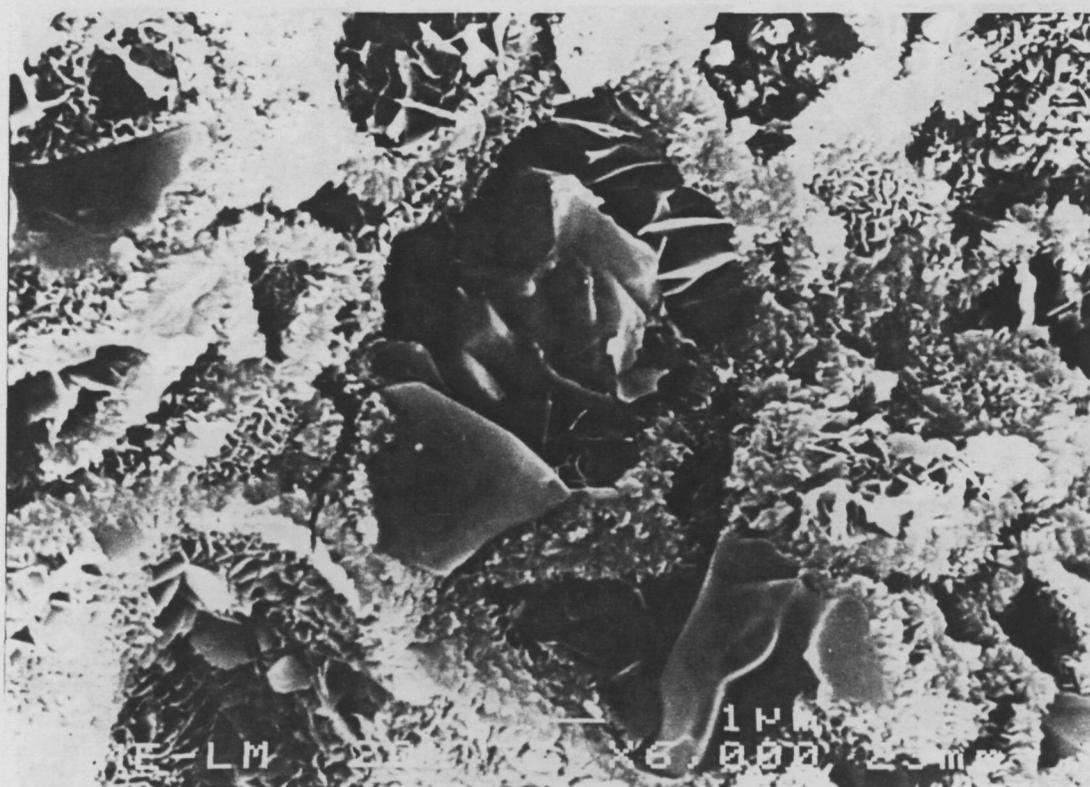


Figura 9.3 d).- La misma muestra (48 h a 25°C) a mayores aumentos.

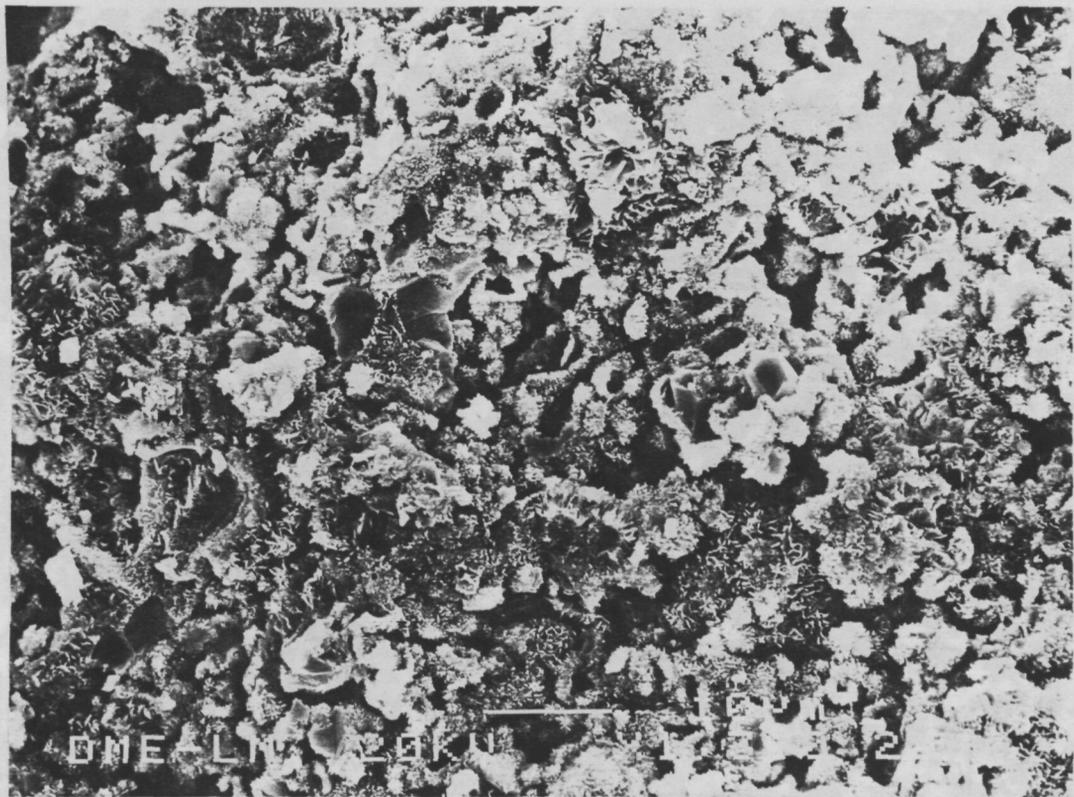


Figura 9.4 a).- Microestructura obtenida mediante MEB de la superficie de fractura de una muestra después de 24 h de reacción a 37°C.

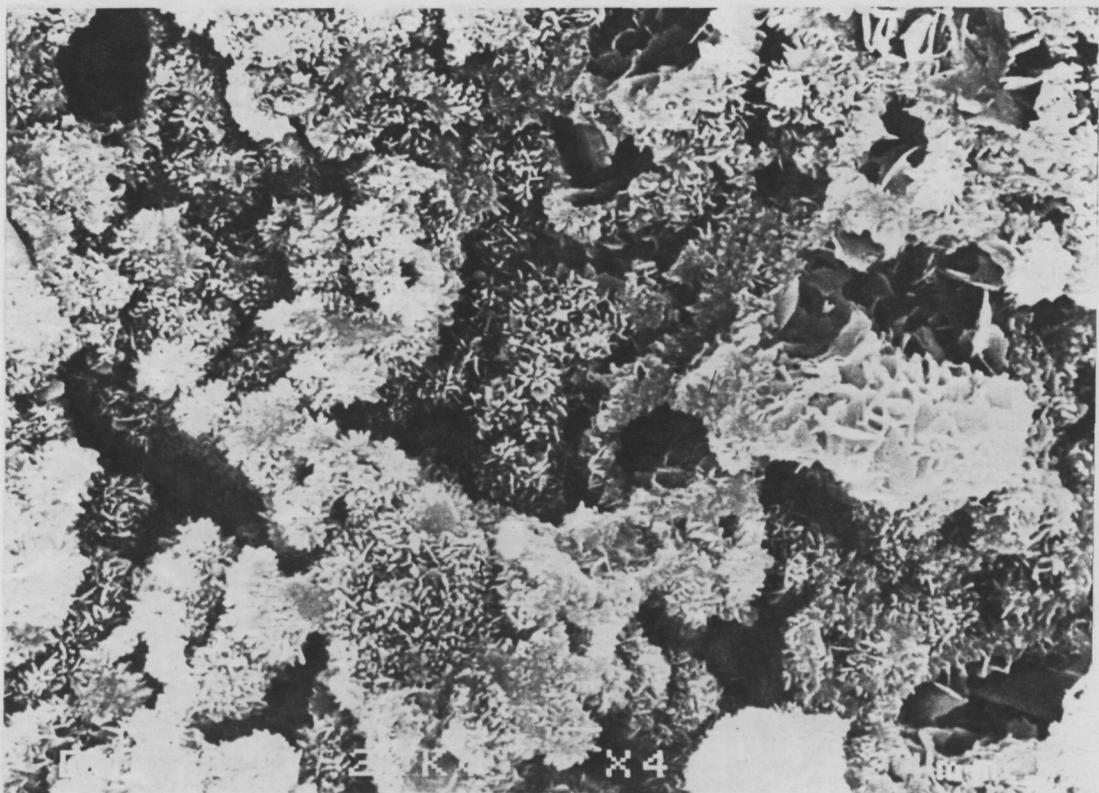


Figura 9.4 b).- La misma muestra (24 h a 37°C) a mayores aumentos.

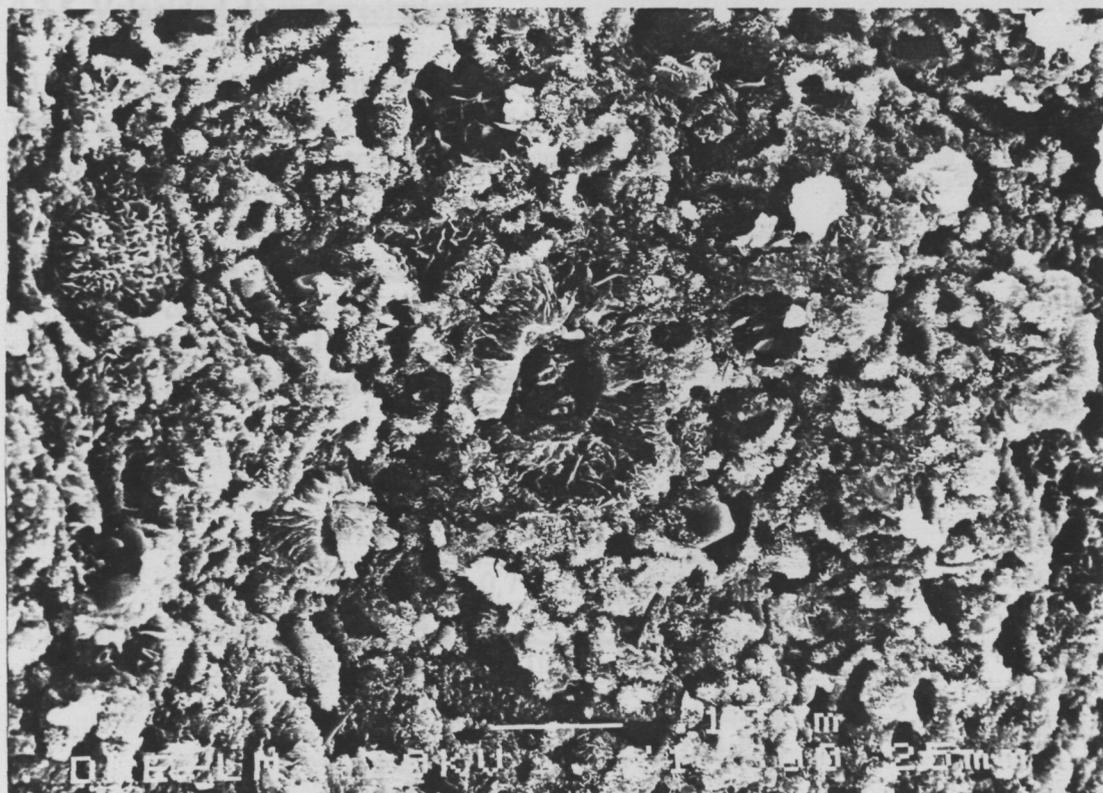


Figura 9.4 c).- Microestructura obtenida mediante MEB de la superficie de fractura de una muestra después de 48 h de reacción a 37°C.

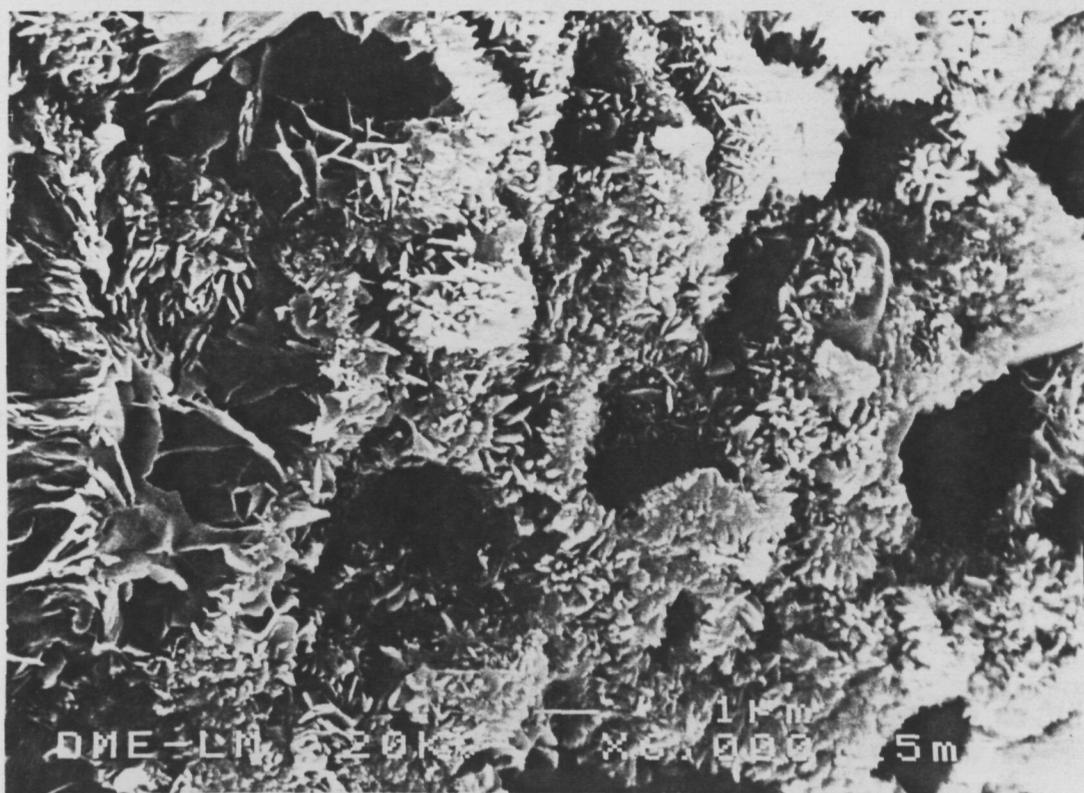


Figura 9.4 d).- La misma muestra (48 h a 37°C) a mayores aumentos.

9.3.5. Velocidad de endurecimiento

El efecto que ejerce la temperatura sobre la velocidad de endurecimiento del cemento puede verse en la Tabla 9.2 y en la Figura 9.5, donde se representa la resistencia a la compresión del cemento tras ser almacenado durante distintos periodos de tiempo en solución de Ringer a 25 ó 37°C.

Tabla 9.2.- Resistencia a la compresión alcanzada por el cemento después de distintos periodos de tiempo en solución de Ringer a 37°C y a 25°C. Entre paréntesis se escribe la desviación típica de la media.

t (h)	C (25°C) MPa	C (37°C) MPa
1	0,5 (0,03)	1,2 (0,04)
2	0,7 (0,02)	4,9 (0,2)
4	0,9 (0,05)	6,9 (0,5)
8	1,6 (0,07)	20,3 (0,8)
16	3,9 (0,1)	29,1 (1)
24	----	32,7 (1,8)
32	9,6 (0,4)	36,2 (2,1)
64	19,6 (1,2)	39,4 (1,3)
96	30,6 (0,8)	----
360	37,1 (0,4)	37,9 (1,5)

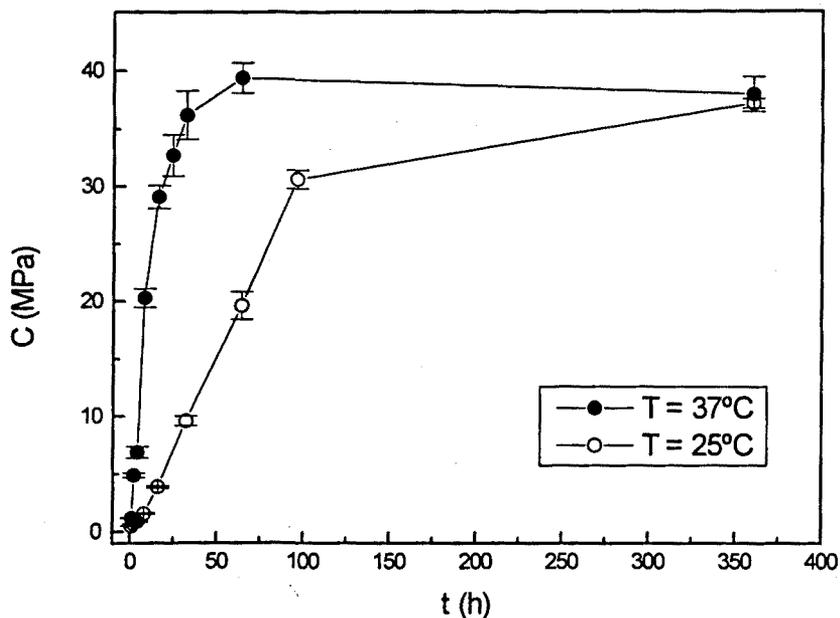


Figura 9.5.- Curva de endurecimiento del cemento conservado en solución de Ringer a 25 y 37°C. Se representa la evolución de la resistencia a la compresión C del cemento en función del tiempo de reacción.

Aunque el valor alcanzado tras 360 h de reacción coincide prácticamente para las dos temperaturas, el cemento endurece más rápidamente cuando está a temperatura corporal que cuando se conserva a temperatura ambiente. Mientras que a 37°C se puede afirmar que en 24 h alcanza más del 85% de la resistencia máxima, a 25°C el valor alcanzado no llega a ser el 35% del valor máximo.

9.4. DISCUSIÓN

Una primera consecuencia que se puede extraer de los resultados obtenidos es que los pocos grados de diferencia que hay entre la temperatura ambiente y la temperatura fisiológica, que no son más que 12°C si tomamos 25°C para la temperatura ambiente y 37°C para la fisiológica, tienen una influencia muy significativa en las propiedades de fraguado y endurecimiento del cemento. En este caso, como se deduce de la Tabla 9.1, el comportamiento a temperatura corporal mejora las propiedades del cemento, al reducir el tiempo de cohesión y los tiempos de fraguado.

El incremento de la velocidad de reacción con la temperatura a que parecen apuntar las propiedades de fraguado del cemento se ve confirmado por los resultados obtenidos mediante calorimetría, en los que se observa que el periodo de tiempo que transcurre hasta que el intercambio de calor se hace indetectable se reduce en un factor 5 al pasar de 25 a 37°C. Como ya se ha mencionado, la misma tendencia fue observada por P.W. Brown a partir de estudios calorimétricos de la formación de CDHA a partir de TTCP y DCP, aunque en este caso la reducción del tiempo requerido para que el intercambio de calor se hiciera indetectable era sólo de un factor 2,5 al pasar de 25 a 37°C [2]. Hay que precisar que el hecho de que el sistema experimental empleado no detecte intercambio de calor después de un tiempo de reacción t_r no significa que la reacción se haya completado en este tiempo [2].

En efecto, en la Figura 9.1 se observa que cuando la reacción tiene lugar a 37°C deja de detectarse intercambio de calor tras unas 6 h de reacción. Sin embargo, los estudios paralelos de difracción de rayos X (Figura 9.2) indican la presencia de α -TCP después de 24 e incluso 48 horas de reacción, lo que significa que la reacción se prolonga más allá de este tiempo. La explicación de esta aparente contradicción puede estar en que, como se ha mostrado en el Capítulo 4, la velocidad de reacción disminuye de forma importante a medida que aumenta el tiempo de reacción, disminuyendo por tanto la cantidad de calor intercambiada por unidad de tiempo, que se hace indetectable transcurrido un periodo inicial. Esta disminución de la velocidad de reacción con el tiempo se explica por el mecanismo de reacción que tiene lugar, según el cual, como se muestra en las micrografías de las Figuras 9.3 y 9.4, la fase producto que precipita aísla progresivamente al reactivo, dificultando cada vez más su posterior transformación.

Por otra parte, otro factor que puede tener influencia en la divergencia de los resultados obtenidos mediante calorimetría es el dispositivo experimental empleado para las medidas calorimétricas. Durante la reacción dentro del calorímetro la muestra, aunque en una cavidad cerrada para evitar la evaporación de agua, no está sumergida en una solución salina, como lo están las que se preparan para hacer el análisis por difracción de rayos X o por microscopía electrónica. Esto hace que la cantidad de agua disponible

para la hidrólisis del cemento sea inferior en el primer caso, pudiendo producir una deceleración de la reacción o incluso una interrupción prematura. Los factores enumerados hacen que, como se ha señalado anteriormente, las medidas calorimétricas que se han llevado a cabo, aunque son valiosas e ilustrativas, tengan un valor orientativo, no de carácter absoluto sino comparativo entre las dos temperaturas estudiadas.

En cualquier caso, todas las técnicas empleadas coinciden en señalar que se produce un aumento de la velocidad de hidrólisis del cemento al aumentar la temperatura. Como se ha descrito anteriormente (cfr. Capítulo 4), este proceso consiste en primer lugar en la disolución del α -TCP, seguida por la precipitación de hidroxiapatita deficiente en calcio. Cabría preguntarse por tanto si ambos procesos se ven favorecidos por un incremento de la temperatura, o, de manera más general, en qué medida cada uno de estos procesos se ve afectado por la temperatura. Es un hecho conocido que, en el rango de bajas temperaturas, algunos fosfatos de calcio, como el DCPD, la hidroxiapatita y el β -TCP tienen coeficientes térmicos de solubilidad negativos [10-14], es decir, su solubilidad disminuye al aumentar la temperatura. Sin embargo, existen pocos datos en la literatura sobre la solubilidad del α -TCP en concreto. L.C. Chow da como referencia para la constante del producto de solubilidad (K_{ps}) el mismo valor, de $3,24 \cdot 10^{-26}$, a 25 y a 37°C [15,16]. Por otra parte, como se ha mencionado anteriormente, para un mismo valor de pH disminuye la solubilidad de la hidroxiapatita al aumentar la temperatura [16]. Por ejemplo, un aumento de 25 a 60°C a pH 7 produce una disminución de la solubilidad de la hidroxiapatita en un factor 2,6. Si es cierto que la solubilidad del α -TCP no varía en este intervalo de temperaturas, esto supondría una mayor fuerza impulsora (*driving force*) para la precipitación de la fase producto del cemento, lo que explicaría la mayor velocidad de reacción observada. Hay que precisar, sin embargo, que no se conoce con exactitud la isoterma de solubilidad de la hidroxiapatita deficiente en calcio, y aunque se puede suponer un comportamiento análogo respecto a la temperatura al que presenta la hidroxiapatita, no es posible extraer conclusiones precisas en este sentido.

Lo que sí está comprobado es que con la conservación del cemento a temperatura fisiológica se obtiene un comportamiento mecánico más adecuado para su aplicación como biomaterial. A 37 °C se acelera el proceso de endurecimiento, como se muestra en la Figura 9.5, produciéndose una consolidación más rápida de la pasta, y haciendo posible que pueda soportar sollicitaciones mecánicas en un tiempo más corto. Por ejemplo, si el cemento endurece a 25°C el valor de la resistencia a la compresión que soporta después de 8 h de reacción es de unos 2 MPa. En cambio, el valor alcanzado tras 8 h de reacción a 37°C supera los 20 MPa.

Así pues, en general hay que señalar la importancia de llevar a cabo los ensayos *in vitro* a temperatura fisiológica, puesto que los pocos grados que separan la temperatura corporal de la temperatura ambiente tienen un efecto claramente significativo en el comportamiento del cemento. Sus propiedades de fraguado y endurecimiento varían notablemente, y en el caso de su aplicación como biomaterial puede decirse que el efecto ejercido por las condiciones de temperatura del organismo humano es claramente positivo.

REFERENCIAS

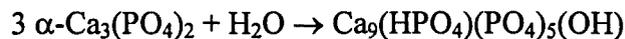
1. M.T. Fulmer, P.W. Brown, "Effects of temperature on the formation of hydroxyapatite", *J. Mater. Res.* **8** (1993), 1687-1696.
2. P.W. Brown and M.T. Fulmer, "Kinetics of hydroxyapatite formation at low temperature", *J. Amer. Ceram. Soc.* **74** (1991) 934-940.
3. K.S. TenHuisen, P.W. Brown, "The kinetics of calcium deficient and stoichiometric hydroxyapatite formation from $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Ca}_2(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ", *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **7** (1996) 309-316.
4. P.W. Brown, M. Fulmer, "The effects of electrolytes on the rates of hydroxyapatite formation at 25 and 38°C", *J. Biomed. Mater. Res.* **31** (1996), 395-400.
5. W.E. Brown and L.C. Chow, US Patent 4 518 430, May 21 (1985).
6. Y. Fang, D.K. Agrawal, D.M. Roy, R. Roy and P.W. Brown, "Ultrasonically accelerated synthesis of hydroxyapatite", *J. Mater. Res.* **7** (1992) 2294-2298.
7. L. Xie, E.A. Monroe, "The hydrolysis of tetracalcium phosphate and other calcium orthophosphates", en T. Yamamuro, L.L. Hench y J. Wilson (Eds.), "Handbook of bioactive ceramics, Vol. II: Calcium Phosphate and Hydroxyapatite ceramics", CRC Press, Boca Raton, Florida (1990), 29-37.
8. H. Monma, T. Kanazawa, "The hydration of α -Tricalcium Phosphate", *Yogo-kyokai-shi* **84** (1976) 209-213.
9. H. Monma, M. Goto, T. Konmura, "Effect of additives on hydration and hardening of tricalcium phosphate", *Gypsum and Lime* **188** (1984) 11-16.
10. S.S. Feng, T.J. Rockett, *J. Am Ceram. Soc.* **62** (1979), 619-620.
11. T.M. Gregory, E.G. Moreno, J.M. Petal, W.E. Brown, *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **78A** (1974), 667-674.
12. J. Van Wazer, "Phosphorous and its compounds, Vol. I: Chemistry", Interscience Publishers, Nueva York (1958).
13. H. McDowell, T.M. Gregory, W.E. Brown, "Solubility of $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ at 5, 15, 25 and 37°C", *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **81A** (1977) 273-281.
14. G. Vereecke, J. Lemaître, "Calculation of the solubility diagrams in the system $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-KOH-HNO}_3\text{-CO}_2\text{-H}_2\text{O}$ ", *Journal of Crystal Growth* **104** (1990) 820-832.

15. L.C. Chow, "Development of Self-Setting Calcium Phosphate Cements", *Journal of the Ceramic Society of Japan. Int. Edition* **99** (1991) 927-936.
16. B.O. Fowler, S. Kuroda, "Changes in heated and in Laser-irradiated human tooth enamel and their probable effects on solubility", *Calcif. Tissue Int.* **38** (1986) 197-208.

CONCLUSIONES

1. El estudio estadístico llevado a cabo mediante un diseño factorial indica que las variables de procesamiento del cemento que reducen los tiempos de fraguado tienden a reducir simultáneamente la resistencia a la compresión, haciendo necesario llegar a un compromiso entre estas dos respuestas. Dentro del rango de variación de los niveles seleccionados, unas condiciones que permiten obtener un cemento con características que satisfacen los requisitos clínicos son las siguientes: a) utilización de una solución al 2,5% en peso de Na_2HPO_4 como fase líquida; b) bajo contenido de semilla (PHA), del orden del 2% en peso; c) relación líquido/polvo = 0,32 ml/g; d) protocolo de molido 8-30-30.

2. El fraguado del cemento se debe a la hidrólisis del α -TCP. Las partículas de α -TCP se disuelven, y a partir de la disolución saturada precipita CDHA según la reacción:



El producto de la reacción es hidroxiapatita deficiente en calcio de baja cristalinidad, similar a las apatitas biológicas.

3. Tanto el porcentaje de reacción como la resistencia a la compresión del cemento aumentan inicialmente de forma lineal con el tiempo de reacción, alcanzando posteriormente un nivel de saturación.
4. A partir de las relaciones observadas entre la profundidad y el tiempo de reacción, es posible afirmar que son dos los mecanismos que controlan la cinética de hidratación, cada uno de ellos en un período de tiempo determinado: a) en la primera etapa, entre 0 y 16 horas, la profundidad de reacción aumenta proporcionalmente con el tiempo, y la reacción estaría controlada por la reacción sólido-líquido; b) a partir de 16 horas la profundidad de reacción aumenta en función de la raíz cuadrada del tiempo, implicando que la reacción estaría controlada por la difusión del líquido por la capa de producto que envuelve las partículas de reactivo.
5. Los estudios microestructurales confirman los mecanismos de transformación descritos. En los estadios iniciales se observan las partículas de α -TCP recubiertas por una capa de pequeños cristales de la fase producto, que se interpone entre la partículas de reactivo anhidro y la fase líquida. A medida que avanza la reacción, aumenta el espesor de esta capa, haciendo más difícil la difusión del líquido, hasta provocar un cambio en el mecanismo controlante del proceso, con la consiguiente disminución de la velocidad de reacción.
6. Los tiempos de fraguado y el tiempo de cohesión se reducen al disminuir el tamaño de partícula del polvo cemento. El aumento de superficie específica del polvo produce: a) un incremento en la velocidad de reacción en las etapas iniciales, en las que se observa una relación lineal entre el porcentaje de reacción y el tiempo; b) la

- extensión de este periodo lineal hasta valores más elevados del porcentaje de reacción.
7. La velocidad de endurecimiento del cemento aumenta al disminuir el tamaño de partícula del polvo, especialmente en las etapas iniciales. El efecto de la granulometría del polvo sobre la resistencia a la compresión tiende a disminuir a medida que aumenta el tiempo de reacción, siendo la resistencia final muy similar para los cementos con distintos tamaños de partícula del polvo.
 8. La resistencia a la compresión del cemento aumenta linealmente con el porcentaje de reacción del α -TCP para distintos tamaños de partícula del polvo. Sin embargo, no es posible ajustar un único modelo que relacione la resistencia a la compresión con el porcentaje de reacción, sino que hay que adoptar modelos distintos en función del tamaño de partícula del cemento. Esto indica que existen otros factores, además del porcentaje de reacción, que influyen en la evolución de la resistencia mecánica del cemento. Entre estos factores hay que señalar el efecto de la microestructura.
 9. El tamaño de los cristales de la fase precipitada es más pequeño para el cemento cuya fase en polvo tiene un tamaño de partícula inferior. Esto se puede atribuir al hecho de que el cemento con mayor superficie específica de reacción produce una solución con un mayor grado de sobresaturación que el que tiene una superficie específica más baja. En principio, una solución más sobresaturada lleva a la formación de más núcleos, precipitando muchos cristales de pequeño tamaño, que se añadirán a las semillas de PHA ya presentes en el cemento.
 10. La presencia de algún tipo de semilla no es indispensable para que el cemento fragüe en condiciones de temperatura y humedad similares a las fisiológicas. Sin embargo, la adición de semillas de hidroxiapatita de elevada superficie específica produce una disminución en los tiempos de cohesión y de fraguado del cemento siempre y cuando el porcentaje añadido sea inferior a un valor crítico, por encima del cual la pasta deja de ser trabajable. El efecto de la semilla se debe atribuir no sólo al efecto acelerante de la reacción debido a la nucleación heterogénea, sino a otros factores de orden físico, derivados del aumento de la superficie específica global del polvo del cemento.
 11. La adición de semillas de hidroxiapatita produce una disminución de la resistencia a la compresión alcanzada por el cemento. Esta disminución es mayor cuanto mayor es el porcentaje de semilla añadido. Sin embargo, hay que tener en cuenta, además de la cantidad de semilla, otros factores que influyen en los efectos producidos, como la microestructura (morfología y tamaño de los cristales empleados como germen), la composición o las características superficiales del material semilla.
 12. El empleo de una solución de Na_2HPO_4 acelera la transformación del α -TCP a CDHA en las primeras horas de reacción. Este efecto es más importante cuando el cemento no contiene semillas. Por otra parte, tanto si el cemento contiene semillas como si no las contiene, cuando se utiliza como fase líquida agua destilada el porcentaje de transformación al cabo de 360 h no llega a ser del 100%. En cambio,

cuando la fase líquida es una solución de Na_2HPO_4 la transformación se completa en 360 h.

13. La solución de Na_2HPO_4 tiende a reducir el tiempo de cohesión y el tiempo final de fraguado y acelera la adquisición de resistencia mecánica en las etapas iniciales de la reacción, tanto si el cemento contiene como si no contiene semillas. En cuanto al valor de saturación de la resistencia, las tendencias son inversas según el cemento contenga o no semilla. Mientras la utilización de la solución de Na_2HPO_4 produce una reducción del 50% en la resistencia final en presencia de un 2% de PHA, la resistencia final del cemento sin semillas es superior cuando se utiliza dicha solución en lugar de agua. También en el tiempo inicial de fraguado, aparece una interacción entre estas dos variables.
14. En cuanto a la necesidad y/o conveniencia desde un punto de vista tecnológico, del empleo de una solución de Na_2HPO_4 como acelerante, y de un material que actúe como semilla, hay que señalar que: a) considerando exclusivamente la resistencia mecánica final obtenida, la mejor formulación es la que contiene un 2% de semilla y no contiene acelerante. Sin embargo, los tiempos de fraguado son excesivamente largos, y la velocidad de endurecimiento es muy lenta durante las primeras horas; b) la formulación que no contiene semilla y que en cambio emplea una solución de Na_2HPO_4 permitiría acelerar el endurecimiento, pero persiste el problema de los tiempos de fraguado; c) La utilización simultánea de semilla y acelerante permite obtener tiempos de cohesión y fraguado aceptables y una velocidad de endurecimiento elevada en las primeras horas de reacción. A cambio de estas ventajas, disminuye la resistencia final alcanzada por el cemento.
15. El contacto del cemento con soluciones acuosas que simulan los fluidos corporales y el plasma sanguíneo, a la temperatura fisiológica no afecta a sus propiedades de fraguado ni a su comportamiento mecánico.
16. El cemento tolera cantidades relativamente elevadas de hidroxiapatita sinterizada, de pirofosfatos o de β -TCP sin que se modifiquen sensiblemente sus propiedades. Esto implica que su efectividad no depende de manera crítica del procedimiento de preparación del α -TCP, que puede introducir ligeras variaciones en su estequiometría o en el contenido de su fase alotrópica (β -TCP).
17. Un incremento de temperatura de 25°C (temperatura ambiente) a 37°C (temperatura fisiológica) ejerce una influencia significativa en las propiedades de fraguado y endurecimiento del cemento. Al aumentar la temperatura se observa una reducción del tiempo de cohesión y los tiempos de fraguado del cemento y un incremento en la velocidad de reacción. Como consecuencia, a temperatura fisiológica se acelera el proceso de endurecimiento, produciéndose una consolidación más rápida de la pasta, y haciendo que pueda soportar sollicitaciones mecánicas en un tiempo más corto.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los resultados obtenidos hasta el momento permiten disponer de un cemento que presenta unas propiedades adecuadas para su utilización como biomaterial. En general, el material puede ser utilizado en el campo de la cirugía ortopédica y la traumatología, y de la odontología y cirugía maxilofacial, en aplicaciones en las que no existan sollicitaciones de carga importantes, como material de relleno de cavidades y favorecedor de la regeneración ósea.

Aunque se han llevado a cabo ya estudios sobre la biocompatibilidad del material, que han puesto de manifiesto su carácter bioactivo (cfr. apartado 1.3.5), es importante estudiar con más detalle su comportamiento *in vivo*, con el fin de determinar algunos aspectos importantes, como la velocidad a la cual el cemento se reabsorbe y es reemplazado por tejido óseo. Actualmente se están llevando a cabo este tipo de estudios con distintos modelos animales, en varios laboratorios europeos.

En relación con la bioactividad del cemento, puede ser interesante el estudio del efecto de la adición de algunas sustancias que puedan acelerar la reabsorción del material, tanto inorgánicas, como el sulfato cálcico o algunos biovidrios, como orgánicas, como ciertos polímeros reabsorbibles. Estas adiciones podrían representar simultáneamente una vía de mejora de algunas propiedades mecánicas del cemento.

Otra línea de investigación futura son las propiedades reológicas del cemento, como la viscosidad y la trabajabilidad de la pasta fresca, con el fin de controlar los parámetros que permitan obtener formulaciones inyectables.

Un aspecto en el que sería interesante profundizar es la influencia de la porosidad del cemento tanto en sus propiedades mecánicas como en su bioactividad.

También en relación con el comportamiento biológico del cemento puede ser de interés el estudio de la adición de factores de crecimiento o de proteínas inductoras del crecimiento óseo en la composición del cemento, como la proteína morfogenética del hueso (BMP), que pueden contribuir a una potenciación de la bioactividad del material.

El campo de aplicación relacionado con la liberación de fármacos presenta también un indudable interés, por las propiedades de manejabilidad del cemento, que se añaden a su excelente biocompatibilidad. De ahí que se perfile como una línea futura de investigación, con aplicaciones prometedoras.

Estas perspectivas de posibles aplicaciones que deben ser exploradas, junto a muchas otras que pueden ir surgiendo a medida que se avance en la optimización del cemento, permiten afirmar que, más que un punto final, esta Tesis debe ser el punto de partida de un campo de investigación centrado en el diseño de un biomaterial que se adapte a las necesidades clínicas, y pueda ser transformado en tejido óseo en un tiempo razonable mediante los mecanismos biológicos del propio organismo receptor.

