

**SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Y Al_2O_3 PARA EL
DESARROLLO DE SÓLIDOS POROSOS DE INTERÉS BIOMÉDICO**

Tesis de Maestría en Ciencias Química

CARLOS ANDRÉS GARCÍA NEGRETE

DIRECTOR

CARLOS PAUCAR ALVAREZ, M. Sc, Ph.D(c).

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - SEDE MEDELLÍN

FACULTAD DE CIENCIAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS - QUÍMICA

MEDELLÍN

2009

**SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ Y Al_2O_3 PARA EL
DESARROLLO DE SÓLIDOS POROSOS DE INTERÉS BIOMÉDICO**

CARLOS ANDRÉS GARCÍA NEGRETE

**Trabajo presentado como requisito final para optar por el título de Magíster en
Ciencias - Química**

DIRECTOR

**CARLOS PAUCAR ALVAREZ, M. Sc, Ph.D(c).
DOCENTE, DEDICACIÓN EXCLUSIVA, ESCUELA DE QUÍMICA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA - SEDE MEDELLÍN
FACULTAD DE CIENCIAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS - QUÍMICA
MEDELLÍN**

2009

A mi madre y mi abuela,
Dueñas de todo mi amor y quienes me inspiran para
salir adelante.

A mis sobrinos Alejandra y Samuel,
Que con su ternura han despertado en mi los mas
bellos sentimientos y,

A mi Abuelo,
Mi primer profesor y mi primer amigo, nunca te voy a
olvidar.

AGRADECIMIENTOS

Dado que varias personas y también situaciones, hicieron posible la realización de este trabajo, es mucho lo que tengo que agradecer, espero no excluir a aquellos que de alguna forma estuvieron allí durante el proceso.

Tengo una especial deuda de gratitud con los profesores Carlos Paucar y Claudia García. Ellos prestaron siempre a mi trabajo una excelente asesoría, su forma de trabajo en equipo, junto con su confianza, dedicación y diligencia, me hicieron sentir en todo momento un absoluto respaldo, muchas gracias a los dos.

Agradezco mucho a profesores y funcionarios de la Escuela de Química por todas sus enseñanzas, apoyo o colaboración incondicional, en especial a Elizabeth Pabón, Jorge Correa, Benjamín Rojano, Pilar García, Jair Gaviria, Luz Nelida Loiza, Carlos Guerrero, Andrea Gil, Fernando García, Nancy Vanegas y Claudia Escobar, así como al exprofesor de la escuela, Alejandro Ramirez.

Además, quiero agradecer muy especialmente al profesor Orlando Ruiz del Laboratorio de Suelos, así como a los siguientes profesionales de apoyo de la facultad de minas: Cesar Isaza, Juan David Ospina y Adrian Gómez. Su oportuna y valiosa colaboración en la realización de algunos ensayos, permitieron mantener el proyecto dentro de los plazos estipulados.

Mis más sinceros agradecimientos a la Universidad Nacional de Colombia y en particular, a la dirección nacional de investigaciones (DINAIN) por el respaldo a los proyectos en ejecución. Substitutos óseos conformados a partir de alumina Al_2O_3 infiltrada con nanopartículas de fosfato de calcio $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ **código** 7258 y síntesis de nanopartículas de $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ y Al_2O_3 para el desarrollo de sólidos porosos de interés biomédico **código** 10099

De igual manera, agradezco a Colciencias por el apoyo recibido, a través del programa Jóvenes Investigadores. El respaldo recibido, no solo me dio tranquilidad, también permitió centrar mis intereses solo en la investigación.

Gracias también a mis compañeros del laboratorio de cerámicos, entre ellos, Emigdio Mendoza, Jorge Izquierdo y Juan Montoya. De todos ellos, así como de parte de Omar Gutiérrez y Paola Villegas recibí, en incontables situaciones, una colaboración activa, un espacio para compartir ideas y una motivación constante.

Sin duda, fue una gran bendición tener tantos y tan buenos compañeros en la maestría, muchas gracias a todos pero en especial, a Pilar Aubad, Paula Galeano, Sandra Borja y Yaneth Correa. Los momentos que he compartido con todos ellos, son parte de los mejores recuerdos que guardo en mi memoria.

Igualmente, expreso mi más profundo agradecimiento a mis compañeros de lucha diaria, Hector Espitia, Luis Oviedo, Rafael Hernández y Gloria Doria. Lo que he aprendido y compartido con todos ellos hacen de mí una mejor persona, muchas gracias amigos.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN GENERAL.....	1
RESUMÉN GENERAL.....	3
CAPÍTULO I. ASPECTOS FUNDAMENTALES SOBRE MINERALES DEL GRUPO APATITA, ÓXIDO DE ALUMINIO Y SUSTITUTOS ÓSEOS.....	4
1.1. MINERALES DEL GRUPO APATITA.....	5
1.1.1. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA.....	7
1.2. ÓXIDO DE ALUMINIO.....	12
1.2.1 SÍNTESIS DE α -ALÚMINA.....	13
1.3. SUSTITUTOS ÓSEOS.....	15
1.3.1. SUSTITUTOS ÓSEOS ARTIFICIALES.....	17
1.3.1.1. SUSTITUTOS ÓSEOS CON MATRIZ BIOINERTE DE REFUERZO.....	17
1.3.1.2. SUSTITUTOS ÓSEOS BASADOS EN NANOPARTÍCULAS.....	20
1.4. REFERENCIAS.....	21
CAPÍTULO II. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y SÓLIDOS POROSOS.....	25
2.1. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA.....	26
2.2. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ALÚMINA.....	27
2.3. OBTENCIÓN DE MATRICES POROSAS DE ALÚMINA.....	28
2.4. OBTENCIÓN DE SÓLIDOS POROSOS DE HIDROXIAPATITA – ALÚMINA.....	30
2.5. REFERENCIAS.....	32
CAPÍTULO III. CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS.....	33
3.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	34
3.2. ESPECTROSCOPIA INFRAROJA CON TRANSFORMADA DE FOURIER.....	37
3.3. ANÁLISIS TÉRMICO.....	40
3.4. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y DE FUERZA ATÓMICA.....	43
3.5. DISPERSIÓN DINÁMICA DE LUZ.....	51
3.6. FISISORCIÓN DE NITRÓGENO.....	55
3.7. CONCLUSIONES.....	58

3.8. REFERENCIAS.....	59
CAPÍTULO IV. CARACTERIZACIÓN DE SÓLIDOS POROSOS.....	61
4.1. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO.....	62
4.2. DENSIDAD Y POROSIDAD.....	67
4.3. RESISTENCIA A LA COMPRESIÓN.....	69
4.4. PRUEBAS DE LIBERACIÓN DE IONES CALCIO Y FOSFATO.....	71
4.5. ENSAYOS DE BIOACTIVIDAD <i>IN-VITRO</i>	74
4.6. CONCLUSIONES.....	79
4.7. REFERENCIAS.....	80
ANEXOS. PRODUCTOS DERIVADOS DE LA TESIS.....	82

INTRODUCCIÓN GENERAL

Existen múltiples razones clínicas y sociales para el desarrollo de sólidos porosos. En el ámbito biomédico, particularmente en el campo de la cirugía ortopédica, algunos sólidos porosos conocidos como sustitutos óseos, desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades osteodegenerativas, traumas y fracturas que comprometen al tejido óseo.

La demanda elevada de sustitutos óseos se satisface parcialmente, mediante el uso de injertos óseos, siendo esta estrategia poco efectiva debido a problemas colaterales como morbilidad del sitio donante, infección, inflamación y transmisión de enfermedades, entre otros. La otra alternativa es el uso de materiales artificiales, esta estrategia ya se está implementando pero requiere de mejoras y de mayor acceso, ya que los pocos productos disponibles, frecuentemente, deben ser importados.

Es así, que en la presente investigación de maestría se presentan algunos avances hacia el logro de dos grandes objetivos con impacto directo sobre lo social, económico y científico: *i)* Síntesis de nanopartículas de hidroxiapatita y alúmina, y *ii)* Orientación de las nanopartículas sintetizadas hacia la formación de sustitutos óseos potenciales, aplicando conocimiento básico proveniente de la química del estado sólido. Las propiedades individuales de las nanopartículas, alta biocompatibilidad en el caso de la hidroxiapatita y elevada resistencia mecánica por parte de la alúmina, hacen de estos materiales de partida, buenos candidatos para el desarrollo de sustitutos óseos.

La estructura de este documento se deriva directamente de la estrategia adoptada para el desarrollo de la investigación. El primer capítulo presenta una sinopsis teórica centrada primordialmente en el contexto específico del trabajo (minerales del grupo apatita, óxido de aluminio y sustitutos óseos), ofreciendo al lector una ubicación temática concreta sin recargar el documento con transcripciones bibliográficas que son de fácil consulta para cualquier interesado. El segundo capítulo describe detalladamente las etapas involucradas

en la síntesis de nanopartículas y sólidos porosos. Los resultados obtenidos en la caracterización de las nanopartículas mediante el uso de técnicas de espectroscopia y microscopia, entre otras, son presentados y discutidos en el capítulo tres. Finalmente, el capítulo cuatro aborda la caracterización de los sólidos porosos mediante el empleo de diversas técnicas instrumentales; pero se enfoca principalmente hacia la evaluación y discusión del potencial de estos materiales como sustitutos óseos.

RESUMEN GENERAL

La presente investigación trata acerca de la síntesis, caracterización y evaluación *in-vitro* del potencial óseo sustituto de sólidos porosos obtenidos a partir de nanopartículas de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y Al_2O_3 .

Las nanopartículas de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y Al_2O_3 fueron sintetizadas mediante los métodos hidrotermal asistido con microemulsiones y metal-formiato respectivamente. Los resultados de la caracterización confirman la efectiva obtención de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ y $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ con una selectividad del 100 %. El tamaño promedio de las partículas de hidroxiapatita se situó en el rango de 65 - 105 nm, mientras que el tamaño promedio de las partículas de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ normalmente se situó en el rango de 366 - 463 nm. Para el caso de los nanopulvos de hidroxiapatita, se encontró que el tamaño de partícula disminuye con el decremento del parámetro W_0 (relación molar agua/ surfactante) mientras que el control simultáneo de la morfología y del tamaño de partícula se puede lograr mediante el ajuste de un único parámetro P_0 , el cual representa la relación molar surfactante/cosurfactante.

Se preparan sólidos porosos de alúmina y del compuesto hidroxiapatita-alúmina mediante infiltración de una espuma comercial de poliuretano con suspensiones de nanopartículas, seguido de tratamientos térmicos. Los sólidos se caracterizaron por medio de técnicas instrumentales, ensayos mecánicos y pruebas en fluido corporal simulado. Los resultados de la caracterización evidencian la formación de sólidos con porosidad interconectada y una morfología de poros que replica en cierta medida la presente en la espuma de partida.

Se obtuvo un sólido poroso de hidroxiapatita-alúmina con características de sustituto óseo promisorio. Estas características son: resistencia a la compresión de 2.1 MPa, densidad de 2.5 g/cm^3 , poros interconectados con un diámetro promedio de alrededor de 350 μm , alta estabilidad de sus iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} en solución de fluido corporal simulado (SBF) y bioactividad *In-vitro*, siendo evidenciada la formación de una nueva fase apatítica de fórmula $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ a los 5 días de inmersión en SBF.

CAPÍTULO I

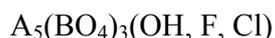
ASPECTOS FUNDAMENTALES SOBRE MINERALES DEL GRUPO APATITA, ÓXIDO DE ALUMINIO Y SUSTITUTOS ÓSEOS

1. ASPECTOS FUNDAMENTALES SOBRE MINERALES DEL GRUPO APATITA, ÓXIDO DE ALUMINIO Y SUSTITUTOS ÓSEOS

1.1. MINERALES DEL GRUPO APATITA

Los minerales del grupo apatita comprenden una familia de fosfatos, vanadatos y arseniatos que tienen estructuras hexagonales o monoclinicas muy similares ([Gómez et al., 2004](#)).

La fórmula general para el grupo apatita es:



En la fórmula, A puede ser un elemento metálico como calcio, bario, sodio, plomo, estroncio, lantano o cerio. Mientras que B puede ser fósforo, vanadio o arsénico.

Entre los minerales mas representativos del grupo apatita, se encuentra la hidroxiapatita, un compuesto de composición $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ que según las condiciones de preparación puede encontrarse a temperatura ambiente, en la simetría monoclinica o la simetría hexagonal. A la estructura cristalina de la hidroxiapatita en el sistema monoclinico, le corresponde un grupo espacial $P2_1/b$; $a = 9.421 \text{ \AA}$, $b = 2a$, $c = 6.881 \text{ \AA}$, mientras que en el sistema hexagonal le corresponde un grupo espacial $P6_3/m$; $a = b = 9.432 \text{ \AA}$, $c = 6.881 \text{ \AA}$ ([Hochrein et al., 2004](#)).

La estructura cristalina de la hidroxiapatita está determinada por la disposición particular de grupos fosfato, átomos de calcio y grupos hidróxilos (figura 1.1). Los grupos fosfato están representados por tetraedros, 2 de cada 5 átomos de calcio ocupan posiciones denominadas Ca1 mientras que, 3 de cada 5 átomos de calcio ocupan posiciones denominadas Ca2 que forman entre si un triangulo, y al interior de cada triangulo se encuentra inmerso un grupo hidróxilo ([Hochrein et al., 2004](#)).

La diferencia básica entre la estructura monoclinica de la hidroxiapatita (parte superior de la figura 1.1) y la estructura hexagonal (parte inferior de la figura 1.1) es que en la primera estructura, la ocupación de los grupos hidróxilos es de 1, mientras que en la segunda estructura es de 0.5. Esto quiere decir que en la estructura hexagonal de la hidroxiapatita, los grupos hidroxilos están igualmente distribuidos por debajo o por encima del plano de los triángulos de calcio (Hochrein et al., 2004).

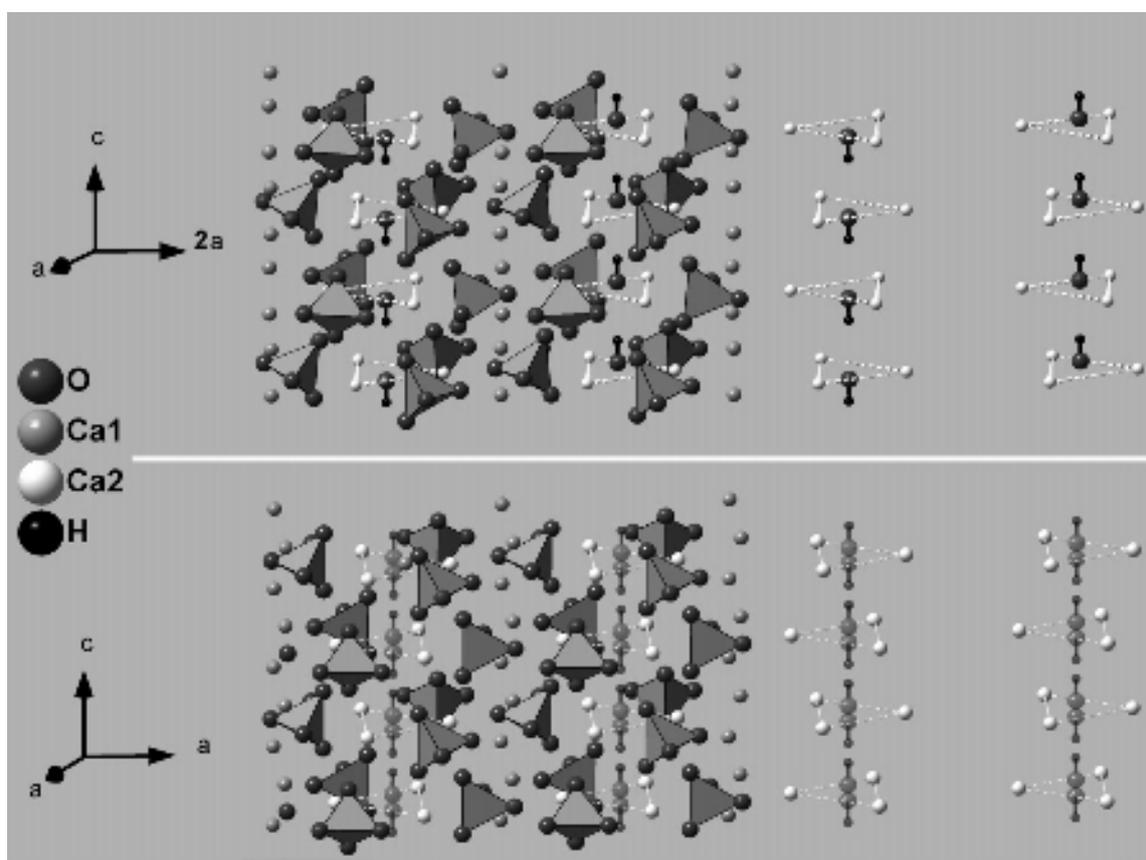


Figura 1.1. Estructura cristalina de la hidroxiapatita: parte superior, estructura monoclinica; parte inferior, estructura hexagonal (Hochrein et al., 2004).

Diversos minerales del grupo apatita (tabla 1.1) resultan de la sustitución de iones (Ca^{2+} , HO^- y PO_4^{3-}) en la formula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Estas sustituciones generan variaciones en los parámetros de red y suelen provocar cambios en morfología, solubilidad, y ocasionalmente, pérdida de la típica simetría hexagonal (LeGeros y LeGeros, 1993).

Tabla 1.1. Algunos minerales del grupo apatita (LeGeros y LeGeros, 1993).

Tipo de mineral	Origen	Sustituyente principal
F-Apatita	Durango, Mexico	F ⁻
Dahllita	Wyoming, USA	CO ₃ ⁻
Staffelita	Staffel, Germany	CO ₃ ⁻ , F ⁻
CO ₃ -OH-Apatita	Esmalte humano	HPO ₄ ²⁻ , CO ₃ ⁻ , Cl ⁻ , Mg ²⁺
Cl-Apatita	Sintético	Cl ⁻

1.1.1. SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA

Numerosos estudios sobre síntesis de polvos de hidroxiapatita aparecen reportados en la literatura, destacando algunas características finales de los polvos como morfología y tamaño de partícula, características estas, que pueden ser asociadas a la complejidad del método particular de preparación. A modo general, polvos de hidroxiapatita con tamaños de partícula de escala micrométrica a nanométrica, pueden obtenerse mediante reacciones de estado sólido, precipitación química y síntesis hidrotermal, entre otros métodos.

Las reacciones de estado sólido permiten obtener hidroxiapatita estequiométrica y bien cristalizada, sin embargo, estas reacciones requieren llevarse a cabo, a temperaturas relativamente altas y bajo tiempos largos de tratamiento térmico (Lin et al., 2007). En el caso de la precipitación química, parámetros como la cristalinidad y la relación Ca/P del producto obtenido, en muchos casos, son inferiores al de una hidroxiapatita estequiométrica y bien cristalizada (Lin et al., 2007).

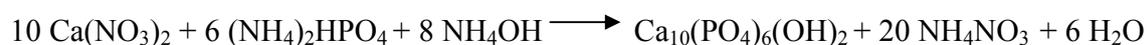
Por su parte, la síntesis hidrotermal permite obtener polvos de hidroxiapatita con alto grado de cristalinidad y una relación Ca/P cercana al valor estequiométrico (Lin et al., 2007). La gran ventaja de la síntesis hidrotermal se encuentra en las temperaturas relativamente bajas de tratamiento térmico, esta técnica de síntesis suele potenciarse mediante el uso de

microemulsiones y de ese modo, resulta muy versátil en la obtención de nanopartículas de hidroxiapatita con una relación Ca/P estequiométrica y morfologías muy variadas.

La síntesis hidrotermal ha sido definida en términos generales como una tecnología para la cristalización de materiales y compuestos químicos directamente de solución acuosa mediante el control adecuado de variables termodinámicas (temperatura, presión y composición química) y no termodinámicas como la agitación (Suchanek et al., 2004). Algunos autores (Yoshimura y Byrappa, 2008) enfatizan en que el término hidrotermal hace referencia a una reacción química homogénea o heterogénea en presencia de un solvente (en medio acuoso o no acuoso) y llevada a cabo, a una temperatura por encima de la ambiental y presión superior a una atmósfera, en un sistema cerrado.

La síntesis hidrotermal se realiza usualmente a presión autógena, que es la presión de vapor saturado de la mezcla hidrotermal a una determinada temperatura y composición (Suchanek et al., 2004). Los reactantes usados en síntesis hidrotermal normalmente son llamados precursores y son administrados en forma de soluciones, geles y suspensiones (Suchanek et al., 2004). Por su parte, aditivos orgánicos o inorgánicos son usados para promover la dispersión de partículas o controlar la morfología cristalina (Suchanek et al., 2004).

La síntesis hidrotermal de hidroxiapatita, a partir de nitrato de calcio y fosfato de amonio puede representarse según la reacción:



En la figura 1.2 se muestra el diagrama de fase del sistema CaO-P₂O₅-NH₄NO₃ bajo condiciones hidrotermales (Riman et al., 2003). Puede verse que la presión autógena aumenta desde 0.1 hasta 2.5 MPa, al subir la temperatura desde 25 °C a 200 °C, y que la región de estabilidad de la fase hidroxiapatita (HAp) o de la fase monetita (Mt) es altamente dependiente del pH del sistema. Dependencia que también ha sido reportada en otros trabajos (García et al., 2005).

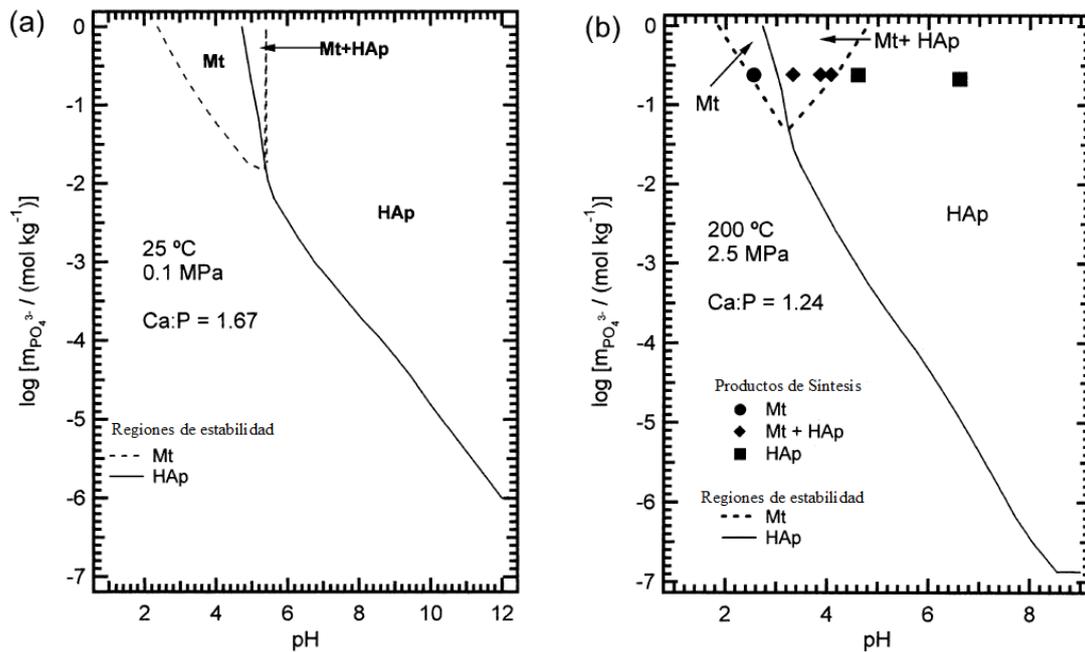


Figura 1.2. Diagrama de fases del sistema $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-NH}_4\text{NO}_3$: a) 25 °C; b) 200 °C (Riman et al., 2003).

El uso de microemulsiones es de gran interés en la síntesis hidrotérmal de hidroxiapatita, en particular, aquellas microemulsiones que favorecen la formación de micelas inversas. Las micelas inversas son sistemas con ambientes acuosos de tamaño nanométrico estabilizados por moléculas de surfactante, que a su vez se encuentran dispersas en un medio oleoso continuo (Sugitomo et al., 2007).

Una característica importante de las micelas inversas es que dentro de sus ambientes acuosos de tamaño nanométrico se pueden llevar a cabo reacciones químicas, actuando así como nanoreactores. Además, el tamaño del ambiente acuoso puede ser controlado por varios parámetros tales como la fuerza iónica, la concentración de surfactante y en particular, la relación molar agua/surfactante (Michael et al., 2007). Por lo anterior, la confinación de precursores al interior de micelas inversas, seguido de tratamiento hidrotérmal puede permitir la obtención de nanopartículas de hidroxiapatita de tamaño controlado y alto grado de cristalinidad.

Algunos autores han propuesto un modelo para la cristalización de fosfato de calcio en presencia del surfactante bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB), el cual se representa en la figura 1.3 (Wei et al., 2006). Inicialmente, las moléculas de CTAB se ionizan en la interface acuosa, formando cationes CTA^+ seguidamente, los iones PO_4^{3-} son inmobilizados en la interface debido a su afinidad por los iones CTA^+ . Con la posterior adición de iones Ca^{2+} , estos últimos se asocian a los iones PO_4^{3-} que aun se encuentran inmobilizados en la interface. De este modo, las moléculas de surfactante actúan como núcleos para la cristalización de fosfato de calcio y tal mecanismo podría explicar la cristalización hidrotermal de hidroxiapatita en micro-emulsiones basadas en CTAB.

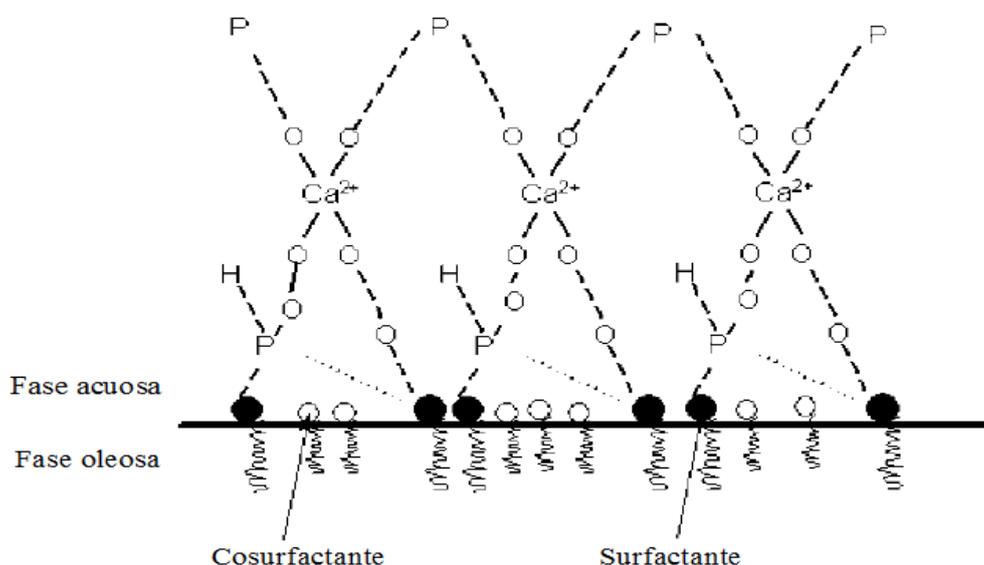


Figura 1. 3. Modelo de cristalización orientada de fosfato de calcio en presencia de CTAB (Wei et al., 2006).

En el primer reporte de síntesis hidrotermal de nanopartículas de hidroxiapatita asistida con micro-emulsiones (Cao et al., 2004), los autores utilizaron CaCl_2 y H_3PO_4 como reactivos de partida, y un sistema de micro-emulsión constituido por CTAB/ciclohexano/n-pentanol/agua. La mezcla se introdujo en un reactor hidrotermal y se sometió a una temperatura de $130\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. De ese modo, se obtuvieron nanofibras de 50 a 120 nm de diámetro y más de $1\text{ }\mu\text{m}$ de longitud.

Posteriormente, se logró una reducción significativa en el tamaño de las nanopartículas de hidroxiapatita obtenidas por síntesis hidrotermal, utilizando $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ como reactivos de partida, y un sistema de micro-emulsión basado en agua/CTAB/TX-100/n-butanol/ciclohexano (Sun et al, 2007). La reacción hidrotermal se llevó a cabo, a una temperatura de 160°C durante un período de 12 horas. Se obtuvo hidroxiapatita como única fase, solo cuando el pH fue ajustado a un valor de 11. En este caso, las nanopartículas presentaron de 20 a 35 nm de diámetro y menos de 100 nm de longitud.

Desde el punto de vista de diseño de nanomateriales por síntesis hidrotermal asistida con micro-emulsiones se puede tener en cuenta algunos parámetros directamente relacionados con la ciencia de micro-emulsiones. El primer parámetro de interés es W_0 , el cual representa la relación entre moles de agua y moles de surfactante. Por su parte, el parámetro P_0 , relaciona los moles de cosurfactante con los moles de surfactante (Wang et al., 2005).

El efecto de la variación sistemática de los parámetros W_0 y P_0 sobre el tamaño y la morfología de partículas obtenidas por síntesis hidrotermal asistida con micro-emulsiones, ha sido poco estudiado. Algunos reportes analizan la incidencia de estos parámetros sobre la morfología y el tamaño de partícula de nanopulvos de fosfato de calcio obtenidos mediante un sistema de microemulsión constituido de agua/CTAB/ciclohexano y n-pentanol como cosurfactante (Wang et al., 2005; Lai et al., 2008).

Los estudios muestran que la variación de cualquiera de los dos parámetros (W_0 o P_0) manteniendo el otro parámetro constante, puede orientar a la formación de nanopartículas de distinta morfología, es decir, nanoesferas, nanocintas o nanopartículas de forma irregular (Wang et al., 2005). Por otra parte, al parámetro W_0 se le asocia una mayor incidencia sobre el tamaño de nanopartículas de fosfato de calcio (Lai et al., 2008), lo cual puede deberse a que el parámetro W_0 controla el volumen relativo de agua confinada en las micelas y por tanto el espacio disponible para el crecimiento de partículas.

1.2. ÓXIDO DE ALUMIO

El óxido de aluminio o alúmina con fórmula Al_2O_3 , puede existir en diversas fases (tales como γ , δ , θ , α), siendo α -alúmina la fase más estable (Sharma et al., 2003). La estructura cristalina de la α -alúmina corresponde al sistema romboedral y grupo espacial R-3c. En tal estructura (figura 1.4), los iones O^{2-} forman un arreglo hexagonal compacto, en el cual 2/3 de los intersticios octaédricos son ocupados por iones Al^{3+} (Boch y Niepce, 2007).

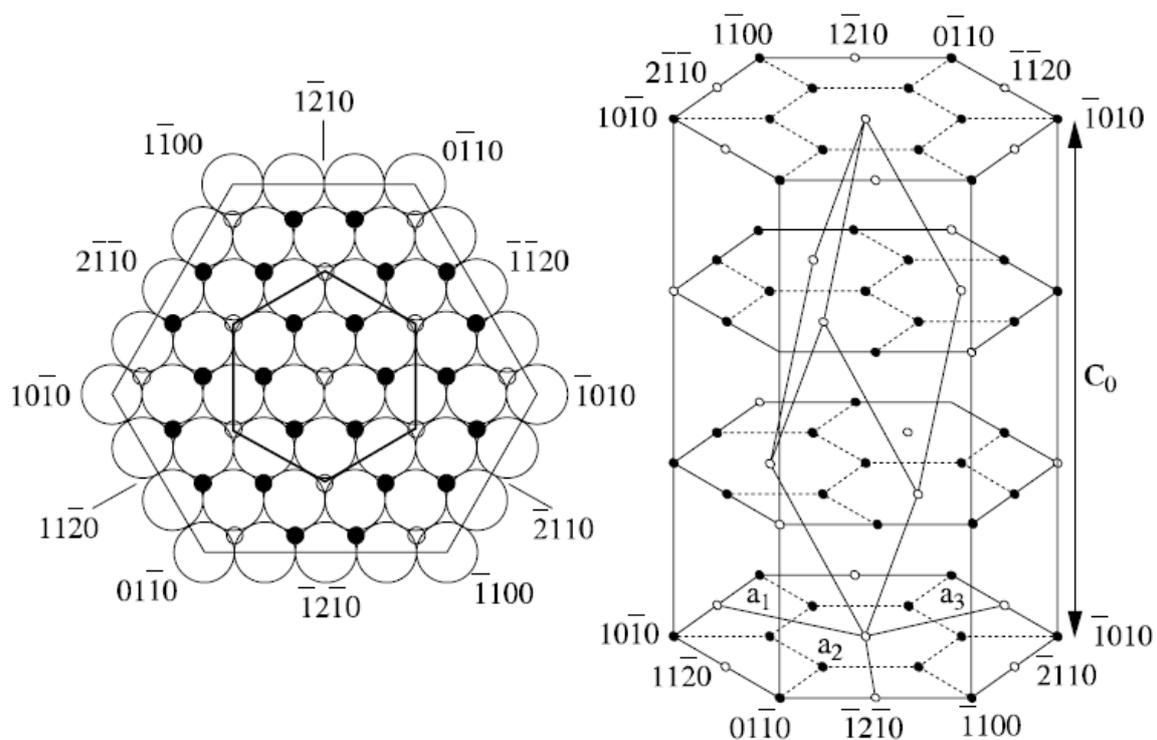


Figura 1.4. Estructura cristalina de α -alúmina. Izquierda, vista desde el plano basal: círculos grandes representan aniones, círculos pequeños rellenos representan cationes y círculos pequeños sin relleno representan vacancias en sitios octaédricos. Derecha, vista de la super red de cationes (Boch y Niepce, 2007).

1.2.1 SÍNTESIS DE α -ALÚMINA

El método tradicional para la obtención de α -alúmina es el proceso Bayer ([Keith Hudson, 1987](#)) en el cual, mediante la deshidratación de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Gibsite) y/o AlOOH (Bohemita) se genera γ - Al_2O_3 que a temperaturas por encima de $1000\text{ }^\circ\text{C}$ se transforma en α -alúmina. El proceso Bayer es básicamente una ruta de producción de α -alúmina a gran escala, siendo el tamaño de las partículas obtenidas generalmente de varios micrometros.

Las aplicaciones avanzadas de polvos submicrométricos de α -alúmina, particularmente en la industria de los recubrimientos y de los materiales biomédicos, ha motivado la exploración de varios métodos de síntesis. Entre estos están, la síntesis en solventes no acuosos ([Bell et al., 1998](#)), metodologías sol-gel ([Sharma et al., 2003](#); [Bahaabad y Nassaj, 2008](#)), procedimientos como “flame spray pyrolysis” ([Tok et al., 2006](#)) y la ruta metal formiato ([Gosh y Pramanic., 2001](#); [Paucar et al., 2006](#)).

La síntesis de Al_2O_3 vía metal formiato, a partir hidróxido de aluminio y ácido fórmico, involucra la condensación inicial de los precursores para producir formiato de aluminio y la posterior descomposición térmica de este para formar Al_2O_3 según las reacciones:



Resultados previos ([Paucar et al., 2006](#)) muestran que la ruta de los metal formiatos es adecuada para la obtención de α - Al_2O_3 con tamaños de partícula que van simultáneamente, del orden nanométrico al micrométrico. En la síntesis de α - Al_2O_3 vía metal formiato a partir de hidróxido de aluminio, cabe considerar, algunos factores relacionados con la naturaleza del precursor y con la química del sistema Al - H_2O . En primer lugar, el hidróxido de aluminio puede estar constituido de un conjunto de polimorfos (tabla 1.2).

Tabla 1.2. Polimorfos del hidróxido de aluminio (Pereira et al., 2002).

Polimorfo	Simetría	Parámetros de celda			Ángulos de celda		
		a (nm)	b (nm)	c (nm)	α	β	γ
Gibbsite	monoclinica	0.8684	0.5078	0.9736	90°	94.54°	90°
Bayerite	monoclinica	0.5062	0.8671	0.4713	90°	90.45°	90°
Nordstrandite	Triclinica	0.5082	0.5127	0.4980	93.67°	118.92°	70.27°

De otra parte, la descomposición térmica del $\text{Al}(\text{OH})_3$ (figura 1.5) es tan compleja que la formación de bohemita (AlOOH) a partir de gibbsite ($\text{Al}(\text{OH})_3$) puede empezar a darse a temperaturas por encima de la necesaria para el inicio de la transformación de $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ hacia $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ (Zeng et al., 1998), esta última fase sin embargo, solo es apreciable cinéticamente a temperaturas por encima de 1000 °C.

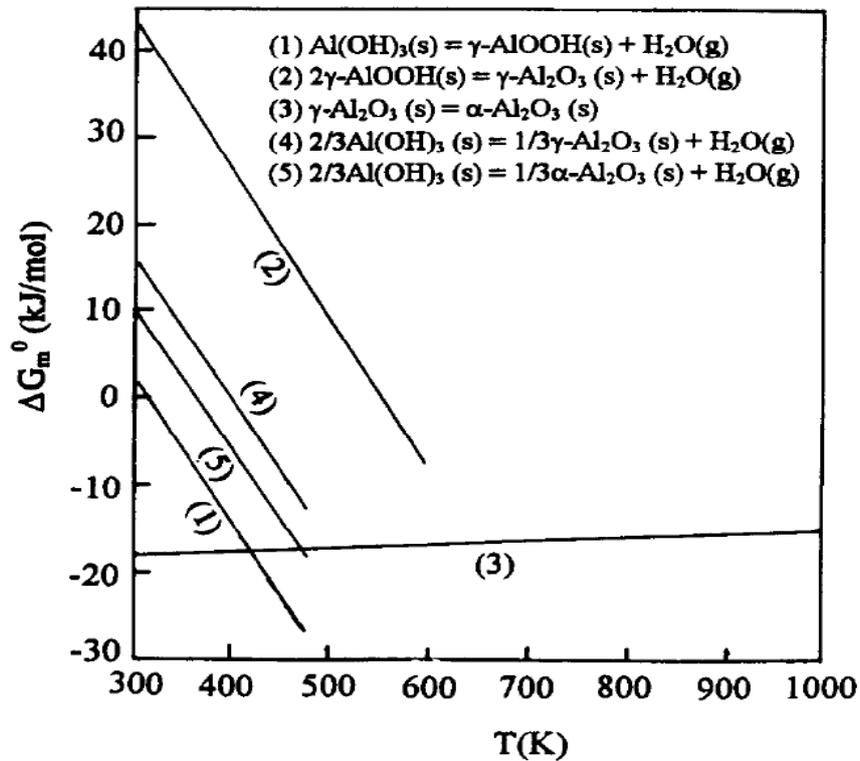


Figura 1.5. Diagrama de energía de Gibbs Standard de las principales reacciones en el proceso de descomposición térmica de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Zeng et al., 1998).

1.3. SUSTITUTOS ÓSEOS

Existen múltiples razones clínicas para el desarrollo de sustitutos óseos, incluyendo la necesidad de mejorar los materiales que se puedan usar en la reconstrucción de defectos ortopédicos y la necesidad de implantes quirúrgicos que sean mecánicamente apropiados para los ambientes biológicos (Burg et al., 2000). El desarrollo de estos materiales constituye no solo un desafío tecnológico, sino también un propósito de gran interés social.

La actual y creciente demanda por nuevos sustitutos óseos es alimentada por diversos factores como las enfermedades osteodegenerativas, las fracturas en tejidos óseos y la pérdida de extremidades en conflictos armados como el que se vive en Colombia. Cabe resaltar que en países como los Estados Unidos, cada año se implantan cerca de 200.000 prótesis en cirugía ortopédica (Páez et al., 2006; Huo y Cook, 2001).

A nivel nacional, cada hospital o institución médica maneja sus propias estadísticas y aunque las fracturas contribuyen solo parcialmente a la demanda total por sustitutos óseos, es de destacar que solo en el Hospital Militar Central, se atendieron entre los años 1996 - 2002 un total de 840 pacientes con fracturas de clavícula que requirieron de injertos óseos (Martínez et al., 2005).

En Colombia la entidad encargada de obtener, procesar, almacenar y distribuir tejido óseo es el “Banco de Huesos y tejidos” de la fundación Cosme y Damián. Este tipo de instituciones dependen de donaciones voluntarias, por lo cual no alcanzan a cubrir las necesidades y/o urgencias de intervenciones quirúrgicas que requieren de tejido óseo.

Para resolver el problema de la demanda por nuevos sustitutos óseos se han empleado diversas estrategias que incluyen el uso de autoinjertos, xenoinjertos, aloinjertos y materiales artificiales (Burg et al., 2000; Schilling et al., 2004; Wang et al., 2006; Sopyan et al., 2007).

Los autoinjertos están lejos de poder satisfacer la demanda de sustitutos óseos ya que su uso está limitado a la disponibilidad de tejido que pueda ser removido del mismo paciente para luego ser implantado en este último, con la consecuente morbilidad del sitio donante y la prolongación de la intervención quirúrgica (Schilling et al., 2004; Wang et al., 2006; Sopyan et al., 2007). Por su parte, los aloinjertos y xenoinjertos, al ser fragmentos de hueso removidos de otra persona o un animal respectivamente, suelen provocar infección, inflamación y transmisión de enfermedades (Wang et al., 2006; Schilling et al., 2004).

Las desventajas asociadas al uso de injertos óseos tradicionales (autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos) han dado paso a la búsqueda y desarrollo de materiales de origen natural o sintético que puedan ser utilizados en implantes óseos (Kim et al., 2006). Para que estos materiales sean buenos sustitutos óseos deben reunir un conjunto de características que incluyen biocompatibilidad (Mathiu et al., 2006), osteoinductividad (Zafe et al., 2005), arquitectura porosa interconectada (Jun et al., 2006) y propiedades mecánicas similares a la del hueso (Qui et al., 2006).

La biocompatibilidad es importante ya que hace posible la integración del material al tejido óseo (Mathiu et al., 2006), mientras que la osteoinductividad garantiza la formación de nuevo hueso mediante el reclutamiento e inducción de la diferenciación de células (Zafe et al., 2005).

En cuanto a la porosidad, es deseable una arquitectura interconectada que permita la circulación e intercambio de fluidos, la difusión de iones, suministro de nutrientes y la penetración de células osteoprogenitoras (Sopyan et al., 2007). Sin embargo, el incremento en la porosidad suele disminuir las propiedades mecánicas del material (Jun et al., 2003), por lo que el grado de porosidad debe estar en balance con las necesidades mecánicas del sitio de implante (Jun et al., 2006).

Por otra parte, en el diseño de nuevos sustitutos debe ser factible la obtención de sólidos con diámetros de poro preferiblemente entre 200 y 500 μm , necesarios para la colonización

de células osteoprogenitoras, el intracrecimiento fibrovascular y finalmente, la conformación de nuevo hueso (Sopyan et al., 2007). Otro aspecto clave en el diseño de nuevos sustitutos es que estos presenten una resistencia a la compresión entre 2-12 MPa, valores característicos del hueso esponjoso (Costa et al., 2008; Sopyan et al., 2007).

1.3.1. SUSTITUTOS ÓSEOS ARTIFICIALES

La primera reparación exitosa de un defecto óseo utilizando un material artificial, fue reportada en 1920 y el material estaba hecho a base de fosfato de calcio (LeGeros, 2008; Kalita et al., 2007; LeGeros y LeGeros, 1993). En 1975 se reporta la primera aplicación clínica de una biocerámica de fosfato de calcio (LeGeros, 2008; Kalita et al., 2007), biocerámica que posteriormente fue identificada como una mezcla de $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_6$ y $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (Le Geros, 2008; LeGeros y LeGeros, 1993).

Es entonces, a partir de 1975 que en diferentes lugares del mundo, se viene trabajando de manera independiente en el desarrollo de la hidroxiapatita para ser utilizada como sustituto óseo (LeGeros, 2008; LeGeros y LeGeros, 1993). El principal inconveniente de la hidroxiapatita es su baja resistencia mecánica, lo cual limita su uso a aplicaciones en donde no es relevante su aporte mecánico pero si su biocompatibilidad como es el caso de los recubrimientos sobre prótesis metálica (Kalita et al., 2007).

1.3.1.1. SUSTITUTOS ÓSEOS CON MATRIZ BIOINERTE DE REFUERZO

Una alternativa para obtener sustitutos óseos con propiedades mecánicas comparables a las del propio hueso, consiste en incorporar polvos de hidroxiapatita u otros fosfatos de calcio en matrices bioinertes que además de ser porosas, también aporten la resistencia mecánica deseada.

Varios óxidos cerámicos, con buenas propiedades mecánicas, son considerados bioinertes, entre estos se tienen Al_2O_3 y ZrO_2 (Hulbert, 1993). A partir de estos óxidos cerámicos, la

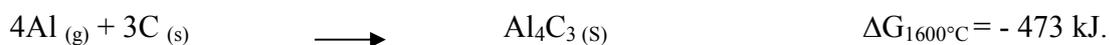
preparación de una matriz bioinerte consiste básicamente, en mezclar un precursor apropiado con un templete orgánico de sacrificio y dependiendo del tipo de templete, se busca obtener un material cerámico, cuya porosidad sea semejante a la del templete (replica directa) o una copia del vaciado exterior del templete (replica negativa).

Basados en la replicación directa, investigadores koreanos (Jun et al., 2003) lograron preparar una matriz bioinerte de Al_2O_3 , mediante infiltración de una espuma comercial de poliuretano con una suspensión de alúmina, y tratamientos térmicos, a dos temperaturas, una de 600 °C para eliminar el polímero orgánico, y 1600 °C para lograr la sinterización del sólido.

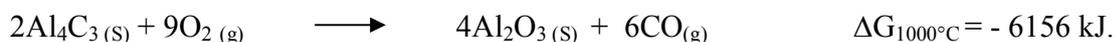
El cuerpo poroso de Al_2O_3 fue posteriormente infiltrado con suspensiones de hidroxiapatita y sinterizado a 1100 °C. Luego de múltiples etapas de infiltración y tratamientos térmicos, se obtuvo un sólido compuesto de hidroxiapatita – alúmina con poros interconectados de 800 μm de diámetro y resistencia a la compresión de 6 MPa en probetas con 80% de porosidad.

En otra metodología de replicación directa, investigadores alemanes (Rambo et al., 2006) utilizaron una esponja constituida de celulosa para preparar una matriz bioinerte de Al_2O_3 , la cual fue recubierta con una capa de apatita utilizando soluciones de fluido corporal simulado (SBF). Los materiales obtenidos presentaron una porosidad del 96 % y poros interconectados con diámetros cercanos a 80 μm .

La esponja inicialmente fue tratada a una temperatura de 800 °C bajo atmósfera de nitrógeno. En este paso, la esponja de celulosa se transforma completamente a carbono, conservando su micro-estructura inicial. Seguidamente, la esponja de carbono se sometió a un proceso de infiltración con vapor de aluminio a una temperatura de 1600 °C, dando lugar a una preforma de carburo de aluminio según la reacción:



La preforma de carburo de aluminio se oxidó en presencia de aire a 1000°C para formar una matriz de Al₂O₃ mediante la reacción:



La matriz de Al₂O₃ fue sinterizada a 1600 °C, y posteriormente recubierta con una capa de apatita utilizando soluciones de fluido corporal simulado (SBF).

En un trabajo relativamente reciente (Costa et al., 2008), se prepararon matrices de Al₂O₃ mediante infiltración de una espuma comercial de poliuretano con suspensiones de Al₂O₃ y tratamientos térmicos a dos temperaturas, una de 600 °C para eliminar el polímero orgánico, y 1550 °C para lograr la sinterización del sólido. Las matrices de alúmina presentaron poros interconectados entre 100 y 300 μm de diámetro, y resistencia a la compresión entre 1.6 y 3.3 MPa. Las matrices de Al₂O₃ fueron luego, infiltradas con suspensiones mixtas de fosfato de calcio y polivinil alcohol (PVA), obteniéndose así, sólidos compuestos de fosfato de calcio/PVA/alúmina que mostraron una efectiva adhesión y proliferación celular.

En cuanto a la obtención de sólidos porosos de Al₂O₃ mediante replicación negativa, se ha reportado la preparación exitosa de sólidos porosos a partir de nanopartículas de Al₂O₃, usando la técnica conocida como “centrifugal slip casting” (Yu et al., 2008). Las nanopartículas de Al₂O₃ se introdujeron por centrifugación en un molde cilíndrico provisto de un cuidadoso arreglo de esferas de poliestireno de 1 mm de diámetro. Luego de centrifugar, se retiró el espécimen del interior del cilindro, y se sometió a dos tratamientos térmicos, uno a 550 °C para eliminar el polímero orgánico, y 1500 °C para lograr la sinterización del sólido.

Si bien, el propósito de los autores no fue conformar materiales candidatos a sustitutos óseos, las características de los sólidos obtenidos, porosidad variable de 75.6 - 83.2 %, diámetros de poro entre 900-1400 μm, y resistencia a la compresión de 1.78 – 3.2 MPa,

demuestra el potencial del método de replicación negativa en la obtención de sólidos con propiedades mecánicas y microestructurales que se ajustan a varios de los requerimientos de un buen sustituto óseo.

1.3.1.2. SUSTITUTOS ÓSEOS BASADOS EN NANOPARTÍCULAS

Algunos autores ([Kalita et al., 2007](#)) enfatizan que la tendencia actual de investigación en biocerámica, se enfoca a cubrir las limitaciones de los fosfatos de calcio y la hidroxiapatita en particular, con el objeto de mejorar sus propiedades como biomaterial mediante, la exploración de las ventajas únicas que ofrece la nanotecnología. Esta tendencia, se basa en el hecho de que los huesos son nanocomposites naturales, constituidos por un 69 % de fosfato de calcio en la forma de hidroxiapatita cristalizada y/o fosfato de calcio amorfo, siendo los cristales de hidroxiapatita con morfología de láminas o agujas y dimensiones típicas de 20 - 80 nm ([Zhang y Webster, 2009](#); [Kalita et al., 2007](#)).

La conformación de implantes óseos basados en nanopartículas, presenta la ventaja de que éstas pueden ser sinterizadas a temperaturas más bajas debido a su mayor área superficial. Adicionalmente, resulta factible mejorar simultáneamente, el desempeño biológico y mecánico de los implantes óseos mediante el control de características de los polvos tales como tamaño y forma de las partículas, distribución de tamaño de partícula y grado de aglomeración ([Kalita et al., 2007](#)).

1.4. REFERENCIAS

Bell, N., Cho, S., Adair, J. (1998). Size control of α -Al₂O₃ particles synthesized in 1,4-Butanediol solution by α -Al₂O₃ and α -Hematite seeding. *J. Am. Ceram. Soc.*, 81, 1411-1420.

Boch, P y Niepce, J. (2007). *Ceramic materials: processes, properties and applications*. ISTE Ltd, London.

Burg, K. J., Porter, S and Kellam, J. F. (2000). Biomaterials developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 21, 2347-2359.

Cao, M., Wang, Y., Guo, C., Qi, Y., Hu, C. (2004). Preparation of Ultrahigh-Aspect-Ratio Hydroxyapatite Nanofibers in Reverse Micelles under Hydrothermal conditions. *Langmuir*, 20, 4784-4786.

Costa, H., Mazur, A., Barbosa, E., Pereira, M., Manzur, H. (2008). Morphological, mechanical, and biocompatibility characterization of macroporous alumina scaffold coated with calcium phosphate/PVA. *Journal of Materials Science*, 43, 510-524.

García C., Paucar, C., Gaviria, J., Duran, A. (2005). Effect of some physical-chemical variables in the synthesis of hydroxyapatite by the precipitation route. *Key Engineering Materials*, 284, 47-50.

Gómez, J., Elizondo, N., Guerrero, H. (2004). Visualización cristalográfica de la hidroxiapatita. *Ingenierías*, 7, 46-50.

Gosh, N. N., Pramanic, P. (2001). Aqueous sol-gel synthesis of nanosized ceramic composite powders with metal-formate precursors. *Materials Science and Engineering C*, 16, 113-117.

Hochrein, O., Kniep, R y Zahn (2004). Atomistic Simulation study of the Order/Disorder (Monoclinic to Hexagonal) Phase transition of hydroxyapatite. *Chemistry of Materials*, 17, 1978-1981.

Hulbert, S. F. (1993). The use of alumina and zirconia in surgical implants. En: Hench, L and June, W (Ed). *An introduction to bioceramic*. Singapore: World Scientific Publishing Co, 386 p.

Huo, M., Cook, S. (2001). What's new in hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 10, 598-610.

Jun, I. K., Koh, Y. H., Kim, H. E. (2006). Fabrication of ultrahigh porosity ceramics with biaxial pore channels. *Materials Letter*, 60, 878-882.

Jun, Y., Kim, W., Keeon, O., Hong, S. (2003). The fabrication and biochemical evaluation of alumina reinforced calcium phosphate porous implants. *Biomaterials*, 24, 3731-3739.

Kalita, S., Bhardwaj, A and Bhat, H. (2007). Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Materials Science and Engineering: C*, 27, 441-449.

Keith hudson, L. (1987). Production of aluminium and alumina. En: Burkin, A. R. (Ed). *Criticals reports on applied chemistry*.

Kim, S. S., Park, M., Jeon, O., Choi, C., kim, B. (2006). Poli(lactide-co-glicolide)/hidroxyapatite composite scaffold for bone tissue engineerd. *Biomaterials*, 27, 1399-1409.

Lai, C., Wang, Y. J., Wei. K. (2008). Nucleation kinetics of calcium phosphate nanoparticles in reverse micelle solution. *Colloid and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 315, 268-274.

Legeros, R. Z. (2008). Calcium Phosphate-Based Osteoinductive Materials. *Chemical Reviews*, 108, 4742-4753.

LeGeros, R., LeGeros, P. (1993). Dense hydroxyapatite. En: Hench, L and June, W (Ed). *An introduction to bioceramic*. Singapore: World Scientific Publishing Co, 386 p

Lin K et al., (2007). Hydrothermal microemulsion synthesis of stoichiometric single crystal hydroxyapatite nanorods with mono-dispersion and nanorow-size distribution. *Materials Letters*, 61, 1683-1687.

Martinez, A., Cardona, C., Portillo, I., Ortegón, K. (2005). Evaluación de los procesos en el tratamiento inicial de las fracturas de cadera. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*, 19, 19-26.

Mathiu, L. M., Muller, T., Bourban, P. E., Pioletti, D., Muller, R., Manson, J. A. (2006). Architecture and properties of anisotropic polimer composites Scaffold for bone tissue engineerd. *Biomaterials*, 27, 905-916.

Michaels, M. A., Sherwood, S., kidwell, M., Allsbrook, M. J., Morrisosn, S. A., Rutan, S. C., Carpenter, E. E. (2007). Quantitative model for prediction of hydrodynamic size of nonionic reverse micelles. *Journal of Colloid and Interface Science*, 311, 70-76

Páez, R., Nossa, J., Rueda, J., Pesantez, R. (2006) Complicaciones tempranas en la artroplastia total primaria de la cadera. *Experiencia Hospital de San José de Bogotá 2000-2005*. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*, 20, 43-49.

- Paucar, C; Villegas, P., García, C. (2006). Síntesis de α -Al₂O₃ nanométrica para la obtención de un material dental infiltrado con un biovidrio de aluminosilicato de lantano. Memorias Congreso Binacional Conamet/sam Santiago de Chile, Noviembre 2006.
- Pereira, M., de Sousa Santos, H., de Sousa Santos, P. (2002). Characterization of the aluminum hydroxide microcrystals formed in some alcohol-water solutions. *Materials Chemistry and Physics*, 76, 243-249.
- Qiu, K., Chao, X., Wang, C., Zhao, C., Chen, Y. (2006). Effect of strontium ions on the growth of ROS17/2.8 Cells on porous calcium polyphosphate scaffold. *Biomaterials*, 27, 1277-1286.
- Rambo, C. R., Muller, F. A., Muller, L., Sieber, H., Hofmann, I., Greil, P. (2006). Biomimetic apatite coating on biomorphous alumina scaffold. *Materials Science and Engineering: C*, 26, 92-99.
- Riman, R. E., Suchanek, W. L., Byrappa, K., Chen, C., Shuk, P., Oakes, C. (2002) Solution synthesis of hydroxyapatite designer particulates. *Solid State Ionics*, 151, 393-402.
- Schilling, A. F., Linhart, W., Filke, S., Gebauer, M., Schinke, T., Reuger, J., Amling, M. (2004). Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials*, 25, 3963-3972.
- Sharma, P. K., Varadan, V. V., Varadan, V. K. (2003). A critical role of pH in the colloidal synthesis and phase transformation of nano size $[\text{Alpha}]\text{-Al}_2\text{O}_3$ with high surface area. *Journal of the European Ceramic Society*, 23, 659-666.
- Shojaie-bahaabad, M., Taheri-nassaj, E. (2008). Economical synthesis of nano alumina powder using an aqueous sol-gel method. *Materials Letters*, 62, 3364-3366.
- Sopyan, I., Mel, M., Ramesh, S., Khalid, K. A. (2007). Porous hydroxyapatite for artificial bone applications. *Science and Technology of Advanced Materials*, 8, 116-123.
- Suchanek, W. L., Lencka, M. M., Riman, R. E. (2004) Hydrothermal synthesis of ceramic materials. In: Palmer, D A., Fernández, R and Harvey, A. H. (Ed). *Aqueous System at Elevated Temperatures and Pressures: Physical Chemistry in water, Steam and Hydrothermal Solutions*. Elsevier.
- Sugimoto, T (2007). Underlying mechanisms in size control of uniform nanoparticles *Journal of Colloid and Interface Science*, 309, 106-118.
- Sum, Y., Guo, G., Tao, D., Wang, Z. (2007). Reverse microemulsion-directed synthesis of hydroxyapatite nanoparticles under hydrothermal conditions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 68, 373-377.

Tok, A. I. Y., Boey, F. Y. C., Shao, X. L. (2006). Novel synthesis of Al₂O₃ nano-particles by flame spray pyrolysis. *Journal of Materials Processing Technology*, 178, 270-273.

Wang, J., Asou, Y., Sekiya, I., Sotome, S., Orii, H., Shinomiya (2006). Enhancement of tissue engineered bone formation by a low pressure system improving cell seeding and medium perfusion into porous scaffold. *Biomaterials*, 27, 2738-2746.

Wang Y. J., Lai, C., Wei, K., Tang, S. (2005). Influence of temperature, ripening time, and cosurfactant on solvothermal synthesis of calcium phosphate nanobelts. *Materials Letters*, 59, 1098-1104.

Wey, K., Lay, C., Wang, Y. J. (2006). Solvothermal Synthesis of Calcium Phosphate Nanowires Under Different pH Conditions. *Journal of Macromolecular Science.*, 43, 531-1540.

Yoshimura, M., Byrappa, K. (2008). Hydrothermal processing of materials: past, present and future. *Journal of Materials Science*, 43, 2085-2103.

Yu, J., Sun, X., Li, Q., Li, X. (2008). Preparation of Al₂O₃ and Al₂O₃-ZrO₂ ceramic foams with adjustable cell structure by centrifugal slip casting. *Materials Science and Engineering: A*, 476, 274-280.

Zafe, D. (2005). Some consideration on biomaterials and bone. *Micron*, 36, 583-592.

Zeng, W.M., Gao, L., Guo, J. K. (1998). A new sol-gel route using inorganic salt for synthesizing Al₂O₃ nanopowders. *NanoStructured Materials*, 10, 543-550.

Zhang, L., Webster, T. (2009). Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration. *Nano Today*, 4, 66-80.

CAPITULO II

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y SÓLIDOS POROSOS

2. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS Y SÓLIDOS POROSOS

A continuación se describirán las etapas experimentales llevadas a cabo para la preparación de nanopartículas de hidroxiapatita y alúmina, así como para la obtención de sólidos porosos de alúmina e hidroxiapatita – alúmina.

2.1. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE HIDROXIAPATITA

La síntesis de nanopartículas de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ se llevó a cabo mediante el método de microemulsiones asistido con tratamiento hidrotermal, usando $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Merck 99 % de pureza) y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Carlo Erba 98 % pureza) como reactivos de partida. Inicialmente se prepararon disoluciones de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 0.5 M y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 0.3 M. A cada solución se le adicionó NH_4OH hasta ajustar el pH a 10.5, valor adecuado para la formación de hidroxiapatita de acuerdo a lo reportado en la literatura ([García et al., 2005](#)).

Posteriormente, cada solución fue agregada lentamente a una mezcla constituida por 75 mL de tolueno como fase oleosa y cantidades adecuadas de bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB) (Merck 99 % de pureza) como surfactante y butanol (Carlo Erba 98 % pureza) como cosurfactante, conservando los valores de los parámetros W_o y P_o de acuerdo a la tabla 2.1.

Las mezclas fueron homogenizadas mediante agitación magnética durante una hora y 30 minutos, a 900 revoluciones por minuto. Luego, la emulsión con contenido relacionado de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ fue agregada gota a gota sobre la emulsión con contenido relacionado de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, seguido de agitación magnética durante una hora y, a 900 revoluciones por minuto. De este modo, se obtuvo en cada caso una sola emulsión, que luego fue transferida a un reactor de acero con vaso interno de teflón.

El reactor se colocó dentro de una estufa a 170 °C y durante un período de 18 horas en todos los casos. La selección de los valores de temperatura y períodos de tratamiento térmico se

basó en otros reportes de síntesis hidrotermal de hidroxiapatita (Lin et al., 2007; Sun et al., 2007), trabajos estos que emplearon sistemas de microemulsión distintos al propuesto en el presente trabajo.

Luego de cada tratamiento térmico, el reactor se dejó en reposo hasta alcanzar la temperatura ambiente. El precipitado obtenido en cada caso, se lavó tres veces con etanol absoluto, se secó a una temperatura de 60 °C, y se trató térmicamente a 600 °C, este último tratamiento, con el propósito de eliminar completamente los componentes orgánicos residuales e inducir un mayor grado de cristalinidad en el producto final. La designación de los sólidos obtenidos se resume en la tabla 2.1. La sigla HA proviene del inglés (Hydroxy Apatite) y el número asignado obedece al orden cronológico de realización de los experimentos.

Tabla 2.1. Designación de los polvos de hidroxiapatita sintetizados y valores específicos de algunos parámetros del método de preparación

Material	Relación molar agua/surfactante (Wo)	Relación molar surfactante/cosurfactante (Po)
HA-2	45	8
HA-3	30	5
HA-4	30	3
HA-5	30	10
HA-6	10	5
HA-7	45	5

2.2. SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ALÚMINA

La síntesis de nanopartículas de α -Al₂O₃ se realizó a través de la ruta metal-formiatos, usando Al(OH)₃ (R. A Chemicals 90 % de pureza) y HCOOH (Merck 99 % de pureza) como reactivos de partida. Inicialmente, el hidróxido de aluminio se dispersó en etanol

absoluto bajo una relación masa/volumen de 30%. A la dispersión se le adicionó gota a gota tres moles de ácido fórmico por cada mol de hidróxido de aluminio, manteniendo el pH en el rango de 2.3 a 2.5 bajo agitación, condiciones que de acuerdo a estudios previos (Paucar et al., 2006) conducen a la formación de formiato de aluminio $\text{Al}(\text{HCOO})_3$. Luego de mezclar los reactivos, el sistema se dejó en período de maduración, obteniendo así un material que posteriormente se secó a 60 °C y se trató térmicamente a 1200 °C.

Por otra parte, se implementó un protocolo (ensayo 4 de la tabla 2.2) en el cual, el hidróxido de aluminio en polvo fue agregado lentamente sobre una solución acuosa de ácido fórmico al 20 % m/v, y bajo agitación, seguido de las etapas de maduración, secado a 60 °C y tratamiento térmico a 1200 °C durante 2 horas. La designación de los materiales obtenidos junto con algunos detalles experimentales, se resumen en la tabla 2.2.

Tabla 2.2. Algunos detalles de la síntesis de alúmina vía metal-formiato

Ensayo	Tipo de agitación	Período de maduración (días)	Designación del producto seco	Designación del producto tratado térmicamente
2	Ultrasónica	3	FA-2	AT-2
3	Ultrasónica	*	FA-3	AT-3
4	Magnética	11	FA-4	AT-4

* En lugar de la etapa de maduración, la mezcla de reacción se trató hidrotermalmente a 150 °C durante 15 horas.

2.3. OBTENCIÓN DE MATRICES POROSAS DE ALÚMINA

La obtención de matrices porosas de Al_2O_3 se llevó a cabo mediante adaptación de una metodología reportada previamente (Jun et al., 2003), pero utilizando suspensiones de nanopartículas, en lugar de suspensiones de micropartículas.

Para la preparación de las suspensiones acuosas de nanopartículas de Al_2O_3 se usó el polvo previamente sintetizado y designado como AT-3. De acuerdo a la caracterización por

difracción de rayos X (capítulo III), el polvo AT-3 está constituido exclusivamente de la fase α -Al₂O₃. Basados en reportes previos (Costa et al., 2008; Garrido y Anglietti, 2005; Montanaro et al., 1998) durante la preparación de las suspensiones se incorporan al menos dos de tres aditivos: ácido cítrico como dispersante, alcohol polivinílico como aglutinante y carboximetilcelulosa (CM-celulosa) como espesante. La homogenización de los componentes de la suspensión se realizó en molino de bolas de alúmina a una velocidad de 170 revoluciones por minuto. Detalles sobre la composición de cada suspensión de Al₂O₃ se resumen en la tabla 2.3.

Tabla 2.3. Composición de suspensiones acuosas de nanopartículas de Al₂O₃

Suspensión	Ingrediente	Concentración (%m/m)
1	Alúmina	65
	Ácido cítrico	0.16*
	Alcohol polivinílico	3.0*
	CM-celulosa	1.5*
2	Alúmina	65
	Ácido cítrico	0.16*
	Alcohol polivinílico	3.0*

* Concentración con respecto a la alúmina.

En una primera etapa de infiltración, secciones de espuma comercial de poliuretano con dimensiones de 2x2x2 cm³ se sumergieron completamente en la suspensión 1 (tabla 2.3). La presencia de un espesante en la suspensión 1, evita el colapso repentino de la estructura durante la descomposición térmica de la espuma orgánica. Posteriormente, las secciones se extrajeron de la suspensión y se compactaron suavemente con el propósito de eliminar el exceso de suspensión y evitar un bloqueo excesivo de la porosidad.

Las piezas extraídas se colocaron inmediatamente dentro de una cámara de vacío y se desgasificaron durante 30 minutos a una presión reducida de aproximadamente 0.66 atmósferas. Las piezas se secaron a temperatura ambiente durante 3 días, y luego se trataron

térmicamente a 550 °C durante 30 minutos y, a 1450 °C durante 2 horas. Los sólidos porosos obtenidos en esta etapa se denominaron NAT(1).

En una segunda etapa de infiltración, los sólidos porosos denominados NAT(1) se infiltraron con la suspensión 2 (tabla 2.3). Esta suspensión no contiene espesante ya que el sólido NAT(1) no colapsa en el tratamiento térmico además, una mayor viscosidad de la suspensión favorecería el taponamiento indeseado de los poros previamente formados. Posteriormente, los sólidos se extrajeron de la suspensión y se continuó con los pasos de extracción, des-gasificación, secado y tratamiento térmico, bajo las mismas condiciones utilizadas en la primera etapa de infiltración. Los sólidos porosos obtenidos en esta segunda etapa de infiltración se denominaron NAT(2).

2.4. OBTENCIÓN DE SÓLIDOS POROSOS DE HIDROXIAPATITA - ALÚMINA

Con el propósito de obtener sólidos porosos candidatos a sustitutos óseos, una vez obtenidas las matrices porosas de Al_2O_3 , se procedió a su modificación mediante, infiltración con suspensiones de nanopartículas de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Teniendo en consideración algunos reportes previos ([Zais et al., 2007](#); [Costa et al., 2008](#)) se implementó el siguiente procedimiento:

Inicialmente, se preparó una suspensión acuosa del polvo de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ denominado como HA-7, en presencia de poliacrilato de sodio como dispersante y alcohol polivinílico como aglutinante. La preparación de polvos nanométricos propuesta en el presente trabajo consume cantidades relativamente grandes del surfactante importado CTAB. Dado que la preparación del polvo HA-7 consume la menor cantidad relativamente de surfactante, su suministro se pudo garantizar sin requerir de una importación adicional. Algunos detalles sobre la composición de la suspensión de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ se resumen en la tabla 2.4.

El primer paso en la obtención de sólidos porosos de hidroxiapatita-alúmina, consistió en sumergir por completo las matrices porosas de Al_2O_3 en la suspensión de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

previamente preparada. Las piezas infiltradas fueron inmediatamente colocadas dentro de una cámara de vacío y desaireadas durante 30 minutos a una presión reducida de 50 cmHg. Las piezas se secaron a temperatura ambiente durante 2 días y luego se trataron térmicamente a 600 °C durante 2 horas y, a 1100 °C por 2 horas adicionales. Los sólidos porosos obtenidos en esta etapa de infiltración se denominaron NHAT.

Tabla 2.4. Composición de la suspensión acuosa de nanopartículas de $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Ingrediente	Concentración (%m/m)
Hidroxiapatita	20
Poliacrilato de sodio	0.5*
Alcohol polivinílico	1.5*

* Concentración con respecto a la hidroxiapatita.

2.5. REFERENCIAS

Costa, H., Mazur, A., Barbosa, E., Pereira, M., Manzur, H. (2008). Morphological, mechanical, and biocompatibility characterization of macroporous alumina scaffold coated with calcium phosphate/PVA. *Journal of Materials Science*, 43, 510-524.

García C., Paucar, C., Gaviria, J., Duran, A. (2005). Effect of some physical-chemical variables in the synthesis of hydroxyapatite by the precipitation route. *Key Engineering Materials*, 284, 47-50.

Garrido, L., Anglietti, E. (2005). Mullite-zirconia composites: Effect of citric acid addition on slip and cast properties. *Journal of Materials Science*, 40, 5161-5166.

Jun, Y., Kim, W., Keeon, O., Hong, S. (2003). The fabrication and biochemical evaluation of alumina reinforced calcium phosphate porous implants. *Biomaterials*, 24, 3731-3739.

Lin K et al., (2007). Hydrothermal microemulsion synthesis of stoichiometric single crystal hydroxyapatite nanorods with mono-dispersion and nanorow-size distribution. *Materials Letters*, 61, 1683-1687.

Montanaro, L., Jornad, Y., Fantozzi, G., Negro, A. (1998). Ceramic foams by powder processing. *Journal of the European Ceramic Society* 1339-1350.

Paucar, C; Villegas, P., García, C. (2006). Síntesis de α -Al₂O₃ nanométrica para la obtención de un material dental infiltrado con un biovidrio de aluminosilicato de lantano. *Memorias Congreso Binacional Conamet/sam Santiago de Chile, Noviembre 2006.*

Saiz, E., Gremillard, L., Menendez, G., Miranda, P., Gryn, K., Tomsia, A. P (2007). Preparation of hidroxyapatite scaffold. *Materials Science and Engineering: C*, 27, 546-550.

Sum, Y., Guo, G., Tao, D., Wang, Z. (2007). Reverse microemulsion-directed synthesis of hydroxyapatite nanoparticles under hydrothermal conditions. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 68, 373-377.