

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**DESARROLLO DE UN PROCESO DE PRODUCCIÓN DE UN BLANCO PARA LA
PULVERIZACIÓN CATÓDICA CON EL FIN DE DEPOSITAR UNA PELÍCULA
DELGADA DE HIDROXIAPATITA CON LA FINALIDAD DE MEJORAR LA
OSTEOINTEGRACIÓN DE IMPLANTES**

Tesis para obtener el título profesional de Ingeniero Biomédico

AUTOR:

TYRONE MORALES MOREYRA

ASESOR:

DR.-ING. ROLF GRIESELER

Lima, Setiembre, 2024

Informe de Similitud

Yo, Prof. Dr.-Ing. Rolf Grieseler, docente de la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la Pontificia Universidad Católica del Perú, asesor de la tesis titulado

Desarrollo de un proceso de producción de un blanco para la pulverización catódica con el fin de depositar una película delgada de hidroxapatita con la finalidad de mejorar la osteointegración de implantes


del autor:

Tyrone Morales Moreyra,

El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 13%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software *Turnitin* el 16/09/2024.

- He revisado con detalle dicho reporte y la Tesis o Trabajo de Suficiencia Profesional, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las pautas académicas.

Lugar y fecha: Lima, 20/09/24

Apellidos y nombres del asesor <u>Grieseler, Rolf</u>	
CE: 001660902	Firma 
ORCID: 0000-0001-5307-7755	

RESUMEN

La presente tesis se basa en el desarrollo de un proceso de producción de un blanco para la pulverización catódica con la finalidad de depositar una película delgada de hidroxiapatita y mejorar la osteointegración de implantes. Para lograr el cometido se llevaron a cabo varias pautas.

En el primer capítulo se abarca la introducción a la relación de las enfermedades óseas, su incremento en la actualidad y cómo una de las consecuencias que se genera por dichas, que son el uso de prótesis se pueden ver mejoradas con el uso de la hidroxiapatita como biomaterial. El segundo capítulo engloba la descripción del problema que conforma las enfermedades óseas y sus incidencias; además de las incidencias por fracturas que se generan a causa de las enfermedades óseas y la necesidad de implantes y las limitaciones que estos presentan, la definición de un biomaterial, sus ventajas y limitaciones y las normativas que lo rigen.

En el tercer capítulo se presenta la justificación del uso de la hidroxiapatita como biomaterial para recubrimientos en prótesis donde se tocan las ventajas y desventajas del material, sus otras aplicaciones y las técnicas de recubrimientos que presenta. El cuarto capítulo abarca el estado del arte de la síntesis de hidroxiapatita y de los procesos de recubrimiento más conocidos y comunes como la pulverización catódica y electrodeposición química. El quinto capítulo abarca la metodología y la cual engloba los procesos de síntesis, la cual dio dos muestras y a una de ellas se le hizo un tratamiento térmico a diferencia de la otra. Luego se tiene el proceso de compactación para unificar el polvo y el proceso de sinterización que se llevó a cabo en un horno y siguiendo un régimen de temperatura con la finalidad de apreciar posibles diferencias dada por este método.

Los análisis con microscopio electrónico de barrido y la espectroscopía de Rayos X de dispersión de energía se emplearon para analizar la superficie de la muestra a nivel microscópico y proporcionaron información de la morfología y cantidad de los elementos en la muestra. La difracción de rayos X permitió distinguir entre materiales amorfo y cristalinos, y también proporcionó información sobre la estructura del cristal, la espectroscopía Raman proporcionó información detallada sobre la estructura molecular, composición química y propiedades físicas de las muestras evaluadas y la calorimetría diferencial de barrido permitió el análisis de las propiedades térmicas de los materiales.

Por último, se tiene el sexto capítulo que reúne los resultados de todos procesos en la cuales se aprecia, principalmente, que en las muestras de hidroxiapatita hay otros fosfatos como α y β fosfato tricálcico, los cuales afectan las propiedades de la muestra. Asimismo, se observa aspectos físicos como la porosidad que presentan las muestras y su nivel de compactación de los cristales y llegando a la conclusión de que esta tesis sienta los cimientos para investigaciones futuras y dejando, asimismo, una visión a futuro para mejoras y más experimentaciones.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo para este trabajo del asesor el Doctor Ingeniero Rolf Grieseler quien con su conocimiento y paciencia pudo guiarme en el desarrollo arduo. Asimismo, se agradece a la profesora Maribel Guzmán y Luis Ayala quienes proveyeron del polvo de hidroxiapatita para las muestras. Al Ingeniero Carlos Romero que ayudó en el desarrollo del experimento de calorimetría diferencial de barrido y compactación de las muestras de hidroxiapatita. Asimismo, a Gonzalo García y Jamila Vitella por el apoyo en experimentos de difracción de rayos X y la espectroscopía Raman y a al Laboratorio de CITE-PUCP, al Centro de Caracterización de Materiales CAM-PUCP y Laboratorio de Materiales de la Sección de Física, los cuales permitieron usar sus equipos para los análisis. Asimismo, agradecer a mis padres por permitirme poder estudiar y apoyarme en mi carrera; y a mis hermanos por brindarme ánimos para continuar con mis investigaciones.

Índice

Índice de Tablas	VII
Índice de figuras.....	VIII
1. Capítulo 1. Introducción	1
2. Capítulo 2. Descripción del Problema	3
2.1. Enfermedades crónicas degenerativas que afectan el sistema óseo y la necesidad de implantes médicos.....	3
2.2. Incidencia de enfermedades crónicas degenerativas óseas a nivel nacional e internacional..	4
2.3. Incidencia de fracturas como consecuencia de las enfermedades crónicas degenerativas óseas y el envejecimiento acelerado.....	5
2.4. Infecciones por implantes	6
2.5. ¿Qué es un Biomaterial ?.....	7
2.6. Importancia de los biomateriales en implantes.....	8
2.6.1. Materiales más usados en implantes, sus ventajas y limitaciones.	8
2.6.2. Ventajas y limitaciones en el uso de implantes con acero inoxidable 316L.	9
2.6.3. Ventajas y limitaciones en el uso de implantes de aleaciones de cromo cobalto.	9
2.7. Estándares de calidad en biomateriales.....	9
2.7.1. Norma ISO 10993-1 y biocompatibilidad	10
2.7.2. ASTM F981-04: Práctica estándar para la evaluación de la compatibilidad de biomateriales para implantes quirúrgicos con respecto al efecto de los materiales sobre el músculo y la inserción en el hueso.	10
2.7.3. ASTM F813-20: Práctica estándar para la evaluación de cultivos celulares de contacto directo de materiales para dispositivos médicos.....	11
2.7.4. ASTM F619-20: Práctica estándar para la extracción de materiales utilizados en dispositivos médicos.....	11
2.7.5. ASTM F1983-23: Práctica estándar para la evaluación de los efectos tisulares selectos de biomateriales absorbibles para aplicaciones de implantes.	11
2.7.6. ASTM F763-22: Práctica estándar para la detección intramuscular a corto plazo de materiales de dispositivos médicos implantables.....	12
3. Capítulo 3. Justificación.....	13
3.1. Características claves de la hidroxiapatita, propiedades, estructura y aplicaciones en biomédica.....	13
3.2. Ventajas de HAP	16

3.2.1.	Forma de Producción y obtención.....	16
3.2.2.	Biocompatibilidad.....	17
3.2.3.	Bioactividad.....	17
3.2.4.	Osteoconductor.....	18
3.3.	Limitaciones de HAp.....	19
3.3.1.	Propiedades mecánicas.....	19
3.3.2.	Tasa de degradación.....	20
3.3.3.	Falta de osteoinductividad.....	20
3.4.	Aplicaciones potenciales de HAP.....	21
3.4.1.	Reparación de tejidos duros.....	21
3.4.2.	Bio-Imagen.....	21
3.4.3.	Mensajeros de fármacos/genes/proteínas.....	22
3.4.4.	Ortopedia clínica.....	23
3.4.5.	Recubrimiento con HAP sobre implantes.....	23
3.5.	Métodos de recubrimiento con hidroxiapatita.....	24
3.5.1.	Sol-gel.....	24
3.5.2.	Pulverización térmica.....	26
3.5.3.	Deposición electroforética (EPD).....	28
3.5.4.	Pulverización catódica (Sputtering).....	29
3.5.5.	Ventajas y limitaciones de los métodos de recubrimiento con hidroxiapatita.....	30
4.	Capítulo 4. Estado de arte : Síntesis y técnicas para recubrimientos de HAP, pasos que se llevan a cabo, propiedades de los recubrimientos, ventajas, limitaciones y parámetros claves para su desarrollo.	35
4.1.	Síntesis del polvo de HAP.....	35
4.2.	Técnicas más empleadas para recubrimiento con HAP: desarrollo, propiedades y parámetros claves. 36	
4.2.1.	Sputtering.....	36
4.2.2.	Deposición electroquímica.....	37
4.2.3.	Sol-Gel.....	39
5.	Capítulo 5. Metodología : Síntesis, compactación, sinterización y análisis a realizar de las muestras obtenidas de HAP	41
5.1.	Producción de polvo de HAP.....	41
5.2.	Compactación del polvo de HAP.....	42
5.3.	Sinterización del polvo de HAP.....	44
5.4.	Métodos para el análisis de las propiedades estructurales y morfológicos de las muestras de HAP. 47	
5.4.1.	Análisis por medio de SEM-EDS.....	47

5.4.3.	Análisis por medio de espectroscopia Raman.....	49
5.4.4.	Análisis por medio de DSC.....	50
6.	Capítulo 6. Resultados y Discusión	52
6.1.	Resultados obtenidos y discusión de los análisis de las muestras de HAP1	52
6.1.1.	Análisis de la estructura cristalográfica (DRX) de la muestra de HAP1 sin compactar 52	
6.1.2.	Análisis morfológicos SEM-EDS de la muestra de HAP1 sin compactar.	54
6.1.3.	Análisis por espectroscopía Raman de las muestras HAP1 sin compactar	57
6.1.4.	Comparación entre la muestra de HAP 1 sin compactar con las demás muestras de HAP 1 compactadas y sinterizadas.....	59
6.1.4.1.	Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada	59
6.1.4.2.	Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada	60
6.1.4.3.	Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada	63
6.1.4.4.	Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado	64
6.1.4.5.	Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado	65
6.1.4.6.	Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado	68
6.1.4.7.	Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada y sinterizado	69
6.1.4.8.	Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactado y sinterizado.....	70
6.1.4.9.	Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada y sinterizado	72
6.2.	Comparación de los análisis entre las muestras de HAP 1 y HAP 2	73
6.2.1.	Análisis de la estructura cristalográfica (DRX) entre las muestras de HAP 1 y HAP 2 sin compactar.....	73
6.2.2.	Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar.....	74
6.2.3.	Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar	77
6.2.4.	Análisis por DSC entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar	78
6.3.	Conclusión y vista al futuro	81
	Bibliografía	85

Índice de Tablas

Tabla 1. Esperanza de vida en Latinoamérica años 2010, 2020 y 2050 Adaptado de (Campusano et al., 2021)	6
Tabla 2. Tasas de fractura de cadera por 100.000 habitantes de ≥ 50 años, en Brasil, Chile, Colombia, México y Perú. Adaptado de (Campusano et al., 2021).....	6
Tabla 3. Sales de fosfato de calcio a temperatura ambiente y soluciones acuáticas. Adaptado de (Koutsopoulos, 2002).....	15
Tabla 4. Principales Propiedades de la Hidroxiapatita. Adaptado de (Fiume et al., 2021).	15
Tabla 5. Películas delgadas fabricadas por el proceso sol-gel y sus aplicaciones biomédicas Adaptado de (Li & Chu, 2016)	26
Tabla 6. Comparación de diferentes métodos para depositar recubrimientos de hidroxiapatita. Adaptado de (Z. Zhang et al., 2013)	32
Tabla 7. Ventajas y desventajas clave de diferentes técnicas de recubrimiento. Adaptado de (Mucalo, 2015).....	32
Tabla 8. Leyenda de los experimentos y sus parámetros.....	47
Tabla 9. Vibraciones características de α -TCP y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Carrodeguas & De Aza, 2011).	58
Tabla 10. Vibraciones características de β -TCP y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Carrodeguas & De Aza, 2011).	58
Tabla 11. Vibraciones características de Hidroxiapatita y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Stammeier et al., 2018)	58

Índice de figuras

Figura 1. Estructura cristalina de hidroxiapatita (X. Zhang, 2007).	16
Figura 2. Imagen esquemática de deposición electroforética. (A) Catódico y (B) Anódico (Ranjbar & Bakhtiary-Noodeh, 2020).	29
Figura 3. Diagrama esquemático del mecanismo de pulverización catódica (Ugarte Díaz, 2018).	30
Figura 4. Fuerza de adherencia entre las diferentes técnicas de recubrimiento con hidroxiapatita (Mohseni et al., 2014).	31
Figura 5. Diagrama esquemático del mecanismo de pulverización catódica (Ugarte Díaz, 2018).	37
Figura 6. Gráfica del proceso de recubrimiento por deposición electroquímica con hidroxiapatita (El-Wassefy et al., 2017).	38
Figura 7. Etapas fundamentales de la preparación y deposición de hidroxiapatita mediante el método sol-gel utilizando recubrimiento por inmersión y centrifugado (Jaafar et al., 2020).	40
Figura 8. Muestra HAP 1 (a) y muestra HAP 2 (b).	42
Figura 9. Molde cilíndrico final (a).	43
Figura 10. Pesado de la muestra.	43
Figura 11. Proceso de agregado del desmoldante (a) y colocación de la muestra (b) en el molde cilíndrico (c).	43
Figura 12. Máquina de ensayo modelo Zwick/Roell 50 kN y partes fundamentales: (a) Viga estática, (b) sección para colocar la muestra, (c) Viga estática	43
Figura 13. Curva de compactación empleada en las muestras de HAP 1 y HAP 2	44
Figura 14. Régimen de calentamiento utilizado en la sinterización de las muestras compactadas de HAP 1 y HAP 2, adaptado de (Ugarte Díaz, 2018).	45
Figura 15. Horno Nabertherm y partes fundamentales: Puerta de ingreso para la muestra (a), tubo de corindón (b), área de mando de control del equipo, (d) flujómetro, (e) tubos que llevan agua fría para evitar sobrecalentamiento térmico de las partes metálicas, (f) bomba de Vacío, (g) controlador de la bomba de vacío	46
Figura 16. Extracción del aire presente en el tubo de corindón con ayuda del gas argón (a) y medidor de presión (b).	46
Figura 17. Equipo FEI Quanta 650 FEG SEM y partes fundamentales: Porta muestras en vista interna del SEM (a), Cámara de vacío (b), (c) fuente, (d) computadoras de manejo del equipo, sistema de bombes (e), cátodo de luminiscencia (no usado en este proyecto)	48
Figura 18. Equipo Bruker D8 y partes fundamentales: Fuente de cobre (a), detector (b), porta muestras rotatorio (c) y muestra de HAP (d)	49
Figura 19. Equipo Raman InVia Reflex Renishaw y partes fundamentales: oculares para observación de la muestra (a), objetivos (b), computadora de manejo del equipo (c), porta muestra (d).	50
Figura 20. Equipo STA449F3 Jupiter y partes fundamentales: Horno (a), Panel de control del equipo (b), válvula de salida del gas (c), dispositivo de elevación para mover las muestras (d).	51
Figura 21. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de la muestra HAP 1 sin compactar	53
Figura 22. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1	55

Figura 23. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1.	55
Figura 24. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de la muestra HAP 1.	56
Figura 25. Espectro Raman de la muestra de HAP 1 sin compactar con las vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.	57
Figura 26. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 compactada.....	60
Figura 27. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 compactado (derecha).....	61
Figura 28. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 compactado (derecha).....	62
Figura 29. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestra HAP 1 sin compactar y compactada.	62
Figura 30. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 compactado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.....	63
Figura 31. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 sinterizada.	65
Figura 32. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 sinterizado (derecha)	66
Figura 33. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 sinterizado (derecha)	67
Figura 34. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 sin compactar y sinterizado.	67
Figura 35. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 sinterizado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.	68
Figura 36. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 compactada y sinterizada.	69
Figura 37. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 1 compactado y sinterizado (derecha).....	71
Figura 38. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 1 compactado y sinterizado (derecha).....	71
Figura 39. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 sin compactar y compactada y sinterizado.	72
Figura 40. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 compactado y sinterizado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.	73
Figura 41. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 y HAP 2.....	74
Figura 42. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 2 en polvo (derecha).....	76
Figura 43. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 2 en polvo (derecha).....	76
Figura 44. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 y HAP 2.	77

Figura 45. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 y HAP 2 con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.	78
Figura 46. Gráfica del análisis DSC de la muestra HAP 1	79
Figura 47. Gráfica del análisis DSC de la muestra HAP 2	80
Figura 48. Base rectangular del molde para colocación de las muestras (valores en mm).....	83
Figura 49. Parte con relieve de medio círculo para la compactación y posterior colocación en el horno Nabertherm (valores en mm).	83
Figura 50. Parte hueca para acoplarse a la parte con relieve (valores en mm).	84
Figura 51. Régimen de calentamiento para la sinterización adaptado de (Indra et al., 2022). 84	



1. Capítulo 1. Introducción

Las enfermedades degenerativas óseas comprenden un conjunto de desórdenes que afectan la estructura y función del sistema óseo y que han ido en incremento, entre las cuales se resalta a la osteoporosis y osteoartritis (Centro Médico ABC, 2021). Una de las consecuencias más notorias de estas enfermedades son las fracturas, en especial las fracturas de cadera las cuales se estima que para el año 2050 con relación al año 1990 tengan un crecimiento del 310% en hombres y 240% en mujeres (Brandi & Piscitelli, 2013). Debido al envejecimiento de la población y los cambios en las variables del estilo de vida, como la reducción de la actividad física y la mala nutrición, la incidencia de los trastornos degenerativos de los huesos está aumentando en todo el mundo y en su gran mayoría se requiere de implantes (Campusano et al., 2021)

Los implantes médicos conformados por metales, cerámicos entre otros han permitido mejorar el estilo de vida de sus usuarios reduciéndoles el dolor, mejorando su movilidad e incrementando sus niveles de actividad (Mayo Clinic, 2021a). Sin embargo, estos mismos tienen sus limitaciones y entre las más resaltables son las infecciones que se presentan y que llevan a la falla de los implantes y su cambio, en casos más severos puede llegar hasta la amputación o muerte (Ribeiro et al., 2012).

Con la finalidad de poder superar esta limitación se generan recubrimientos a base de biomateriales, en este caso se tiene a consideración la hidroxiapatita como recubrimiento, puesto que esta presenta características muy favorables como son la biocompatibilidad y su alta osteointegración (Rajan & Sumathra, 2019) (Matsumoto et al., 2004). Además, la forma

de obtención de este material se puede realizar a base de productos naturales (Ripamonti et al., 2009).

Para poder generar el proceso de recubrimiento con hidroxiapatita se tienen métodos como pulverización de plasma , Sol-gel, pulverización térmica y el método de pulverización catódica (conocido en inglés como Sputtering) (Mohseni et al., 2014).

Esta tesis tiene como objetivo el desarrollo de un proceso de producción de un blanco para la pulverización catódica con el fin de depositar una película delgada de hidroxiapatita con la finalidad de mejorar la osteointegración de implantes. Para esto se revisará la literatura con relación a hidroxiapatita y sus procesos de producción, principalmente, pulverización catódica y poder hacer una comparación entre sus ventajas, desventajas y riesgo con relación a otras técnicas

En vista de la demanda que se presenta por mejoras en aplicaciones de implantes, con este estudio y proyecto se busca poder aportar información relevante a la comunidad científica que ayude a contribuir con la mejora de implantes recubiertos con hidroxiapatita en base, principalmente, a su osteointegración y poder mejorar la calidad de vida de las personas.

2. Capítulo 2. Descripción del Problema

En este capítulo se abarcan los temas principales de la problemática tales como las enfermedades degenerativas óseas y su incidencia a nivel nacional e internacional, cómo se ha presentado la necesidad de implantes médicos, además de las limitaciones que estos presentan como las infecciones que se desarrollan por su implementación, los beneficios de los biomateriales ante estas limitaciones y los estándares de calidad que estos requieren para poder ser aplicados.

2.1. Enfermedades crónicas degenerativas que afectan el sistema óseo y la necesidad de implantes médicos.

Las enfermedades degenerativas abarcan condiciones en las cuales la estructura o función de los tejidos u órganos afectados se deteriora con el pasar del tiempo, entre las que afectan al sistema óseo encontramos la osteoporosis y osteoartritis (National Cancer Institute, 2022).

La osteoporosis es un trastorno médico que genera que los huesos se vuelvan quebradizos y más propensos a romperse. Cuando un hueso se rompe debido a una caída u otro impacto violento, con frecuencia tarda años en crecer lentamente, lo que dificulta el diagnóstico. Las lesiones más comunes en personas con osteoporosis son fractura de muñeca, fractura de cadera y fractura de huesos de la columna (Dowson & Lewis, 2010)

La osteoartritis es el tipo más frecuente de artritis y afecta a millones de personas en todo el mundo. Ocurre como resultado del deterioro del cartílago protector que amortigua los extremos de los huesos a lo largo del tiempo. A pesar de que la osteoartritis puede dañar cualquier articulación, afecta con mayor frecuencia a las manos, las rodillas, las caderas y la columna

vertebral, el daño a las articulaciones generado por la enfermedad es irreversible (Mayo Clinic, 2021b).

Los implantes médicos son tejidos o dispositivos que se insertan dentro o encima del cuerpo. El propósito de muchos implantes es reemplazar los componentes corporales perdidos y algunos llegan a brindar apoyo a órganos y tejidos. La piel, los huesos y otros tejidos corporales se utilizan para hacer ciertos implantes. Otros están contruidos de cerámica, metal, polímeros u otras sustancias (FDA, 2019).

La implantación de dispositivos médicos e implantes se ha convertido en una cirugía frecuente y, a menudo, que salva vidas, cada año se realizan alrededor de un millón de reemplazos completos de cadera en todo el mundo y más de doscientos cincuenta mil reemplazos de rodilla, un catéter vascular o varios catéteres están presentes en más del 30% de los pacientes hospitalizados, más del 10% de los pacientes que reciben atención hospitalaria tienen un catéter urinario permanente e inclusive, algunas personas necesitan varios reemplazos articulares (Schierholz & Beuth, 2001).

2.2. Incidencia de enfermedades crónicas degenerativas óseas a nivel nacional e internacional.

En la actualidad, las enfermedades degenerativas tales como osteoporosis, osteoartritis y traumatismos conllevan en la eventualidad a la degradación de las propiedades mecánicas de los huesos y esto a causa de una carga excesiva o ausencia de procesos biológicos fundamentales de autocuración (Dinu et al., 2018).

La osteoartritis según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en Estados Unidos afecta a más de 32,5 millones de adultos (Arthritis Foundation, 2018). Asimismo, esta enfermedad afecta a uno de cada cinco personas mayores de 60 años en Latinoamérica y es considerada la primera causa de invalidez permanente en el mundo. Se precisa que la prevalencia de esta enfermedad en el Perú es de un 15% y es diagnosticada con mayor frecuencia en las mujeres (Vida y Futuro, 2021).

Tan solo en el Perú en los dos últimos años, la osteoporosis se ha posicionado en segundo lugar como una de las enfermedades más frecuentes en el servicio de Inmunohematología del Hospital Arzobispo Loayza, y cuyas causas como la poca actividad física o poca exposición solar incrementaron debido, principalmente, al confinamiento producto de la pandemia del COVID-19 llegando así a más de 300 atenciones a pacientes con dicha enfermedad (Hospital Arzobispo L., 2022).

2.3. Incidencia de fracturas como consecuencia de las enfermedades crónicas degenerativas óseas y el envejecimiento acelerado.

Una de las consecuencias más notables que se produce a causa de la osteoporosis son las fracturas, en especial las fracturas de cadera (Dowson & Lewis, 2010). Anualmente en Estados Unidos más de 300, 000 personas sufren una fractura de cadera y son más recurrentes en personas mayores de 65 años (Fischer & Gray, 2020). La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció en su informe del 2020 sobre el envejecimiento saludable que, en la actualidad, la población mundial está envejeciendo más rápido que nunca. Se pronostica una esperanza de vida mayor en la gran mayoría de países de Latinoamérica (Tabla 1). Además, esto se vio correlacionado con la incidencia en fracturas de cadera donde en países como Perú o Brasil hubo un aumento de casos de fracturas con el pasar de los años en personas mayores de 50

años. Este hallazgo proporciona evidencia de la relación entre las fracturas y el envejecimiento (Tabla 2) (Campusano et al., 2021).

Tabla 1. Esperanza de vida en Latinoamérica años 2010, 2020 y 2050 Adaptado de (Campusano et al., 2021)

País	2010	2020	2050
Argentina	76	77	81,6
Bolivia	69	72	77,9
Brasil	74	77	82,1
Chile	79	81	85,5
Colombia	76	78	82,8
Costa Rica	79	81	85,5
Cuba	78	79	83,9
Ecuador	76	78	83.1
El Salvador	72	74	79.7
Guatemala	72	75	80.7
Honduras	74	76	80.7
México	75	75	80.5
Nicaragua	73	75	80.8
Panamá	77	79	83.9
Paraguay	73	75	80.8
Perú	75	77	83.1
R. Dominicana	73	75	79.4
Uruguay	77	78	82.8
Venezuela	73	72	77.3
Latinoamérica	74,9	76,5	81.3

Tabla 2. Tasas de fractura de cadera por 100.000 habitantes de ≥ 50 años, en Brasil, Chile, Colombia, México y Perú. Adaptado de (Campusano et al., 2021).

País	Tasa de fracturas de cadera por 100 000 habitantes				
	2015	2016	2017	2018	2019
Brasil					
Chile	115.4	118.5	119.8	122.8	127.1
Colombia	144.7	148.4	150	146.2	/
México IMSS	121	126	118	111	/
MÉXICO SS	79.5	76.9	66.2	65.5	63.92
Perú	116	131.5	111.9	142.5	/

2.4. Infecciones por implantes

Los implantes médicos tienen una serie de peligros, incluidos los relacionados con la cirugía durante la instalación o extracción, infección y falla del implante. Los materiales utilizados en

los implantes pueden potencialmente causar respuestas alérgicas en ciertas personas (FDA, 2019).

Los principales inconvenientes del uso prolongado de implantes son que los dispositivos médicos invasivos debilitan los mecanismos de defensa del huésped y, cuando se contaminan, pueden provocar necrosis tisular o infección crónica resistente. Hoy en día, los implantes son responsables de alrededor del 45% de todas las infecciones nosocomiales. Las infecciones causadas por los implantes son particularmente resistentes a los medicamentos y las defensas del huésped, y generalmente persisten hasta que se retira el implante, lo cual abarca el tratamiento convencional. Las defensas del huésped se activan y la producción de mediadores inflamatorios se estimula como resultado del daño tisular provocado por la cirugía y la implantación de cuerpos extraños, que se ve incrementado por la actividad bacteriana y las toxinas (Schierholz & Beuth, 2001).

Se cree que las infecciones nosocomiales, también conocidas como infecciones asociadas a la atención médica (HAI siglas en inglés), son el problema médico más grave del mundo. Alrededor de 600 millones de pacientes se ven afectados por HAI cada año, incluidos aproximadamente 4,1 millones en Europa y más de 1,7 millones en los EE. UU (Odekerken et al., 2013).

2.5. ¿Qué es un Biomaterial ?

Se conoce a un biomaterial como aquel material, tanto natural como artificial que permite abarcar de manera total o parcial una estructura viva o un dispositivo biomédico (Tathe et al., 2010).

El primer uso de un biomaterial del cual se tiene información se remonta a la cultura egipcia para suturas a base de tendones animales.

Los biomateriales combinan tanto las ciencias de la medicina, biología, física y química. Un biomaterial puede estar hecho de metales, cerámica, plástico, vidrio, células vivas e incluso tejido. Para su uso en productos y dispositivos biomédicos, se pueden rediseñar en piezas moldeadas o mecanizadas, recubrimientos, fibras, películas, espumas y textiles. Podrían ser lentes de contacto, implantes dentales, reemplazos de cadera o válvulas cardíacas. Con frecuencia son biodegradables y algunos son bioabsorbibles, lo que significa que después de realizar su propósito previsto, se excretan gradualmente del cuerpo (NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING, 2023).

2.6. Importancia de los biomateriales en implantes.

Es en este contexto en donde los biomateriales artificiales juegan un rol importante, puesto que una correcta implantación quirúrgica de estos ayuda a restaurar la función de estructuras que en otra circunstancia se encontrarían fundamentalmente comprometidas (Dinu et al., 2018).

2.6.1. Materiales más usados en implantes, sus ventajas y limitaciones.

En la actualidad, los materiales utilizados para estas aplicaciones son acero inoxidable 316L, aleaciones de cromo cobalto y aleaciones a base de titanio, pero estos materiales han mostrado tendencias a fallar después de un uso prolongado y por varias razones como un alto módulo comparado con el del hueso, baja resistencia al desgaste y la corrosión y falta de biocompatibilidad. El más empleado es el Ti-6Al-4V (Dinu et al., 2018).

2.6.2. Ventajas y limitaciones en el uso de implantes con acero inoxidable 316L.

El acero inoxidable se ha establecido como uno de los biomateriales más utilizados para la creación de implantes y equipos médicos. Ha proporcionado una solución de bajo costo con amplias cualidades mecánicas, resistencia a la corrosión y biocompatibilidad en comparación con sus materiales homólogos. Sin embargo, el uso de este material como biomaterial está limitado ya que los implantes construidos con él tienen una vida útil corta en circunstancias fisiológicas humanas, lo que provoca la lixiviación de iones metálicos (Ali et al., 2022).

2.6.3. Ventajas y limitaciones en el uso de implantes de aleaciones de cromo cobalto.

Los implantes de aleaciones de cromo cobalto se han aplicado en odontología para prótesis dentales removibles en personas que han perdido parcial o completamente partes dentales, la aleación de Co-Cr se considera en un rango de precio razonable, buena rigidez y resistencia y asimismo demuestra una vida útil aceptable. Sin embargo, esto se ve mermado por la aparición de algunas consecuencias negativas, de las cuales la más destacable es la dermatitis alérgica por contacto (ACD siglas en inglés) (Vaicelyte et al., 2020).

2.7. Estándares de calidad en biomateriales

El conjunto de estándares con reconocimiento internacional de calidad se le conoce como normas ISO (Organización Internacional de la normalización) el organismo fue creado en el año 1947. Estas normas cumplen el objetivo de establecer el cumplimiento de calidad, eficiencia y seguridad en productos y servicios los cuales abarcan asimismo el ámbito biomédico (Schuh & Funk, 2019). En la aplicación de biomateriales también se cuenta con este tipo de normas y entre a las resaltar se cuenta con:

2.7.1. Norma ISO 10993-1 y biocompatibilidad

Esta norma es una serie de estándares creados con la finalidad de verificar la biocompatibilidad de los dispositivos médicos que van desde implantes dentales hasta mascarillas quirúrgicas y con la finalidad de poder gestionar el riesgo biológico. Consiste en 18 partes en las que se aprecia diferentes ensayos de calidad como la citotoxicidad, toxicidad sistémica, estudio toxicocinético, irritabilidad o hipersensibilidad retardada entre otros. Según la norma ISO 10993, se define biocompatibilidad como la capacidad de un dispositivo médico o material para funcionar con una respuesta adecuada hacia el huésped en una aplicación específica, sin causar efectos tóxicos, inflamatorios, inmunológicos o de otro tipo no deseados (ISO 10993-1, 2009).

2.7.2. ASTM F981-04: Práctica estándar para la evaluación de la compatibilidad de biomateriales para implantes quirúrgicos con respecto al efecto de los materiales sobre el músculo y la inserción en el hueso.

Este procedimiento describe una técnica de pruebas para contrastar la reacción del tejido local provocada por los materiales de control aprobados para la creación de dispositivos quirúrgicos con la respuesta del tejido local provocada por los biomateriales, a partir de los cuales se pueden construir finalmente los dispositivos médicos implantables. Los materiales que se abarcan pueden incluir metales y aleaciones metálicas, óxido de aluminio denso y polietileno. Solo se aplica a materiales con aplicaciones proyectadas en humanos donde los materiales residirán en huesos o tejidos blandos por más de 30 días y permanecerán sin absorber (ASTM Standard F981-04, 2016).

2.7.3. ASTM F813-20: Práctica estándar para la evaluación de cultivos celulares de contacto directo de materiales para dispositivos médicos.

Este procedimiento es útil para determinar el potencial citotóxico cuando se examinan nuevos materiales o formulaciones para uso a futuro en aplicaciones médicas, así como cuando se usa como componente de un programa de control de calidad para materiales y dispositivos médicos probados (ASTM Standard F813 – 20, 2020).

2.7.4. ASTM F619-20: Práctica estándar para la extracción de materiales utilizados en dispositivos médicos

Conjunto de procedimientos de extracción utilizados en la evaluación de biocompatibilidad de polímeros u otros materiales utilizados en dispositivos médicos. Se describe los procedimientos que se toman para tanto la selección como la preparación de las muestras, preparación del dispositivo y el proceso de extracción. Además, se proporciona pautas para la selección de los líquidos de prueba, los cuales simulan las condiciones de uso, los que permiten evaluar la seguridad y calidad de los dispositivos médicos y materiales. (ASTM Standard F619-20, 2020).

2.7.5. ASTM F1983-23: Práctica estándar para la evaluación de los efectos tisulares selectos de biomateriales absorbibles para aplicaciones de implantes.

Esta norma proporciona pautas para poder evaluar las reacciones de los tejidos a los biomateriales absorbibles utilizados en aplicaciones de implantes y se aplica en materiales que residirán en el hueso o tejido blando por más de 30 días y menos a 3 años. Se evalúa los efectos del material sobre el tejido animal en el que es implantado y asimismo, se establecen procedimientos para controlar los materiales utilizados en los estudios de implantación y para los cuales se dan pautas para seleccionar los modelos animales apropiados, métodos de

implantación y criterios de evaluación para las reacciones de los tejidos.(ASTM Standard F1983-23, 2023)

2.7.6. ASTM F763-22: Práctica estándar para la detección intramuscular a corto plazo de materiales de dispositivos médicos implantables.

Este procedimiento establece estándares para pruebas a corto plazo o selección de materiales prospectivos, tanto porosos como densos, con la finalidad de evaluar los efectos locales del material implantado por vía intramuscular. Dependiendo del perfil de absorción de la sustancia de prueba, este enfoque puede no ser apropiado para materiales absorbibles. Las respuestas de los tejidos se comparan con las provocadas por los materiales de control que están aprobados para su uso en implantes clínicos.

Este es un proceso de selección a corto plazo (menos de 30 días) para evaluar la aceptabilidad de los materiales candidatos.

Junto con otras pruebas se puede aplicar para la evaluación de biocompatibilidad de los materiales candidatos para su uso en la fabricación de dispositivos para aplicaciones clínicas (ASTM Standard F763-22, 2022).

3. Capítulo 3. Justificación

En este capítulo se comprende el motivo por el cual la hidroxiapatita es uno de los mejores materiales en aplicaciones biomédicas, resaltando sus propiedades mecánicas y fortalezas como la biocompatibilidad, bioactividad y osteoconducción y al ser un material muy completo a la simple vista se responde una posible interrogante, por qué se aplica como recubrimiento sobre implantes y no se realizan implantes completamente de hidroxiapatita; esto se comprende mejor debido a sus limitaciones, se completa con las aplicaciones que ya se dan para hidroxiapatita en las cuales tanto fortalezas y limitaciones contribuyen de manera positiva y por último se habla de los métodos de recubrimiento más empleados con hidroxiapatita.

3.1. Características claves de la hidroxiapatita, propiedades, estructura y aplicaciones en biomédica.

La hidroxiapatita (HAP), con fórmula general $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, es una fase estequiométrica de apatita que presenta una relación molar Ca/P de 1,67 (Tabla 3), y a su vez es la sal de fosfato de calcio más estable a temperaturas normales y en un pH entre 4 y 12 (Koutsopoulos, 2002). Cuanto más cerca está la relación Ca/P de 1,67, más estable es la hidroxiapatita en el cuerpo humano. Sus principales propiedades se encuentran sintetizadas en la Tabla 4 (Fiume et al., 2021).

En el transcurso del tiempo, la HAP, se ha empleado como recubrimiento para mejorar la bioactividad de superficies metálicas, principalmente de la aleación de Ti-6Al-4V (Dinu et al., 2018).

La hidroxiapatita es bioactiva, biodegradable, biocompatible y osteoconductor, al presentar gran similitud tanto química como estructural con relación a la fase mineral del hueso y los dientes, además de formar un fuerte enlace químico con el tejido óseo, lo que lo hace un buen

candidato como material de injerto óseo y se explota ampliamente en las ciencias que involucran la química, la biología y la medicina (Rajan & Sumathra, 2019)(Matsumoto et al., 2004).La HAP es una forma natural de apatita de calcio y esta comprende aproximadamente el 50% del peso del hueso, lo que explica sus excelentes propiedades osteoconductoras y osteointegradoras (Pokhrel, 2018).

La estructura cristalina de HAP (Figura 1) que se encuentra con mayor frecuencia es la hexagonal, esta estructura consta de una serie de tetraedros de PO₄ unidos por iones de Ca intercalados entre ellos. Los iones de calcio se presentan en dos sitios marcadamente diferentes. HAP también se encuentra en forma monoclinica, la principal diferencia presente entre HAP monoclinica y hexagonal es la orientación que tienen los grupos hidroxilo (OH). En la HAP monoclinica, los OH presentes en una columna apuntan en la misma dirección y la dirección se invierte en la siguiente. Por otro lado, en la hexagonal los OH adyacentes apuntan en direcciones opuestas (K. Lin & Chang, 2015).

Debido a las sustituciones de iones, la composición química de las apatitas biológicas y la HAP sintética varía sustancialmente de la de las fases apatíticas estequiométricas. El mineral óseo humano está formado por apatitas nanocristalinas no estequiométricas con fallas estructurales causadas por oligoelementos importantes sustituidos como Na, Mg, Zn, Sr, K, F, Cl, Si y CO₃²⁻ en redes cristalinas (Mucalo, 2015).

A nano escala, debido a su alta energía superficial los cristales de HAP poseen una excelente capacidad de sinterización (Kaili Lin et al., 2012). Las nano biocerámicas de HAP exhiben una mejor bioactividad y mayor reabsorción que las de microescala (Sadat-Shojai et al., 2013).

La hidroxiapatita también se forma patológicamente como resultado de irregularidades funcionales que resultan en artritis del cartílago, formación de cálculos renales, vesicales y

biliares (K. Lin & Chang, 2015). La eficiencia en selección de células, la carga de fármacos y la transfección de genes está notablemente influenciada por los tamaños y formas de las partículas, y en las cuales las agregaciones de HAP porosas poseen una mayor carga de fármaco y propiedades de liberación que son favorablemente controlables (Kaili Lin et al., 2011).

Tabla 3. Sales de fosfato de calcio a temperatura ambiente y soluciones acuáticas. Adaptado de (Koutsopoulos, 2002).

Tipo Molecular	Radio de Ca/P	Nombre
Ca(H ₂ PO ₄) ₂ ·H ₂ O	0.50	Fosfato de calcio monohidratado (MCPH)
Ca(H ₂ PO ₄) ₂	0.50	Fosfato monocálcico (MCP)
Ca(HPO ₄) ₂ ·2H ₂ O	1.00	Fosfato dicálcico dihidrato (DCPD)
α- y β-Ca ₃ (PO ₄) ₂	1.50	Fosfato tricálcico(TCP)
Ca ₄ H(PO ₄) ₃ ·2.5H ₂ O	1.33	Fosfato octacálcico (OCP)
Ca ₅ (PO ₄) ₃ (OH)	1.67	Hidroxiapatita (HAP)

Tabla 4. Principales Propiedades de la Hidroxiapatita. Adaptado de (Fiume et al., 2021).

Propiedad	Valor
Densidad	3.16 g/cm ³
Temperatura de descomposición	>1000 °C
Constante dieléctrica	7.40–10.47
Conductividad térmica	0.013 W/cmK
Punto de fusión	1614 °C
Resistencia a la tracción	38–300 MPa (HAP densa) ~3 MPa (HAP porosa)
Resistencia a la flexión	38–250 MPa (HAP densa) 2–11 MPa (HAP porosa)
Fuerza compresiva	120–900 MPa (HA densa) 2–100 MPa (HA porosa)
Módulo elástico de Young	35–120 GPa
Coefficiente de Poisson	0.27
Energía de fractura	2.3–20 J/m ²
Tenacidad a la fractura	0.7–1.2 MPa·m ^{1/2} (disminuye con la porosidad)
Dureza a la fractura	3–7 GPa (HAP densa)
Biocompatibilidad	Alta
Biodegradación	Baja
Bioactividad	Alta
Osteoconducción	Alta
Osteoinducción	Nula

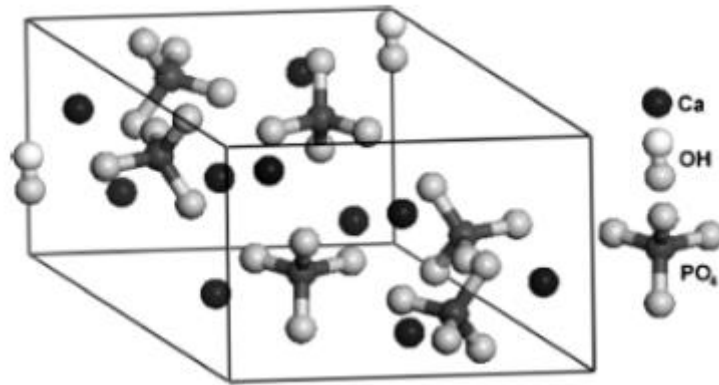


Figura 1. Estructura cristalina de hidroxiapatita (X. Zhang, 2007).

3.2. Ventajas de HAP

Las ventajas que más representa a la HAP se conforman en base a su forma de obtención y sus propiedades como biocompatibilidad, bioactiva y osteoconductor y las cuales se relacionan en gran parte a su cristalinidad y porosidad.

3.2.1. Forma de Producción y obtención

Una de las grandes ventajas de la HAP es cómo se puede producir a base de productos naturales: a partir de corales (Ripamonti et al., 2009) conchas marinas (Vecchio et al., 2007), cáscaras de huevo (Rivera et al., 1999) e incluso a base de fluidos corporales (Cüneyt Tas, 2000).

Se obtiene HAP hexagonal generalmente por la precipitación de soluciones saturadas a 25-100 °C, mientras que la HAP monoclinica se forma mayoritariamente calentando la forma hexagonal a 850° en el aire y luego dejándola enfriar a temperatura ambiente (Norton, 1991).

El valor de pH del medio de remojo es fundamental en las cargas superficiales de HAP, al sumergir las partículas de HAP en ácidos o bases minerales, se observa una carga superficial negativa en el rango de pH 5-8, y la cual se vuelve más fuerte con un mayor aumento del valor de pH (García Rodenas et al., 2005).

Uno de los usos más rescatables de la HAP, debido a sus propiedades biológicas como la falta de inmunorreacción y la ausencia de cambios morfológicos posoperatorios o disminución de volumen se da en ortopedia clínica para espaciar o rellenar defectos óseos (Pokhrel, 2018).

3.2.2. Biocompatibilidad

La biocompatibilidad entre el tejido óseo y la HAP radica en la composición química de la HAP, al conformar dicha el componente mineral del tejido óseo. Tanto la HAP como el tejido óseo están predominantemente compuestos de calcio y fósforo. Además, la forma de la estructura cristalina hexagonal de la HAP y su estructuración en capas de iones de calcio y fosfato son similares al del mineral óseo.

El componente mineral del tejido óseo normal se integra dentro de una matriz proteica, proporcionando al hueso fuerza y flexibilidad. De manera similar, la HAP se puede mezclar con elementos orgánicos como el colágeno para generar un material compuesto con cualidades similares al tejido óseo genuino (Feng, 2009).

3.2.3. Bioactividad

La hidroxiapatita (HAP) producida sea por medio de fuentes naturales o sintéticas, se considera bioactiva debido a su capacidad para unirse e integrarse con el tejido vivo circundante, como el hueso, a través de un proceso conocido como osteointegración. La semejanza química de HAP con el componente mineral del tejido óseo, así como su capacidad para impulsar la regeneración ósea, provocan esta unión.

Cuando se implanta HAP en el cuerpo, puede desarrollar un contacto químico directo con el tejido óseo circundante, lo que permite transferir cargas y aumentar la estabilidad mecánica del implante. Además, HAP puede promover el crecimiento óseo al atraer osteoblastos, las células

responsables de la síntesis ósea, y estimular la producción de tejido óseo nuevo alrededor del implante.

Otra explicación de la bioactividad de HAP es su capacidad para disolverse y precipitarse en presencia de fluidos corporales, lo que permite el intercambio de iones entre el implante y el tejido circundante. Este procedimiento puede facilitar el crecimiento de una capa de apatita similar al hueso en la superficie del implante, lo que puede mejorar la mezcla del implante con el tejido óseo circundante (Eliaz & Metoki, 2017).

3.2.4. Osteoconductor

La hidroxiapatita (HAP) es un mineral osteoconductor porque promueve la unión, proliferación y migración de tejido óseo nuevo. Esta característica se debe a su parecido químico y estructural con el componente mineral del tejido óseo (Fiume et al., 2021). El nivel de porosidad influye en la bioactividad de los reemplazos de injertos, lo que a su vez regula el ritmo de regeneración ósea, el ambiente en el área y el balance de hueso nuevo en el sitio de reparación (Kattimani et al., 2016).

La migración y la adhesión celular, así como la capacidad de crecimiento óseo, están determinadas por el tamaño y la conectividad de los poros. Además, el nuevo tejido óseo debe tener macroporos que sean lo suficientemente grandes y estén unidos para soportar la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos). Además, HAP tiene la capacidad de liberar iones de calcio y fosfato en el tejido circundante, lo que puede promover la angiogénesis y la osteogénesis (proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos). En lugares donde ha habido pérdida ósea o traumatismo, esto puede conducir a una mejor reparación y regeneración ósea (Vallet-Regí, 2014).

La interconectividad de los poros, la geometría, la topografía y la porosidad influyen en la osteogénesis, que trabaja en conjunto para aumentar el potencial del injerto óseo para la osteoconductividad (Kattimani et al., 2016).

3.3. Limitaciones de HAp

3.3.1. Propiedades mecánicas

A pesar de sus múltiples propiedades beneficiosas, una de las principales desventajas del HAP es su poca resistencia, lo que hace que sea imposible construir implantes que soporten cargas pesadas completamente de HAP (Kattimani et al., 2016). Esto se relaciona con la tenacidad a la fractura del hueso cortical que está en el rango de $2-12 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$, mientras que la de la HAP es de $1 \text{ MPa}\cdot\text{m}^{1/2}$, a pesar de que el hueso está compuesto por un gran porcentaje de esta apatita es gracias a las fibrillas de colágeno que también lo componen las cuales permiten mejorar de manera sustancial este parámetro y prever fallas mecánicas que serían catastróficas.

El hueso cortical tiene un módulo de elasticidad de Young $E = 7-30 \text{ GPa}$, resistencia a la tracción de $50-150 \text{ MPa}$, resistencia a la compresión de $167-193 \text{ MPa}$ (Eliaz & Metoki, 2017); mientras que la hidroxiapatita presenta valores de resistencia a la tracción en el rango de $38-300 \text{ MPa}$, para HAP densa y $\sim 3 \text{ MPa}$ para HAP porosa y resistencia a la compresión que se encuentra en el rango de $120-150 \text{ MPa}$, respectivamente. El módulo de Young varía de 35 a 120 GPa , dependiendo de la porosidad residual y las impurezas (Kattimani et al., 2016). La HAP es mucho más rígida que el hueso y esto se ve representado en sus valores del módulo de Young, donde la hidroxiapatita tiene un valor mucho más elevado. Esta característica genera inconvenientes para aplicaciones que requieran de soporte de carga, puesto que llevaría a una protección contra el estrés debido al desbalance que se presentaría con el tejido óseo adyacente (Vallet-Regí, 2014).

3.3.2. Tasa de degradación

Si bien la hidroxiapatita es la sal de fosfato de calcio más estable, las aplicaciones que requieren alta degradabilidad como injertos óseos, estructuras aplicadas a la ingeniería de tejidos e incluso como transportadores de fármacos, se ven limitadas (Mucalo, 2015). La baja solubilidad se da por las propiedades mecánicas deficientes que presenta un implante basado en HAP y son responsables de una rápida degradación, pero a su vez conlleva a una falla del implante e inclusive una reacción crónica inflamatoria (Habibah & Salisbury, 2018). Una degradación rápida conlleva a una liberación apresurada del calcio que se encuentra en la HAP y que consiguientemente genera un aumento en la concentración de calcio local. Si bien se conoce que una alta concentración de calcio es importante para la regeneración de huesos, al ser la degradación muy rápida causa un colapso estructural del implante e inducir demasiada reabsorción del injerto (Habibah & Salisbury, 2018).

El tamaño del grano de cristal de HAP regula también la tasa de degradación (Mucalo, 2015). Esta limitación puede verse mejorada manipulando el tamaño de las partículas de HAP, las partículas más pequeñas presentan la característica la cual radica en tener una superficie más ancha con relación a las partículas de mismo peso molecular, pero mayor tamaño y por lo cual las partículas de menor tamaño son más fáciles de separar del cuerpo del implante (Habibah & Salisbury, 2018).

3.3.3. Falta de osteoinductividad

La osteoinductividad es un proceso fundamental en la curación del hueso ya que esta promueve la osteogénesis y el reclutamiento y estimulación de células inmaduras que desarrollan pre-osteoblastos (T. & C., 2001). Si bien la hidroxiapatita es osteoconductora, no es osteoinductora y el motivo fundamental es su baja solubilidad y dicha propiedad promueve la permanencia de la hidroxiapatita en el cuerpo e impide su remplazo por hueso nuevo (Ogata et al., 2005). Esta

limitación, sin embargo, se puede mejorar gracias a la sustitución de iones, principalmente la sustitución aniónica de carbonato de fosfato que ha demostrado aumentar la solubilidad de la HAP (Samavedi et al., 2013). Una incorporación favorable a la HAP es la de Si, que ha demostrado incrementar la creación ósea en implantes biocerámicos de HAP (Porter et al., 2003).

3.4. Aplicaciones potenciales de HAP

3.4.1. Reparación de tejidos duros

Los tejidos duros abarcan a los huesos y dientes (Suchanek & Yoshimura, 1998). La hidroxiapatita al presentar biocompatibilidad, esto a consecuencia de su gran similitud con el componente inorgánico de los huesos y dientes humanos, ha sido aplicada para reparaciones dentales por cerca de 40 años (Mucalo, 2015).

Además, los biocerámicos a base de HAP no muestran efectos citotóxicos y se une de manera directa al hueso (Suchanek & Yoshimura, 1998).

3.4.2. Bio-Imagen

Bio-imagen es el conjunto de técnicas que permiten la visualización no invasiva en tiempo real de los procesos biológicos. Su objetivo principal es causar la menor interrupción posible en los sistemas vivos. Aplicado, mayormente, para la comprensión sobre la estructura tridimensional del material examinado desde el exterior. Este conjunto de técnicas abarca el estudio desde células y tejidos individuales hasta organismos multicelulares. La bio- imagen aplica luz, fluorescencia, electrones, ultrasonido, rayos-X, resonancia magnética y positrones como fuentes de imagen (CAB, 2011). Estas técnicas se aplican en las imágenes moleculares multimodales, las cuales mejoran notablemente el potencial del diagnóstico médico no invasivo

al integrar las descripciones anatómicas fundamentales con características fenotípicas detalladas de la enfermedad.

Se requieren de agentes de contraste con cualidades multifuncionales que puedan detectar y aumentar el patrón característico de ciertos marcadores moleculares, así como una excelente biocompatibilidad (Ashokan et al., 2010). Las nanopartículas de hidroxiapatita impregnadas con elementos de tierras raras, le confieren propiedades de imagen y diagnóstico como es el caso de impregnación de Eu^{3+} (Europio) resultando en una mayor intensidad de fluorescencia en el infrarrojo cercano (NIR), la impregnación con Gd^{3+} (Gadolinio) mejoró la capacidad para generar señales en resonancias magnéticas ponderadas en T1, lo cual es vital para las imágenes por resonancia magnética (MRI). Además, aumento la capacidad de atenuar los rayos X hasta en un 80%, lo cual es muy favorable para las imágenes en contraste en rayos X (Mucalo, 2015).

3.4.3. Mensajeros de fármacos/genes/proteínas

Gracias a su propiedad de absorción y alta afinidad de unión con una amplia gama de moléculas, la hidroxiapatita se ha empleado en varios métodos de administración de medicamentos, así mismo en la separación, extracción y purificación de proteínas (Zhu et al., 2005). Además, el pH juega un rol fundamental, al generarse condiciones de disminución de pH y pasar de condiciones alcalina a ácidas, la tasa de degradación de HAp aumenta. Esto debido a que los iones hidrógeno (H^+) presentes en el medio reaccionan con la HAp causando una aceleración en su degradación. Como resultado se promueve la liberación de moléculas de fármaco de las superficies de HAp. En el contexto del tratamiento de tumores, la característica de disolución dependiente del pH de la HAp es vital. El pH de tejidos normales oscila, mayoritariamente, en 7.4 (ligeramente alcalino). Sin embargo, en el entorno extracelular de los tumores sólidos el pH es de alrededor 5 (ácido), más específicamente en el comportamiento endosoma-lisosoma de las células tumorales, esto es consecuencia de que dichas células tienen

el metabolismo alterado y producen ácido láctico como subproducto del metabolismo anaeróbico.

Al presentar una alta tasa de degradación en medios ácidos, permite una liberación más activa y preferencial del fármaco. Esto mejora la eficacia del fármaco, debido a que la liberación se da de manera controlada en el entorno ácido del tumor y lo que genera una concentración del efecto del fármaco en la región tumoral y reducir la exposición a tejidos normales circundantes (Mondal et al., 2018; Mucalo, 2015)

3.4.4. Ortopedia clínica

La HAP ha sido, ampliamente, utilizada en ortopedia (X. Zhang, 2007). Lamentablemente, las propiedades mecánicas de este fosfato de calcio lo limitan a implantes de baja carga, por esto mismo, la aplicación más importante que recibe es la de recubrimiento de implantes inertes o biotolerables. Gracias a esto, el implante ahora recubierto goza propiedades mecánicas aptas por parte del sustrato que se utilice y al unísono, se beneficia de la osteointegración, biocompatibilidad y bioactividad de la capa de HAP (Vallet-Regí & González-Calbet, 2004).

3.4.5. Recubrimiento con HAP sobre implantes

Los materiales con los que se desarrollan los implantes presentan características distintas que los hacen adecuados para varios y específicos usos. Sin embargo, un solo material que pueda cumplir con todos los requisitos es difícil de encontrar (Vallet-Regí, 2014). Los recubrimientos tienen como finalidad modificar las propiedades superficiales de los implantes de tal forma que la biocompatibilidad, confiabilidad y rendimiento aumenten (Mucalo, 2015). Los implantes que se han sometido a recubrimientos con hidroxapatita demuestran una mayor formación ósea, una mejor integración con el hueso, y esto se debe a las interacciones biológicas de los iones de calcio y fosfato liberados en el recubrimiento. Se corroboró a su vez en pruebas

llevadas a cabo en modelos animales. Asimismo, la deposición de películas delgadas de HAP en la superficie del implante acelera la formación temprana del hueso y mejora la resistencia a la unión entre el implante y el hueso (Ben-Nissan et al., 2013). Para el recubrimiento con hidroxiapatita existen variedad de métodos y que presentan características únicas cada uno de ellos (Faig-Martí & Gil-Mur, 2008).

3.5. Métodos de recubrimiento con hidroxiapatita

El recubrimiento con hidroxiapatita se puede realizar por medio de varias técnicas, como deposición por pulverización de plasma, pulverización térmica, prensado isostático en caliente, deposición por láser pulsado, deposición electroforética, recubrimiento por inmersión, pulverización catódica con magnetron y deposición asistida por haz de iones (Dinu et al., 2018). A continuación, se describen las técnicas más empleadas.

3.5.1. Sol-gel

Esta técnica consta de tres pasos: la síntesis de la solución precursora, la deposición de la solución sobre el sustrato y finalmente, el tratamiento térmico para densificar la solución. Los precursores que aplican, normalmente, son alcóxidos de metal en solventes orgánicos o sales de metal en soluciones acuosas. La deposición por solución coloidal (sol) normalmente se realiza mediante técnicas de recubrimiento por centrifugado (spin-coating) o recubrimiento por inmersión (dip-coating) (Li & Chu, 2016).

Aplicada a hidroxiapatita, el método sol-gel implica la mezcla de precursores de fosforo con soluciones que contienen calcio y así poder formar una solución coloidal (sol), la cual es sometida a un proceso de secado controlado con la finalidad de producir un gel, el cual

posteriormente se seca y calienta para formar las partículas de HAP. Las ventajas que ofrece este método son:

Alta pureza de HAP y lo que a su vez genera homogeneidad.

Bajas temperaturas (alrededor de 40 a 60 °C para la formación del gel y el calentamiento alrededor de 500 a 1000 °C) de procesamiento a comparación de otros métodos como la pulverización por plasma (temperaturas alrededor de los 6000 a 10000 °C). Estas bajas temperaturas ayudan preservar la química de los materiales sinterizados.

Mejor control sobre el producto final que permite un mayor control sobre el tamaño, forma y composición del producto final y lo cual es vital en aplicaciones biomédicas.

Asimismo, este método se caracteriza por tener la capacidad de crear películas y recubrimientos delgados y por su proceso simplificado, puesto que a comparación de otros métodos este es un proceso relativamente simple y lo que permite hacerlo más accesible y rentable (Liu et al., 2001). A continuación, se muestra en la Tabla 5 películas delgadas por el proceso de sol-gel y sus aplicaciones biomédicas.

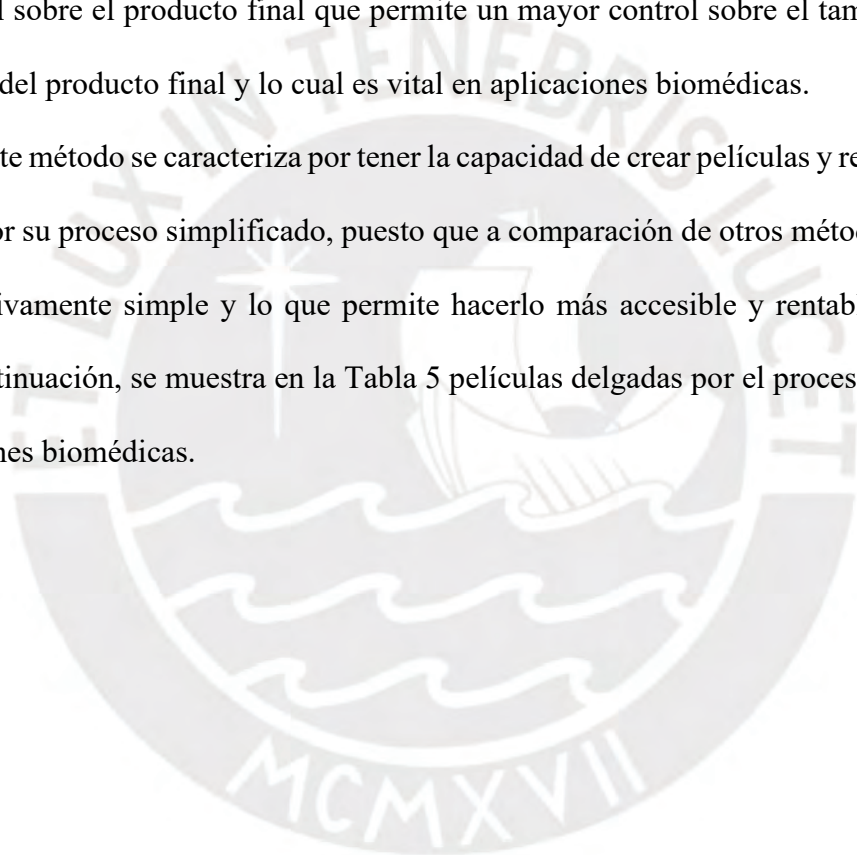


Tabla 5. Películas delgadas fabricadas por el proceso sol-gel y sus aplicaciones biomédicas
Adaptado de (Li & Chu, 2016)

Películas	Sustrato	Técnica de recubrimiento	Pretratamiento térmico previo (°C)	Postratamiento térmico (°C)	Aplicación
Compuestos de nanotubos de carbono/hidroxiapatita (CNT/HA)	Ti-6Al-4V	Recubrimiento por inmersión	50	500	Biocompatibilidad
TEOS-MTES-SiO ₂	Acero inoxidable	Recubrimiento por inmersión	Temperatura ambiente	450	Bioactividad
TiO ₂ , Nb ₂ O ₅ , SiO ₂ , SiO ₂ -TiO ₂	Titanio puro	Recubrimiento por centrifugado	150	450	Respuesta de los osteoblastos
Ag-TiO ₂	silicona	Recubrimiento por centrifugado	100	500	Antibacterial
Ag-SiO ₂	Vidrio	Recubrimiento por inmersión	100	200-600	Antibacterial
Sílice	Ti-6Al-4V	Recubrimiento por inmersión	-	Temperatura ambiente	Liberación controlada de vancomicina
Compuesto TiO ₂ /SrFe ₁₂ O ₁₉	316L acero inoxidable, aleación de NiTi	Recubrimiento por centrifugado	-	500	Compatibilidad de la sangre

3.5.2. Pulverización térmica

Procedimiento de recubrimiento que consiste en fundir o calentar un material y luego pulverizarlo sobre una superficie con la finalidad de crear un recubrimiento. Este material se puede encontrar en forma de polvo o alambre y se suele fundir mediante una llama o soplete de plasma (Levingstone et al., 2015). La pulverización térmica se clasifica en 3 grupos: llamas, arco de plasma y aerosoles eléctricos. Existen varios métodos para los procesos de pulverización térmica, como la pulverización por plasma atmosférico (APS), pulverización por

plasma en vacío (VPS), pulverización por plasma líquido (LPS), pulverización por plasma de suspensión (SPS), pulverización de alta velocidad con oxígeno-combustible (HVOF), pulverización de alta velocidad con llama de suspensión (HVSFS), pulverización con pistola de detonación y pulverización de plasma en túnel de gas (GTPS). Estos métodos difieren en la fuente de energía utilizada para fundir el material y en la forma en que aplica el material fundido sobre la superficie del sustrato (Harun et al., 2018).

En el caso de los recubrimientos a base de hidroxiapatita, el polvo de HAP se funde con una antorcha de plasma y luego se rocía sobre un sustrato de aleación de titanio. El recubrimiento que se obtiene puede proporcionar mayor resistencia al desgaste, corrosión o la aislación. La antorcha de plasma genera un chorro de plasma de alta temperatura que funde el polvo de HAP y lo acelera hacia el sustrato. Las partículas de HAP fundidas impactan con el sustrato y se solidifican para producir un recubrimiento. Las cualidades del recubrimiento, como la aspereza, la cristalinidad y la pureza, se ven afectadas por los parámetros del proceso de pulverización, como la corriente, el caudal de gas, la velocidad de alimentación del polvo, la distancia de pulverización y el caudal del gas portador. El recubrimiento presenta características de rugosidad, la cual puede promover el crecimiento óseo y a la integración con el implante, mientras que la cristalinidad y la pureza pueden influir en la estabilidad del recubrimiento y la respuesta celular al momento de la implantación. Las propiedades del recubrimiento de HAP pueden adaptarse para cumplir necesidades específicas de varias aplicaciones si se delimitan de diferente forma los parámetros de producción (Levingstone et al., 2015).

3.5.3. Deposición electroforética (EPD)

Este procedimiento se aplica para crear recubrimientos mediante el movimiento de partículas cargadas hacia un electrodo disperso en un solvente bajo la influencia de un campo eléctrico (Porwal & Saggar, 2018). Los recubrimientos de EPD se clasifican en dos tipos a base de dónde el electrodo y las partículas cargadas depositadas se posicionen. Si las partículas positivas se posicionan en el cátodo (electrodo negativo) se conoce como EPD catódico. Mientras que si se las partículas negativas se depositan en el ánodo (electrodo positivo) se conoce como EPD anódico como se aprecia en la Figura 2.

Su ventaja clave es la capacidad de poder controlar la estequiometría de los depósitos, lo que significa que el grado de estequiometría de los depósitos electroforéticos pueden ajustarse según la composición de polvo usado. Además, de crear recubrimientos altamente anticorrosión de manera ecológica y con materiales de bajo costo (Ranjbar & Bakhtiary-Noodeh, 2020).

Uno de los procedimientos aplicados para la obtención fue a base de fosfato de amonio (0,6 M) el cual se añadió a una solución de nitrato de calcio (1 M) y se realiza una precipitación a 70 °C a la cual se le ajusta el pH de la mezcla a 11 por medio de NH_4OH . Posterior, se agita la muestra de manera constante por 8 horas a 70 °C y luego 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se somete a un proceso de purificación a base de agua y finalmente con alcohol isopropílico para obtener las nanopartículas de HAP estequiométricas (Z. Zhang et al., 2013).

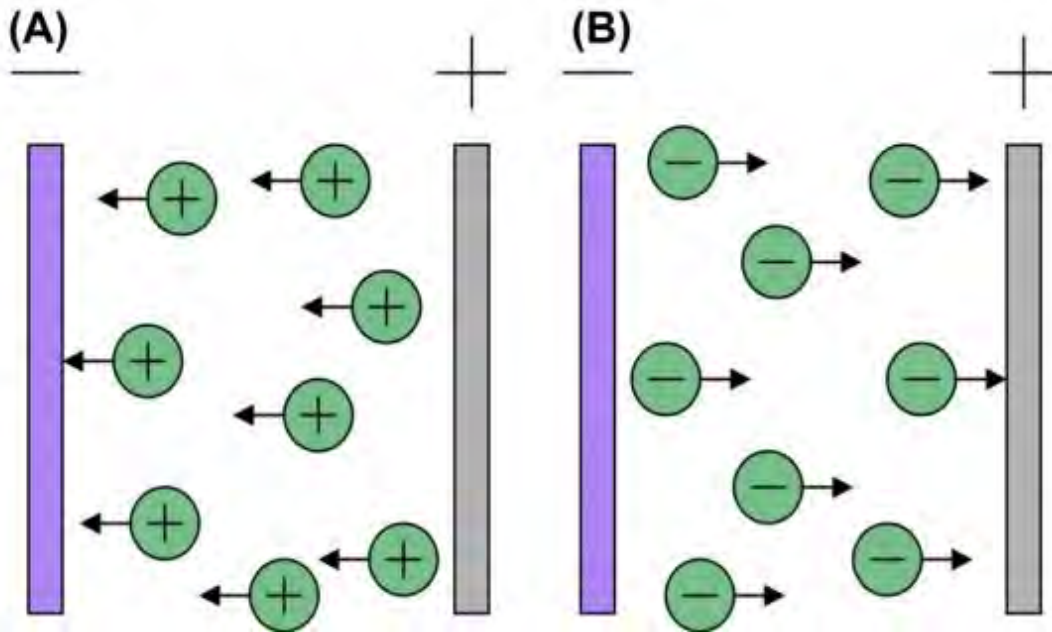


Figura 2. Imagen esquemática de deposición electroforética. (A) Catódico y (B) Anódico (Ranjbar & Bakhtiary-Noodeh, 2020).

3.5.4. Pulverización catódica (Sputtering)

En este método el target de hidroxiapatita es bombardeado con argón o plasma de nitrógeno y los sustratos se colocan frente al objetivo a una distancia adecuada (Zafar et al., 2018). Los iones formados en un plasma son acelerados por medio de un campo eléctrico hacia el material a depositar, el cual se encuentra en el cátodo. El plasma se suele formar por gas ionizado (Argón o Nitrógeno). La diferencia de potenciales entre el cátodo y el ánodo provoca que los iones de plasma se golpeen en la superficie del objetivo con alta energía y así transfieran parte de su energía a los átomos del objetivo, este proceso se conoce como cascada de colisiones. Las múltiples colisiones inducidas por las partículas energéticas del plasma excitan algunos de los átomos del material con suficiente energía para salir a la superficie, llegar al sustrato y adherirse a él (Figura 3). La mayor parte de la energía proporcionada por los iones incidentes se convierte en calor, que se disipa mediante un circuito de refrigeración que evita el sobrecalentamiento del cátodo (Ugarte Díaz, 2018).

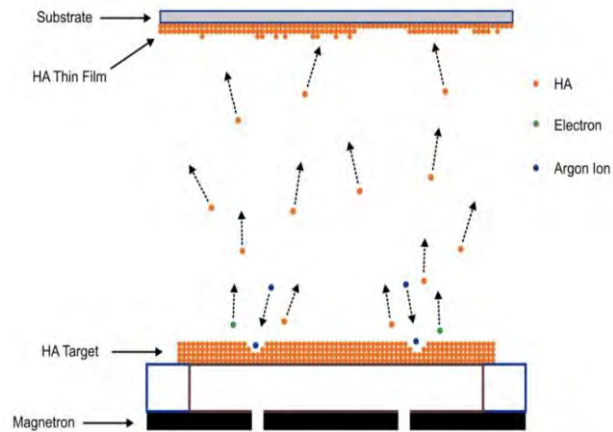


Figura 3. Diagrama esquemático del mecanismo de pulverización catódica (Ugarte Díaz, 2018).

3.5.5. Ventajas y limitaciones de los métodos de recubrimiento con hidroxiapatita.

Cada uno de estos métodos presenta respectivas ventajas y desventajas, según la publicación de (Mohseni et al., 2014) sobre las diversas técnicas para la deposición de recubrimientos de hidroxiapatita sobre el sustrato Ti-6Al-4V aleación se compararon las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas y siendo la principales desventajas para la mayoría de las técnicas la mala adherencia y falta de uniformidad; baja resistencia al desgaste; cristalinidad y porosidad baja, pero para aplicaciones biomédicas, la que restringía su uso era la mala adherencia, la Figura 4 muestra la comparación de la fuerza de adherencia entre las diferentes técnicas de recubrimiento y donde la técnica de pulverización mostraba la más alta fuerza, esto se puede atribuir a los procesos de limpieza por pulverización y bombardeo de iones, lo cual podría resolver el problema de biocompatibilidad (Mohseni et al., 2014).

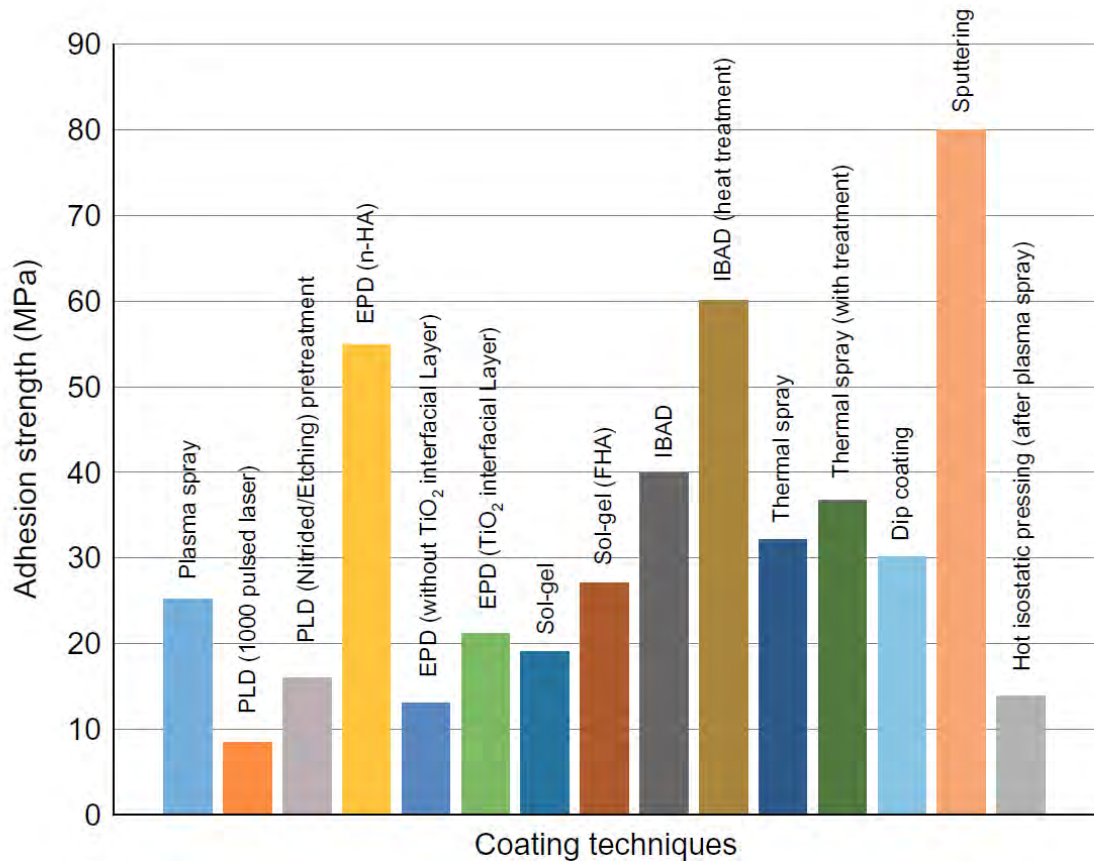


Figura 4. Fuerza de adherencia entre las diferentes técnicas de recubrimiento con hidroxiapatita (Mohseni et al., 2014).

Además los estudios de (Z. Zhang et al., 2013) y (Mucalo, 2015) presentaron comparación de diferentes métodos de recubrimientos con hidroxiapatita (Tabla 6 y Tabla 7) resaltando ventajas como los costos, uniformidad, similitud con la composición ósea, entre otros y desventajas como altas temperaturas y esto se debe a que existen muchas propiedades que determinan el rendimiento del recubrimiento de HA tanto in vitro como in vivo, como la composición química, la cristalinidad y la pureza, la morfología de la superficie, la porosidad y el espesor. Estas propiedades difieren de una técnica a otra y algunas de ellas pueden controlarse variando los parámetros operativos de cada técnica (Z. Zhang et al., 2013). Además, los autores presentan en dichas tablas diferentes puntos de vistas, pero también similitudes y coincidencias para los métodos.

Tabla 6. Comparación de diferentes métodos para depositar recubrimientos de hidroxiapatita. Adaptado de (Z. Zhang et al., 2013)

Técnica	Espesor (μm)	Ventajas	Desventajas
Pulverización térmica	30–200	Alta velocidad de deposición, bajo costo	Técnica de línea de visión, alta temperatura, producción de recubrimientos amorfos debido a un enfriamiento rápido.
Sol-gel	<1	Bajas temperaturas de procesamiento, puede recuperar formas complejas, bajo costo	Procesos requieren atmosfera controlada, materiales costosos.
Pulverización Catódica	0.5 -3.0	Espesor uniforme, recubrimiento denso	Técnica de línea de visión, requiere tiempo, produce recubrimientos amorfos.
Electroforético	0.1-2.0	Espesor Uniforme, alta tasa de deposición, puede recubrir sustratos complejos	Altas temperaturas de sinterización, difícil producción del recubrimiento sin que se presenten grietas
Deposición por haz de electrones	~ 1	Espesor Uniforme, recubrimientos densos	Técnica de línea de vista, consume bastante tiempo, produce recubrimientos amorfos

Tabla 7. Ventajas y desventajas clave de diferentes técnicas de recubrimiento. Adaptado de (Mucalo, 2015)

Técnica	Espesor (μm)	Ventajas	Desventajas
Pulverización térmica	$\sim 30-300$	Proceso de alta temperatura; produce revestimientos gruesos, no homogéneos con altas tasas de deposición; mejora la resistencia al desgaste, la corrosión y la biocompatibilidad; se puede obtener una resistencia a la adhesión por tracción superior a 15 MPa en la mayoría de los casos	Técnica de línea de visión; las altas temperaturas inducen la falla; el enfriamiento rápido produce grietas en el revestimiento; falta de control de los parámetros fisicoquímicos del revestimiento; falta de uniformidad del espesor del revestimiento; Las altas temperaturas impiden la incorporación simultánea de agentes biológicos en el revestimiento debido a la destrucción y ensuciamiento del revestimiento provocado por los residuos que quedan tras la destrucción de los agentes biológicos.
Sol-gel	<1	Puede recubrir formas complejas, bajas temperaturas de procesamiento, recubrimientos delgados	Procesos requieren atmósfera controlada, materiales costosos.
Ablación láser	$\sim 0.05-10$	Recubrimientos con fases cristalinas y amorfas.	Técnica de línea de visión. Costoso. Requiere altas temperaturas del sustrato ($350-750\text{ }^{\circ}\text{C}$) para lograr un recubrimiento de HAp cristalino. Las altas temperaturas evitan la incorporación simultánea de agentes biológicos en el recubrimiento debido a la descomposición y acumulación de residuos dejados después de la descomposición de los agentes biológicos.
Electroforético	$0.1-2.0$	Espesor uniforme del recubrimiento; Tasas de deposición rápidas; capacidad para recubrir sustratos complejos	Difícil de producir recubrimientos sin grietas, altas temperaturas de sinterización, espesor no uniforme del recubrimiento

Prensado isostático en caliente	0.2- 2.0	Produce revestimientos de alta densidad	No se pueden revestir sustratos complejos y es difícil sellar los bordes de implantes con formas complejas; requiere alta temperatura; desajuste de la expansión térmica; diferencias en las propiedades elásticas
---------------------------------	----------	---	--

Como se puede apreciar, las aplicaciones que se puede dar con hidroxiapatita por su composición y relevancia estructural son diversas.

Las enfermedades en la actualidad como osteoartritis y osteoporosis que requieren de implantes generan la necesidad de fabricación de prótesis que sean tanto biocompatibles como duraderas, además el método a emplear de pulverización catódica al ser el de mejor adhesión es el que tiene mayor posibilidad de alta biocompatibilidad y por lo cual la preparación de estas películas delgadas de hidroxiapatita pueden luego ser analizadas, tanto por sus propiedades físicas como químicas, y ser aplicadas en implantes para obtener los mejores resultados.

4. Capítulo 4. Estado de arte : Síntesis y técnicas para recubrimientos de HAP, pasos que se llevan a cabo, propiedades de los recubrimientos, ventajas, limitaciones y parámetros claves para su desarrollo.

En este capítulo se abarca investigaciones de cómo se ha realizado la síntesis de polvo de hidroxiapatita, así como la de las técnicas más notables para recubrimientos con hidroxiapatita.

4.1. Síntesis del polvo de HAP

Para la obtención de hidroxiapatita en polvo se pueden emplear diferentes tipos de técnicas que se seleccionan en base a criterios como el tamaño del polvo que se requiera, su productividad, el costo del método de producción, el uso final del polvo y la pureza. Estos métodos para la síntesis del polvo se llegan a clasificar bajo dos 2 grandes criterios: métodos secos usando reactivos sólidos y métodos húmedos usando reactivos líquidos (Pawłowski, 2018).

El método que se usa con más frecuencia es la síntesis húmeda por precipitación, la cual se puede modificar en base al cambio de temperatura que se ejerza para secar la solución precursora atomizada empleando un lecho fluidizado de alta temperatura (Trommer et al., 2009). Otros de los más comunes es el método de sol-gel, y asimismo hay producciones del polvo de HAP a base de precursores naturales como cáscaras de huevos, conchas de abulón o huesos de animales. Actualmente, se han publicado estudios y artículos como el de (Arifin et al., 2014) que describen métodos de producción de nano polvos y en los cuales, los productos obtenidos de nano fase de hidroxiapatita presentan ventajas por encima de los materiales convencionales, entre lo que se encuentra la promoción de adsorción de proteínas y la formación de hueso nuevo (Arifin et al., 2014).

4.2. Técnicas más empleadas para recubrimiento con HAP: desarrollo, propiedades y parámetros claves.

4.2.1. Sputtering

El método de pulverización catódica para recubrimientos se desarrolla para la producción de películas delgadas de alta calidad de hidroxiapatita en aplicaciones biomédicas, tiene su principio en los iones que lo constituyen, estos se conforman en un plasma que puede ser un gas ionizado (Ar, N₂ y O₂) y son acelerados aplicando un campo eléctrico hacia la materia en la cual se deposita y la cual se ubica en el cátodo. La diferencia de voltaje que hay entre el cátodo y ánodo permite que los iones de plasma golpeen la superficie del objetivo con una alta energía y a su vez logran transferir parte de su energía a los átomos objetivo, lo que se conoce como cascada de colisión (Ugarte Díaz, 2018).

La adhesión al sustrato se da debido a que la cascada de colisiones inducida por las partículas energéticas del plasma logra excitar lo suficiente algunos átomos del material. Gran parte de la energía proporcionada por los iones incidentes se convierte en calor que a su vez se logra disipar mediante un circuito de refrigeración lo que impide se sobrecaliente el cátodo como se aprecia en la Figura 5 (Yang et al., 2005).

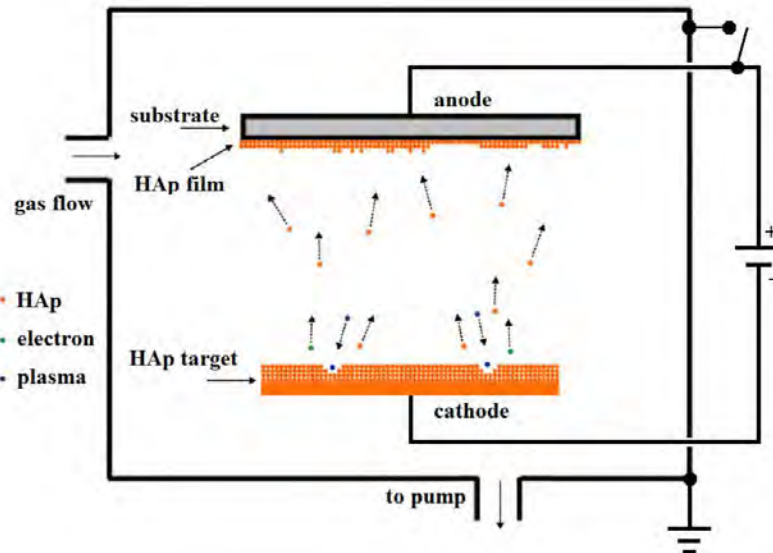


Figura 5. Diagrama esquemático del mecanismo de pulverización catódica (Ugarte Díaz, 2018).

Las características que presenta esta técnica y que más resaltan a comparación de las otras son que puede producir un recubrimiento más denso sin la necesidad de altas temperaturas y que a su vez permite recubrir grandes áreas sobre sustratos planos de una manera más uniforme (Manders et al., 2006) (Ong et al., 1991) (Ugarte Díaz, 2018). Asimismo, estudios como (Ong et al., 1991) y el de (Hulshoff et al., 1998) evidenciaron que al igual que los recubrimientos de HAP producidos mediante pulverización de plasma, en pulverización catódica se presentaron alteraciones en las propiedades del recubrimiento y a su vez estudios como (Yang et al., 2005) y (Mediaswanti et al., 2013) mostraron que la técnica presenta baja tasa de deposición y para poder aumentarla es necesario aumentar la tasa de ionización del gas de proceso.

4.2.2. Deposición electroquímica

La electrodeposición química es un proceso electroquímico el cual se basa en la deposición de un material sobre un sustrato mediante la aplicación de una corriente eléctrica. En este proceso, el sustrato se utiliza como electrodo y se sumerge en una solución electrolítica que contiene iones del material que se desea depositar. La corriente eléctrica genera que los electrones se

reduzcan en el electrodo y se depositen en la superficie del sustrato. Se suele emplear como sustrato láminas de titanio y la solución electrolítica con iones de calcio y fósforo (Yajing et al., 2014).

En la Figura 6 se aprecia el proceso de deposición electroquímica. La fuente de calcio (Ca) del electrolito se obtuvo a partir de hueso de sepia seco y el cual fue cortado en bloques y se sumergió en una solución de lejía doméstica al 5% de NaClO por el plazo de 2 días, lo obtenido fue enjuagado con agua y secado en horno a 80°C por 6 horas. El CaCO₃ presente en la muestra de hueso de sepia se hizo reaccionar con ácido nítrico al 69% para formar Ca(NO₃)₂ y luego de evaporar el agua por medio de calentamiento, analizaron el polvo obtenido con un espectrómetro FTIR para confirmar que su estructura química correspondía a la de Ca(NO₃)₂ · 4H₂O. El proceso de deposición se le aplicó un potencial de electrodo de aproximadamente de 2,5 V a una temperatura de 85°C y se mantuvo estable gracias a un baño termostático de agua durante 2 horas. En el proceso de deposición, se realizó un agitación continua mediante un agitador magnético (El-Wassefy et al., 2017).

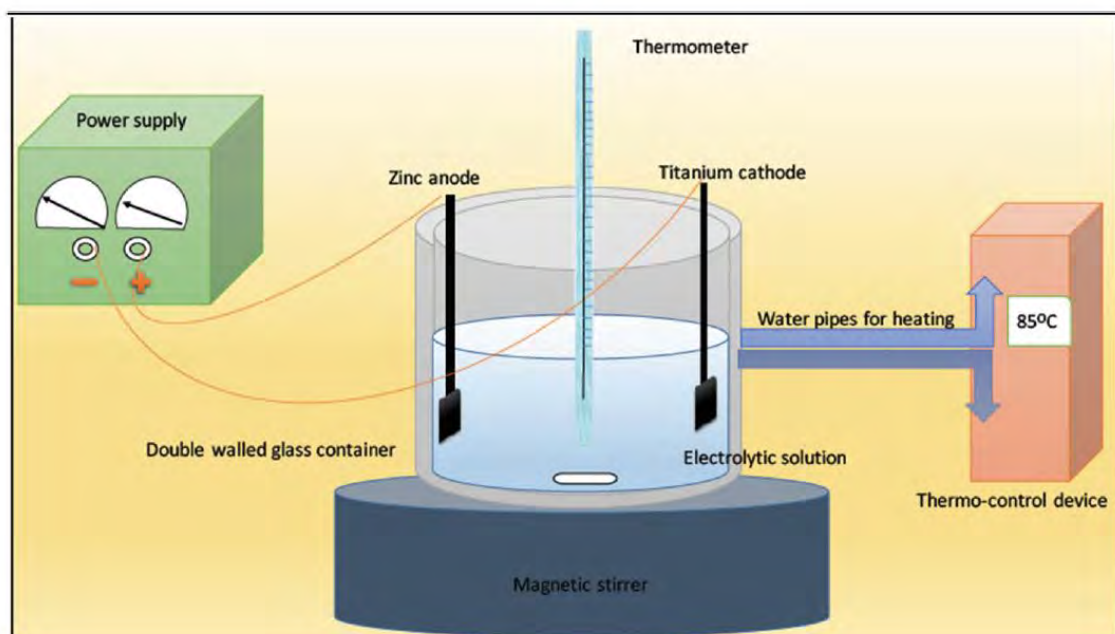


Figura 6. Gráfica del proceso de recubrimiento por deposición electroquímica con hidroxiapatita (El-Wassefy et al., 2017).

4.2.3. Sol-Gel

El método Sol-Gel implica la mezcla de soluciones de precursores de fósforo y calcio en condiciones controladas de pH, temperatura y la duración de la mezcla con la finalidad de formar una solución homogénea de HAP que recubrirá posteriormente una aleación, mayoritariamente, con titanio (Ti) (Jaafar et al., 2020). Esta técnica consta de varias etapas químicas. Primero, la formación de una solución coloidal mediante hidrólisis y condensación parcial de los precursores moleculares. Segundo, la formación de un material en gel con una red tridimensional mediante la condensación de las partículas de la solución; tercero, el envejecimiento y cuarto, el secado (Lončarević & Čupić, 2019).

Para la deposición de la solución de HAP sobre el sustrato Ti se puede abarcar de diferentes enfoques y siendo los más representativos el recubrimiento por inmersión (dip coating) y el recubrimiento por centrifugado (spin coating). Durante el método de inmersión el sustrato de Ti se sumerge completamente. Posteriormente, el sustrato se retira verticalmente a una velocidad constante y controlada, lo que garantiza de esta forma una distribución uniforme del recubrimiento sobre la superficie del sustrato y que a su vez permite la formación de una capa homogénea de material de recubrimiento (Lončarević & Čupić, 2019).

Por otro lado, el recubrimiento por centrifugado consiste en colocar gotas de la solución sobre la superficie del sustrato para posteriormente hacer girar el sustrato a alta velocidad. Los factores que determinarán el espesor del recubrimiento son la viscosidad de la solución, la velocidad del centrifugado y la tensión superficial (Nguyen, 2008). Las etapas de recubrimiento por inmersión y centrifugado se aprecian en la Figura 7.

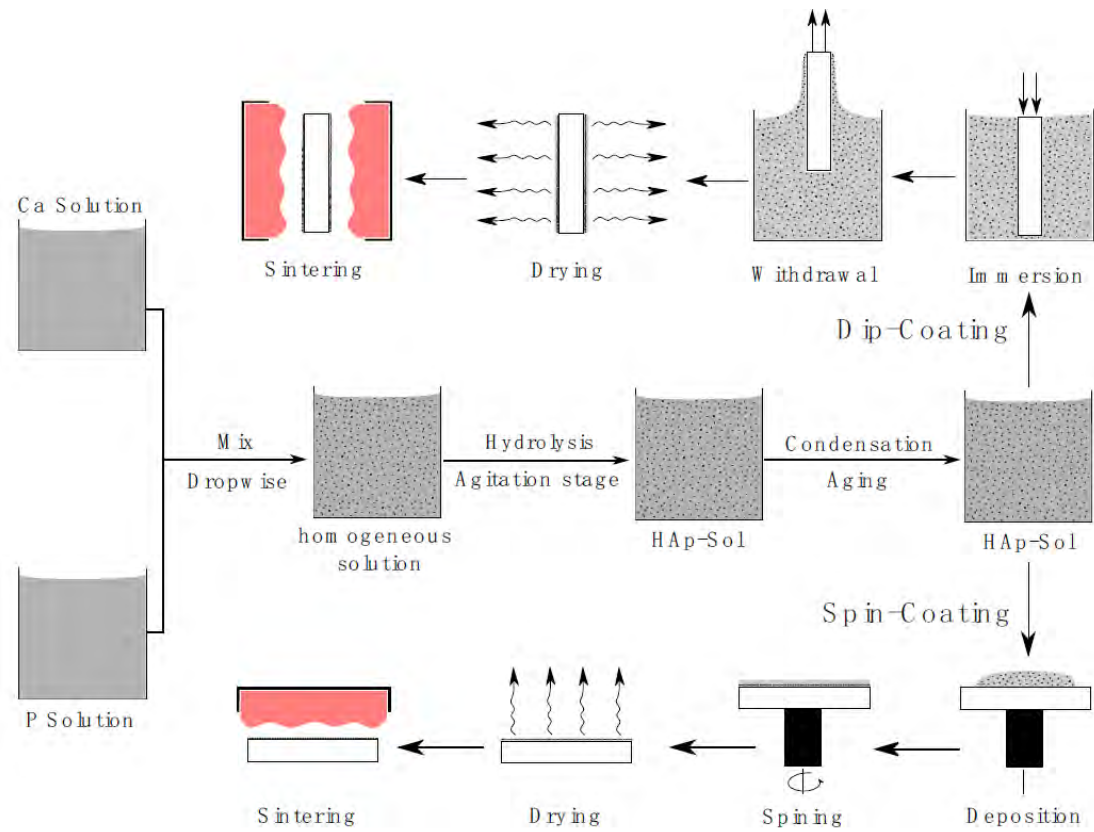


Figura 7. Etapas fundamentales de la preparación y deposición de hidroxiapatita mediante el método sol-gel utilizando recubrimiento por inmersión y centrifugado (Jaafar et al., 2020).

5. Capítulo 5. Metodología : Síntesis, compactación, sinterización y análisis a realizar de las muestras obtenidas de HAP

En este capítulo se abarca los procesos que se realizaron durante toda la experimentación, los cuales fueron: la síntesis, compactación, sinterización y los análisis que se le realizaran a las muestras obtenidas que abarcan el análisis con microscopio electrónico de barrido (SEM), la espectroscopía de Rayos X de dispersión de energía (EDS), la difracción de rayos X (DRX), la espectroscopía Raman y la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

5.1. Producción de polvo de HAP

Se obtuvieron 2 muestras de la sección de ingeniería de minas de la Pontificia Universidad Católica del Perú. La primera muestra a mencionar no fue tratada térmicamente en su proceso de síntesis y se le conocerá como HAP 1 en adelante para facilidad de comprensión, mientras que la muestra que fue tratada térmicamente se conocerá como HAP 2 y como se aprecia en la Figura 8.

Para el desarrollo de dichas muestras se basaron en la investigación de la investigación de (Lee et al., 2020). Esta investigación explica el proceso de sintetización realizado para obtener la hidroxiapatita el cual se dio a partir de reactantes de precipitación de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ en solución acuosa y los cuales fueron empleados como precursores de calcio y fósforo, respectivamente y disueltos de forma separada en recipientes pre calentados a temperaturas entre los 25 a 90 °C, luego se tituló el pH a un valor de 10 con NH_4OH a una velocidad de 4mL/min para finalmente mezclar bajo agitación vigorosa por 1 hora en aire a 300 rpm.

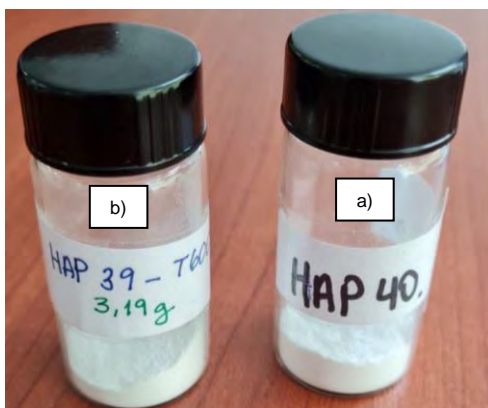


Figura 8. Muestra HAP 1 (a) y muestra HAP 2 (b).

Los precipitados obtenidos de HAP se filtraron y lavaron 3 veces con agua desionizada y dos veces con alcohol etílico, esto con la finalidad de eliminar cualquier impureza. Subsecuentemente, fueron secados en horno a 80°C por 24 horas, y finalmente la muestra HAP 2 se le realizó un tratamiento térmico a 600°C.

5.2. Compactación del polvo de HAP

Para este apartado se empleó alrededor de 100 a 300 mg de muestra HAP 1 para ciertos experimentos y de la misma forma con la muestra HAP 2, las cantidades se colocaron dentro de un molde cilíndrico de metal diseñado en y con ayuda del área de física de la Pontificia Universidad Católica del Perú (Figura 9), con un diámetro específico de 10,3 mm, empleado para garantizar una conformidad en las dimensiones de las muestras. Para la obtención de la cantidad empleada de cada muestra de HAP 1 y HAP 2 se realizó una resta antes de retirarlo en cada muestra con el después de lo retirado, y para poder pesar se hizo uso de una balanza analítica (Figura 10). Los valores de las muestras rondaron entre los 100 a 300 mg.

Además, en ciertas muestras con el objetivo de mejorar la cohesión y adhesión se aplicó diferentes aglutinantes como agua o PEG 400 (polietilenglicol de peso molecular 400).

Por otro lado, para poder prevenir la adhesión no deseada de la muestra con el molde durante la compactación, se colocó desmoldante en interior del cilindro (Figura 11). Posteriormente,

para la compactación de las muestras se utilizó una máquina de ensayo, específicamente, del modelo Zwick/Roell 50 kN (Figura 12) al cual se le programó para aplicar una presión de hasta 200MPa con una fuerza de 16,6 kN en un tiempo de compresión de 30 segundos y con un tiempo de subida de 5 min y ratio de subida de 55 N/s y el cual se aprecia en la Figura 13 con la finalidad de obtener una compactación uniforme y precisa de las muestras.

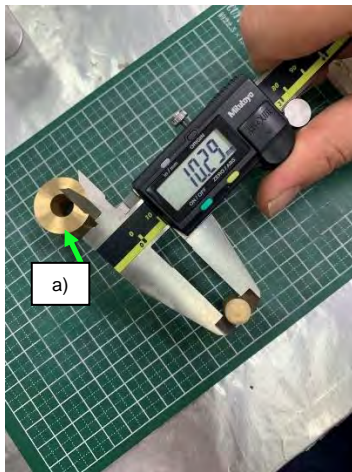


Figura 9. Molde cilíndrico final (a).



Figura 10. Pesado de la muestra.

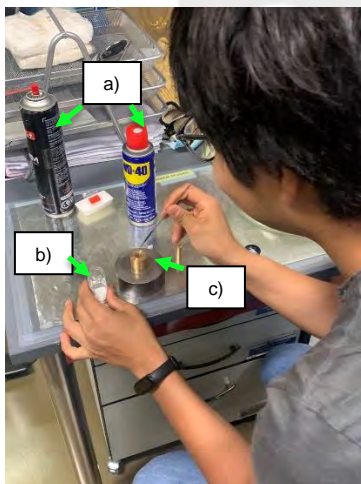


Figura 11. Proceso de agregado del desmoldante (a) y colocación de la muestra (b) en el molde cilíndrico (c).

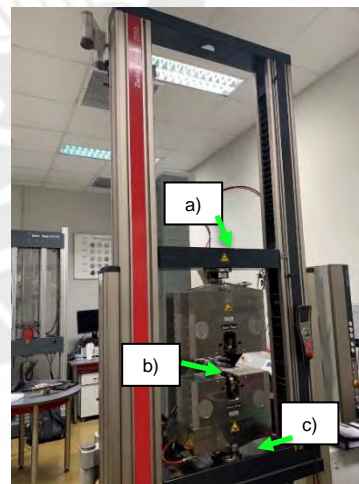


Figura 12. Máquina de ensayo modelo Zwick/Roell 50 kN y partes fundamentales: (a) Viga estática, (b) sección para colocar la muestra, (c) Viga estática

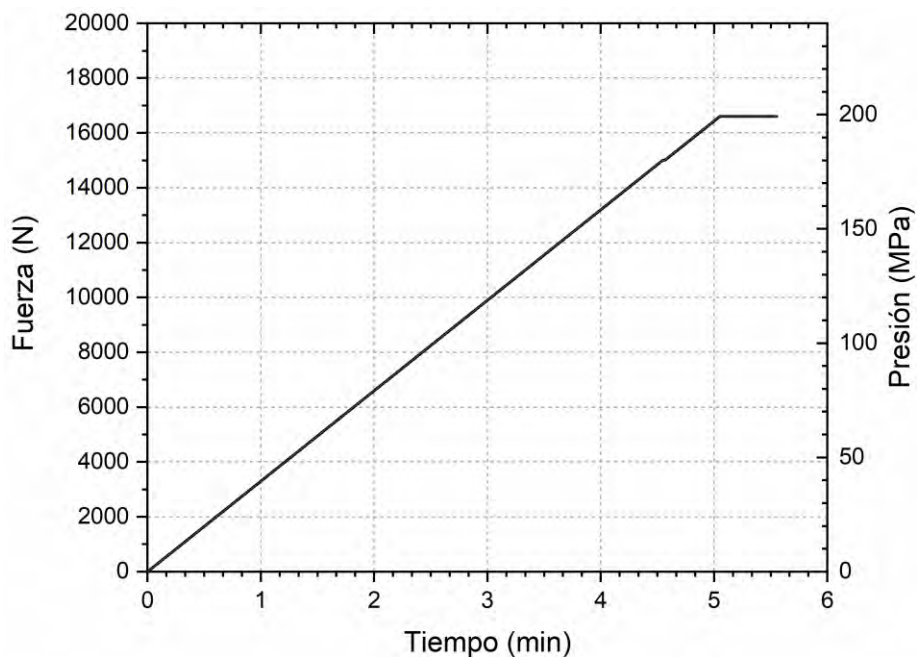


Figura 13. Curva de compactación empleada en las muestras de HAP 1 y HAP 2

5.3. Sinterización del polvo de HAP

Para la fase de sinterización, se decidió emplear tratamientos térmicos sobre las muestras de HAP 1 y HAP 2 ya compactadas puesto que dichos promueven una difusión en estado sólido y lo que facilita la unión intermolecular de las moléculas de HAP, así como la obtención de una muestra más pura, precisa y compacta para su posterior caracterización y análisis. Para este proceso de sinterización se empleó un horno Nabertherm (Figura 15), el cual se encuentra en el área de física de la Pontificia Universidad Católica del Perú. Antes de hacer uso del horno, se extrajo el aire presente en el tubo de corindón utilizando gas argón y con ayuda de un extractor (Figura 16). Este gas inerte se introdujo en el tubo mediante un flujómetro a una tasa constante y se extrajo posteriormente mediante un sistema de vacío. Todo este proceso fue crucial puesto que permitió eliminar cualquier posible interferencia del aire o humedad durante la sinterización.

Se implementó un régimen de sinterización. Este consistió en calentar la muestra desde temperatura ambiente hasta 400 °C a una tasa de calentamiento de 4 °C/min y se mantuvo en 400°C durante 1 hora. Posteriormente, la temperatura se incrementó nuevamente a una tasa de calentamiento de 5 °C/min hasta alcanzar los 1200 °C, seguido de un periodo de mantenimiento de la temperatura de 2 horas. La temperatura escogida se debe a que en el rango de 1100 a 1250 °C el prensado de HAP presenta alta estabilidad térmica (Ashok et al., 2003). Por último, se dejó enfriar las muestras hasta la temperatura ambiente. Todo el proceso se puede apreciar en el régimen aplicado que se ve en la Figura 14 y este se basó del estudio de (Ugarte Díaz, 2018).

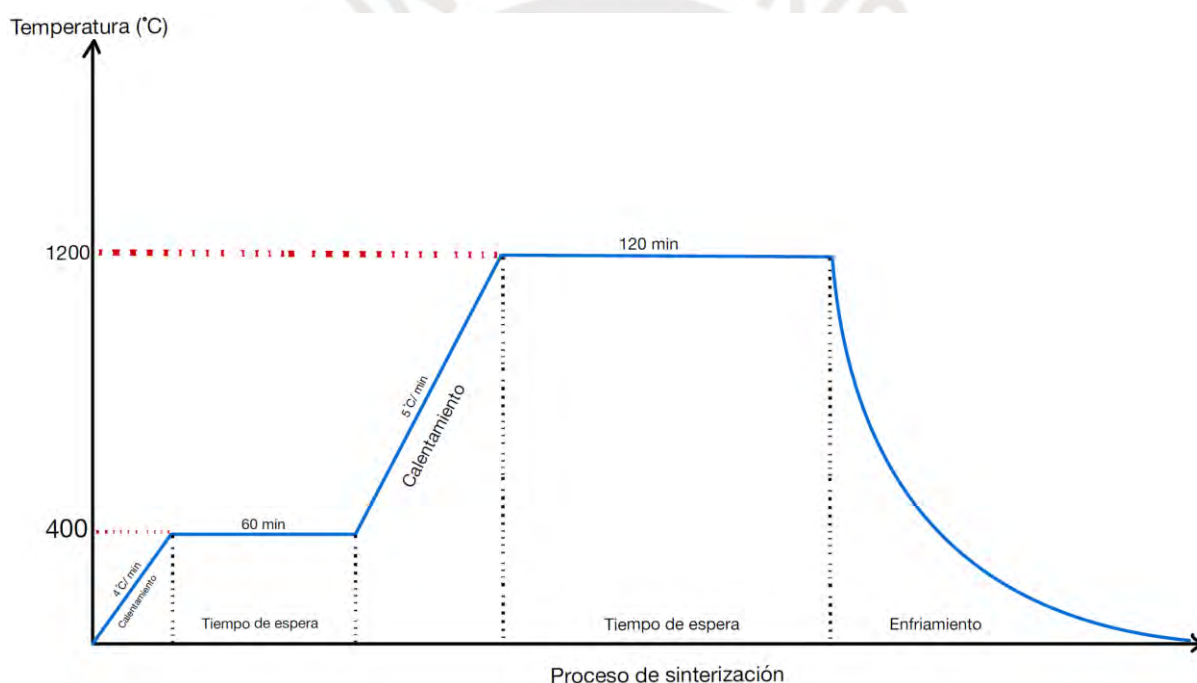


Figura 14. Régimen de calentamiento utilizado en la sinterización de las muestras compactadas de HAP 1 y HAP 2, adaptado de (Ugarte Díaz, 2018).

En la Tabla 8, se muestran todos los experimentos a los que se les colocó una etiqueta característica en función a lo que se le había realizado, abarcando el tipo de muestra (HAP 1 o HAP 2), el tipo de régimen de calentamiento (RC), el aglutinante empleado y los parámetros de compresión empleados.

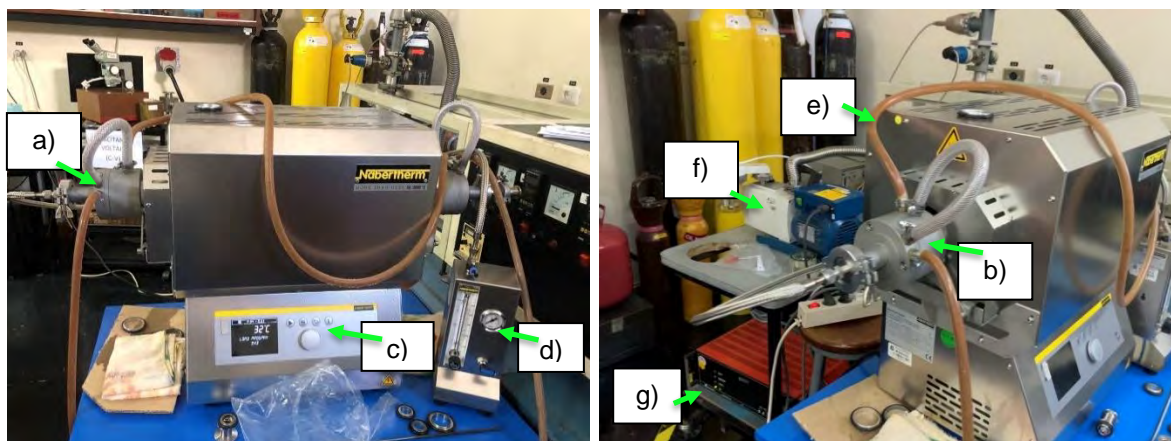


Figura 15. Horno Nabertherm y partes fundamentales: Puerta de ingreso para la muestra (a), tubo de corindón (b), área de mando de control del equipo, (d) flujómetro, (e) tubos que llevan agua fría para evitar sobrecalentamiento térmico de las partes metálicas, (f) bomba de Vacío, (g) controlador de la bomba de vacío

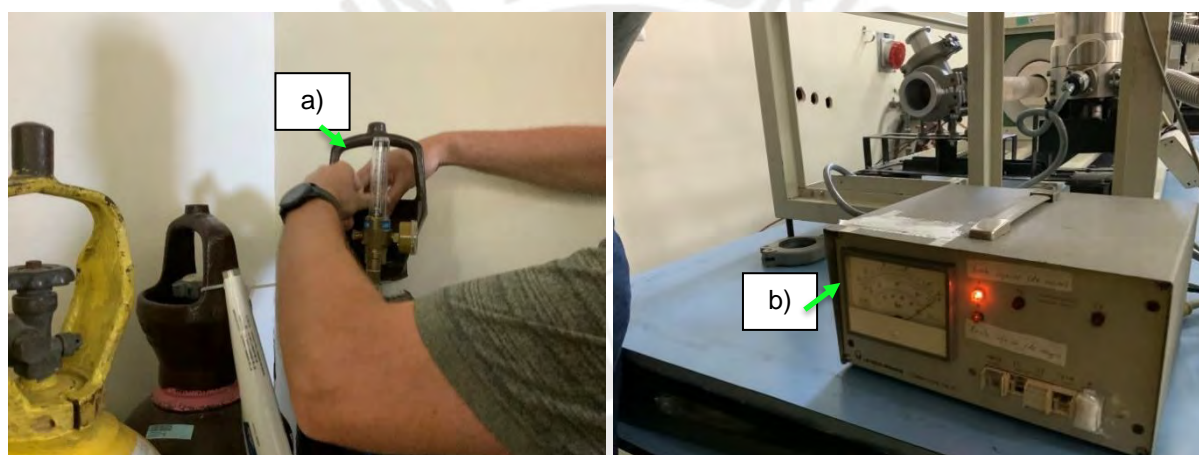


Figura 16. Extracción del aire presente en el tubo de corindón con ayuda del gas argón (a) y medidor de presión (b)

Tabla 8. Leyenda de los experimentos y sus parámetros

Experimento	1	2	3	4	5
Etiqueta	HAP 1 - Polvo	HAP 1 - Compactado	HAP 1 - Sinterizado	HAP 1 - Compactado y Sinterizado	HAP 2 - Polvo
Procedencia de la muestra	HAP 1	HAP 1	HAP 1	HAP 1	HAP 2
Área	82,32 mm ²				
Régimen de calentamiento	No	No	Sí	Sí	No
Desmoldante	NO	CMM	CMM	CMM	
Tipo de compresión	MECÁNICA				
PARÁMETROS DE COMPRESIÓN					
Fuerza empleada	16,6kN				
Tiempo de compresión	30s				
Tiempo de subida	5 min				
Ratio de subida	55N/s				

5.4. Métodos para el análisis de las propiedades estructurales y morfológicos de las muestras de HAP.

5.4.1. Análisis por medio de SEM-EDS

Esta técnica se empleará para analizar la superficie de la muestra a nivel microscópico. Proporciona información como topografía y morfología de la muestra. Se escaneará la muestra por medio de un haz enfocado de electrones de alta energía en una columna óptica. Este análisis nos permitirá conocer si la morfología de nuestro objetivo es la correcta. Se usará el equipo FEI Quanta 650 FEG SEM que se encuentra en el Centro de caracterización de Materiales de la Pontificia Universidad Católica del Perú (Figura 17).

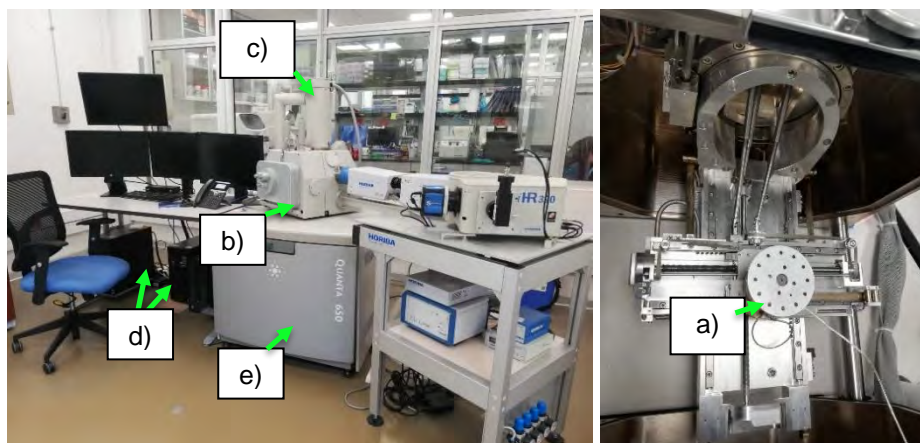


Figura 17. Equipo FEI Quanta 650 FEG SEM y partes fundamentales: Porta muestras en vista interna del SEM (a), Cámara de vacío (b), (c) fuente, (d) computadoras de manejo del equipo, sistema de bombeos(e), cátodo de luminiscencia (no usado en este proyecto) .

Este equipo funciona usando como principio fundamental la emisión termiónica que genera y controla el haz de electrones y esta emisión se logra gracias al filamento de tungsteno el cual se calienta y permite que los electrones adquieran energía térmica y se liberen del filamento. El haz de electrones genera imágenes de alta resolución. Este equipo incluye varios detectores entre los que se encuentra el de espectroscopía de Rayos X de dispersión de energía (EDS siglas en inglés). También cuenta con un software de interfaz de usuario, el xT Microscope Control, que es el que nos permite controlar el sistema y realizar la toma de imágenes.

5.4.2. Análisis por medio de DRX

Esta es una técnica analítica que utiliza rayos X para distinguir entre materiales amorfo y cristalinos, también proporcionará información sobre la estructura del cristal, la fase, la orientación preferida del cristal, el tamaño del grano promedio, la cristalinidad y defectos del cristal (Feidenhans'l, 1989). Este análisis nos permitirá conocer si la hidroxiapatita usada para los targets es pura en base a la cristalinidad, y si esta se mantiene durante todos los procesos que se le aplicarán. Se usará el equipo Bruker D8 que se encuentra en el Centro de caracterización de Materiales de la Pontificia Universidad Católica del Perú (Figura 18).

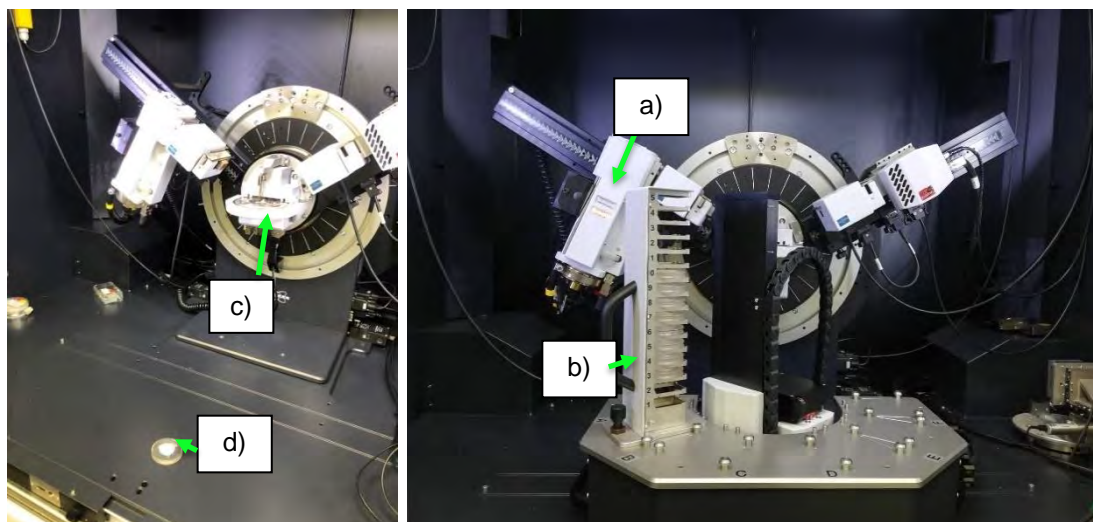


Figura 18. Equipo Bruker D8 y partes fundamentales: Fuente de cobre (a), detector (b), porta muestras rotatorio (c) y muestra de HAP (d)

Este equipo utiliza una fuente de rayos X de cobre el cual se activa y genera los rayos que chocan con la muestra y en base su estructura se dispersa, el detector registra el patrón que resulta de dicha dispersión y es luego procesado y analizado con el software EVA (Evaluated Data Analysis).

5.4.3. Análisis por medio de espectroscopia Raman

Esta técnica proporciona información detallada sobre la estructura molecular, composición química y propiedades físicas de las muestras a evaluar. Se basa en el bombardeo en una muestra con luz laser y la radiación dispersada es detectada. Es de vital ayuda para obtener información tanto de la estructura como de las fases cristalinas de las muestras de HAP y se diferencia de la difracción de rayos X puesto que esta se centra en las vibraciones moleculares y enlaces químicos a comparación de la técnica de DRX cuyo enfoque se da en la disposición tridimensional (Barrera-Ortega et al., 2022). Se usará el equipo Raman InVia Reflex de la marca Renishaw que se encuentra en el Centro de caracterización de Materiales de la Pontificia Universidad Católica del Perú (Figura 19).

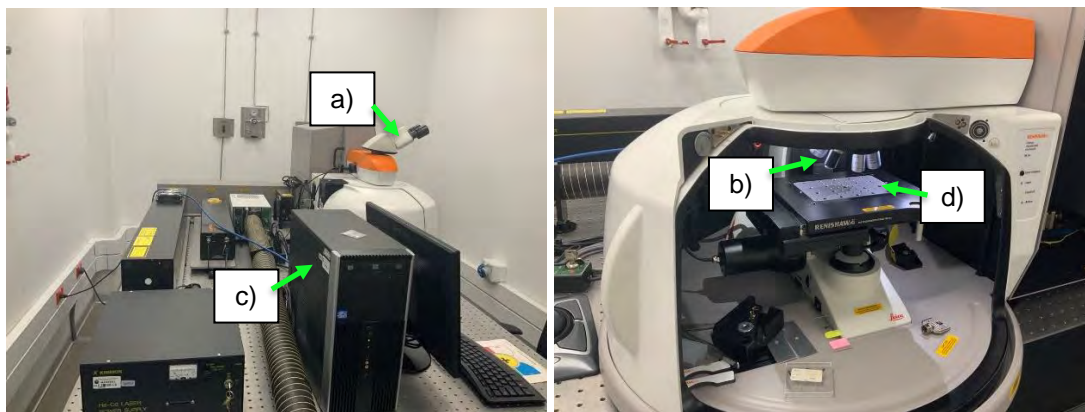


Figura 19. Equipo Raman InVia Reflex Renishaw y partes fundamentales: oculares para observación de la muestra (a), objetivos (b), computadora de manejo del equipo (c), porta muestra (d).

Este equipo emite un láser de alta potencia y longitud de onda hacia la muestra provocando una dispersión Raman de la luz, esta luz dispersada es luego recogida y llevada a un espectrómetro que separa la luz en componentes según la longitud de su onda. Estos datos que se obtienen se procesan y se generan espectros Raman los cuales muestran las vibraciones características de la muestra.

5.4.4. Análisis por medio de DSC

Esta técnica permite el análisis de las propiedades térmicas de los materiales, y su principio se basa en la medición de las diferencias de flujo de calor entre la muestra y una referencia medida y los cuales se someten a un programa de temperatura controlada, durante el ensayo tanto la muestra como la referencia presentan cambios térmicos y gracias a estos se realizan análisis que permiten obtener las transiciones de fase, entalpía de las transiciones y temperatura de transición (Gill et al., 2010). Se usará el equipo STA449F3 Jupiter (Figura 20). que se encuentra en El Centro de Innovación Productiva y Transferencia Tecnológica de la Pontificia Universidad Católica del Perú (CITE PUCP).

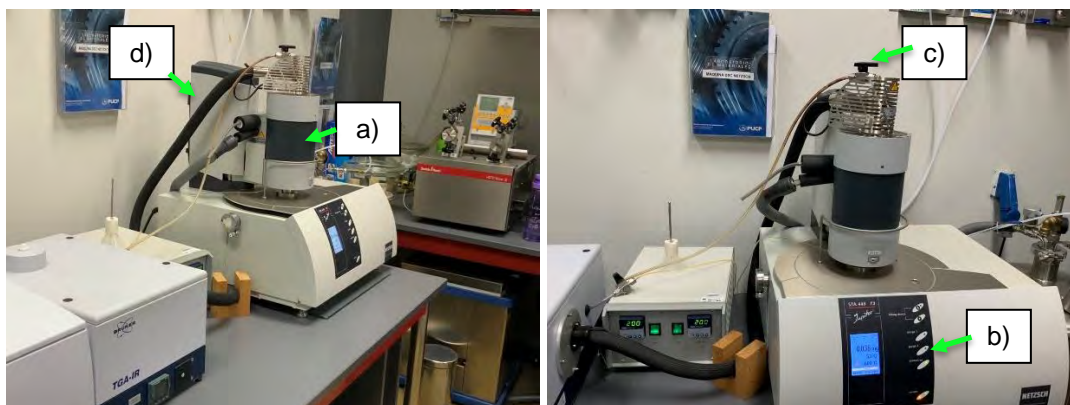
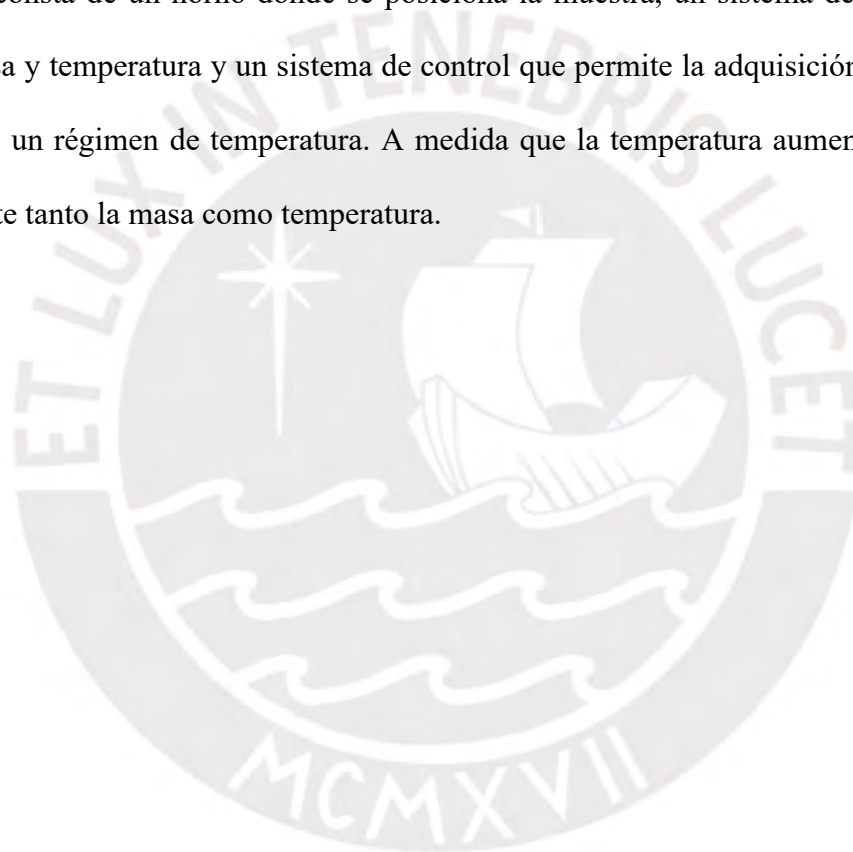


Figura 20. Equipo STA449F3 Jupiter y partes fundamentales: Horno (a), Panel de control del equipo (b), válvula de salida del gas (c), dispositivo de elevación para mover las muestras (d).

Este equipo consta de un horno donde se posiciona la muestra, un sistema de sensores que miden la masa y temperatura y un sistema de control que permite la adquisición de datos y la aplicación de un régimen de temperatura. A medida que la temperatura aumenta, se registra continuamente tanto la masa como temperatura.



6. Capítulo 6. Resultados y Discusión

En este capítulo se exponen de manera detallada los resultados obtenidos durante la experimentación realizada y se discute dichos resultados comparando con literatura científica existente en otros ensayos similares.

6.1. Resultados obtenidos y discusión de los análisis de las muestras de HAP1

En este apartado se analiza por medio de DRX, SEM – EDS y Raman tanto la muestra de HAP 1 en polvo como su comparación con las muestras compactas, sinterizadas y compactadas y sinterizadas.

6.1.1. Análisis de la estructura cristalográfica (DRX) de la muestra de HAP1 sin compactar

A continuación, se presenta en la Figura 21 el difractograma respectivo obtenido con la difracción de rayos X (DRX) de la muestra obtenida sin la etapa de compactación y no sinterizada (HAP1 en polvo).

Se aprecia el ángulo de difracción (2θ) en el eje horizontal que indica la desviación de los rayos X difractados con respecto a la dirección de incidencia. Mientras que el eje vertical muestra la intensidad de los rayos X difractados, la cual es proporcional a la cantidad de radiación dispersada en una dirección delimitada.

Para poder determinar las fases cristalinas en las muestras analizadas fue necesario lograr una comparación con los picos de difracción y esto se obtiene con patrones de difracción referenciales de HAP, α y β TCP los cuales se encontraron disponibles en la base de datos de (Gates-Rector & Blanton, 2019) y una vez se tienen, se ajustaron con los picos experimentales para identificar las fases presentes.

En la Figura 21 se puede apreciar en la gráfica de HAP 1, siendo la gráfica de color negro, la muestra HAP en polvo.

Se escogió un rango del eje horizontal con relación a la gráfica de mayor de tamaño en base a la zona donde se mostraban los picos más característicos y representativos, esto con la finalidad de apreciar mejor un rango específico que nos permitiera delimitar qué posible compuesto era el que se presentaba. Para la muestra de HAP 1 (Figura 21), en base a los picos observados, lo más predominante era la formación de HAP, α y β TCP.

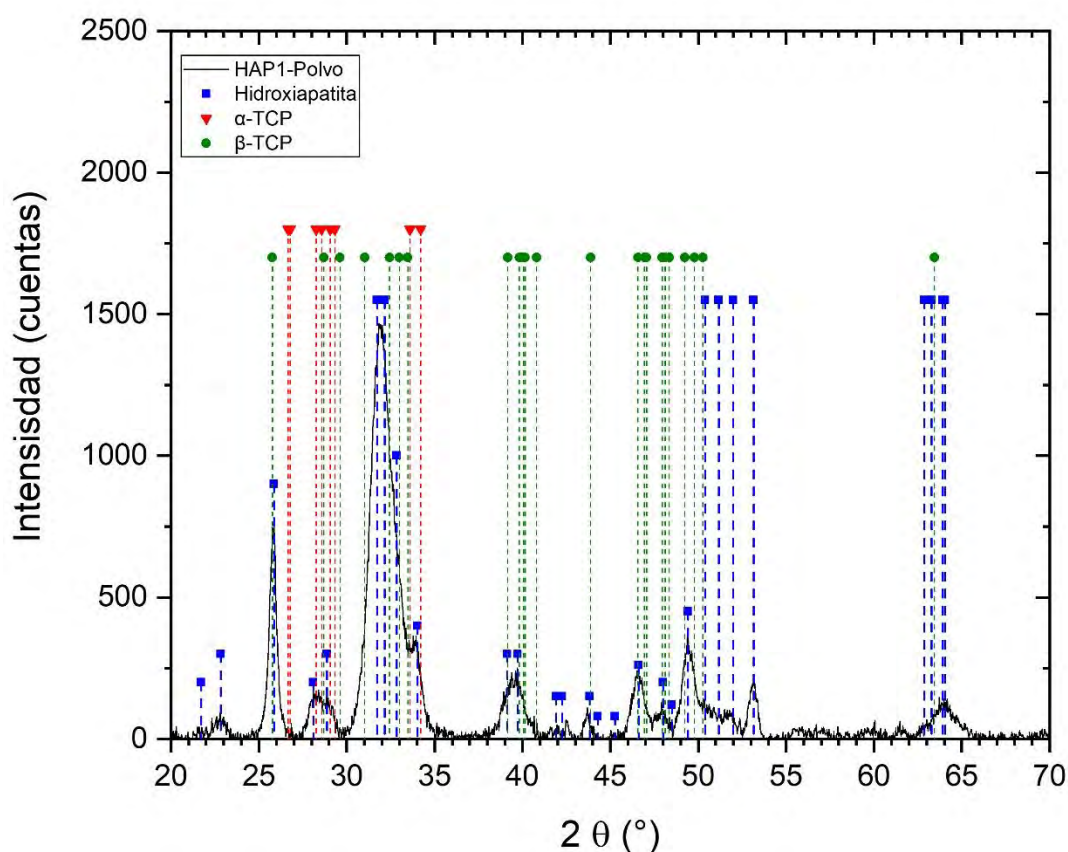


Figura 21. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de la muestra HAP 1 sin compactar

Asimismo, se aprecia una diferencia notable en el ancho de los picos, donde las muestras de HAP 1 presentan picos anchos, esto se encuentra relacionado con la cristalinidad y el tamaño de los cristales en la muestra. Los picos al ser más estrechos e intensos son un indicativo que los cristales son más grandes y por ende tienen una mejor ordenación estructural. Por otro lado,

al ser los picos más anchos es un indicativo de menor cristalinidad y una mayor presencia de defectos estructurales (Ossa et al., 2006). Esta diferencia se debe a que la muestra HAP 1 en su síntesis no fue tratada térmicamente con anterioridad lo que afectó su cristalinidad (Rafique, 2018) (Lee et al., 2020).

Si bien en un inicio se consideró que las muestras presentaban HAP puro, al realizar el análisis de difracción de rayos X e identificar las fases cristalinas de las muestras, se pudo percatar que no era el caso y que había presencia tanto de α y β TCP. Esto debido al valor de pH empleado en la síntesis para la muestra de HAP 1, siendo este de 10 (Lee et al., 2020).

6.1.2. Análisis morfológicos SEM-EDS de la muestra de HAP1 sin compactar.

Las imágenes obtenidas (Figura 22 y Figura 23) por medio del microscopio electrónico de barrido (SEM) nos permiten observar la morfología a niveles microscópicos, en la Figura 22 con una escala de 100 μm se aprecia en la muestra de HAP1 que sus fragmentos no están compactados.

En la

Figura 23 con una escala de 5 μm , se aprecia que hay poca porosidad en la muestra HAP 1, esto afecta la textura superficial de la muestra.

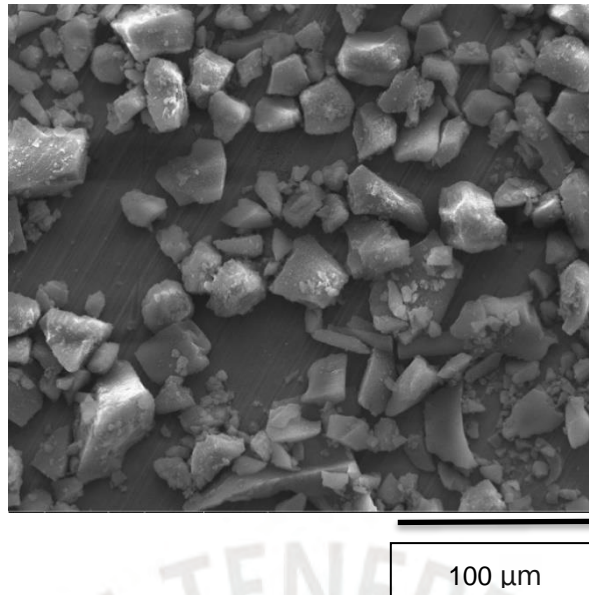


Figura 22. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1

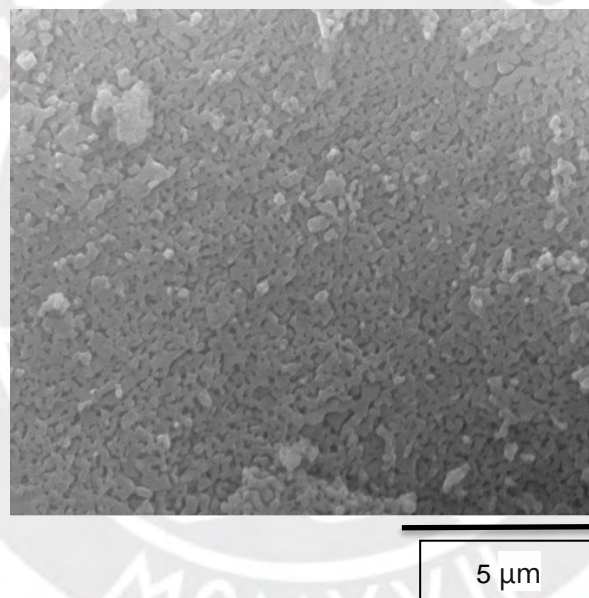


Figura 23. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1. Asimismo, se realizó el análisis de espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDS siglas en inglés) con la finalidad de identificar los elementos presentes en las muestras y la cuantificación de su composición y al cual se colocó los elementos característicos de hidroxiapatita en una gráfica de barras (Figura 24). Para la muestra de HAP 1 la relación que se obtuvo de Ca/P fue de 1.758. Se toma como referente al Ca y P ya que la relación delimitante en la hidroxiapatita estequiométrica se da con dichos y es de 1.670 (Fiume et al., 2021).

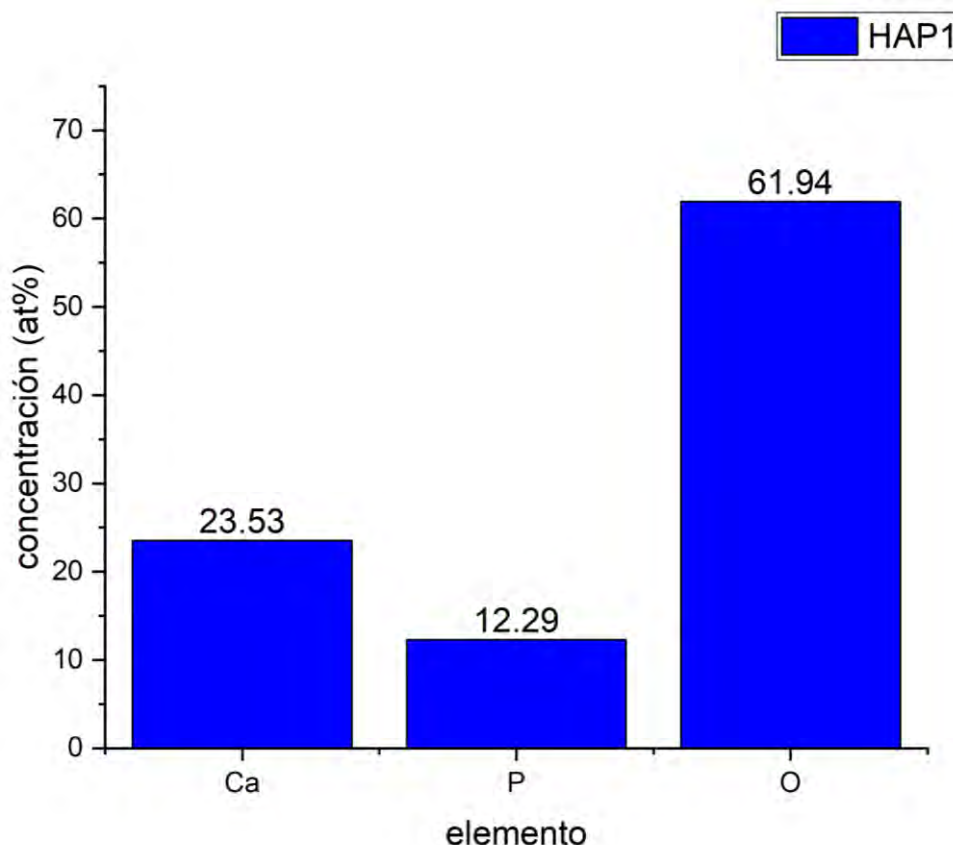


Figura 24. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de la muestra HAP 1.

Como se puede apreciar, no se cumple con exactitud dicha relación y se tiende a tener un exceso en la relación Ca/P con relación a la de HAP estequiométrica, respectivamente lo que se pudo haber dado durante la síntesis de las muestras iniciales de HAP 1, más específicamente, a la presencia de iones HPO_4^{2-} los cuales reemplazan sucesivamente a los iones PO_4^{3-} conduciendo a una reducción en la cantidad de calcio presente en la estructura de HAP. Otra posible causa, la concentración de iones H^+ y HPO_4^{2-} , que al tener una disminución de dicha concentración en la solución se promueve una mayor incorporación de iones de calcio y fosfato en la estructura cristalina de la HAP y resulta en una mayor proporción de Ca/P. Por último, la temperatura de la reacción que también pueden influir en la relación Ca/P, el tiempo de reacción, el pH o la presencia de impurezas pudieron ser otros limitantes (Lee et al., 2020).

6.1.3. Análisis por espectroscopía Raman de las muestras HAP1 sin compactar

Tras hacer la espectroscopia Raman con las muestras de la Tabla 8, se diseñaron las gráficas de espectros Raman para todas las muestras. En la Figura 25 se aprecia la superposición de La muestra de HAP 1 sin compactar con las vibraciones características de α -TCP, β -TCP e hidroxiapatita en base a las literaturas (Carrodegua & De Aza, 2011) y (Stammeier et al., 2018), y se confirma que la muestra presenta fases secundarias que son de α -TCP y β -TCP, esto debido al valor de pH que se empleó en su síntesis.

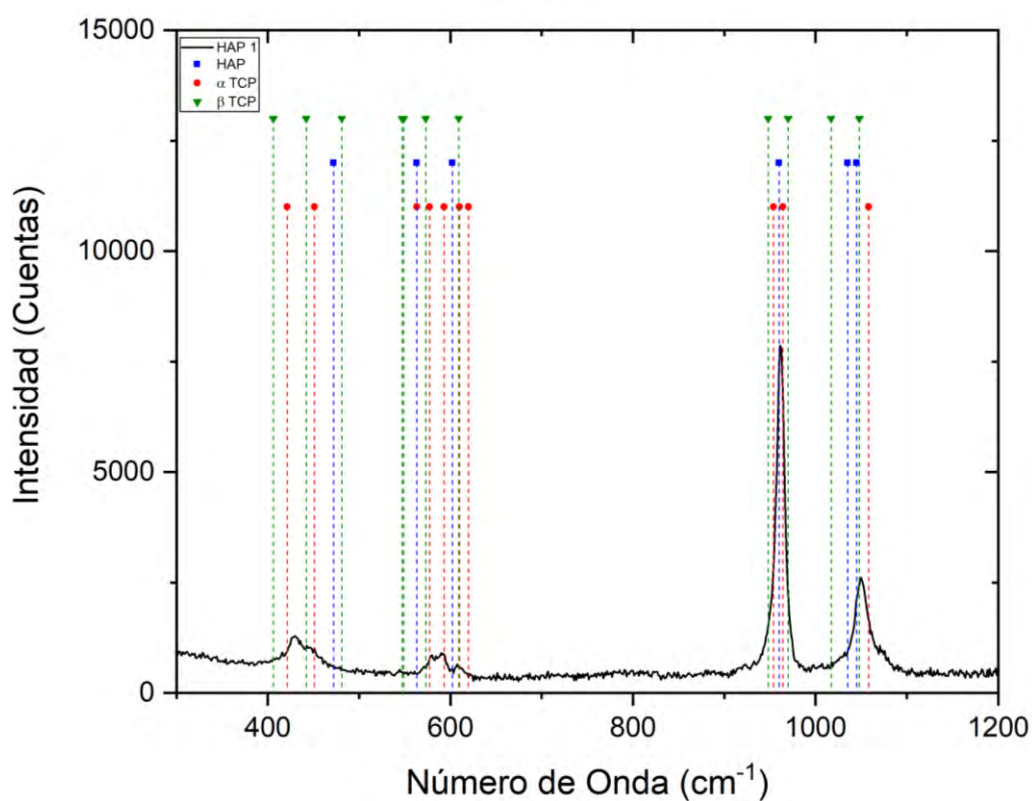


Figura 25. Espectro Raman de la muestra de HAP 1 sin compactar con las vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.

En la Tabla 9, Tabla 10 y

Tabla 11 se aprecia los modos de vibraciones específicos de α -TCP, β -TCP e hidroxiapatita y en la posición que se encuentran en el espectro RAMAN que se obtuvieron de (Carrodegua & De Aza, 2011) y (Stammeier et al., 2018), respectivamente.

Tabla 9. Vibraciones características de α -TCP y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Carrodegua & De Aza, 2011).

Fosfato	Modos de vibraciones específicos	Número de onda (cm ⁻¹)
α -TCP	Estiramiento simétrico P-O, v_1	954, 964, 976
	Flexión simétrica P-O doblemente degenerada, v_2	421, 451
	Estiramiento antisimétrico del enlace P-O, triplemente degenerado, v_3	998, 1012, 1027, 1058, 1077
	Deformación antisimétrica P-O triplemente degenerada, v_4	563, 577, 593, 610, 620

Tabla 10. Vibraciones características de β -TCP y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Carrodegua & De Aza, 2011).

Fosfato	Modos de vibraciones específicos	Número de onda (cm ⁻¹)
β -TCP	Estiramiento simétrico P-O, v_1	948, 970
	Flexión simétrica P-O doblemente degenerada, v_2	406, 442, 481
	Estiramiento antisimétrico del enlace P-O, triplemente degenerado, v_3	1027, 1048
	Deformación antisimétrica P-O triplemente degenerada, v_4	549, 573, 547, 609

Tabla 11. Vibraciones características de Hidroxiapatita y su número de onda correspondiente. Adaptado de (Stammeier et al., 2018)

Fosfato	Modos de vibraciones específicos	Número de onda (cm ⁻¹)
Hidroxiapatita	Flexión del enlace P-O-P, v_2	472
	Flexión del enlace P-O-P, v_4	563, 602
	Estiramiento del enlace P-O, v_1	960-962
	Estiramiento del enlace P-O, v_3	1035-1045

6.1.4. Comparación entre la muestra de HAP 1 sin compactar con las demás muestras de HAP 1 compactadas y sinterizadas.

Se presentan los análisis en base a los resultados obtenidos de las pruebas de DRX, SEM - EDS y RAMAN por medio de comparación con la muestra de HAP 1 sin compactar.

6.1.4.1. Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada

Se aprecia en la Figura 26 la superposición de ambas muestras donde la muestra compactada de HAP 1 a diferencia de la de polvo no presentan picos característicos tan marcados. Asimismo, el ancho de los picos en la muestra compactada es mayor con relación a la otra muestra, esto se encuentra relacionado con la cristalinidad y el tamaño de los cristales en la muestra. Los picos al ser más estrechos e intensos son un indicativo que los cristales son más grandes y por ende tienen una mejor ordenación estructural. Por otro lado, al ser los picos más anchos es un indicativo de menor cristalinidad y una mayor presencia de defectos estructurales (Ossa et al., 2006). Esta diferencia en ambas muestras se debe a la compactación en una de ellas lo que afectó su cristalinidad (Rafique, 2018).

La muestra compactada no permite apreciar muchos picos característicos de otras fases cristalinas como lo son α y β TCP en comparación con la muestra en polvo.

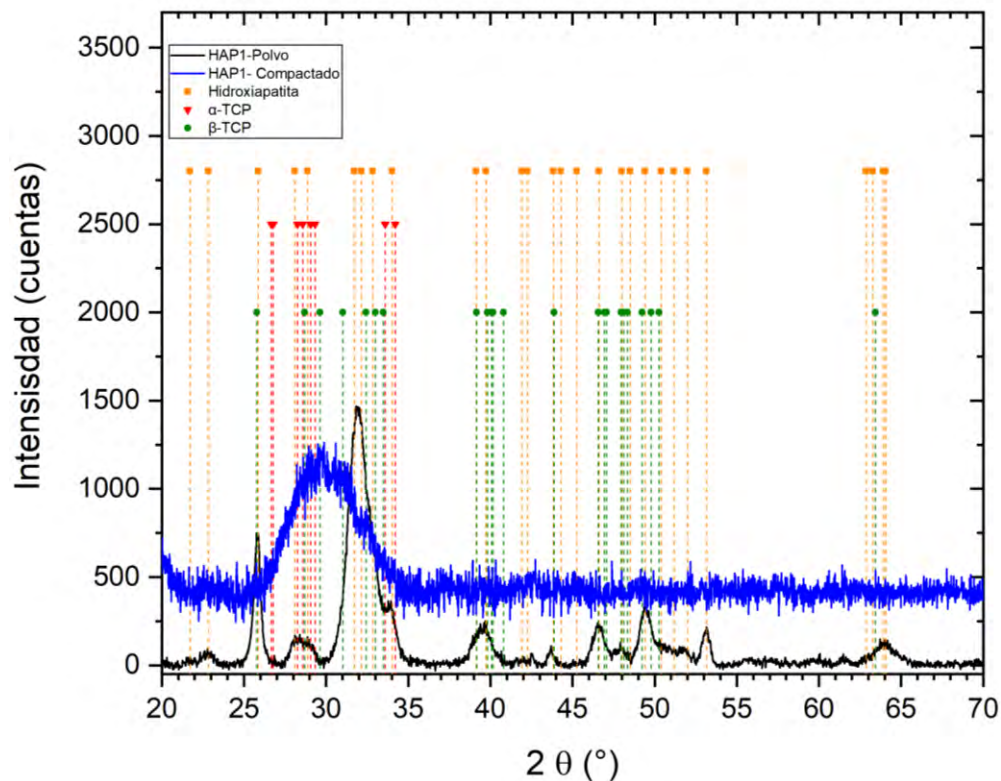


Figura 26. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 compactada

6.1.4.2. Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada

Se aprecia en la Figura 27 y Figura 28 las imágenes por medio del microscopio electrónico de barrido (SEM). En la Figura 27 con una escala de $100\ \mu\text{m}$ se aprecia en la muestra de la derecha de HAP 1 que sus fragmentos están más compactados a diferencia de la muestra de la izquierda la cual los tiene más separados, esto se debe al fenómeno de la coalescencia en cuales las partículas separadas se unen para formar una más grande, y este fenómeno se presentó en la muestra de la derecha, debido a la compactación al cual fue sometido. Además, en la Figura 28 se aprecia en la imagen de la derecha que las partículas que conforman la muestra son más uniformes y asimismo presentan menor porosidad entre ellas a diferencia de la muestra que no fue compactada (muestra de la izquierda). La porosidad en la hidroxiapatita juega papeles fundamentales como mejora de osteoconducción al facilitar el crecimiento y la integración del

tejido óseo circundante, al ser un tamaño de poro controlado permite la migración celular y la vascularización, promoviendo un crecimiento óseo eficiente (Yoshikawa et al., 2009).

En el análisis EDS que se aprecia en la Figura 29 se identificaron los elementos de Ca, P y O para ambas muestras con variaciones leves en los valores obtenidos. Estas variaciones se pueden deber a la compactación que sufrió una de las muestras, lo cual afecta su porosidad y densidad y que a su vez influye en la cantidad de elementos presentes en la superficie de la muestra. Ambas presentaron una relación de Ca/P de 1.92 para la muestra en polvo y de 1.70 para la compactada, lo cual muestra una relación más cercana al valor teórico de 1.67 de hidroxiapatita. Esto se puede deber a que el proceso de compactación contribuyó a una mayor homogeneidad en la distribución de los elementos.

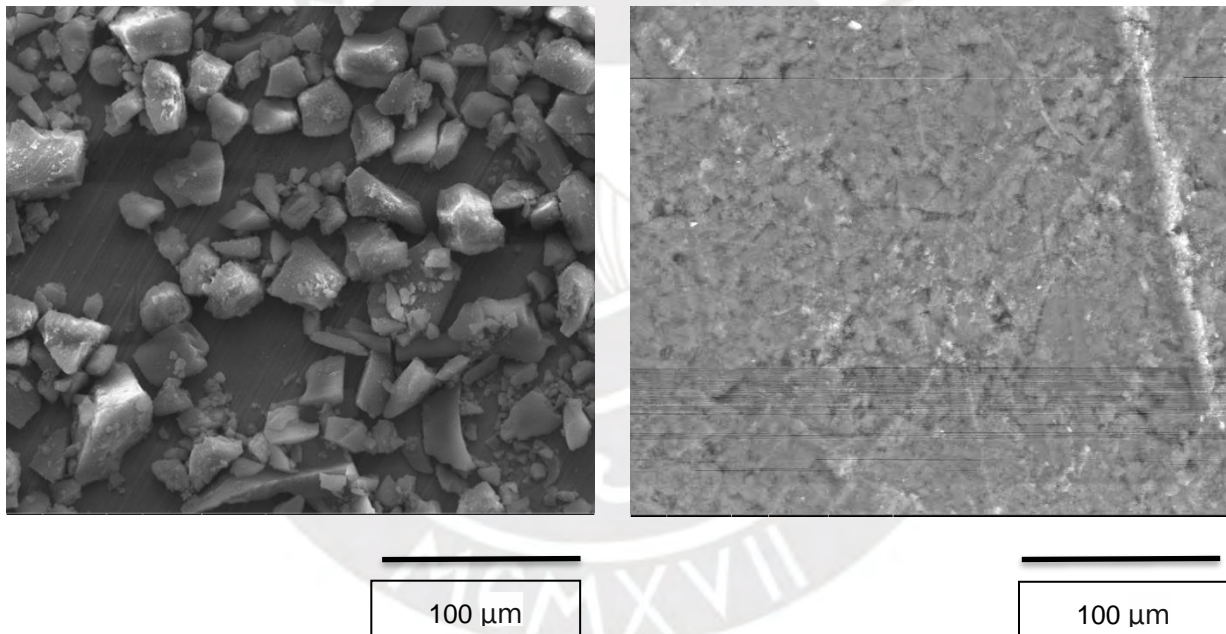


Figura 27. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 compactado (derecha)

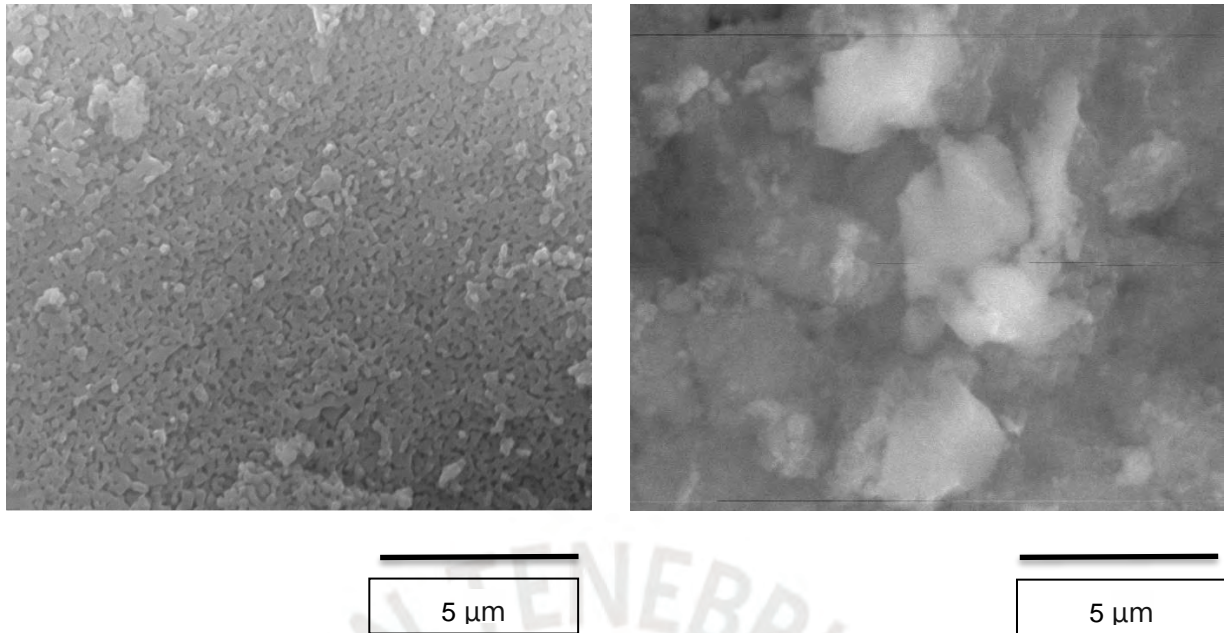


Figura 28. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 compactado (derecha)

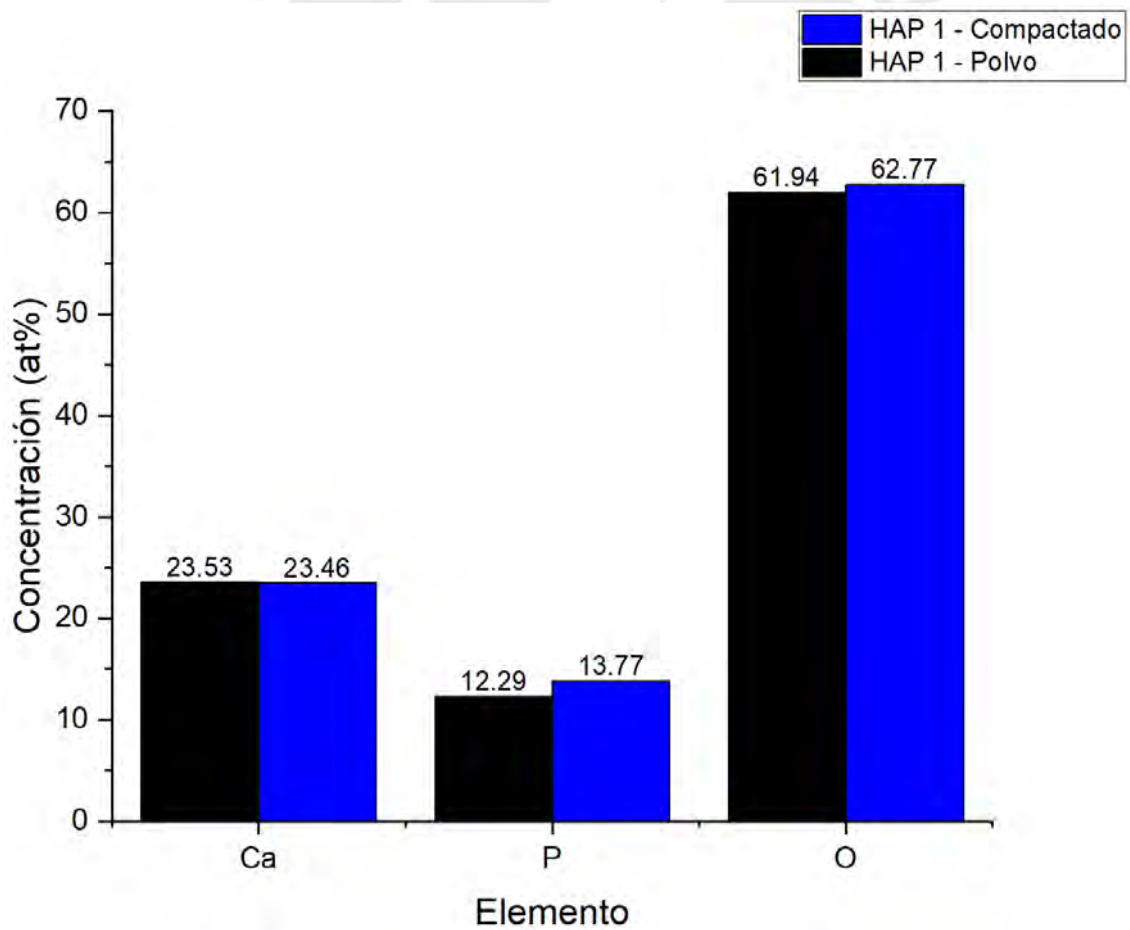


Figura 29. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de la muestra HAP 1 sin compactar y compactada.

6.1.4.3. Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada

En la Figura 30 se aprecia el espectro Raman de ambas muestras superpuestas. El ancho de los picos en la muestra HAP 1 compactada es ligeramente mayor a la no compactada esto debido a un cambio en la cristalinidad de la muestra y su porosidad. Asimismo, se aprecia vibraciones características de α -TCP, β -TCP e hidroxiapatita, presentes en la Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11 como es el estiramiento simétrico P-O, ν_1 presente entre los rangos de 954 y 976 de número de onda.

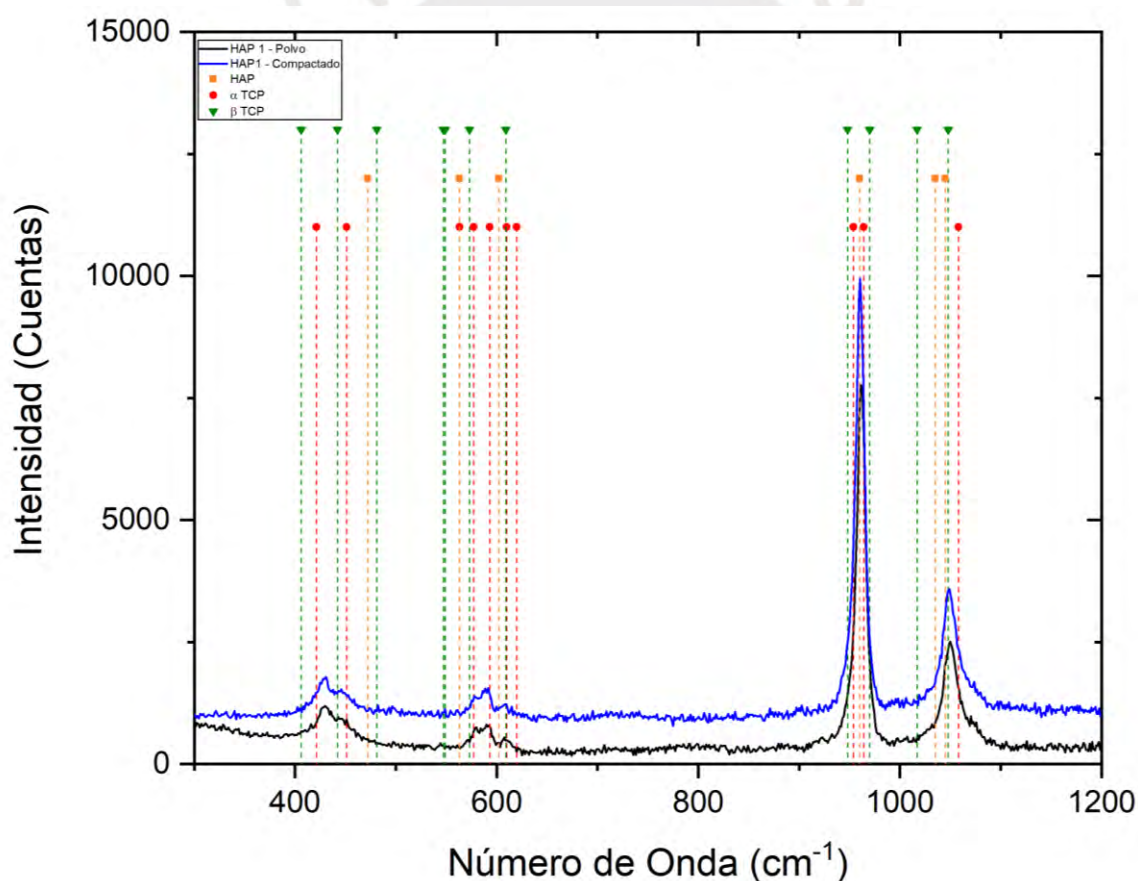


Figura 30. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 compactado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.

6.1.4.4. Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado

Se aprecia en la Figura 31 la superposición de ambas muestras donde la muestra sinterizada de HAP 1 a diferencia de la no compactada (polvo) presenta más picos característicos. Asimismo, el ancho de los picos en la muestra sinterizada es menor con relación a la otra muestra, esto se encuentra relacionado con la cristalinidad. El ensanchamiento de los picos es un indicativo de baja cristalinidad, por lo que al presentar picos más nítidos y estrechos la muestra sinterizada indica una alta cristalinidad. Esta diferencia en ambas muestras se debe al proceso de sinterizado al que fue sometida una de las muestras lo que puede mejorar la degradabilidad, densificación y propiedades mecánicas del material sinterizado (Ramesh et al., 2013).

Asimismo, debido al proceso de sinterizado se generaron fases cristalinas de α y β TCP, y las cuales están bastante marcadas con sus picos característicos a comparación de la muestra de HAP 1 no compactada.

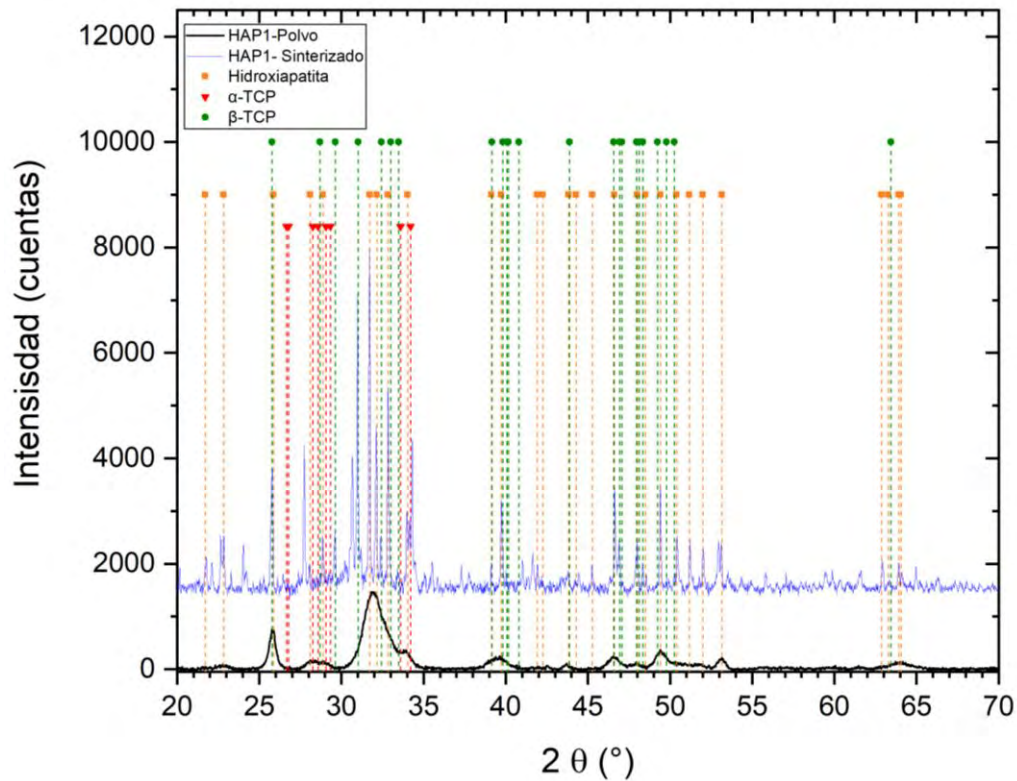


Figura 31. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 sinterizada

6.1.4.5. Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado

Se aprecia en la Figura 32 y Figura 33 las imágenes por medio del microscopio electrónico de barrido (SEM). En la Figura 32 con una escala de 100 μm se aprecia en la muestra de la derecha de HAP 1 que sus fragmentos están mucho más compactados a diferencia de la muestra de la izquierda la cual los tiene mas separados, esto se debe al proceso de sinterización al que fue sometida dicha muestra. En la Figura 33 se aprecia en la muestra sinterizada formación de cuellos entre las partículas, siendo estos productos del procesos de sinterización, y lo que sugiere una mayor interacción entre las partículas además de una mayor resistencia mecánica y una mayor densidad del material (Ramesh et al., 2013).

En la Figura 34 gracias al análisis EDS se identificaron los elementos de Ca, P y O para ambas muestras con variaciones en los valores obtenidos. Estas variaciones se pueden deber al proceso de sinterizado que sufrió una de las muestras, lo cual afecta su porosidad, densidad, así como la formación de fases secundarias y que a su vez influye en la cantidad de elementos presentes en la superficie de la muestra.

Se presentó una relación de Ca/P de 1.92 para la muestra en polvo y de 1.76 para la compactada, lo cual muestra una relación más cercana por parte de la muestra sinterizada al valor teórico de 1.67 de hidroxiapatita.

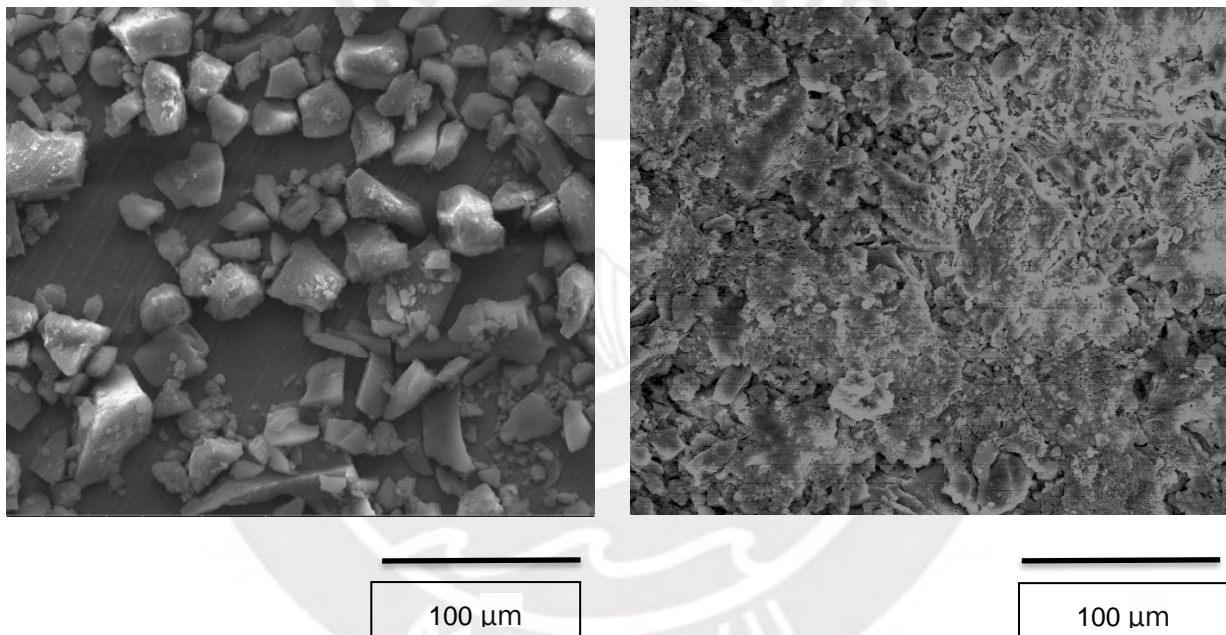


Figura 32. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 sinterizado (derecha)

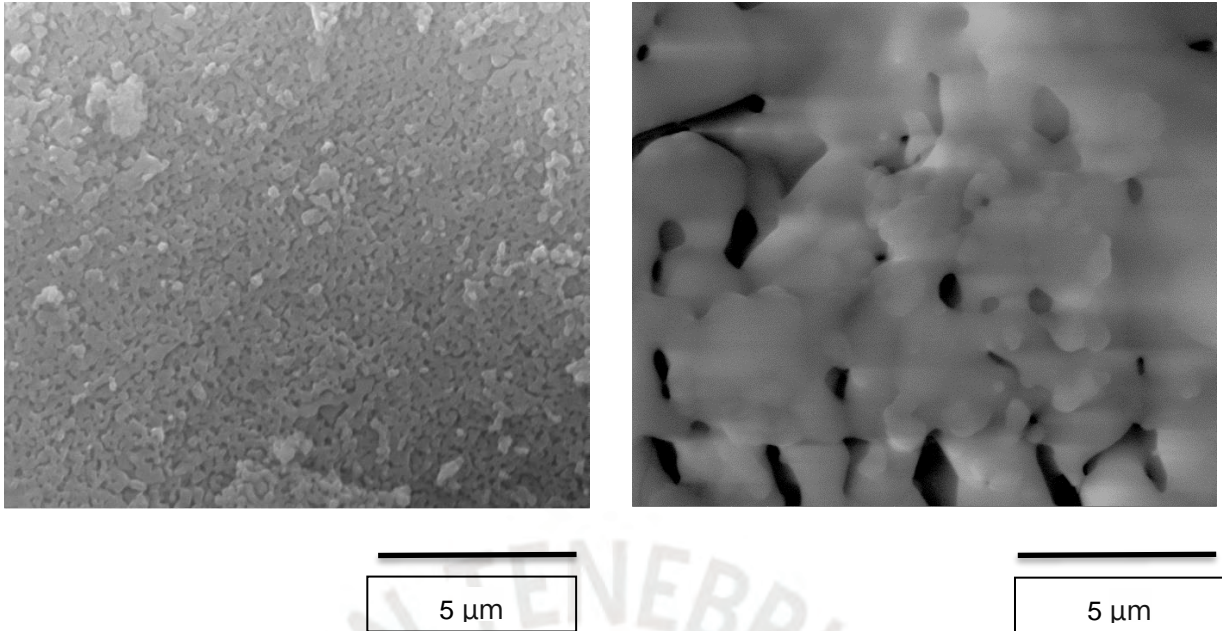


Figura 33. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 (izquierda) en polvo y HAP 1 sinterizado (derecha)

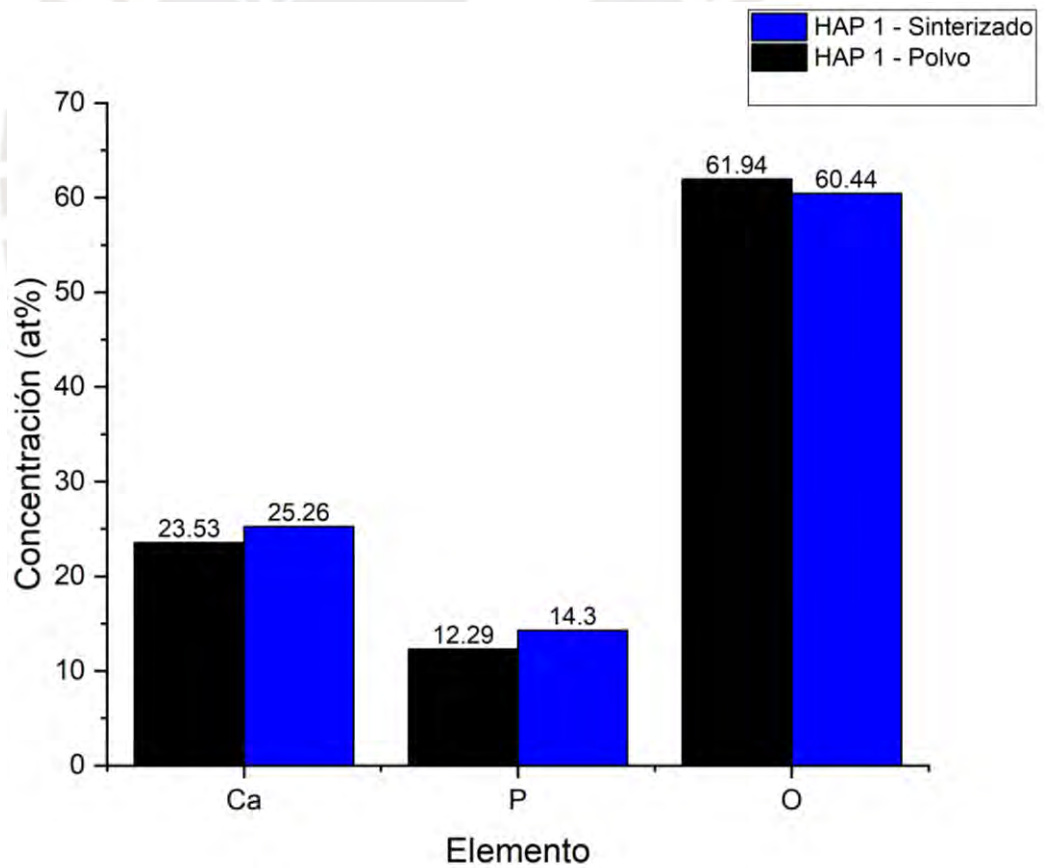


Figura 34. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 sin compactar y sinterizado.

6.1.4.6. Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 sinterizado

Se aprecia en la Figura 35 que la muestra sinterizada presenta un ancho menor y una mayor intensidad en sus picos, lo cual es un indicativo de una alta cristalinidad en comparación con relación con la otra muestra. Ambas presentan fases secundarias cristalinas de α y β TCP las cuales se aprecian por sus vibraciones características y estas se llegan a corroborar con la Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11. Se aprecian vibraciones características como el Estiramiento simétrico P-O, ν_1 o la Flexión simétrica P-O doblemente degenerada, ν_2 presenten tanto en α como β TCP. Asimismo, ambas muestras presentan notables vibraciones características de HAP, lo que nos da a entender que ambas muestras sí comparten un parentesco muy cercano con una muestra teórica de HAP, la presencia de fases secundarias se origina en ambos casos debido al proceso de sintetización por el que ambas muestras pasaron, pero que a su vez también estas fases se forman por el proceso de sinterización por el cual pasó la otra muestra.

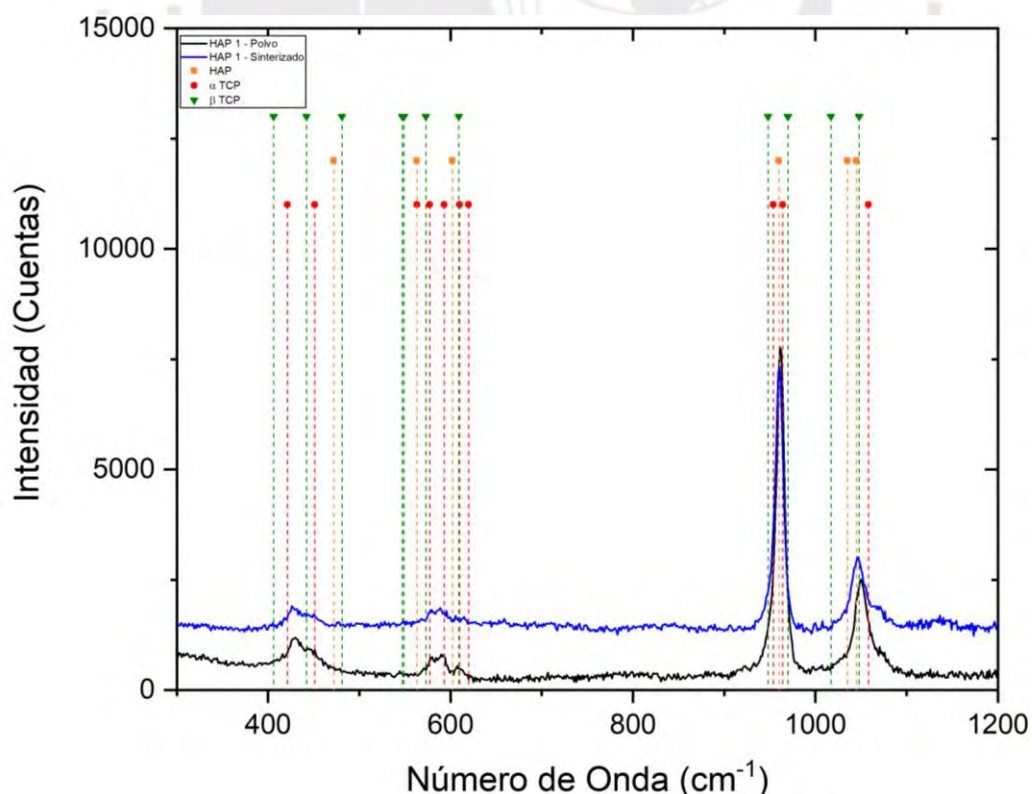


Figura 35. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 sinterizado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.

6.1.4.7. Análisis de la estructura cristalográfica entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada y sinterizado

Se aprecia en la Figura 36 la superposición de ambas muestras donde la muestra compactada y sinterizada de HAP 1 a diferencia de la no compactada (polvo) presenta picos menos anchos y más intensos, y lo cual lo relaciona con la cristalinidad del material. Al presentarse picos más nítidos y estrechos la muestra sinterizada indica una alta cristalinidad. Esta diferencia en ambas muestras se debe tanto al proceso de sinterizado como el compactado al que fue sometida una de las muestras. Debido al proceso de sinterizado se generaron fases secundarias cristalinas de α y β TCP, y las cuales están bastante marcadas con sus picos característicos a comparación de la otra muestra de HAP 1.

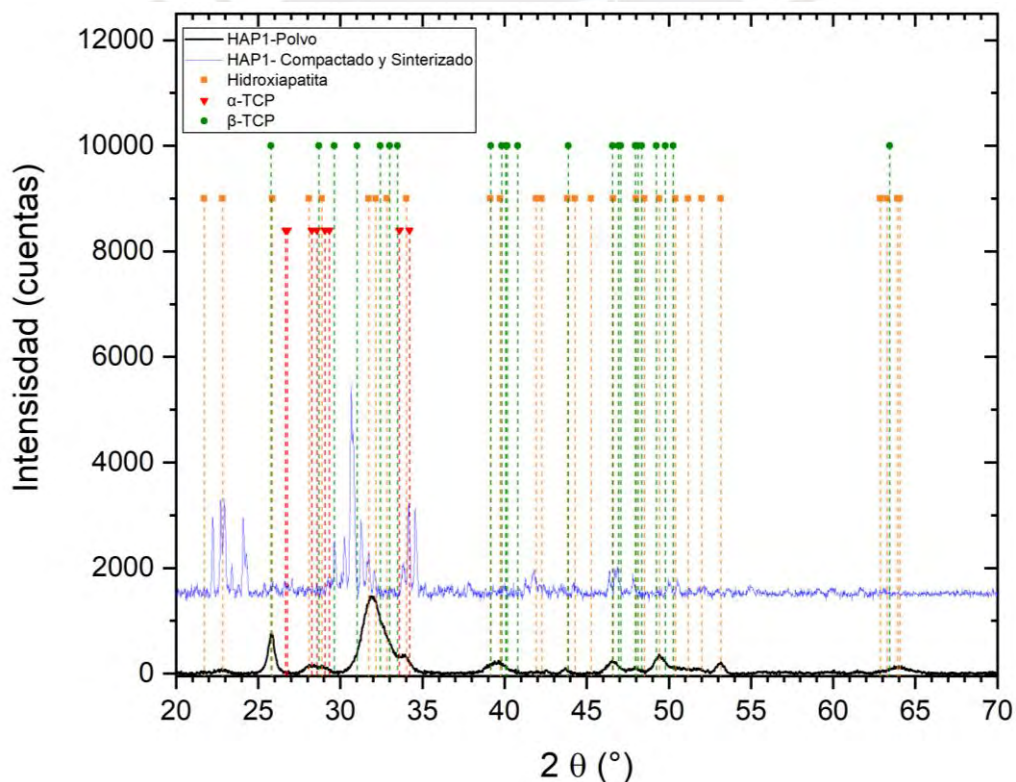


Figura 36. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 sin compactar y la HAP 1 compactada y sinterizada

6.1.4.8. Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactado y sinterizado

Se aprecia en la Figura 37 con una escala de 100 μm que la muestra que estuvo bajo los procesos de sinterización y compactación (muestra de la derecha) sus partículas están muy compactadas entre sí a comparación de la otra muestra, y lo que afecta también su porosidad siendo mínima y esto se puede apreciar en la Figura 38 con una escala de 5 μm donde la muestra de la derecha no presenta espacios entre partículas visibles.

En la Figura 39 por medio del análisis EDS se identificaron los elementos de Ca, P y O para ambas muestras. Se presentó una relación de Ca/P de 1.92 para la muestra en polvo y de 1.75 para la compactada y sinterizada, lo cual muestra una relación más cercana por parte de la muestra sinterizada al valor teórico de 1.67 de hidroxiapatita. Las diferencias en la relación Ca/P entre las dos muestras, a pesar de provenir del mismo material inicial, se atribuyen al proceso de compactación y sinterización experimentado por una de las muestras. Estos procesos afectaron la porosidad, densidad y la posible formación de fases secundarias, lo cual a su vez influyó en la cantidad de elementos presentes en la superficie de la muestra.

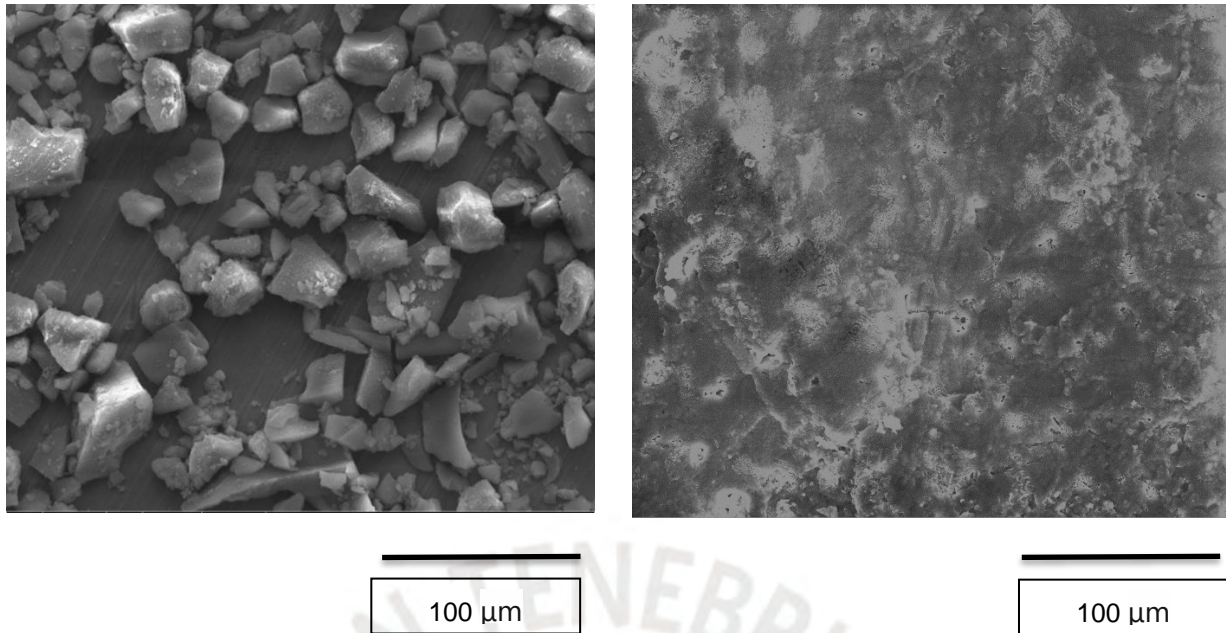


Figura 37. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 1 compactado y sinterizado (derecha)

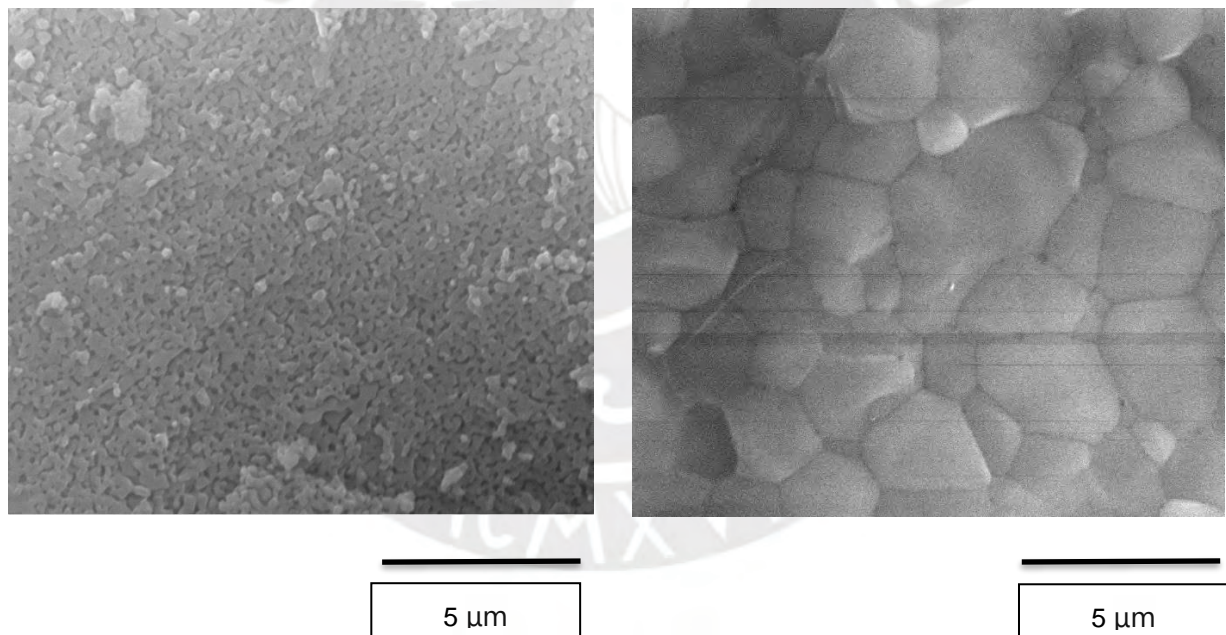


Figura 38. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 1 compactado y sinterizado (derecha)

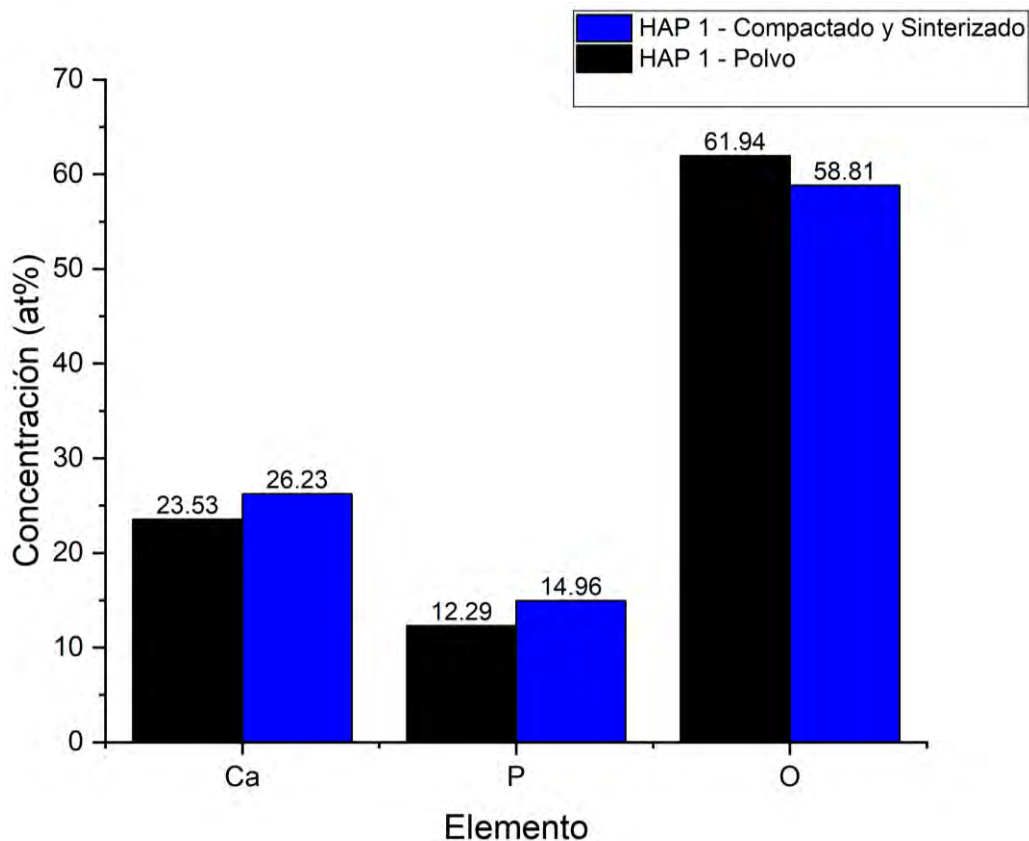


Figura 39. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 sin compactar y compactada y sinterizado.

6.1.4.9. Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 sin compactar y HAP 1 compactada y sinterizado

En la Figura 40 por medio de superposición entre ambas muestras, se aprecia que la muestra que fue compactada y sinterizada presenta picos tanto de mayor intensidad como ancho, y esto se puede deber a los procesos de sinterización y compactación que sufrió la muestra y los cuales afectaron su cristalinidad.

Se puede apreciar en ambas muestras vibraciones características de HAP, pero asimismo el proceso de sintetización de la muestra generó la formación de fases secundarias tanto de α -TCP como β -TCP. Asimismo, el proceso de sinterización aplicado a una de las muestras también intensificó las vibraciones características de HAP como la de las fases secundarias de α -TCP como β -TCP.

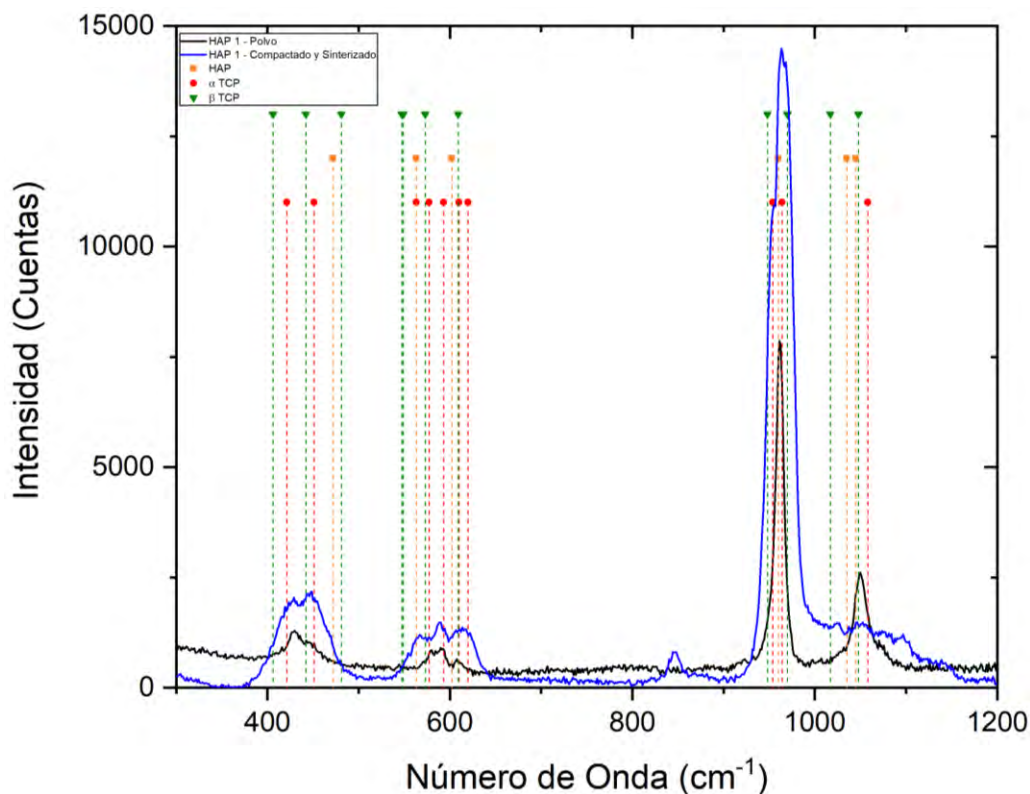


Figura 40. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 sin compactar (negro) y HAP 1 compactado y sinterizado (azul) con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.

6.2. Comparación de los análisis entre las muestras de HAP 1 y HAP 2

En este apartado se analiza la muestra HAP 1 junto a la muestra HAP 2 con los análisis de DRX, SEM – EDS, Raman y DSC para apreciar las posibles diferencias que puede generar un tratamiento térmico durante la sintetización de la muestra.

6.2.1. Análisis de la estructura cristalográfica (DRX) entre las muestras de HAP 1 y HAP 2 sin compactar

En la Figura 41 se aprecia que tanto en las muestras de HAP 1 como HAP 2, se aprecia una diferencia notable en el ancho de los picos, donde las muestras de HAP 2 presentan picos menos anchos con relación a las muestras de HAP 1, esto se encuentra relacionado con la cristalinidad y el tamaño de los cristales en la muestra. Los picos al ser más estrechos e intensos son un indicativo que los cristales son más grandes y por ende tienen una mejor ordenación estructural.

Por otro lado, al ser los picos más anchos es un indicativo de menor cristalinidad y una mayor presencia de defectos estructurales (Ossa et al., 2006). Esta diferencia en ambas muestras se debe a que la muestra HAP 2 en su síntesis fue tratada térmicamente con anterioridad lo que afectó su cristalinidad (Rafique, 2018) (Lee et al., 2020).

Si bien en un inicio se consideró que las muestras presentaban HAP puro, al realizar el análisis de difracción de rayos X e identificar las fases cristalinas de las muestras, se pudo percatar que no era el caso y que había presencia tanto de α y β TCP. Esto debido al valor de pH empleado en la síntesis para las muestras de HAP 1 y HAP 2, siendo este de 10 (Lee et al., 2020).

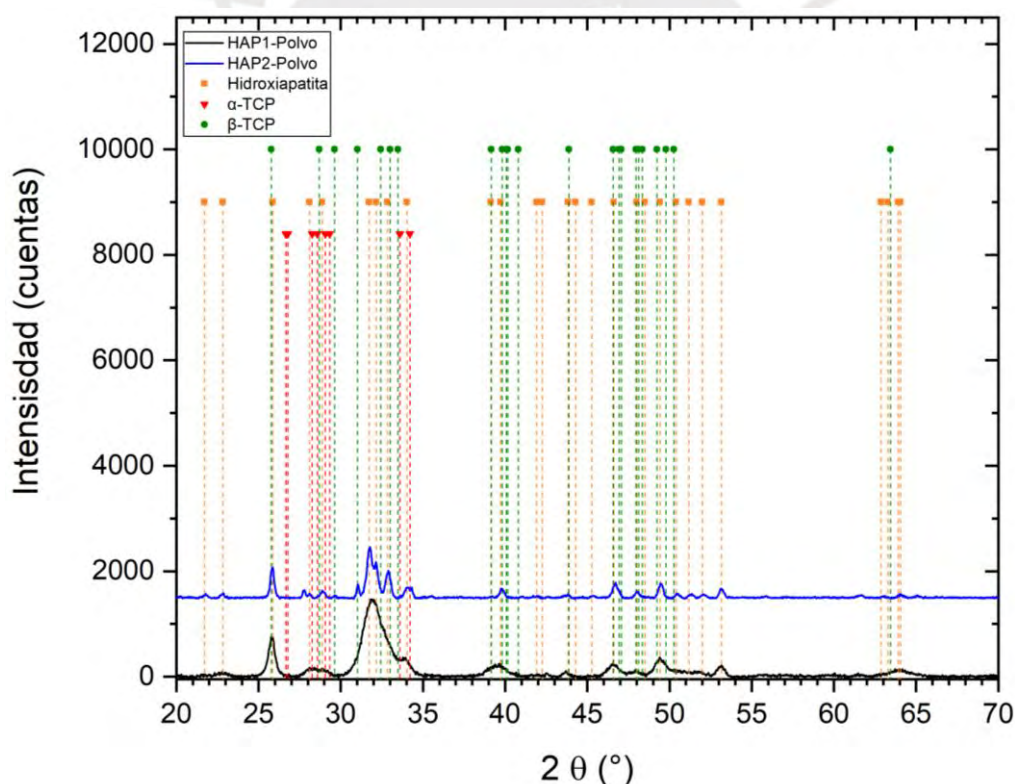


Figura 41. Gráfica ángulo de difracción vs intensidad de las muestras HAP 1 y HAP 2

6.2.2. Análisis morfológicos SEM-EDS entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar

Las imágenes obtenidas (Figura 42 y Figura 43) por medio del microscopio electrónico de barrido (SEM) nos permiten observar la morfología a niveles microscópicos, en la Figura 42

con una escala de 100 μm se aprecia en la muestra de HAP 2 que sus fragmentos están más compactados a diferencia de la muestra de HAP 1 la cual los tiene mas separados, esto se debe a que la muestra de HAP 2 fue sometida a un tratamiento térmico en su síntesis.

En la Figura 43 con una escala de 5 μm , se aprecia que en muestra HAP 2, su porosidad en comparacion a la muestra HAP 1 es menor, y esto afecta la textura superficial de la muestra. La diferencia en los tamaños y forma de los poros en ambas muestras se debe al tratamiento termico que recibio en la etapa de sintetizacion la muestra HAP 2, el cual reorganizó la estructura del material.

Asimismo, se realizó el análisis de espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDS siglas en inglés) con la finalidad de identificar los elementos presentes en las muestras y la cuantificación de su composición y al cual se colocó los elementos característicos de hidroxiapatita en una gráfica de barras (Figura 44). Para la muestra de HAP 1 la relación que se obtuvo de Ca/P fue de 1.92 mientras que para la muestra de HAP 2 fue de 1.76. Se toma como referente al Ca y P ya que la relación delimitante en la hidroxiapatita estequiométrica se da con dichos y es de 1.670 (Fiume et al., 2021).

Como se puede apreciar ninguna cumple con exactitud dicha relación y tienden a tener exceso en la relación Ca/P con relación a la de HAP estequiométrica, respectivamente lo que se pudo haber dado durante la síntesis de las muestras iniciales de HAP 1 Y HAP 2, más específicamente, a la presencia de iones HPO_4^{2-} los cuales reemplazan sucesivamente a los iones PO_4^{3-} conduciendo a una reducción en la cantidad de calcio presente en la estructura de HAP. Otra posible causa, la concentración de iones H^+ y HPO_4^{2-} , que al tener una disminución de dicha concentración en la solución se promueve una mayor incorporación de iones de calcio y fosfato en la estructura cristalina de la HAP y resulta en una mayor proporción de Ca/P. Por

último, la temperatura de la reacción que también pueden influir en la relación Ca/P, el tiempo de reacción, el pH o la presencia de impurezas pudieron ser otros limitantes (Lee et al., 2020).

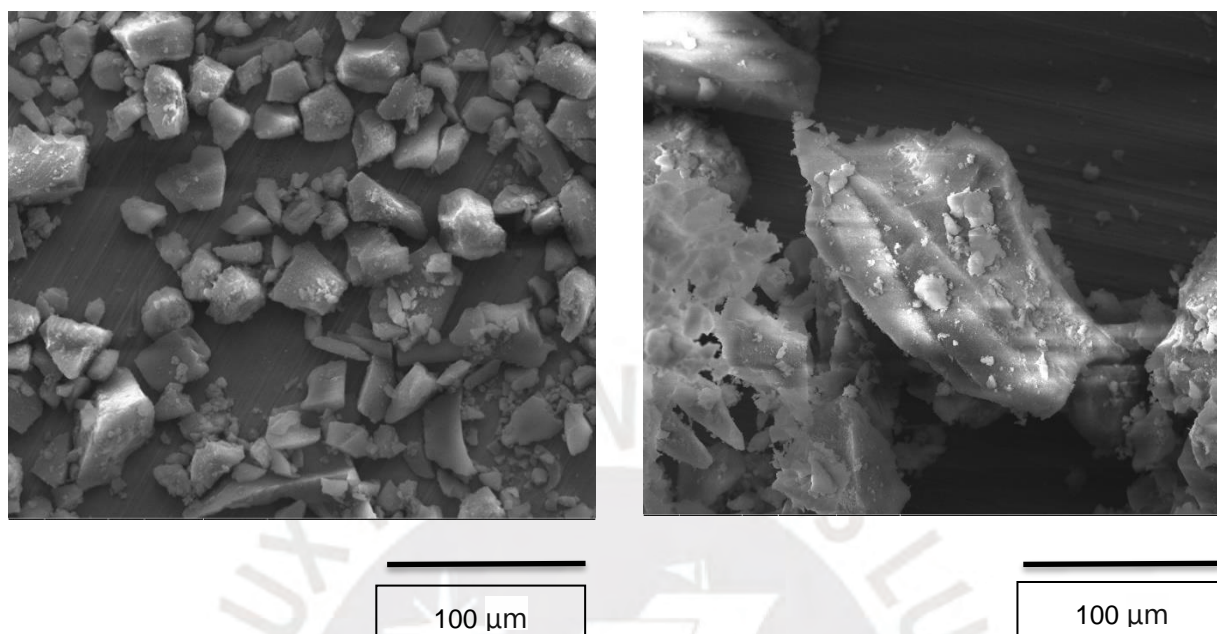


Figura 42. Imágenes a 100 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 2 en polvo (derecha)

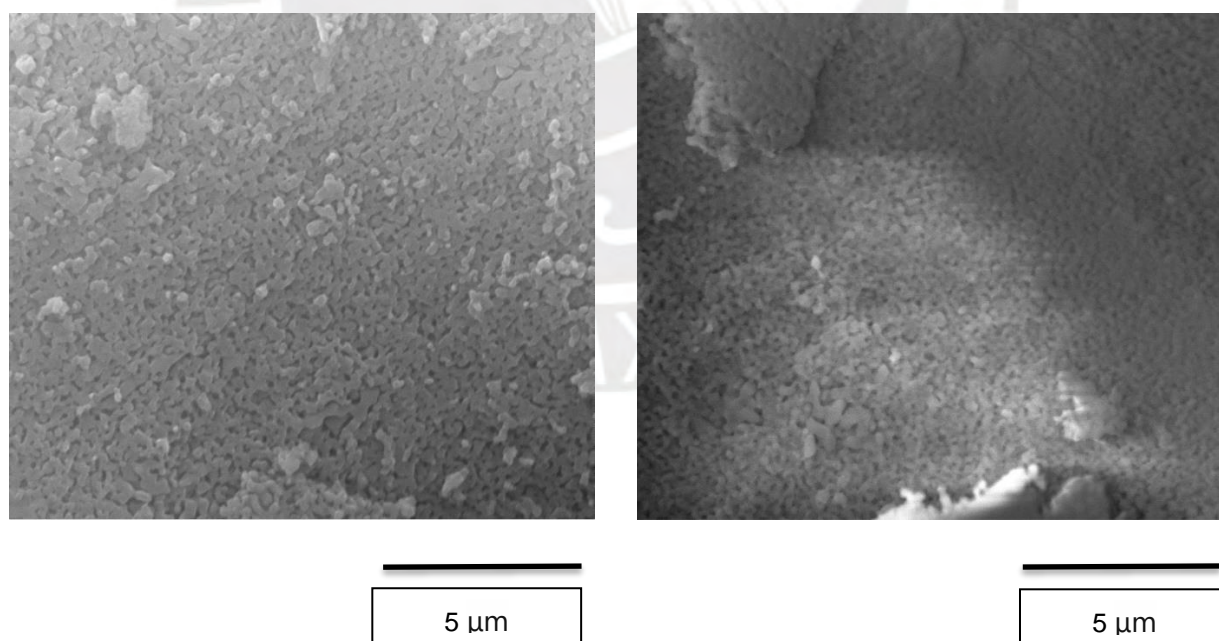


Figura 43. Imágenes a 5 μm de microscopía electrónica de barrido de la muestra HAP 1 en polvo (izquierda) y HAP 2 en polvo (derecha)

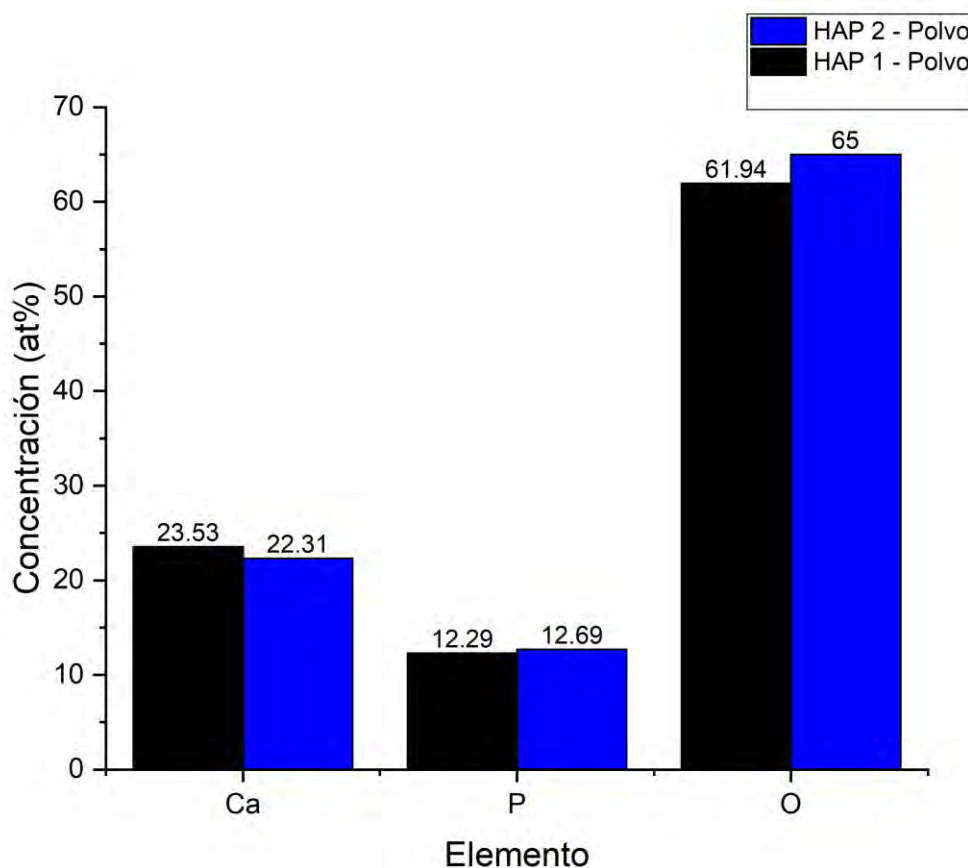


Figura 44. Gráfica de concentración Vs. Elemento del análisis de dispersión de energía de rayos X (EDS) de las muestras HAP 1 y HAP 2.

6.2.3. Análisis por espectroscopía Raman entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar

Tras hacer la espectroscopia Raman con las muestras de la Tabla 8, se diseñaron las gráficas de espectros Raman para todas las muestras. En la Figura 45 se aprecia la superposición de 2 de las muestras principales, HAP 1 y HAP 2. La intensidad de las bandas de la muestra de HAP 2 es mayor en comparación a las de la muestra HAP 1, esto debido al tratamiento térmico que recibió en la etapa de sintetización y lo que generó una mayor cristalinidad (Popa et al., 2015). Por otro lado, se obtuvo las vibraciones características de α -TCP, β -TCP e hidroxiapatita en base a las literaturas (Carrodegua & De Aza, 2011) y (Stammeier et al., 2018), respectivamente y se aprecia que ambas muestras presentan fases secundarias que son de α -TCP y β -TCP, esto debido al proceso de sintetización y el valor de pH que se empleó, pero

además se aprecia que las muestra HAP 2, debido a su proceso de calentamiento provocó cambios en la composición de la estructura más marcados y esto se confirma con la intensidad de sus picos con relación a la muestras de HAP 1.

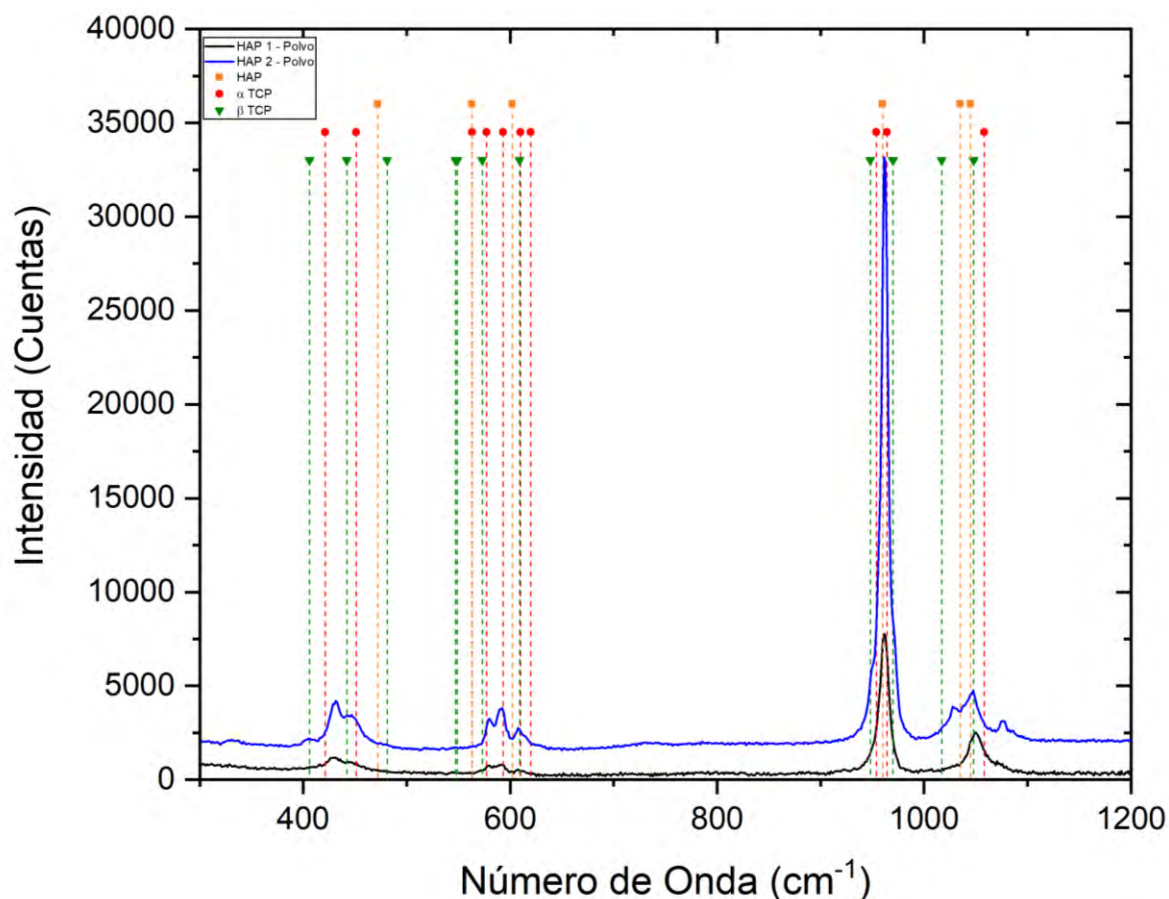


Figura 45. Espectro Raman de las muestras de HAP 1 y HAP 2 con vibraciones características de hidroxiapatita, α -TCP y β -TCP.

6.2.4. Análisis por DSC entre HAP 1 y HAP 2 sin compactar

Este análisis proporcionó información fundamental en base al porcentaje de masa de las muestras con relación al incremento de temperatura y la señal de calor registrada por $\mu\text{V}/\text{mg}$ y que se pueden apreciar en la Figura 46 y Figura 47.

En la Figura 46 se aprecian dos picos endotérmicos, siendo el pico 1, el pico endotérmico por deshidratación, a medida que la temperatura se incrementa, el agua se libera en forma de vapor

y esto implica a su vez una pérdida de masa, específicamente del 9.1%, el segundo pico endotérmico corresponde a la deshidroxilación y esta se da debido a que a medida que aumenta la temperatura los grupos hidroxilo (OH^-) de la hidroxiapatita comienzan a desprenderse, esto implica la transformación de la hidroxiapatita en una fase más estable que es el β -fosfato tricálcico (β -TCP) y la pérdida de masa en un 3,7% (Prakasam et al., 2017).

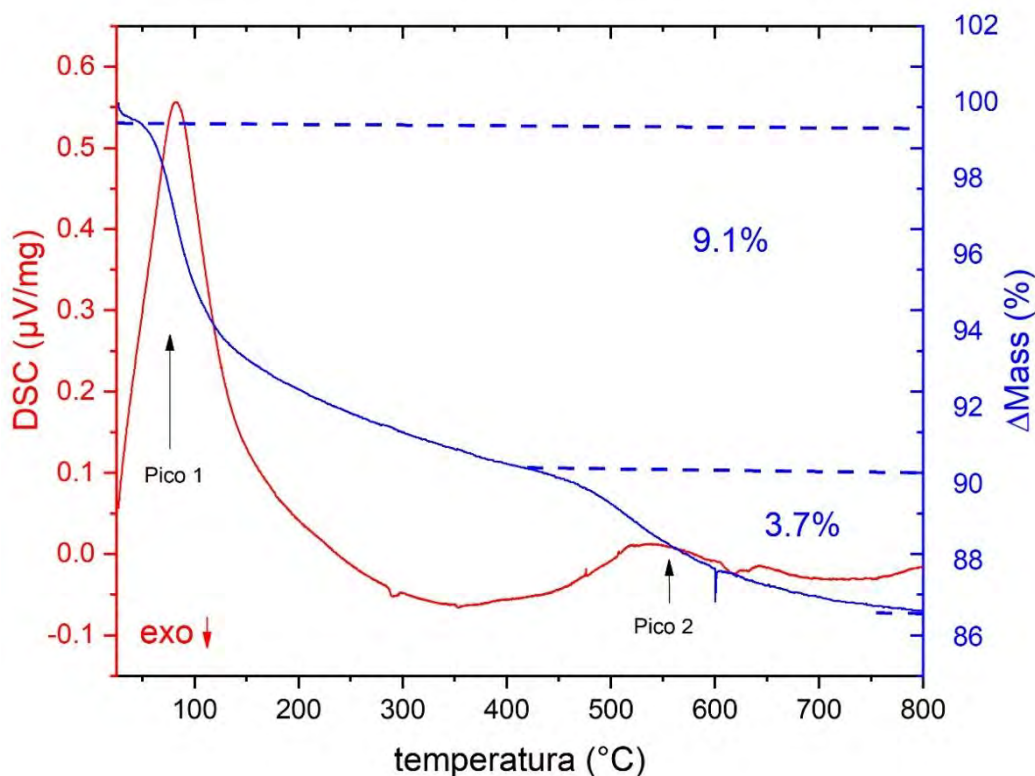


Figura 46. Gráfica del análisis DSC de la muestra HAP 1

En la Figura 47 se aprecian 4 picos, siendo 3 endotérmicos y 1 exotérmico. El pico 1, endotérmico, corresponde a la pérdida de agua de la muestra, el pico 2 y 3 endotérmicos corresponden a la formación de β -fosfato tricálcico (β -TCP) debido a la deshidroxilación y donde la pérdida de masa hasta ese momento fue de 0.7% el pico 4 exotérmico, puede corresponder al fosfato α -TCP, esto debido que en otros análisis desarrollados se encontró que las reacciones exotérmicas presentes que se daban a ese rango de temperatura eran características de la formación de α -TCP, aunque se suelen dar a temperaturas más altas, pero

una hipótesis que se plantea es que la muestra al haber sido tratada térmicamente con anterioridad, se descompuso parcialmente ya la hidroxiapatita y no requiere de tanta temperatura ahora para la formación de α -TCP (Moreno et al., 2020).

Asimismo, se aprecia diferencias en ambas figuras a pesar de presentar picos en temperaturas similares, en la muestra HAP 1 se aprecia que el porcentaje de masa asociado a la pérdida de agua con relación a la muestra HAP 2 es mayor en cuanto al valor, esto debido a que la muestra HAP 2 fue sometida con anterioridad a un tratamiento térmico en la cual ya tuvo pérdida de agua, y por consiguiente de masa, asimismo se explica el motivo de por qué el pico 2 de la muestra de HAP 1 es más prolongado con relación al pico 2 y pico 3 de la muestra de HAP 2, y es asimismo por haber sido sometida a tratamiento térmico con anterioridad donde se formó parte de β -fosfato tricálcico (β -TCP) y por lo cual ahora es menor.

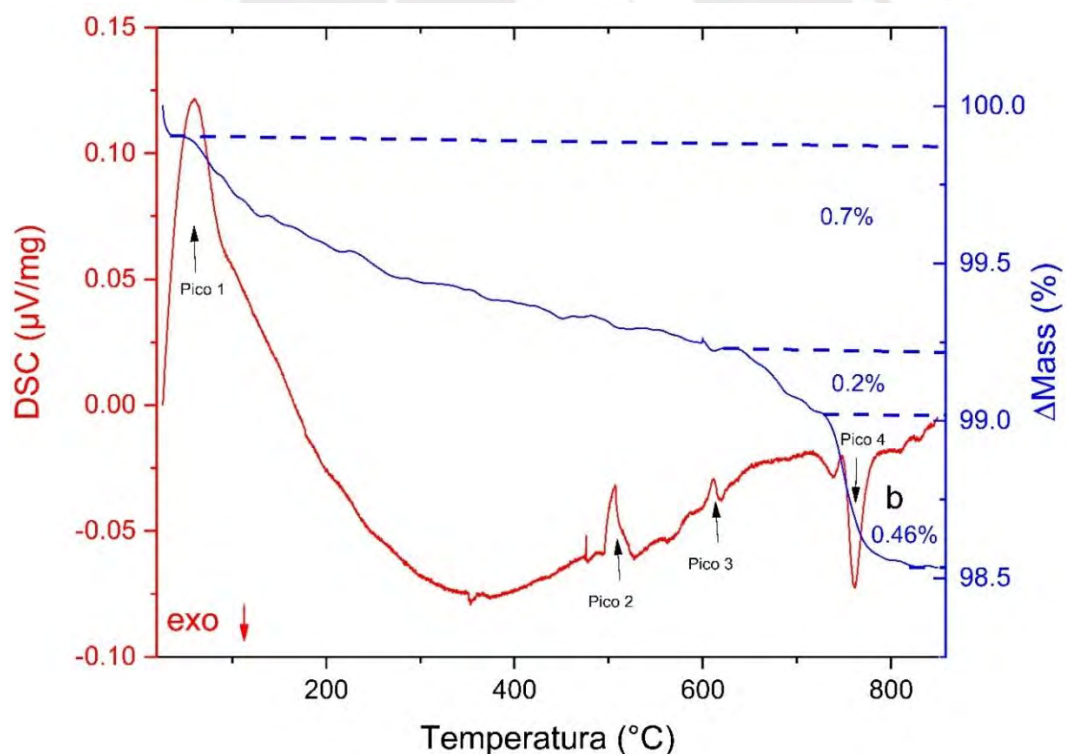


Figura 47. Gráfica del análisis DSC de la muestra HAP 2

6.3. Conclusión y vista al futuro

Los resultados sobre las propiedades, características y síntesis de la hidroxiapatita, mediante las técnicas de análisis de DRX, SEM-EDS, espectroscopía Raman y DSC presentaron hallazgos significativos que permitieron tener una comprensión más amplia de la estructura cristalina, morfología de la muestra, vibraciones características y la estabilidad térmica de las muestras analizadas; y cómo los procesos de calentamiento y síntesis de dichas afectaron en sus propiedades.

Los análisis tanto de DRX y Raman evidenciaron que la estructura cristalina de las muestras de HAP 1 y HAP 2 correspondían a una estructura característica de hidroxiapatita, pero a su vez de otros fosfatos como el α -TCP y β -TCP esto evidenciado por la presencia tanto de picos de difracción y banda vibracionales consecuentes con valores reportados en las literaturas investigada. Estas fases adicionales se formaron debido en primer lugar al valor de pH que se usó para la síntesis de las muestras y en segundo, por los tratamientos térmicos a los que se le sometieron. Este análisis nos demuestra la coexistencia de múltiples fases en las muestras tanto de HAP 1 como HAP 2 y los cuales potencia su composición y amplía las posibles aplicaciones como recubrimiento.

Los análisis SEM permitieron examinar la superficie y morfología de las muestras de HAP 1 y HAP 2 exhibiendo características como la porosidad de las partículas, su distribución y su adherencia entre ellas, y donde se apreció que la muestra no tratada térmicamente era más porosa, lo cual se visualiza y caracteriza en una mayor biocompatibilidad, mejor integración y mayor carga de fármacos. Mientras que, por otro lado, la tratada térmicamente mostraba menor porosidad y lo cual genera una mayor resistencia mecánica, y mayor compactación entre las partículas. Estas características son cruciales para el futuro desarrollo de un recubrimiento de

alta calidad. El análisis SEM fue complementado con la composición de los elementos característicos de las muestras de hidroxiapatita, obtenidos del análisis EDS, el cual confirmó la presencia de calcio, fósforo y oxígeno en cantidades muy similares al valor teórico de hidroxiapatita y el cual fue fundamental para validar la calidad y pureza de las muestras.

El análisis DSC permitió obtener información fundamental de las temperaturas de descomposición y transiciones que las muestras de hidroxiapatita sufrieron y dieron a la formación de fases α -TCP y β -TCP. Este conocimiento permitirá establecer parámetros óptimos de tratamiento térmico y poder aplicar el calor de manera controlada, evitando daños o alteraciones a las muestras, lo cual garantizará que se mantengan sus propiedades tanto estructurales como funcionales.

Los resultados y conocimientos obtenidos en esta investigación sientan los cimientos para futuros avances en el campo de recubrimientos con hidroxiapatita. Las características y propiedades de las muestras analizadas asisten como referencia para futuros procesos de recubrimiento, los análisis aplicados pueden seguir ampliándose para el mejor entendimiento de la hidroxiapatita y su comportamiento frente a diferentes entornos y tratamientos. Asimismo, los tratamientos térmicos realizados con el horno Nabertherm requieren de un recipiente con dimensiones específicas de 5 cm de diámetro y para las cuales se hizo un diseño que cumpla con dichos requerimientos (Figura 48, Figura 49, Figura 50) y el cual servirá para futuros experimentos de tratamiento térmico.

Además, se puede aplicar otros regímenes de temperatura para el proceso de sinterización como se aprecia en la *Figura 51* donde la temperatura es elevada desde temperatura ambiente hasta 700 °C a una tasa de calentamiento de 5 °C/min y se mantiene la muestra a esta temperatura

por 1 hora. Posteriormente, la temperatura se incrementa nuevamente a una tasa de calentamiento de $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta alcanzar los $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de un periodo de mantenimiento de la temperatura de 2 horas. Por último, se deja enfriar las muestras hasta la temperatura ambiente. Este régimen tuvo su base del estudio de (Indra et al., 20e22).

En resumen, todos los resultados obtenidos con esta investigación aportan información detallada sobre la estructura, propiedades y composición de la hidroxiapatita y las fases que se puedan formar, abriendo oportunidades para futuras investigaciones y aplicaciones en el campo de los recubrimientos con hidroxiapatita.

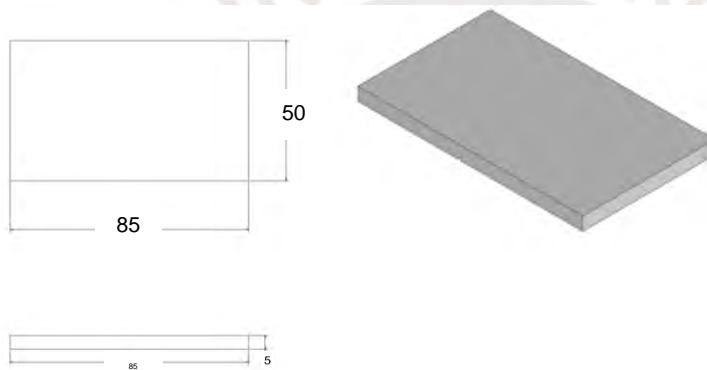


Figura 48. Base rectangular del molde para colocación de las muestras (valores en mm)

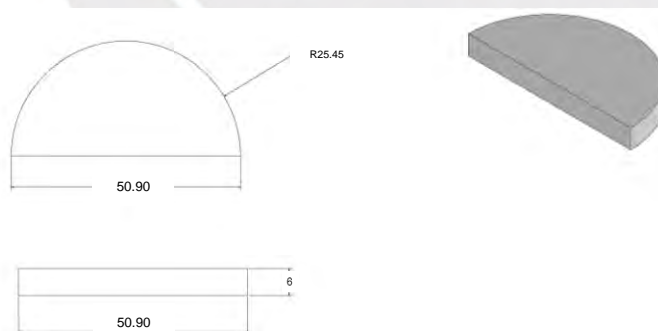


Figura 49. Parte con relieve de medio círculo para la compactación y posterior colocación en el horno Nabertherm (valores en mm).

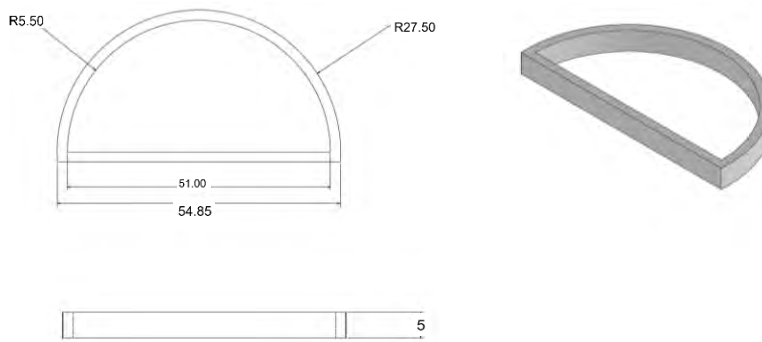


Figura 50. Parte hueca para acoplarse a la parte con relieve (valores en mm).

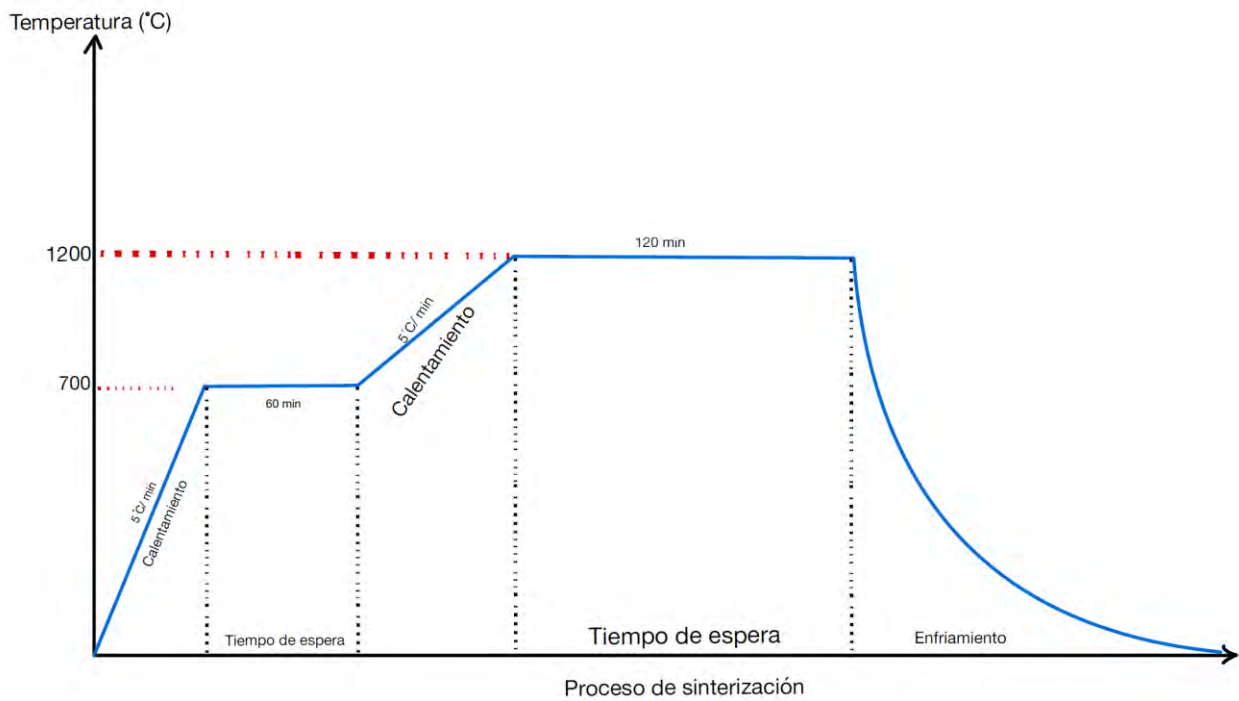


Figura 51. Régimen de calentamiento para la sinterización adaptado de (Indra et al., 2022).

Bibliografia

- Ali, S., Irfan, M., Niazi, U. M., Rani, A. M. A., Rashedi, A., Rahman, S., Khan, M. K. A., Alsaiani, M. A., Legutko, S., Petru, J., & Trefil, A. (2022). Microstructure and Mechanical Properties of Modified 316L Stainless Steel Alloy for Biomedical Applications Using Powder Metallurgy. *Materials*, 15(8), 2822. <https://doi.org/10.3390/ma15082822>
- Arifin, A., Sulong, A. B., Muhamad, N., Syarif, J., & Ramli, M. I. (2014). Material processing of hydroxyapatite and titanium alloy (HA/Ti) composite as implant materials using powder metallurgy: A review. *Materials & Design*, 55, 165–175. <https://doi.org/10.1016/J.MATDES.2013.09.045>
- Arthritis Foundation. (2018). Osteoarthritis | Arthritis Foundation. Arthritis Foundation. <https://www.arthritis.org/diseases/osteoarthritis>
- Ashok, M., Meenakshi Sundaram, N., & Narayana Kalkura, S. (2003). Crystallization of hydroxyapatite at physiological temperature. *Materials Letters*, 57(13–14), 2066–2070. [https://doi.org/10.1016/S0167-577X\(02\)01140-0](https://doi.org/10.1016/S0167-577X(02)01140-0)
- Ashokan, A., Menon, D., Nair, S., & Koyakutty, M. (2010). A molecular receptor targeted, hydroxyapatite nanocrystal based multi-modal contrast agent. *Biomaterials*, 31(9), 2606–2616. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.113>
- ASTM Standard F1983-23. (2023). Standard Practice for Assessment of Selected Tissue Effects of Absorbable Biomaterials for Implant Applications: Vol. i.
- ASTM Standard F619-20. (2020). Standard Practice for Extraction of Materials Used in Medical Devices. <https://www.astm.org/f0619-20.html>
- ASTM Standard F763-22. (2022). Standard Practice for Short-Term Intramuscular Screening of Implantable Medical Device Materials. <https://www.astm.org/f0763-22.html>
- ASTM Standard F813 – 20. (2020). Standard Practice for Direct Contact Cell Culture Evaluation of Materials for Medical Devices. <https://www.astm.org/f0813-20.html>
- ASTM Standard F981-04. (2016). Standard Practice for Assessment of Compatibility of Biomaterials for Surgical Implants with Respect to Effect of Materials on Muscle and. In ASTM International (Issue Reapproved 2016). <https://www.astm.org/f0981-04r16.html>
- Barrera-Ortega, C. C., Olmos, A. R. V., Berrú, R. I. S., Itzel, P. D. K., Barrera-Ortega, C. C., Olmos, A. R. V., Berrú, R. I. S., & Itzel, P. D. K. (2022). Application of Raman Spectroscopy for Dental Enamel Surface Characterization. *Infrared Spectroscopy - Perspectives and Applications*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.108013>

- Ben-Nissan, B., Choi, A. H., & Bendavid, A. (2013). Mechanical properties of inorganic biomedical thin films and their corresponding testing methods. *Surface and Coatings Technology*, 233, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2012.11.020>
- Brandi, M. L., & Piscitelli, P. (2013). Epidemiology of Osteoporosis and Fragility Fractures. In *International Osteoporosis Foundation* (pp. 1–4). https://doi.org/10.1007/174_2012_747
- CAB. (2011). What is Bioimaging?
- Campusano, C., Cerdas Pérez, S., Clark, P., Medina, A., & Muzzi Camargos, B. (2021). LATAM AUDIT 2021- EPIDEMIOLOGÍA, COSTO E IMPACTO DE LA OSTEOPOROSIS Y LAS FRACTURAS POR FRAGILIDAD.
- Carrodegua, R. G., & De Aza, S. (2011). α -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 7(10), 3536–3546. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.06.019>
- Centro Médico ABC. (2021). Enfermedades de los huesos: Diagnóstico y tratamiento | Centro Médico ABC. <https://centromedicoabc.com/padecimientos/enfermedades-de-los-huesos/>
- Cüneyt Tas, A. (2000). Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids. *Biomaterials*, 21(14), 1429–1438. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00019-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00019-3)
- Dinu, M., Franchi, S., Pruna, V., Cotrut, C. M., Secchi, V., Santi, M., Titorencu, I., Battocchio, C., Iucci, G., & Vladescu, A. (2018). Ti-Nb-Zr system and its surface biofunctionalization for biomedical applications. In *Titanium in Medical and Dental Applications* (pp. 175–200). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812456-7.00008-1>
- Dowson, C., & Lewis, R. (2010). Osteoporosis. In *Rheumatology* (pp. 289–305). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-06934-5.00020-6>
- El-Wassefy, N. A., Reicha, F. M., & Aref, N. S. (2017). Electro-chemical deposition of nano hydroxyapatite-zinc coating on titanium metal substrate. *International Journal of Implant Dentistry*, 3(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40729-017-0095-1>
- Eliaz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium Phosphate Bioceramics: A Review of Their History, Structure, Properties, Coating Technologies and Biomedical Applications. *Materials*, 10(4), 334. <https://doi.org/10.3390/ma10040334>
- Faig-Martí, J., & Gil-Mur, F. J. (2008). Los recubrimientos de hidroxiapatita en las prótesis articulares. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 52(2), 113–120.

- [https://doi.org/10.1016/s1888-4415\(08\)74805-7](https://doi.org/10.1016/s1888-4415(08)74805-7)
- FDA. (2019). Implants and prosthetics. <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/implants-and-prosthetics>
- Feng, X. (2009). Chemical and Biochemical Basis of Cell-Bone Matrix Interaction in Health and Disease. *Current Chemical Biology*, 3(2), 189–196.
<https://doi.org/10.2174/187231309788166398>
- Fischer, S. J., & Gray, J. L. (2020). Hip Fractures - OrthoInfo - American Academy of Orthopaedic Surgeons. OrthoInfo.Aaos.Org. <https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/hip-fractures/>
- Fiume, E., Magnaterra, G., Rahdar, A., Verné, E., & Baino, F. (2021). Hydroxyapatite for Biomedical Applications: A Short Overview. *Ceramics*, 4(4), 542–563.
<https://doi.org/10.3390/ceramics4040039>
- García Rodenas, L., Palacios, J. M., Apella, M. C., Morando, P. J., & Blesa, M. A. (2005). Surface properties of various powdered hydroxyapatites. *Journal of Colloid and Interface Science*, 290(1), 145–154. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2005.04.041>
- Gates-Rector, S., & Blanton, T. (2019). The Powder Diffraction File: a quality materials characterization database. *Powder Diffraction*, 34(4), 352–360.
<https://doi.org/10.1017/S0885715619000812>
- Gill, P., Moghadam, T. T., & Ranjbar, B. (2010). Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience. *Journal of Biomolecular Techniques : JBT*, 21(4), 167. [/pmc/articles/PMC2977967/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2977967/)
- Habibah, T. U., & Salisbury, H. G. (2018). Dental Materials, Hydroxyapatite. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513314/>
- Harun, W. S. W., Asri, R. I. M., Alias, J., Zulkifli, F. H., Kadirgama, K., Ghani, S. A. C., & Shariffuddin, J. H. M. (2018). A comprehensive review of hydroxyapatite-based coatings adhesion on metallic biomaterials. *Ceramics International*, 44(2), 1250–1268.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.10.162>
- Hospital Arzobispo L. (2022). Osteoporosis: Se encuentra entre las enfermedades más frecuentes en el Hospital Loayza.
<https://www.gob.pe/institucion/hospitalloayza/noticias/586832-osteoporosis-se-encuentra-entre-las-enfermedades-mas-frecuentes-en-el-hospital-loayza>
- Hulshoff, J. E. G., Van Dijk, K., De Ruijter, J. E., Rietveld, F. J. R., Ginsel, L. A., & Jansen, J. A. (1998). Interfacial phenomena: An in vitro study of the effect of calcium phosphate (Ca-P) ceramic on bone formation. *Journal of Biomedical Materials Research*, 40(3),

- 464–474. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(19980605\)40:3<464::AID-JBM18>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(19980605)40:3<464::AID-JBM18>3.0.CO;2-J)
- Indra, A., Putra, A. B., Handra, N., Fahmi, H., Nurzal, Asfarizal, Perdana, M., Anrinal, Subardi, A., Affi, J., & Gunawarman. (2022). Behavior of sintered body properties of hydroxyapatite ceramics: effect of uniaxial pressure on green body fabrication. *Materials Today Sustainability*, 17. <https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2021.100100>
- ISO 10993-1. (2009). Biological evaluation of medical devices. In INTERNATIONAL STANDARD.
- Jaafar, A., Hecker, C., Árki, P., & Joseph, Y. (2020). Sol-Gel Derived Hydroxyapatite Coatings for Titanium Implants: A Review. *Bioengineering*, 7(4), 127. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7040127>
- Kattimani, V. S., Kondaka, S., & Lingamaneni, K. P. (2016). Hydroxyapatite—Past, Present, and Future in Bone Regeneration. *Bone and Tissue Regeneration Insights*, 7, BTRI.S36138. <https://doi.org/10.4137/btri.s36138>
- Koutsopoulos, S. (2002). Synthesis and characterization of hydroxyapatite crystals: A review study on the analytical methods. *Journal of Biomedical Materials Research*, 62(4), 600–612. <https://doi.org/10.1002/jbm.10280>
- Lee, I. H., Lee, J. A., Lee, J. H., Heo, Y. W., & Kim, J. J. (2020). Effects of pH and reaction temperature on hydroxyapatite powders synthesized by precipitation. *Journal of the Korean Ceramic Society*, 57(1), 56–64. <https://doi.org/10.1007/s43207-019-00004-0>
- Levingstone, T. J., Ardhaoui, M., Benyounis, K., Looney, L., & Stokes, J. T. (2015). Plasma sprayed hydroxyapatite coatings: Understanding process relationships using design of experiment analysis. *Surface and Coatings Technology*, 283, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.10.044>
- Li, P. H., & Chu, P. K. (2016). Thin film deposition technologies and processing of biomaterials. In *Thin Film Coatings for Biomaterials and Biomedical Applications* (pp. 3–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-453-6.00001-8>
- Lin, K., & Chang, J. (2015). Structure and properties of hydroxyapatite for biomedical applications. In *Hydroxyapatite (Hap) for Biomedical Applications* (Vol. 4214, Issue 8, pp. 3–19). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-033-0.00001-8>
- Lin, Kaili, Chen, L., & Chang, J. (2012). Fabrication of dense hydroxyapatite nanobioceramics with enhanced mechanical properties via two-step sintering process. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 9(3), 479–485. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7402.2011.02654.x>

- Lin, Kaili, Liu, X., Chang, J., & Zhu, Y. (2011). Facile synthesis of hydroxyapatite nanoparticles, nanowires and hollow nano-structured microspheres using similar structured hard-precursors. *Nanoscale*, 3(8), 3052–3055.
<https://doi.org/10.1039/c1nr10334b>
- Liu, D.-M., Troczynski, T., & Tseng, W. J. (2001). Water-based sol–gel synthesis of hydroxyapatite: process development. *Biomaterials*, 22(13), 1721–1730.
[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00332-X](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00332-X)
- Lončarević, D., & Čupić, Ž. (2019). The perspective of using nanocatalysts in the environmental requirements and energy needs of industry. In *Industrial Applications of Nanomaterials* (pp. 91–122). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815749-7.00004-9>
- Manders, P. J. . D., Wolke, J. G. C., & Jansen, J. A. (2006). Bone response adjacent to calcium phosphate electrostatic spray deposition coated implants: an experimental study in goats. *Clinical Oral Implants Research*, 17(5), 548–553.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01263.x>
- Matsumoto, T., Okazaki, M., Inoue, M., Yamaguchi, S., Kusunose, T., Toyonaga, T., Hamada, Y., & Takahashi, J. (2004). Hydroxyapatite particles as a controlled release carrier of protein. *Biomaterials*, 25(17), 3807–3812.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2003.10.081>
- Mayo Clinic. (2021a). Hip replacement - Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/hip-replacement/about/pac-20385042>
- Mayo Clinic. (2021b). Osteoarthritis - Symptoms and causes. In MayoClinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/osteoarthritis/symptoms-causes/syc-20351925>
- Mediaswanti, K., Wen, C., P., E., C. Berndt, C., & Wang, J. (2013). Sputtered Hydroxyapatite Nanocoatings on Novel Titanium Alloys for Biomedical Applications. In *Titanium Alloys - Advances in Properties Control*. InTech.
<https://doi.org/10.5772/54263>
- Mohseni, E., Zalnezhad, E., & Bushroa, A. R. (2014). Comparative investigation on the adhesion of hydroxyapatite coating on Ti–6Al–4V implant: A review paper. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 48(July 2019), 238–257.
<https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2013.09.030>
- Mondal, S., Dorozhkin, S. V., & Pal, U. (2018). Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite. *WIREs Nanomedicine and*

- Nanobiotechnology, 10(4), 1–32. <https://doi.org/10.1002/wnan.1504>
- Moreno, D., Vargas, F., Ruiz, J., & López, M. E. (2020). Solid-state synthesis of alpha tricalcium phosphate for cements used in biomedical applications. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 59(5), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.bsecv.2019.11.004>
- Mucalo, M. R. (2015). Hydroxyapatite (Hap) for Biomedical Applications. In *Hydroxyapatite (HAp) for Biomedical Applications*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-16440-9>
- National Cancer Institute. (2022). Definition of degenerative disease - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/degenerative-disease>
- NATIONAL INSTITUTE OF BIOMEDICAL IMAGING AND BIOENGINEERING. (2023). Biomateriales. <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/biomateriales>
- Nguyen, N. T. (2008). Micromixers. In *Micromixers*. Elsevier Inc. <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780815515432/micromixers>
- Norton, J. A. (1991). Carcinoembryonic antigen. New applications for an old marker. *Annals of Surgery*, 213(2), 95–97. <https://doi.org/10.1097/00000658-199102000-00001>
- Odekerken, J. C. E., Welting, T. J. M., Arts, J. J. C., H.I.M.Walenkamp, G., Emans, P. J., Odekerken, J. C. E., Welting, T. J. M., Arts, J. J. C., H.I.M.Walenkamp, G., & Emans, P. J. (2013). Modern Orthopaedic Implant Coatings — Their Pro’s, Con’s and Evaluation Methods. *Modern Surface Engineering Treatments*. <https://doi.org/10.5772/55976>
- Ogata, K., Imazato, S., Ehara, A., Ebisu, S., Kinomoto, Y., Nakano, T., & Umakoshi, Y. (2005). Comparison of osteoblast responses to hydroxyapatite and hydroxyapatite/soluble calcium phosphate composites. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 72(2), 127–135. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30146>
- Ong, J. L., Harris, L. A., Lucas, L. C., Lacefield, W. R., & Rigney, D. (1991). X-ray Photoelectron Spectroscopy Characterization of Ion-Beam Sputter-Deposited Calcium Phosphate Coatings. *Journal of the American Ceramic Society*, 74(9), 2301–2304. <https://doi.org/10.1111/j.1151-2916.1991.tb08301.x>
- Ossa, C. P. O., Rogero, S. O., & Tschiptschin, A. P. (2006). Cytotoxicity study of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on high nitrogen austenitic stainless steels. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 17(11), 1095–1100. <https://doi.org/10.1007/s10856-006-0536-5>

- Pawłowski, L. (2018). Synthesis, Properties and Applications of Hydroxyapatite. In *Industrial Chemistry of Oxides for Emerging Applications* (pp. 311–352). John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119424079.ch7>
- Pokhrel, S. (2018). Hydroxyapatite: Preparation, Properties and Its Biomedical Applications. *Advances in Chemical Engineering and Science*, 08(04), 225–240. <https://doi.org/10.4236/aces.2018.84016>
- Porter, A. E., Patel, N., Skepper, J. N., Best, S. M., & Bonfield, W. (2003). Comparison of in vivo dissolution processes in hydroxyapatite and silicon-substituted hydroxyapatite bioceramics. *Biomaterials*, 24(25), 4609–4620. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00355-7](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00355-7)
- Porwal, H., & Saggarr, R. (2018). 6.6 Ceramic Matrix Nanocomposites. In *Comprehensive Composite Materials II* (Vol. 6, pp. 138–161). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.10029-3>
- Prakasam, M., Popescu, M., Piticescu, R., & Largeteau, A. (2017). Fabrication Methodologies of Biomimetic and Bioactive Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Scaffolds in Tissue Engineering - Materials, Technologies and Clinical Applications*, December. <https://doi.org/10.5772/intechopen.70707>
- Rafique, M. M. A. (2018). Hydrothermal Processing of Phase Pure and Doped Hydroxyapatite and its Characterization. *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, 08(01), 18–37. <https://doi.org/10.4236/jeas.2018.81002>
- Rajan, M., & Sumathra, M. (2019). Biomedical Applications of Hydroxyapatite Nanocomposites. In *Lecture Notes in Bioengineering* (pp. 167–204). https://doi.org/10.1007/978-3-030-04741-2_6
- Ramesh, S., Aw, K. L., Tolouei, R., Amiriyani, M., Tan, C. Y., Hamdi, M., Purbolaksono, J., Hassan, M. A., & Teng, W. D. (2013). Sintering properties of hydroxyapatite powders prepared using different methods. *Ceramics International*, 39(1), 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2012.05.103>
- Ranjbar, Z., & Bakhtiary-Noodeh, M. (2020). Electrophoretic deposition of waterborne colloidal dispersions. In *Handbook of Waterborne Coatings* (pp. 181–194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814201-1.00008-1>
- Ribeiro, M., Monteiro, F. J., & Ferraz, M. P. (2012). Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter*, 2(4), 176. <https://doi.org/10.4161/BIOM.22905>
- Ripamonti, U., Crooks, J., Khoali, L., & Roden, L. (2009). The induction of bone formation

- by coral-derived calcium carbonate/hydroxyapatite constructs. *Biomaterials*, 30(7), 1428–1439. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.10.065>
- Rivera, E. M., Araiza, M., Brostow, W., Castaño, V. M., Díaz-Estrada, J. ., Hernández, R., & Rodríguez, J. R. (1999). Synthesis of hydroxyapatite from eggshells. *Materials Letters*, 41(3), 128–134. [https://doi.org/10.1016/S0167-577X\(99\)00118-4](https://doi.org/10.1016/S0167-577X(99)00118-4)
- Sadat-Shojai, M., Khorasani, M. T., Dinpanah-Khoshdargi, E., & Jamshidi, A. (2013). Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. *Acta Biomaterialia*, 9(8), 7591–7621. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2013.04.012>
- Samavedi, S., Whittington, A. R., & Goldstein, A. S. (2013). Calcium phosphate ceramics in bone tissue engineering: A review of properties and their influence on cell behavior. *Acta Biomaterialia*, 9(9), 8037–8045. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.06.014>
- Schierholz, J. M., & Beuth, J. (2001). Implant infections: a haven for opportunistic bacteria. *Journal of Hospital Infection*, 49(2), 87–93. <https://doi.org/10.1053/JHIN.2001.1052>
- Schuh, J. C. L., & Funk, K. A. (2019). Compilation of International Standards and Regulatory Guidance Documents for Evaluation of Biomaterials, Medical Devices, and 3-D Printed and Regenerative Medicine Products. *Toxicologic Pathology*, 47(3), 344–357. <https://doi.org/10.1177/0192623318804121>
- Stammeier, J. A., Purgstaller, B., Hippler, D., Mavromatis, V., & Dietzel, M. (2018). In-situ Raman spectroscopy of amorphous calcium phosphate to crystalline hydroxyapatite transformation. *MethodsX*, 5(September), 1241–1250. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.09.015>
- Suchanek, W., & Yoshimura, M. (1998). Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *Journal of Materials Research*, 13(1), 94–117. <https://doi.org/10.1557/JMR.1998.0015>
- T., A., & C., J. (2001). Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*, 10, S96–S101. <https://doi.org/10.1007/s005860100282>
- Tathe, A., Ghodke, M., & Nikalje, A. P. (2010). A brief review: Biomaterials and their application. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(SUPPL. 4), 19–23.
- Trommer, R. M., Santos, L. A., & Bergmann, C. P. (2009). Nanostructured hydroxyapatite powders produced by a flame-based technique. *Materials Science and Engineering: C*, 29(6), 1770–1775. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.02.006>
- Ugarte Díaz, J. A. (2018). Preparation and characterization of sputtered hydroxyapatite thin films. Pontificia Universidad Católica Del Perú.

- <http://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/123456789/9901>
- Vaicelyte, A., Janssen, C., Le Borgne, M., & Grosogeat, B. (2020). Cobalt–Chromium Dental Alloys: Metal Exposures, Toxicological Risks, CMR Classification, and EU Regulatory Framework. *Crystals*, 10(12), 1151. <https://doi.org/10.3390/cryst10121151>
- Vallet-Regí, M. (2014). Bio-Ceramics with Clinical Applications. In M. Vallet-Regí (Ed.), *Bio-Ceramics with Clinical Applications* (Vol. 9781118406). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118406748>
- Vallet-Regí, M., & González-Calbet, J. M. (2004). Calcium phosphates as substitution of bone tissues. *Progress in Solid State Chemistry*, 32(1–2), 1–31. <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2004.07.001>
- Vecchio, K. S., Zhang, X., Massie, J. B., Wang, M., & Kim, C. W. (2007). Conversion of bulk seashells to biocompatible hydroxyapatite for bone implants. *Acta Biomaterialia*, 3(6), 910–918. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.06.003>
- Vida y Futuro. (2021). 15% de peruanos padecen de artrosis en distintos grados – Vida y Futuro. <https://vidayfuturo.pe/2021/10/12/15-de-peruanos-padecen-de-artrosis-en-distintos-grados/>
- Yajing, Y., Qiongqiong, D., Yong, H., Han, S., & Pang, X. (2014). Magnesium substituted hydroxyapatite coating on titanium with nanotubular TiO₂ intermediate layer via electrochemical deposition. *Applied Surface Science*, 305, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.02.163>
- Yang, Y., Kim, K. H., & Ong, J. L. (2005). A review on calcium phosphate coatings produced using a sputtering process - An alternative to plasma spraying. In *Biomaterials* (Vol. 26, Issue 3, pp. 327–337). Biomaterials. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.02.029>
- Yoshikawa, H., Tamai, N., Murase, T., & Myoui, A. (2009). Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering. *Journal of the Royal Society Interface*, 6(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1098/rsif.2008.0425.focus>
- Zafar, M. S., Farooq, I., Awais, M., Najeeb, S., Khurshid, Z., & Zohaib, S. (2018). Bioactive surface coatings for enhancing osseointegration of dental implants. In *Biomedical, Therapeutic and Clinical Applications of Bioactive Glasses*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102196-5.00011-2>
- Zhang, X. (2007). UC San Diego UC San Diego Electronic Theses and Dissertations Title Preparation and characterization of calcium phosphate ceramics and Composites as bone substitutes. <https://escholarship.org/uc/item/4sc3z249>

Zhang, Z., Zhang, S., & Shang, L. (2013). Apatite-coated polymer template for implant and drug delivery. In *Hydroxyapatite Coatings for Biomedical Applications*.

<https://doi.org/10.1201/b14803>

Zhu, S., Zhou, K., Huang, B., Huang, S., Liu, F., Li, Y., Xue, Z., & Long, Z. (2005).

[Hydroxyapatite nanoparticles: a novel material of gene carrier]. *Sheng Wu Yi Xue*

Gong Cheng Xue Za Zhi = Journal of Biomedical Engineering = Shengwu Yixue

Gongchengxue Zazhi, 22(5), 980–984. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294735>

